

健康食品と医薬品の相互作用 (18) : ラット及び健常成人における濃縮ウコンエキス
単回同時投与はニフェジピンの体内動態に影響を及ぼさない

Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements
and Medicines (18) : Simultaneous Oral Administration of Concentrated Turmeric Extract
Does Not Affect the Pharmacokinetics of Nifedipine in Healthy Volunteers

池畑美香^{*1}, 大西憲明^{*1}, 江上 優^{*1}, 岸 久人^{*1}, 新 康憲^{*1}, 高良恒史^{*1},
横山照由^{*1}, 土下喜正^{*2}, 徳田奈緒子^{*2}, 堀 哲史^{*2}, 矢谷裕子^{*2}, 藤村保夫^{*2},
楠本正明^{*2}, 多々見良三^{*3}, 吉岡陸展^{*4}, 黒田和夫^{*4}, 山田小百合^{*5}

健康食品と医薬品の相互作用 (18) : ラット及び健常成人における濃縮ウコンエキス
単回同時投与はニフェジピンの体内動態に影響を及ぼさない

Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements
and Medicines (18) : Simultaneous Oral Administration of Concentrated Turmeric Extract
Does Not Affect the Pharmacokinetics of Nifedipine in Healthy Volunteers

池畑美香^{*1}, 大西憲明^{*1}, 江上 優^{*1}, 岸 久人^{*1}, 新 康憲^{*1}, 高良恒史^{*1},
横山照由^{*1}, 土下喜正^{*2}, 徳田奈緒子^{*2}, 堀 哲史^{*2}, 矢谷裕子^{*2}, 藤村保夫^{*2},
楠本正明^{*2}, 多々見良三^{*3}, 吉岡陸展^{*4}, 黒田和夫^{*4}, 山田小百合^{*5}

I はじめに

ウコンは、一般に健胃・利胆・抗炎症作用等をもつ民間薬として古くから普及しており¹⁾、香辛料としてもカレー粉の主体として使用されている²⁾。また近年、本品はサプリメントとしても汎用され、飲酒対策のために摂取されることが多い。従って、ウコンは、種々の医薬品と併用される可能性が高いものと考えられる。

一方、薬物相互作用の機序としては、代謝過程におけるものが最も多く、そのほとんどがシトクロムP450 (CYP) に起因している³⁾。さらに、小腸及び肝臓におけるCYP分子種の中でCYP3A4は主要な薬物代謝酵素であり^{4, 5)}、CYP3A4を介した相互作用は、最も発現頻度が高いと推測される。しかしながら、CYP3A4により代謝される薬物の体内動態に及ぼすウコンの影響については未だ不明である。そこで今回、CYP3Aの基質としてニフェジピン (NFP) を選択し、ウコン添加によるラット及びヒト小腸・肝CYP3A活性 (*in vitro*)、ウコン単回経口処置後のラット小腸・肝CYP3A活性 (*ex vivo*) 並びにラットにおけるウコン同時経口投与後のNFP体内動態 (*in vivo*) の変動について検討した。さ

らに、健常成人におけるNFPの体内動態に及ぼすウコン同時投与の影響も評価した。

II 方法

*In vitro*試験ではWistar系雄性ラット (9週齢) 及びヒトの小腸・肝ミクロソーム (BD Biosciences) 並びに *ex vivo*試験の場合は、濃縮ウコンエキス末 (クルクマキユア, 100mg/kg : 山田健康堂) 投与3時間後に調製した小腸・肝ミクロソームを用いた。ミクロソーム中NFP酸化 (CYP3A) 活性は、NADPH生成系存在下、上記ミクロソーム (小腸: 300 μ g蛋白, 肝臓: 150 μ g蛋白), NFP (10 μ M) 及びクルクマキユア (*in vitro*試験のみ) を37 $^{\circ}$ Cでインキュベート (小腸5 min, 肝臓3 min) して測定した。ラット体内動態試験では、NFP (5 mg/kg) 及びクルクマキユア (100mg/kg) を同時経口投与後、経時的に4時間まで採血した。また、ヒト体内動態試験の場合、同意文書が得られた健常成人10名 (平均年齢, 28.3歳; 平均体重, 61.2kg) を無作為にNFP単独投与群 (アダラートカプセル10mg) 並びに純正濃縮ウコン粒6ヶ (濃縮ウコン粒, 総クルクミン量として480mg : 山田健康堂) 及びアダラートカプセル

