

漢方薬と西洋薬の消化管吸収過程における相互作用に関する研究

西村 信弘

Effects of Chinese Herbal Medicines on Intestinal Drug Absorption

Nobuhiro NISHIMURA

Department of Pharmacy, Shimane University Hospital, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan

(Received January 7, 2005)

Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang), one of the major traditional Chinese medicines, has been frequently prescribed with other synthetic or biotechnological drugs for the treatment of various acute or chronic diseases in Japan, and thus it is important to understand the interactions between Sho-saiko-to and coadministered drugs. This paper reviews the effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of concomitant drugs in the gastrointestinal tract. Sho-saiko-to slightly hastens the gastrointestinal absorption of the sulfonylurea compound tolbutamide. Furthermore, it is considered that the increase in the gastrointestinal absorption rate by Sho-saiko-to may potentiate the hypoglycemic effects of tolbutamide in the early period after oral administration. Sho-saiko-to can facilitate the epithelial membrane permeability of tolbutamide at an early phase across the rat jejunum *in situ* and Caco-2 cell monolayers. It is also suggested that Sho-saiko-to enhances the energy-dependent transport of tolbutamide and has an inhibitory effect on the passive paracellular transport of tolbutamide in Caco-2 cells. This result might be related to the accelerated *in vivo* absorption rate of tolbutamide by concomitant dosing with Sho-saiko-to in rats. In addition, Sho-saiko-to has inhibitory effects on the efflux pump mediated by MDR1, and it appears that the crude constituents in *Glycyrrhizae radix*, glycyrrhizic acid and liquiritin, contribute to MDR1 suppression.

Key words—intestinal absorption; Sho-saiko-to; tolbutamide; drug interaction; MDR1

1. はじめに

わが国において、漢方薬は中等度で広範な治療効果をもたらすことに加え、西洋薬よりも比較的副作用の発生率が低いと考えられているため繁用されてきた。また、昨今の健康ブームから漢方薬は安全なものとして誤認識され、健康食品、医薬部外品等として繁用されている。医療機関においても、糖尿病を始めとする生活習慣病の有病者数の増大や疾患の多様化から多くの薬剤の併用を余儀なくされている患者が多くなっていることが背景となり、漢方製剤は種々の慢性疾患あるいは急性疾患の治療に西洋薬とともに使用されるケースが増加している。近年、国内において小柴胡湯との相互作用と考えられるインターフェロン投与による間質性肺炎での死亡例が報

告された。^{1,2)} さらに、セントジョーンズワート、グレープフルーツジュースによる CYP を介した相互作用が報告され、³⁾ 漢方薬あるいは生薬と西洋薬の併用時にも相互作用に対する注意が喚起された。欧米においても、漢方薬と西洋薬の併用による相互作用に関して警告を発する論文が発表されているが、⁴⁾ 一部の生薬を除いては相互作用の発生について十分に把握されていないのが現状である。

このような背景から、本邦において医療用漢方方剤として用いられている小柴胡湯を対象とし、実験動物及び培養細胞を用いて西洋薬との相互作用に関する基礎的な研究を展開した。小柴胡湯は7つの生薬から構成されており、日本では慢性肝炎等の治療に用いられている漢方方剤である。一方で小柴胡湯は他の治療薬剤と併用される機会が多い。したがって、小柴胡湯と併用薬剤の相互作用についての情報を得ることは重要であり、さらに薬物相互作用を予測し未然に防ぐためには相互作用の発生メカニズムを解明することが必要不可欠である。

島根大学医学部附属病院薬剤部 (〒693-8501 出雲市塩治町 89-1)

