

NCGM薬物相互作用検索 (肝炎治療薬) データベース (NDIC) の構築について

国立国際医療研究センター病院薬剤部
医薬品情報管理室長
増田 純一

はじめに

近年、C型肝炎の治療法は直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs: Direct-acting antiviral agents) の登場により飛躍的に進歩し、治療効果の指標であるウイルス学的著効率 (SVR: sustained virological response) は90%を超え、C型肝炎は治療できる時代になった。また、インターフェロン (IFN) 治療は入院での導入が必要であったが、DAAsの導入により内服薬の利便性から外来で治療開始が可能になり、患者のQOLは大幅に改善した。しかしながら、HCV治療を効果的かつ安全に実施するためには、適切な薬剤の選択だけでなく、アドヒアランスの維持や薬物相互作用 (DDI) の確認は重要である。今回、肝炎治療における薬剤師の役割としてDDIの確認をより簡便に、より詳細に確認できる薬物相互作用検索 (肝炎治療薬) データベース (NDIC, NCGM Drug Interaction system) を構築したので報告する。

C型肝炎治療の進歩

肝臓がんの主な原因は、肝炎ウイルスの持続感染であり、約65%がC型肝炎ウイルス (HCV)、約15%がB型肝炎ウイルス (HBV) である。HCVに感染すると、約30%は不顕性感染となるが、約70%は顕性感染し、無症候性のキャリアとして慢性肝炎となる。その後、10~20年の年月をかけて徐々に肝臓の線維化が進み、約30~40%が肝硬変となり、そのうち年率約7%が肝がんへと進展する。従って、肝臓がんへの進展を抑えるには、早期に診断して、HCVを排除することが重要となる。

C型肝炎治療 (ジェノタイプ1b, 高ウイルス量 (難治性)) が開始された当初は、IFNのみの治療

法であり、SVR率は20%にも満たなかった。その後、リバビリン (RBV) との2剤併用療法によって40%台になり、ペグインターフェロン (PEG-IFN) とRBVの併用療法でSVR率が約50%まで上昇した。しかし、IFNとRBVの併用療法は、多くの患者において発熱、全身倦怠感、抑うつ、血球減少など副作用が発現するため、投与開始から2週間は原則入院が推奨されていた。また、HCVの遺伝子型 (ジェノタイプ, Genotype) でも治療効果が異なり、日本人に最も多いジェノタイプ1bはIFN抵抗性であり、他のジェノタイプの2a, 2bよりもIFN感受性が低いことが報告されている。その他にIFN抵抗性を示す特異的な遺伝子多型 (SNPs) としてIL28B (インターロイキン28B) のマイナータイプなどが知られている¹⁾。

2011年にDAAsのテラビック[®] (テラプレビル) が承認され、PEG-IFN/RBVとの3剤併用療法でSVR率73%の有効性を示した。しかし、まだIFNとの併用が必要であり、副作用や複雑なDDIなどの問題があった。2014年にIFNフリーのDAAsであるダクルインザ[®] (ダクラタスビル) とスンベプラ[®] (アスナプレビル) の2剤併用療法 (24週) はSVR24率84.7%を示し、HCV治療は大きく変化した (図1)。その後、ハーボニー[®] (ソホスブビル/レジパスビル), エレルサ[®] (エルバスビル), グラジナ[®] (グラゾプレビル), ジメンシー[®] (ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル), マヴィレット[®] (グレカプレビル/ピブレンタスビル) など、多くのDAAsが承認され、現在に至っている。これらのIFNフリーのDAAsによる治療は、IL28B遺伝子多型, 年齢, 性別, 開始時HCV-RNA量などの背景因子による治療効果の差は見られず、良好な治療効果を示し、患者背景に合わせた治療薬の選択が可能になった。

DAAによる治療

- 経口内服薬のみの治療
- 非常に高いSVR、優れた忍容性
- 治療期間(8~12週)

