ヒスタミン H₁受容体遮断薬 Ebastine と血液脳関門の P 糖タンパク (P-gp) 阻害薬である Verapamil との併用による薬物相互作用に関する臨床薬理試験

—断続的眼球運動速度解析を用いた客観的評価による検討—

佐久間 大^{*1} 内田 直樹^{*1} 岩瀬 万里子^{*1}
斉藤 佑介^{*1} 持井 政明^{*2} 桜井 久仁子^{*2}
保田 国伸^{*2} 安原 一^{*1}

Clinical Pharmacological Study to Evaluate the Drug Interaction between Histamine H₁ Receptor Antagonist Ebastine and Verapamil, P-gp Inhibitor at the Blood Brain Barrier : Objective Evaluation Using Saccadic Eye Movement Analysis

Dai SAKUMA^{*1} Naoki UCHIDA^{*1} Mariko IWASE^{*1}
Yusuke SAITO^{*1} Masaki MOCHII^{*2} Kuniko SAKURAI^{*2}
Kuninobu YASUDA^{*2} Hajime YASUHARA^{*1}

^{*1} Second Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine, Tokyo, Japan

^{*2} Medical Corporation Yakusen-kai Kan-nondai Clinic, Ibaraki, Japan

First-generation antihistamines have an adverse CNS effect such as sedation, whereas second-generation antihistamine drugs are generally non-sedating. The difference in the CNS sedation profile is mainly due to the CNS penetration of the drugs. We hypothesized that the non-sedating profile is caused by low CNS penetration due to regulation by the P-glycoprotein (P-gp) efflux transporter at the blood brain barrier (BBB). A three-way crossover study with more than a 6-day washout period was performed in 8 healthy volunteers. In order to evaluate the drug interaction on P-gp, we used ebastin (Eb) from the second-generation antihistamines and verapamil (Vr) as an inhibitor of P-gp. The three study medication groups were as follows : a single oral dose of Eb 10 mg (E10) ; a single oral dose of Eb 20 mg (E20) ; and a single oral dose of Eb 10 mg together with a single oral dose of Vr 80 mg at 3 hours after Eb dosing (EV). The sedative side effect of Eb was measured by both saccadic peak velocity (SPV) analysis, as an objective evaluation, and the visual analogue self-rating scale (VAS), as a subjective evaluation. No sedative effect was observed in any group. These results suggest that Eb has no clinically significant sedative effect even when the Eb dose is increased or with co-administration of P-gp inhibitor.

Key words : ebastin, verapamil, P-gp, saccadic eye movement peak velocity, sedative effects

緒 言

脳の血液脳関門 (blood brain barrier : BBB) は、静的な壁ではなく、トランスポーターを介した物質の取込み・くみ出しが行われるダイナミックな障壁として機能

しており、薬物などの脳内への移行を厳密に制御している¹⁾。これは薬物や化学物質、老廃物などの脳内への移行を制御する効率のよいシステムがない限り、脳の高次機能は維持できなくなるため、一種の防御機能と考えられる。BBB に備わっているトランスポー

^{*1} 昭和大学医学部第二薬理学教室 ^{*2} 医療法人社団薬川会観音台クリニック

別刷請求先 : 佐久間大 昭和大学医学部第二薬理学教室 〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

(投稿受付 2007 年 6 月 15 日, 第 2 稿受付 2007 年 9 月 21 日, 第 3 稿受付 2007 年 11 月 22 日, 第 4 稿受付 2007 年 12 月 6 日, 掲載決定 2007 年 12 月 6 日)

ターの中で、とくに脳内から循環血液方向へ能動的に排出する輸送系の1つである多剤薬物排出トランスポーター (P-glycoprotein: P-gp) は重要な位置づけにあり、この P-gp 機能が中枢を外来異物から防御する機能として働いている²⁾。

P-gp は膜蛋白質であり、ATP 加水分解のエネルギーを利用して細胞内の薬物を細胞外へ排出するポンプとしての機能を有している²⁾。P-gp は当初、抗癌剤に対する多剤耐性を獲得した癌細胞において過剰に発現していることが発見され、臨床での薬剤耐性に深く関与するとされていた³⁾。その後、P-gp は癌細胞のみならず、さまざまな正常組織で薬物の取込みや排泄など移行性を制御していることが明らかになり、その生理機能が阻害されることによって、今まで知られていなかった新しいタイプの薬物相互作用を引き起こすことが認識されつつある⁴⁾。P-gp の広範囲な基質認識性や存在部位の多様性は、さまざまな薬物の体内動態への関与のみならず、その機能阻害に起因する相互作用の存在の報告がある⁵⁾。

