

承認番号	22800AMX00710000
薬価収載	2016年11月
販売開始	2016年11月
国際誕生	2016年9月

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗ウイルス剤

グラジナ[®]錠 50mg

GRAZYNA[®] Tablets 50mg
 グラゾプレビル錠



貯法：室温保存
 注意：「取扱い上の注意」の項参照
 使用期間：3年
 使用期限：外箱等に記載

【警告】

本剤は、ウイルス性肝炎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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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〔グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (3) 下記の薬剤を投与中の患者：シクロスポリン、アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、エファビレンツ、リファンピシム（【相互作用】の項参照）

【組成・性状】

販売名	グラジナ [®] 錠 50mg	
有効成分の名称	グラゾプレビル水和物	
含量	1錠中に 50mg（グラゾプレビルとして）	
剤形	素錠	
性状	灰色の斑点を有する白色、長円形	
添加物	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	
外形	表面	 長径：13.89mm、短径：6.73mm
	裏面	
	側面	 厚さ：5.65mm
識別コード	779	

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。）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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（【重要な基本的注意】の項参照）
2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤は、エルバスビルと併用するため、エルバスビルの添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、併用注意、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
 (2) 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。肝機能悪化が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（【副作用】の項参照）
 (3) 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。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。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者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。
3. 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。（【薬物動態】の項参照）
 (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン、ネオール）	併用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇する。	シクロスポリンの併用により、肝トランスポーターであるOATP1Bが阻害される。
アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） サキナビル（インビラーゼ）	併用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇する、あるいは上昇すると予測される。	これら薬剤の併用により、肝トランスポーターであるOATP1Bが阻害される、あるいは阻害されると予測される。

【用法・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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	併用により、グラゾ プレビルの血中濃度 が低下すると予測さ れ、本剤の治療効果 を減弱させるおそれ がある。	これら薬剤及び食 品の併用により、 CYP3A 代謝が誘導 される。
エファビレンツ (ストックリン)	併用により、グラゾ プレビルの血中濃度 が低下し、本剤の治 療効果を減弱させる おそれがある。	エファビレンツの 併用により、 CYP3A 代謝及び P-gp が誘導され る。
リファンピシン (リファジン)	併用により、初期に グラゾプレビルの血 中濃度が上昇する。 その後、併用を継続 するとグラゾプレビ ルの血中濃度が低下 する。	リファンピシンの 併用により、肝ト ランスポーターで ある OATP1B が阻 害される。また、 リファンピシンの 継続的な併用によ り、CYP3A 代謝が 誘導される。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルビテグラビ ル・コピシスタッ ト・エムトリシ タピン・テノホ ビルジソプロキ シルフマル酸塩 又はテノホビル アラフェナミド フマル酸塩 (配 合剤)	併用により、グラゾ プレビルの血中濃度 が上昇する。	これら配合剤の併 用により、CYP3A 及び OATP1B が阻 害される。
ボセンタン、モ ダフィニル、エ トラピリン	併用により、グラゾ プレビルの血中濃度 が低下すると予測さ れ、本剤の治療効果 を減弱させるおそれ がある。	これら薬剤の併用 により、CYP3A 代 謝が誘導される。
タクロリムス	併用により、タクロ リムスの血中濃度が 上昇する。併用開始 後はタクロリムスの 全血中濃度、腎機能 変化及びタクロリム スの副作用を頻繁に モニタリングするこ とが推奨される。	グラゾプレビルの 併用による弱い CYP3A 阻害作用に より、タクロリム スの代謝が阻害さ れる。
アトルバスタチ ン	併用により、アトル バスタチンの血中濃 度が上昇する。	グラゾプレビルの 併用により、腸管 の CYP3A 及び BCRP が阻害される。
ロスバスタチン	併用により、ロスバ スタチンの血中濃度 が上昇する。	グラゾプレビルの 併用により、腸管 の BCRP が阻害さ れる。

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

4. 副作用

グラゾプレビル及びエルバスタチンを併用した国内臨床試験において、293 例中 80 例 (27.3%) に副作用が認められた。主な副作用は ALT (GPT) 増加 17 例 (5.8%)、AST (GOT) 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。