- *1 Mika IKEHATA, Noriaki OHNISHI, Suguru EGAMI, Hisato KISHI, Yasunori SHIN, Kohji TAKARA, Teruyoshi YOKOYAMA
京都薬科大学病院薬学教室 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5)
- *2 Yoshimasa TSUCHISHITA, Naoko TOKUDA, Satoshi HORI, Yuko YATANI, Yasuo FUJIMURA, Masaaki KUSUMOTO
舞鶴共済病院薬剤部 (〒625-8585 京都府舞鶴市宇浜1035番地)
- *3 Ryozo TATAMI
舞鶴共済病院循環器科 (同上)
- *4 Mutsumobu YOSHIOKA, Kazuo KURODA
宝塚市立病院薬剤部 (〒665-0827 兵庫県宝塚市小浜4-5-1)
- *5 Sayuri YAMADA
榊山田健康堂 (〒104-0061 東京都中央区銀座3-13-2登栄東銀座ビル4F)

(10mg) 同時併用群の2群に分け、クロスオーバー法により実施した。採血は、経時的に8時間後まで行い、両試験には、約2週間の休薬期間を設けた。なお、NFP及びNFP代謝物(NFPO)濃度はHPLC-UV法により測定した。

Ⅲ 結果

クルクマキユア添加実験により、ラット及びヒト小腸・肝ミクロソーム中NFPO生成速度は、いずれも濃度依存的に低下した。IC₅₀値はラット及びヒト間ではほぼ同等となり、小腸での値は肝臓より若干低値を示した。しかしながら、ラットへのクルクマキユア(100mg/kg)の単回経口投与3時間後における小腸・肝ミクロソームのNFPO生成速度は、コントロール群の場合とほぼ同等であった。

また、クルクマキユア単回同時投与により、ラットにおけるNFP経口投与後の血漿中NFP濃度は、いずれの採血ポイントにおいても有意に変動しなかった。さらに、両群の動態学的パラメータはほぼ等しかった。一方、ヒト体内動態試験でも、全ての採血ポイントにおいてコントロール群及び濃縮ウコン粒併用群間の血漿中NFP濃度に有意差はみられず、酷似したNFP濃度推移が観察された(図)。さらに、いずれの動態学的パラメータにおいても両群間の値に有意差は認められなかった。

Ⅳ 考察

*In vitro*においてクルクマキユアは、ラット及びヒト小腸・肝ミクロソームのCYP3A活性を濃度依存的に阻害したことから、何らかのCYP3A活性阻害成分を含有していることが示唆された。しかしながら、ラットを用いた*ex vivo*及び*in vitro*実験において、クルクマキユア単回投与はNFP代謝に影響を及ぼさないことが示された。さらに、健常人の体内動態試験の結果から、NFP

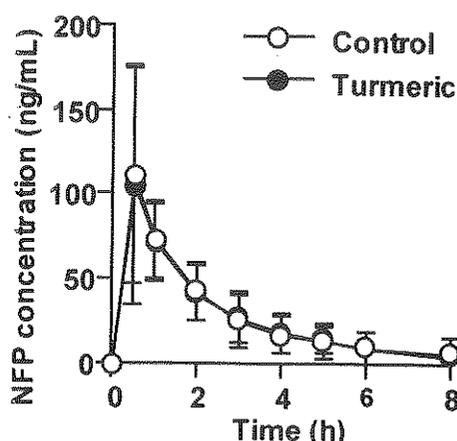


図 Effects of simultaneous oral ingestion with turmeric on the plasma concentration-time profiles of NFP in healthy volunteers.

と濃縮ウコン粒の単回同時投与により、動態学的相互作用は発現しないことが明らかになった。

参考文献

- 1) Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57: 1-7.
- 2) Grant KL, Schneider CD. Turmeric. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 1121-1122.
- 3) Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361-390.
- 4) Wilkinson GR. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, eds. Hardman JG, Limbird LE. New York: McGraw-Hill Press, 2001: 3-29.
- 5) Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 235-253.