

1. 健康食品・サプリメントの定義と分類 ●

ヨーロッパおよび米国において、「健康食品」と称する言葉はなく、それぞれ「フードサプリメント (Food Supplement)」および「ダイエタリーサプリメント (Dietary Supplement: 栄養補助食品)」として国民に認識されている。特に、米国では、1994年に「Dietary Supplement, Health and Education Act 1994 (DSHEA)」が制定・施行され、ダイエタリーサプリメントは下記のように定義されている。すなわち、あくまで食事を補助するために用いられ、以下に示す栄養成分を1種類以上含んでいるものを指す。①ビタミン、②ミネラル、③ハーブまたはその他の植物、④アミノ酸、⑤栄養を補助するために用いられる通常の栄養成分、⑥上記①～⑤までの成分の濃縮物、代謝物、構成成分、抽出物または混合物 (ただし、タバコは除外)。さらに、DSHEAにおいて、これらを通常の食品と明確に区別するために、ダイエタリーサプリメントの販売は、錠剤、カプセル剤、粉末、ソフトゲルまたはゲルキャブの形態で経口摂取されるものだけに限定許可されている¹⁾。したがって、単独で食事として摂取する食品は、ダイエタリーサプリメントとはみなされていない。

一方、日本における現状は、健康食品・サプリメントを一元的に規制する単独の法律はなく、健康食品全般は一般食品と同様に、複数の関係法令 (食品衛生法、健康増進法、不当景品類および不当表示防止法、薬事法等) によって規制されている²⁾。また、薬事法上、健康食品・サプリメントは、医薬品のように「効能・効果を謳えないこと」は周知の事実である。特に、「いわゆる健康食品 (法的には一般食品と同等である)」は、「商品を造り、売っている販売業者が普通の食品よりも健康に良いと称して売っているだけの食品」である。これらの具体的製品としては、タンパク質類 (牡蠣抽出物食品、スッポン粉末食品等)、脂質類 [イコサペンタエン酸 (EPA) 含有精製魚油食品、大豆レシチン食品等]、糖類 (グルコサミン食品、食物繊維食品等)、ビタミン類 (小麦はい芽油、米はい芽油等)、発酵微生物類 [酵母食品、乳酸菌 (生菌) 利用食品等]、藻類 (クロレラ、スピルリナ等)、きのこ類 (アガリクスエキス、メシマコブエキス等)、ハーブ系植物成分等 [イチヨウ葉エキス、ウコンエキス、セントジョーンズワートエキス、高麗 (朝鮮) ニンジンエキス、緑茶エキス等]、その他 (花粉食品、プロポリス食品等) が該当する。一方、上記食品のうち、わが国において超高純度EPA製剤等は医療用医薬品として汎用されており、また、日本で

は健康食品でもヨーロッパ等では、イチヨウ葉エキス、セントジョーンズワートエキス等は医薬品として販売されている。

2001年4月、厚生労働省は、「保健機能食品制度」をスタートさせ、健康食品は「保健機能食品」と「一般食品」との2群に大別された。さらに、保健機能食品は、①従来からあった特定保健用食品〔個別評価型：以下、トクホ（個別評価型）と省略する〕、②新設された栄養機能食品（規格基準型）に細分化された（図1、表1）³⁾。一方、科学的根拠に基づく医療（Evidence-based Medicine, EBM）とは、「臨床の現場において、医師が診ている患者に対する臨

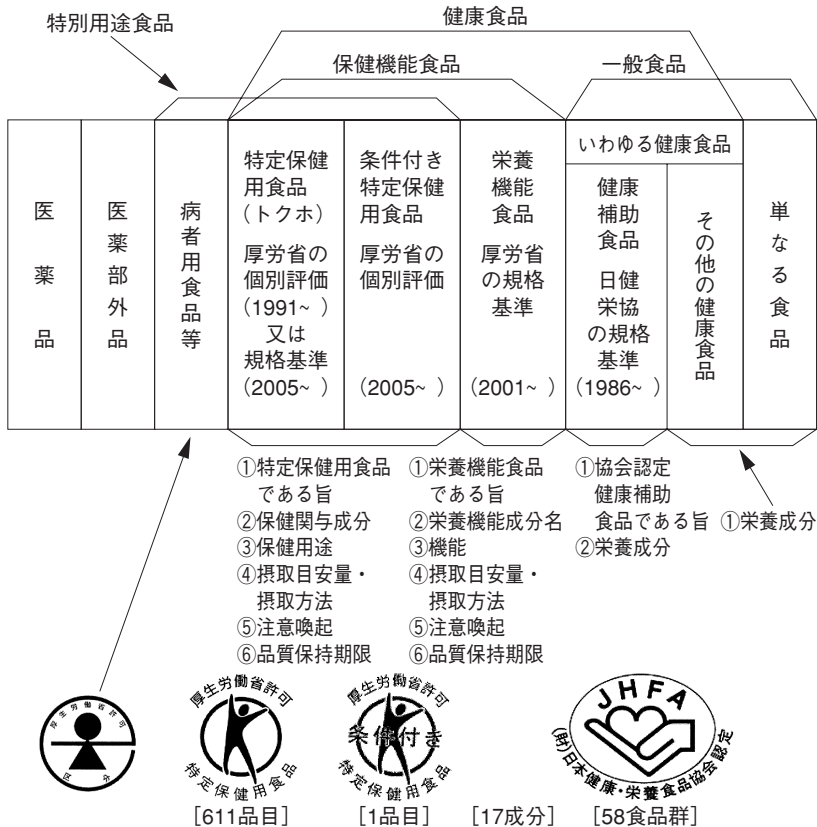


図1 わが国における健康食品の分類、主な法的表示事項・マークおよび品目数等（2006年12月現在）³⁾

表1 特定保健用食品（トクホ）、条件付き特定保健用食品（条件付きトクホ）及び栄養機能食品の概要

(2006年12月現在)

	トクホ	条件付きトクホ	栄養機能食品	
定 義	食品機能を有する食品の成分全般を広く関与成分の対象として、ある一定の科学的根拠を有することが認められたものについて、特定の保健の用途に適する旨を表示するもの	トクホの審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないものの、一定の有効性が確認されている食品を、限定的な科学的根拠である旨の表示をすることを条件として、許可対象となっているもの	関与成分として栄養成分として、人間の生命活動に不可欠な栄養素のみを対象とし、一定の規格基準を満たすことを条件に、栄養素の機能表示 (Nutrient Function Claims) を行うもの	
主 な 販売規制	① 個別評価型又は規格基準型 ② 科学的データが必要 ③ 摂取量の上限・下限設定 ④ 疾病リスク低減表示可能	① 個別評価型 ② 科学的データが必要 ③ 摂取量の上限・下限設定	① 規格基準型 ② 摂取量の上限・下限設定	
品 目 [成 分]	611	1	[ビタミン 12, ミネラル 5]	
品目例 [成分例]	アミール S, エコナッキングオイル, 蕃爽麗茶, ヘルシア緑茶, ポスカム・ガム, 毎日骨ケア MBP 等	TG バランスつぶタイプ	[ビタミン A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C, D 及び E, 葉酸, パントテン酸, ビオチン, ナイアシン, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn]	
具 体 例	商品名	毎日骨ケア MBP (大塚製薬(株))	TG バランスつぶタイプ (日本サプリメント(株))	ビタミン C 粒 (オリヒロ(株))
	関与成分	シスタチン 20 μ g/50 mL(1本)	豆鼓エキス	ビタミン C
	表示	骨密度を高める働きのある MBP を含んでおり、骨の健康が気になる方に適した飲料です	豆鼓エキスを含んでおり、根拠は必ずしも確定されていませんが、中性脂肪が高めの方に適している可能性がある食品です【作用機序が不明確】	ビタミン C は、皮膚や粘膜の健康維持を助けるとともに、抗酸化作用を持つ栄養素です

