

薬物相互作用 (10—免疫抑制薬の薬物相互作用)

佐藤 智昭, 上島 智, 千堂 年昭*

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

はじめに

免疫抑制薬は、臓器移植における拒絶反応の抑制以外にも、自己免疫疾患およびアレルギー疾患等の多くの疾患に適応されている。移植後の拒絶反応の防止に主に用いられる免疫抑制薬としては、カルシニューリン阻害剤とよばれるもので、シクロスポリン（サンディミュン、ネオオラル）とタクロリムス（プログラフ）の2種類がある。この他には、代謝拮抗剤（セルセプト、ブレディニン、イムラン）、ステロイド（メドロール、プレドニン）が主に用いられている。また、点滴で用いる免疫抑制剤には、特殊な抗体（シムレクト、OKT-3、アールブリン）やスパニジンなどがある。これらは主に拒絶反応の予防や治療薬として使用されている。

シクロスポリンやタクロリムスは免疫抑制薬の中でも有効治療濃度域が狭く、腎障害などの重篤な副作用が認められることから、血中薬物濃度モニタリング（Therapeutic drug monitoring：TDM）が必須である。また、これらの薬物は多くの併用薬との相互作用が報告されているため、シクロスポリンやタクロリムスとの薬物相互作用を把握することは両薬物の最適な投与を実施して副作

用を回避する上で重要である。

本編では、シクロスポリンおよびタクロリムスの薬物相互作用による臨床症状・措置方法および機序・危険因子等について概説する。

シクロスポリン（cyclosporin A：CyA）

シクロスポリンは主に薬物代謝酵素であるチトクローム P450 3A（CYP3A）サブファミリーにより代謝されるので、この酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には血中薬物濃度の上昇や低下がおこる可能性がある。そのために可能な限り薬物血中濃度を測定することにより適切な用量を設定して慎重に

投与しなければならない。これまでに多くの薬剤との相互作用が報告されており、他剤との併用やシクロスポリンまたは併用薬を休薬する場合には注意する必要がある。

1. 併用禁忌の薬剤（表1）

免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性がある。また、同じ免疫抑制剤であるタクロリムスも CYP3A 系の代謝酵素により代謝されることから、競合拮抗により血中濃度が上昇し併用禁忌となっている。さらにピタバスタチン、ロスバスタチンの機序は明確ではないが、シクロスポリンが薬物トランスポーターである OATP2

表1 シクロスポリンと併用禁忌の薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 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 等		免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (外用剤を除く)	プログラフ	CyA の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	CyA の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されることが考えられる。
ピタバスタチン ロスバスタチン	リバロ クレストール	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	CyA により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン	トラクリア	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、CyA の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	CyA が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、CyA の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。

平成19年5月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7641
FAX：086-235-7641
E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

表2 免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PVUA 療法	オクソラレン	PVUA 療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PVUA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、CyA 併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤 等	オルソクロン OKT3 リンフォグロブリン	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン 等		ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

表3 腎障害を増強する薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン 等 スルファメトキサゾール・ト リメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン 等 フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート 等	ホスカビル ファンギゾン ゲンタシン トブラシン バクタ シプロキサ 塩酸バンコマイシン デノシン、バリキサ ボルタレン ナイキサン クリノリル インダシン ベザトール SR リビディル	腎障害があらわれやすくなるので、 頻回に腎機能検査（クレアチニン、 BUN 等）を行うなど患者の状態を 十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互 に増強されると考えら れる。
メルファラン注射剤	アルケラン		機序は不明である。

表4 シクロスポリンの血中濃度が上昇する薬剤・食品

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン 等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール 等 ノルフロキサシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル 等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	アンカロン ヘルベッサー ペルジピン ワソラン エリスロシン ジョサマイシン シナシッド クロロマイセチン ジフルカン イトリゾール ブイフェンド バクシダール ノービア インビラーゼ ボンゾール パーロデル ザイロリック ルボックス グリベック	CyA の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、CyA の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、CyA の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド	ブリンベラン		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、CyA の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド	ダイアモックス		機序は不明である。
グレープフルーツジュース		CyA の血中濃度が上昇することがあるので、CyA 服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。

を阻害することにより、これらの薬剤の肝細胞内への取り込みが抑制されると考えられている^{1, 2)}。

ボセンタンは、薬物代謝酵素 CYP3A サブファミリーにより代謝されるため、シクロスポリンとの併用によりボセンタンの血中濃度が上昇することが報告されている³⁾。この他に、シクロスポリンが薬物トランスポーターを阻害することにより、ボセンタンの肝細胞内への取り込みが抑制されることも推測されている。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、シクロスポリンの代謝が促進されて血中濃度が低下する。

