

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 エルバスビル 50mg 含有
一般名	和名：エルバスビル（JAN） 洋名：Elbasvir（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年11月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>MSD株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.msconnect.jp/">https://www.msconnect.jp/</a>

本 IF は 2020 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	10
6. RMP の概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>19</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	19
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	19
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>30</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移.....	30
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	36
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	4. 吸収.....	38
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	5. 分布.....	38
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	7. 排泄.....	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	8. トランスポーターに関する情報.....	42
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	9. 透析等による除去率.....	42
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者.....	43
2. 製剤の組成.....	6	11. その他.....	48
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>49</b>
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由.....	49
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	49
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	49
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	50
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	51
10. 容器・包装.....	7	7. 相互作用.....	52
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用.....	55
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	58
		10. 過量投与.....	59

11. 適用上の注意.....	59	<b>XI. 文献.....</b>	<b>67</b>
12. その他の注意.....	59	1. 引用文献.....	67
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>60</b>	2. その他の参考文献.....	68
1. 薬理試験.....	60	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>69</b>
2. 毒性試験.....	61	1. 主な外国での発売状況.....	69
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>65</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	69
1. 規制区分.....	65	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>70</b>
2. 有効期間.....	65	その他の関連資料.....	70
3. 包装状態での貯法.....	65		
4. 取扱い上の注意.....	65		
5. 患者向け資材.....	65		
6. 同一成分・同効薬.....	65		
7. 国際誕生年月日.....	65		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	65		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	65		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	65		
11. 再審査期間.....	65		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	66		
13. 各種コード.....	66		
14. 保険給付上の注意.....	66		

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

エレルサ®錠（一般名：エルバスビル、本剤）は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.(MSD)が C 型慢性肝炎治療薬として開発した経口直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals : DAAs）の非構造蛋白（NS）5A 阻害薬である。

本剤は、非臨床試験において広範な遺伝子型に抗ウイルス活性を有することが確認され、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬のグラゾプレビル水和物（グラジナ®錠）との併用による効果が検討され、開発試験が進められた。米国では、2015年4月に米国規制当局（FDA）より、透析施行中の進行性慢性腎臓病を有するジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者およびジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者に対する治療として Breakthrough Therapy の指定を受けて、2016年1月に承認された。

国内では、ジェノタイプ1の日本人C型慢性肝炎患者を対象とした本剤とグラジナ®錠との併用療法による第II/III相臨床試験において、ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者およびC型代償性肝硬変患者に対して、優れた有効性および良好な安全性プロファイルが確認された。その結果、製造承認申請を行い、2016年4月1日に厚生労働省より優先審査に指定され、2016年9月、本剤とグラジナ®錠の併用療法は、「セログループ1（ジェノタイプ1）の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」を効能・効果として、製造販売承認を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) グラジナ®との併用により、ジェノタイプ1型のC型慢性肝炎患者、C型代償性肝硬変患者に優れたSVR<sub>12</sub>率\*を示した。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7) その他」の項参照）

(2) グラジナ®との併用により、患者背景（年齢、性別、前治療歴、IL28Bの遺伝子型、耐性変異）にかかわらず、優れたSVR<sub>12</sub>率を示した。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7) その他」及び「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) グラゾプレビルとの併用により、重度腎機能障害合併C型肝炎患者（透析患者を含む）のSVR<sub>12</sub>率は99.1%（115/116例）であった。（海外データ）。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）

(4) グラジナ®を併用した国内臨床試験において、293例中80例（27.3%）に副作用が認められた。主な副作用はALT増加17例（5.8%）、AST増加14例（4.8%）、頭痛7例（2.4%）、倦怠感6例（2.0%）、下痢6例（2.0%）、便秘5例（1.7%）、発疹5例（1.7%）であった（承認時）。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果を参照

重大な副作用として「肝機能障害」が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

\*：投与終了後12週時点のHCV RNA持続陰性化率

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) エレルサ®は HCV NS5A 阻害薬である。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）  
 (2) グラゾプレビル（グラジナ®）と併用する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝機能障害 ・B型肝炎ウイルスの再活性化	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性 ・使用実態下における有効性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査		追加のリスク最小化活動 ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・使用成績調査		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エレルサ<sup>®</sup>錠 50mg

#### (2) 洋名

ERELSA<sup>®</sup> Tablets 50mg

#### (3) 名称の由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エルバスビル（JAN）

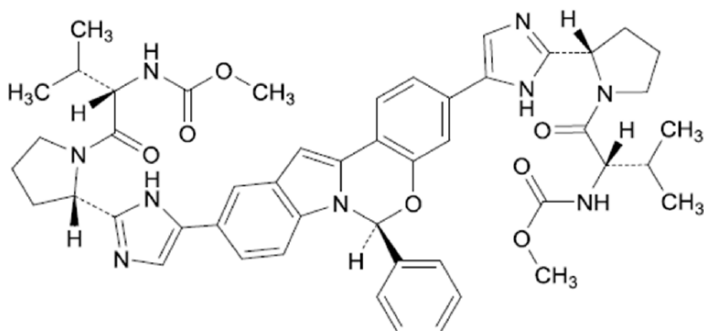
#### (2) 洋名（命名法）

Elbasvir（JAN）, elbasvir（INN）

#### (3) ステム（stem）

抗ウイルス剤 -vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>49</sub>H<sub>55</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub>

分子量：882.02

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Dimethyl *N,N'*-([[(6*S*)-6-phenyl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}) biscalbamate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MK-8742



## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の粉末

#### (2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	<0.001	ほとんど溶けない
酢酸エチル	>1000	極めて溶けやすい
アセトン	>1000	極めて溶けやすい
1-ヘプタン	0.02	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	0.15	極めて溶けにくい
アセトン/水混液 (質量比7:3)	66	やや溶けやすい

#### (3) 吸湿性

蒸気吸着測定装置により評価したところ、95%相対湿度 (RH) では 5.7%の水分増加となり、吸湿性を示した。

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量曲線では、2つの吸熱ピークが認められた。1番目の吸熱は、残留溶媒の喪失によるものであり、開始温度 39.5°C、ピーク温度 91.6°C、エンタルピー62.1J/gである。2番目の吸熱は、エンタルピー緩和現象を伴うガラス転移によるものであり、開始温度 163.3°C、ピーク温度 168.9°C、エンタルピー4.4J/gである。

#### (5) 酸塩基解離定数

1番目のイミダゾリウム基の pKa は 4.85、2番目のイミダゾリウム基の pKa は 5.87であった。

#### (6) 分配係数

Log D は 2.84 であった。

#### (7) その他の主な示性値

- ・旋光性：10mg/mL 酢酸エチル溶液の比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$  は、 $-360^{\circ}$  であった。
- ・溶液 pH：飽和水溶液の pH は 7.0 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*		5℃	24 箇月	低密度ポリエチレン袋（二重）/ヒートシールしたホイル袋/ファイバードラム	変化なし
加速試験*		25℃/60%RH	12 箇月		変化なし
苛酷試験	温度	150℃	4 時間		分解生成物が増加した。
	光	総照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup>			分解生成物が認められ、含量の低下が認められた。

\* 試験項目：性状、定量、類縁物質、水分

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法：ペースト法又は ATR 法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

日局 液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	エレルサ®錠 50mg		
剤形・性状	フィルムコーティング錠		
	桃色、楕円形		
外形	表面	裏面	側面
			
	長径：14.54mm、短径：8.18mm、厚さ：5.14mm		
識別コード	220		

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：220

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エレルサ®錠 50 mg
有効成分	エルバスビル
分量	1錠中に 50mg
添加剤	ヒプロメロース、コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (3) 熱量

該当しない

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない。  
製剤特有の分解生成物は認められていない。

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	12 箇月	両面アルミニウム PTP シート	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6 箇月		変化なし
光安定性試験	25°C 成り行き湿度 総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m <sup>2</sup> 以上		無包装	変化なし

試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、水分活性

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 9. 溶出性

日局 溶出試験法 回転バスケット法により試験を行う。

##### 10. 容器・包装

###### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

###### (2) 包装

14 錠 [7 錠 (PTP) ×2]

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

アルミニウム PTP シート

#### 11. 別途提供される資材類

服薬補助ケース：飲み間違いを防止するための2週間分の服薬を管理できるケース。

#### 12. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

セログループ1 (ジェノタイプ1) の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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

(解説)

本剤を使用する前に、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の診断を行う必要があるために設定した。非代償性肝硬変に対する国内臨床試験は実施していないため、本剤の非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の肝硬変の判定基準には肝生検 (F4)、慢性肝炎と肝硬変の判別式 (>0) 又はフィブロスキャンの結果 (>12.5kPa) を用いた。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはエルバスビルとして50mgを1日1回経口投与する。

本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は12週間とする。

(解説)

本剤はグラゾプレビルとの併用療法において承認を取得しているため、併用薬の添付文書に記載のある注意事項も遵守する必要がある。したがって、併用療法に際しては、本剤の添付文書とともに、併用薬であるグラゾプレビルの添付文書の使用上の注意事項も必ず確認すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

非日本人の未治療又は既治療、非肝硬変又は肝硬変のC型慢性肝炎患者を対象とした、エルバスビルの複数用量 (20mg、50mg) とグラゾプレビル100mgの併用投与にリバビリンを併用した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅱ相試験 (MK-5172-035 試験) にて、GT1の未治療、非肝硬変/肝硬変患者に対するグラゾプレビル100mgとエルバスビル50mg1日1回12週間併用投与 (リバビリン非併用) は高い有効性を示した。また、健康関連QOLの結果から、概して忍容性が良好であった。その後、日本人のC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) では、第Ⅱ相試験パートにてグラゾプレビル100mgの有用性が確認され、さらに第Ⅲ相試験パートにてグラゾプレビル100mgとエルバスビル50mgの12週間併用投与時の有用性が確認された。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の単独投与は行わないこと。グラゾプレビルの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

(解説)

エルバスビル及びグラゾプレビルの臨床試験では、エルバスビル又はグラゾプレビルを単独投与した際の有効性及び安全性を検証していないことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号 (実施地域)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相	MK-5172-078 (国内)	日本人健康成人 30 例		◎	◎	非盲検、無作為化、 2 期、クロスオーバー
	MK-7009-050 (国内)	日本人健康成人 16 例		◎	◎	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照 (パート 2: 投与順固定)
	MK-8742-015 (海外)	外国人健康成人 53 例		◎	◎	パート 1: 二重盲検、 無作為化、プラセボ対 照、投与順固定 パート 2: 部分盲検、 無作為化、プラセボ又 は実薬対照、クロスオ ーバー
第 II 相	MK-5172-035 パート A (海外)	外国人、18 歳以上、ウイル ス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、 未治療、非肝硬変、ジェ ノタイプ 1a,b の C 型慢性 肝炎: 65 例	○	○	○	二重盲検、無作為化、 並行群間、多施設共同
	MK-5172-035 パート B (海外)	外国人、18 歳以上、ウイル ス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、 肝硬変/非肝硬変、ジェノ タイプ 1 の C 型慢性肝 炎: 406 例	○	○		非盲検、無作為化、 並行群間、多施設共同
	MK-5172-035 パート C (海外)	外国人、18 歳以上、ウイル ス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、 未治療、非肝硬変、ジェ ノタイプ 1b の C 型慢性 肝炎: 61 例	○	○		非盲検、無作為化、 並行群間、多施設共同
	MK-5172-035 パート D (海外)	外国人、18 歳以上、ウイル ス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、 未治療、非肝硬変、ジェ ノタイプ 3 の C 型慢性肝 炎: 41 例	○	○		非盲検、無作為化、 並行群間、多施設共同

V. 治療に関する項目

第Ⅱ/ Ⅲ相	MK-5172-058 パート1 (国内)	日本人、20歳以上、ウイルス量 ( $10^5$ IU/mL 以上)、非肝硬変、ジェノタイプ1 の C 型慢性肝炎 グラゾプレビル 50mg 群 : 31 例 グラゾプレビル 100mg 群 : 32 例	◎	◎	◎	二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同
	MK-5172-058 パート2 (国内)	日本人、20歳以上、ウイルス量 ( $10^5$ IU/mL 以上)、肝硬変/非肝硬変、ジェノタイプ1 の C 型慢性肝炎 実薬群 : 227 例 プラセボ先行群 : 74 例 肝硬変群 : 35 例	◎	◎		二重盲検 (一部非盲検)、無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同
	MK-5172-052 (海外)	外国人、18歳以上、ウイルス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、慢性腎臓病を有する、肝硬変/非肝硬変、ジェノタイプ1 の C 型慢性肝炎 Arm1 : 112 例 Arm2 : 114 例、 インテンシブ PK : 11 例	◎	◎	◎	二重盲検 (一部非盲検)、無作為化、並行群間、プラセボ対照、多施設共同
第Ⅲ相	MK-5172-061 (海外)	外国人、18歳以上、ウイルス量 ( $10^4$ IU/mL 以上)、未治療、HIV 重複感染、肝硬変/非肝硬変、ジェノタイプ1、4 又は 6 の C 型慢性肝炎 : 18 例	○	○		非盲検、単群、多施設共同

◎ : 評価資料、○ : 参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人を対象としたエルバスビルの単独投与時の薬物動態を検討した試験 (MK-7009-050 試験)<sup>1)</sup> 日本人健康成人を対象に、2パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施し、エルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態並びにエルバスビルとバニプレビル (HCV プロテアーゼ阻害薬) の双方向の薬物相互作用を評価した。パート1は3期あり、健康成人を各期でエルバスビル 10、50 又は 100mg (6例) 若しくはプラセボ (2例) に無作為に割り付け、単回経口投与した。エルバスビルの投与間には休薬期間を設けた。パート2では、実薬群に割り付けた6例に第1期にエルバスビル 50mg の1日1回10日間経口投与、第2期にバニプレビル 750mg の1日2回4日間経口投与、第3期にはエルバスビル 50mg 1日1回及びバニプレビル 750mg 1日2回10日間経口投与 (6例) した。また、プラセボ群に割り付けた2例に全期間を通してプラセボを投与した。パート2の第1期及び第2期の間には休薬期間を設けたが、第2期及び第3期の間には休薬期間を設けなかった。



## V. 治療に関する項目

日本人健康成人にエルバスビルを単回経口投与したとき、エルバスビルの曝露量は 10~100mg の間で用量に比例して増加した。エルバスビル 50mg を反復経口投与したとき、 $C_{24hr}$  の平均累積係数（第 10 日/第 1 日）は 2.56（1.78, 3.68）であった。第 10 日の日本人健康成人における曝露量は白人健康成人より高く、 $AUC_{0-24hr}$  の幾何平均比（90%信頼区間）〔日本人/外国人（白人）〕は 1.44（0.96, 2.15）であった。

日本人健康成人にエルバスビル 10、50 及び 100mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。また、エルバスビル単独で反復投与した際の忍容性も概して良好であった。

### 2) thorough QT/QTc 試験（MK-8742-015 試験）<sup>2)</sup>

本試験は 2 パートで構成されており、パート 1 は無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、外国人健康成人 11 例に 800mg までのエルバスビルを単回投与して安全性及び忍容性を評価した。パート 2 では、外国人健康成人（42 例）を無作為に割り付け、3 期の各投与期でエルバスビル 700mg、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを単回経口投与した。

エルバスビル血漿中濃度と QTcF 変化量の間には有意な相関はなかった。

エルバスビル 700mg の単回投与では、プラセボで調整した QTc（Fridericia の補正）に臨床的に有意な変化はなかったことから、エルバスビルの臨床用量 50mg は臨床意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと考えられる。

注）本剤の承認された用法及び用量は、エルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与である。

### (3) 用量反応探索試験

#### C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第 II 相試験<sup>3)</sup>

目的	グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の各投与群の有効性、安全性及び忍容性を評価する（パート A：前期第 II 相、パート B、C 及び D：第 II 相）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間試験
対象	外国人の C 型慢性肝炎患者 490 例（パート A：60 例、パート B：330 例、パート C：60 例、パート D：40 例）
主な登録基準	18 歳以上、体重 50~125kg、C 型代償性肝硬変（パート B）又は C 型慢性肝炎（パート A~D）患者、HCV RNA 量が 4.0Log IU/mL（ $10^4$ IU/mL）以上、ジェノタイプ 1（パート A~C）又はジェノタイプ 3（パート D）、未治療・インターフェロン又はペグインターフェロンの単独又はそのいずれかとリバビリンとの併用による前治療で、無反応・部分反応・再燃の患者又は PR（ペグインターフェロン/リバビリン併用）不耐容例

