

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	素錠
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 グラゾプレビルとして 50mg 含有
一 般 名	和名：グラゾプレビル水和物（JAN） 洋名：Grazoprevir Hydrate（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： MSD株式会社
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 https://www.msconnect.jp/

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

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	10
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.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	10
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.....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	11
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	20
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	20
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	20
2. 一般名.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	36
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移.....	36
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	43
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	4. 吸収.....	44
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布.....	44
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	7. 排泄.....	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	8. トランスポーターに関する情報.....	48
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率.....	49
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者.....	50
2. 製剤の組成.....	7	11. その他.....	57
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	58
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由.....	58
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	2. 禁忌内容とその理由.....	58
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	59
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	59
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	59
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	60
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用.....	61
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用.....	65
12. その他.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	68
		10. 過量投与.....	68

11. 適用上の注意.....	69	XI. 文献.....	78
12. その他の注意.....	69	1. 引用文献.....	78
IX. 非臨床試験に関する項目.....	70	2. その他の参考文献.....	80
1. 薬理試験.....	70	XII. 参考資料.....	81
2. 毒性試験.....	71	1. 主な外国での発売状況.....	81
X. 管理的事項に関する項目.....	76	2. 海外における臨床支援情報.....	81
1. 規制区分.....	76	XIII. 備考.....	82
2. 有効期間.....	76	その他の関連資料.....	82
3. 包装状態での貯法.....	76		
4. 取扱い上の注意.....	76		
5. 患者向け資材.....	76		
6. 同一成分・同効薬.....	76		
7. 国際誕生年月日.....	76		
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.....	76		
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.....	76		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	76		
11. 再審査期間.....	77		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	77		
13. 各種コード.....	77		
14. 保険給付上の注意.....	77		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グラジナ®錠（一般名：グラゾプレビル水和物以下、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）の第二世代 非構造蛋白（NS）3/4A プロテアーゼ阻害薬である。

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、NS5A 阻害薬のエルバスビル（エレルサ®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エレルサ®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、本剤とエレルサ®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) エレルサ®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SVR₁₂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) エレルサ®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SVR₁₂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) エルバス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SVR₁₂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) エレルサ®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) グラジナ®は HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬である。（「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) エルバスビル（エレルサ®）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		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>・使用成績調査</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	・使用成績調査	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 ・該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動 ・該当なし
医薬品安全性監視計画の概要										
通常の医薬品安全性監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
・使用成績調査										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動										
追加のリスク最小化活動 ・該当なし										

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

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MK-5172

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	<0.00015	ほとんど溶けない
1-ヘプタン	<0.00075	ほとんど溶けない
アセトン/水混液 (質量比 9:1)	124	溶けやすい
アセトン	>200	溶けやすい
エタノール (99.5)	>100	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	>100	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>100	溶けやすい
テトラヒドロフラン	>100	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、わずかに吸湿性を示した。50%RH で 0.23%、95%RH で 0.54%の水分が吸着した。

(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、外挿した開始温度 38.2℃、ピーク温度 90.6℃、エンタルピー変化 55.6J/g であり、これは結晶格子からの水の脱離による。2番目の吸熱は、外挿した開始温度 181.0℃、ピーク温度 193.1℃、エンタルピー変化 54.0J/g であり、これは結晶の融解による。

(5) 酸塩基解離定数

キノキサリン基の pK_{a1} は 2.0 未満、アシルスルホンアミド基の pK_{a2} は 4.57 ± 0.06 であった。

(6) 分配係数

Log D は 3.24 であった。

(7) その他の主な示性値

旋光性：10mg/mL *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液の比旋光度 $[\alpha]_{405}^{25}$ は、 -537° であった。

溶液 pH：飽和水溶液の pH は 6.3 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*	25°C/60%RH	24 箇月	低密度ポリエチレン袋（二重）/ 高密度ポリエチレン製ドラム	変化なし
加速試験*	40°C/75%RH	6 箇月		変化なし
苛酷試験	温度	150°C	/	分解生成物が認められた。
	光	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上		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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：779

(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	グラジナ®錠 50 mg
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

(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	18 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 ² 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

28 錠 [7 錠 (PTP) ×4]

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。

（解説）

本剤はエルバス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、併用薬であるエルバス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C型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルの複数用量(25mg、50mg、100mg)とペグインターフェロンアルファ-2b及びリバビリン（PR）を併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅱ相ランダム化用量設定試験（MK-5172-038）にて、グラゾプレビル100mg及びPRの12週間併用投与は、非肝硬変、未治療、GT1のC型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した。グラゾプレビル100mgを投与した際の忍容性は概して良好であった。PRとグラゾプレビルを併用投与することによって新たな安全性シグナルが検出されることはなく、また、PR療法に関連する有害事象（頭痛、悪心及び発熱等）を増悪することはなかった。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の複数用量（50mg又は100mg）とエルバスビル50mgとの12週間併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価した結果、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。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。

(解説)

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験では、グラゾプレビル又はエルバス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-5172-009 (国内)	日本人健康成人 17例		◎	◎	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照
	MK-5172-049 (海外)	外国人健康成人 41例		◎	◎	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 1 a,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/肝硬変：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
	MK-5172-038 (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 1 の C 型慢性肝炎：87 例	○	○	○	二重盲検、無作為化、 用量設定、並行群間、 レスポンスガイド セラピー、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-5172-02 (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 : 218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¹⁾

日本人を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験 (MK-5172-009 試験)

日本人健康成人 (17例) を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増、単回及び反復投与試験を実施し、グラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。グラゾプレビル (6例) 又はプラセボ (2例) の各パネルに、グラゾプレビル 100、400、800 及び 1200mg 又はプラセボの単回投与、並びに 400 及び 800mg 又はプラセボの 1日1回 10日間反復投与した。グラゾプレビルの全身曝露量は用量比を上回って増加した。また、グラゾプレビル 100、400、800 又は 1200mg の単回投与及び 400 又は 800mg の 1日1回 10日間反復投与は、日本人健康成人において忍容性は、概して良好であった。

2) thorough QT/QTc 試験 (MK-5172-049 試験)²⁾

外国人健康成人 (41例) を対象に、3期、無作為化、二重盲検 (グラゾプレビルのみ)、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、単回投与 thorough QT/QTc 試験を実施し、QTc 間隔に対するグラゾプレビルの影響を評価した。各投与期にグラゾプレビル 1600mg、モキシフロキサシン 400mg 又

V. 治療に関する項目

はプラセボを被験者に無作為に単回経口投与した。投与はすべて一晩絶食後の朝に実施した。各投与期の間になくとも 10 日間の休薬期間を設けた。Fridericia の式を用いて QT 間隔を心拍数で補正し (QTcF)、実薬及びプラセボ間における、ベースラインからの変化量の平均値の差及び 90% 信頼区間を算出した。

グラゾプレビル 1600mg を単回経口投与したときの QTcF におけるベースラインからの変化量の 90% 信頼区間上限は最大で 1.58msec であった。グラゾプレビルの血漿中濃度と QTcF 変化量の間にな有意な相関はなかった。

グラゾプレビル 1600mg を単回経口投与したとき臨床的に有意な変化はなかったことから、グラゾプレビルの臨床用量 100mg は臨床意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと予測される。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、グラゾプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験 (海外臨床試験) ³⁾

目的	グラゾプレビルの複数用量とペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリン (PR) 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第 II 相無作為化用量設定試験
試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間、レスポンスガイドセラピー (RGT)、多施設共同、用量設定試験
対象	外国人の C 型慢性肝炎患者 87 例 (25mg 群 (Arm1) : 29 例、50mg 群 (Arm2) : 28 例、100mg 群 (Arm3) : 30 例)
主な登録基準	18 歳以上、未治療、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者 [スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が 4.0LogIU/mL (10 ⁴ IU/mL) 以上]
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 25mg 群 (Arm1) : PR+グラゾプレビル 25mg、50mg プラセボ及び 100mg プラセボを 1 日 1 回 12 週間併用投与し、さらに、RGT に基づき、PR のみを 12 週間継続投与した。 ・ 50mg 群 (Arm2) : PR+グラゾプレビル 50mg、25mg プラセボ及び 100mg プラセボを 1 日 1 回 12 週間併用投与し、さらに、RGT に基づき、PR のみを 12 週間継続投与した。 ・ 100mg 群 (Arm3) : PR+グラゾプレビル 100mg、25mg プラセボ及び 50mg プラセボを 1 日 1 回 12 週間併用投与し、さらに、RGT に基づき、PR のみを 12 週間継続投与とした。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 : 各投与群の投与終了 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満の患者の割合 (SVR₁₂ 率) ・ 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、③SVR₄ 率、SVR₂₄ 率、④PR+グラゾプレビルを併用投与した際のグラゾプレビルに対する耐性変異の発現、⑤RGT に基づき 24 週間の投与を受けた患者の割合、⑥治験薬投与期間中に有害事象が発現した患者の割合、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の患者の割合。

V. 治療に関する項目

結果	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性：有効性の主要評価項目である PP 集団での SVR₁₂率は、グラゾプレビル 25mg 群で 54.2%と最も低く、グラゾプレビル 50mg 群及び 100mg 群ではそれぞれ 84.0%及び 88.5%であった。 TND に達するまでの平均期間は、グラゾプレビル 100mg 群（16.0 日）が、低用量群（25mg 群及び 50mg 群いずれも 22.0 日）よりもわずかに短かった。グラゾプレビルのいずれの投与群でも速やかに TND に達した。 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 に達した患者の割合及び HCV RNA 量が 25IU/mL 未満に達した患者の割合は、グラゾプレビル 50mg 群及び 100mg 群に比べ、概してグラゾプレビル 25mg 群で低かった。 RGT に基づき 24 週間投与を受けた患者はグラゾプレビル 25mg 群の 1 例だけであった。 ・薬剤耐性：ベースライン時点で、87 例中 38 例（44%）にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性関連遺伝子の変異が検出されたが、いずれの変異も <i>in vitro</i> でグラゾプレビルに対する感受性を低下させることはなく、ベースラインの RAVs の有無と治療非奏効の関連性は認められなかった。グラゾプレビル治療非奏効例のうちアミノ酸配列が得られたのは 23 例であった。そのうち 17 例（74%）で、非奏効時に RAVs が検出され、最も多く認められた変異は D168A/E 及び A156T であった。非奏効時に RAVs が検出された 17 例中 14 例（82%）では、治療後に新たに検出されたこれらの RAVs が経過観察期 24 週時には消失していた。 ・安全性及び忍容性：グラゾプレビル（25、50、及び 100mg）+PR の 12 週間併用投与は、概して安全で忍容性は良好であった。
----	---

RGT: 治療期 4 週時に HCV RNA 量が 25IU/mL 以上で、その後 2 週間以内に検出かつ定量下限未満 (25IU/mL 未満) となった場合、グラゾプレビルと PR の 12 週間併用投与後、PR をさらに 12 週間継続投与する。

(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⁴⁾

目的	<p>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</p> <p>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 SVR₁₂率、安全性及び忍容性を評価する</p>
試験デザイン	<p>C 型慢性肝炎患者対象</p> <p>パート 1：無作為化、多施設共同、二重盲検試験、並行群間</p> <p>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</p> <p>C 型代償性肝硬変対象</p> <p>パート 2：非盲検非対照、多施設共同</p>
対象	<p>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</p> <p>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</p>
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 5.0LogIU/mL (10 ⁵ IU/mL) 以上
試験方法	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、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。</p>

V. 治療に関する項目

	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"> ・ 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> パート 1：安全性及び忍容性 パート 2：SVR₁₂ 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 を併用投与時の安全性と忍容性 ・ 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（SVR₄）、投与終了後 12 週 [SVR₁₂（パート 1 のみ）]、投与終了後 24 週（SVR₂₄）
結果	<p>[パート 1]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性：SVR₁₂ 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。SVR₁₂ 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 SVR₄ 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、SVR₂₄ 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。 ・ 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。 <p>[パート 2]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性：実薬群未治療患者での SVR₁₂ 率（95%信頼区間）は、96.6%（92.3, 98.9）であった。95%信頼区間の下限值は、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。SVR₁₂ 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、SVR₁₂ 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。 ・ 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。

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) ^{5), 6)}

目的	外国人の重度腎機能障害を有する C 型肝炎患者を対象として、グラゾプレビル 100mg とエルバスビル 50mg 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 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 235 例
主な登録基準	18 歳以上、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者、HCV RNA 量が 4.0LogIU/mL (10 ⁴ IU/mL) 以上、CKD (eGFR ≤ 29mL/min/1.73m ² 、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	<p>ステージ 4 又は 5 の CKD を有する、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型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。</p> <p>また、C 型慢性肝炎未治療の患者、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。</p> <p>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、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。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。</p> <p>*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</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 : 実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR₁₂ 率、安全性及び忍容性 ・ 副次評価項目 : ①実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR₂₄ 率、②実薬群、インテンシブ PK 群及びプラセボ投与群での SVR₄ 率、③プラセボ先行群の実薬投与終了後の SVR₁₂ 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 SVR₁₂ 率、⑤すべての投与群を対象として、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の安全性及び忍容性、⑥グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異 (RAVs) の発現
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性 : 未治療又は既治療のジェノタイプ 1 患者での、グラゾプレビルとエルバスビルを 1 日 1 回 12 週間併用投与した後の SVR₁₂ 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 SVR₁₂ 率は同程度であった。 ・ 耐性変異 : グラゾプレビルとエルバス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。 ・ 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 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者にグラゾプレビルとエルバスビルを 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。

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)^{7),8)}

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、グラゾプレビル 100mg/エルバスビル 50mg 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 型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者、HCV RNA 量が 4.0LogIU/mL (10 ⁴ 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 200cells/mm ³ を超える (ART 治療中の患者) 又は 500cells/mm ³ 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	すべての患者にグラゾプレビル 100mg/エルバスビル 50mg 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：SVR₁₂ 率、安全性及び忍容性 ・ 副次評価項目：SVR₂₄ 率
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性：SVR₁₂ 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。 SVR₂₄ 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 例を対象としたグラゾプレビル 100mg/エルバスビル 50mg 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

V. 治療に関する項目

(7) その他

1) 国内第Ⅱ/第Ⅲ相試験成績⁴⁾

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 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、グラゾプレビル及びエルバスビルを 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 (SVR₁₂ 率) を以下の表に示す。

全体及び部分集団解析における SVR₁₂ 率

背景因子			SVR ₁₂ 率
未治療患者	全体		164/169 (97.0)
	代償性肝硬変 [†]	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 [†]	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 (%)

[†] 肝硬変は、肝生検 (F4)、慢性肝炎と肝硬変の判別式⁴⁾ (>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^{5) .6)}

①有効性

重度腎機能障害^{注)}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、グラゾプレビル及びエルバスビルを 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 (SVR₁₂ 率) は、99.1% (115/116 例) であった。

注) eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害を伴う患者

V. 治療に関する項目

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

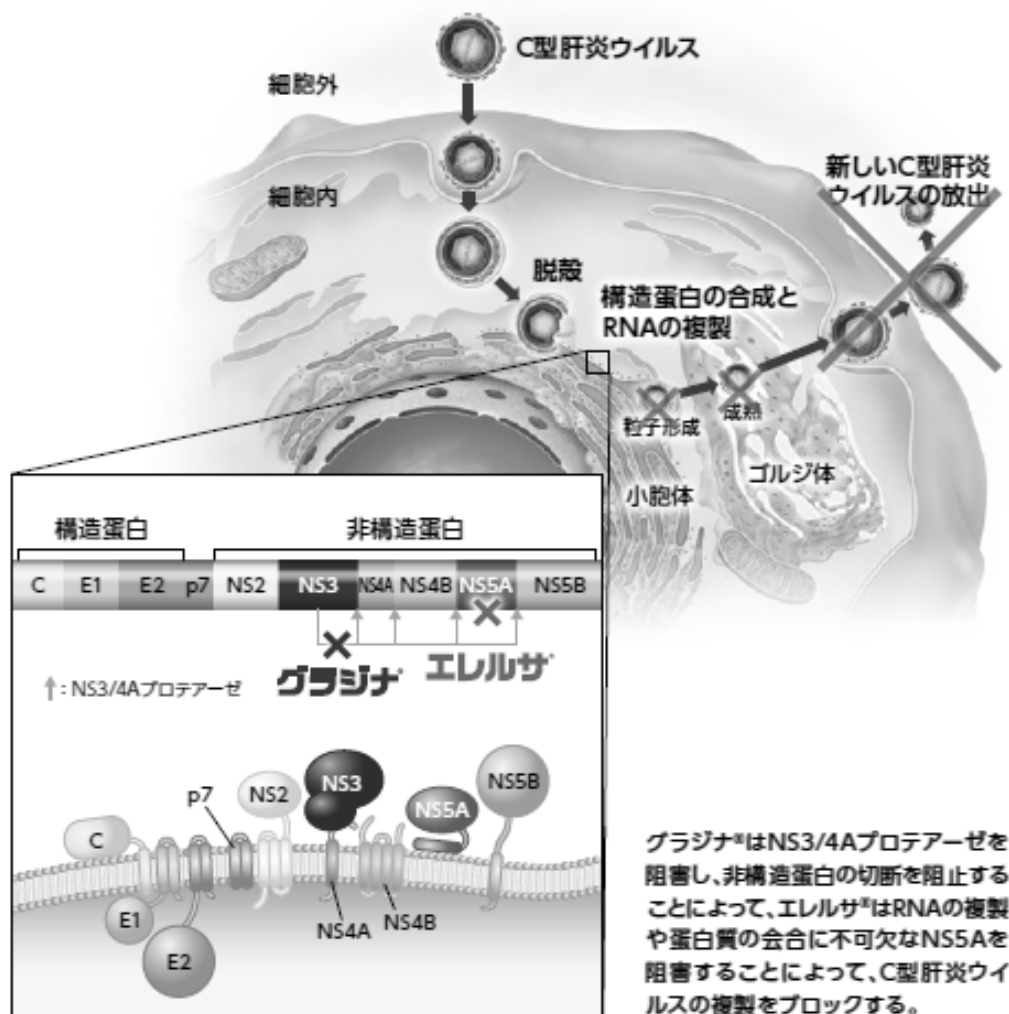
NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、テラプレビル、バニプレビル、パリタプレビル水和物

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^{9), 10)}

グラゾプレビルは HCV NS3/4A 蛋白質に可逆的に結合する大環状ペプチド構造を有するプロテアーゼ阻害薬である。HCV NS3/4A はウイルス複製に不可欠なセリンプロテアーゼであり、ウイルス RNA の翻訳後、NS3/4A はポリ蛋白質前駆体を 4 箇所で特異的に切断し、他の非構造蛋白質を成熟させる。NS3/4A 酵素活性を阻害する変異はウイルス複製を阻害することから、グラゾプレビルは、プロテアーゼを阻害することにより HCV の増殖を抑制する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス活性

①HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性 (*in vitro*)⁹⁾

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。

種々のジェノタイプでのグラゾプレビルの *in vitro* 酵素阻害活性

酵素	IC ₅₀ ±SD (nM)
1a	0.007±0.001
1b	0.004±0.001
2a	0.067±0.024
2b	0.135±0.051
3a	0.690±0.194
4a	0.062±0.031
5a	0.067±0.022
6a	0.034±0.007
キモトリプシン (選択性)	1495 (373,750 倍)

SD=標準偏差

②HCV レプリコンを用いた複製阻害活性 (*in vitro*)¹¹⁾

グラゾプレビルの活性を臨床分離株由来の HCV レプリコンを用い、TaqMan アッセイにより評価した。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 のキメラの 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。

相同ジェノタイプ 2a レプリコン (EC₅₀ 値 : 2.3nM) 及び NS3/4A をコードするジェノタイプ 2b 由来のキメラレプリコン (EC₅₀ 値 2.9~3.7nM) では、活性のわずかな低下が認められた。40%正常ヒト血清存在下での活性変化は 3 倍未満であった (EC₅₀ 値 : 1.1nM)。

ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 レプリコンに対するグラゾプレビルの活性

レプリコン	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ ±SD (nM)
GT1a H77	0.4±0.3	0.9±0.5
GT1b con1	0.5±0.3	1.1±0.6
GT2a JFH	2.3±1.2	7.1±3.1
GT2b(AY232740*)	3.7±1.1	7.8±2.1
GT2b(AY232732*)	2.9±0.4	6.8±1.6
GT1b(40%NHS)	1.1±0.4	3.1±0.7

*GenBank アクセション番号。キメラレプリコンは GT2a_JFH1 株から作製した。

SD=標準偏差、NHS=正常ヒト血清

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ 3a NS3/4A 標準株及び患者分離株に対するグラゾプレビルの活性は、そのほとんどが nM レベルと推定された。キメラジェノタイプ 3a (GLA) レプリコンに対する活性 (EC₅₀ 値: 7.6nM) は、酵素阻害作用のデータと一致してジェノタイプ 1a よりも低かった。完全長ジェノタイプ 3a (S52) レプリコンではより顕著に活性低下 (EC₅₀ 値: 35nM) がみられた。S52 プロテアーゼドメインをジェノタイプ 2a (JFH-1) の遺伝的背景に置き換えた場合、グラゾプレビルの活性 (EC₅₀ 値: 2.1nM) が他のキメラレプリコンに対する活性と同程度であったことから、この活性低下には近傍のジェノタイプ 3 (S52) 配列による影響が示唆された。

ジェノタイプ 3 レプリコンに対するグラゾプレビルの活性^a

レプリコン	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ ±SD (nM)
GT3a(NS3/4A GLA**):2a*	7.6±3.2	20.5±9.0
GT3a S52 full-length GU814264	35.0±15	153±35
GT3a(S52)*	2.1±1	10.2±1
GT3a(GQ356213)*	5.6±3	12.8±2
GT3a(HQ738645)*	6.8±4	19.9±3
GT3a(HQ912953)*	3.4±1	13.4±3
GT3a(AY956467)*	6.1±5	17.7±2

a TaqMan アッセイでの測定。

* GenBank アクセッション番号。レプリコンは GT2a_JFH1 株から作製した。

** 社内の命名。NS3 GenBank アクセッション番号 GU045445.1 ; NS4A GenBank アクセッション番号 GU945457.1。

SD=標準偏差

キメラレプリコンを用いて検討したジェノタイプ 4 分離株に対するグラゾプレビルによる阻害の程度は、ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 4a (ED43) 完全長基準配列のそれと同程度であり、グラゾプレビルはジェノタイプ 4 由来の臨床分離株に対して広く活性を有することが示された。

ジェノタイプ 4 レプリコンに対するグラゾプレビルの活性^a

レプリコン	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ ±SD (nM)
GT4a ED43 full-length GU814266*	0.3±0.2	0.8±0.4
GT4b(FJ025854)*	0.2±0.04	0.3±0.05
GT4b(FJ0025855)*	0.11±0.04	0.32±0.13
GT4g(JX227963)*	0.15±0.09	0.71±0.78
GT4g(JX227971)*	0.33±0.1	0.6±0.16

a TaqMan アッセイでの測定。

* GenBank アクセッション番号。患者分離株を含むキメラレプリコンは GT2a_JFH1 株から作製した。

SD=標準偏差

ジェノタイプ 5a プロテアーゼ配列を含むサブゲノムレプリコンに対するグラゾプレビルの活性は、nM レベルもしくはそれより低い値であった。特に、ジェノタイプ 5a GU945429 配列では V168、また、ZADGM1104 配列では E168 であり、通常これらの変異はグラゾプレビルの活性低下に関与しているが、その他に検討したジェノタイプ 5a では通常の D168 であった。GU945429 及び ZADGM1104 に対するグラゾプレビルの活性は、参照とした SA13 (AF064490) に対する活性のそれぞれ約 1/4 及び 1/2 であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ5 レプリコンに対するグラゾプレビルの活性^a

レプリコン	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ ±SD (nM)
GT5a(AF 064490)*	1.5±1.2	4.5±3.2
GT5a(GU 945429)*	6.6±0.6	12.8±2.2
GT5a(ZADGM0518)*	0.6±0.2	1.4±0.3
GT5a(ZADGM1104)*	3.2±0.9	8.0±1.6
GT5a(ZADGM2582)*	0.4±0.1	1.1±0.3

a TaqMan アッセイでの測定。

* GenBank アクセッション番号。患者分離株を含むこのレプリコンは GT2a_JFH1 株から作製した。
SD=標準偏差

ジェノタイプ 6 レプリコンについては、検討したすべてのサブタイプでは NS3 配列に対するグラゾプレビルの EC₅₀値は nM レベルを下回っており、このことはジェノタイプ 6 臨床分離株に対するグラゾプレビルの広い有効性を示唆するものである。

ジェノタイプ6 レプリコンに対するグラゾプレビルの活性^a

レプリコン	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ ±SD (nM)
GT6a(NS3/4 ^a JN 180455.1*):1b(N)	0.9±0.1	2.3±0.4
GT6(DQ278892)*	0.2±0.04	0.3±0.1
GT6e(EU246931)*	0.3±0.1	0.6±0.3
GT6m(DQ835763)*	0.1±0.05	0.5±0.3
GT6n(DQ835768)*	0.3±0.1	0.7±0.3
GT6t(EF632071)*	0.3±0.1	0.7±0.3
GT6u(EU408331)*	0.2±0.2	0.7±0.6
GT6v(EU798760)*	0.1±0.04	0.3±0.1
GT6w(EU643836)*	0.1±0.04	0.2±0.04

a TaqMan アッセイでの測定。

* GenBank アクセッション番号。患者分離株を含むこのレプリコンは GT2a_JFH1 株から作製した。ただし、JN180455.1 (GT1b) は除く。

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^{10),11)}。

③エルバスビルとの併用試験 (*in vitro*)¹²⁾

グラゾプレビル及びエルバスビル (HCV NS5A 阻害薬) の併用によるジェノタイプ 1a レプリコンに対する抗ウイルス活性を、3 日間のレプリコンアッセイで検討した。検討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*) を用いた。MacSynergy 解析では、軽度ながら有意な相乗作用が 3 つの実験のうち 1 つで認められ、他の 2 つの実験では相加的な抗ウイルス作用がみられた。グラゾプレビル及びエルバスビルの併用により、濃度範囲の大部分で相加作用が認められ、拮抗作用のないことが示された。

*) HCV RNA 阻害率 (%) 及び TaqMan 解析で実験的に算出された直接的なサイクル閾値数 (Ct) を用いる統計手法

VI. 薬効薬理に関する項目

グラゾプレビル及びエルバス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

さらに、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用時の活性について、ジェノタイプ 1a レプリコン細胞を用いた耐性の抑制評価により検討した。グラゾプレビル及びエルバスビルの併用により耐性コロニー出現数は安定して減少した。耐性コロニーの出現は EC₉₀ 値の低い倍数での濃度でのみ認められ、複数のヌクレオチド変異を必要とすることから、併用時では耐性出現に対する遺伝的障壁が高いことが示唆された。また、併用時には EC₉₀ 値の 10 倍を超える濃度で耐性コロニーの出現が抑制された。

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 ₉₀ 値の倍数 ^a					
		0 倍	1 倍	3 倍	10 倍	30 倍
グラゾプレビル ^a EC ₉₀ 値の倍数	0 倍	(100 ^b)	TMTC ^c	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 EC₉₀ 値=1.5nM、エルバスビル EC₉₀ 値=6pM

a 各濃度について 2×10⁵ 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

①NS3/4A 耐性変異 (RAVs) に対する活性変化：レプリコンアッセイ (*in vitro*)¹¹⁾

De novo 耐性選択に加えて、プロテアーゼ阻害薬の前臨床又は臨床試験で報告された変異をコードするように遺伝子を改変したジェノタイプ 1a、1b、3a、4a、5a 又は 6a の HCV レプリコン細胞株のパネルを用い、グラゾプレビルの作用を検討した。

