

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17983

研究課題名(和文) 食事性フラボノイドによる消化管吸収制御を介した薬物相互作用の臨床的意義

研究課題名(英文) Clinical relevance of dietary flavonoid-drug interactions.

研究代表者

三坂 眞元 (Misaka, Shingen)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10583635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は食事性フラボノイドと水溶性薬物の小腸上皮における細胞膜透過を制御を介した薬食相互作用について臨床薬理的な観点から検討することを目的とした。被験薬物としてナドロール、リシノプリル、フェキシフェナジンおよびプソイドエフェドリンを選択し、カテキン類を高濃度含有した茶抽出物を同時服用した際の体内動態の変動を調べるため健康成人を対象とした臨床試験を実施した。茶抽出物の単回併用はプソイドエフェドリン以外の薬物の血中濃度および尿中排泄を有意に低下することが示されたことから、食事性フラボノイドは水溶性かつ低バイオアベイラビリティの薬物の消化管吸収を抑制することで薬食相互作用を生じることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では緑茶に豊富に含まれるカテキンなど日常的に食事成分として摂取しているフラボノイド類が医薬品の吸収や薬効にどのような影響を及ぼすかについて臨床試験を実施することにより検討した。その結果、茶カテキンはある種の薬物について小腸からの吸収を抑制することで血中濃度を低下させることが明らかとなった。このような薬物と食品の相互作用が引き起こされる要因として、薬物の体内への吸収されやすさや水への溶けやすさなどいくつかの特性が関与していると考察された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this project was to assess clinical relevance of dietary flavonoid-drug interactions mediated by the modulation of membrane permeation of hydrophilic drugs in intestinal epithelial cells with focus on tea catechins. We conducted clinical studies to investigate whether a single concomitant administration of green tea extract (GTE) affects oral pharmacokinetics of nadolol, lisinopril, fexofenadine and pseudoephedrine in healthy volunteers. Concomitant ingestion of GTE resulted in significant reductions of plasma concentrations and urinary excretions of tested drugs, except for pseudoephedrine, without altering their renal clearances. These findings suggest that dietary flavonoids could cause pharmacokinetic drug interactions by inhibiting intestinal absorption of hydrophilic and low bioavailability drugs.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：薬食相互作用 食事性フラボノイド 薬物トランスポーター 薬物動態 臨床試験 緑茶 カテキン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちはポリフェノールの一環であるフラボノイドを日常的に摂取しており、の中にはリンゴなどの果物や茶葉に豊富に含まれるカテキン類などがある。緑茶に関しては、近年の健康食品に対する関心の高まりを背景に世界的に摂取量が増加していることから、様々な薬物と緑茶またはカテキン類を含む飲食物を併用または同時期に摂取する機会は今後ますます増加していくことが想定される。しかしながら現在、緑茶など食事性フラボノイドと医薬品との「薬食相互作用」に関する科学的エビデンスは限定されている。申請者らのグループではこれまでに、健康成人においてカテキン類を高濃度含む緑茶を2週間連日飲用した後に、アドレナリンβ受容体遮断薬のナドロールを緑茶とともに服用すると、水とともに服用した場合に比較してナドロールの血中濃度ならびに尿中排泄が著しく低下すること、さらにナドロールの降圧作用が有意に減弱することを報告した (Misaka *et al.*, Clin Pharmacol Ther, 2014)。また、緑茶のナドロールに対する相互作用発現の機序の1つとしてカテキン類によるナドロールの消化管吸収阻害が関与することを解明した。この研究より、緑茶またはカテキン類の摂取はナドロール以外の薬物に対しても臨床問題となる相互作用を起こすことがありうるか、また緑茶以外の食事性フラボノイドに関してもナドロールのような水溶性薬物と相互作用を生じ、薬物治療に影響を及ぼすのではないかと、という疑問が導き出された。

2. 研究の目的

本研究では食事性フラボノイドとして主要な茶カテキンであるエピガロカテキンガレート (EGCG) に焦点を当て、薬物との相互作用の可能性について基礎実験および臨床試験により検討すると共に、臨床上的薬物治療に与える薬食相互作用のインパクトについて定量的な観点から評価を行う目的とした。

3. 研究の方法

本研究では緑茶または EGCG を高濃度濃縮した茶抽出物 (GTE) が水溶性かつ非代謝性薬物の臨床薬物動態や薬効に影響を与えるか検討するため、文章による同意が得られた日本人健康成人を対象に、ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」遵守のもと単施設において臨床試験を実施した。

