

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
第二次

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ヴァクセムヒブ水性懸濁注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ブイフェンド錠50mg、同錠200mg、同200mg静注用及び同ドライシロップ2800mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品マブキャンパス点滴静注30mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品バニヘップカプセル150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4)
- 議題5 医薬品ボシュリフ錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.5)
- 議題6 医薬品ザノサー点滴静注用1gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.6)
- 議題7 パンビノスタット乳酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.7)
- 議題8 MK-3475を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.8)
- 議題9 ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.9)
- 議題10 生物学的製剤基準の一部改正について
(資料No.10)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品テラビック錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.11)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(ストロメクトール錠3mg) (資料No.12-1)
(オゼックス点眼液0.3%、トスフロ点眼液0.3%) (資料No.12-2)
- 議題3 優先審査指定品目の審査結果について
(ダクルインザ錠60mg、スンベプラカプセル100mg) (資料No.13)
- 議題4 医療用医薬品の承認条件について
(アセトアミノフェン) (資料No.14)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について
(資料No.15)

5. 閉会

平成26年9月5日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ヴァクセムヒブ水性懸濁注	武田薬品工業(株)	製販	承認	沈降ヘモフィルスb型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	インフルエンザ菌b型による感染症の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	①プイフェンド錠50mg 同 錠200mg ② 同 200mg静注用 ③ 同 ドライシロップ2800mg	ファイザー(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	ポリコナゾール	重症又は難治性真菌感染症を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品	—	4年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
審議	マブキャンパス点滴静注30mg	サノフィ(株)	製販	承認	アレムツズマブ(遺伝子組換え)	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	バニヘップカプセル150mg	MSD(株)	製販	承認	バニプレビル	ヒログループI(ソエグタインI(1a)又はII(1b))のC型慢性肝炎における血中HCV RNA量が高値の未治療患者、インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	優先審査	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ボシユリブ錠100mg	ファイザー(株)	製販	承認	ボスチニブ水和物	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ザノサー点滴静注用1g	ノーベルファーマ(株)	製販	承認	ストレプトゾシン	膵・消化管神経内分泌腫瘍を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
報告	テラビック錠250mg	田辺三菱製薬(株)	製販	一変	テラプレビル	セログループ2(ジェノタイプIII(2a)又はIV(2b))のC型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法、又はリバピリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善の効能・効果を追加とする新効能医薬品	優先審査	残余(平成31年9月25日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
武田薬品工業 株式会社	ヴァクセムヒブ水性懸濁注	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	
効能・効果	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防	
用法・用量	初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。	
申請年月日	平成 25 年 9 月 26 日	
再審査期間	8 年（新有効成分含有医薬品）	
承認条件	市販直後調査	
その他		
概要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Haemophilus influenzae</i>（以下、インフルエンザ菌）は小児において、髄膜炎、菌血症、咽頭蓋炎、化膿性関節炎等の侵襲性感染症を引き起こし、特に、髄膜炎の約 9 割は血清型が b 型のインフルエンザ菌 (<i>Haemophilus influenzae</i> type b : Hib) によるものである。 ・ 本邦の 5 歳未満の小児における調査（2008 年～2010 年）において、侵襲性 Hib 感染症のうち、髄膜炎の罹患率は 10 万人あたり 7.7 人、髄膜炎以外の罹患率は年間 10 万人あたり 5.1 人と報告されている。 ・ 本剤は、Hib 由来オリゴ糖に無毒性変異ジフテリア毒素を結合した結合体に免疫補助剤であるリン酸アルミニウムが添加されたワクチンである。 ・ 本邦の類薬としては、アクトヒブ（サノフィ株式会社）が 2007 年 1 月に承認されている。 ・ 本剤は、イタリア（1995 年）で承認以降、2014 年 6 月時点で、11 カ国で承認されているが、FDA 及び EMA では承認されていない。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取り扱い
ファイザー株式会社	① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg ② ブイフェンド 200mg 静注用 ③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg	①②一部変更 ③新規承認 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	ボリコナゾール	
効能・効果	別紙参照	
用法・用量	別紙参照	
申請年月日	平成 25 年 10 月 25 日	
再審査期間	4 年（新用量医薬品）	
承認条件	市販直後調査	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発要請	
概要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 真菌感染症は表在性真菌感染症と深在性真菌感染症との二つに大別される。表在性真菌感染症は真菌感染が皮膚や粘膜に限られるもの、深在性真菌感染症は全身の臓器や組織が真菌で侵されるものであり、重症化することもある。 ・ 本邦における成人及び小児の深在性真菌感染症の患者数を正確に示したものはないが、注射剤による治療が必要とされる深在性真菌症患者数は年間約 200,000 人と想定されている。 ・ 本薬は、真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールの合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。 ・ 低年齢児及び高齢者では錠剤の服用が困難である場合が想定されること、並びに小児における申請用法・用量は体重あたりの用量であることから、用量調節が可能な製剤としてドライシロップ剤が開発された。 ・ 本邦において、同様の効能・効果を有する薬剤として、アムホテリシン B、ミカファンギン、フルコナゾールが承認されている。 ・ 海外においては、平成 26 年 6 月現在、深在性真菌感染症の治療薬として欧米を含む 103 の国及び地域で販売されており、このうち、小児適応は 79 以上、ドライシロップ剤は 49 以上の国及び地域で承認されている。 	

【効能・効果】

① プイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ プイフェンドドライシロップ 2800mg

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

② プイフェンド 200mg 静注用

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【用法・用量】

① プイフェンド錠 50mg、同錠 200mg

- ・ 成人 (体重 40kg 以上)

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

- ・ 成人 (体重 40kg 未満)

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

- ・ 小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満)

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する (最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する)。

ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。

- ・ 小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上)

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

② プイフェンド 200mg 静注用

- ・ 成人

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

- ・ 小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満)

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。

- ・ 小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上)

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

・成人 (体重 40kg 以上)

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。

・成人 (体重 40kg 未満)

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。

・小児 (2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満)

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kg ずつ減量する(最大投与量として350mg を用いた場合は50mg ずつ減量する)。

ただし、1回 350mg 1日2回を上限とする。

・小児 (12歳以上で体重 50kg 以上)

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回 300mg 1日2回まで増量できる。

(下線部変更)