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

野生型及び変異型レプリコンに対するグラゾプレビルの活性：HCV レプリコンアッセイ

ジェノタイプ/変異	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₅₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)	EC ₉₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)
GT1a WT(H77)	0.4±0.2	1.0	0.9±0.5	1.0
GT1a V36A	0.5±0.3	1.5	1.1±0.5	1.2
GT1a V36I	0.4±0.2	1.0	0.7±0.4	0.8
GT1a V36L	0.5±0.3	1.4	1.2±0.6	1.3
GT1a V36M	0.3±0.2	1.0	0.9±0.3	0.9
GT1a A39V	0.1±0.03	0.3	0.3±0.1	0.3
GT1a Q41R	0.8±0.2	2.2	1.9±0.3	2.1
GT1a F43L	0.7±0.1	1.9	2.9±0.6	3.1
GT1a T54A	0.3±0.1	0.7	0.5±0.3	0.6
GT1a T54S	0.3±0.2	0.9	1.0±0.7	1.1
GT1a V55A	0.5±0.3	1.4	0.9±0.4	0.9
GT1a V55I	0.2±0.1	0.6	0.6±0.1	0.6
GT1a Y56H	5.7±4.3	16.1	42.6±26.4	46.0
GT1a Q80K	0.3±0.3	0.9	1.0±0.6	1.1
GT1a Q80R	0.4±0.2	1.1	1.7±0.7	1.8
GT1a V107I	0.2±0.1	0.7	0.7±0.4	0.7
GT1a P146S	0.8±1.2	2.4	1.1±0.3	1.2
GT1a R155K	1.3±0.7	3.7	2.8±2.2	3.0
GT1a R155T	3.4±1.7	9.7	7.1±2.5	7.7
GT1a A156G	1.7±0.1	4.8	4.1±0.9	4.4
GT1a A156L	918*	2295	1820*	2022
GT1a A156S	0.9±0.4	2.5	2.3±0.8	2.5
GT1a V158I	0.1*	0.3	0.4*	0.4
GT1a D168A	28.6±13.0	80.7	105.8±80.5	114.2
GT1a D168E	4.9±4.2	13.9	11.6±5.1	12.5
GT1a D168F	8.4±4.8	21.0	30±15	33.3
GT1a D168G	9.6±6.9	27.2	46.4±34.1	50.1
GT1a D168H	4.9±2.7	12.3	18±8	20.0
GT1a D168I	14.3±5.2	40.5	68.5±8.3	74.0
GT1a D168K	75.1±32.1	212.2	280.7±18.5	303.1
GT1a D168L	4.3±2.4	10.8	18±10	20.0
GT1a D168N	0.9±0.4	2.5	2.7±1.1	2.9
GT1a D168S	0.7±0.3	2.3	6.4±4.8	7.6
GT1a D168T	34.7±8.0	97.9	85.9±22.8	92.7
GT1a D168V	10.5±5.0	29.7	54.5±40.3	58.8
GT1a D168Y	6.9±5.2	21	24±16	27
GT1a I170T	0.7±0.3	2.0	1.8±1.0	2.0
GT1a I170V	0.1*	0.3	0.4*	0.4
GT1a V36L_Q80K	0.5±0.2	1.4	2.6±1.4	2.8
GT1a V36L_Q80K_R155S	14.2±9.4	40.1	62.2±35.6	67.1
GT1a V36M_R155K	3.5±2.4	9.9	10.1±4.8	10.9
GT1a V36M_A156T	151±20	481.0	480±82	573.0
GT1a T54S_R155K	2.0±1.0	5.7	5.4±2.0	5.8
GT1a Y56H_D168N	19.3±15.2	61.4	53.2±30.8	63.3
GT1a R155K_D168N	2.7±1.4	7.6	7.5±3.4	8.1
GT1a R155T_D168N	4.1±0.8	11.7	10.6±1.9	11.4

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ/変異	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₅₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)	EC ₉₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)
GT1a V36M_V107I_R155K	3.8±2.5	10.6	8.0±2.8	8.6
GT1a WT(Huh 7.5)	0.14±0.07	1.0	0.4±0.3	1.0
GT1a Y56H_D168A	655±437	4679	2160*	5400
GT1a Y56H_A156T_D168N	2420*	17000	>5000	>12500
GT1a A156T_D168N	1250*	8929	2870*	7175
GT1a NS3_Q41R_NS5A M28K	0.5±0.1	1.5	2.4±1.3	2.9
GT1a NS3 Q41R_NS5A M28T	0.5±0.1	1.6	1.3±0.4	1.6
GT1b WT (Con1)	0.5±0.3	1.0	1.0±0.6	1.1
GT1b V36A	1.0±0.4	2.0	2.2±0.6	2.4
GT1b V36I	0.2±0.1	0.4	0.6±0.3	0.6
GT1b V36L	0.5±0.2	0.9	1.6±0.6	1.7
GT1b V36M	0.9±0.6	1.7	1.8±1.1	2.0
GT1b Q41L	0.1±0.05	0.2	0.3±0.1	0.3
GT1b Q41R	1.1±0.2	2.2	2.2±0.7	2.3
GT1b F43S	1.3±1.4	2.6	4.7±5.3	5.0
GT1b T54A	0.6±0.2	1.2	1.6±0.6	1.7
GT1b T54C	0.8±0.3	1.6	1.6±0.6	1.7
GT1b T54G	0.8±0.4	1.7	2.1±0.6	2.2
GT1b T54S	0.6±0.3	1.2	2.0±1.2	2.1
GT1b V55A	0.7±0.2	1.4	1.4±0.4	1.5
GT1b V55I	0.7±0.3	1.5	1.8±0.8	2.0
GT1b Y56F	0.7±0.4	1.5	2.0±1.2	2.2
GT1b Y56H	6.3±2.8	12.6	18.0±7.6	19.4
GT1b Q80L	1.1±0.8	2.1	2.8±2.4	3.0
GT1b Q80R	0.9±0.5	1.9	2.3±1.3	2.5
GT1b Q86R	0.1±0.1	0.2	0.3±0.2	0.3
GT1b V107I	0.5±0.2	1.0	1.1±0.5	1.2
GT1b S122A	0.4±0.2	0.8	1.1±0.7	1.0
GT1b S122G	0.3±0.1	0.5	1.0±0.3	1.0
GT1b S122R	0.3±0.1	0.5	1.5±1.1	1.4
GT1b R155E	1.4±0.7	2.7	3.8±1.8	4.1
GT1b R155G	14.2±5.4	28.3	29.6±3.8	32.0
GT1b R155K	1.1±0.4	2.2	2.4±1.0	2.6
GT1b R155N	0.9±0.9	1.9	2.3±1.6	2.5
GT1b R155Q	1.2±0.6	2.4	2.9±0.6	3.2
GT1b R155S	1.7±1.2	3.4	5.6±4.6	6.0
GT1b R155T	6.7±2.8	13.3	24.7±3.1	26.6
GT1b R155W	13.4±2.2	26.7	36.1±7.6	38.9
GT1b A156G	0.7±0.4	1.4	1.4±0.8	1.5
GT1b A156S	1.1±0.6	2.1	3.4±1.5	3.7
GT1b A156T	140.1±59.1	279.5	365.3±176.8	394.5
GT1b A156V	187.7±100.1	374.6	578.4±197.6	624.6
GT1b D168A	6.8±3.2	13.6	21.1±9.3	22.8
GT1b D168E	1.6±0.7	3.2	6.1±3.2	6.6
GT1b D168F	38.0±15.2	75.9	102.6±31.4	110.8
GT1b D168G	5.7±4.0	11.3	18.8±6.5	20.2
GT1b D168H	25.6±9.3	51.0	78.2±17.5	84.4

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ/変異	EC ₅₀ ±SD (nM)	EC ₅₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)	EC ₉₀ ±SD (nM)	EC ₉₀ の倍率 変化 (野生型と の比較)
GT1b D168I	6.6±1.6	13.2	37.2±14.7	40.1
GT1b D168K	60.6±44.1	120.9	247.0±104.5	266.7
GT1b D168L	7.6±2.6	15.1	36.3±3.7	39.2
GT1b D168N	0.4±0.2	0.7	1.6±1.0	1.8
GT1b D168S	2.0±1.1	4.1	7.2±4.2	6.9
GT1b D168T	13.0±7.7	26.0	31.2±15.0	33.7
GT1b D168V	7.2±4.5	14.4	25.8±16.3	27.8
GT1b D168Y	4.2±1.9	8.4	13.4±5.4	14.5
GT1b V170A	0.7±0.2	1.4	2.4±0.8	2.6
GT1b V170I	0.4±0.3	0.9	1.5±1.2	1.7
GT1b V170T	0.5±0.2	0.9	1.3±0.4	1.4
GT1b Y56H_D168A	303±55	758	847±373	941
GT1b Q80R_D168E	17.1±8.9	34.2	74.0±23.4	79.9
GT1b R155W_A156G	1540*	3080	>2000	>2000
GT1b R155W_A156G_D168N	278*	555.0	902*	974.0
GT1b T54S_Q80L_V170I	0.47±0.2	0.9	1.9±0.9	1.9
GT1b A156G_D168N	9.0±4.0	18.2	42.5±13.6	41.2

SD=標準偏差、値は3つ以上の独立した試験における測定値の平均値、WT=野生型、太字フォントは変異が導入されたWT配列を示す。

*n=1

VI. 薬効薬理に関する項目

②薬剤耐性（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）⁴⁾

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 96.7%（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。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。

NS3 領域のベースライン耐性変異の有効性（SVR₁₂）への影響

集団	SVR ₁₂ (%)		
	耐性解析集団での有効性	NS3 領域の耐性変異無し	NS3 領域の耐性変異有り
全体	314/321 (97.8%)	211/218 (96.8%)	103/103 (100.0%)
ジェノタイプ			
GT1a	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)	2/2 (100.0%)
GT1b	309/316 (97.8%)	208/215 (96.7%)	101/101 (100.0%)
前治療歴			
未治療	196/198 (99.0%)	126/128 (98.4%)	70/70 (100.0%)
不耐容	18/20 (90.0%)	13/15 (86.7%)	5/5 (100.0%)
再燃	49/50 (98.0%)	34/35 (97.1%)	15/15 (100.0%)
ブレイクスルー	11/11 (100.0%)	8/8 (100.0%)	3/3 (100.0%)
部分反応	16/17 (94.1%)	12/13 (92.3%)	4/4 (100.0%)
無反応	24/25 (96.0%)	18/19 (94.7%)	6/6 (100.0%)
肝硬変ステージ			
非肝硬変	280/286 (97.9%)	189/195 (96.9%)	91/91 (100.0%)
肝硬変	34/35 (97.1%)	22/23 (95.7%)	12/12 (100.0%)
グラゾプレビルの用量			
50mg	31/31 (100.0%)	20/20 (100.0%)	11/11 (100.0%)
100mg	283/290 (97.6%)	191/198 (96.5%)	92/92 (100.0%)

SVR₁₂ (%) = SVR₁₂ を達成した患者数/該当するすべての患者数

VI. 薬効薬理に関する項目

③薬剤耐性（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析）¹³⁾

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。

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) (SVR₁₂) を達成した患者の割合の部分集団及び NS3 領域のベースライン耐性変異 (RAVs) の有無別の解析—NS3/4A 領域の耐性解析対象集団 (ジェノタイプ 1 患者)

患者背景	NS3 領域の耐性変異無し		NS3 領域の耐性変異有り (グラゾプレビルの感受性低下が 5 倍を超えない変異)		NS3 領域の耐性変異有り (グラゾプレビルの感受性低下が 5 倍を超える変異)		合計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
全体	483	466 (96.5)	283	273 (96.5)	4	4 (100.0)	770	743 (96.5)
HCV ジェノタイプ								
1a	238	224 (94.1)	249	240 (96.4)	0	0	487	464 (95.3)
1b	243	240 (98.8)	33	32 (97.0)	4	4 (100.0)	280	276 (98.6)
1-Other	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)	0	0	3	3 (100.0)
肝硬変ステージ								
非肝硬変	396	380 (96.0)	212	205 (96.7)	2	2 (100.0)	610	587 (96.2)
肝硬変	87	86 (98.9)	71	68 (95.8)	2	2 (100.0)	160	156 (97.5)
IL28B 遺伝子多型								
メジャー (CC)	123	120 (97.6)	110	104 (94.5)	3	3 (100.0)	236	227 (96.2)
マイナー (Non-CC)	359	345 (96.1)	172	168 (97.7)	1	1 (100.0)	532	514 (96.6)
不明	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	0	0	2	2 (100.0)
HCV RNA 量								
≤2,000,000 IU/mL	273	266 (97.4)	155	151 (97.4)	2	2 (100.0)	430	419 (97.4)
>2,000,000 IU/mL	210	200 (95.2)	128	122 (95.3)	2	2 (100.0)	340	324 (95.3)
HIV 感染								
HCV 感染のみ	336	325 (96.7)	192	185 (96.4)	3	3 (100.0)	531	513 (96.6)
HCV/HIV 共感染	147	141 (95.9)	91	88 (96.7)	1	1 (100.0)	239	230 (96.2)
治療法								
GZR+EBR	403	389 (96.5)	247	240 (97.2)	4	4 (100.0)	654	633 (96.8)
GZR+EBR+RBV	80	77 (96.3)	36	33 (91.7)	0	0	116	110 (94.8)

N=NS3 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

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) (SVR₁₂) を達成した患者の割合の部分集団及び NS3 領域のベースライン耐性変異 (RAVs) の有無別の解析—NS3/4A 領域の耐性解析対象集団 (ジェノタイプ 1 患者)

患者背景	NS3 領域の耐性変異無し		NS3 領域の耐性変異有り (グラゾプレビルの感受性低下が 5 倍を超えない変異)		NS3 領域の耐性変異有り (グラゾプレビルの感受性低下が 5 倍を超える変異)		合計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
全体	402	391 (97.3)	185	175 (94.6)	7	6 (85.7)	594	572 (96.3)
HCV ジェノタイプ								
1a	171	164 (95.9)	162	153 (94.4)	2	1 (50.0)	335	318 (94.9)
1b	231	227 (98.3)	22	21 (95.5)	5	5 (100.0)	258	253 (98.1)
1-Other	0	0	1	1 (100.0)	0	0	1	1 (100.0)
肝硬変ステージ								
非肝硬変	270	263 (97.4)	111	106 (95.5)	3	2 (66.7)	384	371 (96.6)
肝硬変	132	128 (97.0)	74	69 (93.2)	4	4 (100.0)	210	201 (95.7)
IL28B 遺伝子多型								
メジャー (CC)	58	56 (96.6)	26	26 (100.0)	1	1 (100.0)	85	83 (97.6)
マイナー (Non-CC)	343	334 (97.4)	157	147 (93.6)	6	5 (83.3)	506	486 (96.0)
不明	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	0	0	3	3 (100.0)
HCV RNA 量								
<=2,000,000 IU/mL	177	175 (98.9)	83	79 (95.2)	5	4 (80.0)	265	258 (97.4)
>2,000,000 IU/mL	225	216 (96.0)	102	96 (94.1)	2	2 (100.0)	329	314 (95.4)
HIV 感染								
HCV 感染のみ	391	380 (97.2)	179	170 (95.0)	7	6 (85.7)	577	556 (96.4)
HCV/HIV 共感染	11	11 (100.0)	6	5 (83.3)	0	0	17	16 (94.1)
前治療歴								
前 PR 失敗	357	347 (97.2)	155	147 (94.8)	3	3 (100.0)	515	497 (96.5)
前 DAA 失敗	44	44 (100.0)	30	28 (93.3)	4	3 (75.0)	78	75 (96.2)
その他	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.0)
前治療に対する反応性								
無反応	207	200 (96.6)	79	74 (93.7)	2	2 (100.0)	288	276 (95.8)
無効	7	7 (100.0)	8	8 (100.0)	1	1 (100.0)	16	16 (100.0)
部分反応	57	55 (96.5)	22	20 (90.9)	0	0	79	75 (94.9)
ブレイクスルー	9	9 (100.0)	13	11 (84.6)	2	2 (100.0)	24	22 (91.7)
再燃	110	109 (99.1)	61	60 (98.4)	2	1 (50.0)	173	170 (98.3)
その他	12	11 (91.7)	2	2 (100.0)	0	0	14	13 (92.9)

