

薬物相互作用 (45—経口便秘薬の薬物相互作用)

牛尾聡一郎, 江角 悟, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (45. Interaction among oral constipation drugs and other drugs)

Soichiro Ushio, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

慢性便秘症

2016年度国民生活基礎調査では、日本における便秘の有訴者率は、2～5%程度である。この便秘の薬物治療は長らく刺激性下剤のセンノシドや塩類下剤であるマグネシウムを中心とした治療であった。これらの薬剤は長期連用すると耐性や習慣性、電解質異常などが引き起こされることが問題となっている。そのような状況の中、新たな便秘薬として2012年にピコスルファートの発売以来32年ぶりにルビプロストン（アミティーザ[®]）が承認された。続いて2017年にはリナクロチド（リンゼス[®]）およびオピオイド誘発性便秘症に適応を持つナルデメジン（スインプロイク[®]）、2018年にはエロビキシバット（グーフイス[®]）およびポリエチレングリコール製剤（モビコール[®]）が承認され、合計5剤の作用機序の異なった薬剤が登場し、治療の選択肢が増えた。主な経口の便秘症治療薬の一覧を表1に示す。さらに、2017年に本邦において初めて慢性便秘症に関

するガイドラインである「慢性便秘症診療ガイドライン2017」が策定され、便秘の定義・分類・治療に関して新たな指針が示された。

「慢性便秘症診療ガイドライン2017」では、便秘の定義を「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排泄出来ない状態」とした。排

便習慣は個人差が大きく、排便回数や便の性状によらない定義が本ガイドラインで示された。本ガイドラインでは、治療時のクリニカルエビデンスに対して4段階のエビデンスレベルと推奨度を付加している。特に新薬のルビプロストン、リナクロチド、ポリエチレングリコール製剤

表1 便秘症治療薬（内服薬）

分類		一般名
膨張性下剤		ポリカルボフィルカルシウム
		カルボキシメチルセルロース
浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム
		水酸化マグネシウム など
	糖類下剤	ラクツロース
		D-ソルビトール など
浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	
高分子化合物	ポリエチレングリコール製剤	
刺激性下剤	アントラキノン系	センノシド
		センナ など
	ジフェニール系	ピサコジル ピコスルファート
上皮機能変容薬	クロライドチャンネルアクチベーター	ルビプロストン
	グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト	リナクロチド
胆汁酸トランスポーター阻害剤		エロビキシバット
漢方薬		大黃甘草湯
		大建中湯
		麻子仁丸 など

令和元年5月7日受理
*〒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

は、慢性便秘症治療において最もエビデンスレベルが高く、強く推奨されている。このような背景から、これらの新薬は治療への積極的な使用が考えられる。また本ガイドラインの策定後に発売されたエロビキシバットは、エビデンスレベルや推奨度は示されていないが、他の薬剤とは全く異なる作用機序を持つことから、従来の薬剤で十分な効果が得られない患者への使用が想定される。多くの新薬の登場により、便秘治療における患者満足度は向上するのではないかと考える。本稿では、これまで便秘症に頻用されてきた薬剤および慢性便秘症に適応を持つ新規薬剤ルビプロストン、リナクロチド、エロビキシバット、ポリエチレングリコール製剤、そしてオピオイド誘発性便秘症に適応を持つナルデメジンの特徴と服用上の注意点、薬物相互作用について解説する。

アントラキノン系誘導体

センナ、センノシドをはじめとするアントラキノン系誘導体は、腸内細菌によって分解され、大腸刺激作用を有するレインアンソロンを生成し、蠕動運動が亢進され排便を促す。アントラキノン系誘導体は、子宮を収縮することから妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては原則禁忌とされている。

