

# 医薬品製剤の経口投与後における溶解性の検討

## Dissolution behavior of the pharmaceutical product after oral administration

太田 貴久 Takahisa Ohta      中澤 涼菜 Suzuna Nakazawa  
(家政学部管理栄養学科)

### 抄 録

管理栄養士には、高齢者や病態別など個々の状況に合わせて献立を作成するスキルが求められる。食事と医薬品との相互作用については多数の報告があり、管理栄養士がそれに対応して献立を立案するには、臨床栄養学や応用栄養学に加え、医薬品や薬物動態に関する基本的な知識も必要である。そこで、管理栄養学科における卒業研究の一環として、基礎的な薬物動態に関する計算を行って、関連する知識を深めることを考えた。代表的な難溶性医薬品であるニフェジピンを選択し、アダラート®L錠のインタビューフォームに記載された薬物速度論的パラメータなどを、血中薬物濃度式やそれを積分したAUCに代入した。計算から経口投与量を求め、製剤から100%の溶出を確認した。

### キーワード

薬物動態学 pharmacokinetics 製剤 drug products 溶出性 dissolution  
インタビューフォーム interview form 薬物速度論的パラメータ pharmacokinetic parameters

### 目 次

- 1 緒言
- 2 試薬・方法
- 3 結果
- 4 考察
- 5 結論

## 1 緒言

くすり(医薬品)が何らかの相互作用により薬効が減弱し、本来の治療効果が得られない場合や、逆に薬効が増強して健康被害が生じる場合など、予期しない薬物動態による影響が報告されている。複数の薬の併用による相互作用は多数の研究・報告がなされ、代表例は1990年代前半に起きた帯状疱疹の治療薬であるソリブジンと抗がん剤5-FUとの併用によるソリブジン事件である。ソリブジンの代謝物がジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ(DPD)に共有結合して不可逆的に阻害する。そのために5-FUの代謝が阻害され、5-FUの血中濃度が異常に上昇し、副作用である白血球減少や血小板減少などの重篤な血液

障害が引き起こされ、短期間に15名が死亡した<sup>1,2)</sup>。

近年、高齢化社会や健康意識の高まりに伴い、健康増進や生活習慣病の予防、不足する栄養素の補給、ダイエットなどの多様なニーズにより、積極的に健康食品やサプリメントを摂取する者も増加している。私たちの身の回りでは、生理的機能などに影響を与える保健機能成分を含む特定保健用食品、健康の維持に必要な特定の栄養素の補給のために利用される栄養機能食品、加えて機能性表示食品が数多く販売されている。特に疾患を抱える者や高齢者が健康の維持・回復を目的に摂取するケースが増加し、それに伴って医薬品と健康食品やサプリメントとの併用による相互作用が発生している。セント・ジョーン

ズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)<sup>3)</sup>は、うつ病や不安症などに効果があるとされ、サプリメントが販売されている。これを摂取することにより薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、シクロスポリンやテオフィリンなどのCYP3A4の基質となる薬物との併用により、作用が減弱する可能性が指摘されている<sup>2, 4, 5)</sup>。

近年、医薬品と食品との相互作用についても多数報告されている。医師や薬剤師は治療や患者への情報提供のために基本的な知識を有するが、食の専門家である管理栄養士は不十分な場合が多い。田村<sup>7)</sup>は、愛知県内の100床以上の病院を対象にアンケート調査を行い、以下の報告をしている。「食品と医薬品との相互作用」について指導している病院は72施設のうち70施設だったが、指導しているのは薬剤師がほとんどであり(96%)、管理栄養士が指導に従事している医療機関はわずかに13%であった。患者を前にして相互作用を指導するほどの医薬品に対する知識を管理栄養士が持ち得ていないことも原因の一つと考察している。しかし、医薬品と食品との相互作用に関する報告例は多く、代表的にはグレープフルーツがCYP3A4を阻害し、基質となる薬物の代謝が阻害される可能性が指摘されている<sup>2, 4, 6)</sup>。また牛乳などのミネラルを豊富に含む食品は、ニューキノロン系やテトラサイクリン系の抗生物質、および骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート系とはキレートを形成し、作用を減弱させることが知られている<sup>8, 9, 10)</sup>。

