



2017年3月1日放送

「HIV 治療における薬物相互作用について」

東京都立墨東病院 感染症科医長
岩淵 千太郎

はじめに

2016年3月の時点で、日本国内で利用出来る抗 HIV 薬剤は、

- ・ 7 種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)
- ・ 4 種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)
- ・ 8 種類のプロテアーゼ阻害剤 (PI)
- ・ 3 種類のインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)
- ・ 1 種類の侵入阻害剤

合計 23 種類の薬剤が承認されています。

これらの抗ウイルス薬を 3-4 剤を組み合わせることで抗レトロウイルス療法を行うことが HIV 感染症における標準治療となっています。

この組み合わせは、薬剤の中で特に HIV を抑制する効果がより強力な薬剤をキードラッグ、それらを補足し、ウイルス抑制効果を高める役割を持つ薬剤をバックボーンと呼んでおり、現在はバックボーンとして NRTI 2 剤、キードラッグを 1 剤、もしくは 2 剤の組み合わせで治療内容を決定します。その組み合わせは現在のガイドラインでは各種臨床試験の成績を参考に、10 種類程度が選択肢として挙げられています。

2017年現在、日本国内で 使用可能なHIV治療薬

クラス	種類	おもな薬剤 (一般名)
核酸系逆転写酵素阻害剤 NRTI	7	テノフォビル、アバカビル、ラミブジンなど
非核酸系逆転写酵素阻害剤 NNRTI	4	エファビレンツ、エトラビリン、リルビリンなど
プロテアーゼ阻害剤 PI	8	ダルナビル、リトナビル、アタザナビル、ロピナビル
インテグラーゼ阻害剤 INSTI	2 (合剤で 1)	ラルテグラビル ドルテグラビル
CCR5阻害剤	1	マラビロク

初回治療推奨される組み合わせ

初回治療として推奨される薬剤の組み合わせは、「NRTI 2 剤+INSTI 1 剤」「NRTI 2 剤+リトナビルを併用した PI 1 剤」「NRTI 2 剤+NNRTI 1 剤」の3つの組み合わせが推奨されています。この数年は推奨レジメに合わせた1剤の合剤（Single Tablet Regimen：STR）も使われています。

ウイルス抑制効果だけでなく、飲み忘れが無いようにすることや副作用を出来るだけ生じないようにする、といった観点から、内服回数やタイミング、錠剤の形態も考慮して抗 HIV 薬を選択します。

2016 年のガイドラインでは次の表のように7種類の組み合わせが初回治療として推奨されています。

初回治療として推奨される 抗HIV薬の組み合わせ

推奨される組み合わせ	錠剤数（1日）	内服回数（1日）
EVG/cobi/TDF/FTC	1	1
EVG/cobi/TAF/FTC	1	1
DTG/ABC/3TC	1	1
DRV+rtv+TDF/FTC	3	1
RAL+TDF/FTC	3	2
DTG+TDF/FTC	2	1
RPV/TDF/FTC	1	1

抗HIV治療ガイドライン（2016年3月、一部7月改訂）より

相互作用がなぜ問題となるか

次に、相互作用について説明します。

HIV 治療は複数の薬剤を併用して行う治療ですが、日和見感染症を発症した場合、場合によっては日和見感染症の治療と平行して HIV 治療を行う場合もあります。さらに、HIV 治療の進歩に伴い、高齢化による代謝の変化や HIV 感染とは直接関係のない、心血管イベントや悪性腫瘍などの合併症を発症する場合があります。同時に複数の薬剤を内服するため、相互作用については十分な知識と注意が臨床医には求められています。

抗 HIV 薬の中でも、プロテアーゼ阻害剤や、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、チトクローム P450（CYP）の基質であると同時に、その活性を抑制あるいは促進する作用があります。その結果、CYP で代謝される他の薬剤との相互作用が生じる可能性があり、十分注意する必要があります。特に、併用禁忌または注意とされる薬剤には、抗けいれん薬、抗不整脈薬、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、ワルファリンカリウム、ベンゾジアゼピン系薬剤などがあり、併用されている場合には注意が必要です。

