

3

## セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウトギリソウ)含有食品と医薬品との相互作用について

### 1. はじめに

セント・ジョーンズ・ワート(学名:*Hypericum perforatum*, 和名:セイヨウトギリソウ, 以下「SJW」という。)は, 主にヨーロッパから中央アジアにかけて分布している多年生植物である。これを含有する製品は米国や欧州で広く流通しているが, これらを摂取することにより薬物代謝酵素であるチトクロームP450, 特にサブタイプであるCYP3A4及びCYP1A2が誘導されることが知られている。

最近になって, SJWと医薬品との相互作用についていくつかの報告があり, また, わが国においても, いわゆる健康食品としてSJW含有製品が流通してきていることから, SJW含有食品と医薬品との相互作用について注意を喚起したので紹介する。

### 2. セント・ジョーンズ・ワートと医薬品の相互作用に関する文献報告

#### (1) インジナビル(抗HIV薬)との相互作用について<sup>1)</sup>

インジナビルは主にCYP3A4で代謝を受ける薬物であり, SJW含有食品との併用により血中濃度が低下することが, 米国国立衛生研究所(NIH)の研究によって報告されている。本報告によると, 18歳以上の健常者8人にインジナビルを投与し, 投与開始3日目から, SJW含有食品(抽出物300mg含有)を1日3回摂取した結果, SJW含有食品摂取開始2週間後のインジナビルの血中濃度が, 非併用時に比べてAUC<sub>(0~8)</sub>は平均43%低下し, C<sub>max</sub>は平均28%低下していた。

また, 本報告で, HIV感染者においては血中濃度の低下により耐性が生じる危険性があることから, インジナビルの投与を受けている場合

表3 SJW含有食品との併用に関する注意を記載した医薬品

	成分名	商品名
抗HIV薬	硫酸インジナビルエタノール付加物	クリキシバンカプセル (萬有製薬)
	メシル酸サキナビル	インビラーゼカプセル (日本ロシユ)
	メシル酸ネルフィナビル	ビラセプト錠 (日本たばこ産業)
	リトナビル	ノービア・カプセル100mg (ダイナボット) 他
	アンブレナビル	プローゼカプセル (キッセイ薬品工業)
	エファビレンツ	ストックリンカプセル200 (萬有製薬)
	ネビラピン	ビラミューン錠200 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
	メシル酸デラビルジン	レスクリプタ200mg錠 (ワーナー・ランバート)
血液凝固防止薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠1mg (エーザイ) 他
免疫抑制薬	シクロスポリン	サンディミュンカプセル25mg (日本チバガイギー) サンディミュン注射液 (日本チバガイギー) 他
	タクロリムス水和物	プログラフカプセル0.5mg (藤沢薬品工業) プログラフ注射液5mg (藤沢薬品工業) 他
経口避妊薬	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン	エリオット21 (明治製菓) シンフェーズT28 (日本モンサント) ノリニールT28 (科研製薬) オーソM-21 (ヤンセン協和) オーソ777-28 (ヤンセン協和) 他
	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	トリキュラー21 (日本シエーリング) リビアン28 (山之内製薬) トライデオール21 (日本ワイスレダリー) アンジュ28 (帝国臓器製薬) 他
	エチニルエストラジオール・デソゲストレル	マーベロン28 (日本オルガノン) 他
強心薬	ジゴキシン	ジゴシン錠 (中外製薬) 他
	ジギトキシン	ジギトキシン錠「シオノギ」0.1mg (塩野義製薬) 他
	メチルジゴキシン	ラニラピッド錠 (日本ロシユ) 他
気管支拡張薬	テオフィリン	テオドール錠50 (三菱東京製薬) 他
	アミノフィリン	ネオフィリン錠 (サンノーバ) 他 ネオフィリン注 (エーザイ) 他
	コリンテオフィリン	テオコリン錠 (サンノーバ) 他
抗てんかん薬	フェニトイン, フェニトインナトリウム及びフェニトイン配合剤	アレビアチン細粒 (大日本製薬) 他
	カルバマゼピン	テグレート細粒 (日本チバガイギー) 他
	フェノバルビタール及びフェノバルビタールナトリウム	フェノバル10倍散 (藤永製薬) ルピアール坐剤50 (エスエス製薬) 他
抗不整脈薬	ジソピラミド及びリン酸ジソピラミド	リスモダン (アベンティスファーマ) 他
	リドカイン	静注用キシロカイン2% (藤沢薬品工業) 他
	塩酸アミオダロン	アンカロン錠100 (大正製薬)
	硫酸キニジン	硫酸キニジン錠 (日研化学) 他
	塩酸プロパフェノン	プロノン錠100mg (山之内製薬) 他

にはSJW含有食品を摂取すべきではなく、CYP3A4で代謝される他のHIVプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬投与時においてもSJW含有食品の摂取を避けることが適当であると言及されている。

#### (2) ジゴキシシン(強心薬)との相互作用について<sup>2)</sup>

ジゴキシシンは主にCYP3A4で代謝を受ける薬物であり、SJW含有食品との併用により血中濃度が低下することが、ドイツの研究によって報告されている。本報告によると、健常者25人をプラセボ群(12人)とSJW含有食品摂取群(13人)に分け、ジゴキシシンを5日間投与してジゴキシシンの血中濃度が定常状態となったところで、プラセボ又は市販のSJW含有食品(抽出物300mg含有)を1日3回摂取した結果、SJW含有食品摂取開始10日後のジゴキシシンの血中濃度が、プラセボ群に比べSJW含有食品摂取群ではAUC<sub>(0~24)</sub>は平均25%低下し、C<sub>max</sub>は平均26%低下していた。

