

## バナナジュースはレボドパ製剤のバイオアベイラビリティを低下させる

小合由起, 砂金信義,\* 太田隆文, 宇留野 強

**Banana Juice Reduces Bioavailability of Levodopa Preparation**

Yuki OGO, Nobuyoshi SUNAGANE,\* Takafumi OHTA, and Tsutomu URUNO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (RIKADAI),  
2641 Yamazaki, Noda City 278-8510, Japan

(Received September 13, 2005; Accepted October 7, 2005)

This study aimed to examine the effects of banana juice on levodopa bioavailability in rats. When a levodopa preparation (EC-Doparl tablets) was orally administered with banana juice made by mixing with a fresh banana and water, there were significant decreases in  $C_{\max}$  ( $17.4 \pm 2.5$  vs.  $8.6 \pm 3.1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $\alpha=0.05$ ) and AUC ( $1882.8 \pm 49.2$  vs.  $933.5 \pm 286.6$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ;  $\alpha=0.05$ ) for levodopa. On the other hand, administration of the levodopa preparation with a commercial beverage containing 10% banana juice resulted in no significant change in  $C_{\max}$  or AUC. These results indicate that concomitant intake of levodopa preparations with banana juice, but not with a commercial banana beverage, may cause a drug-food interaction reducing levodopa bioavailability, and we should pay attention to such interactions during levodopa therapy for patients with Parkinson's disease.

**Key words**—levodopa; banana juice; drug-food interaction

## 緒 言 方 法

グレープフルーツジュースやビタミン K 含有野菜等の食品が医薬品と相互作用を発現し、医薬品の体内動態に影響を及ぼすことが知られている。2005年7月に製薬企業からインターネット Web 上に安全性確保に関するお願いとして「レボドパ製剤とバナナジュースとの配合変化」が発信された。<sup>1)</sup>この報告によるとレボドパ細粒製剤あるいは粉碎したレボドパ錠とバナナジュースを混合すると、溶液が変色するとともにレボドパの含有量が時間とともに低下し、1時間後には50%以下に低下する。レボドパ製剤とバナナジュースを併用服用したときにこの反応が進行すれば、レボドパの吸収量は減少し、バイオアベイラビリティが低下することが予想される。しかし、レボドパ製剤とバナナジュースの併用時におけるレボドパの体内薬物動態についてはいまだ検討されていない。そこで本研究では、バナナジュース及びバナナ成分含有清涼飲料水のレボドパの体内動態に与える影響をラットを用いて検討した。

**1. 使用薬物・食物** レボドパ製剤（イーシー・ドパール®錠，協和発酵工業株式会社；レボドパ 100 mg，塩酸ベンセラジド 28.5 mg/1 錠）を被験医薬品とした。バナナジュースは、企業が行った含量試験で採用した方法に準じてバナナ約 5 g をすりおろし、水 10 ml を加えよく混合して作製し、バナナ成分含有清涼飲料水は、市販品（ラックミー豆乳飲料（バナナ）、ヤクルト、バナナ果汁 10%未満）を用いた。

**2. 実験動物** 8—9 週齢の Wistar 系雄性ラット（体重 220—270 g，三協ラボサービス）を実験開始の 24 時間前に絶食させて用いた。ラットは被験医薬品の単独投与群と被験医薬品とバナナ及びバナナ含有清涼飲料水の混合投与群に無作為に分け、各群について 3 匹ずつ用いた。ラットは、採血のためにエーテル麻酔下到大腿動脈にカニューレ（ポリエチレンチューブ，sp31，夏目製作所）をあらかじめ挿入した。

**3. 薬物投与**

**3-1. レボドパ製剤の投与量** レボドパ製剤のラット投与量は、ヒトにおける成人 1 回服用量を標

準体重 (50 kg) で除した値をもとに、体重当たりの投与量に換算し、これを基準投与量とした。本研究では HPLC による検出限界を考慮して基準投与量の 25 倍量に相当する量 (レボドパ原末量として 50 mg/kg) を設定した。

**3-2. 試料の調製** イーシー・ドパール錠を乳糖を用いて微粉化したものを、投与容量がラット体重 100 g 当たり 0.2 ml となるように精製水に懸濁して投与用試料とした。バナナジュースあるいはバナナ成分含有飲料水を併用投与する場合は、粉碎したイーシー・ドパール錠をバナナジュース及びバナナ成分含有清涼飲料水で懸濁して試料を調製した。