これまでに報告されたさまざまな検討により、BBB の P-gp は極めて多彩な薬物の脳内からの排泄に関与しており、その機能が阻害されることにより薬物の中枢内の濃度増加が明らかになっている⁶⁾。文献によると、鎮咳剤である dextromethorphan (DM) は、P-gp の機能を阻害することが知られている verapamil を併用することによって、中枢におけるその薬物濃度は、verapamil を併用しない場合と比較して約 2 倍に上昇したという報告がある⁶⁾。薬物の併用によって BBB の P-gp が阻害されることが想定される場合においては中枢での薬物濃度が増加し、予期せぬ中枢作用の増強が引き起こされる可能性があり十分な注意が必要である。

ヒスタミン H_1 受容体遮断薬 (抗ヒスタミン薬) は、末梢のヒスタミン H_1 受容体遮断作用に基づき、種々のアレルギー疾患に繁用されているが、中枢の H_1 受容体遮断によると考えられる中枢に対する抑制作用、すなわち鎮静作用を副作用として併せ持つことが知られている⁷⁾。一方、第 2 世代抗ヒスタミン薬の多くは P-gp の基質となることが知られており^{8,9)}、P-gp による排出により脳内移行が少なく副作用の発現が少ないと考えられている。

Ebastine は第 2 世代抗ヒスタミン薬であり、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などの症状に使用されている。Ebastine は吸収された後、小腸において約 9 割が活性代謝物である carebastine に変換される¹⁰⁾。Ebas-

tine 服用後の鎮静作用の発現頻度は 1.7~7.7% と少ない¹¹⁾。これまでに報告されている *mdr1* ノックアウトマウスにおける ebastine および carebastine の顕著に高い脳内移行性より⁹⁾、ebastine 服用後の低い鎮静作用発現率は、BBB における P-gp を介した積極的な脳内からの排除が大きく寄与しているものと考ええる。薬物には P-gp を阻害するものがある。Abu らは quinidine により P-gp を阻害することで、喚起された loperamide の中枢性の麻薬性の効果を客観的に評価・検討した¹²⁾。同様に何らかの基礎疾患を有するため薬物を使用している患者が、併発したアレルギー症状の発現に対処するため ebastine を服用した場合、脳内への移行を制御している P-gp 機能が併用薬によって阻害を受ける状況が想定される。その場合、本来中枢移行性がわずかである ebastine および carebastine が、併用薬の P-gp 阻害のため中枢移行が増加し、より多くの H_1 受容体を遮断し、その結果予期せぬ鎮静作用の発現が生じる可能性がある。しかしこれまでに BBB における P-gp 阻害によって第 2 世代の抗ヒスタミン薬の中枢抑制作用を客観的な評価法で検討した報告はない。そこで今回我々は、ebastine と P-gp を阻害する特徴を有する verapamil の併用による鎮静作用の発現を観察し、ebastine の副作用発現への BBB の P-gp の関与を検討した。

方 法

1. 試験の実施

試験は実施に先立ち、試験計画の科学的・倫理的妥当性について、医療法人社団薬川会観音台クリニック治験審査委員会において審査を受け承認された (承認日: 2007 年 1 月 11 日)。被験者への同意説明を開始する前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) への登録を完了し (試験 ID: UMIN000000577, 登録日: 2007 年 1 月 19 日, データ公開日 2007 年 2 月 1 日)、試験は 2007 年 1 月~2 月にて実施した。実施に当たってはヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を順守して行った。なお本研究は、昭和大学医学部第二薬理学教室と医療法人社団薬川会観音台クリニックの共同研究にて実施する自主臨床研究である。

2. 被験者

被験者に対しては事前検査の開始に先立ち、あらかじめ医療法人社団薬川会観音台クリニック治験審査委員会において承認された同意説明文書を用いて説明し、文書にて同意を得た。