## V. 治療に関する項目

試験方法	<p>パート A：グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 20mg をリバビリンと併用で 12 週間投与した。</p> <p>また、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg をリバビリンと併用又は非併用で 12 週間投与した。</p> <p>パート B：グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg をリバビリンと併用又は非併用で 8 週間、12 週間又は 18 週間投与した。</p> <p>パート C：グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg をリバビリンと併用又は非併用で 8 週間投与した。</p> <p>パート D：グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg をリバビリンと併用で 12 週間又は 18 週間投与した。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：投与終了 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満の患者の割合 (SVR<sub>12</sub> 率)</li> <li>・ 副次評価項目：①ウイルス検出せず (TND) に達するまでの期間、②治療期 2 週時点、治療期 4 週時点、治療期 12 週時点及び投与終了時点で TND を達成した患者の割合及び HCV RNA が 25IU/mL 未満に達した患者 [TD (u) 又は TND] の割合、③SVR<sub>4</sub> 率、SVR<sub>24</sub> 率、④グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与時の耐性変異 (RAVs) の発現、⑤グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の、各投与群の安全性及び忍容性。なお、パート B については、それぞれの患者集団で、各投与群 (Arm) の有効性、安全性及び忍容性。</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性：様々なジェノタイプ 1 HCV 患者集団を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの 12~18 週間併用投与後の SVR<sub>12</sub> 率は、PP 集団で 90~100%、FAS で 87~100%であった。PR による前治療が無反応の患者を除き、投与期間の 12 週間から 18 週間への延長又はリバビリンの併用は、高い SVR<sub>12</sub> 率を得るためには必要でないことが示唆された。PR による前治療が無反応の患者では、投与期間延長又はリバビリン併用が有効性に及ぼす影響を更に検討する必要がある。グラゾプレビルとエルバスビルの 8 週間併用投与後の SVR<sub>12</sub> 率は、未治療、ジェノタイプ 1a、C 型慢性肝炎患者 (Arm B1) では、83% (PP 集団) であったが、未治療、ジェノタイプ 1b、C 型慢性肝炎患者 (Arm C1、Arm C2) では、RBV の併用の有無にかかわらず共に 93% (PP 集団) であった。未治療、C 型慢性肝炎患者 (Arm A3) で、RBV 非併用、12 週間投与後の SVR<sub>12</sub> 率は 100% (PP 集団) であった。</li> <li>・ 薬剤耐性：①ジェノタイプ 1 では、試験全体の非奏効率は 5% 未満であり、グラゾプレビルの EC<sub>50</sub> が 5 倍を超える NS3 領域の RAVs は、ジェノタイプ 1 患者ではほとんどみられなかった (3 例、0.6%)。ベースライン時の NS3 領域の RAVs の存在と SVR<sub>24</sub> 率の低下には関連性がみられなかった。エルバスビルの EC<sub>50</sub> が 5 倍を超える NS5A 領域の RAVs は、ジェノタイプ 1 患者のベースライン時で 10% にみられた。ベースライン時、NS5A 領域の RAVs の存在は、ジェノタイプ 1a 患者では有効性の低下をもたらしたが、ジェノタイプ 1b 患者では有効性の低下はなかった。②ジェノタイプ 3 では、ベースライン時の NS3/4A 及び NS5A 領域の RAVs は、それぞれ 92% 及び 18% の患者にみられ、RAVs を有する患者の SVR<sub>12</sub> 率はいずれも 55% と低かった。</li> <li>・ 安全性及び忍容性：グラゾプレビルとエルバスビルのリバビリンとの併用又は非併用投与は、概して忍容性が良好であった。ジェノタイプ 1 患者で発現率が高かった有害事象 (発現率が全患者で 10% 以上) は、疲労、頭痛及び悪心であった。ジェノタイプ 3 患者で発現率が高かった有害事象 (発現率が全患者で 10% 以上) は、頭痛、上気道感染、悪心、不眠症、無力症、発疹、疲労及び偶発的過量投与であった。</li> </ul>

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

日本人の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした第 II / III 相試験<sup>4)</sup>

目的	パート1(第II相試験パート): グラゾプレビル 50mg 又は 100mg とエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する パート2 (第III相試験パート): パート1で選択した用量のグラゾプレビルとエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した際の SVR <sub>12</sub> 率、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	C 型慢性肝炎患者対象 パート1: 無作為化、多施設共同、二重盲検試験、並行群間 パート2: プラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検試験、並行群間 C 型代償性肝硬変患者対象 パート2: 非盲検非対照、多施設共同
対象	パート1: 日本人のジェノタイプ1 C 型慢性肝炎患者 63 例 パート2: 日本人のジェノタイプ1 C 型慢性肝炎患者 301 例、C 型代償性肝硬変患者 35 例
主な登録基準	20 歳以上 80 歳以下、ジェノタイプ1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者、HCV RNA 量が 5.0Log IU/mL (10 <sup>5</sup> IU/mL) 以上
試験方法	パート1: C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 50mg 又は 100mg とエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した。 パート2: 実薬群では、C 型慢性肝炎患者にパート1で選択した用量 100mg のグラゾプレビルとエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した。 プラセボ先行群では、C 型慢性肝炎患者にプラセボを 12 週間投与し、4 週間の経過観察期の後、さらにグラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した。 肝硬変群では、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg を C 型代償性肝硬変患者に 12 週間併用投与した。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目 :  <ul style="list-style-type: none"> <li>パート1: 安全性及び忍容性。</li> <li>パート2: SVR<sub>12</sub> 率、パート1で選択したグラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 併用投与時の安全性及び忍容性。</li> </ul> </li> <li>・ 副次評価項目 : ①グラゾプレビル 50mg 又は 100mg とエルバスビル 50mg を 12 週間併用投与した際の以下の時点での HCV RNA を検出せず又は検出かつ 15IU/mL (定量下限) 未満の持続陰性化率、②治療期 2 週 (Very early RVR)、治療期 4 週 (RVR)、投与終了時 (EOT)、投与終了後 4 週 (SVR<sub>4</sub>)、投与終了後 12 週 [SVR<sub>12</sub> (パート1のみ)]、投与終了後 24 週 (SVR<sub>24</sub>)</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>[パート 1]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・有効性：SVR<sub>12</sub>率はグラゾプレビル 50mg とエルバスビル 50mg 群で 100% (31/31 例)、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群で 96.8% (30/31 例) であり、いずれも高い有効性が確認された。SVR<sub>12</sub>を達成しなかったグラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群の 1 例は、投与終了後 12 週時点で再燃が認められた患者であった。治療期 2 週時点、治療期 4 週時点及び投与終了時点の TND 又は TD (u) で定義された HCV RNA 陰性化率は、グラゾプレビル 50mg とエルバスビル 50mg 群でそれぞれ 61.3% (19/31 例)、100% (31/31 例) 及び 100% (31/31 例)。グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群でそれぞれ 71.0% (22/31 例)、100% (31/31 例) 及び 100% (31/31 例) であった。投与終了後 4 週時点の、TND 又は TD (u) で定義された HCV RNA の持続陰性化率 SVR<sub>4</sub>率は、グラゾプレビル 50mg とエルバスビル 50mg 群及びグラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群で共に 100% (31/31 例) であり、SVR<sub>24</sub>率はグラゾプレビル 50mg とエルバスビル 50mg 群 100% (31/31 例)、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群で 96.8% (30/31 例) であった。</li><li>・安全性：副作用の発現率は、グラゾプレビル 50mg とエルバスビル 50mg 群で 32.3% (10/31 例) 及びグラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 群で 29.0% (9/31 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。</li></ul> <p>[パート 2]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・有効性：実薬群未治療患者での SVR<sub>12</sub>率 (95%信頼区間) は、96.6% (92.3, 98.9) であった。95%信頼区間の下限値は、基準値 75%より大きいことから、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg の併用投与の有効性が検証された。SVR<sub>12</sub>率は、肝硬変群でも 97.1% (34/35 例) と高く、C 型慢性肝炎患者を対象とした実薬群の結果 (96.5%、219/227 例) と同程度であった。また、SVR<sub>12</sub>を達成しなかった 9 例は、C 型慢性肝炎患者で再燃 5 例、中止 2 例、経過観察 12 週時の来院の直前の死亡 (因果関係なし) 1 例及び、肝硬変群で再燃 1 例であった。</li><li>・安全性：C 型慢性肝炎患者における副作用の発現率は、実薬群で 25.6% (58/227 例)、プラセボ先行群で 18.9% (14/74 例) であった。肝硬変患者における副作用の発現率は 37.1% (13/35 例) であった。重篤な副作用は実薬群の 2 例に認められた。プラセボ群及び肝硬変群では認められなかった。</li></ul>
----	--

### 2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1) 重度腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C-SURFER 試験）<sup>5)・6)</sup>

目的	外国人の重度腎臓機能障害を有する C 型肝炎患者を対象として、エルバスビル 50mg とグラゾプレビル 100mg を併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	無作為化、並行群間、多施設共同、プラセボ対照試験
対象	外国人のステージ 4 又は 5 の chronic kidney disease (CKD) を有する、ジェノタイプ 1 の C 型肝炎患者又は C 型肝炎代償性肝硬変患者 235 例
主な登録基準	18 歳以上、ジェノタイプ 1 の C 型肝炎患者又は C 型肝炎代償性肝硬変患者、HCV RNA 量が 4.0Log IU/mL (10 <sup>4</sup> IU/mL) 以上、CKD (eGFR ≤ 29mL/min/1.73m <sup>2</sup> 、血液透析を受けていない又は少なくとも 3 ヶ月以上血液透析を受けている) を有する患者
試験方法	ステージ 4 又は 5 の CKD を有する、ジェノタイプ 1 の C 型肝炎患者又は C 型肝炎代償性肝硬変患者約 220 例を組み入れ、そのうち 20% 以上は非血液透析患者であることとした。 また、C 型肝炎未治療の患者、インターフェロン (IFN) 不耐容の患者、IFN を含む前治療で再燃、無反応又は部分反応の患者を組み入れることとした。 患者は 1 : 1 の比で、実薬群又はプラセボ先行群に無作為割付けすることとした。 実薬群及びインテンシブ PK*群は、エルバスビル 50mg とグラゾプレビル 100mg を 12 週間併用投与した。プラセボ先行群は、プラセボを 12 週間投与した後、4 週間経過観察し、その後エルバスビル 50mg とグラゾプレビル 100mg を 12 週間併用投与した。 *インテンシブ PK : 集中的検体採取薬物動態サンプリングコホート
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目：実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR<sub>12</sub> 率及び安全性・忍容性</li> <li>・副次評価項目：①実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR<sub>24</sub> 率、②実薬群、インテンシブ PK 群及びプラセボ投与群での SVR<sub>4</sub> 率、③プラセボ先行群の実薬投与終了後の SVR<sub>12</sub> 率、④すべての投与群を併合した集団での実薬投与終了後 SVR<sub>12</sub> 率、⑤すべての投与群を対象として、エルバスビルとグラゾプレビルを併用投与した際の安全性及び忍容性、⑥エルバスビルとグラゾプレビルに対する耐性変異 (RAVs) の発現</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性：未治療又は既治療のジェノタイプ 1 患者での、エルバスビルとグラゾプレビルを 1 日 1 回 12 週間併用投与した後の SVR<sub>12</sub> 率 (95%信頼区間) は、99.1% (95.3, 100.0) であった。経過観察期 12 週時点で、1 例が治療非奏効 (再燃) となった。糖尿病、血液透析、ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b の各部分集団における SVR<sub>12</sub> 率は同程度であった。</li> <li>・耐性変異：エルバスビルとグラゾプレビルへの耐性を引き起こす既知の NS3 領域又は NS5A 領域の RAVs をベースライン時点で有する患者の割合は低かった。治療非奏効 (再燃) の 1 例は、ベースライン時点で NS5A 領域の L31M の RAVs を有しており、治療非奏効時点で NS3 領域の V107I、NS5A 領域の L31M 及び Y93H の RAVs が検出された。</li> <li>・安全性：副作用の発現頻度は、実薬群とプラセボ先行群のプラセボ投与期 (34.2% vs 34.5%) で類似していた。本試験の結果より、慢性腎臓病を有するジェノタイプ 1 の C 型肝炎患者又は C 型肝炎代償性肝硬変患者にエルバスビルとグラゾプレビルを 12 週間併用投与した際の安全性プロファイルは、許容範囲であることが示唆された。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

### 2) HIV/HCV 重複感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C-EDGE CO-INFECTION 試験) <sup>7)、8)</sup>

目的	外国人の HIV 重複感染、未治療ジェノタイプ 1、4 又は 6 の C 型肝炎患者を対象として、エルバスビル 50mg とグラゾプレビル 100mg 配合剤を併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	HIV に重複感染した C 型慢性肝炎患者 218 例
主な登録基準	18 歳以上、ジェノタイプ 1、4 又は 6 の C 型肝炎又は代償性肝硬変患者、HCV RNA 量が 4.0Log IU/mL (10 <sup>4</sup> IU/mL) 以上、インターフェロンの投与が不適格な患者を含む C 型肝炎未治療患者、スクリーニング時の CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/mm <sup>3</sup> を超える (ART 治療中の患者) 又は 500cells/mm <sup>3</sup> を超える (ART 未治療患者)、HIV RNA 量が 50,000 コピー/mL 未満の患者
試験方法	すべての患者にエルバスビル 50mg/グラゾプレビル 100mg 配合剤を 1 日 1 回 12 週間投与し、投与終了後に 24 週間の経過観察期を設定した。 テノホビル又はアバカビルのいずれかと、エムトリシタビン又はラミブジンのいずれかの 2 剤からなる NRTI (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) バックボーンとラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピピリンのいずれかの薬剤のみを使用することとした。また、代償性肝硬変の患者の割合は約 20% とした。
評価項目	・主要評価項目：SVR <sub>12</sub> 率、安全性及び忍容性 ・副次評価項目：SVR <sub>24</sub> 率
結果	・有効性：SVR <sub>12</sub> 率 (95%信頼区間) は、割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者から成る最大の解析対象集団 (Full analysis set : FAS) では 95.0% (91.2, 97.5)、補足的な解析対象集団である治験実施計画書に適合した Per protocol (PP) 集団では 96.7% (93.4, 98.7) であった。 SVR <sub>24</sub> 率は、FAS では 93.1% (203/218 例) で、PP 集団では 96.7% (203/210 例) であった。 ・安全性：HIV 重複感染の未治療ジェノタイプ 1、4 又は 6 の C 型肝炎患者 218 例を対象としたエルバスビル 50mg とグラゾプレビル 100mg 配合剤の 12 週間投与は、概して良好な忍容性を示した。また、有害事象に起因する治験薬の投与中止はなかった。副作用は 34.4% であり発現率が高かった副作用は疲労 (7.3%) 及び頭痛 (6.9%) であった。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

##### 1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験成績 <sup>4)</sup>

未治療又は前治療 [インターフェロン (IFN) を含む治療] のあるジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の C 型肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、エルバスビル及びグラゾプレビ

## V. 治療に関する項目

ルを12週間併用投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（C型慢性肝炎患者）及び非盲検非対照試験（C型代償性肝硬変患者）を実施した。

### ①有効性

投与終了12週間後のHCV RNA量が検出下限値未満の患者の割合（SVR<sub>12</sub>率）を以下の表に示す。

全体及び部分集団解析におけるSVR<sub>12</sub>率

背景因子			SVR <sub>12</sub> 率
未治療患者	全体		164/169 (97.0)
	代償性肝硬変 <sup>†</sup>	なし	144/149 (96.6)
		あり	20/20 (100)
	年齢	65歳未満	97/98 (99.0)
		65歳以上	67/71 (94.4)
	IFN適格性	適格	141/145 (97.2)
不適格		23/24 (95.8)	
前治療のある患者	全体		89/93 (95.7)
	代償性肝硬変 <sup>†</sup>	なし	75/78 (96.2)
		あり	14/15 (93.3)
	年齢	65歳未満	41/41 (100)
		65歳以上	48/52 (92.3)
	前治療に対する反応性	無効	31/33 (93.9)
		再燃	46/46 (100)
IFN不耐容		12/14 (85.7)	

例数 (%)

<sup>†</sup>肝硬変は、肝生検（F4）、慢性肝炎と肝硬変の判別式<sup>4)</sup> (>0) 又はフィブロスキャンの結果 (>12.5kPa) により判定

### ②安全性

副作用は293例中80例（27.3%）に認められた。主な副作用はALT増加17例（5.8%）、AST増加14例（4.8%）、頭痛7例（2.4%）、倦怠感6例（2.0%）、下痢6例（2.0%）、便秘5例（1.7%）、発疹5例（1.7%）であった。

## 2) 重度腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験成績<sup>5)、6)</sup>

### ①有効性

重度腎機能障害<sup>注)</sup>を有するジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、エルバスビル及びグラゾプレビルを12週間併用投与した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における、投与終了12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の患者の割合（SVR<sub>12</sub>率）は、99.1%（115/116例）であった。

注) eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害を伴う患者

### ②安全性

副作用は122例中42例（34.4%）に認められた。主な副作用は悪心14例（11.5%）、頭痛14例（11.5%）、疲労6例（4.9%）、無力症5例（4.1%）、不眠症5例（4.1%）であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

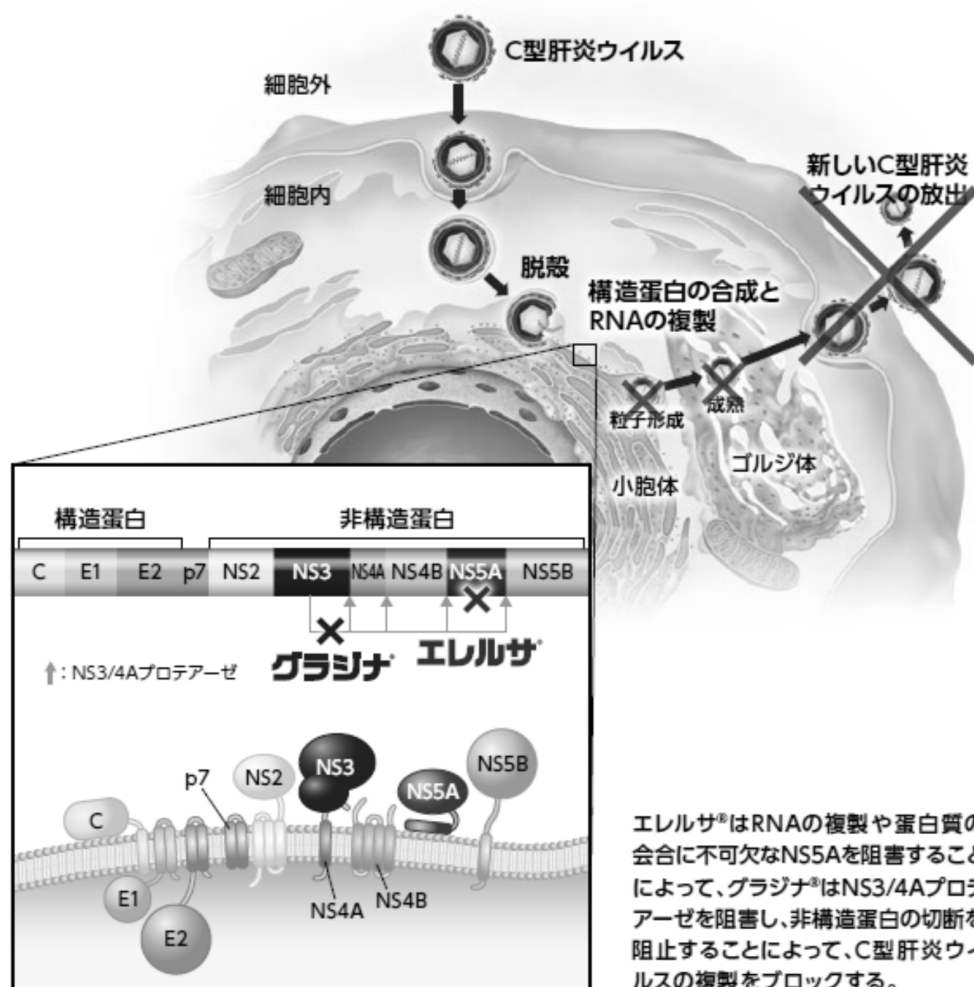
HCV NS5A 阻害剤：オムビタスビル、ダクラタスビル、レジパスビル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>9)</sup>

