

薬物動態の変化を伴う薬物相互作用2019

この表には、2018年12月現在日本で承認されている薬物で、ヒトで消化管内の pH 上昇とキレート形成、あるいは代謝酵素・トランスポーターの活性変化により体内動態が変化し相互作用の起こることが臨床用量で実証、あるいは可能性が高い薬物を示した。本表はガイドラインや添付文書の早見表ではない。相互作用のリスクを考える補助資料として活用されたい。なお、薬物動態の変化の程度と臨床的対処の必要性は一致しない場合があり、さらに薬力学的相互作用も多いことから利用には十分に注意されたい。

重要：1) 実際に相互作用に注意すべきかどうかは、医薬品添付文書の記載や相互作用の報告の有無などを確認して、個別の組み合わせごとに判断すること。
2) 分類名は薬の理解を助けるために示した。その薬効に分類される他の薬が、同様の相互作用に関係するとは限らないので注意すること。

監修) 理化学研究所 杉山雄一

編集) 千葉大学・薬 樋坂章博, 東京大学・医・病院 大野能之, 鈴木洋史/東京大学・薬 前田和哉

相互作用の機構	相互作用の機構と日本人の遺伝的活性変動 ¹⁾	相互作用を受ける薬物	血中濃度を上昇させる薬物等(↑)	血中濃度を低下させる薬物等(↓)
消化管内での pH 上昇による吸収阻害(↓)	消化管内での pH 上昇による吸収阻害(↓)	<ul style="list-style-type: none"> ★抗HIV薬：アタザナビル(ATV), サキナビル(SQV), リルビピリン(RPV), インジナビル(IDV), [デラビルジン] ★抗悪性腫瘍薬：ゲフィチニブ, ダサチニブ, エルロチニブ, パゾパニブ, ニロチニブ ★アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール(内用液を除く) 	<p>投与間隔を空けて相互作用を回避する際の注意：特にプロトンポンプ阻害薬は作用の持続性が高く、投与間隔を空けても十分な回避が困難である。その他については、できる限り投与間隔を空ける必要がある。</p>	<p>プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール, エソメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾール, ボノプラザン H₂受容体拮抗薬：ファモチジン, ラニチジン, シメチジン, ロキサチジン, ニザチジン, ラフチジン 制酸剤：水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤</p>
消化管内での pH 上昇とキレート形成	消化管内でのキレート形成による吸収阻害(↓)	<ul style="list-style-type: none"> ★抗HIV薬：ドルテグラビル ★ニューキノロン系抗菌薬：シプロフロキサシン, シタフロキサシン, トスフロキサシン, ガレノキサシン, モキシフロキサシン, レボフロキサシン ★テトラサイクリン系抗菌薬：ドキシサイクリン, ミノサイクリン ★セフェム系抗菌薬：セフジニル トロンボポエチン受容体作動薬：エルトロンボバグ 	<p>投与間隔を空けて相互作用を回避する際の注意：やむを得ずセフジニルと鉄剤を併用する際には、セフジニル投与後3時間以上の間隔を空けて鉄剤を服用する。エルトロンボバグは服用前後4時間に多価陽イオンの服用を避け、空腹時に服用する。その他の「相互作用を受ける薬物」は、服用時間の4時間以上前あるいは2時間以上後に「血中濃度を低下させる薬物」を服用することが推奨される。</p>	<p>制酸剤(セフジニルに対しては青)： 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤, スクラルファート, 乾燥水酸化アルミニウムゲル, 合成ケイ酸アルミニウム, 水酸化マグネシウム, 酸化マグネシウム 鉄剤(セフジニルに対しては赤太)：クエン酸第一鉄, 溶性ピロリン酸第二鉄, 硫酸鉄 高リン血症治療薬(セフジニルに対しては定義せず)： 炭酸ランタン, クエン酸第二鉄, 沈降炭酸カルシウム</p>
