

201●年●月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号

87625

貯 法：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  
 使用期限：外箱に使用期限を表示  
 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）

	錠 250 mg
承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月

抗ウイルス剤

# テラビック®錠 250 mg

TELAVIC® Tablets 250 mg

(テラプレビル錠)

## 【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ケースが多いので、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。


## 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、プロナセリン、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】

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

## 【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、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩
  - 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

## 【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。

**【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。

**＜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7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 µg/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
60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kgを超え80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

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13 g/dL未満の患者には、リバビリンの投与量を200 mg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13 g/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
60 kg以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kgを超え80 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kgを超える	800 mg	400 mg	400 mg

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12 g/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200 mg/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
12 g/dL未満に減少	200 mg 減量： 1,000 mg/日投与の場合は400 mg 減量		用量変更なし
10 g/dL未満に減少	200 mg 減量		
8.5 g/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1 g/dL以上減少し、その値が13 g/dL未満の場合は、リバビリンを更に200 mg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 <sup>3</sup> 未満に減少			
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少			
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満に減少			
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少			

9. 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/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、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) 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/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.

**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、そのような症状が現れた場合には、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、皮膚科医を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、皮膚科医を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.

**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. 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.	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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>1)</sup> 〔リピトール、カデュエット〕	本剤 750 mg 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 20 mg 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。	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。	
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 <sup>2)</sup> 〔アプテシン、リファジン、リマクタン等〕	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回を 7 日間服用後、本剤 750 mg 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 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	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。
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 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・ジョーンズ・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 <sup>3)</sup>	本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後、ジゴキシシン 0.5 mg 1 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ケトコナゾール <sup>4)</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 750 mg とケトコナゾール 400 mg 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 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。これらの薬剤は 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。
アルプラゾラム <sup>5)</sup>	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルプラゾラム 0.5 mg 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>3)</sup>	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン <sup>6)</sup> タクロリムス水和物 <sup>6)</sup> シロリムス 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。	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。
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) [パイアグラ] 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 <sup>1)</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 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ゾルピデム酒石酸塩 <sup>5)</sup>	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 <sup>7)</sup>	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 <sup>8)</sup>	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。	
エスタロプラム <sup>9)</sup>	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエスタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき、エスタロプラムの 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 <sup>10)</sup> ダルナビル/リトナビル <sup>11)</sup> ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル <sup>11)</sup> ロピナビル/リトナビル <sup>10)</sup>	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。ロピナビル/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 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>2)</sup>	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。
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 <sup>12)</sup>	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。	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 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 [承認申請時]。

##### 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) 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。

##### 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。

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、皮膚剥離、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、頭部批癩疹、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、感染性表皮膿腫、毛包炎、膿痂疹、皮下組織膿瘍、感染性膿腫、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、腫瘍、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、不快感、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、嗅覚錯乱、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

頻度 種類	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, 歯髄炎, 齦歯, 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, 直腸しぼり, 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		顔脈, 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, 筋痙攣, 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
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, 癩風, 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, 酵素素増加, CRP 上昇

## 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〕。

## 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1,875mg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。

## 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と毒性試験において、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。<sup>13)</sup>

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)	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h)
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), <sup>a)</sup>: 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、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  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)。<sup>13)</sup> 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。<sup>14)</sup>

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）

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。<sup>15)</sup>

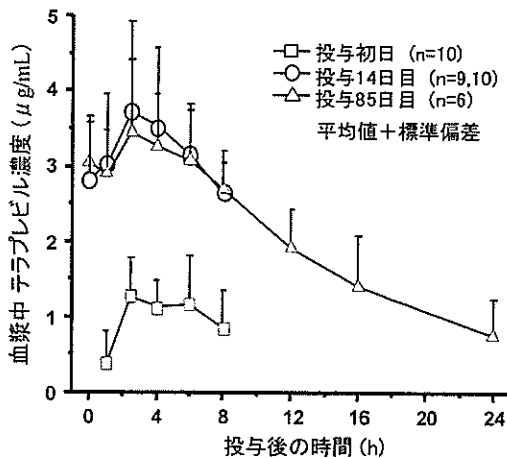


図 C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤 750 mg を 1 日 3 回 8 時間ごとに反復経口投与したときの投与初日、投与 14 日目及び投与 85 日目における血漿中濃度推移

