

ソブリアードカプセル 100mg に関する資料

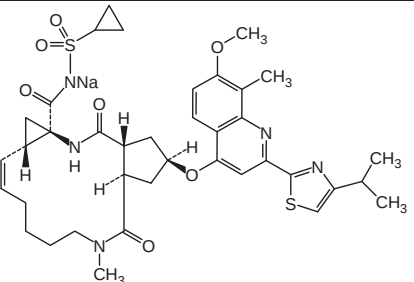
本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け	3
1.5.2.1	C型慢性肝炎の概要	3
1.5.2.2	C型慢性肝炎の治療の現状	3
1.5.3	開発の経緯	4
1.5.3.1	品質に関する試験の概略	4
1.5.3.2	非臨床試験の概略	5
1.5.3.3	臨床開発の概略	6
1.5.4	本剤の予想される治療上の位置付け	11

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
TMC435	Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2R,3aR,10Z,11aS, 12aR,14aR)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4- (1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin- 4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo- 1,2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,12a,13,14,14a- hexadecahydrocyclopenta[c]cyclopropa[g] [1,6]diazacyclotetradecine-12a- carbonyl]azanide		主薬

略号又は略称	名称及び内容
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BCOP	bovine corneal opacity-permeability (ウシ角膜混濁及び透過性)
CYP	cytochrome P450 (チトクローム P450)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
GLP	Good Laboratory Practice (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
HCV	hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス)
HIV	human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
IFN	interferone (インターフェロン)
IL28B	interleukin-28B (インターロイキン-28B)
LLNA	local lymph node assay (局所リンパ節試験)
PegIFN	peginterferon (ペグインターフェロン)
PegIFN α -2a	peginterferon alfa-2a (ペグインターフェロンアルファ-2a)
PegIFN α -2b	peginterferon alfa-2b (ペグインターフェロンアルファ-2b)
P-gp	P-glycoprotein (P-糖たん白質)
QT	time interval between the start of the Q wave and the end of the T wave in cardiac electrical cycle (心電図 QT)
QTc	QT interval corrected for heart rate (心電図 QT 補正值)
RBV	ribavirin (リバビリン)
RGT	response-guided therapy
RNA	ribonucleic acid (リボ核酸)
SVR	sustained virologic response (持続的ウイルス陰性化)

< 臨床試験の試験番号の標記について >

臨床試験の試験番号は、TMC435 の開発時期によって次の 3 通りの方法で付与された (XXX 及び XXXX は、それぞれ 3 桁及び 4 桁の固有の数字)。本資料では、各試験番号は「CXXX」又は「HPCXXXX」で示す。

- ・ TMC435350-TiDP16-CXXX (開発初期の試験に使用)
- ・ TMC435-TiDP16-CXXX
- ・ TMC435HPCXXXX (最近の試験に使用)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TMC435（シメプレビルナトリウム）は、C型肝炎ウイルス（以下、HCV）感染症に対する治療薬として、Medivir社及びTibotec Pharmaceuticals Ltd.（現 Janssen R&D Ireland）により共同開発された第二世代のプロテアーゼ阻害薬である。TMC435は大環状構造を有し、HCVの複製に必須であるNS3/4Aセリンプロテアーゼと非共有結合することにより特異的にその活性を阻害して抗ウイルス作用を示す。TMC435の構造式を図1.5-1に示す。

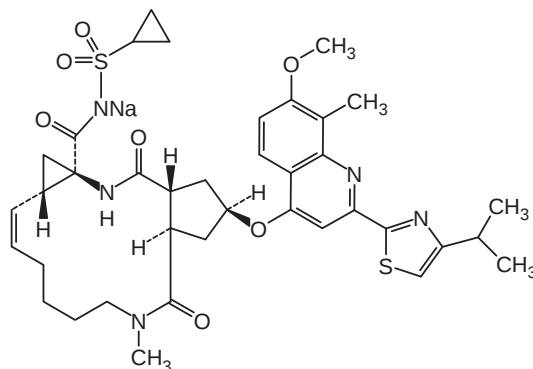


図 1.5-1 TMC435 の構造式

1.5.2 本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け

1.5.2.1 C型慢性肝炎の概要

HCV感染は、全世界で肝疾患の主要な原因となっており、その感染者数は約1億7000万人、国内では150万人以上存在すると推定されている¹⁾。HCVに感染すると宿主側の免疫応答により急性肝炎を発症した後、無治療の場合55～85%の患者はHCVが排除されず慢性肝炎へと移行し、肝線維化が緩徐に進行し、20～25年で5～20%の患者は肝硬変に至る。肝硬変は最終的に肝不全や肝細胞癌に至る重篤な転帰をたどる疾患であり、肝硬変からの肝細胞癌発症率は欧米の年1～4%に比し国内では年7%と高い。また、国内での肝細胞癌の年間死亡者の約80%がC型慢性肝炎から移行したものと考えられている^{2) 3)}。C型慢性肝炎の自然治癒は極めて稀であり、肝実質内での肝細胞の変性及び壊死所見、並びに門脈域にはリンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤と線維化が現れ、持続的な肝機能異常を呈する。

1.5.2.2 C型慢性肝炎の治療の現状

C型慢性肝炎治療の主たる目標は、肝炎の沈静化により線維化の進行を抑え、肝硬変又は肝細胞癌への進展を防ぐことであり、そのために最も効果的な治療としてウイルス排除が重要と考えられており、特に、高齢者や線維化進展例を含む高発がんリスク群では、早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきとされる¹⁾。

国内において、1992年にインターフェロン（以下、IFN）製剤がウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療薬として保険適用され、その後リバビリン（以下、RBV）との併用療法やペグ

インターフェロン（以下、PegIFN）製剤が開発され、HCV Genotype に応じて投与期間が最適化された。

これまで、PegIFN 及び RBV の 2 剤療法は、難治性の Genotype 1 型で高ウイルス量の患者に対する標準療法であったものの、SVR24 率（投与終了時及び投与終了後 24 週の血漿中 HCV RNA が陰性化した被験者の割合）は 50%程度であった⁴⁾。また、主な有害事象は、発熱、倦怠感、頭痛等のインフルエンザ様症状であり、有害事象や臨床検査値異常のために多くの患者が減量又は休薬に至り、12～16%の患者が治療を中止した⁴⁾。更に、治療期間が 48 週間（効果不十分な場合は 72 週間まで延長）と長く、患者の心身への負担は大きかった。そのため、治療効果の向上、安全性及び忍容性の改善、並びに治療期間の短縮が課題であった。また、PegIFN 及び RBV の 2 剤療法で再燃又は無効であった患者に対して、投与期間の延長も含めた PegIFN 及び RBV による再治療時の SVR24 率は、前治療再燃例で 50%、前治療無効例では 14%程度とされ^{5) 6)}、特に前治療無効例に対する有効な抗ウイルス療法は実質なかった。

2011 年に NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが国内で承認され、PegIFN α -2b 及び RBV との 3 剤併用療法が導入された。テラプレビルを加えた 3 剤併用療法により、治療効果は向上し、総治療期間が 24 週間に短縮され、C 型慢性肝炎の治療は大幅に改善された^{7) 8)}。しかしながら、重篤な皮膚障害や貧血等の副作用のため、安全性上の懸念による処方制限や副作用への対応など、新たな課題も出てきている。また、テラプレビルの国内臨床試験では 65 歳を超える患者は対象とされておらず、日本肝臓学会による「C 型肝炎治療ガイドライン」¹⁾において、テラプレビル、PegIFN α -2b 及び RBV の 3 剤併用療法は Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者のうち非高齢者を基本に適正な患者を見極めた上で使用することが推奨されており、非高齢者においても、*IL28B* 遺伝子多型（SNP rs8099917）がマイナーアレル（TG 又は GG）で HCV コア領域 70 番アミノ酸が変異型の患者に対しては推奨されていない。

1.5.3 開発の経緯

TMC435 の開発の経緯図を図 1.5-2 及び図 1.5-3 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験の概略

(1) 原薬

原薬の管理はシメプレビルで行う。実生産に用いる製造方法で製造したシメプレビルは、長期保存試験（25°C/60%RH）及び加速試験（40°C/75%RH）において、それぞれ 18 カ月間及び 6 カ月間安定であった。苛酷試験（50°C/3 カ月）においてシメプレビルに経時的な変化は認められなかったものの、苛酷試験（曝光/ICH Q1B に準拠）において性状の変化、含量の低下及び分解物の生成が認められた。以上の結果に基づき、シメプレビルのリテスト期間を■カ月（室温、遮光保存）に設定した。

(2) 製剤

本剤は、1 カプセル中にシメプレビルナトリウム 102.93 mg (シメプレビルとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤である。本剤に新規添加剤は使用していない。

本剤は、長期保存試験 (25°C/60%RH) 及び加速試験 (40°C/75%RH) において、■■■■の増加が認められたものの、それぞれ 12 カ月間及び 6 カ月間安定であった。苛酷試験 (50°C/3 カ月) において経時的な変化は認められなかった。苛酷試験 (曝光/ICH Q1B に準拠) では、無包装品において分解物のわずかな増加及び含量の低下が認められたが、一次包装品では安定であった。以上の結果に基づき、本剤の有効期間を 24 カ月 (室温、遮光保存) に設定した。

1.5.3.2 非臨床試験の概略

1.5.3.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として、HCV NS3/4A プロテアーゼに結合したシメプレビルの結晶構造を解析するとともに、HCV NS3/4A プロテアーゼに対する酵素学的阻害作用、レプリコン細胞を用いた抗ウイルス作用、ヒト及び動物細胞に対する作用、HCV 以外のウイルスに対する作用、retinoic acid-inducible gene I 及び toll-like receptor 3 依存性 IFN 産生系に対する作用、他の抗 HCV 薬又は抗ヒト免疫不全ウイルス (以下、HIV) 薬との併用作用、並びに薬剤耐性に関する検討を行った。副次的薬理試験として、各種受容体及びチャネルに対する *in vitro* 作用、並びに各種機能及び組織に対する *in vitro* 及び *in vivo* 作用を検討した。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系、血小板及び赤血球に対する *in vitro* 又は *in vivo* 作用を検討した。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

吸収に関する試験として、細胞膜透過性、P-糖たん白質 (P-gp) に対する影響及び血漿中薬物動態について検討した。分布に関する試験として、組織内濃度、たん白結合、血球移行、並びに胎児及び乳児移行について検討した。代謝に関する試験として、肝細胞及び肝細胞画分を用いた代謝安定性、血漿、糞及び胆汁中代謝物、代謝酵素、並びに肝薬物代謝酵素系への影響について検討した。排泄に関する試験として、マスバランス及び胆汁中排泄について検討した。薬物動態学的薬物相互作用に関する試験として、本剤と併用される可能性のある薬物の代謝に及ぼす影響について検討した。また、シメプレビルの代謝に関与する主なチトクローム P450 (以下、CYP) 分子種は CYP3A であることが示されたことから、この阻害剤として知られているリトナビルを用い、シメプレビルの血漿中薬物動態に及ぼす影響についても検討した。更に、本剤の臨床試験において認められた血漿中ビリルビン濃度上昇の発現機序を明らかにするために、その他の薬物動態試験として、ビリルビンのグルクロン酸抱合、並びに肝取り込み及び胆汁中排泄トランスポーターに関する影響について検討した。

1.5.3.2.3 毒性試験

急性毒性はマウス (小核試験で評価)、ラット、イヌ及びサルを用いて評価した。反復投与毒性は、強制経口投与毒性試験をマウス (3 カ月間まで)、ラット (6 カ月間まで)、イヌ (9 カ月

間まで)及びサル(1カ月間まで)を用いて検討し、混餌投与毒性試験をマウス及びラット(3カ月間まで)を用いて検討した。すべての試験でトキシコキネティクスを評価した。遺伝毒性は、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験、*in vivo* 試験としてマウス小核試験で評価した。生殖発生毒性は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びラット胚・胎児発生に関する試験、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で評価した。また、*in vitro* でウシ角膜混濁及び透過性(BCOP)試験、光毒性試験及び細胞毒性試験、*in vivo* でマウス局所リンパ節試験(LLNA)、ウサギ皮膚一次刺激性試験及びラットにおける投与可能な最大量の検討試験を実施した。更に、5種類の不純物について毒性を評価した。主要な試験はGLPに準拠して実施した。

1.5.3.3 臨床開発の概略

C型慢性肝炎に対するTMC435の臨床開発は、海外ではTibotec Pharmaceuticals Ltd.(現Janssen R&D Ireland)が2011年より開始した。国内では、ヤンセンファーマ株式会社が2011年より第II相試験を開始した。臨床開発の概略を以下に示す。なお、TMC435の用量はシメプレビルとしての用量である。

また、いずれの臨床試験も、ヘルシンキ宣言の倫理原則、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)で合意された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」、適用される規制要件及びそれぞれの治験実施計画書に則って実施・報告した。

1.5.3.3.1 第I相試験

海外において、人での安全性及び忍容性を最初に検討する第I相試験としてC101試験を実施した。本試験から、健康成人に対するTMC435 50~600 mgの単回投与及び100~400 mg 1日1回と200 mg 1日2回の5日間反復投与、並びにC型慢性肝炎患者に対するTMC435 200 mg 1日1回の5日間反復投与は、おおむね安全であり、忍容性は良好であることが確認された。

国内でのC型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験実施に先立ち、海外在住の日本人健康成人を対象として第I相試験(C109試験)を米国で実施し、C101試験成績と比較した。その結果、日本人健康成人では外国人健康成人に比べてTMC435の同じ投与量に対してやや高い曝露量が得られる傾向が示された。

その他の日本人健康成人を対象とした第I相試験として、相対的バイオアベイラビリティ試験(HPC1003試験)及び食事の影響を検討する試験(HPC1007試験)を実施した。また海外で、QT/QTcに対する影響を検討する試験(C117試験)を実施し、その他、相対的バイオアベイラビリティ試験(3試験)、食事の影響を検討する試験(2試験)、マスバランス試験(1試験)、特殊患者(肝機能障害患者及び腎機能障害患者)の薬物動態を検討する試験(各1試験)、薬物動態学的薬物相互作用試験(12試験)及び光安全性試験(1試験)を実施した。

1.5.3.3.2 第II相試験

海外において、Genotype 1 型 C 型慢性肝炎の初回治療患者及び既治療患者を対象に、TMC435 単剤投与したとき並びに PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与したときの抗ウイルス効果における用量依存性及び安全性を検討する目的で、Proof-of-Principle 試験（C201 試験）を計画した。初回治療例に対し、TMC435 を単剤で 7 日間投与後、PegIFN α -2a 及び RBV との 3 剤併用で 21 日間投与することとした。また、初回治療例及び既治療例に対して、TMC435 を PegIFN α -2a 及び RBV との 3 剤併用で 28 日間投与した。その結果、初回治療例における 3 剤併用投与では、投与 7 日目の HCV RNA 量のベースラインからの減少量が TMC435 単剤投与より大きく、投与 4 週の HCV RNA 量のベースラインからの減少量は TMC435 75 mg 及び 200 mg 投与でほぼ同程度であった。一方、既治療例において、投与 4 週の HCV RNA 量のベースラインからの減少量は、TMC435 150 mg 及び 200 mg 投与に比べて 75 mg 投与で小さかった。また、TMC435 の用量及び曝露量に依存した血中ビリルビン値の上昇がみられ、200 mg 投与でより顕著であった。

続いて、国内における最初の臨床試験として、Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎の初回治療患者を対象に、TMC435 を PegIFN α -2a 及び RBV と併用したときの有効性及び安全性を検討する目的で第 II 相試験（C215 試験）を、非盲検試験として計画した。TMC435 の用法・用量は、C201 試験結果に基づき PegIFN α -2a 及び RBV との 3 剤併用投与とし、C109 試験結果を踏まえ、海外後期第 II 相試験（C205 試験）と同程度の曝露量が得られると推定された 50 mg 又は 100 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与とした。その結果、TMC435 50 mg 又は 100 mg を 12 又は 24 週間投与後の SVR24 率は、コントロール群（PegIFN α -2a 及び RBV の 48 週間投与）に比べていずれも高く、また、TMC435 投与はいずれもおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

海外においては、TMC435 の複数の投与量及び投与期間で PegIFN α -2a 及び RBV と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、Genotype 1 型 C 型慢性肝炎の初回治療患者及び既治療患者を対象に後期第 II 相試験 2 試験（それぞれ C205 及び C206 試験）を実施した。TMC435 の用法・用量は、C201 試験結果に基づき、PegIFN α -2a 及び RBV との 3 剤併用投与とし、初回治療例に対しては 75 mg 又は 150 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与、既治療例に対しては 100 mg 又は 150 mg 1 日 1 回を 12、24 又は 48 週間投与とした。その結果、初回治療例、前治療再燃例、前治療部分反応例及び前治療無反応例のいずれにおいても、各 TMC435 群の SVR24 率はプラセボ群（プラセボと PegIFN α -2a 及び RBV の 48 週間投与）に比べて高く、TMC435 投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

1.5.3.3.3 第III相試験

続く第 III 相試験として、Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象に、PegIFN α -2a 及び RBV との併用による HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験（それぞれ初回治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者が対象）を計画した。更に、PegIFN α -2b 及び RBV と併用したときの有効性及び安全性を検討する目的で HPC3010 試験（すべての治療歴の患者が対象）を計画した。HPC3003 試験はプラセボ対照二重盲検比較試験、その他の試験は非対照非盲検試験とした。TMC435 の用法・用量は、第 II 相試験結果に基づき、100 mg を 1 日 1 回、12 週間とした。ただし、前治療無効例は PegIFN 及び RBV に対する反応性が低いことから⁶⁾、12 週間投与群に加えて 24 週間投与群を設定した。PegIFN 及び RBV の投与期間は、HPC3003 試験のプラセボ群

及び HPC3010 試験の前治療無効例では 48 週間、それ以外では Response-guided Therapy (RGT) 基準に従って 24 週間又は 48 週間とした。

主要評価項目は、HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験で SVR24 率とした。しかし、その後
に得られた知見より、SVR24 率と SVR12 率（投与終了時及び投与終了後 12 週の血漿中 HCV
RNA が陰性化した被験者の割合）に一貫性が示されたことから、独立行政法人医薬品医療機器
総合機構と医薬品申請前相談を実施し、主要評価項目を SVR12 率に変更した。

その結果、初回治療例において、TMC435 群及びプラセボ群の SVR12 率は 88.6%及び 61.7%で
あり、年齢及び *IL28B* 遺伝子多型を層別因子として調整した補正值の群間差は統計学的に有意で
あった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.0001$ ）。前治療再燃例及び前治療無効例においても、
TMC435 群の SVR12 率は PegIFN α -2a 及び RBV による再治療時の臨床成績と比較していずれも有
意に高かった。PegIFN α -2b 及び RBV との併用時においても、同様に高い抗ウイルス効果が認め
られた。また、いずれの試験でも、TMC435 投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

各試験での安全性評価に加えて、国内第 II 相及び第 III 相試験の計 5 試験のデータによる併合
解析を行った。その結果、C 型慢性肝炎患者における TMC435 投与の忍容性は良好であり、
TMC435 の PegIFN 及び RBV との併用は PegIFN 及び RBV の 2 剤療法の安全性プロファイルに大
きな影響を与えないと考えられた。TMC435 投与に関連したビリルビン上昇が認められたものの、
一過性であり、ほとんどが軽度で、ALT 又は AST 高値を伴わなかった。ビリルビン上昇により
TMC435 のみ投与中止に至った被験者の割合は低く、すべての薬剤の投与中止に至った被験者は
いなかった。

また、TMC435 と PegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法の抗ウイルス効果は、検討したいずれの
部分集団でも高く、部分集団間に明らかな相違は認められず、高齢者、線維化進展例、*IL28B* 遺
伝子多型マイナーアレルを有する患者等の IFN 治療抵抗性の高い患者に対しても、TMC435 を含
む 3 剤併用療法の高い治療効果が示された。更に、TMC435 投与の忍容性が検討したすべての部
分集団で認められ、高齢者や線維化進展例を含めて、TMC435 と PegIFN 及び RBV との 3 剤併用
療法でも PegIFN 及び RBV の 2 剤療法と同程度の治療完遂が可能であると考えられた。

1.5.3.3.4 その他の海外での臨床開発状況

海外後期第 II 相試験の結果を踏まえて、TMC435 150 mg（投与期間 12 週間）と PegIFN 及び
RBV の 3 剤併用により、Genotype 1 型 C 型慢性肝疾患の初回治療患者を対象とした第 III 相試験
（C208 及び C216 試験）及び前治療再燃患者を対象とした第 III 相試験（HPC3007 試験）を実施
した。

その他、海外で実施中の Genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者対象の第 III 相試験には、前治療無効
例を対象とした HPC3001 試験、中国、韓国等の初回治療患者を対象とした HPC3005 試験、HIV
との重複感染患者を対象とした C212 試験、海外第 II 相及び第 III 相試験におけるプラセボ群の治
療失敗例等を対象とした C213 試験、並びに海外後期第 II 相及び第 III 相試験で TMC435 投与を
受けた被験者を対象に 3 年間の追跡を行う HPC3002 試験がある。

また、Genotype 1 型以外の Genotype (2, 3, 4, 5, 6) の C 型慢性肝炎患者を対象とした前期
第 II 相試験（C202 試験）を実施し、その結果に基づいて Genotype 4 を対象とした第 III 相試験
（HPC3011 試験）を実施中である。



図 1.5-2 開発の経緯図（品質に関する試験及び非臨床試験）



図 1.5-3 開発の経緯図（臨床試験）

1.5.4 本剤の予想される治療上の位置付け

TMC435 と PegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法は PegIFN 及び RBV の 2 剤療法を上回る優れた治療効果を示し、TMC435 併用により臨床的に明らかな安全性上の新たな問題は認められなかった。更に、既存の治療法では有効な治療選択肢がなかった高齢者、線維化進展例及び *IL28B* 遺伝子多型マイナーアレルを有する患者にも、新たな治療機会を提供し得ると考える。加えて、総治療期間の短縮、簡便な服薬方法、両 PegIFN 製剤（PegIFN α -2a 及び PegIFN α -2b）との併用等によるベネフィットも期待できる。したがって、TMC435 併用により期待される臨床上のベネフィットは、予想されるリスクを上回ると判断し、製造販売承認申請を行うこととした。

また、TMC435 と PegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法は、C 型慢性肝炎における未充足医療ニーズを満たす新たな第一選択薬となり、医療上の有用性は既存の治療法に比べて高いと考え、20■■（平成■■）年■■月■■日付けで優先審査品目該当性相談申請を行った。

参考文献

- 1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. C 型肝炎治療ガイドライン (第 1 版) . 2012.
- 2) 厚生労働科学特別研究事業「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班編. C 型肝炎診療ガイドライン. 医学書院, 2007.
- 3) Yoshida H, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med. 1999 Aug 3;131(3):174-81.
- 4) Kuboki M, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2007 May;22(5):645-52.
- 5) Kaiser S, et al. High sustained virologic response rates in HCV genotype 1 relapser patients retreated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin for 72 weeks. Hepatology. 2008 Oct;48(Suppl S1):1140A.
- 6) Jensen DM, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon- α 2b: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009 Apr 21;150(8):528-40.
- 7) Kumada H, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012 Jan;56(1):78-84.
- 8) Hayashi N, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2012 Feb;19(2):e134-42.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

現在、TMC435 製剤の承認取得国はない。

■■■■及び■■■■において、TMC435 製剤（150 mg カプセル）を 20■■年 ■月, ■月にそれぞれ申請した。本剤の企業中核データシート（CCDS 原文）を次ページ以降に示す。

COMPANY CORE DATA SHEET

[REDACTED]

([REDACTED] 20[REDACTED])
VERSION [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

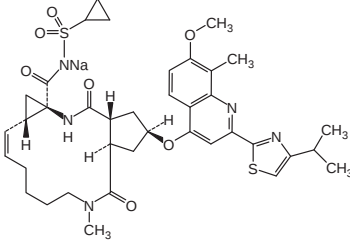
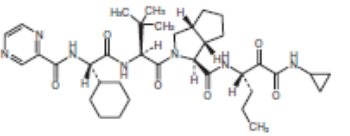
[REDACTED]

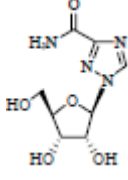
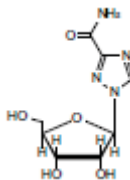
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e8931 \ 1.2 \ 2013-05-22 09:38

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)								
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg								
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社	中外製薬株式会社								
承認 年月	—	2011年9月26日	2003年10月16日								
規制 区分	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品								
化学 構造式			本質：インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)のリジン残基の1箇所、1分子の分枝ポリエチレングリコールが、アミド結合を介して共有結合している修飾蛋白質 分子式：インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)：C ₈₆₀ H ₁₃₄₉ N ₂₂₇ O ₂₅₅ S ₉ 分枝ポリエチレングリコール：リジン分子のα及びεアミノ基にカルボニル基を介して分子量約20,000ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖が1本ずつ結合したものからなる。 分子量：約60,000 インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)：分子量19,236.87 分枝ポリエチレングリコール：分子量約40,000								
剤型・ 含量	橙色のキャップ・白色のボディの1号硬カプセル シメプレビルナトリウム 102.93mg (シメプレビルとして100mg)	白色・素錠 テラプレビル 250mg	注射剤 (バイアル) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>ペガシス皮下注 90 µg</th><th>ペガシス皮下注 180 µg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成分 (1バイアル (1.0mL) 中)</td><td>有効成分 ・含有量</td><td>ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 90 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)</td><td>ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 180 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)</td></tr> </tbody> </table>			ペガシス皮下注 90 µg	ペガシス皮下注 180 µg	成分 (1バイアル (1.0mL) 中)	有効成分 ・含有量	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 90 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 180 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)
		ペガシス皮下注 90 µg	ペガシス皮下注 180 µg								
成分 (1バイアル (1.0mL) 中)	有効成分 ・含有量	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 90 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) 180 µg (インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) として)								
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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び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。 2. 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. インターフェロンを含む治療法のうち、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。	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 LogIU/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。	<ペガシス皮下注 180 µg の場合> 1.C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2.リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又はII (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 (2)インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 3.B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 <ペガシス皮下注 90 µg の場合> 1.C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2.リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又はII (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 (2)インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 3.リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 4.B 型慢性活動性肝炎における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.C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変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、HCV-RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。 2.B 型慢性活動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、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。								
用法・ 用量	通常、成人にはシメプレビルとして100mgを1日1回経口投与し、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-2a (遺伝子組換え) 又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。	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。	1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 〔ペガシス皮下注 90 µg、ペガシス皮下注 180 µg〕 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 〔ペガシス皮下注 90 µg、ペガシス皮下注 180 µg〕 (1)セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者								

一般 の 名 称	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン																			
販 売 名	ペグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レバトール [®] カプセル 200 mg																			
会 社 名	MSD 株式会社	中外製薬株式会社	MSD 株式会社																			
承 認 年 月	2004 年 10 月 22 日	2007 年 1 月 26 日	2001 年 11 月 21 日																			
規 制 区 分	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品																			
化 学 構 造 式	H ₃ C-(O-CH ₂ CH ₂) _n -OCO-Interferon alfa-2b インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)(C ₈₆₀ H ₁₃₅₃ N ₂₂₉ O ₂₅₅ S ₉ ; 分子量: 19268.91) のア ミノ酸残基(Cys ¹ , His ⁷ , Lys ³¹ , His ⁵⁴ , Lys ⁴⁹ , Lys ⁸³ , Lys ¹¹² , Lys ¹²¹ , Tyr ¹²⁹ , Lys ¹³¹ , Lys ¹³³ , Lys ¹³⁴ , Ser ¹⁶³ 及びLys ¹⁶⁴)の 1 箇所に 1 分子のメ トキシポリエチレングリコール(平均分子量: 約 12,000)がカルボニル基を介して共有結合してい る修飾タンパク質(分子量: 約 32,000)																					
剤 形 ・ 含 量	注射剤 <table><tr><td colspan="2" rowspan="2">成分名</td><td colspan="3">販売名</td></tr><tr><td colspan="3">ペグイントロン[®] 皮下注用</td></tr><tr><td rowspan="2">有効成分</td><td>ペグインターフェ ロン アルファ-2b (遺伝子組 換え)</td><td>1 バイアル中の含 有量 日本薬局方「注 射用水」0.7mL に 溶解した溶液 0.5mL 中に含まれ る量</td><td>74μg</td><td>148μg</td><td>222μg</td></tr><tr><td></td><td></td><td>50μg</td><td>100μg</td><td>150μg</td></tr></table>	成分名		販売名			ペグイントロン [®] 皮下注用			有効成分	ペグインターフェ ロン アルファ-2b (遺伝子組 換え)	1 バイアル中の含 有量 日本薬局方「注 射用水」0.7mL に 溶解した溶液 0.5mL 中に含まれ る量	74μg	148μg	222μg			50μg	100μg	150μg	淡赤色のフィルムコーティング錠 リバビリン 200mg	硬カプセル剤 リバビリン 200mg
成分名				販売名																		
		ペグイントロン [®] 皮下注用																				
有効成分	ペグインターフェ ロン アルファ-2b (遺伝子組 換え)	1 バイアル中の含 有量 日本薬局方「注 射用水」0.7mL に 溶解した溶液 0.5mL 中に含まれ る量	74μg	148μg	222μg																	
			50μg	100μg	150μg																	
効 能 ・ 効 果	1.リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1)血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2)インターフェロン製剤単独療法で無効の患者 又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した 患者 2.リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変 における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. 本剤はリバビリンと併用すること(【臨床成 績】の項参照)。 2. 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性で あること、及び組織像又は肝予備能、血小板数 等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であるこ とを確認すること。なお、血中 HCV RNA 量が 高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10 ³ IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq/mL 以上であることを確認す ること。 3. 本剤の単独投与時の国内における有効性・安 全性は確立していない。	1.ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換 え)との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝 炎におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a)又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 (2)インターフェロン単独療法で無効又はインター フェロン単独療法後再燃した患者 2.ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換 え)との併用による C 型代償性肝硬変におけるウ イルス血症の改善 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1.本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺 伝子組換え)と併用すること。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無 効である。 2.C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウ イルス血症の改善への本剤の併用に当たって は、HCV-RNA が陽性であること、及び組織像 又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎 又は代償性肝硬変であることを確認すること。	1.インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子 組換え)又はインターフェロン ペータとの併用に よる次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウ イルス血症の改善 (1)血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2)インターフェロン製剤単独療法で無効の患者 又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した 患者 2.ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)との併用による C 型代償性肝硬変におけるウ イルス血症の改善 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤は、C 型慢性肝炎に対してはインターフ ェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ペグインター フェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はイン ターフェロン ペータと、C 型代償性肝硬変に対 してはペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝 子組換え)と併用すること(【臨床成績】の項参 照)。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対 する本剤の単独療法は無効である。 2. C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけ るウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあ たっては HCV RNA が陽性であること、及び組織 像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又 は代償性肝硬変であることを確認すること。な お、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に 本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10 ³ IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq/mL 以 上であることを確認すること。																			
用 法 ・ 用 量	1.リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎にお けるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。通常、成人には、 ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)として 1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、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。 2.リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変 におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。通常、成人には、 ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)として 1 回 1.0 μg/kg を週 1 回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、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。	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換 え)と併用すること。通常、成人には、下記の用 法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投 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。 <table><tr><td>体重</td><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超え る</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></table>	体重	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	1.C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場 合 インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、 ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)又はインターフェロン ペータと併用すること。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビ リンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、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。			
体重	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																			

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)																																							
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラピック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 μg, 同 180 μg																																							
用法・ 用量	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1) 本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は確立していない。 2) 本剤は、ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はベ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が、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はベ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剤併用投与を実施すること。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初期の治療効果に応じて、この2剤併用投与を更に24週間投与することを考慮する。ただし、本剤と併用する場合、ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、及びリバビリンの総投与期間は48週を超えないこと。 3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため、治療中止を考慮すること。 4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止した場合には、本剤の投与を再開しないこと。 5) ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)、ベ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量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。	<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、ベ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、引き続きベ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、本剤と併用するベ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)ベ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。 <table><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></table> 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	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	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1.C型慢性肝炎(本剤単独)又はB型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1)C型慢性肝炎において、本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。 (2)B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は48週間である(「臨床成績」の項参照)。 (3)B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として180 μgを選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。 (4)本剤単独の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。 <table><tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/μL以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>90,000/μL以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>10g/dL以上</td></tr></table> (5)本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。 (6)本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。ただし、血小板数が25,000 μL未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <table><tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)</th></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/μL未満 500/μL未満</td><td>90 μgに減量 中止</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/μL未満 25,000/μL未満</td><td>90 μgに減量 中止</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>8.5g/dL未満</td><td>中止</td></tr></table>	検査項目	投与前値	好中球数	1,500/μL以上	血小板数	90,000/μL以上	ヘモグロビン量	10g/dL以上	検査項目	数値	ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)	好中球数	750/μL未満 500/μL未満	90 μgに減量 中止	血小板数	50,000/μL未満 25,000/μL未満	90 μgに減量 中止	ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止
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																																							
検査項目	投与前値																																									
好中球数	1,500/μL以上																																									
血小板数	90,000/μL以上																																									
ヘモグロビン量	10g/dL以上																																									
検査項目	数値	ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)																																								
好中球数	750/μL未満 500/μL未満	90 μgに減量 中止																																								
血小板数	50,000/μL未満 25,000/μL未満	90 μgに減量 中止																																								
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止																																								

一般的 名称	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン																																																									
販売名	ペグイントロン®皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス®錠 200 mg	レバトール®カプセル 200 mg																																																									
用法・ 用量			<table><tr><td rowspan="5">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr><tr><td>1日の投与 量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></table> 2.C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 の場合 ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換 え)と併用すること。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビ リンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、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。 (1)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上 の患者 <table><tr><td rowspan="5">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr><tr><td>1日の投与 量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></table> (2)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満 の患者 <table><tr><td rowspan="5">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr><tr><td>1 日の投 与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr></table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与 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	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与 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	患者の体重	リバビリンの投与量			1 日の投 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
			患者の体重		リバビリンの投与量																																																							
					1日の投与 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																																																					
			患者の体重	リバビリンの投与量																																																								
				1日の投与 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																																																								
患者の体重	リバビリンの投与量																																																											
	1 日の投 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																																																								
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組 換え)は、C 型慢性肝炎においては、通常、成人 には 1 回 180 μ g を、C 型代償性肝硬変におい ては、通常、成人には 1 回 90 μ g を週 1 回、皮下 に投与する。 2.C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変における ウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨 床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に 決定するが、投与 24 週で効果が認められない 場合には投与の中止を考慮すること。 3.臨床試験の結果より、投与中止例では有効率 が低下するため、減量・休薬などの処置によ り、可能な限り 48 週間投与することが望まし い。ただし、C 型慢性肝炎において、セログル ープ 1 (ジェノタイプ I (1a)又は II (1b))で HCV- RNA 量が高値の患者以外に対しては、患者の状 態や治療への反応性に応じて 24 週間で投与終 了するなど投与期間の短縮も考慮すること。 4.本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認して から開始すること。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善																																																												
<table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>3,000/μ L 以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/μ L 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>90,000/μ L 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>12g/dL 以上</td></tr></table> C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善			検査項目	投与前値	白血球数	3,000/μ L 以上	好中球数	1,500/μ L 以上	血小板数	90,000/μ L 以上	ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																
検査項目	投与前値																																																											
白血球数	3,000/μ L 以上																																																											
好中球数	1,500/μ L 以上																																																											
血小板数	90,000/μ L 以上																																																											
ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																											
<table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>3,000/μ L 以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/μ L 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>75,000/μ L 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>12g/dL 以上</td></tr></table>			検査項目	投与前値	白血球数	3,000/μ L 以上	好中球数	1,500/μ L 以上	血小板数	75,000/μ L 以上	ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																
検査項目	投与前値																																																											
白血球数	3,000/μ L 以上																																																											
好中球数	1,500/μ L 以上																																																											
血小板数	75,000/μ L 以上																																																											
ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																											
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の 場合 (1)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 日 1 回 600 万～1,000 万国際単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与す る。 (2)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 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。 (3)インターフェロン ベータは、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 4 週 間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴 静注する。 2. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改 善の場合、通常、成人には、ペグインターフェ ロンアルファ-2b(遺伝子組換え)1 回 1.0 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。 3. 本剤の投与期間は、臨床効果(HCV RNA、 ALT 等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重 に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘ モグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あ るいは中止基準に従うこと。 (1)C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の 場合 1)セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又は II (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者における 通常の投与期間は 48 週間である。インターフ ェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグイン ターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)との併 用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例で は有効性が低下するため、減量・休薬などの処 置により可能な限り 48 週間投与することが望 ましい。なお、24 週間以上の投与で効果が認め られない場合、投与の中止を考慮すること。 (【臨床成績】の項参照) 2)それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である。(【臨床成績】の項参照) (2)ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組 換え)との併用による C 型代償性肝硬変におけ るウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間 は 48 週間である。なお、24 週間以上の投与で 効果が認められない場合、投与の中止を考慮す ること。(【臨床成績】の項参照)																																																												

一般 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル				ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)																																																																																																																				
販 売 名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg				ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg																																																																																																																				
用法・ 用 量		<table><tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">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</td></tr><tr><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr></table> (7)本剤とベ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、ベ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。 <table><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>リバビリン</td><td>ベグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)</td><td colspan="2">本剤</td></tr><tr><td>12g/dL 未満に減少</td><td>200mg 減量： 1,000mg/日投与の場合は 400mg 減量</td><td colspan="3" rowspan="2">用量変更なし</td></tr><tr><td>10g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量</td></tr><tr><td>8.5g/dL 未満に減少</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr></table> 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)本剤とベ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、下記を参考にベ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、ベ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。 <table><tr><td>検査項目</td><td>数値</td><td>リバビリン</td><td>ベグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)</td><td>本剤</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm³ 未満に減少</td><td rowspan="3">用量変更なし</td><td rowspan="3">半量に減量</td><td rowspan="3">用量変更なし</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>1,000/mm³ 未満に減少</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>500/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm³ 未満に減少</td></tr></table> (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ベ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。				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	ヘモグロビン濃度	リバビリン	ベ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	200 mg 減量	8.5g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	検査項目	数値	リバビリン	ベ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	<table><tr><td>検査項目</td><td>数値</td><td>ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/µL 未満</td><td>半量に減量</td></tr><tr><td></td><td>500/µL 未満</td><td>中止</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/µL 未満</td><td>半量に減量</td></tr><tr><td></td><td>25,000/µL 未満</td><td>中止</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>8.5g/dL 未満</td><td>中止</td></tr></table> 2.リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与 24 週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。 (2)臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬等の処置により、可能な限り 48 週間投与することが望ましい。ただし、C 型慢性肝炎において、セログループ 1(ジェノタイプ 1 (1a)又は 1(1b))で HCV-RNA 量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて 24 週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。 (3)通常、成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与すること。 <table><tr><td>体重</td><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr><tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></table> (4)本剤とリバビリンの併用投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>3, 000/µL 以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1, 500/µL 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>90, 000/µL 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>12g/dL 以上</td></tr></table> C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 <table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>3, 000/µL 以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1, 500/µL 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>75, 000/µL 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>12g/dL 以上</td></tr></table> (5)本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から 2 週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。 (6)本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考に投与量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。 また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。				検査項目	数値	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)	好中球数	750/µL 未満	半量に減量		500/µL 未満	中止	血小板数	50,000/µL 未満	半量に減量		25,000/µL 未満	中止	ヘモグロビン量	8.5g/dL 未満	中止	体重	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	検査項目	投与前値	白血球数	3, 000/µL 以上	好中球数	1, 500/µL 以上	血小板数	90, 000/µL 以上	ヘモグロビン量	12g/dL 以上	検査項目	投与前値	白血球数	3, 000/µL 以上	好中球数	1, 500/µL 以上	血小板数	75, 000/µL 以上	ヘモグロビン量	12g/dL 以上
	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																																																																																																																						
	ヘモグロビン濃度	リバビリン	ベ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	200 mg 減量																																																																																																																								
	8.5g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止																																																																																																																					
検査項目	数値	リバビリン	ベ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																																																																																																																									
検査項目	数値	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)																																																																																																																								
好中球数	750/µL 未満	半量に減量																																																																																																																								
	500/µL 未満	中止																																																																																																																								
血小板数	50,000/µL 未満	半量に減量																																																																																																																								
	25,000/µL 未満	中止																																																																																																																								
ヘモグロビン量	8.5g/dL 未満	中止																																																																																																																								
体重	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																																																																																																																							
検査項目	投与前値																																																																																																																									
白血球数	3, 000/µL 以上																																																																																																																									
好中球数	1, 500/µL 以上																																																																																																																									
血小板数	90, 000/µL 以上																																																																																																																									
ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																																																																																									
検査項目	投与前値																																																																																																																									
白血球数	3, 000/µL 以上																																																																																																																									
好中球数	1, 500/µL 以上																																																																																																																									
血小板数	75, 000/µL 以上																																																																																																																									
ヘモグロビン量	12g/dL 以上																																																																																																																									

