

原 著 安中散反復経口投与による CYP3A4 阻害効果

—ミダゾラムを用いた臨床試験—

昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

戸嶋 洋和 三邊 武彦

木崎順一郎 小口 勝司

昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

内田 直樹 西村 有希 岩瀬万里子

張本 敏江 川上 桃子 廣澤 慎子

小林 真一

要約：漢方胃腸薬の主薬成分として使用されることが多い安中散は7種の生薬を含有しているが、その生薬にはCYP3Aを阻害する成分と誘導する成分が報告されている。今までわれわれはラットを用いた実験にて、安中散反復経口投与によりミダゾラム経口投与後のミダゾラム血中濃度が上昇することを報告してきた。そこで、今回健康成人における安中散反復経口投与がCYP3A4に及ぼす影響をミダゾラムを指標薬物として検討する臨床研究を計画した。日本人健康成人男性を対象とし、試験は安中散非内服期と安中散内服期の2期にわけて実施し、先行して行われた安中散非内服期をコントロールとするfixed sequenceデザインにて、経口投与後のミダゾラム薬物動態学的パラメータに対する安中散の影響を検討した。主要評価項目として、ミダゾラム血中濃度より算出した $AUC_{(0-8)}$ 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} を設定し、副次評価項目としてはVASによる鎮静効果ならびに安全性を設定した。まず日本人健康成人男性2名を対象としたパイロット試験を実施し、本試験におけるミダゾラムの経口投与量ならびに血中濃度測定用の採血時間など試験デザインの妥当性について確認した後、6名を対象とした本試験を実施し、パイロット試験2名と本試験6名の計8名で検討を行った。パイロット試験・本試験は実施前にUMIN-CTRに事前登録 (UMIN000006655, UMIN000007982) し、昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会において審査、承認された。試験の結果は、ミダゾラムの C_{max} は安中散非内服期で 64.99 ± 18.61 ng/ml、安中散内服期で 88.66 ± 16.73 ng/mlとなり、安中散の内服により1.36倍の有意な上昇が認められた ($p = 0.018$)。同様に $AUC_{(0-8)}$ は安中散非内服期で 192.59 ± 78.13 ng/ml·hr、安中散内服期で 249.06 ± 72.84 ng/ml·hrとなり、同様に1.29倍の有意な増加が認められた ($p = 0.043$)。VASにおいては差を認めず、安全性にも問題はなかった。この結果より、安中散の反復経口投与はラットでの非臨床試験と同様にヒトでも小腸のCYP3A4を阻害し、CYP3A4にて代謝される薬物の併用によりその血中濃度を上昇させる可能性が示唆された。

キーワード：CYP3A4, 薬物相互作用, 漢方薬, 安中散, 臨床試験

国内での一般用医薬品 (以下, OTC: Over The Counter) の市場規模は大きく、一般用医薬品データブックによると、2011年のOTC市場は6115億円となり、2012年も6067億円が見込まれている¹⁾。OTCは利用者自身による健康管理・疾病対策に有効であり、これはセルフメディケーションの観点からも重要である²⁾。一方、日本では2009年に改正薬事法が施行され、それにより副作用等により日常

生活に支障を来す程の健康被害が生ずるおそれがある医薬品のうち、注意が必要な医薬品と新規の医薬品は第1類医薬品に分類され、薬剤師の常駐する店舗販売業や薬局での販売と制限されるようになった³⁾。このような改正薬事法の施行により第1類医薬品の使用が制限されている一方、現在のOTC市場の60%強を占めるのは第2類医薬品であり、その第2類に分類される漢方・生薬製剤は市場を増大

させている分野である。しかし、漢方製剤は複数の生薬を組み合わせで調剤されており、その効能効果の発現は複雑で、詳細な薬物動態・薬力学的情報は少ない。そこで漢方薬の中で特に汎用されている漢方胃腸薬に関する薬物相互作用の情報は臨床的にもきわめて重要となることから、われわれは漢方胃腸薬に注目した⁴⁾。

安中散は OTC 漢方胃腸薬の中で主薬成分として広く使用されており、構成する 7 種の生薬の中には薬物代謝に重要な役割を果たす CYP3A (酸化的薬物代謝酵素 P-450 の最大の分子種) を阻害する成分と誘導する成分の相反する成分を含んでいることが報告されている⁵⁻¹³⁾。

