

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

処方箋医薬品[※]

抗ウイルス化学療法剤
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤

マヴィレット® 配合錠
MAVIRET® Combination Tablets

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

承認番号	22900AMX00973000
販売開始	2017年11月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

1.1 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. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)



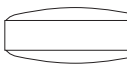
- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.1参照]
2.3 アタザナビル硫酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、リファンピシンを投与中の患者 [10.1、16.7.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 グレカプレビル水和物 (無水物として) 100mg、ピブレンタスビル 40mg
添加剤	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、プロピレングリコール脂肪酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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)	重量 (g)
	18.8	10.0	6.8	0.96
識別コード	NXT			

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

*6. 用法及び用量

〈セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎の場合〉

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

〈セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型代償性肝硬変の場合〉

〈セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合〉

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブ

レンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は12週間であった。[17.1.1参照]

*7.2 本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒小児用の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 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ので、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。[9.1.1参照]

8.2 肝機能障害、黄疸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、観察を十分に行うこと。[11.1参照]

8.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INRや血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

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。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与後、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。[8.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の曝露量が増加するおそれがある。[2.2、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性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^{1)、2)}。

9.6 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こと。動物実験 (ラット) で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている^{3)、4)}。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

グレカプレビルはP糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3の基質であり、阻害剤である。ピプレントスビルはP-gpの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1の阻害剤である。[16.7.1、16.7.2参照]

10.1 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
アタザナビル硫酸塩 [レイアタツツ] [2.3、16.7.2参照]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ALT上昇のリスクが増加するおそれがある。	アタザナビルのOATP1B阻害作用によるものと考えられる。ALT上昇の機序は不明。
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リビトール] [2.3、16.7.2参照]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピプレントスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
リファンピシン [リファジン] [2.3、16.7.2参照]	グレカプレビル及びピプレントスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのP-gp誘導作用による。

10.2 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
ジゴキシシン ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩 [16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	グレカプレビル及びピプレントスビルのP-gp阻害作用による。
カルバマゼピン エファビレンツ フェントイン 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 [16.7.2参照]	グレカプレビル及びピプレントスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤のP-gp誘導作用による。
エチニルエストラジオール	ALT上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明
ロスバスタチンカルシウム [16.7.2参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。ロスバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピプレントスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
シンバスタチン [16.7.2参照]	シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。シンバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	
プラバスタチンナトリウム [16.7.2参照]	プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。プラバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピプレントスビルのOATP1B阻害作用による。
フルバスタチンナトリウム ピタバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	
シクロスポリン [16.7.2参照]	グレカプレビル及びピプレントスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	シクロスポリンのOATP1B、P-gp及びBCRP阻害作用によるものと考えられる。
ロピナビル・リトナビル [16.7.2参照]	グレカプレビル及びピプレントスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤のOATP1B、P-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
ダルナビルエタノール付加物/リトナビル ダルナビルエタノール付加物・コピシタット [16.7.2参照]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

[8.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
* 消化器	悪心、腹痛、腹部膨満	嘔吐、上腹部痛
代謝・栄養	食欲減退	-
精神神経	頭痛、傾眠	-
皮膚	そう痒、発疹、薬疹、血管炎性皮疹	血管性浮腫
泌尿器・生殖器	蛋白尿	-
全身症状	倦怠感、疲労、悪寒、活動性低下	無力症
臨床検査	血中ビリルビン増加、ALT増加、尿中結晶陽性	-

13. 過量投与

13.1 処置

グレカプレビル及びピプレントスビルは血液透析ではほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 (23例) に本剤 (300mg/120mg) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す⁵⁾ (外国人データ)。

表1. 健康成人における単回投与時のグレカプレビル及びピプレントスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカプレビル	ピプレントスビル
C _{max} (ng/mL)	294 (78)	116 (60)
t _{max} (h)	3.0 (1.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)
t _{1/2} (h)	6.0 (24)	13.3 (9)
AUC _∞ (ng・h/mL)	1150 (69)	960 (64)

C_{max}、AUC_∞ : 幾何平均 (CV%)、t_{max} : 中央値 (範囲)、t_{1/2} : 調和平均 (疑似CV%)

16.1.2 反復投与 (健康成人)

健康成人 (18例) に食後にグレカプレビル300mg又はピプレントスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与し、引き続きグレカプレビル300mg及びピプレントスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す⁶⁾。

表2. 健康成人における反復経口投与14日目のグレカプレビル及びピプレントスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカプレビル	ピプレントスビル
C _{max} (ng/mL)	1390 (81)	281 (30)
t _{max} (h)	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (3.0-6.0)
t _{1/2} (h)	6.53 (18)	24.6 (22)
C ₂₄ (ng/mL)	4.86 (75)	25.4 (49)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	3930 (63)	1870 (37)

C_{max}、C₂₄及びAUC₂₄ : 幾何平均 (CV%)、t_{max} : 中央値 (範囲)、t_{1/2} : 調和平均 (疑似CV%)

16.1.3 反復投与 (C型慢性肝炎患者)

本剤 (300mg/120mg 1日1回) を投与した日本人C型慢性肝炎成人患者 (8週間投与) 又はC型代償性肝硬変患者 (12週間投与) 計332例について、母集団薬物動態解析で推定された慢性肝炎患者のグレカプレビルの定常状態曝露量C_{max,ss}及びAUC_{24,ss}はそれぞれ1170ng/mL及び11600ng・h/mLであり、ピプレントスビルではそれぞれ165ng/mL及び2560ng・h/mLであった。慢性肝炎患者との比較では代償性肝硬変患者のグレカプレビルのAUC_{24,ss}は160%高かったが、ピプレントスビルのAUC_{24,ss}は21%以下の差であった⁷⁾。

