

承認番号	22600AMX01313000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年11月
国際誕生	2014年9月

抗ウイルス剤

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用すること

バニヘップ® カプセル 150mg

貯法：室温保存
注意：「取扱い上の注意」の項参照
使用期間：30箇月
使用期限：外箱等に記載

VANIHEP® Capsules 150mg
バニプレビルカプセル



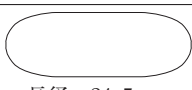
【警告】

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) 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者〔バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (3) 下記の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、コピシスタット含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、シクロスポリン、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、エルトロンボパゲ

【組成・性状】

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

【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) 血中HCV RNA量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中HCV RNA量がRT-PCR法で5.0LogIU/mL以上に相当することを確認すること。
- (3) インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・用量】

本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

- (3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、潜在的に又は新たに誘発された薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるので、治療中止を考慮すること。
- (4) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。なお、白血球数、好中球数、血小板数については以下の（5）を参照すること。
- ※ (5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm³以上又は好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	減量*	用量変更なし
	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	750/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	減量*	用量変更なし
	500/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	減量*	用量変更なし
	50,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

*：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の減量時用量

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (2) 中等度の肝機能障害患者〔パニプレビル血中濃度が上昇することがある。〕（「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) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を、以下の（2）及び（3）の注意及び副作用を含めて必ず確認すること。
- (2) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の血液検査は、投与前及び投与開始8週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度定期的に実施すること。
- (3) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。躁状態、攻撃的行動が他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続すること。

※※(4) 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

パニプレビルは主にCYP3Aによって代謝される。また、パニプレビルはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン）	併用初期に肝トランスポーターの阻害によりパニプレビル血中濃度が上昇するおそれがある。 パニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。 また、併用継続により代謝酵素が誘導され、併用初期よりもパニプレビル血中濃度が低下するおそれがある。	リファンピシン併用中はOATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、パニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは反復投与によりCYP3A誘導作用を発現するためパニプレビルの代謝が亢進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン (ミコブチン) カルバマゼピン (テグレトール) フェニトイン (アレビアチン) フェノバルビタール (フェノバル) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ ワート) 含有食品	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。	これら薬物あるいは食品のCYP3A誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。
コピシスタット含有製剤 (スタリビルド) インジナビル (クリキシパン) イトラコナゾール (イトリゾール) リトナビル (ノービア) ボリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ネルフィナビル (ビラセプト) サキナビル (インビラーゼ)	併用によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物のCYP3Aに対する阻害作用により、バニプレビルの代謝が抑制される。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル) アタザナビル (レイアタツ) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) エルトロンボパゲ (レボレード)	併用によりバニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。	これら薬物のOATP1B1及び／又はOATP1B3阻害作用により、バニプレビルの肝取込みが抑制される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン	ボセンタンの併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。ボセンタンと併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。また、本剤の併用はボセンタンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	ボセンタンのCYP3A誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。また、バニプレビルはOATP1B1及びOATP1B3を阻害する可能性がある。
エファビレンツ モダフィニル エトラビリン	併用によりバニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。これら薬物と併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。	これら薬物のCYP3A誘導作用によりバニプレビルの代謝が亢進される。

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

4. 副作用

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象となった288例中287例 (99.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱211例 (73.3%)、好中球減少146例 (50.7%)、頭痛127例 (44.1%)、白血球減少123例 (42.7%)、悪心96例 (33.3%)、ヘモグロビン減少95例 (33.0%)、血小板減少92例 (31.9%)、倦怠感91例 (31.6%)、脱毛症91例 (31.6%)、そう痒症90例 (31.3%)、発疹90例 (31.3%) であった。

本剤をペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した際の副作用は以下のとおりである。なお、副作用の発現頻度は、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの3剤併用の3試験のデータを統合して算出した。

(1) 重大な副作用

- 血液障害 (血小板減少 (31.9%)、好中球減少 (50.7%)、白血球減少 (42.7%)) : 血球数減少が報告されているため、定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 貧血（21.9%）、ヘモグロビン減少（33.0%）：貧血、ヘモグロビン減少が報告されているため、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) うつ病（2.1%）：うつ病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、自殺念慮等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	5 %以上	1 %以上 5 %未満
その他	注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、体重減少、食欲減退、血中カルシウム減少、血中リン減少	注射部位皮膚炎、注射部位腫脹、歯肉炎、咽頭炎、血中LDH増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、細胞マーカー増加、低カリウム血症、総蛋白減少