申請品目の概要

申請者	販売名	取り扱い
サノフィ株式会社	マブキャンパス点滴静注用 30mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病	
用法・用量	通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成25年12月20日	
再審査期間	10年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	全例調査、市販直後調査	
その他	未承認薬使用問題検討会議による開発支援品目	
概要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）の患者数は約2,000人（平成20年人口動態統計・患者調査）。 ・ CLLは免疫細胞であるBリンパ球が自律的に増殖する血液疾患であり、進行は緩慢であるが、リンパ節が腫大してからの生存期間は約9年である。 ・ 本薬は抗体製剤であり、リンパ球及びその他の免疫細胞の表面に結合して腫瘍増殖を抑制する。 ・ 本邦におけるCLLに関する効能・効果を有する類薬としてフルダラビンリン酸エステル（貧血又は血小板減少症を伴うCLL）、シクロホスファミド水和物（CLLの自覚的並びに他覚的症状の緩解）、オファツムマブ（遺伝子組換え）（再発又は難治性のCD20陽性のCLL）がある。 ・ 2014年5月時点でCLLに関する適応について米国を含む3カ国で承認されている。なお、他の適応での開発を行うためにEUでは承認が取り下げられており、承認を受けている3カ国でも販売は行われずに、(Mab)Campath Access Programによる無償提供が行われている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	バニヘップカプセル 150mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	バニプレビル	
効能・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) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者	
用法・用量	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。 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 200mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。 2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。	
申請年月日	平成 25 年 12 月 24 日	
再審査期間	8 年（新有効成分医薬品）	
承認条件	市販直後調査	
その他	優先審査	
概要	【概要】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者は、150～200 万人と推定される。HCV 感染後、70%の患者は慢性肝炎へ移行し、HCV 感染による炎症の持続により徐々に肝の線維化が進行し、肝硬変に進展する。本邦における年間約 3 万 5000 人の肝細胞癌による死亡者のうち、約 70%が HCV 感染者とされている。 ・ 本薬は HCV プロテアーゼ阻害薬である。プロテアーゼはウイルスが増える際に必要な酵素であり、本剤は、この酵素を阻害することにより作用を示す。 ・ 類薬は、本薬と同様の作用機序を持つ HCV プロテアーゼ阻害剤として、テラプレビル及びシメプレビルナトリウムがある。 ・ 海外においては、平成 26 年 6 月現在、承認及び開発されている国はない。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取り扱い
ファイザー株式会社	ボシユリフ錠 100mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ボスチニブ水和物	
効能・効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	
用法・用量	通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。	
申請年月日	平成 25 年 12 月 25 日	
再審査期間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	市販直後調査	
その他	—	
概 要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における慢性骨髄性白血病（以下 CML）の年間発症頻度は 10 万人当たり 1～2 人である。 ・ CML は造血幹細胞が自律的に増殖する血液疾患であり、進行は緩慢であるが、発症 5～7 年目に急激な増殖が起き、以降の生存期間は数ヶ月である。 ・ 本薬はチロシンキナーゼ阻害剤であり、CML 細胞の増殖等に関与するチロシンキナーゼを阻害することで細胞増殖を抑制する。 ・ 本邦における CML の効能を有するキナーゼ阻害剤としてイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブがある。 ・ 2014 年 5 月時点で CML に関する適応について米国及び EU を含む 35 カ国で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取り扱い
ノーベルファーマ 株式会社	ザノサー点滴静注用 1g	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ストレプトゾシン	
効能・効果	腓・消化管神経内分泌腫瘍	
用法・用量	<p>下記用法・用量のいずれかを選択する。</p> <p>1. 5日間連日投与方法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 500mg/m²（体表面積）を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>2. 1週間間隔投与方法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 1,000mg/m²（体表面積）を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m²（体表面積）を超えないこと。</p>	
申請年月日	平成26年1月31日	
再審査期間	10年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	全例調査、市販直後調査	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発要請	
概要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における神経内分泌腫瘍（以下「NET」）の患者数は、腓で約2,850人、消化管で約4,400人（平成17年NET全国疫学調査） ・ NETは神経細胞やホルモン産生細胞から発生する腫瘍であり、ホルモンの過剰分泌により多様な症状を引き起こす。 ・ 本薬は細菌から分離されたニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤であり、DNAをアルキル化することでDNA合成を阻害し、腫瘍増殖を抑制する。 ・ 本邦における類薬としてオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤、エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩がある。 ・ 2014年6月時点で腓・消化管NETに関する適応について米国を含む5カ国で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
田辺三菱製薬株式会社	テラビック錠 250mg	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	テラプレビル	
効能・効果	<p>1. 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</p> <p>(1) 血中HCV RNA量が高値の未治療患者</p> <p>(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を含む治療法により無効又は再燃となった患者</p> <p>2. セログループ2 (ジェノタイプ III (2a) 又は IV (2b)) のC型慢性肝炎における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のウイルス血症の改善</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加・取り消し線部今回削除)</p>	
用法・用量	<p>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。</p> <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>	
申請年月日	平成25年12月25日	
再審査期間	既承認効能の再審査期間の残余期間 (平成31年9月25日まで)	
承認条件	-	
その他	優先審査	
概要	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦におけるC型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者は、150~200万人と推定される。HCV感染後、70%の患者は慢性肝炎へ移行し、HCV感染による炎症の持続により緩徐に肝の線維化が進行し、肝硬変に進展する。本邦における年間約3万5000人の肝細胞癌による死亡者のうち、約70%がHCV感染者とされている。 ・ 本剤はHCVプロテアーゼ阻害薬である。プロテアーゼはウイルスが増える際に必要な酵素であり、本剤は、この酵素を阻害することにより作用を示す。 ・ 本剤は、genotype 1 のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に係る効能・効果にて本邦で2011年9月に承認されている。 ・ 類薬は、現在本邦において、ウイルス排除を目的とした genotype 2 のC型慢性肝炎の治療薬として、インターフェロン (IFN) 製剤、ペグ化IFN (PegIFN) 製剤及びリバビリン (RBV) 製剤が承認されている。 ・ 本剤は、genotype 2 の患者に対して、ウイルスに直接作用するタイプとしては初めての品目であるが、genotype 2 は既存薬の効果が比較的良好いため、治療選択肢を広げるもの。 ・ 海外においては、平成26年3月現在、HCV genotype 1 に対して、欧州及び米国を含む69カ国において承認されているが、HCV genotype 2 に対して承認及び開発されている国はない。 	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	パノビノスタット乳酸塩
申 請 者	ノバルティス ファーマ株式会社
予定される効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
疾 病 の 概 要	本疾患は、Bリンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で、貧血を主とする造血障害、疼痛、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	多発性骨髄腫の総患者数は推定 14,000 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療には、ボルテゾミブやサリドマイド、レナリドミドなどを用いたレジメンが用いられているが、これらの薬剤で再発又は抵抗性となった患者の全生存期間の中央値は9ヶ月と十分ではない。 ・ 異なる作用機序を有する薬剤を組み合わせた多剤併用療法も試みられているが、奏功した場合もやがて再発し、再発した場合には有効な治療法は存在しない。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において、無増悪生存期間に関する良好な成績が得られた。また、現在米国及び欧州において承認審査中（米国では優先審査中）である。 ・ 国際共同第Ⅲ相臨床試験の日本人集団においても全体集団と同様の有効性と安全性が確認されている。また国内第Ⅱ相試験も計画中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	MK-3475
申 請 者	MSD 株式会社
予定される効能・効果	悪性黒色腫
疾 病 の 概 要	本疾患は、メラニン産生細胞由来の皮膚の悪性腫瘍であり、皮膚悪性腫瘍全体における割合は5%未満であるが、死亡は全体の約75%を占める予後不良の疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	悪性黒色腫の総患者数は推定5,000人（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 根治切除不能な場合又は遠隔転移を有する悪性黒色腫には、標準治療としてダカルバジンが用いられているが、全生存期間の中央値は5.6～10.0ヵ月であり、予後を大きく改善するには至っていない。（なお、本年7/4付けで小野薬品工業のオブジーボが承認された。） ・ 多剤併用化学療法も試みられてきたが、ダカルバジン単剤を上回る生存期間の延長が得られず、さらに高頻度に毒性が発現することも問題とされる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第I相試験における奏効率は39.9%、1年間生存率は75.9%であった。現在、進行性悪性黒色腫患者に関する効能・効果について、米国で承認審査（優先審査）中である。また、米国及び欧州において術後補助療法としての試験を計画中である。 ・ 国内においては第Ib相試験を計画中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
申 請 者	MSD 株式会社
予定される効能・効果	悪性黒色腫における術後補助療法
疾 病 の 概 要	本疾患は、メラニン産生細胞由来の皮膚の悪性腫瘍であり、皮膚悪性腫瘍全体における割合は5%未満であるが、死亡は全体の約75%を占める予後不良の疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	悪性黒色腫の総患者数は推定5,000人(5万人未満を満たす)
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫は極めて高い転移能を有することから、第一選択の治療として原発巣の外科的切除とともに、再発・転移の予防を目的とした術後補助療法が重要とされている。 ・ 国内では術後補助療法としてインターフェロンベータが適応外で使用されている。 ・ 海外ではインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2b の有効性が大規模な第Ⅲ相無作為化比較試験で検証され、ガイドラインにおいても悪性黒色腫における術後補助療法の標準的治療として位置付けられている <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第Ⅲ相試験において、無治療群と比較して無遠隔転移生存期間の中央値が9.4ヶ月延長した。また、米国では2011年に「悪性黒色腫(Stage III)の術後補助療法」を効能・効果として承認されている。 ・ 国内においては第Ⅰ相試験が進行中であり、主目的である本剤の忍容性及び安全性が確認されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「インフルエンザ菌b型による感染症の予防」を効能・効果とする「沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該ワクチン製剤の品質確保の観点から、当該ワクチン製剤に係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）の基準を追加する改正を行うもの。