一般的名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)				リバビリン			リバビリン			
販売名	ベグイントロン®皮下注用 50μg / 0.5 mL 用、 同 100μg / 0.5 mL 用、同 150μg / 0.5 mL 用				コペガス®錠 200 mg			レベトール®カプセル 200 mg			
用法・ 用量	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善				5.本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。 なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善			4. 本剤の使用にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり 1 日 13mg/kg を超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C 型慢性肝炎に対し本剤とベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を確認すること。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善			
	投薬開始前のヘモグロビン濃度	患者の体重	リバビリンの投与量		検査項目	数値	リバビリン	検査項目	投与前値		
			1 日投与量	朝食後	好中球数	750/μ L 未満	変更なし	白血球数	4,000/mm ³ 以上		
			夕食後			500/μ L 未満	中止	血小板数	100,000/mm ³ 以上		
	14g/dL 以上	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	好中球数	750/μ L 未満	90 μ g に減量	ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上	
		60kg を超え	800mg	400mg	400mg		500/μ L 未満	中止			
		80kg 以下				血小板数	50,000/μ L 未満	中止			
		80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg		25,000/μ L 未満	中止(再開不可)			
	14g/dL 未満	60kg 以下	400mg	200mg	200mg	ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし		
		60kg を超え	600mg	200mg	400mg		8.5g/dL 未満	中止	中止		
		80kg 以下				ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし		
		80kg を超える	800mg	400mg	400mg		8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止	中止		
	3. 本剤の投与期間は、臨床効果(HCV RNA、ALT 等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。 (1)C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 1)セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又は II (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り 48 週間投与することが望ましい。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。(【臨床成績】の項参照) 2)それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である。(【臨床成績】の項参照) (2)C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は 48 週間である。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。(【臨床成績】の項参照) 4. 本剤とリバビリンの併用投与にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
	検査項目				投与前値	検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ
	白血球数				4,000/mm ³ 以上	白血球数			1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	好中球数				1,500/mm ³ 以上	好中球数			750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	血小板数				100,000/mm ³ 以上	好中球数			500/mm ³ 未満	中止	
ヘモグロビン濃度				12g/dL 以上	血小板数			80,000/mm ³ 未満(インターフェロン ベータは 50,000/mm ³ 未満)	変更なし	半量に減量	
C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
検査項目				投与前値	検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
好中球数				1,500/mm ³ 以上	検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
血小板数				70,000/mm ³ 以上	検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
ヘモグロビン濃度				12g/dL 以上	検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ	
5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm ³ 未満あるいは血小板数 120,000/mm ³ 未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。(「慎重投与」の項参照) 6. 本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、白血球数、好中球数、血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。(「重要な基本的注意」の項参照)				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		
				検査項目			数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ベグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータ		

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)																																								
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 μg, 同 180 μg																																								
用法・ 用量			C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <table border="1"> <tr> <th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)</th></tr> <tr> <td>好中球数</td><td>750/μL 未満 500/μL 未満</td><td>変更なし 中止</td><td>90 μg に減量 中止</td></tr> <tr> <td>血小板数</td><td>50,000/μL 未満 25,000/μL 未満</td><td>中止 中止(再開不可)</td><td>中止(50,000/μL 以上に回復後 90 μg で再開可) 中止(再開不可)</td></tr> <tr> <td>ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)</td><td>10g/dL 未満 8.5g/dL 未満</td><td>減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止</td><td>変更なし 中止</td></tr> <tr> <td>ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)</td><td>10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満</td><td>減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止</td><td>変更なし 中止</td></tr> </table> C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 <table border="1"> <tr> <th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)</th></tr> <tr> <td>好中球数</td><td>1,000/μL 未満 750/μL 未満 500/μL 未満</td><td>変更なし 変更なし 中止</td><td>45 μg に減量 22.5 μg に減量 中止</td></tr> <tr> <td>血小板数</td><td>50,000/μL 未満 35,000/μL 未満 25,000/μL 未満</td><td>中止 中止 中止(再開不可)</td><td>中止(50,000/μL 以上に回復後 45 μg で再開可) 中止(50,000/μL 以上に回復後 22.5 μg で再開可) 中止(再開不可)</td></tr> <tr> <td>ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)</td><td>投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満 8.5g/dL 未満</td><td>減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止</td><td>変更なし 中止</td></tr> <tr> <td>ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)</td><td>投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満</td><td>減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止</td><td>変更なし 変更なし 中止</td></tr> </table>	検査項目	数値	リバビリン	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)	好中球数	750/μL 未満 500/μL 未満	変更なし 中止	90 μg に減量 中止	血小板数	50,000/μL 未満 25,000/μL 未満	中止 中止(再開不可)	中止(50,000/μL 以上に回復後 90 μg で再開可) 中止(再開不可)	ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満 8.5g/dL 未満	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止	変更なし 中止	ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止	変更なし 中止	検査項目	数値	リバビリン	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)	好中球数	1,000/μL 未満 750/μL 未満 500/μL 未満	変更なし 変更なし 中止	45 μg に減量 22.5 μg に減量 中止	血小板数	50,000/μL 未満 35,000/μL 未満 25,000/μL 未満	中止 中止 中止(再開不可)	中止(50,000/μL 以上に回復後 45 μg で再開可) 中止(50,000/μL 以上に回復後 22.5 μg で再開可) 中止(再開不可)	ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満 8.5g/dL 未満	減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止	変更なし 中止	ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止	変更なし 変更なし 中止
検査項目	数値	リバビリン	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)																																								
好中球数	750/μL 未満 500/μL 未満	変更なし 中止	90 μg に減量 中止																																								
血小板数	50,000/μL 未満 25,000/μL 未満	中止 中止(再開不可)	中止(50,000/μL 以上に回復後 90 μg で再開可) 中止(再開不可)																																								
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満 8.5g/dL 未満	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止	変更なし 中止																																								
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日 中止	変更なし 中止																																								
検査項目	数値	リバビリン	ベグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)																																								
好中球数	1,000/μL 未満 750/μL 未満 500/μL 未満	変更なし 変更なし 中止	45 μg に減量 22.5 μg に減量 中止																																								
血小板数	50,000/μL 未満 35,000/μL 未満 25,000/μL 未満	中止 中止 中止(再開不可)	中止(50,000/μL 以上に回復後 45 μg で再開可) 中止(50,000/μL 以上に回復後 22.5 μg で再開可) 中止(再開不可)																																								
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満 8.5g/dL 未満	減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止	変更なし 中止																																								
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始 1～4 週時 11g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 投与開始 5～48 週時 10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続 8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 減量 600mg/日→ 200mg/日 800mg/日→ 400mg/日 1,000mg/日→ 400mg/日 中止	変更なし 変更なし 中止																																								

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レバトール [®] カプセル 200 mg
用法・ 用量	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	リバビリン
	白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし
		1,000/mm ³ 未満	中止
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	80,000/mm ³ 未満	変更なし
		50,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止
	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	リバビリン
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし
		35,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	注)心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合はリバビリンの減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。 (「慎重投与」の項参照)		
用法・ 用量	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	リバビリン
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし
		35,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	注)心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。(「慎重投与」の項参照)		
	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	本剤
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし
		35,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	注)心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。(「慎重投与」の項参照)		
用法・ 用量	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	本剤
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし
		35,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	注)心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。(「慎重投与」の項参照)		
	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善		
	検査項目	数値	本剤
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
		500/mm ³ 未満	中止
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし
		35,000/mm ³ 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	ヘモグロビン濃度 ^(a) (投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日
		8.5g/dL 未満	中止
	注)心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。(「慎重投与」の項参照)		

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上 の注意	【警告】 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。	【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、ベ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場合が多いので、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。	【警告】 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。
	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2) エファピレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]	【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 (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 ビモジド、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	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 1. 小柴胡湯を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) 2. 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある (「重大な副作用」の項参照)。] 3. 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が重症化することがある。] 4. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 5. 低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児 (「小児等への投与」の項参照) 6. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 1) 血中総ビリルビンが高値の患者 [血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている (「重要な基本的注意」の項参照)。] 2) 中等度以上の肝機能障害患者 [Cmax 及び AUC が上昇することが報告されている (「薬物動態」の項参照)。]	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。] (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。]	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) アレルギー素因のある患者 (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心機能が増悪することがある。] (3) 重度の腎機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある。] (4) 重度の腎機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある (【薬物動態】の項参照)。] (5) 高血圧症の患者 [脳出血があらわれることがある。] (6) 痙攣発作のある患者 [症状が増悪することがある。] (7) 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経障害が増悪することがある。] (8) 骨髄機能抑制のある患者 [重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい (「重大な副作用」の項参照)。] (9) 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上 の注意	【警告】 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。	【警告】 1.本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 2.本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 3.本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	【警告】 (1) 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 (2) 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意 (4)」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 (3) 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意 (5)」の項参照）。
	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (3) 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照） (4) 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕 2.本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 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〔貧血により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〔貧血により異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕 5.慢性腎不全又はクレアチニクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕 6.重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕 7.重度の肝機能障害のある患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕 8.自己免疫性肝炎の患者〔肝炎が重症化することがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕 (2) 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 (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) 慢性腎不全又はクレアチニクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照） (6) 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕 (7) 重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕 (8) 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕
	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm³ 未満あるいは血小板数 120,000/mm³ 未満の患者及び女性〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕 (2) 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。〕 (3) 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕 (4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化することがある。〕 (5) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 (6) 慢性腎不全又はクレアチニクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕 (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕 (8) 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能異常が悪化することがある。〕 (9) アレルギー素因のある患者 (10) 高血圧症の患者〔脳血管障害が起こるおそれがある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) アレルギー素因のある患者 (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔貧血により心疾患が悪化することがある。〕 (3) 腎機能障害のある患者〔より重篤な障害に至ることがある。〕 (4) 高血圧症の患者〔脳出血があらわれることがある。〕 (5) 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経障害が増悪することがある。〕 (6) 骨髄機能抑制のある患者〔重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい（「重大な副作用」の項参照）。〕 (7) 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕 (8) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が増悪又は顕性化することがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 体重 50kg 未満の患者〔ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 以下に該当する患者〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数が 2,500/mm³ 未満、あるいは血小板数 120,000/mm³ 未満の患者及び女性 ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：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 120,000/mm³ 未満の患者及び女性 インターフェロン ベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満あるいは好中球数が 2,000/mm³ 未満の患者 (2) 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。〕 (3) 痛風又はその既往歴のある患者〔血尿酸濃度の上昇が報告されている。〕 (4) アレルギー素因のある患者 (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕 (6) 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。〕

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与は、ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はベ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投与するため、各製品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) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ベグインターフェロン アルファ-2a、2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。 [「その他の注意」の項参照] 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと	(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) アレルギー要因のある患者 (11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (12) 中等度の肝機能障害患者〔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) ベ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、ベ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、ベ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、特にベ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、ベ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、ベ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、ベ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、ベ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。	(10) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が増悪又は顕性化することがある (「重大な副作用」の項参照)。〕 (11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (12) 体重 50kg 未満の患者〔ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、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。特に【警告】の避妊に関する注意については、その指示を徹底すること。 (2) C 型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。 (3) 好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後 1 週間は週 2 回以上、以後、投与開始後 8 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回以上、定期的にを行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合には、頻回に検査値の確認を行うこと。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。 (4) 本剤投与中は、感染症、出血症状 (歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等)、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。異常が認められた場合には血液学的検査を行い、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。 (5) 肝機能障害、腎機能障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は 4 週ごとに定期的に行うこと。 (6) 本剤の投与初期において、インフルエンザ様症状に関連した発熱が一般に報告されているが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。なお、持続する発熱は感染症による可能性もあるため、特に好中球数が低下している患者では注意すること。 (7) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48 週を超えて本剤単独投与又は本剤とリバビリンの併用投与をした場合の有効性・安全性は確立していない。 (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投与を中止するなど、投与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) 本剤の投与にあたっては、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理解させ、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) 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。 (11) 本剤投与中に視力又は視野の変化、あるいは他の眼症状を訴えた場合には、速やかに眼科医の診察を受けるよう患者を指導すること。

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レバトール [®] カプセル 200 mg
使用上の注意	(11) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。〕 (12) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (13) 痙攣発作のある患者〔他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。〕 (14) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 2.重要な基本的注意 (1) 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後 8 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学的検査は 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。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。 (2) 本剤の投与は、リバビリンとの併用のため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、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。特に警告の避妊に関連する注意については、その指示を徹底すること。なお、本剤とリバビリンの併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (3) 本剤を 48 週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。 (4) C 型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、肝硬変を治療するものではないため、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変に対する適切な処置を行うこと。 (5) 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。 (6) 骨髄機能抑制、肝機能障害等があらわれることがあるので、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、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。 (7) 本剤は週 1 回投与であり持続的な体内動態を示すため、重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。 (8) 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブロッグ試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。 (9) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないように注意すること。 (10) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部 X 線等の検査を行うなど、十分に注意すること。 (11) 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投与を中止するなど、投与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。 (12) 本剤の投与にあたっては、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理解させ、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。	(7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕 (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照） (9) 高血圧症の患者〔脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。〕 (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕 (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は、ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用であるため、ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）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) C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効であるため、本剤はベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）と併用すること。 (3) C 型代償性肝硬変患者に対するベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。また、C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。 (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、投与中及び投与終了後 6 か月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月 1 回実施すること。 (5) 【警告】及び【禁忌】の項参照。 (6) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後 6 か月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】及び【その他の注意】の項参照）。 (7) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48 週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確立していない。 (8) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (9) 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投与を中止するなど、投与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。 (10) 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理解させ、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。 (11) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。	(7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕 (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照） (9) 高血圧症の患者〔脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。〕 (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕 (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ペータとの併用のため、それぞれ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。なお、本剤とベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (2) C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。本剤は、C 型慢性肝炎に対してはインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ペータと、C 型代償性肝硬変に対してはベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。 (3) C 型代償性肝硬変患者に対するベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。 (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、投与中及び投与終了後 6 か月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月 1 回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。 (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後 6 か月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。 (6) ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、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後 8 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学的検査は 4 週間に 1 度実施すること。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、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後 4 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。インターフェロン ペータとの併用の場合には、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、投与開始後 1 週間は 2～3 日に 1 回、以後投与開始後 4 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回程度実施すること。 また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。 (7) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の 注意	(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。 3. 相互作用 シメプレビルは主に CYP3A により代謝される。シメプレビルはトランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp)、OATP1B1] の基質であり、また、CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 を阻害する。[「薬物動態」の項参照]	(12) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。 (13) B 型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT (GPT) ≥ 500 IU/L] があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 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。	(12) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。 (13) B 型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT (GPT) ≥ 500 IU/L] があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 3. 相互作用

一般的 名称	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ペグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上の注意	3.相互作用	3.相互作用	(8) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） (9) 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投与を中止するなど、投与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。 (10) 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理解させ、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

一般的名称	シメプレビルナトリウム		テラプレビル		ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)	
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg		テラビック [®] 錠 250 mg		ベガシス [®] 皮下注 90 μg, 同 180 μg	
使用上の注意	1) 併用禁忌 (併用しないこと)		(1) 併用禁忌 (併用しないこと)		(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	エファビレンツ ストックリン リファンピシン リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A (4) 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ペブリジル塩酸塩水和物 (ペブリコール) 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、血管壁縮等) 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、末梢血管壁縮、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 (リボバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 (リビートル、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 (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。	
				プロナセリン (ロナセン)	プロナ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 (アブテシン、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。

一般的 名称	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)		リバビリン	リバビリン
販売名	ペグイントロン*皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)		コペガス*錠 200 mg	レベトール*カプセル 200 mg
使用上 の注意	薬剤名等	臨床症状・措置 方法	機序・危険因子	
	小柴胡湯 (ツムラ小 柴胡湯、クラ シエ小柴胡湯 等)	他のインターフ ェロンアルファ 製剤との併用で 間質性肺炎が報 告されている。		

一般的名称		シメプレビルナトリウム		テラプレビル		ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)			
販売名		ソブリアードカプセル 100 mg		テラビック錠 250 mg		ベガシス皮下注 90 µg, 同 180 µg			
使用上の注意	2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床方法・措置方法	機序・危険因子
	強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル ダルナビル/ リトナビル クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コピシスタットを含む薬剤等	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200mg 1 日 1 回とリトナビル 100mg 1 日 2 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。 本剤 50mg 1 日 1 回とダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1 日 1 回を併用したとき、本剤 150mg 1 日 1 回単独投与したときと比べて、本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	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。	テオフィリン アンチビリ ン	左記の薬剤の血中濃度が高まること が報告されている。テオフィリンの AUC が約 25% 増加したとの報告がある。テオフィリンの血漿中濃度を測定し、テオフィリンの用量を調節すること (【薬物動態】の項参照)。	肝チトクロム P450 (CYP1A2) の活性を抑制し、肝臓での各種医薬品の代謝を抑制すると考えられている。
	ミルクシスル (マリアアザミ) 含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		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しないおそれがある。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。	免疫抑制療法	移植患者 (腎・骨髄移植等) における免疫抑制療法の効果が弱まること がある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。
	他の HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアムプレナビル ロピナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。	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 (St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート)	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	本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後、ジゴキシン 0.5 mg 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を開始し、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 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 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。						
	ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボ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。本剤とボ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。	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る。ボリコナゾールは 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。						
	エリスロマイシン	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 150mg 1 日 1 回とエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.5 倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は 1.9 倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。						

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)			リバビリン			リバビリン		
販売名	ベグイントロン®皮下注用 50µg / 0.5 mL 用, 同 100µg / 0.5 mL 用, 同 150µg / 0.5 mL 用 (2) 併用注意 (併用に注意すること)			コペガス®錠 200 mg			レベトール®カプセル 200 mg		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	トルブタミド	本剤の併用でトルブタミドの代謝が約 28%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素 (CYP2C8/9) 活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。	ジダノシン	乳酸アシドーシス等のジダノシンの副作用を増強するおそれがある。	<i>in vitro</i> において、本剤はプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。	スクレオシドアナログ (ジダノシン、硫酸アバカビル等)	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後 2 ヶ月間はスクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるため注意すること。	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、肺炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。
	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物	本剤の併用でデキストロメトルフアンの代謝が約 67%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素 (CYP2D6) 活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。	スタブジン ジドブジン	本剤は、スタブジン及びジドブジンの効果を減弱する可能性がある。併用する場合には、血漿中 HIV-RNA 量を観察することが望ましい。HIV-RNA 量が上昇した場合には、本剤の中止等適切な処置を行うこと。	<i>in vitro</i> において、本剤はスタブジン、ジドブジンのリン酸化を阻害する。	ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。
	テオフィリン、アンチビリリン、ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まること報告されているので注意すること。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。	アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。	アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
	ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。						
	免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者 (腎・骨髄移植等) における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。						

また、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、アンチビリリン、ワルファリン、ジドブジン、トルブタミド、デキストロメトルフアンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

一般的 名称	シメプレビルナトリウム			テラプレビル			ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg			テラビック [®] 錠 250 mg			ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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	シクロスポリンの血中濃度が上昇する。シクロスポリンの用量調節は必要としないが、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A(4)阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	アルプラゾラム	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。	
	シルデナフィルトダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。		ミダゾラム (注射剤)	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。		
	トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。		ブレドニゾン (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。		
	アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン (全身性) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血中濃度をモニタリングすること。		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。		
	シンバスタチン アトルバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OATP1B1 阻害作用及び/又は CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。	シクロスポリン タクロリムス水和物 シロリムス (国内未承認) 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 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。		
	ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤の OATP1B1 阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。	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。		
	アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用及び/又は P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。	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。		
	ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシシンの排出が阻害される。	アムロジピンベシル塩酸塩 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 ボセンタン水和物	本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アムロジピンベシル塩酸塩 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。 ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。		
	タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすること。	機序不明	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) サルメテロールキシナホ酸塩	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。		

一般的 名称	pegインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	pegイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上の注意			

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル			ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg			ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の注意		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		ゾルピデム酒石酸塩	本剤 750mg 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	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	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。		
		エシタロプラム	本剤 750mg 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	リトナビル 100mg と本剤 750mg 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 ダルナビル/リトナビル ホスアンブレナビルカルシウム水和物/リトナビル ロビナビル/リトナビル	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 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 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 700/100 mg 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。 ロビナビル/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	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 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する。	
		エトラビリン リルビリン	エトラビリン 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。 リルビリン 25mg 1 日 1 回 11 日間と本剤 750mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき、リルビリンの AUC が 78% 上昇した。	本剤の血中濃度減少には、エトラビ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。 リルビ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。	
		テノホビルジシプロキシル fumarate ラルテグラビル	本剤 750 mg 1 日 3 回とテノホビルジシプロキシル fumarate 300mg 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 400mg 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	

一般的 名称	pegインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	pegイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上の注意			

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上 の注意	4. 副作用 C型慢性肝炎患者を対象に本剤とベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験 (全投与期間) における安全性評価対象症例 436 例中 426 例 (97.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。本剤の副作用は、発疹 203 例 (46.6%)、そう痒症 105 例 (24.1%)、血中ビリルビン増加 97 例 (22.2%)、便秘 29 例 (6.7%)、光線過敏性反応 8 例 (1.8%) であった。(申請時)	4. 副作用 本剤とベ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)	4. 副作用 ＜本剤単独の場合＞ C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 279 例に臨床検査値の異常を含む副作用が 278 例 (99.6%) に認められた。主な副作用は、発熱 179 件 (64.2%)、頭痛 173 件 (62.0%)、倦怠感 171 件 (61.3%) 等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 220 件 (78.9%)、血小板減少 209 件 (74.9%)、白血球減少 203 件 (72.8%) 等であった。(効能追加承認時) B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 225 例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 161 件 (71.6%)、頭痛 147 件 (65.3%)、倦怠感 142 件 (63.1%) 等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 191 件 (84.9%)、白血球減少 149 件 (66.2%)、ALT (GPT) 増加 115 件 (51.1%) 等であった。(効能追加承認時)
	1) 重大な副作用 本剤とベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 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) 貧血 (0.2%) *：貧血があらわれることがあるので、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の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。 (2) 多形紅斑 (0.2%) *：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、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。 *：頻度は 3 剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す	(1) 重大な副作用 本剤とベ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)、多形紅斑 (1%未満)：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)：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%～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。 5) 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、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。	(1) 重大な副作用 (以下の副作用はすべて頻度不明) ^(注2) 1) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、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に患者に対し注意を与えること。なお、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため併用しないこと。 2) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動：観察を十分に行い、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) 3) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少 (2,000/µL 未満)、血小板減少 (50,000/µL 未満)、貧血、赤芽球癆：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。 5) 肝炎の増悪、肝機能障害：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報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT (GPT) ≥ 500IU/L] を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レバトール [®] カプセル 200 mg
使用上 の注意	4.副作用 C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった332例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(95.5%)、倦怠感(93.4%)、頭痛(88.6%)等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少(96.7%)、白血球数減少(95.8%)、好中球数減少(87.3%)、ヘモグロビン減少(85.5%)、赤血球数減少(79.8%)等であった。(効能追加承認時) C型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 1.0 μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(93.1%)、倦怠感(88.2%)、頭痛(80.4%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(91.2%)、ヘモグロビン減少(89.2%)、リンパ球数減少(87.3%)、好中球数減少(85.3%)、赤血球数減少(84.3%)、ヘマトクリット減少(80.4%)、血小板数減少(63.7%)等であった。(効能追加承認時)	4.副作用 (ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用の場合) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、倦怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少169件(84.9%)等であった。(承認時) C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、掻痒症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加承認時)	4.副作用 ○ インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合 本剤とインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用したC型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった917例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱(96.7%)、倦怠感(91.8%)、頭痛(86.0%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(89.6%)、好中球数減少(83.4%)、リンパ球数減少(70.6%)等であった。(ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する効能追加承認時) 本剤とベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用したC型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験において、ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 1.0 μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(93.1%)、倦怠感(88.2%)、頭痛(80.4%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(91.2%)、ヘモグロビン減少(89.2%)、リンパ球数減少(87.3%)、好中球数減少(85.3%)、赤血球数減少(84.3%)、ヘマトクリット減少(80.4%)、血小板数減少(63.7%)等であった。(効能追加承認時) 本剤とインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用した製造販売後調査において、安全性評価の対象となった3,310例中2,773例(83.8%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱(27.3%)、倦怠感(13.1%)、食欲不振(11.8%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(35.2%)、貧血(34.2%)、血小板数減少(26.6%)、好中球数減少(21.0%)、ヘモグロビン減少(17.5%)等であった。 (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する再審査終了時)
	(1) 重大な副作用 以下の副作用のうち、海外報告又はインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明とした。 1) 間質性肺炎(1%未満)、肺線維症、肺水腫(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常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対し注意を与えること。なお、他のインターフェロン アルファ製剤において、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。 2) 抑うつ・うつ病(5～10%未満)、自殺企図、躁状態(1%未満)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、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) 3) 貧血 ^[注1] (赤血球減少(250万/mm ³ 未満)(1～5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(1%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：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) 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(2,000/mm ³ 未満)(10%以上)、顆粒球減少(1,000/mm ³ 未満)(61.9%)：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) 血小板減少(50,000/mm ³ 未満)(1～5%未満)：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。	(1) 重大な副作用 1) 貧血(赤血球減少(250万/μL未満)(4%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(2%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/μL未満)、血小板減少(50,000/μL未満)(頻度不明 ^[注2])：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 3) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明 ^[注2])：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血、赤芽球癆(頻度不明 ^[注2])：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難(頻度不明 ^[注2])：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、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に患者に対し注意を与えること。 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(頻度不明 ^[注2])：観察を十分に行い、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)	(1) 重大な副作用 1) 貧血 ^[注1] (赤血球減少(250万/mm ³ 未満)(1～5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(1～5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：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。 2) 無顆粒球症(0.1～1%未満)、白血球減少(2,000/mm ³ 未満)、顆粒球減少(1,000/mm ³ 未満)(10%以上)：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。 3) 血小板減少(50,000/mm ³ 未満)(1～5%未満)：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) 再生不良性貧血(頻度不明)、汎血球減少(0.1～1%未満)：骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む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。異常が認められた場合には、(用法・用量に関連する使用上の注意)の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。 5) 抑うつ・うつ病(5～10%未満)、自殺企図、躁状態(0.1～1%未満)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、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) 6) 意識障害、幻覚、失神、難聴(0.1～1%未満)、妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状(特に高齢者)、錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状(0.1%未満)、興奮(頻度不明)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の注意		6) 血液障害 (汎血球減少 (1%未満), 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): 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), 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), 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。 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): 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 (頻度不明): 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 (頻度不明): 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。	6) 自己免疫現象: 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [肝炎, 溶血性貧血, 特発性血小板減少性紫斑病, 潰瘍性大腸炎, 関節リウマチ, SLE, 血管炎, フォークト・小柳・原田病, 各種自己抗体の陽性化等] があらわれることがあるので, 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 慎重に投与すること。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。ただし, 自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。 7) 心筋症, 心不全, 狭心症, 不整脈 (心室性頻脈等), 心筋梗塞, 心内膜炎: 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。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。 8) 敗血症: 易感染性となり, 敗血症, 肺炎があらわれることがあるので, 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。 9) 脳出血: 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し, 適切な処置を行うこと。 10) 脳梗塞, 肺塞栓症: 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し, 適切な処置を行うこと。 11) 意識障害, 痙攣, てんかん発作, 見当識障害, 昏睡, せん妄, 錯乱, 幻覚, 認知症様症状 (特に高齢者): 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) 糖尿病: 糖尿病 [インスリン依存型 (IDDM) 及びインスリン非依存型 (NIDDM)] が増悪又は発症することがあり, 昏睡に至ることがあるので, 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。 13) 甲状腺機能異常: 甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には, 投与の中止を考慮すること。なお, 甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。 14) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 多形紅斑: 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので, 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し, 適切な処置を行うこと。 15) 乾癬: 乾癬が増悪又は発症することがあるので, 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の中止を考慮すること。 16) 急性腎不全, ネフローゼ症候群: 定期的に検査を行うなど, 患者の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, 適切な処置を行うこと。 17) 消化管出血 (下血, 血便等), 消化性潰瘍, 虚血性大腸炎: 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。 18) ショック: 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し, 適切な処置を行うこと。 19) 網膜症: 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。

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン®皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス®錠 200 mg	レベトール®カプセル 200 mg
使用上の 注意	6) 再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む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。異常が認められた場合には、（用法・用量に関連する使用上の注意）の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。 7) 意識障害、失神（1～5%未満）、見当識障害、難聴（1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 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、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等〕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。 9) 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。 10) 糖尿病（1型及び2型）（1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、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。 11) 重篤な肝障害（1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疽や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明）：定期的に腎機能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し、適切な処置を行うこと。 13) ショック（頻度不明）：観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。 14) 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症（頻度不明）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害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。 15) 不整脈（1～5%未満）：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、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。 16) 消化管出血（下血、血便等）（1～5%未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（1%未満）：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。 17) 呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）：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。 18) 脳出血（1%未満）：脳出血があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 19) 脳梗塞（1%未満）：脳梗塞があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。	7) 肝炎の増悪、肝機能障害（頻度不明 ^{※2)} ）：黄疽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報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疽や著しいトランスアミナーゼ上昇〔ALT（GPT）≥500IU/L〕を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 自己免疫現象（頻度不明 ^{※2)} ）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等〕があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈（心室性頻脈等）、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎（頻度不明 ^{※2)} ）：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。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。 10) 敗血症（頻度不明 ^{※2)} ）：易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、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。 11) 脳出血（頻度不明 ^{※2)} ）：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し、適切な処置を行うこと。 12) 脳梗塞、肺塞栓症（頻度不明 ^{※2)} ）：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し、適切な処置を行うこと。 13) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）（頻度不明 ^{※2)} ）：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。 14) 糖尿病（頻度不明 ^{※2)} ）：糖尿病〔インスリン依存型（IDDM）及びインスリン非依存型（NIDDM）〕が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、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) 甲状腺機能異常（頻度不明 ^{※2)} ）：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。 16) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑（頻度不明 ^{※2)} ）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 17) 乾癬（頻度不明 ^{※2)} ）：乾癬が増悪又は発症することがあるので、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の中止を考慮すること。 18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群（頻度不明 ^{※2)} ）：定期的に検査を行うなど、患者の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、適切な処置を行うこと。 19) 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎（頻度不明 ^{※2)} ）：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。 20) ショック（頻度不明 ^{※2)} ）：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し、適切な処置を行うこと。 21) 網膜症（頻度不明 ^{※2)} ）：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。	7) 重篤な肝機能障害（0.1～1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疽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速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) ショック（0.1%未満）：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。 9) 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍（0.1～1%未満）、虚血性大腸炎、小腸潰瘍（0.1%未満）：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。 10) 呼吸困難（5～10%未満）、喀痰増加（1～5%未満）：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) 脳出血（0.1～1%未満）：脳出血が生じたとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。 12) 脳梗塞（0.1～1%未満）：脳梗塞があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 13) 間質性肺炎（0.1～1%未満）、肺線維症（0.1%未満）、肺水腫（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常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対し注意を与えること。 14) 糖尿病（1型及び2型）（0.1～1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）：定期的に腎機能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し、適切な処置を行うこと。 16) 狭心症（0.1%未満）、心筋症、心不全、心筋梗塞（頻度不明）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害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。 17) 不整脈（0.1～1%未満）：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、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。 18) 敗血症（0.1%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。 19) 網膜症（1～5%未満）：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、視野中の暗点が認められ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。 20) 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、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等〕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。 21) 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。

JEDI_DEV00 \ 0900de98040372 \ 2.6 \ 2013-08-30 12:04

一般的 名称	シメプレビルナトリウム			テラプレビル			ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)		
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg			テラビック [®] 錠 250 mg			ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg		
使用上 の注意	2) その他の副作用 本剤をベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて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。			(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。		
		10%以上	5%以上 10%未満	5%未満		頻度不明 (注2)	10%以上	10%未満	
	胃腸障害		便秘		発熱及びインフルエンザ様症状		発熱 (67.5%)、頭痛 (63.3%)、倦怠感 (62.1%)、関節痛 (30.8%)、筋痛 (20.8%)	悪寒、脱力	
	肝胆道系障害	血中ビリルビン増加			消化器	脾炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)	食欲減退 (26.2%)、下痢・軟便 (24.4%)、嘔気 (21.6%)、腹痛 (21.0%)、便秘、口内炎及び口腔内潰瘍形成	腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、味覚異常、歯肉炎、口渇、歯周炎、口内乾燥、舌炎、口唇炎、嚥下障害	
	皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応	筋・骨格	筋炎	背部痛 (20.2%)	関節硬直、筋痙攣、頸部痛、筋骨格痛、四肢痛、筋・骨格硬直、骨痛、筋脱力、関節炎	
	臨床検査		高ビリルビン血症	Al-P 増加	精神・神経系	末梢性ニューロパシー、記憶障害、性欲減退、神経過敏、攻撃性、悪夢、失神	睡眠障害 (不眠症) (22.2%)、めまい	感覚減退、易刺激性、不安、気分変動、健忘、顔面神経障害、異常感覚、嗜眠、傾眠、集中力低下、振戦、知覚過敏	
	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、さ瘡、剥脱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、頭部批癬疹、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、さ瘡様皮膚炎、結節性紅斑、感染性表皮嚢腫、毛包炎、膿瘍疹、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						

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン																																																																			
販売名	ベグイントロン®皮下注用 50µg / 0.5 mL 用, 同 100µg / 0.5 mL 用, 同 150µg / 0.5 mL 用	コペガス®錠 200 mg	レベトール®カプセル 200 mg																																																																			
使用上 の注意	20) 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。 21) 網膜症 (1~5%未満) : 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。 22) 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) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害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。 23) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 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し、適切な処置を行うこと。 注 1) 貧血は主に溶血性貧血	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。	22) 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) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害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。 23) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 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し、適切な処置を行うこと。 注 1) 貧血は主に溶血性貧血																																																																			
	2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明 (注 2)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td><td>発熱 (94.9%)、倦怠感 (91.4%)、悪寒</td><td>インフルエンザ様症状</td><td></td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>頭痛 (86.5%)、不眠 (58.5%)、めまい、易刺激性、耳鳴</td><td>異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害</td><td>激越</td></tr> <tr> <td>血液</td><td>リンパ球数減少 (94.4%)、白血球数減少 (94.6%)、好中球数減少 (87.4%)、ヘモグロビン減少 (85.9%)、赤血球数減少 (80.9%)、ヘマトクリット減少 (79.0%)、網状赤血球数増多 (67.9%)、血小板数減少 (51.2%)、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少</td><td>赤血球数増多、白血球数増多</td><td></td></tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明 (注 2)	全身症状	発熱 (94.9%)、倦怠感 (91.4%)、悪寒	インフルエンザ様症状		精神・神経系	頭痛 (86.5%)、不眠 (58.5%)、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越	血液	リンパ球数減少 (94.4%)、白血球数減少 (94.6%)、好中球数減少 (87.4%)、ヘモグロビン減少 (85.9%)、赤血球数減少 (80.9%)、ヘマトクリット減少 (79.0%)、網状赤血球数増多 (67.9%)、血小板数減少 (51.2%)、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>頻度不明^{注 2)}</th><th>10%以上</th><th>10%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱及びインフルエンザ様症状</td><td>脱力</td><td>発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害</td><td>食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常</td><td>腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎</td></tr> <tr> <td>筋・骨格</td><td>骨痛、筋炎</td><td>背部痛 (24.2%)</td><td>頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎</td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠</td><td>睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)</td><td>易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td></td><td>掻痒症 (58.1%)、脱毛症 (40.0%)、発疹 (37.3%)、湿疹 (24.6%)、紅斑、皮膚乾燥</td><td>皮膚炎、蕁麻疹、多汗、掻痒、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症</td></tr> </tbody> </table>		頻度不明 ^{注 2)}	10%以上	10%未満	発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒		消化器	肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎	筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛 (24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎	精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神	皮膚		掻痒症 (58.1%)、脱毛症 (40.0%)、発疹 (37.3%)、湿疹 (24.6%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、掻痒、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上又は頻度不明 (頻度不明は ◯ 内)</th><th>0.1~5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td><td>発熱、倦怠感、悪寒</td><td>インフルエンザ様症状</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛、不眠、めまい、〈激越〉</td><td>易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害</td><td>聴覚過敏、思考異常、片頭痛</td></tr> <tr> <td>血液</td><td>白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多</td><td>好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇</td><td>脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリノ尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇</td><td>胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td>頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇</td><td>腎結石</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td>〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉</td><td>頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫 (四肢・顔面)、末梢性虚血</td><td></td></tr> </tbody> </table>		5%以上又は頻度不明 (頻度不明は ◯ 内)	0.1~5%未満	0.1%未満	全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状		精神神経系	頭痛、不眠、めまい、〈激越〉	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛	血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリノ尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加	腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石	循環器	〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫 (四肢・顔面)、末梢性虚血
	5%以上	5%未満	頻度不明 (注 2)																																																																			
全身症状	発熱 (94.9%)、倦怠感 (91.4%)、悪寒	インフルエンザ様症状																																																																				
精神・神経系	頭痛 (86.5%)、不眠 (58.5%)、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越																																																																			
血液	リンパ球数減少 (94.4%)、白血球数減少 (94.6%)、好中球数減少 (87.4%)、ヘモグロビン減少 (85.9%)、赤血球数減少 (80.9%)、ヘマトクリット減少 (79.0%)、網状赤血球数増多 (67.9%)、血小板数減少 (51.2%)、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多																																																																				
	頻度不明 ^{注 2)}	10%以上	10%未満																																																																			
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒																																																																				
消化器	肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎																																																																			
筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛 (24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎																																																																			
精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神																																																																			
皮膚		掻痒症 (58.1%)、脱毛症 (40.0%)、発疹 (37.3%)、湿疹 (24.6%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、掻痒、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症																																																																			
	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は ◯ 内)	0.1~5%未満	0.1%未満																																																																			
全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状																																																																				
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、〈激越〉	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛																																																																			
血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進																																																																				
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリノ尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加																																																																			
腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石																																																																			
循環器	〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫 (四肢・顔面)、末梢性虚血																																																																				