床上の疑問点に関して、最新の医学情報を検索し、その治療法が患者に適用できるかどうかを十分吟味し、さらに患者の価値観や意向を加味した上で臨床判断を下し、専門技能や経験を活用して医療を行うこと」と定義されている⁴⁾。図1中で、EBMを兼ね備えて市販されている健康食品・サプリメントは、トクホ、条件付き特定保健用食品（条件付きトクホ；後述）ならびに栄養機能食品〔ビタミンまたはミネラルのみから成る製品またはそれらを混合して含有する製品（マルチビタミン、マルチミネラル、マルチビタミン・ミネラル等）〕にほぼ限定されるものと判断できる（表1）。さらに、2005年より、健康増進法の改正に伴い、トクホは、「個別評価型」と「規格基準型」に二分されると同時に、トクホにおけるEBMの条件をトクホより緩和した「条件付きトクホ（個別評価型）」が新設された（図1、表1参照³⁾。この際、トクホ・条件付きトクホ・栄養機能食品（すでに許可されたものも含む）のすべてに「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを」等の表示義務も課せられた。

なお、日本において、一部の剤形（アンプル剤、スプレー剤、口腔内滴下剤等）は、薬事法上、食品（サプリメントを含む）の許可形態として禁止されている。しかしながら、錠剤・カプセル剤以外の形態（液剤、粉末剤、顆粒剤、ゼリー状・飴状食品等）も、事実上、健康食品またはサプリメントとして認容され、市販されている。言い換えると、わが国では健康食品とサプリメントは、今や同義語化しつつあると言ってよいだろう。消費者が理解しやすいように健康食品とサプリメントを区別する一つの考え方として、日本における「サプリメント」は、健康食品の範疇に包含されており、健康食品のうち、特に「健康食品に含有されている特定成分を抽出・濃縮して、少量で摂取しやすい形状に加工した食品」（ビタミン・ミネラル・アミノ酸類を含む）と定義してもよいかもしれない。

2. 健康食品・サプリメントの概要 ●

1) 特定保健用食品（保健機能食品・特別用途食品の一部）

①個別評価型トクホ

個別評価型トクホは、「特定の保健の目的で食品を摂取する者に対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をする食品」をいう（表1）。すなわち、体の生理的機能等に影響を与える保健機能成分（＝機能性関与成分）

を含む製品を指し、血圧、血中コレステロール濃度等の正常化に関与したり、おなかの調子を整えるのに役立つような様々なものが存在する（表2参照）。したがって、生理的または特定の保健機能を示す有効性ならびに安全性に関するEBMについて、商品ごとに厚生労働省の審査・評価を受け、許可が得られた後に販売可能となる。また、その手続きには、「特保審査手続き申請」と「表示許可申請」があり、商品自体に表示すべき主な事項を図1に示す。さらに、該当トクホおよびそれに含まれる保健関与成分を審査する時点での主な許可要件を以下に述べる。①保健用途の根拠（機能性）が医学的、栄養学的に明らかである、②適切な摂取量が医学的、栄養学的に設定できる、③添付資料等から安全なものである、④関与成分の物理化学的、化学的および生物学的性状ならびにその試験法、さらに、定性および定量法が原則的に確立されている、等である。上記の事項を証明するために、*in vitro* および動物を用いた *in vivo* 試験、ヘルシンキ宣言・インフォームドコンセントの主旨に則ったヒト対象試験が必然的に実施されなければならない⁵⁾。一方、ヒト対象試験が必須になり、莫大な開発費用がかさむことも付け加えておく。なお、2005年から、関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されている場合、「疾病リスク低減表示」が認められた（例：「カルシウム（300～700 mg/日）と骨粗鬆症」および「葉酸（400～1,000 μg）と神経管閉鎖障害」：これらの摂取量は栄養機

表2 代表的な特定保健用食品（トクホ）の表示およびその保健機能成分（関与成分）

保健機能の表示例	関与成分の代表例
おなかの調子を整える食品	フラクトオリゴ糖
血圧が高めの方に適する食品	ラクトリペプチド
コレステロールが高めの方に適する食品	キトサン
血糖値が気になる方に適する食品	小麦アルブミン
ミネラルの吸収を助ける食品	カゼインホスホペプチド
食後の血中の中性脂肪を抑える食品	グロビン蛋白分解物
虫菌の原因になりにくい食品	パラチノース
歯の健康維持に役立つ食品	キシリトール
体脂肪がつきにくい食品	ジアシルグリセロール
骨の健康が気になる方に適する食品	大豆イソフラボン

(2006年12月現在)

能食品の1日摂取目安量と異なっている)。

②規格基準型トクホ

規格基準型トクホは、「個別評価型トクホとしての許可実績が十分であるなど、EBMが蓄積されている食品について、規格基準を定め、審議会の個別許可なく許可される食品」をいう(図1および表1・2参照)。

2) 条件付き特定保健用食品(条件付きトクホ:保健機能食品・特別用途食品の一部)

条件付きトクホは、「トクホの審査で要求している有効性のEBMのレベルには届かないものの、一定の有効性が確認されている食品を、限定的なEBMである旨の表示をすることを条件として、許可対象となっているもの」をさす(図1および表1参照)。例えば、「〇〇を含んでおり、根拠は必ずしも確定されていませんが、△△に適している可能性がある食品です」との表示許可がおりている。しかしながら、疾病リスク低減表示は、トクホとは相違しており、対象外である。

3) 栄養機能食品(保健機能食品の一部)

栄養機能食品は、「特定の栄養成分を含むものとして厚生労働大臣が定める基準に従い当該栄養成分の機能の表示をする食品(ビタミン12種、ミネラル5種:鶏卵以外の生鮮食品を除く)」を意味する(図1および表1参照)。本食品は、1日あたりの摂取目安量に含まれる栄養機能表示成分量が一定の上限値・下限値を満たさなければならない。また、2005年には、①「ダイエット用食品」等における栄養機能食品の名称表示禁止、②「栄養素名」の表示義務[例:栄養機能食品(栄養素 ビタミンA)]、③栄養機能食品の対象外のビタミン・ミネラルの表示の適正化、が実施された。

4) 一般食品(いわゆる健康食品を含む)

1)～3)以外のもので「一般食品」として、「健康補助食品(日本健康・栄養食品協会[日健栄協:JHFA]が該当食品の品質保証を認定して、一定の表示を許可した食品:58食品群)」、「栄養補助食品」、「栄養調整食品」、単に「健康食品」等の名称をつけて販売されている食品である。これらは、有効性における何らのEBMも検証・表示されていない(図1参照)。

3. 医薬品の体内動態と薬効発現機序 ●

薬の効果は、主に、吸収、分布、代謝、排泄の4過程（ADME）からなる薬の体内動態（Pharmacokinetics, PK）に従って規定される作用部位中薬物濃度（Concentration：日常の臨床業務では血中濃度を測定し代用する）、ならびに作用部位における薬と受容体、酵素、担体（トランスポータ）等の効果器との関係（Pharmacodynamics, PD）に大きく影響する効果器の感受性（Sensitivity）の2因子によって支配・決定される。したがって、薬と食品（健康食品・サプリメント等を含む）間で生じる相互作用の機序を理解し、さらに、そのような相互作用を未然に予測し、回避する上で、PKならびにPDの知識は必須である。そこでまず、それらについて簡単に解説する。

