

## へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

総 括 -----	61
1. 本薬と他剤との相互作用に関する検討 -----	61
(1) チトクローム P450 に対する本薬の阻害作用 -----	61
(2) NSAID およびステロイド併用による本薬の血漿中濃度への影響 -----	63
2. 本薬と他剤との相互作用に関する考察 -----	65
(1) 薬物動態に起因する薬物相互作用について -----	65
(2) 薬理作用に起因する薬物相互作用について -----	72
3. 本薬のヒトでの薬物動態について -----	73

## 略号一覧表

AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度

HSD : hydroxysteroid dehydrogenase

NSAID : 非ステロイド性消炎鎮痛剤

OP-1206 : 17S,20-Dimethyl-trans-<sup>2</sup>-Prostaglandin E<sub>1</sub>

OP-1206 $\cdot$ -CD : OP-1206 $\cdot$ -シクロデキストリン包接化合物

PG : Prostaglandin

PGDH : hydroxyprostaglandin dehydrogenase

## へ．吸収，分布，代謝，排泄

### 総 括

閉塞性血栓血管炎（ＴＡＯ）<sup>1)~3)</sup>において[11 -<sup>3</sup>H]OP-1206 を経口および静脈内投与した時，吸収，代謝および排泄は速やかであった．また，反復投与による蓄積性は認められなかった．

今回の申請効能「後天性の腰部脊柱管狭窄症（ＳＬＲ試験正常で，両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛，下肢しびれ）および歩行能力の改善」に対する本剤の用法・用量 15 µg/日は，既承認の効能・効果「閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍，疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善」に対する用法・用量 30 µg/日の半量であり，投与経路の変更もないが，新たに他剤との薬物相互作用を検討する目的で以下の試験を行った．

#### チトクローム P450 に対する本薬の阻害作用

チトクローム P450 に対する本薬の阻害作用をヒト P450 発現系ミクロソームを用いて検討した．その結果，本薬は臨床最高血漿中濃度の 10000 倍にあたる 1000nmol/l の濃度においてこれらのヒトチトクローム P450 の代謝に対し阻害作用を示さなかった．

#### NSAIDおよびステロイド併用による本薬の血漿中濃度への影響

NSAIDやステロイドの併用が本薬の血漿中濃度におよぼす影響を検討した．その結果，併用投与群における本薬の血漿中濃度は単独投与群のそれと比べて差がなかった．

以上のことから，本薬はチトクローム P450 の阻害作用に基づく相互作用を起こすことはなく，また本薬の血漿中濃度はNSAIDやステロイドの併用により影響を受けないと考えられた．

## 1．本薬と他剤との相互作用に関する検討

### （１）チトクローム P450 に対する本薬の阻害作用

ＴＡＯ<sup>3)</sup>で示したように，本薬の主代謝経路は 鎖および 鎖の酸化である．これらの酸化酵素は， -酸化系および -酸化系酵素群であり，内因性のプロスタグランジン類や脂肪酸のような栄養成分の代謝に関与している．本薬の臨床投与量と日常摂取する脂肪量から推察し，これら酵素において代謝拮抗に基づく相互作用が起こる可能性は極めて小さいと考えられる．

一方，代謝における相互作用を考える場合，代謝拮抗に基づく相互作用以外に，チトクローム P450 を阻害することにより相互作用を引起す可能性が考えられる．そこで，チトクローム P450 のうち薬物代謝において重要と考えられる CYP1A2，CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 に対する本薬の阻害作用をヒト P450 発現系ミクロソームを用いて検討した．

## 方法

OP-1206 の CYP1A2 , CYP2D6 , CYP2C9 , CYP2C19 および CYP3A4 に対する阻害作用についてヒト P450 発現系ミクロソーム用いて検討した．それぞれのミクロソームは 0.05 , 0.2 , 0.1 , 0.2 および 0.25mg/ml の濃度を用いた．各分子種に対する基質は，CYP1A2 と CYP2C19 は 3-Cyano-7-ethoxycoumarin ( CEC , それぞれ 10 および 25  $\mu\text{mol/l}$  ) , CYP2C9 は 7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin ( 7-MFC , 75  $\mu\text{mol/l}$  ) , CYP2D6 は 3-[2-N,N-Diethyl-N-methylaminoethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin ( AMMC , 1.5  $\mu\text{mol/l}$  ) , CYP3A4 は 7-Benzoyloxyquinoline ( BQ , 40  $\mu\text{mol/l}$  ) を用いた．0.1 , 10 および 1000nmol/l の OP-1206 存在下で，各分子種と基質を 37 ° で 30 ~ 45 分反応させ，OP-1206 の各分子種に対する代謝阻害率を算出した．

## 結果

OP-1206 は 0.1 , 10 および 1000nmol/l のいずれの濃度においてもこれらのヒトチトクローム P450 の代謝に対し阻害作用を示さなかった ( 表へ - 1 ) ．以上のことから，臨床での血漿中 OP-1206 濃度では OP-1206 がチトクローム P450 を阻害することはないと考える．

表へ - 1 OP-1206・ -CD の各ヒト P450 分子種代謝活性への影響

ヒト P450		阻害率 ( % of inhibition )		
発現系 MS	蛍光基質 ( 最終濃度 )	0.1nmol/l	10nmol/l	1000nmol/l
CYP1A2	CEC ( 10 $\mu\text{mol/l}$ )	-1.9 $\pm$ 6.0	-10.4 $\pm$ 3.3	-9.5 $\pm$ 4.2
CYP2C9	7-MFC ( 75 $\mu\text{mol/l}$ )	-3.8 $\pm$ 2.2	-2.2 $\pm$ 5.5	-5.9 $\pm$ 3.4
CYP2C19	CEC ( 25 $\mu\text{mol/l}$ )	-7.0 $\pm$ 3.2	-9.6 $\pm$ 3.1	-6.6 $\pm$ 2.1
CYP2D6	AMMC ( 1.5 $\mu\text{mol/l}$ )	0.2 $\pm$ 3.1	3.2 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 2.7
CYP3A4	BQ ( 40 $\mu\text{mol/l}$ )	-3.4 $\pm$ 0.9	-1.8 $\pm$ 2.7	2.6 $\pm$ 7.0

( n = 3 , 平均値  $\pm$  標準偏差 )

## ( 2 ) N S A I D およびステロイド併用による本薬の血漿中濃度への影響

一般に P G は , 肺の hydroxyprostaglandin dehydrogenase ( P G D H ) で代謝されること<sup>4)~9)</sup> , また 5 員環は hydroxysteroid dehydrogenase ( H S D ) で代謝 ( 11 位または 9 位の酸化還元反応による P G のタイプ変換 ) されること<sup>10),11)</sup> が報告されている . そこで , P G D H および H S D を阻害する薬剤と P G E<sub>1</sub> の誘導体である本薬をラットに併用し , 併用薬が本薬の血漿中濃度におよぼす影響を検討した .

