

ホーム、薬物相互作用クイズ閲覧室 > 薬物相互作用クイズ(11)

薬物相互作用クイズその11

## ポリフル・コロネル<ポリカルボフィルカルシウム>との飲み合わせが問題となる薬剤は？

UPDATE:2007.06.04

### 問題編

#### 1 処方とエピソード

77歳 女性

<処方1>A病院の内科

プレドニン錠 (5 mg)	3錠	1日1回	朝食後	28日分
タケプロンカプセル (30 mg)	1カプセル	1日1回	朝食後	28日分
テノミン錠 (25 mg)	2錠	1日1回	朝食後	28日分
アダラートCR錠 (20 mg)	1錠	1日1回	朝食後	28日分
オルメテック錠 (20 mg)	1錠	1日1回	朝食後	28日分

<処方2>B病院の消化器内科

ポリフル錠 500 mg	3錠	1日3回	毎食後	7日分
セレキノン錠 100 mg	6錠	1日3回	毎食後	7日分
メイラックス錠 1 mg	1錠	1日1回	毎食後	7日分

『<処方1>を服用中の患者がB病院にて過敏性腸症候群と診断され<処方2>が新たに処方された』

#### 2 問題

新たに処方されたポリフル<ポリカルボフィルカルシウム>との飲み合わせが問題となる薬剤があります。

- ポリカルボフィルカルシウムの飲み合わせが問題となる薬剤はどれでしょうか？
- 相互作用によって何が起きるでしょうか？
- そのメカニズムは？
- どのように回避すればよいでしょうか？

この問題の正解を見る

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

#### 事例集

ヒヤリ・ハット事例集  
閲覧室  
薬物相互作用クイズ

#### 健食インフォコーナー

健康食品インデックス  
ヘルスフードクイズ  
情報提供のお願い

#### アンケート

アンケートのお願い

ホーム > 薬物相互作用クイズ閲覧室 > 質問欄 > (回答編)ポリフル・コロネル<ポリカルボフィルカルシウム>との飲み合わせが問題となる薬剤は？

薬物相互作用クイズ事例その11(解答編)

## ポリフル・コロネル<ポリカルボフィルカルシウム>との飲み合わせが問題となる薬剤は？

UPDATE:2007.06.04

- タケブロンカプセル<ランソプラゾール>
- 両薬剤の併用によって、ポリフルの作用が減弱する可能性がある。
- ポリフルは、胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離して薬効を発揮する。強力な酸分泌抑制作用を有するタケブロンによって、胃内 pH は 4 以上に維持されるため、胃内でのカルシウム脱離が抑制され、ポリフルの作用が減弱すると考えられる。
- 治療上問題なければ、プロトンポンプ阻害薬(タケブロン)を H2 受容体阻害薬に切り替える。もしくは、水酸化アルミニウムゲルなどの制酸剤に切替え、制酸剤服用後 1 時間程度経過してからポリフルを服用するようにする。

### 解答 a ~ c の解説

#### ポリカルボフィルカルシウムの作用機序は？

過敏性腸症候群治療剤であるポリカルボフィルカルシウムは、胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、このポリカルボフィルが腸液などの中性条件下で水分を吸収し、膨張・ゲル化して効果を発揮する(図 1)。

そのため、プロトンポンプ阻害剤によって胃内の pH が上昇すると、カルシウムの脱離が抑制され、ポリフル錠の作用が減弱するおそれがある。

基礎試験において本剤のカルシウムの脱離には pH 依存性がみられ、図 2 に示すように、pH 4.1 では 95%、pH 5.1 では 74%、pH 6.1 では 24% のカルシウム脱離が確認されている[文献 1)]。

#### ポリカルボフィルカルシウムとプロトンポンプ阻害薬との相互作用

ここで、ポリフル錠とプロトンポンプ阻害剤との併用について考えてみよう。図 3 は、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールの 24 時間胃内 pH を測定した図である[文献 2)]。ランソプラゾールの投与により、胃内の pH は一日中 4 以上を示した。その作用は強力で持続性が高いことが分かる。

また、プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールナトリウム(バリエット錠)の 24 時間胃内 pH を測定した結果を図 4 に示すが[文献 3)]、やはり、服用によって胃内の pH は一日中 4 以上を示した。

これらの結果から、ポリフル錠とプロトンポンプ阻害剤を併用した場合、ポリフル錠からのカルシウムの脱離が抑制され、ポリフルの作用が減弱することが考えられる。

実際、プロトンポンプ阻害剤との併用によって、ポリカルボフィルカルシウムの薬効発現に重要なカルシウムの脱離が抑制されていることを示唆する臨床試験報告もあわせて紹介する。[文献 4)]

この臨床試験では、プロトンポンプ阻害剤とポリカルボフィルカルシウム及びミコフェノール酸モフェチルの 3 剤併用試験が行われている。ミコフェノール酸モフェチルは、カルシウムと併用すると、キレートを形成するため、吸収が低下することが知られている。

したがって、ポリカルボフィルカルシウムから脱離されたカルシウムとミコフェノール酸モフェチルとの相互作用が生じると、ミコフェノール酸モフェチルの血漿中濃度が低下することが推測される。すなわち、ミコフェノール酸モフェチルの血漿中濃度変化から、間接的に、ポリカルボフィルカルシウムからのカルシウムの脱離の程度を推測することができると考えられるのである。これはプロトンポンプ阻害剤とポリカルボフィルカルシウムの相互作用をヒトにおいて明確にした極めて巧妙な方法である。

#### <臨床試験>(表 1, 図 5)

健康成人男性 6 名(日本人)を対象とした。まず第 1 期として、ミコフェノール酸モフェチル 1 g(2.31 mmol)を単回経口投与した。次に第 2 期では、ミコフェノール酸モフェチルとポリカルボフィルカルシウム(細粒) 2.4 g(製剤量、カルシウムを約 10.0 mmol 含む)を同時投与した。最後に第 3 期では、ランソプラゾール 30 mg を 1 日 1 回 5 日間投与し、6 日目にミコフェノール酸モフェチルとポリカルボフィルカルシウムを同時投与した。各期の間は 1 週間休薬し、ミコフェノール酸モフェチルはすべて空腹時に投与した。

この結果、第 2 期のポリカルボフィルカルシウム併用により、ミコフェノール酸(ミコフェノール酸モフェチルの主代謝物)の  $AUC_{0-12}$  は約 50%、 $C_{max}$  は約 70% 低下した。これは、ミコフェノール酸モフェチルとポリカルボフィルカルシウムから脱離したカルシウムがキレートを形成し、前者の吸収が低下したためと考えられる。従って、ミコフェノール酸モフェチルとポリカルボフィルカルシウムの同時投与は避ける必要がある。

第 2 期(ミコフェノール酸モフェチル+ポリカルボフィルカルシウム)と第 3 期(ランソプラゾール+ミコフェノール酸モフェチル+ポリカルボフィルカルシウム)では薬物動態パラメータに有意差はないものの、ランソプラゾール投与によりミコフェノール酸の AUC が上昇する傾向を示した。これは、ランソプラゾール投与により胃内 pH が上昇し、ポリカルボフィルカルシウムからのカルシウム脱離が抑制されたことにより、ミコフェノール酸モフェチルのキレート形成が抑制されたためと考えられる。

以上の臨床試験の結果から、ランソプラゾール投与により胃内 pH が上昇し、ポリカルボフィルカルシウムからのカルシウム脱離が抑制されていることが示唆される。

表 1. ミコフェノール酸の薬物動態パラメータ

$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_{0-12}$	AUC
-----------	-----------	--------------	-----

