

総 説

薬物相互作用

東 満 美, 芳 地 一, 水 口 和 生

徳島大学医学部附属病院薬剤部

(平成10年8月26日受付)

Drug-drug interactions

Mami Azuma, Hitoshi Houchi, and Kazuo Minakuchi

Division of Pharmacy, University Hospital, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima

はじめに

現在の薬物療法では、治療効果の増強、複数の疾患に対する治療、種々の症状の緩和、副作用の軽減や防止の目的で、複数の薬剤が併用投与される。しかし時として併用薬物間で予期せぬ作用が発生し、最悪の場合患者を死に至らしめることもある。1993年、抗ウイルス薬ソリブジンと抗悪性腫瘍薬5-フルオロウラシル(5-FU)を併用した患者に、白血球数や血小板数が急減するなどの重篤な血液障害の副作用が続出した結果、15症例の死亡が報告され、各方面に大きな衝撃を与えた。これは薬物の併用に起因する相互作用によるものであり、過去のサリドマイド、キノホルム、クロロキン、最近の血液製剤による薬害とは性格を異にしていた。結果的に、薬物相互作用の重要性を再認識させられることとなった。

薬物相互作用には薬物動態学的相互作用(Pharmacokinetic interaction)と薬力学的相互作用(Pharmacodynamic interaction)とに大きく分類される(図1A)^{1,2)}。薬物動態学的相互作用とは、併用薬物の影響で体内の薬物濃度(主に血中濃度)を変動させるような場合をいう(図2A)^{3,4)}。これにより体内の薬物濃度が、毒性発現濃度以上もしくは効果発現濃度以下となれば問題が発生する。一方薬力学的相互作用は、併用薬物が体内の薬物濃度には変化を与えないが作用部位に直接働いて薬物の感受性に変化を与えるような場合をいう。すなわち、薬物の感受性の変化により、効果発現濃度や毒性発現濃度自体が変動してしまう(図2B)。

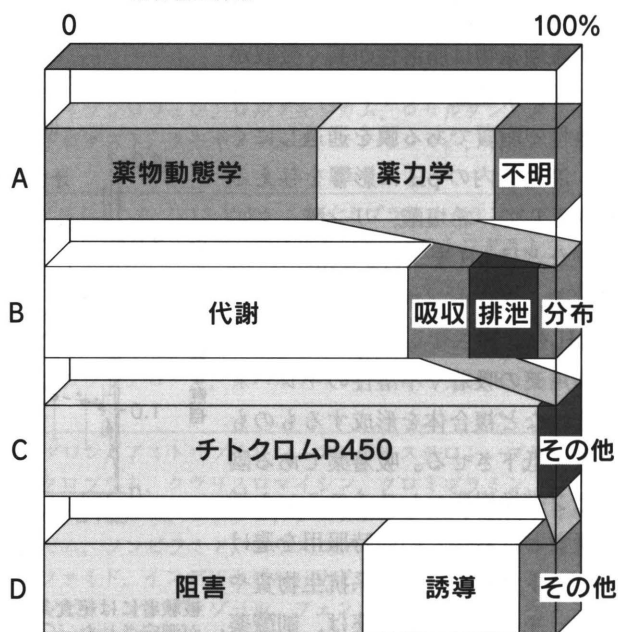
薬力学的相互作用の場合には、それぞれの薬物の薬理作用を知っていれば十分予測可能で、臨床上これを利用

する場合も多い。それに対し薬物動態学的相互作用の場合は、予測が困難な場合が多いにもかかわらず時には重篤な有害作用を招き得る。したがって本稿では薬物相互作用について薬物動態学的相互作用を中心に解説する。

1. 薬物吸収過程における相互作用

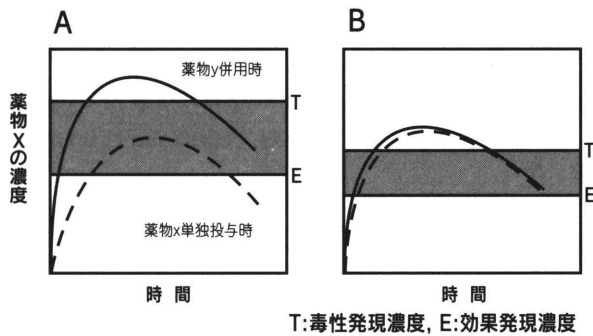
薬物の吸収過程における相互作用は、消化管運動の変化、消化管内pHの変化、複合体形成などに起因する⁵⁾。

