

原 著 安中散短期投与のミダゾラム代謝に及ぼす影響

昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

三邊 武彦 戸嶋 洋和 龍 家圭
小林 義人 近藤 泰之 小口 勝司

昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

西村 有希 内田 直樹 岩瀬万里子
張本 敏江 川上 桃子 小林 真一

要約：漢方薬は日常診療で使用される頻度が増えており，西洋薬との併用も多い．しかし，漢方薬と西洋薬の薬物相互作用に関する情報は少ない．これまでわれわれは，上部消化管疾患に対して汎用されている安中散の薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A を介する相互作用を検討してきた．その結果，安中散をラットに1週間反復投与することにより，CYP3A の指標薬物であるミダゾラム (MDZ) の経口投与後の血中濃度が上昇し，これは安中散に含まれる成分の代謝物が小腸 CYP3A を阻害した結果，生じることを示唆した．さらに臨床試験においても，安中散1日3回6日間の反復投与により MDZ の血中薬物濃度下面積 (AUC) が有意に増加することを明らかにした．一方，安中散は一般用医薬品としても市販されており，短期使用も多いと考えられる．そこで本研究では，短期服用による安中散の CYP3A4 を介する薬物相互作用を明らかにすることを目的として臨床試験を実施した．被験者として日本人健康成人男性 12 名を group A と group B，各 6 名に分け，open-label, fixed-sequence, 2-period study で検討した．CYP3A4 の指標薬物として MDZ を用い，第 1 期は安中散非内服時の MDZ 薬物動態を評価する対照試験とし，第 2 期は安中散 3 回内服 2 時間後 (group A) または 16 時間後 (group B) に MDZ の薬物動態を評価した．MDZ を経口投与後，経時的に採血し血清中濃度を HPLC により測定し，薬物動態学的パラメータを算出した．また，MDZ の鎮静効果は VAS (Visual analogue scale) を用いて評価した．その結果，group B では短期安中散投与後，MDZ の AUC は投与前に比べ有意に減少したが，その差は約 13% であった．Group A においても短期安中散投与による MDZ の薬物動態に著明な変化は認められなかった．さらに両 group において安中散投与前後で VAS スコア値に有意な差は認められなかった．以上の結果，安中散は，短期投与 (3 回) の 2 または 16 時間後に MDZ を投与した場合には，その薬物動態および薬効に著明な影響を与えず，臨床的にも CYP3A4 を介する薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された．

キーワード：安中散，漢方薬，ミダゾラム，CYP3A4，薬物相互作用

現在，わが国の薬物療法においては有効成分が単一である西洋薬に加え，漢方薬を処方する医師が多いことが知られている．日本漢方生薬製剤協会が 2011 年に行った漢方薬処方実態調査によると，解答が得られた 627 名中，漢方薬を処方している医師は 89% であり，さらにそのうち，西洋薬との併用処方を行っている医師の割合は 83% と高いことが示されている¹⁾．また，近年，自分自身で健康を管理し軽度な疾病は自ら治療するというセルフメディ

ケーションの考え方が浸透し，一般用医薬品として販売される漢方薬の需要が増加している．これらの現状から，漢方薬の普及率は高まっており，西洋薬と併用する機会は多いと考えられる．しかし，漢方薬と西洋薬の薬物相互作用に関する情報は少なく，これら併用の有効性および安全性に関しては不明な点が多い．

複数の医薬品が併用された場合，その安全性を考える上で，薬物相互作用に留意することは極めて重

要である。薬物相互作用は薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分類されるが、特に薬物動態学的な機序に基づくものは通常、予測することが難しく、予期せぬ有害作用や薬効低下を引き起こすことがある。その多くは、代表的な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) の阻害あるいは誘導を介して生じることが知られている。CYP には多くの分子種が存在するが、その中でも CYP3A4 は主にヒトの肝臓や小腸粘膜に発現しており、カルシウム拮抗薬、カルバマゼピン、シクロスポリン、シンバスタチン、ミダゾラム (MDZ)、HIV プロテアーゼ阻害薬など臨床で使用されている約 50% の医薬品の代謝に関与している²⁻⁴⁾。

