

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10502

研究課題名(和文) 心臓手術患者における塩酸ランジオロールの薬物動態研究

研究課題名(英文) Pharmacokinetics of landiolol in patients undergoing cardiac surgery

研究代表者

國澤 卓之 (Kunisawa, Takayuki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：40339031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：血管外科患者から得られたパラメータを用いた予測血中濃度と実測値の大きな解離を認めなかった。心臓手術患者における薬物動態パラメータは、健常人と比較して低値であったが、大きな違いはなかった。ハイリスク患者におけるランジオロールの感受性の高さは、薬物動態、薬力学の何れも関与しているが、後者に寄与するところが多いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Measured concentrations of landiolol were similar to the predicted concentrations of landiolol calculated using parameters from patients undergoing vascular surgery. Although pharmacokinetic parameters of landiolol in healthy volunteers were smaller than those in patients undergoing cardiac surgery, there was no large difference. High sensitivity to landiolol in high-risk patients are thought to be contributed to both pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK), but the degree may be larger for PD than PK.

研究分野：心臓麻酔、経食道心エコー検査、静脈麻酔

キーワード：薬物動態 塩酸ランジオロール

### 1. 研究開始当初の背景

麻酔領域では、経静脈的に投与される薬物は、発売前後速やかに主にアメリカの大学研究機関から薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) が解明、発表され、投与量から血中濃度の予測が可能となる。また、同時に薬力学 (Pharmacodynamics: PD) も明らかにされ、有効血中濃度、患者による感受性を知ることが可能となる。つまりある患者の管理を行おうとする場合、投与量を決定することで、形成される血中濃度を予測することが可能であり、これによる効果を推測することが可能である。また逆に期待する効果から、必要な血中濃度を決定し、必要な投与量を決定することが可能である。これらの典型的な例が、プロポフォールであり、血中濃度を一定にするようにシリンジポンプが投与速度を可変させるシステム (Target-controlled infusion: TCI) を搭載した商用シリンジポンプ (Diprifusor™, アストラゼネカ社、東京) も発売され、広く臨床で利用されている。このような状況の中、周術期管理に有用な短時間作用性  $\beta$  遮断薬である塩酸ランジオロールは、広く臨床で使用され、その有用性が報告されていた。その中でもハイリスク患者における低用量投与の有効性の報告が漸増していたが、ハイリスク患者における薬物動態パラメータが不明であるため、血中濃度が増加しているのか、感受性が増加しているのか明らかになっていなかった。

### 2. 研究の目的

健常人や低リスク患者における、薬物動態 (PK) パラメータ<sup>1) 2)</sup> は、既に明らかになっているが、ハイリスク患者における PK パラメータは、明らかになっていないため、臨床における至適投与量に関する考察が不能であった。これを解決するためには、心臓手術患者に対してランジオロールの投与を行い、実際の血中濃度を測定して、ハイリスク患者

の PK パラメータを算出することを計画し、これにより、ハイリスク患者における薬物動態を若年低リスク患者と比較することを可能とし、血中濃度を指標とした安全な投与が可能となることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) まず、心臓手術患者に対して、塩酸ランジオロールの投与を行う。これには、血管外科患者の PK パラメータ<sup>3)</sup> を用いて標的濃度調節持続静注 (TCI) システムを利用する。すなわち、血漿を標的器官として、この濃度が一定となるように投与量を変化させる投与方法を行った。この標的濃度は、臨床的使用投与量から計算される血漿濃度上限 (1,000 ng/mL) とその半量を標的濃度として設定した。

(2) 次に実際の薬物濃度の実測を行った。PK パラメータの算出精度が上がるよう、投与初期、濃度変更直後の採血ポイントを増やし、各患者において 14 回の採血ポイントを設定し、実測を行った。塩酸ランジオロールは血漿で代謝されるため、採血スピッツには、エタノール・ワゴスチグミンを付加し、蛋白賦活化を行う処置をした。Bond Elute 抽出後、HPLC を利用して薬物濃度を測定した。測定は Suno<sup>ら</sup><sup>4)</sup> の方法を使用した。

(3) これらの実測値を元に、専用の NONMEM ソフト (Beal SL et al: NONMEM User's Guide. San Francisco, NON MEM Project Group, University of California, 1992) を利用して、薬物動態解析を行った。「共変量の探索」身長、体重、性別、年齢、除脂肪体重、トランスアミナーゼ、アルブミン、総ビリルビン、コリンエステラーゼ、尿素窒素、血清クレアチニンを検討する。これにより、心臓手術患者における PK パラメータが算出されるが、この値を健常患者らの PK パラメータと比較し、心臓手術患者における薬物動態の検討を行った。

