

# 一般用医薬品の物理化学的相互作用検出システムの構築と 情報提供の在り方に関する研究

主任研究者：就実大学薬学部 疾病薬学管理学（総合医療薬学）教授 江川孝

（所在地：〒703-8516 岡山市中区西川原 1-6-1 電話番号：086-271-8413）

分担研究者：就実大学薬学部 総合医療薬学

准教授 島田憲一、助教 高見陽一郎

分担研究者：就実大学薬学部 医薬品構造解析学

講師 森山圭

## 1. 調査研究背景・目的

近年、セルフメディケーションに関する意識が浸透し、未病に対する一般用医薬品や健康食品の感心が非常に高まっている。一方で、医薬品と一般用医薬品や健康食品との相互作用による薬物治療上の問題が生じるおそれが指摘されている<sup>1,2,3)</sup>。化学構造に4-オキソ-3-カルボキシル基やベンゼンスルホンアミド基を含む医薬品は、金属カチオンを含む一般用医薬品もしくはサプリメントと併用すると難溶性のキレート体を形成し、消化管吸収が阻害されて効果が減弱されるおそれがある。金属カチオンは一般用医薬品のみならず多くの健康食品（青汁、クロレラ、ビール酵母など）に含まれており、4-オキソ-3-カルボキシル基やベンゼンスルホンアミド基を含む医薬品との同時摂取による相互作用が危惧される。なかでも化学構造に4-オキソ-3-カルボキシル基を含むニューキノロン系抗菌薬は、広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性により、尿路や呼吸器系の感染症に対して広く臨床使用されている医薬品であるが、金属カチオンとの併用によって難溶性のキレート形成し、消化管吸収が阻害される<sup>4,5)</sup>。本研究では、一般用医薬品有効成分の分子構造の変化を測定することに焦点をあてて、一般用医薬品のLC/MS/MSを用いた物理化学的相互作用を定量化する方略を開発し、一般用医薬品やサプリメントに含まれる金属イオン含量と相互作用発現の相関について検討を行った。

## 2. 調査研究方法

### 2-1. 4-オキソ-3-カルボキシル基を含む医薬品とサプリメントとの相互作用

化学構造に4-オキソ-3-カルボキシル基やベンゼンスルホンアミド基を含む医薬品として ciprofloxacin (CFX) 製剤のシプロキサン錠 100mg（以下、シプロキサン錠）及び levofloxacin (LFX) 製剤のクラビット錠 250mg（以下、クラビット錠）を用い作用

を比較した。シプロキサシ錠及びクラビット錠それぞれ1錠をサプリメント錠剤(A社; Ca、Mg、Zn含有及びB社; Ca、Mg含有)及びマグミット®錠330mg(マグミット錠)それぞれ1錠と水中で30分間攪拌し溶解した。各サプリメントの成分を表1に示す。攪拌後遠心(13,000回転/分,5分間)し、上清をバッファーで希釈してLC/MS/MSでCFX及びLFX濃度を測定した。なお、内部標準はLFX及びCFXをそれぞれ用いた。

## 2-2. 4-オキソ-3-カルボキシル基を含む医薬品と一般用医薬品との相互作用

化学構造に4-オキソ-3-カルボキシル基やベンゼンスルホンアミド基を含む医薬品としてシプロキサシ錠及びクラビット錠を用い作用を比較した。シプロキサシ錠及びクラビット錠それぞれ1錠を一般用医薬品(A社; 防風通聖散エキス散剤、B社; 防風通聖散エキス錠剤、C社; 防風通聖散エキス錠剤、D社; 防風通聖散エキス錠剤)及びマグミット®錠それぞれ1錠と水中で30分間攪拌し溶解した。攪拌後遠心(13,000回転/分,5分間)し、上清をバッファーで希釈してLC/MS/MSでCFX及びLFX濃度を測定した。なお、内部標準はLFX及びCFXをそれぞれ用いた。