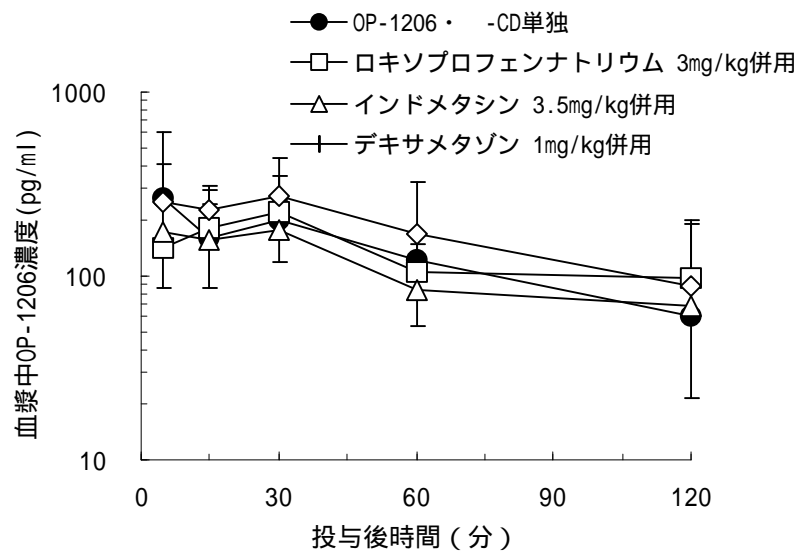
### 方法

動物はヒトと同様に P G D H および H S D を持つラットを選択した . 試験に用いた併用薬は , P G D H および H S D を阻害する N S A I D<sup>12)~15)</sup> の中から本疾患での汎用が予想されるロキソプロフェンナトリウムおよびインドメタシン , H S D を阻害するステロイド<sup>14),15)</sup> の中からデキサメタゾンを選択し , OP-1206・-CD の投与直前に投与した . OP-1206・-CD の投与量はラットにおいて有効性がみられる 300 μg/kg<sup>16),17)</sup> , 併用薬の投与量はラットにおいて有効性がみられ , かつ臨床の血漿中非結合型薬物濃度と同程度以上の濃度を示す , ロキソプロフェンナトリウム 3mg/kg<sup>18)</sup> , インドメタシン 3.5mg/kg<sup>19)</sup> およびデキサメタゾン 1mg/kg<sup>20)</sup> とした . また , 血漿中 OP-1206 濃度は LC/MS/MS 法で各群 5 時点ずつ測定した . なお , 定量限界は 33.3pg/ml であった .

### 結果

OP-1206・-CD ( 300 μg/kg ) を投与した際の血漿中 OP-1206 濃度の推移は , OP-1206・-CD 単独投与群に比べ , ロキソプロフェンナトリウム , インドメタシンまたはデキサメタゾンの併用投与群で大きく変わることはなかった . また , OP-1206 の C<sub>max</sub> および AUC(0-2hr) は OP-1206・-CD 単独投与群と併用投与群で違いはなかった ( 図へ - 1 , 表へ - 2 ) .

以上のことから , 併用投与群における血漿中 OP-1206 濃度は単独投与群のそれと比べて差がなく , 臨床において , P G D H や H S D を阻害する N S A I D やステロイドと OP-1206・-CD の併用により , 血漿中 OP-1206 濃度が上昇し , 安全性に問題が生じる可能性はないと推察した .



図へ - 1 OP-1206 + -CD を絶食雄性ラットに各種併用薬と併用投与した時の血漿中 OP-1206 濃度推移  
(n = 10, 平均値 ± 標準偏差), OP-1206 + -CD の投与量: 300 µg/kg, 定量限界 33.3pg/ml

表へ - 2 OP-1206 + -CD を絶食雄性ラットに各種併用薬と併用投与した時の血漿中 OP-1206 に関する薬物動態パラメーター

投与薬剤	Cmax (pg/ml)	AUC(0-2hr) (pg·hr/ml)
OP-1206 + -CD 単独	316 ± 312	264 ± 85
ロキソプロフェンナトリウム 3mg/kg 併用	233 ± 120	266 ± 150
インドメタシン 3.5mg/kg 併用	226 ± 66	220 ± 37
デキサメタゾン 1mg/kg 併用	349 ± 193	350 ± 194

(n = 10, 平均値 ± 標準偏差), OP-1206 + -CD の投与量: 300 µg/kg

## 2. 本薬と他剤との相互作用に関する考察

### (1) 薬物動態に起因する薬物相互作用について

#### 1) 吸収における相互作用について

吸収における相互作用としては、本薬のような消化管で吸収される薬剤では消化管内での溶解の程度が吸収の程度に影響すると考えられるため、他剤による本薬の溶解への影響の可能性を以下に考察した。

閉塞性血栓性血管炎 (TAO) <sup>1)</sup>で示したように、本薬は良好な吸収率 (OP-1206・-CD 1.5 µg/kg での吸収率は雄ラット 64.4%, 雌ラット 54.3%) を示した。また、OP-1206・-CD の水に対する溶解度は 0.2g/ml (OP-1206 として 6mg/ml) 以上であり、本薬は、ラットおよびヒト (臨床用量 15 µg/日, 5 µg/回, 以下 OP-1206 として) の胃および小腸内で完全に溶解し吸収されていると推察される。さらに、本薬の溶解度から考えて、併用薬の影響で本薬が溶解せず吸収率が低下するという可能性は低いと考えられる。また、本薬の投与量である 15 µg/日 (5 µg/回) では併用薬の溶解度に影響する可能性は少ないと推察している。よって、吸収における相互作用は、起こらないと推察される。