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル				ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)			
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg				ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg			
使用上の注意			5%以上	5%未満	頻度不明		頻度不明 (注2)	10%以上	10%未満
		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		皮膚	光線過敏症	脱毛症 (33.5%)、 痒痒症 (25.2%)、 発疹	皮膚炎、湿疹、白癬、紅斑、蕁麻疹、中毒性皮膚疹、皮膚乾燥、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、皮下出血
		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、末梢性ニューロパシー、注意力障害、単神経炎、アカシジア		血液		好中球数減少 (81.6%)、白血球数減少 (69.8%)、血小板数減少 (61.5%)、リンパ球数減少 (31.2%)、ヘモグロビン減少 (23.4%)、ヘマトクリット減少 (22.0%)、赤血球数減少	貧血、好酸球数増加、リンパ球数増加、PTT 延長
		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、おうひ、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、直腸しづり、肛門びらん、肛門そう痒症、肛門周囲痛	膵炎 ^(注1) 、 腹水	循環器			胸痛、動悸、潮紅、高血圧
		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、γ-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		肝臓	胆管炎	ALT (GPT) 上昇 (34.9%)、 AST (GOT) 上昇 (32.9%)、 γ-GTP 上昇 (22.6%)	LDH 上昇、 ALP 上昇、 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		腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、BUN 上昇
		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		呼吸器		咳嗽 (25.4%)、咽 喉頭痛 (22.4%)、鼻 漏、鼻・咽頭 炎 (20.2%)	鼻出血、嗄声、鼻閉、くしゃみ、喀痰、咽頭不快感、咽頭紅斑、扁桃炎
						眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ^(注3) 、 眼の炎症（結膜炎等）、 眼痒痒症、結膜充血、網膜出血、眼精疲労、 眼の異常感、眼乾燥

一般的 名称	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)				リバビリン				リバビリン			
販売名	ペグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用				コペガス [®] 錠 200 mg				レベトール [®] カプセル 200 mg			
使用上の 注意		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}		頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満		5%以上又は頻度不明(頻度不明は◇内)	0.1～5%未満	0.1%未満
	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P 上昇、AFP 増加、PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇	ZTT 上昇	血液		白血球数減少(91.5%)、好中球数減少(90.8%)、ヘモグロビン減少(83.1%)、赤血球数減少(81.9%)、ヘマトクリット減少(76.5%)、血小板数減少(74.6%)、リンパ球数減少(60.8%)	貧血、好酸球数増加、PTT 延長	消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、〈肝炎 ^{注2)} 〉	口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯髄・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齲歯	口腔内出血、食道静脈瘤
	腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿		循環器		動悸	胸痛、潮紅、高血圧	皮膚	脱毛、そう痒、発疹、〈脂漏〉、〈皮膚刺激〉	紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、尋麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡	光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱
	循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫(四肢・顔面)	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック	肝臓	胆管炎、脂肪肝	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇	神経・筋	関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、〈舌麻痺〉	筋痙直、四肢痛、感覚異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパシー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感	右季肋部痛、麻痺(四肢・顔面)、CK (CPK) 上昇
	消化器	食欲不振(75.6%)、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	肺炎 ^{注3)}	腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石	呼吸器	咳嗽、上気道炎、〈気管支痙攣〉、〈肺浸潤〉	鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、咳声、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭痛、紅斑、鼻道刺激感	あくび、胸水、咽頭腫脹
	皮膚	脱毛(61.9%)、発疹(50.7%)、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、尋麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱	眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼の不快感、眼乾燥	眼	〈視野狭窄〉、〈視神経炎〉、〈視力喪失〉、〈乳頭浮腫〉	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、網膜滲出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明	視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫
	神経・筋	関節痛(69.4%)、筋肉痛(64.7%)、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺(四肢・顔面)、筋力低下、重感	CK (CPK) 上昇	その他	勃起機能不全	注射部位反応(40.0%) ^{注4)} 、トリグリセライド上昇(23.1%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(21.5%)、体重減少、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、CRP 上昇、TSH 上昇、疲労、熱感	TSH 減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、浮腫、T ₃ 上昇、痔出血、耳鳴、難聴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドシス、リンパ節症、無力症、異常感、尿路感染	投与部位	〈注射部位反応(壊死)〉	注射部位反応(紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎)	注射部位反応(色素沈着、潰瘍)
	呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭痛、紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、咳声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水	注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。 注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 注4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、掻痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。							

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル				ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)			
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg				ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg			
使用上の注意			5%以上	5%未満	頻度不明		頻度不明 (注2)	10%以上	10%未満
		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		その他		注射部位反応 (33.3%) ^{注4)} 、トリグリセライド上昇、感染症 (細菌・真菌・ウイルス等) の誘発又は増悪、電解質異常 (カルシウム、リン等)	CRP 上昇、体重減少、TSH 上昇・減少、血糖上昇、熱感、冷感、疲労、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、難聴・浮腫・腫脹、T ₃ 上昇・減少、痔核、血清総蛋白増加・減少、耳鳴、リンパ節症、勃起機能不全、月経異常、サルコイドーシス、疼痛、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、慢性甲状腺炎、中耳炎、外耳炎、耳痛、耳閉感、無力症、異常感、尿路感染
		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	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、FT ₃ 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					

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、掻痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

＜リバビリンとの併用の場合＞

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 199 例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 146 件 (73.4%)、注射部位反応 142 件 (71.4%)、倦怠感 138 件 (69.3%) 等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少 184 件 (92.5%)、好中球減少 178 件 (89.4%)、ヘモグロビン減少 169 件 (84.9%) 等であった。(効能追加承認時)

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 61 例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感 45 件 (73.8%)、発熱 41 件 (67.2%)、掻痒症 38 件 (62.3%) 等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 58 件 (95.1%)、白血球減少 54 件 (88.5%)、赤血球減少 48 件 (78.7%)、血小板減少 48 件 (78.7%) 等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 貧血 [赤血球減少 (250 万/μL 未満) (4%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (2%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11g/dL 未満) (10%以上)]：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少 (2,000/μL 未満)、血小板減少 (50,000/μL 未満) (頻度不明^{注2)})：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。

一般的な名称	ベグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)				リバビリン	リバビリン			
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用、 同 100μg / 0.5 mL 用、同 150μg / 0.5 mL 用				コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg			
使用上の注意		5%以上	5%未満	頻度不明 (注2)			5%以上又は頻度不明 (頻度不明は ◯ 内)	0.1～5%未満	0.1%未満
	眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙		その他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、〈腹水〉、〈性欲減退〉	CRP 上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)	前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、脾腫、膀胱癌 ^(注4) 、大腸癌 ^(注5) 、悪性リンパ腫 ^(注5)
	投与部位	注射部反応(紅斑、そう痒、発疹、疼痛)	注射部反応(腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍)	注射部反応(壊死)					
	その他	甲状腺機能異常、CRP 上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫 ^(注4) 、食道癌 ^(注4) 、ヘモグロビン A _{1c} 減少、脾腫、膀胱炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 ^(注5) 、大腸癌 ^(注5)					
注2) 頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告等) 注3) 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。 注4) 国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。 注5) インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。					注2) 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。 注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 注4) インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。 注5) 国内臨床試験において認められているが、因果関係が明確なものではない。 発現頻度はインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験及び製造販売後調査、ベグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。 インターフェロン ベータとの併用の場合 本剤とインターフェロン ベータを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174 例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱 (98.3%)、全身倦怠感 (88.5%)、悪寒 (82.2%)、頭痛・頭重 (80.5%) であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少 (79.3%)、白血球数減少 (75.3%)、ヘモグロビン減少 (76.4%)、赤血球数減少 (70.7%)、ヘマトクリット減少 (71.3%)、血小板数減少 (62.1%)、血清アルブミン低下 (54.0%) であった。 (インターフェロン ベータとの併用による製造販売後臨床試験終了時) (1) 重大な副作用 1) 貧血 ^(注6) (赤血球減少 (250 万/mm ³ 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5g/dL 未満) (5%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11g/dL 未満) (5%以上)) : 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。 2) 白血球減少 (2,000/mm ³ 未満) (5%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm ³ 未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm ³ 未満) (5%未満) : 定期的に血液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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。 3) 重篤な肝障害 (5%未満) : 著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等) 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し、適切な処置を行うこと。				

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル				ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック®錠 250 mg				ペガシス®皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上 の注意			5%以上	5%未満	頻度 不明	3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) (頻度不明^{※2)}) : 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血、赤芽球病 (頻度不明^{※2)}) : 定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難 (頻度不明^{※2)}) : 発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、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に患者に対し注意を与えること。 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動 (頻度不明^{※2)}) : 観察を十分に行い、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) 7) 肝炎の増悪、肝機能障害 (頻度不明^{※2)}) : 黄疽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報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疽や著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT (GPT) ≧50IU/L] を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 自己免疫現象 (頻度不明^{※2)}) : 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等] があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈 (心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎 (頻度不明^{※2)}) : 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。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。 10) 敗血症 (頻度不明^{※2)}) : 易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、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。 11) 脳出血 (頻度不明^{※2)}) : 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し、適切な処置を行うこと。 12) 脳梗塞、肺塞栓症 (頻度不明^{※2)}) : 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し、適切な処置を行うこと。 13) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状 (特に高齢者) (頻度不明^{※2)}) : 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。 14) 糖尿病 (頻度不明^{※2)}) : 糖尿病 [インスリン依存型 (IDDM) 及びインスリン非依存型 (NIDDM)] が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、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) 甲状腺機能異常 (頻度不明^{※2)}) : 甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。
		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、癰疽、インフルエンザ、細菌性肺炎、腔感染、肺炎、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、酢酸素増加、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。

一般的 名称	ベグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上 の注意			4) 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（5%以上）等〕：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し、適切な処置を行うこと。 5) 脳梗塞（5%未満）：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し、適切な処置を行うこと。 6) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い、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） 7) せん妄、幻覚（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常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対し注意を与えること。 9) 心不全（頻度不明）：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。 10) 溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能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し、適切な処置を行うこと。 11) ネフローゼ症候群（頻度不明）：血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査（尿蛋白）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し、適切な処置を行うこと。 12) 糖尿病（1 型及び 2 型）（頻度不明）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 6) 貧血は主に溶血性貧血 13) 敗血症（頻度不明）：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、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。 14) 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、視野中の暗点が認められ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。

一般的名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)																				
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 μg, 同 180 μg																				
使用上の注意			16) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑 (頻度不明 ^{注2)}) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 17) 乾癬 (頻度不明 ^{注2)}) : 乾癬が増悪又は発症することがあるので、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の中止を考慮すること。 18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 (頻度不明 ^{注2)}) : 定期的に検査を行うなど、患者の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、適切な処置を行うこと。 19) 消化管出血 (下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎 (頻度不明 ^{注2)}) : 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。 20) ショック (頻度不明 ^{注2)}) : 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し、適切な処置を行うこと。 21) 網膜症 (頻度不明 ^{注2)}) : 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。 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。																				
			<table><tr><td></td><td>頻度不明^{注2)}</td><td>10%以上</td><td>10%未満</td></tr><tr><td>発熱及びインフルエンザ様症状</td><td>脱力</td><td>発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害</td><td>食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常</td><td>腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渴、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎</td></tr><tr><td>筋・骨格</td><td>骨痛、筋炎</td><td>背部痛 (24.2%)</td><td>頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠</td><td>睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)</td><td>易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神</td></tr></table>		頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満	発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒		消化器	肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渴、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎	筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛 (24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎	精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神
		頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満																			
	発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱 (71.2%)、倦怠感 (70.4%)、頭痛 (57.7%)、関節痛 (37.7%)、筋痛 (20.4%)、悪寒																				
	消化器	肺炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退 (38.1%)、下痢・軟便 (23.5%)、嘔気 (22.3%)、腹痛 (21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渴、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎																			
筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛 (24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎																				
精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害 (不眠症) (30.4%)、めまい (28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神																				

一般的 名称	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ペグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上 の注意			(2) その他の副作用
			5%以上
			5%未満
			頻度 不明
			全身 症状
			発熱 ^{注7)} 、悪寒 (82.2%)、全身 倦怠感 (88.5%)、かぜ 症候群
			インフルエン ザ様症状
			過敏 症
			発疹、そう痒感
			蕁麻疹
			血液
			白血球数減少 (75.3%)、血小 板数減少 (62.1%)、顆粒 球数減少 (81.6%)、白血 球分画異常 (96.6%)、赤血 球数減少 (70.7%)、ヘモ グロビン減少 (76.4%)、ヘマ トクリット減少 (71.3%)、網状 赤血球数減少、網 状赤血球数增多 (75.9%)、好酸 球数增多、好中球 数增多、血小板数 增多
			出血傾向、白 血球数增多
			肝臓
			AST (GOT) 上 昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、 LDH 上昇、総ビリ ルビン上昇、 γ - GTP 上昇
			腎臓
			蛋白尿 (50.6%)、BUN 上昇、血尿
			クレアチニン 上昇、膀胱 炎、頻尿、排 尿障害
			精神 神経 系
			頭痛・頭重 (80.5%)、不 眠、めまい、抑う つ、焦燥、手足の しびれ、不安
			意識障害、傾 眠、知覚異 常、振戦、無 気力、歩行困 難、健忘、異 常感、感情不 安定、耳閉、 注意力障害
			循環 器
			血圧上昇、動悸、 潮紅、四肢冷感
			不整脈、血圧 低下
			呼吸 器
			咳嗽、上気道炎、 呼吸困難、鼻出血
			肺炎、鼻漏、 血痰、喀血、 鼻炎、気管支 炎、鼻閉
			消化 器
			食欲不振 (59.2%)、悪 心・嘔吐、下痢、 腹痛、消化不良、 便秘、口内・口唇 炎、味覚異常
			腹部膨満感、 口渴、歯周・ 歯髓・歯肉 炎、歯痛、胃 炎、歯の異 常、排便障 害、腸炎、舌 炎、痔核、お くび、鼓腸放 屁、腸管機能 異常
			脾炎
			皮膚
			湿疹、脱毛
			さ瘡、発汗、 皮膚乾燥、白 癬、紅斑、紫 斑、脂漏、爪 の異常、過角 化、皮膚潰 瘍、毛質異 常、落屑
			丘疹
			眼
			眼底出血等の網膜 の微小循環障害 ^{注 8)}
			眼痛、視力異 常、結膜下出 血、眼球充 血、結膜炎、 眼の異和感、 眼そう痒症、 眼精疲労、硝 子体浮遊物、 羞明、視覚異 常、視野欠 損、麦粒腫

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の 注意			頻度不明 ²⁾ 10%以上 10%未満
			皮膚 痒疹症 (58.1%)、 脱毛症 (40.0%)、 発疹 (37.3%)、 湿疹 (24.6%)、 紅斑、皮膚乾燥
			皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症
			血液 白血球数減少 (91.5%)、 好中球数減少 (90.8%)、 ヘモグロビン減少 (83.1%)、 赤血球数減少 (81.9%)、 ヘマトクリット減少 (76.5%)、 血小板数減少 (74.6%)、 リンパ球数減少 (60.8%)
			貧血、好酸球数増加、PTT延長
			循環器 動悸 胸痛、潮紅、 高血圧
			肝臓 胆管炎、 脂肪肝 AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、 ビリルビン上昇 LDH 上昇、 ALP 上昇
			腎臓 蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
			呼吸器 咳嗽 (32.7%)、 鼻・咽頭炎 (22.7%)、 咽喉頭痛 (20.4%)、 鼻漏、喀痰、鼻出血 嘔声、鼻閉、 咽頭不快感、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
			眼 角膜潰瘍 眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ³⁾ 、 眼の炎症 (結膜炎、角膜炎等)、 結膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥
			その他 勃起機能不全 注射部位反応 (40.0%) ^{注4)} 、 トリグリセライド上昇 (23.1%)、 電解質異常 (カルシウム、リン等) (21.5%)、 体重減少、感染症 (細菌・真菌・ウイルス等) の誘発又は増悪 CRP 上昇、TSH 上昇、 疲労、熱感 TSH 減少、 血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、 T ₄ 上昇・減少、浮腫、T ₃ 上昇、痔出血、耳鳴、難聴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、 尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス、 リンパ節症、無力症、異常感、尿路感染

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン			
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50μg / 0.5 mL 用, 同 100μg / 0.5 mL 用, 同 150μg / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg			
使用上 の注意				5%以上	5%未満	頻度不明
			注射 部位	発赤	疼痛、熱感、 腫脹、色素沈 着、そう痒、 出血	
			その 他	関節痛 (58.0%)、筋肉 痛、肩こり等の緊 張亢進、背部・腰 部痛、浮腫、胸部 圧迫感、疼痛、咽 頭炎、体重減少、 尿糖、血清アルブ ミン低下 (54.0%)、血清 総蛋白減少、血清 コレステロール上 昇、血中コレステ ロール低下、血中 尿酸上昇、血清カ ルシウム低下、血 清無機リン低下、 CRP 上昇	疲労、脱力 感、難聴、単 純疱疹、帯状 疱疹、蜂窩織 炎、筋痙直、 手指関節拘 縮、耳鳴、冷 汗、不正出 血、神経痛、 顔部痛、易感 症、外耳炎、 耳痛、中耳 炎、前立腺 炎、嗅覚異 常、四肢不快 感、サルコイ ドーシス、ト リグリセライ ド上昇、血清 アミラーゼ上 昇、血糖上昇	CK (CPK) 上昇、 血清カ リウム 上昇、 ヘモグ ロビン A _{1c} 上昇
			注 7) 発熱（発現頻度 98.3%）に対しては解熱剤 の投与等適切な処置を行うこと。 注 8) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがある ので、このような症状があらわれた場合には適 切な処置を行うこと。			

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ベガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤はベグインターフェロンアルファ-2a 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、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。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。〔リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。〕 本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量（臨床曝露量より低い）では、催奇形性は認められなかった。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量（曝露量としては臨床曝露量とはほぼ同等）から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量（母動物）で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。 2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。〕 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 徴候、症状： 過量投与に関するデータは限られている。健康成人に1日1回400mgを5日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に600mg単回投与及び1日1回400mgを5日間反復投与した場合又はC型慢性肝炎患者に1日1回200mgを4週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。	5. 高齢者への投与 国内臨床試験において、高齢者に本剤とベ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。〔本剤はベ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。	注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。 注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 注4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、癢痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。 5. 高齢者への投与 国内外で実施された臨床試験において、加齢に伴い重篤な副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ＜本剤単独の場合＞ (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠アカゲザルに対し、胎児期初期から中期にかけてインターフェロンアルファ-2a100、500、2,500万IU/kg/日を投与したところ用量依存性の流産誘発作用がみられている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合に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（6.5mg/kg単回投与）することが報告されている（【薬物動態】の項参照）。〕 ＜リバビリンとの併用の場合＞ (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔リバビリンの動物実験で催奇形性作用（ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日以上）が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕 7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。〔本剤に含まれているベンジルアルコールの過剰暴露に関連した新生児、乳児の死亡が報告されている。〕 (2) 3歳以上の幼・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. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は皮下注射のみに使用すること。 (2) 投与方法：注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。 (3) 注射部位反応：注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、癢痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。 (4) 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

一般的 名称	ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン®皮下注用 50µg / 0.5 mL 用, 同 100µg / 0.5 mL 用, 同 150µg / 0.5 mL 用	コペガス®錠 200 mg	レバトール®カプセル 200 mg
使用上の注意	5.高齢者への投与 国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の 750、1,500、3,000 万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用 (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。〕 (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの動物試験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。〕 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.適用上の注意 (1) 投与経路: 本剤は皮下注射にのみ使用すること。 (2) 以下の手順に従い調製を行うこと。 1) 調製方法: 添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL を泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ (振り混ぜないこと)、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取る。1 バイアルあたり投与できる最大の液量は 0.5mL である。 2) 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも 2-8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。 3) 凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。 (3) 投与時: 1) 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応 (紅斑、そう痒等) が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。 2) 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。	5.高齢者への投与 国内で実施した臨床試験において、高齢者ではヘモグロビン減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。 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投与しないこと。〔動物試験で催奇形性作用 (ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日) 及び胚・胎児致死作用 (ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日以上) が認められている (【禁忌】の項参照)。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている (【禁忌】の項参照)。〕 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.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、更には穿孔をお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。〕	5.高齢者への投与 国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。 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投与しないこと。〔動物試験で催奇形性作用 (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。〕 (【禁忌】の項参照) (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。〕 (【禁忌】の項参照) 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.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。〕

一般的 名称	シメプレビルナトリウム	テラプレビル	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
販売名	ソブリアードカプセル 100 mg	テラビック [®] 錠 250 mg	ペガシス [®] 皮下注 90 µg, 同 180 µg
使用上 の注意	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 本剤は <i>in vitro</i> 試験で光毒性を示したとの報告がある。	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。	9.その他の注意 国内臨床試験において、中和抗体の発現が 4.1% にみられている。
添付文 書作成 の年月	—（部会用 2013 年 8 月 29 日）	2013 年 3 月改訂（第 6 版）	2011 年 9 月改訂（第 15 版）
備考			

一般的 名称	ベグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	リバビリン	リバビリン
販売名	ベグイントロン [®] 皮下注用 50 μ g / 0.5 mL 用, 同 100 μ g / 0.5 mL 用, 同 150 μ g / 0.5 mL 用	コペガス [®] 錠 200 mg	レベトール [®] カプセル 200 mg
使用上の注意	9.その他の注意 本剤に対する中和抗体が出現することがある。 (海外臨床試験)	9.その他の注意 (1) ラット雄受胎能試験で精子数のわずかな減少 (100mg/kg/日) がみられた (休業により回復)。また、マウス 4 週間試験で精巣上体における精子減少 (400mg/kg/日の途中死亡例) が報告されている。 (2) 細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞株を用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。がん原性試験でラットに 60mg/kg/日までを 2 年間、p53^{+/-}ノックアウトマウスに 100mg/kg/日までを 26 週間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。	9.その他の注意 (1)マウス 3 及び 6 ヶ月間投与試験(1~150mg/kg/日)で精子異常(15mg/kg/日以上)がみられたとの報告がある(休業により回復)。 (2)ラット長期投与試験(24 ヶ月間、10~40mg/kg/日)で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。 (3)細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウス Balb/3T3 形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに 75mg/kg/日までを 18 ヶ月間、ラットに 40mg/kg/日までを 24 ヶ月間、p53^{+/-}トランスジェニックマウスに 300mg/kg/日までを 6 ヶ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。
添付文書作成の年月	2012 年 11 月改訂 (第 12 版)	2011 年 7 月改訂 (第 13 版)	2013 年 6 月改訂 (第 17 版)
備考			

処方せん医薬品*

ソブリアード®カプセル 100mg

SOVRIAD® capsules 100mg

シメプレビルナトリウムカプセル

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	XXXX 年 X 月
販売開始	XXXX 年 X 月
国際誕生	XXXX 年 X 月

【警告】

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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) エファビレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ソブリアードカプセル 100mg		
成分・含量	1 カプセル中シメプレビルナトリウム 102.93 mg（シメプレビルとして 100 mg）		
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸		
色・剤形	橙色のキャップ・白色のボディの 1 号硬カプセル		
外形			
大きさ	直径 (mm)	長さ (mm)	重量 (g)
	6.91	19.4	0.24
識別記号	TMC435 100		

【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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び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。
2. 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. インターフェロンを含む治療法のうち、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、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a（遺伝子組換え）又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) 本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又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が、最初の 12 週間は 3 剤併用投与し、続く 12 週間はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンによる 2 剤併用投与を実施すること。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初

期の治療効果に応じて、この 2 剤併用投与を更に 24 週間投与することを考慮する。ただし、本剤と併用する場合、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンの総投与期間は 48 週を超えないこと。

- 3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため、治療中止を考慮すること。
- 4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止した場合には、本剤の投与を再開しないこと。
- 5) ペグインターフェロン アルファ-2 a（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。

【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) 血中総ビリルビンが高値の患者〔血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- 2) 中等度以上の肝機能障害患者〔 C_{max} 及び AUC が上昇することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2 a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用投与するため、各製品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) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

シメプレビルは主に CYP3A により代謝される。シメプレビルはトランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp)、OATP1B1] の基質であり、また、CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 を阻害する。〔「薬物動態」の項参照〕

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
エファビレンツ ¹⁾ ストックリン リファンピシン ²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A (4) 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
強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル ³⁾ ダルナビル/リトナビル ⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コビシスタットを含む薬剤等	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200mg 1 日 1 回とリトナビル 100mg 1 日 2 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。 本剤 50mg 1 日 1 回とダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1 日 1 回を併用したとき、本剤 150mg 1 日 1 回単独投与したときと比して、本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ミルクシスル(マリアアザミ) 含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
他の HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンプレナビル ロピナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。
他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン ネビラピン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
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	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
デキサメタゾン(全身性)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン ⁴⁾	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 150mg 1 日 1 回とエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.5 倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は 1.9 倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。
シクロスポリン ⁵⁾	シクロスポリンの血中濃度が上昇する。シクロスポリンの用量調節は必要としないが、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A(4)阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル タダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。	
トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	
アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン (全身性) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血中濃度をモニタリングすること。	
シンバスタチン ⁶⁾ アトルバスタチン ⁶⁾	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OATP1B1 阻害作用及び/又は CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。
ロスバスタチン ⁷⁾ プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤の OATP1B1 阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。
アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用及び/又は P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。
ジゴキシン ⁷⁾	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの排出が阻害される。

JED1_DEV00 \ 0900de980405154 \ 3.1 \ 2013-09-03 11:46

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス ⁵⁾	タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすること。	機序不明

4. 副作用

C 型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験 (全投与期間) における安全性評価対象症例 436 例中 426 例 (97.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。本剤の副作用は、発疹 203 例 (46.6%)、そう痒症 105 例 (24.1%)、血中ビリルビン増加 97 例 (22.2%)、便秘 29 例 (6.7%)、光線過敏性反応 8 例 (1.8%) であった。(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-2a (遺伝子組換え) 又は 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) 貧血 (0.2%) *: 貧血があらわれることがあるので、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の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。
- (2) 多形紅斑 (0.2%) *: 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、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。

*: 頻度は 3 剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す

2) その他の副作用

本剤をペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満
胃腸障害		便秘	
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加		
皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応
臨床検査		高ビリルビン血症	Al-P 増加

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、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。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量 (臨床曝露量より低い) では、催奇形性は認められなかった⁸⁾。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量 (曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等) から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた⁹⁾。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量 (母動物) で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた¹⁰⁾。

- 2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。]

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

徴候、症状:

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に 1 日 1 回 400mg を 5 日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に 600mg 単回投与及び 1 日 1 回 400mg を 5 日間反復投与した場合又は C 型慢性肝炎患者に 1 日 1 回 200mg を 4 週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。

処置:

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。

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

本剤は *in vitro* 試験で光毒性を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- 1) 健康成人における薬物動態¹¹⁾

健康成人 (23 例) に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、血漿中シメプレビルはいずれも投与後 6.0 時間 (中央値) に C_{max} [1.02~1.08 $\mu\text{g/mL}$ (平均値)] に達し、約 8 時間 (平均値) の $t_{1/2}$ で消失した。本剤を単回経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態に食事の影響は認められなかった。

図 1 健康成人に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中シメプレビル濃度-時間推移 (平均値±標準偏差、23 例)

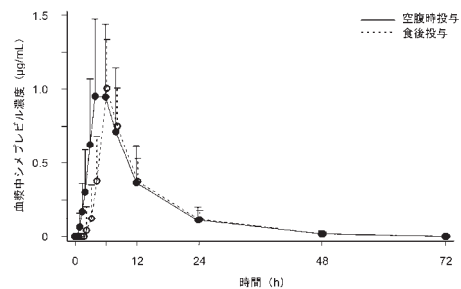


表 1 健康成人に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	空腹時投与	食後投与	最小二乗平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
	23 例	23 例	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.08 (0.52)	1.02 (0.33)	1.02 (0.87 - 1.19)
t_{max} (h)	6.0 [4.0 - 8.0]	6.0 [4.0 - 8.0]	
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	11.9 (7.15)	10.6 (4.31)	0.97 (0.84 - 1.12)
$t_{1/2}$ (h)	8.56 (1.38)	8.38 (1.35)	

t_{max} : 中央値 [範囲]

^{a)} 空腹時投与/食後投与

- 2) C 型慢性肝炎患者における薬物動態^{12), 13), 14), 15)}

C 型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b 及びリバビリンと併用して本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析による推定値) を表 2 に示す。C 型慢性肝炎患者の血漿中シメプレビルの曝露量は健康成人に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量 (C_{0h} : 0.308 $\mu\text{g/mL}$, C_{max} : 1.66 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{24h} : 17.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して高かった。

表 2 C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b 及びリバビリンと本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ推定値 [平均値 (標準偏差)]

薬物動態 パラメータ	初回治療患者	前治療 再燃患者	前治療 無効患者
PegIFNα-2a	123 例	49 例	53 例
C_{0h} ($\mu\text{g/mL}$)	1.58 (1.72)	2.67 (2.45)	2.26 (1.99)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.15 (1.76)	4.26 (2.48)	3.86 (2.01)
AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	55.8 (42.8)	82.8 (59.9)	73.1 (48.8)

PegIFNa-2b			
	24 例	29 例	26 例
C _{0h} (μg/mL)	1.03 (0.78)	2.75 (2.59)	1.75 (2.14)
C _{max} (μg/mL)	2.59 (0.82)	4.34 (2.61)	3.33 (2.17)
AUC _{24h} (μg·h/mL)	42.4 (20.1)	84.9 (63.1)	60.2 (52.4)

- 3) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人成績）¹⁶⁾
 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア B, 8 例）及び高度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア C, 8 例）に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、肝機能正常被験者（8 例）と比較して中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.71 倍及び 2.44 倍、高度肝機能障害患者でそれぞれ 3.13 倍及び 5.22 倍高かった。

表 3 肝機能正常被験者並びに中等度及び高度肝機能障害被験者に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態 パラメータ	肝機能正常 被験者	中等度 肝機能障害患者	高度 肝機能障害患者
	8 例	8 例	8 例
t _{max} (h)	6.0 [4.0 - 9.0]	6.0 [6.0 - 9.0]	6.0 [3.0 - 12.0]
C _{max} (μg/mL)	2.10 (0.96)	3.78 (1.98)	7.18 (4.27)
AUC _{24h} (μg·h/mL)	23.7 (10.9)	65.1 (38.1)	138 (89.9)
t _{max} : 中央値 [範囲]			

- 4) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人成績）¹⁷⁾
 高度腎機能障害患者（eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m², 8 例）に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、腎機能正常被験者（eGFR ≥ 80 mL/min/1.73 m², 8 例）と比較してそれぞれ 1.34 倍及び 1.62 倍高かった。

表 4 腎機能正常被験者及び高度腎機能障害患者に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者	高度腎機能障害 被験者
	8 例	8 例
t _{max} (h)	6.0 [4.0 - 9.0]	6.0 [4.0 - 9.0]
C _{max} (μg/mL)	3.38 (2.64)	4.67 (3.82)
AUC _{24h} (μg·h/mL)	44.4 (39.9)	76.7 (71.7)
t _{max} : 中央値 [範囲]		

- 5) 日本人と外国人の比較^{18), 19), 20)}
 日本人 C 型慢性肝炎患者（12 例）に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、外国人 C 型慢性肝炎患者（22~26 例）に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときと同程度であった。

表 5 日本人及び外国人 C 型慢性肝炎患者に本剤をそれぞれ 100 mg 及び 150 mg 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	日本人		外国人
	初回治療患者	初回治療患者	既治療患者
	12 例	23 例	26 例
C _{max} (μg/mL)	4.07 (3.45)	4.39 (4.43)	3.95 (2.89)
AUC _{24h} (μg·h/mL)	60.2 (65.4)	70.1 (93.4) ^{a)}	59.8 (55.7)

^{a)} 22 例

2. 血漿蛋白結合^{21), 22), 23)}
 シメプレビルの血漿蛋白結合率は 99.9%より大きく、主にアルブミンに結合した（平衡透析法）。また、アルブミンより結合率は低いが α₁ 酸性糖蛋白にも結合した。腎機能障害患者及び肝機能障害患者から得た血漿を用いたシメプレビルの血漿蛋白結合率は、健康成人から得た血漿を用いたときと同様であった。
3. 代謝（*in vitro* 及び外国人成績）^{24), 25)}
 ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いた *in vitro* 試験で、シメプレビルは主に CYP3A により代謝され、CYP2C8 及び CYP2C19 も代謝に関与することが示唆された。健康成人（6 例）に ¹⁴C 標識シメプレビル 200 mg を単回経口投与したとき、大部分（AUC_{last} の未変化体/総放射能比：83%）が未変化体として血漿中に存在し、代謝物がわずかに検出された。

TMC435 の主要な代謝経路は大環状の酸化、芳香族の酸化及び大環状と芳香族両方の酸化並びに O-脱メチル化であった。

4. 排泄（外国人成績）²⁵⁾
 健康成人（6 例）に ¹⁴C 標識シメプレビル 200 mg を単回経口投与したとき、総放射能の 91%（平均値）が糞中から回収され、尿中回収率は 1%未満であった。糞中に回収されたシメプレビルの未変化体は、投与量の 31%（平均値）であった。
5. 相互作用（*in vitro* 及び外国人成績）
 1) *In vitro* 試験成績^{26), 27), 28), 29), 30), 31), 32)}
 ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、シメプレビルは CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった。また肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、シメプレビルは CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2D6 を中等度（IC₅₀ : >32 μg/mL）、CYP2C19 及び CYP3A を軽度（IC₅₀ : >64 μg/mL）阻害した。ヒト肝細胞又はヒト薬物トランスポーター発現系を用いた *in vitro* 試験で、シメプレビルは P-gp、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質であることが示された。また、シメプレビルは肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 及び NTCP 並びに薬物排出トランスポーターの P-gp、MRP2 及び BSEP を阻害した。
- 2) 臨床成績
 日本人又は外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした試験において、シメプレビルとペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）及びリバビリンとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。
 外国人を対象とした薬物相互作用試験の結果を表 6 及び表 7 に示す。

表 6 併用薬の薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響

併用薬	併用薬の 投与量	本剤の 投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ロスバスタチン ⁷⁾	10 mg 単回投与	150 mg q.d.	17 例	3.17 (2.57~3.91)	2.81 (2.34~3.37)	NA
アトルバスタチン ⁶⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	18 例	1.70 (1.42~2.04)	2.12 (1.72~2.62)	NA
エリスロマイシン ⁴⁾	500 mg t.i.d.	150 mg q.d.	24 例	1.98 (1.70~2.31)	2.29 (2.08~2.52)	NA
シンバスタチン ⁶⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	18 例	1.59 (1.23~2.05)	1.90 (1.53~2.36)	3.08 (2.54~3.73)
ミダゾラム ³³⁾	0.075 mg/kg 単回経口投与	150 mg q.d.	16 例	1.46 (1.17~1.82)	1.51 (1.32~1.73)	NA
	0.025 mg/kg 単回静脈内投与	150 mg q.d.	16 例	3.03 (2.49~3.69)	1.88 (1.63~2.17)	NA
ジゴキシン ⁷⁾	0.25 mg 単回投与	150 mg q.d.	16 例	1.31 (1.14~1.51)	1.45 (1.16~1.67)	NA
カフェイン ³³⁾	150 mg 単回投与	150 mg q.d.	16 例	1.12 (1.06~1.19)	1.26 (1.21~1.32)	NA
オメプラゾール ³³⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	16 例	1.14 (0.93~1.39)	1.21 (1.00~1.46)	NA
シクロスポリン ⁵⁾	100 mg 単回投与	150 mg q.d.	14 例	1.16 (1.07~1.26)	1.19 (1.13~1.26)	NA
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 ³⁴⁾	300 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.19 (1.10~1.30)	1.18 (1.13~1.24)	1.24 (1.15~1.33)
エチニル エストラジオール /ノル エチステロン ³⁵⁾	35 μg/1.0 mg q.d.	150 mg q.d.	18 例	1.18 (1.09~1.27)	1.12 (1.05~1.20)	1.00 (0.89~1.13)
リルビリン ³⁴⁾	25 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.06 (0.99~1.14)	1.15 (1.08~1.22)	1.24 (1.13~1.35)
デキストロ メトルファン ³³⁾	30 mg 単回投与	150 mg q.d.	16 例	1.04 (0.95~1.13)	1.22 (1.05~1.19)	1.25 (1.16~1.35)
ラルテグラビル ¹⁾	400 mg b.i.d.	150 mg q.d.	24 例	1.21 (0.93~1.57)	1.08 (0.87~1.35)	NA
ワルファリン ³³⁾	10 mg 単回投与	150 mg q.d.	16 例	1.03 (0.78~1.36)	1.08 (0.85~1.38)	1.14 (0.97~1.36)
エシタロ プラム ³⁶⁾	10 mg q.d.	150 mg q.d.	20 例	1.00 (0.94~1.06)	1.04 (1.00~1.07)	NA
リファンピ シン ²⁾	600 mg q.d.	200 mg q.d.	21 例	1.03 (0.99~1.07)	1.00 (0.97~1.03)	1.00 (0.95~1.05)
				0.92 (0.80~1.07)	1.00 (0.93~1.08)	NA

JED1_DEV00 \ 0900de980405154 \ 3.1 \ 2013-09-03 11:46

併用薬	併用薬の 投与量	本剤の 投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
メサドン ³⁷⁾	30~150 mg q.d.	150 mg q.d.	12 例	R(-)メサドン		
				1.03 (0.97~1.09)	0.99 (0.91~1.09)	1.02 (0.93~1.12)
				S(+)-メサドン		
エファビレンツ ¹⁾	600 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.09 (1.02~1.16)	1.03 (0.91~1.16)	1.02 (0.89~1.12)
				0.97 (0.89~1.06)	0.90 (0.85~0.95)	0.87 (0.81~0.93)
タクロリムス ⁵⁾	2 mg 単回投与	150 mg q.d.	14 例	0.76 (0.65~0.90)	0.83 (0.59~1.16)	NA

q.d.: 1 日 1 回, b.i.d.: 1 日 2 回, t.i.d.: 1 日 3 回, NA: 算出せず

表 7 シメ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	例数	シメプレビルの薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
エリスロマイシン ⁴⁾	500 mg t.i.d.	150 mg q.d.	24 例	4.53 (3.91~5.25)	7.47 (6.41~8.70)	12.7 (10.2~15.9)
リトナビル ³⁾	100 mg b.i.d.	200 mg q.d.	12 例	4.70 (3.84~5.76)	7.18 (5.63~9.15)	14.4 (10.3~20.0)
ダルナビル / リトナビル ⁴⁾	800 mg/ 100 mg q.d.	50 mg q.d.	25 例	1.79 ^{a)} (1.55~2.06)	2.59 ^{a)} (2.15~3.11)	4.58 ^{a)} (3.54~5.92)
リルピリリン ³⁴⁾	25 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.10 (0.97~1.26)	1.06 (0.94~1.19)	0.96 (0.83~1.11)
ラルテグラビル ¹⁾	400 mg b.i.d.	150 mg q.d.	24 例	0.93 (0.85~1.02)	0.89 (0.81~0.98)	0.86 (0.75~0.98)
テノホビルジプロキシル fumarate ³⁴⁾	300 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	0.85 (0.73~0.99)	0.86 (0.76~0.98)	0.93 (0.78~1.11)
エスシタロプラム ³⁶⁾	10 mg q.d.	150 mg q.d.	20 例	0.80 (0.71~0.89)	0.75 (0.68~0.83)	0.68 (0.59~0.79)
リファンピシン ²⁾	600 mg q.d.	200 mg q.d.	21 例	1.31 (1.03~1.66)	0.52 (0.41~0.67)	0.08 (0.06~0.11)
エファビレンツ ¹⁾	600 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	0.49 (0.44~0.54)	0.29 (0.26~0.33)	0.09 (0.08~0.12)

q.d.: 1 日 1 回, b.i.d.: 1 日 2 回, t.i.d.: 1 日 3 回

a) 本剤 150 mg 単独投与したときのシメプレビルの薬物動態パラメータと比較

6. QT/QTc 間隔に対する影響 (外国人成績)³⁸⁾

外国人健康成人 (60 例) に本剤 150 mg 及び 350 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、いずれの用量でも QTc 間隔 (Fridericia 法) に対し有意な影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの 3 剤併用^{12), 13), 14)}