エルバスビルは HCV の NS5A に対する強力な阻害剤である。NS5A は HCV 複製に不可欠なウイルスのリン蛋白質である。NS5A はアポトーシス、細胞周期、自然免疫、膜合成など多くの細胞内プロセスに関与する多数の宿主蛋白質と相互作用しており、それらのプロセスを妨げることはウイルス複製に不利に働く。NS5A は酵素活性を示さないが、ウイルス RNA の合成及びウイルス蛋白質の会合にとっては不可欠である。





VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス活性

①HCV レプリコンを用いた複製阻害活性 (*in vitro*)<sup>9)、10)、11)</sup>

HCV NS5A の活性は測定できないため、サブゲノムレプリコン細胞株のパネルを用いた3日間のレプリコンアッセイによりエルバスビルの活性を評価した。HCV レプリコンアッセイにおいて、エルバスビルは HCV ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a、4、5 の完全長 HCV レプリコン細胞及びジェノタイプ 6 のキメラの HCV レプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.004、0.003、0.003、0.14、0.0003、0.001 及び 0.009nM であった。

また、40%正常ヒト血清存在下では、エルバスビルの活性に 10 倍程度の軽度シフトがみられた。

HCV ジェノタイプ 1~6 レプリコンに対するエルバスビルの活性

レプリコン	EC <sub>50</sub> ± SD <sup>a</sup> (nM)	EC <sub>90</sub> ± SD (nM)
1a_H77	0.004 ± 0.002	0.006 ± 0.002
1a_H77 (40%NHS)	0.040 ± 0.013	0.082 ± 0.027
1b_con1	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.004
2a_JFH1	0.003 ± 0.001	0.019 ± 0.010
2b_AB030907/JFH1 <sup>b</sup>	3.4 ± 2.6	11 ± 4.8
3a_NC009824/con1 <sup>c</sup>	0.030 ± 0.010	0.120 ± 0.060
3a_S52_GU814263	0.14 ± 0.09	0.49 ± 0.19
4a_DQ418782/con1 <sup>c</sup>	0.003 ± 0.001	0.016 ± 0.009
4a_ED43_GU814265	0.0003 ± 0.0001	0.0005 ± 0.0001
5a_SA13_AF064490/JFH1 <sup>b</sup>	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.002
6_DQ278892/JFH1 <sup>b</sup>	0.009 ± 0.006	0.017 ± 0.009
6d_D84263/JFH1 <sup>b</sup>	0.003 ± 0.002	0.008 ± 0.005

a 標準偏差 (SD) は 3 回以上の独立した実験から算出した。

b このレプリコンは JFH1 株の GT2b、GT5a、GT6 及び GT6d の NS5A 配列を有する。

c これらのレプリコンは con1 株の GT3a 及び GT4a の NS5A 配列を有する。

臨床分離株由来の HCV ジェノタイプ 1a、1b、2、3a、4、5 及び 6 のキメラレプリコン細胞におけるエルバスビルの複製阻害活性 (EC<sub>50</sub> 値の中央値) は、それぞれ 0.005、0.009、1.85、0.02、0.0007、0.0007 及び 0.016nM であった。

②グラゾプレビルとの併用試験 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

ジェノタイプ 1a レプリコン細胞を用い、エルバスビル及びグラゾプレビル (NS3/4A プロテアーゼ阻害薬) の併用による抗ウイルス活性を評価した。いずれの濃度の組合せにおいても細胞毒性は認められなかった。抗ウイルスデータの解析にはコンピュータソフトウェア MacSynergyTM II による自動解析を用いた。この解析では、HCV RNA 阻害率 (%) と TaqMan 解析から実験的に求めた直接閾値サイクル数 (Ct) を用いる統計法を用いた。MacSynergy 解析では、軽度ながら有意な相乗作用が 3 試験中 1 試験で認められ、他の 2 試験では相加的な抗ウイルス作用がみられた。この直接 Ct 解析により 3 試験を併合したところ、DAA 間での相互作用はほぼ相加的であった。両解析より、

## VI. 薬効薬理に関する項目

ほとんどの濃度でグラゾプレビル及びエルバスビルの併用による相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。

### エルバスビル及びグラゾプレビル併用による作用：MacSynergy 解析

併用薬物	対数容積、 相乗作用/拮抗作用、 CI95%	作用
グラゾプレビル+ エルバスビル	4.42/-0.03	軽度ながら有意な相乗作用
	0.5/-0.45	相加作用
	0.66/-0.24	相加作用

エルバスビル及びグラゾプレビル併用時の耐性抑制作用を評価した。各薬物を単独又は薬物併用した場合、EC<sub>90</sub>値の倍数が大きくなるに伴い、耐性コロニー数の減少（播種細胞数を100%として算出）が認められた。グラゾプレビル又はエルバスビルが単独で耐性コロニーの発現を抑制するためには、それぞれEC<sub>90</sub>値の100倍及び1000倍濃度を必要とした。併用時には、各化合物はそれぞれEC<sub>90</sub>値の10倍濃度で耐性コロニーの出現を抑制した。

### グラゾプレビル及びエルバスビルによる耐性コロニー選択（播種細胞数の%）：

#### ジェノタイプ1aレプリコン細胞

	エルバスビル EC <sub>90</sub> 値の倍数 <sup>a</sup>					
		0倍	1倍	3倍	10倍	30倍
グラゾプレビル <sup>a</sup> EC <sub>90</sub> 値の倍数	0倍	(100 <sup>b</sup> )	TMTC <sup>c</sup>	293 (0.15)	181 (0.09)	144 (0.072)
	1倍	TMTC	435 (0.22)	179 (0.09)	82 (0.04)	39 (0.02)
	3倍	~1000 (~0.5)	255 (0.12)	83 (0.042)	9 (0.0045)	1 (0.0020)
	10倍	120 (0.06)	38 (0.019)	9 (0.0045)	1 (0.0005)	0

グラゾプレビル EC<sub>90</sub> 値=1.5nM、エルバスビル EC<sub>90</sub> 値=6pM

a 各濃度について2×10<sup>5</sup>個の細胞を播種した培養皿を3~4枚使用

b 薬物無添加時を100%とした。

c コロニー過多のため計測不可 (Too Many To Count ; TMTC) : 細胞継代により定量不可

## 2) 薬剤耐性

### ①NS5A 耐性変異 (RAVs) に対する活性変化：レプリコンアッセイ (*in vitro*)<sup>9)</sup>

HCV レプリコン細胞をエルバスビル存在下で培養したところ、HCV ジェノタイプ 1a では NS5A 領域の M28A/T、Q30D/E/H/K/R、L31M/V、H58D 及び Y93C/H/N の変異によりエルバスビルの活性が 1/6 から 1/2000 に減弱した。ジェノタイプ 1b では NS5A 領域の L28M、L31F 及び Y93H の変異によりエルバスビルの活性が 1/2 から 1/17 に減弱した。

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ 1a、ジェノタイプ 1b の耐性変異に対するエルバスビルの活性

レプリコン	EC <sub>50</sub> ±SD (nM)	倍率変化 (vs. WT)	EC <sub>90</sub> ±SD (nM)	倍率変化 (vs. WT)
<b>1a_H77 (WT)</b>	0.004±0.002	1	0.006±0.002	1
1a M28V	0.008±0.002	2	0.013±0.007	2.2
1a Q30D	3.7±1.7	925	8±3.5	1333
1a Q30E	0.1±0.07	25	0.15±0.03	25
1a Q30H	0.03±0.002	7.5	0.2±0.09	33.3
1a Q30K	0.006±0.003	1.5	0.059±0.014	9.8
1a Q30R	0.5±0.5	125	2.5±1.6	417
1a L31F	0.08±0.04	20	0.6±0.4	100
1a L31M	0.002±0.001	0.5	0.009±0.004	1.5
1a L31V	0.5±0.3	125	1.0±0.6	167
1a Y93C	0.2±0.07	50	1.1±0.3	183
1a Y93H	2.4±1.3	600	28±26	4667
1a Y93N	8	2000	18	3000
1a Q30D/Y93N	180	45000	371	61833
<b>1b con1 (WT)</b>	0.003±0.001	1	0.006±0.004	1
1b L28M	0.006±0.003	2	0.02±0.006	3.3
1b L28V	0.004±0.001	1.3	0.01±0.004	1.7
1b R30Q	0.009±0.003	3	0.02±0.007	3.3
1b L31F	0.05±0.02	16.7	0.2	33.3
1b L31V	0.01±0.01	3.3	0.07±0.03	11.7
1b Q62E	0.007	2.3	0.012	2
1b L31V/Q62E	0.01	3.3	0.03	5
1b Y93C	0.005±0.001	1.7	0.01±0.002	1.7
1b Y93H	0.05±0.03	16.7	0.4±0.2	66.7
1b Q62E/Y93H	0.04	13.3	0.2	33.3

②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における耐性変異<sup>4)</sup>

エルバスビル及びグラズプレビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、ベースライン時の NS5A 領域の耐性変異測定の結果、18.1% (58/321 例) の患者で評価対象のアミノ酸部位に 1 つ以上の変異が確認された。NS5A 領域で最も頻度が高かったベースライン耐性変異は Y93 位の変異であり、13.7% (44/321 例 : 44 例中、Y93H が 22 例、Y93Y/H が 20 例、Y93Y/C が 2 例) で検出された。これらの変異はレプリコンアッセイの結果、エルバスビルへの 5 倍を超える感受性低下が示された耐性変異である。Y93 位の変異が検出された 44 例中ジェノタイプ 1a 患者は 1 例のみであった。

③薬剤耐性 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)<sup>4)</sup>

エルバスビル及びグラズプレビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、ベースライン時に、評価対象とした NS5A 領域の耐性変異が検出された 58 例、及び検出されなかった 263 例各々において、SVR<sub>12</sub>を達成した患者は順に 93.1% (54/58 例)、98.9% (260/263 例) であった。NS5A 領域で頻度が最も高かった Y93 変異を有する群の SVR<sub>12</sub>率は 93% (41/44 例) であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

HCV ジェノタイプ 1a の患者 5 例は、ベースライン時に検出された NS5A 領域の耐性変異の有無にかかわらず、全例 SVR<sub>12</sub> を達成した。

ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者では投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者での SVR<sub>12</sub> 率はそれぞれ 92.9% (52/56 例) 及び 98.8% (257/260 例) であった。

治療非奏効かつ配列情報を得られた患者 (7 例) の耐性変異を解析した。NS5A 領域の耐性変異は、治療非奏効となった 7 例全例で検出された。治療非奏効となった患者は全例ジェノタイプ 1b であり、NS5A 領域の耐性変異として Y93H (7 例) 及び L31M (4 例) がみられた。

NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性 (SVR<sub>12</sub>) への影響

集団	SVR <sub>12</sub> (%)		
	耐性解析集団での有効性	NS5A 領域の耐性変異無し	NS5A 領域の耐性変異有り
全体	314/321 (97.8%)	260/263 (98.9%)	54/58 (93.1%)
<b>ジェノタイプ</b>			
GT1a	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)	2/2 (100.0%)
GT1b	309/316 (97.8%)	257/260 (98.8%)	52/56 (92.9%)
<b>前治療歴</b>			
未治療	196/198 (99.0%)	165/166 (99.4%)	31/32 (96.9%)
不耐容	18/20 (90.0%)	16/17 (94.1%)	2/3 (66.7%)
再燃	49/50 (98.0%)	40/40 (100.0%)	9/10 (90.0%)
ブレイクスルー	11/11 (100.0%)	9/9 (100.0%)	2/2 (100.0%)
部分反応	16/17 (94.1%)	11/11 (100.0%)	5/6 (83.3%)
無反応	24/25 (96.0%)	19/20 (95.0%)	5/5 (100.0%)
<b>肝硬変ステージ</b>			
非肝硬変	280/286 (97.9%)	236/238 (99.2%)	44/48 (91.7%)
肝硬変	34/35 (97.1%)	24/25 (96.0%)	10/10 (100.0%)
<b>グラゾプレビルの用量</b>			
50mg	31/31 (100.0%)	27/27 (100.0%)	4/4 (100.0%)
100mg	283/290 (97.6%)	233/236 (98.7%)	50/54 (92.6%)

SVR<sub>12</sub> (%) = SVR<sub>12</sub> を達成した患者数/該当するすべての患者数

### ④薬剤耐性 (海外第 II/III 相試験の併合解析、未治療例の耐性変異)<sup>13)</sup>

エルバスビル及びグラゾプレビルの併用並びに両剤にリバビリンを併用した海外第 II/III 相試験の併合解析では、未治療 (ペグインターフェロン及びリバビリンによる 2 剤併用療法又は HCV プロテアーゼ阻害剤を追加した 3 剤併用療法) のジェノタイプ 1a 患者の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者において、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異 (エルバスビルへの感受性低下が 5 倍を超える変異) が検出された患者での SVR<sub>12</sub> 率は 55.2% (16/29 例)、NS5A 領域の耐性変異が検出されなかった患者では 98.48% (432/439 例) であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

未治療のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者において、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者での SVR<sub>12</sub> 率はそれぞれ 97.4% (38/39 例) 及び 98.8% (239/242 例) であった。

未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化 (HCV RNA < LLoQ) (SVR<sub>12</sub>) を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン耐性変異 (RAVs) の有無別の解析—NS5A 領域の耐性解析対象集団 (ジェノタイプ 1 患者)

患者背景	NS5A 領域の耐性変異無し		NS5A 領域の耐性変異有り (エルバスビルの感受性低下が 5 倍を超えない変異)		NS5A 領域の耐性変異有り (エルバスビルの感受性低下が 5 倍を超えた変異)		合計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>全体</b>	684	674 (98.5)	24	21 (87.5)	67	53 (79.1)	775	748 (96.5)
<b>HCV ジェノタイプ</b>								
1a	439	432 (98.4)	23	20 (87.0)	29	16 (55.2)	491	468 (95.3)
1b	242	239 (98.8)	1	1 (100.0)	38	37 (97.4)	281	277 (98.6)
1-Other	3	3 (100.0)	0	0	0	0	3	3 (100.0)
<b>肝硬変ステージ</b>								
非肝硬変	543	534 (98.3)	19	16 (84.2)	54	43 (79.6)	616	593 (96.3)
肝硬変	141	140 (99.3)	5	5 (100.0)	13	10 (76.9)	159	155 (97.5)
<b>IL28B 遺伝子多型</b>								
メジャー (CC)	209	208 (99.5)	9	9 (100.0)	20	12 (60.0)	238	229 (96.2)
マイナー (Non-CC)	473	464 (98.1)	15	12 (80.0)	47	41 (87.2)	535	517 (96.6)
不明	2	2 (100.0)	0	0	0	0	2	2 (100.0)
<b>HCV RNA 量</b>								
<=2,000,000IU/mL	387	381 (98.4)	14	13 (92.9)	34	30 (88.2)	435	424 (97.5)
>2,000,000IU/mL	297	293 (98.7)	10	8 (80.0)	33	23 (69.7)	340	324 (95.3)
<b>HIV 感染</b>								
HCV 感染のみ	464	459 (98.9)	16	15 (93.8)	56	44 (78.6)	536	518 (96.6)
HCV/HIV 共感染	220	215 (97.7)	8	6 (75.0)	11	9 (81.8)	239	230 (96.2)
<b>治療法</b>								
GZR+EBR	584	576 (98.6)	22	19 (86.4)	54	44 (81.5)	660	639 (96.8)
GZR+EBR+RBV	100	98 (98.0)	2	2 (100.0)	13	9 (69.2)	115	109 (94.8)

N=NS5A 領域のベースライン時、HCV ジェノタイプ 1 の耐性解析対象集団

n (%) = 経過観察期 12 週の来院時で HCV RNA が検出せず (TND) もしくは、検出かつ定量下限未満 (TD (u)) の患者数とその割合 [ (n/N) ×100 として算出]

HCV RNA の欠測値は、前の来院及び後の来院の両方で TND 又は TD (u) であった場合、TND 又は TD (u) とする。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤薬剤耐性（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析、既治療例の耐性変異）<sup>13)</sup>

エルバスビル及びグラゾプレビル併用並びに両剤にリバビリンを併用した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析では、既治療（ペグインターフェロン及びリバビリンによる2剤併用療法又はHCVプロテアーゼ阻害剤を追加した3剤併用療法）のHCVジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変では、投与開始前にNS5A領域の耐性変異（エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える変異）が検出された患者でのSVR<sub>12</sub>率は50.0%（13/26例）、NS5A領域の耐性変異が検出されなかった患者では98.6%（291/295例）であった。

既治療のジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者では、投与開始前にNS5A領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者でのSVR<sub>12</sub>率はそれぞれ86.1%（31/36例）及び100%（223/223例）であった。

既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点のHCV RNA持続陰性化（HCV RNA<LLoQ）（SVR<sub>12</sub>）を達成した患者の割合の部分集団及びNS5A領域のベースライン耐性変異（RAVs）の有無別の解析—NS5A領域の耐性解析対象集団（ジェノタイプ1患者）

