

CKD 患者における薬物相互作用

大野能之

東京大学医学部附属病院薬剤部

key words : 薬物相互作用, CKD, CYP, マネジメント

要 旨

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による薬物相互作用のリスクが増加している。透析患者を含む慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）の患者では合併症も含めて多数の薬剤が処方されていることが多く、臨床的に重大な相互作用を見逃さないで、マネジメントすることが重要となる。また、腎不全患者では代謝による薬物消失の相対的な関与が増大しているため、代謝過程の相互作用の影響がより大きくなることがある。本稿では薬物相互作用の基本と考え方、および透析患者を含む CKD 患者で特に注意が必要な相互作用について概説する。

1 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）的相互作用がある（図 1）。薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他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う。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る。薬力学的相互作用は、薬物の体内動態（血中濃度）には変化はないが、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であり、ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイ

ド系消炎鎮痛薬の併用によるけいれん誘発などがあげられる。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る。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、その相互作用の多くがシトクロム P450（CYP）を介した機序である（図 2）¹⁾。

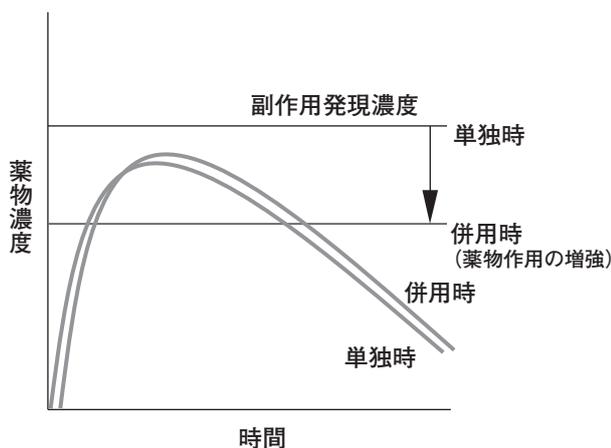
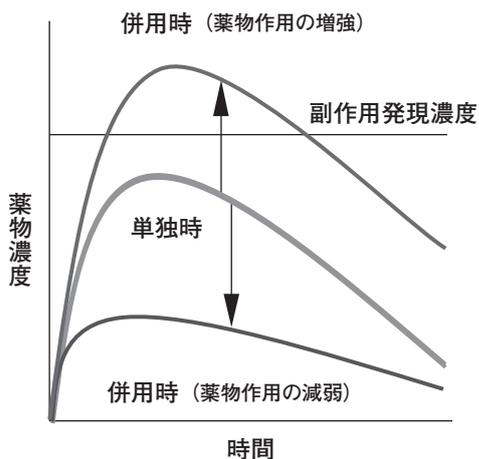
2 代謝過程における相互作用

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 と呼ばれる酸化還元酵素群によって触媒される。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する。一般に第 I 相代謝に引き続いて第 II 相代謝を受け、尿中や胆汁中に排泄される薬物が数多く知られているが、薬物によっては、第 I 相、第 II 相の片側だけを受けるもの、まったく代謝を受けないものがあり、さらに実際には一つの薬物でも複数の代謝排泄経路を辿るのがむしろ普通である。このような複雑さがあっても、どの代謝排泄のステップがその薬にとって鍵となるかを理解しておくことが重要となる。例えば、第 I 相に引き続いて第 II 相代謝が起こる場合で、未変化体のみ薬効がある時には第 I 相が鍵となる。また代謝されてから尿中排泄されるものは代謝が鍵となる。

第 I 相反応の主力を担う CYP 分子種の薬物代謝へ

A. 薬物動態学的相互作用

B. 薬力学的相互作用



例) イトラコナゾールの併用によるトリアゾラムの代謝阻害による血中濃度増大

例) トリアゾラムとエチゾラムの併用による中枢抑制作用の増強

例) 金属カチオン含有制酸剤の併用によるニューキノロン系抗菌剤の吸収低下による血中濃度低下

図1 薬物相互作用の発現機構

Aに示す薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物の影響を受け、血中濃度が変動することによる毒性発現あるいは効果減弱が起こることである。一方、Bに示した薬力学的相互作用は、薬物の体内動態には影響がないが（血中濃度に変化がない）、作用部位において何らかの相互作用が起こり、作用の増強あるいは減弱が起こっているものである。このような場合は、効果発現部位と毒性発現部位が異なっているときに起こりうると考えられる。

