

## 平成 21 年度 安全情報

項 目	内 容
テーマ	「健康食品」と医薬品の相互作用について
概要	<p>「健康食品」と医薬品の相互作用により、医薬品の作用が減弱あるいは増強され、それが健康被害につながることもある。</p> <p>例えば、ビタミンKを含む食品（納豆・クロレラ食品・青汁など）とワルファリンカリウム（抗凝血薬）、グレープフルーツジュースとカルシウム拮抗薬など多くの事例が報告されている。これらについては、医薬品の添付文書に記載されているものもあり、医療関係者の間では、認識されているものであるが、一般の消費者には、広く知られていない。</p> <p>血栓症、心臓疾患、高血圧など慢性疾患を有する患者は、医薬品を継続的に服用するとともに、自ら健康を心配して「健康食品」を摂食することが考えられる。</p> <p>そこで、医薬品（特に慢性疾患に用いるもの。）と「健康食品」の相互作用が明らかなものについて、一般向けに情報提供することが必要である。</p>
今後の取組 みの方向性	「健康食品」と医薬品との相互作用について、都民（一般消費者）向けに普及啓発をおこなう。
添付資料	<p>独立行政法人国立健康・栄養研究所のホームページ（抜粋）</p> <p>【「健康食品」の素材情報データベース】 ビタミンK</p> <p>【話題の食品成分の科学情報・詳細】 ビタミンK解説</p> <p>【話題の食品成分の科学情報・詳細】 グレープフルーツと薬物の相互作用について(Ver.090129)</p>

## 【「健康食品」の素材情報データベース】

注意！(1) データの無断転用、引用、商用目的の利用は厳禁。(2) 以下の情報は現時点(最終更新日時)で調査できた素材の科学論文情報です。実際に販売されている商品に以下の素材が含まれているとしても、その安全性・有効性がここに紹介した情報と一致するわけではありません。(3) 詳細情報として試験管内・動物実験の情報も掲載してありますが、この情報をヒトに直接当てはめることはできません。有効性については、ヒトを対象とした研究情報が重要です。(4) 医療機関を受診している方は、健康食品を摂取する際に医師へ相談することが大切です。「健康食品」を利用してもし体調に異常を感じたときは、直ぐに摂取を中止して医療機関を受診し、最寄りの保健所にもご相談下さい。

画面を閉じる

項目	内容
名称	ビタミンK [英]Phylloquinone (K1)、Menaquinone (K2)、Menadione (K3)、 Menadiol (K4) [学名]
概要	ビタミンKは脂溶性ビタミンで、ブロッコリーやホウレン草などに多いフィロキノン(ビタミンK1)と細菌が産生するメナキノン(ビタミンK2)が主に知られている。プロトロンビンなどの血液凝固因子を活性化することにより、血液の凝固を促進する。成人でのビタミンK欠乏症はまれであるが、新生児における出血性疾患の一部はビタミンKに関連があると考えられている。メナキノンが食品添加物(強化剤)として使用が認められている。一般に、「血液凝固因子を合成する」、「骨の形成を助ける」などといわれている。ヒトでの有効性については、ビタミンK1は経口摂取でビタミンK欠乏症による低プロトロンビン血症に対して有効である。ビタミンK2の経口摂取は、骨密度を維持し骨折予防に有効性が示唆されている。ビタミンK2を関与成分とした特定保健用食品が許可されている。安全性については、ビタミンK1とK2を摂取する場合、おそらく安全と思われる。妊娠中・授乳中は適切に経口摂取する場合、おそらく安全と思われるが、妊娠中の大量摂取は危険性が示唆されている。抗凝固薬を使用している患者では使用を避ける。その他、詳細については「すべての情報を表示」を参照。基礎的な解説は「 <a href="#">ビタミンK解説</a> 」を参照。
法規・制度	フィトナジオン、メナジオンは「非医薬品」に区分される(30)。「既存添加物」:メナキノンは強化剤である。特定保健用食品がある。
成分の特性・品質	
主な成分・性質	フィロキノン・フィトナジオン(K1)は植物に含まれ、細菌が合成したものはメナキノン(K2)というビタミンKとなる。一方天然に存在しないメナジオン(K3)は投与されると体内でメナキノンになる。ビタミンK4はメナジオールである。フィロキノンは分子量(MW) 450.71、淡黄色油、融点-20℃、多くの有機溶媒に可溶、メタノールに難溶、水に不溶、光およびアルカリに対して不安定。
分析法	蛍光検出器(励起波長: 320nm、蛍光波長: 430nm)を装着した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分析されている(101)。
<b>有効性</b>	
循環器・呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビタミンK1は経口摂取で、ビタミンK欠乏症による低プロトロンビン血症に対して有効である(66)。</li> <li>・ビタミンK1は経口摂取で、経口抗凝固療法での過剰摂取を中和するのに有効である(66)。</li> <li>・ビタミンK1は経口摂取で、サリチル酸、サルファ剤、キニーネ、キニジン、多種の菌に効果をもつ抗生物質による治療により引き起こされる低プロトロンビン血症に対し有効である(66)。</li> <li>・ビタミンK4(メナジオールニリン酸ナトリウム)は経口摂取で、ビタミンKの吸収や合成が損なわれて起こる低プロトロンビン血症に対し有効である(66)。</li> </ul>

消化系・肝臓	調べた文献の中に見当たらない。
糖尿病・ 内分泌	・健常高齢者355名(60-80歳、試験群184名)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、カルシウム600mg/日とビタミンD 10 $\mu$ g/日と共に、フィロキノン500 $\mu$ g/日入りマルチビタミンを36ヶ月間摂取させたところ、男性でのみ、インスリン抵抗性(HOMA-IR)が改善したが、女性では影響が認められなかったという報告がある(PMID:18697901)。
生殖・泌尿器	調べた文献の中に見当たらない。
脳・神経・ 感覚器	調べた文献の中に見当たらない。
ヒ ト で の 評 価	免疫・がん・ 炎症 骨・筋肉
	・ビタミンK2の摂取により、ウイルス性肝硬変の女性患者における肝細胞がんの発生を抑制する可能性が報告されている(PMID:15265851)。 ・10年間、ビタミンK1を摂取した38-63歳までの女性71,327名に対する疫学調査では腰椎骨折の相対的リスクは0.70であった(51)。 ・ビタミンK2を含む食品(納豆)が特定保健用食品として許可されている。表示例は「本製品は納豆菌の働きにより、ビタミンK2を豊富に含み、カルシウムが骨になるのを助ける骨たんぱく質の働きを高めるよう工夫されています」など。 ・ビタミンK2の摂取は、骨密度を維持し骨折予防に有効であることが示唆されている(PMID:10750566)。
	発育・成長 肥満
	・ビタミンK1は経口摂取で、新生児の出血疾患に対して有効である(66)。 調べた文献の中に見当たらない。
	その他
	欠乏により血液凝固遅延(4)(13)、出血症(特に新生児)(1)(2)(4)(6)(13)(55)、出血症(成人の場合には食事制限や抗生物質投与による)(1)(2)(3)を発症する。
参 考 情 報	試験管内・ 動物他での 評価
	調べた文献の中に見当たらない。