管理栄養士国家試験出題基準(ガイドライン)<sup>11)</sup>のうち臨床栄養学分野では、「薬と栄養・食事の相互作用」の項目において、栄養・食品が医薬品に及ぼす影響、医薬品が栄養・食事に及ぼす影響が設定されている。その中で、薬理や薬物相互作用(薬物動態学的相互作用や薬力学的相互作用)、薬物動態に関してはADME(吸収(absorption)・分布(distribution)・代謝(metabolism)・排泄(excretion))について初歩的なことは学習する。一方で、薬物動態に関する基本的な体内動態計算などの高度な知識は学ばないと予想される。食と医薬品とは何らかの相互作用が生じ、医薬品の体内動態が変動して薬効の減弱や副作用が生じる可能性がある。管理栄養士として高齢者や病態別に献立を作成するためには、臨床栄養学や応用栄養学に加え、薬物動態に関するパラメータや計算などの基本的な知識を踏まえて、栄養指導や献立作成に取り組むことが重要である。また管理栄養士を目指す学生には、将来クリニックや病院に従事することを目標にする者も多く、医薬品

に関する基礎的な知識も必要である。そこで、管理栄養学科における卒業研究の一環として基礎的な薬物動態に関する計算を行い、この分野の知識を深めるとともに、医薬品が原薬のみを固めたものではなく製剤化されていることを学習させようと考えた。

医薬品のインタビューフォームには、物性や日本薬局方溶出試験の結果の他に、血中濃度や薬物動態学的パラメータなどの多彩な情報が記載されている<sup>12)</sup>。上市された医薬品は、難溶性であっても溶解性を改善するために製剤化されており、インタビューフォームから溶出試験における高い溶出性が確認できる。また、臨床試験における薬理効果が判明しているため、消化管での良好な溶出は当然である。では、実際に経口投与後には100%の溶出が起こるだろうか。そこで本研究では、難溶性医薬品としてジヒドロピリジン系L型カルシウムチャンネル拮抗薬であるNifedipine(NF)をモデル薬物として用い、アダラート®L錠のインタビューフォーム<sup>13)</sup>から各種パラメータを収集して薬物動態学的な計算を行い、実際の溶出性について検討を試みた。

## 2 試薬・方法

### 2.1 試薬

ジヒドロピリジン系L型カルシウムチャンネル拮抗薬Nifedipine(NF)およびHEPESは和光純薬(大阪、日本)より購入した。0.45  $\mu$ m Millex syringe filter は、Merck Millipore (Ireland)より購入した。

### 2.2 示差走査熱量測定

(Differential scanning calorimetry : DSC)

調製した試料を測定用アルミパンに小分けし、サンプルシーラを用いてアルミふたでシールした。対照物質としてAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を用い、同様にシールした。温度プログラムは、昇温速度を5°C/minとし、30°Cから200°Cまで昇温した。

### 2.3 溶解度測定

結晶質および非晶質NF(結晶質NFを融点まで加熱して融解・急冷後に粉碎した)の2種類の溶解度を求めた。15 mL チューブにpH7.0のHEPESバッファ10 mLを入れ、試料を0.12 g加えて50回転倒混和した。その後、0.45  $\mu$ m Millex フィルターを用いてろ過した。ろ液の波長330 nmにおける吸光度をHITACHI U-5100 紫外可視分光光度計を用いて測定した。既知量のNFを緩衝液・エタノール混液(1:1)

