

# これからの 薬物相互作用マネジメント

臨床を変える **PISCS** の基本と実践

監修

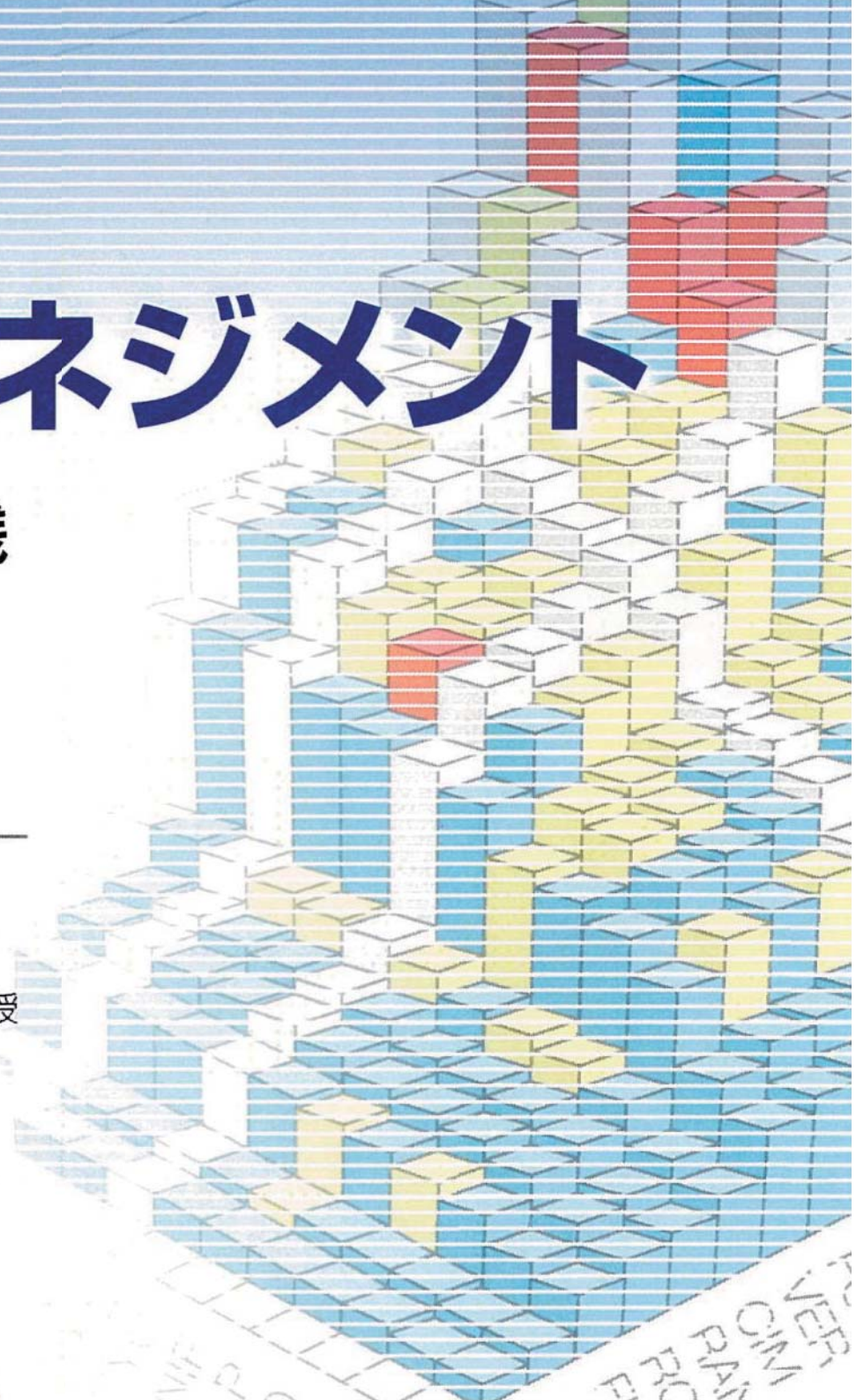
鈴木 洋史 東京大学医学部附属病院 薬剤部長・教授

編著

大野 能之 東京大学医学部附属病院薬学部 助教

樋坂 章博 東京大学医学部附属病院薬理動態学講座 特任准教授

じほう



# 1

## 相互作用の基本を知る

### はじめに

薬物相互作用は併用により薬の臨床効果の増強または減弱、副作用などを生じることを指し、ときに重大な臨床的帰結に至ることがあります。特に近年、医療の高度化と多様化、高齢化社会の進展などに伴い、複数科受診による重複投与および多剤併用投与の可能性が高まり、薬物相互作用のリスクも増加しています。スイスにおいては複数の薬剤を処方されている患者の60%に相互作用の可能性があると報告があります<sup>1)</sup>。また、英国において医薬品有害事象