試験	( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\mu\text{g/ml}$ )	減少率 (%)
第一期: ミコフェノール酸モフェチル 単独 (n=6)	17.3 $\pm 6.1$	1.2 $\pm 0.4$	36.2 $\pm 11.2$	—
第二期: ミコフェノール酸モフェチル+ ポリカルボフィルカルシウム (n=6)	5.4 $\pm 0.4^{**}$	1.2 $\pm 0.4$	17.8 $\pm 5.1^{**}$	48.9 $\pm 12.8$
第三期: ランソプラゾール+ ミコフェノール酸モフェチル+ ポリカルボフィルカルシウム (n=5)	8.4 $\pm 1.4^{**}$	1.4 $\pm 0.6$	24.1 $\pm 5.5^*$	24.1 $\pm 18.8$

平均値 $\pm$ 標準偏差。第一期に対して\*、 $p<0.05$ 、\*\*、 $p<0.01$

[J. Clin. Pharmacol. 42: 1275-1280, 2002]

#### 解答 d の解説

##### H2受容体阻害薬やその他の制酸剤はポリルの作用に影響を及ぼすか？

プロトンポンプ阻害剤に比べ H2 受容体阻害薬や制酸剤(ここでは水酸化アルミニウムゲルのデータを示した)は制酸作用が弱い(図 6 ~ 図 11)。H2 受容体阻害薬投与後、胃内 pH 4 以上になるのは投与後約 3 時間経過してからである。従ってポリル錠と H2 受容体拮抗剤をともに食後に服用することは特に問題ないと考えられる。さらに、水酸化アルミニウムゲル投与後は pH 4 以上を示さず、また投与後約 1 時間未満で pH は投与前と同程度に低下する(図 11)。従って、制酸剤服用後 1 時間程度経過すれば本剤を服用してよいと考えられる。

表 2. H2受容体阻害薬と制酸剤の胃内 pH 変化の図番号リスト

一般名	商品名	胃内 pH 変化の図	文献
ファモチジン	ガスターなど	図 6	5)
ラニチジン	ザンタックなど	図 7	6)
シメチジン	タガメットなど	図 8	7)
ロキサチジン	アルタットなど	図 9	8)
ニザチジン	アシノンなど	図 10	9)
ラフチジン	プロテカジンなど	図 11	10)
水酸化アルミニウムゲル	アルミゲルなど	図 12	11)

#### 文献

- 1) J. Pharm. Pharmacol. 48: 665-668 (1996)
- 2) 薬理と治療 19: 925-931 (1991)
- 3) 内科宝函 41: 99-106 (1994)
- 4) J. Clin. Pharmacol. 42: 1275-1280, 2002
- 5) 消化器科 8:234-242, 1988
- 6) 診療と新薬 30:687-692, 1993
- 7) 日本消化器病学会雑誌 85(3):659-666, 1988
- 8) Drugs. 35(Suppl 3):69, 1988
- 9) 薬理と治療 17(Suppl 2):323-329, 1989
- 10) 臨床医療 23: 3049, 1995
- 11) 基礎と臨床 25(1):287-299, 1991

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

#### 事例集

ヒヤリ・ハット事例集  
閲覧室  
薬物相互作用クイズ

#### 健食インフォコーナー

健康食品インデックス  
ヘルスフードクイズ  
情報提供のお願い

#### アンケート

アンケートのお願い

ホーム > 薬物相互作用クイズ閲覧室 > 薬物相互作用クイズ(12)

薬物相互作用クイズその12

## パキシルとの併用に注意すべき薬剤は？

UPDATE:2008.03.17

### 問題編

#### 1 処方とエピソード

55歳の男性

<処方1> 病院の循環器内科

バファリン錠(81 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分
メバロチン錠(10 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分
セルベックスカプセル(50 mg)	3 Cap	1日3回	朝食後	14日分
レンドルミン錠(0.25 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分

<処方2> 心療内科クリニック

パキシル錠(10 mg)	1錠	1日1回	夕食後	14日分
--------------	----	------	-----	------

患者は狭心症における血栓・塞栓の抑制などのために<処方1>の薬剤を服用していた。最近、うつ状態となって心療内科クリニックにかけ、<処方2>の薬剤が処方された。

処方薬の一般名リスト

#### 2 問題

1. パキシル<パロキセチン塩酸塩水和物>との併用に注意すべき薬剤はどれでしょうか？
2. 相互作用によって何が起きるでしょうか？
3. 相互作用のメカニズムはどのように考えられているでしょうか？
4. 本ケースではどのような点に注意して対応すれば良いでしょうか？

[この問題の正解を見る](#)

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合がありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

#### 事例集

ヒヤリ・ハット事例集  
閲覧室  
薬物相互作用クイズ  
閲覧室

#### 健食インフォコーナー

健康食品インデックス  
ヘルスフードクイズ  
情報提供のお願い

#### アンケート

アンケートのお願い

ホーム > 薬物相互作用クイズ閲覧室 > 質問編 (回答編) > パキシルとの併用に注意すべき薬剤は？

薬物相互作用クイズ事例その12(解答編)

## パキシルとの併用に注意すべき薬剤は？

UPDATE:2008.03.17

1. バファリン錠<アスピリン・ダイアネート配合>
2. 出血傾向が増強する可能性がある。
3. パキシル錠<パロキセチン塩酸塩水和物>は選択的にセロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) であるが、セロトニンは血小板中にも存在し、血小板のセロトニン受容体を介して血小板の凝集を促進する。SSRI による継続的なセロトニン取り込み阻害によって血小板におけるセロトニン受容体数の減少が生じることや、血小板内のセロトニン量を減少させることなどが報告されており、それに伴う種々のメカニズムによっては血小板機能を低下させるのではないかと考えられている。
4. パキシルおよびバファリンの併用が避けられない場合には、患者に対して「鼻血、歯茎からの出血、血が止まりにくい、青アザなどの症状が見られた場合には直ちに連絡する」よう必ず指導しておく。代替薬については、パキシルからセロトニン選択性が低いものや他のメカニズムの抗うつ薬への変更については、エビデンスが少なく、直接的に比較した臨床試験もないことから、現状としては推奨できる代替薬を挙げることは難しい。

以下に詳細を解説する。

### 解答1&2の解説

パキシル<塩酸パロキセチン>の添付文書には、「皮膚および粘膜出血(胃腸出血等)が報告されているため、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者には慎重投与」と記載されている。パロキセチンに限らず SSRI 全般(本邦での発売品はルボックス、デプロメール<フルボキサミンマレイン酸塩>、ジェイゾロフト<塩酸セルトラリン>)において、それらの投与が関与していると考えられる出血の有害症例報告が多数報告されている。それらの多くはアザや点状出血といったものであるが、時には腸管出血などの重篤な症例も見られる[文献 1)]。したがって、SSRI と出血傾向を増強する薬剤とを併用する際には特に注意を払うべきであろう。

実際、SSRI とアスピリン、ワルファリン、非ステロイド性炎症剤(NSAIDs)などとの併用によって、出血傾向の増強を示したとするケースコントロールスタディ(症例対照研究)の結果が報告されている。以下に、それらを紹介する(表 1)(各報告の詳細については<その他特記すべきこと>を参照)。

これまでに実施された研究は、個別の症例報告のレビューや、主に上部消化管出血などの重篤な出血を来した症例を対象としたケースコントロールスタディであり、結果にはバラツキもある。しかし、総合的に考えれば、SSRI と出血傾向を増強する薬剤との併用にあたっては十分な注意が必要であると言えるだろう。

