

## グレープフルーツジュースによる薬物相互作用

北村 正樹<sup>1)</sup> 景山 茂<sup>2)</sup>  
きた むら まさ き かげ やま しげる

### 1. はじめに

われわれが日常摂取している飲食物と薬物との相互作用については、従来から主にアルコールと薬物に関する研究報告が多く見受けられる。現在でもこのアルコールと薬物の相互作用は、薬物の作用に影響することから临床上もっとも注意しなくてはならない重要な事項である。

1989年 Bailey らは、エタノールと薬物の相互作用に関する試験研究において、エタノールの味を隠蔽する目的で使用したある種の柑橘類ジュースが一部薬物の生体内利用率を大きく増強させる可能性があることを偶然に発見した<sup>1)</sup>。以後柑橘類ジュースは朝食時に摂取されることが欧米では多いことからにわかに薬物との相互作用について注目され、話題を呼んだ。

この柑橘類ジュースはグレープフルーツジュース (grapefruit juice; GFJ) であり、従来欧米ではオレンジジュース同様に広く飲用されてきたものである。

近年我が国においても食生活の欧米化などから、GFJ の消費量は年々増加してきている。

### 2. GFJ の薬物干渉

現在まで GFJ と実際に相互作用を起こす薬物としてはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ミダゾラム、トリアゾラム、シクロスポリンなどで報告されている。

今回は、このうちジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のフェロジピン、シクロスポリン、トリアゾラムについての報告を一部紹介する。

#### ●フェロジピン (ムノバール®, スプレンジール®)

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるフェロジピンは、現在広く世界中で使用されている高血圧治療薬である。従来のカルシウム拮抗薬と比較して本薬は臓器特異性が高く、血管平滑筋弛緩作用に基づく降圧効果を発揮する一方で、心筋細胞内におけるカルシウム流入阻害は臨床用量ではほとんど認められず、カルシウム拮抗薬の一つの欠点である心抑制を改善した特徴を有している。

フェロジピンと GFJ との相互作用に関する報告は、現在まで前述の Bailey らを始めとして数多く報告されている。この中で 1997 年 Lown KS らは、下記の研究報告を行っている<sup>2)</sup>。

10名の健常人に対して、フェロジピン 10 mg を①水で服用した場合、②1日 GFJ 約 240 ml を服用した場合、③GFJ を1日3回、5日間約 240 ml の GFJ を服用した場合についてそれぞれ血漿中薬物濃度推移を測定した。結果として、1回のみの単回 GFJ 服用では、水での服用時に比較して最高血中濃度  $C_{max}$  は 3.3 倍、血中濃度一時間曲線下面積 AUC は 2.2 倍に増加し、1日3回、5日間連続服用時では  $C_{max}$  は 4.3 倍、AUC は 3.1 倍に増加した (図 1)。

#### ●シクロスポリン (サンディミュン®)

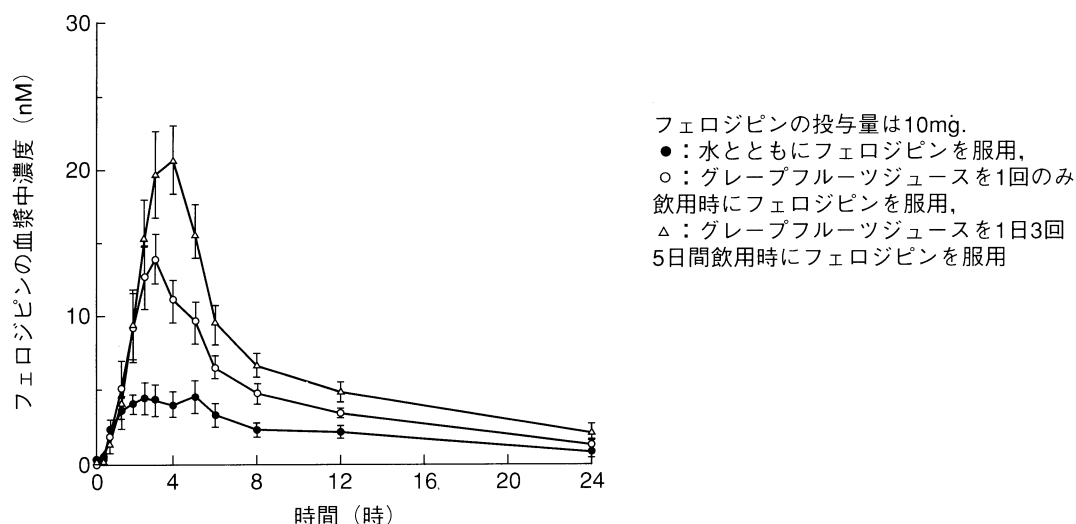
免疫抑制薬であるシクロスポリンは、その適応範囲の広さから各種診療科で頻繁に使用されている薬剤の一つである。