被験者の選定は、選択・除外基準に基づいて、人権保護の観点から、および試験の目的に応じて、被験者の健康状態、年齢、同意能力などを考慮し行われた。とくに今回は、抗ヒスタミン薬による鎮静作用を評価するため、鎮静作用を有するほかの薬剤の服用や、過度のアルコールの摂取は今回の試験結果に影響を与える可能性があるため除外対象とした。また、本検討では3群3期の投与の中において、抗不整脈作用を有する薬物を併用するため、徐脈および心電図異常を示す被験者も安全保護のため除外とした。さらに薬物アレルギーの既往歴のある者も除外対象とした。試験中の喫煙行動に伴う中枢機能への影響の可能性を考慮し、試験期間中の禁煙が守れない者も除外対象とした。

3. 試験デザイン・試験薬

試験は同一被験者による、3 way crossover (3期クロスオーバー) 試験とし、休薬期間を6日以上とした。被験者はあらかじめ、3群 (E10群: ebastine 10 mg 単回経口投与, EV群: ebastine 10 mg 単回経口投与 + verapamil 80 mg 単回経口投与, E20群: ebastine 20 mg 単回経口投与) の試験薬の投与時期をランダムに割り付けた。試験薬の割付は、Randomization.com (<http://www.randomization.com/>) のホームページを用いて行った。すなわち、3群を2例ずつ、合計6例を1ブロックとしたブロック割付により、予備試験者4名分を含む12例分 (2ブロック分) のランダム割付を作成し、各被験者への試験薬の投与時期を決定した。試験薬は、低用量におけるP-gp阻害薬のverapamilの有無による鎮静作用発現の差 (低用量 without verapamil vs 低用量 with verapamil: E10 vs EV) と、ebastine投与後に発現する鎮静作用の血中濃度依存性の検討 (低用量 vs 高用量: E10 vs E20) を目的として設定した。

Ebastineの吸収におけるverapamil併用の影響、およびebastineの活性代謝物であるcarebastineとverapamilの最高血中濃度到達時間 (carebastineは約5時間、verapamilは約2時間) を考慮し、verapamilの併用投与はebastine投与3時間後とした。

4. 試験スケジュール

事前検査の結果、本試験の被験者として適格であると判断された健康成人男性志願者8名は、試験薬服薬の前日より試験実施施設に入所し、併用薬の有無の確認および健康状態等を試験担当医師の診察にて確認した。試験薬投与前日は午後10時より絶飲食とし、入

所翌日の試験薬投与日の早朝空腹時にエバステル®錠 (ebastine 10 mg 含有) 1錠あるいは2錠を、またワソラン®錠 (verapamil 40 mg 含有) 2錠はエバステル®錠の服用3時間後にそれぞれ水150 mLと共に服用した。服薬する薬物とその錠数は、事前に各被験者にランダムに割り付けた各投与時期の服薬試験薬に従った。服用後は各測定時間における移動、および投与4時間後の昼食時の試験実施施設内の食堂への移動以外は原則的にベッド上座位を保つこととした。

試験薬投与後に発現する鎮静作用の客観的・定量的評価は、断続的眼球運動の速度解析にて行った。眼球運動の測定は、試験薬投与前、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8時間後の計8回行った。各測定結果はハードディスクに記録され、データ解析は試験終了後に実施した。また試験薬投与後の、被験者の自己評価に基づく主観的評価による鎮静作用の評価は、visual analogue self-rating scale (VAS) の記入にて行い、各眼球測定の5分前に計8回行った。血漿薬物濃度測定のための採血は、各VASおよび眼球運動速度測定後に計8回行った。

試験期間中の被験者の安全性確認は、試験薬投与前、投与後5時間、8時間における血圧・脈拍測定および医師の診察にて行い、有害事象の確認は試験期間を通じて行った。抗不整脈作用を有するverapamilの併用による循環器系への影響を考慮し、血漿中verapamil濃度が最高血中濃度に至ると想定されるverapamil投与2時間 (ebastine投与後5時間に相当) において心電図測定を行った。なお、採血の際に注射針の刺入による刺激が鎮静作用の評価に影響を与える可能性を考慮し、各測定時点での測定項目の実施順序を、心電図測定 (投与5時間後のみ)、血圧・脈拍測定、VASの記入、眼球運動測定、採血の順とし、眼球運動測定時を、試験薬投与後の各測定時点での“0分”にあわせることとした。

5. 薬物動態学的解析

薬物動態解析用の採血は、試験スケジュールに従い肘静脈より注射シリンジにて6 mLの静脈血を採取した。採取した静脈血はheparin入りの採血管に移して、混和のうえ30分程度放置し、その後4℃で、3,000 rpm、10分間の遠心分離を行い血漿を分離した。分離した血漿は-40℃にて冷凍保存した。以上は試験実施施設にて行い、以後昭和大学医学部第二薬理学教室に検体を搬送し、血漿中carebastineの濃度を測定した。血漿からのcarebastineの抽出は、Matsudaら¹³⁾の報

