

## 第2章

## 分布

経口摂取した薬剤は消化管から吸収された後、主に肝臓やリンパ管を經由して血液中を流れ、最終的に様々な臓器に分布して効果を発揮する。本章では、血漿タンパク結合、血液組織関門、血流量が関与する薬物相互作用について解説する。

経口摂取した薬剤は、消化管から吸収された後、主に肝臓やリンパ管を經由して血液中を流れ、最終的に様々な臓器に分布することで効果を発揮する。この「血液から臓器への薬剤の分布」に起因する相互作用には、血漿タンパク結合や血液組織関門、血流量、肝分布などが関与している。血液組織関門の血液脳関門、胎盤関門や肝分布にはトランスポーターが関与している相互作用も多いが、詳しくは第4章「薬物トランスポーター」で述べる。

## 第1節

## 血漿タンパク結合

薬剤の分布に起因する相互作用の中で、最も発現頻度が高いのが、血漿タンパク結合に起因する相互作用である。

薬剤の多くは、血液中ではアルブミンなどの血漿タンパクと結合している。この結合は可逆的であるため、血中では血漿タンパクに結合した薬剤（結合型）と結合していない薬剤（遊離型、非結合型）が存在する。結合型は分子量が大きく細胞膜を通過できないので、遊離型のみが細胞内に吸収されて薬効を発揮することになる。したがって、組織への薬剤の分布は、遊離型の量に依存して増加する。

血漿タンパクとの結合力は薬剤によって異なる。このため、結合力の弱い薬剤と結合力の強い薬

剤を併用すると、結合力の強い薬剤が弱い薬剤を追い出して血漿タンパクに結合するようになる（図2-1）。この相互作用を「血漿タンパク結合置換」と呼ぶが、その結果、結合力の弱い薬剤の遊離型が増え、一般には単剤で使用した場合よりも作用が増強する。

この相互作用が報告されている薬剤を、血漿タンパクへの結合力で分類してまとめたのが表2-1である。主として酸性薬剤の血漿タンパク結合の強弱が関与する。

血漿タンパクとの結合力が強いA剤と、結合力が弱いB剤を併用すると、B剤の作用（副作用）が増強することになるが、この相互作用が臨床的に問題となるのは、B剤の血漿タンパク結合率が80%以上の場合である。これは、血漿タンパク結合率が高い薬剤では、わずかな結合置換でも遊離型が相対的に増加し、組織分布が大きく変動するためである。B剤にはワルファリンカリウム（ワーファリン）のほか、TDMを必要とするフェニトイン（アレビアチン）やメトトレキサート（リウマトレックス）が含まれており、注意を要する（[p.70 コラム13「血漿タンパク結合と薬剤の極性」](#)、[p.71 コラム14「血漿タンパク結合置換による相互作用の起こしやすさ」](#)）。

相互作用のうち、ワルファリンの血漿タンパク結合を置換する併用慎重薬を表2-2に、スルホニル尿素（sulfonyleurea：SU）薬、ナテグリニド（スターシス）、ミチグリニドCa水和物（グルファス