ジェノタイプ I かつ高ウイルス量 (コバス TaqMan HCV「オート」: 5.0 Log IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤 (12 週間投与) とペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリン (24 週間投与) の 3 剤併用による臨床試験を実施した。

過去にインターフェロン療法を受けたことのない (初回治療) 患者における投与終了後 12 週の HCV RNA 陰性化率は、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 (48 週間投与) の 2 剤併用群が 61.7% (37/60 例)、本剤を投与した 3 剤併用群では 88.6% (109/123 例) であり、統計学的に有意であった (年齢及び IL28B 遺伝子多型を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$)。また、投与終了後 24 週の HCV RNA 陰性化率は、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 (48 週間投与) の 2 剤併用群が 56.7% (34/60 例)、本剤を投与した 3 剤併用群では 88.6% (109/123 例) であった。過去のインターフェロン療法等の後に再燃した (前治療再燃) 患者における投与終了後 12 週及び 24 週の HCV RNA 陰性化率はそれぞれ 95.9% (47/49 例) 及び 89.8% (44/49 例)、過去のインターフェロン療法等が無効だった (前治療無効) 患者における投与終了後 12 週及び 24 週の HCV RNA 陰性化率はそれぞれ 52.8% (28/53 例) 及び 50.9% (27/53 例) であった。

表 8 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの 3 剤併用)

	HCV RNA 陰性化率	
	投与終了後 12 週	投与終了後 24 週
前治療歴		
初回治療 ^{*1}	88.6% (109/123 例)	88.6% (109/123 例)
前治療再燃	95.9% (47/49 例)	89.8% (44/49 例)
前治療無効 ^{*1}	52.8% (28/53 例)	50.9% (27/53 例)

*1 1 例 (初回治療) 及び 2 例 (前治療無効) は、投与継続基準 (「4 週の血漿中 HCV RNA 量が 1.2 Log IU/mL 未満又は陰性化、及び 12 週の

血漿中 HCV RNA が陰性化」に該当しなかった場合、48 週まで投与する) に従って、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与期間を 48 週間とした

2. 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 3 剤併用¹⁵⁾

ジェノタイプ I かつ高ウイルス量 (コバス TaqMan HCV「オート」: 5.0 Log IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として、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 (初回治療及び前治療再燃患者では 24 週間投与、前治療無効患者では 48 週間投与) の 3 剤併用による臨床試験を実施した。投与終了後 12 週及び 24 週の HCV RNA 陰性化率は、初回治療患者でいずれも 91.7% (22/24 例)、前治療再燃患者でそれぞれ 100.0% (29/29 例) 及び 96.6% (28/29 例)、前治療無効患者でそれぞれ 38.5% (10/26 例) 及び 38.5% (10/26 例) であった。

表 9 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (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 3 剤併用)

	HCV RNA 陰性化率	
	投与終了後 12 週	投与終了後 24 週
前治療歴		
初回治療 ^{*1}	91.7% (22/24 例)	91.7% (22/24 例)
前治療再燃 ^{*1}	100.0% (29/29 例)	96.6% (28/29 例)
前治療無効	38.5% (10/26 例)	38.5% (10/26 例)

*1 投与継続基準に従って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期間を 48 週間とした患者はいなかった

【薬効薬理】

1. 作用機序³⁹⁾

シメプレビルは、HCV の複製に必須である NS3/4A プロテアーゼを阻害する。HCV genotype 1a 及び 1b の NS3/4A プロテアーゼ活性に対するシメプレビルの酵素阻害定数 (K_i) は、それぞれ 0.5 及び 1.4 nmol/L であった。

2. *In vitro* 抗 HCV 活性^{40), 41), 42)}

レポーター遺伝子を組み込んだ HCV genotype 1b レプリコン細胞の RNA 複製に対するシメプレビルの 50% 及び 90% 有効濃度 (EC₅₀ 及び EC₉₀) は、それぞれ 9.4 及び 19 nmol/L であった。HCV genotype 1a 及び 1b 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 fold change (FC: 臨床分離株に対するシメプレビルの EC₅₀ / 野生株に対するシメプレビルの EC₅₀) は、それぞれ 1.4 及び 0.4 であった。Q80K の遺伝子多型を持つ genotype 1a 及び 1b 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 FC は、それぞれ 11 (33 株) 及び 8.4 (2 株) であった。HCV genotype 2, 3 及び 4 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 FC は、それぞれ 25 (4 株)、1014 (2 株) 及び 0.3 (8 株) であった。50% ヒト血清添加時のシメプレビルの EC₅₀ は、2.4 倍であった。シメプレビルとインターフェロン、リバビリン、NS5A 阻害薬又は NS5B 阻害薬との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

3. 薬剤耐性^{41), 43), 44)}

HCV genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いたシメプレビルの *in vitro* 耐性発現試験において、シメプレビルによって選択された 96% のアミノ酸配列は、NS3 プロテアーゼ領域の 43, 80, 155, 156 及び 168 位に 1 箇所以上の変異が認められた。このうち D168 の変異が最も高頻度に見られた (78%)。部位特異的変異 (SDM: site directed mutant) 及び臨床分離株のレプリコン細胞を用いたシメプレビルの抗ウイルス活性を検討したところ、43, 80, 122, 155, 156 及び 168 位のアミノ酸変異によってシメプレビルに対する感受性低下がみられた。D168A/V 及び R155K の変異は、シメプレビルに対して高度耐性 (FC ≥ 50)、Q80K/R, S122R 及び D168E の変異は軽度耐性 (FC > 2 ~ < 50) であり、Q80G/L 及び S122G/N/T のアミノ酸変異は感受性に影響を及ぼさなかった (FC ≤ 2)。シメプレビルの抗ウイルス活性に大きな影響を及ぼさない 80, 122, 155 及び 168 位アミノ酸の単独変異も、多重変異によってシメプレビルに対して高度耐性 (FC ≥ 50) がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シメプレビルナトリウム (JAN)

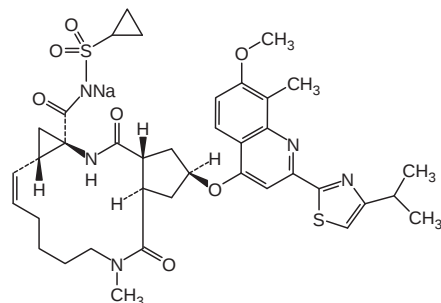
化学名:

Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-hexadecahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*-carbonyl]azanide

分子式：C₃₈H₄₆N₅NaO₇S₂

分子量：771.92

化学構造式：



性 状：白色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミド及びアセトンに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数：D>1.07×10⁴（1-オクタノール/pH2.0 クエン酸緩衝液）

D>1.07×10⁴（1-オクタノール/pH4.0 クエン酸塩緩衝液）

D>1.07×10⁴（1-オクタノール/pH7.0 リン酸緩衝液）

【取り扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包 装】

14 カプセル（7 カプセル×2）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) エファビレンツ又はラルテグラビルとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C123）
- 2) リファンピシンとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C105）
- 3) リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C104）
- 4) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C115）
- 5) シクロスポリン及びタクロリムスの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討（社内資料 C120）
- 6) アトルバスタチン又はシンバスタチンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討（社内資料 HPC1006）
- 7) ジゴキシン又はロスバスタチンとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C108）
- 8) シメプレビルの生殖発生毒性試験（社内資料 NC188）
- 9) シメプレビルの生殖発生毒性試験（社内資料 NC189）
- 10) シメプレビルの生殖発生毒性試験（社内資料 NC224）
- 11) シメプレビルの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（社内資料 HPC1007）
- 12) 国内第 III 相試験成績（社内資料 HPC3003）
- 13) 国内第 III 相試験成績（社内資料 HPC3004）
- 14) 国内第 III 相試験成績（社内資料 HPC3008）
- 15) 国内第 III 相試験成績（社内資料 HPC3010）
- 16) シメプレビルの薬物動態の検討（社内資料 C113）
- 17) シメプレビルの薬物動態の検討（社内資料 C126）
- 18) 国内第 II 相試験成績（社内資料 C215）
- 19) 海外後期第 II 相試験成績（社内資料 C205）
- 20) 海外後期第 II 相試験成績（社内資料 C206）
- 21) シメプレビルのたん白結合に関する検討（社内資料 NC202）
- 22) 腎機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討（社内資料 FK10224）
- 23) 肝機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討（社内資料 1986_0045257）
- 24) シメプレビルの *in vitro* 代謝酵素に関する検討（社内資料 NC116）
- 25) シメプレビルの薬物動態の検討（社内資料 C103）
- 26) シメプレビルの *in vitro* 酵素誘導に関する検討（社内資料 NC121）
- 27) シメプレビルの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 NC117）

28) シメプレビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 1986_0029247）

29) シメプレビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 NC275）

30) シメプレビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 NC239）

31) シメプレビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 NC242）

32) シメプレビルの細胞膜透過性に関する検討（社内資料 NC113）

33) シメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C107）

34) リルビリン又はテノホビルとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C114）

35) エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C124）

36) エシタロプラムとシメプレビルの相互作用の検討（社内資料 C112）

37) メサドンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討（社内資料 C110）

38) シメプレビルの QT 間隔に対する作用の検討（社内資料 C117）

39) HCV NS3/4A プロテアーゼに対するシメプレビルの酵素阻害作用（社内資料 BiochemActivity-AVMR）

40) HCV レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用（社内資料 Replicon-AVMR）

41) HCV 臨床分離株レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用（社内資料 ClinicalIsolates-AVMR）

42) シメプレビルと他の抗 HCV 薬との併用作用（社内資料 Combination-AVMR）

43) シメプレビルに対する *in vitro* 耐性発現試験（社内資料 IVS-AVMR）

44) 部位特異的変異レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用（社内資料 SDM-AVMR）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
AN

janssen

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠	3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	4
1.8.2.1 用法・用量（案）	4
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠	4
1.8.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	7
1.8.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）	7
1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	7
1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	8
1.8.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	8
1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	8
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠	11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

効能・効果（案）は、主に、Genotype 1 型高ウイルス量（血漿中 HCV RNA が 5.0 Log IU/mL 以上）の C 型慢性肝炎の初回治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者を対象として、TMC435 100 mg 1 日 1 回をペグインターフェロンアルファ-2a（PegIFN α -2a）及びリバビリン（RBV）と併用投与した国内第 III 相試験（HPC3003, HPC3008 及び HPC3004 試験）により、有効性及び忍容性が確認されたことに基づいて設定した。国内第 III 相試験の結果を以下に示す【2.7.3.3.2.1(1)】 【2.7.6.30】 【2.7.6.31】 【2.7.6.32】。

- ・ 初回治療例の投与終了時及び投与終了後 12 週の持続的ウイルス陰性化率（SVR12 率；主要評価項目）は、TMC435 群 88.6%，プラセボ群 61.7%であった。年齢及び *IL28B* 遺伝子多型を層別因子として調整した補正值の群間差は統計学的に有意（ $p < 0.0001$, Cochran-Mantel-Haenszel 検定）であり、プラセボ群に対する TMC435 群の優越性が検証された（HPC3003 試験）。
- ・ 前治療再燃例の SVR12 率（主要評価項目）は 95.9%であり、前治療再燃例に対するペグインターフェロン（PegIFN）及び RBV の 48 週投与による再治療の臨床成績に基づく期待有効率〔投与終了時及び投与終了後 24 週の持続的ウイルス陰性化率（SVR24 率）：50%〕と比べて、明らかに高いことが示された（ $p < 0.0001$ ；HPC3008 試験）。
- ・ 前治療無効例の SVR12 率（主要評価項目）は、TMC435 12 週群 52.8%，TMC435 24 週群 35.8%であり、前治療無効例に対する PegIFN 及び RBV の 72 週投与による再治療の臨床成績に基づく期待有効率（SVR24 率：14%）と比べて、いずれの群も明らかに高いことが示された（TMC435 12 週群 $p < 0.0001$, TMC435 24 週群 $p = 0.0001$ ；HPC3004 試験）。
- ・ いずれの被験者集団（初回治療例、前治療再燃例及び前治療無効例）でも、TMC435 100 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したときの忍容性は良好であった（HPC3003, HPC3008 及び HPC3004 試験）。

国内第 III 相試験に組み入れた被験者の HCV genotype は、ほとんどが 1b であり、1a は少数であったものの、有効性が認められた（TMC435 群の Genotype 1a の被験者で SVR12 を達成した被験者は、初回治療例 2/2 例、前治療再燃例 1/1 例、前治療無効例 1/4 例）。一方、Genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験（C205 及び C206 試験）では、Genotype 1a の被

験者の割合は、C205 試験で 45.2%（173/383 例）、C206 試験で 41.3%（188/455 例）であり、TMC435 150 mg 1 日 1 回を PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与することにより、Genotype 1a 及び 1b のいずれの被験者でも、プラセボ（PegIFN α -2a 及び RBV 投与）群より高い SVR 率が示された【2.7.3.3.3(3)】。これらの海外第 II 相試験の結果は、国内試験の結果を裏付けるものであった。そのため、Genotype 1a の国内 C 型慢性肝炎患者に対しても同様の有効性が期待できると考え、Genotype 1a の C 型慢性肝炎についても効能・効果（案）に含めた。

血漿中 HCV RNA が 5.0 Log IU/mL 未満（低ウイルス量）の患者に関しては、国内第 III 相試験では対象としていない。血漿中 HCV RNA が 4.0 Log IU/mL を超える C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験（C206 試験）でも、組み入れられた低ウイルス量の患者は 5 例（前治療再燃例 1 例及び前治療部分反応例 4 例）のみであった（Breakthrough が認められた前治療部分反応例 1 例を除いて、残り 4 例は SVR24 を達成した）【2.5.4.4.6.2】。しかし、再治療を要する低ウイルス量の患者に対する治療法は限られており、TMC435 により新たな治療機会を提供できると考え、効能・効果（案）の既治療患者では、高ウイルス量の患者に限定しなかった。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a（遺伝子組換え）又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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 『100 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間』の設定根拠

TMC435 の用法・用量に関して、海外で先行して検討を開始した。海外では、TMC435 単剤投与、並びに TMC435、PegIFN α -2a 及び RBV の短期間併用投与による抗ウイルス効果を Genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者を対象に検討した C201 試験の結果に基づいて、その後の海外臨床試験では、TMC435 を PegIFN 及び RBV と併用投与することとし、TMC435 の検討用量の上限を 150 mg 1 日 1 回と設定した【2.7.3.4.1(1)】。

国内で C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験を開始する前に、日本人及び外国人の健康成人での血漿中 TMC435 の AUC_{24h} を比較したところ、日本人健康成人に TMC435 100 mg, 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき（C109 試験）の AUC_{24h} は、外国人健康成人（C101 試験）と比較して、それぞれ 2.27, 1.13 及び 1.62 倍高値を示した。そのため、海外臨床試験での TMC435 の検討用量の上限（150 mg 1 日 1 回）と同程度の AUC_{24h} が得られると推定される 100 mg 1 日 1 回を、国内での TMC435 の検討用量の上限とした。

国内では、まず、Genotype 1 型の C 型慢性肝炎の初回治療患者を対象に、TMC435 の用量を 50 又は 100 mg 1 日 1 回、TMC435 の投与期間を 12 又は 24 週間とした第 II 相試験（C215 試験）を実施した。C215 試験の結果を下記に示す【2.7.3.2.2(1)】【2.7.6.27】。

・ コントロール（PegIFN α -2a 及び RBV）群と比べて、TMC435 群で高い SVR24 率が得られた。

- ・ TMC435 の用量（50 又は 100 mg）及び TMC435 の投与期間（12 又は 24 週間）と SVR 率に一定の傾向は認められなかった。
- ・ TMC435 50 mg 群と比べて、TMC435 100 mg 群で早期の抗ウイルス効果がやや高かった。
- ・ TMC435 50 mg 又は 100 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与したときの忍容性は良好であった。血中ビリルビン値の軽度増加が TMC435 群で認められたが、TMC435 投与期間終了後に、いずれもベースライン値程度まで回復した。

そこで、国内第 III 相試験での TMC435 の用法・用量を 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与とした。ただし、前治療無効患者を対象とした HPC3004 試験では、前治療無効例が、初回治療例及び前治療再燃例と比べて IFN 療法に対する反応性が低いことを考慮し、TMC435 の投与期間を 12 又は 24 週間として、前治療無効例に対する TMC435 の投与期間を探索的に検討することとした。

20 歳以上の C 型慢性肝炎患者を対象に TMC435 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与の有効性及び安全性を検討した国内第 III 相試験の下記結果に基づいて、TMC435 の用法・用量（案）を『通常、成人にはシメプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする』と設定した【2.7.3.3.2.1(1)1】【2.7.3.3.2.1(1)2】【2.7.6.30】【2.7.6.31】【2.7.6.32】【2.7.6.33】。

- ・ 初回治療例に TMC435 100 mg 1 日 1 回を PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与したときの SVR12 率（主要評価項目）は、TMC435 群 88.6%，プラセボ群 61.7%であった。年齢及び *IL28B* 遺伝子多型を層別因子として調整した補正值の群間差は統計学的に有意（ $p < 0.0001$ ，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）であり、プラセボ群に対する TMC435 群の優越性が検証された（HPC3003 試験）。
- ・ 前治療再燃例に TMC435 100 mg 1 日 1 回を PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与したときの SVR12 率（主要評価項目）は 95.9%であり、前治療再燃例に対する PegIFN 及び RBV の 48 週投与による再治療の臨床成績に基づく期待有効率（SVR24 率：50%）と比べて、明らかに高いことが示された（ $p < 0.0001$ ；HPC3008 試験）。
- ・ 前治療無効例に TMC435 100 mg 1 日 1 回を PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与したときの SVR12 率（主要評価項目）は、TMC435 12 週群 52.8%，TMC435 24 週群 35.8%であり、前治療無効例に対する PegIFN 及び RBV の 72 週投与による再治療の臨床成績に基づく期待有効率（SVR24 率：14%）と比べて、いずれの群も明らかに高いことが示された（TMC435 12 週群 $p < 0.0001$ ，TMC435 24 週群 $p = 0.0001$ ；HPC3004 試験）。なお、前治療無効例に対して、TMC435 の投与期間を 24 週に延長しても、SVR 率の向上は期待できないことが示唆された（SVR12 率：TMC435 12 週群 52.8%，TMC435 24 週群 35.8%）。
- ・ 初回治療例、前治療再燃例及び前治療無効例に TMC435 をペグインターフェロンアルファ-2b（PegIFN α -2b）及び RBV と併用したときの SVR12 率は、TMC435 を PegIFN α -2a 及び RBV と併用した国内第 III 相試験と大きな違いは認められなかった（初回治療例 91.7%，前治療再燃例 100%，前治療無効例 38.5%；HPC3010 試験）。
- ・ C 型慢性肝炎患者に TMC435 100 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与したときの忍容性は、いずれの被験者集団（初回治療例、前治療再燃例及び前治療無効例）でも、併用する PegIFN の種類（PegIFN α -2a 又は PegIFN α -2b）にかかわらず、良好であると考えられた。

なお、国内（C215 試験）と海外（C205 及び C206 試験）の第 II 相試験の結果を比較したところ、下記のとおり、国内での TMC435 の用法・用量（案）を支持する結果が得られている

【2.7.3.2.2】 【2.7.6.27】 【2.7.6.28】 【2.7.6.29】 【2.7.2.3.1.9(1)】 【2.7.2.3.3.2】。

- ・ 日本人 C 型慢性肝炎の初回治療患者（C215 試験）に TMC435 100 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与したときの SVR12 率は 79.2～92.3%，外国人 C 型慢性肝炎の初回治療患者（C205 試験）に TMC435 150 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与したときの SVR12 率は 80.5～86.1%であり、日本人及び外国人の初回治療患者での SVR 率に大きな違いはないと考えられた。
- ・ 日本人 C 型慢性肝炎患者（C215 試験）に TMC435 100 mg 1 日 1 回を 12 又は 24 週間投与したときと、外国人 C 型慢性肝炎患者（C205 及び C206 試験）に TMC435 150 mg 1 日 1 回を 12, 24 又は 48 週間投与したときの忍容性は良好であると考えられた。
- ・ 日本人 C 型慢性肝炎患者（C215 試験）に TMC435 100 mg 1 日 1 回を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{24h} は、それぞれ、4072 ng/mL 及び 60197 ng・h/mL であり、外国人 C 型慢性肝炎患者（C205 及び C206 試験）に TMC435 150 mg 1 日 1 回を反復投与したときの C_{max} （4394 ng/mL 及び 3953 ng/mL）及び AUC_{24h} （70090 ng・h/mL 及び 59810 ng・h/mL）と同程度であった。
- ・ 日本人 C 型慢性肝炎患者（C215 試験）に TMC435 50 mg 又は 100 mg 1 日 1 回を反復投与したときと、外国人 C 型慢性肝炎患者に TMC435 75 mg 若しくは 150 mg 1 日 1 回（C205 試験）、又は TMC435 100 mg 若しくは 150 mg 1 日 1 回（C206 試験）を反復投与したときの AUC_{24h} と総ビリルビンのベースラインからの最大変化量の関係は類似していた。

海外第 III 相試験の中間解析の結果からも、初回治療患者（C208 及び C216 試験）及び前治療再燃患者（HPC3007 試験）のいずれの被験者集団でも、TMC435 150 mg 群の SVR12 率は、プラセボ群と比べて、統計学的に有意に高い値が得られ、忍容性も良好であることが示されている

【2.7.3.2.4】 【2.7.6.34】 【2.7.6.35】 【2.7.6.36】。

1.8.2.2.2 『PegIFN 及び RBV と併用すること』の設定根拠

上述のとおり、TMC435 単剤投与、並びに TMC435、PegIFN α -2a 及び RBV の短期間併用投与による抗ウイルス効果を Genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者を対象に検討した C201 試験の結果に基づいて、その後の海外臨床試験では、TMC435 を PegIFN 及び RBV と併用投与することとした【2.7.3.4.1(1)】。そのため、C 型慢性肝炎患者を対象とした国内外の臨床試験では、TMC435 を PegIFN 及び RBV と併用し、PegIFN 及び RBV の用量は、2 剤併用療法において承認されているそれぞれの添付文書に準じた【2.7.3.4.2】。

TMC435 を PegIFN α -2a 及び RBV と併用投与した国内第 III 相試験（HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験）、並びに TMC435 を PegIFN α -2b 及び RBV と併用投与した国内第 III 相試験（HPC3010 試験）により、有効性及び忍容性が確認された（1.8.2.2.1）ため、『本剤は、ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）又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。』とした。

1.8.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

1. 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び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。
2. 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. 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。

1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

(1) 効能・効果に関連する使用上の注意（案）1 の設定根拠

TMC435 を使用する前に、C 型慢性肝炎の診断を行う必要がある旨を注意喚起するために設定した。

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意（案）2 の設定根拠

初回治療患者に対する使用は、高ウイルス量の患者に限定されている旨を注意喚起するために設定した。

(3) 効能・効果に関連する使用上の注意（案）3 の設定根拠

他の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法が行われた患者に TMC435 を投与した経験はない。そのため、これらの患者に対する TMC435 投与の可否は、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判断するように注意喚起するために設定した。

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

- 1) 本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又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が、最初の 12 週間は 3 剤併用投与し、続く 12 週間はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンによる 2 剤併用投与を実施すること。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初期の治療効果に応じて、この 2 剤併用投与を更に 24 週間投与することを考慮する。ただし、本剤と併用する場合、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンの総投与期間は 48 週を超えないこと。
- 3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため、治療中止を考慮すること。
- 4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止した場合には、本剤の投与を再開しないこと。
- 5) ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、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量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用に当たっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。

1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

(1) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）1 の設定根拠

国内では、C 型慢性肝炎患者に TMC435 を単独投与した経験はなく、海外でも、TMC435 を単独投与したときの有効性及び安全性の成績は限られているために設定した。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）2 の設定根拠

国内第 III 相試験において、多くの被験者が response-guided therapy（RGT）基準に従って、PegIFN 及び RBV の投与を 24 週で終了し〔初回治療例で 91.7～91.9%（HPC3003 及び HPC3010 試験）、前治療再燃例で 95.9～96.6%（HPC3008 及び HPC3010 試験）、前治療無効例で 73.6～81.1%（HPC3004 試験）〕、これらの被験者での SVR12 率は、初回治療例で 90.9～92.0%、前治療再燃例で 95.7～100%、前治療無効例でも 48.7～60.5%であった【2.7.3.4.2】。

これらの結果から、併用する PegIFN の種類（PegIFN α -2a 又は PegIFN α -2b）にかかわらず、いずれの患者集団（初回治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者）に対しても、多くの患者で 24 週の PegIFN 及び RBV の投与で SVR が得られると考え、『最初の 12 週間は 3 剤併用投与

し、続く 12 週間はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え），及びリバビリンによる 2 剤併用投与を実施すること』とした。

しかし、前治療無効例の再燃率は、多くの被験者が RGT 基準に従って PegIFN 及び RBV の投与を 24 週で終了した HPC3004 試験で 38.6～51.1%であった。これに対して、RGT 基準を適用せず、PegIFN 及び RBV を 48 週投与としたときの再燃率は、HPC3010 試験の前治療無効例で 26.7%，C206 試験の TMC435 150 mg 群では、前治療部分反応例で 0～10.0%，前治療無反応例で 18.2～41.7%であり、HPC3004 試験より低い傾向が認められた。そのため、前治療無効患者に対しては、PegIFN 及び RBV の投与を 48 週とすることにより、再燃率を抑え、SVR 率を向上させる可能性が示唆された【2.7.3.4.2】。さらに、TMC435 と同様に強力なプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル[®]の米国添付文書（INCIVEK[®] USPI）¹⁾では、PegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法の際の PegIFN 及び RBV の投与期間を、前治療部分反応患者及び前治療無反応患者に対しては 48 週としており、米国肝臓学会のガイドライン²⁾でも、前治療無反応患者に対しては、PegIFN 及び RBV の投与期間の短縮を推奨していない。

一方、初回治療患者及び前治療再燃患者に対しては、テラプレビルと併用する際の PegIFN 及び RBV の投与期間を、投与 12 週に血中 HCV RNA が陰性化しても、投与 4 週に血中 HCV RNA が陰性化していない場合は、48 週とすることを推奨している²⁾。また、日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドライン³⁾では、従来の PegIFN 及び RBV の併用療法に関しても、線維化進展例や高齢の女性の場合、再燃率を抑えるために、通常 48 週の投与を 72 週まで延長することも選択肢としている。これらのガイドラインの記載に基づき、初回治療患者及び前治療再燃患者でも、患者の背景因子及び初期の治療効果に応じて、48 週の PegIFN 及び RBV の投与を考慮する余地があると考えた。

以上、TMC435 の臨床試験の結果、並びにテラプレビルを用いた 3 剤併用療法及び既存の PegIFN 及び RBV の併用療法に対するガイドラインの推奨に基づいて、TMC435 と併用する際の PegIFN 及び RBV の投与期間については、『患者の治療歴や背景因子、及び初期の治療効果に応じて、この 2 剤併用投与を更に 24 週間投与することを考慮する』とした。

また、国内外の TMC435 の臨床試験では、PegIFN 及び RBV の投与期間は最長 48 週間であったため、『本剤と併用する場合、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え），及びリバビリンの総投与期間は 48 週を超えないこと』とした。

(3) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）3 の設定根拠

国内第 III 相試験では、投与中の抗ウイルス効果が不十分であり、SVR を達成する可能性が低いと考えられる被験者に、不必要な投与を継続することを回避するために、4、12、24 及び 36 週にウイルス学的中止基準を設定した。特に、当該被験者にプロテアーゼ阻害薬の投与を継続し、薬剤耐性変異の発現・進展リスクを高めることを防ぐために、TMC435 の投与を中止する基準を 4 及び 12 週に設定した【2.7.3.1.2.5(4)】。

国内第 III 相試験では、TMC435 群でウイルス学的中止基準に合致した被験者は 22 例であり、そのうち 11 例が 4 週の基準（血漿中 HCV RNA が 3.0 Log IU/mL を超えた場合、TMC435 の投与を中止する）に合致した。4 週以降のウイルス学的中止基準のみに合致した被験者のほとんど

（8/11 例）は、Breakthrough 例（投与期間中の最低値と比べて、血漿中 HCV RNA の増加量が 1.0 Log IU/mL を超えた被験者、又は血漿中 HCV RNA が 1.2 Log IU/mL 未満又は陰性化となった後に 2.0 Log IU/mL を超えた被験者）であった【2.7.3.3.2.3】。これらの 4 週の基準に合致した被験者（TMC435 投与を中止し、PegIFN 及び RBV の投与を継続した被験者）及び Breakthrough 例は、いずれも SVR を達成しなかった。また、12 週で血漿中 HCV RNA が陰性化しなかった被験者 20 例も SVR を達成しなかった【5.3.5.1.5】【5.3.5.2.1】【5.3.5.2.2】【5.3.5.2.3】。

以上の結果に基づいて、治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合は、治療を継続しても SVR を得られる可能性は少ないと考えられるため、『治療中止を考慮すること』とした。

(4) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）4 の設定根拠

副作用や治療効果不十分により TMC435 の投与を中止した患者に対して、TMC435 による治療を再度行うことは、リスク・ベネフィットの観点から好ましくないと考えたため、設定した。

(5) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）5 の設定根拠

国内外の臨床試験では、PegIFN 及び RBV の用法・用量、用量調節は、各製品の添付文書に準じて実施したため、設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 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。	本剤はC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善を効能・効果とするNS3/4Aセリンプロテアーゼ阻害剤である。適切に診断された患者に対して使用する必要があるため、設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2) エファビレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者については、アレルギー反応等があらわれる可能性があることから設定した。 2) これら薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 血中総ビリルビンが高値の患者〔血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 2) 中等度以上の肝機能障害患者〔 C_{max} 及びAUCが上昇することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。〕	1) 国内臨床試験の対象患者及び当該事象の発現状況を考慮し設定した。 2) 外国の臨床薬理試験成績に基づき設定した。
2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与は、ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）又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投与するため、各製品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) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロンアルファ-2a、2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。〔「その他の注意」の項参照〕 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。	1) 左記の薬剤を併用することから、これらの添付文書に基づき設定した。 2) 光線過敏症が報告されているため、光線への曝露に関する注意喚起を設定した。 3) 血中ビリルビン値の上昇が報告されているため、注意喚起を設定した。
3. 相互作用 シメプレビルは主にCYP3Aにより代謝される。シメプレビルはトランスポーター〔P糖蛋白（P-gp）、OATP1B1〕の基質であり、また、CYP3A、P-gp及びOATP1B1を阻害する。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤の薬理作用及び薬物動態学的作用、外国の臨床薬理試験成績に基づき設定した。 国内において販売されていない薬剤及び併用により本剤又は併用薬剤の血漿中又は血中濃度に影響を与えないとされている薬剤については記載しないこととした。

使用上の注意（案）			設定根拠
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	
エファビレンツ ストックリン リファンピシン リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A(4)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	
強力な CYP3A 阻害作用 リトナビル ダルナビル/リトナビル クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コビススタットを含む薬剤等	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200mg 1 日 1 回とリトナビル 100mg 1 日 2 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。 本剤 50mg 1 日 1 回とダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1 日 1 回を併用したとき、本剤 150mg 1 日 1 回単独投与したときと比べて、本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
ミルクシスル（マリアアザミ）含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		
他の HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンプレナビル ロピナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。	

使用上の注意（案）			設定根拠
2) 併用注意（併用に注意すること）（続き）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
他の非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビル ネビラビン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		
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	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		
デキサメタゾン（全身性）	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		
エリスロマイシン	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 150mg 1 日 1 回とエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.5 倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は 1.9 倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇する。シクロスポリンの用量調節は必要としないが、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A(4)阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
シルデナフィル タダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。		
トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。		
アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン（全身性） メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血中濃度をモニタリングすること。		

使用上の注意（案）			設定根拠
2) 併用注意（併用に注意すること）（続き）			
シンバスタチン アトルバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OATP1B1 阻害作用及び/又は CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。	
ロスバスタチン プラバスタチン ビタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤の OATP1B1 阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。	
アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用及び/又は P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの排出が阻害される。	
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの薬剤の血中濃度をモニタリングすること。	機序不明	

使用上の注意（案）	設定根拠																				
4. 副作用 C型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（全投与期間）における安全性評価対象症例 436 例中 426 例（97.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。本剤の副作用は、発疹 203 例（46.6%）、そう痒症 105 例（24.1%）、血中ビリルビン増加 97 例（22.2%）、便秘 29 例（6.7%）、光線過敏性反応 8 例（1.8%）であった。（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-2a（遺伝子組換え）又は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)貧血（0.2%）＊：貧血があらわれることがあるので、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の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。 (2)多形紅斑（0.2%）＊：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、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。 ＊：頻度は3剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す 2) その他の副作用 本剤をペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5%以上 10%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘</td><td></td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td>血中ビリルビン増加</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹、そう痒症</td><td></td><td>光線過敏性反応</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>高ビリルビン血症</td><td>ALT 増加</td></tr></table>		10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	胃腸障害		便秘		肝胆道系障害	血中ビリルビン増加			皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応	臨床検査		高ビリルビン血症	ALT 増加	国内臨床試験（C215, HPC3003, 3004, 3008 及び 3010 試験）における本剤の副作用発現状況を元に設定した。また、重大な副作用については、併用する薬剤の添付文書に重大な副作用として記載されている事象のうち国内臨床試験での発現状況を元に設定した。
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満																		
胃腸障害		便秘																			
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加																				
皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応																		
臨床検査		高ビリルビン血症	ALT 増加																		
5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。	高齢者における一般的な注意喚起を設定した。																				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a 又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、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。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。] 本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量（臨床曝露量より低い）では、催奇形性は認められなかった。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量（曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等）から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量（母動物）で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。 2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。]	1)左記の薬剤を併用することから、これらの添付文書に基づき設定した。また、本剤の動物試験の結果に基づき設定した。 2)本剤の動物実験の結果に基づき設定した。																				
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。）	国内外において小児等への使用経験がないため、左記のとおり設定した。																				

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与に関するデータは限られている。健康成人に1日1回400mgを5日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に600mg単回投与及び1日1回400mgを5日間反復投与した場合又はC型慢性肝炎患者に1日1回200mgを4週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。	国内外の臨床試験成績を元に設定した。
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。]	一般的な注意事項として設定した。
10. その他の注意 本剤は<i>in vitro</i>試験で光毒性を示したとの報告がある。	本剤の<i>in vitro</i>試験での結果を元に設定した。

参考文献

- 1) INCIVEKTM (telaprevir) Film Coated Tablets, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Revised: 12/2012.
- 2) Ghany MG, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Oct; 54(4):1433-44.
- 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. C型肝炎治療ガイドライン（第1版）. 2012.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

シメプレビルは、平成 25 年 8 月 23 日、国際一般名（INN）に収載された品目として本邦における医薬品一般的名称（JAN）が通知された。

JAN: (日本名) シメプレビルナトリウム

(英 名) Simeprevir Sodium

化学名：

(日本名)

(シクロプロピルスルフォニル)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[*c*]シクロプロパ[*g*][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12*a*-カルボニル]アザニドナトリウム

(英名)

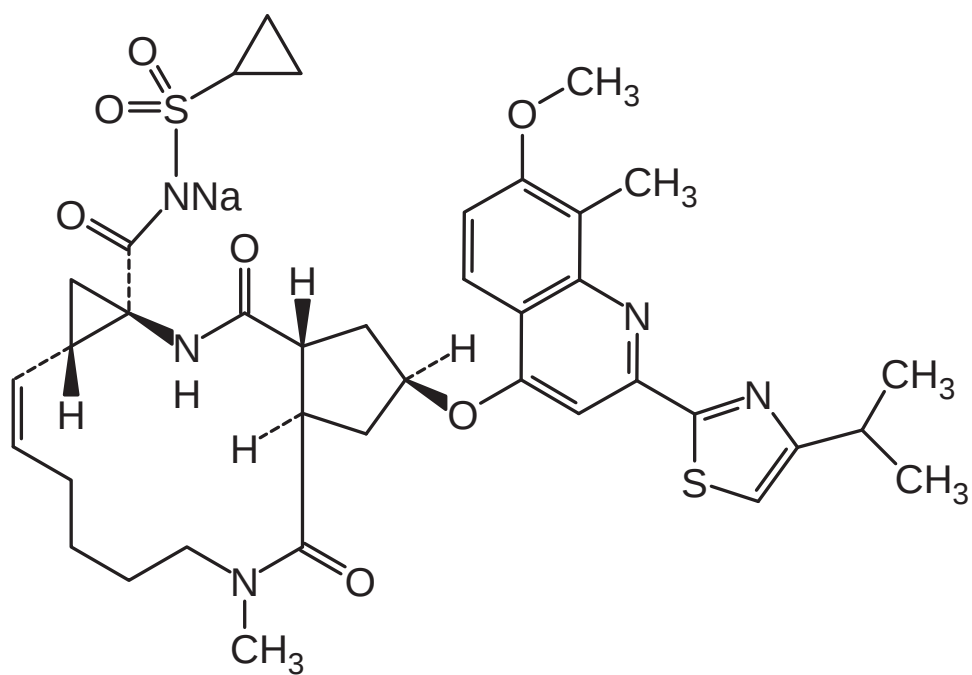
Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-hexadecahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*-carbonyl]azanide

1.9.2 INN

simeprevir

(Recommended INN List 67, WHO Drug Information, p.85, Vol.26, No.1, 2012 に収載)

1.9.3 構造式



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 67

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 67

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

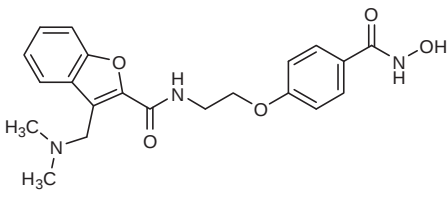
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 67

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula
DCI Recommandée	Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée
DCI Recomendada	Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada
abexinostat abexinostat	3-[(dimethylamino)methyl]-N-{2-[4-(hydroxycarbamoyl)phenoxy]ethyl}-1-benzofuran-2-carboxamide
abexinostat	3-[(diméthylamino)méthyl]-N-{2-[4-(hydroxycarbamoyl)phénoxy]éthyl}-1-benzofurane-2-carboxamide
abexinostat	3-[(dimetilamino)metil]-N-{2-[4-(hidroxicarbamoil)fenoxi]etil}-1-benzofuran-2-carboxamida
	$C_{21}H_{23}N_3O_5$
	
amilomotidum # amilomotide	virus like particle of bacteriophage Q-beta coat protein that is coupled to multiple copies of human beta-amyloid1-6 peptide fragment; reaction products of bacteriophage Q-beta coat protein with human beta-amyloid protein-(1-6)-peptidylglycylglycyl-L-cysteine and 3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-yl)-N-{6-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy]-6-oxohexyl}propanamide
amilomotide	pseudo-particule virale de la capside du phage Q-bêta couplée à plusieurs copies du fragment 1-6 de la protéine bêta-amyloïde humaine; produit obtenu par réaction de la protéine de capside du phage Q-bêta avec la protéine bêta-amyloïde humaine-(1-6)peptidylglycylglycyl-L-cystéine et le 3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-yl)-N-{6-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy]-6-oxohexyl}propanamide
amilomotida	pseudo-partícula viral de cápsida del fago Q-beta acoplada a múltiples copias del fragmento 1-6 de la proteína beta-amiloide humana; producto obtenido por reacción de la proteína de cápsida del fago Q-beta con la proteína beta-amiloide humana-(1-6)peptidilglicilglicil-L-cisteína y el 3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}propanamida

asunaprevirum

asunaprevir

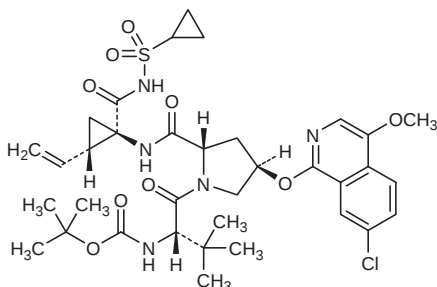
tert-butyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl)carbamoyl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

asunaprévir

(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-méthoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-éthénylcyclopropyl)carbamoyl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate de *tert*-butyle

asunaprevir

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-cloro-4-metoxiisoquinolin-1-il}oxi)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropanosulfonyl)carbamoi]-2-etenilciclopropil}carbamoi)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de *terc*-butilo