これまで西洋薬の CYP3A4 の活性阻害あるいは誘導を介する薬物相互作用に関して、健康成人を対象とした臨床試験が多く報告されている。例えば、CYP3A4 の代表的な阻害薬であるエリスロマイシンの 1 日 3 回 2 日間投与により、シンバスタチンの最高血中濃度 (Cmax) を 3.4 倍、血中薬物濃度下面積 (AUC) を 6.2 倍増加させることが明らかにされている。その結果、シンバスタチンの有害作用である横紋筋融解症の出現率が高くなると考えられるため、これら医薬品の併用は避けた方がよいと結論づけられている⁵⁾。また、Bolton らは、リファンピシン投与により CYP3A4 が誘導される結果、併用したイマチニブの Cmax および AUC が約 50% 減少することを報告している⁶⁾。この場合、イマチニブの有効性が低下するため、これらの併用は避けるべきであることを示唆している。

また、CYP3A4 を介する相互作用は、食品やサプリメントでも明らかにされている。グレープフルーツジュースは、200 ml の飲用により MDZ の Cmax および AUC を約 50% 増加させることが報告されている⁷⁾。このような臨床的に重要な相互作用はシクロスポリンやフェロジピンとの併用でも明らかにされており、これら医薬品の血中濃度を上昇させることが示されている⁸⁻⁹⁾。また、ハーブサプリメントとしてうつ状態を改善する目的で使用されるセントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ) により CYP3A4 が誘導され、その結果、シクロスポリンの効果を減弱させることが報告されている¹⁰⁾。このように、CYP3A4 の活性阻害や誘導による薬物相互作用が引き起こされた場合、併用する医薬品の血中

濃度や組織内濃度に影響を与え、薬効および安全性に影響を与える可能性がある。医薬品のみならず、植物に含有される成分によってもこのような相互作用が引き起こされることから、多数の生薬を含む漢方薬においても薬物相互作用が懸念される。しかし、実際に漢方薬の CYP3A4 を介した薬物相互作用をヒトを対象に検討した報告はほとんどない。

これまでわれわれは、わが国で使用頻度の高い漢方薬の 1 つである安中散の CYP3A を介する相互作用をラットを用いて検討した。その結果、安中散の 1 週間反復投与により、MDZ の AUC が約 2.4 倍に増加することが示された¹¹⁾。そこでさらにわれわれは、この相互作用がラットのみならず、臨床でも起こり得るかを明らかにするため、健康成人を対象とした検討を行った。その結果、1 日 3 回 6 日間の安中散反復投与により、MDZ の AUC₀₋₈ は 1.29 倍、Cmax は 1.36 倍に有意に増加し、ヒトにおいても CYP3A4 を介する薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された¹²⁾。

安中散は神経性胃炎、慢性胃炎ならびに機能的胃腸症である functional dyspepsia や non-ulcer dyspepsia などの上部消化管疾患に対して処方されているが、医療用医薬品のみならず胃痛、胸やけ、嘔吐といった症状を緩和する目的で一般用医薬品としても市販されていることから、症状に応じて個々の判断により短期間で使用することが想定される。

これまでわれわれは、ラットにおいて、安中散単回投与による MDZ 薬物動態パラメータの有意な変化は認められなかったことを報告している¹¹⁾。しかし、安中散と MDZ の投与間隔が 16 時間の場合、2 時間の場合と比べ、MDZ 血中濃度は上昇する傾向が示されたことから、安中散による CYP3A 活性の阻害には投与後にある程度の時間が必要であるのではないかと考えた。臨床において、他疾患の治療のため服用している医薬品が CYP3A4 で代謝される場合、患者の判断による短期間の安中散の使用が併用中の医薬品の代謝を変化させ、予期せぬ有害作用を引き起こす可能性も考えられる。

これらの背景をもとに、本研究では、ヒトにおける安中散短期投与が CYP3A4 活性を阻害するかを明らかにすることを目的として、指標薬物として MDZ を用い、その薬物動態に及ぼす影響を検討し、安中散の CYP3A を介する薬物相互作用の可能性に

ついて考えた。

研究方法

1. 対象

本試験は 20～45 歳の日本人健康成人男性に対してスクリーニング検査（問診，血圧，心電図および血液・生化学的検査）を実施し，選択された 12 名の被験者を対象として行った。

本試験の実施に先立ち，試験計画の科学的・倫理的妥当性について昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会の審査を受け，承認を得た（承認日：2012 年 7 月 17 日）。その後，被験者に対し，同意説明文書を用いて本試験の目的，内容，スケジュールなどを説明し，本試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得た。試験は昭和大学附属烏山病院臨床薬理研究センターにおいて 2012 年 8 月 28 日～31 日に実施した。

