

スンベプラカプセル 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の責任は、
ブリストル・マイヤーズ株式会社に帰属するものです。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは
できません。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ブリストル・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

略語	英語	日本語
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
ASV	Asunaprevir	アスナプレビル
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	Daclatasvir	ダクラタスビル塩酸塩
ETR	End-of-Treatment Response	－
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
IFN α	Interferon-alfa	インターフェロンアルファ
IFN β	Interferon-beta	インターフェロンベータ
ISDR	interferon sensitivity-determining region	インターフェロン感受性領域
NS3	Nonstructural protein 3	非構造蛋白 3
pegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
pegIFN α	Pegylated interferon alfa	ペグインターフェロンアルファ
POC	Proof-of-Concept	－
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic acid	－
RVR	Rapid virologic response	－
SVR	Sustained virologic response	－
SVR24	Sustained virologic response for 24 weeks after the last dose of study drug	－
TVR	Telaprevir	テラプレビル

目次

1	製品開発の根拠.....	6
1.1	疾患の背景及び疫学.....	6
1.1.1	C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変.....	6
1.1.2	C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカル ニーズ.....	7
1.2	ダクラタスビル及びアスナプレビルの開発.....	9
1.2.1	科学的根拠.....	9
1.2.2	臨床開発プログラムの概要.....	9
1.2.2.1	国内臨床試験.....	9
1.2.2.2	海外臨床試験.....	11
1.2.2.3	本申請に用いる臨床データパッケージ.....	13
1.3	ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法のベネフィット及びリスクの結論.....	14
2	参考文献.....	17

表一覧

表 1.1.2-1	国内の TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法の有効性	7
表 1.2.2.1-1	ダクラタスビル／アスナプレビルの国内第 2 相及び第 3 相試験	11
表 1.2.2.2-1	ダクラタスビル／アスナプレビルの海外第 2 相試験	12

図一覧

図 1.2.2.3-1	アスナプレビルの臨床データパッケージの概要	13
図 1.3-1	アスナプレビルの開発の経緯図	16

1 製品開発の根拠

1.1 疾患の背景及び疫学

1.1.1 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変

世界中で約1億5000万人がC型肝炎ウイルス（HCV）に感染し¹⁾、日本におけるHCV感染者数は約150万人から200万人であると推定されている^{2),3)}。1990年以前には、日本人のHCV感染の主な原因は輸血（HCV抗体スクリーニング前）、血液製剤の輸血及び針の再利用であった。現在では、これらの原因による新たなHCV感染のリスクは非常に稀である。HCV感染患者の70%～80%は慢性化し、10～30年を経て、緩徐に肝臓の線維化が進行して肝硬変及び肝細胞癌に進展する。無治療の場合、C型慢性肝炎からの肝細胞癌発生率は10年間で12.4%⁴⁾、肝硬変からの肝細胞癌発生率は平均観察期間9.2年で53.9%と報告されている⁵⁾。

日本における肝臓による死亡者数は2011年では約32,000人であり、肝硬変による死亡者数（約8,500人、アルコール性を除く）と合わせ、年間約4万人が肝臓又は肝硬変により死亡している⁶⁾。肝臓の約70%はHCV感染からの発症であることが知られている^{7),8),9),10)}。日本人のC型慢性肝炎患者の主要な集団は60歳以上の患者で構成され^{9),10)}、C型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発症年齢は60歳以上に多いことから¹¹⁾、日本人のC型慢性肝炎患者は肝細胞癌のリスクが高く、早期治療の必要性が高い。

HCVは、RNA配列の相違に基づき、6つの主要なジェノタイプに分類され、各ジェノタイプは複数のサブタイプで構成される。ジェノタイプ1、2及び3は世界中に分布しているのに対し（米国、欧州及び日本ではジェノタイプ1が主要）、ジェノタイプ4及び5は主にアフリカに、ジェノタイプ6は主にアジアに分布している。日本では、ジェノタイプ1が最も多く、HCV感染者の約70%を占めており（サブタイプ1bがジェノタイプ1の98%～99%を占める）、ジェノタイプ2が約30%、その他のジェノタイプの割合は限られている。

2005年に実施された厚生労働省の緊急肝炎対策事業による全国調査では¹²⁾、C型慢性肝炎患者数は308,000人と推定され、このうち、約215,600人（約70%）がジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者と推定される。C型慢性肝炎患者に対する有効な抗ウイルス治療は限られている上、安全性上の懸念から、医療機関を受診した患者のうち、インターフェロン（IFN）療法を受けた患者は約20%のみであった。残りの患者のうち46%は肝底護薬（ウルソや強力ミノファージェンCなど）の投与を受け、34%は不明である。この結果から、少なくとも肝底護薬の投与を受けたおよそ99,200人がジェノタイプ1のIFN治療不適格の未治療／不耐容及びIFN／リバビリン（RBV）療法のnon-responderと推定される。肝底護薬を長期間投与することにより、肝硬変及び肝細胞癌の進行が抑制される可能性はあるが^{13),14)}、体内からウイルスを排除することはできない。したがって、ウイルスを排除し、肝炎を治癒することによって肝硬変や肝細胞癌への進行を防ぐことのできる新たな治療法の開発が必要である。

1.1.2 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカルニーズ

IFN 製剤は C 型慢性肝炎の治療薬として約 20 年前に開発され、その後、IFN のペグ化製剤 (pegIFN) の開発により治療成績は向上し、RBV との併用によりさらに改善した。PCR によるウイルス検出方法の出現により、IFN 治療によってウイルスを体内から排除できた場合、肝硬変及び肝細胞癌の発生が抑制できることが報告された^{5),15)}。PegIFNα/RBV 併用療法による国内第 3 相試験にて、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化 (SVR24) の達成割合は、ジェノタイプ 1 の未治療患者において、43% (pegIFNα-2b/RBV 併用療法)¹⁶⁾及び 59.4% (pegIFNα-2a/RBV 併用療法)¹⁷⁾であった。

日本における C 型慢性肝炎の次なる進歩は、最初の直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) であるテラプレビル (TVR) の開発である。TVR は pegIFNα-2b/RBV との併用療法として 2011 年 9 月に承認され、ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における第一選択治療として推奨されている¹⁸⁾。TVR+pegIFNα-2b/RBV 併用療法の国内第 3 相試験の SVR24 達成割合は、未治療患者で 73.0%、前治療再燃 (リラプス) の患者で 88.1%、及び IFN/RBV 治療の non-responder で 34.4%であった (表 1.1.2-1)。海外第 3 相試験における SVR24 達成割合は、未治療患者で 75% (ADVANCE 試験)¹⁹⁾、pegIFNα/RBV の non-responder で 41% (REALIZE 試験)²⁰⁾であった。TVR+pegIFNα-2b/RBV 併用療法により、未治療患者に対する治療効果は改善したものの、non-responder に対する十分な治療効果は得られていない。

C 型代償性肝硬変の治療として、2011 年に pegIFNα-2b/RBV 併用療法及び pegIFNα-2a/RBV 併用療法が承認された。ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変患者における SVR24 達成割合は、21.7% (pegIFNα-2b/RBV 併用療法)¹⁶⁾、17.8% (pegIFNα-2a/RBV 併用療法)¹⁷⁾であった。TVR+pegIFNα-2b/RBV 併用療法は、日本では C 型代償性肝硬変に対する承認は得られていない。

表 1.1.2-1 国内のTVR+pegIFNα-2b/RBV併用療法の有効性

有効性 評価項目	Non-responder ^{21),22)}			未治療患者 ²³⁾		リラプス患者 ²¹⁾
	TVR+pegIFNα-2b/RBV 併用療法			TVR+pegIFNα-2b/ RBV 併用療法	pegIFNα-2b/ RBV 併用療法	TVR+pegIFNα-2b/ RBV 併用療法
	Non-responder N = 32	Partial responder N = 8	Null responder N = 7	N = 126	N = 63	N = 109
RVR	71.9%	---	---	84.0%	4.8%	87.2%
ETR	59.4%	87.5%	28.6%	---	---	94.5%
SVR24	34.4%	50.0%	0%	73.0%	49.2%	88.1%
リラプス	40.6%	---	---	16.7%	22.2%	7.3%
ブレイクスルー	18.8%	---	---	3.2%	1.6%	0.9%

Non-responder: 以前に C 型慢性肝炎の治療を受けたことのある患者で、24 週間を超える IFN 又は pegIFN 治療 (RBV との併用を含む) により HCV RNA が陰性に達しなかった患者

リラプス患者: 以前に C 型慢性肝炎の治療を受けたことのある患者で、IFN 又は PegIFN 治療 (RBV との併用を含む) 中に 1 度は HCV RNA が陰性に達した患者

pegIFN α /RBV を含む治療法により治療成績の向上がみられたが、上述のとおりその効果は患者限定的であるのに加えて、安全性及び忍容性が懸念されている。pegIFN α /RBV 併用療法により高頻度（50%超）に発現する事象として、発熱、倦怠感、関節痛などのインフルエンザ様症状、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン数減少などの血液学的検査値異常、脱毛症、不眠症及び発疹などが知られている^{16),17)}。これらの副作用は治療中止の主な原因となるだけでなく、高齢者や合併症を有する患者においては、治療開始が困難となることが多い。TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法では、pegIFN α -2b/RBV の副作用に加えて高頻度の貧血、重症の皮膚障害及び腎機能異常が報告されている²⁴⁾。実際に、医療機関を受診した C 型慢性肝炎患者の 40%に対して、患者の年齢（高齢）、肝疾患病態の進展（肝硬変、肝細胞癌の診断）及び合併症を理由として、医師が IFN 治療を推奨しなかったという報告がある²⁵⁾。また、IFN 治療を行った患者においては、IFN 治療の副作用は患者の生活の質（QOL）及び治療の満足度を低下させることが示された²⁶⁾。

平成 24 年度厚生労働省研究班による C 型慢性肝炎の治療ガイドライン¹⁸⁾では、ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量（HCV RNA $\geq 5 \log_{10}$ IU/mL）の C 型慢性肝炎に対する初回治療として TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法が推奨されている。一方で、IFN の治療効果に寄与する宿主側の因子である IL28B の遺伝子多型及びウイルス側の因子であるインターフェロン感受性領域（ISDR）及び Core 領域の変異を考慮し、治療効果が低いと予想される患者に対しては、次世代治療を待つことも選択肢の一つとして挙げられている。さらに、pegIFN α /RBV 併用療法を少なくとも 12 週間以上実施したが、HCV RNA 量の最大減少量が $2 \log_{10}$ 未満であった患者に対しても次世代治療を待つことが望ましいと記載されており、新たな治療法が期待されている。同様に、日本肝臓学会により発表された、C 型肝炎治療ガイドライン（第 1.1 版）³⁾では、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量の患者においては、未治療・既治療の別、年齢、線維化進展程度、IL28B 等の効果予測因子及び前治療の効果に応じて治療選択肢が示された。選択肢には TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法、pegIFN α /RBV 併用療法に加えて、前治療 null responder や既存の治療法では効果が低いと予想される患者に対しては、次世代治療の待機が記載されている。

安全性の懸念に加えて、IFN 治療は患者及び医療従事者の負担が大きい。患者は IFN 投与のために毎週来院し、医師は常に臨床検査値により血球数を注意深く観察し、IFN 及び RBV の減量及び中止基準に従った治療を行う必要がある。TVR+pegIFN α /RBV 併用療法では、さらに、皮膚科医と連携した皮膚障害のモニタリング、貧血及び腎機能異常を検出するための頻繁な血液検査（投与開始時は週に 2 回）が必要である。

以上より、C 型慢性肝炎患者のうち、特に現在有効な治療法のない IFN 治療不適格の未治療患者／不耐容患者及び non-responder の治療のため、効果的で副作用が少ない新しい薬剤・治療に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。C 型代償性肝硬変では、さらに治療法が限られており、その治療効果も低い。また、投与方法や副作用管理の簡便化により、治療における患者及び医療従事者の負担を軽減し、C 型慢性肝炎患者が治療を受け易くすることも重要である。

1.2 ダクラタスビル及びアスナプレビルの開発

1.2.1 科学的根拠

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) 及びブリストル・マイヤーズ株式会社は、C 型慢性肝炎の治療を目的として、HCV NS5A 複製複合体阻害薬であるダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル、DCV ; BMS-790052）及び HCV NS3 プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル（ASV ; BMS-650032）の 2 種類の DAA を開発している。

ダクラタスビルは HCV NS5A 複製複合体に対して高い選択性を有する新規作用機序の低分子阻害薬である。本薬は細胞を用いた HCV レプリコンアッセイにおいてジェノタイプ 1a 及び 1b に対し、それぞれ 3～50 pM 及び 1～9 pM の 50%有効濃度 (EC_{50}) を示した。また、ジェノタイプ 2a、3a、4a、5a 及び 6a の NS5A を有するレプリコンに対しても pM～低 nM の EC_{50} 値を示し、広範なジェノタイプに対して阻害作用を有する。様々な組織由来の細胞株を用いて細胞毒性を測定した結果、本薬の 50%細胞毒性濃度 (CC_{50}) は 17～90 μ M の範囲であり、治療係数は 1900000 以上と著明に高いことが示された。

HCV NS3 プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルは、組換え酵素を用いた *in vitro* 試験において、主要な 6 種の HCV ジェノタイプを有する 9 種の分離株由来の NS3 プロテアーゼ活性を、50%阻害濃度 (IC_{50}) 0.3～320 nM で阻害した。最も強力な阻害作用はジェノタイプ 1 において認められ、 IC_{50} の平均値は約 0.9 nM であった。一方、ジェノタイプ 2a、2b 及び 3a のプロテアーゼの感受性は低く、 IC_{50} 値はそれぞれ 15、78 及び 320 nM であった。アスナプレビルはジェノタイプ 1a 及び 1b のサブゲノム HCV レプリコンの複製を EC_{50} 値 1.2～4 nM で阻害した。種々のヒト細胞株に対する細胞毒性を検討した結果、 CC_{50} 値は 11～38 μ M の範囲であり、ジェノタイプ 1 の HCV レプリコンで観察された EC_{50} 値に比して 2750 倍以上高く、その治療係数は著明に高いものであった。

HCV レプリコンシステムを用いた併用試験において、ダクラタスビルとアスナプレビルとの併用により相加又は相乗効果が認められたが、抗ウイルス活性の拮抗や細胞毒性の著明な増強は認められなかった。また、ダクラタスビルとアスナプレビルとの間に交差耐性もみられなかった。以上の結果は、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法 (DCV+ASV 併用療法) が C 型慢性肝炎に対する新規治療法となることを示唆するものである。

1.2.2 臨床開発プログラムの概要

1.2.2.1 国内臨床試験

日本人の C 型慢性肝炎患者を対象とした DCV+ASV 併用療法の第 2 相試験開始に先立ち、日本人健康被験者を対象とした第 1 相単回/反復投与試験を、ダクラタスビル (AI444007 試験) 及びアスナプレビル (AI447005 試験) のそれぞれについて実施した。AI444007 試験では、ダクラタスビル 1～200 mg の単回経口投与及び 1～100 mg 1 日 1 回の反復経口投与 (14 日間) は、日本人健康被験者において安全性が高く、忍容性は良好であることが示された。AI447005 試験では、アスナプレビル 200～1200 mg の単回経口投与及び 200～600 mg 1 日 2 回の反復経口投与 (14 日間)

は、日本人健康被験者において安全性が高く、忍容性は良好であることが示された。

国内で実施したダクラタスビル及びアスナプレビルの第2相及び第3相試験を、表 1.2.2.1-1 に示した。アスナプレビルの用法・用量として、第2相試験ではアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回であったが、その後、アスナプレビルの軟カプセルが開発され、バイオアベイラビリティ試験 (AI447024 試験) のデータに基づき、第3相試験では軟カプセル 100 mg 1 日 2 回を使用した。

本申請における DCV+ASV 併用療法の有効性及び安全性は、第3相試験 (AI447026 試験) 及び proof-of-concept (POC) 試験として実施した前期第2相試験 (AI447017 試験) の成績に基づいて評価した。これらの試験は、ジェノタイプ 1 又は 1b の C 型慢性肝炎患者のうち、既存の IFN 治療が困難な IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例、及び既存の治療法で十分な効果が得られない IFN/RBV 併用療法の non-responder (null responder 又は partial responder) を対象とした。

Null responder を対象とした AI447017 試験の先行コホートでは、ダクラタスビル (60 mg 1 日 1 回) とアスナプレビル (600 mg 1 日 2 回) の併用にて投与を開始した。海外第2相試験 (AI447016 試験) の安全性データを評価した結果、アスナプレビルの 600 mg 群においてアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇の重症度及び発現割合が高かったことから、すべての被験者において投与 12 週～20 週後にアスナプレビルの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量し、24 週後まで投与を継続した。追加コホートのすべての被験者 (null responder 及び IFN 治療不適格の未治療／不耐容の被験者) には、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回とアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回の併用投与を 24 週間行った。DCV+ASV 併用療法は高い有効性を示し、忍容性はおおむね良好であった。この AI447017 試験の成績に基づき、AI447026 試験では、DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回の用法・用量 (申請用量) で DCV+ASV 併用療法を 24 週間行った。

これら国内で実施した2試験で、合計 265 例の被験者に DCV+ASV 併用療法を行い、そのうちアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を受けた AI447017 試験の先行コホートの 10 例を除く 255 例に第2/3相用量 (DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回) を投与した。

その他現在進行中の試験として、未治療のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者を対象として DCV+ASV 併用療法と TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法を比較する国内第3相試験 (AI447031 試験) がある。また、DCV+ASV 併用療法後の3年間、ウイルス学的効果の持続性等を評価する長期追跡試験 (AI444046 試験) を海外も含めて行っている。これらの進行中の試験のデータは本申請には含めない。

また、ダクラタスビルと pegIFN α -2b/RBV 又は pegIFN α -2a/RBV の併用投与にて、ジェノタイプ 1 の未治療例及び pegIFN α /RBV の non-responder を対象とした前期第2相試験2試験 (AI444021 試験、AI444022 試験) を行った。これらの試験では、87 例の被験者に DCV (10 mg 又は 60 mg) 1 日 1 回+pegIFN α /RBV 併用療法もしくはプラセボ+pegIFN α /RBV 併用療法 (未治療例のみ) を行い、そのうち 36 例は DCV 60 mg + pegIFN α /RBV 併用療法を受けた (表 1.2.2.1-1)。これらの試験の成績は、DAA 単剤としてダクラタスビルと pegIFN α /RBV を併用投与したときのダクラタスビルの安全性及び日本人被験者におけるダクラタスビルの用量選択を裏付けるものである。

表 1.2.2.1-1 ダクラタスビル／アスナプレビルの国内第 2 相及び第 3 相試験

	試験番号 (治験薬投与例数)	対象の C 型慢性肝炎患者	第 2/3 相用量 ^a の DCV 又は ASV の投与を受けた 被験者数
DCV+ASV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI447017 (43)	GT-1 の pegIFNα/RBV 併用療法 の null responder 及び IFN 治療 不適格の未治療例／不耐容例	33
DCV+ASV 併用療法試験 (第 3 相試験)	AI447026 (222)	GT-1b の pegIFNα/RBV 療法又 は IFNβ/RBV 併用療法の non-responder 及び IFN 治療不 適格の未治療例／不耐容例。全 症例の約 10% の C 型代償性肝 硬変患者を含む。	222
DCV+pegIFNα-2a 又は 2b/RBV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI444021 (45)	GT-1 の未治療例及び	19
	AI444022 (42)	pegIFNα/RBV 併用療法の non-responder	17

^a ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又はアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回

1.2.2.2 海外臨床試験

本申請には、前述の国内試験に加えて、海外試験として、アスナプレビルの臨床薬理試験及び第 2 相試験が含まれる。本申請に含まれる海外第 2 相試験を表 1.2.2.2-1 に示す。

POC 試験として、DCV+ASV 併用療法の安全性及び有効性を評価した前期第 2 相試験 (AI447011 試験) では、122 例の null responder のうち、18 例に第 2/3 相用量 (DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 錠 200 mg 1 日 2 回) にて投与した。本試験の成績は、日本人における DCV+ASV 併用療法の成績と同様であった。その後、DCV+ASV 併用療法による海外第 3 相試験 (AI447028 試験) を、未治療例、pegIFNα/RBV 併用療法の null responder 又は partial responder もしくは IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例を対象として開始した。本試験は現在進行中であるため、本試験のデータは本申請に含めない。