図 2-1 血漿タンパク結合置換

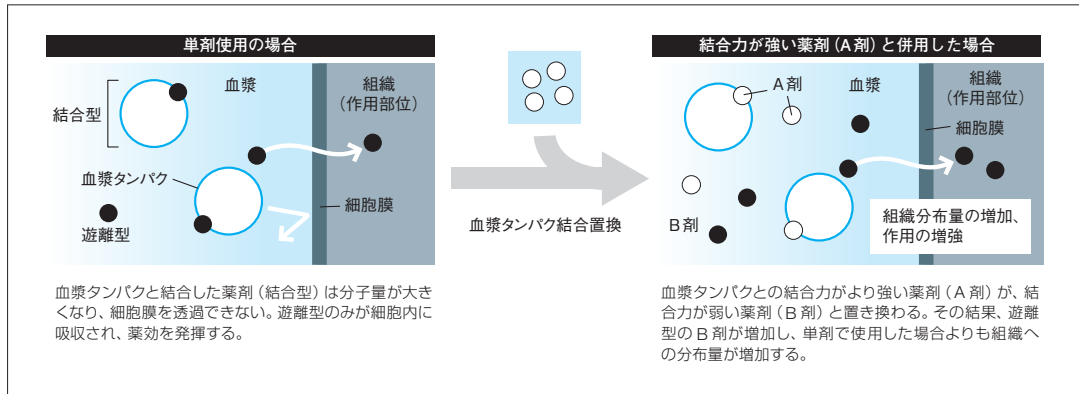


表 2-1 薬剤の血漿タンパク結合の強弱

A 剤 (結合強い) ; 作用する薬剤	B 剤 (結合弱い) ; 作用を受ける薬剤
<ul style="list-style-type: none"> <li>ほとんど全ての酸性 NSAIDs (☞表 8-5) : サリチル酸系薬 (アスピリン製剤 [バファリン配合錠、バイアスピリン]、ジフルニサル<sup>※1</sup>) ピラゾロン系薬 (フェニルブタゾン<sup>※1</sup>)</li> <li>スルフィンピラゾン<sup>※1</sup>; 尿酸排泄促進薬</li> <li>フィブラート系薬: クロフィプラート (クロフィプラート)、シンフィプラート<sup>※1</sup>、ベザフィプラート (ベザトール SR)、フェノフィプラート (リビディル)</li> <li>サルファ剤 (スルホンアミド系薬): ST 合剤 (バクタ)、サラゾスルファピリジン<sup>※2</sup> (サラゾピリン; 持続性サルファ剤) など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ワルファリン (ワーファリン)</li> <li>第一世代 SU 薬<sup>※3</sup>: トルブタミド (ヘキストラスチノン)、クロルプロパミド (アベマイド)、トラザミド<sup>※1</sup>、アセトヘキサミド (ジメリン) など</li> <li>速効型インスリン分泌促進薬<sup>※4</sup>: ナテグリニド (スターシス、ファスティック)、ミチグリニド (グルファスト)</li> <li>メトトレキサート (リウマトレックス、メントレキセート)</li> <li>フェニトイン (アレピアチン)</li> </ul>
<p>A 剤および B 剤の血漿タンパク結合の強さは、以下になることが多い。</p> <p>A 剤: ピラゾロン系薬 (フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン) &gt; サリチル酸系 &gt; NSAIDs &gt; サルファ剤</p> <p>B 剤: SU 薬、フェニトイン &gt; ワルファリン K、メトトレキサート</p>	

## 【参考】

①フェニトイン (アレピアチン)、ミチグリニド (グルファスト) 以外の表中の薬剤は、全て腎 OAT 酵素の基質となる (☞表 4-24)。また、スルフィンピラゾン、フィブラート系、サルファ剤は CYP2C9 の特異的阻害薬であり (☞表 5-25、図 5-11)、メトトレキサート、ミチグリニド以外の NSAIDs、ワルファリン、SU 薬、ナテグリニド、フェニトインは CYP2C9 で代謝される (☞表 5-1)。

②選択的 COX2 阻害薬では血漿タンパク結合に起因する相互作用の報告はないが、セレコキシブ (セレコックス) およびメロキシカム (モービック) の血漿タンパク結合率はそれぞれ 97%、99% 以上であり、非選択的 NSAIDs と同様に注意した方がよい。

※1 販売中止

※2 サラゾスルファピリジンは腸内細菌により 5-アミノサリチル酸とスルファピリジン (スルホンアミド系) に分解される。

※3 第二世代の SU 薬であるグリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール)、グリクラジド (グリミクロン)、第三世代のグリメピリド (アマリール) はいずれも非イオン型だが、同様に注意すべきである。

※4 速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニド (スターシス)、ミチグリニド (グルファスト) は SU 薬と同じ作用点に働き、インスリン分泌を促進する。血漿タンパク結合置換の相互作用も SU 薬と同様と考えてよい。ただし、同じグリニド系のレバグリニド (シュアポスト) では血漿タンパク結合置換の相互作用の報告がない。

ト)、メトトレキサート、フェニトインの血漿タンパク結合を置換する薬剤を表 2-3 にまとめた。基本的に、ワルファリンの使用時は血液凝固能検査、フェニトイン、メトトレキサートについては TDM を実施した方がよい。また、ワルファリンでは出血傾向、フェニトインは中毒症状 (嘔気・嘔吐、眼振、運動失調、歩行困難、傾眠、意識障害など)、メト