4 公布日

当該ワクチン製剤の承認日と同日に公布予定

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行った。

記

- ① エルプラット点滴静注液 50mg・同点滴静注液 100mg・同点滴静注液 200mg
(一般名：オキサリプラチン)

予定される適応：治癒切除不能な進行・再発の胃癌の効能・効果の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

平成26年9月5日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ストロメクトール錠3mg	MSD株式会社	イベルメクチン	腸管糞線虫症	10年	平成14年10月8日
2	① オゼックス点眼液0.3% ② トスフロ点眼液0.3%	① 富山化学工業株式会社 ② 日東メディック株式会社	トスフロキサシントシル酸塩水和物	<p><適応菌種> トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p><適応症> 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法</p>	6年	平成18年1月23日

平成26年9月5日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日	審査結果
4	①カロナール細粒20%、②同細粒50%、③同原末、④同錠200、⑤同錠300、⑥コカールドライシロップ40%、⑦同錠200mg、⑧カルジール錠200、⑨アニルメ細粒20%、⑩同錠200mg、⑪同錠300mg、⑫ピリナジン末、⑬アセトアミノフェン「JG」原末、⑭同錠200mg「JG」、⑮同錠300mg「JG」、⑯同細粒20%「JG」、⑰ナパ	①～⑤昭和薬品化工株式会社、⑥⑦株式会社三和化学研究所、⑧テバ製薬株式会社、⑨～⑱長生堂製薬株式会社、⑲マイラン製薬株式会社	アセトアミノフェン	下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症	通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	本剤の高用量での長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。	平成23年1月21日	本剤の高用量での長期投与による重篤な肝障害のリスクを含む本剤の安全性について現時点で大きな問題はないと判断し、当該承認条件の内容について確認できたものとする。

※ カロナール錠500(平成20年7月25日に剤形追加に係る承認申請、平成22年11月29日に医薬品第二部会に報告)については、平成23年1月13日に米国FDAが、アセトアミノフェン製剤の処方箋薬に対し、1規格あたりの配合上限を325mgに制限し、添付文書において重篤な肝障害に関する警告の記載を行う等の措置の実施を発表したことから、本邦においても適正使用のための安全対策等について慎重な検討が必要として、承認を保留としていた。今般、承認条件に係る特定使用成績調査の結果を受け、重篤な肝障害のリスクを含む本剤の安全性について現時点で大きな問題はないと判断したこと等を踏まえ、適正使用に関する注意喚起等の安全対策を行った上で、承認手続を再開することとした。

(新聞発表用)

