

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

劇薬  
処方せん医薬品

抗ウイルス剤

**テラビック<sup>®</sup>錠 250mg****TELAVIC<sup>®</sup> Tablets 250mg**

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬，処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中 テラプレビル 250mg 含有
一般名	和名：テラプレビル 洋名：Telaprevir
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011 年 9 月 26 日 薬価基準収載年月日：2011 年 11 月 25 日 発 売 年 月 日：2011 年 11 月 28 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本 IF は 2011 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。  
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。  
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 12
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 13
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
7. 溶出性…………… 13
8. 生物学的試験法…………… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
11. 力価…………… 14
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 14
14. その他…………… 14

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 18

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 29
2. 薬理作用…………… 29

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 32
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 41
3. 吸収…………… 43
4. 分布…………… 43
5. 代謝…………… 46
6. 排泄…………… 47
7. 透析等による除去率…………… 47

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 48
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 48
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 49
5. 慎重投与内容とその理由…………… 49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 51
7. 相互作用…………… 53
8. 副作用…………… 67
9. 高齢者への投与…………… 82
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 82
11. 小児等への投与…………… 83
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 83
13. 過量投与…………… 83
14. 適用上の注意…………… 84
15. その他の注意…………… 84

16. その他	84
---------	----

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	85
2. 毒性試験	86

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	90
2. 有効期間又は使用期限	90
3. 貯法・保存条件	90
4. 薬剤取扱い上の注意点	90
5. 承認条件等	90
6. 包装	90
7. 容器の材質	90
8. 同一成分・同効薬	91
9. 国際誕生年月日	91
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	91
11. 薬価基準収載年月日	91
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	91
14. 再審査期間	91
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	91
16. 各種コード	91
17. 保険給付上の注意	92

#### X I. 文献

1. 引用文献	93
2. その他の参考文献	94

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	99

#### X III. 備考

その他の関連資料	102
----------	-----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

テラプレビルは、田辺三菱製薬株式会社が米国 Vertex Pharmaceuticals Incorporated (以下、Vertex 社)より導入した、C 型肝炎ウイルス(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新規の HCV NS3-4A セリンプロテアーゼ阻害剤である。テラプレビルは、HCV NS3-4A プロテアーゼに対して、可逆的で、かつ共有結合性の、強固で遅い結合様式を有する阻害剤であり、*in vitro*細胞系で HCV レプリコン RNA の複製を阻害し、インターフェロンアルファ-2a 又は 2b と相加的な抗ウイルス作用を示す。HCV 感染の *in vivo* モデル(HCV genotype 1b 感染ヒト肝キメラマウス)に対し、単独経口投与によりウイルス血症の改善作用を示す。

C 型肝炎に対する抗ウイルス療法としては、2004 年にはペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)とリバビリンとの 48 週併用投与、更に 2007 年にはペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)とリバビリンとの 48 週併用投与が承認され、現在の標準療法とされている。しかしながら、日本人に多い「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の患者に対する治療効果は必ずしも満足できるものでなく、ペグインターフェロン製剤及びリバビリンの 48 週併用投与でさえ、HCV RNA 持続陰性化(SVR)率は約 50%にとどまっている。また、効果不十分例に対しては治療期間の延長が推奨されているものの、その有効性については十分なエビデンスが得られていない。このため新しい C 型肝炎治療薬の開発目標としては、①有効性(SVR 率)の更なる向上、②治療期間の短縮化、③治療効果不十分例に対する治療機会の提供が求められていた。

本邦では田辺三菱製薬株式会社が、C 型肝炎におけるウイルス血症の改善を目的として開発を行い、臨床試験においてペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)とリバビリンとの 3 剤併用による有効性と安全性が確認され、2011 年 1 月に申請を行い、2011 年 9 月に承認を取得し、同年 11 月に販売を開始した。なお、海外では 2011 年 5 月に米国で、2011 年 8 月にカナダで、いずれも Vertex 社が承認を取得し、欧州では 2011 年 9 月に Janssen Cilag International NV が承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) C 型肝炎ウイルス(HCV) NS3-4A プロテアーゼ阻害剤である。
- (2) ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test : 5.0 Log IU/mL 以上)の C 型肝炎患者のうち、初回治療の患者を対象とした本剤とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンの 3 剤併用療法の SVR 率は 73.0%と、優れた有効性が得られた。
- (3) 本剤を 12 週間併用投与することで、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)とリバビリンの治療期間が 24 週間に短縮可能となり且つ効果を示した。

(4) 前治療後,持続陰性化に至らなかった再燃例の SVR 率は 88.1%,無効例の SVR 率は 34.4%と,治癒を目的とした治療機会を提供する。

(5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において,安全性評価対象例 267 例全例に 3,903 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」 243 例(91.0%),「発熱」 218 例(81.6%),「白血球数減少」 191 例(71.5%),「血小板数減少」 176 例(65.9%),「血中尿酸増加」 162 例(60.7%),「倦怠感」 155 例(58.1%),「ヒアルロン酸増加」 135 例(50.6%),「食欲減退」 113 例(42.3%),「発疹」 103 例(38.6%),「頭痛」 95 例(35.6%),「脱毛症」 93 例(34.8%),「不眠症」 81 例(30.3%),「血中クレアチニン増加」 80 例(30.0%)等であった。(承認時)

なお,本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)\*,多形紅斑\*,薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)\*,貧血\*,ヘモグロビン減少,敗血症\*,血液障害(汎血球減少\*,好中球減少,血小板減少,白血球減少),肺塞栓症\*,血栓塞栓症\*,失神\*,せん妄\*,意識消失,躁状態\*,抑うつ,呼吸困難,網膜症,自己免疫現象,白内障\*,糖尿病がある。

\* 国内第Ⅲ相臨床試験で発現した重篤な副作用。その他は,国内第Ⅲ相臨床試験で発現した非重篤な副作用のうち,ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンの添付文書において「重大な副作用」とされている事象。(承認時)

(6) 有効成分が難溶性薬物であるため,製剤化により溶解性を向上させている。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名 :

テラビック錠 250mg

(2) 洋名 :

TELAVIC Tablets 250mg

(3) 名称の由来 :

telaprevir for hepatitis C に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

テラプレビル(JAN)

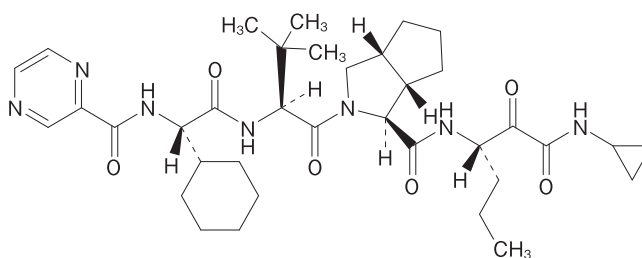
(2) 洋名(命名法) :

Telaprevir (JAN)

(3) ステム :

抗ウイルス剤(未定義のグループ) : -vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{36}H_{53}N_7O_6$

分子量 : 679.85

5. 化学名(命名法)

(1*S*,3*aR*,6*aS*) - 2 - ((2*S*) - 2 - {(2*S*) - 2 - Cyclohexyl - 2 - [(pyrazin - 2 - ylcarbonyl)amino]acetylamino} - 3,3 - dimethylbutanoyl) - *N* - [(3*S*) - 1 - cyclopropylamino-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-1-carboxamide(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MP-424 (記号番号)

7. CAS 登録番号

402957-28-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性：

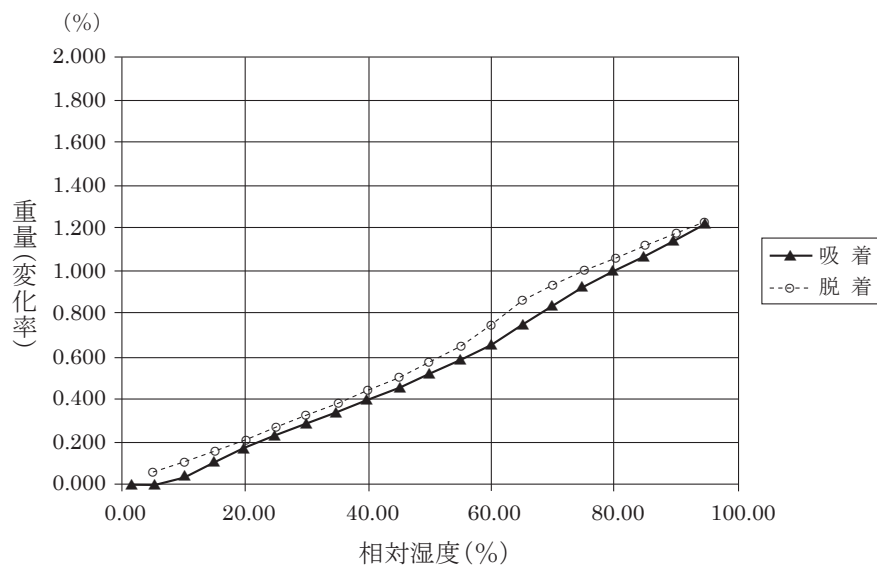
(室温)

溶媒	溶解度(mg/mL)	溶解性(日局での表現)
水	0.0047	ほとんど溶けない
pH1 緩衝液	0.0045	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液	0.0048	ほとんど溶けない
1%ラウリル硫酸ナトリウム液	0.45	極めて溶けにくい
ポリエチレングリコール 400	0.42	極めて溶けにくい
プロピレングリコール	0.73	極めて溶けにくい
ジクロロメタン	366	溶けやすい
メタノール	34.1	やや溶けやすい
アセトン	5.02	溶けにくい

##### (3) 吸湿性：

水分吸脱着のヒステリシスループを次に示す。

相対湿度 60%では 0.7%，95%では 1.2%の質量増加を認めた。



テラプレビルの水分吸脱着

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

約 246℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

室温での 1-オクタノール／水の分配係数(LogP)は次の通りである。

(室温)

水層の pH	LogP
1	3.96
5	3.87
7	4.00

(7) その他の主な示性値：

1) 水溶液の pH は 6.02 であった。

2) 旋光度： $-0.250^{\circ}$  (5.0mg/mL ジクロロメタン, セル長 100mm, 24.5°C)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	30°C, 65%RH		ポリエチレン袋 (二重)+アルミニウム袋	2年	変化なし
加速試験*1	40°C, 75%RH		ポリエチレン袋 (二重)+アルミニウム袋	6ヵ月	水分のわずかな増加が認められたが,他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*2	60°C	ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度*2	25°C, 75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	水分のわずかな増加が認められたが,他の試験項目は変化なし。
	光*1	25°C, 60%RH, ICH Q1B (オペシ ョン 2)適合ランプ	シャーレ (開放)	120万 lx・h*3	変化なし

\*1. 試験項目：性状, 純度試験, 水分, 含量

\*2. 試験項目：性状, 純度試験, 水分, 結晶性, 含量

\*3. 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m<sup>2</sup>以上

## 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法


## 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

有効成分・含量 (1錠中)	テラプレビル 250mg			
性状・剤形	白色・素錠			
外形				
規格	長径 (mm) 16.3	短径 (mm) 8.1	厚さ (mm) 約 6.3	重量 (mg) 約 650

#### (2) 製剤の物性 :

該当資料なし

#### (3) 識別コード :

TA145

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1錠中 テラプレビル 250mg 含有

#### (2) 添加物 :

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート, ラウリル硫酸ナトリウム, 無水リン酸水素カルシウム, クロスカルメロースナトリウム, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, フマル酸ステアリルナトリウム

#### (3) その他 :

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH		PTP +アルミニウム袋(乾燥剤入り)	2年	類縁物質のわずかな増加が認められたが、他の試験項目は変化なし。
加速試験	40°C, 75%RH		PTP +アルミニウム袋(乾燥剤入り)	6ヵ月	類縁物質の増加, 溶出率のわずかな低下及び硬度の低下が認められたが、他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度	50°C,	PTP +アルミニウム袋(乾燥剤入り)	3ヵ月	類縁物質の増加, 溶出率の低下及び硬度の低下が認められたが、他の試験項目は変化なし。
	湿度	25°C, 75%RH	シャーレ(開放)	3ヵ月	類縁物質の増加, 溶出率の低下, 硬度の低下及び水分の増加が認められたが、他の試験項目は変化なし。
	光	25°C, D65 ランプ	シャーレ(開放)	120万 lx・h*	性状が変化(白色の素錠→微黄色の素錠)し、類縁物質の増加, 溶出率の低下, 硬度の低下及び水分の増加が認められたが、他の試験項目は変化なし。

\* 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup> 以上  
 試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 溶出試験, 硬度, 水分, 結晶性, 含量

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

#### 7. 溶出性

試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→100) 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 45 分間の Q 値は 80% である。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の長期保存試験及び加速試験において、分解物(代謝物 M0)の増加が認められている。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a)又はII (1b))の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) 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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用に際しては, HCV RNA が陽性であることを確認すること。
- (2) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は, 血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 Log IU/mL 以上に相当することを確認すること。
- (3) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては, 自己免疫性肝炎, アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと, 肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。また, 組織像又は肝予備能, 血小板数等により慢性肝炎であることを確認すること。

#### <解説>

- (1)～(3)本剤, ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンの 3 剤併用治療は C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善のための治療であり, 効能・効果以外の肝炎への使用を避けるために設定した。

### 2. 用法及び用量

通常, 成人には, テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し, 投与期間は 12 週間とする。

本剤は, ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用すること。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤は 12 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)
- (3) 本剤, ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンを併用する場合には, 3 剤併用投与で治療を開始し, 本剤投与終了後, 引き続きペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンによる 2 剤併用を実施する。なお, 本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンは 24 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)

- (4) 本剤を空腹時に服用した場合は、十分な血中濃度が得られないため、必ず食後に服用するように患者に指導すること。また、投与間隔等を調節するよう、以下の内容も踏まえて患者に指導すること。（「薬物動態」の項参照）
- 1) 低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、高脂肪食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度が低下するとの報告がある。
  - 2) 臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後にて 8 時間間隔投与で検討されている。
- (5) ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1 回 1.5 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与する。
- (6) リバビリンは、通常、成人には、下記の用法・用量で経口投与する。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

リバビリンの投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特に、投与開始前のヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には、リバビリンの投与量を 200mg 減量し、下記の用法・用量で経口投与する。

患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量		
	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	400mg	200mg	200mg
60kg を超え 80kg 以下	600mg	200mg	400mg
80kg を超える	800mg	400mg	400mg

- (7) 本剤とペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下記を参考にリバビリンの用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。なお、リバビリンの最低用量は 200mg/日までとする。

ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤
12g/dL 未満に減少	200mg 減量： 1,000mg/日投与の場合は 400mg 減量	用量変更なし	
10g/dL 未満に減少	200mg 減量		
8.5g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

上記の基準に加えて、ヘモグロビン濃度が 1 週間以内に 1g/dL 以上減少し、その値が 13g/dL 未満の場合は、リバビリンを更に 200mg 減量する。

- (8) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が 4,000/mm<sup>3</sup> 以上又は好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤
白血球数	1,500/mm <sup>3</sup> 未滿に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未滿に減少			
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未滿に減少			
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未滿に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未滿に減少			
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未滿に減少			

- (9) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未滿、好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未滿あるいは血小板数が 120,000/mm<sup>3</sup> 未滿の患者、高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。

<解説>

- (1)～(3) 国内臨床試験において、本剤 12 週間、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリン 24 週間の投与で有効性及び安全性が確認されている。しかし、本剤を単独投与した場合及び本剤は 12 週間を超えて投与した場合並びにペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは 24 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立してない。
- (4) 本剤を空腹時投与した場合は、十分な血中濃度が得られないため、治療効果を得るためには食後に服薬する必要がある。また、国内臨床試験において本剤は 8 時間間隔投与で有効性及び安全性が確認されている。（「VII. 薬物動態に関する項目」の「1-(5) 食事・併用薬の影響」及び「1-(3)-3) 投与間隔を変えた場合の血漿中濃度シミュレーション」の項参照）
- (5) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用法・用量についても記載した。

- (6) 本剤はリバビリンと併用するため、リバビリンの用法・用量についても記載した。なお、国内臨床試験において投与開始前のヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には、リバビリンの投与量を 200mg 減量し、有効性及び安全性が確認されている。
- (7) 国内臨床試験においてヘモグロビン濃度低下が高頻度で発現したことから設定した。なお、国内臨床試験は本規定に従い実施し、有効性及び安全性を確認している。
- (8) 国内臨床試験において白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少が高頻度で発現したことから設定した。なお、国内臨床試験は本規定に従い実施し、有効性及び安全性を確認している。
- (9) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与において、使用上の注意に該当する患者ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められた。
- これらに該当する患者への投与を行う場合には、投与開始から 2 週間は原則入院させること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)：

試験区分	国内臨床試験			海外臨床試験				
	試験番号(*) 概要	有効性	安全性	薬物動態	試験番号(*) 概要	有効性	安全性	薬物動態
第 I 相	G060-A1 健康成人 単回投与 (食事の影響)		◎	◎	VX04-950-101 健康被験者 C 型肝炎患者 単剤反復	○	○	○
	G060-A4 健康成人 単回投与 (食後の服薬時間の影響)		◎	◎	VX06-950-010 健康被験者 単回投与 (食事の影響)		○	○
	G060-A3(T12) C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 単剤反復	◎	◎	◎	VX - 950 - TiDP24 - C121 健康被験者 単回投与 (食事成分の影響)		○	○
	G060-A5(T12/PR12) C 型慢性肝炎患者 3 剤併用	◎	◎	◎	VX05-950-103 (T2,T2/P2,Pbo2/P2) C 型肝炎患者 (初回治療例) 単剤又は 2 剤併用	○	○	○
第 II 相	G060-A7(T24) C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 単剤反復	◎	◎		VX05-950-102 (T4/PR4) C 型肝炎患者 (初回治療例) 3 剤併用	○	○	○

試験区分	国内臨床試験			海外臨床試験				
	試験番号(*) 概要	有効性	安全性	薬物動態	試験番号(*) 概要	有効性	安全性	薬物動態
第II相					VX05-950-104 (T12/PR12,T12/PR24, T12/PR48,Pbo12/PR48) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 2剤又は3剤併用	○	○	○
					VX05-950-104EU (T12/PR12,T12/PR24, T12/P12,Pbo12/PR48) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 2剤又は3剤併用	○	○	○
					VX06-950-106 (T12/PR24,T24/PR48, T24/P24,Pbo24/PR48) C型慢性肝炎患者 (再治療例) 2剤又は3剤併用	○	○	○
					VX06-950-107 (T12/PR24 又は 48) C型慢性肝炎患者 (SVR未達例) 3剤併用	○	○	
					VX-950-TiDP24-C208 (T12/PR24 又は 48) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 3剤併用	○	○	○
第III相	G060-A6 (PR48,T12/PR24) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 2剤又は3剤併用	◎	◎		VX07-950-108 (T8/PR24 又は 48, T12/PR24 又は 48, Pbo12/PR48) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 2剤又は3剤併用	○	○	
	G060-A8(T12/PR24) C型慢性肝炎患者 (前治療後再燃例) 3剤併用	◎	◎		VX08-950-111 (T12/PR24) C型慢性肝炎患者 (初回治療例) 3剤併用	○	○	
	G060-A9(T12/PR24) C型慢性肝炎患者 (前治療無効例) 3剤併用	◎	◎		VX-950-TiDP24-C216 (T12+Pbo4/PR48, Pbo4+T12/PR48, Pbo16/PR48) C型慢性肝炎患者 (再治療例) 2剤又は3剤併用	○	○	

\* Tはテラプレビル, PはPEG-IFN $\alpha$ , Rはリバビリン, Pboはプラセボを表し, 数値は各薬剤の投与期間(週)を示す。PEG-IFN $\alpha$ は, 国内臨床試験はPEG-IFN $\alpha$ -2b, 海外臨床試験はVX-950-TiDP24-C208のみPEG-IFN $\alpha$ -2a又は-2bを投与, その他の海外臨床試験はPEG-IFN $\alpha$ -2aを投与。

◎: 評価資料, ○: 参考資料

(海外臨床試験については, 参考とした主要な臨床試験について記載した。)

## (2) 臨床効果：

### 1) 過去にインターフェロン治療を受けたことのない患者

(試験番号：G060-A6)

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test：5.0 Log IU/mL 以上)の C 型慢性肝炎患者のうち、初回治療の患者を対象として、本剤(12 週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリン(24 週間投与)の 3 剤併用投与群とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)とリバビリン(48 週間投与)の 2 剤併用投与群との無作為割付、オープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化(SVR)率は、2 剤併用群が 49.2% (31/63 例)であったのに対し、本剤を投与した 3 剤併用群では 73.0% (92/126 例)であった<sup>1)</sup>。

### 2) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者

(試験番号：G060-A8)

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test：5.0 Log IU/mL 以上)の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のインターフェロン治療後に再燃した患者を対象として、本剤(12 週間投与)とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリン(24 週間投与)の 3 剤併用投与による臨床試験を実施した。その結果、SVR 率は 88.1% (96/109 例)であった<sup>2)</sup>。

### 3) 過去のインターフェロン等の治療が無効だった患者

(試験番号：G060-A9)

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test：5.0 Log IU/mL 以上)の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のインターフェロン治療が無効であった患者を対象として、本剤(12 週間投与)とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリン(24 週間投与)の 3 剤併用投与による臨床試験を実施した。その結果、SVR 率は 34.4% (11/32 例)であった<sup>3)</sup>。

#### 国内第Ⅲ相臨床試験成績

前治療成績	投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化 (SVR) 率
初回 <sup>1)</sup>	73.0% (92/126)
再燃 <sup>2)</sup>	88.1% (96/109)
無効 <sup>3)</sup>	34.4% (11/32)

1) 田辺三菱製薬(株)：初回治療例を対象とした検証的試験(社内資料)

2) 田辺三菱製薬(株)：前治療後再燃例を対象とした臨床試験(社内資料)

3) 田辺三菱製薬(株)：前治療無効例を対象とした臨床試験(社内資料)

#### <参考>外国人でのデータ

海外で実施された臨床試験における、本剤(12 週間投与)とペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)及びリバビリン(24 週間投与又は

48 週間投与)の 3 剤併用投与による投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率は次に示すとおりであった<sup>4~9)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用すること。」である。

海外第Ⅱ相臨床試験成績

試験	前治療成績		投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化 (SVR) 率		
			T12/PR24	T12/PR48	
I <sup>4)</sup> a	初回		60.8% (48/79)	67.1% (53/79)	
II <sup>5)</sup> a	初回		69.1% (56/81)		
III <sup>6)</sup>	Breakthrough		57.1% (4/7)		
	再燃		69.0% (29/42)		
	無効		39.4% (26/66)		
IV <sup>7)</sup> b	Breakthrough		85.7% (6/7)	0.0% (0/1)	
	再燃		96.0% (24/25)	100.0% (3/3)	
	無効	Null Response		16.7% (4/24)	55.6% (15/27)
		Partial Response		60.0% (15/25)	0.0% (0/3)

T : テラプレビル PR : ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)とリバビリンを表し、数値は各薬剤の投与期間(週)を示す。

a : 開発段階の試験製剤を使用

b : 投与開始 4 週後、12 週後に HCV RNA が検出された患者に対し、ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)及びリバビリンを 48 週まで投与

Breakthrough : 治療によって十分に減少した HCV RNA が治療中に増加した場合 (HCV が治療に対して抵抗性を示した状態)

試験番号 : 試験 I ; VX05-950-104, 試験 II ; VX05-950-104EU, 試験 III ; VX06-950-106, 試験 IV ; VX06-950-107

海外第Ⅲ相臨床試験成績

試験	前治療成績		投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化 (SVR) 率	
			T12/PR24	T12/PR48
V <sup>8)</sup>	初回		74.7% (271/363) <sup>a</sup>	
VI <sup>9)</sup>	再燃			83.4% (121/145)
	無効	Null Response		29.2% (21/72)
		Partial Response		59.2% (29/49)

T : テラプレビル PR : ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)とリバビリンを表し、数値は各薬剤の投与期間(週)を示す。

a : T12/PR24 と T12/PR48 を合わせた値

試験番号 : 試験 V ; VX07-950-108, 試験 VI ; VX-950-TiDP24-C216

4) McHutchison, J.G. et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360 (18) : 1827-1838

5) Hézode, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360 (18) : 1839-1850