シトクロム P450 (CYP)	ヒトでは57種のCYPの遺伝子が知られている。その中で薬物代謝に関連する1~3族には23種類がある。CYP3Aが特に多くの薬物を基質とし、市販薬の半数程度の薬物代謝に関与すると言われる。CYP3Aは肝臓と小腸、その他のCYPは主に肝臓で活性を表す。また、CYP3Aの基質はP糖タンパク(P-gp)の基質でもあることが多い。		CYPの阻害により基質薬の薬効・副作用が増強され、誘導によりそれらが減弱する可能性がある。ただし、注で示した代謝物が薬理学的に活性の場合には、その限りではない。一般に小腸、肝臓に存在する代謝酵素・トランスポーターの活性の変動により基質が受ける相互作用の程度は、経口薬で著しく注射薬では目立たない。	
	CYP1A2の阻害(↑)または誘導(↓) 減弱 1% 通常 99%	筋緊張緩和薬： チザニジン メラトニン受容体アゴニスト： ラメルテオン , [メラトニン] ★キサンチン系薬： カフェイン , テオフィリン SNRI： デュロキセチン 抗線維化薬： ビルフェニドン パーキンソン病治療薬： ロビニロール 抗精神病薬： クロザピン , オランザピン 下痢型過敏性腸症候群治療薬・制吐薬： [アロセトロン] , ラモセトロン 認知症治療薬： [タクリン]	SSRI： フルボキサミン ニューキノロン系抗菌薬： シプロフロキサシン , [エノキサシン] , [クリナフロキサシン] NSAIDs： [ロフェコキシブ] 経口避妊薬： 黄体ホルモンとエチニルエストラジオールの合剤 抗不整脈薬： メキシレチン 尋常性白斑治療薬： メトキサレン 関節・筋肉用局所薬剤： [イドロシラミド] 鉄キレート剤： デフェラシロクス	リファマイシン系抗酸菌治療薬： リファンピシン 抗HIV薬： リトナビル(RTV) 抗てんかん薬： フェニトイン その他： 喫煙
	CYP2B6の誘導(↓) 減弱 21% 通常 79%	DNRI： [プロプロピオン] ¹⁶⁾ 抗HIV薬： エファビレンツ(EFV) ¹⁶⁾	(該当なし)	抗HIV薬： エファビレンツ(EFV) 抗てんかん薬： カルバマゼピン
	CYP2C8の阻害(↑)または誘導(↓) 通常 100%	プロスタサイクリン受容体作動薬： セレキシバグ ★糖尿病用薬： レパグリニド , ビオグリタゾン ★抗悪性腫瘍薬： ベキサロテン ロイコトリエン受容体拮抗薬： モンテルカスト	脂質異常症用薬： [ゲムフィプロジル] [*] 抗血小板薬： クロピドグレル 鉄キレート剤： デフェラシロクス	リファマイシン系抗酸菌治療薬： リファンピシン
	CYP2C9の阻害(↑)または誘導(↓) 減弱 4% 通常 96%	★抗凝固薬： ワルファリン ★糖尿病用薬： グリメピリド , トルブタミド , グリベンクラミド , ナテグリニド ★抗てんかん薬： フェニトイン NSAIDs： ジクロフェナク , セレコキシブ , イブプロフェン 脂質異常症用薬： フルバスタチン	フルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬 ²⁾ ： TS-1 [*] , UFT [*] , テガフル [*] , フルオロウラシル [*] , ドキシフルリジン [*] , カベシタピン [*] , [カルモフル] [*] アゾール系抗真菌薬： ミコナゾール , フルコナゾール サルファ剤： [スルファフェナゾール] 抗不整脈薬： アミオダロン 痛風治療薬： プロコローム	リファマイシン系抗酸菌治療薬： リファンピシン 抗HIV薬： リトナビル(RTV) 抗悪性腫瘍薬： エンザルタミド 抗てんかん薬： フェノバルビタール , カルバマゼピン 制吐薬： アプレピタント