1	販売名	テラビック錠 250 mg
2	一般名	テラプレビル
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	テラビック錠 250 mg (1 錠中テラプレビル 250 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人には、テラプレビルとして1回 750 mg 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。
6	効能・効果	<p>1. 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</p> <p>(1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者</p> <p>(2) インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者</p> <p>2. セログループ2 (ジェノタイプ III (2a) 又は IV (2b)) の C 型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤による単独療法、又は併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善 (下線部は今回変更)</p>
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付。</p> <p>本剤は、HCV NS3-4A セリンプロテアーゼの阻害を作用機序とする抗ウイルス剤であり、今回、セログループ2 (ジェノタイプ III (2a) 又は IV (2b)) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に関する効能効果について申請した。</p>

抗ウイルス剤

テラビック[®]錠 250 mgTELAVIC[®]Tablets 250 mg

(テラプレビル錠)

劇薬
処方せん医薬品[※]

承認番号	22300AMX01215
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年11月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2011年5月

貯 法：室温保存。高温を避けて保存のこと。
開封後は湿気及び光を避けて保存のこと。
使用期限：外箱に使用期限を表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- (1) 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで、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、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、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ため患者の状態を十分観察すること。

【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) 表角アルカロイド
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（国内未承認）、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）

5) その他

ピモジド、トリアゾラム、アルフゾシン（国内未承認）、プロナンセリン、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

【組成・性状】

有効成分・含量 (1錠中)	テラプレビル 250 mg			
添加物	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、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			
性状・剤形	白色・素錠			
外形				
規格	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	16.3	8.1	約6.3	約650
識別コード	TA145			

【効能・効果】

1. 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) インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者
2. セログループ2（ジェノタイプIII（2a）又はIV（2b））のC型慢性肝炎における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のウイルス血症の改善

<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、血小板数等により肝硬変でないことを確認すること。

- (4) インターフェロンを含む治療のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・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) 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による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1.5µg/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/mm³以上又は好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³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 ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし
好中球数	750/mm ³ 未満に減少			
血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少			
白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/mm ³ 未満に減少			
血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少			

- (9) 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/mm³未満あるいは血小板数が120,000/mm³未満の患者、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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害の悪化を来すことがある。〕
- (4) 高血圧のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。〕
- (5) 糖尿病のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。〕

るおそれがある。]

- (6) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満、好中球数が 2,000/mm³ 未満あるいは血小板数が 120,000/mm³ 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。]
- (7) 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。]
- (8) 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)]
- (9) 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。]
- (10) アレルギー素因のある患者
- (11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (12) 中等度以上の肝機能障害患者 [中等度の肝機能障害患者において C_{max} 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)]
- (13) 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

2. 重要な基本的注意

- (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) を十分に説明し、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、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、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、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので、白血球分画及び CRP 値についても同様に測定すること。
- (6) 急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているため、腎機能検査 (クレアチニン、尿素窒素、尿酸等)、肝機能検査及び電解質等の生化学検査を、投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し、更に投与開始 2 週間後及び 4 週間後に 1 度、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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。
- (10) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

3. 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。本剤は P-糖蛋白質、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害作用を有することから、これらの基質であ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。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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。
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。	
ロバスタチン (国内未承認) シンバスタチン (リポバスタチン) アトルバスタチンカルシウム水和物 ¹⁾ (リピトール、カデュエット)	本剤750mg1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20mg1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 (国内未承認) 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。	
プロナンセリン (ロナセン)	プ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 ²⁾ (アプテシン、リファジン、リマクタン等)	リファンピシン600mg1日1回を7日間服用後、本剤750mg1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CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

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	カルバマゼピン 200mg1日2回17日間と本剤750mg1日3回10日間を併用したとき、本剤のC _{min} が47%、AUCが32%低下した。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

	これら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。	る。
フェノバルビタール ナトリウム フェニトイン	フェニトイン200mg1日2回17日間と本剤750mg1日3回10日間を併用したとき、本剤のC _{min} が68%、AUCが47%低下し、フェニトインのAUCが31%上昇した。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。
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CYP3A4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。
ジゴキシシン ³⁾	本剤750mg1日3回を11日間服用後、ジゴキシシン0.5mg1日1回を併用したとき、ジゴキシシンのAUCが85%上昇した。本剤とジゴキシシンを併用する際は、ジゴキシ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 ⁴⁾ ボサコナゾール (国内未承認) 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 (国内未承認)	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薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とこれら薬剤を併用すると、QT延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	これら薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。これら薬剤はCYP3A4/5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CYP3A4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CYP3A4/5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。

アルブラゾラム ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルブラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アルブラゾラムの 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) ³⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後、ミダゾラム 0.5 mg 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 ⁶⁾ タクロリムス水和物 ⁶⁾ シロリムス (国内未承認) エベロリムス	本剤 750 mg 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 750 mg 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ので、血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される。	
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。	
アムロジピンベシル酸塩 ¹⁾ 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 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アムロジピンベシル酸塩 5 mg 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	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	

禁忌)	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 ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 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 ⁷⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30~130 mg 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 ⁸⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 0.5 mg 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。	
エシタロプラム ⁹⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエシタロプラム 10 mg 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。	
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。
リトナビル ⁴⁾	リトナビル 100 mg と本剤 750 mg を単回併用したとき、本剤の AUC が 100% 上昇した。	リトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
アタザナビル硫酸塩/リトナビル ¹⁰⁾ ダルナビル/リトナビル ¹¹⁾ ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル ¹¹⁾ ロビナビル/リトナビル ¹⁰⁾	アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 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 600/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 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。 ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、アンプレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%、32% 低下した。 ロビナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の AUC	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。

	が54%低下した。	
エファビレンツ ²⁾	エファビレンツ 600 mg 1日1回20日間と本剤 750 mg 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CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する。
エトラピリン リルピピリン	エトラピリン 200mg 1日2回11日間と本剤 750mg 1日3回18日間を併用したとき、本剤のAUCが16%低下した。 リルピピリン 25 mg 1日1回11日間と本剤 750 mg 1日3回18日間を併用したとき、リルピピリンのAUCが78%上昇した。	本剤の血中濃度減少には、エトラピリンの肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明。 リルピピリンの血中濃度上昇には、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。
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ¹²⁾ ラルテグラビル	本剤 750 mg 1日3回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1日1回を7日間服用したとき、テノホビルのAUCが30%上昇した。 ラルテグラビル 400 mg 1日2回11日間と本剤 750 mg 1日3回7日間を併用したとき、ラルテグラビルのAUCが31%上昇した。	機序不明

