

# News Letter

自治医科大学地域医療オープンラボ

Vol.48, Aug, 2011

## 時間治療への招待～臨床研究のすすめ

薬理学講座（臨床薬理学部門）教授  
藤村 昭夫

### 時間治療とは

われわれの生体機能は時々刻々変化していますが、薬も投与時刻によって血中濃度や効果が異なることが知られおり、このような薬の特徴およびその機序を明らかにする研究領域を時間薬理学といいます。さらに近年、薬の時間薬理学的特徴とともに、対象疾患の発症や症状の出現等に認められる日内リズムを考慮に入れた薬物療法（時間治療）が行われるようになりました。臨床薬理学部門では、これまで多くの薬を対象にして時間薬理学研究を推進し、さらに得られた研究成果を臨床に導入することによって薬の適正使用の確立に努めています。以下に、これまで行なった臨床研究（例）と現在進行中（予定も含む）の臨床研究を紹介します。



### これまでに行なった臨床研究（例）

骨粗しょう症を治療するために活性型ビタミン D が用いられることがありますが、この薬を反復投与中に高カルシウム (Ca) 血症が出現し、治療が中止されることがあります。そこで、まず基礎研究を行った結果、活性型ビタミン D による高 Ca 血症は投与時刻によって異なることを見出しました<sup>1)</sup>。次いで、血液透析療法を受けている患者を対象にして臨床研究を行いました。このような患者では、リンの体外排泄が遅延するために血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度が上昇することが多く、その結果、骨粗しょう症をきたしやすいことが知られています。通常、PTH を抑制することを目的として活性型ビタミン D が用いられますが、しばしば高 Ca 血症が出現します。本研究では、活性型ビタミン D が朝方に投与されている血液透析患者を対象にして、これを夕方投与に変更したところ血中 Ca 濃度の上昇は軽減し、さらに血中 PTH 濃度上昇の抑制およびそれに伴う骨塩量の増加は大でした (図 1)<sup>2)</sup>。このように、活性型ビタミン D を用いた時間治療は安全性および有効性に優れた投与方法であると考えられます。

### 現在進行中あるいは予定している臨床研究

1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の有効性を高めるための時間治療の試み; ARB は多くの高血圧患者の治療に用いられていますが、近年、ARB の一つであるバルサルタンについて、朝投与に比べて夕投与のほうが non-dipper 型血圧日内リズム (昼間に比べて夜間の血圧低下が十分ではなく、高血圧性臓器障害がより進展する) の割合が少なく、さらに尿中アルブミン排泄量 (臓器障害の程度を反映している) は夕投与のほうがより減少することが報告されました。そこで、自然発症高血圧ラットを用いて研究を行った結果、バルサルタンについては投与時刻によってラットの生存率 (全体としての臓器障害を反映している) は大きく異なるが、他の ARB であるオルメサルタンについては投与時刻による生存率の差はないことが明らかになりました<sup>3)</sup>。以上の基礎研究で認めたバルサルタンとオルメサルタンの特徴を臨床で明らかにするために、現在、高血圧患者を対象にした研究を行っています。

2) フェナステリドの安全性を高めるための時間治療の試み；フェナステリドは5 $\alpha$ -還元酵素II型阻害薬であり前立腺肥大症や男性型脱毛症の治療薬として世界的に使用されていますが、時々肝障害を誘発することが報告されています。そこで、ラットを用いて研究を行った結果、フェナステリドによる肝障害は投与時刻によって異なることが明らかになりました<sup>4)</sup>。現在、フェナステリドの投与時刻は特に決められていませんが、今後、男性型脱毛症の患者を対象にした臨床研究によって、安全性の高い投与方法(投与時刻)を確立する予定です。

以上の臨床研究は、いずれも薬の適正使用法の確立を目指したものであり、興味のある先生はご連絡下さい(akiofuji@jichi.ac.jp)。特に、フェナステリド(商品名：プロペシア)の臨床研究を推進するために、皮膚科の先生方からのご連絡を待っています。

## 文献

- 1) Tsuruoka S, et al. Chronotherapy with active vitamin D3 in aged stroke-prone spontaneously hypertensive rats, a model of osteoporosis. *Eur J Pharmacol* 428, 287-293, 2001.
- 2) Tsuruoka S, et al. Chronotherapy of high-dose active vitamin D3 in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a repeated dosing study. *Br J Clin Pharmacol* 55, 531-537, 2003.
- 3) Liu Y, et al. Chronopharmacology of angiotensin II-receptor blockers in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci* 115, 196-204, 2011.
- 4) Kumazaki M, et al. Influence of dosing time on the efficacy and safety of finasteride in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 338, 718-723, 2011.

