

処方箋医薬品<sup>注</sup>

抗ウイルス化学療法剤

# マヴィレット<sup>®</sup>配合錠

<グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤>

日本標準商品分類番号

87625

承認番号：22900AMX00973000

薬価収載：2017年11月

販売開始：2017年11月

国際誕生：2017年7月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

**MAVIRET<sup>®</sup>**


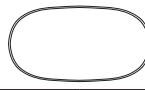
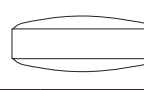
## ■警告

本剤は、ウイルス性肝炎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. 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（「相互作用」の項参照）

## ■組成・性状

販売名	マヴィレット配合錠			
成分・含量	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、プロビ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2910、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄			
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)	重量 (g)
	18.8	10.0	6.8	0.96
識別コード	NXT			

## ■効能・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

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

## ■用法・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、成人及び12歳以上の小児には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、成人及び12歳以上の小児には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。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。（「臨床成績」の項参照）

## ■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）  
B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化のおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意\*\*  
(1) 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。  
(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。（「重大な副作用」の項参照）  
(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。
3. 相互作用

グレカプレビルはP糖蛋白（P-gp）、乳糖耐性蛋白（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。ピブレンタスビルはP-gpの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1の阻害剤である。（「薬物動態」の項参照）

### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等 (一般名/代表的販売名)	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 [レイアッツ]	グレカ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〕 ALT(GPT)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(GPT)上昇の機序は不明。

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
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リピトール等]	アトル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) 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ブレンタスピルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
リファンピシン [リファジン等]	グレカプレビル及びピブレンタスピルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	リファンピシンのP-gp誘導作用による。

#### (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
ジゴキシン ダビガトランエテキシラトメタンスルホン酸塩	これら薬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)	グレカプレビル及びピブレンタスピルのP-gp阻害作用による。
カルバマゼピン エファレレンツ 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	グレカプレビル及びピブレンタスピルの血中濃度が低下し、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P-gp誘導作用による。
エチニルエストラジオール含有製剤	ALT(GPT)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	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) 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ブレンタスピルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
シンバスタチン	シン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) 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	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) 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ブレンタスピルの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	グレカプレビル及びピブレンタスピ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	グレカプレビル及びピブレンタスピ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)	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	グレカ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)	

#### 4. 副作用 \*\*,\*

成人：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332例中80例（24.1%）に認められた。主な副作用としてそう痒16例（4.8%）、頭痛14例（4.2%）、倦怠感10例（3.0%）、血中ビリルビン増加8例（2.4%）が認められた。

小児：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は47例中9例（19.1%）に認められた。主な副作用として疲労3例（6.4%）が認められた。

(承認時)

#### (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ので、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）

#### (2)その他の副作用

下表に示す副作用が認められた場合には、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	悪心、腹痛、腹部膨満	—
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	—

※ 海外臨床試験で認められている副作用

#### 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することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。<sup>1,2)</sup><sup>3),4)</sup>

#### 6. 小児等への投与\*

12歳未満の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、適切な対症療法を行うこと。グレカプレビル及びピブレンタスピルは血液透析ではほとんど除去されない。

#### 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)

#### ■薬物動態\*

##### 1. 血中濃度

(1)単回投与 (外国人データ)<sup>5)</sup>

健康成人に本剤(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。

健康成人における単回投与時のグレカプレビル及びピブレンタスピルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスピル
C <sub>max</sub> (ng/mL)	294 (78)	116 (60)
t <sub>max</sub> (h)	3.0 (1.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	6.0 (24)	13.3 (9)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	1150 (69)	960 (64)

C<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>：幾何平均(CV%)、t<sub>max</sub>：中央値(範囲)、

t<sub>1/2</sub>：調和平均(疑似CV%)

(2)反復投与 (日本人データ)<sup>6)</sup>

健康成人に食後にグレカプレビル300mg又はピブレンタスピル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及びピブレンタスピル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。

