医療現場における薬物相互作用へのかかわり方 (2) 対応事例・問題点に関するこれまでの報告と 特別な背景をもつ患者における薬物相互作用の考え方

木村丈司^{†1,2}, 岩本卓也^{†1,3}, 大野能之^{1,4}, 樋坂章博^{1,5}, 百 賢二^{1,6}, 米澤 淳^{1,7}, 伊藤清美^{*1,8}

日本医療薬学会 学術第一小委員会¹, 神戸大学医学部附属病院薬剤部²

三重大学医学部附属病院薬剤部³, 東京大学医学部附属病院薬剤部⁴

千葉大学大学院薬学研究科臨床薬理学研究室⁵, 東京大学医科学研究所附属病院薬剤部⁶

京都大学医学部附属病院薬剤部⁷, 武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室⁸

How to Manage Drug Interactions in Clinical Settings (2) The Reports, their Problems, and the Concepts in Patients with Special Background

Takeshi Kimura^{†1,2}, Takuya Iwamoto^{†1,3}, Yoshiyuki Ohno^{1,4},

Akihiro Hisaka^{1,5}, Kenji Momo^{1,6}, Atsushi Yonezawa^{1,7} and Kiyomi Ito^{*1,8}

The First Academic Subcommittee of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences¹,

Department of Pharmacy, Kobe University Hospital²,

Department of Pharmacy, Mie University Hospital, Faculty of Medicine, Mie University³,

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo⁴,

Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University⁵,

Department of Pharmacy, The Institute of Medical Science Hospital, The University of Tokyo⁶,

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital⁷,

Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University⁸

〔 Received August 8, 2018
Accepted October 14, 2018 〕

The first academic subcommittee of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences has a plan to create a guide on how to manage drug interactions in clinical settings. This review describes the information that forms the basis of the guide. This article, part (2), summarizes the practice reports on managing drug interactions in clinical settings, their problems, and the proper concepts of drug interactions in patients with special background. Each pharmacist is expected to enhance the literacy of drug interactions and manage them adequately, which will lead to the improvement of clinical outcomes.

Key words — drug interactions, pharmacist intervention, special patient background, management

緒 言

日本医療薬学会学術第一小委員会では、医療現場では薬物相互作用をどのように評価し、マネジメントに取り組むか、また、薬物相互作用に関連する問題点をどのように抽出し、研究を進めるか、などに関して手引きを作成することを検討している。

本総説は、その手引きを作成するにあたり基盤となる情報をまとめた。(1)～(3)の3部から構成され、本稿(2)では、医療現場における薬物相互作用への対応についての国内外における様々な報告やその問題点、薬物動態が変動する特別な背景をもつ患者における相互作用の事例や考え方について解説する。

[†] 本論文作成に同等に貢献した。

^{*} 〒202-8585 東京都西東京市新町1-1-20

1. 医療現場における薬物相互作用への対応事例とその問題点

複数の疾患を合併する高齢者や、高齢者に限らず複雑な疾患が背景にある患者では、必然的に服用薬剤数が多くなり、薬物相互作用が問題となりやすく、¹⁾ たとえ個々の処方診療ガイドラインに準拠した内容であっても、全体で見ると薬物相互作用が問題となる場合もある。²⁾ 臨床現場において薬物相互作用をマネジメントするにあたっては、処方内容全体をレビューしたうえで、それぞれの薬物相互作用の程度や、個々の薬剤の臨床的な必要性、代替薬の有無、処方変更が可能かどうか等の点について、患者の病態を踏まえ評価する必要がある、薬剤師の役割が極めて重要である。ここでは、各領域における薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入に関する報告やその問題点について述べる。なお、薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入に関しては様々な報告があり、ここに挙げたものが全てではないが、特に注意が必要と考えられる領域における報告のうち、薬剤師による介入の基準が明確であるもの、介入の内容や介入による臨床アウトカムの変化が具体的に評価されているものを選定した。

(1) 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告 (表 1, 2)

表 1 に海外における薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告を示した。Langness らは、2013 年 11 月～2015 年 7 月の間にコロラド大学病院で C 型肝炎の治療のために direct-acting antivirals (DAA) を処方された外来患者を対象として、DAA とほかの薬剤との薬物相互作用やそれに対する薬剤師による介入の内容を後ろ向きに調査した結果を報告している。³⁾ 対象患者は 664 人で、5,217 剤 (患者 1 人当たり 7.86 剤) の薬剤がレビューされ、各 DAA とほかの薬物との相互作用が 781 件 (患者 1 人当たり 1.18 件) 検出された。これらの薬物相互作用をマネジメントするための薬剤師の推奨内容としては、薬剤の中止が最も多く (28.9%)、次いで副作用モニタリングの強化 (24.1%)、服用タイミングの変更 (18.2%)、投与量の減量 (11.1%) の順であった。薬剤師がレビューに費やした時間は、患者 1 人当たり平均

30 分であった。C 型肝炎の治療患者では DAA 以外にも様々な薬剤を併用することが多く、またテラプレビルとスタチンの薬物相互作用による横紋筋融解症のように重篤な有害事象も報告されているため、臨床薬剤師を含む多職種チームが患者ケアを最適化することが重要であると、筆者らは考察している。³⁾

Billedo らは、human immunodeficiency virus (HIV) 感染症もしくは acquired immune deficiency syndrome (AIDS) と診断され、antiretroviral therapy (ART) の処方を受けた 18 歳以上の入院患者を対象として、感染症医師または感染症専門薬剤師が実施する Antiretroviral Stewardship Program (ARVSP) の拡大前後で、抗 HIV 薬に関連する臨床的に重要な薬物相互作用の件数の変化を後ろ向きに調査した結果を報告している。⁴⁾ 対象患者は ARVSP 拡大前の 15 カ月が 252 人、ARVSP 拡大後の 5 カ月が 185 人であった。臨床的に重要な薬物相互作用は、ARVSP 拡大前が 84 件 (入院時: 61 件, 入院後: 23 件) で、ARVSP 拡大後が 76 件 (入院時: 57 件, 入院後: 19 件) 検出された。これらの薬物相互作用のうち薬剤師が介入した割合は、入院時のものについては、ARVSP 拡大前が 80%、ARVSP 拡大後が 98% であり、また入院後のものについては、ARVSP 拡大前が 43%、ARVSP 拡大後が 95% であり、いずれも ARVSP 拡大後に有意に増加していた。臨床的に重要な薬物相互作用の多くはスタチンや胃酸分泌抑制薬によるもので、ARVSP 拡大前は多くが見過ごされていたが、ARVSP 拡大後は殆どが見過ごされることなくマネジメントされており、臨床薬剤師による ARVSP の有用性が示された。⁴⁾

