

ALB

アデノウイルス感染時期
day 9→12 12→15 15→18

day 9→12	12→15	15→18	
0.0	0.0	0.0	iPS細胞
1.0	1.0	1.0	分化肝細胞
3.7	3.2	0.7	GFP
5.0	17	0.8	HNF1α
0.9	2.7	1.7	HNF3β
2.8	5.5	1.0	HNF3γ
6.0	6.0	0.8	HNF4α
4.0	26	0.9	HNF6
4.2	28	2.4	C/EBPα
0.4	14	0.0	HNF1α + HNF3β
1.4	19	1.6	HNF1α + HNF3γ
1.5	24	1.3	HNF1α + HNF4α
0.4	33	1.6	HNF1α + HNF6
5.0	58	2.9	HNF1α + C/EBPα
1.5	0.9	1.4	HNF3β + HNF3γ
1.7	1.7	6.8	HNF3β + HNF4α
0.6	9.5	8.9	HNF3β + HNF6
0.4	22	37	HNF3β + C/EBPα
1.5	4.1	0.8	HNF3γ + HNF4α
0.2	26	0.7	HNF3γ + HNF6
1.4	26	3.1	HNF3γ + C/EBPα
1.4	37	0.9	HNF4α + HNF6
1.4	7.9	2.7	HNF4α + C/EBPα
1.2	98	3.4	HNF6 + C/EBPα

1 10

CYP3A4

アデノウイルス感染時期
day 9→12 12→15 15→18

day 9→12	12→15	15→18	
0.0	0.2	0.1	iPS細胞
1.0	1.0	1.0	分化肝細胞
0.5	0.7	0.6	GFP
5.3	2.4	2.6	HNF1α
5.5	3.0	1.4	HNF3β
2.2	2.2	0.9	HNF3γ
1.7	1.9	1.5	HNF4α
2.0	1.6	1.8	HNF6
3.6	3.5	3.0	C/EBPα
11	23	3.5	HNF1α + HNF3β
5.0	6.9	2.4	HNF1α + HNF3γ
3.0	2.3	3.3	HNF1α + HNF4α
2.9	7.9	3.5	HNF1α + HNF6
5.1	2.9	2.9	HNF1α + C/EBPα
2.0	4.1	1.2	HNF3β + HNF3γ
2.3	2.6	1.3	HNF3β + HNF4α
1.9	5.3	2.0	HNF3β + HNF6
7.2	6.1	3.0	HNF3β + C/EBPα
1.4	1.3	1.1	HNF3γ + HNF4α
2.0	3.5	1.6	HNF3γ + HNF6
5.5	6.7	2.1	HNF3γ + C/EBPα
1.8	1.3	12	HNF4α + HNF6
5.1	4.2	7.0	HNF4α + C/EBPα
3.0	3.5	2.7	HNF6 + C/EBPα

1 10

図3. 肝分化iPS細胞におけるLETf導入によるALBおよびCYP3A4への影響

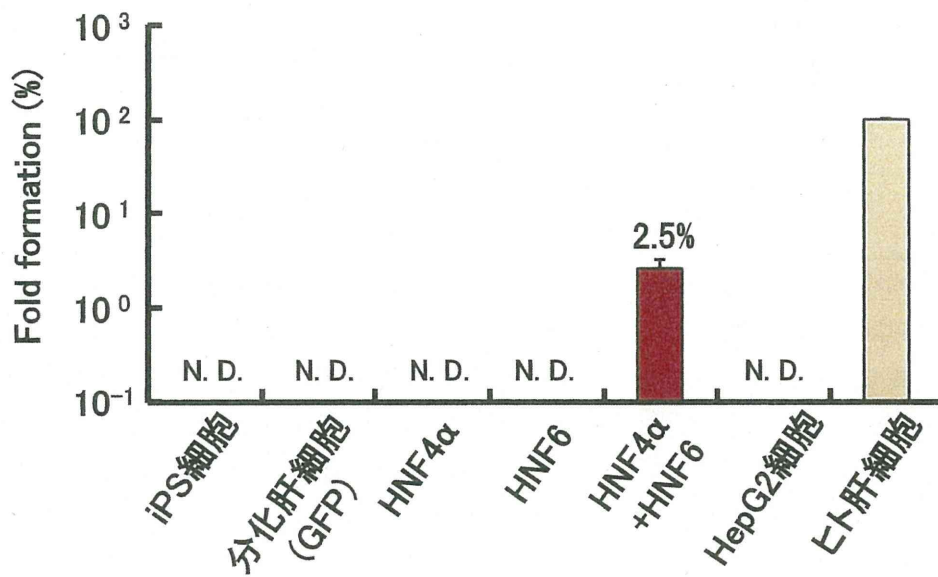


図4. 肝分化iPS細胞におけるLETf導入によるCYP3A4酵素活性への影響

研究分担報告書

健康食品使用実態調査で使用が確認された健康食品による酵素誘導調査

研究代表者 永田 清 東北薬科大学・教授

研究協力者 熊谷 健 東北薬科大学・講師

研究要旨：本研究では、健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目的に調剤薬局を対象に行った「健康食品使用実態アンケート調査」の結果から、使用が確認された健康食品のヒトにおける主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 に対する誘導能を検討した。健康食品 176 製品について CYP3A4 レポーター活性を測定した結果、44 製品について製品間で差はあるもののレポーター活性の上昇が認められた（陽性率：25%）。特にダイエット系健康食品やウコン含有健康食品においてレポーター活性の顕著な上昇が認められた。また、176 健康食品中 35 製品について細胞数の減少が観察された。これらの結果より、ダイエット系健康食品やウコン含有健康食品の使用は、医薬品間との相互作用を惹起する可能性が示唆された。

