

バニヘップカプセル 150 mg 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 MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 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

MSD 株式会社

目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 品質及び非臨床試験の概略.....	4
1.5.2.1 品質に関する試験.....	4
1.5.2.2 非臨床試験.....	4
1.5.2.2.1 薬理試験.....	4
1.5.2.2.2 薬物動態試験.....	5
1.5.2.2.3 毒性試験.....	6
1.5.3 臨床試験の概略.....	6
1.5.3.1 第Ⅰ相試験.....	6
1.5.3.2 第Ⅱ相試験.....	7
1.5.3.3 第Ⅲ相試験.....	8
1.5.3.3.1 043試験（未治療例対象）.....	8
1.5.3.3.2 044試験（前治療再燃例対象）.....	9
1.5.3.3.3 045試験（前治療無効例対象）.....	10
1.5.3.3.4 国内第Ⅲ相試験の耐性変異ウイルスの評価.....	10
1.5.4 本邦におけるバニプレビルの申請.....	10

図一覧

	頁
図1.5: 1 開発の経緯図.....	12

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
b.i.d.	Twice-daily dosing	1日2回投与
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
PEG-IFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
q.d.	Once-daily dosing	1日1回投与
RVR	Rapid Viral Response	治療期4週時点の HCV RNA 陰性化
SVR ₂₄	Sustained Viral Response 24	投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化

1.5.1 起原又は発見の経緯

バニプレビルは、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (以下、米国本社) が C 型慢性肝炎治療薬として創製した経口抗ウイルス剤であり、HCV の非構造蛋白質3/4A (NS3/4A) プロテアーゼに可逆的に結合する大環状ペプチド構造の阻害薬である。

バニプレビルの臨床開発は、米国本社主導のもと2006年より開始した。本邦でのバニプレビルの臨床開発は、2007年から開始した。当初は臨床試験を海外と並行して進めてきたが、バニプレビルの血漿中曝露量が非日本人健康被験者よりも日本人健康被験者で高かったこと及び本剤の適応対象となる C 型慢性肝炎患者に対する当時の標準治療 (PEG-IFN/リバビリン併用療法) の承認用量が日本と海外で異なっていること等を総合的に勘案し、本邦での開発を単独で進めることとした。なお、本邦の臨床開発が先行したことから、バニプレビルの製造販売承認申請は本邦が世界初である。

バニプレビルの開発の経緯図を[図1.5: 1]に示す。

1.5.2 品質及び非臨床試験の概略

1.5.2.1 品質に関する試験

バニプレビルカプセルは、有効成分としてバニプレビルを150 mg 含有する軟カプセル剤 (液体充てんカプセル剤) として開発された[2.3.P.2 項]。

原薬であるバニプレビルの安定性試験として、長期保存試験 (-20°C) 24ヵ月間及び温度苛酷試験 (5°C) 6ヵ月間の結果が得られている。いずれの条件でも保存期間中に著しい分解は認められていない。本結果に基づき、本品のリテスト期間を-15°C 以下で24ヵ月と設定した[2.3.S.7 項]。

一方、製剤であるバニプレビルカプセルについては、市販品と同等の容器施栓系 (ポリ塩化ビニリデン製ブリスターに包装した後、アルミニウム袋に包装) を用いて実施した長期保存試験 (25°C/60%RH) 18ヵ月間、中間的保存試験 (30°C/65%RH) 12ヵ月間、加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。ゼラチンのゾル/ゲル転移温度を考慮し、長期保存試験及び中間的保存試験の結果に基づき、本剤の有効期間を室温で24ヵ月と設定した[2.3.P.8 項]。なお、本剤を冷蔵保存した場合にはカプセルが脆くなる可能性があるため、添付文書の取扱い上の注意にて、冷蔵保存しないことを注意喚起した。

継続中の長期保存試験の結果に基づき、今後、リテスト期間及び有効期間を延長する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

バニプレビルの非臨床薬理試験として、効力を裏づける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験を実施した。

効力を裏づける試験の *in vitro* 試験として、HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性及び

HCV レプリコンを用いた複製阻害をみた各試験において、バニプレビルは強力かつ選択的な HCV NS3/4A 阻害作用を示した。酵素阻害アッセイ及びレプリコンアッセイにおいて、バニプレビルは genotype 1由来の NS3/4A プロテアーゼを強力に阻害し、酵素阻害アッセイでの検討より、その阻害作用には可逆性が認められた。また、バニプレビルは R155位、A156位（A156S を除く）及び D168位の変異に対して阻害活性の低下を認めたが、他のプロテアーゼ阻害薬に対して耐性を獲得するような多くの変異型、すなわち V36位、T54位、V55位、Y56位、Q80位及び V170位のアミノ酸変異に対する効力を維持していた。HCV 感染チンパンジーにバニプレビルを7日間（5 mg/kg、1日2回）経口投与したところ、投与2日以内に血漿中ウイルス量が5 log IU/mL を超えて定量下限未満のレベルまで速やかに減少・維持され、その後、投与中止によりウイルス量のリバウンドがみられた。

副次的薬理試験において、バニプレビルは特異性の高い HCV NS3/4A 阻害薬であり、ヒトキモトリプシン阻害と比較して約31,000倍の選択性を示した。また、本薬はトリプシン並びに各種カテプシン及びエラスターゼに対して不活性であった（ $IC_{50} > 10 \mu M$ ）。各種酵素、受容体及びイオンチャネルの非標的分子への影響を検討したところ、バニプレビルはタキキニン NK_2 受容体にのみ IC_{50} 値で $10 \mu M$ 未満の弱い結合（ $K_i = 0.95 \mu M$ ）を示した。

安全性薬理試験として、バニプレビルの心血管系、呼吸系及び中枢神経系機能に及ぼす影響を *in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験で評価した。バニプレビルの hERG 電流阻害率は試験可能な（溶解性の限界及び膜安定性への影響）最高濃度である $30 \mu M$ において36%と低値であった（臨床 C_{max} の約370倍相当）。臨床推奨用量（300 mg を1日2回投与）での臨床 C_{max} 値の約11倍量に相当するバニプレビルを麻酔イヌに静脈内投与しても、又は約4倍量をテレメトリ埋め込み覚醒イヌに経口投与しても、投与に関連した心血管系への影響はみられなかった。バニプレビルをラットに最高 250 mg/kg（血漿中濃度：臨床 C_{max} の約9倍）投与しても、呼吸系及び神経系機能への影響はみられなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

バニプレビルの非臨床薬物動態試験として、バニプレビルの吸収、分布、代謝及び排泄を評価するため、主に非臨床毒性試験に用いた動物種（ラット、イヌ、マウス及びウサギ）による各種検討を実施した。

本薬の薬物動態は検討した動物種を通して類似しており、静脈内投与時のバニプレビルのクリアランスは中程度又は高値を示した。経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは低かった（12%以下）。検討したいずれの動物種及びヒトでも、バニプレビルの血漿蛋白結合率は高く（97.0%～99.5%）、血球への移行性は低かった。バニプレビルは肝臓に高い分布を示し、妊娠・授乳動物で胎盤通過性（ラット及びウサギ）及び乳汁移行性（ラット）が確認された。バニプレビルは主に酸化型代謝物及び未変化体として糞中に排泄され、ヒトで検出されたすべての代謝物が、動物でも検出された。*In vitro* の検討から、バニプレビルの酸化的代謝には主として CYP3A が関与し、肝取り込みには OATP1B1や OATP1B3の関与が認められた。バニプレビルは主要なヒト CYP 分子種及び UGT1A1に対する強力な可逆的阻害作用を示さなかったが、CYP3A には弱い時間依存的阻

害作用及び弱い誘導作用を示した。また、OATP1B1及び OATP1B3に対し、強い阻害作用が確認された (IC₅₀はいずれも0.3 µM)。

1.5.2.2.3 毒性試験

バニプレビルの非臨床における安全性評価として、遺伝毒性試験、単回及び反復投与毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験を実施した。

細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの小核試験を実施したところ、遺伝毒性は認められなかった。マウス小核試験の用量設定を目的として実施したマウスの単回経口投与用量設定試験では、2000 mg/kg を投与しても死亡は認められなかった。ラット及びイヌの単回投与毒性は、ラットでは最高750 mg/kg/日、イヌでは最高300 mg/kg/日を投与した反復投与毒性試験の初回投与後に評価されており、これら最高用量を投与しても死亡は認められなかった。反復投与毒性試験での最長の投与期間における無毒性量は、ラット (6ヵ月間) では120 mg/kg/日、イヌ (9ヵ月間) では15 mg/kg/日であった。これら無毒性量を投与したときの全身曝露量は、バニプレビルの1日臨床曝露量 [バニプレビルの臨床推奨用量 (1回300 mg を1日2回経口投与) を日本人患者に投与 (PEG-IFN α-2a 及びリバビリン併用投与) したときの AUC_{0-24 hr}] のそれぞれ8.3倍及び2.9倍に相当する。ラットでは2年間、rasH2トランスジェニックマウスでは6ヵ月間のがん原性試験を実施したところ、がん原性はみられなかった。ラット及びウサギの生殖発生毒性試験を実施したところ、ラットの受胎能試験では雄で体重増加量の減少が、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では母動物で体重及び摂餌量の減少並びに液状便が認められたが、受胎能、胚・胎児及び次世代への影響はみられなかった。

1.5.3 臨床試験の概略

本邦でのバニプレビルの臨床開発は、genotype 1かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して、バニプレビルが PEG-IFN 及びリバビリンとの併用下で有効性を示すとともに、十分な安全性及び忍容性を示すことを確認する目的で実施した。

1.5.3.1 第 I 相試験

バニプレビルの第 I 相試験は、2006年に非日本人を対象として開始され、健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び C 型慢性肝炎患者に対して投与が行われた。非日本人を対象とした試験では、バニプレビルを1650 mg まで単回経口投与及び1600 mg b.i.d.まで3日間反復経口投与 (第1日及び第2日では b.i.d.、第3日では q.d.) し、それぞれ1650 mg 単回経口投与及び1400 mg b.i.d.3日間反復経口投与まで忍容性が確認された。1600 mg b.i.d.3日間反復投与では、6例中3例が責任医師の判断で中止となっており、良好な忍容性は得られなかった。

C 型慢性肝炎患者を対象とした004試験では、25 mg b.i.d.~700 mg b.i.d.、125 mg q.d.及び600 mg q.d.で忍容性が認められ、25 mg b.i.d.を除くすべての用量において、少なくとも1測定時点で HCV RNA のベースラインからの平均減少量が3 log₁₀ IU/mL を上回った。029試験及び048試験では肝組

織の生検を実施し、肝臓中のバニプレビル濃度を測定した結果、バニプレビルの肝臓中濃度は血漿中濃度より高かった。

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験は2007年に開始され、日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（008試験）、日本人健康成人男性を対象とした反復経口投与並びに日本人健康中年男女及び健康高齢男女を対象とした単回経口投与試験（013試験）が行われた。これらの試験では、1000 mg 単回投与及び600 mg b.i.d. 7日間反復投与までの忍容性が確認された。

日本人健康成人では、バニプレビル1000 mg までの単回経口投与（008試験）で、用量比例性を上回る非線形血漿中薬物動態が認められた。また013試験では単回又は反復経口投与した際、200～600 mg の用量範囲でのバニプレビルの曝露量は、用量比例性を上回って増加した。人種間の薬物動態を比較したところ、日本人の血漿中曝露量は非日本人の約1～3倍であった。

さらに日本人健康成人男女を対象とした011試験では、臨床曝露より高いバニプレビル濃度（1650 mg 単回投与）でも QTc 間隔への影響はみられなかった。

内因性の変動要因は、中年者及び高齢者（本邦では013試験、海外では003及び010試験）並びに肝機能障害患者（海外005試験）で検討された。その結果、性差に臨床的に意味のある差はないが、加齢や肝機能障害の進行に伴い、血漿中曝露が増大する傾向が示された。

外因性の変動要因は、食事（本邦では049試験、海外では001、006、014及び032試験）及び薬物相互作用（本邦では034及び046試験、海外では010、020、024、025、026、030及び051試験並びに MK-3281の開発のために実施した006試験）が検討された。その結果、食事によるバニプレビルの血漿中薬物動態に臨床的に意味のある変動はみられなかった。薬物相互作用に関しては、バニプレビルは感受性の高い CYP3A 基質であり、OATP1B1及び1B3の基質でもあることが示され、強力な CYP3A 阻害薬、又は強力な OATP1B1及び1B3阻害薬との併用によりバニプレビルの血漿中濃度は臨床的に有意に上昇した。また、中等度以上の CYP3A 誘導薬との併用でバニプレビルの血漿中濃度が臨床的に有意に低下する可能性が示唆された。一方、バニプレビルは CYP3A に対し弱い阻害作用を示し、P-gp も阻害した。これらの基質で治療域の狭い薬物との併用には注意を要する。また、バニプレビルは OATP1B1、OATP1B3及び BCRP の阻害作用を示しており、これらの基質となる薬物との併用にも注意を要する。

1.5.3.2 第 II 相試験

非日本人で genotype 1 の C 型慢性肝炎患者を対象としたバニプレビルの第 II 相試験は、2008年に007試験が開始され、その後009試験が実施された。第 II 相試験では PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用にバニプレビルを上乗せして実施された。

007試験では、未治療の C 型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用下でバニプレビルを28日間投与し、有効性及び安全性を評価した。バニプレビルの用量は、600 mg q.d.、800 mg q.d.、300 mg b.i.d.、600 mg b.i.d.であった。主要評価項目である治療期4週時点での HCV RNA 陰性化（RVR）率は、いずれのバニプレビル投与群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった。また、治験薬投与期間中及び投与終了後14日間の安全性フォローアップ期間中に重篤な有害事象、死亡及びバニプレビルの投与中止に至る有害事象は認められず、忍容性が確

認められた[資料5.3.5.1.2: P007]。

009試験では、PEG-IFN 製剤及びリバビリンによる前治療が非奏効であった C 型慢性肝炎患者（無反応、部分反応、ブレイクスルー、再燃）を対象として、PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用下でバニプレビルを24週間又は48週間投与し、有効性と安全性を評価した。バニプレビルの用量は、300 mg b.i.d.（48週間）及び600 mg b.i.d.（24週間又は48週間）であった。主要有効性評価項目である投与終了後24週時点での HCV RNA 持続陰性化（SVR₂₄）率について、すべてのバニプレビル投与群はプラセボ群より有意に高かった。本試験でのバニプレビルの24週間又は48週間投与は、忍容可能であった[資料5.3.5.1.3: P009]。

日本人を対象としたバニプレビルの第Ⅱ相試験（016試験）は、2009年から実施された。なお、本試験の実施にあたっては、2008年11月4日の医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（#P1226）において、試験デザインの適切性を事前に協議した。その協議結果に基づき、治験実施計画書を作成した。

016試験では PEG-IFN 製剤及びリバビリンによる前治療で再燃した C 型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN α -2a 及びリバビリン併用下でバニプレビルを28日間投与した際の安全性及び忍容性並びに有効性を評価した。バニプレビルの用量は、100 mg b.i.d.、300 mg b.i.d.、600 mg b.i.d.であった。主要評価項目である RVR 率は、いずれのバニプレビル投与群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも $P < 0.001$ ）。また、100 mg b.i.d.群及び300 mg b.i.d.群と比較して600 mg b.i.d.群で胃腸障害の有害事象（悪心、嘔吐、便秘及び下痢）が多く発現したものの、概して忍容であった。本試験の主要評価期間である第1部期間中に（第42日まで）、バニプレビル投与群にブレイクスルー又は無効の基準に合致した症例はいなかった。第2部期間中に100 mg b.i.d.群の1例に再燃がみられたが、ウイルス耐性変異は認められなかった。また、薬物動態を探索的に検討したところ、用量比例性を上回る非線形血漿中薬物動態、及び反復投与による血漿中曝露の増大が認められた[資料5.3.5.1.4: P016]。

バニプレビルを300又は600 mg で1日2回28日間投与した際、バニプレビルの血漿中曝露量は、第1日及び定常状態のいずれでも、日本人患者[資料5.3.5.1.4: P016]の方が非日本人患者[資料5.3.5.1.2: P007]よりも高かった。

1.5.3.3 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、日本人の C 型慢性肝炎患者を対象として、2011年から3試験（043、044、045試験）が実施された。この3試験では SVR₂₄率を主要評価項目とした。なお、これらの試験の実施にあたっては、2010年12月14日の医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（#P1950）において、試験デザインの適切性を事前に協議した。その協議結果に基づき、治験実施計画書を作成した。

1.5.3.3.1 043試験（未治療例対象）

043試験では genotype 1の C 型慢性肝炎未治療患者を対象に、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンとの併用下でバニプレビルを投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験では、3つの投与群を設け、各評価項目についてバニプレビル投与群と対照群の比較を行った。3投与群の

投与薬剤は、1) PEG-IFN α -2b 及びリバビリン24週間投与と共にバニプレビル300 mg b.i.d.を12週間投与その後引き続きプラセボを12週間投与、2) PEG-IFN α -2b 及びリバビリン24週間投与と共にバニプレビル300 mg b.i.d.を24週間投与、3) PEG-IFN α -2b 及びリバビリン48週間投与と共にプラセボ24週間投与（対照群）である。なお、治療非奏効基準に合致した対照群の患者は、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの投与を中止し、再同意を取得後、非盲検のロールオーバー群に移行し、バニプレビル300 mg b.i.d.を含む3剤併用を24週間投与可能とした。本試験では少なくとも1つ以上のバニプレビル投与群における SVR₂₄率が対照群の SVR₂₄率を上回ることを主要仮説とした。

対照群の SVR₂₄率は55.1%であった。これに対して、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの2剤を24週間併用下でバニプレビルを投与した12週投与群及び24週投与群の SVR₂₄率は、それぞれ83.7%及び84.5%であり、両投与群とも対照群と比較して有意に高い有効性が認められた（12週及び24週投与群とも v.s. 対照群：P<0.001）。発現率の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率が30%以上）は、食欲減退、鼻咽頭炎、発熱、頭痛、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、倦怠感、血小板数減少、発疹、そう痒症、悪心、脱毛症、関節痛、嘔吐及び下痢であった。Tier 1（事前に規定した特に関心のある安全性評価項目）の胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢：以下胃腸障害）を除いたこれらの有害事象の発現率は、バニプレビル投与群及び対照群で同程度であった。胃腸障害の発現率は高いものの、大多数は軽度から中等度であり、治験を継続し、休薬又は処置薬により回復した。胃腸障害の重篤な有害事象は1例（12週投与群：嘔吐）のみであり、胃腸障害による治験薬投与中止は3例（12週投与群：嘔吐、24週投与群：下痢及び嘔吐、対照群：悪心）のみであった。これらの事象はいずれも中止後、回復した。以上より、未治療のC型慢性肝炎患者に対するバニプレビル（12週投与又は24週投与）、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤併用療法は、忍容可能な安全性を有することが示された。治療非奏効基準に合致した患者は、12週投与群で9例、24週投与群で10例であり、12週投与群の1例（ブレイクスルー）を除き全て再燃であった[資料5.3.5.1.5: P043]。

1.5.3.3.2 044試験（前治療再燃例対象）

044試験では genotype 1のC型慢性肝炎前治療再燃患者を対象に、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンとの併用下でバニプレビルを投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験ではPEG-IFN α -2b 及びリバビリンの24週間投与と共にバニプレビル300 mg b.i.d.を12週間又は24週間投与した。本試験では少なくとも1群のバニプレビル投与群が、既存対照の標準治療（PEG-IFN／リバビリンの48週間投与）による SVR₂₄率（20%）を上回ることを主要仮説とした。

バニプレビル12週投与群及び24週投与群の SVR₂₄率は、それぞれ92.0%及び96.2%であり、両投与群とも既存対照の20%を大きく上回り、有意に高い有効性が認められた（いずれの群も P<0.001）。また、12週投与群及び24週投与群との間に有害事象の種類や発現率に顕著な差は認められなかった。また、有害事象による投与中止例は1例（うつ病）が認められたが、投与中止後に軽快した。大多数の有害事象は治療を継続しながら管理可能であり、バニプレビル300 mg b.i.d.の12週間又は24週間投与は忍容であった。治療非奏効の基準に合致した患者は12週投与群2例及び24週投与群1例の計3例で、いずれも再燃であった。[資料5.3.5.2.1: P044]。

1.5.3.3.3 045試験（前治療無効例対象）

045試験では genotype 1 の C 型慢性肝炎前治療無効患者を対象に、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンとの併用下でバニプレビルを300 mg b.i.d.を24週間投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験ではバニプレビル投与群の SVR₂₄率を推定することを主要目的とした。