Desmaele らは、ベルギーの地域薬局において、抗血小板薬・抗凝固薬に関連する drug related problems (DRP) の数と種類、また薬剤師が DRP をどのように取り扱ったかについて横断的な研究を行い報告している。⁵⁾ 結果として、登録された 15,952 件の DRP のうち、489 件 (3.1%) が抗血小板薬・抗凝固薬に関連する DRP で、うち 132 件が薬物相互作用に関連するものであった。抗血小板薬・抗凝固薬に関連する DRP の約 80% が主に患者に対する口頭や文書での情報提供という形で薬剤師による介入を受け、これらの DRP の

表1 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告のまとめ（海外）

著者 (報告年)	研究 デザイン	対象 (サンプルサイズ)	介入の内容	結果
Langness <i>et al</i> (2017) ³⁾	後ろ向き 観察研究	C型肝炎の治療のためにDAAを処方された外来患者 (664人, 5,217剤)	多職種チームにおける薬剤師がDAAとほかの薬剤との薬物相互作用を検出・マネジメントする	<ul style="list-style-type: none"> 各DAAとほかの薬物との相互作用：781件（1.18件/人） 薬剤師の推奨内容：薬剤の中止（28.9%）、副作用モニタリングの強化（24.1%）、服用タイミングの変更（18.2%）、投与量の減量（11.1%） 薬剤師がレビューに費やした時間：平均30分/人
Billedo <i>et al</i> (2016) ⁴⁾	後ろ向き 観察研究	HIV感染症またはAIDSと診断された患者（ARVSP拡大前：252人、ARVSP拡大後：185人）	ARVSPの担当薬剤師が臨床的に重要な薬物相互作用を検出・マネジメントする	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要な薬物相互作用：ARVSP拡大前84件（入院時：61件、入院後：23件）、ARVSP拡大後76件（入院時：57件、入院後：19件） 入院時の薬物相互作用に薬剤師が介入した割合：ARVSP拡大前80%、ARVSP拡大後98% 入院後の薬物相互作用に薬剤師が介入した割合：ARVSP拡大前43%、ARVSP拡大後95%
Desmaele <i>et al</i> (2015) ⁵⁾	横断研究	ベルギーの534の地域薬局における64,543件の処方および登録された15,952件のDRPを解析	地域薬局の薬剤師がDRPに介入	<ul style="list-style-type: none"> 489件（3.1%）が抗血小板薬・抗凝固薬に関連するもので、うち132件が薬物相互作用に関連 抗血小板薬・抗凝固薬に関連するDRPの78.7%について薬剤師は主に患者への情報提供という形で介入し、90.1%が部分的または完全に解決
Lopez-Martin <i>et al</i> (2014) ⁶⁾	前向き 観察研究	スペインの3次病院において外来がん化学療法を受けた患者（75人）	外来において薬剤師が臨床的に重要な薬物相互作用に介入	<ul style="list-style-type: none"> 75人のうち31人に臨床的に重要な薬物相互作用が検出 薬物相互作用に関連した薬剤のうち多かったもの：細胞増殖抑制剤（24.3%）、制吐剤（11.3%）、抗うつ薬（10.4%） 薬剤師が介入した件数：20件 介入の内容：処方の変更（45%）、処方の中止（40%）、用量の変更（15%） 薬剤師による推奨は94%の症例で主治医に受諾
Rivkin <i>et al</i> (2011) ⁷⁾	前向き 連続研究	MICU入院患者（介入前群：129人、薬剤師による介入群：137人）	臨床薬剤師がMICU入院患者の臨床的に重要な薬物相互作用を検出し、患者ケアラウンドで担当医師に情報提供・介入	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要な薬物相互作用：介入前群23.36 / 1,000 patient days（件）、介入群5.96 / 1,000 patient days（件） より少ない薬物相互作用の数と短い入院期間が関連 入院死亡率は介入前群と比較して介入群で低かったが、薬物相互作用の数と死亡率については有意な関連はみられなかった
Guignard <i>et al</i> (2015) ⁸⁾	前向き 介入研究	2つの総合内科病棟の入院患者（145人）	薬剤師と薬理学者が評価基準を用いてDRPを検出し、その内容に応じて介入の種類を選択	<ul style="list-style-type: none"> 383件のDRPが検出 内訳：薬物相互作用（21%）、治療適応に対する未治療（18%）、過量（16%）、適応のない薬剤の使用（10%） 選択された介入方法：介入なし（51%）、回診時の言葉による助言（42%）、書面による専門的なコンサルテーション（7%） 介入に対する処方医の受諾率：84%

AIDS: acquired immune deficiency syndrome, ARVSP: Antiretroviral Stewardship Program, ART: antiretroviral therapy, DAA: direct-acting antivirals, DRP: drug related problems, HIV: human immunodeficiency virus, MICU: medical intensive care unit.

