

高齢者の医薬品適正使用の指針 別表3・別表4の改訂案

「別表3 代表的腎排泄型薬剤」の改定案

下線部分：新たに追加

薬効分類	薬物名
抗菌薬	キノロン系抗菌薬（レボフロキサシン 他） バンコマイシン塩酸塩 アミノグリコシド系抗菌薬（ゲンタマイシン硫酸塩 他） 他
抗ウイルス薬	バラシクロビル塩酸塩 アシクロビル <u>ファムシクロビル</u> オセルタミビルリン酸塩 <u>ペラミビル水和物</u> 他
<u>抗真菌薬</u>	<u>フルコナゾール</u> <u>ホスフルコナゾール</u>
H ₂ 受容体拮抗薬	ファモチジン ラニチジン塩酸塩 他
糖尿病治療薬	メトホルミン塩酸塩 シタグリプチンリン酸塩水和物 アログリプチン安息香酸塩 <u>トレラグリプチンコハク酸塩</u> 他
不整脈治療薬	シベンズリンコハク酸塩 <u>ソタロール塩酸塩</u> ジソピラミド ピルジカイニド塩酸塩 他
<u>β遮断薬</u>	<u>アテノロール</u> <u>カルテオロール塩酸塩</u> <u>ナドロール</u>
抗凝固薬	ダビガトランエテキシラートメタスルホン酸塩 リバーロキサバン <u>アピキサバン</u> <u>エドキサバントシル酸塩水和物</u> 他
高尿酸血症治療薬	アロプリノール
<u>脂質異常症治療薬</u>	<u>ベザフィブラート</u>
強心配糖体	ジゴキシン メチルジゴキシン 他
<u>炭酸脱水酵素抑制薬</u>	<u>アセタゾラミド</u>
精神・神経疾患治療薬	炭酸リチウム スルピリド

	<u>チアプリド</u> リスペリドン アマンタジン塩酸塩 プラミペキソール塩酸塩水和物 メマンチン塩酸塩 他
<u>疼痛治療薬</u>	<u>プレガバリン</u> <u>ミロガバリンベシル酸塩</u>
<u>抗リウマチ薬</u>	<u>メトトレキサート</u>
<u>抗てんかん薬</u>	<u>ガバペンチン</u> <u>レベチラセタム</u>
<u>抗うつ薬</u>	<u>ミルナシプラン塩酸塩</u>
<u>コリンエステラーゼ阻害薬</u>	<u>ジスチグミン</u>

「別表4 CYP の関与する基質、阻害薬、誘導薬の代表例（特に高齢者での使用が想定され注意が必要な薬物）」の改定案

下線部分：新たに追加

薬物動態の変化 (相互作用の機構)	基質 相互作用を受ける薬物	阻害薬 血中濃度を上昇させる薬物 等	誘導薬 血中濃度を低下させる薬物 等	
シトクロムP450	CYP1A2	チザニジン、デュロキセチン ラメルテオン、 <u>カフェイン</u> <u>テオフィリン</u>	フルボキサミン シプロフロキサシン メキシレチン	<u>フェニトイン</u> 、 <u>リファンピシ</u> <u>シン</u> <u>喫煙</u>
	CYP2C8	<u>レパグリニド</u> 、 <u>ダプロデュスタ</u> <u>ット</u> <u>モンテルカスト</u> 、 <u>ピオグリタゾ</u> <u>ン</u>	<u>クロピドグレル (単回投</u> <u>与)</u> <u>クロピドグレル (反復投</u> <u>与)</u>	<u>リファンピシン</u>
	CYP2C9	ワルファリン、セレコキシブ グリメピリド、グリベンクラミ ド フェニトイン、ナテグ リニド フルバスタチ ン	フルコナゾール アミオダロン、ブコローム ミコナゾール	リファンピシン <u>エンザルタミド</u>
	CYP2C19 <u>注1a)</u>	オメプラゾール ランソプラゾール、 <u>ジアゼパム</u> <u>エチゾラム注1c)</u> 、 <u>ラベプラゾ</u> <u>ール</u> ボリコナゾール	フルボキサミン フルコナゾール、チクロピ ジン	リファンピシン <u>アパルタミド</u> <u>フェニトイン</u> <u>エンザルタミド</u>
	CYP2D6 <u>注1b)</u>	デキストロメトルファン アトモキセチン、メトプロロー ール ノルトリプチリン、マブ ロチリン、トルテロジン <u>イミプラミン</u> 、 <u>プロパフェノン</u> <u>プロプラノロール</u> 、 <u>トラマド</u> <u>ール</u> <u>トリミプラミン</u> 、 <u>ベンラ</u> <u>ファキシン</u>	パロキセチン、テルビナフ イン <u>キニジン</u> シナカルセト、デュロキセ チン ミラベグロン、 <u>アビラテロ</u> <u>ン</u> <u>エスシタロプラム</u>	
	CYP3A <u>注2, 3)</u>	トリアゾラム、ブロチゾラム <u>クエチアピン</u> 、 <u>エバスチン</u> <u>エベロリムス</u> 、 <u>ルパタジン</u> ニソルジピン、シンバスタチン エプレレノン、 <u>イバブラジン</u> チカグレロール、 <u>トルパプタン</u> <u>シルデナフィール</u> 、 <u>バルデナフィ</u> <u>ール</u> アルプラゾラム、 <u>アナモレリン</u> スボレキサント、 <u>レンボレキサ</u> <u>ント</u> <u>イストラデフィリン</u> <u>ナルデメジン</u> 、リバーロキサバ ン アゼルニジピン、ニフェジピン アトルバスタチン、 <u>コルヒチン</u> <u>タクロリムス</u> 、 <u>シクロスポリン</u> <u>メチルプレドニゾロン</u> 、 <u>タダラ</u> <u>フィール</u> <u>ニルマトレルビル注4)</u>	イトラコナゾール グレープフルーツジュース ボリコナゾール、ミコナゾ ール、 <u>リトナビル注4)</u> 、 クラリスロマイシン、 <u>ボサコナゾール</u> エリスロマイシン <u>フルコナゾール</u> 、ベラパミ ル <u>シプロフロキサシン</u> ジルチアゼム <u>ホスラブコナゾール</u> <u>イストラデフィリン</u> <u>トフィソパム</u>	フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン セントジョーンズワート <u>アパルタミド</u> <u>エンザルタミド</u> フェノバルビタール プリミドン、リファブチン
<u>抱合酵素</u>	<u>UDP-グル</u> <u>クロン酸</u> <u>転移酵素</u> <u>(UGT)</u> <u>注5)</u>	<u>フルコナゾール</u> <u>バルプロ酸</u>	<u>カルバペネム・ペネム系抗</u> <u>生物質注6)</u> (<u>パニペネム</u> 、 <u>メロペネム</u> 、 <u>イミペネム</u> 、 <u>ドリペネム</u> <u>ビアペネム</u> 、 <u>ファロペネ</u>	

