



1) 2002(平成14年)年の「患者調査」と「社会医療診療行為別調査」のデータに基づく。医療保険がカバーするコストのみを示し、保険でカバーしない直接コストや、早期死亡やQOLの低下による間接コストは含まれない。

2) 薬剤費とは診療行為の「投薬」と「注射」のコストを合わせたものである。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

糖尿病薬使用症例の分析

分担研究者 景山 茂 東京慈恵会医科大学教授

研究要旨

最近5年間に市販された糖尿病治療薬の中で使用頻度の高いインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン（アクトス）とスルホニル尿素類グリメピリド（アマリール）を取り上げ、使用成績調査に基づく副作用情報を収集・分析し、高齢者にこれらの薬物を用いる際に若年者と異なる使用上の留意点が必要か否かを検討した。ピオグリタゾンについてはこの薬物の有する水・ナトリウム貯留作用による心不全と浮腫は高齢者に多かった。しかし、これらの薬物の使用に際して薬物代謝関連遺伝子情報を検討すべきであるという結論は得られなかった。

A. 研究目的

近年糖尿病患者は増加の一途を辿っている。また、人口の高齢化に伴って高齢者の糖尿病患者が増加している。高齢者では生体の全般的機能低下により同一薬物による副作用の発現の頻度と程度が若年・成人とは異なることがある。そこで、最近5年間に市販された糖尿病治療薬の中から使用頻度の高いインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン（アクトス）とスルホニル尿素類グリメピリド（アマリール）を取り上げ、副作用の頻度と年齢との関連を調査した。

B. 研究方法

インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン（アクトス）とスルホニル尿素類グリメピリド（アマリール）の発売後の使用成績調査結果を入手しこれを検討した。年齢別の解析がなされていない場合にはこれを依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は、集計された使用成績調査の分析であって、個人情報に含まれていないので、該当しない。

C. 研究結果

I. ピオグリタゾン

ピオグリタゾンは他のチアゾリジン系薬と同様に水・ナトリウムの貯留傾向を有するので、高齢者では循環器系への影響が懸念された。安全性評価対象例 20,493 例中、心不全の発症あるいは増悪例は 65 例であった。発現頻度は 65 歳未満では 11,308 例中 13 例（0.11%）、65 歳以上では 9,185 例中 52 例（0.57%）であった。年齢別の層別解析では 75 歳以上では 65 歳未満および 65 歳～74 歳に比較して男女を問わず心不全の発現頻度は有意に高かった。また、浮腫についても発現頻度は 65 歳以上と 65 歳未満を比較するとオッズ比は 1.20（95%CI 1.06-1.35）で高齢者において有意に高かった。

ピオグリタゾンとは同系統の先発薬であるトログリタゾンは重篤な肝障害のため発売中止になったことから、ピオグリタゾンについても肝障害は注目されていた。しかしながら、重篤な肝障害と判定されたのは 17 例で、劇症肝炎・肝不全は認められなかった。内訳は 65 歳未満で 8 例（0.071%）、65 歳以上で 9 例

(0.098%)で、年齢との関連は明らかではなかった。

II. グリメピリド

使用成績調査における安全性解析対象症例 3,164 例で、副作用 139 例に認められた。年齢別の解析では、65 歳以上の高齢者では 1,336 例中 64 例 (4.79%)、65 歳未満では 1,822 例中 74 例 (4.06%) で両群間に有意な差は認められなかった。低血糖は 45 例 (1.42%) に認められたが、年齢別の成績あるいは解析結果を入手することはできなかった。その他の副作用についても年齢別の成績あるいは解析結果を入手することはできなかった。

D. 考察

ピオグリタゾンについては、先発薬であるトログリタゾンに重篤な肝障害が認められたため、肝臓に対する影響が懸念された。しかし、この懸念は 20,000 余例におよぶ使用成績調査の結果により、払拭された。水・ナトリウムの貯留傾向に伴う副作用である浮腫および心不全は認められ、高齢者に高頻度であることが示されたが、これらの症状は薬物代謝関連遺伝子によるというよりも、加齢に伴う循環器系機能の低下が主たる要因であると考えられた。

グリメピリドについては、副作用全般については加齢による影響は認められなかったが、各症状毎の年齢別データを入手できなかったため加齢に伴う影響の詳細は明らかではない。この系統の薬物で最も懸念される副作用は低血糖であるが、従来最も使用頻度の高かったスルホニル尿素類のグリベンクラミド (オイグルコン) における低血糖の頻度は承認時および承認後の調査症例 8,348 例中低血糖症状は 224 例 (2.7%) であったのに対して、グリメピリドでは 45 例 (1.42%) であった。

E. 結論

ピオグリタゾンおよびグリメピリドいずれについても高齢者における薬物動態は明らかではないが、使用成績調査から得た情報からは、これらの薬物の使用に際して薬物代謝関連遺伝子情報を検討すべきであるという結果は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

中枢神経薬使用症例の分析

分担研究者 野元 正弘 愛媛大学医学部臨床薬理学講座教授

研究要旨

パーキンソン病、脳血管障害等の高齢者に多い疾患に用いられるアマンタジンの血中濃度の個体差について検討したところ、加齢により血中濃度は増加し、2000mg/dl以上の2例において興奮、幻覚がみられた。血中濃度の増加は、クレアチニンクリアランスの低下と相関していた。アマンタジンの生物学的利用率は腎排泄が大きな関与を示し、個体差に反映されると考えられる。

A. 研究目的

脳血管障害後遺症やパーキンソン病の治療に応用されている塩酸アマンタジンの重篤な副作用である興奮、幻覚症状の出現に関与する因子を検討する。

B. 研究方法

塩酸アマンタジンを服用し、血中濃度の測定に協力の得られたパーキンソン病患者において、年齢、クレアチニンクリアランス、血中濃度と興奮、幻覚症状の発現を検討した。血中クレアチニンは酵素法により測定し、下記の計算式によりクレアチニンクリアランスを求めた。アマンタジンの血中濃度はガスクマトグラフィーにより測定した。