## 安全性

危険情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビタミンK1とK2については大量に摂取しても毒性が認められていない(1)(2)(51)。</li> <li>・成人では30,000<math>\mu</math>g/日までの摂取量は安全とされている(1)(3)。</li> <li>・幼児へのビタミンK3の投与は溶血性貧血と肝臓での毒性を引き起こす(1)。</li> <li>・一度に大量に摂りすぎると、吐き気や呼吸困難、血圧低下、溶血性貧血を起こすといわれている(6)。</li> <li>・経口摂取または非経口摂取で適切にビタミンK1を使用する場合、おそらく安全と思われる。また小児に対しても、経口摂取または非経口摂取で適切にビタミンK1を使用する場合、おそらく安全と思われる。経口摂取および注射剤型のビタミンK1はFDAに薬剤として承認されている(66)。</li> <li>・妊娠中・授乳中は、推奨量(RDA)を超えない量を経口摂取する場合、おそらく安全と思われる。出産間近の妊婦への大量のビタミンK投与は、まれに未熟児で高ビリルビン血症に関連があるとされる(66)。妊婦への過剰投与によって、母子双方に溶血性貧血が起こることがある(26)。</li> <li>・ビタミンKは経口摂取した場合、ほとんど副作用が報告されていない(66)。</li> </ul>
禁忌対象者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液の抗凝固薬(ワルファリンカリウム)を投与されている患者では、その作用を減じる可能性があるため、禁忌である(66)。</li> <li>・ビタミンK過敏症の人は禁忌(66)。</li> </ul>
医薬品等との 相互作用	・コエンザイムQ10とは化学的に似ているため、併用すると作用が強まり、抗凝血薬を服用している人では血栓リスクが高まる可能性がある(PMID:7968059)(PMID:10902065)。

- ・止血作用があるハーブ(アルファルファ、キャベツ、パセリ、イラクサ属など)と併用摂取すると、抗凝固薬を服用している人では血栓リスクが高まることもある(PMID:10806559)。
- ・コレステラミン、経口抗生物質、ミネラルオイルなどいくつかの物質はビタミンKの血中濃度に影響を与えることが知られている(66)。
- ・血液検査、尿検査などの臨床検査値においてビタミンK摂取が影響を及ぼす項目は多く知られている(66)。
- ・大量のビタミンE摂取(800 IU/日以上)はビタミンKの活性を低下させるので、ワルファリンカリウム服用者やビタミンK摂取の低い人においては出血リスクが高まることもある(PMID:4479598)(PMID:7667263)。
- ・過剰なビタミンK摂取はワルファリンカリウムの抗凝固作用を低下させる(66)。
- ・長期にワルファリンを服用しながら、特別な要因がなくINRが変動している患者では、少量のビタミンK(100-200 μg/日)の摂取と同時に緻密なINRモニタリングおよびワルファリン用量の調節の実施が推奨されるという報告がある(PMID:18574265)。
- ・経口抗生物質の服用により、ビタミンKを合成する腸内細菌が減少し、ビタミンK不足を生じることがある(PMID:8198105)(PMID:6134007)(PMID:6101371)(PMID:12554916)(PMID:3535606)。
- ・コレステラミンやコレステポル(胆汁酸吸収薬)、ミネラルオイルはビタミンKなど脂溶性ビタミンの吸収を低下させることがある(PMID:3547004)(PMID:12996478)(PMID:12688565)。
- ・抗菌薬であるリファンピシン服用患者においてビタミンK吸収低下、腸内細菌の減少等によりビタミンK不足を生じることがある(PMID:12458578)(PMID:7661184)。
- ・動物では一日当たり必要量の1,000倍のビタミンK3を経口で与えても副作用は示さない(1)。
- ・急性毒性:1)ビタミンK1をラットおよびマウスに経口投与したときの50%致死量(LD<sub>50</sub>)はそれぞれ33,487 mg/kg以上、25g/kgである(91)。2)ビタミンK3をマウスに経口投与したときの50%致死量(LD<sub>50</sub>)は500mg/kgである(91)。

#### 動物他での 毒性試験

#### AHPAクラス分類 及び勧告

#### 総合評価

#### 安全性

- ・ビタミンK1とK2を適切に摂取する場合、おそらく安全と思われる。
- ・妊娠中・授乳中は、米国RDA(推奨量)を超えない量を経口摂取する場合は、おそらく安全と思われるが、妊娠中に米国RDA(推奨量)を超える量を摂取する場合は、危険性が示唆されている。授乳中の大量のビタミンKの摂取に関する安全性については十分なデータが得られていない。
- ・禁忌として、ビタミンK過敏症の人や抗凝固薬(ワルファリンカリウム)を投与されている人。
- ・凝固促進薬を服用している人、止血作用があるハーブ(アルファルファ、キャベツ、パセリ、イラクサ属など)と併用摂取すると、血栓リスクが高まることもある。

#### 有効性

- (注:下記の内容は、文献検索した有効性情報を抜粋したものであり、その内容を新たに評価したり保証したりしたものではありません。)
- ・ビタミンK1の経口摂取で有効なのは、1)ビタミンK欠乏症による低プロトロンビン血症、2)抗凝固療法での過剰摂取の中和、3)新生児の出血性疾患、4)抗生薬治療による低プロトロンビン血症。
  - ・ビタミンK1の経口摂取で有効であるのは、ビタミンKの吸収・合成阻害によって起きる低プロトロンビン血症。
  - ・ビタミンK2の摂取は、骨密度を維持し骨折予防に有効であることが示唆されている(PMID:10750566)。
  - ・ビタミンK2を関与成分とした特定保健用食品が許可されている。

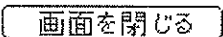
#### 参考文献

- (1) 最新栄養学 第7版(建帛社)木村修一ら 翻訳監修

- (2) 新栄養化学 朝倉書店 内藤 博ら
- (3) 第六次改訂 日本人の栄養所要量 食事摂取基準 第一出版 健康・栄養情報研究会 編
- (4) 四訂 食品成分表 女子栄養大出版部 香川芳子 監修
- (6) よくわかるビタミンブック 主婦の友社 吉川敏一
- (13) ビタミンの辞典 朝倉書店 日本ビタミン学会 編
- (26) 健康・栄養食品事典2002-2003 東洋医学舎 奥田拓男
- (51) DIETARY REFERENCE INTAKES NATIONAL ACADEMY PRESS INSTITUTE OF MEDICINE
- (55) Harper's Biochem 23th ed
- (66) Pharmacist's Letter/Prescriber's letter Natural Medicine Comprehensive Database (2006)
- (101)五訂 日本食品標準成分表 分析マニュアルの解説 財団法人日本食品分析センター 編集 (中央法規) ISBN 4-8058-4348-9  
[\(PMID:15265851\)JAMA. 2004;292:358-61.](#)  
[\(PMID:10750566\)J Bone Miner Res. 2000;15:515-21](#)  
[\(PMID:4479598\)JAMA. 1974, 230\(9\):1300-1.](#)  
[\(PMID:7667263\) Proc Natl Acad Sci U S A. 1995, 92\(18\):8171-5.](#)  
[\(PMID:8198105\)Am J Gastroenterol. 1994, 89\(6\):915-23.](#)  
[\(PMID:6134007\)Lancet. 1983, 1\(8335\):1215-6.](#)  
[\(PMID:6101371\) Lancet. 1980, 1\(8158\):39-40.](#)  
[\(PMID:12554916\)Indian Pediatr. 2003, 40\(1\):36-40.](#)  
[\(PMID:3535606\)Ann Intern Med. 1986, 105\(6\):924-31.](#)  
[\(PMID:3547004\) Med Toxicol. 1987, 2\(1\):10-32.](#)  
[\(PMID:12996478\)Am J Dig Dis. 1952, 19\(11\):344-8.](#)  
[\(PMID:12688565\)Neth J Med. 2003, 61\(1\):19-21.](#)  
[\(PMID:12458578\)Pediatr Infect Dis J. 2002, 21\(11\):1088-90.](#)  
[\(PMID:7661184\)Am J Gastroenterol. 1995, 90\(9\):1526-8.](#)  
[\(PMID:7968059\)Lancet. 1994, 12;344\(8933\):1372-3.](#)  
[\(PMID:10902065\) Am J Health Syst Pharm. 2000, 57\(13\):1221-7.](#)  
[\(PMID:10806559\)Hematol Oncol Clin North Am. 2000, 14\(2\):339-53.](#)
- (30) 「医薬品の範囲に関する基準」(別添2、別添3、一部改正について)
- (91) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS).  
[\(PMID:18697901\) Diabetes Care. 2008 Nov;31\(11\):2092-6.](#)  
[\(PMID:18574265\) Chest. 2008 Jun;133\(6 Suppl\):160S-198S.](#)

