

令和 7 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2024

課題番号：21K05490

研究課題名(和文) がん患者における健康食品と医薬品併用の安全性に関する研究

研究課題名(英文) Research on the safety of healthfood and drug combinations in cancer patients

研究代表者

西村 有希 (Nishimura, Yuki)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：40276572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤治療中に健康食品を摂取することの安全性を評価するため、がん患者によく使用される健康食品が、代表的な薬物代謝酵素であるチトクロームP450 3A (CYP3A)を阻害し、薬物相互作用を引き起こす可能性について検討した。基礎的検討の結果、CYP3Aの阻害を示唆する複数の健康食品が確認された。一方、臨床試験の結果、ヒト生体内ではスピルリナ短期摂取によりCYP3A阻害を介する薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者が健康食品を使用する例は少なくないが、医薬品併用の安全性については十分に検討されていない。多くの抗がん剤はCYP3Aで代謝されるが、健康食品がこの酵素を阻害した場合、抗がん剤の血中濃度が上昇し有害作用が生じる可能性がある。本研究ではスピルリナに着目し、CYP3A阻害を介する薬物相互作用が生じるかを試験管内の実験や動物実験のみならず臨床試験で検討した。本研究は、がん患者が適切に健康食品を使用し、薬物治療を有効かつ安全に行うための情報提供に寄与すると考える。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the safety of consuming health foods during anticancer therapy, we examined the potential of health foods commonly used by cancer patients to inhibit cytochrome P450 3A (CYP3A), a typical drug metabolizing enzyme, and cause drug interactions. The results of in vitro and rat in vivo studies identified several health foods that suggested inhibition of CYP3A. On the other hand, the results of clinical study indicated that short-term intake of Spirulina in humans is unlikely to cause drug interactions mediated by CYP3A inhibition.

研究分野：薬物相互作用

キーワード：チトクロームP450 薬物相互作用 健康食品 CYP3A がん患者 スピルリナ food-drug interaction

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん患者は抗がん剤の副作用軽減のため、あるいは抗酸化作用や免疫賦活作用といったがん治療の効果を高めることを期待して補完代替療法を行うことが少なくない。厚生労働省研究班の調査によると、がん患者の約45%が補完代替療法を利用しており、そのうち健康食品を利用している割合は96.2%と高いことが明らかにされている¹⁾。これら健康食品はドラッグストアやインターネットを介して容易に入手可能であるが、その有効性、安全性、販売方法などには多くの問題点が指摘されている。

一方、医薬品を有効かつ安全に使用するうえで、薬物相互作用に注意することは重要である。特に薬物代謝酵素であるチトクローム P450 3A (CYP3A)の阻害を介する代謝過程での相互作用は、併用した医薬品の有害作用発現の重要な要因として知られている。このような薬物相互作用は医薬品間のみならず食品との間にも生じることが報告されている。代表的な例として、グレープフルーツジュースは小腸 CYP3A の阻害により、同酵素で代謝されるシクロスポリンやフェロジピンなどの血中濃度を上昇させ、有害作用を引き起こす可能性が示されている²⁾。

抗がん剤は治療域が狭く、わずかな薬物動態の変化が有効性や安全性に影響する可能性があること³⁾、また、多くの抗がん剤は CYP3A で代謝されることから、健康食品併用の安全性を検討することは重要である。しかしこれまで、がん患者に着目した医薬品と健康食品の相互作用に関する報告はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、がん患者が健康食品を抗がん剤と併用した際に起こり得る CYP3A 阻害を介した薬物相互作用の可能性について検討することを目的とした。

これまで報告されている医薬品と健康食品の薬物相互作用に関する研究は *in vitro* 実験系に限られたものが多い。本研究では *in vitro* 実験でスクリーニング試験を行った後、CYP3A 活性の阻害が示された健康食品については、実際に生体内で起こり得る薬物相互作用を明らかにするため、ラットを用いた *in vivo* 実験、さらにはヒトを対象とした臨床試験を実施する。

これら検討より得られた結果を考察し、がん患者および医療従事者に対して、適切に健康食品を使用し、より安全で有効な薬物療法を行うための有用な情報を提供する。

3. 研究の方法

(1)健康食品の選択

本研究で検討する健康食品を選択するため、がん患者が使用する可能性が高い健康食品を PubMed や医中誌による文献検索、google を用いたインターネット検索を行い、アンケート調査をまとめた学術論文、健康食品販売サイト、健康食品市場に関する調査報告等を参考に検討した。これらの情報をもとに、これまで CYP3A 阻害を介する薬物相互作用が明確にされていない健康食品を選択した。

その結果、アカレイシ、アガリクス、アンセリン、カルノシン、ケフィア、サワーソップ、スピルリナ、チャーガ、タヒボ、タモギタケ、ノニ、フコイダン、ボタンボウフウ、マンゴスチン、メシマコブ、モリンガ、ユーグレナ、レモングラスの18品目を検討対象とした。

(2)*In vitro* 実験系における検討

各健康食品は、通常摂取量を基準として水で溶解または抽出した。CYP3A の酵素源としてブルドヒト肝ミクロソーム画分を用い、CYP3A 活性の指標として midazolam 1'-hydroxylation (MDZ 1'-OH) を測定した。各健康食品抽出エキスの MDZ 1'-OH 活性に対する阻害作用は、コントロール活性に対する%で評価した。スクリーニング試験の結果、濃度依存的な阻害が示された健康食品については MDZ 1'-OH 活性に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀) 値を算出した。

CYP3A は肝臓のみならず小腸でも多く発現している。健康食品中には未知の成分も含め多くの成分が含まれており、それらが血中や肝臓にどれくらい到達しているかを明らかにすることは難しいが、小腸内には高濃度で存在することが考えられる。そこでこれら健康食品の小腸 CYP3A 阻害を介する薬物相互作用について、医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)を参考に予測した。推定消化管内最高濃度 [I]_g は推奨される1日摂取量(最大量)/250 mL で計算した。

また、スピルリナ中の CYP3A 阻害成分を明らかにすることを目的として、フィコシアニン、クロロフィル a、ゼアキサンチン、β-カロテンを用い、同様に MDZ 1'-OH に対する阻害作用を検討した。

(3)ラット *in vivo* 実験系における検討

In vitro 実験の結果、CYP3A 活性を濃度依存的に阻害し、生体内での薬物相互作用が予測されたスピルリナ、タヒボ、タモギタケ、ボタンボウフウ、モリンガについて、Sprague-Dawley 系雄性ラット(7-8週齢)を用いた *in vivo* 実験を行った。

各健康食品は水に懸濁してラットに単回経口投与し、CYP3A の指標薬物である MDZ を経口投与

した。頸静脈より経時的に採血後、血中の MDZ 濃度を測定し、薬物動態学的パラメータを算出して水を投与したコントロール群と比較した。

(4)臨床試験

本試験は昭和医科大学臨床研究審査委員会の審査・承認を得た後、昭和医科大学臨床薬理研究所にて実施した。

被験者として文書で同意を得た健康成人男性 6 名を対象とし、open-label, 2-period, fixed-sequence study を行った。第 1 期のスピルリナ非内服時は、対照試験として MDZ を単回経口投与した。5 日間の wash-out 期間を設けた後、第 2 期はスピルリナ内服期とし、スピルリナ含有サプリメントを前日の朝と夕、試験当日の朝の計 3 回摂取した後に MDZ を経口投与した。経時的に採血後、MDZ の血中濃度を測定し、薬物動態学的パラメータを算出して 1 期と 2 期で比較した。

4. 研究成果

(1) *In vitro* 実験系における検討

各健康食品抽出エキスの MDZ 1'-OH 活性に対する阻害作用をスクリーニングした結果、カルノシン、スピルリナ、タヒボ、タモギタケ、チャーガ、ボタンボウフウ、モリンガは MDZ 1'-OH 活性を濃度依存的に阻害した。

次に、これら健康食品抽出エキスの CYP3A 活性に対する IC₅₀ 値を検討し、推奨される 1 日摂取量から [I]_g を算出し、IC₅₀ 値と比較した。その結果、[I]_g/IC₅₀ 値はカルノシンを除くすべての健康食品で 1 以上の値を示した。このことから、スピルリナ、タヒボ、タモギタケ、チャーガ、ボタンボウフウ、モリンガは小腸内で CYP3A 阻害を介する薬物相互作用を起こし得ると推測された。

健康食品抽出エキス中には多くの成分が含まれており、それら全てを同定することは難しいが、CYP3A 活性を阻害する成分が明らかになれば、それを含む他の健康食品についても薬物相互作用を考慮することが可能となる。そこで我々はスピルリナによる CYP3A 活性阻害に關与する成分を明らかにするため、フィコシアニン、クロロフィル a、ゼアキサンチン、β-カロテンについて検討を行った。その結果、フィコシアニンは MDZ 1'-OH 活性を濃度依存的に阻害したが、阻害の程度は弱く、スピルリナの推奨 1 日摂取量から換算したフィコシアニンの摂取量を用いて計算した [I]_g/IC₅₀ 値は 1 以下の低値を示した。また、クロロフィル a、ゼアキサンチン、β-カロテンは本活性を阻害しなかった。これらのことから、スピルリナによる MDZ 1'-OH 活性の阻害には他の成分が關与することが示唆された。

(2) ラットを用いた *in vivo* 実験系による検討

ラットにタヒボ、ボタンボウフウまたはモリンガを投与した結果、水を投与したコントロール群に比べ、MDZ の血中濃度の著明な上昇は認められなかった。

一方、スピルリナ、タモギタケ投与により MDZ の血中濃度の上昇傾向が示され、MDZ の血中濃度曲線下面積(AUC_{0-∞})はスピルリナ投与により 1.25 倍、タモギタケ投与により 1.6 倍の増加傾向が示された。*In vitro* 実験の結果とあわせると、スピルリナおよびタモギタケは CYP3A 活性の阻害を介して MDZ の血中濃度を上昇させる可能性が示された。

スピルリナはタンパク質やビタミンなど多くの栄養成分を含み、近年、栄養補助食品・健康食品として注目されている。また、スピルリナは抗酸化、抗炎症、免疫機能増強作用などを示すという基礎研究が報告されており、これら情報や入手の手軽さなどを考慮すると、がん患者が使用する可能性は十分に考えられる。そのため、スピルリナの CYP3A 阻害を介する薬物相互作用をヒトで検討する必要性が示唆された。

(3)臨床試験

健康成人にスピルリナ含有サプリメント短期投与後の MDZ の血中濃度および薬物動態学的パラメータは、投与前と比較して有意な変化は認められなかった。このことから、スピルリナ短期投与では、ヒト生体内で CYP3A 阻害を介する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

本研究では、がん患者が摂取する可能性のある健康食品のうち、これまで CYP3A 阻害を介した薬物相互作用が明確にされていない 18 品目を対象に検討を行った。その結果、いくつかの健康食品において CYP 阻害作用が示唆された。これを受けて、特に影響が示唆されたスピルリナに着目し、ヒト生体内において CYP3A で代謝される医薬品の血中動態に影響を及ぼすかを明らかにするため、臨床試験を実施した。その結果、スピルリナの短期投与は、CYP3A の指標薬物である MDZ の代謝に有意な影響を及ぼさないことが示された。これまで、健康食品による薬物相互作用について、*in vitro* 試験からヒト臨床試験までを通じて包括的に検討した研究は限られており、本研究で得られた知見は貴重な情報の一つとなると考えられる。

一方で、抗がん剤治療中における健康食品の摂取については、安全性の観点から中止を推奨することが最も無難であると考えられる。しかし、がん患者の多くは、抗がん剤による副作用への

不安や治療効果の補完を目的として、補完代替療法に関心を持ち、健康食品の摂取を希望する場合が少なくない。これまで、がん患者に注目し、抗がん剤治療中の健康食品摂取の安全性を検討した研究は非常に限られている。本研究では、スピルリナの短期摂取による CYP3A 阻害を介した薬物相互作用の可能性について検討したが、長期摂取時の安全性や、他の CYP 分子種への影響、CYP を介さない薬物相互作用の可能性については依然として不明であり、得られた情報は限定的なものである。

さらに今後、抗がん剤と健康食品の併用に関する安全性の評価を進めることにより、がん患者がより安全かつ効果的に治療を継続できるためのエビデンスの蓄積が求められる。本研究は、そのような知見の蓄積に貢献するものであり、今後の臨床応用への一助となることが期待される。

< 引用文献 >

- 1)Hyodo I et al. J Clin Oncol, 23, 2645-2654, 2005
- 2)Ameer B et al. Clin Pharmacokin, 33, 103-121, 1997
- 3)Alnaim L, J Oncol Pharm Pract, 13, 207-221, 2007

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西村有希、柏淵弓佳、小林莉紗、倉田知光、岩瀬万里子、三邊武彦、木内祐二
2. 発表標題 がん患者が使用する健康食品のCYP3A活性に対する阻害作用の検討
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村有希、倉田知光、岩瀬万里子、船木千沙、柏淵弓佳、小林莉紗、木内祐二
2. 発表標題 免疫力向上、疲労回復を目的とした健康食品のCYP3A阻害を介する薬物相互作用の検討
3. 学会等名 日本薬学会第145年会
4. 発表年 2025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
研究分担者	倉田 知光 (Kurata Norimitsu) (80231299)	昭和大学・教養部・教授 (32622)	
研究分担者	岩瀬 万里子 (Iwase Mariko) (70424273)	昭和大学・その他部局等・講師 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	三邊 武彦 (Sambe Takehiko) (00622135)	昭和大学・その他部局等・教授 (32622)	

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