6) McHutchison, J.G. et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 362 (14) : 1292-1303

7) 田辺三菱製薬(株) : 前治療後再燃例, 前治療無効例を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(社内資料)

8) Jacobson, I. M. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2405-2416

9) Zeuzem, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2417-2428

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

国内第 I 相臨床試験 (試験番号：G060-A1)：単剤・単回投与試験<sup>10)</sup>

目的	単回投与時の安全性及び薬物動態の検討
対象	健康成人男性 32 例
試験方法	無作為化二重盲検比較試験
使用薬剤	1 錠中にテラプレビル 250mg を含有する錠剤 プラセボ錠
投与方法	朝空腹時又は朝食後 30 分に本剤 250, 500, 750, 1,250mg 又はプラセボ錠を各々単回経口投与 (500, 1,250mg は朝空腹時のみ。各用量の被験者数はテラプレビル投与 6 例, プラセボ投与 2 例の計 8 例)
評価基準	自覚症状, 他覚所見, 生理学的検査, 臨床検査の検査成績について, 認められた有害事象の程度並びに治験薬との因果関係を医学的に判断した。
結果	有害事象は, テラプレビル投与で 24 例中 7 例に 10 件, プラセボ投与で 8 例中 2 例に 2 件認められ, いずれも軽度で処置なく回復した。すべての有害事象で治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められなかった。 薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法・用量は, 「通常, 成人には, テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し, 投与期間は 12 週間とする。本剤は, ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。」である。

10) 田辺三菱製薬(株)：健康成人におけるテラプレビルの第 I 相臨床試験 (社内資料)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

国内第 III 相臨床試験 (試験番号：G060-A6)：初回治療例<sup>1)</sup>

目的	C 型慢性肝炎患者のうちインターフェロン (以下, IFN) 製剤又はペグインターフェロン (以下, PEG-IFN) 製剤 [リバビリン (以下, RBV) 製剤の併用を含む] による治療歴がない患者を対象に, 本剤の 12 週間投与とペグインターフェロンアルファ-2b (以下, PEG-IFN- $\alpha$ -2b) 及び RBV を 24 週間 3 剤併用投与した群 (A 群) の PEG-IFN- $\alpha$ -2b と RBV を 48 週間 2 剤併用投与した群 (B 群) に対する非劣性を検証し, 安全性について比較検討する。
----	---

対象	<p>C型慢性肝炎患者 189例 (A群 126例, B群 63例)</p> <p>主な選択基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>前観察期間終了時の HCV 塩基配列 (NS5B 系統解析) で Genotype 1 の患者</li> <li>前観察期間終了時の血清中 HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 以上 (高ウイルス量) を示した患者</li> <li>過去に IFN 製剤又は PEG-IFN 製剤 (RBV 製剤の併用を含む) の治療歴がない患者</li> </ul>
試験方法	実薬対照, 並行群間比較, 無作為化, 非盲検, 多施設共同試験
使用薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>1錠中にテラプレビル 250mg を含有する錠剤</li> <li>PEG-IFN-<math>\alpha</math>-2b 注射剤 (150<math>\mu</math>g/0.5mL)</li> <li>RBV カプセル 200mg</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤: 1回3錠を1日3回8時間間隔にて12週間食後に経口投与 (A群のみ)</li> <li>PEG-IFN-<math>\alpha</math>-2b: 1.5<math>\mu</math>g/kg (1.250 ~ 1.739<math>\mu</math>g/kg) /回を週1回皮下投与 (A群; 24週間, B群; 48週間)</li> <li>RBV: 1回200 ~ 600mg を1日2回朝食後と夕食後に経口投与 (1日投与量200 ~ 1,000mg) (A群; 24週間, B群; 48週間)</li> </ul>
評価基準	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 投与終了 (又は投与中止) 24週後の血清中 HCV RNA の陰性化 (SVR) の割合 (「1.2Log IU/mL 未満, 検出せず」を陰性とした)</li> <li>副次評価項目 投与終了 (又は投与中止) 12週後の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 投与終了 (又は投与中止) 時の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 血清中 HCV RNA 動態 HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基配列解析</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象及び副作用</p>
結果	<p>1) 血清中 HCV RNA の陰性化率</p> <p>投与終了 (中止) 日*1 : A群 92.9% (117/126例) B群 77.8% (49/63例)</p> <p>投与終了 (中止) 12週後*1 : A群 74.6% (94/126例) B群 50.8% (32/63例)</p> <p>投与終了 (中止) 24週後*1 : A群 73.0% (92/126例) B群 49.2% (31/63例)</p> <p>投与終了 24週後の両群の差 (A群 - B群) の 95% 信頼区間は 9.4 ~ 38.2% であり, 信頼区間の下限値は予め設定された非劣性マージン (<math>\Delta = -10\%</math>) を上回ったことから, B群に対して A群の非劣性が検証された。</p> <p>A群の血清中 HCV RNA 陰性化率は投与開始 4週後に 84.0% (105/125例) となり, その後の治験薬投与期間中は 90% 台の陰性化率を持続した。一方, B群は投与開始 4週後に 4.8% (3/62例), 投与開始 12週後に 50.0% (29/58例), 投与開始 24週後に 79.6% (43/54例) となった。</p> <p>2) 血清中 HCV RNA 動態</p> <p>A群の血清中 HCV RNA 量は投与開始後速やかに減少し, 投与開始 1週後から投与開始 8週後の間で 98.4% (124/126例) の被験者に初回陰性化を認めた。B群では, 投与開始 4週後から投与開始 28週後の間で 79.4% (50/63例) の被験者に初回陰性化を認めた。</p>

結果	<p>3) 再燃, Breakthrough, 無効*2 の割合  再燃 : A 群 16.7% (21/126 例)  B 群 22.2% (14/63 例)  Breakthrough : A 群 3.2% (4/126 例)  B 群 1.6% (1/63 例)  無効 : A 群 0.8% (1/126 例)  B 群 20.6% (13/63 例)</p> <p>4) HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基性配列解析  A 群の再燃, Breakthrough 及び無効だった被験者で治験期間中に認められた主な耐性変異は V36, F43, T54, R155 又は A156 のアミノ酸置換であった。後観察期間 24 週後には V36M を有した 1 例を除き, 検体中の 80%以上のクローンが野生型であった。</p> <p>5) 副作用  A 群, B 群ともに副作用発現率は 100%であった。詳細は「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-8.副作用- (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。</p>
----	--

\*1. 投与終了(中止)後は, 血清中 HCV RNA データ欠測の被験者を「陰性化していない」として集計。%は各カテゴリの例数に対する割合を表す。

\*2. ・ HCV RNA の再燃: 治験薬投与終了(又はすべての治験薬投与中止)時点で血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しており, かつ後観察期間終了時又は治験中止時に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合

・ HCV RNA Breakthrough: 治験薬投与期間中に, 血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)し, その後のテラビック投与終了後のペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンの 2 剤投与期間も含む, 治験薬投与期間中に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合。ただし, 検出後に再度陰性化した場合は Breakthrough とはしない。

・ 治験薬投与期間中に 1 度も血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しない場合。ただし, すべての治験薬の投与期間が 7 日以内の場合は無効に含めない。

1) 田辺三菱製薬(株): 初回治療例を対象とした検証的試験(社内資料)

### 3) 安全性試験:

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験:

① 初回治療例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

「(5)検証的試験-2)比較試験」の項参照。

② 前治療後再燃例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>

(試験番号: G060-A8)

目的	C 型慢性肝炎患者のうちインターフェロン(以下, IFN)製剤又はペグインターフェロン(以下, PEG-IFN)製剤[リバビリン(以下, RBV)製剤の併用を含む]の投与により HCV RNA が陰性化したことがあり, その後陽性化した患者を対象に, 本剤の 12 週間投与とペグインターフェロン アルファ-2b (以下, PEG-IFN- $\alpha$ -2b)及び RBV を 24 週間 3 剤併用投与した際の有効性及び安全性について検討する。
対象	C 型慢性肝炎患者 109 例 主な選択基準: ・ 前観察期間終了時の HCV 塩基配列(NS5B 系統解析)で Genotype 1 の患者

対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>前観察期間終了時の血清中 HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 以上(高ウイルス量)を示した患者</li> <li>IFN 製剤又は PEG-IFN 製剤 (RBV 製剤の併用を含む) の投与により HCV RNA が陰性化したことがある患者</li> </ul>
試験方法	非盲検, 非対照, 多施設共同試験
使用薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>1錠中にテラプレビル 250mg を含有する錠剤</li> <li>PEG-IFN-<math>\alpha</math>-2b 注射剤 (150<math>\mu</math>g/0.5mL)</li> <li>RBV カプセル 200mg</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤 : 1回3錠を1日3回8時間間隔にて12週間食後に経口投与</li> <li>PEG-IFN-<math>\alpha</math>-2b : 1.5<math>\mu</math>g/kg (1.250 ~ 1.739<math>\mu</math>g/kg) /回を週1回, 24週間皮下投与</li> <li>RBV : 1回200 ~ 600mg を1日2回, 24週間朝食後と夕食後に経口投与(1日投与量200 ~ 1,000mg)</li> </ul>
評価基準	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 投与終了(又は投与中止) 24週後の血清中 HCV RNA の陰性化(SVR)の割合(「1.2Log IU/mL 未満, 検出せず」を陰性とした)</li> <li>副次評価項目 投与終了(又は投与中止) 12週後の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 投与終了(又は投与中止)時の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 血清中 HCV RNA 動態 HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基配列解析</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象及び副作用</p>
結果	<p>1) 血清中 HCV RNA の陰性化率</p> <p>投与終了(中止)日*1 : 94.5% (103/109例)  投与終了(中止)12週後*1 : 88.1% (96/109例)  投与終了(中止)24週後*1 : 88.1% (96/109例)  血清中 HCV RNA 陰性化率は投与開始4週後に90.5% (95/105例), 投与開始8週後に99.0% (102/103例)であった。</p> <p>2) 血清中 HCV RNA 動態</p> <p>血清中 HCV RNA 量(中央値)は投与開始後速やかに減少し, 投与開始4週後には検出限界未満となり, 投与終了(又は投与中止)24週後まで増加を認めなかった。</p> <p>3) 再燃, Breakthrough, 無効*2 の割合</p> <p>再燃 : 7.3% (8/109例)  Breakthrough : 0.9% (1/109例)  無効 : 0.9% (1/109例)</p> <p>4) HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基配列解析</p> <p>再燃, Breakthrough 及び無効であった被験者10例で治験期間中に認められた主な耐性変異は V36A/C, T54A 及び A156S であった。これらの被験者のうち後観察期間(24週間)を完了した10例中8例では後観察期間24週時点においてすべて野生型であった。また, SVR が得られた96例中6例に, テラプレビル耐性が示唆される部位のアミノ酸置換 (V36A/I, R155Q 又は A156V) が投与開始前又は投与開始初期の一時点で2%程度検出されたが, 3剤併用投与により SVR が達成された。</p>

結果	5) 副作用 副作用発現率は 100%であった。詳細は「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-8.副作用- (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。
----	--

\*1. 投与終了(中止)後は、血清中 HCV RNA データ欠測の被験者を「陰性化していない」として集計。％は各カテゴリの例数に対する割合を表す。

\*2. ・ HCV RNA の再燃：治験薬投与終了(又はすべての治験薬投与中止)時点で血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しており, かつ後観察期間終了時又は治験中止時に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合

・ HCV RNA Breakthrough：治験薬投与期間中に、血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)し, その後のテラビック投与終了後のペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンの 2 剤投与期間も含む, 治験薬投与期間中に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合。ただし, 検出後に再度陰性化した場合は Breakthrough とはしない。

・ 治験薬投与期間中に 1 度も血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しない場合。ただし, すべての治験薬の投与期間が 7 日以内の場合は無効に含めない。

2) 田辺三菱製薬(株)：前治療後再燃例を対象とした臨床試験(社内資料)

③ 前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>

(試験番号：G060-A9)

目的	C 型慢性肝炎患者のうちインターフェロン(以下, IFN)製剤又はペグインターフェロン(以下, PEG-IFN)製剤[リバビリン(以下, RBV)製剤の併用を含む]の投与により HCV RNA が陰性化したことがない患者を対象に, 本剤の 12 週間投与とペグインターフェロン アルファ-2b (以下, PEG-IFN- $\alpha$ -2b)及び RBV を 24 週間 3 剤併用投与した際の有効性及び安全性について検討する。
対象	C 型慢性肝炎患者 32 例 主な選択基準： ・ 前観察期間終了時の HCV 塩基配列(NS5B 系統解析)で Genotype 1 の患者 ・ 前観察期間終了時の血清中 HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 以上(高ウイルス量)を示した患者 ・ 直近の IFN 製剤又は PEG-IFN 製剤(RBV 製剤の併用を含む)の 24 週間以上の治療により HCV RNA が陰性化したことがない患者
試験方法	非盲検, 非対照, 多施設共同試験
使用薬剤	・ 1 錠中にテラプレビル 250mg を含有する錠剤 ・ PEG-IFN- $\alpha$ -2b 注射剤(150 $\mu$ g/0.5mL) ・ RBV カプセル 200mg
投与方法	・ 本剤：1 回 3 錠を 1 日 3 回 8 時間間隔にて 12 週間食後に経口投与 ・ PEG-IFN- $\alpha$ -2b：1.5 $\mu$ g/kg (1.250 ~ 1.739 $\mu$ g/kg) /回を週 1 回, 24 週間皮下投与 ・ RBV：1 回 200 ~ 600mg を 1 日 2 回, 24 週間朝食後と夕食後に経口投与(1 日投与量 200 ~ 1,000mg)

評価基準	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目 投与終了(又は投与中止) 24 週後の血清中 HCV RNA の陰性化(SVR)の割合(「1.2Log IU/mL 未満, 検出せず」を陰性とした)</li> <li>・ 副次評価項目 投与終了(又は投与中止) 12 週後の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 投与終了(又は投与中止)時の血清中 HCV RNA の陰性化の割合 血清中 HCV RNA 動態 HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基配列解析</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象及び副作用</p>
結果	<p>1) 血清中 HCV RNA の陰性化率 投与終了(中止)日*1 : 59.4% (19/32 例) 投与終了(中止) 12 週後*1 : 34.4% (11/32例) 投与終了(中止) 24 週後*1 : 34.4% (11/32 例) 血清中 HCV RNA 陰性化率は投与開始 4 週後に 71.9% (23/32 例), 投与開始 8 週後に 90.3% (28/31 例)であった。</p> <p>2) 血清中 HCV RNA 動態 血清中 HCV RNA 量(中央値)は投与開始後速やかに減少し, 投与開始 4 週後に検出限界未満となり, 投与終了(又は投与中止)日まで増加を認めなかった。投与終了(又は投与中止) 2 週後以降は増加し, 投与終了(又は投与中止) 24 週後は 6.00Log IU/mL であった(基準時点値は 6.78Log IU/mL)。</p> <p>3) 再燃, Breakthrough, 無効*2 の割合 再燃 : 40.6% (13/32 例) Breakthrough : 18.8% (6/32 例) 無効 : 6.3% (2/32 例)</p> <p>4) HCV の NS3 プロテアーゼ領域の塩基配列解析 再燃, Breakthrough 及び無効であった被験者 21 例で治験期間中に認められた耐性変異は V36, T54, R155 又は A156 のアミノ酸置換であった。これらの被験者のうち後観察期間(24 週間)を完了した 19 例中 18 例では後観察期間 24 週後に野生型とみなされる HCV が 9 割以上を占めた。</p> <p>5) 副作用 副作用発現率は 100%であった。詳細は「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-8.副作用- (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。</p>

\*1. 投与終了(中止)後は, 血清中 HCV RNA データ欠測の被験者を「陰性化していない」として集計。%は各カテゴリーの例数に対する割合を表す。

\*2. ・ HCV RNA の再燃: 治験薬投与終了(又はすべての治験薬投与中止)時点で血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しており, かつ後観察期間終了時又は治験中止時に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合

・ HCV RNA Breakthrough: 治験薬投与期間中に, 血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)し, その後のテラビック投与終了後のペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンの 2 剤投与期間も含む, 治験薬投与期間中に血清中 HCV RNA が検出(1.2Log IU/mL 未満, 検出以上)された場合。ただし, 検出後に再度陰性化した場合は Breakthrough とはしない。

・ 治験薬投与期間中に 1 度も血清中 HCV RNA が陰性化(1.2Log IU/mL 未満, 検出せず)しない場合。ただし, すべての治験薬の投与期間が 7 日以内の場合は無効に含めない。

3) 田辺三菱製薬(株): 前治療無効例を対象とした臨床試験(社内資料)

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験  
(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## VI. 薬効薬理に関する項目

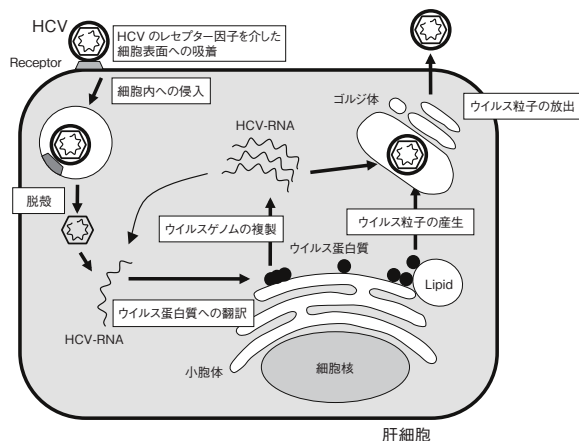
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ウイルス剤(リバビリン)

### 2. 薬理作用

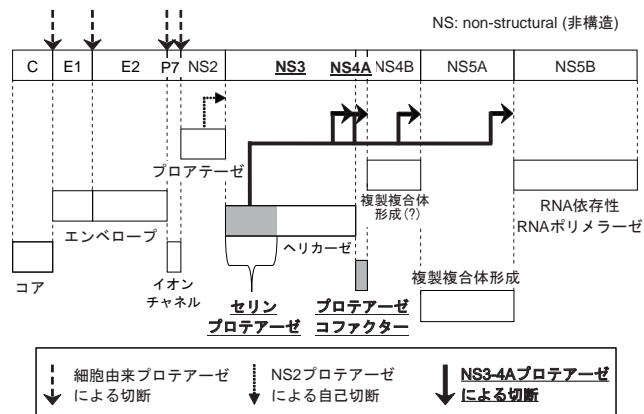
#### (1) 作用部位・作用機序：

テラプレビルはC型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須の酵素であるHCV NS3-4A セリンプロテアーゼ<sup>注)</sup>の基質ペプチドから創製された、直鎖状の $\alpha$ -ケトアミド構造を有する阻害剤である。酵素学的には、可逆的で、かつ共有結合性の、強固で遅い結合様式を有し、阻害作用を示す。阻害作用はHCV NS3-4A セリンプロテアーゼに選択的であり、生体側の血液凝固・線溶系セリンプロテアーゼに影響を与える懸念はないと考えられた<sup>11)</sup>。



HCV のライフサイクル

Sakamoto, N. et al. : J. Gastroenterol. 2009 ; 44 : 643-649<sup>a)</sup>より改変



HCV ポリ蛋白質のプロセッシング

注) C型肝炎ウイルス(HCV)はフラビウイルス科に属するプラス鎖RNAウイルスである。HCV 遺伝子は一つの前駆体ポリ蛋白質をコードし、前駆体ポリ蛋白質は細胞由来及びHCV 由来プロテアーゼによってウイルスの構造蛋白質(C, E1/E2, P7)並びに非構造(non-structural : NS)蛋白質へと切断される<sup>b, c)</sup>。HCV 由来セリンプロテアーゼはNS3のアミノ末端鎖181アミノ酸で構成され、その効率的な活性発現に補因子(コファクター)であるNS4Aの一部の配列が必要であることから、NS3-4Aプロテアーゼと呼称される<sup>d~f)</sup>。HCV NS3-4AプロテアーゼはHCV NSポリ蛋白質からHCV 遺伝子複製複合体へのプロセッシングを担っており、HCV複製に必須であると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗ウイルス作用

① HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性 (*in vitro*)

テラプレビルの HCV genotype 1a NS3-4A プロテアーゼに対する阻害活性を評価した。その結果、HCV NS3-4A プロテアーゼに対する見かけの酵素阻害定数は 44nmol/L であった<sup>11)</sup>。

② 時間依存的 HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害様式 (*in vitro*)

阻害様式の時間依存的な解析を目的として、蛍光基質を用いた方法で評価した。その結果、テラプレビルを処置したときの HCV NS3-4A プロテアーゼ活性のプログレス曲線は二相性を示すことから、遅い結合の阻害様式を示すことが示唆された。すなわち、初期の酵素阻害剤複合体 (EI) 形成を経て、より強固に結合した安定型酵素阻害剤複合体 (EI\*) が形成されていると考えられ、定常状態における EI\* の阻害定数は 7nmol/L であった<sup>11)</sup>。



E; enzyme (HCV NS3-4Aプロテアーゼ)

I; inhibitor (阻害剤; テラプレビル)

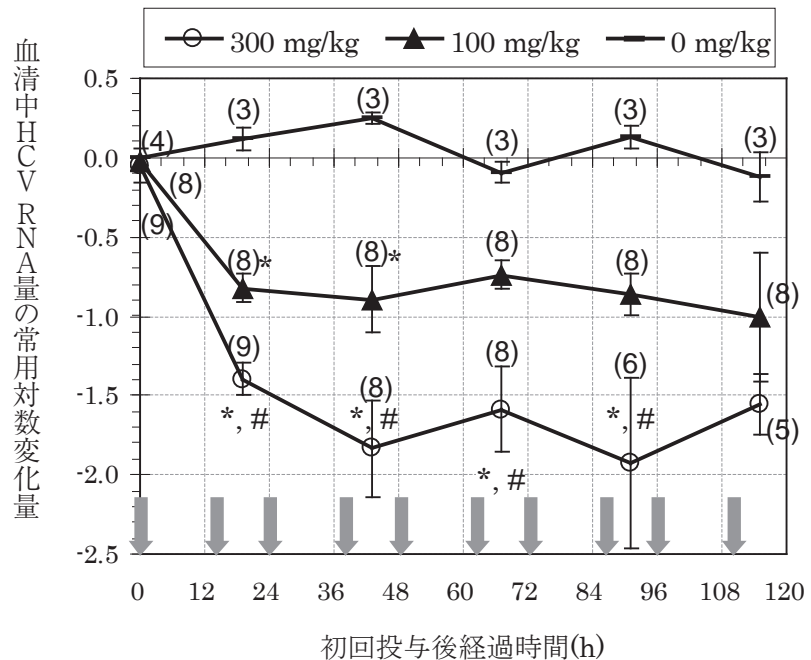
テラプレビルの NS3-4A プロテアーゼ阻害反応の平衡状態

③ HCV レプリコン RNA 複製阻害活性 (*in vitro*)

HCV genotype 1b レプリコン細胞 Huh-5-15 を用い、テラプレビルの HCV レプリコン RNA 複製阻害活性を測定した。50%阻害濃度及び 90%阻害濃度はそれぞれ 0.29 及び 0.75 $\mu$ mol/L であり、50%細胞障害濃度及び 90%細胞障害濃度はそれぞれ 27 及び 57 $\mu$ mol/L であり、テラプレビルは細胞内における HCV レプリコン RNA 複製を阻害した。また、インターフェロン アルファとの併用効果は相加的であった。

④ HCV 感染ヒト肝キメラマウスにおける用量反応性評価 (*in vivo*)

HCV ジェノタイプ 1b 感染ヒト肝キメラマウスにおいて、テラプレビルの 1 日 2 回強制経口投与 (100, 300mg/kg, 5 日間) により、投与開始 1 日目からプラセボ比較で有意な血清中 HCV RNA 量の減少を認めた。1 ~ 4 日目では 100mg/kg より 300mg/kg の方が有意に低下した (p < 0.05, ANOVA with mixed model followed by two-tailed t-test)<sup>12)</sup>。



HCV 感染ヒト肝キメラマウスによるテラプレビル用量反応試験の  
血清中 HCV RNA 常用対数変化量 (平均±標準誤差)

矢印は経口投与を行った時点を示す。括弧内の数値は各時点の個体数を表す。

\* : 各時点 0 mg/kg 群に対し  $p < 0.05$  (ANOVA with mixed model followed by two-tailed Dunnett's multiple comparison test)

