

遠藤佑輔 学位論文審査要旨

主 査 島 田 美 樹

副主査 磯 本 一

同 長谷川 純 一

主論文

Pharmacokinetic interaction study of ranitidine and daijokito in healthy volunteers

(健康被験者におけるラニチジンと大承気湯の薬物動態学的相互作用の検討)

(著者：遠藤佑輔、石原巧貴、津野智史、松田明子、钱卫斌、三浦典正、長谷川純一)

平成28年 Yonago Acta medica 掲載予定

参考論文

1. Effects of kampo formulas on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats

(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に対する漢方薬処方の効果)

(著者：钱卫斌、長谷川純一、津野智史、遠藤佑輔、松田明子、三浦典正)

平成26年 Yonago Acta medica 57巻 147頁～158頁

2. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic gaucher disease: A pilot study

(神経型ゴーシェ病に対するアンブロキシソールシャペロン療法：パイロット試験)

(著者：成田綾、白井謙太郎、板村真司、松田篤枝、石原亜紀子、松下久美、

福田千佐子、久保田智香、高山留美子、重松秀夫、林安里、熊田知浩、

弓削康太郎、渡邊順子、小杉沙織、西田裕、木村友伎子、遠藤佑輔、檜垣克美、

難波栄二、西村洋子、玉崎章子、戸川雅美、斎藤義朗、前垣義弘、大野耕策、

鈴木義之)

平成28年 Annals of Clinical and Translational Neurology DOI:10.1002/acn3.292

学 位 論 文 要 旨

Pharmacokinetic interaction study of ranitidine and daijokito in healthy volunteers (健康被験者におけるラニチジンと大承気湯の薬物動態学的相互作用の検討)

急性胃炎や胃潰瘍などの治療に用いられるヒスタミン受容体遮断薬（以下、H2ブロッカー）はすでに一般の市販薬に転用され、スイッチOTC薬としても使われている。また、便秘、食あたり、慢性の便秘症などの治療薬である大承気湯は、比較的長期にわたって処方され、H2ブロッカーと併用されることがある。動物実験において大承気湯が、H2ブロッカーのひとつであるラニチジンの血中濃度を著しく低下させることが報告された。しかしながら、この実験では臨床用量と比較して高用量の大承気湯が使用されており、常用量での影響は不明である。そこで、常用量の大承気湯がラニチジンの薬物動態に影響するか否かを検討し、安全な漢方薬と西洋薬の併用療法の確立に寄与する目的で本試験（UMIN000013106）を行った。

方 法

対象は、本試験についての説明を受け、文書により同意を得た健康成人男性7名で、下痢などを呈しやすい、あるいは臨床検査値異常の被験者は除外した。本試験は、オープンラベル、2期クロスオーバー試験で実施し、被験者を適格確認順に2つのパネルに交互に割付け、2種類の投与方法で試験を行った（Treatment I：ラニチジン300 mgの単独単回投与／Treatment II：ラニチジン300 mgと大承気湯エキス顆粒2.5 gを同時に単回併用投与、休薬期間5日間以上）。Treatment I及びIIのそれぞれの投与時に薬物動態解析のための採血と蓄尿を行った。薬物濃度の測定は、LC/MS/MS（AB SCIEX QTRAP 5500）で行った。

結 果

ラニチジンの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-12} ）の幾何平均（変動係数）は、単独投与時と併用投与時でそれぞれ6197.65 ng·h/mL (35.45) 及び3773.75 (23.43) で、その幾何平均比（90%信頼区間）は0.609 (0.449, 0.826) であった。また、ラニチジンの最高血漿中濃度（ C_{max} ）の幾何平均（変動係数）は、単独投与時と併用投与時でそれぞれ1110.8 ng/mL (55.07) 及び572.36 ng/mL (43.05) で、その幾何平均比（90%信頼区間）は0.515 (0.345, 0.771) であった。ラニチジンの半減期の幾何平均は、併用時と非併用時でそれ

ぞれ3.72時間及び3.23時間であった。また、ラニチジンの T_{max} の中央値は、併用時と非併用時でそれぞれ2.0時間及び4.0時間であった。投与後12時間のラニチジンの尿中排泄量の幾何平均（変動係数）は、併用時と非併用時でそれぞれ14.2 mg (21.7) 及び29.3 mg (21.1) で、ラニチジンの尿中排泄は、併用時に有意に低下した。安全性については、1例で白血球数増加が認められたが、臨床症状の有害事象の発現はなかった。

考 察

本試験の結果は、すでに公表されているラットでの結果と一致しており、ヒトにおける大承気湯とラニチジンの薬物相互作用の可能性を示した。薬物相互作用は、主に吸収あるいは代謝の過程で起こることが多い。ラニチジンは、FMO、CYP2C19、1A2及び2D6に代謝されるが、大承気湯がこれらの代謝酵素を誘導する報告はない。また、ラニチジンの消失相の消失速度定数は、単剤投与と併用投与で個々の被験者が類似しており、代謝過程での相互作用の可能性は低いことが考えられる。本試験では、併用時にAUCが低下していること、また併用時のラニチジンの12時間尿中排泄が非併用時に比べ少なかったことより、併用によりラニチジンの吸収が低くなったことが示唆されている。吸収過程での相互作用については、消化管内のpH変化、消化管の運動性の変化、あるいはP-糖タンパク質などのトランスポーターを介したものがある。大承気湯は便秘を適応としていることより、併用により消化管の運動性が変化した可能性があり、相互作用の要因のひとつと推測される。また、本試験では、ラニチジンと大承気湯を同時投与しているため、P-糖タンパク質への影響は低いと考えられるが、大承気湯の成分である大黄がP-糖タンパク質を誘導する報告があり、腸内のP-糖タンパク質の基質であるラニチジンの薬物動態が変化した可能性も否定できない。

結 論

ラニチジンはすでにスイッチOTCとして市販されており、大承気湯と併用される可能性がある。本試験の結果、常用量での併用で AUC_{0-12} 及び C_{max} ともラニチジン単剤投与時に比べ、併用投与時で約50%の低下が認められており、併用時に注意を払う必要があると考えられた。