## 【話題の食品成分の科学情報:詳細】

## ビタミンK解説

画面を閉じる

発信者 構築グループ

## 本文 A. ビタミンKとは？

天然に存在するビタミンKには、緑黄色野菜・海藻類・緑茶・植物油などに含まれるビタミンK1(フィロキノン)と、腸内細菌によって合成されるビタミンK2(メナキノン)の2種類があります。ビタミンK2には11種類の同族体がありますが、この中で食品に多く含まれるのは、動物性食品に広く分布するメナキノン-4と、納豆菌によって産生されるメナキノン-7です。通常、フィロキノン・メナキノン-4・メナキノン-7を総称してビタミンKと呼びます。また、ビタミンK3(メナジオン)は天然には存在せず、大量摂取すると毒性が認められる場合があるため、使用は認められていません。ビタミンKは、各種タンパク質のグルタミン酸をγ-カルボキシグルタミン酸に変換する時の補酵素として働きます。この働きによって、血液凝固因子はカルシウムと結合できるようになり、正常な血液凝固が起こります。また、ビタミンKは骨の形成に必要とされ、日本ではメナキノン-4(メナテトレノン)が骨粗鬆症治療薬として用いられています。

## B. ビタミンKの供給源になる食品

主な食品のビタミンK含有量(フィロキノンとメナキノン-4の合計)は以下の通りです。(可食部100gあたり)

\* 系引き納豆・引き割り納豆のみメナキノン-7を含む



## 植物性食品



試料	*ビタミンK μg/100g可食部
マーガリン	53
大豆油	210
調合油 (サラダ油)	170
オリーブ油	42
大豆・乾	18
糸引き納豆	870
挽き割り納豆	1300
ほうれん草	270
ブロッコリー・生	160
しそ・葉	690
青ピーマン	20
のり	430
わかめ、生	140
わかめ、乾燥	660
緑茶	4000
緑茶・抽出液	Tr
紅茶	1500
紅茶・抽出液	6



## 動物性食品



試料	*ビタミンK μg/100可食部
まさば	5
あわび	23
さざえ	3
牛肉・かた・赤肉	4
牛肉・かた・脂身	23
豚肉・かた・赤肉	1
豚肉・かた・脂身	4
若鶏肉・皮付き	35
若鶏肉・皮なし	14
鶏卵・卵黄	40
鶏卵・卵白	1
普通牛乳	2
全脂無糖ヨーグルト	1
ナチュラルチーズ	14
バター	17

Tr(trace)・・・微量。含まれてはいるが、成分の記載限度に達していないもの。

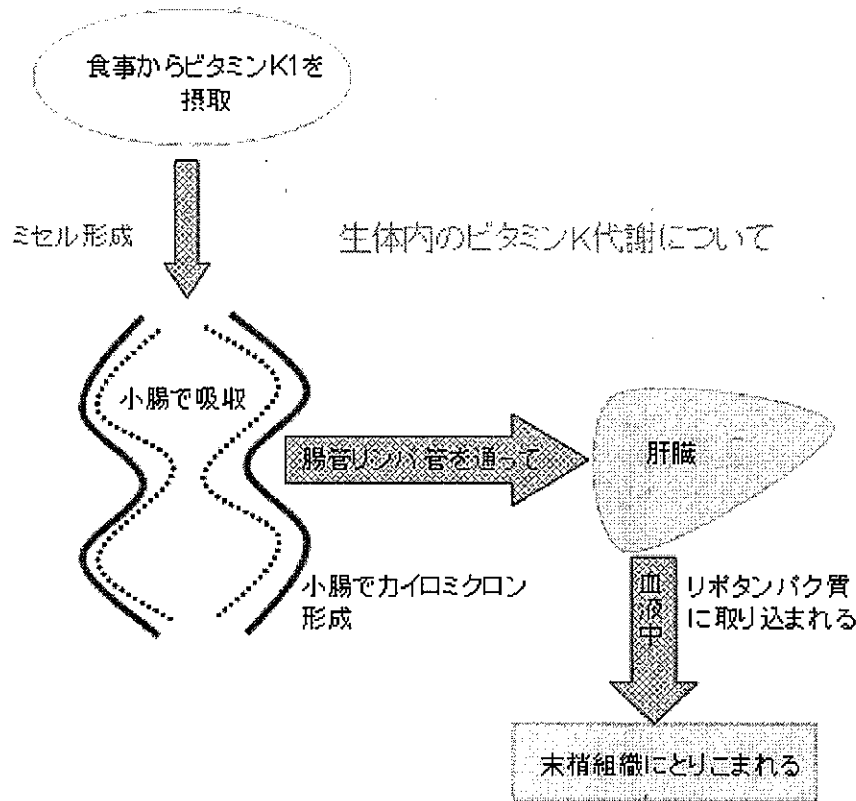
### C. ビタミンKの特性(単位・化学的安定性)

ビタミンK1及びK2はエーテル、石油エーテル、ベンゼン、ヘキサン、アセトンといった有機溶媒には溶けますが、エタノールやメタノールには溶けにくく、水には溶けません。また、空気と熱に対して安定ですが、アルカリや紫外線に対しては不安定です。

### D. ビタミンKの吸収や働き

摂取したビタミンKは、胆汁酸や膵液と混合され小腸から吸収されます。小腸で吸収されたビタミンKは、カイロミクロンに取り込まれて血液中に入り、肝臓に運ばれます。肝臓に運ばれた後、リポタンパク質によって各組織に運搬されます。生体内での、ビタミンKの代謝は以下の通りです。





## E. ビタミンK不足の問題

ビタミンK不足はどのようにして起こるのか？

1. ビタミンKの摂取不足
2. 長期間の抗生物質投与により、腸内細菌からのビタミンK供給が減少した時
3. 慢性の胆道閉塞症
4. 脂肪吸収不全
5. 肝臓病

などによって起こります。しかし、通常の食事をしている人ではビタミンKが不足することはほとんどありません。

ビタミンKが不足すると、どのような症状が起こるのか？

鼻血、胃腸からの出血、月経過多、血尿、血液凝固の遅延などといった症状が現れます。また、慢性的なビタミンK不足は、骨粗鬆症や骨折を引き起こすことが知られています。

### 「乳児・新生児のビタミンK欠乏症」

新生児は、腸内細菌が発達していなかったり、母乳中のビタミンK量が少ないため、新生児出血症や乳児ビタミンK欠乏性出血症を起こしやすいことが知られています。実際に、人工乳で育った新生児よりも母乳で育った新生児のほうが、発症の頻度が高くなります。しかし、出血性疾患の新生児にビタミンKを投与すると、正常なレベルまで凝固因子濃度が上昇し、出血傾向を制御できるようになります。