# : 各時点 100 mg/kg 群に対し  $p < 0.05$  (ANOVA with mixed model followed by two-tailed  $t$ -test)

## 2) 薬剤耐性(日本人被験者由来 HCV NS3-4A プロテアーゼに対する阻害活性)

HCV ジェノタイプ 1 型を対象としたテラプレビルの臨床試験において、HCV NS3 プロテアーゼ領域のアミノ酸置換によるテラプレビル耐性 HCV の出現が観察されている。テラプレビルに対する耐性獲得に必要なアミノ酸置換部位として、NS3 プロテアーゼ領域の 36 番目のバリン(V36)、54 番目のスレオニン(T54)、155 番目のアルギニン(R155)、及び 156 番目のアラニン(A156)が同定されている。HCV ジェノタイプ 1b では A156 がスレオニン、バリン、フェニルアラニン、又はチロシンに変異すると、酵素系におけるテラプレビルの 50%阻害濃度は 100 倍以上となり、V36 がアラニンに、T54 がアラニンに、又は A156 がセリンに変異すると、テラプレビルの 50%阻害濃度は 7.83 ~ 34.2 倍となった。

## (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

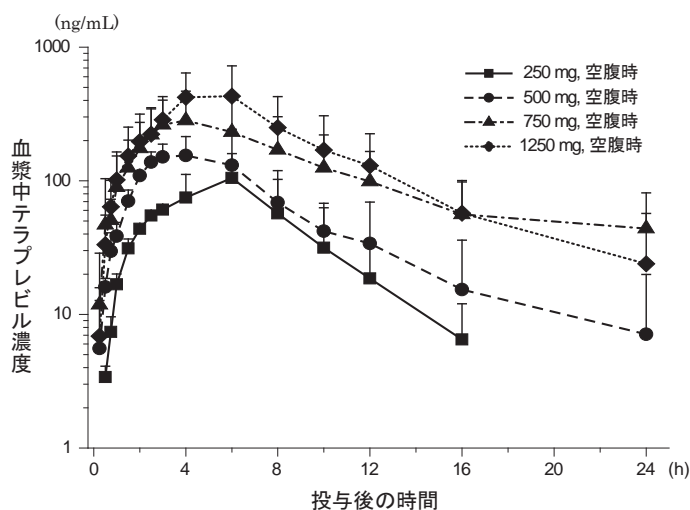
(2) 最高血中濃度到達時間：

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与(空腹時)

健康成人男性に、本剤を空腹時に 750mg 単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 4 時間(中央値)に  $C_{max}$  に達し、その後  $t_{1/2}$  7.41 時間(平均値)で消失した。また、 $C_{max}$  及び AUC は 250 ～ 1,250mg の用量範囲で用量比例的に上昇した<sup>10)</sup>。



健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移(空腹時)  
(平均値+標準偏差, n=6)

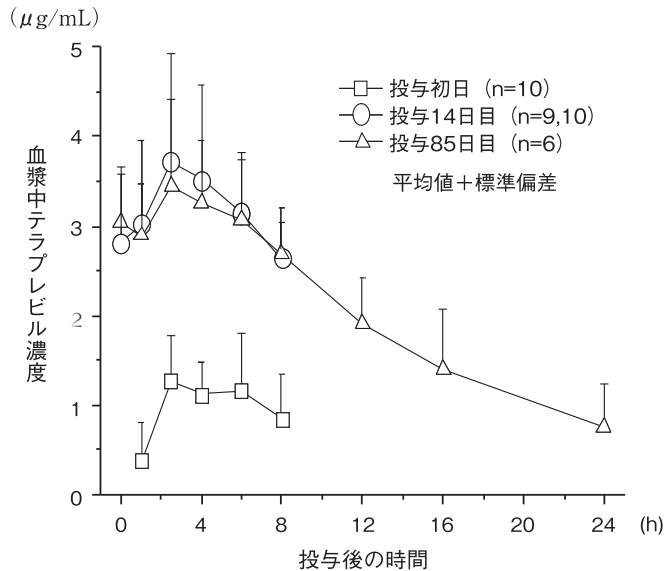
健康成人男性に本剤を単回経口投与したときのテラプレビルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}^{*1}$ (h)	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h)
250	0.115 (0.065)	4.50 [2.50-6.00]	0.71 (0.40)	0.73 (0.39)	3.22 (0.77)	7.06 (1.25)	464494 (301670)
500	0.183 (0.066)	3.50 [2.50-6.00]	1.23 (0.49)	1.30 (0.52)	4.77 (1.77)	7.96 (1.80)	478366 (302049)
750	0.310 (0.164)	4.00 [2.00-6.00]	2.80 (1.78)	3.38 (2.10)	7.41 (2.62)	12.70 (4.85)	312527 (192614)
1,250	0.494 (0.275)	4.00 [2.50-6.00]	3.68 (2.15)	3.99 (2.25)	6.38 (5.63)	10.08 (5.13)	401309 (197178)

n=6, 平均値(標準偏差), \*1: 中央値[最小値-最大値]

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして1回750mgを1日3回食後経口投与し、投与期間は12週間とする。本剤は、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンと併用すること。」である。

2) 反復投与(食後) (ペグインターフェロンアルファ-2b, リバビリン併用)  
 C型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンとともに本剤 750mg を 1日3回8時間ごと(食後)に 85日間、反復経口投与した場合、定常状態(14日目, 85日目)では、投与初日に比べ Cmax は 2.39 ~ 2.44 倍, AUC<sub>0-8h</sub> は 3.46 ~ 3.61 倍に上昇した<sup>13)</sup>。



C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤 750mg を 1日3回8時間ごとに反復経口投与したときの投与初日, 投与14日目及び投与85日目における血漿中濃度推移

C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤 750mg を 1日3回8時間ごとに反復経口投与したときのテラプレビル薬物動態パラメータ

	n	Cmax (μg/mL)	tmax*1 (h)	AUC <sub>0-8h</sub> (μg · h/mL)	C <sub>trough</sub> *2 (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
初日	10	1.62 (0.43)	2.51 [2.25-6.00]	7.53 (1.93)	0.846 (0.500)	4.87 (2.12) *3,*4
14日目	10	3.96 (1.10)	2.50 [2.42-5.75]	26.00 (6.77) *5	2.639 (0.556) *5	9.99 (4.37) *3,*6
85日目	6	3.67 (0.87)	3.24 [2.35-7.75]	25.00 (5.23)	2.679 (0.355)	9.06 (3.98) *7

平均値(標準偏差), \*1: 中央値[最小値-最大値], \*2: 1回目投与後8時間(C<sub>sh</sub>), \*3: 投与後8時間までの測定値から算出, \*4: n=7, \*5: n=9, \*6: n=8, \*7: 投与後24時間までの測定値から算出

3) 投与間隔を変えた場合の血漿中濃度シミュレーション(外国人のデータ)  
 健康成人を対象とした薬物動態試験成績をもとに、投与間隔を変えた場合の定常状態における血漿中濃度をシミュレーションした。本剤 750mg の投与を 8時間間隔から±1時間変化させた場合(例えば 7, 8, 9時間の間隔で 7時, 14時, 22時に服薬)の定常状態の薬物動態パラメータを 8時間間隔投与時と比較すると、Cmin 及び Cmax の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、0.932 (0.931-0.932) 及び 1.032 (1.031-1.032) であり、Cmin は 6.8%低下し、Cmax は 3.2%上昇した。

#### 4) 肝機能障害患者

<参考>外国人のデータ

##### ① 軽度肝機能障害患者における薬物動態

軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) 患者及び健康成人にテラプレビル (開発段階の試験製剤) 750mg を 1 日 3 回 8 時間ごと (食後) に 6 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータには、軽度肝機能障害患者と健康成人で大きな差は認められなかった<sup>14)</sup>。

軽度肝機能障害患者及び健康成人におけるテラプレビルの薬物動態パラメータ (反復投与, 6 日目)

対象	Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-8h</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何最小二乗平均値の比 (%) [比の 90% 信頼区間]	
					Cmax	AUC <sub>0-8h</sub>
健康成人	3425 (907)	1.75 (0.93)	20170 (5036)	6.20 (1.26)	—	—
軽度肝機能障害患者	3009 (505)	1.50 (0.54)	16879 (2944)	8.26 (2.21)	90* <sup>1</sup> [73, 110]	85* <sup>1</sup> [70, 102]

n=8, 平均値 (標準偏差)

\*1: 健康成人に対する軽度肝機能障害患者の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

##### ② 中等度肝機能障害患者における薬物動態

中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) 患者にテラプレビル (開発段階の試験製剤) 750mg を 1 日 3 回 8 時間ごと (食後) に 6 日間反復経口投与したとき、投与後の曝露量は、単回投与 (1 日目) あるいは反復投与後 (6 日目) のいずれにおいても低下した。健康成人に比較し、単回投与では、Cmax は 41%、AUC<sub>0-8h</sub> は 37% 低下し、反復投与では、Cmax は 49%、AUC<sub>0-8h</sub> は 46% 低下した<sup>15)</sup>。

中等度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態パラメータ (単回投与, 1 日目)

対象	Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-8h</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何最小二乗平均値の比 (%) [比の 90% 信頼区間]	
					Cmax	AUC <sub>0-8h</sub>
健康成人	2070 (673)	3.55 (1.09)	9643 (3757)	4.50 (0.67)	—	—
中等度肝機能障害患者	1239 (497)	3.36 (1.16)	6053 (2184)	7.21 (2.99)	59* <sup>1</sup> [45, 78]	63* <sup>1</sup> [47, 86]

n=10, 平均値 (標準偏差)

\*1: 健康成人に対する中等度肝機能障害患者の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

中等度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態パラメータ (反復投与, 6 日目)

対象	Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-8h</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何最小二乗平均値の比 (%) [比の 90% 信頼区間]	
					Cmax	AUC <sub>0-8h</sub>
健康成人	3425 (907)	1.75 (0.93)	20170 (5036)	6.20 (1.26)	—	—
中等度肝機能障害患者	1762 (515)	3.94 (1.28)	10985 (3405)	8.33 (2.35)	51* <sup>1</sup> [41, 63]	54* <sup>1</sup> [43, 66]

健康成人 n=8, 中等度肝機能障害患者 n=9, 平均値 (標準偏差)

\*1: 健康成人に対する中等度肝機能障害患者の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。」である。

なお、重度の肝機能障害患者における臨床試験は行われていない。

5) 腎機能障害患者

<参考>外国人のデータ

高度腎機能障害患者 (CLcr : 30mL/min 未満) 及び健康成人に、テラプレビル 750mg を食後単回経口投与したとき、投与後の曝露量は、高度腎機能障害患者では健康成人に比較し、Cmax が 10%、AUC<sub>0-∞</sub> が 21% 上昇した<sup>16)</sup>。

高度腎機能障害患者及び健康成人におけるテラプレビルの薬物動態パラメータ (単回投与)

対象	Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何最小二乗平均値の比(%) [比の 90% 信頼区間]	
						Cmax	AUC <sub>0-∞</sub>
健康成人	2256 (635.7)	5.0 [3.92-6.0]	14440 (5960)	15140 (6736)	4.470 (0.8012)	—	—
高度腎機能 障害患者	2658 (1218)	5.0 [3.5-12.0]	21980 (15650)	20260 (11000)	5.511 (3.288)	1.098 <sup>*2</sup> [0.8279, 1.456]	1.213 <sup>*2</sup> [0.8179, 1.798]

n=12 (AUC<sub>0-∞</sub>及び t<sub>1/2</sub> は n=11), 平均値(標準偏差)

\*1. 中央値[最小値-最大値]

\*2. 健康成人に対する高度腎機能障害患者の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。」である。

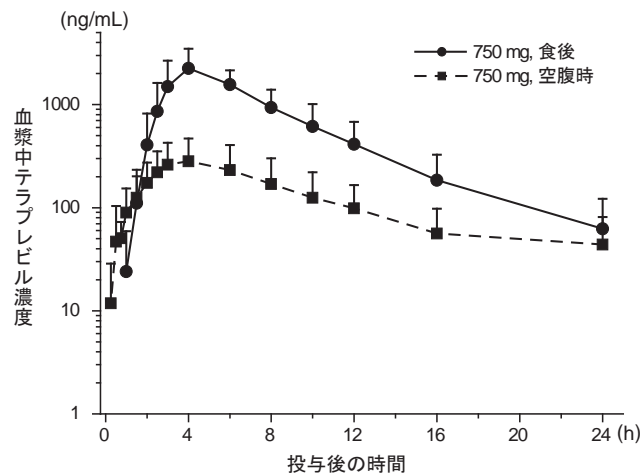
(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

1) 食事の影響

健康成人男性に、開発段階の試験製剤を食事摂取(約 700kcal)の 0.5 時間後に 750mg 単回経口投与した場合、空腹時投与に比較して、Cmax、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 7.57 倍(4.90-11.69 倍)、5.26 倍(3.68-7.52 倍)及び 4.51 倍(3.04-6.69 倍)に上昇した(括弧内は 90% 信頼区間)<sup>10)</sup>。



健康成人男性に空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差, n=6)

健康成人男性に空腹時又は食後に単回経口投与したときのテラプレビル<sup>®</sup>の薬物動態パラメータ

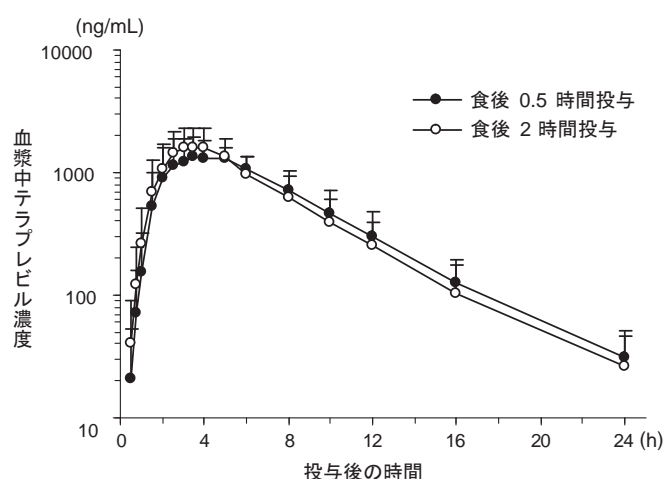
用法	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	tmax* <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
空腹時	0.310 (0.164)	4.00 [2.00-6.00]	2.80 (1.78)	3.38 (2.10)	7.41 (2.62)
食後	2.325 (1.156)	4.00 [2.00-6.00]	14.03 (7.56)	14.43 (7.95)	3.97 (0.53)
幾何平均値の比* <sup>2</sup> (食後/空腹時)	7.571 (4.904 ~ 11.689)	—	5.256 (3.675 ~ 7.517)	4.514 (3.044 ~ 6.694)	—

平均値 (n=6, 標準偏差), \*1: 中央値[最小値-最大値], \*2: 幾何平均値の比 (90%信頼区間)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして1回750mgを1日3回食後経口投与し、投与期間は12週間とする。本剤は、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用すること。」である。

## 2) 食後の服薬時間の影響

健康成人男性に開発段階の試験製剤を食事摂取(約700kcal)の0.5時間又は2時間後に750mg単回経口投与した結果、テラプレビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに明らかな差はなかった<sup>17)</sup>。



健康成人男性に食後0.5時間又は2時間に単回経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差, n=18)

健康成人男性に食後0.5時間又は2時間に単回経口投与したときのテラプレビル<sup>®</sup>の薬物動態パラメータ

投与時間	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	tmax* <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>0-sh</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
食後 0.5時間	1.67 (0.42)	3.75 [1.50-6.00]	7.26 (2.12)	10.84 (3.46)	3.46 (0.53)
食後 2時間	1.85 (0.70)	3.25 [2.50-5.00]	7.95 (3.23)	11.03 (4.77)	3.41 (0.63)
幾何平均値の比* <sup>2</sup> (食後2時間/ 食後0.5時間)	1.069 (0.931 ~ 1.228)	—	1.072 (0.954 ~ 1.205)	0.995 (0.909 ~ 1.088)	—

平均値 (n=18, 標準偏差), \*1: 中央値[最小値-最大値], \*2: 幾何平均値の比 (90%信頼区間)

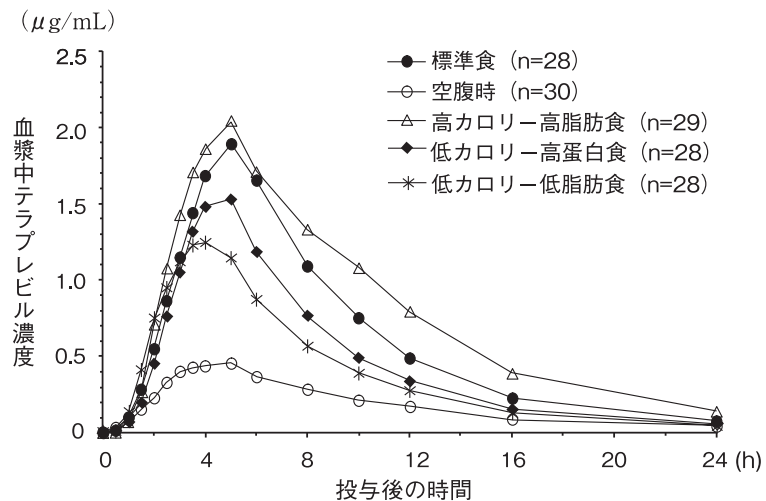
### 3) 食事成分の影響

＜参考＞外国人のデータ

健康成人に、空腹時及び成分が異なる食事(標準食, 高カロリー高脂肪食, 低カロリー高蛋白食, 低カロリー低脂肪食)摂取後に本剤 750mg を単回経口投与し、食事成分がテラプレビルのバイオアベイラビリティに及ぼす影響について検討した。その結果、空腹時に単回投与すると、標準食(533kcal, 脂肪 21g)とともに投与したときに比べ、Cmax は 83%, AUC<sub>0-∞</sub> は 73% 低下した。本剤 750mg を高カロリー高脂肪食(928kcal, 脂肪 56g)とともに単回投与したとき、標準食に比べ、Cmax に変化はみられなかったが、AUC<sub>0-∞</sub> は 20% 上昇した。また、本剤 750mg を低カロリー高蛋白食(260kcal, 脂肪 9g)あるいは低カロリー低脂肪食(249kcal, 脂肪 3.6g)とともに単回投与したとき、標準食に比べ、Cmax は 25%, 38%, AUC<sub>0-∞</sub> は 26%, 39% それぞれ低下した<sup>18)</sup>。

- ・ 標準食：533kcal, 脂肪 21g (パン 4 枚, ハム 1 枚, チーズ 1 枚, バター, ゼリー, カフェイン抜きコーヒー又は紅茶 2 杯, 好みによりミルク及び/又は砂糖付き)
- ・ 空腹時：0kcal
- ・ 高カロリー高脂肪食：928kcal, 脂肪 56g (バターで焼いた目玉焼き 2 個, ベーコン 2 枚, バター付き精白パン 2 枚, チーズ 1 枚付きクロワッサン 1 個, 全乳 240mL)
- ・ 低カロリー高蛋白食：260kcal, 脂肪 9g (皮なし七面鳥 115g, パン 1 枚, ティースプーン 1 杯の脂肪(マヨネーズ又はバター))
- ・ 低カロリー低脂肪食：249kcal, 脂肪 3.6g (精白パン 2 枚, ジャム 20g, 低カロリー低脂肪ヨーグルト 100g)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。」である。



健康成人に空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの  
テラプレビルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	平均値(標準偏差)				
	標準朝食	空腹時	高カロリー 高脂肪朝食	低カロリー 高蛋白朝食	低カロリー 低脂肪朝食
	(Treatment A)	(Treatment B)	(Treatment C)	(Treatment D)	(Treatment E)
	n=28	n=30	n=29	n=28	n=28
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2217 (836.2)	508.8 (502.5)	2310 (1007)	1707 (662.1)	1479 (668.2)
t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	4.0 [1.5-6.0]	4.0 [1.5-6.0]	5.0 [2.5-10.0]	4.5 [2.5-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	14350 (6547)	4264 (3562)	18320 (11590)	10820 (4602)	9248 (4665)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	14930 (7297)	4662 <sup>*2</sup> (3943)	19370 (12980)	11220 (4986)	9604 (4999)
t <sub>1/2</sub> (h)	4.044 (1.118)	5.385 (2.446)	4.392 (1.199)	4.135 (1.269)	4.292 (1.110)

\*1：中央値[最小値-最大値]， \*2：n=28

健康成人に空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの  
標準朝食摂取後投与に対するテラプレビルの薬物動態パラメータの最小二乗平均値の比

薬物動態 パラメータ	最小二乗平均値の比(%) [90%信頼区間]				
	標準朝食	空腹時	高カロリー 高脂肪朝食	低カロリー 高蛋白朝食	低カロリー 低脂肪朝食
	(Treatment A)	(Treatment B) BvsA	(Treatment C) CvsA	(Treatment D) DvsA	(Treatment E) EvsA
	n=28	n=30vs28	n=29vs28	n=28vs28	n=28vs28
C <sub>max</sub>	—	16.81 [13.27, 21.29]	98.77 [86.87, 112.3]	74.62 [66.80, 83.35]	62.39 [54.59, 71.30]
AUC <sub>last</sub>	—	25.01 [20.68, 30.23]	118.9 [102.1, 138.3]	73.75 [65.83, 82.62]	60.66 [53.27, 69.07]
AUC <sub>0-∞</sub>	—	26.91 <sup>*1</sup> [22.29, 32.50]	120.4 [103.0, 140.7]	73.62 [65.64, 82.57]	60.79 [53.49, 69.09]

\*1：n=28

#### 4) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

本剤は主として CYP3A4 により代謝される。また、本剤は CYP3A4/5 を競合的かつ時間依存的に阻害することから、CYP3A4/5 で代謝される薬物を本剤と併用投与、又は本剤の投与終了後一定期間内に投与した場合、薬物の血中濃度を上昇させる可能性が考えられる。CYP3A4 活性を誘導する薬剤は本剤のクリアランスを上昇させ、血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤と CYP3A4 を阻害する他剤との併用投与により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

<参考>外国人のデータ

本剤と併用の可能性のある他剤又は薬物動態学的相互作用の指標として一般に使用されている薬物との薬物相互作用試験を実施した。定常

状態における併用投与が Cmax, AUC 及び Cmin に及ぼす影響は次表のとおりであった<sup>19~31)</sup>。

①テラプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	n 併用/ 単独	テラプレビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
アタザナビル硫酸塩/リトナビル	300mg/ 100mg (QD)	750mg (TID,q8h)	14/17	0.79 (0.74,0.84)	0.80 (0.76,0.85)	0.85 (0.75,0.98)
ダルナビル/リトナビル	600mg/ 100mg (BID)	750mg (TID,q8h)	11 <sup>a</sup> /16	0.64 (0.61,0.67)	0.65 (0.61,0.69)	0.68 (0.63,0.74)
エファビレンツ	600mg (QD)	750mg <sup>b</sup> (TID,q8h)	21/25 <sup>c</sup>	0.91 (0.81,1.02)	0.74 (0.65,0.84)	0.53 (0.44,0.65)
エソメプラゾール	40mg (QD)	750mg (単回投与)	24/23	0.95 (0.86,1.06)	0.98 (0.91,1.05)	NA
エシタロプラム	10mg (QD)	750mg (TID,q8h)	13/14	1.00 (0.95,1.05)	0.93 (0.89,0.97)	0.91 (0.86,0.97)
ホスアンブレナビルカルシウム水和物/リトナビル	700mg/ 100mg (BID)	750mg (TID,q8h)	18/20	0.67 (0.63,0.71)	0.68 (0.63,0.72)	0.70 (0.64,0.77)
経口避妊薬	ノルエチステロン 0.5mg, エチニル エストラ ジオール 0.035mg (QD)	750mg <sup>b</sup> (TID,q8h)	24/23	1.00 (0.93,1.07)	0.99 (0.93,1.05)	1.00 (0.93,1.08)
ロピナビル/リトナビル	400mg/ 100mg (BID)	750mg (TID,q8h)	12/14	0.47 (0.41,0.52)	0.46 (0.41,0.52)	0.48 (0.40,0.56)
リファンピシン	600mg (QD)	750mg <sup>b</sup> (単回投与)	16/16	0.14 (0.11,0.18)	0.08 (0.07,0.11)	NA
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300mg (QD)	750mg (TID,q8h)	16/16	1.01 (0.96,1.05)	1.00 (0.94,1.07)	1.03 (0.93,1.14)

