

図1 ギンコライト B (ginkgolide B), ケンフェノール (kaempferol) およびイソラムネチン (isorhamnetin) の構造式

によってもイチョウ葉エキスの投与により認知機能が改善し、治療の忍容性は良好であることが示されている^{2, 3)}。一方、症状の進行に対する効果についてはまだ立証されていない。イチョウ葉エキスと一般の痴呆薬とを直接比較した臨床試験はまだないが、その効果はドネベジルやタクリンといった処方薬や他のコリンエステラーゼ阻害薬とおそらく同程度であろうとされている。米国の NCCAM (National Center for Complementary and Alternative medicine) では、75 歳以上の 3,000 人を対象に、イチョウ葉エキス (240mg/日) の痴呆の予防に対する 5 年間の臨床試験を行っている。イチョウ葉エキスの有効性は痴呆以外の対象者においても検討されており、やや記憶力が衰え始めた年配者における認識能力の向上に対して、本品の有効性を示唆する報告がなされている。

イチョウ葉エキスの有効性は主に痴呆や認知機能について検討されており、それら以外の神経系作用についてはほとんど明らかでない。注意欠陥多動性障害 (ADHD) やうつ病における認知機能や睡眠の改善、さまざまな中枢性障害にイチョウ葉エキスが用いられる。また加齢による抑うつや不安などの症状に対してもイチョウ葉エキスが用いられるようである。

イチョウ葉エキス中のギンコフラボノイドは特に循環器系に効果があるようであり、末梢の動脈閉鎖症の患者が痛みを感じずに歩行できる距離を延ばすのにおそらく有効であろう。その他に、登山にのぞんで、イチョウ葉エキス規格物 80mg を 1 日 2 回摂取したところ、高山病の症状

抗ストレス食品の開発と展望

発現（頭痛、疲労、呼吸困難、吐き気、嘔吐）を有意に抑えたという報告がある。また耐寒性も23%改善したという。イチヨウの葉製剤の経口摂取によりめまいや平衡感覚障害をプラセボに比較して有意に改善したという臨床知見がある。またその有効性はベタヒスチン（鎮暈（めまい）薬、内耳微小循環改善）と同等であったという結果も報告されている。さらにイチヨウ葉エキスには糖尿病由来の網膜症における色認識の改善、正常圧の緑内障、月経前症候群や加齢黄斑変性に対する有効性も示唆されている。一方、耳鳴りや冬季うつ病の予防に対して、イチヨウ葉エキスは効果がないことが示唆されている。

イチヨウ葉エキスおよびその成分に関しては多くの薬理的・臨床医学的な実験がなされている。その結果、イチヨウ葉エキスの血管拡張作用やギンコライドの血小板活性因子（PAF）抑制作用が明らかにされている。また循環器障害、レイノー病、静脈瘤、血栓症後遺症、慢性脳血管不全症、痴呆症、耳鳴り、めまい、下肢動脈閉塞症などの各種の症状に対して末梢毛細血管や終末動脈の血流量増加作用が報告されている。このような循環器や血管系に対する作用に加え、イチヨウ葉エキスのエネルギー代謝や神経系に対する作用も報告されている。それには実験的な抗低酸素作用、活性酸素不活化、脳浮腫や神経毒に対する阻害作用、脳内エネルギー代謝調節作用などがあげられる。また海馬へのコリンの取り込みを促進し、加齢にともなうムスカリン性アセチルコリン受容体と α_2 -アドレナリン受容体の減少を防ぐことが報告されている。

5.4 製法

秋から初冬、果実を採取し水につけるか土中に埋めるなどして果肉を腐らせて除き、白い内種皮に包まれた種子を日に干す。西ドイツでは葉から内出血などの血管障害用の製剤を製造している。

5.5 安全性

5.5.1 全般的安全性

イチヨウ葉エキスは出血傾向、まれに胃腸障害やアレルギー反応を起こすことがあるが、規格化された製剤を適切に用いれば経口摂取でおそらく安全と思われる。1年にわたって摂取しても安全という報告もある。ただし、市場には品質に自主規格基準のある医薬品グレードのものと規格のない粗悪品も混在しているので注意が必要である。特にイチヨウ葉中に含まれるギンコール酸はアレルギーを起こすことから、規格品ではその含量が5 ppm以下に規制されている。生の葉は重篤なアレルギーを起こすことがあるので摂取しないこと。副作用としてはごくまれに胃や腸の不快感、頭痛、めまい、動悸、便秘、皮膚アレルギーなどが起こる。

複数の症例研究を統合したシステマティック・レビューによると、イチヨウ葉抽出物の摂取と

第12章 漢方薬類

出血には因果関係があることが報告されている。イチョウ葉抽出物を摂取した患者における出血事例を報告した15件の症例研究のうち、大部分が深刻な症状を示し、8件では頭蓋内出血が認められた。出血時間を測定した3件では、イチョウ葉エキスの摂取期間中は出血時間の延長が認められた。

5.5.2 医薬品との相互作用

イチョウ葉エキスが肝のチトクローム P450 に影響する可能性が示唆されているが、議論の余地がある。明白な結論が出るまでは同酵素が代謝に関わる医薬品を服用している患者には注意を与えること。抗血小板薬・抗血液凝固薬を服用中の人は注意が必要である。インスリンの作用に影響を与えることがあるので、インスリン使用中の人は血糖値とインスリン濃度をモニターすること。またイチョウ葉製剤をチアジド系利尿薬と併用すると血圧を上昇させることがある。なおイチョウ葉エキスと医薬品の相互作用が疑われる死亡例が報告されている⁴⁾。激しい痙攣発作で死亡した55歳の男性の症例では、Depakote（バルプロ酸ナトリウム、抗痙攣薬）とDilantin（アンチアントロゲン剤）と同時にイチョウ製剤を含む多数の健康食品を摂取していた。服用していた医薬品の血中濃度が低下しており、両医薬品とも薬物代謝酵素チトクローム P450 のCYP2C9 およびCYP2C19により代謝されることから、イチョウ製剤がこれらの代謝酵素を誘導し、その結果、医薬品の血中濃度が低下したと推定されている。

5.6 応用例

これまでにイチョウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験がいくつか行われてきているが、ここではそれらの試験のうち一つを紹介する¹⁾。この臨床試験はアルツハイマー病および多梗塞性痴呆に対するイチョウ葉エキス（EGb761）の効果および安全性を調べる目的で行われた多施設無作為化二重盲検プラセボ群間比較試験である。軽症から重症の痴呆患者を対象にイチョウ葉エキスを52週間投与したところ、ADAS-Cogスコア（Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale：患者の行動に基づいて記憶、言語、行為と見当識を客観的に評価する認知機能テスト）およびGERRIスコア（Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument：日常生活および社会的行動に関して介護者が評価した改善度）のいずれにおいてもプラセボに比べ有意に改善した（図2）。以上の結果、6ヵ月から1年の期間でイチョウ葉エキスは痴呆患者の認知機能および社会的機能を安定させ改善させると思われた。イチョウ葉エキスによる改善効果はそれほど大きくないが、客観的な評価尺度で測定でき、かつ介護者が認識できる程度であったと、著者らは結論づけている。

このようにイチョウ葉エキスの有効性と安全性についてはかなり研究されてきている。しかし店頭で販売されているイチョウ葉エキス関連商品は、ほとんどの臨床研究で使用されているイ