1) 医薬品の体内動態（PK）

① 医薬品の消化管吸収

例えば、経口剤である錠剤を服用した場合、錠剤は食道を経て胃に入り、崩壊、分散、さらに溶解しながら十二指腸、小腸へと運ばれる。小腸に到達した主薬は、種々の機構（単純拡散、能動輸送、膜動輸送等）に従って、主に小腸粘膜の上皮細胞を透過することにより体内、すなわち、静脈内に取り込まれ、門脈へと送り込まれる。また、このような経細胞経路以外にも、細胞間隙経路も薬物の吸収に寄与しており、一般に、これらを合わせた過程を吸収（Absorption）と呼んでいる。この際、投与された薬の一部は吸収されずにそのまま糞中に排泄されたり、消化液、腸内細菌叢等により分解されたり、小腸上皮細胞内の酵素系により攻撃を受けたり、または上皮細胞膜を透過しても再度細胞外へトランスポータにより排出されたりすることが知られており、完全に吸収される薬はむしろ稀である。なお、当然のことながら、薬によっては消化管からのみならず、皮膚、口腔粘膜等からも吸収可能であることを付け加えておく。

② 医薬品の体内分布

吸収されて血液中に入った薬は、血漿中のアルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク等のタンパク質と可逆的に結合したもの（結合形または貯蔵形）と結合しないもの（非結合形または遊離形）の2つに分かれるが、いずれの場合も血流に乗り、体循環する。また、血漿中におけるこれらの存在比率（タンパク結合率）は、薬固有の物理化学的性質に基づき薬ごとに異なっているが、それぞれの薬のタンパク結合率は健常時においてほぼ一定の値を示す。このうち、結合形の

薬は種々の障壁に阻まれて標的組織または臓器中に移行できないのに対して、一般に、非結合形の薬は血管壁を透過して標的組織内の受容体等に結合し、薬理作用を発現することが可能であり、臨床効果は非結合形薬物濃度に最もよく相関するものと考えられている。したがって、何らかの原因によってタンパク結合率が変動した場合、薬の臨床効果も増減するおそれがある。以上、組織・臓器等への薬の移行過程を分布 (Distribution) と称している。

③医薬品の代謝

前述したように、吸収後の薬は門脈を通過して、必ず肝臓に運ばれる。肝臓には代謝 (Metabolism)、すなわち体内に入った化学物質等の異物を酵素的に分解し処理する機能が備わっており、薬も代謝によって水に溶けやすい形に変換され、主に腎臓を介して尿中に排泄される (後述)。代謝の様式としては、酸化・還元 (第 I 相反応)、抱合 (第 II 相反応)、加水分解等があり、多くの場合、これらの反応によって生成される代謝物の薬理活性は期待できないか、または未変化体と比較して著しく低い。また、吸収後の薬が、最初に肝臓を通る間に著しく代謝されることがあり、これは肝臓における初回通過効果 (First Pass Effect) に起因している。さらに、この最初の代謝を免れて全身循環血中に到達した薬も、その後肝臓を通過するごとに繰り返し代謝され、体内から漸減していく。なお、経口投与された薬が、肝臓や小腸での初回通過効果を免れて全身循環血に到達する量的割合を生物学的利用率 (Extent of Bioavailability, EBA または F) と呼んでいる。したがって、薬を静脈内注射した場合の EBA は常に 100% となる。

④医薬品の排泄

代謝反応以外の主な薬の消失 (Elimination) 過程としては、腎臓を介した排泄 (Excretion) である。腎臓において、薬 (未変化体) およびその代謝物は糸球体ろ過、尿細管再吸収および尿細管分泌の 3 つの腎機能に従い、尿中に排泄され、消失する。また、腎排泄以外の排泄経路としては、胆汁中排泄、乳汁中排泄、唾液中排泄等が知られている。

2) 効果器の感受性 (PD)

最初に述べたように、上記の吸収、分布、代謝、排泄過程の影響を大きく受ける作用部位の薬物濃度に加えて、薬の効果器としての受容体、チャネル、酵素、トランスポーター等の感受性も薬効を決定する要因であり、薬物相互作用を理解する上でも重要である。

4. 薬物相互作用に関する基礎知識 ●

1) 薬剤学的相互作用 (物理化学的相互作用)

薬剤学的相互作用は、2種類以上の医薬品を混合したり、溶液とした場合、両者またはどちらか一方が物理化学的または化学的に変化(湿潤、液化、変色等)する相互作用を指す。この相互作用は、調剤時に薬剤師が注意すべきものであり、配合不可(配合禁忌:処方医に処方変更を求める)、配合不適(組合せ剤として調製し、患者に同時服用するよう指導する)、配合注意(そのまま調剤は可能であるが、患者に説明する)の3つがある。本相互作用は、薬剤師が調剤または患者に薬を交付する際に注意すべきことであり、本書で取り上げた医薬品と食品の相互作用からは除外できるものとする。

2) 薬物動態学的相互作用 (生物薬剤学的相互作用)

薬物動態学的相互作用は、2種類以上の医薬品または医薬品と食品を併用することによって医薬品の体内動態が変化する相互作用を意味する。この相互作用は臨床で問題となる薬物間相互作用のうちの約53%を占めているとの報告⁶⁾があり、最も頻度の高い相互作用である。また、本相互作用は、前述したように血中薬物濃度が変動するので、薬物治療モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)によりある程度予測、発見ならびに回避可能である。

①吸収過程における相互作用

消化管内での吸収過程における相互作用としては、複合体(キレート)形成、吸着、胃内pHの変動、胃内容排出速度(Gastric Emptying Rate, GER)の変化、消化管壁に存在するチトクロームP450(CYP)等の薬物代謝酵素またはP-糖タンパク質(MDR1)^{7,8)}、多剤耐性関連タンパク(Multidrug-resistant Proteins, MRPs)、有機アニオントランスポーティングポリペプチド(Organic Anion Transporting Polypeptides, OATPs)、オリゴペプチド輸送担体(PEPTs)等の各種薬物輸送担体(トランスポータ)^{9,10)}に対する阻害・誘導、腸内細菌叢の攪乱等がある。これらの相互作用では、併用に伴い薬の消化管吸収量が減少し、薬効が減弱することが多い。

②分布過程における相互作用

分布過程における相互作用には、アルブミン等のタンパク質に予め結合している薬に対して別の薬が置き換わる現象(タンパク結合置換)等がある。タンパク結合率が非常に高い薬の場合、タンパク結合率の減少率が軽微であったとし

ても、その遊離形濃度は顕著に増加し、副作用が発現する場合があるので、十分な注意が必要である。本相互作用は薬物動態学的相互作用のうちの約4%であり、頻度は少ない⁶⁾。

③代謝過程における相互作用

代謝過程における相互作用は、主に小腸または肝臓の細胞中に存在するCYP、UDP-グルクロン酸転移酵素、キサンチンオキシダーゼ等の薬物代謝酵素群の酵素阻害または酵素誘導に起因しており、薬物動態学的相互作用中の約70%に達すると言われており、最も頻度が高い⁶⁾。一般に、併用に伴う酵素阻害により薬効は増大し、酵素誘導により効果は減弱する。一方、薬物代謝酵素群の中でも、CYPが臨床上最も重要であり、代謝過程における相互作用の約96%にこの酵素が関与しているものと推定されている⁶⁾。

