



Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 閻, 冬梅 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/371

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 502号	学位授与年月日	平成20年 3月17日
氏 名	閻 冬 梅		
論文題目	<p>Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers (健常人における静脈内および経口ミダゾラム投与時の薬物動態と薬力学的作用にウルソデオキシコール酸が及ぼす影響)</p>		

博士(医学) 閻 冬 梅

論文題目

Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers

(健常人における静脈内および経口ミダゾラム投与時の薬物動態と薬力学的作用にウルソデオキシコール酸が及ぼす影響)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

ウルソデオキシコール酸(UDCA)は、親水性胆汁酸の一種で、コレステロール系胆石、胆汁うっ滞性肝疾患、慢性肝炎などの治療薬として広く用いられている。近年、*in vitro*や動物を用いた実験でUDCAが薬物代謝酵素チトクロムP450(CYP)や薬物輸送タンパクに影響することが報告され、UDCAが薬物相互作用に関わる可能性が示唆されている。CYPは現在市販されている薬物の45-60%の薬物の代謝に関与し、CYP3A4や2C9などのサブファミリーに分類される。CYP3A4は、肝臓と小腸に存在するCYPのうちの大部分を占め、CYPの中で薬物代謝に寄与する範囲が最も広い。これまで肝細胞や小腸細胞を用いた実験でUDCAがCYP3A4のタンパク発現を誘導したことが報告されているが、ヒトの肝臓および小腸のCYP3A4活性への影響については十分に検討されていない。本研究では、臨床用量のUDCA経口投与時の肝臓CYP3A4及び小腸CYP3A4への影響を検討するため、CYP3A4活性指標薬ミダゾラムを用い、UDCAのミダゾラム経口および経静脈投与時薬物動態および薬物力学に及ぼす影響を検討した。

〔方法〕

研究参加への文書同意が得られた健常人14名(男性8名、女性6名、平均年齢 23.0 ± 2.3 歳、平均体重 59.5 ± 9.4 kg, Mean \pm S.D.)を対象とし、2群2期のプラセボを対照としたオープンラベル・クロスオーバー法により試験を実施した。被験者は2週間の休薬期間をはさんでUDCA (300 mg/day)またはプラセボを連続9日間服用した。服用8日目にミダゾラムを経静脈投与($5 \mu\text{g/kg}$)、9日目に経口投与($15 \mu\text{g/kg}$)し、投与前および投与後24時間まで経時的に採血した。また、ミダゾラムおよびその代謝物の尿中排泄量を測定する目的でミダゾラム投与後24時間まで蓄尿を行った。薬力学的評価試験として被験者に眼球運動試験、重心動揺試験、フリッカー試験およびVisual Analogue Scale(VAS)を実施した。

試料中のミダゾラム(MDZ)およびその代謝物(1'-OH MDZ)の濃度は高速液体クロマトグラフ質量分析計により測定し、薬物動態学的パラメーター(最高血中濃度 C_{max} 、最高血中濃度到達時間 T_{max} 、消失半減期 $t_{1/2}$ 、薬物血中濃度-時間曲線下面積(0-24時間) AUC_{0-24} 、 CL_{tot}/F 、平均滞留時間MRT、定常状態分布容積 V_{ds}/F 、1'-OH MDZ/MDZ、薬物血中濃度-時間曲線下面積(0- ∞ 時間) $\text{AUC}_{0-\infty}$)について評価した。

〔結果〕

1) ミダゾラム経静脈投与後、MDZの $t_{1/2}$ は 2.72 ± 0.65 時間で AUC_{0-24} は $12.0 \pm 4.40 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ であり、15分後のVASスコア値は有意に上昇した。2) UDCA (300 mg/day)の連日経口投与は、ミダゾラム経静脈投与時のMDZと1'-OH MDZの薬物動態学的パラメーターおよび薬力学的試験に有意な影響を与えなかった。3) ミダゾラム経口投与後、MDZは 0.75 ± 0.38 時間で最高血中濃度($3.34 \pm 1.08 \text{ ng/ml}$)に達し、1時間後のVAS

スコア値は有意に上昇した。4) UDCA (300 mg/day) の連日経口投与は、ミダゾラム経口投与時のMDZと1'-OH MDZの薬物動態学的パラメーターおよび薬力学的試験にも有意な影響を与えなかった。

