天然高分子サプリメントに対する薬物の結合性評価

佐藤弘希^{1,2}, 丸山 徹^{*1,2}, 荒平光利¹, 吉田 節¹, 前田敦司¹,
桑原賢司¹, 岡山善郎¹, 山崎啓之³, 安楽 誠², 小田切優樹²

ファーマダイワ¹

熊本大学大学院医学薬学研究部²

宮崎大学医学部附属病院薬剤部³

Investigation of Binding of Drugs with Natural Polymer Supplements

Hiroki Sato^{1,2}, Toru Maruyama^{*1,2}, Mitsutoshi Arahira¹, Setu Yoshida¹, Atusi Maeda¹,
Kenji Kuwahara¹, Yoshiro Okayama¹, Keishi Yamasaki³,
Makoto Anraku² and Masaki Otagiri²

Pharma Daiwa Co., Ltd.¹

Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University²

Department of Pharmacy, Miyazaki Medical College Hospital³

[Received March 10 2005]
[Accepted July 2, 2005]

In order to clarify the interactions between drugs and natural polymer supplements, the binding tendency of warfarin, ketoprofen and chlorpromazine with six kinds of commonly used natural polymer supplements—low molecular weight alginate, chitosan, guar gum degradation products, wheat albumin, dietary fiber derived from beer yeast and indigestible dextrin—were investigated by means of ultra-filtration. Though each of the drugs bound to the supplements, the degree of the binding varied largely with the different combinations of the drugs and the supplements. Specifically, acidic drugs showed significant binding with chitosan, which was probably due to electrostatic interaction. Binding between chitosan and warfarin was found to be dose-dependent and binding between all of the drugs and chitosan was found to vary with the type of chitosan product. In this regard, among widely available products, some hardly bound to the drugs at all whereas others bound very easily. These results suggest that the absorption of drugs could be inhibited when natural polymer supplements are taken simultaneously. Therefore, patients taking physiologically active drugs such as warfarin or TDM drugs should be instructed to avoid polymer supplements.

Key words — natural polymer supplement, drug binding, chitosan, warfarin

緒 言

近年、サプリメントの利用者が急増している。サプリメントは法律上、食品に分類されているため、安全、安心といったイメージがあり、安易に利用されやすいが、中には医薬品に近い生物活性を有するものも開発されている。そのため、不適切な摂取や安易な医薬品との併用は、健康被害や疾病の悪化につながりやすく、社会的な問題となってきた。これらの原因の一つとして、サプリメントの適正な利用を支援するための専門家の不在が指摘されている。すなわち、消費者は、曖昧かつ限局

された情報に基づき自己判断でサプリメントを利用している。このような危険な現状を危惧し、厚生労働省はサプリメントに係る質の高いアドバイザリースタッフの必要性を示している。このアドバイザリースタッフとして薬剤師に対する期待は大きい¹⁾。

サプリメントを適正に利用していくうえで、医薬品との相互作用を回避することは最も重要な課題の一つである。しかしながら現状では、サプリメントと医薬品との相互作用に関する情報は不足しており、薬剤師が適切なアドバイスを行うには困難な状況に置かれている。加えて最近、わが国で開発されるサプリメントも急増しており、海外の情報を活用できないケースも増えている。こ

* 熊本市流通団地1丁目56番地; 56-1, Ryutsu-danchi, Kumamoto-shi, 862-0967 Japan

のような背景の下、われわれはサプリメントアドバイザーとして、サプリメントと医薬品の相互作用に関するエビデンスの構築に鋭意努力している。

ところで、薬物どうしの吸着や結合は、消化管からの吸収を阻害することがあり、薬剤師がマネージメントすべき相互作用の一つに位置づけられている^{2,3)}。薬物間の吸着や結合は、両者の物理化学的および立体構造特性に依存しているが、特に活性炭製剤⁴⁾、コレステロール吸着樹脂^{5,6)}、タンニン酸アルブミン⁷⁾といった高分子医薬品との併用で生じやすい。

