

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

抗ウイルス剤

承認番号	22800AMX00711000
販売開始	2016年11月

エルバスビル錠

エレルサ[®]錠50mg

処方箋医薬品: 注意一医師等の処方箋により使用すること

ERELSA[®] Tablets 50mg



1. 警告

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 下記の薬剤を投与中の患者:
リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、エファピレンツ[10.1、16.7.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

セログループ1(ジェノタイプ1)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]
- *8.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INRや血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者
B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.2 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。エルバスビルがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが、動物試験(ラット)でエルバスビルの乳汁中への移行が認められている¹⁾。
- 9.7 小児等
小児等に対する臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リファジン) カルバマゼピン (テグレトール) フェニトイン (アレビアチン) ホスフェニトイン (ホストイン) フェノバルビタール (フェノバル) リファブチン (ミコプティン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2、16.7.2 参照]	併用により、エルバスピルの血中濃度が低下する、あるいは低下すると予測され、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	これら薬剤及び食品の併用により、CYP3A代謝が誘導される。
エファピレンツ (ストックリン) [2.2、16.7.2 参照]	併用により、エルバスピルの血中濃度が低下し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	エファピレンツの併用により、CYP3A代謝及びP-gpが誘導される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

AST増加 (1.4%)^{注)}、ALT増加 (2.0%)^{注)}等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]
注) 基準値上限5倍超

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与時の薬物動態パラメータ

日本人C型慢性肝炎患者にエルバスピル50mg及びグラゾプレビル100mgを1日1回12週間反復経口併用投与した際、定常状態 (投与4週) におけるエルバスピルの血漿中薬物動態パラメータは表1の通りであった²⁾。

表1 エルバスピル50mg 1日1回投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	AUC _{0-24hr} (μM・hr)	C _{max} (μM)	T _{max} (hr)	C _{trough} (nM)
エルバスピル50mg + グラゾプレビル100mg	15 [†]	2.48 (1.88, 3.29)	0.20 (0.15, 0.26)	3.95 [‡] (1.97, 5.98)	60.89 (43.31, 85.59)

幾何平均 (95%信頼区間)

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

母集団薬物動態解析

日本人C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者324例を含む日本人及び非日本人被験者から得られたエルバスピルの血漿中薬物濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。エルバスピル50mgを投与された日本人C型慢性肝炎患者の定常状態における薬物動態パラメータの推定値 [幾何平均 (90%信頼区間)] は、AUC_{0-24hr}が2.69 (2.63, 2.85) μM・hr、C_{max}が0.17 (0.16, 0.18) μM及びC_{trough}が70.0 (67.6, 74.3) nMであった³⁾。非日本人C型慢性肝炎患者での定常状態におけるエルバスピルのAUC_{0-24hr}の推定値は、非重度腎機能障害者と比較して、透析をしていない重度腎機能障害者では1.46倍、末期腎不全透析者では1.30倍であった⁴⁾。

16.2 吸収

日本人健康成人にエルバスピル50mg及びグラゾプレビル100mgを単回併用経口投与した際、空腹時投与と食後投与のエルバスピルの血漿中AUC_{0-∞}及びC_{max}は類似していた [1.02倍及び0.99倍 (食後/空腹時)]⁵⁾。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

エルバスピルはヒト血漿蛋白に対し高い結合率を示し (>99%)、ヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合した。また、腎機能障害者あるいは肝機能障害者で血漿蛋白結合率は健康被験者と同程度であった (≥99.5%)⁶⁾ (*in vitro*及び外国人データ)。[13.1 参照]

16.3.2 組織移行

ラットにおいて、エルバスピルは肝臓を含む多くの組織に分布した⁷⁾。

16.4 代謝

エルバスピルの一部は主としてCYP3Aによる酸化的代謝により消失する。血漿中に代謝物は検出されなかった⁸⁾ (*in vitro*及び外国人データ)。[10. 参照]

16.5 排泄

エルバスピルの主要な消失経路は糞中排泄で、投与放射能の90%超が糞中に排泄されるが、尿中排泄は1%未満であった⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

Child-Pugh分類に基づく軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B) 及び重度 (Child-Pugh C) のHCVに感染していない肝機能障害者にエルバスピルを空腹時単回経口投与した際のAUC_{0-∞} (幾何平均) は、健康成人に比べ、それぞれ39%、28%及び12%低かった¹⁰⁾ (外国人データ)。エルバスピル50mg及びグラゾプレビル100mgを1日1回12週間反復経口併用投与した際、定常状態におけるエルバスピルのAUC_{0-24hr}は日本人C型慢性肝炎患者と日本人C型代償性肝硬変患者で類似していた [0.95倍 (C型代償性肝硬変患者/C型慢性肝炎患者)]²⁾。