は入院原因の6.5%であり、そのうちの約17%は相互作用が原因との報告があります<sup>2)</sup>。そのため、医療現場では膨大な薬剤の組み合わせの処方内容から、臨床的に重大な相互作用を見逃さないことが重要となります。

### 薬物相互作用の種類

薬物相互作用の発現機序には、薬物動態学 (pharmacokinetics) 的相互作用と薬力学 (pharmacodynamics) 的相互作用があります (図1)。薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、

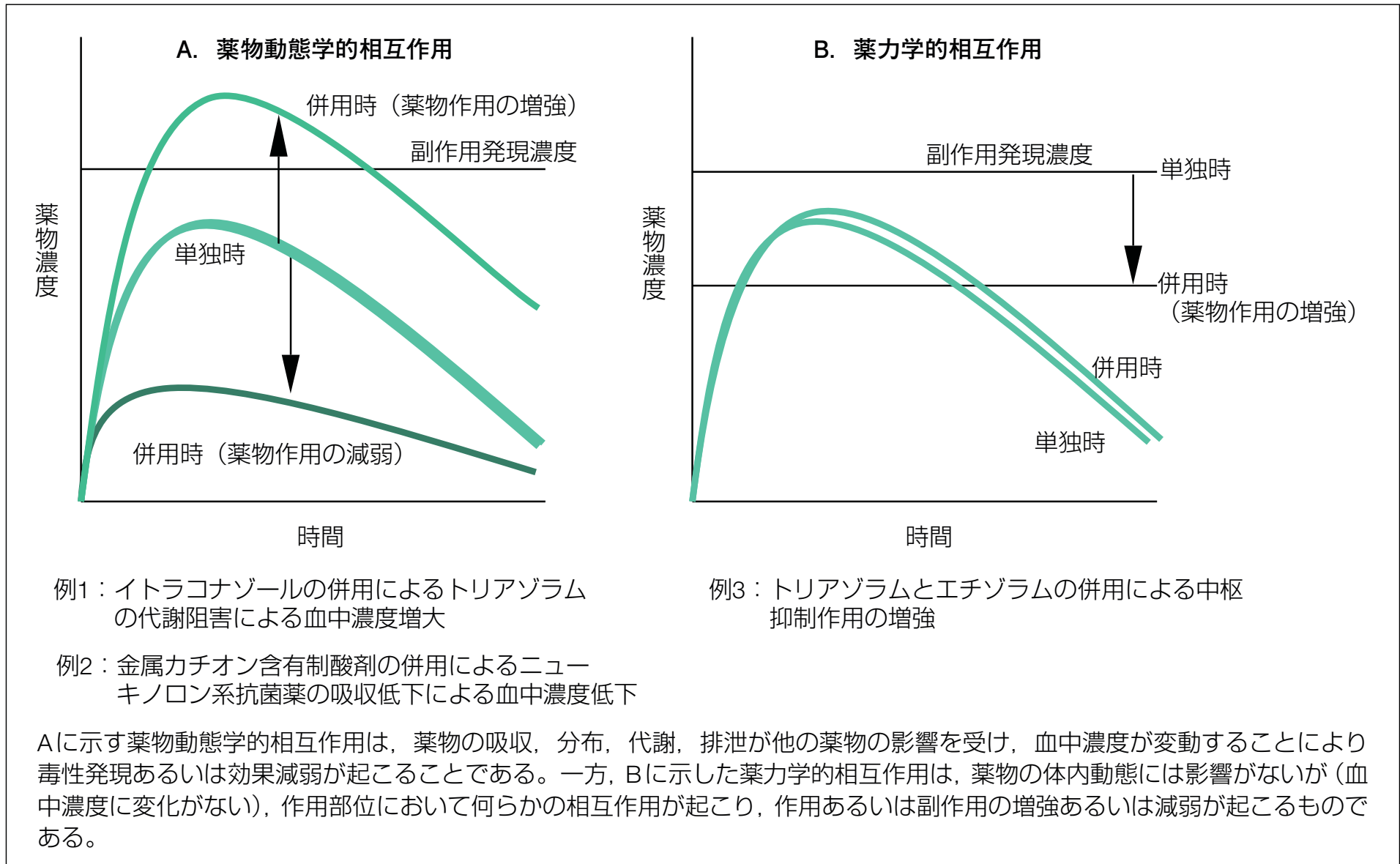


図1 薬物相互作用の発現機構

## 第1章 薬物相互作用を予測するPISCS

代謝，排泄がほかの薬物により影響を受け，血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現（中毒）や効果の減弱が起こる場合をいいます。代表的なものには，肝臓での薬物代謝酵素活性の阻害などがあります。

薬力学的相互作用は，薬物の体内動態（血中濃度）には変化がないが，受容体などの作用部位での相互作用によって，効果の増強や減弱が起こる場合をいいます。ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬の併用による痙攣誘発などがあげられます。また，飲食物などとの相互作用についても重要なものがあり，患者の食生活，嗜好品なども十分考慮する必要があります。薬物相互作用の約40%が代謝部位での薬物動態学的相互作用であることが報告されており，その相互作用のほとんどがシトクロ

ムP450（cytochrome P450；CYP）を介した機序です（図2）<sup>3)</sup>。医薬品のなかには，このようなCYPに関連した相互作用が原因で市場撤退した薬剤も多数あります。医薬品添付文書では，相互作用の注意喚起は「併用禁忌（併用しないこと）」と「併用注意（併用に注意すること）」に分けて記載されています。併用注意に関しては，実際には医療上の必要性を考慮して併用することも少なくなく，相互作用のメカニズムや危険性（程度），適切な代替薬の有無なども把握したうえで，患者個別に対応を判断する必要があります。

