

## トルブタミドおよびミダゾラムの体内動態に対するイチョウ葉エキスの影響

李 暁東<sup>\*1</sup> 内田信也<sup>\*1</sup> 山田 浩<sup>\*2</sup> 渡邊裕司<sup>\*1</sup>  
大橋京一<sup>\*1</sup> 隠岐知美<sup>\*3</sup> 大森由貴<sup>\*3</sup> 丸山修治<sup>\*3</sup>  
梅垣敬三<sup>\*4</sup> 山田静雄<sup>\*3</sup> 木村良平<sup>\*3</sup>

【目的】近年健康食品が一般市場で容易に手に入る時代となり、その安全性、特に医薬品を併用した場合の相互作用が看過できない問題となっている。医薬品との相互作用を引き起こす健康食品には、人における主要な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) に影響を与え作用するものがあり、西洋オトギリ草は CYP3A4 を誘導することが知られている。イチョウ葉エキス (*Ginkgo biloba extract*, GBE) は記憶や注意・集中などの認知機能の改善を目的として、わが国では栄養補助食品として市販されている。既に我々は GBE を投与したラット肝臓において CYP が誘導されることを報告した。本研究では GBE がヒトの CYP に及ぼす影響を明らかにする目的で、健康人に GBE を連日投与し CYP2C9 の基質であるトルブタミドおよび CYP3A4 の基質であるミダゾラムの体内動態について検討した。

【方法】健康男性 10 名より文書同意を取得した。対象患者の年齢は 24.9±2.6 (平均値±SD)、体重は 68.6±7.1 であり、すべて非喫煙者であった。試験前日 22:00 より絶食とし、翌日 10:00 にグルコース(75g)を経口投与後 180 分まで経時的に血液中グルコース濃度を測定した。14 日後、同様に前夜より絶食下で、9:00 にトルブタミド(125 mg)を経口投与した。さらに 10:00 にミダゾラム(8 mg)およびグルコース(75g)を経口投与し、投与後 24 時間まで経時的に血漿中薬物濃度と血液中グルコース濃度を測定した。また 24 時間の蓄尿を行い、尿中薬物量を測定した。翌日より GBE (360 mg/日)を分 3 食後に投与し、GBE 投与 28 日後に同様にトルブタミド、ミダゾラムおよびグルコースを投与し血中濃度を測定した。なお血漿と尿中のトルブタミドおよびミダゾラム濃度は HPLC 法により、血液中グルコース濃度は自己血糖測定器 (フリースタイルキッセイ) により測定した。

【結果】GBE 投与後において投与前に比べ、血漿中トルブタミド濃度は減少する傾向を示した (Fig. 1A)。GBE 投与後のトルブタミドの AUC は投与前に比べ 16% 有意に減少した。他の薬物動態学的パラメータには有意な差異は認められなかった (Table 1)。また 4-OH トルブタミドのパラメータにおいては有意な変化を認めなかった。GBE 投与後における血漿中のトルブタミドと代謝物の AUC 比は投与

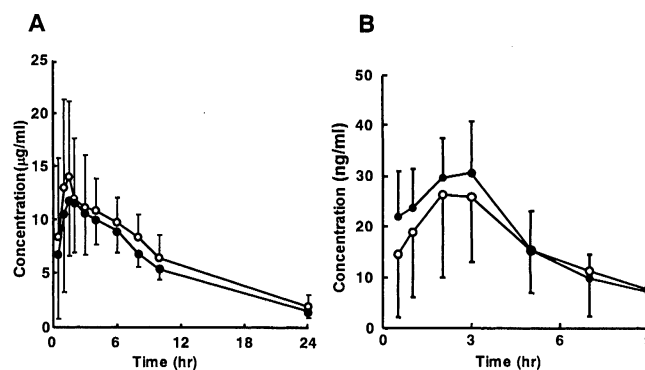


Fig. 1 イチョウ葉エキス投与前 (○) および 28 日間投与後 (●) におけるトルブタミド (A) およびミダゾラム (B) の血漿中濃度推移。データは Mean ±SD。

Table 1 イチョウ葉エキス投与前と 28 日間投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの薬物動態学的パラメータ

Pharmacokinetic parameter	GBE 投与前	GBE 投与後
<b>Tolbutamide</b>		
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · mg/ml)	179 ± 65	150 ± 35*
CL <sub>tot</sub> /F (ml/hr/kg)	11.1 ± 2.9	12.5 ± 1.8
MRT (hr)	11.2 ± 2.9	10.5 ± 1.9
Vd <sub>ss</sub> /F (ml/kg)	120 ± 25	130 ± 28
<b>Midazolam</b>		
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · mg/ml)	167 ± 104	208 ± 101**
CL <sub>tot</sub> /F (ml/hr/kg)	0.865 ± 0.357	0.639 ± 0.208**
MRT (hr)	5.33 ± 2.61	5.63 ± 1.69
Vd <sub>ss</sub> /F (ml/kg)	4.34 ± 2.19	3.35 ± 0.70

Mean ± SD (n=10), \*GBE 投与前との有意差、\*P<0.05, \*\*P<0.01  
AUC<sub>0-∞</sub>: area under concentration-time curve, CL<sub>tot</sub>: total clearance, F: bioavailability, MRT: mean residence time, Vd<sub>ss</sub>: volume of distribution at steady-state

前に比べ 17% 有意に低値を示した。一方、尿中トルブタミドと代謝物の比には有意な差異は認められなかった。75g グルコース経口投与後の血液中グルコース濃度の 120 分までのトルブタミド投与前後の AUC 低下率は、GBE 投与前 (18% 低下) と比較し投与後 (6% 低下) で減少した。

GBE 投与後において投与前に比べ、血漿中ミダゾラム濃度は増加し (Fig. 1)、その AUC は投与前に比べ 25% 有意に増加した。また経口クリアランスは 26% 有意に減少した (Table 1)。

【考察】GBE (360 mg) の 28 日間投与後において CYP2C9 の基質であるトルブタミドの血漿中濃度が減少したことから、GBE 投与により CYP2C9 が誘導されることが示唆された。さらに 75g グルコース経口投与後におけるトルブタミドの血液中グルコース濃度上昇抑制作用が GBE 投与により減弱する傾向が認められた。一方 CYP3A4 の基質であるミダゾラムの血漿中濃度は GBE の 28 日間投与により著明に上昇した。本研究の結果、CYP2C9 および 3A4 の基質薬物投与中の患者における GBE の使用は、注意を要すると考えられる。

\*1 浜松医科大学医学部臨床薬理学

〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

\*2 浜松医科大学医学部附属病院治験管理センター

\*3 静岡県立大学薬学部薬剤学・COE21

\*4 国立健康栄養研究所食品表示分析・規格研究部