図1 医薬品相互作用ハンドブックに記載されている薬物相互作用^{1,2)}



A, B: 機構別分類 (n=256)
 C: 代謝部位における相互作用の代謝酵素別分類 (n=100)
 D: P450を介した相互作用の機構別分類 (n=96)

図2 薬物相互作用概念図^{3,4)}



- A: 薬物動態学的相互作用 Pharmacokinetic interaction
薬物 y が薬物 x の体内動態に影響を与えるため、薬物 x の単独投与時（破線）と比較し、薬物 y との併用時（実線）には薬物 x の濃度が変化する
- B: 薬力学的相互作用 Pharmacodynamic interaction
薬物 y は薬物 x の濃度には影響しないが感受性に影響を与えるため、薬物 y を併用することにより薬物 x の毒性発現濃度 (T) や効果発現濃度 (E) が変化する

最近では、抗菌薬使用に起因する腸内細菌の変化が、薬物の吸収に影響を与える可能性も報告されている⁶⁾。

消化管運動の変化は薬物の胃排出速度および小腸滞留時間に影響を及ぼし、薬物の吸収速度と吸収率に変化を与える。消化管運動に影響を与える薬物として、抗ドパミン薬やコリン作動薬は促進的に、抗コリン薬は抑制的に働く。

消化管内 pH の変化は、弱酸性あるいは弱塩基性薬物の解離平衡を変化させ消化管吸収速度に影響を与える。非解離型薬物は脂溶性が高く吸収がよいが、解離型（イオン型）薬物は水溶性で脂質である膜を通過しにくい。消化管内の pH に影響を与える薬物として、希塩酸、リン酸、クエン酸などは pH を下降、制酸薬、H₂拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などは pH を上昇させる。

併用薬の吸着や不溶性のキレート化合物など複合体を形成するものも吸収を低下させる。吸着薬である陰イオン交換樹脂コレステラミンや活性炭などは他剤との同時服用を避ける。テトラサイクリン系抗生物質やニューキノロン系抗菌薬は、制酸薬、鉄剤などと併用すると不溶性のキレート化合物を形成し、吸収が阻害

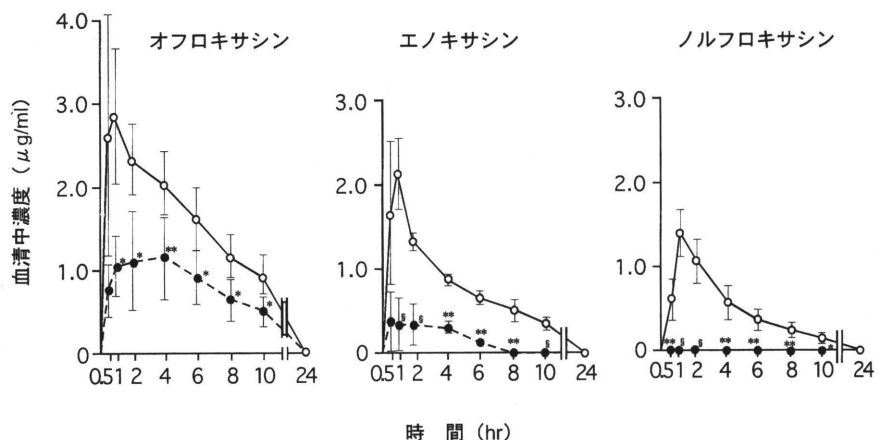
され効力が著明に低下する（図3）⁷⁾。臨床上しばしば目にする組み合わせでもあり、どうしても併用が必要な場合は2価あるいは3価の陽イオンとキレートを形成しにくい薬物（スパルフロキサシン、フレロキサシンなど）を選択し、投与間隔をあけるなど適切な処置が必要であろう。

薬物の吸収には種々のトランスポーターが機能している。消化管上皮細胞刷子縁膜においては管腔中から血中への吸収方向だけでなく、細胞内から積極的に分泌方向に働く ATP に依存した能動的トランスポーター“P-糖蛋白質”の存在も示されている⁸⁾。P-糖蛋白質とは、言い換えれば細胞内から薬物を汲み出す薬物排出ポンプであり、この働きにより薬物の吸収は制限される。P-糖蛋白質の基質となる薬物は抗癌薬、カルシウム拮抗薬、免疫抑制薬など幅広い。これらが併用投与された場合、腸管上皮細胞で P-糖蛋白質の基質となるべく互いに競合して分泌（排出）が阻害され、結果的に相互の吸収増大が生じると考えられている⁹⁾。

