

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（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤 グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤 マヴィレット®配合錠 マヴィレット®配合顆粒小児用 MAVIRET® Combination Tablets MAVIRET® Combination granules for pediatric use

剤形	マヴィレット配合錠：フィルムコーティング錠 マヴィレット配合顆粒小児用：フィルムコーティング顆粒剤												
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること												
規格・含量	マヴィレット配合錠（1錠中）： グレカプレビル水和物（無水物として）100mg，ピブレンタスビル40mg マヴィレット配合顆粒小児用（1包中）： グレカプレビル水和物（無水物として）50mg，ピブレンタスビル20mg												
一般名	和名：グレカプレビル水和物 [JAN]，ピブレンタスビル [JAN] 洋名：Glecaprevir Hydrate [JAN]，Pibrentasvir [JAN]												
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>マヴィレット配合錠</th><th>マヴィレット配合顆粒小児用</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2017年 9月27日</td><td>2022年 6月20日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2017年11月22日</td><td>薬価基準未収載</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2017年11月27日</td><td>—</td></tr></tbody></table>		マヴィレット配合錠	マヴィレット配合顆粒小児用	製造販売承認年月日	2017年 9月27日	2022年 6月20日	薬価基準収載年月日	2017年11月22日	薬価基準未収載	販売開始年月日	2017年11月27日	—
	マヴィレット配合錠	マヴィレット配合顆粒小児用											
製造販売承認年月日	2017年 9月27日	2022年 6月20日											
薬価基準収載年月日	2017年11月22日	薬価基準未収載											
販売開始年月日	2017年11月27日	—											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ https://www.abbvie.co.jp/												

本IFは「マヴィレット配合錠」（2022年6月改訂 [第1版]）及び「マヴィレット配合顆粒小児用」（2022年6月作成 [第1版]）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。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

I Fを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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	94
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	94
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	94
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	94
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とその理由	94
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	95
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	95
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	97
1. 販売名	4	8. 副作用	102
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	105
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	106
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	106
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	106
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	107
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	107
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	108
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	112
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	1. 規制区分	112
IV. 製剤に関する項目	9	2. 有効期間	112
1. 剤形	9	3. 包装状態での貯法	112
2. 製剤の組成	9	4. 取扱い上の注意	112
3. 添付溶液の組成及び容量	10	5. 患者向け資材	112
4. 力価	10	6. 同一成分・同効薬	112
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	7. 国際誕生年月日	112
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	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	112
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	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	112
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	113
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	113
10. 容器・包装	12	12. 投薬期間制限に関する情報	114
11. 別途提供される資材類	12	13. 各種コード	114
12. その他	12	14. 保険給付上の注意	114
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	115
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	115
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	117
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	118
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 主な外国での発売状況	118
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	122
VI. 薬効薬理に関する項目	70	XIII. 備考	125
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	70	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	125
2. 薬理作用	70	2. その他の関連資料	126
VII. 薬物動態に関する項目	79		
1. 血中濃度の推移	79		
2. 薬物速度論的パラメータ	84		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	85		
4. 吸収	86		
5. 分布	87		
6. 代謝	89		
7. 排泄	90		
8. トランスポーターに関する情報	90		
9. 透析等による除去率	91		
10. 特定の背景を有する患者	91		
11. その他	93		

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APRI	Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血小板比
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	Twice a day (Latin, bis in die)	1日2回
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
EC ₅₀	Concentration required for 50% effect	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GLE	Glecaprevir	グレカプレビル水和物
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス 1
IC ₅₀	Concentration Required for 50% Inhibition	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
ITT	Intent-to-treat	—
ITT-PS	ITT-primary subset	—
mITT-VF	ITT population further modified to exclude subjects who did not achieve SVR12 for reasons other than virologic failure	ウイルス学的治療不成功以外の理由によって SVR12 を達成しなかった被験者を除外した修正 ITT 集団
NS3/4A	Nonstructural protein 3/NS4A	非構造蛋白質 3/4A
NS5A	Nonstructural protein 5A	非構造蛋白質 5A
NS5B	Nonstructural protein 5B	非構造蛋白質 5B
OATP	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白
PIB	Pibrentasvir	ピブレンタスビル
QD	Once a day (Latin, quarter in die)	1日1回
SVR	Sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-week sustained virologic response	投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR4	4-week sustained virologic response	投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効
t _{1/2}	Half-life	半減期
t _{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucosyltransferase	UDP (ウリジン二リン酸) -グルクロン酸転移酵素
VF	Virologic failure	ウイルス学的治療不成功

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マヴィレット配合錠・配合顆粒小児用は、C型肝炎ウイルス（HCV）NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤のグレカプレビル水和物とNS5A阻害剤のピブレンタスビルを固定用量で配合した直接作用型抗ウイルス薬（DAA）である。グレカプレビル及びピブレンタスビルは、いずれも *in vitro* 試験でHCVジェノタイプ1～6に対して強力な抗ウイルス活性を示した（パンジェノ型）。

海外第Ⅱ相臨床試験において、HCVジェノタイプ1～6感染患者、C型代償性肝硬変患者、DAA既治療のHCVジェノタイプ1感染患者に対し、1日1回グレカプレビル300mg及びピブレンタスビル120mgの投与により有効性と安全性が検討された。海外第Ⅲ相臨床試験においてDAA既治療例又は重度の腎機能障害患者を含むHCVジェノタイプ1～6に感染した患者集団でマヴィレット配合錠の有効性及び安全性が検討されたことから、HCVジェノタイプ1～6のC型慢性肝炎又は代償性肝硬変を適応症として、米国及び欧州で2016年12月にマヴィレット配合錠の承認申請を行った。

本邦においても、日本人、漢民族及び白人を対象とした民族間薬物動態試験（海外データ）、海外第Ⅱ相臨床試験等の結果に基づき、2つの国内第Ⅲ相臨床試験（CERTAIN-1試験及びCERTAIN-2試験）を実施し、DAA既治療患者を含む幅広い患者集団においてマヴィレット配合錠のパンジェノ型での有効性及び安全性を検討した。また、上記の試験に加え、HCVジェノタイプ4～6を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（ENDURANCE-4試験）を評価資料として加え、マヴィレット配合錠の有効性及び安全性を検討した。これらの試験の結果より、DAA既治療又は重度の腎機能障害を有する患者を含むHCVジェノタイプ1～6のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に対し、8週又は12週の投与期間でマヴィレット配合錠の有効性及び安全性が検討されたことから、製造販売承認申請を行い、2017年9月に「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・効果として本邦で承認された。

また、小児患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（DORA試験：パート1）の結果より、12歳以上18歳未満の患者に対してマヴィレット配合錠の有効性及び安全性が示されたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2019年8月に「12歳以上の小児」を含めた用法及び用量が追加承認された。

さらに、小児患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（DORA試験：パート2）の結果より、3歳以上12歳未満の患者に対してマヴィレット配合顆粒小児用の有効性及び安全性が示されたことから、製造販売承認申請を行い、2022年6月に「3歳以上12歳未満の小児」を含めた用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本邦初の最短8週間治療^{*1}を可能にするパンジェノ型リバビリンフリー製剤である。
2. DAA未治療のC型慢性肝炎患者への8週間治療で、ジェノタイプ1（国内第Ⅲ相臨床試験：CERTAIN-1試験 サブ試験1）は99.1%（105/106）、ジェノタイプ2（国内第Ⅲ相臨床試験：CERTAIN-2試験）は97.8%（88/90）のSVR12率を達成した。
3. DAA未治療のC型代償性肝硬変患者^{*2}への12週間治療で、100%（58/58）のSVR12率を達成した（国内第Ⅲ相臨床試験：CERTAIN-1試験 サブ試験2）。
4. DAA既治療^{*3}のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者への12週間治療で、93.9%（31/33）のSVR12率を達成した（国内第Ⅲ相臨床試験：CERTAIN-1試験 サブ試験2）。
5. DAA未治療の小児C型慢性肝炎患者への治療で、12歳以上18歳未満（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：DORA試験パート1）^{*4}は100%（47/47）、3歳以上12歳未満（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：DORA試験パート2）^{*5}は96.3%（77/80）のSVR12率を達成した。

6. 重大な副作用として、AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されている。
 主な副作用として、悪心、腹痛、腹部膨満、食欲減退、頭痛、傾眠、そう痒、発疹、薬疹、血管炎性皮疹、蛋白尿、倦怠感、疲労、悪寒、活動性低下、血中ビリルビン増加、ALT 増加、尿中結晶陽性が報告されている。

※1：■マヴィレット配合錠

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又はNS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は12週間であった。[17.1.1 参照]

■マヴィレット配合顆粒小児用

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.2 セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。グレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又はNS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の投与期間は12週間であった。

※2：ジェノタイプ1及びジェノタイプ2

※3：ジェノタイプ1 前治療内訳：PI+Peg-IFN+RBV 2例，PI+NS5A 30例

ジェノタイプ2 前治療内訳：NS5B+RBV 1例

PI：NS3/4A プロテアーゼ阻害剤，Peg-IFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，NS5A：NS5A 阻害剤，NS5B：NS5B ポリメラーゼ阻害剤

※4：DORA 試験 パート1の臨床成績には承認用法よりも長期間投与された症例が含まれる。

※5：DORA 試験 パート2の臨床成績には承認用法よりも低用量が使用された症例が含まれる。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

<マヴィレット配合錠/マヴィレット配合顆粒小児用>

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル，参照先
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 作成されている資料	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

<マヴィレット配合錠/マヴィレット配合顆粒小児用>（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

21. 承認条件

21.1 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

<マヴィレット配合錠/マヴィレット配合顆粒小児用>

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ B型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 肝機能障害, 黄疸 ・ 併用薬の安全性及び有効性に及ぼす影響 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 ・ 薬剤耐性 		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 (3歳以上18歳未満の患者)
有効性に関する調査・試験の計画 <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 (3歳以上18歳未満の患者)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書による情報提供 ・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

1. 販売名

(1) 和名：

マヴィレット配合錠

マヴィレット配合顆粒小児用

(2) 洋名：

MAVIRET Combination Tablets

MAVIRET Combination granules for pediatric use

(3) 名称の由来：

Multi Active VIRologic Enhancing Treatment に由来する.

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

グレカプレビル水和物（JAN）

ピブレンタスビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Glecaprevir Hydrate（JAN）, glecaprevir（INN）

Pibrentasvir（JAN）, pibrentasvir（INN）

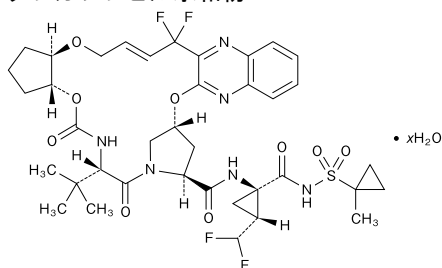
(3) ステム

グレカプレビル水和物：抗ウイルス剤：-previr

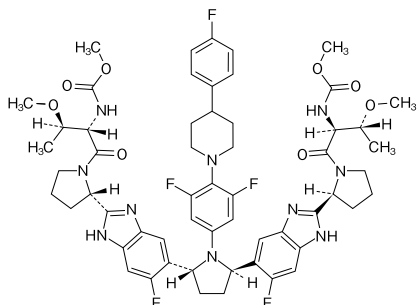
ピブレンタスビル：抗ウイルス剤：-vir

3. 構造式又は示性式

グレカプレビル水和物



ピブレンタスビル



4. 分子式及び分子量

グレカプレビル水和物 : $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S \cdot xH_2O$, 分子量 : 838.87 (無水物として)

ピブレンタスビル : $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$, 分子量 : 1,113.18

5. 化学名 (命名法) 又は本質

グレカプレビル水和物

日本名 :

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

英名 :

(3*aR*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24*aR*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3*a*,5,6,7,8,11,12,20,23,24*a*-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6] trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate(IUPAC)

ピブレンタスビル

日本名 :

N,N'-{[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)}[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ジカルバミン酸ジメチル(IUPAC)

英名 :

Dimethyl *N,N'*-{[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)}[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl]}dicarbamate(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

	グレカプレビル水和物	ピブレンタスビル
治験番号	ABT-493	ABT-530
略号	GLE	PIB

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

グレカプレビル水和物：白色の粉末又は塊

ピブレンタスビル：白色から淡黄色の粉末又は塊

(2) 溶解性

グレカプレビル水和物

種々の溶媒中での溶解性 (37°C)

溶媒	溶解性 (mg/mL) [無水物換算]	日本薬局方の溶解度表記
水	6.2×10^{-2}	ほとんど溶けない
メタノール	43 ^a	やや溶けやすい
アセトニトリル	91 ^a	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	23	やや溶けにくい
栄養下人工腸液	3.9×10^{-1}	極めて溶けにくい
絶食下人工腸液	3.5×10^{-1}	極めて溶けにくい

a : 室温で測定

種々の pH 溶液中での溶解性 (37°C)

溶解後の pH	溶解性 (mg/mL)
2.1	8.3×10^{-4}
5.1	2.1×10^{-2}
6.6	3.4×10^{-1}

ピブレンタスビル

種々の溶媒中での溶解性 (37°C)

溶媒	溶解性 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	$< 9.1 \times 10^{-5}$	ほとんど溶けない
アセトニトリル	$< 49.6^a$	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	> 254	溶けやすい
栄養下人工腸液	1.2×10^{-1}	極めて溶けにくい
絶食下人工腸液	3.3×10^{-2}	ほとんど溶けない

a : 25°Cで測定

種々の pH 溶液中での溶解性 (37°C)

溶解後の pH	溶解性 (mg/mL)
1.1	2.7×10^{-1}
2.1	6.5×10^{-3}
5.0 (表示値)	$< 9.1 \times 10^{-5}$
7.0 (表示値)	$< 9.1 \times 10^{-5}$

(3) 吸湿性

グレカプレビル水和物：不定比の多水和物である。水分含量は、原薬と平衡状態にある相対湿度に依存しており、2～8%の範囲にある。

ピブレンタスビル：吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

グレカプレビル水和物：加熱により非晶質化し、150℃でガラス転移（Tg）を起こした。

ピブレンタスビル：示差走査熱量測定において223℃から吸熱を示し、229℃でピークが認められた。

(5) 酸塩基解離定数

グレカプレビル水和物：pKa 値* 4.0±0.0

pKa 値** 11.7±0.0

ピブレンタスビル：pKa 値* 3.5±0.1（塩基）、4.1±0.2（塩基）及び11.6±0.2（酸）

*メタノール溶液中で紫外分光光度滴定により測定し、安田-Shedlovsky プロットにより共溶媒が0%のときの値を外挿

**共溶媒なしで紫外分光光度滴定により測定

(6) 分配係数

グレカプレビル水和物：2.5*

ピブレンタスビル：7.5*

*フラスコ振盪法を用いた1-オクタノール/リン酸塩緩衝液（pH 7.4）での分配係数

(7) その他の主な示性値

グレカプレビル水和物

膜透過性：低/中程度の受動的膜透過性（Papp 1.4×10^{-6} cm/sec）。

光学異性体：7つの光学中心を有する。単一のアイソマーとして製造される。

ピブレンタスビル

膜透過性：*in vitro*における受動的膜透過性は低い（Papp $< 1 \times 10^{-6}$ cm/sec）。

光学異性体：8つの光学中心を有する。単一のアイソマーとして製造される。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

グレカプレビル水和物

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	二重ポリエチレン袋	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 ヶ月	全ての項目で規格内であった
加速試験	40℃/75%RH		0, 1, 3, 6 ヶ月	
苛酷試験	50℃/75%RH		0, 1 ヶ月	
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	ガラスシャーレ (蓋付き)	—	不純物の増加が認められた
		二重ポリエチレン袋		全ての項目で規格内であった

測定項目：性状、純度試験、定量等

ピブレンタスビル

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	二重ポリエチレン袋	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 ヶ月	全ての項目で規格内であった
加速試験	40℃/75%RH		0, 1, 3, 6 ヶ月	
苛酷試験	50℃/75%RH		0, 1 ヶ月	
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	ガラスシャーレ (蓋付き)	—	不純物の増加が認められた
		二重ポリエチレン袋		全ての項目で規格内であった

測定項目：性状、純度試験、定量等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：

グレカプレビル水和物：液体クロマトグラフィー，赤外吸収スペクトル測定法

ピブレンタスビル：液体クロマトグラフィー，赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

グレカプレビル水和物：液体クロマトグラフィー

ピブレンタスビル：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

＜マヴィレット配合錠＞：フィルムコーティング錠剤

＜マヴィレット配合顆粒小児用＞：2種のフィルムコーティング顆粒からなる複合顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

＜マヴィレット配合錠＞：桃色の楕円形のフィルムコーティング錠

外形	上面		下面		側面
					
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)		重量 (g)
	18.8	10.0	6.8		0.96
識別コード	NXT				

＜マヴィレット配合顆粒小児用＞：桃色のフィルムコーティング顆粒及び黄色のフィルムコーティング顆粒からなる複合顆粒

(3) 識別コード

＜マヴィレット配合錠＞

表示部位：錠剤，PTPシート／表示内容：NXT

＜マヴィレット配合顆粒小児用＞

該当しない

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(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	有効成分	添加剤
マヴィレット配合錠 (1錠中)	グレカプレビル水和物 (無水物として) 100mg, ピブレンタスビル 40mg	コポリビドン，コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，プロピレングリコール脂肪酸エステル，クロスカルメロースナトリウム，フマル酸ステアリルナトリウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000，三二酸化鉄
マヴィレット配合顆粒小児用 (1包中)	グレカプレビル水和物 (無水物として) 50mg, ピブレンタスビル 20mg	コポリビドン，コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，プロピレングリコール脂肪酸エステル，クロスカルメロースナトリウム，フマル酸ステアリルナトリウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

<マヴィレット配合錠>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP 包装	0, 3, 6, 9, 12, 18 ヶ月*	全ての項目で規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		0, 3, 6 ヶ月	
苛酷試験	50°C/75%RH	PTP 包装	0, 0.5 ヶ月	
湿度	30°C/65%RH	ポリ瓶 (開放)	0, 1.5, 3 ヶ月	1.5 ヶ月において水分の増加 (規格外) が認められた。その他の試験項目は変化なし。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	シャーレ	—	全ての項目で規格内であった。

*36 ヶ月まで延長 (結果: 変化なし)

測定項目: 性状, 純度試験 (分解生成物), 水分, 溶出性, 定量等

<マヴィレット配合顆粒小児用>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	分包包装 ^a	0, 6 (週), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月 ^b	18 ヶ月まで全ての項目で規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		0, 6 (週), 3, 6 ヶ月	全ての項目で規格内であった。
苛酷試験	50°C/75%RH		0, 2 週	全ての項目で規格内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	無包装 (シャーレ)	0, 総照度までの期間	水分量の増加。性状, 分解生成物及び含量に変化なし。

a: アルミラミネートフィルム (ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレン) 包装

b: 18 ヶ月間まで終了

測定項目: 性状, 純度試験 (分解生成物), 水分, 溶出性, 定量等

<マヴィレット配合顆粒小児用（臨床安定性サポート試験）>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	HDPE ボトル ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月 ^c	36 ヶ月まで全ての項目で規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		0, 3, 6 ヶ月	全ての項目で規格内であった。
経時押出成形物安定性試験／長期保存試験	30°C/75%RH	分包包装 ^b	0, 6 (週), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月 ^d	18 ヶ月まで全ての項目で規格内であった。
経時押出成形物安定性試験／加速試験	40°C/75%RH		0, 6 (週), 3, 6 ヶ月	全ての項目で規格内であった。
開封試験	30°C/65%RH 30°C/75%RH	無包装 (分包開封)	30°C/65%RH 及び 30°C/75%RH で一定 期間保存後開封 0, 1, 2 日	水分量の増加。 性状, 分解生成物, 溶出性及び 含量に変化なし。

a : 乾燥剤入り高密度ポリエチレンボトル

b : アルミラミネートフィルム (ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレン) 包装

c : 36 ヶ月間まで終了

d : 18 ヶ月間まで終了

測定項目：性状, 純度試験 (分解生成物), 水分, 溶出性, 定量等

<参考>

半割または粉砕したマヴィレット配合錠について安定性試験を実施した。結果は以下の通りであった。

製剤の状態	保存条件	保存形態	保存期間	結果
半割 ^a	30°C/75%RH	分包包装 ^b	24 時間	重量変化は 24 時間後で平均+2.9%であった。水分含量 (initial : 2.78%) は 24 時間後で平均 5.36%となり, 規格上限に近づいた。
粉砕 (粉末状) ^a	40°C/75%RH	分包包装 ^b	8 日	重量変化は 8 日後で平均 5.5%であった。粉砕した粉が分包フィルムに固着した。

a : n 数=3

b : セロファンポリエチレン包装

測定項目：重量変化, 水分含量

(「XIII. 1. (1) 粉砕」の項参照)

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)

該当資料なし

9. 溶出性

<マヴィレット配合錠>

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき, これに適合する。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

日局「溶出試験法の回転バスケット法」により試験を行うとき, これに適合する。

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

<マヴィレット配合錠> : 42錠 [3錠 (PTP) ×14]

<マヴィレット配合顆粒小児用> : 28包 [1包×28]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<マヴィレット配合錠>

PTP包装

多層フィルム (ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリクロロトリフルオロエチレン)

アルミニウム箔

<マヴィレット配合顆粒小児用>

ラミネートフィルム (ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレン) による分包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

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)

本剤の開始前に、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、C型慢性肝炎（C型代償性肝硬変を含む）であり、非代償性肝硬変でないことを確認すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<マヴィレット配合錠>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合>

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合>

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合>

通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合>

通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

(解説)

本剤は1回3錠を1日1回、食後に経口投与すること。

空腹時投与よりも食後投与が本剤のバイオアベイラビリティを良好に保つことが分かっている。

セログループ1又は2(ジェノタイプ1又は2)のC型慢性肝炎の患者での投与期間は8週間又は12週間である。C型肝炎に対する過去の治療歴を考慮していずれかに決定する。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

C型代償性肝硬変の患者及びセログループ1又は2(ジェノタイプ1又は2)以外のC型慢性肝炎の患者での投与期間は12週間である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<マヴィレット配合錠>

第III相試験におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの用量は、HCV感染外国人被験者における第II相用量設定単剤投与試験(M13-595試験)及び併用試験(M14-867試験パート1及び2, M14-868試験パート1及び2並びにM15-410試験パート1)の有効性及び安全性データ並びに健康日本人、白人及び中国人(漢民族)被験者(M15-432及びM14-066試験)及び腎/肝機能障害被験者(M13-604及びM13-600試験)において、申請用法・用量であるグレカプレビル300mg+ピブレンタスビル120mgを含む様々な用量でのグレカプレビル及びピブレンタスビル併用を評価した第I相試験の薬物動態及び安全性データに基づいて設定した。

承認用量であるグレカプレビル/ピブレンタスビル300mg/120mgは、安全性と投与の簡便性を鑑み、HCVジェノタイプ1~6感染患者及び難治性患者集団のSVR率を最大化できると考え選択した。日本人被験者を対象とした第III相試験2試験及び外国人被験者を対象とした第III相試験において、本用法・用量での有効性及び安全性が確認された。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

また、国際共同第II/III相試験(M16-123試験)のパート2において、小児患者での最終調整用量の1日1回投与時の曝露量は、成人患者への成人用製剤投与時と同程度であると推測され、8週及び12週投与時(外国人症例は最大16週)の有効性と安全性が確認されたこと、処方簡便性に鑑み、体重45kg以上かつ年齢12歳未満の小児へは成人用製剤を投与することとした。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

国際共同第II/III相試験(M16-123試験)のパート2において、3歳以上12歳未満の小児患者における最終調整用量はグレカプレビル50mg+ピブレンタスビル20mgを単位用量とし、年齢及び体重に応じて単位用量の倍数となる用量を3-5歳(12kg以上20kg未満)はグレカプレビル150mg+ピブレンタスビル60mg、6-8歳(20kg以上30kg未満)はグレカプレビル200mg+ピブレンタスビル80mg、9-11歳(30kg以上45kg未満)はグレカプレビル250mg+ピブレンタスビル100mgと設定し、各年齢層の規定体重を上回った症例は、規定体重に準じた用量を投与した。また、用法については、成人患者における承認用法に準じて投与し薬物動態、有効性及び安全性を検証した結果、小児患者での最終調整用量の1日1回投与時の曝露量は、成人患者への成人用製剤投与時と同程度であると推測され、8週及び12週投与時(外国人症例は最大16週)の有効性と安全性プロファイルが確認できたことより、上記の通り設定することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

<マヴィレット配合錠>

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又はNS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は12週間であった。[17.1.1 参照]
- 7.2 本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒小児用の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

(解説)

- 7.1 セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者の投与期間については前治療を考慮する必要があることから設定した。国内第Ⅲ相試験において使用されていた前治療薬 (直接作用型抗ウイルス薬) はNS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、NS5B ポリメラーゼ阻害剤であり、これらの患者では12週間投与で有効性・安全性の確認が行われている。
- 7.2 配合錠と配合顆粒の各製剤間の生物学的同等性は示されていないため設定した。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。グレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又はNS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の投与期間は12週間であった。
- 7.2 本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

(解説)

- 7.1 マヴィレット配合錠の添付文書を参考に設定した。
- 7.2 配合顆粒と配合錠の各製剤間の生物学的同等性は示されていないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<成人>

相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的	
評価資料					
海外	I	M■-432	健康成人 (日本人を含む)	135	非絶食下グレカプレビル及びピブレンタスビルの単独又は併用反復経口投与における薬物動態, 安全性
	I	M■-066	健康成人 (日本人を含む)	35 (12)	非絶食下グレカプレビル及びピブレンタスビルの単独又は併用反復経口投与における薬物動態, 安全性
	I	M■-543	健康成人	48	グレカプレビル及びピブレンタスビル併用投与後のQTc 間隔への影響 プラセボ対照・実薬対照 (モキシフロキサシン) 薬力学試験
	III	M13-583 (ENDURANCE-4)	未治療又は既治療のジェノタイプ4, 5, 6 慢性肝炎患者	121	グレカプレビル/ピブレンタスビル 12 週間投与の有効性, 安全性

	相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的
国内	III	M15-594 (CERTAIN-1)	DAA 未治療ジェノタイプ1慢性肝炎患者, ジェノタイプ1, 2代償性肝硬変患者, ジェノタイプ3, 4, 5, 6感染患者, DAA 既治療のジェノタイプ1, 2慢性肝炎又は代償性肝硬変患者, ジェノタイプ1, 2重度腎機能障害を有する慢性肝炎又は代償性肝硬変患者	294	オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル※12週間投与と比較した場合のグレカプレビル/ピブレンタスビルの8週間及び12週間投与における有効性, 安全性 Y93H 変異のない患者におけるグレカプレビル/ピブレンタスビル投与の有効性, 安全性
	III	M15-828 (CERTAIN-2)	DAA 未治療のジェノタイプ2慢性肝炎患者	136	ソホスブビル+リバビリン12週間投与と比較した場合のグレカプレビル/ピブレンタスビル8週間投与の有効性, 安全性
参 考 資 料					
海外	I	M17-142	健康成人	39	成人用製剤と比較した小児用製剤のバイオアベイラビリティの検討及び小児用製剤に関する食物の影響
	II	M14-867 (SURVEYOR-1)	DAA 未治療のジェノタイプ1代償性肝硬変患者, ジェノタイプ1, 4, 5, 6慢性肝炎患者	174	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性, 薬物動態
	II	M14-868 (SURVEYOR-2)	DAA (ソホスブビルを除く) 未治療のジェノタイプ2, 3慢性肝炎患者, ジェノタイプ3代償性肝硬変患者, ジェノタイプ4, 5, 6慢性肝炎患者	691	リバビリン併用又は非併用下でのグレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性, 薬物動態
	II	M15-410 (MAGELLAN-1)	DAA 既治療のジェノタイプ1慢性肝炎患者, DAA 既治療のジェノタイプ1, 4, 5, 6感染患者 (代償性肝硬変患者を含む)	141	リバビリン併用又は非併用下でのグレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性, 薬物動態
	II/ III	M13-576	先行する第II/III相試験においてグレカプレビル及び/又はピブレンタスビルの投与を1回以上受け, SVR12を達成した患者	101	ウイルス学的反応の持続性の追跡評価
	III	M13-590 (ENDURANCE-1)	DAA (ソホスブビルを除く) 未治療のジェノタイプ1慢性肝炎患者	703	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性
	III	M14-172 (EXPEDITION-1)	DAA (ソホスブビルを除く) 未治療のジェノタイプ1, 2, 4, 5, 6代償性肝硬変患者	146	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性及び安全性
	III	M15-462 (EXPEDITION-4)	DAA (ソホスブビルを除く) 未治療のジェノタイプ1~6慢性腎機能障害患者	104	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性及び安全性
	III	M15-464 (ENDURANCE-2)	DAA (ソホスブビルを除く) 未治療のジェノタイプ2慢性肝炎患者	302	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性
	III	M13-594 (ENDURANCE-3)	未治療のジェノタイプ3慢性肝炎患者	505	グレカプレビル及びピブレンタスビル投与の有効性, 安全性

※現在は販売中止

<小児（3歳以上18歳未満）>

相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的	
評 価 資 料					
国際共同	II/ III	M16-123 (DORA) パート1	12歳以上18歳未満のジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5又は6の小児C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（日本人を含む）	48 (4)	小児におけるグレカプレビル及びピブレンタスビル投与の薬物動態, 有効性, 安全性
		M16-123 (DORA) パート2	3歳以上12歳未満のジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5又は6の小児C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（日本人を含む）	81 (9)	小児におけるグレカプレビル及びピブレンタスビル投与の薬物動態, 有効性, 安全性

a: 組み入れ数, () 内は国際共同試験における日本人例数

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回, 反復）

① M■-432 試験：海外第 I 相 単施設反復投与非盲検試験（日本人及び外国人データ）¹⁾

日本人を含む健康成人 135 例に, グレカプレビル 100, 200, 300mg 又はピブレンタスビル 80, 120mg を 7 日間単独で経口投与し, 引き続きそれぞれにピブレンタスビル 80, 120mg 又はグレカプレビル 100, 200, 300mg を併用して 7 日間経口投与した. 本試験を通して臨床的に意義のあるバイタルサイン, ECG 又は臨床検査値は認められなかった.

1) 社内資料：第 I 相試験 [承認時評価資料]

② M■-066 試験：海外第 I 相 単施設反復投与非盲検試験（日本人及び外国人データ）²⁾

日本人を含む健康成人 35 例に, グレカプレビル 700mg 又はピブレンタスビル 160mg を 7 日間単独で経口投与し, 引き続きそれぞれにピブレンタスビル 160mg 又はグレカプレビル 700mg を 7 日間併用で経口投与した.

グレカプレビル単独投与群において, 6 例で「便秘」が報告された. また, 併用期間中に無症候性の臨床的に意義のあるグレード 3 の「ALT 増加」及びグレード 2 の「AST 増加」（ビリルビン増加は伴わない）が外国人 1 例で, グレード 3 及びグレード 2 の間接ビリルビンを主とする「総ビリルビン増加」（ALT/AST 増加を伴わない）が外国人 2 例で, 無症候性の臨床的に意義のあるグレード 1 の「クレアチニン増加」が日本人 1 例で認められた. 併用期間中の有害事象は被験薬に関連する正当な可能性があるかと判断された. 投与中止, 重篤な有害事象及び死亡例は報告されなかった.

2) 社内資料：海外第 I 相試験 [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照.

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

① M■-543 試験：海外第 I 相 単回投与単盲検プラセボ対照試験（外国人データ）³⁾

健康成人 48 例に, グレカプレビル 400mg 及びピブレンタスビル 120mg, グレカプレビル 600mg 及びピブレンタスビル 240mg, プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）を経口投与し, TQT 試験で検討した. グレカプレビル及びピブレンタスビル投与において, いずれも ICH E14 ガイドラインに従った QT 間隔延長の閾値は満たさず, グレカプレビル及びピブレンタスビルは QTc 間隔を延長しなかった.

3) 社内資料：Thorough QT 試験 [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照.

(3) 用量反応探索試験

1) M14-867 試験 (SURVEYOR-1) : 海外第Ⅱ相試験 (外国人データ) ^{4), 5), 6)}

試験概要

目的	HCV ジェノタイプ 1 に感染した代償性肝硬変の成人患者, 又はジェノタイプ 1, 4, 5 及び 6 に感染した慢性肝炎の成人患者に, リバビリン併用又は非併用下でグレカプレビル及びピブレンタスビルを投与したときの有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検, 多施設共同試験
対象	HCV ジェノタイプ 1 に感染した代償性肝硬変の患者又はジェノタイプ 1, 4, 5 及び 6 に感染した慢性肝炎の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 1, 4, 5 若しくは 6 の感染が確認されている患者 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者: <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であり, かつスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性であった患者 スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり, かつ肝生検の結果が慢性 HCV 感染と一致した患者 (又は肝生検で HCV 感染を示す所見が得られた患者) 次のいずれかに該当する患者: <ul style="list-style-type: none"> 未治療例: HCV 感染に対する治療薬を投与されたことがない患者 既治療例: ペグインターフェロン/リバビリン無反応例 (パート 1) 又はペグインターフェロン/リバビリン既治療の患者 (投与中の治療不成功又は前治療再燃の患者) (パート 2) 該当する投与群においてそれぞれ肝硬変の合併がないこと或いは代償性肝硬変の合併があることが確認されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全ウイルス抗体の検査結果が陽性の患者 スクリーニング期に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果, 2 つ以上の HCV ジェノタイプとの共感染が確認された患者 HCV 感染以外に肝疾患がある患者 スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000IU/mL 以下, 定量不能又は検出不能であった患者 直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療歴がある患者 パート 2 の代償性肝硬変の患者: 過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められた患者, 又は肝代償不全の病歴を示す所見が認められた患者
試験方法	<p><パート 1 (79 例)> 未治療又はペグインターフェロン/リバビリン既治療 (無反応例) の HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の被験者を A, B 投与群のいずれかに組入れた.</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群 A: グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 B: グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 40mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 <p><パート 2 (95 例)></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群 K: 未治療又はペグインターフェロン/リバビリン既治療の HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の被験者 グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 投与群 F: 未治療又はペグインターフェロン/リバビリン既治療の HCV ジェノタイプ 1 に感染した代償性肝硬変の被験者 グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 I: 未治療又はペグインターフェロン/リバビリン既治療の HCV ジェノタイプ 4, 5 及び 6 に感染した慢性肝炎の被験者 グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与

試験方法	投与期間の判断のため、試験期間をとおして投与後の再燃を観察した。各投与群内で、再燃が認められた被験者の割合が割付け通りに投与を完了した被験者の10%を超えた場合、同一投与群又は関連する投与群に組入れられ、割付けられた投与を完了していない残りすべての被験者又は一部の被験者に被験薬を更に4週間投与できることとした。
主要評価項目	SVR12を達成した被験者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与終了後4週時点の持続性ウイルス学的著効(SVR4)を達成した被験者の割合 ・投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合 ・後観察期中に再燃が認められた被験者の割合
ウイルス学的耐性評価項目	<p>ベースラインのサンプルについて、ウイルス学的耐性に関する以下の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ポピュレーションシーケンス又は次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性関連アミノ酸変異と標準プロトタイプ配列との比較 ・投与群A、投与群B及び投与群Fの被験者について、ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でのSVR12達成率の比較 <p>併用投与後にSVR12を達成せず、HCV RNA量が1000IU/mL以上となった被験者について、ウイルス学的耐性に関する次の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ポピュレーションシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された変異とベースラインの配列との比較 ・ポピュレーションシーケンスにより最も多く確認されたアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプの2例以上の被験者から得られた分離株で新たに発現又は増加したアミノ酸変異 ・耐性関連アミノ酸変異の持続性
安全性評価項目	有害事象、身体的所見、臨床検査、12誘導心電図及びバイタルサイン
統計手法	<p><u>主要評価項目</u> 投与群ごとにSVR12を達成した被験者数とその割合を求め、Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。</p> <p><u>副次評価項目</u> 投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め、Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) 投与群A、投与群B及び投与群Fの被験者についてベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12を達成した割合を比較 <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集(MedDRA)の器官別大分類(SOC)別及び基本語(PT)別に集計した。</p>

【結果】

有効性

主要評価項目

SVR12率を以下の表に示す。HCVジェノタイプや線維化ステージ(代償性肝硬変を含む)又はHCVへの前治療歴の有無などのベースライン特性にかかわらず、すべての投与群で95%を超えた。

慢性肝炎のジェノタイプ1感染被験者では、12週間投与群(投与群A及びB)と8週間投与群(投与群K)の間でSVR12率に意味のある差は認められなかった。

投与 12 週後のウイルス学的反応 (SVR12) (ITT 集団)

		パート 1		パート 2		
		ジェノタイプ 1		ジェノタイプ 1		ジェノタイプ 4, 5, 6
		慢性肝炎		慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎
		投与群 A グレカプレビル 200mg+ ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与 12週間	投与群 B グレカプレビル 200mg+ ピブレンタスビル 40mg 1日1回投与 12週間	投与群 K グレカプレビル 300mg+ ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与 8週間	投与群 F グレカプレビル 200mg+ ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与 12週間	投与群 I グレカプレビル 300mg+ ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与 12週間
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間 ^a	40/40 (100) (91.2, 100)	38/39 (97.4) (86.8, 99.5)	33/34 (97.1) (85.1, 99.5)	26/27 (96.3) (81.7, 99.3)	34/34 (100) (89.8, 100)

a : Wilson スコア法

副次評価項目

慢性肝炎のジェノタイプ 1, 4, 5 及び 6 感染被験者のうち、グレカプレビル 200mg 又は 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を投与された被験者 107 例では、再燃が認められた被験者はいなかった。同じ被験者集団のうち、最低用量での併用投与 (グレカプレビル 200mg 及びピブレンタスビル 40mg) を受けた被験者では、1/38 例 (投与群 B) に再燃が認められた。

200mg/120mg を 12 週間投与された代償性肝硬変のジェノタイプ 1 感染被験者では、1/27 例 (投与群 F) に再燃が認められた。

ウイルス学的耐性

投与群 I の被験者から得られた HCV 非構造たん白質 3/4A (以下「NS3/4A」) 及び HCV 非構造たん白質 5A (以下「NS5A」) の配列を系統樹解析した結果、11 種類の HCV サブタイプ (4a : 18 例, 4d : 2 例, 4g/4k : 1 例, 4o : 1 例, 5a : 1 例, 6a : 2 例, 6c : 4 例, 6h : 1 例, 6p : 1 例, 6q : 1 例及び 6r : 2 例) が特定された。

ベースラインでの変異は主に、NS3/4A 領域 (43.0%, 74/172 例) 及び NS5A 領域 (20.9%, 36/172 例) の特異的な耐性関連アミノ酸部位で検出されたが、いずれの投与群でもこれらの変異による治療効果への影響はみられなかった。2 例の HCV GT1a 感染被験者にウイルス学的治療不成功が認められた。治療不成功の時点で、2 例とも NS5A 変異の発現が確認されたが、耐性に関連したアミノ酸部位での NS3/4A 変異の発現は認められなかった。

両被験者とも、投与終了後 24 週まで NS5A 変異が持続した。

安全性

グレカプレビル及びピブレンタスビルによる併用投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは良好であった。用量依存的な有害事象は認められなかった。代償性肝硬変の被験者 (投与群 F) で得られたグレカプレビル及びピブレンタスビルによる併用投与の安全性プロファイルは、同一用量を投与された慢性肝炎の被験者 (投与群 A) と同様であった。被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 例の被験者が死亡し、このうち 1 例は有害事象の「腺癌」による死亡 (当該事象による被験薬投与中止後の死亡)、もう 1 例は有害事象に該当しない「自殺既遂」による死亡であったが、いずれの事象も被験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

4) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (M14-867) [承認時参考資料]

5) Kwo PY, et al : J Hepatol, 67 (2) : 263-271 (2017)

6) Gane E, et al : Gastroenterology, 151 (4) : 651-659 (2016)