これまでわれわれは CYP3A の一般的な指標薬物であるミダゾラムを使用し、*in vitro* 実験系ではラット肝ミクロソームを用いて安中散の CYP3A 阻害作用を、*in vivo* 実験系ではラットへの安中散反復経口投与によるミダゾラムの血中濃度上昇を確認し報告してきた¹⁴⁾。

セルフメディケーションの実践が求められ、OTC 漢方薬の使用頻度が増加している昨今においては、これまでのラットを用いた非臨床試験で確認された安中散の薬物代謝への影響がヒトにおいても生じるかを検討することは重要である。そこで今回われわれは臨床試験を実施した。

研究方法

1. 試薬

試験薬として使用した安中散は、株式会社ツムラのツムラ安中散エキス顆粒 (医療用) を用いた。また CYP3A4 の指標薬物として経口投与したミダゾラムは、サンド株式会社のミダゾラム注 10 mg 「サンド」を 7.5 mg とり、水 150 ml とともに経口投与した。

2. 実施施設・被験者

本臨床試験計画は昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会において、試験実施の可否について倫理的、科学的、および信頼性の観点から審査を受け承認された (承認日: 2011 年 11 月 11 日, 2012 年 6 月 12 日)。試験は 2011 年 11 月から 2012 年 7 月にかけて、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して昭和大学臨床薬理研究センターにて実施した。試験は日本人健康成人男性 8 名を対象

として実施した。被験者の選定は、試験の目的に応じて、被験者の健康状態・症状・年齢・性別・同意能力などを考慮し、20 歳から 45 歳の基礎疾患のない男性を選定した。また被験者へは同様に上記審査委員会において承認された同意説明文書を用いて、本臨床試験の目的・方法・危険性等々、必要な事項について十分に説明し、スクリーニング実施前に被験者より自由意思による文書同意を得た。

3. 試験デザイン

試験は安中散非内服期と安中散内服期の 2 期にわけて実施し、先行して行われた安中散非内服期をコントロールとする fixed sequence デザインにて実施した。主要評価項目に血中ミダゾラムの薬物動態学的パラメータ ($AUC_{(0-8)}$, C_{max} , $t_{1/2}$, t_{max}) を設定し、副次評価項目には主観的鎮静作用評価 (Bond and Lader Scale による visual analogue scale: VAS¹⁵⁾) と安全性評価 (パルスオキシメータ, バイタル測定, 有害事象) を設定した。またミダゾラム休薬期間は 6 日以上とした。

被験者 8 名のうち、まず 2 名をパイロット試験として 2011 年 11 月～2012 年 1 月に施行し、試験デザインの妥当性を確認した。その後、本試験として 2012 年 7 月に被験者 6 名で実施した。パイロット試験・本試験ともに試験デザイン上の大きな変更なく、実施前に UMIN-CTR へ事前登録 (UMIN000006655, UMIN000007982) し、施行した。

4. 試験薬の投与ならびに評価

被験者は、まず安中散非内服期として安中散の事前投与なしでミダゾラムを早朝空腹下にて朝 9 時に 7.5 mg 内服した。ミダゾラム投与前、投与後 30 分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間の計 9 回 VAS 測定とミダゾラム血中濃度測定のための静脈採血を行った。測定のための採血量は 1 回あたり 6 ml とし、採血後、遠心分離 (3000 rpm 10 分間) にて血清を分離し、サンプルチューブ 2 本に分注した。分注した血清は -80 度にて冷凍保存し、薬物血中濃度測定施設 (昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門) へ検体輸送した。

安中散非内服期の観察の後、安中散の反復投与を行った。安中散の投与量は臨床における安中散の用法用量に基づき、2.5 g/回, 3 回/日 (計 7.5 g/日) とした。安中散は 6 日間反復投与し、最終内服は安中散内服期におけるミダゾラム投与 15 時間前の前

