

重篤な相互作用を未然に回避した事例

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会
担当委員 大野 能之 (東京大学医学部附属病院)

薬物間相互作用は併用薬の臨床効果の増強または減弱、副作用などを生じさせ、時に重大な臨床的帰結を引き起こすことがある。米国においては、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る¹⁾。また、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の報告もある²⁾。

医薬品添付文書(以下、添付文書)において相互作用は、併用禁忌あるいは併用注意として注意喚起されている。一般に併用注意の場合は実際には併用されることも多く、その場合には副作用の発現の有無などをモニターしながら、減量等も考慮して注意しながら併用することになる。一方で、併用禁忌に該当する重篤な相互作用であれば、処方監査あるいは患者への与薬指示の段階で患者の他診療科や他医療機関から処方薬や持参薬もチェックを行い、未然に併用を避けさせる必要がある。また、併用注意に該当する相互作用であっても併用禁忌に匹敵するリスクが予想される場合は、適切な代替薬への変更などによって併用を未然に回避することも重要である。

日本病院薬剤師会(以下、日病薬)では、特にファーマシューティカル・ケアを実践することにより薬物療法に内在する副作用、相互作用等のリスクを回避したものをプレアボイドと称し推進している。なお、プレアボイド報告には、発現した副作用の初期症状を発見し、重篤化あるいは遷延化を回避するための薬学的ケアを実践したタイプ(様式1)と、患者情報から副作用を予知して薬学的管理を行い、副作用を未然に回避した報告(様式2)の2種類のタイプがある。

そこで、今回のプレアボイド広場では、日病薬に報告された併用禁忌あるいは併用禁忌に匹敵するような重篤な相互作用を未然に回避した事例を紹介する。これらは臨床的に重大な帰結を招きかねない必ず回避すべき報告例であり、このような情報を共有することで、会員の皆様の施設における薬剤師の職能向上を願うものである。

ティーエスワン®(以下、TS-1)カプセルとほかのフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との相互作用

◆事例1

患者情報：70歳代、男性
直腸がんの患者

外来にてTS-1カプセルの処方歴のある患者。処方通りに内服していれば入院日の2週間前に飲みきり中止となっているはずであったが、薬剤師が薬剤管理指導の入院時初回面談にて持参薬チェックを実施した際、自己判断にて用法用量を変更し、入院日前日まで服用していたことを聴取したため、主治医にその旨の情報提供を行った。本患者は化学療法(FOLFOX療法：5-FU®注、アイソボリン®注、エルプラット®注)目的の入院であったため、この情報提供に基づいて再度主治医が患者に確認し、TS-1カプセル服用中止後7日間以上の休薬期間がなかったため治療はいったん延期となり、十分な休薬期間をおいてからFOLFOX療法を開始することとなった。

◆事例2

患者情報：60歳代、女性
胆管がんの患者

入院前からユーエフティ®(テガフル(以下、FT)・ウラシル配合剤)を内服していたが、再発を認めTS-1カプセルへ変更することになった。主治医はユーエフティ®終了翌日からTS-1カプセルを内服するように指示を出していた。しかし、TS-1カプセルに含まれるフルオロウラシル(5-FU)分解酵素阻害剤によりユーエフティ®により生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しい血中フルオロウラシル濃度上昇のリスクがあることから、ユーエフティ®からTS-1カプセルへの切り替えには7日間以上の休薬期間が必要とされている。薬剤管理指導担当の薬剤師がその旨を主治医に情報提供し、1週間休薬後にTS-1を開始することになった。

TS-1は、FT、ギメラシル(以下、CDHP)、オテラシルカリウム(以下、Oxo)の3成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから変換されて生ずる5-FUに基づいている。CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(以下、DPD)を選択的に拮抗阻害することによって、FTより生ずる5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持

続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUの5-フルオロヌクレオチドへの変換を選択的に抑制する。その結果、TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

従って、フルオロウラシルあるいはフッ化ピリミジン系薬剤をTS-1に加えて併用すると、TS-1中のCDHPによりフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しい血中フルオロウラシル濃度上昇のリスクを生ずる。そのために、TS-1とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤は併用禁忌である。なお、事例1のようにTS-1投与中止後においても、CDHPの血中からの消失およびDPDへの影響、TS-1のDLT（投与制限毒性）である骨髄機能抑制の回復までに要する期間（おおむね1週間）を考慮し、添付文書上、TS-1の投与中止後も7日以内はほかのフッ化ピリミジン系薬剤を投与しないこととされている。さらに、事例2のようにその逆の場合には、服用していたフッ化ピリミジン系薬剤の血中からの消失および骨髄機能抑制の回復までに要する期間などを考慮する必要があり、添付文書上、適切な間隔をあけてからTS-1の投与を開始することとなっている。骨髄機能抑制の回復までに要する期間としてやはり最低1週間は休薬が必要であり、さらにフッ化ピリミジン系の各薬剤の患者個々での血中半減期等や骨髄への影響も考慮すると、患者個別の適切な休薬期間（ただし、最低7日間以上）を検討することが必要である。