CYPは単一の酵素ではなく、アミノ酸配列の異なった種々の分子種(ファミリー・サブファミリー)を有しており、ヒトにおける薬物代謝に関わるものとして多くの分子種が明らかになっている。相互作用を考える上で特に重要な分子種、その基質、阻害剤ならびに特徴等を表3に示す。また、CYPを介した相互作用の機序としては、酵素阻害の割合が圧倒的に高く(約70%)、酵素誘導はその約3分の1(約23%)である⁶⁾。CYP阻害における主な機序は、1)2つの基質間の競合阻害(可逆的阻害)、2)CYPへム鉄への阻害剤の配位結合(分子種非選択的阻害:シメチジン、イトラコナゾール等のアゾール系抗真菌薬)、3)CYPへのCYPによって変換された代謝物または中間代謝物の共有結合[不可逆的・分子種選択的阻害; mechanism-based inhibition: エリスロマイシン、グレープフルーツジュース(後述)⁷⁾等]等である。一方、CYP3A4の誘導剤として、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン、デキサメタゾン、セントジョーンズワートエキス(後述)⁸⁾等が有名であり、喫煙(タバコ)がCYP1A2を誘導することもよく知られている。

④排泄過程における相互作用

排泄過程における薬物相互作用は、主に腎臓において、糸球体ろ過速度、尿細管再吸収量および尿細管分泌量に影響を及ぼす併用薬によって発現する。具体的には、併用薬による尿pHの変動により、尿細管での再吸収量が変化したり、尿細管の分泌過程において併用薬による競合阻害が生じることがある。近年、MDR1、有機アニオン輸送担体(OATs)や有機カチオン輸送体(OCTs)等のトランスポータは、薬の腎排泄または胆汁中排泄に重要な役割を果たして

表3 ヒト CYP の分類、代表的基質、阻害剤およびその特徴

分子種	代表的基質	代表的阻害剤	特 徴	代謝を受ける市販医薬品数の割合 ⁶⁾
CYP3A4	マクロライド系抗生物質、HIV プロテアーゼ阻害薬、ニフェジピン、シクロスポリン、トリアゾラム、カルバマゼピン、リドカイン、R-ワルファリン	エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アゾール系抗真菌剤、シメチジン	肝臓中含有率が最大である(約30%) ⁶⁾ 、小腸代謝に対する寄与が大きい(約82%)、誘導される、個体差が大きい	50%
CYP2D6	イミプラミン(水酸化)、プロプラノロール(水酸化)、コデイン	キニジン、プロパフェノン、シメチジン	遺伝子多型が存在する、個体差が最大である、肝臓中含有率は約2%である ⁶⁾	30%
CYP2C9/10	フェニトイン、S-ワルファリン、ジクロフェナク	スルファメトキサゾール	肝臓中含有率は約18%である ⁶⁾	10%
CYP2C19	オメプラゾール、ジアゼパム、イミプラミン(脱アルキル化)	オメプラゾール、フルボキサミン	遺伝子多型が存在する、個体差が大きい、性差が大きい	2%
CYP1A2	テオフィリン、カフェイン、プロプラノロール(脱アルキル化)	ニューキノロン系抗菌剤	喫煙により誘導される、肝臓中含有率は約13%である ⁶⁾	4%

いることが明らかにされており、これらのトランスポータを介した排泄経路における相互作用も急速に解明されつつあり、重要視されている^{10, 11)}。表4にそれらトランスポータの種類、基質となる代表的な薬ならびに特徴をまとめたが、腎臓に限らず種々の臓器・組織に存在している⁹⁾。排泄での相互作用は、薬物動態学的相互作用中、約13%を占める⁶⁾。

3) 薬力学的相互作用(薬理学的相互作用)

ある医薬品と同じ作用点(作用部位)に作用する薬や食品を併用した場合、作用点の薬物感受性が変化して、臨床効果の増減(相乗作用、相加作用、拮抗作用)が起こることがある。また、異なる作用点に作用する薬や食品を併用した場合でも、本相互作用は起こりうる。また、これらの薬力学的相互作用は、薬-薬間相互作用全体の約35%を占めると言われている⁶⁾。さらに、併用時にそれぞれの血中薬物濃度の変化を伴わないので、TDMによる相互作用の予測お

表4 ヒトにおけるABCトランスポータ、OATP-A・BおよびPEPTsとそれらの代表的基質ならびにその特徴^{10,11,17-19)}

種類	主な存在部位	代表的基質	特徴
P-糖タンパク質 (MDR1)*	消化管上皮細胞、腎尿細管上皮細胞、肝細胞胆管側膜、脳毛細血管内皮細胞、多剤耐性癌細胞等	シクロスポリン、ジゴキシン、ベラパミル、シンバスタチン、エストラジオール、キニジン、サキナビル、パクリタキセル、アンスラサイクリン類等	「ABCトランスポータ」スーパーファミリーの一員、薬物の消化管吸収、脳内分布、胆汁中排泄および抗癌剤の多剤耐性に関与、多型あり
多剤耐性関連タンパク質1 (MRP1)*	肺、精巣、腎尿細管上皮細胞、多剤耐性癌細胞等	ダウノルビシングルタチオン抱合体、エトポシドグルクロン酸抱合体、葉酸、メトトレキサート、セリプロロール (MRP3基質; MDR1基質; OATP1A2基質?)等	「ABCトランスポータ」スーパーファミリーの一員、細胞の基底膜側に発現しており、血液中への薬の輸送および抗癌剤の多剤耐性に関与
多剤耐性関連タンパク質2 (MRP2/cMOAT)*	肝細胞胆管側膜、消化管上皮細胞、腎尿細管上皮細胞、多剤耐性癌細胞等	ビリルビングルクロン酸抱合体、シスプラチングルタチオン抱合体、メトトレキサート等	「ABCトランスポータ」スーパーファミリーの一員、Dubin-Johnson症候群の原因タンパク、薬物の胆汁中排泄に関与
有機アニオントランスポーティングポリペプチド (OATP-A [OATP1A2]、OATP-B [OATP2B1]等)	小腸上皮細胞の刷子縁膜、肝臓、腎臓、脳血液関門等	フェキソフェナジン (OATP1A2・2B1基質; MDR1基質)、アテノロール (OATP1A2基質?)、レボフロキサシン (OATP1A2基質)、グリベンクラミド (OATP2B1基質; MDR1基質; CYP2C9基質)、プラバスタチン (OATP1B1基質)等	薬物の消化管吸収等に関与しており、消化管においてMDR1と逆方向に薬物を輸送する。種々の分子種が存在する。
オリゴペプチド輸送担体 (PEPTs)	小腸上皮細胞の刷子縁膜、腎臓等	カプトプリル、リシノプリル、スバルフロキサシン、セファドロキシル、セファレキシン、バラシクロビル	オリゴペプチド・薬物の消化管吸収に関与している。種々の分子種が存在する。

* 「ABCトランスポータ」スーパーファミリーは、その構造中にATP結合カセット (ATP-binding Cassette: ABC)を含み、ATPをエネルギー源として薬や内因性物質を能動的に細胞外へ輸送する細胞膜タンパクとして機能するトランスポータの一群をさす。

よび検出は不可能であり、細心の注意を要する。ただし、このタイプの相互作用も、個々の薬の作用機序を熟知していれば、その予測はある程度可能である。

①相加作用

2種類の薬を併用した場合の作用が、それぞれ単独で投与した時の作用の代数和として現れる相互作用を指す。具体例として、トリアゾラムとアルコール飲料の組み合わせがあり、アルコールの併用によりトリアゾラム中枢神経抑制作用が増強される。

②相乗作用

2種類の薬を併用した場合の作用が、別々に投与した時の代数和以上に現れる相互作用を指す。

上記①および②を合わせて、協力作用と呼んでいる。

③拮抗作用

2種類の薬を併用した場合、両方またはどちらか一方の作用が消失または減弱する相互作用を指す。相反する薬理作用を持つ薬を併用した場合や拮抗薬を投与した場合等に起こる。具体例として、ワルファリンカリウムとビタミンK（ワルファリンと納豆）の組合せがあり、ビタミンKの併用によりワルファリンの抗血液凝固作用が減弱する。