VI. 薬効薬理に関する項目

治療法							
GZR+EBR (12週間)	99	94 (94.9)	46	42 (91.3)	1	1 (100.0)	146 137 (93.8)
GZR+EBR+RBV (12週間)	129	125 (96.9)	62	59 (95.2)	6	5 (83.3)	197 189 (95.9)
GZR+EBR (16/18週間)	94	92 (97.9)	33	30 (90.9)	0	0	127 122 (96.1)
GZR+EBR+RBV (16/18週間)	80	80 (100.0)	44	44 (100.0)	0	0	124 124 (100.0)

N=NS3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

3) 交差耐性

①一過性導入ウイルスアッセイを用いたNS3耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビルの活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

一過性導入ウイルスアッセイにおいて、最大の影響がD168の変異で認められ、D168A又はD168/V変異によりグラゾプレビルの活性に100倍又は21倍程度のシフトがみられた。HCVプロテアーゼ阻害薬の臨床試験時にみられた変異のほとんどに対し、グラゾプレビルは安定した活性を示し、その活性のシフトは5倍未満であった。

NS3耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビルの活性：一過性導入ウイルスアッセイ

変異	EC ₅₀ ±SD (nM) ¹	倍率変化 (野生型との比較)	フィットネス比 (野生型との比較) ²
GT1a WT	0.27±0.1	1.0	1.0
V55A Q80R	3.5±1.7	13.0	0.3
Y56F	0.3±0.06	1.1	0.8
Y56H D168A ^b	263±215	974	0.02
Q80K ^a	2.2±1.3	8.1	1.0
Q80K_R155K ^a	11.2±4.7	41.5	0.8
Q80L ^c	4.5±1.7	17	0.9
R109K	0.6±0.11	2.0	2.4
S122A ^a	0.2±0.1	0.7	0.7
S122G ^a	0.3±0.1	1.1	0.9
S122R ^a	0.8±0.6	3.0	0.4
S122T ^a	0.6±0.2	2.2	0.8
S122A R155K ^a	2.0±0.4	7.4	0.5
S122G R155K ^a	2.9±0.5	10.7	0.8
S122N R155K ^a	1.5±0.2	5.6	0.9
S122R R155K ^a	1.9±1.1	7.0	0.1
S122T R155K ^a	1.8±0.6	6.7	1.0
I132V ^d	0.4±0.2	1.3	0.7

VI. 薬効薬理に関する項目

R155K ^a	2.5±1.4	9.3	0.4
R155K D168A ^a	1.9±0.7	7.0	0.7
R155K D168E ^a	1.0±0.7	3.7	0.7
R155K D168V ^a	2.0±1.2	7.4	1.3
R155W ^b	5.9±4.3	21.9	0.1
R155W A156G ^b	8.8±1.1	32.6	0.006
R155W A156G D168N ^b	1286±905	4763	0.9
R155Q A156S D168G ^b	30±10	111.1	0.4
A156G ^b	1.2±1.0	4.4	1
A156L ^b	2732*	10119	0.02
A156T D168N ^b	1074±1151	3978	0.05
D168A ^{a,b}	82±12	304	0.5
D168E ^{a,b}	11±1.3	41	0.4
D168N ^c	2.4±1.6	37	0.6
D168V ^{a,c}	46±20	170	0.3
I170V ^c	0.7±0.3	2.3	1.3

1 平均±SD (N≥3)

2 フィットネスの範囲：≤0.02=不適応、0.03~0.5=中等度、>0.5=適応

a シメプレビルの臨床試験でみられた耐性変異

b グラゾプレビルの第Ⅱ相臨床試験でみられた耐性変異

c バニプレビルの臨床試験でみられた耐性変異

d テラプレビルの臨床試験でみられた耐性変異

e ポセプレビルの臨床試験でみられた耐性変異

* n=1、SD=標準偏差、WT=野生型

VI. 薬効薬理に関する項目

②HCV ジェノタイプ 1 NS3 耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビル及び他の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の活性の比較 (*in vitro*)^{11), 15)}

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。

ジェノタイプ 1a NS3 耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビル及び既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の阻害活性

レプリコン	グラゾプレビル		テラプレビル		シメプレビル		パリタプレビル	
	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b
GT1a WT (H77S)	0.19±0.03	1.0	264±156	1.0	1.5±1.8	1.0	1.4±1.0	1.0
GT1a V36A	0.3±0.2	1.5	373±231	1.7	2.7±1.6	1.9	3.5±2.6	2.4
GT1a T54S	0.3±0.2	1.5	1330±157	5.0	4.9±0.6	3.4	12.1±1.7	8.5
GT1a V55I	0.1±0.1	0.7	235±79	0.9	2.2±1.2	1.5	2.9±0.8	2.0
GT1a Y56H	3.3±2.2	17.7	219.5±101.8	0.8	25.1±13.8	17.2	16.8±16.1	11.8
GT1a Q80K	0.43±0.38	2.3	154±17	0.6	14±7	9.7	8.7±3.7	6.1
GT1a S122R	0.3±0.1	1.8	141±76	0.5	114±50	77.9	26.4±12.1	18.6
GT1a R155K	0.5±0.2	2.6	92±8	0.3	19±9	13.0	20.0±20.8	14.1
GT1a A156S	0.4±0.1	2.2	221±101	0.8	0.07±0.04	0.1	0.5±0.2	0.3
GT1a D168A	26±4	138.8	15±9	0.1	82±63	56.4	25.8±17.9	18.1
GT1a D168E	4.8±2.0	25.4	141±89	0.5	19±9	13.2	24.0±3.1	16.8
GT1a D168N	1.5±0.7	8.0	102±95	0.4	4.5±3.0	3.1	8.2±5.1	5.7
GT1a D168Y	19±9	103.8	79±3	0.3	1658±382	1134	128.9±58.7	90.6
GT1a I170T	0.5±0.2	2.5	515±234	2.0	10.9±3.7	7.5	4.2±2.3	2.9

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ 1b NS3 耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビル及び
既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の阻害活性

レプリコン	グラゾプレビル		テラプレビル		シメプレビル		パリタプレビル	
	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b
GT1b WT(Con1)	0.3±0.2	1.0	131±99	1.0	0.3±0.3	1.0	0.4±0.1	1.0
GT1b V36A	0.7±0.3	2.2	70±19	0.5	0.3±0.2	1.0	0.8±0.3	2.2
GT1b T54S	0.4±0.2	1.2	65±55	0.5	0.1±0.1	0.5	0.6±0.3	1.7
GT1b V55A	0.5±0.5	1.6	153±42	1.2	0.2±0.3	0.9	0.5±0.3	1.3
GT1b Y56H	15.3±3.2	48.1	86±56	0.7	16±13	60	2.8±2.6	7.9
GT1b Q80R	0.2±0.2	0.6	60±28	0.5	2.5±0.9	9	0.7±0.4	2.1
GT1b A156T	>100	>333	69±7	0.5	37±21	139	3.8±1.4	10.8
GT1b D168A	37.9±9.5	119.3	26±12	0.2	2033±484	7646	87±37	243.5
GT1b D168E	4.3±2.9	13.4	50±42	0.4	23±14	85	3.1±2.8	8.6
GT1b D168N	0.4±0.4	1.4	44±15	0.3	3.2±0.7	12	2.0±1.2	5.5
GT1b D168V	15±2	46.4	51±27	0.4	8280±1849	31148	113±94	315.7
GT1b V170A	0.4±0.4	1.3	68±77	0.5	0.06±0.03	0.2	0.7±0.2	1.8

NS5A 耐性変異の安定発現ジェノタイプ 1 レプリコン細胞を用いて、グラゾプレビル及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の活性を評価した。

ジェノタイプ 1a NS5A 耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビル及び
他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の活性：一過性導入ウイルスアッセイ

変異	グラゾプレビル		テラプレビル		シメプレビル		パリタプレビル	
	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b
WT	0.6±0.3	1.0	1428±279	1.0	11±2.6	1.0	13±7.8	1.0
M28A	0.5±0.2	0.8	1330±228	0.9	8±2.1	0.7	12±8.1	0.9
M28T	0.5±0.2	0.8	1718±284	1.2	8±0.7	0.7	15±9.5	1.1
M28V	0.5±0.03	0.9	1591±444	1.1	8±0.6	0.8	17±9.5	1.3
Q30E	0.5±0.2	0.9	1406±100	1.0	10±2.0	0.9	13±2.6	1.0
Q30H	0.9±0.3	1.5	1703±322	1.2	13±2.1	1.2	14±2.5	1.0
Q30K	0.9±0.5	1.5	1335±63	0.9	11±3.2	1.1	11±3.0	0.8
Q30L	0.9±0.4	1.5	1374±166	1.0	12±2.5	1.2	12±6.7	0.9
Q30R	0.6±0	1.0	1529±388	1.1	10±0.6	1.0	9±1.5	0.7
L31M	0.7±0.3	1.1	1764±450	1.2	10±4	0.9	19±14.4	1.4
L31V	0.7±0.4	1.2	1515±91	1.1	10±3.5	0.9	16±11.2	1.2
H58D	0.6±0.3	0.9	1521±248	1.1	10±3.5	0.9	13±8.5	1.0
H58P	0.7±0.4	1.1	1329±193	0.9	10±1.7	0.9	12±6.1	0.9
Y93C	0.4±0.3	0.7	690±191	0.5	6±2.4	0.6	3±2.3	0.2
Y93N	0.6±0.3	1.1	868±239	0.6	5±2.0	0.5	5±3.4	0.4
Y93H	0.6±0.3	1.0	988±299	0.7	5±1.6	0.5	7±4.8	0.5

a 平均値±標準偏差

b 野生型と比較した場合の阻害活性の倍率変化

SD=標準偏差

VI. 薬効薬理に関する項目

ジェノタイプ 1b NS5A 耐性変異 (RAVs) に対するグラゾプレビル及び
既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の阻害活性

レプリコン	グラゾプレビル		テラプレビル		シメプレビル		パリタプレビル	
	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b	EC ₅₀ ±SD ^a (nM)	倍率 変化 ^b
GT1b_con1 (WT)	0.3±0.2	1.0	131±99	1.0	0.3±0.3	1.0	0.4±0.1	1.0
GT1b L31I	0.21±0.03	0.7	282±146	4.0	0.42±0.18	1.6	0.63±0.52	1.8
GT1b L31M	0.26±0.21	0.8	247±143	1.9	0.05±0.04	0.2	0.7±0.5	2.0
GT1b L31V	0.2±0.19	0.6	480±125	3.7	0.06±0.03	0.3	0.39±0.29	1.1
GT1b Y93H	0.19±0.02	0.6	130±4	1.0	0.21±0.19	0.8	0.51±0.46	1.4

a 平均値±標準偏差

b 野生型と比較した場合の阻害活性の倍率変化

SD=標準偏差

(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) 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 (グラゾプレビル単独投与) ¹⁾

日本人健康成人にグラゾプレビル 100~1200mg を単回経口投与した際、グラゾプレビルの $t_{1/2}$ の幾何平均は 20.0~37.6 時間の範囲であった。全身曝露量 ($AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}) は用量比例性を上回って増加した。

日本人健康成人にグラゾプレビル 100~1200mg を単回経口投与した際の
血漿中薬物動態の要約統計量

薬物動態パラメータ	100mg [†]	400mg [‡]	800mg [†]	1200mg [‡]
例数	6	6	6	5
$AUC_{0-\infty}$ [§] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	0.819 (0.558, 1.20)	9.82 (6.68, 14.4)	47.9 (32.6, 70.2)	46.6 (31.4, 69.2)
C_{max} [§] (μM)	0.0323 (0.0212, 0.0491)	1.98 (1.29, 3.02)	11.4 (7.50, 17.4)	8.56 (5.50, 13.3)
T_{max} (hr)	3.00 (2.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	3.00 (1.00, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)
$t_{1/2}$ [¶] (hr)	36.5 (30.1)	37.6 (28.9)	31.9 (39.8)	20.0 (20.5)

[†] パネル B の被験者にグラゾプレビル 100mg 及び 800mg 又はプラセボを単回投与した

[‡] パネル A の被験者にグラゾプレビル 400mg 及び 1200mg 又はプラセボを単回投与した

[§] 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

^{||} 中央値 (最小値、最大値)

[¶] 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。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復経口投与

①C型慢性肝炎非肝硬変患者¹⁶⁾

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下表の通りであり、AUC_{0-24hr}は3.28（2.33, 4.63） $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ であった。

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} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	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）

②母集団薬物動態解析¹⁷⁾

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外国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） $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、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。

母集団薬物動態解析によって推定されたグラゾプレビル 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	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	C _{max} (μM)	C _{trough} (nM)
グラゾプレビル 100mg+ エルバスビル 50mg	4.54 (4.19, 4.92)	0.63 (0.59, 0.70)	40.3 (36.3, 44.3)

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。

(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¹⁸⁾

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 を単回併用経口投与した際、食後投与では空腹時投与に比べ、グラゾプレビルの血漿中 AUC_{0-∞}及び C_{max}はそれぞれ 48%及び 80%増加した。

健康成人にグラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を空腹時及び食後に併用単回投与した際のグラゾプレ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	グラゾプレビル 空腹時			グラゾプレビル 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 _{0-∞} [†] (nM·hr)	30	775.93	(668.46, 900.67)	29 [¶]	1147.17	(1027.28, 1281.05)	1.48	(1.33, 1.64)
C _{max} [†] (nM)	30	53.19	(40.16, 70.45)	30	95.66	(75.64, 120.99)	1.80	(1.45, 2.24)
T _{max} [‡] (hr)	30	2.50	(1.00, 6.00)	30	4.00	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} [§] (hr)	30	27.02	(43.52)	29 [¶]	30.62	(28.83)	—	—

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（最小値、最大値）

§ 幾何平均及び CV（%）

¶ 割付番号 0029 の被験者の t_{1/2} を評価できなかったため、食後投与時の AUC_{0-∞}、t_{1/2}、CL/F 及び Vd/F を算出しなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響（外国人データ）^{19) ~36)}

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 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性がある。臨床薬物相互作用試験で認められたグラゾプレビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及びグラゾプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について示す。

