

抗ウイルス剤

劇薬
処方箋医薬品*ソブリアード[®]カプセル 100mgSOVRIAD[®] capsules 100mg
シメプレビルナトリウムカプセル

承認番号	22500AMX01833000
薬価収載	2013年11月
販売開始	2013年12月
国際誕生	2013年 9月

*注意－医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

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

【効能・効果】

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

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、血中HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。
2. 未治療患者に用いる場合は、血中HCV RNA量がRT-PCR法で5.0LogIU/mL以上に相当することを確認すること。

3. インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・用量】

通常、成人にはシメプレビルとして100mgを1日1回経口投与し、投与期間は12週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、及びリバビリンと併用すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 血中総ビリルビンが高値の患者[血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている(【警告】、「重大な副作用」の項参照)。]
 - 2) 中等度以上の肝機能障害患者[C_{max}及びAUCが上昇することが報告されている(「薬物動態」の項参照)。]
- ※3) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者[再活性化するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、及びリバビリンと併用投与するため、各製品の添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

2) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。〔その他の注意〕の項参照

※3) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

※※3. 相互作用

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

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ ¹⁾ ストックリン リファンピシン ²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強いCYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A阻害剤 リトナビル ³⁾ ダルナビル/ リトナビル ⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ポリコナゾール コピシスタットを含む薬剤等	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤200mg1日1回とリトナビル100mg1日2回を併用したとき、本剤のAUCが7.2倍に上昇した。 本剤50mg1日1回とダルナビル/リトナビル800mg/100mg1日1回を併用したとき、本剤150mg1日1回単独投与したときと比べて、本剤のAUCが2.6倍に上昇した。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ミルクシスル(マリアアザミ)含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のHIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンプレナビル ロピナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるため、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。
他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラピリン ネビラピン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
デキサメタゾン(全身性)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
エリスロマイシン⁴⁾	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤150mg1日1回とエリスロマイシン500mg1日3回を併用したとき、本剤のAUCが7.5倍に上昇し、エリスロマイシンのAUCは1.9倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンのCYP3A及びP-gp阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。
シクロスポリン^{5), 45)}	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ため、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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル タダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。	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。
トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	
アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身性) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血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、血中濃度をモニタリングすること。	
シンバスタチン ⁶⁾ アトルバスタチン ⁶⁾	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤のOATP1B1阻害作用及び/又はCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。
ロスバスタチン ⁷⁾	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤のOATP1B1阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。
ブラバスタチン ピタバスタチン		本剤のOATP1B1阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。
アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤のCYP3A4阻害作用及び/又はP-gp阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。
ジゴキシン ⁷⁾	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンの排出が阻害される。
タクロリムス ⁸⁾	タクロリムスの血中濃度が低下する。	機序不明

4. 副作用

C型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又は2b(遺伝子組換え)及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(全投与期間)における安全性評価対象症例436例中426例(97.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。本剤の副作用は、発疹203例(46.6%)、そう痒症105例(24.1%)、血中ビリルビン増加97例(22.2%)、便秘29例(6.7%)、光線過敏性反応8例(1.8%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又は2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。

- (1) 敗血症(頻度不明*)：易感染性となり、重篤な感染症を誘発し敗血症に至ることがあるので、定期的な血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (2) 脳出血(頻度不明*)：脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 高ビリルビン血症(頻度不明*)：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)
- (4) 肝機能障害(頻度不明*)：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。
- (5) 白血球減少、好中球減少(頻度不明*)：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。
- (6) 貧血(0.2%)*：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。
- (7) 多形紅斑(0.2%)*：多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
*：国内自発報告のため頻度不明とした。
**：頻度は3剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す。

2) その他の副作用

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

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明*
血液およびリンパ系障害				血小板減少
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加			
皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応	
臨床検査		高ビリルビン血症	Al-P増加	

*：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国内自発報告

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量(母動物)で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた¹⁰⁾。