男性

$$\frac{(140-\text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン濃度(mg/dl)}}$$

女性

$$\frac{(140-\text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{85 \times \text{血清クレアチニン濃度(mg/dl)}}$$

C. 研究結果

アマンタジンの血中濃度は 210~4400 で平均 1045.9 であった。年齢は 45~85 才で、クレアチニンクリアランスは 7.9~105.7 であった。アマンタジンの血中濃度は、年齢と相関を認め、年齢はクレアチニンクリアランスと逆相関を示した。

2000ng/ml 以上の血中濃度を示した例では、2 例において興奮、幻覚がみられた。

D. 考察

アマンタジンはインフルエンザに対する治療薬として開発されたが、パーキンソン病や脳血管障害後遺症に対する効果が確認され、高齢者に対して処方される頻度の高い治療薬である。しかし、アマンタジンは興奮、幻覚等の精神症状を誘発しやすい薬物である。このことからアマンタジンの個体差を検討するために、血中濃度を検討したところ、年齢と相関を認め、クレアチニンクリアランスに逆相関していた。アマンタジンは生体内では代謝を受けず、腎から排泄される治療薬であることから、生物学的利用率は腎機能に影響を受けると考えられ、興奮、幻覚等の中枢神経系の副作用を避けるため

に高齢者では投与量を減量することが勧められる。

E. 結論

アマンタジンの血中濃度は年齢と逆相関を認め、高齢者では減量して治療をすることが勧められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata S, Nomoto M, Morioka M, Miyata A.
Gene expression profiling in the midbrain of striatal 6-hydroxydopamine-injected mice.
Synapse 51: 279-286,2004.
- 2) Hichiya H, Kuramoto S, Yamamoto S, Shinoda S, Hanioka N, Narimatsu S, Asaoka K, Miyata A, Iwata S, Nomoto M, Satoh T, Kiryu K, Ueda N, Naito S, G.T.Tucker, S.W.Ellis.
Cloning and functional expression of a novel marmoset cytochrome P450 2D enzyme, CYP2D30: comparison with the known marmoset CYP2D19.
Biochemical Pharmacology 68: 165-175,2004.
- 3) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Izumo S.
Decreased Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) provirus Load and alteration in T Cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis.
Journal of Infectious Diseases 189(1): 29-40, 2004.
- 4) Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, Sawada T, Brennan MB, Cranston B, Hanchard B, Jacobson S.
Prediagnostic Human T Lymphotropic Virus Type I provirus loads were highest in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia.
Journal of Infectious Diseases 189(1): 41-45, 2004.
- 5) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H.
Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.
Movement Disorders 19: S277-S278,2004.
- 6) Nomoto M, Nomura T, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.
Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 75(2): S79,2004.
- 7) Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M.
Antinociceptive mechanism of L-DOPA.
Pain,110: 246-249,2004.
- 8) 永井将弘, 野元正弘
薬物による痴呆 痴呆症学(2)日本臨床社, 東京, 62 : S498-S502, 2004.
- 9) 中塚晶子, 野元正弘
各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム~その成因, 特徴ならびに対応~フェノチアジン系抗精神病薬, 医薬ジャーナル 40(1): 73-77, 2004.
- 10) 野元正弘 筋弛緩薬 局所麻酔薬 シンプル薬理学, 南江堂, 東京 : 93-100, 2004.
- 11) 矢部勇人, 野元正弘 パーキンソン病薬の種類と使い方 内科 93(4):658-662, 2004.

- 12) 永井将弘, 野元正弘 パーキンソン病治療薬の種類と特徴 診断と治療 92(5):795-801,2004.
- 13) 永井将弘, 野元正弘 MAO阻害薬および COMT阻害薬 脳の科学 26(292): 297-301, 2004.
- 14) 永井将弘, 野元正弘 抗パーキンソン病薬の現状と展望 Medico 35(3): 1-4, 2004.
- 15) 野元正弘 医師主導治験の推進と今後の課題 日本医事新報 4195: 57-58, 2004.
- 16) 野元正弘 パーキンソン病治療薬の薬理学的作用機序モデル 日本臨床 62:1653-1660,2004.
- 17) 山下泰治, 矢部勇人, 立花一朗, 永井将弘, 野元正弘
発症5ヵ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎 神経内科 61(3):303-305,2004.
2. 学会発表
- 1) 第3回産学連携フォーラム (2004年 東京)
野元正弘, 荒木博陽, 森豊隆志, 末丸克矢, 永井将弘, 山崎知恵子
「創薬・育薬実施体制の構築」
- 2) 第77回日本薬理学会年会 (2004年 大阪)
野元正弘, 永井将弘, 矢部勇人, 中塚晶子, 森豊隆志
「カルピドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者レボドパ血中濃度の変化」
- 3) American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics Annual Meeting (2004.,Miami)
Nomoto M, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.
Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.
- 4) 第45回日本神経学会総会 (2004年 東京)
①永井将弘, 野元正弘, 張捷, 矢部勇人, 中晶子, 森豊隆志
「急性に強いふるえをきたしたパーキンソン病の一例」
②中塚晶子, 矢部勇人, 永井将弘, 森豊隆志, 野元正弘
「麦角系ドパミン受容体作動薬の薬物相互作用」
③森豊隆志, 永井将弘, 矢部勇人, 岡留格, 森豊浩代子, 中塚晶子, 野元正弘
「治療薬物モニタリング (TDM) を用いた塩酸アマタジンによるパーキンソン病の治療」
- 5) 第76回日本神経学会中国・四国地方会 (2004年 岡山)
矢部勇人, 山下泰治, 永井将弘, 野元正弘, 森豊隆志, 立花一朗
「発症5ヶ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎の1例」
- 6) 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2004. Rome)
Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H
「Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.」
- 7) 第22回日本神経治療学会総会 (2004 札幌)
永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘
「塩類下剤酸化マグネシウムのL-ドパ製剤体内吸収に及ぼす影響」
- 8) 第19回日本大脳基底核研究会 (2004年 松山)
①矢部勇人, 野元正弘
頸部脊椎症によると考えられる不随意運動の一例