さらに、一部の研究によると、SSRI だけではなく、非 SSRI やその他の抗うつ薬と NSAIDs 等を併用した場合にも、出血リスクの増強が認められている(詳細は<その他特記すべきこと>の表 3 を参照)。したがって、それらのケースにおいても出血リスクを念頭においておく必要があると考えられる。

### 3の解説

セロトニンは血小板中にも存在し、血小板のセロトニン受容体を介して血小板の凝集を促進する。SSRI による継続的なセロトニン取り込み阻害は、血小板におけるセロトニン受容体減少や、血小板内のセロトニン量減少を招くことなどが報告されている[文献 6)]。SSRI による抗血小板作用のメカニズムは多岐にわたり、血小板の結合親和性の低下、血小板内のカルシウム動態の障害、細胞表面抗原(CD63 ほか)や細胞接着因子(セレクチン、PECAM-1 (platelet / endothelial cell adhesion molecule-1) ほか)の減少などがある。これらは、一部には SSRI による一酸化窒素合成阻害の影響も推定されているが、血小板内や血漿中のセロトニンの減少によって引き起こされるものと思われる[文献 1)]。

臨床的にも、SADHART 試験(Sertraline Anti Depressant Heart Attack Randomized Trial)のサブ解析においては、急性冠症候群後でアスピリンなどの抗凝固薬を投与されている患者のうち、セルトラリン併用群ではプラセボ群に比べて複数のバイオマーカーの発現が有意に減少し、血小板凝集活性が顕著に減少したことが報告されている[文献 7)]。

### 4の解説

本ケースでは、パキシルまたはバファリンを中止することは難しいと思われる。そこで患者に対し、「鼻血、歯茎からの出血、血が止まりにくい、青アザなどの症状が見られた場合には直ちに連絡する」よう、指導すべきである。

パキシルからセロトニン選択性が低いものや他のメカニズムの抗うつ薬への変更については、エビデンスが少なく、直接的に比較した臨床試験もないことから、現時点で正確に議論することは難しい。

### <その他特記すべきこと>

以下に、各ケースコントロール研究の詳細を述べる。

## 【ケースコントロール研究 1】[文献 2)]

## &lt;方法&gt;

データベース(UK general practice research database)に登録された上部消化管出血の 1651 症例(1993 年 4 月~1997 年 9 月、40~79歳)およびコントロール 10000 例について調査、解析を実施。

## &lt;結果&gt;

NSAIDs またはアスピリンと SSRI を併用した場合には、両剤とも未使用の場合と比較して上部消化管出血が生じるリスクが著しく上昇した(表 2: SSRI と NSAIDs の併用。アスピリンの結果は未掲載)。リスク比は各々を単剤で使用した場合を合わせたものより高く、相互作用によって出血リスクが増強することが示唆された(超過リスク: NSAIDs と併用で 10.3、アスピリンと併用で 3.5)

## 【ケースコントロール研究 2】[文献 3)]

## &lt;方法&gt;

デンマーク北ユトランド半島の住民のうち、1991 年 1 月~1995 年 12 月の間に抗うつ薬を服用し、所定の条件を満たした患者 26,005 人を対象として調査、解析を実施。

## &lt;結果&gt;

NSAIDs またはアスピリン、もしくは他の薬剤(高用量アスピリン、ビタミンK拮抗剤など)と SSRI を併用した場合に上部消化管出血で入院した O/E (observed-expected ratio)<sup>※</sup>値は、5~12 程度であった(表 3)。これは、SSRI 単独使用の場合や SSRI ではなく非選択的セロトニン取込み阻害薬やその他のメカニズムの抗うつ薬と NSAIDs などを併用した場合よりも軒並み高い値であった。

※ O/E (observed-expected ratio): 対象条件下での上部消化管出血での入院患者数/リスクファクター(出血素因、出血傾向を増強する薬剤の使用)のない条件下で上部消化管出血を来し入院すると予測される数

## 【ケースコントロール研究 3】[文献 4)]

## &lt;方法&gt;

データベース(THIN)に登録された上部消化管出血の 11261 症例(1990 年 1 月~2003 年 11 月、18歳以上)およびコントロール 53156 例について調査、解析を実施。

## &lt;結果&gt;

NSAIDs と SSRI を併用した場合の上部消化管出血リスクのオッズ比は、いずれも非使用の場合と比較して約 3 倍上昇した。各々を単独使用した場合のオッズ比よりも高かったが、上昇の程度はわずかであった。また、同様のリスク上昇は NSAIDs の種類(シクロオキシゲナーゼ(COX)-2選択的か否か)によらず生じ、三環系抗うつ薬でも認められた(表 4)。また、対象を 80 歳以上の患者に限定した場合でも、リスク上昇は同程度であった。

## 【ケースコントロール研究 4】[文献 5)]

## &lt;方法&gt;

Dutch linkage system に登録された症例のうち、クマリン系抗凝固剤(ワーファリンなど)を新規に使用し、異常出血を認めた 1848 例(1991 年 1 月~2004 年 12 月、18 歳以上)と、コントロール 5818 例について調査、解析を実施。

## &lt;結果&gt;

クマリン系抗凝固剤と SSRI を併用した場合の出血リスクのオッズ比(多変数解析)は、コントロール群(両剤とも未使用)と比較し、消化管出血については上昇しなかったが、消化管以外の出血については上昇した(表 5)。

## 文献

- Victor L. Am J Med, 119(2): 113-116, 2006.
- de Abajo FJ et al. BMJ, 319(7217): 1106-1109, 1999.
- Dalton SO et al. Arch Intern Med, 163(1): 59-64, 2003.
- Tata LJ et al. Aliment Pharmacol Ther, 22(3): 175-181, 2005.
- Schalekamp T et al. Arch Intern Med, 168(2): 180-185, 2008.
- 澤田康文. レシピ別冊 処方せん監査・疑義照会実践トレーニング3: 159-160, 2006.
- Victor L et al. Circulation, 108(8): 939-944, 2003.

## 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合も

ありますのでご留意下さい。

- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

#### 事例集

[ヒヤリ・ハット事例集](#)

[閲覧室](#)

[薬物相互作用クイズ](#)

[閲覧室](#)

[薬物相互作用コンサルティング](#)

[相談コーナー](#) [閲覧室](#)

#### 健食インフォコーナー

[健康食品インデックス](#)

[ヘルスフードクイズ](#)

[情報提供のお願い](#)

#### アンケート

[アンケートのお願い](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。  
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。  
Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人  
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム 薬物相互作用コンサルティング閲覧室 薬物相互作用コンサルティング(12)

薬物相互作用コンサルティングその12

## チラーチン S の効果減弱の原因は？

UPDATE:2007.07.02

### 質問編

#### 1. 処方 の 具体的内容 は？

60 歳、男性

<処方1>(当院;クリニックの内科)

チラーチン S 錠 (50 µg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	30 日分
プロブレス錠 (12 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	30 日分

<処方2>(当院;クリニックの内科)

チラーチン S 錠 (50 µg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	30 日分
プロブレス錠 (12 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	30 日分
アルサルミン細粒	3 g	1 日 3 回	毎食後	30 日分

#### 2. 何が起きましたか?、何が疑問ですか?

- 患者は甲状腺機能低下症のためチラーチン S を処方しはじめ、最近維持量<処方 1>に達したところであった。前回の受診日に患者が胃の不調を訴えたため<処方 2>を処方した。その後、血中 TSH 値が不安定になってきた。患者から聞いた話では飲食物など生活環境には変化がないとのことであった。
- チラーチンSの添付文書を見ると、チラーチンSと制酸剤は併用注意となっているが、スクラルファートは影響があるのか?あるとすれば、どの程度レボテロキシンの体内動態や効果に影響するのか?

