

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590634

研究課題名(和文) 一般用医薬品の多剤併用時における安全性に関する研究

研究課題名(英文) The appropriate use of OTC drugs in multiple medication.

研究代表者

岩瀬 万里子 (IWASE, MARIKO)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：70424273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：一般用医薬品が多剤併用時に薬物相互作用を引き起こす可能性を明らかにすることを目的として、チトクロームP450酵素活性に対する阻害効果をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。一般用医薬品は使用頻度の高い精神神経用薬、消化器官用薬など26種を対象にした。その結果、ブロムヘキシン、チペピジン、ジフェニドールがCYP2D6に対し濃度依存的に強い阻害を示し、臨床において相互作用を引き起こす可能性が示された。今後は臨床研究を行い、当該医薬品の臨床における阻害の程度を検討するとともに、これら医薬品を投薬する際には、有害作用を回避するためにも併用薬の確認を行うなど十分な注意が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：OTC (Over the counter) drugs have been used for a long time period, however, there is a little information concerning to the drug-drug interaction. In the current study, we investigated the inhibitory effects of commonly used OTC drugs on cytochrome P450 (CYP) activities using human liver microsomes. The possibility of the OTC drugs to cause drug interactions with the prescribed drugs in clinical situation were predicted by using the equation recommended by The Ministry of Health, Labour and Welfare. The results showed that among the studied 26 OTC drugs, bromohexine hydrochloride, tipepidine hibenazate and difenidole hydrochloride extensively inhibited CYP2D6 activity, suggested the possibility of drug interaction at the commonly used clinical dosage level. Because these OTC drugs are considered to use concomitantly with various therapeutic agents, the appropriate medication interview to the patients to avoid the risks of adverse reaction.

研究分野：薬物相互作用

キーワード：一般用医薬品 チトクロームP450 セルフメディケーション 薬物相互作用

1. 研究開始当初の背景

近年、比較的症状の軽い場合においては薬剤師による適切なアドバイスの下で、身近にある一般用医薬品を利用するセルフメディケーションが注目されるようになってきた。このような状況の下、2009年6月に一般用医薬品の適切な選択と適正な使用のために、薬事法の一部が改正され、一般用医薬品の販売において、薬剤師ならびに登録販売者はリスクの程度により、適切な情報提供を行う義務もしくは努力義務が課せられた。一般用医薬品は比較的安全性の高い薬とされている。しかし実際には、一般用医薬品の多く、特に第二类・第三類に属している医薬品は開発が古く、その時代背景からリスクの程度によらず、薬物動態学的な詳細についてはほとんど検討されていない。そのため、単独で適正に使用するうえでは、安全かもしれないが、多剤併用の面からの安全性についてはほとんど確認されていない。

多剤併用時の薬物相互作用の多くは代謝過程で起こり、その90%以上にチトクロームP450(CYP)が関与していると言われている。さらにCYPを介した相互作用は酵素阻害と酵素誘導によるものに大別されるが、70%が酵素阻害に基づくものであり、临床上重要なケースが多い。最近、約60年の長きにわたり医療用のみならず一般用医薬品として用いられてきた第一世代抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンがCYP2D6阻害を介しメトプロロールと相互作用を示すことが報告され¹⁾、今まで安全であると思われていた一般用医薬品を多剤併用の面からの安全性を再確認する必要性が示された。

近年の経済不況による受診控えとセルフメディケーションの浸透が相まって、長期投薬を受けている基礎疾患保有者においても感冒や消化器系の不調症状の治療においては一般用医薬品を選択する機会が増えてきている。しかし、多剤併用の面から安全性の

確立されていない一般用医薬品が汎用されることにより、予期せぬ薬物有害作用が発現する可能性が危惧される。そのため、一般用医薬品が多剤併用時に薬物相互作用の原因薬物となるか否かを事前に予測し明らかにすることは、安全なセルフメディケーションの遂行のためにも急務である。

2. 研究の目的

以上の背景を基に、本研究では、一般用医薬品として第二类・第三類医薬品に分類されており、使用頻度の高い精神神経用薬、消化器官用薬、呼吸器官用薬等を対象に、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験系において、その阻害の強さ(Ki値)、阻害様式、を検討する。得られた結果からこれらが多剤併用時にCYPを介した薬物相互作用を発現する可能性を予測する。