患者背景	NS5A領域の耐性変異無し		NS5A領域の耐性変異有り (エルバスビルの感受性低下が5倍を超えない変異)		NS5A領域の耐性変異有り (エルバスビルの感受性低下が5倍を超えた変異)		合計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>全体</b>	518	514 (99.2)	13	13 (100.0)	63	45 (71.4)	594	572 (96.3)
<b>HCV ジェノタイプ</b>								
1a	295	291 (98.6)	13	13 (100.0)	26	13 (50.0)	334	317 (94.9)
1b	223	223 (100.0)	0	0	36	31 (86.1)	259	254 (98.1)
1-Other	0	0	0	0	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
<b>肝硬変ステージ</b>								
非肝硬変	334	331 (99.1)	11	11 (100.0)	40	30 (75.0)	385	372 (96.6)
肝硬変	184	183 (99.5)	2	2 (100.0)	23	15 (65.2)	209	200 (95.7)
<b>IL28B 遺伝子多型</b>								
メジャー (CC)	73	73 (100.0)	0	0	13	11 (84.6)	86	84 (97.7)
マイナー (Non-CC)	444	440 (99.1)	13	13 (100.0)	48	32 (66.7)	505	485 (96.0)
不明	1	1 (100.0)	0	0	2	2 (100.0)	3	3 (100.0)
<b>HCV RNA 量</b>								
≤2,000,000IU/mL	236	235 (99.6)	4	4 (100.0)	25	19 (76.0)	265	258 (97.4)
>2,000,000IU/mL	282	279 (98.9)	9	9 (100.0)	38	26 (68.4)	329	314 (95.4)
<b>HIV 感染</b>								
HCV感染のみ	504	500 (99.2)	12	12 (100.0)	61	44 (72.1)	577	556 (96.4)
HCV/HIV共感染	14	14 (100.0)	1	1 (100.0)	2	1 (50.0)	17	16 (94.1)

VI. 薬効薬理に関する項目

前治療法歴								
前 PR 失敗	446	443 (99.3)	10	10 (100.0)	57	42 (73.7)	513	495 (96.5)
前 DAA 法失敗	71	70 (98.6)	3	3 (100.0)	5	3 (60.0)	79	76 (96.2)
その他	1	1 (100.0)	0	0	1	0	2	1 (50.0)
前治療に対する反応								
無反応	254	251 (98.8)	5	5 (100.0)	27	18 (66.7)	286	274 (95.8)
無効	14	14 (100.0)	2	2 (100.0)	0	0	16	16 (100.0)
部分反応	66	66 (100.0)	2	2 (100.0)	11	7 (63.6)	79	75 (94.9)
ブレイクスルー	20	20 (100.0)	1	1 (100.0)	3	1 (33.3)	24	22 (91.7)
再燃	150	149 (99.3)	3	3 (100.0)	21	19 (90.5)	174	171 (98.3)
その他	14	14 (100.0)	0	0	1	0	15	14 (93.3)
治療法								
GZR+EBR (12 週間)	127	125 (98.4)	4	4 (100.0)	15	8 (53.3)	146	137 (93.8)
GZR+EBR+RBV (12 週間)	174	172 (98.9)	6	6 (100.0)	18	12 (66.7)	198	190 (96.0)
GZR+EBR (16/18 週間)	108	108 (100.0)	1	1 (100.0)	17	12 (70.6)	126	121 (96.0)
GZR+EBR+RBV (16/18 週間)	109	109 (100.0)	2	2 (100.0)	13	13 (100.0)	124	124 (100.0)

N=NS5A 領域のベースライン時、HCV ジェノタイプ 1 の耐性解析対象集団

n (%) = 経過観察期 12 週の来院時で HCV RNA が検出せず (TND) 又は、検出かつ定量下限未満 (TD (u)) の患者数とその割合 [ (n/N) の割合下として算出]

HCV RNA の欠測値は、前の来院及び後の来院の両方で TND 又は TD (u) であった場合、TND 又は TD (u) とする。

3) 交差耐性

①一過性導入ウイルスアッセイを用いた NS5A 領域の変異に対するエルバスビルの活性 (*in vitro*)<sup>9)</sup>  
HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞系での *in vitro* 交差耐性試験において、他の NS5A 阻害薬に耐性を示すジェノタイプ 1a では M28V 及び Q30L の、ジェノタイプ 1b では L28M/V、R30Q、L31V 及び Y93C の NS5A 領域の変異に対し、エルバスビルの活性がみられた。

ジェノタイプ 1a NS5A 耐性変異 (RAVs) に対するエルバスビルの活性：

一過性導入ウイルスアッセイ

変異	EC <sub>50</sub> ±SD (nM) <sup>a</sup>	倍率変化 (vs. WT)	相対的フィットネス <sup>b</sup>
WT	0.007±0.004	1	1
M28A	0.427±0.22	61	0.16
M28G	500±54	71429	0.17
M28T	0.108±0.03	15	0.78
M28V	0.01±0.01	1	1.03
Q30D	NT	NT	不適応

VI. 薬効薬理に関する項目

Q30E	0.394±0.02	56	0.85
Q30G	0.067	10	0.85
Q30H	0.044±0.03	6	1.3
Q30K	0.432±0.13	62	0.81
Q30L	0.006±0.002	1	0.17
Q30R	0.114±0.009	16	0.80
L31F	0.67±0.38	96	0.8
L31M	0.07±0.03	10	1.5
L31V	0.43±0.13	61	0.85
H58D	0.041±0.02	6	0.86
R81M	0.005±0.005	1	1.28
R81S	0.005±0.004	1	0.44
R81W	0.008±0.005	1	0.66
A92P	0.008±0.003	1	0.75
Y93C	0.08±0.004	11	0.3
Y93F	0.012±0.012	2	0.45
Y93H	1.54±0.78	220	0.2
Y93N	6.5±1.25	929	0.5
M28A_Q30H	10±1	1429	0.40
M28T_Q30H	16±1	2286	0.70
Q30H_L31V	10±1	1429	1.10
Q30R_L31F	39±2	5571	0.93
Q30R_L31V	50±10	7143	1.1
Q30R_A92P	0.2±0.14	29	0.53
L31V_Y93H	272±115	38857	0.50
L31V_Y93N	375±145	53571	0.51
K24T_M28T_Q30R	49	7000	1.15
K24Q_M28T_L31M	0.06	9	0.41
K24M_Q30R_R81M	0.48±0.01	69	1.0
M28A_Q30H_L31V	154±7	22000	0.25
M28T_Q30H_L31V	392±34	56000	0.16
M28T_Q30R_L31V	624±97	89143	0.69
M28V_Q30H_L31V	17±5	2429	0.83
M28T_Q30R_L31V_Y93H	5000	714286	0.22

a 平均値 (N=1~3)

b フィットネスの範囲 : ≤0.02=不適応、0.03~0.5=中程度、>0.5=適応

NT=ウイルスが不適応のため試験を行わず、SD=標準偏差



VI. 薬効薬理に関する項目

②NS5A 領域、NS3 領域の耐性変異 (RAVs) に対する他剤との活性の比較 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

NS5A 阻害薬でみられる NS5A 領域の耐性変異はエルバスビルの活性を減弱させる可能性がある。また、エルバスビルの活性を減弱させる NS5A 領域の耐性変異は、他の NS5A 阻害薬の活性を減弱させる可能性がある。

NS3/4A 阻害薬でみられる一連の耐性変異に対して、エルバスビルの阻害活性に影響はみられなかった。

ジェノタイプ 1a NS5A 耐性変異 (RAVs) に対する HCV NS5A 阻害薬の活性：  
一過性導入ウイルスアッセイ

変異	エルバスビル		レジパスビル		オムビタスビル	
	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>a</sup> (nM)	倍率変化	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>a</sup> (nM)	倍率変化	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>a</sup> (nM)	倍率変化
WT	0.013±0.008	1.0	0.068±0.03	1.0	0.12±0.08	1.0
M28A	0.49±0.25	38.7	17.4±8.1	257.1	40.3±24.0	330.3
M28T	0.21±0.08	16.9	2.0±0.3	30.2	210.5±60.1	1723.8
M28V	0.019±0.009	1.5	0.04±0.02	0.6	6.7±3.3	55.0
Q30E	0.52±0.09	41.1	65.0±8.0	962.2	41.0±13.1	335.8
Q30H	0.05±0.02	3.6	6.9±2.5	101.9	1.0±0.1	7.9
Q30K	0.47±0.5	37.3	32.3±10.9	478.1	21.3±12.3	178
Q30L	0.006±0.002	0.5	0.7±0.2	10.3	0.1*	0.8*
Q30R	0.23±0.12	18.2	9.5±2.1	140.6	80.5±17.7	659.2
L31M	0.12±0.03	9.4	10.1±4.3	149.5	0.3±0.2	2.1
L31V	0.82±0.5	65.4	18.7±8.1	276.3	5.9±4.2	48.0
H58D	0.07±0.01	5.8	25.7±13.3	379.9	15.1±10.0	123.7
H58P	0.012±0.004	1.0	0.1±0.01	1.4	0.12±0.03	1.0
Y93C	0.19±0.09	14.9	18.0±1.0	266.4	76.0±20.9	622.4
Y93N	6.8±2.3	538.9	342.3±89.8	5067.4	1421±689	11637.0
Y93H	3.3±1.8	258.8	98.0±48.4	1450.7	1138.0±332.3	9319.4

\* N=1

a 平均値±標準偏差 (SD) (N≥3)

WT=野生型、野生型からの倍率変化

ジェノタイプ 1b NS5A 耐性変異 (RAVs) に対する HCV NS5A 阻害薬の活性

レプリコン	エルバスビル		レジパスビル		オムビタスビル	
	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>b</sup> (nM)	倍率変化 <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>b</sup> (nM)	倍率変化 <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> ±SD <sup>b</sup> (nM)	倍率変化 <sup>a</sup>
<b>GT1b_Con1 (WT)</b>	0.001±0.001	1.0	0.0004±0.0003	1.0	0.001±0.001	1.0
L31I	0.0011±0.0004	1.1	0.052±0.012	130	0.003±0.002	3
L31M	0.007±0.007	7.0	0.03±0.01	75	0.006±0.001	6
L31V	0.013±0.007	13	0.95±0.87	2375	0.71±0.37	710

a WT に対する倍率変化

b 平均値±標準偏差 (SD) (N≥3)

結果は 3 回以上の独立した測定による。太字フォントは後続の変異を組み込んだ WT 配列を示す。

WT=野生型

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ1 NS3 耐性変異 (RAVs) に対する HCV NS5A 阻害薬の活性

レプリコン	エルバスビル		レジパスビル		オムビタスビル	
	EC <sub>50</sub> ±SD (nM)	倍率 変化	EC <sub>50</sub> ±SD (nM)	倍率 変化	EC <sub>50</sub> ±SD (nM)	倍率 変化
<b>GT1a_H77S (WT)</b>	0.001±0.001	1.0	0.02±0.01	1.0	0.04±0.04	1.0
V36A <sup>c,d</sup>	0.001±0.0003	1.0	0.007±0.004	0.4	0.02±0.01	0.5
T54S <sup>c,d</sup>	0.001±0.001	1.3	0.02±0.01	1.0	0.04±0.032	1.0
V55I	0.002±0.001	2.0	0.02±0.008	1.0	0.03±0.02	0.8
Y56H	0.001±0.001	1.0	0.01±0.01	0.5	0.03±0.02	0.8
Q80K <sup>a</sup>	0.001±0.0003	1.0	0.01±0.01	0.5	0.02±0.01	0.5
S122R <sup>a,d</sup>	0.001±0.001	1.0	0.01±0.01	0.5	0.02±0.01	0.5
I132V <sup>T</sup>	0.006±0.003	0.5	0.054±0.025	0.8	0.12±0.096	0.9
R155K <sup>a,b,c,d,e</sup>	0.0004±0.0004	0.4	0.01±0.004	0.5	0.003±0.002	0.1
A156S <sup>c,d</sup>	0.001±0.0004	1.0	0.01±0.01	0.5	0.02±0.02	0.5
D168A <sup>a,b,d</sup>	0.0001±0.0001	0.2	0.004±0.005	0.2	0.003±0.0001	0.1
D168E <sup>a,b,e,f</sup>	0.0002±0.0001	0.3	0.01±0.003	0.5	0.01±0.004	0.3
D168N <sup>c</sup>	0.0003±0.0003	0.4	0.01±0.003	0.5	0.002±0.001	0.1
D168Y <sup>e</sup>	0.001±0.001	1.0	0.01±0.002	0.5	0.01±0.004	0.3
I170T <sup>c,e</sup>	0.0004±0.0002	0.3	0.01±0.002	0.5	0.02±0.01	0.5
<b>GT1b_Con1 (WT)</b>	0.001±0.001	1.0	0.0004±0.0003	1.0	0.001±0.001	1.0
V36A <sup>c,d</sup>	0.001±0.001	1.0	0.0004±0.0001	1.0	0.001±0.001	1.0
T54S <sup>c,d</sup>	0.001±0.001	1.0	0.0004±0.0002	1.0	0.001±0.001	1.0
V55A <sup>c</sup>	0.001±0.001	1.0	0.001±0.0003	2.5	0.002±0.001	2.0
Y56H	0.0003±0.0002	0.4	0.0003±0.0001	0.8	0.001±0.0003	1.0
Q80R	0.001±0.0004	1.0	0.001±0.0004	2.5	0.001±0.001	1.0
A156T <sup>c,d</sup>	0.001±0.001	1.0	0.001±0.0001	2.5	0.001±0.001	1.0
D168A <sup>a,b,d,e,f,g</sup>	0.001±0.001	1.0	0.001±0.0002	2.5	0.001±0.001	1.0
D168E <sup>c,e,f,h</sup>	0.001±0.001	1.0	0.0004±0.0004	1.0	0.001±0.001	1.0
D168N <sup>c</sup>	0.0003±0.0001	0.3	0.0004±0.0002	1.0	0.001±0.001	1.0
D168V <sup>a,d,e,f,g,h</sup>	0.001±0.001	1.0	0.001±0.001	2.5	0.001±0.001	1.0
V170A <sup>a,c,d</sup>	0.001±0.001	1.0	0.001±0.001	2.5	0.001±0.001	1.0

a シメプレビルの臨床試験で同定された RAV

b グラゾプレビルの第 II 相臨床試験で同定された RAV

c ボセプレビルの臨床試験で同定された RAV

d テラプレビルの臨床試験で同定された RAV

e アスナプレビルの臨床試験で同定された RAV

f ファルダプレビルの臨床試験で同定された RAV

g バニプレビルの臨床試験で同定された RAV

h ソバプレビルの臨床試験で同定された RAV

T=GT1a 一過性導入ウイルスアッセイでの検討により I132V に対する活性を推定。

WT=野生型、野生型に対する倍率変化

3 回以上の独立した測定による結果 (EC<sub>50</sub>±標準偏差)。太字フォントは後続の変異を組み込んだ WT 配列を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) 法により測定した。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与 (エルバスビル単独投与)<sup>1)</sup>

日本人健康成人 (男性) にエルバスビル 50mg を単回経口投与した際、血漿中エルバスビル濃度は投与後 4.0 時間 ( $T_{max}$ ) で  $C_{max}$  に到達し、その後約 18 時間 ( $t_{1/2}$  の幾何平均) で減少した。

日本人健康成人にエルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの  
血漿中薬物動態の要約統計量

薬物動態パラメータ	エルバスビル 10mg	エルバスビル 50mg	エルバスビル 100mg
例数	6	5	5
$AUC_{0-24hr}^{\dagger}$ (nM·hr)	401.06 (310.70, 517.69)	2118.42 (1609.93, 2787.50)	3207.21 (2437.38, 4220.19)
$C_{max}^{\dagger}$ (nM)	36.41 (28.31, 46.84)	189.60 (144.17, 249.34)	286.92 (218.17, 377.33)
$T_{max}^{\ddagger}$ (hr)	2.51 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)
$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	16.99 (4.73)	18.07 (7.94)	18.27 (9.85)

<sup>†</sup> 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び 95% 信頼区間の逆変換値

<sup>‡</sup> 中央値 (範囲)

<sup>§</sup> 幾何平均及び CV (%)

#### 注意：承認された用法及び用量

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復経口投与（エルバスビル単独投与）<sup>1)</sup>

日本人健康成人（男性）にエルバスビル 50mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中エルバスビル濃度は投与後 3.5 時間（ $T_{max}$ ）で  $C_{max}$  に到達し、その後約 18 時間（ $t_{1/2}$  の幾何平均）で減少した。

日本人健康成人にエルバスビル 50mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独		
	例数	幾何平均	95%CI
$AUC_{0-24hr}^{\ddagger}$ (nM·hr)	6	2165.74	(1514.32, 3097.38)
$C_{max}^{\ddagger}$ (nM)	6	180.31	(122.76, 264.84)
$T_{max}^{\ddagger}$ (hr)	6	3.50	(2.00, 4.00)
$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	6	18.52	(6.97)

CI：信頼区間、CV：変動係数

† 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値（範囲）

§ 幾何平均及び CV（%）

**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

3) 反復経口投与（グラゾプレビル併用投与）<sup>15)</sup>

日本人 C 型慢性肝炎非肝硬変患者にエルバスビル 50mg 及びグラゾプレビル 100mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口併用投与した際、定常状態（投与 4 週）におけるエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータを下表に示す。 $AUC_{0-24h}$  は、 $2.48\mu M \cdot hr$  であった。

日本人 C 型慢性肝炎非肝硬変患者にエルバスビル 50mg 及びグラゾプレビル 100mg を  
1 日 1 回 12 週間反復経口併用投与した際、定常状態（投与 4 週）における  
エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	$AUC_{0-24hr}$ ( $\mu M \cdot hr$ )	$C_{max}$ ( $\mu M$ )	$T_{max}$ (hr)	$C_{trough}$ (nM)
エルバスビル 50mg+ グラゾプレビル 100mg	15 <sup>†</sup>	2.48 (1.88, 3.29)	0.20 (0.15, 0.26)	3.95 <sup>‡</sup> (1.97, 5.98)	60.89 (43.31, 85.59)

