

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(18)

Drug interaction

薬物相互作用

臨床で特に注意したい相互作用;

併用禁忌の組み合わせ

(株)スギ薬局

DI 室

2022年1月

Key words

- ① ARB と利尿薬の配合薬と NSAIDs の併用は**高 K 血症**に留意する。
- ② ラモトリギンと**バルプロ酸**の併用は投与開始 **2 週間**まで規定量を**隔日投与**する。
- ③ CYP2C9 の基質である**ワルファリン**は、CYP2C9 の阻害薬である**ミコナゾールゲル**と併用で出血があり、併用**中止後も数か月 INR が安定しなかった**報告がある。

はじめに

医薬品開発領域における薬物相互作用ガイドライン（**医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用**）が 10 年ぶりに改定された（2014 年 7 月）。FDA のガイダンス案の最終化を見据えつつ検討がされる。本ガイドラインは、臨床における有害な薬物相互作用の発現や有効性の低下を未然に防ぐことにある。ガイドラインの主なポイントは、

- (1) 薬物代謝酵素、薬物トランスポーターなどを介した薬物相互作用について開発段階で明かにする。

<改訂のポイント>

特定の分子種の CYP によってのみ代謝される選択的基質薬と併用した場合、
血中濃度時間曲線下面積（AUC）を 5 倍以上に上昇させるもの：**強い阻害薬**
2 倍以上 5 倍未満に上昇させるもの：**中程度の阻害薬**
2 倍以下に上昇させるもの：**弱い阻害薬**

- (2) 添付文書において相互作用の注意喚起と情報を提供する。
- (3) 海外の指針との調和を図る。

本薬物療法セミナーテキストは、**我国の添付文書において主として併用禁忌であり、死亡例のあった相互作用を中心に**取り上げた。その相互作用の**臨床症状と機序、対処法**を中心に紹介する。

＜ 添付文書における併用禁忌の矛盾する組み合わせ；他方に併用禁忌の記載がない＞

笹嶋 勝のクスリの鉄則（2012.5.10）改変

- ① 3. セレギリン塩酸塩（エフピーOD・MAO 阻害薬）
- ⇨ 四環系抗うつ薬（ルジオミール、テトラミド、テシプール）
メチルフェニデート（リタリン、コンサータ）、
トリプタン系片頭痛用薬（イミグラン、ゾーミッグ、マクサルト）
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（メジコン）
 - ・エフピーOD 添付文書：記載なし（三環系抗うつ薬は記載あり）
 - ・四環系抗うつ薬添付文書：エフピーOD と併用禁忌、休薬後 2 週間も併用禁忌
（高血圧など薬効の増強がある）
 - ・メジコン添付文書：MAO 阻害薬と併用禁忌と記載
- ② 26. 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤（ティーエスワン、リウマトレックスなど）
- ⇨ クロザピン（クロザリル）
 - ・骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤（ティーエスワン、リウマトレックスなど）
の添付文書：記載なし
 - ・クロザリル添付文書：併用禁忌記載あり（骨髄抑制、血液障害）
- ③ 21. 経口鉄剤 ⇨ タンナルビン
- ・経口鉄剤添付文書：併用禁忌記載なし、併用注意に記載あり
 - ・タンナルビン添付文書：経口鉄剤と併用禁忌記載あり（薬効の低下）
- ④ 18. キャベジン U 配合散、セチロ配合錠
- ⇨ テトラサイクリン系抗生物質（ミノマイシン）。
 - ・キャベジン U 配合散、セチロ配合錠 添付文書：併用禁忌記載有り
 - ・ミノマイシン添付文書：併用禁忌記載なし、併用注意に記載有り
- ⑤ 24. グルコン酸カルシウム（カルチコール末）
- ⇨ リン酸エストラムスチンナトリウム（エストラサイト）。
 - ・エストラサイト添付文書：併用注意に記載有り
- ⑥ 28. 塩酸リンコマイシン（リンコシン）、塩酸クリンダマイシン（ダラシン）
- ⇨ エリスロマイシン（エリスロシン等）
 - ・エリスロシン添付文書：記載なし
 - ・リンコシン添付文書：併用禁忌記載あり
 - ・ダラシン添付文書：併用禁忌記載あり

<薬剤別に注意したい検査値と併用薬>

(引用：薬効別フォローしたい検査値、NIKKEI Drug Information,

pp. 4-12, 2018. 12)

(1)利尿薬：ループ系、サイアザイド系 ⇒ 低K血症のリスクに留意する。

K: 3.6~4.8 mEq/L	BUN (blood urea : 尿素窒素) : 8~20mg/dL
SCr (Serum Creatinine : 血清クレアチニン) : M 0.65~1.07mg/dL	
	F 0.46~0.79mg/dL

- 利尿薬服用により**低K値**となり、**四肢に力が入らず、歩くこともなくなり、終日ぼんやりする高齢者**がいる。**血清K値が2.5mEq/L以下**になると四肢脱力が現れることが多い。
- 体の小さい高齢者、下痢をしている高齢者に低Kのリスクが高い。
- 心不全患者にはK値が低くても利尿薬が必須の場合がある（アスパラKを併用）。
- ジゴキシンと利尿薬の併用**は、低K血症があるとジゴキシンの血中濃度が上昇し致死性不整脈を来す恐れがある。
- NSAIDs** や **ARB** など腎血流量を減少させる**薬剤を併用**している患者に発熱、脱水や下痢がある患者腎機能障害に注意する。BUN や SCr の値に注意する。

(2)ACE 阻害薬・ARB ⇒ 高k血症のリスクに留意する。

K: 3.6~4.8 mEq/L	BUN (blood urea nitrogen: 尿素窒素) : 8~20mg/dL
SCr (Serum Creatinine : 血清クレアチニン) : M 0.65~1.07mg/dL	
	F 0.46~0.79mg/dL

- RA 系阻害薬の服用者では**血清K値の上昇**に留意する。アルドステロン分泌が抑制されることによって降圧作用を示すが、同時に血中にKが蓄積しやすくなる。
- RA 系阻害薬の服用者が、脱水や下痢を来したり、**NSAIDs** や**利尿薬**を併用すると、SCr 値が急激に上昇することがある。**ARB と利尿薬の配合薬に NSAIDs** が処方された場合に念のためK値をフォローする。
- 高K血症**を来すと、**脱力感**や**四肢の痺れ**（しびれ）、**不整脈**、**頻脈**、**嘔気**などが現れる。重症の場合は、突然、**心停止**に至ることもある。リスクが高いと考えられる患者で、血清K値が測られていない場合は医師へ検査依頼を検討する。

(3)スタチン製剤 ⇒ CK値上昇に伴う筋肉痛症状を見逃さない。

CK (creatine kinase) : M 59~248 U/L	F 41~153 U/L
-------------------------------------	--------------

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の服用によるCK値の上昇は、服用開始数ヵ月以内に起こることが多いが、数年後に起こることもある。
- CKは骨格筋、心筋などに存在する酵素。**筋細胞が障害されると、筋細胞内のCKが血液中に移行し、血中濃度が上昇する。**外傷や激しい運動などでも起こり得る。

- c. 横紋筋融解症のCK上昇がある。骨格筋（横紋筋細胞）が壊死・融解し、細胞内のCKやミオグロビンなどが血中に流出する病態である。**筋肉痛**のほか、**脱力感**や**赤褐色尿**（ミオクロビン尿）などを呈し、重症の場合は**急性腎不全**を来す。
- d. スタチンを服用中の患者が**筋肉痛のような症状を訴え**ときには、検査を依頼することが大切である。

(4)NSAIDs ⇒ 副作用の**腎障害**と**消化管出血**を早期に発見する。

BUN (blood urea nitrogen: 尿素窒素) : 8~20mg/dL
SCr (Serum Creatinine : 血清クレアチニン) : M 0.65~1.07mg/dL
F 0.46~0.79mg/dL
Hb (hemoglobin : 血色素) : M 13.7~16.8g/dL F 11.6~14.8mg/dL

- a. NSAIDs はプロスタグランジン(PG)発生を抑制することで、鎮痛効果を発揮する一方で血管拡張作用のある PGE2 や PG の合成が阻害され、レニン・アンジオテンシン(RA)系による**腎血管収縮作用が優位になり、腎血流量が減少**し、腎障害の副作用を来し得る。さらに粘膜細胞保護効果を有するPGが減少することなどによって生じるのが、胃粘膜障害による**消化管出血**である。
- b. BUN 値は尿素が腎臓から排泄されずに血中に残った窒素を測定しており、腎機能が低下すると上昇する。**脱水や消化管出血を来した場合にも上昇**する。
- c. BUN は SCr と異なり、尿細管で再吸収されるため、**SCr の方が腎機能をより正確に反映**するとされる。
- d. 消化管出血のモニタリングに有用なのが Hb である。上部消化管出血があると黒色便を認める。
- e. 胃潰瘍発症は、選択的 COX2 阻害薬の方が従来の NSAIDs より低いとされている。
- f. 腎障害についても選択的 COX2 阻害薬の方がリスクが低いという報告があるが、選択的 COX の有無は影響しないとする報告もある。

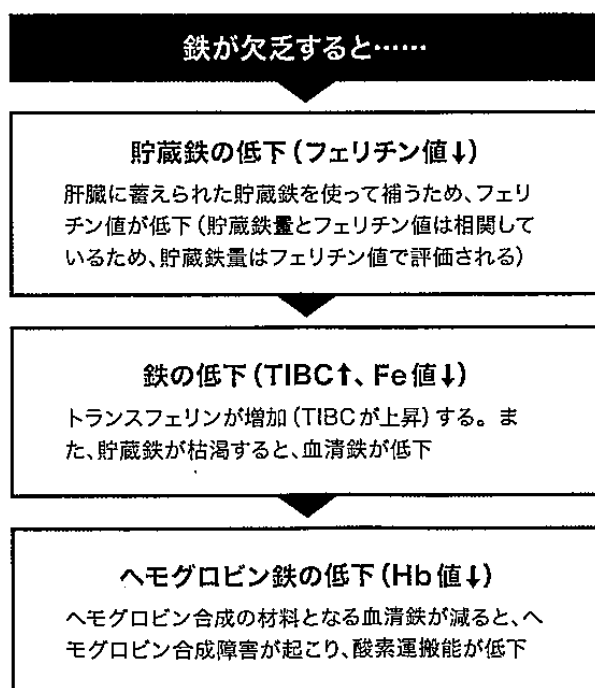
(5)**鉄剤** ⇒ 長期投与では**Fe 値**などで治療効果を確認

Hb (hemoglobin : 血色素) : M 13.7~16.8g/dL F 11.6~14.8mg/dL
Fe (血清鉄) : 50~180 μg/dL
Ferritin (フェリチン : 貯蔵鉄量に相関) : 10~250ng/mL
TIBC(total iron-binding capacity : 総鉄結合能) : 200~400 μg/dL