(1) 重大な副作用

肝機能障害：AST (GOT) 増加 (1.4%)^{注)}、ALT (GPT) 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ので、定期的に検査を行うなど、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。

注) 基準値上限 5 倍超

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5% 以上	1% 以上 5% 未満	頻度不明 ^{注)}
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 (GPT) 増加	AST (GOT) 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

注) 海外の臨床試験で認められている副作用は、頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[グラゾプレビルがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが、動物試験 (ラット) でグラゾプレビルの乳汁中への移行が認められている¹⁾。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

ヒトにおけるグラゾプレビルの過量投与の経験は限られている。本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時には、患者の状態を十分観察し、適切な対症療法を実施すること。グラゾプレビルの血漿蛋白結合率は高いため、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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

(1) 反復投与時の薬物動態パラメータ

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

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

薬物動態パラメータ	例数	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	C _{max} (μM)	T _{max} (hr)	C _{trough} (nM)
グラゾプレビル 100mg + エルバスビル 50mg	15 [†]	3.28 (2.33, 4.63)	0.62 (0.44, 0.87)	2.00 [‡] (0.45, 4.03)	27.78 (18.76, 41.14)

幾何平均 (95% 信頼区間)

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

母集団薬物動態解析

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

定常状態におけるグラゾプレビルの AUC_{0-24hr} の推定値は、日本人C型代償性肝硬変患者では日本人C型慢性肝炎患者に比べ高く、1.75 倍であった⁴⁾。

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⁾。

(2) 食事の影響

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、食後投与では空腹投与に比べ、グラゾプレビルの血漿中 AUC_{0-∞} 及び C_{max} はそれぞれ 48% 及び 80% 増加した⁵⁾。

2. 分布

(1) 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 α_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 ($\geq 97.8\%$)⁶⁾。 (*in vitro* 及び外国人データ)

(2) 非臨床試験において、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⁾。

3. 代謝及び排泄

(1) 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)

(2) 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⁹⁾。 (外国人データ)

4. 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)

5. 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_{0-24hr} (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 1.65 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)

6. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

In vitro データより、グラゾプレビルは CYP3A、P-gp 及び OATP1B の基質であることが示された。また、グラゾプレビルは腸管の 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。*In vitro* データからグラゾプレビルは CYP で代謝される薬物の代謝を誘導しないと考えられる^{12)、13)}。

(2) 臨床薬物相互作用試験 (外国人データ)

