

## 薬物相互作用 (40—肺動脈性肺高血圧症治療薬における 薬物相互作用)

川西 秀明, 江角 悟, 北村 佳久, 千堂 年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

### Drug interaction (40. Drug interactions in pulmonary arterial hypertension treatment)

Hideaki Kawanishi, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

#### はじめに

肺高血圧症は様々な原因により肺動脈圧が持続的に上昇した病態で、右心不全・呼吸不全が順次進行する予後不良の難治性疾患として知られており、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧が25mmHg 以上の場合と定義されている<sup>1)</sup>。

肺高血圧症の分類は、2008年ダナポイント会議で提唱された改訂版肺高血圧臨床分類(ダナポイント分類)に、2013年2月のニース会議で加えられた変更点を加味したニース分類が現在の世界標準となっており、1群：肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、2群：左心疾患に伴う肺高血圧症、3群：肺疾患および低酸素血症に伴う肺高血圧症、4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)、5群：詳細不明な多因子のメカニズムによる肺高血圧症の5つに分けられている(表1)<sup>2)</sup>。

第1群に分類されるPAHは最も典型的な肺高血圧症としての臨床像

を呈する疾患群であり、その発症原因によってさらに細かく分類されている(表1)。男女比は1:1.7と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発することが特徴であり、発症頻度は100万人に1~2人と稀な疾患である。

PAHでは、エンドセリン等血管収縮物質の増加およびプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)等血管拡張物質の減少がみられることから、PGI<sub>2</sub>経路、一酸化窒素(NO)-cGMP経路、エンドセリン経路に作用する薬剤が特異的治療薬として使用されている。薬物療法はまず、抗凝固剤、利尿剤、強心剤等を用いた一般的処置/支持療法を行い、急性血管反応試験が陽性であればカルシウム拮抗剤(CCB)を用いる。急性血管反応試験の陰性例やCCB投与で症状改善がみられなければ、特異的肺高血圧症治療薬による治療を開始する。しかしながら、これらの薬剤の単独療法で十分な効果が得られないことが多いため、作用機序の異なる薬剤の併用療法が一般的となっている。さらに、上述した抗凝固剤、利尿剤および強心剤の投与も合わせれば少なくとも3~4種類の薬剤を併用することとなる。

本稿では、PAHに用いる薬剤のうち、特異的肺高血圧症治療薬におけ

る相互作用について概説する。

#### エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)

エンドセリンは強力かつ持続的な血管収縮作用を有する血管内皮由来のペプチドであり、血管平滑筋細胞に存在するエンドセリンA(ET<sub>A</sub>)受容体に作用し血管平滑筋収縮と増殖、炎症・線維化を誘導・促進する一方、主に血管内皮細胞に発現しているエンドセリンB(ET<sub>B</sub>)受容体に作用し、NOやPGI<sub>2</sub>産生を亢進することで血管を拡張させる。

ERAにはET<sub>A</sub>受容体とET<sub>B</sub>受容体の両者に作用するボセンタンおよびマシテンタンとET<sub>A</sub>受容体に選択的に作用するアンプリセンタンがある。ERAの相互作用について表2に示す。

ボセンタン<sup>3)</sup>は主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される一方で、ボセンタンはCYP2C9、CYP3A4の酵素活性を誘導する。したがって、CYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤や、これらの酵素活性を阻害する薬剤と併用することにより、ボセンタンの代謝が阻害され血中濃度が上昇する。さらに、ボセンタンはCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬物と併用した場合、併用薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。特に、免疫抑制剤であるシクロスポリ

平成29年8月25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

ンやタクロリムスはCYP3A4の基質であると同時にCYP3A4の酵素活性を阻害することから、ボセンタンと併用した場合には相互に血中濃度に影響することから併用禁忌とされている。