4. 副作用

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 385 例全例に 5,366 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」336 例 (87.3%)、「発熱」308 例 (80.0%)、「白血球数減少」262 例 (68.1%)、「血小板数減少」241 例 (62.6%)、「倦怠感」231 例 (60.0%)、「血中尿酸増加」205 例 (53.2%)、「食欲減退」173 例 (44.9%)、「ヒアルロン酸増加」161 例 (41.8%)、「発疹」147 例 (38.2%)、「頭痛」143 例 (37.1%)、「脱毛症」127 例 (33.0%)、「血中クレアチニン増加」120 例 (31.2%) 等であった。(セログループ 2 の C 型慢性肝炎に対する効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (1%未満^{注1)})、多形紅斑 (1%未満^{注1)}) : 中毒性表皮壊死融解症、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^{注1)}) : 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) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 4) 貧血 (1%未満^{注1)})、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。
- 5) 敗血症 (1%未満^{注1)}) : 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、臨床症状 (発熱等) 及び定期的な白血球分画、CRP 値測定等十分な観察を行い、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。
- 6) 血液障害 (汎血球減少 (1%未満^{注1)})、無顆粒球症、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。
- 7) 肺塞栓症、血栓塞栓症 (1%未満^{注1)}) : 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。
- 8) 失神、せん妄 (1%未満^{注1)})、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。
- 9) 躁状態 (1%未満^{注1)})、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。
- 10) 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。
- 11) 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、軟性白斑及び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。
- 12) 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。
- 13) 白内障 (1%未満^{注1)}) : 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。
- 14) 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。
- 15) 重篤な肝機能障害 (1%未満^{注1)}) : 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害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。(「重

要な基本的注意」の項参照)

- 16) **横紋筋融解症 (1%未満^{注)})** : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等に注意し、このような症状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。
- 17) **間質性肺炎 (頻度不明)** : 咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱、また、胸部 X 線異常等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に注意を与えること。
- 18) **消化管出血 (下血、血便等) (頻度不明)**、**消化管潰瘍 (頻度不明)** : 観察を十分に行い、異常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。

注) 国内第 III 相臨床試験における重篤な副作用の頻度を示す。

(2) 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。

頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹 (38.2%)、脱毛症 (33.0%)、薬疹、そう痒症、湿疹、紅斑	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、頭部粗糠疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、発汗障害、紅色汗疹、湿潤感、爪変色、爪カンジダ症、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、蜂巣炎、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、陰部ヘルペス、股部白癬	
血液	貧血 (87.3%)、白血球数減少 (68.1%)、血小板数減少 (62.6%)、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、好塩基球数減少、単球数増加、リンパ球数減少、リンパ球数増加、リンパ球百分率減少、白血球数増加、白血球分画異常、APTT 短縮、リンパ管症	
全身症状	発熱 (80.0%)、倦怠感 (60.0%)、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、熱感、腫瘍、浮腫	
精神・神経系	頭痛 (37.1%)、味覚異常、不眠症、浮動性めまい	不安、不安障害、落ち着きのなさ、感情不安定、感情障害、怒り、精神障害、うつ病、抑うつ症状、気力低下、無為、失神寸前の状態、失神、意識消失、不快気分、体位性めまい、傾眠、睡眠障害、味覚減退、錯感覚、感覚鈍麻、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、神経症、アカシジア	
消化器	食欲減退 (44.9%)、悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、口内炎、便秘、口渇、口唇炎	口腔ヘルペス、唾液腺炎、アフタ性口内炎、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、齦炎、歯痛、口の錯感覚、口内乾燥、逆流性食道炎、食道カンジダ症、心窩部不快感、胃炎、腹痛、上腹部痛、消化不良、	膈炎 ^{注)} 、腹水

		おくび、胃腸炎、胃腸障害、腹部膨満、硬便、血便排せ、過敏性腸症候群、痔核、痔瘻、直腸しぶり、肛門びらん、肛門そう痒症、肛門周囲腫痛、肛門周囲炎	
肝臓	血中ビリルビン増加	肝障害、肝酵素上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、IV型コラーゲン上昇、間接ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、黄疸、脂肪肝、尿中ウロビリノーゲン増加	
腎臓および尿路	血中クレアチニン増加 (31.2%)	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、尿閉、尿路感染、蛋白尿、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、上室性期外収縮、心室性期外収縮	
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格硬直、筋骨格障害、筋骨格痛、側腹部痛、筋力低下、四肢痛、関節リウマチ、尾骨痛、頸痛、頸間節症候群、筋骨格系胸痛、筋痙攣、四肢不快感	
呼吸器	咳嗽	鼻咽喉炎、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、咽頭痛、咽頭紅斑、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、過換気、くしゃみ	胸水
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、FT3 低下、血中黄体形成ホルモン増加、血中卵胞刺激ホルモン増加	
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、角膜炎、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、網膜渗出物、網膜症、網膜出血、一過性黒内障、黄視症、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、頭位性回転性めまい、耳不快感、耳鳴、耳痛、耳そう痒症、耳管狭窄	難聴
代謝	血中尿酸増加 (53.2%)、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、脂質異常症	痛風、糖尿病、低血糖症、脂質増加、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、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 (41.8%)、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、陰部そう痒症、細菌性肺炎、腫瘍、膈炎、電解質失調、脱水、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、血中アルブミン減少、低アルブミン血症、血中電解質減少、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、血中カルシウム減少、低カルシウム血症、低カリウム血症、血中クロール減	高カリウム血症

		少, 低リン酸血症, 血中コリン エステラーゼ増加, 血中アミラ ーゼ増加, 尿酸増加, CRP 上 昇
--	--	---

注) 腹痛, 血清アミラーゼ値の上昇等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. 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。

6. 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胎・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。〕

7. 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。)

8. 過量投与

海外臨床試験において本剤 1,875 mg 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。

9. 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。〕

10. 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。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与(空腹時)

健康成人男性に, 本剤を空腹時に 750 mg 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 250~1,250 mg の用量範囲で用量比例的に上昇した¹³⁾。

表 健康成人男性に本剤 750 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h)
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)

n=6, 平均値(標準偏差)

a): 中央値 [最小値-最大値]

(2) 食事及び食後の服薬時間の影響

開発段階の試験製剤を用いた健康成人男性を対象とした成績において, 食後に 750 mg を単回経口投与した場合, 空腹時投与に比較して, C_{max} , AUC_{0-4} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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)¹³⁾。また, 食後 30 分又は食後 2 時間に 750 mg を単回経口投与した場合, 両服薬時間の薬物動態に明らかな差はなかった¹⁴⁾。

