



事務連絡  
平成29年11月22日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省健康局がん・疾病対策課  
肝炎対策推進室

### 肝炎治療特別促進事業におけるマヴィレット配合錠の取扱いについて

標記事業につきましては、日頃より御尽力いただき、厚く御礼申し上げます。

今般、本年9月27日付けで製造販売が承認されたC型慢性肝炎及び代償性肝硬変に対する治療薬である「マヴィレット配合錠（一般名：グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル配合剤）」が、本日11月22日に薬価収載され、保険適用となりました。

なお、発売は11月27日となっておりますのでご留意下さい。

これにより、本事業におけるC型慢性肝炎及びChild-Pugh Aの代償性肝硬変に対する治療として同薬剤が医療費助成の対象となりますのでご承知おき下さい。

下記に用法・用量について記載しておりますが、ジェノタイプの違いや、慢性肝炎・肝硬変の違い、初回治療か再治療かにより、投与週数が8週間あるいは12週間と違いがございますので、十分ご留意ください。

・尚、前治療とはテラプレビル以降の3剤併用療法及びインターフェロンフリー治療を指します。

#### <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。

下記のアッヴィ社の HP を御参照下さい

<http://abbvie-channel.com/contents/pages/maviret.aspx>

要綱や実務上の取り扱い等のこれ以外のものに関しては、現在のところ変更予定はございません。

新たに対象医療とした製剤による治療に対する肝炎治療受給者証の交付申請については、平成 30 年 3 月 31 日までに申請のあったものについて、平成 29 年 11 月 22 日 (保険適用日) まで遡及して取り扱って差し支えないものとします。当該遡及に当たっては、肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い別添 1 の認定基準 2. (3) 中の「行う予定、又は実施中」は、「行う予定、又は実施中・実施済み」に読み替えるものとします。

## 抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>マヴィレット<sup>®</sup> 配合錠

〈グレカプレビル水和物・ビプレントスビル配合剤〉

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 (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, ビプレントスビル 40mg			
添加物	コポリピドン, 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、成人には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びビプレントスビルとして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、成人には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びビプレントスビルとして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

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

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。ビプレントスビルはP-gpの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1の阻害剤である。(「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 [レイアタツ]	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。
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リビートル等]	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ビプレントスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
リファンピシン [リファジン等]	グレカプレビル及びビ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。(「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 シラートメタンシル 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〕	グレカブレビル及びビプレントスビルの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	グレカブレビル及びビ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。〔「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。	グレカブレビル及びビプレントスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
シンバスタチン	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。	
ブラバスタチンナトリウム	ブ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〕 ブ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。	グレカブレビル及びビプレントスビルの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	グレカブレビル及びビプレントス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〕	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	グレカブレビル及びビプレントス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〕	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	グレカブ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

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。(承認時)

本剤の副作用を下表に示す。このような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	
精神神経	頭痛	
皮膚	そう痒、発疹、薬疹	
全身症状	倦怠感、疲労	無力症
臨床検査	血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加	

\* 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>

6. 小児等への投与

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。グレカブレビル及びビプレントスビ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ブレビル及びビプレントスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビプレントスビル
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 (擬似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ブレビル300mg又はビプレントスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与し、引き続きグレカブレビル300mg及びビプレントスビル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。

健康成人における反復経口投与14日目のグレカブレビル及びビプレントスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビプレントスビル
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 (擬似CV%)

(3)食事の影響 (外国人データ)<sup>6)</sup>

健康成人に本剤 (300mg/120mg) を単回経口投与し、グレカブレビル及びビ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ブレビル及びビプレントスビ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)
ビプレントスビル		
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)

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%、ビプレントスビルで99.9%を上回った。ヒト血液/血漿中濃度比はグレカブレビルで0.57、ビプレントスビルで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ビプレント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。ビプレント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>

グレカブレビル及びビ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<sup>14</sup>C-グレカブ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<sup>14</sup>C-ビ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。

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ビプレント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ビプレントスビルの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。

