

## 薬物相互作用 (16—抗真菌薬の薬物相互作用)

黒田 智, 磯崎英子, 松永 尚, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

### Drug interaction (16. combination with antifungal agents)

Satoshi Kuroda, Hideko Isozaki, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo\*  
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

#### はじめに

近年、臓器移植をはじめとする医療技術の進歩、がん患者や免疫疾患患者増加に伴う抗がん薬や免疫抑制薬・ステロイドの投与の増加、あるいは高齢者の増加に伴い、免疫能の低下した患者が増加している。深在性真菌症はそのような患者に日和見感染として発症し、難治性かつ致命的な疾患として重要視されている。しかしながら深在性真菌症は必ずしも診断が容易ではないため、時には予防投与を行うなど、いかに早期から適正に抗真菌薬を選択し、有効に使用するかが求められている<sup>1)</sup>。

#### 抗真菌薬の分類・特徴

抗真菌薬はその構造式により、ポリエンマクロライド系、アゾール系、カンディン系、フロロピリミジン系の4つに分類される。各薬物の特徴について表1にまとめた<sup>2)</sup>。

#### 抗真菌薬の相互作用

抗真菌薬は様々な薬物と相互作用を有する。これについて表2～6にまとめた。以下、特に併用禁忌が設

定されている薬物を中心に説明する。

#### 1. 循環器用薬、代謝性疾患用薬との相互作用

表2に示すように、アゾール系抗真菌薬は、循環器用薬、代謝性疾患用薬との相互作用が多い。アゾール系抗真菌薬は、これら薬物の代謝酵素であるCYP3A4に対する阻害作用に有することによって、これら薬物の血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現が起こり得る。特にイトラコナゾールでは併用禁忌の設定が多いが、ミコナゾール、ボリコナゾールにおいても併用禁忌の設定がなされている。

イトラコナゾールで禁忌に設定されている薬物について、アゼルニジピン(カルブロック<sup>®</sup>)、ニソルジピン(バイミカード<sup>®</sup>)、エプレレノン(セララ<sup>®</sup>)、シルデナフィル(レバチオ<sup>®</sup>)については、これらの血中濃度を上昇させることがある。キニジン(硫酸キニジン<sup>®</sup>)、ペプリジル(ペプリコール<sup>®</sup>)についてはこれらの血中濃度上昇により、QT延長が発現することがある。シンバスタチン(リポバス<sup>®</sup>)についてはその血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。

#### 2. 抗菌薬、抗ウイルス薬との相互作用

表3に示すように、ポリエンマクロライド系、アゾール系の薬物にお

いて抗菌薬や抗ウイルス薬との相互作用がある。免疫の低下した患者に感染予防で薬物を投与する際は、抗真菌薬とともにこれらの薬物が併用されることも多いため、注意が必要である。

この中で、ボリコナゾールについては併用禁忌の設定がある。リファンピシン(リファジン<sup>®</sup>)、リファブチン(ミコブティン<sup>®</sup>)、エファビレンツ(ストックリン<sup>®</sup>)、リトナビル(ノービア<sup>®</sup>)、リトナビル含有製剤(カレトラ<sup>®</sup>)はCYP3A4の誘導作用があるため、ボリコナゾールとの併用でボリコナゾールのCmaxおよびAUCを減少させるとの報告がある。

#### 3. 精神・神経疾患用薬との相互作用

精神・神経疾患用薬との相互作用について表4に示す。アゾール系抗真菌薬は相互作用が多く、禁忌に設定されているものも存在する。

麦角アルカロイドであるエルゴタミン(カフェルゴット<sup>®</sup>)、ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット<sup>®</sup>)はアゾール系抗真菌薬のCYP3A4阻害作用により、これらの血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こす恐れがあるため、5種類全てのアゾール系抗真菌薬との併用が禁忌となっている。また、トリアゾラム(ハルシオン<sup>®</sup>)についても同様の作用機序で

平成21年9月受理  
\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話: 086-235-7640  
FAX: 086-235-7794  
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 抗真菌薬の分類・特徴

分類	一般名	商品名	剤型	特徴
ポリエンマクロライド系	アムホテリシンB	ファンギゾン®	注射剤 シロップ剤	最も幅広い抗真菌スペクトルを有するが副作用も多い。
	アムホテリシンB リボソーム製剤	アムビゾーム®	注射剤	アムホテリシンBをリボソームに封入することにより腎機能障害等の副作用が軽減されている。
アゾール系	ミコナゾール	フロリード®	注射剤 経口用ゲル クリーム剤 外用液剤 膈坐剤	経口用ゲルは口腔内に長時間保持され、口腔カンジダ症および食道カンジダ症に用いられる。
	イトラコナゾール	イトリゾール®	注射剤 カプセル剤 内用液剤	カンジダ属には静菌的に、アスペルギルス属には殺菌的に作用する。
	フルコナゾール	ジフルカン®	注射剤 カプセル剤	副作用が少なく髄液をはじめ組織への移行が良好であるが、アスペルギルス属などの糸状菌にはほとんど無効である。
	ホスフルコナゾール	プロジフ®	注射剤	フルコナゾールのリン酸化プロドラッグで溶解性が高まっており、水分制限の必要な患者に使いやすくなっている。
	ボリコナゾール	ブイフェンド®	注射剤 錠剤	カンジダ属の菌種を含め、カンジダ属からアスペルギルス属まで幅広い抗真菌活性が認められ、特にアスペルギルス症に優れた臨床効果を示す。
キャンディン系	ミカファンギン	ファンガード®	注射剤	カンジダ属には殺菌的に作用するが、アスペルギルス属には静菌的作用にとどまる。相互作用の設定が無いなど、安全性は比較的高いと言われている。
フロロピリミジン系	フルシトシン	アンコチル®	錠剤	単剤投与では耐性化しやすいため、重症のカンジダ症やクリプトコッカス髄膜炎にアムホテリシンBと併用されることが多い。