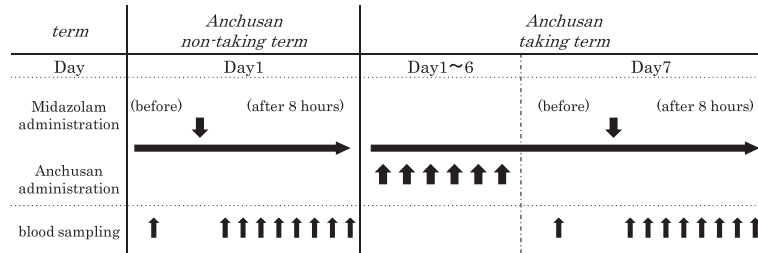


Fig. 1 Study schedule

日 18 時とした。6 日間の安中散反復投与の後、早朝空腹下にてミダゾラム 7.5 mg 内服し、安中散非投与期と同一のスケジュールにて VAS 測定とミダゾラム血中濃度測定のための採血を行った (Fig. 1)。

5. ミダゾラム血中濃度測定

ミダゾラムの血清中濃度測定は Mandema らの方法を参考に一部改変して行った^{14,16)}。各血清 500 μ l を 0.1 N の NaOH 2.5 ml で希釈し、ジアゼパム 1 ng を内部標準として添加した。さらにジクロロメタン：ペンタン (1 : 1) 8 ml を加え 60 秒間混和した後、10 分間 1600 \times g で遠心分離した。上層の有機相を別試験管へ移し、有機溶媒を窒素留去させた残渣をジクロロメタン：ペンタン (1 : 1) 1 ml に再度溶解し、スピンドウンのために 1 分間 1600 \times g で遠心した。スピンドウンした後再び窒素留去させ、残渣を移動相の 60 μ l に溶解し、分析を行った。分析カラムは CAPCELLPAK C18 MGII column (2.0 mm \times 250 mm ; Shiseido, Tokyo) を用い、移動相として 10 mM (pH 5.0) リン酸カリウム緩衝液：アセトニトリル (50 : 50) を使用した。流量は 0.2 ml/min で送液し、試料は 15 μ l を注入した。

6. 薬物動態学的解析

血中薬物濃度曲線下面積 (AUC_{0-8}) は台形法により算出し、最高血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) はそれぞれ実測値を用いた。速度係数 (k) はミダゾラム血中濃度を時間に対して片対数プロットし消失相の傾きにより求め、消失半減期 ($t_{1/2}$) は $t_{1/2} = \ln 2/k$ を用いて算出した。

7. 鎮静作用の解析

ミダゾラム投与後の主観的鎮静作用の評価として、血中ミダゾラム濃度の採血時間に合わせて VAS を実施した。本臨床試験で使用した VAS 質問票には合計 16 項目の質問が記載され、両項目間には 100 mm のメモリのない線が引かれており、被

験者に測定時における質問項目に対して最も該当する状態をその線上に一本線 (|) によるチェックを指示した。本臨床試験では、使用した VAS 質問票の 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 alertness score として評価した。各質問項目のスコアは該当する質問項目の症状の表現において、症状発現の程度が低い表現となっている側の線の端からの長さ (mm) で表示した。質問の内容には具体的に鎮静状態を表す表現と抽象的な表現が混在しており、またスコアの計測時に線の右端から計測するものと左端から計測するものが同時混在しているが、被験者には alertness に該当するに質問項目や、スコアを計測する方向を知らせずに行った。加えて、全ての測定ポイントにおける VAS の結果も通知せず実施した。

8. 統計解析

安中散非内服期と安中散内服期間で各測定値について、その値を平均値 \pm 標準偏差 (S.D.) として提示した。両期間にて測定を行った評価測定項目の期間差の検定は、Wilcoxon signed-rank test にて行った。有意水準は 5% とし、 $P < 0.05$ を統計的に有意であるとした。統計解析にはソフトプログラム IBM SPSS Statistics Base 19 を用いた。

結 果

1. 安全性

スクリーニング時に実施した問診・理学所見・臨床検査値にそれぞれ異常を認めず、試験対象として適格と判断した 8 名が今回の臨床試験に参加した。本試験の安中散内服期において、被験者 1 名が被験者の個人的な理由により来院不可となったため、安中散内服期のミダゾラム投与ならびに各評価項目の測定は行わず試験の解析対象から除外した。試験期間中を通じて、特記すべき有害事象ならびに過鎮

Table 1 Japanese healthy male adult subjects who participated in this clinical trial.