センノシドは腸内細菌の作用によってはじめて薬効を示すため、腸内細菌叢の状態が大きく影響をする。多くの抗菌薬は、腸内細菌に対して抗菌活性を示すことから、抗菌薬の使用により腸内細菌の活性が低下した状態ではセンノシドの代謝が低下し、効果が減弱することが報告されている¹⁾。一方で、生菌製剤のラックビー[®]、ミヤBM[®]、ビオフィェルミン[®]の反復投与は、*Bifidobacterium* 属の増加をもたらす。したがって、

腸内でのセンノシドの代謝を亢進することから、薬効の増強につながると思われる²⁾。

酸化マグネシウム

酸化マグネシウムは、胃酸および唾液と反応し、最終的には重炭酸マグネシウムおよび炭酸マグネシウムとなり腸管に届く。この重炭酸マグネシウムおよび炭酸マグネシウムは、浸透圧により水分を引き寄せ、腸内容物が水分により膨張し、腸管を刺激することによって排便を促す。したがって、胃酸や唾液の分泌が不十分な病態や、これらの分泌を抑制する薬剤の影響下では酸化マグネシウムの薬効が十分に得られない可能性がある。

酸化マグネシウムは、多くの薬剤と相互作用を持つことが知られている(表2)。特に酸化マグネシウムの持つ吸着作用および制酸作用により他の薬物の吸収を低下させる。効果を減弱させる代表的な薬剤としてテトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬、ビスホスホネート系製剤などが挙げられる。これらの薬剤はマグネシウムとキレートを形成し、吸収量が低下する。また、消化管での結合、吸着によりフェキソフェナジン、ジゴキシンなども吸収量が低下する。作用機序不明ではあるが、セレコキシブ、ロスバスタチン、ラベプラゾール、ダサチニブ、カバペンチンなどもマグネシウムとの併用により効果が減弱するとされているが、共通する構造的特徴がないことから注意が必要である。著者らも動物実験において酸化マグネシウムとデュロキセチンの併用により、デュロキセチンの抗うつ効果が減弱することを報告している³⁾。添付文書に記載されていない薬剤でもマグネシウムの併用によって効果が減弱するおそれがある。このような影響

を回避するために、影響を受ける薬剤を服用後に酸化マグネシウムを服用するまで最低2～4時間あける必要がある。ドルテグラビルなど錯体を形成する薬剤は、酸化マグネシウム内服後に影響のある薬剤を服用する場合は、6時間あけて服用する必要があるとされており^{4,5)}、服用の順番も注意しなければならない。服薬指導を実施する際は、具体的な順序を明示すべきである。

酸化マグネシウムと大量の牛乳(カルシウム)を摂取した場合、ミルクアルカリ症候群(高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等)が現れるおそれがある。本症候群の発症に必要なカルシウム投与量は、炭酸カルシウムで4～60g/日程度とされているが⁵⁾、カルシウムの投与期間、酸化マグネシウムの投与量および投与期間に関して詳細な報告はない。通常の食事に含まれる程度のカルシウム摂取であれば問題ないとされているが、長期間にわたって漫然と骨粗鬆症の管理のためのカルシウム製剤および便秘症に対する酸化マグネシウムが併用されている例も少なくない。また、活性型ビタミンD₃製剤はマグネシウムの消化管吸収および腎尿細管からの再吸収が促進されるため高マグネシウム血症が現れることがある。活性型ビタミンD₃製剤は、骨粗鬆症治療や慢性腎不全に用いられる。骨粗鬆症は高齢者が多く、かつ年齢とともに腎機能が低下してくることから、より高マグネシウム血症の発現を助長する可能性がある。さらに、高マグネシウム血症は腎機能が正常な場合や通常量以下の投与であっても重篤な転帰をたどることが報告されているため、漫然と投与するのではなく、定期的に便秘の症状や副作用モニタリングする必要がある。