②森豊隆志, 有村公良, 島史雄, 瀬川昌也, なし
高嶋博, 平野隆城, 岡留格, 野元正弘
不随意運動により歩行困難をきたした親子
例

9) 第 25 回日本臨床薬理学会年会 (2004 年
静岡)

①永井将弘, 中塚晶子, 矢部勇人, 森豊隆
志, 野元正弘

「グレープフルーツジュース, クラリスロマ
イシン併用がドパミン受容体刺激薬カベル
ゴリン血中濃度に及ぼす影響について」

②中塚晶子, 永井将弘, 成木由佳, 岡本千恵,
西内尚子, 岡田明美, 山崎知恵子, 矢部勇人,
森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘

「試験薬による治療効果は治験参加におけ
る満足度の必要事項ではない」

10) 2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and
Clinical Pharmacology

第 2 回日中薬理・臨床薬理 Joint Meeting
(2004. shizuoka)

Clarithromycin, a CYP3A4 inhibitor, increased
the antiparkinsonian effect of cabergoline, an
ergote dopamine agonist in the treatment of
Parkinson's disease

Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai, M.D., Ph.D.,
Hayato Yabe, M.D., Takashi Moritoyo
M.D., Ph.D., and Masahiro Nomoto, M.D., Ph.D.

11) 第 77 回日本神経学会中国・四国地方会
(2004 年 広島)

森豊隆志, 佐々木康浩, 篠崎友治, 曾根康夫,
森豊浩代子, 永井将弘, 野元正弘

「脳幹部梗塞が原因と考えられた Secondary
Hemiparkinsonism の 1 例

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許申請

なし

2. 実用新案登録

薬物動態解析・薬物代謝関連遺伝子解析

分担研究者 橋本 久邦 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部教授

研究要旨

本研究ではクラス I 抗不整脈薬の体内動態に及ぼす変動要因の解析を行った。まず、簡便なクラス I 抗不整脈薬の血中濃度測定法を確立した。次にその血中濃度から算出した薬物動態パラメータと心電図変化について解析を行った。クラス I 抗不整脈薬の血中濃度については個体差が大きく、治療域内に入っていたものは約 50%であった。ピルジカイニド及びフレカイニドでは血中濃度と腎機能との相関性が認められたが、他の薬物では相関性がなくその変動は薬物代謝などによる個体差と考えられた。また、心電図変化についてはいずれの薬物においても血中濃度との相関性は認められなかったが、ピルジカイニドで血中濃度が顕著に高い症例では心電図変化及び副作用が見られた。今後、加齢及び薬物代謝酵素の遺伝的多型の薬物動態への影響を検討することが重要と考えられた

A. 研究目的

抗不整脈薬は血漿中濃度の有効域が狭く、且つ個体差も大きい。このため使用に際しては血中濃度を測定しながら投与量を設定することが望まれている。薬物血中濃度の変動要因には肝機能、腎機能、薬物代謝酵素活性、年齢など多くのものが関与することが知られている。また、近年これらの因子に加えて薬物体内動態に対する遺伝的要因の関与も多く報告されている。さらに受容体、イオンチャネルなどにも遺伝的多型が存在し、薬物の反応性に影響することが明らかとなってきた。本研究は、これらの要因が抗不整脈薬の体内動態や心電図にどのように影響するかを検討し、高齢者における抗不整脈薬の適正使用をはかろうとするものである。

B. 研究方法

抗不整脈薬としては、はクラス I 群薬のピルジカイニド (Pil)、ジソピラミド、メキレチン

(Mex)、シベンゾリン、フレカイニド (Fle)、リドカインを対象とした。抗不整脈薬の効率良く測定するために、従来の方法の改良を行った。ヒト血漿における抗不整脈剤の定量はカラムスイッチングを用いた HPLC 法で行った。また Fle の定量では、検出感度を上げるため検出を蛍光とした。血漿試料の前処理は以下の液-液抽出法を用いた。

血中濃度測定および薬物動態解析は浜松医科大学附属病院に入院中で抗不整脈剤を服用中の患者を対象とした。採血は原則的に朝の服用前および服用後 3 hr とした。さらに対象患者の疾患名、臨床検査値および副作用と考えられる症状の有無を調査した。薬物動態学的パラメータの算出は、Bayesian 法を組み込んだ薬物動態解析支援システムを用いて行った。さらに、抗不整脈薬服用前と服用中の心電図を記録し、QRS 幅、QTc を測定した。

C. 研究結果

クラス I 抗不整脈薬の血中濃度は個体差が大きく、Pil では 0.09~3.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。全体として治療域以下であったのは 32%、治療域より高値を示したのは 17% であった。Pil 投与群のクレアチニンクリアランスと薬物血中濃度/投与量には弱い負の相関が見られた。同様の相関は Fle のおいても認められた。しかし、Mex では有意な相関が認められなかった。他の薬剤は例数が少ないが相関性は認められなかった。

心電図についてはいずれの薬物においても QRS 幅および QTc は投与前後における一定の変化は認められなかった。しかしながら、Pil 投与で血漿中濃度が高値を示した症例において QRS 幅の増大、QTc 延長が認められた。腎機能低下に伴い Pil の血中薬物濃度が高値 (2.65mg/mL) を示した症例において副作用と疑われる徐脈・頭痛・口渇・肝機能障害が認められたが、腎機能の改善と Pil の減量により血漿中薬物濃度は低下し、副作用症状も改善した。

