

アムロジピンとグレープフルーツジュース

平成 22 年 8 月 23 日付でファイザー製薬がノルバスク錠®の添付文書改訂で、薬物代謝酵素 CYP3A4 関連の相互作用の注意書きを追加しました。同様に大日本住友製薬のアムロジン錠®にも相互作用が追加されました。アムロジピンの代謝酵素は従来より CYP3A4 と言われていましたので、これまで相互作用の記載がないのが不思議なくらいでした（以下、グレープフルーツジュースについてのみ）。

他のジヒドロピリジン系では、CYP3A4 関連の相互作用がよく知られており、「グレープフルーツジュースと併用すると作用が強くなってしまいますので注意ですよ」、「飲まないようにしてください」と服薬指導をしてきた経緯があります。逆に「アムロジピンですとグレープフルーツジュースと飲んでも大丈夫ですよ」と説明されてきた薬剤師も多いと思います。

各製薬会社が出したお知らせによると、下記の様に併用により低血圧から意識消失を伴う症例があったことが分かります[上：ファイザー製薬(経過記載無し)、下：大日本住友製薬の症例]。

グレープフルーツジュースとノルバスクの相互作用が疑われた症例

症例番号	副作用	性	年齢	使用理由 (合併症又は既往歴)	1日投与量	発現までの 投与期間	併用薬	処置	転帰
症例 1	意識消失	男	50代	高血圧	5 mg	約 4 年	なし	休業	回復
症例 2	意識消失 血圧低下	男	70代	高血圧、狭心症 (肺癌術後、喘息、 不眠症、便秘)	5 mg	不明	バルサルタン、ニトログリ セリン、ニコランジル、ア スピリン、フルラゼパム塩 酸塩、エスタゾラム、セン ノシド、メコバラミン	休業	回復

【アムロジンとの相互作用が疑われた症例】

	副作用名	性 年齢	使用理由 (合併症)	発現時 投与量	発現時期	処置	転帰
1	血圧低下感、 失神	男 60代	高血圧 (多発性脳梗塞)	5mg 2.5mg	129日目 再投与64日目	中止 継続	回復 回復
	[経過] 投与129日目：朝アムロジン服用。夜に食事、飲酒後、フルーツ(内容不明)摂取。摂取30分後、 血圧低下感、失神発現。臥位にて回復。 再投与64日目：朝グレープフルーツ摂取、20分後アムロジン服用。服用40分後に気分不快、 不安感発現。臥床にて回復。グレープフルーツ摂取を避けて投与継続。						
2	ショック (血圧低下に伴 う意識消失)	女 60代	高血圧 (SLE、ループス腎炎による 腎不全、不整脈)	5mg	1年2ヵ月目	中止	回復
	[経過] 発現直前は食事摂取不良の状態、食事がとれないためグレープフルーツを15日間毎日摂食。						
3	低血圧症による 失神	女 50代	本態性高血圧症	5mg	1年6ヵ月目	中止	回復
	[経過] グレープフルーツを日常的に摂食。						

回覧

極端に言えば、アムロジピン製剤は安全ですからとグレープフルーツやそのジュースの摂取を勧めてきた結果、出てきた症例もあるかもしれません。

いずれにせよ、これまで大丈夫ですからと説明してきた組み合わせを、ある日突然注意して下さいと言わなければなりませんから、患者さんに説明する際にも不信感を持たれないよう注意する必要があります。

確かにこれまで発表されてきた研究論文では、グレープフルーツジュースとアムロジピンの併用は臨床効果に影響を及ぼすほどの効果はないという報告が主流でした。試しに PubMed でアムロジピンとグレープフルーツジュースで検索して、いくつか出てきた論文の要旨を見ても臨床効果に影響ありとするものはありませんでした。

「多くの研究論文や症例報告からこれまではグレープフルーツジュースとの併用は血圧に影響を及ぼすまでの効果はないとされてきていましたが、最近になって血圧が下がり過ぎる患者さんもいることが分かり始め、念のため併用には注意するか、またはグレープフルーツは飲まないようにしてください」と説明するしかないと思います。

グレープフルーツ（ジュースも含む）の CYP 3A4 阻害作用について
(PASkaraNewsNo13&No16 より改編)

- CYP 3A4 の阻害物質としては何種類か知られていますが、グレープフルーツの中に含まれるジヒドロベルガモッチン (DHB) が主体となっていると言われています。
- CYP 3A4 は薬物代謝酵素チトクローム P450 の一つの亜種で、主に肝臓に存在していますが、小腸にも少量存在し、薬物が消化管から吸収される過程で代謝を受けることとなります。そこで代謝を受けずに残った薬物が更に門脈を通り、肝臓に運ばれ、さらに肝臓にある CYP 3A4 による代謝を受けずに残った薬物が全身に回っていくという運命をたどります。
- グレープフルーツの阻害物質は小腸の CYP 3A4 を阻害しますが、肝臓の CYP 3A4 は阻害しないとされています（注射実験の結果だそうです。⇒本体は吸収されない？）。吸収過程での薬物代謝が阻害される結果、肝臓へ到達する薬物量が増加し、その分全身に回る薬物量も増えるため薬物の効果が過剰になるとされています。
⇒もともと小腸の酵素より肝臓の酵素の存在量が多い人はあまり影響を受けないとも言えます。
- DHB は CYP 3A4 を非可逆的に阻害するばかりでなく分解するとも言われており、CYP 3A4 が合成され回復するまで約 5 日間を要するとも言われています。従って、1 日の内で服薬と時間をずらしてグレープフルーツを食したり、そのジュースを飲んだりしても意味が無いこととなります。
- グレープフルーツ以外にも注意が必要な柑橘類の報告も増えてきており、下記のものには注意が必要とされています。 ポンカン、夏ミカン、いよかん、ハッサク、ザボン、ブンタン、バンパイユ、スィーティー、ボンタンなど結構多くものがあります。
- ではどのような柑橘系なら大丈夫かということ
 バレンシアオレンジ、温州ミカン、レモンなどが知られています。

以上、知りうる範囲内で記載してみました。実は私もアムロジピン製剤のお世話になっており、グレープフルーツもそのジュースも好きなので折に触れ飲食していますが、意識して血圧変化を見たことがないので、自宅の血圧計を用いて継続的にチェックしてみようと思っています。

【おわり】