また、ダクラタスビルと pegIFNα-2a/RBV を併用投与した第 2 相試験 3 試験 (AI444014 試験、AI444010 試験及び AI444011 試験) を、AI444014 及び AI444010 試験はジェノタイプ 1 (AI444010 ではジェノタイプ 4 も含めた) の未治療例、AI444011 試験はジェノタイプ 1 の pegIFNα/RBV 併用療法の non-responder (null responder 又は partial responder) を対象として行った。合計 850 例の被験者に DCV (3 mg、10 mg、20 mg 又は 60 mg) +pegIFNα/RBV 併用療法、もしくはプラセボ+pegIFNα/RBV 併用療法を行い、そのうち 369 例に DCV 60 mg 1 日 1 回+pegIFNα-2a/RBV 併用療法を行った。これらの試験の成績は、DAA 単剤としてダクラタスビルと pegIFNα/RBV を併用投与した時のダクラタスビルの安全性及びダクラタスビルの用量選択を裏付けるものである。

アスナプレビルと pegIFNα-2a/RBV を併用投与した海外前期／後期第 2 相試験 (AI447016 試験) を、未治療例を対象に行った。合計 285 例の被験者に、pegIFNα-2a/RBV 併用療法との併用で 3 用量のアスナプレビル (200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 1 回又は 600 mg 1 日 2 回) を投与した。こ

のうち 189 例に ASV 錠 200 mg 1 日 2 回+pegIFN α -2a/RBV 併用療法を行った。この試験の成績は、DAA 単剤としてアスナプレビルと pegIFN α /RBV を併用投与したときのアスナプレビルの安全性及びアスナプレビルの用量選択を裏付けるものである。

表 1.2.2.2-1 ダクラタスビル／アスナプレビルの海外第 2 相試験

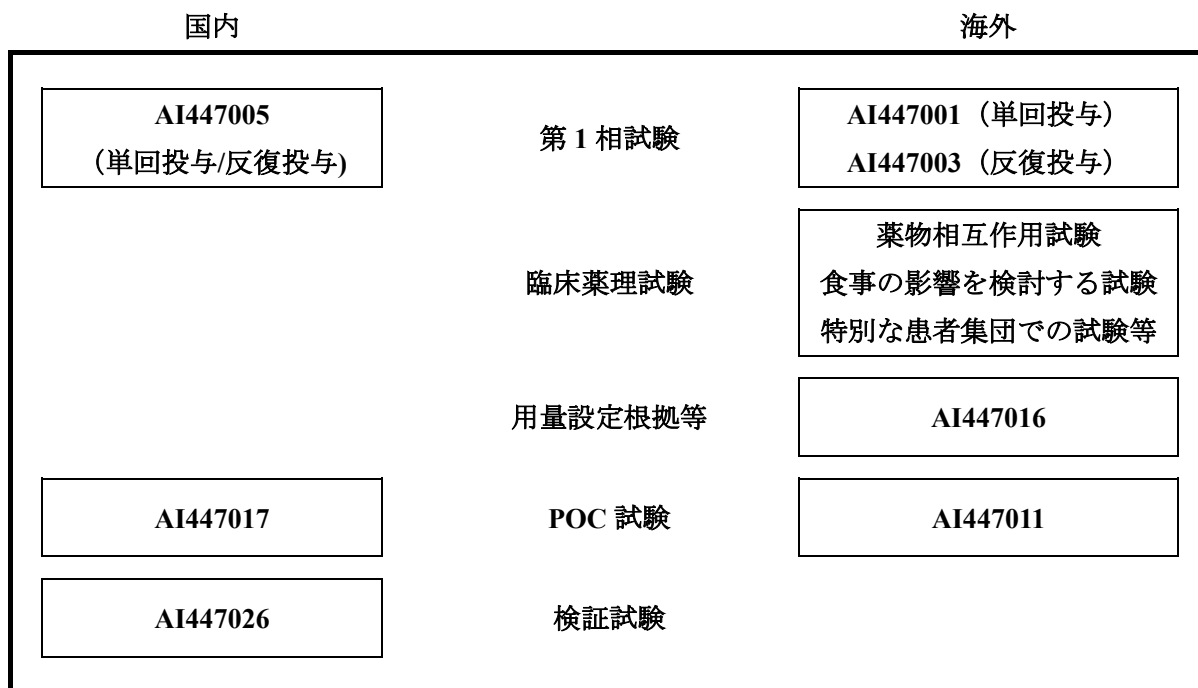
	試験番号 (治験薬投与例数)	対象の C 型慢性肝炎患者	第 2/3 相用量 ^a の DCV 又は ASV の投与を受けた被験者数
DCV+ASV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI447011 (122)	GT-1 又は GT-1b の pegIFN α /RBV 併用療法 の null responder	18
DCV+pegIFN α -2a/RBV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI444010 (383)	GT-1 又は GT-4 の未治療例	158
	AI444011 (419)	GT-1 の pegIFN α /RBV 併用 療法 of null responder 又は partial responder	199
	AI444014 (48)	GT-1 の未治療例	12
ASV+pegIFN α -2a/RBV 併用療法試験 (前期第 2 相／後期第 2 相試験)	AI447016 (285)	GT-1 又は GT-4 の未治療例	189

^a ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又はアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回

1.2.2.3 本申請に用いる臨床データパッケージ

アスナプレビルの臨床データパッケージの概要を図 1.2.2.3-1 に示す。

図 1.2.2.3-1 アスナプレビルの臨床データパッケージの概要



1.3 ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法のベネフィット及びリスクの結論

DCV+ASV 併用療法は、日本の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変において、最大のアンメットメディカルニーズを有する 2 つの患者集団（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder）において、高い SVR24 達成割合を示した。さらに、これまで IFN 治療による有効性の予測因子とみなされてきたベースラインの因子（年齢、性別、肝硬変の有無、IL-28B 遺伝子型、前治療の効果及びベースラインの HCV RNA 量）に関係なく、DCV+ASV 併用療法は高い SVR24 達成割合を示した。したがって、DCV+ASV 併用療法は、現在治療法のない患者に対して治療機会を提供し、non-responder 患者に対してより治癒の可能性の高い治療を提供することができる。

DCV+ASV 併用療法は、ベースラインに肝硬変を有するか否かを問わず IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder において、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。また、年齢、性別、ベースラインの BMI 及び肝硬変による被験者の全てのサブグループにおいて、一貫した安全性及び忍容性プロファイルが認められた。ALT 上昇及び AST 上昇が認められたが、そのほとんどは速やかに改善し、臨床現場では通常の臨床検査にて容易に測定できる。したがって、DCV+ASV 併用療法中の ALT 上昇及び AST 上昇は、DCV+ASV 併用療法の安全性上のリスクとなる可能性はあるが、多くは管理可能であり、極めて高い SVR 達成割合はこのリスクを上回るものである。このように、安全性の観点からも DCV+ASV 併用療法は、特に、高齢者や他の合併症などのため IFN 治療を受けられなかった患者や、副作用のため IFN 治療を継続できなかった患者に対しても、治療機会を提供できることが示された。

TVR+pegIFN α /RBV 療法などの IFN 治療においては、様々な副作用の発現や、IFN の投与及び血液検査のための頻繁な通院が患者の肉体的・精神的負担となっている。上述の通り、本併用療法の安全性プロファイルは非常に良好であり、経口投与のみによる本治療法では、TVR+pegIFN α /RBV 併用療法のような安全性モニタリングのための頻繁な来院や、注射と血液検査のための週 1 回の来院は不要である。したがって、DCV+ASV 併用療法は、副作用や頻繁な通院による患者の負担と、薬剤の投与、有害事象の観察及び管理のための医療従事者の負担の、いずれも軽減することができると思われる。

総じて、経口剤のみの DCV+ASV 併用療法は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療における大きな進展であり、C 型慢性肝炎患者の治療薬として極めて有用であると考えられる。したがって、以下に示す効能・効果（案）及び用法・用量（案）で、アスナプレビルの承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

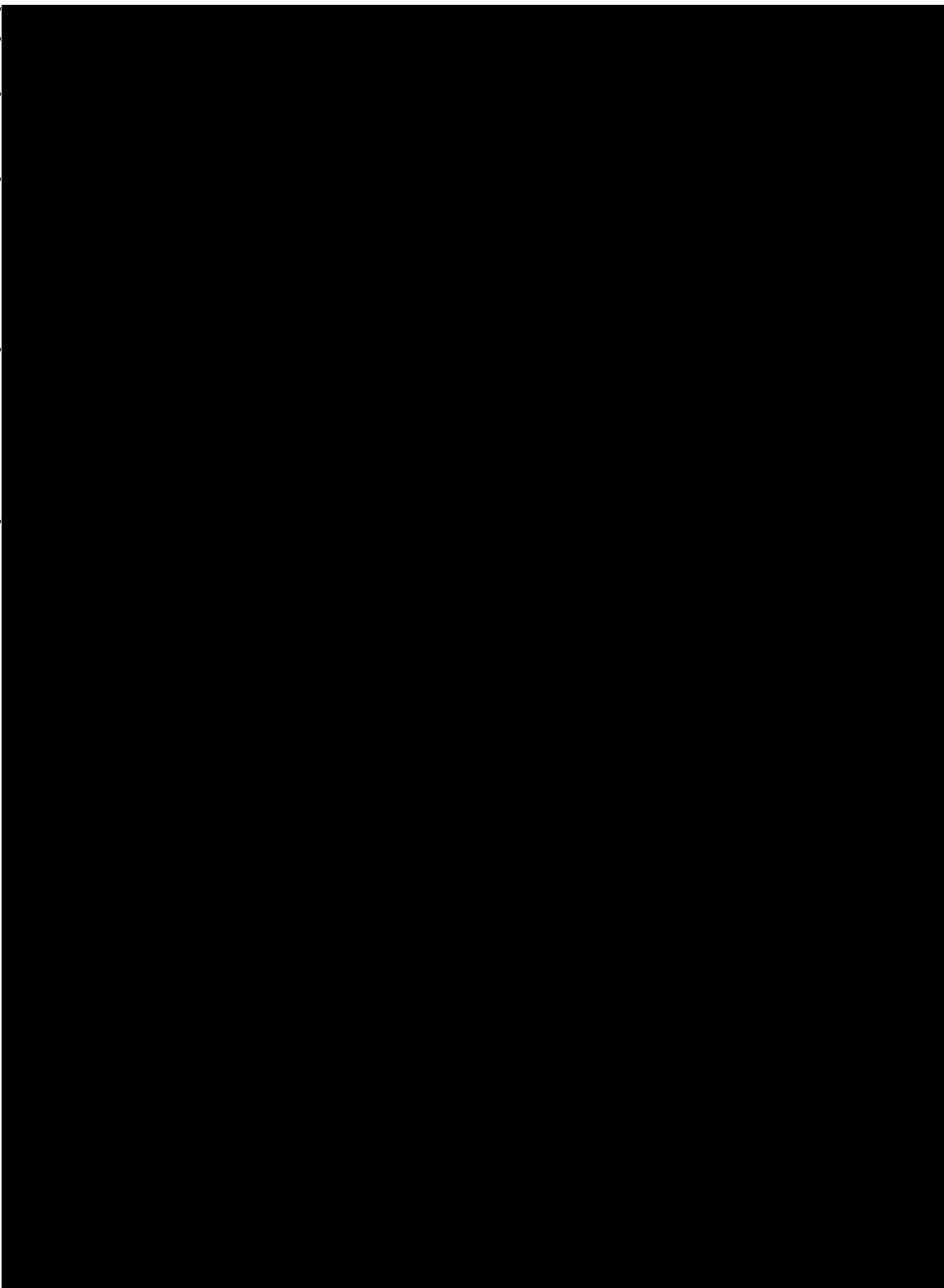
- インターフェロン療法が不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- インターフェロン療法で無効となった患者

【用法及び用量】

通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。

本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

図 1.3-1 アスナプレビルの開発の経緯図

	
品質	
薬理	
薬物動態	
毒性	
臨床	

2 参考文献

- 1) World Health Organization. “Hepatitis C. Fact sheet Number 164.” Jyly 2012.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- 2) 財団法人ウイルス肝炎研究財団. C型肝炎について（一般的なQ&A）.
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syoud44
- 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第1.1版）
2013年8月.
- 4) Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T et al. Natural History of Compensated Cirrhosis in the Child-Pugh Class A Compared Between 490 Patients With Hepatitis C and 167 With B Virus Infections. J Med Virol. 2006; 78: 459-465.
- 5) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al. Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. Hepatology. 1999; 29: 1124-1130.
- 6) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成23年（2011）人口動態統計（確定数）の概況.
- 7) 日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2011.
- 8) 日本肝臓学会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝臓追跡調査報告（2004～2005）. 肝臓. 2010; 51 (8): 460-484.
- 9) Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y. National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population. Intervirology. 2006; 49: 7-17.
- 10) 八橋 弘. わが国のC型肝炎の現状 日本の肝臓は、なぜ多いのか. 日本消化器病学会誌. 2004; 101: 578-584.
- 11) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K et al. Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. Cancer. 2002; 95: 331-339.
- 12) 日野 啓輔. 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況に関する全国調査 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成19年度 分担研究報告.
- 13) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S et al. Ursodiol Use Is Possibly Associated with Lower Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus-Associated Liver Cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14: 164-169.
- 14) Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002; 62 (suppl 1): 94-100.
- 15) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology. 2002; 123: 483-491.
- 16) ペグイントロン[®] 添付文書 2012年11月改訂（第12版）.

- 17) ペガシス[®] 添付文書 2011 年 9 月改訂（第 15 版）.
- 18) 平成 24 年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. 平成 25 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン.
- 19) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2405-16.
- 20) Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2417-2428.
- 21) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepatitis. 2012; 19: e134-e142
- 22) Akuta N, Suzuki F, Seko Y et al. Determinants of Response to Triple Therapy of Telaprevir, Peginterferon, and Ribavirin in Previous Non-Responders Infected With HCV Genotype 1. J Med Virol. 2012; 84: 1097-1105.
- 23) Kumada H, Toyota J, Okanoue T et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012; 56:78-84.
- 24) テラビック[®] 添付文書 2013 年 3 月改訂（第 6 版）.
- 25) 長尾 由美子、佐田 道夫、鈴木 史雄等. 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして－C 型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察－ 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ. 2006; 32.
- 26) AI444089 Clinical study Report: Treatment patterns, tolerability issues, and treatment-related burden among patients with hepatitis C in Japan. Bristol-Myers Squibb Company; 2013. Document Control No. 930072733.

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリストル・マイヤーズ株式会社



BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

ASUNAPREVIR (BMS-650032) CAPSULES

CONFIDENTIAL

[REDACTED]

[REDACTED]

2～53ページは非公開のため削除した。

CTD 第 1 部

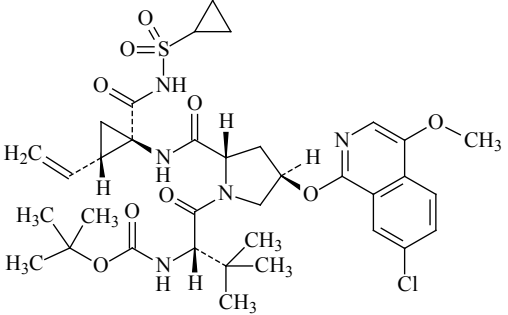
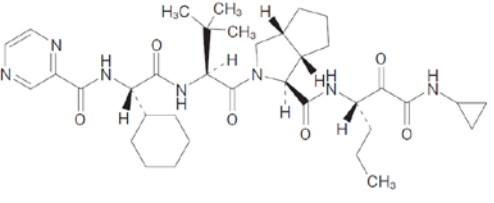
1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

ブリistol・マイヤーズ株式会社

1 同種同効品一覧表

表 1-1 同種同効品一覧表

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル
販売名	スンベブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg
会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	—	平成 23 年 9 月 26 日
再審査結果 年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		
剤型・含量	1 カプセル中アスナプレビル 100 mg	1 錠中テラプレビル 250 mg
効能・効果	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者	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
効能又は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。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。 (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。 (「その他の注意」、「臨床成績」の項参照)。なお、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患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、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すること。	(1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。 (2) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 Log IU/mL 以上に相当することを確認すること。 (3) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎であることを確認すること。
用法・用量	通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。	通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。 (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log ₁₀ を超えて増加) が発現	(1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤は 12 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない。 (「臨床成績」の項参照) (3) 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用する場合には、3 剤併用投与で治療を開始し、本剤投与終了後、引き続きペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンによる 2 剤併用を実施する。なお、本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンは 24 週間を超えて

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル																																																				
販売名	スンベブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg																																																				
	した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮すること。	投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照） (4)本剤を空腹時に服用した場合は、十分な血中濃度が得られないため、必ず食後に服用するように患者に指導すること。また、投与間隔等を調節するよう、以下の内容も踏まえて患者に指導すること。（「薬物動態」の項参照） 1)低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、高脂肪食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度が低下するとの報告がある。 2)臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後にて8時間間隔投与で検討されている。 (5)ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回 1.5 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>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</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 13 g/dL 未満の患者には、リバビリンの投与量を 200 mg 減量し、下記の用法・用量で経口投与する。 <table><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr></table> (7)本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下記を参考にリバビリンの用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。なお、リバビリンの最低用量は 200 mg/日までとする。 <table><tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></tr><tr><td>12 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量： 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量</td><td colspan="2" rowspan="2">用量変更なし</td></tr><tr><td>10 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量</td></tr><tr><td>8.5 g/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></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1 g/dL 以上減少し、その値が 13 g/dL 未満の場合は、リバビリンを更に 200 mg 減量する。 (8)本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が 4,000/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	患者の体重	リバビリンの投与量			1日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量			1日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg	ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤	12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量： 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量	用量変更なし		10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量	8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
患者の体重	リバビリンの投与量																																																					
	1日投与量	朝食後	夕食後																																																			
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																			
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																			
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																			
患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量																																																					
	1日投与量	朝食後	夕食後																																																			
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																			
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																			
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																			
ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤																																																			
12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量： 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量	用量変更なし																																																				
10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量																																																					
8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止																																																			

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル																							
販売名	スンベプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg																							
		い。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。 <table><tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></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 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、高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。	検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤	白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし	好中球数	750/mm ³ 未満に減少	血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少	白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止	好中球数	500/mm ³ 未満に減少	血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少
検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤																					
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし																					
好中球数	750/mm ³ 未満に減少																								
血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少																								
白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止																					
好中球数	500/mm ³ 未満に減少																								
血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少																								
警告	本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。	(1)本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。 (2)本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症候群（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。																							
禁忌	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〕（「薬物動態」の項参照） (3)次の薬剤を使用中の患者：アゾール系抗真菌剤、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コピシスタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、モダフィニル、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ボセンタン水和物、セイヨウオトギリソウ（St. John's	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことがある患者 (3)コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕 (4)異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕 (5)下記の薬剤を使用中の患者（「相互作用」の項参照） 1)抗不整脈薬のうち次の薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、																							

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル
販売名	スンベブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg
	Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、シクロスボリン、フレカイニド、プロパフェノン (「相互作用」の項参照)	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
使用上の注意		1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことがある患者 (2) インターフェロン製剤やリバビリンの使用により、高度の副作用 (発疹等) が発現したことがある患者 [本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある。] (3) 腎機能障害のある患者 [腎機能障害の悪化を来すことがある。] (4) 高血圧のある患者 [腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。] (5) 糖尿病のある患者 [腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。] (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/mm ³ 未満あるいは血小板数が 120,000/mm ³ 未満の患者及び女性 [投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。] (7) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。] (8) 心疾患又はその既往歴のある患者 [貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。過量投与により QT 延長が報告されている。 (「過量投与」の項参照)] (9) 痛風又はその既往歴のある患者 [血中尿酸値の上昇が報告されている。] (10) アレルギー素因のある患者 (11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (12) 中等度の肝機能障害患者 [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) ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) あるいはリバビルンにおいて慎重投与とされている患者
	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、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) 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重大	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビルンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。 (2) 本剤の使用にあたっては、患者に本剤の有効性及び危険性 (本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用、その他の副作用の発現頻度等) を十分説明し、特にペグインターフェロン アルファ-2b (遺