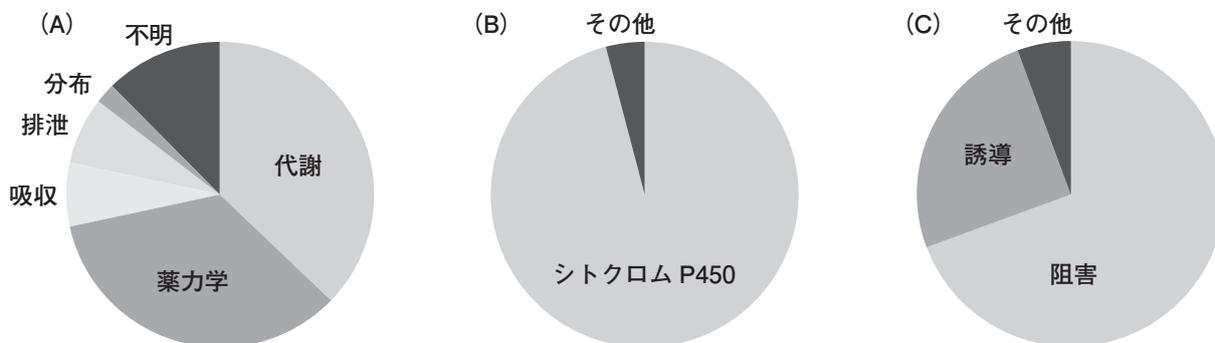


図2 薬物相互作用の実態の分類

(A) 相互作用 (n=256) を機構別に分類した結果. (B) 代謝部位における相互作用 (n=100) を代謝酵素別に分類した結果. (C) シトクロム P450 を介した相互作用 (n=96) を機構別に分類した結果. (文献1より)

の関与は CYP3A4, CYP2D6, CYP2C, CYP1A2 の分子種で 90% 以上を占めている。特に CYP3A4 はヒト小腸および肝臓における最も主要な CYP であり、CYP により代謝される薬物のうち約 50% に関係する。

CYP の阻害剤の併用により、一般に基質薬の代謝が抑制されて血中濃度が上昇し、副作用の発現のリスクが高まる。一方、CYP の誘導によって引き起こされる相互作用では、CYP の発現を誘導し酵素量を増

加させる薬物の投与により基質薬の代謝が亢進される結果、薬物血中濃度が低下して一般に薬理効果が減弱する。図3には、それぞれ CYP3A4 のアゾール系抗真菌薬の阻害²⁾とリファンピシンの誘導³⁾により非常に顕著に AUC が変化した例を示すが、CYP の活性変動に伴う薬物相互作用の場合には、このように 10 倍を超える極端な変化の事例が文献上に散見される。