本剤 (300mg/120mg 1日1回) を8週間又は16週間投与した12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎患者47例 (4例の日本人患者を含む) を対象とした母集団薬物動態解析により推定したところ、4例の

非肝硬変日本人患者におけるグレカプレビルの定常状態曝露量 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ はそれぞれ $1120ng/mL$ 及び $7750ng \cdot h/mL$ であり、ピプレントスビルではそれぞれ $161ng/mL$ 及び $1910ng \cdot h/mL$ であった⁸⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (23例) に本剤 (300mg/120mg) を単回経口投与し、グレカプレビル及びピプレントスビルの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。食事摂取によりグレカプレビル及びピプレントスビルの曝露量は増加した⁵⁾ (外国人データ)。

表3. 健康成人における空腹時投与に対する中脂肪及び高脂肪食後の薬物動態パラメータ

	C_{max}	AUC_{∞}
グレカプレビル		
中脂肪食	3.16 (2.58, 3.87)	2.63 (2.18, 3.17)
高脂肪食	2.14 (1.75, 2.62)	1.83 (1.52, 2.21)
ピプレントスビル		
中脂肪食	1.90 (1.49, 2.41)	1.40 (1.11, 1.78)
高脂肪食	2.05 (1.60, 2.62)	1.53 (1.20, 1.95)

幾何平均比 (90%信頼区間)

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率はグレカプレビルで97.5%、ピプレントスビルで99.9%を上回った。ヒト血液/血漿中濃度比はグレカプレビルで0.57、ピプレントスビルで0.62であった⁹⁾⁻¹¹⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

血漿中には未変化のグレカプレビル及びピプレントスビルのみが検出された。糞中にはグレカプレビルの代謝物が数種類同定された。グレカプレビルはCYP3Aで副次的に代謝される。ピプレントスビルは代謝されなかった⁹⁾⁻¹¹⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

グレカプレビル及びピプレントスビルの主たる排泄経路はいずれも胆汁-糞であった。健康成人に¹⁴C-グレカプレビルを単回経口投与後、糞中及び尿中にそれぞれ投与量の92.1%及び0.7%の放射能が排泄された。健康成人に¹⁴C-ピプレントスビルを単回経口投与後、糞中に投与量の96.6%の放射能が排泄され、尿中には検出されなかった⁹⁾⁻¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

HCV非感染の肝機能正常被験者と比較し、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) においてグレカプレビル300mg及びピプレントスビル120mg単回経口投与後のグレカプレビルのAUCは1.33倍になり、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) で2倍になり、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) では11倍となった。軽度肝機能障害患者においてピプレントスビルのAUCの増加は0.80倍未満であり、中等度肝機能障害患者で1.26倍であり、重度肝機能障害患者では2.14倍であった¹²⁾ (外国人データ)。
[2.2, 9.3.1参照]

表4. 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

肝機能障害の程度	パラメータ	グレカプレビル	ピプレントスビル
軽度 (Child-Pugh分類A)	C_{max}	1.01 (0.38, 2.70)	0.84 (0.58, 1.21)
	AUC_{∞}	1.33 (0.49, 3.58)	0.80 (0.48, 1.34)
中等度 (Child-Pugh分類B)	C_{max}	1.38 (0.53, 3.59)	1.26 (0.85, 1.86)
	AUC_{∞}	2.00 (0.76, 5.25)	1.26 (0.73, 2.16)
重度 (Child-Pugh分類C)	C_{max}	4.78 (1.75, 13.1)	0.59 (0.41, 0.85)
	AUC_{∞}	11.1 (4.03, 30.8)	2.14 (1.28, 3.58)

幾何平均比 (90%信頼区間)

16.6.2 腎機能障害患者

HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、軽度 (eGFR: 60~89mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR: 30~59mL/min/1.73m²)、重度 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m²) 又は透析を要する末期腎不全 (eGFR: <15mL/min/1.73m²) 患者において、グレカプレビル300mg及びピプレントスビル120mg単回経口投与後のグレカプレビル及びピプレントスビルの曝露量は56%以下の増加率を示した。末期腎不全におけるグレカプレビル及びピプレントスビルの曝露量に及ぼす透析の影響は18%以下の差であった¹³⁾ (外国人データ)。

表5. 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

腎機能障害の程度	パラメータ	グレカプレビル	ピプレントスビル
軽度 (eGFR: 60~89)	C_{max}	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)
	AUC_{∞}	1.13 (1.01, 1.26)	1.11 (1.02, 1.20)
中等度 (eGFR: 30~59)	C_{max}	1.05 (0.77, 1.42)	1.14 (0.95, 1.37)
	AUC_{∞}	1.30 (1.02, 1.66)	1.25 (1.05, 1.50)
重度 (eGFR: 15~29)	C_{max}	1.07 (0.70, 1.64)	1.20 (0.93, 1.55)
	AUC_{∞}	1.45 (1.03, 2.04)	1.37 (1.07, 1.77)
末期 (非透析時) (eGFR: <15)	C_{max}	1.08 (0.65, 1.80)	1.25 (0.92, 1.69)
	AUC_{∞}	1.56 (1.03, 2.35)	1.46 (1.08, 1.97)

幾何平均比 (90%信頼区間)、eGFR (mL/min/1.73m²)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 in vitro 試験

グレカプレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の阻害剤である。ピプレントスビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1の阻害剤である。グレカプレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の基質である。ピプレントスビルはP-gpの基質である。[10.参照]