e-mail: nnishi@med.shimane-u.ac.jp

本総説は、平成16年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

2. トルブタミドと小柴胡湯の相互作用⁵⁻⁷⁾

2-1. ラットにおける *In vivo* での検討

スルフォニルウレア系の経口糖尿病用薬は、インスリン非依存状態の II 型糖尿病患者の治療に用いられる薬剤である。この系統の代表的な薬物であるトルブタミドは有効治療域が比較的狭く、吸収あるいは代謝・排泄の変化により重篤な副作用を引き起こすことがある。^{8,9)} また、消化管からの吸収動態が変化し易く、血糖降下作用への影響がしばしば報告されている。^{10,11)} 本研究では消化管からの吸収過程における小柴胡湯併用の影響を調べるために、*in vivo* 試験として、トルブタミドを単独、あるいは小柴胡湯とともに Sprague-Dawley (SD) 雄性ラット (10-12 週令) に経口投与し、血中トルブタミド濃度及び血糖値の変化を評価した。その結果、小柴胡湯併用群ではトルブタミド単独群に比べて投与後のトルブタミド濃度の上昇が速やかであり、1 時間後では有意に高値を示した (Fig. 1)。一方、投与後 5 時間以降の消失相では逆に併用群が低い傾向にあり、8 時間後では有意差が認められた。これらの血漿中濃度—時間データを 2-コンパートメント-ラグタイムモデルに当てはめて解析し速度論的パラメータを算出した結果、小柴胡湯の併用によりトルブタミドの最高血漿中濃度 (C_{max}) は $170 \mu\text{g/ml}$ から $219 \mu\text{g/ml}$ に有意に上昇し、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) では 1.53 h から 0.89 h に有意な短縮が認められた。さらに、吸収速度定数 (k_a) にも約 25% の増大傾向が認められ、小柴胡湯がトルブタミドの消化管からの吸収速度を増大させる作用を有していることが推察された。また、トルブタミドの血糖降下作用は、Fig. 2 に示すように小柴胡湯エキスの併用により投与後初期の血糖降下度は単独群に比べて大きくなり、0.75 時間では有意な増加を示した。また、3 時間後以降は併用群の血糖降下度は単独群に比較して小さくなり、投与後 8 時間以降では併用群の血糖降下作用はほとんど消失した。この薬理作用の変化は小柴胡湯併用により変化したトルブタミドの血漿中濃度推移によく対応していた。さらに、トルブタミドの血中からの消失過程における小柴胡湯の影響を検討するために、小柴胡湯を単回あるいは 7 日間連続投与したラットにトルブタミド 5 mg/kg を静脈内投与したところ、小柴胡湯はいずれの前処置においても静注後のトルブタミドの体内動態に影響

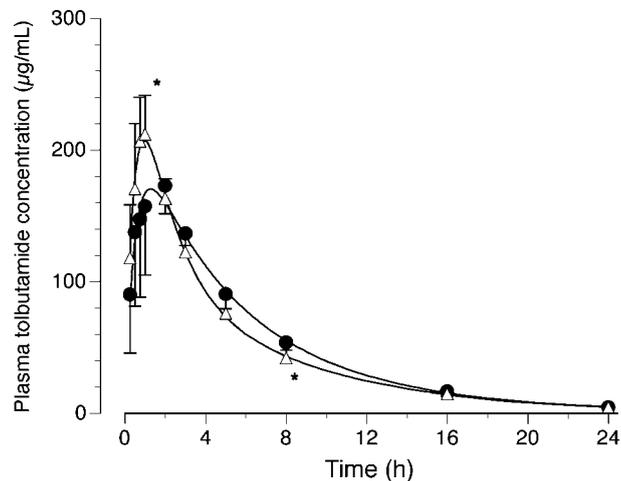


Fig. 1. Time-courses of Plasma Tolbutamide Levels after Oral Administration of Tolbutamide (50 mg/kg) with or without Sho-saiko-to (300 mg/kg) in Rats

Each point represents the mean \pm S.E. of 5 rats. * $p < 0.05$, significant difference from tolbutamide alone (Student's *t*-test). Each line indicates the simulation curve for the mean data by the computer program, WinNonlin. ●: alone, △: with Sho-saiko-to.

