

ニューキノロン系抗菌剤と栄養剤との併用について

ある薬局の薬剤師からの質問でした。彼女自身もメーカーに依頼し文献などを取り寄せて、ある一定の結論は出ていたのですが、改めてニューキノロン系抗菌剤（以下、NQと記す）と金属イオンとの相互作用について考察したいと思います。

今回の質問の内容は、栄養剤の中にもマグネシウム、カルシウムなどNQとキレート形成をして吸収を阻害する成分が入っているが相互作用でその注意などが喚起されていない。併用しても大丈夫なのだろうか？というものでした。

1. 経口・経管栄養剤とNQとの併用は、製品の種類によって影響が出る可能性がある

メーカーが提出してきた文献¹⁾は、ジェニナック錠(潰したもの)と海外の栄養剤である Osmolite®を併用した場合にジェニナックの吸収がどうなるかを見たものでした。当該栄養剤は日本製と同様に総合栄養剤なので、NQと反応性のあるマグネシウム、カルシウム、鉄などを当然のように含んでいます。

結果は、AUCとCmaxの比をみた場合にその90%信頼区間が、有意差をもたらさない範囲内に収まっているという結論で併用しても問題は無いとするものでした。

しかしながら、同文献中での記載で、シプロフロキサシン(シプロキサン®)は栄養剤 Jevity®や Ensure®では吸収率が下がり、栄養剤 Fresubin®では影響がでない。オフロキサシン(タリビッド®)は Ensure®と併用すると吸収率が下がる。トロバフロキサシン(日本未発売)は Osmolite®と併用しても影響されない。ガチフロキサシン(日本では内服薬は製造中止)は Promote®や Jevity®と併用しても影響をうけない。というようにNQの種類と栄養剤の種類の組合せによって吸収率に差がでる場合があるようで、一定の評価ができないというのが結論となりそうです。今回報告のあったジェニナック錠にしても他の栄養剤ではどうなるかまでは検討されていませんでした。

2. NQとキレート形成する金属イオンについて

・ここで、NQとキレートを形成する金属イオンについてまとめておきましょう。添付文書上でNQとキレートを形成する金属イオンもしくは陽イオンはアルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛、セベラマー、ランタンの7種類が記載されています（下表：平成24年8月15日現在）。

ニューキノロンの相互作用

商品名	ジェニナック	グレースピット	アベロックス	クラビット	オゼックス	パレオン ロメバクト	シプロキサ	タリビッド	バクシダール
一般名	カレノキサシ	シタフロキサシ	モキシフロキサシ	レボフロキサシ	トスフロキサシ	ロメフロキサシ	シフロフロキサシ	オフロキサシ	ルフロキサシ
回数/1日	1	1~2	1	1	2~3	2~3	2~3	2~3	3~4
アルミニウム	○	○	○	○	○	○(スクラルファート 含)	○(スクラルファート 含)	○	○(スクラルファート 含)
マグネシウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
カルシウム	○	○	NE(影響無)	NE	○	ND(データ無)	○(牛乳含)	クセラ®参考	○
鉄	○	○	○	○	○	ND	○	○	○
亜鉛	○		ND	NE		ND		クセラ®参考	
セベラマー、 炭酸ランタン							○		

回覧

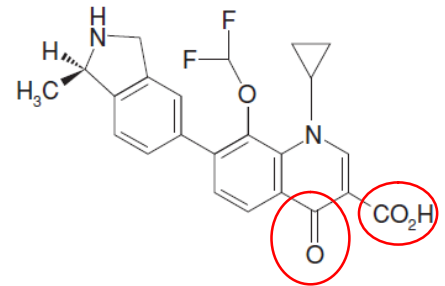
・前表に示したように、今回、添付文書を調査した9成分のNQの内、アルミニウムとマグネシウムはすべてのNQに併用注意との記載があります。以下、鉄が8成分、カルシウム5成分、亜鉛、セベラマー、ランタンが1成分となっています。