### 代謝過程における相互作用

薬物の代謝は2相に大別され，第I相は水酸基が付加するなどの酸化反応，第II相は水酸基

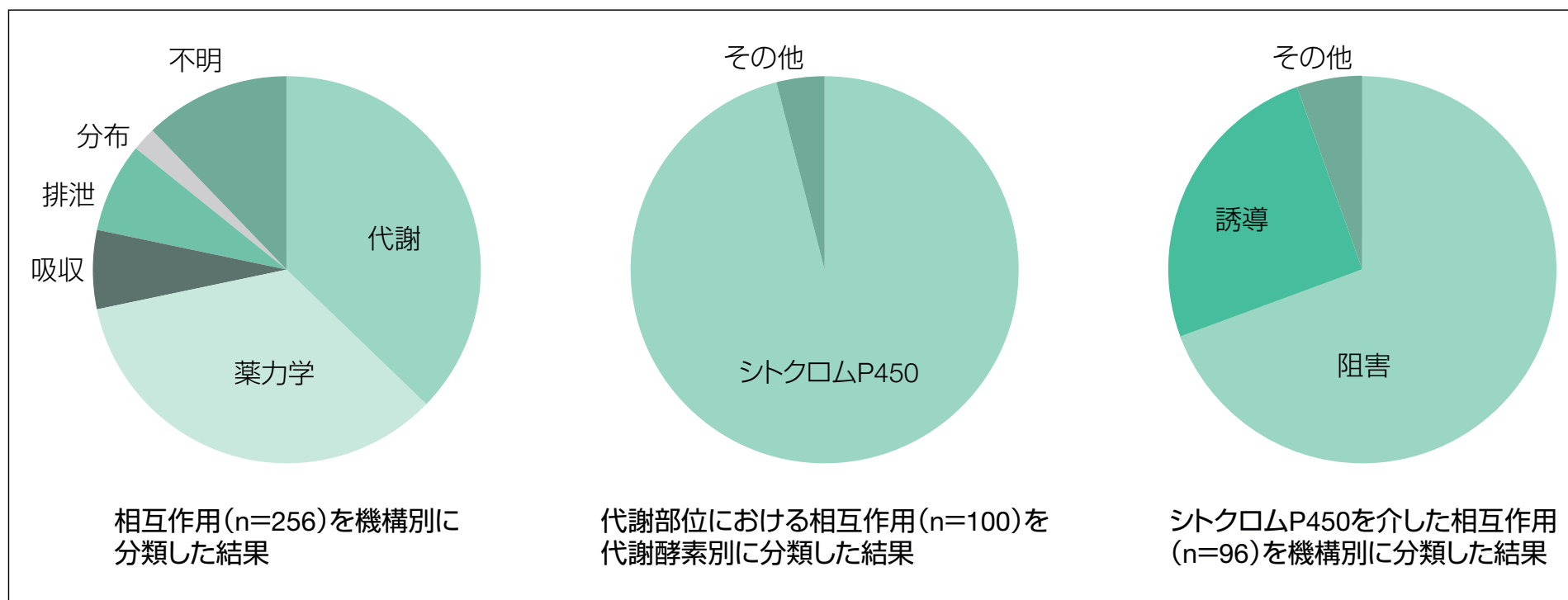


図2 薬物相互作用の実態の分類

〔千葉 寛：ファルマシア，31：992-996，1995より引用〕

やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応であり，第I相反応の多くは，CYPとよばれる酸化還元酵素群によって触媒されま

す。第II相反応にはグルクロン酸，硫酸，グルタチオンなどの種々の抱合酵素が関係します。第I相代謝に引き続いて第II相代謝を受け，尿

# 1 スタチン

## スタチンの相互作用の概要

HMG-CoA還元酵素阻害薬（以下、スタチン）の重篤な副作用として横紋筋融解症があります。横紋筋融解症では、血中・尿中ミオグロビンおよびクレアチンキナーゼ（CK）の上昇、脱力、筋肉痛が認められ、急性腎不全などの多臓器障害を生じることもあります。スタチンの血中濃度の上昇、腎機能障害、横紋筋融解症誘発薬剤との併用が、発症の危険因子としてあげられます。スタチン以外に横紋筋融解症を誘発する薬剤としては、フィブラート系薬剤、ニコチン

ン酸製剤などがあげられ、したがってスタチンとの併用には注意を要します。また、CYPや有機アニオントランスポーター（OATP）の阻害薬はスタチンの血中濃度を上昇させることがあるため、やはり併用には注意が必要です。