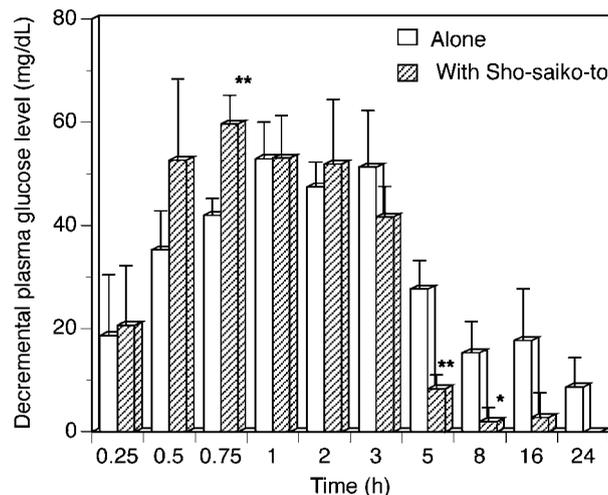


Fig. 2. Decrement of Plasma Glucose Levels after Oral Administration of Tolbutamide (50 mg/kg) with or without Sho-saiko-to in Rats

Each column represents the mean \pm S.E. of 3 rats. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significant difference from tolbutamide alone (Student's *t*-test).

を及ぼさなかった。このことは、小柴胡湯の経口投与はトルブタミドの消失過程には影響を与えないことを示しており、経口投与後初期にみられた小柴胡湯併用によるトルブタミドの血漿中濃度上昇はトルブタミドの吸収過程の変化が要因であることが推察された。

次に、経口及び静脈内投与後の血漿中トルブタミド濃度—時間データをモーメント法¹²⁾を用いて解析

したところ、小柴胡湯の併用時には吸収クリアランス (CL_{abs}) の有意な増大が認められ、トルブタミドの吸収速度が小柴胡湯の併用により上昇していることが確認された (Table 1). また、添加剤を含まない小柴胡湯エキス原末の併用によっても同様の吸収速度の上昇が観察されたことから、この作用は小柴胡湯に含有される生薬成分に起因することが示唆された。小柴胡湯の含有成分の中で界面活性作用を有する成分のグリチルリチン酸¹³⁾あるいは生姜エキス¹⁴⁾が薬物の小腸からの吸収を促進させることが報告されており、これらの成分が作用した可能性が考えられる。一方、経口投与後のトルブタミドのバイオアベイラビリティ (F) は小柴胡湯の併用により有意に低下したことから、小柴胡湯の同時投与はトルブタミドの初期吸収速度を上昇させる一方で、バイオアベイラビリティを減少させることが示唆された。

2-2. ラットにおける *In situ* 腸管吸収の検討

小柴胡湯の併用によるトルブタミドの消化管吸収亢進の要因として、併用時のトルブタミドの消化管内での溶解性、あるいは、胃吸収の変化が関与する可

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Tolbutamide Estimated from Plasma Concentration-time Data after Oral (50 mg/kg) and Intravenous (5 mg/kg) Administration of Tolbutamide with or without Sho-saiko-to (500 mg/kg)

Parameter	Tolbutamide alone	With Sho-saiko-to
MRT iv (h)	5.52±0.26	5.66±0.14
MRT po (h)	7.00±0.31	5.85±0.22**
AUC iv ($\mu\text{g h/ml}$)	141.4±20.5	142.3±4.3
AUC po ($\mu\text{g h/ml}$)	1312±37	1050±29**
MAT (h)	2.16±0.47	0.77±0.34*
CL_{abs} (ml/h)	0.56±0.12	1.75±0.66*
F	0.93±0.03	0.74±0.06**

MRT: mean residence time, AUC: area under the curve, MAT: mean absorption time, CL_{abs} : absorption clearance, F: bioavailability. Parameters were estimated by use of the computer program. Each value represents the mean±S.E. of 4 or 5 rats. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, significant difference from tolbutamide alone (Student's *t*-test).