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) M14-868 試験 (SURVEYOR-2) : 海外第 II 相試験 (外国人データ)^{5), 6), 7), 8), 9)}

試験概要

目的	HCV ジェノタイプ 2, 3, 4, 5 又は 6 に感染した成人患者 (肝硬変の有無を問わない) にリバビリン併用又は非併用下でグレカプレビル及びピブレンタスビルを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化, 非盲検, 多施設共同試験
対象	未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2, 3, 4, 5, 6 に感染した慢性肝炎又は代償性肝硬変の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 2~6 の感染が確認されている患者 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者 : <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であり, かつスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性であった患者 スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり, かつ肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者 (又は肝生検で C 型慢性肝炎を示す所見が得られた患者) 次のいずれかに該当する患者 : <ul style="list-style-type: none"> 未治療例 (全投与群) : HCV 感染に対する治療薬を投与されたことがない患者 (パート 3 の慢性肝炎被験者には適用せず) 既治療例 (パート 1, 3 及び 4 の全投与群, パート 2 投与群 L) : (パート 1 及びパート 2) ペグインターフェロン+リバビリン既治療の患者, (パート 3 及びパート 4) リバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン若しくはペグインターフェロン療法, 又はペグインターフェロン併用若しくは非併用下でのソホスビル+リバビリン併用療法既治療の患者 該当する投与群においてそれぞれ肝硬変が認められない或いは肝硬変が記録されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果, 2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000IU/mL 以下 (パート 1 又はパート 2) 若しくは 1000IU/mL 以下 (パート 3 又はパート 4), 又は定量不能若しくは検出不能 (全パート) であった患者 ソホスビルを除く直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) による HCV 治療歴がある患者 (パート 3 及び 4) パート 2 及びパート 3 の肝硬変患者 : 過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められた患者, 又は肝代償不全の病歴を有する患者
試験方法	<p><パート 1 (195 例)> 投与群 A~C : 未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2 感染慢性肝炎被験者を無作為に割付け</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群 A : グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 B : グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 C : グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回+リバビリン 1000mg/日又は 1200mg/日 (体重による) 1 日 2 回を 12 週間経口投与 <p>投与群 D~G : 未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 3 感染慢性肝炎被験者を無作為に割付け</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群 D : グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 E : グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 F : グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回+リバビリン 1000mg/日又は 1200mg/日 (体重による) 1 日 2 回を 12 週間経口投与 投与群 G : グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 40mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与

<p>試験方法</p>	<p><パート2 (162例)> 投与群 J: 未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2 感染慢性肝炎被験者を組入れ ・投与群 J: グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 投与群 L: 未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 3 感染慢性肝炎被験者を組入れ ・投与群 L 未治療: グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 ・投与群 L 既治療: グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 O, P: 未治療の HCV ジェノタイプ 3 感染肝硬変被験者を無作為に割付け ・投与群 O: グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 P: グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回+リバビリン 800mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 *パート2の投与群にはペグインターフェロン+リバビリン既治療の HCV ジェノタイプ 3 感染肝硬変被験者 4 例を組入れ, 16 週間経口投与した。 <パート3 (131例)> 投与群 Q: 未治療の HCV ジェノタイプ 3 感染肝硬変被験者を組入れ ・投与群 Q: 固定用量配合錠グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 Q, R: 既治療の HCV ジェノタイプ 3 感染慢性肝炎被験者を無作為に割付け ・投与群 Q: 固定用量配合錠グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 R: 固定用量配合錠グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 16 週間経口投与 投与群 R: 既治療の HCV ジェノタイプ 3 感染肝硬変被験者を組入れ ・投与群 R: グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 16 週間経口投与 <パート4 (203例)> 投与群 S: 未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2 (約 100 例) 及び HCV ジェノタイプ 4, 5, 6 (約 60 例) 感染慢性肝炎被験者を組入れ ・投与群 S: 固定用量配合錠グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SVR12 を達成した被験者の割合 ・パート4: 直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染慢性肝炎被験者における, 現行の標準治療 (ソホスビル+リバビリンの 12 週間投与) に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル 8 週間投与の非劣性
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SVR4 を達成した被験者の割合 ・投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 ・後観察中に再燃が認められた被験者の割合
<p>ウイルス耐性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ポピュレーションシーケンス又は次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位又は主要なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し, 変異の認められる被験者の割合を算出 ・ベースライン時に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間での SVR12 率比較
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象の観察, 身体的所見, 臨床検査値, 12 誘導心電図及びバイタルサイン</p>
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・SVR12 を達成した被験者の割合は, 投与群ごと又は投与群内の集団ごと (投与群 Q 及び投与群 R の既治療の非肝硬変被験者等) に SVR12 を達成した被験者数とその割合を求め, Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。 ・パート4では, グレカプレビル/ピブレンタスビルの投与後に SVR12 を達成した, DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者の割合は, 正規近似により算出したその両側 95%信頼区間の下限が 89%を上回った場合, 現行の標準治療での 95%の SVR12 率に対する非劣性が検証されるとした。

統計手法	<p><u>副次評価項目</u> 投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め、Wilson スコア法を用いて算出した95%信頼区間とともに要約した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12を達成した割合を比較</p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。</p>
------	--

【結果】

有効性

パート1及び2

HCV ジェノタイプ2に感染した慢性肝炎の被験者のSVR12率は、パート1 (グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を1日1回12週間投与) では96.0%、パート2 (グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を1日1回8週間投与) では98.1%であった。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

パート1 (グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を1日1回12週間投与) でHCV ジェノタイプ3に感染した慢性肝炎の被験者のSVR12率は93.3%であり、パート2 で96.6% (未治療例に8週間投与) 及び91.7% (既治療例に12週間投与) であった。ウイルス学的治療不成功は2例であった。投与中のウイルス学的治療不成功が1例、再燃が1例であり、いずれも12週間投与の既治療例であった。

HCV ジェノタイプ3に感染した肝硬変の被験者のSVR12率は96.4%であった。未治療の被験者全24例はグレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg 12週間投与でSVR12を達成し、既治療の被験者4例中3例は16週間投与でSVR12を達成した。SVR12を達成しなかった1例は16週間投与完了後に再燃した。

パート3

HCV ジェノタイプ3に感染した肝硬変被験者へのグレカプレビル 300mg/ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与において、未治療の被験者への12週間投与でのSVR12率は39/40例 (97.5% [95%信頼区間: 87.1, 99.6])、既治療の被験者への16週間投与でのSVR12率は45/47例 (95.7% [95%信頼区間: 85.8, 98.8]) であった。未治療の肝硬変被験者ではウイルス学的治療不成功は認められなかった。

既治療の慢性肝炎被験者へのグレカプレビル 300mg/ピブレンタスビル 120mg 1日1回投与において、SVR12率は12週間投与及び16週間投与でそれぞれ20/22例 (90.9% [95%信頼区間: 72.2, 97.5]) 及び21/22例 (95.5% [95%信頼区間: 78.2, 99.2]) であり、統計学的有意差は認められなかった。

パート4

慢性肝炎の被験者に対してグレカプレビル 300mg/ピブレンタスビル 120mg を1日1回8週間投与したときのSVR12率は、HCV ジェノタイプ2感染被験者で142/145例 (97.9% [95%信頼区間: 94.1, 99.3]) : 145例中の2例において後にジェノタイプ1と判断された)、ジェノタイプ4感染被験者で43/46例 (93.5%)、ジェノタイプ5感染被験者で2/2例 (100%)、ジェノタイプ6感染被験者で9/10例 (90.0%)、ジェノタイプ4, 5, 6に感染した被験者全体では54/58例 (93.1% [95%信頼区間: 83.6, 97.3]) であった。再燃率はそれぞれ2/144例 (1.4%)、0/57例であった。

全体として、HCV ジェノタイプ2及びジェノタイプ4, 5, 6に感染した慢性肝炎の被験者に8週間投与したときのSVR12率は96.6% (196/203例) であり、SVR12率の95%信頼区間の下限が89%を上回ったため、DAA未治療のHCV ジェノタイプ2感染被験者において、8週間投与の標準治療 (ソホスブビル+リパビリンの12週間投与) に対する非劣性が検証された。HCV ジェノタイプ4, 5, 6感染被験者では、各ジェノタイプでのSVR12率はいずれも90%以上であり、ウイルス学的治療不成功は認められなかった。

ウイルス耐性

ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156 又は 168 位) に変異が認められた被験者の割合は, HCV ジェノタイプ 2, 4 及び 6 感染被験者でそれぞれ 0.8% (1/125 例), 2.4% (1/41 例) 及び 0/6 例であった。

NS5A (24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位) に変異が認められた被験者の割合は, HCV ジェノタイプ 2, 4 及び 6 感染被験者でそれぞれ 76.2% (96/126 例), 43.9% (18/41 例) 及び 4/7 例であった。HCV ジェノタイプ 5 感染被験者 1 例は, ウイルス耐性に関するデータは得られたがベースライン時の NS3 及び NS5A の変異に関するデータがなかった。

本試験のパート 4 の被験者では, HCV のジェノタイプ/サブタイプを問わず, ベースライン時の変異の存在による治療効果への影響は認められなかった。

安全性

パート 1 及び 2

いずれの有害事象についても用量依存性は認められなかった。全体で多く発現した事象は「頭痛」、「疲労」及び「悪心」であった。

被験薬の投与中止に至った有害事象及び被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象の発現はなく, 死亡に至った有害事象はなかった。

パート 3 及び 4

パート 3 及び 4 のいずれも, 多く発現した事象は「疲労」、「頭痛」及び「悪心」であった。被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象, 被験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

5) Kwo PY, et al : J Hepatol, 67 (2) : 263-271 (2017)

6) Gane E, et al : Gastroenterology, 151 (4) : 651-659 (2016)

7) Asselah T, et al : Clin Gastroenterol Hepatol, 16 (3) : 417-426 (2018)

8) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (M14-868) [承認時参考資料]

9) Wyles D, et al : Hepatology, 67 (2) : 514-523 (2018)

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) M15-410 試験 (MAGELLAN-I) : 海外第 II 相試験 (外国人データ)^{10), 11), 12)}

試験概要

目的	直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) を含む前治療不成功の HCV ジェノタイプ 1 (パート 1 及びパート 2) 又はジェノタイプ 4, 5, 6 (パート 2) に感染した成人患者に, リバビリルン併用又は非併用下でグレカプレビル及びピブレンタスビルを投与したときの有効性, 安全性及び薬物動態を評価
試験デザイン	無作為化, 非盲検, 多施設共同試験
対象	DAA を含む前治療不成功の HCV ジェノタイプ 1, 4, 5, 6 に感染した患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者 :<ul style="list-style-type: none">スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であり, かつスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性であった患者スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり, かつ肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者 (又は肝生検で HCV 感染を示す所見が得られた患者)スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり, かつスクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者次のいずれかに該当する患者 :<ul style="list-style-type: none">DAA を含む前治療歴のある患者DAA を含む前治療で投与中に治療不成功に至った患者後観察期中に再燃が認められた患者 治療はスクリーニング来院の 1 ヶ月以上前に終了していることとした
	・該当する投与群においてそれぞれ肝硬変が認められないこと又は肝硬変が記録されている患者

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・パート2 肝硬変患者： <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコア 6 以下の代償性肝硬変であること、かつ現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められない又は肝代償不全の病歴（投与 1 日目の投与前を含む）を示す所見が認められない患者 ・スクリーニング時の血清 α-フェトプロテイン 100ng/mL 未満、かつスクリーニング前 3 ヶ月以内の検査で肝細胞癌が認められない患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者 ・スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果、2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 ・C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 ・スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000IU/mL 以下（パート 2：1000IU/mL 未満）、又は定量不能若しくは検出不能であった患者 ・グレカプレビル又はピブレンタスビルの投与歴がある患者
<p>試験方法</p>	<p><パート 1 (50 例)> DAA を含む前治療不成功の HCV ジェノタイプ 1 被験者を 3 群に無作為に割付けた。 <ul style="list-style-type: none"> ・投与群 A：グレカプレビル 200mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 80mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与*（*投与群 A への組入れは中止となった） ・投与群 B：グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回+リバビリン 800mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 C：グレカプレビル 300mg 1 日 1 回+ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 パート 1 での無作為化は、HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ（1b 又は 1b 以外）及び以下の 3 種類の DAA 併用投与による前治療歴に基づき層別化した。 1. プロテアーゼ阻害剤併用又は非併用下での NS5A 阻害剤既治療（ダクラタスビル+ソホスブビル、ダクラタスビル+アスナプレビル、ダクラタスビル+シメプレビル[*]、レジパスビル+ソホスブビル、オムビタスビル+パリタプレビル/リトナビル[*]等） 2. NS5A 阻害剤未治療/プロテアーゼ阻害剤既治療（シメプレビル[*]+ソホスブビル、シメプレビル[*]+ペグインターフェロン及びリバビリン、テラプレビル[*]+ペグインターフェロン及びリバビリン、boceprevir（国内未承認）+ペグインターフェロン及びリバビリン） 3. 上記以外の DAA を含む前治療（ソホスブビル+ペグインターフェロン及びリバビリン、ソホスブビル+リバビリン等）</p> <p><パート 2 (91 例)> DAA 既治療の HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 4~6 に感染した代償性肝疾患を有する被験者（肝硬変の有無を問わない）を 2 群に無作為に割付けた。 <ul style="list-style-type: none"> ・投与群 D：グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 E：グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 16 週間経口投与 パート 2 での無作為化は、HCV のジェノタイプ及び以下の 2 種類の DAA 併用投与による前治療歴に基づき層別化した。 1. プロテアーゼ阻害剤併用又は非併用下での NS5A 阻害剤既治療（ダクラタスビル、レジパスビル又はオムビタスビル[*]を含む併用療法のみ） 2. NS5A 阻害剤未治療/NS3/4A プロテアーゼ阻害剤既治療（パリタプレビル[*]/リトナビル、シメプレビル[*]、テラプレビル[*]又は boceprevir（国内未承認）を含む併用療法のみ）</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SVR12 を達成した被験者の割合 ・SVR12 率の群間差
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SVR4 を達成した被験者の割合 ・投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 ・後観察中に再燃が認められた被験者の割合

ウイルス耐性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・次世代シーケンスにより評価可能なサンプルに確認されたベースライン時の NS3 及び NS5A の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析 ・被験薬を投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者について、以下の解析 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 2) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 3) 次世代シーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン
統計手法	<p><u>主要評価項目</u> 投与群ごとに SVR12 を達成した被験者数とその割合を求め、Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。 更に、SVR12 を達成した被験者の割合の群間差を、分散を連続修正し、無作為化の各層別因子を調整した Mantel-Haenszel (MH) 検定を用いて解析した。</p> <p><u>副次評価項目</u> 投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め、Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間とともに要約した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較 </p> <p><u>部分集団</u> SVR12 を達成した被験者の割合を部分集団変数 (HCV ジェノタイプのサブタイプ [1a, 1b, 4a 等], インターロイキン 28B 遺伝子型, ベースライン時の HCV RNA 量, DAA による前治療の種類等) により分類し示した。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。</p>

※現在は販売中止

【結果】

有効性

パート1

主要評価項目

パート1では、SVR12 率は下表のようになった。

投与 12 週後のウイルス学的反応 (SVR12) (ITT 集団)

		投与群 A グレカプレビル 200mg＋ ピブレンタスビル 80mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 B グレカプレビル 300mg＋ ピブレンタスビル 120mg＋ リバビリン 800mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 C グレカプレビル 300mg＋ ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回投与 12 週間
SVR12 率	n/N (%)	6/6	21/22 (95.5)	19/22 (86.4)
	95%信頼区間 ^a	(61.0, 100.0)	(78.2, 99.2)	(66.7, 95.3)

a : Wilson スコア法

副次評価項目

ウイルス学的治療不成功に至った被験者は、2 例 (投与群 B 及び投与群 C の各 1 例、いずれも NS5A 阻害剤＋プロテアーゼ阻害剤既治療の被験者) であった。SVR12 のデータが得られた被験者でのウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合は、投与群 B (リバビリン併用) と投与群 C (リバビリン非併用) のいずれも 4.5% (1/22 例) であった。

パート 2

主要評価項目

両投与群の SVR12 率は下表のようになった。

投与 12 週後のウイルス学的反応 (SVR12) (ITT 集団)

		投与群 D グレカプレビル/ピブレン タスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 E グレカプレビル/ピブレン タスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 16 週間	投与群 D 及び E
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間 ^a	39/44 (88.6) (76.0, 95.0)	43/47 (91.5) (80.1, 96.6)	82/91 (90.1) (82.3, 94.7)

a : Wilson スコア法

SVR12 率は 12 週間投与群 D と 16 週間投与群 E で 88.6% (39/44 例), 91.5% (43/47 例) であったが, 再燃率は 12 週間投与群 D が 9.3% (4/43 例), 16 週間投与群 E が 0% (0/43 例) であった。

主要な部分集団解析の結果は次のとおりであった。

- ・プロテアーゼ阻害剤既治療/NS5A 阻害剤未治療の被験者における SVR12 率は, 100% (投与群 D : 14/14 例, 投与群 E : 13/13 例) であった。
- ・NS5A 阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤既治療の被験者における SVR12 率は, 12 週間投与で 78.6% (11/14 例), 16 週間投与で 81.3% (13/16 例) であった。
- ・NS5A 阻害剤既治療/プロテアーゼ阻害剤未治療被験者における SVR12 率は, 12 週間投与 (87.5%, 14/16 例), 16 週間投与 (94.4%, 17/18 例) であり, 再燃は 12 週間投与で 1 例, 16 週間投与で 0 例であった。

副次評価項目

両群全体で, ウイルス学的治療不成功に至った割合は, NS5A 阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤既治療の被験者 (20.0%, 6/30 例) で, NS5A 阻害剤既治療/プロテアーゼ阻害剤未治療の被験者 (8.8%, 3/34 例) 及びプロテアーゼ阻害剤既治療/NS5A 阻害剤未治療の被験者 (0%, 0/27 例) であった。

ウイルス学的耐性

パート 1

検出閾値を 15%とした次世代シーケンスによりベースライン時に NS3 (155, 156 又は 168 位) 又は NS5A (24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位) の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は, パート 1 の全投与群のジェノタイプ 1a 感染被験者で NS3 が 7.1% (3/42 例), NS5A が 42.9% (18/42 例) であり, ジェノタイプ 1b 感染被験者で NS3 が 2/8 例, NS5A が 6/8 例であった。検出閾値を 15%とした次世代シーケンスによりベースライン時に NS3 及び NS5A の両領域の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は, ジェノタイプ 1a 感染被験者で 4.8% (2/42 例), ジェノタイプ 1b 感染被験者で 25.0% (2/8 例), ジェノタイプ 1 感染被験者で 8% (4/50 例) であった。ベースライン時に NS3 又は NS5A に変異が検出された被験者の大部分は SVR12 を達成した。NS5A 阻害剤既治療/プロテアーゼ阻害剤既治療のジェノタイプ 1a 感染被験者 2 例 (投与群 B 及び投与群 C の各 1 例) はウイルス学的治療不成功に至った。再燃が認められた投与群 B の被験者はベースライン時に NS3 の変異は認められず, NS5A に L31M 及び H58D の変異が認められた。ブレイクスルーが認められた投与群 C の被験者はベースライン時に NS3 に Y56H 及び D168A/T の変異, NS5A に M28V, Q30R 及び H58C の変異が認められた。パート 1 では, 治療不成功に至った被験者数が限られるため, ベースライン時の NS3 及び/又は NS5A の変異による治療転帰への明らかな影響はみられなかった。

パート 2

ITT 集団の被験者 91 例のうち, 89 例から系統樹解析に用いるベースライン時の HCV NS3/4A 又は NS5A の配列が得られた。HCV のサブタイプ別の被験者数はジェノタイプ 1a 67 例 (75.3%), ジェノタイプ 1b 18 例 (20.2%), ジェノタイプ 1e 1 例 (1.1%), ジェノタイプ 4r 3 例 (3.4%) であった。

検出閾値を15%とした次世代シーケンスによりベースライン時にNS3 (155, 156 又は 168 位) 又はNS5A (24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位) の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は、投与群 D で NS3 が 15.9% (7/44 例), NS5A が 65.9% (29/44 例), 投与群 E で NS3 が 17.8% (8/45 例), NS5A が 61.4% (27/44 例) であった。両群でベースライン時にいずれの領域にも変異が認められなかった被験者の割合は同様であり (29.5%, 13/44 例), これらの被験者の多くは前治療歴の分類がプロテアーゼ阻害剤既治療/NS5A 阻害剤未治療 (投与群 D : 9 例, 投与群 E : 6 例) であった。

ベースライン時の変異による治療転帰への影響を評価した。プロテアーゼ阻害剤既治療/NS5A 阻害剤未治療の被験者では、全員が SVR12 を達成したことから、ベースライン時の NS3 及び/又は NS5A の変異による治療転帰への影響はみられなかった。NS5A 阻害剤既治療の被験者では、前治療が NS5A 阻害剤単独又は NS5A 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の併用であるかにかかわらず、ベースライン時に NS5A の変異が認められた (80.6%, 50/62 例)。ベースライン時に NS5A の変異が認められた NS5A 阻害剤既治療/プロテアーゼ阻害剤未治療の被験者では、SVR12 率は投与群 D で 86.7% (13/15 例), 投与群 E で 91.7% (11/12 例) であった。プロテアーゼ阻害剤未治療の被験者では、NS3 の変異が認められた被験者は認められず、ベースライン時に変異が認められなかった被験者では、ウイルス学的治療不成功は認められなかった。NS5A 阻害剤既治療/プロテアーゼ阻害剤既治療の被験者では、ベースライン時に NS5A のみに変異が認められた被験者での SVR12 率は投与群 D で 5/7 例であったが、投与群 E ではすべての被験者 (8/8 例) が SVR12 を達成した。NS5A 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の両方の前治療歴があり、両領域に変異がみられた被験者 (投与群 D : 3/4 例, 投与群 E : 1/4 例) での SVR12 率は、NS3 単独の変異, NS5A 単独の変異又は変異なしの被験者では投与群 D : 8/10 例, 投与群 E : 12/12 例であった。両群でウイルス学的治療不成功に至った被験者について、個々の被験者でみられた変異の組み合わせからはウイルス学的治療不成功を予測するパターンは認められなかった。

安全性

パート 1

有害事象が認められた被験者の割合は、グレカプレビル及びピブレンタスビルの用量に伴って増加することはなかった。10%以上で発現した事象は、リバビリン非併用投与群では「頭痛」、「疲労」、「関節痛」及び「悪心」であり、リバビリン併用投与群では「疲労」、「悪心」、「不眠症」、「頭痛」、「鼻咽頭炎」、「呼吸困難」及び「そう痒症」であった。被験薬の投与中止に至った有害事象、DAA 及びリバビリンとの因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象、ならびに試験治療下で発現し死亡に至った有害事象は認められなかった。

パート 2

有害事象が認められた被験者の割合は 12 週間投与と 16 週間投与でそれぞれ 33 例 (75%), 32 例 (68%) であった。10%以上で発現した事象は、12 週間の投与群では「頭痛」、16 週間の投与群では「頭痛」及び「疲労」であった。被験薬の投与中止に至った有害事象、DAA との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象、ならびに死亡例は認められなかった。

10) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (M15-410) [承認時参考資料]

11) Poordad F, et al : Hepatology, 66 (2) : 389-397 (2017)

12) Poordad F, et al : Hepatology, 67 (4) : 1253-1260 (2018)

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① M15-594 試験 (CERTAIN-1) : 国内第Ⅲ相試験 (日本人データ) ^{13), 14), 15)}

試験概要

<p>目的</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の日本人成人患者における, オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*の 12 週間投与と比較した場合のグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間併用投与の安全性を評価する ・ Y93H 変異のない HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の日本人成人患者における, オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*の 12 週間投与と比較した場合のグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間併用投与の有効性を評価する
<p>試験デザイン</p>	<p><サブスタディ 1> 無作為化, 非盲検, 実薬対照試験 <サブスタディ 2> 非無作為化, 非盲検試験</p>
<p>対象</p>	<p>直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 未治療及び既治療の HCV に感染した日本人成人患者</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に 1 つの HCV ジェノタイプの感染が確認され, 抗 HCV 抗体が陽性であり, かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった C 型慢性肝炎患者 ・ DAA の既承認薬及び治験薬の投与を一度も受けたことがない患者. DAA の既承認薬による治療を日本国内で受けたことがある患者. DAA 及び/又はインターフェロンによる前治療は, スクリーニングの 2 ヶ月前までに終了していなければならないこととした. ・ 以下の基準を満たす慢性肝炎の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 24 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変がないことが確認されている患者 ・ スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャンのスコアが 12.5kPa 未満の患者 ・ スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.72 以下で, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血小板比が 2 以下の患者 ・ スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がマイナス (0 未満) の患者 ・ 以下の基準を満たす代償性肝硬変の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 24 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変があることが確認されている患者 ・ スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャンのスコアが 14.6kPa 以上の患者 ・ スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.73 以上で, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血小板比が 2 を上回る患者 ・ スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がプラス (0 を上回る) の患者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に肝細胞癌がないことが確認されていないこととした ・ 以下の基準を満たす重度の腎機能障害患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ eGFR が 30mL/分/1.73m² 未満である重度の腎機能障害を有する患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎ウイルス又は抗ヒト免疫不全症ウイルスの複合感染患者 ・ 被験薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期 (分かる場合) の 10 倍の期間に (どちらか長い方) 併用禁忌薬又はサプリメントを使用した患者 ・ C 型慢性肝炎感染以外に肝疾患の原因がある患者 ・ 現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められる患者又は非代償性肝疾患の病歴を示す所見が認められる患者 ・ 次のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ eGFR : 30mL/分/1.73m² 未満 (サブスタディ 2 の腎機能障害患者を除く) ・ アルブミン : 慢性肝炎の患者は基準値下限未満, 代償性肝硬変の患者は 2.8g/dL 未満 ・ 国際標準化比 : 慢性肝炎の患者は 1.2 以上, 代償性肝硬変の患者は 1.8 以上 ・ ヘモグロビン : 10g/dL 未満 ・ 血小板数 : 慢性肝炎の患者は 90000/mm³ 未満, 代償性肝硬変の患者は 50000/mm³ 未満

<p>試験方法</p>	<p><サブスタディ 1> HCV 未治療又はインターフェロン既治療 (DAA 未治療) の HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の被験者を組入れた。検査で Y93H 変異が陰性であった被験者を無作為に割付けた。Y93H 変異が陽性であった被験者はすべて投与群 A に割付けた。 ・投与群 A (129 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 ・投与群 B (53 例) : オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*25mg/150mg/100mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与</p> <p><サブスタディ 2> HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した代償性肝硬変の被験者, HCV ジェノタイプ 3, 4, 5 又は 6 に感染した被験者 (代償性肝硬変あり又は慢性肝炎), DAA による前治療不成功の HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した被験者 (代償性肝硬変あり又は慢性肝炎) 及び重度の腎機能障害を有する代償性肝硬変の HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した被験者を投与群 C に割付けた。重度の腎機能障害を有する慢性肝炎の HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した被験者を投与群 D に割付けた。 ・投与群 C (103 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 D (10 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>SVR12 を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与群 A において SVR12 を達成した ITT 集団の被験者の割合 ・サブスタディ 2 の各部分集団において SVR12 を達成した被験者の割合 ・投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃
<p>ウイルス学的耐性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与したすべての被験者について、ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析 ・グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者について、以下の解析 <ul style="list-style-type: none"> ・ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 ・ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 ・ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 (高頻度の有害事象, 重篤な有害事象, 投与中止及び死亡に至った有害事象を含む), パイタルサイン, 身体的所見及び臨床検査値の変化の評価
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u> 投与群 A の投与群 B に対する SVR12 率の非劣性を示すために、各投与群において SVR12 を達成した被験者の割合を算出し、二項分布の正規近似を用いて SVR12 率の差 (投与群 A - 投与群 B) の両側 95%信頼区間を算出した。SVR12 率の算出には ITT-PS 集団 (ITT 集団から Y93H 変異を持つ被験者を除いたサブセット集団) のすべての被験者を含めた。この差の信頼区間の下限が非劣性マージンの -10%を上回った場合、8 週間投与 (グレカプレビル/ピブレンタスビル) は 12 週間投与 (オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*) に対し非劣性であるとした。</p> <p><u>副次評価項目</u> 投与群 A の SVR12 を達成した ITT 集団の被験者の割合, サブスタディ 2 の各部分集団において SVR12 を達成した被験者の割合, 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を、適用可能な場合は二項分布の正規近似又は Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。</p>

統計手法	<p><u>ウイルス学的耐性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12を達成した割合を比較 <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象が認められた被験者数及び割合，さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。</p>
------	---

※現在は販売中止

【結 果】

有 効 性

サブスタディ 1

主要評価項目

DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎の日本人被験者（NS5A Y93H 変異を持つ被験者 23 例を含む）にグレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間投与したところ，SVR12 率は 99.2%（128/129 例）であった。

投与群間差は -0.9%（95%信頼区間：-2.8，0.9，信頼区間の下限は非劣性マージンの -10%を上回った）であったことから，NS5A Y93H 変異のない被験者におけるグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与（SVR12 率：99.1%）のオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*の 12 週間投与（SVR12 率：100%）に対する非劣性が検証された。

副次評価項目

NS5A Y93H 変異を持つ被験者 23 例全例がグレカプレビル/ピブレンタスビルを 8 週間投与した後に SVR12 を達成したことから，ベースライン時の Y93H 変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。

グレカプレビル/ピブレンタスビルを 8 週間投与した被験者ではウイルス学的治療不成功は認められなかった。

投与 12 週後のウイルス学的反応（SVR12）（サブスタディ 1，ITT-PS 集団）

		HCV ジェノタイプ 1，慢性肝炎	
		投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間	投与群 B オムビタスビル/ パリタプレビル/ リトナビル* 25mg/150mg/100mg 1 日 1 回投与 12 週間
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間 ^a	105/106 (99.1) (97.2, 100.0)	52/52 (100) (93.1, 100.0)
投与群間差 ^b (95%信頼区間)		-0.9 (-2.8, 0.9)	
非劣性マージン		-10	
SVR12 を達成しなかった被験者，n/N (%)		1/106 (0.9)	0/52

a：二項分布の正規近似又は Wilson スコア法を用いて算出した。

b：（投与群 A の SVR12 率）－（投与群 B の SVR12 率）

注：ITT-PS 集団は ITT 集団から NS5A Y93H 変異を持つ被験者を除いたサブセット集団
中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

※現在は販売中止

部分集団別 SVR12 率（サブスタディ 1, ITT 集団及び ITT-PS 集団）

	HCV ジェノタイプ 1, 慢性肝炎					
	ITT 集団（投与群 A） グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間		ITT-PS 集団（投与群 A） グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間		ITT-PS 集団（投与群 B） オムビタスビル/ パリタプレビル/ リトナビル* 25mg/150mg/100mg 1日1回投与 12週間	
	n/N (%)	95% 信頼区間 ^a	n/N (%)	95% 信頼区間 ^a	n/N (%)	95% 信頼区間 ^a
HCV ジェノタイプ及びサブタイプ						
ジェノタイプ 1	128/129 (99.2)	(95.7, 99.9)	105/106 (99.1)	(94.8, 99.8)	52/52 (100)	(93.1, 100.0)
ジェノタイプ 1a	4/4 (100)	NA	3/3 (100)	NA	—	—
ジェノタイプ 1b	124/125 (99.2)	(95.6, 99.9)	102/103 (99.0)	(94.7, 99.8)	52/52 (100)	(93.1, 100.0)
ベースラインの NS5A Y93H 変異 ^b						
変異あり	23/23 (100)	(85.7, 100.0)	—	—	—	—
変異なし	105/106 (99.1)	(94.8, 99.8)	—	—	—	—
インターフェロンによる HCV 前治療歴, n (%)						
治療経験なし	94/94 (100)	(96.1, 100.0)	77/77 (100)	(95.2, 100.0)	37/37 (100)	(90.6, 100.0)
治療経験あり	34/35 (97.1)	(85.5, 99.5)	28/29 (96.6)	(82.8, 99.4)	15/15 (100)	(79.6, 100.0)
IL28B ジェノタイプ						
CC	78/79 (98.7)	(93.2, 99.8)	58/59 (98.3)	(91.0, 99.7)	32/32 (100)	(89.3, 100.0)
非 CC	50/50 (100)	(92.9, 100.0)	47/47 (100)	(92.4, 100.0)	20/20 (100)	(83.9, 100.0)

NA : 該当なし

a : Wilson スコア法で算出 (10 例以上)

b : 本邦の中央検査機関にて検査実施

注 : ITT-PS 集団は ITT 集団から NS5A Y93H 変異を持つ被験者を除いたサブセット集団

中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

※現在は販売中止

SVR12 を達成しなかった理由 (サブスタディ 1, ITT-PS 集団)

	HCV ジェノタイプ 1, 慢性肝炎	
	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間	投与群 B オムビタスビル/ パリタプレビル/ リトナビル* 25mg/150mg/100mg 1 日 1 回投与 12 週間
SVR12 を達成しなかった被験者, n/N (%)	1/106 (0.9)	0/52
SVR12 を達成しなかった理由, n/N (%)		
ウイルス学的治療不成功	0/106	0/52
治療中のウイルス学的治療不成功	0/106	0/52
再燃	0/106	0/51 ^a
非ウイルス学的治療不成功	1/106 (0.9)	0/52
被験薬の早期投与中止	0/106	0/52
HCV 再感染	0/106	0/52
SVR12 の欠測	1/106 (0.9)	0/52

a : 被験薬投与を完了した被験者

注 : ITT-PS 集団は ITT 集団から NS5A Y93H 変異を持つ被験者を除いたサブセット集団

中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

※現在は販売中止

サブスタディ 2

DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1 (38 例) 又はジェノタイプ 2 (18 例) に感染した代償性肝硬変の被験者にグレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間投与したところ, SVR12 率は 100%であった。

DAA による前治療不成功の被験者にグレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間投与したところ, SVR12 率は 93.9% (31/33 例) であった。

NS5A 阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤既治療の被験者では, SVR12 率は 93.3% (28/30 例) であった。

インターフェロン既治療又は未治療の HCV ジェノタイプ 3 に感染した代償性肝硬変又は慢性肝炎の被験者にグレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間投与したところ, SVR12 率は 83.3% (10/12 例) であった。

重度の腎機能障害を有する HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した被験者では, グレカプレビル/ピブレンタスビルを 8 週間 (慢性肝炎の被験者 10 例) 又は 12 週間 (代償性肝硬変の被験者 2 例) 投与したところ, SVR12 率は 100%であった。

投与 12 週後のウイルス学的反応 (SVR12) (サブスタディ 2, ITT 集団)

	投与群 C ^a グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間		投与群 D ^b グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間		投与群 C+投与群 D グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与	
	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c
全被験者	99/103 (96.1)	(90.4, 98.5)	10/10 (100)	(72.2, 100)	109/113 (96.5)	(91.3, 98.6)
代償性肝硬変の被験者 ^d						
HCV ジェノタイプ 1	38/38 (100)	(90.8, 100.0)	—	—	—	—
HCV ジェノタイプ 2	18/18 (100)	(82.4, 100.0)	—	—	—	—
DAA 前治療不成功 (肝硬変あり又は慢性肝炎)	31/33 (93.9)	(80.4, 98.3)	—	—	—	—

	投与群 C ^a グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与12週間		投与群 D ^b グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与8週間		投与群 C+投与群 D グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与	
	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c	n/N (%)	95% 信頼区間 ^c
肝硬変あり	3/4	NA	—	—	—	—
慢性肝炎	28/29 (96.6)	(82.8, 99.4)	—	—	—	—
NS5A 阻害剤及びプロテ アーゼ阻害剤既治療 ^e	28/30 (93.3)	(78.7, 98.2)	—	—	—	—
NS5A 阻害剤未治療及び プロテアーゼ阻害剤既治療 ^f	2/2	NA	—	—	—	—
その他 ^g	1/1	NA	—	—	—	—
HCV ジェノタイプ 3~6 ^h	10/12 (83.3)	(55.2, 95.3)	—	—	—	—
肝硬変あり	2/2	NA	—	—	—	—
慢性肝炎	8/10 (80.0)	(49.0, 94.3)	—	—	—	—
重度の腎機能障害 ⁱ	2/2	NA	10/10 (100)	NA	—	—
HCV ジェノタイプ 1	—	—	3/3	NA	3/3	NA
HCV ジェノタイプ 2	2/2	NA	7/7	NA	9/9	NA

NA：該当なし

a：投与群 C：ジェノタイプ 1 又は 2 に感染した代償性肝硬変の被験者、ジェノタイプ 3, 4, 5 又は 6 に感染した被験者（代償性肝硬変あり又は慢性肝炎）、DAA による前治療不成功のジェノタイプ 1 又は 2 に感染した被験者（代償性肝硬変あり又は慢性肝炎）及び重度の腎機能障害を有する代償性肝硬変のジェノタイプ 1 又は 2 に感染した被験者

b：投与群 D：重度の腎機能障害を有する慢性肝炎のジェノタイプ 1 又は 2 に感染した被験者

c：Wilson スコア法で算出（10 例以上）

d：ベースライン時の Child-Pugh スコアに関わらず全被験者が SVR12 達成

e：ダクラタスビル+アスナプレビル 30 例

f：シメプレビル*+ペグインターフェロン+リバビリン 2 例

g：ソホスブビル+リバビリンによる前治療不成功の慢性肝炎のジェノタイプ 2 感染被験者 1 例

h：全被験者がジェノタイプ 3 に感染

i：全被験者が SVR12 を達成

注：中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

※現在は販売中止

ウイルス学的耐性

NS3/4A 及び/又は NS5A 配列を系統樹解析し、各投与群における HCV サブタイプを以下のとおり同定した。

- ・投与群 A：ジェノタイプ 1a：3.1% (4/129 例)、ジェノタイプ 1b：95.3% (123/129 例)。このほか、2 例のシーケンスの得られなかった被験者について、LiPA アッセイにより HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者であることが確認された。
- ・投与群 C：ジェノタイプ 1b：68.0% (70/103 例)、ジェノタイプ 2a：10.7% (11/103 例)、ジェノタイプ 2b：9.7% (10/103 例)、ジェノタイプ 3a：6.8% (7/103 例)、ジェノタイプ 3b：3.9% (4/103 例)、ジェノタイプ 3k：1.0% (1/103 例) (DAA 既治療のジェノタイプ 1b 感染被験者 [32 例] 及びジェノタイプ 2a 被験者 [1 例] を含む)
- ・投与群 D：ジェノタイプ 1b：30.0% (3/10 例)、ジェノタイプ 2a：30.0% (3/10 例)、ジェノタイプ 2b：20.0% (2/10 例)。このほか、2 例のシーケンスの得られなかった被験者について、LiPA アッセイにより HCV ジェノタイプ 2 感染被験者であることが確認された。

NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156, 168 位) 及び NS5A の主要なアミノ酸部位 (28, 30, 31, 32, 93 位) におけるベースライン変異の発現率について、15% を検出閾値として解析した (表)。DAA 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において、NS3 及び NS5A の変異の多くは、DAA 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染患者でより高い発現率を示す NS3 の 168 位並びに NS5A の 31 位及び/又は 93 位の変異を除き、DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者と同様であった。15% を閾値としたとき、発現率は以下のとおりであった。

- ・DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において、NS3 の D168E, NS5A の L31, Y93H の発現率は、それぞれ、1.2% (2/162 例)、3.7% (6/161 例)、18.0% (29/161 例) であった。このうち 1 例で、L31M+Y93H が認められた。
- ・DAA 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において、NS3 の D168E/T/V, NS5A の L31F/I/M/V 及び Y93H の発現率は、それぞれ、48.4% (15/31 例)、81.3% (26/32 例) 及び 59.4% (19/32 例) であった。13 例で NS3 の D168E/T/V の重複変異として NS5A L31F/I/M/V 又は Y93H が認められ、19 例で L31F/I/M/V+Y93H が認められた。
- ・オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル[®]を投与した HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 (投与群 B) について、ベースライン時の配列を評価した結果、NS5A の Y93H を有する被験者が組入れられていないことが確認された。このほかの NS3 及び NS5A ベースライン変異の発現率は、投与群 A 及び投与群 C の DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における発現率とほぼ同様であった。