Table 1 Question pairs of visual analogue scale and the direction of measurement

目がさえている	→	眠たい
気持ちが落ち着いている		気持ちが高ぶっている
力がみなぎっている	→	力が抜けている
頭がぼんやりしている	←	頭がはっきりしている
動作がスムーズだ	→	動作がぎこちない
体がだるい	←	体がシャントしている
イライラしている		心がおだやかである
頭の動きがにぶい	←	頭がよく回転する
緊張している		リラックスしている
注意がよく集中している	→	ぼんやり夢見心地である
気分がゆかいだ		気分がうとうしい
関心（興味）がもてる	→	もううんざりだ

Eight question pairs concerned with alertness are in bold face.

The direction of measurement is shown as → or ←.

The total value from eight alertness questions was calculated as the sedative score.

告をもとに行った。また carebastine の測定は高速液体クロマトグラフ法により、van Rooij ら¹⁴⁾の方法に若干の修正を加えて行った。すなわち、分離カラムには CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6×250 mm, 5 μ m; Shiseido Co., Ltd., Tokyo) を、移動層には acetonitrile : 0.2 M acetate buffer (pH 3.5) (40 : 60) 1 L に 10% tetraethylammonium hydroxide solution 0.25 mL を添加したものをを用いた。また、検出は UV 検出器 (波長 256 nm) を用い、流速 1.0 mL/min, カラムオープン温度 40°C で行った。Carebastine の検量線作成に使用した carebastine は、大日本住友製薬株式会社より提供を受けた原末を使用した。本測定手法の併行精度試験、室内再現精度試験の結果、真度の逸脱は $\pm 15\%$ 以内 (定量下限の 2.5 ng/mL では $\pm 20\%$ 以内)、変動係数 (CV%) は $\pm 15\%$ 以内 (定量下限では $\pm 20\%$ 以内) であり、2.5 ng/mL ~ 500 ng/mL の範囲における検量線は良好な直線性 ($r=0.999$) を示した。

得られた血漿中 carebastine 濃度から全被験者の各試験薬投与後の薬物動態学的パラメータ (AUC_{0-8} , C_{max} および t_{max}) を求めた。 AUC_{0-8} は各時間の血漿中 carebastine 濃度をそれぞれ上底、下底とする台形法を用いて算出した。 C_{max} , t_{max} は各被験者の実測値を薬物動態学的パラメータの群間比較に用いた。 AUC_{0-8} および C_{max} の群間比較は平均値を算出し比較し、 t_{max} は各被験者の中央値を比較した。

6. 鎮静作用の解析

1) 眼球運動速度解析 (客観的評価)

断続的眼球運動 (saccadic eye movement) はこれま

での報告で用いられた眼球運動速度解析システムを用いて測定した^{15~18)}。被験者が凝視するターゲットとして、水平の板に赤色の発色ダイオードが一列に並んだ eye movement stimulator が使用され、被験者の額から 50 cm の距離に、ターゲットのライトが位置するように設置し、ターゲットの移動角度を左右 15° ずつ計 30° とし、ターゲットの移動間隔は、3~5 秒間のインターバルを置いてランダムになるように設定した。各測定ポイントで、往復 10 サイクルを 1 セットとして測定した。すべてのターゲット移動時の眼球運動に対して、saccadic latency (latency : msec) 値と saccadic peak velocity (SPV : deg/sec) 値を求めた。Latency とは、移動したターゲットに対して眼球が追跡を始めるまでの潜時 (反応時間)、SPV とは、ターゲットを眼球が追跡するときの最大速度を示す。1 回の測定ポイントから得られる 19 の測定値の平均値を求め、それぞれの測定ポイントの値とした。

各測定ポイントで 1 人の被験者に対して、saccadic eye movement の測定に要した時間は約 3 分であった。

2) VAS の解析 (主観的評価)

試験薬投与後の主観的な鎮静作用の評価方法として VAS を使用した。VAS は Bond & Lader scale¹⁹⁾ を参考に一部改変した VAS 質問表を用いて行った (Table 1)。VAS 質問表には合計 12 項目の質問が記載され、両項目間には 10 cm のメモリのない線が引かれており、被験者は各質問項目に対して測定時において最も該当する状態をその線上に一本線 (|) にてチェックした。12 の質問は、alertness および calmness を判定する内容となっており、質問項目の並ぶ順は不同に

Fig. 1 Time course of plasma concentration of carebastine after administration of 10 mg ebastine (E10), 20 mg ebastine (E20) and ebastine 10 mg + verapamil 80 mg (EV)

All data are shown as mean $\pm$ SD.

Verapamil was given at 3 hours after ebastine administration.

なっている。各項目は左端から計測するものと、右端から計測するものが混在しており、本試験においてはそのうち alertness に関する質問である 8 項目についてのみ計測し、その合計を各測定ポイントにおける sedation score (鎮静度：範囲 0~800) とした。被験者には 12 項目のうち alertness に関する質問項目がどれであるかや、計測に用いる方向は知らせずに試験を行った。また、質問表は毎測定ポイントごとに新しいものを用意し、被験者が前回の測定ポイントでの VAS の結果を知りえないようにした。

7. 統計解析

血漿 carebastine 濃度の薬物動態学的パラメータの群間比較は、 C_{max} と AUC に関しては 1 元配置分散分析を用いて行い、 t_{max} に関しては、Kruskal-Wallis test を用いて行った。有意差を認めた項目に対して C_{max} と AUC に関しては Dunnett 検定を行った。鎮静作用の評価項目である saccadic latency 値、SPV 値、VAS sedation score に関して、繰り返し測定分散分析 (repeated measures-ANOVA : RM-ANOVA) を用いて 3 群間の比較を行った。すべての統計学的処理は、SPSS version 12J を用いて行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

本試験の被験者である健康男性成人 8 名は、年齢 28.4 ± 6.8 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差)、身長 173.6 ± 6.6 cm、体重 69.7 ± 7.0 kg、BMI 20.1 ± 1.8 であった。1 名の被験者 (Subject 2) において、第 3 期で試験薬投与後

Table 2 Pharmacokinetic parameters of carebastine after administration of 10 mg ebastine (E10), 20 mg ebastine (E20) and ebastine 10 mg + verapamil 80 mg (EV)

	C_{max} (ng/mL) (range)	t_{max} (h) (range)	AUC ₀₋₈ (h · ng/mL) (range)
E10	71.4 ± 15.3 (53.5-102.1)	5.0 (4.0-8.0)	428.1 ± 91.7 (322.0-618.0)
EV	70.0 ± 24.9 (45.7-120.8)	5.0 (4.0-8.0)	391.5 ± 160.4 (208.0-709.0)
E20	$144.3 \pm 35.4^*$ (106.1-207.6)	6.0 (4.0-6.0)	$837.4 \pm 218.5^*$ (559.0-1177.9)

Each value in C_{max} and AUC represents the mean $\pm$ SD and value in t_{max} represents the median.

Range values are shown in parentheses.

* : $p < 0.05$ by Dunnett's test in E10 vs E20

1 時間より、39.2 度の発熱を認め、簡易インフルエンザ検査セットにて A 型インフルエンザ陽性の結果を認めたため、直ちに当該被験者は他の被験者と隔離した。本被験者の第 3 期の ebastine 20 mg (E20 群) の試験結果は、解析対象から除外とした。その他の被験者においては、試験期間を通じて有害事象は認められなかった。

本試験では 3 群 3 期のクロスオーバーデザインにて、ebastine 10 mg (E10 群)、ebastine 20 mg (E20 群)、ebastine 10 mg + verapamil 80 mg 併用 (EV 群) の 3 群にて試験薬投与を行った。Verapamil は心臓に作用し、心拍数の低下と心電図上において QT 時間の延長を起こすことが知られているため、被験者への安全性を考え、verapamil の最高血中濃度到達時間付近 (verapamil 投与後 2 時間、ebastine 投与から 5 時間) において血圧・脈拍測定ならびに 12 誘導心電図測定を実施した。その結果、血圧・脈拍、QT 時間において投与前より有意な変化は認められず、また 3 群間に有意な差も認めなかった。

各投与群における平均血漿中 carebastine の濃度の推移を Fig. 1 に示す。またそれぞれの投与群における血漿中 carebastine の薬物動態学的パラメータを Table 2 に示す。E20 群では E10 群と比較して、有意な C_{max} 、AUC の上昇を認めたが、 t_{max} においては 3 群間において有意差を認めなかった。

Fig. 2 に試験薬投与後の断続的眼球運動の最大眼球運動速度 (SPV) の推移を示す。P-gp 阻害薬の有無による鎮静作用の差を E10 群 vs EV 群の比較により検討した結果、SPV の変化に投与薬物間の差を認めず、P-gp 阻害薬である verapamil の併用による鎮静作用

Fig. 2 Time course of saccadic peak velocity (SPV) after administration of 10 mg ebastine (E10), 20 mg ebastine (E20) and ebastine 10 mg + verapamil 80 mg (EV) in all subjects

Verapamil was given at 3 hours after ebastine administration.

の発現は観察されなかった。また、鎮静作用発現の用量相関性を E10 群 vs E20 群にて検討した。その結果、両投与群とも SPV の低下は認められず、ebastine の用量を増加した場合においても、鎮静作用は発現しなかった。断続的眼球運動速度解析にて SPV とあわせて測定した反応時間である saccadic latency は、試験薬投与前のベースライン値と比較して試験薬投与後のすべての観察時間において大きな変化は示さず、また、3 群間の差も認めなかった。本試験において、ebastine 投与後に発現する鎮静作用の、被験者による主観的評価のパラメータとして設定した VAS sedative score (鎮静度) は、すべての投与薬物にて投与後の有意な変化を認めず、投与薬物間の差も認めなかった。

考 察

臨床の間では複数の薬物が同時に処方される状況は多い。併用薬により予測以上に血中濃度が高くなる状況や、薬物の分布が大きく変化する場合がある。第 2 世代の抗ヒスタミン薬は、BBB における P-gp の中枢からのくみ出し作用によって中枢移行が制限されている。今回の検討では、BBB における P-gp の阻害薬として、verapamil を用いた。腸管粘膜上に存在する P-gp は、薬物の腸管吸収に深く関与している。今回我々は、ebastine 10 mg に対し、2 倍投与量によって血中濃度が増加した状況と、P-gp が阻害された状況において、血中濃度への影響と中枢抑制作用をあわせて検討した。

Ebastine 20 mg 投与後の、活性代謝物である血漿中 carebastine の C_{max} および AUC は、10 mg 投与時と比

較し約 2 倍の値を示しており、投与量の増加にはほぼ比例した増加を認めた。一方 verapamil 併用時 (EV 群) の血漿中 carebastine の薬物動態は、verapamil 非投与時 (E10 群) とほぼ等しかった。Verapamil は P-gp の阻害作用を有し、また肝臓において CYP3A4 の代謝を受ける²⁰⁾。Ebastine は腸管において速やかに代謝され carebastine となるが¹⁰⁾、CYP3A4 の基質である erythromycin との併用の結果、carebastine の血漿中の濃度が増加した報告²¹⁾がある。これらの報告より、ebastine および carebastine の代謝には CYP3A4 が関与している可能性が示唆されており、verapamil との併用により腸管における P-gp ならびに肝臓における CYP3A4 を介した薬物相互作用が生じる可能性は否定できない。今回の検討は、ebastine 投与後の中枢性鎮静作用の発現に対する verapamil 併用の影響を検討することであるため、ebastine の活性代謝物である carebastine の最高血中濃度到達予想時間である投与後 5 時間に verapamil の t_{max} (約 2 時間) を一致させるため、ebastine 投与より 3 時間の時間差を設けて verapamil 投与を行った。Ebastine は経口投与後、速やかに両性イオン型活性代謝物である carebastine に代謝され血中にほとんど検出されない¹⁰⁾。今回 ebastine の濃度は測定していないが、verapamil の投与を行った ebastine 投与 3 時間後において、carebastine 濃度は C_{max} の約 75% に達していた。そのため経口投与された ebastine の大部分はすでに吸収されているか、あるいは併用された verapamil の ebastine 吸収時における影響は小さいものと推察する。今回の検討では t_{max} である 5 時間以降の carebastine 濃度測定ポイントは 6 時間と 8 時間のみであるため、消失半減期の算出は行っていない。そのため、verapamil 併用の有無が carebastine の消失に及ぼす影響を、carebastine の消失半減期を用いて比較することはできない。しかし、verapamil の併用の有無によらず、AUC がほぼ等しい値を示していることから、みかけのクリアランス ($CL/F : AUC/Dose$) は E10, EV 群ではほぼ同等の値を示すことが示唆され、carebastine の代謝に及ぼす吸収された verapamil の影響は小さいものと考えられる。

これまで nitrazepam などのベンゾジアゼピン系薬剤や diphenhydramine などの第 1 世代の抗ヒスタミンにより発現する薬物の中枢抑制作用、すなわち臨床的に意義のある強い鎮静作用の評価に、SPV の解析を用いた検討が有用であることが報告されている^{15~18)}。今回使用した第 2 世代の抗ヒスタミン薬 ebastine は中枢移行性が少ないが、併用薬によって BBB におけ

る P-gp のくみ出し機能の減弱または阻害が生じたり、薬物動態的な相互作用による血中濃度の上昇が、P-gp のくみ出し機能を上回る状況が生じる可能性がある。その結果 ebastine の中枢移行が増加し、中枢の H_1 受容体の十分な遮断が起こるのであれば、それ相当の鎮静作用が発現することが想定され、本評価法によって十分に検出が可能であると考えた。

今回の検討において、SPV にて ebastine 投与後の鎮静作用の発現を評価した結果、ebastine 10 mg, 20 mg 投与後、verapamil 併用後、すべての被験者において有意な鎮静作用が検出されなかった。

今回の検討において、E10 群と P-gp 阻害薬である verapamil を併用した EV 群との両群間に血漿中 carebastine 濃度の差は認めていない。今回投与した verapamil 80 mg によって、carebastine の t_{max} 付近 (verapamil 投与後 2 時間) において 97.1~164.2 ng/mL の verapamil 濃度に達していると推定される²⁰⁾。これまでにヒトの BBB において verapamil が P-gp 阻害を起こす濃度を詳細に報告したものはなく、ラットとヒトの P-gp 機能および verapamil による阻害の強さに種差が存在する可能性は否定できないが、これまでのラットを用いた報告から推測すると、61.2~64.1 ng/mL⁶⁾ の verapamil 濃度において BBB における P-gp は阻害を受けていたものと考ええる。今回の検討の結果からは脳内における carebastine 濃度を計測することはできない。しかし carebastine が最高血中濃度に到達していると推察される ebastine 投与後 5 時間においては、verapamil 濃度も P-gp 阻害を起こしうるレベルに達しているものと考ええる。今回の検討において、有意な SPV の低下を EV 群においても認めなかったことより、ebastine と verapamil の併用により、BBB における P-gp を阻害した場合において臨床的に問題となる鎮静作用の発現が生じないことが示唆された。

一方、通常の 2 倍量の ebastine 20 mg 単回経口投与により、血中 carebastine 濃度も有意に上昇したが、有意な鎮静作用は認められなかった。これにより、薬物相互作用など何らかの要因によって、ebastine の活性代謝物である carebastine が増加した場合においても臨床的に意義のある眠気は出現しないことが示唆された。

これらの結果より、ebastine 投与後に中枢抑制作用を発現する carebastine が中枢へ移行している量は本来少ないため、BBB においてくみ出し機能を有する P-gp の阻害や、血中濃度の増加の影響を受けにくい

ことが示唆される。

断続的眼球運動速度解析は、鎮静作用を感度よく検出し、かつ客観的・定量的な評価方法としての応用が可能なパラメータである。しかし中枢のヒスタミン受容体の分布は前頭葉や海馬などに多く存在し、これらの領域は認知機能や短期記憶に深く関与している。P-gp などの排泄系トランスポーターが阻害された場合、脳内におけるヒスタミン受容体占拠率が本来低いはずの第 2 世代の抗ヒスタミン薬により、鎮静作用が発現する十分なレベルの受容体占拠率が生じない場合においても、認知機能や短期記憶に対して影響が現れる可能性がある。しかし認知機能、短期記憶などを感度よく客観的・定量的な手法によって評価が可能な psychomotor performance test (精神運動機能試験) は限られており、またその報告もほとんどない。PET は客観的・定量的な中枢のヒスタミン受容体占拠率の評価が可能な方法であり²²⁾、中枢への影響を評価するバイオマーカーとして期待されている。今後、薬物の中枢移行性に関する P-gp の関与や阻害の影響を詳細に検討する手法として、PET を応用した占拠部位・占拠率の評価に加え、評価部位の精神運動機能の客観的で感度のよい評価法を組み合わせた詳細な検討が必要である。

謝辞

本研究は、平成 18 年度大学院高度化推進特別経費研究科特別経費 (文部科学省) による研究補助を受けて行った。

文 献

- 1) Liang XJ, Aszalos A. Multidrug transporters as drug targets. *Curr Drug Targets* 2006 ; 7(8) : 911-21.
- 2) Gottesman MM, Pastan I, Ambudkar SV. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Curr Opin Genet* 1996 ; 12(6) : 10-7.
- 3) Lum BL, Gosland MP, Kaubisch S, Sikic BI. Molecular targets in oncology : implications of the multidrug resistance gene. *Pharmacotherapy* 1993 ; 13 : 88-109.
- 4) Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 147-53.
- 5) Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KR, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy* 2001 ; 21(7) : 778-96.
- 6) Marier JF, Deschenes JL, Hage A, Selinotakis E, Gritsas A, Flarakos T, et al. Enhancing the uptake of dextromethorphan in the CNS of rats by concomitant administration of the P-gp inhibitor verapamil. *Life Sci* 2005 ; 77 : 2911-26.
- 7) Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines. A history of their discoveries. *Clin Exp Physiol* 1999 ; 78 : 453-72.
- 8) Simons FE. H_1 -receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1999 ; 10 : 350-80.

- 9) Tamai I, Kido Y, Yamashita J, Sai Y, Tsuji A. Blood-brain barrier transport of H₁-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. *J Drug Target* 2000 ; **8** : 383-93.
- 10) Hashizume T, Imaoka S, Misa M, Terauchi Y, Fujii T, Miyazaki H, et al. Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; **300** : 298-300.
- 11) 馬場駿吉, 廣田朗, 坂倉康夫, 齊藤洋三ほか. LAS-90 の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床検討. *臨床医薬* 1994 ; **10** (Suppl 1) : 177-89.
- 12) Abu JM, Christoph W, Hauibing H, Selina S, Alastair J. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; **68** (3) : 231-7.
- 13) Matsuda M, Mizuki Y, Terauchi Y. Simultaneous determination of the histamine H₁-receptor antagonist ebastine and its two metabolites, carebastine and hydroxyebastine, in human plasma using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001 ; **757** : 173-9.
- 14) van Rooij J, Schoemaker HC, Bruno R, Reinhoudt JF, Breimer DD, Cohen AF. Cimetidine does not influence the metabolism of the H₁-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine. *Br J Clin Pharmacol* 1993 ; **35** : 661-3.
- 15) 保田国伸, 内田英二, 内田直樹, 屋熊隆嘉, 嶋田顕, 幸田隆彦ほか. 健康日本人におけるコンピュータ眼球運動解析と Visual Analogue Scale を用いた Nitrazepam の薬物動態-薬力学相関に対する評価. *臨床薬理* 1997 ; **28** (3) : 703-13.
- 16) 幸田隆彦, 内田英二, 内田直樹, 屋熊隆嘉, 渡辺誠, 山田康代ほか. 眼球運動解析を用いた Nitrazepam の薬物作用と薬物動態に関する性差の検討. *臨床薬理* 1999 ; **30** (2) : 443-55.
- 17) Nagai T, Uchida N, Iwase M, Yasuda K, Hua L, Kurosawa K, et al. A clinical pharmacological study to evaluate the sedative effects of the antihistaminic drug, diphenhydramine hydrochloride (Drewell®) : objective evaluation of the sedative effects by analysis of saccadic eye movement. *臨床薬理* 2006 ; **37** (1) : 55-64.
- 18) 黒沢顕三, 内田直樹, 岩瀬万里子, 保田国伸, 江花莉華, 平嶋勇人ほか. ヒスタミン H₁受容体遮断薬 Diphenhydramine Hydrochloride (商品名ドリエル®) の健康男性高齢者の鎮静作用に関する臨床薬理試験—眼球運動速度解析を用いた客観的鎮静作用の検討—. *臨床薬理* 2006 ; **37** (5) : 283-90.
- 19) Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974 ; **47** : 211-8.
- 20) Dadashzadeh S, Javadian B, Sadeghian S. The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. *Biopharm Drug Dispos* 2006 ; **27** (7) : 329-34.
- 21) Moss AJ, Morganroth J. Cardiac effects of ebastine and other antihistamines in humans. *Drug Saf* 1999 ; **21** (Suppl 1) : 69-80.
- 22) Tagawa M, Kano M, Okumura N, Higuchi M, Matuda M, Mizuki Y. Neuroimaging of histamine H₁-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography a comparative study of ebastine a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; **52** (5) : 501-9.