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ブレンタスピルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスピル
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1390 (81)	281 (30)
t <sub>max</sub> (h)	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (3.0-6.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	6.53 (18)	24.6 (22)
C <sub>24</sub> (ng/mL)	4.86 (75)	25.4 (49)
AUC <sub>24</sub> (ng・h/mL)	3930 (63)	1870 (37)

C<sub>max</sub>, C<sub>24</sub>及びAUC<sub>24</sub>：幾何平均(CV%)、t<sub>max</sub>：中央値(範囲)、

t<sub>1/2</sub>：調和平均(疑似CV%)

(3)食事の影響 (外国人データ)<sup>5)</sup>

健康成人に本剤(300mg/120mg)を単回経口投与し、グレカプレビル及びピブレンタスピ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ブレンタスピルの曝露量は増加した。

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 <sub>max</sub>	AUC <sub>∞</sub>
グレカブレビル		
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)
ピブレンタスビル		
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)

2. 分布 (外国人データ)<sup>7), 8), 9)</sup>

ヒト血漿蛋白結合率はグレカブレビルで97.5%, ピブレンタスビルで99.9%を上回った。ヒト血液/血漿中濃度比はグレカブレビルで0.57, ピブレンタスビルで0.62であった。

3. 代謝 (外国人データ)<sup>7), 8), 9)</sup>

血漿中には未変化のグレカブレビル及びピブレンタスビルのみが検出された。糞中にはグレカブレビルの代謝物が数種類同定された。グレカブレビルはCYP3Aで副次的に代謝される。ピブレンタスビルは代謝されなかった。

4. 排泄 (外国人データ)<sup>7), 8), 9)</sup>

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) においてグレカブレビル及びピブレンタスビル単回経口投与後のグレカブレビルの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ブレンタスビルの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。

5. 肝機能障害患者 (外国人データ)<sup>10)</sup>

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) においてグレカブレビル及びピブレンタスビル単回経口投与後のグレカブレビルの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ブレンタスビルの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。

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	グレカブレビル	ピブレンタスビル
軽度 (Child-Pugh分類A)	C <sub>max</sub>	1.01 (0.38, 2.70)	0.84 (0.58, 1.21)
	AUC <sub>∞</sub>	1.33 (0.49, 3.58)	0.80 (0.48, 1.36)
中等度 (Child-Pugh分類B)	C <sub>max</sub>	1.38 (0.53, 3.59)	1.26 (0.85, 1.86)
	AUC <sub>∞</sub>	2.00 (0.76, 5.25)	1.26 (0.73, 2.16)
重度 (Child-Pugh分類C)	C <sub>max</sub>	4.78 (1.75, 13.0)	0.59 (0.41, 0.85)
	AUC <sub>∞</sub>	11.1 (4.03, 30.8)	2.14 (1.28, 3.58)

幾何平均比 (90%信頼区間)

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)<sup>11)</sup>

HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、軽度 (eGFR: 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 中等度 (eGFR: 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 重度 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 又は透析を要する末期腎不全 (eGFR: <15mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 患者において、グレカブレビル及びピブレンタスビル単回経口投与後のグレカブレビル及びピブレンタスビルの曝露量は56%以下の増加率を示した。末期腎不全におけるグレカブレビル及びピブレンタ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。

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	グレカブレビル	ピブレンタスビル
軽度 (eGFR: 60~89)	C <sub>max</sub>	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)
	AUC <sub>∞</sub>	1.13 (1.01, 1.26)	1.11 (1.02, 1.20)
中等度 (eGFR: 30~59)	C <sub>max</sub>	1.05 (0.77, 1.42)	1.14 (0.95, 1.37)
	AUC <sub>∞</sub>	1.30 (1.02, 1.66)	1.25 (1.05, 1.50)
重度 (eGFR: 15~29)	C <sub>max</sub>	1.07 (0.70, 1.64)	1.20 (0.93, 1.55)
	AUC <sub>∞</sub>	1.45 (1.03, 2.04)	1.37 (1.07, 1.77)
末期 (非透析時) (eGFR: <15)	C <sub>max</sub>	1.08 (0.65, 1.80)	1.25 (0.92, 1.69)
	AUC <sub>∞</sub>	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/1.73m<sup>2</sup>)