「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。

グラゾプレ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	グラゾプレ ビルの 1回用量 及び用法	例数 併用/ 単独	グラゾプレビルの 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 _{max}	C _{24hr}
抗真菌薬						
ケトコナゾール （経口） ^{†, 19)}	400mg QD 反復	100mg 単回	8/8	3.02 [§] (2.42, 3.76)	1.13 (0.77, 1.67)	— (—, —)
抗抗酸菌薬						
リファンピシン ²⁰⁾	600mg, IV 単回	200mg 単回	12/12	10.21 (8.68, 12.00)	10.94 (8.92, 13.43)	1.77 (1.40, 2.24)
	600mg, PO 単回	200mg QD 反復	12/12	8.35 (7.38, 9.45)	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
	600mg, PO QD 反復	200mg QD 反復	12/12	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)
抗 HCV ウイルス薬						
エルバスビル ²¹⁾	20mg QD 反復	200mg 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 ²²⁾	300/100mg QD 反復	200mg QD 反復	11/12	10.58 (7.78, 14.39)	6.24 (4.42, 8.81)	11.64 (7.96, 17.02)
ダルナビル・ リトナビル ²²⁾	600/100mg BID 反復	200mg QD 反復	11/13	7.50 (5.92, 9.51)	5.27 (4.04, 6.86)	8.05 (6.33, 10.24)
ロピナビル・ リトナビル ²²⁾	400/100mg BID 反復	200mg QD 反復	13/13	12.86 (10.25, 16.13)	7.31 (5.65, 9.45)	21.70 (12.99, 36.25)
リトナビル ²³⁾	100mg BID 反復	200mg 単回	10/10	2.03 (1.60, 2.56)	1.15 (0.60, 2.18)	1.88 (1.65, 2.14)
HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ²⁴⁾	50mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	0.81 (0.67, 0.97)	0.64 (0.44, 0.93)	0.86 (0.79, 0.93)
ラルテグラビル ²⁵⁾	400mg BID 反復	200mg QD 反復	11/11	0.89 (0.72, 1.09)	0.85 (0.62, 1.16)	0.90 (0.82, 0.99)
HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ ²⁰⁾	600mg QD 反復	200mg QD 反復	11/12	0.17 (0.13, 0.24)	0.13 (0.09, 0.19)	0.31 (0.25, 0.38)
リルピビリン ²⁶⁾	25mg QD 反復	200mg [‡] QD 反復	19/19	0.98 (0.89, 1.07)	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.93, 1.07)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

HIV スクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノビルジソプロキシルフマル酸塩 ²⁵⁾	300mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	0.86 (0.65, 1.12)	0.78 (0.51, 1.18)	0.89 (0.78, 1.01)
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・テノビルジソプロキシルフマル酸塩 ²⁷⁾	150/150/ 200/300mg QD 反復	100mg ‡ QD 反復	21/21	5.36 (4.48, 6.43)	4.59 (3.70, 5.69)	2.78 (2.48, 3.11)
免疫抑制薬						
シクロスポリン ²⁸⁾	400mg 単回	200mg ‡ QD 反復	13/14	15.21 (12.83, 18.04)	17.00 (12.94, 22.34)	3.39 (2.82, 4.09)
ミコフェノール酸モフェチル ²⁸⁾	1000mg 単回	200mg ‡ QD 反復	14/14	0.74 (0.60, 0.92)	0.58 (0.42, 0.82)	0.97 (0.89, 1.06)
プレドニゾン ^{†, 28)}	40mg 単回	200mg ‡ QD 反復	14/14	1.09 (0.95, 1.25)	1.34 (1.10, 1.62)	0.93 (0.87, 1.00)
タクロリムス ²⁸⁾	2mg 単回	200mg ‡ QD 反復	16/16	1.12 (0.97, 1.30)	1.07 (0.83, 1.37)	0.94 (0.87, 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) †, 29)	8~24mg/ 2~6mg QD 反復	200mg QD 反復	12/6	0.80 (0.53, 1.22)	0.76 (0.40, 1.44)	0.69 (0.54, 0.88)
メサドン ²⁹⁾	20~ 150mg QD 反復	200mg QD 反復	12/6	1.03 (0.53, 1.97)	0.88 (0.36, 2.14)	0.77 (0.56, 1.04)
制酸薬						
ファモチジン ³⁰⁾	20mg 単回	100mg ‡ 単回	14/16	1.10 (0.95, 1.28)	0.89 (0.71, 1.11)	1.12 (0.97, 1.30)
パントプラゾール ^{†, 30)}	40mg QD 反復	100mg ‡ 単回	12/16	1.12 (0.96, 1.30)	1.10 (0.89, 1.37)	1.17 (1.02, 1.34)
高リン血症治療薬						
酢酸カルシウム ^{†, 31)}	2668mg 単回	100mg ‡ 単回	11/12	0.79 [¶] (0.68, 0.91)	0.57 (0.40, 0.83)	0.77 (0.61, 0.99)
炭酸セベラマー ^{†, 31)}	2400mg 単回	100mg ‡ 単回	12/12	0.82 [#] (0.68, 0.99)	0.53 (0.37, 0.76)	0.84 (0.71, 0.99)
スタチン薬						
アトルバスタチン ³²⁾	20mg 単回	200mg QD 反復	9/9	1.26 (0.97, 1.64)	1.26 (0.83, 1.90)	1.11 (1.00, 1.23)
ピタバスタチン ³²⁾	1mg 単回	200mg QD 反復	9/9	0.81 (0.70, 0.95)	0.72 (0.57, 0.92)	0.91 (0.82, 1.01)
プラバスタチン ³³⁾	40mg 単回	200mg ‡ QD 反復	12/12	1.24 (1.00, 1.53)	1.42 (1.00, 2.03)	1.07 (0.99, 1.16)
ロスバスタチン ³³⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	11/11	1.16 (0.94, 1.44)	1.13 (0.77, 1.65)	0.93 (0.84, 1.03)
ロスバスタチン ³³⁾	10mg 単回	200mg ‡ QD 反復	11/11	1.01 (0.79, 1.28)	0.97 (0.63, 1.50)	0.95 (0.87, 1.04)

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、— : 該当データなし

AUC : グラズプレビルが単回投与の場合は AUC_{0-∞}、反復投与の場合は AUC_{0-24hr}

† 国内未発売、‡ エルバスビル 50mg QD と併用、§ 8/7 例、|| 20/21 例、¶ 9/12 例、# 10/12 例

VII. 薬物動態に関する項目

併用薬の薬物動態に及ぼすグラゾプレビルの影響

併用薬	併用薬の 1回用量 及び用法	グラゾプ レビルの 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 _{max}	C _{trough}
CYP3A 基質						
ミダゾラム ³²⁾	2mg 単回	200mg QD 反復	10/11	1.34 (1.29, 1.39)	1.15 (1.01, 1.31)	— (—, —)
CYP2C8 基質						
モンテルカスト ³⁴⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	22/23	1.11 (1.02, 1.20)	0.92 (0.81, 1.06)	1.39 (1.25, 1.56)
抗 HCV ウイルス薬						
エルバスビル ²¹⁾	20mg QD 反復	200mg 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 ²²⁾	300/100mg QD 反復	200mg QD 反復	11/11	アタザナビル		
				1.43 (1.30, 1.57)	1.12 (1.01, 1.24)	1.23 (1.13, 1.34)
ダルナビル・ リトナビル ²²⁾	600/100mg BID 反復	200mg QD 反復	11/12	ダルナビル		
				1.11 (0.99, 1.24)	1.10 (0.96, 1.25)	1.00 (0.85, 1.18)
ロピナビル・ リトナビル ²²⁾	400/100mg BID 反復	200mg QD 反復	13/13	ロピナビル		
				1.03 (0.92, 1.16)	0.97 (0.88, 1.08)	0.97 (0.81, 1.15)
HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ²⁴⁾	50mg 単回	200mg [‡] 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 ²⁵⁾	400mg BID 反復	200mg QD 反復	11/11	1.43 (0.89, 2.30)	1.46 (0.78, 2.73)	1.47 (1.08, 2.00)
HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ ²⁰⁾	600mg QD 反復	200mg QD 反復	11/11	1.00 (0.96, 1.05)	1.03 (0.99, 1.08)	0.93 (0.88, 0.98)
リルピビリン ²⁶⁾	25mg QD 反復	200mg [‡] 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 シルフマル酸塩 ²⁵⁾	300mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	テノホビル		
				1.18 (1.09, 1.28)	1.14 (1.04, 1.25)	1.24 (1.10, 1.39)
テノホビルジソプロキ シルフマル酸塩 ²⁷⁾	300mg QD 反復	100mg [‡] QD 反復	13/13	テノホビル		
				1.27 (1.20, 1.35)	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

配合剤の HIV 治療薬						
エルビテグラビル ²⁷⁾	150/150/ 200/300mg QD 反復	100mg [‡] QD 反復	21/22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
コビシスタット ²⁷⁾		100mg [‡] 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 ²⁷⁾		100mg [‡] 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 ²⁷⁾		100mg [‡] 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 ²⁸⁾	400mg 単回	200mg [‡] QD 反復	13/14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 ^{§§} (0.92, 1.08)
ミコフェノール酸モフ エチル ²⁸⁾	1000mg 単回	200mg [‡] 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 ^{†, 28)}	40mg 単回	200mg [‡] QD 反復	14/14	プレドニゾロン		
				1.08 [¶] (1.01, 1.16)	1.04 (0.99, 1.09)	— (—, —)
				プレドニゾン		
				1.08 [¶] (1.00, 1.17)	1.05 (1.00, 1.10)	— (—, —)
タクロリムス ²⁸⁾	2mg 単回	200mg [‡] QD 反復	16/16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 ^{§§} (1.49, 1.94)
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 ³⁵⁾	0.03/0.15mg 単回	200mg QD 反復	20/20	エチニルエストラジオール		
				1.10 (1.05, 1.14)	1.05 (0.98, 1.12)	— (—, —)
				レボノルゲストレル		
				1.23 (1.15, 1.32)	0.93 (0.84, 1.03)	— (—, —)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン・ナ ロキソン (舌下) ^{†, 29)}	8~24mg/ 2~6mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	ブプレノルフィン		
				0.98 [§] (0.81, 1.19)	0.90 [§] (0.76, 1.07)	— (—, —)
メサドン ²⁹⁾	20~150mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	R (+) メサドン		
				1.09 [§] (1.02, 1.17)	1.03 [§] (0.96, 1.11)	— (—, —)
				S (-) メサドン		
				1.23 [§] (1.12, 1.35)	1.15 [§] (1.07, 1.25)	— (—, —)

VII. 薬物動態に関する項目

スタチン薬						
アトルバスタチン ³²⁾	20mg 単回	200mg QD 反復	9/9	3.00 (2.42, 3.72)	5.66 (3.39, 9.45)	— (—, —)
アトルバスタチン ³⁶⁾	10mg 単回	200mg [‡] QD 反復	16/16	1.94 [#] (1.63, 2.33)	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
ピタバスタチン ³²⁾	1mg 単回	200mg QD 反復	9/9	1.11 (0.91, 1.34)	1.27 (1.07, 1.52)	— (—, —)
プラバスタチン ³³⁾	40mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	1.33 ^{††} (1.09, 1.64)	1.28 (1.05, 1.55)	— (—, —)
ロスバスタチン ³³⁾	10mg 単回	200mg [‡] QD 反復	11/12	2.26 ^{‡‡} (1.89, 2.69)	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)
ロスバスタチン ³³⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	11/12	1.59 ^{‡‡} (1.33, 1.89)	4.25 (3.25, 5.56)	0.80 (0.70, 0.91)

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}

†国内未発売、‡エルバスビル 50mg QD と併用、§標準化した投与量での値、|| 12/13 例、¶ 14/13 例、

15/16 例、†† 11/10 例、‡‡ 8/8 例、§§ C_{12hr}

注意：承認された用法及び用量

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。

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

「VII. 薬物動態に関する項目 3. 吸収」の項を参照すること。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データ）³⁷⁾

グラゾプレビル 25 又は 200mg を経口投与後に、 $[^{14}C]$ グラゾプレビルのマイクロドーズ 100 μ g（100nCi）を静脈内投与した際の $[^{14}C]$ グラゾプレビルに基づく血漿クリアランスの推定値は約 20～40L/hr であった。

(5) 分布容積（外国人データ）³⁸⁾

母集団薬物動態解析において、C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 100mg を 1日1回経口投与した際の定常状態での見かけの分布容積の推定値は約 1230L（被験者間変動=68%）であった。

VII. 薬物動態に関する項目

外国人健康成人に静脈内投与したときのデータ (MK-5172-040 試験) を用いてノンコンパートメント解析を行った結果、グラゾプレビルの定常状態の絶対分布容積は、25mg の単回投与後で約 3600L、200mg の単回及び 1 日 1 回反復投与後では約 1400L であった。200mg 投与後で分布容積が減少したのは肝取込みが飽和したため、飽和により血漿に対する相対的な肝臓への分布量が減少し、分布容積が減少したと考えられる。

(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

一次消失を仮定した 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度
2) 反復経口投与」

「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」

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (2) 肝機能障害患者」

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (3) 高齢者」の項を参照すること。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)³⁹⁾

グラゾプレビル 25 又は 200mg を経口投与後に、¹⁴C]グラゾプレビルのマイクロドーズ 100µg (100nCi) を静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティは 25 mg 単回経口投与時、200mg 単回経口投与時及び 200mg 反復経口投与時でそれぞれ 9.58%~17.0%、14.9%~27.3%及び 21.4%~38.3%と推定された。

吸収速度⁴⁰⁾

非肝硬変の日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50mg を 1 日 1 回投与したところ、グラゾプレビルの経口吸収は投与後約 2.0 時間 (中央値) (範囲: 0.45~4.03 時間) で最高血漿中濃度に達した。母集団薬物動態解析により予測したグラゾプレビルの吸収速度は 0.278~0.698/hr であった。グラゾプレビルの T_{max} の範囲を考慮すると、C 型慢性肝炎患者では投与後約 4 時間以内にグラゾプレ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

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：ラット>⁴¹⁾

雄性白色ラット (Wistar Han) 及び雄性有色ラット (Long Evans) に^[14C]グラゾプレビル 50mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより薬物由来放射能の組織分布について検討した結果、小脳、大脳及び脊髄などの中枢神経系の放射能濃度が測定可能な濃度を下回っていたことから、薬物由来放射能が血液脳関門を容易に通過しないと考えられる。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ>⁴²⁾

妊娠ラットにグラゾプレビル 200mg/kg を 1 日 2 回経口投与、妊娠ウサギに 100mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した際、胎児/母動物血漿中濃度比は、ラット及びウサギで各々 0.0138～0.894 及び 0.0128～0.0706 であった。これらの結果から、グラゾプレビルはラット及びウサギの胎盤を通過するが、胎児の曝露量は母動物の曝露量より低いことが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴³⁾

授乳ラットにグラゾプレビル 25、100 又は 200mg/kg/日 (1 日 2 回) を経口投与した際、グラゾプレビルは乳汁中に排泄され、乳汁/母動物血漿中濃度比は 0.538～0.866 であった。

(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

(外国人データ)⁴⁴⁾

平均血液/血漿中濃度比は 0.67 であり、検討した濃度範囲 (0.1～10 μ M) でグラゾプレビル濃度に非依存的であった。したがって、グラゾプレビルはあまり赤血球に移行しないことが示唆された。

