

薬物相互作用 (34—食事と薬の薬物相互作用)

日野隼人, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (34. Drug interactions of food and medicine)

Hayato Hino, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

食事と薬の相互作用は、単に食事により薬の吸収が促進されるときか抑制されるということを問題としているわけではない。食事によって薬のバイオアベイラビリティが変化をきたすことあるいは食事によって薬の副作用が増強することが問題になる。薬のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす要因は、薬の溶解、胃内容排出時間、吸収部位での滞留時間、腸の薬剤透過性などが考えられる¹⁾。

薬と食事の相互作用 (図1)

一般に脂溶性薬剤の吸収は、脂肪の多い食事により増加する。またリンパ系を介して吸収される脂溶性薬剤は、脂肪食とともに服用すると、胆汁酸とミセルを形成し吸収が促進される。一方、高カロリー食の摂取では胃内容排出時間が遅延し、腸溶性のコーティングを施した薬剤の吸収が遅れることがある²⁾。しかし、腸溶性薬剤すべてが当てはまるわけではない。例えば、アスピリン腸溶錠

の添付文書には「アスピリン腸溶錠は一般的に食後投与時には空腹投与時に比べ血漿中濃度推移に遅延が認められるものの、バイオアベイラビリティの低下はないと推察された」と記載がある。実際は、薬物個々に食事の影響を考えていく必要があるといえる。

薬と食事がほぼ同時に摂取されると、キレート結合により薬の吸収が抑制されることがある。貧血に用いる鉄剤の添付文書には、「鉄の吸収を阻害するおそれがある。in vitro の試

験において、タンニン酸と高分子鉄キレートを形成することが報告されている」と記載されている³⁾。この記載に従えば、徐放性鉄剤服用中には緑茶を禁止しなければならないことになる。しかし、実際は緑茶中のタンニン酸量は含量が少なく、鉄剤の吸収を阻害する程度ではないことが明らかになっている⁴⁾ので、鉄剤服用中の緑茶を制限する必要はない。一方、薬によっては胃を刺激し、潰瘍を生じる要因を誘発することもある。このような背景を基に添付文書

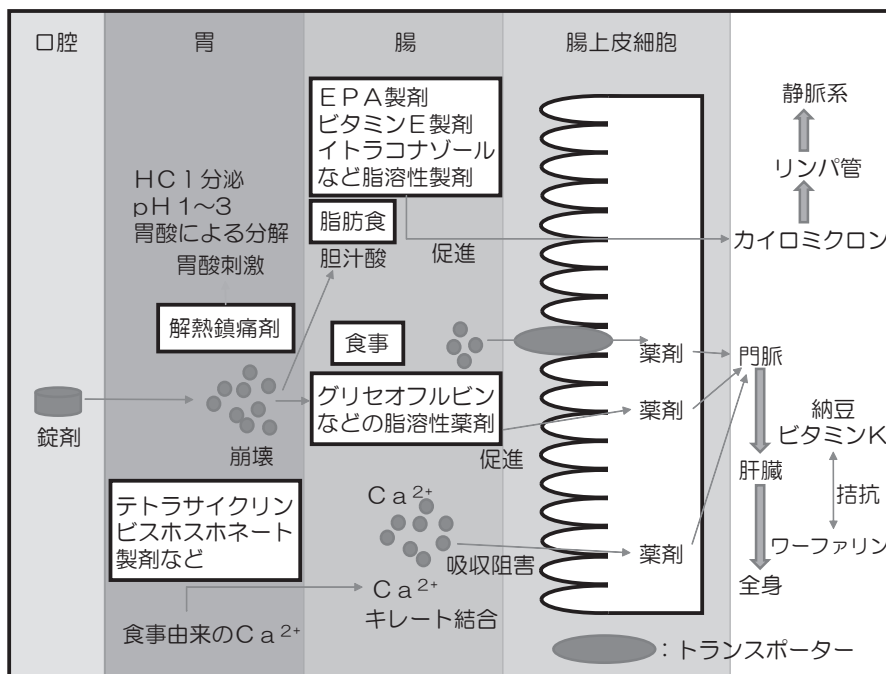


図1 薬剤の吸収に及ぼす食事の影響 (文献1より改変)

平成27年9月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

中には、食事による影響を考慮した投与方法が記載されている。以下、添付文書を基に食事を考慮した薬の服用方法を示す。

1. 空腹時に服用する薬剤（表1）

腸管腔内で食物と薬剤が接触すると、食事（経腸栄養食）中のカルシウムなどの金属イオンと薬剤がキレート結合を起し、吸収が妨げられることがある。その主な薬剤には、テトラサイクリン系の抗菌薬、骨粗鬆症治療薬のビスホスホネート製剤がある。このような食物成分とキレートを起す薬剤は、食事により薬のバイオアベイラビリティが変化するため、空腹時に服用する。