トレキサートでは毒性 (間質性肺炎、肝障害、血液障害、消化器症状、脱毛など)、SU 薬とナテグリニド、ミチグリニドでは低血糖といった症状の発現に注意する。

血漿タンパク結合により併用薬の作用を増強させる薬剤としては NSAIDs が多い。SU 薬やワルファリンと NSAIDs を併用する場合には、1

OCTの阻害薬（キニジン硫酸塩水和物〔硫酸キニジン〕他）などを併用する場合には、セチリジンの血中濃度の上昇に注意する必要がある。

また、ラセミ体\*であるセチリジンのトランスポーターに対する親和性はR体（レボセチリジン）とS体（デキストロセチリジン）とで異なる。R体はP-gpやMRPを活性化や誘導するが、S体では逆に阻害するという、興味深い結果も示されている。2010年、セチリジンの臨床上の活性本体であるR体のみを単離した製剤（レボセチリジン塩酸塩〔ザイザル〕）が発売されたが、レボセチリジン投与時にはP-gpおよびMRP阻害だけでなく、活性化に起因する相互作用にも注意した方がいいだろう。

\* ラセミ体…2種類の鏡像異性体（R体、S体）が等量に存在して旋光性を示さなくなった状態。

## コラム 20

→ p.93、143

### 高尿酸血症の原因は腸BCRP機能低下

尿酸は、全排泄量の約3分の2が腎から尿中へ排泄されるため、腎には再吸収（URAT1、GLUT9）・分泌（NPT4、OAT1、OAT3）に関わる多くの尿酸トランスポーターが存在している（☞ 図4-11）。一方、尿酸の全排泄量の約3分の1は、消化管から糞便中に排泄されると考えられている。ただし、ヒトにおいて、腸管内の尿酸は腸内細菌によって直ちに分解されるため測定が困難であり、尿酸の消化管排泄と高尿酸血症発症との関係は明らかでなかった。

そんな中、東京薬科大学などのチームは2012年、尿酸トランスポーターであるBCRP（ABCG2）の変異（活性低下）によって尿酸の消化管排泄が抑制され、高尿酸血症を発症することを世界で初めて報告した（Ichida K, et al. Nat Commun. 2012 ; 3 : 764. doi : 10.1038/ncomms1756.）。尿酸の腸管排泄をターゲットとした高尿酸血症の新しい治療法の開発につながると期待されている。

研究では、国内の病院に通院している高尿酸血症

の男性患者644人を対象に、BCRP遺伝子の変異を調べた結果、487人（約76%）に遺伝子変異（タンパク活性低下）が認められた。だが、予想に反して、BCRPの活性低下に伴い、尿中の尿酸排泄量が増加することが明らかになった。

このことは、腎に存在するBCRPの活性低下では説明できない。腎BCRPの活性が低下すると、尿酸分泌が抑制されて尿中尿酸排泄量は減少するためである。

そこで研究チームは、肝および小腸に存在するBCRPに着目した。BCRP欠損マウスを用いて尿酸排泄量を調べたところ、全排泄量の約2%を占める胆汁中への尿酸排泄量には変化がみられないが、消化管からの尿酸排泄量はコントロールに比べて低下し、血中および尿中尿酸値が上昇することが明らかになった。

これらの結果は、小腸上皮細胞の管腔側膜に存在するBCRPが主に上皮細胞から管腔への尿酸排泄に働いており、腸BCRPの活性低下によって尿酸の消化管排泄が抑制されて高尿酸血症を来し、尿中尿酸排泄量も増えることを示唆している。

従来、高尿酸血症の病型は、①尿酸産生過剰型（尿中尿酸排泄量増大）、②尿酸排泄低下型、③双方の混合型——に分類されてきた。①と③のタイプは、尿中尿酸排泄量の増大（>0.51mg/kg/h）によって鑑別できる。

研究チームは、このBCRP遺伝子変異による高尿酸血症を、新たに「腎外排泄低下型」と名付けた上で、従来の尿酸産生過剰型と併せて「腎過負荷型（renal overload type）」と呼ぶよう提唱している。

表 4-20 腎上皮細胞の P-gp 阻害または競合に起因する相互作用 (分泌低下、薬効増強)