- a. 貧血は血中の Hb が不足して体内の酸素不足が生じた状態である。
- b. 鉄欠乏性貧血は、Hb を構成する鉄が不足することによって起こる。鉄欠乏は消化管出血や月経過多などの慢性出血による鉄分喪失や、偏食や胃切除などによる鉄分摂取・吸収不足などが原因となる。

c. 鉄欠乏性貧血への過程：血清鉄が欠乏すると、肝臓に蓄えられた貯蔵鉄を使って補う。体内の貯蔵鉄量が減少する。貯蔵鉄を輸送する蛋白質のトランスフェリンは増加する。貯蔵鉄が枯渇すると、Hb 合成の材料となる血清鉄が不足し、鉄欠乏性貧血となる。

鉄欠乏性貧血の進行（鉄剤による本症の解消は図の逆の流れになる：岸田直樹医師）



d. 鉄欠乏性貧血では、フェリチン値と Fe 値の低下に加えて、血液中のトランスフェリンと結合し得る総鉄量を表す総鉄結合能 (TIBC) の上昇が見られる。

e. **貯蔵鉄が足りず** (フェリチン値 10ng/mL 未満)、トランスフェリンが一定量以上 (TIBC が標準範囲以上) ある場合は、**鉄剤の投与が有効**となる。

f. 貧血で治療中の患者の中には、**Fe 値は低下**しているものの、**フェリチン値が高く、TIBC 値が低い**、貯蔵鉄は十分にあるが、**鉄の利用障害**が生じているケースがある。関節リウマチなど慢性疾患のコントロール不良で起こる**二次性貧血**である。

この場合、体内の鉄は不足しているわけではないので、**鉄剤を漫然**と投与していると、貯蔵鉄がたまり過ぎることで、**肝機能障害**を引き起こす恐れがある。

g. 二次性貧血の可能性も念頭に**フェリチンや TIBC などの値**を積極的に確認することが大切である。

h. 鉄剤の服用による鉄欠乏性貧血が解消される場合は、図とは逆に、**Hb が正常化**してから、さらに**3~4 ヶ月の継続投与で貯蔵鉄量が正常化**する。貯蔵鉄量が正常化、すなわち**フェリチン値の正常化**が鉄剤の処方中止の重要な指標となる。Hb が正常化したからといって、**鉄剤の服用を中止しない**ように患者に伝えたい。

(6) **活性型ビタミンD3** 製剤⇒ Ca 値だけでなく Alb 値とセットで評価

Ca : 8.8~10.1mg/dL	Alb : 4.1~5.1g/dL
--------------------	-------------------

- a. D3 製剤は、小腸、副甲状腺、腎臓のビタミンD受容体に結合し、小腸からのCa吸収、腎臓でのCaの再吸収を促進させる。
- b. 一般にカルシウムのみを大量に摂取しても、ホルモンやビタミンD₃のバランスでカルシウムの吸収や体内動態がコントロールされるため、高カルシウム血症になることは殆んどない。**活性型ビタミンD₃製剤を服用している場合には、この制御機構が崩れ、高カルシウム血症が起き易い。高カルシウム血症は食欲不振、嘔吐などの消化器症状、脱力感、精神症状などが起き、重症化すると昏睡や心停止がおきる。慢性化すると、尿路結石や間質性腎炎などが起こる。アルファカルシドールの投与量が1日当たり1μgを超えると高カルシウム血症が起き易い報告がある。**
- c. 血液中のカルシウム濃度は、主に**副甲状腺ホルモンとカルシトニン（甲状腺由来）という2つのホルモンによって調節**されている。副甲状腺ホルモンは、首の甲状腺の周りにある4つの副甲状腺でつくられる。調節は、副甲状腺の主細胞で血中カルシウム濃度を感知して、**血中のカルシウム濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加する。副甲状腺ホルモンは、また骨を刺激して血液中へカルシウムを放出させ、腎臓に働きかけて尿に排出するカルシウムの量を抑制する。血中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制することで骨量を増加させる。**
- d. 甲状腺細胞でつくられるホルモンの**カルシトニン**（血中のCaを下げるホルモン）は、**骨吸収を抑制**することにより、血液中のカルシウム濃度を下げる。
- e. 活性型ビタミンD₃製剤とCa製剤を服用している高齢患者で、**寝たきりになったのをきっかけに高Ca血症を来す**ことがある。寝たきりになると骨形成が抑制され、骨吸収が促進されるため、高Ca血症のリスクが高まる。
- f. **Ca値の上昇によって、悪心・嘔吐、倦怠感、便秘、意識障害などが起こる。認知症や寝たきり患者では、意識障害に気付きにくい上、重症化すると腎性尿崩症や急性腎障害不全を来すことがあるので注意が必要である。**
尿崩症：多尿、口渇、多飲の臨床症状とともに、尿検査にて多尿（3000mL/日以上）、低張尿（**低比重尿 1.005 以下、低浸透圧尿 300mmol/kg 以下**）を認める内分泌疾患である。
- g. 脱水が進行すると、本来は濃縮尿となり、尿比重は重くなるが、逆に尿比重が1.005と低くなった90代女性患者において、活性型ビタミンD₃製剤と利尿薬併用による脱水例がある。薬剤師が高Ca血症を疑い、医師にCaの測定を依頼したところ、13.1mg/dLであった。
- h. 血清Ca値が、**12.mg/dL 以上：中等度、14mg/dL 以上：重度の高Ca血症**とされる。

i. **注意したい Ca 値の見方**

血清 Ca の約半分はアルブミン (Alb) と結合している。**Alb が低値の患者では正確な Ca 濃度の評価が出来ない。**

j. **Alb 値が 4g/dL 以下の場合、補正 Ca 濃度を使用する。**

$$\text{補正 Ca 濃度} = \text{実測 Ca 値 (mg/dL)} + (4 - \text{Alb [g/dL]})$$

k. 本例の実測 Ca 値は 13.1mg/dL、Alb 値は 2.8g/dL で、補正 Ca 濃度は 14.3mg/dL となり、高 Ca 血症は重度であった。

1. 高齢患者の在宅や施設において、こうした高 Ca 血症患者を見逃さないために、Alb の値にも注意したい。

(7) **ワルファリンカリウム**⇒ 併用薬の相互作用に目配りする

PT-INR: 2.0 ~ 3.0 (非弁膜症性心房細動患者: 1.6 ~ 2.6)

a. PT (prothrombin time): プロトロンビン時間

PT-INR (prothrombin time-international normalized ratio)

: プロトロンビン時間 国際標準比

b. PT は血液の凝固能を見る指標で、凝固因子の第 I (フィブリノゲン)、II (プロトロンビン)、V、VII、X 因子の活性が低下すると延長する。

c. PT-INR: PT 測定値の国際間、施設の差をなくすために PT 値換算したもので、**正常値は 1.0 で、PT が延長するほど高値**になる。

$$\text{PT-INR} = (\text{患者 PT} / \text{正常 PT})^{\text{ISI}}$$

ISI: PT 試薬ごとに国際感受性指標 (International Sensitivity Index: ISI) が設定されている。1.0~1.4 くらいが多い。ISI が、1.0 に近い PT 試薬が好まれている。

d. ワルファリンは、肝臓におけるビタミン K の代謝経路の酵素を阻害するため、ビタミン K 依存性凝固因子である第 II、VII、IX、X 因子の産生が阻害される。その結果 PT が延長 (PT-INR が上昇) する。

e. **PT-INR は、一般にワルファリンの投与後、3~5 日で上昇し始め、安定した値になるのに 7~10 日**かかると言われている。

ワルファリン服用することになった患者は、投与量とともに PT-INR の値を確認して薬歴にのこし、治療域にはいつているかどうかモニタリングして行く。抗血栓療法としてワルファリンは、**PT-INR: 2.0 ~ 3.0 (非弁膜症性心房細動患者: 1.6 ~ 2.6) の範囲内で管理**する (心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2013 年改訂版)。

f. 相互作用は、ビタミン K を多く含む野菜類の過量摂取に注意する。CYP2C9 の阻害や誘導、血漿蛋白の結合の遊離などがある。**バルプロ酸ナトリウムのように、PT-INR の変動のないまま出血傾向が増大する薬剤**もある。

g. ワルファリンの飲み忘れによる PT-INR の変動にも注意する。

併用する薬剤	機序	留意点
ワルファリンの作用〈増強〉		
バルプロ酸ナトリウム	血漿蛋白結合の遊離、フエファリンゲン合成減弱、血小板凝集抑制作用	血液凝固能検査には反映されない出血傾向増大に注意
サリチル酸類	血小板凝集抑制作用、アスピリン大血投与の肝での凝固因子合成阻害、血漿蛋白結合の遊離	ワルファリンとサリチル酸類（アスピリンを含む）の相互作用は明らかで、臨床上的な可能性が高い。消炎鎮痛を目的とする場合はできるだけ併用は避けた方がよい
アミノオザロン塩酸塩	CYP2C9阻害、アミノオザロンによる甲狀腺機能異常	併用開始4～6日後にPTが有意に延長し、重大な致死性出血症を頻回に引き起こす。ワルファリンを1/3～1/2に減量し、以上も継続する（半減期が長いため） 出血症状を呈した症例も多いため、できるだけ併用は避けた方がよい
シメチジン	CYP1A2、2C9、3A4などを阻害	甲狀腺ホルモン製剤を投与して甲狀腺機能が正常化すると、ワルファリンの作用が増強する。甲狀腺機能低下患者にワルファリンを投与する場合は、先に甲狀腺ホルモン製剤を投与し、甲狀腺機能を正常に安定化させることが望ましい
甲狀腺ホルモン製剤	甲狀腺機能変化	検査値に差動がなくとも出血など十分に注意。BGはフエリン溶解現象の原因となり、抗凝回薬液がきほど強力でなくとも出血の可能性がある
ビグアナイド (BG) 薬	フエリン溶解現象	ビタミンK欠乏症が多数報告されている。特に構造中にNMTT基を持つ薬剤（注射のみ）は出血傾向が高い。ただしNMTT基がなくとも報告あり。セフェキシム、セフトキシム、セフトキシム、セフトキシムでは添付文書の併用注意に記載あり 重篤な出血症状を呈した症例あり。半減期が60時間以上と長いため、併用は避けることが望ましい
セフェム系抗菌薬	広域スペクトラムの薬剤では、ビタミンK産生グラム陰性細菌の抑制、NMTT基はワルファリン合成過程でビタミンK利用阻害作用	
アスロロイシン水和物	不明	相互作用が多く報告されている
シクロロキサジン塩酸塩	不明	
サリチル酸類	血漿蛋白結合の遊離、肝代謝阻害	特にアスロロイシン、トピロキサム、ピロキサリン、ピロキサリンは相互作用の発生頻度が高いので、併用は避けた方がよい
メトロニダゾール	肝薬物代謝酵素阻害	臨床的に重大な副作用が生じることが明らかになっている。できるだけ併用を避けた方がよいが、やむを得ず併用する場合、ワルファリンを1/3～1/2に減量する必要がある可能性
シスルチアラム	不明	併用はできるだけ避ける
ワルファリンの作用〈増強・減弱〉		
ヒダントイン系抗てんかん薬	血漿蛋白結合の遊離〈増強〉 肝薬物代謝酵素誘導〈減弱〉	互いにその作用に影響するので併用はできるだけ避ける
ワルファリンの作用〈減弱〉		
カルバマゼピン	肝薬物代謝酵素誘導	ワルファリンの増量（2倍程度）を要する可能性
副腎皮質ホルモン	薬固能亢進	副腎皮質ホルモンの副作用として血栓症があることから、併用はできるだけ避けた方がよい
リファンピリン	CYP3A4、2C9などの誘導	明らかな強い相互作用。併用開始1週間以内、僅とんどの程度で相互作用が検出され、その後は血漿薬物濃度の低下に注意し、その程度よりワルファリンを2～3倍に増量する。リファンピリンの併用中止後、ワルファリンの作用は1週間以内で回復すると見られるので、ワルファリンを増量する
ワルファリンの作用〈変動〉		
抗甲狀腺ホルモン製剤	甲狀腺機能変化、抗甲狀腺ホルモン製剤による低プロトロンビンは血	甲狀腺機能が亢進すると、凝固因子の合成・異化排泄の亢進により、相対的にワルファリンの作用が増強する。抗甲狀腺ホルモン製剤を増量する必要がある可能性がある（免却上の作用減弱）