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル
販売名	スンベプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg
	な副作用」の項参照)	伝子組換え) 及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し、ときに重篤な皮膚障害が発現するため、皮膚や粘膜の症状(水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状等)に注意し、そのような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。 (3)本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用により、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) 等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること。重篤な皮膚障害が認められた場合、又はこれらの症状が疑われた場合(水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状の発現等)は、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。 (4)体表面積の 50%を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状(発熱、リンパ節腫脹等)等が認められた場合には、原則として本剤の投与を中止するとともに、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること。特に、重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。なお、本剤のみを投与中止した場合には、慎重に経過観察を行うとともに、皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。 (5)ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので、白血球分画及び CRP 値についても同様に測定すること。 (6)急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているため、腎機能検査(クレアチニン、尿素窒素、尿酸等)、肝機能検査及び電解質等の生化学検査を、投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し、更に投与開始 2 週間後及び 4 週間後に 1 度、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。 (7)貧血を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用(めまい等)の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (8)抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分に注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。 (9)抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル																																				
販売名	スンバブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg																																				
		神経症状発現の可能性について、患者及びその家族に十分説明し、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 (10)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。																																				
	2. 相互作用 本剤は、CYP3A、P 糖蛋白 (P-gp)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1 及び 2B1 の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕 (1)併用禁忌 (併用しないこと) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール (イトリゾール) 等</td><td rowspan="4">本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。</td><td rowspan="4">これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>クラリスロマイシン (クラリス) エリスロマイシン (エリスロシン)</td></tr> <tr> <td>ジルチアゼム (ヘルベッサ) ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)</td></tr> <tr> <td>コピシスタットを含有する製剤 (スタリビルド)</td></tr> <tr> <td>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) 等</td><td>本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び 2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブチン)</td><td rowspan="7">本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕</td><td rowspan="7">これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr> <tr> <td>抗てんかん剤 フェニトイン (アレピアチン) カルバマゼピン (テグレート) フェノバルビタール (フェノバル)</td></tr> <tr> <td>デキサメタゾン全身投与 (デカドロン)</td></tr> <tr> <td>モダフィニル (モディオダール)</td></tr> <tr> <td>非スクレオシンド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ (ストックリン) エトラビリン (インテレンス) 等</td></tr> <tr> <td>ボセンタン水和物 (トラクリア)</td></tr> <tr> <td>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</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール (イトリゾール) 等	本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	クラリスロマイシン (クラリス) エリスロマイシン (エリスロシン)	ジルチアゼム (ヘルベッサ) ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)	コピシスタットを含有する製剤 (スタリビルド)	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) 等	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び 2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブチン)	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	抗てんかん剤 フェニトイン (アレピアチン) カルバマゼピン (テグレート) フェノバルビタール (フェノバル)	デキサメタゾン全身投与 (デカドロン)	モダフィニル (モディオダール)	非スクレオシンド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ (ストックリン) エトラビリン (インテレンス) 等	ボセンタン水和物 (トラクリア)	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	3. 相互作用 本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 阻害作用を有することから、CYP3A4/5 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤は P-糖蛋白質、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害作用を有することから、これらの基質である薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (1)併用禁忌 (併用しないこと) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ピモジド (オーラップ)</td><td>これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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)</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>トリアゾラム (ハルシオン等)</td><td>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。</td><td></td></tr> <tr> <td>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 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9</td><td></td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ピモジド (オーラップ)	これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。	エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット等) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリンマレイン酸塩) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン等)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝が抑制され、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある。		ロバスタチン (国内未承認) シンバスタチン (リボバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール (イトリゾール) 等	本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																				
クラリスロマイシン (クラリス) エリスロマイシン (エリスロシン)																																						
ジルチアゼム (ヘルベッサ) ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)																																						
コピシスタットを含有する製剤 (スタリビルド)																																						
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) 等	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び 2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																				
リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブチン)	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																																				
抗てんかん剤 フェニトイン (アレピアチン) カルバマゼピン (テグレート) フェノバルビタール (フェノバル)																																						
デキサメタゾン全身投与 (デカドロン)																																						
モダフィニル (モディオダール)																																						
非スクレオシンド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ (ストックリン) エトラビリン (インテレンス) 等																																						
ボセンタン水和物 (トラクリア)																																						
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																																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ピモジド (オーラップ)	これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。																																				
エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット等) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリンマレイン酸塩) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン等)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																				
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝が抑制され、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある。																																					
ロバスタチン (国内未承認) シンバスタチン (リボバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9																																					

一般的名称	アスナプレビル			テラプレビル		
販売名	スンベプラカプセル 100 mg			テラビック錠 250 mg		
	シクロスポリン (サンディミュン)	本剤の肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンは、OATP1B1を阻害する。	デュエット)	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。	
	フレカイニド (タンボコール) プロパフェノン (プロノン)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤（治療域が狭い CYP2D6 の基質）の代謝が阻害される。	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。	
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			ブロナンセリン (ロナセン)	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	
	デキストロメト ルファン臭化水 素酸塩	デキストロメト ルファンの血中 濃度が上昇する。 (「薬物動態」の 項参照) 本剤とデキスト ロメトルファン を併用する場合 には、患者の状態 を十分に観察し、 必要に応じてデ キストロメト ルファンの減量を 考慮すること。	本剤の CYP2D6 の阻 害作用により、 デキストロメ トルファンの 代謝が阻害さ れる。	リファンピシン ²⁾ (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。
	ジゴキシシン	ジゴキシシンの血 中濃度が上昇す る。(「薬物動態」 の項参照) ジゴキシシンを併 用する場合には、 ジゴキシシンの血 中濃度をモニタ リングし、投与量 を調節すること。	本剤の P-gp の 阻害作用によ り、ジゴキシ シンのバイオア ベイビリティ が増加及び/又 は排泄が阻害 される。	(2)併用注意 (併用に注意すること)		
	ミダゾラム	ミダゾラムの血 中濃度が低下す るので、注意す ること。(「薬物動 態」の項参照)	本剤の弱い CYP3A4 の誘 導作用により、 ミダゾラムの 代謝が促進さ れる。	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	HMG-CoA 還元酵 素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチ ン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の 血中濃度が上昇 するので、注意す ること。(「薬物動 態」の項参照)	本剤は、 OATP1B1 及び 1B3 を介した これらの薬剤 の肝臓への取 り込みを阻害 する。	カルバマゼピン リファブチン	カルバマゼピン 200 mg 1日2回17 日間と本剤 750 mg 1日3回10日 間を併用したと き、本剤の C _{min} が 47%、AUC が 32%低下した。 本剤の血中濃度 が低下し、本剤 の効果が減弱す るおそれがある。 これらの薬剤の 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	これらの薬剤の CYP3A4 に対する 誘導作用により、 本剤の代謝が促 進される。 本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作 用により、これら の薬剤の代謝が 阻害される。
	エチニルエスト ラジオール含有 製剤 エチニルエスト ラジオール-ノル ゲスチメート (国 内未承認) 等	エチニルエスト ラジオール及び ノルエルゲスト ロミン [ノルゲス チメート (国内未 承認) の活性代謝 物] の血中濃度が 低下するおそれ がある。(「薬物動 態」の項参照)	本剤の弱い CYP3A4 の誘 導作用により、 エチニルエス トラジオールの 代謝が促進さ れる。 ノルゲスチメ ートとの相互 作用の機序は 不明である。			

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル		
販売名	スンバブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg		
			リングを行うなど注意すること.	
		フェノバルビタールナトリウム フェニトイン	フェニトイン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の C _{min} が 68%, AUC が 47% 低下し、フェニトインの AUC が 31% 上昇した。本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
		デキサメタゾン (全身投与)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
		セイヨウオトギリソウ (St.John's wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること.	セイヨウオトギリソウによる CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
		ジゴキシン ³⁾	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開始し、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
		イトラコナゾール ケトコナゾール ⁴⁾ ボサコナゾール (国内未承認) クラリスロマイシン エリスロマイシン エチルコハク酸エステル テリスロマイシン トロレアンドマイシン	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 延長を起すおそれがある。	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。

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル		
販売名	スンバプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg		
		(国内未承認)	るので、注意すること。	
		ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ポリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある。 本剤とポリコナゾールを併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	ポリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 ポリコナゾールは CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
		アルプラゾラム ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルプラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アルプラゾラムの AUC が 35% 上昇した。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
		ミダゾラム (注射剤) ³⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後、ミダゾラム 0.5 mg 静脈内投与を併用したとき、ミダゾラムの AUC が 240% 上昇した。 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので注意すること。	
		プレドニゾン (全身投与) メチルプレドニゾン (全身投与)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
		フルチカゾンプロピオン酸エステルブデソニド	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある。	
		シクロスポリン ⁶⁾ タクロリムス水和物 ⁶⁾ シロリムス (国内未承認) エベロリムス	本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後、シクロスポリンを併用したとき、シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した。 本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後、タクロリムス水和物を併用したとき、タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した。 (「薬物動態」の項参照) 併用する場合には、血中濃度のモ	

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル	
販売名	スンバプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg	
			ニタリングを行い、必要に応じて減量等の処置を行うこと。 腎障害等の副作用の発現に注意すること。
		リドカイン塩酸塩 (全身投与)	リドカインの血中濃度が上昇するおそれがあるので、血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される。
		シルデナフィルクエン酸塩 (勃起不全を適応とする場合) (バイアグラ) タダラフィル (勃起不全を適応とする場合) (シアリス)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること。
		アムロジピンベシル酸塩 ¹⁾ ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ペラパミル塩酸塩	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アムロジピンベシル酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アムロジピンの AUC が 179% 上昇した。
		ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。
		コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。
		サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。
		ゾルピデム酒石酸塩 ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき、ゾルピデムの AUC が 47% 低下した。
		メサドン ⁷⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30～130 mg を 7 日間服用したとき、R-メサドンの AUC が 29% 低下した。
		エチニルエストラジオール ノルエチステロ	本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル		
販売名	スンバプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg		
		シ ⁸⁾	0.035 mg 及びノルエチステロン 0.5 mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき、エチニルエストラジオールの AUC が 28%低下した。	
		エシタロプラム ⁹⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエシタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき、エシタロプラムの AUC が 35%低下した。	
		トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、眩暈、低血圧及び失神するおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、トラゾドンの代謝が阻害される。
		ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INR のモニタリングを行うことが推奨される。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
		リトナビル ⁴⁾	リトナビル 100 mg と本剤 750 mg を単回併用したとき、本剤の AUC が 100% 上昇した。	リトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
		アタザナビル硫酸塩/リトナビル ¹⁰⁾ ダルナビル/リトナビル ¹¹⁾ ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル ¹¹⁾ ロピナビル/リトナビル ¹⁰⁾	アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、アタザナビルの AUC が 17% 上昇し、本剤の AUC が 20%低下した。 ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、ダルナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 40%, 35%低下した。 ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、アンプレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%, 32%低下した。 ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20 日	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。

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル		
販売名	スンペプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg		
			間と本剤 750 mg 1日3回10日間を併用したとき、本剤の AUC が 54% 低下した.	
		エファビレンツ ²⁾	エファビレンツ 600 mg 1日1回20日間と本剤 750 mg 1日3回10日間を併用したとき、本剤の AUC が 26%低下した.	エファビレンツの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する.
		エトラビルン リルビビルン	エトラビルン 200 mg 1日2回11日間と本剤 750 mg 1日3回18日間を併用したとき、本剤の AUC が 16% 低下した. リルビビルン 25 mg 1日1回11日間と本剤 750 mg 1日3回18日間を併用したとき、リルビビルンの AUC が 78%上昇した.	本剤の血中濃度減少には、エトラビルンの肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明. リルビビルンの血中濃度上昇には、本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明.
		テノホビルジソ プロキシル フマル酸塩 ¹²⁾ ラルテグラビル	本剤 750 mg 1日3回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1日1回を7日間服用したとき、テノホビルの AUC が 30%上昇した. ラルテグラビル 400 mg 1日2回11日間と本剤 750 mg 1日3回7日間を併用したとき、ラルテグラビルの AUC が 31%上昇した.	機序不明
	3. 副作用 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45 例（17.6%）、AST（GOT）増加 36 例（14.1%）、頭痛 33 例（12.9%）、発熱 30 例（11.8%）等であった。（承認時） 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は、以下のとおりである。 (1)重大な副作用 肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2%^{注1)}、AST（GOT）増加 5.9%^{注1)}、血中ビリルビン増加 0.8%^{注2)} 投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限 10 倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。 注 1) 基準値上限 5 倍超 注 2) 基準値上限 2.5 倍超 (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、症状に応じ	4. 副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価対象例 267 例全例に 3,903 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」243 例（91.0%）、「発熱」218 例（81.6%）、「白血球数減少」191 例（71.5%）、「血小板数減少」176 例（65.9%）、「血中尿酸増加」162 例（60.7%）、「倦怠感」155 例（58.1%）、「ヒアルロン酸増加」135 例（50.6%）、「食欲減退」113 例（42.3%）、「発疹」103 例（38.6%）、「頭痛」95 例（35.6%）、「脱毛症」93 例（34.8%）、「不眠症」81 例（30.3%）、「血中クレアチニン増加」80 例（30.0%）等であった。（承認時） (1)重大な副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。 1)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満）、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		

一般的名称	アスナプレビル		テラプレビル
販売名	スンベプラカプセル 100 mg		テラビック錠 250 mg
	て適切な処置を行うこと。		
	頻度 種類	5%以上	5%未満
	皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症
	血液	好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血
	全身症状	発熱 (11.8%)	倦怠感、疲労、悪寒
	精神・神経系	頭痛 (12.9%)	不眠症
	消化器	下痢 (6.7%)	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐
	肝臓	ALT (GPT) 増加 (17.6%)、AST (GOT) 増加 (14.1%)	血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加、血中 ALP 増加
	循環器		高血圧
	筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直
呼吸器	鼻 咽 頭 炎 (5.1%)	口腔咽頭痛	
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少	
発現頻度は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。			

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。
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、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
12) 自己免疫現象 (頻度不明)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常、甲状腺炎、溶血性貧血、関節リウマチ等）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル												
販売名	スンベプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg												
		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。 (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。												
		<table><tr><th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹 （38.6%）、 脱毛症 （34.8%）、 薬疹、そう 痒症、紅斑</td><td>湿疹、皮膚乾燥、 多形紅斑、中毒性 皮疹、蕁麻疹、皮 脂欠乏性湿疹、皮 膚剥脱、丘疹、乾 皮症、ざ瘡、剥脱 性皮膚炎、斑状丘 疹状皮疹、脂漏性 皮膚炎、頭部秕糠 疹、アトピー性皮 膚炎、接触皮膚 炎、発汗障害、紅 色汗疹、爪変色、 皮脂欠乏症、血管 浮腫、過角化、皮 膚不快感、ざ瘡様 皮膚炎、結節性紅 斑、感染性表皮囊 腫、毛包炎、膿痂 疹、皮下組織膿 瘍、感染性囊腫、 せつ、帯状疱疹、 皮膚乳頭腫</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>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</td><td>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</td><td></td></tr></table>	頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度不明	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 皮疹、蕁麻疹、皮 脂欠乏性湿疹、皮 膚剥脱、丘疹、乾 皮症、ざ瘡、剥脱 性皮膚炎、斑状丘 疹状皮疹、脂漏性 皮膚炎、頭部秕糠 疹、アトピー性皮 膚炎、接触皮膚 炎、発汗障害、紅 色汗疹、爪変色、 皮脂欠乏症、血管 浮腫、過角化、皮 膚不快感、ざ瘡様 皮膚炎、結節性紅 斑、感染性表皮囊 腫、毛包炎、膿痂 疹、皮下組織膿 瘍、感染性囊腫、 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	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	
頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度不明											
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 皮疹、蕁麻疹、皮 脂欠乏性湿疹、皮 膚剥脱、丘疹、乾 皮症、ざ瘡、剥脱 性皮膚炎、斑状丘 疹状皮疹、脂漏性 皮膚炎、頭部秕糠 疹、アトピー性皮 膚炎、接触皮膚 炎、発汗障害、紅 色汗疹、爪変色、 皮脂欠乏症、血管 浮腫、過角化、皮 膚不快感、ざ瘡様 皮膚炎、結節性紅 斑、感染性表皮囊 腫、毛包炎、膿痂 疹、皮下組織膿 瘍、感染性囊腫、 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	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												

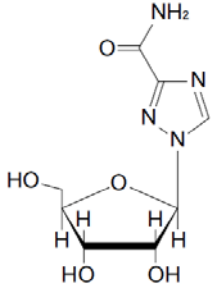
一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル			
販売名	スンベブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg			
			少	血球数減少, 網状赤血球数増加, リンパ球数減少, 好塩基球数減少, 単球数増加, リンパ球数増加, 白血球数増加, 白血球分画異常, APTT 短縮, リンパ節症	
		全身症状	発熱 (81.6%), 倦怠感 (58.1%), インフルエンザ様症状	胸部不快感, 末梢性浮腫, 異常感, 易刺激性, 顔面浮腫, 悪寒, 疲労, 無力症, 胸痛, 乾燥症, 注射直後反応, 冷感, 腫瘍, 浮腫	
		精神・神経系	頭痛 (35.6%), 不眠症 (30.3%), 味覚異常, 浮動性めまい, 感覚鈍麻	不安, 不安障害, 落ち着きのなさ, 感情不安定, 感情障害, 精神障害, うつ病, 抑うつ症状, 気力低下, 失神, 意識消失, 不快気分, 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	
		消化器	食欲減退 (42.3%), 嘔吐, 下痢, 悪心, 腹部不快感, 口内炎, 便秘, 上腹部痛, 口渇	口腔ヘルペス, 唾液腺炎, アフタ性口内炎, 口唇炎, 口唇腫脹, 舌炎, 舌障害, 舌苔, 舌痛, 歯肉炎, 歯肉痛, 歯肉出血, 歯周炎, 歯髄炎, 齦歯, 歯痛, 口の錯感覚, 口内乾燥, 逆流性食道炎, 心窩部不快感, 胃炎, 腹痛, 消化不良, おくび, 胃腸炎, 胃腸障害, 腹部膨満, 硬便, 血便排泄, 過敏性腸症候群, 痔核, 直腸しぶり, 肛門びらん, 肛門そう痒症, 肛門周囲痛	膵炎 ^[2] , 腹水
		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	
		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	

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル			
販売名	スンバプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg			
				感染，尿中血陽性，尿中白血球陽性	
		循環器		頻脈，動悸，洞性頻脈，徐脈，ほてり，コントロール不良の血圧，起立性低血圧，血圧低下，高血圧，血圧上昇	
		筋・骨格系	関節痛，筋肉痛，背部痛	筋骨格硬直，筋骨格痛，側腹部痛，筋力低下，四肢痛，関節リウマチ，尾骨痛，顎痛，顎関節症候群，筋骨格系胸痛，筋痙縮，四肢不快感	
		呼吸器	咳嗽	鼻咽頭炎，咽頭炎，副鼻腔炎，鼻炎，アレルギー性鼻炎，鼻漏，鼻出血，鼻痛，扁桃炎，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，痰貯留，上気道の炎症，気管支炎，労作性呼吸困難，呼吸困難，喘息	胸水
		内分泌		甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎，TSH 低下，TSH 上昇，甲状腺機能検査異常，FT3 低下，血中黄体形成ホルモン増加	
		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	難聴
		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	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，	

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル			
販売名	スンベプラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg			
			セリド増加	血中ブドウ糖減少、尿中ブドウ糖陽性	
		その他	ヒアルロン酸増加 (50.6%)、注射部位紅斑、注射部位反応、血中リン減少、血中カリウム減少	足白癬、爪真菌症、癰風、インフルエンザ、細菌性膣炎、膣感染、膣炎、電解質失調、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、不正子宮出血、月経障害、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位乾燥、体重減少、総蛋白減少、血中電解質減少、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中クロール減少、血中アルブミン減少、血中コリンエステラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、腓膵素増加、CRP 上昇	高カリウム血症
		注) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
		5. 高齢者への投与 国内臨床試験において、高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用投与した経験はない。一般に高齢者では生理機能が低下していること、また、海外臨床試験において、65歳以下の患者と比較し、高齢者において、貧血、浮動性めまい、味覚異常、頻尿、気管支炎等の発現率が高かったことから、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。			
	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。] 本剤の動物実験 (マウス、ラット及びウサギ) では、ヒト曝露量の 193 倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の 76 倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった ¹⁾ 。 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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 ²⁾ 。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔本剤はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用する。リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人には、使用を避けること。やむを得ず使用する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。〕			
	5. 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及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]	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。)			
	6. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が	8. 過量投与 海外臨床試験において本剤 1,875 mg を 1 日 3 回投与したときに QT 延長が報告されているので、過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られている薬剤を			

