

ニューキノロン系抗菌薬と NSAIDs の併用

今回もある薬局の薬剤師さんと話をしていた時に出た話題です。ニューキノロン系抗菌剤(NQ)は脳内の抑制系 GABA_A 受容体を阻害するため単独でも痙攣発作を引き起こす可能性があり、さらに NSAIDs がその阻害作用を増強するとされています。以前勤務していた病院では両者の併用は原則禁忌として併用するならば比較的安全と思われるオゼックスとカロナールの組合せにしましょうというルールを作っていました。最近ではメフェナム酸(ポンタール®)の組合せも大丈夫と言われていますが、実際はどのようなのでしょうか？という質問でした。添付文書と無作為に選んだ文献から私なりに考察してみました。結果は最近よく言われている内容に近くなりましたが、あくまでも参考意見としてお読みください。

1) 添付文書からの情報(別表 1~2 p 参照)

(1) 併用禁忌の組合せは、下記の四つの組合せのみになります。「()内は商品名」

- ・シプロフロキサシン(シプロキサ)
⇒ケトプロフェン(アネール坐等)
- ・プルリフロキサシン(ストド)、ノルフロキサシン(バクシダール)、ロメフロキサシン(バレオン/ロメバクト)
⇒フルルビプロフェン(フロバン/ロバ)
- 上記の NSAIDs 2 剤はいずれもプロピオン酸系に属します。

(2) 併用注意の組合せは NSAIDs の中で下記の 2 系統に限定されています。

- ・フェニル酢酸系
代表的薬剤としてジクロフェナク(ボルタレン®)などがあります。
- ・プロピオン酸系
代表的薬剤として(1)以外にロキソプロフェン(ロキソニン®)、イブプロフェンなどがあります。

(3) 併用注意の記載がない NSAIDs は上記 2 系統以外のすべての系統になります。

使用頻度の高いと思われる薬剤(商品名)としては

ハイペン、インテバン SP、モービック、セレコックス、ポンタール、カロナール、パファリン、ソランタールなどがあげられます。

2) 文献検索からの情報(別表 3 p 参照) 以下からは商品名で表

NQ と NSAIDs 併用に関する報告は数多くあるため、ここでは無作為に選んだ五つの文献からの情報のみで考察するため、偏った見解になることは予めご了解ください。

(1) 添付文書上で併用禁忌となっている組合せについて

併用禁忌のある 3 種類の NSAIDs 全てに 2 報ずつ痙攣誘発や GABA_A 受容体阻害効果の報告がありました。併用による悪影響は確実にありそうです。

(2) 添付文書上併用注意となっている組合せについて

1. ニフランで痙攣誘発、ナイキサンで受容体阻害効果増強の報告が各 1 報あります。
2. ボルタレン、ロキソニン、イブプロフェン、ペオンでは併用による影響はないようです。
●しかしイブプロフェンで痙攣活性高まるという別の報告もあります。
3. 併用注意の中には痙攣誘発するものとしめないものがあり一定の評価はできませんが、少なくとも注意を喚起すべき組み合わせと考えられます。

(3) 添付文書上併用注意がない組合せについて

- ・インドメタシン以外は併用による悪影響はない報告が多く併用注意がない根拠になっていると思われ(別表の全ての NSAIDs について調査したわけではないので思い込みに注意必要です)。

- ☛ **ポントール**では**痙攣誘発無し**が2報あるので、ポントールは安全な NSAIDs と思われます。
- ・ **インドメタシン**では GABA_A 受容体阻害効果有りと痙攣発作無しの**相反する報告**が出ています。

(4) NQ 単独での脳内 GABA_A 受容体阻害効果の順序について(文献②より；本邦発売品のみ)

1. **スオード**≡**バクシダール**>**シプロキサン**≧**タリビッド**≡**オゼックス**≡**バレオン**>**クラビット**

☛ **スオード、バクシダール、シプロキサン**は強い阻害活性を示しています。

2. 別の報告で次のようなデータもあります「宇野勝次(福山大学薬学部)講演内容より」

エノキサシン>>**バクシダール**>**バレオン**>**シプロキサン**>>>**メガロシン、スバルフロキサシン、タリビッド、クラビット**

☛ ここでは**バレオン**も強い阻害活性を示しており、実験者間で相違が見られます。

3. 文献⑤より**ジェニナック**はラット脳 GABA 受容体を阻害しない結果が出ています。

☛ 但しジェニナックの市販後調査では**プロピオン酸系併用で痙攣**が報告されています。

(5) NSAIDs 併用により痙攣を誘発した NQ について (文献③と④より；本邦発売品のみ)

バクシダールと**バレオン**の報告があります

3) まとめ

以上の結果をまとめますと併用に際しては次のことに留意すべきであろうと思われます。

(1) **グレースビット、スオード**以外の NQ にはすべて添付文書上、痙攣の副作用があります。スオードも受容体阻害ではバクシダールに匹敵する阻害活性を持っていますのでグレースビットも含めて**全ての NQ には単独で痙攣を誘発**する可能性があると考えておいた方がよいと思います。その上で以下を考慮しておく必要があるでしょう。