D. 考察

本研究の結果から、抗不整脈薬の血中濃度は個体差が極めて大きいことが明らかであるが、Pil、Fle、Mex では血中濃度と腎機能と間に相関性が認められた。これらは薬物の排泄経路として腎排泄の寄与が大きいとされる薬物であり、腎機能の低下が血中濃度上昇に関与すると考えられる。今回、症例数が十分でなかったため、加齢の影響までは解析できなかったが、これらの薬物では加齢により薬物動態が変化することが予想される。Mex はその大部分が肝臓の薬物代謝酵素である CYP2D6、1A2 により代謝され、血中濃度の個体差に関与する可能性がある。Fle は約 50% が肝臓での代謝により排泄されるとされ、薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与する。従って、Fle の血中濃度の個体差には腎機能の他に薬物代謝酵素の遺伝的多型が関

与する可能性がある。また、この関与の程度は加齢に伴う腎機能が低下により変化することが考えられる。他の薬物では CYP3A4 により代謝されるものがあるが、このような薬物については CYP3A5 の関与を検討する必要がある。今後、例数追加と共に加齢の影響、薬物代謝酵素の遺伝的多型性の解析を行うことにより、薬物動態の変動要因がより明らかとなり、高齢者への適切な投与設計が可能となると予想される。

E. 結論

抗不整脈薬の血中濃度の個体差は大きく、治療域とされている範囲にあるも症例は約 50% であった。個体差の 1 つの要因として、Pil、Fle 及び Mex では腎機能低下が示唆された。他の薬剤では腎機能との関連性はなく、代謝などの要因を考慮する必要があった。血中濃度と心電図 QRS、QTc との相関性は低いですが、血中濃度が顕著に高い症例では心電図の明らかな変化が見られた。今後症例を追加し、加齢及び薬物代謝酵素の遺伝的多型などの要因も加味して薬物動態を解析すること重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山本知広他;ピルジカイニドの血漿中濃度と臨床検査値および心電図変化。

第 125 年会日本薬学会要旨 2. 181. 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

循環器病薬使用症例の分析

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学講師

研究要旨

各種施設による高齢者薬物療法の実態を、高脂血症治療薬及び強心剤であるジギタリス製剤の処方、管理を中心に検討した。

目的)

- 1) 高齢者における高脂血症罹患に対する薬物治療の実態を検討した。虚弱及び自立高齢者に分類し高脂血症と各種バイオマーカーの関係を検討した。
- 2) 高齢者におけるジギタリス製剤の適応病態、使用頻度、使用量の実態を検討した。

結果)

- 1) 1670名の高齢者のうち、高脂血症の罹患率は44%で内訳は、998名の自立高齢者には約51%、672名の虚弱高齢者には34%の高脂血症合併を認めた。高脂血症ガイドライン脂質管理値達成率は58%、69%であった。糖尿病合併者の高脂血症の頻度は、各々約12%、6%と前者は糖尿病合併者の80%に認めたが脂質管理目標値達成率は29%、52%であった。
- 2) ジギタリス製剤は9%に使用されていた。適応は心不全と心房細動が同程度であった。血中濃度測定は23%にしかされて

A. 研究目的

背景) 高齢者においては高脂血症患者の頻度が増大する。本邦においては糖尿病罹患が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。高齢者医療にあたっては暦年齢に加え、自立度(ADL)を加味する事が必要で、CGA(高齢者総合機能評価)の重要性が指摘されて久しい。腎機能(年齢)にて補正したBNP値等、血管内分泌物質及びサイトカインのバイオマーカーの診断指標としての有用性、生命予後への関与が指摘されるが高脂血症の関与については不明である。また、高齢者は潜在的な腎機能低下、肝解毒酵素CYP450系の機能低下等により、薬物投与量に留意する事がうたわれているが、実態調査の報告は少ない。

目的) 1) 高齢者高脂血症患者の頻度と治療実態を検討する。ADLを加味して、自立度により治療実態が異なるかを検討する。また心血管病リスクが増大するとされる糖尿病患者の高脂血症患者比率、治療実態も検討する。外来、在宅医療、各種施設入居者等、自立及び虚弱(疾患合併) 高齢者における、各々の高脂血症、糖尿病の頻度、各種バイオマーカー、疾病罹患及び生命予後との関係を検討する。

2) 高齢者高脂血症患者におけるジギタリス製剤の適応病態、使用頻度、使用量等の投与実態を検討する。

B & C. 研究方法と結果

老年科外来、入院(退院時)、特別養護老人ホーム、在宅医療において高齢者の血清脂質、

バイオマーカー、心機能を非侵襲的に評価した。1670名の高齢者を登録した。998名がADLが自立と判断した。自立の基準は介護保険認定で1)自立、又は2)要支援で主治医意見書での生活障害-自立度A以下、3)介護保険未申請者はBertharh Index, Lowton Scaleによるbasal ADLscoreが90%以上、instrumental ADL scoreが5/8(女性及び家事ができる男性)または4/5(男性で家事ができないものとした)。日本動脈硬化学会診断基準に基づく高脂血症患者は51%、で服薬率は65.1%であった。IIa型が44%、IIb型が43%等に分類された。高脂血症治療薬の内訳はスタチン84%、フィブラート9%、プロブコール5%、ニコチン酸3%、エイコサペンタエン酸4%、その他3%であった。672名の虚弱高齢者には34%の高脂血症合併を認めた。IIa型の比率が64%と高かったが、高脂血症薬服用率は34%にとどまった。高脂血症ガイドライン脂質管理値達成率は自立高齢者が58%、虚弱高齢者が69%であった。糖尿病合併者の高脂血症の頻度は、自立高齢者が約12%、虚弱高齢者が6%と前者は糖尿病合併者の80%に高脂血症を認めたが脂質管理目標値達成率は自立高齢者が29%、虚弱高齢者が52%であった。 $BNP = 15.873 + 1.565 \times (IL-6)$, $cGMP = 3.656 + 0.016 \times (BNP)$ で、高齢者にはBNP高値で潜在性心不全を疑われる患者が少なくなかった。BNPはIL-6に依存していた。cGMPは一般にはBNPに依存したが在宅群ではTNF- α 、腎不全群ではNOに依存し病態による変動が認められた。2)ジギタリス製剤は9%に使用されていた。適応は心不全と心房細動が各々51%と同程度であり、両疾患の合併も24%に及んだ。調査対象では65-103歳まで全年齢に投与されており、主治医は特に重篤な副作用は経験せず、投与に年齢は考慮していなかった。投与薬剤、量はラニラピッド(メチルジゴキシン)0.05mg以下がほとんどであった。血中濃度測定は23%にしかされていないな