アンブリセンタンは *in vitro* でUDP-グルクロン酸転移酵素のUGT1A9, UGT2B7 及び UGT1A3によりグルクロン酸抱合され、その他にCYPで酸化的に代謝される。CYPによる代謝には主にCYP3A4であり一部にCYP2C19及びCYP3A5が関与するが、CYPの阻害および誘導作用はみられないため、これらの代謝酵素で代謝される薬剤との相互作用はないと考えられている。また、アンブリセンタンはP糖タンパクおよびorganic anion

transporting polypeptide (OATP)の器質であるが、*in vitro* でP-糖タンパク、sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP), OATP, bile salt export pump (BSEP) およびラットの multi-drug resistance protein-2 (Mrp2) を阻害しない。ただし、シクロスポリンとの併用時にはアンブリセンタンのAUCが約2倍となったことから、1日1回5mgを上限としてアンブリセンタンを投与することとされている<sup>4)</sup>。この原因は不明であるが、OATPやP-糖タンパクの関与が報告されている<sup>5)</sup>。

マシテンタン<sup>6)</sup>の代謝経路は主にCYP3A4であり、CYP3A4を誘導あるいは阻害する薬剤との併用に注意が必要である。特に、CYP3A4を強

く誘導するリファンピシンやフェニトイン等の薬剤とは併用禁忌である。

## ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬

PDE5は肺組織、特に肺血管平滑筋細胞に豊富に存在し、血管拡張作用を有するcGMPを特異的に加水分解する。PDE5阻害薬はこのPDE5を阻害することで、肺動脈血管平滑筋を弛緩させる。本邦では2008年にシルデナフィル、2010年にタダラフィルが保険適応となった。PDE5阻害薬は肺血管選択性が高い薬剤であるが、過度の血圧低下を来すことがあるため、硝酸剤やNO供与剤との併用は禁忌となっている。後述する可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬との併用も禁忌であるため注意が必要である。PDE5阻害

表1 肺高血圧症の臨床分類

第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	第3群 肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH : IPAH) 1.2 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH : HPAH) 1.2.1 BMPR2変異 1.2.2 他の遺伝子変異 1.3 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 1.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 1.4.1 膠原病性 1.4.2 エイズウイルス感染症 1.4.3 門脈肺高血圧 1.4.4 先天性短絡性疾患 1.4.5 住血吸虫症	3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺報低喚起障害 3.6 高所における慢性暴露 3.7 発育障害
1' 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および／または肺毛細血管腫 (PCH)	第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と他の肺動脈閉塞症
1'.1 特発性 1'.2 遺伝性 1'.2.1 EIF2AK4変異 1'.2.2 他の遺伝子変異 1'.3 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 1'.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 1'.4.1 膠原病性 1'.4.2 エイズウイルス感染症	4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 4.2 他の肺動脈閉塞 4.2.1 血管肉腫 4.2.2 他の血管内腫瘍 4.2.3 血管炎 4.2.4 先天性肺動脈狭窄症 4.2.5 寄生虫 (エキノコックス)
1'' 新生児持続性肺高血圧症	第5群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
第2群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	5.1 血液疾患 (慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出) 5.2 全身性疾患 (サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症) 5.3 代謝性疾患 (唐原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患) 5.4 その他 (腫瘍塞栓, 繊維性縦隔炎, 慢性腎不全, 区域性肺高血圧症)
2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性／後天性の左室流入路／流出路閉塞	

(文献2から引用改変)