バニプレビルを投与した際の SVR₂₄率は、61.9%であり、前治療無効患者に対し、高い有効性が認められた。特に、IL28B minor SNP の患者及び前治療無反応患者に対する SVR₂₄率は、それぞれ 56.8%及び55.2%であり、既存の治療法で治療効果が不十分であった患者に対しても、有効性が認められた。また、有害事象による投与中止例は ALT 増加及び AST 増加の1例のみで中止後回復しており、大多数の有害事象は治療を継続しながら管理可能であり、バニプレビル300 mg b.i.d.の24週間投与は忍容であった。治療非奏効の基準に合致した患者は、38.1%（16/42例）であり、その内訳は、再燃14例、ブレイクスルー1例及びリバウンド1例であった[資料5.3.5.2.2: P045]。

1.5.3.3.4 国内第Ⅲ相試験の耐性変異ウイルスの評価

国内第Ⅲ相臨床試験での耐性変異ウイルスの評価から、バニプレビルによる治療非奏効には D168位の変異の関与が大きいことが示唆された。また、治療開始前に既に存在していた変異として多くみられたものは Y56、Q80及び V170位の変異であったが、これらはバニプレビル、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤治療の成果に顕著な影響を及ぼさなかった。

1.5.4 本邦におけるバニプレビルの申請

本邦では1992年以降、いわゆる難治性の「genotype 1かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法としてインターフェロン（IFN）単独投与、IFN と抗ウイルス剤リバビリンの24週間併用（IFN/リバビリン併用）投与、及びペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリンの48週間併用（PEG-IFN/リバビリン併用）投与が順に開発された。C 型慢性肝炎に対する治療法の改善により、HCV RNA 持続陰性化率は、「genotype 1かつ高ウイルス量」の未治療患者で40～50%まで上昇した（PEG-IFN/リバビリンの48週間併用療法）[資料5.4: 1]。2011年に、新しい作用機序を持つプロテアーゼ阻害剤として開発されたテラプレビルが製造販売承認され、PEG-IFN/リバビリンとの3剤併用療法により、未治療患者や前治療再燃患者に対する治療効果の改善がみられた。しかしながら、前治療無効患者の SVR₂₄率は約3割に留まり、依然として十分な治療効果が得られない患者も多く存在する[資料5.4: 2]、[資料5.4: 3]。一方、テラプレビルの3剤併用療法では、従来の PEG-IFN/リバビリンの2剤併用で見られる副作用に加え、発疹（まれに重篤な皮疹）、そう痒感、嘔気、下痢、ヘモグロビン値の低下、高尿酸血症及び血中クレアチニン増加（腎障害）といった副作用が認められている[資料5.4: 4]、[資料5.4: 1]。このように、C 型慢性肝炎は、徐々に肝硬変、肝癌へと進展する重篤な疾患にもかかわらず、医療ニーズは未だ十分満たされているとは言えず、優れた有効性及び安全性を有する新規薬剤の開発が急務である。

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験ではバニプレビルと PEG-IFN/リバビリンとの併用投与により、genotype 1の未治療例及び前治療再燃例で極めて高い SVR₂₄率の達成がみられ

た。また、これまで適切な治療法が存在しなかった前治療無効例に対して、61.9%の SVR₂₄率が示された。特に治療効果が得にくいとされていた IL28B minor SNP や前治療無反応の患者集団に対し50%を超える SVR₂₄率が示されたことは臨床的にも意義が大きいと考える。また、バニプレビルの3剤併用療法は従来の2剤併用療法と同様に忍容可能であり、安全性プロファイルも臨床的に許容可能なものであった。

よって、本邦では genotype 1による C型慢性肝炎を適応症としてバニプレビルの製造販売承認申請を行うこととした。

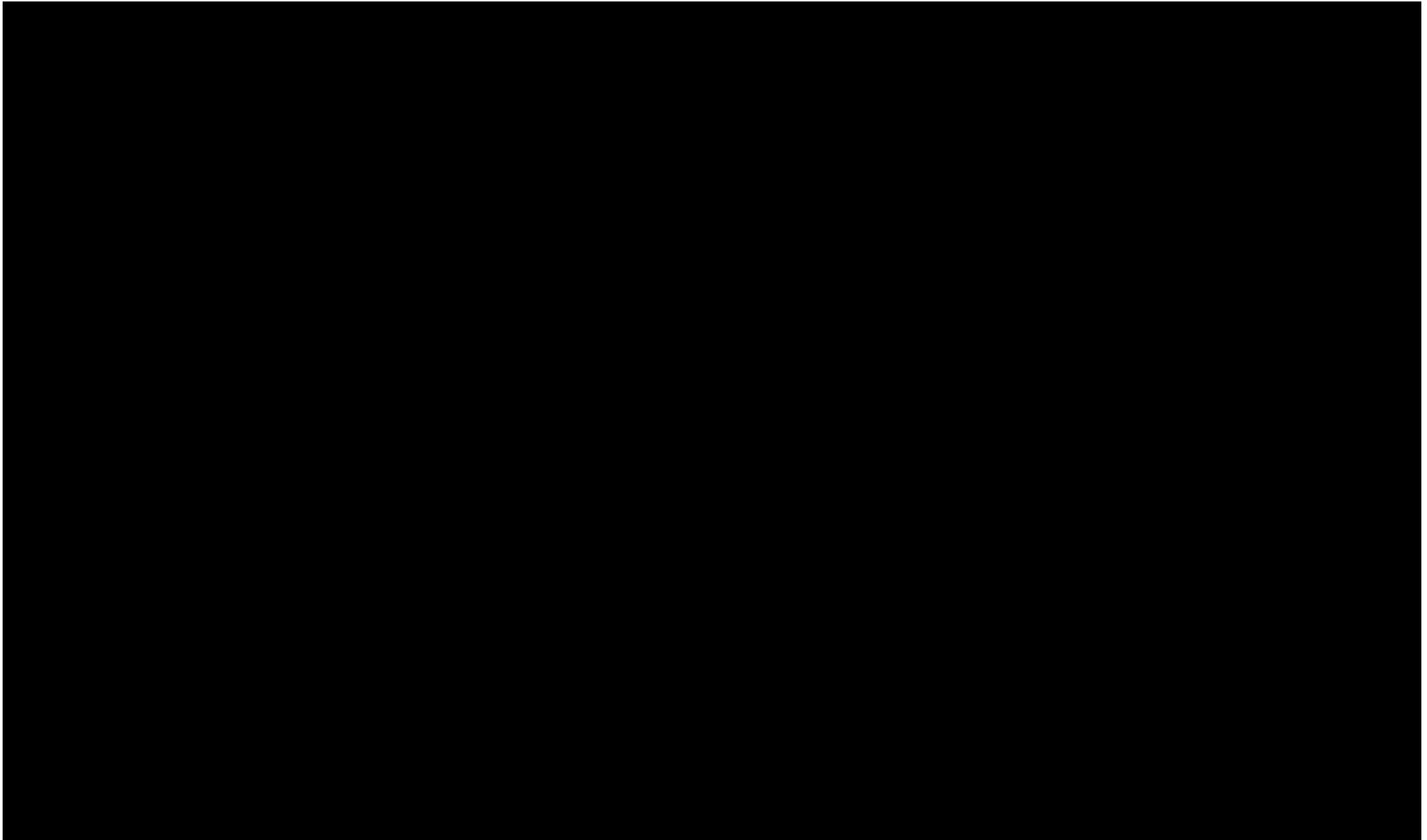


図 1.5: 1 開発の経緯図



図 1.5: 1 開発の経緯図（続き）

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

1.6.1. 外国における使用状況等

2013年12月現在、バニプレビルが承認されている国、並びに製造販売承認を申請中の国はない。

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。

MSD 株式会社

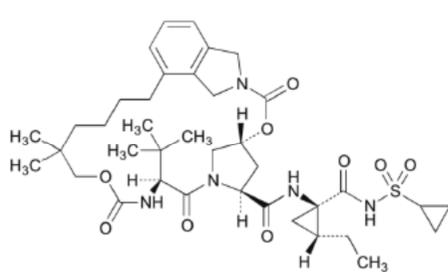
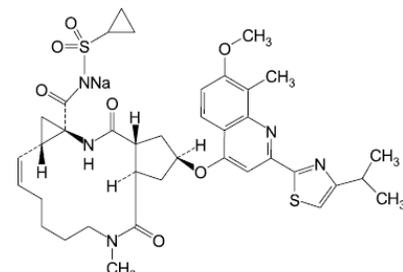
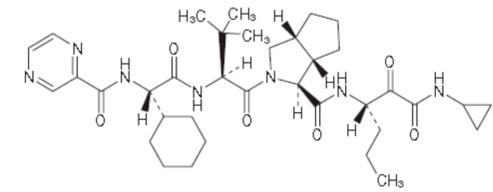
1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるバニプレビル並びにその同種同効品としてシメプレビル（ソブリアード[®]カプセル）及びテラプレビル（テラビック[®]錠）の添付文書の概要を[表1.7: 1]に示す。また、C型慢性肝炎の治療に対して本剤と併用される、ペグインターフェロン アルファ-2b（ペグイントロン[®]皮下注用）とリバビリן（レベトール[®]カプセル）の添付文書の概要を[表1.7: 2]に示す。

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧 (バニプレビル、シメプレビル及びテラプレビル)

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
販売名	バニヘップ®カプセル150 mg	ソブリアード®カプセル100 mg	テラビック®錠250 mg
会社名	MSD 株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	-	2013年9月27日	2011年9月26日
規制区分	-	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	長円形のカプセル、1カプセル中にバニプレビルとして150 mg を含有。	1号硬カプセル、1カプセル中シメプレビルナトリウム102.93 mg (シメプレビルとして100 mg) を含有。	素錠、1錠中テラプレビルとして250 mg を含有。
効能・効果	セログループ1 [ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)] の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者	セログループ1 [ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)] の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者	セログループ1 [ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)] の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。 (2) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 LogIU/mL 以上に相当することを確認すること。 (3) インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。	1 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎であることを確認すること。 2 未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 Log IU/mL 以上に相当することを確認すること。 3 インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。	(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。

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	パニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
用法・用量	<p>本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。</p> <p>1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはパニプレビルとして1回300 mg を1日2回、12週間経口投与する。</p> <p>2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合： 通常、成人にはパニプレビルとして1回300 mg を1日2回、24週間経口投与する。</p>	<p>通常、成人にはシメプレビルとして100 mg を1日1回経口投与し、投与期間は12週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用すること。</p>	<p>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。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。）</p> <p>(2) 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は、3剤併用投与で治療を開始する。本剤を血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる2剤併用投与を実施すること。本剤をインターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合、24週間3剤併用投与を実施すること。なお、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、24週間を超えて併用投与した際の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、潜在的に又は新たに誘発された薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるので、治療中止を考慮すること。</p> <p>(4) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。なお、白血球数、好中球数、血小板数については以下の(5)を参</p>	<p>1) 本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用するが、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンによる2剤併用投与を実施すること。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初期の治療効果に応じて、この2剤併用投与を更に24週間投与することを考慮する。ただし、本剤と併用する場合、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンの総投与期間は48週を超えないこと。</p> <p>3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため、治療中止を考慮すること。</p> <p>4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止した場合には、本剤の投与を再開しないこと。</p> <p>5) ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量</p>	<p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(3) 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合には、3剤併用投与で治療を開始し、本剤投与終了後、引き続きペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる2剤併用を実施する。なお、本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは24週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>(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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	パニプレビル					シメプレビル			テラプレビル																																																																								
照すること。 (5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm ³ 以上又は好中球数が1,500/mm ³ 以上、血小板数が100,000/mm ³ 以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を中止すること。	<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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">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> </tbody> </table>					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	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	調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。			<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>(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。</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>12 g/dL 未満に減少</td> <td>200 mg 減量 : 1,000 mg/日投</td> <td colspan="2">用量変更なし</td> </tr> </tbody> </table>				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	用量変更なし	
	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	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																																																																															
	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	用量変更なし																																																																															
*、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の減量時用量																																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重 (kg)</th> <th colspan="3">第1段階 (1.0µg/kg)</th> <th colspan="3">第2段階 (0.5µg/kg)</th> </tr> <tr> <th>投与量 (µg)</th> <th>使用バイアル</th> <th>液量 (mL)</th> <th>投与量 (µg)</th> <th>使用バイアル</th> <th>液量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>35~45</td> <td>40</td> <td>50µg/</td> <td>0.4</td> <td>20</td> <td>50µg/</td> <td>0.2</td> </tr> </tbody> </table>					体重 (kg)	第1段階 (1.0µg/kg)			第2段階 (0.5µg/kg)			投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)	投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)	35~45	40	50µg/	0.4	20	50µg/	0.2																																																									
体重 (kg)	第1段階 (1.0µg/kg)			第2段階 (0.5µg/kg)																																																																													
	投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)	投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)																																																																											
35~45	40	50µg/	0.4	20	50µg/	0.2																																																																											

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル							シメプレビル	テラプレビル						
	46~60	50	0.5mL 用	0.5	25	0.5mL 用	0.25			与の場合は 400 mg 減量					
	61~75	70	100µg/ 0.5mL 用	0.35	35		0.35		10 g/dL 未満に 減少	200 mg 減量					
	76~90	80		0.4	40		0.4								
	91~ 120	100		0.5	50		0.5		8.5 g/dL 未満 に減少	投与中止	投与中止	投与中 止			
									<p>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。</p> <p>(8) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が 4,000/mm³ 以上又は好中球数が 1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を中止すること。</p>						
								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						

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	パニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
			<p>(9) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未滿、好中球数が2,000/mm³未滿あるいは血小板数が120,000/mm³未滿の患者、高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので、投与開始から2週間は原則入院させること。</p>
警告	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>(1) 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。</p> <p>(2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること。なお、本剤は皮膚科医と連携して使用すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する機会が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。 2) 重篤な皮膚障害、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。発熱、水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、結膜炎等の眼病変、顔面や四肢等の腫脹、リンパ節腫脹、又は全身倦怠感 3) 投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるため患者の状態を十分観察すること。

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
禁忌	<p>(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh C) のある患者 [バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)</p> <p>(3) 下記の薬剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、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、コビススタット含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、シクロスポリン、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、エルトロンボパグ</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) エファビレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことのある患者</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(5) 下記の薬剤を使用中の患者 (「相互作用」の項参照)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 抗不整脈薬のうち次の薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩 2) 麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤 ロバスタチン (国内未承認)、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物 4) PDE5阻害剤のうち次の薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物、シルденаフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合)、タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合) 5) その他 ピモジド、トリアゾラム、アルフゾシン (国内未承認)、プロナンセリン、コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合)、リファンピシン
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(2) 中等度の肝機能障害患者 [バニプレビルの血中濃度が上昇することがある。] (「薬物動態」の項参照)</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) 血中総ビリルビンが高値の患者 [血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている (「重要な基本的注意」の項参照)。]</p> <p>2) 中等度以上の肝機能障害患者 [C_{max} 及び AUC が上昇することが報告されている (「薬物動態」の項参照)。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者</p> <p>(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) が発現したことのある患者 [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。]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者 [腎機能障害の悪化を来すこ</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	パニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
			<p>とがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(6) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL 未満、好中球数が2,000/mm³未満あるいは血小板数が120,000/mm³未満の患者及び女性 [投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(10) アレルギー素因のある患者</p> <p>(11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(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)</p> <p>(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</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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) 及びリバビル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、以下の(2)及び(3)の注意及び副作用を含めて必ず確認すること。</p> <p>(2) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の血液検査は、投与前及び投与開始8週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度定期的に実施すること。</p> <p>(3) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、及びリバビルンと併用投与するため、各製品の添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。</p> <p>2) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b (遺伝子組換え) 及びリバビルンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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) 及びリバビル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。</p> <p>(2) 本剤の使用にあたっては、患者に本剤の有効性及び危険性 (本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用、その他の副作用の発現頻度等) を十分説明し、特にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビル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</p>	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
	<p>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。躁状態、攻撃的行動が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。</p>	<p>3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
			<p>るので、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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(9) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について、患者及びその家族に十分説明し、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p>(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。</p>
<p>3. 相互作用 バニプレビルは主に CYP3A によって代謝される。また、バニプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>3. 相互作用 シメプレビルは主に CYP3A により代謝される。シメプレビルはトランスポーター [P-糖蛋白 (P-gp)、OATP1B1] の基質であり、また、CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 を阻害する。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p>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。</p>	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル			シメプレビル			テラプレビル		
	(1) 併用禁忌 (併用しないこと)			1) 併用禁忌 (併用しないこと)			(1) 併用禁忌 (併用しないこと)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	リファンピシン (リファジン)	併用初期に肝トランスポーターの阻害によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。 また、併用継続により代謝酵素が誘導され、併用初期よりもバニプレビルの血中濃度が低下するおそれがある。	リファンピシン併用中はOATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは反復投与によりCYP3A誘導作用を発現するためバニプレビルの代謝が亢進される。	エファビレンツ ストックリン リファンピシン リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強いCYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	キニジン硫酸塩 水和物 (硫酸キニジン) 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。
	リファブチン (ミコブティン) カルバマゼピン (テグレトール) フェニトイン (アレビアチン) フェノバルビタール (フェノバル) 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	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。	これら薬物あるいは食品のCYP3A誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。				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。
	コビススタット含有製剤	併用によりバニプレビルの血中	これら薬物のCYP3Aに対す						

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル		シメプレビル	テラプレビル	
(スタリビルド) インジナビル (クリキシバン) イトラコナゾール (イトリゾール) リトナビル (ノービア) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ネルフィナビル (ビラセプト) サキナビル (インビラーゼ)	濃度が上昇するおそれがある。 バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	る阻害作用により、バニプレビルの代謝が抑制される。		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。
	シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル) アタザナビル (レイアタツ) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) エルトロンボパグ (レボレード)	併用によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物のOATP1B1及び／又はOATP1B3阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。		ロバスタチン (国内未承認) シンバスタチン (リポバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 ¹⁾ (リピトール、カデュエット)
				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денаフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合) (レバチオ) タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合) (アドシルカ)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧や不整脈を起こすおそれがある。
				プロナンセリン (ロナセン)	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するお

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル		シメプレビル			テラプレビル			
		は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。		き、本剤150mg 1日1回単独投与したときと比して、本剤のAUCが2.6倍に上昇した。		ールナトリウムフェニトイン	200mg 1日2回17日間と本剤750mg 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。	CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	
	タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン フェンタニル ピモジド キニジン	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。これら薬物と併用する際は、慎重に投与すること。また、これら薬物の添付文書を参照すること。	バニプレビルのCYP3A阻害作用により、これら薬物の代謝が抑制される。	ミルクシスル(マリアアザミ)含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。				
	ジゴキシン	本剤の併用はジゴキシンの血中濃度を上昇させるおそれがある。ジゴキシンと併用する際は、慎重に投与すること。また、ジゴキシンの添付文書を参照すること。	バニプレビルのP-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの腸管での排出が抑制され、血中濃度が上昇する。	他のHIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンブレナビル ロピナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する。もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。	デキサメタゾン(全身投与)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンのCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	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 バルサルタン オルメサルタン テルミサルタン レバグリニド エゼチミブ メトトレキサート	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	バニプレビルはOATP1B1、OATP1B3及びBCRPを阻害する可能性がある。	他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン ネビラピン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	セイヨウオトギリソウ(St.John's wort、セント・ジヨーンズ・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。
				セイヨウオトギリソウ	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が		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	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル			シメプレビル			テラプレビル		
ミトキサントロン イリノテカン イマチニブ ラパチニブ フェキソフェナジン グリベンクラミド ナテグリニド グレープフルーツジュース				(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。				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。
				デキサメタゾン (全身性)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		イトラコナゾール ケトコナゾール ⁴⁾ ポサコナゾール (国内未承認) クラリスロマイシン エリスロマイシン エチルコハク酸エステル テリスロマイシン トロレアンドマイシン (国内未承認)	本剤750 mg とケトコナゾール400 mg を単回併用したとき、本剤の AUC が62%上昇した。本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とこれらの薬剤を併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。これらの薬剤は CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
	グレープフルーツジュース	バニプレビルの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤服用中はグレープフルーツジュースの摂取を避けさせること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A に対する阻害作用により、バニプレビルの代謝が抑制される。	エリスロマイシン	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。本剤150mg 1日1回とエリスロマイシン500mg 1日3回を併用したとき、本剤の AUC が7.5倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は1.9倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。	ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある。本剤とボリコナゾールを併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	ボリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。ボリコナゾールは CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
				シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇する。シクロスポリンの用量調節は必要としないが、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A (4) 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	アルプラゾラム 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	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの
			シルデナフィ	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するお					