16.6.2 腎機能障害者

エルバスピルをグラゾプレビルとの併用によりHCVに感染していない被験者に1日1回10日間空腹時反復経口投与した際、エルバスピルのAUC_{0-24hr} (幾何平均) は、腎機能正常者 (糸球体濾過量が80mL/min/1.73m²超) と比較して、透析をしていない重度腎機能障害者 (糸球体濾過量が30mL/min/1.73m²未満) では1.86倍、末期腎不全透析者では同程度であった (0.86倍)¹¹⁾ (外国人データ)。4時間の血液透析により透析液中に回収されたエルバスピルは定量下限未満で、血液透析により除去されなかった¹¹⁾ (外国人データ)。[13.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro試験

In vitroデータより、エルバスビルはP-gpの基質であり、CYP3Aの阻害薬ではないことが示された。エルバスビルがCYP3A以外のCYP分子種、UGT1A1、エステラーゼ [カルボキシルエステラーゼ (CES) 1、CES2及びカテプシンA (CatA)]、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2に関連した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。エルバスビルは腸管のBCRP及びP-gpを阻害する可能性がある。In vitroデータからエルバスビルはCYPで代謝される薬物の代謝を誘導しないと考えられる^{12)、13)}。[10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験で認められたエルバスビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及びエルバスビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響についてそれぞれ表2及び表3に示す^{14) -30)} (外国人データ)。[2.2、10.1、10.2 参照]

臨床薬物相互作用試験の結果より、エルバスビルの腸管のP-gp阻害による影響は小さく、エルバスビルはOATP1Bの阻害薬ではないことが示された。また、エルバスビルの吸収における腸管でのP-gpの関与は小さいことが示唆された^{15)、16)、28)} (外国人データ)。