※一般の薬間で処方頻度が高く、特に注意すべき薬剤を抜粋、一部改変

ワルファリンとの併用で特に注意すべき主な薬剤

<併用禁忌と定められた相互作用>

1) ピモジド (オーラップ) ⇔

アゾール系抗真菌薬 (外用薬は除かれる) : イトラコナゾール (イトリゾール)、フルコナゾール (ジフルカン)、ボリコナゾール (ブイフェンド)、ミコナゾール (フロリードゲル経口用、フロリード注)、ホスフルコナゾール (プロジフ注)。

マクロライド系抗生物質 : クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド)、エリスロマイシン (エリスロシン)。

パロキシチン (パキシル)、フルボキサミン (デプロメール、ルボックス)。セルトラリン (ジェイゾロフト)。エスシタロプラム (レクサプロ)。キヌプリスタチン・ダルホプリスタチン (シナシッド注)。アプレピタント (イメンド)。ホスアプレピタントメグルミン (プロイメンド注)。

HIV プロテアーゼ阻害剤 : リトナビル (ノービア)、合剤ロビナビル・リトナビル (カレトラ)、メシル酸ネルフィナビル (ビラセプト)、硫酸アタザビル (レイアタツ)、ホスアンプレナビルカルシウム (レクシヴァ)。

QT 延長を起こすことが知られている薬剤 : 144 品目 (2013 年 2 月) **薬理的相加作用タイプの QT 延長**

① 臨床症状と機序

- ・ **ピモジド単独でも QT を延長させ、心室性不整脈 (Torsades de pointes) を引き起こすことがある。** 主に **CYP3A4 を阻害する薬剤** (相互作用のメッカ・デパート) がピモジドの血中濃度を上昇させることがある。生死にかかわる心室性頻脈不整脈の危険性がある。また、CYP2D6、CYP1A2 の関与も報告されている。

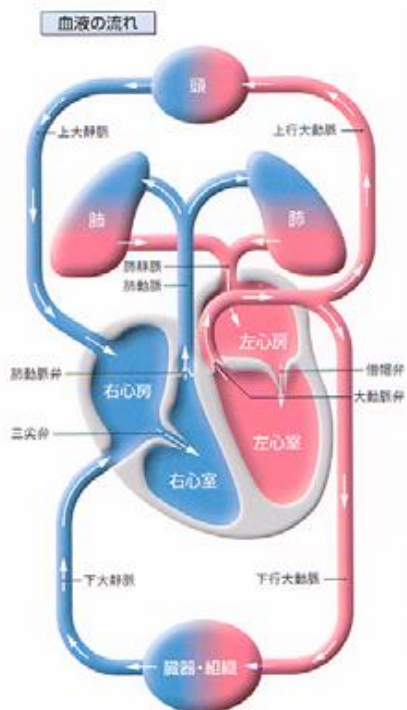
イトラコナゾールは強力な CYP3A4 の阻害剤である。

クラリスロマイシンとの併用では、死亡例が報告されている。

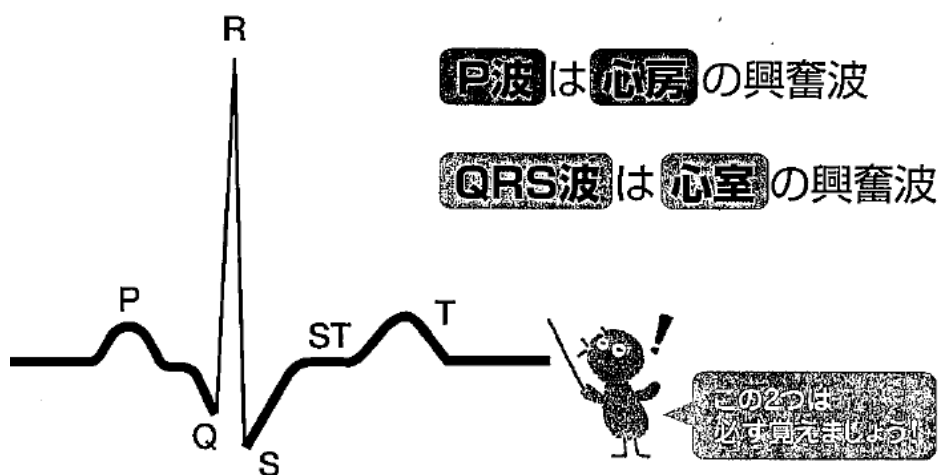
- ・ **アゼルニジピンとイトラコナゾールとの併用により、アゼルニジピンの AUC が 2.8 倍に上昇することが報告**されている。これは同様に **CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、アゼルニジピンのクリアランスが低下して血中濃度が上昇する。**
HIV プロテアーゼ阻害剤との併用も CYP3A4 阻害作用によって、アゼルニジピンのクリアランスが低下する。なお、マクロライド系抗生剤は併用注意となっている。

・血液の流れ

全身 → 右心房 → 右心室 → 肺 → 左心房 → 左心室（ポンプ機能） → 全身



(引用：標準ケア計画 心不全)



(引用：松井由美恵著、はじめてのモニター心電図、pp. 9 MC メディカ出版、2006)

・QT とは、心電図における心室の興奮の始めから終わりを表す。

② 対処法

- ・抗真菌薬の中で、塩酸テルビナフィン（ラミシール）は CYP3A4 を阻害しないようである。抗生剤では、アジスロマイシン（ジスロマック）は CYP3A4 を阻害しないようである。

なお、他に CYP3A4 に関与するものに、シクロスポリン（サンディミュン）、ジルチアゼム（ヘルベッサ）、ベラパミル（ワソラン）、グレープフルーツジュース等があり、併用に注意する。

* 日本脳炎ワクチン接種後に男児の死亡

・2012年10月、10歳男児がワクチン接種から5分後に心肺停止を起こして約2時間後に死亡した。厚労省の小委員会は、死亡は日本脳炎ワクチン接種との関連性が極めて低いと結論付けされた。男児は広汎性発達障害（小児自閉症）で通院しており、その治療に2種の抗精神病薬ピモジド（オーラップ）、アリピプラゾール（エビリファイ）と SSRI のセルトラリン（ジェイゾロフト）を併用していた。向精神病薬3種を服用していた。オーラップとジェイゾロフトは、併用禁忌（オーラップの血中濃度が高くなり QT 延長が発現し易い）である。なお、エビリファイにも QT 延長が報告されている。しかし、男児の死後に測定した血中薬物濃度は、異常に高くなっていなかったと報告されている。3剤の服用は1日1回夕方服用で、ワクチンの接種は17時であり、接種時の血中濃度は最も低いレベルの時間帯であった。

・我国で広汎性発達障害（小児の自閉性障害）に適応のある薬剤はオーラップのみであったが、リスペリドン（リスパダール：追加適応取得：2016.2）、アリピプラゾール（エビリファイ：追加適応取得：2016.11）が加わった。

エビリファイは症状コントロールに効果（FDA：小児6～17歳の自閉症による易刺激性（かんしゃく）に適応認可）があり、ジェイゾロフトは特にこだわりが強い場合に、オーラップは過去の体験を思い出すフラッシュバックがかなり強い場合に使用される。症状によっては、併用禁忌であるオーラップとジェイゾロフトの併用を使わざる得ない場合があると専門医がコメントしている。突然死の原因となる QT 延長の危険性が増す併用禁忌のオーラップとジェイゾロフトを併用し、さらに QT 延長の副作用のあるエビリファイも投薬された。「感染症分科会予防接種部会・日本脳炎に関する小委員会」は、男児の死亡は日本脳炎ワクチン接種との関連性が極めて低いと結論付けし、死因は QT 延長症候群の可能性が最も高いであろうと推測された。

*発達障害とは、以下の3つの障害に分類される。

- ①広汎性発達障害：アスペルガー症候群、自閉症
- ②注意欠陥・多動性障害（AD/HD：Attention Deficit Hyperactivity Disorder）
- ③学習障害（LD）

2 **スルトプリド塩酸塩（バルネチール）** ⇔ エピネフリン（ボスミン注）。

アミオダロン（アンカロン）、硫酸キニジン。ピモジド（オーラップ）。

三環系抗うつ薬：イミプラミン（トフラニール）、アミトリプチリン（トリプタノール）、クロミプラミン（アナフラニール）等。

① 臨床症状と機序

エピネフリンの作用を逆転させ血圧降下となる。

本剤はQT延長をきたし、心室性不整脈（Torsades de pointes）を引き起こすことがある。アミオダロンとキニジンは、それぞれにQT延長をきたすので、重篤な不整脈の危険性がある。三環系抗うつ薬もQT延長をきたすことがある。薬理的相加作用タイプのQT延長。

② 対処法

チオリダジン（メレリル：販売中止）以外のフェノチアジン系向精神薬は、QT延長作用を持っているが、影響が少ないと報告されている。しかしピモジドはQT延長を有意に引き起こすので適切でない。スルトプリドと安全に併用できる抗不整脈薬なく、他の抗不整脈薬・ジソピラミド（リスモダン）、プロカインアミド（アミサリン）、ソタロール（ソタコール）などもQT延長を引き起こすことがあるので、慎重に併用する。三環系以外の抗うつ薬であるSSRIのマレイン酸フルボキサミン（デプロメール、ルボックス）、塩酸パロキセチン（パキシル）、SNRIのミルナシプラン（トレドミン）は、QT延長が報告されていないので併用可能薬剤である。

