

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590171

研究課題名（和文） 医薬品・健康食品相互作用の臨床的インパクト解明を目指したプロスペクティブ臨床試験

研究課題名（英文） Effect of the intake of grapefruit juice on blood pressures in hypertensive patients treated with calcium channel blockers

研究代表者

内田信也（UCHIDA SHINYA）

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：80372522

研究成果の概要（和文）：

グレープフルーツジュース（GFJ）はカルシウム(Ca)拮抗薬の体内動態を変動させることが報告されている。本研究では、Ca拮抗薬服用中の高血圧患者を対象にGFJ併用による家庭血圧の変動について検討した。アムロジピン製剤またはニフェジピン製剤を服用中で血圧コントロール良好の高血圧患者を対象に、朝食後の服用時にミネラルウォーター（MW）あるいはGFJを2週間同時投与し、家庭血圧を記録した。試験は静岡県立総合病院倫理委員会の承認を得て行った。対象患者は女性5名であった。MW期では起床時の血圧は126/80 mmHgであったのに対し、GFJ期では126/82 mmHgと差異は認められなかった。以上の結果、GFJによる相互作用において家庭血圧の変動は小さいものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Grapefruit juice (GFJ) was reported to increase the concentration of calcium channel (Ca) blockers by inhibiting cytochrome P450 (CYP) 3A4. The aim of this study was to clarify effect of the intake of GFJ on blood pressures in hypertensive patients treated with Ca blockers, amlodipine and nifedipine. Five Japanese patients consumed GFJ and water in 2-way crossover trial. Home blood pressures were measured by electrical devices. There was no significant difference of blood pressure of patients between GFJ phase and water phase (126/82 mmHg in GFJ phase vs 126/80 mmHg in water phase). In conclusion, there might be little impact of the intake of GFJ on blood pressure in hypertensive patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医療系薬学

キーワード：臨床薬学、相互作用、臨床効果、グレープフルーツジュース、カルシウム拮抗薬

1. 研究開始当初の背景

近年、健康食品が一般市場で容易に手に入る時代となり、その安全性、特に医薬品を併用した場合の相互作用が看過できない問題となっている。これまでに医薬品と健康食品や食品の相互作用に関する検討は、多くが *in vitro* あるいは実験動物を用いる基礎研究で行われ、それらの結果は必ずしもヒトにおける結果と一致しないことも多い。さらにヒト臨床試験が行われていたとしても、ほとんどの場合健常人における検討であり、少数の症例報告を除き実際の臨床現場においてそれらの相互作用が患者の薬物治療（臨床効果・副作用）にどれほどの影響を及ぼしているのかを明らかにした報告はほとんどないのが現状である。例えば、グレープフルーツジュースは消化管におけるチトクローム P450 (CYP) 3A4 の阻害により、カルシウム拮抗薬の体内動態の変動 (AUC の上昇) を惹起することが報告されている (Bailey *et.al. Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998)。これらは、動物実験だけでなく、症例報告や健常人対象の臨床試験により明らかにされてきたものである。しかし臨床現場における薬物治療では患者間の変動も大きいため、相互作用による薬物動態の変動 (AUC 上昇) が、実際に臨床症状 (降圧効果など) にどれほどの影響を及ぼすかについては明らかではない。

申請者らはイチヨウ葉エキスを健常人に投与することにより CYP2C9 基質であるトルブタミドの血漿中濃度が有意に減少する一方、CYP3A4 基質であるミダゾラムの血漿中濃度は有意に増加することを見出し、これらの併用には注意を要することを示唆した (Uchida *et.al. J. Clin. Pharmacol.*, 2004)。しかしこの相互作用の場合も、臨床上的重要性に関しては不明である。

以上のように、健康食品・食品と医薬品の間に相互作用が存在することが明らかになっても、その相互作用の臨床的重要性は不明であることが多い。その結果、健常人では発見できない相互作用を見逃す可能性がある一方で、危険性のみが強調される場合もあると考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではグレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害作用がどの程度カルシウム (Ca) 拮抗薬の臨床効果や副作用に影響を及ぼすかについて明らかにするため、高血圧症患者を対象とした臨床試験を行った。

3. 研究の方法

臨床試験はランダム化、プロスペクティブ、クロスオーバー法で行った。対象薬物はアムロジピンないしニフェジピンの先発品

と後発品のいずれかとした。対象患者は高血圧症と診断され対象の Ca 拮抗薬を服用中の患者であり、かつ過去 1 カ月間で高血圧治療薬の変更がなく最高血圧が 200 mmHg 以下の患者とした。主要評価項目は起床時および就寝時の家庭血圧値、Ca 拮抗薬の血漿中濃度、副次評価項目は臨床検査値、副作用症状とした。また血漿中薬物濃度は LC-MS/MS 法で測定した。なお本研究は静岡県立総合病院倫理委員会の承認を得て行った。

