

薬物相互作用 (54—抗がん剤の吸収，排泄過程における 薬物相互作用)

団 迫 湊，江 角 悟*，座間味義人

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (54. Drug interaction in the process of absorption and excretion of anticancer drugs)

Minato Danzako, Satoru Esumi*, Yoshito Zamami

Department of pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

本邦における死因の第1位はがんであり¹⁾，年間約98万人が新たにがんと診断されている²⁾．日本人において，一生涯のうちにがんと診断されるのは男性65.0%，女性50.2%であり，死亡率は男性26.7%，女性17.9%である²⁾．

がんの罹患率は高齢になるほど増加する傾向にある²⁾が，それと同様に一般的に高齢者は生活習慣病の罹患率が高く，抗がん剤による治療以外に何らかの薬物治療を行っている場合が多い．先進国では，65歳以上の成人の約30%が5種類以上の薬を服用しているという報告³⁾もある．多剤服用による薬物相互作用は薬物治療において考慮すべき重要項目の一つであるが，抗がん剤においても同様である．安全で効果的な抗がん剤治療を成立させるため，薬物相互作用について熟知することはがん治療に関わる者として必須である．

一般的に，薬物が投与されてから役目を終えるまでには吸収，分布，代謝，排泄の4つの過程を経る．薬

物相互作用を論じる際，薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (CYP) を介した薬物相互作用が非常に有名であり，代謝過程での薬物相互作用は多くの場面で話題として取り上げられる．しかし，抗がん剤はヒトの生命に関わるがん治療に必須の薬剤であり，過量投与は容易にヒトの生命を脅かす可能性があることから，がん薬物療法に関わる医療者は薬剤の「入口」と「出口」である吸収および排泄過程を含めたすべての相互作用について熟慮する必要があると考えられる．

本稿では，代表的な抗がん剤の薬物相互作用について，実臨床においては見落とされがちな薬物の吸収，排泄の2つの過程に焦点を当て概説する．

吸収過程における薬物相互作用

吸収とは，投与された薬物が全身循環血液中に移行する過程のことであり，主に消化管内の上皮細胞の膜を通過する薬物の輸送のことをいう．吸収過程における薬物相互作用の原因としては，制酸剤の服用による消化管内pHの変化，食事の影響，金属との錯体形成による吸収阻害等が挙げられる．吸収過程における薬物相互作用は消化管を通じて吸収される薬剤，すなわち内服薬の抗がん

剤で問題となる．本邦にて承認されている代表的な内服抗がん剤を表1に示す．

消化管内 pH の変化による吸収阻害

ゲフィチニブやエルロチニブ等に代表される上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermalC growthCfactorCreceptorCtyrosineC kinase inhibitor: EGFR-TKI) や，セリチニブ等の未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase: ALK) 阻害薬，ボスチニブ等のBCr-Abl 阻害薬，マルチキナーゼ阻害薬の一部においては，消化管内pHの変化が吸収過程に影響を及ぼすことが知られている．代表的な薬剤と，起こりうる事象について表2に示す．報告の多くは胃酸分泌を抑える作用のあるH2ブロッカーあるいはプロトンポンプ阻害薬との相互作用であるが，他にも胃内pHを上昇させる薬剤と相互作用を生じる可能性がある．特に下剤としても用いられる酸化マグネシウムとの併用によりダサチニブの血中濃度が低下する報告⁴⁾があり，併用する場合には有効性を評価していく必要がある．