(n=7)

Subject No.	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI
1	23	168.0	57.5	20.4
2	37	172.5	48.9	16.4
3	22	177.0	70.0	22.3
4	30	168.7	48.9	17.2
5	22	182.0	72.3	21.7
6	44	165.2	71.0	26.0
7	29	177.2	77.0	24.6
Mean	29.57	172.94	63.66	21.23
S.D.	8.38	6.04	11.69	3.55

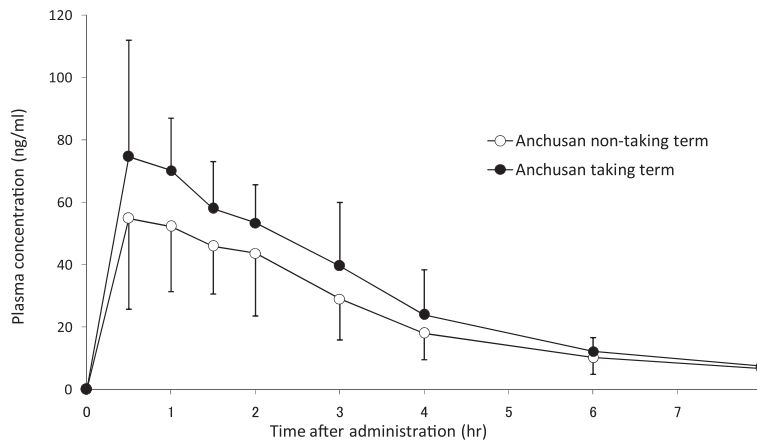


Fig. 2 Plasma concentrations of midazolam after an oral administration of 7.5 mg midazolam.

Open circles (○) are the Anchusan non-taking term's data before administration of Anchusan.

Closed circles (●) are the Anchusan taking term's data after administration of Anchusan for 6 days.

(n=7)

The Anchusan non-taking term's data are expressed as mean - S.D..

The Anchusan taking term's data are expressed as mean + S.D..

静，呼吸抑制，バイタルの変化等はなく試験は終了した。被験者の理由による脱落のために解析対象から除外した上記被験者においても，安中散非内服期ならびに安中散服薬中に有害事象は認められなかった。解析対象とした被験者7名の平均年齢は29.57 ± 8.38歳(22～44歳)であり，身長・体重・BMIはそれぞれ172.94 ± 6.04 cm (165.2～182.0)，63.66 ± 11.69 kg (48.9～77)，21.23 ± 3.55 (16.4～26.0)であった (Table 1)。

2. ミダゾラム薬物動態パラメータの比較

安中散非内服期と安中散内服期のミダゾラム平均血中濃度時間曲線を Fig. 2 に示し，各個人の薬物動態学的パラメータを Table 2 に示した。

各パラメータについて， C_{max} は安中散非内服期で 64.99 ± 18.61 ng/ml，安中散内服期で 88.66 ± 16.73 ng/ml となり，安中散内服により 1.36 倍の有意な上昇が認められた ($p = 0.018$)。同様に $AUC_{(0-8)}$ も安中散非内服期で 192.59 ± 78.13 ng/ml · hr，安

Table 2 Pharmacokinetic parameters in 7 subjects after an oral administration of 7.5 mg midazolam at the Anchusan non-taking term and the Anchusan taking term after administration of Anchusan for 6 days.

(n=7)

Anchusan non-taking term	1	2	3	4	5	6	7	mean	S.D.
C_{max} (ng/ml)	54.77	93.58	42.43	45.09	66.81	76.61	75.66	64.99	18.61
t_{max} (hr)	0.5	0.5	1.5	0.5	0.5	0.5	2	0.86	0.63
AUC (ng/ml·hr)	143.20	328.69	137.12	118.37	166.5	182.31	271.92	192.59	78.13
$t_{1/2}$ (hr)	1.69	2.26	2.30	1.95	2.48	2.75	2.22	2.24	0.34

Anchusan taking term	1	2	3	4	5	6	7	Mean	S.D.
C_{max} (ng/ml)	78.64	95.23	80.00	72.81	83.79	123.06	87.07	88.66* (P=0.016)	16.73
t_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	1.5	0.71 (P=0.414)	0.39
AUC (ng/ml·hr)	181.86	287.67	181.78	190.97	226.83	306.25	368.05	249.06* (P=0.043)	72.84
$t_{1/2}$ (hr)	1.71	2.46	2.09	1.81	20.2	2.32	1.80	2.03 (P=0.091)	0.28

*: $p < 0.05$ by Wilcoxon signed-rank test in the Anchusan non-taking term vs the taking term.