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 (Child-Pugh分類)	パラメータ	グレカブレビル		ビプレントスビル	
		AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
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>0-∞</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>0-∞</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>0-∞</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ビプレントスビル単回経口投与後のグレカブレビル及びビ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ブレビル及びビ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。

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 (eGFR)	パラメータ	グレカブレビル		ビプレントスビル	
		AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
軽度 (eGFR: 60~89)	C <sub>max</sub>	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)		
	AUC <sub>0-∞</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>0-∞</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>0-∞</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>0-∞</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)</sup>

本剤 (300mg/120mg) を1日1回、C型慢性肝炎患者に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</sub>, ss及びAUC<sub>0-∞</sub>, ssはそれぞれ1170ng/mL及び11600ng・h/mLであり、ビプレント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>0-∞</sub>, ssは160%高かったが、ビプレントスビルのAUC<sub>0-∞</sub>, ssは21%以下の差であった。

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。ビプレントスビルは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。ビプレントスビルは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/ビプレントスビル) 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>13)</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>14)</sup>	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) <sup>15)</sup>	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 <sup>15)</sup>	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) <sup>15)</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>16)</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>17)</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>18)</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>19)</sup>	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 <sup>20)</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>21)</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)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカブレビル/ビプレントスビル) 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>
エチニルエストラジオール・norgestimate 35µg・250µg QD <sup>24)</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・レボノルゲステレル 20µg・100µg QD <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	0.84 (0.77, 0.92)	0.87 (0.77, 0.98)
プラバスタチン 10 QD <sup>20)</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>20)</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>20)</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>21)</sup>	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD <sup>22)</sup>	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)
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)

併用薬がビプレント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/ビプレントスビル) 用量 (mg)	例数	ビプレント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>13)</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>14)</sup>	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) <sup>15)</sup>	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 <sup>15)</sup>	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) <sup>15)</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>16)</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>17)</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>18)</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>19)</sup>	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 <sup>20)</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>21)</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>24)</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>24)</sup>	300/120 QD	12	0.83 (0.77, 0.90)	0.85 (0.78, 0.93)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビプレントスビル) 用量 (mg)	例数	ビプレント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>
ブラバスタチン 10 QD <sup>20)</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>20)</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>20)</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>21)</sup>	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD <sup>22)</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)
リルビリン 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/ビプレントスビル) 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>
アトルバスタチン 10 QD <sup>20)</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>21)</sup>	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 <sup>22)</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>20)</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>20)</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>21)</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>
Lovastatin 10 QD <sup>22)</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>24)</sup>	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) <sup>a</sup> 1.63 (1.50, 1.76) <sup>f</sup> 1.44 (1.34, 1.54) <sup>f</sup>	1.31 (1.24, 1.38) <sup>a</sup> 1.54 (1.34, 1.76) <sup>f</sup> 1.24 (1.08, 1.41) <sup>f</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・レボノルゲストレル 20μg・100μg QD <sup>24)</sup>	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) <sup>a</sup> 1.68 (1.57, 1.80) <sup>l</sup>	1.30 (1.18, 1.44) <sup>a</sup> 1.37 (1.23, 1.52) <sup>l</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>b</sup> 1.10 (1.03, 1.18) <sup>b</sup> 1.03 (0.99, 1.07) <sup>l</sup> 0.79 (0.70, 0.90) <sup>k</sup>	1.02 (0.97, 1.07) <sup>b</sup> 0.93 (0.88, 0.98) <sup>l</sup> 0.92 (0.87, 0.97) <sup>l</sup> 0.57 (0.43, 0.75) <sup>k</sup>
			9	0.84 (0.75, 0.94) <sup>l</sup>
		12	1.27 (1.11, 1.45) <sup>m</sup> 1.34 (1.21, 1.48) <sup>m</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>m</sup> 0.70 (0.61, 0.81) <sup>o</sup> 1.10 (0.96, 1.25) <sup>p</sup>

