

薬物相互作用 (25—C型肝炎治療薬テラプレビルにおける 薬物相互作用)

山路和彦, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (25. drug interaction of Telaprevir, a C-type viral hepatitis drug)

Kazuhiko Yamaji, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) は、1989年、米国の Chooらによって発見されたこと¹⁾、従来、非A非B型肝炎と診断されていた患者の9割以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上がHCVによる肝障害であることが明らかになった。現在、HCVキャリアは全世界で1億7,000万人、本邦で150万~200万人と推定されている。HCV感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約30%であり、感染例の約70%でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性化した場合、ウイルスの自然排除は稀であり(年率0.2%)、HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する²⁾。インターフェロン(interferon; IFN)による治療は、1986年、Hoofnagleらが、非A非B型肝炎に対してヒト組み換えIFN α を投与し、トランスアミナーゼの正

常化を確認したことに始まり³⁾、欧米で1991年、本邦では1992年から、C型肝炎に対するIFN治療の一般臨床での使用が開始された。

C型肝炎治療の目標は、HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、すなわち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑制することにある。ペグインターフェロン(pegylated interferon; Peg-IFN)とリバビリン(ribavirin; RBV)の併用が標準的な抗ウイルス療法となつて著効(sustained virological response; SVR)率は向上したが、難治性であるHCVジェノタイプ1型・高ウイルス量症例では同療法においてもSVR率が40~50%であり、約半数の症例ではHCVが排除できない。近年、治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して多くの新規抗ウイルス薬が開発され、2011年11月には、第1世代プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルがタイプ1型高ウイルス量症例に対して一般臨床で使用可能となった。テラプレビル+Peg-IFN α -2b+RBV 3剤併用療法により、初回治療のSVR率は約70%と向上し、抗ウイルス効果は増強したが、高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の出現など副作用も増加した⁴⁻⁸⁾。一方で、現在、わが国におい

て第2世代プロテアーゼ阻害剤(TMC435, MK7009, BI-201335)とPeg-IFN+RBVとの3剤併用療法、ならびにIFN freeであるプロテアーゼ阻害剤/NS5A阻害剤の内服剤による抗ウイルス療法などの臨床試験が進んでいる。こうした直接型C型肝炎ウイルス阻害薬(direct anti-viral agents; DAAs)は、副作用が非常に少なく、また初回治療のSVR率80%以上と更なる抗ウイルス効果の向上が報告されており、今後期待がもたれる。

テラプレビル

C型慢性肝炎治療薬：テラプレビル(テラピック錠250mg)は2011年11月発売となった。効能・効果は「血中HCV RNA量が高値の未治療患者、インターフェロン製剤の単独療法又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者におけるセログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b)のC型慢性肝炎患者でのウイルス血症の改善)」であり、用法・用量は「ペグインターフェロンアルファ-2b及びリバビリンとの併用療法で1回750mgを1日3回食後投与、投与期間は12週間」と設定されている。

C型慢性肝炎の治療目標は、HCV

平成24年8月受理
〒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

の排除である。治療は、IFN（イン
トロンAなど）での単独療法が主流
であったが、2001年、RBVの登場
で、IFN+RBV 併用療法が標準治療
となった。その後、改良されたIFN
製剤として Peg-IFN が登場し、最近
では Peg-IFN+RBV 併用療法（48週
間）が一般的に行われている。

しかし、日本人に最も多い「ジェ
ノタイプI型・高ウイルス量」の難
治性C型慢性肝炎の患者では、SVR
率は約50%と低い。また、効果不
十分例では治療期間の延長が推奨さ
れているが、その有効性に関するエビ
デンスは十分には得られていないの
が現状である。そうしたことから臨
床現場では、今以上に治療効果が
高い新たな治療薬の開発が熱望され
ていた。

テラプレビルは、HCVの複製に必
須の酵素であるNS3-4A-セリンプロ
テアーゼを選択的に阻害すること
で、HCVの増殖を抑制する薬剤であ
る。IFN α -2a又はIFN α -2bと併用す
ることで、抗ウイルス作用の相加的
な増強を示すことが確認されてい
る。国内の臨床試験では、テラプレ
ビルを含む3剤併用療法（テラプレ

ビル+Peg-IFN α -2b+RBV）は、従
来の2剤併用療法（Peg-IFN α -2b+
RBV）に比べて、治療効果の改善と
治療期間の短縮が確認されている。
さらに、従来の治療法で再燃した患
者や無効な患者においても有効性が
認められている⁹⁾。

ただし、テラプレビルを含む3剤
併用療法は、既存の2剤併用療法よ
りも副作用発現率が高く、特に皮膚
症状については、今までの臨床試験
で重篤な事例も多数報告されている
ので十分な注意が必要である¹⁰⁾。ま
た、市販後調査において、急性腎不
全等の重篤な腎機能障害が報告され
ており、リスク・ベネフィットを考慮
した上での投与が必要とされている。