に溶解させたものを標準試料とし、NF 濃度に換算した。

### 3 結果

#### 3.1 NF の融点および融解熱測定

結晶質 NF の DSC 測定を行った結果、融点は 175°C、融解熱は 20.19 cal/g と判明した(図 1)。

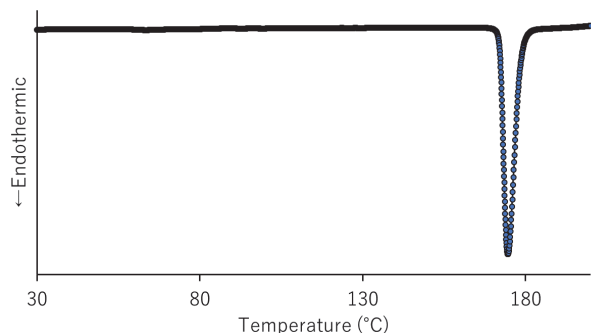


図 1 結晶質 NF の示差走査熱量測定

#### 3.2 結晶質 NF の溶解度

DSC 測定より得られた融点と融解熱を使用し、NF の溶解度の理論値を計算した。本計算では理想溶液中で、混合による熱の出入りがなく、溶解によるエンタルピー変化が溶解熱と等しいと仮定した。また理論値を求めるための(1)式<sup>14)</sup>と各パラメータは以下の通りである。

$$\text{(理論式)} \quad \ln X = -\frac{\Delta H_f}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad - (1)$$

$\Delta H_f$ : 融解熱 = 20.19 cal/g,  $R$ : 気体定数 = 1.99 cal/K·mol,  $T$ : 部屋の温度 = 300 K,  $T_m$ : 融点 = 448 K, NF の分子量 = 346

(1) 式に各パラメータを代入し、計算した。

$$\text{(計算式)} \quad \ln X = -\frac{20.19 \times 346}{1.99} \left( \frac{1}{300} - \frac{1}{448} \right) \div -3.87$$

$$\therefore X = 0.021 \text{ mmol/L}$$

上記の計算により、結晶質 NF の溶解度の理論値は、0.021 mmol/L と判明した。

#### 3.3 結晶質および非晶質 NF の溶解性評価

実際に結晶質および非晶質 NF の 2 種類の溶解度を測定した(図 2)

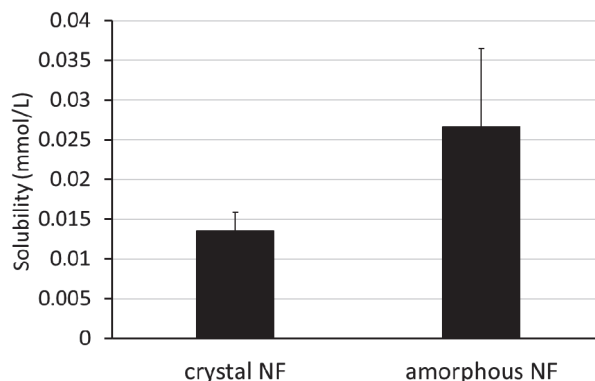


図 2 結晶質・非晶質 NF の溶解度 (Mean ± S. D., n=5)

結晶質の溶解度は 0.0135 mmol/L、非晶質は 0.0267 mmol/L だった。結晶質は先ほどの理論値と大きな差はなく、非晶化により約 2 倍になったが、溶解度は小さく、極めて溶けにくいことが確認できた。

NF 含有製剤であるアダラート®L錠は、持効製剤 (long active) である。インタビューフォームには、本態性高血圧では通常 NF 量として 1 回 10~20 mg を 1 日 2 回経口服用し、狭心症では 1 回 20 mg を 1 日 2 回経口服用すると記載されている<sup>13)</sup>。また図 3 は、インタビューフォームから引用した溶出試験の結果である。

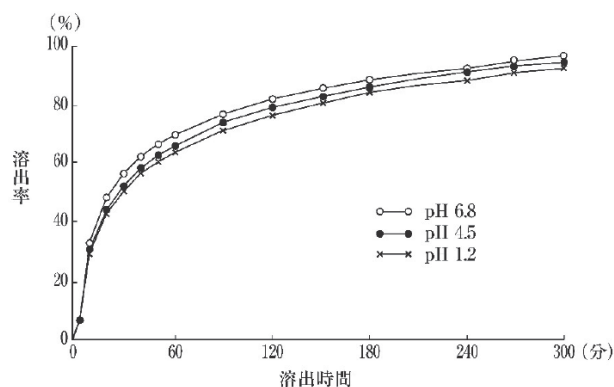


図 3 アダラート®L20 mg 錠の溶出試験<sup>13)</sup>

図 3 より、緩衝液中では約 5 時間で錠剤から NF の大半が溶出することが分かる。そのため、薬理効果の発現には 20 mg の溶解が必要であり、それを結晶質 NF の服用で満たすことを考えると、単純に溶解性は緩衝液中と同じと仮定して 4.28 L の消化液が必要である。