	作用する薬剤	作用を受ける薬剤	起こり得る事象など
併用禁忌	イトラコナゾール (イトリゾール; P-gp 阻害経口薬)	ダビガトランエテキシラート (プラザキサ; 直接トロンピン阻害薬)	活性代謝物 (ダビガトラン) の血中濃度が上昇し (総ダビガトランの曝露量は最大約 2.5 倍増加)、出血の危険性が増大する。添付文書上、血中濃度上昇は主に消化管の P-gp 阻害に起因するとされているが、ダビガトランは主に腎排泄されるため腎 P-gp 阻害も関与すると考えられる。ダビガトランは CYP450 で代謝されない。
	HIV プロテアーゼ阻害薬、 アゾール系抗真菌薬 (フルコナゾールを除く)	リバーロキサバン (イグザレルト; 活性化第 X 因子 [FXa] 阻害薬)	P-gp (および CYP3A4) 阻害により血中濃度が上昇し出血の危険性増大。リバーロキサバンの AUC がリトナビル併用時に 2.5 倍上昇、ケトコナゾール内服薬 * 併用時に 2.6 倍上昇し、抗凝固作用増強。リバーロキサバンは BCRP、CYP2J2 の基質でもあり、主に腎排泄。消化管 P-gp 阻害、CYP3A4 阻害も関与。
原則禁忌	イトラコナゾール (イトリゾール)	トルバプタン (サムスカ; V <sub>2</sub> -受容体拮抗薬)	ケトコナゾール内服薬 * 併用時に AUC5.4 倍上昇。トルバプタンの添付文書には「CYP3A4 阻害剤との併用は避けることが望ましい」と記載されているが、P-gp 阻害も関与。併用時にはトルバプタン減量あるいは低用量投与を考慮。
併用慎重	P-gp 阻害経口薬: ベラパミル (ワソラン)	ダビガトランエテキシラート (プラザキサ)	出血の危険性が高くなる。ダビガトランエテキシラート投与の 1 時間前にベラパミルを単回投与した場合、総ダビガトラン AUC <sub>0-∞</sub> 2.43 倍増加。併用する場合は、ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110mg 1 日 2 回への減量を考慮すること (通常は 1 回 150mg を 1 日 2 回)。同時もしくは新たにベラパミルの併用を開始する場合は、併用開始から 3 日間はベラパミル投与の 2 時間以上前にダビガトランエテキシラートを投与すること。
	P-gp 阻害経口薬: アミオダロン (アンカロン)、キニジン (硫酸キニジン)、タクロリムス (プログラフ)、シクロスポリン (サンディミュン)、HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル [ノービア]、ネルフィナビル [ビラセプト]、サキナビル [インビラーゼ] など)		出血の危険性が高い。併用時はダビガトランエテキシラートとして 1 回 110mg 1 日 2 回への減量を考慮する (通常は 1 回 150mg を 1 日 2 回)。
	P-gp 阻害経口薬: クラリスロマイシン (クラリシッド、クラリス)		上述の P-gp 阻害薬のような著明な影響はないが、併用時には患者の状態を十分に観察。
	P-gp 阻害薬: イトラコナゾール (イトリゾール)、ベラパミル (ワソラン)、アミオダロン (アンカロン)、キニジン (硫酸キニジン)、エリスロマイシン (エリスロシン) など	エドキサバン (リクシアナ; FXa 阻害薬)	出血の危険性増大。本剤の AUC 1.5 ~ 2 倍上昇。併用時はエドキサバンとして 1 日 1 回 15mg への減量を考慮 (通常は 1 日 1 回 30mg)。リクシアナの添付文書には消化管 P-gp 阻害に起因と記されているが、エドキサバンは胆汁・腎排泄されるため消化管・肝 P-gp 阻害も関与と考えられる。エドキサバンは一部がわずかに CYP3A4 で代謝。
	マクロライド系 (エリスロマイシン [エリスロシン]、アジスロマイシン [ジスロマック] など)、アゾール系抗真菌薬: イトラコナゾール (イトリゾール)、ケトコナゾール内服薬 *	フェキシフェナジン (アレグラ)	エリスロマイシンでフェキシフェナジン AUC、血中濃度が 2 倍上昇。アジスロマイシン (ジスロマック) で AUC が 67% 上昇。ケトコナゾール内服薬 * では血中濃度が 2 倍上昇。P-gp 阻害に起因する胆汁・消化管排泄の低下も関与 (アジスロマイシン、フェキシフェナジンは主に胆汁排泄)。フェキシフェナジンは有効血中濃度域が広いため大きな問題はない。

※ 国内未発売

されるため、主に腎 P-gp 阻害に起因すると考えられるが、消化管 P-gp や肝 CYP3A4 の阻害も関与していると思われる (リバーロキサバンは腎機能障害のある患者では減量投与することとされている)。