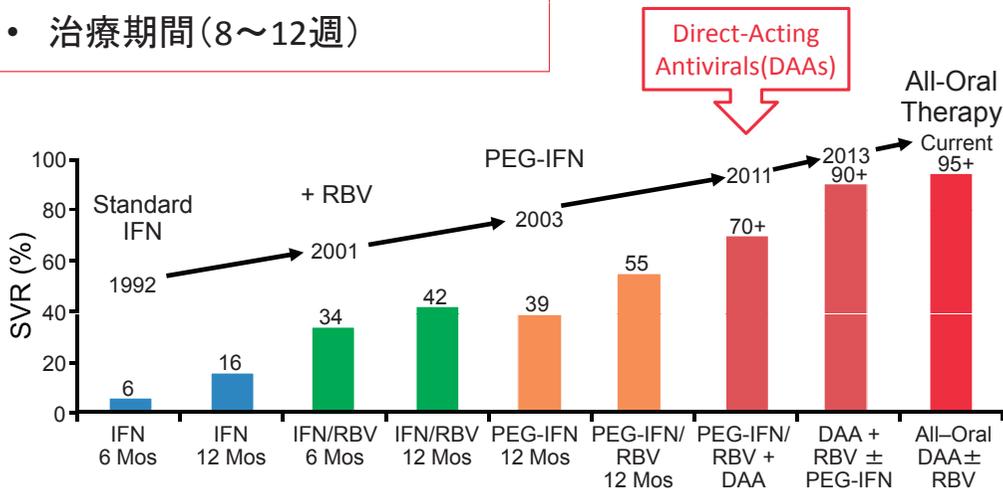


図1 C型肝炎治療の進歩

表1 主なDAAs製剤の代謝酵素等への影響

分類	一般名	略号	基質	誘導	阻害
NS3/4A	グレカブレビル	GLE	3A, P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3		P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3
	グラゾブレビル	GZR	3A4, P-gp and OATP1B1		BCRP, 3A4 (weak)
	アスナブレビル	ASV	CYP3A4, CYP3A5	3A4 (weak)	Moderate inhibitor of CYP2D6 weak P-gp and OATP1B1/1B3inhibitor
NS5A	ピブレンタスビル	PIB	P-gp		P-gp, BCRP, OATP1B1
	エルバスビル	EBR	3A4, P-gp and OATP in vitro		BCRP, P-gp (weak)
	レジパスビル	LDV	primarily excreted (>98%) unchanged in the feces, with little renal excretion, P-gp.		P-gp and BCRP (intestinal), OATP1B1/1B3 and BSEP (hepatic)
	ダクラタスビル	DCV	3A4, P-gp		P-gp, OATP1B1/1B3, OCT1, BCRP
NS5B	ソホスブビル	SOF	P-gp and BCRP		

添付文書、IF
HIV/HCV Medication guide

具体的な薬剤の選択は日本肝臓学会編「C型肝炎治療ガイドライン」を参照されたい²⁾。

薬物相互作用 (DDI) の考え方

DDIを確認する際は、一般的に多くの医師や薬剤師は添付文書の併用禁忌、併用注意やガイドライン等を確認する。添付文書は薬剤師にとって最も身近にある重要な情報源である。しかし、実際の臨床の現場では、DDIを添付文書で確認すると何も記載がないことがある。この時、添付文書に記載がないから併用は問題ないという判断にはならない。

また、添付文書に記載はあるが、例えば「血中濃度が上昇するおそれがある」、「血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある」などの記載があった場合、併用禁忌であれば使用することはないが、併用注意の場合はどう考えたら良いだろうか。添付文書以外に実際の臨床データや*vitro*のデータがあれば有用な情報となる。

しかし、このようなデータもない場合は、薬物動態や代謝酵素などによる予測を行う必要がある。代謝酵素などからのDDIの予測には限界があり、具体的な用量調節はできないが、血中濃度やAUCが増大してリスクが上昇する可能性、または減少して効果が減弱する可能性などの予測ができれば、代替薬への変更提案も可能となる。DDIは薬剤の特性や患者の状態などを踏まえて、リス