2. 薬物分布過程における相互作用

薬物は、血液中で一部はアルブミンや α₁-酸性糖タンパクなどの血漿タンパクに結合して存在している。ワーファリン、グリベンクラミドやインドメタシンなど血漿タンパク結合率が大きく分布容積の小さな薬物と、他の血漿タンパク結合率の大きな薬物を併用すると、前者の

図3 ニューキノロン系抗菌薬の吸収に及ぼす制酸剤の影響⁷⁾



被験者には絶食条件下、抗菌薬200mg（錠剤2錠）が100mlの水と共に投与され血清中濃度が測定された（○）。この際1g水酸化アルミニウムゲルが同時投与されると（●）抗菌薬血清中濃度の著しい低下が観察された。実験は5名のクロスオーバー法によって行われ、休薬期間は1週間とした。
* : p<0.05, ** : p<0.01, § : p<0.001

非結合型が急激に増加し、作用を増強することがある。しかし、分布容積の大きな薬物の場合は、遊離した薬物が速やかに組織に再分布するので臨床あまり問題とはならない⁵⁾。

近年、アルブミンには薬物特異結合部位のあることが明らかにされ、相互作用を予測する上での有用性が示唆されている⁵⁾。

3. 薬物代謝過程における相互作用

図1Bに示すように薬物動態学的相互作用の中で最も

表1 P450分子種の分類⁹⁾

ファミリー	サブファミリー	分子種
CYP1	CYP1A	CYP1A1, CYP1A2
CYP2	CYP2A	CYP2A6
	CYP2B	CYP2B6
	CYP2C	CYP2C8, CYP2C9/10, CYP2C18, CYP2C19
	CYP2D	CYP2D6
	CYP2E	CYP2E1
CYP3	CYP3A	CYP3A3/4, CYP3A5, CYP3A7
CYP4	CYP4A	CYP4A9
	CYP4B	CYP4B1

多いのが代謝部位で起きる相互作用である。薬物代謝は種々の酵素によって行われているが、薬物相互作用を引き起こすのはチトクロム P450 (P450) によるものがほとんどであり、この酵素を介して起きる相互作用には、臨床的に重要なものが多い (図1C, D)。P450はヘム蛋白質であり、アミノ酸配列の異なる多数の分子種が存在する (表1)。個々の分子種の基質特異性はかなり低くひとつの P450分子種により代謝される薬物は多岐にわたる (表2)。複数の分子種が同じ薬物の代謝に関わる場合もある。これらの多様性に加え P450には多くの遺伝的多型が存在し、それに起因する人種差、個人差は P450の関与する相互作用の予測をさらに困難なものとしている。

1) P450の阻害による相互作用

P450の阻害機構は次の4つに分けられる¹⁰⁾。

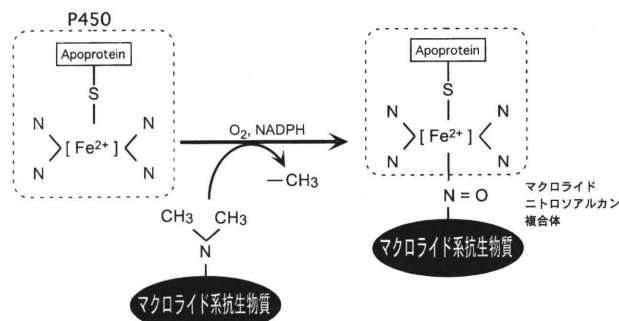
- i) 同じ P450分子種で代謝される薬物を併用することによる相互阻害
- ii) P450で代謝された代謝物が P450との共有結合を起こしたり解離しにくい複合体を形成することによる阻害