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤はベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。〔リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。動物実験（ラット及びウサギ）で、パニプレビルは認められていないが、胎盤を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、パニプレビルを投与した親動物から授乳された児（離乳前及び離乳後）に毒性は認められていないが、乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

【薬物動態】

1. 吸収及び血漿中濃度

〈日本人における成績〉

(1) 単回経口投与

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

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

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

15例、幾何平均（95%信頼区間）

(2) 食事の影響

健康成人にパニプレビル300mgを食後単回経口投与した際、空腹時投与に対するAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.34（1.13, 1.58）及び1.47（1.15, 1.89）であった。T_{max}及びt_{1/2}にはほとんど変化はみられなかった。食事により臨床的に意味のある変化は認められなかった¹⁾。

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

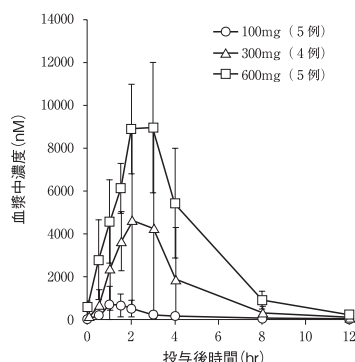


図 C型慢性肝炎患者にペグインターフェロン α -2a週1回及びリバビリン1日2回とともにパニプレビル100～600mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した際の投与第28日の平均血漿中パニプレビル濃度推移

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

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

4例、幾何平均 (95%信頼区間)、NA: 該当なし

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

〈外国人における成績〉

(1) 生物学的利用率

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

2. 分布

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

3. 代謝

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

4. 排泄

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

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

5. 肝機能障害患者

Child-Pugh分類に基づく軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B) 及び重度 (Child-Pugh C) 肝機能障害外国人患者にパニプレビルを空腹時単回経口投与した際のAUC_{0-∞}及びCmaxの幾何平均は、健康成人よりいずれも高く、それぞれ軽度肝機能障害患者では1.82倍及び1.57倍、中等度肝機能障害

患者では3.11倍及び2.21倍、重度肝機能障害患者では8.42倍及び6.16倍に増大した。また、これら肝機能障害患者の血漿蛋白結合率は健康成人と類似していた⁹⁾。

6. 薬物相互作用

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

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

表 パニプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬の1回用量	本剤の1回用量	例数 併用／ 非併用	パニプレビルの血漿中薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
				AUC	Cmax
ケトコナゾール ^{a)} (経口) ¹¹⁾	400mg (QD, 反復)	300mg (単回)	8／8	9.02 (6.53, 12.46)	5.92 (4.30, 8.15)
リトナビル ¹²⁾	100mg (BID, 反復)	300mg (単回)	9／10	11.10 (7.88, 15.64)	4.34 (2.93, 6.42)
ジルチアゼム ¹³⁾	240mg (QD, 反復)	300mg (単回)	10／10	1.95 (1.63, 2.32)	2.02 (1.52, 2.68)
リファンピシン ¹⁴⁾	600mg (単回)	300mg (単回)	8／8	7.82 (6.22, 9.85)	7.15 (5.90, 8.66)
	600mg (QD, 反復)	300mg (BID, 反復)	8／8	1.22 (0.83, 1.80)	1.26 (0.86, 1.85)

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与

a): 経口剤は国内未発売

表 併用薬の薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響 (外国人データ)

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

BID: 1日2回投与

a): 日本人データ

7. 心電図に対する影響

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

【臨床成績】

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

(1) 過去にインターフェロン等の治療を受けたことのない患者²⁰⁾

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

(2) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者²¹⁾

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

(3) 過去のインターフェロン等の治療が無効であった患者²²⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（コバスTaqMan HCV「オート」：5.0LogIU/mL以上）のC型慢性肝炎既治療無効患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率は、61.9%（26/42例）であった。

