

α -グルコシダーゼ阻害剤ミグリトールと吸着剤との *In vitro* 薬物相互作用の検討網岡克雄,^{*,a} 和田育男,^b 古田禎之^c***In vitro* Study of the Drug Interactions between Miglitol,
an α -Glucosidase Inhibitor, and Adsorbents**Katsuo AMIOKA,^{*,a} Ikuo WADA,^b and Yoshiyuki FURUTA^c

^aClinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, 2-1723 Oomori, Moriyama-ku, Nagoya 463-8521, Japan, ^bLaboratory of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Science, Aomori University, 2-3-1 Koubata, Aomori City 030-0943, Japan, and ^cPharmaceutical Research Laboratories, Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd., 363 Shiosaki, Hokusei-cho, Inabe City 511-0406, Japan

(Received April 6, 2007; Accepted August 30, 2007)

The interactions between miglitol, an α -glucosidase inhibitor, and six adsorbents (carbon spheres, cholestyramine, colestimide, sevelamer hydrochloride, calcium polystyrene sulfonate, and sodium polystyrene sulfonate) were investigated *in vitro*. Miglitol corresponding to the minimum dose and adsorbents corresponding to the maximum dose were incubated at 37°C for 180 min in solutions of pH 1.2 (gastric pH condition) and pH 6.8 (enteric pH condition), with and without the presence of carbohydrates, which were added to observe the effects on food adsorption. The adsorption ratio of miglitol to carbon spheres was 13.6% and 0% in pH 1.2 solution and 86.4% and 5.0% in pH 6.8 solution without and with the presence of carbohydrates, respectively. Thus, the adsorption ratio was higher in pH 6.8 solution. Adsorption of miglitol to calcium polystyrene sulfonate was nearly the same, 15.0–21.9%, at both pH. The adsorption ratio of miglitol to sodium polystyrene sulfonate was 43.4% and 45.5%, respectively, in pH 1.2 solution without and with carbohydrates. In the pH 6.8 solutions, however, the respective adsorption ratios were low (5.2% and 11.3%). Miglitol did not adsorb to cholestyramine, sevelamer hydrochloride or colestimide under any pH condition examined. The above results suggest that miglitol adsorbs to carbon spheres and polystyrene sulfonic acid cation exchange resins. However, considering that miglitol is taken just before eating and thus exists in gastrointestinal fluids together with food, and that the site of its effect is the upper small intestine, the interactions between miglitol and these adsorbents will most likely not be a problem.

Key words—Miglitol; adsorbent; drug interaction; *in vitro*

はじめに

糖尿病患者では腎障害や高コレステロール血症を合併することがある。慢性腎不全時に消化管内の尿毒症毒素あるいは過剰な電解質（カリウム、リン）などを吸着する薬剤（球形吸着炭、ポリエチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂、塩酸セベラマー）や高コレステロール血症の治療薬として消化管内で胆汁酸を吸着する薬剤（コレステラミン、コレステミド）など、様々な吸着剤が使用されている。これらの吸着剤は併用される医薬品を消化管内で吸着する

ことで、併用薬の生物学的利用率の低下や、¹⁻⁴⁾ *in vitro* での吸着による相互作用の可能性についての報告がある。⁵⁻⁷⁾ したがって、これらの吸着剤を他剤と併用する際には注意が必要である。

ミグリトールはドイツ・バイエル社において開発された α -グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI) であり、既にアメリカ（商品名：Glyset[®]）及びヨーロッパ（商品名：Diastabol[®]）で市販されている。国内では三和化学研究所が導入し、セイブル[®]錠として2006年1月より市販している。

α -GIであるミグリトールは類薬のアカルボース（グルコバイ[®]錠）やボグリボース（ベイスン[®]錠）と同様に小腸における二糖類水解酵素を阻害し、糖質の消化・吸収を穏やかにすることにより、食後の

^a金城学院大学薬学部医療薬学, ^b青森大学薬学部薬学科臨床薬剤学教室, ^c三和化学研究所製薬研究所

*e-mail: k_amioka@kinjo-u.ac.jp

急峻な血糖上昇を強力に抑制し、血糖上昇ピークを遅延させることでインスリンの過剰な分泌を抑制する。⁸⁾ α -GI の投与量に相関して α -グルコシダーゼは抑制され血糖の上昇は抑制されるが、未消化の糖質が大腸まで移行する結果、副作用である腹部膨満感などの消化器症状が出現し易い。ミグリトールは他の α -GI と異なり小腸で吸収されるため、⁹⁾ ブドウ糖の吸収の盛んな小腸上部では高濃度に存在し、小腸下部では吸収され消化器症状は比較的少ない。⁸⁾