表2 ERA の相互作用

## 【ボセンタン】

併用薬	臨床症状	機序
シクロスポリン タクロリムス <b>併用禁忌</b>	(1)ボセンタンの血中濃度上昇による副作用発現 (2)シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度低下	(1)CYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害 (2)ボセンタンのCYP3A4誘導作用
グリベンクラミド <b>併用禁忌</b>	肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加	胆汁酸塩排泄の競合的阻害および一部の胆汁酸塩の肝毒性作用による二次的にトランスアミナーゼの上昇
ワルファリン <b>併用注意</b>	ワルファリンの血中濃度低下	ボセンタンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用
ケトコナゾール フルコナゾール <b>併用注意</b>	ボセンタンの血中濃度上昇による副作用発現	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用、フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用
スタチン製剤 <b>併用注意</b>	CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度低下による効果の減弱	ボセンタンのCYP3A4又はCYP2C9誘導作用
リファンピシン <b>併用注意</b>	ボセンタンの血中濃度低下による効果の減弱	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用
Ca拮抗薬 <b>併用注意</b>	(1)血圧低下の助長 (2)Ca拮抗薬の血中濃度低下	(1)両剤の薬理学的な相加作用 (2)ボセンタンのCYP3A4誘導作用
経口避妊薬 <b>併用注意</b>	経口避妊薬の血中濃度低下による避妊効果の減弱	ボセンタンのCYP3A4誘導作用
グレープフルーツジュース <b>併用注意</b>	ボセンタンの血中濃度上昇による副作用発現	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用
セイヨウオトギリソウ <b>併用注意</b>	ボセンタンの血中濃度低下による効果減弱	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用
プロスタグランジン系薬物 <b>併用注意</b>	血圧低下の助長	両剤の薬理学的な相加作用
PDE5阻害薬 <b>併用注意</b>	(1)血圧低下の助長 (2)PDE5阻害薬の血中濃度低下 (3)ボセンタンの血中濃度上昇	(1)両剤の薬理学的な相加作用 (2)ボセンタンのCYP3A4誘導作用 (3)機序不明
HIV感染症治療薬 <b>併用注意</b>	ボセンタンの血中濃度上昇による副作用発現	HIV感染症治療薬のCYP3A4阻害作用

## 【マシテンタン】

併用薬	臨床症状	機序
<u>強いCYP3A4誘導剤</u> リファンピシン、セイヨウオトギリソウ カルバマゼピン、フェニトイン フェノバルビタール リファブチン <b>併用禁忌</b>	マシテンタンの血中濃度低下による効果減弱	強いCYP3A4誘導作用
<u>強いCYP3A4阻害剤</u> ケトコナゾール HIV感染症治療薬 <b>併用注意</b>	マシテンタンの血中濃度上昇による副作用発現	強いCYP3A4阻害作用
<u>CYP3A4誘導剤</u> エファビレンツ、モダフィニル ルフィナミド 等 <b>併用注意</b>	マシテンタンの血中濃度低下による効果減弱	CYP3A4誘導作用

(文献3, 5から引用改変)

薬の相互作用について表3に示す。

シルデナフィル<sup>7)</sup>は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝されるが、CYP2C9もわずかに関与している。したがって、CYP3A4を阻害あるいは誘導する薬剤との併用は注意が必要である。また、機序は不明であるがアミオダロンとの併用はQTc延長を引き起こす可能性がある

として禁忌である。

タダラフィル<sup>8)</sup>は主にCYP3A4により代謝されるため、シルデナフィルと同様にCYP3A4を阻害あるいは誘導する薬剤との併用には注意が必要である。

PGI<sub>2</sub>誘導体

PGI<sub>2</sub>は1976年に発見された血管

内皮で産生される生理活性物質であり、血小板および血管平滑筋のPGI<sub>2</sub>受容体を介して、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca<sup>2+</sup>流入抑制およびトロンボキサンA<sub>2</sub>生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す。したがって、PGI<sub>2</sub>誘導体に共通した相互作用として、抗凝固作用あるいは