1. 痙攣誘発の高そうな NQ は、前項(4)-1.と(4)-2.と(5)の報告から

スオード、バクシダール、シプロキサン、バレオン/ロメバクトと考えられます。

2. **てんかん既往のある患者**ではすべての NQ 処方に対して**疑義照会**が基本と思われます。

☛ ちなみに GABA 増強作用の抗てんかん薬に**デパケン、ガバペン、リボトリール、トピナ**などがあります。

3. **アベロックス**以外は**腎排泄型薬剤**のため腎機能障害時は血中濃度が高くなり痙攣誘発要因になる可能性が危惧されます。

(2) **併用が禁忌**となっている組合せは動物実験でも痙攣誘発の報告があるので**疑義照会対象**として他剤への切り替えを奨めるべきでしょう☛(4)の2.

(3) **併用が慎重**となっている組合せは動物実験では痙攣の報告のある例とない例に分かれています。**安全性確保の観点で疑義照会**をして処方医の意向によっては他剤への切り替えを奨めた方がよいかもしれません☛(4)の2.

(4) 「フェニル酢酸系とプロピオン酸系」**以外の系統**の NSAIDs と NQ の組み合わせは添付文書上「**併用注意がない**」ので原則的には**併用は可能**と考えられますが以下のことを留意します。

1. **インドメタシン**では**相反する報告**もあるので安全性確保の観点で併用は避けた方がよいかもしれません。**ランツジール**も代謝後インドメタシンに変化するため避けたほうが無難かもしれません(広くインドール酢酸系は避けてもよいかもしれません)。

☛ このように添付文書で併用注意がなくとも GABA_A 受容体阻害の報告があるかもしれないことを考慮すると他の NSAIDs は大丈夫だろうかという不安が生じますが、残された NSAIDs で繁用される薬は実はそれほど多くありません。

2. 併用するのがどうしても心配であれば動物実験では問題がなさそうな**アセトアミノフェン、ポントール**または**バファリン**と GABA_A 受容体阻害作用の少ない**クラビット、オゼックス**または**ジェニナック**の組合せが推奨候補となると思われます。

☛ ただしバファリンは緩衝剤にアルミニウムを含むので NQ と同時に投与できません。

以上、私論を記載しましたがどの併用までを最終的な疑義照会の対象にするかの結論は避けました。

ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重
(添付文書から)

代表的商品名	基礎実験 影響有+無-	アベロックス	オゼックス	クラビット	グレースピット	ジェニナック	シプロキサシ	スオード	タリビッド	バクシダール	パレオン/ ロメバクト
一般名	丸数字文献	モキシフロキサシ	トスフロキサシ	レボフロキサシ	シタフロキサシ	ガレノキサシ	シフロフロキサシ	フルリフロキサシ	オフロキサシ	ルフロキサシ	ロメフロキサシ
1日投与回数		1回	2~3回	1回	1~2回	1回	2~3回	2回	2~3回	3~4回	2~3回
禁忌											
本剤過敏		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QT延長		○									
低K血症		○									
重度肝障害		○									
妊婦		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
小児		○	小児用有	○	○	○	○	○	○	小児用有	○
慎重投与											
てんかん既往		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用:痙攣		0.1%未満	○	0.01%未満		○	○		○	○	0.1%未満
副作用:意識消失		0.1%未満	○								
機序	NQは濃度依存的に脳内の抑制系GABA _A 受容体を阻害するため、脳内に興奮を惹起させ痙攣をひき起こす ある系統のNSAIDはNQの作用を増強する										
高齢者		○	○	○	○	SE頻度同じ	○	○	○	○	○
重度徐脈など		○									
重度心疾患				○							
QT延長可能性患者						○	○				
重症筋無力症		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用にもあり	ルフロキサシ、オフロキサシで神経筋遮断作用報告(動物試験)。海外で重症筋無力症患者悪化例報告有り。										
耐糖能異常						○					
収縮期BP≤90						○					
腎機能障害					○						
高度腎障害			○	○	↑		○	○	○	○	○
腎排泄型○印(ftu)		肝消失(19%) BA:78%	○(46%)	○(84%)	○(70%)	○(?)	○(80%)	○(?)	○(90%)	○(?)	○(81%)
併用禁忌											
ケトプロフェン(アネオール坐)	+③、+④						○				
フェンブフェン(製品無)	+①、+④							○		○	
フルビプロフェン(フロベン/ロピオン)	+③、+④							○		○	○
抗不整脈クラスIa&III		○									
チザニジン(テルネリン)							○				
併用注意;NSAID		GABA _A 受容体結合阻害作用がNSAIDにより増強									
フェニル酢酸系											
ジクロフェナク(ボルタレン)	-②	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重
(添付文書から)