(1) 緑茶の単回摂取がナドロールの体内動態に及ぼす影響

試験は無作為化オープンラベル3期クロスオーバー法により実施した。健康成人12名(男女比6/6、年齢20~63歳、BMI18.9~33.1kg/m²)は、前日夜より絶食下でナドロール(30mg)を緑茶または水(コントロール群)とともに服用した。または、予め緑茶を単回飲用し、1時間後にナドロールを水とともに服用した。試験用の緑茶は150mL飲用時のEGCG摂取量が166mgとなるように市販の茶葉を用いて調製した。ナドロール投与後48時間まで経時的に採血、脈拍数・血圧測定および蓄尿を行った。ナドロール血漿中濃度および尿中排泄量は液体クロマトグラフィー=蛍光検出器(UPLC)を用いて測定し、薬物動態パラメータを算出した(UMIN-CTR番号: UMIN000019398)。

(2) 緑茶とナドロールの相互作用における茶カテキンEGCGの関与

健康成人13名(男女比6/7、年齢21~63歳、BMI19.3~31.8kg/m²)を対象に無作為化オープンラベル3期クロスオーバー法により実施した。被験者は前日夜より絶食下でナドロール(30mg)をGTE水溶液または水(コントロール群)300mLとともに経口服用した。使用したGTEにはEGCGが92.5%(w/w)含まれており、試験におけるEGCG摂取量は50mg(低用量群)または150mg(高用量群)となるようにGTE水溶液を調製した。投与後48時間まで経時的採血、血圧・脈拍数測定および蓄尿を行い、薬物の血漿中濃度および尿中排泄量を定量することで体内動態を解析した。また、GTE水溶液摂取後のEGCGの血漿中濃度推移を解析することで、相互作用の程度と摂取したEGCGとの量的関係を考察した(UMIN-CTR番号: UMIN000019761)。

(3) リシノプリルの体内動態に対するGTE単回併用の影響

健康成人12名を対象に無作為化オープンラベル2期クロスオーバー法で行い、休薬期間は1週間以上とした。被験者(男女比7/5、年齢21~29歳、BMI18.6~23.1kg/m²)は、前日夜より絶食下でリシノプリル(10mg)をGTE水溶液または水(コントロール群)200mLとともに経口服用した。本試験ではGTE水溶液中に含まれるEGCG量は300mgとなるように調製した。リシノプリル投与後24時間まで経時採血、血圧・脈拍数測定および蓄尿を行った。リシノプリルの血漿中および尿中濃度は液体クロマトグラフィー=質量分析器(LC/MS/MS)を用いて測定し、薬物動態を解析した(UMIN-CTR番号: UMIN000030894)。

(4) GTE 単回併用のフェキソフェナジンおよびブソイドエフェドリンの体内動態への影響

試験は無作為化オープンラベル 2 期クロスオーバー法により実施した。健康成人 10 名 (男女比 8/2、年齢 21~45 歳、BMI 18.4~27.1 kg/m²) は、前日夜より絶食下でフェキソフェナジン (60 mg) およびブソイドエフェドリン (120 mg) を、水 (コントロール群) または GTE 水溶液 150 mL とともに経口服用した。本試験において GTE 水溶液 150 mL 中の EGCG 量は 300 mg に調製した。薬物投与後 24 時間まで経時採血ならびに蓄尿を行った。なお休薬期間は 1 週間以上とした。フェキソフェナジンの血漿中および尿中濃度は UPLC=蛍光検出器を用いて定量した。また、ブソイドエフェドリンは DIB-Cl により蛍光誘導体化させたうえで、UPLC=蛍光検出法により定量を行い、薬物動態パラメータを算出した (UMIN-CTR 番号: UMIN000032828)。

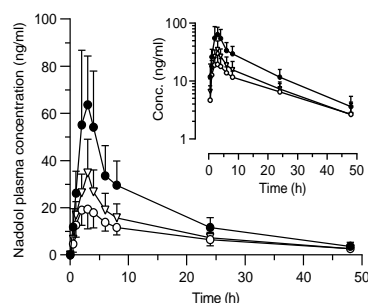


図 1 ナドロール体内動態に及ぼす緑茶抽出物 (GTE) 単回摂取の影響。コントロール (水, ●), 緑茶同時摂取 (○) または緑茶 1 時間前摂取時 (□) におけるナドロール血漿中濃度 - 時間推移。平均 ± 標準偏差 (n = 11)。(Misaka et al., *Br J Clin Pharmacol*, 2020)