NA : データが得られていない

QD : 1日1回投与 BID : 1日2回投与 TID : 1日3回投与

q8h : 8時間間隔投与 q12h : 12時間間隔投与

a : Cmax は n=14

b : 開発段階の試験製剤を使用

c : AUC は n=24

リファンピシンは併用禁忌, その他の薬剤(エソメプラゾールを除く)は併用注意となっている。

②併用薬の薬物動態に及ぼすテラプレビルの影響

併用薬	併用薬の 投与量	本剤の 投与量	n 併用/ 単独	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
アルプラゾ ラム	0.5mg (単回投与)	750mg (TID, q8h)	17/20	0.97 (0.92,1.03)	1.35 (1.23,1.49)	NA
アムロジビ ンベシル酸 塩 <sup>a</sup>	5mg (単回投与)	750mg (TID, q8h)	19/21	1.27 (1.21,1.33)	2.79 (2.58,3.01)	NA
アタザナビ ル硫酸塩 <sup>b</sup>	300mg (QD)	750mg (TID, q8h)	11/7	0.85 (0.73,0.98)	1.17 (0.97,1.43)	1.85 (1.40,2.44)
アトルバス タチンカル シウム水和 物 <sup>c</sup>	20mg (単回投与)	750mg (TID, q8h)	19/21	10.60 (8.74,12.85)	7.88 (6.84,9.07)	NA
ダルナビル <sup>b</sup>	600mg (BID)	750mg (TID,q8h)	11 <sup>d</sup> /16	0.60 (0.56,0.64)	0.60 (0.57,0.63)	0.58 (0.52, 0.63)
ジゴキシシ ン <sup>e</sup>	0.5mg (単回投与)	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	20/23	1.50 (1.36,1.65)	1.85 (1.70,2.00)	NA
エファビレ ンツ	600mg (QD)	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	21/21	0.84 (0.76,0.93)	0.93 (0.87,0.98)	0.98 (0.94,1.02)
エチニルエ ストラジオ ール <sup>g</sup>	0.035mg (QD)	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	24/24	0.74 (0.68,0.80)	0.72 (0.69,0.75)	0.67 (0.63,0.71)
エシタロ プラム	10mg (QD)	750mg (TID,q8h)	13/14	0.70 (0.65,0.76)	0.65 (0.60,0.70)	0.58 (0.52,0.64)
ホスアンブ レナビルカ ルシウム水 和物 <sup>b</sup>	700mg (BID)	750mg (TID,q8h)	18/20	0.65 (0.59,0.70)	0.53 (0.49,0.58)	0.44 (0.40,0.50)
ロピナビル <sup>b</sup>	400mg (BID)	750mg (TID,q8h)	12/19	0.96 (0.87,1.05)	1.06 (0.96,1.17)	1.14 (0.96,1.36)
メサドン( <i>R</i> - メサドン)	30-130 mg/日	750mg (TID,q8h)	15/17	0.71 (0.66,0.76)	0.71 (0.66,0.76)	0.69 (0.64,0.75)
メサドン( <i>S</i> - メサドン)	30-130 mg/日	750mg (TID,q8h)	15/17	0.65 (0.60,0.71)	0.64 (0.58,0.70)	0.60 (0.54,0.67)
ミダゾラム	0.5mg (単回投与) 静脈内投与	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	22/24	1.02 (0.80,1.31)	3.40 (3.04,3.79)	NA
ミダゾラム <sup>h</sup>	2mg (単回投与) 経口投与	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	21/23	2.86 (2.52,3.25)	8.96 (7.75,10.35)	NA
ノルエチス テロン <sup>i</sup>	0.5mg (QD)	750mg <sup>f</sup> (TID,q8h)	24/24	0.85 (0.81,0.89)	0.89 (0.86,0.93)	0.94 (0.87,1.01)
テノホビル ジソプロキ シルフマル 酸塩	300mg (QD)	750mg (TID,q8h)	16/16	1.30 (1.16,1.45)	1.30 (1.22,1.39)	1.41 (1.29,1.54)

併用薬	併用薬の 投与量	本剤の 投与量	n 併用/ 単独	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
シクロスポリン	単独投与 時:100mg, 併用投与 時:10mg (単回投与)	750mg (TID,q8h)	9 <sup>j</sup> /10 <sup>k</sup>	1.32 <sup>l</sup> (1.08,1.60)	4.64 <sup>l</sup> (3.90,5.51)	NA
タクロリム ス水和物	単独投与 時: 2mg, 併用投与 時: 0.5mg (単回投与)	750mg (TID,q8h)	9 <sup>j</sup> /10	9.35 <sup>l</sup> (6.73, 13.0)	70.3 <sup>l</sup> (52.9,93.4)	NA
ゾルピデム 酒石酸塩	5mg (単回投与)	750mg (TID,q8h)	19/20	0.58 (0.52,0.66)	0.53 (0.45,0.64)	NA

NA : データが得られていない

QD : 1 日 1 回投与 BID:1 日 2 回投与 TID:1 日 3 回投与

q8h : 8 時間間隔投与

a : アトルバスタチンカルシウム水和物 20mg を併用投与

b : リトナビル 100mg を併用投与

c : アムロジピンベシル酸塩 5mg を併用投与

d : Cmax は n=14

e : ミダゾラム 2mg を併用投与

f : 開発段階の試験製剤を使用

g : ノルエチステロン 0.5mg を併用投与

h : ジゴキシシン 0.5mg を併用投与

i : エチニルエストラジオール 0.035mg を併用投与

j : AUC は n=8

k : AUC は n=9

l : 投与 1mg あたりの換算値より算出

アトルバスタチンカルシウム水和物は併用禁忌, その他の薬剤は併用注意となっている。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル :  
ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数 :  
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :  
該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

雄ラットにテラプレビルを 1, 3, 10, 30, 50, 150, 300 及び 500mg/kg で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、それぞれ 7, 10, 18, 26, 35, 66, 62 及び 34%であった。

雄イヌにテラプレビルを 1.5, 5, 15, 25, 75 及び 250mg/kg で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、それぞれ 7, 7, 37, 70, 69 及び 31%であった。

ヒトにおける有効投与量(750mg/回)と同程度の投与量に相当するラット及びイヌにおけるテラプレビルのバイオアベイラビリティはラットで 18%及び 26% (10 及び 30mg/kg)、イヌで 37% (15mg/kg)であった。

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

CL/F (mL/h) : 312527±192614 (n=6, 平均値±標準偏差)  
(健康成人男性, 750mg 空腹時単回経口投与)

(6) 分布容積 :

V<sub>ss</sub>/F (L) : 3652.75±1824.01 (n=6, 平均値±標準偏差)  
(健康成人男性, 750mg 空腹時単回経口投与)

V<sub>z</sub>/F (L) : 3152.33±1686.41 (n=6, 平均値±標準偏差)  
(健康成人男性, 750mg 空腹時単回経口投与)

(7) 血漿蛋白結合率 :

＜外国人のデータ＞

1) ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で, [14C]標識テラプレビルの血漿蛋白結合率を限外ろ過法により検討した結果, 蛋白結合率は次のとおりであった<sup>32)</sup>。

ヒトに[14C]標識テラプレビル 750mg を単回経口投与したとき, 放射能の血液/血漿濃度比は 0.65 であり, ヘマトクリット値を 42%と仮定すると, 血球移行率は 11%であった<sup>33)</sup>。

[14C]標識テラプレビル濃度(μmol/L)	蛋白結合率(%)
0.1	75.6±3.6
1	72.7±1.4
5	67.7±2.6
10	63.4±4.9
15	62.6±4.0
20	59.1±1.5

(平均値±標準偏差, n=3)

- 2) 健康成人及び高度腎機能障害患者を対象に、テラプレビル服用後 1 時間から 24 時間の各時点におけるテラプレビルと代謝物 M0 の総和の非結合型分率は、健康成人では 11 ~ 16% (平均値) で、高度腎機能低下患者では 13 ~ 17% (平均値) であった。

### 3. 吸収

健康成人男性に、本剤を空腹時に単回経口投与 (250 ~ 1,250mg) した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 3.5 ~ 4.5 時間で C<sub>max</sub> に到達した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。」である。

<参考>

#### (1) Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験 (*in vitro*)

Caco-2 細胞単層膜における膜透過性試験の結果、テラプレビルは中程度の膜透過性を示し、薬物排出トランスポーターである P-gp の基質であった。しかし、ヒトにテラプレビルを経口投与したとき、小腸管腔内においてテラプレビルは高濃度で存在し、P-gp による能動輸送が飽和すると予想されることから、P-gp を介した輸送がテラプレビルの薬物動態に及ぼす影響は小さいものと推察された<sup>8)</sup>。

#### (2) 動物でのデータ (*in vivo*)

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに [<sup>14</sup>C] 標識テラプレビル 30mg/kg を経口投与後 168 時間までに尿、胆汁及び呼気中に排泄された放射能は、雌では 5.5%、22.6% 及び 22.1%、雄で 4.0%、31.6% 及び 17.9% であり、尿、胆汁及び呼気中放射能排泄率の合計から算出したテラプレビルの吸収率は雌で 50.7%、雄で 53.7% 以上と推察された。

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

雄ラットに [<sup>14</sup>C] 標識テラプレビル 30mg/kg を経口投与したとき、組織内放射能濃度は次のとおりであった。

組織	組織中放射能濃度 (μg equiv./g)					
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血液	0.531	0.336	0.849	0.511	0.359	0.0746
血漿	0.748	0.503	1.04	0.589	0.406	0.0538
脳	0.0190	0.0407	0.434	0.311	0.206	0.0564

(平均値, n=3)

#### (2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

- ・妊娠 16 日目のマウスにテラプレビル 500mg/kg を単回経口投与したとき, テラプレビルの胎児血漿中及び胎児中  $AUC_{0-24h}$  は, 母動物における血漿中  $AUC_{0-24h}$  と比較してそれぞれ 6.8%及び 21.2%であった。 $t_{1/2}$  は母動物血漿が 6.2 時間, 胎児血漿及び胎児組織が 5.5 ~ 7.8 時間であった。
- ・妊娠 17 日目及び 18 日目のラットにテラプレビル 250mg/kg を単回経口投与したとき, テラプレビルの胎児血漿中及び胎児中  $AUC_{0-24h}$  は, 母動物における血漿中  $AUC_{0-24h}$  と比較してそれぞれ 4.7%及び 7.6%であった。 $t_{1/2}$  は母動物血漿が 2.7 時間, 胎児血漿及び胎児組織が 3.6 ~ 5.6 時間であった。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

授乳ラットにテラプレビル 250mg/kg を単回経口投与したとき, テラプレビル濃度の  $C_{max}$  は乳汁中が  $16.7\mu\text{g/g}$ , 母体血漿中が  $10.5\mu\text{g/g}$ , 乳児血漿中が  $0.00516\mu\text{g/g}$  であった。乳児ラットにおけるテラプレビルの  $AUC_{0-24h}$  は, 母動物における血漿中及び乳汁中  $AUC_{0-24h}$  と比較して, それぞれ 1/1645 及び 1/3260 であった。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

雄ラットに $^{14}\text{C}$ 標識テラプレビル 30mg/kg を経口投与したとき, 組織中放射能濃度は次のとおりであった。経口投与 1 時間後の組織中放射能濃度が血漿中濃度より高かった組織は, 消化管以外では, 肝臓, 腎臓, 膵臓, 副腎, 脾臓, リンパ節, 甲状腺, 骨髄, 膀胱, 唾液腺及び肺であった。脂肪を除き, 各組織の消失は血漿とほぼ同様な減少傾向を示した。有色ラット及び白色ラットにおける各時点の血漿中放射能濃度に対する眼球中及び皮膚中放射能濃度の比を比較すると, 顕著な差異は認められず, 有色組織からの放射能の消失に遅延は認められなかった。

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビルを 30mg/kg で経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g equiv./g}$ )					
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血液	0.531	0.336	0.849	0.511	0.359	0.0746
血漿	0.748	0.503	1.04	0.589	0.406	0.0538
副腎	1.47	0.705	1.72	0.947	0.755	0.207
膀胱	0.884	0.710	1.00	0.662	0.439	0.114
骨	0.505	0.551	0.770	0.494	0.342	0.104
骨髄	1.06	0.789	1.53	0.837	0.551	0.150
脳	0.0190	0.0407	0.434	0.311	0.206	0.0564
眼球	0.132	0.147	0.687	0.503	0.364	0.000
脂肪	0.406	0.395	0.282	0.255	0.181	0.202
心臓	0.569	0.394	0.873	0.507	0.391	0.0936
腎臓	2.54	2.11	2.05	1.22	0.935	0.324
大腸	1.61	18.7	3.92	1.06	0.694	0.116
肝臓	18.6	11.2	3.85	1.89	1.50	0.578
肺	0.824	0.630	1.14	0.678	0.476	0.136
リンパ節	1.24	1.98	1.16	0.793	0.636	0.224
筋肉	0.271	0.218	0.757	0.495	0.353	0.0753
膵臓	1.61	0.719	4.27	2.54	1.79	0.258
前立腺	0.740	0.537	1.19	0.720	0.404	0.0284
唾液腺	0.838	0.654	1.15	0.642	0.475	0.0966
皮膚	0.395	0.412	0.969	0.634	0.523	0.132
小腸	54.0	29.1	1.30	0.667	0.465	0.108
脾臓	1.25	0.904	1.42	0.778	0.610	0.173
胃	14.8	15.0	1.18	0.718	0.464	0.0963
睾丸	0.104	0.240	0.650	0.438	0.298	0.0778
胸腺	0.400	0.590	1.27	0.777	0.548	0.111
甲状腺	1.11	0.874	1.34	0.692	0.558	0.167

(平均値, n=3)

雄性有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビルを 30mg/kg で経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g equiv./g}$ ) *					
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血液	0.771	0.408	1.33	0.669	0.375	0.116
眼球	0.150	0.217	1.16	0.640	0.393	BLQ
腎臓	3.28	2.11	2.43	1.43	0.980	0.475
肝臓	22.2	15.7	4.34	2.27	1.58	0.574
血漿	1.13	0.688	1.61	0.776	0.425	0.101
皮膚	0.501	0.500	1.51	0.947	0.530	0.210
脾臓	1.33	0.982	1.79	0.993	0.593	0.233
睾丸	0.156	0.342	1.00	0.548	0.321	0.117

\* 各時間で 1 動物を屠殺して組織を採取した, BLQ : 定量限界未満

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：主な代謝部位は肝臓及び消化管と推定される。

代謝経路：ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験で、テラプレビルは酸化及び加水分解反応によって代謝物が生じると推定された<sup>34)</sup>。

国内及び海外の健康成人男性にテラプレビル 750mg を単回経口投与したとき、テラプレビルの大部分が酸化、還元及び加水分解され、複数の代謝物が生成された<sup>33)</sup>。

テラプレビルは、リン酸緩衝液(pH7.4)中において代謝物 M0 に化学的に変換され、平衡時のテラプレビル：代謝物 M0 の存在比率は 60：40 であった。また、*in vivo* においては、国内の C 型慢性肝炎患者にテラプレビル 750mg を投与した場合、AUC<sub>0-8h</sub> より算出したテラプレビルから代謝物 M0 への変換率は、1 日 3 回 8 時間ごとに 14 日間反復投与後には、テラプレビル単独投与では 39.5%、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投与では 38.8% であった。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

発現系 CYP を用いた試験において、テラプレビルの主代謝酵素は CYP3A4 であることが明らかとなった。また、ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、表に示すようにテラプレビル及び代謝物 M0 は CYP3A4/5 に対して強い阻害作用を示した。テラプレビルはヒト肝ミクロソームを用いた検討において、CYP3A4 に対して時間依存的な阻害を示し、K<sub>i</sub> 値及び k<sub>inact</sub> 値はそれぞれ 1.52 $\mu$ mol/L 及び 0.065min<sup>-1</sup> であった (*in vitro*)。

CYP 選択的基質代謝に及ぼすテラプレビルの影響

CYP 分子種	代謝反応	テラプレビル ( $\mu$ mol/L)		代謝物 M0 ( $\mu$ mol/L)	
		IC <sub>50</sub>	Ki	IC <sub>50</sub>	Ki
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化	> 100	—	> 100	—
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP2B6	7-エトキシ-4-トリフルオ ロメチルクマリン O-脱エチル化	> 100	—	> 100	—
CYP2C8	パクリタキセル 6 $\alpha$ -水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	—	> 100	—
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	3.3	1.43	2.8	0.94
CYP3A4/5	テストステロン 6 $\beta$ -水酸化	18.9	18.6	9.9	5.18

—：実施せず

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

[<sup>14</sup>C]標識テラプレビルを 30mg/kg 経口投与したラットの尿,胆汁及び呼気中排泄率の合算値から求めた吸収率は,雄及び雌においてそれぞれ 53.7%及び 50.7%であり,臨床投与量(750mg/回)と同程度の投与量に相当するラット及びイヌにおけるテラプレビルのバイオアベイラビリティはラットで 18%及び 26% (10 及び 30mg/kg),イヌで 37% (15mg/kg)であったことから,テラプレビルは初回通過効果を受けるものと推察された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

代謝物 M0 の HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性 (*in vitro*) はテラプレビルに比べて約 1/30 であった [Ki(app)=1200nmol/L]。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主に糞中

(2) 排泄率：

健康成人男性に本剤 250 ~ 1,250mg を空腹時に単回経口投与したとき,投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は投与量の 0.31 ~ 0.51%であった。

<参考>外国人のデータ

健康成人男性に [<sup>14</sup>C]標識テラプレビル 750mg を単回経口投与したとき,投与された総放射能の 82%は糞中へ, 8%は呼気中へ, 1%は尿中へ排泄された。なお,投与された総放射能の 32%及び 0.11%が未変化体として糞中及び尿中に排泄された<sup>33)</sup>。

	尿		糞		呼気		総放射能に対する回収率 (%)
	fe (%)	Ae (mg)	fe (%)	Ae (mg)	fe (%)	Ae (mg)	
平均値	1.09	8.16	81.59	611.93	8.15	61.09	90.83
標準偏差	0.25	1.86	1.64	12.32	1.63	12.22	2.42

fe (%) : 投与された総放射能に対する排泄率, Ae (mg) : 排泄量 (n=6)

尿及び呼気 : 投与後 168 時間まで, 糞 : 投与後 264 時間まで

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

- (1) 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。
- (2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンとの併用投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること。なお、本剤は皮膚科医と連携して使用すること。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
  - 1) 重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する機会が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。
  - 2) 重篤な皮膚障害、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
発熱、水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、結膜炎等の眼病変、顔面や四肢等の腫脹、リンパ節腫脹、又は全身倦怠感
  - 3) 投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること。

#### <解説>

- (1) 本剤投与により発現する事象は多岐にわたることから、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切な患者に投与される必要がある。
- (2) 国内臨床試験において、全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現したため設定した。これら皮膚症状の徴候が疑われた場合には、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンの投与を中止するとともに、皮膚科医と連携して適切な処置を行うこと<sup>b)</sup>。中止後も患者の状態を十分観察すること。(「8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことがある患者
- (3) コントロールの困難な心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈等)のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕
- (4) 異常ヘモグロビン症(サラセミア、鎌状赤血球性貧血等)の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕
- (5) 下記の薬剤を使用中の患者(「相互作用」の項参照)
  - 1) 抗不整脈薬のうち次の薬剤

キニジン硫酸塩水和物, ベ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

2) 麦角アルカロイド

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

3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤

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

4) PDE5 阻害剤のうち次の薬剤

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(肺高血圧症を適応とする場合), タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)

5) その他

ピモジド, トリアゾラム, アルフゾシン, ブロナンセリン, コルヒチン(肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合), リファンピシン

<解説>

- (1) アナフィラキシーショック等の重大な副作用の発現を回避するため設定した。
- (2) 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことがある患者では, 本剤を再度服用することにより, 同様あるいはより強い症状が発現する可能性がある。
- (3) コントロール困難な心疾患患者では, 本剤とリバビリンの投与に伴う貧血により, 心疾患が悪化することが考えられる。
- (4) 異常ヘモグロビン症の患者では, 本剤とリバビリンの投与に伴う貧血により, 異常ヘモグロビン症が悪化することが考えられる。
- (5) 本剤はチトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) に対する阻害作用を有する。そのため, 本剤とこれらの薬剤とを併用した場合, 併用した薬剤の代謝が阻害され, 血中濃度を上昇させるおそれがある。また, 本剤は CYP3A4 により代謝されるため, 本酵素を誘導する薬剤と併用した場合, 血中濃度が低下するおそれがある。(「7. 相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことがある患者

- (2) インターフェロン製剤やリバビリンの使用により、高度の副作用(発疹等)が発現したことがある患者[本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある。]
- (3) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満, 好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数が 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者及び女性[投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
- (4) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者[中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。]
- (5) 心疾患又はその既往歴のある患者[貧血により心機能の異常, 冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。過量投与により QT 延長が報告されている。] (「過量投与」の項参照)
- (6) 痛風又はその既往歴のある患者[血中尿酸値の上昇が報告されている。]
- (7) アレルギー素因のある患者
- (8) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (9) 中等度の肝機能障害患者 [C<sub>max</sub> 及び AUC が低下することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)
- (10) ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者

<解説>

- (1) 本剤の投与により皮膚障害が発現したことがある患者では、本剤の再投与により、同様あるいはより強い症状が発現する可能性がある。
- (2) 本剤の併用投与により副作用が強く発現する可能性がある。
- (3) 本剤とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用投与において、投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満, 好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数が 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者及び女性では「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載の用量変更基準により、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められた。
- (4) 国内臨床試験において不眠などの中枢・精神神経障害の発現が報告されている。これらの症状を有する患者又はその既往歴のある患者では、本剤とペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの併用投与により症状の悪化又は再燃するおそれがある。
- (5) ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与において、不整脈, 上室性頻脈, うっ血性心不全等の心血管系の副作用が報告されているため、心疾患又はその既往歴のある患者では、心疾患が悪化又は再燃する可能性がある。また、海外臨床試験において、過量投与で QT 延長が報告されている。 (「13. 過量投与」の項参照)
- (6) 国内臨床試験において血清中尿酸値上昇が高頻度で発現し、また、痛風発作も発現している。

- (7) 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与により過敏反応（ショック、アナフィラキシー様症状等）が発現する可能性がある。
- (8) 一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから設定した。（「9. 高齢者への投与」の項参照）
- (9) 海外臨床試験において、中等度の肝機能障害患者では本剤の Cmax 及び AUC が低下した。（「VII. 薬物動態に関する項目-1-(3)-4肝機能障害患者」の項参照）
- (10) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用されるため、これらの製剤で慎重投与とされている患者を設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。
- (2) 本剤の使用にあたっては、患者に本剤の有効性及び危険性（本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用、その他の副作用の発現頻度等）を十分説明し、特にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し、ときに重篤な皮膚障害が発現するため、皮膚や粘膜の症状（水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状等）に注意し、そのような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。
- (3) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること。重篤な皮膚障害が認められた場合、又はこれらの症状が疑われた場合（水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状の発現等）は、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。
- (4) 体表面積の 50%を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状（発熱、リンパ節腫脹等）等が認められた場合には、原則として本剤の投与を中止するとともに、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること。特に、重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には、本剤、ペグインターフェロン アル

ファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。なお、本剤のみを投与中止した場合には、慎重に経過観察を行うとともに、皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。

- (5) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学検査（電解質を含む）は投与開始 2 週後及び 4 週後に実施し、その後は 4 週間に 1 度、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。
- (6) 貧血を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (7) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分に注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- (8) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について、患者及びその家族に十分説明し、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

#### <解説>

- (1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用されることから、本剤の使用に際しては、併用する薬剤の「使用上の注意」にも注意する必要がある。
- (2) 本剤投与により発現する事象は多岐にわたることから、使用に際しては十分な説明が必要と考え設定した。
- (3) , (4) 国内臨床試験において、全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現したため設定した。これら重篤な皮膚障害の徴候が疑われた場合には、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止するとともに、皮膚科医と連携して適切な処置を行うこと。
- (5) , (6) 本剤の国内臨床試験において発現した副作用のうち、併用薬における報告より頻度が高くなる、あるいは症状が強くあらわれる等、本剤を使用する上で、より安全性に留意が必要と考えられた。
- (7) , (8) 本剤の臨床試験結果を踏まえ、類薬の記載を参考に設定した。