表3 PDE5阻害薬の相互作用

## 【シルデナフィル】

併用薬	臨床症状	機序
硝酸薬、NO 供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド <b>併用禁忌</b>	降圧作用の増強	NO の cGMP 産生刺激とシルデナフィルの cGMP 分解抑制による cGMP 増大を介する降圧作用の増強
リトナビル含有製剤、インジナビル ダルナビル含有製剤、テラプレビル イトラコナゾール コビススタット含有製剤 <b>併用禁忌</b>	シルデナフィルの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4阻害作用
アミオダロン塩酸塩 <b>併用禁忌</b>	アミオダロン塩酸塩による QTc 延長作用の増強	機序不明
リオシグアト <b>併用禁忌</b>	併用による症候性低血圧	リオシグアトの cGMP 濃度増加作用とシルデナフィルの cGMP 分解抑制による降圧作用の増強
アタザナビル、ネルフィナビル サキナビル、シメチジン マクロライド系抗菌薬 <b>併用注意</b>	シルデナフィルの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4阻害作用
デキサメタゾン、フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール <b>併用注意</b>	シルデナフィルの血中濃度低下による効果減弱	CYP3A4誘導作用
ボセンタン <b>併用注意</b>	(1)血圧低下作用の増強 (2)シルデナフィルの血中濃度低下による効果減弱	(1)両剤の薬理学的な相加作用 (2)ボセンタンの CYP3A4誘導作用
降圧剤、 $\alpha$ 遮断薬 カルベリチド <b>併用注意</b>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン <b>併用注意</b>	出血（鼻出血）の危険性の増大	シルデナフィルの鼻甲介の血流量増加作用による鼻出血発現の増強

## 【タダラフィル】

併用薬	臨床症状	機序
硝酸薬、NO 供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド <b>併用禁忌</b>	降圧作用の増強	NO の cGMP 産生刺激とタダラフィルの cGMP 分解抑制による cGMP 増大を介する降圧作用の増強
CYP3A4を強く阻害する薬剤 リトナビル含有製剤、インジナビル ダルナビル含有製剤、テラプレビル イトラコナゾール コビススタット含有製剤 <b>併用禁忌</b>	タダラフィルの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4阻害作用
リオシグアト <b>併用禁忌</b>	併用による症候性低血圧	リオシグアトの cGMP 濃度増加作用とタダラフィルの cGMP 分解抑制による降圧作用の増強
CYP3A4を強く誘導する薬剤 フェニトイン、カルバマゼピン フェノバルビタール リファンピシン <b>併用禁忌</b>	タダラフィルの血中濃度低下による効果減弱	CYP3A4誘導作用
CYP3A4を阻害する薬剤 ホスアンプレナビル、ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル グレープフルーツジュース <b>併用注意</b>	タダラフィルの AUC および Cmax の上昇	CYP3A4阻害作用
CYP3A4を誘導する薬剤 <b>併用注意</b>	タダラフィルの AUC および Cmax の低下	CYP3A4誘導作用
ボセンタン <b>併用注意</b>	(1)血圧低下作用の増強 (2)タダラフィルの血中濃度低下による効果減弱	(1)両剤の薬理学的な相加作用 (2)ボセンタンの CYP3A4誘導作用
降圧剤、 $\alpha$ 遮断薬 カルベリチド <b>併用注意</b>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン <b>併用注意</b>	出血（鼻出血）の危険性の増大	タダラフィルの鼻甲介の血流量増加作用による鼻出血発現の増強

(文献 6, 7 から引用改変)



抗血小板作用を有する薬剤は出血傾向を助長する可能性があるため併用に注意が必要である。

本邦における PGI<sub>2</sub> 誘導体はこれまで経口剤のベラプロストおよび注射剤のエポプロステノールのみであったが、2014年に2剤目の注射剤であるトレプロスチニルが、2016年には吸入剤であるイロプロストが保険適応となっている。PGI<sub>2</sub> 誘導体は抗血小板作用を有するため、血小板凝集抑制作用を持つ薬剤との併用は出血傾向に注意しなければならない。PGI<sub>2</sub> 誘導体の相互作用について表4に示す。

ベラプロスト<sup>9)</sup>は肺高血圧症治療ガイドラインではNYHA/WHO IIにおいて推薦度ⅡbおよびエビデンスBとなっており、比較的軽症のPAHに投与される。代謝経路はβ-酸化、15位水酸基の酸化及び13位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合であり、CYPの阻害や誘導は認められないため、CYPを介する相互作用はみられない。

エポプレステノール<sup>10)</sup>はPGI<sub>2</sub>を化学合成した物質であり、半減期が非常に短いため持続静注で投与される。エポプレステノールは他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合に

よりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性があるため、専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しない。また、他の注射剤や輸液等を併用投与する場合は混合せず別の静脈ラインから投与する必要がある。

