貯法:室温保存 有効期間:3年 抗ウイルス剤

日本標準商品分類番号 87625

 承認番号
 22800AMX00710000

 販売開始
 2016年11月

グラゾプレビル錠

# グラジナ®錠50mg

GRAZYNA® Tablets 50mg



# 1. 警告

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

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 中等度又は重度 (Child-Pugh分類B又はC) の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.1 参照]
- 2.3 下記の薬剤を投与中の患者:

処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋に

より使用すること

シクロスポリン、アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、エファビレンツ、リファンピシン[10.1、16.7.2 参照]

#### 3. 組成·性状

#### 3.1 組成

販売名	グラジナ®錠50mg
有効成分	グラゾプレビル水和物
分量	1錠中に50mg (グラゾプレビルとして)
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム、コポリビドン、 D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

#### 3.2 製剤の性状

販売名		グラジナ®錠50mg		
剤	形	素錠		
性	状	灰色の斑点を有する白色、長円形		
	表面	779		
		長径:13.89mm、短径:6.73mm		
外形	裏面			
	側面			
		厚さ:5 <b>.</b> 65mm		
識別	コード	779		

# 4. 効能又は効果

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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

# 6. 用法及び用量

通常、成人にはグラゾプレビルとして100mgを1日1回経口投与 する

本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は12週間とする。

# 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の単独投与は行わないこと。エルバスビルの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

# 8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期 的に肝機能検査を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9,1.1 参照]
- \*8.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INRや血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。[10.2 参照]

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

# 9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.2 参照]

# 9.3 肝機能障害患者

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

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

# 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続 又は中止を検討すること。グラゾプレビルがヒト乳汁中へ移 行するかどうかは不明であるが、動物試験(ラット)でグラ ゾプレビルの乳汁中への移行が認められている<sup>1)</sup>。

#### 9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

#### 10. 相互作用

グラゾプレビルはCYP3A、P-糖蛋白(P-gp)及び有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1Bの基質であり、腸管のCYP3A及び乳癌耐性蛋白(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
シクロスポリン	併用により、グラゾプ	シクロスポリンの併
(サンディミュン、	レビルの血中濃度が上	用により、肝トラン
ネオーラル)	昇する。	スポーターである
[2.3、16.7.2 参		OATP1Bが阻害され
照]		る。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル(レ	併用により、グラゾプ	これら薬剤の併用に
イアタッツ)	レビルの血中濃度が上	より、肝トランス
ダルナビル(プリ	昇する、あるいは上昇	ポーターである
ジスタ)	すると予測される。	OATP1Bが阻害され
ロピナビル・リト		る、あるいは阻害さ
ナビル (カレトラ)		れると予測される。
サキナビル(イン		
ビラーゼ)		
[2.3、16.7.2 参		
照]		
カルバマゼピン	併用により、グラゾプ	これら薬剤及び食品
(テグレトール)	レビルの血中濃度が低	の併用により、
フェニトイン(ア	下すると予測され、本	CYP3A代謝が誘導さ
レビアチン)	剤の治療効果を減弱さ	れる。
ホスフェニトイン	せるおそれがある。	
(ホストイン)		
フェノバルビター		
ル (フェノバール)		
リファブチン(ミ		
コブティン)		
セイヨウオトギリ		
ソウ (St. John's		
Wort:セント・		
ジョーンズ・ワー		
ト)含有食品		
[2.3 参照]		
	併用により、グラゾプ	
	レビルの血中濃度が低	
	下し、本剤の治療効果	
照]	を減弱させるおそれが	れる。
	ある。	
	併用により、初期にグ	
(リファジン)	ラゾプレビルの血中濃	用により、肝トラン
[2.3、16.7.2 参	度が上昇する。その後、	スポーターである
照]	併用を継続するとグラ	OATP1Bが阻害され
	ゾプレビルの血中濃度	
	が低下する。	ピシンの継続的な併
		用により、CYP3A代
		謝が誘導される。