16.7.2 薬物相互作用臨床試験

[2.3, 10., 10.1, 10.2参照]

表6. 併用薬がグレカプレビルの薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬 用量 (mg)	グレカプレビル/ピプレントスビル用量 (mg) 注)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C_{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹⁴⁾	300/120 QD	12	1.37 (1.13, 1.66)	1.30 (0.95, 1.78)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁵⁾	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.36, 6.05)
リファンピシン 600 (初回投与) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	8.55 (7.01, 10.44)	6.52 (5.06, 8.41)
リファンピシン 600 QD ¹⁶⁾	300/120 単回	12	1.05 (0.75, 1.46)	1.40 (0.95, 2.06)
リファンピシン 600 QD (最終投与から24時間後) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	0.12 (0.09, 0.15)	0.14 (0.11, 0.19)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁷⁾	300/120 単回	10	0.34 (0.28, 0.40)	0.33 (0.27, 0.41)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁸⁾	300/120 QD	12	6.53 (5.24, 8.14)	4.06 (3.15, 5.23)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁹⁾	300/120 QD	8	4.97 (3.62, 6.84)	3.09 (2.26, 4.20)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²⁰⁾	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)
ジゴキシシン 0.5 単回 ²³⁾	400/120 QD	12	1.05 (0.83, 1.31)	1.10 (0.80, 1.50)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	0.80 (0.69, 0.93)	0.82 (0.69, 0.97)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.80 (0.69, 0.92)	0.75 (0.61, 0.94)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	0.90 (0.81, 1.01)	0.86 (0.72, 1.03)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	0.82 (0.75, 0.89)	0.75 (0.65, 0.87)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.00 (0.90, 1.11)	0.93 (0.78, 1.11)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.86 (0.79, 0.93)	0.85 (0.78, 0.94)
エチニルエストラジオール・norgestimate 35 μ g・250 μ g QD ²⁵⁾	300/120 QD	9	0.95 (0.78, 1.15)	1.00 (0.85, 1.19)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	1.20 (1.06, 1.35)	1.31 (1.09, 1.57)
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル 20 μ g・100 μ g QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	0.84 (0.77, 0.92)	0.87 (0.77, 0.98)
ブラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	1.44 (1.25, 1.67)	1.59 (1.25, 2.03)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.21 (0.98, 1.49)	1.25 (0.93, 1.67)
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	0.97 (0.83, 1.14)	0.90 (0.70, 1.15)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.09 (0.91, 1.31)	1.34 (0.97, 1.85)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.71 (0.58, 0.86)	0.78 (0.60, 1.00)

併用薬 用量 (mg)	グレカブレビル/ビプレントラスビル用量 (mg) 注)	例数	グレカブレビルの薬物動態パラメータ比 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	300/120 単回	12	0.49 (0.35, 0.68)	0.36 (0.21, 0.59)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.94, 1.08)	1.07 (0.94, 1.21)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.93 (0.84, 1.03)	0.94 (0.78, 1.12)
リルピピリン 25 QD	300/120 QD	11	0.90 (0.79, 1.02)	0.87 (0.74, 1.03)
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	3.05 (2.55, 3.64)	2.50 (2.08, 3.00)
アバカビル・ドルテグラビル・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.75 (0.69, 0.83)	0.74 (0.64, 0.86)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	0.99 (0.80, 1.24)	0.98 (0.75, 1.29)

表7. 併用薬がビプレントラスビルの薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬 用量 (mg)	グレカブレビル/ビプレントラスビル用量 (mg) 注)	例数	ビプレントラスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹⁴⁾	300/120 QD	12	1.22 (1.10, 1.36)	1.11 (0.92, 1.33)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁵⁾	300/120 単回	11	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)
リファンピシン 600 (初回投与) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	1.04 (0.89, 1.22)	0.91 (0.76, 1.10)
リファンピシン 600 QD ¹⁶⁾	300/120 単回	12	0.17 (0.14, 0.21)	0.21 (0.16, 0.27)
リファンピシン 600 QD (最終投与から24時間後) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	0.13 (0.11, 0.15)	0.17 (0.14, 0.20)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁷⁾	300/120 単回	10	0.49 (0.43, 0.55)	0.50 (0.42, 0.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁸⁾	300/120 QD	12	1.64 (1.48, 1.82)	1.29 (1.15, 1.45)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁹⁾	300/120 QD	8	1.16 (0.98, 1.36)	0.85 (0.75, 0.96)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²⁰⁾	300/120 QD	9	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)
ジゴキシシン 0.5 単回 ²³⁾	400/120 QD	12	1.08 (1.02, 1.14)	1.16 (1.07, 1.27)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	0.91 (0.83, 0.99)	0.86 (0.78, 0.96)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.98 (0.92, 1.03)	0.91 (0.83, 0.99)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.02 (0.94, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.97, 1.08)	0.99 (0.93, 1.05)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.95, 1.10)	1.15 (1.03, 1.29)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.92 (0.85, 1.00)	0.97 (0.87, 1.08)
エチニルエストラジオール・norgestimate 35μg・250μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	9	0.92 (0.82, 1.02)	1.00 (0.92, 1.10)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	0.95 (0.88, 1.02)	1.00 (0.92, 1.09)
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル 20μg・100μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	0.83 (0.77, 0.90)	0.85 (0.78, 0.93)
ブラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	1.23 (1.13, 1.35)	1.24 (1.13, 1.37)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.20 (1.12, 1.29)	1.23 (1.11, 1.37)
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.91, 1.21)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.87, 1.13)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.97 (0.80, 1.18)	1.00 (0.83, 1.22)