(3) 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)

ジェノタイプ 1 の 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 750 mg 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 C_{max} は 2.39~2.44 倍, AUC_{0-8h} は 3.46~3.61 倍に上昇した¹⁵⁾。

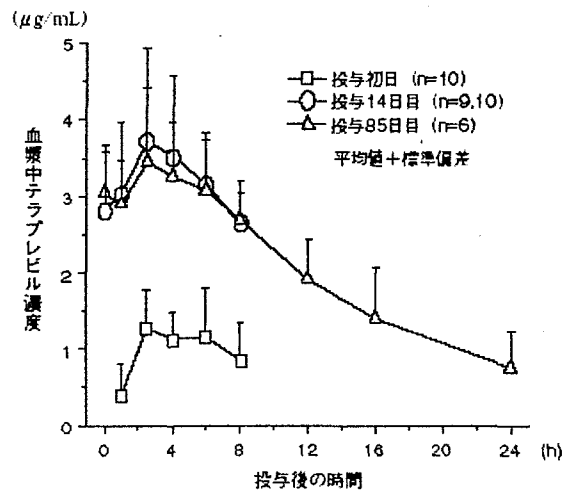


図 ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤 750 mg を 1 日 3 回 8 時間ごとに反復経口投与したときの投与初日, 投与 14 日目及び投与 85 日目における血漿中濃度推移

表 ジェノタイプ 1 の 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を 750 mg の用量で 8 時間ごとに 1 日 3 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{8h} ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (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) ^{c,d)}
14 日目	10	3.96 (1.10)	2.50 [2.42-5.75]	26.00 (6.77) ^{e)}	2.639 (0.556) ^{e)}	9.99 (4.37) ^{e,g)}
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) ^{e)}

平均値(標準偏差)

a): 中央値 [最小値-最大値]

b): 1 回目投与後 8 時間 (C_{8h})

c): 投与後 8 時間までの測定値から算出

d): n=7

e): n=9

f): n=8

g): 投与後 24 時間までの測定値から算出

〈外国人における成績 (参考)〉

1. 血漿中濃度

(1) 経口吸収における食事成分の影響

健康成人に、本剤を食後に投与すると、バイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が小さくなる。本剤 750 mg を空腹時に単回投与すると、標準食 (553 kcal, 脂肪 21 g) とともに投与したときに比べ、 C_{max} は 83%, $AUC_{0-\infty}$ は 73% 低下した。本剤 750 mg を高カロリー高脂肪食 (928 kcal, 脂肪 56 g) とともに単回投与したとき、標準食に比べ、 C_{max} に変化はみられなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ は 20% 上昇した。また、本剤 750 mg を低カロリー高蛋白食 (260 kcal, 脂肪 9 g) あるいは低カロリー低脂肪食 (249 kcal, 脂肪 3.6 g) とともに単回投与したとき、標準食に比べ、 C_{max} は 25%, 38%, $AUC_{0-\infty}$ は 26%, 39% それぞれ低下した¹⁶⁾。

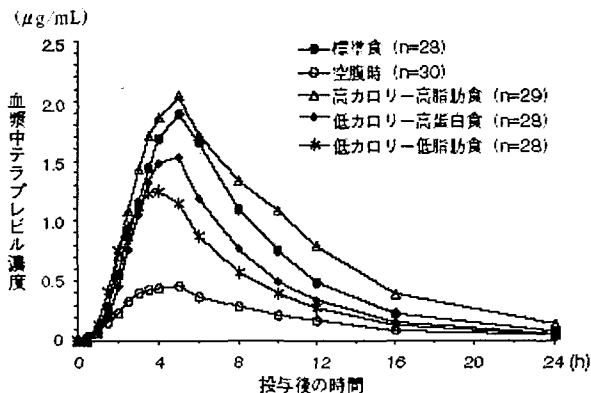


図 空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

(2) 投与間隔を変えた場合の血漿中濃度シミュレーション
健康成人を対象とした薬物動態試験成績をもとに、本剤 750 mg 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 時, 14 時, 22 時に服薬) の定常状態における血漿中濃度をシミュレーションすると、8 時間間隔投与時に比べ、 C_{min} は 6.8% 低下し、 C_{max} は 3.2% 上昇した。

2. 分布

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で、 $[^{14}C]$ 標識テラプレビルの血漿蛋白結合率が限外超過法により検討され、蛋白結合率は 0.1~20 $\mu\text{mol/L}$ で 59%~76% であった ($n=3$)¹⁷⁾。
 $[^{14}C]$ 標識テラプレビル 750 mg を単回経口投与したときの血球移行率は 11% であった¹⁸⁾。

3. 代謝

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、本剤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。また、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された¹⁹⁾。
健康成人男性に $[^{14}C]$ 標識テラプレビル 750 mg を単回経口投与したとき、 $[^{14}C]$ 標識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¹⁸⁾。

4. 排泄

健康成人男性に $[^{14}C]$ 標識テラプレビル 750 mg 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、糞中には、投与された総放射能の 32% が未変化体として排泄された¹⁸⁾。

5. 肝機能障害患者

開発段階の試験製剤を用いた肝機能障害患者と健康成人

に対する薬物動態試験において、軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) 患者では、投与後の薬物動態パラメータには健康成人と大きな差は認められなかった²⁰⁾。中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) 患者では、投与後の曝露量は、単回投与あるいは反復投与後いずれにおいても低下していた。健康成人に比較し、単回投与では、 C_{max} は 41%, AUC_{0-8h} は 37% 低下し、反復投与では、 C_{max} は 49%, AUC_{0-8h} は 46% 低下した。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²¹⁾。

6. 腎機能障害患者

高度の腎機能障害患者 (CL_{Cr} : 30 mL/min 未満) と健康成人に対する薬物動態試験において、高度腎機能障害患者では、本剤単回投与後の曝露量は、健康成人に比較し、 C_{max} は 10%, $AUC_{0-\infty}$ は 21% 上昇した²²⁾。

7. 薬物相互作用

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 活性を誘導する薬物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。

本剤は P-糖蛋白質、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害作用を有することから、これらの基質であ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。

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 C_{max} , AUC 及び C_{min} に及ぼす影響を以下の表に示す^{1~12,23)}。