#### 2) 制酸剤を併用した場合の相互作用について

胃内の pH は、制酸剤により中和され若干上昇して、中性側に寄ると想定されるが、本薬の保存条件と安定性の試験結果 <sup>21)</sup>から、本薬は pH 2.1~8 において、1 日後に最低でも試験開始前値の 92.7% が残存しており、この条件下で安定であると考えられる。すなわち、制酸剤併用により、胃内の pH が上昇し若干中性側に寄ったとしても、本薬が速やかに分解し失活する可能性は低いと推察される。また、前述のように水に対する溶解性から本薬は、胃および小腸内で完全に溶解していると考えている。本薬が有するカルボン酸は、一般的に pH が上昇するほど塩を形成し易く、溶解性が上がる性質を持っている。このため、制酸剤と併用した時の胃内の pH 上昇が、本薬の溶解性ひいては吸収性に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。以上の観点から、本薬と制酸剤との併用によって、重大な相互作用を生じる可能性は少ないと考えられる。

#### 3) 蛋白結合における相互作用について

本薬は、in vitro 蛋白結合試験で 0.023mmol/l (8.75 µg/ml) の濃度の時、ヒト血清アルブミンおよびヒト血漿蛋白への結合率が、それぞれ 100% および 95.8% であった <sup>3)</sup>。まず他剤による本薬への影響については、一般に経口剤の場合、有効性、安全性に關与する非結合型薬物濃度の AUC は、薬剤の肝固有クリアランスと投与量のみから算出されるため <sup>22)</sup>、血中蛋白結合は關与しないことが証明されている <sup>22)~25)</sup>。よって、本薬の場合も蛋白結合に起因する相互作用は起こらないと考えられる。

本薬による他剤への影響については、本薬との併用が予想される薬剤の薬物動態学的特徴および血漿中薬物濃度から以下のように考察した。

蛋白結合に基づく相互作用が血漿中非結合型薬物濃度におよぼす影響は、追い出された薬物の動態学的特徴（分布容積，クリアランス）によって異なる。また，結合蛋白からの薬物の追い出しは血漿中における全薬物（本薬＋併用薬）の濃度の和に依存して生じる。そこで，本薬と併用される可能性のある薬剤を具体的に挙げ，蛋白結合に基づく相互作用について，併用薬の薬物動態学的特徴および血漿中濃度の面から以下に考察した。

薬物をその動態学的特徴から分類する場合，次のような基準が提示されている。すなわち，分布容積が約 0.25 l/kg 未満の薬物は低分布容積，約 0.8 l/kg より大きい薬物は高分布容積とされ<sup>26)</sup>，クリアランスが肝または腎血流速度の 0.3 倍未満の薬物は低クリアランス，0.7 倍より大きい薬物は高クリアランスと分類される<sup>27)</sup>。本薬との併用が予想される主な薬剤およびその薬物動態パラメーターを表へ - 3 に示した。

また，表へ - 3 に示した薬剤のうち，分布容積と全身クリアランスのデータが得られた薬剤を上記の基準に従って分類し表へ - 4 に示した。

クリアランスの大きさによる分類は，肝血流速度（約 23.8ml/min/kg<sup>28)</sup>）と腎血流速度（約 19.0ml/min/kg<sup>28)</sup>）を考慮して，全身クリアランスが 6ml/min/kg より小さい場合を低クリアランス，14ml/min/kg より大きい場合を高クリアランスとした。

なお，表へ - 3 において分布容積と全身クリアランスの確認できた予想併用薬の中に，高クリアランスに分類される薬剤および中クリアランス - 低分布容積に分類される薬剤は見られず，表へ - 4 に示した結果となった。



表へ - 3 主な予想併用薬の薬物動態パラメーター

予想併用薬	臨床最大 投与量	薬物動態試験における Cmax			蛋白 結合率 ( % )	分布 容積 ( l/kg )	全身 クリアランス ( ml/min/kg )
		投与量 (mg)	Cmax (ng/ml)    ( μmol/l )				
NSAID							
ロキソプロフェンナトリウム	60mg(x3 回)	60	5040	20	97	-	-
インドメタシン	25mg(x3 回)	25	1000	2.8	97.7 <sup>29)</sup>	0.29 <sup>30)</sup>	1.4 <sup>30)</sup>
ジクロフェナクナトリウム	100mg(分 3)	25	415	1.4	>99 <sup>31)</sup>	0.17 <sup>30)</sup>	4.2 <sup>30)</sup>
合成副腎皮質ホルモン							
メチルプレドニゾロン	4-48mg(分 1-4)	40	329	0.88	78 <sup>32)</sup>	1.2 <sup>30)</sup>	6.2 <sup>30)</sup>
ベタメタゾン	8mg(x1 回)	1.5	6.5	0.017	64	1.4 <sup>30)</sup>	2.9 <sup>30)</sup>
デキサメタゾン	8mg(x1 回)	20*	581*	1.5*	68 <sup>30)</sup>	0.82 <sup>30)</sup>	3.7 <sup>30)</sup>
筋弛緩薬							
塩酸エペリゾン	150mg(分 3)	150	7.9	0.030	95.8 <sup>32)</sup>	-	-
塩酸チザニジン	9mg(分 3)	2	1.8	0.0072	30 <sup>32)</sup>	-	-
塩酸トルペリゾン	300mg(分 3)	100	150	0.61		-	-
抗潰瘍薬							
ファモチジン	40mg(x1 回)	40	97	0.29	19.3 <sup>32)</sup>	1.3 <sup>30)</sup>	7.1 <sup>30)</sup>
塩酸セトラキサート	200mg(x4 回)	200	N.D. (1750**)	- (11**)	-	-	-
テブレノン	150mg(分 3)	150	1669	5.0	-	-	-
シメチジン	800mg(x1 回)	200	1560	6.2	19 <sup>30)</sup>	1.0 <sup>30)</sup>	8.3 <sup>30)</sup>
オメプラゾール	20mg(x1 回)	20	406	1.2	98	0.34 <sup>30)</sup>	7.5 <sup>30)</sup>
降圧薬							
ニフェジピン	10mg(x3 回)	10	132	0.38	96 <sup>32)</sup>	0.78 <sup>30)</sup>	7.0 <sup>30)</sup>
ベシル酸アムロジピン	5mg(x1 回)	5	3.4	0.0083	97.1	-	-
マレイン酸エナラプリル***	10mg(x1 回)	10 <sup>33)</sup>	45 <sup>33)</sup>	0.13	<50 <sup>30)</sup>	-	-
フロセミド	80mg(x1 回)	40	900	2.7	99	0.11 <sup>30)</sup>	2.0 <sup>30)</sup>
塩酸ジルチアゼム	60mg(x3 回)	60	60	0.14	78 <sup>30)</sup>	3.1 <sup>30)</sup>	12 <sup>30)</sup>
ニブラジロール	18mg(分 2)	12	11	0.034	-	-	-
糖尿病薬							
インスリン	100U(x3 回)	0.1U/kg	32 μU/ml	-	5 <sup>34)</sup>	0.6 <sup>34)</sup>	11 <sup>34)</sup>
グリベンクラミド	10mg(x1 回)	2.5	82	0.17	>99 <sup>32)</sup>	0.15 <sup>34)</sup>	5.5 <sup>34)</sup>
ボグリボース	0.3mg(x3 回)	80 <sup>32)</sup>	20 <sup>32)</sup>	0.075	6-12 <sup>32)</sup>	-	-
アカルボース	100mg(x3 回)	100	<3 以下	<0.0046	-	-	-
トログリタゾン	200mg(x2 回)	400	760	1.7	99.8	-	-
高脂血症薬							
ベザフィブラート	400mg(分 2)	200	3450	9.5	92.1 <sup>35)</sup>	-	-
プラバスタチンナトリウム	20mg(x1 回)	20	17	0.040	53.1	0.46 <sup>30)</sup>	3.5 <sup>30)</sup>
シンバスタチン	10mg(x1 回)	20 <sup>36)</sup>	16 <sup>36)</sup>	0.038	95 <sup>31)</sup>	-	7.6 <sup>30)</sup>