次に各クラス別に注意すべき薬剤について説明します。

プロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼ阻害剤は国内では8剤が承認されています。吸収が悪い薬剤や、溶解性、溶出性を高めるために比較的多めの添加物を使用した薬剤もあります。以前は服用すべき錠剤が多い薬剤が使用されていましたが、近年は1回の服用量、1日の総服用量も減少傾向にあります。プロテアーゼ阻害剤の多くは肝臓や小腸粘膜にある CYP3A などの代謝酵素の活性を抑制します。そのため、同じ CYP3A4 が代謝に用いられる他の薬剤の血

中濃度に影響を及ぼすので注意が必要です。プロテアーゼ阻害剤を含む場合、ほぼ全てのPIがCYP3A4の代謝に関わるため、患者の服用している薬剤を把握すべきとされています。

特に、CYP3A4はイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ニフェジピン、カルバマゼピン、ジアゼパムなど多くの薬剤の代謝に関与します。そのため、CYP3A4が関与し、血中濃度に影響を与えていないかは注意が必要です。

具体的なプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとしては、ダルナビルとリトナビル、ロピナビルとリトナビル、アタザナビルとリトナビルの組み合わせが用いられることが多いです。

個別の薬剤について、注意すべきものですが、NOACと呼ばれるアビキサバン、エドキサバン、リバーロキサバンはこれらの薬剤の血中濃度が上昇するため、併用は避けます。抗痙攣薬のフェノバルビタールは併用時にプロテアーゼ阻害薬の血中濃度が低下するため、代替の抗痙攣薬への変更を考慮します。

抗真菌薬のイトラコナゾールはイトラコナゾール、PI共に血中濃度が上昇する可能性があるため、高用量投与は推奨されません。

リファンピシンと併用でプロテアーゼ阻害薬の血中濃度が下がるため、リファンピシンとプロテアーゼ阻害薬は併用せず、この場合はリファブチンを使用します。抗HCV薬のシメプレビルの併用では、シメプレビルの血中濃度が上昇するため、併用を避けます。

HMG-CoA還元酵素阻害では、シンバスタチンとプロテアーゼ阻害剤を併用した場合、シンバスタチンの血中濃度が上昇するため、併用は禁忌です。

プロテアーゼ阻害剤 (PI) との併用禁忌もしくは避けるべき薬剤 (一部)

抗HIV薬	併用薬剤	併用薬の血中濃度	抗HIV薬の血中濃度
PI全般	アビキサバン	上昇	不変
	エドキサバン	上昇	不変
	リバーロキサバン	上昇	不変
	フェノバルビタール	不変	低下
	イトラコナゾール	上昇	上昇
	リファンピシン	不変	低下
	シメプレビル	上昇	不変
	シンバスタチン	上昇	不変
	ミダゾラム	上昇	不変
	トリアゾラム	上昇	不変
サルメテロール	上昇	不変	

インテグラーゼ阻害剤

インテグラーゼ阻害剤はCYPにより代謝を受ける可能性は低く、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼにより代謝を受けるとされています。CYPが関与するPIやNNRTIと異なり、薬物相互作用の問題は少ない、とされています。

インテグラーゼ阻害剤は多価金属陽イオンとキレート結合をしてインテグラーゼ阻害剤の吸収が低下する可能性があります。これらの多価陽イオンを含むサプリメントを摂取している場合、投与の2時間以上前または6時間後にINSTIを内服することが推奨

されています。マグネシウムや水酸化アルミニウムを含む製剤の併用はできるだけ避けた方が良いでしょう。止むを得ず併用する場合は、先に述べたように、内服時間をずらすなどの対応をし、ウイルス学的効果についても慎重にモニタリングしていくことが大切です。

INSTIと併用禁忌、もしくは注意すべき薬剤（一部）

抗HIV薬	併用薬剤	併用薬の血中濃度	抗HIV薬の血中濃度
RAL	水酸化Al-Mg制酸薬	不変	低下
DTG	水酸化Al-Mg制酸薬	不変	低下
	カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン	低下	不変
	リファンピシン	不変	低下
	セイヨウオトギリソウ	不変	低下

RAL：ラルテグラビル DTG：ドルテグラビル

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

NRTI はチトクローム P450 の影響を受けません。併用による相互作用に注意する必要のある薬剤としてテノフォビルがあります。テノフォビルとPIのアタザナビルと併用すると、アタザナビルの血中濃度が減少するため、同じPIのリトナビルの併用が望ましいとされています。また、テノフォビルとロピナビルとリトナビルの併用の場合、ロピナビルの血中濃度が減少し、テノフォビルの血中濃度は増加するため、腎機能障害のある患者で使う場合には注意が必要です。

また、近年承認された、テノフォビルアラフェナミド（TAF）はTDFのプロドラッグです。今後使用機会が増加すると考えられています。しかし、リファブチン、リファンピシンといった抗マイコバクテリウム薬と併用した場合、TAF濃度が低下する可能性があり、併用は推奨されません。結核や非結核抗酸菌などの治療でこれらの抗マイコバクテリア薬を使用する場合は避けましょう。

NRTIとの併用禁忌、もしくは避けるべき薬剤（一部）

抗HIV薬	併用薬剤	併用薬の血中濃度	抗HIV薬の血中濃度
TAF	リファンピシン	不変	低下
	リファブチン	不変	低下
	セイヨウオトギリソウ	不変	低下
TDF	レジバスピル/ソホスブビル	不変	上昇

TAF：テノフォビルアラフェナミドフマル酸塩

TDF：テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

NNRTI はいずれもチトクローム P450 により代謝されます。ネビラピン、エファビレンツ、エトラビルンはCYP3A4を誘導します。エファビレンツはCYP3A4を阻害し、エトラビルンはCYP2C9を阻害し、リルピビルンはCYP3A4で代謝されます。このクラスでは薬剤ごとに異なる酵素により代謝を受けるため、注意が必要です。

具体的な例を挙げます。

エファビレンツでは抗真菌薬のボリコナゾール、イトラコナゾール、ベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムやトリアゾラム、抗 HCV 薬のシメプレビル、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の多くに血中濃度に影響を及ぼすため、併用禁忌もしくは注意が必要な薬剤です。

リルピビルンはプロトンポンプ阻害薬、抗痙攣薬、クラリスロマイシン、リファンピシンなどが血中濃度に影響を受けます。

NNRTIと併用禁忌、もしくは避けるべき薬剤（一部）

抗HIV薬	併用薬剤	併用薬の血中濃度	抗HIV薬の血中濃度
EFV/ETR	リルピマピビルン、フェノキシメチン、フェニトイン	低下	低下
	イトラコナゾール	低下	不変
EFV	ボリコナゾール	低下	上昇
	クラリスロマイシン	低下	不変
	ミダゾラム	上昇	不変
	トリアゾラム	上昇	不変
EFV/ETR	シメプレビル	低下	不変
EFV/RPV/ETR	セイヨウオトギリソウ	不変	低下
RPV	プロトンポンプ阻害薬	低下	不変
	カルバマゼピン、フェノキシメチン、フェニトイン	不変	低下
	リファンピシン	不変	低下
	デキリメタゾン	不変	低下

EFV：エファビレンツ ETR：エトラピリン RPV：リルピビルン

まとめ

本番組では基本的な相互作用について説明しましたが、HIV 治療薬を使用する際、多くの併用薬について相互作用についてチェックが必要です。また、西洋オトギリ草などのサプリメントにも血中濃度に影響を与えるものがあるため、患者自身にも他院で処方された場合やサプリメントを開始する場合に問題は無いか確認してもらうよう指導することも大切です。