

## パキロビッドパック(リトナビル含有 COVID-19 治療薬)との薬剤相互作用 血栓止血領域における薬剤について

日本血栓止血学会学術標準化委員会:血栓止血薬とパキロビッド併用に関する小委員会

委員長 木内 英 (東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授)

委員 増田 純一 (国立国際医療研究センター病院 薬剤部 副薬剤部長)

委員 関根 祐介 (東京医科大学病院 薬剤部)

2022年3月14日作成

### I. 総論

#### 1. パキロビッドパック内容

(1) ニルマトレルビル 150mg + リトナビル 100mg

(2) リトナビル 100mg で CYP3A4 を十分に阻害し booster 効果が得られる。

2. リトナビルは主に CYP3A4 と CYP2D6 の阻害作用、CYP1A2 の誘導作用、P-糖タンパク(P-gp)の阻害作用がある。よって、

(1) CYP3A4 や CYP2D6 の基質となる薬剤はリトナビルで血中濃度が上がり、

(2) CYP1A2 の基質となる薬剤は血中濃度が下がる。

(3) P-gp 基質薬剤は血中濃度が上がる可能性がある。

(4) ただし CYP3A4 の代謝を受けるからと言って、併用で大きな影響が出るとは限らない。

#### 3. Liverpool 大学の COVID-19 薬との薬物相互作用データ(文献 1 より抜粋・和訳)

	FAVI	MOL	NMV/r	RDV	mAb Tx
アピキサバン	○	○	×	○	○
アルガトロバン	○	○	○	○	○
アスピリン	○	○	○	○	○
クロピドグレル	○	○	▲	○	○
クロピドグレル(ステント留置 6 週以内)	○	○	×	○	○
ダビガトラン	○	○	▲	○	○
ダルテパリン	○	○	○	○	○
ジピリダモール	○	○	○	○	○
エドキサバン	○	○	▲	○	○
エノキサパリン	○	○	○	○	○
フォンダパリヌクス	○	○	○	○	○

ヘパリン	○	○	○	○	○
プラスグレル	○	○	○	○	○
リバーロキサバン	○	○	×	○	○
チカグレロル	○	○	×	○	○
ワルファリン	○	○	▲	○	○

COVID-19 薬略称: FAVI: ファビピラビル(アビガン)、MOL:モルヌピラビル(ラゲブリオ)、NMV/r:ニルマトレルビル・リトナビル(パキロビッド)、RDV:レムデシビル(ベクルリー)、mAb(モノクローナル抗体製剤:ゼビュディなど)

凡例:○併用可、△軽微な相互作用、▲併用注意、×併用禁

## II. 各論 (文献1より)

### 1. ワルファリン「併用注意」:

併用データはない。ワルファリンは異なる代謝経路を持つエナンチオマーの混合物である。Rワルファリンは主に CYP1A2 と CYP3A4, S-ワルファリンは主に CYP2C9 で代謝される。パキロビッド併用によるワルファリン血中濃度が低下する可能性があり、INR をモニターすることが望ましい。

### 2. DOAC

#### (1) リバーロキサバン(イグザレルト)「併用禁忌」:

主として CYP3A4 及び CYP2J2 により代謝され、一部は P-gp 及び乳癌耐性タンパク(BCRP)によって尿中に排泄される。パキロビッド併用によって著しく血中濃度が上昇し出血リスクが増すため、併用は推奨されない。併用時は心臓専門医・血液専門医と相談すること。中止した場合、パキロビッド最終投与 3 日後に再開すること。

#### (2) アピキサバン(エリキユース)「併用注意」:

併用データなし。アピキサバンは P-gp の基質であり、CYP3A4、さらに CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 および CYP2C19 によって代謝される。リトナビルによる CYP3A4 及び P-gp 阻害により、アピキサバンの濃度が上昇し、出血のリスクが高まる可能性があるため併用は推奨されていない。しかし、米国のアピキサバンのラベルでは、必要に応じてアピキサバンを減量(=2.5mg)して使用するオプションが提示されている。またアピキサバン減量(2.5mg×1日2回)にリトナビルを併用した HIV 感染者 6 名では有害事象は報告されていない。以上より、アピキサバンについては、ガイドラインによって見解が分かっている(下表)。併用中にアピキサバンを中止できるかについては、心臓専門医/血液専門医に相談すること。中止した場合、パキロビッド最終投与から 3 日後に再開すること。

#### (3) エドキサバン(リクシアナ)「併用注意」:

併用時の PK データはない。エドキサバンは一部 CYP3A4 の代謝を受ける(IF)。P-gp の

基質であり、リトナビルの P-gp 阻害作用により血中濃度が上昇する可能性がある。パキロビッドの投与期間が短いので、併用は可能。欧州ではエドキサバン用量を半分に減量することを推奨しているが、米国では用量調節は特に推奨されていない。

(4) ダビガトラン(プラザキサ)**「併用注意」**:

併用時の PK データはない。ダビガトランは CYP450 で代謝されないが、ダビガトランのプロドラッグは P-gp の基質であるため、リトナビルによる濃度上昇がありうる。リトナビル併用単回投与ではダビガトラン AUC, Cmax に違いはなかったが、別々に投与されたときに AUC 29%上昇した。軽・中等度腎機能低下患者で併用するときは減量が推奨され、重度腎機能低下患者での併用は推奨されない。

(5) アルガトロバン(スロンノン、ノバスタン、アルガトロバン)**「併用可」**:

併用データなし。In vitro では CYP3A4 代謝を一部受けていたが、ヒトにおける検討では強力な CYP3A4 阻害薬の併用でも薬物動態に変化がなかったことから、CYP3A4 は主な代謝経路ではないと考えられている。よってパキロビッド併用による影響はないものと考えられる。