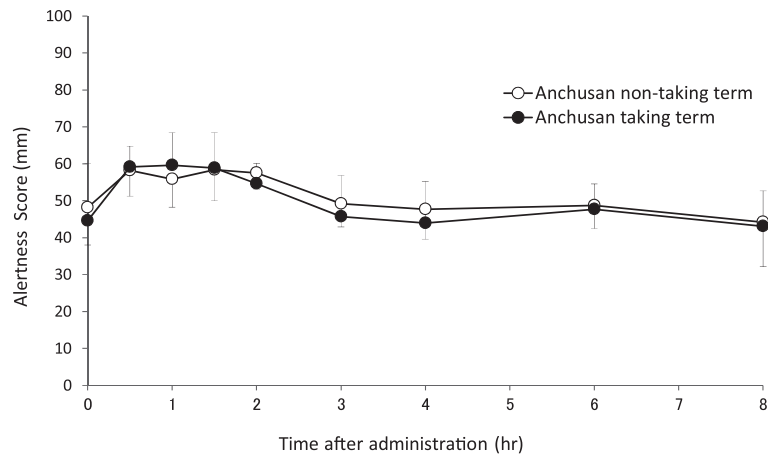


Fig. 3 Alertness Score after an oral administration of 7.5 mg midazolam. Open circles (○) are the Anchusan non-taking term's data before administration of Anchusan.

Closed circles (●) are the Anchusan taking term's data after administration of Anchusan for 6 days.

(n=7)

The Anchusan non-taking term's data are expressed as mean - S.D.

The Anchusan taking term's data are expressed as mean + S.D..

中散内服期で 249.06 ± 72.84 ng/ml·hr となり、1.29 倍の有意な増加が認められた ($p = 0.043$).

しかし t_{max} は安中散非内服期で 0.86 ± 0.63 hr, 安中散内服期で 0.71 ± 0.39 hr, $t_{1/2}$ は安中散非内服期で 2.24 ± 0.34 hr, 安中散内服期で 2.03 ± 0.28 hr

となり、どちらも有意差は認めなかった。

3. ミダゾラム鎮静作用の比較

VAS で評価した鎮静作用について、安中散非内服期と安中散内服期の Alertness Score (mm) より求めた効果-時間曲線を Fig. 3 に示す。投与 30 分か

ら 2 時間にかけて、安中散非内服期と安中散内服期ともに、ほぼ同様の鎮静作用の発現推移が示された。

考 察

これまでわれわれは、OTC 漢方胃腸薬の配合主薬成分として最も汎用されている安中散に注目し、種々の実験により薬物相互作用をきたす可能性について検討し報告してきた。つまり、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* の実験において、桂皮、良姜、甘草が CYP3A のミダゾラム 4 位水酸化活性を阻害することを明らかにした¹⁴⁾。

経口投与された漢方製剤は、腸管内で腸内細菌によりその一部が加水分解や還元代謝を受けることが知られている¹⁷⁾。経口投与された薬物の、小腸上皮細胞に存在する CYP3A を介する薬物相互作用は、腸内細菌による代謝を受けないままの成分によって引き起こされる場合に加え、腸内で加水分解を受けたアグリコンや還元代謝を受けた代謝物が小腸上皮の CYP3A 阻害を起こす場合もある。そのため、腸内細菌等による安中散構成生薬成分の腸管内変化を考慮した詳細な検討を whole body を用いた実験により行ことは極めて重要である。

また安中散が含有する 7 つの生薬のうち、特に延胡索には胃酸分泌抑制作用、牡蠣には制酸作用があり¹⁸⁾、方剤としての安中散にも胃酸分泌抑制作用が認められている¹⁹⁾。さらに安中散末芍薬甘草湯エキス末混合物を用いた実験では消化管輸送能低下の改善が認められている²⁰⁾。一方、ミダゾラム注の pH は 2.8 ~ 3.8 であり²¹⁾、pH 2.5 以下では水溶性、pH 4.5 以上では脂溶性になる特性がある²²⁾。消化管吸収において、脂溶性薬物は水溶性薬物と比較してより速やかに吸収されるものと考えられることから²³⁾、安中散の制酸作用・胃酸分泌抑制作用による胃内 pH の上昇と消化管輸送能上昇作用によるミダゾラムの十二指腸への到達促進が血中濃度の上昇に影響する可能性があることも念頭に置かなくてはならない。