った、特に、施設においてはほとんど測定されていないかった。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D & E. 考察と結論

糖尿病及び、高コレステロール血症の合併が高齢者においても有意な冠危険因子であり、双方の合併率は高く、その場合の高脂血症管理目標値達成率は低い事が明らかになった。自立高齢者と虚弱高齢者は高脂血症、糖尿病の頻度に加え、治療実態にも差がある事が明らかになった。病態の差に加え、施設による栄養摂取量、摂食方法等の影響もあると考えられ、今後更なる分析検討が必要と考えられた。近年の欧米の大規模臨床試験で高齢者高脂血症の薬物療法による血管合併症予防効果が検討されているが、必ずしも十分な効果が得られていない。我々は高齢者高脂血症患者において、糖尿病合併患者にもスタチン製剤は内皮機能を有効に改善する効果を報告しているが虚弱高齢者に対する有用性は明らかではない。今後、糖尿病合併時をはじめとした合併症をもつ(高齢者)高脂血症の治療法を検討していきたい。潜在性心不全の経年的進行、炎症性サイトカイン(biomaker)の経年的上昇、血管反応の良好さの維持が生存にかかわる事が示唆された。高脂血症は本邦健康高齢者では減少していない事が示された。

ジギタリス製剤は高齢者への投与において留意すべきとされる薬剤であり、その投与実態が明らかになった。今回の調査では投与量も留意されている傾向にあったが、薬剤血中濃度測定の意義も含め今後、治療効果との関連も加えて検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A, The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics J Diabetes and its complication (in press)
2. Hayashi T, Packiasamy AR, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH Oxidase Inhibitor, Apocynin, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and scavenges superoxide anion in Rats with Type II Diabetes Complicated by NO Dysfunction Diabetes, Obesity and Metabolism (in press)
3. Ding Qunfang, Toshio Hayashi*, Packiasamy AR Juliet, Asaka Miyazaki, Akiko Fukatsu, Hiroaki Shiraishi, Takahide Nomura, Akihisa Iguchi The effect of high glucose on NO and superoxide anion through endothelial GTPCH1 and NADPH oxidase Life Sciences, 2004. 75, 3185-3194
4. Nomura H, Hayashi H, Hayashi T, Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". Geriatrics Gerontology International 4, (in press) 2004
5. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. Geriatrics Gerontology International 4, 151-157, 2004
6. Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ.

A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis. 2004;176:255-263.

7. Juliet PA, Hayashi T, Daigo S, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ.. Combined effect of testosterone and apocynin on nitric oxide and superoxide production in PMA-differentiated THP-1 cells. Biochim Biophys Acta. 2004;1693:185-91.

8. Takeuchi K, Watanabe H, Tran QK, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Ohashi K, Hayashi H. Nitric oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I₂ production and nitric oxide synthase expression. Cardiovasc Res. 2004 ;62:194-201.

9. Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Gene transfer of endothelial NO synthase (eNOS), but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits. Cardiovascular Research 2004 61 339-351

2. 学会発表

1) 第33回 日本心脈管作動物質学会 宮崎朝日、林 登志雄、井口昭久 アンギオテンシン受容体拮抗薬ロサルタンの糖尿病血管への作用

2) 第68回 日本循環器学会学術集会

1) Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. et al. The high incidence of ischemic coronary lesion in elderly diabetics and the efficient prediction by the exercise tolerance test.

2) Hayashi T, Iguchi A. et al. Ceriprolol, b₁ antagonist, b₂ agonist retards progression of vascular lesions and restores endothelial dysfunction in Type II diabetic rats.

3) Kishimoto N, Sakuma I, Hayashi T, Kano H, Iguchi A. et al. Simvastatin prevents thrombotic occlusion of arterio-venous shunt in dialysis patients and improves endothelial function due to pleiotropic effects.

4) Osawa M, Hayashi T, Iguchi A. et al. BNP level is diagnostic for heart failure in elderly, however IL-6, TNFa, or NO is important

3) The American Geriatrics Society 2004 Annual Scientific Meeting Hayashi T, Oosawa M, Iguchi A. In geriatric nursing home, asymptomatic cardiac disorder were frequent-The importance of vascular endocrinological substances and implication for public care insurance-

4) The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide

Symposium- Hayashi T. The Investigation of NO and superoxide producing enzymes in endothelial cells and macrophages for various coronary risk factors.

一般演題

1) Fukatsu A, Hayashi T, Funami J, Iguchi A. et al. The role of endothelial cells in the tolerance induced by nitric oxide donor such as glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate, and sodium nitroprusside.

2) Miyazaki A, Hayashi T, Iguchi A. et al. 17 β estradiol improves eNOS dysfunction in hyperglycemia- implication for atherosclerotic effect of estrogen.

3) Matsui-Hirai H, Hayashi T, Miyazaki A, Fukatsu A, Packiasamy ARJ, Funami J, Iguchi A. The effect of estrogen on telomerase activity in cultured endothelial cells.