### 3. 抗血小板薬

(1) アスピリン**「併用可」**:

アスピリンは腸管での吸収過程及び生体内(主として肝臓)でサリチル酸に加水分解され、さらにグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝され、尿中に排出される。従って、アスピリンとパキロビッド併用による臨床的に重要な相互作用は考えにくい。

(2) ジピリダモール(ペルサンチン)**「併用可」**;

併用データはない。ジピリダモールは UGTs、特に UGT1A でグルクロン酸抱合を受ける。リトナビル併用によって、UGT が誘導されるため血中濃度が低下する可能性があるが、UGT 誘導まで時間がかかる一方でパキロビッド治療期間が短いため、用量調整は不要とされている。

(3) クロピドグレル(プラビックス)**「併用注意～禁忌」**:

パキロビッド併用によりクロピドグレルの効果を減弱させる可能性がある。血栓症のリスクが非常に高い患者(例えば、少なくとも冠動脈ステント留置後 6 週間以内)には、併用を避けるべきである。しかし、その他の条件(例えば、アスピリンの代替としてクロピドグレルを使用する場合、または冠動脈ステント血栓症のリスクが高い冠動脈ステント留置後の臨界期以外に使用する場合)は、パキロビッド併用による効果の低下を許容することができる、一部の患者ではニルマトルビル/リトナビルによる治療中もクロピドグレル継続できる場合がある。クロピドグレルは CYP3A4、2B6、2C19 及び 1A2 を介して活性代謝物に変換される。クロピドグレルとリトナビル併用の HIV 感染者では、リトナビルがクロピドグレルの活性代謝物の AUC と Cmax を減少させ、そのうち 44%において、血小板凝集の抑制が不十

分であった。一方、プラスグレルをリトナビルと併用した場合、血小板凝集抑制作用は変化しないことが確認されており、パキロビッド使用時は、クロピドグレルのプラスグレルへの変更が考慮されるべきである。

(4) プラスグレル(エフィエント)「併用可」:

リトナビル併用データあり。プラスグレルは CYP3A4 と CYP2B6 によって活性化を受けるため、併用時は活性化体濃度が 52%低下するが、抗血小板効果は減弱しなかった。逆にクロピドグレルは著明な抗血小板効果の減弱を認めた。パキロビッド併用時はプラスグレルがクロピドグレルの代替薬となりうる。

(5) チカグレロル(ブリリンタ)「併用禁忌」:

チカグレロルは CYP3A4 による代謝を受けるため、パキロビッド併用により血中濃度が大幅に上昇する。プラスグレルで代替可能であるため、変更を検討すること。

#### 4. ヘパリン

(1) 未分画ヘパリン(ヘパリン)「併用可」:

ヘパリンは主に網内系で除去・排泄されるため、併用による相互作用は起こりにくい。

(2) ダルテパリン(フラグミン)「併用可」:

ダルテパリンはほとんど CYP による代謝を受けず、未変化体で尿中に排泄される。

(3) エノキサパリンナトリウム(クレキサン)「併用可」:

エノキサパリンは大半が CYP による代謝を受けず、未変化体で尿中に排泄される。

(4) フォンダパリヌクス(アリクストラ)「併用可」:

併用データなし。しかしフォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与後、ほとんど代謝されずに尿中に排泄されるため、相互作用は考えにくい。

#### 5. その他 (文献1、2に情報ないため、インタビューフォームを参照)

(1) トラネキサム酸:健康成人にトラネキサム酸 500mg を単回筋肉内投与又は 1,000mg を単回静脈内投与した場合、投与後 24 時間以内に投与量のそれぞれ 80%及び 76%が未変化体として尿中に排泄された(インタビューフォーム)。CYP との関連は考えにくい。

(2) トロンボモデュリン:健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静脈内投与した試験において、投与終了後 48 時間までの尿中に、投与した量の 54~74%のトロンボモデュリン アルファ (ELISA にて検出)が回収されたことから、静脈内投与されたトロンボモデュリン アルファはその多くが代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄されるものと考えられた(インタビューフォーム)。CYP との関連は考えにくい。

(3) メシル酸ナファモスタット(フサン):主として、血液及び肝で加水分解を受け、構成成分である 6-アミジノ-2-ナフトール(以下、アミジ ノナフトール)及び p-グアニジノ安息香酸に分解され、更に主としてグルクロン酸抱合を受けるものと推定される(ラット、イヌ)(インタ

ビューフォーム)。CYP との関連は考えにくい。

(4) 血栓溶解剤(rt-PA):動物でのデータ(ラット)。ラットに 125I-アルテプラーゼを静脈内投与したとき、血漿中において  $\alpha$ 2-macroglobulin,  $\alpha$ 2-plasmin inhibitor, C1-esterase inhibitor 等との複合体を速やかに形成して不活性化され、肝のリソゾームに速やかに取り込まれ、低分子化するものと推察された。アルテプラーゼ静脈内投与後の尿中には分子量 1.4 万以下の代謝物のみが認められた(インタビューフォーム)。以上より CYP との関連は考えにくい。

#### 参考文献

1. University of Liverpool, Liverpool Drug Interaction Group; Interactions with COVID-19 Antiviral Therapies, updated 24, Feb, 2022
2. 日本医療薬学会:パキロビッド(ニルマトレルビル・リトナビル)の薬物相互作用マネジメントの手引き(第1版)、2022年2月
3. Pfizer Europe MA EEIG, Paxlovid epar product information
4. インタビューフォーム(本文中記載薬剤全て)