# 100 伊田込在 /伊田に込むするまし

*	10.2 併用注意(併戶	用に注意すること)	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	エルビテグラビ	併用により、グラゾプ	これら配合剤の併用
		レビルの血中濃度が上	
	ト・エムトリシタ	昇する。	OATP1Bが阻害され
	ビン・テノホビル		る。
	ジソプロキシルフ		
	マル酸塩、		
	エルビテグラビ		
	ル・コビシスタッ		
	ト・エムトリシタ		
	ビン・テノホビル		
	アラフェナミドフ		
	マル酸塩 [16.7.2 参照]		
	[10.7.2 参照] ボセンタン、	併田により ガニゾラ	これと 蒸剤の併用に
	モダフィニル、	併用により、グラゾプ レビルの血中濃度が低	
	エトラビリン	下すると予測され、本	
	エトノこフン	剤の治療効果を減弱さ	D3分で4いる。
		せるおそれがある。	
*	タクロリムス	併用により、タクロリ	上昇については、グ
•		ムスの血中濃度が上昇	
	照]	又は低下する。併用開	
	····-	始後はタクロリムスの	
		全血中濃度、腎機能変	ロリムスの代謝が阻
		化及びタクロリムスの	害される。
		副作用を頻繁にモニタ	
		リングすることが推奨	剤を用いた抗ウイル
		される。	ス治療による肝機能
			変動に伴う可能性が
			考えられる。
	アトルバスタチン	併用により、アトルバ	
	[16.7.2 参照]	スタチンの血中濃度が	
		上昇する。	CYP3A及びBCRPが
			阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	併用により、ロスバス	グラゾプレビルの併
[16.7.2 参照]	タチンの血中濃度が上	用により、腸管の
	昇する。	BCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、シンバス	グラゾプレビルの併
	タチンの血中濃度が上	用により、腸管の
	昇するおそれがある。	CYP3A及びBCRPが
		阻害される。
フルバスタチン	併用により、フルバス	グラゾプレビルの併
	タチンの血中濃度が上	用により、腸管の
	昇するおそれがある。	BCRPが阻害される。
スニチニブ	併用により、スニチニ	グラゾプレビルの併
	ブの血中濃度が上昇す	用により、腸管の
	るおそれがある。	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	
		67	
肝臓	ALT増加	AST増加	血中ビリルビン
			増加
感染症及び寄生		鼻咽頭炎	
虫症			
血液及びリンパ			ヘモグロビン減
系障害			少

# 13. 過量投与

#### 13.1 処置

透析はグラゾプレビルの血中濃度を低下させるのに有効では ない。[16.3.1、16.6.2 参照]

#### 14. 適用上の注意

# 14.1 薬剤交付時の注意

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

# 16. 薬物動態

# 16.1 血中濃度

# 16.1.1 反復投与時の薬物動態パラメータ

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

# 表1 グラゾプレビル100mg 1日1回投与時の定常状態における薬物動態パ

薬物動態	例数	AUC <sub>0-24hr</sub>	Cmax	Tmax	Ctrough
パラメータ		$(\mu_{\text{IM}} \cdot m)$	(μM)	(hr)	(nM)
グラゾプレビル100mg	15†	3.28	0.62	2.00‡	27.78
+エルバスビル50mg	15	(2.33, 4.63)	(0.44, 0.87)	(0.45, 4.03)	(18.76, 41.14)

#### 幾何平均 (95%信頼区間)

†AUC0-24hr及びCtroughは14例、‡中央値(範囲)

#### 母集団薬物動熊解析

日本人C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者324例を含む日本人 及び非日本人被験者から得られたグラゾプレビルの血漿中薬物濃 度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。グラゾプレ ビル100mgを投与された日本人C型慢性肝炎患者の定常状態にお ける薬物動態パラメータの推定値 [幾何平均 (90%信頼区間)] は、 AUC<sub>0-24hr</sub> $\hbar$ '4.54 (4.19, 4.92)  $\mu$ M·hr, C<sub>max</sub> $\hbar$ '0.63 (0.59, 0.70)  $\mu$ M及びCtroughが40.3 (36.3, 44.3) nMであった<sup>3)</sup>。 定常状態におけるグラゾプレビルのAUC<sub>0-24hr</sub>の推定値は、日本人 C型代償性肝硬変患者では日本人C型慢性肝炎患者に比べ高く、 1.75倍であった4)。

非日本人C型慢性肝炎患者での定常状態におけるグラゾプレビルの  $AUC_{0-24hr}$ の推定値は、非重度腎機能障害者と比較して、透析をしていない重度腎機能障害者では1.35倍であり、末期腎不全透析者では0.99倍であった $^4$ )。

#### 16.2 吸収

日本人健康成人にグラゾプレビル100mg及びエルバスビル50mgを単回併用経口投与した際、食後投与では空腹時投与に比べ、グラゾプレビルの血漿中 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ はそれぞれ48%及び80%増加した $^{5)}$ 。

#### 16.3 分布

#### 16.3.1 血漿蛋白結合

グラゾプレビルはヒト血漿蛋白に対し高い結合率を示し(98.8%)、ヒト血清アルブミン及び $\alpha$ 1-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( $\geq$ 97.8%) $^{61}$ ( $in\ vitro$ 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、グラゾプレビルはOATP1Bによる能動的な肝取込みを介して主に肝臓に分布した $^{7)}$ 。

#### 16.4 代謝

グラゾプレビルの一部は主としてCYP3Aによる酸化的代謝により消失する。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

