

第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

## グレープフルーツジュースによる CYP3A4 への影響

小 菅 和 仁\*<sup>1</sup> 山 添 康\*<sup>2</sup> 福 田 勝 行\*<sup>3</sup>  
渡 邊 裕 司\*<sup>1</sup> 大 橋 京 一\*<sup>1</sup> 石 崎 高 志\*<sup>4</sup>

## 〔目的〕

グレープフルーツジュース (GFJ) は腸管上皮細胞中に存在している代謝酵素 CYP3A4 を阻害することで、本酵素により高い初回通過効果を受ける薬物の生物学的利用率を上昇させる事が知られている。そこで CYP3A4 により代謝を受けるトリアゾラムを指標薬物として、GFJ の飲量と阻害効果を検討した。

## 〔方法〕

本検討は、浜松医科大学・倫理委員会の承認を得た後に実施した。

健常被験者 8 名を対象とし、水あるいは GFJ 10, 50, 400ml のいずれかをトリアゾラムと併用する 4 プロトコルを同一被験者に対してそれぞれ行った。プロトコルは各被験者に無作為の順番に割り当て、各プロトコルは 1 週間以上の間隔をおいて実施した。

トリアゾラム (0.5mg) は GFJ と同時に服用し、1 回の飲量が 200ml になるように水を追加飲用した。GFJ 400ml の投与時は、200ml ずつ 2 回に分けてトリアゾラムの服薬 1 時間前と服薬時に飲用した。

薬力学的パラメータとして自覚症状 (Visual Analog Scale : VAS)、重心動揺検査、フリッカー検査、DSST (Digit Symbol Substitution Test) および血中濃度測定用の採

血をトリアゾラム投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間目に実施した。薬物動態学的パラメータは、24 時間までのデータを用いて解析を行った。AUC は台形法により、 $t_{1/2}$  は消失相のポイントを用いて最小二乗法により、個々の被験者の値を求めた。

## 〔結果〕

水 (対照群) および 10ml GFJ の飲用群においては、平均値の血中濃度推移および体内動態パラメータに変化は観察されなかった。50ml GFJ 飲用群では、対照群に比べ  $C_{max}$  ( $1.9 \pm 0.5 \rightarrow 2.4 \pm 0.9$ ; mean  $\pm$  SD) および AUC ( $11.7 \pm 6.3 \rightarrow 14.1 \pm 6.8$ ) に上昇傾向が認められ、400ml 飲用群では他の投与群全てに対して  $C_{max}$  および AUC が有意差 ( $p < 0.01$ ) のある上昇を示した。 $T_{max}$  および  $t_{1/2}$  においては、全投与群間で有意差のある変化は認められなかった。

また、個々の被験者では、50ml GFJ 飲用群の 3 名に  $C_{max}$  の 1.5~2 倍の上昇が認められ、400ml の飲用群では全例において  $C_{max}$  の上昇が認められた。

薬力学的な変化は、GFJ の飲量依存的な傾向を持つ薬力学的な変化を検出したものの、有意差を得ることは出来なかった。

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床薬理  
〒431-3192 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 東北大学薬学部衛生化学

\*<sup>3</sup> 田辺製薬創薬研究所薬物動態研

\*<sup>4</sup> 熊本大学薬学部大学院薬物治療学

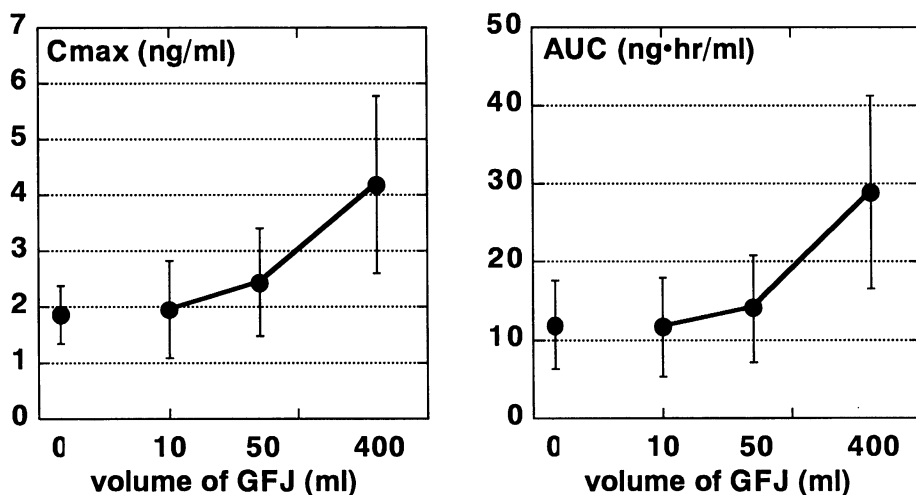


Figure GFJ の飲量によるトリアゾラムの体内動態パラメータ (Cmax、AUC) の変化

[考察]

トリアゾラムの投与量が0.5mgと高用量であったため、対照である水飲量群でも強い薬効が認められ、薬力学的な変化を捉えにくかったと考えられた。

GFJのわずかな飲用でも阻害効果の認められる例があることから、CYP3A4により代謝を受ける薬物を投与する場合、GFJあるいはグレープフルーツ自体の摂食にも十分注意をする必要があると考えられた。