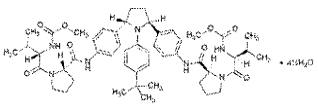
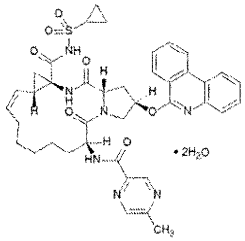
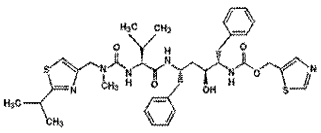
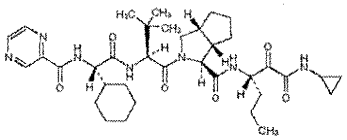
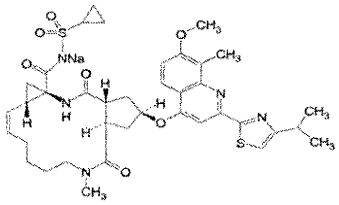
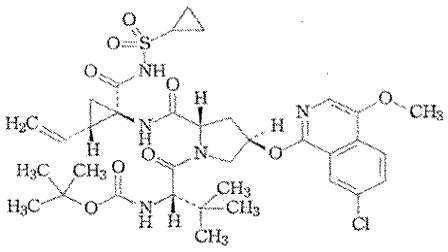
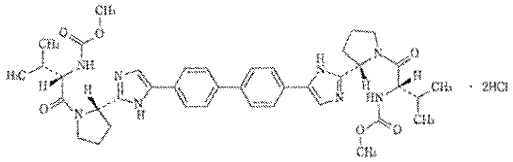
## 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

## 1.7 同種同効品一覧表

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 一般的名称 | オムビタスビル水和物<br>パリタプレビル水和物<br>リトナビル | テラプレビル | シメプレビルナトリウム |
| 会社名 | アッヴィ合同会社 | 田辺三菱製薬株式会社 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 承認年月日 | － | 2011 年 9 月 26 日 | 2013 年 9 月 27 日 |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品 | 劇薬，処方せん医薬品 | 劇薬，処方せん医薬品 |
| 化学構造式 | <br>オムビタスビル水和物<br><br>パリタプレビル水和物<br><br>リトナビル |  |  |
| 剤型・含量 | 楕円形のフィルムコーティング錠<br>1 錠中 オムビタスビル水和物 13.6mg（オムビタスビルとして 12.5mg），パリタプレビル水和物 78.5mg（パリタプレビルとして 75mg），リトナビル 50mg | 素錠<br>（1 錠中）テラプレビル 250mg | 1 号硬カプセル<br>（1 カプセル中）シメプレビルナトリウム 102.93mg（シメプレビルとして 100mg） |

| | | |
|---|---|---|
| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
| 一般的名称 | アスナプレビル | ダクラタスビル塩酸塩 |
| 会社名 | ブリストル・マイヤーズ株式会社 | ブリストル・マイヤーズ株式会社 |
| 承認年月日 | 2014 年 7 月 4 日 | 2014 年 7 月 4 日 |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品[注)] | 劇薬，処方せん医薬品[注)] |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤型・含量 | 軟カプセル<br>（1 カプセル中）アスナプレビル 100mg | 五角形のフィルムコーティング錠<br>（1 錠中）ダクラタスビル塩酸塩 66mg（ダクラタスビルとして 60mg） |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 効能・効果 | 効能・効果 | 効能・効果 | 効能・効果 |
| | セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 | 1. セログループ 1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））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<br>(1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者<br>(2) インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者<br>2. セログループ 2（ジェノタイプⅢ（2a）又はⅣ（2b））の C 型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法，又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善 | 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<br>1. 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者<br>2. インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者 |
| | ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ | ＜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＞ |
| | (1) 本剤の使用に際しては，HCV RNAが陽性であることを確認すること．また，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．<br>(2) 本剤を HIV/HCV 重複感染患者に使用する場合，抗 HIV 療法によって HIV のウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．） | 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．<br>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．<br>3. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては，自己免疫性肝炎，アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと，肝不全を伴わないことを確認する．また，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること．<br>4. 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 | 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。<br>2. 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。<br>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。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））| ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 効能・効果 | 効能・効果 | 効能・効果 |
| | セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 | セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 |
| | ＜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＞ |
| | 1. 本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であることを確認すること。また，肝予備能，臨床症状等により，非代償性肝硬変でないことを確認すること。<br>2. ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で，投与の可否を判断すること。（「その他の注意」，「臨床成績」の項参照）なお，インターフェロンを含む治療法のうち，他のプロテアーゼ阻害剤による既治療患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては，前治療の種類，前治療に対する反応性，耐性変異の有無，患者の忍容性等を考慮すること。 | 1. 本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であることを確認すること。また，肝予備能，臨床症状等により，非代償性肝硬変でないことを確認すること。<br>2. ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で，投与の可否を判断すること。（「その他の注意」，「臨床成績」の項参照） |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 効能・効果 | 効能・効果 | 効能・効果 | 効能・効果 |
| | ＜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＞ | ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ |
| | | 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． | |

## 1.7　同種同効品一覧表

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 効能・効果 | ＜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＞ |
| | | |

## 1.7 同種同効品一覧表

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 用法・用量 | 用法・用量 | 用法・用量 | 用法・用量 |
| | 通常，成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスビルとして 25mg，パリタプレビルとして 150m g 及びリトナビルとして 100mg）を食後に経口投与し，投与期間は 12 週間とする． | 通常，成人には，テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し，投与期間は 12 週間とする．<br>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． | 通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用すること。 |
| | ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ | ＜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＞ |
| | | 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．）<br>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）<br>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）<br>4. 本剤を空腹時に服用した場合は，十分な血中濃度が得られないため，必ず食後に服用するように患者に指導すること。また，投与間隔等を調節するよう，以下の内容も踏まえて患者に指導すること。（「薬物動態」の項参照） | 1. 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。）<br>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。<br>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。 |

## 1.7 同種同効品一覧表

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））| ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 用法・用量 | 用法・用量 | 用法・用量 |
| | 通常，成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。<br>本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し，投与期間は 24 週間とする。 | 通常，成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>本剤はアスナプレビルと併用し，投与期間は 24 週間とする。 |
| | ＜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＞ |
| | 1. 投与開始時は，本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し，投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし，副作用の発現により投与の継続が困難な場合には，本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については，リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し，投与を再開する場合は，本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。<br>2. 本剤投与中は，血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1log10 を超えて増加）が発現した場合は，本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮すること。 | 1. 投与開始時は，本剤及びアスナプレビルを同時に投与し，投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし，副作用の発現により投与の継続が困難な場合には，本剤及びアスナプレビルを同時に中断すること。投与再開の可否については，リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し，投与を再開する場合は，本剤及びアスナプレビルを同時に再開すること。<br>2. 本剤投与中は，血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log10 を超えて増加）が発現した場合は，本剤及びアスナプレビルの投与中止を考慮すること。 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜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＞ | ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ |
| | | (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．<br>(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．<br>5. 高齢者，腎機能障害，高血圧，糖尿病の患者では，重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあるため，本剤の開始用量の減量を考慮すること（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）．なお，減量により HCV RNA 陰性化率が低くなる可能性があることから，リスクとベネフィットを十分に勘案すること．<br>6. 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。 | 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。<br>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。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜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＞ |
| | | |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>7. リバビリンは，通常，成人には，下記の用法・用量で経口投与する。
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
リバビリンの投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと。特に，投与開始前のヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には，リバビリンの投与量を 200mg 減量し，下記の用法・用量で経口投与する。
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">投与開始前のヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え 80kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜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＞ |
| | | |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td></tr>
<tr><td></td><td>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，ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上であることが望ましい。また，投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には，下記を参考にリバビリンの用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。なお，リバビリンの最低用量は 200mg/日までとする。
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>12g/dL 未満に減少</td><td>200mg 減量：1,000mg/日投与の場合は 400mg 減量</td><td colspan="2" rowspan="2">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>10g/dL 未満に減少</td><td>200mg 減量</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満に減少</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
上記の基準に加えて，ヘモグロビン濃度が 1 週間以内に 1g/dL 以上減少し，その値が 13g/dL 未満の場合は，リバビリンを更に 200mg 減量する。<br>9. 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</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜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＞ |
| | | |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm$^3$ 未満に減少</td><td rowspan="3">用量変更なし</td><td rowspan="3">半量に減量</td><td rowspan="3">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>750/mm$^3$ 未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm$^3$ 未満に減少</td></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1,000/mm$^3$ 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/mm$^3$ 未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm$^3$ 未満に減少</td></tr>
</table>
10. 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2,000/mm$^3$ 未満あるいは血小板数が 120,000/mm$^3$ 未満の患者，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．</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜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＞ |
| | | |

## 1.7 同種同効品一覧表

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 警告 | 警告 | 警告 | 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. | 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.<br>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）<br>(1) 重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する場合が多いので，当該期間中は特に観察を十分に行うこと.<br>(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<br>(3) 投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること. | 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。<br>2. *本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意すること。<br>(1) 本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定すること。<br>(2) 血中ビリルビン値の持続的な上昇等の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。<br>(3) 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。<br>(4) 患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導すること。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））<br>警告 | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）<br>警告 |
|---|---|---|
| 警告 | 本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。 | 本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，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。 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 禁忌 | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） |
| | 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者<br>2. 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者<br>3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，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，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，セイヨウオトギリソウ（ St. John’sWort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照） | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>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<br>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．〕<br>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．〕<br>5. 下記の薬剤を使用中の患者（「相互作用」の項参照）<br>(1) 抗不整脈薬のうち次の薬剤　キニジン硫酸塩水和物，ベプリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩<br>(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<br>(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<br>(4) PDE5 阻害剤のうち次の薬剤　バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合），タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） | 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者<br>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］ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 禁忌 | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） |
| | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2. 中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者［本剤の血中濃度が上昇する。］（「薬物動態」の項参照）<br>3. 次の薬剤を使用中の患者：アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤），クラリスロマイシン，エリスロマイシン，ジルチアゼム，ベラパミル塩酸塩，コビシスタットを含有する製剤，HIV プロテアーゼ阻害剤，リファンピシン，リファブチン，フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，デキサメタゾン全身投与，モダフィニル，非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピビリン塩酸塩を除く），ボセンタン水和物，セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，シクロスポリン，フレカイニド，プロパフェノン（「相互作用」の項参照） | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2. 次の薬剤を使用中の患者：リファンピシン，リファブチン，フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，デキサメタゾン全身投与，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（「相互作用」の項参照）<br>3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されている。］（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 禁忌 | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） |
| | | (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），ブロナンセリン，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 | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 禁忌 | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 禁忌（次の患者には投与しないこと） |
| | | |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版） | ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） |
| | | (1) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者<br>(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．〕<br>(3) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害の悪化を来すことがある。〕<br>(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。〕<br>(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。〕<br>(6) 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/$mm^3$ 未満あるいは血小板数が 120,000/$mm^3$ 未満の患者及び女性〔投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕<br>(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。〕<br>(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）〕<br>(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。〕 | 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（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。］<br>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）。］ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 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） | 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） |
| | 重度の腎機能障害患者［血液透析を行っていない場合，本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照） | |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） |
| | | (10) アレルギー素因のある患者<br>(11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）<br>(12) 中等度以上の肝機能障害患者〔中等度及び重度の肝機能障害患者において Cmax 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）〕<br>(13) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者 | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 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） | 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 1. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 |
| | 肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと．肝機能障害は主に本剤投与開始 4 週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．（「副作用」の項参照） | (1) 本剤は，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，併用禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること．<br>(2) 本剤の使用にあたっては，患者に本剤の有効性及び危険性（本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用，その他の副作用の発現頻度等）を十分説明し，特にペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し，ときに重篤な皮膚障害が発現するため，皮膚や粘膜の症状（水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変，発疹に関連した著明な全身症状等）に注意し，そのような症状が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．<br>(3) 本剤は，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること。重篤な皮膚障害が認められた場合，又はこれらの症状が疑われた場合（水疱，表皮剥離，粘膜の | 1. 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用投与するため、各製品の添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。<br>2. 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。［「その他の注意」の項参照］ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2. 重要な基本的注意 | 1. 重要な基本的注意 |
| | (1) 本剤は，ダクラタスビル塩酸塩と併用するため，ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている，警告，禁忌，併用禁忌，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。<br>(2) 肝機能障害，肝予備能低下があらわれ，肝不全に至ることがあるので，投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと，それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には，より頻回に検査を行い，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，黄疸，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） | (1) 本剤は，アスナプレビルと併用するため，アスナプレビルの添付文書に記載されている，警告，禁忌，併用禁忌，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。<br>(2) 肝機能障害，肝予備能低下があらわれ，肝不全に至ることがあるので，投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと，それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には，より頻回に検査を行い，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，黄疸，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）<br>(3) 本剤は，動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されており，胎児等への影響が疑われるので，妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては，次の点に留意すること。<br>1）本剤の投与に際しては，妊娠検査を行い，妊娠していないことを確認すること。<br>2）患者には，本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し理解させ，本剤投与中及び投与終了後 5 週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）<br>なお，本剤と併用するアスナプレビルは，エチニルエストラジオール含有製剤（経口避妊薬）の血中濃度を低下させるおそれがある。<br>3）本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には，直ちに投与を中止すること。 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 1. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 |
| | | 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。<br>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．<br>(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． | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2. 重要な基本的注意 | 1. 重要な基本的注意 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 1. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 |
| | | (6) 急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているので，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．<br>(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．<br>(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． | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2. 重要な基本的注意 | 1. 重要な基本的注意 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版） | ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 1. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 |
| | | (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．<br>(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． | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2. 重要な基本的注意 | 1. 重要な基本的注意 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2. 相互作用 | 3. 相互作用 | 3. 相互作用 |
| | オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルは P 糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルは P-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．リトナビルは主に CYP3A4/5 で代謝される．リトナビルは P-gp の基質であり阻害剤である．また CYP3A4 及び BCRP の阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照） | 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．<br>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． | 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］ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 3. 相互作用 | 2. 相互作用 |
| | 本剤は，CYP3A，P 糖蛋白（P-gp），有機アニオントランスポーター（OATP）1B1 及び 2B1 の基質である。また，CYP2D6，OATP1B1，1B3，2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を有する。（「薬物動態」の項参照） | 本剤は，CYP3A4 及び P 糖蛋白（P-gp）の基質である。また，P-gp，有機アニオントランスポーター（OATP）1B1，1B3 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゼルニジピン[カルブロック等]<br>トリアゾラム[ハルシオン等]<br>ミダゾラム[ドルミカム等]<br>ブロナンセリン[ロナセン]<br>ピモジド[オーラップ]<br>エルゴタミン酒石酸塩[クリアミン]<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩[ジヒデルゴット等]<br>エルゴメトリンマレイン酸塩[エルゴメトリン]<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩[メテルギン等]</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある.</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため.</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）<br>ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール）<br>フレカイニド酢酸塩（タンボコール）<br>プロパフェノン塩酸塩（プロノン等）<br>アミオダロン塩酸塩（アンカロン）<br>ピモジド（オーラップ）</td><td>これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈，血液障害，血管攣縮等）が起こるおそれがある.</td><td>本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し，作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある.</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エファビレンツ[1]（ストックリン）<br>リファンピシン[2]（リファジン等）<br>リファブチン（ミコブティン）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td></tr>
</table>

## 1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>ケトコナゾール（国内未承認）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>フルコナゾール（ジフルカン）<br>ホスフルコナゾール（プロジフ）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）</td><td rowspan="4">本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）<br>肝臓に関連した有害事象が発現し，また重症化するおそれがある。</td><td rowspan="4">これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>クラリスロマイシン（クラリス）<br>エリスロマイシン（エリスロシン）</td></tr><tr><td>ジルチアゼム（ヘルベッサー）<br>ベラパミル塩酸塩（ワソラン）</td></tr><tr><td>コビシスタットを含有する製剤（スタリビルド）</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）<br>リファブチン（ミコブティン）<br>フェニトイン（アレビアチン）<br>カルバマゼピン（テグレトール）<br>フェノバルビタール（フェノバール）<br>デキサメタゾン全身投与（デカドロン）<br>セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤の強力な CYP3A4 の誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症に適応される製剤）<br>[レバチオ]<br>タダラフィル（肺高血圧症に適応される製剤）<br>[アドシルカ]<br>リバーロキサバン<br>[イグザレルト]<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>[レビトラ]</td><td></td><td></td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エルゴタミン酒石酸塩（クリアミン）<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット等）<br>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）<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン等）</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し，末梢血管攣縮，虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある.</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.</td></tr><tr><td>トリアゾラム（ハルシオン等）</td><td>トリアゾラムの代謝が抑制され，過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある.</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）<br>インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシバン）<br>サキナビルメシル酸塩（インビラーゼ）<br>ダルナビルエタノール付加物（プリジスタ）<br>ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト）<br>ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ）<br>ロピナビル/リトナビル（カレトラ）</td><td>本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し，また重症化するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP1B1， 2B1 の阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リオシグアト<br>[アデムパス]</td><td rowspan="2">これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある.</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルの P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>シンバスタチン<br>[リポバス等]<br>アトルバスタチンカル<br>シウム水和物<br>[リピトール等]</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ロバスタチン（国内未承認）<br>シンバスタチン（リポバス等）<br>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）</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後，アトルバスタチンカルシウム水和物 20mg 1 日 1 回を併用したとき，アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇した．これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパシー等）が起こるおそれがある.</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>アルフゾシン（国内未承認）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）<br>シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合）（レバチオ）<br>タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）（アドシルカ）</td><td>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

## 1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン<br>（リファジン）<br>リファブチン<br>（ミコブティン）</td><td rowspan="6">本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td rowspan="6">これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>抗てんかん剤<br>フェニトイン<br>（アレビアチン）<br>カルバマゼピン<br>（テグレトール）<br>フェノバルビタール<br>（フェノバール）</td></tr><tr><td>デキサメタゾン全身投与<br>（デカドロン）</td></tr><tr><td>モダフィニル<br>（モディオダール）</td></tr><tr><td>非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピビリン塩酸塩を除く）<br>エファビレンツ（ストックリン）<br>エトラビリン（インテレンス）<br>ネビラピン（ビラミューン）</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