## 7. 相互作用

本剤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、本剤は 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本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

### <解説>

本剤は、肝代謝酵素チトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) に対する阻害作用を有することから、これらの活性により影響される薬剤を併用禁忌及び併用注意に設定し、例示した。また、本剤の投与により併用した薬剤の血中濃度に影響を及ぼすおそれのある薬剤も併用禁忌及び併用注意に設定し、同様に例示した。なお、本剤は時間依存的(非可逆的)な CYP3A4 阻害作用を示すことから、本剤投与終了(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)を投与すべきではない。

同様に、少なくとも 7 日間は CYP3A4 阻害作用によりその代謝が阻害される併用注意薬剤についても注意して投与する必要がある。

### (1) 併用禁忌とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ピモジド (オーラップ)	これら薬剤による重篤な 又は生命に危険を及ぼす ような事象(不整脈,血液 障害,血管攣縮等)が起こ るおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用 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 こすおそれがある。
エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメ シル酸塩 (ジヒデルゴット等) エルゴメトリンマレイ ン酸塩 (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 (メテルギン等)	これら薬剤の血中濃度が 上昇し,末梢血管攣縮,虚 血等の重篤な又は生命に 危険を及ぼすような事象 が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対 する阻害作用により,こ れらの薬剤の代謝が阻害 される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝が抑制され、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ロバスタチン シンバスタチン (リポバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 <sup>19)</sup> (リピトール、カデュエット)	本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物 20mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇した。 これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(横紋筋融解症を含むミオパシー等)が起こるおそれがある。	
アルフゾシン バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) シルデナフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合) (レバチオ) タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合) (アドシルカ)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧や不整脈を起こすおそれがある。	
ブロナンセリン (ロナセン)	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合) (コルヒチン)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
リファンピシン <sup>20)</sup> (アプテシン、リファジン、リマクタン等)	リファンピシン 600mg 1 日 1 回を 7 日間服用後、本剤 750mg 1 日 1 回を併用したとき、本剤の AUC が 92%低下した。本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP 3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

<解説>

- 1) キニジン硫酸塩水和物、ベ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、ピモジド  
これらの薬剤は、いずれもチトクローム P450 によって代謝され、チトクローム P450 の阻害作用を有する本剤との併用により、代謝が阻

害され、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果、これら薬剤の作用の増強や QT 延長によって不整脈、血液障害、血管攣縮のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象がおこるおそれがある<sup>i),j)</sup>。本剤は臨床用量を超える高用量において QT 延長を起こすことが報告されている。

- 2) 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

これらの麦角アルカロイドは、主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 の阻害作用を有する本剤との併用により血中濃度が上昇するおそれがある。その結果、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が生じることが報告されている<sup>k),l)</sup>。

- 3) トリアゾラム

トリアゾラムは主に CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を強く阻害する本剤と併用することで、血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制が起こるおそれがある。本剤は強力な CYP3A4/5 への阻害作用を示すことから、併用により作用の増強及び作用時間の延長を起こすおそれがある。

- 4) 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

これらの HMG-CoA 阻害薬は、いずれも主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害薬)との併用によって代謝が阻害され血中濃度が上昇することが報告されている<sup>m)</sup>。

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物(アムロジピン 5mg を併せて含有するカデュエット錠を使用) 20mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれ 10.6 倍及び 7.88 倍に顕著に上昇した<sup>19)</sup>。高脂血症を適応症としたアトルバスタチンの国内承認用量は 10 ~ 20mg (家族性高脂血症を適応症とする場合は 40mg まで)であり、市販製剤のアトルバスタチン含量は 5mg 及び 10mg である。この場合、5mg の製剤を使用したとしても本剤の反復投与と併用した際には、承認上限用量の 20mg 投与時の曝露量を超えて上昇し、ミオパシーや横紋筋融解症の発現リスクが上昇する可能性がある。したがって、アトルバスタチンと本剤の併用は避けるべきである。また、ロバスタチンやシンバスタチンは、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により曝露量が顕著に増加することが報告されている<sup>m)</sup>。

- 5) アルフゾシン、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルденаフィルクエン酸塩(肺高血圧症を適応とする場合)、タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)

これらの薬剤は、いずれも主に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用によって代謝が阻害され血中濃度が上

昇することが報告されている<sup>19)</sup>。血中濃度の上昇は、低血圧や不整脈を起こすおそれがある。本剤は CYP3A4/5 を強力に阻害することから設定した。

6) ブロナンセリン

ブロナンセリンは主として CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用によりブロナンセリンの作用が増強されるおそれがある。また、外国において、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬) との併用によりブロナンセリンの AUC が 17 倍、Cmax が 13 倍に増加したとの報告がある。本剤は CYP3A4/5 を強力に阻害することから併用は避けるべきである。

7) コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合)

コルヒチンは主として CYP3A4 によって代謝され、P-糖蛋白質の基質でもある。CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用によって濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある<sup>20)</sup>。コルヒチン添付文書 (2010 年 6 月改訂, 第 9 版) によると、「肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤又は P-糖蛋白質を阻害する薬剤を服用中の患者」に対してはコルヒチンの投与は禁忌とされている。本剤は CYP3A4/5 を強力に阻害することから、肝臓又は腎臓に障害があり、かつコルヒチンを服用している患者に対して、本剤の併用投与は避けるべきである。

8) リファンピシン

リファンピシンは、CYP3A4 を含む肝薬物代謝酵素の誘導作用を示し、CYP 基質薬剤の代謝を促進する<sup>21)</sup>。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、リファンピシン 600mg 1 日 1 回を 7 日間反復投与後に本剤 750mg を単回投与したとき、本剤の AUC<sub>0-∞</sub> は 92% 低下し、Cmax は 86% 低下した<sup>20)</sup>。リファンピシンとの併用によって、本剤の薬効が顕著に低下する可能性がある。

(2) 併用注意とその理由 :

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。カルバマゼピンについては、望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタールナトリウム フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。 望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	これらの薬剤の CYP 3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
デキサメタゾン (全身投与)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンの CYP 3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ (St.John's wort, セント・ジョンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウによる CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ジゴキシン <sup>21)</sup>	本剤 750mg 1 日 3 回を 11 日間服用後、ジゴキシン 0.5mg 1 日 1 回を併用したとき、ジゴキシンの AUC が 85% 上昇した。本剤とジゴキシンを併用する際は、ジゴキシンの最低用量から投与開始し、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
イトラコナゾール ケトコナゾール <sup>22)</sup> ポサコナゾール 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	本剤 750mg とケトコナゾール 400mg を単回併用したとき、本剤の AUC が 62% 上昇した。 本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤とこれらの薬剤を併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	これらの薬剤の CYP 3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 これらの薬剤は CYP 3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ポリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある。 本剤とポリコナゾールを併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	ポリコナゾールの CYP 3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 ポリコナゾールは CYP 3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルプラゾラム <sup>23)</sup>	本剤 750mg 1日3回を10日間服用後、アルプラゾラム 0.5mg 1日1回を併用したとき、アルプラゾラムの AUC が 35% 上昇した。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ミダゾラム(注射剤) <sup>21)</sup>	本剤 750mg 1日3回を9日間服用後、ミダゾラム 0.5mg 静脈内投与を併用したとき、ミダゾラムの AUC が 240% 上昇した。過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので注意すること。	
プレドニゾン (全身投与) メチルプレドニゾン (全身投与)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 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があらわれるおそれがある。	
シクロスポリン <sup>24)</sup> タクロリムス水和物 <sup>24)</sup> シロリムス エベロリムス	本剤 750mg 1日3回 8日間服用後、シクロスポリンを併用したとき、シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した。 本剤 750mg 1日3回 8日間服用後、タクロリムス水和物を併用したとき、タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した。(「薬物動態」の項参照) 併用する場合には、血中濃度のモニタリングを行い、必要に応じて減量等の処置を行うこと。 腎障害等の副作用の発現に注意すること。	
リドカイン塩酸塩 (全身投与)	リドカインの血中濃度が上昇するおそれがあるため、血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィルクエン酸塩 (勃起不全を適応とする場合) (バイアグラ) タダラフィル (勃起不全を適応とする場合) (シアリス)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
アムロジピンベシル酸塩 <sup>19)</sup> 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	本剤 750mg 1日3回を6日間服用後、アムロジピンベシル酸塩 5mg 1日1回を併用したとき、アムロジピンの AUC が 179%上昇した。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	
コルヒチン(肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	
ゾルピデム酒石酸塩 <sup>23)</sup>	本剤 750mg 1日3回を10日間服用後、ゾルピデム酒石酸塩 5mg 1日1回を併用したとき、ゾルピデムの AUC が 47%低下した。	機序不明
メサドン <sup>25)</sup>	本剤 750mg 1日3回とメサドン 1日30～130mg を7日間服用したとき、R-メサドンの AUC が 29%低下した。	
エチニルエストラジオール ノルエチステロン <sup>26)</sup>	本剤 750mg 1日3回とエチニルエストラジオール 0.035mg 及びノルエチステロン 0.5mg 1日1回を21日間併用したとき、エチニルエストラジオールの AUC が 28%低下した。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エシタロプラム <sup>27)</sup>	本剤 750mg 1日3回 14日間とエシタロプラム 10mg 1日1回を7日間併用したとき、エシタロプラムの AUCが 35%低下した。	機序不明
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、眩暈、低血圧及び失神するおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、トラゾドンの代謝が阻害される。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INR のモニタリングを行うことが推奨される。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
アタザナビル硫酸塩 <sup>28)</sup> ダルナビル/リトナビル <sup>29)</sup> ホスアンブレナビルカルシウム水和物/リトナビル <sup>29)</sup> ロピナビル/リトナビル <sup>28)</sup>	アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100mg 1日1回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、アタザナビルの AUC が 17%上昇し、本剤の AUC が 20%低下した。 ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、ダルナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 40%、35%低下した。 ホスアンブレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、アンブレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%、32%低下した。 ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、本剤の AUC が 54%低下した。	これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には、本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明。 これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進されるが機序不明。
エファビレンツ <sup>20)</sup>	エファビレンツ 600mg 1日1回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、本剤の AUC が 26%低下した。	エファビレンツの CYP 3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テノホビルジソプロキシ ルフマル酸塩 <sup>30)</sup>	本剤 750mg 1日3回と テノホビルジソプロキシ ルフマル酸塩 300mg 1 日1回を7日間服用した とき、テノビルのAUC が30%上昇した。	機序不明

<解説>

1) カルバマゼピン, リファブチン

これらの薬剤は、CYP3A4を含む代謝酵素を誘導することから、併用により本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。また、これらの薬剤は、主にCYP3A4により代謝されることから、本剤はこれら薬剤の代謝を阻害し、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

2) フェノバルビタールナトリウム, フェニトイン

これらの薬剤は、CYP3A4を含む代謝酵素を誘導することから、併用により本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。また、本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度に変化するおそれがある。

3) デキサメタゾン(全身投与)

デキサメタゾンは、CYP3A4を含む代謝酵素を誘導することから、併用により本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。

4) 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

セイヨウオトギリソウはCYP3A4を誘導することが知られており、摂取により本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。したがって、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する必要がある。

5) ジゴキシン

ジゴキシンはP-糖蛋白質の基質であり、本剤はP-糖蛋白質阻害作用を示す。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1日3回を11日間服用後、ジゴキシン 0.5mg 1日1回を併用したとき、ジゴキシンのC<sub>max</sub>は50%、AUC<sub>0-∞</sub>は85%上昇した<sup>21)</sup>。本剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの体内曝露量が増加し、作用が増強されるおそれがある。

6) イトラコナゾール, ケトコナゾール, ポサコナゾール, 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

アゾール系抗菌剤及びマクロライド系抗生物質(エリスロマイシンやテリスロマイシン)はCYP3A4を阻害し、主にCYP3A4によって

代謝されることが知られている<sup>3)</sup>

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg とケトコナゾール 400mg を単回併用したとき、本剤の  $C_{max}$  は 24%、 $AUC_{0-\infty}$  は 62% 上昇した<sup>22)</sup>。

併用により、本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇し、QT 延長を起こすおそれがあり、これらの薬剤との併用には注意が必要である。

#### 7) ボリコナゾール

ボリコナゾールは、肝代謝酵素 CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝され、CYP2C19、2C9 及び 3A4 に対して阻害作用を有する<sup>8)</sup>。

併用した場合、ボリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強されるおそれがある。また、ボリコナゾールは CYP2C19、2C9 及び 3A4 と複数の CYP で代謝されるため、本剤との併用時にはどのような代謝を受けるか予測することは困難である。これらのことから、本剤とボリコナゾールの併用には注意が必要である。さらに、本剤との併用時には、QT 延長にも注意が必要である。

#### 8) アルプラゾラム

アルプラゾラムは CYP3A により代謝される<sup>9)</sup>。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルプラゾラム 0.5mg 1 日 1 回を併用したとき、アルプラゾラムの  $AUC_{0-\infty}$  が 35% 増加した<sup>23)</sup>。本剤とアルプラゾラムを併用投与する場合、アルプラゾラムの体内曝露量が増加する。

#### 9) ミダゾラム(注射剤)

ミダゾラムは主に CYP3A4 で代謝される。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回の反復投与後に、ミダゾラムを 0.5mg 静脈内又は 2mg 経口投与すると、ミダゾラムの  $t_{1/2}$  は静脈内及び経口投与時ともに約 4 倍延長し、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 240% 及び 796% 上昇した<sup>21)</sup>。本剤とミダゾラムの併用投与によって、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。

#### 10) プレドニゾロン(全身投与)、メチルプレドニゾロン(全身投与)

これらの薬剤は主に CYP3A4 で代謝される。本剤とこれらの薬剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。海外の健康被験者における臨床薬物相互作用試験の報告によると、プレドニゾン 0.8mg/kg 経口投与と CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 200mg 経口投与を併用すると、プレドニゾンの  $AUC$  が 46.6% 上昇した<sup>24)</sup>。また、CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール(400mg の初回投与と 200mg の 3 日間投与)の経口投与とメチルプレドニゾロン 48mg の単回経口投与を併用すると、 $AUC_{0-24h}$  が

152.8%上昇した<sup>v)</sup>。本剤と併用した場合にも、同様にこれらの薬剤の作用が増強され、副作用の発現が増加するおそれがある。

11) フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド

海外の HIV 患者に吸入フルチカゾンと CYP3A4 阻害作用を有する HIV プロテアーゼ阻害剤を併用投与したとき、クッシング症候群と副腎機能低下がみられたことが報告されている<sup>w)</sup>。また、海外の健康成人にブデソニド 3mg (カプセル剤)と CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 200mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇したとの報告がある<sup>x)</sup>。さらに、ブデソニド 1000 $\mu$ g (加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール 200mg を経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇したとの報告がある<sup>y)</sup>。本剤と併用した場合にも、同様にこれらの薬剤の血中濃度が上昇し、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があらわれるおそれがあることから併用には注意が必要である。

12) 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

これらの薬剤はいずれも主に CYP3A4 により代謝される。

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後、シクロスポリン 10mg を併用したとき、シクロスポリン 100mg を単独投与したときと比べ、投与量 1mg あたりに換算したシクロスポリンの C<sub>max</sub> が 1.3 倍に、AUC<sub>0-∞</sub> が 4.6 倍に上昇した<sup>24)</sup>。

本剤 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後、タクロリムス水和物 0.5mg を併用したとき、タクロリムス 2mg を単独投与したときと比べ、投与 1mg あたりに換算したタクロリムスの C<sub>max</sub> が 9.4 倍に、AUC<sub>0-∞</sub> が 70 倍に上昇した<sup>24)</sup>。

これらの薬剤は、血中濃度の安全域が比較的狭く、本剤との併用により血中濃度が上昇すると、腎障害等の副作用が発現するおそれがある。服用に際しては、血中濃度(トラフ値)モニタリングを行い、薬剤の減量及び投与間隔の延長により血中濃度のコントロールが可能である<sup>z~ab)</sup>との報告がある。

13) リドカイン塩酸塩(全身投与)

リドカインは、主として肝代謝酵素 CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 阻害剤との併用により血中濃度が上昇することが報告されている<sup>ac)</sup>。本剤との併用投与により、リドカインの血中濃度が上昇する可能性がある。

14) シルдена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)

これらの薬剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。本剤は強力な CYP3A4/5 阻害作用を有することから、これらの薬剤との併用によ

り、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、関連する有害事象を起こすおそれがあり有害事象のモニタリングを行うなど注意が必要である。

15) 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

これらの薬剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アムロジピンベシル酸塩(カデュエット錠を使用) 5mg 1 日 1 回を併用したとき、アムロジピンの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれ 27%及び 179%上昇した<sup>19)</sup>。アムロジピンの体内曝露の増加によって降圧作用が増強され、副作用の発現が増加する可能性があることから、アムロジピンと本剤の併用投与は慎重に行うべきである。

また、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ニカルジピン、フェロジピン、ニフェジピン、ニソルジピンなど)やベラパミル、ジルチアゼムのようなカルシウム拮抗薬も CYP3A4 による代謝を受けるため<sup>ad)</sup>、これらの薬剤と本剤の併用投与についても同様に注意が必要である。

16) ボセンタン水和物

ボセンタンは、主に CYP2C9、CYP3A4 で代謝される。海外の健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回及び CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 200mg 1 日 1 回を 5.5 日間併用にて反復投与したとき、ボセンタンの AUC<sub>0-12h</sub> 及び Cmax は約 2 倍に増加したとの報告がある<sup>ae)</sup>。

本剤と併用した場合にも、同様にボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがある。

17) コルヒチン(肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌)

コルヒチンは主として CYP3A4 によって代謝され、P-糖蛋白質の基質でもあり、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用によって濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある<sup>o)</sup>。本剤との併用投与により、コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。

18) サルメテロールキシナホ酸塩

サルメテロールは、主に CYP3A4 によって代謝される。本剤との併用により、サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長を起こすおそれがあり併用には注意が必要である。

19) ゴルピデム酒石酸塩

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、ゴルピデム 5mg 1 日 1 回を併用投与すると、ゴルピデムの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ 42%及び 47%減少した<sup>23)</sup>。本剤とゴルピデムを併用投与する場合、ゴルピデムの薬効が減弱する可能性がある。

20) メサドン

海外の安定したメサドン維持療法が施行されている被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1日3回とメサドン 1日 30～130mg を7日間服用したとき、メサドン単独投与時に比べ、*R*-メサドンの *C*<sub>min</sub>、*C*<sub>max</sub> 及び *AUC*<sub>0-24h</sub> は、それぞれ 31%、29%及び 29%減少し、*S*-メサドンの *C*<sub>min</sub>、*C*<sub>max</sub> 及び *AUC*<sub>0-24h</sub> は、それぞれ 40%、35%及び 36%減少した<sup>25)</sup>。メサドン維持療法が実施されている被験者に本剤を併用投与することで、*R*-メサドン及び *S*-メサドンの体内曝露量が減少し、メサドンの薬効が減弱する可能性がある。

21) エチニルエストラジオール、ノルエチステロン

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1日3回とエチニルエストラジオール(EE) 0.035mg 及びノルエチステロン 0.5mg 1日1回を21日間併用したとき、EE の *C*<sub>max</sub>、*C*<sub>min</sub> 及び *AUC*<sub>0-24h</sub> はそれぞれ 27%、33%及び 28%低下した<sup>26)</sup>。

本剤と EE を併用投与することで、EE の曝露量が減少し、避妊効果が減弱する可能性があること、また、ホルモン補充療法としてエストロジェンを使用している患者に本剤を併用する場合には、エストロジェン欠乏症状が発現する可能性がある。

22) エスシタロプラム

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1日3回 14日間とエスシタロプラム 10mg 1日1回を7日間併用したとき、エスシタロプラムの *C*<sub>min</sub>、*C*<sub>max</sub> 及び *AUC*<sub>0-24h</sub> は、それぞれ 42%、30%及び 35%減少した<sup>27)</sup>。

本剤との併用によりエスシタロプラムの体内曝露量が減少し、エスシタロプラムの薬効が減弱する可能性がある。

23) トラゾドン塩酸塩

トラゾドンは、主に CYP3A4、CYP2D6 で代謝される。海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、トラゾドン 50mg と CYP3A4 阻害作用を有するリトナビル(200mg を4回投与)を併用投与したとき、トラゾドンのクリアランスが 52%減少し、*C*<sub>max</sub> が 34% (平均値の比)上昇し、半減期が 6.7 から 14.9 時間に延長したとの報告がある<sup>28)</sup>。

本剤と併用した場合にも、同様にトラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、眩暈、低血圧及び失神を起こすおそれがある。

24) ワルファリンカリウム

本剤がワルファリンの代謝酵素に影響し、ワルファリンの血中濃度を変化させる可能性があることから併用にあたっては注意が必要であり、INR のモニタリングを行うことが推奨される。

25) アタザナビル硫酸塩, ダルナビル/リトナビル, ホスアンプ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

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において以下の成績が得られている。

健康被験者において, アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100mg 1日1回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき, 本剤の Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-8h</sub> はそれぞれ 15%, 21%及び 20%減少した。一方, アタザナビルの Cmin は 85%, AUC<sub>0-24h</sub> は 17%増加したが, Cmax は 15%減少した<sup>28)</sup>。アタザナビルとの併用により, 本剤の体内曝露量が減少し, アタザナビルの体内曝露量が増加することで両薬剤の薬効が減弱又は増強される可能性がある。

健康被験者において, ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき, 本剤の Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-8h</sub> はそれぞれ 32%, 36%及び 35%減少し, ダルナビルの Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 42%, 40%及び 40%減少した<sup>29)</sup>。ダルナビルとの併用により, 本剤とダルナビルの体内曝露量がいずれも減少し, 両薬剤の薬効が減弱する可能性がある。

健康被験者において, ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき, 本剤の Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-8h</sub> はそれぞれ 30%, 33%及び 32%減少し, アンプレナビルの Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 56%, 35%及び 47%減少した<sup>29)</sup>。ホスアンプレナビルとの併用により本剤とアンプレナビルの体内曝露量がいずれも減少し, 両薬剤の薬効が減弱する可能性がある。

健康被験者において, ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき, 本剤の Cmin, Cmax 及び AUC<sub>0-8h</sub> はそれぞれ 52%, 53%及び 54%減少した。一方, ロピナビルの Cmin は 14%増加したが, Cmax 及び AUC<sub>0-12h</sub> には影響は認められなかった<sup>28)</sup>。ロピナビルとの併用により, 本剤の体内曝露量が減少し, 薬効が減弱する可能性がある。

以上, CYP3A4 阻害作用を有する HIV プロテアーゼ阻害薬と本剤の併用投与により, 本剤及びプロテアーゼ阻害薬の体内曝露量に変化した。HIV プロテアーゼ阻害薬と本剤を併用投与する場合には, 薬効が増強又は減弱され, 副作用の発現が増加する可能性がある。

26) エファビレンツ

エファビレンツは, CYP3A4 を誘導する。

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、エファビレンツ 600mg 1日1回 20日間と本剤 750mg 1日3回 10日間を併用したとき、定常状態における本剤の C<sub>min</sub>、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> はそれぞれ 47%、9%及び 26%減少した<sup>20)</sup>。

エファビレンツと併用する場合には、本剤の体内曝露量が減少し、薬効が減弱する可能性がある。

#### 27) テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩

海外の健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、本剤 750mg 1日3回とテノホビルジソプロキシシルフマル酸塩 300mg 1日1回を7日間服用したとき、テノホビルの C<sub>min</sub>、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> はそれぞれ 41%、30%及び 30%増加した<sup>30)</sup>。

テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩と併用する場合には、テノホビルの体内曝露量が増加し、薬効が増強される可能性がある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価対象例 267 例全例に 3,903 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」243 例(91.0%)、「発熱」218 例(81.6%)、「白血球数減少」191 例(71.5%)、「血小板数減少」176 例(65.9%)、「血中尿酸増加」162 例(60.7%)、「倦怠感」155 例(58.1%)、「ヒアルロン酸増加」135 例(50.6%)、「食欲減退」113 例(42.3%)、「発疹」103 例(38.6%)、「頭痛」95 例(35.6%)、「脱毛症」93 例(34.8%)、「不眠症」81 例(30.3%)、「血中クレアチニン増加」80 例(30.0%)等であった。(承認時)