3 **塩酸セレギリン（エフピー）** ⇔ 塩酸ペチジン（オピスタン）。トラマドール塩酸塩（トラマール）。三環系抗うつ薬：イミプラミン（トフラニール）、アミトリプチリン（トリプタノール）塩酸クロミプラミン（アナフラニール）等。SSRI：パロキセチン（パキシル）、フルボキサミン（デプロメール、ルボックス）、

エシタロプラム（レキサプロ）。SNRI：ミルナシプラン（トレドミン）、デュロキセチン（サインバルタ）、ベンフラキシン（イフェクサー）。NaSSA：ミルタザピン（リフレックス/レメロン）。アトモキセチン塩酸塩（ストラテラ）。タペンドール（タペンタ：中止後2週間以内）。

エフピー添付文書記載なし：（リタリン/コンサータ。四環系抗うつ薬。トリプタン系片頭痛用薬。メジコン）。

① 臨床症状と機序

塩酸ペチジンとの併用で、機序は不明であるが、高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。過剰のセロトニン作用（セロトニン症候群）によって、重篤な有害反応（興奮、混乱、異常高熱、痙攣、発作、振戦、硬直、発汗、昏睡）が起こることがある。セロトニン再取り込みに強い阻害作用を持つ三環系抗うつ薬のイミプラミンで、死亡例も報告されている。

セレギリンはMAO-B阻害剤であるが、用量が10mg/日を超えた場合は、非選択的なMAO阻害剤として作用することがある。また、SSRIのパロキセチン、フルボキサミン、そしてSNRIのミルナシプランも同様に脳内のセロトニンなどのモノアミンの総量が増加する。臭化水素酸デキストロメトルファン（メジコン）も併用禁忌となっている。

② 対処法

三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIをどうしても使用する時は、**セレギリンの投与を中止してから、少なくとも14日（できれば18~20日）を経過してから投与を開始する。**モルヒネはMAO阻害剤との相互作用が少ないとされている。セロトニン作動性薬剤である**デキストロメトルファン**の使用も**14日間の間隔**をあける。**リン酸コデイン**はデキストロメトルファンよりもMAO阻害剤との相互作用が少ないとされている。

- 4 ♪ **勃起不全薬：シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ）、レバチオ：肺動脈性肺高血圧症用薬。タダラフィル（シアリス）、ザルティア：前立腺肥大症用薬、アドシルカ：肺動脈性肺高血圧症用薬** ⇔ **硝酸剤**或いは**一酸化窒素（NO）供与剤**：ニトログリセリン（ニトロペン、バソレーター、ニトロダームTTS、ミリステープ）。亜硝酸アミル。硝酸イソソルビド（ニトロール、フランドル、アイトロール）。ニコランジル（シグマート）。ニプラジロール（ハイパージュール：β遮断+NO供与）。リオシグアト（アデムパス）。

① 臨床症状と機序

硝酸剤或いは一酸化窒素（NO）供与剤は、**cyclic GMP 産生を促進**し、降圧作用を示す。一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全薬のシルデナフィル、バルデナフィル（レビトラ）、タダラフィルは、**cyclic GMP の分解を抑制**することから、併用により、**cyclic GMP の増大**を介する降圧作用を増強する。ニコランジルについても同様である。

・ **cyclic GMP：血管拡張（血管平滑筋）作用（血圧低下）、抗血小板作用を示す。**

② 対処法

硝酸剤或いは一酸化窒素（NO）供与剤を服用中は、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全薬のシルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの服用は禁忌である。

- 5 ♪ **塩酸バルデナフィル（レビトラ）** ⇔ **硝酸剤**或いは**一酸化窒素（NO）供与剤**。

アゾール系抗真菌薬（外用薬は除かれる）：イトラコナゾール（イトリゾール）。

HIVプロテアーゼ阻害剤：リトナビル（ノービア）、合剤ロビナビル・リトナビル（カレトラ）、メシル酸ネルフィナビル（ビラセプト）、硫酸アタザビル（レイアタッツ）、ホスアンプレナビルカルシウム（レクシヴァ）。

クラスIa抗不整脈：硫酸キニジン、プロカインアミド（アミサリン）、ジソピラミド

(リスモダン)、塩酸ピルメノール (ピメノール)、コハク酸シベンゾリン (シベノール)。**クラスⅢ抗不整脈**:アミオダロン (アンカロン)、塩酸ソタコール (ソタコール)、リオシグアト (アデムパス)。

① 臨床症状と機序

- ・硝酸剤或いは一酸化窒素 (NO) 供与剤: 上記5の項に示した。
- ・アゾール系抗真菌薬: CYP3A4 の阻害作用により、バルデナフィルのクリアランスが減少して、AUC が10倍に増加し、Cmax が4倍に上昇した。
- ・HIV プロテアーゼ阻害剤: CYP3A4 の阻害作用により、クリアランスが減少して、バルデナフィルの血中濃度が上昇し、T1/2 が延長する恐れがある。
- ・クラスⅠa 抗不整脈、クラスⅢ抗不整脈: これらの薬剤は、QTc の延長作用があり、併用により、**相加的な QTc の延長の恐れ**がある。

② 対処法

硝酸剤或いは一酸化窒素 (NO) 供与剤、アゾール系抗真菌薬、HIV プロテアーゼ阻害剤等を服用中は、バルデナフィルを使用しない。

- 6 免疫抑制剤: ミゾリビン (ブレディニン)、アザチオプリン (イムラン、アザニン)、シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)、タクロリムス (プログラフ)、ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト)、副腎皮質ホルモン製剤: (酢酸コルチゾン (コートン)、デキサメタゾン (デカドロン)、プレドニゾロン (プレドニン)、メチルプレドニゾロン (メドロール))。

⇔ 生ワクチン・乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG。

① 臨床症状と機序

免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおれがある。

② 対処法

免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン剤を投与中に生ワクチンを接種しない。

免疫抑制剤: アザチオプリン (イムラン、アザニン)

メルカプトプリン (ロイケリン)

⇔ フェブキソスタト (フェブリク)、トピロキソスタット (ウリアデック、トピロリック)。

① 臨床症状と機序

骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。

アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で

知られている。キサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつ薬剤は、同様の可能性がある。

- 7 **ボセンタン (トラクラア)** ⇔ グリベンクラミド (ダオニール)、シクロスポリン (サンデミュン、ネオオーラル)、タクロリムス (プログラフ)。

① 臨床症状と機序

ボセンタン単独投与 (13.6%) よりも、グリベンクラミドとの併用 (29.0%) により、トランスアミナーゼ値上昇の発現率が増加したと報告されている。肝酵素値上昇の発現機序について詳細は明らかでは無いが、動物実験においてボセンタン及びグリベンクラミドは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらすことが報告されており、胆汁酸塩の肝細胞障害作用により肝障害が引き起こされる可能性が示唆されている。

ボセンタンは、主に CYP2C9、CYP3A4 で代謝される。シクロスポリンは CYP3A4 活性阻害作用があり、また輸送蛋白阻害による肝細胞への取り込み阻害もあるので、ボセンタンの血中濃度を上昇させる。タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝されるので、ボセンタンの血中濃度を上昇させる。これはシクロスポリンと同等以上にボセンタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。

② 対処法

ボセンタンを使用する場合は、グリベンクラミドの投与を中止し、他剤に変更する。

- 8 **バルプロ酸ナトリウム (デパケン)** ⇔ カルバペネム系抗生物質経口薬：テビペネムピボキシル (オラペネム)。カルバペネム系抗生物質注射薬：パニペネム・ベタミプロン (カルベニン)、メロペネム (メロペン)、イミペネム・シラスタチン (チエナム)、ピアペネム (オメガシン)、ドリペネム水和物 (フィニバックス)。

① 臨床症状と機序

カルバペネム系抗生物質の併用は、バルプロ酸の血中濃度を低下させるので、てんかん発作を再発させることがある。

② 対処法

バルプロ酸の投薬の際には、カルバペネム系抗生物質の有無を確認する。併用時には、カルバペネム系抗生物質以外の抗生剤を使用する。

- 9 **ポリコナゾール (ブイフェンド)** ⇔ リファンピシン (リファジン)。エファビレンツ (ストックリン)。リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ)。カルバマゼピン (テグレート)。長時間作用型バルビツール酸誘導体 (フェノバルビタール)。

ピモジド (オーラップ)。硫酸キニジン。フェニトイン (アレビアチン)。

① 臨床症状と機序

ポリコナゾールは、CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 で代謝され、また CYP2C19、

CYP2C9、CYP3A4 の阻害作用を示す。

- ・リファンピシンとの併用により、ボリコナゾールの C_{max} は 93%、AUC は 96%減少した。リファンピシンはボリコナゾールの代謝酵素 CYP3A4 を誘導する。
- ・エファビレンツとボリコナゾールの併用は、ボリコナゾールの C_{max} は 61%、AUC は 77%減少し、エファビレンツの C_{max} は 1.4 倍、AUC は 1.4 倍増加した。エファビレンツはボリコナゾールの CYP2C19、CYP2C9 を誘導し、ボリコナゾールはエファビレンツの CYP3A4 を阻害する。
- ・リトナビル含有製剤との併用により、ボリコナゾールの C_{max} は 66%、AUC は 82%減少した。リトナビルは、ボリコナゾールの代謝酵素 CYP2C19、CYP2C9 を誘導する。
- ・カルバマゼピン或いは長時間作用型バルビツール酸誘導体との併用により、ボリコナゾールの代謝が促進され血中濃度が減少する恐れがある。これらの薬剤は、ボリコナゾールの代謝酵素 CYP3A4 を誘導する。
- ・ボリコナゾールとピモジド或いは硫酸キニジンとの併用により、ピモジドや硫酸キニジンの血中濃度が増加し、QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes) などの心血管系の副作用を引き起こす恐れがある。ボリコナゾールはピモジドや硫酸キニジンの代謝酵素 CYP3A4 を阻害する。
- ・ボリコナゾールとフェニトインとの併用により、ボリコナゾールがフェニトインの代謝酵素 CYP2C9 を阻害して、フェニトインの血中濃度が上昇し (C_{max} は 17 倍、AUC は 1.8 倍増加)、フェニトインがボリコナゾールの代謝酵素 CYP3A4 を誘導して、ボリコナゾールの血中濃度が低下 (C_{max} は 49%、AUC は 69%減少) することがある。

② 対処法

ボリコナゾール投薬中は、これらの薬剤を使用しない。

10 チザニジン塩酸塩 (テルネリン) ⇔ フルボキサミン (ルボックス、デプロメール)。
シプロキサシン (シプロキサシ)。

① 臨床症状と機序

チザニジンは、主に CYP1A2 で代謝される。フルボキサミン或いはシプロキサシンとの併用により、チザニジンの血中濃度は上昇し、その AUC が前者では 33 倍、後者では 10 倍にそれぞれ上昇した。これは、フルボキサミンやシプロキサシンの CYP1A2 阻害作用による。著しい血圧低下、傾眠、めまい、精神運動能力の低下等が現れる。