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^{14)~31)}。

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^{14)、15)、27)、29)}。

表 2 グラゾプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の 1 回用量 及び用法	グラゾプレ ビルの 1 回用量 及び用法	例数 併用/単独	グラゾプレビルの 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{24hr}
抗真菌薬						
ケトコナゾール (経口) ^{†,14)}	400mg QD 反復	100mg 単回	8/8	3.02 [‡] (2.42, 3.76)	1.13 (0.77, 1.67)	- (-, -)
抗抗菌薬						
リファンピシン ¹⁵⁾	600mg, IV 単回	200mg 単回	12/12	10.21 (8.68, 12.00)	10.94 (8.92, 13.43)	1.77 (1.40, 2.24)
	600mg, PO 単回	200mg QD 反復	12/12	8.35 (7.38, 9.45)	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
	600mg, PO QD 反復	200mg QD 反復	12/12	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)
抗 HCV ウイルス薬						
エルバスビル ¹⁶⁾	20mg QD 反復	200mg QD 反復	10/10	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)
HIV プロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	300/100mg QD 反復	200mg QD 反復	11/12	10.58 (7.78, 14.39)	6.24 (4.42, 8.81)	11.64 (7.96, 17.02)
ダルナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	600/100mg BID 反復	200mg QD 反復	11/13	7.50 (5.92, 9.51)	5.27 (4.04, 6.86)	8.05 (6.33, 10.24)
ロピナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	400/100mg BID 反復	200mg QD 反復	13/13	12.86 (10.25, 16.13)	7.31 (5.65, 9.45)	21.70 (12.99, 36.25)
リトナビル ¹⁸⁾	100mg BID 反復	200mg 単回	10/10	2.03 (1.60, 2.56)	1.15 (0.60, 2.18)	1.88 (1.65, 2.14)
HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ¹⁹⁾	50mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	0.81 (0.67, 0.97)	0.64 (0.44, 0.93)	0.86 (0.79, 0.93)
ラルテグラビル ²⁰⁾	400mg BID 反復	200mg QD 反復	11/11	0.89 (0.72, 1.09)	0.85 (0.62, 1.16)	0.90 (0.82, 0.99)
HIV 非スクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ ¹⁵⁾	600mg QD 反復	200mg QD 反復	11/12	0.17 (0.13, 0.24)	0.13 (0.09, 0.19)	0.31 (0.25, 0.38)
リルピビルン ²¹⁾	25mg QD 反復	200mg [‡] QD 反復	19/19	0.98 (0.89, 1.07)	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.93, 1.07)
HIV スクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロ キシルフマル酸塩 ²⁰⁾	300mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	0.86 (0.65, 1.12)	0.78 (0.51, 1.18)	0.89 (0.78, 1.01)
配合剤の HIV 治療薬						
エルビテグラビル ・コピシタット ・エムトリシタ ピン・テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 ²²⁾	150/150/ 200/300mg QD 反復	100mg [‡] QD 反復	21/21	5.36 [†] (4.48, 6.43)	4.59 (3.70, 5.69)	2.78 (2.48, 3.11)
免疫抑制薬						
シクロスポリン ²³⁾	400mg 単回	200mg [‡] QD 反復	13/14	15.21 (12.83, 18.04)	17.00 (12.94, 22.34)	3.39 (2.82, 4.09)
ミコフェノール酸 モフェチル ²³⁾	1000mg 単回	200mg [‡] QD 反復	14/14	0.74 (0.60, 0.92)	0.58 (0.42, 0.82)	0.97 (0.89, 1.06)
ブレドニゾン ^{†,23)}	40mg 単回	200mg [‡] QD 反復	14/14	1.09 (0.95, 1.25)	1.34 (1.10, 1.62)	0.93 (0.87, 1.00)
タクロリムス ²³⁾	2mg 単回	200mg [‡] QD 反復	16/16	1.12 (0.97, 1.30)	1.07 (0.83, 1.37)	0.94 (0.87, 1.02)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン ・ナロキソン (舌下) ^{†,24)}	8~24mg/ 2~6mg QD 反復	200mg QD 反復	12/6	0.80 (0.53, 1.22)	0.76 (0.40, 1.44)	0.69 (0.54, 0.88)
メサドン ²⁴⁾	20~150mg QD 反復	200mg QD 反復	12/6	1.03 (0.53, 1.97)	0.88 (0.36, 2.14)	0.77 (0.56, 1.04)
制酸薬						
ファモチジン ²⁵⁾	20mg 単回	100mg [‡] 単回	14/16	1.10 (0.95, 1.28)	0.89 (0.71, 1.11)	1.12 (0.97, 1.30)
パントプラゾール ^{†,25)}	40mg QD 反復	100mg [‡] 単回	12/16	1.12 (0.96, 1.30)	1.10 (0.89, 1.37)	1.17 (1.02, 1.34)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	グラゾプレレビルの1回用量及び用法	例数 併用/単独	グラゾプレレビルの 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{24hr}
高リン血症治療薬						
酢酸カルシウム ^{†,26)}	2668mg 単回	100mg [‡] 単回	11/12	0.79 [§] (0.68, 0.91)	0.57 (0.40, 0.83)	0.77 (0.61, 0.99)
炭酸セベラマー ^{†,26)}	2400mg 単回	100mg [‡] 単回	12/12	0.82 [§] (0.68, 0.99)	0.53 (0.37, 0.76)	0.84 (0.71, 0.99)
スタチン薬						
アトルバスタチン ²⁷⁾	20mg 単回	200mg QD 反復	9/9	1.26 (0.97, 1.64)	1.26 (0.83, 1.90)	1.11 (1.00, 1.23)
ビタバスタチン ²⁷⁾	1mg 単回	200mg QD 反復	9/9	0.81 (0.70, 0.95)	0.72 (0.57, 0.92)	0.91 (0.82, 1.01)
プラバスタチン ²⁸⁾	40mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	1.24 (1.00, 1.53)	1.42 (1.00, 2.03)	1.07 (0.99, 1.16)
ロスバスタチン ²⁸⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	11/11	1.16 (0.94, 1.44)	1.13 (0.77, 1.65)	0.93 (0.84, 1.03)
ロスバスタチン ²⁸⁾	10mg 単回	200mg [‡] QD 反復	11/11	1.01 (0.79, 1.28)	0.97 (0.63, 1.50)	0.95 (0.87, 1.04)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、-：該当データなし
AUC：グラゾプレレビルが単回投与の場合は AUC_{0-∞}、反復投与の場合は AUC_{0-24hr}
[†]国内未発売、[‡]エルバスビル 50mg QD と併用、[§] 8/7 例、^{||} 20/21 例、[¶] 9/12 例、[#] 10/12 例