代表的商品名	基礎実験 影響有+無-	アベロックス	オゼックス	クラビット	グレースピット	ジェニナック	シプロキササン	スオード	タリビッド	バクシダール	パレオン/ ロメバクト
一般名	丸数字文献	モキシフロキサシン	トスフロキサシン	レボフロキサシン	シタフロキサシン	ガレノキサシン	シフロフロキサシン	フルリフロキサシン	オフロキサシン	ノルフロキサシン	ロメフロキサシン
アンフェナク(フェナゾックス)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
プロピオン酸系											
ケトプロフェン(アネオール坐)	既出	○	○	○	○	○	禁忌	○	○	○	○
フェンブフェン(製品無)	既出	○	○	○	○	○	○	禁忌	○	禁忌	○
フルピプロフェン(フロベン/ロピオン)	既出	○	○	○	○	○	○	禁忌	○	禁忌	禁忌
ロキソプロフェン(ロキソニン)	-②	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
イブプロフェン(フルフェン)	-④	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
サルトプロフェン(ヘオン等)	-②	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
プラノプロフェン(ニフラン)	+④	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
チアプロフェン(スルガム)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
オキサプロジン(アルボ)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ナフロキセン(ナイキサン)	+①	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用注意無しNSAID		以下の薬剤はすべてのNQで添付文書上の併用注意はない									
ピラノ酢酸系											
エトドラク(ハイペン等)	-③	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インドール酢酸系											
インドメタシン(インデバンSP)	+①、-④	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
スリダク(クリリル)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アセメタシン(ランツジール)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
オキシカム系											
アンピロキシカム(フルカム)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メロキシカム(モービック)	-③	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ロルノキシカム(ロルカム)	-②	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ピロキシカム(パキソ)	-③	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
コキシブ系											
セレコキシブ(セレコックス)	-①	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アントラニル酢酸系											
メフェナム酸(ボンタール)	-③、-④	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
フルフェム酸AI(オパイリン)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
サリチル酸系		☛バファリンはAI含有のためNQとのキレート形成注意									
アセチルサリチル酸(バファリン)	-④	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アニリン系											
アセトアミノフェン(カロナール)	-③	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
塩基性											
チアラミド(ソランタール)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重
(添付文書から)

代表的商品名	基礎実験 影響有+無-	アベロックス	オゼックス	クラビット	グレースピット	ジェニナック	シプロキシサン	スオード	タリビッド	バクシダール	パレオン/ ロメバクト
一般名	丸数字文献	モキシフロキサシ	トスフロキサシ	レボフロキサシ	シタフロキサシ	ガレノキサシ	シフロフロキサシ	フルリフロキサシ	オフロキサシ	ノルフロキサシ	ロメフロキサシ
エビリゾール(メフロ)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
エモルファゾン(ペントイル)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【参考にした文献】

①Yoshino T et al. Eur J Pharmaco.2005 jan 10:507:69-76 マウスでのGABA_A受容体結合阻害実験

エノキサシ(フルマーク®発売中止)、ロメフロキサシとの併用でフェンブフェン、ナプロキセン、インドメタシは阻害効果有り、セレキシブには無い

②Kim J et al. Drug Metab Pharmacokinet.2009;24(2):167-74. マウスでのGABA_A受容体結合阻害実験

NQ阻害効果順位:スオード≒バクシダール>シプロキサシ≧(エノキサシ)>(ガチフロキサシ)≧タリビッド≒オゼックス≒パレオン>クラビット
>(スバルフロキサシ)≧(ハスフロキサシ)≒(フレキサシ)

NSAIDとの併用効果:フェルビナク(日本貼付薬のみ)で効果有り。ペオン、ロキソニ、ロカム、ボルタレンで効果無し。

③Hori S et al. J Infect Chemother.2003 Dec;9(4):314-20 マウスを使った痙攣誘発実験

次の組合せで痙攣誘発;フェルビナク&バクシダール/(エノキサシ)/パレオン、フルルビプロフェン&バクシダール/(エノキサシ)、ケトプロフェン&(エノキサシ)
痙攣誘発が無かったNSAID:ポンタール、バキソ、(テノキシカム)、モービック、ハイベン、カロナール、スルピリン、イソプロピルアンチピリン

④Murayama S. et al. Nihon Yakurigaku Zasshi.1992jan;99(1):13-8. マウスを使った痙攣誘発実験

フェンブフェン併用痙攣誘発有のNQ:(エノキサシ)>パレオン>バクシダール 痙攣無のNQ:タリビッド、シプロキサシ、オゼックス
エノキサシ併用痙攣誘発有のNSAID:フェンブフェン>フルルビプロフェン>ケトプロフェン≒ニフラン 痙攣無のNSAID:イブプロフェン、ポンタール、インドメタシ、アスピリン

⑤Nakamura T. et al. J Toxicol Sci.2003Feb;28(1):35-45 マウスを使った痙攣誘発実験 富山化学の文献(ジェニナックに特化した文献)

ガレノキサシによる痙攣誘発にはノルフロキサシ、シフロフロキサシ、シタフロキサシ、トロハフロキサシより高用量が必要であった
フェンブフェン併用によるガレノキサシ痙攣誘発ではエノキサシ、ノルフロキサシ、シフロフロキサシ、オフロキサシより弱かった。
ガレノキサシはラット脳のGABA受容体を阻害しなかった。