② 対処法

チザニジン投与中は、これらの薬剤を使用しない。他の CYP1A2 を阻害作用する薬剤の併用に注意する。

- 11 トリアムテレン (トリテレン) ⇔ インドメタシン (インテバン)、ジクロフェナク (ボルタレン)。エプレレノン (セララ)。タクロリムス (プログラフ)

① 臨床症状と機序

併用により急性腎不全が報告されている。トリアムテレンの腎毒性は腎のプロスタグランディン E 及びF 合成促進による腎血管の拡張による血流促進によって守られているが、インドメタシン、ジクロフェナクなどの NSAIDS は、腎のプロスタグランディン合成を抑制するため、トリアムテレンの腎血流量低下作用が増強される。エプレレノンの併用でカリウム貯留作用が増強され、血清カリウム値が上昇する。タクロリムスの併用で高カリウム血症になることがあり、両剤の副作用が相互に増強される。

② 対処法

急性の腎不全に注意し、患者の全身状態、腎機能、血清カリウム値等を観察する。併用により腎不全が起こったら、一方または両方の薬剤の使用をただちに中止する。中止後 2～3 日で症状はおさまるが、腎機能の完全回復には数週間かかることがある。

- 12 トシプロフロキサシン塩酸塩 (シプロキサ) ⇔ チザニジン (テルネリン)。
ケトプロフェン (カピステン注、ケトプロフェン坐剤)。

- 13 ノルフロキサシン (バクシダール)、ロメフロキサシン (バレオン)、フルリフロキサシン (スオード) ⇔ フルルビプロフェン (フロベン)。

① 臨床症状と機序

ニューキノロン系抗菌剤 (NQ 薬) は、**中枢神経における GABA の受容体への結合を阻害**し、痙攣を誘発する作用を有することが知られている。NSAIDS の併用により GABA 受容体への阻害作用が増強され、ニューキノロン系抗菌剤の痙攣誘発作用をより増強すると考えられている。

② 対処法

痙攣の発現が報告されているニューキノロン系抗菌剤と NSAIDS の併用は避ける。**他の組み合わせでの併用時も痙攣の発現に注意**する。症状が現れるようであれば、両剤の投与を中止する。特にてんかん等の痙攣性疾患をもつ者やその既往歴を有するものに副作用が起こりやすい。また、ニューキノロン系抗菌剤でも種類によって起こりやすさが違う。使用する薬剤によっては注意が必要である。

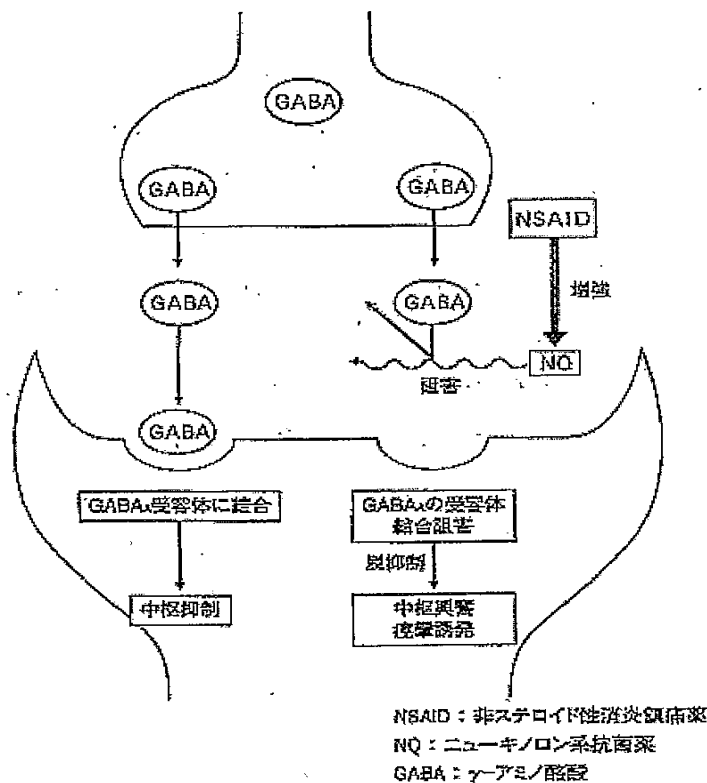


図1. NSAIDとNQ薬による痙攣誘発の機序(仮説)

(引用：福岡県薬剤師会 薬事情報センター 薬Q&A)

GABA の受容体結合を阻害する強さの比較；NQ 薬の単独投与（代表 NQ 薬商品名）

バクシダール>シプロキササン>オゼクックス/トスキサシン>>タリビット>クラビット

NQ 薬との併用が可能と考えられる NSAIDs

- ・塩基性 NSAIDs：ソランタール ・アスピリン、ハイペン/オステラック
- ・GABA（γ-アミノ酪酸）：ヒトの脳に存在、抑制系の神経伝達物質→ 脳のパニックを抑える、イライラを抑制→ **リラックス効果**あり、玄米、チョコレート、味噌、などに多くあり。

ガンマロン錠：頭部外傷後遺症の諸症状（のぼせ、頭痛、耳鳴、意識障害、意欲低下）

② 対処法

痙攣の発現が報告されているニューキノロン系抗菌剤と NSAIDs の併用は避ける。他の組み合わせでの併用時も痙攣の発現に注意する。症状が現れるようであれば、両剤の投与を中止する。特にてんかん等の痙攣性疾患をもつ者やその既往歴を有するものに副作用が起こりやすい。また、ニューキノロン系抗菌剤でも種類によって起こりやすさが違う。使用する薬剤によっては注意が必要である。

14 イブプロフェン (ブルフェン) ⇔ ジドブジン (レトロビル)。

① 臨床症状と機序

血友病患者において出血傾向が増強された報告がある。機序は不明である。

② 対処法

ジドブジン投与中は、他の NSAIDS を考慮する。

15 リトナビル (ノービア) ⇔

1) : 硫酸キニジン、塩酸ベプリジル (ベプリコール)、
酢酸フレカイニド (タンボコール)、塩酸プロパフェノン (プロノン)、塩酸アミオダ
ロン (アンカロン)、ピモジド (オーラップ)、ピロキシカム (フェルデン)、アンピロ
キシカム (フルカム)、臭化水素酸エレトリプタン (レルパックス)、
塩酸バルデナフィル (レビトラ)、アゼルニジピン (カルブロック)。

2) : ジアゼパム (セルシン)、クロラゼブ酸二 K (メンドン)、エスタゾラム (ユーロ
ジン)、フルラゼパム (ダルメート)、トリアゾラム (ハルシオン)、ミダゾラム (ドル
ミカム)。

① 臨床症状と機序

1) : 併用によりこれらの薬剤の血中濃度を大幅に上昇して、不整脈、血液障害、痙攣
等の重篤な又は生命に危険を及ぼす事象を引き起こすことがある。

2) : 併用により過度の鎮静や呼吸抑制等の発現することが予測される。

リトナビルは、CYP3A4 と強い親和性を示し、他の薬剤即ち CYP3A4 で代謝される薬
剤の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。リトナビルの連用
により肝の CYP の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。

② 対処法

リトナビルは主に CYP3A4 で代謝されるが、本剤と全ての薬剤との併用が検討されて
いる訳ではないので、本剤を投与中に他剤を併用する場合、或いは、他剤を投薬中に
本剤を投与する場合は、可能な限り薬物血中濃度を測定することが勧められ、用量に
留意して慎重に投与する必要がある。

16 ジソピラミド (リスモダン) ⇔ 塩酸バルデナフィル水和物 (レビトラ)、モキシフ
ロキサシン (アベロックス)。トレミフェン (フェアストーン)。フィンゴリモド (イム
セラ/ジレニア)。

① 臨床症状と機序

ジソピラミドは、スパルフロキサシン或いは塩酸バルデナフィル水和物との併用によ
り、QT 延長、心室性不整脈を起こすことがある。併用によって QT 延長作用が相加的
に増強される。

② 対処法

ジソピラミドには、QT 延長作用を有する薬剤を併用しない。

17 **♪キャベジン U 配合散、セチロ配合錠**

⇔ **テトラサイクリン系抗生物質（ミノマイシン）。**

① 臨床症状と機序

テトラサイクリン系抗生物質の効果を減弱させる。2 価、3 価の金属とキレートを形成し、消化管からの吸収を減弱させる。

キャベジン：Al, Mg, Ca 含有、（ミノマイシン添付文書は併用注意）

セチロ配合錠：大黃、センナ、酸化マグネシウム、（ミノマイシン添付文書は併用注意）

② 対処法

2～3 時間の服用間隔で、相互作用を回避できる。

18 **酢酸メドロキシプロゲステロン（ヒスロン H 200mg 錠）**

⇔ ホルモン剤：黄体ホルモン、卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモン。

① 臨床症状と機序

併用によって、血栓症を起こすおそれが高くなる。ヒスロン H 200mg 錠は単独で、重篤な動・静脈血栓症による死亡例が報告されている。併用により、凝固促進作用が一層増大する。

② 対処法

この薬剤は併用しない。ヒスロン 5mg 錠は併用注意となっている。

19 **ミトタン（オペプリム）** ⇔ **スピロラクトン（アルダクトン A）。**

① 臨床症状と機序

ミトタンは、副腎癌及びクッシング症候群のステロイドホルモン過剰分泌を抑制して、副腎の原発腫瘍及びその転移巣に作用して腫瘍を縮小させるが、スピロラクトンはこの作用を阻害すると報告されている。

② 対処法

ミトタン投与中は、他の利尿剤を使用する。

20 **♪タンニン酸アルブミン（タンナルピン）** ⇔ **硫酸鉄（フェログラデュメット）、フマル酸第一鉄（フェルム）、クエン酸第一鉄ナトリウム（フェロミア）、溶性ピロリン酸第二鉄（インクレミン）。**

① 臨床症状と機序

併用により相互に作用が減弱することがあるので併用しない。鉄と結合し、タンニン

酸鉄となり、タンニン酸による収斂作用が減弱する。不溶性の塩である高分子キレート形成する。

② 対処法

鉄剤の添付文書は、併用注意であるが、タンニン酸アルブミンの添付文書は、併用禁忌である。同時併用を避け、**2～3時間の服用間隔で、相互作用を回避**できる。

21 **パルミチン酸レチノール (チョコラ A)** ⇔ エトレチナート (チガソン)、トレチノイン (ベサノイド)、タミバロテン (アムノレイク)。

① 臨床症状と機序

- ・エトレチナート：ビタミン A の正常血中濃度に影響を及ぼさないが、ビタミン A 過剰症と類似した症状（脳神経系：大泉門膨隆、神経過敏、頭痛。消化器系：食欲不振、嘔吐。肝臓：肝腫大。皮膚：脱毛、掻痒感。その他：体重増加停止、四肢痛、骨痛、関節痛）などの過剰症を呈することがある。
- ・トレチノイン（ビタミン A の活性代謝産物）、タミバロテン（ビタミン A と同じレチノイド）：ビタミン A 過剰症と類似した副作用を現わす。

