

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗ウイルス剤

承認番号	22800AMX00710000
販売開始	2016年11月

グラゾプレビル錠

グラジナ[®]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

GRAZYNA[®] Tablets 50mg



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。

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 中等度又は重度(Child-Pugh分類B又はC)の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.1 参照]
- 2.3 下記の薬剤を投与中の患者：
シクロスポリン、アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル、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、エファピレンツ、リファンピシン [10.1、16.7.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グラジナ [®] 錠50mg
有効成分	グラゾプレビル水和物
分量	1錠中に50mg(グラゾプレビルとして)
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム、コポリビドン、D-マンニトール、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

3.2 製剤の性状

販売名	グラジナ [®] 錠50mg	
剤形	素錠	
性状	灰色の斑点を有する白色、長円形	
外形	表面	 長径：13.89mm、短径：6.73mm
	裏面	
	側面	 厚さ：5.65mm
識別コード	779	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはグラゾプレビルとして100mgを1日1回経口投与する。
本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は12週間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の単独投与は行わないこと。エルバス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。

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。[10.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、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]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度(Child-Pugh分類B又はC)の肝機能障害のある患者

投与しないこと。グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]

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。

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。グラゾプレ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)でグラゾプレビルの乳汁中への移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

グラゾプレビルはCYP3A、P-糖蛋白(P-gp)及び有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1Bの基質であり、腸管のCYP3A及び乳糖耐性蛋白(BCRP)を阻害する。[16.4、16.7.1 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン、ネオオラル) [2.3、16.7.2 参照]	併用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇する。	シクロスポリンの併用により、肝トランスポーターであるOATP1Bが阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） サキナビル（インビラーゼ） [2.3、16.7.2 参照]	併用により、グラゾプレ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。	これら薬剤の併用により、肝トランスポーターであるOATP1Bが阻害される、あるいは阻害されると予測される。
カルバマゼピン（テグレート） 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（ミコプティン） 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 [2.3 参照]	併用により、グラゾプレ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。	これら薬剤及び食品の併用により、CYP3A代謝が誘導される。
エファピレンツ（ストックリン） [2.3、16.7.2 参照]	併用により、グラゾプレ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。	エファピレンツの併用により、CYP3A代謝及びP-gpが誘導される。
リファンピシン（リファジン） [2.3、16.7.2 参照]	併用により、初期にグラゾプレビルの血中濃度が上昇する。その後、併用を継続するとグラゾプレビルの血中濃度が低下する。	リファンピシンの併用により、肝トランスポーターであるOATP1Bが阻害される。また、リファンピシンの継続的な併用により、CYP3A代謝が誘導される。

*10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシル fumarate塩、 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 fumarate塩 [16.7.2 参照]	併用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇する。	これら配合剤の併用により、CYP3A及びOATP1Bが阻害される。
ボセンタン、 モダフィニル、 エトラピリン	併用により、グラゾプレ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。
* タクロリムス [8.3、16.7.2 参照]	併用により、タクロリムスの血中濃度が上昇又は低下する。併用開始後はタクロリムスの全血中濃度、腎機能変化及びタクロリムスの副作用を頻繁にモニタリングすることが推奨される。	上昇については、グラゾプレビルの併用による弱いCYP3A阻害作用により、タクロリムスの代謝が阻害される。 低下については、本剤を用いた抗ウイルス治療による肝機能変動に伴う可能性が考えられる。
アトルバスタチン [16.7.2 参照]	併用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇する。	グラゾプレビルの併用により、腸管のCYP3A及びBCRPが阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	グラゾプレビルの併用により、腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	グラゾプレビルの併用により、腸管のCYP3A及びBCRPが阻害される。
フルバスタチン	併用により、フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	グラゾプレビルの併用により、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。	グラゾプレビルの併用により、腸管のBCRPが阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

AST増加（1.4%）^{注1)}、ALT増加（2.0%）^{注2)}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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	頻度不明
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

13. 過量投与

13.1 処置

透析はグラゾプレ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]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与時の薬物動態パラメータ

日本人C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100mg及びエルバスビル50mg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）におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータは表1の通りであった²⁾。

表1 グラゾプレビル100mg 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	例数	AUC _{0-24hr} (μM・hr)	C _{max} (μM)	T _{max} (hr)	C _{trough} (nM)
グラゾプレビル100mg + エルバスビル50mg	15 [†]	3.28 (2.33, 4.63)	0.62 (0.44, 0.87)	2.00 [‡] (0.45, 4.03)	27.78 (18.76, 41.14)

幾何平均（95%信頼区間）

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

母集団薬物動態解析

日本人C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者324例を含む日本人及び非日本人被験者から得られたグラゾプレ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。グラゾプレビル100mgを投与された日本人C型慢性肝炎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_{0-24hr}が4.54（4.19, 4.92）μM・hr、C_{max}が0.63（0.59, 0.70）μM及びC_{trough}が40.3（36.3, 44.3）nMであった³⁾。定常状態におけるグラゾプレビルのAUC_{0-24hr}の推定値は、日本人C型代償性肝硬変患者では日本人C型慢性肝炎患者に比べ高く、1.75倍であった⁴⁾。

(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。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

健康成人を対象に、グラゾプレビルがQTc間隔に及ぼす影響をブラセボ及び陽性対照とTQT試験で比較検討した。グラゾプレビル1600mgの単回投与では、ブラセボで調整したQTc (Fridericiaの補正) に臨床的に有意な変化はなかった。また、グラゾプレビルの血漿中濃度とQTc変化との間に有意な相関はなかった³⁴⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グラゾプレビルはHCV NS3/4Aプロテアーゼに対する阻害薬である^{35)、36)}。NS3/4Aプロテアーゼはウイルス複製に必要な成熟したウイルス蛋白産生のためのHCVポリ蛋白プロセシングに関与する。

