

平成31年 3月

楊傑 学位論文審査要旨

主査 今村 武史
副主査 島田 美樹
同 花木 啓一

主論文

Pharmacokinetic drug interaction between rosuvastatin and tanjin in healthy volunteers and rats

(健常ボランティア及びラットにおけるロスバスタチンと丹参の薬物動態学的相互作用)

(著者：楊傑、長谷川純一、遠藤佑輔、飯塚和彦、山本美輪、松田明子)

平成31年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. Components of boiogito suppress the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats

(防己黄耆湯の成分は高コレステロール食によるラットの高コレステロール血症と脂肪肝の進展を抑制する)

(著者：銭衛斌、長谷川純一、蔡欣蕊、楊傑、石原巧貴、平曷琮、津野智史、遠藤佑輔、松田明子、三浦典正)

平成28年 Yonago Acta Medica 59巻 67頁～80頁

2. Establishment of a novel in situ rat model for direct measuring of intestinal drug absorption: confirmation of inhibitory effects of daijokito on the absorption of ranitidine

(腸管薬物吸収直接測定のための新規生体内原位置ラットモデルの確立：大承気湯のラニチジン吸収阻害作用の確認)

(著者：銭衛斌、長谷川純一、楊傑、遠藤佑輔、三明淳一郎)

平成30年 Yonago Acta Medica 61巻 192頁～196頁

学位論文要旨

Pharmacokinetic drug interaction between rosuvastatin and tanjin in healthy volunteers and rats

(健全ボランティア及びラットにおけるロスバスタチンと丹参の薬物動態学的相互作用)

西洋薬と漢方薬がしばしば併用されているが、丹参やその含有薬はサプリメントや一般薬として薬局で販売され、高血圧患者や動脈硬化を気にする人が利用している。実際、高脂血症治療に丹参が用いられることもあり、スタチン薬と併用される可能性がある。動物の予備実験でロスバスタチンに丹参を併用すると血中濃度が低下することが示唆されたことから、ヒト健全ボランティア及びラットモデルにおいて両薬の相互作用を検討した。

方法

臨床試験は単盲検、ランダム化、クロスオーバー試験とした。6名の健全ボランティアを2群に分けた。投与方法Ⅰは朝空腹時にロスバスタチン5 mg、プラセボ2.5 gを単回服用し、投与方法Ⅱは朝空腹時にロスバスタチン5 mg、冠元顆粒（丹参含有一般薬）2.5 gを単回服用とした。6日間休薬後、投与方法ⅠとⅡを入れ替えて検討した。それぞれの試験において投与前及び投与後0.5、1、1.5、2、4、8、12時間に静脈採血を行った。ロスバスタチンの血中濃度はLC/MS/MSで計測した。リンパ球を投与前、投与後12時間時点の血液から抽出し、OATP（ロスバスタチンの吸収トランスポーター）とBCRP（ロスバスタチンの排出トランスポーター）のmRNA発現をリアルタイムPCRで計測した。薬物の吸収相における動態を検証できるラットモデルを用いた実験には8週齢の雄性ラット43匹を用いた。急性実験には18匹を6匹ずつ3群に分けた。1) 丹参エキスの錠剤群、2) 冠元顆粒群、3) コントロール（生食）群にそれぞれロスバスタチンとの混合液を小腸に注入した。注入後15、30、40分に門脈から0.3~0.4 mL採血した。ロスバスタチンの血中濃度をLC/MS/MSで計測した。慢性実験は4群に分け、A、B群は7日間冠元顆粒を前処置として経口投与した。C、D群は生食を7日間投与した。A、C群はロスバスタチン単独を小腸内に注入した。B、D群は冠元顆粒とロスバスタチンを注入した。注入後15、30、45分に門脈から採血した。ロスバスタチンの門脈及び全身血（心臓採血）の血中濃度をLC/MS/MSで計測した。また、それぞれの群の最終採血後に小腸、肝臓の一部を採取し、mRNA発現を調べた。

結 果

臨床試験では、冠元顆粒群はプラセボ群と比較してロスバスタチンの血中濃度が低値を示し、最高血中濃度（Cmax）と血中濃度-時間曲線下面積（AUC）も低値であった。ラットモデルを用いた試験で、丹参エキスの錠剤と冠元顆粒は同様の効果を示し、薬物投与初期から門脈血中ロスバスタチンの濃度上昇は抑制された。急性及び慢性投与試験から慢性投与の影響は認められなかった。小腸のBCRP mRNA発現は上昇していたが、OATP mRNA発現は変化しなかった。

考 察

ヒト臨床試験において丹参とロスバスタチンの併用により投与早期からロスバスタチンの血中濃度の上昇に抑制され、消失相には差異がなかったことから、両薬の相互作用の機序として、吸収相における影響が示唆された。

吸収相における薬物相互作用を検討する著者らが開発したラットモデルにおける試験では、臨床試験同様丹参におけるロスバスタチンの吸収抑制作用が認められた。

急性及び慢性投与試験から丹参のロスバスタチン吸収抑制作用は速やかに発現し、少なくとも24時間は持続することが判明した。

mRNA発現の検討からロスバスタチンの排出トランスポーターであるBCRPの小腸発現が丹参により上昇していたことから、この相互作用の発現には少なくとも吸収相におけるBCRP発現増大が関係している可能性が示唆された。

結 論

丹参は併用したロスバスタチンの吸収を抑制する作用がある。丹参に抗動脈硬化作用や高血圧症状の改善を期待する場合も、ロスバスタチン服用者は丹参を併用すべきではない。