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

平均値 (標準偏差), <sup>a)</sup>: 中央値 [最小値-最大値], <sup>b)</sup>: 1 回目投与後 8 時間 ( $C_{8h}$ ), <sup>c)</sup>: 投与後 8 時間までの測定値から算出, <sup>d)</sup>: n=7, <sup>e)</sup>: n=9, <sup>f)</sup>: n=8, <sup>g)</sup>: 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 (533 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。<sup>16)</sup>

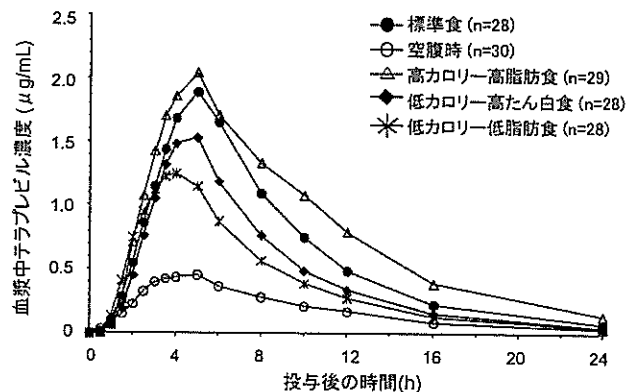


図 空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

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、 $^{14}\text{C}$ 標識テラプレビルの血漿蛋白結合率が限外ろ過法により検討され、蛋白結合率は  $0.1\sim 20\ \mu\text{mol/L}$  で  $59\%\sim 76\%$ であった ( $n=3$ )。  $^{14}\text{C}$ 標識テラプレビル  $750\ \text{mg}$  を単回経口投与したときの血球移行率は  $11\%$ であった。 <sup>18)</sup>

## 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。 <sup>19)</sup>

健康成人男性に  $^{14}\text{C}$ 標識テラプレビル  $750\ \text{mg}$  を単回経口投与したとき、 $^{14}\text{C}$ 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。 <sup>18)</sup>

## 4. 排泄

健康成人男性に  $^{14}\text{C}$ 標識テラプレビル  $750\ \text{mg}$  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。 <sup>18)</sup>

## 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。 <sup>20)</sup> 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、 $C_{\text{max}}$  は  $41\%$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$  は  $37\%$ 低下し、反復投与では、 $C_{\text{max}}$  は  $49\%$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$  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。 <sup>21)</sup>

## 6. 腎機能障害患者

高度の腎機能障害患者 ( $\text{CLcr}$ :  $30\ \text{mL/min}$  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、 $C_{\text{max}}$  は  $10\%$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は  $21\%$ 上昇した。 <sup>22)</sup>

## 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。

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  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}$  及び  $C_{\text{min}}$  に及ぼす影響を以下の表に示す。 <sup>1-12, 23)</sup>

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)		
				$C_{\text{max}}$	AUC	$C_{\text{min}}$
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 <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	600 mg (QD)	750 mg <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	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	ノエチスタトン 0.5 mg, エチニルエストロジール 0.035 mg (QD)	750 mg <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)
ロビナビル/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 <sup>b</sup> 単回投与	16/16	0.14 (0.11, 0.18)	0.08 (0.07, 0.11)	NA
デノホビルジソプロキシシル fumarate	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)

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:  $C_{\text{max}}$  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)		
				$C_{\text{max}}$	AUC	$C_{\text{min}}$
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硫酸塩 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>b</sup>	600 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	11 <sup>a</sup> /16	0.60 (0.56, 0.64)	0.60 (0.57, 0.63)	0.58 (0.52, 0.63)
ジゴキシニン <sup>d</sup>	0.5 mg (単回投与)	750 mg <sup>e</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	600 mg (QD)	750 mg <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)
エチニルエストロジオール <sup>e</sup>	0.035 mg (QD)	750 mg <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	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 <sup>b</sup>	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)

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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ロピナビル <sup>b</sup>	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 <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>	2 mg (単回投与) 経口投与	750 mg <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>	0.5 mg (QD)	750 mg <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 ルジソフ 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)
シタロス ポリン	単独投与 時: 100 mg, 併用投与 時: 10 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	9/10 <sup>e</sup>	1.32 <sup>i</sup> (1.08, 1.60)	4.64 <sup>i</sup> (3.90, 5.51)	NA
タクロリ ム水合物	単独投与 時: 2 mg, 併用投与 時: 0.5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	9/10	9.35 <sup>i</sup> (6.73, 13.0)	70.3 <sup>i</sup> (52.9, 93.4)	NA
ソルビデ 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

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: アトラスチンカルシウム水合物 20 mg 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 5 mg  
を併用投与. d: C<sub>max</sub> 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.