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビプレントスビル) 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>
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>16)</sup>	300/120 単回	10	1.02 (0.99, 1.05) <sup>s</sup> 1.05 (1.03, 1.07) <sup>r</sup>	0.98 (0.95, 1.02) <sup>s</sup> 1.04 (0.98, 1.10) <sup>r</sup>
リファンピシン 600 QD <sup>15)</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>a</sup> 1.14 (1.04, 1.25) <sup>l</sup>	2.51 (2.00, 3.15) <sup>a</sup> 2.18 (1.88, 2.53) <sup>l</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>y</sup>	0.96 (0.91, 1.02) <sup>u</sup> 0.98 (0.93, 1.03) <sup>y</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>a</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>a</sup> 1.25 (1.17, 1.34) <sup>y</sup>
シクロスボリン 400 単回 <sup>14)</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>18)</sup>	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) <sup>t</sup> 1.87 (1.74, 2.02) <sup>al</sup>	1.30 (1.21, 1.40) <sup>t</sup> 2.03 (1.78, 2.32) <sup>al</sup>
ロビナビル・リトナビル 400・100 BID <sup>19)</sup>	300/120 QD	9	1.24 (1.14, 1.34) <sup>bl</sup> 1.23 (1.10, 1.38) <sup>al</sup>	1.11 (1.01, 1.23) <sup>bl</sup> 1.17 (0.95, 1.45) <sup>al</sup>
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 <sup>17)</sup>	300/120 QD	11	1.11 (1.03, 1.19) <sup>cl</sup> 1.30 (1.21, 1.40) <sup>al</sup>	1.00 (0.90, 1.10) <sup>cl</sup> 1.21 (1.05, 1.38) <sup>al</sup>
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 fumarate 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.03 (0.99, 1.06) <sup>dl</sup> 1.07 (1.02, 1.12) <sup>al</sup> 1.29 (1.23, 1.35) <sup>al</sup>	1.06 (0.97, 1.14) <sup>dl</sup> 1.04 (0.95, 1.14) <sup>al</sup> 1.22 (1.08, 1.38) <sup>al</sup>
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) <sup>el</sup> 1.42 (1.32, 1.52) <sup>al</sup> 1.12 (1.09, 1.16) <sup>al</sup> 1.06 (0.99, 1.13) <sup>al</sup>	1.36 (1.24, 1.49) <sup>el</sup> 1.29 (1.22, 1.38) <sup>al</sup> 1.07 (1.00, 1.14) <sup>al</sup> 1.04 (0.99, 1.09) <sup>al</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	1.05 (0.99, 1.10) <sup>fl</sup> 1.13 (1.05, 1.21) <sup>al</sup> 1.03 (0.97, 1.09) <sup>al</sup>	0.96 (0.89, 1.05) <sup>fl</sup> 1.10 (1.01, 1.19) <sup>al</sup> 0.99 (0.90, 1.10) <sup>al</sup>
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	2.25 (1.86, 2.72) <sup>gl</sup> 1.21 (1.13, 1.29) <sup>al</sup>	1.66 (1.23, 2.22) <sup>gl</sup> 0.85 (0.76, 0.96) <sup>al</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: 1-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: ブプレノルフィン, x: ナロキソン, y: ノブプレノルフィン, 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

9. 心電図に対する影響 (外国人データ)<sup>20)</sup>

健康成人 (48例) を対象に、グレカプレビル (600mgまで) 及びビプレントラスビル (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。グレカプレビル及びビプレントラスビルはQTc間隔を延長しなかった。

■臨床成績<sup>26), 27)</sup>

国内第Ⅲ相試験

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討するために、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/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。

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/リパビリン併用) 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 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 <sup>c)</sup>	100 (3/3)	
	DAA既治療 <sup>b)</sup>	慢性肝炎	代償性肝硬変 <sup>c)</sup>	100 (38/38)
				96.4 (27/28)
		前治療薬	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	75.0 (3/4)
ジェノタイプ2	DAA未治療 <sup>a)</sup>	慢性肝炎	NS5A阻害剤	93.8 (30/32)
			eGFR 30以上	93.3 (28/30)
		eGFR 30未満	97.8 (88/90)	
	DAA既治療 <sup>b)</sup>	慢性肝炎	代償性肝硬変 <sup>c)</sup>	100 (20/20)
				100 (7/7)
		前治療薬	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100 (1/1)
ジェノタイプ3	DAA未治療 <sup>b)</sup>	慢性肝炎	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, 若しくはファイブプロテスト/APRI, フィブロスキャン又は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