## 3. 調査研究結果

### 3-1. 4-オキソ-3-カルボキシル基を含む医薬品とサプリメントとの相互作用

CFXおよびLFXは、ポジティブモードで検出され、いずれもプリカーサーイオンとしては[M+H]<sup>+</sup>が選択された(CPFX: m/z =332.0、LVFX: m/z =362.0)(図1)。クラビット錠はマグミット錠との同時溶解によってイオン強度の低下は認められなかった(図2)。しかしながら、シプロキサシ錠とマグミット錠との同時溶解によって、CFXのイオン強度の低下が認められた。また、A社製サプリメントはシプロキサシ錠との併用によりCFX濃度をほぼ完全に阻害した。さらに、B社製サプリメントもA社製サプリメントには及ばないが有意にCFX濃度を低下させた。一方、クラビット錠ではいずれのサプリメントを併用してもLFX濃度に変化はなかった(図3)。

### 3-2. 4-オキソ-3-カルボキシル基を含む医薬品と一般用医薬品との相互作用

クラビット錠はマグミット錠との同時溶解によってイオン強度の低下は認められなかった(図3-A)が、シプロキサシ錠とマグミット錠との同時溶解によって、CFXのイオン強度の低下が認められた(図3-B)。A社製エキス散剤はシプロキサシ錠との併用によりCFX濃度に影響をおよぼさなかった。さらに、B社製漢方製剤、C社製漢方製剤ならびにD社製漢方製剤においてもCFX濃度の有意な低下はみられなかった(図3-B)。

#### 4. 考察

今回の検討で金属カチオン含有サプリメントもマグミット錠と同様に CFX 濃度を低下させることを明らかにした。成分表示量を比べると、A 社製サプリメントは B 社製のものに比べ 1 回服用量当たり Mg 及び Ca を約 2 倍含有し、またそれ以外に Zn も含有していることから、本相互作用の強弱には Mg、Ca の含有量の違いだけでなく Zn の関与も大きいと推察される。一方、一般用医薬品では成分に石膏を含む防風通聖散の製剤との相互作用を測定したが有意な変化はみられなかった。一般用医薬品の漢方製剤は、複数の生薬を煎じたエキスが製剤化されていることから、エキス剤に含まれる構成生薬の石膏由来の Ca は微量であるために相互作用がみられなかったと考えられる。以上、医薬品間の相互作用が推測される場合、薬剤師は一般用医薬品のみならず患者のサプリメント摂取状況についても十分注意する必要があると考えられる。

#### 5. まとめ

本研究では一般用医薬品有効成分の分子構造の変化を測定することに焦点をあてて、LC/MS/MS を用いて一般用医薬品やサプリメントに含まれる金属イオン含量と相互作用発現の相関について検討を行った。その結果、本相互作用の強弱には Mg、Ca の含有量の違いだけでなく Zn の関与も大きいと推察された。今後、網羅的に一般用医薬品やサプリメントの相互作用について検討を行っていきたい。

#### 6. 調査研究発表

学術論文として投稿準備中である。

#### 7. 引用文献

- 1) A Fugh-Berman, Herb-drug interactions, Lancet, 355, 134-138, 2000.
- 2) Z Hu, X Yang, PC Ho, SY Chan. PW, Heng, E Chan, W Duan, HL Koh S Zhou, Herb-drug interactions; a literature review, Drugs, 65, 1239-1282, 2005.
- 3) 角田雅彦, 江川孝ら, ニューキノロン系抗菌薬と青汁との相互作用, 医療薬学, 33, 534-539, 2007.
- 4) DE Nix, WA Watson, ME Lener, RW Frost, G Krol, H Goldstein, J Lettieri, JJ Schentag, Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin, Clin Pharmacol Ther, 46, 700-705, 1989.
- 5) KT Kivist, P Ojala-Karlsson, PJ Neuvonen, Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products, Antimicrob Agents Chemother, 36, 489-491, 1992.