一般的名称	アスナプレビル	テラプレビル
販売名	スンベブラカプセル 100 mg	テラビック錠 250 mg
	大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。	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。
	7. 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。〕	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。〕
	8. その他の注意 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。 なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を 24 週間併用投与したとき、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり、そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった ³⁾ 。	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。
添付文書の作成年月日	—	2014 年 6 月改訂（第 11 版）

表 1-2 同種同効品一覧表

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
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社
承認年月日	平成 16 年 10 月 22 日	平成 13 年 11 月 21 日
再審査結果 年月日	—	平成 22 年 12 月 24 日
規制区分	劇薬 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	化学名：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 ³⁴ , 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) 構造式： $H_3C-(O-CH_2CH_2)_n-OCO-Interferon\ alpha-2b$	
剤型・含量	1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b (遺 伝子組換え) 74 µg (50 µg/0.5 mL 用)、148 µg (100 µg/0.5 mL 用)、222 µg (150 µg/0.5 mL 用)	1 カプセル中リバビリン 200 mg
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	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 ベ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
効能又は効果に 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 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1 Meq/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.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 ベータと、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 10^5 IU/mL 以 上又は b-DNA 法で 1 Meq/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。	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 ベータと併用するこ と。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリン

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																																																									
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 μg/0.5 mL 用、 同 100 μg/0.5 mL 用、同 150 μg/0.5 mL 用	レボトールカプセル 200 mg																																																									
	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。	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><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 日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</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 14 g/dL 以上の患者 <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 日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></table> (2)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満の患者 <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 日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</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	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	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	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	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	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
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																																																								
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																								
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																																																								
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																								
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																																																								
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																								
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																								
用法・用量に関連する使用上の注意	1.本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解したとき、溶解液 0.5 mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。 本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。 C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <table><tr><th>体重 (kg)</th><th>投与量 (μg)</th><th>使用バイアル</th><th>液量 (mL)</th></tr><tr><td>35～45</td><td>60</td><td rowspan="3">100 μg/0.5 mL 用</td><td>0.3</td></tr><tr><td>46～60</td><td>80</td><td>0.4</td></tr><tr><td>61～75</td><td>100</td><td>0.5</td></tr><tr><td>76～90</td><td>120</td><td rowspan="2">150 μg/0.5 mL 用</td><td>0.4</td></tr><tr><td>91～120</td><td>150</td><td>0.5</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><th>体重 (kg)</th><th>投与量 (μg)</th><th>使用バイアル</th><th>液量 (mL)</th></tr><tr><td>35～45</td><td>40</td><td rowspan="3">50 μg/0.5 mL 用</td><td>0.4</td></tr><tr><td>46～60</td><td>50</td><td>0.5</td></tr><tr><td>61～75</td><td>70</td><td>0.35</td></tr><tr><td>76～90</td><td>80</td><td rowspan="2">100 μg/0.5 mL 用</td><td>0.4</td></tr><tr><td>91～120</td><td>100</td><td>0.5</td></tr></table> 2.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 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)	35～45	60	100 μg/0.5 mL 用	0.3	46～60	80	0.4	61～75	100	0.5	76～90	120	150 μg/0.5 mL 用	0.4	91～120	150	0.5	体重 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)	35～45	40	50 μg/0.5 mL 用	0.4	46～60	50	0.5	61～75	70	0.35	76～90	80	100 μg/0.5 mL 用	0.4	91～120	100	0.5	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 μg/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 μg/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															
体重 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)																																																								
35～45	60	100 μg/0.5 mL 用	0.3																																																								
46～60	80		0.4																																																								
61～75	100		0.5																																																								
76～90	120	150 μg/0.5 mL 用	0.4																																																								
91～120	150		0.5																																																								
体重 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)																																																								
35～45	40	50 μg/0.5 mL 用	0.4																																																								
46～60	50		0.5																																																								
61～75	70		0.35																																																								
76～90	80	100 μg/0.5 mL 用	0.4																																																								
91～120	100		0.5																																																								

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																																																																																																											
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レバトールカプセル 200 mg																																																																																																											
	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <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>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</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><th>投与開始 前のヘモ グロビン 濃度</th><th>患者の 体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th></th><th></th><th>1 日 投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td rowspan="3">14 g/dL 以上</td><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を 超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">14 g/dL 未満</td><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を 超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr></table> 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 <table><tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr><tr><td>白血球数</td><td>4,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>100,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12 g/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><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm³ 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>70,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12 g/dL 以上</td></tr></table> 5.投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/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、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	患者の体重	リバビリンの投与量			1 日 投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	投与開始 前のヘモ グロビン 濃度	患者の 体重	リバビリンの投与量					1 日 投与量	朝食後	夕食後	14 g/dL 以上	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を 超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	14 g/dL 未満	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を 超える	800 mg	400 mg	400 mg	検査項目	投与前値	白血球数	4,000/mm ³ 以上	血小板数	100,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上	検査項目	投与前値	好中球数	1,500/mm ³ 以上	血小板数	70,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上	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） 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 13 mg/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ペ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 <table><tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr><tr><td>白血球数</td><td>4,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>100,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12 g/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><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm³ 以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>70,000/mm³ 以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12 g/dL 以上</td></tr></table> 5.本剤とインターフェロン 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 ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。〔重要な基本的注意〕の項参照）なお、C 型慢性肝炎に対し本剤とペ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 <table><tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>本剤</th><th>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 ベータ</th></tr><tr><td rowspan="2">白血球数</td><td>1,500/mm³ 未満</td><td rowspan="2">変更なし</td><td>半量に減量</td></tr><tr><td>1,000/mm³ 未満</td><td>中止</td></tr><tr><td rowspan="2">好中球数</td><td>750/mm³ 未満</td><td rowspan="2">変更なし</td><td>半量に減量</td></tr><tr><td>500/mm³ 未満</td><td>中止</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm³ 未満（インターフェロン ベータは 50,000/mm³ 未</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr></table>	検査項目	投与前値	白血球数	4,000/mm ³ 以上	血小板数	100,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上	検査項目	投与前値	好中球数	1,500/mm ³ 以上	血小板数	70,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン濃度	12 g/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）、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 ベータ	白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量	1,000/mm ³ 未満	中止	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量	500/mm ³ 未満	中止	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	変更なし	半量に減量
患者の体重	リバビリンの投与量																																																																																																												
	1 日 投与量	朝食後	夕食後																																																																																																										
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																																																																										
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																																																																										
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																																																																										
投与開始 前のヘモ グロビン 濃度	患者の 体重	リバビリンの投与量																																																																																																											
		1 日 投与量	朝食後	夕食後																																																																																																									
14 g/dL 以上	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																																																																									
	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																																																																									
	80 kg を 超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																																																																									
14 g/dL 未満	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																																																																									
	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																																																																									
	80 kg を 超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																																																																									
検査項目	投与前値																																																																																																												
白血球数	4,000/mm ³ 以上																																																																																																												
血小板数	100,000/mm ³ 以上																																																																																																												
ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上																																																																																																												
検査項目	投与前値																																																																																																												
好中球数	1,500/mm ³ 以上																																																																																																												
血小板数	70,000/mm ³ 以上																																																																																																												
ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上																																																																																																												
検査項目	投与前値																																																																																																												
白血球数	4,000/mm ³ 以上																																																																																																												
血小板数	100,000/mm ³ 以上																																																																																																												
ヘモグロビン濃度	12 g/dL 以上																																																																																																												
検査項目	投与前値																																																																																																												
好中球数	1,500/mm ³ 以上																																																																																																												
血小板数	70,000/mm ³ 以上																																																																																																												
ヘモグロビン濃度	12 g/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）、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 ベータ																																																																																																										
白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量																																																																																																										
	1,000/mm ³ 未満		中止																																																																																																										
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量																																																																																																										
	500/mm ³ 未満		中止																																																																																																										
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	変更なし	半量に減量																																																																																																										

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		
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 μg/0.5 mL 用、 同 100 μg/0.5 mL 用、同 150 μg/0.5 mL 用			レバトールカプセル 200 mg		
	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)					
	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	本剤		
	白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量		
		1,000/mm ³ 未満	中止			
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量		
		500/mm ³ 未満	中止			
	血小板数	80,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量		
		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)	10 g/dL 未満	減量 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日→600 mg/日 1,000 mg/日→600 mg/日	変更なし		
		8.5 g/dL 未満	中止			
	ヘモグロビン濃度 (心疾患 又はその 既往あり)	10 g/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 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日→600 mg/日 1,000 mg/日→600 mg/日	変更なし		
		8.5 g/dL 未満、 又は減量後、4 週間経過しても 12 g/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	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺 伝子組換え)	
	好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量		
		500/mm ³ 未満	中止			
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量		
		35,000/mm ³ 未満	中止			
	ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与開始前の Hb 濃度が 14 g/dL 以上)	10 g/dL 未満	減量 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日→600 mg/日 1,000 mg/日→600 mg/日	変更なし		
		8.5 g/dL 未満	中止			
	ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与開始前の Hb 濃度が 14 g/dL 未満)	10 g/dL 未満	減量 400 mg/日→200 mg/日 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日→400 mg/日	変更なし		
8.5 g/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 10 g/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 8.5 g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12 g/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)						
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。			(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		

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
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg
禁忌	(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。〕	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）。 (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ンクリアランスが 50 mL/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。〕
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)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/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ンクリアランスが 50 mL/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。〕 (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	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 14 g/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 ペ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 14 g/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 14 g/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〔血清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。〕 (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。〕

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
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レバトールカプセル 200 mg
	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。)	(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)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リック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	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)、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 ベ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、本剤とペ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)、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 ベータと、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。 (3)C 型代償性肝硬変患者に対する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 ヶ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 ヶ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)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 ベ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

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																														
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg																														
	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。	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。 (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 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>小柴胡湯 (ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯等)</td><td>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。</td><td>作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。</td></tr> </table> (2)併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>トルブタミド</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>デキストロメト ルファン臭化水 素酸塩水和物</td><td>本剤の併用でデキストロメトルファンの代謝が約 67%亢進したとの報告がある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>テオフィリン、 アンチピリン、 ワルファリン</td><td>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。</td><td>肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。</td></tr> </table>	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。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。	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。	デキストロメト ルファン臭化水 素酸塩水和物	本剤の併用でデキストロメトルファンの代謝が約 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。	テオフィリン、 アンチピリン、 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。	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>ヌクレオシドアナログ (ジダノシン、 硫酸アバカビル等)</td><td>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 ヶ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。</td><td>本剤は <i>invitro</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。</td></tr> <tr> <td>ジドブジン</td><td>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。</td><td>本剤は <i>invitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。</td></tr> <tr> <td>アザチオプリン</td><td>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</td><td>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</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ヌ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 ヶ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は <i>invitro</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。	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>invitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。	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	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
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。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。																														
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。																														
デキストロメト ルファン臭化水 素酸塩水和物	本剤の併用でデキストロメトルファンの代謝が約 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。																														
テオフィリン、 アンチピリン、 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。																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
ヌ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 ヶ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は <i>invitro</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。																														
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>invitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。																														
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	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																														

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		
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用			レバトールカプセル 200 mg		
	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。		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。	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) が蓄積すると思われる。
	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ことが考えられている。	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) との併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、アンチビリ、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ァ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。		
	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、ペ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 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 本剤とインターフェロン 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) 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。 (ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する効能追加承認時) 本剤とペ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、ペ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^{※1)} (赤血球減少 (250 万/mm³未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満) (1%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5 g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11 g/dL 未満)			(1)重大な副作用 1)貧血^{※1)} (赤血球減少 (250 万/mm³未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5 g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11 g/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		

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
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レバトールカプセル 200 mg
	(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/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³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/mm³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。 6)再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）：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。 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、昏迷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、黄疸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、便意、発汗、血圧下降	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/mm³未満）、顆粒球減少（1,000/mm³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/mm³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。 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、便意、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

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												
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レバトールカプセル 200 mg												
	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。 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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明^{※2)}</td></tr><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、</td><td>激越</td></tr></table>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{※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、	激越	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。 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
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{※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、	激越											

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			
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用				レバトールカプセル 200 mg			
			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		(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、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	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、好中球数増多、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					
	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	全身症状	5%以上又は頻度不明(頻度不明は◇内)	0.1～5%未満	0.1%未満
	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			発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状	
	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	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
	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、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリリープ、食道静脈瘤	膵炎 ^{注3)}	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	
	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、蕁麻疹、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	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、ウロビリノー尿、ビリルビン尿、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、胆嚢ポリリープ、AFP 増加
	神経・筋	関節痛 (69.4%)、筋	ニューロパシー、振戦、筋硬	CK (CPK)	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	
					消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、〈膵炎 ^{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	口腔内出血、食道静脈瘤

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			
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用				レベトールカプセル 200 mg			
		肉痛 (64.7%)、 感覚異常、筋痙 直、背部・腰部 痛	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	上昇			上昇、リバーゼ 上昇、逆流性食 道炎、消化管ポ リープ、齲歯	
	呼吸器	上気道炎、咳 嗽、鼻出血、鼻 漏	肺炎、咽頭紅 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、嘔声、くし ゃみ、あくび、 血痰	肺浸潤、 胸水	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、 蕁麻疹、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
	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	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
	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)	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、 嘔声、くし ゃみ、肺炎、血痰、 鼻閉、咽頭紅 斑、鼻道刺激感	あくび、 胸水、咽 頭腫脹
	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、 高蛋白質血症、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、腔 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)}	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
	投与部位				投与部位	〈注射部反応 (壊死)〉	注射部反応 (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 反応 (色 素沈着、 潰瘍)
	その他				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	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 4)} 、悪性 リンパ 腫 ^{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。

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			
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg			
				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)、带状疱疹、冷汗、膣炎、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビン A _{1c} 減少	
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、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^{※6)} (赤血球減少 (250 万/mm³ 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5 g/dL 未満) (5%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11 g/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/mm³ 未満) (5%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm³ 未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm³ 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					

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								
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 μg/0.5 mL 用、 同 100 μg/0.5 mL 用、同 150 μg/0.5 mL 用	レバトールカプセル 200 mg								
		を行うこと。 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。 (2)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱^{注 7)}、悪寒（82.2%）、全</td><td>インフルエンザ様症状</td><td></td></tr></table>		5%以上	5%未満	頻度不明	全身症状	発熱 ^{注 7)} 、悪寒（82.2%）、全	インフルエンザ様症状	
	5%以上	5%未満	頻度不明							
全身症状	発熱 ^{注 7)} 、悪寒（82.2%）、全	インフルエンザ様症状								

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			
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg			
			身 倦 怠 感 (88.5%)、か ぜ症候群		
		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 増 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、Al-P 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、唸声、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 渇、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	膵炎
		皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、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	眼痛、視力異 常、結膜下出 血、眼球充血、	

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			
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg			
			害 ^{注8)}	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	
		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、頸部痛、易感染性、花粉症、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。			
	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。	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 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペ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：1 mg/kg/日) 及び胚・胎児致死作用 (ラット：10 mg/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。]	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。[動物実験で催奇形性作用 (ラット及びウサギ：1 mg/kg/日) 及び胚・胎児致死作用 (ラット：10 mg/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。]	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。]			

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
販売名	ペグイントロン皮下注用 50 µg/0.5 mL 用、 同 100 µg/0.5 mL 用、同 150 µg/0.5 mL 用	レベトールカプセル 200 mg
	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」0.7 mL 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、必要量を抜き取ること。1 バイアルあたり投与できる最大の液量は 0.5 mL 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)投与时： 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。	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。]
	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)マウス 3 及び 6 ヶ月間投与試験(1~150 mg/kg/日)で精子異常 (15 mg/kg/日以上) がみられたとの報告がある (休薬により回復)。 (2)ラット長期投与試験 (24 ヶ月間、10~40 mg/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 75 mg/kg/日までを 18 ヶ月間、ラットに 40 mg/kg/日までを 24 ヶ月間、<i>p53</i>^{+/+}トランスジェニックマウスに 300 mg/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。
添付文書の 作成年月日	2012 年 11 月改訂 (第 12 版)	2013 年 6 月改訂 (第 17 版)

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 添付文書（案）

2014 年 X 月作成（第 1 版）

貯 法: 遮光・室温保存
使用期限: 外箱等に表示

劇薬、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せ
んにより使用すること

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

抗ウイルス剤 / HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

スンベプラ®カプセル 100mg

Sunvepra® Capsules
(アスナプレビルカプセル)

【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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〕（「薬物動態」の項参照）
- (3) 次の薬剤を使用中の患者：アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コピシスタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、モダフィニル、非スクレオシンド逆転写酵素阻害剤（リルピビルン塩酸塩を除く）、ボセンタン水和物、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、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

スンベプラカプセル 100mg は 1 カプセル中アスナプレビル 100 mg を含有する。

なお、添加剤として、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カプリル酸カプリン酸モノグリセリド、ポリソルベート 80 及びジブチルヒドロキシルエーテル、また、カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンを含有する。

2. 製剤の性状

製剤	色・ 剤形	内容 物	形状	サイズ	重 さ	識別 コード
スンベ プラカ プセル 100mg	白色～ 微黄色 軟カプ セル	澄明 な液		長径： 14.9 mm 短径： 9.3 mm	781 mg	BMS 711

【効能又は効果】

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

<効能又は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。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。
- (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。（「その他の注意」、「臨床成績」の項参照）なお、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患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、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すること。

【用法及び用量】

通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。

本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。
- (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超えて増加）が発現した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮

すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、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)本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

2. 相互作用

本剤は、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1 及び 2B1 の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を有する。（「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
アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） （ケトコナゾール（国内未承認） イトラコナゾール（イトリゾール） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード）	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
クラリスロマイシン（クラリス） エリスロマイシン（エリスロシン） ジルチアゼム（ヘルベッサ） ベラパミル塩酸塩（ワソラン） コピシスタットを含む製剤（スタリビルド）		
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） アタザナビル硫酸塩（レイアタツ） インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシバン） サキナビルメシル	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP 1B1、2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
酸塩（インビラーゼ） ダルナビルエタノール付加物（プリジスタ） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） ロピナビル/リトナビル（カレトラ）		
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブティン） 抗てんかん剤 フェニトイン（アレビアチン） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバル） デキサメタゾン全身投与（デカドロン） モダフィニル（モディオダール） 非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピビルン塩酸塩を除く） エファビレンツ（ストックリン） エトラビルン（インテレンス） ネビラピン（ビラミューン） ボセンタン水和物（トラクリア） 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、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
シクロスポリン（サンディミュン）	本剤の肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンは、OATP1B1 を阻害する。
フレカイニド（タンボコール） プロパフェノン（プロノン）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤（治療域が狭い CYP2D6 の基質）の代謝が阻害される。

(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
デキストロメトルフアン臭化水素酸塩	デキストロメトルフアンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」	本剤の CYP2D6 の阻害作用により、デキストロメ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	の項参照) 本剤とデキストロメトルファンを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてデキストロメトルファンの減量を考慮すること。	トルファンの代謝が阻害される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤の P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加及び/又は排泄が阻害される。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤は、OATP1B1 及び 1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。
エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール-ノルゲステメート（国内未承認）等	エチニルエストラジオール及びノルゲステメートの血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。 ノルゲステメートとの相互作用の機序は不明である。

3. 副作用

本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45 例（17.6%）、AST（GOT）増加 36 例（14.1%）、頭痛 33 例（12.9%）、発熱 30 例（11.8%）等であった。（承認時）
本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は、以下のとおりである。

(1) 重大な副作用

肝機能障害: ALT（GPT）増加 8.2%^{注1)}、AST（GOT）増加 5.9%^{注1)}、血中ビリルビン増加 0.8%^{注2)}

投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。

注1) 基準値上限5倍超

注2) 基準値上限2.5倍超

(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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	5%未満
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症
血液	好酸球増加症（8.3%）	血小板減少症、貧血
全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒
精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症
消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐
肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%）、AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加
循環器		高血圧
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直
呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少