その意味においても *in vitro* の検討とともに *in vivo* の検討は不可欠であると考えられる。そこでわれわれはラットを用いた *in vivo* 実験を実施し、安中散の単回投与と 1 週間反復投与によるミダゾラム経口投与後の薬物動態に対する影響を検討した。その結果、1 週間の反復投与によりミダゾラムの C_{max}

ならびに AUC の有意な上昇が認められた。ラットでの *in vivo* 実験により安中散の作用による生体環境の変化ならびに腸内細菌による安中散構成生薬の変化等をすべて考慮した薬物相互作用の検討が可能となったが、その一方で、ラットとヒトでは、種差による安中散の作用発現が異なる可能性や、腸内細菌の構成も異なるものと推察されるため、安中散による薬物相互作用を詳細に検討するには、ヒトでの臨床試験の実施が不可欠となった。

そこで今回われわれはヒトを対象として、安中散反復投与の小腸上皮 CYP3A4 への影響を検討した。ヒトを対象に行う臨床試験では、その結果を臨床への有用な情報とするため、実際の臨床状況を反映させた条件での薬物相互作用の検討が重要である。そのため、本臨床試験では、臨床での安中散内服と用法・用量を一致させ、小腸上皮の CYP3A4 へ影響を検討した。

本臨床試験の結果、安中散非内服期と比較して安中散内服期でミダゾラムの C_{max} は 1.36 倍、 $AUC_{(0-8)}$ は 1.29 倍と有意な増大が示された。一方、ミダゾラムの $t_{1/2}$ には有意差は認められなかった。これらのことから、臨床用量に準じて安中散を 6 日間反復投与することにより、小腸上皮細胞中に存在する薬物代謝酵素 CYP3A4 が阻害され、指標薬物であるミダゾラムが CYP3A4 で代謝されずに小腸での吸収量が増加したことが示された。一方、 $t_{1/2}$ の変化が認められないことから、この血中濃度の上昇は肝臓での CYP3A4 ではなくむしろ腸管における代謝が阻害された初回通過効果の減少による生体内利用率の増大によるものであることが示唆された。

今回の試験で用いた安中散の用法・用量は腸管の CYP3A4 阻害を示唆する結果を示したが、臨床現場では安中散の様々な使用がなされている。安中散は CYP3A を阻害する成分と誘導する成分の相反する成分を含有することが報告されており、例えばラットを用いた実験では putrescin (甘草)、quercetin (茴香) が阻害し、glycyrrhizin (甘草)、cadinene (良姜) が誘導作用を示すことが報告されている。また、ヒトの肝ミクロソームや cell lines を用いた実験では glabridin (甘草)、kaempferol (良姜)、oleic acid (延胡索) が阻害を、quercetin (茴香) が誘導作用を示すことが報告されている⁵⁻¹³⁾。そのため今回 C_{max} は 1.36 倍、 $AUC_{(0-8)}$ は 1.29 倍の有意な増大が認められ

たものの、もし安中散の構成生薬により腸管の薬物代謝酵素の誘導が同時に生じていたと仮定すると、その酵素誘導により阻害効果が見かけ上減少し、1.36倍、1.29倍の変化に留まった可能性がある。よって酵素誘導が十分に生じない短期間の投与期間においては、安中散の酵素阻害作用がより強く発現する可能性もあり、さらに血中濃度の上昇が生じる可能性も否定できない。6日間に満たない短期間投与時の安中散の影響は今後さらに検討する必要があると思われる。

本臨床試験の被験者個々での変化を比較すると、安中散非内服期における C_{max} が比較的低い被験者ほど安中散投与後の C_{max} の上昇の程度が大きい傾向を認めた。基質としてシクロスポリンを用いたグレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害試験では、通常時にシクロスポリン代謝能が高い被験者 (C_{max} 低値の被験者) ほど、グレープフルーツジュースの代謝阻害により血中濃度が増大するとの報告がある²⁴⁾。これは CYP3A4 の代謝能が高い被験者では小腸上皮 CYP3A4 を阻害する程、併用薬物濃度の上昇率が高くなるという報告である²⁴⁾。

カルシウム拮抗薬は複数の医薬品が市販されているが、中には主に CYP3A4 で代謝されるものがある。そのようなカルシウム拮抗薬においては、それぞれにおいて生体内利用率が異なる。ニソルジピンは生体内利用率が10%以下²⁵⁾であり、フェロジピンは13～21%²⁶⁾、ニフェジピンは50～60%²⁷⁾、アムロジンは81%²⁸⁾と報告されている。これらの医薬品がグレープフルーツジュースと併用投与されることにより増加する C_{max} 増加率はそれぞれ406%、170～538%、104～194%、115%と、初回通過効果が大きく生体内利用率が低い医薬品ほど、CYP3A4 阻害による血中濃度の上昇率が高くなることを示唆している²⁹⁾。また CYP3A4 活性と蛋白含有量には約30倍の個人差があることから³⁰⁾、小腸の CYP3A4 が関与する初回通過効果が大きい薬物のみならず、小腸の CYP3A4 活性が高い個体においては、安中散の反復投与による CYP3A4 阻害の影響は強く発現する危険性が危惧される。

今回の検討で用いた安中散6日間反復投与では、CYP3A4 の指標薬物であるミダゾラムの血中濃度の上昇は C_{max} として1.39倍であった。医薬品の中には安全に医薬品が使用できる血中濃度の範囲、す

なわち治療域が非常に狭い医薬品も多く存在する。そのような薬物ではわずか40%程度の血中濃度の上昇でも、有害作用の危険性が高まることから安中散の併用には注意が必要となる。

昨今のセルフメディケーション推奨の流れから、安中散一つをとっても様々な薬物相互作用の可能性が想定される。OTC 医薬品によるセルフメディケーションは、使用者の自己判断で行われるものであり、併用薬を処方している医師の注意・指導、観察下で行われるものではない。このような背景の中で、OTC 漢方胃腸薬の主薬成分として用いられることが多い安中散の薬物動態学的相互作用の可能性を今回示唆できたことは、臨床上有意義であると考ええる。今後は定期内服を想定した反復投与のみではなく、単回や短期間投与の比較検討や薬物動態学的に異なる特徴を有する複数の医薬品との相互作用の検討、安中散による小腸上皮細胞における阻害作用メカニズムの解明についても、さらなる検討を進めていく必要があると考える。

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) 富士経済. 一般用医薬品データブック 2012 No.3. 東京: 富士経済; 2012.
- 2) 中島恵美監修. セルフメディケーションハンドブック 2012. 東京: 日本 OTC 医薬品協会; 2012.
- 3) 厚生労働省医薬食品局. 薬事法の一部を改正する法律等の施行等について. 東京: 厚生労働省医薬食品局; 2009. 薬食発第 0508003 号.
- 4) 富士経済. OTC 漢方マーケティング便覧 2010. 東京: 富士経済; 2010.
- 5) Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, *et al.* The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:709-715.
- 6) Usia T, Watabe T, Kadota S, *et al.* Mechanism-based inhibition of CYP3A4 by constituents of Zingiberaromaticum. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:495-499.
- 7) Mountfield RJ, Senepin S, Schleimer M, *et al.* Potential inhibitory effects of formulation ingredients on intestinal cytochrome P450. *Int J Pharm.* 2000;211:89-92.
- 8) Favre C, Monti JA, Scapini C, *et al.* Putrescine decreases cytochrome P450 3A4 levels during liver regeneration in the rat. *J Hepatol.* 1998;28:

