

薬物相互作用 (37—新規C型肝炎治療薬の相互作用)

宮本理史, 江角 悟, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (37. Combination with novel direct-acting antivirals for hepatitis C)

Masashi Miyamoto, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) に対する治療薬は、近年飛躍的に進歩している。特に、ウイルスタンパクを直接標的に開発された直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral: DAA) を用いたインターフェロン (IFN) フリーの治療法は高い治療効果と少ない副作用から、日本肝臓学会によるC型肝炎治療ガイドラインでは第一選択薬として位置付けられている¹⁾。

現在C型肝炎の治療に用いられるDAAは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬、NS5A複製複合体阻害薬、NS5B阻害薬に分類される²⁾。すなわち、現在我が国で使用できるDAAは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬としてテラプレビル (TVR)、シメプレビル (SMV)、アスナプレビル (ASV)、バニプレビル (VAN)、パリタプレビル (PTV) の5種、NS5A複製複合体阻害薬としてダクラタスビル (DCV)、レジバスビル (LDV)、オムビタスビル (OBV) の3種、NS5B阻害薬であるソホス

ブビル (SOF) であり、これらの薬剤を併用することで従来のIFNの効果が高い genotype 1型や前治療無効例に対しても高い効果が認められている。また、IFNフリーの治療法が優れている点は、高齢者や合併症のためにIFNが使用できない不適格例および不耐容例に対しても使用できることである。また、IFNフリーのDAA併用療法は投与期間が比較的短く、副作用が少ないことも大きな特徴である。

このように、治療効果が高く副作用のほとんどないIFNフリーの治療法の開発により、高齢者を含むすべてのC型肝炎症例が抗ウイルス療法による治療対象となった³⁾。しかしながら、一般に高齢者は生活習慣病や合併症に対する治療薬を服用している場合が多く、これらの薬物とDAAとの相互作用が問題となる場合がある。また、DAAは主要な薬物代謝酵素であるシトクロムP450 3A4分子種 (CYP3A4) やP糖タンパク質 (P-gp) の基質であるとともに阻害作用を有することから、薬物相互作用が問題となりやすい薬剤であると考えられる。薬物相互作用によるDAAの血中濃度変動は、抗ウイルス効果の減弱や副作用発現率の増加につながる可能性があるため、薬物相互作用を生じる可能性をあらかじめ予測し、回避する必要があると

考えられる。そこで本稿では、IFNフリーのC型肝炎治療薬の相互作用について概説する。

SOF+LDV 併用療法 (表1)⁴⁾

SOFは核酸型NS5B阻害薬であり、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸に変換されたのちHCV RNAに取り込まれ、RNAの伸長反応を停止させる⁵⁾。また、LDVはNS5A阻害薬であり、HCV RNAの二量体化を阻害してウイルス増殖を抑制する。用法・用量はSOF 400mgとLDV 90mgの固定用量配合剤を1日1回12週間経口投与する。

SOFおよびLDVはP-gpおよびBCRPの基質である。したがって、リファンピシンやカルバマゼピン、フェニトインなどの薬剤やセイヨウオトギリソウを含むサプリメントとの併用は禁忌とされている。例えば、SOFの医薬品開発のための臨床試験では、SOF (単回投与) とリファンピシンを併用した場合にSOFのAUCおよび最高血中濃度はそれぞれ約72%および77%減少し、LDVのAUCおよび最高血中濃度は59%および35%低下したことが報告されている。また、LDVの溶解性は胃内pHに依存し、胃内pHの上昇によって溶解性が低下した結果、LDVの吸収が低下し血中濃度が低下するおそれがある。SOF/LDV配

平成28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

合錠の医薬品インタビューフォームには、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールを服用した2時間後にLDVを投与した場合にLDVのAUCおよび最大血中濃度がそれぞれ42%および48%減少することが記載されている。LDVとオメプラゾールを同時服用した場合にはLDVのAUC低下がわずかであることを考慮すると、制酸薬とLDVを併用する場合には制酸薬の薬効発現時間を考慮した上で服用時間を決定することが望ましい。

DCV+ASV 併用療法 (表2)^{6,7)}

DCVは、C型肝炎ウイルスの複製および細胞内シグナル伝達経路の調節に関与する多機能タンパク質であるNS5A複製複合体に対して高い選択性を有する⁸⁾。HCVは増殖のためにゲノムRNAの二量体化を必要としているが、DCVは二量体接合面に結合し二量体の構造を変化させることでNS5Aの機能を阻害する。一方、ASVはウイルスタンパク合成に関与するNS3/4Aプロテアーゼに対し選択的に作用し、活性部位であるS4からS1'結合部位において基質の結合を競合的に阻害することでウイルスタンパクの合成を阻害する。用法・用量は通常、成人にはDCVとして1回60mgを1日1回経口投与する。またASVとして1回100mgを1日2回経口投与する。両剤を併用し、投与期間は24週間とする。