2. 併用に注意しなければならない 薬剤

PUVA 療法に使用される「メトキシサレン」の使用上の注意には、警告欄に「PUVA 療法により皮膚がんが発生したとの報告がある。」との記載があり、PUVA 療法による皮膚癌のリスクが懸念されている⁴⁾。また、免疫抑制剤（ムロモナブ CD3 (OKT3)、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等）の多剤併用では、過剰免疫抑制により重篤感染症が起りやすくなる。さらに不活化ワクチンでは、シクロスポリンの免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないと考えられている（表 2）。

シクロスポリンの副作用としての腎障害はよく知られており、腎障害を発現する他の薬剤との併用によって腎障害が発現しやすく、より重症化する場合もある(表3)。CYP3Aを抑制する薬剤や食品あるいは競合する薬剤と併用した場合、シクロスポリンの代謝が抑制されて血中濃度が上昇する⁵⁾(表4, 5)。さらに、シクロスポリンは小腸から吸収されるので、消化管運動を亢進する薬剤との併用により胃内容排出時間が短

縮されるため、吸収が増加する。逆に酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合は、代謝が促進されて血中濃度が低下する⁶⁾ (表6)。

他にもシクロスポリンとの併用により、ミオパチーや横紋筋融解症がおこりやすい薬剤や歯肉肥厚、高カリウム血症および高尿酸血症の副作用が強まる薬剤がある (表7)。

タクロリムス (tacrolimus : FK506)

タクロリムスはシクロスポリンと同様に主に薬物代謝酵素であるCYP3A サブファミリーならびにP-糖蛋白質の基質である。CYP3A4ならびにP-糖蛋白質は消化管上皮細胞に発現しており、両蛋白質の協奏作用がタクロリムスの消化管吸収に影響を与えると考えられている。すなわち、タクロリムスは消化管吸収時にCYP3A4により代謝され、代謝を免れた未変化体や代謝物の一部は消化管上皮細胞に発現しているP-糖蛋白質により消化管側へ排出される。従って、経口投与でのタクロリムスの相互作用については、代謝酵素のみならずトランスポーターに影響をあたえる薬物との相互作用に注意し可能な限り薬物血中濃度を測定し、用量に留意して慎重に投与しなければならない。

1. 併用禁忌の薬剤 (表8)

明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者および免疫抑制療法を受けている者に生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。また、同じカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンとの併用は、機序が同じでありメリットとしてはない。両薬剤とも、主にCYP3A4で代謝されP-糖蛋白質により輸送されるため、併用すると両薬物の血中濃度コントロールが難しくなる。タクロリムス併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇し

表5 シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇する薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤	ソルメドロール メドロール プレドニン	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により CyA の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	タキソテール タキソール	CyA 又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、CyA 又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。

表6 シクロスポリンの血中濃度が低下する薬剤・食品

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	リファジン バナルジン ノスカル フェノバル アレビアチン テグレート	CyA の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により CyA の代謝が促進されると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		CyA の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、CyA 投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が CyA の代謝を促進すると考えられる。
オクトレオチド プロブコール	サンドスタチン シンレスタル	CyA の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤が CyA の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン	ラミシール		機序は不明である。

表7 その他

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	コルヒチン	ミオパチー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン 等	リポバス メバロチン	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシシン	ジゴシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
テオフィリン	テオドール ユニフィル	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
ニフェジピン	アダラート	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクソン 等	アルダクトンA	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド 等	フルイトラン ナトリックス ラシックス	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

毒性が発現したとの報告があり併用はさける⁷⁾。副作用や拒絶反応等でシクロスポリンから切り換える場合

は、血中濃度をモニタリングし、投与量、投与時期を慎重に行い最終投与から24時間以上経過後に開始する

表8 タクロリムスと併用禁忌の薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等		類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン	サンディミュン ネオール	CyA の血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、CyA より FK506 に切り換える場合は CyA の最終投与から24時間以上経過後に FK506 の投与を開始することが望ましい。	FK506 と、CyA は薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗し、CyA の代謝が阻害される。
ボセンタン	トラクリア	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、FK506 の血中濃度が変動する可能性がある。	FK506 とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により FK506 の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン	アルダクトン A アルマトール ディーラ マスハルミン トリテレン	高カリウム血症が発現することがある。	FK506 と相手薬の副作用が相互に増強される。

