ジゴキシンとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の 薬物相互作用(第2報) —腎機能の変動による影響—

橋本泰明^{†1}, 小西正倫^{†1}, 小茂池潤太^{†1}, 岡井美香^{†1}, 仙波貴広^{†2},
岩川精吾^{†2}, 平井みどり^{†3}, 黒田 勤^{*†1}
三木市民病院薬剤部^{†1}
神戸薬科大学薬剤学研究室^{†2}
神戸薬科大学臨床薬学研究室^{†3}

Effect of Dihydropyridine Calcium Antagonists on the Plasma Digoxin Level. II : Involvement of Renal Function

Yasuaki Hashimoto^{†1}, Masanori Konishi^{†1}, Junta Komoike^{†1}, Mika Okai^{†1}, Takahiro Senba^{†2},
Seigo Iwakawa^{†2}, Midori Hirai^{†3} and Tsutomu Kuroda^{*†1}
Department of Hospital Pharmacy, Miki City Hospital^{†1}
Department of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University^{†2}
Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University^{†3}

[Received June 24, 2002]
[Accepted March 6, 2003]

The effects of four dihydropyridine calcium antagonists (manidipine, benidipine, amlodipine and nitrendipine) on the plasma digoxin level and the renal hemodynamics were studied in both patients and conscious normotensive beagle dogs.

In the clinical study, the combined administration of digoxin with calcium antagonists elevated, plasma digoxin levels compared with digoxin monotherapy, however, the difference was not significant. In dogs, the combined administration of digoxin with benidipine or nitrendipine resulted in a significantly higher plasma digoxin level after 8 and 24 hrs, respectively, but it did not affect the mean area under the plasma digoxin concentration time curve.

In a renal hemodynamic study in dogs, the glomerular filtration rate was observed to decrease significantly following the combined administration with manidipine. Furthermore, the filtration fraction decreased significantly after the administration of manidipine and benidipine, but it did not affect the renal plasma flow. In addition, amlodipine slightly decreased the glomerular filtration rate. On the other hand, nitrendipine did not alter the renal hemodynamics.

Since dihydropyridine calcium antagonists demonstrate different effects on renal hemodynamics during the combined administration of digoxin, administering the appropriate dosage of digoxin during combined therapy with calcium antagonists is therefore necessary to minimize the risk of digoxin toxicity.

Keywords — digoxin, calcium antagonist, drug interaction

^{†1} 兵庫県三木市加佐58-1 ; 58-1, Kasa, Miki-shi, Hyogo, 673-0402 Japan

^{†2,3} 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1 ; 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

緒 言

高血圧や不整脈を合併している心疾患患者に digoxin (DX) と各種 dihydropyridine (DHP) 系の Ca 拮抗薬が併用されることは多く、併用により血漿中 DX 濃度が上昇することが報告されている^{1,2)}。また、DX は有効濃度域が狭く、中毒域では重篤な副作用を引き起こすことはよく知られており、さらに有効域と中毒域が区別しにくいオーバーラップ域が存在することから、臨床の現場では血中濃度のモニタリング (TDM) が必要とされている³⁾。

DX は主に糸球体濾過と P 糖蛋白質を介した尿細管分泌により排泄される^{4,5)}。これまでにわれわれは NIT の血漿中 DX 濃度に及ぼす影響が nifedipine, nisoldipine および manidipine (MAN) より強いことを明らかにした⁶⁾。さらに、DX との相互作用が報告されている薬剤の多くは P 糖蛋白質を阻害することも報告⁷⁻¹³⁾されていることから、NIT が P 糖蛋白質による DX の尿細管分泌を他の 3 剤よりも強く抑制する可能性についても予測した⁶⁾。

一方、長時間作用型の DHP 系 Ca 拮抗薬である MAN¹⁴⁾, benidipine (BEN)¹⁵⁾, amlodipine (AML)¹⁶⁾ は、腎の輸出細動脈を拡張させ、糸球体内圧を下げて糸球体硬化抑制作用を示すことにより腎保護作用を有することが報告されている。したがってこれらの Ca 拮抗薬では尿細管分泌だけでなく腎血管拡張作用に基づく有効腎血漿流量 (ERPF) や、糸球体濾過速度 (GFR) の変化が DX の体内動態に影響を与える可能性が考えられる。しかし、これらの Ca 拮抗薬の腎機能に与える影響から DX との相互作用を検討した報告はない。