<参考：ラット>⁴¹⁾

雄性白色ラット (Wistar Han) 及び雄性有色ラット (Long Evans) に^[14C]グラゾプレビル 50mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより、白色ラットでは投与後 4、8、24、72、168 及び 336 時間、有色ラットでは投与後 8、24、168 及び 672 時間の薬物由来放射能の組織分布について検討した。グラゾプレビルの分布は、有色及び白色ラットともに類似していた。薬物由来放射能は、消化管及び肝臓で主に認められ、他の組織への分布はわずかであった。投与後 8 時間の時点で、肝臓には投与量 (50mg/kg) の約 14%～18%が分布すると推定された。肝臓への選択的な分布は、グラゾプレビルがラット摘出肝細胞へ促進的に取り込まれたこと、及びグラゾプレビルがラットの oapt1b2 の基質であることと一致する。いずれの系統のラットにおいても、投与後 8 時間の測

VII. 薬物動態に関する項目

定時点で放射エネルギーが最大となった。大部分の組織で投与後 24 時間までに放射エネルギーがほぼ完全に消失し、投与後 168 時間までに消化管及び肝臓を含むすべての組織から放射エネルギーが消失した。また 5 及び 100mg/kg の用量及び測定時点で、肝臓中グラゾプレビル濃度は血漿中濃度より高かった。血漿中濃度が 0.1 μ M 未満のときは肝臓/血漿中濃度比が約 400 であったのに対し、51.1 μ M のときには 5 まで低下したことから、肝取り込みの飽和が示唆された。非臨床データによると、経口投与後のグラゾプレビルは、吸収され、トランスポーター [有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B] を介した能動的な取り込み輸送により、大部分が肝臓 (有効性の標的臓器) に分布すると考えられる。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ、*in vitro*)³⁸⁾

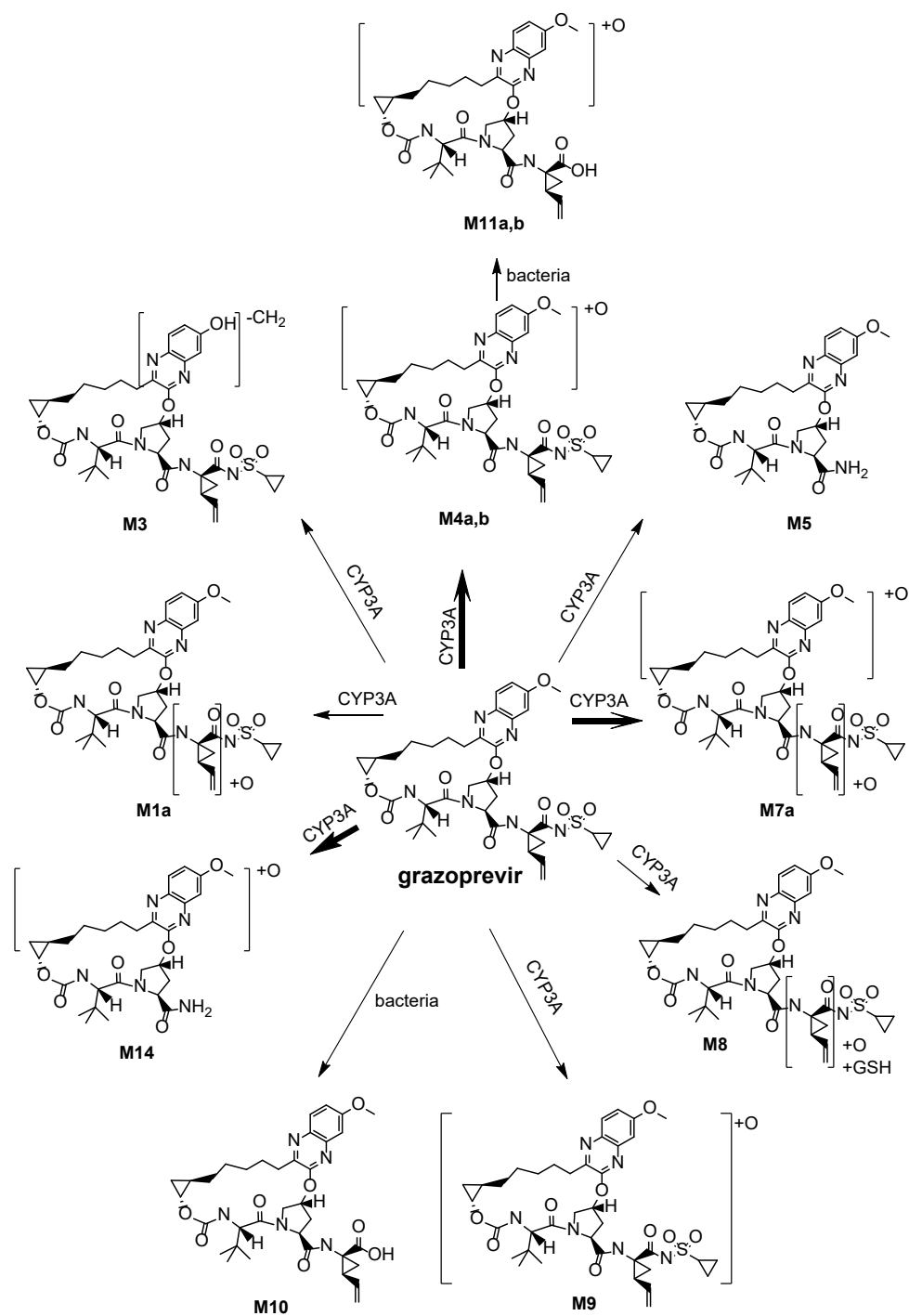
in vitro データから、グラゾプレビルの血漿蛋白結合率は高く (98.7~98.8%)、0.1~10 μ M の濃度範囲では概して一定していた。C 型慢性肝炎に感染していない重度の腎機能障害者及び透析に依存している末期腎不全被験者の血漿中蛋白結合率はそれぞれ 97.8~97.9% 及び 98.0~98.40% で、被験者背景をマッチングさせた対照健康成人 (98.3%) と同程度であった。同様に、C 型慢性肝炎に感染していない軽度、中等度及び重度肝機能障害者の蛋白結合率はそれぞれ 98.3%、97.9% 及び 98.1% で、対照健康成人 (98.3%~98.8%) と同程度であった。腎機能障害者あるいは肝機能障害者で血漿蛋白結合に顕著な変化はなかった。

グラゾプレビルはヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白に結合した。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁵⁾

ヒト及び動物の *in vivo* データに基づくグラゾプレビルの推定代謝経路を以下に示す。*In vitro* データによると、グラゾプレ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。ヒトでは、経口投与量の 22% が酸化代謝物 (M4a、M4b、M7a 及び M14) として排泄されたと考えられることから、投与した薬物は投与量の少なくとも 22% が吸収され、その後代謝されたことが示唆された。ヒト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)



*in vivo*におけるグラゾプレビル推定代謝経路

*太線は主要代謝経路を示す

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

in vitro データより、グラゾプレビルは CYP3A の基質であることが示された。また、グラゾプレビルは腸管の CYP3A を阻害する可能性がある。グラゾプレビルが CYP3A 以外の CYP 分子種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* データからグラゾプレビルは CYP で代謝される薬物の代謝を誘導しないと考えられる^{46),47)}。

臨床薬物相互作用試験の結果より、グラゾプレビルは、CYP3A の基質である。また、CYP3A の阻害作用は弱く、CYP2C8 (IC₅₀ が最も低い CYP 分子種) の阻害薬ではないことが示された^{19),20),32),34)}。

グラゾプレビルの酵素に対する阻害能

酵素	IC ₅₀ (μM)
CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	>100
CYP3A	73 (ミダゾラム) 、 >100 (テストステロン)
CYP2B6	66
CYP2C8	6

(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）³⁷⁾

主に糞中に排泄され、尿中にはほとんど排泄されなかった。

(2) 排泄率（外国人データ）³⁷⁾

グラゾプレ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。

8. トランスポーターに関する情報

in vitro データより、グラゾプレビルは、P-gp 及び OATP1B の基質であることが示された。また、グラゾプレビルは腸管の BCRP を阻害する可能性がある。グラゾプレビルが UGT1A1、エステラーゼ [カルボキシルエステラーゼ (CES) 1、CES2 及びカタレプシン A (CatA)]、P-gp、OATP1B、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^{46),47)}。

臨床薬物相互作用試験の結果より、グラゾプレビルは、OATP1B の基質であり、グラゾプレ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。また、BCRP の阻害作用は弱く、OATP1B の阻害薬ではないことが示された^{19),20),32),34)}。

VII. 薬物動態に関する項目

グラゾプレ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 ₅₀ (μM)
UGT1A1	54
CES1	157
CES2	105
CatA	>200
P-gp	>100
OATP1B1	0.7±0.1‡
OATP1B3	1.1±0.3‡
BCRP	12.5±2.8‡
BSEP	0.15±0.02‡
MRP2	2.5±0.5‡
MRP3	3.8±0.5‡
MRP4	1.0±0.1‡
OAT1	15±2‡
OAT3	>50
OCT2	>50

‡: 平均値±標準誤差

9. 透析等による除去率（外国人データ）⁴⁸⁾

4時間の血液透析により透析液中に回収されたグラゾプレビルは投与量の0.5%未満で、血液透析により除去されなかった。

「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）⁴⁸⁾

グラゾプレビル 100mg をエルバスビル 50mg との併用により C 型慢性肝炎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、グラゾプレビルの AUC_{0-24hr}（幾何平均）は、対照健康成人（糸球体濾過量が 80mL/min/1.73m² 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 30mL/min/1.73m² 未満）では 1.65 倍、末期腎不全透析者では同程度であった（0.85 倍）。

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

グラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：

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 _{0-24hr} [‡] (μM・hr)	8	1.88	(1.23, 2.86)	8	1.14	(0.843, 1.54)	1.65	(1.09, 2.49)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.255	(0.152, 0.429)	8	0.154	(0.106, 0.224)	1.66	(0.99, 2.77)
T _{max} [§] (hr)	8	3.00	(0.50, 6.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	36.30	30.53	8	35.18	19.64	—	—

グラゾプレビル 100mg (100mg 錠×1 錠) 及びエルバスビル 50mg [50mg 錠×1 錠、市販候補製剤 2 (PMF2)] を、いずれも 1~10 日目に 1 日 1 回経口投与。

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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（最小値、最大値）

|| 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。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 血液透析患者（外国人データ）⁴⁸⁾

血液透析（HD）を受けている末期腎不全（ESRD）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 10 日間反復経口投与した際の HD 実施日（10 日目）及び HD 非実施日（9 日目）の ESRD 患者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータは、HD 実施日と HD 非実施日で同様であった（0.97 倍）。4 時間の血液透析により透析液中に回収されたグラゾプレビルは投与量の 0.5% 未満で、血液透析により除去されなかった。

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

グラゾプレ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 _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	0.944	(0.671, 1.33)	8	0.969	(0.689, 1.36)	0.97	(0.87, 1.09)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.135	(0.0882, 0.206)	8	0.141	(0.0920, 0.215)	0.96	(0.75, 1.22)
T _{max} [§] (hr)	8	2.50	(0.50, 7.00)	8	2.00	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	28.38	20.88	—	—	—	—	—

グラゾプレビル 100mg (100mg 錠×1 錠) 及びエルバスビル 50mg [50mg 錠×1 錠、市販候補製剤 2 (PMF2)] 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（最小値、最大値）

|| 幾何平均及び CV (%)

対照健康成人との比較において、ESRD 患者の HD 実施日（10 日目）及び HD 非実施日（9 日目）の薬物動態の結果は同程度であった。HD 実施日（10 日目）の ESRD 患者の曝露量は、対照健康成人と比較してわずかに低かったが、統計的に有意な差はなかった。T_{max} は同程度であったが、t_{1/2} は対照健康成人（35.18 時間）と比較して HD 実施日の ESRD 患者（28.38 時間）の方が短かった。

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

グラゾプレ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 _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	0.969	(0.689, 1.36)	8	1.14	(0.843, 1.54)	0.85	(0.58, 1.25)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.141	(0.0920, 0.215)	8	0.154	(0.106, 0.224)	0.92	(0.57, 1.48)
T _{max} [§] (hr)	8	2.00	(1.00, 6.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	—	—	—	8	35.18	19.64	—	—

グラゾプレビル 100mg (100mg 錠×1 錠) 及びエルバスビル 50mg [50mg 錠×1 錠、市販候補製剤 2 (PMF2)] 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（最小値、最大値）

^{||} 幾何平均及び CV (%)

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

グラゾプレ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 _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	0.944	(0.671, 1.33)	8	1.14	(0.843, 1.54)	0.83	(0.56, 1.22)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.135	(0.0882, 0.206)	8	0.154	(0.106, 0.224)	0.88	(0.54, 1.42)
T _{max} [§] (hr)	8	2.50	(0.50, 7.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	28.38	20.88	8	35.18	19.64	—	—

グラゾプレビル 100mg (100mg 錠×1 錠) 及びエルバスビル 50mg [50mg 錠×1 錠、市販候補製剤 2 (PMF2)] 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（最小値、最大値）

^{||} 幾何平均及び CV (%)

注意：承認された用法及び用量

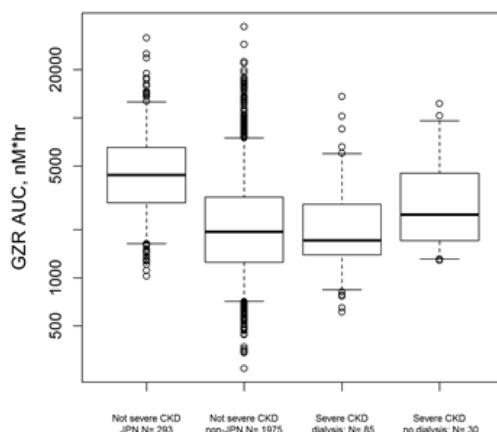
通常、成人にはグラゾプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。

本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

VII. 薬物動態に関する項目

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）⁴⁹⁾

グラゾプレビル 100mg 及びエルバスビル 50mg を併用経口投与した 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の結果、定常状態におけるグラゾプレビルの AUC_{0-24hr} 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 1.35 倍であり、末期腎不全透析者では 0.99 倍であった。



* 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。

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 投与時のグラゾプレビルの曝露量の分布

(2) 肝機能障害患者

1) Child-Pugh 分類に基づく HCV に感染していない肝機能障害患者（外国人データ）⁵⁰⁾

Child-Pugh 分類に基づく HCV に感染していない軽度肝機能障害者（Child-Pugh A）に、グラゾプレビル 200mg を、中等度肝機能障害者（Child-Pugh B）に、グラゾプレビル 100mg を、及び重度肝機能障害者（Child-Pugh C）グラゾプレビル 50mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際の AUC_{0-24hr} （幾何平均）は、健康成人よりいずれも高く、それぞれ 1.66 倍、4.82 倍及び 11.68 倍であった。