なお，試験の実施に際しては，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，臨床研究に関する倫理指針等を遵守した。

2. 試験デザインおよび試験薬の投与

本試験は open-label, fixed-sequence, 2-period 試験により実施した。すなわち，day 1 に MDZ を投与して薬物動態を検討後，体内から十分に消失させるため約 24 時間の休薬期間をおき，day 2 より安中散を 3 回投与した後，day 3 に再び MDZ を投与し，薬物動態を検討した（Fig. 1）。

被験者 12 名のうち 6 名（group A）は安中散（商

品名：ツムラ安中散エキス顆粒（医療用）（株式会社ツムラ）1 包 2.5 g を day 2 の昼，夕および day 3 の朝の計 3 回内服し，また他の 6 名（group B）は，day 2 の朝，昼，夕の計 3 回内服した。Group A では 3 回目の安中散投与 2 時間後に，また group B では 16 時間後にそれぞれ MDZ を経口投与した。

MDZ 7.5 mg（商品名：ミダゾラム注「サンド」10 mg/2 ml（サンド株式会社））は，水 50 ml に希釈して経口投与し，その直後に水 100 ml を飲水させた。静脈注射用 MDZ の経口投与に関しては，小児および成人臨床での使用量を参考にし安全性を考慮し 7.5 mg とした¹³⁻¹⁴。

3. 鎮静作用の評価

鎮静作用の評価は MDZ 投与前および投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に行った。評価には Bond & Lader VAS（Visual analogue scale）を日本語に訳した浦江らの VAS を用い，16 項目中 alertness（覚醒度）に関する 9 項目のスコアの平均値（mm）を評価した¹⁵⁻¹⁶。

4. 採血および血清 MDZ 濃度測定

MDZ 投与前および投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間後（計 9 回）に肘静脈からそれぞれ 7.5 ml 採血し，遠心分離後，血清試料を得た。血清は測定時まで -80℃ で保存した。

MDZ 血中濃度測定は Mandema らの方法を一部改変して行った^{11,17}。すなわち血清 500 μl に 0.1N NaOH を加えた後，内部標準物質としてジアゼパム 10 μg/ml を加え，dichloromethane : pentane (1 : 1) で 1

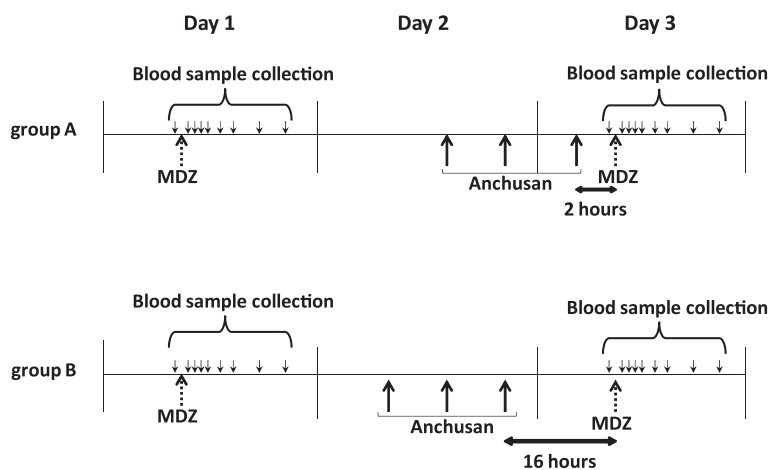


Fig. 1 Treatment and blood sampling schedule

分間抽出した。遠心分離後、有機層を分取して窒素留去し、得られた残渣を移動層 0.01 M phosphate buffer (pH 5.0) : acetonitrile (1 : 1) で溶解させ、15 μ l を HPLC (UV 検出器 (220 nm)) に注入して MDZ 濃度を測定した。分離には CAPCELLPAC MG II 5 μ m (2.0 mm \times 250 mm) (Shiseido) を用い、流速 0.2 ml/min で測定した。なお、本定量の測定濃度範囲は 5 ng/ml \sim 200 ng/ml であった。