#### <解説>

国内臨床試験において安全性解析の対象となった 267 例に認められた副作用を概要として記載した。発現状況一覧表については、「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

### (2) 重大な副作用と初期症状：

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(1%未満)、多形紅斑(1%未満)：皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱, 水疱, 表皮剥離, 粘膜のびらん・潰瘍, 眼病変等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) **薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)** (1%未満) : 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。なお, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 投与中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) **貧血** (1%~5%未満), **ヘモグロビン減少** (頻度不明) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 4) **敗血症** (1%未満) : 易感染性となり, 感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので, 患者の全身状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 5) **血液障害 (汎血球減少 (1%未満), 好中球減少, 血小板減少, 白血球減少 (頻度不明))** : 高度な血球減少が報告されているので, 定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 6) **肺塞栓症, 血栓塞栓症** (1%未満) : 肺塞栓症が報告されているので, 観察を十分に行い, 息切れ, 胸痛, 四肢の疼痛, 浮腫等が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **失神, せん妄** (1%未満), **意識消失** (頻度不明) : 観察を十分に行い, 異常があらわれた場合には, 本剤による治療継続の可否について検討すること。症状の激しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 8) **躁状態** (1%未満), **抑うつ** (頻度不明) : 観察を十分に行い, 不眠, 不安, 焦燥, 易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。
- 9) **呼吸困難** (頻度不明) : 観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 10) **網膜症** (頻度不明) : 網膜症があらわれることがあるので, 網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し, 定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。また, 視力低下, 視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 11) **自己免疫現象** (頻度不明) : 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 (甲状腺機能異常, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 関節リウマチ等) があらわれることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分

に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12) **白内障**(1%未満)：白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には本剤による治療継続の可否について検討すること。症状の程度が著しい場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

13) **糖尿病**(頻度不明)：糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査(血糖値,尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### <解説>

重大な副作用については、本剤投与により特に注意が必要と考えられる副作用を列挙した。本剤投与後は注意深く患者の状態を観察するとともに、発現時には適切な処置を行うこと。

なお、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの併用であらわれることがある重大な副作用については、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの添付文書を確認すること。

1)、2)承認時までの臨床試験の結果、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、多形紅斑及び薬剤性過敏症症候群(DIHS)の報告がある。

これらの粘膜病変や表皮剥離を伴う重症薬疹は、生命を脅かす、又は後遺症を残すため、早期の対応が重要である。

特に、スティーブンス・ジョンソン症候群は、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器などに後遺症を残すこともあり、また重篤皮疹の一つである中毒性表皮壊死融解症(TEN)\*へ移行することがあり得るため、十分に注意が必要である。

そのため、発熱、紅斑、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れのいずれかが認められた場合、速やかに皮膚科医で経過観察及び治療を実施すること。

(「1. 警告内容とその理由」及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

\* 中毒性表皮壊死融解症は、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱(38℃以上)と粘膜疹を伴い、SJSより致死率が高い。

<参考>厚生労働省 HP 「重篤副作用疾患別対応マニュアル」より抜粋

・ **スティーブンス・ジョンソン症候群**<sup>ag)</sup>

【早期に認められる症状】

発熱(38℃以上)、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

【対応のポイント】

①発熱(38℃以上), ②粘膜症状(結膜充血, 口唇びらん, 咽頭痛, 陰部びらん, 排尿排便時痛), ③多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹の3つが主要徴候である。全身の発疹が増えるにつれて, 眼の炎症も高度となり, 偽膜形成, 眼表面(角膜, 結膜)の上皮障害を伴うようになる。皮膚生検で確定診断を早急に行い, 併せて肝・腎機能検査を含む血液検査, 呼吸機能検査等を実施し, 全身管理を行う。また, 被疑薬の同定, 単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。

以上の症状・検査により本症と診断した場合は, 直ちに入院させた上で, 眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行う。特に, 重篤な後遺症を残しやすい眼病変の管理を適切に行うことが重要である。

【早期発見に必要な検査項目】

- ・血液検査(C反応性蛋白(CRP)増加, 白血球増加, もしくは白血球減少を含む造血器障害, 肝機能障害, 腎機能障害)
- ・尿検査(尿蛋白, 尿潜血)
- ・便検査(便潜血)
- ・皮膚の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)

・薬剤性過敏症症候群<sup>ah)</sup>

【早期に認められる症状】

紅斑に加え, 発熱(38℃以上), 咽頭痛, 全身倦怠感, 食欲不振などの感冒様症状, リンパ節の腫れ

【対応のポイント】

皮疹は斑状丘疹型, ときには多形紅斑型から始まり, さらに全身が真っ赤になる紅皮症を認めることもある。また, 発熱(38℃以上), 肝機能障害, 咽頭痛, 全身倦怠感, 食欲不振などの感冒様症状, リンパ節の腫れを伴う。

これらの症状を認めたときは, 原因医薬品の服用を中止した上で, 血液検査を実施すべきである。血液検査では, 白血球増多(初期には白血球減少), 好酸球増多, 異型リンパ球の出現, 肝・腎機能障害の有無を確認する。薬剤性過敏症症候群(DIHS)の場合, 原因医薬品の中止後も皮疹, 検査所見, 全身症状が悪化するので, 皮膚科専門医に紹介し, 基本的には入院加療させる。また, DIHSの特徴であるヒトヘルペスウイルス-6(HHV-6)の再活性化を後日確認するために, 受診早期の血清を保存しておくことが望ましい。

【早期発見に必要な検査項目】

血液検査(白血球増多(初期には白血球減少), 好酸球増多, 異型リンパ球の出現, 肝機能障害, 腎機能障害)

- 3) 承認時までの臨床試験の結果, 本剤を含む3剤併用療法で, 貧血の発現率及び程度, 貧血による各薬剤の減量・休薬・投与中止率について2剤併用療法に比べ高かったことから, 3剤併用療法においては

ヘモグロビン量の減少とそれに伴う貧血の発現に注意深い観察が必要なため、リバビリンの減量など薬剤の減量・中止基準にしたがって、治療を実施すること。（「V. 治療に関する項目-2. 用法及び用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」の項参照）

- 4) 感染症及び感染症の増悪を誘発し、敗血症に至る可能性があるため、患者の全身状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止して適切な処置を実施すること。
- 5) 承認時までの臨床試験において、投与開始前の好中球数が  $2,000/\text{mm}^3$  未満である患者、血小板数が  $120,000/\text{mm}^3$  未満である患者では、好中球減少又は血小板減少により、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量あるいは投与中止を必要とする頻度が高くなる傾向が認められている。そのため、上記の患者においては、投与開始から 2 週間は原則入院治療を実施すること。（「V. 治療に関する項目-2. 用法及び用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」の項参照）
- 6) 承認時までの臨床試験で、肺塞栓症が報告されており、血栓が生じる可能性が否定できないため、血栓塞栓症も併記した。  
息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫などの症状を注意深く観察すること。これらの症状が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を実施すること。
- 7) 本剤を服用中の患者に対しては、自動車の運転、機械の操作などに従事する際には十分注意するよう指導すること。これらの症状があらわれた場合には、本剤の継続について検討を行い、症状の激しい場合には、投与を中止して適切な処置を実施すること。
- 8) 抑うつ、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、他害行動などの患者の精神状態に十分に注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性などがあらわれた場合、本剤の投与継続について慎重に検討すること。これらの精神神経症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続すること。3 剤併用療法開始前には、患者及びその家族に対して、精神神経症状発現の可能性について十分説明を行うこと。また、精神神経症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するように指導すること。
- 9) 呼吸機能を注意深く観察すること。症状の程度が著しい場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 10) 網膜出血又は糖尿病網膜症の発現・増悪に注意し、定期的に眼底検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。また視力低下、視野中に暗点が出現した場合には、速やかに眼科を受診するように指導すること。
- 11) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常、甲状腺炎、溶血性貧血、関節リウマチなど）があらわれることがあるため、定

期的に検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 12) 治療期間中は注意深く、眼症状を観察すること。異常があらわれた場合には、テラプレビルの投与継続について慎重に検討し、眼症状の程度が著しい場合には、投与を中止するなど適切な処置を実施すること。
- 13) 糖尿病の発症又は増悪をきたすおそれがあるため、定期的に検査(血糖値, 糖尿など)を実施すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
種類 \ 頻度	5%以上	5%未満
皮膚	発疹(38.6%), 脱毛症(34.8%), 薬疹, そう痒症, 紅斑	湿疹, 皮膚乾燥, 多形紅斑, 中毒性皮膚疹, 蕁麻疹, 皮脂欠乏性湿疹, 皮膚剥脱, 丘疹, 乾皮症, ざ瘡, 剥脱性皮膚炎, 斑状丘疹状皮膚疹, 脂漏性皮膚炎, 頭部批糠疹, アトピー性皮膚炎, 接触皮膚炎, 発汗障害, 紅色汗疹, 爪変色, 皮脂欠乏症, 血管浮腫, 過角化, 皮膚不快感, ざ瘡様皮膚炎, 結節性紅斑, 感染性表皮嚢腫, 毛包炎, 膿痂疹, 皮下組織膿瘍, 感染性嚢腫, せつ, 帯状疱疹, 皮膚乳頭腫
血液	貧血(91.0%), 白血球数減少(71.5%), 血小板数減少(65.9%), 好中球数減少	溶血性貧血, 好中球減少症, 血小板減少症, 好酸球数減少, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少, ヘマトクリット減少, 網状赤血球数減少, 網状赤血球数増加, リンパ球数減少, 好塩基球数減少, 単球数増加, リンパ球数増加, 白血球数増加, 白血球分画異常, APTT 短縮, リンパ節症
全身症状	発熱(81.6%), 倦怠感(58.1%), インフルエンザ様症状	胸部不快感, 末梢性浮腫, 異常感, 易刺激性, 顔面浮腫, 悪寒, 疲労, 無力症, 胸痛, 乾燥症, 注射直後反応, 冷感, 腫瘤, 浮腫
精神・神経系	頭痛(35.6%), 不眠症(30.3%), 味覚異常, 浮動性めまい, 感覚鈍麻	不安, 不安障害, 落ち着きのなさ, 感情不安定, 感情障害, 精神障害, うつ病, 抑うつ症状, 気力低下, 失神, 意識消失, 不快気分, 体位性めまい, 傾眠, 味覚減退, 錯感覚, 頸腕症候群, 振戦, 知覚過敏, 片頭痛, 嗅覚錯誤, 構語障害, 末梢性ニューロパチー, 注意力障害, 単神経炎, アカシジア

種類 \ 頻度	5%以上	5%未満
消化器	食欲減退(42.3%), 嘔吐, 下痢, 悪心, 腹部不快感, 口内炎, 便秘, 上腹部痛, 口渇	口腔ヘルペス, 唾液腺炎, アフタ性口内炎, 口唇炎, 口唇腫脹, 舌炎, 舌障害, 舌苔, 舌痛, 歯肉炎, 歯肉痛, 歯肉出血, 歯周炎, 歯髓炎, 齲齒, 歯痛, 口の錯感覚, 口内乾燥, 逆流性食道炎, 心窩部不快感, 胃炎, 腹痛, 消化不良, おくび, 胃腸炎, 胃腸障害, 腹部膨満, 硬便, 血便排泄, 過敏性腸症候群, 痔核, 直腸しぶり, 肛門びらん, 肛門そう痒症, 肛門周囲痛
肝臓	血中ビリルビン増加, IV型コラーゲン上昇, LDH 上昇	肝障害, 肝酵素上昇, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, ALP 上昇, 間接ビリルビン上昇, 直接ビリルビン上昇, 脂肪肝
腎臓および尿路	血中クレアチニン増加(30.0%), 蛋白尿	腎機能障害, 腎機能検査異常, BUN 低下, BUN 上昇, 腎盂腎炎, 腎結石症, 膀胱機能障害, 膀胱炎, 夜間頻尿, 頻尿, 尿路感染, 尿中血陽性, 尿中白血球陽性
循環器		頻脈, 動悸, 洞性頻脈, 徐脈, ほてり, コントロール不良の血圧, 起立性低血圧, 血圧低下, 高血圧, 血圧上昇
筋・骨格系	関節痛, 筋肉痛, 背部痛	筋骨格硬直, 筋骨格痛, 側腹部痛, 筋力低下, 四肢痛, 関節リウマチ, 尾骨痛, 顎痛, 顎関節症候群, 筋骨格系胸痛, 筋痙縮, 四肢不快感
呼吸器	咳嗽	鼻咽頭炎, 咽頭炎, 副鼻腔炎, 鼻炎, アレルギー性鼻炎, 鼻漏, 鼻出血, 鼻痛, 扁桃炎, 口腔咽頭不快感, 口腔咽頭痛, 痰貯留, 上気道の炎症, 気管支炎, 労作性呼吸困難, 呼吸困難, 喘息
内分泌		甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺炎, 自己免疫性甲状腺炎, TSH 低下, TSH 上昇, 甲状腺機能検査異常, FT <sub>3</sub> 低下, 血中黄体形成ホルモン増加
眼		霰粒腫, 麦粒腫, 眼瞼炎, マイボーム腺機能不全, 眼瞼そう痒症, 眼そう痒症, 角膜障害, 結膜炎, 結膜出血, アレルギー性結膜炎, 点状角膜炎, 硝子体浮遊物, 網膜滲出物, 網膜症, 網膜出血, 一過性黒内障, 眼の異常感, 眼乾燥, 霧視, 羞明, 眼痛, 眼精疲労, 視力障害, 複視
耳		中耳炎, 外耳炎, 耳下腺炎, 回転性めまい, 耳不快感, 耳鳴, 耳痛, 耳そう痒症, 耳管狭窄

種類	頻度	
	5%以上	5%未満
代謝	血中尿酸増加(60.7%), 高尿酸血症, 脂質異常症, 高コレステロール血症, 血中トリグリセリド増加	痛風, 糖尿病, 低血糖症, 脂質増加, 高トリグリセリド血症, HDL コレステロール低下, LDL コレステロール上昇, 血中ブドウ糖増加, 血中ブドウ糖減少, 尿中ブドウ糖陽性
その他	ヒアルロン酸増加(50.6%), 注射部位紅斑, 注射部位反応, 血中リン減少, 血中カリウム減少	足白癬, 爪真菌症, 癬風, インフルエンザ, 細菌性膣炎, 膣感染, 膣炎, 電解質失調, 脱水, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低リン酸血症, 低カルシウム血症, 低アルブミン血症, 不正子宮出血, 月経障害, 注射部位そう痒感, 注射部位発疹, 注射部位疼痛, 注射部位乾燥, 体重減少, 総蛋白減少, 血中電解質減少, 血中ナトリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中クロール減少, 血中アルブミン減少, 血中コリンエステラーゼ増加, 血中アミラーゼ増加, 膵酵素増加, CRP 上昇

<解説>

国内臨床試験結果に基づき, 重大な副作用以外の事象を記載した。なお, 重大な副作用として記載した事象のうち, 臨床試験において非重篤な副作用が発現した事象についても併せて記載した。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 :

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現状況一覧表

<本剤, ペグインターフェロン アルファ-2b 又はリバビリンいずれかとの因果関係が否定できない副作用>

	3 剤併用療法*1				2 剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
安全性評価対象例数	126 例	109 例	32 例	267 例	63 例
副作用発現例数 (%)	126 例 (100.0)	109 例 (100.0)	32 例 (100.0)	267 例 (100.0)	63 例 (100.0)