表3 併用薬の薬物動態に及ぼすグラゾプレレビルの影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	グラゾプレレビルの1回用量及び用法	例数 併用/単独	併用薬の 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{trough}
CYP3A 基質						
ミダゾラム ²⁷⁾	2mg 単回	200mg QD 反復	10/11	1.34 (1.29, 1.39)	1.15 (1.01, 1.31)	- (-, -)
CYP2C8 基質						
モンテルカスト ²⁹⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	22/23	1.11 (1.02, 1.20)	0.92 (0.81, 1.06)	1.39 (1.25, 1.56)
抗 HCV ウイルス薬						
エルバスビル ¹⁶⁾	20mg QD 反復	200mg QD 反復	10/10	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
HIV プロテアーゼ阻害薬						
アタザナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	300/100mg QD 反復	200mg QD 反復	11/11	アタザナビル		
				1.43 (1.30, 1.57)	1.12 (1.01, 1.24)	1.23 (1.13, 1.34)
ダルナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	600/100mg BID 反復	200mg QD 反復	11/12	ダルナビル		
				1.11 (0.99, 1.24)	1.10 (0.96, 1.25)	1.00 (0.85, 1.18)
ロピナビル・ リトナビル ¹⁷⁾	400/100mg BID 反復	200mg QD 反復	13/13	ロピナビル		
				1.03 (0.92, 1.16)	0.97 (0.88, 1.08)	0.97 (0.81, 1.15)
HIV インテグラーゼ阻害薬						
ドルテグラビル ¹⁹⁾	50mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	1.16 (1.00, 1.34)	1.22 (1.05, 1.40)	1.14 (0.95, 1.36)
ラルテグラビル ²⁰⁾	400mg BID 反復	200mg QD 反復	11/11	1.43 (0.89, 2.30)	1.46 (0.78, 2.73)	1.47 (1.08, 2.00)
HIV 非スクレオシド逆転写酵素阻害薬						
エファビレンツ ¹⁵⁾	600mg QD 反復	200mg QD 反復	11/11	1.00 (0.96, 1.05)	1.03 (0.99, 1.08)	0.93 (0.88, 0.98)
リルピビル ²¹⁾	25mg QD 反復	200mg [‡] QD 反復	19/19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
HIV スクレオシド逆転写酵素阻害薬						
テノホビルジソプロ キシルフマル酸塩 ²⁰⁾	300mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	テノホビル		
				1.18 (1.09, 1.28)	1.14 (1.04, 1.25)	1.24 (1.10, 1.39)
テノホビルジソプロ キシルフマル酸塩 ²²⁾	300mg QD 反復	100mg [‡] QD 反復	13/13	テノホビル		
				1.27 [†] (1.20, 1.35)	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)
配合剤の HIV 治療薬						
エルビテグラビル ²²⁾		100mg [‡] QD 反復	21/22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
コビスタット ²²⁾		100mg [‡] QD 反復	21/22	1.49 (1.42, 1.57)	1.39 (1.29, 1.50)	- (-, -)
エムトリシタビン ²²⁾	150/150/ 200/300mg QD 反復	100mg [‡] QD 反復	21/22	1.07 (1.03, 1.10)	0.96 (0.90, 1.02)	1.19 (1.13, 1.25)
テノホビルジソプロ キシルフマル酸塩 ²²⁾		100mg [‡] QD 反復	21/22	テノホビル		