グラゾプレビルの主要な消失経路は糞中排泄で、投与放射能の90%超 が糞中に排泄されるが、尿中排泄は1%未満であった<sup>9)</sup> (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グラゾプレビルを1日1回10日間空腹時反復経口投与した際のAUC $_{0-24hr}$ (幾何平均)は、健康成人よりいずれも高く、それぞれ1.7倍、5倍及び12倍であった $^{10}$ (外国人データ)。[2.2、9.3.1参照]

#### 16.6.2 腎機能障害者

グラゾプレビルをエルバス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、グラゾプレビルのAUC $_{0.24$ lr</sub>(幾何平均)は、腎機能正常者(糸球体濾過量が80mL/min/1.73m $^2$ 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/1.73m $^2$ 未満)では1.65倍、末期腎不全透析者では同程度であった(0.85倍) $^{11}$ (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グラゾプレビルは投与量の0.5%未満で、血液透析により除去されなかった $^{11}$ (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、グラゾプレビルはP-gp及びOATP1Bの基質であることが示された。また、グラゾプレビルは陽管のCYP3A及びBCRPを阻害する可能性がある。グラゾプレビルがCYP3A以外のCYP分子種、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)]、P-gp、OATP1B、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3及び有機カチコトランスポーター (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。 $In\ vitro$ データからグラゾブレビルはCYPで代謝される薬物の代謝を誘導しないと考えられる $^{12}$ 、 $^{13}$ 。[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グラゾプレビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及びグラゾプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響についてそれぞれ表2及び表3に示す<sup>14)-31)</sup> (外国人データ)。[2.3、10.1、10.2 参照]

臨床薬物相互作用試験の結果より、グラゾプレビルは、CYP3A及びOATP1Bの基質であり、グラゾプレビルの吸収における腸管でのP-gpの関与は小さいことが示唆された。また、CYP3A及びBCRPの阻害作用は弱く、CYP2C8(IC50が最も低いCYP分子種)及びOATP1Bの阻害薬ではないことが示された<sup>14)、15)、27)、29)</sup>(外国人データ)。

#### 表2 グラゾプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

122 / / / / /	- / / / / / /	/3 2/3 / 12/1 - / / /	.100 ) )))	11米小沙豆		
併用薬	併用薬の 1回用量 及び用法	グラゾプ レビルの 1回用量 及び用法	例数 併用/ 単独	グラゾプレビルの血 薬物動態パラメータ 併用時/非併用時 (90% f AUC C <sub>max</sub>		ータ比
抗真菌薬		X0/111A		NOC	Omax	C24nr
ケトコナゾール (経口) <sup>†、14)</sup>	400mg QD反復	100mg 単回	8/8	3.02 § (2.42, 3.76)	1.13 (0.77, 1.67)	- (-, -)
抗抗酸菌薬						
	600mg, IV 単回	200mg 単回	12/12	10.21 (8.68, 12.00)	10.94 (8.92, 13.43)	1.77 (1.40, 2.24)
リファンピシン <sup>15)</sup>	600mg, PO 単回	200mg QD反復	12/12	8.35 (7.38, 9.45)	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
	600mg, PO QD反復	200mg QD反復	12/12	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)
抗HCVウイルス	抗HCVウイルス薬					
エルバスビル <sup>16)</sup>	20mg QD反復	200mg QD反復	10/10	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)