そこで本研究では、DX と DHP 系 Ca 拮抗薬との相互作用を腎機能の変動から明らかにすることを目的として、4 種類の MAN, benidipine (BEN), amlodipine (AML) あるいは NIT の血漿中 DX 濃度に及ぼす影響を腎機能 (ERPF, GFR) の変動から比較検討した。

方 法

1. 臨床試験

DX 維持療法中の症例 (DX 単独: 66 例, DX と MAN 併用: 22 例, BEN 併用: 12 例, AML 併用: 46 例そして NIT 併用: 14 例) について血漿中 DX 濃度を測定し、各群について血中 DX 濃度 (ng/mL) / DX 投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$) (C/D 比) について比較した。対象症例の詳細は Table 1 に示した。いずれの症例も症状の安定した 1 カ月以上の薬物療法実施中の症例で、血漿中濃度は定常状態であると判断され、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に十分配慮し、採血に同意した症例である。なお、採血はジゴキシン服用直前とし、併用薬剤は DX の添付文書上、相互作用が報告されている薬剤以外自由とした。

使用薬剤はすべて市販品を使用した。すなわち、DX は 1,000 倍散 (中外製薬株), MAN は 10mg 錠 (武田薬品工業株), BEN は 2 mg 錠 (協和醗酵工業株), AML は 5 mg 錠 (住友製薬株), NIT は 5 mg 錠 (三菱ウエルファーマ株) を用いた。

採血は朝薬物服用前に採取し、遠心分離 (3,000 rpm, 5 min) 後に得られた血漿を分析に供した。

2. 動物試験

1) 使用動物

雄性ビーグル犬 (体重 9.8~10.7 kg, 年齢 2 歳) 5 頭を使用した。各動物は金属製ケージに個別に収容し、飼料は市販固形飼料 (ラボ D ストック: 日本農産工業) 約 300 g を 1 日 1 回給餌し、飲料水は自由に摂取させた。

2) Digoxin と Ca 拮抗薬の併用試験

使用薬剤は、DX は市販の 1,000 倍散 (中外製薬株) を使用し、MAN (武田薬品工業株), BEN (協和醗酵工業株), AML (住友製薬株), NIT (三菱ウエルファーマ株) の 4 種類の Ca 拮抗薬は各社より提供を受けた原末を用

Table 1. Clinical Characteristics of the Five Groups of Patients Receiving Digoxin and Calcium Antagonists.

	n	Sex (M, F)	Age (years)	Body weight (kg)	Digoxin dose ($\mu\text{g/kg/day}$)	Calcium antagonist dose ($\mu\text{g/kg/day}$)
digoxin alone	66	M=43, F=23	63.2 $\pm$ 12.6	60.4 $\pm$ 11.6	3.02 $\pm$ 0.69	
with manidipine	22	M=12, F=10	71.7 $\pm$ 11.6	58.3 $\pm$ 12.1	2.91 $\pm$ 1.29	210.9 $\pm$ 98.6
with benidipine	12	M=6, F=6	67.9 $\pm$ 6.9	56.1 $\pm$ 8.8	2.99 $\pm$ 0.96	85.0 $\pm$ 28.4
with amlodipine	46	M=24, F=22	72.0 $\pm$ 10.0	57.1 $\pm$ 8.9	3.01 $\pm$ 0.82	115.3 $\pm$ 43.8
with nitrendipine	14	M=10, F=4	73.4 $\pm$ 10.5	56.9 $\pm$ 9.0	3.37 $\pm$ 0.60	106.1 $\pm$ 26.2

Values represent the mean $\pm$ S. D..

いた。各薬剤を0.5%メチルセルロース水溶液に用時懸濁し、経口カテーテル(サフィードフィードイングチューブ、テルモ製)を用いて強制経口投与した。

なお、Ca拮抗薬の懸濁液は可能な限り遮光し用時調製した。

①各Ca拮抗薬の投与量確認試験

雄性ビーグル犬5頭を使用し、Hinohara¹⁷⁾らの報告に従い、2時間後における血圧低下率が約20%となるCa拮抗薬の用量を設定した。すなわちMAN3.0mg/kg, BEN0.5mg/kg, AML1.5mg/kg, NIT3.0mg/kgを経口投与し0, 2, 24時間後の血圧を測定した。懸垂式固定台でイヌを固定し、非観血式血圧測定器(UR-5000, ウエダ製作所)を用いて平均血圧を測定した。