#### 4. 研究成果

標的濃度を  $0.5 \mu\text{g/mL}$  として投与を開始した5分後の実測血中濃度は、20%以内である症例が多く、予測血中濃度と比較して大きな変動を認めなかった。また、代謝・排泄相においても、投与終了5分後の実測血中濃度も、同様であり、健常人から得られたパラメータを用いた予測血中濃度と比較して大きな解離を認めなかった。得られた実測値を利用して算出された、心臓手術患者における薬物動態パラメータに関しては、分布容積、クリアランスともに、健常人と比較して軽度低値であるものが多かった。これらの結果から、ハイリスク患者における薬物動態は、健常人に近く、薬物投与から得られる血漿濃度は、健常人に比較的近い値であるものの、高値となる症例が多いことが予測された。これらにより感受性の高さは、薬物動態的・薬力学的関与の何れもが影響していることが推測された。次なる研究としては、感受性の変化など、薬力学に影響を及ぼす因子の検討などを行うことにより、周術期における塩酸ランジオロールの効果推定の精度を向上させることが可能となり、至適投与量の推定が容易になることと思われる。

#### <引用文献>

- 1) **Kunisawa T**, Yamagishi A, Suno M, Nakade S, Higashi R, Kurosawa A, Sugawara A, Matsubara K, Iwasaki H. Target-controlled infusion and population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in gynecologic patients. J Anesth. 2015 Apr;29(2):198-205.
- 2) **Kunisawa T**, Yamagishi A, Suno M, Nakade S, Honda N, Kurosawa A, Sugawara A, Tasaki Y, Iwasaki H. Target-controlled infusion and population pharmacokinetics of

landiolol hydrochloride in patients with peripheral arterial disease. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jan 17;11:107-14.

- 3) Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, Yamauchi A, Hasegawa C, Kikawa S, **Kunisawa T**, Tanigawara Y, Miyata Y. Population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in healthy subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23(6):447-55.
- 4) Suno M, **Kunisawa T**, Yamagishi A, Ono T, Yamamoto J, Yamada T, Tasaki Y, Shimizu K, Iwasaki H, Matsubara K. Detection of landiolol using high-performance liquid chromatography/fluorescence: a blood esterase-sensitive ultra-short-acting beta(1)-receptor antagonist. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009 Jun 1;877(16-17):1705-8.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計10件)

- ① **国沢 卓之**、心臓麻酔 最近の話題—TEEの活用法やランジオロールの薬物動態も含めて—、福島周術期アカデミー2018 (招待講演)、2018年3月3日、福島市
- ② **国沢 卓之**、心臓麻酔 最近の話題 —TEEの活用法やランジオロールの薬物動態も含めて—、城南循環管理フォーラム 2018 (招待講演)、2018年2月28日、東京都
- ③ **国沢 卓之**、術後状態を意識した麻酔管

理ーランジオロールの最近の話題を含  
めてー、第 18 回術後管理フォーラム（招  
待講演）、2018 年 1 月 27 日、静岡市

- ④ 国沢 卓之、心臓麻酔と TEEーランジオロ  
ールの最近の話題を含めてー、長崎循環  
管理セミナー（招待講演）、2017 年 9 月 6  
日、長崎市
- ⑤ 国沢 卓之、術後状態を意識した麻酔管  
理ーランジオロールの最近の話題を含め  
てー、第 34 回愛媛術後管理研究会（招待  
講演）、2017 年 7 月 1 日、松山市
- ⑥ 国沢 卓之、心臓麻酔 最近の話題ーT  
EE の活用法やランジオロールの薬物動  
態も含めてー、患者安全と麻酔医療を考  
える会（招待講演）、2017 年 1 月 14 日、  
東京都
- ⑦ 国沢 卓之、周術期ランジオロールの有  
用性を活用するー新しいエビデンスと薬  
物動態的アプローチを加味してー、日本  
臨床麻酔学会第 36 回大会（招待講演）、  
2016 年 11 月 4 日、高知市
- ⑧ 国沢 卓之、心臓麻酔 最近の話題ーTEE  
の活用法やランジオロールの薬物動態も  
含めてー、山形循環器呼吸器・麻酔・集  
中治療研究会（招待講演）、2016 年 7 月  
23 日、山形市
- ⑨ 国沢 卓之、心臓麻酔 最近の話題ーTEE  
の活用法やランジオロールの薬物動態も  
含めてー、奈良ハートセミナー（招待講  
演）、2016 年 3 月 11 日、橿原市
- ⑩ 国沢 卓之、薬物動態を意識した静脈麻  
酔薬投与、平成 27 年（第 29 回）日本歯  
科麻酔学会リフレッシュャーコース（招待  
講演）、2015 年 7 月 5 日、大阪市

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

国沢 卓之 (KUNISAWA , Takayuki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：40339031