90.1%が部分的または完全に解決されていた。

Lopez-Martin らは、外来がん化学療法を受ける患者における、臨床的に重要な薬物相互作用の数と薬剤の種類、薬剤師による介入の影響、薬剤師による推奨の受け入れ率を前向きに評価した研究を報告している。⁶⁾ 対象患者は75人で、うち31人に臨床的に重要な薬物相互作用が検出され、薬

物相互作用に関連した薬剤としては、細胞増殖抑制剤、制吐剤、抗うつ薬が多かった。薬剤師はこれらの薬物相互作用のうち20件に介入した。介入の内容としては、処方の変更が45%、処方の中止が40%、用量の変更が15%であった。薬剤師による推奨は94%の症例で主治医に受諾されていた。

表2 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告のまとめ（日本）

著者 (報告年)	研究 デザイン	対象 (サンプルサイズ)	介入の内容	結果
平井ら (2017) ⁹⁾	観察研究	外来化学療法室でがん化学療法を実施した患者 (335人)	外来化学療法室に配置された薬剤師が患者面接を行い、必要な処方箋を医師に提案	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤師から医師への提案：342件 ・提案内容：副作用 178件 (52.0%)、がん化学療法の治療内容 58件 (17.0%)、合併症 46件 (13.5%)、疼痛 30件 (8.8%)、検査の実施 18件 (5.3%)、経口抗がん薬の投与日数変更 7件 (2.0%)、薬物相互作用 5件 (1.5%) ・薬剤師による提案の受け入れ率：88.0%
今浦ら (2013) ¹⁰⁾	後ろ向き観察研究	喀痰検体が提出された成人入院患者のうち、重症肺炎に分類された患者 (38人)	治療開始の段階から抗菌薬の用量やTDMに関する助言等の薬学介入を施行	<ul style="list-style-type: none"> ・介入群：15人、非介入群：23人 ・薬学的介入数：94件 ・薬学的介入の内訳：投与設計 43件 (45.7%)、薬剤選択 36件 (38.3%)、有害事象 11件 (11.7%)、薬物相互作用 4件 (4.3%)
隅田ら (2017) ¹¹⁾	後ろ向き観察研究	調査期間内にDCV/ASV併用療法を開始された患者 (72人)	外来調剤室の薬剤師が外来窓口で併用薬の確認、服薬指導、服薬状況の確認を実施	<ul style="list-style-type: none"> ・服薬遵守率：99.3% ・併用禁忌薬が処方された患者4人のうち3人については薬剤師の疑義照会により処方変更された ・併用注意薬が処方された患者6人のうち1人については薬剤師の疑義照会により処方変更され、3人については検査値異常等に注意する旨を薬剤師記録に記載し、次回対応する薬剤師に引き継ぎがなされ、特に検査値以上はみられなかった
小久江ら (2017) ¹²⁾	後ろ向き観察研究	病棟薬剤師による入院患者に対する薬学的介入のうち、薬物相互作用にかかわる内容を集計・分類	病棟薬剤師が入院患者に対して薬学的介入（疑義照会、処方提案、相談応需等）を実施	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物相互作用に関する介入：100件（能動的介入 68件、受動的介入 32件） ・機序による分類：薬物動態学的相互作用 75件 (75%)、薬力学的相互作用 15件 (15%)、特定できないもの 10件 (10%) ・代謝過程における薬物相互作用の43件のうち、CYP阻害による機序が34件 (79%) ・能動的介入 68件のうち、52件が処方変更等の提案を伴う内容で、提案内容の受け入れ率は93.0%

CYP: cytochrome P450, TDM: therapeutic drug monitoring, DCV/ASV: ダクラタスビル / アスナプレビル

Rivkin らは、medical intensive care unit (MICU) 患者における重大な薬物相互作用の数や、それらの薬物相互作用について処方医に対して行われた推奨の内容が、MICU の患者ケアラウンドへの臨床薬剤師の参加および介入開始前後でどのように変化したかについて前向きに評価している。⁷⁾ 対象患者は介入前群が 129 人、介入群が 137 人であり、臨床的に重要な薬物相互作用は、介入前群が 23.36 件/ 1,000 patient days、介入群は薬剤師による介入によって 5.96 件/ 1,000 patient days に減少していた。多重線形回帰によると、薬物相互作用の数が少なくなるほど入院期間が短くなるという関連が示された。一方で入院死亡率は介入前群と比較して介入群で有意に低かったが、薬物相互作用の数と死亡率については有意な関連はみられなかった。MICU では抗てんかん薬や抗菌薬、ジゴキシン、ワルファリン、アミオダロンといった臨

床的に重要な薬物相互作用の原因となる薬剤が多く処方されるが、それらの薬物相互作用に関する電子カルテシステム上のアラートは、重要でないほかの多くのアラートに紛れ見過ごされることが多い。また病態によってリスクが高くなる薬物相互作用もあるため、専門的なトレーニングを受けた臨床薬剤師が病態を踏まえ薬物相互作用をマネジメントすることが重要であると、著者らは考察している。⁷⁾

Guignard らは、2つの総合内科病棟において、薬剤師と薬理学者が医師の回診に参加してDRPを検出し、その原因となる薬剤の種類や、介入の内容、受け入れ率と提案に対する処方医の満足度等について前向きに評価した。⁸⁾ 対象期間は6カ月で、薬剤師と薬理学者が評価基準を用いてDRPを検出し、その内容に応じて介入の種類を選択した。結果として、対象患者 145 人に 383 件のDRP

が検出された。内訳としては薬物相互作用（21%）が最も頻度が高く、次いで治療適応に対する未治療（18%）、過量（16%）、適応のない薬剤の使用（10%）が多かった。選択された介入方法としては、「介入なし（臨床的にそれ程重要ではなく、すでに必要なモニタリングが行われていたため）」が51%、「回診時の言葉による助言」が42%、「書面による専門的なコンサルテーション」が7%であった。介入に対する処方医の受諾率は84%で、満足度は高かった。

どのような患者であっても薬物相互作用の管理が重要であることは言うまでもないが、抗 hepatitis C virus（HCV）薬や抗 HIV 薬等のように薬物相互作用を起こしやすい薬剤や、抗凝固薬や抗がん剤のように薬物相互作用による薬物動態の変動が重篤な薬物有害事象を引き起こす可能性のある薬剤、intensive care unit（ICU）患者のように重篤な病態にある患者、その他基礎疾患や服用薬剤の多い患者では、薬剤師による薬物相互作用のマネジメントおよび介入が特に重要と考えられる。

本邦では、外来がん化学療法や、⁹⁾ 重症院内肺炎治療、¹⁰⁾ C 型肝炎治療¹¹⁾ 等の領域において、薬剤師による介入の有用性および薬物相互作用の回避に関する報告がある（表 2）。また小久江らは、病棟薬剤師による薬物相互作用への介入の内容を調査し、その有用性を報告している。¹²⁾ 調査期間は5カ月で、薬物相互作用に関する介入は100件あり、能動的介入が68件、受動的介入が32件であった。機序による分類では、薬物動態学的相互作用が75件（75%）、薬力学的相互作用が15件（15%）、特定できないものは10件（10%）であった。薬物動態学的相互作用では代謝過程と吸収過程がそれぞれ43件と32件であり、代謝過程ではシトクロム P450（cytochrome P450: CYP）阻害による機序が34件（79%）を占めていた。能動的介入68件のうち、52件が処方変更等の提案を伴う内容で、提案内容の受け入れ率は93.0%と高く、重篤な副作用の回避につながる事例も含まれていた。本邦においても、各領域における薬剤師による薬物相互作用のマネジメントに関する臨床研究のさらなる充実が期待される。