## F. ビタミンK過剰摂取のリスク

ビタミンK1及びK2は、大量に摂取しても毒性がないことが報告されています。しかし、合成品であるビタミンK3は人体に悪影響を与えるため、使用が中止されています。

ビタミンK3の人体への悪影響

・ビタミンK3を幼児に5mg/日以上以上の量で与えると、溶血性貧血、高ビリルビン血症、核黄疸を生じま

す。

- ・ビタミンK3は遺伝的にグルコース-6-リン酸脱水素酵素を欠損した患者で溶血を引き起こします。
- ・重篤な肝疾患の患者にビタミンK3を与えると、肝機能を抑制します。

### G. ビタミンKはどのぐらい摂取すればよいか？

各年齢別のビタミンKの食事摂取基準(日本人の食事摂取基準2005年版)は以下の通りです。

#### <ビタミンKの食事摂取基準(μg/日)>

性別	男性			女性		
	推奨量 (RDA)	目安量 (AI)	上限量 (UL)	推奨量 (RDA)	目安量 (AI)	上限量 (UL)
0~5(月)	-	4	-	-	4	-
6~11(月)	-	7	-	-	7	-
1~2(歳)	-	25	-	-	25	-
3~5(歳)	-	30	-	-	30	-
6~7(歳)	-	40	-	-	35	-
8~9(歳)	-	45	-	-	45	-
10~11(歳)	-	55	-	-	55	-
12~14(歳)	-	70	-	-	65	-
15~17(歳)	-	80	-	-	60	-
18~29(歳)	-	75	-	-	60	-
30~49(歳)	-	75	-	-	65	-
50~69(歳)	-	75	-	-	65	-
70以上(歳)	-	75	-	-	65	-
妊婦(付加量)				-	+0	-
授乳婦(付加量)				-	+0	-

推奨量(RDA, Recommended Dietary Allowance)

ある性・年齢階級に属する人々のほとんど(97~98%)が1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量。

目安量(AI, Adequate Intake)

ある性・年齢階級に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。(特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量。)

上限量(UL, Tolerable Upper Intake Level)

ある性・年齢階級に属するほとんど全ての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の最大限の量。

### H. ビタミンK摂取状況

平成18年の国民健康・栄養調査で男性は平均250μg、女性は平均242μg摂取しています。男女とも必要量を満たしています(13)。

### I. 栄養機能食品としての関連情報

ビタミンKは、まだ規格基準型の栄養機能食品の対象成分にはなっておりませんが、個別評価型の特定保健用食品としてビタミンK2(メナキノン-7)高生産納豆菌(Bacillus subtilis OUV 23481株)を含む納豆が許可されています。

## J. その他の情報

ビタミンKは、ビタミンK欠乏症の予防及び新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血、抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症の治療薬として用いられています(医薬品名:フィットナジオン、メナテトレノン)。また、メナテトレノン(ビタミンK2製剤)は、骨粗鬆症における骨量・疼痛改善の治療薬(1日に45mgを食後3回に分けて服用)としても用いられています。これらの治療薬による副作用の報告は以下の通りです。

### フィットナジオン

- 1.大量、長期投与により高ビリルビン血症が現れる。
- 2.悪心、吐き気、軟便。
- 3.まれにショックを起こす。

### メナテトレノン

胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢、湿疹、頭痛。

### 注意

ビタミンK製剤は抗凝血薬のワルファリンカリウムとの併用は禁忌です。また、ワルファリンを服用している方は、納豆・青汁・クロレラなどの摂取について、必ず医師と相談してください。

- 参考文献
- 1.日本人の食事摂取基準 2005年版:第一出版
  - 2.栄養学総論:三共出版株式会社
  - 3.ビタミンハンドブック① 脂溶性ビタミン:化学同人
  - 4.専門領域の最新情報 最新栄養学:建帛社
  - 5.FOOD CHEMISTRY THIRD EDITION:Owen R. Fennema
  - 6.五訂食品成分表:女子栄養大学出版部
  - 8.消化・吸収—基礎と臨床—:第一出版
  - 9.DIETARY REFERENCE INTAKE for Vitamin A,Vitamin K,Arsenic,Boron,Chromium,Copper,Iodine,Iron,Magganese,Molybdenum,Nickel,Silicon, Vanadium and Zinc
  - 10.薬理書:廣川書店
  - 12.Q & A 保健機能食品制度の手引き:新日本法規
  - 11.[厚生労働省ホームページ](#)
  - 7.ビタミン学会
  - 13.平成18年 国民健康・栄養調査結果の概要

## 【話題の食品成分の科学情報: 詳細】



グレープフルーツと薬物の相互作用について (Ver.090129)

[画面を閉じる](#)

発信者 構築グループ

本文 目次

1.はじめに2.グレープフルーツの種類と相互作用を起こす成分

- (1) グレープフルーツの種類と特徴
- (2) 相互作用を起こす成分について

3.相互作用の機構

- (1) 薬物の吸収・代謝・排泄と体内動態を示す指標
- (2) グレープフルーツ中の成分と薬物との相互作用の機構
- (3) グレープフルーツジュースと相互作用を起こす薬物の実例

4.薬物とグレープフルーツの相互作用の解釈について5.詳細な情報

## 1. はじめに

最近の研究から、食品と薬物との相互作用が注目されています。その代表的な例として、カルシウム拮抗薬(血圧を下げる薬物の一つ)とグレープフルーツの関係があります。グレープフルーツはカルシウム拮抗薬の消化管における吸収や代謝に影響して、薬物の効果を増強する可能性があります(PMID:10741622) (PMID:10945313) (PMID:11103749) (PMID:11214770) (PMID:12040751) (PMID:15592332)。



食品と薬物との相互作用を考えるとときにもっとも重要なのは「どの成分が作用を起こすのか」「どれくらいの量で作用が起きるのか」ということです。なぜなら、「作用を起こす成分と量」さえ分かれば、「食べてもよいか、食べてはいけないか」の判断が的確にできるからです。食べてはいけないのに食べてしまって健康被害が発生する場合はもちろんですが、本当は食べてもよいのに健康被害の可能性を恐れて食べずに済ますことも(食品の選択肢が狭まるので)QOL(Quality of life: 生活の質)の低下につながります。