5. 試験中の被験者管理

被験者は MDZ 投与日 (day 1 および day 3) は入院とし、退院時まで試験責任医師の管理下に置いた。退院は最終検査が終了した時点で、健康状態に問題が認められない場合とした。自覚症状の聴取、医師による診察およびバイタル (血圧・脈拍 (座位)、体温) 測定は MDZ 投与前および投与 1, 3, 8 時間後に実施した。また試験期間中は MDZ 投与の 15 時間前から 4 時間後まで絶食とし、飲水は投与 4 時間後まで禁止し、その後も施設から提供された飲料 (水) 以外の摂取は禁止した。カフェイン含有飲料、グレープフルーツジュースは MDZ 投与日 (day 1 および day 3) の前日から摂取禁止とした。また、試験薬の投与 4 時間後までは、被験者は原則として座位を保つこととした。

6. データ解析

MDZ の薬物動態パラメータは各被験者の血清濃度推移から、モーメント解析法に基づいた MOMENT (Microsoft Excel) を用い、ノンコンパートメントモデルによる解析により算出した。C_{max} は実測値により、AUC₀₋₈ は台形法により、また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は $t_{1/2} = \ln 2/k_e$ により算出した。なお、 k_e は血清中 MDZ の最終消失相から logarithmic regression anal-

ysis により求めた消失速度定数である。

VAS の評価については最大効果 (E_{max})、最大効果到達時間 (tE_{max}) は実測値により、また曲線下面積 (AUE) は台形法により算出した¹⁸⁾。

統計解析は Wilcoxon 検定により行い、 $p < 0.05$ のときに統計学的に有意とした。また、各データは mean \pm SD で示した。

結 果

1. 対象

スクリーニング検査に参加し、適格と判断された日本人健康成人男性 12 名が試験に参加した。被験者背景は年齢 27.0 \pm 7.3 歳 (20 \sim 40)、身長 172.9 \pm 2.7 cm (169.2 \sim 177.0)、体重 68.1 \pm 6.5 kg (60.8 \sim 83.1)、BMI 22.8 \pm 1.8 (19.9 \sim 26.6) (mean \pm SD) であった (Table. 1)。全試験期間を通じて有害事象の発現はなく、試験は中止・脱落例もなく終了した。

2. 安中散投与の MDZ 血中濃度および薬物動態学的パラメータに及ぼす影響

3 回目の安中散投与 2 時間後に MDZ を投与した group A では、安中散投与による MDZ 血中濃度および薬物動態学的パラメータの有意な変化は認められなかった (Fig. 2A, Table 2)。

一方、安中散投与 16 時間後に MDZ を投与した group B においては、安中散投与前後での MDZ 血中濃度推移は同様であったが、安中散投与後の AUC₀₋₈ は 203.72 \pm 52.22 ng/ml \cdot hr であり、投与前 (235.15 \pm 77.75 ng/ml \cdot hr) に比べ、約 13% 有意に減少した (Fig. 2B)。

3. 安中散投与の MDZ 鎮静効果に及ぼす影響

Table 1 Clinical characteristics of Japanese healthy male subjects

	group A	group B	total
Age (years)	26.8 \pm 6.7 (21 - 38)	27.2 \pm 8.4 (20 - 40)	27.0 \pm 7.3 (20 - 40)
Height (cm)	173.8 \pm 2.7 (170.6 - 177)	172.0 \pm 2.6 (169.2 - 176.5)	172.9 \pm 2.7 (169.2 - 177)
Body Weight (kg)	69.3 \pm 8.6 (60.8 - 83.1)	66.9 \pm 4.0 (63.0 - 73.1)	68.1 \pm 6.5 (60.8 - 83.1)
BMI (kg/m ²)	22.9 \pm 2.5 (19.9 - 26.6)	22.6 \pm 0.9 (21.4 - 23.5)	22.8 \pm 1.8 (19.9 - 26.6)

Alertness (覚醒度) に関する 9 項目のスコアの平均値を VAS を用いて検討した結果, 両グループともに, MDZ 投与 1 から 2 時間後に最高値を示し,

安中散投与前後でスコア値の有意な変化は認められなかった (Fig. 3A B). また, 安中散投与による E_{max} , tE_{max} , AUE の著明な変化は認められなかった.

考 察

本研究においてわれわれは, 安中散短期投与の CYP3A4 阻害を介する薬物相互作用を明らかにするため, 健康成人を対象に臨床試験を実施した. CYP3A4 の指標薬物である MDZ を経口投与し, その薬物動態を安中散 (2.5 g × 3 回) 内服前後で比較した.