実際には胆汁酸による乳化作用や食事の脂肪分などの影響により溶解性は上昇すると考えられ、緩衝液中での溶解性がそのまま生体内であてはまるわけではない。しかし、単純な仮定により、アダラート®L20 mg錠 (100% 溶出し、全て吸収されるとする) と比

較し、結晶質 NF のみを服用して薬理効果を期待する場合、約4倍の消化液量または飽和溶解度が求められる。

### 3.4 経口投与など吸収過程のある線形1-コンパートメントモデルと血中薬物濃度式、およびアダラート®L20 mg錠服用時におけるNFの動態解析

前節までは緩衝液中での展開だったが、本節からはNFの体内動態を解析してアダラート®L錠からのNFの溶出性について検討したい。吸収部位と体循環を別に考えた1-コンパートメントモデル<sup>14, 15)</sup>を以下に示す。

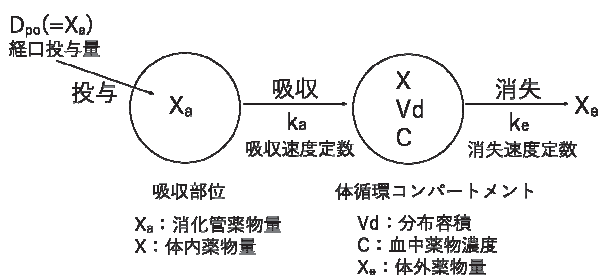


図4 経口投与など吸収過程のある線形1-コンパートメントモデル

経口投与製剤の薬物動態過程を図4のように仮定すると、体循環コンパートメント内の薬物量Xの変化速度dX/dtは、(2)式のように吸収速度-消失速度から求められる<sup>14, 15)</sup>。

体内薬物量Xの変化速度=吸収速度-消失速度

$$\therefore \frac{dX}{dt} = k_a \cdot X_a - k_e \cdot X \quad (2)$$

次に、(2)式よりバイオアベイラビリティ(F)を考慮して血中薬物濃度式を導出すると(3)式のようになる。

$$C = \frac{k_a \cdot F \cdot D_{po}}{(k_a - k_e) \cdot V_d} (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (3)$$

(3)式に代入するアダラート®L20 mg錠の薬物速度論的パラメータ、および1-コンパートメントモデルで解析した薬物動態パラメータは、インタビューフォームから収集した(表1、2)<sup>13)</sup>。

表1 アダラート®L20 mg錠の薬物速度論的パラメータ

吸収速度定数	2.35 ± 0.99 hr <sup>-1</sup>	血漿タンパク結合率	92~98%
Bioavailability (BA)	52 ± 13%	みかけの分布容積 (Vd/F)	287.4 ± 53.6 L
消失速度定数	0.20 ± 0.02 hr <sup>-1</sup>	初回通過効果	30~40%
クリアランス	53.2 ± 8.2 L/hr	尿中排泄 (排泄半減期: 4~5 hr)	70~80% (未変化体なし)

表2 1-コンパートメントモデルで解析したアダラート®L20mg錠の薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0~∞</sub> (ng·hr/mL)	半減期 (hr)
49.8 ± 6.6	2.12 ± 0.38	416.4 ± 77.4	3.72 ± 0.39

Cmax: 最高血中濃度, Tmax: 最高血中濃度到達時間 (Mean ± S.E., n=6)

(3)式に各パラメータと最高血中濃度到達時の値を代入し、アダラート®L20 mg錠の経口投与量Dpoが何mgかを計算して製剤中のNFが何%溶出するか解析した。

$$(3)式 \quad C = \frac{k_a \cdot F \cdot D_{po}}{(k_a - k_e) \cdot V_d} (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$\therefore 49.8 = \frac{2.35 \times 1 \times D_{po}}{(2.35 - 0.2) \times 287.4} (e^{-0.2 \times 2.1} - e^{-2.35 \times 2.1})$$

$$\therefore D_{po} = 20.14 \text{ mg}$$

アダラート®L20 mg錠を服用した場合、薬物速度論的パラメータや血中濃度などからNFの投与量を逆算した結果、20.14 mgと判明した。したがって、アダラート®L20 mg錠のNFはすべて溶出して吸収され、薬理作用が発現すると考えられる。