## 1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピン[テグレトール等]<br>フェニトイン[アレビアチン等]<br>フェノバルビタール[フェノバール等]<br>リファンピシン[リファジン等]<br>エファビレンツ[ストックリン]<br>セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>これら薬剤の CYP3A 誘導作用により本剤の代謝が促進されるため．</td></tr><tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤[オーソ等]</td><td>エストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている．なお，本剤治療終了の約 2 週間後から再開できる．</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ブロナンセリン（ロナセン）</td><td>ブロナンセリンの血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合）（コルヒチン）</td><td>コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>リファンピシン 2）（アプテシン，リファジン，リマクタン等）</td><td>リファンピシン 600mg 1 日 1 回を 7 日間服用後，本剤 750mg 1 日 1 回を併用したとき，本剤の AUC が 92％低下した。<br>本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>リファンピシンの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>ボセンタン水和物<br>（トラクリア）</td><td rowspan="2">本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td rowspan="2">これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td></tr><tr><td>シクロスポリン<br>（サンディミュン）</td><td>本剤の肝臓への取り込みが減少し，本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。</td><td>シクロスポリンは，OATP1B1 を阻害する。</td></tr><tr><td>フレカイニド（タンボコール）<br>プロパフェノン（プロノン）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，不整脈が起こるおそれがある。</td><td>本剤の CYP2D6 阻害作用により，これらの薬剤（治療域が狭い CYP2D6 の基質）の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>Ca 拮抗剤<br>アムロジピンベシル酸塩<br>ニフェジピン等</td><td>Ca 拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある.<br>臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際しては Ca 拮抗剤を減量するなど十分注意すること.（「副作用」，「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による.</td></tr><tr><td>フロセミド</td><td>フロセミドの血中濃度($C_{max}$)が上昇する.（「薬物動態」の項参照）</td><td>オムビタスビル及びパリタプレビルが UGT1A1 を阻害するためと考えられる.</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>*カルバマゼピン<br>リファブチン</td><td>カルバマゼピン 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 47 %，AUC が 32%低下した。<br>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。<br>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。<br>カルバマゼピンについては，望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される。<br>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>*フェノバルビタールナトリウム<br>フェニトイン</td><td>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。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>強力な CYP3A 阻害剤リトナビル 3）ダルナビル/リトナビル 4)クラリスロマイシンイトラコナゾールボリコナゾールコビシスタットを含む薬剤等</td><td>本剤の血漿中濃度が上昇し，副作用が発現するおそれがあるので，CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。<br>本剤 200mg 1 日 1 回とリトナビル 100mg 1 日 2 回を併用したとき，本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。<br>本剤 50mg 1 日 1 回とダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1 日 1 回を併用したとき，本剤 150mg 1 日 1 回単独投与したときと比して，本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>デキストロメトルファン臭化水素酸塩</td><td>デキストロメトルファンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）<br>本剤とデキストロメトルファンを併用する場合には，患者の状態を十分に観察し，必要に応じてデキストロメトルファンの減量を考慮すること。</td><td>本剤の CYP2D6 の阻害作用により，デキストロメトルファンの代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）<br>ジゴキシンを併用する場合には，ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし，投与量を調節すること。</td><td>本剤の P-gp の阻害作用により，ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加及び/又は排泄が阻害される。</td></tr><tr><td>ミダゾラム</td><td>ミダゾラムの血中濃度が低下するので，注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により，ミダゾラムの代謝が促進される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌剤<br>ケトコナゾール<br>イトラコナゾール等</td><td rowspan="5">本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）</td><td rowspan="5">これらの薬剤の強力な CYP3A4 の阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>アタザナビル／リトナビル等</td></tr><tr><td>コビシスタットを含有する製剤</td></tr><tr><td>クラリスロマイシン</td></tr><tr><td>テラプレビル</td></tr><tr><td>エファビレンツ</td><td>本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>エファビレンツの中程度の CYP3A4 の誘導作用により，本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）<br>ジゴキシンを併用する場合には，ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし，投与量を調節すること。</td><td>本剤の P-gp 阻害作用により，ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シルデナフィルクエン酸塩［バイアグラ］<br>タダラフィル［シアリス，ザルティア］</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある．</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td></tr><tr><td>エレトリプタン臭化水素酸塩</td><td>エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある．<br>併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと．</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる．</td></tr></table>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td></td><td>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。<br>これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。<br>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。</td><td></td></tr><tr><td>デキサメタゾン（全身投与）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（St.John's wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ミルクシスル（マリアアザミ）含有食品</td><td>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。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>他の HIV プロテアーゼ阻害剤<br>アタザナビル<br>ホスアンプレナビル<br>ロピナビル<br>インジナビル<br>ネルフィナビル<br>サキナビル</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤<br>エトラビリン<br>ネビラピン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td></tr>
</table>

## 1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害剤<br>ロスバスタチン<br>アトルバスタチン<br>フルバスタチン<br>シンバスタチン<br>ピタバスタチン<br>プラバスタチン</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するので，注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤は，OATP 1B1 及び 1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。</td></tr><tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤<br>エチニルエストラジオール-ノルゲスチメート（国内未承認）等</td><td>エチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン［ノルゲスチメート（国内未承認）の活性代謝物］の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により，エチニルエストラジオールの代謝が促進される。ノルゲスチメートとの相互作用の機序は不明である。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ロスバスタチン</td><td>ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤は，OATP1B1 及び 1B3 を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また，本剤の BCRP 阻害作用により，ロスバスタチンの肝臓及び腸からの排出を阻害する。</td></tr><tr><td>アトルバスタチン<br>フルバスタチン<br>シンバスタチン<br>ピタバスタチン<br>プラバスタチン</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇する。</td><td>本剤は，OATP1B1 及び 1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ロスバスタチンカルシウム</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.</td><td>パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによる BCRP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>プラバスタチンナトリウム</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.</td><td>パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明プラバスタチン血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン[3)]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回を 11 日間服用後，ジゴキシン 0.5mg 1 日 1 回を併用したとき，ジゴキシンの AUC が 85%上昇した。<br>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。</td><td>本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。</td></tr><tr><td>イトラコナゾール<br>ケトコナゾール[4)]<br>ポサコナゾール（国内未承認）<br>クラリスロマイシン<br>エリスロマイシンエチルコハク酸エステル<br>テリスロマイシン<br>トロレアンドマイシン（国内未承認）</td><td>本剤 750mg とケトコナゾール 400mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 62%上昇した。<br>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。<br>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。</td><td>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。<br>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。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（St. John ' s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>デキサメタゾン（全身性）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>エリスロマイシン[4)]</td><td>本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し，副作用が発現するおそれがあるので，CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替</td><td>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</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピタバスタチンカルシウム</td><td>ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.</td><td>パリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>フルバスタチンナトリウム</td><td>フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.</td><td></td></tr><tr><td>オメプラゾール</td><td>オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>アルプラゾラム</td><td>アルプラゾラムの血中濃度(AUC)が上昇する.（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ボリコナゾール</td><td>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。<br>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。</td><td>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。<br>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。</td></tr><tr><td>アルプラゾラム[5)]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，アルプラゾラム 0.5mg 1 日 1 回を併用したとき，アルプラゾラムの AUC が 35%上昇した。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ミダゾラム（注射剤）[3)]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回を 9 日間服用後，ミダゾラム 0.5mg 静脈内投与を併用したとき，ミダゾラムの AUC が 240%上昇した。<br>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td></td><td>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。<br>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。</td><td>及び排出が阻害される。</td></tr><tr><td>シクロスポリン[5)]</td><td>本剤及びシクロスポリンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、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。</td><td>シクロスポリンの CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害される。本剤の CYP3A(4) 阻害作用により、シクロスポリンの代謝が阻害される。</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジアゼパム<br>クロラゼプ酸二カリウム</td><td>ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度(AUC)が低下する．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>クエチアピンフマル酸塩</td><td>クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td></tr><tr><td>アミオダロン塩酸塩<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>キニジン硫酸塩水和物<br>プロパフェノン塩酸塩</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素阻害作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>パリタプレビルとリトナビルによる P-gp 阻害作用によるものと考えられる．</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プレドニゾロン（全身投与）<br>メチルプレドニゾロン（全身投与）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>フルチカゾンプロピオン酸エステル<br>ブデソニド</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。<br>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>シクロスポリン6)<br>タクロリムス水和物6)<br>シロリムス（国内未承認）<br>エベロリムス</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後，シクロスポリンを併用したとき，シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した。<br>本剤 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後，タクロリムス水和物を併用したとき，タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シルデナフィル<br>タダラフィル</td><td>これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため，患者の状態を慎重に観察し，これらの薬剤は低用量から投与を開始し，必要に応じて増量することを考慮すること。</td><td>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。</td></tr><tr><td>トリアゾラム</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>アミオダロン<br>ジソピラミド<br>フレカイニド<br>リドカイン（全身性）<br>メキシレチン<br>プロパフェノン<br>キニジン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））| ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>フルチカゾンプロピオン酸エステル</td><td>フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある．クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある．併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること．</td><td rowspan="2">リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td></tr><tr><td>サルメテロールキシナホ酸塩</td><td>サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある．</td></tr><tr><td>アゾール系抗真菌薬<br>ケトコナゾール（経口剤:国内未発売）<br>イトラコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．<br>これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬の CYP3A/P-gp 阻害作用による．アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A/P-gp 阻害作用による</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・険因子</th></tr><tr><td></td><td>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。<br>腎障害等の副作用の発現に注意すること。</td><td></td></tr><tr><td>リドカイン塩酸塩（全身投与）</td><td>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>シルデナフィルクエン酸塩（勃起不全を適応とする場合）（バイアグラ）<br>タダラフィル（勃起不全を適応とする場合）（シアリス）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。<br>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シンバスタチン[6]<br>アトルバスタチン[6]</td><td>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。</td><td>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</td></tr><tr><td>ロスバスタチン[7]<br>プラバスタチン<br>ピタバスタチン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>アムロジピン<br>ベプリジル<br>ジルチアゼム<br>フェロジピン<br>ニカルジピン<br>ニフェジピン<br>ニソルジピン<br>ベラパミル</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌薬ボリコナゾール</td><td>本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある.本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため，ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること.</td><td>リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アムロジピンベシル酸塩[1]<br>ジルチアゼム塩酸塩<br>フェロジピン<br>ニカルジピン塩酸塩<br>ニフェジピン<br>ニソルジピン<br>ベラパミル塩酸塩</td><td>本剤 750mg1 日 3 回を 6 日間服用後，アムロジピンベシル酸塩 5mg 1 日 1 回を併用したとき，アムロジピンの AUC が 179％上昇した。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ボセンタン水和物</td><td>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>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）</td><td>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>サルメテロールキシナホ酸塩</td><td>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。</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン[7]</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>タクロリムス[5]</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>パリタ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）</td><td>シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルの OATP 阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンの OATP，BCRP，P-gp 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>タクロリムス水和物</td><td>タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による.</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>ゾルピデム酒石酸塩[5]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，ゾルピデム酒石酸塩 5mg1 日 1 回を併用したとき，ゾルピデムの AUC が 47%低下した。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>メサドン[7]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30～130mg を 7 日間服用したとき，R-メサドンの AUC が 29%低下した。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>エチニルエストラジオール<br>ノルエチステロン[8]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035mg 及びノルエチステロン 0.5mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき，エチニルエストラジオールの AUC が 28%低下した。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>エスシタロプラム[9]</td><td>本剤 750mg 1 日 3 回 14 日間とエスシタロプラム 10mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき，エスシタロプラムの AUC が 35%低下した。</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））<br>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること）<br>併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>ダルナビルエタノール付加物（1 日 1 回投与）</td><td>パリタ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）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと．</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1 日 2 回投与）</td><td>ダルナビルの血中濃度（$C_{min}$）が低下するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること．</td><td></td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>トラゾドン塩酸塩</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>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。</td><td>肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。</td></tr><tr><td>リトナビル[4)]</td><td>リトナビル 100mg と本剤 750mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 100%上昇した。</td><td>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。</td></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩/リトナビル[10)]<br>ダルナビル/リトナビル[11)]<br>ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル[11)]</td><td>アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750mg 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。<br>ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1 日 2 回 20 日間</td><td>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。<br>これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））| ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版）</td><td>ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩アタザナビル硫酸塩/リトナビル</td><td>パリタ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）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．</td><td>アタザナビルによるCYP3A及びOATP阻害作用及び/又はリトナビルによるCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>リトナビル含有製剤</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．<br>リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルによるCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>リルピビリン塩酸塩</td><td>リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>リファブチン</td><td>リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ロピナビル/リトナビル[10)]</td><td>と本剤750mg 1日3回10日間を併用したとき，ダルナビル及び本剤のAUCがそれぞれ40％，35%低下した。<br>ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル700/100mg 1日2回20日間と本剤750mg 1日3回10日間を併用したとき，アンプレナビル及び本剤のAUCがそれぞれ47％，32%低下した。<br>ロピナビル/リトナビル400/100mg 1日2回20日間と本剤750mg 1日3回10日間を併用したとき，本剤のAUCが54%低下した。</td><td>促進されるが機序不明</td></tr><tr><td>エファビレンツ[2)]</td><td>エファビレンツ600mg 1日1回20日間と本剤750mg 1日3回10日間を併用したとき，本剤のAUCが26%低下した。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））<br>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること）<br>併用注意（併用に注意すること） |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版）</td><td>ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用注意（併用に注意すること）</td><td>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・<br>措置方法</th><th>機序・<br>危険因子</th></tr><tr><td>エトラビリン<br>リルピビリン</td><td>エトラビリン200mg 1日2回11日間と本剤750mg 1日3回18日間を併用したとき，本剤のAUCが16%低下した。<br>リルピビリン25mg 1日1回11日間と本剤750mg 1日3回18日間を併用したとき，リルピビリンのAUCが78%上昇した。</td><td>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。<br>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。</td></tr><tr><td>テノホビルジソプロキシルフマル酸塩[12)]<br>ラルテグラビル</td><td>本剤750mg 1日3回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300mg 1日1回を7日間服用したとき，テノホビルのAUCが30%上昇した。<br>ラルテグラビル400mg 1日2回11日間と本剤750mg 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。</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 併用注意（併用に注意すること） | 併用注意（併用に注意すること） |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版） | ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 3．副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞ | 4．副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞ | 4．副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞ |
| | ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は363例中105例（28.9%）であった．主な副作用として末梢性浮腫15例（4.1%），頭痛12例（3.3%），悪心10例（2.8%）が認められた．（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）及びリバビリンを併用した国内臨床試験において，安全性評価対象例385例全例に5,366件の副作用が認められた．主な副作用は「貧血」336例（87.3%），「発熱」308例（80.0%），「白血球数減少」262例（68.1%），「血小板数減少」241例（62.6%），「倦怠感」231例（60.0%），「血中尿酸増加」205例（53.2%），「食欲減退」173例（44.9%），「ヒアルロン酸増加」161例（41.8%），「発疹」147例（38.2%），「頭痛」143例（37.1%），「脱毛症」127例（33.0%），「血中クレアチニン増加」120例（31.2%）等であった．（セログループ2のC型慢性肝炎に対する効能追加承認時） | 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） |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 4 ． 副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞ | 3 ． 副作用 |
| | 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において，396 例中 241 例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，ALT（GPT）増加 69 例（17.4％），AST（GOT）増加 57 例（14.4%），頭痛 45 例（11.4%），発熱 40 例（10.1%）等であった。（効能追加承認時）<br>本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は，以下のとおりである。 | 本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において，396 例中 241 例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，ALT（GPT）増加 69 例（17.4%），AST（GOT）増加 57 例（14.4%），頭痛 45 例（11.4%），発熱 40 例（10.1%）等であった。（効能追加承認時）<br>本剤及びアスナプレビルの併用で認められた副作用は，以下のとおりである。 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用<br><br>1）体液貯留：末梢性浮腫（4.1％），浮腫（1.4%），顔面浮腫（0.6％），肺水腫（0.3％）があらわれることがある．低血圧（1.1％），無尿（0.3％）に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留は Ca 拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照）<br><br>2）肝機能障害：ALT（GPT）※（0.3％），ビリルビン※※（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の 10 倍を持続的に超える場合は本剤を中止すること．<br><br>※基準値上限 5 倍超，※※基準値上限 3 倍超 | （1）重大な副作用<br><br>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．<br><br>1．中毒性表皮壊死融解症（Toxic EpidermalNecrolysis： TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens–Johnson 症候群）（1％未満注)），多形紅斑（1％未満注)）：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．<br><br>2．薬剤性過敏症症候群（Drug–induced hypersensi–tivity syndrome：DIHS）（1％未満注)）：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV–6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること． | 1．敗血症<br>頻度不明※<br>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。<br><br>2．脳出血<br>頻度不明※<br>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。<br><br>3．*高ビリルビン血症<br>頻度不明※<br>血中ビリルビン値が著しく上昇することがあり、肝機能障害、腎機能障害等を発現して死亡に至った症例が報告されているので、本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】の項参照）<br><br>4．*肝機能障害<br>頻度不明※<br>AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。<br><br>5．**白血球減少、好中球減少<br>頻度不明※ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |
| | 1） 肝機能障害，肝不全：ALT（GPT）増加（8.6%注 1）），AST（GOT）増加（5.6%注 1）），血中ビリルビン増加（0.5%注 2）），プロトロンビン時間延長，アルブミン低下等があらわれ，黄疸，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと，それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には，より頻回に検査を行い，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限 10 倍以上に上昇した場合には，直ちに投与を中止し，再投与しないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）<br>2） 多形紅斑（頻度不明）：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，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。<br>注 1）基準値上限 5 倍超<br>注 2）基準値上限 2.5 倍超 | 1） 肝機能障害，肝不全：ALT（GPT）増加（8.6%注 1）），AST（GOT）増加（5.6%注 1）），血中ビリルビン増加（0.5%注 2）），プロトロンビン時間延長，アルブミン低下等があらわれ，黄疸，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと，それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には，より頻回に検査を行い，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限 10 倍以上に上昇した場合には，直ちに投与を中止し，再投与しないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）<br>2） 多形紅斑（頻度不明）：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，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。<br>注 1）基準値上限 5 倍超<br>注 2）基準値上限 2.5 倍超 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |
| | | 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)<br>4. 貧血(1%未満注))，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<br>5. 敗血症(1%未満注))：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．<br>6. 血液障害(汎血球減少(1%未満注))，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．<br>7. 肺塞栓症，血栓塞栓症(1%未満注))：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． | 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。<br>6. 貧血<br>0.2%※※<br>貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。<br>7. 多形紅斑<br>0.2%※※<br>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。<br><br>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上のとおりである。<br><br>※：国内自発報告のため頻度不明とした。<br>※※：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。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠250mg<br>2015年4月改訂（第14版） | ソブリアードカプセル100mg<br>2015年4月改訂（第6版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |
| | | 8. 失神，せん妄（1%未満注)），意識消失（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，本剤による治療継続の可否について検討すること．症状の激しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br><br>9. 躁状態（1%未満注)），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．<br><br>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<br><br>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．<br><br>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． | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |
| | | 13. 白内障(1%未満注))：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．<br><br>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．<br><br>15. 重篤な肝機能障害(1%未満注))：重篤な肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．(「重要な基本的注意」の項参照)<br><br>16. 横紋筋融解症(1%未満注))：横紋筋融解症があらわれることがあるので，脱力感，筋肉痛，CK(CPK)上昇等に注意し，このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |
| | | 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．<br>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．<br>注）国内第 III 相臨床試験における重篤な副作用の頻度を示す。 | |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （1）重大な副作用 | （1）重大な副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>（2）その他の副作用<br>以下の副作用が報告されている．次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>AST(GOT)上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>
※自発報告</td>
<td>（2）その他の副作用<br>副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑</td><td>皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，蕁麻疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚剥脱，丘疹，乾皮症，ざ瘡，剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，脂漏性皮膚炎，頭部粃糠疹，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮腫，過角化，皮膚不快感，ざ瘡様皮膚炎，結節性紅斑，感染性表皮嚢腫，</td><td></td></tr>
</table></td>
<td>（2）その他の副作用<br>本剤をペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td></td><td>血小板減少</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>血中ビリルビン増加</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹、そう痒症</td><td></td><td>光線過敏性反応</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>高ビリルビン血症</td><td>Al-P 増加</td><td></td></tr>
</table>
*※：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））</td><td>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用<br>次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5％以上</th><th>5％未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹，そう痒症，脱毛症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好酸球増加症（7.1％）</td><td>血小板減少症，貧血</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱（10.1％），倦怠感（6.1％）</td><td>倦怠感，疲労，悪寒</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（11.4％）</td><td>不眠症</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢（5.8％），悪心（5.6％）</td><td>食欲減退，腹部不快感，便秘，上腹部痛，口内炎，腹部膨満，嘔吐</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加（17.4％），AST（GOT）増加（14.4％）</td><td>血中ビリルビン増加，γ-GTP 増加，血中 ALP 増加</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛，筋骨格硬直</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎，口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>リパーゼ増加，血中アルブミン減少，血中リン減少</td></tr>
</table>
発現頻度は，本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。自発報告において認められた副作用は，頻度不明とした。</td><td>（2）その他の副作用<br>次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5％以上</th><th>5％未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹，そう痒症，脱毛症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好酸球増加症（7.1％）</td><td>血小板減少症，貧血</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱（10.1％），倦怠感（6.1％）</td><td>疲労，悪寒</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（11.4％）</td><td>不眠症</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢（5.8％），悪心（5.6％）</td><td>食欲減退，腹部不快感，便秘，上腹部痛，口内炎，腹部膨満，嘔吐</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加（17.4％），AST（GOT）増加（14.4％）</td><td>血中ビリルビン増加，γ-GTP 増加，血中 ALP 増加</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛，筋骨格硬直</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎，口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>リパーゼ増加，血中アルブミン減少，血中リン減少</td></tr>
</table>
発現頻度は，本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。自発報告において認められた副作用は，頻度不明とした。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td></td><td></td><td>毛包炎，蜂巣炎，膿痂疹，皮下組織膿瘍，感染性嚢腫，せつ，帯状疱疹，皮膚乳頭腫，陰部ヘルペス，股部白癬</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血（87.3%），白血球数減少（68.1%），血小板数減少（62.6%），好中球数減少</td><td>溶血性貧血，好中球減少症，血小板減少症，好酸球数減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，網状赤血球数減少，網状赤血球数増加，好塩基球数減少，単球数増加，リンパ球数減少，リンパ球数増加，</td><td></td></tr></table></td><td>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国内自発報告</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度／種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td></td><td></td><td>リンパ球百分率減少，白血球数増加，白血球分画異常，APTT 短縮，リンパ節症</td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（80.0%），倦怠感（60.0%），インフルエンザ様症状</td><td>胸部不快感，末梢性浮腫，異常感，易刺激性，顔面浮腫，悪寒，疲労，無力症，胸痛，乾燥症，注射直後反応，冷感，熱感，腫瘤，浮腫</td><td></td></tr></table></td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td colspan="3">テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td colspan="3">（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>頻度<br>種類</td><td>5%<br>以上</td><td>5%未満</td><td>頻度<br>不明</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>精神・神経系</td><td>頭痛（37.1%），味覚異常，不眠症，浮動性めまい</td><td>不安，不安障害，落ち着きのなさ，感情不安定，感情障害，怒り，精神障害，うつ病，抑うつ症状，気力低下，無為，失神寸前の状態，失神，意識消失，不快気分，体位性めまい，傾眠，睡眠障害，味覚減退，錯感覚，感覚鈍麻，頚腕症候群，振戦，知覚過敏，片頭痛，嗅覚錯誤，構語障害，末梢性ニューロパチー，注意力障害，単神経炎，神経症，アカシジア</td><td></td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲減退（44.9%），悪心，嘔吐，腹部不快感，下痢，口内炎，便秘，口渇，口唇炎</td><td>口腔ヘルペス，唾液腺炎，アフタ性口内炎，口唇腫脹，舌炎，舌障害，舌苔，舌痛，歯肉炎，歯肉痛，歯肉出血，歯周炎，歯髄炎，齲歯，歯痛，口の錯感覚，口内乾燥，逆流性食道炎，食道カンジダ症，心窩部不快感，胃炎，腹痛，上腹部痛，消化不良，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，</td><td>膵炎注），腹水</td></tr></table></td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td></td><td></td><td>痔瘻，直腸しぶり，肛門びらん，肛門そう痒症，肛門周囲痛，肛門周囲炎</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>肝障害，肝酵素上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ–GTP 上昇，ALP 上昇，LDH 上昇，Ⅳ型コラーゲン上昇，間接ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，黄疸，脂肪肝，尿中ウロビリノーゲン増加</td><td></td></tr></table></td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>腎臓および尿路</td><td>血中クレアチニン増加（31.2%）</td><td>腎機能障害，腎機能検査異常，BUN 低下，BUN 上昇，腎盂腎炎，腎結石症，膀胱機能障害，膀胱炎，夜間頻尿，頻尿，尿閉，尿路感染，蛋白尿，尿中血陽性，尿中白血球陽性</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈，動悸，洞性頻脈，徐脈，ほてり，コントロール不良の血圧，起立性低血圧，血圧低下，高血圧，血圧上昇，上室性期外収縮，心室性期外収縮</td><td></td></tr></table></td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用<br><table><tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>関節痛，筋肉痛，背部痛</td><td>筋骨格硬直，筋骨格障害，筋骨格痛，側腹部痛，筋力低下，四肢痛，関節リウマチ，尾骨痛，顎痛，顎関節症候群，筋骨格系胸痛，筋痙縮，四肢不快感</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>鼻咽頭炎，副鼻腔炎，鼻炎，アレルギー性鼻炎，鼻漏，鼻出血，鼻痛，扁桃炎，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，咽頭炎，咽頭紅斑，痰貯留，上気道の炎症，気管支炎，労作性呼吸困難，</td><td>胸水</td></tr></table></td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>呼吸困難，喘息，過換気，くしゃみ</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎，TSH 低下，TSH 上昇，甲状腺機能検査異常，FT3 低下，血中黄体形成ホルモン増加，血中卵胞刺激ホルモン増加</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>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，</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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，黄視症，眼の異常感，眼乾燥，霧視，羞明，眼痛，眼精疲労，視力障害，複視</td><td></td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>中耳炎，外耳炎，耳下腺炎，回転性めまい，頭位性回転性めまい，耳不快感，耳鳴，耳痛，耳そう痒症，耳管狭窄</td><td>難聴</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%<br>以上</th><th>5%未満</th><th>頻度<br>不明</th></tr>
<tr><td>代謝</td><td>血中尿酸増加（53.2%），血中トリグリセリド増加，高尿酸血症，脂質異常症</td><td>痛風，糖尿病，低血糖症，脂質増加，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，HDL コレステロール低下，LDL コレステロール上昇，血中ブドウ糖増加，血中ブドウ糖減少，尿中ブドウ糖陽性</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ヒアルロン酸増加（41.8%），注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，</td><td>足白癬，爪真菌症，癜風，インフルエンザ，陰部そう痒症，細菌性膣炎，膣感染，膵炎，電解質失調，脱水，不正子宮出血，月経障害，注射部位そう痒感，注射部位発疹，</td><td>高カリウム血症</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td><td>テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td><td>（2）その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td></td><td>血中カリウム減少</td><td>注射部位疼痛，注射部位乾燥，体重減少，総蛋白減少，血中アルブミン減少，低アルブミン血症，血中電解質減少，血中ナトリウム減少，低ナトリウム血症，血中カルシウム減少，低カルシウム血症，低カリウム血症，血中クロール減少，低リン酸血症，血中コリンエステラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，膵酵素増加，CRP 上昇</td><td></td></tr>
</table>
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。
</td><td></td></tr>
</table>