表2 薬物代謝に関与する主要なヒト P450分子種と基質となる薬物¹⁰⁾

P450分子種	薬物
CYP1A2	ブフラロール, カフェイン, クロミプラミン, クロザピン, イミプラミン, メキシレチン, R-ミアンセリン, S-ミアンセリン, ナプロキセン, オランザピン, フェナセチン, プロパフェノン, プロプラノロール, ロピバカイン, ロビニロール, タクリン, テオフィリン, R-ワルファリン
CYP2C9	アミトリプチリン, ジクロフェナク, フルルビプロフェン, イブプロフェン, ロルノキシカム, ロサルタン, メフェナム酸, ナプロキセン, フェニトイン, ピロキシカム, セラトロダスト, タモキシフェン, テノキシカム, トルブタミド, トルセミド, S-ワルファリン
CYP2C19	カリソプロドール, シタロプラム, クロミプラミン, ジアゼパム, ヘキサバルピタール, イミプラミン, ランソプラゾール, S-メフェニトイン, R-メホバルピタール, オメプラゾール, フェニトイン, プログアニル, セラトロダスト
CYP2D6	アミトリプチリン, ブフラロール, ブプラノロール, クロミプラミン, コデイン, デブリソキン, デシプラミン, デキストロメトルファン, エンカイニド, エチルモルヒネ, フレカイニド, フルオキセチン, ハロペリドール, イミプラミン, メトプロロール, メキシレチン, R-ミアンセリン, S-ミアンセリン, ノルトリプチリン, オランザピン, パロキセチン, ベルフェナジン, プロメタジン, プロパフェノン, プロプラノロール, スバルテイン, テオリダジン, チモロール, ベンラファキシン
CYP3A4	17 α -エチニルエストラジオール, アルプラゾラム, アミオダロン, アミトリプチリン, アンドロステロン, プデソニド, ブレネルフィン, カルバマゼピン, セリバスタチン, シタロプラム, クラリスロマイシン, クロミプラミン, コデイン, コルヒテン, コルチゾール, シクロホスファミド, シクロスポリン, ダブソン, デスメチルジアゼパム, デキサメサゾン, デキストロメトルファン, ジアゼパム, ジルチアゼム, ジソピラミド, エリスロマイシン, エチルモルヒネ, フェンタニル, フィナステルイド, フロセキナン, イフォスファミド, インディナビル, リドカイン, ロサルタン, R-ミアンセリン, ミダゾラム, MK639, モファロテン, ニフェジピン, オメプラゾール, フェンシクリジン, プロゲステロン, プログアニル, プロパフェノン, キニジン, キニン, ロピバカイン, サルメテロール, セラトロダスト, タクロリムス, タモキシフェン, タキソール, テルフェナジン, テストステロン, トリアゾラム, ベンラファキシン, ベラパミル, R-ワルファリン, ゾニサミド, ゾルピデン, シンバスタチン

表3 P450を阻害することにより相互作用を引き起こす薬物^{2,10)}

P450分子種	薬 物
CYP1A2	フルボキサミン, フラフィリン, キノロン系抗菌剤 (エノキサシン, ピペミド酸, パルフロキサシン, シプロフロキサシン, トスフロキサシン, ノルフロキサシン)
CYP2C9	サルファ剤 (ST 合剤: スルファメトキサゾール)
CYP2C19	オメプラゾール
CYP2D6	ケニジン, フルオキセチン, パロキセチン, プロパフェノン, ハロペリドール, シメチジン
CYP3A4	マクロライド系抗菌剤 (エリスロマイシン, トロレアンドマイシン, ジョサマイシン, ミデカマイシン, クラリスロマイシン), 抗真菌剤 (ケトコナゾール, クロトリマゾール, ミコナゾール, イトラコナゾール, フルクナゾール), ジルチアゼム, エチニルエストラジオール, シメチジン

図4 マクロライド系抗生物質による P450不活化機構¹⁰⁻¹²⁾

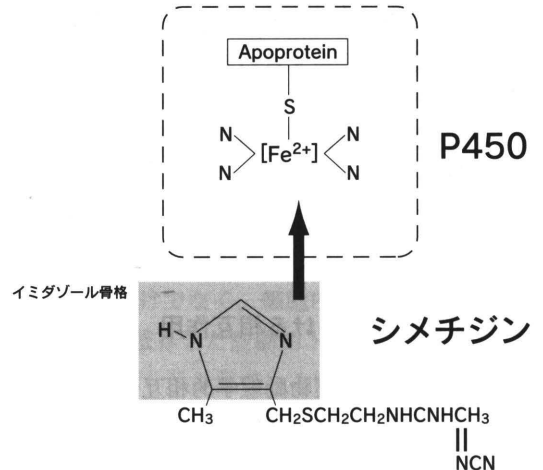
マクロライド系抗生物質は P450 によりアミノ糖部の 3 級アミン基が脱メチル化を受けて代謝される。この代謝物は P450 のヘム鉄と共有結合し、P450 と解離しにくいマクロライド・ニトロソアルカン複合体を形成する。

iii) 薬物のイミダゾール基、ヒドラジノ基などが P450 のヘム部分に配位することによる阻害

iv) 機構不明

このうち i) は最も頻度の高いもので、同一 P450 分子種に対して 2 つの薬物が競合することにより、代謝阻害が生じる。つまり、同じ P450 分子種で代謝される薬物同士を併用した場合は、程度の差はあるものお互いの代謝を抑制するものと考えられる。臨床上このような併用を行う場合には、P450 の阻害が明らかな薬物 (表 3) の併用を避けるか、血中濃度の増加を考慮して投与量を調整するなどの配慮が必要となる²⁾。