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における 15% を閾値としたときの
主要なアミノ酸部位のベースライン変異の発現率 (ITT 集団)

サブタイプ ^a	領域	ベースライン変異 ^b	投与群 A	投与群 C	投与群 C	投与群 D
			グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間 DAA 既治療の 被験者を除く	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間 DAA 既治療の 被験者のみ	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間
			% (n/N) ^c			
ジェノタイプ 1a	NS3	すべて ^d	(0/4)	—	—	—
	NS5A	すべて ^d	(2/4)	—	—	—
		多重 ^e	(1/4)	—	—	—
		M28V	(1/4)	—	—	—
		Q30H	(1/4)	—	—	—
		Y93F	(1/4)	—	—	—
	NS3+NS5A	NS3+NS5A すべて ^f	(0/4)	—	—	—

サブタイプ ^a	領域	ベースライン変異 ^b	投与群 A	投与群 C	投与群 C	投与群 D
			グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 12週間 DAA 既治療の 被験者を除く	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 12週間 DAA 既治療の 被験者のみ	グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間
% (n/N) ^c						
ジェノタイプ 1b	NS3	すべて ^d	0.8 (1/121)	2.6 (1/38)	48.4 (15/31)	(0/3)
		D168E/T/V	0.8 (1/121)	2.6 (1/38)	48.4 (15/31)	—
	NS5A	すべて ^d	30.0 (36/120)	34.2 (13/38)	93.8 (30/32)	(2/3)
		多重 ^e	8.3 (10/120)	13.2 (5/38)	84.4 (27/32)	(1/3)
		L28I/M/T/V	6.7 (8/120)	13.2 (5/38)	25.0 (8/32)	—
		R30H/L/M/Q	10.8 (13/120)	13.2 (5/38)	34.4 (11/32)	(1/3)
		L31F/I/M/V	3.3 (4/120)	5.3 (2/38)	81.3 (26/32)	—
		P32 欠損/L	—	—	6.3 (2/32)	—
		Y93F/S/T	—	2.6 (1/38)	6.3 (2/32)	—
		Y93H	17.5 (21/120)	15.8 (6/38)	59.4 (19/32)	(2/3)
	NS3+NS5A	NS3+NS5A すべて ^f	(0/118)	(0/38)	48.4 (15/31)	(0/3)

a : サブタイプは NS3/4A 及び/又は NS5A 配列の系統樹解析によって同定した。

b : 主要なアミノ酸部位 : 155, 156, 168 (NS3) /28, 30, 31, 32, 93 (NS5A)
サブタイプの特徴的な標準プロトタイプ配列に対する変異を列記した。

c : n=次世代シーケンス 15%を検出閾値として解析したときにベースライン変異を有した被験者数; N=ベースライン配列データを有する全被験者数。

d : すべて : 各標的遺伝子の主要なアミノ酸部位のいずれかに変異が認められた被験者の合計数。標的遺伝子によって配列の合計数が異なる場合がある。

e : 多重 : 各標的遺伝子の主要なアミノ酸部位のベースライン変異が2つ以上ある被験者数。

f : NS3+NS5A : NS3 及び NS5A のベースライン変異を有する被験者の合計数。NS3 と NS5A の双方の配列を有する被験者のみを含む。

注 : 中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

※現在は販売中止

DAA 未治療の被験者のうち、HCV ジェノタイプ 1b, ジェノタイプ 2a 又はジェノタイプ 2b 感染被験者においてウイルス学的治療不成功であった被験者はみられなかった。2 例の HCV ジェノタイプ 3 感染被験者がウイルス学的治療不成功で、サブタイプはジェノタイプ 3b 及びジェノタイプ 3k がそれぞれ 1 例であった。本試験の HCV ジェノタイプ 3 感染被験者数は全体で 12 例と少なく、多くのサブタイプに分かれていること、また、ジェノタイプ 3b 及びジェノタイプ 3k における NS5A 変異がピブレンタスビルの抗ウイルス活性に及ぼす影響は不明であることから、本試験においてベースライン変異が HCV ジェノタイプ 3 感染被験者の治療効果に及ぼす影響を評価することができなかった。

投与群 C に組入れられた DAA 既治療の被験者において、プロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 2 例がウイルス学的治療不成功であった。アミノ酸部位 168 位を含む NS3 領域のベースライン変異及び/又はアミノ酸部位 31 位又は 93 位を含む NS5A 領域のベースライン変異は SVR12 率に影響を及ぼさなかった。ウイルス学的治療不成功であった 2 例の被験者には、いずれも NS5A の P32 欠損が認められ、アスナプレビル及びダクラタスビルを含む治療歴があった。P32 欠損は、ダクラタスビルを含む投与を受けた被験者で投与後にまれに認められる変異であった。

投与群 C に組入れられた被験者のうち 4 例がウイルス学的治療不成功であった。ベースライン時の主要な変異及びウイルス学的治療不成功となった時点で投与後に検出された変異について要約した。

プロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤既治療のウイルス学的治療不成功であった被験者 2 例のうち、1 例で投与後に検出された変異は NS3 の A156D/V で、D168V も投与前後に認められた。NS5A 領域の P32L/P32 欠損及び L31F/P32 欠損が投与前後にそれぞれ 1 例で認められた。

ウイルス学的治療不成功であった HCV ジェノタイプ 3 感染被験者 2 例において、投与後に検出された変異として NS5A 領域の L28F 及び/又は Y93H が認められた。解析に必要な NS3 の配列は得られなかった。

国内第Ⅲ相試験（CERTAIN-1 試験）における DAA 既治療の 33 例全症例の患者背景^{16), 17)}

No	年齢	性別	肝硬変の有無	HCV GT	前治療レジメン ^a	NS3 RAS ^{b,d}	NS5A RAS ^{c,d}
1	60代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV+SMV	—	A92T (99.0%)
2	60代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV+SMV	—	Q24K (99.4%), L28M (99.4%), R30L (98.8%)
3	70代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	D168E (99.5%)	L31M (98.9%), Y93H (99.4%)
4	80代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	D168T (98.9%)	L31V (98.4%), Y93H (99.1%)
5	60代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	NA	L31M (99.0%), Y93H (98.9%)
6	70代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	D168E (18.3%)	L31M (37.9%), L31V (60.1%), Y93H (99.2%)
7	60代	男性	無	1b	1. DCV+ASV	—	L31M (50.7%), L31V (44.8%), Y93H (98.5%)
8	50代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	D168E (16.9%)	L31V (<15%), L31M (95.7%), Y93H (99.0%)
9	70代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	—	R30Q (98.8%), L31F (95.9%), Y93H (97.4%)
10	50代	男性	無	1b	1. DCV+ASV	—	R30L (97.8%), L31M (99.5%), A92K (98.4%)
11	60代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	—	Q24K (99.4%), L28I (99.4%), R30L (98.6%), L31I (99.4%)
12	60代	女性	無	1b	1. DCV+ASV	D168E (99.5%)	Q24K (98.8%), L28M (98.8%), R30Q (98.7%), A92T (98.6%), Y93S (98.6%)
13	50代	女性	無	1b	1. IFN 2. DCV+ASV	D168E (77.4%)	L31F (97.3%)
14	60代	男性	無	1b	1. IFN 2. DCV+ASV	—	L31I (98.6%), A92T (98.8%), Y93H (99.2%)
15	50代	女性	無	1b	1. pegIFN 2. DCV+ASV	—	—
16	60代	男性	有	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	—	L31V (98.6%), Y93H (99.1%)
17	70代	女性	有	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	D168E (99.1%)	L31V (97.6%), Y93H (98.9%)
18	60代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	D168E (99.2%)	L31I (<15%), L31V (85.7%), Y93H (47.3%)
19	70代	女性	無	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	—	R30H (94.3%), R30Q (<15%), L31I (99.5%), Y93H (99.4%)
20*	50代	女性	有	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	D168V (22.1%)	P32L (<15%), P32del (90.6%)
21**	60代	女性	無	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	—	L31F (96.2%), P32del (96.4%)
22	70代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	D168A (<15%)	Q24K (99.3%), L28M (99.4%), R30H (98.9%), Y93F (99.2%)
23	50代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV 2. DCV+ASV	—	Q24K (99.3%), L28V (99.1%), R30H (89.8%), R30Q (<15%), L31M (90.3%)

No	年齢	性別	肝硬変の有無	HCV GT	前治療レジメン ^a	NS3 RAS ^{b,d}	NS5A RAS ^{c,d}
24	70代	女性	無	1b	1. pegIFN+RBV+TPV 2. DCV+ASV	D168E (99.4%)	L31V (99.4%), Y93H (99.5%)
25	70代	女性	無	1b	1. pegIFN+RBV+TPV 2. DCV+ASV	—	Q24K (99.3%), L28M (99.1%), R30M (98.6%), L31V (97.8%), Y93H (99.2%)
26	70代	女性	無	1b	1. IFN+RBV+TPV 2. DCV+ASV	—	Q24K (99.2%), L28M (99.1%), R30H (99.0%), L31M (99.3%)
27	60代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV+SMV 2. DCV+ASV	D168E (99.3%)	L31V (97.9%), Y93H (98.2%)
28	60代	男性	無	1b	1. pegIFN+RBV+SMV 2. DCV+ASV	D168V (97.7%)	R30Q (99.4%), L31M (99.0%), Y93H (98.7%)
29	70代	女性	無	1b	1. pegIFN+RBV+SMV 2. DCV+ASV	D168V (33.5%)	Q24K (99.5%), L28M/T (28.9%/70.0%), L31I (98.7%), A92T (83.5%), Y93H (20.7%)
30	60代	女性	有	1b	1. OBV/PTV/r 2. DCV+ASV	—	L31M (99.3%), Y93H (99.5%)
31	70代	男性	無	1b	1. RBV 2. IFN 3. DCV+ASV	D168E (97.5%)	L31M (99.2%), Y93H (99.0%)
32	50代	男性	無	1b	1. TPV 2. pegIFN+RBV+SMV 3. DCV+ASV	D168E (99.2%)	L31M (95.7%), L31V (<15%)
33	50代	女性	無	2a	1. SOF+RBV	—	T24A (99.2%), L31M (99.4%)

NA：測定できず

ASV：アスナプレビル，DCV：ダクラタスビル，IFN：インターフェロン，OBV：オムビタスビル^{*}，pegIFN：ペグインターフェロン，PTV/r：パリタプレビル^{*}/リトナビル，RBV：リバビリン，SMV：シメプレビル^{*}，SOF：ソホスブビル，TPV：テラプレビル^{*}

a：複数回治療歴のある患者は，治療歴の古い順に，1…，2…，3… と表記した。

b：155，156，168位の変異について記載した。

c：24，28，30，31，32，92，93位の変異について記載した。

d：耐性関連変異は，Deep sequence 法により測定し，2%以上を検出したが15%未満のものは (<15%) と表記した。

治療不成功例：*：治療開始12週でブレイクスルー，**：治療後4週で再燃

※現在は販売中止

ウイルス学的治療不成功であった被験者における次世代シーケンス 2%を閾値としたときの
ベースライン変異及び投与後に検出された特徴的なアミノ酸部位の変異

投与群	サブタイプ	VF 確定時期	NS3 ^a				NS5A ^a			
			ベースライン ^b		VF時 ^{b,c}		ベースライン ^b		VF時 ^{b,c}	
			変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)
C (ダクラタスビル +アスナプレビル 既治療)	1b	治療 12週目	Y56F ^d	3.6	A156D	31.1	P32L	8.8	P32L	7.1
			S122G ^d	3.7	A156V	66.7	P32欠損	90.6	P32欠損	92.6
			D168V	22.1	D168V	99.0				
C (ダクラタスビル +アスナプレビル 既治療)	1b	治療 終了後 4週後	Y56F	99.2	Y56F	99.4	L31F	96.2	L31F	96.9
			Q80L	98.5	Q80L	99.2	P32欠損	96.4	P32欠損	97.0
			V170I	99.2	V170I	99.5				

投与群	サブタイプ	VF 確定時期	NS3 ^a				NS5A ^a			
			ベースライン ^b		VF 時 ^{b,c}		ベースライン ^b		VF 時 ^{b,c}	
			変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)	変異	発現率 (%)
C (未治療)	3k	治療終了後 12 週後	NA	—	NA	—	G92E	99.4	L28F	99.8
									G92E	99.8
									Y93H	99.6
C (ペグインターフェロン+リバビリン既治療)	3b	治療終了後 2 週後	なし ^e	—	NA	—	V31M	99.7	V31M	99.7
									Y93H	99.7

VF：ウイルス学的治療不成功，NA：技術的な問題から同定されず

a：以下のアミノ酸部位での変異を記載した。

ジェノタイプ 1b：36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 155, 156, 158, 168, 170, 175 (NS3) /24, 28, 29, 30, 31, 32, 54, 58, 62, 92, 93 (NS5A)

ジェノタイプ 3：36, 43, 54, 55, 56, 80, 155, 156, 166, 168 (NS3) /24, 28, 29, 30, 31, 32, 58, 92, 93 (NS5A)

サブタイプの特徴的な標準プロトタイプ配列に対する変異を列記した。

b：被験者のウイルス集団における変異型の発現率。

c：VF 時：上記アミノ酸部位において投与後に発現した変異及びベースライン変異を含む。

d：本被験者では、2%を閾値としたとき、VF 時に Y56F 及び S122G は検出されなかった。

e：なし：特徴的なアミノ酸部位の変異は示さなかった。

注：投与群 C：グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 12 週間投与

中間解析データカットオフ日 2016 年 11 月

被験者 288 例の NS3/4A 及び/又は NS5A 配列の系統樹解析の結果、HCV の各サブタイプの感染被験者数は、ジェノタイプ 1a 4 例，ジェノタイプ 1b 246 例（投与群 B の 50 例を含む），ジェノタイプ 2a 14 例，ジェノタイプ 2b 12 例，ジェノタイプ 3a 7 例，ジェノタイプ 3b 4 例及びジェノタイプ 3k 1 例であった。

ベースライン時に変異が認められた被験者の割合は 2%及び 15%の検出閾値と同程度であった。検出閾値 15%で、投与群 A，投与群 C 及び投与群 D の DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者では、NS3 の D168E 変異が 1.2% (2/162 例)，NS5A の L31M 変異が 3.7% (6/161 例) 及び Y93H 変異が 18.0% (29/161 例) が認められ、これらのうち、1 例に NS5A の L31M+Y93H の多重変異が認められた。

投与群 C の DAA 既治療の HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者では、NS3 の D168E/T/V が 48.4% (15/31 例)，NS5A の L31F/I/M/V が 81.3% (26/32 例) 及び Y93H が 59.4% (19/32 例) に認められた。これらの被験者のうち、NS3 の D168E/T/V が認められた 13 例には、NS5A の L31F/I/M/V 又は Y93H に多重変異が認められ、19 例に NS5A の L31F/I/M/V+Y93H が認められた。

DAA 未治療の被験者では、ウイルス学的治療不成功は HCV ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 に感染した被験者では認められず、HCV ジェノタイプ 3 に感染した被験者では 2 例に認められた。本試験では、ジェノタイプ 3 に感染した被験者数が少なく (12 例)，サブタイプの種類が多かったため、ベースライン時の変異による治療転帰への影響は特定できなかった。

DAA 既治療の被験者では、投与群 C のプロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤既治療の HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者 2 例がウイルス学的治療不成功であった。ベースライン時の NS3 及び/又は NS5A の変異 (NS3 の 168 位又は NS5A の 31 位又は 93 位のアミノ酸変異を含む) は、SVR12 に影響しなかった。

安全性

投与群 A の 57.4% (74/129 例)，投与群 B の 67.3% (35/52 例) で 1 件以上の有害事象が認められた。サブスタディ 2 では 67.3% (76/113 例) で 1 件以上の有害事象が認められた。投与群 A で 5%以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」(15.5%) 及び「そう痒症」(6.2%) であった。投与群 B の 5%以上において、「鼻咽頭炎」(13.5%) 及び「そう痒症」(9.6%) のほか、「頭痛」(9.6%)，「高血圧」(7.7%) 並びに「血中ビリルビン増加」，「発疹」，「膀胱炎」及び「発熱」(各 5.8%) が認められた。サブスタディ 2 で 5%以上に認められた有害事象は、「そう痒症」(11.5%)，「鼻咽頭炎」(8.8%)，「頭痛」(7.1%)，「倦怠感」(5.3%) 及び「発疹」(6.2%) であった。

グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与した投与群で、被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。

投与群 C の肝硬変例 2 例にグレカプレビル/ピブレンタスビルの投与中止に至った有害事象（薬疹）が認められた。いずれも非重篤のグレード 2 の「薬疹」であり、治験責任医師により被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。「薬疹」は、1 例で全身に広がる紅斑性丘疹性皮疹、他の 1 例では四肢に対称的に広がる斑点状の紫斑性皮疹及び湿疹であった。両被験者とも処置を行い、当該事象は消失した。

本試験で死亡例の報告はなかった。

13) 社内資料：日本人被験者での有効性・安全性試験（第 III 相試験）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.4.2, 2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.4.2）[承認時評価資料]

14) Chayama K, et al : J Gastroenterol, 53 (4) : 557-565 (2018)

15) Kumada H, et al : J Gastroenterol, 53 (4) : 566-575 (2018)

16) 社内資料：Maviret - Supplemental Resistance Information for Japanese Patients

17) Krishnan P, et al : Antimicrob Agents Chemother, 62 (2) : pii:e02217-17 (2018)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② M15-828 試験（CERTAIN-2）：国内第 III 相試験（日本人データ）^{18), 19)}

試験概要

目的	直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療の HCV ジェノタイプ 2 に感染した慢性肝炎の日本人成人患者における、ソホスビル+リバビリンの 12 週間投与と比較した場合のグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間併用投与の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験
対象	DAA 未治療の HCV に感染した日本人成人患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時にジェノタイプ 2 のみの C 型慢性肝炎が確認され、抗 HCV 抗体が陽性であり、かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった患者 DAA の既承認薬及び治験薬の投与を一度も受けたことがない患者。インターフェロンによる前治療は、スクリーニングの 2 ヶ月前までに終了していなければならないこととした 慢性肝炎の患者は以下の基準を満たさなければならない <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 24 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変がないことが確認されている患者 スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャンのスコアが 12.5kPa 未満の患者 スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.72 以下で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血小板比の指数が 2 以下の患者 スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がマイナス（0 未満）の患者 肝硬変でないことを確認できる記録がある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> B 型肝炎ウイルス又は抗ヒト免疫不全症ウイルスの複合感染患者 被験薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期（分かる場合）の 10 倍の期間に（どちらか長い方）併用禁忌薬又はサプリメントを使用した患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められる患者又は肝代償不全の病歴を示す所見が認められる患者 次のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者： <ul style="list-style-type: none"> クレアチニンクリアランス：50mL/分以下 アルブミン：基準値下限未満 国際標準化比：1.2 以上 ヘモグロビン：慢性肝炎患者 12g/dL 未満、代償性肝硬変患者 10g/dL 未満 血小板数：90000/mm³ 未満

試験方法	DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 2 に感染した慢性肝炎の被験者（リバビリン併用又は非併用下のインターフェロン既治療例を含む）を 2 投与群のいずれかに登録した。 <ul style="list-style-type: none"> 投与群 A（90 例）： グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 投与群 B（46 例）： ソホスブビル 400mg 1 日 1 回+リバビリン 600～1000mg/日（体重に基づく）1 日 2 回を 12 週間経口投与 無作為化はインターフェロンによる前治療（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA 量（600 万 IU/mL 未満又は以上）により層別化した。
主要評価項目	SVR12 を達成した被験者の割合
副次評価項目	投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃
ウイルス学的耐性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与したすべての被験者について、ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析 グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者について、以下の解析 <ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 次世代シーケンスにより評価した HCV のウイルス耐性の持続性
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象（高頻度の有害事象、重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象を含む）、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の変化
統計手法	SVR の評価項目及び患者報告アウトカム質問票の解析を除き、有効性及び安全性の解析においてデータの補完は行わなかった。 <u>主要評価項目</u> ITT 集団の各投与群において SVR12 を達成した被験者の割合を算出し、SVR12 率の差（投与群 A－投与群 B）の両側 95%信頼区間を算出した。この差の信頼区間の下限が非劣性マージンの－10%を上回った場合、8 週間投与（グレカプレビル/ピブレンタスビル）は 12 週間投与（ソホスブビル+リバビリン）に対し非劣性であるとした。 <u>副次評価項目</u> 投与群 A において SVR12 を達成した ITT 集団の被験者の割合、投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を、適用可能な場合は二項分布の正規近似又は Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。 <u>ウイルス学的耐性</u> <ul style="list-style-type: none"> ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較 <u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

【結果】

有効性

主要評価項目

DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 2 に感染した慢性肝炎の日本人被験者にグレカプレビル/ピブレンタスビル（300mg/120mg）1 日 1 回を 8 週間投与したところ、SVR12 率は 97.8%（95%信頼区間：92.3，99.4）であった。ソホスブビル 400mg 1 日 1 回+リバビリン 600～1000mg/日（体重に基づく）1 日 2 回を 12 週間投与したときの SVR12 率は 93.5%（95%信頼区間：82.5，97.8）であった。

投与群間差は 4.3% (95%信頼区間: -3.5, 12.1) であり, 信頼区間の下限が非劣性マージンの-10%を上回ったことから, グレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与 (SVR12 率: 97.8%) はソホスブビル+リバビリンの 12 週間投与 (SVR12 率: 93.5%) に対して非劣性であることが検証された。

副次評価項目

検討した部分集団をとおして, 投与中のウイルス学的治療不成功又は投与後の再燃は認められなかった。

投与 12 週後のウイルス学的反応 (SVR12) (ITT 集団)

		HCV ジェノタイプ 2, 慢性肝炎, DAA 未治療	
		投与群 A グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間	投与群 B ソホスブビル 400mg 1 日 1 回投与 +リバビリン 600~1000mg/日 1 日 2 回投与 12 週間
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間 ^a	88/90 (97.8) (94.7, 100.0)	43/46 (93.5) (86.3, 100.0)
投与群間差 ^b (95%信頼区間)		4.3 (-3.5, 12.1)	
非劣性マージン (%)		-10	
SVR12 を達成しなかった被験者, n/N (%)		2/90 (2.2)	3/46 (6.5)

a: 二項分布の正規近似を用いて算出した。

b: (投与群 A の SVR12 率) - (投与群 B の SVR12 率)

部分集団別 SVR12 率 (ITT 集団)

	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間		投与群 B ソホスブビル 400mg 1 日 1 回投与 + リバビリン 600~1000mg/日 1 日 2 回投与 12 週間	
	n/N (%)	95%信頼区間 ^a	n/N (%)	95%信頼区間 ^a
HCV ジェノタイプ及びサブタイプ				
ジェノタイプ 2				
ジェノタイプ 2a	63/65 (96.9)	(89.5, 99.2)	28/30 (93.3)	(78.7, 98.2)
ジェノタイプ 2b	25/25 (100.0)	(86.7, 100.0)	15/16 (93.8)	(71.7, 98.9)
HCV 前治療歴				
治療歴なし	73/75 (97.3)	(90.8, 99.3)	36/38 (94.7)	(82.7, 98.5)
治療歴あり	15/15 (100)	(79.6, 100.0)	7/8	NA
IL28B ジェノタイプ				
CC	66/67 (98.5)	(92.0, 99.7)	34/37 (91.9)	(78.7, 97.2)
非 CC	22/23 (95.7)	(79.0, 99.2)	9/9	NA

NA: 該当なし

a: Wilson スコア法で算出 (10 例以上)

注: Zelen's test によるオッズ比均質性の検定では, いずれの部分集団においても投与群による各部分集団間での SVR12 率のオッズ比の不均一は認められなかった。

SVR12 を達成しなかった理由 (ITT 集団)

	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間	投与群 B ソホスブビル 400mg 1日1回投 与+リバビリン 600~1000mg/日 1日2回投与 12週間
SVR12 を達成しなかった被験者, n/N (%)	2/90 (2.2)	3/46 (6.5)
SVR12 を達成しなかった理由, n/N (%)		
ウイルス学的治療不成功		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/90	0/46
再燃 ^a	0/89	2/45 (4.4)
非ウイルス学的治療不成功		
治療薬の早期投与中止	1/90 (1.1)	1/46 (2.2)
HCV 再感染	0/90	0/46
SVR12 の欠測	1/90 (1.1)	0/46

a : 被験薬の投与を完了した被験者

ウイルス学的耐性

NS3/4A 及び/又は NS5A 配列を系統樹解析した結果, 各群におけるサブタイプは, 投与群 A でジェノタイプ 2a : 72.2% (65/90 例), ジェノタイプ 2b : 27.8% (25/90 例), 投与群 B でジェノタイプ 2a : 65.2% (30/46 例), ジェノタイプ 2b : 34.8% (16/46 例) であった.

投与群 A の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及び HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において, NS3 のアミノ酸部位 155 位, 156 位又は 168 位におけるベースライン変異の発現率は, それぞれ, 1.5% (1/65 例) 及び 0% (0/25 例) であった. NS5A のアミノ酸部位 24 位, 28 位, 30 位, 31 位, 58 位, 92 位又は 93 位におけるベースライン変異の発現率は高く (ジェノタイプ 2a 感染被験者 : 96.9% [63/65 例], ジェノタイプ 2b 感染被験者 : 32.0% [8/25 例]), L/M31 の発現率が最も高かった.

投与群 A において, ウイルス学的治療不成功が認められなかったことから, NS3 及び/又は NS5A におけるベースライン変異はグレカプレビル/ピブレンタスビル投与による治療効果に影響を及ぼさないことが示された.

安全性

投与群 A (グレカプレビル/ピブレンタスビル) の被験者の約半数 (47.8%) で少なくとも 1 件の有害事象が認められた. 投与群 A で 5% 以上に認められた有害事象は, 「鼻咽頭炎」(10.0%), 「頭痛」(6.7%) 及び 「倦怠感」(5.6%) であった. グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与した投与群で, 被験薬との因果関係が 「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった.

投与群 A の 1 例で, 治験責任医師により被験薬との因果関係が 「関連あり」と判断され投与中止に至った有害事象として非重篤のグレード 2 の 「悪心」 及び 「嘔吐」 が認められた.

本試験で死亡例の報告はなかった.

18) 社内資料 : 国内第 III 相試験 (M15-828) [承認時評価資料]

19) Toyoda H, et al : Hepatology, 67 (2) : 505-513 (2018)

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については 「V. 3. 用法及び用量」 の項参照.

③ M13-583 試験 (ENDURANCE-4) 海外第Ⅲ相試験 (外国人データ) ^{7), 20)}

試験概要

目的	HCV ジェノタイプ 4, 5 又は 6 に感染した成人患者における, グレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	単一群, 非盲検, 多施設共同試験
対象	未治療又は既治療 (リバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン療法, リバビリン併用若しくは非併用下でのペグインターフェロン療法, 又はペグインターフェロン併用若しくは非併用下でのソホスビル+リバビリン併用療法による前治療不成功) の HCV ジェノタイプ 4, 5 又は 6 に感染した慢性肝炎の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 4, 5 又は 6 の感染が確認されている患者 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者 肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者 スクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者 HCV 未治療, あるいはリバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン若しくはペグインターフェロン療法, 又はペグインターフェロン併用若しくは非併用下でのソホスビル+リバビリン併用療法による前治療不成功の患者. 他の既承認薬又は治験薬による HCV の前治療歴は不可 肝硬変が認められないことが記録されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果, 2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者
試験方法	グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与
主要評価項目	SVR12 率を達成した被験者数及び割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 後観察期中に再燃が認められた被験者の割合
ウイルス学的耐性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 被験薬を投与したすべての被験者について, 次世代シーケンスにより評価可能なサンプルに確認された, ベースライン時の NS3 及び NS5A の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較. 実薬を投与したが SVR12 を達成せず, ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者については以下. <ol style="list-style-type: none"> 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された, 特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 次世代シーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
安全性評価項目	有害事象の観察, 身体的所見, 臨床検査, 12 誘導心電図及びバイタルサイン
統計手法	<p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (HCV RNA 量が被験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限 [以下「LLOQ」] 未満) とした. Intention-to-treat (以下「ITT」) 集団において, SVR12 を達成した被験者数及び割合を, 二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した. SVR12 率が 100% の場合は, 信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた. <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 該当した被験者の割合を, Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した.

統計手法	<p><u>ウイルス学的耐性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 検出閾値を 2% 又は 15% とした次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（及び主要なアミノ酸部位）の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。 ベースライン時に注目すべき NS3 及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較した。 <p><u>部分集団</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 を達成した被験者及び投与終了時から最終投与後 12 週間までに HCV RNA 量が定量下限以上と確認された被験者割合を、部分集団変数に基づき、Wilson スコア法を用いて算出した両側 95% 信頼区間と共に算出した。 <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。</p>
------	--

【結果】

有効性

主要評価項目

グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ、ITT（intent-to-treat）集団において SVR12 を達成した被験者の割合は 99.2%（120/121 例）であった。

副次評価項目

投与中のウイルス学的治療不成功又は後観察期中の再燃は認められなかった。

投与 12 週後のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間 n/N (%)
SVR12 率, n/N (%)	120/121 (99.2)
95% 信頼区間	(97.6, 100.0)
治療無反応, n/N (%)	1/121 (0.8)
治療無反応の理由, n/N (%)	
ウイルス学的治療不成功	0/121
治療中のウイルス学的治療不成功	0/121
再燃	0/118
非ウイルス学的治療不成功	1/121 (0.8)
被験薬の早期投与中止	1/121 (0.8)
HCV 再感染	0/121
SVR12 の欠測	0/121
その他	0/121

注：該当する場合、欠測値の補完には backward imputation が用いられた。Backward imputation を用いても値が求められない場合であって、施設の臨床検査データから HCV RNA 量が得られる場合、SVR の補完に HCV RNA 量を用いるものとした。それ以外の場合、欠測値のある被験者は不成功とみなされた。

ウイルス学的耐性

被験者 110 例の NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析により、本試験ではジェノタイプ 4 で 8 種類のサブタイプ、ジェノタイプ 5 で 1 種類のサブタイプ及びジェノタイプ 6 で 5 種類のサブタイプが同定された（ジェノタイプ 4a：26 例、ジェノタイプ 4d：36 例、ジェノタイプ 4f：1 例、ジェノタイプ 4g：1 例、ジェノタイプ 4k：4 例、ジェノタイプ 4m：1 例、ジェノタイプ 4o：1 例、ジェノタイプ 4r：3 例、ジェノタイプ 5a：26 例、ジェノタイプ 6a：5 例、ジェノタイプ 6c：3 例、ジェノタイプ 6p：1 例、ジェノタイプ 6q：1 例、ジェノタイプ 6r：1 例）。

ベースライン時の NS3 の主要なアミノ酸部位（155, 156 又は 168 位）の変異は、HCV ジェノタイプ 4 感染被験者では認められなかったが、HCV ジェノタイプ 5a 及び 6 感染被験者ではそれぞれ 46.2%（12/26 例）及び 9.1%（1/11 例）に認められた。NS5A（24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位）の変異は、HCV ジェノタイプ 4, 5a 及び 6 感染被験者のそれぞれ 61.1%（44/72 例）、15.4%（4/26 例）及び 63.6%（7/11 例）に認められた。mITT-GT-VF* 集団の被験者にウイルス学的治療不成功は認められなかったため、本試験の被験者では HCV のサブタイプにかかわらず、ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。

* ウイルス学的治療不成功以外の理由によって SVR12 を達成しなかった被験者を除外した修正 ITT 集団

安全性

68.6%（83/121 例）に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、5%以上で認められた有害事象は、「頭痛」（20.7%）、「疲労」（17.4%）、「悪心」（9.9%）、「無力症」（9.1%）、「そう痒症」（8.3%）及び「下痢」（6.6%）であった。

治験責任医師により被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は、1 例で 2 件発現した「一過性脳虚血発作」であった。1 件目は投与 11 日目に発現し、被験者は入院し被験薬の投与は中止され、治療としてエノキサパリン及びアセチルサリチル酸が投与され、発現当日に回復したと判断された。2 件目は投与終了後 24 日目に発現し、発現当日に回復したと判断された。

治験責任医師により被験薬との因果関係が「関連あり」と判断され投与中止に至った有害事象は 2 例で認められ、「一過性脳虚血発作」1 例、「消化不良」1 例であった。

本試験で死亡は認められなかった。

7) Asselah T, et al : Clin Gastroenterol Hepatol, 16 (3) : 417-426 (2018)

20) 社内資料：海外第 III 相試験（M13-583）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

④ M13-590 試験（ENDURANCE-1）：海外第 III 相試験（外国人データ）^{21), 22)}

試験概要

目的	<ul style="list-style-type: none"> 直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者における、リバビリン併用若しくは非併用下でのオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル[®]+ dasabuvir 又はソホスブビル/レジパスビルの 12 週間投与、又はグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与と比較した場合の、グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間併用投与の有効性を評価する グレカプレビル/ピブレンタスビルを 8 週間及び 12 週間併用投与したときの安全性を評価する
試験デザイン	無作為化、非盲検、多施設共同試験
対象	DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 1 単独感染患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 1 の感染が確認されている患者 スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり、かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった患者 次のいずれかに該当する C 型肝炎患者： <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者 肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者 スクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者 HCV 未治療又は既治療の患者（リバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン若しくはペグインターフェロン併用療法、又はペグインターフェロン併用若しくは非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による治療不成功の患者） 肝硬変が認められないことが記録されている患者 HCV ジェノタイプ 1/ヒト免疫不全ウイルス 1（HIV-1）複合感染患者は、実施医療機関の標準的な診療方法により次の基準を満たさなければならない <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に抗 HIV 抗体が陽性であった患者 抗レトロウイルス療法の前治療歴のない患者（及び本試験への参加期間中に抗レトロウイルス療法を開始する予定のない患者）又はスクリーニングの 8 週間以上前に基準に該当する一定の HIV-1 の抗レトロウイルス療法を受けた患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原検査の結果が陽性であった患者 ・スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果、2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 ・HCV 感染以外に肝疾患の原因がある患者 ・本剤の賦形剤に対し、高度の、致命的な、又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者 ・HCV プロテアーゼ阻害剤及び/又は NS5A 阻害剤を含む前治療が無効であった患者 ・HIV-2 感染患者
<p>試験方法</p>	<p>HCV 未治療又は既治療の HCV ジェノタイプ 1 に感染した慢性肝炎被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割付け</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与群 A : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 (352 例) ・投与群 B : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 (351 例) <p>無作為化はスクリーニング時のウイルス量 (600 万 IU/mL 未満又は以上) 及び HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ (1b 又は 1b 以外) により層別化した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>SVR12 を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ITT-MS 集団 (ITT 集団の HCV ジェノタイプ 1 単独感染被験者) において SVR12 を達成した被験者の割合 ・ITT 集団において SVR12 を達成した被験者の割合 ・HCV ジェノタイプ 1/HIV-1 複合感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合 ・HCV ジェノタイプ 1 に感染したソホスブビル既治療被験者において SVR12 を達成した被験者の割合 ・投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 ・後観察期中に再燃が認められた被験者の割合
<p>ウイルス学的耐性評価項目</p>	<p>すべての被験者から取得したベースライン時のサンプルについて、サブタイプ、投与群及び前治療歴別に以下の解析</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象 (被験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象)、臨床検査値及びバイタルサイン</p>
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u> 以下のとおり 3 つに順序付けを行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12 週間の投与期間での有効性 (投与群 A) : ITT-PS 集団 (DAA 未治療の HCV 単独感染被験者の ITT サブセット) において、投与群 A で SVR12 を達成した被験者の割合の両側 95%信頼区間の下限は 91%を上回る ・ITT-PS-PP 集団 (治験実施計画書に適合した ITT-PS 集団) において非劣性マージン 5% を用いたときの、グレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与 (投与群 B) の 12 週間 (投与群 A) に対する SVR12 の非劣性 (投与 8 週までに中止した被験者、投与 8 週までにウイルス学的治療不成功に至った被験者及び SVR12 の来院許容期間以降の HCV RNA 量のデータがない被験者を除く ITT-PS 集団の無作為化された全被験者) ・ITT-PS 集団において非劣性マージン 5%を用いたときの、グレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与 (投与群 B) の 12 週間投与 (投与群 A) に対する SVR12 の非劣性順序付けした主要評価項目について階層的な逐次検定手順を用いた。 <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・階層的な逐次検定手順を用いずに要約した。 <p><u>ウイルス学的耐性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較

統計手法	<u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合，さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。
------	---

※現在は販売中止

【結果】

有効性

主要評価項目

ITT-PS 集団において，SVR12 率はグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与で 99.7% (331/332 例)，8 週間投与で 99.1% (332/335 例) であった。

副次評価項目

12 週間投与群ではウイルス学的治療不成功例は認められず，8 週間投与群では投与中のウイルス学的治療不成功が 1 例に認められた。

グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与は，オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル*+dasabuvir 土リバビリン又はソホスブビル/レジパスビルの 12 週間投与の SVR12 率のヒストリカルデータに対して非劣性であった (非劣性マージン 95%)。またグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与の，グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与に対する群間差が非劣性マージンの -5% を上回ったことより，非劣性であることが示された (投与群間差：-0.6%，95%信頼区間：-1.8, 0.6)。

投与終了後 12 週のウイルス学的反応 (SVR12) (ITT-PS 集団)

		投与群 A グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 B グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 8 週間
SVR12 率	n/N (%)	331/332 (99.7)	332/335 (99.1)
	95%信頼区間 ^a	(99.1, 100.0)	(98.1, 100.0)
投与群間差 ^b (95%信頼区間)		-0.6 (-1.8, 0.6)	
非劣性マージン		-5%	
ウイルス学的治療不成功		0/332	1/335 (0.3)
Threshold based on historic 3-DAA ± RBV regimen-based or SOF/LDV-based SVR rates (ITT-PS)			
非劣性マージン		91%	

a : Calculated using the normal approximation to the binomial distribution Wilson's score method, unless the rate is 100%, in which case the Wilson's score method was used instead.

b : SVR₁₂ rate in 8-week treatment group (Arm B) minus SVR12 rate in 12-week treatment group (Arm A).

