

グレープフルーツジュースと薬剤代謝

ーカルシウム拮抗剤を中心にー



食べ物と薬剤あるいは薬剤どうしの相互作用は、体内動態、薬理効果、副作用に影響する重要な問題です。今回はグレープフルーツジュースと薬剤の相互作用について取り上げたいと思います。

グレープフルーツジュースを摂取すると高血圧治療で用いられるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるニフェジピンやフェロジピンの体内動態に影響を与えることが1990年にBaileyらやEdgarらにより報告されました（Lancet, 337:268-269, 1991）。それ以降、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、シクロスポリン（商品名ネオーラル、サンディミュン）、テルフェナジン（商品名トリルダン 現在は発売停止）、ミダゾラム（商品名ミダゾラム）等の薬剤の体内動態が、グレープフルーツジュースを摂取することにより影響を受けることが報告されています。これはグレープフルーツに含まれる「フルクノマリ

ン」という物質による薬剤の代謝阻害に加え、細胞膜に含まれる「P-糖タンパク質」により薬剤排泄が阻害されることによる薬剤血中濃度の上昇を来し、副作用の発現率が増加する危険性があるためです（図.1）。なぜ、グレープフルーツジュースかというと、グレープフルーツジュースはグレープフルーツを

濃縮還元されて作られており、グレープフルーツそのものよりフルクノマリンが多く含有されているためです。グレープフルーツの果肉にはグレープフルーツジュースよりフルクノマリンの含有量は少ないと報告されていますが、丸ごと1個（223.1g）グレープフルーツを摂取した場合には影響があるとの報告もあり、注意が必要です（薬学雑誌,122(5):323-9, 2002）。この効果はグレープフルーツに限らず、ブンタンやダイダイなどのフラクノマリンを含有する柑橘系の果物でも同様の現象を引き起こします（図.2）。また、グレープフルーツジュースの薬剤に対する効果は3日程度持続するとの報告もあり、摂取しないに越したことはありません。