② 対処法

エトレチナート、トレチノイン、タミバロテンなどを投与中は、ビタミン A 製剤を使用しない。

22 **メナテトレノン (グラケー)** ⇔ ワルファリンカリウム (ワーファリン)。

① 臨床症状と機序

ワルファリンカリウムは、肝細胞のビタミン K 代謝サイクルを阻害して、凝固能のない血液凝固因子を産生することで抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示すので、ビタミン K 製剤のメナテトレノンは、ワルファリンカリウムの作用を減弱させる。

② 対処法

メナテトレノンを投与中に患者がワルファリン療法を必要とする時は、ワルファリン療法を優先して、メナテトレノンの投与を中止する。ワルファリンが維持量に達するまで血液凝固能のモニタリングを行う。他の骨粗鬆症治療薬を使用する。

23 **グルコン酸カルシウム (カルチコール末)** ⇔

リン酸エストラムスチンナトリウム (**エストラサイト**)。

グルコン酸カルシウム (カルチコール注) ⇔ 強心配糖体 (ラニラピッドなど)。

① 臨床症状と機序

末：Ca イオンとリン酸エストラムスチンナトリウムとの間に不溶性のキレート複合体が形成されるために、同時服用により吸収が抑制されリン酸エストラムスチンナトリウムの制癌作用が減弱する。

注射：Ca が強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。

② 対処法

末：両剤の同時服用をさげ、投与間隔を2～3時間ずらす。

24 トロンビン（経口用トロンビン） ⇔ トラネキサム酸（トランサミン）。

① 臨床症状と機序

凝血を促進させるイブシロン-アミノカプロン酸やトラネキサム酸は、トロンビンの血栓作用を相加的に増大させる。

② 対処法

併用しない。抗アレルギーや抗炎症作用を期待する場合は、他の同効薬を使用する。

25 ▶テガフル・ギメラシル・オテラシル K（ティーエスワン） ⇔

- ・フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤：フルオロウラシル（5-FU）、テガフル（フトラフル）、テガフル・ウラシル（ユーエフティ）、ドキシフルリジン（フルツロン）、カペシタピン（ゼローダ）。
- ・ホリナート・テガフル・ウラシル療法（ロイコボリン、ユーゼル）。
- ・レボリナート・フルオロウラシル療法（アイソボリン）。
- ・フツ化ピリミジン系抗真菌剤：フルシトシン（アンコチル）。
- ・クロザピン（クロザリル）。

① 臨床症状と機序

ホリナート・テガフル・ウラシル療法におけるホリナートとティーエスワンとの併用或いはフルシトシンとの併用によって、ギメラシルが5-FUの異化代謝を阻害し、血中5-FU濃度が著しく上昇して、重篤な骨髄抑制や下痢、激しい腹痛、口内炎等の消化器障害の発現がある。**ティーエスワンの添付文書にクロザリルとの併用禁忌の記載がないが、クロザリルにはその記載あり。**

② 対処法

ティーエスワン投与中及び中止後少なくとも7日以内は、ホリナート・テガフル・ウラシル療法を施行しない。

26 小柴胡湯 ⇔ インターフェロン製剤：インターフェロン α 、インターフェロン β 。

① 臨床症状と機序

インターフェロン製剤で**間質性肺炎**の発現があり、症状として発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等の呼吸器症状が現れる。慢性肝炎における小柴胡湯の投与で間質性肺炎の発現がある。両剤の併用で間質性肺炎の発現によって死亡例が報告されている。

② 対処法

インターフェロン療法に小柴胡湯を使用しない。

インターフェロン製剤の自己注；多発性骨髄腫、HB 肝炎（2 週間診察→ 1 ヶ月 1 回診察）

27 **塩酸リンコマイシン（リンコシン）、塩酸クリンダマイシン（ダラシン）** ⇔
エリスロマイシン（エリスロシン等）。

① 臨床症状と機序

上記薬剤の併用によって、拮抗作用が生じる。細菌のリボゾーム 50 サブユニットへの親和性が、エリスロマイシンの方がリンコマイシンやクリンダマイシンより高いため、併用してもリンコマイシンやクリンダマイシンの効果が現れないと考えられる。

エリスロシン添付文書：記載なし。

② 対処法

他の抗生剤を考慮する。

28 **プラジカンテル（ビルトリシド）** ⇔ リファンピシン（リファジン）。

① 臨床症状と機序

上記薬剤の併用によって、プラジカンテルの血中濃度が約 100%低下すると報告されている。

リファンピシンにより、CYP3A4 が誘導され、プリジカンテルの代謝が促進するたである。

② 対処法

プラジカンテルを使用する場合（投与期間は 1～2 日間）は、リファンピシンの投与を中止する。

29 **オメプラゾール（オメプラゾン/オメプラール）** ⇔ **クロピドグレル（プラビックス）**

① 臨床症状と機序

厚労省は、上記の相互作用を併用注意に追加した（2010/4）。しかし、**欧米では併用を避ける（警告）**としている。クロピドグレルは、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。オメプラゾールは、CYP2C19 を阻害するので、クロピドグレルの薬効が減弱する。

② 対処法

オメプラゾール、ランソプラゾール（タケプロン）に比較して、薬物代謝酵素 CYP2C19 への依存度が低いラベプラゾール（パリエット）に変えてみる。また、H2 遮断薬に変更も考えられる。

*ロンドン大学の調査報告は 2 万 4 千人のコホート研究で**クロピドグレルと PPI の相互作用は臨床的に重要でない**とした。（MTPPro 2012.7.13：BMJ 2012；345；e4388）

30 **アリスキレンフマル酸塩（ラジレス）、ダビガトラン（プラザキサ）、
リバーロキサバン（イグザレルト）、コルヒチン**

⇨ **イトラコナゾール（イトリゾール）、シクロスポリン（サンディミュ
ン、ネオーラル）**

① 臨床症状と機序

併用によりの血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与（空腹時）によりアリスキレンフマル酸塩の AUC が約 5 倍以上に上昇したため、併用禁忌（イトラコナゾール、シクロスポリン）となった。

アリスキレンフマル酸塩の P 糖蛋白（Pgp）を介した排出がこれらの薬剤により抑制されると考えられる。ダビガトランはイトリゾールとの併用により血中濃度が上昇して、抗凝固作用が増強し出血のおそれがある。P 糖蛋白を介した輸送（排出）が阻害されることによる。ダビガトランと P 糖蛋白阻害薬剤との併用で、5 名の死亡例があり、70 歳以上・腎障害があり、消化管出血を発現した。ダビガトラン、リバーロキサバンは、イトラコナゾールと併用禁忌である。コルヒチンは、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、CYP3A4 を強く阻害する薬剤又は P 糖蛋白を阻害する薬剤との併用は禁忌である。肝・腎の正常の場合は併用注意である。

P 糖蛋白質の基質となる薬剤の多くは CYP3A4 基質と重複している。

② 対処法

他の降圧薬の使用を考慮する。

<トランスポーターについて>

トランスポーターとは、生体膜に存在する膜タンパク質の一種であり、本来は糖、アミノ酸などの栄養物質あるいはホルモンなどの生理活性物質を細胞内外へ輸送する、生体維持上不可欠なタンパク質群である。近年、このトランスポーター群が、薬剤の体内への取り込みや排出などに重要な働きをすることが判明している。

in vivo典型阻害薬

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬
P-gp	ABCB1	アミオダロン（アンカロン他） クラリスロマイシン ^{a)} （クラリシッド、クラリス他） シクロスポリン ^{b)} （サンディミュン、ネオーラル他） イトラコナゾール（イトリゾール他） キニジン（キニジン硫酸塩） ラノラジン* ベラパミル（ワソラン他）
BCRP	ABCG2	クルクミン* エルトロンボバグ（レボレード）
OATP1B1 OATP1B3	SLC01B1 SLC01B3	シクロスポリン ^{b)} （サンディミュン、ネオーラル他） リファンピシン ^{c)} （リファジン他）
OAT1 OAT3	SLC22A6 SLC22A8	プロベネシド（ベネシッド）
MATE1 MATE2-K	SLC47A1 SLC47A2	シメチジン（タガメット他） ピリメタミン*

- a) 臨床血中濃度でOATP1B1およびOATP1B3も阻害することが報告されていることに注意が必要
 b) 臨床血中濃度で消化管のP-gpも阻害することが報告されていることに注意が必要
 c) 反復投与すると誘導効果が出てくるので、単回投与での適用
 *国内未発売または販売中止

表1 各トランスポーターの典型阻害薬（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」を基に作成）

- 1) P糖蛋白(P-gp):主に消化管、肝臓、腎臓の排出に影響する。
- 2) BCRP:消化管排出の阻害。BCRP(Breast Cancer Resistance Protein) は腫瘍のみならず、薬剤の消化管吸収、胆汁および尿中への排泄、脳移行性にも関与が注目されている。
- 3) OATP1B1,OATP1B3:肝臓取り込みの阻害または誘導。
- 4) OAT1,OAT3:腎臓取り込みの阻害
- 5) MATE1,MATE2-K:腎臓排出の阻害

(1) P-糖蛋白に起因する併用禁忌

P-gp阻害薬	併用禁忌の基質薬	備考
イトラコナゾール (イトリゾール他)	アリスキレン（ラジレス）	主に小腸P-gp阻害に起因、 肝P-gpも関与
	ダビカトラン（ブラザキサ）	主に小腸P-gpに起因、 腎P-gpも関与
	リバーロキサバン（イグザレルト）	主にCYP3A4阻害*、 腎P-gpも関与
	リオシグアト（アデムバス）	肝・腎P-gpが関与
シクロスポリン (サンディミュン、 ネオーラル他)	アリスキレン（ラジレス）	主に小腸P-gp阻害に起因、 肝P-gpも関与

*リバーロキサバンはフルコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬と併用禁忌

表3 P-gpに起因するイトラコナゾールとシクロスポリンの併用禁忌

糖蛋白質 (p-gp; P-glycoprotein) : MDR1 (multidrug resistance protein 1)

P 糖蛋白質は小腸粘膜の上皮細胞の細胞膜等に存在する輸送担体。P 糖蛋白質は血液脳関門 (BBB)、肝臓、腎臓にも存在している。P 糖蛋白質は基質となる一部の薬物の上皮細胞透過を制限している。したがって、小腸の P-糖タンパク質は一度吸収された薬物を小腸側に排出する役割を有するが、**P-糖タンパク質の阻害により血中の基質薬物濃度は上昇する**事になる。