<p>CYP2C19の阻害(↑)または誘導(↓)</p> <p>欠損 16% 減弱 48% 通常 36%</p>	<p>★アゾール系抗真菌薬：ポリコナゾール プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾール、ラベプラゾール ★抗てんかん薬：クロバザム、[S-メフェニトイン] ベンゾジアゼピン系薬：ジアゼパム、エチゾラム 抗血小板薬：クロビドグレル³⁾ SSRI：セルトラリン、エスシタロプラム</p>	<p>SSRI：フルボキサミン、[フルオキサセチン] 抗血小板薬：チクロピジン* アゾール系抗真菌薬：フルコナゾール 抗うつ薬：[モクロベミド]</p>	<p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン 抗HIV薬：リトナビル(RTV) 抗悪性腫瘍薬：エンザルタミド 抗てんかん薬：フェニトイン</p>
<p>CYP2D6の阻害(↑)</p> <p>欠損 3% *10/*10 14%⁴⁾ 減弱 35% 通常 48%</p>	<p>ゴーシェ病治療薬：エリグルスタット¹⁷⁾ 鎮咳去痰薬：デキストロメトルファン 過活動膀胱治療薬：トルテロジン⁵⁾ 癌性疼痛治療薬：トラマドール³⁾ 注意欠陥/多動性障害治療薬：アトモキセチン ★抗不整脈薬：[エンカイニド]、プロパフェノン ★抗悪性腫瘍薬：タモキシフェン³⁾ 抗精神病薬：フレクスピプラゾール 抗うつ薬：[デシプラミン]、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、[ドクセピン]、イミプラミン β-遮断薬：メトプロロール、[ネビボロール]、チモロール、フロプラノロール 精神安定薬：ペルフェナジン</p>	<p>SSRI：パロキセチン*、[フルオキサセチン]、エスシタロプラム アリルアミン系抗真菌薬：テルビナフィン 抗不整脈薬：キニジン 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬：シナカルセト 過活動膀胱治療薬：ミラベグロン⁶⁾ SNRI：デュロキセチン DNRI：[プロピオン] NSAIDs：セレコキシブ 抗悪性腫瘍薬：[ダコミチニブ] 抗うつ薬：[モクロベミド]</p>	<p>(該当なし)</p>
<p>シトクロム P450(CYP)</p> <p>CYP3A⁷⁾の阻害(↑)または誘導(↓)</p> <p>減弱 2% 通常 98%</p>	<p>★ベンゾジアゼピン系薬：トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、プロチゾラム ★不眠症治療薬：スボレキサント ★免疫抑制薬：エベロリムス、シロリムス、タクロリムス 脂質異常症用薬：シンバスタチン、ロミタピド、[ロバスタチン]、アトルバスタチン カルシウム拮抗薬：ニソルジピン、フェロジピン、アゼルニジピン、ニフェジピン 注意欠陥/多動性障害治療薬：グアンファシン 抗精神病薬：フロナンセリン、クエチアピン、[ルラシドン]、フレクスピプラゾール ★抗精神病薬(QT延長リスク大)：ピモジド ホスホジエステラーゼ5阻害薬：バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル エンドセリン受容体拮抗薬：マシテンタン 抗不安薬：[ブスピロン] ★抗悪性腫瘍薬：ボスチニブ、ダサチニブ、イブルチニブ、クリゾチニブ、ラバチニブ、セリチニブ ★抗HIV薬：マラビロク(MVC)、ダルナビル(DRV)、インジナビル(IDV)、ロピナビル(LPV)、サキナビル(SQV)、[チプラナビル(TPV)]、リルビビル(RPV) 抗HCV薬：グラゾプレビル ★抗凝固薬：リバーロキサパン 抗血小板薬：チカグレロル ★抗不整脈薬：[ドロネタロン] パソプレシンV₂受容体拮抗薬：[コニバブタン]、トルバブタン アルドステロン拮抗薬：エプレレノン トリプタン系片頭痛治療薬：エレクトリプタン 抗ヒスタミン薬：ルパタジン、エバスタチン ステロイド薬：ブデソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン ステロイド薬(吸入)：ブデソニド、フルチカゾン 制吐薬：アプレピタント 疼痛治療薬：[アルフェンタニル] 痛風治療薬：コルヒチン⁸⁾ 過活動膀胱治療薬：[ダリフェナシン] 末梢性オピオイド受容体拮抗薬：ナルデメジントシル</p>	<p>アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール、ポリコナゾール、[ケトコナゾール]、[ボサコナゾール]、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスラブコナゾール 抗HIV薬：リトナビル(RTV)*、インジナビル(IDV)*、コビススタット、ネルフィナビル(NFV)*、サキナビル(SQV)* アタザナビル(ATV)*、ホスアンブレナビル(FPV) 抗HCV薬：[ボセプレビル] マクロライド系抗菌薬：[トロレアンドマイシン*]、クラリスロマイシン*、エリスロマイシン* カルシウム拮抗薬：ジルチアゼム*、ベラパミル* 抗うつ薬：[ネファゾドン*] 果汁系飲料：グレープフルーツジュース* 抗悪性腫瘍薬：イマチニブ*、クリゾチニブ 制吐薬：アプレピタント、[カソピタント] ニューキノロン系抗菌薬：シプロフロキサシン 免疫抑制薬：シクロスポリン 自律神経調整薬：トフィンバム パソプレシンV₂受容体拮抗薬：[コニバブタン] 抗不整脈薬：[ドロネタロン] アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬：イストラデフィリン</p>	<p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン、リファブチン 抗悪性腫瘍薬：ミトタン、エンザルタミド 抗てんかん薬：フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン 抗HIV薬：エトラビルン(ETR)、エファビレンツ(EFV) その他：セントジョーンズワート 精神刺激薬：モダフィニル エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン</p>