表2 エルバスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	エルバスビルの1回用量及び用法	例数併用/単独	エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{24hr}
抗真菌薬						
ケトコナゾール (経口) ^{†、14)}	400mg QD反復	50mg 単回	6/7	1.80 (1.41, 2.29)	1.29 (1.00, 1.66)	1.89 (1.37, 2.60)
抗抗酸菌薬						
リファンピシン ¹⁵⁾	600mg, IV 単回	50mg 単回	13/14	1.22 (1.06, 1.40)	1.41 (1.18, 1.68)	1.31 (1.12, 1.53)
	600mg, PO 単回	50mg 単回	13/14	1.17 (0.98, 1.39)	1.29 (1.06, 1.58)	1.21 (1.03, 1.43)
抗HCVウイルス薬						
グラゾプレビル ¹⁶⁾	200mg QD反復	20mg QD反復	10/10	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
HIVプロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・リトナビル ¹⁷⁾	300/100mg QD反復	50mg QD反復	8/10	4.76 (4.07, 5.56)	4.15 (3.46, 4.97)	6.45 (5.51, 7.54)
ダルナビル・リトナビル ¹⁷⁾	600/100mg BID反復	50mg QD反復	8/10	1.66 (1.35, 2.05)	1.67 (1.36, 2.05)	1.82 (1.39, 2.39)
ロピナビル・リトナビル ¹⁷⁾	400/100mg BID反復	50mg QD反復	9/10	3.71 (3.05, 4.53)	2.87 (2.29, 3.58)	4.58 (3.72, 5.64)
HIVインテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ¹⁸⁾	50mg 単回	50mg [‡] QD反復	12/12	0.98 (0.93, 1.04)	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.03)
ラルテグラビル ¹⁹⁾	400mg 単回	50mg 単回	10/10	0.81 (0.57, 1.17)	0.89 (0.61, 1.29)	0.80 (0.55, 1.16)
HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファレンツ ¹⁹⁾	600mg QD反復	50mg QD反復	7/10	0.46 (0.36, 0.59)	0.55 (0.41, 0.73)	0.41 (0.28, 0.59)
リルピビルン ²⁰⁾	25mg QD反復	50mg [‡] QD反復	19/19	1.07 (1.00, 1.15)	1.07 (0.99, 1.16)	1.04 (0.98, 1.11)
HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロキシル fumarate ¹⁹⁾	300mg QD反復	50mg QD反復	10/10	0.93 (0.82, 1.05)	0.88 (0.77, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)
配合剤のHIV治療薬						
エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシル fumarate ²¹⁾	150/150/200/300mg QD反復	50mg [§] QD反復	21/21	2.18 [¶] (2.02, 2.35)	1.91 (1.77, 2.05)	2.38 (2.19, 2.60)
免疫抑制薬						
シクロスポリン ²²⁾	400mg 単回	50mg [‡] QD反復	13/14	1.98 (1.84, 2.13)	1.95 (1.84, 2.07)	2.21 (1.98, 2.47)
ミコフェノール酸モフェチル ²²⁾	1000mg 単回	50mg [‡] QD反復	14/14	1.07 (1.00, 1.14)	1.07 (0.98, 1.16)	1.05 (0.97, 1.14)
プレドニゾン ^{†、22)}	40mg 単回	50mg [‡] QD反復	14/14	1.17 (1.11, 1.24)	1.25 (1.16, 1.35)	1.04 (0.97, 1.12)
タクロリムス ²²⁾	2mg 単回	50mg [‡] QD反復	16/16	0.97 (0.90, 1.06)	0.99 (0.88, 1.10)	0.92 (0.83, 1.02)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン・ナロキソン (舌下) ^{†、23)}	8/2mg 単回	50mg 単回	13/15	1.22 (0.98, 1.52)	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (0.99, 1.51)
メサドン ²⁴⁾	20~120mg QD反復	50mg QD反復	10/6	1.71 (1.16, 2.51)	1.93 (1.30, 2.86)	1.86 (1.22, 2.83)
制酸薬						
ファモチジン ²⁵⁾	20mg 単回	50mg 単回	14/16	1.05 (0.92, 1.18)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.91, 1.17)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	エルバスビルの1回用量及び用法	例数併用/単独	エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{24hr}
パントプラゾール ^{†、25)}	40mg QD反復	50mg 単回	12/16	1.05 (0.93, 1.18)	1.02 (0.92, 1.14)	1.03 (0.92, 1.17)
高リン血症治療薬						
酢酸カルシウム ^{†、26)}	2668mg 単回	50mg 単回	11/12	0.92 (0.75, 1.14)	0.86 (0.71, 1.04)	0.87 (0.70, 1.09)
炭酸セバマール ^{†、26)}	2400mg 単回	50mg 単回	12/12	1.13 [#] (0.94, 1.37)	1.07 (0.88, 1.29)	1.22 (1.02, 1.45)
スタチン薬						
プラバスタチン ²⁷⁾	40mg 単回	50mg [‡] QD反復	12/12	0.98 (0.93, 1.02)	0.97 (0.89, 1.05)	0.97 (0.92, 1.02)
ロスバスタチン ²⁷⁾	10mg 単回	50mg [‡] QD反復	11/11	1.09 (0.98, 1.21)	1.11 (0.99, 1.26)	0.96 (0.86, 1.08)

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、IV: 静脈内投与、PO: 経口投与
AUC: エルバスビルが単回投与の場合はAUC_{0-∞}、反復投与の場合はAUC_{0-24hr}
† 国内未発売、‡ グラゾプレビル200mg QDと併用、§ グラゾプレビル100mg QDと併用、|| グラゾプレビル100mg単回投与と併用、¶ 20/21例、# 11/12例