A. 研究目的

いわゆる「健康食品」には法的な規制が無く、食品扱いであるため安全性や有効性が明確でない。中でも、健康食品の服用による医薬品との相互作用の可能性が強く危惧されている。薬物相互作用は薬理的相互作用と薬物動態学的相互作用に大別されるが、薬物代謝酵素が関与する薬物相互作用の多くは薬物動態学的相互作用であり、中でもシトクロム P450 (CYP) をはじめとする薬物代謝酵素による代謝反応を介したものが多い。従って健康食品と医薬品との相互作用を予測し回避するためには、健康食品による薬物代謝酵素活性への影響評価を行うことが求められている。しかしながら、現在日本国内で入手可能な健康食品は相当数に上っていることから、これら健康食品の薬物代謝酵素活性への影響評価を行うにはまず健康食品の使用実態の把握が重要となる。このことから健康食品と医薬品における相互作用解明を目的に調剤薬局の来局患者を対象とした健康食品の使用実態に関するアンケート調査を行い、得られた約

1000 件のアンケート結果から約 243 製品の健康食品の使用が確認された。そこで本研究では、健康食品の使用実態アンケート調査で使用が確認された健康食品についてヒトにおける主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 に対する酵素誘導評価を行った。

B. 研究方法

実験材料

健康食品は、1日推奨使用量を 10 mL の H₂O 又は 70%EtOH 中で 37°C、2h 抽出後、遠心を行い、上清画分を健康食品抽出試料として用いた。細胞は、ヒト肝がん由来の HepG2 細胞および CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現細胞株 (3-1-10 細胞) を用いた。

ルシフェラーゼレポーターアッセイ

ルシフェラーゼ活性測定は Luciferase Assay System (プロメガ) を用いて測定を行った。すなわち、3-1-10 細胞を 48-well プレートに播種し、10% FBS-DMEM 中、37°C、5% CO₂ 存在

下で 24 時間培養後、健康食品抽出試料含有培地に交換、さらに 48 時間培養を行った。培養後、細胞を PBS で洗浄し、passive lysis buffer (PLB) を添加して細胞を溶解した。溶解液を遠心 (2,000 rpm、10 min、4°C) 後、上清 (20 μ l) を 96-well white plate に移し、各 well に luciferase assay reagent を加え Glomax⁹⁶ Microplate Luminometer (プロメガ) により測定を行った。測定値は細胞タンパク質量により補正し、結果は、薬物未処理群に対する薬物処理群の割合で示した。また評価は CYP3A4 を誘導することが知られている rifampicin (RIF) の 1 μ M 処理時におけるレポーター活性を 100% とした時の相対活性値を算出し、健康食品抽出試料の添加量に依存的で RIF 1 μ M 処理時のレポーター活性の 30%以上のレポーター活性を示した健康食品を CYP3A4 誘導活性有りと判定した。

細胞増殖への影響

細胞毒性は、健康食品添加培地で 48 時間後、光学顕微鏡下で形態観察を行い、細胞数の減少が観察された健康食品について影響有りと評価した。

C. 研究結果および考察

健康食品による CYP3A4 誘導能

健康食品の使用実態アンケート調査で使用が確認された健康食品 176 製品について CYP3A4 レポーター活性を測定した結果、44 製品について製品間で差はあるもののレポーター活性の上昇が認められた (陽性率: 25%)。中でもすでに CYP3A4 を誘導することが知られているセントジョーンズワートの他、ダイエット系健康食品やウコン含有健康食品において臨床で使用されている医薬品で CYP3A4 を強く誘導することが明らかとなっている RIF (1 μ M) と同程度またはそれ以上の強いレポーター活性を示す製品が認められた (図 1) (図の中の ND は、細胞増殖抑制のために活性の測定ができなかった)。従って、市販されているこれら健康食品の服

用は、CYP3A4 を誘導し、薬物間相互作用を引き起こす可能性が示唆された。またマルチビタミン製品については、同様の効果を示す各社健康食品間でレポーター活性の上昇に差が認められたことから (図 2)、各社のマルチビタミン製品に含有される成分の種類や含有量などがレポーター活性の上昇に関与していることが考えられた。さらに抽出溶媒によるレポーター活性への影響を検討した結果、レポーター活性の上昇を示したほとんどの健康食品において 70% EtOH 抽出群の方が H₂O 抽出群に比べ強いレポーター活性を示したことから、健康食品に含有される CYP3A4 誘導成分の多くが脂溶性である可能性が考えられた。

以上の結果より、多くの健康食品が CYP3A4 を誘導することが示唆された。また健康食品による CYP3A4 誘導には、健康食品に含有する複数の成分が関与している可能性が示唆された。

健康食品による細胞増殖への影響

健康食品の細胞増殖への影響を顕微鏡下における形態学的観察で検討した結果、検討した 176 健康食品中 35 製品について細胞数の減少が観察された。

D. 結論

本研究の結果から、新たに CYP3A4 遺伝子発現を誘導する健康食品が認められ、特にダイエット系健康食品やウコン含有健康食品は CYP3A4 に対する強い誘導活性を示したことから、これら健康食品の使用によって医薬品間との相互作用を惹起する可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki T, Takahashi S, Numata Y, Narita M, Tanaka Y, Kumagai T, Kondo Y, Matsunaga T, Ohmori S, Nagata K. Hepatocyte nuclear factor 6 activates the transcription of *CYP3A4* in

hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells.

Drug Metab. Pharmacokinet. In press.

2. 著書

1. 坂口修平、高橋昌悟、熊谷 健、佐々木崇光、永田 清、敗血症モデルとしての TNF- α 誘導肝細胞死と酸化ストレス、エンドトキシン・自然免疫研究 15- 飛躍する自然免疫研究-、(筒井ひろこ、小谷穰治、谷 徹、横地高志 編集)、医学図書出版、東京、53-57、2012.

3. 学会発表

1. 熊谷 健、中澤洋一、野崎智紀、佐々木崇光、永田 清：消化管における薬物動態関連遺伝子の発現誘導評価系の構築、平成 24 年度東北薬科大学 創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月 (仙台) .

2. 小西麻美子、奥崎恭子、北島知美、佐藤 裕、佐々木崇光、熊谷 健、榊原明美、鈴木 匡、松永民秀、頭金正博、細川正清、大森 栄、永田 清：健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目指した健康食品使用実態調査、医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2012 年 7 月 (福岡) .