7. C型慢性肝炎患者 (日本人データ)<sup>12), 13)</sup>

本剤 (300mg/120mg) を1日1回、C型慢性肝炎成人患者に8週間又はC型代償性肝硬変患者に12週間投与した。

C型慢性肝炎患者332例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、非肝硬変患者におけるグレカブレビルの定常状態曝露量C<sub>max, ss</sub>及びAUC<sub>24, ss</sub>はそれぞれ1170ng/mL及び11600ng・h/mLであり、ピブレンタスビルではそれぞれ165ng/mL及び2560ng・h/mLであった。非肝硬変患者と比較し、代償性肝硬変患者におけるグレカブレビルのAUC<sub>24, ss</sub>は160%高かったが、ピブレンタスビルのAUC<sub>24, ss</sub>は21%以下の差であった。

本剤 (300mg/120mg) を1日1回、C型慢性肝炎患者 (12歳以上18歳未満) に8週間又は16週間投与した。

C型慢性肝炎患者 (12歳以上18歳未満) 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ブレビルの定常状態曝露量C<sub>max, ss</sub>及びAUC<sub>24, ss</sub>はそれぞれ1120ng/mL及び7750ng・h/mLであり、ピブレンタスビルではそれぞれ161ng/mL及び1910ng・h/mLであった。

8. 薬物相互作用

(1) *In vitro* データ

グレカブレビルはP-gp, BCRP及びOATP1B1/1B3の阻害剤である。ピブレンタスビルはP-gp, BCRP及びOATP1B1の阻害剤である。グレカブレビルはP-gp, BCRP及びOATP1B1/1B3の基質である。ピブレンタスビルはP-gpの基質である。

(2) 臨床試験 (外国人データ)

併用薬がグレカブレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカブレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	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 <sub>max</sub>
シクロスポリン 100 単回 <sup>14)</sup>	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 <sup>15)</sup>	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.36, 6.05)
リファンピシシ 600 (初回投与) <sup>16)</sup>	300/120 単回	12	8.55 (7.01, 10.44)	6.52 (5.06, 8.41)
リファンピシシ 600 QD <sup>16)</sup>	300/120 単回	12	1.05 (0.75, 1.46)	1.40 (0.95, 2.06)
リファンピシシ 600 QD (最終投与から24時間後) <sup>16)</sup>	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 <sup>17)</sup>	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 <sup>18)</sup>	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 <sup>19)</sup>	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 <sup>20)</sup>	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)
ジゴキシシ 0.5 単回 <sup>23)</sup>	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 <sup>22)</sup>	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 35µg・250µg QD <sup>25)</sup>	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・レボノルゲステル 20µg・100µg QD <sup>25)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	1.09 (0.91, 1.31)	1.34 (0.97, 1.85)
オメガ3脂肪酸 20 QD	300/120 単回	12	0.71 (0.58, 0.86)	0.78 (0.60, 1.00)
オメガ3脂肪酸 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)
リルピビリン 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・エムトリシタピン・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)

併用薬がピブレンタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカブレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	ピブレンタ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 <sub>max</sub>
シクロスポリン 100 単回 <sup>14)</sup>	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 <sup>15)</sup>	300/120 単回	11	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)
リファンピシシ 600 (初回投与) <sup>16)</sup>	300/120 単回	12	1.04 (0.89, 1.22)	0.91 (0.76, 1.10)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	ピブレンタ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 <sub>max</sub>
リファンピシシ 600 QD <sup>16)</sup>	300/120 単回	12	0.17 (0.14, 0.21)	0.21 (0.16, 0.27)
リファンピシシ 600 QD (最終投与から24時間後) <sup>16)</sup>	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 <sup>17)</sup>	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 <sup>18)</sup>	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 <sup>19)</sup>	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 <sup>20)</sup>	300/120 QD	9	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)
ジゴキシシ 0.5 単回 <sup>23)</sup>	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 <sup>22)</sup>	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 <sup>25)</sup>	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・ レボノルゲステレル 20μg・100μg QD <sup>25)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD <sup>24)</sup>	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)
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)
リルピビリン 25 QD	300/120 QD	11	0.96 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)
エルピテグラビル・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	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)