併用薬 用量 (mg)	グレカブレビル/ビプレントラスビル用量 (mg) 注)	例数	ビプレントラスビルの薬物動態パラメータ比 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	300/120 単回	12	1.15 (0.94, 1.40)	0.85 (0.70, 1.03)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.93, 1.10)	0.98 (0.87, 1.11)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.99 (0.92, 1.07)	1.01 (0.94, 1.07)
リルピピリン 25 QD	300/120 QD	11	0.96 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	1.57 (1.39, 1.76)	1.24 (1.11, 1.39)
アバカビル・ドルテグラビル・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.74 (0.66, 0.83)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	1.04 (0.89, 1.22)	0.99 (0.82, 1.20)

表8. 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬 用量 (mg)	グレカブレビル/ビプレントラスビル用量 (mg) 注)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	8.28 (6.06, 11.3)	22.0 (16.4, 29.6)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)
ジゴキシシン 0.5 単回 ²³⁾	400/120 QD	12	1.48 (1.40, 1.57)	1.72 (1.45, 2.04)
ブラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	2.30 (1.91, 2.76)	2.23 (1.87, 2.65)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	2.15 (1.88, 2.46)	5.62 (4.80, 6.59)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) ^{a)} 4.48 (3.11, 6.46) ^{b)}	1.99 (1.60, 2.48) ^{a)} 10.7 (7.88, 14.6) ^{b)}
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.70 (1.40, 2.06) ^{c)} 4.10 (3.45, 4.87) ^{d)}	1.17 (0.97, 1.42) ^{c)} 5.73 (4.65, 7.07) ^{d)}
エチニルエストラジオール・norgestimate 35μg・250μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) ^{e)} 1.63 (1.50, 1.76) ^{f)} 1.44 (1.34, 1.54) ^{g)}	1.31 (1.24, 1.38) ^{e)} 1.54 (1.34, 1.76) ^{f)} 1.24 (1.08, 1.41) ^{g)}
ノルエチステロン 0.35 単回	300/120 QD	12	0.94 (0.84, 1.04)	0.83 (0.74, 0.95)
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル 20μg・100μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) ^{e)} 1.68 (1.57, 1.80) ^{f)}	1.30 (1.18, 1.44) ^{e)} 1.37 (1.23, 1.52) ^{f)}
カフェイン/tolbutamide/オメプラゾール/ミダゾラム/デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩 100/500/20/1/30 単回	300/120 単回	9	1.35 (1.23, 1.48) ^{h)} 1.10 (1.03, 1.18) ⁱ⁾ 1.03 (0.99, 1.07) ^{j)} 0.79 (0.70, 0.90) ^{k)}	1.02 (0.97, 1.70) ^{h)} 0.93 (0.88, 0.98) ⁱ⁾ 0.92 (0.87, 0.97) ^{j)} 0.57 (0.43, 0.75) ^{k)}
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.84 (0.75, 0.94) ^{l)} 1.27 (1.11, 1.45) ^{m)} 1.34 (1.21, 1.48) ⁿ⁾ 0.75 (0.66, 0.85) ^{o)} 1.32 (1.21, 1.40) ^{p)}	0.61 (0.46, 0.81) ^{l)} 1.03 (0.91, 1.17) ^{m)} 1.11 (0.92, 1.32) ⁿ⁾ 0.70 (0.61, 0.81) ^{o)} 1.10 (0.96, 1.25) ^{p)}
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.96 (0.88, 1.04)	0.98 (0.94, 1.02)

併用薬 用量 (mg)	グレカプレビル/ピブレンタスビル用量 (mg) 注)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
カルバマゼピン 200 BID ¹⁷⁾	300/120 単回	10	1.02 (0.99, 1.05) ^q 1.05 (1.03, 1.07) ^r	0.98 (0.95, 1.02) ^q 1.04 (0.98, 1.10) ^r
リファンピシシ 600 QD ¹⁶⁾	300/120 単回	12	1.13 (1.05, 1.21)	1.18 (1.05, 1.32)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.31 (1.08, 1.58)	1.31 (1.05, 1.62)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.21 (1.09, 1.34)	1.22 (1.07, 1.39)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.56 (1.28, 1.89) ^s 1.14 (1.04, 1.25) ^t	2.51 (2.00, 3.15) ^s 2.18 (1.88, 2.53) ^t
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	1.31 (1.16, 1.49)	1.36 (1.17, 1.58)
メサドロン 20-120 QD	300/120 QD	11	1.02 (0.98, 1.06) ^u 1.05 (1.01, 1.09) ^v	0.96 (0.91, 1.02) ^u 0.98 (0.93, 1.03) ^v
ブプレノルフィン/ナロキソン 6/24 QD	300/120 QD	12	1.17 (1.08, 1.27) ^w 1.07 (0.90, 1.28) ^x 1.30 (1.19, 1.42) ^y	1.08 (0.97, 1.19) ^w 0.88 (0.74, 1.06) ^x 1.25 (1.17, 1.34) ^y
シクロスポリン 400 単回 ¹⁵⁾	300/120 単回	11	1.01 (0.95, 1.09)	0.94 (0.82, 1.08)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.45 (1.24, 1.70)	1.50 (1.25, 1.82)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	1.47 (1.15, 1.87)	1.34 (0.89, 1.98)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	12	1.84 (1.72, 1.98)	2.05 (1.73, 2.43)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁹⁾	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) ^z 1.87 (1.74, 2.02) ^{al}	1.30 (1.21, 1.40) ^z 2.03 (1.78, 2.32) ^{al}
ロビナビル・リトナビル 400・100 BID ²⁰⁾	300/120 QD	9	1.24 (1.14, 1.34) ^{bl} 1.23 (1.10, 1.38) ^{al}	1.11 (1.01, 1.23) ^{bl} 1.17 (0.95, 1.45) ^{al}
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁸⁾	300/120 QD	11	1.11 (1.03, 1.19) ^{cl} 1.30 (1.21, 1.40) ^{al}	1.00 (0.90, 1.10) ^{cl} 1.21 (1.05, 1.38) ^{al}
エファビレンツ・エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシルフマル酸 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.03 (0.99, 1.06) ^{dl} 1.07 (1.02, 1.12) ^{dl} 1.29 (1.23, 1.35) ^{dl}	1.06 (0.97, 1.14) ^{dl} 1.04 (0.95, 1.14) ^{dl} 1.22 (1.08, 1.38) ^{dl}
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビルアラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.37, 1.57) ^{el} 1.42 (1.32, 1.52) ^{el} 1.12 (1.09, 1.16) ^{el} 1.06 (0.99, 1.13) ^{el}	1.36 (1.24, 1.49) ^{el} 1.29 (1.22, 1.38) ^{el} 1.07 (1.00, 1.14) ^{el} 1.04 (0.99, 1.09) ^{el}
アバカビル・ドルテグラビル・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	1.05 (0.99, 1.10) ^{fl} 1.13 (1.05, 1.21) ^{fl} 1.03 (0.97, 1.09) ^{fl}	0.96 (0.89, 1.05) ^{fl} 1.10 (1.01, 1.19) ^{fl} 0.99 (0.90, 1.10) ^{fl}
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	2.25 (1.86, 2.72) ^{gl} 1.21 (1.13, 1.29) ^{gl}	1.66 (1.23, 2.22) ^{gl} 0.85 (0.76, 0.96) ^{gl}