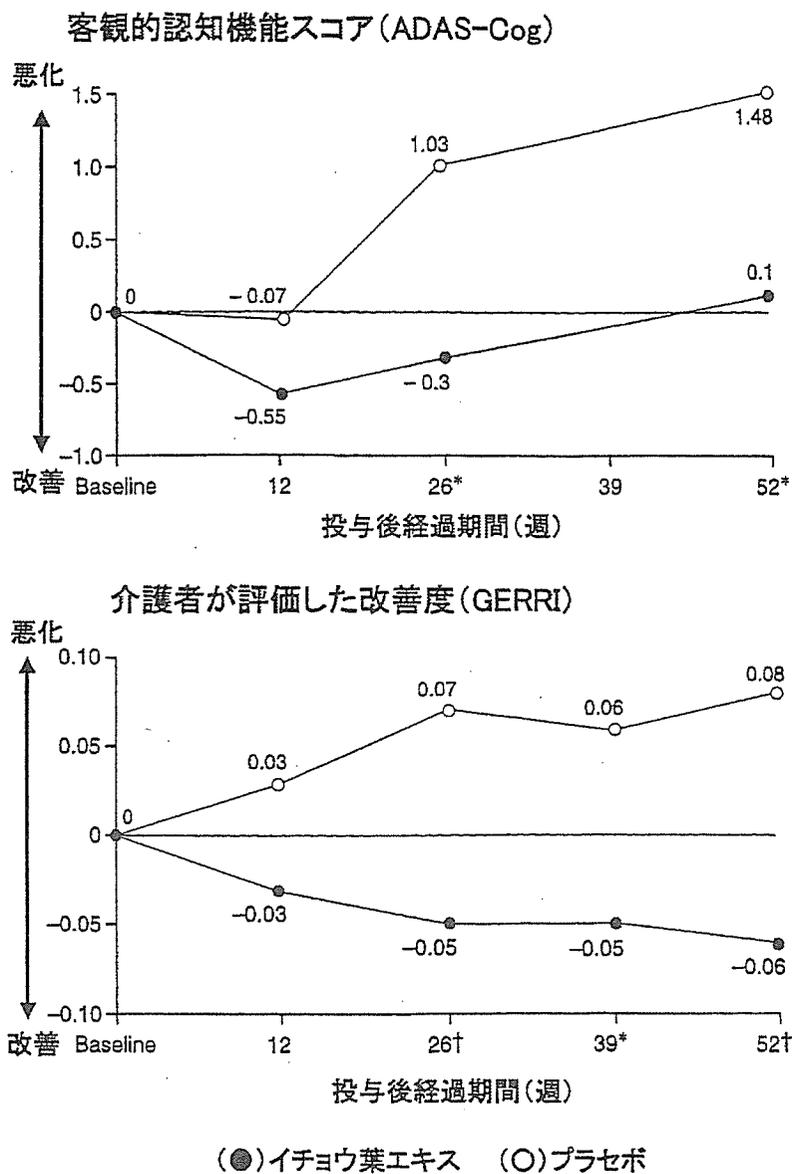


図2 イチョウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験における主要評価項目の経時変化
 客観的認知機能スコア (ADAS-Cog) および介護者が評価した改善度 (GERRI) は、いずれもイチョウ葉エキスの52週間投与により有意に改善した。
 (文献1)より一部改変)

第12章 漢方薬類

チヨウ葉エキス製剤規格品と比べ有効成分の純度および濃度が異なっていることが指摘されている。さらに我が国においても、国民生活センターが市販のイチョウ葉製品のギンコール酸濃度を測定した結果、西欧での医薬品としての規格基準値である5 ppm以下を上回る製品が認められ、中には非常に多量に含まれている製品も認められたと報告している⁵⁾。国立健康・栄養研究所の健康食品に関する有効性・安全性情報では、イチョウ葉エキスを適正に利用する上でのポイントとして次の点を挙げている。①規格基準があり、その製品の品質に問題がなく、安全性がある程度把握できるものを利用すること、②効果を期待して過剰に摂取しないこと、③疾病があり医薬品を用いた治療を行っている人は、医薬品による治療を優先させ、また医師等の専門家の助言を受けること。以上の点を注意して用いることにより多くの臨床試験結果から推定できるようにイチョウ葉エキスを有効に活用することができると思われる、としている。

文 献

- 1) Le Bars PL *et al.*, *JAMA*. 278, 1327-1332 (1997)
- 2) Briks J *et al.*, Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. In: The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software (2002)
- 3) 日本クリニカルエビデンス編集委員会, クリニカルエビデンス日本語版, 日経BP社, p.1120-1121 (2004)
- 4) Kupiec T *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 29, 755-8 (2005)
- 5) 国民生活センターホームページ (<http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20021125.pdf>)
- 6) 国立健康・栄養研究所ホームページ「健康食品に関する有効性・安全性情報」(<http://hfnet.nih.go.jp/>)

7 エゾウコギ

内田信也*¹, 山田静雄*²

7.1 はじめに

エゾウコギ (和名: エゾウコギ, 英名: Eleuthero, Siberian ginseng, 学名: *Acanthopanax senticosus*) は, 北海道, サハリン, 千島, 朝鮮半島, 中国北部, シベリアに分布し, 薬用人参 (朝鮮人参, 高麗人参) と同種のウコギ科に属する植物である。高さ 2 m の落葉低木であり, 花期は 6 ~ 8 月である。薬用部分は根皮で, 漢方の刺五加として 2000 年以上前から使用されている。現在は根, 根茎, 茎, 葉が市場に出ている。俗に「強壮・強精作用がある」, 「疲労回復に効果がある」などといわれ, 単純ヘルペス感染の頻度を低下することや症状を軽減することなどが示唆されている。安全性については, 適切かつ短期間の摂取であれば安全性が示唆されているが, ドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は高血圧患者には使用しないよう指示している。

7.2 組成

根皮にタンニン・ビタミン A などを含む。根にはサポニンのエロウテロシド A (eleutheroside A), クマリン配糖体としてのエロウテロシド B (eleutheroside B), シリンジン (syringin), リグナン [eleutheroside E; シリンガレシノール (syringaresinol), セサミン (sesamin) など] を含む (図 1)。他にフェニルプロパノイド類 [カフェ酸 (caffeic acid), コニフェリルアルデヒド (coniferyl aldehyde) など], エレウテロシド G (eleutheroside G), β -シトステロール (β -sitosterol), ジヒドロキシ安息香酸 (dihydroxy benzoic acid) を含有する。

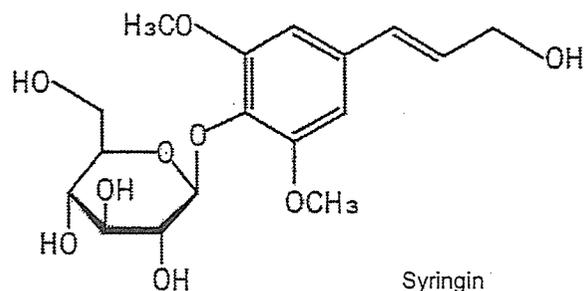


図 1 シリンジン (syringin) の構造式

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

抗ストレス食品の開発と展望

7.3 特性・機能

エゾウコギの経口摂取により、単純ヘルペス感染の頻度低下および症状の軽減が示唆されている。それ以外のヒトでの有用性についての科学的実証は十分でない。しかし、高脂血症や虚血性発作、不整脈に効果があるという可能性を示す予備的な知見もある。また中年の人における記憶力や健康感を向上させる可能性を示唆する報告もある。これらについてはさらなるデータの蓄積が必要である。中国の臨床試験によると、男性の不妊手術のあと性機能障害（性交不能）に陥った患者 39 例に対してエゾウコギを連続 4～5 週間投与したところ、性欲増大は 67%、ED（勃起不全）の改善が 53% という結果であったという。

動物試験において、外的ストレスに対し耐久性が促進されたという報告がなされている^{1, 2)}。また抗酸化作用が示されている。

7.4 製法

夏に根を掘り上げ、水洗い後、芯を除いて日干しにする。有効成分の含量とその活性は収穫期によって異なり、10 月が最高で、7 月が最も低い。

7.5 安全性

7.5.1 全般的安全性

エゾウコギを適切に短期間摂取するのであれば経口摂取で安全性が示唆されている。根の抽出物は 6 週間までは安全に摂取できたという報告もある。副作用としては、軽い眠気、不安、いらつき、憂うつ、乳腺痛が起こることがある。長期摂取で神経（特に坐骨神経）の興奮を起し、筋痙攣にいたることもある。血圧が 180/90mmHg 以上の高血圧患者には禁忌である。妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので使用は避けることが望ましい。またエストロゲン様作用があるので乳がん・子宮がん・卵巣がん・子宮内膜症・子宮筋腫の患者は摂取を避ける。

7.5.2 医薬品との相互作用

血糖値を下げる作用のあるハーブや糖尿病薬とともに摂取すると、血糖値を下げすぎることが考えられる。また鎮痛作用のあるハーブや医薬品とともに摂取すると、その効果と副作用を増強させる可能性がある。チトクローム P450 の働きを阻害する可能性があるため、同酵素で代謝される医薬品との併用摂取は注意したほうがよい。バルビツール系薬剤と併用すると、その代謝を遅らせ鎮痛作用を強めたという知見がある。カナマイシンとの併用で、その抗菌作用を高める可能性がある。

第12章 漢方薬類

7.6 応用例

滋養強壮保健薬, ビタミン含有保健薬, 生薬主薬製剤の成分として使用される。商品としてエゾエース顆粒 (ヤクハン製薬) やエゾパナール (オール薬品工業) が市販されている。

文 献

- 1) Brekhman II *et al.*, *Life Sci.*, 8, 113-21 (1969)
- 2) Nishibe S *et al.*, *Chem.Pharm.Bull.*, 38, 1763-5 (1990)

Effects of Ginkgo Biloba Extract on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tolbutamide and Midazolam in Healthy Volunteers

Shinya Uchida, PhD, Hiroshi Yamada, MD, PhD, Xiao Dong Li, MD, PhD, Shuji Maruyama, MS, Yuki Ohmori, PhD, Tomomi Oki, PhD, Hiroshi Watanabe, MD, PhD, Keizo Umegaki, PhD, Kyoichi Ohashi, MD, PhD, and Shizuo Yamada, PhD

This study was undertaken to clarify the influence of repeated oral administration of Ginkgo biloba extract (GBE) on CYP2C9 and CYP3A4. CYP2C9 probe (tolbutamide, 125 mg) and CYP3A4 probe (midazolam, 8 mg) were orally administered to 10 male healthy volunteers before and after GBE intake (360 mg/d) for 28 days, and they received 75 g glucose after the dosing of tolbutamide. Plasma drug concentrations and blood glucose levels were measured. The area under concentration versus time curve ($AUC_{0-\infty}$) for tolbutamide after GBE intake was slightly but significantly (16%) lower than that before GBE intake. Concomitantly, GBE tended to attenuate AUC_{0-2} of blood glucose-lowering

effect of tolbutamide. $AUC_{0-\infty}$ for midazolam was significantly (25%) increased by GBE intake and oral clearance was significantly (26%) decreased. Thus, it is suggested that the combination of GBE and drugs should be cautious in terms of the potential interactions, especially in elderly patients or patients treated with drugs exerting relatively narrow therapeutic windows.