アルギン酸ナトリウムのような胃

粘膜を保護する薬を食事とともに服用すると、粘膜保護という本来の目的が減じられることになる。またアジスロマイシンドライシロップは、徐放化により1回の投与で効果が期待できる製剤である。空腹時に投与することで吸収が低下するものの、上部消化管の有害事象の発現率が軽減する。

食事によって副作用のリスクが高まることや吸収の個体差なども問題になる。例えば、イトラコナゾール内服液は、空腹時服用でも十分な効果が得られるように工夫された製剤である。脂溶性が高いイトラコナゾールは、従来カプセル剤あるいは錠剤の剤形で、吸収を良くするため食

直後服用の用法であった。しかし、吸収には個体差が認められる問題があった。一方、空腹時服用では個体差が比較的認められないものの、十分な血中濃度が得られない問題があった。それを改善すべく開発された内服液剤は、空腹時投与で錠剤と同程度あるいはそれ以上の血中濃度が維持される⁵⁾。

胃のpHの上昇は、ある種の薬の溶解性を減少させることが知られている。インジナビルの溶解性は、蛋白質食による胃のpH上昇の結果、減少し吸収が阻害される。したがって、インジナビルは空腹時に服用する。

表1 空腹時に服用するもの

薬物一般名（商品名）	薬効分類	理由
D-ペニシラミン （メタルカプターゼ）	抗リウマチ薬	金属との結合による不活性化を抑え、吸収を高めるため、他の薬剤、食物、牛乳を摂取した場合少なくとも1時間前後に服用としている
テトラサイクリン （アクトサイクリン）	抗菌薬	カルシウム、マグネシウム、アルミニウムまたは鉄剤と相互作用を有する。消化管内で難溶性のキレートを形成して、本剤の吸収を阻害する。本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがある。両剤の服用間隔を2～4時間とすること
リセドロン酸ナトリウム水和物 （ベネット）	骨代謝改善薬	水以外の飲料（Ca、Mgなどの含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用前少なくとも30分は水以外の飲食を避ける
アルギン酸ナトリウム （アルクレイン）	消化性潰瘍治療薬	消化管粘膜に直接接触して、潰瘍の症状、自覚症状を改善するため、食後では膜に接触しづらいため効果不十分になると考えられる
シロップ用アジスロマイシン （ジスロマックSRドライシロップ）	抗菌薬	用水で懸濁し、空腹時に1回経口投与。空腹時および食後（高脂肪食）投与したときのCmaxは、食後投与時では空腹時投与と比較して115%上昇し、AUC 72hは23%上昇した
デフェラシロクス懸濁用錠 （エクジェイド）	輸血による慢性鉄過剰症	水100ml以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与（外国人データ）。高脂肪食摂取5分後に次回経口投与したときのCmaxおよびAUCは空腹時と比べてそれぞれ1.8倍および約2.0倍に増加した
イトラコナゾール内服液 （イトリゾール）	真菌症治療薬	1日1回空腹時に経口投与する、空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体およびヒドロキシイトラコナゾールのTmaxの短縮、Cmaxの上昇およびAUCの増加が認められた
インジナビル （クリキシバン）	HIV プロテアーゼ阻害薬	高カロリー、高脂肪、高蛋白食後に本剤を投与すると、空腹時と比較してAUC、Cmaxが大幅に低下することが認められているため
エンテカビル （バラクルード）	B型肝炎ウイルス治療薬	食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前に経口投与する。食事とともに投与すると吸収率が低下する
リファンピシン （リファジン）	結核治療薬	食後、食直後により薬物吸収の抑制が考えられる。原則として朝食前空腹時投与

（文献1より改変）

2. 食直前に服用する薬剤 (表2)

食事からの成分の吸収を阻害する場合、あるいは食事と密接な関係がある血糖降下薬は食後の血糖値上昇を抑えるような服用方法となるため、食事とともにあるいは食直前に服用する。塩酸セベラマーは消化管内のリンを結合して、リンの吸収を阻害する薬剤である。食事からのリンの吸収を抑えるためには食直前服用は当然である。

食事として摂取した多糖類は、小腸の α -グルコシダーゼによってグルコースなどの単糖類に消化されて門脈経由で吸収されるが、その通過中の糖に対応して膵臓からインスリンが分泌され血糖値が一定に保たれる。インスリン分泌が悪い2型糖尿病患者が食事療法でコントロールできない場合には、 α -グルコシダーゼ阻害薬を食直前に投与してグルコースの吸収を抑制するため、食事摂取直前に投与する。また、経腸栄養剤は糖質としてデキストリンが添加されているので、 α -グルコシダーゼ阻害薬は投与直前に服用する。