VII. 薬物動態に関する項目

軽度肝機能障害者及び対照健康成人にグラゾプレビル 200mg を 1 日 1 回 10 日間
反復経口投与した際のグラゾプレ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	軽度肝機能障害者			対照健康成人			軽度肝機能障害者/ 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
1 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	1.71	(1.10, 2.65)	8	1.42	(0.912, 2.20)	1.21	(0.73, 2.01)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.257	(0.121, 0.545)	8	0.305	(0.144, 0.646)	0.84	(0.35, 2.01)
T _{max} [§] (hr)	8	3.50	(1.00, 12.00)	8	2.50	(1.00, 4.00)	—	—
10 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	6.20	(4.19, 9.18)	8	3.74	(2.53, 5.54)	1.66	(1.05, 2.61)
C _{max} [‡] (μM)	8	1.40	(0.903, 2.17)	8	1.02	(0.658, 1.58)	1.37	(0.83, 2.27)
T _{max} [§] (hr)	8	3.00	(2.00, 4.00)	8	3.01	(1.50, 4.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	54.24	22.32	8	35.85	47.15	—	—

軽度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが 5～6 点の患者

対照健康成人：人種、年齢（±5 歳）、性別、BMI（±15%）を軽度肝機能障害者に一致させた健康成人

CV：変動係数、CI：信頼区間

‡ 自然対数変換後に ANCOVA 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（最小値、最大値）

|| 幾何平均及び CV（%）

中等度肝機能障害者及び対照健康成人にグラゾプレビル 100mg を 1 日 1 回 10 日間
反復経口投与した際のグラゾプレ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	中等度肝機能障害者			対照健康成人			中等度肝機能障害者/ 対照健康成人	
	例数	幾何平均	95%CI	例数	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI
1 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	1.61	(0.791, 3.29)	8	0.321	(0.157, 0.655)	5.03	(2.19, 11.56)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.443	(0.184, 1.07)	8	0.0580	(0.0242, 0.139)	7.64	(2.74, 21.27)
T _{max} [§] (hr)	8	2.00	(1.50, 4.00)	8	1.75	(1.00, 4.00)	—	—
10 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	4.21	(2.48, 7.14)	8	0.874	(0.515, 1.48)	4.82	(2.60, 8.93)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.631	(0.334, 1.19)	8	0.106	(0.0559, 0.199)	5.98	(2.84, 12.57)
T _{max} [§] (hr)	8	3.00	(1.50, 8.00)	8	2.00	(1.00, 6.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	39.59	23.76	8	39.80	17.34	—	—

中等度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが 7～9 点の患者

対照健康成人：人種、年齢（±10 歳）、性別、BMI（±20%）を中等度肝機能障害者に一致させた健康成人

CV：変動係数、CI：信頼区間

‡ 自然対数変換後に ANCOVA 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（最小値、最大値）

|| 幾何平均及び CV（%）

VII. 薬物動態に関する項目

重度肝機能障害者及び対照健康成人にグラゾプレビル 50mg を 1 日 1 回 10 日間
反復経口投与した際のグラゾプレ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	重度肝機能障害者			対照健康成人			重度肝機能障害者/ 対照健康成人	
	例数	幾何 平均	95%CI	例数	幾何 平均	95%CI	幾何 平均比	90%CI
1 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	1.17	(0.541, 2.55)	8	0.0592	(0.0273, 0.129)	19.83	(8.11, 48.51)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.238	(0.107, 0.531)	8	0.0157	(0.00705, 0.0350)	15.18	(6.02, 38.25)
T _{max} [§] (hr)	8	1.75	(1.00, 3.00)	8	1.50	(1.00, 4.00)	—	—
10 日目								
AUC _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	8	3.00	(1.71, 5.26)	8	0.257	(0.146, 0.451)	11.68	(6.10, 22.35)
C _{max} [‡] (μM)	8	0.396	(0.203, 0.774)	8	0.0304	(0.0156, 0.0595)	13.01	(6.00, 28.21)
T _{max} [§] (hr)	8	1.75	(0.50, 4.00)	8	1.00	(0.50, 3.00)	—	—
t _{1/2} (hr)	8	42.00	26.55	8	31.02	41.99	—	—

重度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが 10～15 点の患者

対照健康成人：人種、年齢（±10 歳）、性別、BMI（±20%）を重度肝機能障害者にマッチングさせた健康成人

CV：変動係数、CI：信頼区間

‡ 自然対数変換後に ANCOVA 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（最小値、最大値）対照健康成人 8 例中 3 例の 1 日目の C_{24hr} が定量下限値未満であったため、1 日目の C_{24hr} は中央値（最小値、最大値）とした。

|| 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。

2) C 型慢性肝炎患者を対象とした母集団薬物動態解析⁴⁹⁾

国内第 II/III 相試験の C 型慢性肝炎患者の母集団薬物動態解析から、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。

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）⁵¹⁾

外国人高齢男性に7日間、外国人若年男性に10日間、グラゾプレビル 400mg を1日1回投与した際の AUC_{0-24hr} は、外国人高齢男性の方が外国人若年男性よりも約 118% 高く [幾何平均比 2.18 (90% 信頼区間: 1.01~4.71)]、C_{max} も外国人高齢男性の方が外国人若年男性よりも約 68% 高かった [幾何平均比 1.68 (90% 信頼区間: 0.73~3.90)]。

高齢男性に7日間、若年男性に10日間、グラゾプレビル 400 mg を
1日1回投与した際のグラゾプレビルの定常状態での血漿中薬物動態の統計的比較

薬物動態 パラメータ	7日目のグラゾプレビル 高齢男性			10日目のグラゾプレビル 若年男性			グラゾプレビル 高齢男性/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 _{0-24hr} [‡] ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	6	14.15	(7.33, 27.31)	6	6.49	(3.36, 12.52)	2.18	(1.01, 4.71)
C _{max} [‡] (μM)	6	3.09	(1.51, 6.33)	6	1.83	(0.89, 3.76)	1.68	(0.73, 3.90)
T _{max} (hr)	6	3.00	(2.00, 6.01)	6	3.00	(2.00, 4.00)	—	—
t _{1/2} [§] (hr)	6	38.6	24.7	6	20.89	15.37	—	—

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（集団、投与日及び集団と投与日との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした）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（最小値，最大値）

§ 幾何平均及び CV (%)

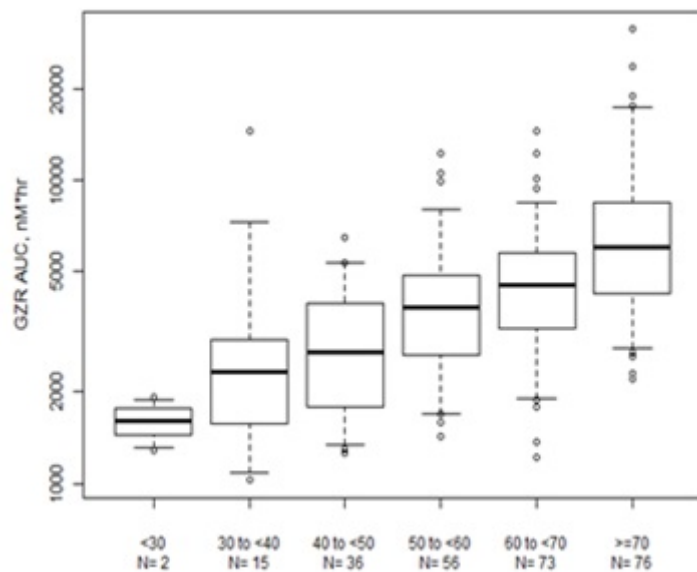
注意：承認された用法及び用量

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。

2) 高齢者を対象とした母集団薬物動態解析⁴⁹⁾

日本人の C 型慢性肝炎患者におけるグラゾプレビルの曝露量に対する年齢の影響は、国内第 II 相及び第 III 相試験のデータを含めた母集団薬物動態解析により検討した。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでは、クリアランス、分布容積並びに中央及び末梢コンパートメント間の移行速度に年齢の影響が認められた。これらの影響から、グラゾプレビルの AUC は、年齢以外のすべての共変量が同じ場合、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、55 歳（日本人被験者の中央値）の被験者と比較して 29% 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 24% 減少すると予測された。65 歳以上の日本人 C 型慢性肝炎患者におけるグラゾプレビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（性別、体重など）については、日本人 C 型慢性肝炎患者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の 65 歳未満の日本人男性 C 型慢性肝炎患者と比較した。AUC の幾何平均比 (90% 信頼区間) (65 歳以上/65 歳未満) は 1.35 (1.31, 1.40) で、グラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった。

VII. 薬物動態に関する項目



*箱は25～75パーセンタイル、箱内の実線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイル
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グラゾプレビルAUC_{0-24hr}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 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、エファビレンツ、リファンピシン [10.1、16.7.2 参照]

(解説)

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がある患者では、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 中等度又は重度の肝機能障害の患者では、臨床試験においてグラゾプレビル 100mg の用量で安全性及び有効性データが得られていないこと、及びこれらの患者ではグラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

2.3 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、臨床薬物相互作用試験において、シクロスポリン又は HIV プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル) との併用により OATP1B が阻害され、グラゾプレビル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。サキナビルとの併用データはないが、同様に OATP1B が阻害されグラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

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、グラゾプレビルの血中濃度に低下が認められた。また、強力な CYP3A 誘導剤 (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グラゾプレビルの血中濃度が低下すると予測される。よって、これら薬剤の併用により、グラゾプレ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。

リファンピシンとの併用により、投与初期は OATP1B 阻害のためグラゾプレビルの血中濃度が増加するが、その後、併用を継続した場合、強い CYP3A 誘導を引き起こすためグラゾプレビルの血中濃度が減少する。このように、併用により、治療効果及び安全性への影響が懸念さ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

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。[10.2参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 本剤及びエルバス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

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。グラゾプレビル血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]

(解説)

中等度又は重度の肝機能障害の患者では、臨床試験においてグラゾプレビル100mgの用量で安全性及び有効性データが得られていないこと、及びこれらの患者ではグラゾプレビル血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

(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)

グラゾプレビルの動物試験(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女性には、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。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⁴³⁾。

(解説)

グラゾプレ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⁴³⁾。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

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、P-gp 及び OATP1B の基質であることが示唆された。また、腸管の CYP3A 及び BCRP を阻害する可能性が考えられた。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⁴⁶⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [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。
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 [2.3 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。
エファビレンツ（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。	エファビ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。

（解説）

－シクロスポリン（サンディミュン、ネオーラル）²⁸⁾

－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）²²⁾

グラゾプレビルは OATP1B の基質であり、臨床薬物相互作用試験において、シクロスポリン又は HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル）との併用により OATP1B が阻害され、グラゾプレビル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。サキナビルとの併用データはないが、同様に OATP1B が阻害されグラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

－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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

強力な CYP3A 誘導剤（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グラゾプレビルの血中濃度が低下すると予測される。よって、これら薬剤の併用により、グラゾプレ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。

－エファビレンツ（ストックリン）²⁰⁾

グラゾプレビルは 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グラゾプレビルの血中濃度に低下が認められた。よって、エファビレンツの併用により、グラゾプレ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。

－リファンピシン（リファジン）²⁰⁾

リファンピシンとの併用により、投与初期は OATP1B 阻害のためグラゾプレビルの血中濃度が増加するが、その後、併用を継続した場合、強い CYP3A 誘導を引き起こすためグラゾプレビルの血中濃度が減少する。このように、併用により、治療効果及び安全性への影響が懸念されることから設定した。

(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
エルビテグラビル・コビススタット・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、 エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 [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。
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

（解説）

－エルビテグラビル・コビシスタット・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又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩（配合剤）²⁷⁾

グラゾプレビルは OATP1B 及び CYP3A の基質であり、臨床薬物相互作用試験において、OATP1B 及び強力な CYP3A に対する阻害作用を有する当該配合剤との併用によりグラゾプレビル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。

－ボセンタン、モダフィニル、エトラピリン

グラゾプレビルは 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、エトラピリン）の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ることから設定した。

－タクロリムス²⁸⁾

臨床薬物相互作用試験において、グラゾプレビルの弱い CYP3A 阻害作用によると考えられるタクロリムス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、モニタリングに関する推奨事項を設定した。

－アトルバスタチン³²⁾

－ロスバスタチン³³⁾

－シンバスタチン

－フルバスタチン

アトルバスタチン及びロスバスタチンとの臨床薬物相互作用試験において、グラゾプレビルの腸管の CYP3A 及び/又は BCRP 阻害作用によると考えられるこれらスタチンの血中濃度の上昇が認められたため、安全性を考慮し設定した。

また、これらスタチンとトランスポーターによる代謝又は輸送の特性が類似していると考えられるシンバスタチン及びフルバスタチンでも、グラゾプレビルとの併用によりこれらスタチン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。

－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、グラゾプレビルとの併用により、グラゾプレビルの腸管の 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

11.1.1 肝機能障害

AST 増加 (1.4%)^{注)}、ALT 増加 (2.0%)^{注)} 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)

本剤及びエルバス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 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
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
感染症および寄生虫症	3	1.0
鼻咽頭炎	3	1.0
血液およびリンパ系障害	4	1.4
貧血	2	0.7
好中球減少症	2	0.7
代謝および栄養障害	2	0.7
食欲減退	1	0.3
高脂血症	1	0.3
精神障害	2	0.7
不眠症	2	0.7
神経系障害	14	4.8
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
眼障害	1	0.3
眼精疲労	1	0.3
心臓障害	1	0.3
心房細動	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1.4
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
胃腸障害	20	6.8
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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

皮膚および皮下組織障害	9	3.1
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
筋骨格系および結合組織障害	3	1.0
筋痙縮	1	0.3
四肢痛	1	0.3
滑液嚢腫	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	10	3.4
疲労	3	1.0
倦怠感	6	2.0
末梢性浮腫	1	0.3
臨床検査	27	9.2
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
膵酵素増加	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

