

事例で学ぶ

# くすりの落とし穴

与薬の実践者である看護師は「患者さんを守る最後の砦」です。臨床現場で安全かつ有効な薬物治療を行うために必要な与薬の知識を、一緒に考えていきましょう。

監修 柳田 俊彦

第10回  
(最終回)

## 経口がん分子標的治療薬の薬物相互作用

今回の執筆者 岩田 円夏, 池田 龍二 宮崎大学医学部附属病院薬剤部

内服薬は食間、食前、食直前、食直後、食後のように用法が定められているものがあります。今回は、吸収過程における薬物相互作用に着目し、経口のがん分子標的治療薬の事例を通して、食事が薬剤に与える影響を考えたいと思います。

58歳女性、喫煙歴なしのAさん。3年前にEGFR遺伝子変異陽性の右肺癌と診断され、切除術を施行されました。今年再発を認めたため、入院加療下にて以下の用法でエルロチニブ(タルセバ®錠)による治療が開始となりました。

タルセバ®錠 150 mg 1錠  
1×朝食後2時間以降

その後Aさんは退院となり、仕事にも復帰しました。今回、外来受診されたAさんより、「朝食の2時間後は職場にいるため薬を服用しにくく、忙しさから忘れてしまうこともある。朝食直後に服用してはダメなんでしょうか?」と質問がありました。

### 押さえておきたい基礎知識

一般的に内服薬は、血中への吸収(Absorption)、血中から体内の各組織や部位への分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、体外への排泄(Excretion)という段階をたどります。この過程を薬の体内動態(ADME)といいます。内服薬は食道から胃に運ばれた後、一定時間滞留し胃液によって溶かされます。その後、十二指腸に運ばれ、肝臓からの胆汁、膵臓からの膵液、腸からの腸液によって溶かされた後、大部分は消化管粘膜を通過し吸収されます<sup>1)</sup>。

この吸収過程で起こる相互作用としては、難溶性複合体の形成や吸着、小腸上皮細胞に発現するCYP3A4やP-糖タンパク質による阻害・誘導、消化管の運動性の変化などがあります。また、食事の摂取により薬物の溶解性に変化が生じ、吸収が阻害され血中濃度が低下したり、吸収が促進され血中濃度が上昇したりする場合があります。

消化管内の食事に影響を与える経口のがん分子標的治療薬には、冒頭の事例で用いられたエルロチニブなどが挙げられます(表1)。では、なぜ経口のがん分子標的治療薬の中には薬物相互作用の影響を受けるものがあるのでしょうか。その理由を紹介します。

エルロチニブを食後(高脂肪、高カロリー食)に経口投与した場合、空腹

時投与と比較して、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)がほぼ2倍に増加したという報告があります<sup>2)</sup>。このため食後に投与した場合、エルロチニブの血中濃度が上昇し、副作用が強く発現する可能性があります。影響を回避するためにも、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避ける必要があります。

また、ソラフェニブ(ネクサバル®錠)は、高脂肪食(約900~1000 kcal、脂肪含量50~60%)摂取直後に服用した場合、空腹時投与と比較してAUCが29%低下したことが報告されています<sup>3)</sup>。作用を減弱させないためにも、高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用する必要があります。

Aさんの話をさらに聞いたところ、数日前に胃のもたれを感じ、ドラッグストアで一般用医薬品のファモチジン錠10 mg(ガスター10®)を購入し、服用していたことがわかりました。購入時、薬剤師より「現在服用している薬はありませんか」と聞かれたそうですが、エルロチニブの服用については伝えていなかったようです。

### こんなところに落とし穴

プロトンポンプ阻害薬(PPI)やH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)といった胃酸分泌抑制薬を服用した場合、胃内のpHが上昇します。こうした消化管内のpH変動は、吸収過程において薬物の溶解性に影響を与えるものがあり、特に経口のがん分子標的治療薬の中には、pH依存的な溶解性を示すものも多くあります(表2)。エルロチニブもその一つであり、持続的な胃内pHの上昇により、エルロチニブの溶解度が低下、さらには吸収低下が生じ、エルロチニブの血中濃度が低下することで治療効果の減弱を引き起こす可能性が報告されています。具体的には、エルロチニブをPPIであるオメプラゾールと併用した場合、エルロチニブのAUCが46%低下し、H<sub>2</sub>RAであるラニチジンと併用した場合、エルロチニブのAUCが33%低下しました<sup>2)</sup>。

上記のような消化管内pH変化による相互作用は、併用薬のタイミングをずらすことで回避可能な場合があります。ニロチニブ(タシグナ®カプセル)の場合、H<sub>2</sub>RAであるファモチジンと服用時間をずらして併用したところ、

●表1 食事の影響を受ける代表的な分子標的薬(各薬剤のインタビューフォームより)

商品名	一般名	添付文書の記載	理由
タルセバ®錠	エルロチニブ	食事の1時間以上前又は食後2時間以降	食後に服用した場合AUCが増加するため
タシグナ®カプセル	ニロチニブ	食事の1時間以上前又は食後2時間以降	食後に服用した場合AUCが増加するため
ヴォトリエント®錠	パゾパニブ	食事の1時間以上前又は食後2時間以降	食後に服用した場合AUCが増加するため
イレッサ®錠	ゲフィチニブ	日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい	著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するため
ネクサバル®錠	ソラフェニブ	高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること	高脂肪食の食後に投与した場合、AUCが低下するため

●表2 胃酸分泌抑制薬による影響(各薬剤のインタビューフォームより)

商品名	一般名	胃酸分泌抑制薬による影響
タルセバ®錠	エルロチニブ	オメプラゾール併用:AUCが46%低下 ラニチジン併用:AUCが33%低下 服用タイミングをずらしラニチジン併用:AUCが15%低下
タシグナ®カプセル	ニロチニブ	エソメプラゾール併用:AUCが34%低下 服用タイミングをずらしファモチジン併用:影響なし
ヴォトリエント®錠	パゾパニブ	エソメプラゾール併用:AUCが約40%低下
イレッサ®錠	ゲフィチニブ	ラニチジン併用:AUCが47%低下

ニロチニブのAUCに影響はなかったことが報告されています<sup>4)</sup>。しかしながら、PPIによる胃酸分泌抑制作用は持続的であることから、投与間隔を空けても回避は困難です<sup>5)</sup>。

ファモチジンやラニチジンといったH<sub>2</sub>RAは、一般用医薬品としてドラッグストアなどで購入可能な薬剤です。そのため処方薬以外に服用している薬がないかを確認することは重要でしょう。また、エルロチニブには消化管穿孔や消化管潰瘍といった副作用も報告<sup>2)</sup>されているため、医師への情報提供が必要となります。

### 今回のまとめ

薬の中には間違った用法で服用すると、正しい量を服用しているにもかかわらず、十分な治療効果が発揮されなかったり、副作用が発現したりする場合があります。これらを防ぐためにも、患者さんには用法を守る重要性を理解してもらう必要があります。本事例の場合は、朝食の1時間前に服用するなど、用法を変更することでアドヒアランス向上が期待できる可能性があります。

患者さんに最も身近な存在である看護師は、患者さんとの何気ない会話から重要な情報を得る機会が多くなるか

と思います。医薬品に関する正しい知識を身につけ、実臨床の場で役立ててください。

### 参考文献・URL

- 1) 中島忠美. 薬の生体内運命(改訂4版). ネオメディカル; 2009.
- 2) 中外製薬. タルセバ®錠 添付文書. 2020. <https://pms.jpoc.or.jp/pdf/newPINS/00059661.pdf>
- 3) バイエル薬品. ネクサバル®錠 添付文書. 2019. <https://pms.jpoc.or.jp/pdf/newPINS/00054545.pdf>
- 4) ノバルティスファーマ. タシグナ®カプセル 添付文書. 2020. <https://pms.jpoc.or.jp/pdf/newPINS/00067138.pdf>
- 5) 鈴木洋史(監). これからの薬物相互作用マネジメント——臨床を変えるPISCSの基本と実践. じほう; 2014.

### 監修の言葉

実臨床で活躍している医療スタッフが実際に遭遇・経験する可能性の高い事例を、「くすりの落とし穴」として10回にわたって紹介してきました。与薬の実践者である看護師の皆さまが、患者の不利益を未然に防ぎ、医療の第一線で活躍できる場がますます広がることを願っています。

柳田俊彦  
(宮崎大学医学部看護学臨床薬理学 教授)

CRCのごとくならますはこの1冊! 学会編集による信頼の定番テキスト。充実の改訂版

## CRCテキストブック 第4版

CRC (Clinical Research Coordinator) 必修テキスト、改訂第4版。グローバル化や規制の変化など大きな流れの中で臨床試験や臨床研究をコーディネートするCRCの基盤として、日本臨床薬理学会認定CRC試験の受験に必要な知識の習得に。各領域のプロフェッショナルによる全面改訂。CRCを目指す人、現役のCRC、そして臨床試験・臨床研究に関するすべての医療従事者に活用いただきたい。

編集 一般社団法人日本臨床薬理学会  
責任編集 下田和孝  
森下典子  
石橋寿子



抗がん薬の適切な使用、継続、そして治療効果の発揮のために。

## がん薬物療法副作用管理マニュアル 第2版

副作用の早期発見、重症度評価、原因薬剤の中止や減量、支持療法の情報コンパクトにまとめた。原因薬および発現割合、好発時期、リスク因子の他、irAEの情報も充実。抗がん薬の副作用が疑われた症例と抗がん薬以外の原因が疑われた症例も提示。第2版では、総論に「患者のみかたど捉えかた」「副作用の考えかたと伝えかた」「副作用のDIとRMPの活用」の他、各論3項目を新規追加。

監修 吉村知哲