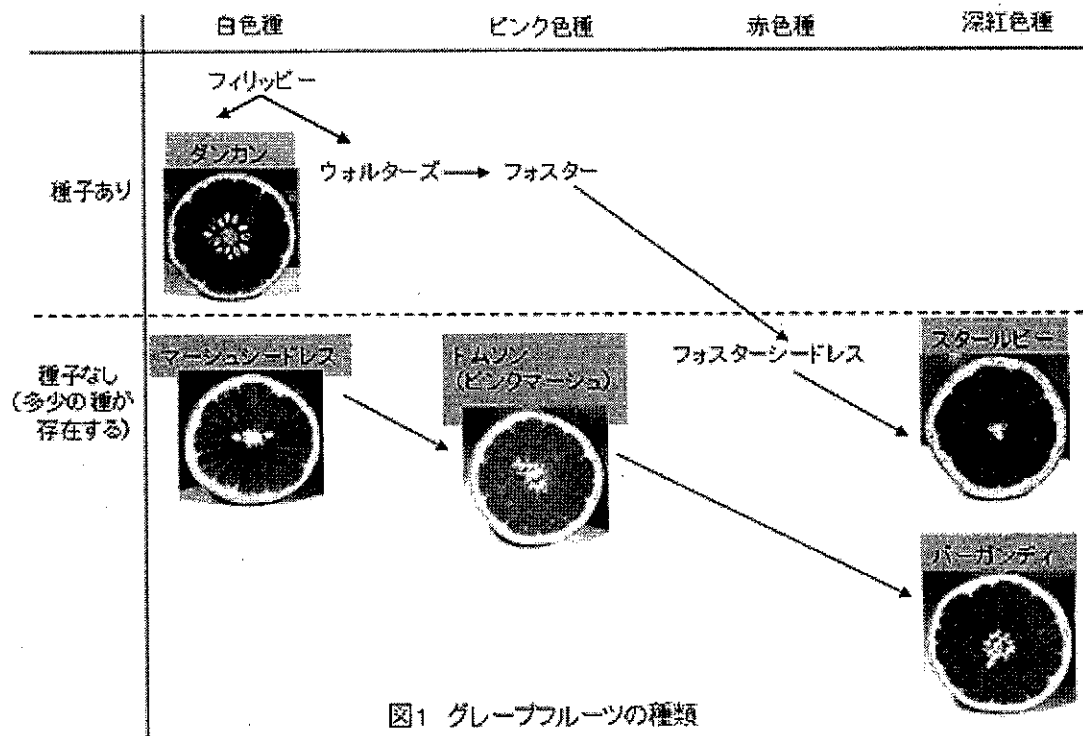
食品と薬物の相互作用の有無を単なる言葉としては知っていても、その情報の具体的な内容を理解していなければ、相互作用の影響を過大評価したり過小評価したりする事になります。正確な情報を入手することができれば、安全性に十分配慮しながら、柔軟な対応が可能になってきます。つまり、健康被害のリスクを回避しながら、食品の選択幅を維持できるわけです。そこで、ここではグレープフルーツと薬物の相互作用について、現時点で得られている情報を紹介します。

## 2. グレープフルーツの種類と相互作用を起こす成分

## (1) グレープフルーツの種類と特徴

グレープフルーツには果肉が白色のもの(ダンカン、マーシュシードレス)、ピンク色のもの(フォスター、ピンクマーシュ)、赤色のもの(フォスターシードレス)など様々な品種があります。図1にグレープフルーツの種類、図2にグレープフルーツの構造を示しました。柑橘類の中で薬物との相互作用を起こすのはグレープフルーツが有名ですが、最近では、ぶんたん(ポメロ)、オロブランコ、ダイダイ(ビターオレンジ)などグレープフルーツ以外の柑橘類も薬物との相互作用を起こす可能性が示されていま

す(PMID:11180034) (PMID:12698101) (PMID:15258108) (PMID:16513449)。



## (2)相互作用を起こす成分について(フラノクマリン類について)

薬物との相互作用を起こす成分は、以前はグレープフルーツ特有の苦味成分であるナリンギンやナリンゲニンなどのフラボノイド類と考えられていました(図3参照) (PMID:1577050) (PMID:1671113) (PMID:8162660) (PMID:9260034)。しかし、その後の研究から、ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチンなどのフラノクマリン類(図4参照)が相互作用に関与することが明らかにされています (PMID:9351897) (PMID:9352575) (PMID:9548795) (PMID:10859150) (PMID:11180034) (PMID:15592332) (PMID:16685052)。例えば、グレープフルーツジュースからフラノクマリン類(ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチン)を除去したものでは、フェロジピン(グレープフルーツとの相互作用がよく知られているカルシウム拮抗薬)との相互作用は、認められないことが示されています (PMID:16685052)。

薬物との相互作用に関与する成分がフラノクマリン類であることが明らかにされるのにもない、それら成分のグレープフルーツ中含量が測定されています(表1)。フラノクマリン含量は、ピンクやルビー種よりも白色種の方が多く(PMID:9351897) (PMID:10872589) (PMID:16390207)、またその含量は果皮>果肉>種の順になっていることが報告されています(PMID:16390207)。フラノクマリン類が果皮に多く含まれていることから、フラノクマリンを含む果皮を使用したマーマレードなどでもその摂取量によっては相互作用が懸念されます(PMID:11103749)。また、その影響は果汁だけではなく、果肉の摂取によっても起こるとの報告があります(PMID:12040751)。フラノクマリン類は市販されているグレープフルーツオイルからも検出されています(PMID:9351897)。ここで留意しなければならないのは、同一製品でもロット番号が異なればフラノクマリン類の含有量は異なり、相互作用にも違いが生じる可能性があることです(PMID:16390207)。

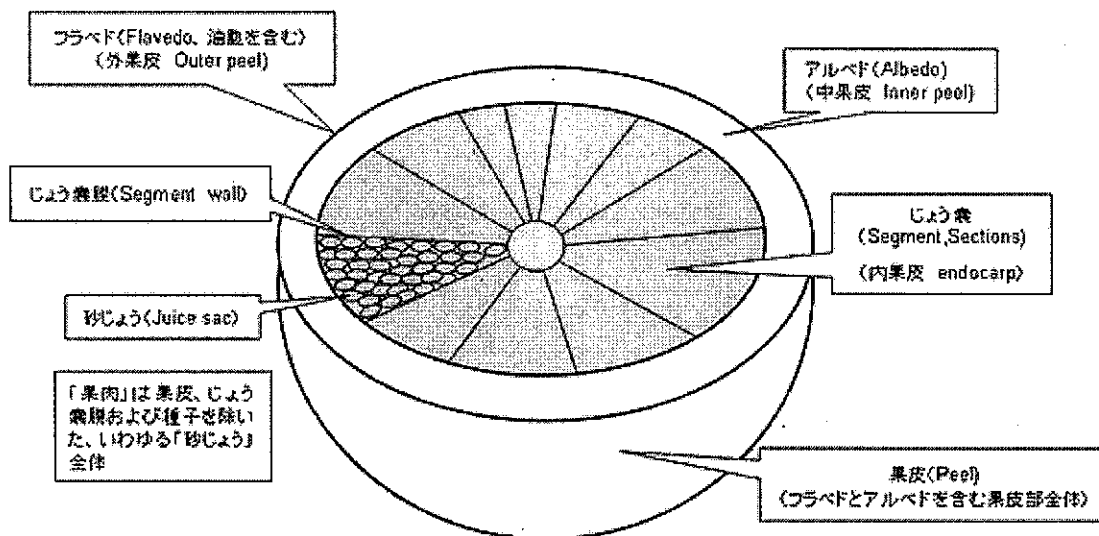


図2 グレープフルーツの構造

フラノクマリン類はグレープフルーツ以外の柑橘類、例えば、ぶんたん(ポメロ)、オロブランコ、ダイダイ(ビターオレンジ)にも含まれています(PMID:10859150) (PMID:11180034) (PMID:15258108) (PMID:16272808)。一方、果物や柑橘類の中で、オレンジ、りんご、ぶどう、タンジェリンにはフラノクマリン類は検出されていません(PMID:9548795) (PMID:10859150) (PMID:10872589) (PMID:16272808)。