一方、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)を用い、経時的な血中濃度の推移から投与量を解析した。AUCは、時間を横軸、薬物の血中濃度を縦軸にプロットした経時変化を示すグラフの面積を表すため、(3)式を積分した(4)式に代入してAUCから投与量を求めた。

$$AUC_{po} = \int_0^{\infty} \frac{k_a \cdot D_{po}}{(k_a - k_e) \cdot V_d} (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) dt = \frac{F \cdot D_{po}}{k_e \cdot V_d} \quad (4)$$

$$\therefore D_{po} = 23.9 \text{ mg}$$

AUC を用いて経口投与量を逆算すると 23.9 mg と求められ、実際の経口投与量である 20 mg を少し上回る値となったが、100%の溶出は確認できたと考える。

### 3.5 結晶質 NF100 mg を服用後の体内動態

薬理効果が期待できる量の結晶質 NF を服用後、表 1 のパラメータを用いて体内動態を解析し、ADME に関する模式図を示した(図 5)。ただし、肝初回通過効果を 30%、尿中排泄率を 70%とする。

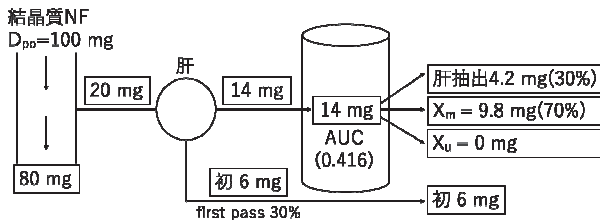


図 5 結晶質 NF を服用後の体内動態の模式図

3. 3 節を参考にして飽和溶解度が 4.28 倍、消化液量が 1 L であると仮定する。結晶質 NF100 mg を服用したとすると、そのうちの 20 mg が溶解して吸収され、80 mg は溶解せずに便中に排泄される。肝初回通過効果を 30%とすると、20 mg のうち 14 mg が体循環へと入る。その後、肝臓から 30%(4.2 mg)が、腎臓から 70%(9.8 mg)が代謝物として体外に排泄される。

単純な仮定により解析した通り、多量の結晶質 NF を毎服用することは非現実的であり、特に溶解律速となる薬物の場合は溶解度および溶解速度を改善する製剤化が重要となる。そのための手法について次章で考察する。

## 4 考察

### 4.1 薬物動態の変動要因

私たちが医薬品を服用する際には、吸収から排泄に至る各過程において医薬品の併用による相互作用、あるいは食品成分と医薬品、健康食品やサプリメントと医薬品による相互作用が生じ、薬物動態が変動する可能性がある。また食事や医薬品の効果による生理的反応により、変化する可能性もある。薬効の発現には個人差がある。それは薬物代謝活性の差をはじめ、多様な薬物動態の変動要因により生じる。そ

こで古くから薬物代謝酵素活性や遺伝情報、薬物間の相互作用などの薬物動態学に関する豊富な研究が報告されており、ADME の各過程において薬物動態が変動する要因が明らかにされている。

吸収過程では、食事成分との相互作用による吸着<sup>16)</sup>やキレート形成<sup>8,9,10)</sup>だけでなく、食事による胃内容排出速度(gastric emptying rate : GER)の変化、胆汁酸による乳化作用などの消化管内の相互作用や生理学的作用によって影響を受けることが判明している<sup>17,18)</sup>。

分布過程は、特に高齢者が影響を受ける。体内の総水分量や細胞外液量の低下は水溶性薬物の分布容積の低下をもたらす、体脂肪率の上昇は脂溶性薬物の分布容積の増大をもたらす<sup>19)</sup>。また血漿アルブミン生成の減少は、血中におけるタンパク非結合型・遊離型薬物の増加をもたらす。