この相談に対する回答を見る

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

このページのトップへ

#### 事例集

ヒヤリ・ハット事例集

閲覧室

薬物相互作用クイズ

閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

#### 健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

#### アンケート

アンケートのお願い

ホーム 薬物相互作用コンサルティング閲覧室 / 質問編 (回答編) チラーヂン S の効果減弱の原因は？

薬物相互作用コンサルティング事例その12(回答編)

## チラーヂン S の効果減弱の原因は？

UPDATE:2007.07.02

甲状腺ホルモン製剤は、アルミニウム含有製剤や鉄剤により吸収が低下し、効果が減弱する。甲状腺ホルモン製剤と金属との吸着あるいは複合体形成が原因と考えられる。

これらの薬剤の同時併用は避け、両剤の投与間隔をできるだけあける必要がある。

症例：臨床試験の結果から、スクラルファートを投与した後 8時間後にレボチロキシンを投与するか、逆にレボチロキシンを投与 4.5 時間後にスクラルファートを投与すれば、相互作用をかなり回避できることが判明している。

詳細を以下に示す。

まず、レボチロキシんとスクラルファートの併用によりレボチロキシンの効果が減弱した症例が報告されている[文献1]。その概要を示す。

【症例】[文献1]:46歳の女性、自己免疫性甲状腺炎に基づく原発性甲状腺機能低下症により、当病院へ来院。低チロキシ血症と診断された。1日 150 µg のレボチロキシンの投与により 29 年間に及ぶ甲状腺機能低下症の症状は改善され、血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度が一定になり、遊離チロキシ指数も正常範囲内になった。しかしその後、消化不良の治療のため、スクラルファート 1 回 1 g 6 時間おきの投与開始された。身体検査では、中等度の肥満が認められ、甲状腺の大きさは正常、甲状腺機能低下の徴候は認められなかった。スクラルファート投与開始後の患者の血清 TSH 濃度は 30.5 mU/L(基準値:0.5 - 4.5 mU/L)と上昇し、全 T4 は 57 nmol/L(基準値:64 - 154 nmol/L)と低下していた。T3 レジン摂取率は 0.21(基準値:0.25 - 0.35)、遊離 T4 指数は 0.9(基準値:1.25 - 4.2)であった。そこでレボチロキシンの投与量を 250 µg/日まで漸増させたが、徴候は消失せず、生化学的にも甲状腺の機能低下が認められた(図1)。

その後、スクラルファートをラニチジンに変更したところ、1ヶ月以内に軽度の甲状腺中毒症が生化学的に認められ、血清 TSH 濃度は 0.18 mU/Lと低下しており、全 T4 は 205 nmol/L、T3 レジン摂取率は 0.25 および遊離 T4 指数は 4.0 になった。そこでレボチロキシンの投与量を 1 日 175 µg に減量したところ、甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内になった。1年後のフォローアップの結果、体重は 16 kg 減少し、甲状腺機能の正常が臨床的および生化学的に認められるようになった。

【症例 2】[文献2]:63 歳の女性、甲状腺機能低下症(8ヶ月前のびまん性中毒性甲状腺腫に対する放射性ヨウ素投与により二次的に発生)である。レボチロキシンを通常の補充用量の 3 倍に相当する 4.8 µg/kg 体重まで投与しているにもかかわらず、病態は改善しなかった。この患者はスクラルファート服用中であった。このため、レボチロキシンをスクラルファート服用の 2.5 時間後に投与するようにしたが、血漿中甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度は高いままで、血漿中 T4 も正常下限のままであった。そこでさらに、スクラルファートを 1 日の最初に投与する時間の 4.5 時間前にレボチロキシンを投与するようにしたところ、血漿中 T4 濃度は上昇し、TSH は 2.5 ヶ月後には徐々に正常化した。

この症例によって、レボチロキシンの投与 4.5 時間後にスクラルファートを投与した場合には、特に問題が起きないことが示された。

さらに、スクラルファートによるレボチロキシンの吸収不良を明らかにするために臨床試験が行われている。その概要を以下に示す。

【臨床試験】[文献1]スクラルファートによるレボチロキシンの吸収不良を明らかにするために試験が行われた。5 名の健康人被験者に、1,000 µg のレボチロキシンを、A: 単独で、B: 2 g のスクラルファート投与より 8 時間後に、C: 1 g のスクラルファートと共に、それぞれ経口投与した。レボチロキシンの吸収量は、投与より 6 時間以内における血清 T4 濃度のピークにホルモンの分布容積を乗じて求めた。レボチロキシンを単独投与した場合のレボチロキシンのピーク吸収量は、796 µg(515~1,074µg)であった。1 g のスクラルファートとともに投与した場合、甲状腺ホルモンの吸収量は 225 µg に低下した(図 2)。

スクラルファートの同時投与により、ホルモンのピーク吸収時間は 2 時間遅延した。レボチロキシんとスクラルファートの投与の間隔を 8 時間あけることにより、ホルモン吸収量は対照と同じ値になった。投与方法の違いによる最大 T3 濃度の差は認められなかったが、レボチロキシリンによる甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌の阻害作用は、スクラルファートとの同時投与により低下することが示された。以上のようにスクラルファートによるレボチロキシンの吸収不良が再現された。

表 1 にアルミニウム含有製剤の例を示す。

その他、1)鉄剤との併用、2)カルシウム含有製剤との併用について概略を示す。

1)鉄剤との併用

【臨床試験】[文献 3] 甲状腺ホルモン剤(チロキシリン)と硫酸第一鉄の同時服用が、甲状腺ホルモン剤の効果を減弱させるか否かを明らかにする目的で検討された。被験者は一定量のチロキシリンを服用している原発性甲状腺機能低下症患者 14 名である。硫酸第一鉄 300 mg 錠と各々の患者が服用している用量のチロキシリンを 12 週間毎日服用させた。血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)は、1.6 mU/Lから 12 週間後には

5.4 mU/L に上昇した(図 3)。

しかし、遊離チロキシン指数には、有意な変化はなかった。臨床採点法(クリニカルスコア)による主観的評価において 9 名の患者で甲状腺機能低下症の症状と徴候の増強が観測された。以上より硫酸第一鉄とチロキシンの同時服用は、個体差があるもののチロキシンの効果を減弱することが明らかとなった。このため、硫酸第一鉄の併用は、患者によっては臨床上に重要な問題をもたらすと考えられる。

また、硫酸第一鉄によるチロキシンの吸着が *in vitro* 試験で示されている。

【非臨床試験】[文献 3]硫酸第一鉄とチロキシンを試験管内で混合したところ、鉄とチロキシンの結合を示唆する暗紫色の難溶性複合体が出現した。これを可溶化する青色水溶液となった。塩化第二鉄でも同様の反応が示された。硫酸第一鉄が酸化されない状態ではチロキシンと混合したところ反応は起こらず青色を呈しなかった。青色は、おそらく生体内で第二鉄-チロキシン複合体が形成されたことによる(第一鉄イオンそのものには反応性はなく、第一鉄イオンが酸化され第二鉄イオンとなりチロキシンと結合する)。この相互作用には、鉄と結合しやすいチロキシンとフェノール基、カルボキシレート、アミノ基が関与していると考えられる。さらに硫酸第一鉄の形成は、硫酸第一鉄に特異的なものではなく、おそらくその他の鉄製剤でもおこりチロキシンの効果が減弱すると考えられる。