このシクロスポリンと GFJ との相互作用について 1995 年 Ducharme らは下記の報告を行っている<sup>3)</sup>。

10名の健常人にシクロスポリン 7.5 mg/kg を経口投与、2.5 mg/kg を静脈内投与の場合において、①投与前と投与2時間後に水、②同様に GFJ を 250 ml 服用した状態でシクロスポリンの血漿中薬物濃度推移を測定した。結果として静脈内投与にお

1) 東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

2) 東京慈恵会医科大学薬物治療学研究室



| 処置             | C <sub>max</sub>       | AUC                     |
|----------------|------------------------|-------------------------|
| 水              | nM<br>5.5±3.4          | nM・時<br>35.3±21.6       |
| 1回グレープフルーツ飲用   | 17.9±3.2*              | 76.4±15.6*              |
| 連続的にグレープフルーツ飲用 | 23.9±8.53 <sup>§</sup> | 109.8±35.3 <sup>§</sup> |

平均値±SD, C<sub>max</sub>: 最高血中濃度, \*p=0.0001 (水と比較して有意差あり)  
 #p=0.0023 (グレープフルーツジュース1回飲用時と比較して有意差あり)  
 §p=0.044 (グレープフルーツジュース1回飲用時と比較して有意差あり)

図1 グレープフルーツジュースとフェロジピンの血漿中薬物濃度推移と薬物動態 (文献3を一部改変)

いてはシクロスポリンの体内動態で水とGFJとの差はほとんど認められなかったが、経口投与においてはC<sub>max</sub>, AUC, およびT<sub>max</sub>はいずれも約1.5倍に上昇した (図2)。

### ●トリアゾラム (ハルシオン®)

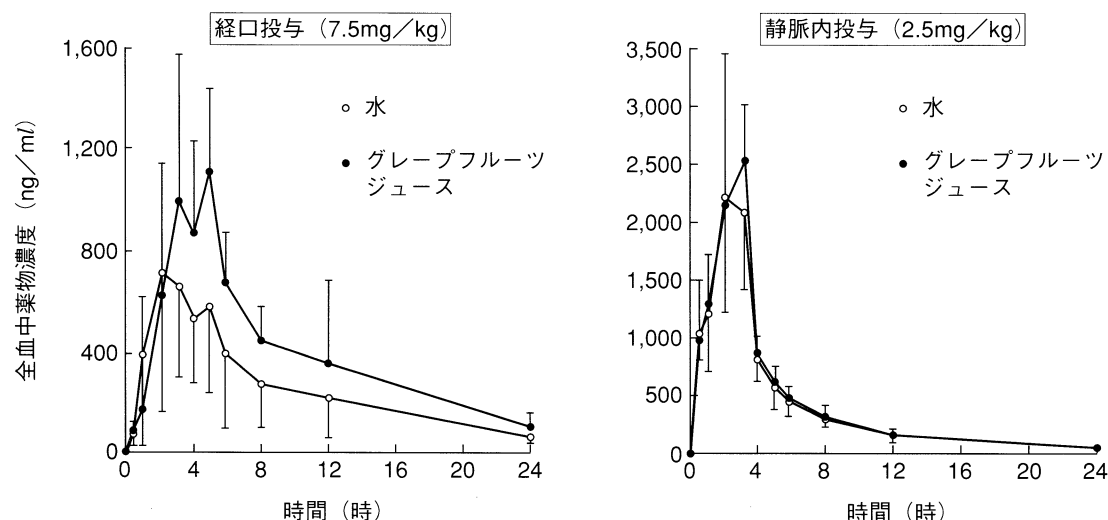
ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬であるトリアゾラムに関して、1995年 Hukkinen らは10名の健康人にトリアゾラム0.25 mgを250 mlのGFJで服用させた結果、C<sub>max</sub>は約1.3倍、AUCは約1.5倍に上昇したと報告している<sup>6)</sup>。