5) 第41回 日本老年医学会学術集会
シンポ 林 登志雄 高齢者の脂質管理-高齢者におけるリスクの評価と新しい治療

一般演題

1) 児玉充央、林登志雄、井口昭久等 高齢者における総合機能評価と心機能との関係日

2) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久等 高齢者潜在性心不全及びバイオマーカーの生命予後との関係

3) 大西丈二、林 登志雄、遠藤英俊、井口昭久等 介護老人保健施設利用者におけるうつ病の構造分析

4) 林 登志雄、井口昭久等 培養血管内皮細胞におけるテロメラーゼ活性の制御機構について

6) 第77回 日本内分泌学会学術集会
シンポジウム 一酸化窒素と心血管病 林登志雄 NO と動脈硬化-性ホルモンとスタチン製剤の pleiotropic effect として、及び遺伝子治療と NO ドナーの製剤としての抗動脈硬化作用

7) 第36回日本動脈硬化学会 林 登志雄 児玉充央、井口昭久、高齢糖尿病合併高脂血症患者における無症候性動脈硬化進展予防の検討

8) 第25回日本臨床薬理学会 岸本憲明、佐久間一郎、林 登志雄、井口昭久等 血液透析患者への新派スタチン投与による血流依存性血管拡張の改善効果

9) The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology Hayashi T, Iguchi A et al. Usefulness of exercise tolerance test in elderly for the prevention and management of ischemic coronary artery disease.

H. 知的財産権の出願、登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe H. Kosuge K. Nishio S. Yamada H. Uchida S. Sato H. Hayashi H. Ishizaki T. Ohashi K.	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interaction between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension	Life Sciences	76	281-292	2004
Nishio S. Watanabe H. Kosuge K. Uchida S. Hayashi H. Ohashi K.	Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension	Hypertension Research	28(3)	223-227	2005
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服用患者 におけるリスクファク ターと血清脂質値に関 する調査	臨床薬理	36(2)	81-87	2005
山本 知広他	ピルジカイニドの血漿 中濃度と臨床検査値お よび心電図変化	第125年会日本薬 学会要旨	2	181	2005
Ding Qunfang Hayashi T. Packiasamy AR J. Miyazaki A. Fukatsu A. Shiraishi H. Nomura T. Iguchi A.	The effect of high glucose on NO and Superoxide anion through endothelial GTPCHI and NADPH oxidase	Life Sciences	75	3185-3194	2004

Hayashi T. Rani P JA. Fukatsu A. Matsui-Hirai H. Osawa M. Miyazaki A. Tsunekawa T. Kano-Hayasi H. Iguchi A. Sumi D. Ignarro LJ.	A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits	Atherosclerosis	176	255-263	2004
Hayashi T. Iguchi A. Ignarro LJ.	Gene transfer of endothelial NO synthase(eNOS), but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits	Cardiovascular Research	61	339-351	2004



Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension

Hiroshi Watanabe^{a,*}, Kazuhiro Kosuge^a, Shinichiro Nishio^a, Hiroshi Yamada^a, Shinya Uchida^a, Hiroshi Satoh^b, Hideharu Hayashi^b, Takashi Ishizaki^c, Kyoichi Ohashi^a

^a*Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu 431-3192, Japan*

^b*Department of Internal Medicine III, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-3192, Japan*

^c*Department of Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Clinical Pharmacy, Kumamoto University, Kumamoto 860-8555, Japan*

Received 30 April 2004; accepted 14 June 2004

Abstract

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, and diltiazem, a calcium antagonist, were investigated in 7 male and 4 female patients with hypercholesterolemia and hypertension. The patients were given, for one in a three consecutive 4-week periods, oral simvastatin (5 mg/day), oral simvastatin (5 mg/day) combined with diltiazem (90 mg/day), and then oral diltiazem (90 mg/day), respectively. The area under the plasma concentration versus time curve up to 6 hours post-dose (AUC_{0-6h}) and maximum plasma concentrations (C_{max}) of the drugs, serum lipid profiles, blood pressures and liver functions were assessed on the last day of each of the three 4-week periods. After the combined treatment period, C_{max} of HMG-CoA reductase inhibitor was elevated from 7.8 ± 2.6 ng/ml to 15.4 ± 7.9 ng/ml ($P < 0.01$) and AUC_{0-6h} from 21.7 ± 4.9 ng·hr/ml to 43.3 ± 23.4 ng·hr/ml ($P < 0.01$), while C_{max} of diltiazem was decreased from 74.2 ± 36.4 ng/ml to 58.6 ± 18.9 ng/ml ($P < 0.05$) and its AUC_{0-6h} from 365 ± 153 ng·hr/ml to 287 ± 113 ng·hr/ml ($P < 0.01$). Compared to simvastatin monotherapy, combined treatment further reduced LDL-cholesterol levels by 9%, from 129 ± 16 mg/dl to 119 ± 17 mg/dl ($P < 0.05$). No adverse events were observed throughout the study. These apparent pharmacokinetic interactions, namely the increase of HMG-CoA reductase inhibitor concentration by diltiazem

* Corresponding author. Tel.: +81 53 435 2385; fax: +81 53 435 2384.
E-mail address: hwat@hama-med.ac.jp (H. Watanabe).

and the decrease of diltiazem concentration by simvastatin, enhance the cholesterol-lowering effects of simvastatin during combined treatment.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: HMG-CoA reductase inhibitor; Simvastatin; Diltiazem; Pharmacokinetic interaction; Pharmacodynamic interaction