代謝過程では、薬物代謝酵素シトクロム P450 への影響が重要である。セント・ジョーンズ・ワート(セイウオトギリソウ)やリファンピシンなどの一部の薬物は CYP の発現を誘導し、薬物代謝を促進させる<sup>2,4)</sup>。一方、グレープフルーツやシメチジンなどの一部の薬物は CYP の働きを阻害し、薬物の血中濃度の上昇をもたらす<sup>2,4)</sup>。また病態時や高齢者は、肝血流量や酵素活性が低下し、健常人と比較して代謝能が低下するため、肝クリアランスが低下することが指摘されている<sup>20)</sup>。

排泄過程では、腎疾患時や高齢者が影響を受ける。腎血漿流量の低下や糸球体ろ過速度の低下、尿細管分泌の低下により、腎クリアランスが低下して消失半減期が長くなることが考えられる<sup>21)</sup>。従来から、根拠に基づく医療(evidence-based medicine, EBM)あるいは患者個人に最適化した医療提供の重要性が意識されている。薬物の体内動態やその変動要因について知見を蓄積し、解明することにより、テーラーメイド医療の実現に繋げられる。今後も管理栄養士養成課程における研究として、食品成分と医薬品との相互作用などの薬物動態学に関する基盤研究を試みたい。

### 4.2 医薬品の溶解および吸収に影響する製剤および物性の要因

中ら<sup>22)</sup>は、剤形変更に伴う体内動態特性の変化により生じる生物学的非同等性が、重大な医療事故をもたらす潜在的危険性を含んでいるとして、剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を目的に

報告している。添付文章に記載されている血漿中濃度を数学的モデルにより解析し、薬物速度論的パラメータを算出して投与設計している。本研究は、インタビューフォームに記載された薬物速度論的パラメータなどを血中薬物濃度式や AUC を求める式に代入した初歩的な検討であるが、今後は食品成分との相互作用、病態時や高齢者などの体内動態が変動する際の、薬物動態学的解析を通じた管理栄養士養成課程での教育や献立作成に対する課題としたい。

また、薬物の溶解度および溶解速度は薬物動態に影響を及ぼし、薬理効果に対する変動要因になる。固形製剤からの医薬品の溶出は崩壊と拡散の2つの過程から成り、製剤の崩壊に伴う表面積の増大による溶解速度の増加と、溶解した医薬品の拡散現象が生じる。拡散律速の時は、医薬品の溶解速度は(5)式の Noyes-Whitney 式<sup>14, 15)</sup>で表される。

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot S (C_s - C) \quad - (5)$$

C:時刻 t における水溶液中の濃度, C<sub>s</sub>:医薬品の飽和溶解度, S:固形製剤の表面積, k:みかけの溶解速度定数

溶解度および溶解速度の改善のための製剤化には様々な手法がある。(5)式より固形製剤の表面積の増大が挙げられ(粒子径の短小化)<sup>23)</sup>、他には結晶多型や非晶化<sup>24)</sup>、複合化や固体分散化<sup>25)</sup>などがある。

他方で医薬品の吸収に関しては、その特徴を分類する指標に Biopharmaceutics Classification System (BCS)がある<sup>26)</sup>。BCSは、医薬品の溶解性と膜透過性に応じ、図6のように4つのクラスに分類して理解する取り組みである。

膜透過性 ↑ 高 ↓ 低	クラス1 高い溶解性 高い膜透過性	クラス2 低い溶解性 高い膜透過性
	クラス3 高い溶解性 低い膜透過性	クラス4 低い溶解性 低い膜透過性
	高 ←	→ 低
	溶解性	

図6 BCSに基づく薬物のクラス分け

クラス1に分類される医薬品は、溶解性と膜透過性

が共に良いため、経口投与における高い吸収性が期待できる。投与量が低減でき、個人差も少なく、製剤設計のメリットが大きい。クラス2に分類される医薬品は、低溶解性だが高い膜透過性を有する化合物であり、創薬例が多く、一般的な脂溶性医薬品である。吸収は溶解律速であるため、過飽和を誘導するなどの溶解性を改善するための製剤化が重要である。また服用のタイミングが溶解に影響する。食後は、食事の脂肪分や胆汁酸による可溶化のために吸収が増大する可能性がある。クラス3に分類される医薬品は、高溶解性だが低い膜透過性を示す化合物であり、水溶性医薬品である。吸収には受動拡散ではなく、トランスポーターなどの輸送担体が必要になることが多い。能動拡散による吸収は個人差や服用のタイミングによる影響が大きく、非線形性を示し、吸収に飽和が生じる可能性がある。クラス4に分類される医薬品は、溶解性と膜透過性が共に悪いため、製剤化および上市が難しい。研究、開発段階で断念されることが多い。