表1 サプリメントの成分表

1 粒当たりの含有量	A 社	B 社
タンパク質	0-0.1 g	0.0025 g
脂質	0-0.1 g	0.003 g
炭水化物	0.186 g	0.051 g
Na	0-5 mg	0.75-1.1 mg
Ca	166.6 mg	87.5 mg
Mg	83.3 mg	43.75 mg
Zn	2.33 mg	—
V.D (コレカルシフェロール)	1.67 $\mu$ g	0.875-2 $\mu$ g

図1 代表的なクロマトグラム

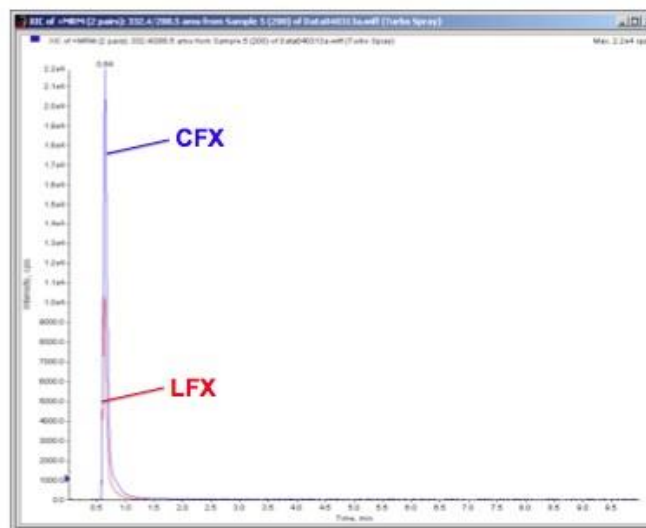


図2 クラビット錠とサプリメントの相互作用

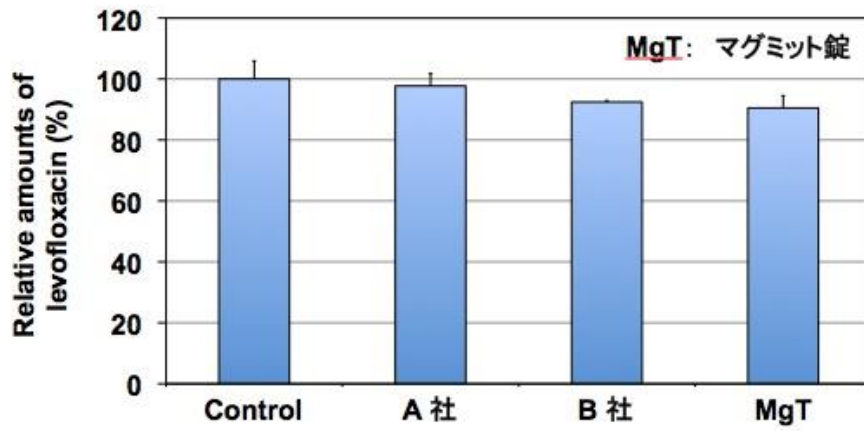


図3 シプロキササン錠とサプリメントの相互作用

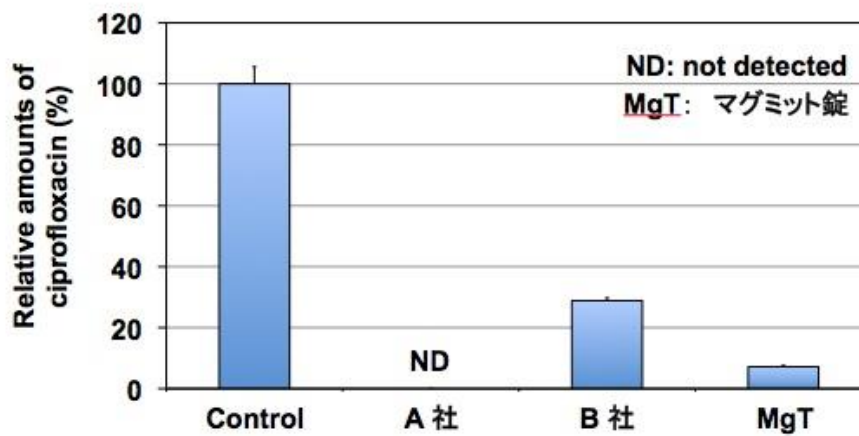


図4 シプロキササン錠と一般用医薬品の相互作用