Keywords: Ginkgo biloba extract; CYP2C9; CYP3A4; pharmacokinetic interaction

Journal of Clinical Pharmacology, 2006;46:1290-1298
©2006 the American College of Clinical Pharmacology

Currently, the consumption of dietary supplements containing botanical products and foods is growing at a remarkable speed, in terms of the promotion of health or prevention and therapy of diseases. In particular, elderly people frequently take dietary

From the Departments of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Center of Excellence Program in the 21st Century (Dr Uchida, Ms Maruyama, Dr Ohmori, Dr Oki, Dr S. Yamada) and Division of Drug Evaluation and Informatics (Dr H. Yamada), School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan; Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (Dr Li, Dr Watanabe); National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan (Dr Umegaki); and Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, School of Medicine, Oita University, Oita, Japan (Dr Ohashi). Submitted for publication May 1, 2006; revised version accepted June 29, 2006. Address for correspondence: Shizuo Yamada, PhD, Departments of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Center of Excellence Program in the 21st Century, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526; e-mail: yomada@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp.
DOI: 10.1177/0091270006292628

supplements with prescribed drugs.^{1,2} Recent studies have indicated that as many as 16% of prescribed drug users consume herbal dietary supplements.³ With the widespread use of herbal dietary supplements, the risk of herb-drug interactions is a growing medical concern.⁴ The possible interactions would occur in aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs,^{5,6} such as absorption in small intestine, metabolism in the intestine and liver, distribution to target organs, transport across cell membrane, and binding to specific receptors. Among these interactions, induction and inhibition of drug-metabolizing enzymes by herbal medicines or dietary compounds have been investigated. As a well-known example, St John's Wort, an herbal medicine applied for mild depression, has been shown to decrease the blood concentrations of drugs such as cyclosporine, tacrolimus, and midazolam by inducing particularly cytochrome P450 (CYP) 3A4 activity⁷⁻⁹ and thereby could attenuate the efficacy of drugs. On the other hand, grapefruit juice has been

reported to increase oral bioavailability of coadministered drugs, such as 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists, benzodiazepines, antihistamines, and cyclosporin, due to a significant inhibition of both metabolism by CYP3A4 enzyme and excretion through P-glycoprotein in the gastrointestinal tract.^{10,11}

Ginkgo biloba extract (GBE) has been used in traditional Chinese medicine for thousands of years and contains ginkgo flavonol glycosides and terpenoids.^{12,13} Ginkgo biloba extract is easily available both as an over-the-counter herbal supplement in Japan and the United States and as a prescribed drug in some European countries. In clinical practice, it is used mostly for neurological, psychological, and behavioral disorders. Some randomized control trials have shown that oral ingestion of GBE over 24 to 26 weeks compared with placebo improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia.¹⁴ The interaction between GBE and prescribed drugs remains controversial. The previous *in vitro* study indicated that constituents of GBE inhibited drug-metabolizing enzymes including CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4.¹⁵ On the other hand, another study reported that the principal components of GBE preparations in clinical use did not significantly inhibit human CYPs.¹⁶ Furthermore, clinical studies have shown that GBE had little effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers¹⁷ and on warfarin dosage in stable, long-term warfarin-treated patients.¹⁸ Previous clinical studies have been performed by oral administration of GBE for relatively short periods (1-2 weeks) and/or at dose of 120 to 240 mg/d.¹⁷⁻²² There is little information to indicate the effect of a rather high dose of GBE that is administered for a long period compared to these in the previous trials on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Thus, the present study was designed to assess the influence of repeated treatment with a relatively high dose (360 mg/d) of GBE on the activities of CYP2C9 and CYP3A4 for 28 days. We investigated pharmacokinetics of tolbutamide and midazolam, with respect to *in vivo* probe substrates of CYP2C9 and CYP3A4, after repeated treatment with GBE in healthy volunteers. In addition, the hypoglycemic effect of tolbutamide in these subjects was determined.

METHODS

Subjects

Ten male healthy volunteers (mean \pm SD: age, 24.9 \pm 2.6 years; body weight, 68.6 \pm 7.1 kg) participated in

this study after they had given written informed consent. All subjects were Japanese and in good health as indicated by medical history, routine physical examination, and clinical laboratory tests. There were 9 subjects with extensive metabolizer genotypes of CYP2C9 (*CYP2C9*1/*1*) and 1 subject with *CYP2C9*1/*3* genotype. All subjects were nonsmokers, ate a normal diet, and did not take prescription or nonprescription medications and botanical dietary supplements. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

Study Design

In the pretrial phase, following overnight fasting, each subject orally received a standardized 75-g glucose solution (Trelan-G; Takeda Pharmaceutical Co, Osaka, Japan). Blood samples were drawn at 60, 45, 30, and 15 minutes before the intake of glucose and 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, and 180 minutes after the intake, and blood glucose concentrations were quantified by an electrochemical method with FreeStyle Blood Glucose Testing system (Kissei Pharmaceutical Co, Nagano, Japan). After 2 weeks, following overnight fasting, each subject was administered an oral dose of 125 mg tolbutamide (Rastinon; Aventis, Frankfurt, Germany) at 9 AM. At 1 hour after the administration of tolbutamide, they received an oral dose of 8 mg midazolam (Dormicum; Yamanouchi Co, Tokyo, Japan) and 75 g glucose. Blood samples were drawn at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 hours after the administration of tolbutamide, urine samples were collected up to 24 hours after dosing, and blood glucose concentrations were quantified as described above. From the next day, each subject took an oral dose of 360 mg/d GBE, which was an EGb 761 formulation manufactured by Dr Willmar Schwabe Company (WSG & Co) distributed by Nature's Way Products (Springville, Utah) under the trade name Ginkgold, as 2 tablets (120 mg) of 60 mg GBE 3 times a day (8 AM, 12 AM, and 8 PM) for 28 days. Ginkgo biloba extract tablets were standardized to the content of 24% Ginkgo flavone glycoside and 6% terpene lactone. This product was chosen for study because of its high degree of standardization and its use in published clinical trials. After the treatment with GBE, subjects received tolbutamide, midazolam, and glucose; blood and urine samples were collected in the same protocol as the previous phase. Plasma samples were isolated from blood samples by centrifugation. Plasma and urine samples were stored at -80°C until the concentrations of drugs were determined.

Analytical Methods

Determination of tolbutamide and 4-hydroxytolbutamide in plasma and urine. The concentrations of tolbutamide and 4-hydroxytolbutamide in plasma and urine were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) method of Csillag et al²³ with minor modification. Briefly, 0.25 mL of 1 N hydrochloride and 3 mL of n-hexane:ethyl ether (7:3, volume/volume [v/v]) were added to the plasma or urine sample (0.25 mL) containing gliclazide (1 µg) as internal standard. After being shaken, the mixture was centrifuged at 3000g for 3 minutes. The organic phase was transferred to the glass tube and evaporated under nitrogen stream of gas at 40°C in water bath. The dry residue was dissolved in 200 µL solvent A (acetonitrile, methanol, and 0.1% acetic acid; 16:4:80 v/v) and used as HPLC sample. The HPLC analysis was constructed with a pump (CCPS, Tosoh Co, Tokyo, Japan), a UV detector (UV8020, Tosoh Co) and injector (AS-8020 Tosoh Co). The analysis was performed on an ODS analytical column (150 × 4.6-mm internal diameter) with a 5-µm particle size (Atlantis dC18, Waters Corp, Milford, Mass). The mobile phase for assay consisted of solvent A and solvent B (acetonitrile and 0.1% acetic acid; 50:50 v/v) at a flow rate of 1 mL/min. The drugs were eluted from 0 to 25 minutes by using solvent A, and then the linear gradient of solvent B from 0% to 100% was applied on the column from 25 to 45 minutes. The HPLC column was maintained at 40°C, and the column eluent was monitored at a wavelength of 235 nm. The limit of detection was 0.1 µg/mL for tolbutamide and 10 ng/mL for 4-hydroxytolbutamide. Interassay coefficients of variation (CV) were less than 14.2% for tolbutamide and 14.2% for 4-hydroxytolbutamide.