18.2 抗ウイルス活性

生化学的試験において、グラゾプレビルはHCVジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のNS3/4Aプロテアーゼに対して酵素阻害活性を示し、それらのIC₅₀値は4~690pMであった³⁶⁾。

HCVレプリコンアッセイにおいて、グラゾプレビルはジェノタイプ1a、1b、2、3、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HCVレプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ0.4、0.5、2.3、35、0.3、1.5及び0.9nMであった³⁷⁾。また、臨床分離株由来のジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のキメラレプリコン細胞におけるグラゾプレビルの複製阻害活性 (EC₅₀値の中央値) は、それぞれ0.8、0.3、2.9、5.85、0.2、1.5及び0.2nMであった³⁷⁾。

18.3 薬剤耐性

NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬でみられた既知の変異を組み込んだHCVレプリコン細胞に対するグラゾプレビルの作用を検討したところ、ジェノタイプ1aではNS3領域のD168A/E/G/S/Vの変異によりグラゾプレビルの活性が1/2から1/81に減弱した。ジェノタイプ1bではNS3領域のF43S、Y56F、A156S/T/V及びD168A/G/Vの変異によりグラゾプレビルの活性が2/3から1/375に減弱した³⁷⁾。

グラゾプレビル及びエルバスビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、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NS3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SVR₁₂率はそれぞれ100% (101/101例) 及び97% (208/215例) であった。治療非奏効かつ配列情報を得られたジェノタイプ1bの患者7例の耐性変異を解析した。治療非奏効時点でNS3領域の耐性変異が検出された患者はいなかった³²⁾。

ジェノタイプ1aの患者5例は、投与開始前に検出されたNS3領域の耐性変異の有無にかかわらず、全例SVR₁₂を達成した³²⁾。

グラゾプレビル及びエルバス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、投与開始前に検出されたNS3領域の耐性変異は、ジェノタイプ1b及びジェノタイプ1a (Q80Kを含む) のいずれのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者においても治療効果に影響しなかった³⁸⁾。

18.4 交差耐性

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NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬と同様にNS3領域のA156及びD168の変異によるグラゾプレビルの活性低下がみられた。NS5A阻害薬でみられる一連の耐性変異に対して、グラゾプレビルの阻害活性に影響はみられなかった³⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：グラゾプレビル水和物 (Grazoprevir Hydrate)

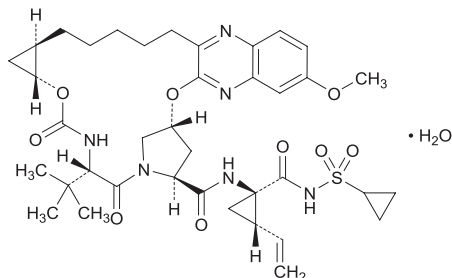
化学名：(1aR, 5S, 8S, 10R, 22aR)-N-((1R, 2S)-1-

[(Cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl)-5-(1, 1-dimethylethyl)-14-methoxy-3, 6-dioxo-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-tetradecahydro-8H-7, 10-methanocyclopropa[1,8,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclonadecino[11, 12-b]quinoxaline-8-carboxamide monohydrate

分子式：C₃₈H₅₀N₆O₉S · H₂O

分子量：784.92

構造式：



性状：白色の粉末である。N, N-ジメチルホルムアミド又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

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。

21. 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。

22. 包装

28錠 [7錠 (PTP) ×4]

23. 主要文献

- 社内資料：グラゾプレ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.A、2.6.5.A)
- 社内資料：日本人C型慢性肝炎患者における薬物動態 (第Ⅱ/Ⅲ相試験) (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料：グラゾプレ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)
- 社内資料：グラゾプレビルの輸送及び組織分布に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.A)
- 社内資料：グラゾプレビルの代謝に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.A)
- 社内資料：グラゾプレ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)
- Caro L, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017 ; 61 : e00813-17.
- 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)
- 社内資料：グラゾプレ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.A)
- 社内資料：グラゾプレ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.A)
- 社内資料：グラゾプレ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)
- 社内資料：グラゾプレビルとリファンピシン及びエファピレンツの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 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)
- 社内資料：グラゾプレ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)
- 社内資料：グラゾプレビルとリト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)
- 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)
- 社内資料：グラゾプレビルとラルテグラビル及びテノホビルの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：リルビ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)
- 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・コピシスタット・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)
- Feng HP, et al. J Clin Pharmacol. 2018 ; 58 : 666-73.
- 社内資料：グラゾプレビルとメサドン及びブプレノルフィン・ナロ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)
- Feng HP, et al. Clin Transl Sci. 2017 ; 10 : 360-5.
- 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)
- 社内資料：グラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン及びピタバスタチンの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 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)
- 社内資料：グラゾプレビルとモンテルカストの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- Marshall WL, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017 ; 73 : 593-600.
- 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)
- 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)
- Roth D, et al. Lancet. 2015 ; 386 : 1537-45.
- 社内資料：グラゾプレビルの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)
- 社内資料：グラゾプレビルの作用機序 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.1)
- 社内資料：グラゾプレビルの効力検討試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A)
- 社内資料：レプリコンを用いたグラゾプレビルの評価試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A)

- 38) 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）
39) 社内資料：交差耐性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12