なお、同効薬であるエドキサバントシル酸塩水和物 (リクシアナ; 活性化第 X 因子 [FXa] 阻害薬) も P-gp の基質であるが、P-gp 阻害薬との併用は禁忌ではない。ただし、P-gp 阻害薬との併用

時には、1 日 1 回 15mg に減量するなどの対応が求められる (通常は 1 日 1 回 30mg)。エドキサバンの肝 CYP450 (CYP3A4) 代謝はわずかであることから、添付文書上は消化管 P-gp 阻害に起因するとされているが、エドキサバンは胆汁および腎で排泄されるため、肝・腎 P-gp 阻害も関与すると考えられる。

そのほか、P-gp 親和性の弱い薬剤には、ミラベグロン (ベタニス;  $\beta_3$  刺激薬)、トルバプタン (サ

**症例 ①**

50歳代女性 Aさん。

**処方箋**

- ① リポバス錠 5mg 1錠  
1日1回 夕食後 14日分
- ② イトリゾールカプセル 50mg 8カプセル  
1日2回 朝夕食直後 7日分

脂質異常症でリポバス（一般名シンバスタチン）を約1年間服用していたAさん。今回、爪白癬の治療のため、イトリゾール（イトラコナゾール）が追加された（パルス療法；☞ p.181 コラム 33「イトラコナゾールによる爪白癬治療」）。

イトラコナゾールはCYP3A4を強力に阻害し、同分子種で代謝されるリポバスの血中濃度を最大で19倍上昇させるリスクがあるので、併用は禁忌である。

そこで薬剤師は、Aさんに「飲み合わせに問題があるので、先生に問い合わせさせていただきます」と説明し、処方医に疑義照会をした。代替案として、①抗真菌薬をラミシール（テルビナフィン塩酸塩）に変更する、②リポバスをCYP3A4で代謝されにくいメバロチン（プラバスタチンNa）、リバロ（ピタバスタチンCa）、クレストール（ロスバスタチンCa）に変更する——の2つを伝えたと、リポバスからリバロに処方変更された。

**症例 ②**

50歳代女性 Bさん。

**処方箋**

- ① カルブブロック錠 8mg 1錠  
1日1回 朝食後 14日分
- ② イトリゾールカプセル 50mg 8カプセル  
1日2回 朝夕食直後 7日分

高血圧のためカルブブロック（アゼルニジピン；主にCYP3A4で代謝）を6カ月服用しているBさんに、CYP3A4阻害効果のため併用禁忌薬であるイトリゾールが追加された。薬剤師が処方医に疑義照会したところ、カルブブロックがアムロジピン錠 5mg（アムロジピンベシル酸塩）に変更された。

アムロジピンは併用禁忌ではないがやはりCYP3A4で代謝されるので、Bさんには、「降圧効果が強く出る恐れがあるので、体のふらつき、めまいなど、いつもと違う症状が出たら、血圧を

測定して、連絡してください」と伝えた。その後、イトリゾールのパルス療法中には低血圧は認められなかった。このように、併用禁忌ではなくてもCYP3A4で代謝される薬剤と併用する場合は常に注意して対処すべきである。

なお、イトラコナゾールは、薬物排泄トランスポーターであるP-gpの基質であり、P-gpを強力に阻害するため、P-gpの基質となる薬剤と併用すると、小腸や肝、腎での併用薬の排泄が抑制され血中濃度が上昇する可能性が高い（☞ 表 4-5A、4-14、4-19、4-20）。CYP3A4とP-gpの双方の基質となる薬剤を併用した場合は、さらに血中濃度の上昇が著しくなると考えられるため注意を要する（☞ 表 4-4）。

**参考****抗真菌薬の作用機序**

アゾール系の抗真菌薬は、①エルゴステロール合成阻害作用（静菌作用）と、②直接的な膜障害作用（殺菌作用）を持つ。①は、真菌のCYP450をアゾール系薬が阻害し、その結果、脱メチル化が抑制されてエルゴステロールが欠乏する。ただし、トリコモナス症治療薬であるメトロニダゾール（フラジール）の抗原虫作用は、メトロニダゾールに存在するNO<sub>2</sub>基が微生物により還元され、それが微生物のDNA二本鎖切断などの機能障害を引き起こして分裂増殖を抑制すると考えられている。

なお、アゾール系の抗真菌薬は、イミダゾール環を有するものとトリアゾール環を有するものに分けられる。前者は静菌作用と殺菌作用の両方を有するのに対し、後者には静菌作用のみで殺菌作用はない（☞ 図 5-3）。