3. 齋藤雄大、笠原 彩、中澤洋一、熊谷 健、永田 清：健康食品による CYP3A4 遺伝子発現誘導の検討、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月 (青森) .

4. Sasaki T、Numata Y、Takahashi S、Kumagai T、Matsunaga T、Nagata K. Hepatic differentiation of human induced pluripotent stem cells by using factors involved in liver function and development . International Symposium for Neurosciences 2013、February 2013 (仙台) .

5. 坂口修平、佐々木 瞳、高橋昌悟、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清：HepG2 細胞を用いた鉄存在下 actinomycin D による TNF- α 誘導肝細胞死に対する NO の防御効果と HO-1 の関与、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 (横浜) .

6. 熊谷 健、笠原 彩、齋藤雄大、永田 清：健康食品による CYP1A1/1A2 遺伝子発現誘導の検討、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 (横浜) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

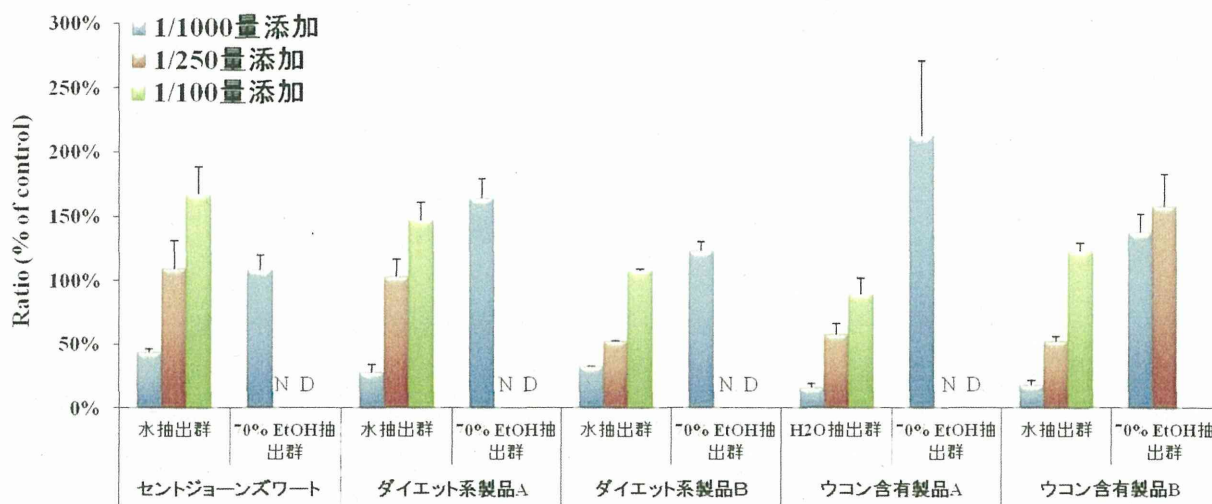


図1 RIF 1 μMと同程度の誘導活性を示した健康食品. 各健康食品抽出物添加群の結果は、RIF 1 μM処理時のレポーター活性を100%とした時の相対活性値として評価した。