DCVはCYP3A4およびP-gpの基質であり、また有機アニオントランスポーター(OATP)1B1, 1B3および乳がん耐性蛋白(BCRP)の阻害作用を有することが明らかになっている。また、ASVはCYP3A, P-gp, OATP1B1および2B1の基質であるとともに、CYP2D6, OATP1B1, 1B3, 2B1およびP-gpに対する阻害

作用およびCYP3A4誘導作用を有する。

したがって、DCV+ASV併用療法を行う患者に対しては、CYP3A4を強力に阻害あるいは誘導する薬物の併用に十分に注意する必要がある。実際に、CYP3A4を強力に阻害するマクロライド系抗菌薬、アゾール系抗真菌薬、ジルチアゼム等の薬物とASVはASV血中濃度が過度に上昇する恐れがあるため併用禁忌とされている。ASVの添付文書には、ASVとケトコナゾールおよびリトナビル(RTV)(単回投与)を併用した場合にはASVのAUCがそれぞれ9.65倍および4.81倍に増大することが記載されている。またDCVの添付文書には、DCVとケトコナゾールおよびアタザナビル/RTVを併用した場合にはDCVのAUCがそれぞれ3.00倍および2.10倍に増大することが記載されている。一方、CYP3A4を誘導するカルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシンや非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬などの薬物はDCVおよびASVの血中濃度を低下させる。実際に、DCVおよびASVとリファンピシンを併用した場合、DCVのAUCおよび最高血中濃度は89%および56%低下し、ASVのAUCおよび最高血中濃度は21%および5%低下すると報告されている。したがって、これらのCYP3A4を誘導する薬剤とDCVおよびASVを併用した場合、DCVおよびASVの有効性低下および耐性ウイルスの出現などの恐れから併用禁忌とされている。また、ASVおよびDCVはCYP3A4の阻害作用を有するため、投与量の増加に伴ってASVおよびDCVの代謝が飽和し、血中濃度が上昇する可能性があるがその影響は小さい。

一方、DCVおよびASVはOATP1B1および1B3の阻害作用に基づいて

HMG-CoA還元酵素阻害薬等のOATPにより肝臓に取り込まれて代謝される薬物の血中濃度を上昇する恐れがあり、注意が必要である。また、ASVはOATP1B1の基質でもあるためシクロスポリンのようなOATP1A1阻害薬と併用した場合、ASVの血中濃度が上昇する可能性がある。

OBV+PTV+RTV 併用療法

(表3)⁹⁾

OBVはNS5A阻害薬でありウイルス複製に必要なHCV RNAの二量体化を阻害する¹⁰⁾。また、PTVは複合タンパク質のプロセシングおよびウイルス複製に必要なNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬である。RTVはPTVの血中濃度を上昇させることを目的に配合されている。実際には、OBV, PTVおよびRTVの3剤が配合された薬剤(OBV12.5mg, PTV75mgおよびRTV50mg)を1日1回2錠、12週間内服する。

OBV+PTV+RTV併用療法は相互作用を起こす薬剤の数が多く、管理に注意を要する。OBVはP-gpの基質であり、UGT1A1の阻害作用を有する。PTVはCYP3A4, OATP1A1/1B3, P-gpおよびBCRPの基質であり、OATP1A1/1B3, P-gp, BCRPおよびUGT1A1の阻害作用を有することが明らかになっている。さらに、RTVはCYP3AおよびP-gpの基質であり、CYP3A4, P-gpおよびBCRPの阻害作用を有する。したがって、OBV+PTV+RTV併用療法を行う上で問題となる薬物相互作用のほとんどは、PTVおよびRTVに起因する。特に、CYP3A4を介した薬物代謝には注意が必要である。RTVによるCYP3A4阻害作用によってアゼルニジピン、シルデナフィルおよびミダゾラム等の薬物は血中濃度が上昇す

表1 SOF + LDV 併用療法における相互作用一覧

薬剤 一般名	商品名	標的	主な代謝酵素 (代謝酵素以外も含む)	阻害作用 (代謝酵素以外も含む)	誘導作用 (代謝酵素以外も含む)	禁忌	一般名	先発医薬品の商品名	DAAの 血中濃度	併用薬の 血中濃度
ソホスブビル/ レジバスビル	ハーボニー Harvoni	(NS5B) RNA 依存 性 RNA ポリメラー ゼ阻害 NS5A 複製複合体阻 害	P-gp (注1) BCRP (注2)	BCRP (LDV) P-gp (LDV)			ロバスタチン ジゴキシン リファブチン リファンピリン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ ワート) 含有食品 テノホビルゾプロキシルアール酸塩	クレストール ジゴキシン ミコブチン アブテシン、リファンピリン等 テグレトール アレピアチン フェノバル		
Sofosbuvir (SOF)/ Ledipasvir (LDV)				P-gp および BCRP (LDV) 胃内 pH 上昇による溶解性低下 機序不明				テノゼット 制酸剤 H2受容体拮抗薬 プロトンポンプ阻害薬 アンカロン		