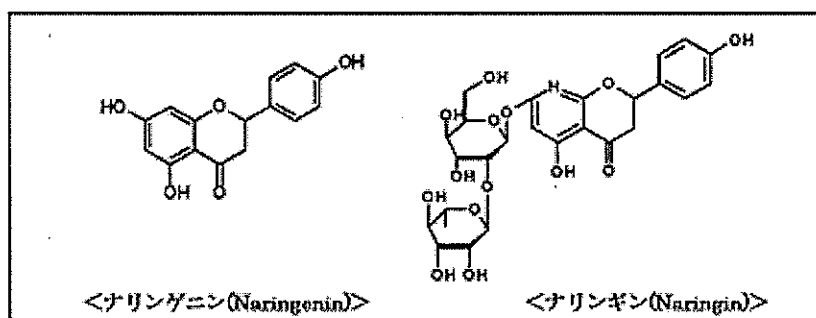


図3 グレープフルーツに存在する代表的なフラボノイド類

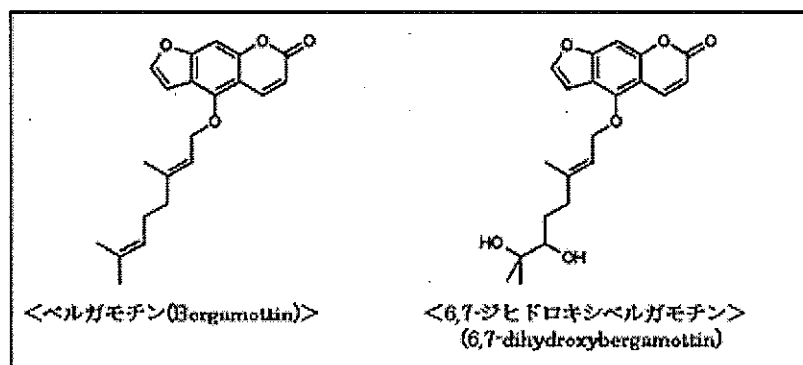
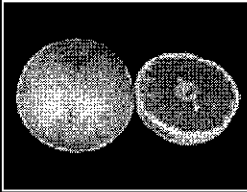
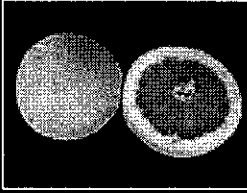
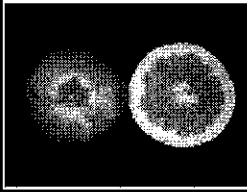
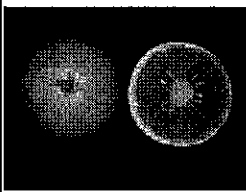


図4 グレープフルーツに存在する代表的なフラノクマリン類

表1 主な柑橘類の特徴とフラノクマリン類含量

名称	特徴	フラノクマリン類の含量	
		ベルガモチン	ジヒドロキシベルガモチン
	外観は黄色で、直径は10		

<p>[和名] グレープフルーツ</p> <p>[英名] grapefruit</p> <p>[学名] Citrus paradisi</p>	<p>ー13cm。果肉は白黄色で、ホワイト種と呼ばれている。 (一般的に市販されているホワイト種は主にマーシュシードレスである。) 果汁は多く、さわやかな酸味とわずかな苦味がある。</p> 	<p>3.95mg/果肉 223.1g (PMID:12040751) 10.8mg/L (PMID:12040751) 16 μ mol/L (PMID:11180034) 20.1 μ mol/L (PMID:15592332) 28 μ mol/L (PMID:11103749) 6 μ mol/L(果肉中) (PMID:11103749)</p>	<p>4.32mg/果肉223.1g (PMID:12040751) 6.6mg/L (PMID:12040751) 23 μ mol/L (PMID:11180034) 42 μ mol/L (PMID:11103749) 118 μ mol/L(果肉中) (PMID:11103749)</p>
<p>[和名] ダイダイ、サワーオレンジ</p> <p>[英名] Sour orange, Bitter orange</p> <p>[学名] Citrus aurantium</p>	<p>外観はホワイト種よりもやや赤みがかり、果肉は赤みを帯び、ルビー種と呼ばれている。ホワイト種よりもやや甘味が強い。</p> 	<p>3.1 μ mol/L (PMID:16390207)</p>	<p>10.3 μ mol/L (PMID:16390207)</p>
<p>[和名] ダイダイ、サワーオレンジ</p> <p>[英名] Sour orange, Bitter orange</p> <p>[学名] Citrus aurantium</p>	<p>ぶんとんとマンダリンの交雑種である。酸味や苦味が強く甘味が弱いため、生食には不向きである。</p>	<p>5 μ mol/L (PMID:11180034)</p>	<p>36 μ mol/L (PMID:11180034)</p>
<p>[和名] オロブランコ (商品名:スウィーティー)</p> <p>[英名] Oroblanco</p> <p>[学名] Citrus paradisi</p>	<p>グレープフルーツとぶんたんの交雑種である。果皮は緑色をしており、酸味が少なく、甘味が強い。</p> 	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>[和名] ぶんたん(ざぼん)</p> <p>[英名] Shaddock, Pomelo, Pummelo</p> <p>[学名] Citrus grandis</p>	<p>果皮は1~2cmと厚く、果肉は苦味があり、果汁は少ない。</p> 	<p>31.9 μ M (PMID:16272808)</p>	<p>29.5 μ M (PMID:16272808)</p>

### 3. 相互作用の機構

#### (1)薬物の吸収・代謝・排泄と体内動態を示す指標

口から摂取した薬物は、主に小腸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します(図5参照)。薬物は体にとって異物であり、代謝(解毒)されて体外へ排出されます。薬物の代謝には肝臓が重要な役割を持っており、その代謝にはチトクロームP450(CYPs)という酵素による第1相反応(酸化、還元、加水分解)とそれに続く第2相反応(グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合など)があります。CYPsによる代謝は生体内での薬物代謝の律速段階であり、この代謝を受けると通常、薬物の薬理作用は失活します。CYPsとしては、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9A、CYP2C19、CYP1A2など多くの分子種が存在しています。CYPsは人種、飲食物や嗜好品の影響を受け、発現には個人差があることも知られています。たとえばCYP2C19は遺伝多型性があり日本人では約20%が欠損しているとされている分子種、CYP1A2は喫煙などにより誘導される分子種です。また、CYP3A4はかなり多くの医薬品の代謝に関係しており、薬物相互作用を考える際に重要な分子種です。

CYPsの一つであるCYP3A4は肝臓では全CYPsの約30%ですが、消化管では全CYPsの70%を占めているとされています。そして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します。実はこの消化管におけるCYP3A4による薬物代謝の段階がグレープフルーツとの相互作用に大きく関与しています(詳細は(2)を参照してください)。

体内に取り込まれた薬物の量を示す指標として、AUC(血液中薬物濃度時間曲線下面積、area under the curve)やCmax(最高血中濃度、maximum drug concentration)、Tmax(最高血中濃度到達時間、maximum drug concentration time)という言葉があります。AUCは一般に、薬物投与後の血液中濃度(縦軸)と時間(横軸)のグラフを作成したとき、時間的な薬物濃度の総和を表した部分の面積をさします。またCmaxは、薬物投与後の最高血中濃度、Tmaxは最高血中濃度到達時間をそれぞれ指します(図6参照)。グレープフルーツと薬物の相互作用の検討では、このような血液中の薬物濃度の変化を示す指標の測定が行われています。