※現在は販売中止

ウイルス学的耐性

ベースライン時に NS3 (155, 156 又は 168 位) 及び NS5A (24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位) の主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，投与群 A の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者で NS3 が 0.3% (1/343 例)，NS5A が 27.0% (91/337 例) であり，投与群 B の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者で NS3 が 1.8% (6/335 例)，NS5A が 27.7% (92/332 例) であった。NS3 及び NS5A の特徴的な各アミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は投与群間で同様であった。

安全性

有害事象及び被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象が発現した被験者の割合は，12 週間投与群 (投与群 A) と 8 週間投与群 (投与群 B) で同様であった。

被験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象は，投与群 A におけるグレード 3 の「無力症」1 件であった。被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象，投与中止若しくは死亡に

至った有害事象は発現しなかった。

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価において，臨床的に意味のある所見は認められなかった。また，臨床的に意義があると判断する「アラニンアミノトランスフェラーゼの増加」が認められた被験者，潜在的肝毒性の基準に該当した被験者，肝代償不全/肝不全関連事象が発現した被験者はいなかった。

21) 社内資料：海外第 III 相試験 (M13-590) [承認時参考資料]

22) Zeuzem S, et al : N Engl J Med, 378 (4) : 354-369 (2018)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑤ M15-464 試験 (ENDURANCE-2) : 海外第 III 相試験 (外国人データ)^{7), 23)}

試験概要

目的	<ul style="list-style-type: none"> 肝硬変の基礎疾患がない HCV ジェノタイプ 2 感染成人患者にグレカプレビル/ピブレンタスビルを併用投与したときの有効性 (SVR12) を，ソホスブビル+リバビリンの投与で報告された SVR12 を達成した被験者の割合と比較して評価する グレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボと比較して評価する
試験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験
対象	肝硬変の基礎疾患がない HCV ジェノタイプ 2 感染成人患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 2 の感染が確認されている患者 スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり，かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった患者 次のいずれかに該当する C 型肝炎患者： <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者 肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者 スクリーニングの 6 ヶ月前までにアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者 HCV 未治療，あるいはリバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン若しくはペグインターフェロン併用療法又はペグインターフェロン併用若しくは非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による前治療不成功の患者 肝硬変が認められないことが記録されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は HIV 抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 HCV 感染以外に肝疾患の原因がある患者 本剤の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者
試験方法	<p>肝硬変の基礎疾患がなく，すべての適格基準を満たした HCV ジェノタイプ 2 感染成人被験者を投与群 A 又は投与群 B に 2 : 1 の割合で無作為に割付け</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群 A (202 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 投与群 B (100 例) : プラセボ 1 日 1 回を 12 週間投与した後，グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を非盲検下で 12 週間経口投与 二重盲検投与期：被験者をグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与 (投与群 A) 又はプラセボの 12 週間投与 (投与群 B) のいずれかに 2 : 1 の割合で無作為に割付け 非盲検投与期：二重盲検投与期にプラセボの投与に割付けられた被験者に非盲検下でグレカプレビル/ピブレンタスビルを 12 週間投与 後観察期：実薬に割付けられ，二重盲検投与期を完了した又は二重盲検投与期に投与を中止した被験者 (投与群 A) 及びプラセボに割付けられ，非盲検投与期を完了した又は非盲検投与期に投与を中止した被験者 (投与群 B) に対し投与終了後 24 週間の追跡調査
主要評価項目	SVR12 を達成した被験者の割合

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検投与期の投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合 ・二重盲検投与期後の後観察期中に再燃が認められた被験者の割合 ・ソホスブビル+リバビリン±ペグインターフェロン α-2a 又は α-2b による前治療不成功例を対象にした SVR12
ウイルス学的耐性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・グレカプレビル/ピブレンタスビルを投与したすべての被験者について、次世代シーケンスにより評価可能なサンプルに確認された、ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析 ・実薬を投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者について、ウイルス学的耐性に関して以下の解析 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 2) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の変異及び標準プロトタイプ配列との比較 3) 次世代シーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
安全性評価項目	有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン
統計手法	<p><u>主要評価項目</u> グレカプレビル/ピブレンタスビルの投与を受け，SVR12 を達成した被験者の割合はその両側 95%信頼区間の下限が 89%を上回った場合，ソホスブビル+リバビリンの 12 週間投与での 95%の SVR12 率に対する非劣性が検証されるとした．非劣性マージンは HCV ジェノタイプ 2 感染患者で報告されている SVR12 率に基づき 6%とした．信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出し，主要評価項目の達成率が 100%の場合は，信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた．</p> <p><u>副次評価項目</u> 現行の標準治療（ソホスブビル+リバビリンの 12 週間投与）での 95%の SVR12 率に対する，グレカプレビル/ピブレンタスビルの投与を受けた被験者（投与群 A）で SVR12 を達成した被験者の割合の優越性を，階層的な逐次検定手順を用いて解析した． グレカプレビル/ピブレンタスビルの投与を受け，SVR12 を達成した被験者の割合はその両側 95%信頼区間の下限が 95%を上回った場合，現行の標準治療で報告された 95%の SVR12 率に対する優越性が検証されるとした． その他の副次評価項目は階層的な逐次検定手順を用いずに解析した．</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ，投与群及び前治療歴別に実施した． <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較 </p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合，さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した．</p>

【結果】

有効性

主要評価項目

投与群 A（グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 12 週間投与）の SVR12 率は 99.5%（195/196 例 [95%信頼区間：98.5，100.0]）であった。

副次評価項目

本投与群には，再燃又は投与中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった．1 例は投与終了後 12 週時のデータの欠測により SVR12 が達成されなかった．投与群 A（ペグインターフェロン併用又は非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による前治療不成功例を除く）では，投与中のウイルス学的治療不成功や Relapse12 に至った被験者はいなかった。

投与群 A のペグインターフェロン併用又は非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による前治療不成功例では、SVR12 を達成したのは 6/6 例であった（6 例中 1 例はジェノタイプ 1 感染）。投与群 B のペグインターフェロン併用又は非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による前治療不成功例の 2 例は、いずれも非盲検投与期にグレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間投与した後、SVR12 を達成した。

ウイルス学的耐性

系統樹解析により本試験の投与群 A において 8 種類のジェノタイプ 2 サブタイプが同定された（ジェノタイプ 2a : 72 例, ジェノタイプ 2b : 53 例, ジェノタイプ 2c : 45 例, ジェノタイプ 2i : 6 例, ジェノタイプ 2k : 1 例, ジェノタイプ 2l : 3 例, ジェノタイプ 2q : 1 例及びジェノタイプ 2t : 1 例）。4 例の被験者は、LiPA アッセイによりジェノタイプ 2 感染被験者と同定されたが、系統樹解析によりジェノタイプ 1b 感染被験者と決定された。

安全性

有害事象及び被験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が発現した被験者の割合は、12 週間投与群（投与群 A）と 8 週間投与群（投与群 B）で同様であった。被験者の大部分に 1 件以上の有害事象が発現した。全体で最も多く発現した事象は頭痛及び疲労であった。治験責任医師により直接作用型抗ウイルス薬療法との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は発現しなかった。死亡や被験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ベースラインと比較した血液学的検査値又は血液生化学検査値について、臨床的に意義があると判断された所見はなかった。尿検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

7) Asselah T, et al : Clin Gastroenterol Hepatol, 16 (3) : 417-426 (2018)

23) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染被験者での海外有効性・安全性試験（第 II 相試験及び第 III 相試験）（2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.6）[承認時参考資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑥ M13-594 試験（ENDURANCE-3）：海外第 III 相試験（外国人データ）^{22), 24)}

試験概要

目的	HCV ジェノタイプ 3 に感染した成人患者における、ソホスブビル及びダクラタスビルの 12 週間投与とグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与の SVR12 を達成した被験者の割合を比較して有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化, 非盲検, 実薬対照, 多施設共同試験
対象	HCV ジェノタイプ 3 に感染した成人患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 3 の感染が確認されている患者 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者： <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者 肝生検の結果が慢性 HCV 感染と一致した患者 スクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者 HCV 未治療の患者（HCV 感染に対する治療薬を投与されたことがない患者） 肝硬変が認められないことが記録されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は HIV 抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果, 2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 C 型慢性肝炎以外に肝炎の原因がある患者 本剤の賦形剤に対し, 高度の, 致死的な, 又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者 HCV 感染に対する治療薬の投与歴のある患者

<p>試験方法</p>	<p>未治療の HCV ジェノタイプ 3 に感染した慢性肝炎被験者を 3 つの投与群に割付ける</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与群 A (233 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 B (115 例) : ソホスブビル 400mg+ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与 ・投与群 C (157 例) : グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 8 週間経口投与 <p>すべての適格基準を満たした被験者を初めに投与群 A 又は投与群 B に 2 : 1 の割合で無作為に割付けた。投与群 A 及び投与群 B への組入れ完了後に投与群 C に組入れた。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>SVR12 を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR12 率に基づくグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与のソホスブビル+ダクラタスビルに対する優越性 ・投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 ・後観察期中に再燃が認められた被験者の割合
<p>ウイルス学的耐性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・被験薬を投与したすべての被験者について、次世代シーケンスにより評価可能なサンプルに確認された、ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位 (投与群 A 及び投与群 C : NS3 及び NS5A, 投与群 B : NS5A のみ) の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析 ・ SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者について、ウイルス学的耐性に関して以下の解析 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 2) 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 3) 投与群 A 及び投与群 C において、次世代シーケンスにより評価した HCV のウイルス耐性の持続性
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象, 身体的所見, 臨床検査, 12 誘導心電図及びバイタルサイン</p>
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u> SVR12 を達成した ITT 集団の被験者の割合を投与群ごとに算出し, 各投与群の SVR12 率及び SVR12 率の差 (投与群 A-投与群 B 及び投与群 C-投与群 A) の両側信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。</p> <p><u>副次評価項目</u> 群間差 (投与群 A-投与群 B) の信頼区間の下限が非劣性マージンの-6%を上回った場合, 又は投与群 A における SVR12 率の信頼区間の下限が 92%を上回った場合, 12 週間投与 (投与群 A) の標準治療 (ソホスブビル+ダクラタスビル) に対する SVR12 率における非劣性が検証されるとした。投与群 C の投与群 A に対する非劣性も同様に定義した。1 つめと 2 つめの主要目的を設定することによる多重性は Hochberg 法を用いて制御した。</p> <p>投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃が認められた被験者の割合を投与群ごと及び群間差について要約し, 各投与群の割合と群間差の両側 95%信頼区間を別途記載しない限り, Wilson スコア法を用いて示した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ, 投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較 </p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合, さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。</p>

【結果】

有効性

主要評価項目

ITT 集団における SVR12 率は、投与群 A（グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 12 週間投与）で 95.3%（222/233 例 [95%信頼区間：92.6, 98.0]），投与群 B（ソホスブビル 400mg+ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回 12 週間投与）で 96.5%（111/115 例 [95%信頼区間：93.2, 99.9]），投与群 C（グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 8 週間投与）で 94.9%（149/157 例 [95%信頼区間：91.5, 98.3]）であった。

副次評価項目

投与群 A（グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 12 週間投与）ではウイルス学的治療不成功が 4 例認められ、その内訳は投与中の治療不成功 1 例、再燃 3 例であった。投与群 B（ソホスブビル 400mg+ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回 12 週間投与）ではウイルス学的治療不成功が 1 例認められ、その内訳は再燃 1 例であった。投与群 C（グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回 8 週間投与）ではウイルス学的治療不成功が 6 例認められ、その内訳は投与中の治療不成功 1 例、再燃 5 例であった。

投与群 A（グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与）と投与群 B（ソホスブビル+ダクラタスビルの 12 週間投与）の比較では、群間差（投与群 A-投与群 B）の 95%信頼区間の下限は-5.6%であり、非劣性マージンの-6%を上回り、投与群 A における SVR12 率の 95%信頼区間の下限は 92%を上回った。したがって、ITT 集団において、SVR12 率に基づき、標準治療であるソホスブビル+ダクラタスビルの 12 週間投与に対するグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与の非劣性が検証された。

グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与とソホスブビル+ダクラタスビルとの SVR12 の比較

（ITT 集団及び治験実施計画書に適合した集団）

		ITT 集団		治験実施計画書に適合した集団	
		投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 B ソホスブビル 400mg+ ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回投与 12 週間	投与群 B ソホスブビル 400mg+ ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回投与 12 週間
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間	222/233 (95.3) (92.6, 98.0)	111/115 (96.5) (93.2, 99.9)	222/230 (96.5) (94.2, 98.9)	111/113 (98.2) (95.8, 100.0)
投与群間差 (95%信頼区間)		-1.2 (-5.6, 3.1)		-1.7 (-5.1, 1.7)	
投与群 A における信頼区間の下限		92%		92%	
非劣性マージン		-6%		-6%	

注：該当する場合、欠測値の補完には backward imputation が用いられた。Backward imputation を用いても値が求められない場合であって、施設の臨床検査データから HCV RNA 量が得られる場合、SVR の補完に HCV RNA 量を用いるものとした。それ以外の場合、欠測値のある被験者は不成功とみなされた。

投与群 C と投与群 A の比較では、群間差（投与群 C-投与群 A）の 97.5%信頼区間の下限は-5.4%であり、非劣性マージンの-6%を上回った。したがって、ITT 集団において、グレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与（投与群 A）に対するグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週間投与（投与群 C）の非劣性が示された。

グレカプレビル/ピブレンタスビルの8週間投与と12週間投与とのSVR12の比較
(ITT 集団及び治験実施計画書に適合した集団)

		ITT 集団		治験実施計画書に適合した集団	
		投与群 C グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 12週間	投与群 C グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 8週間	投与群 A グレカプレビル/ ピブレンタスビル 300mg/120mg 1日1回投与 12週間
SVR12 率	n/N (%) 95%信頼区間	149/157 (94.9) (91.5, 98.3)	222/233 (95.3) (92.6, 98.0)	146/152 (96.1) (93.0, 99.1)	221/225 (98.2) (96.5, 99.9)
投与群間差 (97.5%信頼区間)		-0.4 (-5.4, 4.6)		-2.2 (-6.2, 1.9)	
投与群間差 (95%信頼区間)		-0.4 (-4.8, 4.0)		-2.2 (-5.7, 1.4)	
投与群 C における信頼区間の下限		92%		92%	
非劣性マージン		-6%		-6%	

注：該当する場合、欠測値の補完には backward imputation が用いられた。Backward imputation を用いても値が求められない場合であって、施設の臨床検査データから HCV RNA 量が得られる場合、SVR の補完に HCV RNA 量を用いるものとした。それ以外の場合、欠測値のある被験者は不成功とみなされた。

ウイルス学的耐性

ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156 又は 168 位) に変異が認められた被験者の割合は、投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 1.8% (4/228 例) 及び 1.3% (2/155 例) であった。ベースライン時に NS5A の主要なアミノ酸部位 (24, 28, 30, 31, 58, 92 又は 93 位) に変異が認められた被験者の割合は、投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 19.2% (44/229 例) 及び 27.7% (43/155 例) であった。ベースライン時に NS3 及び NS5A の両領域に変異が認められた被験者の割合は、投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 1.3% (3/228 例) 及び 1.3% (2/155 例) であった。

安全性

全体で最も多く発現した事象 (10.0%以上) は頭痛、疲労及び悪心であった。被験者 2 例に被験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象が認められた (投与群 A : 「片頭痛」1 例, 投与群 B : 「易刺激性」1 例)。被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。

被験者 2 例が後観察期中に試験治療下以外で発現した重篤な有害事象の死亡 (投与群 B) 及び偶発的過量投与 (投与群 C) により死亡したが、いずれの事象も被験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、レクリエーション薬物の過量投与と関連していた。被験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例 (投与群 A : 3 例, 投与群 B : 1 例) に認められた。このうちの 2 例 (投与群 A 及び投与群 B : 各 1 例) では、有害事象は被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

ベースラインと比較した血液学的検査値又は血液生化学検査値、また、尿検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では、臨床的に意義があると判断された所見は認められなかった。薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。

22) Zeuzem S, et al : N Engl J Med, 378 (4) : 354-369 (2018)

24) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (M13-594) [承認時参考資料]

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) M14-172 試験 (EXPEDITION-1) : 海外第Ⅲ相試験 (外国人データ)^{25), 26)}

試験概要

目的	HCV に感染した代償性肝硬変の成人患者にグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	単一群, 非盲検, 多施設共同試験
対象	HCV ジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 に感染した代償性肝硬変の成人患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の臨床検査で HCV ジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 の感染が確認されている患者 スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコア 6 以下の代償性肝硬変である患者 現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B もしくは C の臨床所見が認められない又は腹水 (身体所見で判明した場合), 静脈瘤出血, 門脈圧亢進症若しくは腹水に対する β 遮断薬や利尿薬の使用, 肝性脳症など, 肝代償不全の病歴を示す所見が認められない, かつ肝硬変が認められる患者 以下のいずれかに該当する C 型慢性感染患者 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性 肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した スクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた HCV 未治療, あるいはリバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン療法若しくはペグインターフェロン療法, 又はペグインターフェロン療法併用若しくは非併用下でのソホスブビル+リバビリン併用療法による前治療不成功の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は HIV 抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果, 2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 本剤の賦形剤に対し, 高度の, 致命的な, 又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者 スクリーニング時の臨床検査結果で, 次のいずれかの異常値が認められた患者: <ul style="list-style-type: none"> アラニンアミノトランスフェラーゼ: 基準値上限 (以下「ULN」) の 10 倍超 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ: ULN の 10 倍超 推定クレアチンクリアランス (Cockcroft-Gault 計算式による): 50mL/分未満 総ビリルビン: 3.0g/dL 以上 アルブミン: 2.8g/dL 未満 国際標準化比 (以下「INR」): 2.3 超 (血友病の患者又は INR に影響する一定の抗凝固療法を受けている患者を除く) ヘモグロビン: 11g/dL 未満 (女性), 12g/dL 未満 (男性) 血小板数: 60000/mm³ 未満
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 未治療又は既治療 (インターフェロン療法又はペグインターフェロン療法+リバビリン若しくはソホスブビル+リバビリン+ペグインターフェロン療法) の HCV ジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 に感染した代償性肝硬変の患者にグレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与した。 後観察期には, 被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施した。
主要評価項目	SVR12 を達成した被験者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 後観察期中に再燃が認められた被験者の割合

<p>ウイルス学的耐性 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・被験薬を投与したすべての被験者について、ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより評価可能なサンプルに確認された、ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 ・被験薬を投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者については以下 <ol style="list-style-type: none"> 1) ポピュレーションシーケンス、ディープシーケンス又はクローナルヌクレオチドシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 2) ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 3) ポピュレーションシーケンス、ディープシーケンス又はクローナルヌクレオチドシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、身体的所見、臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサイン</p>
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u> ITT 集団において、SVR12 を達成した被験者数及び割合を、二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。SVR12 を達成した被験者の割合が 100% の場合は、Wilson スコア法を用いて信頼区間を算出した。</p> <p><u>副次評価項目</u> ・被験薬投与期が 77 日以上の場合、投与終了とし、投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃が認められた被験者の割合を、Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。</p> <p><u>部分集団</u> ・SVR12 を達成した被験者及び投与終了時から最終投与後 12 週間までに HCV RNA 量が定量下限以上と確認された被験者の割合を、部分集団変数（HCV ジェノタイプ及びサブタイプ、HCV の前治療歴、インターロイキン 28B 遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量等）に基づき、Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に算出した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> ・検出閾値を 2%又は 15%とした次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 ・ベースライン時に注目すべき NS3 及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較</p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。</p>

【結果】

有効性

主要評価項目

ITT 集団における SVR12 を達成した被験者の割合は 99.3%（145/146 例）であり、両側 95%信頼区間は 98.0%から 100.0%であった。

副次評価項目

投与中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。後観察期中の再燃はジェノタイプ 1a に感染した被験者 1 例（1/144 例）に認められた。

部分集団

ジェノタイプ別の SVR12 率は、HCV ジェノタイプ 1 で 98.9%（89/90 例）、HCV ジェノタイプ 2 で 100%（31/31 例）、HCV ジェノタイプ 4 で 100%（16/16 例）、HCV ジェノタイプ 5 で 2/2 例、HCV ジェノタイプ 6 で 7/7 例であった。

ウイルス学的耐性

被験者 142 例の NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析により、本試験ではジェノタイプ 1 で 3 種類、ジェノタイプ 2 で 3 種類、ジェノタイプ 4 で 5 種類、ジェノタイプ 5 で 1 種類、ジェノタイプ 6 で 3 種類のサブタイプが同定された (ジェノタイプ 1a : 50 例, ジェノタイプ 1b : 39 例, ジェノタイプ 1g : 1 例, ジェノタイプ 2a : 2 例, ジェノタイプ 2b : 24 例, ジェノタイプ 2c : 2 例, ジェノタイプ 4a : 7 例, ジェノタイプ 4d : 4 例, ジェノタイプ 4k : 1 例, ジェノタイプ 4o : 1 例, ジェノタイプ 4q : 2 例, ジェノタイプ 5a : 2 例, ジェノタイプ 6a : 1 例, ジェノタイプ 6c : 5 例, ジェノタイプ 6t : 1 例)。

ベースライン時の NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156 又は 168 位) の変異は、HCV ジェノタイプ 6 感染被験者では認められなかったが (0/5 例), HCV ジェノタイプ 1, 2, 4 及び 5 感染被験者ではそれぞれ 1.1% (1/87 例), 3.8% (1/26 例), 6.7% (1/15 例) 及び 1/2 例に認められた。NS5A (24, 28, 30, 31, 58, 92 は 93 位) の変異は、HCV ジェノタイプ 5 感染被験者では認められなかったが (0/2 例), HCV ジェノタイプ 1, 2, 4 及び 6 感染被験者のそれぞれ 27.0% (24/89 例), 81.5% (22/27 例), 53.3% (8/15 例) 及び 3/7 例に認められた。本試験では HCV のジェノタイプにかかわらず、ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。

安全性

被験者の 101 例 (69%) に 1 件以上の有害事象が投与期に発現した。被験者の 65 例 (64%) は、有害事象の重症度がグレード 1 (軽度) であり、直接作用型抗ウイルス薬との因果関係が「関連あり」と判断された。重篤な有害事象は 11 例に報告されたが、いずれも直接作用型抗ウイルス薬との因果関係は「関連なし」と判断された。被験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血友病の既往歴のある被験者 1 例が試験治療下以外 (最終投与後 60 日目) で発現した有害事象の「脳出血」により死亡したが、被験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

ベースラインと比較して投与期に悪化したグレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者のほとんどでは、単発的な所見であり、臨床的に意義があると判断された所見はなかった。また、「食道静脈瘤出血」が認められた被験者 1 例において、代償不全を示す他の臨床所見や臨床検査所見は認められなかった。

尿検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 25) 社内資料：海外第 III 相試験 (M14-172) [承認時参考資料]
26) Xavier F, et al : Lancet Infect Dis, 17 (10) : 1062-1068 (2017)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) M15-462 試験 (EXPEDITION-4) : 海外第 III 相試験 (外国人データ)^{27), 28)} [腎機能障害]

試験概要

目的	慢性腎機能障害を有する HCV に感染した成人患者にグレカプレビル/ピブレンタスビルの 12 週間投与の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	単群, 非盲検, 多施設共同試験
対象	慢性腎機能障害を有する HCV ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 に感染した成人患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・推算糸球体濾過量 (以下「eGFR」) が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 < \text{SUP} > 2 < / \text{SUP} >$ 未満又は透析依存の患者。透析が必要な患者は組入れの 1 ヶ月以上前から透析を受けていることとした。・以下の C 型慢性肝炎患者<ul style="list-style-type: none">・スクリーニングの 6 ヶ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性・肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致・スクリーニングの 6 ヶ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められる・HCV 未治療, あるいはリバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン療法若しくはペグインターフェロン療法, ペグインターフェロン療法/リバビリン+ソホスビル又はソホスビル+リバビリンによる HCV の前治療不成功の患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は HIV 抗体の検査結果が陽性であった患者 スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果、2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者 C 型肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 本剤の賦形剤に対し、高度の、致死的な、又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者
<p>試験方法</p>	<p>未治療又は既治療（リバビリン併用若しくは非併用下でのインターフェロン若しくはペグインターフェロン併用療法、ペグインターフェロン療法/リバビリン+ソホスビル又はソホスビル+リバビリンによる HCV の前治療不成功の患者）の透析患者を含む重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する HCV ジェノタイプ 1~6 に感染した患者（肝硬変の有無を問わない）にグレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg 1 日 1 回を 12 週間経口投与した。</p> <p>後観察期には、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>SVR12 を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合 後観察期中に再燃が認められた被験者の割合
<p>ウイルス学的耐性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 被験薬を投与したすべての被験者について、次世代シーケンスにより評価可能なサンプルに確認された、ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 被験薬を投与したが SVR12 を達成せず、ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上となった被験者については以下 <ol style="list-style-type: none"> 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較 次世代シーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された、特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 次世代シーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、身体的所見、臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサイン</p>
<p>統計手法</p>	<p><u>主要評価項目</u> ITT 集団において、SVR12 を達成した被験者数及び割合を、二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。SVR12 を達成した被験者の割合が 100% の場合は、Wilson スコア法を用いて信頼区間を算出した。</p> <p><u>副次評価項目</u> 被験薬投与期が 77 日以上の場合、投与終了とし、投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃が認められた被験者の割合を、Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。</p> <p><u>ウイルス学的耐性</u> <ul style="list-style-type: none"> 検出閾値を 5%又は 15%とした次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較 ベースライン時に注目すべき NS3 及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較 </p> <p><u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。</p>

【結果】

有効性

主要評価項目

ITT 集団における SVR12 を達成した被験者の割合は 98.1% (102/104 例) であり、両側 95%信頼区間は 95.4%から 100.0%であった。

副次評価項目

投与中のウイルス学的治療不成功や後観察期中の再燃は認められなかった。1例は投与終了後12週時のデータの欠測によりSVR12が達成されず、他の1例は被験薬の投与中止によりSVR12が達成されなかった。

ウイルス学的耐性

被験者98例のNS3/4A又はNS5A配列の系統樹解析により、本試験ではジェノタイプ1で2種類、ジェノタイプ2で5種類、ジェノタイプ3で1種類、ジェノタイプ4で9種類、ジェノタイプ5で1種類、ジェノタイプ6で1種類のサブタイプが同定された（ジェノタイプ1a：24例、ジェノタイプ1b：28例、ジェノタイプ2a：4例、ジェノタイプ2b：4例、ジェノタイプ2c：2例、ジェノタイプ2i及びジェノタイプ2q：各1例、ジェノタイプ3a：11例、ジェノタイプ4a：5例、ジェノタイプ4d：2例、ジェノタイプ4k：3例、ジェノタイプ4r：4例、ジェノタイプ4c、4g、4n、4o、4t：各1例、ジェノタイプ5a：1例、ジェノタイプ6e：1例）。また、ジェノタイプ2感染被験者2例は系統樹解析でサブタイプが同定できなかった。

HCVジェノタイプ2、3、5及び6感染被験者では、ベースライン時にNS3の主要なアミノ酸部位（155、156又は168位）に変異が認められた被験者はいなかったが、HCVジェノタイプ1及び4感染被験者ではそれぞれ2.0%（1/51例）及び5.3%（1/19例）に認められた。NS5A（24、28、30、31、58、92又は93位）の変異はHCVジェノタイプ5感染被験者では認められなかったが、HCVジェノタイプ1、2、3、4及び6感染被験者のそれぞれ11.8%（6/51例）、100%（12/12例）、18.2%（2/11例）、31.3%（5/16例）及び1/1例に認められた。ウイルス学的治療不成功は認められなかったため、本試験の被験者ではHCVサブタイプにかかわらず、ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響は認められなかった。

安全性

被験者の74例（71%）に1件以上の有害事象が投与期に発現した。ほとんどの被験者は、有害事象の重症度がグレード1（軽度）又はグレード2（中等度）であった。重篤な有害事象の「脳出血」による死亡が後観察期に1例に認められたが、被験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象は25例に発現したが、いずれの事象も被験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。被験薬の投与中止に至った有害事象は4例に認められた（「高血圧」及び「高血圧クリーゼ」：1例、「うっ血性心不全」、「高血圧性心筋症」、「高血圧クリーゼ」及び「肺水腫」：1例、「下痢」：1例、「そう痒症」：1例）。これらの重篤な有害事象のうち、「下痢」及び「そう痒症」は被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

ベースラインと比較して投与期に悪化したグレード3又は4の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード3又は4の検査値は単発的であるか又は病歴や透析中であることから予測される所見であるため、いずれも臨床的意義がないと判断された。肝代償不全の事象や薬物性肝障害が疑われる事象は認められなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図の評価において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

27) 社内資料：海外第III相試験（M15-462）[承認時参考資料]

28) Gane E, et al : N Engl J Med, 377 : 1448-1455 (2017)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) M16-123 試験 (DORA) : 国際共同第II/III相試験 [12歳以上18歳未満 : パート1] (日本人及び外国人データ) ^{29), 30), 31), 32), 33)}

試験概要

目的	小児C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者における、グレカプレビル/ピブレンタスビルを反復投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	非無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同試験
対象	未治療又は既治療のHCVジェノタイプ1、2、3、4、5又は6に感染した小児患者

<p>主な選択基準</p>	<p>過去にリバビリン併用下又は非併用下でのインターフェロン療法による治療を受けた、あるいはペグインターフェロン療法併用下又は非併用下でのリバビリンとソホスブビル併用による治療を受けた患者で、組入れ時に 3 歳以上 18 歳未満^aで以下の基準を満たす男女</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり、かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった患者 スクリーニング前最低 6 ヶ月間、抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった C 型慢性肝炎の患者 ヒト免疫不全ウイルス 1 型重複感染の場合、条件を満たした抗レトロウイルス療法をスクリーニング前 8 週間以上継続している患者 スクリーニング時の体重が、被験者の年齢に応じた推奨範囲内である患者（推奨範囲を逸脱している場合、試験担当医学専門家の承認を得たうえで、安全性及び有効性パートに組入れ可能とした）
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中、授乳中、あるいは本試験期間中又は被験薬の最終投与後約 30 日間に妊娠を検討している女性 薬物又はアルコールの乱用歴（被験薬投与前 6 ヶ月以内）があり、治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 スクリーニング時に以下の定義に該当する B 型肝炎ウイルス陽性の患者 <ul style="list-style-type: none"> HBV 表面抗原検査陽性 HBV コア抗体のみ陽性の患者（HbsAg 及び HBV 表面抗体陰性では、HBV DNA 量が定量下限超） 現在又は過去に Child-Pugh 分類で B 若しくは C の臨床所見が認められる患者、腹水又は肝代償不全（食道静脈瘤出血又は肝性脳症など）の病歴を示す所見が認められる患者 肝細胞癌の確定所見を有する患者
<p>試験方法</p>	<p><パート 1> グレカプレビル/ピブレンタスビル成人用製剤の嚥下が可能な、12 歳以上 18 歳未満の 47 例を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> グレカプレビル/ピブレンタスビル 300mg/120mg の 1 日 1 回を、8 週間、12 週間又は 16 週間、食後経口投与した。 各被験者は初めに Intensive PK (IPK) パートに組入れ、次いで非 IPK の安全性/有効性パートに組入れた。 IPK パートの被験者は、HCV 未治療かつ HIV 陰性であることとし、HCV ジェノタイプが同定されている被験者とした。 日本人被験者の特性評価を詳細に行うため、日本で組入れた被験者を対象に、追加の PK 評価を実施した。
<p>主要評価項目</p>	<p>SVR12 を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃の割合 最終来院時までの新たな HCV 感染（再感染）の割合
<p>ウイルス学的耐性評価項目</p>	<p>すべての被験者から取得したベースライン時のサンプルについて、非構造たん白質 (NS) 3/4A 及び NS5A をコードする遺伝子を解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン時に 2% 又は 15% の検出閾値で次世代シーケンスにより同定した耐性関連特異的アミノ酸部位（及びアミノ酸部位の主要部分）での遺伝子多型とワイルドタイプとの比較 NS3 及び NS5A の解析対象部位での変異が、ベースライン時に認められた被験者の持続的ウイルス陰性化率と認められなかった被験者の持続的ウイルス陰性化率の比較 <p>ウイルス学的治療不成功が認められた被験者では、投与後の各評価時点での配列をベースライン時の配列及びワイルドタイプと比較し、投与中に発現したウイルスの変異を特定した。</p>
<p>薬物動態評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 定常状態におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの AUC 投与 2 週時のグレカプレビル及びピブレンタスビルの C_{max} 及びクリアランス
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査値及びバイタルサイン</p>

統計手法	<u>主要評価項目</u> ・SVR12 を達成した被験者数及びその割合は、二項分布の正規近似を用いて両側 95%信頼区間と共に要約し、SVR12 未達成の被験者数が 5 例未満の場合、Wilson スコア法を用いて信頼区間を求めた。
	<u>副次評価項目</u> ・SVR12 評価項目の感度解析には、ウイルス学的治療不成功以外の理由によって SVR12 を達成しなかった被験者を除外した修正 ITT (mITT-VF) 集団を用いた。 ・SVR12 無効の理由（投与中のウイルス学的治療不成功，再燃，再感染）の解析では、Wilson スコア法を用いて、両側 95%信頼区間とともに被験者数及びその割合を要約した。
	<u>ウイルス学的耐性</u> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 1) 検出域値を 2%又は 15%とした次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較
	<u>薬物動態</u> IPK 検体を採取した被験者での投与 2 週時の AUC 及び IPK 検体の有無にかかわらずすべての被験者での AUC を含め、ノンコンパートメント解析又は母集団 PK 解析によって算出した。
	<u>安全性</u> 有害事象が認められた被験者数及び割合，さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。

a：本項では 3 歳以上 18 歳未満の小児被験者のうち、12 歳以上 18 歳未満の青年期被験者（パート 1）について記載。

【結果】

合計 48 例の被験者を組入れ、47 例に被験薬を 1 回以上投与した（日本人被験者 4 例を含む）。被験薬の早期中止例はなかった。試験対象集団のベースライン特性において日本人集団，日本人以外の集団及び全体集団で明らかな違いはなかった。

有効性⁸⁾

主要評価項目

全体として、日本人被験者 4 例を含む ITT 集団 47 例全ての被験者が SVR12 を達成した（100%，両側 95%信頼区間：92.4，100.0）。

投与 12 週後のウイルス学的反応（背景因子別の SVR12）（ITT 集団）

ジェノタイプ	DAA 既治療	SVR12 率		
		全体集団	日本人	外国人
ジェノタイプ 1	あり	—	—	—
	なし [§]	100 (37/37)	(2/2)	100 (35/35)
ジェノタイプ 2	あり	—	—	—
	なし [§]	(3/3)	(2/2)	(1/1)
ジェノタイプ 3	あり	—	—	—
	なし [§]	(4/4)	—	(4/4)
ジェノタイプ 4	あり	—	—	—
	なし [§]	(3/3)	—	(3/3)

%（例数），—：該当被験者なし

§：未治療又はインターフェロン製剤（リバビリン併用の有無を問わない）既治療

副次評価項目

最終来院時まで、投与中のウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー又は投与終了時の治療不成功）、再燃又は新たなHCV感染（再感染）が認められた被験者はいなかった。すべての被験者がSVR12を達成し、ウイルス学的治療不成功被験者はいなかった。

ウイルス学的耐性⁸⁾

NS3/4A 及びNS5A 配列の系統樹解析により、ITT 集団 47 例に含まれる HCV 感染被験者の各サブタイプの内訳は、GT1a：24 例（51.1%）、GT1b：13 例（27.7%）、GT2a：1 例（2.1%）、GT2b：1 例（2.1%）、GT2q：1 例（2.1%）、GT3a：4 例（8.5%）、GT4d：2 例（4.3%）、GT4f：1 例（2.1%）であった。HCV GT1-GT4 の感染被験者の NS3 領域のアミノ酸部位 155、156 又は 168 では、ベースライン時に遺伝子多型は検出されなかった。HCV GT1a の感染被験者では NS3 Q80K の保有率が高かった（54.2%、13/24 例）。NS5A 領域でのアミノ酸部位 24、28、30、31、58、92 又は 93 のベースライン変異は HCV GT1-GT4 の感染被験者の 23.9%（11/46 例）、NS5A 領域での A30K 又は Y93H は HCV GT3a の感染被験者のそれぞれ 1/4 例で検出された。mITT-VF 集団のすべての被験者が SVR12 を達成したことから、ベースライン変異が治療成績に影響を及ぼすことを示すエビデンスは認められなかった。

本剤投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異有無別 SVR12 率

Genotype	領域（解析例数）	投与開始前の変異	変異陽性	変異陰性
1a	NS3 (24 例)	Any	100 (21/21)	3/3
		V36L	2/2	100 (22/22)
		Q80K	100 (13/13)	100 (11/11)
		Q80L	1/1	100 (23/23)
		S122G	3/3	100 (21/21)
		S122G/N	1/1	100 (23/23)
		S122T	1/1	100 (23/23)
	I170V	2/2	100 (22/22)	
	NS5A (23 例)	Any	2/2	100 (22/22)
		K24R	1/1	100 (23/23)
L31M		1/1	100 (23/23)	
1b	NS3 (12 例)	Any	8/8	4/4
		Y56F	6/6	6/6
		Q80L	2/2	100 (10/10)
		S122N	1/1	100 (11/11)
		V170I	3/3	9/9
	NS5A (13 例)	Any	12/12	1/1
		R30Q	2/2	100 (11/11)
		Q54H	100 (10/10)	3/3
		P58S	1/1	100 (12/12)
		P58T/S	1/1	100 (12/12)
Q62G	1/1	100 (12/12)		
Y93H	1/1	100 (12/12)		
2a	NS3 (1 例)	Any	—	1/1
	NS5A (1 例)	Any	1/1	—
		L31M	1/1	—
2b	NS3 (1 例)	Any	—	1/1
	NS5A (1 例)	Any	—	1/1

Genotype	領域 (解析例数)	投与開始前の変異	変異陽性	変異陰性
2q	NS3 (0 例)	Any	—	—
	NS5A (1 例)	Any	—	1/1
3a	NS3 (4 例)	Any	—	4/4
	NS5A (4 例)	Any	2/2	2/2
		A30K	1/1	3/3
Y93H	1/1	3/3		
4d	NS3 (2 例)	Any	—	2/2
	NS5A (2 例)	Any	—	2/2
4f	NS3 (1 例)	Any	—	1/1
	NS5A (1 例)	Any	1/1	—
		Q30R	1/1	—

% (例数)

— : 該当なし, Any : いずれかの変異を有する例数

安全性⁹⁾

安全性の解析対象集団 47 例中, 41 例 (87.2%) に 1 件以上の有害事象が発現し, 被験者の 10%以上にみられた有害事象は「上咽頭炎」(23.4%), 「上気道感染」(19.1%), 「頭痛」(17.0%), 「嘔吐」, 「疲労」, 「口腔咽頭痛」及び「発熱」(各 10.6%) であった. 「上咽頭炎」及び「上気道感染」の事象はいずれも投与との関連性はなく, 小児集団で一般的に予想される有害事象や内科的疾患の季節変動に起因する可能性が高いと評価された. 試験責任医師により被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は 9 例 (19.1%) で報告され, そのうち 2 例以上に発現した事象は「疲労」3 例 (6.4%), 「腹痛」及び「食欲減退」それぞれ 2 例 (4.3%) であった.

死亡, 重篤な有害事象, 被験薬との因果関係が「関連あり」のグレード 3 以上の有害事象, 被験薬の投与中止に至った有害事象又は投与中断に至った有害事象は報告されなかった.

日本人集団 4 例では全例に 1 件以上の有害事象 (「上咽頭炎」3 件, 「下痢」, 「インフルエンザ」, 「頭痛」, 「口腔咽頭痛」, 「蕁麻疹」各 1 件) が発現した.

薬物動態

グレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量は, HCV に感染した青年期被験者と成人被験者で同様であった. HCV に感染した日本人及び非日本人の青年期被験者間で, IPK データに基づくグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量に明らかな差異は認められなかった. 体重と曝露量又は年齢と曝露量には, 臨床的に重要な関連性は認められなかった.

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

29) Jonas MM, et al : Hepatology. 2019 Jun 29. Doi : 10. 1002/hep. 30840. [Epub ahead of print]

30) 社内資料 : ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) (M16-123) [承認時評価資料]

31) 社内資料 : ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 試験概要_MAV study design in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]

32) 社内資料 : ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 臨床有効性_MAV Clinical efficacy in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]

33) 社内資料 : ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 臨床安全性_MAV Clinical safety in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照.