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>	-
	NS5A阻害剤(NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与歴なし)	88.9 (8/9)	85.7 (6/7)	
		100 (4/4) <sup>†</sup>	-	
ジェノタイプ2	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	M13-590	100 (2/2)	-
		M14-172	-	100 (4/4)
		M15-462	100 (1/1)	100 (1/1)
		M15-464	100 (1/1)	-
NS5Bポリメラーゼ阻害剤	M14-172	-	100 (6/6)	
	M15-464	100 (5/5)	-	

% (例数), - : 該当被験者なし  
† : 単剤のグレカプレビル及びビプレントラスビルをそれぞれ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。

■薬効薬理

1. 作用機序<sup>28), 29)</sup>

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。ビプレントラスビルは、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>28), 29), 30), 31)</sup>

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 (IC<sub>50</sub>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 (EC<sub>50</sub>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 (EC<sub>50</sub>値は0.05~3.8nmol/L)。ビプレントラスビルは、HCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a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1.4~4.3pmol/L)。ビプレントラスビルは、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)。グレカプレビル及びビプレントラスビルは、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. 薬耐性<sup>28), 27), 32)</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、ビプレントラ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。

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。

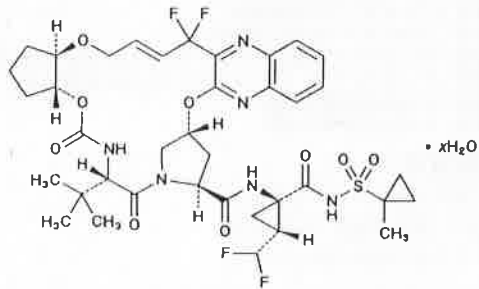
海外試験の併合解析の結果、HCVジェノタイプ3の患者においてNS5A領域のA30Kに関連するSVR12率の低下が認められ、HCVジェノタイプ4, 5又は6の患者においては、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。

4. 交差耐性<sup>33)</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、ビプレントラ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。ビプレントラスビルは、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。

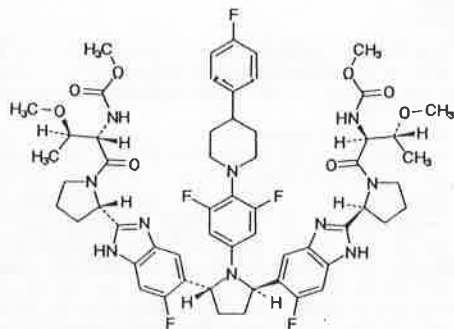
■有効成分に関する理化学的知見

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-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-カルボキサミド 水和物  
分子式: C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> · 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、水にはほとんど溶けない。

構造式：



一般名：ピブレンタスビル (Pibrentasvir) [JAN]

化学名：N,N'-([1-(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-オキソピタン-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>66</sub>F<sub>8</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</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：ピブレンタスビル吸収・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：シクロスポリン (100mg 単回投与) との薬物相互作用試験
- 14) 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
- 15) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料：カルバマゼピンの薬物相互作用試験
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 社内資料：ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験
- 20) 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
- 21) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用試験
- 22) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：シンバスタチン及びlovastatinとの薬物相互作用試験
- 24) 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
- 25) 社内資料：Thorough QT試験
- 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)
- 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)
- 28) 社内資料：グレカプレビル作用機序
- 29) 社内資料：ピブレンタスビル作用機序
- 30) 社内資料：グレカプレビル及びピブレンタスビル *in vitro* 有効性試験
- 31) 社内資料：グレカプレビル・ピブレンタスビル *in vitro* 有効性試験
- 32) 社内資料：*in vitro* 薬剤耐性試験
- 33) 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

〒108-6302 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-587-874

\* 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、平成30年 (2018年) 11月末日までは、1回14日分の投薬が限度とされています。

abbvie

製造販売元

アッヴィ合同会社  
東京都港区三田 3-5-27