					0	t tide t
	併用薬の	グラゾプ	例数		プレビルの tst パニュ	
併用薬	1回用量	レビルの 1回用量	併用/		カ態パラメ- 併用時(909	
	及び用法	及び用法	単独	AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>24hr</sub>
HIVプロテアー	 	及U/IIIA		AUC	Cmax	C24nr
アタザナビル・	300/100mg	200mg		10.58	6.24	11.64
リトナビル17)	QD反復	QD反復	11/12	(7.78, 14.39)	(4.42, 8.81)	(7.96, 17.02)
ダルナビル・	600/100mg	200mg		7.50	5.27	8.05
リトナビル17)	BID反復	QD反復	11/13	(5.92, 9.51)	(4.04, 6.86)	(6.33, 10.24)
ロピナビル・	400/100mg	200mg	10/10	12.86	7.31	21.70
リトナビル17)	BID反復	QD反復	13/13	(10.25, 16.13)	(5.65, 9.45)	(12.99, 36.25)
11 1 1 2 2 1 10)	100mg	200mg	10/10	2.03	1.15	1.88
リトナビル <sup>18)</sup>	BID反復	単回	10/10	(1.60, 2.56)	(0.60, 2.18)	(1.65, 2.14)
HIVインテグラ・	ーゼ阻害薬					
ドルテグラビル <sup>19)</sup>	50mg	200mg‡	12/12	0.81	0.64	0.86
トルナクラビルジ	単回	QD反復	12/12	(0.67, 0.97)	(0.44, 0.93)	(0.79, 0.93)
ラルテグラビル <sup>20)</sup>	400mg	200mg	11/11	0.89	0.85	0.90
77077700	BID反復	QD反復	11/11	(0.72, 1.09)	(0.62, 1.16)	(0.82, 0.99)
HIV非ヌクレオ:	シド逆転写	酵素阻害	薬			
エファビレンツ <sup>15)</sup>	600mg	200mg	11/12	0.17	0.13	0.31
	QD反復	QD反復	11/12	(0.13, 0.24)	(0.09, 0.19)	(0.25, 0.38)
リルピビリン21)	25mg	200mg‡	19/19	0.98	0.97	1.00
	QD反復	QD反復	177 17	(0.89, 1.07)	(0.83, 1.14)	(0.93, 1.07)
	ド逆転写酵					
テノホビルジソプロ	300mg	200mg	12/12	0.86	0.78	0.89
キシルフマル酸塩20)	QD反復	QD反復		(0.65, 1.12)	(0.51, 1.18)	(0.78, 1.01)
配合剤のHIV治療	寮楽 □					
エルビテグラビ						
ル・コビシスタッ	150/150/					
ト・エムトリシタ	200/300mg	100mg‡	21/21	5.36	4.59	2.78
ビン・テノホビル	QD反復	QD反復		(4.48, 6.43)	(3.70, 5.69)	(2.48, 3.11)
ジソプロキシルフ						
マル酸塩 <sup>22)</sup>						
免疫抑制薬						
シクロスポリン <sup>23)</sup>	400mg	200mg‡	13/14	15.21	17.00	3.39
3 1 N =4	単回	QD反復		(12.83, 18.04)	(12.94, 22.34)	(2.82, 4.09)
ミコフェノール酸	1000mg	200mg‡	14/14	0.74	0.58	0.97
モフェチル <sup>23)</sup>	単回	QD反復		(0.60, 0.92)	(0.42, 0.82)	(0.89, 1.06)
プレドニゾン†、23)	40mg 単回	200mg <sup>‡</sup> QD反復	14/14	1.09	1.34	0.93
		QDIX报 200mg‡		(0.95, 1.25)	1.07	0.87, 1.00)
タクロリムス <sup>23)</sup>	2mg 単回	QD反復	16/16	1.12 (0.97, 1.30)		
ナルナノいで値り		QDX级		(0.97, 1.30)	(0.83, 1.37)	(0.87, 1.02)
オピオイド系鎮持						
ブプレノルフィ ン・ナロキソン	8~24mg/	200mg	12/6	0.80	0.76	0.69
(舌下) †、 <sup>24)</sup>	2~6mg QD反復	QD反復	12/6	(0.53, 1.22)	(0.40, 1.44)	(0.54, 0.88)
(百下) 1121/	20~150mg	200ma		1.03	0.88	0.77
メサドン24)	20~150IIIg	200mg QD反復	12/6	(0.53, 1.97)		
制酸薬	マロ以仮	マロ以後		(0.55, 1.77)	(0.50, 2.14)	(0.50, 1.04)
	20mg	100ma+		1.10	0.89	112
ファモチジン <sup>25)</sup>	ZUIIIg   単回	100mg‡ 単回	14/16	1.10 (0.95, 1.28)	(0.71, 1.11)	1.12 (0.97, 1.30)
		平回 100mg‡		1.12	1.10	1.17
パントプラゾール <sup>†、25)</sup>	40mg QD反復	単回	12/16	(0.96, 1.30)	(0.89, 1.37)	(1.02, 1.34)
立川ン市庁公会で		半凹		(0.70, 1.30)	(0.07, 1.37)	(1.02, 1.34)
高リン血症治療薬		100+		0.70¶	0.57	0.77
酢酸カルシウム †、26)	2668mg   単回	100mg <sup>‡</sup> 単回	11/12	0.79 <sup>¶</sup> (0.68, 0.91)	(0.40, 0.83)	0.77
				0.82#		(0.61, 0.99)
炭酸セベラマー †、26)	2400mg 単回	100mg‡ 単回	12/12	(0.68, 0.99)	0.53 (0.37, 0.76)	0.84 (0.71, 0.99)
フカエンボ	平凹	平凹		(0.00, 0.99)	(0.57, 0.70)	(0.71, 0.99)
スタチン薬	20m a	200ma		1.26	1.26	1 1 1
アトルバスタチン27)	20mg   単回	200mg	9/9	1.26	1.26	1.11
		QD反復		(0.97, 1.64)	(0.83, 1.90)	(1.00, 1.23)
ピタバスタチン <sup>27)</sup>	lmg ⊭⊡	200mg	9/9	0.81	(0.57, 0.02)	0.91
	単回	QD反復		(0.70, 0.95)	(0.57, 0.92)	(0.82, 1.01)
プラバスタチン <sup>28)</sup>	40mg 異同	200mg‡	12/12	1.24	1.42	1.07
	単回	QD反復		(1.00, 1.53)	(1.00, 2.03)	(0.99, 1.16)
ロスバスタチン <sup>28)</sup>	10mg ₩⊡	200mg	11/11	1.16	1.13	0.93
	単回	QD反復		(0.94, 1.44)	(0.77, 1.65)	(0.84, 1.03)
ロスバスタチン <sup>28)</sup>	10mg ₩⊡	200mg‡	11/11	1.01	0.97	0.95
	単回	QD反復			(0.63, 1.50)	
QD:1日1回投4	₹、BID:	1日2回招	与. IV	:静脈内料	5年、PO:	経口投与、