- 700-708.
- 9) Umathe SN, Dixit PV, Kumar V, *et al.* Quercetin pretreatment increases the bioavailability of pioglitazone in rats: involvement of CYP3A inhibition. *Biochem Pharmacol.* 2008;175:1670-1676.
 - 10) Paolini M, Barillari J, Broccoli M, *et al.* Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. *Cancer Lett.* 1999;145:35-42.
 - 11) Hiroi T, Miyazaki Y, Kobayashi Y, *et al.* Induction of hepatic P450s in rat by essential wood and leaf oils. *Xenobiotica.* 1995;25:457-467.
 - 12) Raucy JL. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:533-539.
 - 13) Patel J, Buddha B, Dey S, *et al.* In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther.* 2004;11:262-277.
 - 14) 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.
 - 15) Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol.* 1974;47:211-218.
 - 16) 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.
 - 17) 本間真人. 漢方薬の薬物速度論解析. 薬剤学. 2006;66:44-49.
 - 18) 高瀬英樹, 三浦 治, 伊藤敬三. 数種漢方処方の胃機能に対する薬理学的研究 (第1報) エタノールおよびアスピリンによる胃粘膜関門の破綻に対する黄連解毒湯, 三黄瀉心湯, 安中散および大柴胡湯の作用. 日薬理誌. 1987;89:299-306.
 - 19) 高瀬英樹, 今西勝江, 三浦 治, ほか. 数種漢方処方の胃機能に対する薬理学的研究 (第2報) 数種胃酸分泌刺激薬に対する黄連解毒湯, 三黄瀉心湯, 安中散および大柴胡湯の作用. 日薬理誌. 1988;91:309-317.
 - 20) 木島春子, 相原昌子, 丸山由貴子, ほか. 高温多湿環境の消化管機能に及ぼす影響と漢方胃腸薬 (安中散末芍薬甘草湯エキス末混合物) の作用. 薬理と治療. 2009;37:399-403.
 - 21) 藤原孝憲. ミダゾラム経口投与について 回答. 臨麻. 1993;17:930-931.
 - 22) Brosius KK, Bannister CF. Midazolam premedication in children: a comparison of two oral dosage formulations on sedation score and plasma midazolam levels. *Anesth Analg.* 2003;96:392-395.
 - 23) 須永克佳. 医薬品の吸収・分布に対する栄養素, 食品の影響. 栄評治. 2009;26:388-393.
 - 24) 澤田尚之, 内田享弘, 松尾浩民. 処方設計と処方鑑査に必須の薬物間相互作用知識 阻害剤としてのグレープフルーツジュース. 薬事. 1996;38:579-592.
 - 25) Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, *et al.* Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:589-594.
 - 26) Saltiel E, Ellrodt AG, Monk JP, *et al.* Felodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs.* 1988;36:387-428.
 - 27) Waller DG, Renwick AG, Gruchy BS, *et al.* The first pass metabolism of nifedipine in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:951-954.
 - 28) Vincent J, Harris SI, Foulds G, *et al.* Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:455-463.
 - 29) Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, *et al.* Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:101-110.
 - 30) Wacher VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog.* 1995;13:129-134.

INHIBITION OF CYP3A4-MEDIATED MIDAZOLAM METABOLISM BY REPEAT ORAL ADMINISTRATION OF ANCHUSAN IN HUMANS

Hirokazu TOSHIMA, Takehiko SANBE,
Junichiro KIZAKI and Katsuji OGUCHI

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Naoki UCHIDA, Yuki NISHIMURA, Mariko IWASE,
Yoshie HARIMOTO, Momoko KAWAKAMI, Makiko HIROSAWA
and Shinichi KOBAYASHI

Department of Clinical Pharmacology, Showa University School of Medicine

Abstract — We studied the pharmacokinetic interaction of the Anchusan and midazolam. Anchusan is used as a base component of OTC Kanpo digestive medicine, and comprises the extract of 7 crude drugs. These crude drugs include many chemical constituents, and some of them are reported to be inhibitors or inducers of CYP3A-mediated metabolism. We planned a clinical trial in order to examine the influence of repeat oral administration of Anchusan in humans on CYP3A4-mediated metabolism. Fixed-Sequence Testing Method (the non-Anchusan term, and the Anchusan term) was conducted in seven Japanese healthy male adult volunteers. Regarding evaluation criteria, we set the pharmacokinetics parameters ($AUC_{(0-8hr)}$, C_{max} , $t_{1/2}$, t_{max}) of midazolam as the primary endpoint. Furthermore, we set the Visual Analogue Scale (VAS) and safety assessment as the secondary endpoint. As a result, the C_{max} of midazolam at the non-Anchusan term and the Anchusan term was 64.99 ± 7.04 ng/ml and 88.66 ± 6.32 ng/ml, respectively, and the $AUC_{(0-8hr)}$ of midazolam was 192.59 ± 29.53 ng/ml · hr and 249.06 ± 27.53 ng/ml · hr, respectively. In the C_{max} and $AUC_{(0-8hr)}$ parameters of the Anchusan term, statistically significant differences were observed ($P = 0.018$ and 0.043). These results suggest that the repeat oral administration of Anchusan increases the plasma concentration of co-administered drugs that are metabolized by CYP3A4 in humans.

Key words: CYP3A4, drug interaction, Kampo medicine, anchusan, clinical trial

[受付：2月4日，受理：2月8日，2013]