	<p>グルクロン酸、硫酸、グルタチオンなどの抱合酵素が知られ、それぞれに多くの分子種が存在する。一般に小腸および肝臓で活性が高い。一般に阻害により基質薬の薬効・副作用が増強され、誘導によりそれらが減弱する可能性がある。</p>	<p>第I相反応の代謝物のさらなる代謝に関与することが多いために、未変化体の血中濃度を大きく変動させることは比較的少ないが、代謝物の濃度を顕著に変化させることがある。</p>
<p>抱合酵素</p>	<p>グルクロン酸抱合酵素の阻害(↑)または誘導(↓)</p> <p>(代謝あるいは阻害への寄与が報告されているUGT(UDP-グルクロン酸転移酵素)の分子種を「」で示すが、複数の分子種に寄与する薬剤が多いことから注意が必要)</p>	<p>★抗てんかん薬：バルプロ酸⁹⁾{2B7}、ラモトリギン{1A4}</p> <p>★抗HIV薬：ジドブジン(AZT){2B7}</p> <p>★ベンゾジアゼピン系薬：ロラゼパム{1A3,2B15}</p> <p>★免疫抑制薬：ミコフェノール酸モフェール{1A9}</p> <p>★抗悪性腫瘍薬：イリノテカン{1A1}¹⁰⁾</p> <p>NSAIDs：インドメタシン{2B7}、ケトプロフェン{1A,2B}、ナプロキセン{1A3}</p> <p>経口避妊薬：エチニルエストラジオール{1A1}</p> <p>鉄キレート剤：デフェラシロクス{1A1,1A3}</p> <p>痛風治療薬：プロベネシド{1A}</p> <p>アゾール系抗真菌薬：フルコナゾール{2B7}</p> <p>抗HIV薬：アタザナビル(ATV){1A1}</p> <p>抗てんかん薬：バルプロ酸{1A1}</p> <p>抗悪性腫瘍薬：ソラフェニブ{1A1}</p> <p>カルバペネム系抗菌薬⁹⁾：パニペネム、メロペネム、イミペネム</p> <p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン</p> <p>抗HIV薬：リトナビル(RTV)</p> <p>経口避妊薬：エチニルエストラジオール</p> <p>抗てんかん薬：フェニバルピタール、フェニトイン、カルバマゼピン</p>
<p>MDR1 (P-glycoprotein, P糖タンパク)⁷⁾の阻害(↑)または誘導(↓) (主に消化管・脳からの排出に影響)</p> <p>減弱(C3435Tホモ変異型)¹¹⁾：18%</p>	<p>小腸の管腔側膜に発現し薬物の吸収を抑制する一方、肝臓の胆管側膜および腎臓の尿細管側膜に発現し、薬物の胆汁排泄・腎排泄を促進する。</p> <p>★抗HIV薬：サキナビル(SQV)、インジナビル(IDV)</p> <p>★抗悪性腫瘍薬(注射薬)：パクリタキセル、ドセタキセル</p> <p>★強心配糖体：ジゴキシシン</p> <p>★免疫抑制薬：シクロスポリン、タクロリムス</p> <p>★抗凝固薬：ダビガトランエテキシラート、エドキサパン、リバーロキサパン</p> <p>レニン阻害薬：アリスキレン</p> <p>止瀉薬：ロペラミド</p> <p>B-遮断薬：セリプロロール、[タリノロール]</p> <p>抗ヒスタミン薬：フェキソフェナジン</p> <p>カルシウム拮抗薬：ベラパミル</p>	<p>阻害により、一般には基質薬物の吸収促進・排泄抑制が起こり、血中濃度の上昇、薬効・副作用の増強が起こると考えられる。一方、脳内への移行抑制にも働くことから、その阻害は、薬物の脳内移行を上昇させる可能性がある。</p> <p>抗HIV薬：リトナビル(RTV)、ネルフィナビル(NFV)</p> <p>アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール、[ケトコナゾール]</p> <p>マクロライド系抗菌薬：エリスロマイシン、クラリスロマイシン</p> <p>免疫抑制薬：シクロスポリン</p> <p>抗不整脈薬：キニジン</p> <p>カルシウム拮抗薬：ベラパミル</p> <p>ケトライド系抗菌薬：[テリスロマイシン]</p> <p>脂質異常症用薬：[ロバスタチン]</p> <p>パノプレシンV₂受容体拮抗薬：トルバプタン</p> <p>SSRI：フルボキサミン</p> <p>抗悪性腫瘍薬：ラパチニブ</p> <p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン</p> <p>その他：セントジョーンズワート</p> <p>抗てんかん薬：カルバマゼピン</p>