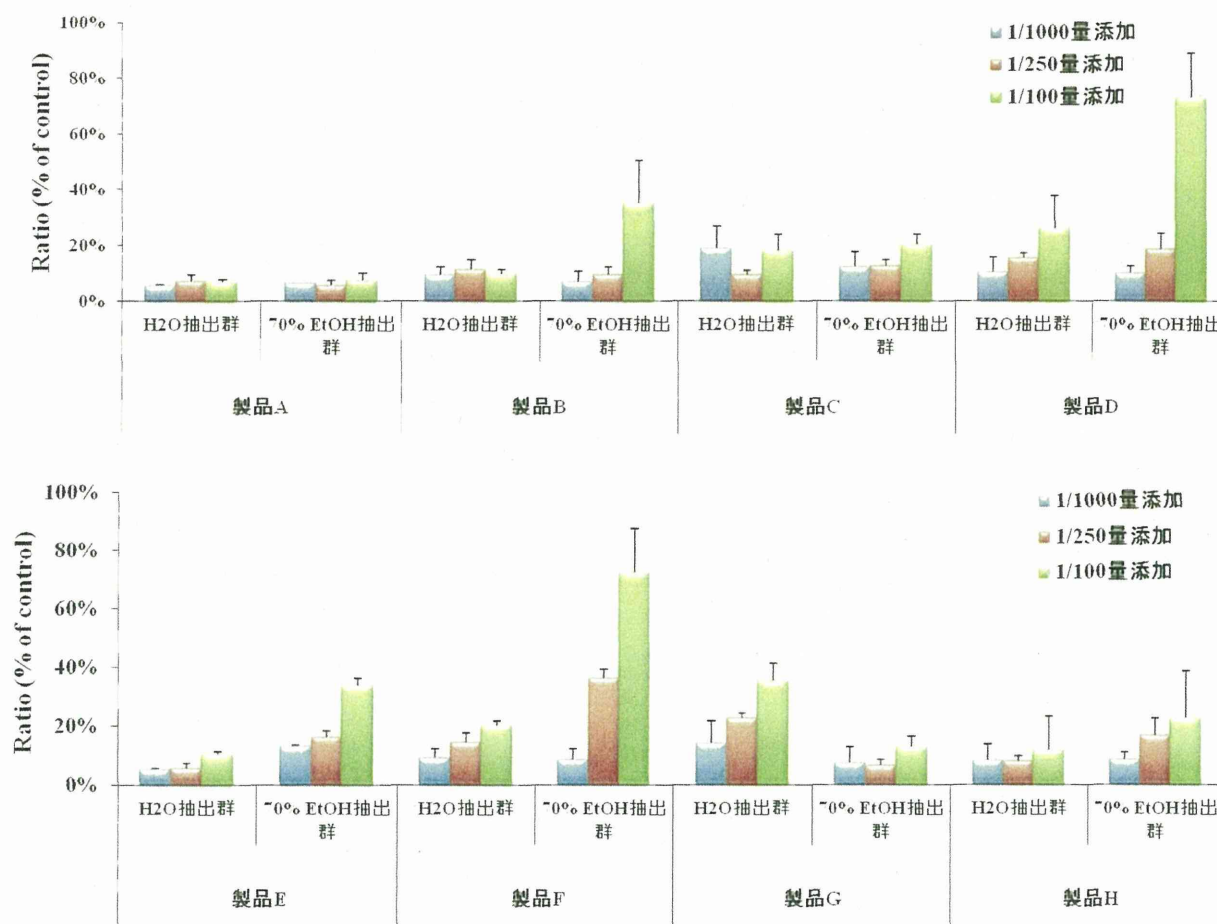


図2 マルチビタミン製品間による CYP3A4 誘導能の比較. 各健康食品抽出物添加群の結果は、RIF 1 μM処理時のレポーター活性を100%とした時の相対活性値として評価した。

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

研究課題： いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる 安全性評価に関する研究

研究分担報告書

薬物代謝酵素誘導を介した薬物相互作用の評価

研究分担者 細川正清 千葉科学大学薬学部薬物動態学研究室

研究要旨：本研究においては、いわゆる「健康食品」による、薬物代謝酵素誘導が関与する薬物間相互作用を検証するにあたり、昨年度は標準的なプロトコールの作成を行った。本年度はこの標準的なプロトコールに基づいて、CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現細胞株（3-1-10 細胞）に関しては、24 穴プレートに各々 1×10^5 cells/well で、CYP1A2 レポーター遺伝子安定発現細胞株（5-1 細胞株）に関しては、24 穴プレートに各々 5×10^4 cells/well になるように播種し、24 時間後に健康食品を添加した。健康食品添加 48 時間後に細胞を回収し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

A. 研究目的

本研究においては、いわゆる「健康食品」による、薬物代謝酵素誘導が関与する薬物間相互作用を検証するにあたり、酵素誘導の標準的なプロトコールの作成を目的として検討を行うとともに、市販のサプリメントを用いて酵素誘導の有無を調べた。

B. 研究方法

細胞：本実験に用いた細胞は、東北薬科大学薬学部永田清教授より提供された CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現細胞株（3-1-10 細胞）および、CYP1A1/1A2 レポーター遺伝子安定発現細胞株（5-1 細胞株）を用いた。

ルシフェラーゼアッセイ (CYP3A4)

CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現細胞株（3-1-10 細胞）を用いた場合、ルシフェラーゼアッセイは次のように行った。

3-1-10 細胞を 1×10^5 cells/well になる

よう 10%FBS-DMEM 中 (NEAA, pen-st) で調製し、24 穴プレートに播種し、37°C、5% CO₂ 存在下で培養した。播種 24 時間後に、薬物の入った培地に交換することで、誘導剤および健康食品抽出液の曝露を開始した。薬物曝露 48 時間後に、培地を除去後 PBS で 2 回洗浄を行った後、1 xPBL を 0.1 mL/well それぞれ添加した。室温でプレートを 160 rpm で 30 分間振とうした後、エッペンドルフチューブに移した後、12,000 x g、2 分間遠心を行い、得られた上清を別のエッペンドルフチューブに移した。上清 20 μL に Luciferase Assay System (Promega #E1501) 25 μL を加えて、TD-20/20 Luminometer (Turter designs, Sunnyvale, CA, USA) により測定した。

ルシフェラーゼアッセイ (CYP1A1)

CYP1A1/1A2 レポーター遺伝子安定発現細胞株（5-1 細胞）を用いた場合、ルシフェラーゼアッセイは次のように行った。

5-1 細胞を 5×10^4 cells/well になるよう 10% FBS-DMEM 中 (NEAA, pen-st) で調整し、24 穴プレートに播種し、37°C、5% CO₂ 存在下で培養した。播種 24 時間後に、薬物の入った培地に交換することで、誘導剤および健康食品抽出液の曝露を開始した。薬物曝露 48 時間後に、培地を除去後 PBS で 2 回洗浄を行った後、1 xPBL を 0.1 mL/well それぞれ添加した。室温でプレートを 160 rpm で 30 分間振とうした後、エッペンドルフチューブに移した後、12,000 x g、2 分間遠心を行い、得られた上清を別のエッペンドルフチューブに移した。上清 20 μ L に Luciferase Assay System (Promega #E1501) 25 μ L を加えて、TD-20/20 Luminometer (Turter designs, Sunnyvale, CA, USA) により測定した。

タンパク定量法

タンパク定量はウシ血清アルブミンをスタンダードとし、DC protein assay kit II (Bio-Rad Laboratories) を用いて行った。マイクロプレートに sample protein 5 μ L、A 試薬 25 μ L、B 試薬 200 μ L を添加し室温で 15 分間静置した後、750 nm の吸光度を *Multispectro Microplate Reader VARIOSKAN* (Thermo Electron Corporation) を用いて測定した。

C. 研究結果および考察

1) 市販の健康食品を用いた酵素誘導の検討 (3-1-10 細胞)

ヒト CYP3A4 の応答配列を組み込んだ 3-1-10 細胞を用いて健康食品による酵素誘導を調べた結果、表 1 に示したように、51 種類の健康食品の中で酵素誘導効果が 2 倍以上のものは、36 種類あった。これは使用した健康食品の 70% となった。また、リファンピシンの酵素誘導を基準にして、酵

素誘導が 10 倍以上のものは、13 品種であり、これらの健康食品はリファンピシンと同様に薬物相互作用に注意する必要があると考えられた。

2) 市販の健康食品を用いた酵素誘導の検討 (5-1 細胞)

ヒト CYP1A1/1A2 の応答配列を組み込んだ 5-1 細胞を用いて健康食品に取る酵素誘導を調べた結果、表 2 に示したように、51 種類の健康食品の中で酵素誘導効果が 2 倍以上のものは、34 種類あった。これは使用した健康食品の 66.6% であった。また、オメガ3脂肪酸の酵素誘導を基準にして、酵素誘導が 8 倍以上のものは、9 品種であり、これらの健康食品は薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。また、1) の結果と合わせて、4 種は、CYP3A4 と CYP1A1/1A2 を同時に誘導する可能性が示唆されており、薬物相互作用に注意が必要である。