#### (3) シクロスポリン(免疫抑制薬)との相互作用について<sup>3)</sup>

シクロスポリンはCYP3A4で代謝を受ける薬物であり、SJW含有食品との併用により血中濃度が低下した臨床例がスイスで2例報告されている。

1例は末期虚血性心疾患のため11ヵ月前に心移植した61歳男性で、もう1例は末期虚血性心疾患のため20ヵ月前に心移植した63歳男性である。いずれの症例においても、移植後、シクロスポリン、アザチオプリン等の免疫抑制薬の投与でコントロールされ、シクロスポリン濃度は安定していたが、市販のSJW含有食品(抽出物300mg含有)を1日3回摂取したところ、摂取開始3週間後にシクロスポリンの血中濃度の低下がみられ、生検の結果、急性拒絶反応が観察された。両症例とも拒絶反応を疑わせる他の要因は見あたらず、SJW含有食品の摂取を中止したところ、シクロスポリンの血中濃度は回復した。

#### (4) その他の医薬品との相互作用について<sup>4)</sup>

いずれも海外における研究であるが、主にCYP3A4及びCYP1A2で代謝されるワルファリン、主にCYP3A4で代謝される経口避妊薬、主にCYP1A2で代謝されるテオフィリンについて、SJW含有食品との併用により血中濃度の低下又は作用の減弱がみられた症例が報告されている。

### 3. 安全対策

わが国においては、これまでのところ2.で紹介したような相互作用の例は報告されていないが、SJW含有食品との併用により効果が減弱するおそれの高い医薬品(表3参照)について、「使用上の注意」にSJW含有食品との併用に関する注意を記載した。

これらの医薬品とSJW含有食品は併用すべきではないが、医薬品を服用中でSJW含有食品を摂取している場合は、SJW含有食品の急な摂取中止により好ましくない症状があらわれるおそれがあるので、十分な注意を払いつつ、SJW含有食品の摂取を中止する必要がある。例えば、英国医薬品庁(MCA)は表4のとおり提案している。

また、表3以外の医薬品についても、SJW含有食品のCYP3A4及びCYP1A2誘導により影響を受ける可能性があることから、医薬品を服用する際にはSJW含有食品を摂取しないことが望ましい。

なお、SJW含有食品に対しては、消費者が当該食品にSJWが含まれていることがわかるように、表示や説明書において「セント・ジョーンズ・ワートを含む」旨を明示するとともに、医薬品を服用する場合には本品の摂取を控える等の注意を表示するよう、厚生省から各都道府県、関係団体等を通じ、関係営業所等に周知、指導している。

今後、SJW含有食品の影響により血中濃度の減少や効果の減弱がみられた症例を経験した場合には報告をお願いしたい。

表4 英国医薬品庁 (MCA) による提案

薬剤名	SJW摂取による影響	SJW摂取者に対する処置例
HIVプロテアーゼインヒビター (インジナビル, ネルフィナビル, サキナビル)	血中濃度が低下し, 作用 (HIVの抑 制) が減弱するおそれがある。	HIV-RNA量を測定し, SJWの摂取 を中止する。
非核酸性HIV逆転写酵素阻害薬	血中濃度が低下し, 作用 (HIVの抑 制) が減弱するおそれがある。	HIV-RNA量を測定し, SJWの摂取 を中止する。
ワルファリン	凝血作用が減弱するおそれがあるた め, ワルファリン投与量を増量させ る必要がある。	INR <sup>(注)</sup> を調べ, SJWの摂取を中止 する。INRを頻繁に調べる (SJWの 摂取中止によりINRが上昇する可能 性がある)。ワルファリンの投与量 を増減する必要がある。
シクロスポリン	血中濃度が低下し, 拒否反応が発生 するおそれがある。	シクロスポリンの血中濃度を調べ, SJWの摂取を中止する。SJWの摂 取中止により, シクロスポリンの濃 度が上昇する可能性がある。シクロ スポリンの投与量を増減する必要が ある。
経口避妊薬	血中濃度が低下し, 意図せぬ妊娠及 び不正出血が起こるおそれがある。	SJWの摂取を中止する。
抗てんかん剤 (カルバマゼピン, フ ェノバルビタール, フェニトイン)	血中濃度が低下し, 発作が起こるお それがある。	抗てんかん剤の濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJWの摂取中 止により, 抗てんかん剤の濃度が上 昇する可能性がある。抗てんかん剤 の投与量を増減する必要がある。
ジゴキシン	血中濃度が低下し, 心調律のコント ロールができなくなる又は心不全が 発生するおそれがある。	ジゴキシンの濃度を調べ, SJWの 摂取を中止する。SJWの摂取中 止により, ジゴキシンの濃度が上昇 する可能性がある。ジゴキシンの投 与量を増減する必要がある。
テオフィリン	血中濃度が低下し, 喘息のコントロ ールができなくなる又は慢性的な気 道障害が発生するおそれがある。	テオフィリンの濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJWの摂取中 止により, テオフィリンの濃度が上 昇する可能性がある。テオフィリン の投与量を増減する必要がある。

(注) INR : international normalized ratio  
プロトロンビン時間測定値の表現方法のひとつ。

<参考文献>

- 1) Piscitelli SC., Burstein AH., Chaitt D., Alfaro RM., Falloon J. : Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet, 355 : 547-548 (2000)
- 2) Johne A., Brockmoller J., Bauer S., Maurer A., Matthias L., Roots I. : Pharmacokinetic interaction of digoxin with a herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). Clin. Pharmacol. Ther., 66 (4) : 338-345 (1999)
- 3) Ruschitzka F., Meler PJ., Turina M., Luscher TF., Noll G. : Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet, 355 : 548-549 (2000)
- 4) E Ernst. : Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet, 354 : 2014-2015 (1999)