

**薬物と嗜好品の相互作用Ⅱ：
統合失調症治療薬アリピプラゾールと緑茶との相互作用解析**

¹福岡大薬, ²近畿大生物理工

○池田浩人¹, 大波多友規¹, 湯川美穂¹, 藤澤雅夫², 安藝初美¹

**Interaction between drug and shikohin II : Analysis of interaction
between aripiprazole for treatment of schizophrenia and green tea**

○Hirohito Ikeda¹, Tomonori Ohata¹, Miho Yukawa¹, Masao Fujisawa², Hatsumi Aki¹

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University, Japan

² Faculty of Biology-oriented Science and Technology, Kindai University, Japan

【Abstract】 Green tea has long been popular as shikohin for Japanese people. As a physiologically active substance contained in green tea, green tea polyphenol (GTP) attracts attention. However, GTP may interact with drugs taken at the same time. Mixing aripiprazole (ARIP) oral solution with green tea reduces the amount of dissolved ARIP in the mixed solution. The formation of an insoluble complex between ARIP and GTP is thought to be a factor that lowers the water solubility of ARIP. But, the mechanism of this interaction is not clear. In order to estimate the formation mechanism and the physical properties of the insoluble complexes, investigations were made using the density functional theory method and the COSMO-RS method. As a result, it was found that ARIP forms the energetically stable and hardly water-soluble complex with (-)-epigallocatechin gallate which is the most abundant in green tea at a molar ratio of 1:1 and 2:1 (ARIP : EGCg).

【序】日本人の嗜好品として、緑茶は古くから親しまれている。緑茶の生理活性物質として、緑茶ポリフェノール (GTP) に注目が集まっているが、同時に服用した薬物と相互作用を引き起こす可能性がある。アリピプラゾール (ARIP ; Fig.1) 内用液を緑茶で希釈すると、混合溶液中の ARIP の溶解度が低下する。さらに、ラットを使用した実験において、緑茶によって ARIP の消化管膜透過性が低下することが示唆された。この原因として、ARIP と GTP との不溶性複合体形成が考えられるが、その機構は明らかではない。GTP として緑茶中に最も多く含まれる (-)-epigallocatechin gallate (EGCg ; Fig.1) について、水溶液中における ARIP との複合体の形成機構および溶解度を推定するため、密度汎関数法および COSMO-RS 法による検討を行った。

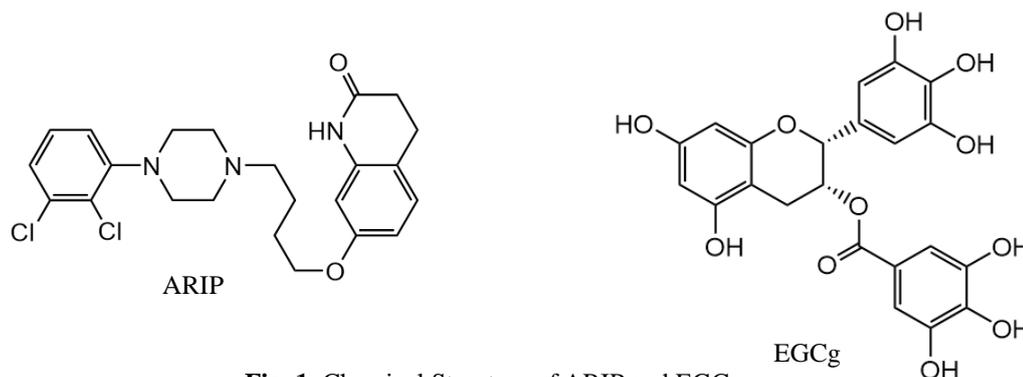


Fig. 1. Chemical Structure of ARIP and EGCg.