相互作用

テラプレビルは代謝酵素チトクロ
ームP450 3A4/5（CYP3A4/5）阻害
作用を有することから、CYP3A4/5
により代謝される薬剤と併用したと
き、併用薬剤の血中濃度を上昇させ
るおそれがある。

また、テラプレビルはCYP3A4に
よって代謝されることから、CYP3A4
を誘導する薬剤と併用したときテラ

プレビルの血中濃度が低下し、
CYP3A4を阻害する薬剤と併用し
たときテラプレビルの血中濃度が上
昇するおそれがある。なお、テラプ
レビルは時間依存的（非可逆的）な
CYP3A4阻害作用を示すことから、
テラプレビル投与終了（又は中止）
後、少なくとも7日間は併用禁忌薬
剤（リファンピシンを除く）を投与
しないようにする必要がある。同様
に、少なくとも7日間は併用注意薬
剤についても慎重に投与する必要が
ある¹¹⁾。

テラプレビルのCYP3A4/5阻害
作用による併用薬剤との相互作用を
表1、CYP3A4誘導薬剤とテラプレ
ビルとの相互作用を表2、CYP3A4
阻害薬剤とテラプレビルとの相互作
用を表3に示す。また、機序不明の
相互作用を表4に示す。

おわりに

昨今、新薬が次々と開発され、薬
物治療の多様性に伴い多くの薬物間
相互作用に注意する必要性が増して
いる。特にHCVとHIVの重複感染
患者においては、副作用・相互作用
のデータの集積がこれから必要であ

表1 テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用による併用薬剤との相互作用（併用薬剤の作用増強）

薬剤名		臨床症状	相互作用の機序
一般名	商品名		
キニジン硫酸塩水和物 ペプリジル塩酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 ビモジド	硫酸キニジン ペプリコール タンボコール プロノン アンカロン オーラップ	不整脈 血液障害 血管痙攣 等	テラプレビルのチトクロームP450阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的なQT延長を起こす。 <div style="text-align: right;">併用禁忌</div>
エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	クリアミン ジヒデルゴット エルゴメトリンマレイン酸塩 メテルギン	末梢血管攣縮 末梢血管虚血 等	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 <div style="text-align: right;">併用禁忌</div>
トリアゾラム	ハルシオン	過度の鎮静 呼吸抑制 等	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、トリアゾラムの代謝が阻害される。 <div style="text-align: right;">併用禁忌</div>
ロバスタチン シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物	（国内未発売） リボバス リビトール、カデュエット	横紋筋融解症を含むミオパチー 等	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 <div style="text-align: right;">併用禁忌</div>

アルフゾシン バルデナフィル塩酸塩水和物 シルデナフィルクエン酸塩 (肺高血圧を適応とする場合) タダラフィル (肺高血圧を適応とする場合)	(国内未発売) レビトラ レバチオ アドシルカ	低血圧 不整脈	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用禁忌
プロナンセリン	ロナセン	プロナンセリンの作用増強	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、プロナンセリンの代謝が阻害される。 併用禁忌
コルヒチン (肝臓または腎臓に障害のある患者に使用する場合)	コルヒチン	コルヒチンの作用増強	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、コルヒチンの代謝が阻害される。 併用禁忌
ジゴキシン	ジゴキシン	ジゴキシンのAUC上昇 ジゴキシンの体内暴露量の増加による作用増強	テラプレビルのP-糖蛋白質阻害作用によりジゴキシンの排出が阻害される。 併用注意
アルプラゾラム	ソラナックス	アルプラゾラムのAUC上昇 アルプラゾラムの体内暴露量の増加	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、アルプラゾラムの代謝が阻害される。 併用注意
ミダゾラム	ドルミカム	ミダゾラムのAUC上昇 過度の鎮静 呼吸抑制 等	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、ミダゾラムの代謝が阻害される。 併用注意
プレドニゾン (全身投与) メチルプレドニゾン (全身投与)	プレドニン メドロール、ソル・メドロール	これらの薬剤の血中濃度の上昇 これらの薬剤の作用増強による副作用発現の増加	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド	フルタイド、アドエア パルミコート、シムビコート	これらの薬剤の血中濃度の上昇 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
シクロスポリン タクロリムス水和物 シロリムス エベロリムス	ネオオーラル、サンディミュン プログラフ (国内未発売) アフイニトール、サーティカン	これらの薬剤の血中濃度の上昇による腎障害等の副作用の発現	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
リドカイン塩酸塩 (全身投与)	キシロカイン	リドカインの血中濃度の上昇	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、リドカイン塩酸塩の代謝が阻害される。 併用注意
シルデナフィルクエン酸塩 (勃起不全を適応とする場合) タダラフィル (勃起不全を適応とする場合)	バイアグラ シアリス	これらの薬剤の血中濃度の上昇による関連する有害事象の発現	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル塩酸塩	アムロジン、ノルバスク ヘルベッサー ムノバル ベルジピン アダラート バイミカード ワソラン	これらの薬剤のAUC上昇 これらの薬剤の体内暴露量の増加による降圧作用の増強および副作用発現の増加	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
ボセンタン水和物	トラクリア	ボセンタンのAUC上昇 ボセンタンの血中濃度の上昇	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。 併用注意
サルメテロールキシナホ酸塩	セレベント、アドエア	サルメテロールの血中濃度上昇によるQT延長	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、サルメテロールの代謝が阻害される。 併用注意
トラゾドン塩酸塩	レスリン、デジレル	トラゾドンの血中濃度上昇 悪心、眩暈、低血圧、失神	テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用により、トラゾドンの代謝が阻害される。 併用注意