図 1 に試験スケジュールを示した。本試験では最初に 1 週間の観察期間をおき、血圧値及び臨床検査値により適格性を評価した。その後、ランダムに 2 群に振り分け、2 週間の washout 期間を置き、ミネラルウォーターとグレープフルーツジュース 200 ml を朝 1 回それぞれ 2 週間摂取させた。試験期間中、患者は貸与された家庭血圧計で毎日起床時と就寝時の血圧を測定し、日誌に記録した。また同時に自覚した症状も記入するよう依頼された。各試験期間の終了時、採血を行い、血漿中濃度と臨床検査値を測定した。なお試験期間中には Ca 拮抗薬および併用薬の変更や追加は不可とした。

4. 研究成果

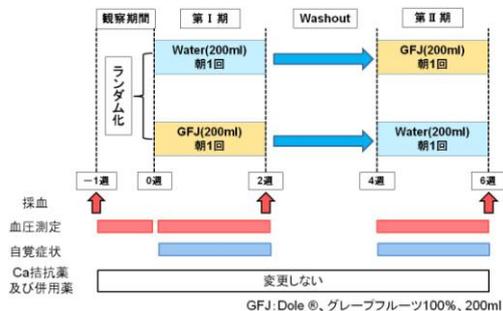


図 1 試験スケジュール

①症例集積研究

本試験ではアムロジピン製剤服用中の患者が 3 名、ニフェジピン製剤服用中の患者が

表 1 患者背景

患者 No.	性別	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	Ca拮抗薬	併用薬剤	現病・既往歴
Amlodipine							
1	女	42	160.0	75.0	アムロジピン OD5mg 1回1錠朝食後	プロプレス錠8mg	なし
2	女	53	147.0	65.0	アムロジピン錠5mg 1回1錠朝食後	プロプレス錠12mg リハロ錠2mg メルピン錠250mg チラージンス錠50mg	糖尿病 左肩甲 状腺切 除術
3	女	52	160.5	53.0	アムロジピン錠5mg 1回1錠夕食後	アーチワン錠10mg イルベタン錠100mg	なし
Nifedipine							
4	女	59	156.4	56.4	アダラートCR20mg 1回1錠朝食後	レニベゼ錠2.5mg	なし
5	女	59	157.0	81.0	アダラートCR20mg 1回1錠朝食後	ディオバン錠80mg	なし

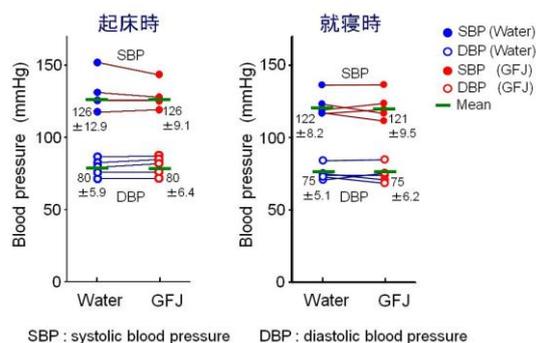


図 2 ミネラルウォーター期及びグレープフルーツジュース期における起床時と就寝時の家庭血圧値。データは 14 日間の測定値の平均として表した。各点は患者個々の血圧値、横線は平均値を示す。

2 名の合計 5 名の患者が試験を終了した。全対象患者は女性で平均年齢は 53 歳であった (表 1)。アムロジピン服用患者では 2 名が朝食後、1 名が夕食後服用であった。一方、ニフェジピン服用患者では 2 名ともアダラート CR が投与されていた。すべての患者がアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害薬を併用していた。

図 2 にミネラルウォーター及びグレープフルーツジュース摂取時における家庭血圧値を示した。ミネラルウォーター期では起床時の最高及び最低血圧はそれぞれ 126 及び 80 mmHg であったのに対し、グレープフルーツジュース期ではそれぞれ 126 及び 82 mmHg と明らかな差異は認めなかった。同様に就寝時においても最高血圧、及び最低血圧に有意な差は認められなかった。

ミネラルウォーター期及びグレープフルーツジュース期終了時における血漿中薬物濃度を測定したところ (表 2)、アムロジピンではグレープフルーツジュースの摂取によりミネラルウォーター期に比べ 26% および 66% 増加した患者が 2 症例、ならびに 15% 減少した患者が 1 症例であった。またニフェジピンでは 2 症例ともグレープフルーツジュース摂取により血漿中濃度は増加した。アムロジピンとニフェジピンの 2 剤をあわせた場合、血漿中濃度は平均で 30% 上昇した。なおこれらの血漿中濃度の上昇は、これまでの報告とほぼ同程度と考えられる。

それぞれの試験期間終了時の AST 及び ALT においては、グレープフルーツジュース摂取により変動した症例は認められなかった。また腎機能や電解質、血球数などにおいても試験期間中に基準値を超えた症例は認めなかった。さらに試験期間中に患者が自ら日誌に記入した症状においては、ミネラルウォーター期では頭痛が 2 症例、胃部不快感が 1 症例で認められ、グレープフルーツジュース

表 2 ミネラルウォーター期及びグレープフルーツジュース期終了時における血漿中薬物濃度

Patient No.	Plasma concentration (ng/ml)		Change (%)
	Water	GFJ	
Amlodipine			
1	10.9	13.7	25.7
2	15.4	13.1	-14.9
3	9.7	16.1	66.0
Nifedipine			
4	14.7	16.4	11.6
5	55.8	90.0	61.1
Total			29.5(34.0)
Mean(SD)			

ス期では頭痛、めまい、耳鳴りが 1 症例で認められた。しかしこのグレープフルーツジュース期で有害事象が認められた症例ではミネラルウォーター期においても認められており、グレープフルーツジュースの影響による可能性は低いものと考えられる。

以上の成果をまとめると、アムロジピンおよびニフェジピンとグレープフルーツジュースとの相互作用によりこれまでの報告と同様に血漿中薬物濃度の上昇が認められた。一方、家庭血圧値や有害事象にはグレープフルーツジュース併用の影響は認められなかった。しかしながら、本研究では症例数が少なく、今後症例数を追加し検証を進める必要があると思われる。

②症例の検討

本試験では対象となった患者数が少なかったため、それぞれの症例における試験期間中の家庭血圧値ならびに血漿中薬物濃度について、詳細な検討を行った。

アムロジピン服用患者 (No. 1~3) の患者はいずれにおいても大きな変化は認められなかった。また期間中の血圧の平均値においても最低、および最高血圧値で有意な差は認めなかった。一方、No.1 と No.3 の患者ではアムロジピンの血漿中濃度は上昇した。ニフェジピン服用患者では No.4 の患者においてグレープフルーツジュース期の最高血圧がミネラルウォーター期に比べて低値を示す傾向が認められ、期間中の最高血圧の平均値が有意に低下した (図 3)。一方、血漿中薬物濃度の上昇は 12% とわずかであった。No. 5 の患者では血漿中ニフェジピン濃度は 1.6 倍上昇したが、血圧値の変動はほとんど認めなかった。

以上からアムロジピンおよびニフェジピン服用患者において、血漿中薬物濃度の変動と血圧値の間には明らかな関係性は認められなかった。しかしグレープフルーツジュース期において血圧が低下した患者も認められたことから、臨床的にはそれぞれの症例に対して注意深い観察が必要だと思われる。

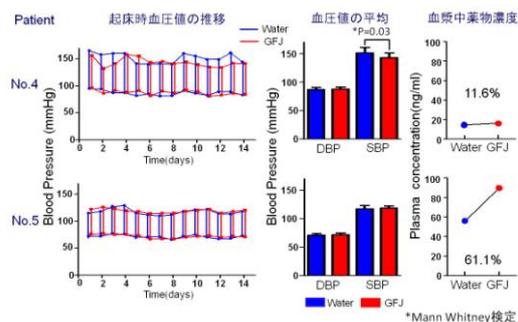


図3 ニフェジピン服用患者 (No. 4, No. 5) のミネラルウォーター期及びグレープフルーツジュース期における起床時と就寝時の家庭血圧値と血漿中薬物濃度

③まとめ

本研究の結果、アムロジピンおよびニフェジピンとグレープフルーツジュース併用による、相互作用の臨床効果への影響は認められず、グレープフルーツジュースとの相互作用の臨床的インパクトは比較的小さいと推察された。しかしながら、本研究では症例数が少なく、今後症例数を追加し検証を進める必要があると思われる。さらに臨床的には、グレープフルーツジュース期において血圧が低下した患者も認められ、かつ相互作用は症例報告から発見される事例も多いことから、それぞれの症例に対して注意深い観察が必要だと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Shingen Misaka, Reiko Nakamura, Shinya Uchida, Kazuhiko Takeuchi, Norio Takahashi, Naoki Inui, Kazuhiro Kosuge, Shizuo Yamada, Hiroshi Watanabe: Effect of 2 weeks' consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period crossover study in healthy Japanese volunteers. *Clin. Ther.*, 査読有、33, 246-252 (2011)
- ② Shinya Uchida, Kayoko Shimada, Shingen Misaka, Hiromitsu Imai, Yasuhiro Katoh, Naoki Inui, Kazuhiko Takeuchi, Takashi Ishizaki, Shizuo Yamada, Kyoichi Ohashi, Noriyuki Namiki, Hiroshi Watanabe: Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes. *Drug Metab*

Pharmacokinet., 査読有、25, 605-610 (2010)

- ③ Yasuhiro Katoh, Shinya Uchida, Masayoshi Kawai, Noriyoshi Takei, Norio Mori, Junichi Kawakami, Yoshiyuki Kagawa, Shizuo Yamada, Noriyuki Namiki, Hisakuni Hashimoto: Onset of Clinical Effects and Plasma Concentration of Fluvoxamine in Japanese. *Biol. Pharm. Bull.* 査読有、33, 1999-2002 (2010)
- ④ Shingen Misaka, Shinya Uchida, Hiromitsu Imai, Naoki Inui, Shinichiro Nishio, Kyoichi Ohashi, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered intravenously and orally at low doses to healthy volunteers. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 査読有、37, 290-295 (2010)
- ⑤ 中島優太、金子貴則、近都正幸、渡邊崇之、小菅和仁、松山耐至、村越邦孫、賀川義之、山田 浩、平成20年度診療報酬等の改訂に伴う後発医薬品の使用状況に関する保険薬局へのアンケート調査、臨床薬理、査読有、40、295-302 (2009)

[学会発表] (計6件)

- ① 増井直登、内田信也、三浦基靖、竹下愛美、深井幸恵、田中紫茉莉、井上達秀、並木徳之、山田 浩、カルシウム拮抗薬治療中の高血圧患者の家庭血圧に及ぼすグレープフルーツジュースの影響、日本薬学会第132年会、2012年3月30日、札幌
- ② 内田信也、田中紫茉莉、乾直輝、竹内和彦、渡邊裕司、大橋京一、並木徳之：薬物相互作用検出のための in vivo でのラットおよび健常人対象試験、第32回日本臨床薬理学会年会、2011年12月2日、浜松
- ③ Shinya Uchida, Motoyasu Miura, Shingen Misaka, Yasuhiro Katoh, Shizuo Yamada, Kyoichi Ohashi, Hiroshi Watanabe, Noriyuki Namiki: In-vivo phenotyping for CYP3A4 by determination of a single-point plasma concentration and urinary excretion of midazolam and its metabolites. 16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology, 2010年7月22日、Copenhagen, Denmark
- ④ 三浦基靖、内田信也、三坂眞元、加藤安宏、山田静雄、大橋京一、渡邊裕司、並木徳之：ミダゾラム及び代謝物の尿中排泄量と血漿中濃度時間曲線下面積との関係、日本薬学会第130年会、2010年3月30日、岡山
- ⑤ 内田信也、三浦基靖、三坂眞元、加藤安

宏、山田静雄、大橋京一、渡邊裕司、並木徳之：ミダゾラム及びその代謝物の尿中排泄量を用いた CYP3A4 活性評価、第 30 回日本臨床薬理学会年会、2009 年 12 月 3 日、横浜

- ⑥ Shinya Uchida, Yasuhiro Katoh, Takeshi Ito, Hiroshi Morita, Hirotohi Nakamura, Noriyuki Namiki, Hiroshi Watanabe, Kyoichi Ohashi: Influence of CYP2C9 genotypes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy volunteers and patients with 2 diabetes mellitus. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences, 2009 年 10 月 16 日、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 信也 (UCHIDA SHINYA)
静岡県立大学・薬学部・准教授
研究者番号：80372522

(2) 研究分担者

乾 直輝 (INUI NAOKI)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号：80402254
今井 浩光 (IMAI HIROMITSU)
大分大学・医学部・助教
研究者番号：30398250
竹内 和彦 (TAKEUCHI KAZUHIKO)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00419425
山田 浩 (YAMADA HIROSHI)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号：40265252

(3) 連携研究者

小菅 和仁 (KOSUGE KAZUHIRO)
静岡県立大学・薬学部・講師
研究者番号：00283375

研究協力者

田中 紫茉莉 (TANAKA SHIMAKO)
静岡県立大学・薬学部・助教
研究者番号：10559925