（2）臨床現場で薬物相互作用をマネジメントするにあたっての問題点－システムの問題－

Weideman らの研究では、薬物相互作用に関する書籍やコンピュータープログラムを用いずに薬剤師が手作業で処方内容をチェックした場合、薬剤数が2剤であっても66%の薬物相互作用しか検出できず、薬剤数が増えるに従って検出割合が低下することが報告されている。¹³⁾ 薬剤師がその都度処方を確認し薬物相互作用を検出する方法では、質・量ともに限界があるため、システムの活用が重要と考えられる。

海外では、薬物相互作用の検出については、コンピューター上のソフトウェアプログラムや臨床意思決定支援システムが活用されている。^{14, 15)} Kheshti らは、Lexi-Interact, Micromedex Drug Interactions, iFacts（Facts and Comparison's Drug Interactions Facts）、Medscape, Epocrates といった5つの薬物相互作用検出プログラムの感度や特異度を比較した研究を報告している。¹⁶⁾ また Humphries らは、重篤な薬物相互作用を検出するプログラムと薬剤師による介入の組み合わせにより、プログラムに設定した8つの重篤な薬物相互作用の発生率が有意に減少したことを報告している。¹⁷⁾

一方日本では、このような海外の薬物相互作用検出プログラムは多くの施設で利用可能な状況ではなく、日本の添付文書情報を基にしたシステムの活用が一般的である。富田らの研究では、臨床意思決定支援システム UpToDate と連携する米国の医薬品情報システム Lexicomp の薬物相互作用検索プログラムと、日本の医薬品データベース MDbank の医薬品相互作用検索機能との整合性が検証されているが、¹⁸⁾ 対象となった医薬品計1,630品目のうち、Lexicomp の Risk Rating で “[X] Avoid Combination” と分類されていたが MDbank では情報のなかった組み合わせは5,672件、MDbank では「併用禁忌」と分類されていたが Lexicomp では情報のなかった組み合わせは1,834件であった（表 3）。¹⁴⁾ このように、日本の添付文書情報を基にした薬物相互作用システムのみでは、重篤な薬物相互作用が看過されるリスクがあり、注意が必要である。

一方で、薬物相互作用検出プログラムにより発

表3 採用医薬品の相互作用における UpToDate での Risk Rating 記載内容と MDbank での情報の有無

		MDbank			計
		併用禁忌	併用注意	情報なし	
UpToDate での Risk Rating 記載内容	[A] No Known Interaction	0	92	170	262
	[B] No Action Needed	9	3,999	13,422	17,430
	[C] Monitor Therapy	725	60,562	49,890	111,177
	[D] Consider Therapy Modification	658	21,561	19,162	41,381
	[X] Avoid Combination	1,231	6,023	5,672	12,926
	情報なし	1,834	144,576	—	146,410
	計	4,457	236,813	88,316	329,586

2016 年 4 月現在の神戸大学医学部附属病院における採用医薬品 1630 品目を基に検索（文献 18）表 1 より引用）

生するアラートに関する問題点も指摘されている。^{14, 15)} これらのアラートのなかには、当然ながら臨床的に重要ではないものも多く含まれる。Weingart らは、プライマリ・ケア診療にける処方オーダー時のアラートを解析した結果、重要度の高い薬物相互作用に関するアラートのうち、89.4%が医師により無効にされていたことを報告している。¹⁹⁾ また Indermitte らによる地域薬局の薬剤師の薬物相互作用に対するアラートのマネジメントを解析した研究では、787 件の潜在的な薬物相互作用のうち、11.1%のみが薬剤師により詳細に分析され、介入となった件数は 7%であったことが報告されている。²⁰⁾ このように、薬物相互作用に関する多くのアラートは、医師もしくは薬剤師の行動変容を常に促すとは必ずしも言えないが、一方で無効にされたアラートのなかに重要なメッセージが埋もれてしまう可能性もあるため、²¹⁾ その設定についても適正化が必要である。^{14, 15)}

(3) 薬物相互作用をマネジメントするにあたっての問題点 —薬剤師による介入に影響を与える要因や介入時の注意点—

Buurma らによる、オランダの地域薬局における薬物相互作用に関するガイドラインの遵守率および遵守できない要因を調査した研究では、610 件の薬物相互作用のうち、ガイドラインの遵守率は 69.3%であったことが報告されている。²²⁾ 遵守率は薬物相互作用の組み合わせやマネジメント方法、薬剤数によっても大きく異なるが、考察ではその他の遵守率を低下させる潜在的な要因として、医師や薬剤師の態度や行動、コミュニケーションの質が挙げられている。実際の医療現場で薬物相互作用をマネジメントするにあたっては、この

ような要因も介入に影響を与える可能性がある。

薬物相互作用に対する介入が臨床アウトカムに与える影響についても注意が必要である。Roblek らは、心不全で入院し臨床的に重要な薬物相互作用を有する患者を対象として、薬剤師による予め指定された標準的なアドバイスのみを受ける群（対照群）と、標準的なアドバイスに加え薬物相互作用に関する特異的なアドバイスを受ける群（介入群）に均等に割り付け、退院時における臨床的に重要な薬物相互作用の数や臨床アウトカムを検証したランダム化二重盲検比較試験を報告している。²³⁾ 結果として、対象患者 51 人に 66 件の臨床的に重要な薬物相互作用がみられ、退院時において薬物相互作用を有した患者数および薬物相互作用の数は、介入群（ $n = 26$ ）で対照群（ $n = 25$ ）と比較して有意に少なかった（8 vs 18 人および 10 vs 31 件）。一方で 6 カ月の追跡期間中の再入院または死亡患者数は両群間で有意な差は見られなかった（9 vs 11 人）。臨床アウトカムに差がみられなかった要因として、考察ではサンプルサイズが小さかったことや追跡期間が短かったことが挙げられているが、薬物相互作用に対する介入がアウトカムに与える影響が小さかった可能性もある。臨床的に重要な薬物相互作用は臨床アウトカムを悪化させる可能性があり、^{24, 25)} そのマネジメントは重要だが、薬物相互作用に対する介入により臨床アウトカムを悪化させることがないように、原因薬剤を変更・中止するにあたっては、薬剤を変更しても治療効果が担保できるかどうか、有害事象は問題ないか、また薬物相互作用以外の臨床アウトカムを悪化させる要因にも注意が必要である。