				1.18 (1.13, 1.24)	1.25 (1.14, 1.37)	1.20 (1.15, 1.26)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	グラゾプレレビルの1回用量及び用法	例数 併用/単独	併用薬の 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間)		
				AUC	C _{max}	C _{trough}
免疫抑制薬						
シクロスポリン ²³⁾	400mg 単回	200mg [‡] QD 反復	13/14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 ^{§§} (0.92, 1.08)
ミコフェノール酸 モフェチル ²³⁾	1000mg 単回	200mg [‡] QD 反復	14/14	ミコフェノール酸		
				0.95 (0.87, 1.03)	0.85 (0.67, 1.07)	- (-, -)
プレドニゾン ^{†,23)}	40mg 単回	200mg [‡] 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)	- (-, -)
タクロリムス ²³⁾	2mg 単回	200mg [‡] QD 反復	16/16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 ^{§§} (1.49, 1.94)
経口避妊薬						
エチニルエストラジ オール・レボノルゲ ストレル ³⁰⁾	0.03/ 0.15mg 単回	200mg QD 反復	20/20	エチニルエストラジオール		
				1.10 (1.05, 1.14)	1.05 (0.98, 1.12)	- (-, -)
				レボノルゲストレル		
				1.23 (1.15, 1.32)	0.93 (0.84, 1.03)	- (-, -)
オピオイド系鎮痛薬						
ブプレノルフィン ・ナロキソン (舌下) ^{†,24)}	8~24mg/ 2~6mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	ブプレノルフィン		
				0.98 [§] (0.81, 1.19)	0.90 [§] (0.76, 1.07)	- (-, -)
メサドン ²⁴⁾	20~150mg QD 反復	200mg QD 反復	12/12	R (+) メサドン		
				1.09 [§] (1.02, 1.17)	1.03 [§] (0.96, 1.11)	- (-, -)
				S (-) メサドン		
				1.23 [§] (1.12, 1.35)	1.15 [§] (1.07, 1.25)	- (-, -)
スタチン薬						
アトルバスタチン ²⁷⁾	20mg 単回	200mg QD 反復	9/9	3.00 (2.42, 3.72)	5.66 (3.39, 9.45)	- (-, -)
アトルバスタチン ³¹⁾	10mg 単回	200mg [‡] QD 反復	16/16	1.94 [¶] (1.63, 2.33)	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
ビタバスタチン ²⁷⁾	1mg 単回	200mg QD 反復	9/9	1.11 (0.91, 1.34)	1.27 (1.07, 1.52)	- (-, -)
プラバスタチン ²⁸⁾	40mg 単回	200mg [‡] QD 反復	12/12	1.33 ^{††} (1.09, 1.64)	1.28 (1.05, 1.55)	- (-, -)
ロスバスタチン ²⁸⁾	10mg 単回	200mg [‡] QD 反復	11/12	2.26 ^{‡‡} (1.89, 2.69)	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)
ロスバスタチン ²⁸⁾	10mg 単回	200mg QD 反復	11/12	1.59 ^{‡‡} (1.33, 1.89)	4.25 (3.25, 5.56)	0.80 (0.70, 0.91)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、-：該当データなし
AUC：併用薬が単回投与の場合は AUC_{0-∞}、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、[‡]エルバスビル 50mg QD と併用、[§] 標準化した投与量での値、^{||} 12/13 例、[¶] 14/13 例、[#] 15/16 例、^{††} 11/10 例、^{‡‡} 8/8 例、^{§§} C_{12hr}