ゲフィチニブは溶解性がpHに依存することが知られており，胃内pHが持続的に上昇した条件下においては吸収が低下する．これによる

2022年6月7日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7650

FAX: 086-235-7650

E-mail: esumi-s@cc.okayama-u.ac.jp

表Q 本邦で承認されている代表的な内服抗がん剤

		分子標的薬						
代謝拮抗薬	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	EGFR 阻害薬	ゲフィチニブ	マルチ キナーゼ 阻害薬	レンバチニブC	EGFR/HER2 阻害薬	ラパチニブ	
	カベシタビンC		エルロチニブ		バンデタニブ	RET 阻害薬	セルベルカチニブ	
	トリフルリジン・チピラシル		アファチニブ		スニチニブ	FGFR 阻害薬	ベミガチニブ	
	テガフル・ウラシル		オシメルチニブ		ソラフェニブ	BTK 阻害薬	イブルチニブ	
免疫調節薬 (IMiDs)	サリドマイド	ALK 阻害薬	クリゾチニブ	BRAF 阻害薬	パゾパニブ		チラブルチニブ	
	レナリドミドC		アレクチニブ		アキシチニブ	TRK 阻害薬	アカラブルチニブ	
	ボマリドミド		セリチニブ		レグラフェニブ		エヌトレクチニブ	
内分泌療法薬	抗エストロゲン薬		ロルラチニブ	MEK 阻害薬	カボザンチニブ	BCL-2阻害薬	ラロトレクチニブ	
	トレミフェン	Bcr-Abl 阻害薬	ブリグチニブC		ベムラフェニブ		ベネトクラクス	
	アナストロゾール		イマチニブ		ダブラフェニブ	ヒストン脱 アセチル化 酵素阻害薬	ボリノスタット	
	レトロゾールC		ニロチニブ		エンコラフェニブ		パノビノスタット	
	エキセメスタン		ダサチニブC	mTOR 阻害薬	トラメチニブ	プロテアソーム 阻害薬	イキサゾミブ	
	抗アンドロゲン薬	CDK4/6 阻害薬	ボスチニブ		ビニメチニブC	FLT3 阻害作用	ギルテリチニブ	
	エンザルタミド		ポナチニブC	PARP 阻害薬	エベロリムス		キザルチニブ	
	ビカルタミド	CDK4/6 阻害薬	パルボシクリブC		オラパリブ	MET 阻害薬	テポチニブ	
	アパルタミド		アベマシクリブ		ニラパリブ		カプマチニブ	
	ダロルタミドC							
	アビラテロン							

表Q 消化管内pHの変化による影響を受ける抗がん剤

薬効分類	薬剤	商品名	影響する因子	起こりうる事象C
EGFR-TKI	ゲフィチニブ	イレッサ [®] C	H ₂ 受容体拮抗薬, PPI	ラニチジン450mg ^{Q2} 回服用でpH5以上を維持した場合, Cmax71%, AUC47%に低下
	エルロチニブ	タルセバ [®] C	H ₂ 受容体拮抗薬, PPI 食事	ラニチジン300mg ^{Q2} 服用でCmax54%低下, AUC33%低下 オメプラゾール40mg ^{Q2} 服用でCmax54%低下, AUC33%低下 食後服用でCmax64%増加, AUC109%増加C
EGFR/HER2-TKI	ラパチニブ	タイケルバ [®] C	PPI	エソメプラゾール服用でAUC 約15%低下C
ALK	セリチニブ	ジカディア [®]	胃内pHを上昇 させる薬剤	エソメプラゾール服用で血中濃度が低下C
BCR-ABL	ダサチニブ	スプリセル [®] C	H ₂ 受容体拮抗薬, PPI	ファモチジン投与10時間後の服用でCmax63%低下, AUC61%低下 オメプラゾール ^{Q2} 日間投与の後, 最終投与22時間後の服用で Cmax42%低下, AUC43%低下
	ニロチニブ	タシグナ [®]	胃内pHを上昇 させる薬剤	エソメプラゾールとの併用でCmax27%低下, AUC34%低下
			食事	ファモチジン, 制酸剤は服用時間をずらすことでCmax 及び AUCに影響はなかったとの報告あり 食後30分の服用でCmax55%増加, AUC32%増加
	ボスチニブ	ボシユリブ [®]	胃内pHに影響を 及ぼす薬剤	ランソプラゾール60mgとの併用でCmax46%低下, AUC26%低下
マルチキナーゼ 阻害薬	パゾパニブ	ヴォトリエント [®] C	PPI	エソメプラゾールとの併用でCmax42%低下, AUC40%低下
			食事	高脂肪食, 低脂肪食摂取後の服用でAUCはそれぞれ約2.3倍, 約1.9倍に増加 摂食でCmax 約2.1倍に増加