以上、薬-薬間相互作用を分類し、それらの機序に関して概説したが、薬と食品の相互作用もそれらとほぼ同様に考えることができる。ただし、食品は薬と異なり、多成分系であるため、その機序が複雑であり、機構の解明も困難である。それだけに、今後、この領域における精力的な研究が期待される場所である。

5. 近年の健康食品売上げランキングおよび医薬品-健康食品・サプリメント間の飲み合わせ状況

1) 頻度と医療従事者への伝達状況

近年の健康食品の売上げランキングを図2に示したので参考にされたい¹²⁾。また、図3においては、医薬品と健康食品との飲み合わせの頻度等を表した¹³⁾。サプリメント摂取者の約31%（158名）が医薬品を服用しており、服用者の一部（117名）の回答結果ではあるが、そのうちの約66%の患者は医師にも薬剤師にも併用していることを伝えていないことが明らかになった。この結果は、

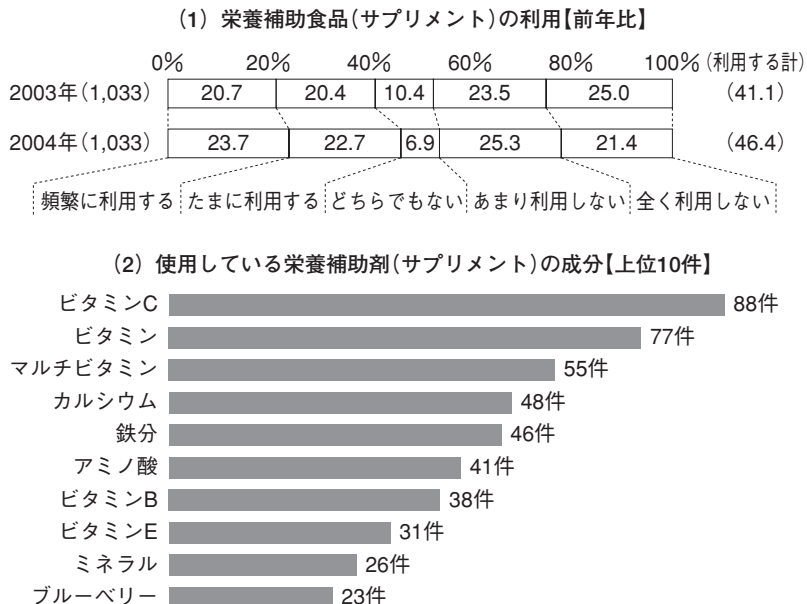


図2 インターネットによる健康意識に関するアンケート結果¹²⁾
 対象：一般人、1,033名（20～50代の男女）、実施年：2004年8月
 【調査機関：(株) マイクロミル、東京】

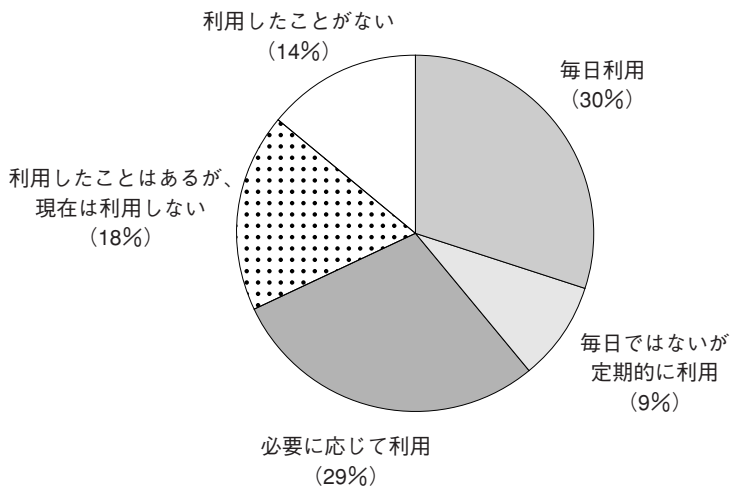
もし、医薬品-健康食品間の相互作用が発現した場合、医療従事者による原因の推察・究明・迅速な対応等が非常に困難であることを示唆している。

6. 医薬品-健康食品（飲食物）・サプリメント間の代表的相互作用 ●——

1) 医薬品とグレープフルーツジュース間の相互作用

十数年以上も前に、医薬品とグレープフルーツジュース（GFJ）との相互作用は発見され、数多くの基礎および臨床研究が積み重ねられてきた。その結果、現在、この飲み合わせに関するEBMに基づいた対処法も確立・浸透してきたかのように見える。しかしながら、これらの情報が医師、薬剤師および看護師等へ未だ正確に提供されておらず、十分に活用されていない場合も少なくない。そこで、医薬品とGFJとの相互作用の代表例、機序、ならびにマネジメントについて以下に概説する。

Q1. サプリメントの利用について



Q2. サプリメントを摂っていることを、現在定期的に通院している医師または薬剤師に伝えたことはありますか？

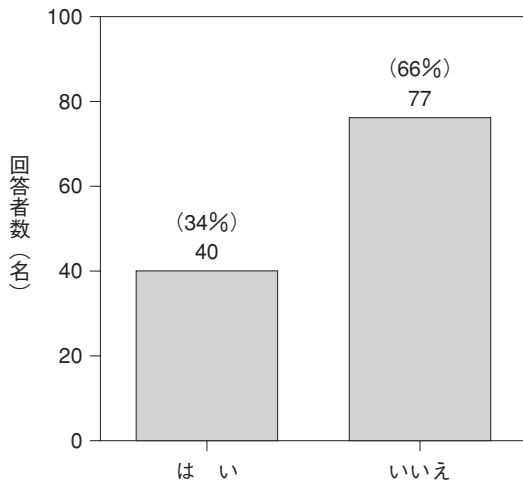


図 3 インターネットによるサプリメントに関するアンケート結果¹³⁾

対象：一般消費者，516名（20～49歳，258人；50～69歳，258人；ただし、処方せん薬の服用患者数，158名；回答者総数，117名）、実施年：2004年2月
 [調査機関：(株)マイクロミル，東京]

① GFJ 摂取による血中薬物濃度の上昇と副作用発現の可能性！

GFJ とともに、CYP3A4 で代謝される特定の医薬品を服用した場合、血中薬物濃度が上昇し、その結果、予期せぬ副作用が出現することがある。本相互作用が添付文書中に記載されている薬物は多岐にわたっており、その主なものはカルシウム拮抗薬（ニソルジピン、フェロジピン等）、抗血小板薬（シロスタゾール）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、抗癌剤（ゲフィチニブ等）、抗ウイルス剤（サキナビル等）等である。その中の典型例、すなわち、GFJ 同時または連続飲用により血中フェロジピン濃度が増加した例を図4に示す¹⁴⁾。この図からわかるように、ピーク濃度は約3～5倍となり、併用は非常に危険である。GFJ による阻害の機序としては、GFJ 中に含まれているフラノクマリン誘導体が小腸上皮細胞中 CYP3A4 を阻害し、その結果、薬物の消化管吸収量が増加すると結論づけられている。さらに、この阻害様式は、Mechanism-based inhibition（阻害物質の代謝物または中間代謝物が CYP3A4 に直接結合して阻害する）と呼ばれているもので、主に小腸 CYP3A4 が不可逆的に阻害される。