4) M16-123 試験 (DORA) : 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [3 歳以上 12 歳未満 : パート 2] (日本人及び外国人データ)^{34), 78)}

試験概要

目的	小児 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における, グレカプレビル/ピブレンタスビルを反復投与したときの薬物動態, 有効性及び安全性の評価
試験デザイン	非無作為化, 非盲検, 多施設共同, 国際共同試験
対象	未治療又は既治療の HCV ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 に感染した小児患者
主な選択基準	過去にリバビリン併用下又は非併用下でのインターフェロン療法による治療を受けた, あるいはペグインターフェロン療法併用下又は非併用下でのリバビリンとソホスブビル併用による治療を受けた患者で, 組入れ時に 3 歳以上 18 歳未満 ^a で以下の基準を満たす男女 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり, かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000IU/mL 以上であった患者 スクリーニング前最低 6 ヶ月間, 抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった C 型慢性肝炎の患者 ヒト免疫不全ウイルス 1 型重複感染の場合, 条件を満たした抗レトロウイルス療法をスクリーニング前 8 週間以上継続している患者 スクリーニング時の体重が, 被験者の年齢に応じた推奨範囲内である患者 (推奨範囲を逸脱している場合, 試験担当医学専門家の承認を得たうえで, 安全性及び有効性パートに組入れ可能とした)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中, 授乳中, あるいは本試験期間中又は被験薬の最終投与後約 30 日間に妊娠を検討している女性 薬物又はアルコールの乱用歴 (被験薬投与前 6 ヶ月以内) があり, 治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者 C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者 スクリーニング時に以下の定義に該当する B 型肝炎ウイルス陽性の患者 <ul style="list-style-type: none"> HBV 表面抗原検査陽性 HBV コア抗体のみ陽性の患者 (HbsAg 及び HBV 表面抗体陰性) では, HBV DNA 量が定量下限超 現在又は過去に Child-Pugh 分類で B 若しくは C の臨床所見が認められる患者, 腹水又は肝代償不全 (食道静脈瘤出血又は肝性脳症など) の病歴を示す所見が認められる患者 肝細胞癌の確定所見を有する患者
試験方法	<p><パート 2></p> <p>9 歳以上 12 歳未満 (コホート 2), 6 歳以上 9 歳未満 (コホート 3), 3 歳以上 6 歳未満 (コホート 4) の年齢コホートに分類し, 81 例を対象とした.</p> <ul style="list-style-type: none"> 各被験者は初めに Intensive PK (IPK) パートに組入れ, 次いで非 IPK の安全性/有効性パートに組入れた. IPK パートはグレカプレビル 15.67%及びピブレンタスビル 8.25%フィルムコーティング粒をグレカプレビル 40mg 及びピブレンタスビル 15mg の初期設定用量比として投与した. IPK パートでは, 各コホートにおける曝露量の平均は AUC の目標値を下回ったため, 用量の再調整を行い, 最終調整用量比をグレカプレビル+ピブレンタスビル 50mg/20mg とした. 追加で症例登録を行い, 最終調整用量比での IPK 結果を得ると共に, 母集団 PK 解析を行った結果, 最終調整用量比投与時の小児患者において成人のデータを外挿可能な曝露量を示した. 非 IPK パートはグレカプレビル/ピブレンタスビル 50mg/20mg の単位用量を 1 日 1 回, 8 週間, 12 週間又は 16 週間経口投与した. IPK パートの被験者は, HCV 未治療かつ HIV 陰性であることとし, HCV ジェノタイプが同定されている被験者とした. 日本人被験者の特性評価を詳細に行うため, 日本で組入れた被験者を対象に, 追加の PK 評価を実施した.
主要評価項目	SVR12 を達成した被験者の割合 [*]
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃及び再感染の割合 各年齢コホート別及び被験者全体の小児用製剤の嗜好性/受容性の評価

※米国規制当局への申請では主要評価項目とし, 米国を除く各国の申請では副次評価項目とした.

その他の有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与期のベースライン後の各来院時に HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合 ・SVR4 を達成した被験者の割合（全被験者） ・SVR24 を達成した被験者の割合（IPK パートの被験者のみ）
ウイルス学的耐性評価項目	<p>すべての被験者から取得したベースライン時のサンプルについて、非構造たん白質 (NS) 3/4A 及び NS5A をコードする遺伝子を解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時に 2% 又は 15% の検出閾値で次世代シーケンスにより同定した耐性関連特異的アミノ酸部位（及びアミノ酸部位の主要部分）での遺伝子多型とワイルドタイプとの比較 ・NS3 及び NS5A の解析対象部位での変異が、ベースライン時に認められた被験者の持続的ウイルス陰性化率と認められなかった被験者の持続的ウイルス陰性化率の比較 <p>ウイルス学的治療不成功が認められた被験者では、投与後の各評価時点での配列をベースライン時の配列及びワイルドタイプと比較し、投与中に発現したウイルスの変異を特定した。</p>
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・定常状態におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの AUC ・投与 2 週時のグレカプレビル及びピブレンタスビルの C_{max} 及びクリアランス
安全性評価項目	有害事象、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査値及びバイタルサイン
統計手法	<p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・SVR12 を達成した被験者数及びその割合は、二項分布の正規近似を用いて両側 95% 信頼区間と共に要約し、SVR12 未達成の被験者数が 5 例未満の場合、Wilson スコア法を用いて信頼区間を求めた。 <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・SVR12 評価項目の感度解析には、ウイルス学的治療不成功以外の理由によって SVR12 を達成しなかった被験者を除外した修正 ITT (mITT-VF) 集団を用いた。 ・SVR12 無効の理由（投与中のウイルス学的治療不成功、再燃、再感染）の解析では、Wilson スコア法を用いて、両側 95% 信頼区間とともに被験者数及びその割合を要約した。 ・小児用製剤の嗜好性/受容性の評価では、該当する来院各時点で嗜好性/受容性に関する質問票の各質問に対してカテゴリー変数による回答を記入した被験者数及びその割合を年齢コホート別及び被験者全体で要約した。 <p><u>ウイルス学的耐性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ、投与群及び前治療歴別に実施した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較 2) ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較 <p><u>部分集団</u></p> <p>HCV ジェノタイプ、性別、HCV 治療歴及びベースライン時の HCV RNA 量などの部分集団別に、SVR12 を達成した被験者数、被験者の割合、及び両側 95% CI を算出した。パート 2 の被験者（年齢コホート 2-4）では、投与量別に SVR12 を達成した被験者数及びその割合を要約した。</p> <p><u>薬物動態</u></p> <p>IPK 検体を採取した被験者での投与 2 週時の AUC 及び IPK 検体の有無にかかわらずすべての被験者での AUC を含め、ノンコンパートメント解析又は母集団 PK 解析によって算出した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象が認められた被験者数及び割合、さらにグレード別及び被験薬との因果関係別に医薬品規制用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に集計した。</p>

a : 本項では 3 歳以上 18 歳未満の小児被験者のうち、3 歳以上 12 歳未満の小児被験者（パート 2）について記載。

【結果】

合計 81 例の被験者を組入れ、80 例に被験薬を 1 回以上投与した（日本人被験者 9 例を含む）。被験薬の早期中止例は 2 例に認められた。

パート 2 のコホート 2-4 では、78 例をグレカプレビル/ピブレンタスビルの 8 週投与に、HCV ジェノタイプ 3 に感染した非肝硬変の未治療患者 1 例を 12 週投与に、既治療患者 1 例を 16 週投与に割り付けることとした。

試験対象集団のベースライン特性において日本人集団，日本人以外の集団及び全体集団で明らかな違いはなかった。

有効性

主要評価項目

全体として，日本人被験者 9 例を含む ITT 集団 80 例中 78 例の被験者が投与期間を完了した。

グレカプレビル・ピブレンタスビル用量比 40mg/15mg 又は用量比 50mg/20mg 投与時の ITT 集団 80 例中 77 例が SVR12 を達成し（96.3%，両側 95%信頼区間：89.5，98.7），最終用量比であるグレカプレビル・ピブレンタスビル 50mg/20mg 投与時の SVR12 率は 98.4%（61/62 例）であった。

投与 12 週後のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

		コホート 2 9 歳以上 12 歳未満 (N=29)	コホート 3 6 歳以上 9 歳未満 (N=27)	コホート 4 3 歳以上 6 歳未満 (N=24)	コホート 2-4 3 歳以上 12 歳未満 (N=80)
SVR12 率	n/N (%)	27/29 (93.1)	27/27 (100)	23/24 (95.8)	77/80 (96.3)
	95%信頼区間 ^a	(78.0, 98.1)	(87.5, 100.0)	(79.8, 99.3)	(89.5, 98.7)

a：Wilson スコア法

背景因子別の SVR12 率

背景因子	DAA 既治療	SVR12 率		
		全体集団	日本人	外国人
ジェノタイプ 1	あり	—	—	—
	なし ^a	98.3 (57/58)	(6/6)	98.1 (51/52)
ジェノタイプ 2	あり	—	—	—
	なし ^a	(2/2)	(2/2)	—
ジェノタイプ 3	あり	—	—	—
	なし ^a	88.9 (16/18)	(1/1)	88.2 (15/17)
ジェノタイプ 4	あり	—	—	—
	なし ^a	(2/2)	—	(2/2)

%（例数），—：該当被験者なし

a：未治療又はインターフェロン製剤（リバビリン併用の有無を問わない）既治療

副次評価項目

未達成の 3 例中，最終来院時まで投与中のウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー又は投与終了時の治療不成功）は未治療の HCV ジェノタイプ 3b に感染した 1 例に投与終了後 4 週時に再燃が認められた。その他に投与中のウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー又は投与終了時の抑制不成功）が認められた被験者はなく，最終来院時まで新たに HCV に感染（再感染）した被験者もいなかった。最終用量比であるグレカプレビル 50mg ピブレンタスビル 20mg を投与された被験者での SVR12 率は 98.4%（61/62 例）であり，ウイルス学的治療不成功となったものはいなかった。

投与 4 週までに，コホート 2-4 の 97.4%（75/77 例）で HCV RNA 量が定量下限未満となった。80 例のうち，77 例（96.3%）の被験者が SVR4 を達成し，SVR4 及び SVR12 の一致率は 100%，SVR12 及び SVR24 の一致率（IPK パートの被験者）は 93.8%であった。IPK パートの被験者のうち，SVR12 及び SVR24 の間で再燃した被験者は認められず，SVR24 は，IPK パートの 89.6%（43/48 例）の被験者で達成された。

嗜好性/受容性の評価に回答した被験者のうち大部分が，服用準備が非常に便利（32.1%）又は便利（39.7%），及び薬剤を飲み込むのがとても簡単（37.7%）又は簡単（50.6%）と回答した。また，大部分の被験者が薬剤の味（82.4%）又は食感（52.9%）が好みでないと回答した。味や食感に抵抗が認められたものの，多くの被験者（75.3%）では柔らかい食べ物とともにすべての用量を投与することができた。更に，ほとんどの被験者（84.6%）が 5 分以内に服薬した。

ウイルス学的耐性

NS3/4A 及びNS5A 配列の系統樹解析により、ITT 集団に含まれる HCV 感染被験者の各サブタイプの内訳は、ジェノタイプ 1a : 37 例 (46.8%)、ジェノタイプ 1b : 21 例 (26.6%)、ジェノタイプ 2b : 2 例 (2.5%)、ジェノタイプ 3a : 15 例 (19.0%)、ジェノタイプ 3b : 2 例 (2.5%)、ジェノタイプ 4a : 1 例 (1.3%)、ジェノタイプ 4k : 1 例 (1.3%) であった。HCV ジェノタイプ 1-ジェノタイプ 4 の感染被験者の NS3 領域のアミノ酸部位 155, 156 又は 168 では、ベースライン時に遺伝子多型は検出されなかった。HCV ジェノタイプ 3b に感染し、ウイルス学的治療不成功であった 1 例 (コホート 2) では、ベースライン時に NS3 の遺伝子多型又は被験薬投与中に発現した変異は認められなかったが、ベースライン時に NS5A の K30R 及び V31M, ウイルス学的治療不成功の判定時に NS5A の Y93H が検出された。ウイルス学的治療不成功以外の理由によって SVR12 を達成しなかった被験者を除外した修正 ITT 集団のその他の被験者は SVR12 を達成したことから、ベースライン時の遺伝子多型の有無が治療成績に影響を及ぼすことを示したエビデンスは認められなかった。

安全性

安全性の解析対象集団 80 例中、57 例 (71.3%) に 1 件以上の有害事象が発現し、被験者の 10% 以上にみられた有害事象は、「頭痛」、「嘔吐」(各 13.8%) 及び「下痢」(10.0%) であった。

試験責任医師により被験薬との因果関係を「関連あり」と判断された有害事象は 23 例 (28.8%) で報告され、多く報告された事象 (被験者の 5% 以上) は「疲労」、「頭痛」及び「嘔吐」(各 7.5%) であった。

投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者はいなかった。投与後に重篤な有害事象として 1 例 (コホート 4) に「骨髄炎」が認められたものの、治験責任医師により被験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。被験薬の投与中止はグレード 3 の「紅斑性皮疹」(非重篤) が認められた 1 例 (コホート 2)、被験薬の投与中断は「気道感染」(非重篤) が発現した 1 例 (コホート 2) であった。本試験において死亡は報告されなかった。

日本人集団 9 例では 5 例に 1 件以上の有害事象 (「嘔吐」、「ウイルス感染」各 2 件、「マイコプラズマ感染」、「失神寸前の状態」、「アレルギー性鼻炎」、「上気道の炎症」各 1 件) が発現した。

薬物動態

HCV に感染した小児被験者 (3 歳以上 12 歳未満) において、年齢/体重区分を基にした投与量でグレカプレビル・ピブレンタスビル小児用製剤を投与した後のグレカプレビル及びピブレンタスビルの定常状態での曝露量の範囲は、非肝硬変の成人被験者の曝露量の範囲内であった。日本人小児被験者の曝露量は、いずれも非日本人小児被験者の曝露量の範囲内であった。また、日本人小児被験者の曝露量は、日本人成人被験者で有効性が認められたときの薬物濃度の範囲内であった。

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

34) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染 3~12 歳小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) (XXXX 年 X 月 XX 日承認, CTD2.7.3.2, 2.7.4)

78) Maureen M Jonas, et al : Hepatology, 74 (1) : 19-27 (2021)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(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

C型慢性肝炎およびC型代償性肝硬変患者を対象とした使用成績調査（終了）⁷⁵⁾

試験の目的	使用実態下におけるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の安全性及び有効性の検討
対象	インターフェロン及び直接型抗ウイルス薬の前治療歴に関わらず，グレカプレビル/ピブレンタスビルが新規に投与されたC型慢性肝炎およびC型代償性肝硬変の患者
調査方法	中央登録方式
調査期間等	32又は36週間（投与期間8又は12週間及び後観察期間24週間） 実施期間：2017年11月27日～2019年8月21日 （登録期間：2017年11月27日～2018年10月31日）
症例数	登録例数1095例（安全性解析対象症例数1091例，有効性解析対象症例数943例）
主な調査項目	患者背景，C型慢性肝炎の治療歴，本剤投与状況，有効性（SVR12率，ブレイクスルー率，再燃率），HCV-RNA量，有害事象
主な試験結果	<p><u>患者背景</u> 安全性解析対象症例1091例の患者背景は，平均年齢64.2歳，半数以上が65歳以上であった（590/1091例，54.1%）。GT1が501例（45.9%），GT2が496例（45.5%），GT3が72例（6.6%），GT4が4例（0.4%），GT6が2例（0.2%）で，GT5は0例であった。eGFRの平均値は69.98mL/min/1.73m²で，147例（13.5%）がDAA治療歴を有し，205例（18.8%）で肝硬変合併が認められた。肝硬変合併を有する症例のうち76.8%は投与開始前FIB-4 indexが>3.25，63.6%でM2BPGiが≥3.00であり，肝硬変を有さない症例のうち75.5%はFIB-4 indexが≤3.25，81.8%でM2BPGiが<3.00であった。Child-Pugh分類ではAが195例（95.1%），Bが7例（3.4%），グレカプレビル/ピブレンタスビルの投与禁忌であるChild-Pugh分類Cが1例（0.5%）含まれていた。糖尿病の合併は166例（15.2%），肝癌の既往は57例（5.2%），HBs抗原陽性キャリアは27例（2.5%），B型肝炎既往感染の症例は176例（16.1%）であった。</p> <p><u>投与状況</u> 1053例（96.5%）が投与を完遂した。投与を中止した38症例における最多の中止理由は有害事象の発現（23例，60.5%）であり，中止に至った有害事象は，黄疸（4例，17.4%），そう痒症（3例，13.0%），血中ビリルビン増加（3例，13.0%）等であった。8例は重篤な有害事象により投与を中止し，その内訳は「臍癌」，「落ち着きのなさ」，「浮動性めまい」，「頭痛，複視」，「誤嚥性肺炎」，「出血性十二指腸潰瘍」，「食道静脈瘤出血」，「嘔吐」，「黄疸」であった。</p> <p><u>安全性</u> 安全性解析対象のうち157/1091例で212件の副作用（被験薬と因果関係のある有害事象）が認められ（14.4%），そう痒症が55例（5.0%），血中ビリルビン増加26例（2.4%），倦怠感10例（0.9%）等であった。重篤な副作用は1件の死亡を含む9例（0.8%）で計11件が認められた。死亡した症例は，70代男性で，GT2bのC型代償性肝硬変（Child-Pugh分類A）症例であり，投与完遂後，投与開始から151日後に死亡したが，慢性腎臓病と高血圧を合併しており，B型肝炎既往感染例であった。調査担当医師により，死因は原疾患であるC型代償性肝硬変の進展であり，グレカプレビル/ピブレンタスビルとの因果関係はないとされたが，他院で発現した事象であり詳細不明のため，企業は因果関係が否定できないと判断した。その他の重篤な副作用は全て回復ないし軽快した。</p> <p>皮膚関連事象と肝機能障害・黄疸はそれぞれ62例（5.7%）と48例（4.4%）で認められた。肝機能障害・黄疸では，高ビリルビン血症，黄疸，肝機能検査値上昇がそれぞれ1例（0.1%）で重篤な副作用として報告された。肝細胞癌が14例（1.3%）で認められ，全て重篤であったがグレカプレビル/ピブレンタスビルとの因果関係は否定された。</p> <p><u>有効性</u> 有効性解析対象943症例におけるSVR12率は，98.4%（928例）であった。SVR12率は，DAA未治療かつGT1のC型慢性肝炎患者で100.0%（290/290例），DAA未治療かつGT2の慢性肝炎患者で98.1%（314/320例），DAA未治療かつGT1の代償性肝硬変患者で100.0%（66/66例），DAA未治療かつGT2の代償性肝硬変患者で100.0%（60/60例），DAA既治療かつGT1のC型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者で96.4%（81/84例），DAA既治療かつGT2のC型慢性肝炎患者ないし代償性肝硬変患者で97.6%（41/42例），GT1，GT2以外のC型慢性肝炎患者ないし代償性肝硬変患者で93.0%（66/71例）であった。</p>

主な試験結果	<p>GT別SVR12率では、GT1は99.3%、GT2は98.3%、GT3は93.0%、GT3bは76.9%であった。GT間でSVR12率に有意差が認められ（$p < 0.001$，χ^2検定），GT3bが最も低率であった。代償性肝硬変の合併有無別では，SVR12率は有99.5%；無98.2%であった。前治療歴別でも，治療歴有で97.2%，治療歴無で98.9%であった。また，これらの3変数で患者を層別した場合のSVR12達成率も，DAA前治療歴のないGT3，4，5または6の症例を除き，いずれの群でも96%以上であった。</p> <p>投与終了12週後のウイルス学的治療不成功例について，不成功であった15例の内訳は，部分奏効1例，ブレイクスルー4例，再燃8例，その他が2例であった。GT1の3症例は全て，サブジェノタイプが1bであり，DAA治療歴を有していた。このうち2例はグレカプレビル/ピブレンタスビル投与開始前に薬剤耐性変異検査でアミノ酸変異が確認された。C型慢性肝炎で，DAA治療歴を有さない11例のうち，GT2は6例（5例が2a，1例がセログループ2），GT3は5例（3bが3例，3aと3bの混合感染が2例）であった。また，C型慢性肝炎でDAA治療歴を有す1例は，GT2aであった。なお，セログループ2の1例は，グレカプレビル/ピブレンタスビル投与11日で有害事象のために中止したが，投与中止までにウイルス陰性化は認められなかった。</p>
--------	---

注) 承認条件として実施中の試験の概要は、「V. 5. (6) 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」の項参照。

<マヴィレット配合錠><マヴィレット配合顆粒小児用>

特定使用成績調査計画^{a)}の骨子

目的	使用実態下における3歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録・全例調査方式
対象患者	3歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（genotype 1, 2, 3, 4, 5又は6）
観察期間	32又は36週間（投与期間8又は12週間及び後観察期間24週間）
予定症例数	登録例数として80例
主な調査項目	患者背景，C型慢性肝炎の治療歴（使用薬剤，治療効果等），本剤投与状況，HCV-RNA検査，薬剤耐性変異，臨床検査値，有害事象

a) 既承認の12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象として実施中の特定使用成績調査（予定登録例数50例）に，3歳以上12歳未満の患者が調査対象として追加された。

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

該当なし

(7) その他

該当資料なし

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

抗ウイルス剤：テラプレビル[※]、シメプレビルナトリウム[※]、アスナプレビル[※]、パニプレビル[※]、パリタプレビル[※]、グラゾプレビル[※]、ダクラタスビル[※]、レジパスビル、オムビタスビル[※]、エルバスビル[※]

※現在は販売中止

注意：関連のある化合物の効能・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^{35), 36)}

グレカプレビルは、HCV 遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須な HCV NS3/4A プロテアーゼを阻害するパンジェノ型の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である。

ピプレントラスビルは、ウイルス複製に必須な HCV NS5A を阻害するパンジェノ型の HCV NS5A 阻害剤である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス活性

① 酵素阻害活性 (*in vitro*)^{35), 37), 38)}

酵素阻害試験において、グレカプレビルは、遺伝子組換え HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 及び 6a NS3/4A プロテアーゼを阻害し、IC₅₀ 値は、それぞれ、4.6, 8.9, 3.5, 3.8, 7.9, 6.1, 8.1 及び 11.3nmol/L であった。グレカプレビルの NS3/4A プロテアーゼ活性は、代表的なヒトプロテアーゼに対して 10000 倍以上の選択性を示した。

HCV NS3/4A プロテアーゼに対するグレカプレビルの酵素阻害活性

HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害活性	例数	IC ₅₀ (nmol/L)
HCV ジェノタイプ 1a	6	4.6
HCV ジェノタイプ 1b	6	8.9
HCV ジェノタイプ 2a	6	3.5
HCV ジェノタイプ 2b	6	3.8
HCV ジェノタイプ 3a	6	7.9
HCV ジェノタイプ 4a	6	6.1
HCV ジェノタイプ 5a	6	8.1
HCV ジェノタイプ 6a	6	11.3

ヒトプロテアーゼに対するグレカプレビルの酵素阻害活性

ヒトプロテアーゼ阻害活性	例数	IC ₅₀ (nmol/L)
キマーゼ, エラスターゼ, カテプシン B, キモトリプシンII型, キモトリプシンVII型, カリクレイン, ウロキナーゼ	各 2	いずれも >200000

② 抗 HCV 活性 (*in vitro*)^{35), 36), 37), 38), 39), 40), 41)}

グレカプレビル

グレカプレビルは、HCV レプリコン細胞において RNA 複製を阻害し、ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a 及び 6a に対する EC₅₀ 値は、それぞれ、0.85, 0.94, 2.2, 4.6, 1.9, 2.8 及び 0.86nmol/L であった。

HCV レプリコン細胞に対するグレカプレビルの抗 HCV 活性

HCV レプリコンの複製阻害	例数	EC ₅₀ (nmol/L)
HCV ジェノタイプ 1a (H77 由来)	9	0.85
HCV ジェノタイプ 1b (Con1 由来)	8	0.94
HCV ジェノタイプ 2a (JFH-1 由来)	7	2.2
HCV ジェノタイプ 2b (NS3 キメラレプリコン)	8	4.6
HCV ジェノタイプ 3a (NS3 キメラレプリコン)	4	1.9
HCV ジェノタイプ 4a (NS3 キメラレプリコン)	4	2.8
HCV ジェノタイプ 6a (NS3 キメラレプリコン)	4	0.86

HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d 及び 5a 感染患者 40 例から得られた標本について、HCV NS3/4A プロテアーゼ遺伝子を導入した一過性レプリコンにより検討した結果、グレカプレビルは RNA 複製を阻害し、EC₅₀ の中央値は 0.30nmol/L (0.05~3.8nmol/L) であった。

臨床分離株由来 HCV レプリコン細胞に対するグレカプレビルの抗 HCV 活性

HCV NS3/4A 遺伝子を導入した一過性レプリコンの複製阻害	例数	EC ₅₀ 平均値 (範囲) (nmol/L)
HCV ジェノタイプ 1a	11	0.08 (0.05-0.12)
HCV ジェノタイプ 1b	9	0.29 (0.20-0.68)
HCV ジェノタイプ 2a	4	1.6 (0.66-1.9)
HCV ジェノタイプ 2b	4	2.2 (1.4-3.2)
HCV ジェノタイプ 3a	2	2.3 (0.71-3.8)
HCV ジェノタイプ 4a	6	0.41 (0.31-0.55)
HCV ジェノタイプ 4d	3	0.17 (0.13-0.25)
HCV ジェノタイプ 5a	1	0.12 —

ピブレンタスビル

ピブレンタスビルは、HCV レプリコン細胞において RNA 複製を阻害し、ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a 及び 3b に対する EC₅₀ 値は、それぞれ、1.8, 4.3, 2.3, 1.9, 2.1, 1.9, 1.4, 2.8 及び 15.6pmol/L であった。

HCV レプリコン細胞に対するピブレンタスビルの抗 HCV 活性

HCV レプリコンの複製阻害	例数	EC ₅₀ (pmol/L)
HCV ジェノタイプ 1a (H77 由来)	10	1.8
HCV ジェノタイプ 1b (Con1 由来)	12	4.3
HCV ジェノタイプ 2a (NS5A キメラレプリコン)	5	2.3
HCV ジェノタイプ 2b (NS5A キメラレプリコン)	5	1.9
HCV ジェノタイプ 3a (NS5A キメラレプリコン)	5	2.1
HCV ジェノタイプ 4a (NS5A キメラレプリコン)	5	1.9
HCV ジェノタイプ 5a (NS5A キメラレプリコン)	5	1.4
HCV ジェノタイプ 6a (NS5A キメラレプリコン)	5	2.8
HCV ジェノタイプ 3b (NS5A キメラレプリコン)	6	15.6

HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e 及び 6p 感染患者 74 例から得られた標本について、HCV NS5A 遺伝子を導入した一過性レプリコンにより検討した結果、ピブレンタスビルは RNA 複製を阻害し、EC₅₀ の中央値は 1.1pmol/L (0.27~3.5pmol/L) であった。

臨床分離株由来 HCV レプリコン細胞に対するピブレンタスビルの抗 HCV 活性

HCV NS5A 遺伝子を導入した一過性レプリコンの複製阻害	例数	EC ₅₀ 平均値 (範囲) (pmol/L)
HCV ジェノタイプ 1a	11	0.89 (0.55-1.7)
HCV ジェノタイプ 1b	8	2.7 (1.4-3.5)
HCV ジェノタイプ 2a	6	0.93 (0.52-1.9)
HCV ジェノタイプ 2b	11	1.3 (1.1-1.9)
HCV ジェノタイプ 3a	14	0.71 (0.47-1.7)
HCV ジェノタイプ 4a	8	0.5 (0.27-1.3)
HCV ジェノタイプ 4b	3	1.2 (0.45-1.8)
HCV ジェノタイプ 4d	7	1.4 (0.98-1.8)
HCV ジェノタイプ 5a	1	1.1 —
HCV ジェノタイプ 6a	3	0.74 (0.63-1.0)
HCV ジェノタイプ 6c	1	0.83 —
HCV ジェノタイプ 6p	1	0.50 —

2) 薬剤耐性 (*in vitro*)^{42), 43), 44)}

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだ HCV レプリコン細胞を用いた検討において、グレカプレビルの抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸変異は、HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a 及び 4a における 156 位の変異, HCV ジェノタイプ 3a における 80 位の変異, 並びに HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 3a, 4a 及び 6a における 168 位の変異であった。HCV ジェノタイプ 5 におけるグレカプレビルに対する耐性変異については、未検討である。

NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだ HCV レプリコン細胞を用いた検討において、ピブレンタスビルの抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸変異は、HCV ジェノタイプ 1a における 28 位, 30 位, 62 位及び 93 位の変異, 及び HCV ジェノタイプ 1b における 32 位の欠損であった。

HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコンにおける NS3 耐性変異に対するグレカプレビルの抗 HCV 活性

ジェノタイプ	NS3 アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
1a-H77	野生型	11	0.21±0.08	0.77±0.24	—	100
	V36A	3	0.18±0.01	1.1±0.16	0.8	130
	V36L	3	0.16±0.02	1.2±0.10	0.8	82
	V36M	8	0.28±0.10	1.1±0.31	1.4	81
	<u>Q41R</u>	<u>3</u>	<u>0.33±0.07</u>	<u>1.7±0.75</u>	<u>1.6</u>	<u>36</u>
	F43L	3	0.05±0.01	0.27±0.03	0.3	17
	T54S	3	0.20±0.06	0.79±0.22	1.0	6.2
	V55I	3	0.05±0.01	0.29±0.02	0.2	81
	Y56H	9	0.21±0.06	1.9±0.74	1.0	3.5
	Q80K	6	0.19±0.05	0.65±0.06	0.9	91
	Q89R	3	0.34±0.10	1.5±0.50	1.6	105
	R155K	14	0.11±0.03	0.48±0.15	0.5	31
	R155M	3	0.18±0.02	0.86±0.16	0.9	5.6
	R155S	3	0.34±0.12	2.4±0.32	1.6	2.1
	R155T	3	0.39±0.14	2.0±0.71	1.9	5.1
	R155V	3	0.21±0.06	1.8±0.30	1.0	20
	A156G	3	0.13±0.03	1.1±0.03	0.6	45
	<u>A156T</u>	<u>6</u>	<u>286±92.8</u>	<u>1527±380</u>	<u>1361</u>	<u>5.2</u>
	<u>A156V</u>	<u>5</u>	<u>NA</u>	<u>NA</u>	<u>—</u>	<u><0.5</u>
D168A	3	0.84±0.45	7.5±6.8	4.0	35	

ジェノタイプ	NS3 アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	D168E	6	0.27±0.09	1.7±0.83	1.3	34
	D168F	3	11.5±0.18	18.9±1.4	55	4.0
	D168H	3	0.91±0.21	7.0±1.8	4.3	24
	D168N	3	0.08±0.01	0.60±0.04	0.4	28
	D168V	4	0.93±0.28	8.8±2.9	4.4	1.5
	D168Y	10	8.6±3.5	24.8±10.1	41	3.5
	<u>I170V</u>	<u>3</u>	<u>0.21±0.03</u>	<u>1.1±0.25</u>	<u>1.0</u>	<u>77</u>
	V36M+R155K	3	0.14±0.03	0.60±0.01	0.7	29
	<u>Y56H+D168A</u>	<u>3</u>	<u>8.2±1.8</u>	<u>33.3±3.8</u>	<u>39</u>	<u>46</u>
	Y56H+D168V	3	8.9±1.2	46.8±18.6	42	15
	Y56H+D168Y	3	9.4±3.7	34.8±13.1	45	1.1
	<u>Q89R+A156T</u>	<u>3</u>	<u>753±30.9</u>	<u>>10000</u>	<u>3585</u>	<u>1.0</u>
	R155T+D168N	3	5.9±0.71	28.5±12.1	28	52
	V36M+Y56H+D168A	3	33.9±1.3	116±2.4	162	35
	V36M+Y56H+D168E	3	26.7±1.6	101±16.7	127	1.6
	Y56H+A156G+D168A	3	NA	NA	—	<0.5
	R155K+A156V+D168A	3	NA	NA	—	<0.5
1b-Con1	野生型	10	0.47±0.13	1.9±0.51	—	100
	T54A	3	0.45±0.10	1.9±0.59	1.0	59
	T54S	3	NA	NA	—	<0.5
	V55A	3	0.21±0.03	2.2±0.89	0.4	14
	Y56H	6	NA	NA	—	<0.5
	P89L	4	1.1±0.21	3.7±0.77	2.4	172
	R155K	3	0.27±0.11	1.5±0.10	0.6	73
	R155Q	3	NA	NA	—	<0.5
	A156S	3	0.20±0.08	2.0±1.1	0.4	61
	<u>A156T</u>	<u>6</u>	<u>301±61.6</u>	<u>1545±508</u>	<u>640</u>	<u>19</u>
	<u>A156V</u>	<u>7</u>	<u>839±181</u>	<u>3440±547</u>	<u>1786</u>	<u>9.2</u>
	D168A	3	0.69±0.11	1.8±0.05	1.5	69
	D168E	6	0.40±0.08	1.8±0.55	0.9	80
	D168F	3	2.5±0.08	10.3±0.27	5.3	105
	D168H	3	0.68±0.05	3.1±0.21	1.4	108
	D168K	3	5.3±0.38	20.6±2.0	11	50
	D168V	6	1.5±0.43	5.9±1.5	3.2	157
	D168Y	3	0.99±0.11	4.5±0.18	2.1	70
	Y56H+D168A	3	8.0±1.5	32.0±6.1	17	6.0
	Y56H+D168E	6	NA	NA	—	<0.5
	Y56H+D168V	3	7.2±1.3	32.9±3.4	15	22
	Y56H+D168Y	3	35.6±4.6	73.1±7.9	76	8.0
	<u>P89L+A156V</u>	<u>3</u>	<u>1994±729</u>	<u>5894±1885</u>	<u>4243</u>	<u>119</u>
	<u>A156V+D168V</u>	<u>3</u>	<u>2465±1321</u>	<u>6167±649</u>	<u>5244</u>	<u>17</u>
2a-JFH1	野生型	18	2.5±0.69	6.2±1.4	—	100
	<u>G15D</u>	<u>3</u>	<u>1.1±0.10</u>	<u>4.0±0.33</u>	<u>0.5</u>	<u>85</u>
	V55A	3	2.3±0.32	5.6±0.52	0.9	51
	Y56H	6	1.4±0.25	3.8±0.52	0.6	125
	<u>A156T</u>	<u>3</u>	<u>541±76.9</u>	<u>957±184</u>	<u>216</u>	<u>69</u>
	<u>A156V</u>	<u>3</u>	<u>2857±235</u>	<u>4203±367</u>	<u>1143</u>	<u>43</u>
	D168A	6	4.8±1.3	9.3±2.0	1.9	75
	D168E	12	8.1±1.9	16.1±3.1	3.3	116
	D168V	3	4.9±0.79	13.2±0.91	2.0	129

ジェノタイプ	NS3 アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	D168Y	3	6.0±1.3	17.7±2.9	2.4	107
	<u>G15D+A156T</u>	<u>3</u>	<u>871±93.1</u>	<u>1647±329</u>	<u>348</u>	<u>64</u>
	<u>G15D+A156V</u>	<u>3</u>	<u>3470±352</u>	<u>5646±906</u>	<u>1388</u>	<u>49</u>
	Y56H+D168A	3	2.3±1.2	7.8±1.2	0.9	85
	Y56H+D168E	3	4.6±0.77	14.3±0.88	1.8	61
	Y56H+D168V	3	7.5±0.85	28.7±8.2	3.0	100
2b	野生型	12	3.1±0.46	8.9±1.4	—	—
	<u>A156M</u>	<u>3</u>	<u>3370±292</u>	<u>4347±653</u>	<u>1087</u>	<u>—</u>
	<u>A156T</u>	<u>3</u>	<u>460±172</u>	<u>788±165</u>	<u>148</u>	<u>—</u>
	<u>A156V</u>	<u>3</u>	<u>4510±1726</u>	<u>4298±297</u>	<u>1455</u>	<u>—</u>
	D168A	9	3.9±1.0	10.9±2.7	1.3	—
	D168E	6	6.6±1.8	13.4±3.7	2.1	—
	D168V	9	9.1±1.2	23.6±4.4	2.9	—
	D168Y	3	6.6±1.1	16.7±1.9	2.1	—
3a	野生型	10	0.55±0.17	7.2±2.8	—	—
	Y56H	3	NA	NA	—	—
	Q80R	3	11.5±1.6	296±122	21	—
	R155K	3	0.28±0.03	2.7±1.1	0.5	—
	<u>A156G</u>	<u>3</u>	<u>909±349</u>	<u>3245±463</u>	<u>1654</u>	<u>—</u>
	S166A	2	NA	NA	—	—
	S166T	8	2.6±0.58	75.5±40.9	4.7	—
	Q168H	3	0.40±0.07	9.0±4.2	0.7	—
	Q168K	3	NA	NA	—	—
	Q168L	3	6.9±1.7	211±178	13	—
	Q168R	3	30.0±10.4	305±141	54	—
	Y56H+A156G	3	NA	NA	—	—
	Y56H+S166A	2	NA	NA	—	—
	Y56H+S166T	3	NA	NA	—	—
	Y56H+Q168K	3	NA	NA	—	—
	Y56H+Q168L	6	NA	NA	—	—
	Y56H+Q168R	3	763±363	4259±1280	1387	—
	Q80R+S166T	3	29.8±2.4	904±180	54	—
	S166A+Q168L	2	NA	NA	—	—
	S166A+Q168R	2	NA	NA	—	—
	Y56H+S166A+Q168L	2	NA	NA	—	—
	Y56H+S166A+Q168R	2	NA	NA	—	—
4a	野生型	4	0.67±0.23	2.8±0.66	—	—
	R155C	3	1.7±0.47	9.2±1.5	2.6	—
	<u>A156T</u>	<u>3</u>	<u>962±374</u>	<u>1511±603</u>	<u>1436</u>	<u>—</u>
	<u>A156V</u>	<u>3</u>	<u>2081±817</u>	<u>6561±3150</u>	<u>3106</u>	<u>—</u>
	D168H	3	14.6±6.1	29.5±2.9	22	—
	D168V	3	6.5±3.0	24.5±1.4	9.7	—
4d	野生型	3	0.15±0.04	0.88±0.08	—	—
	Y56H	3	0.69±0.14	5.8±2.9	4.6	—
	D168V	3	0.28±0.12	1.6±0.16	1.9	—
	Y56H+D168V	3	8.7±0.56	26.3±3.8	58	—
6a	野生型	3	0.15±0.03	1.0±0.57	—	—
	D168A	3	12.2±5.8	32.0±1.8	81	—
	D168G	3	28.6±6.5	59.2±22.1	191	—
	D168H	3	22.0±5.7	77.7±17.0	146	—

ジェノタイプ	NS3 アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, nmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	D168V	3	5.8±2.2	24.3±0.82	38	—
	D168Y	3	16.3±4.0	34.2±4.6	109	—

NA : 複製量が低いため評価せず

a : グレカプレビル存在下 (*in vitro*) で継代したときに検出されたアミノ酸変異を下線で示した。

b : キメラレプリコンの複製量は算出せず

HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコンにおける NS5A 耐性変異に対するピブレンタスビルの抗 HCV 活性