<p>BCRPを介した消化管排出の阻害(↑)</p> <p>減弱(C421Aホモ変異型)：12%</p>	<p>小腸の管腔側膜に発現し薬物の吸収を抑制する一方、肝臓の胆管側膜および腎臓の尿細管側膜に発現し、薬物の胆汁排泄・腎排泄を促進する。</p> <p>★抗悪性腫瘍薬：[ジフロモテカン]、ノギテカン(トボテカン)</p> <p>★抗悪性腫瘍薬/抗リウマチ薬：メトトレキサート</p> <p>サルファ剤：サラゾスルファピリジン</p> <p>脂質異常症用薬：ロバスタチン</p> <p>抗悪性腫瘍薬：スニチニブ</p>	<p>阻害により、一般には基質薬物の吸収促進・排泄抑制が起こり、血中濃度の上昇、薬効・副作用の増強が起こると考えられる。その他、脳や乳腺などにも発現する。</p> <p>トロンボボエチン受容体作動薬：エルトロンボバグ</p> <p>その他：クルクミン</p> <p>(該当なし)</p>
<p>トランスポーター</p>	<p>OATPs(小腸)¹²⁾を介した消化管吸収の阻害(↓)</p> <p>減弱(OATP2B1 C1457Tホモ変異型)¹¹⁾：13%</p>	<p>小腸の管腔側膜に発現し、薬物の吸収を促進する。阻害により、一般に基質薬物の血中濃度の低下、薬効の減弱が起こると考えられる。</p> <p>B-遮断薬：セリプロロール、[タリノロール]、アテノロール、アセブトロール</p> <p>抗ヒスタミン薬：フェキソフェナジン</p> <p>レニン阻害薬：アリスキレン</p> <p>★抗悪性腫瘍薬：エトボシド</p> <p>ロイコトリエン受容体拮抗薬：モンテルカスト</p> <p>(該当なし)</p>
<p>OATP1B1, OATP1B3を介した肝取り込みの阻害(↑)または誘導(↓)</p> <p>亢進(OATP1B1 A388Gホモ変異型)¹¹⁾：40%</p> <p>減弱(OATP1B1 T521Cホモ変異型)：3%</p>	<p>肝臓の血管側膜に発現し、薬物の肝臓への取り込みを促進する。阻害により、一般に基質薬物の血中濃度の上昇、薬効・副作用の増強が起こると考えられる。</p> <p>脂質異常症用薬：プラバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、ベマフィブラート、シンバスタチン、ピタバスタチン、エゼチミブ、フルバスタチン、[セリバスタチン]</p> <p>抗サイトメガロウイルス薬：レテルモビル</p> <p>抗HCV薬：アснаプレビル、パニプレビル、グラソプレビル、グレカプレビル、シメプレビル、パリタプレビル</p> <p>アンジオテンシンII受容体拮抗薬：[フィマサルタン]、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン</p> <p>エンドセリン受容体拮抗薬：ポセンタン、アンプリセンタン、[アトラセンタン]</p> <p>★糖尿病用薬：グリベンクラミド、レバグリニド、ナテグリニド</p> <p>抗ヒスタミン薬：フェキソフェナジン</p> <p>★抗悪性腫瘍薬(注射薬)：パクリタキセル、ドセタキセル</p> <p>アンジオテンシン変換酵素阻害薬：テモカプリル、エナラプリル</p> <p>利尿薬：トラセミド</p> <p>抗HIV薬：ロビナビル(LPV)</p>	<p>免疫抑制薬：シクロスポリン</p> <p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン(単回投与)¹³⁾</p> <p>抗サイトメガロウイルス薬：レテルモビル</p> <p>抗HCV薬：シメプレビル、グレカプレビル、グラソプレビル、アснаプレビル、パニプレビル、パリタプレビル</p> <p>脂質異常症用薬：[ゲムフィプロジル]</p> <p>マクロライド系抗菌薬：クラリスロマイシン</p> <p>抗HIV薬：アタザナビル(ATV)、ロビナビル(LPV)、ダルナビル(DRV)、[チプラナビル(TPV)]</p> <p>その他：[ケルセチン]</p> <p>リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン(反復投与)¹³⁾</p> <p>抗HIV薬：エファビレンツ(EFV)</p>