2. 特別な背景をもつ患者における相互作用の考え方

新生児や小児，高齢者，妊婦，腎機能低下者，肝機能低下者，心機能低下者，薬物動態に影響するゲノム変異をもつ患者では，薬物動態や薬物感受性が一般の患者集団とは異なることがある。このような特別な背景をもつ患者における薬物動態の特徴を表4にまとめた。薬物動態が変動するこれらの集団では，薬物相互作用の予測が難しいケースが多いため，基本的な考え方を身につけ，臨床上問題となる薬物相互作用を見逃さないよう注意する必要がある。以下，特別な背景をもつ患者における相互作用の考え方について解説する。

(1) ゲノム変異の影響

薬物の代謝速度の個人差について，遺伝により支配されている割合と環境に影響される割合を明らかにするために，9組の一卵性双生児および二卵生双生児のアンチピリンの消失半減期を比較した研究がある。²⁶⁾ 一卵性双生児間では消失半減期にほとんど差を認めなかったが，二卵性双生児間ではかなりの差を認めたことから，遺伝的要因が個人差の根本にあると考えられる。すなわち，代謝酵素や薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の強度は，薬物の投与量のみならず患者の遺伝型に影響される。主要な薬物の消失経路（酵素

またはトランスポーター）の活性が低下している患者では，一般に薬物血中濃度が高くなる。さらに，その主要経路や代替経路の代謝や排泄を阻害する薬物が併用されると，血中濃度は著しく上昇し，副作用等の問題を生じやすくなる。

ゲノム変異が薬物動態に大きな影響を与える代謝酵素とトランスポーターの分子種として，CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, OATP1B1がある。²⁷⁾ これら代謝酵素や薬物トランスポーターが主要消失経路である相互作用の被疑薬，阻害薬/誘導薬を使用する場合には，あらかじめ，日本人における poor metabolizer (PM) や intermediate metabolizer (IM) の割合，そして，PM のみに注意を払う必要があるのか，それとも PM, IM 両者に注意する必要があるのかを把握することで，副作用の危険性のある程度予想することが可能となる。ゲノム変異の情報については，スタンフォード大学が管理する web サイト PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)，Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ガイドライン等から情報を入手することができる。2016年に三重大学医学部附属病院にて処方された患者のうち，CPIC ガイドラインに掲載されている薬物を全身投与された患者は4,437名おり，そのうち539名（約12%）が薬剤変更や投与量の減量が推奨さ

表4 特別な背景をもつ患者における薬物動態の特徴

特別な背景	薬物動態に関連する特徴
薬物動態に影響するゲノム変異の保有者	薬物代謝酵素（CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1）の発現量低下。肝細胞に発現するトランスポーターである OATP1B1 の発現量低下。
腎機能低下者	糸球体濾過量や尿細管分泌量の低下による腎排泄型薬物の血中濃度上昇。血漿アルブミンの減少や尿毒症物質とアルブミンとの結合による遊離形薬物濃度の上昇。尿毒症物質の増加により CYP3A4 活性が低下する可能性。
肝機能低下者	肝代謝酵素（CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4）の活性低下。肝血流量の低下。肝細胞の減少。肝細胞への薬物取り込み量の減少。アルブミンの産生低下による遊離形薬物濃度の上昇。
心機能低下者	消化管，肝臓，腎臓での血流低下による間接的な薬物動態への影響。浮腫による薬物の分布容積増大。慢性的な酸素不足により CYP 活性が低下する可能性。
高齢者	腎機能，肝機能，心機能の低下。体重に占める脂質の割合が高く，脂溶性薬物の分布容積が増加。血漿アルブミン低下による遊離形薬物濃度分率の上昇。
新生児，未熟児	胃酸分泌低下による薬物吸収の低下。体重に占める水分の割合が高く，水溶性薬物が分布容積増加。血漿中アルブミン濃度低下による遊離形薬物濃度の上昇。一部の CYP 活性の低下および腎機能低下。
乳幼児	糸球体で濾過される体重当たりの血漿量が多く，成人に比べ腎排泄型薬物の全身クリアランスが大きい。
妊婦（妊娠後期）	血漿容積増加に伴う薬物の分布容積増加。血漿中アルブミン濃度低下による遊離形薬物濃度の上昇。腎血流量の増加。

CYP: cytochrome P450

図1 三重大学医学部附属病院の処方実績に基づく薬理ゲノム検査により処方介入できる想定患者数
調査期間：2016年1月～12月（患者総数4,437人）。■薬剤変更や投与量変更の対象となる患者数（539人）、□左記の対象とならない患者数（3,898人）。三重大学医学部附属病院の処方実績に基づき、薬理ゲノム検査により処方介入できる想定患者数（CPICガイドラインを参照）を評価した。臨床での重要性およびエビデンスレベルについてはGeneRx（Abomics Oy）の基準を用いた。

れるゲノム変異を有する患者であった（図1）。

ゲノム変異が関与する相互作用の例を挙げると、CYP2C19、CYP3A4/5で主に代謝を受けるランソプラゾールとCYP3A4/5で代謝されるタクロリムスとの相互作用は、CYP2C19およびCYP3A5の変異アレルを保有している患者に起きやすいとされる。^{28, 29)} この状況では、ランソプラゾールの代謝がCYP3A優位となり、タクロリムスのCYP3A代謝に強く影響を及ぼすためとされる。また、Ikemuraらは、ランソプラゾールは近位尿細管に発現する有機アニオントランスポーター3（organic anion transporter 3: OAT3）を阻害することで、非小細胞肺癌の治療薬であるペメトレキセド（アリムタ®注射用）の腎排泄を低下させ、血液毒性の発現に影響する可能性を報告しており、³⁰⁾ この相互作用についてもCYP2C19に変異のある患者では影響が強く出現する可能性がある。CYP2C19に変異のある患者で相互作用が強く出現する可能性は、処方機会が多くポリファーマシーでしばしば問題となるエチゾラムでもCYP3Aの阻害薬を併用した場合に報告されており、³¹⁾ やはり注意が必要であろう。

(2) 腎機能低下者

腎機能低下は、多くの薬の体内動態に影響を与え、影響の大きさは薬の種類や腎機能低下の程度により異なる。一般に、腎機能低下者では、腎排泄率が高い薬物の血中濃度が高値になりやすく、代謝や排泄を遅延させる阻害薬との併用が重なると、薬物血中濃度はさらに上昇し、副作用発現の危険性が高まる。そして、一旦高い血中濃度になってしまった薬物は体外に除去することが困難なため、薬物相互作用の影響について慎重に考える必要がある。また、薬物相互作用の強度は、阻害薬の濃度に依存するため、腎排泄型の阻害薬との併用には注意する必要がある。例えば、上述のペメトレキセドは、腎排泄型の薬物であり、クレアチニンクリアランス45 mL/min未満の患者には投与を避けることが望ましいとされる。そして、非ステロイド性抗炎症剤（non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）との併用は、併用注意とされる。インタビューフォームには、クレアチニンクリアランス45～79 mL/minの患者に消失半減期が短いNSAIDsを併用する場合には、ペメトレキセド投与の2日前から使用後2日目までの5日間はある程度

け使用を避ける必要があると記載されている。さらに、消失半減期の長いNSAIDsでは、両者の併用を避ける期間はさらに延長し、ペメトレキセド投与の5日前から投与2日後の8日間となる。この相互作用の可能性に関連して、尿細管に発現するOAT3によるペメトレキセドの輸送が、NSAIDsにより阻害されることが*in vitro* 実験で確認されている。³²⁾

一方、腎疾患の患者では、血漿アルブミンの減少や尿毒症物質の蓄積によって、薬物の蛋白結合率が低下し、遊離形薬物濃度分率が上昇する。そのため、蛋白結合率が高い薬物を含む相互作用には注意が必要となる場合がある。NSAIDsについても蛋白結合率が高い薬物であり、腎疾患に伴う遊離形濃度の上昇が相互作用の影響を大きくする可能性がある。また、尿毒症物質がCYPやuridine diphosphate (UDP) グルクロン酸転移酵素の活性を*in vitro* 試験で抑制することや、³³⁾ 尿毒症により低下していたCYP3A4活性が透析の実施により著しく回復したことが報告されている。³⁴⁾ このように、透析の実施は薬物動態に大きく影響を与えることから、薬物相互作用においても問題となる。そのため、相互作用にかかわる薬物の透析除去率を把握し、相互作用の大きさを予測する必要がある。近年の血液透析膜は、カリウムイオン、尿素、クレアチニンのほか、尿毒症物質を除去するために篩サイズの大きなハイフラックス膜を用いることが主流となっている。透析により尿毒症物質が除去されると、低下していた蛋白結合率が上昇し、また、抑制されていた代謝酵素活性が回復することで、相互作用の強度に影響する可能性がある。

(3) 肝機能低下者

肝機能が低下すると、薬物代謝に関与する酵素活性の低下、肝血流量の低下、肝細胞への薬物取り込み量の減少、肝細胞の減少、アルブミンの産生低下に伴う血漿中における薬物の蛋白結合率の低下が起これ、薬物動態が変動する。いずれの薬物動態への影響も、相互作用の被疑薬や阻害薬/誘導薬の血中濃度を上昇させる方向に働き、相互作用が増強する結果、副作用等の危険性が高まる。特に、Child 重症度分類 B、Cになると、薬物代謝が低下することが多く、³⁵⁾ 肝代謝依存性の高い薬物を使用する際には注意が必要である。肝疾患

時には、CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 による薬物代謝は低下するが、低下の大きさは薬物の種類や肝障害の重症度によってかなり異なる。また、肝硬変時にみられる血漿蛋白質の低下は、蛋白結合率の高い薬物の遊離形薬物濃度分率を増加させ、相互作用の強度を増大させる。さらに、閉塞性黄疸時にみられる高ビリルビン血症や血漿中の胆汁酸の増加は、血漿蛋白質の薬物親和性を低下させ、遊離形薬物濃度分率の上昇を招くことも想定される。一方、トランスポーターを介した相互作用への影響については、スタチン系薬物等の肝臓への取り込みに関与するOATP1B1の発現量は、原発性胆汁性肝硬変患者で低下することが報告されており、³⁶⁾ シクロスポリン等によるOATP1B1阻害効果に影響する可能性がある。

(4) 心機能低下者

心臓は薬物の代謝や排泄に直接関与しないが、その機能低下は消化管、肝臓、腎臓での血流低下を招き、間接的に薬物動態に影響することがある。また、浮腫などによる薬物の分布容積への影響や、慢性的な酸素不足が生じた場合には、肝臓におけるCYP代謝能の低下についても考慮する必要がある。さらに、心疾患に伴い炎症関連因子が循環血液中に放出され、肝臓や腎臓に発現する代謝酵素や薬物トランスポーターの活性に影響する可能性もある。しかしながら、心疾患では、心機能低下の程度に加え、相互作用の被疑薬や阻害薬/誘導薬の主たる代謝・排泄経路により、薬物動態への影響が異なるようである。例えば、CYP3A4で代謝されるミダゾラムの場合、心疾患患者では静脈投与後の血中濃度において消失半減期の延長が認められているが、³⁷⁾ CYP2D6で代謝されるフルボキサミン(経口投与後)では、心疾患患者と健康被験者で血中濃度の推移が同等であったとの報告がある。³⁸⁾ 一般に、心機能低下者では幾つもの薬物が投与されており、相互作用による副作用の危険性が高い。一方で、心機能低下者では薬物動態を予想することが困難なことが多いため、治療効果や副作用発現の有無を十分確認する必要がある。

(5) 高齢者

高齢者では生理機能が低下しており、薬物の全身クリアランスが低下しやすい。その要因として、

加齢による腎血流量、糸球体濾過量および尿細管分泌に起因する腎クリアランスの低下の影響が大きい。また、加齢による肝血流量の低下、CYP代謝（CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4）活性の低下により、肝クリアランスが低下することがある。CYP1A2の基質であるテオフィリンの全身クリアランスが高齢者で低下することが報告されている。³⁹⁾ その他、高齢者では、脂溶性薬物の蓄積性、血漿アルブミン低下による遊離形薬物濃度分率の上昇、心機能低下もみられる。これらの要因により、高齢者では、相互作用の被疑薬や阻害薬/誘導薬の血中濃度が上昇しやすい。さらに、高齢者では、ベンゾジアゼピン系薬物や抗コリン薬、ワルファリンに対する感受性が亢進することから、副作用が出現しやすい状況にある。このように高齢者では、相互作用の影響が大きく出現することを念頭に、薬物治療を経過観察する必要がある。

(6) 新生児、幼児・小児

新生児期、乳幼児期、小児期の成長過程で、薬物の吸収、分布、代謝、排泄能が変化する。消化管吸収における胃酸分泌は新生児期で低下しており、2～3歳までに成人の胃酸分泌量に達する。そのため、新生児期では弱酸性薬物であるフェノバルビタール等の薬物の吸収速度は低い。⁴⁰⁾ 薬物の分布については、新生児、乳児期では、体重に占める水分の割合が多く、水溶性が高いアミノグリコシド系抗生物質の有効血中濃度を維持するには、成人よりも体重当たりの投与量を多く設定する必要がある。また、新生児期では、血清アルブミン濃度が低いため、遊離形薬物濃度分率の上昇に伴い薬物相互作用が起きやすくなる可能性がある。薬物代謝については、CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1は生後6カ月までにほぼ成人レベルとなり、CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2については1～5歳で成人レベルに到達したという報告がある。⁴¹⁾ 現時点では十分な根拠は示されていないが、未熟児、新生児に対してはCYP活性の低下による薬物相互作用の強度増大に注意する必要がある。

幼児期では成人に比べ、糸球体により濾過される体重当たりの血漿量が多いため、腎排泄型薬物のジゴキシン、バンコマイシンの体重当たりの投

与量は成人よりも多くなる。一方、未熟児や新生児では、糸球体濾過量や尿細管分泌量が少ないため、体重当たりの投与量では血中濃度が高値になりやすく、薬物相互作用についても注意する必要がある。

(7) 妊娠による影響

妊娠時には、生理的諸因子が変動するが、一般的に妊娠初期、中期よりも後期（妊娠28～39週）で著しい。その特徴として、血漿容積増加による分布容積の増大や血漿アルブミン濃度の低下による遊離形薬物濃度分率の上昇がみられることがある。⁴²⁾ 妊娠後期では、遊離形薬物の肝臓や腎臓への供給増加や循環血流量の増加により、薬物の肝クリアランス、腎クリアランスは増加することが多く、薬物の分布容積の増大も重なり、薬物血中濃度は低下傾向となる。

一方、薬物代謝活性への影響はCYP分子種により様々であり、CYP1A2活性の低下、CYP2C9, CYP2D6, CYP3A活性の上昇が知られている。^{43, 44)} 従って、CYPを介した薬物相互作用を解釈する場合には、「被疑薬、阻害薬/誘導薬の血中濃度の変化」と「CYP活性の変化」の両者を考慮する必要がある。また、妊婦・授乳婦への薬物治療は、薬物治療を必要としていない胎児や乳児にも薬物が移行する点に留意して、妊婦・授乳婦への有益性が上回る時のみ投与することが基本となる。胎児毒性が報告されている薬物や乳汁移行性の高い薬物については、相互作用の存在についても十分に注意する必要がある。

結 語

薬剤師の介入により、臨床的に重要な薬物相互作用が減少する可能性がある。薬物相互作用の検出は薬剤師による確認のみでは限界があるため、薬物相互作用検出プログラム等のシステムの活用が有用であるが、システムの活用にあたっては様々な問題点がある。薬物相互作用への介入の遵守率は、薬物相互作用の種類やそのマネジメント方法など、様々な要因に影響を受ける可能性があり、また臨床アウトカムに与える影響についても注意が必要である。

また、特別な背景をもつ患者では、相互作用の被疑薬、阻害薬/誘導薬、それぞれの薬物動態を予想することが難しく、両者の相互作用の影響を定量化することはさらに難易度が高い。このような集団に対しては、薬剤の種類や投与量が変更となるタイミングで、効果や副作用をしっかりと経過観察し、生じた不利益に対する考察と適切と考えられる処方提案ができるように、基本的な知識を身につけておきたい。

個々の薬剤師が薬物相互作用に関するリテラシーを高め、薬物相互作用の適切なマネジメントを行い、臨床アウトカムの改善につなげていくことが今後期待される。

謝 辞

本総説の執筆の機会を与えてくださり、また原稿をご高閲くださいました日本医療薬学会学術委員長 山田清文氏に御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C, Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy, *Ann Pharmacother*, 2013, **47**, 324-332.
- 2) Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B, Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines, *BMJ*, 2015, **350**, h949. doi: 10.1136/bmj.h949.
- 3) Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ, Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions, *World J Gastroenterol*, 2017, **23**, 1618-1626.
- 4) Billedo JA, Berkowitz LB, Cha A, Evaluating the Impact of a Pharmacist-Led Antiretroviral Steward-

ship Program on Reducing Drug Interactions in HIV-Infected Patients, *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2016, **15**, 84-88.

- 5) Desmaele S, De Wulf I, Dupont AG, Steurbaut S, Pharmacists' role in handling problems with prescriptions for antithrombotic medication in Belgian community pharmacies, *Int J Clin Pharm*, 2015, **37**, 656-668.
- 6) Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V, Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience, *Int J Clin Pharm*, 2014, **36**, 1251-1259.
- 7) Rivkin A, Yin H, Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients, *J Crit Care*, 2011, **26**, 104.e1-104.e6. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.04.014.
- 8) Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF, Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist, *Eur J Intern Med*, 2015, **26**, 399-406.
- 9) 平井利幸, 寺門祐介, 関 利一, 外来がん化学療法における薬剤師の介入効果の検討, 日本医療マネジメント学会雑誌, 2017, **17**, 214-219.
- 10) 今浦将治, 横山晴子, 木幡雄至, 五十嵐崇, 高橋宏行, 菅野 浩, 山田安彦, 重症院内肺炎治療への薬剤師の早期介入効果, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2013, **133**, 283-288.
- 11) 隅田英幸, 小西友里, 藤井 悠, 藤井哲英, 勝村登美子, 二宮洋子, 玉井恭子, 仁科惣治, 日野啓輔, ダクラタスビル・アスナブレビル 2 剤併用療法における薬剤師介入の有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 403-410.
- 12) 小久江伸介, 大野能之, 折山豊仁, 山口 諒, 長瀬幸恵, 鈴木洋史, 病棟薬剤業務における薬物相互作用に関する介入内容の調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 165-170.
- 13) Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP, Pharmacist recognition of potential drug interactions, *Am J Health Syst Pharm*, 1999, **56**, 1524-1529.
- 14) Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, Classen DC, Bates DW, Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review, *J Am Med Inform Assoc*, 2007, **14**, 29-40.

- 15) Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C, Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed, *Am J Health Syst Pharm*, 2013, **70**, 905-909.
- 16) Kheshti R, Aalipour M, Namazi S, A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness, *J Res Pharm Pract*, 2016, **5**, 257-263.
- 17) Humphries TL, Carroll N, Chester EA, Magid D, Rocho B, Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention, *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 1979-1985.
- 18) 富田 猛, 野崎 晃, 宇田篤史, 山本和宏, 西岡達也, 久米 学, 榎本博雄, 矢野育子, 平井みどり, 日米の医薬品データベースの相互作用情報を迅速に検索できるシステムの構築と質疑への活用, *医薬品情報学*, 2017, **19**, 1-7.
- 19) Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS, Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care, *Arch Intern Med*, 2003, **163**, 2625-2631.
- 20) Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R, Meier CR, Hersberger KE, Management of drug-interaction alerts in community pharmacies, *J Clin Pharm Ther*, 2007, **32**, 133-142.
- 21) van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M, Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry, *J Am Med Inform Assoc*, 2006, **13**, 138-147.
- 22) Buurma H, Schalekamp T, Egberts AC, De Smet PA, Compliance with national guidelines for the management of drug-drug interactions in Dutch community pharmacies, *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 2024-2031.
- 23) Roblek T, Deticek A, Leskovic B, Suskovic S, Horvat M, Belic A, Mrhar A, Lainscak M, Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug-drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial, *Int J Cardiol*, 2016, **203**, 647-652.
- 24) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*, 2004, **329**, 15-19.
- 25) Moura CS, Acurcio FA, Belo NO, Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization, *J Pharm Pharm Sci*, 2009, **12**, 266-272.
- 26) Vesell ES, Page JG, Genetic control of drug levels in man: antipyrine, *Science*, 1968, **161**, 72-73.
- 27) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y, Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**, 9-54.
- 28) Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, Uemoto S, Inui K, Interaction between Tacrolimus and Lansoprazole, but Not Rabeprazole in Living-Donor Liver Transplant Patients with Defects of CYP2C19 and CYP3A5, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, **23**, 134-138.
- 29) Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Katayama N, Okuda M, Hepatic Drug Interaction Between Tacrolimus and Lansoprazole in a Bone Marrow Transplant Patient Receiving Voriconazole and Harboring CYP2C19 and CYP3A4 Heterozygous Mutations, *Clin Ther*, 2011, **33**, 1077-1080.
- 30) Ikemura K, Hamada Y, Kaya C, Enokiya T, Muraki Y, Nakahara H, Fujimoto H, Kobayashi T, Iwamoto T, Okuda M, Lansoprazole Exacerbates Pemetrexed-Mediated Hematologic Toxicity by Competitive Inhibition of Renal Basolateral Human Organic Anion Transporter 3, *Drug Metab Dispos*, 2016, **44**, 1543-1549.
- 31) Yamamoto T, Furihata K, Hisaka A, Moritoyo T, Ogoe K, Kusayama S, Motohashi K, Mori A, Iwatsubo T, Suzuki H, Notable drug-drug interaction between etizolam and itraconazole in poor metabolizers of cytochrome P450 2C19, *J Clin Pharmacol*, 2017, **57**, 1491-1499.
- 32) Nolin TD, Appiah K, Kendrick SA, Le P, McMonagle E, Himmelfarb J, Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity, *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 2363-2367.
- 33) Barnes KJ, Rowland A, Polasek TM, Miners JO, Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins, *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, **70**, 1097-1106.
- 34) Kurata T, Iwamoto T, Kawahara Y, Okuda M, Characteristics of pemetrexed transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, **29**, 148-153.

- 35) Shiffman ML, Luketic VA, Sanyal AJ, Thompson EB, Use of hepatic lidocaine metabolism to monitor patients with chronic liver disease, *Ther Drug Monit*, 1996, **18**, 372-377.
- 36) Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M, Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis, *J Hepatol*, 2003, **38**, 717-727.
- 37) Patel IH, Soni PP, Fukuda EK, Smith DF, Leier CV, Boudoulas H, The pharmacokinetics of midazolam in patients with congestive heart failure, *Br J Clin Pharmacol*, 1990, **29**, 565-569.
- 38) Orlando R, De Martin S, Andrighetto L, Floreani M, Palatini P, Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure, *Br J Clin Pharmacol*, 2010, **69**, 279-286.
- 39) Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW, Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol, *J Pharm Sci*, 1979, **68**, 1358-1366.
- 40) Heimann G, Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age, *Eur J Clin Pharmacol*, 1980, **18**, 43-50.
- 41) Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN, Changes in individual drug-independent system parameters during virtual paediatric pharmacokinetic trials: introducing time-varying physiology into a paediatric PBPK model, *AAPS J*, 2014, **16**, 568-576.
- 42) Dean M, Stock B, Patterson RJ, Levy G, Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans, *Clin Pharmacol Ther*, 1980, **28**, 253-261.
- 43) Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN, Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 2005, **192**, 633-639.
- 44) Isoherranen N, Thummel KE, Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos*, 2013, **41**, 256-262.