②DXと各Ca拮抗薬の併用試験

DXと各Ca拮抗薬の併用試験は、1週間の間隔をあけて実施した。すなわち、DXを初日負荷量として15μg/kg投与し、翌日より6日間維持量として5μg/kgを1日1回投与した。7日目の夜から絶食し、8日目にDX15μg/kgを投与した。その後続けて6日間、維持量であるDX5μg/kgを1日1回投与し、15日目にDX15μg/kgとMAN3.0mg/kgの併用投与を行った。以後、同様に22日目にBEN0.5mg/kg, 29日目にAML1.5mg/kg, 36日目にNIT3.0mg/kgの併用投与試験を行った。

採血はDXの投与初日、8, 15, 22, 29日目および36日目の投与前および0.5, 1, 2, 4, 8, 24時間後に行い、遠心分離後得られた血漿を-20℃で凍結保存し分析に供した。

3) 腎機能測定試験

使用薬剤は、10%パラアミノ馬尿酸(PAH)ナトリウム、30%イオタラム酸(IOT)メグルミンを用いて行った。PAH10mg/kg¹⁸⁾, IOT30mg/kg¹⁹⁾をDXおよび各Ca拮抗薬投与3時間前および2, 24時間後に投与した。両薬剤はあらかじめクリーンベンチ内で混合し、その混合液をイヌの前腕橈骨皮静脈内にbolus(シングルインジェクション法)で投与した。

採血(1.6mL)は両薬剤静脈内投与10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180分後に行い、遠心分離後得られた血清を-20℃で分析まで凍結保存した。

3. 測定方法および統計処理

1) 血漿中DX濃度測定

血漿中DX濃度は、ダイナボット社のIMXを用いMEIA法で測定した。測定方法は製品の使用説明書にもとづき行った。

AUCは台形法により24時間目までの血漿中濃度の測定値から求めた。

2) 有効腎血漿流量、糸球体濾過速度の測定

Agarwalの方法²⁰⁾に準じてHPLCを用いて測定した。血清試料50μLを内部標準物質のメタセタモール(SIGMA)5μgに加え、メタノール(関東化学)200μLを添加して振とうし除蛋白を行った。その後、常温で12,000rpmで10分間遠心分離後、その上清20μLを分析に供した。

なお、定量限界はPAHは1.0μg/mL, IOTは10.0μg/mLであった。

HPLCの分析条件は次のとおりである。

ポンプ : Alliance2690(Waters)

検出器 : Waters480UV detector

カラム : Wakosil-II 5 C18(4.6mm×250mm)

移動相 : 50mM TBA, 5mM NaH₂PO₄(pH4.1) :
メタノール=82 : 18

流速 : 0.8mL/min

測定波長 : 254nm

測定時間 : 20min

AUCは台形近似法により求め、ERP_F, GFR, FFは次式から算出した。

$$\text{ERP}_F(\text{mL}/\text{min}/\text{kg}) = \text{CL}_{\text{PAH}} = (\text{体重あたりのPAH投与量}) / \text{AUC}_{\text{PAH}}$$

$$\text{GFR}(\text{mL}/\text{min}/\text{kg}) = \text{CL}_{\text{IOT}} = (\text{体重あたりのIOT投与量}) / \text{AUC}_{\text{IOT}}$$

$$\text{FF}(\%) = \text{GFR} / \text{ERP}_F \times 100$$

統計学的処理は統計プログラム「統計JSTAT ver 4.3」を用いて、単独投与時の値を基準としBonferroinの多重比較検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

各測定値は平均値±標準偏差で示した。

結 果

臨床試験におけるDXと各Ca拮抗薬併用群の血漿中DX濃度/投与量(C/D比)の比較をFig. 1に示す。DX単独群のC/D比は 0.25 ± 0.06 [(ng/mL)/(μg/kg/day)]で、DXとMAN併用群、BEN併用群、AML併用群そしてNIT併用群のC/D比はそれぞれ 0.29 ± 0.15 , 0.28 ± 0.11 , 0.26 ± 0.14 そして 0.28 ± 0.07 でDX単独群に比べ血漿中DX濃度の上昇は認められなかった。なお、試験期間中DX投与量および併用薬の変更は行わず、血液生化学的検査値に大きな変化は認められなかった。