表9 タクロリムスの血中濃度が上昇する薬剤・食品

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツジュース	エリスロシン ジョサマイシン クラリス イトリゾール ジフルカン ブイフェンド アダラート ニバジール ペルジピン ヘルベッサ ノービア インビラーゼ ピラセプト パーロデル ボンゾール オメプラール ドオルトン グランダキシン	FK506 の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。FK506 血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	FK506 は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

表10 タクロリムスの血中濃度が低下する薬剤・食品

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン	テグレトール フェノバル アレビアチン リファジン	FK506 の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性があり、FK506 血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、FK506 の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		FK506 の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、FK506 投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	肝薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、FK506 の代謝が促進されるためと考えられている。

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある。(機序不明)

ことが望ましい。

ボセンタンとの併用では、臨床での知見はないが、動物実験で血中濃度が著しく増加する。さらに、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリウムテレン）との併用では、高カリウム血症がおこることがある。

2. 併用に注意しなければならない薬剤

薬物代謝酵素である CYP3A4 で代謝される他の薬物や食品との併用により、タクロリムスの代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬物としては、マクロライド系抗生物質⁸⁾、アゾール系抗真菌剤⁹⁾、カルシウム拮抗剤¹⁰⁾、HIV プロテアーゼ阻害剤¹¹⁾の他に数種類ある。また、グレープフルーツジュースとタクロリムスを同時に経口服用すると血中濃度が上昇する報告があり¹²⁾、グレープフルーツジュースの飲用をさける（表9）。

これとは逆に、CYP3A4 の活性を誘導することにより、タクロリムスの血中濃度を低下させる薬物として、抗てんかん剤のカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン¹³⁾、抗生物質のリファンピシンがある¹⁴⁾。また、健康食品としての西洋オトギリ草（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）を摂取すると CYP3A4 および P-糖蛋白質を誘導することにより、タクロリムスのクリアランスが増加し、血中濃度が低下する（表10）。

腎障害を増強する薬剤としては、アムホテリシン B、アミノ糖系抗生物質、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、イブプロフェン等がある（表11）。

不活化ワクチンでは、タクロリムスの免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制され、免疫抑制剤との併用では、過

表11 腎障害を増強する薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・ トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	ファンギゾン ゲンタシン トブラシン バクタ ボルタレン ナイキサン クリノリル インダシン	腎障害が発現することがある。	FK506と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

表12 免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

薬 剤 名 等	代表的商品名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワク チン 等		ワクチンの効果を減弱させることがある。	FK506の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤 等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	セルセプト ソルメドロール メドロール プレドニン ブレディニン アザルフィジン EN リウマトレックス	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。

度に免疫が抑制されることがあるので注意する。免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチル（セルセプト）は、服用後速やかに活性代謝物であるミコフェノール酸となるが、シクロスポリン併用からタクロリムス併用に変更したところ、タクロリムスのAUCが30%高くなった報告があ

る¹⁵⁾。よってミコフェノール酸モフェチル服用時にシクロスポリンからタクロリムスに切り替える際は慎重を要する（表12）。

文 献

- 1) 蓮沼智子, 他: 臨床医薬 (2003) **19(4)**, 381-389.

- 2) Simonson SG, et al.: Clin Pharmacol Ther (2004) **76(2)**, 167-177.
- 3) Binet I, et al.: Kidney Int (2000) **57(1)**, 224-231.
- 4) van de Kerkhof PCM, et al.: Br J Dermatol (1997) **136(2)**, 275-278.
- 5) Ku YM, et al.: J Clin Pharmacol (1998) **38(10)**, 959-965.
- 6) Ruschitzka F, et al.: Lancet (2000) **355 (9203)**, 548-549.
- 7) Fung JJ, et al.: Transplant Proc (1990) **22(1) Suppl**, 16.
- 8) Jensen C, et al.: Lancet (1994) **34 (8925)**, 825.
- 9) Vankataramanan R, et al.: Antimicrob Agents Chemother (2002) **46(9)**, 3091-3093.
- 10) Iwasaki K, et al.: Commun Chem Pathol Pharmacol (1993) **82(2)**, 209-216.
- 11) Sheikh AM, et al.: Transplantation (1999) **68(2)**, 307.
- 12) Westveer MK, et al.: Ann Meet Am Soc Transplant Physicians 15 (1996) **20**, 2-115.
- 13) Thompson PA, et al.: Ann Pharmacother (1996) **30(5)**, 544.
- 14) Furlan V, et al.: Transplantation (1995) **59(8)**, 1217.
- 15) Undre NA, et al.: Transplant Proc (1998) **30(4)**, 1299-1302.