トランス ポーター	OAT1, OAT3を介した腎取り込みの阻害(↑)	腎臓の血管側膜に発現し、薬物の排泄を促進する。阻害により、一般に基質薬物の血中濃度の上昇、薬効・副作用の増強が起こると考えられる。その他、脳にも発現する。 ★抗悪性腫瘍薬/抗リウマチ薬： メトトレキサート ★抗HIV薬： ジドブジン(AZT) ★抗HBV薬： アデホビル ★抗サイトメガロウイルス薬： ガンシクロビル 、 [シドホビル] NSAIDs： [ケトセラック] 、 インドメタシン 、 ケトプロフェン 、 ナプロキセン 、 [テノキシカム] 抗菌薬： ペニシリン系抗菌薬 、 セファロスポリン系抗菌薬 、 レボフロキサシン 、 オフロキサシン 、 シプロフロキサシン 利尿薬： フロセミド 抗インフルエンザウイルス薬： オセルタミビル¹⁴⁾ ★糖尿病用薬： シタグリブチン アンジオテンシン変換酵素阻害薬： エナラプリル 、 カプトプリル H ₂ 受容体拮抗薬： ファモチジン 抗リウマチ薬： バリシチニブ	痛風治療薬： プロベネシド NSAIDs： インドメタシン 、 サリチル酸 、 [フェニルブタゾン] 脂質異常症用薬： [ゲムフィプロジル]	(該当なし)
	MATEsを介した腎排出の阻害(↑)	腎臓の尿細管側膜に発現し、薬物の排泄を促進する。阻害により、一般に基質薬物の血中濃度の上昇、薬効・副作用の増強が起こると考えられる。その他、肝臓にも発現する。 H ₂ 受容体拮抗薬： シメチジン ★糖尿病用薬： メトホルミン ★抗不整脈薬： プロカインアミド 、 ピルシカイニド 、 [ドフェチリド] 利尿薬： トリアムテレン β-遮断薬： ピンドロール ニューキノロン系抗菌薬： レボフロキサシン	H ₂ 受容体拮抗薬： シメチジン 抗HIV薬： ドルテグラビル¹⁵⁾ ジアミノピリミジン系抗菌薬： トリメトプリム 抗マラリア薬： [ピリメタミン] 抗悪性腫瘍薬： アベマシクリブ	(該当なし)