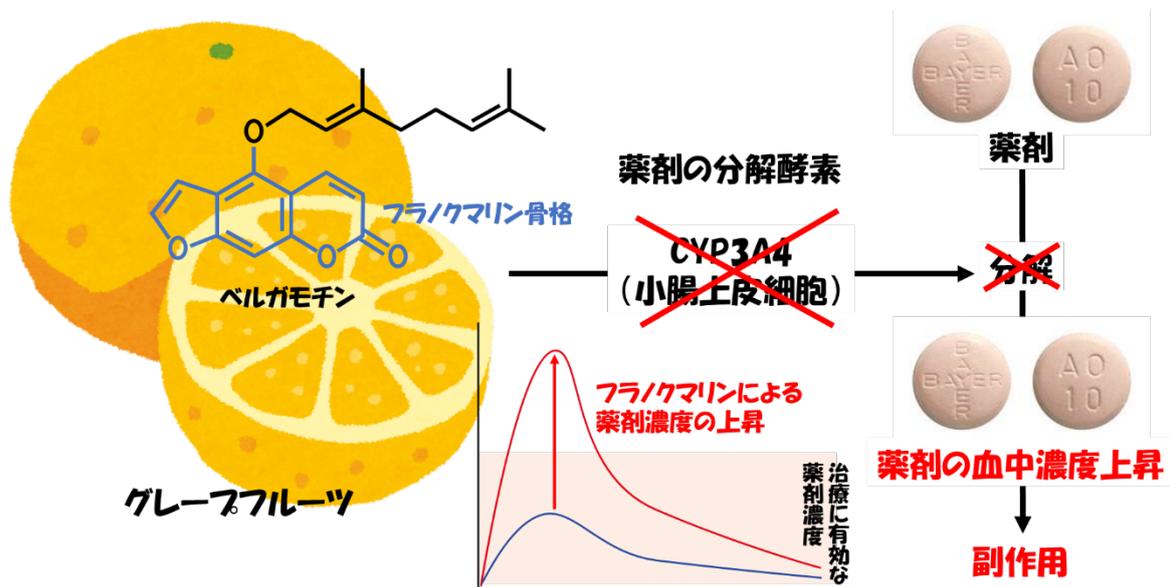


図.1 グレープフルーツジュースと薬剤の相互作用

	柑橘名	果実	果皮
摂取を控えるべき柑橘類	グレープフルーツ	13	3600
	スウィーティー	17.5	2400
	メロゴールド	12.5	3400
	バンベイユ	12.5	75
	レッドポメロ	6.4	240
	ダイダイ	3.2	72
	フンタン	2.25	660
	八朔	0.92	35
	サワーポメロ	1	1000
	メキシカンライム	0.96	35
	甘夏ミカン	0.6	104
	パール柑	0.9	20
	サンボウカン	0.4	40
	少量であれば摂取してもよいとされる	レモン	0.05
日向夏		0.12	28.5
ネーフルオレンジ		0.05	0.24
スウィートオレンジ		0.01	16
ボンカン		検出せず	0.08
いよかん		検出せず	0.2
ゆず		0.01	0.4
カボス		0.01	1.44
スタチ		検出せず	0.14
キンカン		検出せず	0.02
フラク/マリン類が含まれない柑橘類		温州みかん	検出せず
	テコボン	検出せず	検出せず

医療薬学 Vol.32 (7)693-699, 2006

図. 2 柑橘類に含まれるフラク/マリン類のDHB(ジヒドロベル
ガモチン)換算量($\mu\text{g}/\text{mL}$)

1. フルクノマリンと P - 糖タンパクについて

肝臓や小腸に存在するチトクロム「P450 (CYP)」は有害物質や薬剤の代謝（解毒・分解）に関与する代表的な酵素ですが、中でも「CYP3A4」は我々医師が日常的に使用している薬剤の 50%以上の薬剤代謝に関与しています。CYP3A4 は薬剤代謝の中心的な臓器である肝臓に多く発現しているのはもとより、経口摂取された薬剤が最初に吸収される小腸にも豊富に発現しており、初回吸収時の薬剤代謝に深く関与しています。それに加えて、肝臓および小腸の細胞膜には膜タンパク質である P-糖タンパク質（P-glycoprotein: P-gp）が存在します。P-gp は有害な物質や薬剤を細胞外に排泄する多剤排泄トランスポーターとしての働きがあります。経口投与された薬剤は、この CYP3A4 と P-gp により小腸で代謝・排泄を受けるため生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）に大きく影響します。生物学的利用能とは投与された薬剤のうち、どれだけの量が体内に吸収され血液中に循環するのを示す指標です。肝臓に存在する CYP3A4 や P-gp により小腸で吸収された薬剤は門脈から肝臓に到達し、再度代謝され、また、P-gp により胆汁内に排泄されます（図. 3）。この CYP3A4 はグレープフルーツに含まれるフルクノマリンによりその作用が阻害されます。通常量のグレープフルーツジュースでは小腸の CYP3A4 のみが影響を受け、肝臓の CYP3A4 は影響を受けることはありません。しかし、2 倍濃縮されたグレープフルーツジュースを大量