**3-3. 投与方法** カニューレ挿入手術の終了後およそ 90 分間経過し、麻酔から完全に覚醒したのちに、各懸濁試料をゾンデを用いて経口的に投与した。

#### 4. 採血及び測定試料の調製

**4-1. 採血** ラットをボールマンケージに固定したのちに、各測定時間毎に大腿動脈に挿入したカニューレを介してヘパリン処理シリンジを用いて 1 測定時当たり約 0.4 ml ずつ採血した。なお、採血時以外はカニューレにはヘパリン溶液 (200 単位/ml, ノボ・ヘパリン注, 持田製薬) を注入しておき、採血に当たってはこのヘパリン溶液を除去してから採血を行った。

**4-2. 測定試料** 採取した血漿 150  $\mu$ l に 0.5 mol/l 過塩素酸液 (450  $\mu$ l) 加え、遠心分離 (8000 g, 10 分) して除タンパクし、上澄をさらに酢酸セルロースフィルター (Dismic-3, Advantec) でろ過して、HPLC 測定試料とした。

**5. HPLC 分析** レボドパの血中濃度の測定は Betto らの手法<sup>2)</sup> に準じた。HPLC 分析には、HPLC 装置 (LC-10ATVP, 島津製作所), ODS カラム (C18, 4.6  $\phi$   $\times$  150 mm, PEGASIL ODS) を用いた。移動相にはオクタンスルホン酸ナトリウム (OSA,  $2 \times 10^{-4}$  mol/l) と EDTA  $\cdot$  2Na ( $3 \times 10^{-4}$  mol/l) を含み、酢酸で pH 3 に調製した 0.025 mol/l 酢酸ナトリウム:メタノール (92:8) 混合溶液を用い、0.9 ml/min で送液した。測定薬物の検出は、分光光度計 (FP-920, 日本分光) を用い、励起波長 282 nm, 蛍光波長 322 nm の条件で行い、ピークデータ処理装置はクロマトパック C-R6A (島津製作所) を用いた。

**6. 統計処理** 各測定値は各群 3 例の平均値と

して求め、平均値  $\pm$  標準誤差 (S.E.) で示した。単独投与群と併用群の平均値の差を Dunnett の多重比較を用いて、 $\alpha=0.05$  を有意水準として検定した。なお、AUC は測定時間を底辺とする台形法を用いて求めた。

## 結 果

レボドパ製剤 (イーシー・ドパール錠) を投与したときのレボドパ血中濃度—時間曲線を Fig. 1 に示した。レボドパ製剤単独投与時には、血中レボドパ濃度は投与 1 時間後に最大に達した後、徐々に低下し、投与 4 時間後では 1.3  $\mu$ g/ml となった。レボドパ製剤とバナナジュースを併用すると、レボドパ血中濃度—時間曲線は下方へ大きく移動した。一方、バナナ成分含有清涼飲料水を併用した際にも、レボドパ血中濃度—時間曲線は下方へ移動したが、バナナジュース併用時に比較して、移動の程度は小さかった。

レボドパの薬物動態パラメータを Table 1 に示した。バナナジュースを併用すると、レボドパの最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は、単独投与時の  $17.4 \pm 2.5$   $\mu$ g/ml から  $8.6 \pm 3.1$   $\mu$ g/ml に有意に低下した。最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は、バナナジュースの併用により短縮する傾向を示したが有意な差は認められなかった。また、レボドパの血中濃度—時間曲線下面積 (AUC) は、単独投与時の  $1882.8 \pm 49.2$   $\mu$ g  $\cdot$  min/ml からバナナジュースの併用により  $933.5 \pm 286.6$   $\mu$ g  $\cdot$  min/ml へと低下した。一方、バナナ成

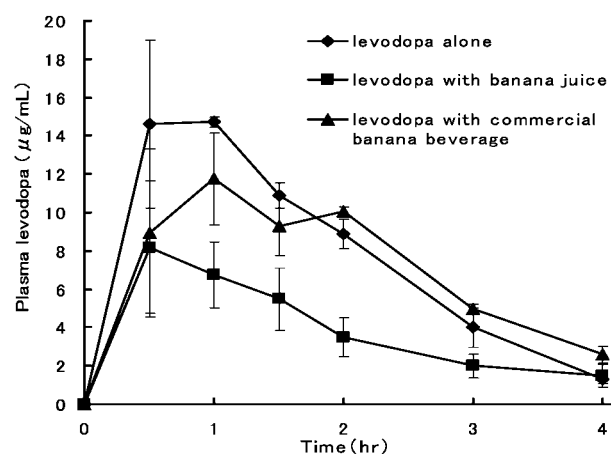


Fig. 1. Plasma Levodopa Concentration-time Curves in Rats. Levodopa preparation (EC-DOPARL<sup>®</sup> Tablets) was administered without or with banana juice or commercial banana beverage. Data were expressed as mean  $\pm$  S.E. of 3 animals.