「相互作用の機構」欄の(↑)は血中濃度の上昇、(↓)は低下を示す。
相互作用を受ける薬物および血中濃度を上昇させる薬物・低下させる薬物は、薬物動態的な相互作用の程度が強い順に**赤**、**橙**、**青**、**緑**に色分けして示した(注)。
★を付けた薬効群は、血中濃度の変化が臨床上のリスクに関係しやすいものを示しており、特に注意が必要である。

赤：5倍以上あるいは1/5以下へのAUCもしくは血中濃度の変動が基本的に報告されているもの
橙：3倍以上あるいは1/3以下へのAUCもしくは血中濃度の変動が基本的に報告されているもの
青：2倍以上あるいは1/2以下へのAUCもしくは血中濃度の変動が基本的に報告されているもの
緑：トランスポーターの相互作用において、**青**の基準に至らないが有意な変動の認められたもの、および*in vitro*の情報から相互作用があると強く示唆されるもの

「相互作用を受ける薬物」に「血中濃度を上昇させる薬物」を経口投与で併用した場合に、**赤同士**の組み合わせでは血中濃度は少なくとも3倍、場合によっては10倍以上に上昇する可能性がある。同様に**赤と橙**の組み合わせでは2～5倍への上昇、**赤と青**あるいは**橙同士**では1.5～3倍への上昇、**橙と青**あるいは**青同士**では約2倍以下の上昇が予測される。ただし、これらの予測はCYPを介するものについて構築された理論に基づいており、物理的要因に基づく吸収の阻害とトランスポーターについては精度がまだ確認されていない。

(注) CYPについては、**赤の太字**、**赤**、**橙**、**青**は、相互作用予測のためのパラメータCR (contribution ratio：CYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率)あるいはIR (inhibition ratio：阻害薬の阻害率)が、それぞれ**0.9**、**0.8**、**0.7**および**0.5**以上、またIC (increase in clearance：誘導薬によるクリアランスの増加)については**9**、**4**、**2**、**1**以上に概ね対応する。詳細はHisaka A, et al. Pharmacol Ther, 2010; 125: 230-48. あるいは大野らの月刊薬事(じほう社)の2009年4～7月の連載記事を参照
CR：CYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率(contribution ratio) IR：阻害薬の阻害率(inhibition ratio) IC：誘導薬によるクリアランスの増加(increase in clearance)