クとベネフィットを考慮して総合的に判断する必要がある。

DAAの薬物相互作用 (DDI)

HCV感染者には高齢者が多く、高齢化により慢性病（高血圧、高脂血症など）に対して多くの薬剤が併用されている。一般的に、臨床で使用される薬剤の約75%近くがチトクロム450 (CYP)で代謝を受けることが報告³⁾されており、DAAも代謝において多くのCYPやトランスポーターの関与があるため、併用薬とのDDIの確認は必須である (表1)。

DDIにより併用薬の代謝が阻害され、薬物血中濃度が上昇した場合は副作用が増強するが、代謝誘導で併用薬の薬物血中濃度が低下した場合は効果が減弱する。抗HCV薬も同様に併用により薬物血中濃度が上昇した場合は、作用が増強され副作用が増大する可能性があるが、一方、併用により抗HCV薬の薬物血中濃度が低下した場合は、作用が減弱するだけでなく、薬剤耐性を引き起こす危険性がある。薬剤耐性が生じた場合は、治療が失敗するだけでなく、その後の治療薬の選択や効果に影響が出る可能性がある。

肝臓などの代謝酵素でのDDI以外にも、薬物動態 (ADME) においてDDIは生じる。吸収では、ハーボニー配合錠に含有されているレジバスピル (LDV) は、胃内pH上昇でLDVの溶解性が低下

<p>吸収 (Absorption)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 食事の影響、カロリー • 胃酸pH • 消化管P糖蛋白 <p>OBV/PTV/r : 食後の服用 LDV: 胃内pH上昇でLDVの溶解性が低下 制酸剤 (4時間以上あける) H₂受容体拮抗剤 (同時か12時間後) PPI (空腹時に同時投与)</p>	<p>分布 (Distribution)</p> <ul style="list-style-type: none"> • アルブミン値 • 蛋白結合率 • 体脂肪、筋肉量 <p>蛋白結合率95%以上 SMV, VAN, ASV, DCV, LDV, OBV, PTV, (RTV) EBR, GZR, BCV, GLE, PIB</p>
<p>代謝 (Metabolism)</p> <ul style="list-style-type: none"> • チトクロム450 (CYP) • 肝機能 <p>OBV/PTV/r : RTV-boost</p>	<p>排泄 (Excretion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腎機能 <p>SOF (GS-331007) : 腎排泄</p> <p>各製品添付文書より作成</p>

図2 DAAの相互作用 (ADME)

するため、制酸剤は4時間以上あける、H₂受容体拮抗剤は同時か12時間後に投与する、PPIは空腹時に同時投与するなどの対応が必要となる。分布では蛋白結合率やアルブミン値の影響が考えられる。一般的に加齢に伴い、身体の脂肪区画の増

大から高親油性薬物の分布容積が増大し、消失半減期は延長する。

また、血清アルブミン値の減少は非結合薬物の血清中濃度を上昇して効果へ影響を及ぼす可能性がある。ほとんどのDAAsは蛋白結合率が95%以上

であり、分布においても影響を受ける可能性がある。排泄ではソホスビル(SOF)の代謝物(GS-331007)が腎排泄のため、重度の腎機能障害(eGFR < 30 mL / 分 / 1.73m²)または透析を必要とする腎不全の患者では禁忌となっている(図2)。

このようにDAAsは代謝酵素だけでなく、薬物動態においてDDIを生じる可能性がある。チーム医療の中で、医師や他職種から薬剤師によるDDIの確認に対するニーズは

- 添付文書(PMDA <http://www.pmda.go.jp/>)
- 日本肝臓学会HP (IFN free DAAの併用禁忌・併用注意薬) https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c
- The University of Liverpool
HCV <http://www.hep-druginteractions.org/>
HIV <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL) <http://www.easl.eu/>
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) <http://www.aasld.org/>
- HIV/HCV Medication Guide <http://www.hivmedicationguide.com/>
- HIVinSite (University of California San Francisco) <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>
- DHHSガイドライン(AIDSinfo) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>