CYP の阻害は、不可逆阻害と可逆阻害に大別される。

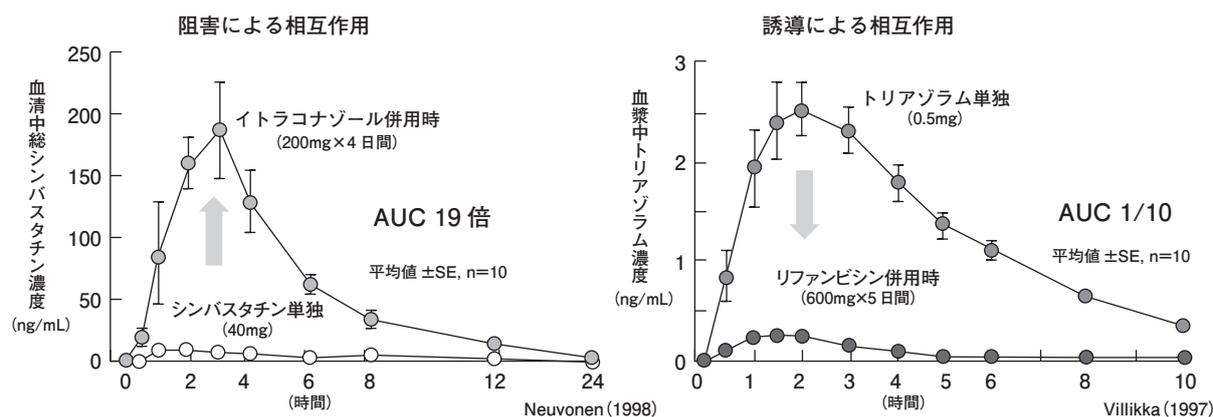


図3 CYP3A4を介する薬物相互作用の例

シバスタチンの濃度はシバスタチンと活性代謝物のシバスタチン酸の濃度の合計を示す。
(文献2および3より)

不可逆阻害は一般に基質が酵素に強固に結合して起こり、特に代謝を受けるときにこのような結合を起こす阻害剤は mechanism-based inhibitor (MBI) と呼ばれる。一般に MBI の阻害は強力であることが多く、また阻害が最大効果に達するまで、あるいは消失するまでに、それぞれ数日を要する。CYP3A4 の阻害剤の中では、リトナビル、マクロライド系抗生物質、およびベラパミル等はこの MBI である。グレープフルーツおよびそのジュースは食物でありながら CYP3A4 を不可逆的に阻害する、小腸の CYP3A4 を選択的に阻害し、肝臓での阻害は比較的弱いことが知られている。たとえば、カルシウム拮抗薬であるフェロジピンをグレープフルーツジュースと併用すると、経口投与時には血中濃度は上昇するが、静脈内投与時では影響がない。

一方で可逆阻害は速度論的に競合阻害、非競合阻害とその混合型に分類される。基質認識部位を共有する基質間では一般に競合阻害を引き起こすが、競合阻害は、基質とならない薬が起こすこともある。例えば、シメチジンやアゾール系抗真菌薬のように、イミダゾール環やトリアゾール環など含窒素複素環を有する薬物は、CYP 中のヘム鉄に配位することで可逆阻害を起こす。なお、ある CYP 分子種への寄与が高い基質でも、臨床用量ではその CYP 分子種を阻害しない場合が多く、寄与の程度と阻害の程度は別に考える必要がある。特に、基質薬どうしを一般の用量で併用しても、薬物相互作用は認められないことが多い。

3 トランスポーターを介した相互作用

薬物トランスポーターとは、各臓器細胞の生体膜上

に発現する多数回膜貫通タンパク質であり、生体膜を介した薬物の能動的な取り込み・排出輸送を担うタンパク質群の総称である。薬物トランスポーターの役割としては、

- ① 小腸に発現し吸収を制御したり、肝臓や腎臓に発現し薬物の各臓器からの消失を制御することで、薬物の血中濃度を制御する役割
- ② 脳や胎児など、重要な器官を守るために物質の移行を制限する種々の関門組織（血液脳関門、血液胎盤関門など）に発現し、局所の薬物濃度を制御する役割

に大別される。前者の場合、薬物トランスポーターの機能が薬物相互作用によって変動した場合、血中濃度が変動することが多いが、後者の場合、局所への分布が体内全体の薬物量としては小さい場合、血中濃度の変化としては表れないことがある。

たとえば、複数のスタチンは有機アニオントランスポーター (OATP) によって肝臓に取り込まれることが知られており、シクロスポリンはその阻害剤としてスタチンの血中濃度を上昇させる⁴⁾。したがって、CYP ではほとんど代謝を受けないスタチンの場合でも、シクロスポリンとの併用が OATP を介した相互作用の点から添付文書で注意喚起されているものがある。