動物試験において、2時間後の血圧低下率がほぼ同じになる各Ca拮抗薬の投与量を検討した結果、MANは3.0mg/kg, BENは0.5mg/kg, AMLは1.5mg/kg, NITは3.0mg/kgを投与量として設定した。また、DX初回投与時の血漿中DX濃度推移と維持量投与後の8日目の血漿中DX濃度推移を比較したところ、ほぼ同様の推移を示し、試験期間中DXはほぼ定常状態にあると考えら

れた。

Fig. 2 に 4 種の DHP 系 Ca 拮抗薬併用時の血漿中 DX 濃度推移を示す。すべての Ca 拮抗薬併用時の血漿中 DX 濃度は上昇する傾向が認められた。さらに、NIT 併用 24 時間後の血漿中 DX 濃度は DX 単独時に比べ有意な上昇

が認められた (NIT 併用; $0.72 \pm 0.06 \text{ ng/mL}$ vs DX 単独; $0.57 \pm 0.14 \text{ ng/mL}$)。また BEN 併用 8 時間後の血漿中 DX 濃度も有意な上昇が認められた (BEN 併用; $1.28 \pm 0.21 \text{ ng/mL}$ vs DX 単独; $0.97 \pm 0.40 \text{ ng/mL}$)。

Table 2 に得られた体内動態学的パラメータを示す。

Fig. 1. Effect of Calcium Antagonists on the Plasma Concentration of Digoxin in the Clinical Study.

Open circles represent the mean plasma concentration of digoxin and bars indicate $\pm$ S.D..

Fig. 2. Effect of Calcium Antagonists on the Mean Plasma Concentration of Digoxin in Dogs.

Digoxin was given alone ($15 \mu\text{g/kg}$) or with manidipine (3.0 mg/kg) or benidipine (0.5 mg/kg) or amlodipine (1.5 mg/kg) or nitrendipine (3.0 mg/kg).

* ; $p < 0.05$ vs digoxin alone.

DX 投与後24時間目までの AUC は、すべての Ca 拮抗薬の併用で増加傾向が認められ、その程度は MAN 併用時 1.11 倍、BEN 併用時 1.22 倍、AML 併用時 1.17 倍、NIT 併用時 1.22 倍であったが、有意差は認められなかった。最高血中濃度 ($C_{\max}$) においても同様に上昇傾向が認められたが有意ではなかった。

Fig. 3 に DX 単独投与および各 Ca 拮抗薬併用時における ERPF の変化を示す。Ca 拮抗薬併用後 2～5 時間後の ERPF はすべての Ca 拮抗薬で大きな変化は認められなかった。Table 3 に Ca 拮抗薬併用前に対する各 Ca 拮抗薬併用による変化率を示す。すべての値で有意な差は認められなかった。

GFR は BEN の併用により投与 2～5 時間後に有意に低下し、MAN、AML の併用でも有意ではないが 12～14% の低下傾向が認められた。しかし、NIT では大きな変化は認められなかった (Fig. 4, Table 3)。

FF は MAN と BEN で投与 2～5 時間後に約 15% の有意な低下が認められ、AML でも約 10% の低下傾向が認められたが、NIT では投与前と比較してほとんど変化がなかった (Fig. 5, Table 3)。

考 察

DHP 系 Ca 拮抗薬の血清中 DX 濃度に及ぼす影響を、Ca 拮抗薬の腎機能に与える影響から検討した。臨床デー

Table 2. Effects of Calcium Antagonists on Digoxin Kinetics on Dogs.

	AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
digoxin alone	23.01±6.65	3.26±0.37	0.70±0.27
with manidipine	25.58±5.23	4.20±1.58	0.80±0.67
with benidipine	28.08±3.63	4.89±1.76	0.80±0.67
with amlodipine	26.94±2.96	4.74±1.42	0.50±0.00
with nitrendipine	28.17±3.67	4.66±1.82	1.00±0.61

Values represent the mean ± S. D. (n=5).

Fig. 3. Effect of Calcium Antagonists on Effective Renal Plasma Flow (ERPF) in Dogs.
Bars represents the mean ± S.D. (n = 5).

Fig. 4. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Dogs.

Bars represents the mean $\pm$ S.D. (n = 5).

*; $p < 0.05$ compared with digoxin alone.

Table 3. Effect of Calcium Antagonists on Renal Hemodynamics Parameter in Dogs (% change of initial value).

