

医療用医薬品と OTC 薬の相互作用 (第 2 報)—レボドパ製剤と漢方胃腸薬との相互作用—

砂金信義,* 相川 潤, 太田隆文, 宇留野 強

Possibility of Interactions between Prescription Drugs and OTC Drugs (2nd Report)
—Interaction between Levodopa Preparation and OTC Kampo Medicines for Upset Stomach—Nobuyoshi SUNAGANE,* Masaru AIKAWA, Takafumi OHTA, and Tsutomu URUNO
*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (RIKADAI),
2641 Yamazaki, Noda City 278-8510, Japan*

(Received July 24, 2006; Accepted August 4, 2006)

Our series of studies aimed to examine the possibility of interactions between prescription drugs and over-the-counter (OTC) drugs by monitoring plasma drug concentrations in rats. When a levodopa preparation indicated for patients with Parkinson's disease was administered in combination with Takeda Kampo Ichoyaku K-matsu (A), Taisho Kampo Ichoyaku (B), or Kanebo Kampo Ichoyaku H (C), which are OTC kampo medicines for upset stomach, the plasma levodopa concentration-time curves were shifted downward and the AUC for levodopa was significantly lowered. These results indicate that there may be some interactions between the levodopa preparation and these OTC kampo medicines when ingested together, which leads to a reduction in the bioavailability of levodopa. On the other hand, concomitant administration of the levodopa preparation with Takeda Kampo Ichoyaku A-matsu (D) did not alter any of the pharmacokinetic parameters for levodopa. According to the package inserts for the OTC kampo medicines, A, B and C, but not D, contain metallic additives, such as aluminum silicate and magnesium stearate. In addition, combination with a kampo basis of D (Koshaheisan-ka-shakuyaku) showed no detectable change in levodopa bioavailability. From these results, it was concluded that metallic additives may play an essential role in generating the drug-interaction between levodopa preparation and OTC kampo medicine for upset stomach.

Key words—drug-interaction; levodopa; kampo medicine; additives

序 論

近年、一般用医薬品 (OTC) 薬を用いたセルフメディケーションが推進されており、OTC 薬と医療用医薬品が併用される機会は少なくないものと予想される。これに伴い、両者間の薬物相互作用の発現が懸念されるが、その情報は少ない。

パーキンソン病患者は種々の合併症、ことに胃腸疾患を伴うことが多く、さらにパーキンソン病治療薬の多くは、悪心、胃部不快感、食欲不振等の副作用を発現させることが知られており、抗パーキンソン病薬と OTC 胃腸薬が併用される機会は少なくないものと考えられる。われわれは、抗パーキンソン病治療薬であるレボドパ製剤と銅クロロフィリン塩を主成分とする OTC 胃腸薬の併用により薬物相互作用が発現し、レボドパの生物学的利用率が低下す

る可能性があることを報告している。¹⁾

漢方胃腸薬は、OTC 薬として胃炎や胃弱に伴う胃痛、悪心・嘔吐、食欲不振等の改善を目的に広く用いられており、パーキンソン病治療薬と OTC 漢方胃腸薬が併用される可能性がある。太田らは、OTC 漢方胃腸薬には添加物として無視できない量のアルミニウムを含有しているものがあり、特に透析患者が長期連用したときに影響が発現する恐れがあることを指摘している。²⁾ この報告は、OTC 漢方胃腸薬を用いる際には添加物にも留意する必要があることを示している。

アルミニウム含有医薬品がテトラサイクリン類やニューキノロン系抗菌薬とキレート形成を介する薬物相互作用を発現させることはよく知られており、³⁾ さらに Kohno らはアルミニウム含有医薬品がレボドパ製剤と薬物相互作用を発現させ、レボドパの生物学的利用率を低下させる可能性があることを報告している。⁴⁾ これらを総合すると、レボドパ製

剤と OTC 漢方胃腸薬が併用されたときに、OTC 漢方胃腸薬に含まれるアルミニウム含有添加物がレボドパと相互作用を発現させる可能性がある。

そこで、本研究においては、レボドパ製剤と OTC 漢方胃腸薬を併用投与したラットにおけるレボドパの薬物動態を検討し、レボドパ製剤と漢方胃腸薬との相互作用発現の可能性を検討し、特に漢方製剤中の添加物成分との関連から考察した。