表3 併用薬の薬物動態に及ぼすエルバスビルの影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	エルバスビルの1回用量及び用法	例数併用/単独	併用薬の血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{trough}
P-gp基質						
ジゴキシン ²⁸⁾	0.25mg 単回	50mg QD反復	18/18	1.11 (1.02, 1.22)	1.47 (1.25, 1.73)	- (-, -)
抗HCVウイルス薬						
グラゾプレビル ¹⁶⁾	200mg QD反復	20mg QD反復	10/10	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)
HIVプロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・リトナビル ¹⁷⁾	300/100mg QD反復	50mg QD反復	8/8	アタザナビル		
				1.07 (0.98, 1.17)	1.02 (0.96, 1.08)	1.15 (1.02, 1.29)
ダルナビル・リトナビル ¹⁷⁾	600/100mg BID反復	50mg QD反復	8/8	ダルナビル		
				0.95 (0.86, 1.06)	0.95 (0.85, 1.05)	0.94 (0.85, 1.05)
ロピナビル・リトナビル ¹⁷⁾	400/100mg BID反復	50mg QD反復	9/9	ロピナビル		
				1.02 (0.93, 1.13)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.97, 1.18)
HIVインテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ¹⁸⁾	50mg 単回	50mg [‡] QD反復	12/12	1.16 (1.00, 1.34)	1.22 (1.05, 1.40)	1.14 (0.95, 1.36)
ラルテグラビル ¹⁹⁾	400mg 単回	50mg 単回	10/10	1.02 (0.81, 1.27)	1.09 (0.83, 1.44)	0.99 [#] (0.80, 1.22)
HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファレンツ ¹⁹⁾	600mg QD反復	50mg QD反復	7/7	0.82 (0.78, 0.86)	0.74 (0.67, 0.82)	0.91 (0.87, 0.96)
リルピビルン ²⁰⁾	25mg QD反復	50mg [‡] QD反復	19/19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロキシル fumarate ¹⁹⁾	300mg QD反復	50mg QD反復	10/10	テノホビル		
				1.34 (1.23, 1.47)	1.47 (1.32, 1.63)	1.29 (1.18, 1.41)
テノホビルジソプロキシル fumarate ²¹⁾	300mg QD反復	50mg [§] QD反復	13/13	テノホビル		
				1.27 [¶] (1.20, 1.35)	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)
配合剤のHIV治療薬						
エルビテグラビル ²¹⁾		50mg [§] QD反復	21/22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
コピシスタット ²¹⁾		50mg [§] QD反復	21/22	1.49 (1.42, 1.57)	1.39 (1.29, 1.50)	- (-, -)
エムトリシタピン ²¹⁾	150/150/200/300mg QD反復	50mg [§] QD反復	21/22	1.07 (1.03, 1.10)	0.96 (0.90, 1.02)	1.19 (1.13, 1.25)
テノホビルジソプロキシル fumarate ²¹⁾		50mg [§] QD反復	21/22	テノホビル		
				1.18 (1.13, 1.24)	1.25 (1.14, 1.37)	1.20 (1.15, 1.26)
免疫抑制薬						
シクロスポリン ²²⁾	400mg 単回	50mg [‡] QD反復	13/14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 [#] (0.92, 1.08)
ミコフェノール酸モフェチル ²²⁾	1000mg 単回	50mg [‡] QD反復	14/14	0.95 (0.87, 1.03)	0.85 (0.67, 1.07)	- (-, -)
プレドニゾン ^{†、22)}	40mg 単回	50mg [‡] QD反復	14/14	プレドニゾン		
				1.08 [#] (1.01, 1.16)	1.04 (0.99, 1.09)	- (-, -)
				プレドニゾン		
				1.08 [#] (1.00, 1.17)	1.05 (1.00, 1.10)	- (-, -)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	エルバスピルの1回用量及び用法	例数併用/単独	併用薬の血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{trough}
タクロリムス ²²⁾	2mg 単回	50mg [‡] QD反復	16/16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 [#] (1.49, 1.94)
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル ²⁹⁾	0.03/0.15mg 単回	50mg QD反復	20/20	エチニルエストラジオール		
				1.01 ^{††} (0.97, 1.05)	1.10 (1.05, 1.16)	— (—, —)
				レボノルゲストレル		
				1.14 ^{††} (1.04, 1.24)	1.02 (0.95, 1.08)	— (—, —)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン・ナロキソン (舌下) ^{†, 23)}	8/2mg 単回	50mg 単回	13/15	ブプレノルフィン		
				0.98 ^{‡‡} (0.89, 1.08)	0.94 (0.82, 1.08)	0.98 (0.88, 1.09)
メサドン ²⁴⁾	20~120mg QD反復	50mg QD反復	10/10	R (-) メサドン		
				1.03 (0.92, 1.15)	1.07 (0.95, 1.20)	1.10 (0.96, 1.26)
				S (+) メサドン		
				1.09 (0.94, 1.26)	1.09 (0.95, 1.25)	1.20 (0.98, 1.47)
スタチン薬						
アトルバスタチン ³⁰⁾	10mg 単回	50mg [‡] QD反復	16/16	1.94 ^{§§} (1.63, 2.33)	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
プラバスタチン ²⁷⁾	40mg 単回	50mg [‡] QD反復	12/12	1.33 (1.09, 1.64)	1.28 (1.05, 1.55)	— (—, —)
ロスバスタチン ²⁷⁾	10mg 単回	50mg [‡] QD反復	11/12	2.26 ^{¶¶} (1.89, 2.69)	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、—：該当データなし
AUC：併用薬が単回投与の場合はAUC_{0-∞}、反復投与の場合はAUC_{0-τ} (併用薬をQD投与した場合はτ=24hr、BID投与した場合はτ=12hr)、
C_{trough}：単回及びQD反復投与の場合はC_{24hr}、BID反復投与の場合はC_{12hr}
[†]国内未発売、[‡]グラゾプレビル200mg QDと併用、[§]グラゾプレビル100mg QDと併用、^{||}標準化した投与量での値、^{|||}12/13例、[¶]14/13例、^{††}19/20例、^{‡‡}13/14例、^{§§}15/16例、^{|||}11/10例、^{¶¶}8/8例、^{##}C_{12hr}