### 3. 相互作用の機序について<sup>7)</sup>

一般的に薬物は、消化管から吸収され、肝臓など体内で代謝をうけ水溶性になり尿中あるいは糞中に排泄される。また、臨床的に重要な薬物相互作用の原因として肝臓の薬物代謝に関係するものは全体の約4割といわれ、そのうち薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (CYP) を介する相互作用はきわめて高頻度であると報告されている。最近までに人の代謝に關与するCYPとしてCYP1A2, CYP2

A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4の7種類のアイソザイムが報告されている。

今回取り上げたGFJとの相互作用を起こす薬物は、CYPアイソザイムのうちもっとも含量が多いCYP3A4によって代謝されるものである。したがって、GFJがCYP3A4に対して何らかの影響を及ぼし、薬物の生体内利用率が増し、結果として薬効が増強、または副作用が発現するのではないかと推測されている。このことに関して当初の研究報告では、GFJの苦みの成分であるケルセチン、ナリンゲニンなどのフラボノイド類およびリモニンなどのトリテルペン誘導体がCYP3A4活性を阻害するのではないかと考えられていた。しかし、近年の研究ではこれらの物質はCYP3A4活性を阻害するものの主要な活性阻害物質ではなく、別の6',7'-デヒドロキシベルガモチン、ベルガモチンおよびそれらのダイマーであるGF-I-1, GF-I-4の四つのフラノクマリン誘導体であることが相次いで確認報告されている<sup>3)</sup>。この阻害物質は同じ柑橘類である



| パラメータ                    | 経口投与        |               | 静脈内投与        |              |
|--------------------------|-------------|---------------|--------------|--------------|
|                          | 水           | ジュース          | 水            | ジュース         |
| C <sub>max</sub> (ng/ml) | 936±350     | 1,340±246*    | 2,569±1,139  | 2,643±700    |
| t <sub>max</sub> (時間)    | 3.2±1.4     | 4.2±1.0*      | —            | —            |
| t <sub>1/2</sub> (時間)    | 6.3±3.3     | 8.1±2.8       | 6.1±2.1      | 5.7±2.3      |
| AUC (ng・時間/ml)           | 6,722±2,623 | 10,730±3,387* | 10,242±2,329 | 10,975±1,820 |
| 全身クリアランス (ml/分)          | —           | —             | 317±51       | 294±55       |
| 定常状態分布容積 (l)             | —           | —             | 82±26        | 76±22        |

\*p<0.05 (ジュースと水で比較したとき有意差あり)

図 2 グレープフルーツジュースとシクロスポリンの血漿中薬物濃度推移と薬物動態 (文献 5 から引用)

オレンジ, ミカン, レモン, ザボン, ボンタン, 夏ミカンには含まれておらずグレープフルーツと近縁果実であるフルーティには含まれている。このことはオレンジジュースでは GFJ と同様の薬物相互作用の報告が現在までないことにも裏付けられている。

また, 薬物代謝酵素 CYP 3 A 4 は主に肝臓および小腸に存在すること, 前述された Hukkinen らが GFJ とシクロスポリンとの相互作用報告の中から, GFJ による CYP 3 A 4 活性阻害は, 肝臓内での CYP 3 A 4 よりもむしろ小腸壁にある CYP 3 A 4 で生じることが考えられる。また, いままでの GFJ との相互作用を起こす薬物の薬物動態の変動幅が個々に異なることから, 活性阻害の割合は薬物の生体内利用率にも影響される可能性などが示唆された。