ナテグリニド、ミチグリニドは2型糖尿病患者の食後早期インスリン

分泌を改善する薬である。速効型であるので、食前(食事30分前)に服用すると、血糖値を下げ低血糖に陥ることが考えられる⁶⁾。したがって、これらの薬剤は食直前(ナテグリニド食前10分、ミチグリニド食前5分以内)に服用しなければならない。

3. 食直後服用する薬剤 (表3)

イトラコナゾールカプセルやエキノコックス治療薬であるアルペンダゾールなどの脂溶性の高い薬剤は小腸から吸収されやすい。また、脂溶性の高い薬剤はリンパ系を介して吸収される。エトレチナートは食事の脂肪と胆汁酸とのミセルに溶け込み吸収が促進することが知られている⁷⁾。硫酸アタザナビルは食事とともに服用することで、バイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が減少するため食直後服用にしている。消化酵素薬は、食物との接触時間が長いほど効果が期待できるために食直後服用としている。

一方、胃に対する刺激作用を回避するために食直後に服用させる場合がある。非ステロイド系解熱鎮痛薬は、直接胃壁を刺激し、あるいはプロスタグランジンE2 (PGE2) 合

成を抑制して胃痛あるいは胃潰瘍などを引き起こす。非ステロイド系解熱鎮痛薬による胃障害の副作用は食事と接触することで緩和される。そのほか胃障害を引き起こす薬剤として、フルスルチアミン、メシル酸プロモクリプチン、メシル酸ペルゴリドが知られている。

4. その他食事との併用に注意する薬剤 (表4)

レニン阻害薬のアリスキレンは、食後または食前(空腹時)のいずれかに規定し毎日同じ条件で服用する。食後投与に比べ空腹時投与で血中濃度が高くなるが、単回投与時に比べ反復投与によりその影響が小さくなることがその理由である。

食事との相互作用が薬理作用に基づく薬剤があり注意が必要である。イソニアジドは、ヒスタミン代謝酵素阻害作用を有し、まぐろなどヒスタジンを多く含む魚との相互作用で、体内にヒスタミンが蓄積するおそれがある。また、イソニアジドはMAO阻害作用を有するので、チラミンを多く含む食物(チーズ、レバー、にしん、そら豆、ビール、ワイン)を摂ると血圧上昇をきたすおそ

表2 食直前に服用するもの

薬物一般名(商品名)	薬効分類	理由
塩酸セベラマー (フォスブロック)	高リン血症治療薬	塩酸セベラマーはポリカチオンポリマーであり、消化管内でリンと結合して尿中リン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる
アカルボース (グルコバイ)	α -グルコシダーゼ阻害薬	小腸粘膜微絨毛膜に存在するグルコアミラーゼ、スクラーゼ、マルターゼを用量依存的に阻害するほか、膵液および唾液の α -アミラーゼを阻害し、食後の著しい血糖上昇を抑制する
ナテグリニド (スターシス)	速効型インスリン分泌刺激薬	臨床薬理試験により、食前0分、10分、30分および食直後のうち、食直後投与では吸低下がみられたが、食前投与群では速やかな血漿中濃度の上昇に伴い、食後血糖上昇の抑制が確認された。なお、食前30分投与では、食事開始前に軽度な血糖降下がみられたため、毎食前10分以内(食直前)と設定した
ミチグリニドカルシウム水和物 (グルファスト)	速効型インスリン分泌刺激薬	臨床薬理試験により、食後投与で本剤の吸収が遅延することがわかっている。また、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖が低下することが報告されているため、「毎食直前(5分以内)」と設定した

(文献1より改変)

表3 食直後に服用するもの

薬物一般名(商品名)	薬効分類	理由
イコサペント酸エチル (エパデール)	EPA 製剤	脂肪酸である本剤は胆汁酸がないと吸収が低下するため、食直後服用、また、消化器症状の副作用も防ぐという目的で食直後服用としている
アルベンダゾール (エスカゾール)	駆虫薬	[外国人] 食事(脂肪食)とともに服用すると、血漿中濃度が空腹時服用の5倍高まることが報告されているので、嚢胞内への薬物移行量を高めるため食事とともに服用することが望ましい
イトラナゾールカプセル (イトリゾールカプセル)	抗真菌薬	本剤を空腹時に投与したとき、食直後投与時の最高血漿中濃度の約40%であり、食直後投与によってイトラコナゾールの生物学的利用率が向上する
硫酸アタザナビル (レイアタッツ)	HIV プロテアーゼ阻害薬	本剤を食事とともに投与すると、バイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が減少するため食直後服用としている
消化酵素複合剤 (エクセラージェ)	消化酵素製剤	食物との接触時間が長い方が効果が出るため食直後服用としている
フルスルチアミン (アリナミンF)	ビタミンB1誘導体	消化器症状(悪心、むねやけ、胃痛、腹部不快感、下痢口内炎)の副作用を防ぐ目的で食直後服用としている
メシル酸プロモクリプチン (パーロデル)	持続性ドパミン作動薬	消化器症状の副作用を防ぐ目的で食直後服用としている
メシル酸ベルゴリド (ベルマックス)	抗パーキンソン薬	消化器症状の副作用を防ぐ目的で食直後服用としている
スリンダク(クリノリル)	消炎・鎮痛薬	プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる消化器への直接刺激作用を予防するため