表2 便秘症治療薬と薬物相互作用

便秘薬	酸化マグネシウム	ラクツロース	ポリカルボフィルカルシウム	エロピキシパット	ナルデメジン
便秘薬の効果 (副作用)	吸収が増加 活性型ビタミンD ₃ 製剤 (アルファカルシドール, カルシトリオール)	-	-	-	CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール, フルコナゾール等) P-糖蛋白阻害剤 (シクロスポリン等)
	吸収が低下	-	プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール, ランソプラゾール等) H ₂ 受容体拮抗剤 (ファモチジン, ラニチジン等) 制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル, 水酸化マグネシウム, 乾燥水酸化アルミニウムゲル等)	アルミニウム含有制酸剤 (スクラルファート水和物, アルジオキサ等) コレステラミン, コレスチミド	CYP3A 誘導剤 (リファンピシン等)
併用薬の効果 (副作用)	吸収が増加 大量の牛乳 カルシウム製剤	α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース等)	活性型ビタミンD製剤 (アルファカルシドール, カルシトリオール等) カルシウム剤 (L-アスパラギン酸カルシウム, 乳酸カルシウム等) 強心配糖体 (ジゴキシン等)	ジゴキシン ダビガトラン	-
	吸収が低下	-	テトラサイクリン系抗生物質 (テトラサイクリン,ミノサイクリン等) ニューキノロン系抗菌薬 (シプロフロキサシン, トスフロキサシン等) ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤 (エチドロネ酸二ナトリウム, リセドロン酸ナトリウム等) セフジニル セフボドキシムプロキセチル ミコフェノール酸モフェチル デラビルジン ザルシタピン ペニシラミン	胆汁酸製剤 (ウルソデオキシコール酸, ケノデオキシコール酸) ミダゾラム	-
	アジスロマイシン セレコキシブ ロスバスタチン ラベプラゾール ガバペンチン ジギタリス製剤 (ジゴキシン, ジギトキシン等) 鉄剤 フェキソフェナジン ポリカルボフィルカルシウム 高カリウム血症改善イオン交換樹脂製剤 (ポリスチレンスルホン酸カルシウム, ポリスチレンスルホン酸ナトリウム)		テトラサイクリン系抗生物質 (テトラサイクリン, ミノサイクリン等) ニューキノロン系抗菌剤 (ノルフロキサシン, 塩酸シプロフロキサシン, トスフロキサシントシル酸塩水和物等)		

※添付文書に記載がある薬物相互作用のみ記載

ピコスルファート

ピコスルファートは、小腸内で加水分解されず大腸に移行し、大腸細菌叢由来の酵素アリルスルファターゼによりジフェノール体に加水分解される。このジフェノール体が小腸粘膜を刺激し、蠕動運動を亢進させると共に水分吸収を阻害することにより、緩下作用を示す。

ピコスルファートもアントラキノン系誘導体と同様に腸内細菌叢にて薬効を示すことから、抗菌剤によって効果が減弱することが知られている。腸内細菌が存在しない無菌ラットおよび抗菌薬投与ラットを用いた検討では、ピコスルファートの投与において緩下作用を示さず、糞便中にはジフェノール体が検出されなかったことが報告されている⁶⁾。アントラキノン系誘導体と同様に腸内細菌に状態に薬効が大きく影響すると考えられる。

ラクツロース

ラクツロースは、大部分が消化・吸収されずに下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め、腸管内への水分分泌等を促進し、緩下作用を発揮する。また、ラクツロースは大腸で腸内細菌により分解されて有機酸（乳酸、酪酸等）が生成され、腸管の蠕動運動を亢進させるとともに浸透圧性の緩下作用を示す。さらに、有機酸は腸管内 pH を低下させ、アンモニア産生菌の発育を抑制し、アンモニア吸収が抑制されることにより、血中アンモニア濃度低下作用を示す。これまでは、慢性便秘症に対して適応を有していなかったが、2019年にラグノス[®]が新たに「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」の適応を取得した。