文献番号を付けたもの以外は医薬品添付文書から引用， N.D.：検出限界以下

\* 注射用デキサメタゾンの薬物動態試験データ

\*\* 主代謝物トラネキサム酸の C<sub>max</sub>

\*\*\* 投与量以外は活性代謝物（ジアシド体）のパラメーター

表へ - 3 主な予想併用薬の薬物動態パラメーター（つづき）

予想併用薬	臨床最大 投与量	薬物動態試験における Cmax			蛋白 結合率 ( % )	分布 容積 ( l/kg )	全身 クリアランス ( ml/min/kg )
		投与量 (mg)	Cmax (ng/ml)    ( μmol/l )				
抗アレルギー薬							
メキタジン	6mg (x2 回)	6	5.4	0.017	-	-	-
塩酸エピナスチン	20mg (x1 回)	20 <sup>(33)</sup>	36 <sup>(33)</sup>	0.14	64.2 <sup>(32)</sup>	9.9 <sup>(32)</sup>	-
オキサトミド	30mg (x2 回)	60	19	0.045	98.7	-	-
テルフェナジン	60mg (x2 回)	60 <sup>(33)</sup>	1.5 <sup>(33)</sup> (225 <sup>****</sup> ) <sup>(33)</sup>	0.0032 (0.45 <sup>****</sup> )	99.5 <sup>(33)</sup> (90.8 <sup>****</sup> ) <sup>(33)</sup>	-	-
抗凝固薬							
ワーファリンカリウム	40mg (x1 回)	5	534	1.7	97	0.14 <sup>(30)</sup>	0.045 <sup>(30)</sup>
シロスタゾール	100mg (x2 回)	100	764	2.1	95	-	-
塩酸チクロピジン	600mg (分 2)	500	1990	7.5	97.8 <sup>(32)</sup>	-	-
骨粗鬆症治療剤							
エチドロン酸 2 ナトリウム	1000mg (x1 回)	1200	2200	11	96.2 <sup>(33)</sup>	-	-
ジギタリス製剤							
ジゴキシン	0.5mg (x4 回)	0.5 <sup>(33)</sup>	2.3 <sup>(33)</sup>	0.0029	25 <sup>(30)</sup>	7.0 <sup>(30)</sup>	1.2 <sup>(30)</sup>
喘息治療薬							
テオフィリン	400mg (x1 回)	200	3000	17	56 <sup>(30)</sup>	0.5 <sup>(30)</sup>	0.65 <sup>(30)</sup>
塩酸プロカテロール	0.05mg (x2 回)	0.1	0.23	0.00079	-	-	-
抗生物質							
セフジニル	100mg (x3 回)	200	1740	4.4	73.1 <sup>(32)</sup>	-	-
クラリスロマイシン	800mg (分 2)	400	2240	3.0	50 <sup>(30)</sup>	2.6 <sup>(30)</sup>	7.3 <sup>(30)</sup>
レボフロキサシン	200mg (x3 回)	200	2040	5.6	48	-	-
その他							
クエン酸シルデナフィル	50mg (x1 回)	150	674	1.4	-	-	-
インジナビル	800mg (x3 回)	800	7400	12	60	-	-

文献番号を付けたものの以外は医薬品添付文書から引用， N.D.：検出限界以下

\*\*\*\* 活性代謝物（カルボン酸型代謝物）のパラメーター

表へ - 4 本薬との併用が予想される主な薬剤の薬物動態学的分類

分布容積 クリアランス	<0.25 l/kg (低分布容積)	0.25 ~ 0.8 l/kg (中分布容積)	>0.8 l/kg (高分布容積)
<6ml/min/kg (低クリアランス)	ジクロフェナクナトリウム, フロセミド, グリベンクラミド, ワーファリンカリウム	インドメタシン, プラバスタチンナトリウム, テオフィリン	ベタメタゾン, デキサメタゾン, ジゴキシン
6 ~ 14ml/min/kg (中クリアランス)	該当なし	オメプラゾール, ニフェジピン, インスリン	メチルプレドニゾロン, ファモチジン, シメチジン, 塩酸ジルチアゼム, クラリスロマイシン
>14ml/min/kg (高クリアランス)	該当なし	該当なし	該当なし

表へ - 3 に示した予想併用薬のうち、分布容積と全身クリアランスの確認できた薬剤を分類した。

通常、蛋白結合に基づく相互作用により、蛋白と結合していた薬物が結合蛋白から追い出されるため、血漿中非結合型薬物は増加する。高分布容積の薬物の場合、結合蛋白から追い出された非結合型薬物は血漿から組織へ移行するため、血漿中非結合型薬物濃度は変化しにくい。一方、低および中分布容積の薬物は非結合型であっても血漿から組織へ移行せず、血漿中非結合型薬物濃度が上昇する可能性が高い<sup>26), 37), 38)</sup>。

また、一般に、薬物の血漿中非結合型割合が増加するとクリアランスは増加するが、消失臓器の血流以上にはならない。従って、クリアランスが臓器血流に近い薬物の場合、非結合型薬物の割合が増加してもクリアランスは増加せず、総薬物濃度（結合型 + 非結合型薬物濃度）は変化しない。しかし、非結合型薬物の割合が増加しているため血漿中非結合型濃度は上昇する<sup>37)</sup>。