- ・ **小腸の P 糖蛋白質** : 薬物を消化管腔側に排出し、薬物の吸収を制限している。阻害されると薬物の吸収が増大し、薬物の血中濃度が上昇する可能性がある。
- ・ **肝臓の P 糖蛋白質** : 薬物を胆汁中に排出している。阻害されると薬物の胆汁中への排出が減少し、薬物の血中濃度が上昇する可能性がある。
- ・ **腎臓の P 糖蛋白質** : 薬物を尿細管腔側に排出している。阻害されると薬物の尿細管への排出が減少し、薬物の血中濃度が上昇する可能性がある。

P 糖蛋白質を阻害する薬剤: マクロライド系、イトリゾール、リピトール、サンディミュン、プログラフ、ジプレキサ、ルーラン、リスパダール、ワソラン、ヘルベッサ、キニジン、SSRI (ジェイゾロフト、パキシル、デプロメール/ルボックス など)

P 糖蛋白質の基質となる薬剤: (末梢) : アレグラ、ジゴシン、ラニラピッド、コルヒチン、リポバス、リピトール、ジャヌビア/グラクティブ、エクア、ラジレス。
(中枢) : エバステル、ジルテック、アレロック、タリオン、アゼプチン、クラリチン、アレグラ、プリンペラン、ナウゼリン、ジゴシン、ロペミン、リスパダール、アーチスト、アセタノール、セレクトール、インデラル。など

P 糖蛋白質を誘導する薬剤: リファンピシンなど

(2) OATP1B1・OATP1B3 に起因する併用禁忌

OATP1B1・OATP1B3阻害薬	併用禁忌の基質薬	備考
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル他)	ピタバスタチン (リバロ他) ロスバスタチン (クレストール)	他のスタチン系薬も血中濃度がかなり上昇する
	ボセンタン (トラクリア)	肺動脈性肺高血圧症治療薬
	アスナブレビル (スンベブラ)	C型肝炎治療薬
	バニブレビル (バニヘップ)	C型肝炎治療薬
リファンピシン (リファジン他)	バニブレビル (バニヘップ)	併用継続によりバニブレビルの血中濃度が低下

表2 OATP阻害に起因するシクロスポリンとリファンピシンの併用禁忌

シクロスポリンによって、アスナブレビルの肝への取り込みが阻害され、本剤の効果が減弱する。

***フェキソフェナジン（アレグラ）の相互作用**：消化管におけるトランスポーター阻害

(1) **エリスロマイシン**：消化管での P-糖タンパク阻害

血漿中フェキソフェナジンの Cmax はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 2 倍に上昇した。

(2) **ケトコナゾール**：消化管での P-糖タンパク阻害

血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 2 倍に上昇した。

(3) **水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤**：キレート作成

フェキソフェナジンの AUC₀₋₃₀ 及び Cmax はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 40%減少した（外国人データ）。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

(4) **果実ジュース**（グレープフルーツ、オレンジ、アップル）

：消化管での OATP1A2 阻害

OATPs の基質となる薬剤（フェキソフェナジンなど）に対して、ジュース（100%pure）飲用により**フェキソフェナジン AUC および Cmax が 60~70%低下**。GFJ（25%pure）でも AUC および Cmax が 20%低下。これらのジュースは、低濃度から強力に OATPs を阻害（培養細胞実験）。GFJ 成分の 6'7'-ジヒドロキシベルガモチン（フラノクマリン）やバイオフラボノイドにも OATPs 阻害効果あり。**フェキソフェナジンは OATP1A2 への基質特異性が高い**ことが in vitro で示されていることから、**ジュースによる OATP1A2 阻害**に起因する可能性が高い。

31 **アリスキレンフマル酸塩（ラジレス）**

⇔ **ACE 阻害薬 / ARB 投与中の糖尿病患者**

① 臨床症状と機序

国際共同試験 ALTITUDE の中間解析結果が公表され（2011 年 12 月）、ACE 阻害薬や ARB にラジレスを上乗せした場合、腎障害または腎機能低下を伴う **2 型糖尿病を合併した高血圧患者で、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症、低血圧のリスクが高まる可能性**が示された。厚労省は、糖尿病を合併している高血圧患者に対して、ラジレスと ACE 阻害薬または ARB との併用を禁忌とした（2012 年 6 月 5 日）。ただし、**ACE 阻害薬や ARB 投与を含む他の降圧治療を行なっても血圧のコントロールが著しく不良の患者を除くとされた。**

② 対処法

腎機能障害のある患者へのラジレスの投与は、血清カリウム及びクレアチニン値上昇の恐れがあり、慎重投与となった。**推算糸球体濾過量**（estimated glomerular filtration rate: eGFR）が 60mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害者でのラジレスと ACE 阻害薬・ARB

の併用は、治療上やむえないと判断される場合を除き避けることとされた。

海外では、欧州医薬品庁が糖尿病患者及び腎機能低下例に対して禁忌とした（2012年2月）。米国FDAは糖尿患者に対してこれらの併用を禁忌とした（2012年4月）。

32 **イグラチモド（ケアラム、コルベット）** ⇔ **ワルファリン**

① 臨床症状と機序

イグラチモドの承認審査時のラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験において、ワルファリンとの併用により、イグラチモドの用量に依存してワルファリンによる**プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長作用の増強**が報告されている。

2012年9月12日販売開始から2013年5月17日までの間に、イグラチモドとワルファリンとの相互作用が疑われる出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR 増加）は9例が報告され、そのうち2013年5月に相互作用で**肺胞出血の発現**による死亡例が報告された（販売開始以降の使用患者数 2,660人）。イグラチモドとワルファリンの**併用を禁忌**とする「安全性速報」（2013年5月13-01号）であるブルーレターが発行された。

② 対処法

イグラチモドには代替薬があり、ワルファリンとの併用を禁忌とした場合でも臨床への影響は限定的であるので、イグラチモドとワルファリンの併用している場合は、イグラチモドの服用中止を検討する。ワルファリンを必要とする場合は、イグラチモドを投与しない。

33 **ミコナゾール 経口ゲル製剤（フロリードゲル）** ⇔ **ワルファリン**

① 臨床症状と機序

ワルファリンカリウム（ワーファリン）は、薬物代謝酵素 **CYP2C9 の基質**で相互作用を受けやすい。CYP2C9の強い阻害薬との併用で、ワルファリンのAUCは5倍以上に上昇、強い誘導薬との併用でAUCは1/5以下になる。

a.強いCYP2C9阻害薬（基質薬AUCが5倍以上に上昇）は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（ティーエスワン）やテガフル・ウラシル（ユーエフティ）、カペシタビン（ゼローダ）などのフルオロウラシル系抗癌剤である。カペシタビンでは、ワルファリンとの併用により血液凝固能検査値異常や出血が発現し、死亡に至った例も報告されており、添付文書の「警告」欄に記載がある。

b.中程度のCYP2C9阻害薬（基質薬AUCが2倍以上5倍未満に上昇）は、**ミコナゾール（フロリード）、フルコナゾール（ジフルカン）などがある**。ワルファリンやスルホニル尿素（SU）薬などのハイリスクなCYP2C9基質薬を服用している場合、こういった薬剤の併用にも注意しなければならない。代替薬もあるので、併用禁忌でなくとも疑義照会が勧められる。

表1 主なCYP2C9阻害薬

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」を基に、日本で現在販売されている薬剤を抜粋。

分子種	強い阻害薬	中程度の阻害薬	弱い阻害薬
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> ・フルオロウラシル系抗癌剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・アミオダロン塩酸塩（アムカロン他） ・ブコローム（パラミチン） ・シクロスポリン（サンディミュン、ネオール他） ・フルコナゾール（ジフルカン他） ・ミコナゾール（フロリード他） 	<ul style="list-style-type: none"> ・シメチジン（タガメット他） ・ジスルフィラム（ノックビン） ・フルバスタチンナトリウム（ローコール他） ・フルボキサミンマレイン酸塩（デプロメール、ルボックス他） ・ポリコナゾール（ブイフェンド他）

c. **ゲル剤のミコナゾールとワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例**が多数集積しており、それらの症例では 著しい血液凝固能検査値の変動（PT-INR 増加）が認められている。併用後も良好にコントロールされていたところ突然、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 10 以上に上昇した、出血傾向に対しビタミン K 投与で INR を是正しても翌日以降に再度 INR が上昇した、**ミコナゾールゲル剤の中止後も数週間～数カ月間 INR が安定しなかった。**

経口ミコナゾールゲル剤は、投与後の血中未変化体濃度は低いものの、ワルファリンの作用を著しく亢進し得るだけの十分な全身吸収が行われているものと考えら、血中未変化体濃度が低いのは**ミコナゾールの肝への高い集積性が一因と推測**され、またそれによって CYP2C9 阻害作用の遷延化が現れるものと考えられると報告されている。

d. 2016 年、英国規制当局は、出血事象による死亡を含む、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が疑われる副作用報告を受けてミコナゾールとワルファリンとの相互作用について注意喚起するとともに、追加の措置を検討された。専門委員の意見も踏まえた調査の結果、**ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）とワルファリンとの併用を禁忌**とすることが適切と判断された（2016 年 10 月）。

② 対処法

フロリードゲルの適応は、口腔カンジダ症と食道カンジダ症である。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」では、フロリードゲルは、口腔カンジダ症において第二選択薬、食道カンジダ症では第二選択薬としても推奨されていない。

フロリードゲルの代替薬は、ジフルカン、イトリゾール、ブイフェンドであり、口腔カンジダの場合はファンギゾンシロップを使用する。しかし、イミダゾール系のミコナゾール

(フロリード) は中程度の CYP2C9・3A4 阻害薬。トリアゾール系のイトラコナゾール (イトリゾール) は強力な 3A4 阻害薬で、フルコナゾール (ジフルカン) は強力な 2C19 阻害薬かつ中程度の 2C9・3A4 阻害薬、ポリコナゾール (ブイフェンド) は強力な 2C19・3A4 阻害薬かつ弱い 2C9 阻害薬であり、併用薬の基質に注意が必要である。

(引用：山本雄一郎 ワーファリンとフロリードゲル併用禁忌の裏側)

34 **コルヒチン** ⇔ 肝臓又は腎臓に障害のある患者において **CYP3A4 を強く阻害する**

薬剤：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、HIV 用薬 (アタザナビル、ネルフィナビル、リトナビル、ダルナビル、コビススタット)

① 臨床症状と機序

コルヒチンは主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、P 糖蛋白の基質でもある。CYP3A4 阻害薬を併用するとコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状 (汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等) が報告されている。コルヒチンと CYP3A4 阻害薬の併用は、**併用注意**であるが、肝臓又は腎臓に障害がある場合は、**併用禁忌**である。

② 対処法

上記の中毒症状が認められた場合には、服用を中止して受診を促す。

116 例の腎不全患者にクラリスロマイシンとコルヒチンが処方 (同時処方 88 例、2 剤の連続処方 28 例) され、同時処方では 9 例 (10.2%)、連続処方では 1 例 (3.6%) の死亡が報告されている。代替えにアジスロマイシンの考慮が挙げられる。