アカルボース及びボグリボースと吸着剤との相互作用については、コレスチラミン又はコレスチミドと併用した場合の影響について *in vitro*⁷⁾ 及び *in vivo*¹⁰⁾ の報告がある。これに対し、ミグリトールと吸着剤の相互作用についての報告はない。今後、ミグリトールが医療現場で広く処方されるようになる、糖尿病患者の病態によっては吸着剤と併用される機会も増えると予想される。そこでわれわれはミグリトールに着目し、临床上処方される主な吸着剤との薬物相互作用について *in vitro* 試験を行い、臨床での併用時に注意すべき点について考察した。

実験の部

1. 被験物質 ミグリトール及び ^{14}C -ミグリトールはともに Bayer HealthCare (ドイツ) から供給されたものを用いた。

2. 吸着剤 球形吸着炭 (クレメジン[®]細粒, クレハ), コレスチラミン (クエストラン[®], サノフィ・アベンティス), コレスチミド (コレバイン[®]顆粒 70%, 三菱ウェルファーマ), 塩酸セベラマー (レナジェル[®]錠 250 mg 錠, 中外製薬), ポリスチレンスルホン酸カルシウム (カリメート[®]散, 日研化学) 及びポリスチレンスルホン酸ナトリウム (ケイキサレート[®], 鳥居薬品) を用いた。

3. *In vitro* 吸着試験 日本薬局方崩壊試験法第 1 液 (pH 1.2) 及び第 2 液 (pH 6.8) に ^{14}C -ミグリトール及びミグリトールを加え、1 mg/20 ml (約 3.3 kBq/ml) の調製液を調製した。この濃度はミグリトールの最低投与量 25 mg が胃腸内液 500 ml に溶解しているとして設定した。なお、カリウム吸着剤のポリスチレンスルホン酸カルシウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムに使用する崩壊試験法第 2 液はリン酸二水素カリウムの代わりにリ

ン酸二水素ナトリウムを用いて調製した。さらに、糖質添加時の影響を検討するため、日本薬局方崩壊試験法第 1 液及び第 2 液にスクロース及びデンプンの濃度がそれぞれ 0.36 g/20 ml 及び 3.24 g/20 ml となる調製液を調製した。

4 種の ^{14}C -ミグリトール調製液 (pH 1.2 溶液, 糖質を含む pH 1.2 溶液, pH 6.8 溶液及び糖質を含む pH 6.8 溶液) 20 ml にそれぞれの吸着剤の最大投与量相当 (クレメジン[®]細粒 0.08 g, クエストラン[®]0.16 g, コレバイン[®]顆粒 70% 0.11 g, カリメート[®]散 0.6 g 及びケイキサレート[®]0.6 g) を添加し、37°C, 100 回/分で 180 分間振盪した。なお、レナジェル[®]については 4 種の ^{14}C -ミグリトール調製液 40 ml にレナジェル[®]錠 250 mg 錠 1 錠を粉碎後に添加し、37°C, 100 回/分で 180 分間振盪した。

吸着剤添加後 0, 10, 30, 60, 90, 120 及び 180 分後に反応液から 500 μl ずつ採取し、10000 g で 1 分間遠心分離した。上清 100 μl にシンチレーター (ACS II; GE ヘルスケア・バイオサイエンス) 5 ml を加えて、液体シンチレーションカウンター LS6000TA (Beckman) で 5 分間測定した。測定は各時点 3 例で実施し、吸着剤への吸着率 (%) は以下の計算式で求め、すべてのデータは平均値 \pm 標準偏差で表示した。

$$\text{吸着率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{所定時間の試験液の放射能濃度}}{\text{吸着剤添加前の試験液の放射能濃度}} \right) \times 100$$

結果

4 種の調製液 (pH 1.2 溶液, 糖質を含む pH 1.2 溶液, pH 6.8 溶液及び糖質を含む pH 6.8 溶液) における ^{14}C -ミグリトールの各種吸着剤に対する吸着率の経時変化を Fig. 1 に示した。