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

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

処置：

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

本剤は*in vitro*試験で光毒性を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態¹¹⁾

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

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

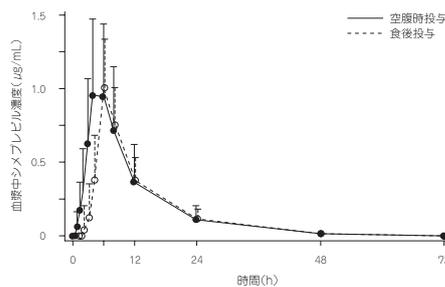


表1 健康成人に本剤100mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

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

t_{max}：中央値[範囲]

a)空腹時投与/食後投与

2) C型慢性肝炎患者における薬物動態^{12)~15)}

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

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

薬物動態パラメータ	初回治療患者	前治療再燃患者	前治療無効患者
ペグインターフェロンアルファ-2a			
	123例	49例	53例
C _{0h} (µg/mL)	1.58(1.72)	2.67(2.45)	2.26(1.99)
C _{max} (µg/mL)	3.15(1.76)	4.26(2.48)	3.86(2.01)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	55.8(42.8)	82.8(59.9)	73.1(48.8)
ペグインターフェロンアルファ-2b			
	24例	29例	26例
C _{0h} (µg/mL)	1.03(0.78)	2.75(2.59)	1.75(2.14)
C _{max} (µg/mL)	2.59(0.82)	4.34(2.61)	3.33(2.17)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	42.4(20.1)	84.9(63.1)	60.2(52.4)

3) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人成績)¹⁶⁾

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

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

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

t_{max}：中央値[範囲]

4) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人成績)¹⁷⁾

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

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

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

t_{max}：中央値[範囲]

5) 日本人と外国人の比較^{18)~20)}

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

表5 日本人及び外国人C型慢性肝炎患者に本剤をそれぞれ100mg及び150mg1日1回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ〔平均値(標準偏差)〕

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

a)22例

2. 血漿蛋白結合^{21)~23)}

シメプレビルの血漿蛋白結合率は99.9%より大きく、主にアルブミンに結合した(平衡透析法)。また、アルブミンより結合率は低いがα₁酸性糖蛋白にも結合した。腎機能障害患者及び肝機能障害患者から得た血漿を用いたシメプレビルの血漿蛋白結合率は、健康成人から得た血漿を用いたときと同様であった。

3. 代謝(in vitro及び外国人成績)^{24), 25)}

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系を用いたin vitro試験で、シメプレビルは主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C8及びCYP2C19も代謝に関与することが示唆された。健康成人(6例)に¹⁴C標識シメプレビル200mgを単回経口投与したとき、大部分(AUC_{last}の未変化体/総放射能比: 83%)が未変化体として血漿中に存在し、代謝物がわずかに検出された。シメプレビルの主要な代謝経路は大環状の酸化、芳香族の酸化及び大環状と芳香族両方の酸化並びにO-脱メチル化であった。

4. 排泄(外国人成績)²⁵⁾

健康成人(6例)に¹⁴C標識シメプレビル200mgを単回経口投与したとき、総放射能の91%(平均値)が糞中から回収され、尿中回収率は1%未満であった。糞中に回収されたシメプレビルの未変化体は、投与量の31%(平均値)であった。

5. 相互作用(in vitro及び外国人成績)

※1) In vitro試験成績^{26)~32), 46)~48)}

ヒト肝細胞を用いたin vitro試験で、シメプレビルはCYP1A2及びCYP3A4を誘導しなかった。また肝ミクロソームを用いたin vitro試験で、シメプレビルはCYP2A6、CYP2C8及びCYP2D6を中等度(IC₅₀: >32 μg/mL)、CYP2C19及びCYP3Aを軽度(IC₅₀: >64 μg/mL)阻害した。ヒト肝細胞又はヒト薬物トランスポーター発現系を用いたin vitro試験で、シメプレビルはP-gp、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOATP2B1の基質であることが示された。また、シメプレビルは肝取り込みトランスポーターのOATP1B1、OATP1B3及びNTCP並びに薬物排出トランスポーターのP-gp、MRP2、BCRP及びBSEPを阻害したが、OCT2を阻害しなかった。

2) 臨床成績

日本人又は外国人C型慢性肝炎患者を対象とした試験において、シメプレビルとペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリンとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。外国人を対象とした薬物相互作用試験の結果を表6及び表7に示す。