発現頻度は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。〕
本剤の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）では、ヒト曝露量の193倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の76倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった¹⁾。
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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²⁾。〕

5. 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及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

6. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。

7. 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。]

8. その他の注意

本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において、ジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。

なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ1（1a及び1b）のC型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を24週間併用投与したとき、投与終了24週後のHCV RNA陰性化の割合は36.4%（4/11例）であり、そのうちジェノタイプ1aの患者では22.2%（2/9例）であった³⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

(1)単回投与（日本人のデータ）⁴⁾

健康成人男性に、空腹時にアスナプレビル懸濁液 200、400、600、900及び1200 mg^{注)}を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

表 1：アスナプレビルを単回経口投与したときの

薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	200 mg (6 例)	400 mg (6 例)	600 mg (6 例)	900 mg (6 例)	1200 mg (6 例)
Cmax (ng/mL)*	68.3 (81)	811.5 (47)	448.3 (153)	703.6 (110)	727.7 (147)
AUC(INF) (ng・h/mL)*	570.6 (67)	2492.3 (43)	1870.7 (102)	2793.5 (89)	2726.0 (137)
CLT/F (L/h)*	350.5 (67)	160.5 (78)	320.7 (58)	322.2 (90)	440.2 (147)
Tmax (h)**	4.00 (4.0-6.0)	3.50 (3.0-4.0)	4.00 (2.5-4.0)	4.00 (3.0-6.0)	2.75 (1.5-4.0)
T-HALF (h)***	19.64 (8.01)	15.43 (2.19)	17.13 (3.00)	21.16 (11.57)	15.68 (7.75)

*：幾何平均値（変動係数）、**：中央値（最小値、最大値）、

***：平均値（標準偏差）

CLT/F：経口クリアランス

(2)反復投与（日本人のデータ）⁴⁾

健康成人男性に、空腹時にアスナプレビルの硬カプセル 200、400及び600 mg^{注)}を1日2回14日間反復経口投与したとき、投与5日目までに定常状態に達した。AUC（TAU）の累積係数は1.79～2.38であった。

図：アスナプレビル反復経口投与14日目における
血漿中濃度推移

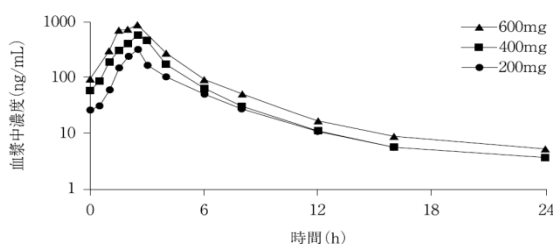


表 2：アスナプレビルを反復経口投与したときの
薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	200 mg (6 例)		400 mg (6 例)		600 mg (6 例)	
	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目
Cmax (ng/mL)*	123.0 (34)	310.2 (65)	139.2 (69)	624.9 (63)	277.3 (46)	889.0 (62)
AUC(TAU) (ng・h/mL)*	450.1 (24)	804.1 (34)	569.3 (60)	1357.0 (52)	1028.4 (41)	2229.6 (54)
Cmin (ng/mL)*	12.0 (39)	10.1 (47)	12.0 (46)	9.4 (56)	19.4 (30)	14.9 (49)
Tmax (h)**	2.50 (2.5, 3.0)	2.50 (2.0, 4.0)	2.75 (2.0, 4.0)	2.25 (1.5, 3.0)	3.00 (2.5, 4.0)	2.50 (1.5, 3.0)

*：幾何平均値（変動係数）、**：中央値（最小値、最大値）

(3)食事の影響（外国人のデータ）⁵⁾

健康成人を対象にアスナプレビルの軟カプセル100 mgを高脂肪食（951 kcal、脂肪54.7 g）摂取後に投与したとき、空腹時に投与した場合に比べて吸収速度が上昇したが、アスナプレビルのバイオアベイラビリティに与える臨床的に重大な影響はなく、AUC及びCmaxはそれぞれ20%及び34%上昇した。アスナプレビルのTmaxは空腹時投与では約2.5時間であったのに対し、食事摂取後投与では約1.5時間であった。

(4)製剤間のバイオアベイラビリティ（外国人のデータ）⁶⁾

錠剤（200 mg食後投与）に対する軟カプセル（200 mg空腹時投与）のバイオアベイラビリティを評価した。AUC及びCmaxの幾何平均値比（カプセル/錠剤）はそれぞれ2.227及び4.087で、カプセルのバイオアベイラビリティは高かった。

2. 分布（外国人のデータ）⁷⁾

C型慢性肝炎患者におけるアスナプレビルの血漿蛋白結合率は99%以上で、試験した用量範囲（200 mg～600 mg^{注)}を1日2回）で用量に依存しなかった。健康成人に¹⁴C標識アスナプレビル100 µgを静脈投与したときの定常状態分布容積（Vss）の推定値は194 Lであった。

3. 代謝・排泄（*in vitro*及び外国人のデータ）⁸⁾⁹⁾

非臨床試験において、アスナプレビルは主にCYP3Aを介して酸化代謝されること、またOATP1B1及び2B1の基質であることが示された。

健康成人に¹⁴C標識アスナプレビルを単回経口投与したとき、総放射能の84%が糞便中に回収され（主に代謝物、未変化体：7.5%）、1%未満が尿中に回収された（主に代謝物）。血漿中に循環している放射能のうち、大部分が未変化体として存在し、代謝物はわずかであった。また、いずれの代謝物もアスナプレビル反復投与後の未変化体及び代謝物の総曝露量の10%未満であった。

4. 肝機能障害患者（外国人のデータ）¹⁰⁾

HCVに感染していない肝機能が正常な被験者及び肝機能障害被験者を対象として、アスナプレビルの硬カプセル 200 mgを1日2回7日間反復投与したときのアスナプレビルの薬物動態を評価した。軽度（Child-Pugh分類 A）の肝機能障害被験者ではアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響は小さかった。アスナプレビルの定常状態におけるAUC及びCmaxは、肝機能が正常な被験者に比べて中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害被験者では

それぞれ9.8倍及び5.0倍、重度（Child-Pugh分類 C）の肝機能障害被験者ではそれぞれ32.1倍及び22.9倍に著しく上昇した。

5. 腎機能障害患者（外国人のデータ）¹¹⁾

HCVに感染していない腎機能が正常な被験者及び末期腎不全（ESRD）で血液透析中の被験者にアスナプレビルの軟カプセル100 mgを1日2回7日間反復投与した。アスナプレビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べてESRD被験者の方が10.1 %低くCmaxは28.6 %高かった。

6. C型慢性肝炎患者（日本人のデータ、ダクラタスビル塩酸塩との併用投与時）¹²⁾

C型慢性肝炎患者にアスナプレビルの軟カプセル（100 mgを1日2回）及びダクラタスビル（60 mgを1日1回）を24週間併用投与した。アスナプレビルは投与後速やかに吸収され、投与14日目のTmaxは1.99時間、Cmaxは647.2 ng/mL、AUCは2155 ng・h/mLであった。

7. 相互作用

(1) *in vitro* 試験成績

アスナプレビルは CYP3A の基質であることから、CYP3A の中程度又は強い誘導剤を併用投与した場合、アスナプレビルの血中濃度が低下し、また、CYP3A の中程度又は強い阻害剤を投与した場合には、アスナプレビルの血中濃度が増加する可能性がある。アスナプレビルは、P-gp の基質である。OATP1B1 及び 2B1 はアスナプレビルの肝臓への取り込みに関与することから、OATP の強い阻害剤を併用投与した場合、アスナプレビルの肝臓への取り込みの減少に伴って血中濃度が増加し、また、薬効標的臓器である肝臓における治療効果が低下する可能性がある。アスナプレビルは CYP2D6 の中程度の阻害作用（IC₅₀ 値：5.7 μM）、OATP1B1、1B3 及び 2B1（IC₅₀ 値：0.3 ~ 3.0 μM）並びに P-gp（IC₅₀ 値：50.6 μM）の弱い阻害作用及び CYP3A の弱い誘導作用を有する。アスナプレビルは、CYP1A2、2C9 及び 2C19 を阻害しなかった（IC₅₀ 値：> 40 μM）。アスナプレビルは、OAT1、OAT3 及び OCT1 の弱い阻害作用を有する（IC₅₀ 値：11.8 ~ 77.6 μM）。

(2) 臨床試験成績（外国人のデータ）

〈併用薬がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の 投与量	アスナプレビルの 投与量 ^(注)	例数	アスナプレビルの 薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
ダクラタスビル ¹³⁾ 30 mg QD	200 mg BID ^a	26	0.87 (0.73, 1.04) ^b	0.58 (0.45, 0.76) ^b
エシタロプラム ¹⁴⁾ 10 mg QD	100 mg BID	16	0.92 (0.76, 1.12)	0.87 (0.65, 1.18)
ケトコナゾール ¹⁵⁾ 200 mg BID	200 mg BID ^c	19	9.65 (8.64, 10.77)	6.92 (5.92, 8.09)
セルトラリン ¹⁴⁾ 50 mg QD	100 mg BID	18	0.88 (0.70, 1.11)	0.94 (0.70, 1.28)
リトナビル ¹⁶⁾ 100 mg 単回投与	10 mg 単回投与 (空腹時) ^d	6	4.81 (4.01, 5.77)	5.22 (2.83, 9.61)

併用薬の 投与量	アスナプレビルの 投与量 ^(注)	例数	アスナプレビルの 薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
リファンピシン ¹⁷⁾ 600 mg 単回投与	200 mg 単回投与 (空腹時) ^c	20	14.81 (11.22, 19.53)	21.11 (14.27, 31.24)
リファンピシン ¹⁷⁾ 600 mg QD	600 mg BID ^c	20	0.79 (0.56, 1.09)	0.95 (0.60, 1.50)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

a：硬カプセル

b：投与量 600 mg に補正

c：錠剤

d：懸濁液

〈アスナプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の 投与量	アスナプレビルの 投与量 ^(注)	例数	併用薬の 薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
ダクラタスビル ¹³⁾ 30 mg QD	200 mg BID ^a	26	1.20 (1.11, 1.30) ^b	1.07 (0.97, 1.18) ^b
エシタロプラム ¹⁴⁾ 10 mg QD	100 mg BID	16	0.95 (0.91, 0.98)	0.97 (0.92, 1.02)
オメプラゾール ¹⁸⁾ 40 mg 単回投与	200 mg BID ^c	18	0.80 ^d (0.69, 0.94)	0.96 (0.79, 1.16)
カフェイン ¹⁸⁾ 200 mg 単回投与	200 mg BID ^c	19	0.96 (0.89, 1.04)	0.95 (0.91, 1.00)
経口避妊薬 ¹⁹⁾ エチニルエストラジオール 0.035 mg QD ノルゲスチメート 0.180/0.215/0.250 mg QD	600 mg BID ^c	17	エチニルエストラジオール 0.72 (0.67, 0.78) ノルエルゲストロミン 0.66 (0.62, 0.70)	エチニルエストラジオール 0.75 (0.67, 0.85) ノルエルゲストロミン 0.71 (0.65, 0.77)
経口避妊薬 ²⁰⁾ エチニルエストラジオール 0.030 mg QD 酢酸ノルエチステロン 1.5 mg QD	100 mg BID	36	エチニルエストラジオール 0.86 (0.83, 0.89)	エチニルエストラジオール 0.93 (0.86, 0.99)
ダクラタスビル 60 mg QD		37	ノルエチステロン 1.02 (0.94, 1.11)	ノルエチステロン 0.93 (0.85, 1.01)
ジゴキシン ²¹⁾ 0.5 mg 単回投与	200 mg BID ^c	16	1.30 (1.21, 1.40)	1.09 (0.97, 1.22)
ジゴキシン ²²⁾ 0.25 mg 単回投与	100 mg BID	16	1.29 (1.20, 1.39)	1.77 (1.50, 2.07)
セルトラリン ¹⁴⁾ 50 mg QD	100 mg BID	18	0.79 (0.67, 0.94)	0.81 (0.67, 0.97)
デキストロメトルファン ¹⁸⁾ 30 mg 単回投与	200 mg BID ^c	17	3.94 ^e (3.09, 5.03)	2.72 (2.10, 3.53)
ミダゾラム ¹⁸⁾⁽²³⁾ 5 mg 単回投与	600 mg BID ^a 200 mg BID ^c	18 19	0.56 (0.50, 0.64) 0.71 (0.67, 0.75)	0.66 (0.57, 0.77) 0.79 (0.73, 0.87)
メサドン ²⁴⁾ 40-120mg QD	100 mg BID	15	0.94 (0.84, 1.05)	1.00 (0.89, 1.12)
ロサルタン ¹⁸⁾ 25mg 単回投与	200 mg BID ^c	18	0.89 (0.81, 0.98)	1.63 (1.35, 1.97)

併用薬の 投与量	アスナプレビルの 投与量 ⁽²⁵⁾	例数	併用薬の 薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
ロスバスタチン ⁽²⁵⁾ 10 mg 単回投与	200 mg BID ^c	20	1.41 (1.26, 1.57)	1.95 (1.47, 2.58)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

a：硬カプセル

b：投与量 60 mg に補正

c：錠剤

d：15 例

e：16 例

8. 心電図に及ぼす影響（外国人のデータ）⁽²⁶⁾

健康成人を対象に、アスナプレビルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した。アスナプレビルの軟カプセル300 mg⁽²³⁾の1日2回投与では、プラセボで調整したQTc（Fridericiaの補正）に統計学的に有意な変化はなかった。また、アスナプレビルの血漿中濃度とQTc変化との間に有意な相関はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、アスナプレビルとして1回100 mgを1日2回経口投与である。

【臨床成績】

国内第3相臨床試験成績⁽²⁷⁾

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、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に不適格の未治療あるいは不耐容（インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容）患者、及び過去のインターフェロン製剤及びリバビリンとの併用療法で無効となった（前治療無効）患者を対象として、アスナプレビル及びダクラタスビル塩酸塩を24週間併用投与する臨床試験を実施した。

投与終了24週後にHCV RNAが定量下限未満であった患者の割合（SVR24 達成割合）は、インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者では87.4%（118/135例）、前治療無効患者では80.5%（70/87例）、合計（両患者集団を含む）では84.7%（188/222例）であった。また、代償性肝硬変のない患者では合計84.0%（168/200例）、代償性肝硬変のある患者では合計90.9%（20/22例）であった。

表3：SVR24達成割合

	インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者 ^a	前治療無効患者	合計
全患者	87.4% (118/135)	80.5% (70/87)	84.7% (188/222)
null responder	-	81.3% (39/48)	-
partial responder	-	77.8% (28/36)	-
代償性肝硬変			
なし	87.1% (108/124)	78.9% (60/76)	84.0% (168/200)
あり	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	90.9% (20/22)
年齢			
65歳未満	83.6% (61/73)	78.3% (47/60)	81.2% (108/133)
65歳以上	91.9%	85.2%	89.9%

	インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者 ^a	前治療無効患者	合計
	(57/62)	(23/27)	(80/89)
NS5A 耐性置換 ^b (投与前)			
Y93H なし	95.3% (102/107)	85.7% (66/77)	91.3% (168/184)
Y93H あり	47.6% (10/21)	33.3% (3/9)	43.3% (13/30)
L31M/V なし	88.1% (111/126)	85.0% (68/80)	86.9% (179/206)
L31M/V あり	50.0% (1/2)	16.7% (1/6)	25.0% (2/8)

a：貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢のため、インターフェロンを含む治療を受けることができない患者/インターフェロン又はリバビリンの副作用のため、12週間未満で治療を中止した患者。

b：投与前にアミノ酸配列が得られなかった8例（インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者7例、前治療無効患者1例）を除く。

ABI 3730XL DNA Analyzer（ダイレクト シークエンス法）を使用。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

アスナプレビルは、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤である。NS3/4Aプロテアーゼは、ウイルス複製に必要な成熟したウイルス蛋白産生のためのHCVポリ蛋白プロセシングに関与する。

2. 抗ウイルス活性⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

生化学的試験において、アスナプレビルはHCVジェノタイプ1（1a及び1b）のNS3/4Aプロテアーゼに対して強力な阻害作用を示し（IC₅₀値：1a 0.7～1.8 nmol/L、1b 0.3 nmol/L）、ジェノタイプ2（2a及び2b）に対する阻害作用は弱かった（IC₅₀値：2a 15 nmol/L、2b 78 nmol/L）。HCVレプリコンアッセイにおいて、アスナプレビルはジェノタイプ1a、1b及び2aのレプリコンに対してそれぞれEC₅₀値4 nmol/L、1.2 nmol/L、及び230 nmol/Lの阻害作用を示した。

また、HCVレプリコンアッセイを用いた併用試験において、アスナプレビルは、ダクラタスビル、インターフェロン アルファ又はリバビリンとの併用で、相加又は相乗効果を示した。

3. 薬剤耐性⁽³²⁾

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者を対象にアスナプレビル及びダクラタスビル塩酸塩を併用投与した臨床試験において、SVR24未達成の患者では、無効時点で、概してアスナプレビルに対する耐性置換（NS3-D168の置換）がダクラタスビルに対する耐性置換（NS5A-Y93及び/又はL31の置換）とともに検出された。HCVレプリコン細胞をアスナプレビル存在下で培養した結果、アスナプレビルに対する耐性が生じた。耐性化したジェノタイプ1bレプリコンのNS3プロテアーゼドメインの遺伝子を解析した結果、活性部位のアミノ酸残基に変異が認められ、NS3プロテアーゼのD168のA、G、H、V又はYへの置換が耐性の原因であることが確認された。これらの置換を有するジェノタイプ1bの組換えレプリコンに対するEC₅₀値は野生型の16～280倍であった。

4. 交差耐性^{28) 33)}

アスナプレビルの耐性置換を有するHCVレプリコンは、NS5A阻害剤のような異なる作用機序を有する直接作用型抗ウイルス剤に対して十分な感受性を有していた。テラプレビル投与によりHCV RNAが陰性化しなかったC型慢性肝炎患者において検出されたV36及びT54のNS3におけるアミノ酸置換は、アスナプレビルの抗HCV活性に軽微な影響しか及ぼさなかったが、R155K、V36M+R155K及びA156T/Vでは、アスナプレビルの抗HCV活性が1/55～1/6に低下した。また、シメプレビルの主要な耐性置換はNS3のF43、Q80、R155、A156及びD168で認められ、これらの置換に対するアスナプレビルのEC₅₀値は、シメプレビルのEC₅₀値の約1/26～1/2であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アスナプレビル（Asunaprevir）

化学名：1,1-Dimethylethyl {(2S)-1-[(2S,4R)-4-

{(7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl)oxy)-2-

{(1R,2S)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-

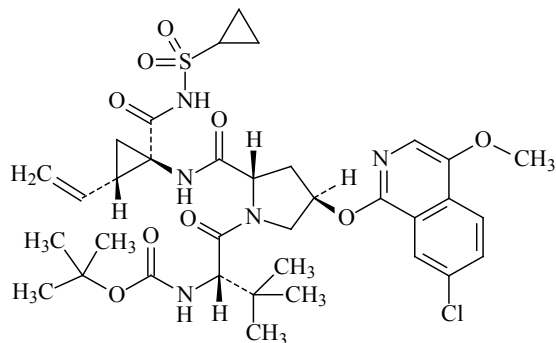
ethenylcyclopropyl}carbamoyl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-

dimethyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

分子式：C₃₅H₄₆ClN₅O₉S

分子量：748.29

構造式：



性状：アスナプレビルは白色～微黄白色の粉末である。
アセトニトリル又はジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

スパンブラカプセル100mg：28カプセル（14カプセル×2）PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：ラットを用いた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
- 2) 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- 3) Lok AS et al. N Engl J Med 2012;366:216-24.
- 4) 社内資料：単回及び反復投与試験
- 5) 社内資料：食事の影響を検討した試験
- 6) 社内資料：バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験
- 7) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象に薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験
- 8) 社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験