幾何平均（95%信頼区間）

†  $AUC_{0-24hr}$  及び  $C_{trough}$  は 14 例、‡ 中央値（範囲）

**(3) 中毒域**

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>16)</sup>

日本人健康成人にエルバスビル 50mg 及びグラゾプレビル 100mg を単回併用経口投与した際、空腹時投与と食後投与のエルバスビルの血漿中 AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> は類似していた[1.02 倍及び 0.99 倍(食後/空腹時)]。

日本人健康成人にグラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を空腹時及び標準的朝食摂取後に併用単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較

薬物動態パラメータ	エルバスビル 空腹時			エルバスビル 食後			食後/空腹時	
	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (nM・hr)	30	2287.79	(1945.55, 2690.23)	30	2332.37	(2090.94, 2601.69)	1.02	(0.91, 1.14)
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (nM)	30	120.62	(101.03, 144.02)	30	119.54	(106.70, 133.93)	0.99	(0.87, 1.13)
T <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (hr)	30	4.00	(2.50, 4.00)	30	4.00	(2.00, 6.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)	30	18.33	(10.17)	30	18.16	(9.77)	—	—

CV：変動係数、CI：信頼区間

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均から計算した幾何平均(比)及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値(範囲)

§ 幾何平均及び CV (%)

2) 併用薬の影響(外国人データ)<sup>17)~33)</sup>

本剤との臨床薬物間相互作用試験で認められたエルバスビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響について下表に示す。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

エルバスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	エルバスビルの1回用量及び用法	例数併用/単独	エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>24hr</sub>
抗真菌薬						
ケトコナゾール(経口) <sup>†, 17)</sup>	400mg QD 反復	50mg 単回	6/7	1.80 (1.41, 2.29)	1.29 (1.00, 1.66)	1.89 (1.37, 2.60)
抗抗酸菌薬						
リファンピシン <sup>18)</sup>	600mg, IV 単回	50mg 単回	13/14	1.22 (1.06, 1.40)	1.41 (1.18, 1.68)	1.31 (1.12, 1.53)
	600mg, PO 単回	50mg 単回	13/14	1.17 (0.98, 1.39)	1.29 (1.06, 1.58)	1.21 (1.03, 1.43)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

抗 HCV ウイルス薬						
グラゾプレビル <sup>19)</sup>	200mg QD 反復	20mg QD 反復	10/10	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
HIV プロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	300/100mg QD 反復	50mg QD 反復	8/10	4.76 (4.07, 5.56)	4.15 (3.46, 4.97)	6.45 (5.51, 7.54)
ダルナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	600/100mg BID 反復	50mg QD 反復	8/10	1.66 (1.35, 2.05)	1.67 (1.36, 2.05)	1.82 (1.39, 2.39)
ロピナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	400/100mg BID 反復	50mg QD 反復	9/10	3.71 (3.05, 4.53)	2.87 (2.29, 3.58)	4.58 (3.72, 5.64)
HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル <sup>21)</sup>	50mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	12/12	0.98 (0.93, 1.04)	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.03)
ラルテグラビル <sup>22)</sup>	400mg 単回	50mg 単回	10/10	0.81 (0.57, 1.17)	0.89 (0.61, 1.29)	0.80 (0.55, 1.16)
HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ <sup>22)</sup>	600mg QD 反復	50mg QD 反復	7/10	0.46 (0.36, 0.59)	0.55 (0.41, 0.73)	0.41 (0.28, 0.59)
リルピビリン <sup>23)</sup>	25mg QD 反復	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	19/19	1.07 (1.00, 1.15)	1.07 (0.99, 1.16)	1.04 (0.98, 1.11)
HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロキ シルフマル酸塩 <sup>22)</sup>	300mg QD 反復	50mg QD 反復	10/10	0.93 (0.82, 1.05)	0.88 (0.77, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)
配合剤の HIV 治療薬						
エルビテグラビル・コ ビシスタット・エムト リシタビン・テノホビ ルジソプロキシルフマ ル酸塩 <sup>24)</sup>	150/150/ 200/300mg QD 反復	50mg <sup>§</sup> QD 反復	21/21	2.18 <sup>¶</sup> (2.02, 2.35)	1.91 (1.77, 2.05)	2.38 (2.19, 2.60)
免疫抑制薬						
シクロスポリン <sup>25)</sup>	400mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	13/14	1.98 (1.84, 2.13)	1.95 (1.84, 2.07)	2.21 (1.98, 2.47)
ミコフェノール酸モフェ チル <sup>25)</sup>	1000mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	14/14	1.07 (1.00, 1.14)	1.07 (0.98, 1.16)	1.05 (0.97, 1.14)
プレドニゾン <sup>†, 25)</sup>	40mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	14/14	1.17 (1.11, 1.24)	1.25 (1.16, 1.35)	1.04 (0.97, 1.12)
タクロリムス <sup>25)</sup>	2mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	16/16	0.97 (0.90, 1.06)	0.99 (0.88, 1.10)	0.92 (0.83, 1.02)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン・ ナロキソン (舌下) <sup>†, 26)</sup>	8/2mg 単回	50mg 単回	13/15	1.22 (0.98, 1.52)	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (0.99, 1.51)
メサドン <sup>27)</sup>	20~120mg QD 反復	50mg QD 反復	10/6	1.71 (1.16, 2.51)	1.93 (1.30, 2.86)	1.86 (1.22, 2.83)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

制酸薬						
ファモチジン <sup>28)</sup>	20mg 単回	50mg <sup>  </sup> 単回	14/16	1.05 (0.92, 1.18)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.91, 1.17)
パントプラゾール <sup>†、28)</sup>	40mg QD 反復	50mg <sup>  </sup> 単回	12/16	1.05 (0.93, 1.18)	1.02 (0.92, 1.14)	1.03 (0.92, 1.17)
高リン血症治療薬						
酢酸カルシウム <sup>†、29)</sup>	2668mg 単回	50mg <sup>  </sup> 単回	11/12	0.92 (0.75, 1.14)	0.86 (0.71, 1.04)	0.87 (0.70, 1.09)
炭酸セベラマー <sup>†、29)</sup>	2400mg 単回	50mg <sup>  </sup> 単回	12/12	1.13 <sup>#</sup> (0.94, 1.37)	1.07 (0.88, 1.29)	1.22 (1.02, 1.45)
スタチン薬						
プラバスタチン <sup>30)</sup>	40mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	12/12	0.98 (0.93, 1.02)	0.97 (0.89, 1.05)	0.97 (0.92, 1.02)
ロスバスタチン <sup>30)</sup>	10mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	11/11	1.09 (0.98, 1.21)	1.11 (0.99, 1.26)	0.96 (0.86, 1.08)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与

AUC：エルバスビルが単回投与の場合は AUC<sub>0-∞</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>0-24hr</sub>

† 国内未発売、‡ グラゾプレビル200mg QD と併用、§ グラゾプレビル100mg QD と併用、

|| グラゾプレビル100mg 単回投与と併用、¶ 20/21例、# 11/12例

併用薬の薬物動態に及ぼすエルバスビルの影響

併用薬	併用薬の 1回用量 及び用法	エルバ スビルの 1回用量 及び用法	例数 併用/ 単独	併用薬の血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>trough</sub>
P-gp 基質						
ジゴキシシン <sup>31)</sup>	0.25mg 単回	50mg QD 反復	18/18	1.11 (1.02, 1.22)	1.47 (1.25, 1.73)	— (—, —)
抗 HCV ウイルス薬						
グラゾプレビル <sup>19)</sup>	200mg QD 反復	20mg QD 反復	10/10	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)
HIV プロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	300/100mg QD 反復	50mg QD 反復	8/8	アタザナビル		
				1.07 (0.98, 1.17)	1.02 (0.96, 1.08)	1.15 (1.02, 1.29)
ダルナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	600/100mg BID 反復	50mg QD 反復	8/8	ダルナビル		
				0.95 (0.86, 1.06)	0.95 (0.85, 1.05)	0.94 (0.85, 1.05)
ロピナビル・ リトナビル <sup>20)</sup>	400/100mg BID 反復	50mg QD 反復	9/9	ロピナビル		
				1.02 (0.93, 1.13)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.97, 1.18)

VII. 薬物動態に関する項目

HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル <sup>21)</sup>	50mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	12/12	1.16 (1.00, 1.34)	1.22 (1.05, 1.40)	1.14 (0.95, 1.36)
ラルテグラビル <sup>22)</sup>	400mg 単回	50mg 単回	10/10	1.02 (0.81, 1.27)	1.09 (0.83, 1.44)	0.99 <sup>##</sup> (0.80, 1.22)
HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ <sup>22)</sup>	600mg QD 反復	50mg QD 反復	7/7	0.82 (0.78, 0.86)	0.74 (0.67, 0.82)	0.91 (0.87, 0.96)
リルピビリン <sup>23)</sup>	25mg QD 反復	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	19/19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロキシ シルフマル酸塩 <sup>22)</sup>	300mg QD 反復	50mg QD 反復	10/10	テノホビル		
				1.34 (1.23, 1.47)	1.47 (1.32, 1.63)	1.29 (1.18, 1.41)
テノホビルジソプロキシ シルフマル酸塩 <sup>24)</sup>	300mg QD 反復	50mg <sup>§</sup> QD 反復	13/13	テノホビル		
				1.27 <sup>¶</sup> (1.20, 1.35)	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)
配合剤の HIV 治療薬						
エルビテグラビル <sup>24)</sup>	150/150/ 200/300mg QD 反復	50mg <sup>§</sup> QD 反復	21/22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
コビススタット <sup>24)</sup>		50mg <sup>§</sup> QD 反復	21/22	1.49 (1.42, 1.57)	1.39 (1.29, 1.50)	— (—, —)
エムトリシタビン <sup>24)</sup>		50mg <sup>§</sup> QD 反復	21/22	1.07 (1.03, 1.10)	0.96 (0.90, 1.02)	1.19 (1.13, 1.25)
テノホビルジソプロキシ シルフマル酸塩 <sup>24)</sup>		50mg <sup>§</sup> QD 反復	21/22	テノホビル		
				1.18 (1.13, 1.24)	1.25 (1.14, 1.37)	1.20 (1.15, 1.26)
免疫抑制薬						
シクロスポリン <sup>25)</sup>	400 mg 単回	50 mg <sup>‡</sup> QD 反復	13/14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 <sup>##</sup> (0.92, 1.08)
ミコフェノール酸モフェ チル <sup>25)</sup>	1000mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	14/14	ミコフェノール酸		
				0.95 (0.87, 1.03)	0.85 (0.67, 1.07)	— (—, —)
プレドニゾン <sup>†, 25)</sup>	40mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	14/14	プレドニゾロン		
				1.08 <sup>#</sup> (1.01, 1.16)	1.04 (0.99, 1.09)	— (—, —)
				プレドニゾン		
				1.08 <sup>#</sup> (1.00, 1.17)	1.05 (1.00, 1.10)	— (—, —)
タクロリムス <sup>25)</sup>	2mg 単回	50mg <sup>‡</sup> QD 反復	16/16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 <sup>##</sup> (1.49, 1.94)



VII. 薬物動態に関する項目

経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル <sup>32)</sup>	0.03/ 0.15mg 単回	50mg QD 反復	20/20	エチニルエストラジオール		
				1.01 <sup>††</sup> (0.97, 1.05)	1.10 (1.05, 1.16)	— (—, —)
				レボノルゲストレル		
				1.14 <sup>††</sup> (1.04, 1.24)	1.02 (0.95, 1.08)	— (—, —)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン・ナロキソン (舌下) <sup>†, 26)</sup>	8/2 mg 単回	50 mg 単回	13/15	ブプレノルフィン		
				0.98 <sup>‡‡</sup> (0.89, 1.08)	0.94 (0.82, 1.08)	0.98 (0.88, 1.09)
メサドン <sup>27)</sup>	20~120mg QD 反復	50mg QD 反復	10/10	R (+) メサドン		
				1.03 <sup>  </sup> (0.92, 1.15)	1.07 <sup>  </sup> (0.95, 1.20)	1.10 <sup>  </sup> (0.96, 1.26)
				S (-) メサドン		
				1.09 <sup>  </sup> (0.94, 1.26)	1.09 <sup>  </sup> (0.95, 1.25)	1.20 <sup>  </sup> (0.98, 1.47)
スタチン薬						
アトルバスタチン <sup>33)</sup>	10mg 単回	50 mg <sup>‡</sup> QD 反復	16/16	1.94 <sup>§§</sup> (1.63, 2.33)	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
プラバスタチン <sup>30)</sup>	40 mg 単回	50 mg <sup>‡</sup> QD 反復	12/12	1.33 <sup>   </sup> (1.09, 1.64)	1.28 (1.05, 1.55)	— (—, —)
ロスバスタチン <sup>30)</sup>	10 mg 単回	50 mg <sup>‡</sup> QD 反復	11/12	2.26 <sup>¶¶</sup> (1.89, 2.69)	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与、— : 該当データなし

AUC : 併用薬が単回投与の場合は  $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与の場合は  $AUC_{0-\tau}$  (併用薬を QD 投与した場合は  $\tau=24hr$ 、BID 投与した場合は  $\tau=12hr$ )、 $C_{trough}$  : 単回及び QD 反復投与の場合は  $C_{24hr}$ 、BID 反復投与の場合は  $C_{12hr}$   
<sup>†</sup> 国内未発売、<sup>‡</sup> グラゾプレビル200mg QD と併用、<sup>§</sup> グラゾプレビル100mg QD と併用、<sup>||</sup> 標準化した投与量での値、<sup>¶</sup> 12/13例、<sup>#</sup> 14/13例、<sup>††</sup> 19/20例、<sup>‡‡</sup> 13/14例、<sup>§§</sup> 15/16例、<sup>|||</sup> 11/10例、<sup>¶¶</sup> 8/8例、<sup>##</sup>  $C_{12hr}$

**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。  
 本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) クリアランス (外国人データ) <sup>34)</sup>

外国人健康成人にエルバスビル 50mg を単回経口投与し、後に [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] エルバスビルのマイクロドーズ (100 $\mu$ g) を静脈内ボラス投与にて併用した際の絶対血漿クリアランスは 5.78L/hr であった。

### (5) 分布容積 (外国人データ) <sup>35)</sup>

母集団薬物動態解析に基づく、典型的な被験者の見かけの分布容積 (中央及び末梢コンパートメント分布容積の合計) は約 690L (中央コンパートメント分布容積の被験者間変動は約 26%) であった。

外国人健康成人にエルバスビル 50mg を単回経口投与し、後に [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] エルバスビルのマイクロドーズ 100 $\mu$ g を単回静脈内ボラス投与のデータから、外国人健康成人における定常状態でのエルバスビルの絶対分布容積は約 120L と推定された。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

吸収にラグタイムのある一次吸収を仮定した 2-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 <sup>36)</sup>

日本人 C 型慢性肝炎患者 324 例を含む日本人及び外国人被験者から得られたエルバスビルの血漿中薬物濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。エルバスビル 50mg を投与された日本人 C 型慢性肝炎非肝硬変患者の定常状態における薬物動態パラメータの推定値 [幾何平均 (90% 信頼区間)] は、AUC<sub>0-24hr</sub> が 2.69 (2.63, 2.85)  $\mu$ M $\cdot$ hr、C<sub>max</sub> が 0.17 (0.16, 0.18)  $\mu$ M 及び C<sub>trough</sub> が 70.0 (67.6, 74.3) nM であった。

母集団薬物動態解析によって推定されたエルバスビル 50mg 1日1回投与時の  
定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu$ M $\cdot$ hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	C <sub>trough</sub> (nM)
エルバスビル 50mg+ グラゾプレビル 100mg	2.69 (2.63, 2.85)	0.17 (0.16, 0.18)	70.0 (67.6, 74.3)

幾何平均 (90%信頼区間)、母集団薬物動態解析による推定値のため例数は示していない。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）<sup>37)</sup>

外国人健康成人にエルバスビル 50mg を単回経口投与し、後に [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] エルバスビルのマイクロドーズ (100 $\mu$ g) を静脈内ボラス投与にて併用した際の絶対バイオアベイラビリティ (90%信頼区間) は 32.4% (27.0, 38.8) であった。

吸収速度<sup>38)</sup>

日本人非肝硬変 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル 50mg 及びグラゾプレビル 100mg を 1 日 1 回経口投与したとき、エルバスビルは中央値として約 4 時間で最高血漿中濃度に到達した。母集団薬物動態解析により予測したエルバスビルの吸収速度は 0.692/hr であった。エルバスビルの T<sub>max</sub> の範囲が約 2~6 時間であったことを考慮すると、C 型慢性肝炎患者では投与後約 6 時間以内にエルバスビルは吸収されると考えられる。

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>39)</sup>

雄性白色ラット (Wistar Han) 及び雄性有色ラット (Long Evans) にエルバスビル 30mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより検討した結果、脳への分布はわずかであった。Wistar Han ラットにエルバスビル 30mg/kg を経口投与し、LC/MS/MS 法を用いて検討した結果、脳/血漿中 AUC<sub>0-24hr</sub> 比は 0.3 で脳への分布がわずかであった。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ><sup>40)</sup>

妊娠ラット及びウサギに、エルバスビル 1000mg/kg/日を経口投与し、妊娠 20 日に母動物及び胎児血漿中薬物濃度を測定することにより、エルバスビルの胎盤通過を評価した。胎児/母動物血漿中濃度比は、ラット及びウサギで各々 0.006~0.022 及び 0.006~0.008 であった。これらの結果から、エルバスビルはラット及びウサギの胎盤を通過するが、胎児血漿中濃度は母動物血漿中濃度のわずか 0.6%~2% であった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>41)</sup>