## 2)カルシウム含有製剤との併用

甲状腺機能低下症のためレボチロキシンを服用中で総 T4、総 T3、遊離 T4、TSH の安定した患者が、炭酸カルシウム 1,000-1,250 mg を同時服用したところ、レボチロキシンの吸収阻害が生じ、その結果遊離 T4、総 T4 が有為に低下し、それに伴い血中の TSH (甲状腺刺激ホルモン)が高値となった症例が報告されている[文献 4-6]。炭酸カルシウムの場合も鉄やアルミニウムと同様にレボチロキシンのフェニル基、カルボキシル基、アミノ基などにカルシウムイオンが配位し複合体を形成することにより、小腸からの吸収が妨げられると推測されるが、詳細は不明である。この相互作用は両薬剤の服用時間を 4 時間以上あけることにより回避することができるかと報告されている[文献 4-6]。米国における種々のレボチロキシン製剤(Synthroid)のドラッグインフォメーションには、炭酸カルシウムとの同時服用は避けるように勧告されているが[文献 7]、日本においては併用注意の記載はない。本相互作用の症例報告は炭酸カルシウムのみなので、他のカルシウム剤または少量量の炭酸カルシウムでも同様の相互作用が起こるかどうかは現時点では明言できない。表 2 に医療用医薬品健胃薬中の炭酸カルシウム含量を示す。

また、市販の制酸剤にも炭酸カルシウムが含まれているものが多数ある。主な製品を以下に示す(カッコ内の数値は沈降炭酸カルシウムの含量)。

パンシロンクール NOW(1 日量中:900 mg)、シグナル胃腸薬「錠剤」(1 日量中:900 mg)、パンシロン 01(1 日量中:240 mg)、パンシロントリム(1 日量中:600 mg)など。

また滋養強壮保健薬のカサセ錠(1 日量中:1,800 mg)、ナチュレアCa(1 日量中:1,875 mg)、新カルシチュウ D3(1 日量中:1,525 mg)など多量に沈降炭酸カルシウムが含まれているものも存在する。しかし市販薬の添付文書には甲状腺疾患患者に対する直接的な警告は記載されていないため、甲状腺疾患を有する患者に対して、市販薬及びカルシウム含有のサプリメントを用いるときの注意を呼びかけることも大切である。

## 【参考文献】

1. Sherman SI et al., Am J Med.96(6):531-535,1994.
2. Havrankova J et al., Ann Intern Med.117(5):445-446,1992.
3. Campbell NR et al., Ann Intern Med.117(12):1010-1013,1992.
4. Schneyer CR.JAMA.279(10):750,1998.
5. Butner LE et al., Ann Intern Med.132(7):595,2000.
6. Singh N et al., JAMA.283(21):2822-5,2000.
7. <http://www.synthroid.com/ImportantSafetyInformation.cfm>  
「How should Synthroid be taken? Do not take certain products, such as iron supplements, calcium supplements, or antacids within 4 hours of taking Synthroid」

## 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインターネットフォーラム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

事例集

ヒヤリ・ハット事例集  
閲覧室

健食インフォコーナー

健康食品インデックス  
ヘルスフードクイズ

アンケート

アンケートのお願い

ホーム：薬物相互作用コンサルティング閲覧室 / 薬物相互作用コンサルティング(14)

薬物相互作用コンサルティングその14

## イレッサとパリエットの併用は問題ないか？

UPDATE:2007.08.27

## 質問編

## 1. 処方の具体的内容は？

67歳、女性

&lt;処方1&gt; 病院の呼吸器科

イレッサ錠 (250 mg)	1 錠	1 日 1 回	夕食後
----------------	-----	---------	-----

&lt;処方2&gt; 病院の呼吸器科

MS コンチン錠 (10 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後
パリエット錠 (10 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後
グリチロン錠	6 錠	1 日 3 回	毎食後

&lt;処方3&gt; 病院の外科

ロキソニン錠 (60 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後
フロモックス錠 (100 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後
セルベックスカプセル (50 mg)	3 cap	1 日 3 回	毎食後

## 2. 何が起きましたか？、何が疑問ですか？

- 肺腺がんの治療で当科(呼吸器科)を受診中の患者に対して、今回新たにイレッサ錠<ゲフィチニブ>( <処方1>)を処方したいと考えた。患者は当科から<処方2>、当院の外科からは<処方3>が継続処方されていた。
- イレッサの医療用添付文書を確認したところ、併用注意の項目にはプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール等)との併用で、「著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。」との記載があった。

表 1. イレッサの医療用添付文書の相互作用(併用注意)の項

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール等)	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約 6 ~ 7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持したところ、本剤の AUC が約 50% 減少した。	本剤の溶解性が pH に依存することから、胃内 pH が持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
H <sub>2</sub> -受容体拮抗剤(塩酸ラニチジン等)		

- 同じくイレッサの添付文書によると、ゲフィチニブは pH の上昇とともに溶出率が減少し、例えば pH 6.8 の条件下ではその溶出率は 10% 未満であることがわかった。

表 2. イレッサ錠 250 の溶出率 (%)

試験液	101	102	—
pH 1.2	90	96	—
pH 3.0	89	94	96
pH 4.0	87	96	96
pH 5.0	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

- 以上から、プロトンポンプ阻害薬であるパリエット<ラベプラゾールナトリウム>とイレッサとの併用によっても、ゲフィチニブの吸収が低下し、作用が減弱する可能性があるのではないかと不安になった。

そこで、以下について教えて頂きたい。

1. イレッサとバリエットのようなプロトンポンプ阻害薬との併用によって、イレッサの吸収はどの程度低下する可能性があるか。
2. プロトンポンプ阻害薬とH<sub>2</sub>-受容体拮抗剤はともに併用注意の薬剤であるが、両者とイレッサとの相互作用の程度には違いがあるか。

この相談に対する回答を見る

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

#### 事例集

ヒヤリ・ハット事例集

閲覧室

薬物相互作用クイズ

閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

#### 健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

#### アンケート

アンケートのお願い

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。

すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人  
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

## i-mediss 医師のための薬の時間

DLMセンター お問い合わせ

ホーム：薬物相互作用コンサルティング閲覧室 &gt; 質問編 (回答編) イレッサとパリエットの併用は問題ないか？

薬物相互作用コンサルティング事例その14(回答編)

## イレッサとパリエットの併用は問題ないか？

UPDATE:2007.08.27

1. イレッサ錠<ゲフィチニブ>は胃内 pH 5 以下の条件で投与すれば、溶出率の低下はほぼ回避できると考えられるが、プロトンポンプ阻害薬による治療中に胃内 pH が 5 以下となるような時間帯は個人差や用法用量の違い等によって様々であり、非常に短い場合もある。また、胃内 pH を約 6~7 時間にわたって 5 以上に維持してイレッサ錠 250 mg を投与すると AUC が約 50% 減少すること、pH 6.8 以上ではイレッサ錠の溶出率が極端に低下する(45 分経過後:10% 未満)こともわかっている。したがって、パリエット<ラベプラゾールナトリウム>などのプロトンポンプ阻害薬との併用により、ゲフィチニブの吸収は顕著に低下すると考えられる。
2. H<sub>2</sub>受容体拮抗剤による酸分泌抑制作用はプロトンポンプ阻害薬よりも弱く、夜間の胃内 pH は総じて高い値で推移するものの、朝食後は低下し、日中は胃内 pH が 5 以上になることはほとんどない(用法用量によっては、昼食前~昼食直後、夕食前~夕食直後に胃内 pH 5 以上になる場合もある)。したがって、朝食後にイレッサを投与することで、ゲフィチニブの吸収低下を回避できる可能性が高い。

