

医薬品との相互作用を回避した緑茶の飲用法について

【助成対象研究者】

福島県立医科大学医学部 薬理学講座

三坂 真元

【共同研究者】

福島県立医科大学医学部 薬理学講座 木村 純子

福島県立医科大学医学部 医療人育成・支援センター 亀岡 弥生

福島県立医科大学医学部 薬理学講座 阿部 理

静岡県立大学薬学部 薬物動態学分野 尾上 誠良

フリードリヒ・アレクサンダー大学ニュルンベルク=エアランゲン Martin F. Fromm

【研究の目的】

緑茶は機能性食品として世界的に注目を集める一方、薬物との相互作用に関する臨床エビデンスは極めて限られている。本研究は、我々が以前見出した緑茶と水溶性降圧薬ナドロールとの相互作用の知見を踏まえ、緑茶と薬物の相互作用に関して特に以下に挙げる5つの疑問点に焦点を当て臨床研究を実施した。

- 1) 緑茶または緑茶カテキンの単回服用はナドロールの体内動態に影響するか。
- 2) 緑茶飲用の薬物動態に対する影響はどのくらい持続するか。
- 3) カテキンは緑茶-薬物相互作用の原因物質であるか。
- 4) カテキン類がどの程度含まれると相互作用を起こすか。
- 5) 緑茶はナドロール以外の薬物とも相互作用を起こすか。

【研究の成果】

【概要】

本研究から、ヒトにおいて緑茶または主要なカテキンであるエピガロカテキンガレート (EGCG) を日常的に摂取する量で単回摂取した場合、ナドロールの血漿中濃度は有意に低下することが明らかとなった。また、緑茶については1回の飲用後少なくとも1時間はナドロールと相互作用を引き起こす可能性があることが示唆された。これら相互作用の機序として、カテキン類が経口投与されたナドロールの消化管吸収を阻害することで、血中への移行を抑制すること、それによりナドロールの薬理作用である血圧降下作用が弱まることが考察された。一方、脂溶性薬物であるフルバスタチンについては、緑茶およびEGCGとの併用による体内動態の変動はみられなかった。

(1) 健常人において緑茶の単回摂取がナドロールの体内動態に及ぼす影響

本試験において、健常成人 11 名（男女比 5/6、平均年齢 23.8 歳、BMI 22.8 kg/m²）は、前日夜より絶食下でナドロール（30 mg）を緑茶または水（対照群）とともに服用した。または、予め緑茶を単回飲用し、1 時間後にナドロールを水とともに服用した。試験用の緑茶は、EGCG の摂取量が約 150 mg となるように市販の茶葉を用いて調製し、摂取量は 150 ml とした。その結果、緑茶をナドロールと同時に摂取した群におけるナドロールの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）は対照群と比較して、それぞれ 55% および 52% 有意に低下した。さらに、ナドロール投与の 1 時間前に緑茶を単回摂取した群においてもナドロールの AUC および C_{max} は有意な減少が認められた。ナドロール尿中排泄量は緑茶同時または 1 時間前摂取群において有意に低下したものの、ナドロールの腎クリアランスは 3 群間で差はみられなかった。以上の結果より、日常摂取しうる緑茶は 1 回の飲用であってもナドロールの体内動態を変化させ、さらにその影響は飲用後 1 時間以上持続することが明らかとなった。

(2) 健常人において緑茶とナドロールの相互作用における EGCG の関与

本試験において、健常成人 13 名（男女比 6/7、平均年齢 31.2 歳、BMI 22.3 kg/m²）は、前日夜より絶食下でナドロール（30 mg）を、水に溶解させた EGCG 濃縮茶抽出物または水（対照群）とともに経口服用した。EGCG 濃縮茶抽出物中に含まれる EGCG 量は 50 mg（低用量群）および 150 mg（高用量群）となるように調製し、水 300 ml に溶解させた。その結果、EGCG 低および高用量群におけるナドロールの AUC は対照群と比べて、それぞれ 33% および 47% 減少した。ナドロールの C_{max} についても、EGCG 濃縮茶抽出物との併用によって有意な低下が認められた。興味深いことに、投与後 48 時間のナドロール累積尿中排泄量は EGCG 低および高用量群において、対照群と比べ有意に減少した一方、ナドロールの消失半減期および腎クリアランスに EGCG 併用の影響はみられなかった。これらの結果は、緑茶に含まれる様々な成分の中で、カテキン類の一つである EGCG がナドロールとの相互作用に主要な役割を担っていることを初めて明らかにするとともに、その投与量が 50 mg であっても相互作用が生じることがわかった。Mizukami らによると、この量は一般的な市販のペットボトル緑茶を 300 ml 飲用した際に摂取する EGCG 量に相当することから（文献 1）、ナドロールによる薬物療法中は EGCG を含む緑茶製品および飲食品の摂取は回避すべきであると考察された。

(3) 健常人において緑茶の単回摂取がフルバスタチンの体内動態に及ぼす影響

本研究では、まず緑茶および EGCG が *in vitro* において薬物代謝酵素 CYP2C9 の活性に及ぼす影響についてリコンビナント CYP2C9 を用いて検討した。その結果、緑茶および EGCG は CYP2C9 を介した基質薬物（ジクロフェナクおよびフルバスタチン）の代謝を濃度依存的に阻害し、50% 阻害定数は 1.9 から 45 μM 程度であった。

臨床試験では、健常成人 11 名（男女比 5/6、平均年齢 25.1 歳、BMI 21.3 kg/m²）に対して、前日夜から絶食下でフルバスタチン（20 mg）を緑茶、EGCG 濃縮茶抽出物または水（対照群）（いずれも摂取量は 300 ml）とともに経口投与した。調製した緑茶に含まれる EGCG 量は約 70 mg/300 ml であった。EGCG 濃縮茶抽出物中に含まれる EGCG 量は 150 mg となるようにカプセルに封入した。その結果、フルバスタ

チンの AUC、 C_{max} および消失半減期のいずれについても各群間で差異はみられなかった。これらの結果から、緑茶および EGCG は *in vitro* では CYP2C9 を阻害するものの、少なくとも単回摂取の場合において、フルバスタチンの体内動態には影響しないことが示唆された。

【参考文献】

Mizukami, Y., Sawai, Y. & Yamaguchi, Y. Simultaneous analysis of catechins, gallic acid, strictinin, and purine alkaloids in green tea by using catechol as an internal standard. *J. Agric. Food Chem.* 55, 4957-4964 (2007).

【今後の課題】

本研究では、緑茶と薬物の相互作用の解明を目指して基礎的検討および臨床試験を実施し、新たな科学的および臨床的知見が得られた。すなわち、緑茶とナドロールの薬物動態学的相互作用にはカテキン、特に EGCG が寄与しており、EGCG または緑茶の単回併用であっても相互作用が起こることが示された。その機序としてナドロールの腎排泄を変化させずに血中濃度を低下させたことから、緑茶および EGCG は主にナドロールの消化管吸収を抑制したことが示唆された。興味深いことに、緑茶を飲用した後、1 時間はナドロール体内動態への影響が持続することが明らかとなった。EGCG 摂取量 50 mg は市販されている通常のペットボトル緑茶に含まれる量に相当することから、少なくともナドロールを用いた薬物治療において緑茶の摂取は避けるべきであると考察された。緑茶およびカテキン類は薬物代謝酵素 CYP の活性を阻害することが我々のグループをはじめ既に多くの報告がある。本研究では、CYP2C9 について検討を進め、*in vitro* では、これまでの報告と一致して、緑茶および EGCG が CYP2C9 を介した基質薬物の代謝を阻害することが明らかとなった。しかしながら、臨床試験からは CYP2C9 の基質であるフルバスタチンの体内動態に対する緑茶および EGCG の単回併用の影響は観察されなかった。

一連の研究結果から、緑茶またはカテキン類は特に水溶性薬物を経口投与した場合に相互作用を起こす可能性が高く、その一方で、脂溶性で体内動態に対する薬物代謝酵素の影響が大きいと考えられる薬物については、緑茶またはカテキン類摂取の影響は小さい、との仮説が導き出される。

今後の検討課題の一つは、この仮説を検証していくことである。相互作用の可能性が高い、水溶性薬物についてはナドロール以外の薬物に着目して緑茶との相互作用に関して臨床エビデンスを蓄積していく必要があると考える。我々のグループではそのような物理化学的および薬物動態学的特性を有する薬物を探索しており、一部については既に研究を開始している。他方、多くの薬物は脂溶性であり、薬物代謝酵素による代謝を経て体外へと排泄される。緑茶は *in vitro* では薬物代謝酵素を阻害することは確認されているが、*in vivo* ではその影響は無視できる程度なのか、今後は緑茶を慢性的に摂取した際の影響、カテキン類をより高用量摂取した場合の影響についてさらに検討していく必要があると考える。

ナドロールと緑茶の相互作用の時間的關係についても今後の検討課題である。今回の研究から、緑茶を単回飲用し 1 時間後にナドロールを水で服用した場合でも、ナドロールの血漿中濃度は対照群に比べ低値のままであった。緑茶の影響は何時間程度持続するのか、さらにどのようなメカニズムで持続的な相互作用が生じるのか基礎実験および臨床試験から解明することは、緑茶のみならず他の食品と薬物との相互作用や薬物間相互作用研究を進展させる上でも大変重要である。

【本研究に関する主な発表論文、投稿等】

1. Shingen Misaka, Jana Knop, Katrin Singer, Eva Hoier, Markus Keiser, Fabian Müller, Hartmut Glaeser, Jörg König, Martin F. Fromm [The non-metabolized β -blocker nadolol is a substrate of OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein, but not of OATP1B1 and OATP1B3] *Molecular Pharmaceutics*, 2016, 13: 512-519.
2. Shingen Misaka, Osamu Abe, Hideyuki Sato, Tomoyuki Ono, Yayoi Shikama, Satomi Onoue, Hirooki Yabe, Junko Kimura [Lack of pharmacokinetic interaction between fluvastatin and green tea in healthy volunteers] (*British Journal of Clinical Pharmacology* 誌に論文投稿中)
3. Osamu Abe, Hideyuki Sato, Tomoyuki Ono, Fabian Müller, Hiroshi Ogata, Itaru Miura, Satomi Onoue, Yayoi Shikama, Junko Kimura, Martin F. Fromm, Hirooki Yabe, Shingen Misaka [Role of epigallocatechin gallate on the pharmacokinetic interaction between nadolol and green tea in healthy volunteers] (*British Journal of Clinical Pharmacology* 誌に論文投稿中)