方 法

1. 使用薬物 レボドパ製剤 (マドパー錠: レボドパ 100 mg, 塩酸ベンセラジド 28.5 mg/錠, 中外製薬), タケダ漢方胃腸薬 K 末 (武田薬品工業), タケダ漢方胃腸薬 A 末 (武田薬品工業), 大正漢方胃腸薬 (大正製薬), カネボウ漢方胃腸薬 H (カネボウ薬品) を被験医薬品として用いた。また、レボドパ (ナカライテスク) の試薬級品及び香砂平胃散加芍薬エキス (タケダ漢方胃腸薬 K 末原薬) を標準品として用いた。なお、各漢方胃腸薬の主薬漢方成分と添加物として配合されている成分中の多価金属イオン含有成分については Table 1 にまとめて示した。

2. 実験動物 8—9 週齢の Wistar 系雄性ラット (三協ラボサービス) を実験開始の 12 時間前に絶食させて用いた。ラットは、採血のためにエーテル麻酔下に大腿動脈にポリエチレン管 (sp31, 夏目製作所) 製カニューレをあらかじめ挿入した。

3. 薬物投与

3-1. 試料の調製 マドパー錠及び漢方製剤のうち錠剤は、それぞれ乳鉢を用いて微粉化したのちに、また散剤はそのまま 3% CMC に懸濁して、また香砂平胃散加芍薬エキス及びケイ酸アルミニウム試薬は精製水に懸濁して投与用試料とした。各医薬

品についてヒトにおける成人 1 回服用量を標準体重 (50 kg) で除した値を基に体重当たりの投与量を換算し、これを基準投与量として定量薬物の HPLC による検出限界を考慮してラット投与量を算出した。レボドパは、原薬物量として 50 mg/kg (基準量の 25 倍量) とし、併用する各漢方胃腸薬も基準量の 25 倍量投与した。香砂平胃散加芍薬の原薬を併用する場合には製剤中含量と一致させて投与した。なお、試料を併用投与する場合は、あらかじめ各医薬品を混合して懸濁試料を調製した。

3-2. 投与方法 手術終了後、およそ 1 時間放置して麻酔から完全に覚醒したのちに、投与用量がラット体重 100 g 当たり 0.2 ml になるように調製した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、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排除した。

4-2. 測定試料 採取した血漿 150 μ l に 0.5 mol/l 過塩素酸液 (450 μ l) を加え、遠心分離して除タンパクし、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⁵⁾ に準じた。HPLC 分析には、HPLC 装置 (LC-10AT, 島津製作所), ODS カラム (C18, 4.6 ϕ \times 150 mm, Senshu Pak) を用いた。移動相には 1-オクタンスルホン酸ナトリウム (OSA, 2×10^{-4} mol/l), EDTA \cdot 2Na (3×10^{-4} mol

Table 1. Ingredient (Basis and Metallic Additives) of OTC Kampo Medicines for Upset Stomach

Formulations	Kampo basis	Metallic additives
Takeda Kampo Ichoyaku K-matsu (タケダ漢方胃腸薬 K 末)	Koshaheisan-kashakuyaku (香砂平胃散加芍薬)	Aluminum silicate
Taisho Kampo Ichoyaku (大正漢方胃腸薬)	Anchusan + Shakuyakukannzoto (安中散 + 芍薬甘草湯)	Magnesium hydroxide-Aluminum hydroxide Magnesium-Aluminometasilicate
Kanebo Kampo Ichoyaku H (カネボウ漢方胃腸薬 H)	Hangeshasinnto (半夏瀉心湯)	Magnesium hydroxide-Aluminum Hydroxide Magnesium stearate
Takeda Kampo Ichoyaku A-matsu (タケダ漢方胃腸薬 A 末)	Anchusan (安中散)	Free

/I) を含み、酢酸で pH 3 に調整した 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。レボドパの検出は、分光蛍光光度計 (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、ピークデータ処理はクロマトパック C-R6A (島津製作所) を用いた。なお本分析法においてレボドパの検量線は 1—32 μg の濃度範囲で良好な直線関係を示した。

6. 統計処理 各測定値は、各群 4 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は 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

レボドパ製剤を投与したときのラットにおけるレボドパ血中濃度-時間曲線を Fig. 1 に示した。レボドパ血中濃度は投与後 240 分まで測定したが、レボドパ製剤を単独で投与すると、投与 30 分後にピークに達したあと徐々に低下し、投与 240 分後には 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。OTC 漢方胃腸薬を併用したときのレボドパ血中濃度-時間曲線は、タケダ漢方胃腸薬 K 末 (A), 大正漢方胃腸薬 (B), カネボウ漢方胃腸薬 H (C) をそれぞれ併用したときには単独投与

時の曲線に比して大きく下方へ移動していた。一方、タケダ漢方胃腸薬 A 末 (D) を併用したときの血中濃度-時間曲線は、レボドパ製剤単独投与時の曲線に近似した曲線が得られ、有意な変化はみられなかった。