4 吸収過程における相互作用

吸収過程における重要な相互作用としては、上述の小腸壁のトランスポーターを介する相互作用の他、消化管内 pH の変化、吸着およびキレート形成による相互作用などがある。たとえば分子標的治療剤のゲフィ

1gの水酸化アルミニウムゲルを各種ニューキノロン系抗菌薬 200mg と同時投与

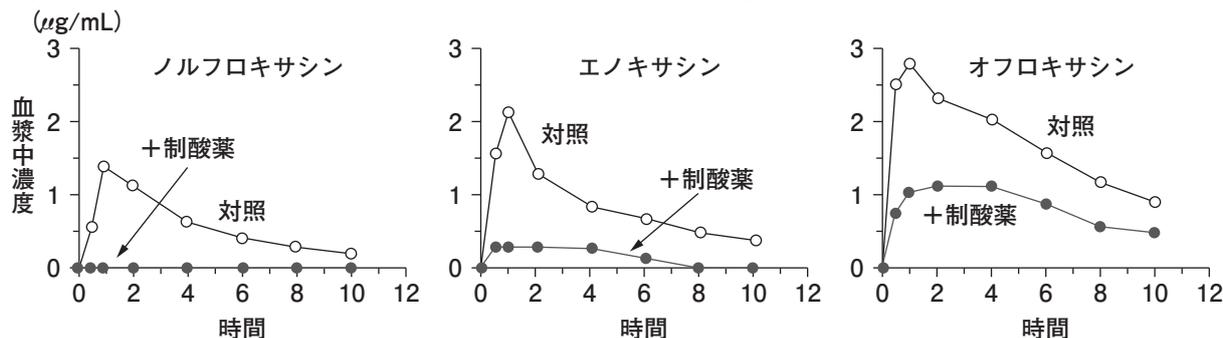


図4 水酸化アルミニウムゲルとの併用によるニューキノロン系抗菌薬の吸収阻害
(文献5より)

チニブ、エルロチニブ、ニロチニブは、胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬などとの併用で吸収が低下することが知られている。また、消化管内において難溶性のキレートを形成するために吸収が低下する薬物も少なくない。たとえば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムやマグネシウムなどの金属カチオンを含む制酸薬と同時併用すると、キレートを形成し吸収が低下することが知られている。

図4にはニューキノロン系抗菌薬であるノフロキサシン、エノキサシン、またはオフロキサシンを単独投与あるいは水酸化アルミニウムゲルを同時投与したさいの、それぞれのニューキノロン系抗菌薬の血漿中濃度推移を示した⁵⁾。ノフロキサシンの場合は著しく吸収が低下するが、オフロキサシンの場合は約50%の低下であり、ニューキノロン系抗菌薬の種類によって、その吸収低下の程度は異なる。また、金属カチオンの種類によっても、吸収低下の程度は異なり、ニューキノロン系抗菌薬の場合、一般にアルミニウムやマグネシウムに比べれば鉄やカルシウムの影響のほうが小さいと考えられている。

5 薬物相互作用による薬物動態変化の程度の理論と評価

筆者らはCYPを介する相互作用に関して、典型的な薬物相互作用の臨床試験の報告から、CYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”，あるいは誘導薬によるクリアランスの増加“IC”を算出することにより、他の多くの併用による基質薬の血中濃度の変化の程度を予測する方法を報告している^{6,7)}。これは該当するCYP分子種の基質薬のCR，阻害薬のIR，誘導薬のICを求めることによって、

臨床報告のない組み合わせでも、阻害および誘導による薬物相互作用による基質薬の血中濃度AUCの変化は、それぞれ以下の式で予測するものである。

$$\frac{AUC_{+inhibitor}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 - CR \cdot IR} \quad (1)$$

$$\frac{AUC_{+inducer}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 + CR \cdot IC} \quad (2)$$

