

23PO-am337

木クレオソートのチトクローム P450 阻害を介する薬物相互作用の検討

○西村 有希¹, 岩瀬 万里子¹, 倉田 知光¹, 田村 庄太², 五味 由梨佳¹, 辻 まゆみ¹, 伊藤 雅文³, 高木 優憲³, 森野 博文³, 三浦 孝典³, 柴田 高³, 木内 祐二¹ (¹昭和大医, ²昭和大薬, ³大幸薬品)

【目的】近年、多くの OTC 医薬品が使用されているが、その安全性に関する情報は不十分である。特に医薬品の主要な代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP)の阻害を介する薬物相互作用を明らかにすることは、OTC 医薬品を安全に使用する上で重要である。木クレオソートは止瀉薬として 100 年以上前から用いられているが、薬物相互作用に関する検討はこれまで行われていない。そこで本研究では、木クレオソートの CYP 阻害を介する薬物相互作用を明らかにすることを目的として、検討を行った。

【方法】酵素源としてヒト肝ミクロソーム画分を用い、木クレオソートの CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A 活性に対する阻害は ethoxyresorufin O-deethylation、paclitaxel 6 α -hydroxylation、S-warfarin 7-hydroxylation、S-mephenytoin 4'-hydroxylation、bufuralol 1'-hydroxylation、midazolam (MDZ) 1'-hydroxylation を指標に検討した。また、ラットに木クレオソート(30 mg/kg)を単回または 3 日間反復経口投与後、CYP3A の指標薬物である MDZ (15 mg/kg)を経口投与した。MDZ の血中濃度を測定し、薬物動態学的パラメータを算出しコントロール群と比較した。

【結果・考察】木クレオソートは高濃度で CYP2C9、CYP2C19 活性を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 20.8、18.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。しかし、これら濃度は、報告されている木クレオソートの主要成分の血中濃度に比べ、70 倍以上高値であった。また、木クレオソートによる CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A 活性の著明な低下は示されなかった。さらに、木クレオソートはこれら CYP に対し時間依存的な阻害を示さなかった。また、in vivo 実験において木クレオソートの単回および反復投与により、MDZ の血中動態に著明な変化は認められなかった。以上の結果より、臨床用量の木クレオソートでは CYP 阻害を介する薬物相互作用を生じる可能性が低いことが示唆された。