E. 結論

本研究においては、いわゆる「健康食品」による、薬物代謝酵素誘導が関与する薬物間相互作用を検証するにあたり、酵素誘導の標準的なプロトコールの作成を検討した結果、CYP3A4 と CYP1A1/1A2 の酵素誘導に関しては、標準的なプロトコールが完成した。この完成したプロトコールを用いて、市販の健康食品の中から、使用頻度が高いものを抽出し、酵素誘導を調べた結果、予想よりも多くの健康食品で酵素誘導が認められ、中にはセントジューズワートよりも酵素誘導能が高いものも認められた。これらの結果を踏まえて、今後は特に強く誘導された健康食品の成分の中で、酵素誘導の原因の成分を特定する必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki Y, Uemura N, Takada M, Ohyama T, Itohda A, Morimoto T, Imai H, Hamasaki H, Inano A, Hosokawa M, Tateishi M, Ohashi K. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 69, 21-30 (2013)

2. Suzuki Y, Uemura N, Hosokawa M, Ohashi K. Gly143Glu polymorphism of the human carboxylesterase1 gene in an Asian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 69, 735-736 (2013)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1 3-1-10 細胞 (CYP3A4) を用いた市販のサプリメントの酵素誘導効果

		Fold of Induction			Fold of Induction
Rifampicin	(PC)0.1μM-Rifampicin	1.248	製品6	1/1000添加量	1.243
	(PC)0.4μM-Rifampicin	2.015		1/250添加量	1.001
	(PC)1.0μM-Rifampicin	11.144		1/100添加量	1.890
製品1	1/1000添加量	14.425	製品7	1/1000添加量	1.184
	1/250添加量	35.868		1/250添加量	2.537
	1/100添加量	11.444		1/100添加量	1.990
製品2	1/1000添加量	1.543	製品8	1/1000添加量	3.265
	1/250添加量	4.683		1/250添加量	1.687
	1/100添加量	22.165		1/100添加量	8.609
製品3	1/1000添加量	0.953	製品9	1/1000添加量	7.776
	1/250添加量	11.167		1/250添加量	1.949
	1/100添加量	8.912		1/100添加量	11.710
製品4	1/1000添加量	1.246	製品10	1/1000添加量	2.934
	1/250添加量	4.967		1/250添加量	2.273
	1/100添加量	24.748		1/100添加量	2.400
製品5	1/1000添加量	3.369	製品11	1/1000添加量	7.395
	1/250添加量	16.367		1/250添加量	2.349
	1/100添加量	28.265		1/100添加量	3.641
製品12	1/1000添加量	0.794	製品19	1/1000添加量	2.263
	1/250添加量	1.400		1/250添加量	3.284
	1/100添加量	1.839		1/100添加量	10.825
製品13	1/1000添加量	1.474	製品20	1/1000添加量	3.229
	1/250添加量	0.840		1/250添加量	2.302
	1/100添加量	1.081		1/100添加量	2.764
製品14	1/1000添加量	0.764	製品21	1/1000添加量	3.040
	1/250添加量	1.017		1/250添加量	7.134
	1/100添加量	1.105		1/100添加量	17.321
製品15	1/1000添加量	0.784	製品22	1/1000添加量	2.377
	1/250添加量	0.895		1/250添加量	2.006
	1/100添加量	0.817		1/100添加量	3.009
製品16	1/1000添加量	1.046	製品23	1/1000添加量	1.866
	1/250添加量	1.485		1/250添加量	8.579
	1/100添加量	1.819		1/100添加量	-4.251
製品17	1/1000添加量	0.992	製品24	1/1000添加量	2.143
	1/250添加量	1.037		1/250添加量	1.934
	1/100添加量	1.314		1/100添加量	7.371
製品18	1/1000添加量	1.119	製品25	1/1000添加量	2.171
	1/250添加量	1.021		1/250添加量	2.227
	1/100添加量	2.634		1/100添加量	5.234

製品26	1/1000添加量	2 926	製品33	1/1000添加量	1 996
	1/250添加量	2 522		1/250添加量	1 660
	1/100添加量	3 707		1/100添加量	2 328
製品27	1/1000添加量	25 724	製品34	1/1000添加量	2 258
	1/250添加量	1 944		1/250添加量	2 456
	1/100添加量	5 383		1/100添加量	6 472
製品28	1/1000添加量	18 087	製品35	1/1000添加量	1 233
	1/250添加量	4 763		1/250添加量	1 408
	1/100添加量	-41 120		1/100添加量	3 892
製品29	1/1000添加量	2 960	製品36	1/1000添加量	1 564
	1/250添加量	2 939		1/250添加量	1 505
	1/100添加量	11 046		1/100添加量	2 691
製品30	1/1000添加量	2 278	製品37	1/1000添加量	1 115
	1/250添加量	4 208		1/250添加量	1 270
	1/100添加量	29 145		1/100添加量	2 625
製品31	1/1000添加量	2 216	製品38	1/1000添加量	0 969
	1/250添加量	1 438		1/250添加量	0 889
	1/100添加量	25 693		1/100添加量	1 891
製品32	1/1000添加量	0 840	製品39	1/1000添加量	0 917
	1/250添加量	0 727		1/250添加量	0 887
	1/100添加量	1 116		1/100添加量	1 271

