

# 第23回 日本臨床薬理学会年会

平成14年12月10、11日  
大阪国際会議場

2002

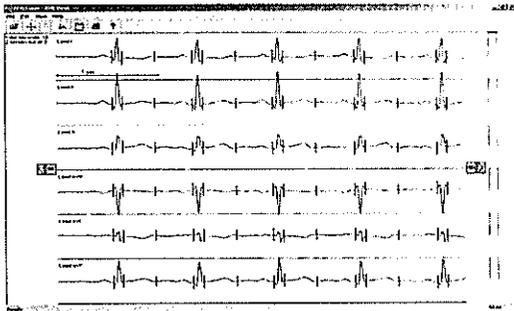
会長 東 純一  
大阪大学大学院薬学研究科  
臨床薬効解析学分野

11C-15

REVIEW OF THE IMPENDING FDA  
DIGITAL ECG DATA SUBMISSION

QECG Services  
○Mendzelevski Boaz

On November 19<sup>th</sup>, 2001, the FDA invited representatives of the pharmaceutical industry to attend a meeting where the agency proposed a new digital ECG data submission format. The original implementation timelines, scheduled for May 2002, had been extended indefinitely whilst efforts to define the new data format are ongoing. A working group composed of representatives for the agency, sponsors, ECG laboratories and independent and academic consultants has been assembled to help the agency develop a data type definition (TDT) document. This review will provide the background and some highlights from the working group developing proposal and its potential effects on pharmaceutical organizations and ECG vendors.



11C-16

抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の  
体内動態変動とその対策

慶應義塾大学病院 薬剤部<sup>1)</sup>  
慶應義塾大学 医学部 東洋医学<sup>2)</sup>

○村松 博<sup>1)</sup>、矢野 一馬<sup>1)</sup>、新井 賢<sup>1)</sup>  
池谷 修<sup>1)</sup>、山吉 康子<sup>1)</sup>、早川 智久<sup>1)</sup>  
森田 邦彦<sup>1)</sup>、渡辺 賢治<sup>2)</sup>、谷川原 祐介<sup>1)</sup>

【目的】漢方薬の多くに含まれる配糖体グリチルリチン (GL) は、腸内細菌の産生するβグルクロニダーゼにより糖鎖の離脱を受けグリチルレチン酸 (GA) として吸収されるため、抗生物質併用等で腸内細菌叢が攪乱された場合、GA の体内動態への影響が懸念される。今回、GL 含有漢方薬・芍薬甘草湯と抗生物質・塩酸セフカペンピボキシル (CFPN-PI) 併用時の GA 体内動態変動の様相を探るとともに、腸内細菌叢正常化作用を有する乳酸菌製剤の追加併用効果について考察した。

【方法】健康人6名を被験者と(下記1)～3)を実施した。1) 芍薬甘草湯2包を単投与後経時的に採血し、GA 血中濃度をHPLC法にて測定した。2) CFPN-PI 300 mg/日を3日間投与し、その最終投与と同時に1)を実施した。3) CFPN-PI 300 mg/日と乳酸菌製剤ビオフェルミンR (BioR) 3錠/日を3日間併用しそれらの最終投与と同時に1)を実施した。2)および3)の薬剤投与前後の糞便を採取し、腸内細菌数を測定した。

【結果と考察】芍薬甘草湯の単投与後のGA血中濃度は、6時間目以降経時的に上昇し12時間目でピークに到達したことから、この時間帯に吸収過程があるものと考えられた。CFPN-PI 併用投与により吸収過程のGA血中濃度は有意に低下し、12時間値は芍薬甘草湯単投与時の約33%にとどまった。このとき、*Eubacterium*などいくつかの腸内細菌の菌数は減少傾向にあった。一方、CFPN-PI にBioRを追加併用した場合、菌数に減少の見られた腸内細菌種は比較的少なく、GA血中濃度に変動は認められなかった。

【結論】以上の結果は、GL含有漢方薬とCFPN-PI併用時に後者の腸内細菌攪乱作用がGLからGAへの変換率を低下させ、GA血中濃度の低下を招くこと、またこの現象はBioRの併用により抑制できることを示すものと考えられる。

# 平成15年度 奨励研究 研究計画調書

平成 年 月 日 作成

審査希望部門	部	専門分野	専門番号			勤務先	都道府県名		都道府県番号		
	自然	医学	3	0	1	所在地	東京都	1	3		
研究課題	抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の体内動態変動とその対策										
研究者	ふりがな氏名	むらまつ ひろし 村松 博 印				年齢	33 歳	職業	私立大学病院薬剤師		
	現住所	〒333-0815 川口市北原台3-6-31 電話 ( 048 ) 290-6468									
	勤務先	名称	慶應義塾大学病院薬剤部								
		住所	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 電話 ( 03 ) 3353-1211 内線 ( 62576 )								
		所属学会等	日本薬学会 日本TDM学会 日本医療薬学会 日本臨床薬理学会								
<p>研究略歴 最終学校卒業以降の研究略歴を簡明に記入してください。</p> <p>平成5年3月 昭和薬科大学薬学部薬学科卒業。</p> <p>平成5年4月 慶應義塾大学病院薬剤部入局。</p> <p>～現在 調剤および製剤業務に関する実務研究(院内製剤3000倍エピネフリン液の安定性、プレドニゾロン・CMC-Na内用液の製剤学的評価と臨床適用など)に従事。星薬科大学大学院生(慶應義塾大学病院薬剤部受託実習生)の臨床実務研究の指導に従事。</p>											
研究経費	研究経費合計	使 用 内 訳									
		設備備品費	消耗品費	国内旅費	謝金	その他					
	300千円	220千円	80千円	0千円	0千円	0千円					
	研究経費の明細	データ解析用パーソナルコンピュータ、NEC LavieGタイプC: 220千円 BOND ELUT-PH, 100mg 1mL, 100/PK: 57千円 Inertsil ODS-2 4.6×150mm: 23千円									
この研究に関連して文部科学省又は日本学術振興会から交付された研究費		年度	研究費の種類及び研究課題						金額		
									0千円		
(注) 作成に当たっては、奨励研究 研究計画調書作成・記入要を参照してください。						整理番号 ( 記入しないこと )					

研究目的・計画	<p>どのような問題意識で何をどこまで明らかにしようとしているのかがわかるように、研究目的を具体的に記入するとともに、その目的を達成するための研究方法・計画を簡明に記入してください。また、研究計画に「相手方の同意・協力や社会的コンセンサスを必要とする研究」等を含む場合には、関係者の人権及び個人の利益の保護のために講じる対策・措置状況について具体的に記入してください。</p> <p>なお、この研究課題についてこれまで研究を行って来れば、その経過(成果を含む)や準備状況等についても説明してください。</p>
---------	--

**研究目的：**

漢方薬の多くに含まれる有効成分である配糖体は、腸内細菌によりその糖鎖部分が切り離されることではじめて消化管から全身循環血流中に吸収されるものと考えられている。もし、腸内細菌叢が抗生物質投与によりダメージを受けた場合、配糖体の体内動態が変動し、本来の薬効が減弱する可能性が考えられるが、この点に関する知見は未だ得られていない。

本研究では、漢方薬の多くに含まれる甘草の配糖体成分であるグリチルリチン(GL)に焦点をあて、これを含有する漢方薬と抗生物質の処方動向調査を行い、併用投与の実態を明らかにするとともに、GLが*Eubacterium*などの腸内細菌の産生するβ-グルクロニダーゼにより糖鎖の離脱を受けてグリチルレチン酸(GA)となって吸収されるとの報告に着目し、このGLからGAへの変換に対する抗生物質併用投与の影響を探る。また、もし抗生物質投与による影響が現れた場合、腸内細菌叢正常化作用を有する抗生物質耐性乳酸菌製剤の追加併用効果についても考察する。

**研究方法：**

本研究について文書による十分な説明と同意(IC)の得られた健常人6名を予定被験者として、研究指導者である渡辺賢治医師の監督下で下記1～4)を実施する。

- 1) 被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、その後6～15時間に数回採血してGA血中濃度を測定する。
  - 2) 塩酸セフペカンピボキシル(CFPN-PI) 300mg /日(フロモックス®錠として3錠/日)を毎食後3日間服用した後、被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、1)同様に採血し血中濃度を測定する。
  - 3) CFPN-PI 300mg /日とピオフェルミンR錠 3錠/日を毎食後3日間服用した後、被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、1)同様に採血しGA血中濃度を測定する。
  - 4) 被験者より2)および3)の抗生物質投与前後の糞便を採取し、腸内細菌数を測定する。
- GA血中濃度はHPLC法にて測定する。

**これまでの研究成果：**

ICの得られた健常成人6名により、芍薬甘草湯単回投与時のGA血中濃度とマクロライド系抗生物質であるロキシスロマイシン(RXM) 300mg/日(ルリッド®錠として2錠/日)併用時のそれを比較したところ、RXM併用時のGA血中濃度は有意な低下を認めた( $p < 0.05$ )。

**最近発表した研究成果のうち主なもの**

発表者名	発表学会誌名等	発表課題名	発表年
村松 博ほか	日本薬学会第120年会	院内製剤プレドニゾン・カルメロースナトリウム内用液の製剤学的評価および臨床適用	2000年
村松 博ほか	第12回日本医療薬学会年会	漢方薬配糖体成分の吸収におよぼす抗生物質併用投与の影響	2002年

研究推薦者・指導者氏名	推薦理由又は研究指導方法
渡辺 賢治 印	<p>本研究中の各薬剤の投与、採血および糞便の採取は、医師である渡辺の監督下において行う。すなわち、万一、被験者になんらかの副作用等が発症するなど、容体変化が認められれば、直ちに対応できる体制下で臨む。</p>
職業・学位	
慶應義塾大学医学部助教授・医学博士	