ジェノタイプ	NS5A アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
1a-H77	野生型	11	0.72±0.45	1.8±0.65	—	100
	K24R	4	0.25±0.04	0.72±0.03	0.3	172
	M28A	3	1.4±0.34	4.7±1.8	2.0	31
	M28G	3	176±21.4	704±281	244	55
	M28T	3	1.5±1.1	4.1±3.4	2.0	100
	M28V	3	1.3±0.86	3.7±2.1	1.8	87
	<u>Q30D</u>	<u>4</u>	<u>67.7±37.0</u>	<u>244±79.6</u>	<u>94</u>	<u>50</u>
	Q30E	3	1.7±0.39	5.1±0.71	2.4	70
	Q30G	3	0.93±0.24	3.5±1.2	1.3	47
	Q30H	3	0.74±0.21	2.4±1.2	1.0	64
	Q30K	6	0.69±0.32	2.9±0.91	1.0	36
	Q30L	3	0.21±0.05	0.67±0.07	0.3	52
	Q30R	3	1.2±0.62	3.9±2.1	1.7	60
	L31M	3	0.76±0.11	1.6±0.34	1.1	141
	L31V	3	0.96±0.85	2.4±1.4	1.3	241
	P32L	3	1.2±0.43	5.1±0.79	1.7	19
	H58C	3	0.68±0.14	2.5±0.90	0.9	111
	H58D	11	0.80±0.17	3.9±0.99	1.1	66
	H58P	4	0.46±0.06	1.5±0.20	0.6	129
	E62A	3	3.7±0.15	12.2±1.7	5.2	357
	A92T	3	0.28±0.03	1.6±0.22	0.4	4.1
	Y93C	4	1.2±0.57	3.5±2.1	1.7	24
	<u>Y93H</u>	<u>6</u>	<u>4.8±1.5</u>	<u>22.9±5.6</u>	<u>6.7</u>	<u>18</u>
	<u>Y93N</u>	<u>4</u>	<u>5.1±2.1</u>	<u>19.6±4.6</u>	<u>7.0</u>	<u>25</u>
	Y93S	4	1.2±0.20	8.6±1.1	1.6	3.4
	K24R+M28V	4	0.42±0.05	1.4±0.16	0.6	155
	K24R+M28T	4	0.41±0.04	1.5±0.23	0.6	107
	K24R+Q30R	4	0.29±0.06	1.3±0.12	0.4	83
	M28G+Q30R	3	15713±5580	113030±34567	21824	66
	M28V+Q30H	3	0.33±0.00	1.2±0.01	0.5	71
	M28V+Q30R	4	0.82±0.04	5.9±0.34	1.1	17
	M28T+Q30R	3	1.2±0.21	5.2±1.3	1.6	32
	M28T+Y93C	3	2.2±0.47	9.0±2.5	3.1	22
	Q30H+Y93H	3	12.3±1.2	59.8±6.2	17	35
	Q30K+H58D	6	170±40.7	1249±283	235	166
	Q30K+Y93H	3	1286±353	7584±1641	1786	14
Q30L+Y93H	3	0.42±0.09	1.8±0.44	0.6	30	
Q30R+L31M	6	2.1±0.79	7.7±2.8	3.0	49	
Q30R+H58D	6	91.0±37.0	604±280	126	50	
Q30R+Y93C	3	2.8±0.64	11.1±1.4	3.8	6.2	
Q30R+Y93H	3	187±110	661±331	260	21	

ジェノタイプ	NS5A アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	Q30R+Y93N	3	94.6±15.5	647±120	131	3.6
	L31M+H58D	3	16.6±2.7	109±46.9	23	214
	L31M+Y93C	3	4.4±0.55	19.0±3.6	6.1	32
	L31M+Y93H	3	54.3±9.3	295±42.0	75	11
	L31M+Y93N	3	140±34.2	748±202	195	31
	L31V+Y93H	3	67.8±36.1	328±97.5	94	20
	P32L+Y93C	4	124±27.8	755±144	172	0.5
	H58D+Y93C	4	168±32.3	2392±399	233	13
	<u>H58D+Y93H</u>	<u>4</u>	<u>1612±272</u>	<u>7764±2077</u>	<u>2238</u>	<u>13</u>
	H58D+Y93N	3	1418±279	7773±1700	1969	21
	H58D+Y93S	4	1058±457	8701±2752	1469	2.1
	M28G+Q30R+H58C	3	679±115	7268±3891	942	63
	M28T+Q30R+L31M	3	3.3±0.41	14.2±0.48	4.6	45
	Q30H+H58D+Y93H	3	6737±1085	30913±8712	9357	16
	Q30K+H58D+E62A	3	99.5±3.9	543±30.9	138	90
	Q30R+L31M+H58D	3	1227±277	7298±2203	1704	77
	Q30R+L31M+Y93C	3	30.0±1.0	136±5.9	42	7.1
1b-Con1	野生型	12	1.9±0.80	3.8±1.2	—	100
	L28M	3	1.8±0.11	3.5±0.42	1.0	114
	R30Q	3	0.88±0.49	2.2±1.3	0.5	ND
	L31F	3	2.3±0.37	4.5±0.91	1.2	127
	L31M	3	2.9±1.2	5.8±2.2	1.5	119
	L31V	3	1.5±0.43	2.8±0.62	0.8	86
	P32 欠損	3	1968±203	7459±469	1036	40
	Q54Y	3	2.3±0.89	7.1±0.47	1.2	112
	P58S	3	2.4±1.3	4.7±2.0	1.2	80
	A92E	3	0.92±0.23	2.7±0.25	0.5	29
	Y93H	10	1.1±0.27	3.9±1.2	0.6	73
	Y93N	3	1.2±0.25	3.7±0.84	0.6	52
	Y93S	3	0.74±0.24	3.0±0.29	0.4	23
	R30Q+Y93H	3	2.3±0.15	4.8±0.40	1.2	60
	L31F+P32 欠損	3	38877±1227	83827±2255	20461	94
	L31F+Y93H	3	2.8±0.17	8.4±2.1	1.5	35
	L31M+Y93H	3	1.3±0.24	4.3±0.41	0.7	11
	L31V+Y93H	3	1.7±0.31	4.5±0.38	0.9	24
	Q54Y+Y93H	3	2.0±0.33	7.0±0.56	1.0	34
	P58S+Y93H	3	1.5±0.45	5.7±2.5	0.8	34
	L28M+R30Q+Y93H	3	1.0±0.24	3.2±0.29	0.5	28
	L31F+Q54H+A92E	3	3.2±0.57	8.2±1.3	1.7	70
	Q54H+A92V+Y93H	3	1.8±0.70	5.2±0.68	1.0	1.4
2a	野生型 ^c	14	0.99±0.36	4.4±1.6	—	—
	T24A	5	1.3±0.30	4.5±1.9	1.3	—
	T24S	3	1.0±0.55	4.8±2.2	1.1	—
	F28C	3	1.3±0.21	4.5±0.40	1.3	—
	F28S	3	1.2±0.17	7.4±0.75	1.2	—
	K30M	3	1.2±0.16	4.6±0.08	1.2	—
	M31V	3	NA	NA	NA	—
	M31I	6	1.2±0.22	5.6±2.9	1.2	—
	C92S	3	1.6±0.10	10±2.9	1.6	—
	Y93H	3	NA	NA	NA	—

ジェノタイプ	NS5A アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	T24A+M31L	3	0.80±0.30	5.8±2.3	0.8	—
	T24A+C92S	3	1.7±0.23	5.1±1.1	1.7	—
	T24S+F28C	3	1.4±0.17	6.0±2.8	1.4	—
	F28S+M31I	3	14303±2722	39977±10415	14448	—
	P29S+K30G	4	2.3±0.36	12.9±1.7	2.3	—
2b	野生型 ^d	24	1.2±0.39	4.8±2.4	—	—
	L28F	10	0.94±0.27	4.7±1.6	0.8	—
	L31I	3	1.8±0.15	4.9±0.74	1.5	—
	L31M	3	1.5±0.33	5.7±2.3	1.2	—
	L31V	8	0.64±0.20	2.8±0.72	0.5	—
	C92S	12	1.1±0.28	4.4±1.6	0.9	—
	C92Y	6	0.69±0.19	4.6±1.5	0.6	—
	Y93H	4	NA	NA	NA	—
	L28F+L31I	3	1.3±0.29	6.1±2.4	1.1	—
	L28F+L31M	5	1.4±0.27	8.4±4.0	1.2	—
	L31M+C92Y	3	0.80±0.15	4.6±1.3	0.7	—
	L31V+C92S	3	0.59±0.03	2.9±0.28	0.5	—
	L28F+L31M+C92S	3	2.0±0.54	14.3±4.1	1.6	—
3a	野生型	16	0.65±0.16	1.7±0.27	—	—
	S24F	3	NA	NA	NA	—
	M28G	3	NA	NA	NA	—
	M28K	3	NA	NA	NA	—
	M28T	3	1.1±0.02	2.1±0.13	1.7	—
	A30K	6	0.71±0.18	2.8±0.44	1.1	—
	L31F	4	NA	NA	NA	—
	L31I	3	NA	NA	NA	—
	Y93H	4	1.5±0.19	9.5±2.8	2.3	—
	S24F+M28K	3	173±65.1	865±82.2	267	—
	S24F+A30K	3	2.1±0.14	4.4±0.03	3.3	—
	M28K+A30K	3	NA	NA	NA	—
	A30K+L31I	3	2.4±0.03	11.6±2.3	3.6	—
	A30K+Y93H	3	45.1±2.3	180±17.4	69	—
	L31F+Y93H	3	NA	NA	NA	—
	L31I+Y93H	3	9.6±1.5	58.3±13.3	15	—
	S24F+M28K+A30K	3	8932±1517	38547±3825	13742	—
	A30K+L31I+Y93H	3	2770±353	9134±1118	4262	—
4a	野生型	14	0.78±0.14	2.0±0.46	—	—
	L28I	3	0.80±0.07	2.3±0.38	1.0	—
	L28M	3	0.63±0.17	1.8±0.18	0.8	—
	L28V	3	0.85±0.23	2.7±1.5	1.1	—
	L30H	3	1.1±0.51	2.6±0.52	1.3	—
	P58L	3	0.75±0.07	2.5±0.81	1.0	—
	Y93H	3	NA	NA	NA	—
	L28I+P58L	3	1.3±0.11	3.5±1.1	1.7	—
4d	野生型	15	1.5±0.55	4.1±1.2	—	—
	L28S	3	NA	NA	NA	—
	L28V	3	1.7±0.29	8.2±2.2	1.1	—
	M31I	3	2.1±0.20	4.3±0.56	1.4	—
	M31L	3	1.4±0.28	4.6±0.60	1.0	—
	T58A	3	1.8±0.32	6.3±0.95	1.2	—

ジェノタイプ	NS5A アミノ酸変異 ^a	例数	EC ₅₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	EC ₉₀ (平均値±標準偏差, pmol/L)	耐性度 (野生型 EC ₅₀ との比)	複製量 (%) ^b
	T58P	3	1.7±0.31	6.7±1.1	1.1	—
	T58S	3	1.5±0.16	4.1±0.32	1.0	—
	Y93H	4	NA	NA	NA	—
	L28V+T58S	3	1.7±0.26	6.9±0.87	1.1	—
	K24Q+T58P+Y93H	4	1.5±0.27	6.3±1.5	1.0	—
5a	野生型	4	0.93±0.20	4.3±0.97	—	—
	L28I	3	0.98±0.14	6.2±2.3	1.1	—
	L31F	3	1.9±0.11	10.5±3.7	2.1	—
	L31V	3	0.75±0.24	3.3±0.69	0.8	—
6a	野生型 ^e	4	1.0±0.31	3.3±1.0	—	—
	L31V	3	1.0±0.38	3.1±0.67	1.0	—
	T58A	3	1.4±0.45	4.5±1.4	1.4	—
	T58N	3	1.8±0.71	9.6±3.4	1.8	—

NA：複製量が低いため評価せず

ND：EC₅₀は臨床サンプルで評価したため複製量は評価せず

a：ピブレンタスビル存在下 (*in vitro*) で継代したときに検出されたアミノ酸変異を下線で示した。

b：キメラレプリコンの複製量は算出せず。

c：2a JFH1 のリファレンス配列と比較して、NS5A GT2a 細胞株は NS5A に L31M を有する

d：2b HC-J8 のリファレンス配列と比較して、NS5A GT2b 細胞株は NS5A に M31L を有する

e：6a EUHK2 のリファレンス配列と比較して、NS5A GT6a 細胞株は NS5A に F28L を有する

(参考：臨床試験で確認された薬剤耐性)

国内第III相試験で本剤を投与された DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (HCV ジェノタイプ 1 又は 2) において、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者において、ウイルス学的治療不成功例が 2 例認められ、NS3 領域の解析はできなかったが、NS5A 領域の解析で、1 例は、投与前後に G92E、投与後に L28F 及び Y93H が認められ、もう 1 例は、投与前後に V31M、投与後に Y93H が認められた。DAA 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (HCV ジェノタイプ 1b) において、ウイルス学的治療不成功例 2 例のうち 1 例は、投与前に NS3 領域の Y56F 及び S122G、投与前後に NS3 領域の D168V 及び NS5A 領域の P32L 及び P32 欠損、投与後に NS3 領域の A156D/A156V が認められ、もう 1 例は、投与前後に NS3 領域の Y56F、Q80L 及び V170I 並びに NS5A 領域の L31F 及び P32 欠損が認められた。

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

3) 交差耐性⁴⁵⁾

In vitro において、他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と同様に NS3/4 領域の 80、156 又は 168 位のアミノ酸変異に対して、グレカプレビルの抗ウイルス活性の低下が認められた。他の NS5A 阻害剤に耐性を示す NS5A 領域の 24、28、30、31 又は 58 位のアミノ酸変異に対して、ピブレンタスビルの抗ウイルス活性を保持していた。グレカプレビルは、NS5A 阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。ピブレンタスビルは、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。

(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

(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) 単回投与（外国人データ）^{46), 77)}

<マヴィレット配合錠>

健康成人 23 例にグレカプレビル/ピブレンタスビル（300mg/120mg）を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

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

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

C_{max}, AUC_∞: 幾何平均 (CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均 (疑似 CV%)

<マヴィレット配合顆粒小児用>

健康成人 23 例にグレカプレビル/ピブレンタスビル（300mg/120mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す（外国人データ）。

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

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
C _{max} (ng/mL)	621 (51)	213 (51)
t _{max} (h)	3.0 (1.5–6.0)	5.0 (3.0–6.0)
t _{1/2} (h)	6.85 (1.45)	14.1 (1.38)
AUC _∞ (ng・h/mL)	2710 (50)	1580 (52)

C_{max}, AUC_∞: 幾何平均 (CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均 (疑似標準偏差)

2) 反復投与

<成人>（日本人データ）²⁰⁾

健康成人 18 例に非絶食下においてグレカプレビル 300mg 又はピブレンタスビル 120mg を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与し, 引き続きグレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における反復経口投与 14 日目のグレカプレビル及びピブレンタスビルの薬物動態パラメータ

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

C_{max}, C₂₄ 及び AUC₂₄: 幾何平均 (CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均 (疑似 CV%)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)^{46), 47)}

①健康成人 23 例にグレカプレビル/ピブレンタスビル (300mg/120mg) を単回経口投与し、グレカプレビル及びピブレンタスビルの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。食事摂取によりグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量は増加した。

健康成人における空腹時投与に対する中脂肪及び高脂肪食後の薬物動態パラメータの比

	C _{max}	AUC _∞
グレカプレビル		
中脂肪食	3.16 (2.58, 3.87)	2.63 (2.18, 3.17)
高脂肪食	2.14 (1.75, 2.62)	1.83 (1.52, 2.21)
ピブレンタスビル		
中脂肪食	1.90 (1.49, 2.41)	1.40 (1.11, 1.78)
高脂肪食	2.05 (1.60, 2.62)	1.53 (1.20, 1.95)

幾何平均比 (90%信頼区間)

②グレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒投与時

健康成人 (15 例) にグレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒 (300mg/120mg) を単回経口投与し、グレカプレビル及びピブレンタスビルの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。食事摂取によりグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量は増加したが、食物中の脂肪含量の影響はごくわずかであった。

健康成人におけるグレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒空腹時投与に対する
中脂肪及び高脂肪食後の薬物動態パラメータの比

	C _{max}	AUC _∞
グレカプレビル		
中脂肪食	2.89 (2.36, 3.53)	2.67 (2.29, 3.10)
高脂肪食	2.12 (1.73, 2.59)	2.31 (1.98, 2.68)
ピブレンタスビル		
中脂肪食	1.83 (1.49, 2.26)	1.56 (1.28, 1.91)
高脂肪食	2.30 (1.87, 2.83)	2.14 (1.75, 2.61)

幾何平均比 (90%信頼区間)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 薬物相互作用 (外国人データ)

併用薬がグレカプレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例 数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
シクロスポリン 100 単回 ⁴⁸⁾	300/120 QD	12	1.37 (1.13, 1.66)	1.30 (0.95, 1.78)
シクロスポリン 400 単回 ⁴⁹⁾	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.36, 6.05)
リファンピシシン 600 (初回投与) ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	8.55 (7.01, 10.44)	6.52 (5.06, 8.41)
リファンピシシン 600 QD ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	1.05 (0.75, 1.46)	1.40 (0.95, 2.06)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例 数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
リファンピシン 600 QD (最終投与から 24 時間後) ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	0.12 (0.09, 0.15)	0.14 (0.11, 0.19)
カルバマゼピン 200 BID ⁵¹⁾	300/120 単回	10	0.34 (0.28, 0.40)	0.33 (0.27, 0.41)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ⁵²⁾	300/120 QD	12	6.53 (5.24, 8.14)	4.06 (3.15, 5.23)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ⁵³⁾	300/120 QD	8	4.97 (3.62, 6.84)	3.09 (2.26, 4.20)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ⁵⁴⁾	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)
ジゴキシシン 0.5 単回 ⁵⁵⁾	400/120 QD	12	1.05 (0.83, 1.31)	1.10 (0.80, 1.50)
ダビガトラン 150 単回 ⁵⁶⁾	300/120 QD	11	0.80 (0.69, 0.93)	0.82 (0.69, 0.97)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.80 (0.69, 0.92)	0.75 (0.61, 0.94)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	0.90 (0.81, 1.01)	0.86 (0.72, 1.03)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	0.82 (0.75, 0.89)	0.75 (0.65, 0.87)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.00 (0.90, 1.11)	0.93 (0.78, 1.11)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.86 (0.79, 0.93)	0.85 (0.78, 0.94)
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35μg・250μg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	9	0.95 (0.78, 1.15)	1.00 (0.85, 1.19)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	1.20 (1.06, 1.35)	1.31 (1.09, 1.57)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル 20μg・100μg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	12	0.84 (0.77, 0.92)	0.87 (0.77, 0.98)
プラバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	12	1.44 (1.25, 1.67)	1.59 (1.25, 2.03)
ロスバスタチン 5 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	1.21 (0.98, 1.49)	1.25 (0.93, 1.67)
アトルバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	0.97 (0.83, 1.14)	0.90 (0.70, 1.15)
シンバスタチン 5 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	1.09 (0.91, 1.31)	1.34 (0.97, 1.85)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.71 (0.58, 0.86)	0.78 (0.60, 1.00)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	0.49 (0.35, 0.68)	0.36 (0.21, 0.59)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.94, 1.08)	1.07 (0.94, 1.21)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.93 (0.84, 1.03)	0.94 (0.78, 1.12)
リルピビルン 25 QD	300/120 QD	11	0.90 (0.79, 1.02)	0.87 (0.74, 1.03)
エルビテグラビル・コビススタット ト・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	3.05 (2.55, 3.64)	2.50 (2.08, 3.00)
アバカビル・ドルテグラビル・ ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.75 (0.69, 0.83)	0.74 (0.64, 0.86)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	0.99 (0.80, 1.24)	0.98 (0.75, 1.29)

Lovastatin, norgestimate : 国内未発売
 QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与

併用薬がピブレンタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例 数	ピブレンタスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ⁴⁸⁾	300/120 QD	12	1.22 (1.10, 1.36)	1.11 (0.92, 1.33)
シクロスポリン 400 単回 ⁴⁹⁾	300/120 単回	11	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)
リファンピシム 600 (初回投与) ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	1.04 (0.89, 1.22)	0.91 (0.76, 1.10)
リファンピシム 600 QD ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	0.17 (0.14, 0.21)	0.21 (0.16, 0.27)
リファンピシム 600 QD (最終投与から 24 時間後) ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	0.13 (0.11, 0.15)	0.17 (0.14, 0.20)
カルバマゼピン 200 BID ⁵¹⁾	300/120 単回	10	0.49 (0.43, 0.55)	0.50 (0.42, 0.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ⁵²⁾	300/120 QD	12	1.64 (1.48, 1.82)	1.29 (1.15, 1.45)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ⁵³⁾	300/120 QD	8	1.16 (0.98, 1.36)	0.85 (0.75, 0.96)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ⁵⁴⁾	300/120 QD	9	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)
ジゴキシム 0.5 単回 ⁵⁵⁾	400/120 QD	12	1.08 (1.02, 1.14)	1.16 (1.07, 1.27)
ダビガトラン 150 単回 ⁵⁶⁾	300/120 QD	11	0.91 (0.83, 0.99)	0.86 (0.78, 0.96)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.98 (0.92, 1.03)	0.91 (0.83, 0.99)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.02 (0.94, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.97, 1.08)	0.99 (0.93, 1.05)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.95, 1.10)	1.15 (1.03, 1.29)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.92 (0.85, 1.00)	0.97 (0.87, 1.08)
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35µg・250µg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	9	0.92 (0.82, 1.02)	1.00 (0.92, 1.10)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	0.95 (0.88, 1.02)	1.00 (0.92, 1.09)
エチニルエストラジオール・レボ ノルゲストレル 20µg・100µg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	12	0.83 (0.77, 0.90)	0.85 (0.78, 0.93)
プラバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	12	1.23 (1.13, 1.35)	1.24 (1.13, 1.37)
ロスバスタチン 5 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	1.20 (1.12, 1.29)	1.23 (1.11, 1.37)
アトルバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.91, 1.21)
シンバスタチン 5 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.87, 1.13)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.97 (0.80, 1.18)	1.00 (0.83, 1.22)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	1.15 (0.94, 1.40)	0.85 (0.70, 1.03)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.93, 1.10)	0.98 (0.87, 1.11)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.99 (0.92, 1.07)	1.01 (0.94, 1.07)
リルピビルン 25 QD	300/120 QD	11	0.96 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)
エルビテグラビル・コビシス タット・エムトリシタピン・テノホ ビルアラフェナミド 150・150・200・ 10 QD	300/120 QD	11	1.57 (1.39, 1.76)	1.24 (1.11, 1.39)
アバカビル・ドルテグラビル・ ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.74 (0.66, 0.83)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	1.04 (0.89, 1.22)	0.99 (0.82, 1.20)

Lovastatin, norgestimate : 国内未発売
 QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	8.28 (6.06, 11.3)	22.0 (16.4, 29.6)
ダビガトラン 150 単回 ⁵⁶⁾	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)
ジゴキシシン 0.5 単回 ⁵⁵⁾	400/120 QD	12	1.48 (1.40, 1.57)	1.72 (1.45, 2.04)
プラバスタチン 10 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	12	2.30 (1.91, 2.76)	2.23 (1.87, 2.65)
ロスバスタチン 5 QD ⁵⁸⁾	400/120 QD	11	2.15 (1.88, 2.46)	5.62 (4.80, 6.59)
シンバスタチン 5 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) ^a 4.48 (3.11, 6.46) ^b	1.99 (1.60, 2.48) ^a 10.7 (7.88, 14.6) ^b
Lovastatin 10 QD ⁵⁹⁾	300/120 QD	12	1.70 (1.40, 2.06) ^c 4.10 (3.45, 4.87) ^d	1.17 (0.97, 1.42) ^c 5.73 (4.65, 7.07) ^d
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35μg・250μg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) ^e 1.63 (1.50, 1.76) ^f 1.44 (1.34, 1.54) ^g	1.31 (1.24, 1.38) ^e 1.54 (1.34, 1.76) ^f 1.24 (1.08, 1.41) ^g
ノルエチステロン 0.35 単回	300/120 QD	12	0.94 (0.84, 1.04)	0.83 (0.74, 0.95)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル 20μg・100μg QD ⁵⁷⁾	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) ^e 1.68 (1.57, 1.80) ^f	1.30 (1.18, 1.44) ^e 1.37 (1.23, 1.52) ^f
カフェイン/tolbutamide/オメプラ ゾール/ミダゾラム/デキストロ メトルファン臭化水素酸塩 100/500/20/1/30 単回	300/120 単回	12	1.35 (1.23, 1.48) ^h 1.10 (1.03, 1.18) ⁱ 1.03 (0.99, 1.07) ^j 0.79 (0.70, 0.90) ^k	1.02 (0.97, 1.70) ^h 0.93 (0.88, 0.98) ⁱ 0.92 (0.87, 0.97) ^j 0.57 (0.43, 0.75) ^k
		9	0.84 (0.75, 0.94) ^l	0.61 (0.46, 0.81) ^l
		12	1.27 (1.11, 1.45) ^m 1.34 (1.21, 1.48) ⁿ 0.75 (0.66, 0.85) ^o 1.32 (1.21, 1.40) ^p	1.03 (0.91, 1.17) ^m 1.11 (0.92, 1.32) ⁿ 0.70 (0.61, 0.81) ^o 1.10 (0.96, 1.25) ^p
		12	0.96 (0.88, 1.04)	0.98 (0.94, 1.02)
		10	1.02 (0.99, 1.05) ^q 1.05 (1.03, 1.07) ^r	0.98 (0.95, 1.02) ^q 1.04 (0.98, 1.10) ^r
		12	1.13 (1.05, 1.21)	1.18 (1.05, 1.32)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	1.31 (1.08, 1.58)	1.31 (1.05, 1.62)
カルバマゼピン 200 BID ⁵¹⁾	300/120 単回	12	1.21 (1.09, 1.34)	1.22 (1.07, 1.39)
リファンピシシン 600 QD ⁵⁰⁾	300/120 単回	12	1.56 (1.28, 1.89) ^s 1.14 (1.04, 1.25) ^t	2.51 (2.00, 3.15) ^s 2.18 (1.88, 2.53) ^t
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	12	1.31 (1.16, 1.49)	1.36 (1.17, 1.58)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.98, 1.06) ^u 1.05 (1.01, 1.09) ^v	0.96 (0.91, 1.02) ^u 0.98 (0.93, 1.03) ^v
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.17 (1.08, 1.27) ^w 1.07 (0.90, 1.28) ^x 1.30 (1.19, 1.42) ^y	1.08 (0.97, 1.19) ^w 0.88 (0.74, 1.06) ^x 1.25 (1.17, 1.34) ^y
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	1.01 (0.95, 1.09)	0.94 (0.82, 1.08)
メサドン 20-120 QD	300/120 QD	11	1.45 (1.24, 1.70)	1.50 (1.25, 1.82)
ブプレノルフィン/ナロキソン 6/24 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.15, 1.87)	1.34 (0.89, 1.98)
シクロスポリン 400 単回 ⁴⁹⁾	300/120 単回	12	1.84 (1.72, 1.98)	2.05 (1.73, 2.43)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) ^z 1.87 (1.74, 2.02) ^{al}	1.30 (1.21, 1.40) ^z 2.03 (1.78, 2.32) ^{al}

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ⁵⁴⁾	300/120 QD	9	1.24 (1.14, 1.34) ^{b1} 1.23 (1.10, 1.38) ^{a1}	1.11 (1.01, 1.23) ^{b1} 1.17 (0.95, 1.45) ^{a1}
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ⁵²⁾	300/120 QD	11	1.11 (1.03, 1.19) ^{c1} 1.30 (1.21, 1.40) ^{a1}	1.00 (0.90, 1.10) ^{c1} 1.21 (1.05, 1.38) ^{a1}
エファビレンツ・エムトリシタビ ン・テノホビルジソプロキシル フマル酸 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.03 (0.99, 1.06) ^{d1} 1.07 (1.02, 1.12) ^{d2} 1.29 (1.23, 1.35) ^{d3}	1.06 (0.97, 1.14) ^{d1} 1.04 (0.95, 1.14) ^{d2} 1.22 (1.08, 1.38) ^{d3}
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 150・150・200・10 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.37, 1.57) ^{e1} 1.42 (1.32, 1.52) ^{e2} 1.12 (1.09, 1.16) ^{e3} 1.06 (0.99, 1.13) ^{d3}	1.36 (1.24, 1.49) ^{e1} 1.29 (1.22, 1.38) ^{e2} 1.07 (1.00, 1.14) ^{e3} 1.04 (0.99, 1.09) ^{d3}
アバカビル・ドルテグラビル・ ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	1.05 (0.99, 1.10) ^{f1} 1.13 (1.05, 1.21) ^{f2} 1.03 (0.97, 1.09) ^{f3}	0.96 (0.89, 1.05) ^{f1} 1.10 (1.01, 1.19) ^{f2} 0.99 (0.90, 1.10) ^{f3}
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	2.25 (1.86, 2.72) ^{g1} 1.21 (1.13, 1.29) ^{g2}	1.66 (1.23, 2.22) ^{g1} 0.85 (0.76, 0.96) ^{g2}

すべて成人における試験である。

Lovastatin, norgestimate, tolbutamide : 国内未発売

a : シンバスタチン, b : シンバスタチンヒドロキシ酸, c : lovastatin, d : lovastatin acid, e : エチニルエストラジオール, f : ノルゲ
ストレル, g : norelgestromin, h : カフェイン, i : パラキサンチン, j : tolbutamide, k : オメプラゾール, l : 5-ヒドロキシ-オメプラ
ゾール, m : ミダゾラム, n : 1-ヒドロキシミダゾラム, o : デキストロメトルフアン, p : デキストロルフアン, q : カルバマゼピ
ン, r : カルバマゼピン-10,11-エポキシド, s : ロサルタン, t : ロサルタンカルボキシ酸, u : R-メサドン, v : S-メサドン, w : プ
ブレノルフィン, x : ナロキソン, y : ノルブプレノルフィン, z : ダルナビル, a1 : リトナビル, b1 : ロピナビル, c1 : アタザナ
ビル, d1 : エファビレンツ, d2 : エムトリシタビン, d3 : テノホビル, e1 : エルビテグラビル, e2 : コビススタット, e3 : エムトリ
シタビン, f1 : アバカビル, f2 : ドルテグラビル, f3 : ラミブジン, g1 : ソホスブビル, g2 : GS-331007

QD : 1日1回投与, BID : 1日2回投与

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

グレカプレビル

健康成人6例にグレカプレビル400mgを単回経口投与したときのグレカプレビルの見かけの経口クリアランスは89.8
±36.4L/h*であった。

ピブレンタスビル

健康成人6例にピブレンタスビル120mgを単回経口投与したときのピブレンタスビルの見かけの経口クリアランスは
232±81.1L/h*であった。

* 平均値±標準偏差 (幾何平均値)

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(5) 分布容積

グレカプレビル

健康成人 6 例にグレカプレビル 400mg を単回経口投与したときのグレカプレビルの見かけの分布容積は $953 \pm 404L^*$ であった。

ピブレンタスビル

健康成人 6 例にピブレンタスビル 120mg を単回経口投与したときのピブレンタスビルの見かけの分布容積は $4800 \pm 1620L^*$ であった。

* 平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(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 (日本人データ)

<成人>

第 III 相試験 2 試験 (M15-594 及び M15-828 試験) のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

血漿中グレカプレビル濃度-時間データ：

一次吸収及び消失並びに重要な薬物動態パラメータ (CL/F 及び Vc/F) における被験者間変動を含む 1 コンパートメントモデル

血漿中ピブレンタスビル濃度-時間データ：

一次吸収、消失並びに重要な薬物動態パラメータ (CL/F 及び Vc/F) における被験者間変動を含む 2 コンパートメントモデル

<小児>

M16-123 試験のパート 1 及び 2 のデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。このモデルには体重に基づくアロメトリックスケーリングを組み入れるとともに、マヴィレット配合錠とグレカプレビル+ピブレンタスビル小児用製剤との差異を説明するために相対的バイオアベイラビリティ (M17-142 試験から得られたデータ) を組み入れた。グレカプレビル及びピブレンタスビルの定常状態 AUC_{24} のモデルによる推定値とノンコンパートメント解析に基づく計算値を比較した。

(2) パラメータ変動要因 (日本人データ)^{60), 61), 62)}

<成人>

グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 (300mg/120mg 1 日 1 回) を投与した日本人 C 型慢性肝炎成人患者 (8 週間投与) 又は C 型代償性肝硬変患者 (12 週間投与) 計 332 例について、母集団薬物動態解析で推定された慢性肝炎患者のグレカプレビルの定常状態曝露量 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ はそれぞれ 1170ng/mL 及び 11600ng · h/mL であり、ピブレンタスビルではそれぞれ 165ng/mL 及び 2560ng · h/mL であった。慢性肝炎患者との比較では代償性肝硬変患者のグレカプレビルの $AUC_{24,ss}$ は 160% 高かったが、ピブレンタスビルの $AUC_{24,ss}$ は 21% 以下の差であった。

<小児>

グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 (300mg/120mg 1 日 1 回) を 8 週間又は 16 週間投与した 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者 47 例 (4 例の日本人患者を含む) を対象とした母集団薬物動態解析により推定したところ、4 例の非肝硬変日本人患者におけるグレカプレビルの定常状態曝露量 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ はそれぞれ 1120ng/mL 及び 7750ng · h/mL であり、ピブレンタスビルではそれぞれ 161ng/mL 及び 1910ng · h/mL であった。

3 歳以上 12 歳未満の C 型慢性肝炎患者 61 例 (9 例の日本人患者を含む) を対象として、グレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒を 1 日 1 回 8 週間、12 週間又は 16 週間投与した。母集団薬物動態解析により推定した非肝硬変日

本人患者におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの定常状態曝露量 $AUC_{24,ss}$ は、コホート 4 (150mg/60mg 投与群) で $13800\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $2790\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、コホート 3 (200mg/80mg 投与群) で $8360\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $1800\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、コホート 2 (250mg/100mg 投与群) で $5880\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $1860\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

M16-123 試験のパート 1 及び 2 のデータを用い、体重に基づくアロメトリックスケーリング、マヴィレット配合錠と小児用製剤との差異を説明するために相対的バイオアベイラビリティ (M17-142 試験から得られたデータ) を組み入れた母集団 PK 解析を実施した。HCV 感染小児及び青年期被験者で推定されたグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量の範囲は、すべて HCV 感染非肝硬変成人被験者におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量の範囲内であった。

4. 吸収

(1) 吸収 (外国人データ)⁴⁶⁾

グレカプレビル

健康成人 23 例にグレカプレビル/ピブレンタスビル (300mg/120mg) を空腹時単回経口投与したところ、血漿中グレカプレビルは約 3.0 時間後に t_{max} に到達した (「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)。

ピブレンタスビル

健康成人 23 例にグレカプレビル/ピブレンタスビル (300mg/120mg) を空腹時単回経口投与したところ、血漿中ピブレンタスビルは約 4.0 時間後に t_{max} に到達した (「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)。

(2) バイオアベイラビリティ⁴⁷⁾

非日本人健康成人被験者を対象として、被験者にグレカプレビル・ピブレンタスビル小児用製剤 (300mg+120mg 粒) を 2 回、同成人用製剤 (300mg/120mg 錠剤) を 2 回投与し、各投与の間に 4 日間以上の休薬期間を設け、成人用製剤 (対照製剤) に対する小児用製剤 (試験製剤) の絶食下及び非絶食下における相対的バイオアベイラビリティを算出した。絶食下で小児用製剤を投与したとき、成人用製剤と比較してグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量 (AUC) はわずかに低く、それぞれ 39%及び 14%減少した。非絶食下で小児用製剤を投与したとき、成人用製剤と比較して、グレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量 (AUC) は同程度 (22%以下の差) であった。

レジメン 試験群 vs 対照群	薬物動態 パラメータ (単位)	中心値		相対的 バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	点推定値	90%信頼区間
グレカプレビル					
A 対 C (小児用製剤 vs 成人用製剤, 絶食下)	C_{max} (ng/mL)	236	399	0.591	(0.447, 0.782)
	AUC_t (ng·h/mL)	1110	1830	0.606	(0.478, 0.768)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	1110	1830	0.607	(0.479, 0.769)
B 対 D (小児用製剤 vs 成人用製剤, 非絶食下)	C_{max} (ng/mL)	631	949	0.664	(0.524, 0.842)
	AUC_t (ng·h/mL)	2720	3420	0.794	(0.664, 0.949)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	2730	3430	0.795	(0.665, 0.950)
ピブレンタスビル					
A 対 C (小児用製剤 vs 成人用製剤, 絶食下)	C_{max} (ng/mL)	102	124	0.822	(0.659, 1.025)
	AUC_t (ng·h/mL)	869	1010	0.859	(0.690, 1.070)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	924	1070	0.862	(0.695, 1.070)
B 対 D (小児用製剤 vs 成人用製剤, 非絶食下)	C_{max} (ng/mL)	211	186	1.137	(0.908, 1.424)
	AUC_t (ng·h/mL)	1480	1210	1.223	(0.977, 1.531)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	1570	1290	1.219	(0.978, 1.520)

レジメン A=GLE/PIB 小児用製剤絶食下单回投与 (300mg/120mg 粒) (試験群 1)

レジメン B=GLE/PIB 小児用製剤非絶食下单回投与 (300mg/120mg 粒) (試験群 2)

レジメン C=GLE/PIB 成人用製剤絶食下单回投与 (300mg/120mg, 3×100mg/40mg 錠) (対照群 1)

レジメン D=GLE/PIB 成人用製剤非絶食下单回投与 (300mg/120mg, 3×100mg/40mg 錠) (対照群 2)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

グレカプレビル

Long-Evans ラットに [¹⁴C] グレカプレビルを 5mg/kg 経口投与したところ、投与後 0.5 時間後に脳組織に非常に少量の薬物に由来する放射能が測定可能であった。

ピブレンタスビル

Long-Evans ラットに [¹⁴C] ピブレンタスビルを 5mg/kg 単回経口投与したところ、すべての採取時点において、脳における放射能濃度は定量限界 (48.5ng-eq/g) 未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

グレカプレビル

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] グレカプレビルを 5mg/kg 経口投与した後、放射能は胎児組織に分布し、胎児肝及び血液に最も高い濃度が観測された。胎児脳、腎臓及び残りの胎児組織にはごくわずかな量の放射能が検出された。ほとんどの母体組織の放射能は、投与後 0.5 時間に C_{max} に到達したが、肝臓のみが例外的に投与後 4 時間に C_{max} に到達した。 [¹⁴C] グレカプレビル単回強制経口投与後の [¹⁴C] グレカプレビルに由来する放射能の母体肝、胎盤、血漿、子宮及び羊水からの消失は 72 時間までに完了しなかった。血液、腎臓及び卵巣には、投与後 24 時間から最終採取時点の投与後 72 時間まで放射能が認められなかった。投与後 72 時間を通して羊水及び胎盤に放射能が存在し、胎児血液及び肝にも存在したことより、 [¹⁴C] グレカプレビルに由来する放射能が胎盤を通過することが示された。

ピブレンタスビル

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] ピブレンタスビルを 5mg/kg 経口投与した後、放射能は胎児組織にごくわずかに分布した。投与後 1 及び 2 時間において、放射能は胎児血液で測定可能であったが、投与後 4、8 及び 12 時間においては胎児肝でのみ測定可能であった。胎児組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までに完了した。評価した他の胎児組織にはいずれも試験を通して放射能は認められなかった。ほとんどの母体組織において、大部分が投与 4 時間後に最高放射能濃度に到達した。 [¹⁴C] ピブレンタスビルに由来する放射能の母体血液、腎臓、肝臓、卵巣及び血漿からの消失は投与後 72 時間までに完了した。羊水にも、本試験の途中までの採取時点を通して放射能が認められず、最終採取時点である投与後 72 時間でのみ認められた。胎盤及び子宮には、投与後 72 時間を通して測定可能なレベルの放射能が認められた。組織内分布のデータより、 [¹⁴C] ピブレンタスビル由来の放射能は胎盤をごくわずかしか通過せず、胎児組織への分布もごくわずかであることが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

グレカプレビル

授乳中 Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] グレカプレビルを 5mg/kg 経口投与したところ、乳汁中の [¹⁴C] グレカプレビル由来の放射能は投与後 1 時間に平均 C_{max} 値 24.3ng-eq/g に到達した。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し、半減期は 7.6 時間であった。乳汁中濃度は投与後 4 時間まで測定可能であり、平均濃度は 18.6ng-eq/g であった。乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間までに定量限界未満まで減少した。乳汁中の [¹⁴C] グレカプレビル由来の放射能 (AUC_{0-t}) は血漿中の 1/13 であった。乳汁中に排泄された放射能の大部分は未変化の親薬物 (乳汁中放射能の 96.5%) であり、次いでマイナーな未知成分 (3.5%) が認められた。