※網掛け部は添付文書での記載のない金属イオンですが、各メーカーに確認をして、NE:No effect は臨床的、実験的にも影響無し、ND:No data は臨床ならびに実験ともに報告無しという意味です(2012年8月現在)。また単なる網掛け部分のメーカーへの確認は行っていません。

※アベロックスと亜鉛の報告は上がっておらず、吸収阻害される可能性を否定できません。

※クラビットと亜鉛はキレート形成するも結合力が弱く動物での吸収性で問題なしとのこと。

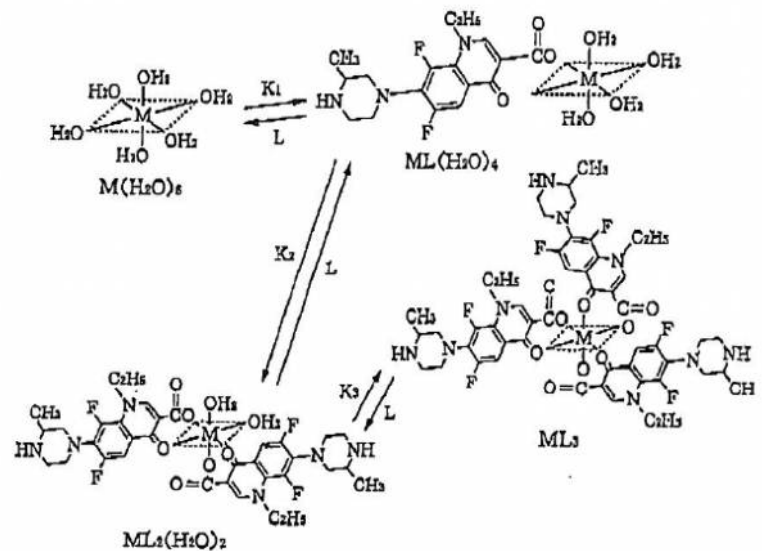
※バレオンでは Ca, Fe, Zn の報告は上がっておらず、また実験等もしていないのでキレート形成し吸収が阻害される可能性は残されています。



3. キレート形成について

・金属イオンの正電荷に対して、一般には非共有電子対(たとえば、N、O、F等が有する)が配位してキレートを形成しますが、複数のメーカーに照会したところ、金属イオンに配位するNQの原子は3位のカルボキシル基の酸素と4位のカルボニル基の酸素(右上図: ジェニナックの○位置)になります。

・実際のキレート形成様式を示したのが右図です²⁾。当初、水分子と配位している金属イオン(左上)が、NQと配位する様子を模式的に示したものです。第一段階のキレート結合として3位のカルボキシル基と4位のカルボニル基の酸素の非共有電子対部分が2分子の水分子と置き換わり1個のキレート結合をし(右上)、さらに2分子のNQ(左下)、3分子のNQ(右下)とキレートして難溶性の錯体化合物を形成します。



・各NQは共通のカルボキシル基とカルボニル基を有しますが、他の側鎖の違いからくる立体構造の差によってキレート形成しやすさに相違がみられるのかもしれませんが。

・金属イオン1個に対してNQ分子の1個~3個がキレートに関与しているので、キレート形成の相互

商品名	含有成分および量	1回量	1回量当りのモル数
ジェニナック錠	メシル酸ガレノキサシン水和物	507.06 mg	0.94mmol
マーロックス懸濁用 1g 当り	酸化アルミニウムとして 224 mg 水酸化マグネシウムとして 400 mg	1.2 g	142 mg Al⇒5.3mmol 202 mg Mg⇒8.3mmol
アドソルビン	天然ケイ酸アルミニウム(MW282)	1 g	191 mg Al⇒7mmol
酸化マグネシウム	酸化マグネシウムとして	0.5 g	301 mg Mg⇒12.4mmol
乳酸カルシウム	乳酸カルシウム 5 水和物として	1.0 g	130 mg Ca⇒3.3mmol
牛乳	普通牛乳 100 g 当り 110 mg Ca	180mL	198 mg Ca⇒5mmol
フェロミア錠	1錠中铁として 50 mg 含有	100 mg	100 mg Fe⇒1.8mmol
ホスレノール錠	炭酸ランタン 500 mg錠	500 mg	262 mg La⇒1.9mmol