一方、結合蛋白からの薬物の追い出しは、血漿中における全薬物（本薬 + 併用薬）の濃度の和が血漿中結合蛋白濃度の約 1/10 以上の場合に生じると報告されている<sup>38), 39)</sup>。本薬のヒト血漿中での主結合蛋白はアルブミン<sup>3)</sup>であることから、本薬と併用薬の血漿中濃度の合計が血漿中アルブミン濃度（約 600  $\mu\text{mol/l}$ ）<sup>38)</sup>の 1/10、60  $\mu\text{mol/l}$  以上の時に、本薬または併用薬の結合蛋白からの追い出しが生じると考えられる。

表へ - 4 に示した予想併用薬の中で、蛋白結合に基づく相互作用によって血漿中非結合型濃度が上昇する可能性がある薬剤は、低または中分布容積の薬剤（ジクロフェナクナトリウム、フロセミド、グリベンクラミド、ワーファリンカリウム、インドメタシン、プラバスタチンナトリウム、テオフィリン、オメプラゾール、ニフェジピン、インスリン）と考えられた。そこでこれらの薬剤と本薬を併用した場合に、薬物が結合蛋白から追い出される可能性について、併用薬と本薬の血漿中濃度から考察した。

テオフィリンの臨床薬物動態試験での  $C_{\text{max}}$  は 17  $\mu\text{mol/l}$ （200mg 投与時）であり、上記の併用薬の中で最も高かった。テオフィリンの臨床最大投与量は 1 回 400mg であることから、臨床での  $C_{\text{max}}$  は最大 34  $\mu\text{mol/l}$  になると推定される。一方、本薬 10  $\mu\text{g}$  を投与した時の  $C_{\text{max}}$  は、本薬が瞬時に 100% 吸収され、初回通過代

謝を受けずに全身循環に達し、血漿中のみに分布すると仮定した場合、ヒトの血漿量約 3000ml<sup>26)</sup>から、 $8.76\text{nmol/l}$  (= 投与量  $10\text{ }\mu\text{g}$ /血漿量 3000ml/分子量 380.52) と計算された。従って、テオフィリンと本薬を併用した場合の最高血漿中全薬物濃度は  $34.009\text{ }\mu\text{mol/l}$  ( $34\text{ }\mu\text{mol/l} + 8.76\text{nmol/l}$ ) となり、 $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  未満であったことから、本薬またはテオフィリンが結合蛋白から追い出されることはないと考えられた。テオフィリン以外の低または中分布容積の薬剤についても、本薬と併用された場合の最高血漿中全薬物濃度は  $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  未満となるため、本薬または併用薬が結合蛋白から追い出されることはないと考えられた。また今回の調査では、インスリンの臨床血漿中濃度が  $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  を超えているか確認できていない。しかしながら、インスリンの蛋白結合率は 5% であり、蛋白結合の相互作用に基づくインスリンの血漿中非結合型濃度の変化は最大でも 5% 程度と考えられた。

また、表へ - 3 において分布容積や全身クリアランスが不明である薬剤は臨床での  $C_{\text{max}}$  がいずれもテオフィリンの  $34\text{ }\mu\text{mol/l}$  より低いことから、本薬と併用されても最高血漿中全薬物濃度は  $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  未満であり、本薬または併用薬が結合蛋白から追い出されることはないと考えられた。

なお、最高血漿中薬物濃度が  $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  を超える薬剤は本薬との併用により、蛋白結合に基づく相互作用を起こすと考え、相互作用の程度について以下に考察した。

蛋白結合率 99.9% である併用薬が  $60\text{ }\mu\text{mol/l}$  の血漿中濃度を示す場合、併用薬の血漿中非結合型薬物濃度は  $60\text{nmol/l}$  と計算される。本薬の血漿中濃度は前述のように最大でも  $8.76\text{nmol/l}$  であり、本薬が全てアルブミンと結合し併用薬を追い出した場合、併用薬の非結合型薬物濃度は  $60\text{nmol/l}$  から  $68.76\text{nmol/l}$  に上昇する (上昇率 14.6%)。併用薬の蛋白結合率が 99.9% 以下である場合、非結合型薬物濃度の上昇率は 14.6% より小さくなり、さらに本薬の血漿中濃度は計算値 ( $8.76\text{nmol/l}$ ) より低いことから、併用薬の非結合型薬物濃度の上昇率 14.6% という値は理論上のほぼ最大値と考えられる。従って、本薬による併用薬の結合蛋白からの追い出しは併用薬の体内動態に影響するが無視できる程度と考えられた。

以上のように、本薬は経口剤であり、また予想併用薬の薬物動態学的特徴および血漿中薬物濃度から考察した結果、蛋白結合に基づく本薬と併用薬の相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

#### 4) 代謝における相互作用について

閉塞性血栓性血管炎 (TAO)<sup>3)</sup>で示したように、本薬の主代謝経路は 鎖および 鎖の酸化である。これらの酸化酵素は、 $\omega$ -酸化系および  $\omega$ -酸化系酵素群であり、内因性のプロスタグランジン類や脂肪酸のような栄養成分の代謝に関与している。本薬の臨床投与量と日常摂取する脂肪量から推察し、これら酵素において代謝拮抗に基づく相互作用が起こる可能性は極めて小さいと考えられる。

一方、代謝における相互作用を考える場合、代謝拮抗に基づく相互作用以外に、チトクローム P450 を阻害することにより相互作用を引起す可能性がある。そこで、チトクローム P450 のうち薬物代謝において重要と考えられる CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 に対する本薬の阻害作用をヒト P450

発現系ミクロソームを用いて検討した。その結果、本薬は 1000nmol/l の濃度においてこれらのヒトチトクローム P450 の代謝に対し阻害作用を示さなかった ( P.62, 表へ - 1 )。また、本薬を 2 名の健常人に 10 µg 投与しラジオイムノアッセイ法で測定した時、血漿中未変化体濃度は 2 例中 1 例に検出され、その濃度は約 0.04nmol/l ( 14.2pg/ml ) であった<sup>40)</sup>。従って、臨床での本薬の血漿中濃度では本薬がチトクローム P450 を阻害することはないと推察される。よって、本薬による代謝における相互作用は起こらないと推察される。

また、NSAID やステロイドの併用による hydroxyprostaglandin dehydrogenase ( PGDH ) あるいは hydroxysteroid dehydrogenase ( HSD ) の阻害が、本薬の血漿中濃度におよぼす影響について以下のように考察した。