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | （2）その他の副作用 | （2）その他の副作用 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 4．高齢者への投与 | 5．高齢者への投与 | 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おり，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． | 1）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．<br>（2）本剤の使用成績調査の中間報告において，高齢者で重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなることが示唆されている． | 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。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 高齢者への投与 | 高齢者への投与 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 |
| | (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．]<br><br>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質 M13，オムビタスビル未変化体が認められた．] | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと．〔本剤はペグインターフェロンアルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用する．リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている．〕<br><br>(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．〕 | (1) 本剤はペグインターフェロンアルファ-2a 又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また，妊娠していないことを確認するため，リバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること。［リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。］<br><br>本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において，最大投与量（臨床曝露量より低い）では，催奇形性は認められなかった[8]。マウス胚・胎児発生に関する試験では，母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量（曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等）から，胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた[9]。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では，臨床曝露量より低い曝露量（母動物）で，母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。[10]<br><br>(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。］ |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 4．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 |
| | (1) 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。］<br>本剤の動物実験（マウス，ラット及びウサギ）では，ヒト曝露量の 193 倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下，体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の 76 倍に相当する曝露量では，ラット出生児への影響は認められなかった。<br>ヒト曝露量の 76 倍に相当する曝露量では，ラット出生児への影響は認められなかった。<br>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中に移行することが報告されている。］ | (1) 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。また，妊娠する可能性のある婦人に対しては，本剤投与中及び投与終了後 5 週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。（「禁忌」，「重要な基本的注意」の項参照）［動物実験（ラット及びウサギ）で，臨床用量におけるヒト曝露量の 25 倍（ラット）及び 72 倍（ウサギ）に相当する曝露量で，胚・胎児致死作用及び催奇形性作用が認められている。ヒト曝露量の 4.6 倍（ラット）及び 16 倍（ウサギ）に相当する曝露量では，胚・胎児への影響は認められなかった。また，ヒト曝露量の 4.7 倍に相当する曝露量で，ラット出生児の生存率の軽微な低下及び体重減少が認められている。ヒト曝露量の 2.6 倍に相当する曝露量では，出生児への影響は認められなかった。］<br>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中に移行することが報告されている。］ |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 6．小児等への投与 | 7．小児等への投与 | 7．小児等への投与 |
| | 小児等における安全性及び有効性は確立していない．［使用経験がない．］ | 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．） | 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．過量投与 | 8．過量投与 | 8．過量投与 |
| | 本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと． | 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． | 徴候，症状<br>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。<br>処置<br>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。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版））<br>ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|
| 使用上の注意 | 6．小児等への投与<br>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。［使用経験がない。］<br>5．小児等への投与<br>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。［使用経験がない。］ |
| | 7．過量投与<br>本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には，バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため，透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。<br>6．過量投与<br>本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には，バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため，透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。 |

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | テラビック錠 250mg<br>2015 年 4 月改訂（第 14 版） | ソブリアードカプセル 100mg<br>2015 年 4 月改訂（第 6 版） |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 8．適用上の注意 | 9．適用上の注意 | 9．適用上の注意 |
| | 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） | 薬剤交付時<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること．〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕 | 薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ |
| | 10. その他の注意 | 10. その他の注意 | 10. その他の注意 |
| | 本剤のジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療の C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ 1a）にオムビタスビル(25mg)，パリタプレビル(200mg)，リトナビル(100mg)を 12 週間投与したとき，投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 62.5%（5/8 例）であった． | 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． | 本剤は in vitro 試験で光毒性を示したとの報告がある。 |

| 販売名 | スンベプラカプセル 100mg<br>2015 年 7 月（第 5 版）） | ダクルインザ錠 60mg<br>2015 年 7 月（第 5 版） |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 8．適用上の注意 | 7．適用上の注意 |
| | 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ | 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ |
| | 9. その他の注意 | 8. その他の注意 |
| | 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において，ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。<br>なお，海外で実施された臨床試験において，ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち，過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として，本剤及びダクラタスビル塩酸塩を 24 週間併用投与したとき，投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり，そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった。 | 本剤及びアスナプレビルの併用療法において，ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。<br>なお，海外で実施された臨床試験において，ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち，過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として，本剤及びアスナプレビルを 24 週間併用投与したとき，投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり，そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった。 |

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.1 「ヴィキラックス配合錠」添付文書(案)

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため，最新の添付文書を参照下さい。

年　月作成（第1版）

（案）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87625 |

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号：
薬価収載：
販売開始：
国際誕生：2014年11月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品注）

# ヴィキラックス配合錠

<オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

VIEKIRAX®

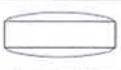
**■警告**

**本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること．**

**■禁忌（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者
3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，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，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，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，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照）

**■組成・性状**

| 販売名 | ヴィキラックス配合錠 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 成分・含量 | 1錠中 オムビタスビル水和物 13.6mg（オムビタスビルとして 12.5mg），パリタプレビル水和物 78.5mg（パリタプレビルとして 75mg），リトナビル 50mg | | | |
| 添加物 | コポリビドン，コハク酸d-α-トコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，モノラウリン酸プロピレングリコール，モノラウリン酸ソルビタン，フマル酸ステアリルナトリウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），マクロゴール4000，タルク，酸化チタン，三二酸化鉄 | | | |
| 色・剤形 | 桃色の楕円形のフィルムコーティング錠 | | | |
| 外形 | 上面 | 下面 | 側面 | |
| |  |  |  | |
| 大きさ | 長径(mm) | 短径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(g) |
| | 18.8 | 10.0 | 7.7 | 1.116 |
| 識別コード | AV1 | | | |

**■効能・効果**

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

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

(1) 本剤の使用に際しては，HCV RNAが陽性であることを確認すること．また，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．

(2) 本剤をHIV/HCV重複感染患者に使用する場合，抗HIV療法によってHIVのウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．）

**■用法・用量**

通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25mg，パリタプレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg）を食後に経口投与し，投与期間は12週間とする．

**■使用上の注意**

**1. 重要な基本的注意**

肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと．肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．（「副作用」の項参照）

**2. 相互作用**

オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルはP糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルはP-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．リトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される．リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である．またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等（一般名[代表的販売名]） | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **アゼルニジピン**［カルブロック等］<br>**トリアゾラム**［ハルシオン等］<br>**ミダゾラム**［ドルミカム等］<br>**ブロナンセリン**［ロナセン］<br>**ピモジド**［オーラップ］<br>**エルゴタミン酒石酸塩**［クリアミン］<br>**ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩**［ジヒデルゴット等］<br>**エルゴメトリンマレイン酸塩**［エルゴメトリン］<br>**メチルエルゴメトリンマレイン酸塩**［メテルギン等］<br>**シルデナフィルクエン酸塩**（肺高血圧症に適応される製剤）［レバチオ］<br>**タダラフィル**（肺高血圧症に適応される製剤）［アドシルカ］<br>**リバーロキサバン**［イグザレルト］<br>**バルデナフィル塩酸塩水和物**［レビトラ］ | これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある． | リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため． |

| 薬剤名等<br>(一般名[代表的販売名]) | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **リオシグアト**<br>[アデムパス] | これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある. | リトナビルのCYP3A4阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルのP-gp及びBCRP阻害作用によるものと考えられる. |
| **シンバスタチン**<br>[リポバス等]<br>**アトルバスタチンカルシウム水和物**<br>[リピトール等] | | リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる. |
| **カルバマゼピン**<br>[テグレトール等]<br>**フェニトイン**<br>[アレビアチン等]<br>**フェノバルビタール**<br>[フェノバール等]<br>**リファンピシン**<br>[リファジン等]<br>**エファビレンツ**<br>[ストックリン]<br>**セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート)含有食品** | 本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) | これら薬剤のCYP3A誘導作用により本剤の代謝が促進されるため. |
| **エチニルエストラジオール含有製剤**<br>[オーソ等] | エストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者において ALT(GPT)上昇が高頻度に認められている. なお，本剤治療終了の約2週間後から再開できる. | 機序不明 |

(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 |
|---|---|---|
| **Ca拮抗剤**<br>**アムロジピンベシル酸塩**<br>**ニフェジピン 等** | Ca拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある.<br>臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際してはCa拮抗剤を減量するなど十分注意すること.<br>(「副作用」，「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP3A4阻害作用による. |
| **フロセミド** | フロセミドの血中濃度($C_{max}$)が上昇する.(「薬物動態」の項参照) | オムビタスビル及びパリタプレビルがUGT1A1を阻害するためと考えられる. |
| **シルデナフィルクエン酸塩**<br>[バイアグラ]<br>**タダラフィル**<br>[シアリス，ザルティア] | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.<br>低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある. | リトナビルのCYP3A4阻害作用による. |
| **エレトリプタン臭化水素酸塩** | エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと. | リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる. |
| **ロスバスタチンカルシウム** | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | パリタプレビル血中濃度上昇:機序不明<br>ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによるBCRP阻害作用によるものと考えられる. |
| **プラバスタチンナトリウム** | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | パリタプレビル血中濃度上昇:機序不明<br>プラバスタチン血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる. |
| **ピタバスタチンカルシウム** | ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | パリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる. |
| **フルバスタチンナトリウム** | フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | |
| **オメプラゾール** | オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる. |
| **アルプラゾラム** | アルプラゾラムの血中濃度(AUC)が上昇する.(「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる. |
| **ジアゼパム**<br>**クロラゼプ酸ニカリウム** | ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度(AUC)が低下する.(「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる. |
| **クエチアピンフマル酸塩** | クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある. | リトナビルのCYP3A4阻害作用による. |
| **アミオダロン塩酸塩**<br>**ベプリジル塩酸塩水和物**<br>**キニジン硫酸塩水和物**<br>**プロパフェノン塩酸塩** | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある. | 本剤の肝薬物代謝酵素阻害作用によるものと考えられる. |
| **ジゴキシン** | ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) | パリタプレビルとリトナビルによるP-gp阻害作用によるものと考えられる. |
| **フルチカゾンプロピオン酸エステル** | フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある. クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある. 併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること. | リトナビルのCYP3A4阻害作用による. |
| **サルメテロールキシナホ酸塩** | サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある. | |
| **アゾール系抗真菌薬**<br>**ケトコナゾール(経口剤:国内未発売)**<br>**イトラコナゾール 等** | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある.<br>これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) | 本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬のCYP3A/P-gp阻害作用による.<br>アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A/P-gp阻害作用による. |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アゾール系抗真菌薬<br>ボリコナゾール | 本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため，ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること． | リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる． |
| シクロスポリン | シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある．<br>パリタ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) | シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンのOATP，BCRP，P-gp阻害作用によるものと考えられる． |
| タクロリムス水和物 | タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある．(「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP3A4阻害作用による． |
| ダルナビルエタノール付加物(1日1回投与) | パリタ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)<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと． | 機序不明 |
| ダルナビルエタノール付加物/リトナビル(1日2回投与) | ダルナビルの血中濃度($C_{min}$)が低下するおそれがある．(「薬物動態」の項参照)<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること． | |
| アタザナビル硫酸塩<br>アタザナビル硫酸塩/リトナビル | パリタ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)<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと． | アタザナビルによるCYP3A及びOATP阻害作用及び/又はリトナビルによるCYP3A4阻害作用による． |
| リトナビル含有製剤 | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．<br>リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと．(「薬物動態」の項参照) | リトナビルによるCYP3A4阻害作用による． |
| リルピビリン塩酸塩 | リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある．(「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP3A4阻害作用による． |
| リファブチン | リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある． | リトナビルのCYP3A4阻害作用による． |

3. 副作用

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は363例中105例（28.9%）であった．主な副作用として末梢性浮腫15例（4.1%），頭痛12例（3.3%），悪心10例（2.8%）が認められた．（承認時）

(1)重大な副作用

1) **体液貯留**：末梢性浮腫(4.1%)，浮腫(1.4%)，顔面浮腫(0.6%)，肺水腫(0.3%)があらわれることがある．低血圧(1.1%)，無尿(0.3%)に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．(「相互作用」の項参照)

2) **肝機能障害**：ALT(GPT)※(0.3%)，ビリルビン※※(0.3%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT(GPT)が基準値上限の10倍を持続的に超える場合は本剤を中止すること．

※基準値上限5倍超，※※基準値上限3倍超

(2)その他の副作用

以下の副作用が報告されている．次のような症状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．

| | 5%未満 | 頻度不明※ |
|---|---|---|
| **消化器** | 腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎 | |
| **循環器** | 動悸 | |
| **精神神経** | 頭痛 | |
| **血液** | 貧血 | |
| **皮膚** | 脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹 | |
| **呼吸器** | 鼻咽頭炎 | |
| **過敏症** | | 過敏症反応(舌，口唇腫脹を含む) |
| **臨床検査** | AST(GOT)上昇，ALP上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性 | |