Time after administration	Effective renal plasma flow		Glomerular filtration rate		Filtration fraction	
	2-5 hr	24 hr	2-5 hr	24 hr	2-5 hr	24 hr
digoxin alone	13.34 $\pm$ 6.89	5.57 $\pm$ 5.53	2.51 $\pm$ 6.21	1.98 $\pm$ 3.81	-9.40 $\pm$ 2.67	-2.90 $\pm$ 3.54
with manidipine	3.89 $\pm$ 8.73	-5.47 $\pm$ 2.23	-12.41 $\pm$ 5.17	-5.81 $\pm$ 5.48	-14.79 $\pm$ 3.70*	-0.63 $\pm$ 5.12
with benidipine	0.13 $\pm$ 6.32	-2.47 $\pm$ 4.24	-15.46 $\pm$ 3.47*	-1.46 $\pm$ 1.82	-15.04 $\pm$ 3.76*	1.64 $\pm$ 3.85
with amlodipine	-3.99 $\pm$ 2.77	-2.31 $\pm$ 3.21	-13.65 $\pm$ 7.05	2.54 $\pm$ 3.79	-9.93 $\pm$ 7.14	5.34 $\pm$ 4.67
with nitrendipine	-0.34 $\pm$ 3.75	2.52 $\pm$ 3.29	-4.98 $\pm$ 8.33	-1.86 $\pm$ 6.73	-5.08 $\pm$ 5.93	-3.99 $\pm$ 7.01

Values represent the mean $\pm$ S. D. (n=5).

*; $p < 0.05$ compared with digoxin alone.

タでは、MAN、BEN、NIT 併用により血清中 DX 濃度の上昇傾向を認めたが有意ではなかった。Schwartz ら²¹⁾は21人の健康人において血漿中 DX 濃度に対する AML の影響を検討し、相互作用は認められなかったと報告しており、MAN、BEN も AML 同様、血中 DX 濃度に与える影響は少ないと考えられる。イヌにおける DHP 系 Ca 拮抗薬併用の検討では、NIT 併用群の血中 DX 濃度は、nifedipine, nisoldipine, MAN 併用群と比較して有意な上昇が認められたが²⁶⁾、今回の試験では、有意な差は認

められなかった。これは、先の検討と比較し、薬剤の投与方法が異なること、麻酔下と非麻酔下というイヌの状態が異なることが、NIT 併用による影響が認められなかった要因であると考えられる。Applegate ら²²⁾はイヌにおいてペントバルビタール等の麻酔により GFR が約 40% 低下することを報告しており、麻酔下で試験を行った先の試験では GFR の低下が大きく、DX の排泄は糸球体濾過より尿細管分泌の関与が大きくなり、Ca 拮抗薬による P 糖蛋白質の阻害作用が強く表れた可能性が

Fig. 5. Effect of Calcium Antagonists on Filtration Fraction (FF) in Dogs.

bars represents the mean $\pm$ S.D. (n = 5).

* ; $p < 0.05$ compared with digoxin alone.

考えられ、今後、DXの腎クリアランスを測定し、DX連続投与下において、Ca拮抗薬がどの程度DXの腎クリアランスに関与しているか、明らかにする必要があると考えられた。

DHP系Ca拮抗薬による輸入、輸出細動脈の拡張の程度をERPF、GFR、FFの変動より検討した結果、輸出細動脈を拡張させるとされているMAN¹⁴⁾、BEN¹⁵⁾、AML¹⁶⁾では、Ca拮抗薬投与2～5時間後においてERPFはほぼ一定のままGFRが低下する傾向が認められた。FFにおいてはMAN、BENでCa拮抗薬投与後2～5時間後に有意な低下を示したが、AMLにおいてはDX単独投与時とほぼ同じ値を示した。一方、輸入細動脈の血管径を拡張するが輸出細動脈の拡張作用の弱いNIT²³⁾では大きな変化が認められなかった。これらの結果は、MANにおいてFFの低下傾向、およびAMLによるGFRの低下を認めた塩見らの腎性高血圧犬を用いた報告¹⁹⁾と対応した。実際臨床においても、本態性高血圧患者にMANを投与した場合、FFの低下が報告されている²⁴⁾。一方、AMLにおいては、ERPFに有意な低下を認めたとする塩見らの報告¹⁹⁾と異なる結果であった。これは、AMLの投与量が塩見らの検討では3.0mg/kgであるのに対し、われわれの行った検討では1.5mg/kgと少なく、また、腎性高血圧犬と正常血圧犬というイヌの状態が異なるためであると考えられる。ERPFは、高血圧自然発症