(注1) P-gp: P-glycoprotein (P-糖蛋白質)
(注2) BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

表2 DCV + ASV 併用療法における相互作用一覧

薬剤 一般名	商品名	標的	主な代謝酵素 (代謝酵素以外も含む)	阻害作用 (代謝酵素以外も含む)	誘導作用 (代謝酵素以外も含む)	禁忌	一般名	先発医薬品の商品名	DAAの 血中濃度	併用薬の 血中濃度
ダクタラタスビル/ アスナプレビル	ダクトリンザ Daklinza	NS5A 複製複合 体阻害	P-gp (注1) OATP1B1/2B1 (注2)	CYP3A (併用薬) CYP3A (併用薬) OATP1B1、2B1 (併用薬) CYP2D6 (ASV) OATP1B1 (併用薬) OATP1B1、B1、 IB3 (DCV, ASV) P-gp (DCV, ASV)			コピシタットを含有する製剤 エリスロマイシン クラリス、クラリシッド アゾール系抗真菌薬 ヘルパルゼム ペラバミル塩酸塩 抗HIV薬 (HIV プロテアーゼ阻害薬) フレカイニド プロパフェノン シクロスポリン (CyA) HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ジゴキシン リファブチン リファンピリン エトラピリン エファビレンツ ネビラピリン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール ボセentan水和物 モダフィニル デキサメタゾン (全身投与) 女性ホルモン配合剤 (エチニルエストラジオール類) セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort) セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	スタリビルド エリスロシン クラリス、クラリシッド イトリゾール等 ヘルパルゼム ワソラン タンボコール プロノン サンディイミン、ネオオーラル リビトール、リパロ、メバロチン、 クレストール等 ジゴキシン ミコブチン リファンピリン インテレンス ストックリン ピラミューン テグレトール アレピアチン フェノバル トラクリア モディオダール デカドロン ルナベル、オーソ、ヤーズ、トリキ エラール等		
Daclatasvir (DCV)/ Asunaprevir (ASV)	スンベプラ Sunvepra	NS3/4A プロテアーゼ 阻害剤	BCRP (注3) CYP3A		CYP3A (併用薬)					

(注1) P-gp: P-glycoprotein (P-糖蛋白質)
(注2) OATP: Organic anion transporting polypeptide (有機アニオントランスポーター)
(注3) BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (乳癌耐性タンパク)

表3 OBV/PTV/RTVの相互作用一覧

薬剤 一般名	商品名	標的	主な代謝酵素 (代謝酵素以外も含む)	阻害作用 (代謝酵素以外も含む)	誘導作用 (代謝酵素以外も含む)	禁忌	一般名	先発医薬品の商品名	DAAの 血中濃度	併用薬の 血中濃度
オムビタスビル/ パリタプレビル/ リトナビル Ombitasvir (OBV)/ Paritaprevir (PTV)/ Ritonavir (RTV)	ヴィキラックス Viekirax	OBV: NS5A 複製複合体阻害 PTV: NS3/4A プロテアーゼ 阻害剤 RTV: CYP阻害 による アースト効果	P-gp (注1) OATP1B1/1B3 (注2) BCRP (注3) CYP3A4/5	CYP3A4 (RTV)			リファブチン	ミコフアチン	↑	↑
							リトナビル含有製剤	ノーピア等	↑	↑
							アタサナビル硫酸塩	レイアタツツ		
							リルビビル	エジュラント		
							Caチャネル拮抗薬 (アゼルニジピンを除く)			
							アゼルニジピン	カルプロック		
							アミオダロン	アンカロン		
							キニジン	硫酸キニジン		
							プロパフェノン	プロノン		
							ベアリジル	ベアリコール		
							シルデナフィルクエン酸塩	バイアグラ、レバチオ		
							タララフィル	アドシルカ、ザルティア、シアリス		
							バルデナフィルクエン酸塩水和物	レビトラ		
							リバーロキサパン	イグザレルト		
							トリアゾラム	ハルシオン等		
							アルプラゾラム	ソラナックス		
							エルゴタミン酒石酸塩	クリアミン		
							ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	ジビテルゴット等		
							ピモジド	オーララップ		
							フロナセリン	ロナゼン		
ミダゾラム	ドルミカム									
エレトリプタン臭化水素酸塩	レルパバックス									
クエチアピン fumarate 酸塩	セロクエル									
タクロリムス水和物										
サルメテロールキシナホ酸塩	セレバント									
フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルナーゼ									
エルゴメトリンマレイン酸塩										
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	メテルギン等									
ケトコナゾール	イトリゾール等									
イトラコナゾール										
アトルバスタチン	リビトール、カデュエット									
シンバスタチン	リボバスタ									
シクロスポリン (CyA)	サンディミエム、ネオラル									
HMG-CoA 阻害薬 (アトルバスタチン、シンバスタチンを除く)	リバロ、メバロチン、クレストール等									
ジゴキシン	ジゴシン									
リシナプタ	アテムバスタ									
オメプラゾール	オメプラール、オメプラゾン									
ボリコナゾール	ブイフェンド									
フロセミド	ラシックス									
カルバマセピン	テグレート									
フェニトイン	アレピアチン									
フェノバルビタール	フェノバル									
リアアジピン	リアアジン等									
エファビレンツ	ストックリン									
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品										
ジアセバスタ	セルシン、ホリゾン									
クロラゼパム酸二カリウム	メンドン									
シクロスポリン	ネオラル等									
ロスバスタチン	クレストール									
アラバスタチン	メバロチン									
ダルナビルエタノール付加物	プリジスタ									
女性ホルモン系薬 (エチニルエストラジオール類)										
機序不明										
										ALT ↑

(注1) P-gp: P-glycoprotein (P-糖蛋白質) (注2) OATP: Organic anion transporting polypeptide (有機アニオントランスポーター)
(注3) BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (乳腺耐性タンパク質)
(注4) UGT1A1: uridine diphosphate glucucosyltransferase (UDP グルクロン酸転移酵素)

るため併用禁忌とされている。また、ケトコナゾールやイトラコナゾールのようにCYP3A4の基質でありCYP3A4の阻害作用を有する薬剤と併用した場合、相互に代謝を阻害しあう。実際に、ケトコナゾールとOBV+PTV+RTV 配合錠を併用した場合、ケトコナゾールのAUCおよび最高血中濃度は2.05倍および1.10倍、PTVのAUCおよび最高血中濃度は2.16倍および1.72倍、OBVのAUCおよび最高血中濃度は1.26倍および0.98倍に増加することがOBV+PTV+RTV 配合錠の医薬品インタビューフォームに記載されている。

おわりに

本稿では、近年、相次いで上市された新規C型肝炎治療薬の薬物相互作用について概説した。IFNの併用を必要としない新規C型肝炎治療薬の開発は副作用の少ないC型肝炎治

療を可能にし、抗C型肝炎ウイルス療法の治療対象者を拡大した。しかしながら、C型肝炎の治療対象者の拡大は併用薬との相互作用の問題を増加させる原因となる。C型肝炎治療薬には薬物相互作用を生じやすい薬剤も存在することから、併用薬を有する患者に対しC型肝炎の治療を行う場合、薬物相互作用を十分に確認したうえで有効性および安全性の高い薬物療法を提供していきたい。

文 献

- 1) C型肝炎治療ガイドライン(第5版), 日本肝臓学会肝炎診察ガイドライン作成委員編. http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver5_May30.pdf (2016年9月閲覧)
- 2) 朝比奈靖浩: C型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法. 薬事 (2016) 58, 501-505.
- 3) 平松直樹: C型肝炎治療ガイドラインを読み解く. 薬事 (2016) 58, 453-473.
- 4) ハーボニー® 配合錠医薬品インタビ

ューフォーム2016年7月改訂(第4版). ギリアド・サイエンシズ株式会社, 東京 (2016).

- 5) 渡邊 梓: 新薬レビュー レジバスピルアセトン付加物/ソホスビル. Clinic Magazine (2016) 43, 41-43.
- 6) ダクルインザ® 配合錠医薬品インタビューフォーム2016年5月作成(第9版). プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 東京 (2016).
- 7) スンベプラ® カプセル医薬品インタビューフォーム2016年5月作成(第9版). プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 東京 (2016).
- 8) 天野 学, 石川博樹: C型慢性肝炎経口治療薬ダクラタスビル塩酸塩(ダクルインザ®) およびアスナプレビル(スンベプラ®) の薬理学的特性と臨床効果. 日薬理誌 (2015) 145, 152-162.
- 9) ヴィキラックス® 配合錠医薬品インタビューフォーム2016年7月改訂(第3版). アッヴィ合同会社, 東京(2016).
- 10) 野村秀幸: 第2世代インターフェロン・フリー療法 パリタプレビル・オムビタスビル. 薬事, (2016) 58, 475-480.