トレプロスチニル<sup>11)</sup>は持続静注に加え、持続皮下注による投与が可能である。薬剤調製の際には、静注では注射用水あるいは生食で希釈して投与するのに対し、皮下注では希釈せずに原液で投与することに留意しておかなければならない。トレプロ

表4 PGI<sub>2</sub> 誘導体の相互作用

【ベラプロスト】

併用薬	臨床症状	機序
ワルファリン アスピリン、チクロピジン ウロキザゼ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	出血傾向の助長	相互に作用を増強

【エポプレステノール】

併用薬	臨床症状	機序
Ca拮抗薬、ACE阻害薬 利尿薬 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン アスピリン、チクロピジン ウロキザゼ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	出血傾向の助長	相互に作用を増強
ジゴキシン <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	一過性のジゴキシン血中濃度上昇	機序不明

【トレプロスチニル】

併用薬	臨床症状	機序
Ca拮抗薬、ACE阻害薬 利尿薬 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン アスピリン、チクロピジン ウロキザゼ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	出血傾向の助長	相互に作用を増強
リファンピシン <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	トレプロスチニルのAUC及びC <sub>max</sub> 低下による効果減弱	CYP2C8誘導作用
デフェラシロクス <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	トレプロスチニルのAUCおよびC <sub>max</sub> の上昇による副作用発現	CYP2C8阻害作用

【イロプロスト】

併用薬	臨床症状	機序
Ca拮抗薬、ACE阻害薬 利尿薬 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン アスピリン、チクロピジン ウロキザゼ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">併用注意</span>	出血傾向の助長	相互に作用を増強

(文献8～11から引用改変)

スチニルの代謝経路はCYP2C8を介するため、CYP2C8を阻害あるいは誘導する薬剤との併用は注意が必要である。

イロプロスト<sup>12)</sup>は吸入薬でありネブライザーを用いて吸入する。ネブライザーは機種により性能、噴霧特性が異なるため、本剤の吸入にはI-neb AAD ネブライザーを使用しなければならない。また、肝障害あるいは透析患者では通常より間隔をあけて吸入する必要がある。

## PGI<sub>2</sub>受容体作動薬

セレキシパグ<sup>13)</sup>は体内にて活性代謝物(MRE-269)となり、主にMRE-269がPGI<sub>2</sub>受容体に作用する。その結果、肺動脈平滑筋細胞内のcAMPを増加させ、平滑筋弛緩及び肺動脈平滑筋細胞増殖抑制を示す。セレキシパグおよびMRE-269はCYP2C8とCYP3A4により代謝される。また、MRE-269はUGT1A3とUGT2B7によりグルクロン酸抱合される。

PGI<sub>2</sub>誘導体と同様に血小板凝集抑制作用を持つ薬剤との併用は出血傾向に注意が必要である。セレキシパグの相互作用について表5に示す。

## 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬

リオシグアト<sup>14)</sup>は第4群に分類されるCTEPHに対して保険適応を有する唯一の薬剤である。PAHには2015年に適応追加となった。代謝経路は主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aである。また、

表5 セレキシパグの相互作用

併用薬	臨床症状	機序
Ca拮抗薬、ACE阻害薬 利尿薬 <b>併用注意</b>	降圧作用の増強	両剤の薬理学的な相加作用
ワルファリン アスピリン、チクロピジン ウロキナーゼ <b>併用注意</b>	出血傾向の助長	相互に作用を増強
ロビナビル・リトナビル <b>併用注意</b>	セレキシパグの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3及びP糖タンパク阻害

(文献12から引用改変)

表6 リオシグアトの相互作用

併用薬	臨床症状	機序
硝酸薬、NO供与薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル <b>併用禁忌</b>	降圧作用の増強	NOのcGMP産生刺激とタダラフィルのcGMP分解抑制によるcGMP増大を介する降圧作用の増強
シルデナフィル タダラフィル バルデナフィル <b>併用禁忌</b>	併用による症候性低血圧	リオシグアトのcGMP濃度増加作用とPDE5阻害薬のcGMP分解抑制による降圧作用の増強
イトラコナゾール、ボリコナゾール リトナビル含有製剤、インジナビル アタザナビル サキナビル <b>併用禁忌</b>	リオシグアトの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4阻害作用
エルロチニブ ゲフィチニブ <b>併用注意</b>	リオシグアトの血中濃度上昇による副作用発現	CYP1A1阻害作用
イストラデフィリン グラニセトロン エルロチニブ <b>併用注意</b>	併用薬の血中濃度上昇による副作用発現	リオシグアトのCYP1A1阻害作用
シクロスポリン <b>併用注意</b>	リオシグアトの血中濃度上昇による副作用発現	シクロスポリンのP糖タンパク/BCRP阻害作用
制酸剤 <b>併用注意</b>	リオシグアトのAUC及びCmax低下による効果減弱	消化管内pH上昇によるリオシグアトのバイオアベイラビリティ低下
クラリスロマイシン エリスロマイシン ネルフィナビル <b>併用注意</b>	リオシグアトの血中濃度上昇による副作用発現	CYP3A4阻害作用
フェニトイン、カルバマゼピン フェノバルビタール ボセンタン セイヨウオトギリソウ <b>併用注意</b>	リオシグアトの血中濃度低下による効果減弱	CYP3A4誘導作用

(文献13から引用改変)

P糖タンパク/breast cancer resistance protein (BCRP) の基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。さらに、リオシグアトおよび主代謝物である M-1 は *in vitro* で CYP1A1 阻害作用があるため、CYP1A1 で代謝される薬剤との併用に注意が必要となる (表 6)。

## おわりに

PAH における薬物療法は、上述したように複数薬剤の併用が一般的である。同効薬の併用や代謝酵素阻害による血中濃度上昇は過度の血圧低下や肝機能障害等の有害事象を引き起こす一方、代謝酵素誘導による血中濃度低下は作用減弱を引き起こし、病態を悪化させる可能性がある。さらに、PAH 治療薬は薬力学的特徴として血管拡張作用を有することから、薬力学的相互作用として降圧作用をもつ Ca 拮抗薬や利尿薬、硝酸薬等との併用には原則として注意が必要である。したがって、PAH 治療

薬を投与する際は、その薬物相互作用を正確に理解しておくことが重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年度改訂版), 日本循環器学会.
- 2) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al.: 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J (2015) 46, 903-975.
- 3) トラクリア®錠62.5mg医薬品インタビューフォーム (第13版), アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, 東京 (2016).
- 4) ヴォリブリス®錠2.5mg医薬品インタビューフォーム (第8版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京 (2016).
- 5) Venitz J, Zack J, Gillies H, Allard M, Regnault J, et al.: Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. J Clin Pharmacol (2012) 52, 1784-1805.
- 6) オプスミット®錠10mg医薬品インタビューフォーム (第4版), アクテリオ

ンファーマシューティカルズジャパン株式会社, 東京 (2017).

- 7) レバチオ®錠20mg医薬品インタビューフォーム (第8版), ファイザー株式会社, 東京 (2017).
- 8) アドシルカ®錠20mg医薬品インタビューフォーム (第7版), 日本新薬株式会社, 京都 (2017年).
- 9) ケアロード LA®錠60μg 医薬品インタビューフォーム (第9版), アステラス製薬株式会社, 東京 (2015).
- 10) 静注用フローラン®0.5mg医薬品インタビューフォーム (第10版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京 (2016).
- 11) トレプロスト®注射液20mg医薬品インタビューフォーム (第2版), 持田製薬株式会社, 東京 (2015年).
- 12) ベンティビス®吸入液10μg 医薬品インタビューフォーム (第4版), バイエル薬品株式会社, 大阪 (2017).
- 13) ウプトラビ®錠0.2mg医薬品インタビューフォーム (第3版), アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, 東京 (2017).
- 14) アデムパス®錠0.5mg医薬品インタビューフォーム (第5版), バイエル薬品株式会社, 大阪 (2017).