Figure 1 に示した結果から算出したレボドパ製剤単独投与時及び漢方胃腸薬併用時のレボドパ薬物動態パラメータを Table 2 に示した。レボドパ製剤単独投与時の最大血中濃度 (C_{max}) は 16.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 30.0 min となり、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC 値) は 1411.7 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ となった。

漢方胃腸薬併用時の C_{max} は、タケダ漢方胃腸薬 K 末 (A), 大正漢方胃腸薬 (B), カネボウ漢方胃腸薬 H (C) 併用時で、それぞれ 10.4, 7.8, 8.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、B 及び C 併用時の値は、単独投与時の値に比して有意な差が認められた。一方タケダ漢方胃腸薬 A 末 (D) では 16.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、単独投与時の値と有意差は認められなかった。

漢方胃腸薬併用時の T_{max} については、カネボウ漢方胃腸薬 H (C) の併用時に 60.0 min となり、有意な延長が認められ、他の漢方製剤の併用では延長傾向が認められたものの、有意な差はなかった。

タケダ漢方胃腸薬 K 末 (A), 大正漢方胃腸薬 (B), カネボウ漢方胃腸薬 H (C) の併用時の AUC 値は、それぞれ 915.9, 810.9, 980.0 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ と

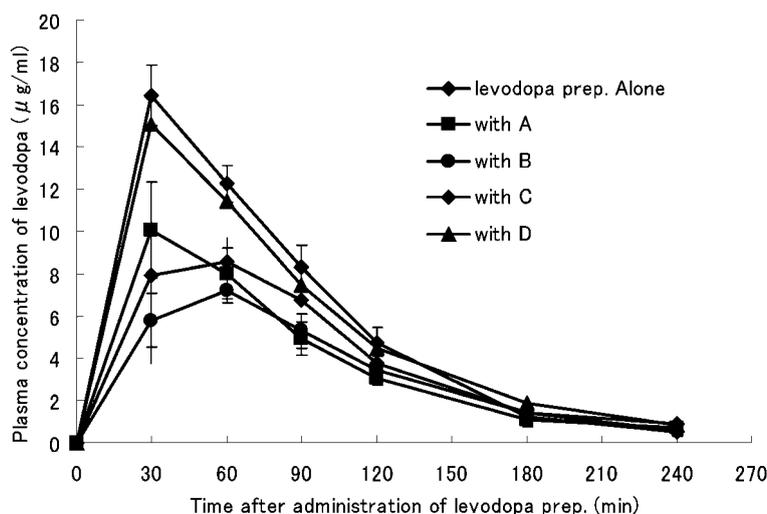


Fig. 1. Time Course of Plasma Levodopa Level in Rats after Administration of Levodopa Preparation Alone and in Combination of with Kampo Medicines for Upset Stomach (A—D)

Levodopa preparation was administered alone and in combination with A : Takeda Kampo Ichoyaku K-matsu (タケダ漢方胃腸薬 K 末), B : Taisho Kampo Ichoyaku (大正漢方胃腸薬), C : Kanebo Kampo Ichoyaku-H (カネボウ漢方胃腸薬 H), D : Takeda Kampo Ichoyaku A-matsu (タケダ漢方胃腸薬 A 末). Values are mean \pm standard error of 4 experiments.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Levodopa in Rats after Administration of Levodopa Preparation Alone and in Combination with OTC Kampo Medicines for Upset Stomach (A—D) or Kampo Basis of A

	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{\max} (min)	$AUC_{0\rightarrow 240}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$)	Relative AUC
Levodopa prep. alone	16.4 \pm 1.2	30.0	1411.7 \pm 58.1	1
with A	10.4 \pm 2.1	37.5 \pm 7.5	915.9 \pm 127.8*	0.65
with B	7.8 \pm 0.8*	52.5 \pm 7.5	810.9 \pm 121.6*	0.59
with C	8.7 \pm 0.0*	60.0 \pm 12.3*	980.0 \pm 63.3*	0.69
with D	16.2 \pm 3.6	45.0 \pm 8.7	1360.6 \pm 155.8	0.96
with basis of A	15.2 \pm 1.2	30.0	1479.7 \pm 73.5	1.01

Values are mean \pm standard error of 4 experiments. *: $\alpha < 0.05$ as compared with values of levodopa preparation alone (Dunnett's multiple comparison method).