Determination of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in plasma. The concentrations of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in plasma were measured by HPLC as previously described with minor modification.²⁴ Briefly, 1 mL of 1 M sodium phosphate buffer (pH 9) and 3 mL of diethyl ether:methylene chloride (7:3, v/v) were added to the plasma sample (1 mL) containing nitrzapam (1 µg) as internal standard. After being shaken, the mixture was centrifuged at 3000g for 5 minutes. The organic phase was transferred to the glass tube and evaporated under nitrogen stream of gas at 40°C in water bath. The dry residue was dissolved in 200 µL mobile phase and used as HPLC sample. The HPLC analysis was constructed with a pump (CCPS, Tosoh Co), a

UV detector (8020UV, Tosoh Co), and injector (AS-8020 Tosoh Co). The analysis was performed on an ODS analytical column (150 × 4.6-mm internal diameter) with a 5-µm particle size (Atlantis dC18, Waters Corp). The mobile phase for assay consisted of acetonitrile, methanol, 1% sodium acetate, and tetrahydrofuran (14:24:60:2, v/v) at a flow rate of 1 mL/min. The HPLC column was maintained at 40°C, and the column eluent was monitored at a wavelength of 245 nm. The limit of detection was 1 ng/mL for midazolam and 1'-hydroxymidazolam. Interassay CV were less than 20.9% for midazolam and 13.8% for 1'-hydroxymidazolam.

Data Analysis

Pharmacokinetic parameters for tolbutamide, 4-hydroxytolbutamide, midazolam, and 1'-hydroxymidazolam were estimated by noncompartmental analysis from the concentration-time profile in plasma. The elimination half-life ($t_{1/2}$) during the log-linear terminal phase was calculated from the elimination rate constant determined by linear regression analysis, and the area under the concentration-versus-time curve ($AUC_{0-\infty}$) was calculated by trapezoidal rule for the observed values and subsequent extrapolation to infinity. The oral clearance (CL/F) was calculated as dose/ $AUC_{0-\infty}$. The maximum plasma concentration (C_{max}) was estimated directly from observed plasma concentration-time data. The metabolic ratio of tolbutamide, defined as the ratio of amount for 4-hydroxytolbutamide to tolbutamide, was estimated in the 24-hour postdose urine collection. To compare the pharmacodynamic effect of tolbutamide before and after the intake of GBE, the area under the concentration-versus-time curve (AUC_{0-2}) for changes of blood glucose levels was calculated by trapezoidal rule from 0 to 120 minutes.

Statistical Analysis

All data are presented as mean ± SD or mean with 95% confidence interval (CI) in the text and tables. In figures, data are presented as mean ± SE. Statistical analysis of all data was performed by paired *t* test. The level of statistical significance was accepted at $P < .05$.

RESULTS

All subjects completed the study. They experienced no adverse events, and the oral administration of a high dose of GBE for 28 days and all blood-drawing

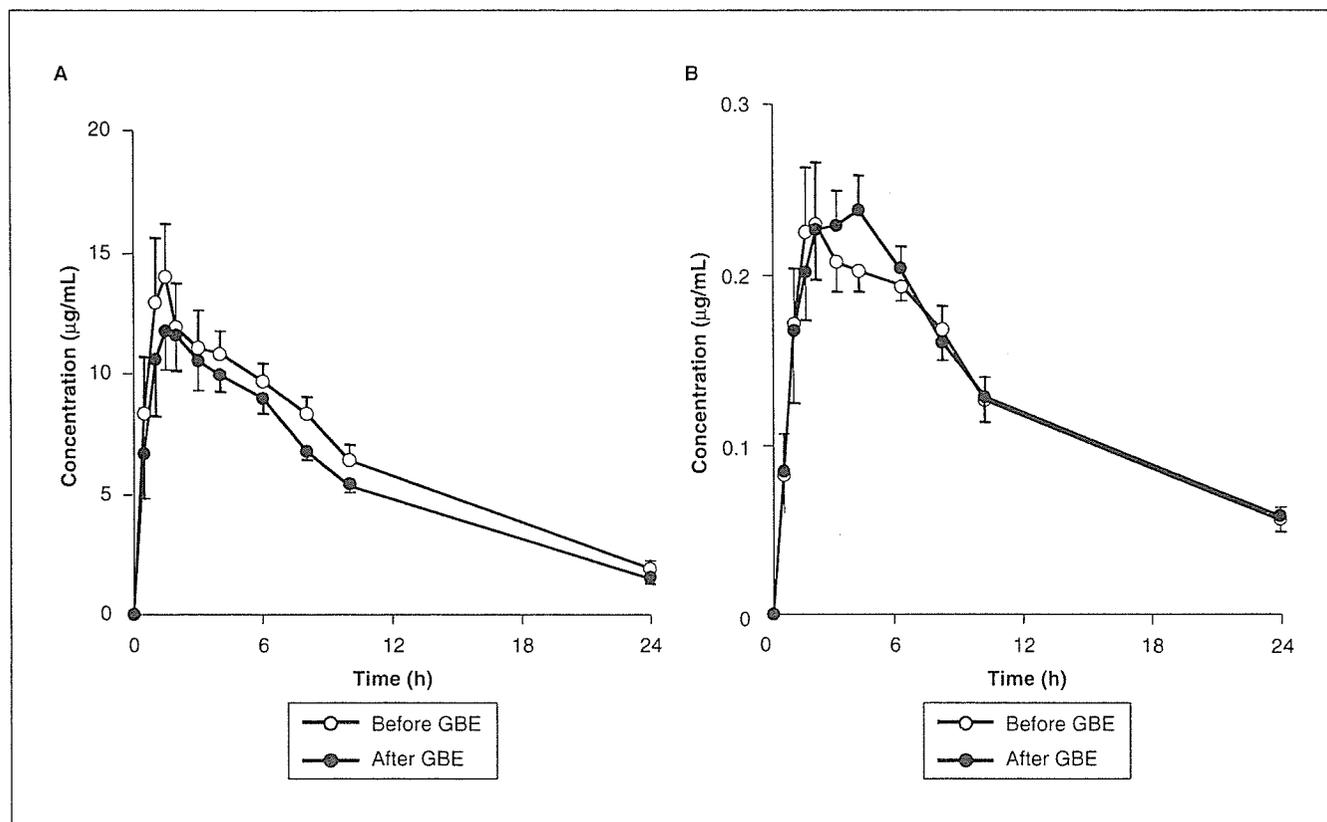


Figure 1. Plasma concentration versus time curves of tolbutamide (A) and 4-hydroxytolbutamide (B) following single oral administration of tolbutamide (125 mg) before and after repeated treatment with Ginkgo biloba extract (360 mg/d) for 28 days in healthy volunteers. Each point represents mean \pm SE of 10 subjects.

procedures were well tolerated. After the completion of the protocol, all subjects had normal follow-up laboratory indices.

Effects of GBE on Pharmacokinetics of Tolbutamide

Figure 1 shows the mean plasma concentration-time profiles of tolbutamide and 4-hydroxytolbutamide in healthy volunteers before and after repeated oral administration of GBE. The plasma concentrations of tolbutamide reached the maximum at 2 hours after oral administration of the drug and then gradually decreased (Figure 1A). Plasma level of 4-hydroxytolbutamide reached the maximum levels at 2 to 4 hours after the administration (Figure 1B). The pharmacokinetic parameters of tolbutamide and 4-hydroxytolbutamide in plasma were calculated from these time-concentration profiles. As shown in Table I, $AUC_{0-\infty}$ of tolbutamide was decreased significantly (16%) by the treatment with GBE. There

were no significant differences in other pharmacokinetic parameters. In C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ for 4-hydroxytolbutamide, there were no significant differences between before and after oral administration of GBE. The ratio of $AUC_{0-\infty}$ for tolbutamide to 4-hydroxytolbutamide in plasma was significantly (17%) reduced by the treatment with GBE. The metabolic ratio for tolbutamide in urine was not altered by the treatment with GBE.

In the subject with *CYP2C9**1/*3 genotype, $AUC_{0-\infty}$ of tolbutamide was 2-fold higher than that of subjects with *CYP2C9**1/*1, whereas the similar decrease of $AUC_{0-\infty}$ after GBE treatment was obtained among both genotypes of *CYP2C9* (data not shown).