## &lt;回答1の解説&gt;

各種プロトンポンプインヒビターを投与したときの胃内 pH 推移について述べる。

## 【パリエット&lt;ラベプラゾールナトリウム&gt;】

- ラベプラゾールナトリウム 20 mg 服用後の胃内 pH を測定した文献を収集し、胃内 pH の変動を示した(表3)[文献1~4]。
- ラベプラゾールナトリウム服用後の胃内 pH の推移は、ラベプラゾールナトリウムの投与時刻、服用期間等によって変化し、報告によっても様々であった。また、日本人においては、高い pH 推移を示した。
- 胃内 pH が 5 以下となるような共通の時間帯はなく、イレッサをどの時間に投与しても溶出性が低下する可能性が残る。また、特に高い pH 推移を認めた報告では、胃内 pH が 5 以下となる時間の合計は、24時間中 3% 未満であった。

## 【タケプロン&lt;ランソプラゾール&gt;】

- ランソプラゾール 30 mg 服用後の胃内 pH を測定した文献を収集し、胃内 pH の変動を示した(表4)[文献5~8]。
- ランソプラゾール服用後の胃内 pH の推移も、ラベプラゾールナトリウムの例と同様に、ランソプラゾールの投与時刻、服用期間等によって変化し、報告によっても様々であった。また、日本人においては、高い pH 推移を示した。
- 16:00 において、胃内 pH は共通して 5 より低い値を示しているが、その持続時間は、最短のもので 1 時間程度しかないため投薬コントロールが難しく、仮にイレッサ錠を 16:00 に投与しても、投与 1 時間後からイレッサの溶出性が低下する可能性がある。また、特に高い pH 推移を認めた報告では、胃内 pH が 5 以下となる時間の合計は、24 時間中 7% 未満であった。

## 【オメプラール&lt;オメプラゾール&gt;】

- オメプラゾール(オメプラール) 20 mg 服用後の胃内 pH を測定した文献を収集し、胃内 pH の変動を示した(表5)[文献9~11]。
- オメプラゾール服用後の胃内 pH の推移も、ラベプラゾールナトリウム、ランソプラゾールと同様に、報告によっても様々であった。また、日本人においては、高い pH 推移を示した。
- 同様に胃内 pH が 5 以下となるような共通の時間帯もなく、イレッサをどの時間に投与しても溶出性が低下する可能性が残る。

イレッサは胃内 pH の上昇によって溶出率が低下し、吸収率も低下する。pH 5 以下では 15 分までに 87% 以上が溶出するため、胃内 pH 5 以下になる時間帯にイレッサを投与すれば、胃内 pH 上昇による溶出率の低下を回避できると考えられる。しかし、前述したとおり、各プロトンポンプ阻害薬において胃内 pH が 5 以下となる共通の時間帯はなく、イレッサをどの時間に投与しても吸収が低下する可能性が残る。また、特に高い pH 推移を認めた報告では、胃内 pH が 5 以下となる時間の割合は、プロトンポンプ阻害薬投与後

24時間のうち 10% 未満と非常に少ない。更に、プロトンポンプ阻害剤服用後の胃内 pH の推移は、食事時間、服用期間等によって変化し、個体差が大きく予測しづらい点にも留意する必要がある。

以上より、イレッサをプロトンポンプ阻害剤と併用する場合は、ゲフィチニブの吸収低下を回避する確実な投与方法はないと言える。仮に胃内 pH をモニターしながら pH が低下した時間にイレッサ錠を投与すれば回避は可能であるが、現実的ではない。このようなプロトンポンプ阻害薬とイレッサの併用が治療効果にどの程度影響するのかについては、今後詳細な市販後臨床試験を行って明らかにする必要がある。すなわち、プロトンポンプ阻害薬を使用している患者群と、使用していない患者群で、イレッサ服用後の少なくとも 1 点の血液中濃度を多くの患者において測定してそのタイムコースを比較するのである。このようなデータ(エビデンス)がない限り、併用による治療効果への影響に関して確実な情報を提供することはできない。

#### <回答2の解説>

各種H<sub>2</sub>受容体拮抗剤を投与したときの胃内 pH 推移について述べる。

- ファモチジン(ガスター錠)、ラニチジン(ザンタック錠)、塩酸ロキサチジンアセテート(アルタットカプセル)、ニザチジン(アシノンカプセル)、ラフチジン(プロテカジン錠)をそれぞれ服用後の胃内 pH を測定した文献を収集し、胃内 pH の変動を示した(図1、図2、図3、図4、図5)[文献12)~16)]
- これらの結果を総合的にみると、夜間の胃内 pH は 5 を超えるような高い値で推移するものの、朝食後は低下し、日中は 5 以上になることはほとんどないことがわかった(用法用量によっては、昼食前~昼食直後、夕食前~夕食直後に 5 以上になる場合もある)。
- 一方、ファモチジンを点滴静注した場合には、日中でも 5 を超えるような高い胃内 pH 推移を示すことが報告されている(図6)[文献17)]

以上から、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤を服用(経口投与)した場合の酸分泌抑制作用はプロトンポンプ阻害薬よりも弱く、夜間の胃内 pH は高い値で推移するものの、朝食後は低下し、日中は 5 以上になることはほとんどないため、朝食後にイレッサを投与することで、イレッサの吸収低下を回避できる可能性が高いと考えられる。

#### <その他特記すべきこと>

- 薬物相互作用クイズ(その11)「ポリフル・コロネル<ポリカルボフィルカルシウム>との飲み合わせが問題となる薬剤は?(07.06.04配信)」で、同様に酸分泌抑制薬によるpH 低下が関係した相互作用事例を紹介しているので、参照されたい。

(日本における無酸症の現状と 15 年間の推移)[文献18)]

- Morihara らは、1989~1999 年の 11 年に渡り、4,184 名の健常人を対象に年代毎の無酸症率を調査した。その結果、高齢ほど無酸症の割合が増大する傾向が見られ、60 代では 7 割以上が無酸症であった。その原因は、H.pylori の感染が示唆されていると報告している。
- また、年次変化をみると、無酸症の割合は減少してきており、40 代の被験者の無酸症率は 15 年前の約 1/4 であり、将来的には無酸症の割合は減少すると推測される。
- しかし、現状ではその割合は高く、無酸症に配慮した薬剤のバイオアベイラビリティ試験、製剤設計が必要であると述べている。
- イレッサ錠を投与する際には、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬が併用されている場合に限らず、無酸症などで胃内 pH が上昇している患者においても、注意が必要かもしれない。

(プロトンポンプ阻害剤の血液中濃度推移と薬理作用の持続)[文献19)]

- プロトンポンプ阻害剤の血中濃度半減期は、パリエットで 1.07±0.47 h(食後)、タケブロンで 1.60±0.90 h(30 mg 食後)、オメプラールで 1.60 h(20 mg 食後)と極めて短い。しかし、これらの薬剤のプロトンポンプへの阻害は不可逆的であり、酸分泌機能の回復には新しいプロトンポンプの生体内合成が必要である。プロトンポンプの代謝回転の半減期は、18 時間である。従って、胃内 pH の上昇は長時間持続することになる。