一般に PG は、肺の PGDH により速やかに 15 位の水酸基がケト基に脱水素されて生理活性を失い<sup>4),5)</sup>、その後<sup>13</sup>-reductase により 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin ( DK - PG ) に代謝される<sup>4),41),42)</sup>。これらの酵素はヒト<sup>6),7)</sup>とラット<sup>8),9)</sup>の両方に存在する。E タイプの PG から生成する DK - PGE は、その後肝臓において 鎖の - 酸化<sup>43),44)</sup>および 鎖の酸化<sup>45)</sup>を受け、主に 7 -hydroxy-5,11-diketo-tetranorprostane-1,16-dioic acid ( PGE - MUM ) として尿中に排泄される<sup>46),47)</sup>。この - 酸化や 鎖の酸化を行う酵素もヒトとラットの両方に存在する<sup>48)~51)</sup>。また、D および E タイプの PG は 11 位または 9 位のカルボニル基が水酸基に還元され、F タイプの PG に代謝される<sup>52)~55)</sup>。この代謝を行う酵素は 11-ketoreductase または 9-ketoreductase であるが、11 位または 9 位の酸化還元反応による 5 員環の代謝 ( PG のタイプ変換 ) には HSD も関与することがヒト<sup>10)</sup>およびラット<sup>11)</sup>で報告されている。

以上より、E タイプの PG の代謝経路は、ヒトとラットでほぼ同じであると考えられる。

本薬をラットに投与した時、1 回以上の - 酸化、 鎖の酸化および PG のタイプ変換を受けた代謝物は尿および糞中に検出されたが、15-keto および 13,14-dihydro-15-keto 体は検出されなかった<sup>3)</sup>。この結果から、17 位にメチル基が導入されている本薬は PGDH の基質にはならず、- 酸化、 鎖の酸化およびタイプ変換を受け、排泄されることが考えられる。従って、本薬は内因性 PG と同様の代謝を受けるが、内因性 PG と異なり PGDH による 15 位の代謝を受けないと考察した。また、血漿、尿および糞中に検出されるタイプ変換を受けた本薬の代謝物はすべて - 酸化または 鎖の酸化を受けており、タイプ変換のみを受けた代謝物は検出されなかった。従って、本薬の代謝に HSD の寄与は小さいと考えられる。

以上より、PGDH および HSD を阻害する薬剤と本薬の併用投与は本薬の血漿中濃度に影響しないと推察されるが、これらの酵素を阻害する薬剤と本薬をラットに併用し、併用薬が本薬の血漿中濃度におよぼす影響を検討した。その結果、PGDH や HSD を阻害する NSAID やステロイドを併用投与した群における本薬の血漿中濃度は単独投与群のそれと比べて差がなかった ( P.64, 図へ - 1, 表へ - 2 )。従って、臨床において、PGDH や HSD を阻害する NSAID やステロイドと本薬の併用により、本薬の血漿中濃度が上昇し、安全性に問題が生じる可能性はないと推察した。

以上のことから、本薬の薬物動態に起因する相互作用が起こる可能性は少なく、安全上は問題ないと考えられる。

## (2) 薬理作用に起因する薬物相互作用について

添付文書は平成7年9月に改訂され、「使用上の注意」として相互作用に関する項目を設け、併用に注意する薬剤として、抗血小板剤（アスピリン、塩酸チクロピジン、シロスタゾールなど）、血栓溶解剤（ウロキナーゼなど）、抗凝血剤（ヘパリン、ワルファリンなど）を追加した。これらの薬剤は本薬と作用点が異なるものの、その薬理作用から副作用として出血が予想されたため記載したものである。本薬投与時の出血に関する副作用は、閉塞性血栓性血管炎（TAO）の臨床試験および市販後調査において、「出血（人工肛門）」、「皮下出血」、「鼻出血」の副作用が各1例ずつ計3例報告されている。これら3例の詳細を表へ-5に示した。

表へ-5 出血に関する副作用発現症例一覧

通し 番号	試験名	症例 番号	性別 ・ 年齢	合併症	併用薬剤	投与 期間 (日)	投与量 (μg/日)	副作用	症状の 程度	本剤との 因果関係	処置	経過	コメント
1	TAO臨床試験 (用量設定試験)		男・ 7	直腸腫瘍	IL-2外用	2	30	出血 (人工肛門)	-	-	投与中止	-	投与2日目に人工肛門より出血したため投与中止。
2	TAO市販後調査 (使用成績調査)		女・ 5	脳梗塞	コメリアン、ヒシ	106	30	皮下出血	中等度	不確実	投与中止、 止血剤投与	回復	以前バカルシンでも同症状があるため中止している。凝固系検査異常なし。
3	TAO市販後調査 (使用成績調査)		男・ 5	糖尿病	なし	33	30	鼻出血	中等度	確実	投与中止	軽快	投与32日後朝より鼻出血著明。鼻孔をガーゼにて充満させ圧迫し鼻尖部を冷却するも止血せず。止血剤投与し、投与33,34日後と次第に軽快してきている。投与35日後来院時はにじむ程度。

これら3例の副作用はいずれも本薬単独投与時に発現しているもので、TAOの臨床試験および市販後調査での抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤などとの併用例1463例では出血に関する副作用は報告されておらず、本薬とこれらの薬剤との併用により出血に関する副作用が増加することはなかった。また、今回の腰部脊柱管狭窄症（LCS）に対する臨床試験では、これらの薬剤の併用の有無にかかわらず出血に関する副作用はみられていない。

以上のように、本薬とこれらの薬剤との併用による出血傾向の増強は、TAOの臨床試験および市販後調査、LCSの臨床試験のいずれにおいても認められていない。しかし、本薬の薬理作用の一つに血小板凝集抑制作用があることから、抗血小板剤などとの併用により出血傾向が増強され副作用が発現する可能性も考慮して、使用上の注意の「併用注意」の項に記載し、これらの薬剤との併用時の出血に関して、注意を喚起している（P.313、「1）使用上の注意（案）の1.慎重投与および3.相互作用の項」）。

一方、LCSの患者に対してNSAID、ビタミン剤、骨代謝改善剤などが投与されている。これら薬剤と本薬の薬理作用を比較した場合、重複するものはなく、薬理作用の増強による重大な副作用が生じる可能性は少ないと考えられる。

以上のことから、薬物動態および薬理作用に起因する薬物相互作用の生じる可能性は少なく、安全性上問題となるような薬物相互作用はないものと考えられる。

### 3．本薬のヒトでの薬物動態について

本薬のヒトでの薬物動態の検討に際し，当初ラジオイムノアッセイ（R I A）による血漿中リマプロストの定量法（定量限界濃度 10pg/mL）を確立した．この定量法を用いて，健常男性 2 名に本薬 10 μg（最大臨床投与量）を経口投与した時の血漿中未変化体濃度を測定した<sup>40)</sup>．その結果を表へ - 6 に示した．本薬剤の血漿中濃度は，1 名は全時点定量限界以下，1 名は投与 30 分後に 14.2pg/mL を示した後，投与 1 時間以後定量限界以下の濃度を示した．このように，本薬を経口投与後のヒトにおける血漿中濃度は非常に低く，R I A による定量法ではヒトでの血漿中濃度は本法の定量限界以下で推移した．

今回，P.63～P.64 に示した薬物相互作用の検討において LC/MS/MS 法によるラット血漿中濃度の定量法を確立した．定量限界濃度は 33.3pg/mL であり，R I A 法による定量限界より高く，この LC/MS/MS 法によるヒト血漿中濃度の定量は困難であると考えられた．

以上，R I A 法や LC/MS/MS 法により本薬の定量法を模索したが，現状の技術では最も高感度な R I A による定量法を用いても，ヒトでの本薬の薬物動態を検討できるまでに至らなかった．

なお，現時点で得られている情報（文献等）は上記の健常成人 2 名の情報のみである．

表へ - 6 OP-1206 を 10 μg の投与量で単回経口投与後の健康被験者における OP-1206 の血漿中レベル

被験者	体重 (kg)	年齢 (yr)	血漿中レベル (pg/mL)			
			投与後時間 (hr)			
			0.5	1	2	4
	61	4□	14.2	n.d.	n.d.	n.d.
	69	3□	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. : <10pg/mL

#### 引用文献

- 1) 宮本茂敏 他: OP-1206 $\beta$ -cyclodextrin 包接化合物 (OP-1206 $\beta$ -CD) の生体内動態 (第1報) ラットにおける経口, 尾静脈内投与時の吸収, 排泄について, 現代医療, 18(S2): 56-69, 1986.
- 2) 宮本茂敏 他: OP-1206 $\beta$ -cyclodextrin 包接化合物 (OP-1206 $\beta$ -CD) の生体内動態 (第2報) ラットにおける経口投与時の分布について, 現代医療, 18(S2): 70-79, 1986.
- 3) 宮本茂敏 他: OP-1206 $\beta$ -cyclodextrin 包接化合物 (OP-1206 $\beta$ -CD) の生体内動態 (第3報) ラットにおける代謝について, 現代医療, 18(S2): 80-103, 1986.
- 4) Änggård, E., Samuelsson, B.: Prostaglandins and related factors, J.Biol.Chem., 239 : 4097-4102, 1964.
- 5) Änggård, E.: The biological activities of three metabolites of prostaglandin E<sub>1</sub>, Acta Physiol. Scand., 66 : 509-510, 1966.
- 6) Robinson, C., et al.: The metabolism of prostaglandin D<sub>2</sub>. Evidence for the sequential conversion by NADPH and NAD<sup>+</sup> dependent pathways, Biochem.Pharmacol., 38 : 3267-3271, 1989.
- 7) Robinson, C., et al.: The metabolism of prostaglandin D<sub>2</sub> after inhalation or intravenous infusion in normal men, Biochim.Biophys.Acta, 963 : 151-161, 1988.
- 8) Berry, C.N., et al.: Highly potent inhibition of prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase in-vitro and of prostaglandin inactivation in perfused lung by the new azobenzene analogue, Ph CL 28A, J.Pharm. Pharmacol., 37 : 622-628, 1985.
- 9) Hoult, J.R.S., et al.: Organ selective conversion of prostaglandin D<sub>2</sub> to 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -prostaglandin F<sub>2</sub> and its subsequent metabolism in rat, rabbit and guinea pig, Biochem.Pharmacol., 37 : 3591-3599, 1988.
- 10) Ohara, H., et al.: Reduction of prostaglandin D<sub>2</sub> to 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -prostaglandin F<sub>2</sub> by a human liver 3 $\beta$ -hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase isozyme, Biochim.Biophys.Acta, 1215 : 59-65, 1994.
- 11) Penning, T.M., Sharp, R.B.: Prostaglandin dehydrogenase activity of purified rat liver 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, Biochem.Biophys.Res.Comm., 148 : 646-652, 1987.
- 12) Jarabak, J.: Inhibition of the human placental NAD<sup>+</sup> and NADP-linked 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenases by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Prostaglandins, 35 : 403-411, 1988.
- 13) Takizawa, T., et al.: Inhibitory effect of Indomethacin on neonatal lung catabolism of prostaglandin E<sub>2</sub>: Possible mechanism of the re-opening of the ductus arteriosus after Indomethacin therapy, J.Toxicol.Sci., 21 : 243-248, 1996.
- 14) Penning, T.M., Talalay, P.: Inhibition of a major NAD(P)-linked oxidoreductase from rat liver cytosol by steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents and by prostaglandins,



- Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 80 : 4504-4508, 1983.
- 15) Deyashiki, Y., et al.: Structural and functional comparison of two human liver dihydrodiol dehydrogenases associated with 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Biochem.J.* 282, 741-746, 1992.
  - 16) 竹信敬史 他 : ラットの馬尾神経圧迫による歩行障害モデルに対する OP-1206 $\cdot$  -CD の作用, 基礎と臨床, 30 : 221-227, 1996.
  - 17) 前川仁志 他 : ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルでの OP-1206 $\cdot$  -CD の効果
  - 18) 前川仁志 他 : ロキソプロフェンナトリウムの鎮痛・抗炎症作用および小腸潰瘍惹起作用に対する OP-1206 $\cdot$  -CD の影響
  - 19) 飯塚義夫 他 : ステロイド抗炎症剤の薬効表示法の改良とそれを用いたロキソプロフェンナトリウム (Loxoprofen-Na) と他剤との比較, 薬理と治療, 14 : 5191-5209, 1986.
  - 20) Tsao, P.W., et al.: The effect of dexamethasone on the expression of activated NF- $\kappa$ B in adjuvant arthritis, *Clin.Immunol.Immunopathol.*, 83 : 173-178, 1997 .
  - 21)
  - 22) 杉山雄一 編 : 医薬品開発における薬物動態研究 . 薬業時報社 , P.50-54 , P.213 , 1998 .
  - 23) 加藤隆一 : 臨床薬物動態学 . 南江堂 , P.119-122 , 1998 .
  - 24) 小田切優樹, 末永綾香 : 薬物の血清蛋白結合に関する相互作用の基礎知識 . 月刊薬事 , P.519-526 , 1996 .
  - 25) 辻 彰 編 : ローランド・トーマー医療薬学 臨床薬物動態学 , 廣川書店 , P.253-258 , 1997 .
  - 26) 緒方宏泰 : 医薬品適正使用のための臨床薬物動態, 月刊薬事, 42(3月臨時増刊号): 澤田康文 他 編, P.694-702, じほう, 東京, 2000.
  - 27) 佐藤均 他 : 医薬品適正使用のための臨床薬物動態, 月刊薬事, 42(3月臨時増刊号): 澤田康文 他 編, P.681-693, じほう, 東京, 2000.
  - 28) 栗津荘司 他 : 薬物速度論の基礎 体内動態の考え方, P.59 , 廣川書店 , 東京 , 1988 .
  - 29) 三島万年 他 : インドメタシン フェルネシルの体内動態に関する研究 (第1報) ラット単回投与後の吸収, 分布, 代謝, 排泄, 薬物動態, 4 : 419-433, 1989.
  - 30) Hardman, J.G., Limbird, L.E., et al.: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (ninth edition). McGraw-Hill, New York, 1996.
  - 31) 平野陽三 : 処方医薬品情報辞典 PDR 日本語編纂版, 産業調査会 事典出版センター, 東京, 1999.
  - 32) 辻彰 : 薬剤師のための常用医薬品情報集, 廣川書店, 東京, 1997.
  - 33) 山田安彦 他 : 医薬品適性使用のための臨床薬物動態, 月刊薬事, 42(3月臨時増刊号): 澤田康文 他, P.1351-1411, じほう, 東京, 2000.
  - 34) 斎藤侑也 他 : 日本薬局方収載医薬品等の薬物速度論パラメータと治療血中濃度(1), 薬局, 41 : 71-79, 1990.

- 35) 根本裕之 他 : CI-981 の体内動態(3) - in vitro および in vivo 血漿蛋白結合 - , 薬理と治療, 26 : 1229-1240, 1998.
- 36) 大多和昌克 他 : 抗高脂血症剤 MK-733 の第 Ⅲ 相臨床試験 第 2 報 : 健常人における単回投与および連続投与時の薬物動態, 臨床医薬, 5 : 1123-1140, 1989.
- 37) Rolan, P.E. : Plasma protein binding displacement interactions – why are they still regarded as clinically important? Br.J.Pharmac., 37 : 125-128, 1994.
- 38) 杉山雄一 : 薬物体内動態の基礎 3) 蛋白結合と薬物動態, 治療学, 18 : 759-765, 1987.
- 39) 加藤隆一 : 臨床薬物動態学 - 臨床薬理学・薬物療法の基礎として -, 改訂第 2 版, P.44-45, 南江堂, 東京, 1999.
- 40)
- 41) Änggård, E., Larsson, C.: The sequence of the early steps in the metabolism of prostaglandin E<sub>1</sub>, Eur.J.Pharmacol., 14 : 66-70, 1971.
- 42) Hansen, H.S.: Purification and characterization of a 15-ketoprostaglandin <sup>13</sup>-reductase from bovine lung, Biochim.Biophys.Acta, 574 : 136-145, 1979.
- 43) Hamberg, M.: Metabolism of prostaglandins in rat liver mitochondria, Eur.J.Biochem., 6 : 135-146, 1968.
- 44) Sun, F.F.: Metabolism of prostaglandin F<sub>2</sub> in the rat, Biochim.Biophys.Acta, 348 : 249-262, 1974.
- 45) Israelsson, U., et al.: Biosynthesis of 19-hydroxy-prostaglandin A<sub>1</sub>, Eur.J.Biochem., 11 : 390-394, 1969.
- 46) Hansson, E., Samuelsson, B.: Autoradiographic distribution studies of <sup>3</sup>H-labeled prostaglandin E<sub>1</sub> in mice. Prostaglandins and related factors, Biochim.Biophys.Acta, 106 : 379-385, 1965.
- 47) Samuelsson, B., et al.: Metabolism of prostaglandins, Ann.N.Y.Acad.Sci. 180, 138-163, 1971.
- 48) Diczfalussy, U., et al.: Metabolism of prostaglandin F<sub>2</sub> in Zellweger syndrome. Peroxisomal  $\omega$ -oxidation is of major importance for in vivo degradation of prostaglandins in humans, J.Clin. Invest., 88 : 978-984, 1991.
- 49) Schoenhard, G., et al.: Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol, Dig.Dis.Sci., 30 : 126S-128S, 1985.
- 50) Hankin, J.A., et al.: The effects of ethanol and acetaldehyde on the metabolism of prostaglandin E<sub>2</sub> and leukotriene B<sub>4</sub> in isolated rat hepatocytes, J.Pharmacol.Exp.Ther., 285 : 155-161, 1998.
- 51) Aoyama, T., et al.: Clofibrate-inducible rat hepatic P450s IVA1 and IVA3 catalyze the  $\omega$ - and ( $\omega$ -1)-hydroxylation of fatty acids and the  $\omega$ -hydroxylation of prostaglandins E<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>, J.Lipid Res., 31 : 1477-1482, 1990

- 52) Wolfe, L.S., et al.: Metabolism of prostaglandin D<sub>2</sub> by human cerebral cortex into 9, 11- $\alpha$ -prostaglandin F<sub>2</sub> by an active NADPH-dependent 11-ketoreductase, J.Neurochem., 53, 64-70, 1989.
- 53) Katzen, D.R., et al.: Distribution of prostaglandin E 9-ketoreductase and NAD<sup>+</sup>-dependent and NADP<sup>+</sup>-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in the renal cortex and medulla of various species, Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol., 12 : 781-787, 1975.
- 54) Watson, J., et al.: Prostaglandin E<sub>2</sub>-9-ketoreductase in ovarian tissues, J.Reprod.Fert., 57 : 489-496, 1979.
- 55) Ziboh, V.A., et al.: Alterations of prostaglandin E<sub>2</sub>-9-ketoreductase activity in proliferating skin, J.Lipid Res., 18 : 37-43, 1977.