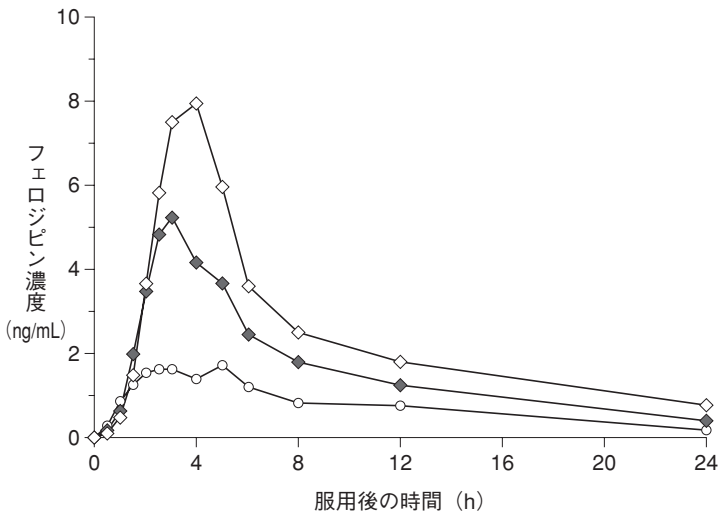


図4 健康人（10名）におけるフェロジピン（10mg）服用後の血漿中フェロジピン濃度推移に及ぼすグレープフルーツジュース（GFJ）飲用の影響¹⁴⁾
○、水と同時にフェロジピン服用；◆、GFJ と同時にフェロジピン服用；◇、GFJ を1日3回5日間飲用後にフェロジピン服用

また、GFJ と医薬品の相互作用の程度は、**図 5** に示すように、同系統の医薬品（例えば、カルシウム拮抗薬）内で比較しても薬物間で大きく異なるだけでなく¹⁵⁾、GFJ の飲取量、銘柄、摂取タイミング等の影響を強く受ける。さらに困ったことに、前述したように、GFJ は CYP3A4 を不可逆的に阻害するので、GFJ を単回摂取しただけで、その阻害作用が約 3 ～ 4 日間続く¹⁵⁾。

したがって、これらの同時摂取を回避するだけで相互作用は防止できず、GFJ の飲用を禁止するのがベストである。しかし、添付文書中において、それらの同時摂取を禁じているだけで併用を禁止していないケースが多数ある。また、すでに併用の危険性を示した文献が報告されているにもかかわらず、添付文書に反映されていない場合も多いので、医師、薬剤師、看護師、管理栄養士、栄養士等は最新情報を基に細心の注意を払うべきである。

② GFJ 摂取による血中薬物濃度の下降と薬効減弱の可能性！

近年、興味ある GFJ の飲み合わせに関する新知見が報告された。**図 6** に示すように、抗アレルギー薬の塩酸フェキソフェナジン経口投与後の血中濃度は、GFJ の大量摂取に伴い著しく減少する¹⁶⁾。さらに、このような低下は通常量の GFJ (300 mL) でも起こる^{16,17)}。一方、この吸収低下は、GFJ のみならず、オレンジジュースまたはアップルジュース摂取でも起こる (**図 6**)¹⁶⁾。このメカニ

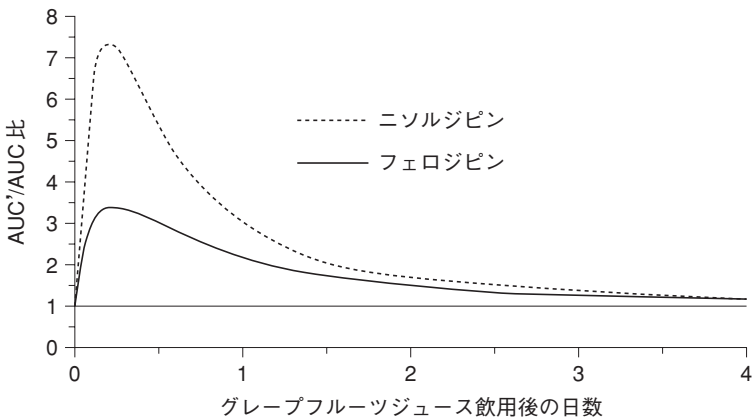


図 5 健康人におけるグレープフルーツジュース (GFJ) (200mL) 摂取によるフェロジピンまたはニソルジピンの血中濃度-時間曲線下面積の増加率の経日変化¹⁵⁾
 AUC, 水と服用した場合の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ; AUC', GFJ と服用した場合の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

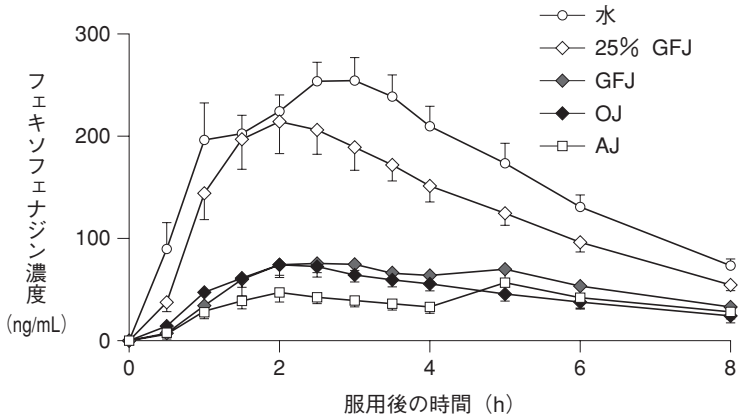


図6 健康人（10名）における水（総量1.5L、○）、25% GFJ（1.5L、◇）、GFJ（1.5L、◆）、オレンジジュース（OJ；1.5L、◆）およびアップルジュース（AJ；1.5L、□）分割摂取時におけるフェキソフェナジン（120mg）経口投与後の血中フェキソフェナジン濃度推移の比較¹⁶⁾

ズムは、フルーツジュース中の何らかの共通成分が、小腸や肝臓に存在するOATP-A [OATP1A2]¹⁷⁾ およびOATP-B [OATP2B1]¹⁸⁾（小腸上皮細胞に常在し、ある種の薬物を体内に吸収する輸送担体の一つ。肝臓、腎臓等にも存在し、多種の分子種が存在する；消化管においては、MDR1と逆方向の薬物輸送を行う）を阻害することより、血中濃度が低下するものと推測されている（表4）¹⁶⁻¹⁹⁾。また、 β 遮断薬の塩酸セリプロロールの場合も、上記と同様の飲み合わせが観察される²⁰⁾。フェキソフェナジンやセリプロロール（ともにCYP3A4の基質でない）は、このトランスポータの基質であり、そのため、飲み合わせが発現したと考えられる。したがって、CYP3A4とOATPsの両方の基質である薬剤の場合、それらの相互作用予測が非常に困難となる。フェキソフェナジン、セリプロロール等のOATPsの基質となる薬剤をGFJ、オレンジジュースまたはアップルジュースと一緒に服用するのは、避けるべきである。

以上のように、GFJは、医薬品の種類によって、まったく正反対の相互作用を引き起こすので、今まで以上に注意が必要である。したがって、特に、元來吸収量が少なく、CYP3A4で代謝される医薬品またはOATPsを介して小腸から吸収される医薬品を服用している者に対して、GFJの摂取を控えるよう指導

するのが無難であり、単回における大量の果実摂取も控えるべきであると考え

2) 医薬品とセントジョーンズワートエキス間の相互作用

厚生省（現厚生労働省）から「医薬品・医療用具等安全性情報 No.160（2000年5月）」を通じて、セントジョーンズワート（St. John's wort, SJW：和名セイヨウトギリソウ）エキスの摂取により、CYP3A4等の基質となる多くの医薬品の血中濃度が低下し、その結果薬効は減弱することが通知された。この通知は、医療従事者等に、医薬品同士の相互作用のみならず、健康食品と医薬品の相互作用に関しても同様に注意を払っていかなければならないことを強く認識させるものであった。