ii) については代表例としてマクロライド系抗生物質

図5 シメチジンによる P450阻害機構^{13,14)}

シメチジンの化学構造中に存在するイミダゾール骨格内窒素が、P450 のヘム鉄に配位する

があげられる。マクロライド系抗生物質の代謝物は P450 のヘム鉄と共有結合し、P450 と解離しにくい複合体を形成する (図 4)¹⁰⁻¹²⁾。これには立体構造が関与しており、マクロライド系抗生物質の中でも 14 員環構造を持つエリスロマイシンとトロレアンドマイシンで最も強く他は弱いか欠如している¹²⁾。マクロライド系抗生物質の場合、その代謝は主に CYP3A4 で行われるため CYP3A4 が選択的に不活化される。

iii) ではシメチジンやアゾール系抗真菌薬をあげることができる。シメチジンやアゾール系抗真菌薬のもつイミダゾール骨格、トリアゾール骨格内の窒素が P450 のヘム鉄に配位することにより、P450 と他の基質との結合を阻害し、代謝が妨げられる (図 5)^{13,14)}。P450 はどの分子種もヘム鉄を持つため非特異的な阻害が考えられるが、特にシメチジンは CYP3A4 と CYP2D6、ケトコナゾールやイトラコナゾールは CYP3A4 に対する阻害作用が強いとされている。例えば、シメチジンとの併用により気管支拡張薬テオフィリンの血中濃度半減期は約 2 倍に延長される¹⁾。また、イトラコナゾールと抗高脂血症薬シンバスタチン (CYP3A4 で代謝) の併用で血中シンバスタチン濃度が上昇し横紋筋融解症をきたした症例も報告されている¹⁵⁾。

2) P450 の誘導による相互作用

薬物により肝臓の P450 含量が増加する現象、いわゆる酵素誘導を起こすと、誘導された P450 を介する薬物代謝が亢進し薬理効果の減弱化が起こる。この酵素誘導

を起こす薬物として代表的なのは、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインなどの抗てんかん薬と抗結核薬のリファンピシンである¹⁶⁾。薬物ではないが、喫煙も一部のP450を誘導することが知られている¹⁷⁾。これら誘導剤と誘導を受ける薬物を表4に示した²⁾。

表4 ヒトP450の誘導剤と誘導を受ける薬物²⁾

P450誘導剤	誘導を受ける薬物
抗てんかん薬	カルシウム拮抗薬 (CYP3A4), ワーファリン (CYP2C9), ステロイド (CYP3A4), シクロスポリン (CYP3A4), ジンピラミド (CYP3A4)
リファンピシン	カルシウム拮抗薬 (CYP3A4), 経口避妊薬 (CYP3A4), ジアゼパム (CYP3A4, CYP2C19), シクロスポリン (CYP3A4), ジンピラミド (CYP3A4), トルブタミド (CYP2C9), ステロイド (CYP3A4), ワーファリン (CYP2C9)
喫煙	テオフィリン (CYP1A2), フェナセチン (CYP1A2), プロプラノロール* (CYP1A2), カフェイン (CYP1A2)

() 内は代謝に関わるP450の分子種, * : 側鎖の水酸化

3) P450以外の代謝酵素が関与する相互作用

先にも述べたソリブジンと5-FUとの相互作用は、P450を介さない代謝阻害が関与していた。ソリブジンの代謝産物が5-FUを代謝させる酵素(ジヒドロチミジンデヒドロゲナーゼ)を阻害するため、5-FUの血中濃度を上昇させた結果によるものであった(図6)^{3,5)}。

他にもP450を介さない相互作用の例として、アロプリノールによるキサンチンオキシダーゼの阻害があげられる。例えばテオフィリン服用中の患者にアロプリノールを投与すると、テオフィリンの代謝が阻害され血中濃度を上昇させることがある⁵⁾。