事例1においては、患者が自己判断にて用法用量を変更し、入院日前日まで服用していたことを薬剤師が患者から直接聴取したために回避できた症例である。事例2においては、医師は休薬期間の必要性を十分に認識していなかったが、薬剤管理指導の担当薬剤師がこの場合の休薬期間の必要性を適切に医師に情報提供できたことで回避できた症例である。いずれの事例においても、もし病棟での薬剤師の関与がなければ、必要な休薬期間がとられなかったことが原因で重大な副作用が生じていたかもしれない。実際に、直腸がん術後にドキシフルリジンを服用していたが、再発のためTS-1の治療に切り替えたところ、飲み残していたドキシフルリジンを飲み続け、両剤を同時に服用してしまい、重篤な骨髄抑制等の副作用を生じた症例が報告されている³⁾。また、平成17、18年度の2年間のプレアボイド報告で、このようなTS-1とほかのフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との相互作用に関する未然回避報告が17件も報告されている。薬剤師の関与による確実な相互作用チェックが、是非とも必要な組み合わせである。

チザニジンとCYP1A2阻害剤の相互作用

◆事例3

患者情報：30歳代、男性
うつ病の患者

心療内科に入院加療中に、整形外科よりテルネリン[®]錠（チザニジン）が処方された。患者はルボックス[®]錠（フルボキサミン）を服用していた。薬剤管理指導の担当薬剤師が患者の服用中のルボックス[®]錠とテルネリン[®]錠との併用は禁忌であることを整形外科の処方医に報告して、テルネリン[®]錠の開始指示は中止となった。

◆事例4

患者情報：40歳代、男性

他診療科よりテルネリン[®]錠（チザニジン）が処方されていた。入院後、呼吸器内科医師よりシプロキサ[®]錠（シプロフロキサシン）が処方されたが、電子薬歴チェックシステムのワーニング表示により服用薬との併用禁忌処方であることが判明し、シプロキサ[®]錠の処方医師に問い合わせをしたところ、シプロキサ[®]錠からクラビット[®]錠（レボフロキサシン）に変更となった。

筋緊張緩和剤であるチザニジンは1988年（20年前）に発売された薬剤であるが、事例のようなフルボキサミンあるいはシプロフロキサシンが添付文書で併用禁忌として記載されたのは、それぞれ2004年（4年前）と2005年（3年前）と比較的最近のことである。このきっかけとなったのは、2004年春のGranforsらの相互作用試験の報告である⁴⁾。これは、チザニジンに対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンの併用投与をしたところ、フルボキサミンはチザニジンの血中濃度下面積（AUC）を約33倍と著しく増大させ、その結果、過度な血圧低下や中枢神経抑制を生じさせたものであった。この相互作用は、チザニジンの代謝酵素であるCYP1A2がフルボキサミンによって強力に阻害されたためと考えられた。この論文が発表された当時は、本邦を含め世界的にチザニジンの添付文書においてこの相互作用に関しては注意喚起されておらず、チザニジンがCYP1A2で代謝される薬物であることもほとんど知られていなかった。その年の秋には、この相互作用の重大性から世界的に添付文書でも併用禁忌として注意喚起され、ほかのCYP1A2を阻害すると考えられる薬剤（アミオダロン等の抗不整脈薬、シプロフロキサシン等のニューキノロン系抗菌剤）も併用注意として記載されることとなった。その後、シプロフロキサシンについてもチザニジンのAUCを約10倍とやはり著しく増大させ、過度な血圧低下や中枢神経

抑制を生じさせることが報告され⁵⁾、シプロフロキサシンについても併用禁忌として記載されることとなった。

そして特記すべきことに、これらの併用は当時、本邦において決して珍しくなく、併用投与が行われていた患者のレトロスペクティブな調査の結果、併用投与により副作用が生じていた可能性があることが報告されている^{6,7)}。従って、このように新たに併用禁忌となった相互作用については薬剤師は速やかにチェックを行い、これまでの習慣を改めて回避することが重要である。