SJWは、ヨーロッパから中央アジアにかけて分布しているオトギリソウ科の多年生植物であり、学名は *Hypericum perforatum* である。また、SJWは古くからヨーロッパで医薬品として軽度うつ病に使用されているが、近年既存の抗うつ剤と同等の作用を示すことが報告されたこともあり、米国等でも愛用されている。また、SJWの抗うつ作用はヒペルフォリンに起因している。

現在のところ、SJWエキスと医薬品の相互作用を示唆する症例はわが国において報告されていないが、医薬品の添付文書中「使用上の注意」にSJWエキス含有食品の併用に関する注意が2000年に追記された。SJWエキスは、CYP3A4で代謝されるシクロスポリン（図7）²¹⁾、タクロリムス、シンバスタチン、ジソピラミド、インジナビル、エチニルエストラジオール等に限らず、CYP1A2で代謝されるテオフィリン、上記2種類のアイソザイムの両方で代謝されるワルファリン²²⁾、CYP2C19を介して代謝を受けるオメプラゾールの血中濃度を低下させることが報告されている²³⁾。また、SJWエキスによるCYP3A4誘導作用は、ヒペルフォリンが細胞質分画内に存在するホルモン受容体 pregnane X receptor (PXR) に直接結合し、PXRを活性化することに基づくものと結論づけられている²⁴⁾。一方、SJWエキスが、各種CYP分子種だけでなく、薬物排出トランスポータの一つであり、癌細胞の多剤耐性等に関与しているMDR1を誘導することも知られている。そのため、MDR1の基質であるジゴキシンの血中濃度も低下することが報告されている。

以上のことから、SJWエキス含有食品と医薬品との併用は、原則的に避けるべきである。また、今後、医師および薬剤師が該当医薬品をそれぞれ処方および調剤・交付する場合、患者に対してSJWエキス含有食品の摂取の有無を確

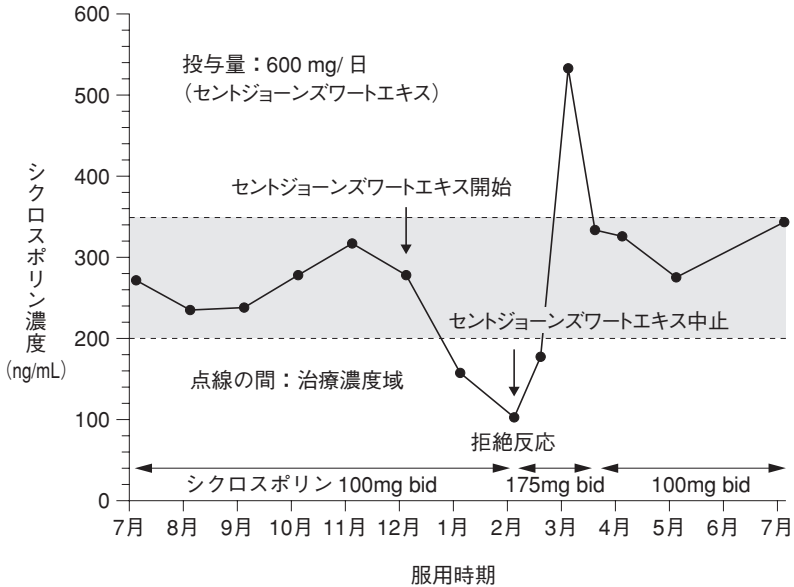


図7 腎臓・膵臓移植患者におけるセントジョーンズワート (SJW) エキス併用による血中シクロスポリン濃度の低下と SJW エキス中止によるリバウンド²¹⁾

認する必要がある。もし、摂取しているなら、SJW エキス含有食品の摂取を直ちに止めるように説得し、中止後しばらく経過 (約 1 週間) してから医薬品の服用を開始させるべきである。また、SJW エキス含有食品と上記医薬品を比較的長期間併用している患者を発見した場合、患者に対して十分な注意を払いつつ、最終的に SJW エキス含有食品の摂取を中止しなければならない。なぜならば、患者自身の勝手な判断で急に摂取を中止した場合、医薬品の急激な血中濃度の上昇に伴う副作用の発現の恐れがあるからである (図 7)²¹⁾。

7. 現在における健康食品・サプリメントの問題点および今後の課題

1) 品質

2000 年半ばから 2002 年秋にかけて、わが国において起こるべくして起こった感のある痛ましい事件が、甲状腺または *N*-ニトロソ-フェンフルラミン (肝臓に蓄積性があり、発癌性物質である可能性もある) 入りダイエット用健

健康食品による健康被害である。人気の高いダイエット用食品であったので、被害者数は833名（うち死者4名；2002年10月30日現在）に及んだ。さらに、糖尿病に良いとされる健康食品（糖滋源など）に、経口血糖降下剤グリベンクラミドが混入されていたため、それを摂取した消費者が意識障害で緊急入院した事例等（2003年8月）、現在もこの手の健康被害は後を絶たない。これは、健康食品の場合、医薬品のように厳格な医薬品の製造管理および品質管理に関する基準（Good Manufacturing Practice, GMP）が法的に整備されていないことなどによる。さらに、製品中への薬事法（食薬区分の大幅な改訂；2001年4月実施）に違反した成分（無承認医薬品）の混入を厳重に防止するシステムが円滑に機能していない。そのため、特に、「いわゆる健康食品（一般食品）」の品質が十分に保証されているとは限らない。しかしながら、2005年の健康増進法の改正により、厚生労働省から、①錠剤、カプセル状食品に係る「適正製造規範（GMP）ガイドライン」の作成、②錠剤、カプセル状食品の原材料に係る「安全性自己点検ガイドライン」の作成が各関連企業等に通達され、品質保証に関して一歩前進したものと考えられる。

2) 有効性

前述したように、現在のところ、信頼できる有効性またはそれに準ずるデータを有する健康食品は、トクホ、条件付きトクホならびに栄養機能食品のみであると言っても過言ではない。さらに言えば、発売後長らく経過している一部のトクホの場合、ヒトでの治験を実施しなくても許可が得られていたため、そのEBMは未だ不確定である。しかしながら、医薬品のように、再評価が義務化されているため、この問題に関しては、やがて解消される予定である。（独）国立・健康栄養研究所は、2005年4月からトクホの許可の根拠を製品ごと（当初184製品）にまとめたデータベースの一般公開を始めている。一方、栄養機能食品（ビタミン・ミネラル）は、従来は医薬品であったものまたは現在も医薬品として存在するものも多く、信頼性の高い豊富なデータがすでに蓄積されているので、EBMの実践は比較的安易である。したがって、上記以外の現存する「いわゆる健康食品（一般食品）」の有効性の有無が大いに疑問視されるところである。また、2006年5月、がん患者がキノコ類などの健康食品に「補完代替医療」としての効果を期待する動向が強い状況下において、四国がんセンター（厚生労働省研究班）は、ヒトにおけるEBMを重視して検証し、「がんの補完代替医療ガイドブック」をまとめ、その内容を一般向けの手引き書および

ホームページ（Web）の中で公開しているので、是非参考にして頂きたい（表5参照、上記ガイドラインからの抜粋）²⁵⁾。

3) 安全性

厚生労働省が、2006年2月、「がんの予防効果がある」等といわれ健康食品として汎用されている「アガリクス」4製品のうちの1製品に発がん促進作用を確認し、当該業者に対して自主的な販売停止と回収を要請したことは、記憶に新しい。また、米国でも、大リーグの投手が2003年のキャンプ中に心不全で突然死し、常用していた健康食品含有エフェドリン（マオウ）に起因する可能性が高いとされ、2004年、FDAはエフェドリンを含むすべてのサプリメントの製造販売を禁止した例も存在する。