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル		テラプレビル		
		タダラフィル	それがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。		用したとき、アルプラゾラムのAUCが35%上昇した。	薬剤の代謝が阻害される。
		トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。		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。	
		アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身性) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血中濃度をモニタリングすること。		プレドニゾン(全身投与) メチルプレドニゾン(全身投与)	
		シンバスタチン アトルバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤のOATP1B1阻害作用及び/又はCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。	フルチカゾンブ ロピオン酸エステル ブデソニド	
		ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤のOATP1B1阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。	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	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル		テラプレビル			
		<p>アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル</p>	<p>これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。</p>	<p>本剤の CYP3A4阻害作用及び/又は P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。</p>		<p>参照) 併用する場合には、血中濃度のモニタリングを行い、必要に応じて減量等の処置を行うこと。腎障害等の副作用の発現に注意すること。</p>	
		<p>ジゴキシン</p>	<p>ジゴキシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。</p>	<p>本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの排出が阻害される。</p>	<p>リドカイン塩酸塩 (全身投与)</p>	<p>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。</p>	
		<p>タクロリムス</p>	<p>タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすること。</p>	<p>機序不明</p>	<p>シルдена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)</p>	<p>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。</p>	
					<p>アムロジピンベシル酸塩¹⁾ ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル塩酸塩</p>	<p>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。</p>	
					<p>ボセンタン水和物</p>	<p>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。</p>	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル		
			<p>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)</p>	<p>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。</p>	
			<p>サルメテロールキシナホ酸塩</p>	<p>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。</p>	
			<p>ゾルピデム酒石酸塩⁵⁾</p>	<p>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。</p>	機序不明
			<p>メサドン⁷⁾</p>	<p>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。</p>	
			<p>エチニルエストラジオールノルエチステロン⁸⁾</p>	<p>本剤750 mg 1日3回とエチニルエストラジオール0.035 mg及びノルエチステロン0.5 mg 1日1回を21日間併用したとき、エチニルエストラジオールのAUCが28%低下した。</p>	
			<p>エスシタロプラム⁹⁾</p>	<p>本剤750 mg 1日3回14日間とエスシタロプラム10 mg 1日1回を7日間併用したとき、エスシタロ</p>	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル	
				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⁾	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。 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

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル	
				<p>物/リトナビル 700/100 mg 1日2回 20日間と本剤 750 mg 1日3回10日 間を併用したとき、 アンプレナビル及 び本剤の AUC がそ れぞれ47%、32%低 下した。 ロピナビル/リトナ ビル400/100 mg 1日 2回20日間と本剤 750 mg 1日3回10日 間を併用したとき、 本剤の AUC が54% 低下した。</p>
			エファビレンツ ²⁾	<p>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。</p> <p>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。</p>
			エトラビリン リルピビリン	<p>エトラビリン 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。リルピビリン 25 mg 1日1回11日 間と本剤750 mg 1 日3回18日間を併用 したとき、リル ピビリンの AUC が 78%上昇した。</p> <p>本剤の血中濃度 減少には、エト ラビリンの肝薬 物代謝酵素への 関与が考えられ るが機序不明。 リルピビリンの 血中濃度上昇に は、本剤の肝薬 物代謝酵素への 関与が考えられ るが機序不明。</p>
			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	<p>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</p> <p>機序不明</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	パニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
			<p>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。</p>
	<p>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第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象となった288例中287例（99.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱211例（73.3%）、好中球減少146例（50.7%）、頭痛127例（44.1%）、白血球減少123例（42.7%）、悪心96例（33.3%）、ヘモグロビン減少95例（33.0%）、血小板減少92例（31.9%）、倦怠感91例（31.6%）、脱毛症91例（31.6%）、そう痒症90例（31.3%）、発疹90例（31.3%）であった。</p> <p>本剤を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した際の副作用は以下のとおりである。なお、副作用の発現頻度は、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3剤併用の3試験のデータを統合して算出した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 血液障害（血小板減少（31.9%）、好中球減少（50.7%）、白血球減少（42.7%））：血球数減少が報告されているため、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。 貧血（21.9%）、ヘモグロビン減少（33.0%）：貧血、ヘモグロビン減少が報告されているため、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行 	<p>4. 副作用 C型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（全投与期間）における安全性評価対象症例436例中426例（97.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。本剤の副作用は、発疹203例（46.6%）、そう痒症105例（24.1%）、血中ビリルビン増加97例（22.2%）、便秘29例（6.7%）、光線過敏性反応8例（1.8%）であった。（承認時）</p> <p>1) 重大な副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 敗血症（頻度不明*） 易感染性となり、重篤な感染症を誘発し敗血症に至ることがあるので、定期的な血液検査を実施する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。 脳出血（頻度不明*） 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。 貧血（0.2%）**：貧血があらわれることがある 	<p>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）</p> <p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満）、多形紅斑（1%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
	<p>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。</p> <p>3) うつ病 (2.1%) : うつ病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、自殺念慮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。</p>	<p>ので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 多形紅斑 (0.2%) **: 多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>* : 国内自発報告のため頻度不明とした。 ** : 頻度は3剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す。</p>	<p>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。</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8) 失神、せん妄 (1%未満)、意識消失 (頻度不</p>

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
			<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>12) 自己免疫現象(頻度不明)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候(甲状腺機能異常、甲状腺炎、溶血性貧血、関節リウマチ等)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル		シメプレビル				テラプレビル			
							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			2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
	5%以上	1%以上5%未満	本剤をペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又は2b(遺伝子組換え)及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				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。			
全身症状	発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒、口渇		10%以上	5%以上10%未満	5%未満	頻度種類	5%以上	5%未満	頻度不明
血液	ヘマトクリット減少、赤血球数減少	リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血					皮膚	発疹(38.6%)、脱毛症(34.8%)、薬疹、そう痒症、紅斑	湿疹、皮膚乾燥、多形紅斑、中毒性皮膚疹、蕁麻疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚剥脱、丘疹、乾皮症、ざ瘡、剥脱性皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、脂漏性皮膚炎、頭部粗糠疹、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、感染性表皮皮膚腫、毛包炎、膿疱	
消化器	悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患	胃腸障害		便秘					
			肝胆道系障害	血中ビリルビン増加						
			皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応				
			臨床検査		高ビリルビン血症	AI-P増加				
皮膚	脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	薬疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染								
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、								

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル			シメプレビル	テラプレビル		
		常、不眠症	退屈感				疹、皮下組織膿瘍、感染性囊腫、せつ、帯状疱疹、皮膚乳頭腫
循環器			高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動		血液	貧血 (91.0%)、白血球数減少 (71.5%)、血小板数減少 (65.9%)、好中球数減少	溶血性貧血、好中球減少症、血小板減少症、好酸球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、リンパ球数減少、好塩基球数減少、単球数増加、リンパ球数増加、白血球数増加、白血球分画異常、APTT短縮、リンパ節症
肝臓	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加		AST (GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、肝機能異常		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
腎臓及び尿路			膀胱炎、頻尿、腎結石症		精神・神経系	頭痛 (35.6%)、不眠症 (30.3%)、味覚異常、浮動性めまい、感覚鈍麻	不安、不安障害、落ち着きのなさ、感情不安定、感情障害、精神障害、うつ病、抑うつ症状、気力低下、失神、意識消失、不快気分、体位性めまい、傾眠、味覚減退、錯感覚、頸腕症候群、振戦、知覚過敏、片頭痛、嗅覚錯誤、構語障害、末梢性ニューロパチー、注意力障害、単神経炎、アカシジア
筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛		筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛		消化器	食欲減退 (42.3%)、嘔吐、下痢、悪心、腹部不快	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
呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛		気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感				
内分泌			血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎				
眼			眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物				
耳			耳鳴、回転性めまい				
代謝			高尿酸血症				
その他	注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、体重減少、食欲減退、血中カルシウム減少、血中リン減少		注射部位皮膚炎、注射部位腫脹、歯肉炎、咽頭炎、血中 LDH 増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、細胞マーカー増加、低カリウム血症、総蛋白減少				膝炎 ^{注)} 、腹水

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル	
				感、口内炎、便秘、上腹部痛、口渇 痛、歯肉炎、歯肉痛、歯肉出血、歯周炎、歯髓炎、齲齒、歯痛、口の錯感覚、口内乾燥、逆流性食道炎、心窩部不快感、胃炎、腹痛、消化不良、おくび、胃腸炎、胃腸障害、腹部膨満、硬便、血便排泄、過敏性腸症候群、痔核、直腸しぶり、肛門びらん、肛門そう痒症、肛門周囲痛
			肝臓	血中ビリルビン増加、IV型コラーゲン上昇、LDH上昇 肝障害、肝酵素上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 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

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル			
			呼吸器	咳嗽	鼻咽喉炎、咽喉炎、副鼻腔炎、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、鼻出血、鼻痛、扁桃炎、口腔咽喉不快感、口腔咽喉痛、痰貯留、上気道の炎症、気管支炎、労作性呼吸困難、呼吸困難、喘息	胸水
			内分泌		甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、TSH 低下、TSH 上昇、甲状腺機能検査異常、FT ₃ 低下、血中黄体形成ホルモン増加	
			眼		霰粒腫、麦粒腫、眼瞼炎、マイボーム腺機能不全、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、角膜障害、結膜炎、結膜出血、アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、硝子体浮遊物、網膜滲出物、網膜症、網膜出血、一過性黒内障、眼の異常感、眼乾燥、霧視、羞明、眼痛、眼精疲労、視力障害、複視	
			耳		中耳炎、外耳炎、耳下腺炎、回転性めまい、耳不快感、耳鳴、耳痛、耳そう痒症、耳管狭窄	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、	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	

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル				
				血中トリグリセリド増加	加、血中ブドウ糖減少、尿中ブドウ糖陽性		
			その他	ヒアルロン酸増加 (50.6%)、注射部位紅斑、注射部位反応、血中リン減少、血中カリウム減少	足白癬、爪真菌症、癬風、インフルエンザ、細菌性膣炎、膣感染、膣炎、電解質失調、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、不正子宮出血、月経障害、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位乾燥、体重減少、総蛋白減少、血中電解質減少、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中クロール減少、血中アルブミン減少、血中コリンエステラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、腓	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 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 国内臨床試験において、高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用投与した経験はない。一般に高齢者では生理機能が低下していること、また、海外臨床試験において、65歳以下の患者と比較し、高齢者において、貧血、浮動性めまい、味覚異常、頻尿、気管支炎等の発現率が高かったことから、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。				
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しな	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a又は2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[本剤はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用す				

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
	<p>いこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。動物実験（ラット及びウサギ）で、バニプレビルの催奇形性作用は認められていないが、胎盤を通過することが報告されている。]</p> <p>(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、バニプレビルを投与した親動物から授乳された児（離乳前及び離乳後）に毒性は認められていないが、乳汁中に移行することが報告されている。]</p>	<p>使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]</p> <p>本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量（臨床曝露量より低い）では、催奇形性は認められなかった。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量（曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等）から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量（母動物）で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。</p> <p>2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。]</p>	<p>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。]</p> <p>(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。]</p>
<p>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。]</p>		<p>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。）</p>	<p>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。）</p>
		<p>8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与に関するデータは限られている。健康成人に1日1回400mgを5日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に600mg 単回投与及び1日1回400mgを5日間反復投与した場合又はC型慢性肝炎患者に1日1回200mgを4週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。</p>	<p>8. 過量投与 海外臨床試験において本剤1,875mg を1日3回投与したときに QT 延長が報告されているので、過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は、心電図異常や電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症など）の発現に注意すること。特に、先天性 QT 延長症候群の患者や、家族に先天性 QT 延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避けることが望ましい。</p>
		<p>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</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲</p>

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

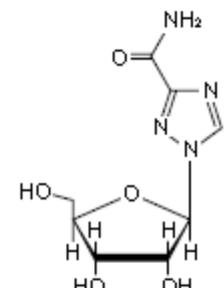
1.7同種同効品一覧表

一般的名称	バニプレビル	シメプレビル	テラプレビル
		するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
		10.その他の注意 本剤は <i>in vitro</i> 試験で光毒性を示したとの報告がある。	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	-	平成26年7月改訂（第2版）	平成26年6月改訂（第11版）
備考	申請薬剤	-	-

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤
1.7同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧 (ペグインターフェロンアルファ-2b、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50µg/0.5mL用・100µg/0.5mL用・150µg/0.5mL用	レベトール®カプセル200mg								
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社								
承認年月日	2004年10月22日	2001年11月21日								
再審査年月日	-	再審査結果：2010年12月24日								
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方箋医薬品								
化学構造式	H ₃ C- (O-CH ₂ CH ₂) _n -OCO-Interferon alfa-2b									
剤型・含量	注射剤 (バイアル) <table border="1" data-bbox="492 829 1030 989"> <tr> <td colspan="2">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) の含有量</td> </tr> <tr> <td>50µg/0.5mL 用</td> <td>74µg</td> </tr> <tr> <td>100µg/0.5mL 用</td> <td>148µg</td> </tr> <tr> <td>150µg/0.5mL 用</td> <td>222µg</td> </tr> </table>	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) の含有量		50µg/0.5mL 用	74µg	100µg/0.5mL 用	148µg	150µg/0.5mL 用	222µg	硬カプセル剤、1カプセル中リバビリンとして200 mg を含有。
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) の含有量										
50µg/0.5mL 用	74µg									
100µg/0.5mL 用	148µg									
150µg/0.5mL 用	222µg									
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・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	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。								

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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																																																									
	<p>であることを確認すること。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>																																																									
<p>用法・用量</p>	<p>1. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として1回1.5 µg/kgを週1回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="1256 608 1939 751"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kgを超え80kg以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kgを超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL以上の患者</p> <table border="1" data-bbox="1256 938 1939 1082"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kgを超え80kg以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kgを超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満の患者</p> <table border="1" data-bbox="1256 1134 1939 1278"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg以下</td> <td>400mg</td> <td>200mg</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>60kgを超え80kg以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kgを超える</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg以下	600mg	200mg	400mg	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg以下	600mg	200mg	400mg	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg以下	400mg	200mg	200mg	60kgを超え80kg以下	600mg	200mg	400mg	80kgを超える	800mg	400mg	400mg
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60kg以下	600mg	200mg	400mg																																																								
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg																																																								
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg																																																								
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60kg以下	600mg	200mg	400mg																																																								
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg																																																								
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg																																																								
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60kg以下	400mg	200mg	200mg																																																								
60kgを超え80kg以下	600mg	200mg	400mg																																																								
80kgを超える	800mg	400mg	400mg																																																								

パニプレビル カプセル剤

1.7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																																																																																																			
用法・用量 に関連する 使用上の注 意	<p>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。</p> <p style="text-align: center;">C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>35～45</td> <td>60</td> <td rowspan="3">100µg/0.5mL 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">150µg/0.5mL 用</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>91～120</td> <td>150</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>35～45</td> <td>40</td> <td rowspan="3">50µg/0.5mL 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">100µg/0.5mL 用</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>91～120</td> <td>100</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え80kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg を超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始前の ヘモグロビン濃度</th> <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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">14g/dL 以上</td> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え80kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg を超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">14g/dL 未満</td> <td>60kg 以下</td> <td>400mg</td> <td>200mg</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え80kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)	35～45	60	100µg/0.5mL 用	0.3	46～60	80	0.4	61～75	100	0.5	76～90	120	150µg/0.5mL 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	50µg/0.5mL 用	0.4	46～60	50	0.5	61～75	70	0.35	76～90	80	100µg/0.5mL 用	0.4	91～120	100	0.5	患者の体重	リバビリンの投与量			1日投与量	朝食後	夕食後	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg	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	14g/dL 以上	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg	14g/dL 未満	60kg 以下	400mg	200mg	200mg	60kg を超え80kg 以下	600mg	200mg	400mg	<p>1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合</p> <p>(1) インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) は、通常、成人には、1日1回 600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。</p> <p>(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。</p> <p>(3) インターフェロンベータは、通常、成人は1日 600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(1) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合</p> <p>1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。 (【臨床成績】の項参照)</p> <p>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)</p> <p>(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)</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <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>12g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </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	12g/dL 以上
体重 (kg)	投与量 (µg)	使用バイアル	液量 (mL)																																																																																																		
35～45	60	100µg/0.5mL 用	0.3																																																																																																		
46～60	80		0.4																																																																																																		
61～75	100		0.5																																																																																																		
76～90	120	150µg/0.5mL 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	50µg/0.5mL 用	0.4																																																																																																		
46～60	50		0.5																																																																																																		
61～75	70		0.35																																																																																																		
76～90	80	100µg/0.5mL 用	0.4																																																																																																		
91～120	100		0.5																																																																																																		
患者の体重	リバビリンの投与量																																																																																																				
	1日投与量	朝食後	夕食後																																																																																																		
60kg 以下	600mg	200mg	400mg																																																																																																		
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg																																																																																																		
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg																																																																																																		
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																																																																																																	
14g/dL 以上	60kg 以下	600mg	200mg	400mg																																																																																																	
	60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg																																																																																																	
	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg																																																																																																	
14g/dL 未満	60kg 以下	400mg	200mg	200mg																																																																																																	
	60kg を超え80kg 以下	600mg	200mg	400mg																																																																																																	
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	12g/dL 以上																																																																																																				

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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																																						
<p>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。</p> <p>(1) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>(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）</p> <p>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。</p>	80kg を超える	800mg	400mg	400mg	<p>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1" data-bbox="1299 316 1899 427"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <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>12g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	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	12g/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	12g/dL 以上																																											
<p>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1" data-bbox="452 826 1075 970"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>4,000/mm³以上</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/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>12g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1" data-bbox="452 1021 1075 1136"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <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>12g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未滿、好中球数2,000/mm³未滿あるいは血小板数120,000/mm³未滿の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から2週間は原則入院させること。（「慎重投与」の項参照）</p> <p>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</p>	検査項目	投与前値	白血球数	4,000/mm ³ 以上	好中球数	1,500/mm ³ 以上	血小板数	100,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン濃度	12g/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	12g/dL 以上	<p>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <table border="1" data-bbox="1205 699 1993 1345"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">白血球数</td> <td>1,500/mm³未滿</td> <td>変更なし</td> <td>半量に減量</td> </tr> <tr> <td>1,000/mm³未滿</td> <td colspan="2">中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">好中球数</td> <td>750/mm³未滿</td> <td>変更なし</td> <td>半量に減量</td> </tr> <tr> <td>500/mm³未滿</td> <td colspan="2">中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血小板数</td> <td>80,000/mm³未滿 (インターフェロンベータは50,000/mm³未滿)</td> <td>変更なし</td> <td>半量に減量</td> </tr> <tr> <td>50,000/mm³未滿 (インターフェロンベータは25,000/mm³未滿)</td> <td colspan="2">中止</td> </tr> </tbody> </table>	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 未滿	変更なし	半量に減量	1,000/mm ³ 未滿	中止		好中球数	750/mm ³ 未滿	変更なし	半量に減量	500/mm ³ 未滿	中止		血小板数	80,000/mm ³ 未滿 (インターフェロンベータは50,000/mm ³ 未滿)	変更なし	半量に減量	50,000/mm ³ 未滿 (インターフェロンベータは25,000/mm ³ 未滿)	中止	
	検査項目	投与前値																																										
白血球数	4,000/mm ³ 以上																																											
好中球数	1,500/mm ³ 以上																																											
血小板数	100,000/mm ³ 以上																																											
ヘモグロビン濃度	12g/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	12g/dL 以上																																											
検査項目	数値	本剤	インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）、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 未滿	変更なし	半量に減量																																									
	1,000/mm ³ 未滿	中止																																										
好中球数	750/mm ³ 未滿	変更なし	半量に減量																																									
	500/mm ³ 未滿	中止																																										
血小板数	80,000/mm ³ 未滿 (インターフェロンベータは50,000/mm ³ 未滿)	変更なし	半量に減量																																									
	50,000/mm ³ 未滿 (インターフェロンベータは25,000/mm ³ 未滿)	中止																																										

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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			
	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)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし					
	8.5g/dL 未満	中止						
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし					
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止						
	C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善							
検査項目	数値	リバビリン	本剤					
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14g/dL以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし					
	8.5g/dL 未満	中止						
ヘモグロビン濃度 注) (投与開始前のHb濃度が14g/dL未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし					
	8.5g/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	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14g/dL以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし					
	8.5g/dL 未満	中止						
ヘモグロビン濃度 注) (投与開始前のHb濃度が14g/dL未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし					
	8.5g/dL 未満	中止						
	注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が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本剤の減量を、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)							