ピブレンタスビル

授乳中 Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] ピブレンタスビルを 5mg/kg 経口投与したところ、乳汁中の [¹⁴C] ピブレンタスビル由来の放射能は投与後 4 時間に平均 C_{max} 値 72.2ng-eq/g に到達した。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し、半減期は 7.3 時間であった。乳汁中濃度は投与後 12 時間まで測定可能であり、平均濃度は 33.8ng-eq/g であった。乳汁中放射能濃度は、投与後 24 時間までに定量限界未満まで減少した。乳汁中の [¹⁴C] ピブレンタスビル由来の放射能 (AUC₀₋₂₄) は血漿中の 1.5 倍であった。未変化の親薬物が乳汁中に排泄された放射能のすべてを占めており (乳汁中放射能の 100%)、代謝物は検出されなかった。

(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

該当資料なし

<参考>

グレカプレビル

Long-Evans ラットに [¹⁴C] グレカプレビルを 5mg/kg 経口投与したところ、投与後 0.5 時間における放射能の組織内分布は広範であった。ほとんどの組織において投与後 0.5~2 時間に最高放射能濃度に到達した。投与後 0.5 から 96 時間において、すべての組織の中で肝臓中に最も高い放射能濃度が認められた。本試験のすべての採取時点において、動脈壁及び眼の水晶体中放射能濃度は定量限界 (56.6ng-eq/g) 未満であった。 [¹⁴C] グレカプレビルに由来する放射能はメラニン含有組織に対する親和性がないことが示された。いずれの組織からの放射能の消失も実質的に投与後 24 時間までに完了したが、肝臓、大腸及び小腸のみに測定可能な濃度の放射能が認められた。投与後 168 及び 192 時間において、いかなる組織、血液又は尿にも放射能は検出されなかった。

ピブレンタスビル

Long-Evans ラットに [¹⁴C] ピブレンタスビルを 5mg/kg 単回経口投与したところ、薬物由来の放射能は緩慢に吸収され、組織内に分布し、投与後おおむね 4~8 時間に最高濃度に到達した。いずれの組織からの放射能の消失も投与後 48 時間までに実質的に完了したが、大腸のみに測定可能なレベルの放射能が認められた。投与後 96 から 192 時間において、いかなる組織、血液、胆汁又は尿中にも放射能は検出されなかった。本試験のすべての採取時点において、眼の水晶体における放射能濃度は定量限界 (48.5ng-eq/g) 未満であった。 [¹⁴C] ピブレンタスビルに由来する放射能はメラニン含有組織に対する親和性がないことが示された。いずれの組織、血液及び胆汁からの [¹⁴C] ピブレンタスビルに由来する放射能の消失も、大腸壁に低濃度の放射能が観測されたことを除き、実質的に単回経口投与後 48 時間までに完了した。

(6) 血漿蛋白結合率 (外国人データ)

グレカプレビル

グレカプレビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.1~30µmol/L の濃度範囲で 97.5%であった (*in vitro*)^{56), 57)}。グレカプレビルのヒトにおける血液/血漿中濃度比は 0.57 であった (*in vitro*)。

ピブレンタスビル

ピブレンタスビルのヒト血漿蛋白結合率は 1~30µmol/L の濃度範囲で >99.9%であった (*in vitro*)^{57), 58)}。ピブレンタスビルのヒトにおける血液/血漿中濃度比は 0.62 であった (*in vitro*)。

6. 代謝

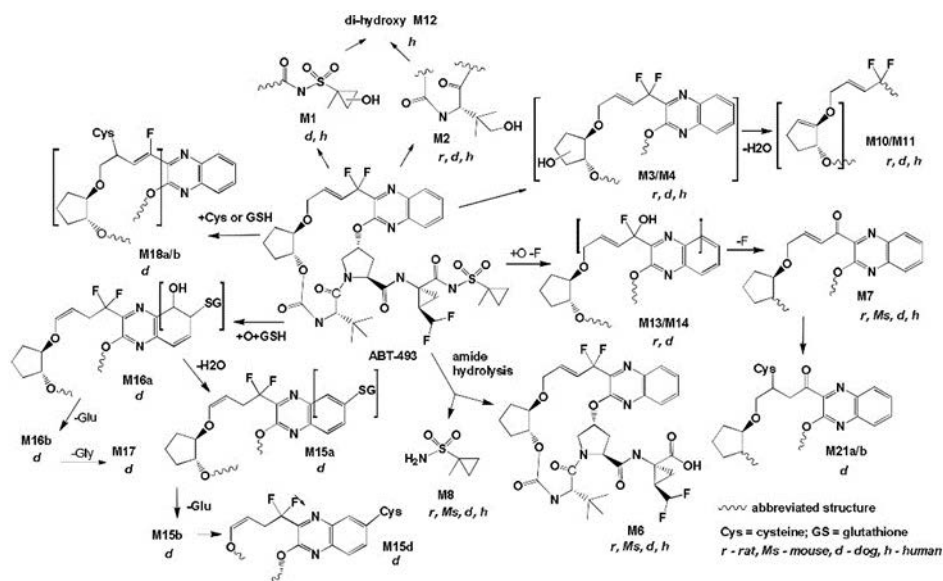
(1) 代謝部位及び代謝経路

グレカプレビル

代謝物の同定により、グレカプレビルの *in vitro* 代謝は、*tert*-ブチル基の酸化 (M2)、シクロペンチル基、ジフルオロブテニル基又はキノキサリン基の酸化 (M4 及び M5 並びに未同定) に限定され、大環状構造中のジフルオロメチンのケトンへの変換 (M7) も観察された。マウス、ラット及びヒトにおけるグレカプレビルの *in vivo* 生体内変換は、ミクロソーム及び肝細胞で認められたものと類似していたが、アシルメチルシクロプロパン-スルホンアミドにおけるアミドの加水分解 (M6 及び M8) 並びにシクロペンチル基の脱水素 (M10 及び M11) も含まれた。*in vivo* のイヌにおいてのみ、キノキサリン基又はジフルオロブテニル部分のグルタチオン抱合体及びシステイン抱合体も低濃度観測された。

健康成人 6 例に [¹⁴C] グレカプレビル 400mg を単回経口投与したところ、未変化の親薬物は血漿中の薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であり、血漿中総放射能の 100% を占めた (外国人データ)。HPLC-MS 分析により、4 種類の代謝物である M2, M4, M5 及び M13 がこん跡濃度検出された。ヒト糞中では、投与量の 22.6% が未変化の親薬物として回収された。M6 は主要放射化学的成分 (投与量の 41.7%) であり、腸内で親薬物のアミド加水分解により生成した。酸化的代謝物及びそれらのスルホンアミド加水分解生成物は糞中にも観測された。それらは M2, M4, M5, M22, M23 及び M24 であり、各々投与量の 1.5%, 0.3%, 1.8%, 8.3%, 12.3% 及び 2.0% を占めた。

マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中に認められた代謝物に基づくグレカプレビルの推定生体内変換経路

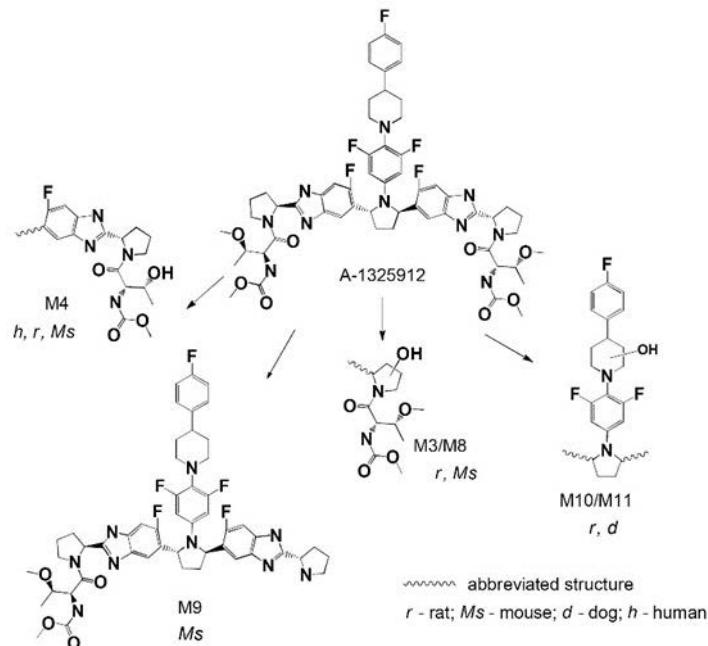


ピブレンタスビル

in vivo でのマウス、ラット、イヌ及びヒトにおける代謝物の同定により、ピブレンタスビルは種を通してごくわずかにしか代謝されないことが示された。ヒト及びマウスにおいて O-脱メチル化による M4 の生成がわずかに観測された。前臨床動物種においてピロリジン環及び 4-フルオロフェニルピペリジンの酸化も観測された。

健康成人 6 例に [¹⁴C] ピブレンタスビル 120mg を単回経口投与したところ、未変化の [¹⁴C] ピブレンタスビルが血漿中及び糞中の唯一の薬物に関連する放射化学的成分であった (外国人データ)。ヒト血漿を HPLC-MS 分析したところ、M4 (O-脱メチル体) が唯一の代謝物としてこん跡量 (0.2%) 観測された。非臨床動物種に経口投与したところ、親薬物が血漿中及び糞中の主成分であった。ラット胆汁試料において 2 種類の微量代謝物である M3 及び M4 が HPLC-MS によってのみ検出され、これらはピロリジン環の酸化及び O-脱メチル化生成物であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるピブレンタスビルの推定生体内変換経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

グレカプレビル：チトクローム P450（CYP）3A（副次的消失経路）^{59), 63)}

ピブレンタスビル：なし^{63), 64)}

(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

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄^{63), 64), 65)}

グレカプレビル及びピブレンタスビルの主たる排泄経路はいずれも胆汁-糞であった。健康成人 6 例に [¹⁴C] グレカプレビル 400mg 単回経口投与後、投与放射能の 92.1%が投与後 168 時間までに糞中から回収され、尿中からはわずかな量 (0.661%) が回収された。未変化体は血漿中放射能の唯一の成分であった。健康成人 6 例に [¹⁴C] ピブレンタスビル 120mg 単回経口投与後、投与放射能の 96.6%が投与後 144 時間までに糞中から回収され、尿中には測定可能な放射能は検出されなかった。未変化体は血漿中放射能の唯一の成分であった（外国人データ）。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報

グレカプレビルは P-gp, BCRP 及び OATP1B1/1B3 の阻害剤である。ピブレンタスビルは P-gp, BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤である。P-gp, BCRP, OATP1B1 又は OATP1B3 の基質である薬剤と本剤の併用により、これらの基質薬剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。グレカプレビル及びピブレンタスビルとの併用により、CYP3A, CYP1A2 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 を弱く阻害したが、本剤は CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 又は UGT1A4 基質薬剤に対して臨床意義のある相互作用を起こさなかった。

グレカプレビルは P-gp, BCRP 及び OATP1B1/1B3 の基質である。ピブレンタスビルは P-gp の基質である。P-gp, BCRP 又は OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤と本剤との併用により、グレカプレビル及び/又はピブレンタスビルの血漿中濃度が増加するおそれがある。

本剤を P-gp 誘導剤と併用すると、グレカプレビル及びピブレンタスビルの血漿中濃度が減少するおそれがある。

9. 透析等による除去率（外国人データ）⁶⁶⁾

透析を必要とする末期腎不全患者 8 例を対象とした、血液透析の影響を評価した臨床試験において、第 1 期 1 日目にグレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を単回経口投与し、投与 3 時間後に血液透析を開始した。最低 7 日間の休薬期間をおき、第 2 期 1 日目（次回の血液透析予定日の前日）にさらにグレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を単回経口投与した。

透析が必要な末期腎不全患者に対し、血液透析前又は非透析日に投与したときのグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量（ C_{max} 及び AUC_t ）は同程度であった（18%以下の差）。

薬物動態の結果

	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比 ^a	
		第 1 期 1 日目（試験）	第 2 期 1 日目（対照）	点推定値	90%信頼区間
グレカプレビル	C_{max}	671	723	0.928	(0.576, 1.496)
	AUC_t	3010	2840	1.060	(0.709, 1.585)
ピブレンタスビル	C_{max}	128	156	0.817	(0.633, 1.054)
	AUC_t	1020	1120	0.909	(0.726, 1.139)

C_{max} =ng/mL； AUC_t =ng・h/mL 第 1 期=透析日；第 2 期=非透析日

a：第 1 期/1 日目：第 2 期/1 日目

また、第 1 期 1 日目の血液透析開始及び完了直前に、蛋白結合の検討のため血液試料を採取した。グレカプレビル及びピブレンタスビルの蛋白結合は血液透析により有意な影響を受けなかった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者（外国人データ）⁶⁷⁾

HCV 非感染の肝機能正常被験者と比較し、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）においてグレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg 単回経口投与後のグレカプレビルの AUC は 1.33 倍になり、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）で 2 倍になり、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では 11 倍となった。軽度肝機能障害患者においてピブレンタスビルの AUC の増加は 0.80 倍未満であり、中等度肝機能障害患者で 1.26 倍であり、重度肝機能障害患者では 2.14 倍であった。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

肝機能障害の程度	例数*	パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
軽度 (Child-Pugh分類A)	6	C _{max}	1.01 (0.38, 2.70)	0.84 (0.58, 1.21)
		AUC _∞	1.33 (0.49, 3.58)	0.80 (0.48, 1.36)
中等度 (Child-Pugh分類B)	6	C _{max}	1.38 (0.53, 3.59)	1.26 (0.85, 1.86)
		AUC _∞	2.00 (0.76, 5.25)	1.26 (0.73, 2.16)
重度 (Child-Pugh分類C)	6	C _{max}	4.78 (1.75, 13.0)	0.59 (0.41, 0.85)
		AUC _∞	11.1 (4.03, 30.8)	2.14 (1.28, 3.58)

幾何平均比 (90%信頼区間)

*: 肝機能正常被験者: 6例

(2) 腎機能障害患者 (外国人データ)^{66), 68)}

HCV 非感染の腎機能正常被験者と比較し、軽度 (eGFR: 60~89mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR: 30~59mL/min/1.73m²)、重度 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m²) 又は透析を要する末期腎不全 (eGFR: <15mL/min/1.73m²) 患者において、グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg 単回経口投与後のグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量は 56%以下の増加率を示した。末期腎不全におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量に及ぼす透析の影響は 18%以下の差であった。

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

腎機能障害の程度	例数*	パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
軽度 (eGFR: 60~89)	8	C _{max}	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)
		AUC _∞	1.13 (1.01, 1.26)	1.11 (1.02, 1.20)
中等度 (eGFR: 30~59)	8	C _{max}	1.05 (0.77, 1.42)	1.14 (0.95, 1.37)
		AUC _∞	1.30 (1.02, 1.66)	1.25 (1.05, 1.50)
重度 (eGFR: 15~29)	8	C _{max}	1.07 (0.70, 1.64)	1.20 (0.93, 1.55)
		AUC _∞	1.45 (1.03, 2.04)	1.37 (1.07, 1.77)
末期 (非透析時) (eGFR: <15)	6	C _{max}	1.08 (0.65, 1.80)	1.25 (0.92, 1.69)
		AUC _∞	1.56 (1.03, 2.35)	1.46 (1.08, 1.97)

幾何平均比 (90%信頼区間), eGFR (mL/min/1.73m²)

*: 腎機能正常被験者: 8例

(3) 小児 (12歳以上18歳未満)

12歳以上18歳未満の日本人及び外国人C型慢性肝炎患者14例(4例の日本人患者を含む)を対象として、グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg を1日1回2週間反復経口投与したときの血漿中グレカプレビル/ピブレンタスビル濃度は以下の通りであった。

12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎患者における2週間反復経口投与時の
グレカプレビル及びピブレンタスビルの薬物動態パラメータ (日本人及び外国人データ)

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
日本人 ^a (n=4)		
C _{max} (ng/mL)	1170 (54)	176 (42)
t _{max} (h)	4.0 (2.0-4.0)	4.0 (4.0-4.0)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	4780 (59)	1390 (45)
C _{trough} (ng/mL)	5.0 (42)	17.6 (46)

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
外国人 ^a (n=10) ^b		
C _{max} (ng/mL)	994 (73)	174 (22)
t _{max} (h)	4.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-6.0)
AUC _{tau} (ng・h/mL)	4790 (73)	1380 (24)
C _{trough} (ng/mL)	3.4 (71)	14.0 (44)

幾何平均 (CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), C_{trough}: 投与前のトラフ血漿濃度

a: 成人に対する各国の既承認用法・用量に応じて日本人は食後, 外国人は食事と共に投与する事とした

b: 投与開始後2週時点のIPK用検体におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの濃度のみに低値を示した3例を解析対象外とした

(4) 小児 (3歳以上12歳未満)⁷⁶⁾

3歳以上12歳未満のC型慢性肝炎患者80例(9例の日本人患者を含む)を対象として, HCV感染小児被験者を9歳以上12歳未満(コホート2), 6歳以上9歳未満(コホート3)及び3歳以上6歳未満(コホート4)の年齢群に分け, グレカプレビル・ピブレンタスビル配合顆粒^{*}を1日1回8週間, 12週間又は16週間投与した。

各コホートにおける最終調整用量比であるグレカプレビル 50mg 及びピブレンタスビル 20mg で投与した時の薬物動態を下表に示す。

^{*}顆粒包装は非IPKパートに組み入れられた被験者が使用した

3歳以上12歳未満のC型慢性肝炎患者における2週間反復経口投与時の グレカプレビル及びピブレンタスビルの薬物動態パラメータ (日本人及び外国人データ)

パラメータ	グレカプレビル	ピブレンタスビル
コホート2 (n=13) グレカプレビル 250mg+ピブレンタスビル 100mg		
C _{max} (ng/mL)	1370 (2960, 177)	225 (266, 55)
t _{max} ^a (h)	4.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	7870 (21800, 215)	2200 (2930, 78)
C _{trough} (ng/mL)	12.4 (220, 329)	36.5 (69.7, 141)
CL/F (L/h)	31.8 (55.7, 104)	45.4 (62.8, 88)
コホート3 (n=13) ^b グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 80mg		
C _{max} (ng/mL)	1600 (2960, 155)	197 (217, 42)
t _{max} ^a (h)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0, 6.0)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	6860 (12700, 162)	1640 (1870, 47)
C _{trough} (ng/mL)	7.44 (41.7, 264)	19.4 (27, 88)
CL/F (L/h)	29.1 (45.8, 112)	48.7 (58.3, 74)
コホート4 (n=12) グレカプレビル 150mg+ピブレンタスビル 60mg		
C _{max} (ng/mL)	1530 (3450, 120)	233 (255, 42)
t _{max} ^a (h)	4.0 (1.7-6.0)	4.0 (2.0-6.0)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	7520 (14400, 112)	1790 (2020, 49)
C _{trough} (ng/mL)	6.58 (24.1, 190)	17.9 (25.5, 87)
CL/F (L/h)	19.9 (38.8, 111)	33.6 (38.6, 58)

a: 中央値 (範囲)

b: コホート4の1人の被験者は, グレカプレビル 200mg ピブレンタスビル 80mg (体重>20kg)を投与され, 実際に投与された用量に基づいてコホート3として要約した

注意: 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

11. その他

該当資料なし

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

- 1.1 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)

- 1.1 本剤は新規の経口抗ウイルス薬である。安全に使用できるよう、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診断された患者に対してのみ投与すること。

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 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者 [9.3.1, 16.6.1 参照]
2.3 アタザナビル硫酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、リファンピシンを投与中の患者 [10.1, 16.7.2 参照]

(解説)

- 2.1 本剤含有の成分（下表）に過敏症の既往歴がある患者には使用しないこと。

本剤含有成分

販売名	マヴィレット配合錠	マヴィレット配合顆粒小児用
有効成分	グレカプレビル水和物, ピブレンタスビル	
添加剤	コポリリドドン, コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリコール, 軽質無水ケイ酸, プロピレングリコール脂肪酸エステル, クロスカルメロースナトリウム, フマル酸ステアリルナトリウム, ヒプロメロース, 乳糖水和物, 酸化チタン, マクロゴール 4000, 三二酸化鉄	コポリリドドン, コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリコール, 軽質無水ケイ酸, プロピレングリコール脂肪酸エステル, クロスカルメロースナトリウム, フマル酸ステアリルナトリウム, ヒプロメロース, 乳糖水和物, 酸化チタン, マクロゴール 4000, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄

- 2.2 肝機能障害患者を対象とした薬物動態臨床試験による検討で、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者において本剤の大幅な血中濃度上昇が認められたため禁忌とした。

- 2.3 アタザナビル, アトルバスタチン, リファンピシンとの併用はしないこと。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 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]
- 8.2 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1参照]
- 8.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INRや血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

- 8.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又はその既往感染者において、直接作用型抗ウイルス薬の投与により、C型肝炎ウイルスが低下する一方、B型肝炎ウイルスが再活性化し重篤（致死例を含む）な肝機能障害に至ったとの報告がある（医薬品・医療機器等安全性情報 No.334 平成28年6月）。本剤投与前にはB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者への投与中はウイルスマーカーのモニタリングを実施の上、B型肝炎ウイルスの再活性化に注意すること。
- 8.2 自発報告において肝機能障害関連事象が集積していることから設定した。定期的な肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、肝機能障害の発現に十分注意すること。
- 8.3 肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤（ワルファリン、タクロリムス等）や糖尿病治療薬に及ぼす影響に関し厚生労働省にて検討された結果、本剤を含むC型肝炎直接型抗ウイルス薬の注意事項として、添付文書の重要な基本的注意において当該事象に関する注意喚起を行うべきであるとの結論が示されたため設定した。上記は、特定の薬物相互作用や薬物の作用機序によって引き起こされる副作用ではなく、DAAが体内からウイルスを排除することにより、患者の肝機能改善に伴って、糖代謝が改善することや他の薬剤のクリアランスが変化することに関連すると考えられる。よって、DAA投与期間中のみでなく治療後においても患者の状態を十分に観察すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与後、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。[8.1参照]

(解説)

- 9.1 HBV感染患者又は既往感染者においてHCV直接作用型抗ウイルス薬投与後にB型肝炎の再燃が報告されていることから類薬を参考に設定した。

(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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の曝露量が増加するおそれがある。[2.2, 16.6.1 参照]

(解説)

肝機能障害患者を対象とした薬物動態臨床試験による検討で、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者において本剤の大幅な血中濃度上昇が認められたため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊娠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^{69), 70)}。

(解説)

動物実験において、本剤の胚・胎児発生に対する影響は認められていないが、ヒト妊婦における使用経験が限られているため、妊婦への投与はリスクベネフィットを十分勘案の上、必要と判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。動物実験 (ラット) で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている^{71), 72)}。

(解説)

ヒト乳汁への移行についてはわかっていないが、動物実験 (ラット) において本剤成分が乳汁に移行することがわかっているため設定した。

(7) 小児等

<マヴィレット配合錠>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内外において12歳未満の小児等への臨床試験を実施していないため設定した。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

3歳未満の幼児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では3歳以上の小児が対象であり、3歳未満の幼児における使用経験がないため、設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

グレカプレビルはP糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3の基質であり、阻害剤である。ピブレンタスビルはP-gpの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1の阻害剤である。[16.7.1, 16.7.2 参照]

(解説)

本剤は下表のとおりトランスポーター (OATP, P-gp, BCRP) を介した相互作用に関与することがわかっている。併用薬剤との相互作用については可能なすべての組み合わせについて検討されていない。患者が使用している全ての薬剤情報を確認の上、相互作用の項に記載されている薬剤以外においても、相互作用の影響が想定される薬剤との併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。なお、CYPに関連した相互作用は認められていない。

本剤有効成分の基質及び阻害作用

		グレカプレビル	ピブレンタスビル
取り込みトランスポーター			
OATP1B1	基質	○	—
	阻害作用	○	○
OATP1B3	基質	○	—
	阻害作用	○	—
排出トランスポーター			
P-gp	基質	○	○
	阻害作用	○	○
BCRP	基質	○	—
	阻害作用	○	○

本剤が併用薬剤に与える影響 (主なもの)

対象薬剤	想定される血中濃度への影響	想定される臨床的影響	対策
P-gp 基質薬剤 (ジゴキシン等)	P-gp 基質薬剤 ↑	副作用のおそれ	モニタリング 併用薬剤の減量等
OATP 基質薬剤 (スタチン等)	OATP 基質薬剤 ↑		
BCRP 基質薬剤 (一部のスタチン等)	BCRP 基質薬剤 ↑		

併用薬剤が本剤に与える影響（主なもの）

対象薬剤	想定される血中濃度への影響	想定される臨床的影響	対策
P-gp 誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン等)	グレカプレビル↓ ピブレンタスビル↓	本剤の効果減弱	モニタリング 併用薬剤の減量等
OATP, P-gp, BCRP 阻害剤 (シクロスボリン等)	グレカプレビル↑ ピブレンタスビル↑	副作用のおそれ	モニタリング 併用薬剤の減量等

(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
アタザナビル硫酸塩 [レイアタツ] [2.3, 16.7.2 参照]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。	アタザナビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられる。ALT 上昇の機序は不明。
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リピトール] [2.3, 16.7.2 参照]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用による。
リファンピシン [リファジン] [2.3, 16.7.2 参照]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの P-gp 誘導作用による。

(解説)

アタザナビルとの併用

本剤とアタザナビルを併用した薬物相互作用臨床試験でグレカプレビルの血中濃度が大幅に上昇し、ALT 上昇の有害事象が報告されたことから設定した。グレカプレビルの増加はアタザナビルの OATP1B 阻害作用によるものと推定されるが、ALT 上昇の機序については分かっていない。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回	300/120 QD	12	6.53 (5.24, 8.14)	4.06 (3.15, 5.23)

QD: 1日1回投与

アトルバスタチンとの併用

本剤とアトルバスタチンを併用した薬物相互作用臨床試験でアトルバスタチンの血中濃度が大幅に上昇したことから設定した。グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B, BCRP 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD	400/120 QD	11	8.28 (6.06, 11.3)	22.0 (16.4, 29.6)

QD: 1日1回投与

リファンピシンとの併用

本剤とリファンピシンを併用した薬物相互作用臨床試験でリファンピシンの最終投与から 24 時間後にグレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が大幅に低下したことから設定した。リファンピシンの P-gp 誘導作用により本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。

リファンピシン単回投与との併用ではリファンピシンの OATP 阻害作用により、グレカプレビルの血中濃度が上昇したが、P-gp 誘導作用が反復投与の回数と共に優位になるとグレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下した。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)		ピブレンタスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
リファンピシン 600 QD (最終投与から 24 時間後)	300/120 単回	12	0.12 (0.09, 0.15)	0.14 (0.11, 0.19)	0.13 (0.11, 0.15)	0.17 (0.14, 0.20)

QD : 1 日 1 回投与

併用禁忌 薬剤リスト

一般名	販売名 (順不同)
アタザナビル硫酸塩	レイアタツカプセル
アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール錠, カデュエット配合錠, アトルバスタチン錠/OD 錠 (各社), アマルエット配合錠 (各社), アトーゼット配合錠 LD/HD (各社)
リファンピシン	リファジンカプセル, リファンピシンカプセル (各社)

2022 年 6 月現在

(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
ジゴキシシン ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩 [16.7.2 参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの P-gp 阻害作用による。
カルバマゼピン エファビレンツ フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.2 参照]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し, 効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤の P-gp 誘導作用による。
エチニルエストラジオール	ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明
ロスバスタチンカルシウム [16.7.2 参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 ロスバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用による。
シンバスタチン [16.7.2 参照]	シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 シンバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	
プラバスタチンナトリウム [16.7.2 参照]	プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 プラバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 阻害作用による。
フルバスタチンナトリウム ピタバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	

シクロスポリン [16.7.2 参照]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	シクロスポリンの OATP1B, P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる。
ロピナビル・リトナビル [16.7.2 参照]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤の OATP1B, P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる。
ダルナビルエタノール付加物/リトナビル ダルナビルエタノール付加物・コピシスタット [16.7.2 参照]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	

(解説)

ジゴキシン、ダビガトランとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験において、ジゴキシン及びダビガトランの血中濃度が上昇したため設定した。グレカプレビル及びピブレンタスビルの P-gp 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ジゴキシン 0.5 単回	400/120 QD	12	1.48 (1.40, 1.57)	1.72 (1.45, 2.04)
ダビガトラン 150 単回	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)

QD : 1 日 1 回投与

カルバマゼピン、エファビレンツ、フェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用

本剤とカルバマゼピンとの薬物相互作用臨床試験において、グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下、効果減弱のおそれがあるため設定した。カルバマゼピンの P-gp 誘導作用によるものと考えられる。このため、P-gp 誘導作用を有する他の薬剤 (エファビレンツ、フェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品) も同様に設定した。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレ ビル/ピブレンタ スビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)		ピブレンタスビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
カルバマゼピン 200 BID	300/120 単回	10	0.34 (0.28, 0.40)	0.33 (0.27, 0.41)	0.49 (0.43, 0.55)	0.50 (0.42, 0.59)

BID : 1 日 2 回投与

エチニルエストラジオールとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験において、グレカプレビル、ピブレンタスビルあるいはエチニルエストラジオールの血中濃度に有意な変化は認められなかったが、ALT の上昇が認められたため、併用注意に設定した。

ロスバスタチン、シンバスタチンとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験において、これら薬剤の血中濃度が上昇したことから設定した。グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 阻害作用及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ロスバスタチン 5 QD	400/120 QD	11	2.15 (1.88, 2.46)	5.62 (4.80, 6.59)
シンバスタチン 5 QD	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) *	1.99 (1.60, 2.48) *
			4.48 (3.11, 6.46) **	10.7 (7.88, 14.6) **

*シンバスタチンとして、**シンバスタチンヒドロキシ酸として

QD : 1 日 1 回投与

プラバスタチンとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験において、プラバスタチンの血中濃度が上昇したことから設定した。グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
プラバスタチン 10 QD	400/120 QD	12	2.30 (1.91, 2.76)	2.23 (1.87, 2.65)

QD : 1日1回投与

フルバスタチン、ピタバスタチンとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験は行われていないが、これら薬剤は OATP 基質であり、他のスタチンと同様に本剤との相互作用のおそれがあることから設定した。

シクロスポリンとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験においてグレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇したことから設定した。シクロスポリンの OATP1B, P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)		ピブレンタスビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
シクロスポリン 400 単回	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.36, 6.05)	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)

ロピナビル・リトナビルとの併用

本剤との薬物相互作用臨床試験においてグレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇したことから設定した。ロピナビル・リトナビルの OATP1B, P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)		ピブレンタスビルの 薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)

BID : 1日2回投与

QD : 1日1回投与

ダルナビル/リトナビル, ダルナビル・コビススタットとの併用

本剤とダルナビル/リトナビルとの薬物相互作用臨床試験においてグレカプレビルの血中濃度が上昇したとの報告があることから設定した。ダルナビル/リトナビルの OATP1B, P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる。

また、コビススタットはリトナビルと類似した相互作用特性 (CYP3A, CYP2D6, P-gp, BCRP, OATP1B の阻害作用) を有しており、本剤との併用ではダルナビル/リトナビルの併用レジメンと同様の相互作用の可能性が考えられることからダルナビル・コビススタットについても併用注意に設定した。

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ ピブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD	300/120 QD	8	4.97 (3.62, 6.84)	3.09 (2.26, 4.20)

QD : 1日1回投与

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST，ALT，ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

（解説）

2019年2月12日薬生安発0212第1号により改訂指示を受けたため設定した。

(2) その他の副作用

<マヴィレット配合錠>

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
消化器	悪心，腹痛，腹部膨満	嘔吐，上腹部痛
代謝・栄養	食欲減退	—
精神神経	頭痛，傾眠	—
皮膚	そう痒，発疹，薬疹，血管炎性皮疹	血管性浮腫
泌尿器・生殖器	蛋白尿	—
全身症状	倦怠感，疲労，悪寒，活動性低下	無力症
臨床検査	血中ビリルビン増加，ALT増加，尿中結晶陽性	—

<マヴィレット配合顆粒小児用>

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	嘔吐	悪心，上腹部痛，腹痛	腹部膨満
代謝・栄養	—	—	食欲減退
精神神経	頭痛	—	傾眠
皮膚	—	そう痒，発疹	薬疹，血管炎性皮疹，血管性浮腫
泌尿器・生殖器	—	—	蛋白尿
全身症状	—	倦怠感，疲労	悪寒，活動性低下，無力症
臨床検査	—	—	血中ビリルビン増加，ALT増加，尿中結晶陽性

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧等

<成人>^{15), 73)}

	重度の腎機能障害患者以外			重度の腎機能障害患者 12例	全患者 332例
	慢性肝炎患者 258例	肝硬変患者 62例	総計 320例		
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
全副作用	60 (23.3)	15 (24.2)	75 (23.4)	5 (41.7)	80 (24.1)
副作用名					
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
貧血	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
心房細動	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
動悸	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	1 (8.3)	2 (0.6)
眼そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (0.3)
霧視	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
胃腸障害	12 (4.7)	0 (0)	12 (3.8)	1 (8.3)	13 (3.9)
腹部不快感	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
腹部膨満	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
腹痛	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
便秘	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
悪心	4 (1.6)	0 (0)	4 (1.3)	1 (8.3)	5 (1.5)
口内炎	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.1)	4 (6.5)	12 (3.8)	1 (8.3)	13 (3.9)
疲労	0 (0)	2 (3.2)	2 (0.6)	1 (8.3)	3 (0.9)
倦怠感	8 (3.1)	2 (3.2)	10 (3.1)	0 (0)	10 (3.0)
末梢性浮腫	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	5 (1.9)	1 (1.6)	6 (1.9)	0 (0)	6 (1.8)
鼻咽頭炎	5 (1.9)	1 (1.6)	6 (1.9)	0 (0)	6 (1.8)
臨床検査	9 (3.5)	5 (8.1)	14 (4.4)	2 (16.7)	16 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	5 (1.9)	3 (4.8)	8 (2.5)	0 (0)	8 (2.4)
ヘモグロビン減少	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (8.3)	2 (0.6)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (0.3)
プロトロンビン時間延長	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
白血球数減少	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)
食欲減退	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)

	重度の腎機能障害患者以外			重度の腎機能障害患者 12例	全患者 332例
	慢性肝炎患者 258例	肝硬変患者 62例	総計 320例		
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)		
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)
筋力低下	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
神経系障害	15 (5.8)	0 (0)	15 (4.7)	1 (8.3)	16 (4.8)
浮動性めまい	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
頭痛	13 (5.0)	0 (0)	13 (4.1)	1 (8.3)	14 (4.2)
傾眠	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.8)	1 (1.6)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)
蛋白尿	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
腎機能障害	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
上気道の炎症	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	16 (6.2)	7 (11.3)	23 (7.2)	1 (8.3)	24 (7.2)
脱毛症	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
薬疹	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)
紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (0.3)
そう痒症	12 (4.7)	4 (6.5)	16 (5.0)	0 (0)	16 (4.8)
全身性そう痒症	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
発疹	3 (1.2)	1 (1.6)	4 (1.3)	0 (0)	4 (1.2)
血管障害	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
高血圧	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
低血圧	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)

MedDRA/J version 19.0

(承認時までの臨床試験成績の集計, M15-594 試験, M15-828 試験を併合)

<小児 (12歳以上18歳未満)>^{29), 30), 33)}

	全患者	
	47例	
	発現例数 (%)	
全副作用	9	(19.1)
副作用名		
胃腸障害	4	(8.5)
腹痛	2	(4.3)
腹部膨満	1	(2.1)
嘔吐	1	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(10.6)
疲労	3	(6.4)
悪寒	1	(2.1)
活動性低下	1	(2.1)
肝胆道系障害	1	(2.1)
高ビリルビン血症	1	(2.1)
臨床検査	1	(2.1)
尿中結晶陽性	1	(2.1)
代謝および栄養障害	2	(4.3)
食欲減退	2	(4.3)
神経系障害	1	(2.1)
傾眠	1	(2.1)

	全患者	
	47 例	
	発現例数 (%)	
腎および尿路障害	1	(2.1)
蛋白尿	1	(2.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.1)
血管炎性皮疹	1	(2.1)

MedDRA version 23.0

(承認時までの臨床試験成績, M16-123 試験)

<小児 3 歳以上 12 歳未満>³⁴⁾

	全体	
	80 例	
	発現例数 (%)	
全副作用	23	(28.8)
副作用名		
心臓障害	1	(1.3)
動悸	1	(1.3)
胃腸障害	11	(13.8)
腹痛	1	(1.3)
上腹部痛	3	(3.8)
下痢	3	(3.8)
悪心	3	(3.8)
嘔吐	6	(7.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(10.0)
疲労	6	(7.5)
倦怠感	2	(2.5)
代謝および栄養障害	2	(2.5)
食欲減退	1	(1.3)
食欲亢進	1	(1.3)
神経系障害	7	(8.8)
浮動性めまい	1	(1.3)
頭痛	6	(7.5)
精神障害	2	(2.5)
易刺激性	1	(1.3)
気分変化	1	(1.3)
落ち着きのなさ	1	(1.3)
腎および尿路障害	1	(1.3)
尿臭異常	1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	5	(6.3)
そう痒症	2	(2.5)
発疹	3	(3.8)
紅斑性皮疹	1	(1.3)

MedDRA version 23.0

(承認時までの臨床試験成績, M16-123 試験)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

グレカプレビル及びピブレンタスビルは血液透析ではほとんど除去されない。

(解説)

本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は副作用の徴候や症状、バイタルサイン等、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて一般的な支持療法を行うこと。血液透析はグレカプレビル及びピブレンタスビルの除去に有効ではない。

なお、海外において、健康被験者で確認された最高単回用量はグレカプレビルで 1200mg 1 日 1 回 7 日間、ピブレンタスビルで 600mg 1 日 1 回 10 日間投与であった。

11. 適用上の注意

<マヴィレット配合錠>

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)

PTP 包装薬剤の一般的な注意事項を設定した。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者用説明文書を用いて、以下の服用方法を説明すること。

- ・本剤を低水分含量で軟らかい食品に混合し、混合後 15 分以内に可能な限り速やかに嚙まずに飲み込むこと。
- ・苦みを呈すること、薬剤が急速に溶解して効果の減弱につながるおそれがあることから、液体又は液状の食品との混合は避けること。
- ・薬剤の吸収に影響を与えるおそれがあることから、本剤を砕かないこと。

(解説)

本剤を効率的にかつ安全に使用するためには、医療従事者からの十分な説明が必要であるため設定した。

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

1) グレカプレビル

① グレカプレビルの中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた Irwin 法, 自発運動量, 痙攣誘発性及びエタノール誘発睡眠において, グレカプレビルは, 最高用量の 100mg/kg まで経口投与したとき, いずれの試験系においても作用はみられなかった. さらに, ラットの機能観察評価により, グレカプレビルの中枢神経系に及ぼす影響を検討した. 雌性ラット (n=8) にグレカプレビルを 5, 20, 60mg/kg の用量で経口投与したとき, 最高用量 60mg/kg ($C_{max}=56.2\mu\text{g/mL}$, ヒト C_{max} の 48 倍) まで中枢神経系に及ぼす影響はみられなかった.

② グレカプレビルの心血管系に及ぼす影響

グレカプレビルの hERG 電流に及ぼす影響

グレカプレビルの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を検討するため, ヒト胎児由来腎臓細胞 (HEK-293 細胞) に発現させたヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネルに及ぼす影響について検討した.

In vitro の hERG アッセイにおいて, グレカプレビルを終濃度 $24.7\mu\text{g/mL}$ (n=4, ヒト C_{max} の 21.1 倍) で評価したとき, hERG テール電流を 28.8%減少させた. また, また, hERG アッセイを ICH ガイドラインに従っておこなった. グレカプレビル 8.4, 25, $84\mu\text{g/mL}$ (n=3) を適用したとき, hERG テール電流をそれぞれ 1.3%, 17.4%, 47.9%減少させ, IC_{50} は $85.6\mu\text{g/mL}$ (ヒト C_{max} の 73.2 倍) であった.