食物繊維、蛋白質、糖類などの天然高分子は、整腸、血糖降下、脂質低下といった多様な機能を有しているため、これらの多くは特定保健用食品としても繁用されている^{8,9)}。しかしながら、天然高分子サプリメントは、上述した高分子医薬品と類似した物性を有しており、薬物と同時に摂取すると、両者間の吸着や結合により、主薬の吸収を阻害する可能性が懸念される。加えて現段階では、天然高分子サプリメントと医薬品との吸着や結合に関する報告は少なく、特に市販の製品を用いた検討はほとんどなく、サプリメントと医薬品との相互作用に関する情報の集積が強く望まれる。

そこでわれわれは、天然高分子サプリメントと医薬品との相互作用を明らかにすることを目的として、繁用製品と薬物の結合性に関する検討を行い、得られた知見に基づき薬剤師の果たすべき役割について考察した。

方 法

1. 試料

サプリメントとしては、天然高分子を謳っている製品

の中から、低分子化アルギン酸、キチン・キトサン、グアーガム分解物、小麦アルブミン、ビール酵母由来の食物繊維、難消化デキストリンの6種類を用いた。表1にそれらの特徴を示す。薬物としては、酸性薬物としてワルファリン、ケトプロフェンを、一方塩基性薬物としてはクロルプロマジンを用いた。その他、試薬、溶媒類はすべて市販特級品を使用した。

2. 試料の調製

サプリメント一回摂取量(メーカー推奨)を日局第2液100mLに溶解後、薬物を最終濃度が $10\mu\text{M}$ になるように添加し、混合・振とう後、試料溶液とした。また、各種サプリメントの濃度は、上述した試料溶液をさらに日局液で希釈して調製した。

3. 薬物結合性評価

薬物結合率は、限外ろ過キット(アミコン社製)を用いて評価した¹⁰⁾。なお、ろ過膜としては分子量3000を用いた。試料溶液1mLをキットに充填し、2000rpm、37℃で40分間遠心後、遊離薬物量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。HPLCは、日立655型可変波長UVモニター(株日立製作所)および日立L-7480型蛍光検出器(株日立製作所)により構成され、分析カラムとしてLiChrosorb RP-18(Cica Merck)を使用した。移動相は、ワルファリン¹¹⁾、ケトプロフェン¹²⁾およびクロルプロマジン¹³⁾において、30mM リン酸緩衝液(pH7.7)-アセトニトリル(42.5/57.5, v/v)、0.2M 酢酸緩衝液(pH 4.5)-アセトニトリル(60/40, v/v)および1.5%酢酸緩衝液(pH6.0)-メタノール(70/30, v/v)をそれぞれ使用した。ワルファリンは励起/蛍光波長(300nm/400nm)を、

表1. 今回用いた天然高分子サプリメントの特性

成分	機能表示 ^a	特徴
低分子アルギン酸ナトリウム	おなかの調子を整える食品 コレステロールが高めの方の食品	海藻由来の水溶性食物繊維 カルボキシル基を有する
グアーガム分解物	おなかの調子を整える食品	マメ科植物グアーの種子を加水分解した多糖(ガラクトマンナン)
キトサン	おなかの調子を整える食品 コレステロールが高めの方の食品	甲殻類の殻に含まれるキチンを脱アセチル化した多糖 アミノ基を有する
小麦アルブミン	血糖値が気になりはじめた方の食品	小麦中の水溶性たんぱく質 アミラーゼ阻害作用を有する
ビール酵母由来食物繊維	おなかの調子を整える食品	ビール酵母の細胞壁に含まれる難消化性の多糖
難消化性デキストリン	おなかの調子を整える食品 血糖値が気になりはじめた方の食品	でん粉をアミラーゼで処理した水溶性食物繊維

a : 特定保健用食品で使用されている機能表示

ケトプロフェン、クロルプロマジンに UV モニターにより、それぞれ、220nm, 280nm を測定した。なお、各薬物の測定キットへの吸着は無視できるものであり、全薬物濃度 (Ct) に対する遊離型薬物濃度 (Cf) 比から、下記の式に従い結合率を算出した。

$$\text{結合率 (\%)} = 100 - (\text{遊離型薬物濃度 (Cf)} / \text{全薬物濃度 (Ct)} \times 100)$$

結果・考察

サプリメントの利用者の急増に伴い、サプリメントと薬物の相互作用が懸念されるようになってきた。中でも、サプリメントに対する薬物の結合や吸着は、治療薬の吸収を阻害する可能性があるため、薬剤師によるマネージメントが重要となってくる相互作用の一つである。それにもかかわらず、高分子サプリメントと薬物の吸着や結合に関する検討は少なく、これまでのところ、サイリウム種子由来繊維物へのリチウムの吸着、小麦ふすま、ポリデキストロース、ガラクトマンナン、低分子アルギン酸ナトリウムに対する鉄剤、強心剤、脂溶性ビタミンの吸着・結合などしか報告されていない¹⁴⁻¹⁶⁾。