表 国内第Ⅲ相臨床試験成績

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

- a) バニプレビル（12週間投与）とペグインターフェロン α -2b及びリパビリン（24週間投与）の3剤併用投与
b) ペグインターフェロン α -2b及びリパビリン（48週間投与）の2剤併用投与
c) バニプレビル、ペグインターフェロン α -2b及びリパビリン（24週間投与）の3剤併用投与

【薬効薬理】

1. 作用機序^{23)～25)}

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

2. 抗ウイルス作用（*in vitro*）²³⁾

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

3. 抗ウイルス作用（*in vivo*）²⁶⁾

HCV感染チンパンジー（HCVジェノタイプ1a）にバニプレビルを7日間（5mg/kg、1日2回）経口投与したところ、投与第2～5日に血漿中HCV RNA量が速やかに $1/10^5$ 未満に減少し、この低下は投与期間中維持された。

4. 薬剤耐性^{20)～23)}

HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞パネルを用いてバニプレビルの抗ウイルス活性の変化をみたところ、R155、A156及びD168のアミノ酸変異によりバニプレビルに対する感受性の変化がみられた。 EC_{50} 値が100倍以上となったのは、HCVジェノタイプ1aではR155K/T及びD168A、また、HCVジェノタイプ1bではR155G/K/Q/W、A156T/V及びD168A/G/K/T/V/Yの各変異であった。他方、V36、T54、Y56及びQ80を含む他のアミノ酸配列における変異に対するバニプレビルの EC_{50} 値の変化は、HCVジェノタイプ1bのF43S（14.8倍）を除き概ね5倍未満であった。

国内第Ⅲ相臨床試験でのバニプレビルによる治療非奏効にはD168の変異^{a)}の関与が大きいことが示唆された。また、治療開始前に既に存在していた変異として多く見られたものはY56、Q80及びV170の変異^{a)}であったが、これらはバニプレビルを含む3剤併用療法の成果に顕著な影響を及ぼさなかった。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

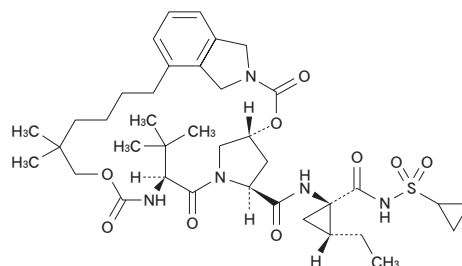
一般名：バニプレビル（Vaniprevir）

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

分子式： $C_{38}H_{55}N_5O_9S$

分子量：757.94

構造式：



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

【取扱い上の注意】

冷蔵保存しないこと（カプセルが脆くなる可能性があるため）。

【包装】

バニヘップ®カプセル150mg：28カプセル（ブリスター 4カプセル×7）

※【主要文献】

- 1) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 049）
- 2) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 008）
- 3) Hayashi, N. et al. : J Gastroenterol. 2015 ; 50 : 238
- 4) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 015）
- 5) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 048）
- 6) バニプレビルの蛋白結合に関する検討（社内資料）
- 7) バニプレビルの代謝に関する検討（社内資料）
- 8) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 012）
- 9) バニプレビルの薬物動態の検討（社内資料 005）
- 10) バニプレビルの*in vitro*酵素阻害及び誘導に関する検討（社内資料）
- 11) バニプレビルの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響の検討（社内資料 020）
- 12) バニプレビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響の検討（社内資料 006）

- 13) バニブレビルの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響の検討
(社内資料 030)
- 14) バニブレビルの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響の検討
(社内資料 026)
- 15) ミダゾラムの薬物動態に及ぼすバニブレビルの影響の検討
(社内資料 010)
- 16) ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバニブレビルの影響の検討
(社内資料 024)
- 17) ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすバニブレビルの影響の検討
(社内資料 046)
- 18) ワルファリンの薬物動態に及ぼすバニブレビルの影響の検討
(社内資料 025)
- 19) バニブレビルのQT間隔に対する作用の検討 (社内資料 011)
- 20) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 043)
- 21) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 044)
- 22) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 045)
- 23) バニブレビルの*in vitro*での作用 (社内資料)
- 24) バニブレビルの選択性の検討 (社内資料)
- 25) Liverton, N. J. et al. : Antimicrob Agents Chemother.
2010 ; 54 : 305
- 26) バニブレビルの*in vivo*での作用 (社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

M S D株式会社 M S Dカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7560-5