^{14}C -ミグリトールの球形吸着炭への吸着は、糖質がない場合の pH 1.2 溶液 (○) 及び pH 6.8 溶液 (△) においては、インキュベーション開始 60 分後まで上昇し、60 分以降は一定の吸着率で推移した。180 分後の吸着率はそれぞれ 13.6% 及び 86.4% であった。一方、糖質を含む場合の pH 1.2 溶液 (●) 及び pH 6.8 溶液 (▲) においては、添加 180 分後の吸着率はそれぞれ 0% 及び 5.0% と吸着はほとんど認められなかった。

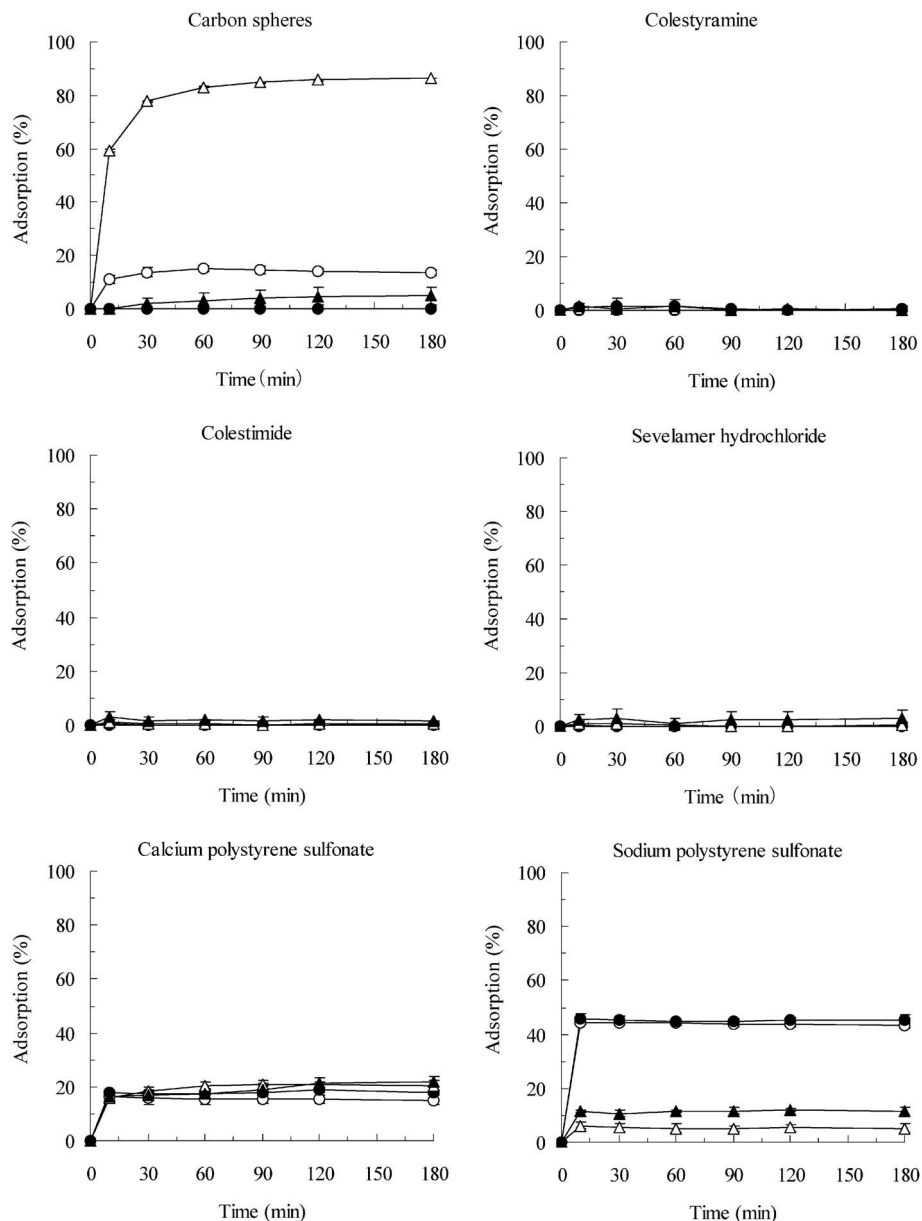


Fig. 1. Time Course of Percentage Adsorption of Miglitol by Various Adsorbents.

○ : pH 1.2 solution, ● : pH 1.2 solution with carbohydrate, △ : pH 6.8 solution, ▲ : pH 6.8 solution with carbohydrate.