4. 研究成果

(1) ナドロールと緑茶単回摂取時の相互作用

試験を完了した 10 名について薬物動態を解析したところ、ナドロールを緑茶とともに摂取した群におけるナドロールの最高血漿中濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はコントロール群と比較して、それぞれ 68% および 50% 有意に低下した (図 1)。さらにナドロール投与の 1 時間前に緑茶を飲用し、その後ナドロールを水とともに服用した群においても、ナドロールの C_{max} および AUC はコントロール群と比較し有意に減少することが認められた。また、ナドロールの尿中排泄量は緑茶同時または 1 時間前摂取群においてコントロール群に比べ顕著に低下したものの、ナドロールの腎クリアランスは 3 群間で有意な変動はみられなかった。これらより、緑茶は 1 回の飲用であっても主にナドロールの消化管吸収を抑制することにより体内動態を変化させ、さらにその影響は飲用後少なくとも 1 時間は持続することが示唆された。

(2) ナドロールと GTE (EGCG) 単回摂取時の相互作用

GTE 低および高用量群におけるナドロールの AUC はコントロール群と比べて、それぞれ 30% および 40% と GTE 投与量依存性に有意に減少した。ナドロールの C_{max} についても GTE 水溶液との単回併用による有意な低下が観察された。ナドロールの投与後 48 時間累積尿中排泄量は GTE 低および高用量群において、対照群と比べ有意に低下した一方、ナドロールの消失半減期および腎クリアランスに GTE 水溶液単回併用の影響はみられなかった。これらの結果は、緑茶に含まれる多様な成分の中で、EGCG がナドロールとの相互作用に主要な役割を担っている可能性が高いことを示唆するとともに、EGCG としての投与量が 50 mg かつ単回摂取であっても相互作用が生じることが明らかとなった。この量は一般的な市販のペットボトル緑茶を 300 mL 飲用した際に摂取する EGCG 量に相当することから、ナドロールによる薬物治療中は EGCG を含む緑茶製品および飲食品の摂取は回避すべきであると考察された。さらに、単一のフラボノイドの 1 回摂取であっても水溶性薬物の体内動態を変動させ得ることが示唆された。

(3) リシノプリルと GTE (EGCG) 単回摂取時の相互作用

リシノプリルはアンギオテンシン変換酵素阻害薬の中でも最も水溶性が高く、生体内で代謝されず未変化体として主に尿中排泄されることが知られている。本研究からリシノプリルの C_{max} および AUC は GTE (EGCG 300 mg) 水溶液の単回摂取により、それぞれ 71% および 66% 顕著に低下することが明らかとなった (図 2a)。リシノプリルの尿中排泄量についても GTE 水溶液単回摂取によりコントロール群と比べて明らかな減少が認められた (図 2b および c)。一方で、リシノプリルの腎クリアランスに GTE 併用の影響はみられなかった (図 2d)。

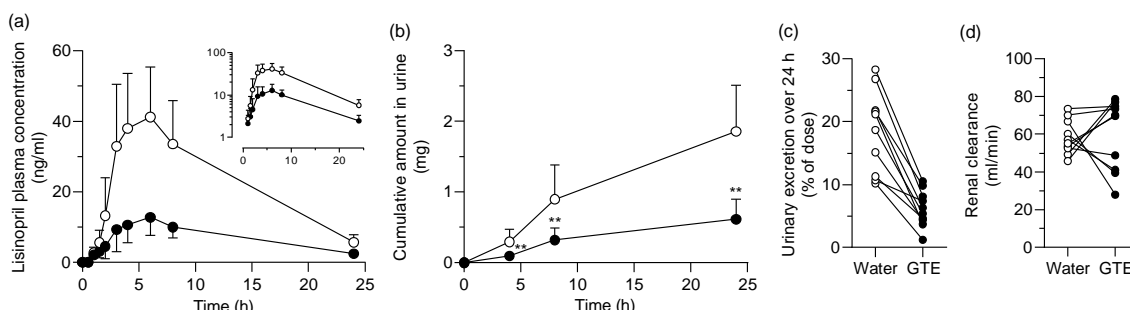


図 2 リシノプリルの体内動態に対する緑茶抽出物 (GTE) 併用の影響。(a) リシノプリル血漿中濃度の時間推移、(b) リシノプリル累積尿中排泄量、(c) 24 時間尿中排泄量 (%投与量)、(d) リシノプリル腎クリアランス。コントロール (水, ○), GTE (●)。平均 ± 標準偏差 (n = 10), ** $P < 0.01$ 。(Misaka et al., *Clin Trans Sci*, 2020, 一部改変)

