

CYP3A4 基質薬内服時の柑橘類摂取の目安

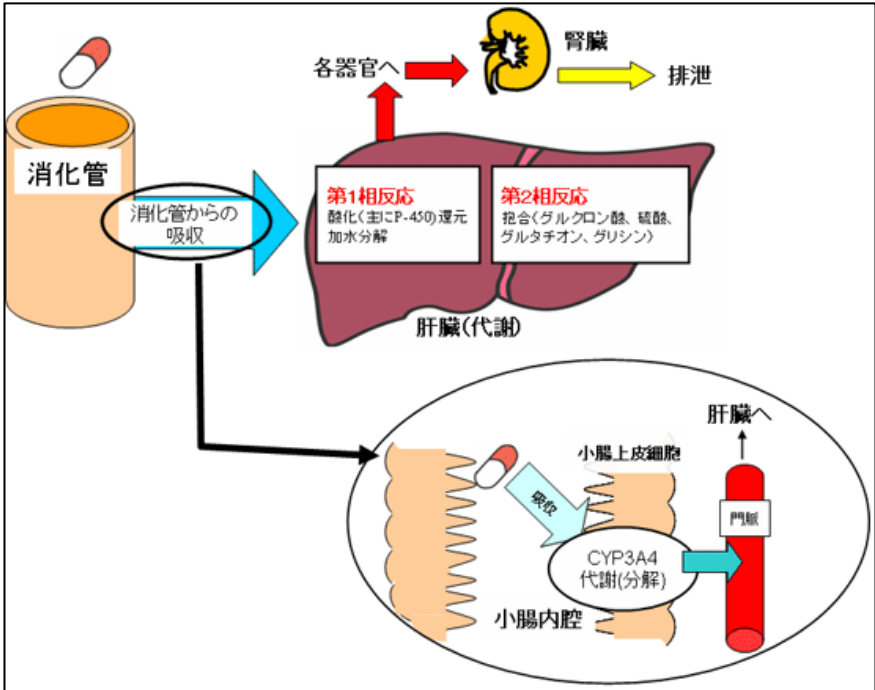
摂取の可否※1	品種	フラノクマリン類含有量			
		果汁(果肉)		果皮	
		DHB (μg/mL)	BG (μg/mL)	DHB (μg/g)	BG (μg/g)
多く含む (影響が大きい) 摂取不可	ライム	13.209	24.132	5.552	1,749.148
	ダイダイ	8.078	0.072	36.423	161.945
	グレープフルーツジュース	7.54	13.61	-	-
	グレープフルーツ(ルビー)	3.156	0.716	93.766	110.351
	グレープフルーツ(ホワイト)	2.71	0.658	85.266	78.803
	シークワサー	2.324	0	0	1.841
	カワチバンカン(河内晩柑)	1.61	0.038	0	308.125
	ハッサク(八朔)	1.565	0.16	11.148	60.652
	シラヌヒ(不知火)=デコポン※3	1.536	0	0	0
	ザボン=ブンタン	1.324	0.134	68.184	36.676
	ネーブルオレンジ	1.25	0	0	0
	スウィーティー	1.204	0.03	173.321	203.439
	カンキツ中間母本農 6 号	0.996	0	0	0
	キヨミ(清見)	0.743	0	0	0
	せとか	0.732	0	0	2.045
	ベニハッサク(紅八朔)	0.53	0	23.714	23.106
	レイコウ(麗紅)	0.36	0	0	3.795
	アマクサ(天草)	0.318	0	0	8.898
含むが少量 (影響は少ない) 少量ならば摂取可※2	ポンカン	0.162	0	0	0
	はるか	0.132	0	0	0
	レモン	0.128	0	0	274.142
	カンペイ(甘平)	0.113	0	0	0
	はるみ	0.062	0	0	0
	イヨカン(伊予柑)	0.052	0	0	0
	ヒュウガナツ(日向夏)	0.04	0	0	5.994
含まない (影響しない) 摂取可※2	ブラッドオレンジ	0	0	0	0
	アマカ(天香)	0	0	0	1.273
	はれひめ	0	0	0	0
	ヒメコハル(媛小春)	0	0	0	3.335
	ひめのつき	0	0	16.584	0
	じゃばら	0	0	28.085	1.989
	カラ	0	0	12.722	1.791
	せとみ	0	0	8.131	0
	スダチ	0	0	3.772	15.978
	温州みかん	0	0	0	0
	ゆず	0	0	10.351	3.774
	アンコールオレンジ	0	0	0	3.795
	紅まどんな	0	0	45.446	1.308
	キンカン(金柑)	0	0	0	0
	アマナツミカン(甘夏みかん)	0	0	2.381	17.781
	オレンジ	0	0	0	0
	サザンイエロー	0	0	3.259	8.082
	スイートスプリング	0	0	0	0

柑橘類のフラノクマリン類含有量(J Clin Pharm Ther. 2018 Feb;43(1):15-20. より引用改変)
DHB: 6', 7'-dihydroxybergamottin(6', 7'-ジヒドロキシベルガモチン)、BG: bergamottin(ベルガモチン)
※1 フラノクマリン類含有量に基づいて作成した理論上の目安。フラノクマリン類の含有量はそれぞれの果物、季節によっても異なる。
また、薬物代謝能にも個人差があるため、あくまで目安として参照すること。
※2 果皮は比較的フラノクマリン類含有量が多いため、果皮を多く含む加工食品の場合には摂取を避ける。
※3 一定の品質基準(糖度 13.0 度以上、酸度 1.0 度以下など)をクリアした不知火が「デコポン」の商標で出荷される。

○医薬品とグレープフルーツジュースとの相互作用

経口摂取した薬物は、主に小腸上皮から門脈を介して吸収され、肝臓を通過して各組織に分布される。薬物の代謝は 2 つの相に大別され、第Ⅰ相はエステルなどの加水分解、水酸基が付加するなどの酸化反応や還元反応、第Ⅱ相は水酸基やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応であり、第Ⅰ相反応の多くはチトクロム P450 (Cytochrome P450: CYP) と呼ばれる酸化還元酵素群により触媒される。

CYPs の一種である CYP3A4 はヒト小腸及び肝臓における最も主要な CYP であり、多くの薬物の代謝に関与している。代謝を受けやすい薬物では、消化管で CYP3A4 による代謝を受け失活することが、その薬効に大きく影響する。



小腸上皮細胞における代謝の仕組み(「健康食品」の安全性・有効性情報 HP より)

グレープフルーツジュース (grapefruit juice: GFJ) は、薬物代謝酵素である CYP3A4 を阻害することで医薬品と相互作用を起こすことが知られている。GFJ に含まれる成分であるフラノクマリン類の一部 (6', 7'-dihydroxybergamottin[DHB]、bergamottin[BG]) は主に小腸で CYP3A4 を阻害することにより、薬物の不活性化を阻害し、循環血液中に入る薬物量を増加させる。結果として CYP3A4 基質薬のバイオアベイラビリティを増大させ、効果の増強や場合によっては副作用を発現させると考えられている。フラノクマリン類はほとんど吸収されないため、GFJ は小腸の CYP3A4 を選択的に阻害するが、肝臓での CYP3A4 阻害は比較的弱いことが知られており、薬物を静脈内投与した場合には相互作用は認められない。

GFJ の摂取量としてはコップ 1 杯 (約 200mL) で十分に CYP3A4 を阻害することが報告されている。GFJ は小腸の CYP3A4 を不可逆的に阻害するため、阻害時間は通常 24 時間程度持続し、長いものでは 3~4 日持続したとの報告もあるため、服用時間をずらすことではこの相互作用を回避できない。そのため、GFJ と相互作用の可能性がある薬物を服用する場合には、事前に患者または服用を管理する家族、医療従事者へ GFJ の飲用を避けるよう説明することが重要となる。

○グレープフルーツ以外の柑橘類

グレープフルーツ以外にもフラノクマリン類を多く含む柑橘類は存在しており、ダイダイ、ハッサク、デコポン、ザボンなどでも GFJ 同様、患者のフルーツ摂取状況や頻度を確認し、それに合わせた指導が必要となる。また、フラノクマリン類は、柑橘類の果肉よりも果皮に多く含まれ、果皮加工品はより強い CYP3A4 阻害活性をもつ可能性があるため注意が必要となる。

DHB の IC₅₀ は 3.26±0.107μmol/L、BG の IC₅₀ は 6.78±0.09μmol/L であり、DHB はより強い CYP3A4 阻害作用を有する。しかし、各柑橘類中のフラノクマリン類の含有量は一定でなく、それぞれの果物や季節によっても異なる。また、元々 CYP3A4 による薬物代謝能は個人差が大きく、柑橘類摂取時の影響にもかなりの個人差がある。薬物相互作用を誘発しうる閾値は、薬物、薬物代謝能の個人差、柑橘類中の他の阻害物質の存在などにより異なるため、一般的な閾値を特定することは困難である。

一概に「GFJ を摂取することは控える」と判断するのではなく、個人差の影響、相互作用の可能性がある薬物の作用や副作用の症状および程度、血中濃度上昇の影響を受けやすい患者背景など、個別の状況を考慮し柔軟に対応することも考慮される。

○CYP3A4 以外への影響

GFJ は CYP3A4 だけでなく薬物輸送トランスポーターである P 糖タンパク質 (P-glycoprotein: P-gp) や薬物の取り込みに関与する薬物輸送トランスポーターである有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OATP) も阻害することが明らかとなっている。P-gp の阻害効果は薬物の血中濃度を上昇させ、OATP の阻害効果は薬物の血中濃度を低下させる。

GFJ は小腸の OATP を阻害することにより、抗アレルギー薬であるフェキソフェナジンの小腸からの吸収を抑制し、その血中濃度を顕著に低下させる。GFJ に含まれるフラボノイド類であるナリンジンやヘスペリジンが OATP を阻害することが明らかとなっており、フラノクマリン類は OATP 阻害作用を有さない。この相互作用は GFJ のみでなくオレンジジュース (orange juice: OJ) やアップルジュース (apple juice: AP) 摂取時にも確認されている。

フェキソフェナジン以外にもアテノロールやセリプロロール、シプロフロキサシンなどでも血中濃度の低下が報告されており、フルーツジュースの摂取状況の確認や服薬指導により薬効減弱を回避することが望まれる。フェキソフェナジンやアテノロールの血中濃度低下については、OATP 阻害の機序に加えて、フルーツジュースの高張性に基づく消化管内浸透圧変動が吸収低下に影響する可能性も示唆されている。いずれにおいても、基本的には「薬を水以外で服用しない」ように指導することが基本になると考えられる。

基 質	フルーツジュース	相互作用
セリプロロール	GFJ OJ	87%低下 87%低下
フェキソフェナジン	GFJ OJ AJ	67%低下 72%低下 78%低下
アリスキレン	OJ AJ	63%低下 62%低下
タリノロール	GFJ	44%低下
エトボシド	GFJ	41%低下
アテノロール	OJ	40%低下
シプロフロキサシン	OJ	22%低下

フルーツジュースと小腸の OATP を介した薬物相互作用(月間薬事 2019.3 (vol61 No.4 より))

[参考]

- 1) M Masuda, et al. Screening of furanocoumarin derivatives as cytochrome P450 3A4 inhibitors in citrus. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Feb;43(1):15-20. PMID: 28749005
- 2) 月間薬事 2019.3(vol.61 No.4) -自信をもって対応できる薬物相互作用-. じほう. 2019.
- 3) 大野 能之, 他. 医療現場のための薬物相互作用リテラシー. 南山堂. 2019.
- 4) 伊藤 清美, 他. 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド. 日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会. 2019. (<https://www.jsphcs.jp/news/2019/1114-1.html>)
- 5) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所ホームページ; 「健康食品」の安全性・有効性情報. -グレープフルーツと薬物の相互作用について-. [最終アクセス: 2022 年 7 月 5 日] (<https://hfnet.nibiohn.go.jp/>)
- 6) N Sakamaki, et al. Contents of furanocoumarins in grapefruit juice and health foods. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2008 Aug;49(4):326-31. PMID: 18787320
- 7) JJ Lija, et al. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;68(4):384-90. PMID: 11061578
- 8) M Ishihara, et al. Furanocoumarins contents and cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitory activities of various processed fruit peel products: outflow of 6',7'-Dihydroxybergamottin during processing treatment of peel. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(5):679-84. PMID: 21532264
- 9) DG Bailey. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Nov;70(5):645-55. PMID: 21039758
- 10) K Ichijo, et al. Osmolality of Orally Administered Solutions Influences Luminal Water Volume and Drug Absorption in Intestine. *J Pharm Sci.* 2017 Sep;106(9):2889-2894. PMID: 28450238