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 (グレカプレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	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 <sub>max</sub>
アトルバスタチン 10 QD <sup>21)</sup>	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 <sup>22)</sup>	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)
ジゴキシシ 0.5 単回 <sup>23)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>21)</sup>	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 <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) <sup>a</sup> 4.48 (3.11, 6.46) <sup>b</sup>	1.99 (1.60, 2.48) <sup>a</sup> 10.7 (7.88, 14.6) <sup>b</sup>

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	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 <sub>max</sub>
Lovastatin 10 QD <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	1.70 (1.40, 2.06) <sup>c</sup> 4.10 (3.45, 4.87) <sup>d</sup>	1.17 (0.97, 1.42) <sup>c</sup> 5.73 (4.65, 7.07) <sup>d</sup>
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35μg・250μg QD <sup>25)</sup>	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) <sup>e</sup> 1.63 (1.50, 1.76) <sup>f</sup> 1.44 (1.34, 1.54) <sup>g</sup>	1.31 (1.24, 1.38) <sup>e</sup> 1.54 (1.34, 1.76) <sup>f</sup> 1.24 (1.08, 1.41) <sup>g</sup>
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・ レボノルゲステレル 20μg・100μg QD <sup>25)</sup>	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) <sup>e</sup> 1.68 (1.57, 1.80) <sup>f</sup>	1.30 (1.18, 1.44) <sup>e</sup> 1.37 (1.23, 1.52) <sup>f</sup>
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 ルファン臭化水素酸塩 100/500/20/1/30 単回	300/120 単回	12	1.35 (1.23, 1.48) <sup>h</sup> 1.10 (1.03, 1.18) <sup>i</sup> 1.03 (0.99, 1.07) <sup>j</sup> 0.79 (0.70, 0.90) <sup>k</sup>	1.02 (0.97, 1.07) <sup>h</sup> 0.93 (0.88, 0.98) <sup>i</sup> 0.92 (0.87, 0.97) <sup>j</sup> 0.57 (0.43, 0.75) <sup>k</sup>
		9	0.84 (0.75, 0.94) <sup>l</sup>	0.61 (0.46, 0.81) <sup>l</sup>
		12	1.27 (1.11, 1.45) <sup>m</sup> 1.34 (1.21, 1.48) <sup>n</sup> 0.75 (0.66, 0.85) <sup>o</sup> 1.32 (1.21, 1.40) <sup>p</sup>	1.03 (0.91, 1.17) <sup>m</sup> 1.11 (0.92, 1.32) <sup>n</sup> 0.70 (0.61, 0.81) <sup>o</sup> 1.10 (0.96, 1.25) <sup>p</sup>
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)
カルバマゼピン 200 BID <sup>17)</sup>	300/120 単回	10	1.02 (0.99, 1.05) <sup>q</sup> 1.05 (1.03, 1.07) <sup>r</sup>	0.98 (0.95, 1.02) <sup>q</sup> 1.04 (0.98, 1.10) <sup>r</sup>
リファンピシシ 600 QD <sup>16)</sup>	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) <sup>s</sup> 1.14 (1.04, 1.25) <sup>t</sup>	2.51 (2.00, 3.15) <sup>s</sup> 2.18 (1.88, 2.53) <sup>t</sup>
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)
メサドン 20-120 QD	300/120 QD	11	1.02 (0.98, 1.06) <sup>u</sup> 1.05 (1.01, 1.09) <sup>v</sup>	0.96 (0.91, 1.02) <sup>u</sup> 0.98 (0.93, 1.03) <sup>v</sup>
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) <sup>w</sup> 1.07 (0.90, 1.28) <sup>x</sup> 1.30 (1.19, 1.42) <sup>y</sup>	1.08 (0.97, 1.19) <sup>w</sup> 0.88 (0.74, 1.06) <sup>x</sup> 1.25 (1.17, 1.34) <sup>y</sup>
シクロスポリン 400 単回 <sup>15)</sup>	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)
リルピビリン 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 <sup>19)</sup>	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) <sup>z</sup> 1.87 (1.74, 2.02) <sup>ai</sup>	1.30 (1.21, 1.40) <sup>z</sup> 2.03 (1.78, 2.32) <sup>ai</sup>
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID <sup>20)</sup>	300/120 QD	9	1.24 (1.14, 1.34) <sup>bi</sup> 1.23 (1.10, 1.38) <sup>ai</sup>	1.11 (1.01, 1.23) <sup>bi</sup> 1.17 (0.95, 1.45) <sup>ai</sup>
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 <sup>18)</sup>	300/120 QD	11	1.11 (1.03, 1.19) <sup>ci</sup> 1.30 (1.21, 1.40) <sup>ai</sup>	1.00 (0.90, 1.10) <sup>ci</sup> 1.21 (1.05, 1.38) <sup>ai</sup>
エファビレンツ・エムトリ シタピン・テノホビルジ ンプロキシルフマル酸 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.03 (0.99, 1.06) <sup>di</sup> 1.07 (1.02, 1.12) <sup>di</sup> 1.29 (1.23, 1.35) <sup>di</sup>	1.06 (0.97, 1.14) <sup>di</sup> 1.04 (0.95, 1.14) <sup>di</sup> 1.22 (1.08, 1.38) <sup>di</sup>