3. 研究の方法

(1)一般用医薬品および酵素試料

一般用医薬品は下記の26種を対象とした。

精神神経用薬

アセチルサリチル酸、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、エトキシベンザミド、サリチルアミド、ブロムワレリル尿素、ジフェニドール塩酸塩、メトカルバモール、スコポラミン臭化水素酸塩三水和物

消化器官用薬

ピレンゼピン塩酸塩、パパペリン塩酸塩、オキセサゼイン、トリメブチンマレイン酸塩、ロペラミド塩酸塩

循環器・血液用薬

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸

呼吸器官用薬

アンブロキシール塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩、クロペラスチン塩酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、カルボシステイン、ジプロフィリン、グアイフェネシン、グアヤコ

ール、メトキシフェナミン塩酸塩
アレルギー用薬
ケトチフェンフマル酸塩

酵素試料は、特定非営利活動法人 HAB 研究機構より供給された、プールドヒト肝ミクロソームを使用した。なお、ヒト試料の使用に関しては、昭和大学医学部医の倫理委員会において審査承認を受け行った。

(2)CYP 酵素活性測定法

CYP 分子種は CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 の 5 種を対象とし、それぞれ CYP1A は Ethoxyresorfine o-deethylation を、CYP2C9 は Warfarine 7-hydroxylation、CYP2C19 は S-mephenytoine 4'-hydroxylation、CYP2D6 は Bufuralol 1'-hydroxylation、CYP3A4 は Midazolam 1'-hydroxylation を指標反応として測定した。なお、これらの測定は、CYP1A においては蛍光光度計を用い、その他については HPLC 法により行った。

(3)CYP 分子種に対する阻害効果の検討

ヒト肝ミクロソームと指標薬物を含む反応系に、一般用医薬品を 1~100 μM の濃度で添加し活性の変化を測定した。さらに IC₅₀ 値が 30 μM 以下のものに対して、阻害定数(Ki 値)の算出および阻害様式を評価した。

Ki 値の算出および阻害様式の評価は、Dixon plot, Lineweaver-Burk plot もしくは非線形回帰法により行った。

(4) 代謝依存的阻害 (mechanism-based inhibition) の評価

一般用医薬品を NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームとともにプレインキュベーションを行い、その後、指標薬物を添加して各 CYP 活性を測定した。

(5) 臨床における相互作用発現の予測

得られた Ki 値を用い、厚労省が公表した「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に基づき、下記の式を用いて臨床において一般用医薬品が相互作用薬になる可能性を予測した。

$$R=1+[I]/K_i \dots \text{式 1}$$

[I] : C_{max} (結合形濃度 + 非結合形濃度)

また、CYP3A4 に対しては、消化管内での相互作用を考慮し、代替 R 値として式 2 においても予測を行った。

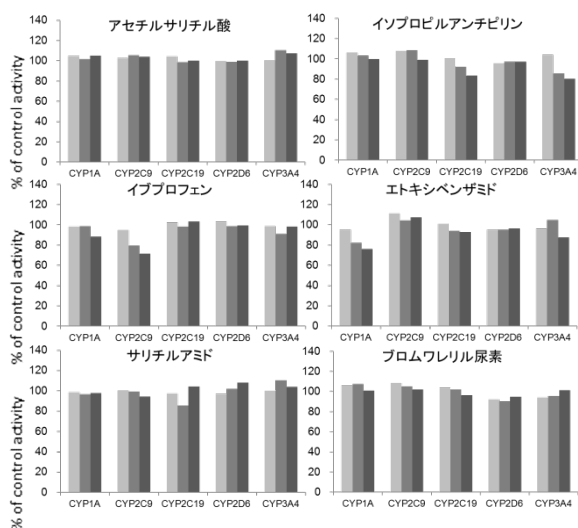
$$\text{代替 R 値} = 1 + [I]_g / K_i \dots \text{式 2}$$

[I]_g : 投与量 / 250 mL

4 . 研究成果

(1)CYP 分子種に対する阻害効果

今回検討した一般用医薬品の中で、CYP に対して濃度依存的な阻害を示し、IC₅₀ 値が 30 μM 以下であったのは、ジフェニドール塩酸塩 (CYP2D6)、パパペリン塩酸塩 (CYP3A4)、オキセサゼイン (CYP2D6、CYP3A4)、トリメブチンマレイン酸塩 (CYP2D6、CYP3A4)、ロペラミド塩酸塩 (CYP2D6、CYP3A4)、アンブロキソール塩酸塩 (CYP2D6)、クロペラスチン塩酸塩 (CYP2C19、CYP2D6)、チペピジンヒベンズ酸塩 (CYP2D6)、プロムヘキシシン塩酸塩 (CYP2C19、CYP2D6)、ケトチフェンフマル酸塩 (CYP2D6) であった (Fig.1)。