QD:1日1回投与、BID:1日2回投与、IV:静脈内投与、PO:経口投与、-:該当データなし

AUC: グラゾプレビルが単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与の場合は $AUC_{0-24hr}$ 

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

#### 表3 併用薬の薬物動態に及ぼすグラゾプレビルの影響

表3	併用薬の薬	物動態にフ	及ぼすグラ	ゾプレ	ビルの影響
		併用薬の	グラゾプ	例数	併用薬の血漿中
(	<b>并用薬</b>	1回用量	レビルの	併用/	薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)
		及び用法	1回用量 及び用法	単独	AUC Cmax Ctrough
CYP3	BA基質		7071112		7100 Omax Onough
ミダい	ブラム <sup>27)</sup>	2mg	200mg	10/11	1.34 1.15 -
1		単回	QD反復	10/11	(1.29, 1.39) $(1.01, 1.31)$ $(-,-)$
	2C8基質	10mg	200mg		1.11 0.92 1.39
モンテ	ルカスト <sup>29)</sup>	単回	QD反復	22/23	(1.02, 1.20) (0.81, 1.06) (1.25, 1.56)
抗HC	∇ウイルス	薬			
エルバ	バスビル <sup>16)</sup>	20mg	200mg	10/10	1.01 0.93 1.02 (0.83, 1.24) (0.76, 1.13) (0.83, 1.24)
HIV	プロテアー	QD反復 げ阳害薬	QD反復		(0.83, 1.24) (0.76, 1.13) (0.83, 1.24)
			200		アタザナビル
	ቻナビル・ −ビル <sup>17)</sup>	300/100mg QD反復	200mg QD反復	11/11	1.43 1.12 1.23
-		~~~			(1.30, 1.57)   (1.01, 1.24)   (1.13, 1.34)   ダルナビル
	ナビル・	600/100mg	200mg	11/12	1.11 1.10 1.00
リトオ	-ビル <sup>17)</sup>	BID反復	QD反復		(0.99, 1.24) (0.96, 1.25) (0.85, 1.18)
ロピ	ナビル・	400/100mg	200mg		ロピナビル
	-ビル <sup>17)</sup>	BID反復	QD反復	13/13	1.03   0.97   0.97   (0.92, 1.16)   (0.88, 1.08)   (0.81, 1.15)
HIV	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	 −ゼ阻害薬	L		(0.72, 1.10) (0.00, 1.00) (0.01, 1.15)
	グラビル <sup>19)</sup>	50mg	200mg‡	12/12	1.16 1.22 1.14
	, , , , , ,	単回 400mg	QD反復	14/14	(1.00, 1.34) (1.05, 1.40) (0.95, 1.36)
ラルテ	グラビル <sup>20)</sup>	400mg BID反復	200mg QD反復	11/11	1.43   1.46   1.47   (0.89, 2.30)   (0.78, 2.73)   (1.08, 2.00)
HIV∌				 葉	(1.00, 2.00)
エファ	ビレンツ <sup>15)</sup>	600mg	200mg	11/11	1.00 1.03 0.93
-/		QD反復	QD反復	11/11	(0.96, 1.05) (0.99, 1.08) (0.88, 0.98)
リルヒ	ピリン <sup>21)</sup>	25mg QD反復	200mg <sup>‡</sup> QD反復	19/19	1.13   1.07   1.16   (1.07, 1.20)   (0.97, 1.17)   (1.09, 1.23)
HIV >	スクレオシ	_			(-11.7)
テノホ	ビルジソプロ	300mg	200mg		テノホビル
	7マル酸塩20)	QD反復	QD反復	12/12	1.18   1.14   1.24   (1.09, 1.28)   (1.04, 1.25)   (1.10, 1.39)
	*******	200	100 #		テノホビル
	ビルジソプロ 7マル酸塩 <sup>22)</sup>	300mg QD反復	100mg <sup>‡</sup> QD反復	13/13	1.27   1.14   1.23
			QD/XIX		(1.20, 1.35) (0.95, 1.36) (1.09, 1.40)
	IのHIV治療	<b>聚</b>	100mg‡		1.10 1.02 1.31
エルビラ	Fグラビル <sup>22)</sup>		QD反復	21/22	(1.00, 1.21) (0.93, 1.11) (1.11, 1.55)
コビシ	スタット <sup>22)</sup>		100mg‡	21/22	1.49 1.39 -
	,,,,,,	150/150/	QD反復 100mg‡		$ \begin{array}{c cccc} (1.42, 1.57) & (1.29, 1.50) & (-, -) \\ \hline 1.07 & 0.96 & 1.19 \\ \end{array} $
エムト!	Jシタビン <sup>22)</sup>	200/300mg QD反復		21/22	1.07   0.96   1.19   (1.03, 1.10)   (0.90, 1.02)   (1.13, 1.25)
- 1+	ビルジソプロ		100mg‡		テノホビル
	フマル酸塩 <sup>22)</sup>		QD反復	21/22	1.18 1.25 1.20
免疫抑					(1.13, 1.24) (1.14, 1.37) (1.15, 1.26)
		400mg	200mg‡	10/14	0.96 0.90 1.00§§
ンクロ	スポリン <sup>23)</sup>	単回	QD反復	13/14	(0.90, 1.02) (0.85, 0.97) (0.92, 1.08)
ミコフ	ェノール酸	1000mg	200mg‡	14/14	ミコフェノール酸
	チル <sup>23)</sup>	単回	QD反復	14/14	$\begin{vmatrix} 0.95 & 0.85 & - \\ (0.87, 1.03) & (0.67, 1.07) & (-, -) \end{vmatrix}$
					プレドニゾロン
					1.08 1 1.04 -
プレド	ニゾン†、23)	40mg 単回	200mg <sup>‡</sup> QD反復	14/14	(1.01, 1.16)   (0.99, 1.09)   (-,-) プレドニゾン