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカブレビル/ピプレントスビル) 用量 (mg)	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 <sub>max</sub>
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビルアラブフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.37, 1.57) <sup>e1</sup>	1.36 (1.24, 1.49) <sup>e1</sup>
			1.42 (1.32, 1.52) <sup>e2</sup>	1.29 (1.22, 1.38) <sup>e2</sup>
			1.12 (1.09, 1.16) <sup>e3</sup>	1.07 (1.00, 1.14) <sup>e3</sup>
			1.06 (0.99, 1.13) <sup>d3</sup>	1.04 (0.99, 1.09) <sup>d3</sup>
			1.05 (0.99, 1.10) <sup>f1</sup>	0.96 (0.89, 1.05) <sup>f1</sup>
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	1.13 (1.05, 1.21) <sup>f2</sup>	1.10 (1.01, 1.19) <sup>f2</sup>
			1.03 (0.97, 1.09) <sup>f3</sup>	0.99 (0.90, 1.10) <sup>f3</sup>
			2.25 (1.86, 2.72) <sup>g1</sup>	1.66 (1.23, 2.22) <sup>g1</sup>
			1.21 (1.13, 1.29) <sup>g2</sup>	0.85 (0.76, 0.96) <sup>g2</sup>
			1.03 (0.97, 1.09) <sup>f3</sup>	0.99 (0.90, 1.10) <sup>f3</sup>
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	2.25 (1.86, 2.72) <sup>g1</sup>	1.66 (1.23, 2.22) <sup>g1</sup>
			1.21 (1.13, 1.29) <sup>g2</sup>	0.85 (0.76, 0.96) <sup>g2</sup>

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 : l-ヒドロキシミダゾラム, o : デキストロメトルファン, p : デキストロメトルファン, 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-メサドン, v : S-メサドン, w : アブレンロフィン, x : ナロキソン, y : ノルブプレノフィン, z : ダルナビル, a1 : リトナビル, b1 : ロピナビル, c1 : アタザナビル, d1 : エファビレンツ, d2 : エムトリシタピン, d3 : テノホビル, e1 : エルビテグラビル, e2 : コピシタット, e3 : エムトリシタピン, f1 : アバカビル, f2 : ドルテグラビル, f3 : ラミブジン, g1 : ソホスブビル, g2 : GS-331007 QD : 1日1回投与, BID : 1日2回投与

### 9. 心電図に対する影響 (外国人データ)<sup>26)</sup>

健康成人 (48例) を対象に、グレカブレビル (600mgまで) 及びピプレントスビル (240mgまで) 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。グレカブレビル及びピプレントスビルはQTc間隔を延長しなかった。