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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
	<p>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)</p>	
警告	<p>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。</p>	<p>(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巢・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること (「重要な基本的注意 (4)」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。 (3) 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること (「重要な基本的注意 (5)」の項参照)。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (3) 小柴胡湯を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (4) 自己免疫性肝炎の患者 [自己免疫性肝炎が悪化することがある。]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと) (1) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 [動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。] (2) 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ (アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等) に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) コントロールの困難な心疾患 (心筋梗塞、心不全、不整脈等) のある患者 [貧血が原因で心疾患が悪化することがある。] (4) 異常ヘモグロビン症 (サラセミア、鎌状赤血球性貧血等) の患者 [貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。] (5) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。] (【薬物動態】の項参照) (6) 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者 [うつ病が悪化又は再燃することがある。] (7) 重篤な肝機能障害患者 [肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。] (8) 自己免疫性肝炎の患者 [自己免疫性肝炎が悪化することがある。]</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数2,000/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性 [減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。] (2) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。] (3) 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者 [白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 以下に該当する患者 [減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。] インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,500/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性 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14g/dL 未満、好中球数が2,000/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性 インターフェロンベータ併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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
	<p>(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50mL/分以下の腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇することがある。] (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者 [疾患が悪化又は顕性化することがある。] (8) 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者 [甲状腺機能異常が悪化することがある。] (9) アレルギー素因のある患者 (10) 高血圧症の患者 [脳血管障害が起こるおそれがある。] (11) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。] (12) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (13) 痙攣発作のある患者 [他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。] (14) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]</p>	<p>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。] (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)</p>
	<p>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。</p>	<p>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ヵ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</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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		
		<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(11) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。</p> <p>(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。</p>	<p>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ヵ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）。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。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。</p> <p>(7) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。</p> <p>(9) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、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。</p>		
3. 相互作用		3. 相互作用			
(1) 併用禁忌（併用しないこと）		併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 (ソムラ小柴胡湯、 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。	ヌクレオシドアナログ (ジダノシン、 アバカビル硫酸 塩等)	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ヵ月間はヌクレオシドアナログとの	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、膵炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が
(2) 併用注意（併用に注意すること）					

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		相互作用の可能性があるので注意すること。	報告されている。
	トルブタミド	本剤の併用でトルブタミドの代謝が約28%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素 (CYP2C8/9) 活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。	ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。
	デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物	本剤の併用でデキストロメトर्फアンの代謝が約67%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素 (CYP2D6) 活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。	アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
	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が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。	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、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジン、トルブタミド、デキストロメトर्फアンとの相互作用が報告されているため、注意すること。インターフェロンベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。		
	ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。			
	免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者 (腎・骨髄移植等) における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。	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) 1.0µg/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 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) (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。				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) 1.0µg/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		

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般名称	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
	<p>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。</p> <p>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)</p> <p>3) 貧血^{注1)} (赤血球減少 (250万/mm³未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (1%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11g/dL 未満) (10%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>6) 再生不良性貧血、汎血球減少 (頻度不明) : 骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>バ球数減少 (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)</p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 貧血^{注1)} (赤血球減少 (250万/mm³未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11g/dL 未満) (10%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>4) 再生不良性貧血 (頻度不明)、汎血球減少 (0.1~1%未満) : 骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

一般名称	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
	<p>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。</p> <p>10) 糖尿病 (1型及び2型) (1%未満)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>13) 間質性肺炎 (0.1~1%未満)、肺線維症 (0.1%未満)、肺水腫 (頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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			
		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		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			
(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。							
		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}			
全身症状	発熱 (94.9%)、倦怠感 (91.4%)、悪寒	インフルエンザ様症状					
精神・神経系	頭痛 (86.5%)、不眠 (58.5%)、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害		激越			
血液	リンパ球数減少 (94.4%)、白血球数減少 (94.6%)、好中球数減少 (87.4%)、ヘモグロビン減少 (85.9%)、赤血球数減少 (80.9%)、ヘマトクリット減少 (79.0%)、網状赤血球数増多 (67.9%)、血小板数減少 (51.2%)、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好中球数増多、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	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P 上昇、AFP 増加、PIVKA II 上昇、IV型		ZTT 上昇			
				(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。			
		5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈 〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満			
全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状					
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、(激越)	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害		聴覚過敏、思考異常、片頭痛			
血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球	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					

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7同種同効品一覧表

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		
	ン上昇	コラーゲン値上昇			数減少、網状赤血球数増多	
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		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、ウロビリニン尿、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
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	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
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、消化管ポリローゼ上昇、食道静脈瘤	膵炎 ^{注3)}	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
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	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、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリローゼ
神経・筋	関節痛 (69.4%)、筋肉痛 (64.7%)、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺 (四肢・顔面)、筋力低下、重感	CK (CPK) 上昇	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
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	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
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	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
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)	眼	〈視野狭窄〉、〈視神経炎〉、〈視力喪失〉、〈乳	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、網膜動

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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			
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、低蛋白質血症、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)}	頭浮腫)	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	脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫	
				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	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、高蛋白質血症、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、低蛋白質血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常 (カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)、帯状疱疹、冷汗、腔炎、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	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。						
	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						

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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
		<p>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)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 貧血^{注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、

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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																						
		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。 <small>注6) 貧血は主に溶血性貧血</small></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1182 842 2011 1334"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱^{注7)}、悪寒（82.2%）、全身倦怠感（88.5%）、かぜ症候群</td> <td>インフルエンザ様症状</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、そう痒感</td> <td>蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>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%）、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多</td> <td>出血傾向、白血球数増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>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</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	5%未満	頻度不明	全身症状	発熱 ^{注7)} 、悪寒（82.2%）、全身倦怠感（88.5%）、かぜ症候群	インフルエンザ様症状		過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹		血液	白血球数減少（75.3%）、血小板数減少（62.1%）、顆粒球数減少（81.6%）、白血球分画異常（96.6%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多（75.9%）、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多	出血傾向、白血球数増多		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		
	5%以上	5%未満	頻度不明																					
全身症状	発熱 ^{注7)} 、悪寒（82.2%）、全身倦怠感（88.5%）、かぜ症候群	インフルエンザ様症状																						
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹																						
血液	白血球数減少（75.3%）、血小板数減少（62.1%）、顆粒球数減少（81.6%）、白血球分画異常（96.6%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多（75.9%）、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多	出血傾向、白血球数増多																						
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																							

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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	
		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 妄想、怒り
		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、嗄声、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・歯髄・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 ^{注8)}	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫
		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。	

1.7同種同効品一覧表

パニプレビル カプセル剤

1.7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
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、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、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。]
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) 投与時： 1) 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。 2) 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。	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ヵ月間投与試験(1~150 mg/kg/日)で精子異常(15 mg/kg/日以

1.7同種同効品一覧表

バニプレビル カプセル剤

1.7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
		<p>上) がみられたとの報告がある (休薬により回復)。</p> <p>(2) ラット長期投与試験 (24ヵ月間、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。</p> <p>(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ヵ月間、ラットに40 mg/kg/日までを24ヵ月間、p53^{+/+}トランスジェニックマウスに300 mg/kg/日までを6ヵ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。</p>
添付文書の作成年月日	平成24年11月改訂 (第12版)	平成26年7月改訂 (第18版)
備考	第Ⅲ相試験併用薬	第Ⅲ相試験併用薬

1.7同種同効品一覧表

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2013年12月作成
2014年08月修正

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス剤

バニヘップ®カプセル150mg

貯法：室温保存

注意：「取扱い上の注意」の項参照

使用期間：24箇月

使用期限：外箱等に記載

VANIHEP® Capsules 150mg
バニプレビルカプセル

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	



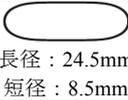
【警告】

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）】

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者〔バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- 下記の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、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、コピシスタット含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、シクロスポリン、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、エルトロンボパグ

【組成・性状】

販売名	バニヘップ®カプセル150mg
有効成分	バニプレビル
含量	1カプセル中に150mg
剤形	軟カプセル
性状	黄赤色、不透明、長円形のカプセル
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリオキシリル35ヒマシ油、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキソトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン、ゼラチン、ソルビトールソルピタン液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
外形	 長径：24.5mm 短径：8.5mm
識別コード	MSD 700（ブリスター包装）

【効能・効果】

セログループI（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

- 血中HCV RNA量が高値の未治療患者
- インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用にあたっては、血中HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。
- 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5.0LogIU/mL以上に相当することを確認すること。
- インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・用量】

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。

- 血中HCV RNA量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mgを1日2回、12週間経口投与する。
- インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mgを1日2回、24週間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。）
- 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は、3剤併用投与で治療を開始する。本剤を血中HCV RNA量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる2剤併用投与を実施すること。本剤をインターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合、24週間3剤併用投与を実施すること。なお、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、24週を超えて併用投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、潜在的に又は

新たに誘発された薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるので、治療中止を考慮すること。

- (4) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。なお、白血球数、好中球数、血小板数については以下の(5)を参照すること。
- (5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm³以上又は好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更 なし	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			

*: ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の減量時用量

体重 (kg)	第1段階 (1.0µg/kg)			第2段階 (0.5µg/kg)		
	投与量 (µg)	使用バ イアル	液量 (mL)	投与量 (µg)	使用バ イアル	液量 (mL)
35~45	40	50µg/ 用	0.4	20	50µg/ 0.5mL 用	0.2
46~60	50	0.5mL 用	0.5	25		0.25
61~75	70	100µg/ 用	0.35	35		0.35
76~90	80	0.5mL 用	0.4	40		0.4
91~120	100	0.5mL 用	0.5	50		0.5

【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）

- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 中等度の肝機能障害患者〔パニプレビルの血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を、以下の(2)及び(3)の注意及び副作用を含めて必ず確認すること。
- ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の血液検査は、投与前及び投与開始8週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度定期的に実施すること。
- 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。躁状態、攻撃的行動が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。

3. 相互作用

パニプレビルは主にCYP3Aによって代謝される。また、パニプレビルはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。（「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
リファンビシン (リファジン)	併用初期に肝トランスポーターの阻害によりパニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	リファンビシン併用中はOATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、パニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンビシンは反復投与によりCYP3A誘導作用を発生するためパニプレビルの代謝が亢進される。
リファブチン (ミコブチン) カルバマゼピン (テグレート) フェニトイン (アレビアチン) フェノバルビタール (フェノバル)	併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。	これら薬物あるいは食品のCYP3A誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。

CTD m1.8.1 添付文書（案）

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		
コビスタット含有製剤 (スタリビルド) インジナビル (クリキシパン) イトラコナゾール (イトリゾール) リトナビル (ノービア) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ネルフィナビル (ビラセプト) サキナビル (インビラーゼ)	併用によりパニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。パニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物の CYP3A に対する阻害作用により、パニプレビルの代謝が抑制される。
シクロスボリン (サンディミュン、ネオオーラル) アタザナビル (レイアタツ) ロビナビル・リトナビル (カレトラ) エルトロンボバグ (レボレード)	併用によりパニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。パニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物の OATP1B1 及び / 又は OATP1B3 阻害作用により、パニプレビルの肝取込みが抑制される。

(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
ボセンタン	ボセンタンの併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。ボセンタンと併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。また、本剤の併用はボセンタンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	ボセンタンの CYP3A 誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。また、パニプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性がある。
エファビレンツ モダフィニル エトラビリン	併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。これら薬物と併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。	これら薬物の CYP3A 誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。
タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	パニプレビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬物の

フェンタニル ピモジド キニジン	これら薬物と併用する際は、慎重に投与すること。また、これら薬物の添付文書を参照すること。	代謝が抑制される。
ジゴキシン	本剤の併用はジゴキシンの血中濃度を上昇させるおそれがある。ジゴキシンと併用する際は、慎重に投与すること。また、ジゴキシンの添付文書を参照すること。	パニプレビルの P-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの腸管での排出が抑制され、血中濃度が上昇する。
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 ビタバスタチン ブラバスタチン バルサルタン オルメサルタン テルミサルタン レバグリニド エゼチミブ メトトレキサート ミトキサントロン イリノテカン イマチニブ ラパチニブ フェキソフェナジン グリバンクラミド ナテグリニド	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	パニプレビルは OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP を阻害する可能性がある。
グレープフルーツジュース	パニプレビルの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤服用中はグレープフルーツジュースの摂取を避けさせること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A に対する阻害作用により、パニプレビルの代謝が抑制される。

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第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象となった288例中287例 (99.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱211例 (73.3%)、好中球減少146例 (50.7%)、頭痛127例 (44.1%)、白血球減少123例 (42.7%)、悪心96例 (33.3%)、ヘモグロビン減少95例 (33.0%)、血小板減少92例 (31.9%)、倦怠感91例 (31.6%)、脱毛症91例 (31.6%)、そう痒症90例 (31.3%)、発疹90例 (31.3%) であった。

本剤を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した際の副作用は以下のとおりである。なお、副作用の発現頻度は、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3剤併用の3試験のデータを統合して算出した。

CTD m1.8.1 添付文書（案）

(1) 重大な副作用

- 1) 血液障害（血小板減少（31.9%）、好中球減少（50.7%）、白血球減少（42.7%））：血球数減少が報告されているため、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。
- 2) 貧血（21.9%）、ヘモグロビン減少（33.0%）：貧血、ヘモグロビン減少が報告されているため、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) うつ病（2.1%）：うつ病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、自殺念慮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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満
全身症状	発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒、口渇
血液	ヘマトクリット減少、赤血球数減少	リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血
消化器	悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患
皮膚	脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	薬疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常、不眠症	体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、退屈感
循環器		高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動
肝臓	血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、肝機能異常
腎臓及び尿路		膀胱炎、頻尿、腎結石症
筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛
呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛	気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎
眼		眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物
耳		耳鳴、回転性めまい

代謝		高尿酸血症
その他	注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、体重減少、食欲減退、血中カルシウム減少、血中リン減少	注射部位皮膚炎、注射部位腫脹、歯肉炎、咽頭炎、血中 LDH 増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、細胞マーカー増加、低カリウム血症、総蛋白減少

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。〔リバビリンの動物実験で催奇形性及び胎・胎児致死作用が認められている。動物実験（ラット及びウサギ）で、パニプレビルの催奇形性作用は認められていないが、胎盤を通過することが報告されている。〕
- (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。〔動物実験（ラット）で、パニプレビルを投与した親動物から授乳された児（離乳前及び離乳後）に毒性は認められていないが、乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

【薬物動態】

1. 吸収及び血漿中濃度

〈日本人における成績〉

(1) 単回経口投与

健康成人に本剤300 mg を空腹時単回経口投与した際、血漿中パニプレビル濃度は投与後2 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後6.15時間（幾何平均）の $t_{1/2}$ で消失した¹⁾。また、パニプレビルを40～1000 mg の用量範囲で空腹時単回経口投与した際、 C_{max} 及び AUC は用量比例性を上回って増大した²⁾。

表 健康成人に本剤 300 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中パニプレビル薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (nM·hr)	C _{max} (nM)	C _{12 hr} (nM)
300	1890 (1470, 2440)	701 (511, 960)	13.5 (10.9, 16.6)

15例、幾何平均（95%信頼区間）

(2) 食事の影響

健康成人にパニプレビル300 mg を食後単回経口投与した際、空腹時投与に対する AUC_{0-∞} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.34（1.13, 1.58）及び1.47

(1.15, 1.89) であった。T_{max} 及び t_{1/2}にはほとんど変化はみられなかった。食事により臨床的に意味のある変化は認められなかった¹⁾。

(3) 反復経口投与 (ペグインターフェロンα-2a、リバビリン併用)

C型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロンα-2a 週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル100、300及び600 mg を1日2回12時間ごとに28日間反復経口投与した際、バニプレビルの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は用量比例性を上回って増大した。また、300mg 投与時の投与第28日の定常状態下の C_{max} 及び AUC_{0-12hr} はそれぞれ投与初日に比べ3.3倍及び2.5倍に増大した³⁾。

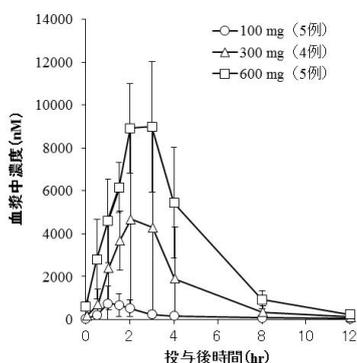


図 C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンα-2a週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル100~600mg を1日2回12時間ごとに反復経口投与した際の投与第28日の平均血漿中バニプレビル濃度推移

表 C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンα-2a週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル300mg を1日2回12時間ごとに反復経口投与した際のバニプレビルの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	AUC _{0-12hr} (nM·hr)	C _{max} (nM)	C _{12hr} ^{a)} (nM)	T _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{c)} (hr)
初日	5060 (2840, 9010)	1460 (796, 2690)	NA	2.5 (2.0, 7.9)	2.5 (0.8)
28日	12700 (7120, 22600)	4780 (2600, 8790)	85.5 (65.7, 111)	1.5 (1.0, 3.0)	2.3 (0.8)

4例、幾何平均 (95%信頼区間)、NA : 該当なし

a) : 17例 (投与第7日及び投与第28日の併合データ)、b) : 中央値 (最小値、最大値)、c) : 調和平均 (標準偏差)

〈外国人における成績〉

(1) 生物学的利用率

健康成人にバニプレビル100及び600 mg を空腹時単回経口投与した際の絶対生物学的利用率はそれぞれ7.9%及び33.0%であった⁴⁾。

2. 分布

バニプレビルを経口投与した際、定常状態における見かけの分布容積は450 L を超えると推定された。バニプレビルのヒト血漿蛋白との結合率は97.0%~98.3%と高かった。また、バニプレビルは血球へほとんど移行しなかった^{5), 6)}。

3. 代謝

バニプレビルは主として CYP3A により複数の酸化型代謝物に代謝されて消失した^{7), 8)}。

4. 排泄

日本人健康成人男性にバニプレビル1000 mg を空腹時単回経口投与した際、投与後12時間までの尿中排泄率は投与量の0.2%であった²⁾。

外国人健康成人男性に¹⁴C]標識バニプレビル575 mg を投与した際、投与後96時間までの平均総放射能回収率は投与量の94%であり、投与量の93.3%が糞中、0.4%が尿中に排泄された。糞中に回収された放射能は主に酸化型代謝物に由来していた⁸⁾。

5. 肝機能障害患者

Child-Pugh 分類に基づく軽度 (Child-Pugh A)、中等度

(Child-Pugh B) 及び重度 (Child-Pugh C) 肝機能障害外国人患者にバニプレビルを空腹時単回経口投与した際の AUC_{0-∞} 及び C_{max} の幾何平均は、健康被験者よりいずれも高く、それぞれ軽度肝機能障害患者では1.82倍及び1.57倍、中等度肝機能障害患者では3.11倍及び2.21倍、重度肝機能障害患者では8.42倍及び6.16倍に増大した。また、これら肝機能障害患者の血漿蛋白結合率は健康被験者と類似していた⁹⁾。

6. 薬物相互作用

バニプレビルは CYP3A、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるが、P-糖蛋白のバニプレビルの体内動態への関与はわずかである。臨床薬物間相互作用試験において、バニプレビルは弱い CYP3A 阻害作用を示し、消化管の P-糖蛋白、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP に対しても阻害作用を有しているが、CYP2C9 に対する阻害は認められなかった。In vitro で認められた CYP1A2、2B6、2C8、2C19、2D6 及び UGT1A1 に対するバニプレビルの阻害作用は CYP2C9 に対する阻害作用よりも弱い、あるいは同程度であり、BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 に対する阻害作用は P-糖蛋白に対する阻害作用よりも強い、あるいは同程度であった。また、in vitro でバニプレビルは CYP2B6 及び 1A2 を誘導しなかった¹⁰⁾。

臨床薬物間相互作用試験で認められたバニプレビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及びバニプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について下表に示す¹¹⁾⁻¹⁸⁾。

表 バニプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬の1回用量	本剤の1回用量	例数 併用/ 非併用	バニプレビルの 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間)	
				AUC	C _{max}
ケトコナゾール ^{a)} (経口) ¹¹⁾	400 mg (QD、反復)	300 mg (単回)	8/8	9.02 (6.53, 12.46)	5.92 (4.30, 8.15)
リトナビル ¹²⁾	100 mg (BID、反復)	300 mg (単回)	9/10	11.10 (7.88, 15.64)	4.34 (2.93, 6.42)
ジルチアゼム ¹³⁾	240 mg (QD、反復)	300 mg (単回)	10/10	1.95 (1.63, 2.32)	2.02 (1.52, 2.68)

CTD m1.8.1 添付文書（案）

リファンピシン ¹⁴⁾	600 mg (単回)	300 mg (単回)	8/8	7.82 (6.22, 9.85)	7.15 (5.90, 8.66)
	600 mg (QD、反復)	300 mg (BID、反復)	8/8	1.22 (0.83, 1.80)	1.26 (0.86, 1.85)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、n：患者数

a)：経口剤は国内未発売

表 併用薬の薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響（外国人データ）

併用薬	併用薬の 1回用量	本剤の 1回用量	例数 併用/ 非併用	併用薬の血漿中薬物動態 パラメータ比 併用時/非併用時（90%信 頼区間）	
				AUC	C _{max}
ミダゾラム ¹⁵⁾	2 mg (単回)	600 mg (BID、反復)	12/12	1.81 (1.56, 2.10)	1.26 (1.14, 1.39)
ジゴキシン ¹⁶⁾	0.5 mg (単回)	600 mg (BID、反復)	14/14	1.63 (1.43, 1.85)	1.38 (1.20, 1.57)
ロスバスタチン ^{a), 17)}	5 mg (単回)	300 mg (BID、反復)	12/12	1.22 (1.09, 1.36)	2.88 (2.40, 3.46)
ワルファリン ¹⁸⁾	30 mg (単回)	600 mg (BID、反復)	12/11	R(+) ^{b)} 体	
				1.09 (1.04, 1.14)	0.94 (0.88, 1.00)
				S(-) ^{b)} 体	
				1.00 (0.97, 1.04)	0.88 (0.83, 0.94)