しかし、スタチンの場合に特に注意が必要なのは、他の薬剤群に比べてスタチンの体内動態の制御因子は薬剤ごとの違いが大きいため、相互作用で血中濃度が上昇する程度は薬剤ごとにより異なるという点です。このような背景で、添付文書の記載や臨床報告の有無についても、個々の阻害薬やスタチンの組み合わせによって異

なっています。逆にそのような薬剤間での違いが区別して注意喚起できていない場合もあります。そこで、ここでは重要なスタチンの相互作用に関して、その血中濃度の上昇の程度の報告値あるいは予測値、添付文書の記載、PISCSの方法論に基づく注意レベル、相互作用回避の対応における注意点を薬剤ごとに解説します。

## スタチンの種類を変更する際の注意点

相互作用を回避するためにスタチンの種類の変更が必要となる場合は以下の注意が必要です。

- ・禁忌の項目などの注意点が、変更することによって問題ないか？（表1，76頁）  
〔シクロスポリン使用患者（次頁の事例1），

肝障害の程度など〕

- ・脂質改善作用の強さがスタチン間で異なる（表1）
- ・大規模臨床試験における一次予防および二次予防のエビデンスがスタチンによって異なる（表1）
- ・フルバスタチンはほかのスタチンと異なりCYP2C9が主代謝酵素であるため、CYP2C9の阻害薬であるフルコナゾールなどとの相互作用に注意を要する（表1～3，76～80頁）

薬物相互作用を考察するときには、相互作用によってどのような不都合な状況が発生しうるかを把握し、それに備える必要があります。また、それがCYPに限らずどのような機構により惹起される可能性があるかを考えて、そのよう