^{14}C -ミグリトールはコレステラミン、コレステミド及び塩酸セベラマーに対し、いずれの溶液においてもほとんど吸着しなかった。また、ポリスチレンスルホン酸カルシウムへの吸着はインキュベーション開始 10 分後から 180 分後まで 20% 前後の一定の吸着率を示した。吸着率は糖質を含む、含まないに関係なく、いずれの溶液においてもほぼ同じであり、180 分後の吸着率は 15.0–21.9% と低値であった。一方、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムへの吸着率は pH 1.2 溶液において、インキュベーション開始 10 分後から 180 分後まで糖質を含む、含まない

に関係なく 45% 前後の一定の推移を示した。180 分後の吸着率は 43.4–45.5% とポリスチレンスルホン酸カルシウムに比べて高い値を示した。これに対し、pH 6.8 溶液ではインキュベーション開始 10 分後から 180 分後まで糖質を含む、含まないに関係なく 5.2–12.0% とほぼ一定の推移を示し、pH 1.2 溶液に比べて吸着率は低値を示した。

考 察

糖尿病患者では糖尿病性腎症に代表される腎障害、血中脂質異常である高脂血症を合併することも

多く、患者の状態によっては経口吸着剤が使用される。経口吸着剤は消化管内の不要な物質を吸着することで、その吸収を抑制する。吸着剤が吸収されることなく糞便中に排泄されることで、体内に蓄積された過剰の不要物質の濃度を低下させる。

現在、慢性腎不全時に消化管内の尿毒症毒素あるいは電解質（カリウム、リン）を吸着する薬剤（球形吸着炭、ポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂、塩酸セベラマー）や高コレステロール血症の治療薬として消化管内で胆汁酸を吸着する薬剤（コレステラミン、コレステミド）が使用されている。これらの吸着剤を他の医薬品と併用する際には、併用医薬品が吸着剤に吸着されて消化管から吸収されずに排泄されるという薬物相互作用の可能性を考慮した処方設計が必要となる。特に、球形吸着炭などの活性炭は非特異的な吸着作用を示すため¹¹⁻¹³⁾他の医薬品との同時投与は避けるべきである。一方、ポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂は金属陽イオンのほかに陽イオン性物質と結合してその吸収を遅延・抑制する可能性がある。また、陰イオン交換樹脂は陰イオン性物質と結合してその吸収を遅延・抑制する可能性がある。

ミグリトール及び吸着剤を同時に服用した場合を想定し、胃液（崩壊試験法の1液、pH 1.2）及び腸液（崩壊試験法の2液、pH 6.8）500 ml にミグリトールの最低投与量 25 mg 及び各吸着剤の最大投与量が均一に分散している条件で試験を実施した。

ミグリトールは陽イオン性物質であり、陰イオン交換樹脂であるコレステラミン、コレステミド及び塩酸セベラマーには吸着せず、非特異的な吸着剤の球形吸着炭及びポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸カルシウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムに吸着することが示された。

球形吸着炭へのミグリトールの吸着は、pH 1.2 の1液で添加 180 分後 13.6%、pH 6.2 の2液で 86.4%と顕著であった。これは活性炭には非解離型の塩や疎水性物質が吸着され易く、また、ミグリトールの pKa が 5.9 であることから、pH 1.2 溶液ではほとんどが解離型となり、pH 6.8 溶液に比べて吸着され難かったためと考えられた。一方、糖質共存下では 180 分後 1 液で 0%、2 液で 5.0%であった。これはミグリトールに比べて大過剰に存在す

る糖質が球形吸着炭に非特異的に吸着することで、ミグリトールの吸着を低下させたためと考えられた。ミグリトールの用法は食直前投与であり、消化管内では糖質を含む食物と共存する。また、球形吸着炭の投与は通常、食事による栄養補給を損なわぬよう空腹時の投与であることを考えると、ミグリトールの作用部位¹⁴⁾であると考えられる小腸上部においてはミグリトールの球形吸着炭への吸着は臨床で大きな問題にならないと推察される。