- []の薬剤は日本では2018年12月現在承認されていない(ただし外用薬を除く)。
- ※不可逆的な阻害等のため、阻害効果が最大に達するまで、あるいは消失するまでに、それぞれ数日を要する。なお一般に誘導による相互作用も同様の性質を持つ。
- 遺伝子変異による活性変動の頻度は日本人における推定値(欠損：活性がない、減弱：半分程度の活性、通常：通常の活性)。活性変動の頻度には人種差がある。欠損、減弱者では相互作用がなくても一般に薬物血中濃度が上昇あるいは低下する。欠損者の相互作用は複雑で、予想外の組み合わせで強くなる可能性がある。
 - フルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬はCYP2C9の活性を直接阻害しないが、その発現量を変化させるとの報告がある。
 - 代謝が活性化に関与する。従って、他のものとは逆に阻害剤の併用で薬効・副作用の減少、誘導剤の併用でそれらの増強が予測される。
 - CYP2D6*10変異をホモで有する場合の頻度。活性が1/5程度に著しく減少することが多い。
 - トルテロジンはCYP2D6により代謝されて活性代謝物を生ずるため、臨床的には相互作用は問題とならないことが多い。
 - 常用量の倍量を投与した場合に認められた。
 - 消化管吸収におけるCYP3A、P-gpの寄与は不明確である場合が多く、また両方が関与するケースもみられることに注意を要する。阻害剤については、CYP3A、P-gpそれぞれを強力に阻害する薬剤を挙げた。
 - 腎機能低下時に相互作用の影響が増大する。
 - カルバペネムの相互作用は逆反応である脱抱合を阻害するためとの報告もある。バルプロ酸以外のグルクロン酸抱合酵素基質との相互作用は知られていない。
 - イリノテカン¹⁰⁾はカルボキシシルエステラーゼにより活性体SN-38に変換されるとともに、CYP3Aによる代謝不活性化を受ける。CYP3Aの阻害によりSN-38の血中濃度は上昇する。SN-38はグルクロン酸抱合を受けて胆汁排泄されるが、その代謝活性が減少することで好中球減少等の副作用が増大するとされる。
 - 複数の臨床試験や実験の結果、使用される基質の違い等により、すべてにおいて必ずしも一致した結果が報告されていないことから、解釈には注意が必要である。
 - OATP1A2、OATP2B1など諸説あるが、現時点で明確な標的分子は決定されていない。ただ、一部OATP2B1の遺伝子多型との関連が臨床で明らかになった事例がある。
 - リファンピシンは、OATP1B1の阻害剤でもあり、かつ誘導剤でもある。単回投与では、誘導は見られず阻害のみが起こることで、基質薬物の血中濃度が上昇するが、反復投与では、OATP1B1の誘導により肝取り込み能力が上昇することで、基質薬物の血中濃度が低下することが報告されている。従って、反復投与時に基質薬物を同時投与する場合は、阻害・誘導両方の作用が見られることから、その影響の予測は容易でないと考えられる。
 - プロベネシドとの併用でオセルタミビルの活性代謝物の腎クリアランスの遅延、血中濃度の上昇が見られる。
 - OCT2の阻害効果もあり。
 - これらの基質はCYP2B6阻害剤により5倍以上のAUC増大が認められていないが、現在までに使用可能な阻害剤との併用試験で最も影響を受けている基質である。
 - 本剤使用時には投与に先立ってCYP2D6遺伝子型を確認すること。

References:
1. Hisaka A, et al. Pharmacol Ther, 2010; 125: 230-48.
2. Hisaka A, et al. Clin Pharmacokinet, 2009; 48: 653-66.
3. Maeda K, et al. Web-based database as a tool to examine drug-drug interactions involving transporters in: "Enzyme- and transporter-based drug-drug interactions" ed. by Pang KS, Rodrigues AD, and Peter RM, Springer, New York, pp. 387-414 (2010).
4. Shitara Y, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2005; 45: 689-723.