## 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. <sup>24)</sup>

## 【臨床成績】

### 〈日本人における成績〉

1. 過去の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. <sup>25)</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

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. <sup>26)</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

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. <sup>27)</sup>

表 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 陰性化率
初回 <sup>26)</sup>	73.0% (92/126)
再燃 <sup>26)</sup>	88.1% (96/109)
無効 <sup>27)</sup>	34.4% (11/32)

### 〈外国人における成績 (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. <sup>28-33)</sup>

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 <sup>28)</sup> a	初回	60.8% (48/79)	67.1% (53/79)
II <sup>29)</sup> a	初回	69.1% (56/81)	
III <sup>30)</sup>	Breakthrough	57.1% (4/7)	
	再燃	69.0% (29/42)	
	無効	39.4% (26/66)	
IV <sup>31)</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

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

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 <sup>32)</sup>	初回	74.7% (271/363) <sup>a)</sup>	
VI <sup>33)</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 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  $\alpha$ -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。<sup>34)</sup>

### 2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

テラプレビルの HCV ジェノタイプ 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。<sup>34)</sup> HCV ジェノタイプ 1b レプリコン RNA 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、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 であった。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。

### 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。<sup>35)</sup>

### 4. 薬剤耐性

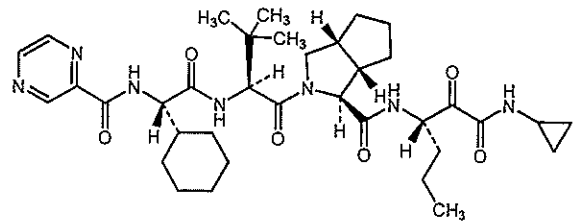
HCV ジェノタイプ 1 型を対象としたテラプレビルの臨床試験において、HCV NS3 プロテアーゼ領域のアミノ酸置換によるテラプレビル耐性 HCV の出現が観察されている。テラプレビルに対する耐性獲得に必要なアミノ酸置換部位として、NS3 プロテアーゼ領域の 36 番目のバリリン (V36)、54 番目のスレオニン (T54)、155 番目のアルギニン (R155)、及び 156 番目のアラニン (A156) が同定されている。HCV ジェノタイプ 1b では A156 がスレオニン、バリリン、フェニルアラニン、又はチロシンに変異すると、酵素系におけるテラプレビルの 50%阻害濃度は 100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

## 【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*aR*,6*aS*)-2-((2*S*)-2-((2*S*)-2-Cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl)amino)-3,3-dimethylbutanoyl)-*N*-[(3*S*)-1-cyclopropylamino-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-1-carboxamide



C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>:679.85

○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°C (分解)

○分配係数 (Log P) : 4.00 (pH 7, 1-オクタノール/水系)

## 【包装】

テラプレビル錠 250 mg 126 錠：(9 錠×7)×2 錠

## 【主要文献】

- 社内資料：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：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：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：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：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
- Garg V et al : Hepatology.2011;54:20-27
- 社内資料：テラプレビルとメサドンとの相互作用の検討
- 社内資料：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：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：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：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：テラプレビルとテノホビルジソプロキシマル酸塩との相互作用の検討
- 社内資料：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：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：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：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

- 17) 社内資料：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
- 18) 社内資料：健康成人におけるテラプレビルのマスバランス試験
- 19) 社内資料：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
- 20) 社内資料：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
- 21) 社内資料：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
- 22) 社内資料：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
- 23) 社内資料：テラプレビルとエソメプラゾールとの相互作用の検討
- 24) 社内資料：QTc 間隔への影響試験
- 25) 社内資料：初回治療例を対象とした検証的試験
- 26) 社内資料：前治療後再燃例を対象とした臨床試験
- 27) 社内資料：前治療無効例を対象とした臨床試験
- 28) McHutchison JG et al : N Engl J Med. 2009;360:1827-1838
- 29) Hézode C et al : N Engl J Med. 2009; 360:1839-1850
- 30) McHutchison JG et al : N Engl J Med. 2010;362:1292-1303
- 31) 社内資料：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
- 32) Jacobson IM et al : N Engl J Med. 2011;364:2405-2416
- 33) Zeuzem S et al : N Engl J Med. 2011;364:2417-2428
- 34) Perni RB, et al : Antimicrob Agents Chemother. 2006;50: 899-909.
- 35) Kamiya N, et al. J Gen Virol. 2010;91:1668-1677.

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社

(以下，記載省略)