作用を考える上で、薬剤分子と金属分子の数としての比較(モル比)が考察に必要と考えられます。

- そこで、NQとしてジェニナック錠を例にとり、金属イオン製剤との1回服用量あたりのモル数(前の表の右列)での比較をしたものが前の表になります。表では mmol でしか表現していませんが、ジェニナックの分子数を1とした場合、それぞれの金属イオンの数は2倍～14倍近くにまでなっています。つまり理論上は同時服用した場合には、すべてのジェニナック錠の分子がキレート形成をして、NQの消化管吸収は100%阻害されることになってしまいます。
- 実際には食後での使用のため、金属イオンが既に胃の中にあった他の食品成分と結合したり、すべての金属イオンが遊離しないなどの諸条件が加わるため、すべてのNQがキレート形成するわけではなく100%吸収阻害にはなっていないと思われます。
- 以上、数での比較は、少なくとも添付文書上で併用注意のある金属イオンについては2時間以上服用をずらすなどの対策は講じるべきという理論上の根拠になると思われます。

4. 再び、ラコール®など栄養剤や食事との関係について考える

- ラコール®やエンシュアリキッド®にはNQとの併用に関する注意記載はありません。だからこそ、今回のような質問が出てきたわけです。栄養剤は恐らく食事としてみなされ、NQも一般的には食後に投与される場合も多いことから、注意も向けられていなかったとも考えられます。
- しかしながら、1項でも示したように栄養剤によっては同時投与で影響の出る場合も考えられます。そこでラコール®の成分から2価金属イオン成分部分を取り出し、前項と同様にNQの分子数に対する金属イオンの分子数を比較してみようとしたものが次の表になります。

右列には厚生労働省が推奨する1日量“()内”から算出した1回分あたりの金属イオンの数“[]”を示してあります。これは一般の食事のモデルとしたもので食後投与でNQに与える影響はないかの指標としてみました。

【ラコールの2価以上のミネラル分(200mL中)】

ミネラル分	含有量	モル数	厚労省 H12 年～H16(1日推奨量)「1回分」
カルシウム	88 mg	2.2mmol	650 mg (16.3mmol) ⇒ 「5.4mmol」
マグネシウム	38.6 mg	1.6mmol	315 mg (13mmol) ⇒ 「4.3mmol」
鉄	1.25 mg	0.02mmol	10mg (0.18mmol) ⇒ 「0.06mmol」
亜鉛	1.28 mg	0.02mmol	11 mg (0.17mmol) ⇒ 「0.06mmol」
マンガン	0.226 mg	0.004mmol	4 mg (0.07mmol) ⇒ 「0.023mmol」
銅	0.25 mg	0.004mmol	1.8 mg (0.028mmol) ⇒ 「0.009mmol」

- ジェニナック1回分が0.94mmolであったことを考えますと、ラコールのカルシウムやマグネシウムの数は200mL(200Kcal)の段階で、すでにモル比として約2倍に達していますので、同時投与は何らかの影響を与える予感がします。一方で、相互作用の項目にある鉄や亜鉛の存在率はNQの約2%程度に過ぎず、薬剤の投与と異なり臨床上ほぼ影響は無いと思われます。
- 厚労省が推奨する量でも1回食事量のカルシウムとマグネシウム量はジェニナックの約5倍量に達しています。これらの量は一般の食事現実には摂取しているともみなせますし、また食後投与例の多いNQは一般の食事では臨床上影響を受けないと考えられている(みなされている?)ことを合わせますと、上記の金属イオン数はNQの食後30分での服用の場合には臨床上問題視されない量と言い換えることもできるのではないのでしょうか?
- 従って、ラコールの場合も一般の食事と同等と考えると、ほぼ1回の食事相当カロリー数の600mL(本表の3倍量)を経口的に摂取後30分にジェニナックを投与しても問題がないという話になってきます。
- 添付文書に記載のあるアルミニウムに関してですが、ラコールはアルミニウムを含有していません。一般の食事では、通常1日あたり3～5mg(0.11～0.19mmol)程度が含まれているとの報告がありま