Cmax およびAUCの低下が認められており, 作用減弱の可能性が報告されている⁵⁾。そのため一般的に, ゲフィチニブ投与時にはヒスタミンH₂受容体拮抗薬およびプロトンポンプ阻害薬の併用を回避すべき⁴⁾とされているが, 一方で, プロトンポンプ阻害薬併用で奏効率の低下傾

向は見られなかった⁶⁾との報告もある。ゲフィチニブはPS不良例に対する有効性が報告されており, 安全性についても大きな問題は認められなかったことから^{7,8)}, 肺癌診療ガイドライン2020年版⁹⁾ではPS不良例や高齢者での推奨度が高い。ゲフィチニブが食後投与を推奨されている

理由として, 日本人高齢者には無酸症が多く, 空腹時には胃内pHが上昇し溶解度や吸収が低下することが考えられる⁵⁾。

Bcr-Abl阻害薬であるダサチニブ, ニロチニブ, ボスチニブはいずれも前述のゲフィチニブと同様に, 胃内pHの上昇により溶解度が低下

する。これにより吸収が低下し、血中濃度低下の可能性があるため、H₂受容体拮抗薬およびプロトンポンプ阻害薬との併用は推奨されていない¹⁰⁻¹²⁾。ただし、ダサチニブについては「制酸剤の投与が必要な場合、ダサチニブ内服の少なくとも②時間前又は②時間後に投与すること」と添付文書上に注意喚起があり、ニロチニブについては服用時間をずらすことでCmax及びAUCに影響はなかったとの報告¹²⁾がある。ボスチニブについてはプロトンポンプ阻害剤との併用は「可能な限り」避けることとされている。

以上のことから、これらの抗がん剤は制酸剤との併用を一律に中止するのではなく、相互作用の程度や患者の症状に応じ、制酸剤を併用する場合には服用時間をずらすなどの工夫や十分な服薬指導が必要となる。

食事の影響

経口薬剤の消化管からの吸収には溶解性、安定性、膜透過性等の様々な因子が影響を及ぼす。脂質を多く含む食事の摂取により胆汁酸の分泌が促進され、特に脂溶性薬物では胆汁酸の界面活性作用により溶解度が上昇し吸収が増加する。例えばエルロチニブ(Q-オクタノールCpH7.4緩衝液の分配係数: logP = 2.87)は、高脂肪、高カロリーの食後に投与した場合、AUCの増加が報告されており、食事の影響を避けるため食事のQ時間前から食後②時間までの間の服用は避けること¹³⁾とされている。

表3に、食事による影響を受ける代表的な薬剤を示す。薬効を最大限に引き出し、副作用を最小限に抑えるため、患者のライフスタイルに合わせた服薬タイミングを提案し、食事と服薬の時間を厳密に管理するこ

とが、より良い治療成果に繋がると考えられる。

金属との錯体形成による吸収阻害

金属カチオンを含有する制酸剤や高リン血症治療、鉄欠乏性貧血治療剤等は併用により一部の薬剤と金属キレートの複合体を形成することで、消化管からの吸収が低下し、血中濃度の低下を引き起こすことが知られている。金属カチオンの中でもアルミニウムが最も金属キレートを形成しやすく、次いで銅、亜鉛、マグネシウム、カルシウムの順である¹⁴⁾。また、牛乳や乳製品等、大量のカルシウムを含有する食品においても金属キレート形成による吸収阻害が報告¹⁵⁾されているため、日常生活についての指導にも注意が必要となる。