たとえば経口クリアランスへのCYP3A4の寄与が95%の基質薬（すなわち $CR_{CYP3A4} = 0.95$ の基質薬）であれば、CYP3A4が完全に阻害されると（すなわち $IR_{CYP3A4} = 1$ の阻害剤と併用すると）、基質薬のAUCは20倍にも上昇することになる。一方で CR_{CYP3A4} が50%の基質薬であれば、CYP3A4が完全に阻害されても2倍に上昇するにすぎない。ただし、予測精度としては予測値の概ね67~150%の範囲であることや、他の機序に基づく相互作用の可能性がないかにも十分に配慮する必要はある。

6 薬物相互作用の臨床的重要度の評価とマネジメントの考え方

薬物相互作用の評価や予測にあたっては、血中濃度の変化だけではなく、そのような血中濃度変化の臨床的重要性を考える必要がある⁸⁾。血中濃度が多少変化しても副作用を生ずることの少ない安全域の広い薬剤の場合は、たとえ相互作用による変化が多少予測されたとしても臨床的にはそれほど問題ではない。一方で、特に多くの抗がん剤のように、安全域の狭い薬剤では多少の変化であってもリスク要因として十分に注意する必要がある。このような要因も理解したうえで、相互作用を適切に評価し、マネジメントすることが必要となる⁸⁾。

阻害薬 IR	基質 CR						区分	スタチン Ca 拮抗薬	ベンゾジ アゼピン
	0.9< very selective (VS)	0.8-0.89 selective (S)	0.7-0.79 slightly selective (SS)	0.5-0.69 moderate (M)	0.3-0.49 weak (W)	0.1-0.29 very weak (VW)			
0.9< very strong (VS)	13.9	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2	I	禁忌	禁忌
0.8-0.89 strong (S)	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	II	注意	注意
0.7-0.79 slightly strong (SS)	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	III		
0.5-0.69 moderate (M)	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	IV		
0.3-0.49 weak (W)	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	V		
0.1-0.29 very weak (VW)	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	VI	なし	なし
							VII		
							VIII		
							IX		

表中の数値は、各分画内の AUC 上昇比の予測平均値を示す

図 5 血中濃度 AUC 変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案
(Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System; PISCS)
(文献 9 より)

阻害薬の阻害率 IR	基質薬の寄与率 CR						シバスチン CR _{CYP3A4} : 1.00	アトルバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.68	プラバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.35
	>0.9	0.89~0.8	0.79~0.7	0.69~0.5	0.49~0.3	0.29~0.1			
ボリコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.98	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2			
イトラコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.95	5.4	禁忌に相当	2.8	2.1	1.5	1.2			
エリスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.82	3.5	2.8	注意に相当	1.8	1.4	1.2			
アジスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.11	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1			
	1.6	1.5	1.4	1.3	注意なしに相当	1.1			
	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0			

各セルの中の数値は基質薬のAUCの上昇比の予測値

図 6 CYP3A4 の阻害による相互作用の PISCS による注意喚起の区分例 (スタチン)

そこで、筆者らは基質薬の血中濃度-反応性、あるいは臨床上のニーズや重要性を考慮して薬物相互作用を管理するために、pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) を提案している^{8,9)}。PISCSは上述のCRとIRに基づくAUC変化の早見表であり、そのAUC変化の程度と注意喚起の程度を、基質の薬物毎あるいは薬効毎に設定するしくみである(図5, 図6)。PISCSの考え方は薬物動態の変化に加