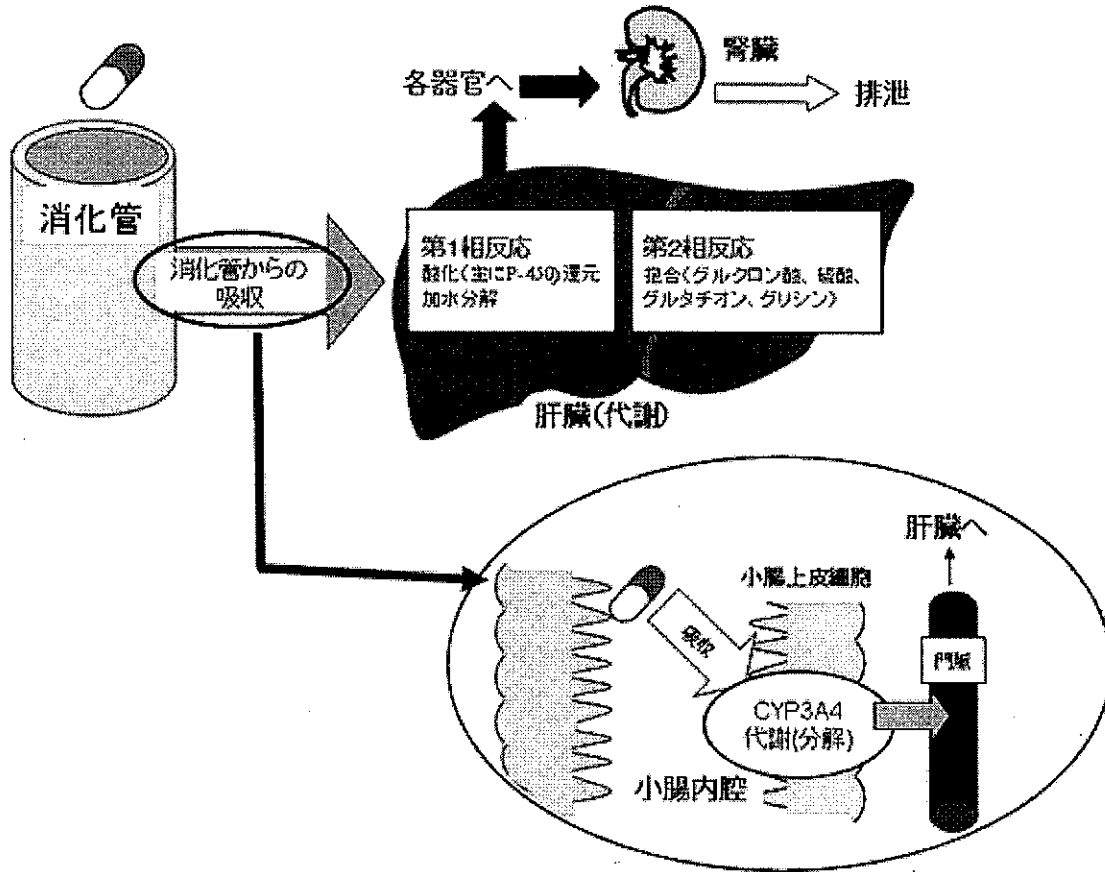


図5 薬物の吸収・代謝・排泄の仕組みと小腸上皮細胞における代謝の仕組み

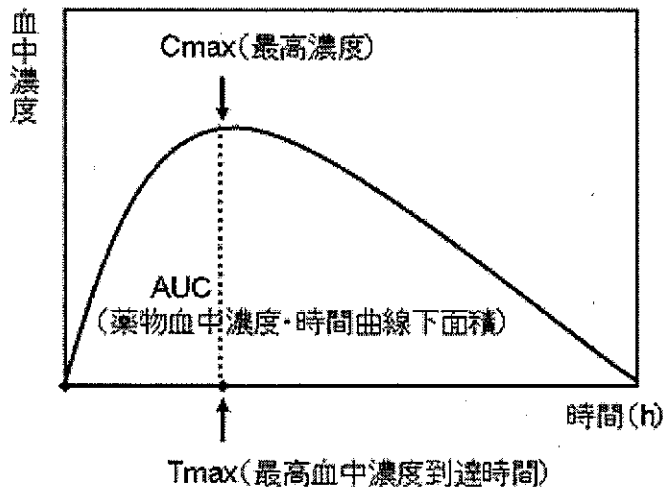


図6 AUC, Cmax, Tmaxの関係

(2) グレープフルーツ中の成分と薬物との相互作用の機構

グレープフルーツと薬物との相互作用は、1989年にカナダのBaileyらがエタノールの味をマスクする目的でグレープフルーツを利用した研究において偶然見いだされました(PMID:2612087)。グレープフルーツによって相互作用を受ける薬物の特徴としては、ほとんどが酵素CYP3A4の基質になっています。そしてグレープフルーツは、薬物の循環血液中からの除去速度には影響しない、また薬物を静脈内投与した条件では影響しないという理由から、相互作用を起こす部位は消化管と考えられています(PMID:7628179) (PMID:7768070) (PMID:9174684)。

グレープフルーツの影響はCYP3A4で代謝を受ける薬物で認められ、その作用機序は次のように考えられています。

代謝を受けやすい薬物は、本来ならば小腸上皮細胞に存在する薬物代謝酵素CYP3A4によってある程度代謝を受け不活性化されるため、循環血液中に入る薬物量が少なくなります。しかし、グレー

プフルーツ中のフラノクマリン類がCYP3A4を阻害すると(PMID:9153299) (PMID:9723817)、薬物が不活性化されないため、循環血液中に入る薬物量は多くなり、その結果として体内濃度の指標となるAUCやCmaxが大幅に増加し(PMID:7715295) (PMID:7768070) (PMID:11103749) (PMID:11180034) (PMID:15592332)、結果として薬物が効きすぎてしまう状況になります。グレープフルーツジュース200mL程度の摂取でもカルシウム拮抗薬(フェロジピン、ニソルジピン)の効果が増強されるとの報告があります(PMID:10741622) (PMID:10945313) (PMID:1671113)。また、グレープフルーツの薬物に対する相互作用は長く持続し(PMID:9723817) (PMID:10606837) (PMID:10741622)、長いものでは3-7日間持続するとの報告もあります(PMID:11061578)。そのため相互作用の影響を解除するには、グレープフルーツの摂取を2、3日空けた方がよいとの考え方も示されています(PMID:10606837)。

その他の相互作用の機序として、小腸上皮細胞の薬物輸送タンパク質(P-糖タンパク質、薬物を消化管上皮細胞から管腔側へ排泄)の阻害も考えられています。しかし、最近行われたヒト試験において、P-糖タンパク質を介した相互作用の機序については、否定的な結果が出されています(PMID:10227700) (PMID:11673746) (PMID:15903127)。グレープフルーツのP-糖タンパクを介した機構については現時点では明確でなく今後のさらなる検証が望まれます。

### (3) グレープフルーツジュースと相互作用を起こす薬物の実例

グレープフルーツとの相互作用が問題となる薬物の特徴として、次の3点が挙げられます。

- 治療域(初めて効果が出る量から中毒症状が出る直前の量の範囲)が狭い
- 薬物代謝酵素のCYP3A4で代謝される
- 生体内において代謝を受けやすい

グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物を表2にまとめました。グレープフルーツの影響は、平常時の薬物代謝能力の高い人ほど大きいと考えられます。