## 第2章 PISCSで実践する薬物相互作用マネジメント

表3 スタチンとアゾール系抗真菌薬の相互作用一覧（2014年1月現在）

アゾール系 抗真菌薬	HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）											
	プラバスタチン （メバロチン） CR(CYP3A4):0.35		シンバスタチン （リポバス） CR(CYP3A4):1.00		フルバスタチン （ローコール） CR(CYP3A4):0.24 CR(CYP2C9):0.61		アトルバスタチン （リピトール） CR(CYP3A4):0.68		ピタバスタチン （リバロ） CR(CYP3A4):不明 CR(CYP2C9):不明		ロスバスタチン （クレストール） CR(CYP3A4):0.02 CR(CYP2C9):0.17	
	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比
ボリコナゾール （ブイフェンド） IR(CYP3A4):0.98 IR(CYP2C9):0.51	(注意)	(1.5倍)	(注意)	(>20倍)	(注意)	(2.2倍)	注意	(3.0倍)	(注意)	(不明)	注意	(1.1倍)
イトラコナゾール （イトリゾール） IR(CYP3A4):0.95	—	1.5倍	禁忌	19倍 (活性体)	—	1.3倍	注意	2.5~ 3.2倍	—	(不明)	注意	1.4倍
ミコナゾール （フロリード） IR(CYP3A4):強い IR(CYP2C9):0.91	—	(1.5倍)	禁忌	(9倍程 度)	—	(>2倍)	—	(2.5倍)	—	(不明)	注意	(1.2倍)
フルコナゾール （ジフルカン） IR(CYP3A4):0.79 IR(CYP2C9):0.69	—	1.4倍	(注意)	(4.8倍)	注意	1.8倍	(注意)	(2.2倍)	—	(不明)	注意	1.2倍

■ × (AUC 7倍以上)    ■ ! (AUC 2~7倍)    ■ ▲ (AUC 2倍未満)

「—」は添付文書に記載なし。「添付文書」欄のカッコ内は阻害薬の添付文書のための記載。「AUC 上昇比」欄のカッコ内は予測値。枠内の色は、予測されるAUC 上昇比から評価される注意喚起の程度を示す（ただし、現状の添付文書の注意喚起のほうが厳しい場合は添付文書の記載も重視すること）。



表4 スタチンとマクロライド系抗菌薬の相互作用一覧（2014年1月現在）

マクロライド系 抗菌薬	HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）											
	プラバスタチン （メバロチン） CR(CYP3A4):0.35		シンバスタチン （リポバス） CR(CYP3A4):1.00		フルバスタチン （ローコール） CR(CYP3A4):0.24 CR(CYP2C9):0.61		アトルバスタチン （リピトール） CR(CYP3A4):0.68		ピタバスタチン （リバロ） CR(CYP3A4):不明 CR(CYP2C9):不明		ロスバスタチン （クレストール） CR(CYP3A4):0.02 CR(CYP2C9):0.17	
	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比	添付 文書	AUC 上昇比
クラリスロマイシン （クラリス） IR (CYP3A4) : 0.88	—	(1.4倍)	注意	11.9倍	—	(1.3倍)	注意	1.8~ 4.4倍	—	不明	—	(1.0倍)
エリスロマイシン （エリスロシン） IR (CYP3A4) : 0.82	—	(1.4倍)	注意	6.2倍	注意	(1.2倍)	注意	1.3倍	注意	2.8倍	注意	0.8倍
ロキシスロマイシン （ルリッド） IR (CYP3A4) : 0.35	—	(1.1倍)	—	(1.5倍)	—	(1.1倍)	—	(1.3倍)	—	(不明)	—	(1.0倍)
アジスロマイシン （ジスロマック） IR (CYP3A4) : 0.11	—	(1.0倍)	—	(1.1倍)	—	(1.0倍)	—	1.0倍	—	(不明)	—	(1.0倍)

× (AUC 7倍以上)
  ! (AUC 2~7倍)
  ▲ (AUC 2倍未満)

「—」は添付文書に記載なし。「AUC上昇比」欄のカッコ内は予測値。

枠内の色は、予測されるAUC上昇比から評価される注意喚起の程度を示す（ただし、現状の添付文書の注意喚起のほうが厳しい場合は添付文書の記載も重視すること）。

表