(4) フェキソフェナジンおよびプソイドエフェドリンと GTE (EGCG) 単回摂取時の相互作用

フェキソフェナジンは第 2 世代ヒスタミン H_1 受容体遮断薬であり、プソイドエフェドリンはアドレナリン α_1 受容体刺激作用を有する。両薬物は水溶性が高く、生体内でほとんど代謝されずに未変化体のまま排泄される特徴が共通している。本研究では、フェキソフェナジンの C_{max} および AUC は GTE (EGCG 300 mg) 水溶液の単回摂取により、コントロール群と比較して 70% 有意な低下が認められた (図 3a および e)。また、24 時間累積尿中排泄量も有意に減少した。一方、フェキソフェナジンの消失半減期 ($t_{1/2}$) は両群間で差異はみられなかった (図 3c)。興味深いことに、フェキソフェナジンの腎クリアランスは GTE 併用によって 15% 程度ではあるものの有意に上昇した。プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータに関しては、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ および AUC のいずれも、コントロール群と GTE 水溶液群で明らかな変動は認められなかった。また、プソイドエフェドリンの尿中排泄量や腎クリアランスについても GTE 併用の影響はみられなかった。被験者個人ごとのデータを解析したところ、フェキソフェナジンについてはコントロールにおける AUC が大きい個人ほど、GTE 併用時の AUC 減少が顕著になることが明らかとなった (Pearson 相関係数 $r = -0.925$ 、 $P < 0.001$)。一方、AUC の変化率と腎クリアランスの変化率との間に関連はみられなかった ($r = -0.047$ 、 $P = 0.899$)。フェキソフェナジンの AUC とプソイドエフェドリンの AUC には相関は認められなかった ($r = 0.005$ 、 $P = 0.989$)。これらの結果は、水溶性かつ非代謝性薬物であっても、EGCG など食事性フラボノイドとヒトにおいて薬物動態学的相互作用を生じうるものとして示唆している。その要因の 1 つとして、薬物の経口バイオアベイラビリティ (BA) の違いが挙げられる。本研究を通して、EGCG 単回併用投与によって血中濃度や尿中排泄の低下がみられたナドロール、リシノプリルおよびフェキソフェナジンはいずれも BA が 30% 前後であるのに対して、体内動態への影響がみられなかったプソイドエフェドリンは BA が約 100% と大きく異なっている。水溶性薬物の小腸上皮細胞を經由した消化管吸収には、薬物トランスポーターによる能動的な生体膜輸送が大きく寄与しており、EGCG などある種の食事性フラボノイドは種々の薬物トランスポーターに対する阻害活性が報告されており、薬食相互作用の発現機序として薬物トランスポーターを介した薬物の膜透過における阻害が関与する可能性が考えられる。一方、プソイドエフェドリンは他の薬物、特に構造が類似するナドロールに比べても分子サイズが小さいため、消化管内における非イオン型分率が上がることで、能動輸送の活性変動に関わらず腸管上皮細胞膜を透過しやすくなると考えられる。

以上、本研究から EGCG など食事性フラボノイドは水溶性が高く消化管吸収に薬物トランスポーターによる能動的な取り込み輸送を必要とする BA が低い薬物に対して、吸収抑制に起因した相互作用を起こしうる可能性が示唆された。