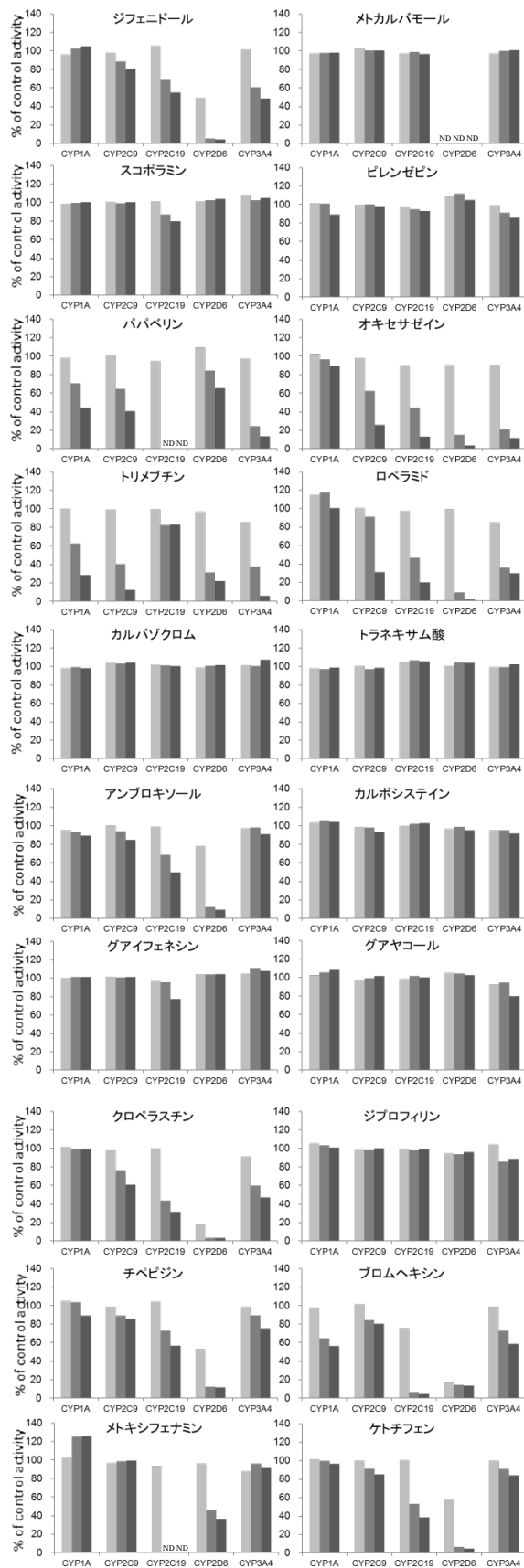


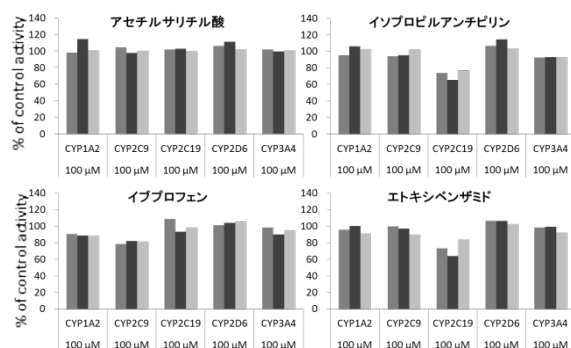
Fig.1 一般用医薬品のCYP酵素活性に及ぼす阻害効果. ■1μM ■50μM ■100μM ND: not detected