その結果, 3 回目の安中散内服 16 時間後に MDZ を投与した group B では, MDZ の AUC_{0-8} は安中散投与により有意に減少したが, その割合は安中散投与前に比べ 13% とわずかであった (Table 2). また, 3 回目の安中散内服 2 時間後に MDZ を投与した group A では, 安中散投与前後の MDZ 薬物動態学的パラメータに有意な変化は認められなかった. これらのことから, 本条件下においては, 安中散短期投与により CYP3A4 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された.

安中散は桂皮, 延胡索, 牡蠣, 茴香, 甘草, 縮砂, 良姜の 7 つの生薬から構成される漢方薬であるが, 各生薬は多くの成分を含んでおり, そのいくつかは CYP3A 活性を阻害することが報告されている. 例えば, 良姜に含まれる kaempferol や甘草に含まれる glabridin はヒト肝ミクロソーム画分を用いた検討で, また甘草中の putrescine や茴香中の quercetin はラットを用いた *in vivo* 実験において CYP3A を介する薬物代謝を阻害することが明らかにされている¹¹⁾. これまでわれわれは, これら多数の CYP3A 阻害作用を持つ成分を含む安中散は CYP3A で代謝される医薬品の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考え,

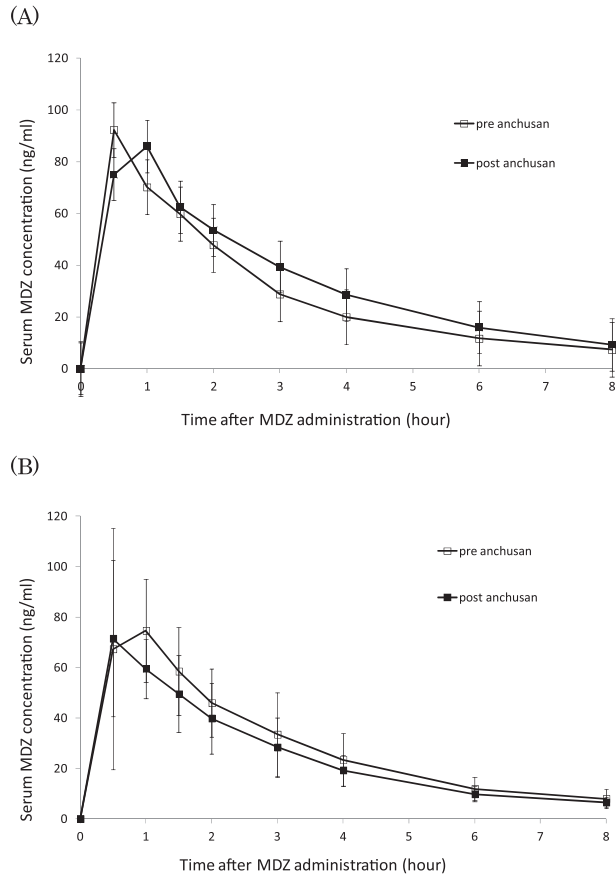


Fig. 2 Serum concentration-time profiles of MDZ before and after anchusan treatment in healthy subjects
Each subject was given oral administration of MDZ (7.5 mg), anchusan (2.5 mg, 3 times) and then MDZ (7.5 mg) again after either 2 (A) or 16 (B) hours after last anchusan dose. Each point represents the mean ± S.D. of 6 healthy subjects.

Table 2 Pharmacokinetic parameters of MDZ before and after anchusan administration in healthy subjects *p < 0.05

		AUC ₍₀₋₈₎ (ng/mL · h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)
group A	pre anchusan	295.65 ± 110.11	108.68 ± 30.89	154.77 ± 29.26
	post anchusan	294.79 ± 102.96	104.77 ± 27.82	147.71 ± 26.24
group B	pre anchusan	235.15 ± 77.75	86.74 ± 29.38	147.63 ± 26.46
	post anchusan	203.72 ± 52.22*	80.34 ± 22.81	149.78 ± 32.62