C₃₅H₄₆ClN₅O₉S**atecegatranum metoxilum**

atecegatran metoxil

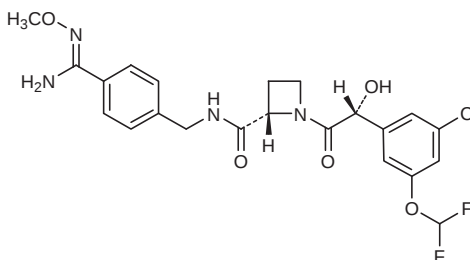
(2*S*)-1-[(2*R*)-2-[3-chloro-5-(difluoromethoxy)phenyl]-2-hydroxyacetyl]-*N*-({4-[(*Z*)-*N*'-methoxycarbamimidoyl]phenyl}methyl)azetidine-2-carboxamide

atécégatran métoxil

(2*S*)-1-[(2*R*)-2-[3-chloro-5-(difluorométhoxy)phényl]-2-hydroxyacétyl]-*N*-({4-[(*Z*)-*N*'-méthoxycarbamimidoyl]phényl}méthyl)azétidine-2-carboxamide

atecegatrán metoxilo

(2*S*)-1-[(2*R*)-2-[3-cloro-5-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxiacetil]-*N*-({4-[(*Z*)-*N*'-metoxicarbamidoil]fenil}metil)azetidina-2-carboxamida

C₂₂H₂₃ClF₂N₄O₅

avagacestatum

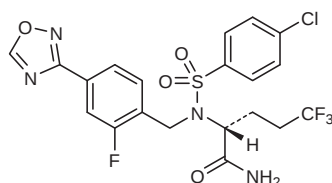
avagacestat

(2*R*)-2-(4-chloro-*N*-{[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methyl}benzenesulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamide

avagacestat

(2*R*)-2-(4-chloro-*N*-{[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phényl]méthyl}benzenesulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamide

avagacestat

(2*R*)-2-(4-cloro-*N*-{[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenil]metil}bencenosulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida $C_{20}H_{17}ClF_4N_4O_4S$ **besifovirum**

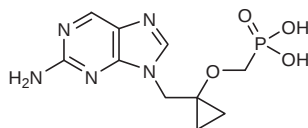
besifovir

[[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]cyclopropyl}oxy)methyl]phosphonic acid

bésifovir

acide [[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)méthyl]cyclopropyl}oxy)méthyl]phosphonique

besifovir

ácido [[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi]metil]fosfónico $C_{10}H_{14}N_5O_4P$ **bitopertinum**

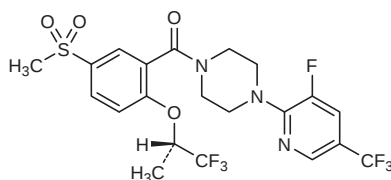
bitopertin

{4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}[5-(methanesulfonyl)-2-[[2*S*]-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxy}phenyl]methanone

bitopertine

{4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]pipérazin-1-yl}[5-(méthanesulfonyl)-2-[[2*S*]-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxy}phényl]méthanone

bitopertina

{4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}[5-(metanosulfonil)-2-[[2*S*]-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxy}fenil]metanona $C_{21}H_{20}F_7N_3O_4S$ 

blosozumabum #

blosozumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclerostin)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-444) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-24*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 hinge S10>P (226), CH3 K120>del (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (84.00%) -IGKJ1*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (224-224'':227-227'')-bisdisulfide dimer

blosozumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclérostine)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-24*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 charnière S10>P (226), CH3 K120>del (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (84.00%) -IGKJ1*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (224-224'':227-227'')-bisdisulfure

blosozumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (esclerostina)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-444) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV1-24*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 bisagra S10>P (226), CH3 K120>del (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (84.00%) -IGKJ1*01 Q120>G (100)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (224-224'':227-227'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGFPIK DTFQHWVRQA PGKGLEWMGW 50
SDPEIGDTEY ASKFQGRVTM TEDTSTDATY MELSSLRSED TAVYYCATGD 100
TTYKFDFWQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGKTKYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTL 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCVMHEAL HNHYTQKSL LSLG 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVH TAVAWYQQK GKAPKLLIYW 50
ASTRWIGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQ YSDYPWTFEG 100
GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 145-201 259-319 365-423
22"-96" 145"-201" 259"-319" 365"-423"
Intra-L 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L 132-214' 132"-214"
Inter-H-H 224-224" 227-227"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
295, 295"

brodalumabum #

brodalumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17RA (interleukin 17 receptor A, CD217)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (117-442)], (130-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-15*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfide dimer

brodalumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17RA (récepteur A de l'interleukine 17, CD217)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (117-442)], (130-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-15*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (218-218":219-219":222-222":225-225")-tétrakisdisulfure

brodalumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[IL17RA (receptor A de la interleukina 17 de *Homo sapiens*, CD217)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (117-442)], (130-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-15*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	RYGISWVRQA	PGQGLEWMGW	50
ISTYSGNTNY	AQKLQGRVTM	TTDTSTSTAY	MELRSLRSD	TAVYYCARRQ	100
LYFDYWGGT	LVTVSSASTK	GPSVFPLAPC	SRSTSESTAA	LGCLVKDYFP	150
EPVTVSWNSG	ALTSQVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	NFGTQTYTCN	200
VDHKPSNTKV	DKTVERKCCV	ECPPCPAPPV	AGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	250
TPEVTCVVVD	VSHPDPEVQF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	FNSTFRVSV	300
LTVDVHQLDNL	GKEYKCKVSN	KGLPAPIEKT	ISKTKGQPRE	PQVYTLPPSR	350
EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTP	PMLDSGDSFF	400
LYSKLTVDK	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK	442

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVMTQSPAT	LSVSPGERAT	LSCRASQSVS	SNLAWFQKP	GQAPRPLIYD	50
ASTRATGVPA	RFSGSGSGTD	FTLTISLQS	EDFAVYYCQ	YDNWPLTFGG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKKH	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	143-199	256-316	362-420
	22"-96"	143"-199"	256"-316"	362"-420"

Intra-L	23'-88'	134'-194'
	23"'-88'"	134"'-194'"

Inter-H-L	130-214'	130"-214'"
-----------	----------	------------

Inter-H-H	218-218"	219-219"	222-222"	225-225"
-----------	----------	----------	----------	----------

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

292, 292"

cabozantinibum

cabozantinib

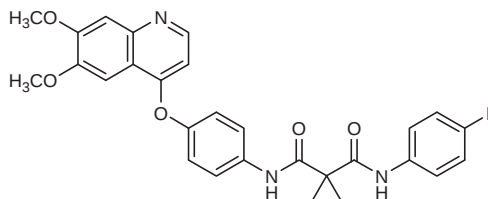
N-{4-[(6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy]phenyl}-*N'*-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

cabozantinib

N-{4-[(6,7-diméthoxyquinoléin-4-yl)oxy]phényl}-*N'*-(4-fluorophényl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

cabozantinib

N-{4-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]fenil}-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida



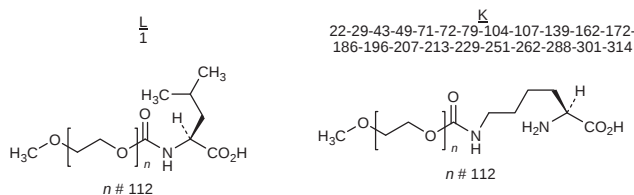
pegylated *Escherichia coli* asparaginase;
[27-alanine,64-aspartic acid,252-threonine,263-asparagine]-
L-asparaginase 2 (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase II)
Escherichia coli (strain K12) tetramer α_4 , carbamates with α -carboxy-
 ω -methoxypolyp(oxethylene)

asparaginase d'*Escherichia coli* pégylée;
carbammates entre le tétramère α_4 de [27-alanine,64-acide
aspartique,252-thréonine,263-asparagine]-L-asparaginase 2 (EC
3.5.1.1, L-asparagine amidohydroxylase II) d'*Escherichia coli* (souche
K12) et le α -carboxy- ω -méthoxypropyl(oxéthylène)

asparaginasa de *Escherichia coli* pegilada;
carbamatos entre el tetrámero α_4 de [27-alanina,64-ácido
aspártico,252-treonina,263-asparagina]-L-asparaginasa 2 (EC
3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa II) de *Escherichia coli* (cepa
K12) y el α -carboxi- ω -metoxipoli(oxi)etileno)

Monomer / Monomère / Monómero

approximately 9 residues are pegylated out of 23 (1 L and 22 K)
 environ 9 résidus sur 23 (1 L et 22 K) sont pegylés
 aproximadamente están pegilados 9 restos de 23 (1L y 22K)



Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
77-105 77'-105' 77'''-105''' 77''''-105''''

cantuzumabum ravtansinum #
cantuzumab ravtansine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MUC1 sialylated carbohydrate, tumour-associated (CA242, cancer antigen 242)], humanized monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (82.00%) -IGKJ3*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (228-228'':231-231'')-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 4 lysyl, to maytansinoid DM4 [*N*²-deacetyl-*N*²-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoate]

For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*

cantuzumab ravtansine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* glycané sialylé de MUC1, associé à des tumeurs (CA242, antigène du cancer 242)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au maytansinoïde DM4; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (82.00%) -IGKJ3*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM4 [*N*²-déacétyl-*N*²-(4-mercapto-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine] via le linker SPDB réductible [4-(2-pyridyldithio)butanoate de *N*-succinimidyle]

Pour la partie *ravtansine*, veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*.

cantuzumab ravtansina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* glicano sialilo de MUC1, asociado al tumor (CA242, antígeno del cancer 242)] anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con el maitansinoide DM4; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (111), L123>T (114)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (82.00%) -IGKJ3*01 V124>L (109), D125>E (110), I126>L (111)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro; conjugado, en 3-4 grupos lisil por término medio, con el maitansinoide DM4 [*N*²-desacetil-*N*²-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante el conector SPDB reducible [*N*-4-(2-piridilditio)butanoato de succinimidilo]

Para la fracción *ravtansina*, se ruega referirse al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*.

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGETVKI SCKASDYTFT YYGMNWVKQA PGQGLKWMGW 50
 IDTTTGEPTY AQKFQGRIF SLETSASTAY LQIKSLKSED TATYFCARRG 100
 PYNWYFDVWG QGTTTVVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
 ICNVNHHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
 DTLNISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
 TYRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPLS VPVTPGEPVS ISCRSSKSL L HSNNGNTLYW FLQRPQGSQP 50
 LLIYRMSNLV SGVPDRFSGS GSGTAFTLRI SRVEAEDVGV YYCLQHLEYP 100
 FTFGPGTKLE LKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
 VQWVKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"

Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23'''-93''' 139'''-199'''
 Inter-H-L 222-219' 222"-219"
 Inter-H-H 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 299, 299"

ceftolozanum ceftolozane

(6*R*,7*R*)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[[[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

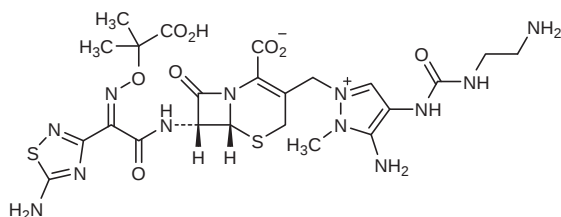
ceftolozane

(6*R*,7*R*)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoéthyl)carbamoyl]amino)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)méthyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[[[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino]acétamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate

ceftolozano

(6*R*,7*R*)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoetil)carbamoi]amino)-1-metil-1*H*-pirazol-2-io-2-il)metil]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxo]imino]acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicio[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato

C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂



cenderitidum cenderitide

natriuretic peptide receptor type B (NPR-B) agonist;
 human C-type natriuretic peptide-(32-53)-peptide (CNP-22) fusion
 protein with eastern green mamba (*Dendroaspis angusticeps*)
 natriuretic peptide-(24-38)-peptide

cendéritide	agoniste du récepteur du peptide natriurétique de type B; peptide natriurétique de type-C humain-(32-53)-peptide (CNP-22) protéine de fusion avec le peptide natriurétique de <i>Dendroaspis angusticeps</i> (mamba vert)-(24-38)-peptide
cenderitida	agonista del receptor del péptido natriurético de tipo B; péptido natriurético de tipo-C humano-(32-53)-péptido (CNP-22) proteína de fusión con el péptido natriurético de <i>Dendroaspis angusticeps</i> (mamba vert)-(24-38)-péptido C ₁₅₈ H ₂₆₃ N ₄₉ O ₅₀ S ₃ GLSKGCFGLK LDRIGSMSGL GCPSLRDPRP NAPSTSA 37 Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro 6-22
cepeginterferonum alfa-2b # cepeginterferon alfa-2b	pegylated human interferon alpha-2b; N ^{2,1} -[4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]butyl]-human interferon alpha-2b
cépeginterféron alfa-2b	interféron alpha-2b humain pégylé; N ^{2,1} -[4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]butyl]-interféron alpha-2b humain
cepeginterferón alfa-2b	interferón alfa-2b humano pegilado; N ^{2,1} -[4-[ω-metoxipoli(oxietileno)]butil]-interferón alfa-2b humano C ₈₆₅ H ₁₃₅₉ N ₂₂₉ O ₂₅₆ S ₉ [C ₂ H ₄ O] _n CDLPQTHSLG SRRTLMLLAQ MRRISLFSCL KDRHDFGFPQ EEFGNQFQKA 50 ETIPVLHEMI QQIFNLFSTK DSSAAWDETL LDKFYTELYQ QLNDLEACVI 100 QGVGVTEPL MKEDSILAVR KYFQRITLYL KEKYSPPCAW EVVRAEIMRS 150 FSLSTNLQES LRSKE 165 Disulfide bridges location / Positions des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 1-98 29-138 Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado C 1 n # 450
conberceptum # conbercept	fusion protein for immune applications (FPIA) comprising <i>Homo sapiens</i> FLT1 (fms-related tyrosine kinase 1, vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1, vascular permeability factor receptor, tyrosine-protein kinase FRT) fragment, fused with <i>Homo sapiens</i> KDR (kinase insert domain receptor, vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2, protein-tyrosine kinase receptor FLK1, CD309) fragment, fused with <i>Homo sapiens</i> immunoglobulin G1 Fc fragment; FLT1, 132-232 precursor fragment (1-101) -KDR, 227-421 precursor fragment (102-296) -glycyl-prolyl-glycyl (297-299) -gamma1 chain H-CH2-CH3 fragment (300-526) [<i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 hinge 6-15 P13>L (307) (300-309), CH2 (310-419), CH3-CH-S (420-526)]; (305-305':308-308')-bisdisulfide dimer

conbercept

protéine de fusion pour applications immunitaires (FPIA) comprenant un fragment d'*Homo sapiens* FLT1 (tyrosine kinase 1 apparentée au fms, récepteur 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, VEGFR1, récepteur du facteur de perméabilité vasculaire, tyrosine-protéine kinase FRT), fusionné à un fragment d'*Homo sapiens* KDR (récepteur à domaine kinase, récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, VEGFR2, récepteur tyrosine-protéine kinase FLK1, CD309), fusionné au fragment Fc de l'*Homo sapiens* immunoglobuline G1; FLT1, fragment 132-232 du précurseur (1-101) -KDR, fragment 227-421 du précurseur (102-296) - glycyL-prolyl-glycyl (297-299) - fragment H-CH2-CH3 de la chaîne gamma1 (300-526) [*Homo sapiens*IGHG1*03 charnière 6-15 P13>L (307) (300-309), CH2 (310-419), CH3-CH-S (420-526)]; dimère (305-305':308-308')-bisdisulfure

conbercept

proteína de fusión para aplicaciones inmunitarias (FPIA) que comprende un fragmento de FLT1 de *Homo sapiens* (tirosina kinasa 1 relacionada con fms, receptor 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGFR1, receptor del factor de permeabilidad vascular, tirosina-protein kinasa FRT), fusionada a un fragmento de KDR de *Homo sapiens* (receptor con dominio kinasa, receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGFR2, receptor tirosina-protein kinasa FLK1, CD309), fusionado al fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens*; FLT1, fragmento 132-232 de precursor (1-101) -KDR, fragmento 227-421 del precursor (102-296) - glicil-prolil-glicil (297-299) - fragmento H-CH2-CH3 de la cadena gamma1 (300-526) [*Homo sapiens*IGHG1*03 bisagra 6-15 P13>L (307) (300-309), CH2 (310-419), CH3-CH-S (420-526)]; dímero (305-305':308-308')-bisdisulfuro

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada

GRPFVEMYSE	IPEIIHMTG	RELVIPCRVT	SPNITVTLKK	FPLDTLIPDG	50
KRIIWDSRKG	FIISNATYKE	IGLLTCEATV	NGHLYKTNYL	THRQTNTIID	100
VVLSPSHGIE	LSVGEKLVN	CTARTELVNG	IDFNWEYPSS	KHQHKKLVNR	150
DLKTQSGSEM	KKFLSTLTID	GVTRSDQGLY	TCAASSGLMT	KKNSTFVRVH	200
EKPFVAFGSG	MESLVEATVG	ERVRIPAKYL	GYPPPEIKWY	KNGIPLESNH	250
TIKAGHVLTI	MEVSERDTGN	YTVILTNPIS	KEKQSHVVSL	VVYVPPGPGD	300
KTHTCPLCPA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVDVSHEDP	350
EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	400
KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	450
FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KATPPVLDS	GSFFLYSKLT	VDKSRWQGN	500
VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK			526

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-chain 27-76 121-182 340-400 446-504

27'-76' 121'-182' 340'-400' 446'-504'

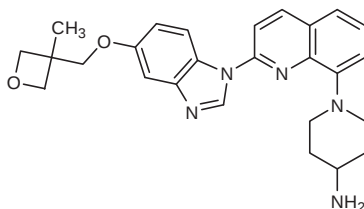
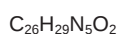
Inter-chains 305-305' 308-308'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
376, 376'

crenezumabum #
crenezumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-*[Homo sapiens* amyloid beta (Aβeta) peptides Aβ42 and Aβ40]), humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-438) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (89.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (107) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG4*01 hinge S10>P (220) (113-438)], (126-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ1*01 [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219'))]; (218-218'':221-221'')-bisdisulfide dimer

crénezumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> peptides <i>bêta-amyloïdes</i> (<i>Abêta</i>) Aβ42 et Aβ40]], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-438) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (89.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (107) [8.8.5] (1-112) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 charnière S10>P (220) (113-438)], (126-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (218-218":221-221")-bisdisulfure																																																																																																																		
crenezumab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[péptidos <i>beta-amiloïdes</i> (<i>Abeta</i>) Aβ42 y Aβ40 de <i>Homo sapiens</i>]], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-438) [VH humanizada (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (89.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (107) [8.8.5] (1-112) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 bisagra S10>P (220) (113-438)], (126-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (<i>Homo sapiens</i> IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dímero (218-218":221-221")-bisdisulfuro																																																																																																																		
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada <table><tr><td>EVQLVESGGG</td><td>LVQPGGSLRL</td><td>SCAASGFTFS</td><td>SYGMSWVRQA</td><td>PGKGL ELVAS</td><td>50</td></tr><tr><td>INSNGGSTYY</td><td>PDSVKGRFTI</td><td>SRDNAKNSLY</td><td>LQMNSLRAED</td><td>TAVYYCASGD</td><td>100</td></tr><tr><td>YWGQGT TTVT</td><td>SSASTKGPSV</td><td>FPLAPCSRST</td><td>SESTAALGCL</td><td>VKDYFPEPVT</td><td>150</td></tr><tr><td>VSWSNGALTS</td><td>GVHTFPAVLQ</td><td>SSGLYSLSV</td><td>VTVPSSSLGT</td><td>KTYTCNV DHK</td><td>200</td></tr><tr><td>PSNTKVDKRV</td><td>ESKYGPCCPP</td><td>CPAPEFLGGP</td><td>SVFLFPKPK</td><td>DTLMISRTP</td><td>250</td></tr><tr><td>VTCVVVDVSQ</td><td>EDPEVQFNWY</td><td>VDGVEVHNAK</td><td>TKPREEQFNS</td><td>TYRVVSVLTV</td><td>300</td></tr><tr><td>LHQDWLNGKE</td><td>YCKKVSNGKL</td><td>PSSIEKTISK</td><td>AKGQPREPQV</td><td>YTLPPSQEEM</td><td>350</td></tr><tr><td>TKNQVSLTCL</td><td>VKGFPYSDIA</td><td>VEVESNGQPE</td><td>NNYKTT PPVL</td><td>DS DGSFFLYS</td><td>400</td></tr><tr><td>RLTVDKSRWQ</td><td>EGNVFSCSVM</td><td>HEALHNHYTQ</td><td>KSLSLSLG</td><td></td><td>438</td></tr></table> Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera <table><tr><td>DIVMTQSPLS</td><td>LPVTPGEPAS</td><td>ISCRSSQSLV</td><td>YSNGD TYLHW</td><td>YLQKPGQSPQ</td><td>50</td></tr><tr><td>LLIYKVS NRF</td><td>SGVPDRFSGS</td><td>GS GTDFTLKI</td><td>SRVEAEDVGV</td><td>YYCSQSTHVP</td><td>100</td></tr><tr><td>WTFGQG TKVE</td><td>IKRTVAAPSV</td><td>FIFPPSDEQL</td><td>KSGTASVVCL</td><td>LNNFY PREAK</td><td>150</td></tr><tr><td>VQWKVDNALQ</td><td>SGNSQESVTE</td><td>QDSKDS TYSL</td><td>SSTLTLSKAD</td><td>YEKHKVYACE</td><td>200</td></tr><tr><td>VTHQGLSSPV</td><td>TKSFNRGEC</td><td></td><td></td><td></td><td>219</td></tr></table> Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro <table><tr><td>Intra-H</td><td>22-96</td><td>139-195</td><td>253-313</td><td>359-417</td></tr><tr><td></td><td>22"-96"</td><td>139"-195"</td><td>253"-313"</td><td>359"-417"</td></tr><tr><td>Intra-L</td><td>23'-93'</td><td>139'-199'</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>23'''-93'''</td><td>139'''-199'''</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inter-H-L</td><td>126-219'</td><td>126"-219"</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inter-H-H</td><td>218-218"</td><td>221-221"</td><td></td><td></td></tr></table> N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 289, 289"		EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	SYGMSWVRQA	PGKGL ELVAS	50	INSNGGSTYY	PDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCASGD	100	YWGQGT TTVT	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT	150	VSWSNGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSV	VTVPSSSLGT	KTYTCNV DHK	200	PSNTKVDKRV	ESKYGPCCPP	CPAPEFLGGP	SVFLFPKPK	DTLMISRTP	250	VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	300	LHQDWLNGKE	YCKKVSNGKL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM	350	TKNQVSLTCL	VKGFPYSDIA	VEVESNGQPE	NNYKTT PPVL	DS DGSFFLYS	400	RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSLG		438	DIVMTQSPLS	LPVTPGEPAS	ISCRSSQSLV	YSNGD TYLHW	YLQKPGQSPQ	50	LLIYKVS NRF	SGVPDRFSGS	GS GTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHVP	100	WTFGQG TKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFY PREAK	150	VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDS TYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200	VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219	Intra-H	22-96	139-195	253-313	359-417		22"-96"	139"-195"	253"-313"	359"-417"	Intra-L	23'-93'	139'-199'				23'''-93'''	139'''-199'''			Inter-H-L	126-219'	126"-219"			Inter-H-H	218-218"	221-221"		
EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	SYGMSWVRQA	PGKGL ELVAS	50																																																																																																														
INSNGGSTYY	PDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCASGD	100																																																																																																														
YWGQGT TTVT	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT	150																																																																																																														
VSWSNGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSV	VTVPSSSLGT	KTYTCNV DHK	200																																																																																																														
PSNTKVDKRV	ESKYGPCCPP	CPAPEFLGGP	SVFLFPKPK	DTLMISRTP	250																																																																																																														
VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	300																																																																																																														
LHQDWLNGKE	YCKKVSNGKL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM	350																																																																																																														
TKNQVSLTCL	VKGFPYSDIA	VEVESNGQPE	NNYKTT PPVL	DS DGSFFLYS	400																																																																																																														
RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSLG		438																																																																																																														
DIVMTQSPLS	LPVTPGEPAS	ISCRSSQSLV	YSNGD TYLHW	YLQKPGQSPQ	50																																																																																																														
LLIYKVS NRF	SGVPDRFSGS	GS GTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHVP	100																																																																																																														
WTFGQG TKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFY PREAK	150																																																																																																														
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDS TYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200																																																																																																														
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219																																																																																																														
Intra-H	22-96	139-195	253-313	359-417																																																																																																															
	22"-96"	139"-195"	253"-313"	359"-417"																																																																																																															
Intra-L	23'-93'	139'-199'																																																																																																																	
	23'''-93'''	139'''-199'''																																																																																																																	
Inter-H-L	126-219'	126"-219"																																																																																																																	
Inter-H-H	218-218"	221-221"																																																																																																																	
crenolanibum																																																																																																																			
crenolanib	1-(2-{5-[(3-methyloxetan-3-yl)methoxy]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl}quinolin-8-yl)piperidin-4-amine																																																																																																																		
crénolanib	1-(2-{5-[(3-méthyloxétan-3-yl)méthoxy]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl}quinoléin-8-yl)pipéridin-4-amine																																																																																																																		
crenolanib	1-(2-{5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-amina																																																																																																																		

**dabrafenibum**

dabrafenib

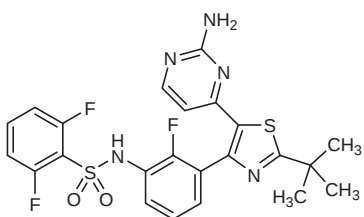
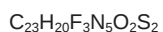
N-{3-[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-*tert*-butyl-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide

dabrafénib

N-{3-[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-*tert*-butyl-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophényl}-2,6-difluorobenzènesulfonamide

dabrafenib

N-{3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-*terc*-butil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamido

**daclatasvirum**

daclatasvir

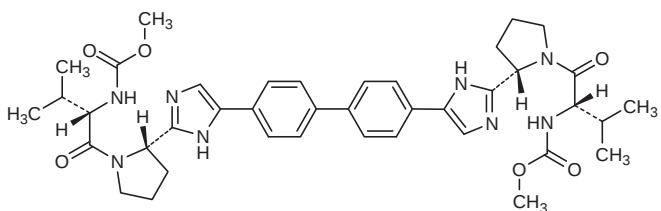
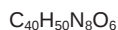
dimethyl *N,N'*-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]}[(1*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]))dicarbamate

daclatasvir

N,N'-([1,1'-biphényl]-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]}[(1*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]))dicarbamate de diméthyle

daclatasvir

N,N'-([1,1'-bifenil]-4,4'-diilbis{1*H*-imidazol-5,2-diil-[(2*S*)-pirrolidina-2,1-diil]}[(1*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))dicarbamato de dimetilo



dalanterceptum #
dalantercept

fusion protein for immune applications (FPIA) comprising *Homo sapiens* ACVRL1 (activin A receptor type II-like 1, activin receptor-like kinase 1, ALK1, ALK-1, serine/threonine-protein kinase receptor R3, SKR3, transforming growth factor-beta superfamily receptor type I, TGF-B superfamily receptor type I, TSR-I, HHT2, ORW2) fragment, fused with *Homo sapiens* immunoglobulin G1 Fc fragment; ACVR2L1, 22-120 precursor fragment (1-99) -threonyl-triglycyl (100-103) -gamma1 chain H-CH2-CH3 fragment (104-328) [*Homo sapiens*IGHG1*03 hinge 8-15 (104-111), CH2 L1.3>A (115), G1>A (118), A115>V (211) (112-221), CH3 S85.3>P (284) (222-328)]; (107-107':110-110')-bisdisulfide dimer

dalantercept

protéine de fusion pour applications immunitaires (FPIA) comprenant un fragment d'*Homo sapiens* ACVRL1 (récepteur 1 de type II-like de l'activine A, kinase 1 apparentée au récepteur de l'activine, ALK1, ALK-1, récepteur R3 de type sérine/thréonine-protéine kinase, SKR3, récepteur de type I de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta, récepteur de type I de la superfamille du TGF-B, TSR-I, HHT2, ORW2), fusionné au fragment Fc de l'*Homo sapiens* immunoglobuline G1; ACVR2L1, fragment 22-120 du précurseur (1-99) -thréonyl-triglycyl (100-103) -fragment H-CH2-CH3 de la chaîne gamma1 (104-328) [*Homo sapiens* IGHG1*03 charnière 8-15 (104-111), CH2 L1.3>A (115), G1>A (118), A115>V (211) (112-221), CH3 S85.3>P (284) (222-328)]; dimère (107-107':110-110')-bisdisulfure

dalantercept

proteína de fusión para aplicaciones inmunitarias (FPIA) que comprende un fragmento de ACVRL1 de *Homo sapiens* (receptor 1 de tipo II-like de la activina A, kinasa 1 relacionada con el receptor de la activina, ALK1, ALK-1, receptor R3 de tipo serina/treonina-proteinkinasa, SKR3, receptor de tipo I de la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta, receptor de tipo I de la superfamilia del TGF-B, TSR-I, HHT2, ORW2), fusionada con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens*; ACVR2L1, fragmento 22-120 del precursor (1-99) -treonil-triglicil (100-103) -fragmento H-CH2-CH3 de la cadena gamma1 (104-328) [*Homo sapiens* IGHG1*03 bisagra 8-15 (104-111), CH2 L1.3>A (115), G1>A (118), A115>V (211) (112-221), CH3 S85.3>P (284) (222-328)]; dímero (107-107':110-110')-bisdisulfuro