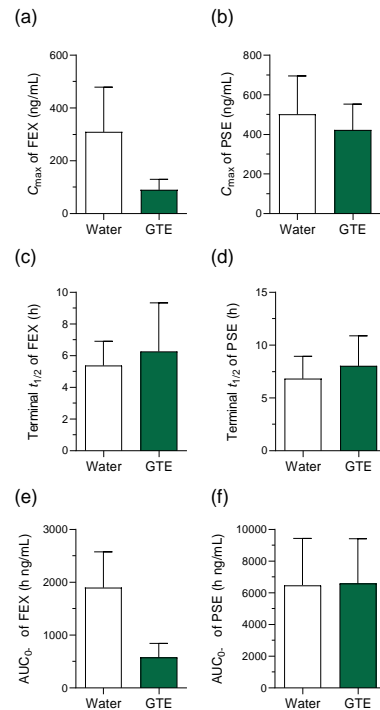


図 3 フェキソフェナジン (FEX) およびプソイドエフェドリン (PSE) の体内動態に及ぼす緑茶抽出物 (GTE) の影響。(a および b) 最高血漿中濃度 (C_{max})、(c および d) 消失半減期 ($t_{1/2}$)、(e および f) 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)。平均 \pm 標準偏差 ($n = 10$)。 (論文投稿中)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Misaka Shingen, Abe Osamu, Ono Tomoyuki, Ono Yuko, Ogata Hiroshi, Miura Itaru, Shikama Yayoi, Fromm Martin F., Yabe Hirooki, Shimomura Kenju	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of single green tea ingestion on pharmacokinetics of nadolol in healthy volunteers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2314 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.14315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Misaka Shingen, Shimomura Kenju	4. 巻 45
2. 論文標題 Atorvastatin-Green Tea Interaction: Possible Mechanisms are Complicated, But Clinical Relevance is Not?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 423 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13318-020-00620-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 三坂 真元	4. 巻 13
2. 論文標題 薬と緑茶の相互作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 機能性食品と薬理栄養	6. 最初と最後の頁 35 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Osamu, Ono Tomoyuki, Sato Hideyuki, Mueller Fabian, Ogata Hiroshi, Miura Itaru, Shikama Yayoi, Yabe Hirooki, Onoue Satomi, Fromm Martin F., Kimura Junko, Misaka Shingen	4. 巻 74
2. 論文標題 Role of (-)-epigallocatechin gallate in the pharmacokinetic interaction between nadolol and green tea in healthy volunteers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 775 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-018-2436-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Misaka Shingen, Shimomura Kenju	4. 巻 74
2. 論文標題 Similar effect of quercetin on CYP2E1 and CYP2C9 activities in humans?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1187 ~ 1188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-018-2479-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Ryota, Misaka Shingen, Horita Shoichiro, Yokota Shoko, O'hashi Rie, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Memantine has no effect on KATP channels in pancreatic cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-018-3715-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Misaka Shingen, Abe Osamu, Sato Hideyuki, Ono Tomoyuki, Shikama Yayoi, Onoue Satomi, Yabe Hirooki, Kimura Junko	4. 巻 74
2. 論文標題 Lack of pharmacokinetic interaction between fluvastatin and green tea in healthy volunteers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 601 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-018-2420-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaka Shingen, Ono Yuko, Uchida Atsushi, Ono Tomoyuki, Abe Osamu, Ogata Hiroshi, Sato Hideyuki, Suzuki Masahiko, Onoue Satomi, Shikama Yayoi, Shimomura Kenju	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of Green Tea Catechin Ingestion on the Pharmacokinetics of Lisinopril in Healthy Volunteers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 476 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.12905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimazaki Sho, Kuroda Junko, Shimomura Kenju, Misaka Shingen	4. 巻 61
2. 論文標題 Urinary Excretion of Nadolol as a Possible In Vivo Probe for Drug Interactions Involving P Glycoprotein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 799 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcph.1812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Misaka Shingen, Ono Yuko, Ono Tomoyuki, Ogata Hiroshi, Shimomura Kenju
2. 発表標題 Influence of green tea on pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers
3. 学会等名 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋崎 翔, 和泉 啓司郎, 下村 健寿, 三坂 眞元
2. 発表標題 ナドロールの尿中排泄量を指標とするトランスポーターを介した薬物相互作用評価
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三坂 眞元, 大野 雄康, 小野 委成, 尾形 浩, 下村 健寿
2. 発表標題 健康人において緑茶カテキンがフェキソフェナジンの体内動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第3回日本臨床薬理学会北海道・東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三坂 眞元, 阿部 理, 小野 委成, 大野 雄康, 尾形 浩, 三浦 至, 色摩 弥生, 矢部 博興, 下村 健寿
2. 発表標題 健康人において緑茶の同時投与または1時間前摂取がナドロールの体内動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第68回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	下村 健寿 (Shimomura Kenju)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究協力者	渡邊 裕司 (Watanabe Hiroshi)	浜松医科大学・医学部 (13802)	
研究協力者	尾上 誠良 (Onoue Satomi)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	
研究協力者	矢部 博興 (Yabe Hirooki)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究協力者	色摩 弥生 (Shikama Yayoi)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------