35 特に注意したい死亡例が報告された「併用注意」

ラモトリギン (ラミクタール) ⇔ バルプロ酸ナトリウム (デパケン)

① 臨床症状と機序

抗てんかん薬・双極性障害治療薬：ラモトリギン (ラミクタール) に関する安全性速報

(ブルーレター) が通達された (2015.2)。本剤による重篤な皮膚障害である **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)**、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS) による死亡が 16 例報告された。ラモトリギンは 2008 年抗てんかん薬の併用療法薬として、2011 年に双極性障害の維持療法の治療薬として、2014 年に単剤にて抗てんかん薬として承認された。バルプロ酸の併用による死亡は 2 例報告されている。

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素 (主に UGT1A4) で代謝される。ラモトリギンの生物学的半減期は平均 25 時間と長く、バルプロ酸と併用するとさらに長くなる。グルクロン酸抱合により代謝を受けるので、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマセピンなどのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用すると代謝が促進され血中濃度が上がり難いが、**バルプロ酸ナトリウムのようにグルクロン酸抱合を阻害する薬物**と併用するとラモトリギンの代謝が阻害され血中濃度が上がり、ラモトリギンの**半減期が約 2 倍延長**

する。このため併用する薬物により本剤の用量、とくに初期用量を調整する必要がある。重篤な皮膚障害発現例の内、用法用量を遵守した例は 57.8%と遵守例でも相当数の発生が示唆されている。

② 対処法

患者には**皮疹（初期症状）**について、**少しでも疑わしいきものが出現した際には服用を中止し、かかりつけ医、薬剤師に相談することを伝える**。発疹に加え下記の症状現れた場合は直ちに本剤の投与を中止し、直ちに受診するよう指示する。早い段階で皮膚科専門医に相談し適切な処置を行う。

- | | | |
|---------------|--------|--------------|
| ○発熱（38° C 以上） | ○眼充血 | ○口唇・口腔粘膜のびらん |
| ○咽頭痛 | ○全身倦怠感 | ○リンパ節腫脹 |

バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは、定められた用量を隔日投与する（成人のみ）。増量時期を早めない。用法・用量を遵守する。

<バルプロ酸服用中のキトサン摂取>

バルプロ酸ナトリウムとキトサンを併用することにより、バルプロ酸の血漿中濃度が大きく減少し、けいれんが起こった症例が国内外で報告されている。キトサンは、消化管のような酸性条件下では、アミノ基が陽性に荷電しており、脂肪や胆汁酸などの消化管の酸性条件下で陰性に荷電した物質を吸着するコレスチラミンと同じような陰イオン交換樹脂のような作用だと考えられる)。このような物性から、キトサンにはコレステロール低下作用や減量効果などがあると言われている。

バルプロ酸ナトリウムとキトサンの併用により、バルプロ酸の血中濃度はほぼゼロになり、併用は避けるべきである。

36 フェブキソスタット（フェブリック）⇔ アザチオプリン（イムラン）

① 臨床症状と機序

フェブキソスタット、トピロキソスタット（ウリアテック/トピロリック）

：非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤・高尿酸血症治療剤

アザチオプリン：免疫抑制薬

アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝物であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、**メルカプトプリンの血中濃度が上昇**することが**アロプリノール**（ザイロリック）でも知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。

<事例 1>

他院の医師は、クローン病のためイムランを処方している患者に対し、フェブリクを追加処方した。患者の**血小板が4ヶ月で16万から7万に低下**したため、翌月、他院の医師から当院血液内科に汎血球減少の精査目的で紹介された。紹介を受けた血液内科医が処方内容を確認したところ、併用禁忌薬を服用したことによる骨髄抑制であることがわかった。

- ・他院の医師は、イムランとフェブリクが併用禁忌であることを把握していなかった。
- ・イムランとフェブリクは同一処方せんに記載されていたが、**保険薬局の薬剤師も気付かず、疑義照会を行わなかった。**

<事例 2>

患者は全身性エリテマトーデスで当院に通院中であった。医師は免疫抑制剤のイムラン50mgの2錠を継続処方していた。定期検査で尿酸値が高く、治療のためフェブリク錠を**オーダーリングで処方し、患者は保険薬局で薬をもらい内服を開始した。**

患者は**翌々月に入りめまい、ふらつき、活動時の息切れ等の症状が出現**し外来受診した。血液検査の結果、**WBC 3860、RBC 190万、Hb 6.8**であり**貧血の治療のため緊急入院**した。イムラン投与中にフェブリク錠を併用したことで**骨髄抑制をきたした**ことによる**貧血症状**であった。

- ・日常的に**多くの患者で同時に多くのアラームが表示**されることから、今回も処方オーダー時にアラーム表示があったがそのまま処方し確認を怠った。
- ・**院外薬局薬剤師からの疑義照会はなかった。**

<事例 3>

患者は30年にわたり膠原病の治療を受けていた。今回、腎機能低下、発熱、炎症反応の上昇、MPO-ANCAの上昇のため入院加療となった。入院中にフェブリク錠10mgが開始され、1ヵ月後に退院し、その後、外来通院となった。

医師は退院1ヵ月後よりイムラン錠1日25mgを処方し、その後、1日50mgに増量した。増量から約1ヵ月後、患者は**ニューモシスティス肺炎**で緊急入院した。この時、**末梢血リンパ球数は382まで低下**していた。入院後、フェブリク錠とイムラン錠の休薬指示は出たが、入院時、**病棟薬剤師は、外来でフェブリク錠とイムラン錠が処方されていたことに関して医師に疑義照会をしなかった。**

その後、研修医がフェブリク錠とイムラン錠を再開するため処方した。この時、研修医は併用禁忌に気付かずオーダーし、**薬剤部でも疑義照会することなく調剤**され、患者は服用した。1回服用後、オーダーした研修医が両薬の併用禁忌に気付き、処方を中止した。

- ・研修医は上級医と共に患者に処方された薬剤を調べた際に、イムラン錠とフェブリク錠の併用禁忌の記載があり気がついた。
- ・これまでに外来での処方は3回あり、うち2回は院内での調剤であり、**1回は保険薬局の**

調剤であった。

- ・院内処方への対応の際に、**経験年数1年目～29年目までの薬剤師4名が関与したが、誰も併用禁忌に気がつかなかった。**

②対処法

めまい、ふらつき、息切れなどの貧血症状の出現に注意する。血液像の改善に入院加療が必要になる。該当薬剤の服用を中止する。

新薬採用時に相互作用データベースのメンテナンスを必ず行う。

(引用：医療事故情報収集等事業 第44回報告書 2015年10月～12月)

引用文献

1. 高久史麿、矢崎義雄 監修：治療薬マニュアル 2009、医学書院、2009
2. Philip D. Hansten 著（菅家浦子、他 訳）：薬物相互作用トップ 100、
医歯薬出版株式会社、2001
3. 2004年7月以降の併用禁忌
<http://www.yakuzai.med.saga-u.ac.jp/sogo-sayo-kaitei/sogo-sayo-kaitei-main.html>
4. 厚生省薬務局企画課 監修：医薬品相互作用 ハンドブック、薬業時報社、1992
5. 杉山正康 編著：薬の相互作用としくみ、医歯薬出版株式会社、2001
6. 標準ケア計画 心不全
http://chitapc.org/pc/HF_TISIKI.pdf
7. 松井由美恵著：はじめてのモニター心電図、pp. 9、MC メディカ出版、2006年
8. 福岡県薬剤師会 薬事情報センター 薬 Q&A より
ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬との相互作用
<http://www.fpa.or.jp/fpa/htm/infomation/QandA/qa01/qa01-13.htm>
9. ミクス Online
糖尿病合併の高血圧症 降圧剤ラジレスは ACE または ARB との併用を原則禁忌
<http://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/42678/Default.aspx>
10. 日経ドラッグインフォメーション DI online 2012.5.10
コラム：笹嶋勝のクスリの鉄則 これでいいのか添付文書
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/tessoku/201205/524827.html>
11. 日経メディカルオンライン NM online 2013.3.8
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201303/529359.html>
12. MT Pro 2012.7.13
クロピドグレルと PPI 「臨床的に重要な相互作用なし」
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1207/1207034.html>
13. 抗リウマチ剤 ケアラム錠 / コルベット錠（イグラチモド）とワルファリンとの
相互作用が疑われる重徳な出血について
安全性速報 2013年5月 13-01号 （ブルーレター）
エーザイ(株)、大正富山医薬品(株)
14. 永井尚美：薬物相互作用に関する指針の改定について、
ファルマシア、Vol.50、No.7、647-651、2014
15. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）の
公表について 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡平成 26年7月8日
http://www.japal.org/contents/pdf/notice/jimurenraku/20140708_jimu.pdf

- 16 コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」添付文書 高田製薬株式会社 2015年5月改訂
- 17 コルヒチンと抗菌薬の相互作用はどの程度警戒すべきですか？
薬剤師の地域医療日記 2013年9月12日
http://blog.livedoor.jp/ebm_info/archives/30594335.html
- 18 抗てんかん薬 ラモトリギン
藤原 建樹（静岡てんかん・神経医療センター院長）
スズケン DI アワー 平成21年1月1日放送内容より
<http://medical.radionikkei.jp/suzuken/final/090101html/>
- 19 ラミクタール錠小児用 2mg、5mg、ラミクタール錠 25mg、100mg による
重篤な皮膚障害について
安全性速報 2015年2月 14-03号 （ブルーレター）
グラクソ・スミスクライン(株)
- 20 ラモトリギンに関する連名ステートメント 2015年4月20日
日本うつ病学会 尾崎 紀夫
日本神経精神薬理学会 石郷岡 純
日本臨床精神神経学会 大谷 浩一
http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/toppdf/lamotrigine_statement.pdf
- 21 トランスポーターが関わる併用禁忌を押さえよ
山本雄一郎 DI ONLINE 2016年8月9日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201608/547819.html>
- 22 ワーファリンとフロリードゲル併用禁忌の裏側
山本雄一郎 DI ONLINE 2016年11月7日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201611/548879.html>
- 23 ビラノアとアレグラに共通する相互作用とは？
山本雄一郎 DI ONLINE 2017年3月21日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201703/550614.html>

24 バルプロ酸服用中のキトサン摂取は極めて危険

NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメントセンター 日経メディカル 2018年2月13日

http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/drug/imedis/201802/554838_2.html

25 副作用、漫然投与を食い止めよう 薬剤別、フォローしたい検査値

NIKKEI Drug Information, pp.4-12, 2018.12

26 再発・類似事例の発生状況

公益財団法人 日本医療機能評価機構

医療事故情報収集等事業 第44回報告書 2015年10月～12月 P.161-172

https://www.med-safe.jp/pdf/report_2015_4_R001.pdf