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada

```
DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRCGCGN 50
LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVS L VLEATQPPSE QPGTDGQLAT 100
GGGTHTCPCP PAPEALGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE 150
DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY 200
KCKVSNKALP VPIEKTISKA KGQPREPQVY TLPSPREEMT KNQVSLTCLV 250
KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGPFPLYSK LTVDKSRWQQ 300
GNVFSCVMH EALHNNHYTQK SLSLSPGK 328
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-chain 13-30' 15-20' 25-48' 56-68' 69-74' 142-202' 248-306'
13'-30' 15'-20' 25'-48' 56'-68' 69'-74' 142'-202' 248'-306'
Inter-chains 107-107' 110-110'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
77, 178, 77', 178'

dasolampanelum

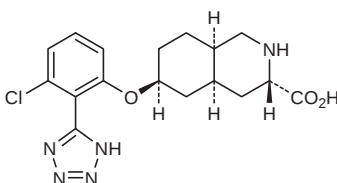
dasolampanel

(3*S*,4*aS*,6*S*,8*aR*)-6-[3-chloro-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenoxy]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid

dasolampanel

acide (3*S*,4*aS*,6*S*,8*aR*)-6-[3-chloro-2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phénoxy]décahydroisoquinoléine-3-carboxylique

dasolampanel

ácido (3*S*,4*aS*,6*S*,8*aR*)-6-[3-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)fenoxi]-decahidroisoquinolina-3-carboxílico $C_{17}H_{20}ClN_5O_3$ **delanzomibum**

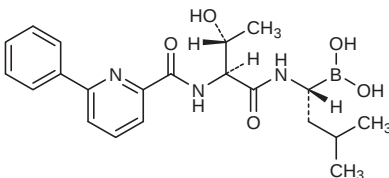
delanzomib

{(1*R*)-1-[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-(6-phenylpyridine-2-carboxamido)butanamido]-3-methylbutyl}boronic acid

délanzomib

acide {(1*R*)-1-[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-(6-phénylpyridine-2-carboxamido)butanamido]-3-méthylbutyl}boronique

delanzomib

ácido {(1*R*)-1-[(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-(6-fenilpiridina-2-carboxamido)butanamido]-3-metilbutil}borónico $C_{21}H_{28}BN_3O_5$ **delcasertibum**

delcasertib

human immunodeficiency virus 1 protein Tat-(46-57)-peptide (1→1')-disulfide with L-cysteinyl-[mouse protein kinase C delta type-(8-17)-peptide]

delcasertib

protéine Tat du virus 1 de l'immunodéficience humaine-(46-57)-peptide (1→1')-disulfure avec le L-cystéinyl-(protéine kinase C type delta de souris-(8-17)-peptide)

delcasertib

proteína Tat del virus 1 de la inmunodeficiencia humana-(46-57)-péptido (1→1')-disulfuro con la L-cisteinil-[proteína kinasa C tipo delta de ratón-(8-17)-péptido]

	$C_{120}H_{199}N_{45}O_{34}S_2$
	A chain / Chaîne A / Cadena A CYGRKKRRQR RR 12
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera CSFNSYELGS L 11'
	Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro 1-1'

dolutegravirum

dolutegravir

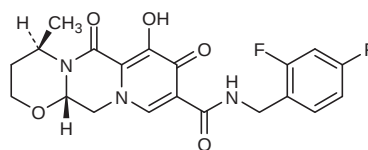
(4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazine-9-carboxamide

dolutégravir

(4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-7-hydroxy-4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazine-9-carboxamide

dolutegravir

(4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-9-carboxamida

 $C_{20}H_{19}F_2N_3O_5$ **encaleretum**

encaleret

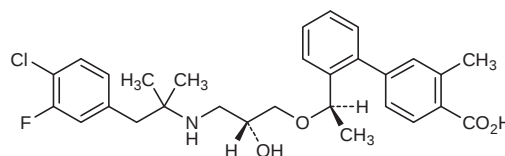
2'-{[(1*R*)-1-[(2*R*)-3-[[1-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-yl]amino]-2-hydroxypropoxy]ethyl]-3-methyl[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid

encaléret

acide 2'-{[(1*R*)-1-[(2*R*)-3-[[1-(4-chloro-3-fluorophényl)-2-méthylpropan-2-yl]amino]-2-hydroxypropoxy]éthyl]-3-méthyl[1,1'-biphényl]-4-carboxylique

encaleret

ácido 2'-{[(1*R*)-1-[(2*R*)-3-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-yl]amino]-2-hidroxiopropoxi]etil]-3-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

 $C_{29}H_{33}ClFNO_4$ 

epelsibanum

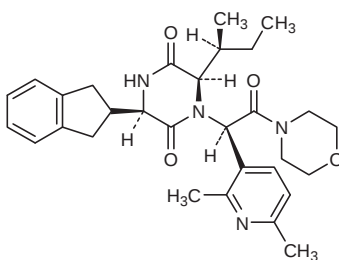
epelsiban

(3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1-[(1*R*)-1-(2,6-dimethylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-6-[(2*S*)-butan-2-yl]piperazine-2,5-dione

épelsiban

(3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-1-[(1*R*)-1-(2,6-diméthylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-2-oxoéthyl]-6-[(2*S*)-butan-2-yl]pipérazine-2,5-dione

epelsibán

(3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1-[(1*R*)-1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-6-[(2*S*)-butan-2-il]piperazina-2,5-dionaC₃₀H₃₈N₄O₄**etoxybamidum**

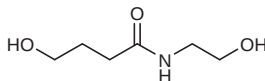
etoxybamide

4-hydroxy-*N*-(2-hydroxyethyl)butanamide

étoxybamide

4-hydroxy-*N*-(2-hydroxyéthyl)butanamide

etoxibamida

4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)butanamidaC₆H₁₃NO₃**evacetrapium**

evacetrapium

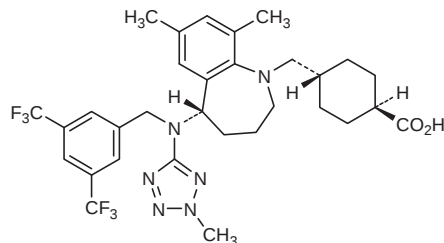
(1*r*,4*r*)-4-({(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]}(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl)cyclohexane-1-carboxylic acid

évacétrapium

acide (1*r*,4*r*)-4-({(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthyl]}(2-méthyl-2*H*-tétrazol-5-yl)amino)-7,9-diméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-benzazépin-1-yl)méthyl)cyclohexane-1-carboxylique

evacetrapium

ácido (1*r*,4*r*)-4-({(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]}(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-1-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

$C_{31}H_{36}F_6N_6O_2$ **exeporfinii chloridum**

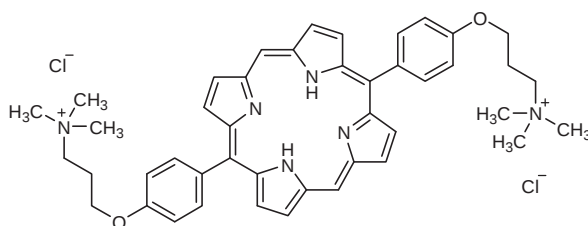
exeporfinium chloride

3,3'-(21*H*,23*H*-porphyrin-5,15-diylbis[(4,1-phenylene)oxy]-*N,N,N*-trimethylpropan-1-aminium)} dichloride

chlorure d'exéporfinium

dichlorure de 3,3'-[21*H*,23*H*-porphyrin-5,15-diylbis(4,1-phénylèneoxy)]bis[*N,N,N*-triméthylpropan-1-aminium]

cloruro de exeporfinio

dicloruro de 3,3'-(21*H*,23*H*-porfirin-5,15-diilbis[(4,1-fenileno)oxi]-*N,N,N*-trimetilpropan-1-aminium)} $C_{44}H_{50}Cl_2N_6O_2$ **fabomotizolum**

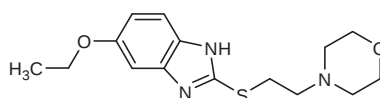
fabomotizole

5-ethoxy-2-[[2-(morpholin-4-yl)ethyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole

fabomotizole

5-éthoxy-2-[[2-(morpholin-4-yl)éthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole

fabomotizol

5-etoxi-2-[[2-(morfolin-4-il)etil]sulfanil]-1*H*-benzoimidazol $C_{15}H_{21}N_3O_2S$ **facinclinum**

facincline

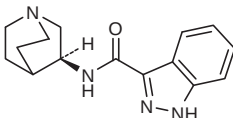
N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide

facincline

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide

faciniclina

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida

C₁₅H₁₈N₄O**fiboflaponum**

fiboflapon

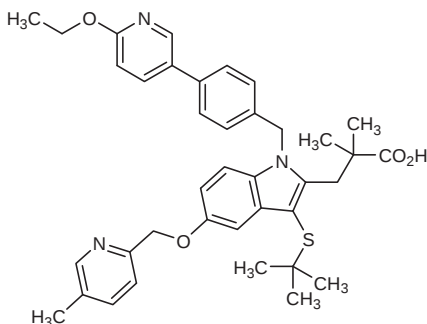
3-{3-(*tert*-butylsulfanyl)-1-[[4-(6-ethoxypyridin-3-yl)phényl]méthyl]-5-[(5-méthylpyridin-2-yl)méthoxy]-1*H*-indol-2-yl)-2,2-diméthylpropanoïque acid

fiboflapon

acide 3-{3-(*tert*-butylsulfanyl)-1-[[4-(6-éthoxypyridin-3-yl)phényl]méthyl]-5-[(5-méthylpyridin-2-yl)méthoxy]-1*H*-indol-2-yl)-2,2-diméthylpropanoïque

fiboflapón

ácido 3-{3-(*tert*-butilsulfanil)-1-[[4-(6-etoxipiridin-3-il)fenil]metil]-5-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1*H*-indol-2-yl)-2,2-dimetilpropanoico

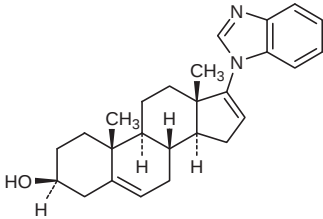
C₃₈H₄₃N₃O₄S**ficlatuzumabum #**

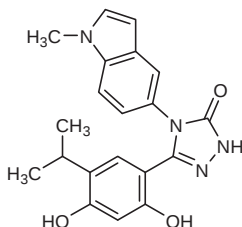
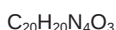
ficlatuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* HGF (hepatocyte growth factor, scatter factor, SF, hepatopoeitin A)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 V124>L (114)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (73.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer

ficlatuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* HGF (facteur de croissance de l'hépatocyte, facteur dispersant, SF, hépatopoïétine A)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 V124>L (114)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (73.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

ficlatuzumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[HGF de <i>Homo sapiens</i> (factor de crecimiento del hepatocito, factor dispersante, SF, hepatopoyetina A)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i>IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01 V124>L (114)) [8.8.11] (1-118) -<i>Homo sapiens</i>IGHG1*03 (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (<i>Homo sapiens</i>IGKV4-1*01 (73.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i>IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQPGAE VKKPGTSVKL SCKASGYTFT TYWMHWVRQA PGQGLEWIGE 50 INPTNGHTNY NQKFQGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNY 100 VGSIFDYWGQ GTLLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150 FPEPTVSWN SGALTSVGHV FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI 200 CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350 TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIVMTQSPDS LAMSLGERVT LNCKASENVV SYVSWYQQKP GQSPKLLIYG 50 ASNRESGVPD RFSGSGSATD FTLTISSVQA EDVADYHCGQ SYNYPYTFGQ 100 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200 LSPVTKSFN RGEC 214 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426 22''-96'' 145''-201'' 262''-322'' 368''-426'' Intra-L 23'-88' 134'-194' 23'''-88''' 134'''-194''' Inter-H-L 221-214' 221''-214''' Inter-H-H 227-227'' 230-230'' N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 298, 298''
galeteronum	
galeterone	17-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)androsta-5,16-dien-3β-ol
galétérone	17-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)androsta-5,16-dién-3β-ol
galeterona	17-(1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-il)androsta-5,16-dien-3β-ol
	C₂₆H₃₂N₂O 
ganetespibum	
ganetespib	5-[2,4-dihydroxy-5-(propan-2-yl)phenyl]-4-(1-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl)-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
ganétespib	5-[2,4-dihydroxy-5-(propan-2-yl)phényl]-4-(1-méthyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl)-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
ganetespib	5-[2,4-dihidroxi-5-(propan-2-il)fenil]-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ona



indatuximabum ravtansinum #
indatuximab ravtansine

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SDC1 (syndecan-1, CD138)], chimeric monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4;
gamma4 heavy chain (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-9*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (123-449)], (136-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-94*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (228-228'':231-231'')-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 4 lysyl, to maytansinoid DM4 [*N*²-deacetyl-*N*²-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoate]
For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*

indatuximab ravtansine

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SDC1 (syndecan-1, CD138)], anticorps monoclonal chimérique conjugué au maytansinoïde DM4;
chaîne lourde gamma4 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-9*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (123-449)], (136-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-94*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM4 [*N*²-déacétyl-*N*²-(4-mercapto-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine] via le linker SPDB réductible [4-(2-pyridyldithio)butanoate de *N*-succinimidyle]
Pour la partie *ravtansine*, veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*.

indatuximab ravtansina

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[SDC1 de *Homo sapiens* (sindecán-1, CD138)], anticuerpo monoclonal quimérico conjugado con el maitansinoide DM4;
cadena pesada gamma4 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-9*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (123-449)], (136-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-94*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro; conjugado, en 3-4 grupos lisil por término medio con el maitansinoide DM4 [*N*²-desacetil-*N*²-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante el espaciador SPDB reducible [4-(2-piridilditio)butanoato de *N*-succinimidilo]
Para la fracción *ravtansina*, se ruega referirse al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQQSGSE LMPGASVKI SCKATGYTFS NYWIEWVKQR PGHGLEWIGE 50
 ILPGTGRTIY NEKFKGKATF TADISSNTVQ MQLSSLTSED SAVYYCARRD 100
 YYGNFYAMD YWQGQTSVTY SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL 150
 VKDYFFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT 200
 KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPV CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK 250
 DTLMISRTPE VTCVVVDVQV EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSTSS LSASLGDRVT ISCSASQGIN NYLNWYQQKP DGTVELLIYY 50
 TSTLQSGVPS RFGSGSGSTD YSLTISNLEP EDIGTYCQQ YSKLPRTFGG 100
 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 149-205 263-323 369-437
 22"-96" 149"-205" 263"-323" 369"-437"
 Intra-L 23'-88' 134'-194'
 23'''-88''' 134'''-194'''
 Inter-H-L 136-214' 136"-214"
 Inter-H-H 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 299, 299"

iofolastatium (¹²³I)
 iofolastat (¹²³I)

N-{[(1*S*)-1-carboxy-5-{[(4-
 (¹²³I)iodophenyl)methyl]amino}pentyl]carbamoyl}-L-glutamic acid

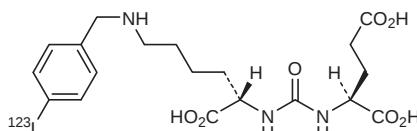
iofolastat (¹²³I)

acide *N*-{[(1*S*)-1-carboxy-5-{[(4-
 (¹²³I)iodophényl)méthyl]amino}pentyl]carbamoyl}-L-glutamique

iofolastat (¹²³I)

ácido *N*-{[(1*S*)-1-carboxi-5-{[(4-
 (¹²³I)iodofenil)metil]amino}pentil]carbamoi}-L-glutámico

C₁₉H₂₆¹²³IN₃O₇



irdabisantum
 irdabisant

6-(4-{3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

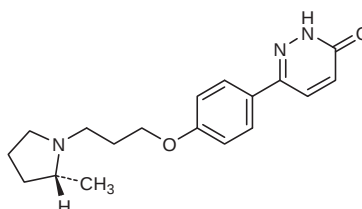
irdabisant

6-(4-{3-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phényl)pyridazin-3(2*H*)-one

irdabisant

6-(4-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona

C₁₈H₂₃N₃O₂



ixekizumabum #

ixekizumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 hinge S10>P (227), CH3 K130>del (120-445)], (133-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2D-29*02 (89.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (225-225'':228-228'')-bisdisulfide dimer

ixékizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 charnière S10>P (227), CH3 K130>del (120-445)], (133-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2D-29*02 (89.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

ixekizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukina 17A, IL-17A)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-445) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 bisagra S10>P (227), CH3 K130>del (120-445)], (133-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV2D-29*02 (89.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYSFT DYHIHWVRQA PGQGLEWMGV 50
INPMYGTDDY NQRFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSÉD TAVVYCARYD 100
YFTGTGVVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTYISW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTPTY 200
TCNVDPKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCA PEFLLGSPVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVQSEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSFLTTLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLG 445

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSRSLV HSRGNTYLHW YLQKPGQSPQ 50
LLIYKVSNRG IGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHLP 100
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 146-202 260-320 366-424
22''-96'' 146''-202'' 260''-320'' 366''-424''

Intra-L 23'-93' 139'-199'
23'''-93''' 139'''-199'''

Inter-H-L 133-219' 133'-219''

Inter-H-H 225-225'' 228-228''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
296, 296''

ladarixinum

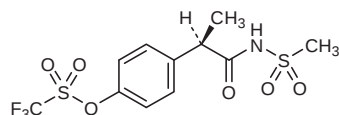
ladarixin

4-[(2*R*)-1-oxo-1-(methanesulfonamido)propan-2-yl]phenyl
trifluoromethanesulfonate

ladarixine

trifluorométhanesulfonate de 4-[(2*R*)-1-oxo-
1-(méthanesulfonamido)propan-2-yl]phényle

ladarixina

trifluoromethanesulfonato de 4-[(2*R*)-1-oxo-1-(metanosulfonamido)propan-2-il]fenil $C_{11}H_{12}F_3NO_6S_2$ **lenomorelinum**
lenomorelin $O^{3.26}$ -octanoylhuman appetite-regulating hormone (growth hormone-releasing peptide) precursor (protein M46)-(24-51)-peptide (ghrelin-28-C8)

lénomoréline

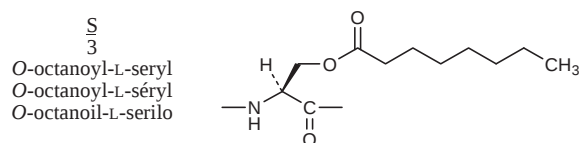
 $O^{3.26}$ -octanoylprécurseur de l'hormone humaine de régulation de l'appétit (précurseur du peptide de libération d'hormone de croissance, protéine M46)-(24-51)-peptide (ghréline-28-C8)

lenomorelina

 $O^{3.26}$ -octanoilprecursor de la hormona humana de regulación del apetito (precursor del péptido de liberación de hormona del crecimiento, proteína M46)-(24-51)-péptido (ghrelina-28-C8) $C_{149}H_{249}N_{47}O_{42}$

GSSFLSPEHQ RVQQRKESKK PPAKLQPR 28

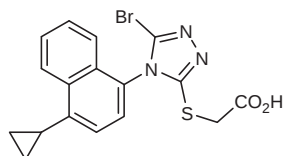
Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

**lesinuradum**
lesinurad2-[[5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl]acetic acid

lésinurad

acide 2-[[5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalén-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl]acétique

lesinurad

ácido 2-[[5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]acético $C_{17}H_{14}BrN_3O_2S$ 

lexibulium

lexibulin

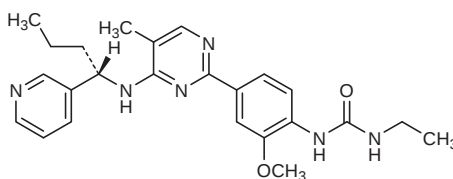
1-ethyl-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4-[[[(1S)-1-(pyridin-3-yl)butyl]amino]pyrimidin-2-yl)phenyl]urea

lexibuline

1-éthyl-3-[2-méthoxy-4-(5-méthyl-4-[[[(1S)-1-(pyridin-3-yl)butyl]amino]pyrimidin-2-yl)phényl]urée

lexibulina

1-etil-3-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-(piridin-3-il)butil]amino]pirimidin-2-il)fenil]urea

 $C_{24}H_{30}N_6O_2$ **lipegfilgrastimum #**

lipegfilgrastim

pegylated granulocyte colony stimulating factor;
 $O^{3.133}$ -[N^5 -(N -{[ω -methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl}glycyl)- α -neuraminyl-(2 $\rightarrow$ 6)- α -D-galactopyranosyl]-L-methionyl-des-1-L-alanine-des-37-L-valine-des-38-L-serine-des-39-L-glutamic acid-human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoietin)

lipegfilgrastim

facteur de stimulation de colonie de granulocytes humain pégylé;
 $O^{3.133}$ -[N^5 -(N -{[ω -méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}glycyl)- α -neuraminyl-(2 $\rightarrow$ 6)- α -D-galactopyranosyl]-L-méthionyl-dès-1-L-alanine-dès-37-L-valine-des-38-L-sérine-dès-39-L-acide glutamique-facteur de stimulation de colonie de granulocytes humain (G-CSF, pluripoïétine)

lipegfilgrastim

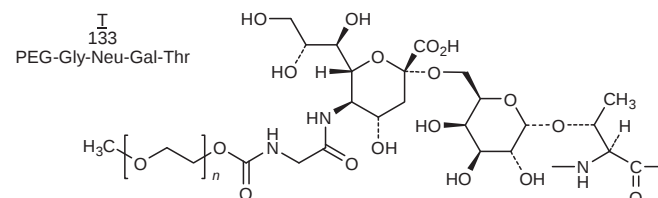
factor de estimulación de colonias de granulocitos humano pegilado;
 $O^{3.133}$ -[N^5 -(N -{[ω -metoxipoli(oxiétileno)]carbonil}glicil)- α -neuraminil-(2 $\rightarrow$ 6)- α -D-galactopiranosil]-L-metionil-des-1-L-alanina-des-37-L-valina-des-38-L-serine-des-39-L-ácido glutámico-factor de estimulación de colonias de granulocitos humanos (G-CSF, pluripoyetina)

 $C_{864}H_{1369}N_{225}O_{258}S_9 [C_2H_4O]_n$

TPLGPASSLP	QSFLKCLEQ	VRKIQGDGAA	LQEKLCATYK	LCHPEELVLL	50
GHSLGIPWAP	LSSCPSQALQ	LAGCLSQLHS	GLFLYQGLLQ	ALEGISPELG	100
PTLDTLQLDV	ADFATTIWQQ	MEELGMAPAL	QPTQGAMPAF	ASAFQRRAGG	150
VLVASHLQSF	LEVSRYRLRH	LAQP			174

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 36-42 64-74

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



lorediplonum

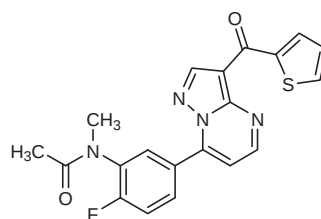
lorediplon

N-{2-fluoro-5-[3-(thiophene-2-carbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide

lorédiplon

N-{2-fluoro-5-[3-(thiophène-2-carbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]phényl}-*N*-méthylacétamide

lorediplón

N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]fenil}-*N*-metilacetamida $C_{20}H_{15}FN_4O_2S$ **lumacaftorum**

lumacaftor

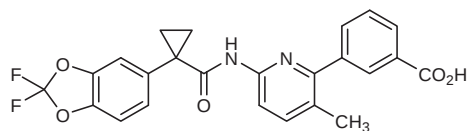
3-{6-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropane-1-carboxamido]-3-methylpyridin-2-yl}benzoic acid

lumacaftor

acide 3-{6-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropane-1-carboxamido]-3-méthylpyridin-2-yl}benzoïque

lumacaftor

ácido 3-{6-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carboxamido]-3-metilpiridin-2-il}benzoico

 $C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$ **lurbinectedinum**

lurbinectedin

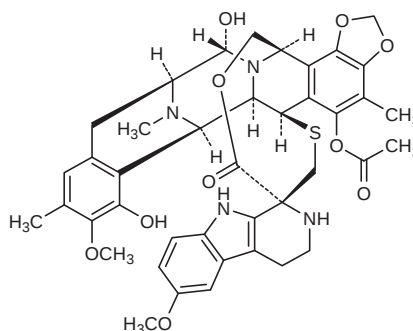
(1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-8,14-dihydroxy-6',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-decahydro-6*aH*-spiro[7,13-azano-6,16-(epithiopropanooxymethano)[1,3]dioxolo[7,8]isoquinolino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-5-yl acetate

lurbinectédine

acétate de (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-8,14-dihydroxy-6',9-diméthoxy-4,10,23-triméthyl-19-oxo-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-décahydro-6*aH*-spiro[7,13-azano-6,16-(épihiopropanooxyméthano)[1,3]dioxolo[7,8]isoquinolino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-5-yl

lurbinectedina

acetato de (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-8,14-dihidroxi-6',9-dimetoxi-4,10,23-trimetil-19-oxo-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-decahidro-16*H*-spiro[7,13-azano-6,16-(epitiopropanooximetano)[1,3]dioxolo[7,8]isoquinolino[3,2-*b*][3]benzazocina-20,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-5-ilo

C₄₁H₄₄N₄O₁₀S**melphalanum flufenamidum**

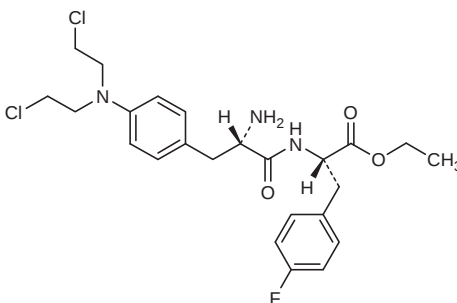
melphalan flufenamide

ethyl (2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-{4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}propanamido]-3-(4-fluorophenyl)propanoate

melphalan flufénamide

(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-{4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl}propanamido]-3-(4-fluorophényl)propanoate d'éthyle

melfalán flufenamida

(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-{4-[bis(2-cloroetil)amino]fenil}propanamido]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etiloC₂₄H₃₀Cl₂FN₃O₃**mericitabinum**

mericitabine

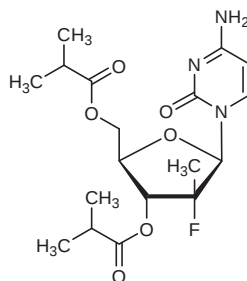
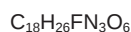
(2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-methyl-2',3'-bis-O-(2-methylpropanoyl)cytidine

méricitabine

3',5'-bis(2-méthylpropanoate) de (2'*R*)-2'-déoxy-2'-fluoro-2'-méthylcytidine

mericitabina

(2'*R*)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-2',3'-bis-O-(2-metilpropanoil)citidina

**milciclibum**

milciclib

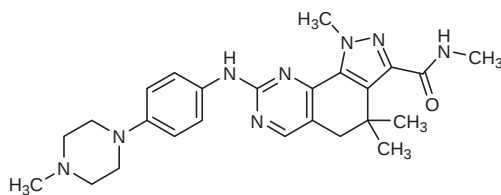
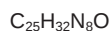
N,1,4,4-tetramethyl-8-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*h*]quinazoline-3-carboxamide

milciclib

N,1,4,4-tétraméthyl-8-[[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]amino]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*h*]quinazoline-3-carboxamide

milciclib

N,1,4,4-tetrametil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*h*]quinazolina-3-carboxamida

**naldemedinum**

naldemedine

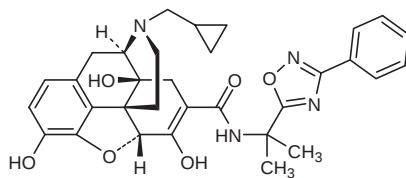
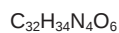
17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5α-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide

naldémédine

17-(cyclopropylméthyl)-6,7-didéhydro-4,5α-époxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide

naldemedina

17-(ciclopropilmetil)-6,7-didehidro-4,5α-epoxi-3,6,14-trihidroxi-*N*-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]morfinan-7-carboxamida



naloxegolum

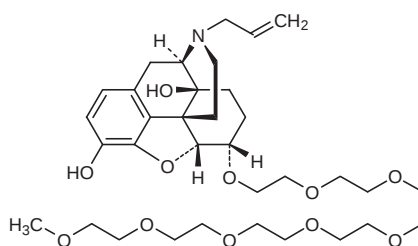
naloxegol

4,5 α -epoxy-6 α -[(3,6,9,12,15,18,21-heptaoadocosan-1-yl)oxy]-17-(prop-2-en-1-yl)morphinan-3,14-diol

naloxégol

4,5 α -époxy-6 α -[(3,6,9,12,15,18,21-heptaoadocosan-1-yl)oxy]-17-(prop-2-én-1-yl)morphinane-3,14-diol

naloxegol

4,5 α -epoxi-6 α -[(3,6,9,12,15,18,21-heptaoadocosan-1-il)oxi]-17-(prop-2-en-1-il)morfinan-3,14-diolC₃₄H₅₃NO₁₁**narnatumabum #**

narnatumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MST1R (macrophage stimulating 1 receptor, macrophage stimulating protein receptor, MSP receptor, c-met-related tyrosine kinase, protein-tyrosine kinase 8, PTK8, RON, p185-Ron, CD136)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T127>I (119)) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; (231-231'':234-234'')-bisdisulfide dimer

narnatumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MST1R (récepteur 1 stimulant le macrophage, récepteur de la protéine stimulant le macrophage, récepteur de la MSP, tyrosine kinase apparentée à c-met, protéine-tyrosine kinase 8, PTK8, RON, p185-Ron, CD136)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T127>I (119)) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (231-231'':234-234'')-bisdisulfure

narnatumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MST1R (receptor 1 estimulante el macrófago, receptor de la proteína estimulante el macrófago, receptor de la MSP, tirosina kinasa relacionada con c-met, proteína-tirosina kinasa 8, PTK8, RON, p185-Ron, CD136)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T127>I (119)) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (123-452)], (225-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (231-231'':234-234'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	SYLMTWVRQA	PGKGLEWVAN	50
IKQDGESEKYY	VDSVKGRFTI	SRDNAKNSLN	LQMNSLRAED	TAVYYCTRDG	100
YSSGRHYGMD	VWQGTTIV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL	150
VKDYFPEPVT	VSWSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT	200
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYCKVSN	KALPAIEKT	ISKAKGQPRE	350
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT	400
PVLDSDSGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP	450
GK					452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	RYLAWYQKQP	GQAPRLLIYD	50
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ	RSNWPRTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	149-2105	266-326	372-430
	22"-96"	149"-205"	266"-326"	372"-430"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23"-88"	134"-194"		
Inter-H-L	225-214'	225"-214"		
Inter-H-H	231-231"	234-234"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

302, 302"

navarixinum

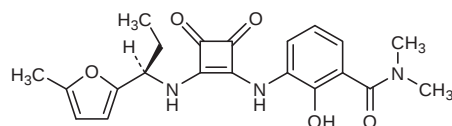
navarixin

2-hydroxy-*N,N*-dimethyl-3-[(2-[[*(1R)*-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzamide

navarixine

2-hydroxy-*N,N*-diméthyl-3-[(2-[[*(1R)*-1-(5-méthylfuran-2-yl)propyl]amino]-3,4-dioxocyclobut-1-én-1-yl)amino]benzamide

navarixina

2-hidroxi-*N,N*-dimetil-3-[(2-[[*(1R)*-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino]benzamida $C_{21}H_{23}N_3O_5$ **nelociguatum**

nelociguat

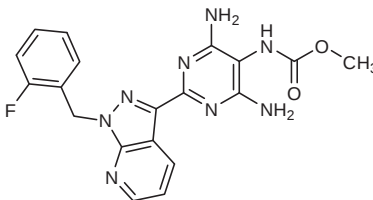
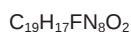
methyl (4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

nélociguat

(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate de méthyle

nelociguat

(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}pirimidin-5-il)carbamato de metilo



nintedanibum
nintedanib

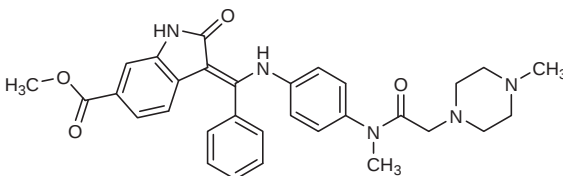
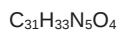
methyl (3*Z*)-3-[[{4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino](phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate

nintédanib

(3*Z*)-3-[[{4-[*N*-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamido]phényl}amino](phényl)méthylidène]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate de méthyle

nintedanib

(3*Z*)-3-[[{4-[*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido]fenil}amino](fenil)metiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo



nivocasanum
nivocasan

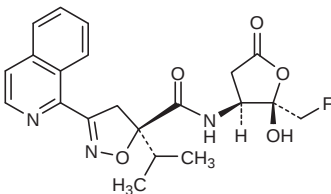
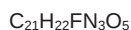
(5*R*)-*N*-[(2*S*,3*S*)-2-(fluoromethyl)-2-hydroxy-5-oxooxolan-3-yl]-3-(isoquinolin-1-yl)-5-(propan-2-yl)-4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-carboxamide

nivocasan

(5*R*)-*N*-[(2*S*,3*S*)-2-(fluorométhyl)-2-hydroxy-5-oxooxolan-3-yl]-3-(isoquinoléin-1-yl)-5-(propan-2-yl)-4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-carboxamide

nivocasán

(5*R*)-*N*-[(2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-2-hidroxi-5-oxooxolan-3-il]-3-(isoquinolin-1-il)-5-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-carboxamida



oclacitinibum

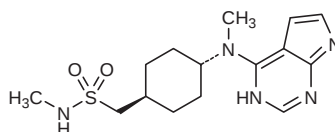
oclacitinib

N-methyl{*trans*-4-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]cyclohexyl}methanesulfonamide

oclacitinib

N-méthyl[*trans*-4-(méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexyl]méthanesulfonamide

oclacitinib

N-metil{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida $C_{15}H_{23}N_5O_2S$ **olcorolimusum**

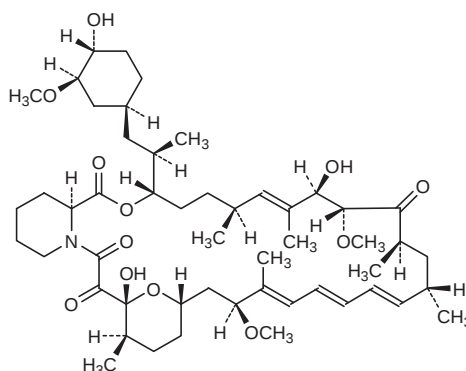
olcorolimus

(3*S*,6*S*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihydroxy-3-((1*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl)-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-3,4,5,6,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34^a-icosahydro-11*H*-23,27-epoxyprido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,11,28,29(31*H*)-tetrone

olcorolimus

(3*S*,6*S*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihydroxy-3-((1*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]propan-2-yl)-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-3,4,5,6,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34^a-icosahydro-11*H*-23,27-époxyprido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,11,28,29(31*H*)-tétrone

olcorolimús

(3*S*,6*S*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihidroxi-3-((1*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]propan-2-il)-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-3,4,5,6,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34^a-icosahidro-11*H*-23,27-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciclohentriacontina-1,11,28,29(31*H*)-tetrona $C_{51}H_{81}NO_{12}$ 

ordopidinum

ordopidine

1-ethyl-4-[2-fluoro-3-(methanesulfonyl)phenyl]piperidine

ordopidine

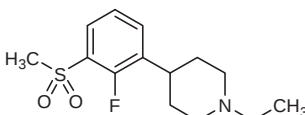
1-éthyl-4-[2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl]pipéridine

ordopidina

1-etil-4-[2-fluoro-3-(metanosulfonyl)fenil]piperidina

C₁₄H₂₀FNO₂S

871351-60-9

**ozoralizumabum #**

ozoralizumab

immunoglobulin single chain VH-VH'-VH, trivalent bispecific anti-[*Homo sapiens* TNF (tumor necrosis factor, TNF superfamily member 2, TNFSF2, TNFA, TNF-alpha)] VH and anti-[*Homo sapiens* ALB (albumin, human serum albumin, HAS)] VH', humanized *Lama glama* monoclonal antibody;

scVH-VH'-VH (1-363) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (105)) [8.8.8] (1-115) - 9-mer linker (tetraglycyl-seryl-triglycyl-seryl) (116-124) -humanized VH' (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>S (229), G119>S (230) [8.8.8] (125-239) -9-mer linker (tetraglycyl-seryl-triglycyl-seryl) (240-248) -humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (353)(249-363)

ozoralizumab

immunoglobuline single chain VH-VH'-VH, trivalente bispécifique anti-[*Homo sapiens* TNF (facteur de nécrose tumorale, membre 2 de la superfamille du TNF, TNFSF2, TNFA, TNF-alpha)] VH et anti-[*Homo sapiens* ALB (albumine, sérum albumine humaine, SAH)] VH', anticorps monoclonal de *Lama glama* humanisé;

scVH-VH'-VH (1-363) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (105)) [8.8.8] (1-115) -9-mer linker (tétraglycyl-séryl-triglycyl-séryl) (116-124) -VH' humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>S (229), G119>S (230) [8.8.8] (125-239) -9-mer linker (tétraglycyl-séryl-triglycyl-séryl) (240-248) -VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (353)(249-363)

ozoralizumab

inmunoglobulina de cadena sencilla VH-VH'-VH, trivalente biespecífica anti-[TNF de *Homo sapiens* (factor de necrosis tumoral, miembro 2 de la superfamilia del TNF, TNFSF2, TNFA, TNF-alpha)] VH y anti-[*Homo sapiens* ALB (albumina, albumina sérica humana SAH)] VH', anticuerpo monoclonal de *Lama glama* humanizado;

scVH-VH'-VH (1-363) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (105)) [8.8.8] (1-115) - conector nonámero (tetraglicil-seril-triglicil-seril) (116-124) -VH' humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>S (229), G119>S (230) [8.8.8] (125-239) - espaciador nonámero (tetraglicil-seril-triglicil-seril) (240-248) -VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 W118>R (353)(249-363)

scVH-VH'-VH chain / Chaîne scVH-VH'-VH / Cadena scVH-VH'-VH
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMYWRQA PGKLEWVSE 50
 INTNGLITKY PDSVKGRFTI SRDnakNTLY LQMNSLRPED TAVYYCARSP 100
 SGFNRRGQGTI VTVSSGGGGS GGGSEVQLVE SGGGLVQPGN SLRLSCAASG 150
 FTFSSFGMSW VRQAPGKGLE WVSISGSGS DTLYADSVKG RFTISRDNak 200
 TTYLYQMNSL RPEDTAVYYC TIGGSLRSRS QGTLVTVSSG GGGSGGGSEV 250
 QLVESSGGGLV QPGGSLRLSC AASGFTFSDY WMYWRQAPG KGLEWSEIN 300
 TNGLITKYPD SVKGRFTISR DNakNTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCARSPSG 350
 FNRGQGTLVT VSS 363

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-chain 22-96 146-220 270-34

pateclizumabum #
 pateclizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* LTA (lymphotoxin alpha, TNFSF1, tumor necrosis factor superfamily member 1, LT)], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.9.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (215), CH3 K130>del (119-447)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer

patéclizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* LTA (lymphotoxine alpha, TNFSF1, membre 1 de la superfamille du facteur de nécrose tumorale, LT)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.9.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (215), CH3 K130>del (119-447)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

pateclizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[LTA de *Homo sapiens* (linfotóxina alfa, TNFSF1, miembro 1 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, LT)], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.9.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (215), CH3 K130>del (119-447)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYVIHWVRQA PGKGLEWVG 50
 NNPNAGTNY NEKFGRFTI SSDKSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRPT 100
 MLPWFAYWGQ GTLTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
 TLMISRTPEV TCVVDVSHS DPEVKFNWYV DGEVHNNAKT KPREEQYNST 300
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPVY 350
 TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD 400
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCVMH EALHNHYTQK SLSLSPG 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQAVS SAVAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
 ASHRYTGVPS RFGSGSGSDT FTLTISSLQP EDFATYYCQE SYSTPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426
 22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
 Intra-L 23'-88' 134'-194'
 23'''-88''' 134'''-194'''
 Inter-H-L 221-214' 221"-214"
 Inter-H-H 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 298, 298"

pegadricasum # pegadricase

pegylated Urate Oxidase from *Candida utilis*,
 [198-threonine(S>T)]uricase (EC 1.7.3.3, urate oxidase) *Pichia jadinii* (Yeast) (*Candida utilis*) tetramer, 6-amino group of an average of 3 lysine residues, mostly in position 16, 19, and 85 of each monomer, are amidified with α -(3-carboxypropanoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylene)

pégadricase

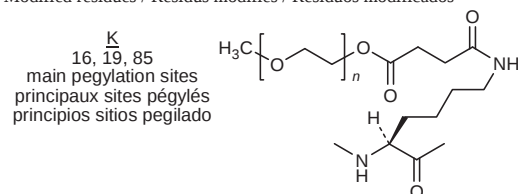
urate oxidase de *Candida utilis* pégylée,
 [198-thréonine(S>T)]uricase (EC 1.7.3.3, urate oxydase) *Pichia jadinii* (levure) (*Candida utilis*), tétramère, la fonction amine en 6 de certaines lysines, en moyenne 3, principalement en positions 16, 19, et 85 de chaque monomère, sont amidifiées par le α -(3-carboxypropanoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)

pegadricasa

urato oxidasa de *Candida utilis* pegilada,
 [198-treonina(S>T)]uricasa (EC 1.7.3.3, urato oxidasa) *Pichia jadinii* (levadura) (*Candida utilis*), tetrámero, la función amina en 6 de ciertas lisinas, 3 por término medio, principalmente en las posiciones 16, 19, y 85 de cada monómero, está amidificada con α -(3-carboxipropanoil)- ω -metoxipoli(oxielileno)

Monomer / Monomère / Monómero
 MSTTSSSTY GKDVKFLKV KKDPQNPCKQ EVMEATVTCL LEGGFDTSTY 50
 EADNSSIVPT DTVKNILVL AKTTEIWPIE RFAAKLATHF VEKYSVSHSV 100
 SVKIVQDRWV KYAVDGKPHD HSFIEGGEK RITDLYYKRS GDYKLSSAIK 150
 DLTVLKSTGS MFYGYNKCDF TTLQPTTDRI LSTDVDATWV WDNKKIGTVY 200
 DIAKAADKGI FDNVYNQARE ITLTTFALN SPSVQATMFN MATQILEKAC 250
 SVYSVSALP NKHYFLIDLK WKGLENDNEL FYSPHPNGL IKCTVVRKEK 300
 TKL 303

Modified residues / Résidus modifiés / Residuos modificados



peginterferonum lambda-1a #

peginterferon lambda-1a

pegylated interferon lambda-1; pegylated interleukin 29;
N-{3-[α-methylpoly(oxyethylene)oxy]propyl}-L-methionyl[[171-serine]human interleukin-29 (IFN-λ-1)-(7-181)-peptide}

péginterféron lambda-1a

interféron lambda-1 pégylé; interleukine-29 pégylée;
N-{3-[α-méthylpoly(oxyéthylène)oxy]propyl}-L-méthionyl[[171-sérine]interleukine-29 humaine (IFN-λ-1)-(7-181)-peptide}

peginterferón lambda-1a

interferón lambda-1 pegilado; interleukina-29 pegilada;
N-{3-[α-metilpoli(oxietileno)oxi]propil}-L-metionil[[171-serina]interleukina-29 humana (IFN-λ-1)-(7-181)-péptido}

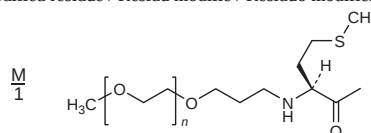
C₈₇₅H₁₄₀₈N₂₅₄O₂₅₁S₅ (C₂H₄O)_n