BID：1日2回投与、n：患者数

a)：日本人データ

7. 心電図に対する影響

日本人健康成人48例に本剤1650 mgを単回経口投与したとき、QTcF 間隔に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった¹⁹⁾。

【臨床成績】

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績概要は以下のとおりであった。

(1) 過去にインターフェロン等の治療を受けたことのない患者²⁰⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎未治療患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ^{b)}対照無作為化並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、対照群で55.1% (54/98例)、本剤群で83.7% (82/98例)であり、本剤群と対照群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001、IL28B 遺伝子の一塩基多型及び年齢を層とし Cochran-Mantel-Haenszel 法で調整した)。

(2) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者²¹⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎既治療再燃患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、92.0% (23/25例)であった。

(3) 過去のインターフェロン等の治療が無効であった患者²²⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オ

ート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎既治療無効患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、61.9% (26/42例)であった。

表 国内第Ⅲ相臨床試験成績

前治療	投与群	投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率
初回	対照 ^{b)} 群	55.1% (54/98例)
	本剤 ^{a)} 群 (12週投与群)	83.7% (82/98例)
再燃	本剤 ^{a)} 群 (12週投与群)	92.0% (23/25例)
無効	本剤 ^{a)} 群 (24週投与群)	61.9% (26/42例)

a) パニプレビル (12週間投与) とベグインターフェロン α-2b 及びリバビリン (24週間投与) の3剤併用投与

b) ベグインターフェロン α-2b 及びリバビリン (48週間投与) の2剤併用投与

c) パニプレビル、ベグインターフェロン α-2b 及びリバビリン (24週間投与) の3剤併用投与

【薬効薬理】

1. 作用機序^{23)~25)}

パニプレビルは HCV 複製に必須である HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに可逆的に結合する大環状ペプチド構造の阻害剤である。パニプレビルはヒトセリンプロテアーゼや他のプロテアーゼと比較して HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに高い選択性を持つ。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)²³⁾

パニプレビルの各酵素に対する阻害作用は、HCV ジェノタイプ1a、1b、4a、5a 及び6a では強く (IC₅₀ < 0.20 nM)、ジェノタイプ2a 及び2b ではやや弱く、ジェノタイプ3a では弱かった。パニプレビルは HCV ジェノタイプ1a 及び1b レプリコン細胞で顕著な阻害活性を示し、EC₉₀値はそれぞれ4.0 及び3.9 nM であった。また、40%正常ヒト血清存在下での活性変化は、7倍未満であった。パニプレビルは細胞毒性を示さなかった (Hela 細胞及び Huh-7細胞での CC₅₀値：それぞれ>25 μM 及び>50 μM)。レプリコン細胞でのパニプレビルとインターフェロン α-2b 又はリバビリンとの併用効果は概して相加的若しくは相加/相乗的であった。

3. 抗ウイルス作用 (in vivo)²⁶⁾

HCV 感染チンパンジー (HCV ジェノタイプ1a) にパニプレビルを7日間 (5 mg/kg、1日2回) 経口投与したところ、投与第2～5日に血漿中 HCV RNA 量が速やかに1/10⁵未満に減少し、この低下は投与期間中維持された。

4. 薬剤耐性^{20)~23)}

HCV ジェノタイプ 1a 及び1b レプリコン細胞パネルを用いてパニプレビルの抗ウイルス活性の変化をみたところ、R155、A156及びD168のアミノ酸変異によりパニプレビルに対する感受性の変化がみられた。EC₉₀値が100倍以上となったのは、HCV ジェノタイプ1a では R155K/T 及びD168A、また、HCV ジェノタイプ1b では R155G/K/Q/W、A156T/V 及びD168A/G/K/T/V/Y の各変異であった。他方、V36、T54、Y56及びQ80を含む他のアミノ酸配列における変異に対するパニプレビルの EC₉₀値の変化は、HCV ジェノタイプ1b の F43S (14.8倍) を除き概ね5倍未満であった。

国内第Ⅲ相臨床試験でのパニプレビルによる治療非奏効には D168の変異^{a)}の関与が大きいことが示唆された。また、

CTD m1.8.1 添付文書 (案)

治療開始前に既に存在していた変異として多く見られたものは Y56、Q80及び V170の変異^{a)}であったが、これらはバニプレビルを含む3剤併用療法の成果に顕著な影響を及ぼさなかった。

a) ABI 3730XL DNA Analyzer (ダイレクトシーケンス法) を使用

【有効成分に関する理化学的知見】

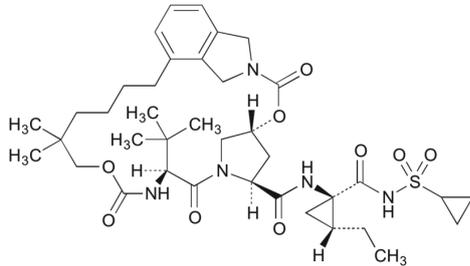
一般名：バニプレビル

化学名：(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-2,23:5,8-dimethano-1*H*-benzo[*n*][1,10,3,6,12]dioxatriazacyclohenicosine-7-carboxamide

分子式：C₃₈H₅₅N₅O₉S

分子量：757.94

構造式：



性状：白色の粉末。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

冷蔵保存しないこと(カプセルが脆くなる可能性があるため)。

【包装】

バニヘップ[®]カプセル150mg：28カプセル(ブリスター 4カプセル x 7)

【主要文献】

- 1) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 049)
- 2) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 008)
- 3) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 016)
- 4) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 015)
- 5) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 048)
- 6) バニプレビルの蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 7) バニプレビルの代謝に関する検討 (社内資料)
- 8) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 012)
- 9) バニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 005)
- 10) バニプレビルの *in vitro* 酵素阻害及び誘導に関する検討(社内資料)
- 11) バニプレビルの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響の検討 (社内資料 020)
- 12) バニプレビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響の検討 (社内資料 006)
- 13) バニプレビルの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響の検討 (社内資料 030)
- 14) バニプレビルの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響の検討 (社内資料 026)

- 15) ミダゾラムの薬物動態に及ぼすバニプレビルの影響の検討 (社内資料 010)
- 16) ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバニプレビルの影響の検討 (社内資料 024)
- 17) ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすバニプレビルの影響の検討 (社内資料 046)
- 18) ワルファリンの薬物動態に及ぼすバニプレビルの影響の検討 (社内資料 025)
- 19) バニプレビルの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 011)
- 20) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 043)
- 21) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 044)
- 22) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 045)
- 23) バニプレビルの *in vitro* での作用 (社内資料)
- 24) バニプレビルの選択性の検討 (社内資料)
- 25) Liverton, N.J. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 305
- 26) バニプレビルの *in vivo* での作用 (社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2.1 効能・効果.....	3
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠.....	3
1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠.....	9
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.3.1 用法・用量及び投与期間.....	10
1.8.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠.....	14
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	17

表一覧

	頁
表1.8: 1 Genotype 別の SVR ₂₄ 率（非肝硬変コホート）（FAS）（009試験）	7

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

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

- (1) 血中HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

上記の未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例を効能・効果とした設定根拠を、国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性データに基づき、未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例のそれぞれの患者集団ごとに述べる。

1.8.2.2.1 未治療例

インターフェロン製剤を用いたC型肝炎の治療を受けたことがない患者で genotype 1かつ高ウイルス量（5.0 log IU/mL 以上）のC型慢性肝炎患者（未治療例）を対象に、ペグインターフェロンアルファ-2b（以下、PEG-IFN α -2b）及びリバビリンとの併用でバニプレビル1回300 mg 1日2回（以下、300 mg b.i.d.）を12週間（12週投与群）又は24週間（24週投与群）投与した際の、有効性及び安全性を検討した043試験成績より、未治療例に対する有効性が示され、安全性は許容可能と判断した。043試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.2.2.1.1 未治療例での有効性

主要評価項目である治療終了後24週時のHCV RNA 陰性化（Sustained Viral Response 24）率（以下、SVR₂₄率）は、12週投与群で83.7%（82/98例）、24週投与群で84.5%（82/97例）及び対照群で55.1%（54/98例）であった。12週投与群及び24週投与群のSVR₂₄率は高値で、いずれも対照群と比べて有意に高かった（いずれもP<0.001）。

以上より、未治療例に対するバニプレビル、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤併用の有効性が示された。

1.8.2.2.1.2 未治療例での安全性

有害事象及び副作用は12週投与群、24週投与群及び対照群の全症例に認められた。12週投与群、24週投与群及び対照群での有害事象による中止がそれぞれ7.1%（7/98例）、3.1%（3/97例）及び11.2%（11/98例）で認められた。重篤な有害事象はそれぞれ5.1%（5/98例）、6.2%（6/97例）及び9.2%（9/98例）に発現した。

いずれかの投与群で発現率が30%以上の有害事象は、発熱、頭痛、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、倦怠感、血小板数減少、発疹、そう痒症、悪心、脱毛症、関節痛、嘔吐、下痢、食欲減退及び鼻咽頭炎であった。胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）を除いたこれらの有害

事象の発現率は、バニプレビル投与群及び対照群で同程度であった。このうち、バニプレビル投与群で、対照群よりも有意に高い頻度で発現した有害事象は嘔吐のみで、12週投与群、24週投与群及び対照群のそれぞれ25.5%（25/98例）、30.9%（30/97例）及び9.2%（9/98例）に認められた。嘔吐はほとんどが軽度又は中等度で、重度のものは24週投与群の1例のみであった。この1例は投与開始10日後に下痢と嘔吐を発現し投与中止となったが、中止後に回復した。その他の胃腸障害の有害事象は軽度又は中等度で臨床的に許容可能であった。

投与中止に至った有害事象で2例以上発現した事象は、12週投与群の疲労及び食欲減退、対照群の貧血であった。これらの事象は、いずれも中止後に回復した。

本試験で発現した重篤な有害事象のうち、2例以上に発現した特定の重篤な有害事象はなく、いずれの事象も回復又は軽快した。12週投与群、24週投与群及び対照群の各4例がバニプレビルとの因果関係が否定できない重篤な副作用を発現した。それらの副作用は12週投与群で抗利尿ホルモン不適合分泌、嘔吐、食欲減退、糖尿病が各1例で、24週投与群でピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、肝機能異常、心房細動及び脱水、肝細胞癌が各1例であった。対照群での重篤な副作用は胃癌、突発性難聴、内リンパ水腫、疲労が各1例であった。抗利尿ホルモン不適合分泌、食欲減退及び糖尿病は中止後回復した。嘔吐、肝機能異常並びに心房細動及び脱水は治験薬の休薬又は減量により回復した。ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症及び肝細胞癌は治験薬投与終了後に発現し、回復が確認された。

以上より、未治療例での12週投与群及び24週投与群の安全性は対照群と同程度であり、バニプレビルの3剤併用療法の安全性は許容可能であった。

1.8.2.2.2 既治療再燃例

直近のIFN製剤単独療法あるいはリバビリンとの併用療法で再燃した genotype 1かつ高ウイルス量（5.0 log IU/mL以上）のC型慢性肝炎患者（再燃例）を対象に、PEG-IFN α -2b及びリバビリンとの併用でバニプレビル（300 mg b.i.d.）を12週間（12週投与群）又は24週間（24週投与群）投与した際の、有効性及び安全性を検討した044試験成績より、既治療再燃例に対する有効性が示され、安全性は許容可能と判断した。044試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.2.2.2.1 既治療再燃例での有効性

主要評価項目であるSVR₂₄率は、12週投与群で92.0%（23/25例）及び24週投与群で96.2%（25/26例）であった。12週投与群及び24週投与群のSVR₂₄率は同程度で、いずれも事前に規定した既存対照（PEG-IFN及びリバビリンの併用療法）のSVR₂₄率である20%と比べて有意に高かった（いずれもP<0.001）。

以上より、バニプレビル、PEG-IFN α -2b及びリバビリンの3剤併用の既治療再燃例に対する有効性が示された。

1.8.2.2.2.2 既治療再燃例での安全性

有害事象及び副作用は12週投与群の1例を除く、その他の全症例に発現した。12週投与群及び24

週投与群での有害事象による中止の発現率はそれぞれ4.0%（1/25例）及び0.0%（0/26例）であった。重篤な有害事象はそれぞれ8.0%（2/25例）及び11.5%（3/26例）に発現した。いずれかの投与群で発現率が30%以上の有害事象は、発熱、ヘモグロビン減少、頭痛、そう痒症、下痢、倦怠感、悪心、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症及び食欲減退であった。有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象による中止は1例のみで、大多数の有害事象は、治験薬の投与を継続しながら回復又は軽快を認めた。投与中止に至った有害事象は12週投与群の1例（うつ病）のみで中止後軽快した。2例以上発現した中止に至った有害事象はなかった。

本試験で発現した重篤な有害事象のうち、2例以上に発現した特定の重篤な有害事象はなく、いずれの事象も回復又は軽快と報告された。12週投与群及び24週投与群の各1例がバニプレビルとの因果関係が否定できない重篤な副作用を発現した。それらの副作用は12週投与群のうつ病1例と、24週投与群で過量投与に伴い背部痛、悪寒、蒼白及び嘔吐を発現した1例であった。うつ病は治験薬中止後軽快した。過量投与に伴い発現した背部痛、悪寒、蒼白及び嘔吐は1時間以内に回復した。

以上より、既治療再燃例でのバニプレビルの3剤併用療法の安全性はいずれも許容可能であった。

1.8.2.2.3 既治療無効例

直近の IFN 製剤単独療法あるいはリバビリンとの併用療法が無効で genotype 1かつ高ウイルス量（5.0 log IU/mL 以上）の C 型慢性肝炎患者（無効例）を対象に、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンとの併用でバニプレビル（300 mg b.i.d.）を24週間投与した際の、有効性及び安全性を検討した045試験成績より、既治療無効例に対する有効性が示され、安全性は許容可能と判断した。045試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.2.2.3.1 既治療無効例での有効性

主要評価項目である SVR₂₄率は61.9%（26/42例）であった。既治療無効例は難治性であり、2011年に承認されたテラプレビルと PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤併用療法の、既治療無効例を対象とした国内臨床試験での SVR₂₄率は34.4%（11/32例）と報告されている[資料5.4: 3]のに対し、本試験での SVR₂₄率は61.9%であり、臨床的に意義が大きいと考える。以上の結果から、バニプレビル、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤併用の既治療無効例に対する臨床的に意味のある有効性が示された。

1.8.2.2.3.2 既治療無効例での安全性

有害事象及び副作用はバニプレビルの投与を受けた全症例に発現した。有害事象による中止の発現率は2.4%（1/42例）であった。重篤な有害事象は7.1%（3/42例）に発現した。

発現率が30%以上の有害事象は、発熱、悪心、血小板数減少、そう痒症、好中球数減少及び脱毛症であった。これらの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

大多数の有害事象は、治験薬の投与を継続しながら回復又は軽快を認めた。投与中止に至った有害事象は1例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ（AST）増加] のみで、いずれも軽度で、中止後に回復した。2例以上発現した中止に至った有害事象はなかった。

本試験で発現した重篤な有害事象のうち、2例以上に発現した特定の重篤な有害事象はなく、頸椎骨折が未回復であるが、他の重篤な有害事象は回復した。バニプレビルとの因果関係が否定できない重篤な副作用は認められなかった。

以上より、既治療無効例でのバニプレビル24週投与の3剤併用療法の安全性は許容可能であった。

1.8.2.2.4 genotype 1a 患者について

国内では genotype 1a 症例数は少ないことが知られており[資料5.4: 16] [資料5.4: 15]、国内第Ⅲ相試験（043、044及び045試験）では genotype I（1a 又は1b）の C 型慢性肝炎患者を対象としたが、実際に組み入れられた genotype 1a 患者は043試験の294例中6例のみであった。第Ⅲ相試験の3試験で治験薬が投与された合計387例中 genotype 1a は6例（1.6%）と少なく、044及び045試験では全例が genotype 1b で、043試験でもほとんどの患者が genotype 1b であった。

043試験の genotype 1a 患者6例の内訳は12週投与群2例、24週投与群3例及び対照群1例であった。このうち、24週投与群2例及び対照群1例が SVR₂₄を達成した。SVR₂₄を達成しなかった3例のうち2例は、治療期及び経過観察期を中止したため経過観察24週時の HCV RNA データが欠測となった12週投与群の1例及び24週投与群の1例であった。もう1例は、治療期完了4週後に再燃した12週投与群の症例であった。

非日本人の既治療再燃又は既治療無効の C 型慢性肝炎患者を対象とした009試験では、genotype 1a 患者が約40%組み入れられており、009試験の非肝硬変患者コホートの genotype 別の有効性データを[表1.8: 1]に示す。

バニプレビルを PEG-IFN α -2a 及びリバビリンと併用投与した009試験の非肝硬変患者コホートでは、genotype 1a 患者が40.9%（81/198例）、genotype 1b 患者が58.1%（115/198例）、1a/1b 判定不能が1.0%（2/198例）組み入れられた。バニプレビル、PEG-IFN、リバビリンの用量及び投与期間は国内第Ⅲ相試験とは異なっている。なお、[2.7.2.1.3.1.1 項]に記載したように、日本人と非日本人の薬物動態の差異より、日本人に対するバニプレビル300 mg b.i.d.投与の曝露量は、非日本人に対するバニプレビル300 mg b.i.d.投与と600 mg b.i.d.投与の曝露量の間に対応するものであった。

バニプレビルを PEG-IFN 及びリバビリンと併用投与した4つの投与群（①バニプレビル600 mg b.i.d.24週と PEG-IFN 及びリバビリン24週の併用投与、②バニプレビル600 mg b.i.d.24週と PEG-IFN 及びリバビリン48週の併用投与、③バニプレビル300 mg b.i.d.48週と PEG-IFN 及びリバビリン48週の併用投与、④バニプレビル600 mg b.i.d.48週と PEG-IFN 及びリバビリン48週の併用投与）は、genotype 1a 及び1b とともに、対照群（PEG-IFN 及びリバビリン48週投与）と比べて明らかに高い SVR₂₄率を示し、genotype 1a 及び1b での有効性が示された。

表 1.8: 1 Genotype 別の SVR₂₄ 率 (非肝硬変コホート) (FAS) (009 試験)

	1a		1b		1 non-typeable		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Patients included in the analysis	81	(40.9)	115	(58.1)	2	(1.0)	198	(100.0)
Treatment	N	n (% SVR ₂₄)	N	n (% SVR ₂₄)	N	n (% SVR ₂₄)	N	n (% SVR ₂₄)
24-wk MK-7009 600 mg bid + Peg-IFN + RBV	16	9 (56.3)	22	18 (81.8)	0	0 (0.0)	38	27 (71.1)
24-wk MK-7009 600 mg bid + Peg-IFN + RBV / 24-wk PBO + Peg-IFN + RBV	12	10 (83.3)	24	20 (83.3)	2	2 (100.0)	38	32 (84.2)
48-wk MK-7009 300 mg bid + Peg-IFN + RBV	17	11 (64.7)	22	15 (68.2)	0	0 (0.0)	39	26 (66.7)
48-wk MK-7009 600 mg bid + Peg-IFN + RBV	21	15 (71.4)	20	17 (85.0)	0	0 (0.0)	41	32 (78.0)
48-wk PBO + Peg-IFN + RBV	15	3 (20.0)	27	5 (18.5)	0	0 (0.0)	42	8 (19.0)
N = Number of patients included in the analysis by HCV genotype. n = Number of patients with undetectable HCV RNA at the 24 Week Follow-Up visit.								

[資料5.3.5.1: P009] Table 11-11より引用

1.8.2.2.5 低ウイルス量の既治療患者の有効性について

国内第Ⅲ相試験（043、044及び045試験）では genotype 1かつスクリーニング時の HCV RNA 量が5.0 log IU/mL 以上の C 型慢性肝炎患者を対象とした。スクリーニング時の適格患者はベースラインの HCV RNA 量が5.0 log IU/mL 未満であっても治験薬投与開始が可能であった。

第Ⅲ相試験全体でベースラインの HCV RNA 量が5.0 log IU/mL 未満の患者は1例のみで、045試験の既治療無効の1例はベースラインの HCV RNA 量（投与開始日の投与前の値）は、4.9 log IU/mL であった。この患者はバニプレビル24週投与群で、HCV RNA 量は投与1週後に1.1 log IU/mL、2週後には検出限界未満となり、以降は検出限界未満で推移し、SVR₂₄を達成した。

ベースラインのウイルス量別の部分集団解析結果では、044試験の既治療再燃例での SVR₂₄率はベースラインのウイルス量に関わらず高い SVR₂₄率であった。

参考として、043試験の未治療例でのベースラインのウイルス量別の SVR₂₄率をみると、ベースラインのウイルス量に関わらず高い SVR₂₄率を示し、バニプレビルの3剤併用療法が低ウイルス量患者にも有効であることを支持するデータであった。

既治療例に対するバニプレビルの3剤併用療法の有効性に、ベースラインの低ウイルス量に起因する特定の傾向はなかった。

1.8.2.2.6 効能・効果の設定根拠のまとめ

043試験データより、血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に対する有効性が示された。また、044及び045試験データより、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の患者又は再燃した患者に対する有効性が示された。

未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例で発現した有害事象の種類及び内容は、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法で知られているものと同様で、管理可能と考えられ、安全性は許容可能であると判断した。043試験で胃腸障害が対照群と比べて多くみられたが、ほとんどの胃腸障害の程度は軽度又は中等度で、臨床的に許容可能であった。

genotype 1a 患者での国内データは症例数が少ないが有効例が確認された。海外臨床試験では、国内と投与量及び投与期間が異なるものの、genotype 1a においても有効性が示された。

低ウイルス量の既治療患者での有効性は国内では検討していないが、ベースラインでわずかに 5.0 log IU/mL より低ウイルス量の既治療無効例が1例あり、有効性が認められた。また、国内第Ⅲ相試験のベースラインのウイルス量別の部分集団解析では、ベースラインの HCV RNA 量は SVR₂₄率に影響を及ぼさなかった。

以上より、本申請で設定した効能・効果は適切であると判断した。

1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意

効能・効果に関連する使用上の注意を下記のように設定した。

- (1) 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でない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 5.0LogIU/mL 以上に相当することを確認すること。
- (3) インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

1.8.2.3.1.1 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

国内第Ⅲ相試験の対象患者を踏まえ、効能・効果に関連する重要な注意事項を、効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。

- (1) 本剤の適応は C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善であるため、肝硬変患者に投与されないように、注意喚起した。
- (2) 未治療患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の組入れ基準に基づいて設定した。日本肝臓学会が2013年8月に発行した C 型肝炎治療ガイドライン第1.1版[資料5.4: 4]の初回治療の項には、未治療の genotype 1低ウイルス量 (5.0 log IU/mL 未満) 症例に対しては、PEG-IFN

単独療法で50%以上、PEG-IFN+リバビリン併用療法で80%以上のSVRが得られていると記載されている。

未治療の genotype 1の高ウイルス量患者においては、有効性の優れた治療薬の医療上のニーズは高い。なお、genotype 1高ウイルス量の未治療例を対象とした043試験の12週投与群のSVR₂₄率は83.7%と対照群の55.1%と比べて有意に高かった。

- (3) 他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。しかしながら、他のプロテアーゼ阻害剤で効果不十分、あるいは忍容性の観点で投与が不適切な症例は存在し、新たな治療法の医療上のニーズは高い。本剤の既治療無効例でのSVR₂₄率は61.9%と、既承認プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルの3剤併用療法の既治療無効例を対象とした治験でのSVR₂₄率34.4%よりも高い数値が示されたことから、治療選択肢を増やすためにも、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が既治療での反応性、ウイルスの耐性変異の有無及び患者の忍容性を個別に考慮した上で、本剤投与の可否を判断すれば投与可能とすることが適切と考えた。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量及び投与期間

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。

- 血中HCV RNA量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mgを1日2回、12週間経口投与する。
- インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mgを1日2回、24週間経口投与する。

1.8.3.1.1 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量はバニプレビルとして1回300 mgを1日2回（300 mg b.i.d.）経口投与すると設定した。以下に、バニプレビルの用法・用量の設定根拠を述べる。

なお、本剤と併用するPEG-IFN α-2b及びリバビリンの用法・用量及び減量又は中止の基準は、用法・用量に関する使用上の注意に記載した。

臨床試験でのバニプレビルの用量の検討は、国内第Ⅱ相試験（016試験）で行った。016試験では既治療患者にバニプレビル100 mg、300 mg又は600 mgを4週間 b.i.d.で、PEG-IFN α-2a及びリバビリンと併用投与した。

主要評価項目のRapid Viral Response（RVR）に到達した患者の割合（以下、RVR率）はプラセボ群で20.0%（4/20例）、100 mg b.i.d.群で86.4%（19/22例）、300 mg b.i.d.群で95.0%（19/20例）、600 mg b.i.d.群で76.2%（16/21例）と、いずれのバニプレビル投与群のRVR率もプラセボ群より有意に高かった。

安全性は、全般的にいずれの用量も忍容可能であった。胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心、下

痢)の発現率が300 mg b.i.d.群と比べて600 mg b.i.d.群で高かった。300 mg b.i.d.群及び600 mg b.i.d.群での嘔吐、悪心、下痢の発現率はそれぞれ、嘔吐は0% (0/22例) 及び26.1% (6/23例)、悪心は4.5% (1/22例) 及び39.1% (9/23例)、下痢は13.6% (3/22例) 及び39.1% (9/23例)であった。これらの胃腸障害の程度はいずれも軽度又は中等度であったものの、特に600 mg b.i.d.群では胃腸障害の有害事象(嘔吐、悪心、下痢)の発現率が高く、600 mg b.i.d.投与のアドヒアランス低下や、12週又は24週投与時の忍容性低下につながる懸念があると考えた。

バニプレビルを12週間又は24週間、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンと併用投与した国内第Ⅲ相試験の結果、genotype 1かつ高ウイルス量 (5.0 log IU/mL 以上) のC型慢性肝炎患者にバニプレビル300 mg b.i.d.投与した際の有効性が確認され、安全性が忍容可能であったことから、日本人C型慢性肝炎患者の臨床推奨用量は300 mg b.i.d.が適切であることを確認した。

国内外のバニプレビルの臨床試験データを用いて、SVR₂₄率の推定用量-反応関係を viral dynamics モデルによる推定用量-反応関係のシミュレーションを行って検討した。シミュレーションの詳細は[2.7.3.4 項]に示す。

シミュレーションの結果、全般的に、日本人でみられたモデル予測 SVR₂₄率及び非日本人でみられた用量-反応関係は、300 mg で定常状態に達する日本人患者の用量-反応関係と一致していた。日本人患者に600 mg b.i.d.を投与した際の SVR₂₄率は300 mg b.i.d.と比較してわずかな増加であると考えられた。また、100 mg b.i.d.の耐性ウイルス産生の弱い阻害に関連して、100 mg b.i.d.は日本人患者での低い SVR₂₄率が予測された。シミュレーション結果も300 mg b.i.d.を支持するものであった。

用法については、バニプレビルの血漿中からの消失は速く、1日1回投与に比べ1日2回投与の方が投与間隔での血漿中濃度が十分に維持されると推察した。国内第Ⅱ相試験(016試験)で確認された日本人患者にバニプレビル300 mg b.i.d.を投与した際の血漿中消失半減期(調和平均 \pm pseudo SD)は2.3 \pm 0.8時間であった。国内第Ⅲ相試験(043、044及び045試験)では、いずれの試験も1日2回投与で実施し有効性が示されており、本剤の用法を1日2回投与に設定した。

以上より、300 mg b.i.d.投与が、日本人C型慢性肝炎患者における有効性及び安全性の最適なバランスを示すと考え、用法・用量を設定した。

1.8.3.1.2 投与期間の設定根拠

未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例に対するバニプレビルの投与期間として、未治療例及び再燃例は12週間、無効例は24週間と設定した。投与期間の設定根拠を、未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例の患者別に述べる。

バニプレビルと併用するPEG-IFN α -2b 及びリバビリンの投与期間は、国内第Ⅲ相試験での投与期間であった24週間と設定した。これは、国内第Ⅲ相試験結果より、PEG-IFN α -2b 及びリバビリン

ンの24週間投与とバニプレビルとの併用により、未治療例、既治療再燃例及び既治療無効例での有効性及び安全性が示されたことに基づいている。

1.8.3.1.2.1 未治療例での投与期間の設定根拠

未治療例を対象とした043試験の12週投与群及び24週投与群の、有効性及び安全性の成績に基づいて、未治療例に対する投与期間を12週間と設定した。043試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.3.1.2.1.1 未治療例での有効性

SVR₂₄率は、12週投与群で83.7%（82/98例）、24週投与群で84.5%（82/97例）で、対照群の55.1%（54/98例）と比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.001$ ）。12週投与群及び24週投与群の SVR₂₄率の比較では、同程度であると考えた。

探索的評価項目の再燃率は12週投与群で8.6%（8/93例）、24週投与群で10.5%（10/95例）で、対照群の29.5%（22/78例）と比べていずれも低かった。12週投与群と24週投与群の再燃率も同程度であった。

以上より、12週投与群と24週投与群の有効性は同程度であると考えた。

1.8.3.1.2.1.2 未治療例での安全性

有害事象及び副作用は12週投与群、24週投与群及び対照群の全例に認められた。有害事象による中止の発現率、重篤な有害事象の発現率にも、効能・効果の設定根拠の項で示したように、12週投与群と24週投与群の間に特に差はみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が30%以上の有害事象は、発熱、頭痛、好中球減少症、白血球減少症、ヘモグロビン減少、倦怠感、血小板減少症、発疹、そう痒症、悪心、脱毛症、関節痛、嘔吐及び下痢であった。胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）を除いたこれらの有害事象の発現率は、バニプレビル投与群及び対照群で同程度であった。

これらの有害事象を含め、全般的に有害事象は12週投与群及び24週投与群とも同程度に発現しており、発現率が顕著に異なる事象はなかった。

以上より、未治療例に対する12週投与と24週投与の安全性に大きな違いはないと考えた。

1.8.3.1.2.1.3 未治療例の投与期間のまとめ

未治療例で有効性が示され、12週投与群と24週投与群の有効性は同程度であった。安全性でも、12週投与群と24週投与群の間に大きな差異はなかったが、ベネフィットとリスクのバランスを考慮し、未治療例に対するバニプレビルの投与期間は12週間と設定した。

1.8.3.1.2.2 既治療再燃例での投与期間

既治療再燃例を対象とした044試験の12週投与群及び24週投与群の、有効性及び安全性の成績に

基づいて、既治療再燃例に対する投与期間を12週間と設定した。044試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.3.1.2.2.1 既治療再燃例での有効性

主要評価項目である SVR₂₄率は、12週投与群で92.0%（23/25例）及び24週投与群で96.2%（25/26例）であった。12週投与群及び24週投与群の SVR₂₄率は同程度で、いずれも既存対照（20%）と比べて有意に高かった（いずれも P<0.001）。

探索的評価項目の再燃率は12週投与群で8.0%（2/25例）、24週投与群で3.8%（1/26例）であった。12週投与群と24週投与群の再燃率も同程度であった。

以上より、12週投与群と24週投与群の有効性は同程度であると考えた。

1.8.3.1.2.2.2 既治療再燃例での安全性

有害事象及び副作用は12週投与群の1例を除く、他の全症例に発現した。有害事象による中止の発現率、重篤な有害事象の発現率にも、効能・効果の設定根拠の項で示したように、12週投与群と24週投与群の間に特に差はみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が30%以上の有害事象は、発熱、ヘモグロビン減少、頭痛、そう痒症、下痢、倦怠感、悪心、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症及び食欲減退であった。有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。これらの有害事象を含め、全般的に有害事象は12週投与群及び24週投与群とも同程度に発現しており、発現率が顕著に異なる事象はなかった。

以上より、既治療再燃例に対する12週投与と24週投与の安全性に大きな違いはないと考えた。

1.8.3.1.2.2.3 既治療再燃例の投与期間のまとめ

既治療再燃例で有効性が示され、12週投与群と24週投与群の有効性は同程度であった。安全性でも、12週投与群と24週投与群の間に大きな差異はなかったが、ベネフィットとリスクのバランスを考慮し、既治療再燃例に対するバニプレビルの投与期間は12週間と設定した。

1.8.3.1.2.3 既治療無効例での投与期間

既治療無効例を対象とした045試験の24週間投与の有効性及び安全性の成績に基づいて、既治療無効例に対する投与期間を24週間と設定した。045試験は、対象患者が既治療患者のうちの無効例であり、有効性が得られにくい患者集団であることから、バニプレビルの投与期間を24週間と設定して実施した。045試験の有効性及び安全性の概要を以下に示す。

1.8.3.1.2.3.1 既治療無効例での有効性

主要評価項目である SVR₂₄率は61.9%（26/42例）であった。既治療無効例は難治性であり、既治療無効例を対象とした国内臨床試験でのテラプレビルと PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの3剤併用療法での SVR₂₄率は34.4%（11/32例）と報告されている[資料5.4: 3]。本試験の SVR₂₄率が61.9%

であったことは、臨床的意義が大きいと考えた。

1.8.3.1.2.3.2 既治療無効例での安全性

有害事象及び副作用は全例に発現した。有害事象による中止の発現率は2.4%（1/42例）であった。重篤な有害事象は2.4%（1/42例）に発現した。

発現率が30%以上の有害事象は、発熱、悪心、血小板数減少、そう痒症、好中球数減少及び脱毛症であった。これらの有害事象の程度は軽度又は中等度で、大多数の有害事象は、治験薬の投与を継続しながら回復又は軽快を認めた。

投与中止に至った有害事象は1例のみで中止後回復しており、臨床上特に問題となる事象は認められなかった。この中止例は[1.8.2.2.3.2 項]に示したように治験薬投与中止となったが、ALT 増加及びAST 増加の程度は軽度と判定され、いずれも中止後回復した。

以上より、既治療無効例での安全性は許容可能と考えた。

1.8.3.1.2.3.3 既治療無効例の投与期間のまとめ

既治療無効例に対する24週間投与は、臨床的に意義のある有効性を示したと考えた。安全性でも、24週投与の忍容性に臨床上の重大な問題は認められず、安全性は許容可能であった。

以上より、既治療無効例に対するバニプレビルの投与期間は24週間と設定した。

1.8.3.1.2.4 バニプレビルの投与期間の設定根拠のまとめ

未治療例及び再燃例では、12週投与群と24週投与群で同程度の有効性が示された。安全性では、12週投与群と24週投与群の間に大きな差異はないと考えられたが、ベネフィットとリスクのバランスが重要であり、有効性が同程度である場合、有害事象リスクの最小化を考慮するとより短期間の投与を選択すべきと考え、未治療例及び既治療再燃例に対するバニプレビルの投与期間は12週間が適切と判断した。

既治療無効例は難治性の患者集団であり有効性が得られにくいため、045試験の投与期間は24週間と設定した。045試験の結果、24週間投与の有効性が示され、安全性は許容可能と考えられた。以上より、既治療無効例のバニプレビルの投与期間は24週間が適切と判断した。

1.8.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意

用法・用量に関連する使用上の注意を下記のように設定した。

1.8 添付文書（案）

- (1) 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。）
- (2) 本剤、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は、3剤併用投与で治療を開始する。本剤を血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合、最初の 12 週間は 3 剤併用投与し、続く 12 週間はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる 2 剤併用投与を実施すること。本剤をインターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合、24 週間 3 剤併用投与を実施すること。なお、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、24 週間を超えて併用投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、潜在的に又は新たに誘発された薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるので、治療中止を考慮すること。
- (4) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。なお、白血球数、好中球数、血小板数については以下の(5)を参照すること。
- (5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が 4,000/mm³ 以上又は好中球数が 1,500/mm³ 以上、血小板数が 100,000/mm³ 以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺 伝子組換え）	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更 なし	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			

*; ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の減量時用量

体重 (kg)	第 1 段階 (1.0µg/kg)			第 2 段階 (0.5µg/kg)		
	投与量 (µg)	使用バ イアル	液量 (mL)	投与量 (µg)	使用バ イアル	液量 (mL)
35~45	40	50µg/ 0.5mL 用	0.4	20	50µg/ 0.5mL 用	0.2
46~60	50		0.5	25		0.25
61~75	70		0.35	35		0.35
76~90	80	100µg/ 0.5mL 用	0.4	40		0.4
91~120	100		0.5	50		0.5

1.8.3.2.1.1 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

用法・用量に関する重要な注意事項を、下記の根拠に基づいて設定した。

(1) 及び (2) は、本剤の臨床試験では、単独投与並びに24週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は検討していないことから設定した。

(3) は、本剤の臨床試験での非奏効例で、投与後に耐性ウイルスが検出された症例があることから、設定した。

(4) は、本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの用法・用量については各製品の添付文書に従う旨を記載した。

(5) は、臨床試験で白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少が高頻度に認められたことから、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量又は中止の基準が必要と考えて設定した。ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、第Ⅲ相試験で用いた、2段階の減量基準を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意	設定根拠
<p>【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。</p>	<p>本剤は PEG-IFN α-2b 及びリバビリンと併用投与されるため、患者の状態に応じた併用薬の減量・中止などの措置を適切に実施しながら、3剤を併用投与する必要があり、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師による観察が必要のため。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者〔バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (3) 下記の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、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、コビススタット含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、シクロスポリン、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、エルトロンボパグ</p>	<p>(1) は、本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。 (2) は、重度の肝障害の患者ではバニプレビルの血中濃度が上昇することがあることから設定した。 なお、併用薬のリバビリンの禁忌に重篤な肝機能障害患者が含まれている。 (3) は、以下のことから設定した。強力な CYP3A 誘導薬は、併用によりバニプレビルの血中濃度を著しく減少させる可能性があり、バニプレビルの効果を減弱させるおそれがある。また、強力な CYP3A 阻害薬と OATP1B1 及び／又は OATP1B3 阻害薬は、併用によりバニプレビルの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。</p>
<p>【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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (2) 中等度の肝機能障害患者〔バニプレビルの血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>(1) は、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから設定した。国内臨床試験での高齢者の投与データは少なく限定的である。 (2) は、中等度の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上</p>

使用上の注意		設定根拠									
		昇することがあることから設定した。									
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を、以下の(2)及び(3)の注意及び副作用を含めて必ず確認すること。</p> <p>(2) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の血液検査は、投与前及び投与開始8週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度定期的実施すること。</p> <p>(3) 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。躁状態、攻撃的行動が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。</p>		<p>(1) は、本剤は PEG-IFN α-2b 及びリバビリンと併用投与されるため、本剤の使用に際し、併用する薬剤の使用上の注意にも注意する必要があることから設定した。</p> <p>(2) は、併用薬である PEG-IFN α-2b 及びリバビリンの代表的な副作用であることに加え、本剤の国内臨床試験においてヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少が高頻度で発現したことから PEG-IFN α-2b 及びリバビリンの添付文書を参考にして設定した。</p> <p>(3) は、併用薬である PEG-IFN α-2b 及びリバビリンの代表的な副作用であることに加え、本剤の国内臨床試験結果を踏まえ、PEG-IFN α-2b 及びリバビリンの添付文書を参考にして設定した。</p>									
<p>3. 相互作用</p> <p>バニプレビルは主に CYP3A によって代謝される。また、バニプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン （リファジン）</td> <td>併用初期に肝トランスポーターの阻害によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。また、併用継続により代謝酵素が誘導され、併用初期よりもバニプレビルの血中濃度が低下するおそれがある。</td> <td>リファンピシン併用中は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは反復投与により CYP3A 誘導作用を発現するためバニプレビルの代謝が亢進される。</td> </tr> <tr> <td>リファブチン （ミコブチン） カルバマゼピン （テグレトール） フェニトイン</td> <td>併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。</td> <td>これら薬物あるいは食品の CYP3A 誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン （リファジン）	併用初期に肝トランスポーターの阻害によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。また、併用継続により代謝酵素が誘導され、併用初期よりもバニプレビルの血中濃度が低下するおそれがある。	リファンピシン併用中は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは反復投与により CYP3A 誘導作用を発現するためバニプレビルの代謝が亢進される。	リファブチン （ミコブチン） カルバマゼピン （テグレトール） フェニトイン	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。	これら薬物あるいは食品の CYP3A 誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。	<p>本剤の国内及び海外臨床試験成績に基づき、禁忌及び注意すべき併用薬について設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
リファンピシン （リファジン）	併用初期に肝トランスポーターの阻害によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。また、併用継続により代謝酵素が誘導され、併用初期よりもバニプレビルの血中濃度が低下するおそれがある。	リファンピシン併用中は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは反復投与により CYP3A 誘導作用を発現するためバニプレビルの代謝が亢進される。									
リファブチン （ミコブチン） カルバマゼピン （テグレトール） フェニトイン	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。	これら薬物あるいは食品の CYP3A 誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。									

使用上の注意			設定根拠
(アレピアチン) フェノバルビタール (フェノバル) セイヨウトギリソウ (St. John's Wort : セン ト・ジョーンズ・ワート) 含有食品			
コビススタット含有製剤 (スタリビルド) インジナビル (クリキシバン) イトラコナゾール (イトリゾール) リトナビル (ノービア) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシ ッド) ネルフィナビル (ビラセプト) サキナビル (インビラーゼ)	併用によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物の CYP3A に対する阻害作用により、バニプレビルの代謝が抑制される。	
シクロスポリン (サンディミュン、ネ オーラル) アタザナビル (レイアタツ) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) エルトロンボバグ (レボレード)	併用によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物の OATP1B1 及び/又は OATP1B3 阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。	
(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	
ボセンタン	ボセンタンの併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。ボセンタンと併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。また、本剤の併用はボセンタンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	ボセンタンの CYP3A 誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。また、バニプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性がある。	
エファビレンツ モダフィニル エトラビルン	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。これら薬物と併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。	これら薬物の CYP3A 誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。	
タクロリムス ジヒドロエルゴタミン	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させる	バニプレビルの CYP3A 阻害作用により、これら	

使用上の注意			設定根拠
エルゴタミン フェンタニル ピモジド キニジン	おそれがある。これら薬物と併用する際は慎重に投与すること。また、これら薬物の添付文書を参照すること。	薬物の代謝が抑制される。	
ジゴキシシン	本剤の併用はジゴキシシンの血中濃度を上昇させるおそれがある。ジゴキシシンと併用する際は、慎重に投与すること。また、ジゴキシシンの添付文書を参照すること。	バニプレビルの P-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシシンの腸管での排出が抑制され、血中濃度が上昇する。	
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 ビタバスタチン プラバスタチン バルサルタン オルメサルタン テルミサルタン レバグリニド エゼチミブ メトトレキサート ミトキサントロン イリノテカン イマチニブ ラパチニブ フェキソフェナジン グリベンクラミド ナテグリニド	本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	バニプレビルは OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP を阻害する可能性がある。	
グレープフルーツジュース	バニプレビルの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤服用中はグレープフルーツジュースの摂取を避けさせること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A に対する阻害作用により、バニプレビルの代謝が抑制される。	
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第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象となった288例中287例（99.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱211例（73.3%）、好中球減少146例（50.7%）、頭痛127例（44.1%）、白血球減少123例（42.7%）、悪心96例（33.3%）、ヘモグロビン減少95例（33.0%）、血小板減少92例（31.9%）、倦怠感91例（31.6%）、脱毛症91例（31.6%）、そう痒症90例（31.3%）、発疹90例（31.3%）であった。 本剤を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した際の副作用は以下のとおりである。なお、副作用の発現頻度は、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3剤併用の3試験のデータを統合して算出し			

使用上の注意		設定根拠																																							
<p>た。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血液障害（血小板減少（31.9%）、好中球減少（50.7%）、白血球減少（42.7%）：血球数減少が報告されているため、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。</p> <p>2) 貧血（21.9%）、ヘモグロビン減少（33.0%）：貧血、ヘモグロビン減少が報告されているため、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。</p> <p>3) うつ病（2.1%）：うつ病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、自殺念慮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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1%以上5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患</td> <td>悪寒、口渇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>ヘマトクリット減少、赤血球数減少</td> <td>リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐</td> <td>腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥</td> <td>薬疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染</td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>頭痛、浮動性めまい、味覚異常、不眠症</td> <td>体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、退屈感</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、肝機能異常</td> </tr> <tr> <td>腎臓及び尿路</td> <td></td> <td>膀胱炎、頻尿、腎結石症</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>関節痛、背部痛、筋肉痛</td> <td>筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽、口腔咽頭痛</td> <td>気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物</td> </tr> </tbody> </table>			5%以上	1%以上5%未満	全身症状	発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒、口渇	血液	ヘマトクリット減少、赤血球数減少	リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血	消化器	悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患	皮膚	脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	薬疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染	精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常、不眠症	体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、退屈感	循環器		高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動	肝臓	血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、肝機能異常	腎臓及び尿路		膀胱炎、頻尿、腎結石症	筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛	呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛	気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感	内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎	眼		眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物	<p>用について記載した。</p>
	5%以上	1%以上5%未満																																							
全身症状	発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒、口渇																																							
血液	ヘマトクリット減少、赤血球数減少	リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血																																							
消化器	悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患																																							
皮膚	脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	薬疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染																																							
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常、不眠症	体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、退屈感																																							
循環器		高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動																																							
肝臓	血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、肝機能異常																																							
腎臓及び尿路		膀胱炎、頻尿、腎結石症																																							
筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛																																							
呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛	気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感																																							
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎																																							
眼		眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物																																							

使用上の注意			設定根拠
耳		耳鳴、回転性めまい	
代謝		高尿酸血症	
その他	注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、体重減少、食欲減退、血中カルシウム減少、血中リン減少	注射部位皮膚炎、注射部位腫脹、歯肉炎、咽頭炎、血中LDH増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、細胞マーカー増加、低カリウム血症、総蛋白減少	
<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p>			一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから設定した。
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。〔リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。動物実験（ラット及びウサギ）で、バニプレビルの催奇形性作用は認められていないが、胎盤を通過することが報告されている。〕 (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。〔動物実験（ラット）で、バニプレビルを投与した親動物から授乳された児（離乳前及び離乳後）に毒性は認められていないが、乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>			併用するリバビリンでの動物実験において、催奇形性作用及び胚・胎児致死性作用が認められているため、リバビリンの添付文書に基づき設定した。 動物実験（ラット）において、バニプレビルは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。
<p>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。〕</p>			バニプレビルの小児等への投与経験はなく、小児等における安全性は確立していないため設定した。

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

	頁
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 国際一般名 (INN)	2

1.9.1 一般的名称 (JAN)

日本における医薬品一般的名称 (JAN) 及び化学構造式は、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。

【JAN】 : (日本名) バニプレビル
(英名) Vaniprevir

【化学名】:

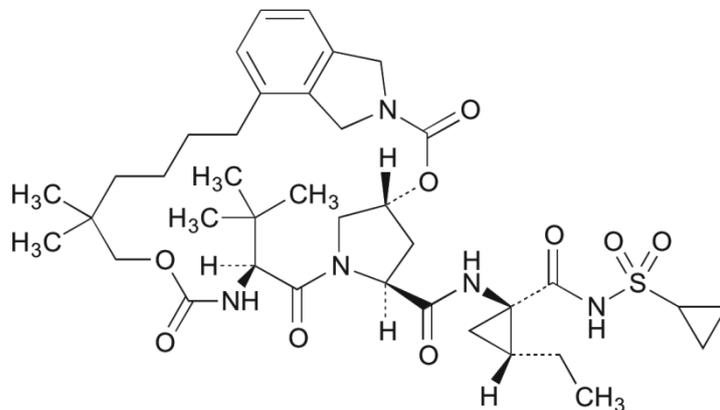
(日本名)

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-15,15-ジメチル-3,9,12-トリオキソ-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-ヘキサデカヒドロ-2,23:5,8-ジメタノ-1*H*-ベンゾ[*n*][1,10,3,6,12]ジオキサトリアザシクロヘンイコシン-7-カルボキサミド

(英名)

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-2,23:5,8-dimethano-1*H*-benzo[*n*][1,10,3,6,12]dioxatriazacyclohenicosine-7-carboxamide

【化学構造式】



【分子式及び分子量】 C₃₈H₅₅N₅O₉S: 757.94

【CAS 登録番号】 923590-37-8

1.9.2 国際一般名 (INN)

r-INN は、vaniprevir として List 65 (WHO Drug Information, 2011, Vol. 25, No. 1, P. 92-93) に収載された。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

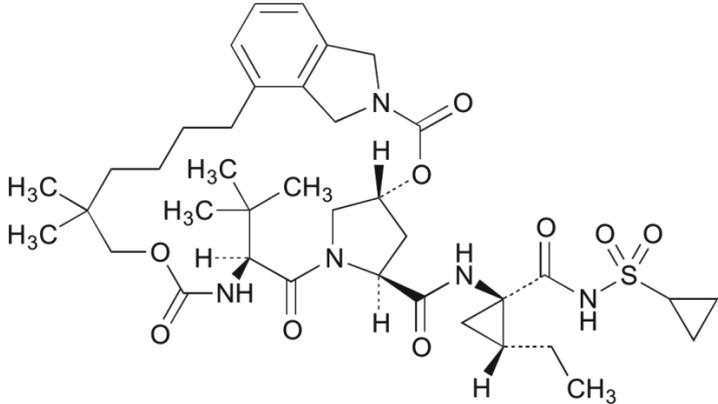
MSD 株式会社

目次

	頁
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10: 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-[<i>N</i> -(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-15,15-ジメチル-3,9,12-トリオキソ-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-ヘキサデカヒドロ-2,23:5,8-ジメタノ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>n</i>][1,10,3,6,12]ジオキサトリアザシクロヘンイコシン-7-カルボキサミド												
構造式	 <p>The image shows the chemical structure of Vaniprevir, a complex polycyclic molecule with multiple methyl groups, a cyclopropyl ring, and a sulfonamide group.</p>												
効能・効果	<p>セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者 												
用法・用量	<p>本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、12週間経口投与する。 ● インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、24週間経口投与する。 												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分・分量	<p>原薬：バニプレビル 製剤：バニヘップカプセル150mg (1カプセル中にバニプレビルとして150mg 含有)</p>												
毒性	<p>単回投与：</p> <table border="1" data-bbox="411 1704 1385 1960"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス (雌雄)</td> <td>経口</td> <td>> 2000</td> </tr> <tr> <td>ラット (雌)^a</td> <td>経口</td> <td>> 750</td> </tr> <tr> <td>イヌ (雌雄)^a</td> <td>経口</td> <td>> 300</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a：ラット及びイヌでは独立した単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験の初回投与後に評価。</p>	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス (雌雄)	経口	> 2000	ラット (雌) ^a	経口	> 750	イヌ (雌雄) ^a	経口	> 300
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)											
マウス (雌雄)	経口	> 2000											
ラット (雌) ^a	経口	> 750											
イヌ (雌雄) ^a	経口	> 300											

	反復投与：																																	
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																												
	ラット	5週間	経口	0、40、100、250	100	250 mg/kg/日：流涎、軟便、白血球増加、血清総ビリルビン増加。1例で体重減少、網状赤血球減少、粘液便。																												
	イヌ	5週間	経口	0、15、30、250	30	250 mg/kg/日：流涎、液状便、嘔吐、体重減少、摂餌量減少、死亡（1例）。																												
	ラット	6カ月間	経口	0、60、120、360	120	360 mg/kg/日：流涎、体重・体重増加量減少、摂餌量減少、尿糞便汚れ、異常便、死亡、白血球増加、血清肝酵素・総ビリルビン増加、肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大。																												
イヌ	9カ月間	経口	0、5/10 ^a 、15、45/30 ^b 、150/75 ^c	15	≥ 45/30 mg/kg/日：流涎、嘔吐、液状便、体重減少、摂餌量減少、血清肝酵素・総ビリルビン増加、死亡（150/75 mg/kg/日）、肝細胞変性・壊死、胆嚢壊死（150/75 mg/kg/日）、胆嚢上皮空胞化（45/30 mg/kg/日）。																													
<p>a：投与7週に、用量を5 mg/kg/日から10 mg/kg/日に変更した。 b：投与6週に、用量を45 mg/kg/日から30 mg/kg/日に変更した。 c：投与3週に、用量を150 mg/kg/日から75 mg/kg/日に変更した。</p>																																		
副作用	<p>国内臨床試験</p> <p>副作用発現率：287/288例（99.7%）（臨床検査値異常を含む）</p> <p><u>副作用</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>発熱</td><td>211 (73.3)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>127 (44.1)</td></tr> <tr><td>好中球数減少</td><td>126 (43.8)</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>114 (39.6)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>96 (33.3)</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>95 (33.0)</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td>91 (31.6)</td></tr> <tr><td>脱毛症</td><td>91 (31.6)</td></tr> <tr><td>そう痒症</td><td>90 (31.3)</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>90 (31.3)</td></tr> <tr><td>血小板数減少</td><td>88 (30.6)</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>82 (28.5)</td></tr> <tr><td>注射部位反応</td><td>72 (25.0) 等</td></tr> </tbody> </table>						副作用の種類	例数 (%)	発熱	211 (73.3)	頭痛	127 (44.1)	好中球数減少	126 (43.8)	白血球数減少	114 (39.6)	悪心	96 (33.3)	ヘモグロビン減少	95 (33.0)	倦怠感	91 (31.6)	脱毛症	91 (31.6)	そう痒症	90 (31.3)	発疹	90 (31.3)	血小板数減少	88 (30.6)	食欲減退	82 (28.5)	注射部位反応	72 (25.0) 等
副作用の種類	例数 (%)																																	
発熱	211 (73.3)																																	
頭痛	127 (44.1)																																	
好中球数減少	126 (43.8)																																	
白血球数減少	114 (39.6)																																	
悪心	96 (33.3)																																	
ヘモグロビン減少	95 (33.0)																																	
倦怠感	91 (31.6)																																	
脱毛症	91 (31.6)																																	
そう痒症	90 (31.3)																																	
発疹	90 (31.3)																																	
血小板数減少	88 (30.6)																																	
食欲減退	82 (28.5)																																	
注射部位反応	72 (25.0) 等																																	
会社	MSD 株式会社																																	

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S Drug Substance

3.2.S.1 General Information

3.2.S.1.1 Nomenclature

3.2.S.1.2 Structure

3.2.S.1.3 General Properties

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1 Manufacturer(s)

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process/Process Controls

3.2.S.2.3 Control of Materials

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps/Intermediates

3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterization

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure/Other Characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.4.1 Specification

3.2.S.4.2 Analytical Procedures

3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures - Assay and Impurities - HPLC

3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures - Residual Solvents

3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures - IR and KF

3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures - Assay and Impurities - HPLC

3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents

3.2.S.4.4 Batch Analyses

3.2.S.4.5 Justification of Specification

3.2.S.5 Reference Standards

3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.S.7.1 Stability Summary/Conclusions

3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol/Stability Commitment

3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description/Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 Manufacturer(s)

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process/Process Controls

3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps/Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.4.1 Specifications

3.2.P.4.2 Analytical Procedures

3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.4.4 Justification of Specifications

3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

3.2.P.4.6 Novel Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1 Specification(s)

3.2.P.5.2 Analytical Procedures

3.2.P.5.2.1 Analytical Procedures - Assay, Degradates and Identity

3.2.P.5.2.2 Analytical Procedures - Dissolution

3.2.P.5.2.3 Analytical Procedures - Dose Uniformity

3.2.P.5.2.4 Analytical Procedures - Burst Strength

3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.5.3.1 Validation of Analytical Procedures - HPLC Assay Method

3.2.P.5.3.2 Validation of Analytical Procedures - Dissolution

3.2.P.5.3.3 Validation of Analytical Procedures - HPLC Procedure for Dose Uniformity

3.2.P.5.3.4 Validation of Analytical Procedures - Burst Strength

3.2.P.5.4 Batch Analyses

3.2.P.5.5 Characterization of Impurities

- 3.2.P.5.6 Justification of Specifications
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System for Japan
- 3.2.P.8 Stability
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
 - 3.2.P.8.2 Postapproval Stability Protocol/Stability Commitment
 - 3.2.P.8.3 Stability Data

- 3.2.A Appendices
 - 3.2.A.1 Facilities and Equipment
 - 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation
 - 3.2.A.3 Novel Excipients

- 3.2.R Regional Information

- 3.3 参考文献
 - 該当資料無し

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.1: PD001]	In Vitro Potency Analysis of MK-7009 Cell-Based and Enzymatic Assays	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.1.1.2: PD002]	In vivo Studies of MK-7009 in Chronic HCV-Infected Chimpanzees	Merck Research Laboratories & [REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.3: PD003]	Resistance analysis of MK-7009 administered to HCV Chronically Infected Chimpanzees	Merck Research Laboratories & [REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.4: PD004]	Efficacy Study of Ribavirin Plus or Minus MRL-2 (MK-7009) in HCV Infected Chimpanzees	Merck Research Laboratories & [REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.5: PD005]	In Vivo Study of MK-7009 and MK-3281 co-dosing in HCV Infected Chimpanzees: Efficacy, Resistance, Pharmacokinetics, and Safety	Merck Research Laboratories & [REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.6: PD007]	Potency Analysis of MK-7009 against Panels of Protease Resistance Mutants or Patient Isolates in the Proseap Phenotype Assay	Merck Research Laboratories	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.2.1: PD006]	[REDACTED] Pharmacology Data Report On Compound [REDACTED] For Merck & Company, Inc.	[REDACTED]	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.1: TT [REDACTED] 4761]	MK-7009 Electrophysiological Evaluation of MK-7009 on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells (TT [REDACTED] 4761)	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.1.3.2: TT [REDACTED] 5823]	MK-7009 Oral Cardiovascular Telemetry Study in Dogs (TT [REDACTED] 5823)	Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.	評価資料
[資料4.2.1.3.3: TT [REDACTED] 5386]	Ancillary Pharmacology: Effect of MK-7009 on Cardiovascular Function in Anesthetized Dogs. (TT [REDACTED] 5386)	Merck Research Laboratories	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.4: TT■5821]	MK-7009 Oral Respiratory Study in Rats (TT■5821)	Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.	評価資料
[資料4.2.1.3.5: TT■5299]	Ancillary Pharmacology: Effect of MK-7009 on CNS Function in Conscious Mice. (TT■5299)	Merck Research Laboratories	参考資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.1.1: SBP240]	Standard Bioanalytical Procedure for MK-7009 (■)	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.2.1.2: VR240RabP]	MK-7009 Validation Report: VR240 GLP Fetal Rabbit Plasma Version 1	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.2.1.3: VR240RatM]	MK-7009 Validation Report: VR240 GLP Rat Milk Version 1	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.2.1.4: VR240RatP]	MK-7009 Validation Report: VR240 GLP Fetal Rat Plasma Version 1	Merck Research Laboratories	参考資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.2.1: PK003]	Pharmacokinetic Studies of MK-7009 in Sprague-Dawley Rats, Beagle Dogs, Rhesus Monkeys, and Chimpanzees After Intravenous and Oral Administration (PK003)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.2.2: PK005]	MK-7009 Preclinical Report to Support Rat CAC Package (PK005)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.2.3: PK007]	MK-7009 in Female New Zealand White Rabbits (PK007)	Merck Research Laboratories	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.3.1: PK001]	In Vitro Studies of MK-7009 (PK001)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.2: PK002]	In Vivo Metabolism and Excretion of MK-7009 (PK002)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.3: PK011]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of MK-7009 (PK011)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.4: PK014]	MK-7009 Plasma and Liver Pharmacokinetics in Dogs Following Co-Administration with Ritonavir (PK014)	Merck Research Laboratories	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.3.5: PK015]	MK-7009 Plasma and Liver Pharmacokinetics Following a 30 or 300 mg/kg P.O. Dose to Rats and Rat Liver Variability Assessment Following a 5 mg/kg P.O. Dose (PK015)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.6: PK016]	Inhibitory Effect of MK-7009 on Uptake of Pitavastatin and BSP by OATP1B1 and OATP1B3 (PK016)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.7: PK017]	In Vitro Protein Binding of MK-7009 in Plasma from Healthy and Hepatic Insufficient Human Subjects (PK017)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.8: PK019]	MK-7009 () Inhibition of BCRP and MRP2 (PK019)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.9: PK020]	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Sprague Dawley and Long Evans Rats Following Oral Administration of [¹⁴ C] MK-7009 (PK020)		評価資料
[資料4.2.2.3.10: PK024]	Inhibition by MK-7009 () to Human Efflux Transporters BSEP, MRP3, and MRP4 in Membrane Vesicles Containing Human BSEP, MRP3, and MRP4 (PK024)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.11: TI 7220]	Oral Placental Transfer Study in Rabbits (TI 7220)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.12: TI 7230]	Oral Placental and Lactational Transfer Study in Rats (TI 7230)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.13: PK025]	Human BCRP-Mediated Transport of MK-7009 (PK025)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.14: PK006]	MK-7009 in Ras Transgenic CB6F1 Mice (PK006)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.15: PK008]	MK-7009 in Dutch Belted Rabbits (PK008)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.3.16: PK027]	In vitro binding of MK-7009 to Human Serum Albumin and α_1 -Acid Glycoprotein (PK027)	Merck Research Laboratories	参考資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.4.1: PK004]	MK-7009 114 mg/kg P.O. Rat Plasma Profiling (PK004)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.4.2: PK009]	In Vivo Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of MK-7009 in Intact Rats (PK009)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.4.3: PK010]	Effect of MK-7009 on CYP2B6-Mediated Reactions in Human Liver Microsomes (PK010)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.4.4: PK012]	In Vivo Metabolism and Pharmacokinetics of MK-7009 in Intact Dogs (PK012)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.4.5: PK013]	Metabolism and Excretion of MK-7009 in Humans (PK013)	Merck Research Laboratories	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.4.6: PK018]	Effect of MK-7009 on UGT1A1-Mediated Estradiol 3-Glucuronidation in Human Liver Microsomes (PK018)	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.4.7: PK023]	Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by ██████████ in Cryopreserved Human Hepatocytes (PK023)	██████████	評価資料

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.5.1: PK021]	Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]-MK-7009 Following Oral Administration to Dogs (PK021)	██████████	評価資料
[資料4.2.2.5.2: PK022]	Radioanalysis Support for a Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of a Single Dose of MK-7009 in Subjects (PK022)	██████████	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料無し