(2) Ki 値および阻害様式

IC50 値が 30 μM 以下であったものに対して、Ki 値および阻害様式の検討を行った。その結果、Ki 値および阻害様式は下記のとおりであった。ジフェニドール塩酸塩 (CYP2D6 Ki=0.8 μM 競合阻害)、パパベリン塩酸塩 (CYP3A4 Ki=6.7 μM 競合阻害)、オキセサゼイン (CYP2D6 Ki=7.1 μM 競合阻害、CYP3A4 Ki=1.6 μM 競合阻害)、トリメプチンマレイン酸塩 (CYP2D6 Ki=20.2 μM 競合阻害、CYP3A4 Ki=5.6 μM 競合阻害)、ロペラミド塩酸塩 (CYP2D6 Ki=5.9 μM 非競合阻害、CYP3A4 Ki=14.5 μM 非競合阻害)、アンプロキシソール塩酸塩 (CYP2D6 Ki=1.8 μM 競合阻害)、クロベラスチン塩酸塩 (CYP2C19 Ki=11.7 μM 競合阻害、CYP2D6 Ki=0.1 μM 競合阻害)、チベピジンヒベンズ酸塩 (CYP2D6 Ki=0.5 μM 競合阻害)、プロムヘキシシ塩酸塩 (CYP2C19 Ki=0.9 μM 競合阻害、CYP2D6 Ki=0.1 μM 競合阻害)、ケトチフェンフマル酸塩 (CYP2D6 Ki=1.3 μM 競合阻害)

(3) 代謝依存的阻害 (mechanism-based inhibition) の評価 (Fig.2)

一般用医薬品を NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームと共にプレインキュベーションした群において、プレインキュベーションを行なわなかった群と比較し、活性のさらなる低下が示されなかったことから、今回検討した一般用医薬品が、mechanism-based inhibitor である可能性は低いことが示された。



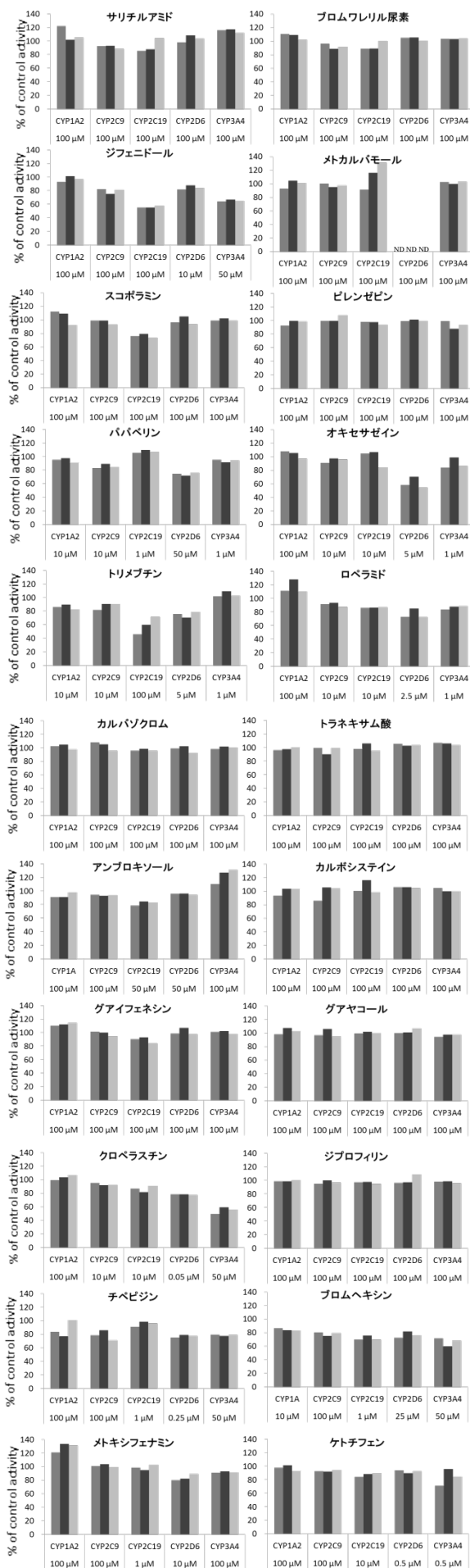


Fig.2 一般用医薬品のCYP 酵素活性に対するプレインキュベーションの影響.

■ preincubation(-) ■ preincubation(+) NADPH(+)
 ■ preincubation(+) NADPH(-)

Pre-incubation time:CYP1A(10min), CYP2C9 (60min), CYP2C19(60min), CYP2D6(10min), CYP3A4(10min). ND: not detected.

(4) 臨床における相互作用発現の予測

得られた K_i 値を用いて、臨床においてこれら一般用医薬品が相互作用を引き起こす可能性を検討した。各医薬品の C_{max} はそれぞれの添付文書より得た次の値を使用した。ジフェニドール塩酸塩 (171 nM)、パパベリン塩酸塩 (130 nM)、トリメブチンマレイン酸塩 (84 nM)、ロペラミド塩酸塩 (0.64 nM)、アンブロキシソール塩酸塩 (145 nM)、チペピジンヒベンズ酸塩 (71 nM)、プロムヘキシシン塩酸塩 (18 nM)、ケトチフェンマル酸塩 (12 nM)。その結果、R 値がカットオフ基準の 1.1 を超えた医薬品は、ジフェニドール塩酸塩 (CYP2D6 $R=1.21$)、チペピジンヒベンズ酸塩 (CYP2D6 $R=1.14$)、プロムヘキシシン塩酸塩 (CYP2D6 $R=1.18$) であった。また、CYP3A4 に対して濃度依存的な阻害を示した、パパベリン塩酸塩、オキセサゼイン、トリメブチンマレイン酸塩、ロペラミド塩酸塩においては、それぞれの投与量、80mg、5mg、100mg、2mg を用い代替 R 値を算出した。カットオフ基準である 11 を超えた医薬品は、パパベリン塩酸塩 (代替 R 値=123)、オキセサゼイン (代替 R 値=27)、トリメブチンマレイン酸塩 (代替 R 値=142) であった。なお、オキセサゼインおよびクロベラスチン塩酸塩に関しては、血中濃度に関する報告がなかったため、CYP2D6 に対する評価を行うことが出来なかった。

今回の検討から、比較的安全とされてきた一般用医薬品にも CYP に対して強い阻害を示

し、多剤併用時に薬物相互作用を引き起こす可能性のあることが明らかとなった。今回検討した一般用医薬品は何れもドラッグストア等で処方箋の必要なく、かぜ薬や胃腸薬等として購入可能であり、汎用されているものである。一方、今回特に阻害が強かったCYP2D6は市販薬の約20%の代謝に関与している分子種であり抗精神病薬や抗不整脈薬等長期にわたり服用される薬物の代謝に関与している。そのため、これら医薬品を処方されている基礎疾患保有者において、今回阻害の強かった一般用医薬品を服用した際には、有害作用の発現が予測される。

以上のことから、今後はヒトを対象とした臨床研究を行い、当該医薬品の臨床における阻害の程度を検討するとともに、これら医薬品を投薬する際には、有害作用を回避するためにも併用薬の確認を行うなど、十分な注意が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Ashish Sharma et al.: J Pharmacol Exp Ther 313(3) 1172-1181 2005

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計4件)

Mariko Iwase, Yuki Nishimura, Norimitsu Kurata, Naoki Uchida, Shinichi Kobayashi
Drug-drug interaction with OTC drugs-The inhibitory effect of NSAIDs and cough suppressants on CYP activities.
6th European Congress of Pharmacology
2012年7月18日, Granada(SPAIN)

岩瀬万里子、西村有希、倉田知光、内田直樹、張本敏江、三邊武彦、戸嶋洋和、川上桃子、小林真一
一般表医薬品の cytochrome P450 酵素活性に対する阻害効果 - 総合感冒薬配合成分による影響 -
第 127 回日本薬理学会関東部会
2012 年 10 月 20 日, 東京国際フォーラム(東京)

岩瀬万里子、西村有希、倉田知光、小林真

消化器官用薬の cytochrome P450 酵素活性に対する阻害効果
第 34 回日本臨床薬理学会学術総会
2013 年 12 月 5 日, 東京国際フォーラム(東京)

Mariko Iwase, Yuki Nishimura, Norimitsu Kurata, Atsushi Tsukurimichi, Katsuji Oguchi

The inhibitory effects of gastrointestinal and respiratory drugs on human hepatic microsomal cytochrome P450 activities.

2014 年 10 月 20 日, San Francisco(USA)

6. 研究組織

(1)研究代表者

岩瀬万里子 (MARIKO IWASE)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号: 70424273

(2)研究分担者

西村有希 (YUKI NISHIMURA)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号: 40276572

倉田知光 (NORIMITSU KURATA)

昭和大学・教養部・教授

研究者番号: 80231299