

論文内容要旨

論文題目

Inhibition of the metabolism of brotizolam by erythromycin in human: in vitro evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism.

(ヒトにおけるエリスロマイシンによるブロチゾラム代謝の阻害：
ブロチゾラム代謝に CYP3A4 が関与している証拠)

責任講座：発達生体防御学講座 発達精神医学講座
氏 名：東海林 岳樹

【内容要旨】

目的：

睡眠薬である brotizolam (BRT) は benzodiazepine 系睡眠薬であり、不眠症の治療に広く利用されている。一方、多くの benzodiazepine 系薬物の代謝には肝臓におけるチトクローム P450 (CYP) 3A4 が関与すると報告されているが、in vivo での本剤の代謝に関与する CYP 酵素についての報告は研究はない。そのため本研究において、BRT の代謝に CYP3A4 の関与を明らかにするために、CYP3A4 の特異的でかつ強力な阻害薬である抗生剤 erythromycin (ERM) が、BRT の単回経口投与後の薬物動態と薬力学に与える影響を検討した。

方法：

本研究に対して同意の得られた健常男性 14 例を対象とした。二重盲検乱塊交差法により ERM 1200mg/日、または、プラセボを 7 日間服用し、その 6 日目に BRT を 0.5mg 服用した。BRT 服用後、24 時間にわたり採血、および、Digit Symbol Substitution Test および Stanford Sleepiness Scale による精神運動機能評価を行った。BRT 血漿濃度は HPLC 法により測定した。BRT と ERM の薬物動態学的パラメーター、および精神運動機能を Wilcoxon paired test にて検定した。

結果：

ERM 投与時はプラセボ服用時と比して、BRT の最高血漿濃度 ($p < 0.05$)、血漿濃度-時間曲線下面積 ($p < 0.01$)、血漿濃度半減期 ($p < 0.01$) を有意に上昇させた。一方、ERM 投与によって精神運動機能は有意な影響を受けなかった。

結論：

本研究により、ERM は BRT の代謝を阻害することが示され、CYP3A4 が BRT の代謝に少なくとも部分的には関与しているという証拠を示した。

平成 17 年 / 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：東海林 岳樹

論文題目： Inhibition of the metabolism of brotizolam by erythromycin in human : in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizoram metabolism.
ヒトにおけるエリスロマイシンによるプロチゾラム代謝の阻害：プロチゾラム代謝に CYP3A4 が関与している証拠

審査委員：主審査委員

丸 塚 信 夫



副審査委員

遠 藤 政 夫



副審査委員

河 田 純 男



審査終了日：平成 17 年 / 月 2 / 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

Benzodiazepine 系睡眠薬である brotizolam(BRT)の in vivo. での代謝に、チトクロム P-450 酵素(CYP450)3A4 が関与するか否かを解明しようというのが本研究の目的である。

東海林君は CYP3A4 の特異的阻害薬である erythromycin 1200mg/日、またはプラセボを 7 日間健常男性 14 名に服用させ、その 6 日目に BRT を 0.5mg 単回投与した。BRT 投与後は経時的に 24 時間にわたり採血および精神運動機能評価 (Digit Symbol Substitution Test および Stanford Sleepiness Scale)を行った。BRT 血漿濃度は HPLC 法により測定した。その結果、ERM 投与群ではプラセボ投与群よりも BRT の Pharmacokinetic parameter である最高血漿濃度 (Cmax)、血漿濃度-時間下面積、血漿濃度半減期を有意に上昇させた。ただし精神運動機能 (Pharmacodynamic parameter) については両群間で差がなかった。本研究は BRT の代謝を ERM が阻害することを示すとともに、CYP3A4 が BRT の代謝にかなり関与していることを明らかにしたと考えられる。本論文は睡眠薬として頻用される BRT の臨床に貴重な知見を得ている。また、予備審査時に指摘された論文作成の不十分な箇所についても今回は修正されてきた。したがって審査委員会は博士 (医学) 請求論文として相応しいものと判断した。

(1, 200字以内)