抗がん剤においては、前立腺がんの治療に用いられるエストラムスチンと、カルシウム製剤のキレート形

表3 経口抗がん剤に対する食事の影響

薬剤名	食事	起こりうる事象	推奨される服用タイミング
ゲフィチニブ	低脂肪朝食	Cmax35%低下, AUC14%低下	食後
	高脂肪朝食	Cmax35%増加, AUC32%増加	
エルロチニブ	高脂肪食, 高カロリー食	単回投与: AUC200%に増加 連続投与: AUC37~66%増加	食事のQ時間以上前又は食後②時間以降
アフアチニブ	高脂肪食	Cmax50%低下, AUC39%低下	空腹時
ラパチニブ	低脂肪食(脂肪5%)C	Cmax142%, AUC167%に増加	食事のQ時間以上前又は食後Q時間以降
	高脂肪食(脂肪50%)C	Cmax203%, AUC325%に増加	
イマチニブ	高脂肪食	バイオアベイラビリティの変化なし	食後(消化管刺激作用を最低限に抑えるため)
ダサチニブ	高脂肪食	AUC14%増加C	—
ニロチニブ	高脂肪食	AUC82%増加	食事のQ時間以上前又は食後②時間以降
ソラフェニブ	中脂肪食(脂肪30%)	バイオアベイラビリティの変化なしC	—
	高脂肪食(脂肪50%)	バイオアベイラビリティ29%低下	食事のQ時間前から食後②時間までの間を避ける
スニチニブ	高脂肪食, 高カロリー食	AUC18%増加C	—
レゴラフェニブ	低脂肪食C	Cmax112%, AUC123%に増加	空腹時投与を避ける (ただし、高脂肪食後の投与は避ける)
	高脂肪食C	Cmax41%, AUC49%に低下	
アレクチニブ	食後C	Cmax20%, AUC20%増加C	—
エベロリムス	高脂肪食	Cmax60%低下, AUC16%低下	食後又は空腹時のいずれか一定の条件
アビラテロン	低脂肪食	Cmax⑦倍, AUC⑤倍に増加	空腹時 (食事のQ時間前から食後②時間までの間の服用は避ける)
	高脂肪食	Cmax17倍, AUC20倍に増加	
テモゾロミド	高脂肪食	Cmax 約32%低下, AUC 約⑨%低下, tmax 約Q時間遅延	空腹時
ボリノスタット	高脂肪食	Cmax91%に低下, AUC138%に増加	食後
レナリドミド	高脂肪食, 高カロリー食	Cmax 約50%低下, AUC 約20%低下, tmax 約1.6時間延長	高脂肪食摂取前後を避ける

成による吸収阻害が報告¹⁶⁾されている。水でエストラムスチンを服用した場合と比較し、牛乳で服用した場合、Cmax、AUCはともに低下し、Tmaxの延長が認められた。一般的な朝食（パン2切れ、マーガリンC10g、ハム25g、トマト30g、マーマレード15g、カルシウム除去水200mL）とともに服用した場合も、牛乳と服用した場合と同様にCmax、AUCの低下とTmaxの延長が認められた。本邦における用法は「1日2回経口投与」とされているが米国と英国ではそれぞれ「食事のQ時間前あるいはQ時間後に水で服用する。牛乳、乳製品及びカルシウムを多量に含有する食物あるいは薬剤（カルシウム含有制酸剤等）と同時に服用すべきでない。」「食事のQ時間前またはQ時間後に服用する。牛乳、乳製品と同時に服用すべきでない。」とされていることから、患者の食事習慣や嗜好を十分に聴取した上で、最も相互作用を生じにくい服用方法となるように処方や服薬指導を行う必要があると考えられる。

排泄過程における薬物相互作用

排泄とは、薬物またはその代謝物が体内から除去される過程のことであり、腎臓が主にその働きを担っている。排泄過程における薬物相互作用の原因としては腎臓の近位尿細管上皮細胞に存在するトランスポーターの阻害や、腎糸球体濾過量の減少、尿pHの変動による再吸収量の変化等が挙げられる。

排泄系トランスポーターの阻害による排泄遅延

細胞膜は脂質二重層より構成され、水溶性の高い物質においては単純拡散による細胞膜の透過が困難である。しかし、生体内には様々な種類のトランスポーターと呼ばれる膜

タンパク質が発現しており、これが水溶性物質の膜輸送を可能としている。腎臓の主要な排出トランスポーターとして、P-糖タンパク質(P-gp)、MATE等が知られている^{17,18)}。排出トランスポーターの阻害作用をもつ薬剤の併用により、排出トランスポーターの基質となる抗がん剤の血中濃度上昇を引き起こし、治療効果に影響を及ぼす可能性がある。それぞれのトランスポーターに対し基質となる薬剤は複数あるが(表Q)、ここでは一例ずつ例示して論述する。

P-糖タンパク質阻害による排泄遅延

P-gpは尿細管上皮細胞の管腔側に発現し、細胞内に取り込まれた薬物を管腔側に分泌し薬物の排泄を抑制する。

抗がん剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に用いられるアプレピタントにはP-gp阻害作用があり、*in vitro*においてビンブラスチンの細胞内取込を阻害することが報告されている（10μmol/Lで36%の阻害率）¹⁹⁾。また、ラパチニブも同様にP-gp阻害作用をもち、ジゴキシシン等、P-gpの基質薬剤に対する影響が報告²⁰⁾されている。

これらの薬剤の併用による臨床上

の影響については十分に明らかにされていないが、P-gpが阻害された場合には排泄が遅延し、血中濃度が高く推移する可能性がある。その結果、作用や副作用が増強されるため、併用する場合にはP-gpの基質薬剤による副作用についてモニタリングを注意深く行うべきと考える。

ここまで、腎臓におけるP-gp阻害による排泄遅延について述べたが、P-gpは腎臓のみならず代謝部位である肝細胞にも発現し、血中に存在する薬物の肝細胞内への取り込みに寄与している。したがって、P-gpを阻害または誘導する薬物は肝臓においても相互作用が多く報告されている(表G)。P-gpの基質となる薬剤を併用する場合、腎臓における排泄だけではなく、肝臓における代謝過程への影響についても十分に検討する必要がある。また、抗がん剤に対するがん細胞の薬物耐性の発現にもP-gpが関与しているとされている¹⁷⁾。これまでの研究は個別の臓器におけるP-gp阻害の影響を評価したものがほとんどであり、今後は個体レベルでの薬物相互作用や最終的な作用・副作用に着目した研究が必要であると考えられる。

表Q 腎臓におけるトランスポーター阻害作用をもつ薬剤およびその基質となる抗がん剤

トランスポーター	阻害薬	作用を受ける薬剤	起こりうる事象C
MATE	ピリメタミン	シスプラチン	血清Cr、BUN、腎臓内濃度上昇、腎機能障害のおそれ
		オキサリプラチン	腎臓内濃度上昇、腎機能障害のおそれ
	オンダンセトロン	シスプラチン	腎毒性誘発
P糖蛋白(腎上皮細胞)	ラパチニブ	ジゴキシシン	ジゴキシシンのCAUC約80%増加
	グレープフルーツジュース	ビンブラスチン	薬効増強の可能性 (in vitro)
	アプレピタント		薬効増強の可能性、ビンブラスチンの輸送を36%阻害 (in vitro) C
OAT(腎上皮細胞)	プロベネシド	メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が3~4倍増加
		ノギテカン	腎クリアランス低下のおそれC
OCT	バンデタニブ	メトホルミン	メトホルミンのCAUC74%増加、Cmax50%増加

臨床腫瘍薬学（臨床腫瘍薬学会C編）より一部改変し作成

表6 肝細胞におけるP-糖タンパク質 (P-gp) 阻害・誘導作用をもつ薬剤およびその基質となる抗がん剤

P-gp への影響	P-gp へ影響を及ぼす薬剤	作用を受ける薬剤	起こりうる事象
阻害	タキサン系薬剤	アントラサイクリン系薬剤	血中濃度上昇による心毒性の誘発
	リトナビル	アフアチニブ	Cmax39%増加, AUC48%増加
	ベラパミル	ラパチニブ	血中濃度上昇の可能性
	イトラコナゾール		
	キニジン		
	シクロスポリン		
	エリスロマイシン		
	ベムラフェニブ	ジゴキシシン	血中濃度上昇
	バンデタニブ		Cmax29%増加, AUC23%増加
	ケトコナゾール	レンバチニブ	Cmax19%増加, AUC15%増加
誘導	リファンピシン	アフアチニブ	Cmax22%低下, AUC34%低下
	セイヨウオトギリソウ	ラパチニブ	血中濃度低下の可能性