表 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)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル硫酸塩/リトナビル	300 mg/ 100 mg (QD)	750 mg (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	600 mg/ 100 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	11 ^a /16	0.64 (0.61, 0.67)	0.65 (0.61, 0.69)	0.68 (0.63, 0.74)
エファピレンツ	600 mg (QD)	750 mg ^b (TID, q8h)	21/25 ^c	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	40 mg (QD)	750 mg (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	10 mg (QD)	750 mg (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	700 mg/ 100 mg (BID)	750 mg (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 0.5 mg, エチニル エスタラ ジオール 0.035 mg (QD)	750 mg ^b (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	400 mg/ 100 mg (BID)	750 mg (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	600 mg (QD)	750 mg ^b 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	300 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	16/16	1.01 (0.96, 1.05)	1.00 (0.94, 1.07)	1.03 (0.93, 1.14)
ラルテグラ ビル	400 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	20/20	1.07 (0.98, 1.16)	1.07 (1.00, 1.15)	1.14 (1.04, 1.26)
リトナビル	100 mg (単回投与)	750 mg ^b (単回投与)	14/15	1.30 (1.15, 1.47)	2.00 (1.72, 2.33)	NA
エトラビリ ン	200 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	15/15	0.90 (0.79, 1.02)	0.84 (0.71, 0.98)	0.75 (0.61, 0.98)
リルビビリ ン	25 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	11/13	0.97 (0.79, 1.21)	0.95 (0.76, 1.18)	0.89 (0.67, 1.18)
カルバマゼ ピン	200mg (BID)	750mg (TID, q8h)	11/12	0.79 (0.70, 0.90)	0.68 (0.58, 0.79)	0.53 (0.44, 0.65)
フェニトイ ン	200mg (BID)	750mg (TID, q8h)	7/11	0.68 (0.60, 0.77)	0.53 (0.47, 0.60)	0.32 (0.25, 0.42)

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: C_{max}は n=14

b: 開発段階の試験製剤を使用

c: AUCは n=24

表 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)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
アルプラゾ ラム	0.5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	17/20	0.97 (0.92, 1.03)	1.35 (1.23, 1.49)	NA
アムロジピ ンベシル酸 塩 ^a	5 mg (単回投与)	750 mg (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 ^b	300 mg (QD)	750 mg (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 ^c	20 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	19/21	10.60 (8.74, 12.85)	7.88 (6.84, 9.07)	NA
ダルナビル ^b	600 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	11 ^d / 16	0.60 (0.56, 0.64)	0.60 (0.57, 0.63)	0.58 (0.52, 0.63)
ジゴキシン ^e	0.5 mg (単回投与)	750 mg ^f (TID, q8h)	20/23	1.50 (1.36, 1.65)	1.85 (1.70, 2.00)	NA
エファビレン ツ	600 mg (QD)	750 mg ^f (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 ^g	0.035 mg (QD)	750 mg ^f (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	10 mg (QD)	750 mg (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 ^b	700 mg (BID)	750 mg (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 ^b	400 mg (BID)	750 mg (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 (R-メサドン)	30-130 mg/ 日	750 mg (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 (S-メサドン)	30-130 mg/ 日	750 mg (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	0.5 mg (単回投与) 静脈内投与	750 mg ^f (TID, q8h)	22/24	1.02 (0.80, 1.31)	3.40 (3.04, 3.79)	NA
ミダゾラム ^h	2 mg (単回投与) 経口投与	750 mg ^f (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 ⁱ	0.5 mg (QD)	750 mg ^f (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	300 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	16/16	1.30 (1.16, 1.45)	1.30 (1.22, 1.39)	1.41 (1.29, 1.54)
シクロスポ リン	単独投与 時: 100mg, 併用投与 時: 10 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	9/10 ^k	1.32 ^l (1.08, 1.60)	4.64 ^l (3.90, 5.51)	NA
タクロリム ス水和物	単独投与 時: 2 mg,	750 mg (TID, q8h)	9/10	9.35 ^l (6.73, 13.0)	70.3 ^l (52.9, 93.4)	NA

	併用投与 時: 0.5 mg (単回投与)					
ソルピデム 酒石酸塩	5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	19/20	0.58 (0.52, 0.66)	0.53 (0.45, 0.64)	NA
ラクテグラ ビル	400 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	20/20	1.26 (0.97, 1.62)	1.31 (1.03, 1.67)	1.78 (1.26, 2.53)
ブプレノル フィン ^m	4~24mg ^d (QD)	750 mg (TID, q8h)	13/14	0.80 (0.69, 0.93)	0.96 (0.84, 1.10)	1.06 (0.87, 1.30)
エトラビリ ン	200mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	15/14	0.93 (0.84, 1.03)	0.94 (0.85, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)
リルビビリ ン	25mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	11/16	1.49 (1.20, 1.84)	1.78 (1.44, 2.20)	1.93 (1.55, 2.41)
カルバマゼ ピン	200mg (BID)	750mg (TID, q8h)	11/11	1.09 (0.98, 1.21)	1.10 (0.99, 1.23)	1.10 (0.97, 1.24)
フェニトイ ン	200mg (BID)	750mg (TID, q8h)	7/10	1.27 (1.09, 1.47)	1.31 (1.15, 1.49)	1.36 (1.21, 1.53)

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 20 mg を併用投与

b: リトナビル 100 mg を併用投与

c: アムロジピンベシル酸塩 5 mg を併用投与

d: C_{max}は n=14

e: ミダゾラム 2 mg 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 0.5 mg を併用投与

h: ジゴキシン 0.5 mg を併用投与

i: エチニルエストラジオール 0.035 mg を併用投与

j: AUCは n=8

k: AUCは n=9

l: 投与 1 mg あたりの換算値より算出

m: ナロキソンを併用

n: ブプレノルフィン/ナロキソンとして 4/1 mg から 24/6 mg を投与

8. 心電図に対する影響

健康成人に本剤 1,875 mg 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 (及び 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. QTcF 間隔が 480 msec 又はベースラインからの変化量が 60 msec を超えた例は認めなかった²⁴⁾.

【臨床成績】

〈日本人における成績〉

1. ジェノタイプ 1 の患者における成績

(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

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 陰性化率は, 2 剤併用群が 49.2% (31/63) 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) であった²⁵⁾.

(2) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者

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, 投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率は, 88.1% (96/109) であった²⁶⁾.