(文献1より改変)

表4 食事と併用禁忌あるいは併用注意の記載がある薬剤

薬物一般名(商品名)	薬効分類	相互作用	理由
アリスクリン (ラジレス)	レニン阻害薬	服用時期は患者ごとに食後または食前(空腹時)のいずれかに規定し、原則として毎日同じ条件で服用するよう指導すること	食前(空腹時)投与で食後投与に比べ血中濃度が高くなる
クアゼバム (ドラール)	不眠症	食物(過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある)	難溶性薬物である本剤は、胃内容物の残留によって吸収性が向上し、未変化体およびその代謝物の血漿中濃度が空腹時の2~3倍に高まることが報告されている
イソニアジド (イスコチン)	抗結核薬	ヒスチジンを多く含有する魚など(頭痛、紅斑、嘔吐、掻痒などのヒスタミン中毒を起こすことがある)	ヒスタミン代謝酵素阻害作用により、体内にヒスタミンが蓄積する
		チラミンを多く含有する食物により血圧上昇、動悸が現れることがある	MAO阻害作用を有する
リネゾリド (ザイボックス)	抗MRSA薬	チラミンを多く含有する飲食物により血圧上昇、動悸が現れることがある	非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する
セレギリン塩酸塩 (エフビー)	抗パーキンソン薬	エフェドリン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩、フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品を併用する場合に、モノアミン含有量の多い食物により血圧上昇、動悸が現れることがある	MAO-B選択性の低下により、交感神経刺激作用が増強される
ワルファリン (ワーファリン)	抗凝固薬	ツインライン NF 配合経腸用法 ラコール NF 配合経腸用液	ワルファリンの作用が、含有されるビタミンKにより減弱することがある
		ミキシッドL輸液 イントラリポス	輸液成分中の大豆油に由来するビタミンKにより拮抗するため

(文献1より改変)

れがある。MAO 阻害作用を有するほかの薬剤として、リネゾリド、セレギリンがある。

ワルファリンは食事や経腸栄養剤のビタミンKと相互作用を引き起こす⁸⁾。また、見過ごされやすいが、ワルファリンとの相互作用は、脂肪乳剤中のビタミンKでも起きる可能性がある。ワルファリン服用中に、経腸栄養剤あるいは脂肪乳剤を投与されている患者の抗凝固試験を定期的に実施すべきである。

おわりに

本稿では食事と薬の相互作用について概説した。食事は必ず併用されていると考えていい。薬の副作用を防ぎ、効果を最大限に引き出すため、薬のバイオアベイラビリティに変化を及ぼす相互作用を知ることは非常に重要である。薬物動態を知ること

が大事であるが、本文でも述べたように、相互作用は薬物個々において異なるため、最終的には添付文書を確認されたい。

我々薬剤師は、薬物療法が適正に実施できる様に、適切な情報の収集、配信に努めるべきであろうと考える。基本的な内容をまとめた記事ではあるが、お読みいただいた諸先生方の日常診療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 東海林 徹：注意すべき食物と薬の相互作用 患者指導のポイントとコツ：Medical Practice, 文光堂, 東京 (2012) pp1489-1498.
- 2) Mojaverian P, Rocci ML Jr, Conner DP, Abrams WB, Vlasses PH: Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time. Clin Pharmacol Ther (1987) 41, 11-17.

- 3) フェロミア[®]錠インタビューフォーム (改訂第8版), エーザイ株式会社, 東京 (2014).
- 4) 澤田康文: 薬と食の相互作用下巻, 医薬ジャーナル社, 東京 (2005) pp121-129.
- 5) 湯浅博昭: 食事による薬物のリンパ吸収促進, 薬局 (2001) 52, 1029-1034.
- 6) ファステック[®]錠インタビューフォーム (改訂第2版), 持田製薬株式会社, 東京 (2013).
- 7) 大谷尚也, 井上晃一, 塩田哲弘, 鈴木康正, 野村俊治, 原田 寧, 石橋弘子, 安部 茂, 内田勝久, 山口英世, 鳥居慎一: イトラコナゾール内用液 (イトリゾール内用液1%) の薬理学のおよび薬物動態学的特徴ならびに臨床試験成績. 日薬理誌 (2007) 130, 69-76.
- 8) ワルファリン[®]錠インタビューフォーム (改訂第18版), エーザイ株式会社, 東京 (2014).