表2 グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物

薬物名		相互作用の影響	
		血中薬物濃度への影響	薬効への影響
カルシウム拮抗剤 (降圧薬・抗狭心症薬)	フェロジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:10945313)	高齢者で最高血圧、最低血圧が低下、心拍数がわずかに上昇(PMID:10945313)
	ニソルジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:10741622)	最高血圧、最低血圧が低下、頭痛(PMID:10741622)
	ニフェジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:12040751)	報告なし
HMGCoA還元酵素阻害薬 (抗高脂血症薬)	アトルバスタチン	AUCが上昇 (PMID:15025743)	報告なし
抗不安剤	トリアゾラム	AUCとCmaxが上昇 (PMID:11009051)	報告なし
免疫抑制剤	シクロスポリン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:16513449)	報告なし
抗アレルギー剤	テルフェナジン (販売中止)	死亡直後の濃度が著しく高かった。	気分が悪くなり、その日に死亡 (PMID:9129556)

(詳細については、5. 詳細データを参照)

### 4. 薬物とグレープフルーツの相互作用の解釈について

これまでの多くの研究結果から、CYP3A4で代謝を受ける薬物とグレープフルーツが相互作用を起こすことは明らかです。これは主に血液中の薬物動態に対する影響を検討した研究から示されています

ます。ここで注目すべき事は、もともとCYP3A4による薬物の代謝能にはかなり個人差があり(PMID:10668858)、またグレープフルーツの影響にもかなり個人差があることです(PMID:10223776)(PMID:16685052)。すなわち、血液中の薬物濃度の変化で評価したとき、グレープフルーツと薬物との相互作用がほとんど認められない人もいれば、かなり影響が出る人もいるということです。抗アレルギー剤のテルフェナジン(副作用が強いため1997年販売中止)のような重篤な副作用を起こす薬物では、相互作用により死亡した事例もありますが、概して、これまで報告されている相互作用の検討結果は血液中の薬物濃度の変化を検討したものがほとんどで、薬効(例えば、血圧の低下作用)に対してまで著しい影響が出たという研究報告はあまり多くありません。

以上のことから一概に「薬物と一緒にグレープフルーツを摂取することは厳禁」と単純に判断するのではなく、個人差の影響、相互作用を危惧する薬物の副作用の症状と程度、高齢者など影響を受けやすい対象者など、個別の状況を考慮して柔軟に対応することも可能と考えられます。なお、グレープフルーツの小腸における代謝阻害作用を利用すれば、高価なシクロスポリン(免疫抑制剤)の投薬量を減少させることができるとの考え方もあります(PMID:7715295)(PMID:8859044)。しかし、グレープフルーツのCYP3A4阻害効果には大きな個人差があるだけでなく、グレープフルーツ中のフラノクマリン類の存在量も一定していないことから、投薬量を減少させる目的で安易にグレープフルーツを摂取することは避けるべきとの考え方もあります(101)。いずれにしても、安全性が最も重要であることを踏まえ、グレープフルーツとの相互作用が懸念される薬物を飲んでいる方は、基本として専門家と相談し、自分の健康をよく観察しながら対応していくことが現時点では妥当な対応と思われる。

## 5. 詳細な情報

グレープフルーツと薬物の相互作用を検討した論文について、薬物の種類、試料としたグレープフルーツの詳細、被検者、実験方法、結果で分類しました。この詳細な情報の表はこちら(PDF)です。

- 参考文献 (101) これだけは知っておきたい 飲食物と薬の相互作用 藤村昭夫編著 永井書店  
(PMID:10741622) Clin Pharmacol Ther. 2000 Mar;67(3):201-14.  
(PMID:10945313) Clin Pharmacol Ther. 2000 Jul;68(1):28-34.  
(PMID:11103749) Clin Pharmacol Ther. 2000 Nov;68(5):468-77.  
(PMID:11214770) Eur J Clin Pharmacol. 2000 Dec;56(9-10):643-9.  
(PMID:12040751) Yakugaku Zasshi. 2002 May;122(5):323-9.  
(PMID:15592332) Clin Pharmacol Ther. 2004 Dec;76(6):607-17.  
(PMID:11180034) Clin Pharmacol Ther. 2001 Jan;69(1):14-23.  
(PMID:12698101) Transplantation. 2003 Apr 15;75(7):1057.  
(PMID:15258108) Drug Metab Dispos. 2004 Aug;32(8):828-33.  
(PMID:16513449) Clin Pharmacol Ther. 2006 Mar;79(3):255-62.  
(PMID:1577050) Eur J Clin Pharmacol. 1992;42(3):313-7.  
(PMID:1671113) Lancet. 1991 Feb 2;337(8736):268-9.  
(PMID:8162660) Clin Pharmacokinet. 1994 Feb;26(2):91-8.  
(PMID:9260034) Clin Pharmacokinet. 1997 Aug;33(2):103-21.  
(PMID:9351897) Drug Metab Dispos. 1997 Nov;25(11):1228-33.  
(PMID:9352575) Pharmacogenetics. 1997 Oct;7(5):391-6.  
(PMID:9548795) Chem Res Toxicol. 1998 Apr;11(4):252-9.  
(PMID:10859150) Drug Metab Dispos. 2000 Jul;28(7):766-71.  
(PMID:16685052) Am J Clin Nutr. 2006 May;83(5):1097-105.  
(PMID:10872589) J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000 May 12;741(2):195-203.  
(PMID:16390207) J Agric Food Chem. 2006 Jan 11;54(1):249-55.  
(PMID:16272808) Yakugaku Zasshi. 2005 Nov;125(11):875-9.

- (PMID:2612087) Clin Invest Med. 1989 Dec;12(6):357-62.
- (PMID:7628179) Clin Pharmacol Ther. 1995 Jul;58(1):20-8.
- (PMID:7768070) Clin Pharmacol Ther. 1995 May;57(5):485-91.
- (PMID:9174684) Eur J Clin Pharmacol. 1997;52(2):139-45.
- (PMID:9153299) J Clin Invest. 1997 May 15;99(10):2545-53.
- (PMID:9723817) Br J Clin Pharmacol. 1998 Aug;46(2):101-10.
- (PMID:7715295) Lancet. 1995 Apr 15;345(8955):955-6.
- (PMID:10606837) Br J Clin Pharmacol. 2000 Jan;49(1):49-58.
- (PMID:11061578) Clin Pharmacol Ther. 2000 Oct;68(4):384-90.
- (PMID:10227700) Pharm Res. 1999 Apr;16(4):478-85.
- (PMID:11673746) Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct;70(4):311-6.
- (PMID:15903127) Clin Pharmacol Ther. 2005 Apr;77(4):291-301.
- (PMID:10668858) Clin Pharmacokinet. 2000 Jan;38(1):41-57.
- (PMID:10223776) Clin Pharmacol Ther. 1999 Apr;65(4):395-401.
- (PMID:8859044) Arch Dermatol. 1996 Oct;132(10):1249.
- (PMID:15025743) Br J Clin Pharmacol. 2004 Apr;57(4):448-55.
- (PMID:11009051) Eur J Clin Pharmacol. 2000 Aug;56(5):411-5.
- (PMID:9129556) Clin Pharmacol Ther. 1997 Apr;61(4):395-400.

---

(C) Copyrights National Institute of Health and Nutrition. All Rights Reserved.

---