ラクツロースは、 α -グルコシダーゼ阻害剤と併用した場合、腸へ送ら

れる未消化多糖類およびラクツロースが増加し、共に腸内細菌で分解されるために腸内ガスの発生や下痢等が増加するおそれがあることから併用注意とされている。

ポリカルボフィルカルシウム

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、小腸や大腸等の中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化する。下痢および便秘に対して消化管内水分保持作用及び消化管内容物輸送調節作用により、どちらの症状に対しても効果を発現すると考えられる。ポリカルボフィルカルシウムは、慢性便秘症に対して適応は有していないが、慢性便秘症診療ガイドライン2017では便量が多くない慢性便秘症に使用されると有用な可能性があると考えられている。

酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するため、胃内 pH 上昇作用を有する薬剤により、効果が減弱する可能性がある。プロトンポンプ阻害剤、 H_2 受容体拮抗剤、制酸剤などの併用には効果が減弱すると考えられる。慢性便秘症では複数の下剤を併用している症例も多いが、酸化マグネシウムを併用している患者では酸化マグネシウムの制酸作用によりポリカルボフィルカルシウムの薬効が減弱するため注意を要する。また、本剤はカルシウムを含むことから活性型ビタミンD製剤、カルシウム剤との併用において、カルシウム吸収を促進させることから高カルシウム血症があらわれるおそれがある。さらに、カルシウムの吸収量の増加はジゴキシンなどの強心配糖体の作用を増強し、不整脈などを誘発する可能性がある。また、カルシウムがテトラサイクリン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬とキレート形成し、吸収が阻害されるこ

とから、服用間隔をあけること、もしくは服用時点を変えることが必要である。

ルビプロストン

ルビプロストンは、プロスタグランジン誘導体であり、小腸の粘膜にあるクロライドイオンチャンネル（CIC-2）を活性化することによって腸管内への腸液分泌を促進し、便を軟らかくして腸管内輸送を高め、排便を促進させる。ルビプロストンの主な副作用としては、嘔気・下痢が報告されており、嘔気は若い女性に多いが男性および高齢者では少ない⁷⁾。さらに、食後に服用した方が嘔気の発現が少ないとの報告がされていることから、本剤は食後の内服が設定されている⁸⁻¹⁰⁾。本剤は妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する使用は禁忌であり、非臨床試験において妊娠後期のモルモットに反復投与を行った際に母動物への毒性に起因すると考えられる胎児喪失が認められた。

ルビプロストンは体内へ吸収されると速やかに代謝される。また代謝酵素の検討において、チトクロームP450（CYP）による代謝反応は進まないことから、CYPが関与している可能性が低いと考えられる。本剤との薬物相互作用は低いと考えられる。

リナクロチド

リナクロチドは、腸粘膜上皮細胞に発現しているグアニル酸シクラーゼC受容体を介して細胞内のサイクリックGMP濃度を増加させ、腸管内への水分分泌および腸管輸送能を促進させ排便を促す。リナクロチドは成人の便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）、慢性特発性便秘に適応があり世界30か国以上で承認されている。本邦においても、2016年に便秘型過敏性腸症候群に対して承認を取

得し、2017年より慢性便秘症に関する効能・効果が追加された。リナクロチドは、1日1回0.5mg食前投与とされている。臨床試験において、食前投与と食後投与を比較した結果、食後投与の方が下痢の発現率が高いことから食前投与が設定された。また、リナクロチドは小腸からほとんど吸収されないため、全身性の副作用が少ないとされている。さらに、リナクロチドおよび代謝物の血中濃度は極めて低いこと、CYP分子種との相互作用もないことから¹¹⁾、併用薬との相互作用を生じる可能性も低い。

エロビキシバット

エロビキシバットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター（IBAT）を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は、大腸管腔内における水分の分泌充進作用、消化管運動を促進作用の2つの作用より排便を促す。エロビキシバットは、添付文書上の用法が1日1回食前投与とされている。食前投与が定められている理由としてエロビキシバットは胆汁酸の再吸収を阻害する薬剤であり、食事の刺激により胆汁酸が十二指腸に放出される前、すなわち食前に投与することが望ましいからである。