## ■臨床成績\*

### 国内第Ⅲ相試験<sup>27)</sup>

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) における本剤の有効性及び安全性を検査するために、2つの無作為化非盲検並行群間比較試験 (M15-594試験及びM15-828試験) を実施した。M15-594試験において、DAA未治療のC型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ1, eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>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99.1% (105/106例) 及び対照薬 (オムビタスビル水和物/リタナビル水和物/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。M15-828試験において、DAA未治療のC型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ2, eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上) における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。国内第Ⅲ相試験におけるSVR12率は下表のとおりであった。なお、ジェノタイプ4, 5又は6の患者は組み入れられなかった。

		背景因子		SVR12率
ジェノタイプ1	DAA未治療 <sup>a)</sup>	慢性肝炎	eGFR Y93H変異なし	99.1 (105/106)
			30以上 Y93H変異あり	100 (23/23)
			eGFR 30未満	100 (3/3)
	DAA既治療 <sup>b)</sup>		代償性肝硬変 <sup>c)</sup>	100 (38/38)
			慢性肝炎	96.4 (27/28)
			代償性肝硬変 <sup>c)</sup>	75.0 (3/4)
ジェノタイプ2	DAA未治療 <sup>a)</sup>	慢性肝炎	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	93.8 (30/32)
			NS5A阻害剤	93.3 (28/30)
			eGFR 30以上	97.8 (88/90)
	DAA既治療 <sup>b)</sup>		eGFR 30未満	100 (7/7)
			代償性肝硬変 <sup>c)</sup>	100 (20/20)
			慢性肝炎	100 (1/1)
ジェノタイプ3	DAA未治療 <sup>b)</sup>	慢性肝炎	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100 (1/1)
		代償性肝硬変 <sup>c)</sup>		80.0 (8/10)
				100 (2/2)

% (例数), eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)  
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, フィブロスコア又はγ-グロブリン値, ヒアルロン酸値及び血小板数をを用いた判別式により判定

## 海外臨床試験<sup>28)</sup>

DAA既治療のジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験における本剤12週間投与時のSVR12率は下表のとおりであった。

	前治療薬	試験名	SVR12率	
			慢性肝炎	代償性肝硬変
ジェノタイプ1	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤及びNS5A阻害剤	M15-410	75.0 (9/12)	100 (1/1)
			85.7 (6/7) <sup>†</sup>	-
	100 (7/7)		100 (7/7)	
	81.8 (9/11) <sup>†</sup>		-	
	88.9 (8/9)		85.7 (6/7)	
	100 (4/4) <sup>†</sup>		-	
ジェノタイプ2	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤 (NS5A阻害剤投与歴なし)	M13-590	100 (2/2)	-
	NS5A阻害剤 (NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与歴なし)	M14-172	-	100 (4/4)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	M15-462	100 (1/1)	100 (1/1)
		M15-464	100 (1/1)	-
		M14-172	-	100 (6/6)
		M15-464	100 (5/5)	-

% (例数), - : 該当被験者なし

† : 単剤のグレカブレビル及びピプレントスビルをそれぞれ300mg及び120mg投与した患者

DAA未治療又は既治療のジェノタイプ3, 4, 5又は6のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験において、本剤12週間投与時のSVR12率は、ジェノタイプ3で85.7~100%, ジェノタイプ4で98.7~100%, ジェノタイプ5で100%, ジェノタイプ6で100%であった。

### 12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験<sup>29)</sup>

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 (M16-123試験) における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。

### C型慢性肝炎患者

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 <sup>§</sup>	100 (37/37)	100 (2/2)	100 (35/35)
ジェノタイプ2	あり	-	-	-
	なし <sup>§</sup>	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (1/1)
ジェノタイプ3	あり	-	-	-
	なし <sup>§</sup>	100 (4/4)	-	100 (4/4)
ジェノタイプ4	あり	-	-	-
	なし <sup>§</sup>	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

## ■薬効薬理\*

### 1. 作用機序<sup>30), 31)</sup>

グレカブレビルは、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。ピプレントスビルは、ウイルス複製に必須なHCV NS5Aを阻害する。