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

未治療又は前治療 [インターフェロン (IFN) を含む治療] のあるジェノタイプ1 (1a及び1b) のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、エルバスピル及びグラゾプレビルを12週間併用投与する無作為化二重盲検試験 (C型慢性肝炎患者) (第Ⅱ相試験パート)、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (C型慢性肝炎患者) 及び非盲検非対照試験 (C型代償性肝硬変患者) (第Ⅲ相試験パート) を実施した。

(1) 有効性

投与終了12週間後のHCV RNA量が検出下限値未満の患者の割合 (SVR₁₂率) を以下の表に示す³¹⁾。

表 全体及び部分集団解析におけるSVR₁₂率

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

例数 (%)

[†]肝硬変は、肝生検 (F4)、慢性肝炎と肝硬変の判別式³¹⁾ (>0) 又はファイブロスコピックの結果 (>12.5kPa) により判定

(2) 安全性

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

17.1.2 重度腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 有効性

重度腎機能障害^{注)}を有するジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、エルバスピル及びグラゾプレビルを12週間併用投与した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における、投与終了12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の患者の割合 (SVR₁₂率) は、99.1% (115/116例) であった³²⁾。

注) eGFRが30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を伴う患者

(2) 安全性

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

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

健康成人を対象に、エルバスピルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照とTQT試験で比較検討した。エルバスピル700mgの単回投与では、プラセボで調整したQTc (Fridericiaの補正) に臨床的に有意な変化はなかった。また、エルバスピルの血漿中濃度とQTc変化との間に有意な相関はなかった³³⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルバスピルはHCV NS5Aに対する阻害薬である³⁴⁾。HCV NS5AはウイルスRNA複製及びHCVの粒子形成に必須の蛋白である。

18.2 抗ウイルス活性

HCVレプリコンアッセイにおいて、エルバスピルはジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5の完全長HCVレプリコン細胞及びジェノタイプ6のキメラHCVレプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ0.004、0.003、0.003、0.14、0.0003、0.001及び0.009nMであった³⁴⁾。

また、臨床分離株由来のジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のキメラレプリコン細胞におけるエルバスピルの複製阻害活性 (EC₅₀値の中央値) は、それぞれ0.005、0.009、1.85、0.02、0.0007、0.0007及び0.016nMであった³⁴⁾ -³⁶⁾。

18.3 薬剤耐性

NS5A阻害薬でみられた既知の変異を組み込んだHCVレプリコン細胞に対するエルバスピルの作用を検討したところ、ジェノタイプ1aではNS5A領域のM28A/T、Q30D/E/H/K/R、L31M/V、H58D及びY93C/H/Nの変異によりエルバスピルの活性が1/6から1/2000に減弱した³⁴⁾。ジェノタイプ1bではNS5A領域のL28M、L31F及びY93Hの変異によりエルバスピルの活性が1/2から1/17に減弱した³⁴⁾。エルバスピル及びグラゾプレビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者では投与開始前にNS5A領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者でのSVR₁₂率はそれぞれ93% (52/56例) 及び99% (257/260例) であった。治療非奏効かつ配列情報を得られた患者 (7例) の耐性変異を解析した。NS5A領域の耐性変異は、治療非奏効となった7例全例で検出された。治療非奏効となった患者は全例ジェノタイプ1bであり、NS5A領域の耐性変異としてY93H (7例) 及びL31M (4例) がみられた³¹⁾。

ジェノタイプ1aの患者5例は、投与開始前に検出されたNS5A領域の耐性変異の有無にかかわらず、全例SVR₁₂を達成した³¹⁾。

エルバスピル及びグラゾプレビルの併用並びに両剤にリバビリンを併用した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析では、未治療及び既治療 (ペグインターフェロン及びリバビリンによる2剤併用療法又はHCVプロテアーゼ阻害剤を追加した3剤併用療法) のジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者において、投与開始前にNS5A領域の耐性変異 (エルバスピルへの感受性低下が5倍を超える変異) が検出された患者でのSVR₁₂率はそれぞれ55% (16/29例) 及び50% (13/26例)、NS5A領域の耐性変異が検出されなかった患者ではそれぞれ98% (432/439例) 及び99% (291/295例) であった。

エルバスピル及びグラゾプレビルの併用並びに両剤にリバビリンを併用した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析では、未治療のジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者において、投与開始前にNS5A領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者でのSVR₁₂率はそれぞれ97% (38/39例) 及び99% (239/242例) であった。既治療のジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者では、投与開始前にNS5A領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者でのSVR₁₂率はそれぞれ86% (31/36例) 及び100% (223/223例) であった³⁷⁾。

18.4 交差耐性

HCVジェノタイプ1レプリコン細胞系での*in vitro*交差耐性試験において、他のNS5A阻害薬に耐性を示すジェノタイプ1aではM28V及びQ30Lの、ジェノタイプ1bではL28M/V、R30Q、L31V及びY93CのNS5A領域の変異に対し、エルバスピルの活性がみられた。概して、NS5A阻害薬でみられる他のNS5A領域の耐性変異はエルバスピルの活性を減弱させる可能性がある。また、エルバスピルの活性を減弱させるNS5A領域の耐性変異は、他のNS5A阻害薬の活性を減弱させる可能性がある。NS3/4A阻害薬でみられる一連の耐性変異に対して、エルバスピルの阻害活性に影響はみられなかった³⁴⁾、³⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

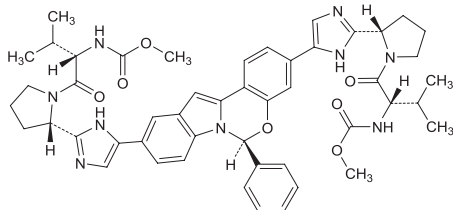
一般名：エルバスビル (Elbasvir)

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

分子式：C₄₉H₅₅N₉O₇

分子量：882.02

構造式：



性状：白色の粉末である。アセトン又は酢酸エチルに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14錠 [7錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 社内資料：エルバスビルのラット乳汁中移行に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B、2.6.5.B)
- 社内資料：日本人のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (薬物動態) (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3、2.7.6.3)
- 社内資料：日本人C型慢性肝炎患者の母集団薬物動態解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：特殊集団での母集団薬物動態解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：食事の影響を検討した試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルの蛋白結合に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：エルバスビルの組織分布に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B)
- 社内資料：エルバスビルの代謝に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B)
- 社内資料：エルバスビルの排泄に関する試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
- Marshall WL, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 ; 43 : 321-9.
- 社内資料：HCVに感染していない腎機能障害者の薬物動態を検討した試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルの基質性を検討した*in vitro*試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B)
- 社内資料：エルバスビルの阻害能及び誘導能を検討した*in vitro*試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.B)
- 社内資料：エルバスビルとケトコナゾールの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：グラゾプレビルとエルバスビルの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルとアタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ドルテグラビルとの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルとテノホビル、エファビレンツ及びラルテグラビルの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：リルピビリンとの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びエルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (配合剤) との薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- Feng HP, et al. J Clin Pharmacol. 2018 ; 58 : 666-73.
- 社内資料：エルバスビルとブプレノルフィン・ナロキシンの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルとメサドンの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- Feng HP, et al. Clin Transl Sci. 2017 ; 10 : 360-5.

- 社内資料：高リン血症治療薬との薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ロスバスタチン及びプラバスタチンとの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：エルバスビルとジゴキシンの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- Marshall WL, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017 ; 73 : 593-600.
- 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：日本人のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (有効性) (2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.5、2.7.6.3)
- Roth D, et al. Lancet. 2015 ; 386 : 1537-45.
- 社内資料：エルバスビルのQTc間隔への影響を評価した試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験 (ジェノタイプ1, 3) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.1、2.6.2.B)
- 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験 (ジェノタイプ2) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B)
- 社内資料：レプリコンを用いたエルバスビルの効力及び耐性評価試験 (ジェノタイプ4, 5, 6) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B)
- 社内資料：C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床概要 (有効性) (2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.8)
- 社内資料：交差耐性試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.B)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7005117003