表6 併用薬の薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ロスバスタチン ⁷⁾	10mg 単回投与	150mg q.d.	17例	3.17 (2.57~3.91)	2.81 (2.34~3.37)	NA
アトルバスタチン ⁶⁾	40mg 単回投与	150mg q.d.	18例	アトルバスタチン		
				1.70 (1.42~2.04)	2.12 (1.72~2.62)	NA
エリスロマイシン ⁴⁾	500mg t.i.d.	150mg q.d.	24例	アトルバスタチン		
				1.98 (1.70~2.31)	2.29 (2.08~2.52)	NA
シンバスタチン ⁶⁾	40mg 単回投与	150mg q.d.	18例	シンバスタチン		
				1.46 (1.17~1.82)	1.51 (1.32~1.73)	NA
ミダゾラム ³³⁾	0.075mg/kg 単回経口投与	150mg q.d.	16例	シンバスタチン酸		
				1.31 (1.19~1.45)	1.45 (1.35~1.57)	NA
ジゴキシシン ⁷⁾	0.25mg 単回投与	150mg q.d.	16例	シンバスタチン酸		
				0.78 (0.52~1.17)	1.10 (0.95~1.26)	NA
				3.03 (2.49~3.69)	1.88 (1.63~2.17)	NA

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カフェイン ³³⁾	150mg 単回投与	150mg q.d.	16例	1.12 (1.06~1.19)	1.26 (1.21~1.32)	NA
オメプラゾール ³³⁾	40mg 単回投与	150mg q.d.	16例	1.14 (0.93~1.39)	1.21 (1.00~1.46)	NA
シクロスポリン ⁵⁾	100mg 単回投与	150mg q.d.	14例	1.16 (1.07~1.26)	1.19 (1.13~1.26)	NA
テノホビルゾプロキシル fumarate塩 ³⁴⁾	300mg q.d.	150mg q.d.	24例	1.19 (1.10~1.30)	1.18 (1.13~1.24)	1.24 (1.15~1.33)
エチニル エストラジ オール/ノ ルエチス テロン ³⁵⁾	35μg/1.0mg q.d.	150mg q.d.	18例	エチニルエストラジオール		
				1.18 (1.09~1.27)	1.12 (1.05~1.20)	1.00 (0.89~1.13)
リルピビル ラミル ³⁴⁾	25mg q.d.	150mg q.d.	24例	ノルエチステロン		
				1.06 (0.99~1.14)	1.15 (1.08~1.22)	1.24 (1.13~1.35)
デキストロメト ルファン ³³⁾	30mg 単回投与	150mg q.d.	16例	1.21 (0.93~1.57)	1.08 (0.87~1.35)	NA
ラルテグ ラビル ¹⁾	400mg b.i.d.	150mg q.d.	24例	1.03 (0.78~1.36)	1.08 (0.85~1.38)	1.14 (0.97~1.36)
フルファ リン ³³⁾	10mg 単回投与	150mg q.d.	16例	1.00 (0.94~1.06)	1.04 (1.00~1.07)	NA
エスタロ プラム ³⁶⁾	10mg q.d.	150mg q.d.	20例	1.03 (0.99~1.07)	1.00 (0.97~1.03)	1.00 (0.95~1.05)
リファン ピジン ²⁾	600mg q.d.	200mg q.d.	21例	0.92 (0.80~1.07)	1.00 (0.93~1.08)	NA
メサドン ³⁷⁾	30~150mg q.d.	150mg q.d.	12例	R(-)メサドン		
				1.03 (0.97~1.09)	0.99 (0.91~1.09)	1.02 (0.93~1.12)
エファビ レンツ ¹⁾	600mg q.d.	150mg q.d.	24例	S(+)-メサドン		
				1.09 (1.02~1.16)	1.03 (0.91~1.16)	1.02 (0.89~1.12)
タクロリ ムス ⁵⁾	2mg 単回投与	150mg q.d.	14例	0.97 (0.89~1.06)	0.90 (0.85~0.95)	0.87 (0.81~0.93)

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

表7 シメプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

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

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

a)本剤150mg単独投与したときのシメプレビルの薬物動態パラメータと比較

6. QT/QTc間隔に対する影響(外国人成績)³⁸⁾

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

【臨床成績】

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

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバスタqMan HCV「オート」: 5.0LogIU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリン(24週間投与)の3剤併用による臨床試験を実施した。

