

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	今井 浩光
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	武山 正治	印
	副査氏名	仁木 一郎	印
	副査氏名	久保田 直治	印
<p>論文題目：The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration (セントジョーンズワート(西洋オトギリソウ)による薬物代謝酵素チトクローム P(CYP)450 3A4 発現誘導後の酵素活性回復過程)</p> <p>掲載雑誌：British Journal of Clinical Pharmacology, 65, 701-707 (2008)</p> <p>要旨： St John's wort (西洋オトギリソウ, <i>Hypericum perforatum</i>)はうつ、不安、睡眠障害の症状を改善する作用があるとして、欧州、米国、また日本においても、サプリメントとして広く用いられている herb である。St John's wort を摂取するとヒトにおいて薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A の酵素誘導作用があり、医薬品との相互作用が起こることが明らかになっている。この上昇した酵素活性が St John's wort の服用中止後どのように回復するか明らかではない。そこで St John's wort の服用中止後の CYP3A 活性の経時的変化について検討した。 健康成人男子 12 名を被験者とし、St John's wort 製剤 300mg を 1 日 3 回、14 日間内服した。服用開始前、服用終了日、服用中止後 3 日目、7 日目に、midazolam 5mg を単回経口投与した。Midazolam 投与前、および 20 分、40 分、1、1.5、2、3、4、6、8 時間後に採血し、血漿中 midazolam 濃度を測定し、薬物動態解析を行った。 Midazolam の経口クリアランスは St John's wort 内服により、65.3 ± 8.4 L/hr (mean \pm SE) から 86.8 ± 17.3 L/hr へと有意に上昇した。内服中止3日後には 75.1 ± 6.3 L/hr、7日後には 59.7 ± 3.8 L/hr となった。Midazolam の消失半減期は有意な変化はなかった。 St John's wort による CYP3A 活性の上昇は、服用中止後経時的に回復し、7日後には通常レベルに戻っていることが示された。St John's wort 服用により生じる CYP3A を介する薬物相互作用のリスクは、服用中止 1 週間後に消失すると考えられる。</p> <p>本論文は St John's wort の CYP3A を介する医薬品との相互作用の起こる期間を明らかにしたもので、医薬品の適正使用に役立つ論文である。よって、審査委員の合議により学位論文に値するものと判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 今井 浩光

論 文 題 目

The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration.

(セントジョーンズワート (西洋オトギリソウ) による薬物代謝酵素チトクローム P(CYP)450 3A4 発現誘導後の酵素活性回復過程)

要 旨

[背景及び目的]

セントジョーンズワート (西洋オトギリソウ、*Hypericum perforatum*) は、抑うつ気分を改善する作用があるとして、米国、ヨーロッパ、そしてわが国においても、サプリメントとして広く用いられているハーブである。このハーブには、ヒトにおいて薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A の酵素誘導作用があることが明らかとなっているが、上昇した酵素活性がセントジョーンズワート服用中止後どのように回復するかについては明らかでない。本研究では、セントジョーンズワート中止後の CYP3A 活性の経時的变化について検討することを目的とした。

[方法]

健康成人男子 12 人を対象とした。被験者はセントジョーンズワート製剤 300mg を 1 日 3 回、14 日間内服した。服用開始前日、服用最終日、服用中止後 3 日目及び 7 日目に、ミダゾラム 5mg を単回経口投与した。ミダゾラム投与前及び 20、40 分、1、1.5、2、3、4、6、8 時間後に採血を行い、血漿中

ミダゾラム濃度の測定を行った。ミダゾラム濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、また薬物動態解析はノンコンパートメントモデル (モーメント解析) を用いて行った。

【結果】

ミダゾラムの経口クリアランスは、セントジョーンズワート内服により 65.3 ± 8.4 L/hr (mean \pm SE) から 86.8 ± 17.3 L/hr へと有意に上昇した。内服中止 3 日後には 75.1 ± 6.3 L/hr、7 日後には 59.7 ± 3.8 L/hr となった。ミダゾラムの消失半減期には有意な変化を認めなかった。

【結論】

セントジョーンズワートによる CYP3A 活性の上昇は、服用中止後経時的に回復し、7 日後には通常レベルに戻っていることが示された。今回の研究結果より、セントジョーンズワート服用により生じる CYP3A を介する薬物相互作用のリスクは、服薬中止 1 週間後にはほぼ消失すると考えられた。