グレカプレビルの麻酔イヌにおける心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにおけるグレカプレビルの心血管系に及ぼす影響を検討した. 麻酔イヌ (n=6) にグレカプレビル 3 用量を漸増静脈内持続投与したとき, 最高血漿中濃度 $110\mu\text{g/mL}$ (ヒト C_{max} の 94 倍) まで心血管系に影響を及ぼさなかった.

グレカプレビルの覚醒イヌにおける心血管系に及ぼす影響

覚醒イヌにおけるグレカプレビルの心血管系に及ぼす影響を検討した. 雄性イヌ (n=6) にグレカプレビルを 10, 30 及び 100mg/kg の用量で経口投与したとき, 最高用量の 100mg/kg ($C_{max}=85.8\mu\text{g/mL}$, ヒト C_{max} の 73.3 倍) まで, 電気生理学的パラメータ (心拍数, PR 間隔, QRS 間隔, QTc 間隔) 及び平均動脈圧に影響を及ぼさなかった.

③ グレカプレビルの呼吸系に及ぼす影響

グレカプレビルの呼吸系に及ぼす影響について, ラットの全身プレチスモグラフにより検討した. 雄性ラット (n=8) にグレカプレビルを 5, 20, 60mg/kg の用量で経口投与したとき, 20mg/kg ($C_{max}=31.1\mu\text{g/mL}$, ヒト C_{max} の 16.2 倍) まで, 呼吸機能に影響を及ぼさなかった. 60mg/kg ($C_{max}=56.7\mu\text{g/mL}$, ヒト C_{max} の 48.5 倍) の用量で, わずかに呼吸数が増加し, 1 回換気量を減少させたが, 評価したすべての用量で全換気量 (1 分間換気量) に影響を及ぼさなかった.

2) ピブレンタスビル

① ピブレンタスビルの中枢神経系に及ぼす影響

マウス自発運動量において, ピブレンタスビルは最高用量の 60mg/kg まで運動量に影響を及ぼさなかった. さらに, マウスの機能観察評価により, ピブレンタスビルの中枢神経系に及ぼす影響を検討した. 雌性マウス (n=8) にピブレンタスビルを 3, 10, 100mg/kg の用量で経口投与したとき, 最高用量 100mg/kg ($C_{max}=9.8\mu\text{g/mL}$, ヒト C_{max} の 59.4 倍) まで中枢神経系に及ぼす影響はみられなかった.

②ピブレンタスビルの心血管系に及ぼす影響

ピブレンタスビルの hERG 電流に及ぼす影響

ピブレンタスビルの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を検討するため、HEK-293 細胞に発現させた hERG チャネルに及ぼす影響について検討した。

In vitro の hERG アッセイにおいて、ピブレンタスビルを終濃度 0.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=5$, ヒト C_{max} の 3.1 倍) で評価したとき、hERG テール電流を 8.4%減少させた。

また、hERG アッセイを ICH ガイドラインに従いおこなった。ピブレンタスビルを溶解可能な最高用量である 1.113 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ヒト C_{max} の 6.7 倍) 適用したとき、有意な hERG テール電流の阻害 (2%未満) を示さなかった。

ピブレンタスビルの麻酔イヌにおける心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにピブレンタスビルを漸増静脈内持続投与し、ピブレンタスビルの心血管系への影響を検討した。ピブレンタスビルは、最高血漿中濃度の 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ヒト C_{max} の 9.1 倍) まで心血管系に影響を及ぼさなかった。

ピブレンタスビルの覚醒イヌにおける心血管系に及ぼす影響

覚醒イヌにピブレンタスビルを 3, 10 及び 100 mg/kg を経口投与し、心血管系への影響を検討した。雄性イヌ ($n=6$) にピブレンタスビルを 3, 10, 100 mg/kg の用量で経口投与したとき、最高投与量の 100 mg/kg ($C_{\text{max}}=2.2\mu\text{g}/\text{mL}$, ヒト C_{max} の 13.3 倍) まで電気生理学的パラメータ (心拍数, PR 間隔, QRS 間隔及び QTc 間隔) 並びに平均動脈圧への影響を示さなかった。

③ピブレンタスビルの呼吸系に及ぼす影響

ピブレンタスビルの呼吸系への影響をマウス全身プレチスモグラフにより検討した。雄性マウス ($n=8$) にピブレンタスビルを 3, 10, 100 mg/kg の用量で経口投与したとき、最高経口投与量の 100 mg/kg ($C_{\text{max}}=6.3\mu\text{g}/\text{mL}$, ヒト C_{max} の 38.2 倍) まで呼吸機能への影響を示さなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験

グレカプレビル

受容体結合性試験において、10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (ヒト C_{max} の 7.2 倍) のグレカプレビルを添加したとき、79 種の受容体、イオンチャネル又はトランスポーターに対して 50%を超えるリガンド特異的結合の置換は、クロライドチャネル (55%) でみられ、 IC_{50} は、11 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (ヒト C_{max} の 7.9 倍) であった。

ピブレンタスビル

受容体結合性試験において、10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (ヒト C_{max} の 67.5 倍) のピブレンタスビルを添加したとき、79 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対していずれのリガンド結合に対しても、50%を超えるリガンド特異的結合の置換はみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

グレカプレビル

該当資料なし

ピブレンタスビル

ピブレンタスビル 5 及び 50 mg/kg を雌のウサギ (2 例/群) に 15 分間かけて単回静脈内投与し、全身曝露量を検討した。50 mg/kg の 2 例は投与中 (投与後 6 分) に死亡し、血漿中濃度がピブレンタスビルの溶解限度値を上回ったことが推測された。本死亡例から血液採取はしなかった。剖検所見において著変はみられなかった。5 mg/kg では影響はみられなかった。その際の血漿中ピブレンタスビル濃度は 5.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4.4~7.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $C_{0.25h}$) であり、消失半減期は 7.4 時間、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は 12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (11.0~14.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) であった。

(2) 反復投与毒性試験

グレカプレビル

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見 [無毒性量]
マウス/野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic (3 例/性/群)	経口 7 日間	0, 150, 300, 600, 800	毒性変化なし [800mg/kg/日]
マウス/野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic (5 例/性/群)	経口 7 日間	0, 100, 200, 300	毒性変化なし [300mg/kg/日]
マウス/野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic (10 例/性/群)	経口 4 週間	0, 40, 125, 300	毒性変化なし [300mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley (5 例/性/群)	経口 2 週間	0, 40, 120, 600	600mg/kg/日において、胃に好中球の細胞浸潤（軽微から軽度）及び潰瘍（軽微）がみられた。投与量として 600mg/kg/日まで、全身曝露量としては 120mg/kg/日まで、毒性変化はみられなかった。 [120mg/kg/日（全身曝露量）、600mg/kg/日（投与量）]
ラット/Sprague-Dawley (10 例/性/群)	経口 13 週間	0, 10, 40, 120	毒性変化なし [120mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley (20 例/性/群)	経口 26 週間	0, 10, 40, 120	10mg/kg/日群 1 例、40mg/kg/日 1 例、120mg/kg/日 2 例で死亡 [120mg/kg/日]
イヌ/ビーグル犬 (2 例/性/群)	経口カプセル 2 週間	0, 40, 100, 200	毒性変化なし [投与可能な最大用量：200mg/kg/日]
イヌ/ビーグル犬 (4 例/性/群)	経口カプセル 13 週間	0, 20, 60, 200	毒性変化なし [200mg/kg/日]
イヌ/ビーグル犬 (4 例/性/群)	経口カプセル 39 週間	0, 20, 50, 200	毒性変化なし [200mg/kg/日]

ピブレタスビル

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見 [無毒性量]
マウス/野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic (5 例/性/群)	経口 7 日間	0, 30, 100, 300	毒性変化なし
マウス/CD-1 (5 例/性/群)	経口 2 週間	0, 10, 30, 300	30mg/kg/日群 1 例、300mg/kg/日 1 例で死亡 [300mg/kg/日]
マウス/野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic (10 例/性/群)	経口 4 週間	0, 3, 10, 100	毒性変化なし [100mg/kg/日]
マウス/CD-1 (10 例/性/群)	経口 13 週間	0, 3, 10, 100	毒性変化なし [100mg/kg/日]
マウス/CD-1 (20 例/性/群)	経口 26 週間	0, 3, 10, 100	毒性変化なし [100mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley (10 例/性/群)	経口混餌 3 週間	0, 30, 100	混餌投与による全身曝露量は、強制経口投与のものよりも 10~50 倍低かった。
ラット/Sprague-Dawley (10 例/性/群)	経口 13 週間	0, 3, 10, 30	3mg/kg/日で 2 例、10mg/kg/日 1 例で死亡 [30mg/kg/日]
イヌ/ビーグル犬 (2 例/性/群)	経口カプセル 2 週間	0, 10, 30, 300	毒性変化なし [300mg/kg/日]

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見 [無毒性量]
イヌ/ビーグル犬 (4例/性/群)	経口カプセル 13週間	0, 3, 10, 100	毒性変化なし [100mg/kg/日]
イヌ/ビーグル犬 (4例/性/群)	経口カプセル 39週間	0, 3, 10, 100	毒性変化なし [100mg/kg/日]

(3) 遺伝毒性試験

グレカプレビル

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性誘発性は認められなかった。ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発能を示さなかった。ラット小核試験の結果から、ラット骨髄細胞において小核誘発能は認められなかった。

ピブレンタスビル

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性誘発性は認められなかった。ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発能を示さなかった。マウス小核試験の結果から、マウス骨髄細胞において小核誘発能は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

グレカプレビル

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、性周期観察、生殖行動、受胎能、卵巣及び子宮の観察、生殖器官重量に対する影響はみられなかった。一般状態並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は雌雄ともに 120mg/kg/日であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、いずれの動物種においてもグレカプレビルに関連する毒性所見はみられなかった。母動物及び胎児における無毒性量は、ラットでは 120mg/kg/日、ウサギでは 60mg/kg/日であった。グレカプレビルは催奇形性を示さなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験において、毒性所見はみられなかった。母動物及び出生児に対する無毒性量は、いずれも 120mg/kg/日であった。

ピブレンタスビル

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、性周期観察、生殖行動、受胎能、卵巣及び子宮の観察、生殖器官重量（雄のみ）に対する影響はみられなかった。一般状態並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日であった。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ピブレンタスビルに関連する毒性所見はみられなかった。母動物及び胎児における無毒性量はいずれも 100mg/kg/日であった。ピブレンタスビルは催奇形性を示さなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物では溶媒に起因すると考えられる母体毒性がみられたが、ピブレンタスビルに関連する胎児の毒性所見はみられなかった。胎児における無毒性量は 100mg/kg/日であった。

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験において、毒性所見はみられなかった。母動物及び出生児に対する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

グレカプレビル

3T3 線維芽細胞 (Balb/c3T3, マウス線維芽細胞由来) を用いて *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験を実施した結果, 細胞毒性を示さなかったが, Photo-Irritancy-Factor 及び Mean Photo Effect の結果から, 光毒性が示された.

雌の LE ラットを用いて光毒性試験を実施し, 10, 40 及び 600mg/kg/日を LE ラットに 3 日間反復経口投与後, UVR を照射した結果, 光毒性を示唆する変化はみられなかった.

ピブレンタスビル

3T3 線維芽細胞 (Balb/c3T3, マウス線維芽細胞由来) を用いて *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験を実施した結果, 細胞毒性を示さず, 光毒性はみられなかった.

2) 併用投与毒性試験

ラット (10 例/性/群) を用いたグレカプレビル/ピブレンタスビルの併用投与による 4 週間反復投与毒性試験を実施した. グレカプレビル/ピブレンタスビルを 12.5/20mg/kg/日の用量で投与した結果, 毒性変化はみられなかった.

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

<マヴィレット配合錠／マヴィレット配合顆粒小児用>

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

<マヴィレット配合錠>：有効期間：36 ヶ月

<マヴィレット配合顆粒小児用>：有効期間：30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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：該当しない

同効薬：テラプレビル^{*}，レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル，ソホスブビル，ソホスブビル・ベルパタスビル，オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル^{*}，エルバスビル^{*}，グラゾプレビル水和物^{*}

※現在は販売中止

7. 国際誕生年月日

<マヴィレット配合錠>：2017年7月26日（EU）

<マヴィレット配合顆粒小児用>：2021年6月10日（米国）

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
マヴィレット配合錠	2017年9月27日	22900AMX00973000	2017年11月22日	2017年11月27日
マヴィレット配合顆粒小児用	2022年6月20日	30400AMX00206000	薬価基準未収載	—

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

(1) 用法及び用量変更追加等

用法及び用量の追加

<マヴィレット配合錠>

①12歳以上の小児の用法及び用量を追加した。（2019年8月22日）

○セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合

通常，成人及び12歳以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回，食後に経口投与する．投与期間は8週間とする．なお，C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与

期間は12週間とすることができる。

- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合

通常、成人及び12歳以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

- ②小児（3歳以上12歳未満）で体重45kg以上の小児の用法及び用量を追加した。（2022年6月20日）

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合〉

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。

なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合〉

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎

又はC型代償性肝硬変の場合〉

通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

〈マヴィレット配合顆粒小児用〉（2022年6月20日）

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合〉

通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合〉

〈セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合〉

通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈マヴィレット配合錠〉

8年：2017年9月27日～2025年9月26日

〈マヴィレット配合顆粒小児用〉

2022年6月20日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 システムコード
マヴィレット配合錠	6250113F1021	6250113F1021	125792201	622579201
マヴィレット配合顆粒小児用				

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第 I 相試験 [承認時評価資料]
- 2) 社内資料：海外第 I 相試験 [承認時評価資料]
- 3) 社内資料：Thorough QT 試験 (2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 4) 社内資料：海外第 II 相試験 (M14-867) [承認時参考資料]
- 5) Kwo PY, et al : J Hepatol, 67 (2) : 263-271 (2017)
- 6) Gane E, et al : Gastroenterology, 151 (4) : 651-659 (2016)
- 7) Asselah T, et al : Clin Gastroenterol Hepatol, 16 (3) : 417-426 (2018)
- 8) 社内資料：海外第 II 相試験 (M14-868) [承認時参考資料]
- 9) Wyles D, et al : Hepatology, 67 (2) : 514-523 (2018)
- 10) 社内資料：海外第 II 相試験 (M15-410) [承認時参考資料]
- 11) Poordad F, et al : Hepatology, 66 (2) : 389-397 (2017)
- 12) Poordad F, et al : Hepatology, 67 (4) : 1253-1260 (2018)
- 13) 社内資料：日本人被験者での有効性・安全性試験 (第 III 相試験) (2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.5.4.2, 2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.4.2) [承認時評価資料]
- 14) Chayama K, et al : J Gastroenterol, 53 (4) : 557-565 (2018)
- 15) Kumada H, et al : J Gastroenterol, 53 (4) : 566-575 (2018)
- 16) 社内資料：Maviret - Supplemental Resistance Information for Japanese Patients
- 17) Krishnan P, et al : Antimicrob Agents Chemother, 62 (2) : pii:e02217-17 (2018)
- 18) 社内資料：国内第 III 相試験 (M15-828) [承認時評価資料]
- 19) Toyoda H, et al : Hepatology, 67 (2) : 505-513 (2018)
- 20) 社内資料：第 I 相試験 (2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.2.2)
- 21) 社内資料：海外第 III 相試験 (M13-590) [承認時参考資料]
- 22) Zeuzem S, et al : N Engl J Med, 378 (4) : 354-369 (2018)
- 23) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染被験者での海外有効性・安全性試験 (第 II 相試験及び第 III 相試験) (2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.5, 2.7.6) [承認時参考資料]
- 24) 社内資料：海外第 III 相試験 (M13-594) [承認時参考資料]
- 25) 社内資料：海外第 III 相試験 (M14-172) [承認時参考資料]
- 26) Xavier F, et al : Lancet Infect Dis, 17 (10) : 1062-1068 (2017)
- 27) 社内資料：海外第 III 相試験 (M15-462) [承認時参考資料]
- 28) Gane E, et al : N Engl J Med, 377 : 1448-1455 (2017)
- 29) Jonas MM, et al : Hepatology. 2019 Jun 29. Doi : 10. 1002/hep. 30840. [Epub ahead of print]
- 30) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) (2019 年 8 月 22 日承認, CTD2.7.3.2, 2.7.4) [承認時評価資料]
- 31) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 試験概要_MAV study design in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]
- 32) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 臨床有効性_MAV Clinical efficacy in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]
- 33) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験) 臨床安全性_MAV Clinical safety in adolescent study 19JUL2019 (M16-123) [承認時評価資料]
- 34) 社内資料：ジェノタイプ 1~6 感染 3~12 歳小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験 (第 II/III 相試験)
- 35) 社内資料：グレカプレビル作用機序 (2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.2.1)

- 36) 社内資料：ピブレンタスビル作用機序（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.1）
- 37) 社内資料：グレカブレビル及びピブレンタスビル *in vitro* 有効性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 38) 社内資料：グレカブレビル・ピブレンタスビル *in vitro* 有効性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 39) Ng TI, et al : Antimicrob Agents Chemother, 62 (1) : pii : e01620-17 (2017)
- 40) Krishnan P, et al : Antimicrob Agents Chemother, 62 (10) : pii : e01249-18 (2018)
- 41) Ng TI, et al : Antimicrob Agents Chemother, 61 (5) : pii : e02558-16 (2017)
- 42) 社内資料：日本人被験者での有効性・安全性試験（第 III 相試験）[承認時評価資料]
- 43) 社内資料：ジェノタイプ 1～6 感染被験者での海外有効性・安全性試験（第 II 相試験及び第 III 相試験）[承認時参考資料及び評価資料]
- 44) 社内資料：*in vitro* 薬剤耐性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 45) 社内資料：*in vitro* 交差耐性試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 46) 社内資料：第 I 相試験（外国人）（2017年9月27日承認，CTD2.7.1.2）[承認時参考資料]
- 47) 社内資料：第 I 相試験 食事の影響（外国人）
- 48) 社内資料：シクロスポリン（100mg 単回投与）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 49) 社内資料：シクロスポリン（400mg 単回投与）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 50) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 51) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 52) 社内資料：アタザナビル（リトナビル併用）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 53) 社内資料：ダルナビル（リトナビル併用）との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 54) 社内資料：ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 55) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 56) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 57) 社内資料：エチニルエストラジオール・norgestimate 及びエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 58) 社内資料：アトルバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 59) 社内資料：シンバスタチン及び lovastatin との薬物相互作用試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 60) 社内資料：日本人被験者（第 III 相試験）の母集団薬物動態解析（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 61) 社内資料：ジェノタイプ 1～6 感染 12～18 歳小児被験者（第 II/III 相試験）の母集団薬物動態解析（2019年8月22日承認，CTD2.7.2.2）
- 62) 社内資料：ジェノタイプ 1～6 感染 3～12 歳小児被験者（第 II/III 相試験）の母集団薬物動態解析（2022年6月20日承認，CTD2.7.2.3.4）
- 63) 社内資料：薬物動態概要（2017年9月27日承認，CTD2.6.4.5, 2.6.4.6）
- 64) 社内資料：ピブレンタスビル吸収・分布・代謝・排泄試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 65) 社内資料：グレカブレビル吸収・分布・代謝・排泄試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 66) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2, 2.7.2.3）[承認時参考資料]
- 67) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2017年9月27日承認，CTD2.7.2.2, 2.7.2.3）[承認時参考資料]
- 68) Kosloski MP, et al : Antimicrob Agents Chemother, 62 (3) : pii:e01990-17 (2018)
- 69) 社内資料：ラット出生前・出生後発達試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.6.6）
- 70) 社内資料：マウス出生前・出生後発達試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.6.6）

- 71) 社内資料：ラット乳汁分泌及び授乳中，妊娠ラット組織分布試験（2017年9月27日承認，CTD2.6.4.4，2.6.4.6）
- 72) 社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル（2017年9月27日承認，CTD2.6.4.6）
- 73) 社内資料：Supplemental materials for JPI: Safety issue in CERTAIN-1 & 2 study
- 74) Rajneet K Oberoi, et al : J Pharm Sci, 107 (6) : 1724-1730 (2018)
- 75) 持田智ら：肝臓, 63 (3) : 120-150 (2022.03)
- 76) 社内資料：臨床薬理試験（M16-123）
- 77) 社内資料：配合顆粒のバイオアベイラビリティ及び食事の影響
- 78) Maureen M Jonas, et al : Hepatology, 74 (1) : 19-27 (2021)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる．国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること．

【効能又は効果】

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

【用法及び用量】

<マヴィレット配合錠>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合>

通常，成人，12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回，食後に経口投与する．投与期間は8週間とする．なお，C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる．

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合>

通常，成人，12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回，食後に経口投与する．投与期間は12週間とする．

<マヴィレット配合顆粒小児用>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合>

通常，3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には，グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし，1日1回，食後又は食事とともに経口投与する．投与期間は8週間とする．なお，C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる．

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合>

<セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合>

通常，3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には，グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし，1日1回，食後又は食事とともに経口投与する．投与期間は12週間とする．

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

グレカプレビル水和物/ピブレンタスビルは，2022年4月時点で68ヵ国において，成人におけるC型肝炎治療薬として承認されている．このうち，欧米を含む60の国又は地域で12歳以上の小児に対するC型肝炎治療薬として，また31の国又は地域で3歳以上12歳未満の小児に対するC型肝炎治療薬として承認されている．

【承認国一覧】（2021年7月時点を反映）

<マヴィレット配合錠>

国・地域	承認年月
米国（アメリカ合衆国）	2017年8月
EU（欧州連合/欧州経済領域）*	2017年7月
スイス連邦	2017年9月
カナダ	2017年8月
オーストラリア連邦	2017年12月
トルコ共和国	2018年2月
ニュージーランド	2018年6月
台湾	2018年2月
大韓民国	2018年1月
ロシア連邦	2018年4月
イスラエル国	2018年2月
アルゼンチン共和国	2018年1月
香港特別行政区	2018年3月
ブラジル連邦共和国	2018年4月
ウルグアイ東方共和国	2017年10月
アラブ首長国連邦	2018年1月
ペルー共和国	2018年5月
クウェート国	2019年1月
シンガポール共和国	2018年12月
レバノン共和国	2018年6月
カザフスタン共和国	2018年9月
モンテネグロ	2018年9月
セルビア共和国	2019年1月
メキシコ合衆国	2017年12月
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2018年1月
サウジアラビア王国	2018年9月
ベラルーシ共和国	2018年10月
アルバニア共和国	2018年5月
中華人民共和国マカオ特別行政区	2018年3月
中華人民共和国	2019年5月
モルドバ共和国	2019年7月
アルメニア共和国	2019年9月
ブルネイ・ダルサラーム国	2019年10月
マレーシア	2019年12月

*：オーストリア共和国，ベルギー王国，ブルガリア共和国，クロアチア共和国，キプロス共和国，チェコ共和国，デンマーク王国，エストニア共和国，フィンランド共和国，フランス共和国，ドイツ連邦共和国，ギリシャ共和国，ハンガリー，アイスランド共和国，アイルランド，イタリア共和国，ラトビア共和国，リヒテンシュタイン公国，リトアニア共和国，ルクセンブルグ大公国，マルタ共和国，オランダ王国，ノルウェー王国，ポーランド共和国，ポルトガル共和国，ルーマニア，スロバキア共和国，スロベニア共和国，スペイン王国，スウェーデン王国，英国。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

国・地域	承認年月
米国（アメリカ合衆国）	2021年6月
EU（欧州連合/欧州経済領域）*	2021年6月

*：オーストリア共和国，ベルギー王国，ブルガリア共和国，クロアチア共和国，キプロス共和国，チェコ共和国，デンマーク王国，エストニア共和国，フィンランド共和国，フランス共和国，ドイツ連邦共和国，ギリシャ共和国，ハンガリー，アイスランド共和国，アイルランド，北アイルランド連合王国，イタリア共和国，ラトビア共和国，リヒテンシュタイン公国，リトアニア共和国，ルクセンブルグ大公国，マルタ共和国，オランダ王国，ノルウェー王国，ポーランド共和国，ポルトガル共和国，ルーマニア，スロバキア共和国，スロベニア共和国，スペイン王国，スウェーデン王国。

EU 及び米国における添付文書中の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。(2022年4月時点)

国名	欧州																											
販売名	Maviret 100mg/40mg Maviret 50 mg/20 mg																											
剤形・規格	Maviret 100mg/40mg：フィルムコーティング錠（錠剤） 桃色、楕円形、両凸形のフィルムコーティング錠で、寸法は 18.8 mm×10.0 mm、片面に「NXT」と刻字されている。 Maviret 50 mg/20 mg：コーティング顆粒（包）																											
効能又は効果	Maviret は、成人及び3歳以上の小児の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療を適応とする。 Maviret コーティング顆粒は、3歳以上の小児の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療を適応とする。																											
用法及び用量	<p>【Maviret】 成人及び12歳以上又は体重45kg以上の小児患者 Maviret の推奨用量は 300mg/120mg 1日1回3錠（100mg/40mg を3錠）であり、食後に服用する。</p> <p>代償性肝疾患を伴う（肝硬変を有する又は有しない）ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5, 6 の HCV 感染患者における、Maviret の推奨投与期間を表1及び2に示す。</p> <p style="text-align: center;">表1：HCV 未治療患者に対する Maviret 推奨投与期間</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ジェノタイプ</th> <th colspan="2">推奨投与期間</th> </tr> <tr> <th>肝硬変なし</th> <th>肝硬変あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GT 1, 2, 3, 4, 5, 6</td> <td>8週間</td> <td>8週間</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">表2：前治療（ペグ化インターフェロン+リバビリン±ソホスブビル又はソホスブビル+リバビリン）に反応しなかった患者に対する Maviret 推奨投与期間</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ジェノタイプ</th> <th colspan="2">推奨投与期間</th> </tr> <tr> <th>肝硬変なし</th> <th>肝硬変あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジェノタイプ 1, 2, 4-6</td> <td>8週間</td> <td>12週間</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>16週間</td> <td>16週間</td> </tr> </tbody> </table> <p>NS3/4A 及び又は NS5A 阻害剤による過去の治療に反応しなかった患者については4.4項を参照のこと。</p> <p>【Maviret 50 mg/20 mg コーティング顆粒（包）】 3歳以上12歳未満及び体重が12kg以上45kg未満の小児患者 代償性肝疾患を伴う（肝硬変を有する又は有しない）ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5, 6 の HCV 感染患者における、Maviret の推奨投与期間を表1及び2に示す。体重ごとのサッシュェの数量及び投与量を表3に示す。サッシュェは1日1回食事とともに服用しなければならない。</p> <p style="text-align: center;">表3：3歳以上12歳未満の小児に対する推奨用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>小児体重（kg）</th> <th>1日1回あたりのサッシュェの包数量 （グレカプレビル+ビブレンタスビル）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12kg 以上 20kg 未満</td> <td>3包（150mg+60mg）</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 30kg 未満</td> <td>4包（200mg+80mg）</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上 45kg 未満</td> <td>5包（250mg+100mg）</td> </tr> </tbody> </table>	ジェノタイプ	推奨投与期間		肝硬変なし	肝硬変あり	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8週間	8週間	ジェノタイプ	推奨投与期間		肝硬変なし	肝硬変あり	ジェノタイプ 1, 2, 4-6	8週間	12週間	3	16週間	16週間	小児体重（kg）	1日1回あたりのサッシュェの包数量 （グレカプレビル+ビブレンタスビル）	12kg 以上 20kg 未満	3包（150mg+60mg）	20kg 以上 30kg 未満	4包（200mg+80mg）	30kg 以上 45kg 未満	5包（250mg+100mg）
ジェノタイプ	推奨投与期間																											
	肝硬変なし	肝硬変あり																										
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8週間	8週間																										
ジェノタイプ	推奨投与期間																											
	肝硬変なし	肝硬変あり																										
ジェノタイプ 1, 2, 4-6	8週間	12週間																										
3	16週間	16週間																										
小児体重（kg）	1日1回あたりのサッシュェの包数量 （グレカプレビル+ビブレンタスビル）																											
12kg 以上 20kg 未満	3包（150mg+60mg）																											
20kg 以上 30kg 未満	4包（200mg+80mg）																											
30kg 以上 45kg 未満	5包（250mg+100mg）																											

2022年4月現在

国名	米国			
販売名	Mavyret® (グレカプレビル及びピブレンタスビル) 錠 Mavyret® (グレカプレビル及びピブレンタスビル) 顆粒			
剤形・規格	錠剤：グレカプレビル 100mg とピブレンタスビル 40mg 顆粒剤：グレカプレビル 50mg とピブレンタスビル 20mg			
効能又は効果	Mavyret は、C 型肝炎ウイルス (HCV) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 (PI) であるグレカプレビル及び HCV NS5A 阻害剤であるピブレンタスビルの固定用量配合剤であり、ジェノタイプ (GT) 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 を伴う慢性 HCV 感染 (肝硬変は有しない) 又は代償性肝疾患をもつ成人及び 3 歳以上の小児の治療に適応である (Child-Pugh A)。 Mavyret は HCV の NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤のいずれかの治療歴がある (両方の治療歴ではない) ジェノタイプ 1 の HCV 感染成人及び 3 歳以上の小児も適応とする。			
用法及び用量	投与開始前に必要な検査：すべての患者の HBsAg 及び HBc 抗体を測定し、HBV 感染の検査を行う。 3 歳以上の小児での推奨投与期間は下表を参照。			
	未治療患者に対する投与			
	HCV ジェノタイプ	投与期間		
		肝硬変なし	代償性肝硬変あり (Child-Pugh 分類 A)	
	1, 2, 3, 4, 5, 又は 6	8 週間	8 週間	
	治療歴のある患者に対する投与			
	HCV ジェノタイプ	以下の薬剤を含有した 治療歴がある患者	投与期間	
			肝硬変なし	代償性肝硬変あり (Child-Pugh 分類 A)
	1	NS3/4A プロテアーゼ阻害剤未投与の NS5A 阻害剤 ¹	16 週間	16 週間
		NS5A 阻害剤未投与の NS3/4A PI 阻害剤 ²	12 週間	12 週間
1, 2, 4, 5, 又は 6	PRS ³	8 週間	12 週間	
3	PRS ³	16 週間	16 週間	
<p>1：レジバスビル＋ソホスブビル又はダクラタスビル＋（ペグ）インターフェロン＋リバビリンの投与歴がある。</p> <p>2：シメプレビル*＋ソホスブビル又はシメプレビル*，ボセプレビル又はテラプレビル*＋（ペグ）インターフェロン＋リバビリンの投与歴がある。</p> <p>3：PRS＝（ペグ）インターフェロン，リバビリン＋ソホスブビルの治療歴があるが，HCV NS3/4A PI 又は NS5A 阻害剤の投与歴はない。</p> <p>※本邦において現在は販売中止</p> <p>○成人での推奨用量： 同時刻に 3 錠（1 日あたりの全量：グレカプレビル 300mg とピブレンタスビル 120mg）を食事とともに服用する。</p> <p>○3 歳以上の小児での推奨用量： ・3 歳以上 12 歳未満の小児：体重換算で投与する。体重換算での投与ガイドラインは添付文書前文の表 3 を参照すること。Mavyret 経口顆粒の準備及び投与方法は取扱説明書に従う。 ・12 歳以上の小児又は体重 45kg 以上の小児：同時刻に 3 錠（1 日あたりの全量：グレカプレビル 300mg とピブレンタスビル 120mg）を食事とともに服用する。</p> <p>○HCV/HIV-1 重複感染及び腎機能障害患者（程度は問わない）：上表の推奨投与方法に従う。</p> <p>○肝又は腎移植患者：3 歳以上の肝又は腎移植患者における Mavyret の推奨投与期間は 12 週間である。NS3/4A PI 未投与で NS5A 阻害剤投与歴のあるジェノタイプ 1 感染患者，又は PRS 投与歴のあるジェノタイプ 3 感染患者における推奨投与期間は，16 週間である。</p>				

用法及び用量	3歳以上の小児での推奨用量		
	体重 (kg) 又は年齢 (歳)	グレカプレビル/ピブレンタスビルの 1日量	Mavyret の用量
	20kg 未満	1日 150mg+60mg	1日1回3包 (1包に50mg/20mgの顆粒を含む)
	20kg 以上 30kg 未満	1日 200mg+80mg	1日1回4包 (1包に50mg/20mgの顆粒を含む)
	30kg 以上 45kg 未満	1日 250mg+100mg	1日1回5包 (1包に50mg/20mgの顆粒を含む)
45kg 以上 又は12歳以上	1日 300mg+120mg	1日1回3錠 (1錠100mg/40mg)*	
* : 錠剤を服用できない体重45kg以上の小児患者は1日1回6包(1包あたり50mg/20mg)を服用することができる。ただし、体重45kg以上の小児患者において経口顆粒を投与した試験は実施していない。			

2022年4月現在

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦，授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2022年4月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of glecaprevir or pibrentasvir in pregnant women. Studies in rats/mice with glecaprevir or pibrentasvir do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Maternal toxicity associated with embryo-foetal loss has been observed in the rabbit with glecaprevir which precluded evaluation of glecaprevir at clinical exposures in this species (see section 5.3). As a precautionary measure, Mavyret use is not recommended in pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether glecaprevir or pibrentasvir are excreted in human milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of glecaprevir and pibrentasvir in milk (for details see section 5.3). A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Mavyret therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> No human data on the effect of glecaprevir and/or pibrentasvir on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of glecaprevir or pibrentasvir on fertility at exposures higher than the exposures in humans at the recommended dose (see section 5.3).</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年4月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> No adequate human data are available to establish whether or not MAVYRET poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of MAVYRET were administered separately during organogenesis at exposures up to 53 times (rats; glecaprevir) or 51 and 1.5 times (mice and rabbits, respectively; pibrentasvir) the human exposures at the recommended dose of MAVYRET (see Data). No definitive conclusions regarding potential developmental effects of glecaprevir could be made in rabbits, since the highest achieved glecaprevir exposure in this species was only 7% (0.07 times) of the human exposure at the recommended dose. There were no effects with either compound in rodent pre/post-natal developmental studies in which maternal systemic exposures (AUC) to glecaprevir and pibrentasvir were approximately 47 and 74 times, respectively, the exposure in humans at the recommended dose (see Data). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known whether the components of MAVYRET are excreted in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. When administered to lactating rodents, the components of MAVYRET were present in milk, without effect on growth and development observed in the nursing pups (see Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MAVYRET and any potential adverse effects on the breastfed child from MAVYRET or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

<マヴィレット配合錠>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

3歳未満の幼児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EUの添付文書 (2022年4月)	<p><Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets> <i>Paediatric Population</i> No dose adjustment of Maviret is required in children 12 years and older or weighing at least 45 kg. Exposures of glecaprevir and pibrentasvir in adolescents aged 12 to <18 years were comparable to those in adults from Phase 2/3 studies. Maviret is available as a granule formulation for children 3 years to less than 12 years of age and weighing 12 kg to less than 45 kg and is dosed based on body weight. Children weighing 45 kg or more should use the tablet formulation. Because the formulations have different pharmacokinetic profiles, the tablets and the coated granules are not interchangeable. The pharmacokinetics of glecaprevir and pibrentasvir have not been established in children <3 years of age or weighing under 12 kg.</p> <p><Maviret 50 mg/20 mg coated granules in sachet> <i>Paediatric population</i> The efficacy, safety and pharmacokinetics of Maviret in children 3 years to less than 18 years old was demonstrated in an open-label study which was comprised of two parts, DORA Part 1 and Part 2.</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年4月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>No dosage adjustment of MAVYRET is required in pediatric patients 12 years and older or weighing at least 45 kg. The recommended dosage of MAVYRET in pediatric patients 3 to less than 12 years of age is based on weight [<i>see Dosage and Administration (2.2, 2.4), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.10)</i>].</p> <p>The safety, efficacy, and pharmacokinetics of MAVYRET in HCV GT1, 2, 3, or 4 infected pediatric patients 3 years and older is based on data from an open-label trial in 127 subjects without cirrhosis aged 3 years to less than 18 years who were either treatment-naïve (n=114) or treatment-experienced (n=13) and received MAVYRET for 8, 12 or 16 weeks (DORA-Part 1 and Part 2). The adverse reactions observed in subjects 3 years to less than 18 years of age were consistent with those observed in clinical trials of MAVYRET in adults with the exception of vomiting, rash and abdominal pain upper which were observed more frequently in pediatric subjects less than 12 years of age compared to adults [<i>see Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>The efficacy results observed in this trial were consistent with those observed in clinical trials of MAVYRET in adults [<i>see Clinical Studies (14.10)</i>].</p> <p>In pediatric patients with cirrhosis, history of a kidney and/or liver transplant, or HCV GT5 or 6 infection, the safety and efficacy of MAVYRET are supported by the comparable glecaprevir and pibrentasvir exposures observed between pediatric subjects and adults [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of MAVYRET in children less than 3 years of age have not been studied.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

＜マヴィレット配合錠＞⁷⁴⁾

健康成人 25 例にマヴィレット配合錠を半割あるいは粉碎して食後に単回経口投与した際の C_{max} , AUC_{inf} への影響について検討した。

半割した錠剤を投与した場合のグレカプレビルの C_{max} , AUC_{inf} は、錠剤のまま投与した場合に比べてともに 14% 以下の減少であった。同様にピブレンタスビルの C_{max} , AUC_{inf} では、それぞれ 13%, 15% 上昇した。

破碎（大まかに砕いた状態）して投与した場合のグレカプレビルの C_{max} , AUC_{inf} は、錠剤のまま投与した場合に比べて 50%, 36% の減少であった。同様にピブレンタスビルの C_{max} , AUC_{inf} では、それぞれ 21%, 33% 上昇した。

粉碎（粉末状にした状態）して投与した場合のグレカプレビルの C_{max} , AUC_{inf} は、錠剤のまま投与した場合に比べてそれぞれ 47%, 27% 減少した。同様にピブレンタスビルの C_{max} , AUC_{inf} では、それぞれ 75%, 83% 上昇した。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

＜マヴィレット配合顆粒小児用＞

配合性試験及び使用時安定性試験において、製剤を室温で推奨する食品媒体（ソフトフード）と混合し 15 分以内に投与する場合の製剤の安定性を確認した。本剤を推奨する食品と混合し、室温で使用時安定性試験として最小 15 分の保持時間で含量及び分解生成物を試験したところ、推奨する高粘性食品のいくつかは高い乾燥減量を示すが、最大曝露時間内であれば含量及び分解生成物に明確な変化は起きないことが予測され、15 分以内に投与すれば許容されることが示された。

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

高粘性食品に室温で分散したコーティング顆粒の含量結果

	保持時間（分）	初期	ジャム	クリームチーズ	ギリシャヨーグルト
グレカプレビル (%LA)	15	100	NT	NT	97
	60		98	84	47
ピブレンタスビル (%LA)	15	105	NT	NT	95
	60		103	74	52

(%LA=% Labeled Amount, NT=Not Tested)

	保持時間（分）	サンプル	初期	ピーナツバター	チョコレートヘーゼルナッツ スプレッド
グレカプレビル (%LA)	60	平均	97.4	96.5	96.3
		%RSD	0.6	1.5	1.8
ピブレンタスビル (%LA)	60	平均	97.5	97.2	97.1
		%RSD	0.2	0.2	0.9

(%LA=%Labeled Amount)

高粘性食品に室温で分散したコーティング顆粒の分解生成物の総量

	保持時間 (分)	初期	ジャム	クリームチーズ	ギリシャヨーグルト
グレカプレビル 分解生成物 (%)	15	<0.05%	<0.05%	<0.05%	ND
	30		<0.05%	<0.05%	ND
ピブレンタスビル 分解生成物 (%)	15	0.38%	0.33%	0.29%	0.41%
	30		0.33%	0.26%	0.42%

ND=Not Detected (<0.02%)

	保持時間 (分)	初期	ピーナツバター	チョコレートヘーゼルナツスプレッド
グレカプレビル 分解生成物 (%)	60	<0.05%	<0.05%	<0.05%
ピブレンタスビル 分解生成物 (%)	60	0.70%	0.59%	0.65%

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

アッヴィ合同会社医療関係者向けホームページ : <https://www.abbvie.co.jp/>より検索

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>より検索