図3 薬物相互作用確認ツール

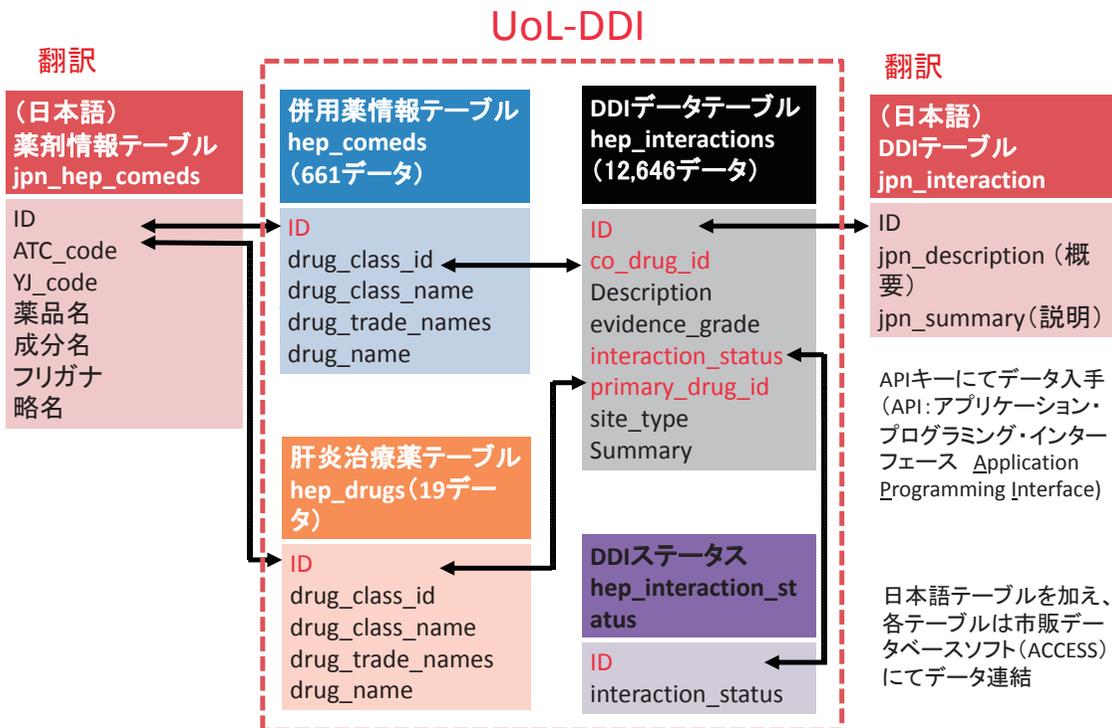
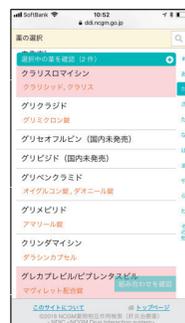


図4 UoL-DDIデータ解析と翻訳テーブル

NDIC <NCGM Drug Interaction system>



[\(https://www.ddi.ncgm.go.jp/\)](https://www.ddi.ncgm.go.jp/)

携帯 & タブレットも対応

図5 NCGM薬物相互作用検索

高い。治療効果の向上、副作用や薬剤耐性などによる治療失敗の回避、より良い医療の提供のためにも、薬剤師によるDDIの確認は重要な役割を担っている。

肝炎治療薬のDDI検索に有用な情報を図3に示した。国内添付文書情報だけでなく、様々な情報源を活用してDDIを検索する際に参考になれば幸いである。

薬物相互作用検索 (肝炎治療薬) データベース (NDIC)

先に述べたように、DAAsを使用する際は併用薬とのDDIを確認する必要がある。米国肝臓学会AASLD/感染症学会IDSAのガイドライン⁴⁾では、治療開始前にリバプール大学 (UoL) がWebで提供する肝炎薬物相互作用データベース (UoL-DDI-DB) (<http://www.hep-druginteractions.org/>) でDDIを確認したうえで使用することを推奨している。このUoL-DDIは、併用禁忌や注意の情報はもちろんのこと、併用に問題がない組み合わせの情報も多くあり、さらに薬物血中濃度、AUCの上昇・低下など具体的なDDIの報告、薬物代謝酵素によるDDIが記載されている。また、国内の添

付文書情報に比べると、10倍以上の併用薬とのDDI情報があり、非常に有用なWebサイトとなっている。一部の医療者では、以前よりUoL-DDIをはじめとする様々なDDIデータベース (DDI-DB) を活用していたが、内容が英語で記載されていること、日本国内販売と商品名が異なること、一般名も英語スペルで検索が必要なことなどの手間があった。そこでUoL-DDI-DBを日本語にして情報提供することで、日本国内の医療機関、医師、薬剤師が広く活用が可能になると考えた。UoLと何度にもわたる協議の後、2017年4月に国立国際医療研究センター (NCGM) はUoLと肝炎治療薬DDIデータの提供に関する合意を締結し、DDIデータの翻訳と肝炎薬物相互作用データベース (NDIC) を構築することとした。

最初にUoLから公開されたAPIキー (Application Programming Interface) を用いてデータベース (DB) を構成するデータテーブルを入手し、DBの構造を解析した。DBを構成するデータテーブルは、肝炎治療薬テーブル、併用薬テーブル、DDIテーブル、DDIステータステーブルであった。各データテーブルは、市販データベースソフト (Microsoft Access 2013) にてデータ連結した。

さらに、この連結データに日本語翻訳の相互作用データテーブル、UoL-DDIの薬剤テーブルに該当する日本国内の薬剤テーブルを追加してデータ連結し、翻訳用のDBを構築した(図4)。

UoL-DDI-DBの薬剤テーブルに登録されている全薬剤数は661件であり、肝炎治療薬19件、その他の併用薬642件であった。この薬剤テーブルは一般名を日本語にするとともに、国内の主な販売名称(主に先発医薬品)、ATCコード、YJコード、略名を追加した。国内販売名を登録することでUoL-DDI-DBを簡便に検索できるようにした。また、UoL-DDI-DBには、医薬品のみならず、サプリメントや脱法ドラッグなどのレクリエーションドラッグも含まれていた。これらの薬剤は独自の薬剤コードを付与して管理した。

NDICの構築に当たり最も時間を要したのはDDIデータの翻訳作業である。薬物相互作用テーブルは12,646件あり、薬剤部員約20名が分担し、用語の統一、翻訳の表記方法について共有、更新しながら日本語へ翻訳した。また翻訳内容についてはネイティブによる確認を行い、翻訳期間は約7ヵ月を要した。翻訳データをもとにWeb制作者へWeb-DBの構築を依頼し、DDI検索方法や表示方法についてDI室薬剤部員を中心に繰り返し協議し、試行期間を経て2018年3月28日にNCGM薬剤部ホームページにて一般公開した(図5)。

NDICでは、薬剤名を日本国内販売する商品名、一般名、略名を登録したことで、UoL-DDI-DBを

国内販売薬剤名で検索できるようになり、またDDIの内容について日本語で提供することで、より簡便に詳細なDDIを確認できるようになったと考える。

最後に

NDICを公開後、ホームページへ多くのアクセスがあり、また様々な感想やご意見をいただいた。NDICが臨床において少しでも患者の治療に役立つことができれば幸いである。今後はUoL-DDI-DBのみならず、国内添付文書情報も同時に検索できるように改訂する予定である。また、肝炎治療薬以外にも領域を広げ、様々な薬剤のDDIが確認できるDDI-DBの構築を目指したい。

謝辞

NDIC構築において、ご協力いただいた関係者、翻訳作業にご協力をいただいたNCGM薬剤部員に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Tanaka Y, et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* **41** : 1105~9, 2009
- 2) 日本肝臓学会:C型肝炎治療ガイドライン(第6.1版)
- 3) Guengerich FP : Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol.* **21** (1) : 70~83, 2008
- 4) AASLD/IDSA HCV Guidance : Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