ポリスチレンスルホン酸カルシウムに対し pH 1.2 溶液及び pH 6.8 溶液とも同様に 20% 前後の吸着が認められ、糖質共存下においても大きな違いは認められなかった。一方、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムに対しては、pH 6.8 溶液よりも pH 1.2 溶液の方が約 3 倍程度吸着し、糖質共存下においても大きな違いは認められなかった。ミグリトールのポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂に対する吸着の違い及び糖質の有無に係わらず吸着率に大きな違いが認められなかったことからミグリトールが溶液中で 3 級アミンとなっていることが推測された。すなわち、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは強酸性条件下では、 Na^+ が H^+ にイオン交換され最大のイオン交換能を示す。カリウム吸着剤であるポリスチレンスルホン酸カルシウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムの試験では、緩衝液にリン酸二水素ナトリウム及び水酸化ナトリウムを使用したため、中性に近い弱酸性又は中性条件下では Na^+ イオン濃度が増加することで 3 級アミンの交換能が減少したと考えられた。一方、ポリスチレンスルホン酸カルシウムではポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂の陽イオンに対する選択性の順序が $\text{Ca}^{2+} > \text{Na}^+ > \text{H}^+$ で大きい物に対して選択性が高いため、pH の影響を受けにくく、3 級アミンの交換能に影響を受け難かったものと推察された。また、ポリスチレンスルホン酸カルシウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムともに糖質の有無に係わらず吸着率に大きな違いが認められなかったことは、ミグリトールのポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂への吸着が非特異的なものではなく、ミグリトールのアミンがポリスチレンスルホン酸系陽イオン交換樹脂のスルホン酸とイオン結合しているためと考えられた。

以上、糖尿病食後過血糖改善剤のミグリトールと

各種吸着剤との薬物相互作用について *in vitro* 試験を行った。ミグリトールの作用部位である小腸上部と同様な条件である pH6.8 において、ポリスチレンスルホン酸系イオン交換樹脂で 5–20% 程度の吸着が認められた。ポリスチレンスルホン酸系イオン交換樹脂との併用時に同時投与を避けることも考慮すべきであるが、同時投与においても 20% 程度の吸着であればミグリトールの投与量を調整する必要はないと考えられた。また、pH 6.8 において球形吸着炭で 80% を超える吸着が認められたが、糖質共存下では 5% 程度の吸着であった。ミグリトールは食直前に投与し、消化管内では糖質を含む食物とともに存在することから、球形吸着炭との相互作用は臨床的には大きな問題はないと推察された。

本研究では *in vitro* におけるミグリトールと各種吸着剤との相互作用を検討し、吸着剤の種類や試験条件 (pH, 糖質の存在) によりミグリトールの吸着が異なることが確認された。糖尿病患者では腎障害や高コレステロール血症を合併し、吸着剤を併用することがある。糖尿病患者に吸着剤を投与する際には、併用する経口血糖降下剤及び吸着剤の物理化学的特性をよく理解して使用すべきものとする。

REFERENCES

- 1) Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A. O., Paolini J. F., Bergman A. J., Alton K. B., *Clin. Pharmacokinet.*, **44**, 467–494 (2005).
- 2) Takikawa H., Ogasawara T., Sato A., Ohashi M., Hasegawa Y., Hojo M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 558–560 (2001).
- 3) Kays M. B., Overholser B. R., Mueller B. A., Moe S. M., Sowinski K. M., *Am. J. Kidney Dis.*, **42**, 1253–1259 (2003).
- 4) Belanger D. R., Tierney M. G., Dickinson G., *Ann. Emerg. Med.*, **21**, 1312–1315 (1992).
- 5) Toyoguchi T., Ebihara M., Ojima F., Hosoya J., Nakagawa Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 841–844 (2005).
- 6) Kawai M., Takada M., Mitsuya M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **24**, S607–611 (1996).
- 7) Suzuki K., Kawai M., Kaneko N., Shimada H., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **29**, 37–44 (2001).
- 8) Kuboyama N., Hayashi I., Yamaguchi T., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **127**, 223–232 (2006).
- 9) Ahr H. J., Boberg M., Brendel E., Krause H. P., Steinke W., *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, **47**, 734–745 (1997).
- 10) Matsumoto N., Kumai T., Tanaka M., Saitoh R., Kamio K., Takeba Y., Kobayashi S., *Jpn J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**, 257S–258S (2003).
- 11) Hidaka M., Yamasaki K., Okumura M., Ogikubo T., Iwakiri T., Setoguchi N., Nishida K., Nagai K., Ikenoue T., Arimori K., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **59**, 321–328 (2007).
- 12) Honda Y., Nakano M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **20**, 265–272 (1994).
- 13) Myotoku M., Suyama T., Haji H., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **21**, 483–487 (1995).
- 14) Scott L. J., Spencer C. M., *Drugs*, **59**, 521–549 (2000).