※自発報告

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．[本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験(ラット)で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質M13，オムビタスビル未変化体が認められた[1),2)]．][3),4)]

6. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立していない．[使用経験がない．]

7. 過量投与

本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

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，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

本剤のジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療のC型慢性肝炎患者(ジェノタイプ1a)にオムビタスビル(25mg)，パリタプレビル(200mg)，リトナビル(100mg)を12週間投与したとき，投与終了12週後のHCV RNA陰性化の割合は62.5%(5/8例)であった．[5)]

## ■薬物動態

### 1. 血中濃度と薬物動態パラメータ

(1) **単回投与**(日本人データ)[6]

健康成人被験者におけるオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル(25 mg/150 mg/100 mg)空腹時及び非絶食時単回経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータを下表に示す．

**健康成人における本剤（25mg/150 mg/100mg）単回経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータ**

| | 空腹時 (20 例) | 高脂肪朝食 (20 例) | 最小二乗幾何平均比 (90%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| オムビタスビル | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 59.0 (27) | 115 (26) | 1.953 (1.681-2.269) |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 (3.0-6.0) | 5.0 (4.0-6.0) | |
| $AUC_{\infty}$ (ng·h/mL) | 847 (26) | 1462 (20) | 1.725 (1.522-1.956) |
| $t_{1/2}$ (h) | 24.2 (18.6-41.6) | 23.5 (18.5-36.1) | |
| パリタプレビル | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 321 (123) | 1598 (68) | 4.982 (3.253-7.628) |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 (2.0-6.0) | 5.0 (4.0-8.0) | |
| $AUC_{\infty}$ (ng·h/mL) | 2383 (117) | 7822 (68) | 3.283 (2.362-4.563) |
| $t_{1/2}$ (h) | 5.7 (3.5-11.1) | 5.4 (4.0-8.9) | |
| リトナビル | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 881 (62) | 1203 (37) | 1.366 (1.031-1.809) |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 (2.0-5.0) | 5.0 (4.0-6.0) | |
| $AUC_{\infty}$ (ng·h/mL) | 5553 (52) | 7465 (38) | 1.344 (1.097-1.647) |
| $t_{1/2}$ (h) | 4.3 (3.3-5.5) | 3.9 (3.1-6.3) | |

$C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$:幾何平均(CV%) $T_{max}$:中央値(範囲) $t_{1/2}$: 調和平均(範囲)

(2) **反復投与**(日本人データ)[7]

健康成人被験者にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル(25 mg/150 mg/100 mg)を1日1回14日間食後反復経口投与した．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの曝露量は9～12日後に定常状態に到達した．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの14日目の薬物動態パラメータを下表に示す．

**健康成人における本剤（25mg/150mg/100mg）1日1回14日間反復経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータ**

| | オムビタスビル | パリタプレビル | リトナビル |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 154 (21) | 3840 (46) | 1748 (19) |
| $T_{max}$ (h) | 5.0 (14) | 4.3 (28) | 4.0 (16) |
| $AUC_{24}$ (ng·h/mL) | 1558 (21) | 19625 (49) | 9707 (23) |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 29.7 (23) | 37.8 (46) | 19.3 (51) |

$C_{max}$, $AUC_{24}$, $C_{24}$: 幾何平均(CV %) $T_{max}$: 平均(CV %)

### 2. 分布(外国人データ)[8),9),10),11)]

オムビタスビル，パリタプレビルは高い血漿たん白結合率を示す．オムビタスビルのヒト血漿たん白結合率は0.09～9 μg/mLで99.9%であった．パリタプレビルのヒト血漿たん白結合率は0.08～8 μg/mLで97～98.6%であった．ヒトにおけるオムビタスビル及びパリタプレビルの血液/血漿中濃度比は約0.5～0.7であり，これらは全血中の主として血漿分画に分布した．

健康成人に25 μg静脈内投与したときのオムビタスビルの定常状態分布容積(Vss)は173 Lであった．健康成人に100 μg静脈内投与したときのパリタプレビルのVssは103 Lであった．

### 3. 代謝及び排泄(*in vitro* 及び外国人データ)[11),12),13)]

オムビタスビルはアミド加水分解を経て酸化的代謝を受ける．パリタプレビルは主としてCYP3A4/5により代謝される．リトナビルは主としてCYP3A4/5により代謝される．

健康成人における$^{14}$C-オムビタスビルの単回経口投与で，投与量の90.2%(未変化体87.8%)が糞中に排泄され，1.91%(未変化体0.03%)が尿中に排泄された．

オムビタスビル（パリタプレビル及びリトナビル併用）単回経口投与におけるオムビタスビルの消失半減期は22.3時間であった．

健康成人における$^{14}$C-パリタプレビル(リトナビル併用)の単回経口投与で，投与量の87.8%(未変化体1.1%)が糞中に排泄され，8.76%(未変化体0.05%)が尿中に排泄された．パリタプレビル(リトナビル及びオムビタスビル併用)単回経口投与後のパリタプレビルの消失半減期は5.1時間であった．

健康成人にオムビタスビル25 μgを静脈内投与したときの全身クリアランスは7.51 L/hであった．健康成人にパリタプレビル100 μg(リトナビルと併用)を静脈内投与したときの全身クリアランスは25.9 L/hであった．

### 4. 肝機能障害患者(外国人データ)[9)]

HCV非感染の軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A，スコア5～6)，中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B，スコア 7～9)及び重度肝機能障害(Child-Pugh 分類 C，スコア 10～15)においてオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir(国内未承認)の単回投与時の薬物動態を検討した．(dasabuvir:NS5B エンコード HCV RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する非ヌクレオシド系 palm1 阻害剤．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルとの併用で使用される．)

肝機能正常者と比較し，軽度肝機能障害患者において，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルのAUCはそれぞれ8%，29%，34%減少した．

肝機能正常者と比較し，中等度肝機能障害患者において，オムビタスビル，リトナビルのAUCは共に30%減少したが，パリタプレビルのAUCは62%増加した．

肝機能正常者と比較し重度肝機能障害患者において，オムビタスビルのAUCは54%減少し，パリタプレビル，リトナビルのAUCはそれぞれ950%及び13%増加した．

### 5. 腎機能障害患者(外国人データ)[10)]

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル単回投与時の薬物動態を軽度(CLcr:60～89 mL/min)，中等度(CLcr:30～59 mL/min)及び重度(CLcr:15～29 mL/min)の腎機能障害患者で評価した．

腎機能正常者との比較で，軽度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均$C_{max}$及びAUCは同程度(1～9%の変化)，パリタプレビルの平均$C_{max}$及びAUCは同程度(11%の変化)，リトナビルの平均$C_{max}$及びAUCは28～40%高い値であった．

腎機能正常者と比較し，中等度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均$C_{max}$及びAUCは同程度(2～14%の変化)，パリタプレビルの平均$C_{max}$及びAUCは同程度(19%までの変化)，リトナビルの平均$C_{max}$及びAUCは51～76%高い値であった．

腎機能正常者と比較し，重度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均$C_{max}$及びAUCは同程度(2～18%の変化)，パリタプレビルの平均$C_{max}$は22%低くAUCは25%高く，リトナビルの平均$C_{max}$及びAUCは71～108%高い値であった．

### 6. C型慢性肝炎患者（日本人データ)[14)]

本剤(オムビタスビル25 mg，パリタプレビル150 mg，リトナビル100 mg，1日1回)をC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に投与した．ポピュレーションPK解析から予測されたオムビタスビルの定常状態$C_{max}$及びAUCは慢性肝炎患者でそれぞれ59ng/mL及び1213ng·h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ48ng/mL及び979ng·h/mLであった．また，パリタプレビルの定常状態$C_{max}$及びAUCは慢性肝炎患者でそれぞれ200ng/mL及び3015ng·h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ489ng/mL及び7004ng·h/mL であった．リトナビルの定常状態$C_{max}$及びAUCは慢性肝炎患者でそれぞれ154ng/mL及び2521ng·h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ258 ng/mL及び4169 ng·h/mLであった．ポピュレーションPK解析の被験者平均年齢は61歳(29～76歳)であった．オムビタスビルの経口クリアランス(CL/F)に対して性別，クレアチニンクリアランス及び代償性肝硬変が有意な共変量であった．パリタプレビル及びリトナビルのCL/Fに対して代償性肝硬変のみが有意な共変量であった．

### 7. 薬物相互作用

(1) ***in vitro*データ**

パリタプレビルは主にCYP3A4，副次的にCYP3A5で代謝される．リトナビルは主にCYP3Aで代謝され，副次的にCYP2D6で代謝される．パリタプレビル及びリトナビルはCYP3A4基質であり，CYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用により，血中濃度が低下し治療効果が減弱するおそれがある．パリタプレビル及びリトナビルの血中濃度はCYP3A4阻害作用を有する薬剤(ケトコナゾール等)により上昇するおそれがある．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルは臨床用量においてCYP1A2，2B6，2C8，2C9，2D6を阻害しなかった．リトナビルはCYP2C19で代謝される薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある．

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルはP-gpの基質である．パリタプレビルはBCRPとOATP1B1/1B3の基質である．パリタプレビルはOATP1B1とOATP1B3の阻害剤である．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルはいずれも有機カチオントランスポーター(OCT1)の基質でも阻害剤でもない．パリタプレビルとリトナビルはP-gpとBCRPの阻害剤である．オムビタスビル及びパリタプレビルはUGT1A1の阻害剤であり，リトナビルはCYP3A4の阻害剤である．

(2) **薬物相互作用臨床試験(日本人及び外国人データ)**

**併用薬がオムビタスビルの薬物動態に及ぼす影響**

| 併用薬 用量(mg) | 本剤(OBV/PTV/r) 用量(mg) | 例数 | OBVの薬物動態変化率 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| ワルファリン5単回[15)] | 25/150/100 QD | 11 | 1.047 (0.989, 1.109) | 1.025 (0.949, 1.107) |
| プラバスタチン 10 QD[16)] | | 11 | 0.944 (0.878, 1.016) | 0.975 (0.898, 1.058) |
| ロスバスタチン 5 QD[16)] | | 12 | 0.876 (0.832, 0.923) | 0.888 (0.812, 0.971) |
| ジゴキシン 0.5 単回[17)] | | 11 | 1.016 (0.978, 1.056) | 0.993 (0.946, 1.041) |
| ケトコナゾール 400 QD[18)] | 25/150/100 単回 | 12 | 1.256 (1.197, 1.318) | 0.978 (0.923, 1.036) |
| アタザナビル 300 QD[20)] | 25/150/100 QD | 10 | 0.911 (0.814, 1.020) | 0.834 (0.742, 0.937) |
| ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21)] | | 18 | 1.252 (1.188, 1.319) | 1.071 (1.012, 1.134) |
| ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[b 21)] | | 11 | 1.093 (1.003, 1.193) | 0.970 (0.867, 1.084) |
| エムトリシタビン・テノホビル 200・300 QD[22)] | | 9 | 0.999 (0.944, 1.058) | 0.966 (0.889, 1.049) |
| ダルナビル 800 QD[23)] | | 9 | 1.006 (0.910, 1.113) | 1.008 (0.868, 1.171) |
| ダルナビル/リトナビル 600BID/100 QPM[a,b 23)] | | 7 | 0.727 (0.659, 0.801) | 0.757 (0.653, 0.878) |
| リルピビリン 25 QD[c 24)] | | 10 | 1.088 (1.037, 1.141) | 1.105 (1.022, 1.195) |
| シクロスポリン 10 単回[25)] | | 12 | 1.096 (1.071, 1.122) | 1.061 (1.016, 1.109) |
| タクロリムス 0.5 単回[26)] | | 11 | 0.954 (0.913, 0.995) | 0.942 (0.891, 0.996) |
| カルバマゼピン 200 BID[a 27)] | 25/150/100 単回 | 12 | 0.685 (0.635, 0.739) | 0.690 (0.607, 0.784) |

| 併用薬 用量(mg) | 本剤(OBV/PTV/r) 用量(mg) | 例数 | OBV の薬物動態変化率 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| オメプラゾール 40 QD[28] | 25/150/100 QD | 12 | 0.996 (0.883, 1.124) | 0.960 (0.807, 1.144) |
| エスシタロプラム 10 単回[29] | | 11 | 1.031 (1.000, 1.062) | 1.157 (1.087, 1.232) |
| デュロキセチン 60 単回[29] | | 12 | 1.043 (0.996, 1.092) | 1.035 (0.922, 1.162) |
| エチニルエストラジオール/norgestimate 0.035/0.25 QD[d,30] | | 9 | 0.966 (0.814, 1.147) | 1.047 (0.811, 1.352) |
| ノルエチステロン 0.35 QD[e,30] | | 12 | 0.990 (0.941, 1.041) | 1.003 (0.934, 1.077) |
| アムロジピン 5 単回[a,31] | | 14 | 1.003 (0.971, 1.037) | 1.002 (0.948, 1.059) |
| フロセミド 20 単回[a,31] | | 12 | 1.065 (1.009, 1.124) | 1.136 (1.025, 1.260) |
| アルプラゾラム 0.5 単回[a,32] | | 12 | 0.998 (0.960, 1.037) | 0.983 (0.928, 1.040) |
| ゾルピデム 5 単回[a,32] | | 12 | 1.034 (1.000, 1.069) | 1.071 (0.998, 1.149) |
| ウルソデオキシコール酸 50 TID[e,7] | | 12 | 0.968 (0.935, 1.001) | 0.951 (0.907, 0.997) |
| グリチルリチン 80 QD[f,7] | | 12 | 1.026 (0.994, 1.059) | 1.025 (0.961, 1.094) |
| ジアゼパム 2 単回[a,33] | | 12 | 0.975 (0.927, 1.025) | 0.999 (0.928, 1.076) |

**併用薬がパリタプレビルの薬物動態に及ぼす影響**

| 併用薬 用量(mg) | 本剤(OBV/PTV/r) 用量(mg) | 例数 | PTV の薬物動態変化率 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| ワルファリン 5 単回[15] | 25/150/100 QD | 11 | 1.107 (0.937, 1.308) | 1.154 (0.863, 1.544) |
| プラバスタチン 10 QD[16] | | 11 | 1.329 (1.091, 1.618) | 1.441 (1.149, 1.807) |
| ロスバスタチン 5 QD[16] | | 12 | 1.218 (1.052, 1.410) | 1.396 (1.122, 1.737) |
| ジゴキシン 0.5 単回[17] | | 11 | 1.117 (0.997, 1.252) | 1.152 (0.974, 1.363) |
| ケトコナゾール 400 QD[18] | 25/150/100 単回 | 12 | 2.161 (1.759, 2.657) | 1.723 (1.316, 2.255) |
| gemfibrozil 600 BID[f,15] | PTV/r 150/100 単回 | 11 | 1.376 (1.178, 1.609) | 1.214 (0.939, 1.568) |
| アタザナビル 300 QD[20] | 25/150/100 QD | 10 | 2.874 (2.082, 3.968) | 2.742 (1.762, 4.265) |
| ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21] | | 18 | 6.102 (4.295, 8.669) | 4.760 (3.544, 6.393) |
| ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[b,21] | | 11 | 3.547 (2.366, 5.319) | 1.783 (1.262, 2.518) |
| エムトリシタビン・テノホビル 200・300 QD[22] | | 9 | 1.041 (0.737, 1.471) | 1.017 (0.631, 1.641) |
| ダルナビル 800 QD[23] | | 9 | 1.937 (1.363, 2.752) | 2.092 (1.351, 3.239) |
| ダルナビル/リトナビル 600BID/100 QPM[a,b,23] | | 7 | 0.590 (0.442, 0.788) | 0.696 (0.432, 1.120) |
| リルピビリン 25 QD[c,24] | | 10 | 1.234 (0.929, 1.638) | 1.304 (0.942, 1.805) |
| シクロスポリン 10 単回[25] | | 12 | 1.455 (1.289, 1.642) | 1.389 (1.102, 1.750) |
| タクロリムス 0.5 単回[26] | | 11 | 0.794 (0.689, 0.915) | 0.706 (0.549, 0.907) |
| カルバマゼピン 200 BID[a,27] | 25/150/100 単回 | 12 | 0.295 (0.231, 0.377) | 0.344 (0.247, 0.480) |
| オメプラゾール 40 QD[28] | 25/150/100 QD | 12 | 0.926 (0.638, 1.343) | 1.019 (0.642, 1.618) |
| エスシタロプラム 10 単回[29] | | 11 | 1.019 (0.816, 1.272) | 1.188 (0.841, 1.676) |
| デュロキセチン 60 単回[29] | | 12 | 0.963 (0.702, 1.321) | 1.070 (0.633, 1.808) |
| エチニルエストラジオール/norgestimate 0.035/0.25 QD[d,30] | | 9 | 0.664 (0.422, 1.044) | 0.700 (0.404, 1.214) |
| ノルエチステロン 0.35 QD[a,30] | | 12 | 1.229 (0.962, 1.570) | 1.244 (0.954, 1.621) |
| アムロジピン 5 単回[a,31] | | 14 | 0.777 (0.684, 0.882) | 0.774 (0.639, 0.937) |
| フロセミド 20 単回[a,31] | | 12 | 0.916 (0.695, 1.208) | 0.925 (0.628, 1.360) |
| アルプラゾラム 0.5 単回[a,32] | | 12 | 0.964 (0.734, 1.267) | 0.913 (0.636, 1.310) |
| ゾルピデム 5 単回[a,32] | | 12 | 0.680 (0.546, 0.848) | 0.630 (0.463, 0.857) |
| ウルソデオキシコール酸 50 TID[e,7] | | 12 | 0.910 (0.778, 1.066) | 1.006 (0.814, 1.245) |
| グリチルリチン 80 QD[e,7] | | 12 | 0.941 (0.806, 1.098) | 0.917 (0.746, 1.126) |
| ジアゼパム 2 単回[a,33] | | 15 | 0.912 (0.778, 1.069) | 0.952 (0.772, 1.175) |

国内未発売の薬剤を含む
a. 本剤/dasabuvir (国内未承認) のデータ
b. 本剤投与約 12 時間後にロピナビル/r(800/200mgQPM)とダルナビル/r (600/100mg QPM)を投与した.
c. 朝食後に本剤/dasabuvir (国内未承認)とリルピビリンを併用.
d. 本剤/dasabuvir (国内未承認)(3 例)又は本剤(6 例)とエチニルエストラジオール及び norgestimate との併用.
e. 日本人データ
f. PTV/r/dasabuvir (国内未承認) のデータ