(3) 過去のインターフェロン等の治療が無効だった患者

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、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率は、34.4%(11/32)であった²⁷⁾。

表 国内第III相臨床試験成績(ジェノタイプ1)

前治療成績	投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率
初回 ²⁵⁾	73.0% (92/126)
再燃 ²⁶⁾	88.1% (96/109)
無効 ²⁷⁾	34.4% (11/32)

2. ジェノタイプ2の患者における成績

(1) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者

ジェノタイプ2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、投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は、88.0%(95/108)であった²⁸⁾。

(2) 過去のインターフェロン等の治療が無効だった患者

ジェノタイプ2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、投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は、50.0%(5/10)であった²⁹⁾。

表 国内第III相臨床試験成績(ジェノタイプ2)

前治療成績	投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率
再燃 ²⁸⁾	88.0% (95/108)
無効 ²⁹⁾	50.0% (5/10)

(外国人における成績(ジェノタイプ1の患者)(参考))

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 陰性化率は以下に示すとおりであった^{30~35)}。

表 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 陰性化率		
		T12/PR24	T12/PR48	
I ³⁰⁾ a	初回	60.8% (48/79)	67.1% (53/79)	
II ³¹⁾ a	初回	69.1% (56/81)		
III ³²⁾	Breakthrough	57.1% (4/7)		
	再燃	69.0% (29/42)		
	無効	39.4% (26/66)		
IV ³³⁾ 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

a: 開発段階の試験製剤を使用

b: 投与開始4週間後、12週間後に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週間まで投与

表 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 陰性化率	
		T12/PR24	T12/PR48
V ³⁴⁾	初回	74.7% (271/363) a	
VI ³⁵⁾	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

a: T12/PR24とT12/PR48を合わせた値

【薬効薬理】

1. 作用機序

テラプレビルはHCV NS3-4A セリンプロテアーゼの基質ペプチドから創製された、直鎖状のα-ケトアミド構造を有する阻害剤である。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。テラプレビルは、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する阻害剤である。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³⁶⁾。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

テラプレビルのHCVサブタイプ1a NS3-4Aセリンプロテアーゼに対する見かけの酵素阻害定数は44 nmol/Lであり、定常状態における阻害定数は7 nmol/Lであった³⁰⁾。HCVサブタイプ1b、2a及び2bの野生型NS3-4Aプロテアーゼに対するテラプレビルの50%阻害濃度(IC₅₀)の分布状況(6~7クローンの標準偏差に基づく95%信頼区間)は、それぞれ20~110、18~38及び9.4~60 nmol/Lであった。HCVサブタイプ1b及び2aレプリコン複製に対するテラプレビルの阻害活性を測定したところ、IC₅₀はそれぞれ0.29及び0.15 μmol/L、並びに90%阻害濃度(IC₉₀)は0.75及び0.65 μmol/Lであった。50%細胞障害濃度(IC₅₀)は、それぞれ27及び30超 μmol/Lであった。また、HCVサブタイプ2a感染増殖系におけるテラプレビルのIC₅₀及びIC₉₀は、細胞内HCV RNA量を指標とした場合は0.17及び0.55 μmol/L、並びに培養上清中HCV RNA量を指標とした場合は0.071及び0.39 μmol/Lであった。テラプレビルは細胞内外におけるHCV RNA量を用量依存的に低下させた。また、インターフェロンアルファとの併用効果は相加的又は相乗的であった。

3. 抗ウイルス作用 (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、300 mg/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、その低下作用は1~4日目で100 mg/kgより300 mg/kgの方が有意に強かった³⁷⁾。

4. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1型及び2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[クローナルシーケンシング法(キャピラリーシーケンサー)を使用し、1検体あたり39クローン以上の配列を解析]。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54番目のスレオニン(Thr⁵⁴)、155番目のアルギニン(Arg¹⁵⁵)、及び156番目のアラニン(Ala¹⁵⁶)が同定されている。36番目は、ジェノタイプ1型でバリン(Val³⁶)

及び2型でロイシンであり、ジェノタイプ1型のみ Val³⁶ の置換によるテラプレビル耐性が同定された。Ala¹⁵⁶ 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、テラプレビルの IC₅₀ は 100 倍以上の高耐性となり、Val³⁶ がアラニンに、Thr⁵⁴ がアラニンに、Arg¹⁵⁵ がリジンに又は Ala¹⁵⁶ がセリンに変異すると、テラプレビルの IC₅₀ は 6~70 倍となった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テラプレビル

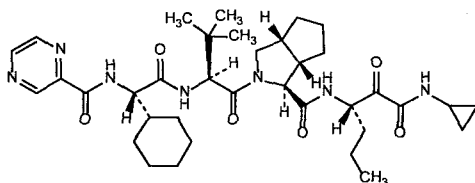
Telaprevir

化学名：(1*S*,3*a**R*,6*a**S*)-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

分子式：C₃₆H₅₃N₇O₆

分子量：679.85

構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末で、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくく、1%ラウリル硫酸ナトリウム液、ポリエチレングリコール400又はプロピレングリコールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約246℃(分解)

分配係数(Log P)：4.00 (pH7, 1-オクタノール/水系)

【包装】

テラビック錠 250 mg：63錠(9錠×7)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Garg, V. et al. : Hepatology 2011 ; 54 (1) : 20-27
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 田辺三菱製薬(株)：テラプレビルとエスシタロプラムとの相互作用の検討(社内資料)
- 10) 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)
- 11) 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ブ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)

- 12) 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フマル酸塩との相互作用の検討(社内資料)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 田辺三菱製薬(株)：QTc間隔への影響試験(社内資料)
- 25) Kumada, H. et al. : J. Hepatol. 2012 ; 56 (1) : 78-84
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 田辺三菱製薬(株)：Genotype 2の前治療後再燃例を対象とした臨床試験(社内資料)
- 29) 田辺三菱製薬(株)：Genotype 2の前治療無効例を対象とした臨床試験(社内資料)
- 30) McHutchison JG et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360 : 1827-1838
- 31) Hézode C et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360 : 1839-1850
- 32) McHutchison JG et al. : N Engl J Med. 2010 ; 362 : 1292-1303
- 33) 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臨床試験(社内資料)
- 34) Jacobson, I. M. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2405-2416
- 35) Zeuzem, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2011 ; 364 (25) : 2417-2428
- 36) Pemi, R. B, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2006 ; 50(3) : 899-909
- 37) Kamiya, N. et al. : J. Gen. Virol. 2010 ; 91 (7) : 1668-1677

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280