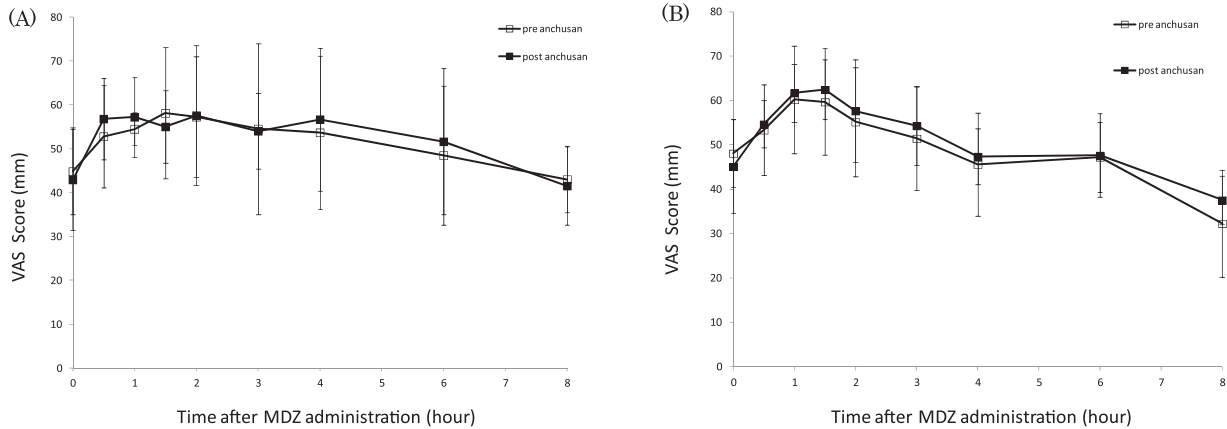


Fig. 3 VAS Score before and after 2 (A) or 16 (B) hours of three times anchusan treatment Each point represents the mean \pm S.D. of 6 healthy subjects.

種々の検討を行ってきた。その結果、ラットに安中散を1週間反復投与することによりMDZのAUCが約2.4倍増加したが、 $t_{1/2}$ が変化しなかったことから、安中散は小腸CYP3Aの阻害を介し、生体内利用率を上げることによって、MDZの血中濃度を上昇させることが示唆された¹¹⁾。さらに健康成人においても、安中散を1日3回6日間反復投与することにより、MDZのAUC₀₋₈は1.3倍と有意に増加した¹²⁾。このように安中散長期反復投与によるCYP3A4の指標薬物であるMDZ代謝の阻害を明らかにしてきたが、今回の短期投与試験では、安中散は多くのCYP3A阻害成分を含有するにもかかわらず、MDZ血中濃度の著明な上昇は認められず、むしろわずかではあるが、AUC₀₋₈の有意な減少が示された (Fig. 2B)。安中散の構成生薬中には茴香中の quercetin、甘草中の glycyrrhizin、良姜中の cadinene などCYP3Aを誘導する成分も含まれることから、本試験においてCYP3A4が誘導された可能性も考えられる¹¹⁾。しかし、これまでに報告したヒトおよびラットにおける安中散の長期反復投与試験では、安中散最終投与16時間後にMDZを経口投与し血中濃度の上昇を認めている。もし、安中散によりCYP3Aが誘導されるのであれば、長期反復投与後にも著明なMDZ血中濃度の低下が示されるはずである。これらのことから、多くの成分を含む安中散はCYP3Aに対して誘導および阻害の両作用を有し、そのMDZ血中濃度への影響は安中散投与後に生体内に存在する阻害成分と誘導成分のバランスに左右されると考えられた。

本研究では、生体内の安中散濃度を十分にするために単回投与ではなく、2.5gを3回投与して検討した。しかし、CYP3A4を介する相互作用は安中散に含まれる成分そのものが影響しているとは限らない。漢方薬に含まれる生薬の成分はそのまま吸収されて速やかに血中に移行するものもあるが、配糖体の多くは腸内細菌で加水分解されてアグリコンとなり吸収されるため、 t_{max} は6~9時間と長い。さらに腸内細菌の還元酵素により生成する代謝物の場合には t_{max} はさらに長く、12時間以上であることが知られている¹⁹⁾。われわれはこれまでのラットを用いた検討で、安中散単回投与16時間後のMDZ投与によりAUCは増加傾向を示したが、投与間隔が2時間の場合には変化が認められなかった理由として、この腸内細菌の影響を示唆した。しかし、ヒトでは16時間の間隔においても安中散によるMDZ代謝の阻害は認められなかったことから、ヒトとラットの腸内細菌の種類や量には種差があり、安中散の成分から生成する代謝物の種類や量も異なることが予想される。

また、安中散に含まれる成分にCYP3Aを阻害する作用が直接なくても mechanism-based inhibition (MBI) を起こす場合には強い阻害が認められる。MBIとは親化合物がCYP3Aで代謝されることによりその代謝中間体がCYP3Aに共有結合し、不活化する阻害様式である。この場合、阻害は不可逆的であり、長時間にわたってCYP3Aを阻害する結果となる。グレープフルーツジュースに含まれる bergamottin、

dihydroxybergamottin は MBI により CYP3A4 を阻害することが報告されており²⁰⁾, グレープフルーツジュース飲用 3 日後までフェロジピンの血中濃度を上昇させる効果が持続することが明らかにされている。これまでのラット肝ミクロソーム画分を用いた検討において, 良姜および甘草は MDZ 4 位水酸化活性を時間依存的に阻害し, CYP3A の MBI を引き起こす可能性が示されている¹¹⁾。このことから, 生体内で CYP3A あるいは他の CYP 分子種により, 安中散の成分からこのような代謝中間体を生成することも考えられるが, 今回の短期間の投与試験では MDZ 代謝を阻害する代謝中間体は十分生成しなかった可能性が考えられる。

今回使用した MDZ はヒトおよびラットいずれにおいても CYP3A で代謝され, また organic anion transporting polypeptide (OATP) や p-糖タンパク質などのトランスポーターの基質にはならないため, CYP3A の特異的な指標薬物として世界中で用いられている。しかし, ヒトとラットでは肝臓および小腸における CYP3A には種差が存在し, ヒトでは肝臓および小腸共に CYP3A4 が発現しているが, ラットにおいては主に肝臓では CYP3A2 が, 小腸では CYP3A9 や CYP3A18 など多くの CYP3A が発現しており, これらが MDZ 代謝に関与する。Durr らはセントジョーンズワートはヒト小腸 CYP3A4 を誘導するが, ラット小腸 CYP3A には影響しないことを報告している²¹⁾。ヒトとラットで認められた安中散の MDZ 代謝への影響の違いには, この CYP3A の種差が関与する可能性がある。漢方薬と西洋薬の薬物相互作用を検討するためには, ヒト肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 実験に加え, 漢方薬が生体内で様々な代謝物に代謝されることを考慮すると *in vivo* 実験系で検討を行うことが望ましい。しかし, 今回のようにラットで認められた結果がヒトでは異なることを考えると, 動物で得られた結果をヒトに外挿することは困難である。安中散に含まれる成分の腸内細菌による阻害物質への代謝にラットでは 16 時間を要したが, ヒトではそれより短いかあるいは長い時間が必要かもしれない。また, ヒトとラットでは CYP3A に種差が存在するため, MBI を含めた CYP3A に対する阻害様式も異なると思われる。

本研究により, 健康成人に安中散短期 (3 回) 投与 2 時間あるいは 16 時間後に MDZ を投与した結

果, 著明な MDZ 血中濃度の変化は認められなかった。しかし, 6 日間反復投与により有意な AUC の増加が認められたことが報告されており¹²⁾, 投与方法によっては安中散がヒトにおいても CYP3A4 を介する薬物相互作用を起こし得ると推察される。今後, 安中散短期ならびに長期投与の CYP3A4 阻害を介する薬物相互作用についてさらに検討することが必要である。現在, 漢方薬と西洋薬の薬物相互作用に関する報告は少ないが, 漢方薬の臨床応用が多い現状を考えると, 漢方薬を含めた治療を有効かつ安全に行うために, 今後さらに, 汎用される漢方薬についての薬物相互作用を含めた医薬品情報の提供が重要であると考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本漢方生薬製剤協会. 漢方薬処方実態調査 2011 (Internet) 2011. (accessed 2012 Aug 22) <http://www.nikkankyo.org/aboutus/investigation/investigation01.html>
- 2) Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG, *et al.* Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P450. *Studies in rats and patients. J Clin Invest.* 1989;83:688-697.
- 3) Kronbach T, Fischer V, Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450 III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43:630-635.
- 4) Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, *et al.* Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem.* 1986;261:5051-5060.
- 5) Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:177-182.
- 6) Bolton AE, Peng B, Hubert M, *et al.* Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;53:102-106.
- 7) Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, *et al.* Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther.*

- 1995;58:20-28.
- 8) Hollander AA, van Rooij J, Lentjes GW, *et al.* The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:318-324.
 - 9) Bailey DG, Malcom J, Arnold O, *et al.* Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:101-110.
 - 10) Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, *et al.* Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000;355:548-549.
 - 11) Saito Y, Nishimura Y, Kurata N, *et al.* In vivo inhibition of CYP3A-mediated midazolam metabolism by anchusan in rats. *J Pharmacol Sci.* 2011;115:399-407.
 - 12) 戸嶋洋和, 内田直樹, 張本敏江, ほか. 安中散反復経口投与が CYP3A に及ぼす影響 ミダゾラムを用いた臨床試験. *臨薬理.* 2012;43 Suppl.:S224.
 - 13) 甲藤貴子, 香留希実子, 牧野佐和, ほか. 小児の麻酔前投薬としてのミダゾラムの経口投与と舌下投与の比較検討. *麻酔.* 2008;57:1227-1232.
 - 14) 菊池恵子, 小西晃生, 渡辺芳久. 成人におけるミダゾラム経口前投薬についての検討 筋注との比較. *麻酔.* 1994;43:1824-1827.
 - 15) Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol.* 1974;47:211-218.
 - 16) 浦江明憲, 岡田三津子, 入江 伸, ほか. 塩酸フェキソフェナジンの精神運動機能に及ぼす影響 健常成人におけるパソコンによるワープロ入力作業を指標にして. *臨薬理.* 2000;31:649-658.
 - 17) Mandema JW, Tukker E, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. *Br J Pharmacol.* 1991;102:663-668.
 - 18) 幸田隆彦, 内田英二, 内田直樹, ほか. 眼球運動解析を用いた Nitrazepam の薬理作用と薬物動態に関する性差の検討. *臨薬理.* 1999;30:443-455.
 - 19) 本間真人. 漢方薬と西洋薬の薬物相互作用 漢方薬成分の体内動態に及ぼす新薬の影響. *日東洋医誌.* 2002;52:444-450.
 - 20) Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, *et al.* Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice ineteraction based on an irreversible enzyme inhibition model. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:49-58.
 - 21) Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, *et al.* St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:598-604.

EFFECT OF THE SHORT-TERM ANCHUSAN TREATMENT
ON CYP3A4-MEDIATED MIDAZOLAM METABOLISM
IN HEALTHY SUBJECTS

Takehiko SAMBE, Yuki NISHIMURA, Naoki UCHIDA,
Hirokazu TOSHIMA, Mariko IWASE, Yoshie HARIMOTO,
Momoko KAWAKAMI, Kakei RYU, Yoshito KOBAYASHI,
Yasuyuki KONDO, Katsuji OGUCHI and Shinichi KOBAYASHI

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Abstract — In Japan, many medical doctors utilize Kampo medicine in their daily practice in combination with Western medicine. However, there have been few reports investigating the drug-drug interactions via cytochrome P450 (CYP) between these medicines. In our previous study, long-term administration of anchusan increased the serum midazolam (MDZ) concentrations in rats and humans, suggesting the inhibition of intestinal CYP3A likely caused by the metabolites of anchusan constituents. To clarify the property of this effect, we conducted a short-term anchusan treatment study in human and investigated its effect on MDZ metabolism. The open-label, fixed-sequence, 2 period study was performed in 12 healthy men who were divided into two groups A and B. Each subject was administered 7.5 mg MDZ orally as a control trial prior to the anchusan treatments. MDZ was administered again after either 2 hours (Group A) or 16 hours (Group B) of three times 2.5 g anchusan treatments. Serial blood samples were collected over 8 hours after each MDZ dose. The serum MDZ concentrations were analyzed by HPLC and its pharmacokinetic parameters were determined. The visual analogue scale (VAS) was used for the estimation of the sedative effect. The short-term anchusan treatment did not show any remarkable change in MDZ pharmacokinetics (AUC_{0-8} , C_{max} and $t_{1/2}$), although a statistically significant but minor decrease of AUC_{0-8} was observed after anchusan treatment in Group B. The VAS score showed a similar value between before and after anchusan treatment in both groups. The results showed that short-term (3 times) anchusan treatment did not inhibit MDZ pharmacokinetics and pharmacological effect, when MDZ was administered 2 or 16 hours after the last anchusan dose. CYP3A-mediated drug interaction caused by short-term anchusan does not occur under this condition.

Key words: anchusan, kampo medicine, midazolam, CYP3A4, drug interaction

[受付：1月9日，受理：1月22日，2013]