製品40	1/1000添加量	1 187	製品46	1/1000添加量	0 946
	1/250添加量	0 779		1/250添加量	1 358
	1/100添加量	1 306		1/100添加量	1 488
製品41	1/1000添加量	1 094	製品47	1/1000添加量	1 122
	1/250添加量	1 598		1/250添加量	1 528
	1/100添加量	5 390		1/100添加量	2 574
製品42	1/1000添加量	1 057	製品48	1/1000添加量	2 691
	1/250添加量	0 903		1/250添加量	1 810
	1/100添加量	1 427		1/100添加量	4 598
製品43	1/1000添加量	0 875	製品49	1/1000添加量	2 863
	1/250添加量	0 786		1/250添加量	3 345
	1/100添加量	1 329		1/100添加量	4 519
製品44	1/1000添加量	0 912	製品50	1/1000添加量	1 151
	1/250添加量	1 571		1/250添加量	1 732
	1/100添加量	-11 001		1/100添加量	4 253
製品45	1/1000添加量	1 481	製品51	1/1000添加量	1 445
	1/250添加量	1 917		1/250添加量	1 746
	1/100添加量	2 437		1/100添加量	2 368

表2 5-1 細胞 (CYP1A1) を用いた市販のサプリメントの酵素誘導効果

		Fold of Induction			Fold of Induction
4 μM-Omeprazole	オメプラゾール 1/250(4 μM)	7.848	製品6	1/1000添加量	1.788
				1/250添加量	1.954
				1/100添加量	1.392
製品1			製品7	1/1000添加量	0.785
				1/250添加量	1.441
				1/100添加量	1.365
製品2			製品8	1/1000添加量	3.246
				1/250添加量	7.121
				1/100添加量	8.127
製品3			製品9	1/1000添加量	1.592
				1/250添加量	2.436
				1/100添加量	2.944
製品4			製品10	1/1000添加量	1.507
				1/250添加量	2.984
				1/100添加量	2.738
製品5			製品11	1/1000添加量	1.575
				1/250添加量	2.168
				1/100添加量	2.841

製品12			製品19	1/1000添加量	0.862
				1/250添加量	1.350
				1/100添加量	1.775
製品13			製品20	1/1000添加量	3.483
				1/250添加量	8.539
				1/100添加量	2.024
製品14			製品21	1/1000添加量	1.938
				1/250添加量	2.376
				1/100添加量	3.943
製品15			製品22	1/1000添加量	0.776
				1/250添加量	1.425
				1/100添加量	1.274
製品16			製品23	1/1000添加量	0.606
				1/250添加量	1.906
				1/100添加量	66.102
製品17			製品24	1/1000添加量	0.905
				1/250添加量	0.707
				1/100添加量	1.410
製品18			製品25	1/1000添加量	0.828
				1/250添加量	1.689
				1/100添加量	4.586

製品26			製品33	1/1000添加量	0.004
				1/250添加量	0.011
				1/100添加量	0.011
製品27			製品34	1/1000添加量	1.356
				1/250添加量	1.576
				1/100添加量	3.097
製品28			製品35	1/1000添加量	2.118
				1/250添加量	2.632
				1/100添加量	4.778
製品29			製品36	1/1000添加量	1.490
				1/250添加量	3.142
				1/100添加量	2.811
製品30			製品37	1/1000添加量	1.938
				1/250添加量	2.376
				1/100添加量	3.943
製品31			製品38	1/1000添加量	2.999
				1/250添加量	0.916
				1/100添加量	0.993
製品32			製品39	1/1000添加量	0.006
				1/250添加量	0.008
				1/100添加量	0.020

製品40	1/1000添加量	2.185	製品46	1/1000添加量	0.990
	1/250添加量	3.508		1/250添加量	1.532
	1/100添加量	3.592		1/100添加量	1.407
製品41	1/1000添加量	1.687	製品47	1/1000添加量	0.850
	1/250添加量	2.504		1/250添加量	2.025
	1/100添加量	8.987		1/100添加量	2.499
製品42	1/1000添加量	0.960	製品48	1/1000添加量	0.006
	1/250添加量	1.048		1/250添加量	0.008
	1/100添加量	1.679		1/100添加量	0.009
製品43	1/1000添加量	0.789	製品49	1/1000添加量	1.395
	1/250添加量	1.183		1/250添加量	1.924
	1/100添加量	1.482		1/100添加量	1.790
製品44	1/1000添加量	0.734	製品50	1/1000添加量	5.535
	1/250添加量	2.134		1/250添加量	7.042
	1/100添加量	1.635		1/100添加量	43.045
製品45	1/1000添加量	2.421	製品51	1/1000添加量	26.868
	1/250添加量	4.014		1/250添加量	21.467
	1/100添加量	4.993		1/100添加量	24.126

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

研究課題： いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる 安全性評価に関する研究

研究分担報告書

いわゆる「健康食品」と医薬品との併用実態に関する調査研究

研究分担者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
研究分担者 松永 民秀 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
研究協力者 大森 栄 信州大学医学部附属病院薬剤部・教授/薬剤部長
研究協力者 百瀬 泰行 信州大学医学部附属病院薬剤部・副薬剤部長

研究要旨： 健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、それらの使用実態を明らかにすることが必要である。そこで、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬及び健康補助食品の摂取状況調査の情報を用いて、患者での健康食品と医薬品の併用の実態を調査した。その結果、健康食品の使用実態としては、グルコサミンやブルーベリー系が比較的多く使用されており、また、医薬品としてはアムロジピンが多く併用されていた。少数例ではあるが中程度以上の健康被害（特に血液凝固系に係わる健康被害）を生じる可能性のある併用例もみられた。また、健康食品の摂取に影響を与える要因としては、一部で入院の原因となった原疾患の影響が見られたが、多くの場合は、性別や年齢によって影響を受けていると考えられた。

A. 研究目的

サプリメントや栄養補助食品等のいわゆる「健康食品」は、食品として取り扱われるため、医薬品と異なり、それらの使用については消費者の判断に委ねられ、規制する法律等はない。また、使用実態についてもほとんど把握されていない。一方、サプリメントや栄養補助食品であっても、一定の生理的、あるいは薬理的作用を有するものもあり、生理機能が低下している患者や、医薬品を服用している患者においては、想定外の健康被害が生じる可能性もある。特に、医薬品と同時に服用する場合は、これらの健康食品と医薬品との相互作用が懸念される。そこで、健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、まず