Effects of GBE on Pharmacodynamics of Tolbutamide

To evaluate the influence of repeated oral administration of GBE on pharmacodynamics of tolbutamide, the blood glucose level was measured after oral admin-

Table I Pharmacokinetic Parameters of Tolbutamide and 4-hydroxytolbutamide Following Single Oral Administration of Tolbutamide (125 mg) Before and After Repeated Treatment With GBE (360 mg/d) for 28 Days in Healthy Volunteers

Pharmacokinetic Parameters	Before GBE	After GBE	Mean Difference (95% CI)	P
Tolbutamide				
C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	16.3 \pm 4.6	14.0 \pm 4.9	-2.2 (-6.6, 2.9)	.2822
$t_{1/2}$, h	7.70 \pm 2.22	7.10 \pm 1.20	-0.60 (-1.8, 0.64)	.3033
$AUC_{0-\infty}$, h $\cdot\mu\text{g/mL}$	179 \pm 65	150 \pm 35	-29 (-57, 0.2)	.0489
CL/F, mL/h/kg	11.1 \pm 2.9	12.5 \pm 1.8	1.4 (-0.28, 3.0)	.0932
4-hydroxytolbutamide				
C_{max} , ng/mL	294 \pm 72	287 \pm 88	-6.5 (-97, 84)	.8747
$AUC_{0-\infty}$, h $\cdot\mu\text{g/mL}$	4.11 \pm 1.04	4.14 \pm 0.85	0.02 (-0.73, 0.77)	.9472
$AUC_{tolbutamide}/AUC_{4\text{-hydroxytolbutamide}}$	44.7 \pm 11.9	37.2 \pm 9.6	-7.5 (-13.5, -1.5)	.0203
Metabolic ratio	155 \pm 41	177 \pm 32	21.3 (-19.8, 59.4)	.2384

Each value represents mean \pm SD of 10 subjects. GBE, Ginkgo biloba extract; CI, confidence interval; C_{max} , peak plasma concentration; $t_{1/2}$, elimination half-life; $AUC_{0-\infty}$, area under concentration-versus-time curve, CL/F, oral clearance.

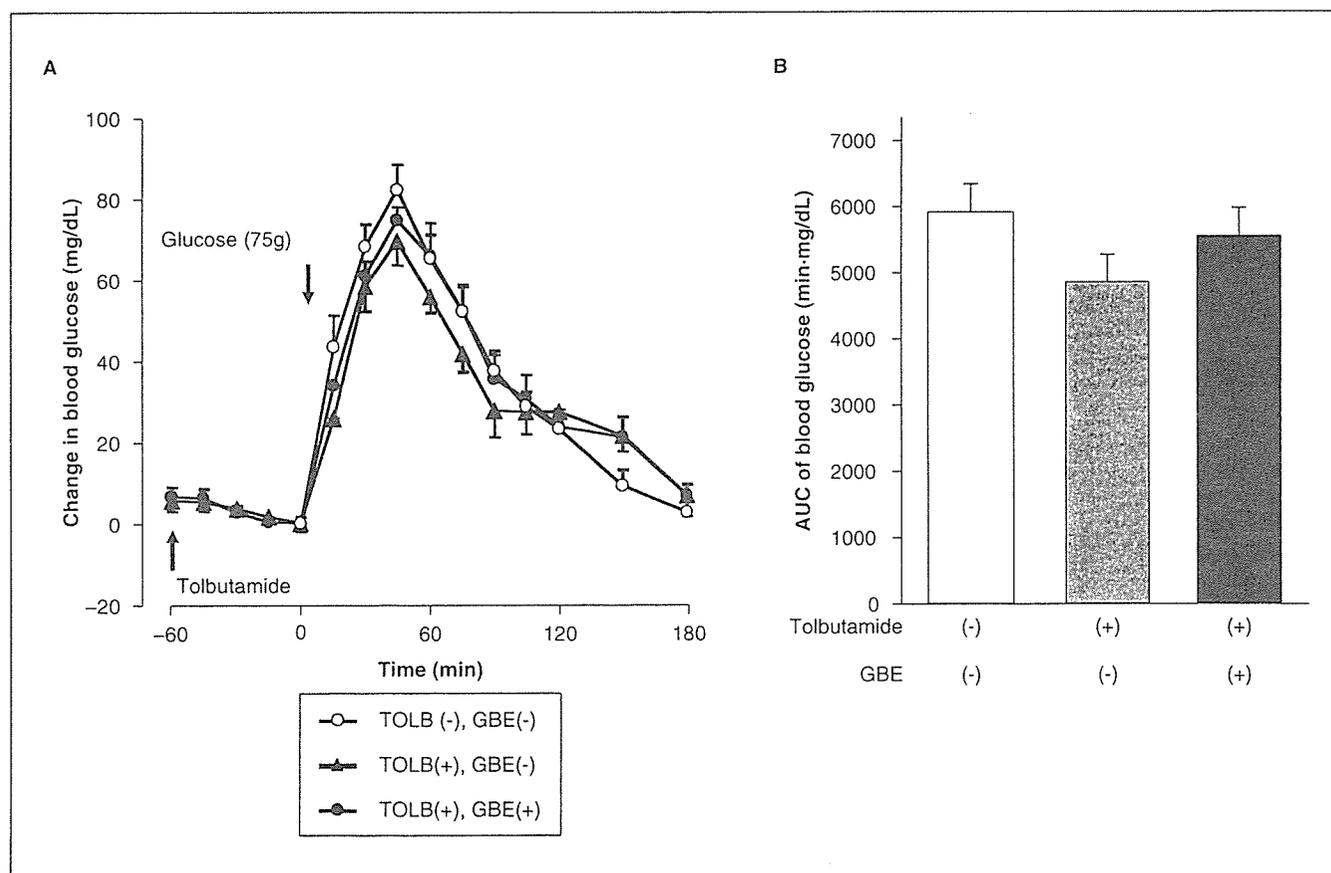


Figure 2. (A) Effects of repeated treatment with Ginkgo biloba extract (GBE) on increases of blood glucose levels after oral intake of a standardized 75-g glucose solution with and without tolbutamide administration in healthy volunteers. Subjects received glucose in pretrial phase, and they received glucose after single oral administration of tolbutamide (125 mg) before and after the treatment with GBE (360 mg/d) for 28 days. (B) Area under concentration-versus-time curve of increase in blood glucose levels in pretrial phase, before and after the treatment with GBE. The AUCs were calculated from the data in Figure 2A. Each column represents mean \pm SE of 10 subjects.

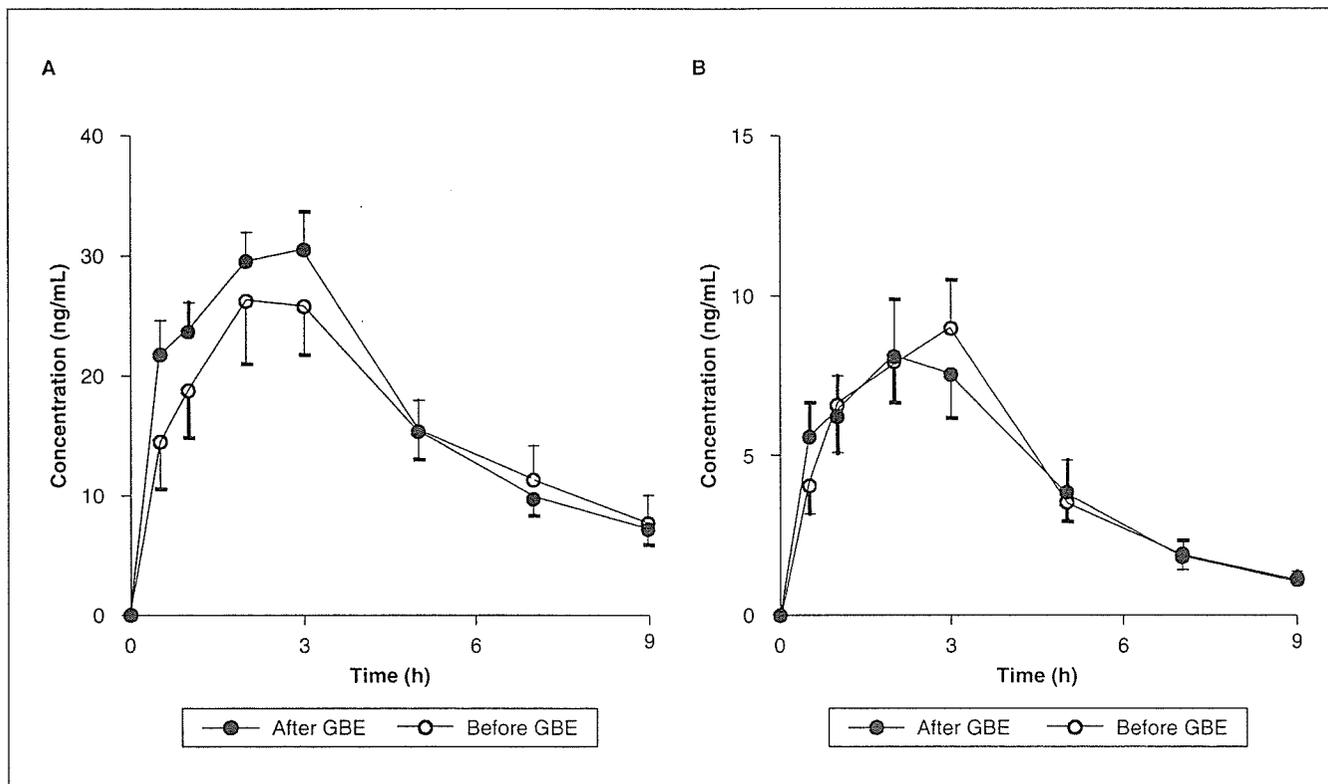


Figure 3. Plasma concentration versus time curves of midazolam (A) and 1'-hydroxymidazolam (B) after single oral administration of midazolam (8 mg) before and after repeated treatment with Ginkgo biloba extract (360 mg/d) for 28 days in healthy volunteers. Each point represents mean \pm SE of 10 subjects.