MATE 阻害による排泄遅延

MATE (multidrug and cationic toxic compound extrusion) は原核生物から真核生物に至るまで広く保存されている多剤排出輸送体ファミリーの一つである。約450アミノ酸残基、12回の膜貫通ヘリックスを有し、ナトリウムイオンもしくはプロトンの濃度勾配を利用した対向輸送により薬剤の排出を行う¹⁸⁾。

MATE を介した薬物相互作用として、オンダンセトロンとシスプラチンの組み合わせが報告²¹⁾されている。シスプラチンおよびオンダンセトロンはMATE を介して腎臓近位尿細管から排泄されることが知られており、併用により競合的に排泄が阻害される。モデルマウスを用いた検討でオンダンセトロンがシスプラチン誘発腎障害発症のリスク因子となる可能性や、第二世代5-HT₃受容体拮抗薬であるパロノセトロンでは第一世代のオンダンセトロンと比較してシスプラチン腎障害に対する影響が少ない可能性が示唆²¹⁾されている。がん治療の支持療法として用いられる薬剤も日々発展しており、類

似した薬効であっても多数の薬剤が存在する。効果、副作用に加えて薬物相互作用という観点からも使用薬剤を検討し、最適な薬物治療の提供を実現していきたい。

腎糸球体濾過量の減少による排泄遅延

腎臓からの薬物排泄は、糸球体濾過、近位尿細管での分泌、遠位尿細管による再吸収の3段階に分けられる。アルブミンに結合していない遊離型薬物は糸球体で濾過され、尿中に排泄される。糸球体での薬物濾過に大きく影響する要因として、糸球体濾過量 (GFR: C glomerular filtration rate) が知られている²²⁾。腎糸球体濾過量を減少させる薬物として、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs) が挙げられる。NSAIDs はアラキドン酸代謝を阻害することでプロスタグランジンE₂の産生を阻害し、腎血流量が低下した結果として糸球体濾過量を減少させることが知られている。

血液腫瘍や肉腫の治療に用いられるメトトレキサートは、NSAIDsC

との併用にて、クリアランスの低下とそれに伴うAUCの上昇を引き起こすことが報告²³⁾されており、NSAIDs は併用注意の薬剤に指定されている。日本癌治療学会の疼痛管理治療ガイドラインにおいて、NSAIDs は鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対し使用が強く推奨されており、メトトレキサート服用患者がNSAIDs を併用する場面は十分に想定される。メトトレキサート服用患者にNSAIDs を併用する場合には、メトトレキサートの血中濃度上昇による副作用の発現・増強について注意深く観察する必要がある。また近年、NSAIDs の服用がシスプラチンによる腎障害の発現と関連したとする報告²⁴⁾もあるためシスプラチンを含むレジメンを投与中の患者にNSAIDs を併用する場合には腎機能の悪化に十分注意する必要がある。ただし、動物実験の報告ではあるが一部のNSAIDs がシスプラチン誘発腎障害を軽減したとの報告²⁵⁾もあり、シスプラチン投与患者の疼痛管理にNSAIDs を使用する是非について、今後の詳細な研究が望まれる。

おわりに

本稿では薬物の吸収および排泄過程における代表的な薬物相互作用について概説した。吸収過程の薬物相互作用は同時服用する薬剤のほかにも食事の影響を強く受ける場合があり、影響の強さや食事の内容を制限するリスクとベネフィットを十分に考慮し慎重な判断が求められる。場合によっては服用時間をずらす、抗がん剤の服用期間と休薬期間で併用薬や食事制限を変更するなどの工夫が必要になる。特殊な服用方法を計画した場合などには、患者や家族に十分に説明し、服薬計画に積極的に関わってもらう必要がある。

がん治療は支持療法などの周辺療法を含め目覚ましい勢いで発展し、添付文書などの相互作用に関する記載が十分にアップデートされない場合や、潜在的な相互作用が問題となる場合が散見される。相互作用を生じる薬物の組み合わせだけでなく、相互作用が生じるメカニズムを理解することは相互作用を予測し、潜在的な重大副作用の発見や治療の遂行に有益であると考えられる。

文 献

- 厚生労働省：人口動態統計年報 主要統計表 死因第3表 死因順位（第5位まで）別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率（人口10万対）・構成割合。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth8.html>（2022年3月閲覧）
- 国立研究開発法人国立がん研究センター：がん情報サービス 最新がん統計。 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html（2022年3月閲覧）
- Kim J, Parish AL: Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am* (2017) 52, 457-468.
- van Leeuwen CRW, van Gelder CT, Mathijssen RH, Jansman FG: Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* (2014) 15, 315-326.
- イレッサ錠医薬品インタビューフォーム（改訂第21版），アストラゼネカ株式会社，東京（2021）。
- Zenke CY, Yoh CK, Matsumoto CS, Umemura S, Niho S, et al.: Clinical Impact of Gastric Acid-Suppressing Medication Use on the Efficacy of Erlotinib and Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. *Clin Lung Cancer* (2016) 17, 412-418.
- Inoue CA, Kobayashi CK, Usui CK, Maemondo M, Okinaga S, et al.: First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* (2009) 27, 1394-1400.
- Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, et al.: Alectinib for patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status. *J Thorac Oncol* (2017) 12, 1161-1166.
- 肺癌診療ガイドライン2020年版，日本肺癌学会編，金原出版，東京（2021）。
- ボシユリフ錠医薬品インタビューフォーム（第7版），ファイザー株式会社，東京（2021）。
- スプリセル錠医薬品インタビューフォーム（改訂第12版），ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，東京（2018）。
- タシグナ錠医薬品インタビューフォーム（第20版），ノバルティスファーマ株式会社，東京（2020）。
- タルセバ錠医薬品インタビューフォーム（第17版），中外製薬株式会社，東京（2022）。
- 杉本光繁，古田隆久，白井直人，小平知世，西野眞史，他：薬物相互作用 3. 消化器領域（免疫領域を含む）。 *臨薬理*（2007）38, 15-22.
- Dudley MN, Marchbanks CR, Flor SC, Beals B: The effect of food or milk on the absorption kinetics of ofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol* (1991) 41, 569-571.
- エストラサイト錠医薬品インタビューフォーム（第3版），日本新薬株式会社，京都（2013）。
- Zhang D, Fan D: Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* (2007) 7, 1369-1378.
- 濡木理：MATE トランスポーターによる薬剤排出機構の解明とペプチド創薬の可能性， *化と生*（2014）52.
- イメンド錠カプセル，イメンド錠カプセルセット医薬品インタビューフォーム（第11版），小野薬品工業株式会社，大阪（2020）。
- タイケルブ錠医薬品インタビューフォーム（第11版），ノバルティスファーマ株式会社，東京（2020）。
- Goda M, Kanda M, Yoshioka T, Yoshida A, Murai Y, et al.: Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury. *Clin Transl Sci* (2021) 15, 1906-1916.
- 大野能之，樋坂章博，山田麻衣子，山本武人，鈴木洋史：腎臓病患者への薬物投与設計の理論と実際。 *日腎臓病薬物療学会誌*（2012）11, 119-130.
- 上井優一，鈴木里彩，岩本喜久生：メトトレキサートの体内動態に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬の影響：メタ・アナリシスによる検討。 *薬誌*（2011）131, 853-861.
- Sato K, Watanabe S, Ohtsubo A, Shoji C, Ishikawa D, et al.: Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMJ Cancer* (2016) 16, 222.
- Okamoto CK, Saito CY, Narumi CK, Furugen A, Iseki K, et al.: Comparison of the nephroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cisplatin-induced nephrotoxicity in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* (2020) 884, 1-10.