7. 心電図に及ぼす影響 (外国人データ)

健康成人を対象に、グラゾプレレビルが 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³²⁾。

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

【臨床成績】

1. 国内第 II / III 相試験成績

未治療又は前治療 [インターフェロン (IFN) を含む治療] のあるジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、グラゾプレレビル及びエルバスビルを 12 週間併用投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (C 型慢性肝炎患者) 及び非盲検非対照試験 (C 型代償性肝硬変患者) を実施した。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³³⁾。

表4 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³³⁾(>0) 又はファイボロスキヤンの結果 (>12.5kPa) により判定

2. 重度腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験成績

重度腎機能障害³²⁾を有するジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、グラゾプレビル及びエルバスビルを12週間併用投与した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における、投与終了12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の患者の割合 (SVR₁₂率) は、99.1% (115/116例)であった³⁴⁾。

注) eGFRが30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を伴う患者

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. 抗ウイルス活性

生化学的試験において、グラゾプレビルはHCVジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のNS3/4Aプロテアーゼに対して酵素阻害活性を示し、それらのIC₅₀値は4~690pMであった³⁵⁾。

HCVレプリコンアッセイにおいて、グラゾプレビルはジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5の完全長HCVレプリコン細胞及びジェノタイプ6のキメラHCVレプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ0.4、0.5、2.3、35、0.3、1.5及び0.9nMであった³⁷⁾。また、臨床分離株由来のジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5及び6のキメラレプリコン細胞におけるグラゾプレビルの複製阻害活性 (EC₅₀値の中央値) は、それぞれ0.8、0.3、2.9、5.85、0.2、1.5及び0.2nMであった^{36)、37)}。

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³³⁾。

ジェノタイプ1aの患者5例は、投与開始前に検出されたNS3領域の耐性変異の有無にかかわらず、全例SVR₁₂を達成した³³⁾。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⁾。

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³⁷⁾。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^{37)、39)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

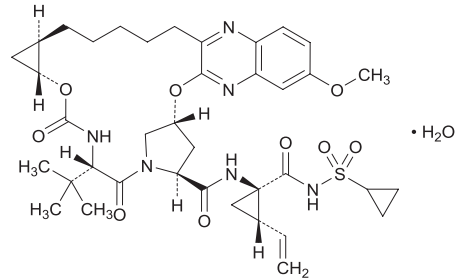
一般名：グラゾプレビル水和物 (Grazoprevir Hydrate)

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

分子式：C₃₈H₅₀N₆O₉S · H₂O

分子量：784.92

構造式：



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

【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。

【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。

【包装】

***グラジナ[®]錠 50mg : 28錠 (PTP 7錠×4)
56錠 (PTP 8錠×7)

【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
- 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)
- 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
- 4) 社内資料：特殊集団での母集団薬物動態解析
- 5) 社内資料：食事の影響を検討した試験
- 6) 社内資料：グラゾプレビルの蛋白結合に関する試験
- 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
- 8) 社内資料：グラゾプレビルの代謝に関する試験
- 9) 社内資料：グラゾプレビルの排泄に関する試験
- 10) 社内資料：HCVに感染していない肝機能障害者におけるグラゾプレビルの薬物動態を検討した試験
- 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
- 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
- 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
- 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
- 15) 社内資料：グラゾプレビルとリファンピシ及びエファビレンツの薬物相互作用試験
- 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
- 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
- 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
- 19) 社内資料：ドルテグラビルとの薬物相互作用試験
- 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
- 21) 社内資料：リルピピリンとの薬物相互作用試験
- 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
- 23) 社内資料：免疫抑制薬との薬物相互作用試験
- 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・ナロキシンの薬物相互作用試験
- 25) 社内資料：制酸薬との薬物相互作用試験
- 26) 社内資料：高リン血症治療薬との薬物相互作用試験
- 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ビタバスタチンの薬物相互作用試験
- 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
- 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
- 30) 社内資料：グラゾプレビルと経口避妊薬の薬物相互作用試験
- 31) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験
- 32) 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

- 33) 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）
- ※ 34) Roth D, et al. : Lancet 2015, 386, 1537-1545
- 35) 社内資料：グラゾプレビルの作用機序及び効力検討試験
- 36) 社内資料：グラゾプレビルの変異株における効力検討試験
- 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
- 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）
- 39) 社内資料：交差耐性試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7004524502