istration of tolbutamide in healthy volunteers. In each phase of this study, the blood glucose level was increased after the intake of glucose. The glucose level reached the maximal level at 45 minutes after the intake and returned to the basal levels at 180 minutes (Figure 2A). AUC_{0-2} for increase of blood glucose level from 0 to 120 minutes after the intake of glucose was 5870 ± 1260 min·mg/dL, and AUC of blood glucose level was lowered to 4830 ± 1380 min·mg/dL by the tolbutamide administration (Figure 2B). The GBE treatment tended to attenuate the AUC of blood glucose lowering effect of tolbutamide (4830 min·mg/dL vs 5510 min·mg/dL; $P = .1012$; mean difference, 680 min·mg/dL; 95% CI, -160 to 1540), although it was not statistically significant.

Effects of GBE on Pharmacokinetics of Midazolam

Figure 3 shows the time courses for plasma concentrations of midazolam and its metabolite, 1'-hydroxymidazolam after repeated oral administration of GBE in healthy volunteers. The GBE treatment

caused an increase in the plasma concentration of midazolam (Figure 3A) but little change in the 1'-hydroxymidazolam level (Figure 3B). $AUC_{0-\infty}$ was significantly (25%) increased by the GBE treatment and oral clearance was significantly (26%) decreased (Table II). The $t_{1/2}$ and other parameters were not significantly changed by GBE. Furthermore, GBE did not significantly affect C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of 1'-hydroxymidazolam and the $AUC_{0-\infty}$ ratio of midazolam to 1'-hydroxymidazolam (Table II).

DISCUSSION

The present study was undertaken to investigate the effects of oral administration of GBE for 28 days on pharmacokinetics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. It has been shown that the treatment with GBE significantly decreased both $AUC_{0-\infty}$ of tolbutamide and the ratio of $AUC_{0-\infty}$ of tolbutamide to 4-hydroxytolbutamide. Concomitantly, the GBE treatment tended to reduce the hypoglycemic effect of tolbutamide. In contrast, $AUC_{0-\infty}$

Table II Pharmacokinetic Parameters of Midazolam and 1'-hydroxymidazolam Following Single Oral Administration of Midazolam (8 mg) Before and After Repeated Treatment With GBE (360 mg/d) for 28 Days in Healthy Volunteers

Pharmacokinetic Parameters	Before GBE	After GBE	Mean Difference (95% CI)	P
Midazolam				
C _{max} , ng/mL	28.3 ± 14.1	34.0 ± 9.7	-5.7 (-13.5, 2.03)	.1293
t _{1/2} , h	2.87 ± 1.59	3.47 ± 1.53	-0.47 (-1.56, 0.62)	.3540
AUC _{0-∞} , h·ng/mL	167 ± 104	208 ± 101	-36 (-60, -13)	.0062
CL/F, L/h/kg	0.865 ± 0.357	0.639 ± 0.208	0.224 (0.08, 0.37)	.0072
1'-hydroxymidazolam				
C _{max} , ng/mL	9.34 ± 4.41	8.82 ± 5.34	0.52 (-1.32, 2.36)	.5401
AUC _{0-∞} , h·ng/mL	41.6 ± 19.4	43.1 ± 24.5	-1.5 (-8.2, 5.2)	.6255
AUC _{midazolam} /AUC _{1'-hydroxymidazolam}	5.02 ± 3.66	5.94 ± 3.67	-0.91 (-2.00, 0.17)	.0885

Each value represents mean ± SD of 10 subjects. GBE, Ginkgo biloba extract; CI, confidence interval; C_{max}, peak plasma concentration; t_{1/2}, elimination half-life; AUC_{0-∞}, area under concentration-versus-time curve, CL/F, oral clearance.

of midazolam was significantly increased by the repeated administration of GBE and oral clearance of this drug was decreased.

The ginkgo product chosen for the present study contained the standardized *Ginkgo Biloba* extract, EGb 761, which has been investigated in published clinical trials.^{14,19,25-27} To clarify the effect of GBE on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam, healthy volunteers were treated with GBE at an oral dose of 360 mg/d for 28 days, being a higher dose and longer period than those of GBE previously reported.¹⁷⁻²² All subjects tolerated GBE well during the study.

Tolbutamide is a first-generation oral sulfonylurea hypoglycemic agent that is still used frequently for the treatment of type 2 diabetes mellitus in many countries. It is metabolized to 4-hydroxytolbutamide by CYP2C9 in the liver. This is the rate-limiting step in its metabolism.^{28,29} In this study, AUC_{0-∞} of tolbutamide after GBE intake was significantly lower than that before GBE intake. In addition, the ratio of AUC_{0-∞} of tolbutamide to 4-hydroxytolbutamide was significantly reduced by the treatment with GBE. Such change of tolbutamide pharmacokinetics appears to be consistent with our previous animal study that the activity of CYP2C9 (or CYP2C6 in rats), evaluated by (s)-warfarin 7-hydroxylation in young and aged rats was significantly (2.1- and 4.7-fold, respectively) increased by repeated oral administration of GBE for 5 days.³⁰ Thus, there is a possibility that GBE treatment induces CYP2C9 in healthy volunteers as well as in rats, resulting in significant decrease of AUC_{0-∞} of tolbutamide and its AUC_{0-∞} ratio to 4-hydroxytolbutamide. In addition, tolbutamide is highly protein bound, and previous interaction stud-

ies have shown that the mechanism by which oral clearance was increased was due to an increase in the percentage unbound.³¹ In this context, additive effects of other factors such as changes in protein binding affecting drug disposition cannot be ruled out.

There was a tendency of attenuation of hypoglycemic effect of tolbutamide after the long-term treatment with GBE. In this connection, our previous study has clearly shown that continuous oral administration of GBE in rats significantly attenuated the hypoglycemic action of tolbutamide and that the influence of GBE was greater in aged rats than that in young rats.³⁰ These findings, therefore, suggest that coadministration with GBE could be associated with decreased plasma concentration of tolbutamide in patients with diabetes, resulting in a decreased hypoglycemic effect. However, we cannot exclude the possibility that GBE has an independent effect on glycemic control caused by a possible stimulatory effect on pancreatic β-cell function and increased insulin metabolic clearance.^{25,26} Very recently, it has been reported that GBE did not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin¹⁷ and flurbiprofen,²² which are also predominantly metabolized by CYP2C9 in healthy subjects. The flurbiprofen study involved acute administration of GBE (3 times of 120 mg), so an inductive effect would not be detected. However, the warfarin study involved 7 days of GBE administration and found absolutely no effect on S-warfarin pharmacokinetics. The effect is also not consistent from pharmacokinetic perspective with the case reports in which bleeding effects were reported.^{32,33} The enhanced anticoagulant effect could be due to other mechanisms such as effects on platelets. Although the reason for the difference from

our data is unclear, it may be, in part, due to the period of treatment and also to the substrate difference between tolbutamide and these drugs.

In contrast to the pharmacokinetics of tolbutamide, the metabolism of midazolam might be inhibited by the repeated treatment with GBE. $AUC_{0-\infty}$ of midazolam was significantly increased and oral clearance was decreased by the treatment with GBE. It is considered that midazolam is predominantly metabolized to 1'-hydroxymidazolam by CYP3A4 and thus this drug is referred to as an in vivo marker of CYP3A4 activity.^{34,35} It is, therefore, considered that oral administration of GBE for 28 days may inhibit CYP3A4, thereby resulting in the increased plasma concentrations of midazolam. Ohnishi et al³⁶ has shown that GBE increased oral bioavailability of diltiazem, a typical substrate for CYP3A, in rats by inhibiting both intestinal and hepatic metabolism via a mechanism-based manner. In spite of the increased $AUC_{0-\infty}$ of midazolam, the $t_{1/2}$ of the drug was little altered by the treatment with GBE in healthy volunteers (Table II). Thus, it is considered that the increase in oral bioavailability of midazolam and/or the inhibition of CYP3A4 activity may be induced by the repeated treatment with GBE. An increase in AUC of midazolam without a change in half-life after the treatment with grapefruit juice has also been reported.³⁷ These results should be due to the inhibition of intestinal metabolism by higher concentration of the interacting substance in the intestine.

Although a significant interaction was observed between midazolam and GBE in this study, ginkgo constituents have been suggested to both inhibit and paradoxically induce CYP3A4, depending on the study design.¹⁹⁻²¹ Our data are agreeable with the preliminary observation by Smith et al²⁰ who showed 53% increase in the mean plasma concentration of nifedipine at the peak time after the administration in healthy volunteers receiving repeated treatment with GBE (120 mg/d) for 18 days, being suggestive of CYP3A4 inhibition. On the other hand, Markowitz et al¹⁹ revealed a tendency toward decrease in AUC of alprazolam after 14 days' administration of GBE (240 mg/d). In contrast to these findings, Gurley et al²¹ showed that repeated treatment with GBE (240 mg/d) for 28 days produced little significant changes in the ratio of serum 1'-hydroxymidazolam/midazolam 1 hour after oral administration of midazolam. However, these authors have determined serum concentrations of midazolam and the metabolite only at one time point. Such distinction in the GBE effect between investigators may result from the study design (dose and treatment period of GBE), probe drugs used to monitor CYP3A4 activity, and/or racial difference.

In conclusion, the present study suggests that the combination of GBE and drugs should be cautious in terms of the potential interactions, especially in elderly patients or patients treated with drugs with relatively narrow therapeutic windows.

The authors thank Mrs Naomi Hashimoto for assistance in conducting the clinical study. The authors also thank Dr Takashi Daimon (University of Shizuoka, Shizuoka, Japan) for his helpful insights of the statistical analysis.

Financial disclosure: None declared.

REFERENCES

1. Dergal JM, Gold JL, Laxer DA, et al. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging*. 2002;19:879-886.
2. Ness J, Johnson D, Nisly N. "Polyherbacy": herbal supplements as a form of polypharmacy in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M478.
3. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337-344.
4. Klepser TB, Doucette WR, Horton MR, et al. Assessment of patient's perceptions and beliefs regarding herbal therapies. *Pharmacotherapy*. 2000;20:83-87.
5. Brazier NC, Levine MAH. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther*. 2003;10:163-169.
6. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol*. 2004;44:559-569.
7. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR. Herbal dietary supplements: a source for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71:239-241.
8. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:89-94.
9. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:317-326.
10. Ameer B, Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33:103-121.
11. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wacher VJ, Silverman JA, Benet LZ. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res*. 1999;16:478-485.
12. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:668-678.
13. Joshi BS, Kaul PN. Alternative medicine: herbal drugs and their critical appraisal, I. *Progress Drug Res*. 2001;56:1-76.
14. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA*. 1997;278:1327-1332.
15. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*. 2002;71:1579-1589.

16. von Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56:1039-1044.
17. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:425-432.
18. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemo*. 2002;87:1075-1076.
19. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:576-581.
20. Smith M, Lin MK, Zheng YP. An open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St John's wort, ginseng or ginkgo biloba [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P86.
21. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:276-287.
22. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Luo Y, et al. Ginkgo biloba does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:214-221.
23. Csillag K, Vereczkey L, Gachalyi B. Simple high-performance liquid chromatographic method for the determination of tolbutamide and its metabolites in human plasma and urine using photodiode-array detection. *J Chromatogr*. 1989;490:355-363.
24. Puglisi CV, Pao J, Ferrara FJ, de Silva JA. Determination of midazolam (Versed) and its metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatography A*. 1985;344:199-209.
25. Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individuals. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:647-654.
26. Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:600-611.
27. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med*. 2001;7:70-90.
28. Relling MV, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CYP2C subfamily. *J Pharm Exp Ther*. 1990;252:442-447.
29. Srivastava PK, Yun CH, Beaune PH, Ged C, Guengerich FP. Separation of human liver microsomal tolbutamide hydroxylase and (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase cytochrome P-450 enzymes. *Mol Pharmacol*. 1991;40:69-79.
30. Sugiyama T, Kubota Y, Shinozuka K, Yamada S, Wu J, Umegaki K. Ginkgo biloba extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome P450 mediated mechanism in aged rats. *Life Sci*. 2004;75:1113-1122.
31. Gorski JC, Hall SD, Becker P, Affrime MB, Cutler DL, Haehner-Daniels B. In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:32-43.
32. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Eng J Med*. 1997;336:1108.
33. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral haemorrhage. *Neurology*. 1998;5:1933.
34. Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450III A4. *Mol Pharmacol*. 1989;36:89-96.
35. Lee JI, Chaves-Gnecco D, Amico JA, Kroboth PD, Wilson JW, Frye RF. Application of semisimultaneous midazolam administration for hepatic and intestinal cytochrome P450 3A phenotyping. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:718-728.
36. Ohnishi N, Kusuvara M, Yoshioka M, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines, I: effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:1315-1320.
37. Veronese ML, Gillen LP, Burke JP, et al. Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:831-839.

健康食品・サプリメントの有効性と 医薬品との相互作用

— 実験的検証と臨床評価へのアプローチ —

The efficacy of functional food/supplement and their interactions with medicines

— Evidence and Approach for Clinical Evaluation —

隠岐 知美 鈴木 真由美 内田 信也 山田 静雄

静岡県立大学薬学部 薬剤学教室 & 21世紀.Center of Excellence (COE) プログラム

〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1 Tel : 054-264-5631 Fax : 054-264-5635 E-mail : yamada@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp

1 はじめに

近年、わが国においては、代替医療の普及と高齢者人口の増加に伴い、健康増進や疾患の予防・治療を目的として健康食品への関心が高まっている。欧米では、民間薬として伝承されてきたメディカルハーブを医療の現場において積極的に活用しており、本邦でも健康食品として容易に入手可能である。特に高齢者では、医薬品とともに健康食品の摂取率が高く、この傾向は今後益々増加すると予想される。一方において健康食品の使用頻度が増大するに従い、その過剰摂取による健康被害や医薬品と併用した場合の有害事象が報告されている。しかしながら、メディカルハーブを含めいわゆる健康食品に関しては医薬品の場合と比較して、有効性についてそのメカニズムを含めた科学的検証は未だ十分とは言えず、健康食品それ自体の有害事象や医薬品との相互作用に関して信頼できる情報の提供も行われていない。従って、いわゆる健康食品の適正な使用を確保するためには有効性及び安全性に関する科学的根拠の確立が急務といえる。本稿では、近年特に注目されている健康食品のうち、前立腺肥大による排尿症状の改善目的で使用されるノコギリヤシ果実抽出液と血液循環や老年性痴呆を緩和する目的で販売されているイチョウ葉エキスを取り上げ、それらの有効性、安全性及び臨床薬との相互作用・併用効果について、我々の最近の知見を中心に紹介する。

2 ノコギリヤシ果実抽出液

2.1 前立腺肥大症とノコギリヤシ果実抽出液

食生活の欧米化や高齢者人口の増加に伴い、前立腺肥大症患者が急増している。前立腺肥大症は排尿困難や残尿を呈する疾患であるが、この薬物治療は現在 α_1 遮断薬やホルモン剤が汎用される。これらの医薬品では起立性低血圧や性機能障害などの副作用が問題となっており、また前立腺肥大症患者の約半数においては頻尿症状も出現することから、抗コリン薬も併用される場合も多い。カンザス大学の泌尿器外来に来院する男性患者を対象に代替医療食品の使用率を調査したところ、302例中約半数の患者が前立腺の健康を目的にノコギリヤシを含めた何らかの代替医療食品を使用していた。これより、泌尿器系疾患の男性において、代替医療食品が普及していること、また年齢が上がるにつれその使用率も高まると報告している¹⁾。

ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ果実抽出液 (*Serenoa repens*, Saw palmetto extract : SPE) は、北米原産の低灌木で、南東部の海岸地帯の砂丘の松林に生息している。現在報告されているノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用としては、 5α -リダクターゼ阻害や抗アンドロゲン作用など主に前立腺の肥大を抑制する作用が報告されている²⁾。しかし、ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能に対

する作用や、排尿障害の薬物治療において標的部位となる下部尿路受容体 (α_1 受容体やムスカリン性受容体など) に対する作用、また長期投与による安全性や医薬品との相互作用・併用効果などは明らかにされていない。そこで我々は、下部尿路に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用を明らかにする目的で、ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対する作用を検討した³⁾。

2.2 ノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用

排尿障害モデルラットにノコギリヤシ果実抽出液を投与したところ、排尿間隔及び一回排尿量は有意に増加し、ノコギリヤシ果実抽出液による頻尿改善作用が認められた (図1)。また、ノコギリヤシ果実抽出液は *in vitro* においてラットの前立腺や膀胱に存在する受容体 (α_1 , ムスカリン性及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬受容体) に結合することが示され、ノコギリヤシ果実抽出液のこれら各受容体に対する作用は頻尿改善作用 (図1) の発現に寄与すると考えられた。次に、*in vivo* でのノコギリヤシ果実抽出液の作用を検討したところ、前立腺肥大症モデルラット前立腺の α_1 受容体数は正常ラットと比べ有意に増加したが (図2)、ノコギリヤシ果実抽出液の反復投与によりその増加を抑制する傾向が認められた (図2)。これまでの研究から、ノコギリヤシ果実抽出液は前立腺肥大の抑制により排尿障害を改善することが主たる薬理作用と考えられているが、本研究からノコギリヤシ果実抽出液は臨床において下部尿路受容体への直接

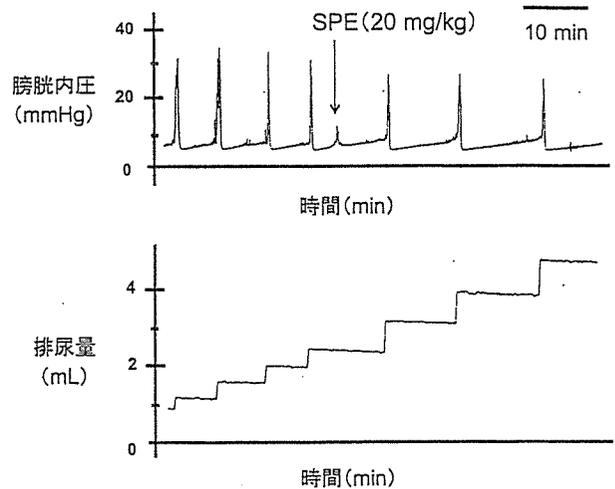


図1 排尿障害モデルラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧及び排尿量の変化

作用による前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの新たな薬理作用を有する可能性がある。

2.3 ノコギリヤシ果実抽出液の臨床試験及び薬物相互作用

重症前立腺肥大症患者を対象に α_1 遮断薬 (タムスロシン) とノコギリヤシ果実抽出液の無作為二重盲検試験において、ノコギリヤシ果実抽出液はタムスロシンと同程度あるいはそれ以上の排尿症状改善作用を示すこと⁴⁾、また中程度の前立腺肥大症患者を対象に 5α -リダクターゼ阻害薬 (フィナステリド) とノコギリヤシ

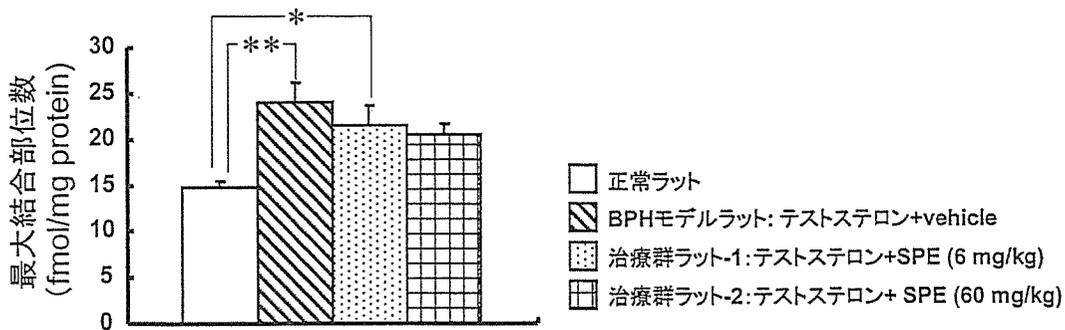


図2 前立腺肥大症モデルラットの前立腺 α_1 受容体数 (α_1 受容体の標識リガンド: [³H]prazosin 特異的結合の最大結合部位数) に対するSPE (6及び60 mg/kg) 4週間反復投与の影響 Mean \pm S. E., (n=5). *p<0.05, **p<0.01. (vs. 正常ラット)

果実抽出液を比較した臨床試験においても、両者は同程度の排尿症状改善作用を示し、ノコギリヤシ果実抽出液の性機能に対する副作用はフィナステリドに比べ有意に軽減することが報告されている⁵⁾。さらに薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) に対するノコギリヤシ果実抽出液の影響について、12名の健常者に対して SPE (160 mg, 1日2回) を28日間投与した結果、CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4のいずれに対しても有意な変化を及ぼさないことから、ノコギリヤシ果実抽出液はCYPを介した代謝過程における医薬品との相互作用の可能性は少ないことを報告している⁶⁾。

これまでノコギリヤシ果実抽出液は、臨床用量より高用量を用いた動物実験や *in vitro* 実験から前立腺肥大の抑制効果が報告されている。しかしながら、実際に臨床用量のノコギリヤシ果実抽出液を経口的に摂取した場合の生体内での作用機序については、これまで殆ど明らかにされていない。今後、臨床薬の作用部位である下部尿路系(前立腺や膀胱)の受容体に結合する成分の単離・同定、またノコギリヤシ果実抽出液の長期摂取による安全性や医薬品との併用効果・相互作用を含めたより詳細な科学的検証が望まれる。

3 イチョウ葉エキス

3.1 イチョウ葉エキスと認知機能改善作用

イチョウ (*Ginkgo Biloba*) は中国原産の落葉高木であり、中国や日本では古来その種子や葉は喘息や気管支炎の治療に使用されてきた。近年、欧米においてイチョウ葉の抽出物(イチョウ葉エキス, *Ginkgo Biloba Extract*; GBE)の有用性に関する臨床試験が行われ、ドイツやフランスでは記憶障害、耳鳴り、めまいの改善に対する適用のもと、医薬品として承認されている。わが国では機能性食品、米国では一般用医薬品として入手可能である。複数のランダム化比較試験を統合したシステムティック・レビューによると、イチョウ葉エキスが認知機能を改善し、忍容性にも優れることが示されている⁷⁾。一方で60歳以上の健常高齢者の記憶や認知機能を増強させること

はないという報告⁸⁾もあり、イチョウ葉エキスの有用性を証明するためにはさらに大規模な臨床試験が必要と思われる。

3.2 薬物代謝酵素 CYP を介する薬物動態学的相互作用

イチョウ葉エキスを反復経口投与した老齢ラットにおいて、肝臓のCYPが誘導され、抗糖尿病薬のトルブタミド経口投与後の血糖低下作用が対照群に比べ有意に減弱した(図3)。トルブタミドはCYP2C9で主に代謝されることから、これらの結果はイチョウ葉エキスが肝臓のCYP2C9を誘導し、トルブタミドの血漿中濃度を低下させたことによって、トルブタミドの作用が低下したものと考えられた。一方、イチョウ葉エキスをトルブタミドと同時に投与すると、その血糖低下作用は増強されたことから、CYP2C9の競合的拮抗によるトルブタミド代謝の阻害が示唆された(図3)⁹⁾。

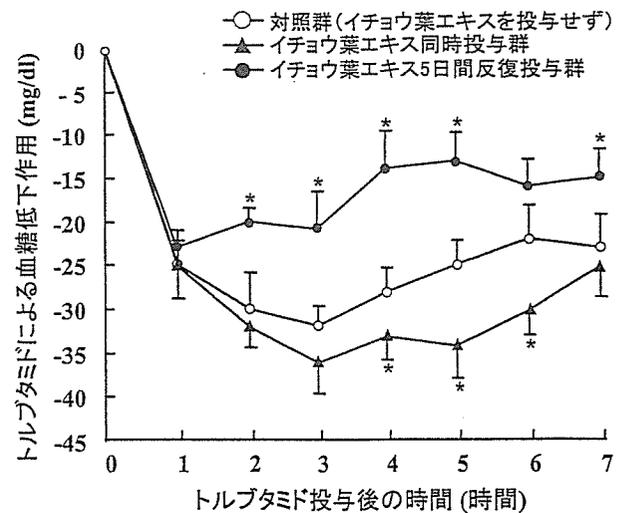


図3 老齢ラットにおけるトルブタミドの血糖低下作用に及ぼすイチョウ葉エキスの同時投与ないし5日間反復投与の影響

次にイチョウ葉エキスと医薬品との相互作用を健常人において明らかにするために、イチョウ葉エキス(360 mg)を28日間反復経口投与し、トルブタミドとCYP3A4で代謝される鎮静薬のミダゾラムの薬物動態を比較検討した。その結果、トルブタミドの血漿中濃度一