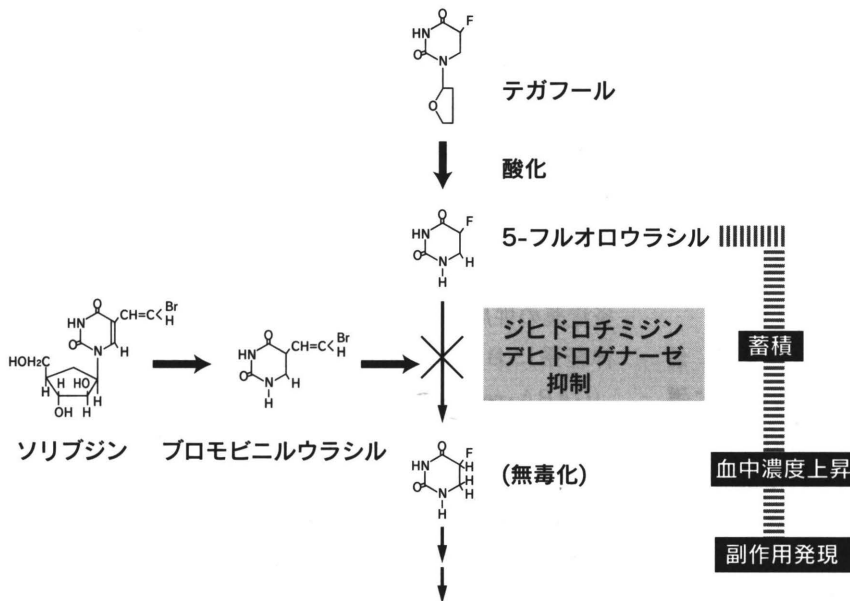
4. 薬物排泄過程における相互作用

薬物の腎排泄では、糸球体濾過、尿細管分泌、尿細管再吸収の各過程で相互作用が起き得る。

糸球体濾過過程では、遊離型の薬物は濾過され血漿蛋白結合型の薬物は濾過されない。そのため先に述べた血漿蛋白結合の置換による相互作用の影響を受ける。また、腎血流量に影響を与える薬物も相互作用を起こし得る。たとえば血管拡張薬ヒドララジンなどは腎血流量を低下させ、糸球体濾過速度を一過性に減少させる⁵⁾。

尿細管分泌過程では、よく知られている例としてβ-ラクタム系抗生物質セファレキシンと痛風治療薬プロベネシドとの併用があげられる。プロベネシドにより尿細管分泌が抑制されセファレキシンの血中濃度が上昇する。古くより近位尿細管には有機アニオン輸送系と有機カチオン輸送系が存在することが知られている。尿細管分泌の機構として、独立して存在するこれらの輸送系が、それぞれ異なった薬物群を能動輸送により尿細管腔に排出している(表5, 6)¹⁸⁾。しかしこの輸送系は最大輸送能があまり大きくないため、同じ輸送系を介して排泄される薬物が複数存在すると競合を生じ互いに排泄を阻害する。上記の例も、尿細管から薬物が排出される際に同じ輸

図6 ソリブジンによるテガフル代謝抑制³⁾



ソリブジンの代謝物プロモビニルウラシルは、テガフルの中間代謝物5-フルオロウラシル(5-FU)の代謝酵素ジヒドロチミジンデヒドロゲナーゼと不可逆的に結合して失活させ、5-FUの分解を抑制する。その結果5-FUが蓄積し5-FUの血中濃度が上昇して、毒性即ち重篤な血液障害などの副作用を発現させる。

表5 有機カチオン輸送系を介して分泌される化合物¹⁸⁾

内因性化合物	薬物
アセチルコリン	アトロピン
コリン	シメチジン
クレアチニン	ヘキサメトニウム
ドパミン	モルヒネ
エピネフリン	ネオスチグミン
ヒスタミン	パラコート
N ¹ -メチルニコチンアミド	プロカインアミド
セロトニン	キニン
チアミン	テトラエチルアンモニウム

表6 有機アニオン輸送系を介して分泌される化合物¹⁸⁾

内因性化合物	薬物
胆汁酸	アセタゾラミド
サイクリック AMP	パラアミノ馬尿酸
サイクリック GMP	セファロスポリン類
脂肪酸	クロロチアジド
馬尿酸	エタクリン酸
ヒドロキシ安息香酸	フロセミド
ヒドロキシインドール酢酸	メトトレキセート
シュウ酸	ペニシリン類
プロスタグランジン	プロベネシド
尿酸	サリチル酸
	スルホンアミド
	ヨードピラセツト

表7 腎での薬物再吸収課程における尿 pH の影響⁴⁾

	尿 pH	非解離型 薬物	薬物動態	
			再吸収	尿中排泄
弱酸性 薬物	低下 (酸性尿)	増加	増大	減少
	上昇 (アルカリ尿)	減少	減少	増大
弱塩基性 薬物	低下 (酸性尿)	減少	減少	増大
	上昇 (アルカリ尿)	増加	増大	減少

送系を介しているため、競争を生じることによる。最近、輸送体 cDNA をアフリカツメガエル卵母細胞に導入し、発現した輸送体を利用して薬物の輸送活性やその阻害効果が詳細に検討され始めている。これは尿細管分泌過程における薬物相互作用の解明に大きく貢献するものと期待される¹⁹⁾。