		中国	QD/X/Z		1.08 1.05 -
					(1.00, 1.17) $(1.00, 1.10)$ $(-, -)$
タクロ	1リムス <sup>23)</sup>	2mg 難同	200mg‡	16/16	1.43 0.60 1.70 §§
経口過		単回	QD反復		(1.24, 1.64) (0.52, 0.69) (1.49, 1.94)
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	_,,  ~				エチニルエストラジオール
エチニ	ルエストラジ	0.03/			1.10 1.05 -
オール	・レボノルゲ	0.15mg	200mg QD反復	20/20	(1.05, 1.14)   (0.98, 1.12)   (-,-) レボノルゲストレル
ストレル	$V^{30)}$	単回	マロバ18		1.23 0.93 -
					$ \begin{array}{c cccc} 1.23 & 0.53 \\ \hline (1.15, 1.32) & (0.84, 1.03) & (-,-) \\ \end{array} $
	トイド系鎮/		_		
	√ノルフィ トロキソン	8~24mg/ 2~6mg	200mg	12/12	ブプレノルフィン 0.98§ 0.90§ -
	) † 、24)	QD反復	QD反復	12/12	(0.81, 1.19) (0.76, 1.07) (-, -)
				_	

	併用薬の	グラゾプ	例数		用薬の血漿	
併用薬	1回用量	レビルの	併用/	薬物動態パラメータ比		
		1回用量		併用時/非	併用時(909	%信頼区間)
	及び用法	及び用法	単独	AUC	Cmax	Ctrough
				R (-) メ	サドン	
				1.09§	1.03§	_
メサドン <sup>24)</sup>	20~150mg	200mg	12/12	(1.02, 1.17)	(0.96, 1.11)	(-,-)
X 9 F Z = "	QD反復	QD反復	12/12	S(+)メ	サドン	
				1.23§	1.15 §	_
				(1.12, 1.35)	(1.07, 1.25)	(-,-)
スタチン薬						
アトルバスタチン27)	20mg	200mg	9/9	3.00	5.66	-
	単回	QD反復	9/9	(2.42, 3.72)	(3.39, 9.45)	(-,-)
アトルバスタチン <sup>31)</sup>	10mg	200mg‡	16/16	1.94#	4.34	0.21
) [ N// A 9 9 2 00 7	単回	QD反復	10/10	(1.63, 2.33)	(3.10, 6.07)	(0.17, 0.26)
ピタバスタチン <sup>27)</sup>	1mg	200mg	9/9	1.11	1.27	-
L J / A J J J - · ·	単回	QD反復	9/9	(0.91, 1.34)	(1.07, 1.52)	(-,-)
プラバスタチン <sup>28)</sup>	40mg	200mg‡	12/12	1.33††	1.28	-
プラハスタデ <i>ン</i> =>	単回	QD反復	12/12	(1.09, 1.64)	(1.05, 1.55)	(-,-)
ロスバスタチン <sup>28)</sup>	10mg	200mg‡	11/12	2.26 ‡‡	5.49	0.98
ロハハハラテフニ	単回	QD反復	11/12	(1.89, 2.69)	(4.29, 7.04)	(0.84, 1.13)
ロスバスタチン <sup>28)</sup>	10mg	200mg	11/12	1.59‡‡	4.25	0.80
	単回	QD反復	11/12	(1.33, 1.89)	(3.25, 5.56)	(0.70, 0.91)

QD:1日1回投与、BID:1日2回投与、-:該当データなし AUC:併用薬が単回投与の場合はAUC $_{0-\pi}$ 、反復投与の場合はAUC $_{0-\tau}$ (併用薬をQD投与した場合は $\tau=24\mathrm{hr}$ 、BID投与した場合は $\tau=12\mathrm{hr}$ )、Ctrough:単回及びQD反復投与の場合はC24 $\mathrm{hr}$ 、BID反復投与の場合はC12 $\mathrm{hr}$  †国内未発売、‡エルバスビル50mg QDと併用、 $\S$ 標準化した投与量での値、||12/13例、<math>||14/13|0、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1、||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1) ||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/13|1 (||14/1

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

#### 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  $[4 \times 9 - 7 \times 10^{\circ}]$  できな治療] のあるジェノタイプ1 (1a及び1b) のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、グラゾプレビル及びエルバスビルを12週間併用投与する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II 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 (SVR<sub>12</sub>率) を以下の表に示す<sup>32)</sup>。

#### 表 全体及び部分集団解析におけるSVR<sub>12</sub>率

**************************************			
背景因子			SVR <sub>12</sub> 率
未治療患者	全体		164/169 (97.0)
	代償性肝硬変†	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<sup>32)</sup> (>0) 又はフィブロスキャンの結果 (>12.5kPa) により判定