#### 【参考文献】

- 1) Aliment. Pharmacol. Ther., 13, 1195-1203, (1999)
- 2) Aliment. Pharmacol. Ther., 16, 1301-1307, (2002)
- 3) Aliment. Pharmacol. Ther., 12, 1079-1089, (1998)
- 4) 内科宝函, 41, 99-106, (1994)
- 5) Scand. J. Gastroentrol., 34, 341-345, (1999)
- 6) Aliment. Pharmacol. Ther., 8, 309-314, (1994)
- 7) 薬理と治療, 19, 925-931, (1991)
- 8) 日消誌, 88, 672-680, (1991)
- 9) Aliment. Pharmacol. Ther., 12, 1079-1089, (1998)
- 10) 日消誌, 85(7), 1353-1359, (1988)
- 11) 日本臨床, 50(1), 160-166, (1992)
- 12) 渡辺伸一郎、平沢豊、竹田昌弘ほか: Famotidine 40 mg 1 日 1 回就寝前投与の 24 時間胃内酸度に及ぼす影響、消化器科 8: 234-242 (1988)
- 13) 原久人ほか: 24 時間胃内 pH モニタリングによる ranitidine 75 mg の胃酸分泌抑制効果の検討、診療と新薬 30: 687-692 (1993)
- 14) Merki, H. S. et al.: Drugs 35(Suppl 3), 69 (1988)
- 15) 本郷道夫ほか: 24 時間胃内 pH モニターによる ZL-101 (Nizatidine) の胃酸分泌動態の検討、薬理と治療 17(Suppl 2): 323-329 (1989)
- 16) 谷礼夫ほか: 臨床医療 23: 3049 (1995)

- 17) 旭博史ほか: 健常人の 24 時間胃内 pH に及ぼす Famotidine の影響、日消外会誌 17: 1803-1807 (1984)  
 18) Bio. Phram. Bull., 24(3), 313-315, (2001)  
 19) 月刊薬事, 42(2), 25-40 (2000)

## 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

## 事例集

ヒヤリ・ハット事例集  
 閲覧室

薬物相互作用クイズ  
 閲覧室

薬物相互作用コンサルティング  
 相談コーナー 閲覧室

## 健食インフォコーナー

健康食品インデックス  
 ヘルスフードクイズ  
 情報提供のお願い

## アンケート

アンケートのお願い

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。  
 すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。  
 Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人  
 医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム > 薬物相互作用コンサルティング閲覧室 > 薬物相互作用コンサルティング(19)

薬物相互作用コンサルティングその19

## イトラコナゾールとプロトンポンプ阻害薬の相互作用

UPDATE:2008.02.18

### 質問編

#### 1. 処方の具体的内容は？

50歳代、女性  
 <処方1> 当院の内科

タケロン OD錠 (30 mg)	1錠	1日1回	就寝前	14日分
------------------	----	------	-----	------

<処方2> 当院の皮膚科

イトリゾールカプセル (50 mg)	8カプセル	1日2回	朝夕食直後	7日分
--------------------	-------	------	-------	-----

#### 2. 何が起こりましたか？、何が疑問ですか？

- 当該患者は爪白癬のため、当科(病院の皮膚科)を受診した。
- イトリゾールカプセル<イトラコナゾール>を処方しようと考え<処方2>、併用薬の有無を確認したところ、当該患者は胃潰瘍のため、当院の内科で処方されたタケロン OD錠<ランソプラゾール>を以前より服用していることがわかった<処方1>。
- イトリゾールカプセルの添付文書を確認したところ、ランソプラゾールはイトラコナゾールの消化管における溶解性を低下させ、イトラコナゾールの吸収を低下させるため、併用注意とされている。
- 内科医に相談したところ、ランソプラゾールによる治療は継続したいとのことであった。

そこで、以下について教えていただきたい。

1. イトラコナゾールとランソプラゾールの併用で、イトラコナゾールの吸収はどの程度変化するのか？
2. 1.の相互作用回避策について知りたい。

処方薬の一般名/商品名リスト

[この相談に対する回答を見る](#)

#### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

ホーム：薬物相互作用コンサルティング閲覧室 / 質問欄 (回答欄) イトラコナゾールとプロトンポンプ阻害薬の相互作用

薬物相互作用コンサルティング事例その19(回答編)

## イトラコナゾールとプロトンポンプ阻害薬の相互作用

UPDATE:2008.02.18

1. 現段階でイトラコナゾールとランソプラゾールを併用した報告はなかったが、ランソプラゾールと同じプロトンポンプ阻害薬(以下 PPI と略す)であるオメプラゾール(40 mg)とイトラコナゾール(200 mg)の併用試験で、イトラコナゾールの AUC(血中濃度曲線下面積)、 $C_{max}$ (最高血漿中濃度)がそれぞれ 64%、66% 低下したとの報告がある[文献 1])。イトラコナゾールの溶解は pH 依存的で、pH 4 以上では溶解性が極端に低下する。この溶解性の低下が吸収の低下を招き、上記のような AUC、 $C_{max}$  の低下につながっていると考えられる。ランソプラゾール(30 mg/日)を投与した時にも、オメプラゾール(40 mg/日)投与時と同じく、胃内 pH はほぼ 1 日中 4 以上に保たれていると報告されていることから[文献 2、3])、ランソプラゾールとの併用でも、同様な吸収低下が生じると推測されるが、具体的な程度は不明である。
2. イトリゾールカプセルの添付文書においては、PPI と併用する際は投与間隔をできる限りあけることとされている。しかし、PPI を投与した場合、胃内 pH はほぼ 1 日中 4 以上に保たれるとされていることから、投与間隔をあけてもイトラコナゾールの吸収低下は回避できないと推測される。一方、イトリゾール内用液はイトラコナゾールがあらかじめ可溶化されており、オメプラゾールによる影響を受けない[文献 4])。従ってランソプラゾールとの併用によっても変化を受けないと予測される。ただし、内用液の適応は口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症のみであり、長期投与における安全性は十分に検討されていない。さらに、カプセル剤と比較して同じ投与量でも血中濃度が高くなると報告されていることから、副作用の発現にもより一層の注意を払う必要が生じる。なお、ラミシール<テルビナフィン塩酸塩>は、PPI と併用注意とされておらず、相互作用報告もないことから、代替薬の候補となろう。

以下、詳細を述べる。

1. イトラコナゾールとランソプラゾールの併用によるイトラコナゾールの吸収低下
  1. イトラコナゾールの溶解性と pH イトラコナゾールは  $pK_a=3.70$  の弱塩基性薬物で、その溶出は pH 依存性であり、pH 3 以下で溶解性が増すと考えられている[文献 1])。逆に、pH=4.0 以上の試験液を用いた溶出試験の結果では、溶解性は極端に低下している(社内資料のため詳細公開不可)。よって、イトリゾールカプセルを服用時に PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤を併用すると、イトラコナゾールの溶解性が低下し、吸収が低下すると考えられる。これに対して、イトラコナゾールを可溶化する溶解補助剤が配合されているイトリゾール内用液は、オメプラゾールと併用してもは、イトラコナゾールおよび主代謝物である水酸化イトラコナゾールの薬物動態に影響を受けなかったと報告されている[文献 4])。
  2. PPI 服用時の 24 時間胃内 pH PPI 服用時の 24 時間胃内 pH はどのような変化を示しているのだろうか。各種 PPI を服用した際の胃内 pH を 24 時間にわたってモニターした結果を、図 1~3 に示す[文献 2、3、5])。これらの結果から、PPI 服用により胃内 pH はほぼ一日中 4 以上に保たれていることがわかる。したがって、pH が 4 以上で溶出が低下するイトラコナゾールは、いずれの PPI との併用によっても吸収が減少する可能性がある。
  3. オメプラゾールとイトラコナゾールの併用試験 実際に PPI とイトラコナゾールを併用した場合、どの程度イトラコナゾールの吸収が低下するのだろうか。本事例で問題となったランソプラゾールとの併用を検討した試験は現段階ではなかったため、オメプラゾールとの併用試験の結果を以下に示す[文献 1])。