す(パン食が多い人はベーキングパウダーに含まれるアルミニウムのため更に多くなるそうです)。通常の食事量(1回量として 0.04~0.06mmol)の場合、ジェニナック分子数の5%程度にしかありませんから、一般の食事でのアルミニウムの影響も全く無いと考えてもよさそうです。

5. 金属イオン併用注意と栄養剤・食事での考察の矛盾について

- ・ 1回服用あたりの金属イオン原子数がジェニナックの分子数より多いにも関わらず、3項での薬剤併用での考察結果と4項での栄養剤・食事での考察結果では相反する結論を出しています(⇒3項の結果を信じると一般の食事やラコールでもNQの吸収が阻害され、一方で4項の結果を信じるとNQと金属イオンを含む医薬品の併用は少なくとも30分ずらせば臨床問題がない可能性がでてきます)。
- ・ 3項と4項での明らかな違いは、3項は「NQと金属イオン製剤の食事30分後の同時服用」、4項は「金属イオンを含む食品摂取30分後のNQの単独服用」という違いです。そこで下記のような仮説を立ててみました。

3項：NQと金属イオン製剤が同時に服用されると、ほぼ同時に胃に達するため、錠剤が崩壊後に相互に反応しやすい環境にあり続けNQは吸収阻害を受けるレベルにまで達している。一方で先行している食事中に含まれる金属イオンは、胃の中で食品中に含まれる様々な物質が既に金属イオンと何らかの反応をしており、食後30分後に胃に到達したNQと反応しうる金属イオンの数が限られて、NQの吸収を明らかに阻害するレベルにまで達しない。

4項：食品中の金属イオンは胃の中で、食品中に含まれる様々な物質が金属イオンと何らかの反応をしていると考える(前掲)。食後30分に投与されたNQが胃に到達した時には、既にNQと反応しうる金属イオンの数が限られており、NQの吸収を明らかに阻害するレベルにまで達しない。従って一般食事の影響はあまり無いと考えられる。栄養剤は一般食事と異なり純粋な成分から出来ているため、よりNQと反応しやすい状況下において栄養剤によっては同時投与でキレート形成を無視できない場合がある。

6. 結論

以上、理論的な考察を続けましたが、ニューキノロン系抗菌剤と栄養剤の併用について以下のような取扱いが妥当ではないかと思いました。あくまで理論的な結論ですから、先の仮説や今回の結論を実証するために研究が始まるのですが、私の話はここまでで終わりです。

- ①NQと金属イオン製剤との同時併用は、NQの吸収を阻害するため2時間程度ずらして服用する(これは従来通りの話)。
- ②NQと栄養剤との併用は種類や組合せによっては吸収阻害を受ける可能性を否定できないので、栄養剤を経口的に摂取した場合は、食後投与と同じ感覚で、栄養剤摂取した少なくとも30分後にNQを服用した方が安全であろう。
- ③経鼻など経管的に栄養剤を投与する場合は持続的な投与になるため、なるべくNQと栄養剤が同時に存在しないように、NQをまず投与してから30分後に栄養剤の持続的投与を開始した方が安全であろう。もしくは栄養剤の持続的投与終了後30分にNQを投与し、NQ投与後30分以上は間隔をあけて次の栄養剤投与を開始する。

【参考資料】

- 1) Gopal.K.et.al:Drug R D:8(1),43-50(2007)
- 2) 伊藤由紀ほか：医薬ジャーナル,Vol37,No.12,p.3598-3603(2001)
- 3) 資料提供、情報提供を頂いたメーカー
バイエル薬品、第一三共、アボットジャパン、アステラス製薬