#### (2) 安全性

副作用は293例中80例(27.3%)に認められた。主な副作用はALT増加17例(5.8%)、AST増加14例(4.8%)、頭痛7例(2.4%)、倦怠感6例(2.0%)、下痢6例(2.0%)、便秘5例(1.7%)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<sup>注)</sup> を有するジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又は C型代償性肝硬変患者を対象として、グラゾプレビル及びエルバス ビルを12週間併用投与した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における、投与終了 12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の患者の割合(SVR<sub>12</sub> 率)は、99.1%(115/116例)であった<sup>33)</sup>。

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

#### (2) 安全性

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

#### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図に及ぼす影響

健康成人を対象に、グラゾプレビルがQTc間隔に及ぼす影響をプ ラセボ及び陽性対照とTQT試験で比較検討した。グラゾプレビル 1600mgの単回投与では、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、グラゾプレビル の血漿中濃度とQTc変化との間に有意な相関はなかった<sup>34)</sup> (外国 人データ)。

#### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

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

#### 18.2 抗ウイルス活性

生化学的試験において、グラゾプレビルはHCVジェノタイプ1a、1b、 2、3、4、5及び6のNS3/4Aプロテアーゼに対して酵素阻害活性を示 し、それらの $IC_{50}$ 値は $4\sim690$ pMであった $^{36)}$ 。

HCVレプリコンアッセイにおいて、グラゾプレビルはジェノタイプ 1a、1b、2、3、4、5の完全長HCVレプリコン細胞及びジェノタイプ 6のキメラHCVレプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC50値 はそれぞれ0.4、0.5、2.3、35、0.3、1.5及び0.9nMであった $^{37}$ 。また、臨床分離株由来のジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のキメラレプリコン細胞におけるグラゾプレビルの複製阻害活性(EC $_{50}$ 値の中央値) は、それぞれ0.8、0.3、2.9、5.85、0.2、1.5及び

#### 18.3 薬剤耐性

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

グラゾプレビル及びエルバスビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、 ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者では投 与開始前にNS3領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった 患者でのSVR12率はそれぞれ100% (101/101例) 及び97% (208/215例)であった。治療非奏効かつ配列情報を得られたジェノ タイプ1bの患者7例の耐性変異を解析した。治療非奏効時点にNS3領 域の耐性変異が検出された患者はいなかった32)。

ジェノタイプ1aの患者5例は、投与開始前に検出されたNS3領域の耐 性変異の有無にかかわらず、全例 $SVR_{12}$ を達成した $^{32)}$ 。

グラゾプレビル及びエルバスビルの併用並びに両剤にリバビリンを併 用した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析では、投与開始前に検出された NS3領域の耐性変異は、ジェノタイプ1b及びジェノタイプ1a(Q80K を含む)のいずれのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者にお いても治療効果に影響しなかった38)。

#### 18.4 交差耐性

HCVジェノタイプ1レプリコン細胞系でのin vitro交差耐性試験にお いて、他のNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬と同様にNS3領域のA156及 びD168の変異によるグラゾプレビルの活性低下がみられた。NS5A 阻害薬でみられる一連の耐性変異に対して、グラゾプレビルの阻害活 性に影響はみられなかった39)。

# 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:グラゾプレビル水和物(Grazoprevir Hydrate) 化学名: (1aR, 5S, 8S, 10R, 22aR)-N-{(1R, 2S)-1-

[(Cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-

ethenylcyclopropyl}-5-(1, 1-dimethylethyl)-14-methoxy-3, 6-dioxo-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-tetradecahydro-8*H*-7, 10-methanocyclopropa[18,19]

[1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11, 12-b] quinoxaline-8-carboxamide monohydrate

分子式: C38H50N6O9S・H2O

分子量: 784.92 構造式:

CH<sub>3</sub> `O 0/ • H<sub>2</sub>O `NH 0 O H H<sub>3</sub>C H<sub>3</sub>C CH<sub>3</sub>O CH,

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

#### 20. 取扱い上の注意

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

#### 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 22. 包装

28錠 [7錠 (PTP) ×4]

# 23. 主要文献

- 1) 社内資料:グラゾプレビルのラット乳汁中移行に関する試験(2016年9 月28日承認、CTD 2.6.4.A、2.6.5.A)
- 2) 社内資料:日本人C型慢性肝炎患者における薬物動態 (第Ⅱ/Ⅲ相試験) (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
- 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 社内資料: グラゾプレビルの蛋白結合に関する試験 (2016年9月28日承 認、CTD 2.7.2.3)
- 7) 社内資料:グラゾプレビルの輸送及び組織分布に関する試験(2016年9 月28日承認、CTD 2.6.4.A)
- 8) 社内資料: グラゾプレビルの代謝に関する試験(2016年9月28日承認、 CTD 2.6.4.A)
- 9) 社内資料:グラゾプレビルの排泄に関する試験(2016年9月28日承認、 CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 10) Caro L, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e00813-
- 11) 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)
- 12) 社内資料: グラゾプレビルの基質性を検討したin vitro試験 (2016年9 月28日承認、CTD 2.6.4.A)
- 13) 社内資料:グラゾプレビルの阻害能及び誘導能を検討したin vitro試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.A)
- 14) 社内資料:グラゾプレビルとケトコナゾールの薬物相互作用試験(2016 年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 15) 社内資料:グラゾプレビルとリファンピシン及びエファビレンツの薬物 相互作用試験(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 16) 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)
- 17) 社内資料: グラゾプレビルとアタザナビル、ロピナビル及びダルナビル の薬物相互作用試験(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 18) 社内資料:グラゾプレビルとリトナビルの薬物相互作用試験(2016年9 月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 19) 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)
- 20) 社内資料:グラゾプレビルとラルテグラビル及びテノホビルの薬物相互 作用試験(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 21) 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)
- 22) 社内資料:テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びエルビテグラビ ル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフ マル酸塩(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)
- 23) Feng HP, et al. J Clin Pharmacol. 2018; 58:666-73.
- 24) 社内資料:グラゾプレビルとメサドン及びブプレノルフィン・ナロキソ ンの薬物相互作用試験(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2) 25)Feng HP, et al. Clin Transl Sci. 2017; 10:360-5.
- 26) 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)
- 27) 社内資料:グラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン及びピタバ スタチンの薬物相互作用試験(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 28) 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)
- 29) 社内資料:グラゾプレビルとモンテルカストの薬物相互作用試験(2016 年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 30) Marshall WL, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73:593-600. 31) 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)
- 32) 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
- 33) Roth D, et al. Lancet. 2015; 386: 1537-45.
- 34) 社内資料:グラゾプレビルのQTc間隔への影響を評価した試験(2016年 9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
- 35) 社内資料:グラゾプレビルの作用機序(2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.1)
- 36) 社内資料:グラゾプレビルの効力検討試験(2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A)
- 37) 社内資料:レプリコンを用いたグラゾプレビルの評価試験(2016年9月 28日承認、CTD 2.6.2.A)

38) 社内資料: C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床概要(有効性)(2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.8)39) 社内資料: 交差耐性試験(2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.A)

# 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

# 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

# MSD株式会社 東京都千代田区九段北1-13-12