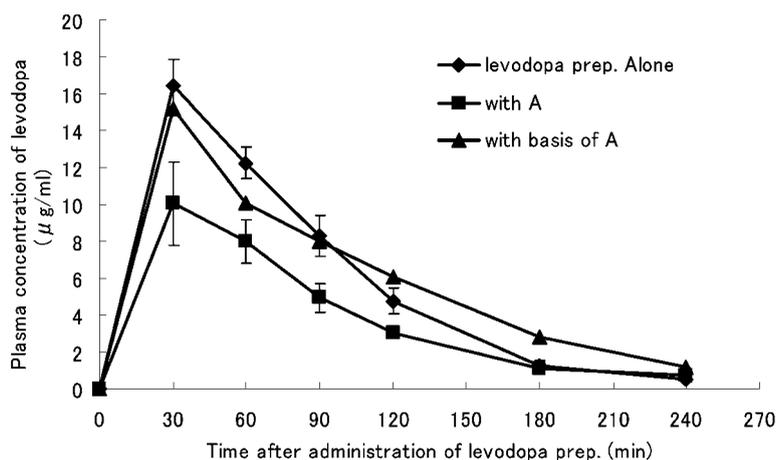


Fig. 2. Time Course of Plasma Levodopa Level in Rats after Administration of Levodopa Preparation in Combination of Basis of A (Takeda Kampo Ichoyaku K-matsu)

Some data shown in Fig. 1 were superimposed as reference. Values are mean \pm standard error of 4 experiments.

なり、いずれの値もレボドパ製剤単独投与時の値に比して有意な差が認められた。一方、タケダ漢方胃腸薬 A 末 (D) を併用したときの AUC 値は 1360.6 $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ となり、有意な差はみられなかった。

ついで、タケダ漢方胃腸薬 K 末 (A) の漢方原薬成分である香砂平胃散加芍薬エキスの併用効果を検討した。漢方原薬エキスを併用したときのレボドパ血中濃度-時間曲線を Fig. 2 に示したが、図中には参照のためにレボドパ製剤単独投与時及びタケダ漢方胃腸薬 K 末併用時の曲線を挿入した。漢方原薬エキスを併用したときの曲線は、レボドパ単独投与時の曲線に近似し、大きな変化は認められなかった。このときの薬物動態パラメータを Table 2 に示したが、 C_{\max} , T_{\max} , AUC 値は、それぞれ 15.2 $\mu\text{g/ml}$, 30.0 min, 1479.7 $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ となり、いずれの値

もレボドパ単独投与時とほぼ同等の値を示し、差は認められなかった。

考 察

本研究では、レボドパ製剤と 4 種類の OTC 漢方胃腸薬を併用したときのラットのレボドパ血中薬物動態に及ぼす影響を検討した。検討した OTC 漢方胃腸薬のうち、タケダ漢方胃腸薬 K 末 (A)、大正漢方胃腸薬 (B)、カネボウ漢方胃腸薬 H (C) との併用によりレボドパ血中濃度-時間曲線の下方への移動とレボドパ薬物動態の有意な変動が認められた。レボドパ製剤単独投与時の AUC 値に対する相対値を求めて比較すると、漢方胃腸薬 A, B 及び C の併用時ではそれぞれ、0.65, 0.59, 0.69 となり、おおよそ 30—40% の AUC 値の低下が認められた。これ

らの結果は、OTC 漢方胃腸薬の併用によりレボドパ製剤の生物学的利用率が低下することを示しており、レボドパ製剤とこれらのOTC 漢方胃腸薬との併用により薬物相互作用が発現する可能性を示唆している。

一般に薬物相互作用の程度は、併用薬物の用量比に依存するが、本研究では、レボドパ製剤とOTC 漢方胃腸薬の投与用量は、それぞれの成人1回投与量を参照して体重当たりの投与基準量を算出し、臨床的に用いられる用量比が保たれるように設定している。したがって、本研究で検出された生物学的利用率の低下は、臨床的な併用を想定した場合でも発現するものと予想され、パーキンソン病患者が、本研究で指摘した組み合わせの医薬品を併用したとき、レボドパ製剤の抗パーキンソン病活性が低下し、必要とされる臨床効果が得られない恐れがある。それゆえ、臨床本薬物相互作用の発現の可能性に留意する必要がある。