過去にインターフェロン療法を受けたことのない(初回治療)患者における投与終了後12週のHCV RNA陰性化率は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリン(48週間投与)の2剤併用群が61.7%(37/60例)、本剤を投与した3剤併用群では88.6%(109/123例)であり、統計学的に有意であった(年齢及びIL28B遺伝子多型を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定、 $p < 0.0001$)。また、投与終了後24週のHCV RNA陰性化率は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリン(48週間投与)の2剤併用群が56.7%(34/60例)、本剤を投与した3剤併用群では88.6%(109/123例)であった。

過去のインターフェロン療法等の後に再燃した(前治療再燃)患者における投与終了後12週及び24週のHCV RNA陰性化率はそれぞれ95.9%(47/49例)及び89.8%(44/49例)、過去のインターフェロン療法等が無効だった(前治療無効)患者における投与終了後12週及び24週のHCV RNA陰性化率はそれぞれ52.8%(28/53例)及び50.9%(27/53例)であった。

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

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

*1 1例(初回治療)及び2例(前治療無効)は、投与継続基準(4週の血漿中HCV RNA量が1.2LogIU/mL未満又は陰性化、及び12週の血漿中HCV RNAが陰性化)に該当しなかった場合、48週まで投与するに従って、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリンの投与期間を48週間とした。

2. ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンとの3剤併用¹⁵⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバスタqMan HCV「オート」: 5.0LogIU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリン(初回治療及び前治療再燃患者では24週間投与、前治療無効患者では48週間投与)の3剤併用による臨床試験を実施した。

投与終了後12週及び24週のHCV RNA陰性化率は、初回治療患者でいずれも91.7%(22/24例)、前治療再燃患者でそれぞれ100.0%(29/29例)及び96.6%(28/29例)、前治療無効患者でそれぞれ38.5%(10/26例)及び38.5%(10/26例)であった。

表9 国内第Ⅲ相臨床試験成績(ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンとの3剤併用)

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

*1 投与継続基準に従ってペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの投与期間を48週間とした患者はいなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序³⁹⁾

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

2. *In vitro*抗HCV活性^{40)~42)}

レポーター遺伝子を組み込んだHCV genotype 1bレプリコン細胞のRNA複製に対するシメプレビルの50%及び90%有効濃度(EC₅₀及びEC₉₀)は、それぞれ9.4及び19nmol/Lであった。HCV genotype 1a及び1b臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値fold change(FC: 臨床分離株に対するシメプレビルのEC₅₀/野生株に対するシメプレビルのEC₅₀)は、それぞれ1.4及び0.4であった。Q80Kの遺伝子多型を持つ genotype 1a及び1b臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値FCは、それぞれ11(33株)及び8.4(2株)であった。HCV genotype 2、3及び4臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値FCは、それぞれ25(4株)、1014(2株)及び0.3(8株)であった。

50%ヒト血清添加時のシメプレビルのEC₅₀は、2.4倍であった。シメプレビルとインターフェロン、リバビリン、NS5A阻害薬又はNS5B阻害薬との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

3. 薬剤耐性^{41), 43), 44)}

HCV genotype 1a及び1bレプリコン細胞を用いたシメプレビルの*in vitro*耐性発現試験において、シメプレビルによって選択された96%のアミノ酸配列は、NS3プロテアーゼ領域の43、80、155、156及び168位に1箇所以上の変異が認められた。このうちD168の変異が最も高頻度に見られた(78%)。

部位特異的変異(SDM: site directed mutant)及び臨床分離株のレプリコン細胞を用いてシメプレビルの抗ウイルス活性を検討したところ、43、80、122、155、156及び168位のアミノ酸変異によってシメプレビルに対する感受性低下がみられた。D168A/V及びR155Kの変異は、シメプレビルに対して高度耐性(FC \geq 50)、Q80K/R、S122R及びD168Eの変異は軽度耐性(FC $>$ 2~ $<$ 50)であり、Q80G/L及びS122G/N/Tのアミノ酸変異は感受性に影響を及ぼさなかった(FC \leq 2)。シメプレビルの抗ウイルス活性に大きな影響を及ぼさない80、122、155及び168位アミノ酸の単独変異も、多重変異によってシメプレビルに対して高度耐性(FC \geq 50)がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シメプレビルナトリウム(JAN)

