



## Enhanced effect of triazolam with diltiazem

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小菅, 和仁 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1533">http://hdl.handle.net/10271/1533</a>

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	医博論第 256号	学位授与年月日	平成 9年12月 5日
氏名	小菅和仁		
論文題目	<p><b>Enhanced effect of triazolam with diltiazem</b>                      (ジルチアゼムによるトリアゾラムの効果の増強)</p>		

博士(医学) 小菅和仁

## 論文題目

Enhanced effect of triazolam with diltiazem

(ジルチアゼムによるトリアゾラムの効果の増強)

## 論文内容の要旨

〔はじめに〕

ベンゾジアゼピン系の睡眠導入薬であるトリアゾラムは、肝薬物代謝酵素である CYP3A4 の基質として代謝を受ける事が知られている。また、ジルチアゼムは CYP3A 系の代謝酵素に対して、競合的な阻害作用を有する。両薬剤とも本邦の臨床の場において使用頻度の高い薬物であり、併用される可能性の高い組み合わせの一つであるが、その相互作用について客観的な評価は得られていない。

そこで、ジルチアゼム錠あるいはプラセボ錠による前投与を 3 日間行い、その後単回経口投与したトリアゾラムの血中濃度とトリアゾラムの薬理効果により生じる薬物動力学パラメータを指標に検討を行った。

〔方法〕

本検討のために、1) ジルチアゼム 1 回 60mg 1 日 3 回 3 日間 + トリアゾラム 0.25mg、2) プラセボ錠 1 日 3 回 3 日間 + トリアゾラム 0.25mg、3) プラセボ錠 1 日 3 回 3 日間 + プラセボ錠を 7 人の被験者に対して二重盲検法により投与した。

トリアゾラムの血中濃度測定のため、投与後 24 時間までの採血を行った。また、トリアゾラムの作用に対する薬物動力学パラメータは、それぞれトリアゾラムの投与後 8 時間まで測定を行った。検討には、眼球運動時の最大速度、安静時脳波、ビジュアルアナログスケール (VAS) の 3 種のパラメータを用いた。眼球速度は、赤色ランプを正面から  $\pm 12.5$  度の角度に配置し、ランダムな間隔で交互に点滅させ、それを被験者に眼球のみで追跡させることで測定した。脳波の測定は、座位にて安静・閉眼を保ち、2 分間の測定を行った。各電極部位における脳波は、fast Fourier transform を行うことで値を得た。VAS は、各測定時間における自覚的な状態についての設問を用意し、100mm の直線上に自由に記入をさせることで評価した。

〔結果〕

血中濃度は、GC-MS 法にて測定を行った。得られた血中濃度から、one-compartment モデルに当てはめ、薬物体内動態パラメータを求めた。ジルチアゼムの前投与により、トリアゾラムの血中濃度は上昇し、薬物体内動態パラメータは、血中濃度下面積 (AUC) が 2.3 倍、最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) が 1.7 倍、消失相半減期 ( $t_{1/2}$ ) が 1.9 倍にそれぞれ統計学的な有意差を持って増加した。しかし最高血中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) はほとんど影響を受けなかった。

薬力学的なパラメータである眼球運動時の最大速度と脳波における  $\alpha$  波、 $\beta$  波の変化は、ジルチアゼムの前投与による血中濃度の変化の影響を受けて、より効果の増大することが確認された。眼球運動に対して、トリアゾラムは投与後 1~2 時間で最大効果を示した。特にジルチアゼムと併用した群は、投与後 8 時間でもコントロール群であるプラセボ投与時の状態には回復しなかった。脳波の変化も眼球運動と同様にトリアゾラムの投与 1~2 時間で最大効果を示し、 $\alpha$  波の各周波数帯域のパワー値を低下させ、 $\beta$  波のパワーの上昇傾向を認めた。ジルチアゼムとの併用によりその効果は増強され、 $\alpha$  波は、トリアゾラム投与 8 時間を経過した後でもコントロール、単独投与群と比較して有意差を示した。VAS を

用いて各被験者の眠気に対する自覚症状を記録した。トリアゾラム単独あるいはジルチアゼムとの併用投与によりそれぞれ2時間および4時間までコントロールと比較して有意差のある推移をした。しかし、自覚症状を観察しているVASの結果は、単独、併用とほぼ同様の推移を示した。

#### 〔結論〕

ジルチアゼムはトリアゾラムの代謝に大きな変化を与え、血中濃度の上昇、半減期の延長を生じ、トリアゾラムの薬物効果を著明に増強することが示された。このCYP3A酵素群に対するジルチアゼムの阻害効果は、他の同酵素群により代謝を受ける薬物の体内動態にも多大な影響を与え、薬物動学的に大きな影響を与える可能性が考えられる。少なくともトリアゾラムを投与する場合には、薬物効果の増強に十分注意をする必要がある。また、自覚症状にトリアゾラム単独投与群とジルチアゼムとの併用群の間に有意差を見ることが出来なかったのは、明らかな身体状態の変化にも関わらず、本人の自覚が十分では無い可能性があり、処方の際には十分な注意が必要と考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

ジルチアゼムは、CYP3A系の代謝酵素に対する阻害作用を介して、トリアゾラムの代謝に変化を与えたと考えられている。しかし、ジルチアゼムとトリアゾラムの臨床上的相互作用については十分な理解がえられていない。そこで、申請者は健康男子を被験者に、ジルチアゼムの前投与がトリアゾラムの血中濃度やトリアゾラムの薬理効果により生じる薬物動力学パラメータにどのような影響を及ぼすかを検討した。薬物動力学パラメータとして、眼球運動時の最大速度、安静時脳波、ビジュアルアナログスケール(VAS)を用いた。

ジルチアゼム1回60mgを1日3回、3日間投与した後、トリアゾラム0.25mgを投与すると、トリアゾラムの血中濃度は有意に上昇した。それに対応して、眼球運動時の最大速度が低下し、安静時脳波の $\alpha$ 波が減少した。しかし、VASで被験者の自覚症状を評価すると、ジルチアゼムはトリアゾラムによる被験者の眠気に大きな影響を与えていなかった。

このように、本研究から、ジルチアゼムはトリアゾラムの臨床効果に影響を及ぼすこと、しかし、それは被験者にとっては必ずしも眠気の増強としては自覚されていないことが明らかにされた。これらの事実から、申請者はジルチアゼムとトリアゾラムの併用には十分な注意が必要であることを指摘した。

以上の研究成果に関連して、次のような質疑を行った。

- 1) ジルチアゼムを3日間投与した理由は何か
- 2) 脳波上の変化として徐波化は観察したか
- 3) ジルチアゼム以外のカルシウムブロッカーとの相互作用はどの程度明らかにされているか
- 4) ジルチアゼムの影響がみられる他の薬剤にはどのようなものがあるか
- 5) 眼球運動は何を反映する指標か
- 6) 意識レベルと眼球運動との関係はどのようになっているか
- 7) ベンゾジアゼピン類の中樞作用を評価する指標にはどのようなものがあるか
- 8) ジルチアゼムとトリアゾラムの代謝過程はどのようなものか

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 教授 森 則 夫  
副査 教授 橋 本 久 邦 副査 助教授 峯 田 周 幸