事例3および4はそれぞれ平成17年(2005)度と18年(2006)度の報告であり、これらの報告を含めて、この2年間だけでチザニジンとCYP1A2阻害剤との相互作用に関する未然回避の報告が13件ある。添付文書の改訂後に速やかに薬剤師によって相互作用のチェックが行われ、適正使用に貢献していたといえる。事例4に関しては、電子薬歴チェックシステムによる相互作用の発見であり、このようなシステムの構築も網羅的で確実な相互作用チェックのために今後ますます重要となるであろう。一方で、システムでは必ずしも完全でないこともあり、チザニジンのような薬剤は後発医薬品も多数発売されていることや、持参薬として患者が自己判断で頓服使用している可能もあることから、薬剤師の直接的な患者ケアによる確実な持参薬および服用薬の確認と相互作用のチェックもやはり重要となる。

ポリコナゾールの相互作用

◆事例5

患者情報：60歳代、男性

ブイフェンド[®]錠(ポリコナゾール)服用中であり、吃逆(しゃっくり)を止める目的でテグレート[®]錠(カルバマゼピン)が処方されたが(保険適用外)、薬剤管理指導担当の薬剤師が、カルバマゼピンはポリコナゾールの代謝酵素(CYP3A4)を誘導し、ポリコナゾールの血中濃度が減少する恐れがあるため併用禁忌となっていることを処方医師に情報提供し、テグレート[®]錠の投与開始は中止となった。なお、ブイフェンド[®]錠は他院から処方されていた持ち込み薬であり、薬剤師の持参薬チェックが行われていたために相互作用のチェックが可能となった。

◆事例6

患者情報：60歳代、男性

ブイフェンド[®]錠(ポリコナゾール)服用中であり、睡眠導入剤としてハルシオン[®]錠(トリアゾラム)が処方されたが、薬剤管理指導担当の薬剤師が、ポリコナゾールはトリアゾラムの代謝酵素(CYP3A4)を阻害し、ト

リアゾラムの血中濃度が上昇する恐れがあることを処方医師に情報提供し、ハルシオン[®]錠の投与開始は中止となり、代替薬としてマイスリー[®]錠(ゾルピデム)を提案して、変更となった。

ポリコナゾールはアゾール系抗真菌薬であり、その抗真菌活性の特徴などから臨床上使用が必要不可欠なことが多い薬剤である。しかし、ポリコナゾールは代謝酵素CYP2C19、2C9および3A4で代謝され、これらの酵素の阻害作用を有していること、非線形動態を示すことなどから、相互作用を受ける側としても与える側としてもチェックが非常に重要な薬剤である。なおポリコナゾールは、東洋人に多いCYP2C19の遺伝子多型により体内動態が大きく変化することも報告されている。

事例5のように、カルバマゼピンのほか、リファンピシン、エファビレンツ、リトナビル、長時間作用型バルビツール酸誘導体などが代謝酵素の誘導によりポリコナゾールの血中濃度を低下させることから併用禁忌とされている。実際、例えばリファンピシンとの併用によりポリコナゾールのAUCは96%も減少することが報告されており、通常、ポリコナゾールは臨床に極めて重要な位置付けとなる薬剤であるが、これでは効果が期待できないことは明白である。事例5のカルバマゼピンとポリコナゾールの相互作用に関しては、*in vitro*試験でも臨床試験でも確認されていないが、カルバマゼピンがCYP-2C9およびCYP3A4の強力な誘導作用を有していることが知られており、併用禁忌とされている。

事例6は、逆にポリコナゾールが併用薬の血中濃度を増大させることから併用禁忌となっている相互作用の例である。実は、ポリコナゾールの発売時の添付文書ではトリアゾラムは併用禁忌ではなく、ベンゾジアゼピン系としては類薬のミダゾラムが併用注意として記載されていたのみであった。しかし、トリアゾラムの添付文書では従来からアゾール系抗真菌薬を併用禁忌として記載しており、これにはポリコナゾールも含まれることから両剤の添付文書の記載に齟齬が生じていた。事例6はその時期に報告されたものであり、従って、この時点ではポリコナゾールの添付文書ではトリアゾラムの併用は禁忌ではなかった。このような注意喚起の齟齬が生じた経緯の詳細は不明ではあるが、ポリコナゾールの*in vitro*代謝阻害実験の結果ではCYP3A4の阻害のIC₅₀が10.5 μMと、ほかのアゾールに比べて弱いものであったことが考慮されたのかもしれない⁸⁾。しかし、臨床試験ではCYP3A4の典型的な基質薬であるミダゾラムやシロリムスのAUCをいずれも約10倍に上昇させることが報告されており^{9,10)}、

ポリコナゾールは*in vivo*では強力なCYP3A4の阻害作用を有している。ポリコナゾールとトリアゾラムの相互作用の臨床試験は行われていないが、トリアゾラムとの添付文書との整合性を保つためもあり、本邦において2007年に併用禁忌として記載されることとなった。この措置は、以上の経緯から極めて妥当と考えられる。