薬物相互作用に関しては、ウルソデオキシコール酸などの胆汁酸製剤の再吸収を阻害することから、胆汁酸製剤による効果が減弱する恐れがある。スクラルファートなどのアルミニウム含有制酸剤やコレステラミンなどの陽イオン交換樹脂などの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着することからエロビキシバットの効果を減弱する可能性がある。また、エロビキシバットは、薬物の細胞外排泄

へ関与するトランスポーターであるP-糖タンパク質阻害作用を有するため、P-糖タンパク質の基質となる薬剤との併用時には、併用薬剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるため注意が必要である。実際にダビガトランとエロビキシバットの相互作用を検証した臨床試験では、ダビガトランのAUCおよびC_{max}がわずかに基準値を超えたことが報告されている¹²⁾。治療薬物モニタリング（TDM：therapeutic drug monitoring）対象薬剤であるジゴキシンやシクロスポリンなどもP-糖タンパク質の基質であることから、エロビキシバットとの併用時にはジゴキシンの血中濃度測定ならびに副作用モニタリングが必要である。

エロビキシバットの代謝酵素に関する検討において、CYP3A4/5に対する阻害活性が認められている。シクロスポリンやエリスロマイシンなどCYP3A4の基質となる薬剤は併用に注意が必要である。しかしながら、CYP3A4を阻害するミダゾラムとの薬物相互作用試験を実施したところ、予想に反してエロビキシバットの反復投与によりミダゾラムの薬物血中濃度が低下した。現時点でミダゾラムの薬物血中濃度が低下したメカニズムは明らかとなっていない。

ポリエチレンリコール製剤（モビコール[®]）

ポリエチレングリコール製剤（モビコール[®]）は、ポリエチレングリコールであるマクロゴール4000が、浸透圧によって腸管内への水分貯留を促進し、便中水分量と便容積を増加させることで便秘症状を改善する。さらに、配合された電解質は腸内の電解質バランスを維持し、便中の浸透圧を適正なレベルに保持する。ポリエチレングリコール製剤は浸透圧性下剤に分類され、国内外のガイド

ラインにおいて成人および小児に対する慢性便秘症治療薬として推奨されている。しかしながら、本邦においてポリエチレングリコール製剤は腸管洗浄剤（モビブレップ[®]他）としてのみ臨床使用されており、慢性便秘症の適応を有する薬剤がないのが現状であった。こうした背景から、日本小児栄養消化器肝臓学会による早期開発の要望書を受けて承認に至った。本剤は1包あたり、約60mLの液体に溶かして服用する。効果を発現させるためには必要量の水分を摂取する必要がある。塩気があるため、飲みにくく感じた際は、水以外の飲料（冷たい飲料やりんごジュースなど）に溶かして服用することも可能である。マクロゴール4000は経口投与でほとんど吸収されず、相互作用がなく安全性が高い。

ナルデメジン

昨今、トラマドールの登場やファンタニルの慢性疼痛への適応拡大より、オピオイド系鎮痛薬の使用する機会が増えた。ナルデメジンは、慢性便秘症に対して適応を有していないが、2017年に承認を受けた新しい便秘症治療薬として本稿では併せて紹介したい。

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどのオピオイド系鎮痛薬は、中枢の μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を発揮する。しかしながら、消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体を介して消化管運動および消化管神経活動を抑制することによってオピオイド誘発性便秘症が高頻度に発現する。ナルデメジンは、末梢の μ オピオイド受容体に結合することで、腸管での μ オピオイド受容体を起因とするオピオイド誘発性便秘症を改善する。ナルデメジンは、モルヒナン骨格を有する化合物であり、血液脳関門の透過性を低