能性が考えられたが、*in vitro* 溶出試験及びラットを用いた胃吸収試験の結果、小柴胡湯併用時にはいずれの変化も観察されなかった。^{15,16)} そのため、腸管からの吸収過程に焦点を絞って併用時の相互作用の機序について検討を実施した。*In situ* 腸管ループ法¹⁷⁾を用いて、トルブタミドを単独、あるいは小柴胡湯とともにラット小腸ループ内に注入し、腸間膜静脈血中への出現量及び腸管ループ内残存量から、小腸におけるトルブタミドの膜透過クリアランスを算出し、それに対する小柴胡湯の影響を評価した。その結果、小柴胡湯併用群ではトルブタミド単独群に比較して、試験開始後 15 分までの腸管ループ内トルブタミド残存濃度の低下及び血中移行量の増大が観察された。そこで、投与後初期におけるトルブタミドの空腸からの吸収動態を調べるために、腸管内に残存したトルブタミド濃度から見かけの吸収パラメータ、¹⁸⁾ すなわち吸収率 (F_a)、1 次吸収速度定数 (k_a) 及び腸管からの見かけの消失クリアランス (CL_{app}) を算出した (Table 2)。その結果、小柴胡湯併用によりいずれの吸収パラメータも有意に増大したことから、小柴胡湯の併用によりトルブタミドの小腸からの吸収が投与後初期において亢進していることが明らかとなった。さらに、上述の結果が小柴胡湯によるトルブタミドの消化管内あるいは腸管粘膜等における代謝・分解、又は腸管組織への蓄積の亢進によることも考えられるため、トルブタミドの吸収クリアランス (CL_{abs}) を算出した (Table 2)。その結果、投与後 10 分までの CL_{abs} には小柴胡湯存在下で約 30% の増大が認められたが、それ以降に変化は観察されなかったことから、小柴胡湯はトルブタミドの小腸での膜透過性を投与後初期においてのみ一過性に亢進させることが推察された。

2-3. Caco-2 細胞における *In vitro* 膜輸送¹⁹⁾

ラット小腸において観察された小柴胡湯によるトル

Table 2. Effects of Sho-saiko-to on Apparent Jejunal Absorption of Tolbutamide after Placing Tolbutamide (500 $\mu\text{g/ml}$) with or without Sho-saiko-to (75 mg/ml) in Rat Jejunal Loop

Group	F_a (%)	k_a (min^{-1})	CL_{app} ($\mu\text{l/min}$)	CL_{abs} ($\mu\text{l/min}$)
Tolbutamide alone	34.3±2.8	0.0280±0.0028	42.0±4.3	39.4±2.3
With Sho-saiko-to	40.6±2.4*	0.0348±0.0027*	52.1±4.0*	51.7±6.4*

F_a : rate of absorption, k_a : absorption rate constant, CL_{app} : apparent disappearance clearance from jejunal loop, CL_{abs} : absorption clearance into blood. Each value represents the mean±S.E. of 3 or 4 rats. * $p<0.05$, significant difference from the tolbutamide alone (Student's *t*-test).

ブタミドの腸管吸収亢進のメカニズムを解明するために、ヒトにおける *in vitro* 吸収モデルである Caco-2 細胞単層膜²⁰⁾を用いてトルブタミドの膜透過に対する小柴胡湯の影響について検討を行った。近年、消化管には薬物の吸収に関わるトランスポーターが存在していることが明らかにされ、^{21,22)} その機能解析も進んでいる。また、種々の脂溶性物質や有機アニオンの消化管吸収についても担体介在特殊輸送機構の関与が報告されており、²³⁾ 脂溶性の有機アニオンであるトルブタミドの膜透過には特殊輸送機構が関与している可能性が考えられることから、まず、トルブタミドの消化管膜透過機構について検討を行った。Caco-2 細胞単層膜において、吸収方向のトルブタミドの透過量は頂側膜側 pH を 6.0 としたときに pH 7.4 の場合に比較して有意に増大し、トルブタミドの吸収方向の輸送は pH 依存的であると考えられた。また、特殊輸送系の関与を調べた結果、吸収方向におけるトルブタミドの Caco-2 細胞膜透過速度には飽和性が観察された。この膜透過速度—濃度データを非飽和過程を含むミカエリスメンテン式 ($V_{\text{max}} \times C / (K_m + C) + K_{\text{ns}} \times C$, C : トルブタミド添加濃度, V_{max} : 最大速度, K_m : ミカリス定数, K_{ns} : 非飽和過程の透過速度定数) に当てはめて解析した結果、 $V_{\text{max}} = 5.67 \text{ nmol/min/cm}^2$, $K_m = 0.95 \text{ mM}$, $K_{\text{ns}} = 1.27 \times 10^{-3} \text{ cm/min}$ を得た。 V_{max}/K_m は $5.97 \times 10^{-3} \text{ cm/min}$ であり K_{ns} の約 4.7 倍であったことから、トルブタミドの吸収方向の輸送には担体が介在した特殊輸送系が関与している可能性が示唆された。そこで、小腸及び Caco-2 細胞に存在することが報告されている有機アニオン系物質の輸送機構の基質及び阻害剤を用いてトルブタミドの輸送に対する影響を検討した。その結果、Table 3 に示すように、モノカルボン酸である酢酸及び安息香酸の共存により、トルブタミドの膜透過は有意に低下したが、ジカルボン酸であるコハク酸では変化が認められなかった。また、ジペプチドのグリシルザルコシン、非特異的なアニオン輸送系の阻害剤であるプロベネシドによっても輸送阻害が認められた。また、代謝阻害剤である 2,4-ジニトロフェノール (DNP) 及びアジ化ナトリウム (NaN_3) の前処置により、トルブタミドの膜透過性には明らかな低下が認められ、イオノフォアであるカルボニルシアナイド *p*-トリフルオロメトキ