(文献11から引用、改変)

表2 併用薬剤のCYP3A4誘導作用によるテラプレビルとの相互作用（テラプレビルの作用減弱）

薬剤名		臨床症状	相互作用の機序
一般名	商品名		
リファンピシン	リファジン, リマクタン	テラプレビルの効果減弱	リファンピシンのCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 併用禁忌
カルバマゼピン リファブチン	テグレート ミコブティン	テラプレビルの効果減弱	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 同時に, テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
フェノバルビタールナトリウム フェニトイン	フェノバル アレビアチン, ヒダントール	テラプレビルの効果減弱 これらの薬剤の血中濃度の変化	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 併用注意
デキサメタゾン（全身投与）	デカドロン	テラプレビルの効果減弱	デキサメタゾンのCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 併用注意
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		テラプレビルの効果減弱	セイヨウオトギリソウのCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 併用注意
エファビレンツ	ストックリン	テラプレビルの効果減弱	エファビレンツのCYP3A4誘導作用により, テラプレビルの代謝が促進される。 併用注意

（文献11から引用，改変）

表3 併用薬剤のCYP3A4阻害薬剤によるテラプレビルとの相互作用（テラプレビルの作用増強）

薬剤名		臨床症状	相互作用の機序
一般名	商品名		
イトラコナゾール ケトコナゾール ボサコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシンエチルコハク酸エステル テリスロマイシン トロレアンドマイシン	イトリゾール （国内未発売） （国内未発売） クラリシッド, クラリス エリスロシン （国内未発売） （国内未発売）	テラビックの血中濃度およびこれらの薬剤の血中濃度が上昇 QT延長を起こす可能性あり	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により, テラプレビルの代謝が阻害される。 同時に, テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。 併用注意
ボリコナゾール	ブイフェンド	テラビックの血中濃度上昇 ボリコナゾールの血中濃度の上昇 又は低下 QT延長を起こす可能性あり	ボリコナゾールのCYP3A4阻害作用により, テラプレビルの代謝が阻害される。 同時に, テラプレビルのCYP3A4/5阻害作用によりボリコナゾールの代謝が阻害される。 併用注意

（文献11から引用，改変）

表 4 機序不明の相互作用

薬剤名		臨床症状	相互作用の機序
一般名	商品名		
ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー	ゾルピデムの AUC 低下	機序不明 併用注意
メサドン	(国内未発売)	メサドンの AUC 低下	機序不明 併用注意
エチニルエストラジオール/ ノルエチステロン	ルナベル	エチニルエストラジオールの AUC 低下	機序不明 併用注意
エシタロプラム	レクサプロ	エシタロプラムの AUC 低下	機序不明 併用注意
ワルファリンカリウム	ワーファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を 与える	テラプレビル [®] の肝薬物代謝酵素の関与が考えら れるが機序不明 併用注意
アタザナビル硫酸塩 ダルナビル/リトナビル ホスアンブレナビルカルシウム水和物 /リトナビル ロピナビル/リトナビル	レイアタツ ブリジスタ/ノービア レクシヴァ/ノービア カレトラ	アタザナビルの AUC	テラプレビル [®] の肝薬物代謝酵素の関与が考えら れるが機序不明これらの薬物との併用により、 テラプレビル [®] の代謝が促進されるが機序不明 併用注意
テノホビルジソプロキシフマル酸塩	ビリアード、ツルバダ	テノホビルの AUC 上昇	機序不明 併用注意

(文献11から引用、改変)

るが、今後多くの薬剤の開発が容易に想定でき、より厳格な薬剤情報・薬剤管理が必要となってくるであろう。常に最新の情報を収集し、把握しておくことが必要不可欠である。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* (1989) 244, 359-362.
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* (1990) 12, 671-675.
- 3) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* (1986) 315, 1575-1578.
- 4) Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H : Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* (2012) 19, e134-142.
- 5) Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP : Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* (2009) 360, 1839-1850.
- 6) Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* (2012) 56, 78-84.
- 7) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ : PROVE1 Study Team : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* (2009) 360, 1827-1838.
- 8) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, et al. : PROVE3 Study Team : Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* (2010) 362, 1292-1303.
- 9) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, et al. : ADVANCE Study Team : Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* (2011) 364, 2405-2416.
- 10) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, et al. : REALIZE Study Team : Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* (2011) 364, 2417-2428.
- 11) テラビック[®]錠250mg医薬品インタビュフォーラム (第3版), 田辺三菱製薬株式会社, 大阪 (2012).