えて薬物の薬効と安全域、さらには臨床上のニーズを考慮して適切にマネジメントをするための支援ツールとなる。

7 CKD 患者における相互作用

相互作用とは別の問題として、CKD 患者においては、薬物の腎クリアランスは低下し、腎排泄の関与の大きい薬物の投与量には十分に気をつける必要がある。

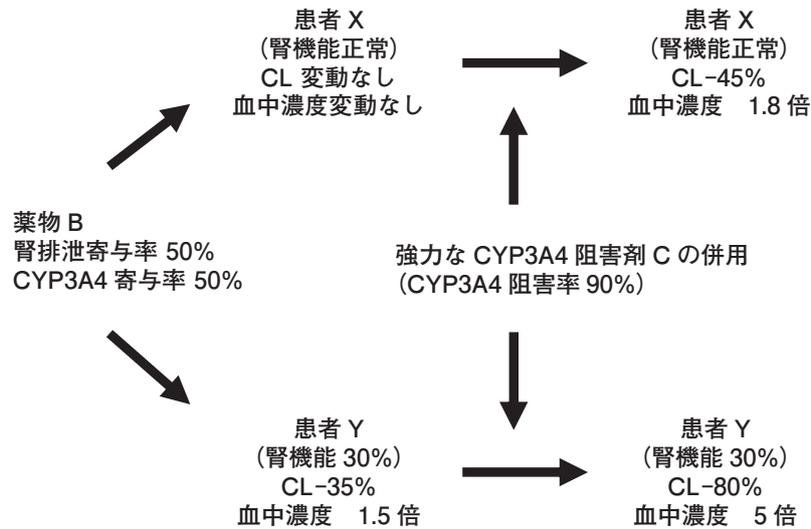


図7 腎障害患者における代謝阻害の相互作用の影響

たとえば、腎クリアランスが全身クリアランスの 80% を占める薬物 A (腎排泄寄与率 $CR_R=0.8$) は、腎排泄による消失が完全に障害されると、全身クリアランスは 20% に低下して ($1-0.8 \times 1=0.2$)、血中濃度 (正確には血中濃度曲線下面積, AUC) は 5 倍 (クリアランス残存率の逆数となり、この場合は $1/0.2=5$) に増大することになる。

一方で、たとえば腎クリアランスが全身クリアランスの 50% (腎排泄寄与率 $CR_R=0.5$) であり、残り 50% のクリアランス寄与が CYP3A4 による代謝 ($CR_{CYP3A4}=0.5$) である薬物 B があるとする。薬物 B は腎機能が正常であれば、CYP3A4 の活性を 90% 阻害するような強力な CYP3A4 阻害剤 C ($IR_{CYP3A4}=0.9$) を併用しても、血中濃度の増大は 1.8 倍 ($1/(1-0.5 \times 0.9)$) の上昇にとどまる。この薬物 B は腎クリアランスが 70% 障害されても血中濃度は 1.5 倍の上昇にとどまる ($1/(1-0.5 \times 0.7)$)、この時 CYP3A4 阻害剤の C を併用すると、血中濃度は 5 倍 ($1/(1-(0.45+0.35))$) になる (図 7)。すなわち、CKD 患者においては、代謝酵素や排泄トランスポーター阻害による血中濃度増大の影響がより大きいことがある。

CKD 患者で用いられることが少なくなく、相互作用に特に注意が必要な薬剤として、メトプロロール (CYP2D6 基質)、ニフェジピン (CYP3A4 基質) などの降圧薬、レパグリニド (CYP2C8 基質, OATP 基質) などの糖尿病薬、シンバスタチン (CYP3A4 基質)、アトルバスタチン (CYP3A4 基質, OATP 基質)、ロスバスタチン (OATP 基質) などの脂質異常症治療

薬、カルシウム受容体作動薬であるシナカルセト (CYP2D6 阻害) などがあげられる。

最近、レパグリニドとクロピドグレルの併用で、レパグリニドの AUC が 4~5 倍程度上昇することが報告され¹⁰⁾、添付文書等でも注意喚起されている。これは、クロピドグレルのグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加するためと考えられている。

また、コルヒチンやオキシコドンなどは CKD 患者では CYP の相対的な関与が増大し、相互作用の影響が大きくなることが予測される (図 8)。

ここまで主に代謝酵素の活性変動に伴う相互作用のマネジメントについて解説してきたが、CKD 患者や透析患者で特に注意が必要な吸収過程の相互作用として、リン吸着薬や経口鉄剤による併用薬剤の吸収低下がある。

