

tecovirimat hydrate (JAN)
テコビリマト水和物
 抗ウイルス化学療法剤

625

【基本電子添文】 テポックスカプセル2025年1月作成

【製品】 規制等：[処方] 《テポックスカプセル200mg
 2024.12.27承認》
 テポックス *Tepoxx* カプセル200mg（日本バイオテクノ）

【組成】 [カプセル]：1カプセル中テコビリマトとして
 200mg
 テコビリマト水和物208.99mgはテコビリマト200mgに相当

【効能・効果】 痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン
 接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症

効能関連注意 ①効能共通 ②痘そう、エムボックス、牛痘
 又は痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による
 合併症の患者を対象にテコビリマトの有効性及び安全性を評価
 する臨床試験は実施していない ③本剤の有効性及び安全性に
 関する情報を十分に理解した上で、最新のガイドライン等も参
 照の上、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合
 のみ投与する ④エムボックス：最新のガイドライン等も参照の
 上、本剤は、重症例及び重症化ハイリスク例に対して投与を
 検討する

【用法・用量】 テコビリマトとして、成人及び小児に次の用
 法・用量で14日間、食後に経口投与 ①体重13kg以上25kg未
 満：200mgを1日2回12時間毎 ②体重25kg以上40kg未満：
 400mgを1日2回12時間毎 ③体重40kg以上120kg未満：600mg
 を1日2回12時間毎 ④体重120kg以上：600mgを1日3回8時間毎

用法関連注意：症状の発現後速やかに投与を開始する（薬効
 薬理③④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 免疫不
 全患者及び免疫抑制状態の患者：期待する効果が得られないお
 それがある。ワクチニアウイルス感染動物において、本剤投与
 中又は投与後の免疫応答が病態の回復に重要であることが示唆
 されている ②腎機能障害患者 末期腎不全患者：テコビリマ
 ト代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。末期腎不全患
 者を対象に本剤を反復投与したときの安全性を評価する臨床試
 験は実施していない（薬物動態⑥⑦参照） ③肝機能障害患者
 重度肝機能障害患者：テコビリマト代謝物の血漿中濃度が上昇
 するおそれがある。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラ
 スC）を対象に本剤を反復投与したときの安全性を評価する臨
 床試験は実施していない（薬物動態⑥⑦参照） ④妊婦：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。
 動物実験（マウス）で胎盤への移行が報告されている。また、
 動物実験（ウサギ）において、臨床曝露量未満で一般状態悪化
 に伴う母動物の死亡、早産、着床後胚損失数及び早期胚吸収数
 増加、並びに生存胎児数減少が認められている ⑤授乳婦：治

療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は
 中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、
 動物実験（マウス）では乳汁中にテコビリマトが認められた

⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤は、チトクロームP450（CYP）3A4及び
 CYP2B6の弱い誘導剤であり、CYP2C8及びCYP2C19の弱い阻
 害剤である

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4で代謝される薬 剤 ・ミダゾラム ・リルピピリン ・マラビロク ・アトルバスタチン ・タクロリムス ・シルデナフィル ・タダラフィル ・バルデナフィル ・ダルナビル （薬物動態⑦⑧参照）	これらの薬剤の血漿中濃 度が低下し、効果が減弱 するおそれがある	本剤はCYP3A4を誘導す る
メサドン （薬物動態⑦⑧参照）	メサドンの血漿中濃度が 低下し、効果が減弱する おそれがある	本剤はCYP2B6を誘導す る
レバグリニド （薬物動態⑦⑧参照）	レバグリニドの血漿中濃 度が上昇する可能性がある ため、併用する場合は、 低血糖症状等の副作用 の発現に十分に注意す る	本剤はCYP2C8を阻害す る
CYP2C19で代謝される薬 剤 ・オメプラゾール ・ランソプラゾール ・ラベプラゾール ・ポリコナゾール （薬物動態⑦⑧参照）	これらの薬剤の血漿中濃 度が上昇するおそれがある ことから、併用する場 合はこれらの薬剤の副作 用発現に十分に注意す る	本剤はCYP2C19を阻害 する
乾燥細胞培養痘そうワク チン	乾燥細胞培養痘そうワク チンの効果が減弱するお それがある	本剤の抗ワクチニアウ イルス作用により、ワ クチンに対する免疫応 答が低下するおそれ がある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行
 う

その他の副作用

	10%以上	1%以上	1%未満
血液及びリンパ系 障害			ヘマトクリット 減少、ヘモグロ ビン減少、白血 球減少症、血小 板減少症
代謝及び栄養障害			食欲減退
肝胆道系障害			肝機能検査値上 昇
精神障害			不安、うつ病、 不快気分、易刺 激性、パニック 発作
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	注意力障害、味 覚不全、脳波異 常、不眠症、片 頭痛、傾眠、錯 感覚

心臓障害			心拍数増加、動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			口腔咽頭痛
胃腸障害		上腹部痛、腹部不快感、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、アフタ性潰瘍、口唇のひび割れ、便秘、口内乾燥、消化不良、おくび、鼓腸、胃食道逆流性疾患、排便回数減少、口の錯覚
皮膚及び皮下組織障害			触知可能紫斑病、全身性痒疹症、発疹、痒疹性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、変形性関節症
一般・全身障害及び投与部位の状態			悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、疼痛、発熱、口渇

【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①イヌにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で痙攣、振戦、嘔吐、流涎等の中枢神経系への影響が認められた ②テコビリマト代謝物であるトリフルオロメチル安息香酸 (TFMBA) の安全性を特徴付ける非臨床安全性試験は実施していない ③本剤には遺伝毒性を有する不純物が許容摂取量〔潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン〕(ICH M7ガイドライン)において示されている許容摂取量〕を超えて含まれるおそれがある 【取扱い上の注意】開栓後は遮光して保存する 【保存等】25℃以下保存。有効期間：5年 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施する

【薬物動態】①血中濃度：日本人健康成人(20例)に600mgを1日2回、14日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

評価時点	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-12h} (μg・h/mL)	T _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
1日目	1.73 ± 0.330	9.70 ± 1.92	4.00 [4.00, 16.0]	算出できず
14日目	1.94 ± 0.515	12.6 ± 3.26	4.00 [4.00, 8.00]	16.4 ± 5.98

※：中央値 [範囲]

②吸収 食事の影響：健康成人に600mgを空腹時又は中脂肪食(約600kcal、脂肪25g)摂取後、1日2回14日間反復経口投与時、14日目の薬物動態パラメータは次表のとおり。空腹時投与と比較して食後投与時に曝露量は上昇した(外国人データ)

食事条件	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	T _{max} [※] (h)
空腹時 (15例)	1.71 ± 0.768	23.5 ± 11.3	14.0 [1.00, 18.0]
中脂肪食摂取後 (16例)	2.47 ± 0.958	32.5 ± 14.2	3.92 [0.00, 18.0]

※：中央値 [範囲]

③分布：ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-標識体0.03~50 μmol/Lの濃度範囲で77.3~82.2% (in vitro)。健康成人に¹⁴C-標識体

600mgを単回投与時、すべての測定時点で全血液中の総放射能濃度は血漿中と比較して低く、血漿中に対する血液中の放射能濃度のAUC_{in f}比は0.435~0.814(外国人データ) ④代謝：主に加水分解体であるM4、M5及びTFMBAに代謝される。また、グルクロン酸抱合にはUGT1A1、UGT1A3及びUGT1A4が関与すると考えられる (in vitro) ⑤排泄：健康成人(6例)に¹⁴C-標識体600mgを単回経口投与192時間後までに72.5%が尿中、22.7%が糞中に排泄。主に尿中にはグルクロン酸抱合体が、糞中には未変化体が排泄(外国人データ) ⑥特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑦腎機能障害患者：腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者〔軽度(8例)、中等度(8例)、重度(7例)又は血液透析を要する末期腎不全(8例)〕における600mg単回経口投与時の本剤及び主要代謝物(M4、M5及びTFMBA)の薬物動態パラメータ比(幾何平均値の比[90%信頼区間])は次表のとおり(特定背景関連注意②参照)

	軽度 [※] 60以上90未満	中等度 [※] 30以上60未満	重度 [※] 30未満	末期腎不全 [※] 血液透析後 投与
本剤	1.17 [0.87, 1.56]	1.16 [0.87, 1.55]	0.66 [0.49, 0.89]	0.66 [0.48, 0.89]
	1.17 [0.85, 1.60]	1.41 [1.02, 1.93]	1.07 [0.77, 1.48]	0.55 [0.39, 0.77]
M4	1.11 [0.83, 1.49]	1.44 [1.08, 1.94]	1.02 [0.75, 1.39]	1.27 [0.93, 1.73]
	1.26 [0.89, 1.77]	1.73 [1.23, 2.44]	1.63 [1.14, 2.33]	2.30 [1.63, 3.24]
M5	1.15 [0.85, 1.56]	1.67 [1.23, 2.27]	0.98 [0.71, 1.34]	1.21 [0.87, 1.67]
	1.37 [0.97, 1.93]	1.79 [1.23, 2.62]	1.35 [0.94, 1.92]	1.45 [1.00, 2.10]
TFMBA	1.16 [0.87, 1.54]	1.30 [0.98, 1.72]	0.90 [0.67, 1.21]	1.13 [0.84, 1.53]
	1.33 [0.92, 1.93]	1.49 [1.03, 2.15]	1.56 [1.06, 2.28]	2.60 [1.76, 3.85]

上段；C_{max}、下段；AUC_{last}。[※]：eGFR区分

(mL/min/1.73m²)

⑧肝機能障害患者：肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者〔軽度(8例)、中等度(8例)又は重度(8例)、それぞれChild-Pugh分類クラスA、B又はC〕における600mg単回経口投与時の本剤及び主要代謝物(M4、M5及びTFMBA)の薬物動態パラメータ比(幾何平均値の比[90%信頼区間])は次表のとおり(特定背景関連注意③参照)

	軽度	中等度	重度
本剤	0.81 [0.63, 1.04]	1.14 [0.89, 1.47]	1.08 [0.84, 1.39]
	0.59 [0.42, 0.84]	1.09 [0.78, 1.52]	0.93 [0.65, 1.34]
M4	1.02 [0.78, 1.34]	1.49 [1.14, 1.94]	1.94 [1.46, 2.56]
	0.80 [0.57, 1.13]	1.41 [1.02, 1.96]	1.99 [1.39, 2.83]

M5	1.02 [0.78, 1.34]	1.38 [1.06, 1.81]	1.84 [1.39, 2.43]
	0.98 [0.72, 1.33]	1.29 [0.95, 1.75]	1.63 [1.20, 2.21]
TFMBA	1.16 [0.88, 1.52]	1.38 [1.05, 1.81]	1.45 [1.10, 1.90]
	1.10 [0.77, 1.56]	1.40 [0.98, 1.99]	1.49 [1.05, 2.12]

上段；C_{max}，下段；AUC_{last}

⑦薬物相互作用 ④*in vitro*試験 ⑦CYP阻害作用：本剤の主要代謝物M4はCYP2C19 (IC₅₀ = 71.5 μmol/L) 及びCYP3A (IC₅₀ = 77 μmol/L) の阻害作用を示し、主要代謝物M5及びTFMBAは検討された最高濃度 (100 μmol/L) でCYP3Aをそれぞれ33.3%及び31.7%阻害 ④CYP誘導作用：本剤はCYP2B6, CYP2C9, CYP2C19及びCYP3A4に対して誘導作用を示し、主要代謝物M4及びM5はCYP2B6及びCYP3A4に対する誘導作用を示した ⑤トランスポーター阻害作用：本剤はBCRP (IC₅₀ = 6.03 μmol/L) に対して阻害作用を示した ⑥臨床薬物相互作用試験 (外国人データ) ⑦CYP分子種基質薬：本剤非併用時に対する併用時 (600mg 1日2回反復経口投与) の各CYP分子種基質薬の薬物動態パラメータ比 (幾何平均値の比 [90%信頼区間]) は次表のとおり (相互作用参照)

併用薬	併用薬の用法・用量	併用薬のC _{max}	併用薬のAUC _{last}
フルビプロフェン (CYP2C9基質)	50mg単回経口投与 (24例)	1.07 [0.98, 1.17]	1.04 [1.00, 1.09]
オメプラゾール (CYP2C19基質)	20mg単回経口投与 (24例)	オメプラゾール：1.87 [1.51, 2.31] 5-ヒドロキシオメプラゾール：1.34 [1.15, 1.56]	オメプラゾール：1.90 [1.59, 2.28] 5-ヒドロキシオメプラゾール：1.50 [1.36, 1.66]
ミダゾラム (CYP3A基質)	2mg単回経口投与 (24例)	ミダゾラム：0.61 [0.54, 0.68] 1-ヒドロキシミダゾラム：2.28 [2.01, 2.58]	ミダゾラム：0.68 [0.64, 0.73] 1-ヒドロキシミダゾラム：3.57 [3.29, 3.87]
レバグリニド (CYP2C8基質)	2mg単回経口投与 (30例)	1.27 [1.12, 1.44]	1.23 [1.14, 1.32]
bupropion (CYP2B6基質)	150mg単回経口投与 (24例)	0.86 [0.79, 0.93]	0.83 [0.78, 0.89]

フルビプロフェン、オメプラゾール及びミダゾラムは同時投与

④リン酸吸着剤：リン酸吸着剤非併用時に対する併用時 (600mg単回経口投与) の本剤の薬物動態パラメータ比 (幾何平均値の比 [90%信頼区間]) は次表のとおり

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤のC _{max}	本剤のAUC _{last}
sevelamer carbonate	1,600mg単回経口投与 (39例)	1.16 [1.08, 1.26]	1.26 [1.17, 1.36]

スクロオキシ水酸化鉄	500mg単回経口投与 (37例)	1.15 [1.06, 1.24]	1.21 [1.12, 1.31]
calcium acetate	1,334mg単回経口投与 (37例)	1.09 [1.01, 1.18]	1.16 [1.07, 1.25]
炭酸ランタン	500mg単回経口投与 (38例)	1.21 [1.12, 1.30]	1.21 [1.12, 1.31]

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤はオルソポックスウイルス属のVP37蛋白質と細胞性Rab9 GTPase及びTIP47との相互作用を阻害することにより、ウイルスのエンベロープ形成及びその後に続くウイルス粒子の細胞外への放出を阻害 ②*in vitro*抗ウイルス活性：細胞培養系を用いた試験において、バリオラウイルス、エムボックスウイルス、ウサギ痘ウイルス、牛痘ウイルス及びワクチニアウイルスに対して抗ウイルス活性を示し、細胞変性効果を指標とした50%有効濃度 (EC₅₀値) は、それぞれ11~67, 0.0137~39, 14, 20~210及び7~10nmol/L ③動物モデルにおける治療効果 ④サル感染モデルを用いた検討 (用法関連注意参照)：カニクイザルにエムボックスウイルスを静脈内接種 ⑤全例で皮疹が認められた時点である4日後からプラセボ又は本剤0.3~10mg/kgを1日1回14日間経口投与し、本剤の最小有効用量を検討。エムボックスウイルス接種後28日目までの生存率は、プラセボ並びに本剤0.3, 1, 3及び10mg/kg群で、それぞれ0% (0/7例), 20% (1/5例), 0% (0/5例), 80% (4/5例) 及び80% (4/5例) ⑥接種4日後からプラセボ又は4, 5若しくは6日後から本剤10mg/kgを1日1回14日間経口投与し、本剤の治療効果に対する投与開始時期の影響を検討。エムボックスウイルス接種後56日目までの生存率は、プラセボ並びに本剤のエムボックスウイルス接種4, 5及び6日後投与開始群で、それぞれ0% (0/3例), 83% (5/6例), 83% (5/6例) 及び50% (3/6例) ⑦接種4日後からプラセボを10日間又は本剤10mg/kgを3~10日間1日1回経口投与し、本剤の治療効果に対する投与期間の影響を検討。エムボックスウイルス接種後28日目までの生存率は、プラセボ並びに本剤3, 5, 7及び10日間投与群で、それぞれ25% (1/4例), 50% (2/4例), 100% (6/6例), 100% (6/6例) 及び80% (4/5例) ⑧ウサギ感染モデルを用いた検討：NZWウサギにウサギ痘ウイルスを皮内接種し、全例で発熱とウイルス血症が認められた時点である4日後からプラセボ又は本剤20~120mg/kgを1日1回14日間経口投与し、本剤の最小有効用量を検討。ウサギ痘ウイルス接種後30日目までの生存率は、プラセボ並びに本剤20, 40, 80及び120mg/kg群で、それぞれ0% (0/10例), 90% (9/10例), 90% (9/10例), 80% (8/10例) 及び80% (8/10例) ⑨耐性：サル及びウサギ感染モデルに本剤を投与時、治療失敗又はウイルスの消失が認められなかった例において、テコビリマト耐性と関連するVP37蛋白質のアミノ酸変異が認められた。また、本剤投与経験がある患者から分離されたエムボックスウイルスにおいても、テコビリマト耐性と関連するVP37蛋白質のアミノ酸変異が認められた

【性状】 テコビリマト水和物は、白色~灰白色の粉末

【備考】 再審査期間中 (2024年12月27日から8年)