**本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響**

| 併用薬 用量(mg) | 本剤(OBV/PTV/r) 用量(mg) | 例数 | 併用薬の薬物動態変化率 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| ワルファリン 5 単回[a,15] | 25/150/100 QD | 11 | 0.845 (0.755, 0.947) | 0.900 (0.818, 0.991) |
| プラバスタチン 10 QD[16] | | 10 | 1.763 (1.456, 2.134) | 1.428 (1.086, 1.876) |
| ロスバスタチン 5 QD[16] | | 12 | 1.334 (1.142, 1.557) | 2.611 (2.014, 3.386) |
| ジゴキシン 0.5 単回[17] | | 11 | 1.364 (1.207, 1.541) | 1.576 (1.434, 1.731) |
| ケトコナゾール 400 QD[18] | 25/150/100 単回 | 12 | 2.050 (1.931, 2.176) | 1.104 (1.049, 1.161) |
| アタザナビル 300 QD[b,20] | 25/150/100 QD | 11 | 0.929 (0.847, 1.019) | 0.896 (0.829, 0.968) |
| ラルテグラビル 400 BID[34] | | 12 | 1.204 (0.742, 1.953) | 1.216 (0.783, 1.888) |
| ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21] | | 18 | 1.132[§] (1.091, 1.174) | 1.062[§] (0.990, 1.140) |
| ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[d,21] | | 11 | 1.169[§] (1.086, 1.260) | 1.051[§] (0.949, 1.165) |
| エムトリシタビン 200 QD[22] | | 9 | 1.072 (1.001, 1.148) | 0.941 (0.835, 1.060) |
| テノホビル 300 QD[22] | | | 1.010 (0.956, 1.067) | 0.802 (0.714, 0.902) |
| ダルナビル 800 QD[b,23] ※ | | 9 | 0.918 (0.840, 1.003) | 0.993 (0.915, 1.077) |
| ダルナビル/リトナビル 600BID /100 QPM[d,23] ※※ | | 7 | 0.797[§§] (0.736, 0.863) | 0.871[§§] (0.793, 0.957) |
| リルピビリン 25 QD[c,24] | | 10 | 3.245 (2.795, 3.768) | 2.545 (2.077, 3.118) |
| シクロスポリン 10 単回[25] | | 12 | 4.280 (3.656, 5.009) | 0.825 (0.724, 0.940) |
| タクロリムス 0.5 単回[26] | | 11 | 85.813 (67.875, 108.491) | 4.267 (3.491, 5.216) |
| カルバマゼピン 200 BID[c,27] | 25/150/100 単回 | 12 | 1.170 (1.126, 1.216) | 1.104 (1.074, 1.135) |
| ブプレノルフィン 4 -16 QD[35] | 25/150/100 QD | 11 | 1.505 (1.269, 1.784) | 1.190 (1.013, 1.399) |
| ナロキソン 1-4 QD[35] | | 11 | 1.113 (0.907, 1.366) | 0.986 (0.838, 1.159) |
| メサドン 20-120 QD[f,36] | 25/150/100 QD | 12 | 0.957 (0.893, 1.026) | 0.944 (0.899, 0.991) |
| オメプラゾール 40 QD[28] | | 12 | 0.458 (0.273, 0.770) | 0.475 (0.288, 0.782) |
| エスシタロプラム 10 単回[29] | | 11 | 0.753 (0.672, 0.844) | 0.915 (0.849, 0.987) |
| デュロキセチン 60 単回[29] | | 12 | 0.800 (0.711, 0.901) | 0.832 (0.718, 0.964) |
| エチニルエストラジオール 0.035 QD[g,30] | | 9 | 1.055 (0.955, 1.165) | 1.162 (0.900, 1.501) |
| norgestimate 0.25 QD[g,30] | | 9 | 2.604 (2.301, 2.947) | 2.014 (1.773, 2.286) |
| ノルエチステロン 0.35 QD[c,30] | | 12 | 0.909 (0.756, 1.092) | 0.833 (0.686, 1.010) |
| アムロジピン 5 単回[c,31] | | 14 | 2.572 (2.312, 2.862) | 1.262 (1.110, 1.436) |
| フロセミド 20 単回[c,31] | | 12 | 1.083 (1.004, 1.169) | 1.419 (1.168, 1.724) |
| アルプラゾラム 0.5 単回[c,32] | | 12 | 1.336 (1.151, 1.550) | 1.086 (1.030, 1.145) |
| ゾルピデム 5 単回[c,32] | | 12 | 0.953 (0.742, 1.225) | 0.937 (0.755, 1.163) |
| ウルソデオキシコール酸 50 TID[h,7] | | 12 | 0.811 (0.692, 0.949) | 0.904 (0.720, 1.136) |
| グリチルリチン 80 QD[h,7] | | 12 | 1.493 (1.382, 1.613) | 1.005 (0.985, 1.025) |
| ジアゼパム 2 単回[c,33] | | 15 | 0.775 (0.729, 0.824) | 1.180 (1.074, 1.298) |
| ノルジアゼパム(ジアゼパム代謝物)[c,33] | | | 0.562 (0.453, 0.697) | 1.104 (1.026, 1.187) |

国内未発売の薬剤を含む
a. S-ワルファリンの変化量. R-ワルファリンの変化量も同様であった.
b. 本剤非併用時にはリトナビル 100mg を QD 投与した.
c. 本剤/dasabuvir (国内未承認) のデータ
d. 本剤投与約 12 時間後にロピナビル/r(800/200mgQPM)とダルナビル/r(600/100mgQPM)を投与した.
e. 朝食後に本剤/dasabuvir (国内未承認)とリルピビリンを併用.
f. S-メサドンの変化量
g. 本剤/dasabuvir (国内未承認)(3 例)又は本剤(6 例)とエチニルエストラジオール及び norgestimate との併用.
h. 日本人データ
※ ダルナビル $C_{min}$ :26%減少 変化率 0.741(90%信頼区間:0.627, 0.877)
※※ ダルナビル $C_{min}$ :43%減少 変化率 0.567(90%信頼区間:0.432, 0.668)
§ ロピナビルの変化率
§§ ダルナビルの変化率

## 8. 心電図に対する影響(外国人データ)[37]

健康成人(60例)を対象に, オムビタスビル, パリタプレビル, リトナビルの組み合わせがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した. オムビタスビル, パリタプレビルは臨床的なQTc延長を認めなかった.

## ■臨床成績

### 1. 国内第Ⅲ相臨床試験[38)]

未治療又は前治療（インターフェロン製剤（IFN）単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として，プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（C型慢性肝炎患者）及び非盲検非対照試験（C型代償性肝硬変患者）を実施した（12週間投与）．

本剤投与例で，投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合（SVR12率）を以下の表に示す．

**全体及び部分集団解析におけるSVR12率**

| 背景因子 | | | SVR12 率 |
|---|---|---|---|
| 未治療患者 | 全体 | | 140/148 (94.6) |
| | 代償性肝硬変 a | なし | 131/139 (94.2) |
| | | あり | 9/9 (100) |
| | 年齢 | 65 歳未満 | 91/95 (95.8) |
| | | 65 歳以上 | 49/53 (92.5) |
| | IFN 適格性 | 適格 | 112/118 (94.9) |
| | | 不適格 | 28/30 (93.3) |
| 前治療のある患者 | 全体 | | 102/109 (93.6) |
| | 代償性肝硬変 a | なし | 73/76 (96.1) |
| | | あり | 29/33 (87.9) |
| | 年齢 | 65 歳未満 | 52/55 (94.5) |
| | | 65 歳以上 | 50/54 (92.6) |
| | 前治療に対する反応性 | 無効 | 44/47 (93.6) |
| | | 再燃 | 28/30 (93.3) |
| | | IFN 不耐容 | 29/31 (93.5) |
| | | 不明 | 1/1 (100) |

例数（%）

a. 肝硬変は，肝生検による診断，若しくはフィブロテスト/APRI，フィブロスキャン又はγ-グロブリン値，ヒアルロン酸値及び血小板数を用いた判別式[39)]により判定

## ■薬効薬理

### 1. 作用機序[40), 41)]

オムビタスビルは，ウイルス複製に必須なHCV NS5A阻害剤である．パリタプレビルは，HCV遺伝子にコードされる複合たん白質のプロセシング及びウイルス複製に必須なHCV NS3/4Aプロテアーゼの阻害剤である．リトナビルは，パリタプレビルの最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度を上昇させる．

### 2. 抗ウイルス活性[42), 43), 44), 45), 46)]

**オムビタスビル**

オムビタスビルは，HCVレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，ジェノタイプ1a-H77及び1b-Con1に対する$EC_{50}$値は，それぞれ，14.1及び5.0pmol/Lであった．オムビタスビルは，HCVジェノタイプ2a，2b，3a，4a，5a及び6a由来のNS5Aを含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，$EC_{50}$値は，それぞれ，12，4.3，19，1.7，3.2及び366pmol/Lであった．

**パリタプレビル**

酵素阻害試験において，パリタプレビルは，遺伝子組換えHCVジェノタイプ1a及び1b NS3プロテアーゼを阻害し，$IC_{50}$値は，それぞれ，0.18及び0.43 nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVジェノタイプ2a，2b，3a及び4a由来の精製NS3プロテアーゼを阻害し，$IC_{50}$値は，それぞれ，2.4，6.3，14.5及び0.16 nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，ジェノタイプ1a-H77及び1b-Con1に対する$EC_{50}$値は，それぞれ，1.0及び0.21nmol/Lであった．パリタプレビルは，ジェノタイプ2a-JFH-1レプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，$EC_{50}$値は5.3nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVジェノタイプ3a，4a及び6a由来のNS3を含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，$EC_{50}$値は，それぞれ，19，0.09及び0.68nmol/Lであった．レプリコン細胞において，リトナビルは，抗HCV活性を示さず，またパリタプレビルの抗HCV活性に影響しなかった．

オムビタスビル及びパリタプレビルの併用により，HCVジェノタイプ1レプリコン細胞において，検討したほとんどの濃度で相加から相乗的な併用効果を示した．

### 3. 薬剤耐性[38), 43), 45), 47)]

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルを投与した臨床試験において，ウイルス学的治療不成功によりSVR12未達成の患者でオムビタスビルに対する主な耐性変異として，NS5AのL31F，Y93H又はR30Q単独，あるいはL31M/V又はP58S及びY93Hとの二重変異，並びにパリタプレビルに対する主な耐性変異として，NS3のD168A/V単独又はY56Hとの二重変異がウイルス学的治療不成功時点で認められた．

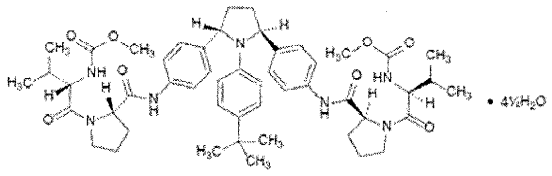
HCVジェノタイプ1レプリコン細胞をオムビタスビル又はパリタプレビル存在下で培養したとき，認められた発現変異は，それぞれ，NS5A又はNS3のアミノ酸置換であった．HCVジェノタイプ1bレプリコン細胞において，NS5AのY93H単独，R30Q又はL31MとY93Hとの二重変異が主に認められた．L31F又はY93H変異によりオムビタスビルの活性は，それぞれ，10倍又は77倍低下し，R30Q，L31M/V又はP58SとY93Hとの二重変異により，142～12,328倍低下した．HCVジェノタイプ1bレプリコン細胞において，NS3のA156T及びD168H/V変異が主に認められた．A156T又はD168A/H/V耐性変異によりパリタプレビルの活性はそれぞれ，7倍又は27～159倍低下し，D168A/V－Y56H二重変異により700～12472倍低下した．

### 4. 交差耐性[48)]

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞においてオムビタスビルの活性は保持され，NS5A阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞において，パリタプレビルの活性は保持された．

## ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：オムビタスビル水和物（Ombitasvir Hydrate）[JAN]

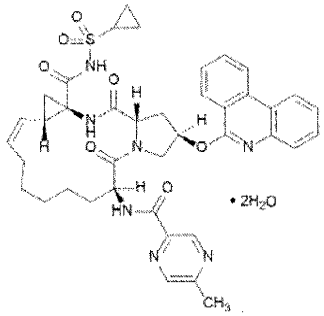
化学名：Dimethyl *N*,*N*′-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]} biscarbamate heminonahydrate

分子式：$C_{50}H_{67}N_7O_8 \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$

分子量：975.18

性状：白色～淡黄色又は淡赤色の粉末又は塊である．

構造式：



一般名：パリタプレビル水和物（Paritaprevir Hydrate）[JAN]

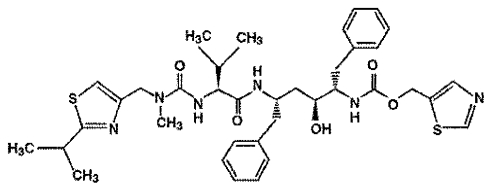
化学名：(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5*H*)-carboxamide dihydrate

分子式：$C_{40}H_{43}N_7O_7S \cdot 2H_2O$

分子量：801.91

性状：白色～淡黄色の粉末又は塊である．

構造式：



一般名：リトナビル（Ritonavir）[JAN]

化学名：(+)-5-thiazolylmethyl [(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：720.94

性状：白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある．

## ■承認条件

## ■包装

ヴィキラックス配合錠：28錠［7錠（PTP）×4］

## ■主要文献


1) 社内資料：ラット乳汁分泌及び組織分布試験
2) 社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル
3) 社内資料：ラット出生前・出生後発達試験
4) 社内資料：マウス出生前・出生後発達試験
5) 社内資料：外国人被験者における有効性試験（第Ⅱ相臨床試験）
6) 社内資料：食事影響試験
7) 社内資料：ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチンとの薬物相互作用試験
8) 社内資料：薬物動態概要
9) 社内資料：肝機能障害患者における試験
10) 社内資料：腎機能障害患者における試験
11) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
12) 社内資料：オムビタスビル薬物動態試験
13) 社内資料：パリタプレビル薬物動態試験
14) 社内資料：ポピュレーションPK試験
15) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
16) 社内資料：プラバスタチン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験
17) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験

18) 社内資料:ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
19) 社内資料:gemfibrozilとの薬物相互作用試験
20) 社内資料:アタザナビルとの薬物相互作用試験
21) 社内資料:ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験
22) 社内資料:エムトリシタビン・テノホビルとの薬物相互作用試験
23) 社内資料:ダルナビル(リトナビル併用/非併用)との薬物相互作用試験
24) 社内資料:リルピビリンとの薬物相互作用試験
25) 社内資料:シクロスポリンとの薬物相互作用試験
26) 社内資料:タクロリムスとの薬物相互作用試験
27) 社内資料:カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
28) 社内資料:オメプラゾールとの薬物相互作用試験
29) 社内資料:エスシタロプラム及びデュロキセチンとの薬物相互作用試験
30) 社内資料:エチニルエストラジオール・norgestimate及びノルエチステロンとの薬物相互作用試験
31) 社内資料:アムロジピン及びフロセミドとの薬物相互作用試験
32) 社内資料:アルプラゾラム及びゾルピデムとの薬物相互作用試験
33) 社内資料:ジアゼパムとの薬物相互作用試験
34) 社内資料:ラルテグラビルとの薬物相互作用試験
35) 社内資料:ブプレノルフィン及びナロキソンとの薬物相互作用試験
36) 社内資料:メサドンとの薬物相互作用試験
37) 社内資料:Thorough QT試験
38) 社内資料:日本人被験者における有効性試験(第Ⅲ相臨床試験)
39) Ikeda K.,et al.: Hepatol Res., 2000, 18(3):252.
40) 社内資料:オムビタスビル作用機序
41) 社内資料:パリタプレビル作用機序
42) 社内資料:*in vitro*有効性試験
43) Pilot-Matias T, et al.: Antimicrob. agents chemother. 2014. doi:10.1128/AAC.04227-14
44) 社内資料:リバビリン, リトナビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
45) Krishnan P, et al.: Antimicrob. agents chemother. 2014. doi: 10.1128/AAC.04226-14
46) 社内資料:オムビタスビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
47) 社内資料:*in vitro*薬剤耐性試験
48) 社内資料:*in vitro*交差耐性試験

**■文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください.

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie
製造販売元 アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

## 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

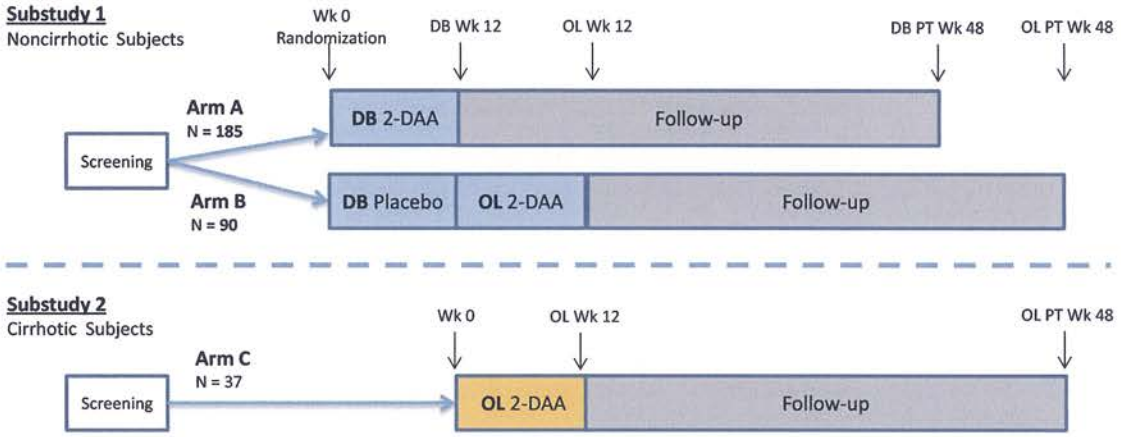
セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

### 1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は，国内試験（M13-004 試験）の結果を基に，国内での同種・同効薬の効能・効果を参考に設定した。

M13-004 試験は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者の未治療例及び既治療例（インターフェロン［以下「IFN」］α，β 又はペグインターフェロン［以下「pegIFN」］の単独療法，又はリバビリン［以下「RBV」］との併用療法）を対象（代償性肝硬変患者を含む）として，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの配合錠（以下「パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル」）を評価する第 III 相多施設共同試験である。本試験は二つのサブ試験で構成した。サブ試験 1 には肝硬変の認められない被験者を組入れ，無作為化二重盲検プラセボ対照の治験デザインで実施した。サブ試験 2 には代償性肝硬変の認められる被験者を組入れ，非盲検単一投与群の治験デザインで実施した（図 1.8.2-1）。

図 1.8.2-1. 試験デザイン（M13-004 試験）




DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DB：二重盲検（治療期），OL：非盲検（治療期），PT：後観察（期），Wk：週

注：2-DAA（DAA 2 剤）の表示箇所では，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回投与した。

サブ試験 1 の二重盲検治療期（以下「DB 治療期」）では，HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない日本人被験者を投与群 A と投与群 B に 2：1 の比率で割付け，二重盲検下で投与群 A ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与し，投与群 B ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg のプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。また，投与群 B では，引き続き非盲検下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した（非盲検治療期［以下「OL 治療期」］）。サブ試験 1 では，過去の治療経験（IFN 製剤による治療の未治療例，既治療例）を層別因子とした層別割付を行った。既治療例では，IFN 製剤による前治療への反応（IFN 製剤による前治療無効例，再燃例，不耐容例）も層別因子とした。未治療例では，高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上），低ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満）も層別因子とし，高ウイルス量の被験者では，さらに IFN 製剤による治療の適格性（適格例，不適格例）も層別因子とした。サブ試験 2 の OL 治療期では HCV ジェノタイプ 1b に感染した代償性肝硬変の認められる日本人被験者を投与群 C に組入れ，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。

未治療被験者及び既治療被験者は，以下のように定義した。

肝硬変の認められない未治療被験者：HCV の治療を受けたことがない被験者のうち，次の基準のいずれかに該当する被験者。

- 未治療適格例：治験責任（分担）医師が IFN 製剤による治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独療法，又は RBV との併用療法）の対象として適格と判断する被験者。又は

- 未治療不適格例：高齢，うつ病，骨髄抑制，糖尿病，自己免疫疾患，網膜機能障害，心血管機能障害，腎機能障害などの医療上の理由から治験責任（分担）医師が IFN 製剤による治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独療法，又は RBV との併用療法）の対象として，不適格と判断する被験者。

肝硬変の認められない既治療被験者：IFN 製剤による前治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）歴を確認できる記録を有し，かつ次のいずれかに該当する被験者。

- 無効例：HCV に対して IFN 製剤による治療を 12 週間以上行ったが，投与終了時点で HCV RNA 量が検出限界下限（以下「LLOD」）未満とならなかった被験者。又は
- 再燃例：HCV に対して IFN 製剤による治療を行い，投与終了時（又は終了後）に HCV RNA 量が LLOD 未満となったが，その後の追跡調査で 52 週間以内に HCV RNA 量が LLOD 以上となった被験者。又は
- IFN 不耐容例：IFN 製剤による治療に用いる薬剤のいずれかに忍容性が認められず，HCV に対する治療を途中中止した被験者。

IFN 製剤の投与以外に，抗 HCV 作用を示す薬剤を投与したことがある被験者は対象から除外した。

肝硬変の有無は，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間中における①肝生検，スクリーニング期間中の②フィブロテスト及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比の指数，③弾性画像化検査，④慢性肝炎と肝硬変の判別式の検査において，左記①–④のいずれかで評価した。

主要評価項目は，投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す肝硬変の認められない未治療例での最終投与から 12 週間が経過した時点で HCV RNA 量の定量下限（以下「LLOQ」）未満への低下が認められた被験者の割合（以下「SVR12 達成率」）に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証することとし，投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限が 63%を上回った場合，優越性が示されたこととした。また，副次的評価項目として投与群 A の各部分集団及び投与群 C における SVR12 達成率，投与期間中のウイルス学的治療不成功率，再燃率を評価した。安全性においては，DB 治療期中の安全性データについて投与群 A 及び投与群 B の群間比較を主要な評価として行うこととした。

M13-004 試験成績

**人口統計学的データ及び疾患特性：**

表 1.8.2-1 に人口統計学的データ及び疾患特性を示す。サブ試験 1 では，投与群 A（本剤）と投与群 B（プラセボ）のベースラインの疾患特性は，おおむね類似していたが，カテゴリー変数である体容量指数（以下「BMI」）（25 $kg/m^2$ 未満又は 25 $kg/m^2$ 以上）で統計学的有意差が認められた。なお，連続変数での比較では統計学的有意差は認められなかった。BMI で認められた群間差が本剤群に有利になるとは考えられなかった。サブ試験 1 には従来から IFN 製剤による治療で困難な被験者の組入れも多く，既治療例のうち IFN 製剤による治療で無効例は 36.8%，インターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型で non-CC 型の被験者は 45.8%，ベースライン

のウイルス量が 100000 IU/mL 以上の被験者は 97.8%を占めていた。サブ試験 2 の被験者のベースラインでの疾患特性は，Child-Pugh スコア 5 の被験者は 73.8%，アルブミン値が 33 g/L 以上の被験者は 92.9%，血小板数が $90 \times 10^9$/L 以上の被験者は 71.4%であり，代償性肝硬変の被験者集団の特性と同様であった。

表 1.8.2-1. M13-004 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）

| 特性 | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A 本剤 (N = 215) | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ [a] (N = 106) | サブ試験 1（肝硬変なし） 合計 (N = 321) | サブ試験 2（肝硬変あり） 投与群 C 本剤 (N = 42) |
|---|---|---|---|---|
| 性別，n（%） | | | | |
| 女性 | 135 (62.8) | 59 (55.7) | 194 (60.4) | 22 (52.4) |
| 男性 | 80 (37.2) | 47 (44.3) | 127 (39.6) | 20 (47.6) |
| 年齢，歳 | | | | |
| 平均値（SD） | 61.1 (9.61) | 61.5 (9.33) | 61.2 (9.51) | 61.8 (8.33) |
| 中央値 | 62.0 | 63.5 | 62.0 | 64.5 |
| 最小値–最大値 | 29.0 - 76.0 | 27.0 - 75.0 | 27.0 - 76.0 | 38.0 - 76.0 |
| 年齢，n（%） | | | | |
| 65 歳未満 | 129 (60.0) | 59 (55.7) | 188 (58.6) | 21 (50.0) |
| 65 歳以上 | 86 (40.0) | 47 (44.3) | 133 (41.4) | 21 (50.0) |
| BMI，$kg/m^2$ | | | | |
| 平均値（SD） | 22.4 (3.10) | 22.3 (2.71) | 22.4 (2.97) | 23.6 (3.61) |
| 中央値 | 22.0 | 22.3 | 22.1 | 23.3 |
| 最小値–最大値 | 15.7 - 31.1 | 15.4 - 31.3 | 15.4 - 31.3 | 14.9 - 34.5 |
| 体重，kg | | | | |
| 平均値（SD） | 57.7 (10.68) | 57.8 (10.38) | 57.7 (10.57) | 60.4 (13.60) |
| 中央値 | 56.4 | 57.0 | 56.8 | 59.6 |
| 最小値–最大値 | 34.3 - 92.9 | 35.6 - 88.0 | 34.3 - 92.9 | 36.5 - 101.2 |
| IL28B 遺伝子型，n（%） | | | | |
| CC | 120 (55.8) | 54 (50.9) | 174 (54.2) | 27 (64.3) |
| CT | 92 (42.8) | 48 (45.3) | 140 (43.6) | 14 (33.3) |
| TT | 3 (1.4) | 4 (3.8) | 7 (2.2) | 1 (2.4) |
| ベースラインの HCV RNA 量（$log_{10}$ IU/mL） | | | | |
| 平均値（SD） | 6.74 (0.58) | 6.68 (0.61) | 6.72 (0.59) | 6.64 (0.71) |
| 中央値 | 6.88 | 6.80 | 6.85 | 6.89 |
| 最小値–最大値 | 4.61 - 7.72 | 4.27 - 8.01 | 4.27 - 8.01 | 4.48 - 7.72 |

次頁の脚注参照。

表 1.8.2-1. M13-004 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

| 特性 | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A 本剤 (N = 215) | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ[a] (N = 106) | サブ試験 1（肝硬変なし） 合計 (N = 321) | サブ試験 2（肝硬変あり） 投与群 C 本剤 (N = 42) |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインの IP-10，n（%） | | | | |
| 600 ng/L 未満 | 170 (79.1) | 88 (83.0) | 258 (80.4) | 19 (46.3) |
| 600 ng/L 以上 | 45 (20.9) | 18 (17.0) | 63 (19.6) | 22 (53.7) |
| 欠測 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ベースラインの肝線維化ステージ[b]，n（%） | | | | |
| F0 – F1 | 49 (59.8) | 23 (74.2) | 72 (63.7) | 0 |
| F2 | 17 (20.7) | 1 (3.2) | 18 (15.9) | 0 |
| F3 | 16 (19.5) | 7 (22.6) | 23 (20.4) | 1 (2.4)[c] |
| F4 | 0 | 0 | 0 | 41 (97.6) |
| 欠測 | 133 | 75 | 208 | 0 |

SD = 標準偏差，IP–10 = インターフェロンγ誘導たん白 10

a. プラセボを 1 日 1 回 12 週間投与。

b. ベースラインの肝線維化のステージの割合の算出には，欠測の被験者を除外した。多くの被験者で欠測であったのは，被験者の肝硬変の状態（肝硬変の有無）を判別式のスコアで判定したが，このスコアを肝線維化ステージの算出に使用しなかったためであった。

c. スクリーニング時の肝硬変の存在を示す血清判別検査スコアに基づいて，被験者の登録及び治験薬投与を行ったが，ベースラインに実施したフィブロテストにより肝線維化ステージ 3（F3）を判定した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__2.1.1，Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.2.1，Table 14.1__2.2.2，Table 14.1__3.1.1，Table 14.1__3.1.2，Table 14.1__3.2.1，Table 14.1__3.2.2

**有効性：**

表 1.8.2-2 に主要評価項目の結果を示す。主要評価項目の評価対象集団において，投与群 A の肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例での SVR12 達成率は 94.6%（95%信頼区間：90.5%–98.8%）であり，95%信頼区間の下限がテラプレビルと pegINF 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値（63%）を上回ったことから，本剤の優越性が検証された。表 1.8.2-3 に主要評価項目の評価対象集団及び各部分集団における SVR12 達成率を示す。各部分集団における SVR12 達成率は，既治療例では IFN 製剤による前治療無効例，再燃例及び不耐容例がそれぞれ 100%，95.5%及び 92.3%，未治療例では IFN 製剤による治療不適格例及び低ウイルス量例がそれぞれ 91.3%及び 100%，また代償性肝硬変例では 90.5%であり，いずれも主要評価項目の評価対象集団と同様に 90%を超える高い SVR12 達成率であった。有効性の主要解析対象集団（投与群 A の ITT 集団のうち，肝硬変の認められない被

験者において未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例）での SVR24 達成率は 93.8%であった。サブ試験 1 で DB 治療期にプラセボを投与した後，OL 治療期に実薬を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B の非盲検集団［以下「OL 集団」］）において，SVR12 達成率は 98.1%であった。これらの被験者のうち未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例（有効性の主要解析対象集団に相当）での SVR12 達成率は 100%であった。12 週間の投与完了例における各部分集団の再燃率は，IFN 製剤による治療が困難と考えられる集団を含め 0%–5.0%と低く，主要評価項目の未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例において，投与期間中のウイルス学的治療不成功以外の投与中止例及び SVR12 のデータ欠測例を除いた SVR12 達成率は 97.2%を示したことから，本剤の抗ウイルス活性は高いことが示された（表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-2.　　ウイルス学的反応（SVR12）（M13-004 試験：有効性主要解析対象集団）

| ウイルス学的所見 | 本剤<br>N = 112<br>n/N (%) |
|---|---|
| SVR12 | 106/112 (94.6)<br>95%信頼区間[a]：90.5, 98.8 |
| テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率に基づいた優越性の閾値[b] | 63% |

a.　二項分布の正規近似を用いて算出した信頼区間

b.　高ウイルス量を示した肝硬変の認められない未治療例において，信頼区間下限値がテラプレビル，pegIFN 及び RBV での SVR 達成率に基づいた閾値を超えた場合に優越性を示す。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__1.1

表 1.8.2-3. 本剤の部分集団におけるウイルス学的反応（SVR12）（M13-004 試験：サブ試験 1 及びサブ試験 2，ITT 集団）

| 治験実施計画書で規定した部分集団 | SVR12 | |
|---|---|---|
| | n/N (%) | 95%信頼区間 [a] |
| サブ試験 1（肝硬変なし），投与群 A（本剤） | 204/215 (94.9) | 91.1, 97.1 |
| 未治療例 | 131/139 (94.2) | 89.1, 97.1 |
| 有効性主要解析対象集団（ベースライン時に高ウイルス量，IFN 治療適格） | 106/112 (94.6) | 88.8, 97.5 |
| ベースライン時に低ウイルス量 [b] | 6/6 (100) | 61.0, 100 |
| IFN 治療不適格 [b] | 21/23 (91.3) | 73.2, 97.6 |
| IFN を含む治療による既治療例 | 73/76 (96.1) | 89.0, 98.6 |
| 再燃例 | 21/22 (95.5) | 78.2, 99.2 |
| 無効例 | 28/28 (100) | 87.9, 100 |
| IFN 不耐容例 | 24/26 (92.3) | 75.9, 97.9 |
| サブ試験 2（肝硬変あり），投与群 C（本剤） | 38/42 (90.5) | 77.9, 96.2 |

ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団

a. Wilson スコア法により算出

b. 未治療例では，低ウイルス量及び IFN 治療不適格に重複する被験者あり。

注：低ウイルス量はベースラインでの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満，高ウイルス量はベースラインでの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と定義した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__1.1，Table 14.2__2.3.1，Table 14.2__2.3.2，Table 14.2__4.1

表 1.8.2-4. 本剤の投与終了後 12 週までの再燃（M13-004 試験：サブ試験 1 及びサブ試験 2, ITT 集団）

| | 本剤の 12 週間投与 [a] | |
|---|---|---|
| | 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | |
| 部分集団 [c] | n/N（%） | 95%信頼区間 |
| 肝硬変なし（サブ試験 1） | 5/209（2.4） | 1.0–5.5 |
| 未治療例 | | |
| 主要評価項目の解析対象集団（IFN 製剤による治療の適格例ー高ウイルス量） | 3/109（2.8） | 0.9–7.8 |
| 低ウイルス量 | 0/6 | 0–39.0 |
| IFN 製剤による治療の不適格例 | 1/22（4.5） | 0.8–21.8 |
| IFN 製剤による既治療例 | | |
| 再燃例 | 0/21 | 0–15.5 |
| 無効例 | 0/28 | 0–12.1 |
| 不耐容例 | 1/25（4.0） | 0.7–19.5 |
| 肝硬変なし（サブ試験 2） | 2/40（5.0） | 1.4–16.5 |

ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団

a. 投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり）

b. 投与終了後 12 週までの再燃は，DB 治療期の治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬（実薬）の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となることと定義した。

c. 被験者数例が複数の部分集団に該当した（例：低ウイルス量の未治療例の部分集団の被験者が，IFN 製剤による前治療での不耐容例でもある場合）。その結果，肝硬変の認められない被験者では，部分集団ごとの被験者数の総和が被験者の全体数を上回っている。

注：高ウイルス量：HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上，低ウイルス量：HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__2.2.1，Table 14.2__2.2.2

**安全性:**

DB 治療期中の投与群 A 及び投与群 B，並びに OL 治療期中の投与群 C に発現した有害事象の概要を表 1.8.2-5 に示す。

DB 治療期において，投与群 A の 68.8%（148/215 例）及び投与群 B の 56.6%（60/106 例）に有害事象が認められた。また，投与群 A の 30.7%（66/215 例）及び投与群 B の 14.2%（15/106 例）に治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの投与群 A の発現率は投与群 B に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.05$）が，ほとんどはグレード 1（軽症）又はグレード 2（中等症）であった。また，重篤な有害事象の発現率及び投与中止に至った有害事象の発現率は両群間に統計学的に有意差はなく，死亡に至った有害事象は両群ともに認められなかった。重篤な有害事象は，投与群 A の 3.3%（7/215 例），投与群 B の 1.9%（2/106 例）に認められ，そのうち投与群 A の 2 例を除き因果関係は「関連なし」であった。因果関係が「関連あり」の 2 例は，それぞれ低血圧及び無尿であり，これらの重篤な有害事象はいずれも

本剤投与中止後に回復したが，いずれも高血圧症の合併症に対して通常用量の Ca 拮抗薬が併用されていた。OL 治療期中の投与群 C において，73.8%（31/42 例）に有害事象が発現し，40.5%（17/42 例）が因果関係は「関連あり」であったが，ほとんどはグレード 1（軽症）又はグレード 2（中等症）であった。重篤な有害事象は 4.8%（2/42 例）に認められ，そのうち本剤との因果関係が関連ありと評価されたのは肺水腫の 1 例であった。肺水腫は投与開始 25 日後に発現したが，その前に呼吸器感染症が認められた。また，本被験者は Ca 拮抗薬及びグリチルリチン製剤を併用していた。本事象は感染症の治療及び本剤投与中止後に回復した。投与中止に至った有害事象は肺水腫の 1 例のみであり，評価期間（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日）中に発現した有害事象による死亡例は認められなかった。なお，2 例において，投与終了後の観察期間中に死亡が認められた。1 例は投与終了後 76 日目に癌性リンパ管症による死亡，他の 1 例は投与終了後 253 日目に肝細胞癌による死亡であった。

投与群 A，投与群 B 又は投与群 C のいずれかの群で 2%以上及び 2 例以上に認められた有害事象を表 1.8.2-6 に示す。肝硬変の認められない被験者において，投与群 A 又は投与群 B のいずれかで発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（投与群 A：16.7%，投与群 B：13.2%）のみであり，投与群 C においても鼻咽頭炎のみであった（投与群 C：14.3%）。また，投与群 B に比べて投与群 A において有害事象の発現率が統計学的に有意に高かったものは末梢性浮腫のみであった。末梢性浮腫は，Ca 拮抗薬との関連性がある有害事象であり，末梢性浮腫を発現したすべての被験者において Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬は，チトクロム P4503A の阻害作用のあるリトナビル（パリタプレビルの薬物動態学的エンハンサー）との薬物相互作用が認められており，本剤と併用することにより Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇する可能性があると考えられ，Ca 拮抗薬の効果及び有害作用（浮腫関連事象など）を増強又は持続する可能性が考えられる。追加解析の結果から，肝硬変の認められない被験者における浮腫関連事象の発現率は，低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者（添付文書（案）に記載）の方が，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者に比べて低いことが示された。浮腫関連事象の発現については，本剤と Ca 拮抗薬を併用する際に Ca 拮抗薬の用量調節や他剤への切り替えにより管理可能と考えられる。サブ試験 1 において OL 治療期での投与群 B の安全性プロファイルは，DB 治療期での投与群 A と同様であった。また，投与群 B の OL 集団では非盲検でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与中止又は投与中断に至った有害事象はなかった。

以上のように，本剤の HCV ジェノタイプ 1b 感染患者における安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

表 1.8.2-5.　有害事象の概要（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

| | 例数 (%) | | |
|---|---|---|---|
| | サブ試験 1<br>DB 治療期<br>GT1b，肝硬変なし | | サブ試験 2<br>OL 治療期<br>GT1b，肝硬変あり |
| 有害事象の種類 | 投与群 A<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 215 | 投与群 B<br>プラセボ 12 週間<br>N = 106 | 投与群 C<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 42 |
| 有害事象 | 148 (68.8)* | 60 (56.6) | 31 (73.8) |
| 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [b] | 66 (30.7)** | 15 (14.2) | 17 (40.5) |
| グレード 3，4 又は 5 の有害事象 | 12 (5.6) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 重篤な有害事象 | 7 (3.3) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 以下に至った有害事象 | | | |
| 投与中止 | 2 (0.9) | 0 | 1 (2.4) |
| 投与中断 | 1 (0.5) | 1 (0.9) | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 [c] | 0 | 0 | 1 (2.4) |

GT = ジェノタイプ

a. 本剤 = パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

b. 治験責任医師の評価による。

c. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，対プラセボ群）。

** 統計学的有意差（$P = 0.01$，対プラセボ群）。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.1，Table 14.3__1.1.2

表 1.8.2-6. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象（M13 004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

| | 例数 (%) | | |
|---|---|---|---|
| | サブ試験 1<br>DB 治療期<br>GT1b，肝硬変なし | | サブ試験 2<br>OL 治療期<br>GT1b，肝硬変あり |
| 器官別大分類<br>基本語 (MedDRA v17.0) | 投与群 A<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 215 | 投与群 B<br>プラセボ 12 週間<br>N = 106 | 投与群 C<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 42 |
| 合計 | 148 (68.8)* | 60 (56.6) | 31 (73.8) |
| 胃腸障害 | 37 (17.2) | 19 (17.9) | 13 (31.0) |
| 上腹部痛 | 3 (1.4) | 0 | 2 (4.8) |
| 便秘 | 2 (0.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 下痢 | 8 (3.7) | 3 (2.8) | 1 (2.4) |
| 悪心 | 9 (4.2) | 4 (3.8) | 3 (7.1) |
| 口内炎 | 5 (2.3) | 3 (2.8) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (0.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 34 (15.8)* | 6 (5.7) | 9 (21.4) |
| 疲労 | 6 (2.8) | 1 (0.9) | 1 (2.4) |
| 倦怠感 | 9 (4.2) | 3 (2.8) | 2 (4.8) |
| 末梢性浮腫 | 11 (5.1)* | 0 | 3 (7.1) |
| 発熱 | 4 (1.9) | 1 (0.9) | 4 (9.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 50 (23.3) | 24 (22.6) | 9 (21.4) |
| 膀胱炎 | 2 (0.9) | 4 (3.8) | 1 (2.4) |
| 鼻咽頭炎 | 36 (16.7) | 14 (13.2) | 6 (14.3) |
| 臨床検査 | 26 (12.1)* | 4 (3.8) | 7 (16.7) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 2 (4.8) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (0.9) | 0 | 2 (4.8) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (7.1) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (4.7) | 3 (2.8) | 3 (7.1) |
| 食欲減退 | 2 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (4.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (12.6) | 10 (9.4) | 3 (7.1) |
| 関節痛 | 3 (1.4) | 1 (0.9) | 2 (4.8) |
| 背部痛 | 7 (3.3) | 2 (1.9) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 6 (2.8) | 1 (0.9) | 0 |

| 器官別大分類<br>基本語 (MedDRA v17.0) | 例数 (%)<br>サブ試験 1<br>DB 治療期<br>GT1b，肝硬変なし<br>投与群 A<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 215 | <br><br><br><br>投与群 B<br>プラセボ 12 週間<br>N = 106 | サブ試験 2<br>OL 治療期<br>GT1b，肝硬変あり<br>投与群 C<br>本剤 [a] 12 週間<br>N = 42 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 36 (16.7) | 14 (13.2) | 5 (11.9) |
| 浮動性めまい | 6 (2.8) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 頭痛 | 19 (8.8) | 10 (9.4) | 3 (7.1) |
| 精神障害 | 6 (2.8) | 3 (2.8) | 2 (4.8) |
| 不眠症 | 4 (1.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 13 (6.0) | 6 (5.7) | 4 (9.5) |
| 上気道の炎症 | 4 (1.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 (12.1) | 8 (7.5) | 8 (19.0) |
| 湿疹 | 3 (1.4) | 0 | 2 (4.8) |
| そう痒症 | 10 (4.7) | 4 (3.8) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 2 (4.8) |
| 発疹 | 4 (1.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 血管障害 | 7 (3.3) | 3 (2.8) | 3 (7.1) |
| 低血圧 | 2 (0.9) | 0 | 2 (4.8) |

GT = ジェノタイプ

a. 本剤 = パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，対投与群 B，Fisher の直接確率法）。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1，Table 14.3__1.2.2

M13-004 試験では，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人患者の幅広い集団における本剤の有効性及び安全性を総合的に評価するため，代償性肝硬変の有無やウイルス量の高低を問わず，未治療例（IFN 製剤による治療適格例及び不適格例）及び既治療例（IFN 製剤による前治療無効例，再燃例及び不耐容例）の日本人患者を対象として実施した。その結果，本剤の 12 週間投与は検討した全ての患者集団に対して高い SVR12 達成率を示すとともに，良好な忍容性が確認されたことから，上記の効能・効果（案）を設定した。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

通常，成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスビルとして 25 mg，パリタプレビルとして 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は 12 週間とする。

#### 1.8.3.2 設定の根拠

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの用法・用量は，国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験），国内第III相試験（M13-004 試験）及び海外で実施した臨床試験の結果に基づき設定した。

**(1) 国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）**

M[redacted]-536 試験は，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）既治療（無反応例，部分反応例及び再燃例）の日本人 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者を対象とした第 II 相試験である。本試験において，オムビタスビルは 25 mg を 1 日 1 回経口投与，リトナビル併用パリタプレビル（以下「パリタプレビル/リトナビル」，パリタプレビル：[redacted]［以下「[redacted]」］錠）は 100/100 mg 又は 150/100 mg を 1 日 1 回経口投与とし，投与期間は HCV ジェノタイプ 1b では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 では 12 週間投与として，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル併用投与時の用法・用量を検討した。本試験においてパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの用法・用量を選択した理由を以下に記載した。

**パリタプレビル/リトナビルの用量：**

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，パリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：カプセル）50/100 mg，100/100 mg 又は 200/100 mg 1 日 1 回を 3 日間単剤投与し，その後 pegIFN 及び RBV を 12 週後まで併用した海外試験（M[redacted]-602 試験）において，パリタプレビル/リトナビル 3 日間の短期間単剤投与時の抗ウイルス活性は各投与量で同程度であったが，パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg 投与群のウイルス学的治療不成功の割合は，高用量群に比べて高く（パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg 群が 2/8 例であるのに対して 100/100 mg 群が 1/8 例，200/100 mg 群が 0/8 例），パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg の抗ウイルス活性は低いことが示唆された。また，プロテアーゼ阻害剤単剤投与後に認められる一般的な耐性変異株の出現頻度は高用量群で低かった。パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg を投与した 5 例の検体を分析した結果，多くのクローンに既知の耐性変異が認められ，最も一般的な R155K 変異株も含まれていた。パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg を投与した 4 例中 2 例に R155K 変異株が，4 例中 3 例に D168 変異株が認められた。パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg を投与した 5 例では R155 変異株は認められず，5 例中 1 例に D168 変異株が認められた。

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，未治療患者に RBV 併用下でパリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted]錠）150/100 mg 又は 250/100 mg 1 日 1 回とオムビタスビルに

比べて抗ウイルス活性の低い非ヌクレオシド系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬の dasabuvir* を 12 週間併用投与した海外試験（M[redacted]-746 試験）において，投与 4 週時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満（以下「急速ウイルス学的反応」）となった被験者の割合及び投与終了 12 週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）達成率は用量群間で同程度であり，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 群及び 250/100 mg 群における急速ウイルス学的反応の割合は，それぞれ 92.9%（13/14 例）及び 100%（19/19 例），SVR12 達成率はそれぞれ 92.9%（13/14 例）及び 94.7%（18/19 例）であった。未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted]錠）150/100 mg 1 日 1 回とオムビタスビルに比べて抗ウイルス活性の低い非ヌクレオシド系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬の 化合物A* を 12 週間併用投与した海外試験（M[redacted]-267 試験）において，SVR12 達成率及び投与終了 24 週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）達成率は高く，いずれも 90.9%（10/11 例）であった。

未治療の HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted]錠）200/100 mg の 1 日 1 回とオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回を 12 週間併用投与した海外試験（M[redacted]-998 試験）において，HCV ジェノタイプ 1，ジェノタイプ 2 及びジェノタイプ 3 感染被験者における急速ウイルス学的反応となった被験者の割合はいずれも 100%であった（ジェノタイプ 1：7 例，ジェノタイプ 2：2 例，ジェノタイプ 3：6 例）。

健康被験者を対象とした第 I 相試験及び外国人 HCV 感染患者を対象とした第 II 相試験（M[redacted]-267 試験，M[redacted]-746 試験，M[redacted]-652 試験及び M[redacted]-998 試験）において，発現頻度は低いもののパリタプレビルの用量に依存して無症候性かつ一過性で，直接ビリルビンの増加を伴わない ALT の増加が認められ，欧米人において最大限の安全性を示すパリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：SDD 錠）の用量は 200/100 mg と考えられた。

日本人健康被験者を対象として，パリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted] 錠）の 200/100 mg 又は 250/100 mg の 1 日 1 回及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回反復投与した臨床試験（M[redacted]-221 試験）において，定常状態のパリタプレビル/リトナビル曝露量はパリタプレビル/リトナビル 250 mg/100 mg では欧米人と同程度であったが，パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg では欧米人に比べて Cmax 及び AUC は 14%–62%高かった。日本人において，欧米人のパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg と同程度の曝露量が得られるパリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted]錠）の用量は，150 /100 mg と考えられた。

海外で実施した第 II 相試験結果を用いた曝露量－反応モデリング及びシミュレーションの結果，パリタプレビル/リトナビル（パリタプレビル：[redacted]錠）100/100 mg 1 日 1 回以上の用量をオムビタスビルと 12 週間併用投与したとき，80%以上の SVR 達成率が得られると考えられた。

以上のように，①パリタプレビルの低用量（50 mg）では抗ウイルス活性は低いこと，②パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg とオムビタスビル 25 mg の併用投与で HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 に対して抗ウイルス活性を示すこと，③パリタプレビル/リトナビルの 150/100 mg とオムビタスビルよりも活性の低い dasabuvir* 又は 化合物A* との併用で高い抗ウイ


*新薬承認情報提供時に置き換え

ルス活性を示すこと，④欧米人において最大限の安全性を示すパリタプレビル/リトナビルの用量は 200/100 mg で，この用量と同程度の曝露量が日本人で得られるパリタプレビル/リトナビルの用量は 150/100 mg と考えられること，⑤日本人被験者におけるパリタプレビル曝露量は欧米人被験者に比べて高く，パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg の用量は日本人被験者において有効と考えられること，⑥パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 1 日 1 回以上の用量をオムビタスビルと 12 週間併用投与したときに 80%以上の SVR 達成率が得られると考えられることより，パリタプレビル/リトナビルの用量は 150/100 mg 及び 100/100mg を選択した。

**オムビタスビルの用量：**

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした海外試験（M[redacted]-116 試験）において，オムビタスビルを 2 日–3 日間単剤投与したところ，オムビタスビル 25 mg での曝露量において最大のウイルス量の低下が認められた。低用量の 5 mg では投与間でウイルス量のリバウンドが認められたが，8 倍まで高い用量（200 mg 投与）及びその曝露量において抗ウイルス活性の更なる増加は認められなかった。オムビタスビル単剤投与で選択された NS5A 領域の耐性変異株のほとんど（M28T，Q30R 又は Y93C/H）はオムビタスビルに対して 800 倍を超える耐性を示した。したがって，25 mg よりも高い用量及びそのときの曝露量ではこれらの変異を抑制することは期待できないと考えられた。オムビタスビル単剤投与時のデータは主として HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において得られたが，サブジェノミックレプリコン系の *in vitro* データでは，HCV ジェノタイプ 1a と HCV ジェノタイプ 1b との間の $EC_{50}$ 値の差は比較的小さい（HCV ジェノタイプ 1a では 14 pmol/L に対して HCV ジェノタイプ 1b では 5 pmol/L）ことから，オムビタスビル 25 mg は HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 1a のいずれに対しても至適用量と考えられた。

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした海外試験（M[redacted]-114 試験）において，オムビタスビルの低用量である 5 mg と pegIFN 及び RBV を併用投与したところ，6 例中 2 例の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及び 3 例中 1 例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における投与終了時のウイルス量は定量下限未満であったが，投与終了後に再燃が認められた。一方，オムビタスビル 25，50 又は 200 mg の投与では再燃は認められず，5 mg は至適用量ではないことが示され，より高い用量が HCV ジェノタイプ 1a 及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に対して必要と考えられた。

外国人健康被験者を対象とした海外試験（M[redacted]-187 試験）において，より高いオムビタスビルの用量はパリタプレビルの曝露量の減少と関係し，オムビタスビル 200 mg の用量ではパリタプレビルの曝露量を約 80%低下させたが，オムビタスビル 25 mg の用量ではパリタプレビルの曝露量への影響は小さかった。

日本人健康被験者を対象とした臨床試験（M[redacted]-221 試験）において，オムビタスビル 25 mg の用量はパリタプレビルの曝露量を 50%–57%低下させた。高用量のオムビタスビルはパリタプレビルの曝露量を減少させ，有効性に関して付加的なメリットはないと考えられた。一方，日本人健康被験者において，オムビタスビル単剤投与と比べてオムビタスビル 25 mg とパリタプレビル/リトナビルを併用投与した時の定常状態のオムビタスビル曝露量の増加は 63%以下であ

った。また，オムビタスビル 25 mg 単剤投与又はパリタプレビル/リトナビル 250/100 mg 又は 200/100 mg と併用投与時の定常状態のオムビタスビル曝露量は，外国人被験者における曝露量と同程度であった。

以上のように，①オムビタスビルは 5 mg の用量では抗ウイルス効果は不十分であることが示唆されたこと，②25 mg を超えるオムビタスビルの用量では，オムビタスビルと併用時のパリタプレビル曝露量を低下させること，③オムビタスビル 25 mg 投与時のオムビタスビル曝露量は，オムビタスビル単剤投与時とパリタプレビル/リトナビル併用時で同程度であること，④さらに曝露量－反応モデリング及びシミュレーションの結果ではパリタプレビル/リトナビル併用時のオムビタスビルの至適用量は 25 mg と考えられることより，国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）におけるオムビタスビルの用量は 25 mg を選択した。

**リトナビルの用量：**

リトナビルの用量は，欧米人健康被験者を対象としてパリタプレビル 100mg の曝露量に対するリトナビル 50 mg，100 mg 及び 200 mg の影響により評価した（M[redacted]-749 試験，M[redacted]-923 試験及び M[redacted]-797 試験）。リトナビル 100 mg とパリタプレビル 300mg を併用した時のパリタプレビルの曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は，パリタプレビル 300 mg 単剤投与時と比べてそれぞれ 28 倍及び 48 倍増加した。パリタプレビルの曝露量はリトナビルの用量に依存して増加し，リトナビルの用量を 50 mg から 100 mg に増量すると，パリタプレビルの曝露量は 3 倍増加した。しかしながら，リトナビルの用量を 100 mg から 200 mg に増量した場合，リトナビルの曝露量は 6.5 倍増加したものの，パリタプレビル 100 mg の AUC の増加は 2 倍未満であった。一方，リトナビル 100mg においてパリタプレビルを 100 mg から 200 mg に増量すると，パリタプレビルの AUC は 5 倍–9 倍増加した。このように，パリタプレビルの用量を固定してリトナビルの用量を 100 mg を上回る用量に増量した場合に比べて，リトナビルの用量を 100 mg に固定してパリタプレビルの用量を増量した方がパリタプレビルの曝露量の増加は大きかった。

以上より，パリタプレビルの曝露量を高めるために適切なリトナビルの用量は 100 mg を選択した。

なお，リトナビル 100 mg の用量は，ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）プロテアーゼ阻害剤の曝露量を高める目的で本邦でも承認されており，HIV 感染患者における安全性が確認されている。

**パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの投与期間：**

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 又は 250/100 mg の 1 日 1 回と dasabuvir* [redacted]mg の 1 日 2 回を 12 週間併用投与した海外試験（M[redacted]-746 試験）において，SVR24 達成率は，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg と dasabuvir* で 85.7%（12/14 例），パリタプレビル/リトナビル 250/100 mg と



*新薬承認情報提供時に置き換え

dasabuvir*で 94.7%（18/19 例）であり，パリタプレビル/リトナビル及び dasabuvir*の 12 週間投与で十分な抗ウイルス効果が認められた。

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg の 1 日 1 回と 化合物A* [redacted] mg の 1 日 1 回を 12 週間併用投与した海外試験（M[redacted]-267 試験）において，SVR24 達成率は 90.9%（10/11 例）であった。

dasabuvir* 及び 化合物A*の抗ウイルス活性はオムビタスビルに比べて低いことから，パリタプレビル/リトナビルとオムビタスビルの併用により高い SVR 達成率を示すことが期待された。

パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル,dasabuvir* ，化合物A* の 2 日–3 日間単剤療法試験における薬物動態及びウイルス量のデータ並びに RBV 併用下でのパリタプレビル/リトナビルと 化合物A* 又は dasabuvir* の併用療法試験の評価可能なデータに基づいて曝露量－反応モデルを作成し，最適な投与期間及び直接作用型抗ウイルス薬の用量が SVR に及ぼす影響を検討するため，シミュレーションを行った。その結果，HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者にパリタプレビル/リトナビルとオムビタスビルを併用投与し，80%を上回る SVR24 達成率が得られる最適な投与期間は 12 週間であった。

これらの結果より，未治療の HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染日本人患者におけるパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの投与期間は 12 週間が妥当と考えられたが，国内第 II 相試験では既治療患者を対象とすることから，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者においては 24 週間の投与期間での評価も行うこととした。

以上より，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの投与期間は 12 週間及び 24 週間を選択した。

国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）を実施した結果，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，12 週間投与群での SVR24 達成率はパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群が 100%，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群が 88.9%であり，24 週間投与群での SVR24 達成率はパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群及びパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群のいずれにおいても 100%であった。また，いずれの群においても SVR24 達成率と投与終了 12 週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）達成率は変わらなかった。パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル併用投与時の安全性は良好で，パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 又はパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした海外試験（M[redacted]-393 試験）において，パリタプレビル 150 mg をリトナビル 100 mg とオムビタスビル 25 mg との併用で 12 週間投与した結果，既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 40 例中 4 例にウイルス学的治療不成功が認められた。



*新薬承認情報提供時に置き換え

外国人被験者にパリタプレビル 150 mg を投与した時の曝露量は，日本人被験者にパリタプレビル 100 mg を投与した時の曝露量と 150 mg を投与した時の曝露量との間の値を示したことから，日本人被験者においてパリタプレビル 100 mg 投与での低い曝露量ではウイルス学的治療不成功が生ずる可能性が考えられた。また，ウイルス学的治療不成功となった 4 例中 3 例の被験者で，ウイルス学的治療不成功時に NS3 プロテアーゼ領域に D168V の耐性変異が認められ，1 例は Y56H + D168A が認められた。D168V 変異株は野生型のジェノタイプ 1b レプリコンに比べてパリタプレビルの活性は 1/159 に低下するが，HCV ジェノタイプ 1a R155K 変異株に比べて *in vitro* の $EC_{50}$ 値は 1/3 である。なお，HCV ジェノタイプ 1a 感染患者を対象とした海外試験（M[redacted]-602 試験）において，NS3 プロテアーゼ領域の R155K 変異はパリタプレビル 200 mg の 3 日間単剤投与で抑制された。これらの結果より，パリタプレビルの曝露量が高いほど D168V 変異の出現を抑制し，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者においてウイルス学的治療不成功率は低下することが示唆された。

日本人健康被験者を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したときの薬物動態と国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）で使用した各製剤（パリタプレビル：[redacted]錠，リトナビル：カプセル，オムビタスビル：[redacted]［以下「[redacted]」］錠）併用時の薬物動態を比較した（M[redacted]-505 試験）。その結果，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与時のオムビタスビル 25 mg 及びリトナビル 100 mg の曝露量は，パリタプレビル 150 mg [redacted]錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤の併用投与時と同程度であり，パリタプレビル 150 mg での AUC は，配合錠の方が [redacted]錠よりも 53%高かった。しかしながら，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 配合錠投与時に認められたパリタプレビルの曝露量は，欧米人健康被験者において，海外の第 III 相試験で使用されている用量（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 150/100/25 mg 及び dasabuvir* [redacted]mg）を併用した時のパリタプレビルの曝露量と同程度であった。

以上の結果より，第 III 相試験ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を使用し，耐性関連変異の出現を抑制することにより有効性を最大化するとともに最大限の安全性を確保するため，本剤の用量は 150/100/25 mg，投与期間は 12 週間投与を選択した。

**(2) 国内第 III 相試験（M13-004 試験）**

M13-004 試験は，日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の未治療例及び既治療例（代償性肝硬変を含む）を対象とした第 III 相臨床試験である。本試験では，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの配合錠を使用し，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

その結果，主要評価項目において，肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量でインターフェロン（以下「IFN」）製剤による治療適格例における SVR12 達成率は 94.6%（95%信頼区間：90.5%–98.8%）であり，95%信頼区間の下限が臨床的に適切な閾値（63%）を上回ったことから，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの優越性が検証された。また，各部分集団に



*新薬承認情報提供時に置き換え

おけるSVR12達成率は，IFN製剤による前治療無効例，再燃例及び不耐容例がそれぞれ100%，95.5%及び92.3%，IFN製剤による治療不適格例及び低ウイルス量例がそれぞれ91.3%及び100%，代償性肝硬変例が90.5%であり，いずれも90%を超える高いSVR12達成率を示した。有効性の主要解析対象集団（投与群Aの ITT 集団のうち，肝硬変の認められない被験者において未治療の高ウイルス量でIFN製剤による治療適格例）でのSVR24達成率は93.8%であった。二重盲検治療期にプラセボを投与した後，非盲検治療期に実薬を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群Bの非盲検集団）において，SVR12達成率は98.1%であった。これらの被験者のうち未治療の高ウイルス量でIFN製剤による治療適格例（有効性の主要解析対象集団に相当）でのSVR12達成率は100%であった。各部分集団における再燃率は0%–5.0%と低く，SVR12達成率は90.5%–100%であり，主要評価項目の未治療の高ウイルス量でIFN製剤による治療適格例において，投与期間中のウイルス学的治療不成功以外の投与中止例及びSVR12のデータ欠測例を除いたSVR12達成率は97.2%を示したことから，本剤の抗ウイルス活性は高いことが示された。また，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの安全性は良好であることが確認された。

以上より，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は，150/100/25 mgを1日1回12週間経口投与することが妥当と判断した。

(3) 食事の影響

日本人健康被験者を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を150/100/25 mgの用量で単回投与したときの食事の影響を検討した（M[redacted]-771試験）。その結果，高脂肪含有の食事後に投与したときのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，空腹時に投与したときと比べてそれぞれ約3から5倍，約1.4倍及び約1.7から2倍増加した。これらの結果は，欧米人被験者においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の食事の影響を検討した結果と同じであった。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルはすべての第I相試験から第III相試験において食後に投与した。第II相試験及び第III相試験では脂肪含有量及びカロリー摂取量についての規定は不要であり，食後に投与することで高い曝露量が得られた。したがって，HCV患者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の効果を最大にするために，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は食後に投与することが妥当と判断した。

以上のことから，本剤の用法・用量は，「通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25 mg，パリタプレビルとして150 mg及びリトナビルとして100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は12週間とする。」と設定した。

## 1.8.4 使用上の注意（案）及び設定の根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 警告<br>本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること． | 本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に診断された患者に対して使用する必要があるために設定した。 |
| 禁忌 (次の患者には投与しないこと)<br>1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者<br>2.重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者<br>3.次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，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，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，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，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照） | 1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者ではアレルギー反応をおこすおそれがあることから設定した。<br>2.本剤のクリアランスが低下することにより，副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。<br>3.これら薬剤との併用により，併用薬の血中濃度が著しく上昇し，重篤な副作用が発現する可能性，ないしは本剤の血中濃度が低下することにより，本剤の治療効果が十分に得られない可能性があることから設定した。 |
| 効能・効果に関連する使用上の注意<br>(1) 本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であることを確認すること．また，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．<br>(2) 本剤を HIV/HCV 重複感染患者に使用する場合，抗 HIV 療法によって HIV のウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．） | (1) 本剤を使用する前に，C 型慢性肝炎の診断を行う必要があるため設定した。<br>(2) リトナビルが HIV プロテアーゼ阻害剤であるため設定した。 |
| 1.重要な基本的注意<br>肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと．肝機能障害は主に本剤投与開始 4 週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．（「副作用」の項参照） | 本剤は C 型慢性肝炎患者を対象に使用されるため，定期的な肝機能検査について設定した。臨床試験では投与開始から 4 週以内に肝機能検査値異常が認めら |

<table>
<tr><td></td><td>れているため投与初期の頻回な検査の必要性について設定した。</td></tr>
<tr><td>2.相互作用<br>オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルは P 糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルは P-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．リトナビルは主に CYP3A4/5 で代謝される．リトナビルは P-gp の基質であり阻害剤である．また CYP3A4 及び BCRP の阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照）</td><td>in vitro 代謝/トランスポーター試験、薬物相互作用試験，臨床試験結果に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等<br>（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アゼルニジピン<br>［カルブロック等］<br>トリアゾラム<br>［ハルシオン等］<br>ミダゾラム<br>［ドルミカム等］<br>ブロナンセリン<br>［ロナセン］<br>ピモジド<br>［オーラップ］<br>エルゴタミン酒石酸塩<br>［クリアミン］<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>［ジヒデルゴット等］<br>エルゴメトリンマレイン酸塩<br>［エルゴメトリン］<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>［メテルギン等］<br>シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症に適応される製剤）<br>［レバチオ］<br>タダラフィル（肺高血圧症に適応される製剤）<br>［アドシルカ］<br>リバーロキサバン</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため．</td></tr>
</table></td><td>同上</td></tr>
</table>

| | | | |
|---|---|---|---|
| ［イグザレルト］<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>［レビトラ］ | | | |
| リオシグアト<br>［アデムパス］ | | リトナビルのCYP3A4 阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルの P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる. | |
| シンバスタチン<br>［リポバス等］<br>アトルバスタチンカルシウム水和物<br>［リピトール等］ | | リトナビルのCYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルのOATP 阻害作用によるものと考えられる. | |
| カルバマゼピン<br>［テグレトール等］<br>フェニトイン<br>［アレビアチン等］<br>フェノバルビタール<br>［フェノバール等］<br>リファンピシン<br>［リファジン等］<br>エファビレンツ<br>［ストックリン］<br>セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） | これら薬剤の CYP3A 誘導作用により本剤の代謝が促進されるため. | |
| エチニルエストラジオール含有製剤<br>［オーソ等］ | エストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT（GPT）上昇が高頻度に認められている．なお，本剤治療終了の約 2 週間後から再開できる. | 機序不明 | |

(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 |
|---|---|---|
| Ca 拮抗剤<br>アムロジピンベシル酸塩<br>ニフェジピン 等 | Ca 拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある.<br>臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際してはCa 拮抗剤を減量する | リトナビルのCYP3A4 阻害作用による. |

同上

| | | |
|---|---|---|
| | など十分注意すること.<br>(「副作用」，「薬物動態」の項参照) | |
| フロセミド | フロセミドの血中濃度($C_{max}$)が上昇する.<br>（「薬物動態」の項参照) | オムビタスビル及びパリタプレビルがUGT1A1 を阻害するためと考えられる. |
| シルデナフィルクエン酸塩<br>［バイアグラ］<br>タダラフィル<br>［シアリス，ザルティア］ | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある. | リトナビルのCYP3A4 阻害作用による. |
| エレトリプタン臭化水素酸塩 | エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと. | リトナビルのCYP3A4 阻害作用によるものと考えられる. |
| ロスバスタチンカルシウム | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照)<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明<br>ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP 阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによるBCRP 阻害作用によるものと考えられる. |
| プラバスタチンナトリウム | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照)<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明<br>プラバスタチン血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP 阻害作用によるものと考えられる. |
| ピタバスタチンカルシウム | ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある. | パリタプレビルのOATP 阻害作用によるものと考えられ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | る. | |
| フルバスタチンナトリウム | フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある. | | |
| オメプラゾール | オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある. (「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP2C19 誘導作用によるものと考えられる. | |
| アルプラゾラム | アルプラゾラムの血中濃度(AUC)が上昇する. (「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP3A4 阻害作用によるものと考えられる. | |
| ジアゼパム<br>クロラゼプ酸二カリウム | ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度 (AUC) が低下する. (「薬物動態」の項参照) | リトナビルのCYP2C19 誘導作用によるものと考えられる. | |
| クエチアピンフマル酸塩 | クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある. | リトナビルのCYP3A4 阻害作用による. | |
| アミオダロン塩酸塩<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>キニジン硫酸塩水和物<br>プロパフェノン塩酸塩 | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある. | 本剤の肝薬物代謝酵素阻害作用によるものと考えられる. | |
| ジゴキシン | ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある. (「薬物動態」の項参照) | パリタプレビルとリトナビルによる P-gp 阻害作用によるものと考えられる. | |
| フルチカゾンプロピオン酸エステル | フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある. クッシング症候群, 副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある. 併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること. | リトナビルのCYP3A4 阻害作用による. | |
| サルメテロールキシナホ酸塩 | サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある. | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| アゾール系抗真菌薬<br>ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）<br>イトラコナゾール 等 | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．<br>これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） | 本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬の CYP3A/P-gp 阻害作用による．<br>アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A/P-gp 阻害作用による． | |
| アゾール系抗真菌薬<br>ボリコナゾール | 本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため，ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること． | リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる． | |
| シクロスポリン | シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある．<br>パリタ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） | シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルの OATP 阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンの OATP，BCRP，P-gp 阻害作用によるものと考えられる． | |
| タクロリムス水和物 | タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） | リトナビルの CYP3A4 阻害作用による． | |
| ダルナビルエタノール付加物（1 日 1 回投与） | パリタ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）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増 | 機序不明 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと. | | |
| ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1 日 2 回投与） | ダルナビルの血中濃度（$C_{min}$）が低下するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること. | | |
| アタザナビル硫酸塩<br>アタザナビル硫酸塩/リトナビル | パリタ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）<br>本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと. | アタザナビルによる CYP3A 及び OATP 阻害作用及び/又はリトナビルによる CYP3A4 阻害作用による. | |
| リトナビル含有製剤 | パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.<br>リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと．（「薬物動態」の項参照） | リトナビルによる CYP3A4 阻害作用による. | |
| リルピビリン塩酸塩 | リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） | リトナビルの CYP3A4 阻害作用による. | |
| リファブチン | リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある. | リトナビルの CYP3A4 阻害作用による. | |

3.副作用

ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は 363 例中 105 例（28.9%）であった．主な副作用として末梢性浮腫 15 例（4.1%），頭痛 12 例（3.3%），悪心 10 例（2.8%）が認められた．（承認時）

(1)重大な副作用

1) 体液貯留：末梢性浮腫（4.1%），浮腫（1.4%），顔面浮腫（0.6%），肺水腫（0.3%）があらわれることがある．低血圧（1.1%），無尿（0.3%）に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留は Ca 拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照）

2) 肝機能障害：ALT（GPT）※（0.3%），ビリルビン※※（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の 10 倍を持続的に超える場合は本剤を中止すること．

※基準値上限 5 倍超，※※基準値上限 3 倍超

(2)その他の副作用

以下の副作用が報告されている．次のような症状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．

| | 5%未満 | 頻度不明※ |
|---|---|---|
| 消化器 | 腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎 | |
| 循環器 | 動悸 | |
| 精神神経 | 頭痛 | |
| 血液 | 貧血 | |
| 皮膚 | 脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹 | |
| 呼吸器 | 鼻咽頭炎 | |
| 過敏症 | | 過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む） |
| 臨床検査 | AST(GOT)上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性， | |

臨床試験（M13-004）及び海外自発報告の副作用発現状況に基づき設定した。

| | | |
|---|---|---|
| | 尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性 | |
| ※自発報告 | | |
| 4.高齢者への投与<br>一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． | | 臨床試験結果では安全性及び有効性において非高齢者との差は認められていないが，高齢者における一般的な注意喚起を設定した。 |
| 5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>(1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］<br>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質 M13，オムビタスビル未変化体が認められた．］ | | 動物実験結果に基づき設定した。 |
| 6.小児等への投与<br>小児等における安全性及び有効性は確立していない．［使用経験がない．］ | | 国内外において小児等への使用経験がないため設定した。 |
| 7.過量投与<br>本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと． | | 過量投与時の対処を設定した。 |
| 8.適用上の注意<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） | | 本剤は PTP 包装であるため一般的な注意喚起を設定した。 |
| 9.その他の注意<br>本剤のジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療の C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ 1a）にオムビタスビル（25mg），パリタプレビル（200mg），リトナビル（100mg）を 12 週間投与したとき，投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 62.5%（5/8 例）であった． | | 本剤のジェノタイプ 1a に対する有効性は確立していないため設定した。 |

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 27 年 2 月 24 日付，薬食審査発 0224 第 1 号により通知された。

一般的名称
日本名：パリタプレビル水和物
英名：Paritaprevir Hydrate
本質記載：
日本名：
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-テトラデカヒドロシクロプロパ[*e*]ピロロ[1,2-*a*][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14*a*(5*H*)-カルボキサミド 二水和物
英名：
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide dihydrate

一般的名称
日本名：リトナビル
英名：Ritonavir
本質記載
日本名：
(+)-5-[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-ヒドロキシ-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-イソプロピル-4-チアゾリル)メチル]-3-メチルウレイド]-3-メチルブチラミド]-4-フェニルブチル]フェネチル]カルバミン酸5-チアゾリルメチルエステル
英名：
(+)-5-thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

一般的名称
日本名：オムビタスビル水和物
英名：Ombitasvir Hydrate
本質記載：
日本名：
*N*,*N*'-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{[(4,1-

フェニレンアザンジイル)カルボニル][(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカルバミン酸ジメチル ヘミノナ水和物
英名：
Dimethyl *N,N'*-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

### 1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：paritaprevir（WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015）

INN 収載名称：ritonavir

INN 収載名称：ombitasvir（WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014）

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | パリタプレビル水和物 | リトナビル | オムビタスビル水和物 |
|---|---|---|---|
| 構造式 | 図 1.10-1 のとおり | 図 1.10-2 のとおり | 図 1.10-3 のとおり |
| 効能・効果 | セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 | | |
| 用法・用量 | 通常，成人には 1 日 1 回 2 錠 (オムビタスビルとして 25 mg，パリタプレビルとして 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg) を食後に経口投与し，投与期間は 12 週間とする． | | |
| 劇薬等の指定 | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | 市販名：ヴィキラックス配合錠<br>有効成分・含量：1 錠中オムビタスビル水和物 13.6 mg (オムビタスビルとして 12.5 mg)，パリタプレビル水和物 78.5 mg (パリタプレビルとして 75 mg)，リトナビル 50 mg | | |

毒性

パリタプレビル水和物（単回投与，遺伝毒性試験以外の試験は，リトナビル併用投与。リトナビル併用の場合の投与量はパリタプレビル水和物/リトナビルの順に記載。投与量の単位は mg/kg）

急性

| 概略の致死量（mg/kg） | 経口 |
|---|---|
| ラット♂ | 600 |
| ♀ | 600 |
| イヌ♂ | 100 |
| ♀ | 100 |

いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり，死亡例なし

慢性

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（下線：無毒性量） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|
| マウス | 3 ヵ月 | 経口 | 30/30, 100/30, <u>300/30</u> | NA |
| マウス | 6 ヵ月 | 経口 | 0/0, <u>30/30</u>, 100/30, 300/30 | 注参照 |
| ラット | 3 ヵ月 | 経口 | 0/15, 0/45, 100/15, 300/30,<u>450/45</u> | NA |
| イヌ | 3 ヵ月 | 経口 | 0/0, 5/5, 10/5, 20/10, <u>40/20</u> | NA |
| イヌ | 9 ヵ月 | 経口 | 0/0, 5/5, 20/10, <u>80/20</u> | NA |

注）胆嚢：びらん/ 潰瘍，炎症，NA：パリタプレビル水和物に起因した毒性変化なし

オムビタスビル水和物（投与量の単位は mg/kg）

急性

| 概略の致死量（mg/kg） | 経口 |
|---|---|
| マウス♂ | 2000（マウス小核試験の結果） |
| ラット♂ | 300（ラット 3 ヵ月試験の結果） |
| ♀ | 300（ラット 3 ヵ月試験の結果） |
| イヌ♂ | 100（イヌ 6 ヵ月試験の結果） |
| ♀ | 100（イヌ 6 ヵ月試験の結果） |

いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり，死亡例なし

<table>
<tr><td></td><td>慢性<br>動物種　投与期間　投与経路　投与量（下線：無毒性量）　主な所見<br>マウス　3ヵ月　経口　0, 2.5, 20, <u>400</u> (雄)　NA<br>0, 5, 40, <u>400</u> (雌　NA<br>マウス　6ヵ月　経口　0, 5, 20, <u>200</u> (雄　NA<br>0, 10, 40, <u>200</u> (雌)　NA<br>ラット　3ヵ月　経口　0, 10, 30, <u>300</u>　NA<br>イヌ　3ヵ月　経口　0, 2, 10, <u>100</u>　NA<br>イヌ　9ヵ月　経口　0, 4, 20, <u>100</u>　NA<br>NA：オムビタスビル水和物に起因した毒性変化なし</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>第 III 相試験<br>肝硬変の認められない被験者<br>副作用発現率 66/215 = 30.7%<br>副作用の種類　例数<br>末梢性浮腫　10 (4.7%)<br>頭痛　9 (4.2%)<br>悪心　7 (3.3%)<br>倦怠感　5 (2.3%)<br>他<br>臨床検査異常発現率 20/215 = 9.3%<br>臨床検査異常の種類　例数<br>血圧低下　4 (1.9%)<br>血中アルカリホスファターゼ増加　3 (1.4%)<br>尿中白血球エステラーゼ陽性　3 (1.4%)<br>他<br>肝硬変の認められる被験者<br>副作用発現率 17/42 = 40.5%<br>副作用の種類　例数<br>悪心　2 (4.8%)<br>倦怠感　2 (4.8%)<br>末梢性浮腫　2 (4.8%)<br>発疹　2 (4.8%)<br>低血圧　2 (4.8%)<br>他<br>臨床検査異常発現率 6/42 = 14.3%<br>臨床検査異常の種類　例数<br>ヘモグロビン減少　2 (4.8%)<br>血小板数減少　2 (4.8%)<br>他<br>第 II 相試験<br>副作用発現率 27/73 = 37.0%<br>副作用の種類　例数<br>頭痛　3 (4.1%)<br>便秘　2 (2.7%)<br>倦怠感　2 (2.7%)<br>胆石症　2 (2.7%)<br>背部痛　2 (2.7%)<br>発疹　2 (2.7%)<br>高血圧　2 (2.7%)<br>他<br>臨床検査異常発現率 9/73 = 12.3%<br>臨床検査異常の種類　例数<br>血中非抱合ビリルビン増加　3 (4.1%)<br>血中ビリルビン増加　2 (2.7%)<br>他</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アッヴィ合同会社</td></tr>
</table>

図 1.10-1.　　パリタプレビル水和物の構造式

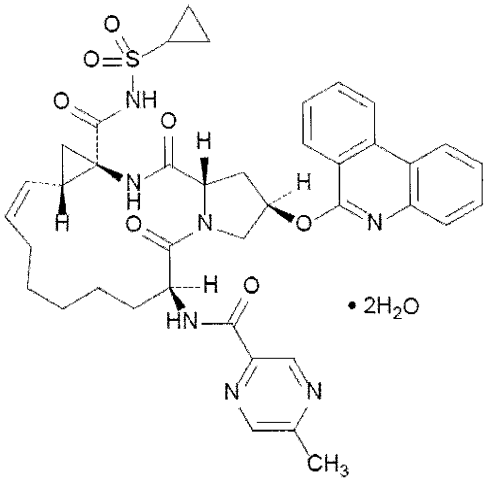


図 1.10-2.　　リトナビルの構造式

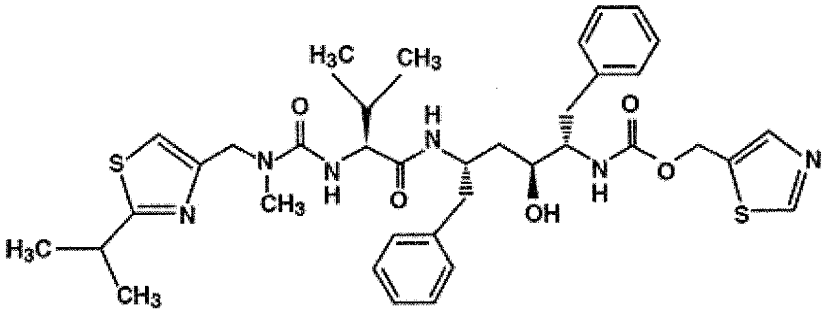


図 1.10-3.　　オムビタスビル水和物の構造式

