

薬物相互作用 (44—関節リウマチの分子標的治療薬)

丸尾陽成, 江角 悟, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction

(44. Combination with molecular target drugs in rheumatoid arthritis)

Akinori Maruo, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

関節リウマチ(RA)とは、免疫機能の異常により炎症反応および疼痛を生じ、炎症が持続するにつれて関節の変形をきたす病気である。炎症反応は主に手足の関節で生じるが、悪性関節リウマチでは内臓を侵すこともある。罹患率は人口の0.4~0.5%, 30歳以上の人口の1%と言われており、日本における患者数は60~70万人である¹⁾。どの年齢の人にも起こりうるが、30歳代から50歳代の発症が最も多い。また男性より女性に多く認められることもよく知られている。

RAの原因は完全には解明されていないが、何らかの遺伝子変異や感染症等により免疫機能が異常に亢進し、自己免疫応答を示すことが原因の一つとして考えられている。その結果、毛細血管の透過性が亢進し関節滑膜組織にリンパ球、マクロファージなどが浸潤することで炎症性サイトカインによる関節内炎症反応が生じる。長期的な炎症反応により関節内腔の滑膜細胞増殖および関節液

の増加によって疼痛、腫脹や軟骨・骨の破壊が進行していく。

従来、関節リウマチの治療には主に非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)と呼ばれる薬剤が使用されてきた。近年、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤(生物学的製剤のDMARDs:b-DMARDs)や、サイトカインを介した細胞シグナル伝達に関与する酵素であるヤヌスキナーゼを標的とした経口分子標的薬も登場し関節リウマチの治療選択肢が広がっている。

本稿では新たにRA治療に用いられる分子標的薬の薬物相互作用について概説する。

腫瘍壊死因子阻害薬

RAにおいて炎症反応を引き起こす要因の一つとして知られているのが腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor, TNF)である。TNFは炎症性病変形成のみならず、骨破壊の機序においても重要な役割を演じていると言われている。b-DMARDとして最初に発売されたのがTNFの活性を阻害するインフリキシマブである。現在では表1に示す5剤のTNF阻害薬が販売されている。

TNF阻害薬で薬物動態的な相互作用が分かっているのは、エタネルセプトとメトトレキサートとの併用

である。エタネルセプトの血清中濃度が単独時に比べ上昇することが報告されているが、その機序は不明であり上昇率の90%信頼区間は80%から125%の範囲内にあることから添付文書上は相互作用なしとなっている²⁾。

薬力学的相互作用としては、エタネルセプトをサラゾスルファピリジンとの併用で各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告があるが、その機序は不明である²⁾。

TNF阻害剤全般に共通する注意事項として、後述するアバタセプトとの併用で感染症および重篤な感染症のリスクが上昇することが報告されており、併用しないように記載されている³⁾。また、b-DMARDs全般の注意事項として治療中の生ワクチンの投与は避けるよう添付文書上記載されており、患者への説明が必要と考えられる。これはb-DMARDsが患者の感染防御に影響を及ぼす可能性があり、生ワクチンによる二次感染のリスクが上昇するためである。同様に、免疫機能に影響する薬剤の併用には十分に注意するとともに結核やB型肝炎の既往のある患者ではこれらの感染症の再燃に注意が必要である。特に、結核感染の既往のある患者では抗結核薬の投与を考慮するよう添付文書に記載されている。

平成30年12月28日受理

*〒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 分子標的治療薬一覧

一般名	商品名	構造	標的
インフリキシマブ	レミケード®	キメラ型抗 TNF α モノクローナル抗体	TNF
エタネルセプト	エンブレル®	ヒト型可溶性 TNF レセプター融合タンパク	TNF
アダリムマブ	ヒュミラ®	ヒト型 TNF α モノクローナル抗体	TNF
ゴリムマブ	シンボニー®	完全ヒト型 TNF α モノクローナル抗体	TNF
セルトリズマブペゴル	シムジア®	PEG 化ヒト化 TNF α モノクローナル抗体 Fab 断片	TNF
アバタセプト	オレンシア®	ヒト型 CTLA4-IgG 融合蛋白	CD80/CD86
トシリズマブ	アクテムラ®	ヒト化抗ヒト IL-6レセプターモノクローナル抗体	IL-6
サリルマブ	ケブザラ®	ヒト化抗ヒト IL-6レセプターモノクローナル抗体	IL-6
トファシチニブ	ゼルヤンツ®		Janus kinase
バシリチニブ	オルミエント®		Janus kinase

抗インターロイキン-6受容体抗体

インターロイキン-6 (IL-6) も RA における炎症反応を引き起こすサイトカインとして知られている。抗 IL-6 受容体抗体は IL-6 受容体に結合し IL-6 に由来する炎症反応などを抑える。その結果、関節の腫れや痛みなどの症状を緩和し、関節や骨の変形などを防ぐことが示されている。現在、トシリズマブとサリルマブの2剤が国内で使用可能である。

IL-6 受容体抗体も直接的な薬物動態に影響する相互作用は報告されていない。しかし、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では IL-6 が肝代謝酵素 (CYPs) の mRNA 発現量を濃度依存的に抑制することや炎症反応を有する患者では IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある⁴⁻⁷⁾。実際に、トシリズマブの臨床試験では IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 および CYP2D6 発現量が増加することが示唆されている⁸⁾。これは炎症反応の改善による CYPs の発現量の変化を介した間接的な作用であり、個体差が大きいと考えられることから CYPs で代謝される併用薬剤の投与

量を調節する必要性については不明である。しかしながら、フェニトインやカルバマゼピンなど治療域が狭く薬物血中濃度モニタリングが必要な薬剤を併用する患者などでは注意が必要と考えられる。

サリルマブでも同様に CYPs の基質としてシンバスタチン 40mg を用いて試験結果では、皮下投与前後でシンバスタチン及びシンバスタチン酸 (シンバスタチンの代謝物) の曝露量は、シンバスタチン単剤投与に比べて、それぞれ 45% 及び 36% 減少したとの報告がある⁹⁾。そのため、サリルマブでは CYP3A4 の基質となるシンバスタチンやミダゾラム等が併用注意として添付文書に記載されている。

T細胞選択的共刺激調節薬 (アバタセプト)

T細胞、B細胞およびマクロファージによる炎症性サイトカイン産生の起点として、抗原提示細胞とT細胞との間の共刺激を介したT細胞の活性化が関与することが知られている。アバタセプトは共刺激に関与する抗原提示細胞表面の CD80/86 に結合することでT細胞の活性化・増

殖を抑制し、炎症性サイトカインの産生を抑えることで関節リウマチの症状を改善する。

アバタセプトは内因性のタンパク質と同一の分解経路で代謝され、立体構造及び親水性から肝での CYPs による代謝は受けないと考えられており、薬物相互作用についての記載はなされていない。先の項でも述べたように TNF 阻害剤とは併用しないこととなっている¹⁰⁾。

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

炎症性サイトカインが細胞表面の受容体に結合すると、種々の伝達経路により細胞内にある核に化学シグナルが伝達され免疫反応が生じる。このようなシグナル伝達経路の1つにヤヌスキナーゼ-シグナル伝達兼転写活性化因子 (JAK-STAT) 経路があり、免疫反応のほか発がんや細胞分化、細胞死に関係すると言われている。JAK 阻害剤は低分子薬剤であり、細胞内の JAK を阻害することで RA による自己免疫反応や炎症を抑制する。既存の治療や生物学的製剤で効果が不十分であった患者に対しても関節症状の軽減や関節破壊の抑制が期待できる新たな治療の選

拮抗である。

1. トファシチニブ

トファシチニブは主として CYP3A4 及び一部 CYP2C19 により代謝される。併用禁忌に該当する薬剤はないが、CYP3A4 を阻害するアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、カルシウム拮抗薬、抗 HIV 薬などを併用することで血中濃度が増加する¹¹⁾。特に、アゾール系抗真菌薬の 1 つであり CYP3A4 および CYP2C19 を阻害するフルコナゾールを併用した場合、トファシチニブの血中濃度 (C_{max}) が 27%、血中濃度－時間曲線下面積 (AUC) が 79% 上昇するとされている¹²⁾。そのため、CYP3A4 阻害剤や CYP2C19 阻害剤と併用には注意が必要であり、1 回投与量の減量を考慮する必要がある。薬物以外でも、グレープフルーツなど一部の柑橘類は腸管の CYP3A4 阻害作用を有することから摂取を避けるように指導する必要がある。

一方、CYP3A4 誘導作用のある薬物（フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルビツール酸誘導体など）や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）含有食品の併用によりトファシチニブの血中濃度が低下するため薬効減弱に注意が必要である。特にリファンピシンでは AUC が 84%、 C_{max} が 74% 減少すると報告

されている¹¹⁾。

2. バリシチニブ

バリシチニブは主に腎臓から尿中に排泄され、薬物の排出トランスポーターである P-糖タンパク質 (P-gp)、乳癌耐性タンパク (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT) 3、及び multidrug and toxin extrusion (MATE) タンパク 2-K (MATE2-K) トランスポーターの基質となることが知られている¹³⁾。したがって、これらのトランスポーターを阻害あるいは促進する薬物はバリシチニブの血中濃度を上昇あるいは低下させると考えられる。これらの薬物排出トランスポーターの代表的な阻害剤および促進剤を表 2 に示した。これらの薬物のうち、OAT3 阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの AUC が約 2 倍に増加したとの報告があり、併用注意となっている¹³⁾。薬物トランスポーターを介した相互作用については研究が進められてきており、既存の薬剤の新たな相互作用が発見される可能性がある。

バリシチニブは CYP3A の基質でもあり、フルコナゾールなどの CYP 阻害作用のある薬剤との併用や CYP3A の誘導作用を有するリファンピシンとの併用で血中濃度が変動することが報告されている¹³⁾。フルコナゾールとの併用では AUC が

21%、 C_{max} が 8% 上昇し、リファンピシンとの併用では AUC が 35% 低下する。

おわりに

本稿では新たに承認されてきた RA 治療薬の薬物相互作用について概説した。

近年、関節リウマチの治療において分子標的薬は非常に重要な役割を占めているが、感染症の顕現や重篤化、悪性腫瘍の発現報告などの危険性や新規薬剤であるが故の未知の副作用・相互作用など、治療上の注意事項も多い。今後更なる分子標的治療薬も承認予定であり、各薬剤に応じたリスク管理が必要になってくる。

関節リウマチ患者は多剤併用で治療していることも多く、分子標的薬は自己注射製剤が増えてきたことから自宅で治療を行うことも多くなった。表 3 に示すように同じ薬剤であっても点滴製剤と皮下注製剤で投与間隔が異なる薬剤もあり注意が必要である。

また、炎症症状の改善が代謝酵素発現量の変動を招き、併用薬の薬物代謝を変化させる可能性についても論じた。このような相互作用は患者個々の代謝酵素の発現の差や治療効果の差による影響も大きいことから、薬物治療の最適化や副作用回避のために患者とのコミュニケーション

表 2 バリシチニブの排出に関わるトランスポーターの代表的な阻害薬および促進薬

トランスポーター	阻害剤	促進剤
P-糖タンパク (P-gp)	キニジン、ベラパミル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、シクロスポリン、クラリスロマイシン、アミオダロン、イトラコナゾール、リトナビル	リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、アスピリン、セントジョーンズワート
乳がん耐性タンパク (BCRP)	クルクミン、エルトロンボバグ	該当なし
有機アニオントランスポーター (OAT3)	プロベネシド、インドメタシン	該当なし
multidrug and toxic compound extrusion protein 2 (MATE2)-K	シメチジン、トリメトプリム	該当なし

表3 抗リウマチ薬の生物学的製剤の投与方法と投与間隔

一般名	投与方法
インフリキシマブ	関節リウマチには、通常、初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行う。
エタネルセプト	関節リウマチには週2回又は週1回皮下投与する。
アダリムマブ	関節リウマチには週2回皮下投与する。
ゴリムマブ	関節リウマチには通常4週に1回皮下投与する。
セルトリズマブペゴル	通常、1回400mgを初回、2週後、4週後に投与し、それ以降は1回200mgを2週間の間隔で投与する。
アバタセプト	点滴製剤では通常、初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行う。 もしくは、投与初日に負荷投与として点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。
トシリズマブ	関節リウマチには点滴製剤では4週間隔、皮下注射製剤では2週間隔投与する。
サリルマブ	通常、2週間隔で皮下投与する。
トファシチニブ	通常、1回5mgを1日2回経口投与する。
バシリチニブ	通常、4mgを1日1回経口投与する。

ンをとることも非常に重要と考える。

文 献

- 1) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S : Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol* (2013) 24, 33-40.
- 2) エンブレル®皮下注医薬品インタビューフォーム (第27版), ファイザー株式会社, 東京 (2018).
- 3) レミケード®点滴静注用100医薬品インタビューフォーム (第28版), 田辺三菱製薬株式会社, 大阪 (2018).
- 4) Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, et al. : Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol* (1993) 44, 707-715.
- 5) Muntane-Relat J, Ourlin JC, Domergue J, Maurel P : Differential effects of cytokines on the inducible expression of CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 in human hepatocytes in primary culture. *Hepatology* (1995) 22, 1143-1153.
- 6) Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Pichard-Garcia L, Daujat M, Fabre JM, et al. : Interleukin-6 Negatively Regulates the Expression of Pregnane X Receptor and Constitutively Activated Receptor in Primary Human Hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2000) 274, 707-713.
- 7) Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV : Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6 : molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J* (2002) 16, 1799-1801.
- 8) アクテムラ®皮下注医薬品インタビューフォーム (第22版), 中外製薬株式会社, 東京 (2017).
- 9) ケブザラ®皮下注医薬品インタビューフォーム (第4版), サノフィ株式会社, 東京 (2018).
- 10) オレンシア®点滴静注用医薬品インタビューフォーム (第9版), プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 東京 (2018).
- 11) ゼルヤンツ®錠医薬品インタビューフォーム (第9版), ファイザー株式会社, 東京 (2018).
- 12) Gupta P, Chow V, Wang R, Kaplan I, Chan G, et al. : Evaluation of the effect of fluconazole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* (2014) 3, 72-77.
- 13) オルミエント®錠医薬品インタビューフォーム (第4版), 日本イーライリリー株式会社, 兵庫 (2018).