下させること等を目的として側鎖が付加され、中枢におけるオピオイド系鎮痛薬の作用は阻害しにくい特徴を持つ。ナルデメジンは、P-糖タンパク質の基質となることから、シクロスポリンなどのP-糖タンパク質阻害剤との併用により中枢移行性が高まり、中枢作用を示す可能性があることから注意が必要である。またCYP3A4で代謝されることも報告されており、イトラコナゾールやフルコナゾールといったCYP3A4阻害薬やリファンピシンなどのCYP3A4誘導薬とは併用注意とされている¹⁴⁾。CYP3A4阻害薬との併用では、ナルデメジンの副作用(下痢などの消化器症状)の発現を、CYP3A4誘導薬との併用ではナルデメジンの効果をモニタリングする必要がある。

おわりに

本稿では、慢性便秘症治療薬およびオピオイド誘発性便秘症治療薬について、薬剤の特徴や薬物相互作用について概説した。排便習慣は、個人差が多く、生活習慣によっても大きく変わる。さらに薬に対する感受性も個人によって大きく異なることから、適宜薬剤の調節が必要である。また自己調整や居宅に残っている薬剤を自己判断で服用することも多く、医療者が予期しない場面で薬物相互作用や過量服用している患者も少なくない。新薬の登場によって治療の

選択肢が増え、患者の生活習慣や排便習慣沿った治療を実施することができるのではないかと考える。便秘薬は漫然と服用されていることが多いが、決して薬物相互作用なく副作用のない薬剤ではない。定期的な薬効の評価と副作用モニタリングとともに服用薬剤の見直しを行い、ポリファーマシーの回避を心がけることが重要である。本稿が適切な薬物療法の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) Matsui E, Takayama K, Sato E, Okamura N: The influence of glycyrrhiza and antibiotics on the purgative action of sennoside a from Daiokanzoto in mice. *Biol Pharm Bull* (2011) 34, 1438-1442.
- 2) Ishihara M, Homma M, Kuno E, Watanabe M, Kohda Y: Combination use of kampo-medicines and drugs affecting intestinal bacterial flora. *Yakugaku Zasshi* (2002) 122, 695-701.
- 3) Esumi S, Kitamura Y, Yokota-Kumasaki H, Ushio S, Yamada-Takemoto A, et al.: Effects of Magnesium Oxide on the Serum Duloxetine Concentration and Antidepressant-Like Effects of Duloxetine in Rats. *Biol Pharm Bull* (2018) 41, 1727-1731.
- 4) デビケイ®錠50mg医薬品インタビューフォーム (第7版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京 (2019).
- 5) Orwoll ES: The milk-alkali

syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* (1982) 97, 242-248.

- 6) ラキソベロン®内用液0.75%・ラキソベロン®錠2.5mg医薬品インタビューフォーム(第5版), 帝人ファーマ(株), 東京 (2010).
- 7) 安部達也, 鉢呂芳一, 海老澤良昭, 菱山豊平, 國本正雄: 慢性便秘症に対するピプロストンの効果と副作用の検討. *日本大腸肛門病学会誌* (2016) 69, 6-10.
- 8) Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, Burton D, Thomforde GM, et al.: Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2006) 290, G942-G947.
- 9) McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MA: Lubiprostone. *Drugs* (2006) 66, 873-879.
- 10) アミテイヤ®カプセル12μg・24μg 医薬品インタビューフォーム (第10版), マイランEPD合同会社, 東京 (2018).
- 11) リンゼス®錠0.25mg医薬品インタビューフォーム (第4版), アステラス製薬株式会社, 東京 (2018).
- 12) グーフイス®錠5mg医薬品インタビューフォーム (第2版), EAファーマ株式会社, 東京 (2018).
- 13) モビコール®配合内用剤医薬品インタビューフォーム (第3版), EAファーマ株式会社, 東京 (2019).
- 14) スインプロイク®0.2mg医薬品インタビューフォーム (第3版), 塩野義製薬株式会社, 大阪 (2017).