				ム) リファンピシン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン
トランス ポーター	P糖蛋白 (P-gp) 注 3)	ダビガトランエテキシラート エドキサバン、リバーロキサバ ンアピキサバン、ジゴキシ ン フェキソフェナジン、アリスキ レン サキサグリプチン エベロリムス、シクロスポリン タクロリムス	イトラコナゾール クラリスロマイシン、キニジ ン ベラパミル、シクロスポリン エリスロマイシン	リファンピシン カルバマゼピン セントジョーンズワート
	OATP1B1 OATP1B3	アトルバスタチン ピタバスタチン、ロスバスタチ ン シンバスタチン、プラバスタチ ン ボセンタン、ナテグリニド レパグリニド	シクロスポリン エリスロマイシン リファンピシン (単回投与) 注7)	リファンピシン

* 基質は、代謝或いはトランスポーターによる輸送を受ける薬物であり、同じ代謝酵素やトランスポーターの阻害薬（血中濃度を上昇させる薬物等）、誘導薬（血中濃度を低下させる薬物等）との併用により相互作用が起こり得る。一般に血中濃度を上昇させる阻害薬との組み合わせでは基質の効果が強まって薬物有害事象が出る可能性があり、血中濃度を低下させる誘導薬との組み合わせでは効き目が弱くなる可能性がある。なお、基質同士を併用しても、多くの場合、临床上重大な問題となる相互作用が生じることはない。

* 表では、高齢者での使用が想定され、併用時に薬物動態学的相互作用の点から特に重要と考えられる代表的な薬物や食物・飲料をリストアップしている。これらの薬物又は併用薬等において、血中濃度（AUC、定常状態時平均血中濃度等）が概ね2倍以上或いは1/2以下に変動する相互作用が報告され、組み合わせによっては5倍以上、場合によっては10倍以上変化する可能性がある（橙：5倍以上変化、濃橙・点線より上部：10倍以上変化）。その他、HIV感染症、C型肝炎、悪性腫瘍、希少疾病や指定難病等に対する医薬品にも相互作用を起こし得る薬物がある。

* 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も確認して個別の組み合わせごとに判断する。

注1a) 日本人では約20%の頻度で遺伝子的に活性が欠損している。欠損者では相互作用がなくても一般に薬物血中濃度が上昇する。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。

注1b) 日本人では約10%の頻度で遺伝子的にCYP2D6*10変異をホモで有している。その場合は活性が1/5程度に著しく減少することが多い。

注1c) CYP2C19の遺伝子変異によっては、CYP3A阻害によるエチゾラムの血中濃度上昇が顕著になるおそれがある。

注2) ベンゾジアゼピン系薬及びカルシウム拮抗薬は、主にCYP3Aで代謝される薬物が多い。本リストでは、そのなかでもCYP3Aの寄与が高いことが良く知られている代表例を示した。

注3) CYP3AとP-gp両方の基質となる薬物は多く、消化管吸収におけるCYP3A、P-gp個々の重要性は不明瞭であることが一般的であることに注意する。また、CYP3Aの阻害薬、誘導薬は、P-gpも阻害、誘導するケースが多く知られている。

注4) パキロビッドパック（ニルマトレルビル錠/リトナビル錠）として投与される。ニルマトレルビルはCYP3A及びP-gpの基質であり阻害薬でもある。パキロビッドパック投与時には、CYP3A阻害薬であるリトナビルが薬物動態ブースターとして配合されており、ニルマトレルビル以外にもCYP3Aが関与する併用薬の代謝を阻害することに注意が必要である。

注5) UDP(uridine 5'-diphosphate)-グルクロン酸転移酵素(UGT)の基質及び阻害薬では、複数のUGT分子種の関与を考慮する必要がある。本リストでは、UGT1A1、1A4、2B7等が関与する基質や阻害薬の代表例を示した。

注6) カルバペネム・ペネム系抗生物質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がある。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。

注7) リファンピシンは、単回投与で肝取り込みトランスポーターOATP1B1及び1B3を阻害、反復投与で複数の代謝酵素及びトランスポーター分子種を誘導する。