一方、レボドパ製剤にタケダ漢方胃腸薬 A 末 (D) を併用したときには、レボドパの薬物動態に有意な変化は観察されず、薬物相互作用発現の可能性は検出されなかった。OTC 漢方胃腸薬には種々の漢方原薬が配合されているが、大正漢方胃腸薬 (B) とタケダ漢方胃腸薬 A 末 (D) には安中散が配合されている (Table 1)。したがって、大正漢方胃腸薬 (B) で認められたレボドパ製剤との薬物相互作用は、漢方原薬としての安中散に起因するものではなく、他の原薬成分あるいは製剤に配合される医薬品添加物の関与が予想された。そこで、OTC 漢方胃腸薬に配合されている医薬品添加物について添付文書を参照すると、本研究でレボドパ製剤との相互作用の可能性が示された漢方胃腸薬 A、B 及び C にはケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、あるいはメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのアルミニウム性添加剤が配合されており、相互作用の可能性が検出されなかった D には配合されていないことが判明した (Table 1 参照)。一方、太田らは、本研究で薬物相互作用の可能性が検出された OTC 漢方胃腸薬には添加物として無視できない量のアルミニウムを含有していると報告している。²⁾したがって、レボドパ製剤と OTC 漢方胃腸薬との薬物相互作用の発現には、漢方製剤中のアルミニウム性添加剤が関与する可能性が予想された。そこ

で、相互作用の可能性が検出されたタケダ漢方胃腸薬 K 末 (A) について添加剤成分を除いた漢方原薬成分のみを併用したときのレボドパ血中濃度に及ぼす影響を検討した。漢方原薬 (香砂平胃散加芍薬エキス) を併用したときのレボドパの血中濃度-時間曲線は、レボドパ製剤を単独で投与したときの曲線に近似しており (Fig. 2)、レボドパ薬物動態パラメータもほぼ同等であり、このときの相対 AUC 値は 1.01 となり、相互作用の可能性は検出されなかった (Table 2)。これらの結果は、レボドパ製剤とタケダ漢方胃腸薬 K 末との相互作用は、漢方原薬成分によるものではないことを示しており、アルミニウム性添加剤が相互作用発現に関与するとの考えを支持している。

Campbell ら^{6,7)}や Greene ら⁸⁾は、レボドパ製剤と鉄剤を併用すると、レボドパのカテコール基が鉄イオンとキレートを形成して薬物相互作用を発現させることを報告している。一方、Kohno ら⁴⁾は、アルサルミン等のアルミニウム含有医薬品がレボドパ製剤と薬物相互作用を発現させ、レボドパの生物学的利用率を低下させる可能性を見出している。彼らは、この相互作用についての化学的な検証は行っていないが、アルミニウムイオンが鉄イオンと同様にレボドパと錯化合物を形成したために発現したものであろうと予想している。これらの考えに従えば、レボドパ製剤と OTC 漢方胃腸薬の併用によるレボドパの生物学的利用率の低下は、漢方製剤に配合されたアルミニウム性添加剤中のアルミニウムイオンとレボドパ分子がキレートを形成するために、レボドパの消化管吸収が低下されたことに起因すると説明できる。しかし、レボドパ製剤と金属含有添加剤との相互作用の詳細な機序については、今後化学的に検証される必要がある。

本研究は、以上のように医薬品製剤に配合されている添加物成分が薬物相互作用を発現させる可能性を示唆している。医薬品添加物が医薬品製剤に一般的に配合されていることを考慮すると、医薬品添加物との相互作用は実際の薬物治療の場では高い頻度で発現しているものと予想され、相互作用への留意を喚起する必要がある。平成 13 年 10 月 1 日付「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」に基づき医薬品添加物は原則として全成分記載することになった。しかし、その配合比率についての表示は義

務化されていない。薬物相互作用の程度は配合された医薬品添加物の量に依存すると予想され、本相互作用の発現の可能性を議論する際には医薬品添加物の配合比率を知る必要がある。したがって、医薬品添加物については、成分のみならずその配合比率についても表示される必要がある。今後、医薬品添加物の配合比率の表示義務について関係諸機関で議論されることを望むものである。

謝辞 カネボウ漢方胃腸薬 H を提供して頂いたカネボウ薬品に感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Sunagane N., Ogo Y., Ohta T., Uruno T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 73–76, (2006).
- 2) Ohta M., Hirata S., Izumi S., Kokubo T., Fujita M., Yamamoto T., Yamakawa T., *J. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, **38**, 1337–1339 (2005).
- 3) Stockley I. H., “Drug Interactions,” 2nd ed., Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1991.
- 4) Kohno M., Sunagane N., Ohta T., Uruno T., *J. Pharmacol. Sci.*, **94** (Supp.), 195 (2004).
- 5) Betto P., Ricciarello G., Giambenedetti M., Lucarelli C., *J. Chromatogr.*, **459**, 341–349 (1988).
- 6) Campbell N. R., Hasinoff B. B., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**, 220–225 (1989).
- 7) Campbell N. R., Rankine D., Goodridge A. E., Hasinoff B. B., Kara M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 599–650 (1990).
- 8) Greene R. J., Hall A. D., Hider R. C., *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 502–504 (1990).