- 9) 社内資料：マスパランス試験
- 10) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験
- 11) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験
- 12) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象としたアスナプレビル及びダクラタスビルの併用試験
- 13) 社内資料：アスナプレビル及びダクラタスビルの併用試験
- 14) 社内資料：エシタロプラム及びセルトラリンとの薬物相互作用試験
- 15) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 18) 社内資料：カクテル基質を用いた薬物相互作用試験
- 19) 社内資料：ノルゲスチメートを含む経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 20) 社内資料：ノルエチステロンを含む経口避妊薬、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 21) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 22) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験
- 24) 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験
- 25) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 26) 社内資料：QTc 間隔に関する試験
- 27) Kumada H et al. Hepatology 2014;59(6):2083-2091.
- 28) 社内資料：作用機序に関する試験
- 29) McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(10):5387-5396.
- 30) 社内資料：In vitro における効力検討試験
- 31) 社内資料：In vitro におけるリバビリンとの併用試験
- 32) McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(7): 3670-3681.
- 33) 社内資料：臨床発現耐性に対する in vitro 抗ウイルス活性試験

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿 6-5-1
（TEL）0120-093-507

登録商標



製造販売元



ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

2 効能・効果および用法・用量の設定根拠

2.1 効能・効果

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

2.2 効能・効果の設定根拠

アスナプレビルの効能・効果は、ダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）と併用した以下の国内第 3 相試験及び国内前期第 2 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

- ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（C 型代償性肝硬変患者を含む）のうち、インターフェロン（IFN）治療不適格の未治療例／不耐容例及びペグインターフェロンアルファ（pegIFN α ）／リバビリン（RBV）又はインターフェロンベータ（IFN β ）／RBV 併用療法の non-responder（null responder 又は partial responder）を対象とした国内第 3 相試験（AI447026 試験）
- ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び pegIFN α /RBV 併用療法の null responder を対象とした国内前期第 2 相試験（AI447017 試験）

これらの試験において、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法（DCV+ASV 併用療法）は現在有効な治療法がない IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder（null responder 又は partial responder）に対して高い SVR24 達成割合を示した。ベースラインに肝硬変を有する被験者の SVR24 達成割合は、ベースラインに肝硬変のない被験者と同程度であった。また、本併用療法は、これらの患者において高い安全性及び良好な忍容性を示した。ベースラインに肝硬変を有する被験者の数は少なかったものの、肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者の間で安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められず、肝硬変を有する被験者においても、忍容性は良好であると考えられた。

これらの試験ではジェノタイプ 1b の患者のみが登録されたが、申請効能・効果の対象患者については、以下の理由により、セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変とした。

- 日本ではセログループ 1（ジェノタイプ 1）の HCV 感染患者のほとんどがジェノタイプ 1b（98～99%）であること
- 日本ではセログループ判定検査は保険適応されているが、ジェノタイプ判定検査は保険適応されておらず、体外診断用医薬品として開発の予定もないこと
- 米国で承認されているジェノタイプ判定検査試薬（Abbott Real Time HCV Genotype II）を用いてもジェノタイプ 1b の検出精度は 93.4%であり、日本では 98～99%の患者がジェ

ノタイプ 1bであることを考慮すると判定検査を実施する意義がみいだせないこと

なお、ジェノタイプ 1a に対する DCV+ASV 併用療法の有効性（SVR24 達成割合）は海外前期第 2 相試験（AI447011 試験）にて得られており、ダクラタスビル錠 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル錠 600 mg 1 日 2 回を 24 週間併用投与したときの SVR24 達成割合は 22.2%（2/9 例）であった。

以下に、国内第 3 相試験（AI447026 試験）の有効性及び安全性の概要を示す。国内前期第 2 相試験（AI447017 試験）においても DCV+ASV 併用療法は高い有効性及び良好な忍容性を示した。

2.2.1 国内第 3 相試験：AI447026 試験

ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び pegIFN α /RBV 併用療法又は IFN β /RBV 併用療法の non-responder (null responder 又は partial responder) を対象としたオープンラベル試験であり、ダクラタスビル錠 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回を 24 週間併用投与した。ベースラインで肝硬変を有する患者についても全症例の約 10%組み入れた。

有効性の主要評価項目である「投与終了 24 週後に HCV RNA が検出下限未満（SVR24）に達した被験者の割合」は、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例において 87.4%（118/135 例）、non-responder では 80.5%（70/87 例）であった（表 2.2.1-1）。ベースラインに肝硬変を有する被験者の SVR24 達成割合は 90.9%（20/22 例）であり、ベースラインに肝硬変を有さない被験者（84.0%，168/200 例）と同程度であった。また、年齢、性別、IL-28B 遺伝子多型等の因子に関わらず、本併用療法の SVR24 達成割合は高かった。SVR12 達成割合は IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 88.1%（119/135 例）、non-responder で 80.5%（70/87 例）であり、SVR12 を達成した被験者のほとんどは SVR24 も達成した。

表 2.2.1-1 投与終了 24 週後に HCV RNA が検出下限未満 (SVR24) に達した被験者の割合：
AI447026 試験

	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例	Non-responder	全被験者
全症例 (95%CI)	87.4% (118/135) (81.8, 93.0)	80.5% (70/87) (72.1, 88.8)	84.7% (188/222) (79.9, 89.4)
前治療効果			
null responder	-	81.3% (39/48)	-
partial responder	-	77.8% (28/36)	-
ベースラインの肝硬変			
なし	87.1% (108/124)	78.9% (60/76)	84.0% (168/200)
あり	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	90.9% (20/22)
年齢			
65 歳未満	83.6% (61/73)	78.3% (47/60)	81.2% (108/133)
65 歳以上	91.9% (57/62)	85.2% (23/27)	89.9% (80/89)
性別			
男性	84.2% (32/38)	82.1% (32/39)	83.1% (64/77)
女性	88.7% (86/97)	79.2% (38/48)	85.5% (124/145)
IL28B rs12979860			
CC	84.0% (79/94)	87.5% (14/16)	84.5% (93/110)
CT	95.0% (38/40)	78.8% (52/66)	84.9% (90/106)
TT	100.0% (1/1)	80.0% (4/5)	83.3% (5/6)
IL28B rs8099917			
GG	100.0% (1/1)	80.0% (4/5)	83.3% (5/6)
GT	94.9% (37/39)	77.8% (49/63)	84.3% (86/102)
TT	83.9% (78/93)	89.5% (17/19)	84.8% (95/112)

安全性については、本併用療法期間中（24 週間）に死亡例はなく、重篤な有害事象は IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder においてそれぞれ 6.7% (9/135 例) 及び 4.6% (4/87 例) に認められた（表 2.2.1-2）。投与中止に至った有害事象は IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder において、それぞれ 6.7% (9/135 例) 及び 2.3% (2/87 例) の被験者にみられ、うち 10 例の投与中止理由はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。投与期間中にみられた有害事象の多くは軽度から中等度（Grade 1～Grade 2）であり、Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 20.7% (28/135 例) 及び 10.3% (9/87 例) であった。いずれかの群で 10%以上の頻度で発現がみられた有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、頭痛、発熱、ALT 増加及び AST 増加であった。また、臨床検査値異常として Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が 10%未満の被験者にみられたが、ほとんどは可逆的であり、上昇から約 2.5 週以内に改善した。その他、ヘモグロビンや好中球数減少等の臨床検査値異常の発現割合は 5%未満であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、最もよ

くみられた有害事象及び Grade 3 又は 4 の ALT 上昇又は AST 上昇は、ベースラインの肝硬変の有無による発現割合及び頻度に臨床的に重要な差はなかった（表 2.2.1-3）。

表 2.2.1-2 ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法中の安全性成績：AI447026 試験

	被験者数 (%)		
	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容 例 (N = 135)	Non-responder (N = 87)	合計 (N = 222)
有害事象			
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	9 (6.7)	4 (4.6)	13 (5.9)
投与中止に至った有害事象	9 (6.7)	2 (2.3)	11 (5.0) ^a
Grade 3 又は 4 の有害事象	28 (20.7)	9 (10.3)	37 (16.7)
最もよくみられた有害事象 (いずれかの群で 10%超)			
鼻咽頭炎	40 (29.6)	27 (31.0)	67 (30.2)
頭痛	18 (13.3)	17 (19.5)	35 (15.8)
ALT 増加	24 (17.8)	11 (12.6)	35 (15.8)
AST 増加	18 (13.3)	10 (11.5)	28 (12.6)
発熱	12 (8.9)	15 (17.2)	27 (12.2)
下痢	12 (8.9)	10 (11.5)	22 (9.9)
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常			
ヘモグロビン	6 (4.4)	1 (1.1)	7 (3.2)
好中球数	0	1 (1.1)	1 (0.5)
リンパ球数	5 (3.7)	1 (1.1)	6 (2.7)
血小板	2 (1.5)	2 (2.3)	4 (1.8)
ALT	12 (8.9)	4 (4.6)	16 (7.2)
AST	10 (7.4)	2 (2.3)	12 (5.4)
総ビリルビン	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (0.9)
クレアチニン	1 (0.7)	0	1 (0.5)
リパーゼ	1 (0.7)	0	1 (0.5)

^a 投与中止に至った有害事象 11 件のうち 10 件は肝機能検査値上昇であった。投与中止に至った下痢、頭痛、鼻咽頭炎及び発熱はなかった。

表 2.2.1-3 ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法中のベースラインの肝硬変の有無別の安全性成績：AI447026 試験

	肝硬変あり N = 22	肝硬変なし N = 200	合計 N = 222
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (9.1)	11 (5.5)	13 (5.9)
投与中止に至った有害事象	2 (9.1)	9 (4.5)	11 (5.0)
いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象			
鼻咽頭炎	7 (31.8)	60 (30.0)	67 (30.2)
下痢	1 (4.5)	21 (10.5)	22 (9.9)
頭痛	1 (4.5)	34 (17.0)	35 (15.8)
発熱	3 (13.6)	24 (12.0)	27 (12.2)
Grade 3 又は 4 の ALT/AST 上昇（臨床検査値異常）			
ALT	1 (4.5)	15 (7.5)	16 (7.2)
AST	1 (4.5)	11 (5.5)	12 (5.4)

2.3 用法・用量

通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。

本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

2.4 用法・用量の設定根拠

アスナプレビルを用いた第 2 相試験では、以下の用法・用量で投与した。

- ・ 海外 AI447011 試験：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回、200 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 2 回をダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回と併用投与
- ・ 国内 AI447017 試験：アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 2 回をダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回と併用投与
- ・ 海外 AI447016 試験：アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 1 回又は 600 mg 1 日 2 回を pegIFN α /RBV と併用投与

なお、剤形として、いずれの試験でもアスナプレビル錠を用いた。

第 2 相試験では、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回～600 mg 1 日 2 回のいずれの用量も忍容性はおおむね良好であったが、600 mg 1 日 1 回及び 600 mg 1 日 2 回でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇の発現割合及び重症度が高くなる傾向が認められた（CTD 2.7.6.24）。AI447016 試験の結果を用いて曝露-応答（E-R）を評価した結果、アスナプレビルの曝露量（AUC）の増加に伴い、Grade 2 以上の ALT 及び AST 増加の発現割合が高くなる可能性が示された。アスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回は、他の用量と比べ同程度の高い効果を示しながら、安全性プロファイルが改善されることが示唆され、アスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回が、進行中及びそれ以降の第 2 相試験のアスナプレビルの用法・用量

として選択された。

AI447017 試験 (CTD 2.7.6.26) 及び AI447011 試験 (CTD 2.7.6.27) において、肝機能検査の結果及び高い抗ウイルス効果により、200 mg 1 日 2 回での有効性及び安全性が確認された。日本人被験者と外国人被験者ではアスナプレビルの曝露量に差が認められたものの、AI447017 試験での日本人被験者における DCV+ASV 併用療法の安全性及び有効性は、外国人被験者と同様であることが確認された。したがって、日本人被験者においてアスナプレビルの用量を調節する必要はないと考えられた。

第 2 相試験の結果を用いて pharmacokinetic viral kinetic analysis (PKVK 解析) による予測を行った。DCV+ASV 併用療法を受けたジェノタイプ 1b の被験者において、SVR24 の達成割合はアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回の 76% から、200 mg 1 日 1 回で 70% に低下すると予測された。AI447011 試験において、SVR24 達成割合がアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回 (A1 群) では 83.3% (15/18 例)、200 mg 1 日 1 回 (A2 群) では 60.0% (12/20 例) に低下し、前述の傾向が確認された。

これらの結果から、国内第 3 相試験の用量は、アスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回 (当該用量に相等する血漿中曝露量) が適切であることが確認された。

相対バイオアベイラビリティ試験 (AI447024 試験、CTD 2.7.6.2) で、軟カプセルは、錠剤の食後投与と比較して AUC が約 2 倍高く、錠剤で認められた食事による影響が軽減されたことから、軟カプセル 100 mg 1 日 2 回をアスナプレビルの第 3 相試験の剤形として選択した。これらの結果から、軟カプセル 100 mg 1 日 2 回投与したときのアスナプレビルの AUC は、食事の有無を問わず、第 2 相試験で食後に錠剤 200 mg 1 日 2 回投与したときと同程度になると予測された。また、E-R 解析の評価に基づき、アスナプレビル軟カプセルを 100 mg 1 日 2 回で投与した場合、食事に関係なく、アスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回と比較して臨床上重要な変化はみられないと考えられた。

アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回を用いて実施した国内第 3 相試験 (AI447026 試験) の結果から、第 2 相試験 (AI447017 試験) と同程度の薬物動態が確認され、第 2 相試験と同様にアスナプレビルの有効性及び安全性は高いことが示された (2.2.1)。したがって、安全性及び有効性の評価に基づき、DCV+ASV 併用療法時にアスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回の用法・用量が適切であることが確認された。第 3 相試験 (AI447026 試験) の結果を含めた E-R 解析は、この結果を裏付けるものであった。

3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

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、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投与されるべき薬剤であることから設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する。]（「薬物動態」の項参照） (3) 次の薬剤を使用中の患者：アゾール系抗真菌剤、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コビスタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、モダフィニル、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ボセンタン水和物、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、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤成分に対して過敏症の既往歴がある患者を禁忌とした。 (2) 中等度以上の肝機能障害患者において、本剤の血中濃度が上昇することから設定した。 (3) 併用した場合に、本剤の治療効果の減弱又は肝機能障害リスクの増強、あるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性のある薬剤を設定した。
＜効能又は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。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。 (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。（「その他の注意」、「臨床成績」の項参照）。なお、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患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、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すること。	(1) 本剤の対象となる C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を特定し、非代償性肝硬変を確実に除外するため設定した。 (2) 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、本剤の有効性及び各患者集団における有効性との関連等を熟知した上で、適応患者の選択及び投与可否の判断を慎重に行う必要があることから設定した。
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ (1) 投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。 (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超えて増加）が発現した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮すること。	(1) 本剤投与の際の注意事項を設定した。 (2) ウイルス学的ブレイクスルーが発現した場合は、本剤の効果が得られない可能性があるため設定した。
1. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、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) 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは	(1) 本剤の使用にあたっては、ダクラタスビル塩酸塩と併用することから設定した。 (2) 本剤投与中の肝機能検査値異常の発現には十分注意が必要である。本剤投与中の肝機能検査に関する注意事項を設定した。

使用上の注意（案）		設定根拠	
少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）			
2. 相互作用 本剤は、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1 及び 2B1 の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を有する。（「薬物動態」の項参照）		<i>In vitro</i> 試験成績及び薬物相互作用試験成績に基づき設定した。	
(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
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール（イトリゾール）等	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。		これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
クラリスロマイシン（クラリス） エリスロマイシン（エリスロシン）			
ジルチアゼム（ヘルベッサ） ベラパミル塩酸塩（ワソラン）			
コビシスタットを含有する製剤（スタリビルド）			
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）等			
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブテイン）	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）		これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
抗てんかん剤 フェニトイン（アレビアチン） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバル）			
デキサメタゾン全身投与（デカドロン）			
モダフィニル（モディオダール）			
非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ（ストックリン） エトラビリン（インテレンス）等			
ボセンタン水和物（トラクリア）			
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			

使用上の注意（案）			設定根拠
シクロスポリン（サンディムン）	本剤の肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンは、OATP1B1 を阻害する。	
フレカイニド（タンボコール） プロパフェノン（プロノン）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤（治療域が狭い CYP2D6 の基質）の代謝が阻害される。	
(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	
デキストロメトर्फァン臭化水素酸塩	デキストロメトर्फァンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 本剤とデキストロメトर्फァンを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてデキストロメトर्फァンの減量を考慮すること。	本剤の CYP2D6 の阻害作用により、デキストロメトर्फァンの代謝が阻害される。	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤の P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加及び/又は排泄が阻害される。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。	
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤は、OATP1B1 及び 1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。	
エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール-ノルゲステメート（国内未承認）等	エチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン [ノルゲステメート（国内未承認）の活性代謝物] の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱いCYP3A4の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。 ノルゲステメートとの相互作用の機序は不明である。	

使用上の注意（案）	設定根拠																																	
3. 副作用 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255例中158例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45例（17.6%）、AST（GOT）増加 36例（14.1%）、頭痛 33例（12.9%）、発熱 30例（11.8%）等であった。（承認時）本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は、以下のとおりである。 (1)重大な副作用 肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2%^{注1)}、AST（GOT）増加 5.9%^{注1)}、血中ビリルビン増加 0.8%^{注2)} 投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。 注1) 基準値上限5倍超 注2) 基準値上限2.5倍超 (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、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、脱毛症</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症（8.3%）</td><td>血小板減少症、貧血</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（11.8%）</td><td>倦怠感、疲労、悪寒</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（12.9%）</td><td>不眠症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（6.7%）</td><td>悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加（17.6%）、AST（GOT）増加（14.1%）</td><td>血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛、筋骨格硬直</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎（5.1%）</td><td>口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>リパーゼ増加、血中アルブミン減少</td></tr></table> 発現頻度は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。	頻度 種類	5%以上	5%未満	皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	血液	好酸球増加症（8.3%）	血小板減少症、貧血	全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒	精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症	消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐	肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%）、AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加	循環器		高血圧	筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直	呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛	その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少	国内臨床成績に基づき設定した。 なお、「その他の副作用」の項の副作用は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験（試験 AI447017 及び AI447026）で総計 1%以上認められた副作用を記載した。
頻度 種類	5%以上	5%未満																																
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症																																
血液	好酸球増加症（8.3%）	血小板減少症、貧血																																
全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒																																
精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症																																
消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐																																
肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%）、AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加																																
循環器		高血圧																																
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直																																
呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛																																
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少																																
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。] 本剤の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）では、ヒト曝露量の193倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の76倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった。 (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]	(1)本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用することから、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に基づき設定した。 また、本剤の動物実験成績に基づき設定した。 (2)動物実験において、乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。																																	
5. 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及び	小児に対する使用経験がないことから設定した。																																	

使用上の注意（案）	設定根拠
有効性は確立していない。[使用経験がない。]	
6. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。	過量投与に関する注意事項を記載した。
7. 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。]	平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき設定した。
8. その他の注意 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。 なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロン アルファ 及び リバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を 24 週間併用投与したとき、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり、そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった。	本剤の対象は、セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎患者である。 ジェノタイプ 1a 患者に対する本剤及びダクラタスビル併用療法の有効性に関する情報を記載した。

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

ブリistol・マイヤーズ株式会社

1 国内の一般的名称 (JAN)

平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号により通知された (添付資料 1)。

一般的名称： (日本名) アスナプレビル
(英 名) Asunaprevir

化学名：(日本名) $\{(2S)-1-[(2S,4R)-4-(\{7\text{-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}\}オキシ)-2-(\{(1R,2S)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル\}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3\text{-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}\}カルバミン酸\ 1,1\text{-ジメチルエチル}$
(英 名) 1,1-Dimethylethyl
 $\{(2S)-1-[(2S,4R)-4-(\{7\text{-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}\}oxy)-2-(\{(1R,2S)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl\}carbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-3,3\text{-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}\}carbamate$

2 国際一般的名称 (INN)

asunaprevir

(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 26, No.1 (2012) List 67 (p.48) (添付資料 2))