Introduction

Control of hypercholesterolemia is of prime importance for the primary and secondary prevention of coronary artery disease (CAD) (Gould et al., 1995; Tonkin, 1995; Shepherd, 1998). Currently, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors are the first-line therapy for patients with elevated serum low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol (Gotto, 1998; Wood, 2001). Among the HMG Co-A reductase inhibitors, simvastatin is widely used and has been shown to reduce morbidity and mortality from CAD (The Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994). Simvastatin is an inactive lactone pro-drug that is hydrolysed by esterases to simvastatin acid, the active competitive inhibitor of HMG-CoA reductase (Vickers et al., 1990, 1990; Prueksaritanont et al., 1997). Since HMG-CoA reductase is responsible for the conversion of HMG-CoA to mevalonic acid, the rate-limiting step in the hepatic cholesterol biosynthesis, the inhibition of HMG-CoA reductase lowers serum cholesterol levels (Goldstein and Brown, 1990). Although cytochrome P450 (CYP) is not involved in the conversion of simvastatin to simvastatin acid, the oxidative metabolism of simvastatin to the metabolites, 3',5'-dihydrodiol, 3'-hydroxy and 6'-exomethylene, is mainly mediated by CYP3A4 (Vickers et al., 1990, 1990; Prueksaritanont et al., 1997). In a crossover study in healthy volunteers (Neuvonen et al., 1998), the areas under the plasma concentration versus time curves (AUCs) of simvastatin and simvastatin acid after a single oral dose of simvastatin were increased 10-fold and 19-fold, respectively, following 4 days of treatment with 200 mg/day itraconazole, an agent that has been shown to increase the plasma concentrations and half-lives of many drugs metabolized by CYP3A4 by inhibiting the enzyme (Kivistö et al., 1997; Wang et al., 1999).

Hypercholesterolemia is often accompanied by hypertension, an associated risk factor for CAD (Gould et al., 1995; Gotto, 1998; Wood, 2001). The calcium antagonist diltiazem is effective for the management of hypertension, supraventricular arrhythmias and angina pectoris (Chaffman and Brogden, 1985; Hansson et al., 2000; Nakagawa and Ishizaki, 2000), and is often prescribed in association with lipid-lowering agents like simvastatin (The Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; Gotto, 1998; Wood, 2001). Diltiazem is extensively metabolized in the liver, primarily by deacetylation and demethylation by CYP3A4 into a host metabolite, N-desmethyl-diltiazem, which, together with diltiazem, in turn selectively inhibits CYP3A4, but not CYP1A2, CYP2C9, or CYP2E1 (Sutton et al., 1997; Jones et al., 1999). Accordingly, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions may theoretically happen upon co-administration of diltiazem and a drug metabolized by CYP3A4 like simvastatin.

Indeed, combined treatment of diltiazem and simvastatin has been shown to cause a 5-fold increase in the AUC of simvastatin (Mousa et al., 2000). Lovastatin, which is pharmacokinetically similar to simvastatin, also interacts with diltiazem (Azie et al., 1998). A recent retrospective analysis shows that patients who had taken both simvastatin and diltiazem needed lower doses of simvastatin to achieve

the recommended reduction in serum cholesterol (Yeo et al., 1999), suggesting a pharmacokinetically-driven pharmacodynamic interaction between the two drugs. However, steady state bi-directional pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem has not been prospectively evaluated. In this study we prospectively studied the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension.

Methods

Subjects

Enrolled were 7 male and 4 female patients (age: 62.0 ± 7.5 years; body weight: 62.6 ± 5.4 kg, mean \pm S.D.) with hypercholesterolemia and hypertension who had taken simvastatin (5 mg/day) and the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril (5 mg/day) for more than 3 months and had reached the plateau control (Table 1). Inclusion criteria were: age of at least 18 years, basal total cholesterol or LDL-cholesterol levels greater than 220 mg/dl or 140 mg/dl, respectively, and systolic blood pressure (BP) or diastolic BP levels greater than 140 mmHg or 90 mmHg, respectively, without medication. Before the start of any lipid-lowering and antihypertensive therapy, basal total cholesterol levels were 249 ± 28 mg/dl; LDL-cholesterol, 166 ± 23 mg/dl; systolic BP, 151 ± 29 mm Hg; and diastolic BP, 88 ± 11 mm Hg. The subjects had no history of hepatic or renal disease. At the end of the pre-trial phase with simvastatin (5 mg/day) and enalapril (5 mg/day) for more than 3 months, the average total cholesterol level was 207 ± 23 mg/dl; LDL-cholesterol, 129 ± 15 mg/dl; systolic BP, 142 ± 22 mm Hg; and diastolic BP, 84 ± 12 mm Hg.

Table 1
Patient demographics and basic medical data (mean \pm S.D.)

Age (y)	62.0 ± 7.5
Sex (M/F)	7/4
Body weight (kg)	62.6 ± 5.4
Serum creatinine (mg/dl)	0.72 ± 0.19
AST (IU/l)	21.4 ± 3.8
ALT (IU/l)	20.0 ± 9.3
Creatine kinase (IU/l)	109 ± 48
Total cholesterol (mg/dl)	249 ± 28
LDL-cholesterol (mg/dl)	166 ± 23
HDL-cholesterol (mg/dl)	50 ± 10
Triglyceride (mg/dl)	168 ± 82
Systolic BP (mmHg)	151 ± 29
Diastolic BP (mmHg)	88 ± 11
Heart rate (beats/min)	72 ± 10

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure.

Study design

This was a three-phase fixed-order design study: (1) administration of oral simvastatin (5 mg/day) for 4 weeks, (2) co-administration of oral diltiazem (30 mg three times a day) and simvastatin (5 mg/day) for 4 weeks, and (3) administration of oral diltiazem (90 mg/day) alone for another 4 weeks. The AUC up to 6 hours post-dose (AUC_{0-6h}) and C_{max} of the drugs, serum lipid profiles and liver function were evaluated, as specified below. No drug other than simvastatin and/or diltiazem was taken during the study period. Patients who developed symptoms due to withdrawal of lipid-lowering medication or whose systolic BP or diastolic BP respectively exceeded 180 mmHg or 110 mmHg following discontinuation of antihypertensive therapy were withdrawn from the study and appropriate therapy re-established. The study protocol, consent forms, and volunteer information documents were approved by Hamamatsu University School of Medicine Independent Review Board. All subjects provided written informed consent before participating in the trial.