すべて成人における試験である。

Lovastatin, norgestimate, tolbutamide : 国内未発売

a : シンバスタチン, b : シンバスタチンヒドロキシ酸, c : lovastatin, d : lovastatin acid, e : エチニルエストラジオール, f : ノルゲストレル, g : norelgestromin, h : カフェイン, i : パラキサンチン, j : tolbutamide, k : オメプラゾール, l : 5-ヒドロキシ-オメプラゾール, m : ミダゾラム, n : 1-ヒドロキシミダゾラム, o : デキストロメトルフアン, p : デキストロルファ

ン, q : カルバマゼピン, r : カルバマゼピン-10,11-エポキシド, s : ロサルタン, t : ロサルタンカルボキシ酸, u : R-メサドロン, v : S-メサドロン, w : ブプレノルフィン, x : ナロキソン, y : ノルブプレノルフィン, z : ダルナビル, al : リトナビル, bl : ロビナビル, cl : アタザナビル, dl : エファビレンツ, d2 : エムトリシタピン, d3 : テノホビル, el : エルビテグラビル, e2 : コピシタット, e3 : エムトリシタピン, fl : アバカビル, f2 : ドルテグラビル, f3 : ラミブジン, gl : ソホスブビル, g2 : GS-331007

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与

注) 本剤の承認用量はグレカプレビル300mg及びピブレンタスビル120mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

M15-594試験 (CERTAIN-1)

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (ジェノタイプ1、2、3、4、5、6) における本剤の有効性及び安全性を検討するために、第Ⅲ相試験を実施した。

DAA未治療のC型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ1、eGFR30mL/min/1.73m²以上かつY93H変異なし) における投与終了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) は、本剤8週投与で99.1% (105/106例) 及び対照薬 (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) 12週投与100% (52/52例) であり、群間差 [95%信頼区間] は-0.9 [-2.8, 0.9] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。

背景因子別のSVR12率は下表のとおりであった。なお、本試験では、ジェノタイプ4、5、6の患者は組み入れられなかった。

表1. 背景因子別のSVR12率

		背景因子		SVR12率
ジェノタイプ1	DAA未治療 ^{a)}	慢性肝炎	eGFR 30以上 Y93H変異なし	99.1 (105/106)
			eGFR 30未満 Y93H変異あり	100 (23/23)
			代償性肝硬変 ^{c)}	100 (3/3)
	DAA既治療 ^{b)}		慢性肝炎	96.4 (27/28)
			代償性肝硬変 ^{c)}	75.0 (3/4)
		前治療薬	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	93.8 (30/32)
ジェノタイプ2	DAA未治療 ^{a)}	慢性肝炎	eGFR 30未満	100 (7/7)
			代償性肝硬変 ^{c)}	100 (20/20)
			慢性肝炎	100 (1/1)
	DAA既治療 ^{b)}	前治療薬	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100 (1/1)
		DAA未治療 ^{b)}	慢性肝炎	80.0 (8/10)
			代償性肝硬変 ^{c)}	100 (2/2)

% (例数)、eGFR (mL/min/1.73m²)

DAA : NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤、a) 慢性肝炎患者には本剤8週投与、代償性肝硬変患者には本剤12週投与、b) 本剤12週投与、c) 肝硬変は、肝生検による診断、若しくはファイブテスト/APRI、フィブロスクアン又は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により判定

本剤投与群 (242例) において副作用は64例 (26.4%) で発現した。主な副作用はそう痒症14例 (5.8%) 等であった²⁶⁾。[7.参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

M15-828試験 (CERTAIN-2)