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

透析はグラゾプレビル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を指導すること。

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

設定されていない

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⁵²⁾

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*1 電流	hERG チャンネルを異種発現させた CHO*2-K1 細胞 [in vitro]	設定濃度 0、2.5、7.9、27、96μM	hERG 電流阻害活性 IC ₅₀ : 25μM IC ₂₀ : 6.3μM
	経口投与 テレメトリー 試験*3	イヌ (♀3)	1、2、2mg/kg の 3 回 累積投与 [静脈内]	影響なし
	経口投与 テレメトリー 試験*3	イヌ (♂2、♀2)	0、5、20、600mg/kg [単回経口]	5mg : 影響なし 20mg : 心拍数の増加 (+42%)、 QT 間隔の短縮 (-7%) 600mg : 心拍数の増加 (+30%)、 QT 間隔の短縮 (-9%)、 PR 間隔の短縮 (-9%) 心血管系への影響に関する 無作用量 : 5mg/kg
呼吸器系	経口投与 テレメトリー 試験*3	イヌ (♂2、♀2)	0、5、20、600mg/kg [単回経口]	呼吸器系への影響に関する 無作用量 : ≥600mg/kg
中枢神経系	機能観察総合評価 (FOB) 試験*4	ラット (♂6)	0、25、50、1000mg/kg [単回経口] *5	影響なし 無作用量 : ≥1000mg/kg
		ラット (♂6)	0、50、200mg/kg、 200mg/kg (1 日 2 回) [単回経口] *5	影響なし 無作用量 : ≥200mg/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 : 心拍数、動脈圧 (収縮期、拡張期および平均動脈圧)、心電図パラメータ (PR、QRS および QT 間隔)、体温、呼吸 (速さおよび深さ) をテレメトリーにより測定

*4 : 自律神経系機能、知覚/運動活性 (ホームケージ及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

*5 : 1 ヶ月間経口投与毒性試験の試験 1 日目

(3) その他の薬理試験

1) *in vivo* 肝臓反応アッセイ⁵³⁾

ラット（各群雌 5 匹）にグラゾプレビル 200mg/kg/日（1 日 1 回、7 日間）を投与し、肝臓での生理学的又は病理学的機能に関連したパスウェイの変化を評価した。ラットの肝機能にほとんど影響を及ぼさないことが示された。

2) 非標的分子に対する活性⁵⁴⁾

HCV NS3/4A はセリンプロテアーゼであることから、ヒトセリンプロテアーゼを介した反応について、グラゾプレビルの阻害作用を検討した。グラゾプレビルはエラスターゼ及びトリプシンへの優れた選択性 (IC_{50} 値 $>100\mu\text{M}$) を示した。キモトリプシンへの中等度の阻害作用 (IC_{50} 値 $1.495\mu\text{M}$) がみられたが、その選択性は 373,750 倍であった。

3) HIV、HBV 感染アッセイでのグラゾプレビルの活性⁵⁴⁾

HIV 及び HBV に対するグラゾプレ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。グラゾプレビルは、 $8.4\mu\text{M}$ の濃度で HIV に対する活性を示さず、 $10\mu\text{M}$ の濃度で HBV に対する活性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁵⁾

独立した単回投与毒性試験は実施していないが、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グラゾプレビルの急性毒性を評価した。グラゾプレビルの最大投与量は、マウスでは 500mg/kg、ラットでは 1000mg/kg [全身曝露量の最高値は 200mg/kg b.i.d. (400mg/kg/日) 投与時] 及びイヌでは 600mg/kg であった。いずれの動物種においても、単回投与後の死亡は認められず、急性毒性を示唆する変化は認められなかった。したがって、グラゾプレビルの概略の致死量は雌雄マウスで 500mg/kg 超、雌雄ラットで 1000mg/kg 超及び雌雄イヌで 600mg/kg 超であった。

区. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁵⁶⁾

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、20、100、200、500	♂♀ : 100
	3 ヶ月	♂♀ : 0、20、100、200、500	♂♀ : 200
ラット	7 日	♀ : 0、20、40、200	♀ : ≥200
	1 ヶ月	♂♀ : 0、25、50、1000	♂♀ : ≥1000
	1 ヶ月 (投与 2 週後の 中間剖検を含む)	♂♀ : 0、50、200、200 (1 日 2 回)	♂♀ : ≥200 (1 日 2 回)
	6 ヶ月	♂♀ : 0、50、200、200 (1 日 2 回)	♂♀ : ≥200 (1 日 2 回)
イヌ	1 ヶ月	♂♀ : 0、5、20、600	♂♀ : 20
	9 ヶ月 (投与 3 ヶ月後の 中間剖検を含む)	♂♀ : 0、5、15、300/100*1	♂♀ : 15

*1 : 投与 79 日目から 100mg/kg/日に変更

1) マウス

rasH2 野生型マウス (1 ヶ月間投与) 及び CD1 マウス (3 ヶ月間投与) を用いて、20、100、200 及び 500mg/kg/日の投与量で評価を行った。

rasH2 野生型マウスの 1 ヶ月間経口投与試験において、500mg/kg/日群では、雌雄で体重減少がみられ、雌では総白血球及びリンパ球数の減少、雄では総白血球、好中球、リンパ球及び好酸球数の増加、雌雄では赤血球数の増加、他の赤血球系パラメータの減少及び血小板数の増加がみられた。200mg/kg/日群では、雌では白血球及びリンパ球数の減少、雄では血小板数の増加がみられた。100mg/kg/日群では、雌のみでの総白血球及びリンパ球数の減少がみられた。

剖検・病理組織学的検査において、500mg/kg/日群では、腎尿細管上皮の変性、肝細胞サイズの増大並びに肝重量の増加及び肝臓サイズの増大、門脈周囲部の肝細胞細胞質の軽度の淡明化、小腸絨毛の萎縮がみられた。200mg/kg/日群では、肝細胞サイズの増大及び肝重量の増加がみられた。100mg/kg/日群では、肝重量の増加がみられた。100mg/kg/日群で認められた変化は、軽度の臨床病理学的変化及び肝重量の増加のみであり、病理組織学的変化を伴わなかったことから、rasH2 野生型マウスの 1 ヶ月間の無毒性量は 100mg/kg/日であった。100mg/kg/日の全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 37 倍に相当する。

CD1 マウスの 3 ヶ月間経口投与試験において、投薬に関連した計画外の死亡が投与 15 日に 500mg/kg/日群の 1 例でみられた。死亡例以外の動物でみられた生前の所見は rasH2 野生型マウスの 1 ヶ月間経口投与試験でみられたものと概して類似していた。

剖検・病理組織学的検査において、200mg/kg/日以上群でみられた腎臓及び肝臓での変化は、rasH2 野生型マウスの 1 ヶ月間経口投与試験でみられたものと類似していた。さらに、胆嚢では限局性の炎症が 500mg/kg/日群で認められた。CD1 マウスの 3 ヶ月間経口投与試験の無毒性量は 200mg/kg/日であった。200mg/kg/日の全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 185 倍に相当する。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) ラット

雌ラットの7日間試験において、検討した最高用量（200mg/kg/日）までの用量で毒性学的に意味のある変化は認められなかった。

50mg/kg/日、200mg/kg/日及び200mg/kg b.i.d.（合計400mg/kg/日）の用量を6ヵ月間評価した。剖検での所見は、腺胃粘膜の限局性出血（200mg/kg b.i.d.）であった。この局所出血は、グラゾプレビルと胃粘膜の長期にわたる連日の直接的な接触によるものと考えられた。6ヵ月間投与後のラットの胃での慢性変化は認められないことから、本所見の毒性学的意義は低いと考えられた。ラットでの無毒性量は200mg/kg b.i.d.であった。この用量での血漿中全身曝露量は、C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与した時の全身曝露量の約100倍に相当する。

3) イヌ

1ヵ月間経口投与毒性試験では5、20及び600mg/kg/日で検討した。600mg/kg/日群では、精巣精上皮の変性がみられた。精上皮の変性は雄の全動物で認められたが、回復性があると考えられた。20mg/kg/日群では、総ビリルビン値の2倍の増加のみであり、毒性学的意義は低いと考えられたため、無毒性量は20mg/kg/日であった。この用量での血漿中全身曝露量はC型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与したときの全身曝露量の約112倍に相当する。

9ヵ月間経口投与毒性試験では5、15及び300mg/kg/日について検討した。過度の体重減少及び他の毒性徴候がみられたことから、投与12週目に投与量を100mg/kg/日に減量した。300mg/kg/日群では、体重及び摂餌量減少以外に、無形便/液状便及び投与後の嘔吐の増加、糞便の黄色化、皮膚及び眼の黄色化がみられた。300/100mg/kg/日群では、最終剖検例でみられた肉眼的所見は胆汁量の増加を伴う胆嚢拡張であった。また、歯肉粘膜並びに白色脂肪組織及び/又は大動脈の黄色化が認められたが、本所見に関連した特異的な組織形態学的な変化は認められなかった。器官重量測定では、平均肝重量の増加及び平均精巣重量の減少が認められた。病理組織学的検査では肝臓、胆嚢、精巣、精巣上体、脾臓及び骨髄で認められた。300/100mg/kg/日での血漿中全身曝露量はC型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与したときの全身曝露量の約518倍に相当する。

15mg/kg/日群では、大型胆管及び胆嚢内腔の微石症及び精巣重量減少と関連した精細管の変性がみられた。大型胆管及び胆嚢内腔の微石症はごく軽度で、胆嚢又は肝臓での組織形態学的変化が認められないことから毒性学的意義は低いと考えられた。精巣の変化もごく軽度であり、生殖細胞集団の減少は精原細胞以降のより成熟した細胞タイプのみ限定され、セルトリ細胞及びライディッヒ細胞に顕著な変化はなく、回復性を有すると考えられた。また、精巣上体では病理組織学的な変化は認められず、精巣上体の精子数にも影響は認められなかったことから、精巣の変化は軽微であり、本所見の毒性学的意義は低いと考えられる。これらの結果に基づき、イヌの9ヵ月間経口投与毒性試験における無毒性量は15mg/kg/日であった。この用量での血漿中全身曝露量はC型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与したときの全身曝露量の約83倍に相当する。5mg/kg/日での血漿中全身曝露量はC型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与したときの全身曝露量の約16倍に相当する。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁷⁾

1) *in vitro* 試験

細菌を用いた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において陰性であった。

2) *in vivo* 試験

ラットの *in vivo* 小核試験において、限界用量である 1000mg/kg/日までの用量で陰性であり、到達可能な最大曝露が得られる用量である 200mg/kg b.i.d. (合計 400mg/kg/日) までの用量で陰性であった。後者の用量での血漿中全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 48 倍に相当する。

(4) がん原性試験⁵⁷⁾

臨床で予定される連続投与期間が 6 ヶ月未満であり、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とから、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⁵⁸⁾

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を用いて、到達可能な最大曝露量が得られる用量である 200mg/kg b.i.d. までの用量での経口投与受胎能試験を実施した。雌雄の受胎能パラメータ及び一般的な毒性パラメータにおいて変化は認められず、雌雄の受胎能パラメータ及び一般的な毒性パラメータの無作用量は 200mg/kg b.i.d. (合計 400mg/kg/日) 以上であった。この用量での血漿中全身曝露量 ($AUC_{0-24hr} = 212\mu M \cdot hr$ 、1 ヶ月間経口投与毒性試験の投与 4 週に測定) は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 48 倍に相当する。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いて、到達可能な最大血漿中全身曝露量が得られる用量である 200mg/kg b.i.d. (合計 400mg/kg/日) までの用量での胚・胎児発生毒性試験を実施し、出生前の評価を行った。母体又は胚・胎児発生毒性は認められず、母体及び胚・胎児発生毒性に関する無作用量は 200mg/kg b.i.d. 以上であった。この用量での血漿中全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 49 倍に相当する。

ウサギの静脈内投与胚・胎児発生毒性試験では 25、50 及び 100mg/kg/日をウサギに投与した結果、母動物及び胚・胎児発生に関する無作用量は 100mg/kg/日であった。この用量での血漿中全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル (100mg) を投与したときの全身曝露量の約 17 倍に相当する。

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

F₀ 世代の雌ラットに 25 及び 100mg/kg/日を 1 日 1 回あるいは 200mg/kg b.i.d. (合計 400mg/kg/日) を経口投与し、F₁ 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。いずれ

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

の用量においても F₀ 及び F₁ 世代での変化は認められず、F₀ 世代での母動物毒性及び F₁ 世代での発生毒性に関する無作用量は 200mg/kg b.i.d. 以上であった。母動物での 100mg/kg/日の最大血漿中全身曝露量は C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100mg）を投与したときの全身曝露量の約 35 倍に相当する。

(6) 局所刺激性試験⁵⁷⁾

ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験の結果、非刺激性に分類された。

ニュージーランド白色ウサギの急性皮膚刺激性/腐食性試験において、皮膚刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁵⁷⁾

通常の反復投与毒性試験において、グラゾプレビルの抗原性に起因すると考えられる所見又は変化は認められなかったため、抗原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：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
有効成分：グラゾプレビル水和物 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：アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、テラプレビル、バニプレビル、パリタプレビル水和物

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
グラジナ [®] 錠 50mg	2016年9月28日	22800AMX00710000	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

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

8年：2016年9月28日～2024年9月27日

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
グラジナ [®] 錠 50mg	6250043F1024	6250043F1024	125160901	622516001

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グラゾプレ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：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）
- 3) 社内資料：未治療C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験（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臨床試験（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：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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 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.A）
- 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：グラゾプレビルの一過性導入ウイルスアッセイ試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）
- 15) 社内資料：交差耐性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 社内資料：グラゾプレビルとリファンピシン及びエファビ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）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 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）
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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

X I. 文献

- ムトリシタビン・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）
- 28) Feng HP, et al. *J Clin Pharmacol.* 2018; 58: 666-73.(PMID : 29329497)
 - 29) 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・ナロキソンの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
 - 30) Feng HP, et al. *Clin Transl Sci.* 2017; 10: 360-5.(PMID : 28625018)
 - 31) 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）
 - 32) 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）
 - 33) 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）
 - 34) 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）
 - 35) Marshall WL, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 593-600.(PMID : 28233047)
 - 36) 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）
 - 37) 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）
 - 38) 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）
 - 39) 社内資料：健康被験者を対象としたグラゾプレ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）
 - 40) 社内資料：グラゾプレビルの吸収に関する試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3）
 - 41) 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）
 - 42) 社内資料：グラゾプレビルのラット及びウサギの胎盤通過性の試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.A）
 - 43) 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）
 - 44) 社内資料：グラゾプレ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.A）
 - 45) 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）
 - 46) 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）
 - 47) 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）
 - 48) 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）
 - 49) 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）
 - 50) Caro L, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e00813-17.(PMID : 28947470)
 - 51) 社内資料：健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
 - 52) 社内資料：グラゾプレビルの安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）
 - 53) 社内資料：グラゾプレビルのその他の薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）
 - 54) 社内資料：グラゾプレビルの副次的薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A）

X I. 文献

- 55) 社内資料：グラゾプレビルの単回投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 56) 社内資料：グラゾプレビルの反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 57) 社内資料：グラゾプレビルのその他の特殊毒性（2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.B）
- 58) 社内資料：グラゾプレ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