一方、わが国において、健康食品を安全に摂取する上で基準となるEBMに基づいた1日摂取許容量等が設定されているのは、ほんのわずかな商品（トクホ、条件付きトクホ、栄養機能食品等）のみである。今後、すべての健康食品に対する慢性毒性試験の実施、その結果に伴う許容量の設定等が急務と考えられる。

4) 広告規制

2003年8月、健康増進法の一部が改正され、食品として販売される健康保持増進効果等の「虚偽誇大広告等の禁止」および「広告等の適正化」が法文化さ

表5 がんに関して使用頻度の高い健康補助食品の科学的検証について（厚生省研究班の手引きによる：一部文章表現を改変）²⁵⁾

健康補助食品名	ヒトへの科学的検証の文献を調べた結果
アガリクス (キノコ類)	子宮がんと卵巣がんで、抗がん剤の副作用(脱毛や脱力感)の軽減に有効との臨床試験が1件ある。今後、複数の試験で検証が必要である。
プロポリス (ミツバチがつくる固形天然物)	直接的な治療効果(がんの縮小や延命)や、抗がん剤や放射線治療の副作用軽減効果を臨床試験で検証した報告はない。
AHCC (キノコ類から得た活性化糖類混合物)	肝細胞がんで、手術後の再発予防や生存率の延長効果を認めたとする臨床試験が1件ある。さらに複数の臨床試験で検証が必要である。
サメ軟骨	臨床試験は3件あるが、有効性は明白でない。
メシマコブ (キノコ類)	臨床試験はない。症例報告は2件あるが、結果の解釈には客観的判断が必要である。

れ、現在までにすでに改善指導された例も存在する。これは、健康食品を製造・販売する側だけでなく、広告依頼を受けた新聞・雑誌・TV・出版物等（マスコミ）も、広告内容が虚偽誇大であることを予見したり、特別な事情が存在する場合、製造業者や小売業者と同等の法的責任を負わなければならなくなったことを意味する。

5) 専門家の養成

上記の現状を踏まえると、健康食品・サプリメントに関する専門家の育成は急務である。そのため、現在、多数の健康食品の専門家養成機関、育成講座等が乱立し、所定の課程を修了後、認定試験の合格者に対して、所定の資格を授与している〔例：栄養情報担当者〔Nutritional Representative, NR〕（日本健康・栄養研究所）、食品保健指導者（日本健康・栄養食品協会）、サプリメントアドバイザー（日本臨床栄養協会：日本サプリメントアドバイザー認定機構）等〕。しかしながら、上記の各有資格者間において、ある程度の格差が存在する可能性も推測され、今後は、一定のレベル水準が保証された資格に統一していく必要性があろう。

まとめ ●

欧米のみならず、現在わが国においても多種多様な健康食品・サプリメントが流通している。また、行政が現在推し進めている規制緩和政策や食薬区分のさらなる見直し等に伴い、健康食品・サプリメントの数やカテゴリーは、ますます増加していくものと予想される。したがって、健康食品の品質、有効性および安全性、ならびに医薬品-健康食品間の相互作用等に関する EBM 情報を、いかに速やかにデータベース化（電子化・web 化を含む）し、効率的かつ広域的に活用していけるかが、今後の「健康食品の適正使用」においてキーポイントとなり、多くの国民、すなわち、生活習慣病罹患予備軍の発病を未然に防止・遅延できるものと考えられる。

一方、本書のメインテーマの相互作用に関しても、すでに一部の大手健康食品販売企業や中規模ドラッグチェーンストアでは、企業倫理に基づき、かつ顧客サービスの一環として、独自に医薬品-健康食品間の相互作用検索システムを構築・運用し、相互作用発現による健康被害の未然防止に取り組んでいる。また近年、各地の薬剤師会、病院薬剤師会等が自ら相互作用チェックリストを

作成する動きも活発化している。上記のようなデータベース等が、早急に全国規模で標準化・統一化され、円滑に活用されていくことを願って止まない。さらに最後に付け加えるなら、今後、保険薬局、病院・診療所薬局、栄養管理部門においては、初診患者や入院患者に対する健康食品摂取の有無のチェック（問診）等を必ず実施し、服薬説明やカウンセリングに生かしていくことが非常に重要であり、その実践を現場の医療従事者の方々に切にお願いする次第である。

(大西憲明)

〈文献〉

- 1) 大濱宏文ほか：新版 サプリメント（栄養補助食品）ガイドブック，CMP ジャパン，東京，p.252-255，2003.
- 2) 東京都健康局・東京都生活文化局：新版 健康食品取扱マニュアル，薬事日報社，東京，p.6，2002.
- 3) 大西憲明：一目でわかる医薬品と飲食物・サプリメントの相互作用とそのマネジメント，フジメディカル出版，大阪，p.16（図3改変），2003.
- 4) 厚生労働省：平成13年度 厚生労働白書，ぎょうせい，東京，p.175，2001.
- 5) 新開発食品保健研究会：Q&A 保健機能食品制度の手引き，新日本法規出版，名古屋，p.149-213，p.299-329，2001.
- 6) 千葉寛：チトクローム P450 を介した薬物相互作用．ファルマシア 31：992-996（1995）.
- 7) Kane GC, Lipsky JJ：Drug-grapefruit juice interactions. Mayo Clin Proc. 75, 933-942（2000）.
- 8) Johne A et al：Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Clin Pharmacol Ther. 66, 338-345（1999）.
- 9) Guengerich FP et al：In Vitro Techniques for Studying Drug Metabolism. J Pharmacokinet Biopharmaceut. 24, 521-533（1996）.
- 10) 澤田康文：薬物動態・作用と遺伝子多型 薬物治療の患者個別化を目指した21世紀の新展開，医薬ジャーナル社，大阪，2001.
- 11) 澤田康文：処方せんチェック 消化管吸収と相互作用，薬局別冊2004年（Vol.55）8月号臨時増刊号，南山堂，東京，2004.
- 12) ヘルスライフビジネス，2004年8月15日，p.20（調査実施機関：マイクロミル，東京）.
- 13) ファンケル提供資料（調査依頼機関：ファンケル，調査実施機関：マイクロミル，東京）.
- 14) Lown KS et al：Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest. 99, 2545-2553（1997）.
- 15) 日本薬剤師研修センター編：薬物療法と飲み合わせ～飲み合わせによるリスクの回

避を目指して～. 薬事日報社, 東京, p.67 (図6), 2001.

- 16) Dresser GK et al : Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*, 71, 11-20 (2002).
- 17) Dresser GK et al : Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability : possible role of organic anion transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther*, 77, 170-177 (2005).
- 18) Kobayashi D et al : Involvement of human organic anion transporting polypeptide OATP-B (SLC21A9) in pH-dependent transport across intestinal apical membrane. *J Pharmacol Exp Ther*, 306, 703-708 (2003).
- 19) Nozawa T et al : Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J Pharmacol Exp Ther*, 308, 438-445 (2003).
- 20) Lilja JJ et al : Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther*, 73, 192-198 (2003).
- 21) Barone GW et al : Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother*, 34, 1013-1016 (2000).
- 22) Jiang X et al : Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 57, 592-599 (2004).
- 23) Wang L-S et al : St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*, 75, 191-197 (2004).
- 24) Moore LB et al : St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 7500-7502, (2000).
- 25) 朝日新聞, 2006年5月4日(木曜日), 朝刊.