今回、ワルファリン、イブプロフェン、クロルプロマジンをモデル薬物に、6 種の常用されている天然高分子サプリメント (低分子化アルギン酸、キチン・キトサン、グアーガム分解物、小麦アルブミン、ビール酵母由来の食物繊維、難消化デキストリン) との結合性を限外ろ過法により検討した。いずれの薬物もサプリメントに結合したが、その程度は薬物とサプリメントの組み合わせにより大きく異なっていた (表 2)。ワルファリンの場合、キトサンに対する結合率が最も大きく、次いで難消化デキストリン、小麦アルブミンの順であった。ケトプロフェンも、ワルファリンと同様、キトサンに対する結合が最も強く、グアーガム分解物や小麦アルブミンに対しても結合性が認められた。他方、塩基性薬物であるクロルプロマジンの場合、キトサンに対する結合が観察されたが、その程度は酸性薬物に比べると低かった。一般

に、リガンドは高分子の疎水領域、小孔、電荷、マトリックスへ、疎水相互作用、ファンデルワールス力、水素結合、静電的相互作用、などの分子間力で可逆的に結合する¹⁷⁾。今回の薬物およびサプリメントもそれらの分子中に疎水領域を有していることから、結合過程に疎水性相互作用やファンデルワールス力などの分子間相互作用が関与していると思われる。一方、キトサンと酸性薬物との結合が、他に比べ顕著であったことから、さらなる分子間力の関与が推察される。キトサンは N-アセチル-D-グルコサミンが β (1-4) 結合したキチンからアセチル基を外した天然多糖であり、分子中に遊離のアミノ基を多数有している^{18,19)}。このキトサンに対する低分子化合物の吸着様式は Langmuir 式に従う単分子層吸着であることが明らかにされている²⁰⁾。また、その反応には分子中のアミノ基が重要な役割を果たしており、吸着量はアミノ基の含量に依存するという知見も報告されている^{21,22)}。したがって、今回キトサンで観察された有意な結合性も特異的なものというよりは、むしろ非特異的な吸着反応ではないかと推察される。また、キトサンが酸性薬物に対して高い結合性を示したことから、結合過程には疎水性相互作用やファンデルワールス力に加え、キトサン分子中のアミノ基を介する静電的相互作用や水素結合も重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

ワルファリンは個々の患者において細かい用量設定を必要とする代表的薬剤である。このようなタイプの薬剤では、薬物の結合による吸収阻害の程度が低くても、結合量が用量の調節分に相当することがあり、臨床上の問題となりやすい。そこで、ワルファリンを対象として、キトサンとの相互作用に及ぼす要因について検討を加えた。まず、キトサンとワルファリンの相互作用における用量依存性について検討したところ、両者の結合は用量依存的であり、キトサンの希釈倍率の増加に伴いワルファリンの結合性は減少した (図 1)。このことは、キトサンの摂取量が増加すると、ワルファリンの吸着量も増加する可能性を示している。なお、今回は薬物濃度を変

表 2. 各種サプリメントに対する薬物の結合性

	結合率 (%)		
	ワルファリン	ケトプロフェン	クロルプロマジン
低分子化アルギン酸ナトリウム	7.3±0.9	1.3±3.5	2.6±1.1
グアーガム分解物	1.9±1.9	20.8±5.8	3.6±2.1
キトサン	65.6±4.2	83.1±0.8	29.3±0.2
小麦アルブミン	34.6±1.5	11.6±0.4	2.6±1.5
ビール酵母由来食物繊維	2.0±1.2	1.76±0.8	3.8±2.1
難消化性デキストリン	23.0±7.1	25.5±1.6	3.4±1.1

(n=5, mean±SD)