Table 3. Effects of Various Compounds on the Apical-to-basolateral Transport of Tolbutamide across the Caco-2 Cell Monolayers

Compounds	Conc.	P_{app} (% of control)
L-Lactate	10 mM	100.4 ± 5.0
Acetate	10 mM	60.6 ± 6.6***
Benzoate	10 mM	34.8 ± 2.7***
Succinate	10 mM	111.5 ± 5.2
Gly-Sar	10 mM	86.5 ± 6.6*
Probenecid	10 mM	53.0 ± 3.3***
DNP	1 mM	69.4 ± 9.5**
NaN_3	10 mM	23.4 ± 2.1***
FCCP	50 μM	88.3 ± 1.0*
DIDS	1 mM	106.2 ± 3.1

Gly-Sar: Glycylsarcosine, DNP: 2,4-dinitrophenol, FCCP: carbonylcyanide *p*-trifluoromethoxyphenylhydrazone, DIDS: 4,4'-diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid. Caco-2 cells were preincubated with DNP or sodium azide (NaN_3) for 20 min. Each compound was added to the apical side with tolbutamide (1 mM). Each value represents the mean ± S.E. of 3 or 4 experiments. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, significant difference from the control (Student's *t*-test).

シフェニルヒドラゾン (FCCP) 存在下でトルブタミドの輸送は有意に低下した。一方、アニオン交換輸送系の阻害剤である 4,4'-ジイソチオシアノスチルベン 2,2'-ジスルホン酸 (DIDS) 共存下では、トルブタミドの膜透過性に変化は観察されなかった。これらの結果から、Caco-2 細胞におけるトルブタミドの吸収方向の膜透過にはエネルギー依存的並びに pH 依存的な有機アニオン輸送系の関与が示唆された。一方、排出方向のトルブタミドの膜輸送には特殊輸送系の関与は認められず、受動輸送に支配されているものと考えられた。

次に、トルブタミドの吸収方向の輸送への小柴胡湯の影響を検討した結果、トルブタミドの吸収方向の P_{app} (見かけの膜透過係数) は小柴胡湯の頂側膜側への添加により約 20% の有意な増大を示した (Fig. 3)。一方、小柴胡湯添加により細胞間隙路輸送のマーカーであるマンニトールの透過量は有意に低下したことから、小柴胡湯はトルブタミドの細胞間隙路による膜透過を抑制する作用を有していると考えられた。これらのことから、先に示した、小柴胡湯添加によるトルブタミドの膜透過亢進は、細胞間隙を経由する輸送に対する作用ではなく、むしろトルブタミドの経細胞輸送の変化によって生じていることが推察された。このことを確認するために、ATP を枯渇させることにより、エネルギー依存的