近年、前述した P 糖蛋白質もこれらの輸送系と共に尿細管分泌系の一部を構成していることが明らかとなっている²⁰⁾。強心配糖体ジゴキシンは主に腎尿細管分泌によって排泄されているが、この分泌は P 糖蛋白質を介

表8 尿の PH を変化させる薬物¹⁸⁾

酸性側に傾ける薬物	アルカリ性側に傾ける薬物
アスコルビン酸	炭酸水素ナトリウム
アスピリン	炭酸カルシウム
サリチル酸	水酸化マグネシウム
塩化アンモニウム	アセタゾラミド
	チアジド系利尿薬

しており、キニジンなど分泌阻害薬物との併用でジゴキシンの血中濃度が上昇する。他にも、ベラパミル、シクロスポリン A、スピロノラクトン、アミオダロン、ニフェジピンがジゴキシンの腎排泄を低下させることが認められている。

尿細管での薬物再吸収過程は、遠位尿細管の尿の pH に依存する。弱酸性薬物は尿の pH の低下により非解離型が増加し再吸収が促進され、逆に尿 pH の上昇により非解離型が減少し再吸収が抑制される (表7)⁴⁾。弱塩基性薬物の場合はその逆になる。したがって、弱酸性薬物、弱塩基性薬物と、尿の pH を酸性側に傾ける薬物、塩基性側に傾ける薬物との併用には注意が必要になる (表8)¹⁸⁾。

5. 薬力学的相互作用

薬物が作用部位に到達してから薬効を発現するまでの間にも、レセプター結合や種々の生理機構の介在などで薬物に対する感受性が変化し、薬物濃度と効果の関係が変動する。これが薬力学であり、薬力学的相互作用とは併用薬物の影響で効果発現濃度が変動し、同じ薬物濃度であっても最終的な効果が増大または低下するようなものをいう。

最近では、ニューキノロン系抗菌薬とフェニル酢酸系、プロピオン酸系及びインドール酢酸系非ステロイド性抗炎症薬の併用による中枢性痙攣の例がある。これは中枢神経系における抑制性神経伝達物質 GABA の受容体 (GABA_Areceptor) 結合をニューキノロン系抗菌薬が阻害し、さらにその阻害作用を非ステロイド性抗炎症薬が増強することが主なメカニズムと考えられている。つまり非ステロイド性抗炎症薬の併用によりニューキノロン系抗菌薬に対する感受性が増大し毒性発現濃度 (痙攣誘発濃度) が低下することにより、ニューキノロン系抗菌薬の濃度上昇がなくとも毒性の発現 (痙攣) をみるのである。これら2剤の併用は回避すべきであるが治療上の必要性から併用せざるをえない場合は、ニューキノロ

ン系抗菌薬の中でも痙攣誘発活性が比較的弱く非ステロイド性抗炎症薬による増強効果も受けにくいフレロキサシンやスパルフロキサシンなどを選択するべきであろう。非ステロイド性抗炎症薬では、ニューキノロン系抗菌薬の痙攣誘発作用増強効果の大きいと考えられるフェンブフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェンは避けるべきである²¹⁾。

おわりに

薬物を使用するのも副作用などの被害を被るのも患者である。しかし、通常患者は受動的であり、それを予防する術を持たない。患者にとって不利な薬物相互作用を回避することは我々医療従事者の義務でもあり、そのためにはスペシャリストとしての医師及びコメディカルの協力が必要である。日常の診療においても、問診では、患者の既往歴、他診療科及び他施設の受診、併用薬などを十分にチェックする必要がある。特に漢方薬などの市販薬、眼科、皮膚科、歯科での処方薬など見逃されがちな併用薬についても入念にチェックする。しかし、すべての併用薬を把握したとしても医薬品の併用には無数の組み合わせがあり、相互作用の可能性をすべてについて予め検討することは事実上不可能である。今我々にできることは、処方の変更、中止の際には細心の注意を払うことと、相互作用が疑われるときは、服用時間や投与量の調整、処方の変更などの適切な処置を行うことである。また患者自身にも適切な情報提供を行い薬物療法に参画してもらう必要がある。相互作用を患者の不利益にしないためには、スペシャリストたる医療従事者が基本的原則に精通した上で最新情報を駆使していかに予測しいかに対処するか、また患者への情報提供あるいは服薬指導をいかに行うかがキーポイントとなりそうである。

文 献

- 厚生省薬務局企画課：医薬品相互作用ハンドブック，薬業時報社，1992
- 千葉寛：チトクローム P450 を介した薬物相互作用．*ファルマシア*，31(9)：992-996，1995
- 澤田康文：薬の飲み合わせ．(伊賀立二 監修)，講談社，東京，1996
- 山内あい子：くすりの相互作用と安全性．第3回徳島大学薬学部卒業教育公開講座資料，1997
- 佐藤秀昭，我妻恭行，水柿道直：薬物動態学的相互作用．*臨床と研究*，72(6)：1309-1314，1995
- Nakayama, H., Kinouchi, T., Kataoka, K., Akimoto, S., et al.: Intestinal anaerobic bacteria hydrolyse sorivudine, producing the high blood concentration of 5-(E)-(2-bromovinyl) uracil that increases the level and toxicity of 5-fluorouracil. *Pharmacogenet.*, 7 : 35-43, 1997
- Shiba, K., Saito, A., Miyahara, T., Tachizawa, H., et al.: Effect of aluminium hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. *薬物動態*，3 : 717-722, 1988
- 玉井郁巳：薬物吸収に関する相互作用の基礎知識．*月刊薬事*，38(3)：489-498，1996
- Terao, T., Hisanaga, E., Sai, Y., Tamai, I., et al.: Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. *J. Pharm. Pharmacol.*, 48(10) : 1083-1089, 1996
- 千葉寛，小林カオル：薬物間相互作用の基礎知識—代謝過程—．*薬局*，49(1)：53-60，1998
- Periti, P., Mazzei, T., Mini, E., and Novelli, A.: Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.*, 23 : 106-131, 1992
- 越前宏俊：マクロライド系抗生物質(エリスロマイシンなど)による代謝阻害．*治療*，76(9)：2239-2244，1994
- Somogyi, A. and Murhead, M.: Pharmacokinetic interaction of cimetidine. *Clin. Pharmacokinet.*, 12 : 321-366, 1987
- Maurice, M., Pichard, L., Daujat, M., Fabre, I., et al.: Effects of imidazole derivatives on cytochromes P450 from human hepatocytes in primary culture. *FASEB J.*, 6(2) : 752-758, 1992
- Segaert, M.F., De Soete, C., Vandewiele, I., and Verbanck, J.: Drug-interaction-induced rhabdomyolysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 11(9) : 1846-1847, 1996
- Barry, M., and Feely, J.: Enzyme induction and inhibition. *Pharmacol. Ther.*, 48 : 71-94, 1990
- Jeffrey, R.S.: Cigarette smoking and clinically significant drug interaction. *Ann. Pharmacol.*, 29 : 1139-1148, 1995
- 桂敏也，乾賢一：薬物間相互作用の基礎知識—腎排

- 泄過程一. 薬局, 49(1) : 61-68, 1998
19. 関根孝司, 遠藤仁: 有機アニオントランスポーター. Annual Review 腎臓, 中外医学社, 東京, 1998, pp. 103-108
20. 辻彰: 薬物相互作用—P糖蛋白質. ファルマシア, 31(9) : 997-1001, 1995
21. 川上純一, 澤田康文, 伊賀立二: ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性抗炎症剤の併用による中枢性痙攣. 月刊薬事, 38(3) : 673-682, 1996

SUMMARY

Several drugs are using to obtain a desired therapeutic objective or to treat coexisting diseases. The choice of drugs should be dependent on pharmacological characteristics.

Interactions may be either pharmacokinetic or pharmacodynamic. In pharmacokinetic interaction, drugs may interact at any point during their absorption, distribution, metabolism, or excretion; the result may be an increase or decrease in the concentration of drug at the site of action. Metabolic enzyme, cytochrome P450, which metabolites any drugs is important in pharmacokinetic interaction. As characteristics change in their rates of disposition of using drug, the magnitude of an interaction that changes pharmacokinetic parameter is not always predictable but can be very significant. In pharmacodynamic interaction, drugs may interact at common receptor site or have additive or inhibitory effects due to actions at different sites in an organ.

A drug interaction should be suspected danger when unexpected effects are observed. Careful drug histories are important, because patients may take over-the-counter drugs, may take drugs prescribed by another physician, or may take drugs prescribed for another patient. Care should be exercised when major changes are made in a drug regimen. Then, drugs that are not necessary should be discontinued. The major work of the medical staff of a hospital is to determine if an interaction has occurred and the magnitude of its effect. The interacting drugs should be used effectively with adjustment of dosage or other therapeutic modifications when an interaction is observed.

Key word : drug-drug interaction, pharmacokinetics, cytochrome P450