授乳ラットに妊娠 6 日から授乳 14 日までエルバスビル 1000mg/kg/日を経口投与し、授乳 14 日の最終投与 2 時間後に母動物の血漿及び乳汁中の薬物濃度を測定した。投与後 2 時間の母動物の血漿及

## VII. 薬物動態に関する項目

び乳汁中エルバスビル濃度は各々  $1.40 \pm 0.150$  及び  $5.75 \pm 0.629 \mu\text{M}$  で、乳汁/血漿中濃度比は  $4.15 \pm 0.264$  (平均値±標準誤差、 $n=4$ ) であった。この結果から、授乳ラットの乳汁中にエルバスビルが排泄されることが示された。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性<sup>42)</sup>

新鮮ヒト血液にて測定したエルバスビルの平均血液/血漿中濃度比は 0.62 で、エルバスビルは赤血球にあまり結合せず、血液クリアランスは血漿クリアランスより約 60% 高いことが示唆された。

<参考：ラット><sup>39)</sup>

雄性白色ラット (Wistar Han) 及び雄性有色ラット (Long Evans) にエルバスビル 30mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより検討した結果、ほとんどの組織に分布し、組織中濃度は血中濃度と同程度又は上回っていた。脳、骨及び水晶体への分布はわずかであった。白色ラットでは、投与後 7 日までに、脾臓、腎皮質、肝臓及びハーダー腺を除くすべての組織で放射能が定量下限未満となった。また、有色ラットでは、投与後 28 日までに、ブドウ膜を除くすべての組織で放射能が定量下限未満となった。

### (6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)<sup>35)</sup>

*in vitro* データから、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$  の濃度範囲でエルバスビルの血漿蛋白結合率は高く ( $>99.9\%$ )、明らかな濃度依存性はなかった。また、腎機能障害者あるいは肝機能障害者で血漿蛋白結合率は健康成人と同程度であった ( $\geq 99.5\%$ )。

ヒト血清アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白を用いた試験においてエルバスビルはいずれの血漿蛋白とも結合した。

## 6. 代謝

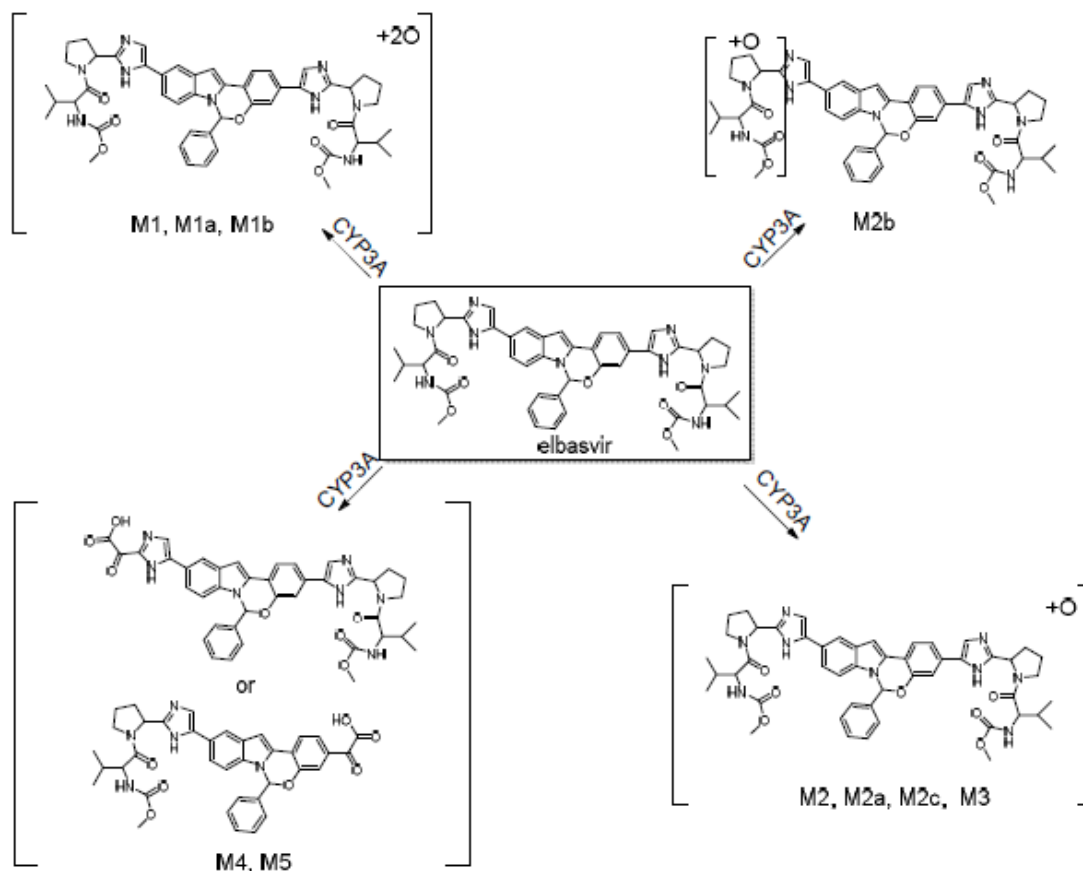
### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>43)</sup>

ヒト及び動物の *in vivo* データに基づくエルバスビルの推定代謝経路を以下に示す。

エルバスビルの一部は主として CYP3A による酸化的代謝により消失する。血漿中に代謝物は検出されなかった。( *in vitro* 及び外国人データ)

ヒトにおいて、エルバスビルは未変化体及び酸化代謝物として糞中に排泄された。 *in vitro* データより、エルバスビルは CYP3A を介した酸化的代謝を受けることが示された。排泄された酸化代謝物は投与量の約 19% であったことから、投与量の少なくとも 19% が吸収されることが示唆された。

ヒトで血漿中代謝物は検出されなかった。(外国人データ)



*in vivo*におけるエルバスビルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率<sup>44), 45)</sup>

*in vitro* データより、エルバスビルは CYP3A の基質であり、CYP3A の阻害薬ではないことが示された。また、エルバスビルが CYP3A 以外の CYP 分子種、UGT1A1、エステラーゼ [カルボキシルエステラーゼ (CES) 1、CES2 及びカテプシン A (CatA)] に関連した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。*in vitro* データからエルバスビルは CYP で代謝される薬物の代謝を誘導しないと考えられる。

エルバスビルの酵素に対する阻害能

酵素	IC <sub>50</sub> (μM)
CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	> 100
UGT1A1	70.9 ± 12.7 <sup>†</sup>
CES1	> 50
CES2	> 50
CatA	> 50

† : 平均値 ± 標準偏差

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

**7. 排泄**

**(1) 排泄部位及び経路（外国人データ）<sup>34)</sup>**

エルバスビルの主要な消失経路は糞中排泄で、投与放射能の 90%超が糞中に排泄されるが、尿中排泄は 1%未満であった。

**(2) 排泄率（外国人データ）<sup>34)</sup>**

外国人健康成人（6名）を対象に、<sup>14</sup>C エルバスビル 50.3～51.4mg（平均 204 $\mu$ Ci）を単回経口投与し、放射能の大部分が排泄される投与後 240 時間まで血漿、尿及び糞便を収集した。投与後 240 時間までの尿及び糞中の平均放射能排泄率は投与量の 94.3%で、ほとんど（94.0%）が投与後 168 時間までに排泄された。放射能の大部分は糞中（94.1%）に排泄され、尿中は 0.2%であった。糞試料中の代謝プロファイルから、糞中に排泄された放射能の大部分は未変化体（約 75%）で、残り約 19%は酸化代謝物であった。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報<sup>18), 19), 31), 44), 45)</sup>

*in vitro* データより、エルバスビルは P-gp の基質であることが示された。また、エルバスビルが有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 に関連した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。エルバスビルは腸管の BCRP 及び P-gp を阻害する可能性がある。

臨床薬物相互作用試験の結果より、エルバスビルの腸管の P-gp 阻害による影響は小さく、エルバスビルは OATP1B の阻害薬ではないことが示された。また、エルバスビルの吸収における腸管での P-gp の関与は小さいことが示唆された。

エルバスビルのトランスポーターに対する阻害能

トランスポーター	IC <sub>50</sub> (μM)
P-gp	膜ベシクル試験：0.32±0.02μM <sup>‡</sup> 双方向輸送試験では測定しなかった
OATP1B1	>0.5
OATP1B3	0.10±0.01 <sup>‡</sup>
BCRP	0.15±0.02 <sup>‡</sup>
BSEP	>0.3
MRP2	>0.3
MRP3	>0.3
MRP4	≥0.3
OAT1	>0.5
OAT3	>0.5
OCT2	>0.5

‡：平均値±標準誤差

9. 透析等による除去率<sup>46)</sup>

4 時間の血液透析により透析液中に回収されたエルバスビルは定量下限未満で、血液透析により除去されなかった。(外国人データ)

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (1) 腎機能障害患者」の項を参照すること。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

1) 重度腎機能障害患者（外国人データ）<sup>46)</sup>

エルバスビル 50mg をグラゾプレビル 100mg との併用により HCV に感染していない被験者に 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際、エルバスビルの AUC<sub>0-24hr</sub>（幾何平均）は、対照健康成人（糸球体濾過量が 80mL/min/1.73m<sup>2</sup> 超）と比較して、透析をしていない重度腎機能障害患者（糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）では 1.86 倍であった。

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を 10 日間反復経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：  
透析をしていない重度腎機能障害者と対照健康成人との比較

薬物動態 パラメータ	重度腎機能障害患者			対照健康成人			重度腎機能障害者/ 対照健康成人	
	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI
AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>‡</sup> (μM·hr)	8	4.07	(3.01, 5.52)	8	2.19	(1.76, 2.72)	1.86	(1.38, 2.51)
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (μM)	8	0.271	(0.196, 0.373)	8	0.163	(0.129, 0.206)	1.66	(1.21, 2.28)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	8	4.00	(4.00, 6.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	8	28.97	18.26	7 <sup>††</sup>	25.02	19.08	—	—

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を、いずれも 1～10 日目に 1 日 1 回経口投与。

CV：変動係数、CI：信頼区間

‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

§ 中央値（範囲）

|| 幾何平均及び CV（%）

†† 被験者 AN 0018 では終末相が確定できず、t<sub>1/2</sub> は算出しなかった。

**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

2) 血液透析患者（外国人データ）<sup>46)</sup>

エルバスビル 50mg をグラゾプレビル 100mg との併用により HCV に感染していない被験者に 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際、エルバスビルの AUC<sub>0-24hr</sub>（幾何平均）は、対照健康成人（糸球体濾過量が 80mL/min/1.73m<sup>2</sup> 超）と比較して、末期腎不全透析者では同程度であった（0.86 倍）。

血液透析 (HD) を受けている末期腎不全 (ESRD) にグラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際、HD 実施日 (10 日目) 及び HD 非実施日 (9 日目) の ESRD 患者におけるエルバスビルの曝露量は、透析非実施日と透析実施日とで類似しており、AUC<sub>0-24hr</sub> の幾何平均比 [ESRD 被験者 (透析実施日) / ESRD 被験者 (透析非実施日)] は、エルバスビルで 1.14 であった。4 時間の血液透析を実施したときの透析液中にはエルバスビルは定量できなかった。



VII. 薬物動態に関する項目

日本人患者でもエルバスビルの薬物動態は外国人患者と同様な傾向を示すと予測され、重度慢性腎臓病の C 型慢性肝炎患者におけるエルバスビルの曝露量の変化は臨床的に意味のある変化ではなかった。エルバスビルは血液透析によってほとんど除去されなかった。

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を 10 日間反復経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：  
HD 実施日（10 日目）ESRD 患者と対照健康成人との比較

薬物動態 パラメータ	HD 実施日（10 日目） ESRD 患者			対照健康成人			HD 実施日（10 日目） ESRD 患者/ 対照健康成人	
	例数	幾何 平均	95%CI	例数	幾何 平均	95%CI	幾何 平均比	90%CI
AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	8	2.16	(1.69, 2.77)	8	2.19	(1.76, 2.72)	0.99	(0.75, 1.30)
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}$ )	8	0.154	(0.118, 0.200)	8	0.163	(0.129, 0.206)	0.94	(0.70, 1.27)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	8	5.00	(3.00, 5.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	8	23.04	6.34	7 <sup>††</sup>	25.02	19.08	—	—

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を、いずれも 1~10 日目に 1 日 1 回経口投与。

CV：変動係数、CI：信頼区間

<sup>‡</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

<sup>§</sup> 中央値（範囲）

<sup>||</sup> 幾何平均及び CV（%）

<sup>††</sup> 被験者 AN 0018 では終末相が確定できず、t<sub>1/2</sub>を算出しなかった。

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を 10 日間反復経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：  
HD 非実施日（9 日目）ESRD 患者と対照健康成人との比較

薬物動態 パラメータ	HD 非実施日（9 日目） ESRD 患者			対照健康成人			HD 非実施日（9 日目） ESRD 患者/ 対照健康成人	
	例数	幾何 平均	95%CI	例数	幾何 平均	95%CI	幾何 平均比	90%CI
AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	8	1.89	(1.48, 2.42)	8	2.19	(1.76, 2.72)	0.86	(0.65, 1.14)
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}$ )	8	0.137	(0.105, 0.178)	8	0.163	(0.129, 0.206)	0.84	(0.62, 1.13)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	8	4.00	(3.00, 4.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	—	—	—	7 <sup>††</sup>	25.02	19.08	—	—

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を、いずれも 1~10 日目に 1 日 1 回経口投与。

CV：変動係数、CI：信頼区間

<sup>‡</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

<sup>§</sup> 中央値（範囲）

<sup>||</sup> 幾何平均及び CV（%）

<sup>††</sup> 被験者 AN 0018 では終末相が確定できず、t<sub>1/2</sub>を算出しなかった。

検体採取は 24 時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9 日目）の t<sub>1/2</sub>は報告されていない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を 10 日間反復経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：  
ESRD 患者における HD 実施日（10 日目）と非実施日（9 日目）との比較

薬物動態 パラメータ	HD 実施日（10 日目） ESRD 患者			HD 非実施日（9 日目） ESRD 患者			HD 実施日（10 日目） ESRD 患者/ HD 非実施日（9 日目） ESRD 患者	
	例 数	幾何 平均	95%CI	例 数	幾何 平均	95%CI	幾何 平均比	90%CI
AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	8	2.16	(1.69, 2.77)	8	1.89	(1.48, 2.42)	1.14	(1.08, 1.21)
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> ( $\mu\text{M}$ )	8	0.154	(0.118, 0.200)	8	0.137	(0.105, 0.178)	1.12	(1.00, 1.26)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	8	5.00	(3.00, 5.00)	8	4.00	(3.00, 4.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	8	23.04	6.34	—	—	—	—	—

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を、いずれも 1～10 日目に 1 日 1 回経口投与。

CV：変動係数、CI：信頼区間

<sup>‡</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

<sup>§</sup> 中央値（範囲）

<sup>||</sup> 幾何平均及び CV (%)

検体採取は 24 時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9 日目）の t<sub>1/2</sub> は報告されていない

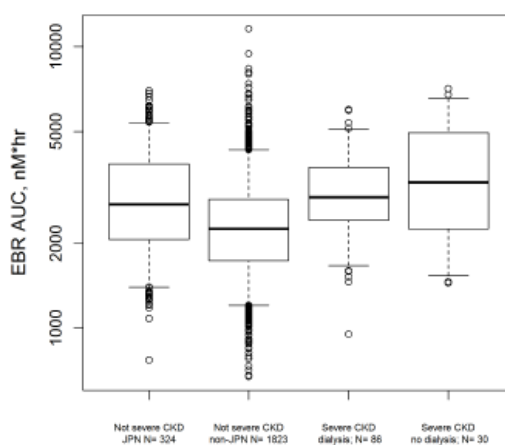
**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

3) C 型慢性肝炎に感染した腎機能障害者を対象とした母集団薬物動態解析（外国人データ）<sup>47)</sup>

外国人 C 型慢性肝炎患者での定常状態におけるエルバスビルの AUC<sub>0-24hr</sub> の推定値は、非重度腎機能障害者と比較して、透析をしていない重度腎機能障害者では 1.46 倍、末期腎不全透析者では 1.30 倍であった。



\* 箱は 25～75 パーセントイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは 5 及び 95 パーセントイルを示す。

重度慢性腎臓病及び非重度慢性腎臓病の C 型慢性肝炎患者における  
グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg 投与時のエルバスビルの曝露量の分布

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 肝機能障害患者

1) 重症度別肝機能障害患者（外国人データ）<sup>48)</sup>

Child-Pugh 分類に基づく軽度（Child-Pugh A）、中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の HCV に感染していない肝機能障害者にエルバスビル 50mg を空腹時単回経口投与した際の AUC<sub>0-∞</sub>（幾何平均）は、対照健康成人に比べ、それぞれ 39%、28%及び 12%低かった。

肝機能障害者及び対照健康成人にエルバスビル 50mg を単回経口投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較

エルバスビルの薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害者			中等度肝機能障害者			重度肝機能障害者			対照健康成人		
	例数	幾何平均	95%CI	例数 <sup>‡</sup>	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μM·hr)	8	1.56	(0.95, 2.57)	7	1.86	(1.10, 3.16)	7	2.28	(1.34, 3.87)	8	2.58	(1.58, 4.24)
C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM)	8	70.1	(42.3, 116)	8	83.0	(50.1, 137)	7	70.7	(41.3, 121)	8	121	(73.1, 200)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	8	3.50	(2.00, 6.00)	8	3.50	(2.00, 4.00)	7	4.00	(3.00, 4.00)	8	3.50	(2.00, 4.00)
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	8	24.80	21.65	7	25.39	34.24	7	33.72	20.82	8	20.74	12.64
エルバスビルの薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害者/ 対照健康成人			中等度肝機能障害者/ 対照健康成人			重度肝機能障害者/ 対照健康成人					
	幾何平均比	90%CI		幾何平均比	90%CI		幾何平均比	90%CI				
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μM·hr)	0.61	(0.34, 1.08)		0.72	(0.40, 1.31)		0.88	(0.48, 1.61)				
C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM)	0.58	(0.32, 1.05)		0.69	(0.38, 1.24)		0.58	(0.32, 1.08)				