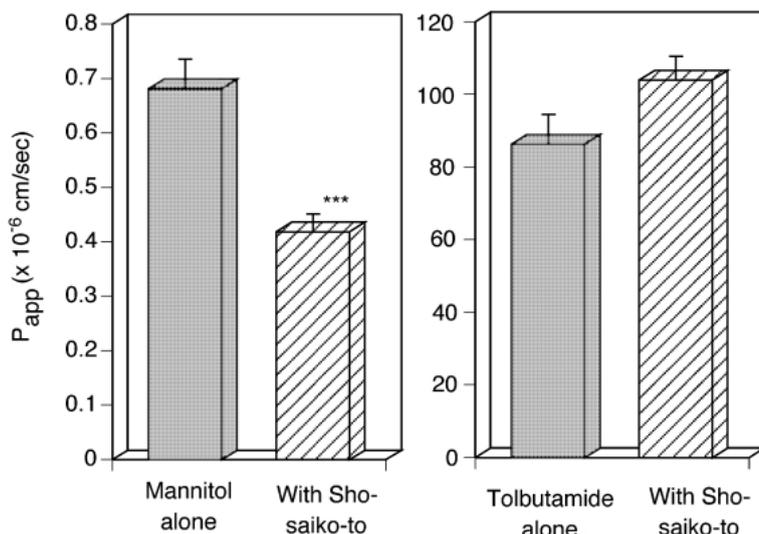


Fig. 3. Effects of Sho-saiko-to on the Apical-to-basolateral Transport of Tolbutamide and $[^{14}\text{C}]$ Mannitol across the Caco-2 Cell Monolayers for 10 min

$[^{14}\text{C}]$ mannitol (50 μM) or tolbutamide (1 mM) were added to the apical side without (control) or with Sho-saiko-to (50 mg/ml). Each column represents the mean \pm S.E. of 4 experiments. *** $p < 0.001$, significant difference from the control (Student's t -test).

な輸送の寄与を除去し,²⁴⁾ 受動拡散のみによるトルブタミドの輸送, すなわち担体非介在輸送に対する小柴胡湯の影響を調べた. その結果, ATP 枯渇 Caco-2 細胞におけるトルブタミドの膜透過は小柴胡湯を添加することにより約 1/3 に低下した (Fig. 4). このことは小柴胡湯がトルブタミドの担体非介在輸送を阻害する作用を有していることを示しており, マンニトールで得られた上記の結果と一致する. また, ATP の枯渇によりトルブタミドの P_{app} はコントロールの 22.5% に低下したことからトルブタミドの吸収方向の輸送における担体介在輸送系の寄与は大きいことが推察された.

以上の結果より, Caco-2 細胞単層膜において小柴胡湯はトルブタミドの吸収方向の輸送に対して, 促進作用を有していることが明らかとなった. トルブタミドの担体非介在輸送に対して小柴胡湯は抑制的に作用することから, 小柴胡湯によるトルブタミド膜透過性亢進は担体介在輸送系に対する機能亢進作用が主な原因であると考えられる. このように, 漢方製剤である小柴胡湯は消化管におけるトルブタミドの輸送機構に対し, 二面性の作用を有していることが明らかとなった. すなわち, トルブタミドの担体非介在輸送に対しては抑制的に作用し, 担体介在輸送に対しては促進作用を有していることである. トルブタミドの吸収方向の輸送には担体介在輸

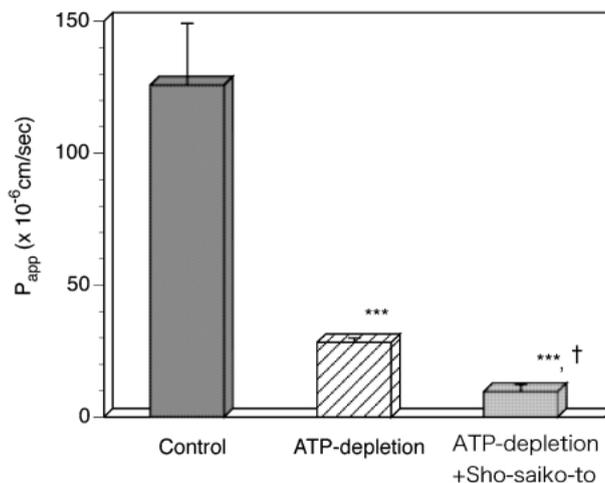


Fig. 4. Effects of Sho-saiko-to on the Apical-to-basolateral Transport of Tolbutamide across the ATP-depleted Caco-2 Cell Monolayers

Caco-2 cells were pre-incubated in the presence or absence (control) of 10 mM NaN_3 and 10 mM NaF for 20 min. Tolbutamide (1 mM) was added to the apical side with or without Sho-saiko-to (50 mg/ml). Each column represents the mean \pm S.E. of 4 experiments. *** $p < 0.001$, significant difference from the control (Student's t -test). † $p < 0.001$, significant difference from ATP-depletion (Student's t -test).

送の寄与が大きいことが示唆され, その結果, 全体として小柴胡湯はトルブタミドの吸収方向の透過性を亢進する方向へ働いたものと考えられる.

3. MDR1 による薬物排出輸送に対する漢方薬の影響^{25,26)}

MDR1 は多剤排出担体として, 腫瘍細胞や多くの臓器に発現しており, 消化管においても異物セン

サーとしての機能を有する薬物トランスポーターであり、MDR1の阻害をメカニズムとする様々な薬物相互作用が知られている。そこで、MDR1による薬物輸送に対する漢方薬の影響をモデル基質薬物として繁用されているジゴキシシンを用いて検討した。実験系にはCaco-2細胞、MDR1を発現しないブタ腎上皮細胞(LLC-PK1)及びLLC-PK1にヒトMDR1遺伝子をトランスフェクトしたMDR1発現系細胞であるL-MDR1細胞²⁷⁾を用いた。

まず、MDR1の薬物輸送機能が観察される培養細胞を用いて、ジゴキシシンの排出輸送に対する小柴胡湯及びその構成生薬(サイコ、*Bupleuri Radix*; オウゴン、*Scutellariae Radix*; カンゾウ、*Glycyrrhizae Radix*; ショウキョウ、*Zingiberis Rhizoma*; ハンゲ、*Pinelliae Tuber*; タイソウ、*Zizyphi Fructus*; ニンジン、*Ginseng Radix*)の影響について検討を行った。その結果、頂側膜側へ添加した小柴胡湯はMDR1が発現するCaco-2、L-MDR1細胞において、MDR1の基質であるジゴキシシンの排出輸送に対して強力な阻害作用を示したのに対し、MDR1が発現していないLLC-PK1細胞では影響は観察されなかった。したがって、小柴胡湯はジゴキシシンの受動輸送には影響を与えないこと、及びMDR1の薬物排出機能に対しては阻害作用を有していることが示唆された。また、Caco-2及びL-MDR1両細胞において、小柴胡湯の構成生薬のうちカンゾウが最も強力なジゴキシシンの排出輸送に対する阻害作用を示したことから、小柴胡湯によるMDR1の薬物輸送機能に対する抑制作用はカンゾウの寄与が大きいものと推察された。さらに、カンゾウの主要な含有成分(グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、リクイリチン)のMDR1阻害作用について検討した結果、L-MDR1細胞においてグリチルリチン酸、リクイリチンの添加時にはジゴキシシンの排出輸送の有意な低下が観察された。このことから、MDR1に対する機能抑制作用にはグリチルリチン酸、リクイリチンが主として関与していることが明らかとなった。

4. おわりに

以上の結果より、小柴胡湯の併用によりトルブタミドの初期消化管吸収の促進が起り、低血糖発作を導く可能性があることが明らかとなった。この相互作用は小柴胡湯によるトルブタミドの消化管膜透

過における担体介在輸送系の亢進が主たる発現機序であり得ることが示唆された。また、小柴胡湯はMDR1を介した薬物排出輸送に対し抑制的に作用することを見出し、構成生薬であるカンゾウがMDR1阻害作用において主たる役割を果たしており、MDR1阻害作用を有している成分はグリチルリチン酸及びリクイリチンであることが明らかとなった。

本研究では漢方製剤は消化管吸収過程において多様な作用を示すことが明らかとなり、併用された薬剤の化学的性質や体内動態特性により、異なった相互作用を生じ得ることが予測される。今後、漢方薬と西洋薬を併用した場合の相互作用とその発生機序に関する情報を系統的に整理し、臨床の場に活用していくことが望まれる。