に摂取した場合には肝臓でも影響を受ける報告されています (Clin Pharmacol Ther. 66(5):448-53, 1999)。

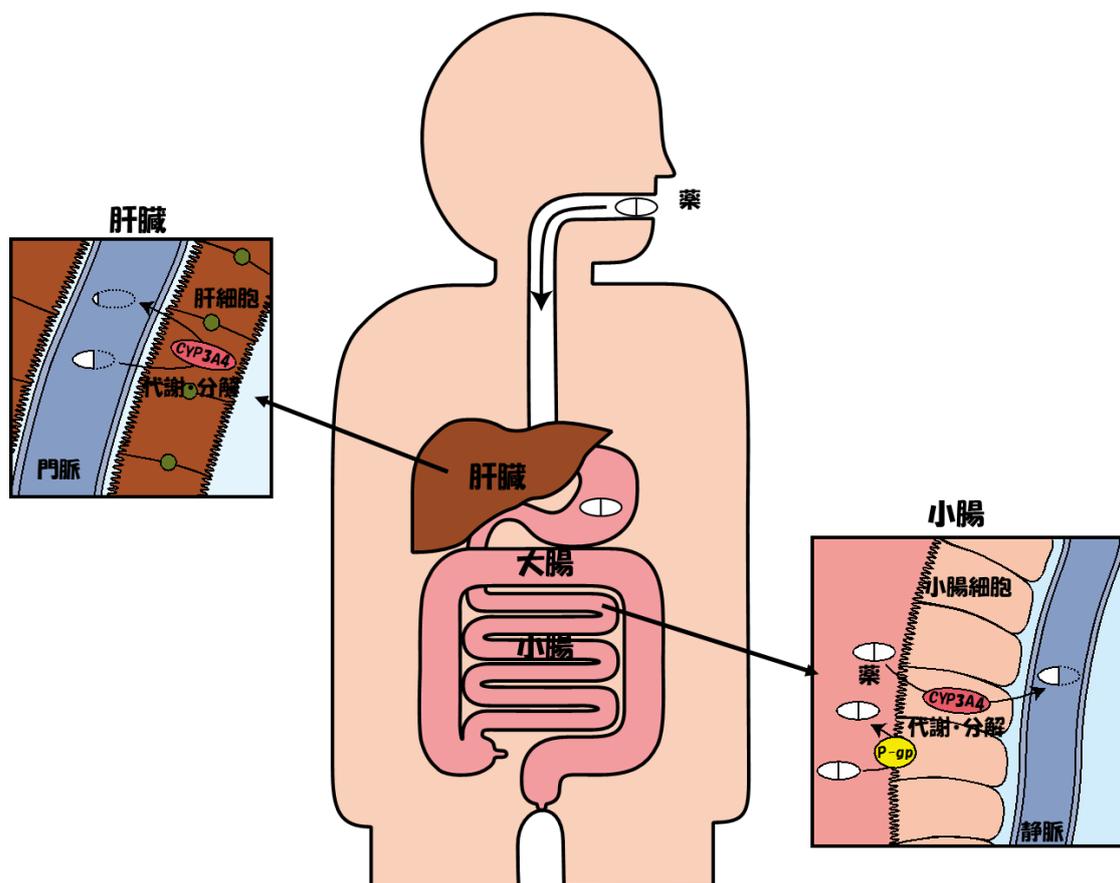


図. 3 CYP3A4とP糖タンパク質

2. フルクノマリンとカルシウム拮抗剤

高血圧治療のためによく処方される、カルシウム拮抗剤のなかには小腸上皮細胞の CYP3A4 により分解されるものがあります。どの程度の量が分解されるかは薬剤の種類により異なります。小腸の CYP3A4 により経口摂取された薬剤は

ある割合で分解され、分解されずに残った薬剤が血液中に吸収されます。

前述したとおり、グレープフルーツに含まれるフルクノマリンにより CYP3A4 は阻害され、カルシウム拮抗剤を分解できなくなります。その結果、カルシウム拮抗剤の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下を生じる危険性があります。特に、「バイミカード（一般名：ニソルジピン）」は、グレープフルーツジュースと一緒に服用した場合に血中濃度が4倍に上昇し、頭痛などの副作用を生じることが報告されています（Clin Pharmacol Ther. 67(3):201-14, 2000）。また、「スプレンジール（一般名：フェロジピン）」も血中濃度の上昇によって高齢者では血圧が低下し、心拍数の増加することが報告されています（Clin pharmacol Ther. 68(3):28-34, 2000）（図. 4）。