たとえば、リン吸着薬であるセベラマーやビキサロマーはリン酸結合性ポリマーであり、食物中のリンを消化管内で吸着させて便とともに排泄させることで高リン血症の治療および予防をする薬剤であるが、他の薬剤と同時に服用した場合、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。たとえば、ビキサロマーはアンジオテンシン受容体拮抗薬のバルサルタンを同時併用すると、バルサルタンの血中濃度を約 30~40% に低下させることが臨床開発時のデータで示されている。ただし、ほとんどの薬剤については、実際にどれくらい吸収が低下するかは明らかではない。また、特にセベラマーでは臨床開発時にこのようなヒトでの

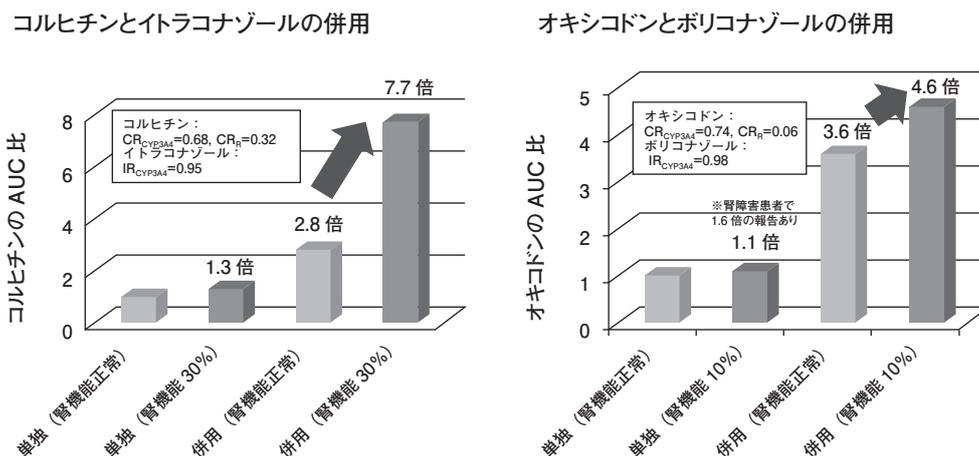


図 8 腎障害時の相互作用による血中濃度変化の予測の例

吸着試験のデータがないことから、ビキサロマーよりも添付文書で具体的に注意喚起されている薬剤が少ないが、機序的には同様の相互作用を起こすことが十分に考えられる。

したがって、いずれの薬剤も、特に抗てんかん薬、抗不整脈薬など、安全性および有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を併用する場合は、可能なかぎり間隔をあけて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察する必要がある。

おわりに

一般に CKD 患者においては多数の薬剤を必要とすることが多く、薬物相互作用に注意することが重要となる。CKD 患者で使われる薬剤においては、すでに報告されている相互作用だけでなく、理論的に起こりうる相互作用や腎障害の影響も含めて、十分な注意が必要である。また、CKD 患者における薬物相互作用については、薬剤師が理論的な評価や予測に基づいて、積極的な情報提供と支援を行っていくことが今後ますます重要となる分野であると考えられる。

文 献

- 1) 千葉 寛：チトクローム P450 を介した薬物間相互作用。ファルマシア 1995; 31: 992-996.
- 2) Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 332-341.

- 3) Villikka K, Kivisto KT, Backman JT, et al.: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 8-14.
- 4) Shitara Y, Sugiyama Y: Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther 2006; 112: 71-105.
- 5) Shiba K, Saito A, Miyahara T, et al.: Effect of Aluminum Hydroxide, an Antacid, on the Pharmacokinetics of New Quinolones in Humans. 薬物動態 1988; 3: 717-722.
- 6) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H: General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 681-696.
- 7) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, et al.: General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 669-680.
- 8) 鈴木洋史, 大野能之, 樋坂章博: 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。じほう, 2014.
- 9) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, et al.: A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 653-666.
- 10) Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al.: Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 498-507.