軽度肝機能障害者：本試験のパネル 1 に登録した Child Pugh 分類スコアが 5~6

中等度肝機能障害者：本試験のパネル 2 に登録した Child Pugh 分類スコアが 7~9

重度肝機能障害者：本試験のパネル 3 に登録した Child Pugh 分類スコアが 10~15

対照健康成人：本試験のパネル 4 に登録した健康成人で、年齢、性別及び体重がすべての肝機能障害者（パネル 1、2、3）の平均と一致する成人

CV：変動係数、CI：信頼区間

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ パネル 2 に再登録した患者 3 例は本解析には含めなかった。患者 1 例は 12 時間採血前に中止した（アルコール離脱症候群の重篤な有害事象のため）。したがって、本患者は C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> のデータのみを本解析に含めた

§ 中央値（範囲）

|| 幾何平均及び CV (%)

**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者<sup>15)</sup>

エルバスビル 50mg 及びグラゾプレビル 100mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口併用投与した際、定常状態におけるエルバスビルの AUC<sub>0-24hr</sub> は日本人 C 型慢性肝炎患者と日本人 C 型代償性肝硬変患者で類似していた [0.95 倍（C 型代償性肝硬変患者/C 型慢性肝炎患者）]。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 高齢者

1) 健康高齢者（外国人データ）<sup>49)</sup>

外国人健康高齢男性（65～78歳）及び女性（65～80歳）（男女各14名）、並びに若年男性（22～45歳）（8名）を対象に、エルバスビル 100 mg（高齢男女各12名、若年男性6名）又はプラセボ（各群2名）投与単回経口投与での薬物動態を評価した。エルバスビル 100mg を単回経口投与したとき、曝露量は高齢男性より高齢女性の方が高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（高齢女性/高齢男性）は1.67であった。高齢男性と若年男性の曝露量は同程度で、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（高齢男性/若年男性）は1.02であった。

外国人健康高齢者にエルバスビル 100mg を単回投与した際のエルバスビルの  
血漿中薬物動態の統計的比較

薬物動態 パラメータ	外国人健康高齢女性			外国人健康高齢男性			外国人健康高齢女性/ 外国人健康高齢男性	
	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI
$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	12	6.00	(4.28, 8.42)	12	3.60	(2.57, 5.05)	1.67	(1.12, 2.48)
$C_{\max}^{\dagger}$ (nM)	12	316	(221, 450)	12	180	(126, 257)	1.75	(1.16, 2.66)
$T_{\max}^{\parallel}$ (hr)	12	3.50	(2.99, 4.00)	12	3.02	(2.00, 4.01)	—	—
$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	12	22.05	9.95	12	21.20	20.84	—	—

外国人健康高齢者に対するエルバスビル 100mg の単回経口投与

CV：変動係数、CI：信頼区間

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

|| 中央値（範囲）

§ 幾何平均及び CV（%）

外国人健康高齢男性及び外国人健康若年男性にエルバスビル 100mg を単回投与した際の  
エルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較

薬物動態 パラメータ	外国人健康高齢男性			外国人健康若年男性			外国人健康高齢男性/ 外国人健康若年男性	
	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI
$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	12	3.60	(2.57, 5.05)	12	3.51	(2.50, 4.93)	1.02	(0.69, 1.53)
$C_{\max}^{\dagger}$ (nM)	12	180	(126, 257)	12	199	(139, 283)	0.91	(0.60, 1.38)
$T_{\max}^{\parallel}$ (hr)	12	3.02	(2.00, 4.01)	12	3.50	(3.00, 4.00)	—	—
$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	12	21.20	20.84	12	18.58	15.95	—	—

外国人健康高齢男性及び外国人健康若年男性に対するエルバスビル 100mg の単回経口投与

CV：変動係数、CI：信頼区間

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

|| 中央値（範囲）

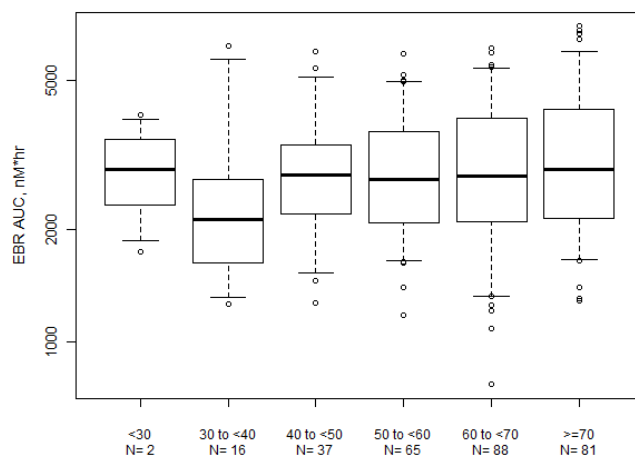
§ 幾何平均及び CV（%）

**注意：承認された用法及び用量**

通常、成人にはエルバスビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

2) 高齢者を対象とした母集団薬物動態解析<sup>47)</sup>

エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは、吸収速度 ( $k_a$ ) 及び見かけのクリアランス ( $CL/F$ ) に年齢の影響がみられた。年齢以外のすべての共変量が同じ場合、54歳（日本人被験者の中央値）の被験者と比較して、77歳（データセットの日本人被験者における年齢の95パーセンタイル）の日本人C型慢性肝炎患者ではエルバスビルのAUCは6%増加し、38歳（日本人被験者における年齢の5パーセンタイル）の被験者では6%減少すると予測された。日本人C型慢性肝炎患者における年齢で層別したエルバスビルの定常状態エルバスビルのAUCはすべての年齢群で類似していた。AUCの幾何平均比（90%信頼区間）（65歳以上/65歳未満）は1.08（1.06, 1.09）で、エルバスビルの変動許容区間の範囲内であった。



\*箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

日本人C型慢性肝炎患者を年齢により層別した際のグラゾプレビル100mg及びエルバスビル50mg投与時の定常状態のエルバスビルAUC<sub>0-24hr</sub>の分布

11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 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。

(解説)

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、本剤による治療が適切と判断される患者にのみ投与する必要があるため設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 下記の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン、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、エファビレンツ [10.1、16.7.2 参照]

(解説)

\* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられることから、この患者には本剤を投与しないこと。

2.2 エルバスビルは CYP3A 及び P-糖蛋白 (P-gp) の基質であり、臨床薬物相互作用試験においてエファビレンツの併用により CYP3A 代謝及び P-gp が誘導され、エルバスビルの血中濃度に低下が認められている。また、強力な CYP3A 誘導剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール及びリファブチン) 並びに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) 含有食品の併用によりエルバスビルの血中濃度が低下すると予測される。このように、これらの薬剤の併用によりエルバスビルの治療効果が減弱する可能性が考えられることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。

[11.1.1 参照]

8.2 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]

8.3 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。

(解説)

\* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 本剤及びグラゾプレビルを併用した国内外臨床試験でAST、ALT増加等を伴う肝機能障害が報告されているため、本剤投与中の定期的な肝機能検査の実施及び肝機能悪化の可能性を示唆する臨床症状への注意が必要である。また、患者の安全性を確保するため、肝機能悪化が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

詳細は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。

8.2 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、C型肝炎に対する経口の直接作用型抗ウイルス薬治療を開始後に、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。

8.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療によるC型肝炎ウイルスの排除の結果、肝機能に変化する可能性がある。肝臓で代謝を受ける治療域の狭い薬剤は、この肝機能の変化により血中濃度が変化する等の影響を受ける可能性があり、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療により併用薬の治療効果の変化が、海外市販後で報告されている。また、インスリン治療等を受けている糖尿病患者において、重篤な低血糖の発現が海外市販後で報告されている。これら肝機能の変化による、併用薬の安全性及び有効性への影響の可能性が考えられることから、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療時には、特に注意深く関連する検査値や併用薬の血中濃度のモニタリングについて追記し、注意喚起する事とした。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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。[8.2参照]

（解説）

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、C型肝炎に対する経口の直接作用型抗ウイルス薬治療を開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦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。

（解説）

エルバスビルの動物試験（ラット及びウサギ）では胚・胎児発生に対する影響は認められなかったが、本剤を投与したすべての臨床試験において妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性を除外したことから、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。



(6) 授乳婦

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。エルバスビルがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが、動物試験（ラット）でエルバスビルの乳汁中への移行が認められている<sup>41)</sup>。

（解説）

エルバスビルのラット乳汁移行試験では乳汁中への移行が認められたが、ラット哺乳児への影響は認められなかった<sup>41)</sup>。しかしながら、ヒトでの乳汁中への移行や乳児への影響は不明であり、安全性が確立されていないため、投与しないこと。やむを得ず授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を中止するよう十分説明すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤については、国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験を実施していないため、その安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

エルバスビルは CYP3A 及び P-糖蛋白 (P-gp) の基質であり、腸管の P-gp 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する。 [16.4、16.7.1 参照]

（解説）

本剤は *in vitro* で CYP3A 及び P-gp の基質であることが示唆された。また、腸管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が考えられた<sup>44)</sup>。本剤の吸収における腸管での P-gp の寄与はわずかであった。

(1) 併用禁忌とその理由

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
リファンピシシ（リファジン） カルバマゼピン（テグレトール） フェニトイン（アレビアチン） ホスフェニトイン（ホストイン） フェノバルビタール（フェノバル） リファブチン（ミコブティン） 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 [2.2、16.7.2 参照]	併用により、エルバスビルの血中濃度が低下する、あるいは低下すると予測され、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	これら薬剤及び食品の併用により、CYP3A 代謝が誘導される。
エファビレンツ（ストックリン） [2.2、16.7.2 参照]	併用により、エルバスビルの血中濃度が低下し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	エファビレンツの併用により、CYP3A 代謝及び P-gp が誘導される。

（解説）

ーリファンピシシ（リファジン）、カルバマゼピン（テグレトール）、フェニトイン（アレビアチン）、ホスフェニトイン（ホストイン）、フェノバルビタール（フェノバル）、リファブチン（ミコブティン）、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

強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシシ、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール及びリファブチン）並びに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）含有食品の併用によりエルバスビルの血中濃度が低下すると予測される。これら薬剤の併用により、エルバスビルの治療効果が減弱する可能性が考えられることから設定した。

ーエファビレンツ（ストックリン）<sup>22)</sup>

エルバスビルは CYP3A 及び P-gp の基質であり、臨床薬物相互作用試験においてエファビレンツの併用によりエルバスビルの血中濃度が低下が認められた。よって、エファビレンツの併用により、エルバスビルの治療効果が減弱する可能性が考えられることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル、 ロピナビル・リトナビル、 サキナビル [16.7.2 参照]	併用により、エルバスビルの血中濃度が上昇する、あるいは上昇すると予測される。	HIV プロテアーゼ阻害剤の併用により、CYP3A 代謝が阻害されるが、他の経路にも影響している可能性がある。
ボセンタン、 モダフィニル、 エトラビリン	併用により、エルバスビルの血中濃度が低下すると予測され、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	これら薬剤の併用により、CYP3A 代謝が誘導される。
ロスバスタチン [16.7.2 参照]	併用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。	エルバスビルの併用により、腸管の BCRP が阻害される。
スニチニブ	併用により、スニチニブの血中濃度が上昇するおそれがある。	エルバスビルの併用により、腸管の BCRP が阻害される。

(解説)

－HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル）

エルバスビルは CYP3A の基質であり、臨床薬物相互作用試験において、CYP3A の阻害剤である HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ロピナビル・リトナビル）との併用によりエルバスビルの血中濃度が上昇した。併用において認められたエルバスビルの血中濃度の上昇は強力な CYP3A 阻害作用を有するケトコナゾール併用時の上昇よりも大きかったことから、併用におけるエルバスビルの血中濃度上昇には他の経路も影響している可能性がある。サキナビルとの併用データはないが、同様にエルバスビルの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。エルバスビルは必ずグラゾプレビルと併用されるが、これらの HIV プロテアーゼ阻害剤はグラゾプレビルの血中濃度を上昇させるため、グラゾプレビルとの併用は禁忌となる。

－ボセンタン、モダフィニル、エトラビリン

エルバスビルは CYP3A の基質であり、中程度の CYP3A 誘導剤（ボセンタン、モダフィニル、エトラビリン）の併用によりエルバスビルの血中濃度が低下すると予測されることから設定した。

－ロスバスタチン<sup>30)</sup>

ロスバスタチンとの臨床薬物相互作用試験において、エルバスビルの腸管の BCRP 阻害作用によると考えられるロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められたことから、安全性を考慮し設定した。

－スニチニブ

スニチニブの薬物動態は BCRP の活性変化により影響を受けることが示されており、エルバスビルとの併用により、エルバスビルの腸管の BCRP 阻害作用によると考えられるスニチニブの血中濃度が上昇する可能性が考えられることから、安全性を考慮し設定した。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 肝機能障害

AST 増加（1.4%）<sup>注）</sup>、ALT 増加（2.0%）<sup>注）</sup>等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

注）基準値上限 5 倍超

（解説）

本剤及びグラゾプレビルを併用した国内外臨床試験で AST、ALT 増加等を伴う肝機能障害が報告されているので、本剤投与中の定期的な肝機能検査の実施及び肝機能障害の可能性を示唆する臨床症状への注意が必要である。また、患者の安全性を確保するため、肝機能障害が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で実薬（グラゾプレビル 100mg+エルバスビル 50mg 群）を投与された患者で Grade3（基準値上限の 5 倍を超える ALT 又は AST 増加）以上の ALT/AST 増加の副作用を発現した患者は 2.0%（6/293 例）であった。発現時期は投与開始 50 日～85 日（投与終了 2 日目）で、6 例中 5 例は治験薬に対する処置なく回復し、残りの 1 例も投与中止後に回復した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では肝機能検査異常による治験薬の投与中止基準を以下の通り設定した。

- 1) AST 又は ALT が 500IU/L 超に増加した場合
- 2) AST 又は ALT が 100IU/L 超に増加、かつベースライン又は治療中の最低値の 3 倍超の場合で、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、又は INR（International normalized ratio：国際標準化比）が 1.5 超に増加した場合
- 3) ALP が基準値上限の 5 倍超で治験薬と因果関係があると考えられる場合
- 4) ALP が基準値上限の 3 倍超かつ、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超で治験薬と因果関係があると考えられる場合

本基準による治験薬の投与中止は、上述 1) の ALT/AST 増加による 1 例のみであった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1%以上 5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
全身症状		倦怠感、疲労	
消化器		下痢、便秘、腹部不快感、悪心	
皮膚		発疹	
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい	
肝臓	ALT 増加	AST 増加	血中ビリルビン増加
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	
血液及びリンパ系障害			ヘモグロビン減少

(解説)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のパート1（第Ⅱ相試験）及びパート2（第Ⅲ相試験）の経過観察期4週までに認められた発現頻度が1%以上（3例以上）の副作用を記載した。海外臨床試験において認められた副作用については、頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のパート1（第Ⅱ相試験）及びパート2（第Ⅲ相試験）の経過観察期4週までに認められた副作用を以下に示す。

副作用の発現例数及び発現頻度

	例数	%
症例数	293	
副作用発現例数	80	27.3
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3</b>	<b>1.0</b>
鼻咽頭炎	3	1.0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>4</b>	<b>1.4</b>
貧血	2	0.7
好中球減少症	2	0.7
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2</b>	<b>0.7</b>
食欲減退	1	0.3
高脂血症	1	0.3
<b>精神障害</b>	<b>2</b>	<b>0.7</b>
不眠症	2	0.7
<b>神経系障害</b>	<b>14</b>	<b>4.8</b>
脳梗塞	1	0.3
浮動性めまい	3	1.0
味覚異常	1	0.3
頭痛	7	2.4
片頭痛	1	0.3
傾眠	1	0.3
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>0.3</b>
眼精疲労	1	0.3
<b>心臓障害</b>	<b>1</b>	<b>0.3</b>
心房細動	1	0.3
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>4</b>	<b>1.4</b>
咳嗽	1	0.3
口腔咽頭不快感	2	0.7
口腔咽頭痛	1	0.3
鼻漏	1	0.3
<b>胃腸障害</b>	<b>20</b>	<b>6.8</b>
腹部不快感	4	1.4
口唇炎	1	0.3
便秘	5	1.7
下痢	6	2.0
口内乾燥	1	0.3

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

歯肉出血	1	0.3
舌炎	1	0.3
口唇乾燥	1	0.3
悪心	3	1.0
口内炎	1	0.3
嘔吐	1	0.3
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>9</b>	<b>3.1</b>
脱毛症	1	0.3
皮膚乾燥	1	0.3
湿疹	2	0.7
爪の障害	1	0.3
そう痒症	1	0.3
発疹	5	1.7
尋常性白斑	1	0.3
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>3</b>	<b>1.0</b>
筋痙縮	1	0.3
四肢痛	1	0.3
滑液嚢腫	1	0.3
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>10</b>	<b>3.4</b>
疲労	3	1.0
倦怠感	6	2.0
末梢性浮腫	1	0.3
<b>臨床検査</b>	<b>27</b>	<b>9.2</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	5.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	4.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3
血中クレアチニン増加	1	0.3
血中カリウム増加	1	0.3
血圧上昇	1	0.3
血中尿酸増加	2	0.7
ヘモグロビン減少	1	0.3
リパーゼ増加	2	0.7
低比重リポ蛋白増加	1	0.3
腓酵素増加	1	0.3
血小板数減少	1	0.3
プロトロンビン時間延長	1	0.3

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

透析はエルバスビルの血中濃度を低下させるのに有効ではない。 [16.3.1、16.6.2 参照]

（解説）

国内臨床試験において、9例（最大で1日規定量の2倍）、海外臨床試験において81例に過量投与が認められたが、これらの患者に過量投与に伴う有害事象は認められなかった。本剤の過量投与に対する解毒剤はないため、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状等を十分観察し、適切な対症療法を行うこと。