ジェノタイプ2慢性肝炎患者における本剤の有効性及び安全性を検討するために、第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。SVR12率は、本剤8週投与で97.8% (88/90例)、対照薬 (ソホスブビル/リバビリン併用) 12週投与で93.5% (43/46例) であり、群間差 [95%信頼区間] は4.3 [-3.5, 12.1] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。本剤投与群 (90例) において副作用は16例 (17.8%) で発現した。主な副作用は頭痛、倦怠感各4例 (4.4%) 等であった²⁶⁾。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

M15-410試験

DAAを含む既治療のジェノタイプ1、4、5、6に感染した患者 (代償性肝硬変あり又は慢性肝炎) を対象とした第Ⅱ相無作為化非盲

検多施設共同試験を実施した。本剤12週投与群のSVR12率はジェノタイプ1で88.4% (38/43例)、ジェノタイプ4で100% (1/1例)であった。(ジェノタイプ5、6は組み入れられなかった。) 背景因子別のSVR12率は以下のとおりであった。

表2. 背景因子別のSVR12率

背景因子	SVR12率
NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与歴あり (NS5A阻害剤投与歴なし)	
慢性肝炎	100 (7/7)
代償性肝硬変	100 (7/7)
計	100 (14/14)
NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤及びNS5A阻害剤投与歴あり	
慢性肝炎	75.0 (9/12)
	100 (1/1) *
代償性肝硬変	100 (1/1)
計	78.6 (11/14)
NS5A阻害剤投与歴あり (NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与歴なし)	
慢性肝炎	88.9 (8/9)
代償性肝硬変	85.7 (6/7)
計	87.5 (14/16)

% (例数)、* ジェノタイプ4

本剤12週投与群 (44例) において副作用は22例 (50.0%) で発現した。主な副作用は、頭痛、悪心各4例 (9.1%) 等であった²⁷⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

M13-590試験 (ENDURANCE-1)

HCV未治療又は既治療 (インターフェロン、ペグインターフェロン (リバビリン併用あり又はなし)、ソホスブビル (NS5Bポリメラーゼ阻害剤) +リバビリン併用 (ペグインターフェロン併用あり又はなし)) のジェノタイプ1に感染した慢性肝炎の患者703例を対象とした第Ⅲ相無作為化非盲検多施設共同試験を実施した。本剤8週間又は12週間投与によるSVR12率は8週間投与で99.1% (332/335例)、12週間投与で99.7% (331/332例)であった。NS5Bポリメラーゼ阻害剤既治療患者における12週間投与時のSVR12率は100% (2/2例)であった。

副作用は259例 (36.8%) で発現した。主な副作用は頭痛84例 (11.9%)、疲労54例 (7.7%)、悪心38例 (5.4%) 等であった²⁷⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

M14-172試験 (EXPEDITION-1)

HCV未治療又は既治療 (インターフェロン、ペグインターフェロン (リバビリン併用あり又はなし)、ソホスブビル+リバビリン併用 (ペグインターフェロン併用あり又はなし)) のジェノタイプ1、2、4、5、6に感染した代償性肝硬変の患者146例を対象とした第Ⅲ相非盲検多施設共同試験を実施した。本剤12週間投与したときのSVR12率は99.3% (145/146例)であった。ジェノタイプ別のSVR12率は、ジェノタイプ1で98.9% (89/90例)、ジェノタイプ2で100% (31/31例)、ジェノタイプ4で100% (16/16例)、ジェノタイプ5で100% (2/2例)、ジェノタイプ6で100% (7/7例)であった。NS5Bポリメラーゼ阻害剤既治療患者のSVR12率は100% (11/11例)であった。

副作用は60例 (41.1%) で発現した。主な副作用は疲労23例 (15.8%)、頭痛17例 (11.6%)、そう痒症13例 (8.9%)、悪心12例 (8.2%)、下痢8例 (5.5%) 等であった²⁷⁾。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

M15-462試験 (EXPEDITION-4)

HCV未治療又は既治療 (インターフェロン、ペグインターフェロン (リバビリン併用あり又はなし)、ペグインターフェロン+リバビリン+ソホスブビル (NS5Bポリメラーゼ阻害剤) 併用、ソホスブビル+リバビリン併用) の重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有するジェノタイプ1、2、3、4、5、6に感染した慢性肝炎又は代償性肝硬変の患者104例を対象とした第Ⅲ相非盲検多施設共同試験を実施した。本剤12週間投与によるSVR12率は98.1% (102/104例)であった。背景因子別のSVR12率は以下のとおりであった。

表3. 背景因子別のSVR12率

背景因子	SVR12率
ジェノタイプ1	96.4 (53/55)
ジェノタイプ2	100 (16/16)
ジェノタイプ3	100 (11/11)
ジェノタイプ4	100 (20/20)
ジェノタイプ5	100 (1/1)
ジェノタイプ6	100 (1/1)
NS5Bポリメラーゼ阻害剤投与歴あり	
慢性肝炎	100 (1/1)
代償性肝硬変	100 (1/1)
計	100 (2/2)

% (例数)

副作用は51例 (49.0%) で発現した。主な副作用はそう痒症18例 (17.3%)、疲労12例 (11.5%)、悪心9例 (8.7%)、無力症7例 (6.7%)、頭痛6例 (5.8%) 等であった²⁷⁾。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

M15-464試験 (ENDURANCE-2)

HCV未治療又は既治療 (インターフェロン、ペグインターフェロン (リバビリン併用あり又はなし)、ソホスブビル (NS5Bポリメラーゼ阻害剤) +リバビリン併用 (ペグインターフェロン併用あり又はなし)) のジェノタイプ2に感染した慢性肝炎の患者302例を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験を実施した。本剤12週間投与群のSVR12率は99.5% (195/196例)であった。NS5Bポリメラーゼ阻害剤既治療患者のSVR12率は100% (6/6例)であった。