ラットを用いた実験でMAN¹⁴⁾、BEN¹⁵⁾そしてAML¹⁶⁾はともに持続的に増加しているが、田辺ら²⁵⁾は、正常血圧犬においてMANを3.0mg/kg投与し、1時間後腎血流量の増加を認めているが、以後減少し2時間後には有意な差を認めておらず、今回のCa拮抗薬併用2～5時間後におけるERPFは一定であった結果と対応する。さらに、腎血管抵抗は投与後3時間にわたり有意な減少が認められていることから、正常血圧犬ではERPFは一定に保たれることが明かとなった。

一般に腎保護作用を有しないCa拮抗薬では腎において輸入細動脈は拡張させるものの、輸出細動脈は拡張させず、逆に腎保護作用を有するCa拮抗薬では両細動脈を拡張させると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。このことから、腎保護作用を有するとされるMAN、BEN、AMLでは両細動脈を拡張させることにより、降圧にもかかわらず腎血流量を維持したまま腎血管抵抗が減少した結果、GFRおよびFFが低下したと考えられる。Katohら²⁶⁾はヒト多剤耐性遺伝子MDR1を発現させた細胞を用いた研究で、DX輸送阻害効果がBENとMANで強いことを報告している。今回の検討では、無麻酔下でありDXの排泄に尿細管分泌への影響以外に糸球体濾過速度の変化も関与して、血漿中DXの上昇傾向が認められたと推測される。

一方、輸出細動脈の拡張作用が弱いとされているNIT

では, GFR, FF ともに大きな変化が認められなかった。この結果は, NIT 併用による血清中 DX 濃度の上昇傾向が糸球体濾過ではなく, 尿細管分泌への影響により DX の排泄を減少させていることを示唆するものである。しかし, Katoh ら²⁶⁾は, NIT では P 糖蛋白質による DX 輸送の阻害効果が弱いことを報告しているが, Kim and Wandel²⁷⁾による結果と異なっており, 実験条件に相違もあることから, 今後さらなる検討が必要であると考えられる。

高血圧患者では, 高血圧の種類や血圧降下の程度により腎機能が変化することが考えられることから, 臨床において DX と DHP 系 Ca 拮抗薬を併用するときには, TDM とともに腎機能や DHP 系 Ca 拮抗薬の腎血管に対する作用の違いを考慮し, 注意深く DX の投与量を調節する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) W. G. Nayler, Calcium antagonists, Academic Press, London, 1998, pp. 261-279.
- 2) J.M. De Vito, B. Friedman, Evaluation of the pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between calcium antagonists and digoxin, *Pharmacotherapy*, **6**, 73-82 (1986).
- 3) 上野和行, 内海順子, 石田保晴, 川口義廣, 山口理世, 加藤元一, 有本潤司, 鈴木淑男, 小山道子, 尾藤慶三, 小西興承, ジゴキシンの副作用頻度に及ぼす TDM の寄与, 病院薬学, **21**, 105-108 (1995).
- 4) 谷川原祐介, 相互作用を受けやすい注意すべき薬物 強心配糖体 (ジゴキシンなど), 治療, **76**, 2337-2340 (1994).
- 5) 谷川原祐介, 堀了平, MDR と尿細管分泌・ステロイド輸送, *Molecular Medicine*, **30**, 756-763 (1993).
- 6) Y. Hashimoto, A. Shimizu, T. Kuroda, M. Hayakawa, K. Awano, R. Emoto, M. Terashima, H. Nakamura, H. Fukuzaki, Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on the plasma digoxin level, 臨床薬理, **27**, 665-671 (1996).
- 7) N. Okamura, M. Hirai, Y. Tanigawara, K. Tanaka, M. Yasuhara, K. Ueda, T. Komano, R. Hori, Digoxin-cyclosporin A interaction: Modulation of the multidrug transporter P-glycoprotein in the kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 1614-1619 (1993).
- 8) M. Verschraagen, C.H.W. Koks, J.H.M. Schellens, J. H. Beijnen, P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions; The case of digoxin-verapamil, *Pharmacol. Res.*, **40**, 301-306 (1999).
- 9) H.O. Klein, R. Lang, E. Weiss, E. D. Segni, C. Libhaber, J. Guerrero, E. Kaplinsky, The influence of verapamil on serum digoxin concentration, *Circulation*, **65**, 998-1003 (1982).
- 10) M. F. Fromm, R. B. Kim, C. M. Stein, G. R. Wilkinson, D.M. Roden, Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine, *Circulation*, **99**, 552-557 (1999).
- 11) C. Woodland, Z. Verjee, E. Giesbrecht, G. Koren, S. Ito, The digoxin-propafenone interaction: Characterization of a mechanism using renal tubular cell monolayers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 39-45 (1997).
- 12) M.S. O'Brien, L.F. Salamone, T.P. Gibson, Effect of spironolactone on the renal clearance of digoxin in dogs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 190-194 (1985).
- 13) H. Wakasugi, I. Yano, T. Ito, T. Hashida, T. Futami, R. Nohara, S. Sasayama, K. Inui, Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: Interaction with P-glycoprotein, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 123-128 (1998).
- 14) A. Tojo, K. Kimura, H. Matsuoka, T. Sugimoto, Effects of manidipine hydrochloride on renal microcirculation in spontaneously hypertensive rats, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**, 895-899 (1992).
- 15) T. Kawata, S. Hashimoto, T. Koike, Diversity in the renal hemodynamic effects of dihydropyridine calcium blockers in spontaneously hypertensive rats, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **30**, 431-436 (1997).
- 16) K. Kimura, N. Suzuki, S. Ohba, N. Mise, K. Miyashita, A. Tojo, A. Goto, M. Omata, Effects of amlodipine, a calcium channel blocker, on rat renal arterioles, *Curr. Ther. Res.*, **58**, 375-380 (1997).
- 17) Y. Hinohara, T. Yamazaki, O. Kuromaru, N. Homma, K. Sakai, Effects of nicorandil and verapamil, antianginal agents, on plasma digoxin concentration in rats and dogs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 512-516 (1987).
- 18) V. Laroute, H. P. Lefebvre, G. Costes, P. L. Toutain, Measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in the conscious beagle dog by single intravenous bolus of iothexol and p-aminohippuric acid, *J. Pharmacol. Tox. Meth.*, **41**, 17-25 (1999).
- 19) 塩見美江, 伊藤勝彦, 鬼頭剛, 慢性腎性高血圧犬の腎循環動態に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響, 薬理と治療, **22**, 4619-4631 (1994).
- 20) R. Agarwal, Chromatographic estimation of iothalamate and p-aminohippuric acid to measure glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in humans, *J. Chromatogr. B*, **705**, 3-9 (1998).
- 21) J.B. Schwartz, Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentration and renal digoxin clearance, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12**, 1-5 (1988).

- 22) C.W. Applegate, R.A. Gutman, Renal intracortical blood flow distribution, function and sodium excretion in response to saline loading of anesthetized and unanesthetized dogs, *Pflugers Arch.*, **366**, 125-130 (1976).
- 23) J. T. Fleming, B. Garthoff, D. Mayer, B. Rosen, M. Steinhausen, Comparison of the effects of antihypertensive drugs on pre- and postglomerular vessels of the hydronephrotic kidney, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **10**, S149-153 (1987).
- 24) 高畠利一, 太田博真, 佐々木徹, 佐藤重彦, 太田克郎, 伊勢拓之, 服部信, 若月寿之助, 高血圧患者の腎機能に対するカルシウム拮抗薬, 塩酸マニジピンの影響, 臨床医療, **5**, 1177-1183 (1989).
- 25) 田辺正雄, 川添勝義, 鬼頭剛, 嶋本典夫, 無麻酔正常高血圧犬における塩酸マニジピン (CV-4093 (2 HCl)) の循環動態および心機能に対する作用, 薬理と治療, **17**, 767-778 (1989).
- 26) M. Katoh, M. Nakajima, H. Yamazaki, T. Yokoi, Inhibitory potencies of 1, 4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: Comparison with the effects on CYP 3 A 4, *Pharm. Res.*, **17**, 1189-1197 (2000).
- 27) R.K. Kim C. Wandel, Interrelationship between substrates and inhibitors of CYP 3 A 4 and P-glycoprotein, *Pharm. Res.*, **16**, 408-414 (1999).