小腸壁における CYP 3 A 4 活性の阻害に関しては, 小腸の CYP 3 A 4 の mRNA の発現には変化

を認められないが CYP 3 A 4 および CYP 3 A 5 の蛋白量は平均 62% 低下していた。一方, 肝臓の CYP 3 A 4 活性や結腸の CYP 3 A 5 の蛋白量は変化せず, 腸の CYP 2 D 6 や CYP 1 A 1 の蛋白量にも影響はなかった。このことから, GFJ は小腸の CYP 3 A 4 の蛋白質翻訳過程の阻害あるいは蛋白質分解過程の促進を起こさせ, CYP 3 A 4 活性を選択的に阻害し, フェロジピンの生体内利用率を高めたと結論づけている<sup>2)</sup>。

#### 4. おわりに

以上, 薬物と相互作用を起こす飲食物の GFJ について解説した。

現在まで GFJ が相互作用を起こすと報告されている薬物は, 20 種類以上にも及び, これらはほとんどが CYP 3 A 4 の基質でもある。また, 表 1 は CYP 3 A 4 で代謝される薬物の生体内利用率に対する GFJ の影響を調べたものである。この表からは生体内利用率が低い (初回通過効果が大きい) 薬

表 1 CYP 3 A 4 で代謝される薬物に対するグレープフルーツジュースの影響 (文献 7 から引用)

| 生体利用率  | 医薬品                  | 薬物 AUC         | 薬物 C <sub>max</sub> |
|--------|----------------------|----------------|---------------------|
| <5%    | ニソルジピン               | <u>198</u>     | <u>406</u>          |
|        | テルフェナジン              | <u>249</u>     | <u>343</u>          |
|        | サキナビル                | <u>150~220</u> | —                   |
|        | シンバスタチン              | <u>1,614</u>   | <u>942</u>          |
| 15~20% | フェロジピン               | <u>145~345</u> | <u>170~538</u>      |
|        | ニカルジピン               | <u>134~196</u> | <u>125~153</u>      |
|        | ニトレジピン               | <u>140~206</u> | <u>140~199</u>      |
|        | プロパフェノン              | 133            | 123                 |
| 30~40% | 17 $\beta$ -エストラジオール | 116            | 131                 |
|        | シクロスポリン              | <u>108~162</u> | <u>104~132</u>      |
|        | ジルチアゼム               | 110            | 102                 |
|        | エチニルエストラジオール         | 128            | 137                 |
|        | ミダゾラム                | <u>152</u>     | <u>156</u>          |
|        | トリアゾラム               | <u>148</u>     | <u>130</u>          |
|        | ベラパミル                | <u>143</u>     | <u>161</u>          |
| 60%    | ニフェジピン               | <u>134~203</u> | <u>104~194</u>      |
| 70%    | キニジン                 | 108            | 93                  |
| >80%   | アムロジピン               | 108~116        | 115                 |

数値 (%) は対照値に対するグレープフルーツの影響を表す。下線は有意な増加があることを示す。

物ほど GFJ の影響を受けやすいことが確認されている。

以上のことから、CYP 3 A 4 で代謝される薬物、特に生体内利用率が低い薬物を服用するときには GFJ を避けることが望ましいといえよう。

## 参考文献

- 1) Bailey DG, Arnold JMO, Spence JD, et al : Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Clin Invest Med 12 : 357~362, 1989.
- 2) Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, et al : Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3 A 4 protein expression. J Clin Invest 99 : 2545~2553, 1997.
- 3) 澤田康文, 高長ひとみ, 山田安彦, 他 : Drug Interaction Information 9. 薬局 49 : 761~777, 1998.
- 4) Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ : Disposition of intravenous and oral cyclopoline after administration with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 57 : 485~491, 1995.
- 5) 高長ひとみ, 大西綾子, 澤田康文 : 薬物間相互作用の臨床 9 果物—特にグレープフルーツジュース—. 治療学 32 : 365~378, 1998.
- 6) Hukkinen SK, Varhe A, Olkkola KT, et al : Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 58 : 127~131, 1995.
- 7) 東 純一, 大野雅子 : 常用薬の副作用「グレープフルーツジュースの薬剤干渉」. 総合臨床 48 : 1456~1459, 1999.