影響の程度	商品名	一般名	AUC	Cmax
影響大	バイミカード	ニソルジピン	1.98~4.55倍	3.06~4.92倍
	スプレンジール	フェロジピン	1.43~3.34倍	1.7~4.35倍
影響を受ける	カルスロット	マニジピン	2.31~2.44倍	2.35~3.07倍
	バイロテンシン	ニトレンジピン	1.4~2.06倍	1.4~1.99倍
	アテレック	シルニジピン	2.3倍	
	アダラート	ニフェジピン	1.08~2.03倍	1.04~1.94倍
	ユニール	ベニジピン	1.59倍	1.73倍
	ランテル	エホニジピン	1.67倍	1.55倍
	若干影響を受ける	ワソラン	ベラパミル	1.28~1.42倍
ほとんど影響しない	ヘルベッサー	ジルチアゼム	1.03~1.1倍	1.02~1.07倍
	ハルバスク	アムロジピンベシル	1.08~1.16倍	1.07~1.15倍

* AUC どのくらい吸収されるか
Cmax 薬剤投与後の最大血中濃度

図. 4 グレープフルーツジュース服用による薬剤 AUC、Cmax の上昇率

アムロジピンやノルバスクはグレープフルーツジュースの影響は受けにくい
と報告されています (Br J Clin Pharmacol. 50(5):455-63, 2000)。また、ほかに
 もグレープフルーツジュースにより影響を受ける薬剤が多くありますが、参考
 までに一部を示します (図.5)。下記の薬剤はほんの一部にすぎません。ご自身
 の内服している薬剤でグレープフルーツとの相互作用が気になることがあれば
 医師、薬剤師にご相談ください。

降圧薬	ニソルジピン(商品名バイミカード) フェロジピン(商品名スプレンジール)	
脂質代謝異常治療薬	シンバスタチン(商品名リポバス) アトルバスタチン(商品名リピトール)	
抗血小板薬	シロスタノール(商品名フレタール)	
免疫抑制薬	シクロスポリン(商品名サンティミュン、ネオオーラル) タクロリムス(商品名グラセフター)	
抗てんかん薬	カルママゼピン(商品名テグレートール)	
利尿薬	トルバズタン(商品名サムスカ) エフレノン(商品名セララ)	
睡眠導入剤	ゾルピテム(商品名マイスリー) トリアゾラム(商品名ハルシオン) フロチゾラム(商品名レンドルミン)	

図. 5 グレープフルーツジュースが影響を与える薬剤

3. グレープフルーツジュースで逆に薬剤の効果が弱まるものも

グレープフルーツジュースと一緒に飲むことで逆に薬剤の効果が低下する薬剤も報告されています。

① アレグラ（一般名フェキソフェナジン）

グレープフルーツジュース、オレンジジュース、リンゴジュースは、小腸上皮細胞の有機アニオントランスポーター（OATP：organic anion transporting polypeptide）を阻害し、この OATP が作用する薬剤の吸収を妨げ、効果を減弱するとの報告があり、アレグラは OATP の基質となる薬剤で、これらのジュースの影響を受けます。100%のジュースを飲用すると、アレグラの AUC と Cmax が 60～70%低下したとの報告があります。

② ビラノア（一般名ビラスチン）

「健康成人 12 例に本剤 20mg をグレープフルーツジュース 240mL で投与したとき、血漿中ビラスチンの AUC と Cmax がそれぞれ約 30%、40%低下したとの報告があります。この血漿中ビラスチン濃度の低下はグレープフルーツジュースによるビラスチンの消化管からの吸収阻害に起因すると推察されていますが、はっきりとした機序は不と添付文書に記載があります。

以上、グレープフルーツジュースと薬剤の相互作用について解説しましたが、参考にしていただければと思います。

東京医科大学八王子医療センター

心臓血管外科

赤坂 純逸