副作用の種類*3	発現例数 (%)				
	3 剤併用療法*1				2 剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
感染症および寄生虫症	28 ( 22.2 )	17 ( 15.6 )	8 ( 25.0 )	53 ( 19.9 )	9 ( 14.3 )
膀胱炎	3 ( 2.4 )	4 ( 3.7 )	2 ( 6.3 )	9 ( 3.4 )	2 ( 3.2 )
鼻咽頭炎	4 ( 3.2 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	7 ( 2.6 )	5 ( 7.9 )
咽頭炎	4 ( 3.2 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	6 ( 2.2 )	1 ( 1.6 )
麦粒腫	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
中耳炎	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
感染性表皮嚢胞〔感染性表皮嚢腫〕	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
外耳炎	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
毛包炎	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
歯髄炎	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
敗血症	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
副鼻腔炎	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
口腔ヘルペス	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
耳下腺炎	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
鼻炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
足部白癬〔足白癬〕	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
胃腸炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
膿痂疹	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
インフルエンザ	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
唾液腺炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
皮下組織膿瘍	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
扁桃炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
尿路感染	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
蕁風	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
細菌性膣炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
気管支炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
膣炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
腎盂腎炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
感染性嚢腫	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
せつ	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
帯状疱疹	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
爪真菌症	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
膣感染	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
蜂巣炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
感染性腸炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
皮膚乳頭腫	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
脂肪腫	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
血液およびリンパ系障害	117 ( 92.9 )	97 ( 89.0 )	32 ( 100.0 )	246 ( 92.1 )	47 ( 74.6 )
貧血	115 ( 91.3 )	96 ( 88.1 )	32 ( 100.0 )	243 ( 91.0 )	46 ( 73.0 )
溶血性貧血	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
リンパ節症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
好中球減少症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
汎血球減少症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血小板減少症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
免疫系障害	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
季節性アレルギー	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
内分泌障害	4 ( 3.2 )	2 ( 1.8 )	3 ( 9.4 )	9 ( 3.4 )	5 ( 7.9 )
甲状腺機能低下症	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	2 ( 3.2 )
甲状腺機能亢進症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 6.3 )	3 ( 1.1 )	3 ( 4.8 )
甲状腺炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
自己免疫性甲状腺炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
バセドウ病(甲状腺機能亢進症)	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
代謝および栄養障害	70 ( 55.6 )	65 ( 59.6 )	18 ( 56.3 )	153 ( 57.3 )	19 ( 30.2 )
食欲減退	42 ( 33.3 )	56 ( 51.4 )	15 ( 46.9 )	113 ( 42.3 )	17 ( 27.0 )
高尿酸血症	20 ( 15.9 )	4 ( 3.7 )	2 ( 6.3 )	26 ( 9.7 )	2 ( 3.2 )
脂質異常症	8 ( 6.3 )	9 ( 8.3 )	0 ( 0.0 )	17 ( 6.4 )	0 ( 0.0 )
高脂血症(脂質異常症)	5 ( 4.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 6.3 )	7 ( 2.6 )	1 ( 1.6 )
低カリウム血症	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
電解質失調	0 ( 0.0 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
脱水	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
低リン酸血症	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
高コレステロール血症	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
痛風	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
低カルシウム血症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
糖尿病	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
低アルブミン血症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
低血糖症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
低ナトリウム血症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
高トリグリセリド血症	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
低蛋白血症	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
<b>精神障害</b>	<b>41 ( 32.5 )</b>	<b>43 ( 39.4 )</b>	<b>12 ( 37.5 )</b>	<b>96 ( 36.0 )</b>	<b>19 ( 30.2 )</b>
不眠症	37 ( 29.4 )	34 ( 31.2 )	10 ( 31.3 )	81 ( 30.3 )	14 ( 22.2 )
不安	4 ( 3.2 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	6 ( 2.2 )	0 ( 0.0 )
不安障害	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
抑うつ症状	1 ( 0.8 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
気力低下	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
感情不安定	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
感情障害	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
精神障害	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
うつ病	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	2 ( 3.2 )
躁病	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
譫妄	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
落ち着きのなさ	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
不快気分	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
急性ストレス反応	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
双極1型障害	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
抑うつ気分	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>神経系障害</b>	<b>74 ( 58.7 )</b>	<b>66 ( 60.6 )</b>	<b>13 ( 40.6 )</b>	<b>153 ( 57.3 )</b>	<b>39 ( 61.9 )</b>
頭痛	47 ( 37.3 )	39 ( 35.8 )	9 ( 28.1 )	95 ( 35.6 )	31 ( 49.2 )
味覚異常	34 ( 27.0 )	29 ( 26.6 )	6 ( 18.8 )	69 ( 25.8 )	10 ( 15.9 )
浮動性めまい	11 ( 8.7 )	4 ( 3.7 )	1 ( 3.1 )	16 ( 6.0 )	6 ( 9.5 )
感覚鈍麻	10 ( 7.9 )	3 ( 2.8 )	1 ( 3.1 )	14 ( 5.2 )	1 ( 1.6 )
体位性めまい	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	6 ( 2.2 )	0 ( 0.0 )
失神	1 ( 0.8 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
傾眠	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
味覚減退	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
錯感覚	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
頸腕症候群	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
振戦	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
知覚過敏	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
意識消失	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
片頭痛	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
嗅覚錯誤	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
構語障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
末梢性ニューロパチー	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
注意力障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
単神経炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
アカシジア	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
意識変容状態	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>眼障害</b>	<b>30 ( 23.8 )</b>	<b>16 ( 14.7 )</b>	<b>4 ( 12.5 )</b>	<b>50 ( 18.7 )</b>	<b>11 ( 17.5 )</b>
網膜症	11 ( 8.7 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	12 ( 4.5 )	4 ( 6.3 )
羞明	3 ( 2.4 )	5 ( 4.6 )	0 ( 0.0 )	8 ( 3.0 )	0 ( 0.0 )
網膜滲出物	4 ( 3.2 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
眼の異常感	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
眼乾燥	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	2 ( 6.3 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
結膜炎	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
網膜出血	0 ( 0.0 )	3 ( 2.8 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	2 ( 3.2 )
霰粒腫	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
霧視	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
眼瞼炎	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
眼痛	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
一過性黒内障	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
白内障	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
眼瞼そう痒症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
眼そう痒症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
角膜障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
マイボーム腺機能不全	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
眼精疲労	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	2 ( 3.2 )
視力障害	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
結膜出血	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
複視	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
点状角膜炎	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
硝子体浮遊物	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
アレルギー性結膜炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
巨大乳頭結膜炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>耳および迷路障害</b>	<b>11 ( 8.7 )</b>	<b>6 ( 5.5 )</b>	<b>1 ( 3.1 )</b>	<b>18 ( 6.7 )</b>	<b>4 ( 6.3 )</b>
回転性めまい	5 ( 4.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	7 ( 2.6 )	1 ( 1.6 )
耳不快感	2 ( 1.6 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
耳鳴	2 ( 1.6 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
耳痛	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
耳そう痒症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
耳管狭窄	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
難聴	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>心臓障害</b>	<b>9 ( 7.1 )</b>	<b>6 ( 5.5 )</b>	<b>1 ( 3.1 )</b>	<b>16 ( 6.0 )</b>	<b>2 ( 3.2 )</b>
頻脈	6 ( 4.8 )	5 ( 4.6 )	0 ( 0.0 )	11 ( 4.1 )	0 ( 0.0 )
動悸	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
洞性頻脈	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
徐脈	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
上室性頻脈	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>血管障害</b>	<b>4 ( 3.2 )</b>	<b>4 ( 3.7 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>8 ( 3.0 )</b>	<b>1 ( 1.6 )</b>
ほてり	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
起立性低血圧	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
コントロール不良の血圧	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
高血圧	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>32 ( 25.4 )</b>	<b>29 ( 26.6 )</b>	<b>6 ( 18.8 )</b>	<b>67 ( 25.1 )</b>	<b>11 ( 17.5 )</b>
咳嗽	14 ( 11.1 )	14 ( 12.8 )	3 ( 9.4 )	31 ( 11.6 )	4 ( 6.3 )
口腔咽頭不快感	6 ( 4.8 )	5 ( 4.6 )	2 ( 6.3 )	13 ( 4.9 )	4 ( 6.3 )
口腔咽頭痛	4 ( 3.2 )	7 ( 6.4 )	0 ( 0.0 )	11 ( 4.1 )	0 ( 0.0 )
呼吸困難	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	2 ( 6.3 )	7 ( 2.6 )	0 ( 0.0 )
鼻出血	2 ( 1.6 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
上気道の炎症	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
鼻漏	2 ( 1.6 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
労作性呼吸困難	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
アレルギー性鼻炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
喘息	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
肺塞栓症	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
鼻痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
痰貯留	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
咽喉乾燥	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
間質性肺疾患	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
湿性咳嗽	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
鼻部不快感	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>胃腸障害</b>	<b>105 ( 83.3 )</b>	<b>88 ( 80.7 )</b>	<b>25 ( 78.1 )</b>	<b>218 ( 81.6 )</b>	<b>43 ( 68.3 )</b>
嘔吐	36 ( 28.6 )	26 ( 23.9 )	8 ( 25.0 )	70 ( 26.2 )	7 ( 11.1 )
下痢	29 ( 23.0 )	28 ( 25.7 )	6 ( 18.8 )	63 ( 23.6 )	16 ( 25.4 )
悪心	31 ( 24.6 )	24 ( 22.0 )	4 ( 12.5 )	59 ( 22.1 )	7 ( 11.1 )
腹部不快感	23 ( 18.3 )	22 ( 20.2 )	6 ( 18.8 )	51 ( 19.1 )	10 ( 15.9 )
口内炎	23 ( 18.3 )	12 ( 11.0 )	6 ( 18.8 )	41 ( 15.4 )	12 ( 19.0 )
便秘	10 ( 7.9 )	14 ( 12.8 )	4 ( 12.5 )	28 ( 10.5 )	10 ( 15.9 )
上腹部痛	7 ( 5.6 )	7 ( 6.4 )	1 ( 3.1 )	15 ( 5.6 )	4 ( 6.3 )
痔核	6 ( 4.8 )	4 ( 3.7 )	2 ( 6.3 )	12 ( 4.5 )	2 ( 3.2 )
口唇炎	5 ( 4.0 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	9 ( 3.4 )	5 ( 7.9 )
肛門周囲痛	2 ( 1.6 )	3 ( 2.8 )	3 ( 9.4 )	8 ( 3.0 )	0 ( 0.0 )
心窩部不快感	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	2 ( 3.2 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療 患者対象	前治療後再燃 患者対象	前治療無効 患者対象	計	初回治療 患者対象
胃炎	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
歯肉炎	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
舌炎	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
腹痛	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
消化不良	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
歯周炎	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
口の錯感覚	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
齦齦	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
アフタ性口内炎	1 ( 0.8 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
硬便	0 ( 0.0 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
肛門そう痒症	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
腹部膨満	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
口内乾燥	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
胃腸障害	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 6.3 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
歯肉出血	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
逆流性食道炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
舌苔	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
直腸しぶり	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
舌痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
歯痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
おくび	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
歯肉痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血便排泄	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
過敏性腸症候群	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
舌障害	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
肛門びらん	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
口唇腫脹	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
下腹部痛	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
歯肉腫脹	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
歯周病	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
肛門周囲炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
痔出血	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
腸管機能障害	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4 ( 3.2 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>4 ( 1.5 )</b>	<b>2 ( 3.2 )</b>
肝障害	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
脂肪肝	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
胆嚢炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
肝機能異常	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>119 ( 94.4 )</b>	<b>94 ( 86.2 )</b>	<b>30 ( 93.8 )</b>	<b>243 ( 91.0 )</b>	<b>52 ( 82.5 )</b>
発疹	48 ( 38.1 )	39 ( 35.8 )	16 ( 50.0 )	103 ( 38.6 )	18 ( 28.6 )
脱毛症	51 ( 40.5 )	35 ( 32.1 )	7 ( 21.9 )	93 ( 34.8 )	29 ( 46.0 )
薬疹	37 ( 29.4 )	24 ( 22.0 )	10 ( 31.3 )	71 ( 26.6 )	2 ( 3.2 )
そう痒症	21 ( 16.7 )	20 ( 18.3 )	2 ( 6.3 )	43 ( 16.1 )	13 ( 20.6 )
全身性そう痒症[そう痒症]	9 ( 7.1 )	10 ( 9.2 )	2 ( 6.3 )	21 ( 7.9 )	2 ( 3.2 )
紅斑	8 ( 6.3 )	8 ( 7.3 )	0 ( 0.0 )	16 ( 6.0 )	12 ( 19.0 )
湿疹	8 ( 6.3 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	11 ( 4.1 )	5 ( 7.9 )
皮膚乾燥	8 ( 6.3 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	11 ( 4.1 )	4 ( 6.3 )
多形紅斑	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
中毒性皮疹	1 ( 0.8 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
蕁麻疹	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
皮脂欠乏性湿疹	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	3 ( 4.8 )
皮膚剥脱	1 ( 0.8 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
丘疹	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
乾皮症	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
ざ瘡	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
剥脱性皮膚炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療 患者対象	前治療後再燃 患者対象	前治療無効 患者対象	計	初回治療 患者対象
斑状丘疹状皮疹	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
脂漏性皮膚炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
頭部秕糠疹	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
アトピー性皮膚炎	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
接触性皮膚炎〔接触皮膚炎〕	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
発汗障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
紅色汗疹	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
爪変色	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
皮脂欠乏症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 〔薬剤性過敏症候群(DIHS)〕	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血管浮腫	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
過角化	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
皮膚不快感	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
ざ瘡様皮膚炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
結節性紅斑	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
皮膚炎	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 3.2 )
皮下出血	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
皮膚潰瘍	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
爪破損	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>53 ( 42.1 )</b>	<b>33 ( 30.3 )</b>	<b>12 ( 37.5 )</b>	<b>98 ( 36.7 )</b>	<b>27 ( 42.9 )</b>
関節痛	34 ( 27.0 )	18 ( 16.5 )	4 ( 12.5 )	56 ( 21.0 )	14 ( 22.2 )
筋肉痛	14 ( 11.1 )	11 ( 10.1 )	4 ( 12.5 )	29 ( 10.9 )	3 ( 4.8 )
背部痛	13 ( 10.3 )	7 ( 6.4 )	3 ( 9.4 )	23 ( 8.6 )	8 ( 12.7 )
筋骨格硬直	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	2 ( 3.2 )
筋骨格痛	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	3 ( 4.8 )
側腹部痛	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	2 ( 3.2 )
筋力低下	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
四肢痛	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
関節リウマチ	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
尾骨痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
顎痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
顎関節症候群	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
筋骨格系胸痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
筋痙縮	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
四肢不快感	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
頸部痛	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 3.2 )
<b>腎および尿路障害</b>	<b>10 ( 7.9 )</b>	<b>4 ( 3.7 )</b>	<b>2 ( 6.3 )</b>	<b>16 ( 6.0 )</b>	<b>4 ( 6.3 )</b>
頻尿	4 ( 3.2 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	7 ( 2.6 )	1 ( 1.6 )
腎機能障害	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
蛋白尿	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
膀胱機能障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
夜間頻尿	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
腎結石症	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	1 ( 1.6 )
排尿困難	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>4 ( 3.2 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>4 ( 1.5 )</b>	<b>1 ( 1.6 )</b>
不正子宮出血	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
月経障害	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
乳房痛	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>126 ( 100.0 )</b>	<b>108 ( 99.1 )</b>	<b>32 ( 100.0 )</b>	<b>266 ( 99.6 )</b>	<b>63 ( 100.0 )</b>
発熱	98 ( 77.8 )	90 ( 82.6 )	30 ( 93.8 )	218 ( 81.6 )	46 ( 73.0 )
倦怠感	72 ( 57.1 )	60 ( 55.0 )	23 ( 71.9 )	155 ( 58.1 )	30 ( 47.6 )
注射部位紅斑	33 ( 26.2 )	16 ( 14.7 )	2 ( 6.3 )	51 ( 19.1 )	21 ( 33.3 )
注射部位反応	26 ( 20.6 )	16 ( 14.7 )	3 ( 9.4 )	45 ( 16.9 )	16 ( 25.4 )
インフルエンザ様疾患 〔インフルエンザ様症状〕	22 ( 17.5 )	15 ( 13.8 )	2 ( 6.3 )	39 ( 14.6 )	16 ( 25.4 )
口渇	6 ( 4.8 )	10 ( 9.2 )	2 ( 6.3 )	18 ( 6.7 )	1 ( 1.6 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
注射部位そう痒感	2 ( 1.6 )	4 ( 3.7 )	3 ( 9.4 )	9 ( 3.4 )	3 ( 4.8 )
胸部不快感	5 ( 4.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	6 ( 2.2 )	0 ( 0.0 )
末梢性浮腫	2 ( 1.6 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
異常感	1 ( 0.8 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	0 ( 0.0 )
易刺激性	3 ( 2.4 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
顔面浮腫	1 ( 0.8 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
悪寒	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
注射部位発疹	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
疲労	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
無力症	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
胸痛	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
乾燥症	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
注射直後反応	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
冷感	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
注射部位疼痛	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
腫瘍	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
浮腫	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
注射部位乾燥	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
熱感	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
<b>臨床検査</b>	<b>122 ( 96.8 )</b>	<b>108 ( 99.1 )</b>	<b>32 ( 100.0 )</b>	<b>262 ( 98.1 )</b>	<b>62 ( 98.4 )</b>
白血球数減少	86 ( 68.3 )	83 ( 76.1 )	22 ( 68.8 )	191 ( 71.5 )	46 ( 73.0 )
血小板数減少	81 ( 64.3 )	73 ( 67.0 )	22 ( 68.8 )	176 ( 65.9 )	23 ( 36.5 )
血中尿酸増加	65 ( 51.6 )	72 ( 66.1 )	25 ( 78.1 )	162 ( 60.7 )	5 ( 7.9 )
ヒアルロン酸増加	64 ( 50.8 )	56 ( 51.4 )	15 ( 46.9 )	135 ( 50.6 )	25 ( 39.7 )
血中クレアチニン増加	32 ( 25.4 )	36 ( 33.0 )	12 ( 37.5 )	80 ( 30.0 )	0 ( 0.0 )
血中ビリルビン増加	22 ( 17.5 )	34 ( 31.2 )	10 ( 31.3 )	66 ( 24.7 )	13 ( 20.6 )
血中トリグリセリド増加	36 ( 28.6 )	19 ( 17.4 )	8 ( 25.0 )	63 ( 23.6 )	11 ( 17.5 )
血中リン減少	15 ( 11.9 )	10 ( 9.2 )	6 ( 18.8 )	31 ( 11.6 )	13 ( 20.6 )
好中球数減少	18 ( 14.3 )	8 ( 7.3 )	1 ( 3.1 )	27 ( 10.1 )	9 ( 14.3 )
血中カリウム減少	11 ( 8.7 )	7 ( 6.4 )	3 ( 9.4 )	21 ( 7.9 )	2 ( 3.2 )
臨床検査異常[IV型コラーゲン上昇]	3 ( 2.4 )	10 ( 9.2 )	3 ( 9.4 )	16 ( 6.0 )	3 ( 4.8 )
血中乳酸脱水素酵素増加[LDH上昇]	5 ( 4.0 )	9 ( 8.3 )	0 ( 0.0 )	14 ( 5.2 )	2 ( 3.2 )
血圧上昇	8 ( 6.3 )	4 ( 3.7 )	1 ( 3.1 )	13 ( 4.9 )	1 ( 1.6 )
血中アルカリホスファターゼ増加[ALP上昇]	4 ( 3.2 )	8 ( 7.3 )	1 ( 3.1 )	13 ( 4.9 )	2 ( 3.2 )
血中コレステロール増加[高コレステロール血症]	6 ( 4.8 )	6 ( 5.5 )	0 ( 0.0 )	12 ( 4.5 )	0 ( 0.0 )
高比重リポ蛋白減少[HDLコレステロール低下]	8 ( 6.3 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	11 ( 4.1 )	9 ( 14.3 )
低比重リポ蛋白増加[LDLコレステロール上昇]	6 ( 4.8 )	2 ( 1.8 )	2 ( 6.3 )	10 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )
好酸球数減少	5 ( 4.0 )	5 ( 4.6 )	0 ( 0.0 )	10 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )
血中非抱合ビリルビン増加[間接ビリルビン上昇]	5 ( 4.0 )	4 ( 3.7 )	1 ( 3.1 )	10 ( 3.7 )	1 ( 1.6 )
網状赤血球数減少	3 ( 2.4 )	6 ( 5.5 )	1 ( 3.1 )	10 ( 3.7 )	2 ( 3.2 )
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[γ-GTP上昇]	6 ( 4.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	9 ( 3.4 )	2 ( 3.2 )
体重減少	6 ( 4.8 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	9 ( 3.4 )	0 ( 0.0 )
尿中蛋白陽性[蛋白尿]	5 ( 4.0 )	2 ( 1.8 )	2 ( 6.3 )	9 ( 3.4 )	1 ( 1.6 )
総蛋白減少	7 ( 5.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	8 ( 3.0 )	3 ( 4.8 )
血中コリンエステラーゼ増加	5 ( 4.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	7 ( 2.6 )	0 ( 0.0 )
血中甲状腺刺激ホルモン減少[TSH低下]	3 ( 2.4 )	3 ( 2.8 )	1 ( 3.1 )	7 ( 2.6 )	5 ( 7.9 )
血中甲状腺刺激ホルモン増加[TSH上昇]	2 ( 1.6 )	3 ( 2.8 )	2 ( 6.3 )	7 ( 2.6 )	2 ( 3.2 )
ヘモグロビン減少	5 ( 4.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	6 ( 2.2 )	1 ( 1.6 )
リンパ球数減少	5 ( 4.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	6 ( 2.2 )	3 ( 4.8 )
血中カルシウム減少	2 ( 1.6 )	2 ( 1.8 )	2 ( 6.3 )	6 ( 2.2 )	0 ( 0.0 )
脂質異常[脂質異常症]	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	2 ( 6.3 )	6 ( 2.2 )	1 ( 1.6 )
甲状腺機能検査異常	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	3 ( 4.8 )

副作用の種類*3	発現例数(%)				
	3剤併用療法*1				2剤併用療法*2
	初回治療患者対象	前治療後再燃患者対象	前治療無効患者対象	計	初回治療患者対象
網状赤血球数増加	3 ( 2.4 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	1 ( 1.6 )
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [ALT(GPT)上昇]	1 ( 0.8 )	4 ( 3.7 )	0 ( 0.0 )	5 ( 1.9 )	2 ( 3.2 )
抱合ビリルビン増加[直接ビリルビン上昇]	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	4 ( 1.5 )	1 ( 1.6 )
血中黄体形成ホルモン増加	1 ( 0.8 )	3 ( 2.8 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.5 )	0 ( 0.0 )
血中アルブミン減少	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
血中ブドウ糖増加	3 ( 2.4 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[AST(GOT)上昇]	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	1 ( 1.6 )
好塩基球数減少	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
単球数増加	2 ( 1.6 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
尿中血陽性	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	1 ( 3.1 )	3 ( 1.1 )	0 ( 0.0 )
ヘマトクリット減少	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	1 ( 1.6 )
血中ブドウ糖減少	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
C-反応性蛋白増加[CRP 上昇]	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
尿蛋白[蛋白尿]	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
赤血球数減少	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
遊離トリヨードチロニン減少[FT <sub>3</sub> 低下]	2 ( 1.6 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
血圧低下	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
尿中ブドウ糖陽性	1 ( 0.8 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
肝酵素上昇	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
肝機能検査異常[肝酵素上昇]	0 ( 0.0 )	2 ( 1.8 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.7 )	0 ( 0.0 )
血中アミラーゼ増加	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中クロール減少	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中ナトリウム減少	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
脂質増加	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
リンパ球数増加	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
尿中白血球陽性	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
リンパ球百分率減少[リンパ球数減少]	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
膵酵素増加	1 ( 0.8 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 [APTT 短縮]	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中尿素減少[BUN 低下]	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中尿素増加[BUN 上昇]	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
白血球百分率異常[白血球分画異常]	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
白血球数増加	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
腎機能検査異常	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中電解質減少	0 ( 0.0 )	1 ( 0.9 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
トランスアミナーゼ上昇[肝酵素上昇]	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 3.1 )	1 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )
体温上昇	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.6 )

\*1. 本剤(750mg×3回/日) 12週投与、ベグインターフェロンアルファ-2b (1.5μg/kg/週)及びリバビリン(200～600mg×2回/日 ただし1日最大投与量は1,000mg/日) 24週投与。

\*2. ベグインターフェロンアルファ-2b (1.5μg/kg/週)及びリバビリン(200～600mg×2回/日 ただし1日最大投与量は1,000mg/日) 48週投与。

\*3. 副作用の分類名, 副作用名は MedDRA/J V13.0 の器官別大分類, 基本語を用いて表示。[]内の表記は, 添付文書で使用している副作用名。

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)＜抜粋＞  
 (7) アレルギー素因のある患者

## 9. 高齢者への投与

国内臨床試験において、高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンを併用投与した経験はない。一般に高齢者では生理機能が低下していること、また、海外臨床試験において、65歳以下の患者と比較し、高齢者において、貧血、浮動性めまい、味覚異常、頻尿、気管支炎等の発現率が高かったことから、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

### ＜解説＞

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多い。また、海外臨床試験における高齢者の結果から設定した。なお、国内第Ⅲ相臨床試験では、65歳を超える高齢者への投与経験はない。

### ＜参考＞外国人のデータ

年齢で層別した本剤投与期間中における有害事象のうち66歳以上の発現率が65歳以下に比べ10%以上高かった有害事象[海外第Ⅱ相/Ⅲ相臨床試験]

項目	本剤, ペグインターフェロン アルファ-2a 及びリバビリン						本剤のプラセボ, ペグインターフェロン アルファ-2a 及びリバビリン					
	～45歳 n=567		46～65歳 n=1,232		66歳～ n=24		～45歳 n=278		46～65歳 n=477		66歳～ n=9	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	562	99.1	1,220	99.0	23	95.8	265	95.3	467	97.9	8	88.9
貧血	148	26.1	440	35.7	18	75.0	22	7.9	69	14.5	4	44.4
気管支炎	11	1.9	30	2.4	3	12.5	4	1.4	12	2.5	-	-
浮動性めまい	62	10.9	165	13.4	8	33.3	26	9.4	56	11.7	-	-
味覚異常	44	7.8	132	10.7	6	25.0	11	4.0	21	4.4	-	-
頻尿	7	1.2	21	1.7	3	12.5	2	0.7	5	1.0	-	-

## 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[本剤はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用する。リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、使用を避けること。やむを得ず使用する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

### ＜解説＞

- (1) 動物実験の結果、生殖発生毒性や変異原性は認められていない。(「IX. 非臨床試験に関する項目-2. 毒性試験」の項参照)しかしながら、必ず併用するリ

バビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ：1mg/kg/日)及び  
胚・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日)が認められていること、本剤のヒ  
トの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。  
(2) 動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。(「VII. 薬物動  
態に関する項目-4-(3)乳汁への移行性」の項参照)

## 11. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。  
(使用経験がない。)

<解説>

小児等への本剤投与に関するデータはなく, 安全性が確認されていないことか  
ら設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

海外臨床試験において本剤 1,875mg を 1 日 3 回投与したときに QT 延長が  
報告されているので, 過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られ  
ている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は, 心電図異常や  
電解質異常(低カリウム血症, 低マグネシウム血症, 低カルシウム血症など)の  
発現に注意すること。特に, 先天性 QT 延長症候群の患者や, 家族に先天性 QT  
延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避け  
ることが望ましい。

<解説>

海外臨床試験において, 過量投与で QT 延長が報告されたため記載した。

<参考>

海外臨床試験において, 健康成人にテラプレビル 1,875mg を 1 日 3 回 8 時間ご  
と(食後)に 5 日間, 反復経口投与したときの QTcF 間隔変化の最大平均値(90%  
信頼区間上限値)は, 投与終了 5 時間後で 8.0 (10.90) msec であった。なお, 患  
者ごとのデータで QTcF 間隔が 480msec 又はベースラインからの変化量が  
60msec を超える例は認められなかった<sup>35)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は, 「通常, 成人には, テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日  
3 回食後経口投与し, 投与期間は 12 週間とする。本剤は, ペグインターフェロンアルフ  
ァ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用すること。」である。

#### 14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

<解説>

PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

#### 15. その他の注意

ビーグル犬の反復経口投与毒性試験において、血管炎(特発性多発性動脈炎)が認められたとの報告がある。

<解説>

非臨床試験において血管炎が認められた。(「IX. 非臨床試験に関する項目-2-(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

#### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

- 1) 代表的な血液凝固・線溶系セリンプロテアーゼに対する阻害作用  
代表的な血液凝固・線溶系セリンプロテアーゼであるカリクレイン、トロンビン、プラスミン及び血液凝固因子 Xa に対するテラプレビルの阻害活性を評価した結果、 $10\mu\text{mol/L}$ において明らかな阻害作用を示さなかった。
- 2) 受容体結合試験  
テラプレビルを  $10\mu\text{mol/L}$  の濃度で、計 64 種の受容体への結合性を評価した結果、ラットのテストステロン受容体に対し、43%の結合率が認められたが、それ以外のドパミン受容体、GABA 受容体、アドレナリン受容体など中枢神経系及び循環器系のいずれの受容体にも明らかな結合は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験 :

評価対象となる組織	評価項目	動物種／系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす作用	ラット／SD	経口	100, 300, 1000	雄 6 匹/群	影響なし
	自発運動に及ぼす作用	ラット／SD	経口	100, 300, 1000	雄 8 匹/群	影響なし
循環器系	hERG チャネルに対する作用	ヒト/hERG チャネル発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i>	8,30,80 $\mu\text{mol/L}$	n=4/濃度	$\text{IC}_{25}=54.95\mu\text{mol/L}$ 無作用濃度： $8\mu\text{mol/L}$
	心筋活動電位に対する作用	イヌ/心筋プルキンエ線維	<i>In vitro</i>	1,10,50 $\mu\text{mol/L}$	n=4/濃度	投与起因の変化なし
	無麻酔イヌの循環器に対する作用 (テレメトリー)	イヌ/ビーグル	経口	25,75,250	雄 4 匹/群	血圧、心拍数及び心電図に影響なし
呼吸器系	ラットの呼吸器に対する作用	ラット／SD	経口	100, 300, 1000	雄 8 匹/群	呼吸数及び一回換気量に影響なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験：

動物種／系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス／ICR	経口	0 (水, プラセボ), 100, 500, 1000	雄 5 雌 5	1000	>1000	なし
ラット／SD	経口	0 (水, プラセボ), 100, 500, 1000	雄 5 雌 5	1000	>1000	なし

### (2) 反復投与毒性試験：

#### 1) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験

ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験[100, 300, 1000mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では、投与 28 日後に雌の 1000mg/kg/日群で肝重量の高値が認められ、28 日間休薬後においても認められた。本試験における無毒性量は、雄で 1000mg/kg/日、雌で 300mg/kg/日であった。

#### 2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験[100, 300, 1000mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では、100mg/kg/日以上に軽度な赤血球系パラメータの低値、網状赤血球数の高値と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が認められた。100mg/kg/日以上に雄、300mg/kg/日以上に雌にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) の高値、肝細胞の肥大と単細胞壊死が認められた。300mg/kg/日以上に雄では、精巣の精上皮変性、精巣上皮に脱落精上皮、精子の減少又は無精子が認められた。また、300mg/kg/日以上に雌で肝臓重量の高値、1000mg/kg/日に雄で甲状腺重量の高値が認められ、肝臓の CYP 活性測定において、雄の 1000mg/kg/日群と雌の 300mg/kg/日以上に雌で CYP3A1/2 と CYP2E1 活性の増加が認められた。無毒性量は 100mg/kg/日未満であった。雄の 100mg/kg/日に肝臓の病理組織変化が認められたため、1, 3, 10mg/kg/日 (1 日 2 回投与) の低用量で雄動物に 13 週間経口投与したが、いずれの検査項目においても毒性変化は認められず、雄の無毒性量は 10mg/kg/日であった。

#### 3) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験

ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験[30, 100, 300mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では、300mg/kg/日群に赤血球系パラメータの低値が認められ、30mg/kg/日以上に雌で網状赤血球数の高値が認められた。100mg/kg/日以上に雌に APTT 及びプロトロンビン時間 (PT) の

延長が認められた。これらの変化はいずれも軽度であった。また、30mg/kg/日以上以上の群の雄にAST、ALT及びGGTの高値が、100mg/kg/日以上群の雌にAST及びGGTの高値が認められた。30mg/kg/日以上で肝細胞の肥大が、30mg/kg/日以上以上の群の雄と100mg/kg/日以上以上の群の雌に肝細胞の単細胞壊死が認められた。300mg/kg/日群に精巣の精上皮変性、精巣上体の精上皮脱落及び精子の減少又は無精子が認められた。これらの変化は3ヵ月間の休薬によって回復性が認められた。無毒性量は30mg/kg/日未満であった。