## 11. 適用上の注意

### 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。

（解説）

本剤は Press Through Package（以下 PTP）包装であるため、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」にしたがって記載した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量の 1.7 倍の曝露量で脾臓、消化管関連リンパ節等のマクロファージに、リン脂質症に関連する細胞質の空胞化が認められた。

（解説）

イヌ反復投与毒性試験において、超微細構造的にリン脂質症に一致する脾臓、消化管関連リンパ節等の大型空胞化マクロファージ数の増加が認められたため記載した。



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>50)</sup>

試験項目	動物種/細胞株 (性別、n/群)	投与量 [投与経路]	試験結果	
心血管系	hERG <sup>*1</sup> 電流	hERG チャネルを異種発現させた CHO <sup>*2</sup> -K1 細胞 [ <i>in vitro</i> ]	設定濃度 0、10 $\mu$ M	hERG 電流阻害活性 10 $\mu$ M で 5.2%低下
	経口投与 テレメトリー 試験 <sup>*3</sup>	ラット (♀5)	0、10、40mg/kg の累計投与 [単回経口]	影響なし 無作用量： $\geq$ 40mg/kg
イヌ (♂4)		0、0.5、2、50mg/kg [単回経口]	影響なし 無作用量： $\geq$ 50mg/kg	
呼吸器系	経口投与 テレメトリー 試験 <sup>*4</sup>	イヌ (♂2、♀2)	0、2、25、50mg/kg [単回経口]	影響なし 無作用量： $\geq$ 50mg/kg
中枢神経系	機能観察総合評価 (FOB) 試験 <sup>*5</sup>	ラット (♂6)	0、100、300mg/kg、 1000mg/kg(1日2回) [単回経口] <sup>*6</sup>	影響なし 無作用量： $\geq$ 1000mg/kg (1日2回)

\*1：Human ether-à-go-go-related gene (ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)、\*2：Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)、\*3：ラットでは血行動態(動脈圧パラメータおよび心拍数)をテレメトリーにより測定。イヌでは心拍数、動脈圧(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧)ならびに心電図パラメータ(PR、QRS、QT および RR 間隔)をテレメトリーにより測定、\*4：呼吸数、呼吸深度および体温をテレメトリーにより測定、\*5：自律神経系機能、知覚/運動活性(ホームケージおよびオープンフィールド)、刺激反応性、覚醒/警戒性、体位および歩行異常、前肢および後肢の握力、着地時の後肢開脚幅、痛覚反応(ホットプレート法での反応潜時)、常同行動、自発運動および体温について評価、\*6：14日間経口投与毒性試験の試験1日目

#### (3) その他の薬理試験

(*in vitro*)<sup>51)</sup>

エルバスビルの非標的分子に対する作用を検索した。116種類の酵素的又は放射リガンド結合アッセイの結果、エルバスビルによる著しい活性は認められなかった。酵素アッセイでは、IC<sub>50</sub>値が10 $\mu$ M未滿の標的分子が3つ同定された。IC<sub>50</sub>値が1 $\mu$ M未滿であった標的はラットの非選択的セリン/スレオニンキナーゼ PKC (0.877 $\mu$ M)のみであり、HCV ジェノタイプ 1 レプリコン (レプリコン EC<sub>90</sub>値) との特異係数(選択性の差)は>100,000倍離れていた。

エルバスビルはプロドラッグの代謝に関与する CES1、CES2 及び Cat A に対する活性を示さなかった。HIV 及び HBV に対するエルバスビルの活性を検討するために、MT4 細胞を用いた HIV 多重感染アッセイ及び HepG2.2.15 細胞を用いた HBV 複製アッセイを行った。エルバスビルは、8.4 $\mu$ M の濃度では HIV に対する活性を示さず、10 $\mu$ M の濃度では HBV に対する活性を示さなかった。したがって、ジェノタイプ 1a レプリコンに対する活性(EC<sub>90</sub>値 6pM)と比較した特異度は1 $\times$ 10<sup>6</sup>を上回る。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

HCV 患者の多くで HIV 重複感染がみられ、エルバスビルが HIV 治療薬と併用される可能性がある。既存の 10 種の HIV 治療薬（テノホビル、エムトリシタビン、ダルナビル、アタザナビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、エファビレンツ、リルピビリン、エンフビルチド、マラビロク）との併用による HIV 複製阻害活性を検討した試験において、エルバスビルの臨床濃度（30～500nM）による他の HIV 治療薬に対する影響は認められなかった。逆に、ジェノタイプ 1a レプリコン細胞において、臨床濃度の HIV 治療薬はエルバスビルの阻害能に影響を及ぼさなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>52)</sup>

独立した単回投与毒性試験は実施していない。ただし、ICH M3 (R2) ガイダンスに従い、反復経口投与毒性試験においてエルバスビルの急性毒性を評価した。これらの動物種において、死亡及び急性毒性を示す所見は認められなかったことから、概略の致死量は、雌雄マウス及びイヌでは 1000mg/kg 超、雌雄ラットでは 1000mg/kg b.i.d.（1 日投与量 2000mg/kg/日）超であった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>53)</sup>

動物種	投与期間	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	1 ヶ月	♂♀ : 0、10、50、300、1000	♂♀ : $\geq 1000$
ラット	7 日	♂ : 0、10、100、750	♂ : $\geq 750$
	14 日	♂♀ : 0、100、300、1000 (1 日 2 回)	♂♀ : 1000 (1 日 2 回)
	3 ヶ月	♂♀ : 0、50、300、1000	♂♀ : 1000
	6 ヶ月	♂♀ : 0、30、300、1000	♂♀ : 1000
イヌ	14 日	♂♀ : 25	♂♀ : $\geq 25$
	3 ヶ月	♂♀ : 0、2、25、1000	♂♀ : 1000
	9 ヶ月	♂♀ : 0、5、25、1000	♂♀ : 1000

#### 1) マウス

rasH2 野生型マウスを用いた 1 ヶ月間経口投与用量設定試験を実施し、実施する可能性のあった短期のがん原性試験で用いる用量を検討した。検討した用量は 10、50、300 及び 1000mg/kg/日であった。最高用量（1000mg/kg/日）までの用量でエルバスビルに関連した変化は認められず、無作用量は 1000mg/kg/日以上であった。

#### 2) ラット

雄ラットを用いた 7 日間試験では、最高用量（750mg/kg/日、 $AUC_{0-24hr}=15.9\mu M \cdot hr$ ）までの用量でエルバスビルに関連した変化は認められなかった。

ラットでは 14 日間経口投与毒性試験の最高用量を 1000mg/kg b.i.d.（総 1 日投与量：2000mg/kg）としたが、3 及び 6 ヶ月間経口投与毒性試験の最高用量は 1000mg/kg/日とした。これは、1000mg/kg b.i.d.と 1000mg/kg/日との曝露量がほぼ同様であったためである。1000mg/kg b.i.d.群で糞便の白色化がみられ、未吸収のエルバスビルの糞中排泄が示唆されたことから、エルバスビルの経口バイオ

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

アベイラビリティには上限があると考えられた。1000mg/kg b.i.d.群でみられた糞便の白色化の他、1000mg/kg b.i.d.群で好中球及びコレステロールのごく軽度又は軽度の増加が、300mg/kg/日以上群で摂餌量の減少に続く体重増加量の減少が、30mg/kg/日以上群で流涎及び尿量の増加（尿比重の減少を伴う）がみられた。これらの変化に関して、その程度はごく軽度～軽度であり、すべての試験において一貫して投薬に関連するとは言えず、動物の健康状態に影響を与えるものではなく、剖検時の肉眼所見及び病理組織所見を伴わなかった。したがって、これらの変化の毒性学的意義は低く、ラットでの無毒性量は1000mg/kg/日以上であった。

### 3) イヌ

イヌにおいて14日間、3ヵ月間及び9ヵ月間の経口投与毒性試験を実施し毒性を評価した。

これらの試験でみられた生前の変化は、糞便の色調の変化（白色/薄茶色、未吸収の被験物質の糞中排泄によると考えられた）、嘔吐（散発性）、摂餌量の減少（散発的）に伴う体重減少（一過性）（1000mg/kg/日）のみであった。

剖検時のエルバスビルに関連した変化は、胃、小腸（パイエル板）及び大腸の消化管関連リンパ系組織、リンパ節及び胆嚢の孤立リンパ小節（25及び1000mg/kg/日）並びに脾臓（1000mg/kg/日のみ）内の空胞化であった。この変化は、巨大泡沫細胞（リンパ系組織の濾胞域中のマクロファージと形態学的に一致）の存在を特徴とした。この空胞性変化は透過電子顕微鏡検査によりマクロファージ中のミエリン形態の出現が認められ、ライソソームでのリン脂質の蓄積（リン脂質症）と一致した。リンパ系組織に空胞化に関連するその他の変化がみられていないこと、特にリンパ様細胞の減少又は炎症/壊死、血液学的変化（白血球・リンパ球数減少、循環血中の異常血液細胞）は認められなかった。この変化の程度はごく軽度～軽度であり、1ヵ月試験と9ヵ月間試験の間で頻度及び程度の差は認められなかった。イヌの毒性試験においてリンパ系組織でみられたリン脂質症については、程度が軽度であり、リンパ系組織での毒性（リンパ様細胞の減少、炎症又は壊死）又は血液学的検査異常（白血球・リンパ球数減少、循環血中の異常血液細胞）が認められないことから、有害ではなく、毒性学的意義は低いと考えられた。また、短期試験でみられた組織での変化の程度は、より長期間の投与でも進行せず、長期曝露に伴う毒性学的影響は認められず（リン脂質症の所見以外の機能的又は組織病理学的変化は認めず）、回復性が認められた。したがって、イヌでの無毒性量は1000mg/kg/日以上であった。この用量での血漿中全身曝露量（ $AUC_{0-24hr} = 16.6\mu M \cdot hr$ ）はHCV感染患者にエルバスビル（50mg）と投与したときの全身曝露量の約6倍に相当する。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>54)</sup>

#### 1) *in vitro* 試験

エルバスビルは細菌変異原性試験において遺伝毒性を示さず、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた探索的小核試験において陰性であった。

#### 2) *in vivo* 試験

エルバスビルは、ラットの *in vivo* 小核試験において、1000mg/kg b.i.d.（合計2000mg/kg/日）までの用量で陰性であった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (4) がん原性試験<sup>54)</sup>

エルバスビルは、臨床で予定される連続投与期間が6ヵ月未満であり、慢性あるいは再発性の病態の治療において間欠的な方法で頻繁に用いられるものではなく、標準的な組合せの遺伝毒性試験でいずれの遺伝毒性も認められず、慢性毒性試験でいずれの増殖性の徴候の証拠も認められなかった。これらのことから、エルバスビルは患者の寿命の相当な期間にわたって規則的に投薬されることが予想されるものではなく、ICH S1A ガイダンスに従って、がん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>55)</sup>

#### 1) 受胎能及び早期胚発生に関する試験

性的に成熟した雌雄ラットにエルバスビル 50、300 及び 1000mg/kg/日を投与し、受胎能に対するエルバスビルの作用を検討した。雌の受胎能パラメータにおいて被験物質に関連した変化は認められなかった。1000mg/kg/日群の雄では、ごく軽度の精子数（精巣上体尾部 1g あたり）の減少（対照群と比較して 14%減少）が認められた。しかし、生殖成績、受胎能、胚/胎児生存率、精巣重量平均値及び精子の運動性などのいずれの生殖パラメータにも投与に関連した影響はみられず、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において病理組織学的な精巣変化もみられなかったことから、この精子数の減少の毒性学的意義は低いと考えられた。雌雄の受胎能パラメータに関する無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

ラット及びウサギを用いて、エルバスビルの限界量（1000mg/kg/日）まで投与し胚・胎児発生毒性を評価した。いずれの動物種においても被験物質に関連した発生毒性は認められず、両動物種での発生毒性に関する無作用量は 1000mg/kg/日以上であった。1000mg/kg/日群のラットでのみ母体変化（平均体重増加量の軽度の減少）が認められたが、その程度は低いことから、毒性学的意義は低いと考えられた。両動物種での母体毒性に関する無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

F<sub>0</sub>世代の雌ラットにエルバスビル 50、300 又は 1000mg/kg/日を経口投与し、F<sub>1</sub>世代の発生、発育、行動、生殖成績及び受胎能に対する作用を評価した。F<sub>0</sub>世代では、エルバスビルに関連した母体変化は、1000mg/kg/日群での母体の平均体重増加及び摂餌量の一過性の減少のみであった。これらの変化は一過性であることから、毒性学的意義は低いと考えられ、F<sub>0</sub>世代の母体毒性に関する無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。F<sub>1</sub>世代では、発生、発育、行動、生殖成績又は受胎能に対するエルバスビルに関連した作用は認められず、無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。

### (6) 局所刺激性試験<sup>54)</sup>

ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験の結果、エルバスビルは無刺激性と分類された。MatTek EpiDerm<sup>TM</sup> MTT Viability 試験において、エルバスビルは皮膚無刺激性と分類された。

**(7) その他の特殊毒性<sup>54)</sup>**

1) 抗原性試験

標準的な反復投与毒性試験において、エルバスビルの抗原性を示唆する所見又は変化は認められなかったため、抗原性の試験は実施しなかった。

2) 依存性試験

アルビノ及び有色ラットに [<sup>14</sup>C] エルバスビルを経口投与した際の QWBA の結果、エルバスビルの脳内での蓄積は認められなかった。さらに、エルバスビルの薬理作用及び副次的薬理作用からは薬物乱用の可能性は認められず、標準的な反復投与毒性試験においても向精神作用（鎮静又は刺激作用）は認められなかった。したがって、動物での依存性試験は実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：エレルサ®錠 50mg 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エルバスビル 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 1. 物理化学的性質 (3) 吸湿性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：ダクラタスビル、オムビタスビル、レジパスビル

### 7. 国際誕生年月日

2016年9月28日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エレルサ®錠 50mg	2016年9月28日	22800AMX00711000	2016年11月18日	2016年11月18日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年：2016年9月28日～2024年9月27日

X. 管理的事項に関する項目

---

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エレルサ <sup>®</sup> 錠 50mg	6250044F1029	6250044F1029	125159301	622515901

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 2) 社内資料：エルバスビルのQTc間隔への影響を評価した試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 3) 社内資料：C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.3）
- 4) 社内資料：日本人のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（有効性）（2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.5、2.7.6.3）
- 5) 社内資料：重度腎機能障害を伴う患者を対象とした海外臨床試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.3）
- 6) Roth D, et al. *Lancet*. 2015; 386: 1537-45.(PMID : 26456905)
- 7) 社内資料：HIV／HCV重複感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.3）
- 8) Rockstroh JK, et al. *Lancet HIV*. 2015; 2: e319-27.(PMID : 26423374)
- 9) 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験（ジェノタイプ1, 3）（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.1、2.6.2.B）
- 10) 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験（ジェノタイプ2）（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 11) 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験（ジェノタイプ4, 5, 6）（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 12) 社内資料：グラゾプレビル及びエルバスビル併用時の効力及び耐性評価試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 13) 社内資料：C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相臨床概要（有効性）（2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.8）
- 14) 社内資料：交差耐性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 15) 社内資料：日本人のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（薬物動態）（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3、2.7.6.3）
- 16) 社内資料：食事の影響を検討した試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 17) 社内資料：エルバスビルとケトコナゾールの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 18) 社内資料：エルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 19) 社内資料：グラゾプレビルとエルバスビルの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 20) 社内資料：エルバスビルとアタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 21) 社内資料：ドルテグラビルとの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 22) 社内資料：エルバスビルとテノホビル、エファビレンツ及びラルテグラビルの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 23) 社内資料：リルピピリンとの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 24) 社内資料：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びエルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（配合剤）との薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 25) Feng HP, et al. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58: 666-73.(PMID : 29329497)
- 26) 社内資料：エルバスビルとブプレノルフィン・ナロキソンの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 27) 社内資料：エルバスビルとメサドンの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 28) Feng HP, et al. *Clin Transl Sci*. 2017; 10: 360-5.(PMID : 28625018)



## X I. 文献

---

- 29) 社内資料：高リン血症治療薬との薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 30) 社内資料：ロスバスタチン及びプラバスタチンとの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 31) 社内資料：エルバスビルとジゴキシンの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 32) Marshall WL, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 593-600.(PMID : 28233047)
- 33) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 34) 社内資料：エルバスビルの排泄に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
- 35) 社内資料：エルバスビルの蛋白結合に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3）
- 36) 社内資料：日本人C型慢性肝炎患者の母集団薬物動態解析（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3）
- 37) 社内資料：健康被験者を対象としたエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ評価試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 38) 社内資料：エルバスビルの吸収に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3）
- 39) 社内資料：エルバスビルの組織分布に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 40) 社内資料：エルバスビルのラット及びウサギの胎盤関門通過性の試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 41) 社内資料：エルバスビルのラット乳汁中移行に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B、2.6.5.B）
- 42) 社内資料：エルバスビルの血液移行に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 43) 社内資料：エルバスビルの代謝に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 44) 社内資料：エルバスビルの基質性を検討した*in vitro*試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 45) 社内資料：エルバスビルの阻害能及び誘導能を検討した*in vitro*試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B）
- 46) 社内資料：HCVに感染していない腎機能障害者の薬物動態を検討した試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 47) 社内資料：特殊集団での母集団薬物動態解析（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3）
- 48) Marshall WL, et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018; 43: 321-9.(PMID : 29247332)
- 49) 社内資料：健康高齢男女を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
- 50) 社内資料：エルバスビルの安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 51) 社内資料：エルバスビルの副次的薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B）
- 52) 社内資料：エルバスビルの単回投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 53) 社内資料：エルバスビルの反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 54) 社内資料：エルバスビルのその他の特殊毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 55) 社内資料：エルバスビルの生殖発生毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII . 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし