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ブリistol・マイヤーズ株式会社

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	{(2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>{</i> 7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル <i>}</i> オキシ)-2-(<i>{</i> (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル <i>}</i> カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル <i>}</i> カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル																																
構造式																																	
効能・効果	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者																																
用法・用量	通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。																																
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量	スンベプラカプセル 100mg 有効成分 (アスナプレビル) 含有量 : 100 mg																																
毒 性	単回投与毒性 <table border="1"><thead><tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス ♂♀</td><td>2000 mg/kg</td></tr><tr><td>ラット ♂♀</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr><tr><td>イヌ ♂♀</td><td>> 300 mg/kg</td></tr></tbody></table> 反復投与毒性 <table border="1"><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間、投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/day)</th><th>無毒性量 (mg/kg/day)</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間、経口</td><td>30, 100, 600</td><td>100</td><td>≥ 100 mg/kg/day : 血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day : 体重減少 (雄)、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加 (雄)、副腎重量増加 (雌)、腸管の膨満、腸細胞肥大</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 ヶ月間、経口</td><td>40, 80, 200</td><td>200</td><td>200 mg/kg/day : 軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加 (雄)、総コレステロール減少、肝臓重量増加</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間 (併用)、経口</td><td>30/10, 60/60 (ASV/DCV)^a</td><td>60/60</td><td>≥ 30/10 mg/kg/day : 白血球数減少 (リンパ球数・好塩基球数減少)、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day : 尿量増加・尿比重低下 (雄)、ヘモグロビン・MCV 減少 (雌)</td></tr></tbody></table>					概略の致死量 (mg/kg)	経口	マウス ♂♀	2000 mg/kg	ラット ♂♀	> 2000 mg/kg	イヌ ♂♀	> 300 mg/kg	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	ラット	1 ヶ月間、経口	30, 100, 600	100	≥ 100 mg/kg/day : 血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day : 体重減少 (雄)、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加 (雄)、副腎重量増加 (雌)、腸管の膨満、腸細胞肥大	ラット	6 ヶ月間、経口	40, 80, 200	200	200 mg/kg/day : 軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加 (雄)、総コレステロール減少、肝臓重量増加	ラット	1 ヶ月間 (併用)、経口	30/10, 60/60 (ASV/DCV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day : 白血球数減少 (リンパ球数・好塩基球数減少)、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day : 尿量増加・尿比重低下 (雄)、ヘモグロビン・MCV 減少 (雌)
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																
マウス ♂♀	2000 mg/kg																																
ラット ♂♀	> 2000 mg/kg																																
イヌ ♂♀	> 300 mg/kg																																
動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																													
ラット	1 ヶ月間、経口	30, 100, 600	100	≥ 100 mg/kg/day : 血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day : 体重減少 (雄)、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加 (雄)、副腎重量増加 (雌)、腸管の膨満、腸細胞肥大																													
ラット	6 ヶ月間、経口	40, 80, 200	200	200 mg/kg/day : 軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加 (雄)、総コレステロール減少、肝臓重量増加																													
ラット	1 ヶ月間 (併用)、経口	30/10, 60/60 (ASV/DCV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day : 白血球数減少 (リンパ球数・好塩基球数減少)、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day : 尿量増加・尿比重低下 (雄)、ヘモグロビン・MCV 減少 (雌)																													

	イヌ	1 ヶ月間、 経口	20, 60, 300	60	300 mg/kg/day : 嘔吐及び不定形・水様便の 発現頻度増加、体重及び摂餌量減少、 MCV・MCH 減少、ヘモグロビン減少 (雌)、ALT・GGT・総ビリルビン増加、 肝細胞凝固壊死
	イヌ	9 ヶ月間、 経口	15, 50, 100	100	100 mg/kg/day : 流涎、MCV・MCH 減少(雌)、 ALP 増加
	サル	1 ヶ月間 (併用)、 経口	72/15, 129.5/50 (ASV/DCV) ^a	129.5/50	≥ 72/15 mg/kg/day : 腸管の亜急性炎症(1 例) 129.5/50 mg/kg/day : 嘔吐、大腸の陰窩壊死・ 拡張、副腎の暗色化、副腎皮質肥大・空 胞減少
	サル	3 ヶ月間 (併用)、 経口	45/15, 80/50 (ASV/DCV) ^a	80/50	80/50 mg/kg/day : 副腎皮質空胞減少
a ASV : アスナプレビル、DCV : ダクラタスビル塩酸塩					
副作用	本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例 (62.0%) に 副作用が認められた。 主な副作用 : ALT (GPT) 増加 45 例 (17.6%) AST (GOT) 増加 36 例 (14.1%) 頭痛 33 例 (12.9%) 発熱 30 例 (11.8%)				
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社 製剤 : 輸入				

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S	Drug Substance	■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P	Drug Product	■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

3.2.A その他

(該当なし)

3.2.R 各極の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.R	Regional Information	■■■■	-	海外	社内報	評価

3.3 参考文献

(該当なし)

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1.1	In vitro efficacy of the HCV NS3 protease inhibitor BMS-650032	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1.2	In vitro analysis of the mode of action of the HCV NS3 protease inhibitor BMS-650032 and Amendment 1	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1.3	Selection and characterization of hepatitis C virus genotype 1a replicons resistant to BMS-650032	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1.4	Combination of BMS-650032 with ribavirin	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1.5	Combination of BMS-650032 with interferon-alpha in genotype 1a replicon cells	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1.6	In vitro antiviral activity of the hepatitis c virus NS3 protease inhibitor asunaprevir against clinical resistance variants	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1.2	In vitro analysis of the mode of action of the HCV NS3 protease inhibitor BMS-650032 and Amendment 1	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.3.1	DT07078: BMS-650032: XXXXXXXXXX receptor binding screen profile	XXXXXXXXXX	20 XX 年 XX 月 ～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	参考
4.2.1.3.2	DT07089: BMS-650032: Effects on cardiac ion channels and on rabbit Purkinje fiber action potentials and Amendment 1	XXXXXX XXXXXX	20 XX 年 XX 月 ～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	参考
4.2.1.3.3	DT07013: BMS-650032: Effects on cardiac electrophysiology in isolated rabbit hearts	XXXXXX	20 XX 年 XX 月 ～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	参考
4.2.1.3.4	DT06116: BMS-650032: Effects on cardiac electrophysiology in anesthetized rabbits	XXXXXX , XXXXXX	20 XX 年 XX 月 ～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	参考
4.2.1.3.5	DS07001: BMS-650032: Single-dose oral exploratory cardiovascular telemetry study in dogs	XXXXXXXXXX	20 XX 年 XX 月 ～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	参考

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
(該当なし)

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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1.1	Quantitative determination of BMS-650032 in mouse EDTA plasma by LC-MS/MS	XXXXXX	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	評価
	Addendum No. 1 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in mouse EDTA plasma by LC-MS/MS"	XXXXXX	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.2	Quantitative determination of BMS-790052, BMS- 650032, XXXXXX and XXXXXX in mouse plasma (EDTA) by LC/MS/MS	XXXXXXXXXX	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	海外	社内報	評価

	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in mouse plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Addendum No.1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.3	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in rat plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in rat plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Addendum No.1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in rat plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Addendum No.2	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in rat plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Amendment No.1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.4	Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum No.1 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum No.2 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum No.3 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED], [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum No.4 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Amendment No.1 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

	Amendment No.2 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in rat K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.5	Quantitative determination of , BMS-790052, BMS-650032, , and (the metabolite of) in rat EDTA plasma by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum No.1 to the report entitled "Quantitative determination of , BMS-790052, BMS-650032, , and (the metabolite of) in rat EDTA plasma by LC-MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.6	Quantitative determination of BMS-650032 in rabbit EDTA plasma by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.7	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, and in rabbit plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, and in rabbit plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Addendum No.1		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.8	Quantitative determination of BMS-650032 in dog K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum No.1 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in dog K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum No.2 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in dog K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment No.1 to the report entitled "Quantitative determination of BMS-650032 in dog K ₂ EDTA plasma by LC/MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.9	Quantitative determination of BMS-650032 in monkey EDTA plasma by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.1.10	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in monkey plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, [REDACTED] and [REDACTED] in monkey plasma (EDTA) by LC/MS/MS, Addendum No.1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.11	Quantitative determination of ribavirin in cynomolgus monkey EDTA plasma by LC MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of ribavirin in cynomolgus monkey EDTA plasma by LC MS/MS, Addendum No.1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of ribavirin in cynomolgus monkey EDTA plasma by LC MS/MS, Addendum No.2	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Quantitative determination of ribavirin in cynomolgus monkey EDTA plasma by LC MS/MS, Addendum No.3	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1.12	Validation of an electrochemiluminescent assay (ECLA) for the detection of PEG-Intron® in monkey plasma (Li heparin)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum I to report entitled "Validation of an electrochemiluminescent assay (ECLA) for the detection of PEG-Intron® in monkey plasma (Li heparin)"	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2.1	Nonclinical evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of BMS-650032	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.2.2	Evaluation of food effect of BMS-650032 in dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.2.3	Single-dose Oral Pharmacokinetic Study in Monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.3.1	In vitro characterization of mouse serum protein binding of BMS-650032 by equilibrium dialysis	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.3.2	In vitro evaluation of human plasma protein binding of BMS-650032 by equilibrium dialysis	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.3.3	Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single oral dose of [¹⁴ C]BMS-650032 (10 mg/kg) to Long-Evans rats and human radiation dosimetry prediction	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■, et al.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.3.4	Placental Transfer, Lacteal Excretion, and Tissue Distribution of Radioactivity in Pregnant Female Sprague Dawley Rats and Tissue Distribution of Radioactivity in Male and Non Pregnant Female Sprague Dawley Rats Following Oral Administration of [¹⁴ C]BMS 650032	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.4.1	Comparative In Vitro Biotransformation of [¹⁴ C]BMS 650032 in Liver Microsomal and Hepatocyte Preparations from Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human	■■■■■, ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
	Comparative In Vitro Biotransformation of [¹⁴ C]BMS 650032 in Liver Microsomal and Hepatocyte Preparations from Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human, Amendment No.1	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.4.2	Identification of the human enzymes involved in the metabolism of BMS-650032	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

4.2.2.4.3	Comparative Biotransformation of [^{14}C]BMS-650032 after Oral Administration to Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■,	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
	Comparative Biotransformation of [^{14}C]BMS-650032 after Oral Administration to Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans, Amendment No.1	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.4.4	Biotransformation of [^{14}C]BMS-650032 after oral administration to Female New Zealand white rabbits	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.4.5	Metabolic Profiling of Plasma Samples from Study AI447015: A Study of the Effect of Concomitant Administration of BMS-650032 on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and the Effect of a Light Meal Compared to a Standard Meal on the Pharmacokinetics of BMS-650032 in Healthy Subjects	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.5.1	Mass balance of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male rasH2 mice	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
	Mass balance of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male rasH2 mice, Addendum No.1	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.5.2	Mass balance of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male Sprague-Dawley rats	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
	Mass balance of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male Sprague-Dawley rats, Amendment No.1	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

4.2.2.5.3	Biliary excretion of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male bile duct-cannulated rats	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	Biliary excretion of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male bile duct-cannulated rats, Addendum No.1	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.5.4	Excretion and Mass Balance of Radioactivity in Female New Zealand White Rabbits Following a Single Oral Administration of ^{14}C -BMS-650032	■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.5.5	Mass balance of radioactivity after oral administration of [^{14}C]BMS-650032 to male beagle dogs	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.5.6	[^{14}C]BMS-650032: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number AI447010	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	[^{14}C]BMS-650032: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number AI447010, Addendum No.1	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	[^{14}C]BMS-650032: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number AI447010, Addendum No.2	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
（該当なし）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.7.1	Substrate Potential of BMS-650032 Towards Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.2.7.2	Uptake of BMS-650032 into Human Hepatocytes	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.3	Substrate Potential of BMS-650032 Towards Human Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1, 1B3 and 2B1	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.4	Evaluation of the inhibitory effects of BMS-650032 on the activity of cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in human liver microsomes	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
	Evaluation of the inhibitory effects of BMS-650032 on the activity of cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in human liver microsomes, Amendment No.1	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.5	Evaluation of time- and concentration-dependent inactivation of CYP3A4 mediated midazolam 1'-hydroxylation activity by BMS-650032 in human liver microsomes	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.6	Evaluation of time- and concentration-dependent inactivation of CYP2D6 catalyzed dextromethorphan O-demethylation activity by BMS-650032 in human liver microsomes	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.7	BMS 650032: Human Cytochrome P450 2B6 Time-Dependent Inhibition Mechanism Assessment in Human Liver Microsomes	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.8	Evaluation of the UGT1A1 inhibition potential by BMS-650032 in human liver microsomes	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.9	Model based analysis of in vitro CYP inhibition and induction data for BMS-650032	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.10	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

4.2.2.7.11	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human Multidrug Resistance Protein (MRP) 2	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.12	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B3	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.13	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 2B1	■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.14	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human BSEP and NTCP	■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.15	Inhibition potential of BMS-650032 towards human organic anion transporters (OAT1, OAT3) and organic cation transporters (OCT1, OCT2)	■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.16	In vitro assessment of induction potential of BMS-650032 in primary human hepatocyte cultures	■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.17	In Vitro Evaluation of Induction Potential of BMS-650032 in Cultures of Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	In Vitro Evaluation of Induction Potential of BMS-650032 in Cultures of Cryopreserved Primary Human Hepatocytes, Amendment	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.2.7.18	Inhibition Potential of BMS-650032 Towards Human P-glycoprotein (P-gp)	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, and ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1.1	DM07027: BMS-650032: Single-dose oral toxicity study in mice	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.1.2	DM07028: BMS-650032: Single-dose oral toxicity study in rats	■■■■■■■■■■, ■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.1.3	DN06076: BMS-650032: Single-dose oral exploratory toxicokinetics and tolerability study in dogs	■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2.1	DN07002: BMS-650032: Two-week oral exploratory toxicity study in rats	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	参考
4.2.3.2.2	DM07024: BMS-650032: One-month oral toxicity study in rats and Amendment 1	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.2.3	DS08126: BMS-790052 and BMS-650032: One-month oral combination toxicity study in rats	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.2.4	DM08025: BMS-650032: 6-Month oral toxicity study in rats	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.2.5	DM07020: BMS-650032: One-month oral toxicity study in dogs and Amendment 1	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.2.6	DM08026: BMS-650032: Nine-month oral toxicity study in dogs and Amendment 1	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.2.7	DM08018: BMS-650032: One-week oral exploratory toxicity study in monkeys	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	参考
4.2.3.2.8	DS08143: BMS-790052 and BMS-650032: One-month oral combination toxicity study in monkeys	■■■■■■■■■■, ■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.2.9	DM09008: BMS-790052 and BMS-650032: Three-month oral combination toxicity study in monkeys	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
-----------	--	--------------------------------------	-------------------------	----	-----	----

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.1.1	DS07123: BMS-650032: Ames reverse-mutation study in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.3.1.2	DS07112: BMS-650032: Cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells	■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.2.1	DS08016: BMS-650032: Three-day oral micronucleus study in male rats	■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.1.1	DM11023: BMS-650032: A 2-year oral gavage carcinogenicity study in the albino rat	■■■■■■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.2.1	DM09022: BMS-650032: 28-Day oral exploratory toxicity study in CByB6F1 hybrid mice	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
4.2.3.4.2.2	DM11012: BMS-650032: 26-week oral carcinogenicity study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic hemizygous mice	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.4.3 その他の試験
(該当なし)

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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.1.1	DN08069: BMS-650032: Oral study of fertility and early embryonic development in rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2.1	DN08014: BMS-650032: Ten-day oral range-finding study in pregnant mice	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2.2	DN08021: BMS-650032: Thirteen-day oral range-finding study in pregnant rabbits	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2.3	DN08022: BMS-650032: Oral study of embryo-fetal development in mice	■■■■■, ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.2.4	DN08056: BMS-650032: Oral study of embryo-fetal development in rabbits		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価
-------------	--	--	-----------------------	----	-----	----

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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.3.1	DN11186: BMS-650032: Oral study of pre- and postnatal development in rats		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

(該当なし)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

(該当なし)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

(該当なし)

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

(該当なし)

4.2.3.7.4 依存性試験

(該当なし)

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

(該当なし)

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

(該当なし)

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7.1	DM07031: BMS-650032: Neutral red uptake phototoxicity assay in Balb/c 3T3 mouse fibroblasts		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.3.7.7.2	DM08016: BMS-650032: Single-dose oral phototoxicity study of the eyes and skin of Long-Evans pigmented male rats		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価
-------------	--	--	-----------------------	----	-----	----

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies, B, Morris T.	-	海外	Pharm Res 1993;10:1093-1095	-
	Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance.	-	-	海外	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012	-
	Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease.	Ho RH, Kim RB.	-	海外	Clin Pharmacol Ther 2005;78:260-277	-
	Effects of a concomitant single oral dose of rifampicin on the pharmacokinetics of pravastatin in a two-phase, randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy Chinese male subjects.	Deng S, Chen X-P, Cao D, et al.	-	海外	Clinical Therapeutics 2009;31:1256-1263	-
	Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin.	Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al.	-	海外	Drug Metab Dispos 2008;36:2014-23	-
	An amino-terminal domain of the hepatitis C virus NS3 protease is essential for interaction with NS4A.	Failla C, Tomei L, De Francesco R.	-	海外	J Virol 1995;69:1769-1777	参考
	Incivek® (telaprevir) Prescribing label.	Food and Drug Administration. May 2011.	-	海外	Accessed online at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf	参考
	The diversity of proteolytic enzymes. In: Beynon RJ, Bond JS, editors. Proteolytic enzymes: A practical approach.	Neurath H.	-	海外	IRL Press at Oxford University Press, 1989:1-13	参考

	Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line.	Lohmann V, Korner F, Koch J, et al.	-	海外	Science 1999;285:110-113	参考
	Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome.	Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al.	-	国内	Nature Medicine 2005;11:791-796	参考
	On the size of the active site in proteases. I. Papain.	Schechter I, Berger A.	-	海外	Biochem Biophys Res Commun 1967;27:157-162	参考
	In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061: structural analysis indicates different resistance mechanisms.	Lin C, Lin K, Luong YP, et al.	-	海外	J Biol Chem 2004;279:17508-17514	参考
	Identification and analysis of fitness of resistance mutations against the HCV protease inhibitor SCH 503034.	Tong X, Chase R, Skelton A, et al.	-	海外	Antiviral Res 2006;70:28-38	参考
	Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir.	Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al.	-	海外	Gastroenterology 2007;132:1767-1777	参考
	The emerging field of HCV drug resistance.	Koev G, Kati W.	-	海外	Expert Opin Investig Drugs 2008;17:303-319	参考
	Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1.	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al.	-	海外	New Engl J Med 2012;366:216-224	参考
	Morphologic evaluation of erythrocytes.	Bell A	-	海外	Clinical hematology: Principles, procedures, correlations, 2nd ed. Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pennsylvania 1998;87-105.	参考
	Clinical Pathology Reference Intervals - Sprague-Dawley Rat.	-	-	海外	Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation, DSE Archive, New Brunswick, New Jersey, Nov 2005.	参考

	Clinical Pathology Reference Intervals - Dog.	-	-	海外	Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation, DSE Archive, New Brunswick, New Jersey, Nov 2006.	参考
	Clinical Pathology Reference Intervals - Cynomolgus Monkey.	-	-	海外	Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation, DSE Archive, New Brunswick, New Jersey, Sep 2007.	参考
	The Tg rasH2 mouse in cancer hazard identification.	Morton D, Alden CL, Roth AJ, et al.	-	海外	Toxicol Pathol 2002;30:139-146.	参考
	Historical background data in CB6F1-Tg-rasH2 mice and CB6F1-nonTg-rasH2 mice over a 26-week experimental period.	Kanno H, Tanakamaru Z, Ishimura Y, et al.	-	国内	J Toxicol Pathol 2003;16:267-274.	参考
	Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: Review of internal data and published literature.	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D	-	海外	Toxicol Pathol 2012;40:614-623.	参考
	CB6F1-rasH2 mouse: overview of available data.	Usui T, Mutai M, Hisada S, et. al.	-	国内	Toxicol Pathol 2001;29(Suppl.):90-108.	参考
	Detection of carcinogenic potential of diethylstilbestrol and N-Methyl-N-Nitrosourea by the alternative testing model using Tg-rasH2 mouse. In, Appendix I: ILSI Alternatives Methods for Carcinogenicity Testing Workshop Poster Abstracts.	Mutai M, Sano F, Kusakabe M, et al.	-	国内	Toxicol Pathol 2001;29(Suppl.):198-322 (240-241).	参考
	The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies.	Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE.	-	海外	Food Chem Toxicol 1998;36:831-839.	参考