[文献2)より引用, 改変]

表2 抗真菌薬の相互作用 (循環器用薬, 代謝性疾患用薬)

	アムホテリシンB ※1	アムホテリシンB リボソーム製剤	ミコナゾール	イトラコナゾール ※2	フルコナゾール	ホスフルコナゾール	ボリコナゾール	ミカファンギン	フルシトシン
アゼルニジピン, ニソルジピン			×	×					
エプレレノン				×	△	△			
利尿剤 (フロセミド等)	△	△							
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 (ニフェジピン, ニルバジピン, フェロジピン等)			△	△					
ベラパミル			△	△					
ニフェジピン					△	△			
抗不整脈剤	△	△							
キニジン			×	×			×		
ベプリジル				×					
ジソピラミド			△						
ワルファリン			△	△	△	△	△		
シロスタゾール			△						
強心配糖体 (ジギトキシン, ジゴキシン等)	△	△							
ジゴキシン				△					
シルデナフィル (レバチオ)				×					
スルホニル尿素系血糖降下薬 (クロルプロバミド, グリベンクラミド, トルブタミド等)			△		△	△			
ナテグリニド					△	△			
トルブタミド							△		
HMG-CoA還元酵素阻害薬							△		
シンバスタチン			×	×					
アトルバスタチン			△	△					
フルバスタチン					△	△			

×: 併用禁忌 △: 併用注意 ※1: 注射剤のみ ※2: 注射剤および経口用ゲル

表3 抗真菌薬の相互作用（抗菌薬，抗ウイルス薬）

	アムホテリシンB※1	リポソーム製剤 アムホテリシンB	ミコナゾール	イトラコナゾール※2	フルコナゾール	ホスフルコナゾール	ポリコナゾール	ミカファンギン	フルシトシン
クラリスロマイシン エリスロマイシン				△					
アミノグリコシド系抗生物質	△	△							
塩酸バンコマイシン		△							
リファンピシン				△	△	△	×		
リファブチン					△	△	×		
イソニアジド				△					
フルシトシン	△	△							
ペンタミジン	△	△							
ガンシクロビル ホスカルネットナトリウム水和物	△	△							
ジダノシン				△					
ジドブジン					△	△			
エファビレンツ							×		
リトナビル			△	△	△	△	×		
インジナビル			△	△					
ダルナビル				△					
サキナビル			△	△	△	△	△		
アンプレナビル メシル酸ネルフィナビル							△		
メシル酸デラビルジン							△		
エトラビルン				△					

×：併用禁忌 △：併用注意 ※1：注射剤のみ ※2：注射剤および経口用ゲル

表4 抗真菌薬の相互作用（精神，神経疾患用薬）

	アムホテリシンB※1	リポソーム製剤 アムホテリシンB	ミコナゾール	イトラコナゾール※2	フルコナゾール	ホスフルコナゾール	ポリコナゾール	ミカファンギン	フルシトシン
エルゴタミン ジヒドロエルゴタミン			×	×	×	×	×		
ピモジド			×	×			×		
プロナンセリン				×					
ジアゼパム					△	△	△		
トリアゾラム			×	×	×	×	×		
プロチゾラム アルプラゾラム			△	△					
ゾルピデム							△		
長時間作用型バルビツール酸誘導体（バルビタール，フェノバルビタール）							×		
カルバマゼピン			△	△			×		
フェニトイン			△	△	△	△	△		
セレギリン			△	△					

×：併用禁忌 △：併用注意 ※1：注射剤のみ ※2：注射剤および経口用ゲル

その血中濃度が上昇して作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがあるため、5種類全てのアゾール系抗真菌薬との併用が禁忌である。ピモジド（オーラップ®）については、その血中濃度上昇によりQT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがあるため、ミコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールとの併用が禁忌であり、プロナンセリン（ロナセン®）については、その血中濃度上昇により作用が増強する恐れがありイトラコナゾールとの併用が禁忌となっている。

また、バルビタール、フェノバルビタール（フェノバル®）やカルバマゼピン（テグレトール®）については、これら薬物によるCYP3A4誘導作用によってボリコナゾールの血中濃度が低下するおそれがあり併用禁忌である。

#### 4. 抗がん薬、ステロイド、免疫抑制薬、放射線療法との相互作用

抗がん薬、ステロイド、免疫抑制薬、放射線療法との相互作用について表5に示す。ミカファンギンを除く抗真菌薬はこれら薬物との相互作用が存在する。そのほとんどの組み合わせが併用注意となっているが、アゾール系抗真菌薬による抗がん薬や免疫抑制薬の血中濃度上昇や、ポリエンマクロライド系真菌薬による抗がん薬の副作用増強は、がん患者や移植患者の治療効果や治療継続に影響を及ぼすことも考えられる。このためこれら薬物を使用する際はこれらの点にも留意しておくことが必要である。

またフルシトシンについては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン®）と併用した場合、ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく

上昇することによって、早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるとして併用禁忌である。テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内はフルシトシンを投与しないよう注意する。

#### 5. その他薬物との相互作用

その他の薬物との相互作用について表6に示す。

イトラコナゾールはバルデナフィル（レビトラ®）と併用した場合、CYP3A4阻害作用によってバルデナフィルの血中濃度が上昇するとの報告があり、併用禁忌である。

また、機序は不明であるが、白血球輸注中又は直後にポリエンマクロライド系抗真菌薬を投与した患者に急性肺機能障害がみられたとの報告があり、アムホテリシンBあるいはアムホテリシンBリポソーム製剤と白血球輸注の併用も禁忌である。

表5 抗真菌薬の相互作用（抗がん薬、ステロイド、免疫抑制薬、放射線療法）

	アムホテリシンB※1	アムホテリシンB リポソーム製剤	ミコナゾール	イトラコナゾール※2	フルコナゾール	ホスフルコナゾール	ボリコナゾール	ミカファンギン	フルシトシン
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ピンクリスチン等）			△	△			△		
ドセタキセル水和物			△	△					
パクリタキセル，イリノテカン塩酸塩水和物			△						
シスプラチン	△	△							
三酸化ヒ素	△	△			△	△			
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤									×
イマチニブメシル酸塩			△						
ゲフィチニブ				△					
副腎皮質ホルモン剤（ヒドロコルチゾン等）	△	△							
メチルプレドニゾロン			△	△					
デキサメタゾン，ブデソニド				△					
シクロスポリン	△	△	△	△	△	△	△		
タクロリムス水和物	△	△	△	△	△	△	△		
頭部放射線療法	△	△							
放射線照射									△

×：併用禁忌 △：併用注意 ※1：注射剤のみ ※2：注射剤および経口用ゲル

表6 抗真菌薬の相互作用（その他）

	アムホテリシンB※1	リポソーム製剤 アムホテリシンB	ミコナゾール	イトラコナゾール※2	フルコナゾール	ホスフルコナゾール	ポリコナゾール	ミカファンギン	フルシトシン
エバスチン			△	△					
セレコキシブ					△	△			
イブプロフェン					△	△	△		
ジクロフェナク							△		
H2遮断薬，プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール等）				△					
オメプラゾール							△		
テオフィリン					△	△			
シルденаフィル（バイアグラ）			△	△					
バルデナフィル				×					
経口避妊薬					△	△	△		
非脱分極性筋弛緩剤（塩化ツボクラリン，塩化バンクロニウム等）	△	△							
ミダゾラム			△	△	△	△			
フェンタニル				△	△	△	△		
オキシコドン							△		
白血球輸注	×	×							
セイヨウオトギリソウ含有食品							△		

×：併用禁忌 △：併用注意 ※1：注射剤のみ ※2：注射剤および経口用ゲル

## さいごに

このようにアゾール系抗真菌薬は、代謝酵素CYP3A4の関与による併用禁忌が多いため、薬歴チェックを行うことが必要である。また、併用注意でもワルファリン、経口血糖降下薬、フェニトイン、抗がん薬、免疫抑制薬など、临床上重要な薬物との相互作用も多いため、これらの薬物の効果や副作用、血中濃度をモニターし、用量の調整を行うことが重要である。

また、イトラコナゾールの内用剤については食事との相互作用も考慮すべきである。カプセル剤は吸収の

ために食事で分泌される胆汁酸成分が必要であり<sup>3)</sup>食後に投与されるが、経口液剤は吸収が改善されており、空腹時投与が最良である。

ポリエンマクロライド系抗真菌薬は、低カリウム血症を起こすことにより強心配糖体や抗不整脈薬、筋弛緩薬など他の薬物の毒性を増強する可能性があるため注意が必要である。

一方、キャンディン系抗真菌薬であるミカファンギンは現時点で併用禁忌、併用注意が設定されていない唯一の抗真菌薬注射剤であり、薬物が多く使用している患者においても使いやすい薬物であると言える。

## 文 献

- 1) 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会：一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン，日本化学療法学会，東京（2009）。
- 2) 陣上祥子，福永栄子：薬物治療の安全を高める薬剤管理指導のポイント特に注意を要する医薬品 患者説明と治療モニタリングを中心に 抗真菌薬，薬事（2008）50，67-76。
- 3) 澤田康文，堀 里子，三木晶子，大谷壽一：薬と食の相互作用 イトラコナゾールと食事，医薬ジャーナル，（2006）42，3020-3025。