〔考察〕

これまでの研究では、UDCAがマウス肝臓中におけるCYP3A活性、mRNA量及びタンパク発現量を増加させること、また高用量UDCA (1000 mg/day) がヒトにおいてCYP3A4により生成される4 β -水酸化コレステロールの血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。一方、ヒトにおいてUDCA経口投与が小腸におけるCYP3A4のmRNA発現量とミダゾラム経口投与時の薬物動態学的パラメーターに有意な影響を与えなかったとの報告もあり、臨床用量での作用解明が待たれていた。さらに、CYP3A4に影響を及ぼし得る薬物の相互作用を検討する場合には、小腸CYP3A4と肝臓CYP3A4両方の経路に及ぼす影響を検討する事が必要となる。例えば、グレープフルーツジュースは、CYP3A4基質薬の経口投与時の薬物動態に影響を与えるが、CYP3A4基質薬を経静脈投与した場合の薬物動態にはほとんど影響しない。これらの所見は、グレープフルーツジュースの経口摂取が、小腸CYP3A4活性を抑制する一方、肝CYP3A4への影響は少ないことを示すものである。

本研究では、臨床用量UDCA (300 mg/day) の経口投与がミダゾラムの経口および経静脈投与時の薬物動態学的、薬力学的パラメーターに影響を与えないことを明らかにした。

〔結論〕

本研究により、経口臨床用量のUDCAは、ヒト肝臓と小腸におけるCYP3A4活性へ影響を与えず、CYP3A4基質薬との薬物相互作用を生じないことが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

ウルソデオキシコール酸(UDCA)は、親水性胆汁酸の一種で、コレステロール系胆石、胆汁うっ滞性肝疾患、慢性肝炎などの治療薬として広く用いられている。近年、*in vitro*や動物を用いた実験でUDCAが薬物代謝酵素チトクロムP450(CYP)や薬物輸送タンパクに影響することが報告され、UDCAが薬物相互作用に関わる可能性が唆されている。しかし、これまでに肝細胞や小腸細胞を用いた実験でUDCAがCYP3A4のタンパク発現を誘導したことが報告されているが、個体において肝臓および小腸CYP3A4活性への影響については十分に検討されていない。そこで、申請者は臨床用量のUDCA経口投与時の肝臓CYP3A4と小腸CYP3A4への影響を検討するため、CYP3A4活性指標薬ミダゾラム(MDZ)を用い、UDCAのMDZ経口および経静脈投与時薬物動態および薬物力学に及ぼす影響を検討した。

研究参加への文書同意が得られた健常人14名(男性8名、女性6名、平均年齢23.0 \pm 2.3歳、平均体重59.5 \pm 9.4 kg, Mean \pm S.D.)を対象とし、2群2期のプラセボを対照としたオープンラベル・クロスオーバー法により試験を実施した。被験者は2週間の休薬期間をはさんでUDCA (300 mg/day) またはプラセボを連続9日間服用した。服用8日目にMDZを経静脈投与(5 μ g/kg)、9日目に経口投与(15 μ g/kg)し、投与前および投与後24時間まで経時的に採血した。薬力学的評価試験として眼球運動試験、重心動揺試験、フリッカー試験およびVisual Analogue Scaleを実施した。

得られた結果は、

1) UDCA (300 mg/day) の連日経口投与は、MDZ経静脈投与時のMDZと1'-OH MDZの薬物動態学的パラ

メーターおよび薬力学的試験に有意な影響を与えなかった。

2) UDCA (300 mg/day) の連日経口投与は、MDZ経口投与時のMDZと1'-OH MDZの薬物動態学的パラメーターおよび薬力学的試験にも有意な影響を与えなかった。

このことから、臨床用量UDCA (300 mg/day) の経口投与がMDZの経口および経静脈投与時の薬物動態学的、薬力学的パラメーターに影響を与えないことを示し、UDCAは、ヒト肝臓と小腸におけるCYP3A4活性へ影響を与えず、CYP3A4基質薬との薬物相互作用を生じないことを明らかにした。

審査委員会では、本研究のUDCAの投与量と被験者数から結論づけるにはやや不十分なところはあるが、肝臓と小腸のCYP3A4の活性を考慮して検討し、薬力学的効果についても合わせて検討することで、UDCAのCYP3A4に対する影響を明らかにした点を高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 血中濃度測定法について
- 2) UDCAは他の誘導剤と比べて効力ほどの程度か
- 3) UDCAの投与期間の設定根拠について
- 4) UDCAとMDZの投与量について
- 5) 薬力学的評価系について
- 6) MDZの中枢抑制作用について
- 7) フリッカー試験の原理について
- 8) 血中濃度のバラツキについて
- 9) 被験者数は十分であったか
- 10) 採血の方法について
- 11) 高用量のUDCAによるCYP3A4の誘導効果について
- 12) UDCAの血中濃度の個体差について
- 13) UDCAの発ガン抑制作用、免疫調節作用、利胆作用について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梅 村 和 夫	
	副査	今 野 弘 之	副査 山 本 清 二