Blood sampling

Blood samples were obtained on the last day of each of the three 4-week periods. After an overnight fast, a pre-dosing venous blood sample was taken, and then simvastatin (5 mg) and/or diltiazem (30 mg) was/were given. All patients drank a glass of water after swallowing the tablets. Blood samples were then taken 2, 3, 4 and 6 hours later. Standardized breakfast and lunch were served 2 and 4 hours after drug intake. Plasma was separated within 30 minutes and stored at -70°C until analysis.

Blood pressure measurement

On the last day of each trial periods, systolic BP and diastolic BP were measured twice each using an automatic electronic sphygmomanometer (BP-103i II, Nippon Colin, Komaki, Japan) at the sitting position before and 2, 3, 4 and 6 hours after the administration of the drug(s).

Determination of diltiazem concentration

Diltiazem concentrations were measured by an HPLC assay with an ultraviolet detection, as described by Abernethy et al. (1985). Diltiazem was resolved from the internal standard desipramine with a mobile phase of 0.06 mol/l acetate buffer/acetonitrile/methanol (58:37:5) that contained 5 mmol/l heptane sulfonic acid and glacial acetic acid to adjust pH to 6.4. A reversed-phase C_{18} Bondapak column (30 cm \times 3.9 mm, Waters Chromatography, Milford, MA) was eluted at 1.8 ml/min and detection was performed by ultraviolet absorbance at 254 nm. The calibration range was 5–300 ng/ml. The intra-day and inter-day coefficients of variation were less than 9%.

Determination of simvastatin HMG-CoA reductase inhibitor concentrations

HMG-CoA reductase inhibitor concentrations were determined as previously described (Arnadottir et al., 1993). An equal volume of methanol was added to the plasma samples and the mixtures were vortexed thoroughly, kept on ice for 10 minutes and centrifuged. Fifty microliters of the supernatants were dried in an evaporator (SpeedVac, Savant Instr. Farmingdale, NY). The reaction mixture (96 μ l) was added

directly to the dried residues to make a final volume of 100 μ l containing 0.1 M KPO_4 (pH 7.4), 10 mM 1, 4-dithiothreitol (DTT), 0.2 mM NADH^+ (made fresh daily), 5 mM glucose-6-phosphate, 1.4 U/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase and 1 mg/ml bovine serum albumin. The reaction mixture was incubated for 5 minutes at 37 °C and soluble rat liver HMG-CoA reductase was added to 2 μ l buffer A: 0.04 M KPO_4 (pH 7.4), 0.05 M KCl, 0.1 M sucrose, 0.03 M ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and 0.01 M DTT (added immediately before use). The mixture was incubated at 37 °C for 5 minutes in the presence of the inhibitor-containing plasma sample. The reaction was then started with 2 μ l of 1.25 mg/ml HMG-CoA containing 17.5 $\mu\text{Ci/ml}$ glutaryl-3- ^{14}C -HMG-CoA. After an additional 6-minute incubation at 37 °C, 20 μ l of 5 N HCl was added to lactonize the mevalonic acid formed. After 15 minutes, 3.5 ml of a 1:1 suspension of BioRad AG 1 \times 8 resin (200–400 mesh) was added and the tubes (13 \times 100) were thoroughly vortexed. ^{14}C -mevalonolactone was filtered from the resin suspension through polystyrene filters (pore size 70 μm , EverGreen, Los Angeles, CA) into scintillation vials containing 15 ml of Aquasol-2 (New England Nuclear, Newton, MA) and counted on a scintillation counter. Percent inhibition was converted to the inhibitor concentration using a standard curve constructed by extracting from the control plasma containing known amounts of L-654, 969, the free acid form of simvastatin. The results were expressed as nanograms of inhibitor per milliliter of plasma. The intra-day and inter-day coefficients of variation for the HMG-CoA reductase activity assay were less than 6%.

Statistical analysis

Data were analyzed by 2-way ANOVA, a paired Student's *t* test, or Wilcoxon signed-rank test where appropriate. Differences with *P* values < 0.05 were considered statistically significant. All values are given as means \pm S.D.

Results

Pharmacokinetic interactions between simvastatin and diltiazem

HMG-CoA reductase inhibitor concentrations after simvastatin administration with or without diltiazem are shown in Fig. 1A. HMG-CoA reductase inhibitor values for C_{max} , time to C_{max} (T_{max}) and $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ after simvastatin administration without diltiazem were 7.8 ± 2.6 ng/ml, 2.3 ± 0.5 h and 21.7 ± 4.9 ng \cdot h/ml, respectively. Co-administration of diltiazem with simvastatin increased C_{max} and $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ of HMG-CoA reductase inhibitor concentrations to 15.4 ± 7.9 ng/ml ($P < 0.01$) and 43.3 ± 23.4 ng \cdot h/ml ($P < 0.01$), respectively (Fig. 1B), but did not affect T_{max} of HMG-CoA reductase inhibitor (2.3 ± 0.5 h). There was a considerable inter-individual variability in the effect of diltiazem on the levels of HMG-CoA reductase inhibitor (Fig. 1B): the $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ of HMG-CoA reductase inhibitor concentration was increased by 422% in a patient and 7% in another.

Diltiazem concentrations after diltiazem administration with and without simvastatin are shown in Fig. 2A. After the last oral intake of diltiazem without simvastatin, C_{max} , T_{max} and $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ of diltiazem were 74.2 ± 36.4 ng/ml, 3.4 ± 1.2 h and 365 ± 153 ng \cdot h/ml, respectively. In contrast to the effects of the combined treatment on the pharmacokinetics of HMG-CoA reductase inhibitor concentrations, co-administration of simvastatin with diltiazem decreased C_{max} and $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ of diltiazem to 58.6 ± 18.9 ng/ml ($P < 0.05$) and 287 ± 113 ng \cdot h/ml ($P < 0.01$), respectively, while the