5.2 全臨床試驗一覽表

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

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
（該当なし）

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
（該当なし）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4.1	■■■■■: Quantitative determination of BMS-650032 in human plasma by LC/MS/MS	■■■■■, ■■■■ and ■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.2	■■■■■: Quantitative determination of BMS-650032 in human plasma by LC/MS/MS	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 1	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 2	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 3	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 4	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.3	■■■■■: Validation of a Method for Analysis of [¹⁴ C]-BMS-650032 in Human Plasma by AMS in Support of an Absolute Bioavailability Study	■■■■■, ■■■■, ■■■■ and ■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Amendment 1	■■■■■, ■■■■	-	海外	社内報	評価
5.3.1.4.4	■■■■■: Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, ■■■■ and ■■■■ in human plasma (EDTA) by LC/MS/MS	■■■■■, ■■■■ and ■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

	██████: Addendum 1	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 2	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.5	██████: Assay Validation Report: Quantitative Determination of BMS-790052, ██████, BMS-650032 and ██████ (and its Metabolite, ██████) in human Plasma (EDTA) by LC-MS/MS.	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 01	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.6	██████: BMS-650032: Quantitative determination of protein binding of BMS-650032 in human plasma by LC/MS/MS	██████, ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.7	██████: Method Validation Report ██████. Quantitation of Ribavirin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████, ██████, ██████, et al	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 01	██████, ██████, and ██████,	20██年██月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 02	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 03	██████, ██████, and ██████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価

5.3.1.4.8	Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Peginterferon Alfa-2a in Human Serum	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	Cross-Validation Study	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	Bridging Study Qualification - New Lot of Chicken anti-IFN alpha2b-Sulfo Tag.	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	Amendments	██████████, ██████████	-	海外	社内報	評価
5.3.1.4.9	Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Pegasys in Human Serum	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.10	Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Peginterferon Alfa-2a in Human Serum	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.11	██████████: Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Pegasys in Human Serum	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.12	██████████: Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS (Addenda 1 - 6 inclusive in one pdf)	████████████████████ and ████████████████████	██████████ 20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価

5.3.1.4.13	■■■■■: Validation Report ■■■■■ Quantitation of Citalopram in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■■, ■■■■■, et al.	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 01	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 02	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 03	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
	■■■■■: Addendum 04	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.14	LC/MS/MS Analysis of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma, Validation Report (20■■)	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月	海外	社内報	評価
	Validation Report Addendum (20■■)	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月	海外	社内報	評価
	Validation Report Addendum 02 (20■■)	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月	海外	社内報	評価
	Validation Report Addendum 03 (20■■)	■■■■■, ■■■■■, and ■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

	Analytical Report Addendum (20██)	████, █████, and █████	20██年██月	海外	社内報	評価
	Analytical Report Addendum 1 v2 (20██)	████, █████, and █████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.15	████: Quantitation of norelgestromin in human plasma via HPLC with MS/MS detection	████, █████, and █████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	████: Addendum 1	████, █████, and █████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	████: Addendum 2	████, █████, and █████	20██年██月	海外	社内報	評価
	████: Addendum 3	████, █████, and █████	20██年██月	海外	社内報	評価
	████: Addendum 4	████, █████, and █████	20██年██月	海外	社内報	評価
	████: History	-	-	海外	社内報	評価
	████: Quantitation of 17 α -ethinyl estradiol and norgestrel in human plasma via HPLC with MS/MS detection	████, █████, and █████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.16	████: Addendum 1	████ and █████	20██年██月	海外	社内報	評価

	██████: Addendum 2	██████, and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 3	██████, ██████ and ██████	20██年█月 ～ 20██年█月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 4	██████ and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
	██████: Addendum 5	██████, ██████ and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
	██████: History	-	-	海外	社内報	評価
5.3.1.4.17	Quantitation of Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████, ██████, ██████ et al.	20██年█月 ～ 20██年█月	海外	社内報	評価
	Method Report	██████ and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
	Addendum 1	██████, ██████ and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
	Addendum 2	██████, ██████ and ██████	20██年█月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.18	██████: Quantitative determination of midazolam and metabolites (1'-hydroxymidazolam and 4 hydroxymidazolam) in human plasma by LC/MS/MS	██████, ██████	20██年█月 ～ 20██年█月	海外	社内報	評価

	██████████: Memorandum	██████████, ██████████	20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Amendment 1	██████████, ██████████	20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 1	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 2	██████████, ██████████ and ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.19	██████████: Method Validation Report ██████████ ██████████ Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████████, ██████████ ██████████, ██████████ ██████████ t al	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 1	██████████, ██████████ ██████████ and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.20	██████████: Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (Amendments 1 - 3 and Addendum 1 - 5 included in one pdf)	██████████, ██████████ ██████████ and ██████████ ██████████, ██████████	██████████ 20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.21	██████████: Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Plasma by LC/MS/MS with Amend 01 and Addend01 to 08 inclusive in one pdf)	██████████, ██████████ ██████████ and ██████████ ██████████	██████████ 20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.22	██████████: Quantitation of Rosuvastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████████, ██████████ ██████████ and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価

	██████████: Addendum 1	██████████, and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.23	██████████: Quantitation of Losartan and ██████████ in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████████, ██████████, and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 1	██████████ and ██████████	20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.24	██████████: Quantitative determination of BMS-650032 in human urine by LC/MS/MS	██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 1	██████████,	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.25	██████████: RIA Analysis of Digoxin in Human Urine	██████████ and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 1	██████████ and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
	██████████: Addendum 2	██████████ and ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.26	Summary Report for ██████████: IL28B ASSAY.	██████████	20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.1.4.27	Method Validation Summary Report: Quantitative Measurement of Interferon-Gamma-Induced Protein-10 (IP-10) in Human Serum by Using BD Cytometric Bead Assay (CBA) in Conjunction with the BD FACSAarray Flow Cytometer	██████████, ██████████	20██年██月	海外	社内報	評価

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

- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
(該当なし)
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
(該当なし)
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
(該当なし)
- 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	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.1.1	AI447001: Placebo-controlled, single ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BMS-650032 in healthy subjects	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■, ■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
5.3.3.1.2	AI447003: Placebo-controlled, multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-650032 in healthy subjects	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
5.3.3.1.3	AI447005: A Randomized, Placebo-controlled, Single and Multiple Ascending-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BMS-650032 in Healthy Male Japanese Subjects; Part A: Single-Dose, and Part B: Multiple-Dose	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■, ■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	国内	社内報	評価
5.3.3.1.4	AI447010: Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴ C]BMS-650032 in healthy male subjects	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価
5.3.3.1.5	AI447030: Final Clinical Report. Open-label, Randomized, Single- and Multiple-dose, Cross-over Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Soft-capsule Formulation of Asunaprevir at 2 Dose Levels in Healthy Chinese and Caucasian Subjects Residing in the United States	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ ■■■■, ■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	海外	社内報	評価

5.3.3.2 患者における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	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.2.1	AI447002: Placebo-controlled, single ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and antiviral activity of BMS-650032 in subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1	[REDACTED], [REDACTED]	2008年1月 ～ 2008年7月	海外	社内報	評価
5.3.3.2.2	AI447004: Double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study to evaluate the antiviral activity and safety, tolerability, pharmacokinetics of BMS-650032 in subjects infected with hepatitis C virus genotype 1	[REDACTED], [REDACTED]	2009年1月 ～ 2009年12月	海外	社内報	評価

5.3.3.3 内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	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.3.1	AI447012: Multiple-Dose Pharmacokinetics of BMS-650032 in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects	[REDACTED], [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
5.3.3.3.2	AI447033: Open-Label, Parallel Group, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Asunaprevir in Subjects with Renal Function Impairment	[REDACTED], [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

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	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
------------	------	----	--------	---------------	-----	-----------

5.3.3.4.1	AI447007: Study to evaluate the effect of BMS-650032 on the pharmacokinetics of the CYP3A4 probe midazolam given orally in healthy subjects	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.2	AI447009: Open-label, randomized, multiple dose, drug-drug interaction study to assess the pharmacokinetics and safety of BMS-790052 and BMS 650032 co-administered in healthy subjects	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.3	AI447015: A Study of the Effect of Concomitant Administration of BMS-650032 on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and the Effect of a Light Meal Compared to a Standard Meal on the Pharmacokinetics of BMS-650032 in Healthy Subjects	■■■■■, ■■■■, and ■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.4	AI447014: Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of BMS-650032 in Healthy Subjects	■■■■■, ■■■■, and ■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.5	AI447018: Study to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of BMS-650032 in Healthy Subjects	■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.6	AI447019: Effect Of BMS-650032 On The Pharmacokinetics Of A Combined Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol And Norgestimate (Ortho Tri-Cyclen®) In Healthy Female Subjects	■■■■■, ■■■■, and ■■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.7	AI447020: Effect of Concomitant Administration of BMS-650032 on the Pharmacokinetics of Midazolam, Losartan, Omeprazole, Dextromethorphan, and Caffeine in Healthy Subjects by Administration of a Metabolic Cocktail	■■■■■, ■■■■, ■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内報	評価

5.3.3.4.8	AI447021: Open Label Study to Assess the Effect of BMS-650032 on the Single-Dose Pharmacokinetics of the P-gp Probe Substrate Digoxin in Healthy Subjects	██████████, ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.9	AI447032: A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence Study to Evaluate the Effect of Asunaprevir on the Pharmacokinetics of Escitalopram or Sertraline and to Evaluate the Effect of Escitalopram or Sertraline on Asunaprevir Pharmacokinetics in Healthy Subject	██████████, ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	評価
5.3.3.4.10	AI447039: Final Clinical Study Report: A Phase 1 Open-Label Study to Assess The Effect of Combination of Daclatasvir and Asunaprevir on The Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone Acetate in Healthy Female Subjects	██████████, ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	参考
5.3.3.4.11	AI447040: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Effect of the Combination of Daclatasvir and Asunaprevir on the Single-Dose Pharmacokinetics of the P-Glycoprotein Probe Substrate Digoxin in Healthy Subjects	██████████, ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	参考
5.3.3.4.12	AI447038: Final Clinical Study Report: A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study between Methadone and Asunaprevir, and between Buprenorphine/Naloxone and Asunaprevir	██████████, ██████████, ██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	海外	社内報	参考

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.5.1	End-of-Phase 2 Dose Selection Analysis for Dual/Triple/Quad Therapy including BMS-790052 (NS5A Inhibitor) and/or BMS-650032 (NS3 Inhibitor) and/or PegIFN Alfa and Ribavirin in HCV Patients		-	-	社内報	評価

5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic (PPK) Analysis for Asunaprevir (BMS-650032) in Japanese Subjects with Chronic Hepatitis C		-	-	社内報	評価
5.3.3.5.3	Exposure-Response Analysis for Asunaprevir (BMS-650032) and Daclatasvir (BMS-790052) in Japanese Hepatitis C Virus Infected Subjects		-	-	社内報	評価

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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.4.1.1	AI447025: A Randomized, Double-Blinded, Positive-Controlled, Placebo-Controlled, Parallel Group Nested-Crossover Study to Determine the Electrocardiographic Effects of BMS-650032 in Healthy Subjects		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
(該当なし)

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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1.1	AI447016: A Phase 2a/2b Study of BMS-650032 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection		2010年2月 ～ 2012年10月	海外	社内報	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2.1	AI447026: A Phase 3 Japanese Study of BMS-790052 plus BMS-650032 Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infected Subjects Who are Non Response to Interferon plus Ribavirin and Interferon Based Therapy Ineligible naive/intolerant	■■■■■■■■■■, ■■■■ ■■■■■■■■■■	2012年1月 ～2013年6月	国内	社内報	評価
5.3.5.2.2	AI447017: A Phase 2a study of BMS-790052 and BMS-650032 in Combination Therapy with Japanese Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C (HCV) virus Infection	■■■■■■■■■■, ■■■■ ■■■■■■■■■■	2010年4月～ 2012年5月	国内	社内報	評価
5.3.5.2.3	AI447011: Parallel, Open-Label, Randomized, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-790052 and BMS-650032 in Combination in Null Responders to Standard of Care Infected with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■	2009年12月～ 20■■年■■月 (データベ ースロック)	海外	社内報	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.3.1	SCE Appendix	Bristol-Myers Squibb Company	20■■年■■月	国内/海外	社内報	-
5.3.5.3.2	SCS Appendix	Bristol-Myers Squibb Company	20■■年■■月	国内/海外	社内報	-
5.3.5.3.3	Resistance Report	Bristol-Myers Squibb Company	-	国内/海外	社内報	-

5.3.5.4 その他の試験報告書
(該当なし)

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
(該当なし)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.5	臨床検査値の変動図	-	-	国内/海外	社内報	-

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
	Abbott RealTime HCV Genotype II in vitro reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay.	-	-	-	Abbott; Jun-2013.	-
	AI444089 Clinical study Report: Treatment patterns, tolerability issues, and treatment-related burden among patients with hepatitis C in Japan.	-	-	-	Bristol-Myers Squibb Company; 2013.	-
	Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1.	Akuta N, Suzuki F, Seko Y, et al.	-	-	Journal of Medical Virology. 2012; 84: 1097-1105.	-
	HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus pegIntron (Peginterferon alfa-2b)/ribavirin.	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.	-	-	61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010); 29-Oct to 02-Nov-2010; Boston, MA; Abstract 216.	-

	Response-guided therapy (RGT) with boceprevir (BOC) + peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1 was similar to a 48-wk fixed-duration regimen with BOC + P/R in SPRINT-2.	Bronowicki J, McCone J, Bacon BR, et al.	-	-	61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010); 29-Oct to 02-Nov-2010; Boston, MA; Abstract LB-15.	-
	Losartan is a Substrate of Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1.	Colleen Ann Flynn, Bruno A Hagenbuch and Gregory A Reed.	-	-	FASEB J. April 2010 24 (Meeting Abstract Supplement) 758.2	-
	Telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin improved rates of sustained virologic response (SVR) in "difficult-to-cure" patients with chronic hepatitis C (CHC): a pooled analysis from the PROVE 1 and PROVE 2 Trials.	Everson GT, Dusheiko GM, Ferenci P, et al.	-	-	60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009); 30-Oct to 01-Nov-2009; Boston, MA; Abstract 1565.	-
	Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance.	Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al.	-	-	Nature 2009; 461: 399-401.	-
	Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance.	-	-	-	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012.	-
	Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C.	Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al.	-	-	Cancer. 2002; 95: 331-339.	-
	Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al.	-	-	Journal of viral hepatitis. 2012; 19: e134-e142.	-

	Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs.	Ieiri I, et al.	-	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Jul;5(7):703-29	-
	Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis.	Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al.	-	-	Hepatology. 1999; 29(4): 1124-1130.	-
	The rs8099917 polymorphism when determined by a suitable genotyping method is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B.	Ito K, Higami K, Masaki N, et al.	-	-	J Clin Microbiol 2011; 49: 1853-1860.	-
	Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection.	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.	-	-	The New England Journal of Medicine. 2011; 364(25): 2405-2416.	-
	Natural History of Compensated Cirrhosis in the Child Pugh Class A Compared Between 490 Patients With Hepatitis C and 167 With B Virus Infections.	Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al.	-	-	Journal of Medical Virology. 2006; 78: 459-465.	-
	Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.	Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al.	-	-	Journal of Hepatology. 2012; 56: 78-84.	-
	Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis C with Glycyrrhizin [Stronger Neo-Minophagen C (SNMC)] for Preventing Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma.	Kumada H.	-	-	Oncology 2002; 62(suppl 1): 94-100.	-
	IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection.	Lagging M, Romero AI, Westin J, et al.	-	-	Hepatology 2006; 44: 1617-1625.	-

	Sustained viral response (SVR) rates in genotype 1 treatment-naïve patients with chronic hepatitis C (CHC) infection treated with vaniprevir (MK 7009), a NS3/4A protease inhibitor, in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for 28 days.	Manns MP, Gane EJ, Rodriguez-Torres M, et al.	-	-	Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010); 29 Oct to 02-Nov-2010; Boston, MA; Abstract 82.	-
	Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon alfa 2a or -alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: study C208.	Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al.	-	-	60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009); 30-Oct to 01-Nov-2009; Boston, MA; Abstract 194.	-
	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Moxifloxacin Dosage Forms: Implications for Blinding in Active-Controlled Cardiac Repolarization	Mason JW, Florian JA, et al.	-	-	J Clin Pharmacol. 2010; 94(1):1249-1259.	-
	Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.	-	-	The New England Journal of Medicine. 2009; 361: 580-593.	-
	PROVE 3 Final Results and 1-Year durability of SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis C genotype 1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy.	McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al.	-	-	60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009); 30-Oct to 01-Nov-2009; Boston, MA; Abstract 66.	-
	Influence of Chronic Hepatitis C Infection on Cytochrome P450 3A4 Activity Using Midazolam as an In Vivo Probe Substrate.	Morcos PN, Moreira SA, Brennan BJ, et al.	-	-	Eur. J Pharmacol. June 14, 2013, ePub ahead of print.	-
	Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More.	Pearlman BL, Traub N.	-	-	Clinical Infectious Diseases. 2011; 52(7): 889-900.	-
	Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.	Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al.	-	-	N Engl J of Med, 2011; 364:1195-1206.	-

	Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: Association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN- α 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.	Romero AI, Lagging M, Westin J, et al.	-	-	J Infectious Dis 2006; 194: 895-903.	-
	Ursodiol Use Is Possibly Associated with Lower Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus-Associated Liver Cirrhosis.	Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al.	-	-	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2005; 14(1): 164-169.	-
	Ethnic Variability in the Plasma Exposures of OATP1B1 Substrates Such as HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Kinetic Consideration of Its Mechanism.	Tomita Y, Maeda K, Sugiyama Y.	-	-	Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 94(1):37-51.	-
	U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2010. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23.	-	-	-	-	-
	U.S. Department of Health and Human Services-Food and Drug Administration-Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft Guidance, March 2010, Revision 1.	-	-	-	-	-
	United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Agents for Treatment. September 2010.	-	-	-	-	-
	United States Department of Health and Human Services. Advisory Committee Briefing Document for NDA 201-917 Telaprevir 375 mg tablets.	-	-	-	Available at www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252561.pdf - Accessed on 09-Jul-2013.	-

(添付せず)	United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Medical review for Telepravir (Incivek) New Drug Application:	-	-	-	Available at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000MedR.pdf - Accessed on 09-Jul-2013.	-
	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	Watanabe T, et al.	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 2009 Feb;328(2):652-62.	-
	World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet Number 164. July 2012.	-	-	-	http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/	-
	Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences.	Xie, HG et al.	-	-	Pharmacogenomics 2004;5(3):243-272	-
	Interferon Therapy Prolonged Life Expectancy Among Chronic Hepatitis C Patients.	Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al.	-	-	Gastroenterology. 2002; 123: 483-491.	-
	National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population.	Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y.	-	-	Intervirology. 2006; 49: 7-17.	-
	Telaprevir for retreatment of HCV infection.	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.	-	-	The New England Journal of Medicine. 2011; 364(25): 2417-2428.	-
	テラビック 添付文書 2013年3月改訂（第6版）	-	-	-	-	-
	ペガシス 添付文書 2011年9月改訂（第15版）	-	-	-	-	-
	ペグイントロン 添付文書 2012年11月改訂（第12版）	-	-	-	-	-
	レボートル 添付文書 2012年11月改訂（第16版）	-	-	-	-	-
(添付せず)	C型肝炎について（一般的なQ&A）	財団法人ウイルス肝炎研究財団.	-	-	http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syoudai44	-
	大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成23年（2011）人口動態統計（確定数）の概況	-	-	-	-	-

	優れた薬物療法のさらなる普及をめざしてーC型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察ー	長尾 由美子、佐田 道夫、鈴木 史雄等.	-	-	医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ 2006; 32.	-
	第18回全国原発性肝癌追跡調査報告（2004～2005）肝臓.	日本肝癌研究会追跡調査委員会.	-	-	2010; 51(8): 460-484.	-
	日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第1.1版）2013年8月	日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会.	-	-	-	-
(添付せず)	日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2011	日本肝臓学会.	-	-	-	-
	検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況に関する全国調査	日野 啓輔.	-	-	厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成19年度 分担研究報告	-
	わが国のC型肝炎の現状 日本の肝癌は、なぜ多いのか.	八橋 弘.	-	-	日本消化器病学会誌. 2004; 101: 578-584.	-
	平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン.	平成24年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班.	-	-	-	-