医薬品の物性に関しては、水溶性、脂溶性の指標として分配係数がある。最もよく使用されている分配係数は、1-オクタノールと水を用いた  $\log P = [\text{オクタノール}]/[\text{水}]$  である<sup>27)</sup>。また計算上の予測値である ClogP (calculated logP) が同様の指標として示されることも多い。さらに医薬品の物理化学的性質を表すものに Lipinski の Rule of five<sup>28)</sup>があり、ClogP が5以上の場合、化合物の特性上経口投与製剤とはならないことが多いとされ、通常のドラッグデザインでは1~3程度が推奨されている。

経口投与製剤の吸収には、溶解性以外に吸収までの過程の律速段階を明らかにし、物性に応じてそれを制御する製剤化が重要である。仮に製剤の崩壊は良好だが溶解性が悪い場合、膜透過性が優れていれば吸収は溶解律速であり、医薬品の溶解度や溶解速度を改善する製剤化が求められる。一方、溶解性は良好だが膜透過律速の場合は、構造を変えて脂溶性を増すことやトランスポーターを経由させるなどの膜透過性の改善が考えられる。製剤や物性に関する要因を最適に設計することは、薬理効果を最大限に発揮するために重要であり、今後の研究課題としたい。

## 5 結論

本研究では難溶性高血圧薬 NF を用い、溶解性を評価して降圧作用を示すために必要な結晶質 NF の

量を計算した。また薬物速度論的パラメータなどを用いて体内動態からアダラート®L錠からの溶出について検討した。

結晶質 NF の溶解性は、計算では 0.021 mmol/L であり、吸光度測定による実測値は 0.0135 mmol/L と難溶解性であることが確認できた。一方で非晶質 NF の溶解性は、実測値が 0.0267 mmol/L であり、非晶化により約 2 倍に上昇したが、溶解性の改善効果は小さかった。

NF 含有製剤であるアダラート®L錠の溶出試験により、製剤中の NF は緩衝液中でも約 5 時間でほぼ溶出する。そこで、薬理作用の発現に必要な 20 mg の溶解を結晶質 NF の服用で満たすとすると、単純な仮定により 4.28 倍の消化液量か飽和溶解度が必要だと求められた。単純な仮定だが、溶解性を改善する製剤化の重要性が分かった。

次に血中薬物濃度式を導出し、インタビューフォームから収集したアダラート®L 20 mg 錠を服用時の薬物速度論的パラメータなどを代入して、製剤中の NF が何 mg 溶出するか解析したところ 20.14 mg と求められた。また、AUC を用いて経口投与量を求めた結果、23.9 mg だった。アダラート®L 20 mg 錠を服用した場合、溶出試験と同様に生体内ですべて溶出して吸収され、薬理効果が発現すると考えられる。

薬物の体内動態は、食事の内容および高齢者や肝・腎疾患などの病態時には生体内の各パラメータが変化して影響を受ける。今後は、健常人と比較した各パラメータの変化に応じ、薬物動態がどのように変動するかについて、予測できるモデルへの応用につなげていきたい。

## 6 利益相反

利益相反に相当する事項はない。

### 引用文献

- (1) 渡部烈, 西山貴仁, 小倉健一郎: ソリブジンの薬害の発生メカニズムと教訓, 薬物動態, 15 (3), 265-274, 2000
- (2) 吉成浩一: 薬物代謝酵素がかかわる薬物相互作用, ファルマシア, 50(7), 654-658, 2004
- (3) R. Brenner, V. Azbel, S. Madhusoodanan, M. Pawlowska : Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study, Clin. Ther., 22(4), 411-419, 2000.
- (4) 内田信也, 山田静雄: 食品・サプリメントと医薬品との相互作用, ぶんせき, 393, 454-460, 2007

- (5) D. Dürr, B. Stieger, G. A. Kullak-Ublick et al : St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4, Clin. Pharmacol. Ther., 68(6), 598-604, 2000
- (6) D. G. Bailey, J. Malcolm, O. Arnold, J. D. Spence : Grapefruit juice-drug interactions, Br. J. Clin. Pharmacol., 46(2), 101-110, 1998
- (7) 田村明: 食品と医薬品との相互作用に関する指導の実態調査, 名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報, 1, 99-103, 2007
- (8) 増田修三: 薬剤師の視点から, 静脈経腸栄養, 27(3), 895-901, 2012
- (9) K.T. Kivisto, P. Ojala-Karlsson, P.J. Neuvonen : Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products, Antimicrob. Agents. Chemother., 36(2), 489-491, 1992
- (10) M. Kontturi, S. Peräniemi, J. J. Vepsäläinen, M. Ahlgren : X-ray diffraction study of bisphosphonate metal complexes: Mg and Ca complexes of (dichloromethylene)bisphosphonic acid P,P'-diisopropyl ester, Polyhedron, 24(2), 305-309, 2005
- (11) 平成31年 管理栄養士国家試験出題基準(ガイドライン)改定検討会報告書  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000497022.pdf>  
(2020.12.10 アクセス)
- (12) 令和2年 インタビューフォーム作成の手引き  
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/medicine\\_interview\\_form.pdf](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/medicine_interview_form.pdf)  
(2020.12.10 アクセス)
- (13) アダラート®L錠インタビューフォーム  
[https://pharma-navi.bayer.jp/omr/online/product\\_material/A\\_DL\\_IVF\\_202006230\\_1592876366.pdf](https://pharma-navi.bayer.jp/omr/online/product_material/A_DL_IVF_202006230_1592876366.pdf)  
(2020.12.1 アクセス)
- (14) 瀬崎仁, 木村聰城朗, 橋田充他: 薬剤学第5版 廣川書店
- (15) 森本雍憲, 関俊暢, 関川彬他: 図解薬剤学第5版 南山堂
- (16) 渡邊真一, 井上直人, 今井公江他: 医薬品と食物繊維との相互作用, 医療薬学, 32(3), 221-226, 2006
- (17) 加藤隆一: 臨床薬物動態学 第4版 南江堂
- (18) T. Uematsu, S. Nagashima, M. Niwa et al : Effect of dietary fat content on oral bioavailability of menatetrenone in humans, 85(9), 1012-1016, 1996
- (19) J. Roberts, N. Turner : Pharmacodynamic Basis for Altered Drug Action in the Elderly, 4(1), 127-149, 1988
- (20) A. Colli, G. B. Biol, M. Cocciolo et al : Disposition of a flow-limited drug (lidocaine) and a metabolic

capacity-limited drug (theophylline) in liver cirrhosis, 44(6), 642-649, 1988

- (21) H. Oguchi, M. Miyasaka, T. Koiwai et al : Pharmacokinetics of Temocapril and Enalapril in Patients with Various Degrees of Renal Insufficiency, 24, 421-427, 1993
- (22) 中正美, 萩田菜央, 高橋正人他:添付文書情報に基づくニフェジピン徐放性製剤間の生物学的同等性の検証, 千葉科学大学紀要, 12, 61-66, 2019
- (23) 板井茂:固形製剤の溶出過程における有効表面積の経時変化について, 粉体工学会誌, 24(2), 89-100, 1987
- (24) 川上亘作:非晶質状態を利用した製剤技術, ファルマシア, 52(5), 402-406, 2016
- (25) 森部久仁一:過飽和・可溶化による難溶性薬物の溶解性改善, ファルマシア, 52(5), 397-401, 2016
- (26) 高木敏英:創薬から開発までを見通したBCS戦略, 日本薬理学雑誌, 134(1), 24-27, 2009
- (27) G. G. Briggs : Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor, J. Agric. Food Chem, 29(5), 1050-1059, 1981
- (28) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney : Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, Adv. Drug. Delivery Rev., 23(3), 3-25, 1997

(原稿受理年月日 : 2021 年 1 月 7 日)