```

      MKPTT  TGGKGCHIGRF  KSLSPQELAS  FKKARDALEE  SLKLNWSCS  50
SPVFPGNWDL  RLLQVRERPV  ALEAELALTL  KVLEAAAGPA  LEDVLDQPLH  100
TLHHILSQLQ  ACIQPQPTAG  PRPRGRLHHW  LHRLQEAPKK  ESAGCLEASV  150
TFNLFRLLTR  DLKYVADGNL  SLRTSTHPES  T                                     181

```

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 15-112 49-145

pegnivacoginum

pegnivacogin

a ribonucleic acid aptamer which binds Factor XIa;
 ester of 2'-O-methyl-5'-O-phosphonoguanlyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→3')-thimidine with 6-[(2,6-bis{N-[ω-methoxypoly(oxyethylene)carbonyl]}-DL-lysyl)amino]hexan-1-ol

pégnavacogin

acide ribonucleique aptamère se liant au Factor XIa;
ester de 2'-O-méthyl-5'-O-phosphonoguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→3')-thimidine avec 6-[(2,6-bis{N-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)carbonyl]}-DL-lysyl)amino]hexan-1-ol

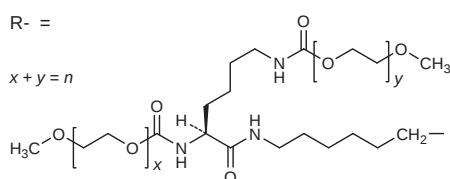
pegnivacogina

aptámero de ácido ribomucleico que se une a Factor XIa;
éster of 2'-O-metil-5'-O-fosfonoguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→3')-timidina con 6-[(2,6-bis{N-[ω-metoxipoli(oxiétileno)carbonil]}-DL-lisil)amino]hexan-1-ol

C₃₂₇H₄₂₂F₁₁N₁₁₄O₂₁₃P₃₁ (C₂H₄O)_n

(3'-5')-R-pmG-mU-mG-mG-mA-dfC-dfU-mA-dfU-mA-dfC-dfC-mG-dfC-mG-dfU-mA-mA-dfU-mG-dfC-mU-G-mC-dfC-dfU-mC-mC-mA-mC3'-3'dT
Legend:
dfU = 2'-deoxy-2'-fluoro ; m = 2'-O-methyl ; p (as prefix) = 5'-phosphate

R- =



pimasertibum

pimasertib

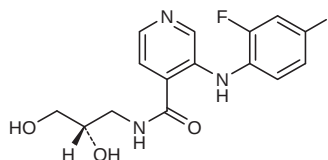
N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]pyridine-4-carboxamide

pimasertib

N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]pyridine-4-carboxamide

pimasertib

N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]piridina-4-carboxamida

$C_{15}H_{15}FIN_3O_3$ **recoflavonum**

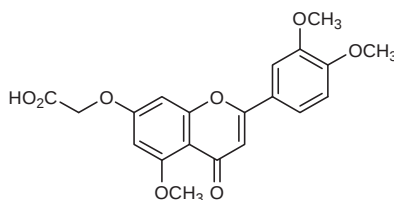
recoflavone

{[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methoxy-4-oxo-4*H*-chromen-7-yl]oxy}acetic acid

récoflavone

acide {[2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthoxy-4-oxo-4*H*-chromen-7-yl]oxy}acétique

recoflavona

ácido {[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-7-il]oxi}acético $C_{20}H_{18}O_8$ **rucaparibum**

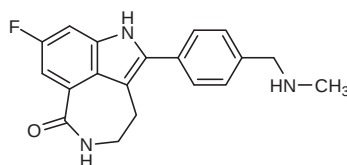
rucaparib

8-fluoro-2-{4-[(methylamino)methyl]phenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-pyrrolo[4,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-one

rucaparib

8-fluoro-2-{4-[(méthylamino)méthyl]phényl}-1,3,4,5-tétrahydro-6*H*-pyrrolo[4,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-one

rucaparib

8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-pirrolo[4,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ona $C_{19}H_{18}FN_3O$ **safotibantum**

safotibant

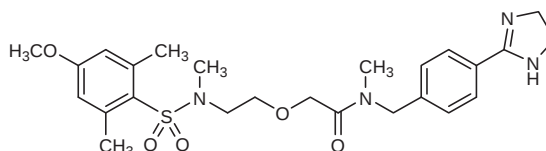
N-{[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phenyl]methyl}-2-{[(4-methoxy-2,6-dimethylbenzenesulfonyl)(methyl)amino]ethoxy}-*N*-methylacetamide

safotibant

N-{[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phényl]méthyl}-2-{[(4-méthoxy-2,6-diméthylbenzènesulfonyl)(méthyl)amino]éthoxy}-*N*-méthylacétamide

safotibant

N-{[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil}-2-{2-[(4-metoksi-2,6-dimetilbencenosulfonil)(metil)amino]etoksi}-*N*-metilacetamido

C₂₅H₃₄N₄O₅S**selepressinum**

selepressin

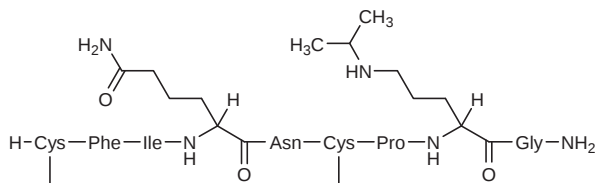
vasopressin type 1a (V1a) receptor agonist;
[2-*L*-phenylalanine,3-*L*-isoleucine,4-(6-oxo-*L*-lysine),8-[5-*N*-(propan-2-yl)-*L*-ornithine]]human vasopressin

sélépressine

agoniste du récepteur de la vasopressine type 1a (V1a);
[2-*L*-phénylalanine,3-*L*-isoleucine,4-(6-oxo-*L*-lysine),8-[5-*N*-(propan-2-yl)-*L*-ornithine]]vasopressine humaine

selepresina

agonista del receptor de la vasopresina tipo 1^a (V1a);
[2-*L*-fenilalanina,3-*L*-isoleucina,4-(6-oxo-*L*-lisina),8-[5-*N*-(propan-2-yl)-*L*-ornitina]]vasopresina humana

C₄₆H₇₃N₁₃O₁₁S₂**sepantronii bromidum**

sepantronium bromide

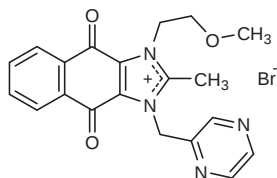
1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-[(pyrazin-2-yl)methyl]-4,9-dihydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazolium bromide

bromure de sépantronium

bromure de 1-(2-méthoxyéthyl)-2-méthyl-4,9-dioxo-3-[(pyrazin-2-yl)méthyl]-4,9-dihydro-1*H*-naphto[2,3-*d*]imidazolium

bromuro de sepantronio

bromuro de 2-metil-1-(2-metoxietil)-4,9-dioxo-3-[(pirazin-2-il)metil]-4,9-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazolio

C₂₀H₁₉BrN₄O₃

serelaxinum

serelaxin

human relaxin 2 (relaxin H2)

sérélaxine

rélaxine 2 humaine (rélaxine H2)

serelaxina

relaxina 2 humana (relaxina H2)

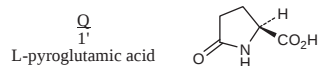
C₂₅₆H₄₀₈N₇₄O₇₄S₈

B chain / Chaîne B / Cadena B
 DSWMEEVIKL CGRELVRAQI AICGMSTWS 29

A chain / Chaîne A / Cadena A
 QLYSALANKC CHVGCTKRSL ARFC 24'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 10'-15' 11-11' 23-24'

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

**seridopidinum**

seridopidine

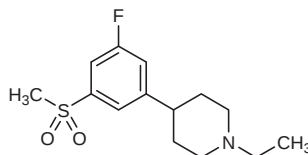
1-ethyl-4-[3-fluoro-5-(methanesulfonyl)phenyl]piperidine

sérídropidine

1-éthyl-4-[3-fluoro-5-(méthylsulfonyl)phényl]pipéridine

seridopidina

1-etil-4-[3-fluoro-5-(metanosulfonyl)fenil]piperidina

C₁₄H₂₀FNO₂S**simeprevirum**

simeprevir

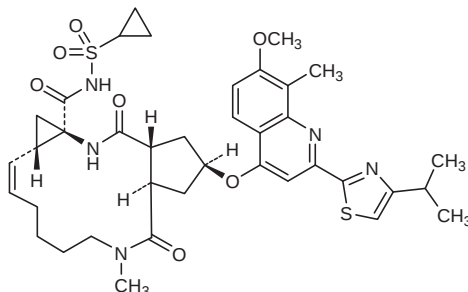
(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(cyclopropanesulfonyl)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-tetradecahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*(1*H*)-carboxamide

siméprévir

(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(cyclopropanesulfonyl)-2-({7-méthoxy-8-méthyl-2-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]quinoléin-4-yl}oxy)-5-méthyl-4,14-dioxo-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-tétradécahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotétradécine-12*a*(1*H*)-carboxamide

simeprevir

(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(ciclopropanosulfonyl)-2-({7-metoxi-8-metil-2-[4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]quinolin-4-il}oxi)-5-metil-4,14-dioxo-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-tetradecahidrociclopenta[*c*]ciclopropa[*g*][1,6]diazaciclotetradecina-12*a*(1*H*)-carboxamida

**siponimodum**

siponimod

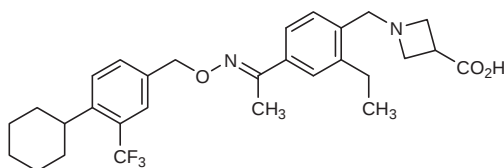
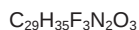
1-({4-[(1*E*)-1-({[4-cyclohexyl-3-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy}imino)éthyl]-2-éthylphényl)méthyl}azétidine-3-carboxylique

siponimod

acide 1-({4-[(1*E*)-1-({[4-cyclohexyl-3-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy}imino)éthyl]-2-éthylphényl)méthyl}azétidine-3-carboxylique

siponimod

ácido 1-({4-[(1*E*)-1-({[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi}imino)etil]-2-etilfenil}metil)azetidina-3-carboxílico

**sirukumabum #**

sirukumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukin 6, IL-6)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (120-449)], (222-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (87.40%) -IGKJ4*01) [5.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (107'-213')]; (228-231":228-231")-bisdisulfide dimer

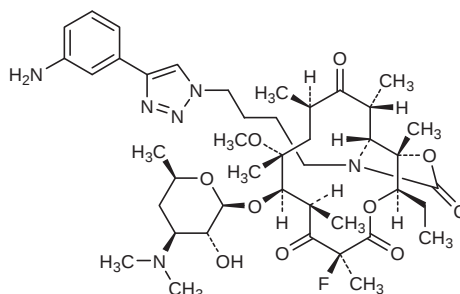
sirukumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukine 6, IL-6)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (120-449)], (222-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (87.40%) -IGKJ4*01) [5.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (107'-213')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

sirukumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IL6 de <i>Homo sapiens</i> (interleukina 6, IL-6)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ;
	cadena pesada gamma1 (1-449) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-7*01 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (120-449)],
	(222-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (87.40%) -IGKJ4*01) [5.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (107'-213'))]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PFAMSWVRQA PGKLEWVAK 50
	ISPGGSWYY SDTVTGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQL 100
	WGYYALDIWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
	YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
	ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
	DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
solithromycinum	TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
	YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
	DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVN HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASISVS YMYWYQQKPG QAPRLLIYDM 50
	SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSELEPE DFAVYYCMQW SGYPYTFGGG 100
	TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKYQWVKVD 150
	NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLTTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
	SSPVTKSFNR GEC 213
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
solithromycin	Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
	22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
	Intra-L 23'-87' 133'-193'
	23'''-87''' 133'''-193'''
	Inter-H-L 222-213' 222"-213"
	Inter-H-H 228-228" 231-231"
	N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
	299, 299"
	(3aR,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR)-1-{4-[4-(3-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]butyl}-4-ethyl-7-fluoro-11-methoxy-3 ^a ,7,9,11,13,15-hexamethyl-10-[[trideoxy-(dimethylamino)-β-D-hexopyranosyl]oxy]octahydro-2H-oxacyclotetradecino[4,3-b][1,3]oxazole-2,6,8,14(1H,7H,9H)-tetraone
solithromycine	(3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR)-1-{4-[4-(3-aminophényl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]butyl}-4-éthyl-7-fluoro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]octahydro-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8,14(1H,7H,9H)-tétrone
	(3aR,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR)-1-{4-[4-(3-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-4-etil-7-fluoro-3 ^a ,7,9,11,13,15-hexametil-11-metoxi-10-[[tridesoxi-(dimetilamino)-β-D-hexopiranosil]oxi]octahidro-2H-oxaciclometradecino[4,3-b][1,3]oxazol-2,6,8,14(1H,7H,9H)-tetraona
solitromicina	

$C_{43}H_{65}FN_6O_{10}$

760981-83-7



spriferminum #
sprifermin

L-methionyl[human fibroblast growth factor 18 (FGF-18, zFGF5)-
(1-169)-peptide

sprifermine

L-méthionyl[facteur 18 de croissance du fibroblaste humain (FGF-18,
zFGF5)-(1-169)-peptide]

esprifermina

L-metionil[factor 18 de crecimiento de fibroblastos humanos (FGF-
18, zFGF5)-(1-169)-péptido]

 $C_{876}H_{1396}N_{258}O_{256}S_6$

EENVDFRIHV	ENQTRARDDV	SRKQLRLYL	YSRTSGKHIQ	VLGRRISARG	50
EDGDKYAQLL	VETDTFGSQV	RIKGGKETEFY	LCMNRKGLV	GKPDGTSKEC	100
VFIEKVLNN	YTALMSAKYS	GWYVGFTKKG	RPRKGPKTRE	NQQDVHFMKR	150
YPKGQPELQK	PFKYTTVTK				169

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
82-100

suvorexantum
suvorexant

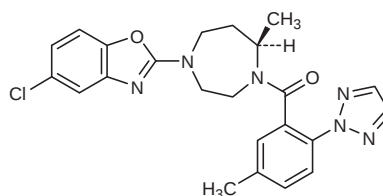
[(7*R*)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-
methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone

suvorexant

[(7*R*)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-méthyl-1,4-diazépan-1-yl][5-
méthyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phényl]méthanone

suvorexant

[(7*R*)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il][5-
metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

 $C_{23}H_{23}ClN_6O_2$ 

tabalumabum #
tabalumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFSF13B (tumor necrosis factor superfamily member 13B, BAFF, THANK, TALL-1, TALL1, BLYS, BLyS, B cell activating factor, B lymphocyte stimulator, CD257)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.17] (1-123) -IGHG4*01 hinge S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*05 (108'-214')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

tabalumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFSF13B (membre 13B de la superfamille du facteur de nécrose tumorale, BAFF, THANK, TALL-1, TALL1, BLYS, BLyS, facteur d'activation des cellules B, stimulateur des lymphocytes B, CD257)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.17] (1-123) -IGHG4*01 charnière S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*05 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

tabalumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[TNFSF13B de *Homo sapiens* (miembro 13B de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, BAFF, THANK, TALL-1, TALL1, BLYS, BLyS, factor de activación de células B, estimulante de linfocitos B, CD257)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma4 (1-450) [VH de *Homo sapiens* (IGHV4-34*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.17] (1-123) -IGHG4*01 bisagra S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*05 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQQWGAG	LLKPSETLSL	TCAVYGGGFS	GYYSWIRQP	PGKGLEWIGE	50
INHSGSTNYN	PSLKSRTVIS	VDTSKNQFSL	KLSSVTAADT	AVYYCARGYY	100
DILTGYYYYF	DYWGQGT	LVTVSSASTKGPS	VFPLAPCSRS	TSESTAALGC	150
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG	200
TKTYTCNV	DH KPSNTKVDKR	VESKYGPPCP	PCPAPEFLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRT	P EVTCVVVDVS	QEDPEVQFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQFN	300
STYRVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKG	LPSSIEKTIS	KAKGPQREPQ	350
VYTLPPSQEE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV	400
LDSDGSFFLY	SRLTVDKSRW	QEGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSLGK	450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	RYLAWYQQKP	GQAPRLLIYD	50
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	STLTISSLP	EDFAVYYCQ	RSNWPRTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSNTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-95	150-206	264-324	370-428
	22"-95"	150"-206"	264"-324"	370"-428"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23"-88"	134"-194"		
Inter-H-L	137-214'	137"-214"		
Inter-H-H	229-229"	232-232"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

300, 300"

tefinostat

tefinostat

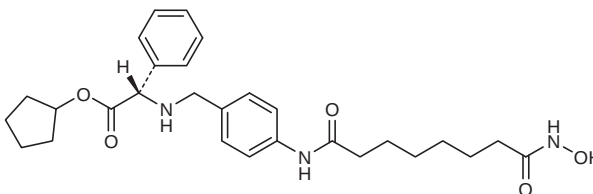
cyclopentyl (2S)-2-[(4-[8-(hydroxyamino)-8-oxooctanamido]phenyl)methyl]amino]-2-phenylacetate

téfinostat

(2S)-2-[(4-[8-(hydroxyamino)-8-oxooctanamido]phényl)méthyl]amino]-2-phénylacétate de cyclopentyle

tefinostat

(2S)-2-[(4-[8-(hidroxiamino)-8-oxooctanamido]fenil)metil]amino]-2-fenilacetato de ciclopentilo

C₂₈H₃₇N₃O₅**tofacitinib**

tofacitinib

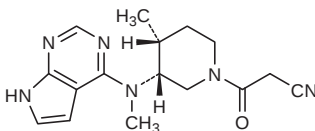
3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile

tofacitinib

3-[(3R,4R)-4-méthyl-3-[méthyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]pipéridin-1-yl]-3-oxopropanenitrile

tofacitinib

3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo

C₁₆H₂₀N₆O**trametininib**

trametininib

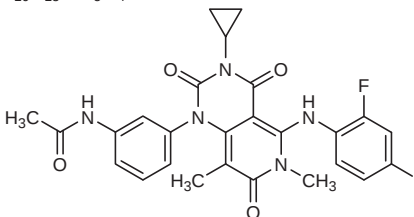
N-(3-{3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl}phenyl)acetamide

tramétinib

N-(3-{3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6,8-diméthyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tétrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl}phényl)acétamide

trametininib

N-(3-{3-ciclopil-5-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil)acetamida

C₂₆H₂₃FIN₅O₄

upamostat

upamostat

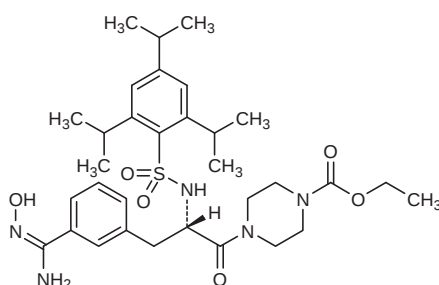
ethyl 4-[(2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phenyl}-2-[2,3,5-tri(propan-2-yl)benzenesulfonamido]propanoyl]piperazine-1-carboxylate

upamostat

4-[(2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phényl}-2-[2,3,5-tri(propan-2-yl)benzènesulfonamido]propanoyl]pipérazine-1-carboxylate d'éthyle

upamostat

4-[(2S)-3-{3-[(E)-N'-hidroxicarbamimidoil]fenil}-2-[2,3,5-tri(propan-2-il)benzenosulfonamido]propanoil]piperazina-1-carboxilato de etilo

C₃₂H₄₇N₅O₆S**vatelizumabum #**

vatelizumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* ITGA2 (integrin alpha 2, CD49b, GPIa, subunit of the alpha2beta1 integrin (VLA-2, collagen receptor))], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV4-59*01 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.13] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 (120-446)], (133-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV6D-41*01 (77.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213')]; (225-225'':228-228'')-bisdisulfide dimer

vatélizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* ITGA2 (intégrine alpha 2, CD49b, GPIa, sous-unité de l'intégrine alpha2bêta1 (VLA-2, récepteur du collagène))], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV4-59*01 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.13] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 (120-446)], (133-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV6D-41*01 (77.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

vatelizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* ITGA2 (integrina alfa 2, CD49b, GPIa, subunidad de la integrina alfa2beta1 (VLA-2, receptor del colágeno))], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-446) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV4-59*01 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.13] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG4*01 (120-446)], (133-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV6D-41*01 (77.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGIHWIRQPPGKGLEWLGV 50
 IWARGFTNYSALMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARAND 100
 GVEYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT 200
 TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL 250
 MISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGEVHNNAKTKPREEQFNSTYR 300
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTL 350
 PPSQEEETKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSD 400
 GSFFLYSRLLVDKSRWQEGNVFSCSVMEHLHNHYTQKSLSLSLGK 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DFVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSAQSSVNIHWYQQKPDQAPKKLIYDT 50
 SKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTSSLEAEAAATYYCQWTTNPLTFGQG 100
 TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD 150
 NALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGL 200
 SSPVTKSFNRGEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-95 146-202 260-320 366-424
 22"-95" 146"-202" 260"-320" 366"-424"
 Intra-L 23'-87" 133'-193"
 23'''-87''' 133'''-193'''
 Inter-H-L 133-213' 133"-213"
 Inter-H-H 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 296, 296"

* "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups & others" document available at /
 document disponible à / documento disponible en :

<http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>

Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 6
(Chronicle of the WHO, December 1959, Vol. 13, No. 12)

p. 468 **mecamylaminum**
mecamylamine *replace the chemical name by the following*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 6
(Chronique de l'OMS, Vol. 13, No. 12, décembre 1959)

p. 488 **mecamylaminum**
mécamylamine *remplacer le nom chimique par le suivant*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tétraméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 6
(Crónica de la OMS, Vol. 13, No. 12, diciembre de 1959)

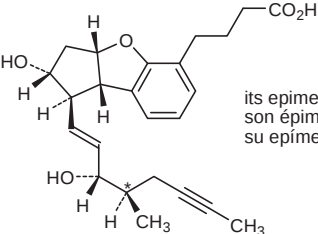
p. 501 **mecamylaminum**
mecamilamina *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tetrametilbiciclo[2.2.1]heptan-2-amina

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 31
(WHO Drug Information, Vol. 5, No. 3, 1991)

p. 17 **beraprostum**
beraprost *replace the chemical name and the structure by the following ones*

rac-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid



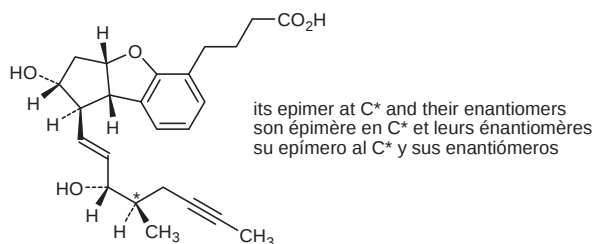
its epimer at C* and their enantiomers
son épimère en C* et leurs énantiomères
su epímero al C* y sus enantiómeros

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 31
(Informations pharmaceutiques OMS, Vol. 5, No. 3, 1991)

p. 18 **beraprostum**
 béraprost

remplacer le nom chimique et la structure par les suivants

acide *rac*-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-méthyl-1-én-6-ynyl]-2,3,3*a*,8*b*-tétrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoïque

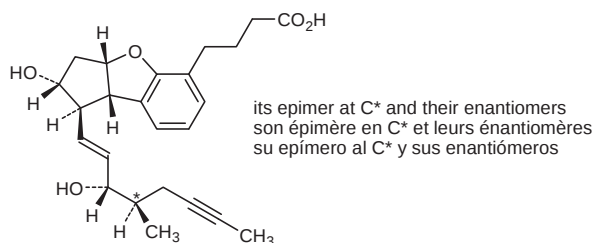


Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 31
(Información farmacéutica OMS, Vol. 5, No. 3, 1991)

p. 18 **beraprostum**
 béraprost

sustitúyase el nombre químico y la estructura por los siguientes

ácido *rac*-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hidroxi-1-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hidroxi-4-metil-1-en-6-inil]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*][1]benzofuran-5-il]butanoico



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 62

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62

(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 250	<i>delete/supprimer/suprimáse</i>	<i>insert/insérer/insertese</i>
	ingenoli mebutatum	ingenoli mebutas

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 63
Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)

p. 69	olodaterolum	
	olodaterol	<i>replace the chemical name by the following</i>
	olodatérol	<i>remplacer le nom chimique par le suivant</i>
	olodaterol	<i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		6-hydroxy-8-[(1 <i>R</i>)-1-hydroxy-2-[[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-2-yl]amino]ethyl]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
		6-hydroxy-8-[(1 <i>R</i>)-1-hydroxy-2-[[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpropan-2-yl]amino]éthyl]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
		6-hidroxi-8-[(1 <i>R</i>)-1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il]amino]etil]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 64
Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 64
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010)

p. 264	condoliasum #	
	condoliase	<i>replace the structure by the following</i>
	condoliase	<i>remplacer la structure par la suivante</i>
	condoliasa	<i>sustitúyase la estructura por la siguiente</i>
		ATSNPAFDPK NLMQSEIYHF AQNNPLADFS SDKNSILTLS DKRSIMGNQS 50 LLWKWKGGSS FTLHKKLIVP TDKEASKAWG RSSTPVFSFW LYNEKPIDGY 100 LTIDFGEKLI STSEAQAGFK VKLDFTGWRA VGVSLNNDLE NREMTLNATN 150 TSSDGTQDSI GRS LGAKVDS IRFKAPSNVS QGEIYIDRIM FSVDDARYQW 200 SDYQVKTRL S EPEIQFHNVK PQLPVTPEL AAIDLIRQRL INEFVGGGEKE 250 TNLALEENIS KLSDFDALN IHTLANGGTQ GRHLITDKQI IIYQPENLNS 300 QDKQLFDNYV ILGNYTTLMF NISRAYVLEK DPTQKAQLKQ MYLLMTKHL 350 DQGFVKGSAL VTTHHWGYSS RWWYISTLLM SDALKEANLQ TQVYDSLWY 400 SREFKSSFDM KVSADSSDL YFNTLSRQHL ALLLEPDDQ KRINLVNTFS 450 HYITGALTQV PPGGKGLRP DGTAWRHEGN YPGYSFPAFK NASQLIYLLR 500 DTPFSVGESG WNNLKKAMVS AWIYSNPEVG LPLAGRHPFN SPSLKSVAQG 550 YYWLAMSAKS SPDKTASIY LAISDKTQNE STAIFGETIT PASLPQGFYA 600 FNGGAFGIHR WQDKMVT LKA YNTNVWSSEI YNKDNRYGRY QSHGVAQIVS 650 NGSQLSQGYQ QEGWDWNRMQ GATTIHLPLK DLDSPKPHL MQRGERGFSG 700 TSSLEGQYGM MAFDLIYPAN LERFDPNFTA KKSVAADNH LIFIGSNINS 750 SDKKNVETT LFQHAITPTL NTLWINGQKI ENMPYQTTLQ QGDWLIDSNG 800 NGYLITQAEK VNVSRQHQS AENKNRQPT E GNFSAWIDH STRPKDASYE 850 YMVFLDATPE KMGEMAQKFR ENNGLYQVLR KDKDVHILD KLSNVTGYAF 900 YQPASIEDKW IKKVNKPAIV MTHRQKDTLI VSAVTPDLNM TRQKAATPVT 950 INVTINGKWQ SADKNSEVKY QVSGDNTELT FTSYFGIPQE IKLSPLP 997

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

薬食審査発 0823 第 1 号
平成 25 年 8 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

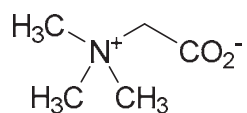
別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 24-3-A3

JAN (日本名) : ベタイン

JAN (英 名) : Betaine



C₅H₁₁NO₂

2-(トリメチルアンモニオ)酢酸

2-(Trimethylammonio)acetate

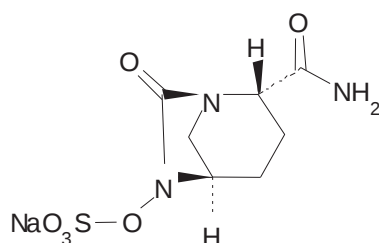
別表2 INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 24-2-B7

JAN (日本名) : アビバクタムナトリウム

JAN (英 名) : Avibactam Sodium



$C_7H_{10}N_3NaO_6S$

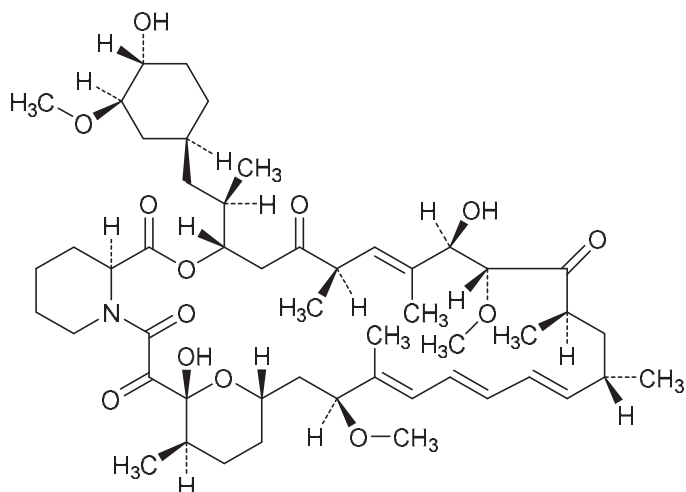
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-カルバモイル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル硫酸
ナトリウム

Monosodium (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate

登録番号 24-2-B14

JAN（日本名）：シロリムス

JAN（英 名）：Sirolimus



C₅₁H₇₉NO₁₃

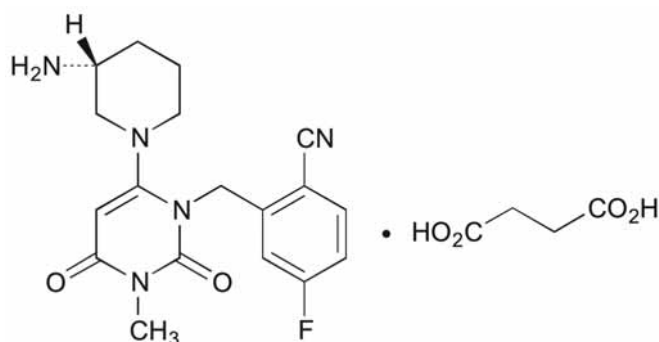
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

登録番号 24-3-B1

JAN（日本名）：トレラグリプチンコハク酸塩

JAN（英 名）：Trelagliptin Succinate



C₁₈H₂₀FN₅O₂ • C₄H₆O₄

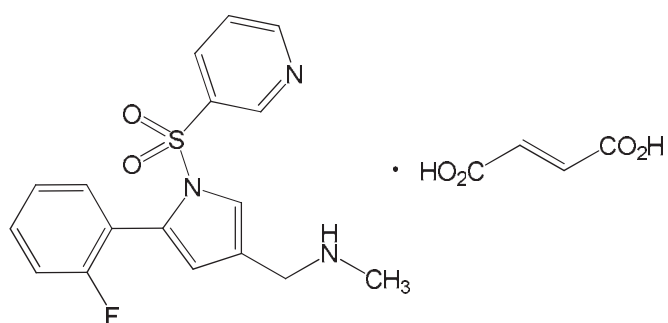
2-({6-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル}メチル)-4-フルオロベンゾニトリル 一コハク酸塩

2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile monosuccinate

登録番号 24-3-B2

JAN（日本名）：ボノプラザンフマル酸塩

JAN（英 名）：Vonoprazan Fumarate



C₁₇H₁₆FN₃O₂S·C₄H₄O₄

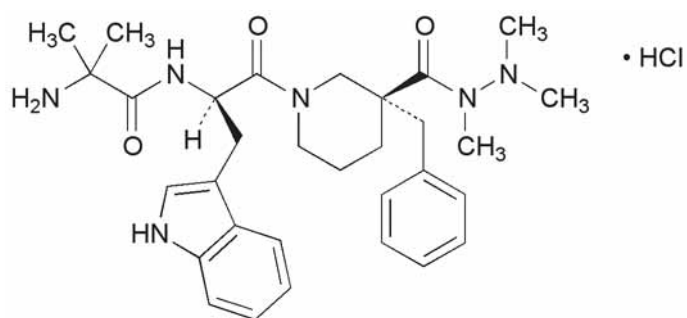
1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン 一フマル酸塩

1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine monofumarate

登録番号 24-3-B3

JAN（日本名）：アナモレリン塩酸塩

JAN（英 名）：Anamorelin Hydrochloride



$C_{31}H_{42}N_6O_3 \cdot HCl$

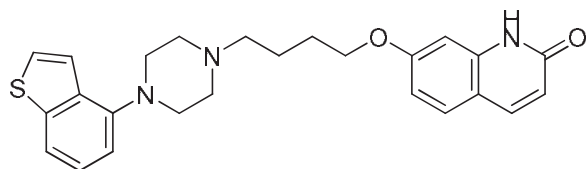
(3*R*)-3-ベンジル-*N,N,N*-トリメチル-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)ピペリジン-3-カルボヒドラジド 一塩酸塩

(3*R*)-3-Benzyl-*N,N,N*-trimethyl-1-(2-methylalanyl-D-tryptophyl)piperidine-3-carbohydrazide monohydrochloride

登録番号 24-3-B4

JAN（日本名）：ブレクスピプラゾール

JAN（英 名）：Brexpiprazole



$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

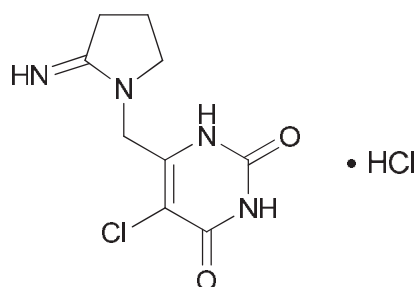
7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン
-2(1*H*)-オン

7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

登録番号 24-3-B7

JAN（日本名）：チピラシル塩酸塩

JAN（英 名）：Tipiracil Hydrochloride



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン 一塩酸塩

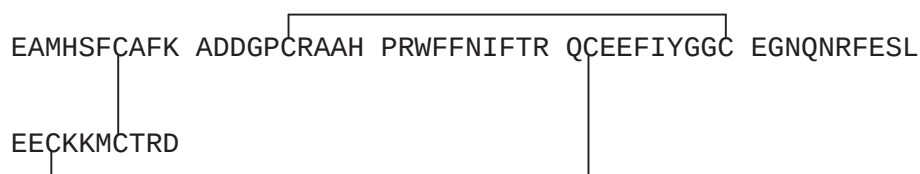
5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride

登録番号 24-3-B10

JAN（日本名）：エカランチド（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Ecallantide(Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



$C_{305}H_{442}N_{88}O_{91}S_8$

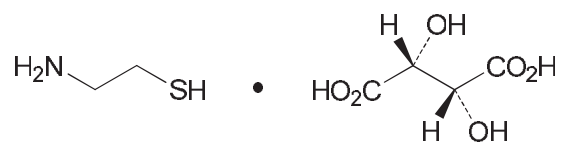
エカランチドは、遺伝子組換えヒト組織因子経路インヒビター類縁体であり、ヒト組織因子経路インヒビターの20～79番目のアミノ酸残基に対応する。エカランチドの1, 2, 17, 19, 20, 21及び23番目のアミノ酸残基は、それぞれ、Glu, Ala, Arg, Ala, His, Pro及びTrpに置換されている。エカランチドは、60個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Ecallantide is a recombinant human tissue factor pathway inhibitor analog corresponding to amino acid residues 20–79 of human tissue factor pathway inhibitor. Amino acid residues of Ecallantide at positions 1, 2, 17, 19, 20, 21 and 23 are substituted by Glu, Ala, Arg, Ala, His, Pro and Trp, respectively. Ecallantide is a peptide consisting of 60 amino acid residues.

登録番号 24-3-B16

JAN（日本名）：システアミン酒石酸塩

JAN（英 名）：Cysteamine Bitartrate



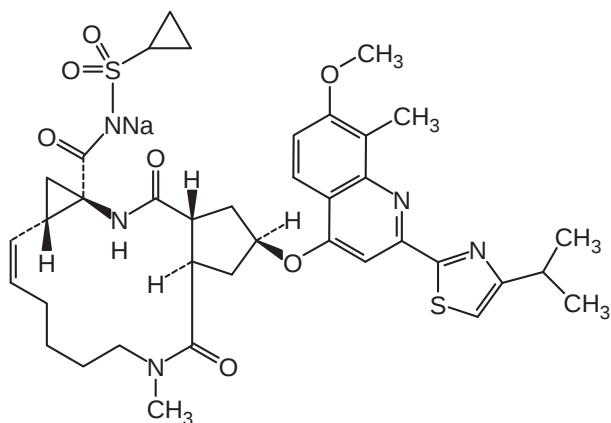
2-アミノエタンチオール 一-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

2-Aminoethanethiol mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

登録番号 24-5-B14

JAN（日本名）：シメプレビルナトリウム

JAN（英名）：Simeprevir Sodium



C₃₈H₄₆N₅NaO₇S₂

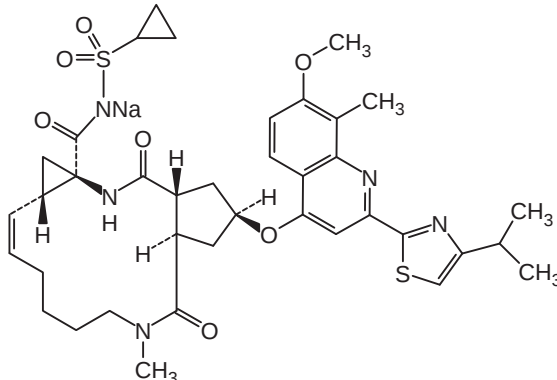
(シクロプロピルスルフォニル)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[c]シクロプロパ[g][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12*a*-カルボニル]アザニドナトリウム

Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-hexadecahydrocyclopenta[c]cyclopropa[g][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*-carbonyl]azanide

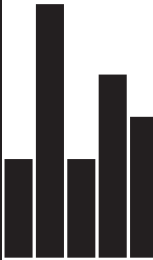
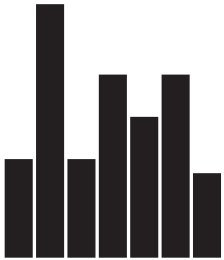
※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	(シクロプロピルスルフォニル)[(2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,10 <i>Z</i> ,11 <i>aS</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i>)-2-((7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-yl]キノリン-4-イル)オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5,6,7,8,9,11 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,13,14,14 <i>a</i> -ヘキサデカヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]シクロプロパ[<i>g</i>][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12 <i>a</i> -カルボニル]アザニドナトリウム																																																					
構造式																																																						
効能・効果	セログループ 1（ジェノタイプ I（1 a）又は II（1 b））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 量が高値で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																																																					
用法・用量	通常，成人にはシメプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与し，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-2a（遺伝子組換え）及びリバビリン，又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。																																																					
劇薬等の指定																																																						
市販名及び有効成分・分量	ソブリアードカプセル 100mg（1 カプセル中シメプレビルとして 100mg 含有）																																																					
毒性	急性毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性別</th><th>概略の致死量（mg/kg）^a</th></tr><tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>>2000^b</td></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂</td><td>>1000^c</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>>320^c</td></tr><tr><td rowspan="2">サル</td><td>経口</td><td>♂</td><td>>300^c</td></tr><tr><td>静脈内</td><td>♂</td><td>>5^c</td></tr></table> ^a: シメプレビルとしての用量を示す。^b: 骨髄小核試験。^c: 非 GLP 試験 反復投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間 投与経路</th><th>性別</th><th>投与量^a (mg/kg/日)</th><th>無毒性量^a (mg/kg/日)</th><th>主な所見^a</th></tr><tr><td>マウス</td><td>3 カ月間^b 経口</td><td>♂♀</td><td>0, 150, 500, 2000/1000</td><td>求められ なかった</td><td>≥150：コレステロール↓, アミラーゼ↑, 胃の異常内容物, 胃腸管の膨満, 膵腺房細胞の空胞化・チモーゲン顆粒の減少 ≥500：体重↑, 膵臓重量↑, 小葉中心性肝細胞肥大 2000/1000：肝臓重量↑, 小腸粘膜先端部の細胞の腫脹・空胞化</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 カ月間 経口</td><td>♂♀</td><td>0, 50, 150, 500</td><td>500</td><td>特記すべき所見なし</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 カ月間 経口</td><td>♂♀</td><td>0, 50, 150, 500</td><td>500</td><td>特記すべき所見なし</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>1 カ月間 経口</td><td>♂♀</td><td>0, 10, 30, 90</td><td>10</td><td>≥30：粘液便, 体重↓, コレステロール↓, ALT↑, 肝細胞壊死 90：流涎, 軟便, 血便, 摂餌量↓, 総ビ</td></tr></table>	動物種	投与経路	性別	概略の致死量（mg/kg） ^a	マウス	経口	♂♀	>2000 ^b	ラット	経口	♂	>1000 ^c	イヌ	経口	♂♀	>320 ^c	サル	経口	♂	>300 ^c	静脈内	♂	>5 ^c	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な所見 ^a	マウス	3 カ月間 ^b 経口	♂♀	0, 150, 500, 2000/1000	求められ なかった	≥150：コレステロール↓, アミラーゼ↑, 胃の異常内容物, 胃腸管の膨満, 膵腺房細胞の空胞化・チモーゲン顆粒の減少 ≥500：体重↑, 膵臓重量↑, 小葉中心性肝細胞肥大 2000/1000：肝臓重量↑, 小腸粘膜先端部の細胞の腫脹・空胞化	ラット	1 カ月間 経口	♂♀	0, 50, 150, 500	500	特記すべき所見なし	ラット	6 カ月間 経口	♂♀	0, 50, 150, 500	500	特記すべき所見なし	イヌ	1 カ月間 経口	♂♀	0, 10, 30, 90	10	≥30：粘液便, 体重↓, コレステロール↓, ALT↑, 肝細胞壊死 90：流涎, 軟便, 血便, 摂餌量↓, 総ビ
動物種	投与経路	性別	概略の致死量（mg/kg） ^a																																																			
マウス	経口	♂♀	>2000 ^b																																																			
ラット	経口	♂	>1000 ^c																																																			
イヌ	経口	♂♀	>320 ^c																																																			
サル	経口	♂	>300 ^c																																																			
	静脈内	♂	>5 ^c																																																			
動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な所見 ^a																																																	
マウス	3 カ月間 ^b 経口	♂♀	0, 150, 500, 2000/1000	求められ なかった	≥150：コレステロール↓, アミラーゼ↑, 胃の異常内容物, 胃腸管の膨満, 膵腺房細胞の空胞化・チモーゲン顆粒の減少 ≥500：体重↑, 膵臓重量↑, 小葉中心性肝細胞肥大 2000/1000：肝臓重量↑, 小腸粘膜先端部の細胞の腫脹・空胞化																																																	
ラット	1 カ月間 経口	♂♀	0, 50, 150, 500	500	特記すべき所見なし																																																	
ラット	6 カ月間 経口	♂♀	0, 50, 150, 500	500	特記すべき所見なし																																																	
イヌ	1 カ月間 経口	♂♀	0, 10, 30, 90	10	≥30：粘液便, 体重↓, コレステロール↓, ALT↑, 肝細胞壊死 90：流涎, 軟便, 血便, 摂餌量↓, 総ビ																																																	

						リルビン↑, ALP↑, AST↑, γ-GT↑, Hb↓, Ht↓, 総たん白↓, アルブミン↓, 痩せ
	イヌ	6カ月間経口	♂♀	0, 5, 15, 45	15	45：軟便, 粘液便, 便退色, 流涎, 体重↓, トリグリセリド↓, 総ビリルビン↑, ALP↑, ALT↑, AST↑, 肝臓重量↑, 肝細胞壊死, 門脈の炎症細胞浸潤, クッパー細胞・マクロファージの褐色色素沈着, 小腸粘膜先端部の細胞の空胞化
	イヌ	39週間経口	♂♀	0, 5, 15, 45	15	45：流涎, 軟便, 液状便, ALT↑, ALP↑, 胆汁酸↑, コレステロール↓
	a：シメプレビルとしての用量を示す。 b：対照群を含む全群で死亡・切迫屠殺例がみられ、死因は本薬の胃排出遅延並びに投与製剤の高い粘性及び刺激性によって投与製剤が気道に逆流/吸引され、炎症性/壊死性変化が誘発されたためと考えられた。2000 mg/kg/日群では死亡・切迫屠殺例が高頻度にみられたため投与8日に1000 mg/kg/日に減量した。					
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）426／436 例＝97.7% 〔国内第Ⅱ相試験1試験（TMC435-TiDP16-C215）国内第Ⅲ相試験4試験（TMC435-HPC3003/3004/3008/30410）の集計〕					
	副作用の種類		例数	臨床検査値異常の種類		例数
	発疹		203	高ビリルビン血症		36
	血中ビリルビン増加		97	Al-P 増加		15
	そう痒症		105			
	便秘		29			
	光線過敏性反応		8			
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：製造，輸入					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2. S	drug substance		20██年██月～ 20██年██月		海外	社内資料	評価資料
3.2. P	drug product		20██年██月～ 20██年██月		海外	社内資料	評価資料
3.2. A	appendices		—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2. R	regional information		20██年██月～ 20██年██月		海外	社内資料	参考資料
3.3 参考文献							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Co-crystallization of TMC435 with HCV NS3/4A	et al.	20██.██-20██.██	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Cocrystal-AVMR	評価資料
4.2.1.1.2	Biochemical activity of TMC435 against HCV NS3/4A proteases and cellular proteases	et al.	20██.██-20██.██	██	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-BiochemActivity-AVMR	評価資料
4.2.1.1.3	Biochemical activity of TMC435 against human kinases	et al.	20██.██	██	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Cel Kinases-AVMR	評価資料
4.2.1.1.4	Antiviral activity of TMC435 in cellular replicon models	et al.	20██.██-20██.██	██ ██ ██	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Replicon-AVMR	評価資料
4.2.1.1.5	Toxicity and cytostatic activity of TMC435 in cell lines and PBMCs	et al.	20██.██-20██.██	██ ██ ██ ██	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Tox-AVMR	評価資料
4.2.1.1.6	Activity of TMC435 against different viruses	et al.	20██.██-20██.██	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Other Viruses-AVMR	評価資料
4.2.1.1.7	Effect of TMC435 on the restoration of innate immunity	et al.	20██.██-20██.██	██ ██ ██	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-Innate Immunity-AVMR	評価資料
4.2.1.1.8	Selection Experiments With TMC435 in Three Different HCV Genotype 1 Replicon-Containing Cell Lines and in HCV Genotype 2a JFH-1 Infected Cells	et al.	20██.██-20██.██	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-IVS-AVMR	評価資料
4.2.1.1.9	Antiviral activity of TMC435 against HCV NS3/4A site-directed mutants (SDM) in a transient replicon assay	et al.	20██.██-20██.██	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 TMC435-SDM-AVMR	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.5	In vitro effects of JNJ-38733214-AAA-3004550 (TMC435350) on human platelet function using collagen, adenosine diphosphate and arachidonic acid as agonists for platelet aggregation	■■■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC153	参考資料
4.2.1.3.6	Effect of JNJ-38733214-AAA-30256632 (TMC435350) on in vitro human red blood cell hemolysis	■■■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC196	参考資料
4.2.1.3.7	Cardio-hemodynamic, cardio-electrophysiological and pulmonary effects of JNJ-38733214-AAA (0.16 - 5 mg/kg i.v.) in mechanically-ventilated, anesthetized dogs	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC104	参考資料
4.2.1.3.8	Oral Cardiovascular and Respiratory Safety Study with TMC435350 (JNJ-38733214-AAA) in the Conscious Beagle Dog	■■■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC192	評価資料
4.2.1.3.9	Single Dose Oral Safety Pharmacology Study of TMC435350 in the Rat: Modified Irwin's Test	■■■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC200	評価資料
4.2.1.3.10	Effects of the hepatitis C virus (HCV) protease inhibitor TMC435350 (JNJ-38733214 or R494617) on gastric emptying in rats	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内 資料 NC229	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in mouse EDTA plasma	■■■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC157	評価資料
4.2.2.1.2	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 (JNJ-38733214) in rat EDTA plasma	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC125	評価資料
4.2.2.1.3	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in dog EDTA plasma	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC127	評価資料
4.2.2.1.4	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in dog heparin plasma	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC193	評価資料
4.2.2.2 吸収							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4. 2. 2. 2. 1	Study on the transepithelial transport of TMC435350, the role of P-glycoprotein (P-gp) in the transepithelial transport of TMC435350 across Caco-2 monolayers and on the possible inhibition of human intestinal P-gp by TMC435350	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC113	評価資料
4. 2. 2. 2. 2	Pharmacokinetics, tissue distribution and absolute bioavailability in male SPF Sprague-Dawley rats after single oral administration of a ViTE-TPGS/PEG-400 solution of TMC435350 at 40 mg/kg and after single intravenous administration of a 20% HP-β-CD solution of TMC435350 at 4 mg/kg	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC108	評価資料
4. 2. 2. 2. 3	Pharmacokinetics of TMC435 in male Sprague Dawley rats after single IV administration of a PEG400 solution of TMC435 at 5, 10 and 20 mg eq./kg	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 1986_0036729	評価資料
4. 2. 2. 2. 4	Pharmacokinetics and absolute bioavailability of TMC435350 in male syrian hamsters after single intravenous administration of a 20% HP-β-CD solution of TMC435350 at 8 mg/kg, and after single oral administration of a PEG400 solution of TMC435350 at 100 mg/kg	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC232	評価資料
4. 2. 2. 2. 5	Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC435350 in female New Zealand White rabbits after single oral administration of a 0.5% Methocel suspension of TMC435350 at 40 mg/kg, and after single oral, intravenous and subcutaneous administration of a nanosuspension of TMC435350 at 40, 4 and 40 mg/kg, respectively	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC209	評価資料
4. 2. 2. 2. 6	Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC435350 in female New Zealand White rabbits after single oral administration of two different formulations of TMC435350 at 60 mg	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC208	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics and absolute and relative bioavailability in male beagle dogs after single intravenous administration of an aqueous 20% HP- β -CD solution of TMC435350 at 2 mg/kg and after single oral administration of TMC435350 as a solution in PEG400 with 2.5% Vit. E TPGS, at 5 mg/kg in fed and fasted conditions	et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC109	評価資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics of TMC435 in male beagle dogs after single IV administration of a PEG400 solution of TMC435 at 5, 10 and 20 mg eq./kg	██	20██.██-20██.██	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 1986_0036728	評価資料
4.2.2.2.9	Evaluation of the oral bioavailability and pharmacokinetics of JNJ-38733214 (TMC435350) in male Cynomolgus monkeys following a single oral and intravenous bolus administration	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC110	評価資料
4.2.2.2.10	Pilot study on relative bioavailability and pharmacokinetics of TMC435350 following oral administration of TMC435350 (as free acid, as Na-salt and as in pellets) by dietary admixture for 3 days to male mice	██	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC235	評価資料
4.2.2.2.11 (4.2.3.2.10の 重複記載)	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Mouse	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC205	参考資料
4.2.2.2.12 (4.2.3.2.20の 重複記載)	3-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Mouse	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC206	評価資料
4.2.2.2.13 (4.2.3.2.80の 重複記載)	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Rat	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC144	参考資料
4.2.2.2.14 (4.2.3.2.90の 重複記載)	1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Rat with a 1-month Recovery Period	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC177	評価資料
4.2.2.2.15 (4.2.3.2.10 の重複記載)	6-month Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Rat with 3 Month interim kill	██ et al.	20██.██-20██.██	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC179	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.4	The protein binding of ^3H -TMC435 in plasma collected in a phase 1 single dose open-label sequential trial to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC435, in subjects with moderately or severely impaired hepatic function	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 1986_0045257	評価資料
4.2.2.3.5	The protein binding of ^3H -TMC435 in plasma collected in a phase 1, open-label trial to investigate the effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics and safety of TMC435	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK10224	評価資料
4.2.2.3.6	The absorption, metabolism and excretion of ^{14}C -TMC435350 in the male Beagle dog after a single oral dose of ^{14}C -TMC435350 at 30 mg/kg	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC212	評価資料
4.2.2.3.7	Tissue distribution and placental transfer of ^{14}C -TMC435350, as studied by whole-body auto radiography in the Sprague Dawley rat after single oral administration of ^{14}C -TMC435350 at 120 mg/kg	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC213	評価資料
4.2.2.3.8 (4.2.2.2.2の 重複掲載)	Pharmacokinetics, tissue distribution and absolute bioavailability in male SPF Sprague-Dawley rats after single oral administration of a Vite-TPGS/PEG-400 solution of TMC435350 at 40 mg/kg and after single intravenous administration of a 20% HP- β -CD solution of TMC435350 at 4 mg/kg	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC108	評価資料