謝辞 本研究は島根大学医学部附属病院薬剤部にて行ったものであり、本研究の遂行に際し、終始、ご指導ご助言を賜りました岩本喜久生教授、直良浩司助教授、共同研究者としてご協力いただいた上村智哉修士、山本 英修士に深謝いたします。また、細胞を譲渡いただき、培養実験法をご教授いただいた摂南大学薬学部 山下伸二教授、京都大学名誉教授 瀬崎 仁教授、St. Jude Children's Research HospitalのErin Schuetz博士、生薬をご提供いただいた榊ツムラ様にはこの場をお借りして御礼申し上げます。この研究の一部は島根大学(旧島根医科大学)医学教育研究振興財団助成金、日本学術振興会科学研究費補助金(奨励研究)により実施されたものであることを付記いたします。

REFERENCES

- 1) Ishizaki T., Sasaki F., Ameshima S., Shiozaki K., Takahashi H., Abe Y., Ito S., Kuriyama M., Nakai T., Kitagawa M., *Eur. Respir. J.*, **9**, 2691-2696 (1996).
- 2) Pharmaceutical and Food Safety Bureau: Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 158, (2000).
- 3) Henderson L., Yue Q. Y., Bergquist C., Gerdien B., Arlett P., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 349-356 (2002).
- 4) Miller L. G., *Arch. Int. Med.*, **158**, 2200-2211 (1998).

- 5) Nishimura N., Naora K., Hirano H., Iwamoto K., Proc. 16th Asian Congress of Pharm. Sci., 1997, pp. 120–125.
- 6) Nishimura N., Naora K., Hirano H., Iwamoto K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 231–236 (1998).
- 7) Nishimura N., Naora K., Hirano H., Iwamoto K., *Am. J. Chin. Med.*, **27**, 355–363 (1999).
- 8) Hansen J. M., Christensen L. K., *Drugs*, **13**, 24–34 (1977).
- 9) Jackson J. E., Bressler R., *Drugs*, **22**, 295–320 (1981).
- 10) Wahlin-Boll E., Melander A., Sartor G., Schersten B., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 279–283 (1980).
- 11) Ikegami H., Shima K., Tanaka A., Tahara Y., Hirota M., Kumahara Y., *Acta Endocrinol.*, **111**, 528–532 (1986).
- 12) Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 547–551 (1978).
- 13) Sakai M., Imai T., Ohtake H., Azuma H., Otagiri M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 27–33 (1999).
- 14) Sakai K., Oshima N., Kutsuna T., Miyazaki Y., Nakajima H., Muraoka T., Okuma K., Nishino T., *Yakugaku Zasshi*, **106**, 947–950 (1986).
- 15) Nishimura N., Naora K., Hirano H., Iwamoto K., *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 409–413 (2001).
- 16) Nishimura N., Naora K., Hirano H., Iwamoto K., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 153–159 (2001).
- 17) Doluisio J., Billups N. F., Dittert L. W., Sugita E. T., Swintosky J., *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1196–1200 (1969).
- 18) Yuasa H., Kuno C., Watanabe J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**, 26–29 (1997).
- 19) Nishimura N., Naora K., Uemura T., Hirano H., Iwamoto K., *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **19**, 48–54 (2004).
- 20) Tanaka Y., Taki Y., Sakane T., Nadai T., Sezaki H., Yamashita S., *Pharm. Res.*, **12**, 523–528 (1995).
- 21) Tsuji A., Tamai I., *Pharm. Res.*, **13**, 963–977 (1996).
- 22) Tamai I., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 415–434 (1997).
- 23) Tsuji A., Tamai I., *Pharmaceut. Biotech.*, **12**, 471–491 (1995).
- 24) Terao T., Hisanaga E., Sai Y., Tamai I., Tsuji A., *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 1083–1089 (1996).
- 25) Nishimura N., Uemura T., Yamamoto A., Hirano H., Naora K., Iwamoto K., Abstract papers, the 63rd International Congress of International Pharmaceutical Federation, Sydney, September 2003, p. 26.
- 26) Uemura T., Nishimura N., Yamamoto A., Hirano H., Naora K., Iwamoto K., Abstract papers, the 2nd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of International Pharmaceutical Federation, Kyoto, May 2004, p. 161.
- 27) Schinkel A. H., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C. A., Borst P., *J. Clin. Invest.*, **96**, 1698–1705 (1995).