化させた検討は行っていない。今後、この点に関しては定量的な評価を行い、結合パラメータを求めていく予定である。

一般に、サプリメントは医薬品に比べ製造過程や品質管理に関する規制が厳しくないため、製造メーカー毎に製法が異なることもある。その結果、同じサプリメントであっても、有効成分の含量や精製度、あるいは不純物の混入度などがメーカーにより異なることがある。当然のことながら、このような製品間のばらつきは薬物の吸着や結合にも影響を及ぼすことが懸念される。そこで次に、キトサンとワルファリンの吸着に及ぼす製品間の違いについて検討した(図2)。ここで、キトサン製品としては、ラベルから有効成分としてキトサンのみを含有するものを6種類選択した。図2に示すように、ワルファリンの結合性は製品間で大きく異なっており、ほとんど吸着しない製品から非常に吸着しやすいものまで市販されていることが判明した。キトサンの場合、原材料となるキチンを脱アセチル化して精製する。このことから、製品間で観察された結合性の差異の一因として、脱アセチル化度の違いが影響している可能性が推察される。もしそうであれば、これらの情報に基づき相互作用の程度

を予測できるかもしれない。そこで、各製品の脱アセチル化度や分子量分布について製品ラベルや製造メーカーから調査を試みたが、残念ながら十分な情報を得ることができなかった。このことは、言い換えれば、製品情報からキトサンとワルファリンとの結合の程度を予測することが困難であることを意味している。また、添加物の種類と含有量の違いが結合性に影響を及ぼした可能性も否定できない。

今回得られた知見にもとづき、サプリメントと薬物の結合・吸着反応に対する薬剤師のマネジメントについて考察した。一般に、薬物間の吸着では、両薬剤の服用間隔をずらすことにより回避できることが多い^{2,3)}。当然ながら、サプリメントと薬物の場合も同様な対処方法で回避することは可能であろう。しかしながら、今回検討した天然高分子サプリメントの場合、食後の利用でその効果を発揮するものが多く^{8,9)}、相互作用を回避するためには、まずサプリメントを食後に摂取し、それから1～2時間ほどして薬物を服用することになる。このような複雑な服用指示の結果、最も優先すべき治療薬のコンプライアンスが低下し、期待した治療効果が得られなくなる可能性も懸念される。

一方、吸着性がほとんどない製品を選択することも相互作用を回避するための有効な対応である。しかしながら、上述したように、サプリメントの製品情報から薬物の結合や吸着性を予測することは非常に困難である。加えて、今後も新たな天然高分子素材を利用した製品や、複数の成分を組み合わせた商品が登場してくるであろう。このような状況下では、個々のサプリメント商品と薬物の組み合わせを考慮して相互作用をマネジメントする個別な対応は効率的ではない。つまり、薬剤師は薬物療法中の患者に対しては、安全性の観点から、天然高分子サプリメントの利用を避けるように指導すべきであると思われる。特に、ワルファリンや抗がん剤のように生理活性の高い薬物、免疫抑制剤といったTDM対象薬物のように、相互作用によるデメリットが大きいケースでは摂取を避けるべきである。逆に、高分子サプリメントの利用を希望する消費者に対しては、併用薬をきちんとフォローしておくことが重要である。ただし、処方内容によっては食後の服用が必要ないケースも存在する。このようなケースでは、薬物を服用していない時期を選んで高分子サプリメントを利用することは可能かもしれない。

上述した知見はあくまでも *in vitro* という非常に単純な条件での検討結果である。生体では、食事の有無や胃酸、胆汁酸をはじめとする消化液の存在などといった種々の要因が複雑に関与しており、今回の結果をそのまま当てはめることはできない。今後、この点に関しては、*in vivo* における検討を行い、サプリメントへの結

図1. 各種キトサン希釈液に対するワルファリンの結合性
(n=5, mean±SD)

図2. キトサン製品間でのワルファリン結合性の変動
(n=5, mean±SD)

合が薬物の吸収過程にどの程度影響を及ぼすのかを明らかにしていくことが必要である。ただし、現時点ではサプリメントの摂取による薬物吸収への影響が完全に否定できないため、上述したようなマネジメントが必要であると思われる。また最近、栄養管理の重要性が見直され、医療の場においても各種食物繊維が活用されてきているが、これらの機能性成分に対する薬物の吸着性に関する検討はほとんど行われていない。今後、サプリメントに加え、これらの栄養成分に関しても相互作用の可能性を明らかにしていくべきであろう。

引用文献

- 1) 石見佳子, サプリメントの法的規制, サプリメントの使い方・選び方—統合医療における薬剤師の役割, 薬局, **55**, 9-14 (2004).
- 2) 澤田康文, 薬の消化管吸収と相互作用, 薬局, **52**, 131-147 (2001).
- 3) 澤田康文, 処方せんチェック 消化管吸収と相互作用, 薬局 8月号別冊, **55**, 176-255 (2004).
- 4) C. Tanaka, H. Yagi, M. Sakamoto, Y. Koyama, T. Ohmura, H. Ohtani, Y. Sawada, Decreased phenobarbital absorption with charcoal administration for chronic renal failure, *Ann. Pharmacother.*, **38**, 73-76 (2004).
- 5) M.A. Young, S. Lettis, R. Eastmond, Concomitant administration of cholestyramine influences the absorption of troglitazone, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 37-40 (1998).
- 6) W. Muck, W. Ritter, R. Frey, N. Wetzelsberger, P.W. Lucker, J. Kuhlmann, Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 250-254 (1997).
- 7) 旭満里子, 中島恵美, 市村藤雄, 薬物間相互作用と医薬品適正使用, 月刊薬事, 2月臨時増刊号, **38**, 441-450 (1996).
- 8) 堀美智子, 薬剤師と栄養士連携のためのサプリメントの基礎知識, 薬事日報社, 東京, 2002, pp. 95-220.
- 9) 山口宏二, サプリメントアドバイザー必携, 日本サプリメントアドバイザー認定機構編集, 薬事日報社, 東京, 2003, pp. 104-123.
- 10) 小田切優樹, “薬物のタンパク結合実験法”, 小田切優樹, 杉山雄一編, 廣川書店, 東京, 1991, pp. 23-62.
- 11) K. Yamasaki, T. Maruyama, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri, Characterization of site I on human serum albumin: concept about the structure of a drug binding site, *Biochim Biophys Acta.*, **1295**, 147-157 (1996).
- 12) M. Anraku, K. Yamasaki, T. Maruyama, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri, Effect of oxidative stress on the structure and function of human serum albumin, *Pharm. Res.*, **18**, 632-639 (2001).
- 13) K. Matsumoto, K. Sukimoto, K. Nishi, T. Maruyama, A. Suenaga, M. Otagiri, Characterization of Ligand Binding Sites on the α_1 -Acid Glycoprotein in Humans, Bovines and Dogs, *Drug Metab Pharmacokinet*, **17**, 300-306 (2002).
- 14) A. Fugh-Berman, Herb-drug interactions, *Lancet*, **355**, 134-138 (2000).
- 15) 山崎大治, サプリメントの正しい使い方, *New Diet Therapy*, **20**, 29-40 (2005).
- 16) M. Toutoungi, P. Schulz, J. Widmer, R. Tissot, Probable interaction of psyllium and lithium, *Therapie*, **45**, 358-360 (1990).
- 17) D. Freifelder, Physical Biochemistry: application to biochemistry and molecular biology, Freeman and Company, New York, 1982, pp. 653-684.
- 18) 吉本宏, 鉄川歩, 齊藤純一, 長田嘉穂, キトサンを利用した経口吸着剤, キチン・キトサン研究, **1**, 1-6 (1995).
- 19) L. Illum, Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient, *Pharm. Res.*, **15**, 1326-1331 (1998).
- 20) M.S. Chiou, W.S. Kuo, H.Y. Li, Removal of reactive dye from wastewater by adsorption using ECH cross-linked chitosan beads as medium, *J. Environ Sci. Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, **38**, 2621-2631 (2003).
- 21) X. Zhang, R. Bai, Mechanisms and kinetics of humic acid adsorption onto chitosan-coated granules, *J. Colloid Interface Sci.*, **264**, 30-38 (2003).
- 22) M. Thongngam, D.J. McClements, Influence of pH, ionic strength, and temperature on self-association and interactions of sodium dodecyl sulfate in the absence and presence of chitosan, *Langmuir*, **21**, 79-86 (2005).