【試験方法】健康成人(外国人)11 例にイトラコナゾール 200 mg/日を試験 1 日目と 15 日目に投与、またオメプラゾール 40 mg/日を試験 2 日目から 15 日まで反復投与し、試験 1 日目(イトラコナゾール単独投与時)と 15 日目(PPI との併用投与時)のイトラコナゾールの血漿中濃度を測定した。

【結果】オメプラゾールの併用時は単独投与時と比べて、イトラコナゾールの AUC、 $C_{max}$  がそれぞれ 64%、66% 低下した(図 4)。なお、両剤の併用時にはイトラコナゾールの増量を検討すべきであると本報告では考察されている。

前述のようにイトラコナゾールはランソプラゾールとの併用でも吸収低下が生じる可能

性があるが、上述の試験結果の AUC、 $C_{max}$  の低下率が本事例のランソプラゾールとの併用にそのまま適応できるかは不明である。

4. pH 吸収低下が治療効果に及ぼす影響の考察 イトラコナゾールの治療効果はイトラコナゾールの血漿中濃度に依存するのだろうか。イトラコナゾール等のトリアゾール系抗真菌薬では AUC/MIC が治療効果と最も関連するとされており、PPI 等の併用によってイトラコナゾールの吸収低下が生じた場合は、治療効果が減弱すると考えられる。

## 2. イトラコナゾールとランソプラゾールの相互作用回避策について

イトリゾールカプセルの添付文書では PPI、 $H_2$  ブロッカーとの併用に関して、「併用する場合は両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること」と記載されているが、前述した通り、ランソプラゾール (30 mg/日) やオメプラゾール (40 mg/日) 投与時には、胃内 pH はほぼ 1 日中 4 以上に保たれていることから [文献 2, 3]、PPI との併用では 1 日の中で投与間隔をあけても吸収低下は回避できないと推測される。また  $H_2$  ブロッカーに関しても、1 日の中で投与間隔をあけても依然として吸収が低下したとする報告もあることから、注意が必要である。

一方、イトリゾール内用液は、オメプラゾールと併用しても、イトラコナゾールおよび水酸化イトラコナゾールの薬物動態は影響を受けなから [文献 4]、代替薬の一つとなり得るかも知れない。しかし、内用液の適応は口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症のみであり、国内において 14 日間を超える投与期間の安全性は十分に検討されていない [文献 6]。さらに、カプセル剤と比較して血中濃度が高い [文献 6] ことから、副作用の発現にもより一層の注意を払う必要があると考えられる。

なお、爪白癬に適応を有するラミシール<テルビナフィン塩酸塩>は、添付文書において PPI と併用注意との記載はなく、相互作用の報告もない。このことから、PPI と併用する際の代替薬として使用可能であると考えられる。

### <その他特記すべき事>

- イトラコナゾールパルス療法休業期間中における PPI 投与について

前述した通り、PPI を服用中の患者ではイトラコナゾールの吸収低下が生じる。では、イトラコナゾールパルス療法休業期間中の PPI 服用開始には問題がないのだろうか。PPI は  $H_2$  ブロッカーやジダノンとは異なり、胃内 pH に対する作用持続期間が長いから、休業期間のうち、イトラコナゾール再開予定日の 1 週間程度前までは問題ないと考えられるが、それ以降は、再開後のイトラコナゾールの吸収に影響を及ぼす可能性がある。以下に PPI 服用中止後の制酸作用の効果に関する報告を示す。

- 健康成人にオメプラゾール 20 および 40 mg を単回投与した結果、ペンタガストリン刺激による酸分泌をそれぞれ 1, 3 日間にわたって有意に抑制していた [文献 7]。
- 健康成人にラニチジン 300 mg を 1 日 1 回、就寝前投与、またはオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回、朝に 25 日間反復投与し、服薬中止後も 3 日おきに 21 日間にわたって夜間酸分泌を測定した。その結果、ラニチジン投与群では服薬最終日 (投与 25 日目) に試験前日に比して有意に低下していた夜間酸分泌が、服薬中止 3 日目には試験前値よりも亢進し、その後試験前値に戻っていたのに対し、オメプラゾール投与群では夜間酸分泌の有意な抑制が服用中止後 3 日目にも継続して認められ、中止 6 日目においても、有意ではないものの、抑制作用の持続が認められた [文献 8]。

### 【参考文献】

1. Jaruratanasirikul S. et al., Eur J Clin Pharmacol, 54:159-161, 1998.
2. 浜向 伸治ほか、薬理と治療、19(3):925-931, 1991.
3. Savarino V. et al., Dig Dis Sci, 39(1):161-8, 1994.
4. 大谷 尚也ほか、日薬理誌、130:69-76, 2007.
5. 井上 正規ほか、内科宝函、41(6):99-106, 1994.
6. イトリゾール内用液 インタビューフォーム
7. Lind T et al., Gut, 24:270-276, 1983.
8. Prewett E.J. et al., Gastroenterology, 100:873-877, 1991.

### 注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したのものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント (DLM) センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

このページのトップへ

平成 19 年度に登録医師・歯科医師に対して実施した  
医師向け情報提供システムに対するアンケート調査結果

厚生労働科学研究

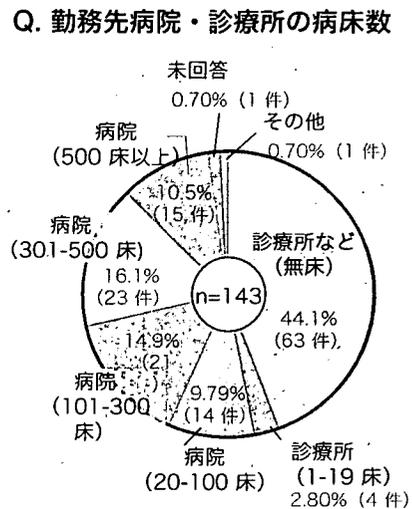
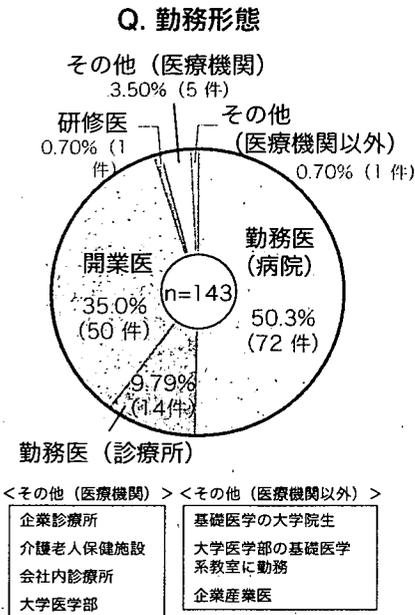
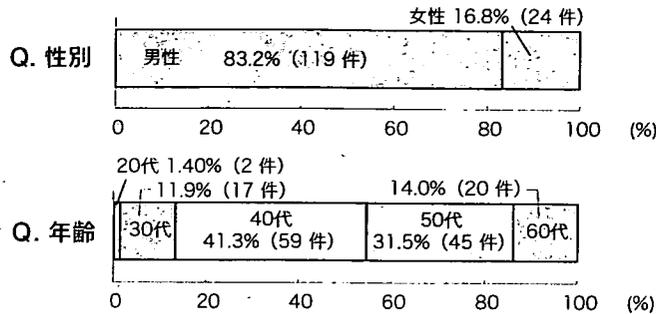
医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合 研究事業

「臨床事例を活用した実践的薬学教育研修システムの確立とその評価」

研究代表者：澤田康文

研究分担者：堀 里子

## ＜アンケート回答者基礎情報＞



## 「医師のための薬の時間」のサイトについて ＜総合評価＞