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.1.1: TT █████ 2548]	Exploratory Single Dose Oral Range-Finding Study in Female and Male Mice	Merck Research Laboratories	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.1: TT █████ 1131]	Exploratory 5-Day Oral Toxicokinetic Study in Mice	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.2.2: TT █████ 1143]	Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.2.3: TT █████ 2588]	Exploratory 8-Day Oral Tolerability Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.2.4: TT █████ 9807]	Five-Week Oral Toxicity Study in Rats With Modified Functional Observational Battery Study	万有製薬株式会社 Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.5: TT 1004]	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料
[資料4.2.3.2.6: TT 1081]	Fourteen-Day Intravenous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	参考資料
[資料4.2.3.2.7: TT 9904]	Exploratory 10-Day Rising Dose Oral Tolerability Study in Dogs	万有製薬株式会 社	参考資料
[資料4.2.3.2.8: TT 1099]	Exploratory Oral Rising Dose Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.2.9: TT 6023]	Five-Week Oral Toxicity Study in Dogs	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料
[資料4.2.3.2.10: TT 6060]	Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料
[資料4.2.3.2.11: TT 1082]	Fourteen-Day Intravenous Toxicity Study in Dogs	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	参考資料
[資料4.2.3.2.12: TT 1017]	Exploratory 8-Day Oral Tolerability Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	参考資料

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.1.1: TT 8020]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.3.3.1.2: TT 8324]	Exploratory In Vitro Alkaline Elution/Rat Hepatocyte Assay	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.3.1.3: TT 8632]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	Merck Research Laboratories	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.2.1: TT 8664]	Assay for Micronucleus Induction in Mouse Bone Marrow	Merck Research Laboratories	評価資料

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.4.1.1: TT ■■■1001]	Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats With a 6-Month Toxicokinetic Evaluation	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.4.2.1: TT ■■■6014]	One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild Type Mice	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	参考資料
[資料4.2.3.4.2.2: TT ■■■6050]	Six-Month Oral Carcinogenicity Study in rasH2 Mice	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.1.1: TT ■■■7190]	Oral Fertility Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.3.5.1.2: TT ■■■7200]	Oral Fertility Study in Male Rats	Merck Research Laboratories	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.1: TT ■■■7385]	Exploratory Oral Developmental Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.5.2.2: TT ■■■7380]	Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料
[資料4.2.3.5.2.3: TT ■■■7337]	Exploratory Oral Single-Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.5.2.4: TT ■■■7395]	Exploratory Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.5: TT■7390]	Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.3.1: TT■7120]	Oral Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料無し

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.6.1: TT■7904]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)	■	参考資料
[資料4.2.3.6.2: TT■7902]	Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)	■	参考資料
[資料4.2.3.6.3: TT■7903]	Primary Dermal Irritation/Corrosion in Rabbits	■	参考資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料無し

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.3.1: TT■6035]	Exploratory 1-Month Oral Investigative Toxicity Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid)	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	参考資料
[資料4.2.3.7.3.2: TT■9697]	Exploratory 1-Month Oral Investigative Toxicity Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid) (ILS).	Merck Research Laboratories	参考資料

- 4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料無し
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料無し
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料無し

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.7.1: TT■1035]	Exploratory 8-Day Oral Tolerability Study in Monkeys (in Combination with MK 0608)	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.7.7.2: TT■1105]	Exploratory 8-Day Oral Tolerability Study in Monkeys (in Combination with MK 3281)	Merck Research Laboratories	参考資料
[資料4.2.3.7.7.3: TT■5519]	In Vitro Hemolysis Assay	Merck Research Laboratories	参考資料

4.3 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 1]	Discovery of Vaniprevir (MK-7009), A Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor.	McCauley JA, McIntyre CJ, Rudd MT, Nguyen KT, Romano JJ, Butcher JW, et al.	J Med Chem 2010;53:2443-63.
[資料4.3: 2]	MK-7009, A Potent and Selective Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease.	Liverton NJ, Carroll SS, DiMuzio J, Fandozzi C, Graham DJ, Hazuda D, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):305-11.
[資料4.3: 3]	Sustained Viral Response in a Hepatitis C Virus-Infected Chimpanzee via a Combination of Direct-Acting Antiviral Agents.	Olsen DB, Davies M-E, Handt L, Koeplinger K, Zhang NR, Ludmerer SW, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2011;55(2):937-39.
[資料4.3: 4]	The therapeutic potential of NS3 protease inhibitors in HCV infection.	Goudreau N, Llinas-Brunet M.	Expert Opin Investig Drugs 2005;14(9):1129-44.
[資料4.3: 5]	Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase.	De Francesco R, Tomei L, Altamura S, Summa V, Migliaccio G.	Antiviral Res 2003;58:1-16.
[資料4.3: 6]	Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.	Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.	Science 1989;244:359-62.
[資料4.3: 7]	Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide.	Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, Fox T, Dwyer MD, Landro JA, et al.	Cell 1996;87:343-55.
[資料4.3: 8]	Nonstructural protein 3 of the hepatitis C virus encodes a serine-type proteinase required for cleavage at the NS3/4 and NS4/5 junctions.	Bartenschlager R, Ahlborn-Laake L, Mous J, Jacobsen H.	J Virol 1993;67(7):3835-44.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 9]	Relative replication capacity and selective advantage profiles of protease inhibitor-resistant hepatitis C virus (HCV) NS3 protease mutants in the HCV genotype 1b replicon system.	He Y, King MS, Kempf DJ, Lu L, Lim HB, Krishnan P et al.	Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1101-10.
[資料4.3: 10]	Susceptibility of treatment-naive hepatitis C virus (HCV) clinical isolates to HCV protease inhibitors.	Bae A, Sun S-C, Qi X, Chen X, Ku K, Worth A, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2010;54(12):5288-97.

5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.1.1: P006]	Clinical Study Report: MK-7009: An Open-Label, Multi-Part, Multi-Panel, Randomized, Multi-Period, Partially Fixed-Sequence, Crossover Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Three Formulations of MK-7009 in the Fasted State and in the Fed State in Healthy Young Subjects. (Protocol 006)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.1.1.2: P049]	Clinical Study Report:MK-7009: A Trial to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of the MK-7009 Final Market Image (FMI) Capsule in the Fed and Fasted State in Healthy Japanese Subjects. (Protocol 049)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.2.1: P014]	Clinical Study Report: MK-7009: A Single-Dose Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Four Formulations of MK-7009 in Subjects. (Protocol 014)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.1.2.2: P021]	A Single-Dose Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of New Formulation of MK-7009 in Healthy Japanese Male Subjects. (Protocol 021)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.1.2.3: P032]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Three Formulations of MK-7009 in Healthy Subjects. (Protocol 032)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.1: Validation]	Validation Summary Report of the Bioanalytical Methods Used to Support the MK-7009 Clinical Program	Merck Research Laboratories.	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料無し

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.2.2.1: P010]	Clinical Study Report: MK-7009: An Open-Label, Randomized, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-7009 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects. (Protocol 010)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.1.1: P001]	Clinical Study Report: MK-7009: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Alternating Panel, Single-Rising Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-7009 in Healthy Male Subjects. (Protocol 001)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.1.2: P002]	Clinical Study Report: MK-7009: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Dose Regimens of MK-7009 in Healthy, Young, Male Volunteers. (Protocol 002)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.1.3: P008]	Clinical Study Report: MK-7009: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Alternating Panel Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Rising Oral Dose of MK-7009 in Healthy, Male Japanese Volunteers. (Protocol 008)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.3.1.4: P012]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of a Single Dose of MK-7009 in Subjects. (Protocol 012)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.1.5: P013]	Clinical Study Report: MK-7009: A Two-Part, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of MK-7009 in Healthy Young Japanese Male Subjects and Single Oral Dose of MK-7009 in Healthy Middle-Aged and Elderly Japanese Subjects. (Protocol 013)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.3.1.6: P027]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study of Supratherapeutic Doses of MK-7009 in Healthy Volunteers. (Protocol 027)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.1.7: P029]	Clinical Study Report: MK-7009: A Multiple Dose Study to Evaluate Pharmacokinetics and Hepatitis C Virus RNA Following Administration of MK-7009 in Hepatitis C Infected Patients. (Protocol 029)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.1.8: P035]	Clinical Study Report: MK-7009: A Supratherapeutic Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 035)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.1.9: P048]	Clinical Study Report: MK-7009: A Randomized Clinical Trial Using Fine Needle Aspiration For Evaluation of Hepatic Pharmacokinetics of MK-7009 in Chronic Hepatitis C Patients. (Protocol 048)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.2.1: P005]	Clinical Study Report: MK-7009: An Open-label, 3-Part, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 005)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.3.1: P003]	Clinical Study Report: MK-7009: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-7009 in Healthy Elderly Male and Elderly Female Volunteers. (Protocol 003)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.3.2: COMP]	Vaniprevir (MK-7009) Composite Pharmacokinetics Analysis	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.3.3: PBPk]	Development of a PBPk Model for MK-7009 (Vaniprevir) in Healthy and HCV Infected Non-Japanese and Japanese Individuals	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.1: P006-MK-3281]	Clinical Study Report: MK-3281: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of a Protease Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-3281 and MK-7009. (Protocol 006)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.2: P015]	Clinical Study Report: MK-7009: A Single Dose Study to Assess the Bioavailability of MK-7009. (Protocol 015)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.3: P020]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 020)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.4: P024]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Effect of MK-7009 on the Single Dose Pharmacokinetics of Digoxin. (Protocol 024)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.5: P025]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-7009 on the Single Dose Pharmacokinetics of Warfarin. (Protocol 025)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.6: P026]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Effect of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 026)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.7: P030]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Diltiazem (Diltiazem XR) on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 030)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.8: P034]	Clinical Study Report: MK-7009: A Trial to Evaluate the Effect of Multiple Dose of Phenytoin on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-7009. (Protocol 034)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.3.4.9: P046]	Clinical Study Report: MK-7009: A Trial to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-7009 on the Single Dose Pharmacokinetics of HMG-CoA Reductase Inhibitor. (Protocol 046)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.10: P051]	Clinical Study Report: MK-7009: A Study to Assess Mechanism of Transporter Inhibition for Different Substrates with Both Oral and Intravenous Rifampin. (Protocol 051)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料無し

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.1.1: P011]	A Single-Dose Study to Assess the Effect of MK-7009 on QTc Interval	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.4.1.2: PKQTc]	Pharmacokinetic-QTc Analysis of Vaniprevir (MK-7009)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.2.1: VDM]	Viral Dynamics Modeling of Vaniprevir (MK-7009) in Japanese and Non-Japanese HCV-Infected Patients	██████████, Merck Research Laboratories.	参考資料

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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1: P004]	Clinical Study Report: MK-7009: A Phase Ib Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-7009 in Hepatitis C Infected Patients. (Protocol 004)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.5.1.2: P007]	Clinical Study Report: MK-7009: A Phase IIa, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated-Interferon and Ribavirin for 28 Days in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Infection. (Protocol 007)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.3: P009]	Clinical Study Report: MK-7009: A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of 4 Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Experienced Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. (Protocol 009)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.5.1.4: P016]	治験総括報告書: MK-7009: 既治療の日本人 C 型慢性肝炎患者を対象にペグインターフェロン及びリバビリンとの併用下で MK-7009を28日間投与した際の安全性及び有効性を評価するための第Ⅱ相無作為化プラセボ対照試験 (Protocol 016)	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.1.5: P043]	治験総括報告書: MK-7009: 未治療の日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした MK-7009、ペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリン併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価するための第Ⅲ相無作為化プラセボ対照試験(Protocol 043)	MSD 株式会社	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.2.1: P044]	治験総括報告書: MK-7009: 既治療の日本人 C 型慢性肝炎患者（再燃例）を対象とした MK-7009、ペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリン併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価するための第Ⅲ相試験 (Protocol 044)	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.2.2: P045]	治験総括報告書: MK-7009: 既治療の日本人 C 型慢性肝炎患者（無効例）を対象とした MK-7009、ペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリン併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価するための第Ⅲ相試験 (Protocol 045)	MSD 株式会社	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料無し

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.4.1: PD010]	Resistance Analysis Study Report-Protocol Number 004, A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-7009 in Hepatitis C Infected Patients.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.4.2: PD009]	Resistance Analysis of MK-7009 Protocol Number 007.	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.4.3: PD008]	Genetic Resistance Analysis of PN009, a Phase II, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7009 when Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.4.4: PD011]	Resistance Analysis Study Report-Protocol Number 016, A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated-Interferon and Ribavirin for 28 Days in Japanese Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.4.5: PD014]	Resistance Analysis of MK-7009 Protocol Number 043, A phase III Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-7009 when Administered Concomitantly with Peginterferon α -2b and Ribavirin in Japanese Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Infection.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.4.6: PD012]	CSR Resistance Analysis of MK-7009 - Protocol Number 044.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.4.7: PD013]	Resistance Analysis of MK-7009 Protocol Number 045.	Merck Research Laboratories.	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料無し

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.4 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	C型慢性肝炎の最新治療と将来展望.	中村郁夫	治療 2012; 94: 1526-32.
[資料5.4: 2]	Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.	Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N.	Journal of Hepatology. 2012; 56: 78-84.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 3]	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, Toyota J, Chayama K, Kumada H.	Journal of Viral Hepatitis, 2012; 19, e134-42.
[資料5.4: 4]	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 編.	[Internet]一般(社)日本肝臓学会.[cited 2013 Oct 2]. Available from: http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HVCGVer1.1_Aug7.pdf
[資料5.4: 5]	Q3 HCV の種類とその分布はどうなっているか?	飯野四郎.	C型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社 14-5.
[資料5.4: 6]	肝炎診療の新たな展開.	林紀夫.	総合臨床 2011; 60: 7-8.
[資料5.4: 7]	IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法 1. インターフェロン療法の現況：標準治療のエビデンス.	坂本穰、榎本信幸	日本内化学会雑誌 2008; 97: 57-63.
[資料5.4: 8]	IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法 2. C型慢性肝炎の進展と治療抵抗性 1) ウイルス変異の観点から	坂本直哉.	日本内化学会雑誌 2008; 97: 64-8.
[資料5.4: 9]	慢性肝炎の組織診断基準 -新犬山分類-.	市田文弘、小俣政男、辻孝夫、市田隆文、井上恭一、上村朝輝、他.	第19回犬山シンポジウム C型肝炎研修の進歩、肝炎ウイルスの変異、犬山分類の再検討. 中外医学社 1996; 183-8.
[資料5.4: 10]	Q12 HCV 感染経路はどうなっているか? Q13 日本での感染経路はどうであったか? Q14 日本の感染者数はどれくらいか?	飯野四郎.	C型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社 46-51.
[資料5.4: 11]	HCV 感染の疫学の変化：現況と将来.	田中純子、片山恵子、田渕文子、吉澤浩司.	肝胆膵 2008; 57: 707-15.
[資料5.4: 12]	TMC435.	髭修平.	肝胆膵 2011; 62: 377-84.
[資料5.4: 13]	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, et al.	Gut. 2011; 60: 261-7.
[資料5.4: 14]	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, et al.	Journal of Hepatology. 2011; 54: 439-48.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 15]	Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pefylated-interferon-alpha 2b and ribavirin.	Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, et al.	J Med Virol. 2012; 84: 438-44.
[資料5.4: 16]	Epidemiology and natural history of HCV infection.	Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ.	Nat. Rev. Gastroenterol, Hepatol. 2013; 10: 553-62.
[資料5.4: 17]	Efficacy of peginterferon- α -2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C.	Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, et al.	Liver International. 2010; 30: 527-37.
[資料5.4: 18]	[Memo] Summary of Merck response to FDA request.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4: 19]	プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異出現.	今村道雄、茶山一彰	Modern Physician 2013; 33: 495-8.
[資料5.4: 20]	Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials.	Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges A, et al.	PLoS One 2012; 7: e34372.
[資料5.4: 21]	Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial.	De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, et al.	Hepatology 2012; 56: 2106-15.
[資料5.4: 22]	Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir.	Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, et al.	Gastroenterology 2007; 132: 1767-77.
[資料5.4: 23]	In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435.	Lenz O, Verbinnen T, Lin TI, Vijgen L, Cummings MD, Lindberg J, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1878-87.
[資料5.4: 24]	TMC435 for the treatment of chronic hepatitis C.	Tanwar S, Trembling PM and Dusheiko GM.	Expert Opin Investig Drugs 2012; 21: 1193-209.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 25]	TMC435 in patients infected with HCV genotype 1 who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: virologic analyses of the ASPIRE trial. (abstract)	Lenz O, Fevery B, Vijgen L, Verbeeck J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, et al.	The International Liver Congress 2012 (47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver).
[資料5.4: 26]	The role of triple therapy with protease inhibitors in hepatitis C virus genotype 1 naïve patients.	Nelson DR.	Liver Int. 2011; 31 Suppl 1: 53-7.
[資料5.4: 27]	Refined prediction of week 12 response and SVR based on week 4 response in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin.	Marcellin P, Reau N, Ferenci P, Hadziyannis S, Messinger D, Tatsch F, et al.	J Hepatol. 2012; 56: 1276-82.
[資料5.4: 28]	Negative HCV-RNA 2 weeks after initiation of treatment predicts sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C.	Christensen PB, Krarup HB, Laursen AL, Madsen PH, Pedersen C, Schlichting P, et al.	Scand J Gastroenterol. 2012; 47: 1115-9.
[資料5.4: 29]	Transporter pharmacogenetics and statin toxicity.	Niemi M.	Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 130-3.
[資料5.4: 30]	A comprehensive hepatitis C viral kinetic model explaining cure.	Snoeck E, Chanu P, Lavielle M, Jacqmin P, Jonsson EN, Jorga K, et al.	Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 706-13.
[資料5.4: 31]	Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection.	Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS.	Nature. 2004; 432: 922-4.
[資料5.4: 32]	A multi-variant, viral dynamic model of genotype 1 HCV to assess the in vivo evolution of protease-inhibitor resistant variants.	Adiwijaya BS, Herrmann E, Hare B, Kieffer T, Lin C, Kwong AD, et al.	PLoS Comput Biol. 2010; 6: e1000745.
[資料5.4: 33]	Functional liver imaging with ^{99m} Tc ^m -galactosyl-neoglycoalbumin (NGA) in alcoholic liver cirrhosis and liver fibrosis.	Virgolini I, Müller C, Angelberger P, Höbart J, Bergmann H, Sinzinger H.	Nucl Med Commun. 1991; 12: 507-17.
[資料5.4: 34]	Liver function in acute viral hepatitis as determined by a hepatocyte-specific ligand: ^{99m} Tc-galactosyl-neoglycoalbumin.	Virgolini I, Müller C, Höbart J, Scheithauer W, Angelberger P, Bergmann H, et al.	Hepatology. 1992 ; 15: 593-8.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 35]	Molecular signature in three types of hepatocellular carcinoma with different viral origin by oligonucleotide microarray.	Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Hamada K, Nakayama H, Mori N, et al.	Int J Oncol. 2004; 24: 565-74.
[資料5.4: 36]	Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters.	Ogasawara K, Terada T, Katsura T, Hatano E, Ikai I, Yamaoka Y, et al.	Drug Metab Pharmacokinet. 2010; 25: 190-9.
[資料5.4: 37]	No ethnic difference between Caucasian and Japanese hepatic samples in the expression frequency of CYP3A5 and CYP3A7 proteins.	Tateishi T, Watanabe M, Moriya H, Yamaguchi S, Sato T, Kobayashi S.	Biochem Pharmacol. 1999; 57: 935-9.
[資料5.4: 38]	Expression of multiple drug resistance conferring proteins in normal Chinese and Caucasian small and large intestinal tissue samples.	Wang Q, Bhardwaj RK, Herrera-Ruiz D, Hanna NN, Hanna IT, Gudmundsson OS, et al.	Mol Pharm. 2004; 1: 447-54.
[資料5.4: 39]	Compilation of anatomical, physiological and metabolic characteristics for a reference Asian man - Volume 1: Data summary and conclusions.	International Atomic Energy Agency (IAEA).	[Internet] IAEA-TECDOC-1005, 1988-1993. [cited 2013 Aug 7]. Available from: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1005v1_prn.pdf
[資料5.4: 40]	Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values.	The International Commission on Radiological Protection (ICRP).	ICRP Publication 89.
[資料5.4: 41]	Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	[Intenet] U.S. Food and Drug Administration, 2002 Dec [cited 2013 Aug 17]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126833.pdf

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 42]	Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients.	George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM.	Hepatology. 2009; 49: 729-38.
[資料5.4: 43]	Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C.	Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al.	Hepatology. 2010; 52: 833-44.
[資料5.4: 44]	Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.	Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al.	N Engl J Med. 2009; 360: 1839-50.
[資料5.4: 45]	Telaprevir for previously treated chronic HCV infection.	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al.	N Engl J Med. 2010; 362: 1292-303.
[資料5.4: 46]	[MEMO] Target effect concentration/exposure of MK-7009		社内資料
[資料5.4: 47]	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 (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	[Intenet] U.S. Food and Drug Administration, 2012 Feb [cited 2012 Nov 20]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf