The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 総合医療における生薬製剤の意義 : エビデンス構築へ向けた基盤研究 |
| Author(s) | 森﨑, 智子 |
| Citation | 大阪大学, 2013, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/46123 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【21】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 森　崎　智　子（もり　さき　とも　こ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（薬学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　２５９７３　号 |
| 学位授与年月日 | 平成25年３月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>薬学研究科応用医療薬科学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | **総合医療における生薬製剤の意義：エビデンス構築へ向けた基盤研究** |
| 論　文　審　査　委　員 | （主査）<br>教　授　高木　達也<br>（副査）<br>教　授　藤尾　　慈　　教　授　八木　清仁　　准教授　高橋　京子 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

少子高齢化に伴う医療費負担の増大や医療サービス供給不足等、医療の課題に対応するには近代西洋医学に偏った医療では限界がある。そこで西洋と東洋医学の両者の特性を生かし、患者一人一人に最も適切な「テーラーメイド医療」を提供しようとする「統合医療」の重要性が唱えられている。「統合医療」は医療費削減への貢献が期待されることから、国策としてセルフメディケーションが推進されており、その実践には各個人が適正使用に関する知識を身につけることが欠かせない。セルフメディケーションにおいて重要な役割を担う生薬製剤や相補・代替医療では、薬効に関する作用機序の基盤データや臨床評価の科学的エビデンス不足が問題視され、それらの構築が急務である。また、生活習慣病の増加や疾患の多様性に伴い他剤併用投与は急増し、その組合せは無限であるが、生薬製剤との相互作用は十分に把握されていない。併用療法により高まる副作用発生リスク軽減のため、Herb-drug相互作用予測のスクリーニング系評価モデル確立が不可欠である。

以上の背景から、第一章は「統合医療」推進に向けての課題抽出を目的とし、①セルフメディケーションに関する意識調査、②生薬製剤治療における現状の科学エビデンス解析を実施した。第二章では、薬学の観点から科学的エビデンス基盤データ構築に貢献するため、Herb-drug相互作用予測モデルの構築を目指し、腸内環境を考慮した小腸における生薬製剤の吸収、代謝のスクリーニング系評価モデルについて検討を行った。以下にそれぞれの検討結果をまとめる。

第一章 - ①では、セルフメディケーションの現状把握のためのアンケート調査票を開発し、米国及び東アジア各国（日本、中国、韓国）を対象に伝統薬やサプリメント使用経験、及び健康・医療への意識について自己記入形式によるアンケート調査を実施し、4か国、計565名から回答を得た。SPSSを用いた統計解析により、伝統医薬品、サプリメントの使用経験と国には有意な関連性があり、使用経験は共にアジアで米国よりも高い傾向を認めた。特に伝統医薬品使用経験はアジア3か国が米国の5倍程度高い。医薬品やサプリメントのインターネット購入と性別、国、年齢間に関連性はなく、購入経験は20%未満と低い普及率を示した。一般的な医薬品の安全性及び有効性に関する認識も、国間に大きな乖離がなく類似していた。一方、「主治医から長期にわたり、医薬品の継続服用を指示されても、副作用が気になるため、時々服用しないことがある」という質問に「指示通り服用する」という回答者数は、中国、韓国（約60％）、日本（33.9%）に対し、米国は81.8%と有意に高値で、アジア各国は米国と比べて医師による処方指示への信頼度が低い、または不安感が強いことが示唆された。

次に、第一章 - ②では生薬製剤治療におけるエビデンスの現状を国内外論文調査により検証し、エビデンスの量的・質的な評価を行った。2011年7月時点にPubMedにて公表されている国内外論文を対象とした結果、生薬製剤に関するRCT報告数は1983年以降に増加し、2000年以降は急増していたが、全RCT報告数（31万7,999件）に占める生薬製剤のRCT報告数（1,279件）は0.4%とごくわずかであった。その内訳は英文報告が43.0%で、過半数がLocal言語による報告であった。日本では日本東洋医学会が複数の国内外データベースから網羅的に漢方製剤に関するRCT収集し、「漢方治療エビデンスレポート」として公開する等、積極的なEBM推進に取り組んでいる。1983年以降、国内で合計360件のRCTまたはメタアナリシスが特定されたが、その大多数（約80％）は日本語報告で、国内外共に生薬製剤に関するRCT報告は国際的な利用価値が乏しい現状であった。エビデンスの質は、国内外で2000年以降に試験デザインの充実化が図られ、向上が認められる一方で、症例数や使用薬剤の規格情報不足、不適切な無作為化や盲検化、統計解析方法等、エビデンスとして不十分な試験も多く、生薬製剤治療の臨床評価に関する科学的エビデンスが未だ量的・質的に乏しい現状を明らかにした。

第二章では、主要な生薬製剤原料の黄ゴン（Sculellariae Radix）の指標成分バイカリン（BG）を対象とし、生薬製剤の小腸における吸収、代謝を*in vivo - in vitro*で検証可能な評価モデル系を構築した。BGは配糖体で水溶性が高く、経口投与後、腸内細菌によりアグリコンのバイカレイン（B）へ代謝さ

れて小腸上皮細胞へ吸収後、細胞内で抱合を受けてBGに変換され、血中に移行すると考えられている。小腸での吸収・代謝は薬物動態相互作用における重要な因子とされるが、これまでに、ラットへBG連続経口投与後の小腸CYP3Aへの影響についての検討はなされていない。

CYP3A4 を高発現したCaco-2細胞株を入手後、1α, 25-$(OH)_2$-$D_3$処理によりHPLCでのCYP3A4活性測定が可能なCaco-2細胞を調製し、ラットの腸洗浄液を加えることで腸内環境を反映する新たなin vitroモデル系を構築した。まず、Wistar/ST 雄性ラットにBG 5～200 mg/kg/dayを7日間強制経口投与後、小腸ミクロソームを調製しCYP3Aへの影響を検討した。本*in vivo*系では10 mg/kg/day以上で有意な小腸CYP3A活性低下を認め、20 mg/kg/day投与により約50%小腸CYP3Aタンパク発現量の顕著な阻害が認められた。

次に、BGを前述の*in vitro*系（CYP3A4誘導Caco-2細胞）へ添加し、CYP3A4活性及びmRNA発現量を測定した結果、CYP3A4活性及びmRNA発現量に影響は認められず、*in vivo*結果との乖離が示された。そこで、*in vitro* Caco-2細胞へBGのアグリコンであるバイカレイン（B）及び、BGの腸洗浄液前処置群（BG-IF）でCYP3A4活性及びmRNA発現量への影響を検討した結果、共に有意な阻害が認められた。このことから、ラット*in vivo*で認められたBGによるCYP3A阻害は、BGが腸内細菌により代謝変換され生成したBに起因するものであることが示唆された。またCYP3A活性阻害はmRNAレベルで発生していることが示された。

以上、1α, 25-$(OH)_2$-$D_3$によるCYP3A4誘導Caco-2細胞にラット腸洗浄液を加えた新たな評価モデルにより、小腸吸収に関する*in vivo*での事象を*in vitro*で再現することができた。このことから、本評価モデルは生薬製剤を含む経口投与剤の簡便なHerb-drug interactionスクリーニングとして有用であり、相互作用機序解明の一助となると考える。

## 論文審査の結果の要旨

少子高齢化に伴う医療費負担の増大や医療サービス供給不足等、医療の課題に対応するには近代西洋医学に偏った医療では限界がある。そこで西洋と東洋医学の両者の特性を生かし、個々の患者に対する「テーラーメイド医療」を提供しようとする「統合医療」、ひいてはセルフメデイケーションの重要性が唱えられている。セルフメディケーションにおいて重要な役割を担う生薬製剤等では、薬効に関する科学的エビデンス不足が問題視され、それらの構築が急務である。また、生活習慣病の増加等に伴い多剤併用投与は急増しているが、生薬製剤との相互作用に関する知見は不足しており、Herb-drug相互作用予測のスクリーニング系評価モデル確立が重要である。

このような背景の下、申請者は、「統合医療」推進に向けての課題抽出を目的とし、まずセルフメデイケーションに関する意識調査を行い、生薬製剤治療における現状の科学エビデンス解析を実施した。次に、Herb-drug相互作用予測モデルの構築を目指し、腸内環境を考慮した小腸における生薬製剤の吸収、代謝のスクリーニング系評価モデルについて検討を行った。

最初にセルフメデイケーションの現状把握のためのアンケート調査票を開発し、米国及び日本、中国、韓国を対象に伝統薬やサプリメント使用経験、健康・医療への意識についてアンケート調査を実施、統計解析により、伝統医薬品、サプリメントの使用経験はアジアで米国よりも高い傾向を認めた。医薬品やサプリメントのインターネット購入と性別、国、年齢間に関連性はなく、購入経験は20%未満と低い普及率を示した。一方、長期にわたる同一薬の処方に関しては、アジア各国は米国と比べて、処方指示への信頼度が低いことが示唆された。

次に、生薬製剤治療におけるエビデンスの現状を国内外論文調査により検証し、その量的・質的な評価を行った。2011年7月時点にPubMedにて公表されている論文を対象とした結果、生薬製剤に関するRCT報告数は1983年以降に増加しているものの、全RCT報告数に占める率は0.4%とわずかであった。1983年以降、国内で合計360件のRCTまたはメタアナリシスが特定されたが、約80%は日本語報告で、国際的な利用価値が乏しい現状であった。

次に主要な生薬製剤原料の黄ゴンの指標成分バイカリン(BG)を対象とし、生薬製剤の小腸における吸収、代謝を*in vivo*‐*in vitro*で検証可能な評価モデル系を構築した。即ち、CYP3A4を高発現したCaco-2細胞株を入手後、1α,25-$(OH)_2$-$D_3$処理によりHPLCでのCYP3A4活性測定が可能なCaco-2細胞を調製し、ラットの腸洗浄液を加えることで腸内環境を反映する新たな*in vitro*モデル系を構築した。まず、Wistar/ST雄性ラットにBG 5～200mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$を7日間経口投与後、小腸ミクロソームを調製しCYP3Aへの影響を検討、次に、BGを前述の*in vitro*系へ添加し、CYP3A4活性及びmRNA発現量を測定した結果、両者に影響は認められず、*in vivo*結果との乖離が示された。そこで、*in vitro* Caco-2細胞へBGのアグリコンであるバイカレイン(B)及び、BGの腸洗浄液前処置群(BG-IF)でCYP3A4活性及びmRNA発現量への影響を検討した結果、共に有意な阻害が認められた。このことから、ラット*in vivo*で認められたBGによるCYP3A阻害は、BGが腸内細菌により代謝変換され生成したBに起因するものであることが示唆された。またCYP3A活性阻害はmRNAレベルで発生していることが示された。

以上のように申請者は、生薬製剤治療のエビデンスの現状に関する知見を明らかにし、かつ、Herb-drug相互作用予測モデルを目指した*in vitro*評価系の構築に貢献したので、博士(薬学)の学位を授与するのに相応しいものと認める。