Table 1. Pharmacokinetic Parameters for Levodopa in Rats

	AUC <sub>0-240</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (min)
Levodopa alone	1882.8 $\pm$ 49.2	17.4 $\pm$ 2.5	50 $\pm$ 10
Levodopa with banana juice	933.5 $\pm$ 286.6*	8.6 $\pm$ 3.1*	40 $\pm$ 10
Levodopa with commercial banana beverage	1724.8 $\pm$ 217.0	12.7 $\pm$ 1.8	70 $\pm$ 27

Data were represented as mean $\pm$ S.E. ( $n=3$ ). \*:  $\alpha<0.05$  (Dunnett multiple comparison method).

分含有清涼飲料水を併用した際には、レボドパのC<sub>max</sub>及びAUCは低下する傾向を示したが、有意な差は認められなかった。また、T<sub>max</sub>はバナナ成分含有清涼飲料水併用によって延長する傾向を示した。

## 考 察

本研究は、レボドパ製剤とバナナジュースを併用投与すると、レボドパのAUCがレボドパ製剤単独投与時の約50%までに低下し、レボドパのバイオアベイラビリティが低下することを明らかにしている。この結果は、レボドパ製剤を服用する際にバナナジュースを併用すると、医薬品—食物相互作用が発現し、レボドパの血中濃度が低下して臨床効果が減弱される可能性を示唆している。

企業から発信された安全性確保に関する情報「レボドパ製剤とバナナジュースとの配合変化」では、レボドパ製剤（イーシー・ドパール細粒）45 mgを水150 mlに溶解し、バナナジュース（バナナ50 gと水100 mlで作製）と配合したとき、溶液は赤色に変色し、溶液中のレボドパ濃度は混合直後を100%としたとき、配合の30分後では56.2%、1時間後では47.0%に低下すると報告している。<sup>1)</sup>また、錠剤（イーシー・ドパール錠）を粉砕して用いた場合でも同様の結果が得られることも示されている。報告では、この配合変化の原因についての詳細な説明はないが、バナナに含まれるポリフェノールオキシダーゼで触媒される酸化反応によりレボドパからメラニンを生じたためであろうと推測している。この反応は、果物の調理の過程で認められる褐変現象の原因として知られている。

本研究で観察されたレボドパ製剤とバナナジュースの併用による医薬品—食物相互作用は、レボドパ

製剤とバナナジュースとの配合変化のメカニズムで同様に説明が可能である。経口投与された医薬品は消化管を運ばれ、小腸に到達して吸収されるが、レボドパ製剤がバナナジュースと混合して投与されると、消化管の移動中に上に示したレボドパとバナナ成分との反応が進行し、レボドパ含量が低下して、その結果消化管からのレボドパ吸収は低下し、レボドパの血中濃度—時間曲線は下方へ移動し、C<sub>max</sub>も低下すると予想できる。この予想は本研究で得られた結果とよく一致している。

一方、バナナ成分含有飲料水の併用ではレボドパの薬物動態パラメータの顕著な変化は観察されず、医薬品—食品相互作用は検出されなかった。本研究で用いた飲料水は市販品であり、内容物の変質を防止するために殺菌、熱処理等が施されているものと予想される。本飲料水はバナナ果汁を10%以下で含有しているが、加熱処理等によりバナナ含有中の褐変酵素が失活されているため、レボドパ製剤との併用により相互作用が発現しなかったものと予想される。また、含有するバナナ果汁が10%と低いことも相互作用が認められなかったことに関係するかもしれない。しかし、バナナ成分含有飲料水の併用によりレボドパの血中濃度—時間曲線の下方への移動と、C<sub>max</sub>の低下傾向を示しており、レボドパ製剤を服用するに当たって市販バナナ成分含有飲料水との併用には注意を払う必要があると考えられる。

結論として、レボドパ製剤を用いてパーキンソン病患者の薬物療法を施行する際には、生バナナジュースで薬物—食物相互作用が発現し、その治療効果が減退する可能性があることに留意する必要がある。

謝辞 イーシー・ドパール錠を提供していただきました協和発酵工業株式会社に感謝申し上げます。

## REFERENCES

- 1) “Changes upon Mixing Levodopa Preparation (DOPARL®) and Banana Juice,” Information about Safety Security for Drug Use (<http://iyaku.kyowa.co.jp/>), Kyowa Co., July–August, 2005.
- 2) Betto P., Ricciarello G., Giambenedetti M., Lucarelli C., *J. Chromatogr.*, **459**, 341–349 (1988).