本剤12週間投与群 (202例) において副作用は64例 (31.7%) で発現した。主な副作用は頭痛18例 (8.9%)、疲労17例 (8.4%)、無力症14例 (6.9%)、悪心13例 (6.4%)、下痢10例 (5.0%) 等であった²⁷⁾。

17.1.8 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

M16-123試験

未治療又はインターフェロン製剤既治療の12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (ジェノタイプ1、2、3、4、5又は6) を対象とした非盲検非対照試験を実施した。SVR12率は100% (47/47例)であった。各部分集団におけるSVR12率は下記のとおりであった。DAA既治療患者、C型代償性肝硬変患者、ジェノタイプ5又は6の患者は組み入れられなかった。

表4. 背景因子別のSVR12率

ジェノタイプ	DAA既治療	SVR12率		
		全体集団	日本人	外国人
ジェノタイプ1	あり	-	-	-
	なし [§]	100 (37/37)	100 (2/2)	100 (35/35)
ジェノタイプ2	あり	-	-	-
	なし [§]	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (1/1)
ジェノタイプ3	あり	-	-	-
	なし [§]	100 (4/4)	-	100 (4/4)
ジェノタイプ4	あり	-	-	-
	なし [§]	100 (3/3)	-	100 (3/3)

% (例数)、- : 該当被験者なし

§ : 未治療又はインターフェロン製剤 (リバビリン併用の有無を問わない) 既治療

副作用は47例中9例 (19.1%) で発現した。主な副作用は疲労3例 (6.4%) 等であった²⁸⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人 (48例) を対象に、グレカプレビル (600mgまで) 及びピブレンタスビル (240mgまで) ²⁹⁾ のQTc間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン (400mg) 陽性対照のTQT試験で検討した。グレカプレビル及びピブレンタスビルはQTc間隔を延長しなかった²⁹⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量はグレカプレビル300mg及びピブレンタスビル120mgを1日1回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グレカプレビルは、HCV遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須なHCV NS3/4Aプロテアーゼを阻害する。ピブレンタスビルは、ウイルス複製に必須なHCV NS5Aを阻害する^{30)、31)} (*in vitro*)。

18.2 抗ウイルス活性

グレカプレビルは、遺伝子組換えHCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aのNS3/4Aプロテアーゼを阻害した（IC₅₀値は3.5～11.3nmol/L）。グレカプレビルは、HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a及び6aのHCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した（EC₅₀値は0.85～4.6nmol/L）。グレカプレビルは臨床分離株由来のHCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d及び5aのHCV NS3領域含有HCVレプリコン細胞において、RNA複製を阻害した（EC₅₀値は0.05～3.8nmol/L）^{30)、32)}。

ピブレンタスビルは、HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a、6a及び3bのHCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した（EC₅₀値は1.4～4.3及び15.6pmol/L）。ピブレンタスビルは、臨床分離株由来のHCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、4b、4d、5a、6a、6e及び6pのHCV NS5A領域含有HCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した（EC₅₀値は0.27～3.5pmol/L）³¹⁾⁻³³⁾。

グレカプレビル及びピブレンタスビルは、HCVジェノタイプ1a又は1bレプリコン細胞に対して、相加又は相乗的な抗ウイルス活性を示した³⁴⁾ (*in vitro*)。

18.3 薬剤耐性

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだHCVレプリコン細胞を用いた検討において、グレカプレビルの抗ウイルス活性が1/5以下となったアミノ酸変異は、HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a及び4aにおける156位の変異、HCVジェノタイプ3aにおける80位の変異、並びにHCVジェノタイプ1a、1b、3a、4a及び6aにおける168位の変異であった。HCVジェノタイプ5におけるグレカプレビルに対する耐性変異については、未検討である。

NS5A阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだHCVレプリコン細胞を用いた検討において、ピブレンタスビルの抗ウイルス活性が1/5以下となったアミノ酸変異は、HCVジェノタイプ1aにおける28位、30位、62位及び93位の変異、及びHCVジェノタイプ1bにおける32位の欠損であった³⁵⁾ (*in vitro*)。

国内第Ⅲ相試験で本剤を投与されたDAA未治療のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者（HCVジェノタイプ1又は2）において、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。DAA未治療のHCVジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者において、ウイルス学的治療不成功例が2例認められ、NS3領域の解析はできなかったが、NS5A領域の解析で、1例は、投与前後にG92E、投与後にL28F及びY93Hが認められ、もう1例は、投与前後にV31M、投与後にY93Hが認められた。DAA既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（HCVジェノタイプ1b）において、ウイルス学的治療不成功例2例のうち1例は、投与前にNS3領域のY56F及びS122G、投与前後にNS3領域のD168V及びNS5A領域のP32L及びP32欠損、投与後にNS3領域のA156D/A156Vが認められ、もう1例は、投与前後にNS3領域のY56F、Q80L及びV170I並びにNS5A領域のL31F及びP32欠損が認められた²⁶⁾。

海外試験の併合解析の結果、HCVジェノタイプ3の患者においてNS5A領域のA30Kに関連するSVR12率の低下が認められ、HCVジェノタイプ4、5又は6の患者においては、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった²⁷⁾。

18.4 交差耐性

他のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤と同様にNS3/4領域の80、156又は168位のアミノ酸変異に対して、グレカプレビルの抗ウイルス活性の低下が認められた。他のNS5A阻害剤に耐性を示すNS5A領域の24、28、30、31又は58位のアミノ酸変異に対して、ピブレンタスビルの抗ウイルス活性を保持していた。グレカプレビルは、NS5A阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。ピブレンタスビルは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた³⁶⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

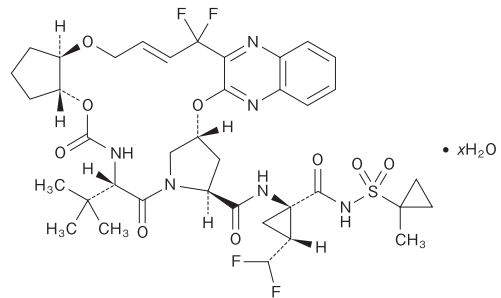
一般名称：グレカプレビル水和物 (Glecaprevir Hydrate) [JAN]
化学名：(3a*R*, 7*S*, 10*S*, 12*R*, 21*E*, 24a*R*) -7- (1, 1-ジメチルエチル) -*N*- [(1*R*, 2*R*) -2- (ジフルオロメチル) -1- [(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル) カルバモイル] シクロプロピル]-20, 20-ジフルオロ-5, 8-ジオキソ-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-ドデカヒドロ-1*H*, 10*H*-9, 12-メタノシクロペンタ [18, 19] [1, 10, 17, 3, 6] トリオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-*b*] キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

分子式：C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S · xH₂O

分子量：838.87 (無水物として)

性状：白色の粉末又は塊。エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



一般名称：ピブレンタスビル (Pibrentasvir) [JAN]

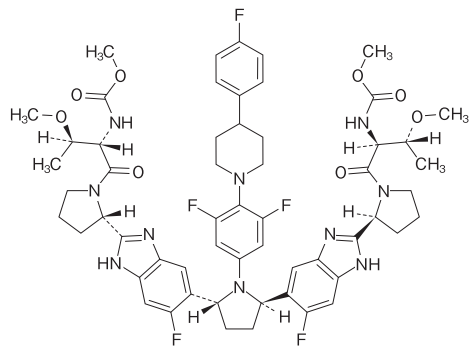
化学名：*N*, *N'*- ([(2*R*, 5*R*) -1- {3, 5-ジフルオロ-4- [4- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-1-イル] フェニル} ピロリジン-2, 5-ジイル] ビス { (6-フルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-5, 2-ジイル) [(2*S*) -ピロリジン-2, 1-ジイル] [(2*S*, 3*R*) -3-メトキシ-1-オキソプタン-1, 2-ジイル] }) ジカルバミン酸ジメチル

分子式：C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈

分子量：1,113.18

性状：白色から淡黄色の粉末又は塊。エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

42錠 [3錠 (PTP) × 14]

23. 主要文献

- 社内資料：ラット出生前・出生後発達試験 (2017年9月27日承認, CTD2.6.6.6)
- 社内資料：マウス出生前・出生後発達試験 (2017年9月27日承認, CTD2.6.6.6)
- 社内資料：ラット乳汁分泌及び授乳中、妊娠ラット組織分布試験 (2017年9月27日承認, CTD2.6.4.4, 2.6.4.6)
- 社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル (2017年9月27日承認, CTD2.6.4.6)
- 社内資料：第 I 相試験 (外国人) (2017年9月27日承認, CTD2.7.1.2)
- 社内資料：第 I 相試験 (2017年9月27日承認, CTD2.7.2.2)

- 7) 社内資料：日本人被験者（第Ⅲ相試験）の母集団薬物動態解析（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 8) 社内資料：ジェノタイプ1～6感染12～18歳小児被験者（第Ⅱ/Ⅲ相試験）の母集団薬物動態解析（2019年8月22日承認，CTD2.7.2.2）
- 9) 社内資料：グレカプレビル吸収・分布・代謝・排泄試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 10) 社内資料：ピブレントスビル吸収・分布・代謝・排泄試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 11) 社内資料：薬物動態概要（2017年9月27日承認，CTD2.6.4.5, 2.6.4.6）
- 12) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2, 2.7.2.3）
- 13) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2, 2.7.2.3）
- 14) 社内資料：シクロスポリン（100mg単回投与）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 15) 社内資料：シクロスポリン（400mg単回投与）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 16) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 17) 社内資料：カルバマゼピンの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 18) 社内資料：アタザナビル（リトナビル併用）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 19) 社内資料：ダルナビル（リトナビル併用）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 20) 社内資料：ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 21) 社内資料：アトルバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 22) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 23) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 24) 社内資料：シンバスタチン及びlovastatinとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 25) 社内資料：エチニルエストラジオール・norgestimate及びエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）
- 26) 社内資料：日本人被験者での有効性・安全性試験（第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認，CTD2.5.4.2, 2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.4.2）
- 27) 社内資料：ジェノタイプ1～6感染被験者での海外有効性・安全性試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認，CTD2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.6）
- 28) 社内資料：ジェノタイプ1～6感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）（2019年8月22日承認，CTD2.7.3.2, 2.7.4）
- 29) 社内資料：Thorough QT試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.6）
- 30) 社内資料：グレカプレビル作用機序（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.1）
- 31) 社内資料：ピブレントスビル作用機序（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.1）
- 32) 社内資料：グレカプレビル及びピブレントスビル*in vitro*有効性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 33) Krishnan P., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2018 ; 62 : e01249-18
- 34) 社内資料：グレカプレビル・ピブレントスビル*in vitro*有効性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 35) 社内資料：*in vitro*薬剤耐性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 36) 社内資料：*in vitro*交差耐性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21