### 2. 抗ウイルス活性<sup>30), 31), 32), 33), 34)</sup>

グレカブレビルは、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 (IC<sub>50</sub>値は3.5~11.3nmol/L)。グレカブレビルは、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 (EC<sub>50</sub>値は0.85~4.6nmol/L)。グレカブ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 (EC<sub>50</sub>値は0.05~3.8nmol/L)。ピプレントスビルは、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 (EC<sub>50</sub>値は1.4~4.3及び15.6pmol/L)。ピプレントスビルは、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 (EC<sub>50</sub>値は0.27~3.5pmol/L)。

グレカブレビル及びピプレントスビルは、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。

### 3. 薬剤耐性<sup>27), 28), 35)</sup>

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、グレカブ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におけるグレカブ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、ピプレントスビルの抗ウ

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。

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。

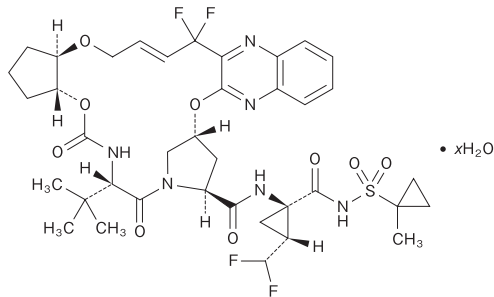
海外試験の併合解析の結果、HCVジェノタイプ3の患者においてNS5A領域のA30Kに関連するSVR12率の低下が認められ、HCVジェノタイプ4、5又は6の患者においては、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。

#### 4. 交差耐性<sup>36)</sup>

*In vitro*において、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、ピブレント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。ピブレントスビルは、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。

### ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：グレカプレビル水和物（Glecaprevir Hydrate）[JAN]

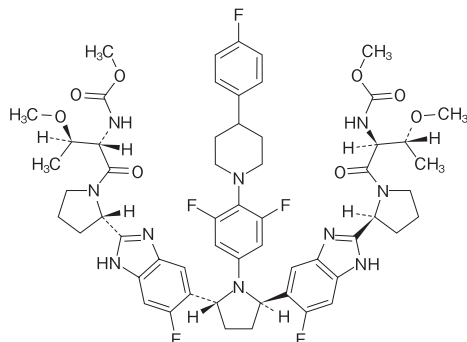
化学名：(3aR, 7S, 10S, 12R, 21E, 24aR)-7-(1,1-ジメチルエチル)-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-イル)カルボニル]シクロプロピル]-20, 20-ジフルオロ-5, 8-ジオキソ-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-ドデカヒドロ-1H, 10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 17, 3, 6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキسامイド水和物

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · xH<sub>2</sub>O

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：ピブレントスビル（Pibrentasvir）[JAN]

化学名：N, N'-[(2R, 5R)-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-1H-ベンズイミダゾール-5, 2-ジイル)][(2S)-ピロリジン-2, 1-ジイル][(2S, 3R)-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：C<sub>57</sub>H<sub>65</sub>F<sub>5</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>

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。

### ■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

マヴィレット配合錠：42錠 [3錠（PTP）×14]

### ■主要文献\*

- 1) 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
- 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：第I相試験（外国人）
- 6) 社内資料：第I相試験
- 7) 社内資料：グレカプレビル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 8) 社内資料：ピブレントスビル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 9) 社内資料：薬物動態概要
- 10) 社内資料：肝機能障害患者における試験
- 11) 社内資料：腎機能障害患者における試験
- 12) 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
- 13) 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
- 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
- 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
- 16) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
- 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
- 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
- 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
- 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
- 22) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 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
- 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・レボノルゲステルとの薬物相互作用試験
- 26) 社内資料：Thorough QT試験
- 27) 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）
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) 社内資料：グレカプレビル作用機序
- 31) 社内資料：ピブレントスビル作用機序
- 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
- 33) 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
- 34) Krishnan P, et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62: e01249-18
- 35) 社内資料：*in vitro* 薬剤耐性試験
- 36) 社内資料：*in vitro* 交差耐性試験

### ■文献請求先

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

abbvie

製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21