その使用状況の実態を明らかにすることが求められている。本研究においては、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬（服用中及び服用経験のある医薬品及び健康食品、以下持参薬という）の摂取状況調査の情報を用いて、患者での健康食品の使用状況と同時期に服薬している医薬品の種類を調べた。また、健康食品を摂取している患者の背景要因を調べ、健康食品の摂取に与える患者背景要因の影響を検討した。本研究は、調査結果が入力されたカルテ調査を主たる研究とした後ろ向き観察研究である。

B. 研究方法

本調査研究においては、信州大学医学部附属病院の電子カルテに記入されている

入院患者の情報（年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報、血液・生化学検査値）を用いた。平成 22 年 9 月 1 日～平成 24 年 9 月 30 日までに信州大学医学部附属病院に新規入院した全ての患者のうち、薬剤師による入院時のチェックで健康食品摂取が申告された 790 名を調査対象患者とした。これらの患者の電子カルテ情報から、匿名化された患者 ID とともに、年齢、性別、診療科、入院時診断名、健康食品の名称と成分、服薬していた医薬品名を抽出した。この情報を用いて、健康食品と医薬品を併用している患者数や、健康食品を摂取している患者の背景要因の影響を検討した。

（研究倫理上の配慮）

本調査の実施については、研究代表者である東北薬科大学と実地調査を担当する名古屋市立大学、信州大学の研究倫理委員会等で承認された後に実施された。

C. 研究結果

健康食品と医薬品の併用実態

790 名の患者を対象にした調査において、最も使用されている健康食品はグルコサミン（125 名）であり、続いてブルーベリー系食品（107 名）であった。その他にも表 1 に示すように使用されている健康食品は多岐に亘っていた。一方、健康食品を使用している患者で併用されている医薬品はカルシウム拮抗薬のアムロジピン（127 名）が最も多かったが、併用薬も多岐に亘っていた。また、健康食品毎に併用されている医薬品を調べた（表 2）。その結果、いずれの健康食品においても、アムロジピンや酸化マグネシウムが多く併用されており、これら 2 剤は健康食品の摂取

に係わらず高頻度で使用されているためと考えられた。一方、全対象患者での使用頻度と比較して 2 倍以上の使用頻度を示したのは、グルコサミンとアスピリンの併用（全対象患者でのアスピリンの使用頻度が 7.9% に対して、グルコサミン使用者では 16.8%）と、黒酢とロスバスタチンの併用（全対象患者でのロスバスタチンの使用頻度が 4.9% に対して、黒酢使用者では 12.6%）であった（表 2）。

「健康食品・サプリメント（成分）のすべて～ナチュラルメディシン・データベース～」に医薬品と健康食品との併用によって中程度以上の健康被害が生じる可能性がある」と記載されている組み合わせについて、70 名の全対象患者での使用症例を探したところ、表 3 に示すように、比較的、血液凝固系に係わる健康被害が想定される症例が多かった。また、薬物代謝酵素の CYP3A4 の強い誘導作用が確認されたウコンを使用している患者で、CYP3A4 の基質となる医薬品を併用している症例を探したところ、少数ではあるが表 4 に示すように併用症例があった。今回、集積した医療情報にはこれらの症例の転帰は記載されておらず、実際に健康被害を生じたのかはわからなかった。

健康食品の摂取に影響を与える患者要因

健康食品を摂取していた 790 名の男女比は、約 4:6 であり、女性の方が若干多かった（表 5）。また、男女での使用する健康食品を比較したところ、男性では DHA/EPA の使用頻度が女性と比較して高かった。一方、女性ではコラーゲンとヒアルロン酸の使用頻度が高かった（表 6）。また、全対象患者を年齢で 3 群に層別化して使用する健康食品を比較したところ、年

年齢によって使用頻度が大きく異なる健康食品があった。最も顕著な差を示した健康食品はグルコサミンで、年齢が高くなるに従って使用頻度も高くなった。一方、コラーゲンは65歳未満では最も使用されている健康食品であるが、65歳以上での使用頻度は低かった(表7)。また、疾患毎に使用されている健康食品の頻度を調べたところ。悪性腫瘍患者においては、全対象患者の約27%を占めることから、健康食品毎の使用頻度は、全対象患者での健康食品毎の使用頻度と大きく変わることはなかったが(表8)、表9に示すフコダインや霊芝等の多糖類やキノコ類に属する健康食品の使用頻度は全対象患者と比較して特徴的に高かった。以上の結果から、健康食品の摂取は、単に罹患している原疾患のみならず、性別や年齢によっても影響も受けていることが明らかになった。

D. 考察

患者の入院時に持参薬や日常的に摂取している健康補助食品を聞き取る調査をしている医療機関は比較的多いと推測されるが、信州大学医学部附属病院においては、それらの情報を電子カルテ上に記載し、さらに摂取している健康補助食品の効能や成分を薬剤師が調査している。これらの作業は多大な労力を費やすが、薬物療法に必要な情報を入手するといった治療上の有用性に加えて、健康補助食品の使用実態を明らかにするためのデータベース構築にとっても大変有用である。そこで、当研究においては、それらの貴重な情報を用いて、市販薬や健康補助食品と処方薬の併用の実態について調査することとした。

健康食品の使用実態としては、グルコサミンやブルーベリー系が比較的多く使用されおり、また、医薬品としてはアムロジ

ピンが多く使われていたことから、グルコサミンとアムロジピン、ブルーベリー系とアムロジピンの併用症例の割合が多くなっていった。健康食品と医薬品との併用で比較的多い特徴的な併用としては、グルコサミンとアスピリンおよび黒酢とロスバスタチンとの併用があげられる。黒酢とロスバスタチンはいずれも脂質低下作用を期待していると推定されることから、高脂血症患者が併用している可能性が考えられる。しかし、グルコサミンとアスピリンについては、両者の薬理活性から推定される併用する理由は不明であった。また、少数例ではあるが中程度以上の健康被害を生じる可能性のある併用例もみられた。今回の調査では、併用による健康被害の確認までは至らなかったが、これまで以上に健康食品と医薬品との併用に医療関係者のみならず、一般の消費者も注意をする必要があることを示唆している。特に、血液凝固系に係わる健康被害に関する併用例が多かったことは、血液凝固系に重点をおいて監視をする必要性を示していると思われる。また、食品と医薬品の相互作用に関して、薬物動態上で相互作用を引き起こす例がグレープフルーツジュースとカルシウム拮抗薬との併用などで報告されている。今回の調査においてもCYP3A4の強い誘導作用のあるウコンが、CYP3A4の基質となる医薬品と併用されている症例もあった。このような薬物動態上の相互作用についても注意が必要である。