【方法】配座解析：全ての配座解析は CONFLEX を使用した。配座解析の結果より、それぞれエネルギー的に最安定の配座から +12 kJ/mol だけ高いエネルギーを有する配座を抽出した。**構造最適化：**PCM モデルを使用し、配座解析によって抽出された各配座の水中での構造最適化 (B3LYP/6-31G(d)レベル) を Gaussian09 で行った。**複合体の初期構造作成：**COSMO-RS 法 (プログラム：COSMOtherm) によって、複合体を構成する各分子の表面電荷をもとにした複合体の初期構造を作成した。**水に対する溶解度の推算：**COSMO-RS 法を使用し、水に対する溶解度を推算した。

1. ARIP および EGCg の最安定構造の決定：Chem3D によって ARIP および EGCg の初期構造を作成し、配座解析ならびに構造最適化を行い、水中において最も安定な ARIP および EGCg の構造を決定した。**2. ARIP と EGCg による複合体の最安定構造の決定：**ARIP および EGCg の最安定構造を使用し、モル比 1:1 複合体およびモル比 2:1 複合体の初期構造を作成した。作成した初期構造について、配座解析ならびに構造最適化を行い、各複合体の水中における最安定構造を決定した。**3. 複合体形成安定化エネルギー (ΔE) の算出：**ARIP、EGCg および各複合体の最安定構造の全エネルギーの値から次式に従って ΔE (kJ/mol) を算出した。 $\Delta E = (\text{複合体の最安定構造の全エネルギー}) - (\text{複合体を構成する各分子の全エネルギーの和})$ **4. ARIP、EGCg および各複合体の水に対する溶解度の推算：**構造最適化によって得られた各分子の水中における最安定構造の水に対する溶解度 (S : mol/L) の対数值 ($\log S$) を推算した。

【結果・考察】先に行った各種実験結果より、ARIP と EGCg はモル比 1:1 および 2:1 の複合体を同時に生成することが明らかとなった。また、質量分析の結果、ARIP の一部は水溶液中で二量体を形成していることが示唆された。従って、ARIP と EGCg のモル比 2:1 複合体の計算では、モル比 1:1 複合体 (AE) と ARIP による複合体 (AEA) および ARIP の二量体と EGCg による複合体 (AAE) を考慮した。

水中における AE の最安定構造を Fig. 2 に示す。また、算出された ARIP、EGCg および各複合体の ΔE と $\log S$ の値を Table に示す。ARIP のピペラジン環窒素および EGCg のガロイル基の水酸基が関与する 3 種の分子間水素結合によって、ARIP と EGCg は熱力学的に安定かつ水溶性の低い AE を形成することが明らかとなった (Fig. 2 および Table)。AEA および AAE においても、4 種の分子間水素結合によって、ARIP と EGCg は安定かつ水溶性の低い複合体を生成することが判明した。

以上の検討より、水溶液中における ARIP と EGCg との不溶性複合体形成には、ARIP のピペラジン環窒素および EGCg のガロイル基の水酸基が関与した分子間水素結合が寄与し、モル比 1:1 またはモル比 2:1 で ARIP と EGCg は熱力学的に安定な複合体を形成すると考えられる。

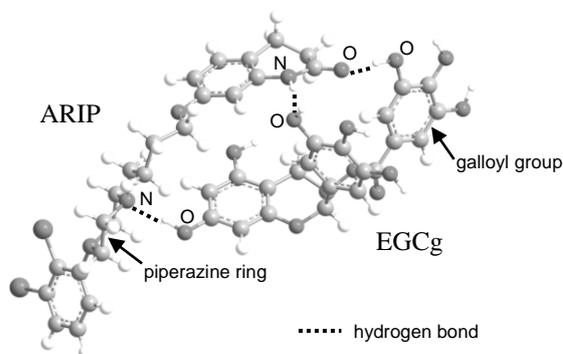


Fig. 2. The Most Stable Structure of AE in H₂O.

Table. Values of ΔE and $\log S$ of ARIP, EGCg, AE, AEA, and AAE.

	ΔE	$\log S$
ARIP	—	-4.9
EGCg	—	0.3
AE	-77.8	-6.2
AEA	-120.5	-11.1
AAE	-126.1	-9.9