事例6ではトリアゾラムとの代替薬としてゾルピデムを提案して処方変更となったが、実はこの時点でトリアゾラムとゾルピデムの併用の臨床報告も存在しなかった。しかし、ゾルピデムはCYP3A4以外にもCYP2C9, CYP1A2でも代謝される寄与があり、ほかのアゾール系抗真菌剤であるケトコナゾールやイトラコナゾールとの併用でも、そのAUCは2倍も上昇しないことが報告されていたことから^{11,12)}、代替薬として適切と判断される。その後、ポリコナゾールとゾルピデムの相互作用試験が行われ、ゾルピデムのAUCが1.5倍に上昇することが報告され¹³⁾、事例6の時点での予測が正しかったことが裏付けられている。この組み合わせは現在の添付文書では併用注意として記載されているが、その血中濃度上昇の程度は大きくなく、注意は必要であるが忍容性は十分あると考えられる。一方で、同様の睡眠導入剤であるプロチゾラムとの併用は添付文書に注意喚起の記載はないが、プロチゾラムはイトラコナゾールとの併用でAUCが5.1倍にも上昇していること¹⁴⁾を考慮すると、ポリコナゾールとの併用でもその忍容性には疑問が生ずる。従って、事例6の場合のトリアゾラムの代替薬としては適切でないかもしれない。

このように、薬物間相互作用は組み合わせの可能性が多く、現在得られている情報が不十分なために科学的考察が必要になる場合も生ずる。その相互作用に関する臨床報告がなく、添付文書でも明確ではない場合でも、相互作用が問題となるCYP分子種への薬剤の*in vivo*での寄与率あるいは阻害や誘導の強度を評価することが重要である。詳細については引用文献を参考にされたい^{15,16)}。

引用文献

- 1) M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin *et al.* : Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ (Clinical research ed.)*, Jul 3, **329**(7456), 15-19 (2004).
- 2) S.S. Egger, J. Drewe, R.G. Schlienger : Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge, *European journal of clinical pharmacology*, Mar, **58**(11), 773-778 (2003).
- 3) 佐々木豊明 : 新たに処方されたティーエスワンと飲み残りの併用禁忌薬ドキシフルリジンによる併用事故, 癌と化学療法, **34**(4), 653-656 (2007).
- 4) M.T. Granfors, J.T. Backman, M. Neuvonen *et al.* : Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine : a potentially hazardous interaction, *Clin. Pharmacol. Ther., Apr*, **75**(4), 331-341 (2004).
- 5) M.T. Granfors, J.T. Backman, M. Neuvonen *et al.* : Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism, *Clin. Pharmacol. Ther., Dec*, **76**(6), 598-606 (2004).
- 6) K. Momo, K. Doki, H. Hosono *et al.* : Drug interaction of tizanidine and fluvoxamine, *Clin. Pharmacol. Ther., Nov*, **76**(5), 509-510 (2004).
- 7) K. Momo, M. Homma, Y. Kohda *et al.* : Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin : case report, *Clin. Pharmacol. Ther., Dec*, **80**(6), 717-719 (2006).
- 8) T. Niwa, T. Shiraga, A. Takagi : Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes, *Biol. Pharm. Bull., Sep*, **28**(9), 1805-1808 (2005).
- 9) T.I. Saari, K. Laine, K. Leino *et al.* : Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam, *Clinical pharmacology and therapeutics*, Apr, **79**(4), 362-370 (2006).
- 10) F.M. Marty, C.M. Lowry, C.S. Cutler *et al.* : Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Biol. Blood. Marrow. Transplant.*, May, **12**(5), 552-559 (2006).
- 11) D.J. Greenblatt, L.L. von Moltke, J.S. Harmatz *et al.* : Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole, *Clinical pharmacology and therapeutics*, Dec, **64**(6), 661-671 (1998).
- 12) H. Luurila, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen : Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem, *European journal of clinical pharmacology*, Apr, **54**(2), 163-166 (1998).
- 13) T.I. Saari, K. Laine, K. Leino *et al.* : Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects, *British journal of clinical pharmacology*, Jan, **63**(1), 116-120 (2007).
- 14) T. Osanai, T. Ohkubo, N. Yasui *et al.* : Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam, *British journal of clinical pharmacology*, Nov, **58**(5), 476-481 (2004).
- 15) Y. Ohno, A. Hisaka, H. Suzuki : General Framework for the Quantitative Prediction of CYP3A4-Mediated Oral Drug Interactions Based on the AUC Increase by Coadministration of Standard Drugs, *Clinical pharmacokinetics*, **46**(8), 681-696 (2007).
- 16) Y. Ohno, A. Hisaka, M. Ueno *et al.* : General Framework for the Prediction of Oral Drug Interactions Caused by CYP3A4 Induction from *In Vivo* information, *Clinical pharmacokinetics*, **47**(10), 669-680 (2008).