4.2.2.3.9 (4.2.3.2.1の 重複記載)	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Mouse	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC205	参考資料
4.2.2.3.10 (4.2.3.2.8の 重複記載)	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Rat	■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC144	参考資料
4.2.2.3.11 (4.2.3.2.15 の重複記載)	2-week toxicity study by oral route (gavage) in beagle dogs	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC161	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.8	An <i>in-vitro</i> study on the direct inhibition of the metabolism of the cytochrome P-450 probe substrates by TMC435350	et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC117	評価資料
4.2.2.4.9	An <i>in vitro</i> study to assess the potential of TMC435350 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes	et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC121	評価資料
4.2.2.4.10	TMC435: Study on the possible induction and/or inhibition of hepatic drug metabolising enzymes by TMC435 in male and female SPF Albino Swiss mice, after oral administration by gavage for 3 months at doses of 0, 150, 500 and 2000 mg/kg body weight/day	et al.	20■■.■■-20■■.■■		海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC215	評価資料
4.2.2.4.11	A study of the effects of TMC435350 on some hepatic enzyme activities after oral administration for one month at doses of 0, 50, 150 and 500 mg/kg/day to male and female Sprague-Dawley rats	et al.	20■■.■■-20■■.■■		海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC107	評価資料
4.2.2.4.12	TMC435: Study on the possible induction and/or inhibition of hepatic drug metabolising enzymes by TMC435 in male and female beagle dogs, after oral administration by gavage for 6 months at doses of 0, 5, 15 and 45 mg/kg body weight/day	et al.	20■■.■■-20■■.■■		海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC220	評価資料
4.2.2.4.13 (4.2.2.3.6の重複掲載)	The absorption, metabolism and excretion of ¹⁴ C-TMC435350 in the male Beagle dog after a single oral dose of ¹⁴ C-TMC435350 at 30 mg/kg	et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC212	評価資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	The metabolic stability, metabolism and excretion of TMC435350 in the male SPF Sprague-Dawley rat after a single oral dose of ¹⁴ C-TMC435350 at 120 mg/kg	et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC165	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.5.2 (4.2.2.3.6の 重複掲載)	The absorption, metabolism and excretion of ¹⁴ C-TMC435350 in the male Beagle dog after a single oral dose of ¹⁴ C-TMC435350 at 30 mg/kg	■■■■ al.	20■■.■■- 20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC212	評価資料
4.2.2.5.3 (4.2.2.4.4の 重複掲載)	The metabolism and excretion of ¹⁴ C-TMC435350 in male and female Sprague-Dawley rats after single oral administration of ¹⁴ C-TMC435350 at 120 mg/kg	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC169	評価資料
4.2.2.5.4 (4.2.2.4.5の 重複掲載)	The biliary excretion of TMC435350 in male SPF Sprague-Dawley rats after a single oral administration at 40 mg/kg	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC194	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6.1	An <i>in-vitro</i> study on the inhibitory effect of TMC435350 on the metabolism of potential co-medication	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC197	評価資料
4.2.2.6.2	Pharmacokinetics of TMC435350 and boosting effect of Ritonavir in fed male beagle dogs after single oral administration of TMC435350 at approximately 2 and 5 mg/kg	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC155	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	An <i>in-vitro</i> study on the inhibition of UGT1A1 mediated bilirubin glucuronidation by TMC435 and Ribavirin in human liver microsomes	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC273	評価資料
4.2.2.7.2	<i>In vitro</i> study on the uptake transport of TMC435 in rat and human hepatocytes, the effect of ritonavir, rifampicin and cyclosporinA on TMC435 uptake and the effect of TMC435 on hepatic uptake of taurocholate and estradiol 17β-D-glucuronide	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC241	評価資料
4.2.2.7.3	<i>In vitro</i> study on the use of human sandwich-cultured hepatocytes for the assessment of the effect of TMC435 on the uptake and efflux of taurocholate and estradiol 17β-D-glucuronide	■■■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC282	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.4.3	その他の試験						
	該当資料なし						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	Fertility study of oral TMC435350 in the male and female rat	■■■■■ ■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC190	評価資料
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	Pilot oral developmental toxicity study of TMC435350 in the mouse	■■■■■ ■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC187	参考資料
4.2.3.5.2.2	Embryo-Fetal Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice	■■■■■ ■■ al. et	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC189	評価資料
4.2.3.5.2.3	Pilot oral developmental toxicity study of TMC435350 in the rat	■■■■■ ■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC185	参考資料
4.2.3.5.2.4	Oral Developmental Toxicity Study of TMC435350 in the Rat	■■■■■ ■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC188	評価資料
4.2.3.5.3	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						
4.2.3.5.3.1	TMC435350: Preliminary Pre- and Post-Natal Development Study by Oral Gavage Administration to CD Rats	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC227	参考資料
4.2.3.5.3.2	TMC435350: Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC224	評価資料
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
	該当資料なし						
4.2.3.6	局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	<i>In Vitro</i> Bovine Corneal Opacity-Permeability Eye Irritation Test	■■■■■ ■■ al.	20■■.■■-20■■.■■	JJPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC131	参考資料
4.2.3.6.2	Cytotoxicity Assay <i>In Vitro</i> with BALB/c 3T3 Cells: Neutral Red (NR) Test with TMC435350 during Simultaneous Irradiation with Artificial Sunlight	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC216	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.6.3	Cytotoxicity Assay <i>In Vitro</i> with BALB/c 3T3 Cells: Neutral Red (NR) Test with TMC435 in presence of a protein supplement during Simultaneous Irradiation with Artificial Sunlight	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC255	評価資料
4.2.3.6.4	Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice with TMC435350	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC174	評価資料
4.2.3.6.5	Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-occlusive Application)	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 NC203	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	2-week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC435350 in the Rat	■■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 1986_0027332	評価資料
4.2.3.7.6.2	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with TMC435 spiked with 5% 類縁物質 ^F in <i>Salmonella typhimurium</i>	■■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 1986_0016572	評価資料
4.2.3.7.6.3	TMC435350 + 5% 類縁物質 ^F : <i>In Vitro</i> Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 1986_0016574	評価資料
4.2.3.7.6.4	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with TMC435350 spiked with 5% 類縁物質 ^R and 5% 類縁物質 ^H in <i>Salmonella typhimurium</i>	■■■■■ et al.	20■■.■■-20■■.■■	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ社内資料 1986_0022225	評価資料
4.2.3.7.6.5	90% TMC435350 + 5% 類縁物質 ^H & 類縁物質 ^R : <i>In Vitro</i> Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells	■■■■■	20■■.■■-20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ社内資料 1986_0022222	評価資料

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.1.4	Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. Nature. 2005;437:1167-72.	Meylan E et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.2.8 4)	—
4.3.1.5	Viral and cellular determinants of hepatitis C virus RNA replication in cell culture. J Virol. 2003;77:3007-19.	Lohmann V et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.2.8 5)	—
4.3.1.6	Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J Virol. 2001;75:4614-24.	Krieger N et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.2.8 6)	—
4.3.1.7	Highlights of Prescribing Information for VICTRELIS® (boceprevir) Capsules for oral use. Merck Sharp & Dohme Corp. Revised:12/2012.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.2.8 7)	—
4.3.1.8	Highlights of Prescribing Information for INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets, for oral use. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Revised:12/2012.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.2.8 8)	—
4.3.2 薬物動態試験							
4.3.2.1	Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther. 1996;277:423-31.	Kumar GN et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 1) 2.4.6 6)	—
4.3.2.2	OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34:1240-4.	Zhang W et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 2) 2.4.6 1)	—
4.3.2.3	Interaction of porphyrins with human organic anion transporting polypeptide 1B1. Chem Biol Interact. 2009;182:45-51.	Campbell SD et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 3) 2.4.6 2)	—
4.3.2.4	Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. Toxicology. 2002;181-182:453-6.	Miners JO et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 4) 2.4.6 3)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.2.5	Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2:351-66.	Jedlitschky G et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 5) 2.4.6 4)	—
4.3.2.6	Strategies for absorption screening in drug discovery and development. Curr Top Med Chem. 2001;1:367-83.	Bohets H et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 6)	—
4.3.2.7	エピソード薬物動態学. 第1版. 東京：京都廣川書店；2012. 74-76.	辻 彰 総監修	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.6.4.11 7) 2.4.6 5)	—
4.3.3 毒性試験							
4.3.3.1	Possible adverse effects of soybean anticarcinogens. J Nutr. 1995;125(3 Suppl):744S-750S.	Liener I E.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 7)	—
4.3.3.2	Effects of camostat, a synthetic protease inhibitor, on endocrine and exocrine pancreas of the rat. J Nutr. 1988;118(5):645-50.	Muller MK et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 8)	—
4.3.3.3	Proteins but not amino acids, carbohydrates, or fats stimulate cholecystokinin secretion in the rat. Am J Physiol. 1986;251(2Pt1):G243-8.	Liddle RA et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 9)	—
4.3.3.4	Morphometric study of the rat exocrine pancreas after diversion of bile and pancreatic juice from the intestine. Gastroenterology. 1988;95(6):1607-16.	Kashima K et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 10)	—
4.3.3.5	Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. Proc Natl Acad Sci. 2000;97(24):13126-31.	Raraty M et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 11)	—
4.3.3.6	「ペガシス皮下注180μg, ペガシス皮下注90μg, ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)に関する審査報告書」. 衛研発第3233号, 2003年7月24日.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献 献番号： 2.4.6 12)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.3.7	「ペグイントロン皮下注用50 μ g/0.5mL用,同100 μ g/0.5mL用,同150 μ g/0.5mL用,ペグインターフェロニンアルファ-2b(遺伝子組換え),レベトールカプセル200mg,リバビリン及びインターフェロニンA注射液300,同600,同1,000,インターフェロニンアルファ-2b(遺伝子組換え)に関する審査報告書」,独立行政法人医薬品医療機器総合機構,2004年8月10日.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.4.6 13)	—
4.3.3.8	「コペガス錠200mg,リバビリン及びペガシス皮下注90 μ g,同180 μ g,ペグインターフェロニンアルファ-2a(遺伝子組換え)に関する審査報告書」,独立行政法人医薬品医療機器総合機構,2006年10月6日.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.4.6 14)	—
4.3.3.9	「レベトールカプセル200mg,リバビリン及びインターフェロニンA注射液300,同600,同1,000,インターフェロニンアルファ-2b(遺伝子組換え)に関する審査報告書」,衛研発第3490号,2001年9月18日.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.4.6 15)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
5.3.1.2.1	A single-dose, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the relative bioavailability of TMC435 100 mg given as the Phase III formulation (G008) compared to the Phase II formulation (F020) under fasted and fed conditions in Japanese healthy adult male subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2012年4月27日 ～2012年6月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC1003	評価資料
5.3.1.2.2	Phase I, open-label, 4-way crossover trial in healthy volunteers to compare the oral bioavailability of a single dose of TMC435350 formulated as a solution to that of a single dose intake of TMC435350 formulated as 3 different capsules	R. Verloes <i>et al</i>	2007年7月16日 ～2007年10月3日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435350-TiDP16-C102	参考資料
5.3.1.2.3	Phase I, open-label, 3-way crossover trial in healthy subjects to compare the bioavailability of a single oral dose of TMC435 formulated as 2 different solid formulations to that of a single oral dose of TMC435 formulated as a powder blend capsule	R. Verloes <i>et al</i>	2008年7月22日 ～2009年1月14日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435350-TiDP16-C106	参考資料
5.3.1.2.4	A Phase I, open label, randomized, single dose, crossover study in healthy subjects to assess the relative bioavailability of TMC435 following administration of potential Phase III formulations compared to the Phase IIb capsule	G. De Smedt <i>et al</i>	2010年6月16日 ～2010年8月27日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C119	参考資料
5.3.1.2.5	A single-dose, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of TMC435 in Japanese healthy adult male subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2012年6月1日～ 2012年7月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC1007	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.2.6	A Phase I, open label, randomized, single dose, 2 panel, crossover trial in healthy subjects to assess the relative bioavailability of TMC435 following administration of the HPMC capsule formulation compared to the gelatin capsule formulation and to assess the effect of different meal types on the bioavailability of TMC435 following administration of the HPMC or gelatin TMC435 formulation	M. Beumont- Mauviel <i>et al</i>	2011年3月10日 ～2011年6月7日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C116	参考資料
5.3.1.2.7	A Phase I, open label, randomized, single dose, crossover study in healthy subjects to assess the relative bioavailability of TMC435 following administration of potential Phase III formulations compared to the Phase IIb capsule and to assess the effect of food on the bioavailability of TMC435 following administration of TMC435 formulated as the Phase IIb capsule	G. De Smedt <i>et al</i>	2010年1月18日 ～2010年5月1日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C121	参考資料
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in human EDTA plasma	K. Bijns <i>et al</i>	20 年 月 日 (報告日)	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16- NC156 (BA883)	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in human EDTA plasma samples	 <i>et al</i>	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 1154/JJP135EL- 091353-B/BA1513	参考資料
5.3.1.4.3	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-38733214 (TMC435) in human EDTA plasma	 <i>et al</i>	20 年 月 日 (報告日)	中国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： SH-J01-R618/BA1238	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.3の 重複記載)	The plasma protein binding of ³ H-TMC435350 in animals and man	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC202	評価資料
5.3.2.1.2 (4.2.2.3.4の 重複記載)	The protein binding of ³ H-TMC435 in plasma collected in a phase 1 single dose open-label sequential trial to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC435, in subjects with moderately or severely impaired hepatic function	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 1986_0045257	評価資料
5.3.2.1.3 (4.2.2.3.5の 重複記載)	The protein binding of ³ H-TMC435 in plasma collected in a phase 1, open-label trial to investigate the effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics and safety of TMC435	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK10224	評価資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.3の 重複記載)	Estimation of the effect of TMC435350 on the metabolism of co-administered drugs by the determination of the K_m and V_{max} for TMC435350 in human liver microsomes	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC115	評価資料
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.7の 重複記載)	An <i>in vitro</i> study to determine the kinetics of TMC435350 metabolism in human liver microsomes, and to identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC435350 metabolism (reaction phenotyping)	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC116	評価資料
5.3.2.2.3 (4.2.2.4.8の 重複記載)	An <i>in-vitro</i> study on the direct inhibition of the metabolism of the cytochrome P-450 probe substrates by TMC435350	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC117	評価資料
5.3.2.2.4 (4.2.2.7.1の 重複記載)	An <i>in-vitro</i> study on the inhibition of UGT1A1 mediated bilirubin glucuronidation by TMC435 and Ribavirin in human liver microsomes	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC273	評価資料
5.3.2.2.5 (4.2.2.4.9の 重複記載)	An <i>in vitro</i> study to assess the potential of TMC435350 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes	■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC121	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.6 (4.2.2.6.1の 重複記載)	An <i>in-vitro</i> study on the inhibitory effect of TMC435350 on the metabolism of potential co-medication	et a/	20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC197	評価資料 評価資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1 (4.2.2.2.1の 重複記載)	Study on the transepithelial transport of TMC435350, the role of P-glycoprotein (P-gp) in the transepithelial transport of TMC435350 across Caco-2 monolayers and on the possible inhibition of human intestinal P-gp by TMC435350	et a/	20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC113	評価資料
5.3.2.3.2 (4.2.2.7.2の 重複記載)	<i>In vitro</i> study on the uptake transport of TMC435 in rat and human hepatocytes, the effect of ritonavir, rifampicin and cyclosporinA on TMC435 uptake and the effect of TMC435 on hepatic uptake of taurocholate and estradiol 17β-D-glucuronide	J et a/	20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC241	評価資料
5.3.2.3.3 (4.2.2.7.3の 重複記載)	<i>In vitro</i> study on the use of human sandwich-cultured hepatocytes for the assessment of the effect of TMC435 on the uptake and efflux of taurocholate and estradiol 17β-D-glucuronide	et a/	20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC282	評価資料
5.3.2.3.4 (4.2.2.7.4の 重複記載)	The uptake of TMC435 in HEK293 cell lines overexpressing the transporters OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OATP1B1*15		20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 1986_0029247	評価資料
5.3.2.3.5 (4.2.2.7.6の 重複記載)	The effect of TMC435 on transport of 17β-estradiol-glucuronide and taurocholate mediated by OATP1B1 (SLC01B1) and NTCP (SLC10A1) in CHO cell lines overexpressing these transporters		20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC275	評価資料
5.3.2.3.6 (4.2.2.7.7の 重複記載)	Study on ABCB1, Abcg2 and ABCG2 mediated transport of TMC435 in LLC-PK1 (ABCB1) and MDCK11 (Abcg2, ABCG2) cell lines transduced with this transporter	et a/	20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC239	評価資料
5.3.2.3.7 (4.2.2.7.8の 重複記載)	Assessing transport inhibition of TMC435 on ABCG2 (MRP2) and ABCB1 (BSEP) using inside-out vesicles		20 年 月 ~ 20 年 月	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 NC242	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.1	Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to examine the safety, tolerability and plasma pharmacokinetics of ascending oral doses of TMC435350 after single and repeated dosing in healthy Japanese male subjects	R. Verloes <i>et al</i>	2008年8月25日 ～2008年11月20日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435350-TiDP16-C109	評価資料
5.3.3.1.2	Phase I, double blind, randomized, placebo-controlled trial in healthy subjects to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of increasing oral doses of TMC435350 after single and repeated dosing, followed by an open label repeated dosing session in 6 HCV-genotype 1 infected patients (non placebo-controlled)	R. Verloes <i>et al</i>	2007年1月23日 ～ 2007年9月4日	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435350-TiDP16-C101	参考資料
5.3.3.1.3	A Phase I, open-label trial to characterize the absorption, metabolism and excretion of 14C-TMC435350 after a single dose in healthy male volunteers	R. Verloes <i>et al</i>	2008年2月28日 ～2008年4月10日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435350-TiDP16-C103	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1 (5.3.5.1.2の重複記載)	A Phase II, randomized, open-label study in Japan to investigate the efficacy, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, chronic hepatitis C subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C215	評価資料
5.3.3.2.2-1 (5.3.5.1.5-1の重複記載)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年8月7日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3003 (SVR12)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2.2-2 (5.3.5.1.5-2 の重複記載)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3003	評価資料
5.3.3.2.3 (5.3.5.2.1の 重複記載)	A Phase III, open-label trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in genotype 1, hepatitis C-infected subjects who relapsed after previous IFN-based therapy	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3008	評価資料
5.3.3.2.4-1 (5.3.5.2.2-1 の重複記載)	A Phase III, randomized, open-label, two-arm trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects who failed to respond to previous IFN-based therapy: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年4月25日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3004 (SVR12)	評価資料
5.3.3.2.4-2 (5.3.5.2.2-2 の重複記載)	A Phase III, randomized, open-label, two-arm trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects who failed to respond to previous IFN-based therapy	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3004	評価資料
5.3.3.2.5-1 (5.3.5.2.3-1 の重複記載)	A phase III, open-label study in Japan to assess the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2b and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年8月23日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3010 (SVR12)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2.5-2 (5.3.5.2.3-2 の重複記載)	A phase III, open-label study in Japan to assess the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2b and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.3.2.6 (5.3.3.1.2の 重複記載)	Phase I, double blind, randomized, placebo-controlled trial in healthy subjects to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of increasing oral doses of TMC435350 after single and repeated dosing, followed by an open label repeated dosing session in 6 HCV-genotype 1 infected patients (non placebo-controlled)	R. Verloes <i>et al</i>	2007年1月23日 ～ 2007年9月4 日	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16- C101	参考資料
5.3.3.2.7 (5.3.5.1.1の 重複記載)	A double blind, randomized, placebo-controlled trial in Genotype 1 Hepatitis C subjects to evaluate the early efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following repeated doses and with or without pegylated interferon and ribavirin	G. De Smedt <i>et al</i>	2007年12月18日 ～2010年4月26 日	ベルギー, ドイツ, フランス, 英国, オ ランダ, ポーランド	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16- C201	参考資料
5.3.3.2.8 (5.3.5.1.3の 重複記載)	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects	M. Beumont- Mauviel <i>et al</i>	2009年5月12日 ～2011年4月27 日	オーストラリア, ニュージーランド, カナダ, オーストリ ア, ベルギー, ドイ ツ, スペイン, フラ ンス, ポーランド, ロシア, ノルウェ イ, デンマーク, 米 国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C205	参考資料
5.3.3.2.9 (5.3.5.1.4の 重複記載)	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 non-responders and relapsers following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy	M. Beumont- Mauviel <i>et al</i>	2009年9月24日 ～2011年8月17 日	ロシア, フランス, ドイツ, ポーラン ド, イスラエル, ベ ルギー, 英国, オ ーストラリア, ポルトガ ル, ノルウェイ, 米 国, カナダ, オース トラリア, ニュー ジーランド	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C206	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.2.10-1 (5.3.5.1.6-1 の重複記載)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月26日 (継続中)	オーストラリア、ニュージーランド、ドイツ、イタリア、ルーマニア、ロシア、連邦、スペイン、ウクライナ、英国、カナダ、メキシコ、プエルトリコ、米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C208 (W60)	参考資料
5.3.3.2.11-1 (5.3.5.1.7-1 の重複記載)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon α-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月22日 (継続中)	オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、トルコ、米国、アルゼンチン、ブラジル	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C216 (W60)	参考資料
5.3.3.2.12-1 (5.3.5.1.8-1 の重複記載)	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月26日 (継続中)	オーストラリア、ニュージーランド、オーストラリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、ロシア、連邦、スペイン、英国、カナダ、プエルトリコ、米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3007 (W60)	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	A Phase I, open-label, sequential trial to investigate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of TMC435 in subjects with moderately or severely impaired hepatic function	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2010年2月5日～ 2011年7月11日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C113	参考資料
5.3.3.3.2	A Phase I open-label trial to investigate the effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics and safety of TMC435	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年8月2日～ 2012年1月9日	チェコ共和国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C126	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.1	Phase I, open-label trial in healthy subjects to evaluate the drug-drug interaction between ritonavir at steady-state and TMC435350, a viral protease inhibitor against hepatitis C virus, after the first and the last dose of multiple dosing regimen	R. Verloes <i>et al</i>	2007年11月2日 ～2008年1月22日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16-C104	参考資料
5.3.3.4.2	Phase I, open-label, 3-way crossover trial in healthy subjects to determine the drug-drug interaction between TMC435350 and rifampin after multiple dosing	R. Verloes <i>et al</i>	2008年6月18日 ～2008年12月1日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16-C105	参考資料
5.3.3.4.3	A Phase I, open label, 2-period, randomized, crossover trial in 16 healthy subjects to assess the drug interaction potential of TMC435 with oral midazolam and with a drug cocktail representative of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, and CYP2C19 substrates	G. De Smedt <i>et al</i>	2009年3月27日 ～2009年7月1日	ドイツ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C107	参考資料
5.3.3.4.4	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and transporter substrates, digoxin and rosuvastatin	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年2月4日～ 2011年5月26日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C108	参考資料
5.3.3.4.5	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, cross-over trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and antiretroviral agents, TMC278 and tenofovir disoproxil fumarate (TDF), at steady-state	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2010年11月15日 ～2011年3月30日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C114	参考資料
5.3.3.4.6	A Phase I, open-label, single-sequence drug-drug interaction trial in subjects on stable methadone maintenance therapy, to investigate the potential pharmacokinetic interaction between TMC435 and methadone, at steady-state	G. De Smedt <i>et al</i>	2009年9月28日 ～2010年1月6日	カナダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C110	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.7	A Phase I, open-label, randomized, 3-way cross-over trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and escitalopram at steady-state	G. De Smedt <i>et al</i>	2010年5月27日 ～2010年9月1日	ポーランド	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C112	参考資料
5.3.3.4.8	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, cross-over trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and CYP3A inhibitors erythromycin and darunavir/ritonavir (DRV/r)	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年3月11日 ～2011年8月5日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C115	参考資料
5.3.3.4.9	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, cross-over trial in healthy subjects to investigate the effect of TMC435 on the pharmacokinetics of the immunosuppressants cyclosporine and tacrolimus	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年11月2日 ～2011年12月23日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C120	参考資料
5.3.3.4.10	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, cross-over trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and antiretroviral agents, efavirenz and raltegravir at steady-state	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2010年11月18日 ～2011年4月29日	ドイツ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C123	参考資料
5.3.3.4.11	A Phase I, open-label trial in healthy female subjects to investigate the effect of TMC435 at steady-state on the steady-state pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年11月7日 ～2012年2月9日	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C124	参考資料
5.3.3.4.12	A Phase I, 2-panel, open label study in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and the HMG-CoA reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2012年7月10日 ～2012年8月28日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC1006	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Bayesian Feedback Analysis to determine individual exposure to TMC435 in trial TMC435HPC3003 (treatment duration 12 weeks)	■■■■■ <i>et al</i>	20■■年■■月■■日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.5.2	Bayesian Feedback Analysis to determine individual exposure to TMC435 in trial TMC435HPC3004 (treatment duration 12 or 24 weeks)	et a/	20 年 月 日 (報告日) 20 年 月 日 (報告日: Amendment)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.3	Bayesian Feedback Analysis to determine individual exposure to TMC435 in trial TMC435HPC3008 (treatment duration 12 weeks)	et a/	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.4	Bayesian Feedback Analysis to determine individual exposure to TMC435 in trial TMC435HPC3010 (treatment duration 12 weeks)	et a/	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.5	Population PK meta-analysis, including covariate analysis of TMC435 in one Phase II and four Phase III Japanese trials	et a/	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.6	Population Pharmacokinetic analysis for TMC435, a HCV NS3/4a inhibitor, and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modelling of its effect on bilirubin	et a/	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.3.5.7	Population pharmacokinetic analysis for TMC435, a HCV NS3/4a inhibitor, in treatment-naïve and treatment-experienced HCV infected patients (studies TMC435-TiDP16-C205 and TMC435-TiDP16-C206)	et a/	20 年 月 日 (報告日)	オランダ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.3.5.8	Analysis of Exposure-Bilirubin Concentration Relationship for TMC435, a HCV NS3/4a inhibitor in TMC435-TiDP16-C215 Study	M. Achira	20 年 月 日 (報告日)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: CPK06	評価資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	A double-blind, double-dummy, randomized, 4-period cross-over, placebo- and positive-controlled study to evaluate the effect of TMC435 on the QTc interval in healthy subjects	M. Beumont-Mauviel et al	2011年1月18日 ～2011年7月17日	英国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C117	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.1.2	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Positive Controlled Phase I Trial to Evaluate the Photosensitizing Potential of TMC435 in Healthy Subjects	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2010年8月2日～ 2011年4月22日	英国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C125	参考資料
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	該当資料なし						
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	A double blind, randomized, placebo-controlled trial in Genotype 1 Hepatitis C subjects to evaluate the early efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following repeated doses and with or without pegylated interferon and ribavirin	G. De Smedt <i>et al</i>	2007年12月18日 ～2010年4月26 日	ベルギー, ドイツ, フランス, 英国, オ ランダ, ポーランド	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16- C201	参考資料
5.3.5.1.2	A Phase II, randomized, open-label study in Japan to investigate the efficacy, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, chronic hepatitis C subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C215	評価資料
5.3.5.1.3	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2009年5月12日 ～2011年4月27 日	オーストラリア, ニュージーランド, カナダ, オーストリ ア, ベルギー, ドイ ツ, スペイン, フラ ンス, ポーランド, ロシア, ノルウェ イ, デンマーク, 米 国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C205	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.4	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 non-responders and relapsers following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2009年9月24日 ～2011年8月17日	ロシア, フランス, ドイツ, ポーランド, イスラエル, ベルギー, 英国, オーストリア, ポルトガル, ノルウェー, 米国, カナダ, オーストラリア, ニュージーランド	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C206	参考資料
5.3.5.1.5-1	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年8月7日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3003 (SVR12)	評価資料
5.3.5.1.5-2	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3003	評価資料
5.3.5.1.6-1	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月26日 (継続中)	オーストラリア, ニュージーランド, ドイツ, イタリア, ルーマニア, ロシア, 連邦, スペイン, ウクライナ, 英国, カナダ, メキシコ, プエルトリコ, 米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TiDP16-C208 (W60)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.7-1	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon α-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月22日 (継続中)	オーストラリア, ベルギー, ブルガリア, フランス, ドイツ, オランダ, ポーランド, ポルトガル, スロバキア, スペイン, トルコ, 米国, アルゼンチン, ブラジル	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435-TDP16-C216 (W60)	参考資料
5.3.5.1.8-1	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy: Primary Analysis	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2012年10月26日 (継続中)	オーストラリア, ニュージーランド, オーストラリア, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, ポーランド, ロシア連邦, スペイン, 英国, カナダ, プエルトリコ, 米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3007 (W60)	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A Phase III, open-label trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in genotype 1, hepatitis C-infected subjects who relapsed after previous IFN-based therapy	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3008	評価資料
5.3.5.2.2-1	A Phase III, randomized, open-label, two-arm trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects who failed to respond to previous IFN-based therapy: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年4月25日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: TMC435HPC3004 (SVR12)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.2-2	A Phase III, randomized, open-label, two-arm trial in Japan to investigate the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects who failed to respond to previous IFN-based therapy	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3004	評価資料
5.3.5.2.3-1	A phase III, open-label study in Japan to assess the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2b and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects: SVR12 Interim Analysis	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年8月23日 (継続中)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010 (SVR12)	評価資料
5.3.5.2.3-2	A phase III, open-label study in Japan to assess the efficacy and safety of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2b and ribavirin in Hepatitis C, genotype 1 infected subjects	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Comparison of the pharmacokinetics of TMC435 in Japanese and non-Japanese healthy subjects and hepatitis C virus infected subjects	H. Otani	20■■年■■月■■日 (報告日)	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： CPK-07	評価資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	Assessment of the potential influence on TMC435 plasma exposure of the genetic variation in 10 candidate genes encoding proteins with known or assumed involvement in the metabolism of TMC435	J. Aerssens	20■■年■■月■■日 (報告日)	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5.4.2	Virology analysis of TMC435 in clinical studies TMC435-C101 and TMC435-C201: TMC435 monotherapy and TMC435 in combination with PegIFN/RBV in treatment-naïve and -experienced genotype 1 hepatitis C infected subjects	T. Verbinen <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-C101-C201-AVMR	参考資料
5.3.5.4.3	Virology analysis of TMC435 in clinical study TMC435-C205: TMC435 in combination with PegIFN/RBV in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects	L. Tambuyzer <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-C205-AVMR	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4.4	Virology analysis of TMC435 in clinical study TMC435-C206: TMC435 in combination with PegIFN/RBV in treatment-experienced genotype 1 hepatitis C infected subjects	E. Lathouwers <i>et al</i>	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-C206-AVMR	参考資料
5.3.5.4.5	TMC435 Virology Summary	Janssen Infectious Diseases – Diagnostics BVBA	20■■年■■月■■日 (報告日)	Janssen R&D	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6 市販後の使用経緯に関する報告書							
該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1.1	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C215	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3003	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3008	評価資料
5.3.7.1.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3004	評価資料
5.3.7.1.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表							
5.3.7.2.1	5.3.1.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2012年4月27日 ～2012年6月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC1003	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.2.2	5.3.1.2.5に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2012年6月1日～ 2012年7月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC1007	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	R. Verloes <i>et al</i>	2008年8月25日 ～2008年11月20 日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16- C109	評価資料
5.3.7.2.4	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	M. Beumont- Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2011年7月17 日	英国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C117	評価資料
5.3.7.2.5	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C215	評価資料
5.3.7.2.6	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22 日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3003	評価資料
5.3.7.2.7	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13 日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3008	評価資料
5.3.7.2.8	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3004	評価資料
5.3.7.2.9	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.3.1	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例 記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C215	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.3.2	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3003	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3008	評価資料
5.3.7.3.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3004	評価資料
5.3.7.3.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4.1	5.3.1.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2012年4月27日 ～2012年6月22日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC1003	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.1.2.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2012年6月1日～ 2012年7月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC1007	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	R. Verloes <i>et al</i>	2008年8月25日 ～2008年11月20日	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435350-TiDP16-C109	評価資料
5.3.7.4.4	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	M. Beumont-Mauviel <i>et al</i>	2011年1月18日 ～2011年7月17日	英国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C117	評価資料
5.3.7.4.5	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2009年7月6日～ 2011年4月1日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435-TiDP16-C215	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.4.6	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例 記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月17日 ～2012年10月22 日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3003	評価資料
5.3.7.4.7	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例 記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2010年12月22日 ～2012年8月13 日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3008	評価資料
5.3.7.4.8	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例 記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年1月5日～ 2012年9月5日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3004	評価資料
5.3.7.4.9	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例 記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	K. Ritou <i>et al</i>	2011年4月1日～ 2012年11月20日	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC435HPC3010	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
該当資料なし							
5.4 参考文献							
5.4.1	参考文献	-	-	-	-	参考文献一覧表及び参 考文献を添付	参考資料