健康食品の使用に影響を与える患者要因について探索したところ、前述の黒酢とロスバスタチンの併用や、多糖類やキノコ類の使用が悪性腫瘍患者で多い点からは、患者の原疾患が健康食品の摂取に影響を与えていると考えられた。しかし、健康食品の使用全体からみるとこのような症例

は一部であり、多くの場合は、性別や年齢によって影響を受けていると考えられた。従って、健康食品を使用している患者の大半が、入院の原因となった疾患の治癒を目的としてはいないと推測される。この点は、医療関係者が患者に対して健康食品について問診をする際の注意点と思われる。

健康食品は、医薬品と比較して毒性評価データが一般的には少ない。一部の健康食品については、新機能食品として内閣府食品安全委員会でもリスク評価が行われる可能性もあるが、食品安全委員会では、基本的には健常人を対象にしたリスク評価を行っており、医薬品との併用に関しては、評価項目としていない。従って、今後は、健康食品についても、より詳細な毒性評価データが必要になると考えられる。

E. 結論

健康食品の使用実態としては、グルコサミンやブルーベリー系が比較的多く使用されており、また、医薬品としてはアムロジピンが多く併用されていた。少数例ではあるが中程度以上の健康被害を生じる可能性のある併用例もみられた(特に血液凝固系に係わる健康被害)。また、健康食品の摂取に影響を与える要因としては、一部で入院の原因となった原疾患の影響が見られたが、多くの場合は、性別や年齢によって影響を受けていると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi T, Kurose K, Tohkin M, Saito Y. Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*58:01: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27, 447-450 (2012).

2. 著書

該当なし

3. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1 多く使用される健康食品

健康食品[%]
グルコサミン[15.8]
ブルーベリー系[13.5]
コラーゲン[12.0]
黒酢（香醋）[11.6]
DHA・EPA[10.1]
にんにく[9.9]
ヒアルロン酸[9.2]
コンドロイチン[8.6]
デキストリン[7.8]
葉酸[7.6]

表2 健康食品と併用される割合が高い医薬品

グルコサミン (n=125)	黒酢（香醋） (n=87)	にんにく (n=77)	コラーゲン (n=88)	ベリー系 (n=100)
アムロジピン [19.2]	アムロジピン [25.0]	アムロジピン [22.1]	酸化マグネシウム [15.9]	アムロジピン [17]
アスピリン [16.8]	エチゾラム [16.1]	酸化マグネシウム [10.4]	ロキソプロフェン [14.8]	メコバラミン [15]
酸化マグネシウム [12.0]	ロスバスタチン [12.6]	ケトプロフェン [10.4]	アムロジピン [12.5]	酸化マグネシウム [14]
レバミピド [11.2]	酸化マグネシウム [11.5]	ロスバスタチン [10.4]	メコバラミン [12.5]	ロキソプロフェン [13]
ニフェジピン [11.2]	レバミピド [8.0]	メコバラミン [9.1]	ニフェジピン [11.4]	テルミサルタン [12]

[%]

ヒアルロン酸 (n=72)	コンドロイチン (n=68)	大麦若葉 (n=37)	DHA・EPA (n=80)	葉酸 (n=55)
------------------	-------------------	----------------	-------------------	--------------

アムロジピン [19.4]	アムロジピン [22.1]	酸化マグネシ ウム[18.9]	エチゾラム [16.3]	ロキソプロフ エン [16.4]
レバミピド [18.1]	メコバラミン [17.6]	アロプリノー ル [13.5]	アムロジピン [13.4]	レバミピド [14.5]
エチゾラム [16.6]	酸化マグネシ ウム[16.1]	アムロジピン [13.5]	アスピロン [13.4]	酸化マグネシ ウム[14.5]
酸化マグネシ ウム[15.2]	アスピリン [10]	エチゾラム [13.5]	メコバラミン [13.4]	メコバラミン [10.9]
ロキソプロフ エン[15.2]	ニフェジピン [10]	ロキソプロフ エン [8.1]	ワルファリン K [9.0]	ファモチジン [9.1]

[%]

医 薬 品 (n=790) [%]
アムロジピン[16.1]
酸化マグネシウム[10.0]
ロキソプロフェン[9.9]
レバミピド[9.7]
エチゾラム[9.1]
メコバラミン[8.4]
ランソプラゾール[8.2]
アスピリン[7.8]
アロプリノール[6.2]
ニフェジピン[6.2]
アトルバスタチン[6.2]
ケトプロフェン[5.7]
カンデサルタン[5.6]
ロスバスタチン[5.0]
オメプラゾール[4.7]

表3 相互作用の起こりうる健康食品と医薬品の組み合わせの実症例数

健康食品(n数)	相互作用の可能性 のある医薬品	症例数(件)
----------	--------------------	--------

グルコサミン (125)	ワルファリン	6
ブルーベリー (92)	糖尿病治療薬	7
ビルベリー (71)	糖尿病治療薬	6
	血液凝固抑制	24
にんにく (78)	CYP3A4 代謝	11
	血液凝固抑制	23
DHA (72)	血液凝固抑制	22
	降圧薬	18
イチョウ葉エキ ス (24)	CYP2C19 代謝	6
	糖尿病治療薬	6
デビルズクロウ (10)	降圧薬	5

表4 ウコンと CYP 3 A4 基質の医薬品の併用症例

CYP3A4 基質医薬品	のべ患者数
ニフェジピン	1
アムロジピン	1
レバミピド	1
グリベンクラミド	1
計	4