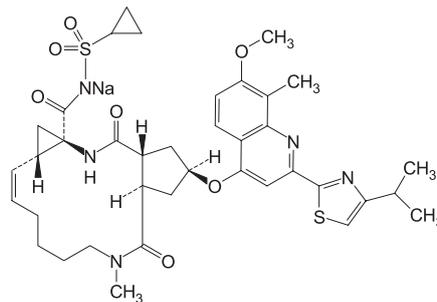
Simeprevir Sodium(JAN)

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

分子式: C₃₈H₄₆N₅NaO₇S₂

分子量: 771.92

化学構造式:



性状: 白色の粉末

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

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

D $>$ 1.07 \times 10⁴(1-オクタノール/pH4.0クエン酸塩緩衝液)

D $>$ 1.07 \times 10⁴(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

【取り扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

14カプセル(7カプセル \times 2)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) エファピレンツ又はラルテグラビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C123)
- 2) リファンピシンとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C105)
- 3) リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C104)
- 4) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C115)
- 5) シクロスボリン及びタクロリムスの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討(社内資料 C120)
- 6) アトルバスタチン又はシンバスタチンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討(社内資料 HPC1006)
- 7) ゴキシン又はロスバスタチンとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C108)
- 8) シメプレビルの生殖発生毒性試験(社内資料 NC188)

- 9) シメプレビルの生殖発生毒性試験(社内資料 NC189)
- 10) シメプレビルの生殖発生毒性試験(社内資料 NC224)
- 11) シメプレビルの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討(社内資料 HPC1007)
- 12) 国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 HPC3003)
- 13) 国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料 HPC3004)
- 14) 国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 HPC3008)
- 15) 国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料 HPC3010)
- 16) シメプレビルの薬物動態の検討(社内資料 C113)
- 17) シメプレビルの薬物動態の検討(社内資料 C126)
- 18) 国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 C215)
- 19) 海外後期第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 C205)
- 20) 海外後期第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 C206)
- 21) シメプレビルのたん白結合に関する検討(社内資料 NC202)
- 22) 腎機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討(社内資料 FK10224)
- 23) 肝機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討(社内資料 1986_0045257)
- 24) シメプレビルの*in vitro*代謝酵素に関する検討(社内資料 NC116)
- 25) シメプレビルの薬物動態の検討(社内資料 C103)
- 26) シメプレビルの*in vitro*酵素誘導に関する検討(社内資料 NC121)
- 27) シメプレビルの*in vitro*酵素阻害に関する検討(社内資料 NC117)
- 28) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 1986_0029247)
- 29) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 NC275)
- 30) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 NC239)
- 31) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 NC242)
- 32) シメプレビルの細胞膜透過性に関する検討(社内資料 NC113)
- 33) シメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C107)
- 34) リルピリン又はテノホビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C114)
- 35) エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C124)
- 36) エスタロプラムとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料 C112)
- 37) メサドンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討(社内資料 C110)
- 38) シメプレビルのQT間隔に対する作用の検討(社内資料 C117)
- 39) HCV NS3/4Aプロテアーゼに対するシメプレビルの酵素阻害作用(社内資料 BiochemActivity-AVMR)
- 40) HCVレプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用(社内資料 Replicon-AVMR)
- 41) HCV臨床分離株レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用(社内資料 Clinicalisolates-AVMR)
- 42) シメプレビルと他の抗HCV薬との併用作用(社内資料 Combination-AVMR)
- 43) シメプレビルに対する*in vitro*耐性発現試験(社内資料 IVS-AVMR)
- 44) 部位特異的変異レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用(社内資料 SDM-AVMR)
- ※※45) 海外第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料 HPC3016)
- ※※46) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 FK10771)
- ※※47) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 FK10767)
- ※※48) シメプレビルのトランスポーターに関する検討(社内資料 FK10766)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
 フリーダイヤル 0120-183-275
 FAX 0120-275-831
 受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503067LN