#### 4) イヌ 28日間反復経口投与毒性試験

イヌを用いた28日間反復経口投与毒性試験[50, 150, 500mg/kg/日(1日2回投与)]では、500mg/kg/日群において一般状態が悪化したため、約1週間の休薬後に用量を300mg/kg/日に変更したが、雄2例を切迫解剖した。生存動物では、150mg/kg/日以上以上の群で体重及び摂餌量の低値、削瘦、自発運動低下、食欲低下、嘔吐等が認められ、種々の臓器に慢性活動性動脈炎(血管炎)及び血管炎に関連した変化として血栓形成、心臓の梗塞巣、骨髄の線維化、壊死、細胞数減少、胸骨の軟骨異形成が認められた。また、一般状態に関連した変化として肺の慢性活動性炎症、肝臓の胆汁うっ滞、類洞への細胞浸潤、脾臓の髓外造血亢進と色素沈着及び胸腺の萎縮が認められた。また、150mg/kg/日以上以上の群に赤血球系パラメータの低値が認められた。本試験における無毒性量は50mg/kg/日であった。

#### 5) イヌ 13週間反復経口投与毒性試験

イヌを用いた13週間反復経口投与毒性試験[25, 50, 100mg/kg/日(1日2回投与)]では、赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値が100mg/kg/日群に認められ、無毒性量は50mg/kg/日であった。

#### 6) イヌ 9ヵ月間反復経口投与毒性試験

9ヵ月間反復経口投与毒性試験[25, 50, 100mg/kg/日(1日2回投与)]では、100mg/kg/日群で糞の色調異常(黒, 黄褐, 黄, 緑色便), 自発運動低下, 食欲低下, 削瘦, 痙攣(頭, 頸, 肩部)や頭部斜頸が認められた。50mg/kg/日以上以上の群の雄と100mg/kg/日群の雌に赤血球系パラメータの低値と網状赤血球数の高値が認められた。投与6ヵ月の中間解剖で血管炎が100mg/kg/日群の冠動脈及び胃に認められた。投与9ヵ月では、骨髄検査において25mg/kg/日以上以上の群に赤芽球系細胞の割合の高値と顆粒球系細胞の割合の低値が認められた。また、血管炎が25mg/kg/日以上以上の群の雄の冠動脈及び精巣上体に、50mg/kg/日群以上の群の雌の冠動脈及び卵巣に認められた。その他、100mg/kg/日群の投与6ヵ月又は9ヵ月において、血管炎に関連した変化として骨髄の線維化、細胞減少及び壊死、胸骨軟骨の異形成が認められた。また、肝臓で血管周囲炎、類洞への細胞浸潤及び好酸性色素沈着クッパー細胞の増加、脾臓で髓外造血亢進が認められた。3ヵ月間の休薬後、骨髄の線維化を除く変化に回復性が認められた。無毒性量は6ヵ月反復投与において雄

は 25mg/kg/日, 雌は 50mg/kg/日, 9 ヶ月反復投与において雄は 25mg/kg/日未満, 雌は 25mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験 :

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[雄 : 30, 100, 300mg/kg/日, 雌 : 150, 250, 500mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では, 交尾率及び受胎率への影響は認められなかったが, 300mg/kg/日群の雄と無処置雌を交配させた結果, 着床後胚死亡率の高値が認められた。また, 精巣毒性に関する検討として 300mg/kg/日で投与した雄について精巣の病理組織学的検査を実施したところ, 投与 30 日から精上皮細胞の変性/壊死及び脱落, 肥大した遺残体の増加, ステップ 19 精子細胞のステージ IX 及び X への遺残, セルトリ細胞の空胞化が認められた。これらの精巣及び精巣上体の変化には回復性が認められた。生殖能に関する無毒性量は雄で 100mg/kg/日, 雌で 500mg/kg/日であった。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験[50, 150, 250, 500mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では, 帝王切開時の検査並びに胎児の外表, 内臓及び骨格の検査において, 投与に起因した異常は認められず, 胚・胎児発生に関する無毒性量は 500mg/kg/日であった。

3) マウス胚・胎児発生に関する試験

マウスにおける胚・胎児発生に関する試験[100, 300, 1000mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]においても, 帝王切開時の検査並びに胎児検査で投与に起因した異常は認められなかった。胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000mg/kg/日であった。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験[50, 150, 500mg/kg/日 (1 日 2 回投与)]では, 母動物の一般状態, 分娩及び哺育状態, 離乳時剖検所見において投与による影響はみられなかった。F1 出生児については, 500mg/kg/日群で離乳前及び離乳後に体重低値が認められたが, 摂餌量, 生存率, 発育分化状態, 機能・行動及び生殖能並びに各段階における剖検所見には影響は認められなかった。母動物の生殖能に関する無毒性量は 500mg/kg/日, F1 出生児に関する無毒性量は 150mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄を用いた小核試験において陰性であった。

2) 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜及びウサギ皮膚を用いた局所刺激性試験では、テラプレビルに刺激性は認められなかった。

3) 抗原性試験

マウス局所リンパ節アッセイにおいて、テラプレビルと M11 異性体の皮膚感作性は認められなかったが、テラプレビル合成中間体に皮膚感作性が認められた。また、モルモットマキシマイゼーション試験において M11 異性体とテラプレビル合成中間体の皮膚感作性は陽性と判断された。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬, 処方せん医薬品<sup>注</sup>  
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
- (2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存。高温及び、特に開封後は湿気並びに曝光を避けて保存のこと

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の(2)(6)(8)」「10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」及び「14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

### 5. 承認条件等

製造販売後, 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, 使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより, 患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 6. 包装

テラビック錠 250mg：126錠[(9錠×7)×2袋]

### 7. 容器の材質

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 乾燥剤(合成ゼオライト)+アルミニウム袋(アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム)+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：  
該当なし  
同効薬：  
該当なし

9. 国際誕生年月日

2011年5月23日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2011年9月26日  
承認番号：22300AMX01215000

11. 薬価基準収載年月日

2011年11月25日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2011年9月26日～2019年9月25日(8年)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため, 厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき, 薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは, 投薬は1回14日分を限度とされている。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
テラビック錠 250mg	121050701	6250035F1020	622105001

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬(株) : 初回治療例を対象とした検証的試験(社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬(株) : 前治療後再燃例を対象とした臨床試験(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬(株) : 前治療無効例を対象とした臨床試験(社内資料)
- 4) McHutchison, J.G. et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360 (18) : 1827-1838
- 5) Hézode, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360 (18) : 1839-1850
- 6) McHutchison, J.G. et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 362 (14) : 1292-1303
- 7) 田辺三菱製薬(株) : 前治療後再燃例, 前治療無効例を対象とした海外第 II 相臨床試験(社内資料)
- 8) Jacobson, I. M. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2405-2416
- 9) Zeuzem, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2417-2428
- 10) 田辺三菱製薬(株) : 健康成人におけるテラプレビルの第 I 相臨床試験(社内資料)
- 11) Perni, R. B. et al. : Antimicrob. Agents. Chemother. 2006 ; 50 (3) : 899-909
- 12) Kamiya, N. et al. : J. Gen. Virol. 2010 ; 91 (7) : 1668-1677
- 13) 田辺三菱製薬(株) : C 型慢性肝炎患者におけるテラプレビル, ペグインターフェロンアルファ-2b, リバビリン併用時の薬物動態試験(社内資料)
- 14) 田辺三菱製薬(株) : 軽度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験(社内資料)
- 15) 田辺三菱製薬(株) : 中等度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験(社内資料)
- 16) 田辺三菱製薬(株) : 高度腎機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験(社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株) : 健康成人におけるテラプレビルの薬物動態に対する食後服薬時間の影響試験(社内資料)
- 18) 田辺三菱製薬(株) : 健康成人におけるテラプレビルの薬物動態への食事の影響試験(社内資料)
- 19) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとアムロジピンベシル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物との相互作用の検討(社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとリファンピシン及びエファビレンツとの相互作用の検討(社内資料)
- 21) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとミダゾラム及びジゴキシンとの相互作用の検討(社内資料)
- 22) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとケトコナゾール及びリトナビルとの相互作用の検討(社内資料)
- 23) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとゾルピデム酒石酸塩及びアルプラゾラムとの相互作用の検討(社内資料)
- 24) Garg, V. et al. : Hepatology. 2011 ; 54 (1) : 20-27

- 25) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとメサドンとの相互作用の検討(社内資料)
- 26) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルと経口避妊薬との相互作用の検討(社内資料)
- 27) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとエシタロプラムとの相互作用の検討(社内資料)
- 28) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとロピナビル/リトナビル及びアタザナビル硫酸塩/リトナビルとの相互作用の検討(社内資料)
- 29) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとダルナビル/リトナビル及びホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビルとの相互作用の検討(社内資料)
- 30) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩との相互作用の検討(社内資料)
- 31) 田辺三菱製薬(株) : テラプレビルとエソメプラゾールとの相互作用の検討(社内資料)
- 32) 田辺三菱製薬(株) : マウス, ラット, イヌ及びヒト血漿におけるテラプレビルの *in vitro* 蛋白結合試験(社内資料)
- 33) 田辺三菱製薬(株) : 健康成人におけるテラプレビルのマスバランス試験(社内資料)
- 34) 田辺三菱製薬(株) : 肝ミクロソーム及び S9 画分を用いたテラプレビルの *in vitro* 代謝試験(社内資料)
- 35) 田辺三菱製薬(株) : QTc 間隔への影響試験(社内資料)

## 2. その他の参考文献

- a) Sakamoto, N. et al. : J. Gastroenterol. 2009 ; 44 (7) : 643-649
- b) Grakoui, A. et al. : J. Virol. 1993 ; 67 (3) ; 1385-1395
- c) Lin, C. et al. : J. Virol. 1994 ; 68 (8) ; 5063-5073
- d) Lin, C. et al. : J. Virol. 1994 ; 68 (12) ; 8147-8157
- e) Failla, C. et al. : J. Virol. 1994 ; 68 (6) : 3753-3760
- f) Bartenschlager, R. et al. : J. Virol. 1995 ; 69 (12) : 7519-7528
- g) Li, D. et al. : Biochem. Pharmacol. 2008 ; 76 : 1757-1764
- h) 古江 増隆 他 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌 2009 ; 119 : 1515-1534
- i) Trujillo, T. C. et al. : Drug Safety 2000 ; 23 (6) : 509-532
- j) Dresser, G. K. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 38 (1) : 41-57
- k) Liaudet, L. et al. : Br. Med. J. 1999 ; 318 (7186) : 771-771
- l) Francis, H. et al. : Clin. Rheumatol. 1984 ; 3 (2) : 243-246
- m) Neuvonen, P. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2006 ; 80 (6) : 565-581
- n) Schwartz, B. G. et al. : Circulation 2010 ; 122 (1) : 88-95
- o) Cocco, G. et al. : Eur. J. Intern. Med. 2010 ; 21 (6) : 503-508
- p) Akdag, I. et al. : J. Nephrol. 2006 ; 19 (4) : 515-517
- q) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2003 ; 42 (9) : 819-850

- r) Whitten, D. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 62 (5) : 512-526
- s) Theuretzbacher, U. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2006 ; 45 (7) : 649-663
- t) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 64 (3) : 237-247
- u) Zürcher, R. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1989 ; 45 (4) : 366-372
- v) Lebrun-Vignes, B. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 51 (5) : 443-450
- w) Samaras, K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005 ; 90 (7) : 4394-4398
- x) Seidegård, J. : Clin. Pharmacol. Ther. 2000 ; 68 (1) : 13-17
- y) Raaska, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002 ; 72 (4) : 362-369
- z) Barau, C. et al. : Fundam. Clin. Pharmacol. 2009 ; 23 (4) : 423-425
- aa) Jain, A. B. et al. : Liver Transpl. 2003 ; 9 (9) : 954-960
- ab) Vogel, M. et al. : Liver Transpl. 2004 ; 10 (7) : 939-944
- ac) Olkkola, K. T. et al. : Anesth. Analg. 2005 ; 100 (5) : 1352-1356
- ad) Torpet, L. A. et al. : Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 2004 ; 15 (1) : 28-46
- ae) Van Giersbergen, P. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 53 (6) : 589-595
- af) Greenblatt, D. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 43 (4) : 414-422
- ag) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイブンス・ジョンソン症候群 2006 ; 1-21
- ah) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 2007 ; 1-18

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2011年11月現在, アメリカ, 欧州(EU)で発売されている。

なお, 本邦における効能・効果, 用法・用量は以下のとおりであり, 外国における承認状況とは異なる。

<b>【効能・効果】</b> セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) 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
<b>【用法・用量】</b> 通常, 成人には, テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し, 投与期間は 12 週間とする。 本剤は, ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。

### 米国での発売状況

販売名	INCIVEK
会社名	Vertex Pharmaceuticals Incorporated
発売年	2011年5月
剤形・含量	錠剤・テラプレビル 375mg/錠
効能・効果	<b>慢性 C 型肝炎</b> INCIVEK™ (テラプレビル) は, ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用により, 治療歴のない患者, 又は以前のインターフェロン治療において null responders あるいは partial responders, 及び relapsers で, 肝硬変を含む代償性肝疾患成人患者における genotype1 慢性 C 型肝炎 (CHC) の治療に適応される。  INCIVEK による治療を開始する際は, 以下の点を考慮すること。 ・ INCIVEK は単剤療法で投与しないこと。また, ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用でのみ処方すること。 ・ 前治療 null responders (特に肝硬変を有する患者) の大部分は, INCIVEK 併用療法において, 持続的ウイルス陰性化 (SVR) の達成に至らず, テラプレビル耐性に関連する置換の出現を示した。 ・ INCIVEK の有効性は, INCIVEK 又はその他の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬を含む治療レジメンによる治療に失敗したことがある患者に対しては確立されていない。
用法・用量	<b>INCIVEK/ペグインターフェロンアルファ/リバビリンの併用療法</b> INCIVEK 錠の推奨用量は, 食事(低脂肪食以外)とともに 750mg (375mg 錠 2 錠) を 1 日 3 回(7~9 時間の間隔を空けて)の経口投与である。 ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンの用法・用量の説明については, 個別の添付文書を参照のこと。

用法・用量	治療期間 INCIVEK の推奨期間は、ペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用下で 12 週間である。第 4 週及び第 12 週に HCV-RNA 値を測定し、併用期間を決定し、治療無効について評価すること(表 1 及び表 2)。												
	表 1：推奨治療期間(治療無効の基準に関しては表 2 も参照のこと)												
	<b>治療歴のない患者及び前治療 relapsers</b>												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">HCV-RNA <sup>a</sup></th> <th style="width: 25%;">3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン</th> <th style="width: 25%;">2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン</th> <th style="width: 35%;">総治療期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 4 週及び第 12 週には検出不可</td> <td>最初の 12 週間</td> <td>さらに 12 週間</td> <td>24 週間</td> </tr> <tr> <td>第 4 週及び/又は第 12 週に検出可能 (1000IU/mL 以下)</td> <td>最初の 12 週間</td> <td>さらに 36 週間</td> <td>48 週間</td> </tr> </tbody> </table>	HCV-RNA <sup>a</sup>	3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	総治療期間	第 4 週及び第 12 週には検出不可	最初の 12 週間	さらに 12 週間	24 週間	第 4 週及び/又は第 12 週に検出可能 (1000IU/mL 以下)	最初の 12 週間	さらに 36 週間	48 週間
	HCV-RNA <sup>a</sup>	3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	総治療期間									
	第 4 週及び第 12 週には検出不可	最初の 12 週間	さらに 12 週間	24 週間									
	第 4 週及び/又は第 12 週に検出可能 (1000IU/mL 以下)	最初の 12 週間	さらに 36 週間	48 週間									
	<b>前治療 partial responders 及び null responders</b>												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 25%;">3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン</th> <th style="width: 25%;">2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン</th> <th style="width: 35%;">総治療期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全患者</td> <td>最初の 12 週間</td> <td>さらに 36 週間</td> <td>48 週間</td> </tr> </tbody> </table>		3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	総治療期間	全患者	最初の 12 週間	さらに 36 週間	48 週間				
		3 剤併用療法 INCIVEK，ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	2 剤併用療法 ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	総治療期間									
全患者	最初の 12 週間	さらに 36 週間	48 週間										
<p><b>a</b> 臨床試験において、定量下限 25 IU/mL 及び検出限界 10 IU/mL の COBAS TaqMan アッセイを用いて血漿中 HCV-RNA を測定した。</p> <p>第 4 週及び第 12 週での反応を指標とした治療の適格性を評価するために(表 1 参照)、「検出不可」の HCV-RNA の結果が必要とされる。「検出可能であるが、定量下限未満である」HCV-RNA の結果が確認された場合は、「検出不可」の HCV-RNA の結果に相当するとみなしてはならない。</p> <p>前治療歴がない肝硬変患者で、INCIVEK 併用療法の第 4 週及び第 12 週に HCV-RNA が検出不可であったものは、さらに 36 週間(計 48 週間)ペグインターフェロン アルファ及びリバビリンの投与を受けることが有益な可能性がある。</p>													
<p><b>減量</b></p> <p>治療不成功を防止するために、INCIVEK の用量を減量又は中断してはならない。ペグインターフェロン アルファ及びリバビリンの用量調節に関しては、各添付文書を参照のこと。</p>													
<p><b>投与中止</b></p> <p>ウイルス反応が不十分な患者は、SVR を達成する可能性が低く、治療により耐性置換を発現する可能性がある。</p> <p>(1) 治療第 4 週又は第 12 週での HCV-RNA 値が 1000 IU/mL 以上、又は(2) 治療第 24 週で HCV-RNA 値が検出されたすべての患者については、治療を中止することが推奨される(表 2 参照)。</p>													

用法・用量	表 2：治療無効の基準：全患者	
	HCV-RNA	処置
	第 4 週又は第 12 週：1000 IU/mL 以上	INCIVEK, ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンを中止する (INCIVEK による治療は 12 週で完了する)
	第 24 週：検出された場合	ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンを中止する
ペグインターフェロンアルファ又はリバビリンを何らかの理由で中止する場合は、INCIVEK も中止しなければならない。		

Drugs@FDA より (2011 年 5 月改訂)

イギリスでの発売状況

販売名	INCIVO
会社名	Janssen-Cilag Ltd
発売年	2011 年
剤形・含量	錠剤・テラプレビル 375mg/錠
効能・効果	INCIVO は、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用により、代償性肝疾患 (肝硬変を含む) 成人患者 (治療歴のない患者, 以前のインターフェロンアルファ (ペグ又は非ペグ) 単独治療又はリバビリンとの併用治療において、relapsers, partial responders 及び null responders) における genotype1 慢性 C 型肝炎の治療に適応される。
用法・用量 (抜粋)	<p>用量</p> <p>INCIVO は 750mg (2 錠) を 8 時間ごとに食事とともに経口投与する (1 日量は 6 錠 (2,250mg))。食事なし又は投与間隔を考えずに投与するとテラプレビルの血漿中濃度が減少し、効果が減弱する可能性がある。</p> <p>投与期間—治療歴のない成人及び前治療 relapsers</p> <p>INCIVO による治療は、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用下で 12 週間である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 4 週及び第 12 週には HCV RNA を検出不可の場合、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンをさらに 12 週間投与し、総治療期間は 24 週間である。</li> <li>・第 4 週及び又は第 12 週に HCV RNA を検出可能の場合、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンをさらに 36 週間投与し、総治療期間は 48 週間である。</li> <li>・肝硬変の患者は第 4 週又は第 12 週の HCV RNA の検出不可に係らず、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンをさらに 36 週間投与し、総治療期間は 48 週間が推奨される。</li> </ul> <p>投与期間—前治療 partial response 又は null response の患者</p> <p>INCIVO はペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用で 12 週間投与し、その後ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンを投与し、総治療期間は 48 週間である。</p> <p>HCV RNA 値を第 4 週及び第 12 週に測定すること。INCIVO, ペグインターフェロンアルファ及びリバビリン治療の投与中止基準 (表 1) 参照。</p>

用法・用量 (抜粋)	<p>全ての患者について</p> <p>ウイルス反応が不十分な患者は SVR を達成する可能性が低いいため、第 4 週又は第 12 週の HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合は治療を中止することが推奨される(表 1 参照)</p> <p>表 1 INCIVO, ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン治療の投与中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>治療<sup>a</sup> 第 4 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合</th> <th>治療<sup>a</sup> 第 12 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INCIVO</td> <td>中止</td> <td>INCIVO 治療を終了</td> </tr> <tr> <td>ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン</td> <td colspan="2">中止</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> INCIVO, ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン治療。</p> <p>この基準は INCIVO 治療を開始する前にペグインターフェロン アルファ及びリバビリンの導入治療が行われた時には、同様に当てはまらない可能性がある。</p> <p>前治療 null responders においては、第 4 週から第 12 週の間さらに HCV RNA 測定を行うことを考慮すること。HCV RNA 値が 1,000IU/mL を超える場合、INCIVO, ペグインターフェロン アルファ及びリバビリンを中止する。</p> <p>総治療期間が 48 週間の患者で、第 24 週又は第 36 週に HCV RNA が検出可能の場合はペグインターフェロン アルファ及びリバビリンを中止する。</p> <p>治療不成功を防止するために INCIVO はペグインターフェロン アルファ及びリバビリンと併用投与する。</p> <p>治療不成功を防止するために INCIVO の用量を減量又は中断してはならない。</p> <p>副作用又は不十分なウイルス反応により INCIVO 治療が中止された場合、INCIVO 治療を再開してはならない。</p> <p>ペグインターフェロン アルファ及びリバビリンの用量調節, 中断, 中止, 再開の基準については、各添付文書を参照のこと。</p> <p>飲み忘れた場合、決められた時間の 4 時間以内なら、すぐに食事とともに服用する。4 時間以上経過している場合、忘れた分は飛ばして次の決められた時間に服用する。</p>	薬剤	治療 <sup>a</sup> 第 4 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合	治療 <sup>a</sup> 第 12 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合	INCIVO	中止	INCIVO 治療を終了	ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	中止	
	薬剤	治療 <sup>a</sup> 第 4 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合	治療 <sup>a</sup> 第 12 週で HCV RNA 値が 1,000 IU/mL を超える場合							
INCIVO	中止	INCIVO 治療を終了								
ペグインターフェロン アルファ及びリバビリン	中止									
eMC より (2011 年 10 月更新)										

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

**【使用上の注意】**妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与  
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[本剤はペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)及びリバビリンと併用する。リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。]  
 (2) 授乳中の婦人には, 使用を避けること。やむを得ず使用する場合は, 授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	INCIVEK/ペグインターフェロンアルファ/リバビリン併用療法 Pregnancy Category X INCIVEK (テラプレビル)錠 Pregnancy Category B (2011年5月) *1
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	不明(2011年10月) *2

\*1. Drugs@FDA [INCIVEK (Vertex Pharmaceuticals Incorporated), 2011年5月改訂]より

\*2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)より  
 参考: 分類の概要

FDA : X

CONTRAINDICATED IN PREGNANCY. Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risk which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

B

NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS. Adequate, well-controlled studies in pregnant woman have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり, 米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

**【使用上の注意】**小児等への投与  
 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書*1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety, efficacy and pharmacokinetic profile of INCIVEK in pediatric patients have not been established.
英国の SPC*2	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of INCIVO in children aged < 18 years have not yet been established. No data are available.

英国の SPC* <sup>2</sup>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>INCIVO is not recommended for use in children and adolescents younger than 18 years of age because the safety and efficacy has not been established in this population.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of INCIVO in children aged &lt; 18 years have not yet been established.</p> <p>No data are available.</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>No clinical studies have been performed in paediatric patients.</p> <p>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with INCIVO in one or more subsets of the paediatric population in chronic hepatitis C. See section 4.2 for information on paediatric use.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Special populations</u></p> <p>Paediatric population</p> <p>Data in the paediatric population are currently not available.</p>
-----------------------	--

\* 1. Drugs@FDA [INCIVEK (Vertex Pharmaceuticals Incorporated), 2011 年 5 月改訂] より

\* 2. eMC [INCIVO (Janssen-Cilag Ltd), 2011 年 10 月更新] より

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし