マヴィレット配合錠
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部 (5) に記載すべき内容	第 2 部 (5) での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

＜製品開発の根拠の要約＞

C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染は，世界的な医療上の問題となっており，その感染患者数は世界中で 1 億 7 千万人超，日本では 150–200 万人と推定されている。6 種類の主な HCV ジェノタイプ（以下「GT」）が確認されており，日本の HCV 感染患者の推定 70%が HCV GT1（主に 1b），約 30%が GT2，約 2%が他の GTs（3，4，5 又は 6）に感染している。

現在，本邦では，HCV GT1 の治療に対して，ダクラタスビル（以下「DCV」）＋アスナプレビル（以下「ASV」），ソホスブビル（以下「SOF」）/ レジパスビル，オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」），エルバスビル＋グラゾプレビル及び DCV/ASV / ベクラブビル等の DAA の併用療法がインターフェロン（以下「IFN」）フリー療法として承認されている。HCV GT2 の治療には，SOF＋リバビリン（以下「RBV」），及び OBV/PTV/r＋RBV の併用療法のみが IFN フリー療法として承認されている。これらの IFN フリー療法は従来の IFN 療法に比べて，有効性と安全性の大幅な向上が認められている。しかしながら，医師は適切な治療レジメンを選択するために，HCV 前治療，HCV ジェノタイプやサブタイプ，治療抵抗性の可能性又は肝硬変や腎機能障害の有無やステージ等について事前に考慮する必要がある。また，HCV 薬剤耐性変異を有する HCV 感染患者を含む DAA 治療不成功例に対する治療法は十分に確立されていない。更に，HCV GT2 の治療で現在利用可能な SOF 並びに OBV/PTV/r は共に RBV 併用が必要であり，RBV の安全性及び忍容性の懸念から，中等度又は重度の腎機能障害を有する患者，貧血又は重度心疾患を有する患者に対して安全に投与できる治療法は確立されていない。一方，本邦では HCV GT3–GT6 に対して，IFN 療法が未だ適用されており，その治療効果は不良であるだけでなく，安全性の観点から，高齢者，精神神経疾患，自己免疫疾患及び血球減少症を含む多くの患者で使用が制限されている。そのため，DAA 治療不成功例も含め，HCV GT1 及び GT2 だけでなく，それ以外の HCV GT 感染患者を高い持続性ウイルス学的著効（SVR）率で治療できる IFN 及び RBV フリーの汎遺伝子型療法での治療が求められている。

グレカプレビル水和物（以下「GLE」）/ ピブレンタスビル（以下「PIB」）は，2 種類の DAA を固定用量で配合した HCV 治療薬として開発されている。GLE は HCV 非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤，PIB は非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤であり，いずれも *in vitro* 試験で HCV GT1–GT6 に対して強力な抗ウイルス活性を有し（汎遺伝子型），薬剤耐性を獲得しにくいことを示している。海外第 II 相試験において，HCV GT1–GT6 感染患者，HCV GT3 に感染した代償性肝硬変患者，DAA 既治療の HCV GT1 感染患者に対し，1 日 1 回 GLE 300 mg＋PIB 120 mg の投与で高い有効性及び安全性を示すことが確認された。米国及び欧州では引き続き実施した第 III 相試験において DAA 既治療例又は重度の腎機能障害患者を含む HCV GT1–GT6 に感染した幅広い患者集団で GLE/PIB の高い有効性及び安全性が示されたことから，HCV GT1–GT6 の C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者を適応症として，米国及び欧州で 2016 年 12 月に本剤の承認申請を行った。

本邦でも，日本人及び白人を対象とした民族間薬物動態試験，腎及び肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験及び海外第 II 相試験等の結果に基づき，2 つの国内第 III 相試験（M15-594

試験及び M15-828 試験）を実施し，DAA 既治療の薬剤耐性変異を有する患者を含む幅広い患者集団において GLE/PIB の汎遺伝子型での有効性を評価した。また，海外第 III 相試験（M13-583 試験）では HCV GT4–GT6 を対象に GLE/PIB の有効性及び安全性を評価した。これらの試験の結果，HCV GT1–GT6 の C 型慢性肝炎患者，又は代償性肝硬変患者，DAA 既治療，又は重度の腎機能障害を有する C 型慢性肝炎患者，又は代償性肝硬変患者に対し，8 週又は 12 週の投与期間で本剤の高い有効性及び安全性が示されたことから，今回，GLE/PIB 300 mg/120 mg の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を効能及び効果とし，製造販売承認申請を行うこととした。

本申請での開発経緯を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2. 開発の経緯

試験の種類		評価／参考資料	対象患者	場所	実施期間				
					2013	2014	2015	2016	2017
薬物動態試験	M[redacted]-066 (5.3.3.3-2)	評価	健康成人 (白人，日本人，中国人 [漢民族])	海外					
	M[redacted]-432 (5.3.3.3-1)	評価	健康成人 (白人，日本人，中国人 [漢民族])	海外					
	M13-604 (5.3.3.3-4)	参考	健康成人 軽度，中等度又は重度の肝機能障害患者	海外			2014/10～2015/9		
	M13-600 (5.3.3.3-3)	参考	健康成人 軽度，中等度，重度の腎機能障害患者又は末期腎疾患患者	海外			2015/3～2015/12		
薬力学試験	M[redacted]-543 (5.3.4.1-1)	評価	健康成人	海外					
第 II 相試験	M14-867 Part 1，2 (5.3.5.2-7)	参考	GT1 非肝硬変患者 GT1 代償性肝硬変患者，GT4-GT6 非肝硬変患者	海外			2014/8～2015/11		
	M14-868 Part 1，2 (5.3.5.2-1)	参考	GT2-GT3 非肝硬変患者 GT3 代償性肝硬変患者	海外			2014/9～2016/2		

試験の種類		評価／参考資料	対象患者	場所	実施期間				
					2013	2014	2015	2016	2017
第II相試験	M15-410 Part 1 (5.3.5.2-6)	参考	GT1 DAA 既治療の非肝硬変患者	海外			←→ 2015/4～2016/2		
第III相試験	M15-594 (5.3.5.1-1)	評価	GT1 非肝硬変患者，GT1-GT2 代償性肝硬変患者，GT3-GT6 感染患者，GT1-GT2 DAA 既治療患者，GT1-GT2 重度の腎機能障害患者	国内				←→ 2016/2～2016/11	
	M15-828 (5.3.5.1-2)	評価	GT2 非肝硬変患者	国内				←→ 2016/4～2017/1	
	M13-583 (5.3.5.2-2)	評価	GT4-GT6 非肝硬変患者	海外			←→ 2015/11～2016/9		

1.6 外国における使用状況に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

グレカプレビル水和物/ピブレンタスビルは全世界において，C 型肝炎治療薬として承認申請されている。2017 年 8 月 8 日現在における，主要国における申請・承認状況を表 1.6.1-1 に示す。米国，欧州の規制当局に対し，2016 年 12 月に申請を行い，スイス及びカナダ，オーストラリアにおいては 2017 年 1 月に申請を行った。それ以外の国々では 2017 年 2 月以降に申請済あるいは申請を予定している。

現在，EU において 2017 年 7 月 26 日に，US において 2017 年 8 月 3 日に承認されている。

表 1.6.1-1 全世界の承認・許可，販売状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>申請・承認状況</th><th>優先審査</th><th>効能効果
申請用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>2016年12月
申請済
2017年8月
承認済</td><td>指定</td><td>効能効果:
Mavyret はグレカプレビル，HCV NS3/4 プロテアーゼ阻害剤及びピブレンタスビル，HCV NS5A 阻害剤による固定用量配合剤であり，ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5 または 6 型の C 型慢性肝炎または代償性肝硬変(Child-Pugh A)患者の治療に対する効能効果を有す．
MAVYRET は成人患者における GT1 の NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤(PI)のいずれかによる治療歴のある患者の治療に対する効能効果を有す．

用法･用量:1 日 1 回 3 錠(1 日量グレカプレビル 300mg 及びピブレンタスビル 120mg)を食後に経口投与

未治療患者に対する推奨投与期間
<table>
<tr><th rowspan="2">患者集団</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>
<tr><td>GT 1,2,3,4,5,6</td><td>8 週間</td><td>12 週間</td></tr>
</table>
治療歴のある患者に対する推奨投与期間
<table>
<tr><th rowspan="2">HCV Genotype</th><th rowspan="2">以下のレジメンを含む前治療歴:</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>
<tr><td rowspan="2">1</td><td>NS3/4APIを含まないNS5A阻害剤[1]</td><td>16 週間</td><td>16 週間</td></tr>
<tr><td>NS5A阻害剤前治療のないNS3/4A PI[2]</td><td>12 週間</td><td>12 週間</td></tr>
<tr><td>1,2,4,5,6</td><td>PRS[3]</td><td>8 週間</td><td>12 週間</td></tr>
<tr><td>3</td><td>PRS[3]</td><td>16 週間</td><td>16 週間</td></tr>
</table>
1. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing Ledipasvir and sofosbuvir or daclatasvir with pegylated interferon and ribavirin.
2. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing simeprevir and sofosbuvir, or simeprevir, boceprevir, or telaprevir with pegylated interferon and ribavirin
3. PRS=Prior treatment experience with regimens containing interferon.</td></tr>
</table>

			pegylated interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir, but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor. • HCV/HIV-1 共感染及びいずれの重症度の腎機能障害患者：上記用法・用量に従う。 肝機能障害：MAVYRET は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）に対して推奨しない。また重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対して禁忌である.

国名	申請・承認状況	優先審査	効能効果 申請用法・用量
欧州	2016年12月 申請済 2017年7月 承認済	該当	MAVIRET は成人の C 型慢性肝炎ウイルス(HCV)感染に対する治療に対する効能効果を有す(4.2.4.4 項及び 5.1 項を参照). 用法・用量: MAVYRET の推奨用量は 1 日 1 回 3 錠であり、食後に経口投与する(5.2 項参照)。 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の推奨投与期間を患者集団別に表1及び2に示す。 表 1:HCV 前治療がない患者に対する推奨投与期間

患者集団	推奨投与期間	
	肝硬変なし	肝硬変あり
全ての HCV ジェノタイプ	8 週間	12 週間

表 2: peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin の治療不成功であった患者に対する推奨投与期間

患者集団	推奨投与期間	
	肝硬変なし	肝硬変あり
GT1,2,4-6	8 週間	12 週間
GT3	16 週間	16 週間
NS3/4A 及び/または NS5A 阻害剤の治療不成功であった患者について、4.4 項を参照する。		

<table>
<tr><th>国名</th><th>申請・承認
状況</th><th>優先審査</th><th>効能効果
申請用法・用量</th></tr>
<tr><td>スイス</td><td>2017年1月
申請済</td><td>該当</td><td>ジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5 又は6型の成人C型慢性肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療
用法・用量は現在審査中である。</td></tr>
<tr><td>カナダ</td><td>2017年1月
申請済</td><td>該当</td><td>代償性肝硬変を有する又は有しないジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5 または6型の成人C型慢性肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療
NS5A阻害剤又はNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤のいずれかを含むレジメンによる前治療歴を有するジェノタイプ1患者を含む。
用法・用量
代償性肝疾患（肝硬変を有する又は有しない）及び透析を含む腎機能障害を伴うHCV単感染及びHCV/HIV-1共感染患者における投与期間を表7及び表8に記載する。
表7. 未治療のジェノタイプ1-6感染患者における推奨投与期間
<table>
<tr><th rowspan="2">ジェノタイプ</th><th colspan="2">投与期間</th></tr>
<tr><th>非肝硬変</th><th>肝硬変</th></tr>
<tr><td>GT-1,-2,-3,-4,-5,or -6</td><td>8週間</td><td>12週間</td></tr>
</table>
表8. 既治療のジェノタイプ1-6感染患者における推奨投与期間
<table>
<tr><th rowspan="2">ジェノタイプ</th><th rowspan="2">治療歴</th><th colspan="2">投与期間</th></tr>
<tr><th>非肝硬変</th><th>肝硬変</th></tr>
<tr><td>GT-1,-2,-4,-5,or -6</td><td>PRS[a]</td><td>8週間</td><td>12週間</td></tr>
<tr><td>GT-1</td><td>NS3/4A PI[b]
(NS5A 阻害剤未治療)</td><td colspan="2">12週間</td></tr>
<tr><td>GT-1</td><td>NS5A阻害剤[c]
(NS3/4A 阻害剤未治療)</td><td colspan="2">16週間</td></tr>
<tr><td>GT-3</td><td>PRS[a]</td><td colspan="2">16週間</td></tr>
</table>
a. Experienced with regimens containing interferon, peginterferon, ribavirin, and/or sofosbuvir (PR, SOF + PR, SOF + R), but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor.
b. Experienced with regimens containing SMV + SOF or SMV + PR or BOC + PR or TPV + PR.
c. Experienced with regimens containing DCV + SOF, DCV + PR, or LDV + SOF.</td></tr>
<tr><td>オーストラリア</td><td>2017年1月
申請済</td><td>-</td><td>成人のC型慢性肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療
用法・用量は現在審査中である。</td></tr>
</table>

注）申請時の記載であるため，規制当局との協議により，修正される可能性がある。

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

[Trade Name] (Glecaprevir/Pibrentasvir)（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use MAVYRET safely and effectively. See full prescribing information for MAVYRET.

MAVYRET™ (glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV
See full prescribing information for complete boxed warning.

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. (5.1)

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
MAVYRET is a fixed-dose combination of glecaprevir, a hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitor, and pibrentasvir, an HCV NS5A inhibitor, and is indicated for the treatment of patients with chronic HCV genotype (GT) 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection without cirrhosis and with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). MAVYRET is also indicated for the treatment of adult patients with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor, but not both. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Testing Prior to the Initiation of Therapy: Test all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc. (2.1)
- Recommended dosage: Three tablets (total daily dose: glecaprevir 300 mg and pibrentasvir 120 mg) taken orally once daily with food. (2.2)
- See recommended treatment duration in tables below. (2.2)

Treatment-Naïve Patients

HCV Genotype	Treatment Duration	
	No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1, 2, 3, 4, 5, or 6	8 weeks	12 weeks

Treatment-Experienced Patients

HCV Genotype	Patients Previously Treated With a Regimen Containing:	Treatment Duration	
		No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1	An NS5A inhibitor[1] without prior treatment with an NS3/4A protease inhibitor	16 weeks	16 weeks
	An NS3/4A PI[2] without prior treatment with an NS5A inhibitor	12 weeks	12 weeks
1, 2, 4, 5, or 6	PRS[3]	8 weeks	12 weeks
3	PRS[3]	16 weeks	16 weeks

1. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing ledipasvir and sofosbuvir or daclatasvir with pegylated interferon and ribavirin.
2. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing simeprevir and sofosbuvir, or simeprevir, boceprevir, or telaprevir with pegylated interferon and ribavirin
3. PRS=Prior treatment experience with regimens containing interferon, pegylated interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir, but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor.

- HCV/HIV-1 co-infection and patients with any degree of renal impairment: Follow the dosage recommendations in the tables above. (2.2)
- Hepatic Impairment: MAVYRET is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); and is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Tablets: 100 mg glecaprevir and 40 mg pibrentasvir. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). (4, 8.7, 12.3)
- Coadministration with atazanavir and rifampin. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
Risk of Hepatitis B Virus Reactivation: Test all patients for evidence of current or prior HBV infection before initiation of HCV treatment. Monitor HCV/HBV coinfected patients for HBV reactivation and hepatitis flare during HCV treatment and post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated. (5.1)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
In subjects receiving MAVYRET, the most commonly reported adverse reactions (greater than 10%) are headache and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
Carbamazepine, efavirenz, and St. John's wort may decrease concentrations of glecaprevir and pibrentasvir. Coadministration of carbamazepine, efavirenz containing regimens, and St. John's wort with MAVYRET is not recommended. (5.2)
Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (4, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to the Initiation of Therapy
2.2 Recommended Dosage in Adults
2.3 Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV
5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Concomitant Use of MAVYRET with Carbamazepine, Efavirenz Containing Regimens, or St. John's Wort
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Mechanisms for the Potential Effect of MAVYRET on Other Drugs
7.2 Mechanisms for the Potential Effect of Other Drugs on MAVYRET
7.3 Established and Other Potential Drug Interactions
7.4 Drugs with No Observed Clinically Significant Interactions with MAVYRET
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Description of Clinical Trials
14.2 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis
14.3 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults with HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection With Compensated Cirrhosis
14.4 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 3 Infection Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis
14.5 Treatment-Naïve and PRS Treatment-Experienced Adults With CKD Stage 4 and 5 and Chronic HCV Infection Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis
14.6 Adults Who are NS5A Inhibitor or NS3/4A-Protease Inhibitor (PI)-Experienced, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV

Test all patients for evidence of current or prior hepatitis B virus (HBV) infection before initiating treatment with MAVYRET. HBV reactivation has been reported in HCV/HBV coinfected patients who were undergoing or had completed treatment with HCV direct-acting antivirals and were not receiving HBV antiviral therapy. Some cases have resulted in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Monitor HCV/HBV coinfected patients for hepatitis flare or HBV reactivation during HCV treatment and post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

MAVYRET is indicated for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). MAVYRET is also indicated for the treatment of adult patients with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor (PI), but not both *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to the Initiation of Therapy

Test all patients for evidence of current or prior HBV infection by measuring hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antibody (anti-HBc) before initiating HCV treatment with MAVYRET *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dosage in Adults

MAVYRET is a fixed-dose combination product containing glecaprevir 100 mg and pibrentasvir 40 mg in each tablet.

The recommended oral dosage of MAVYRET is three tablets (total daily dose: glecaprevir 300 mg and pibrentasvir 120 mg) taken once daily with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Tables 1 and 2 provide the recommended MAVYRET treatment duration based on the patient population in HCV mono-infected and HCV/HIV-1 co-infected patients with compensated liver disease (with or without cirrhosis) and with or without renal impairment including patients receiving dialysis.

Table 1. Recommended Duration for Treatment-Naïve Patients

HCV Genotype	Treatment Duration	
	No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1, 2, 3, 4, 5, or 6	8 weeks	12 weeks

Table 2. Recommended Duration for Treatment-Experienced Patients

		Treatment Duration	
HCV Genotype	Patients Previously Treated With a Regimen Containing:	No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1	An NS5A inhibitor[1] without prior treatment with an NS3/4A protease inhibitor	16 weeks	16 weeks
	An NS3/4A PI[2] without prior treatment with an NS5A inhibitor	12 weeks	12 weeks
1, 2, 4, 5, or 6	PRS[3]	8 weeks	12 weeks
3	PRS[3]	16 weeks	16 weeks

1. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing ledipasvir and sofosbuvir or daclatasvir with pegylated interferon and ribavirin.
2. In clinical trials, subjects were treated with prior regimens containing simeprevir and sofosbuvir, or simeprevir, boceprevir, or telaprevir with pegylated interferon and ribavirin.
3. PRS=Prior treatment experience with regimens containing interferon, pegylated interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir, but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor.

2.3 Hepatic Impairment

MAVYRET is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) and is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Contraindications (4), Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each MAVYRET tablet contains 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir. The tablets are pink, oblong-shaped, film-coated, and debossed with "NXT" on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

MAVYRET is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Dosage and Administration (2.3), Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)].*

MAVYRET is contraindicated with atazanavir or rifampin *[see Drug Interaction (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported in HCV/HBV coinfected patients who were undergoing or had completed treatment with HCV direct-acting antivirals, and who were not receiving HBV antiviral therapy. Some cases have resulted in fulminant hepatitis, hepatic failure and death. Cases have been reported in patients who are HBsAg positive and also in patients with serologic evidence of resolved HBV infection (i.e., HBsAg negative and anti-HBc positive). HBV reactivation has also been reported in patients receiving certain immunosuppressant or chemotherapeutic agents; the risk of HBV reactivation associated with treatment with HCV direct-acting antivirals may be increased in these patients.

HBV reactivation is characterized as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA level. In patients with resolved HBV infection reappearance of HBsAg can occur. Reactivation of HBV replication may be accompanied by hepatitis, i.e., increase in aminotransferase levels and, in severe cases, increases in bilirubin levels, liver failure, and death can occur.

Test all patients for evidence of current or prior HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating HCV treatment with MAVYRET. In patients with serologic evidence of HBV infection, monitor for clinical and laboratory signs of hepatitis flare or HBV reactivation during HCV treatment with MAVYRET and during post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated.

5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Concomitant Use of MAVYRET with Carbamazepine, Efavirenz Containing Regimens, or St. John's Wort

Carbamazepine, efavirenz, and St. John's wort may significantly decrease plasma concentrations of glecaprevir and pibrentasvir, leading to reduced therapeutic effect of MAVYRET. The use of these agents with MAVYRET is not recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of MAVYRET cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Overall Adverse Reactions in HCV-Infected Adults Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)

The adverse reactions data for MAVYRET in subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) were derived from nine Phase 2 and 3 trials which evaluated approximately 2,300 subjects infected with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV who received MAVYRET for 8, 12 or 16 weeks *[see Clinical Studies (14)]*.

The overall proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 0.1% for subjects who received MAVYRET for 8, 12 or 16 weeks.

The most common adverse reactions, all grades, observed in greater than or equal to 5% of subjects receiving 8, 12, or 16 weeks of treatment with MAVYRET were headache (13%), fatigue (11%), and nausea (8%). In subjects receiving MAVYRET who experienced adverse reactions, 80% had an adverse reaction of mild severity (Grade 1). One subject experienced a serious adverse reaction.

Adverse reactions (type and severity) were similar for subjects receiving MAVYRET for 8, 12 or 16 weeks. The type and severity of adverse reactions in subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) were comparable to those seen in subjects without cirrhosis.

Adverse Reactions in HCV-Infected Adults treated with MAVYRET in Controlled Trials

ENDURANCE-2

Among 302 treatment-naïve or PRS treatment-experienced, HCV genotype 2 infected adults enrolled in ENDURANCE-2, adverse reactions (all intensity) occurring in at least 5% of subjects treated with MAVYRET for 12 weeks are presented in Table 3. In subjects treated with MAVYRET for 12 weeks, 32% reported an adverse reaction, of which 98% had adverse reactions of mild or moderate severity. No subjects treated with MAVYRET or placebo in ENDURANCE-2 permanently discontinued treatment due to an adverse drug reaction.

Table 3. Adverse Reactions Reported in ≥5% of Treatment-Naïve and PRS-Experienced Adults Without Cirrhosis Receiving MAVYRET for 12 Weeks in ENDURANCE-2

Adverse Reaction	MAVYRET 12 Weeks (N = 202) %	Placebo 12 Weeks (N = 100) %
Headache	9	6
Nausea	6	2
Diarrhea	5	2

ENDURANCE-3

Among 505 treatment-naïve, HCV genotype 3 infected adults without cirrhosis enrolled in ENDURANCE-3, adverse reactions (all intensity) occurring in at least 5% of subjects treated with MAVYRET for 8 or 12 weeks are presented in Table 4. In subjects treated with MAVYRET, 45% reported an adverse reaction, of which 99% had adverse reactions of mild or moderate severity. The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 0%, < 1% and 1% for the MAVYRET 8 week arm, MAVYRET 12 week arm and DCV + SOF arm, respectively.

Table 4. Adverse Reactions Reported in ≥5% of Treatment-Naïve Adults Without Cirrhosis Receiving MAVYRET for 8 Weeks or 12 Weeks in ENDURANCE-3

Adverse Reaction	MAVYRET* 8 Weeks (N = 157) %	MAVYRET 12 Weeks (N = 233) %	DCV[1] + SOF[2] 12 Weeks (N = 115) %

Headache	16	17	15
Fatigue	11	14	12
Nausea	9	12	12
Diarrhea	7	3	3

[1] DCV=daclatasvir
[2] SOF=sofosbuvir
* The 8 week arm was a non-randomized treatment arm.

Adverse Reactions in HCV-Infected Adults with Severe Renal Impairment Including Subjects on Dialysis

The safety of MAVYRET in subjects with chronic kidney disease (Stage 4 or Stage 5 including subjects on dialysis) with genotypes 1, 2, 3, 4, 5 or 6 chronic HCV infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) was assessed in 104 subjects (EXPEDITION-4) who received MAVYRET for 12 weeks. The most common adverse reactions observed in greater than or equal to 5% of subjects receiving 12 weeks of treatment with MAVYRET were pruritus (17%), fatigue (12%), nausea (9%), asthenia (7%), and headache (6%). In subjects treated with MAVYRET who reported an adverse reaction, 90% had adverse reactions of mild or moderate severity (Grade 1 or 2). The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 2%.

Laboratory Abnormalities

Serum bilirubin elevations

Elevations of total bilirubin at least 2 times the upper limit of normal occurred in 3.5% of subjects treated with MAVYRET versus 0% in placebo; these elevations were observed in 1.2% of subjects across the Phase 2 and 3 trials. MAVYRET inhibits OATP1B1/3 and is a weak inhibitor of UGT1A1 and may have the potential to impact bilirubin transport and metabolism, including direct and indirect bilirubin. No subjects experienced jaundice and total bilirubin levels decreased after completing MAVYRET.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Mechanisms for the Potential Effect of MAVYRET on Other Drugs

Glecaprevir and pibrentasvir are inhibitors of P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), and organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1/3. Coadministration with MAVYRET may increase plasma concentration of drugs that are substrates of P-gp, BCRP, OATP1B1 or OATP1B3. Glecaprevir and pibrentasvir are weak inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A, CYP1A2, and uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

7.2 Mechanisms for the Potential Effect of Other Drugs on MAVYRET

Glecaprevir and pibrentasvir are substrates of P-gp and/or BCRP. Glecaprevir is a substrate of OATP1B1/3. Coadministration of MAVYRET with drugs that inhibit hepatic P-gp, BCRP, or OATP1B1/3 may increase the plasma concentrations of glecaprevir and/or pibrentasvir.

Coadministration of MAVYRET with drugs that induce P-gp/CYP3A may decrease glecaprevir and pibrentasvir plasma concentrations.

Carbamazepine, efavirenz, and St. John's wort may significantly decrease plasma concentrations of glecaprevir and pibrentasvir, leading to reduced therapeutic effect of MAVYRET. The use of these agents with MAVYRET is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Established and Other Potential Drug Interactions

Table 5 provides the effect of MAVYRET on concentrations of coadministered drugs and the effect of coadministered drugs on glecaprevir and pibrentasvir *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 5. Potentially Significant Drug Interactions Identified in Drug Interaction Studies

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comments
Antiarrhythmics:		
Digoxin	↑ digoxin	Measure serum digoxin concentrations before initiating MAVYRET. Reduce digoxin concentrations by decreasing the dose by approximately 50% or by modifying the dosing frequency and continue monitoring.
Anticoagulants:		
Dabigatran etexilate	↑ dabigatran	If MAVYRET and dabigatran etexilate are coadministered, refer to the dabigatran etexilate prescribing information for dabigatran etexilate dose modifications in combination with P-gp inhibitors in the setting of renal impairment.
Anticonvulsants:		
Carbamazepine	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	Coadministration may lead to reduced therapeutic effect of MAVYRET and is not recommended.
Antimycobacterials:		
Rifampin	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	Coadministration is contraindicated because of potential loss of therapeutic effect *[see Contraindications (4)]*.
Ethinyl Estradiol-Containing Products:		
Ethinyl estradiol-containing medications such as combined oral contraceptives	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	Coadministration of MAVYRET may increase the risk of ALT elevations and is not recommended.
Herbal Products:		
St. John's wort	↓ glecaprevir	Coadministration may lead to reduced therapeutic

(*hypericum perforatum*)	↓ pibrentasvir	effect of MAVYRET and is not recommended.
HIV-Antiviral Agents:		
Atazanavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	Coadministration is contraindicated due to increased risk of ALT elevations *[see Contraindications (4)]*.
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	Coadministration is not recommended.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	Coadministration may lead to reduced therapeutic effect of MAVYRET and is not recommended.
HMG-CoA Reductase Inhibitors:		
Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	↑ atorvastatin ↑ lovastatin ↑ simvastatin	Coadministration may increase the concentration of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin. Increased statin concentrations may increase the risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Coadministration with these statins is not recommended.
Pravastatin	↑ pravastatin	Coadministration may increase the concentration of pravastatin. Increased statin concentrations may increase the risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Reduce pravastatin dose by 50% when coadministered with MAVYRET.
Rosuvastatin	↑ rosuvastatin	Coadministration may significantly increase the concentration of rosuvastatin. Increased statin concentrations may increase the risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin may be administered with MAVYRET at a dose that does not exceed 10 mg.
Fluvastatin Pitavastatin	↑ fluvastatin ↑ pitavastatin	Coadministration may increase the concentrations of fluvastatin and pitavastatin. Increased statin concentrations may increase the risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Use the lowest approved dose of fluvastatin or pitavastatin. If higher doses are needed, use the lowest necessary statin dose based on a risk/benefit assessment.
Immunosuppressants:		
Cyclosporine	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	MAVYRET is not recommended for use in patients requiring stable cyclosporine doses > 100 mg per day.
See Clinical Pharmacology, Tables 8 and 9. ↑= increase; ↓= decrease; ↔ = no effect		

7.4 Drugs with No Observed Clinically Significant Interactions with MAVYRET

No dose adjustment is required when MAVYRET is coadministered with the following medications: abacavir, amlodipine, buprenorphine, caffeine, dextromethorphan, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, losartan, methadone, midazolam, naloxone, norethindrone or other progestin-only contraceptives, omeprazole, raltegravir, rilpivirine, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate, tolbutamide, and valsartan.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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.

Data

Glecaprevir

Glecaprevir was administered orally to pregnant rats (up to 120 mg/kg/day) and rabbits (up to 60 mg/kg/day) during the period of organogenesis (gestation days (GD) 6 to 18, and GD 7 to 19, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats at dose levels up to 120 mg/kg/day (53 times the exposures in humans at the recommended human dose (RHD)). In rabbits, the highest glecaprevir exposure achieved was 7% (0.07 times) of the exposure in humans at RHD. As such, data in rabbits during organogenesis are not available for glecaprevir systemic exposures at or above the exposures in humans at the RHD.

In the pre/post-natal developmental study in rats, glecaprevir was administered orally (up to 120 mg/kg/day) from GD 6 to lactation day 20. No effects were observed at maternal exposures 47 times the exposures in humans at the RHD.

Pibrentasvir

Pibrentasvir was administered orally to pregnant mice and rabbits (up to 100 mg/kg/day) during the period of organogenesis (GD 6 to 15, and GD 7 to 19, respectively). No adverse embryo-fetal

effects were observed at any studied dose level in either species. The systemic exposures at the highest doses were 51 times (mice) and 1.5 times (rabbits) the exposures in humans at the RHD.

In the pre/post-natal developmental study in mice, pibrentasvir was administered orally (up to 100 mg/kg/day) from GD 6 to lactation day 20. No effects were observed at maternal exposures approximately 74 times the exposures in humans at the RHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

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.

Data

No significant effects of glecaprevir or pibrentasvir on growth and post-natal development were observed in nursing pups at the highest doses tested (120 mg/kg/day for glecaprevir and 100 mg/kg/day for pibrentasvir). Maternal systemic exposure (AUC) to glecaprevir and pibrentasvir was approximately 47 or 74 times the exposure in humans at the RHD. Systemic exposure in nursing pups on post-natal day 14 was approximately 0.6 to 2.2 % of the maternal exposure for glecaprevir and approximately one quarter to one third of the maternal exposure for pibrentasvir.

Glecaprevir or pibrentasvir was administered (single dose; 5 mg/kg oral) to lactating rats, 8 to 12 days post parturition. Glecaprevir in milk was 13 times lower than in plasma and pibrentasvir in milk was 1.5 times higher than in plasma. Parent drug (glecaprevir or pibrentasvir) represented the majority (>96%) of the total drug-related material in milk.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of MAVYRET in children less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials of MAVYRET, 328 subjects were age 65 years and over (14% of the total number of subjects in the Phase 2 and 3 clinical trials) and 47 subjects were age 75 and over (2%). No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects. No dosage adjustment of MAVYRET is warranted in geriatric patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of MAVYRET is required in patients with mild, moderate or severe renal impairment, including those on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.5)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of MAVYRET is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). MAVYRET is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Safety and efficacy have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment. MAVYRET is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) due to higher exposures of glecaprevir and pibrentasvir *[see Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

In case of overdose, the patient should be monitored for any signs and symptoms of toxicities. Appropriate symptomatic treatment should be instituted immediately. Glecaprevir and pibrentasvir are not significantly removed by hemodialysis.

11 DESCRIPTION

MAVYRET is a fixed-dose combination tablet containing glecaprevir and pibrentasvir for oral administration. Glecaprevir is a HCV NS3/4A PI, and pibrentasvir is a HCV NS5A inhibitor.

Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Immediate Release Tablets

Each tablet contains 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir. Glecaprevir and pibrentasvir are presented as a co-formulated, fixed-dose combination, immediate release bilayer tablet.

The tablet contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, copovidone (type K 28), croscarmellose sodium, hypromellose 2910, iron oxide red, lactose monohydrate, polyethylene glycol 3350, propylene glycol monocaprylate (type II), sodium stearyl fumarate, titanium dioxide, and vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate.

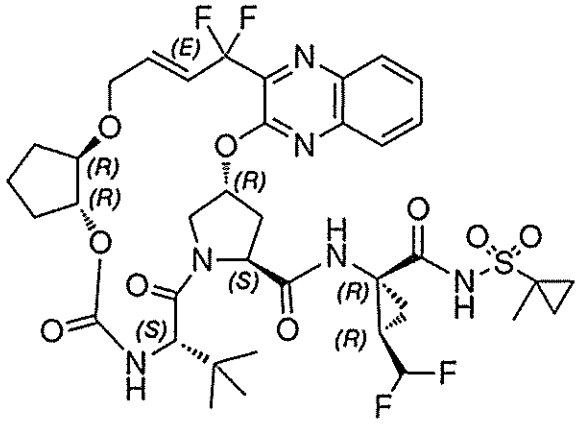
The tablets do not contain gluten.

Glecaprevir drug substance:

The chemical name of glecaprevir is (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate.

The molecular formula is $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S$ (anhydrate) and the molecular weight for the drug substance is 838.87 g/mol (anhydrate). The strength of glecaprevir is based on anhydrous glecaprevir. Glecaprevir is a white to off-white crystalline powder with a solubility of less than

0.1 to 0.3 mg/mL across a pH range of 2–7 at 37°C and is practically insoluble in water, but is sparingly soluble in ethanol. Glecaprevir has the following molecular structure:

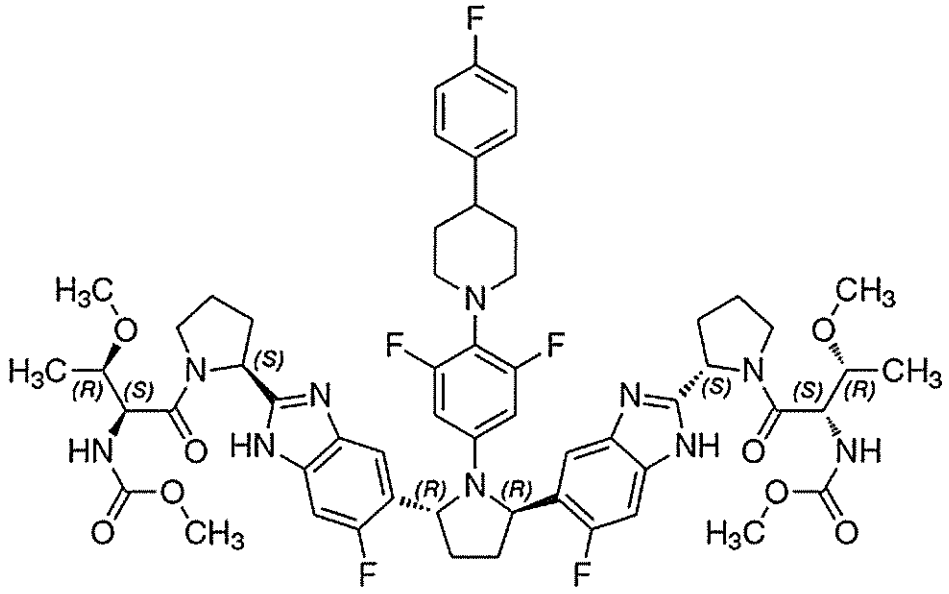


• X H_2O

Pibrentasvir drug substance:

The chemical name of pibrentasvir is Methyl {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(methoxycarbonyl)-*O*-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl}carbamate.

The molecular formula is $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$ and the molecular weight for the drug substance is 1113.18 g/mol. Pibrentasvir is a white to off-white to light yellow crystalline powder with a solubility of less than 0.1 mg/mL across a pH range of 1–7 at 37°C and is practically insoluble in water, but is freely soluble in ethanol. Pibrentasvir has the following molecular structure:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Mechanism of Action

MAVYRET is a fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir, which are direct-acting antiviral agents against the hepatitis C virus *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of doses up to glecaprevir 600 mg (2 times the recommended dosage) with doses up to pibrentasvir 240 mg (2 times the recommended dosage) on QTc interval was evaluated in an active-controlled (moxifloxacin 400 mg) thorough QT study. At 20-fold of glecaprevir and 5-fold of pibrentasvir therapeutic concentrations, the glecaprevir and pibrentasvir combination does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the components of MAVYRET in healthy subjects are provided in Table 6. The steady-state pharmacokinetic parameters of glecaprevir and pibrentasvir in HCV-infected subjects without cirrhosis are provided in Table 7.

Table 6. Pharmacokinetic Properties of the Components of MAVYRET in Healthy Subjects

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorption		
T_{max} (h)[a]	5.0	5.0
Effect of meal (relative to fasting)[b]	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	97.5	>99.9
Blood-to-plasma ratio	0.57	0.62
Elimination		
$t_{1/2}$ (h)	6	13
Metabolism	secondary, CYP3A	None
Major route of excretion	biliary-fecal	biliary-fecal
% of dose excreted in urine[c]	0.7	0
% of dose excreted in feces[c]	92.1	96.6

[a] Median T_{max} following single doses of glecaprevir and pibrentasvir in healthy subjects.
[b] Mean systemic exposures with moderate to high fat meals.
[c] Single dose administration of radiolabeled glecaprevir or pibrentasvir in mass balance studies.

Table 7. Steady-State Pharmacokinetic Parameters of Glecaprevir and Pibrentasvir Following Administration of MAVYRET in Non-Cirrhotic HCV-Infected Subjects

Pharmacokinetic Parameter	Glecaprevir[b]	Pibrentasvir[c]
C_{max} (ng/mL)[a]	597 (114)	110 (49)
$AUC_{24,ss}$ (ng h/mL)[a]	4800 (122)	1430 (57)

[a] Geometric mean (%CV) of individual-estimated C_{max} and $AUC_{24,ss}$ values
[b] Relative to healthy subjects, glecaprevir C_{max} was 51% lower and $AUC_{24,ss}$ was similar (10% difference) in HCV-infected subjects without cirrhosis, respectively
[c] Relative to healthy subjects, pibrentasvir C_{max} and $AUC_{24,ss}$ were 63% and 34% lower, respectively in HCV-infected subjects without cirrhosis, respectively

Specific Populations

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of MAVYRET in pediatric patients has not been established.

Subjects with Renal Impairment

Glecaprevir and pibrentasvir AUC were increased ≤ 56% in non-HCV infected subjects with mild, moderate, severe, or end-stage renal impairment (GFR estimated using Modification of Diet in Renal Disease) not on dialysis compared to subjects with normal renal function. Glecaprevir and pibrentasvir AUC were similar with and without dialysis (≤ 18% difference) in dialysis-dependent non-HCV infected subjects. In HCV-infected subjects, 86% higher glecaprevir and 54% higher pibrentasvir AUC were observed for subjects with end stage renal disease, with or without dialysis, compared to subjects with normal renal function.

Subjects with Hepatic Impairment

Following administration of MAVYRET in HCV infected subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A), exposure of glecaprevir was approximately 2-fold and pibrentasvir exposure was similar to non-cirrhotic HCV infected subjects.

At the clinical dose, compared to non-HCV infected subjects with normal hepatic function, glecaprevir AUC 100% higher in Child-Pugh B subjects, and increased to 11-fold in Child-Pugh C subjects. Pibrentasvir AUC was 26% higher in Child-Pugh B subjects, and 114% higher in Child-Pugh C subjects.

Age/Gender/Race/Body Weight

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of glecaprevir or pibrentasvir were observed based on age [18-88 years], sex, race/ethnicity or body weight.

Drug Interaction Studies

Drug interaction studies were performed with glecaprevir/pibrentasvir and other drugs that are likely to be coadministered and with drugs commonly used as probes for pharmacokinetic interactions. Tables 8 and 9 summarize the pharmacokinetic effects when glecaprevir/pibrentasvir was coadministered with other drugs which showed potentially clinically relevant changes. Significant interactions are not expected when MAVYRET is

coadministered with substrates of CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, or UGT1A4.

Table 8. Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters of Glecaprevir (GLE) or Pibrentasvir (PIB) in the Presence of Coadministered Drug

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug (mg)	Regimen of GLE/PIB (mg)	N	DAA	Central Value Ratio (90% CI)		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 once daily	300/120 once daily[a]	12	GLE	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
				PIB	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)
Carbamazepine	200 twice daily	300/120 single dose	10	GLE	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--
				PIB	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--
Cyclosporine	100 single dose	300/120 once daily	12	GLE	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
				PIB	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
	400 single dose	300/120 single dose	11	GLE	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--
				PIB	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--
Darunavir + ritonavir	800 + 100 once daily	300/120 once daily	8	GLE	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
				PIB	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide	150/150/ 200/10 once daily	300/120 once daily	11	GLE	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15,6.65)
				PIB	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)
Omeprazole	20 once daily	300/120 single dose	9	GLE	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--
				PIB	↔	↔	--
	40 once daily (1 hour before GLE/PIB)	300/120 single dose	12	GLE	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--
				PIB	↔	↔	--
Rifampin	600 (first dose)	300/120 single dose	12	GLE	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--

				PIB	↔	↔	--
	600 once daily	300/120 single dose[b]	12	GLE	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--
				PIB	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--
Lopinavir/ ritonavir	400/100 twice daily	300/120 once daily	9	GLE	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
				PIB	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)

↔ = No change (central value ratio 0.80 to 1.25)
[a.] Effect of atazanavir and ritonavir on the first dose of glecaprevir and pibrentasvir is reported.
[b.] Effect of rifampin on glecaprevir and pibrentasvir 24 hours after final rifampin dose.

Table 9. Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Combination of Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug (mg)	Regimen of GLE/PIB (mg)	N	Central Value Ratio (90% CI)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Abacavir	ABC/DTG/3TC 600/50/300 once daily	300/120 once daily	12	↔	↔	1.31 (1.05, 1.63)
Atorvastatin	10 once daily	400/120 once daily	11	22.0 (16.4, 29.6)	8.28 (6.06, 11.3)	--
Caffeine	100 single dose	300/120 once daily	12	↔	1.35 (1.23, 1.48)	--
Dabigatran	Dabigatran etexilate 150 single dose	300/120 once daily	11	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--
Darunavir	DRV + RTV 800 + 100 once daily	300/120 once daily	12	1.30 (1.21, 1.40)	1.29 (1.18, 1.42)	↔
Ritonavir				2.03 (1.78, 2.32)	1.87 (1.74, 2.02)	↔
Dextro-methorphan	Dextromethorphan hydrobromide 30 single dose	300/120 once daily	12	0.70 (0.61, 0.81)	0.75 (0.66, 0.85)	--
Digoxin	0.5 single dose	400/120 once daily	12	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--
Ethinyl estradiol (EE)	EE/ Norgestimate 35 µg/250 µg once daily	300/120 once daily	11	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
Norgestrel				1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
Norgestromin				↔	1.44	1.45

					(1.34, 1.54)	(1.33, 1.58)
Ethinyl estradiol	EE/ Levonorgestrel 20 µg/100 µg once daily	300/120 once daily	12	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)
Norgestrel				1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
Elvitegravir	EVG/COBI/FTC/ TAF 150/ 150/200/10 once daily	300/120 once daily	12	1.36 (1.24, 1.49)	1.47 (1.37, 1.57)	1.71 (1.50, 1.95)
Tenofovir				↔	↔	↔
Felodipine	2.5 single dose	300/120 once daily	11	1.31 (1.05, 1.62)	1.31 (1.08, 1.58)	--
Losartan	50 single dose	300/120 once daily	12	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--
Losartan carboxylic acid				2.18 (1.88, 2.53)	↔	--
Lovastatin	Lovastatin 10 once daily	300/120 once daily	12	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--
Lovastatin acid				5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--
Midazolam	1 single dose	300/120 once daily	12	↔	1.27 (1.11, 1.45)	--
Omeprazole	20 single dose	300/120 once daily	12	0.57 (0.43, 0.75)	0.79 (0.70, 0.90)	--
Pravastatin	10 once daily	400/120 once daily	12	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--
Raltegravir	400 twice daily	300/120 once daily	12	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)
Rilpivirine	25 once daily	300/120 once daily	12	2.05 (1.73, 2.43)	1.84 (1.72, 1.98)	1.77 (1.59, 1.96)
Rosuvastatin	5 once daily	400/120 once daily	11	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--
Simvastatin	Simvastatin 5 once daily	300/120 once daily	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
Simvastatin acid				10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 once daily	400/120 once daily	8	1.66 (1.23, 1.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--
GS-331007				↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)
Tacrolimus	1 single dose	300/120 once daily	10	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	--
Tenofovir	EFV/FTC/TDF	300/120	12	↔	1.29	1.38

	300/200/300 once daily	once daily			(1.23, 1.35)	(1.31, 1.46)
Valsartan	80 single dose	300/120 once daily	12	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--

↔ = No change (central value ratio 0.80 to 1.25)
3TC – lamivudine; ABC – abacavir; COBI – cobicistat; DRV – darunavir; DTG – dolutegravir; EFV – efavirenz; EVG – elvitegravir; FTC – emtricitabine; RTV – ritonavir; TAF – tenofovir alafenamide; TDF – tenofovir disoproxil fumarate

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Glecaprevir

Glecaprevir is an inhibitor of the HCV NS3/4A protease, which is necessary for the proteolytic cleavage of the HCV encoded polyprotein (into mature forms of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B proteins) and is essential for viral replication. In a biochemical assay, glecaprevir inhibited the proteolytic activity of recombinant NS3/4A enzymes from clinical isolates of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a with IC_{50} values ranging from 3.5 to 11.3 nM.

Pibrentasvir

Pibrentasvir is an inhibitor of HCV NS5A, which is essential for viral RNA replication and virion assembly. The mechanism of action of pibrentasvir has been characterized based on cell culture antiviral activity and drug resistance mapping studies.

Antiviral Activity

In HCV replicon assays, glecaprevir had median EC_{50} values of 0.08-4.6 nM against laboratory and clinical isolates from subtypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, and 6a. Pibrentasvir had median EC_{50} values of 0.5-4.3 pM against laboratory and clinical isolates from subtypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e and 6p.

Combination Antiviral Activity

Evaluation of combination of glecaprevir and pibrentasvir showed no antagonism in antiviral activity in HCV genotype 1 replicon cell culture assays.

Resistance

In Cell Culture

Selection of HCV genotype 1a, 1b, 2a, 3a, 4a or 6a replicons for reduced susceptibility to glecaprevir resulted in the emergence of amino acid substitutions most commonly at NS3 positions A156 or D/Q168. Individual substitutions at NS3 amino acid position A156 introduced into HCV replicons by site-directed mutagenesis generally caused the greatest reductions (>100-fold) in susceptibility to glecaprevir. Individual substitutions at NS3 position D/Q168 had varying effects on glecaprevir susceptibility depending on HCV genotype/subtype and specific amino acid change, with the greatest reductions (>30-fold) observed in genotypes 1a (D168F/Y), 3a (Q168R) and 6a (D168A/G/H/V/Y). Combinations of NS3 Y56H plus D/Q168 substitutions resulted in greater reductions in glecaprevir susceptibility. An NS3 Q80R substitution in

genotype 3a caused a 21-fold reduction in glecaprevir susceptibility, while Q80 substitutions in genotypes 1a and 1b (including genotype 1a Q80K) did not reduce glecaprevir susceptibility. Individual amino acid substitutions associated with resistance to other HCV protease inhibitors at positions 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, or 170 in NS3 generally did not reduce susceptibility to glecaprevir.

Selection of HCV genotype 1a, 2a or 3a replicons for reduced susceptibility to pibrentasvir resulted in the emergence of amino acid substitutions at known NS5A inhibitor resistance-associated positions, including Q30D/deletion, Y93D/H/N or H58D +Y93H in genotype 1a replicons, F28S + M31I or P29S + K30G in genotype 2a replicons, and Y93H in genotype 3a replicons. The majority of individual amino acid substitutions associated with resistance to other HCV NS5A inhibitors at positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93 in NS5A did not reduce susceptibility to pibrentasvir. Individual NS5A amino acid substitutions that reduced susceptibility to pibrentasvir include M28G or Q30D in a genotype 1a replicon (244- and 94-fold, respectively), and P32-deletion in a genotype 1b replicon (1,036-fold). Some combinations of two or more NS5A inhibitor resistance-associated amino acid substitutions may result in greater reductions in pibrentasvir susceptibility.

In Clinical Studies

Studies in Treatment-Naïve and Peginterferon, Ribavirin and/or Sofosbuvir Treatment-Experienced Subjects with or without Cirrhosis

In pooled analyses of NS3/4A PI- and NS5A inhibitor-naïve subjects who received MAVYRET for 8, 12, or 16 weeks in Phase 2 and 3 clinical studies, treatment-emergent resistance analyses were conducted for 22 subjects who experienced virologic failure (2 with genotype 1, 2 with genotype 2, 18 with genotype 3 infection). No subjects with HCV genotype 4, 5 or 6 infection experienced virologic failure.

Among the two genotype 1-infected subjects who experienced virologic failure, both subjects had a subtype 1a infection. One subject had treatment-emergent substitutions A156V in NS3, and Q30R, L31M and H58D in NS5A (Q30R and L31M were also detected at a low frequency at baseline). One subject had treatment-emergent Q30R and H58D (while Y93N was present at baseline and post-treatment) in NS5A.

Among the two genotype 2-infected subjects who experienced virologic failure, both subjects had a subtype 2a infection, and no treatment-emergent substitutions were observed in NS3 or NS5A.

Among the 18 genotype 3-infected subjects who experienced virologic failure, treatment-emergent NS3 substitutions Y56H/N, Q80K/R, A156G, or Q168L/R were observed in 11 subjects. A166S or Q168R were present at baseline and post-treatment in 5 subjects. Treatment-emergent NS5A substitutions M28G, A30G/K, L31F, P58T, or Y93H were observed in 16 subjects, and 13 subjects had A30K (n=9) or Y93H (n=5) at baseline and post-treatment.

Studies in Subjects with or without Cirrhosis Who Were Treatment-Experienced to NS3/4A Protease and/or NS5A Inhibitors

Treatment-emergent resistance analyses were conducted for 11 HCV genotype 1 infected subjects (10 genotype 1a, 1 genotype 1b) with prior NS3/4A PI or NS5A inhibitor treatment experience who experienced virologic failure with MAVYRET with or without ribavirin in the

MAGELLAN-1 study. Treatment-emergent NS3 substitutions V36A/M, Y56H, R155K/T, A156G/T/V, or D168A/T were observed in 73% (8/11) of subjects. Nine of 10 subjects (90%, not including one subject missing NS5A data at failure) had treatment-emergent NS5A substitutions M28A/G (or L28M for genotype 1b), P29Q/R, Q30K/R, H58D or Y93H/N. All 11 subjects also had NS5A inhibitor resistance-associated substitutions detected at baseline, and 7/11 had NS3 PI resistance-associated substitutions detected at baseline (see Cross-Resistance for the effect of baseline resistance-associated substitutions on treatment response for NS3/4A PI or NS5A inhibitor treatment-experienced patients).

Effect of Baseline HCV Amino Acid Polymorphisms on Treatment Response (NS3/4A PI- and NS5A Inhibitor-Naïve Subjects)

A pooled analysis of NS3/4A PI- and NS5A inhibitor-naïve subjects who received MAVYRET in the Phase 2 and Phase 3 clinical studies was conducted to identify the HCV subtypes represented and explore the association between baseline amino acid polymorphisms and treatment outcome . Baseline polymorphisms relative to a subtype-specific reference sequence at resistance-associated amino acid positions 155, 156, and 168 in NS3, and 24, 28, 30, 31, 58, 92, and 93 in NS5A were evaluated at a 15% detection threshold by next-generation sequencing. Among subjects who received MAVYRET for 8-, 12-, or 16 weeks, baseline polymorphisms in NS3 were detected in 1% (9/845), 1% (3/398), 2% (10/613), 1% (2/164), 42% (13/31), and 3% (1/34) of subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 infection, respectively. No baseline polymorphisms were detected at NS3 amino acid position 156 across all genotypes. Baseline polymorphisms in NS5A were detected in 27% (225/841), 80% (331/415), 22% (136/615), 50% (80/161), 13% (4/31), and 54% (20/37) of subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 infection, respectively.

Genotype 1, 2, 4, 5, and 6: Baseline HCV polymorphisms in genotypes 1, 2, 4, 5 and 6 had no impact on treatment outcome.

Genotype 3: Among treatment-naïve, genotype 3-infected subjects without cirrhosis who received MAVYRET for 8 weeks, an NS5A A30K polymorphism was detected in 10% (18/181) of subjects, of whom 78% (14/18) achieved SVR12. Insufficient data are available to characterize the impact of the A30K polymorphism in genotype 3-infected subjects with cirrhosis (n=1, SVR12) or prior treatment experience (n=1, relapse) who received the recommended MAVYRET regimens. All genotype 3-infected subjects (100%, 16/16) with Y93H in NS5A at baseline who received the recommended MAVYRET regimens achieved SVR12.

Cross-resistance

Based on resistance patterns observed in cell culture replicon studies and HCV-infected subjects, cross-resistance is possible between glecaprevir and other HCV NS3/4A PIs, and between pibrentasvir and other HCV NS5A inhibitors. Cross-resistance is not expected between MAVYRET and sofosbuvir, pegylated interferon or ribavirin.

In the MAGELLAN-1 study, HCV genotype 1-infected subjects who had failed prior treatment with NS3/4A protease and/or NS5A inhibitors were treated with MAVYRET for 12 or 16 weeks. Baseline sequences were analyzed by next generation sequencing at a 15% detection threshold.

Among 23 NS3/4A PI-experienced/NS5A inhibitor-naïve subjects who received MAVYRET for 12 weeks in MAGELLAN-1 (excluding 2 non-virologic failure subjects), 2 subjects each had baseline NS3 R155K or D168E/V substitutions; all 23 subjects achieved SVR12.

Among NS5A inhibitor-experienced/PI-naïve subjects who received MAVYRET for 16 weeks, baseline NS5A resistance-associated substitutions [R30Q (n=1), Y93H/N (n=5), M28A+Q30R (n=1), Q30H+Y93H (n=1), Q30R+L31M (n=2), L31M+H58P (n=1)], were detected in 73% (11/15) of subjects with available data, of whom 91% (10/11) achieved SVR12. The non-SVR12 subject experienced on-treatment virologic failure and had a genotype 1a infection with baseline NS5A Q30R and L31M substitutions.

Persistence of Resistance-Associated Substitutions

Data on the persistence of glecaprevir and pibrentasvir resistance-associated substitutions are not available. NS5A resistance-associated substitutions observed in patients treated with other NS5A inhibitors have been found to persist for longer than 1 year. In patients treated with other NS3/4A PI, viral populations with NS3 resistance-associated substitutions have been found to decline in some patients through post-treatment weeks 24 and 48. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of virus containing glecaprevir or pibrentasvir resistance-associated substitutions is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Glecaprevir and pibrentasvir were not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rodent micronucleus assays.

Carcinogenicity studies with glecaprevir and pibrentasvir have not been conducted.

Impairment of Fertility

No effects on mating, female or male fertility, or early embryonic development were observed in rodents at up to the highest dose tested. Systemic exposures (AUC) to glecaprevir and pibrentasvir were approximately 63 and 102 times higher, respectively, than the exposure in humans at the recommended dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

Table 10 summarizes the clinical trials conducted to support the effectiveness of MAVYRET in subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection and compensated liver disease (including Child-Pugh A cirrhosis) according to treatment history and cirrhosis status.

Table 10. Clinical Trials Conducted with MAVYRET in Adults With HCV Genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Liver Disease

Genotype (GT)	Clinical Trial	Treatment Duration*
TN and PRS-TE Subjects Without Cirrhosis		
GT1	ENDURANCE-1	MAVYRET for 8 (n=351) or 12 weeks (n=352)
GT2	SURVEYOR-2	MAVYRET for 8 weeks (n=197)
GT3	ENDURANCE-3	MAVYRET for 8 (n=157) or 12 weeks (n=233) sofosbuvir + daclatasvir for 12 weeks (n=115)
	SURVEYOR-2	MAVYRET for 16 (PRS-TE only) weeks (n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	MAVYRET for 12 weeks (n=26, GT5; n=19, GT6)
	SURVEYOR-1	MAVYRET for 12 weeks (n=1, GT5; n=11, GT6)
	SURVEYOR-2	MAVYRET for 8 weeks (n=46, GT4; n=2, GT5; n=10 GT6)
TN and PRS-TE Subjects With Compensated Cirrhosis		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	MAVYRET for 12 weeks (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	MAVYRET for 12 weeks (TN only) (n=40) or 16 weeks (PRS-TE only) (n=47)
Subjects With CKD Stage 4 and 5 Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis		
GT1-6	EXPEDITION-4	MAVYRET for 12 weeks (n=104)
NS5A Inhibitor or PI-Experienced Subjects Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis		
GT1	MAGELLAN-1	MAVYRET for 12 (n=25) or 16 weeks (n=17)

TN=treatment naïve; PI=protease inhibitor; CKD=chronic kidney disease
PRS-TE= defined as prior treatment experience with regimens containing interferon, pegylated interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir, but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor.
* Treatment durations for some trial arms shown in this table do not reflect recommended dosing for the respective genotypes, prior treatment history, and/or cirrhosis status. For recommended dosing in adults *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Serum HCV RNA values were measured during the clinical trials using the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL (except for SURVEYOR-1 and SURVEYOR-2 which used the Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 with an LLOQ of 25 IU/mL). The primary endpoint across all clinical trials was sustained virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the end of treatment. Relapse was defined as HCV RNA ≥ LLOQ after end-of-treatment response among subjects who completed treatment. Subjects with missing HCV RNA data, such as those who discontinued due to an adverse event, subject withdrawal or were lost to follow-up, were counted as SVR12 failures.

Demographics and Baseline Characteristics of Clinical Trials in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced Adults to PegInterferon, Ribavirin and/or Sofosbuvir (PRS) Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)

Of the 2,152 treated subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or treatment-experienced to a combination of interferon, peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir (PRS), excluding EXPEDITION-4 and MAGELLAN-1, the median age was 54 years (range: 19 to 88); 73% were treatment-naïve, 27% were PRS treatment-experienced; 39% were HCV genotype 1; 21% were HCV genotype 2; 29% were HCV genotype 3; 7% were HCV genotype 4; 4% were HCV genotype 5-6; 13% were ≥65 years; 54% were male; 5% were Black; 12% had cirrhosis; 20% had a body mass index of at least 30 kg per m^2; and median baseline HCV RNA level was 6.2 $\log_{10}$ IU/mL.

14.2 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis

The efficacy of MAVYRET in subjects who were treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir (PRS) with genotype 1, 2, 4, 5 or 6 chronic HCV infection without cirrhosis was studied in four trials using 8- or 12-week durations: ENDURANCE-1, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (Part 2), and SURVEYOR-2 (Part 2 and Part 4).

ENDURANCE-1 was a randomized (1:1), open-label, multi-national trial comparing the efficacy of 8 weeks of treatment with MAVYRET versus 12 weeks of treatment in subjects without cirrhosis with genotype 1 infection with or without HIV-1 co-infection (n=33 co-infected). Table 11 presents SVR12 in MAVYRET-treated genotype 1 infected subjects for the 8 week treatment arm. Due to numerically similar efficacy, MAVYRET is recommended for 8 weeks for treatment-naïve and PRS treatment-experienced genotype 1 subjects without cirrhosis, rather than 12 weeks *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 11. ENDURANCE-1: Efficacy in Treatment-Naïve and PRS Treatment-Experienced With HCV Genotype 1 Infection and Without Cirrhosis

	Genotype 1 MAVYRET 8 Weeks (N=351)
SVR12	99% (348/351)
Outcome for Subjects Without SVR12	
On-treatment VF	<1% (1/351)
Relapse	0/349
Other*	<1% (2/351)

VF= virologic failure
* Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

The SVR12 data from the open-label trials SURVEYOR-2 (Parts 2 and 4), ENDURANCE-4 and SURVEYOR-1 (Part 2) are pooled by genotype, where appropriate, in Table 12 for ease of display.

Table 12. SURVEYOR-2 (Part 2 and Part 4), ENDURANCE-4 and SURVEYOR-1 (Part 2): Efficacy in Treatment-Naïve and PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotypes 2, 4, 5 or 6 Infection Without Cirrhosis

	SURVEYOR-2 MAVYRET 8 Weeks				ENDURANCE-4 and SURVEYOR-1 MAVYRET 12 Weeks	
	GT2 N=197	GT4 N=46	GT5 N=2	GT6 N=10	GT5 N=27	GT6 N=30
SVR 12	98% (193/197)	93% (43/46)	100% (2/2)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (30/30)
Outcome for Subjects Without SVR12						
On Treatment VF	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
Relapse	1% (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
Other*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30

GT=genotype; VF= virologic failure
* Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

14.3 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults with HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection With Compensated Cirrhosis

The efficacy of MAVYRET in subjects who were treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir (PRS) with genotype 1, 2, 4, 5 or 6 chronic hepatitis C virus infection with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) was studied in the single-arm, open-label EXPEDITION-1 trial, which included 146 subjects treated with MAVYRET for 12 weeks.

Table 13. EXPEDITION-1: Efficacy in Treatment-Naïve and PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection With Compensated Cirrhosis

	MAVYRET 12 Weeks (N=146)					
	Total (all GTs) (N=146)	GT1 (N=90)	GT2 (N=31)	GT4 (N=16)	GT5 (N=2)	GT6 (N=7)
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
Outcome for Subjects Without SVR12						

On-treatment VF	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
Relapse	<1% (1/144)	1% (1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7
GT = genotype; VF = virologic failure						

14.4 Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced Adults With HCV Genotype 3 Infection Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

The efficacy of MAVYRET in subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir (PRS) with genotype 3 chronic HCV infection was studied in ENDURANCE-3 and in SURVEYOR-2 Part 3.

ENDURANCE-3 was a partially-randomized, open-label, active-controlled trial in treatment-naïve subjects. Subjects were randomized (2:1) to either MAVYRET for 12 weeks or to the combination of sofosbuvir and daclatasvir for 12 weeks; subsequently the trial included a third non-randomized arm with MAVYRET for 8 weeks. The SVR12 data are summarized in Table 14. Due to numerically similar efficacy MAVYRET is recommended for 8 weeks for treatment-naïve genotype 3 subjects without cirrhosis, rather than 12 weeks *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 14. ENDURANCE-3: Efficacy in Treatment-Naïve, HCV Genotype 3-Infected Subjects Without Cirrhosis

	MAVYRET[1] 8 Weeks (N=157)	**MAVYRET 12 Weeks* (N=233)**	**DCV+SOF 12 Weeks (N=115)**
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
Outcome for Subjects Without SVR12			
On-treatment VF	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
Relapse	3% (5/150)	1% (3/222)	1% (1/114)
Other[2]	1% (2/157)	3% (7/233)	3% (3/115)

VF=virologic failure
[1] MAVYRET 8 weeks was a non-randomized treatment arm.
[2] Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.
* Data for MAVYRET 12-week treatment is displayed to reflect the original randomized study design. The treatment difference (95% confidence interval) was -1.2% (-5.6, 3.1) between the randomized arms of MAVYRET 12 weeks and DCV + SOF 12 weeks.

SURVEYOR-2 Part 3 was an open-label trial randomizing PRS treatment-experienced subjects with genotype 3 infection without cirrhosis to 12- or 16-weeks of treatment. In addition, the trial evaluated the efficacy of MAVYRET in genotype 3 infected subjects with compensated cirrhosis in two dedicated treatment arms using 12-week (treatment-naïve only) and 16-week (PRS treatment-experienced only) durations. Among PRS treatment-experienced subjects treated with MAVYRET for 16 weeks, 49% (34/69) had failed a previous regimen containing sofosbuvir.

Table 15. SURVEYOR-2 Part 3: Efficacy in Treatment-Naïve or PRS Treatment-Experienced, HCV Genotype 3-Infected Adults Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

	Treatment-Naïve With Compensated Cirrhosis	PRS Treatment-Experienced Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis
	MAVYRET 12 Weeks (N=40)	MAVYRET 16 Weeks (N=69)
SVR12	98% (39/40)	96% (66/69)
Outcome for Subjects Without SVR12		
On-treatment VF	0/40	1% (1/69)
Relapse	0/39	3% (2/68)
Other*	3% (1/40)	0/69
SVR12 by Cirrhosis Status		
Without Cirrhosis	NA	95% (21/22)
With Compensated Cirrhosis	98% (39/40)	96% (45/47)

VF=virologic failure
* Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

14.5 Treatment-Naïve and PRS Treatment-Experienced Adults With CKD Stage 4 and 5 and Chronic HCV Infection Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

EXPEDITION-4 was an open-label, single-arm, multicenter trial to evaluate safety and efficacy in subjects with severe renal impairment (CKD Stages 4 and 5) with compensated liver disease (with and without Child-Pugh A cirrhosis). There were 104 subjects enrolled, 82% were on hemodialysis, and 53%, 15%, 11%, 19%, 1% and 1% were infected with HCV genotypes 1, 2, 3, 4, 5 and 6; respectively. Overall, 19% of subjects had compensated cirrhosis and 81% of subjects were non-cirrhotic; 58% and 42% of subjects were treatment-naïve and PRS treatment-experienced, respectively. The overall SVR12 rate was 98% and no subjects experienced virologic failure. The presence of renal impairment did not affect efficacy; no dose-adjustments were required during the trial.

14.6 Adults Who are NS5A Inhibitor or NS3/4A-Protease Inhibitor (PI)-Experienced, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

MAGELLAN-1 was a randomized, multipart, open-label trial in 141 genotype 1- or 4-infected subjects who failed a previous regimen containing an NS5A inhibitor and/or NS3/4A PI. Part 1 (n=50) was a randomized trial exploring 12 weeks of glecaprevir 200 mg and pibrentasvir 80 mg, glecaprevir 300 mg and pibrentasvir 120 mg, with and without ribavirin (only data from glecaprevir 300 mg plus pibrentasvir 120 mg without ribavirin are included in these analyses). Part 2 (n=91) randomized genotype 1- or 4-infected subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis to 12- or 16-weeks of treatment with MAVYRET.

Of the 42 genotype 1-infected subjects treated in Parts 1 and 2, who were either NS5A inhibitor-experienced only (and treated for 16 weeks), or NS3/4A PI-experienced only (and treated for 12 weeks), the median age was 58 years (range: 34 to 70); 40% of the subjects were NS5A-treatment experienced only and 60% were PI experienced only; 24% had cirrhosis; 19% were ≥65 years, 69% were male; 26% were Black; 43% had a body mass index ≥ 30 kg/m^2; 67% had baseline HCV RNA levels of at least 1,000,000 IU per mL; 79% had subtype 1a infection, 17% had subtype 1b infection and 5% had non-1a/1b infection.

Due to higher rates of virologic failure and treatment-emergent drug resistance, the data do not support labeling for treatment of HCV genotype 1 infected patients who are both NS3/4A PI and NS5A inhibitor-experienced.

Table 16. MAGELLAN-1: Efficacy in HCV Genotype 1-Infected Adults Who Are NS3/4A PI-Experienced or NS5A Inhibitor-Experienced, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

	PI-Experienced[1] (NS5A Inhibitor-naïve)	**NS5A Inhibitor-Experienced[2] (PI-naïve)**
	MAVYRET 12 Weeks (N=25)	**MAVYRET 16 Weeks (N=17)**
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
Outcome for Subjects Without SVR		
On-treatment Virologic Failure	0/25	6% (1/17)
Relapse	0/25	0/16
Other[3]	8% (2/25)	0/17

PI= protease inhibitor
[1] Includes subjects who were treated with a regimen containing an NS3/4A PI (simeprevir with sofosbuvir, or simeprevir, boceprevir, or telaprevir with pegylated interferon and ribavirin) and without prior treatment with an NS5A inhibitor.
[2] Includes subjects who were treated with a regimen containing an NS5A inhibitor (ledipasvir with sofosbuvir or daclatasvir with pegylated interferon and ribavirin) and without prior treatment with an NS3/4A PI.
[3] Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MAVYRET is dispensed in a 4-week (monthly) or an 8-week carton. Each weekly carton contains seven daily dose wallets. Each monthly carton contains four weekly cartons. Each 8-week carton contains 2 monthly cartons. Each child resistant daily dose wallet contains three 100 mg/40 mg glecaprevir/pibrentasvir tablets. MAVYRET tablets are pink-colored, film-coated, oblong biconvex shaped, debossed with "NXT" on one side.

The NDC numbers are:

- 4-Week Carton: 0074-2625-28
- 8-Week Carton: 0074-2625-56

Store at or below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV

Inform patients that HBV reactivation can occur in patients coinfected with HBV during or after treatment of HCV infection. Advise patients to tell their healthcare provider if they have a history of hepatitis B virus infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Drug Interactions

Inform patients that MAVYRET may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any prescription, non-prescription medication or herbal products *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7)]*.

Administration

Advise patients to take MAVYRET recommended dosage (three tablets) once daily with food as directed. Inform patients that it is important not to miss or skip doses and to take MAVYRET for the duration that is recommended by the physician *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

If a dose is missed and it is:

- Less than 18 hours from the usual time that MAVYRET should have been taken – advise the patient to take the dose as soon as possible and then to take the next dose at the usual time.
- More than 18 hours from the usual time that MAVYRET should have been taken – advise the patient not to take the missed dose and to take the next dose at the usual time.

Manufactured by AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064

MAVYRET is a trademark of AbbVie Inc.

© 2017 AbbVie Inc. All rights reserved.

03-B512

Patient Information **MAVYRET™ (MAV-ih-reht)** (glecaprevir and pibrentasvir) Tablets
What is the most important information I should know about MAVYRET? **MAVYRET can cause serious side effects, including:** **Hepatitis B virus reactivation.** Before starting treatment with MAVYRET, your healthcare provider will do blood tests to check for hepatitis B virus infection. If you have ever had hepatitis B virus infection, the hepatitis B virus could become active again during or after treatment of

hepatitis C virus with MAVYRET. Hepatitis B virus becoming active again (called reactivation) may cause serious liver problems including liver failure and death. Your healthcare provider will monitor you if you are at risk for hepatitis B virus reactivation during treatment and after you stop taking MAVYRET.

For more information about side effects, see the section "What are the possible side effects of MAVYRET?"

What is MAVYRET?

- MAVYRET is a prescription medicine used to treat adults with chronic (lasting a long time) hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis.

MAVYRET contains the two medicines: glecaprevir and pibrentasvir.
It is not known if MAVYRET is safe and effective in children under 18 years of age.

Do not take MAVYRET if you:

- have certain liver problems
- also take any of the following medicines:
  - atazanavir (EVOTAZ®, REYATAZ®)
  - rifampin (RIFADIN®, RIFAMATE®, RIFATER®, RIMACTANE®)

Before taking MAVYRET, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have ever had hepatitis B virus infection
- have liver problems other than hepatitis C virus infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if MAVYRET will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if MAVYRET passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take MAVYRET.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
MAVYRET and other medicines may affect each other. This can cause you to have too much or not enough MAVYRET or other medicines in your body. This may affect the way MAVYRET or your other medicines work, or may cause side effects.

Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with MAVYRET.
- **Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take MAVYRET with other medicines.

How should I take MAVYRET?

- Take MAVYRET exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose unless your healthcare provider tells you to.
- Do not stop taking MAVYRET without first talking with your healthcare provider.
- Take 3 MAVYRET tablets at one time each day.
- Take MAVYRET with food.
- It is important that you do not miss or skip doses of MAVYRET during treatment.
- If you miss a dose of MAVYRET and it is:

- Less than 18 hours from the time you usually take MAVYRET, take the missed dose with food as soon as possible. Then take your next dose at your usual time.
- More than 18 hours from the time you usually take MAVYRET, do not take the missed dose. Take your next dose as usual with food.

If you take too much MAVYRET, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of MAVYRET?
MAVYRET can cause serious side effects, including:

- **Hepatitis B virus reactivation.** See "What is the most important information I should know about MAVYRET?"

The most common side effects of MAVYRET include headache and tiredness.
These are not all the possible side effects of MAVYRET.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store MAVYRET?

- Store MAVYRET at or below 86°F (30°C).
- Keep MAVYRET in its original blister package until you are ready to take it.

Keep MAVYRET and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of MAVYRET
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use MAVYRET for a condition for which it was not prescribed. Do not give MAVYRET to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about MAVYRET that is written for health professionals.

What are the ingredients in MAVYRET?
Active ingredients: glecaprevir and pibrentasvir
Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, copovidone (type K 28), croscarmellose sodium, hypromellose 2910, iron oxide red, lactose monohydrate, polyethylene glycol 3350, propylene glycol monocaprylate (type II), sodium stearyl fumarate, titanium dioxide, and vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate. The tablets do not contain gluten.
Manufactured by AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.
MAVYRET is a trademark of AbbVie Inc. All other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of AbbVie Inc. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse AbbVie Inc. or its products.
For more information go to www.MAVYRET.com or call 1-800-633-9110.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: August 2017

03-B512

[Trade Name] (Glecaprevir/Pibrentasvir)（和文）

添付文書の主要部分
ここに記載する主要部分は，マヴィレットを安全かつ効果的に使用するために必要な情報のすべてを網羅していない。マヴィレットの添付文書の全文を参照すること。

マヴィレット

マヴィレット™（グレカプレビル及びピブレンタスビル）錠，経口投与
米国での承認：2017 年

警告：HCV 及び HBV の重感染患者では，B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある。
枠組み警告の全内容については，添付文書全文を参照すること。

B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化により劇症肝炎，肝不全，及び死亡に至った数例が報告された（5.1）。

効能・効果
マヴィレットは，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 の代償性肝疾患（肝硬変は有しない）を伴う慢性 HCV 感染患者の治療に適応である（Child-Pugh A）。また、マヴィレットは 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 感染成人患者も適応とする。（1）

用法・用量
- 投与開始前に必要な検査：仮内容：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（2.1）。
- 推奨用量：1 日 1 回 3 錠（1 日の投与量：グレカプレビル 300 mg 及びピブレンタスビル 120 mg）を食後に服用。（2.2）
- 推奨投与期間は下表を参照。（2.2）

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 A）
1, 2, 3, 4, 5 又は 6	8 週間	12 週間

治療歴のある患者に対する投与

		投与期間	
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	肝硬変なし	代償性肝硬変あり（Child-Pugh 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

1. 臨床試験において、患者はレジパスビル+ソホブビル又はダクラタスビル+ペグ化インターフェロン+ リバビリンの投与歴がある。
2. 臨床試験において、患者はシメプレビル+ソホ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+ペグ化インターフェロン+ リバビリンの投与歴がある。
3. PRS=インターフェロン、ペグインターフェロン、リバビリン+/- ソホ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。

- 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。（2.2）
- 肝機能障害：マヴィレットは中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh B）に推奨しない。また、マヴィレットは重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）には禁忌である。（2.3）

剤形・含量
錠剤：グレカプレビル 100 mg とピブレンタスビル 40 mg。（3）

禁忌
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者。（4, 8.7, 12.3）
- アタザナビルー及びリファンピシンとの併用投与。（4）

警告及び使用上の注意
B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化のリスク：すべての患者において HCV 治療前に，現在又は過去の HBV 感染の有無を確認すること。HCV/HBV 重感染患者には HCV の治療中及び治療後のフォローアップ時に HBV の再活性化及び肝炎の再燃のモニタリングを行うこと。臨床上の指示に従い患者の HBV 感染を適切に管理すること。（5.1）

副作用
マヴィレットを投与した患者で極めて高頻度で（10%超）報告された副作用は，頭痛及び疲労である。（6.1）

副作用の疑いは，AbbVie 社（1-800-633-9110）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用
カルバマゼピン，エファビレンツ及びセントジョーンズワートはグレカプレビル及びピブレンタスビルの濃度を低下させる可能性がある。カルバマゼピン、エファビレンツを含有する及びセントジョーンズワート投与法とマヴィレットの併用投与は推奨されない(5.2)
相互作用の可能性がある薬剤について，マヴィレットの投与前及び投与中に添付文書の全文を参照すること。（4, 7, 12.3）

患者への情報提供及び FDA 承認の患者向け添付文書については，17 項を参照のこと。

改訂：2017 年 8 月

添付文書全文：目次*

警告：HCV 及び HBV の重感染患者では，B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 投与開始前に必要な検査
2.2 成人での推奨用量
2.3 肝機能障害患者
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 HCV 及び HBV の重感染患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化リスク
5.2 カルバマゼピン、エファビレンツ含有製剤又はセントジョーンズワートとマヴィレットの併用投与による治療効果減弱のリスク
6 副作用
6.1 臨床試験での経験
7 薬物相互作用
7.1 マヴィレットが他の薬剤に影響を及ぼすメカニズム
7.2 他の薬剤がマヴィレットに影響を及ぼすメカニズム
7.3 確立されている薬物相互作用及び他の潜在的な相互作用
7.4 マヴィレットとの臨床的に意義のある相互作用を示さない薬剤
8 特別な集団での使用

8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児での使用
8.5 高齢者での使用
8.6 腎機能障害患者
8.7 肝機能障害患者
10 過量投与
11 組成及び性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 微生物学
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害
14 臨床試験
14.1 臨床試験の内容
14.2 未治療またはPRS既治療の成人HCV GT1,2,3,4又は6感染の非肝硬変患者
14.3 未治療又はPRS既治療の成人HCV GT1,2,4,5又は6感染の代償性肝硬変患者
14.4 未治療又はPRS既治療の成人HCV GT3感染の非代償性又は代償性肝硬変患者
14.5 未治療及びPRS既治療の成人HCV感染のCKDステージ4及び5を有する非肝硬変又は代償性肝硬変患者
14.6 NS5A阻害薬又はNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬（PI）による治療歴を有する成人非肝硬変又は代償性肝硬変患者
16 包装／保管方法及び取扱い上の注意
17 患者への情報提供

***添付文書全文から削除した項目及びサブ項目は目次に記載していない。**

添付文書全文

警告：HCV 及び HBV の重感染患者では，B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある

すべての患者においてマヴィレットの投与を開始する前に，現在又は過去の HBV 感染の有無を確認すること。HCV 直接作用型抗ウイルス剤の治療中である又は完了したが HBV 抗ウイルス治療を受けていない HCV/HBV 重感染患者において HBV の再活性化が報告されている。一部の患者では劇症肝炎、肝不全及び死亡に至っている。HCV/HBV 重感染患者には HCV の治療中及び治療後のフォローアップ時に HBV の再活性化及び肝炎の再燃のモニタリングを行うこと。臨床上の指示に従い患者の HBV 感染を適切に管理すること。*[警告及び使用上の注意（5.1）を参照]*。

1 効能・効果

マヴィレットは，成人のジェノタイプ 1，2，3，4，5 又は 6 の代償性肝疾患（肝硬変は有しない）を伴う慢性 HCV 感染患者の治療に適応である（Child-Pugh A）。また、マヴィレットは HCV の NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（PI）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 感染成人患者を適応とする。*［用法・用量（2.2）及び臨床試験（14）を参照］*。

2 用法・用量

2.1 投与開始前に必要な検査

すべての患者においてマヴィレットを投与し HCV の治療を開始する前に B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及び B 型肝炎コア抗体（抗 HBc）を測定し、現在又は過去の HBV 感染の有無を確認すること。[*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*]。

2.2 成人での推奨用量

マヴィレットは，1 錠にグレカプレビル 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する固定用量配合剤である。

マヴィレットの推奨用量は 1 日 1 回 3 錠（1 日の用量：グレカプレビル 300 mg, ピブレンタスビル 120 mg）であり，食後に服用する。*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

代償性肝疾患を伴う（肝硬変を有する又は有しない），腎機能障害を有する又は有しない（透析患者を含む），HCV 単独感染及び HCV/HIV-1 重感染患者における，マヴィレットの推奨投与期間を患者集団別に表 1 及び 2 に示す。

表 1：未治療患者に対する推奨投与期間

HCV ジェノタイプ	投与期間	
	肝硬変なし	慢性肝硬変あり（Child Pugh A）

1,2,3,4,5 又は 6	8 週間	12 週間

表 2：治療歴のある患者に対する推奨投与期間

		投与期間	
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	肝硬変なし	代償性肝硬変あり (Child-Pugh 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

1.臨床試験において、患者はレジパスビル+ソホスブビル又はダクラタスビル+ペグ化インターフェロン+ リバビリンの投与歴がある。
2.臨床試験において、患者はシメプレビル+ソホフ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+ペグ化インターフェロン+ リバビリンの投与歴がある。
3. PRS=インターフェロン、ペグ化インターフェロン、リバビリン+/-ソホフ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。

2.3 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者に対するマヴィレットの投与は推奨されず，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対する投与は禁忌である *［禁忌（4），特別な集団での使用（8.7）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

3 剤形及び含量

マヴィレットの各錠剤は，グレカプレビル 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する。錠剤は桃色，楕円形のフィルムコーティング錠で，片面に「NXT」と刻字されている。

4 禁忌

マヴィレットは，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では禁忌である *［用法・用量（2.3），特別な集団での使用（8.7）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

マヴィレットとアタザナビル又はリファンピシンとの併用投与は禁忌である *［確立されている薬物相互作用及び他の潜在的な相互作用（7.3）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 HCV 及び HBV の重感染患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化リスク

HCV 直接作用型抗ウイルス剤の治療中である又は完了したが HBV 抗ウイルス治療を受けていない HCV/HBV 重感染患者において HBV の再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化により劇症肝炎，肝不全、及び死亡に至った数例の報告がある。B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）陽性、または HBV 感染消失の血清学的証拠（すなわち、HBsAg 陰性で HBc 陽性）が認められた患者も報告されている。さらに、HBV の再活性化はある種類の免疫抑制剤または化学療法剤

の投与を受けている患者においても報告がある。これらの患者層においてHCV直接作用型抗ウイルス剤の投与によるHBVの再活性化のリスクが増加するおそれがある。

HBVの再活性化は、HBVの複製が突然増加し、血清HBV DNAの急激な上昇として表れることが特徴である。HBV感染が消失した患者でHBsAgが再度出現することがある。HBVの再活性化に続きアミノトランスフェラーゼの増加などの肝炎が伴うことがあり、重症の場合は、ビリルビン値の上昇、肝不全又は死に至る場合もある。

すべての患者においてHCVのマヴィレット治療を開始する前にB型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及びB型肝炎コア抗体（HBc）を測定し、現在又は過去のHBV感染の有無を確認すること。HBV感染の血清学的証拠が示された患者に対しては、マヴィレットの投与中及び投与後のフォローアップ時において肝炎の再燃又はHBVの再活性化を臨床的および検査上の徴候をモニタリングすること。臨床的上の指示に従い、患者のHBV感染を適切に管理すること。

5.2 カルバマゼピン、エファビレンツ含有製剤又はセントジョーンズワートとマヴィレットの併用投与による治療効果減弱のリスク

カルバマゼピン、エファビレンツ又はセントジョーンズワートはグレカプレビル及びピブレンタスビルの血漿中濃度を顕著に低下させ、マヴィレットの治療効果を減弱させる場合がある。これらの製剤とマヴィレットの併用投与は推奨されない。

6 副作用

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから，臨床試験で認められたマヴィレットによる副作用の発現率を他剤の臨床試験で得られた発現率と直接比較することはできず，またその発現率は実際の医療現場での発現率を反映していない可能性がある。

代償性肝疾患（肝硬変は有しない）を伴うHCV感染成人患者（Child-Pugh A）における全体的な副作用の発現率

マヴィレットを投与した代償性肝疾患（肝硬変は有しない）（Child Pugh A）の副作用のデータは，マヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与したジェノタイプ1，2，3，4，5又は6のHCV感染患者約2300例を評価した9本の第II相及び第III相試験から得られたものである*[臨床試験（14）参照]*。

副作用のため投与を完全に中止した全体的な患者の割合は，マヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与した患者全体の0.1%であった。

マヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与した患者の5%以上に発現した極めて高頻度で認められた副作用（すべてのグレード）は，頭痛（13%），疲労（11%）及び悪心（8%）であった。副作用が認められたマヴィレット投与患者のうち，80%の患者に発現した副作用の重症度は軽度（グレード1）であった。患者1例が重篤な副作用を発現した。

マヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与した患者における有害事象（種類及び重症度について差はなかった。代償性肝硬変を有する患者（Child-Pugh A）で発現した副作用の種類及び重症度は，肝硬変を有しない患者と類似していた。

対照試験でマヴィレットを投与されたHCV感染成人患者における副作用

ENDURANCE-2 試験

ENDURANCE-2試験に登録された治療経験がない又はPRS治療歴があるジェノタイプ2のHCV感染成人患者302例において、マヴィレットの12週間投与を受けた患者の5%以上に発現した副作用（すべての重篤度）を表3に示す。マヴィレットを12週間投与された患者の32%で副作用の発現が報告され、このうち98%は重症度が軽度または中等度であった。ENDURANCE-2試験においてマヴィレット又はプラセボを投与された患者では副作用のために早期脱退した患者はいなかった。

表3. ENDURANCE-2試験でマヴィレットの12週間投与を受けた未治療又はPRS治療歴があり肝硬変を伴わない成人患者において5%以上に発現した副作用

副作用	マヴィレット 12週間 (202例) %	プラセボ 12週間 (100例) %
頭痛	9	6
悪心	6	2
下痢	5	2

ENDURANCE-3 試験

ENDURANCE-3に登録された治療経験がない肝硬変を伴わないジェノタイプ3 HCV感染成人患者505例において、マヴィレットの8又は12週間投与を受けた患者の5%以上に発現した副作用（すべての重篤度）を表4に示す。マヴィレットを投与された患者の45%で副作用の発現が報告され、このうち 99%は重症度が軽度または中等度であった。副作用のために試験を早期脱退した患者の割合は、マヴィレット8週間投与群、12週間投与群、DOC+SOF投与群でそれぞれ0%、1%未満及び1%であった。

表4. ENDURANCE-3試験でマヴィレットの8又は12週間投与を受けた未治療で肝硬変を伴わない成人患者において5%以上に発現した副作用

副作用	マヴィレット* 8週間 (157例)	マヴィレット 12週間 (233例) %	DCV[1] + SOF[2] 12週間 (115例) %
頭痛	16	17	15
疲労	11	14	12
悪心	9	12	12
下痢	7	3	3

[1] DCV=ダクラタスビル
[2] SOF=ソフォスブビル
* 8週間投与群は無作為化割付を行っていない。.

透析患者を含む重度の腎機能障害を伴うHCV感染成人患者における副作用

慢性腎疾患（透析患者を含むステージ4又は5の患者）有する代償性肝疾患（肝硬変は有しない）を伴うジェノタイプ1，2，3，4，5又は6の慢性HCV感染患者（Child-Pugh A）104例にマヴィレッ

トを 12 週間投与し，マヴィレットの安全性を評価した（EXPEDITION-4 試験）。マヴィレットを 12 週間投与した患者において極めて高頻度で認められた副作用（発現率 5%以上）は，そう痒症及び疲労であった。マヴィレットを 12 週間投与した患者の 5%以上で認められた副作用は，そう痒症（17%），疲労（12%），悪心（9%），無力症（7%）及び頭痛（6%）であった。副作用が報告されたマヴィレット投与患者のうち，90%の患者に発現した副作用の重症度は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であった。副作用のため投与を完全に中止した患者の割合は 2%であった。

臨床検査値異常

血清ビリルビン上昇

総ビリルビン上昇（正常値上限の 2 倍以上）がマヴィレット投与群の 3.5%、プラセボ投与群の 0%に認められた。これらの上昇は第 II 相及び第 III 相試験全体の患者の 1.2%に認められた。マヴィレットは OATP1B1/3 を抑制し、UGT1A1 を軽度に抑制するため、直接及び間接ビリルビンを含みビリルビンのトランスポート及び新陳代謝に影響を与える可能性がある。マヴィレットの投与完了後に黄疸または総ビリルビン値低下を発現した患者はいなかった。.

7 薬物相互作用

7.1 マヴィレットが他の薬剤に影響を及ぼすメカニズム

グレカプレビル及びピブレンタスビルは 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）1B1/3 に対する阻害剤である。マヴィレットとの併用投与により，P-gp，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 の基質である薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。グレカプレビル及びピブレンタスビルのチトクローム P450（CYP）3A，CYP1A2 及びウリジングルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 に対する阻害作用は弱い。

7.2 他の薬剤がマヴィレットに影響を及ぼすメカニズム

グレカプレビル及びピブレンタスビルは P-gp 及び／又は BCRP の基質であり，グレカプレビルは OATP1B1/3 の基質である。肝臓の P-gp，BCRP 又は OATP1B1/3 を阻害する薬剤とマヴィレットを併用投与すると，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上昇する可能性がある。

P-gp/CYP3A を誘導する薬剤とマヴィレットを併用投与すると，グレカプレビル及びピブレンタスビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。

カルバマゼピン、エファビレンツ及びセントジョーンズワートはグレカプレビル及びピブレンタスビルの血漿中濃度を著しく低下させ、マヴィレットの治療効果を減弱させる場合がある。これらの医薬品とマヴィレットの併用投与は推奨されていない*[警告及び使用上の注意（5.2）及び臨床薬理を参照(12.3)]*.

7.3 確立されている薬物相互作用及び他の潜在的な相互作用

マヴィレットとの併用投与が併用薬の血漿中濃度に及ぼす作用，並びに併用薬がグレカプレビル及びピブレンタスビルに及ぼす作用を表 5 に示す［*禁忌（4）及び臨床薬理*(12.3)を参照］。

表 5：薬物相互作用試験で特定された重要な薬物相互作用の可能性

併用薬	血漿中濃度への影響	備考

薬効分類： 薬剤名		
抗不整脈薬：		
ジゴキシン	↑ ジゴキシン	マヴィレットの投与を開始する前に血清中ジゴキシン濃度を測定すること。ジゴキシンの用量を 50%減量又は投与回数を変更してジゴキシン濃度を下げ、モニタリングを続けること。
抗凝固薬：		
ダビガトランエテキシラート	↑ダビガトラン	マヴィレットとダビガトランを併用投与する場合、腎機能障害下での P-gp 抑制剤との併用投与におけるダビガトランエテキシラートの用量変更に関するダビガトランエテキシラートの添付文書を参照すること。
抗痙攣薬：		
カルバマゼピン	↓ グレカプレビル ↓ ピブレンタスビル	併用投与によりマヴィレットの治療効果が減弱する場合があるため，併用投与は推奨されない。
抗マイコバクテリア薬：		
リファンピシン	↓ グレカプレビル ↓ ピブレンタスビル	治療効果が失われる場合があるため、併用投与は禁忌である。*[禁忌(4)を参照]*.
エチニルエストラジオール含有製剤：		
混合型経口避妊薬などのエチニルエストラジオール含有製剤	↔ グレカプレビル ↔ ピブレンタスビル	マヴィレットとエチニルエストラジオール含有製剤との併用により，ALT 増加のリスクが高くなる場合があるため，併用投与は推奨されない。
生薬：		
セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）	↓ グレカプレビル ↓ ピブレンタスビル	併用投与によりマヴィレットの治療効果が減弱する場合があるため，併用投与は推奨されない。
抗 HIV 薬：		
アタザナビル	↑ グレカプレビル ↑ ピブレンタスビル	ALT 上昇のリスクがあるため併用投与は禁忌である。 *[禁忌(4)を参照]*.
ダルナビル ロピナビル リトナビル	↑ グレカプレビル ↑ ピブレンタスビル	併用投与は推奨されない。
エファビレンツ	↓ グレカプレビル ↓ ピブレンタスビル	併用投与によりマヴィレットの治療効果が減弱する場合があるため，併用投与は推奨されない。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤：		
アトルバスタチン ロバスタチン シンバスタチン	↑ アトルバスタチン ↑ ロバスタチン ↑ シンバスタチン	マヴィレットとの併用投与はアトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチンの濃度を増加させる場合がある。スタチン濃度の増加は横紋筋融解症などのミオパチーのリスクを増加する可能性があるため、これらのスタチン剤との併用投与は推奨しない。
プラバスタチン	↑ プラバスタチン	マヴィレットとの併用投与はプラバスタチンの濃度を増加させる場合がある。スタチン濃度の増加は横

		紋筋融解症などのミオパチーのリスクを増加する可能性があるため、併用投与する場合は，プラバスタチンは 50%減量する。
ロスバスタチン	↑ ロスバスタチン	マヴィレットとの併用投与はロスバスタチンの濃度を顕著に増加させる場合がある。スタチン濃度の増加は横紋筋融解症などのミオパチーのリスクを増加する可能性があるため、ロスバスタチンの 1 回の投与量が 10 mg を超えないようにする。
フラバスタチン ピタバスタチン	↑ フラバスタチン ↑ ピタバスタチン	マヴィレットとの併用投与はフラバスタチン及びピタバスタチンの濃度を増加させる場合がある。スタチン濃度の増加は横紋筋融解症などのミオパチーのリスクを増加する可能性がある。フラバスタチン又はピタバスタチンの最低承認用量を投与すること。より高用量が必要な場合は、リスクとベネフィットを勘案して、必要最低量のスタチンを投与すること。
免疫抑制剤：		
シクロスポリン	↑ グレカプレビル ↑ ピブレンタスビル	100 mg/日を超える維持用量のシクロスポリン投与が必要な患者では，マヴィレットの投与は推奨されない。
臨床薬理の表 8 及び表 9 を参照。 ↑= 上昇，↓= 低下，↔= 影響なし		

7.4 マヴィレットとの臨床的に意義のある相互作用を示さない薬剤

マヴィレットと以下の薬剤を併用投与する場合は，用量調節は不要である。アバカビル，アムロジピン，ブプレノルフィン，カフェイン，デキストロメトルファン，ドルテグラビル，エルビテグラビル／コビシスタット，エムトリシタビン，フェロジピン，ラミブジン，ラモトリギン，ロサルタン，メサドン，ミダゾラム，ナロキソン，ノルエチンドロン又はその他のプロゲスチン単独避妊薬，オメプラゾール，ラルテグラビル，リルピビリン，ソホスブビル，タクロリムス，テノホビルアラフェナミド，テノホビルジソプロキシルフマル酸，トルブタミド及びバルサルタン。

8 特別な集団での使用

8.1 妊娠

リスクの概要

マヴィレットが妊娠転帰にリスクを及ぼすか否かを確認できるようなヒトでのデータは十分ではない。動物を対象にした生殖試験においてマヴィレットの各成分を器官形成期に個別に投与したとき，推奨用量で投与した場合のヒトでの曝露量に対して 53 倍（ラット、グレカプレビル），並びに 51 倍及び 1.5 倍（それぞれマウス及びウサギ，ピブレンタスビル）までの曝露量において，発達に対する有害な作用は認められなかった *[データを参照]* 。ウサギでのグレカプレビルの最高曝露量はヒトの推奨用量のわずか 7%（0.07 倍）であったため、グレカプレビルがウサギの発達に対して影響を与えるかどうかの確定した結論は得られなかった。げっ歯類での周産期／出生後の発達試験における母体のグレカプレビル及びピブレンタスビルに対する全身曝露量（AUC）は，推奨用量を投与

したときのヒトでの曝露量のそれぞれ約 47 倍及び 74 倍であったが，いずれの成分による影響も認められなかった *[データを参照]* 。

マヴィレット投与の対象集団における重大な先天性異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団において，臨床的に確認された妊娠での背景リスクは，重大な先天性異常が推定 2%～4%，流産が推定 15%～20%である。

データ

グレカプレビル

グレカプレビルを妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期［それぞれ妊娠（GD）6～18 日及び GD 7～19］に経口投与（ラットで最大 120 mg/kg/日，ウサギで最大 60 mg/kg/日）した。ラットでは 120 mg/kg/日までの投与量（推奨用量(RHD)を投与したときのヒトでの曝露量の 53 倍）では胚胎児に与える有害な影響は認められなかった。ウサギでは、グレカプレビルの最高曝露量はヒトの推奨用量の 7%（0.07 倍）であった。このため、ウサギの器官形成期におけるグレカプレビルの全身曝露量でヒトの推奨用量と同等以上のデータはない。

ラットでの周産期／出生後の発達試験において，GD 6～授乳 20 日までグレカプレビル（最大で 120 mg/kg/日）を経口投与した。推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量に対して 47 倍までの母体での曝露量において影響は認められなかった。

ピブレンタスビル

妊娠マウス及び妊娠ウサギの器官形成期（それぞれ GD 6～15 及び GD 7～19）にピブレンタスビル（最大で 100 mg/kg/日）を経口投与した。いずれの動物種でも，評価用量において胚胎児への有害な作用は認められなかった。最高用量投与時の全身曝露量は，推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量のそれぞれ 51 倍（マウス）及び 1.5 倍（ウサギ）であった。

マウスでの周産期／出生後の発達試験において，GD 6～授乳 20 日までピブレンタスビル（最大で 100 mg/kg/日）を経口投与した。推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量に対して約 74 倍までの母体での曝露量において影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

マヴィレットの各成分に関して，ヒトの乳汁中への排泄，ヒトの乳汁産生に対する影響，母乳栄養を受けた乳児への影響は不明である。授乳中のげっ歯類にマヴィレットを投与すると，各成分が乳汁中で検出されたが，乳仔の成長及び発達に対する影響はなかった *[データを参照]* 。

母親に対するマヴィレット投与の臨床的必要性、及びマヴィレットを投与された母親又は根本的な母体の状態において授乳する子供が受ける可能性がある影響と合わせて、哺乳が子供の発達及び健康に与えるベネフィットを考慮すること。

データ

検討した最高用量（グレカプレビルで 120 mg/kg/日，ピブレンタスビルで 100 mg/kg/日）の投与で，乳仔の成長及び出生後の発達に対するグレカプレビル及びピブレンタスビルの顕著な作用は認められなかった。母体のグレカプレビル及びピブレンタスビルに対する全身曝露量（AUC）は，推奨用

量を投与したときのヒトでの曝露量のそれぞれ約 47 倍及び 74 倍であった。生後 14 日の乳仔における全身曝露量は，母体での曝露量と比較してグレカプレビルで約 0.6～2.2%，ピブレンタスビルで約 4 分の 1～3 分の 1 であった。

分娩後 8～12 日の授乳ラットにグレカプレビル又はピブレンタスビルを投与した（単回投与，5 mg/kg の経口投与）。乳汁中濃度は血漿中濃度と比較して，グレカプレビルで 13 分の 1，ピブレンタスビルで 1.5 倍であった。乳汁中における薬物関連物質全体のほとんど（96%超）が，親薬物（グレカプレビル又はピブレンタスビル）であった。

8.4 小児での使用

18 歳未満の小児に対するマヴィレット投与の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者での使用

マヴィレットの臨床試験において，被験者 328 例は 65 歳以上（第 II 相及び III 相の合計患者の 14%），47 例は 75 歳以上（2%）であった。これらの被験者とより若年の被験者の間で安全性及び有効性の全般的な差は認められず，他に報告された臨床経験からも，高齢の被験者と若年の被験者の間で効果の差は特定されなかった。高齢者でのマヴィレットの使用において用量調節は不要である[*臨床薬理（12.3）参照*]。

8.6 腎機能障害患者

透析患者を含め，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者でのマヴィレット用量の調節は不要である *［臨床薬理（12.3）及び臨床試験*（14.5）*を参照］*。

8.7 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者でのマヴィレット用量の調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者に対するマヴィレットの投与は推奨されていない。中等度の肝機能障害を伴う HCV 感染患者での安全性及び有効性は確率していない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対するマヴィレットの投与は、グレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量が上昇するため禁忌である *［用法・用量（2.4），禁忌（4）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

10 過量投与

過量投与があった場合は，毒性の徴候及び症状をモニタリングし，適切な対症療法を直ちに開始すること。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。

11 組成及び性状

マヴィレットは，グレカプレビル及びピブレンタスビルを含有する経口投与用の固定用量配合剤である。グレカプレビルは HCV NS3/4A PI 阻害剤、ピブレンタスビルは HCV NS5A 阻害剤である。

<u>グレカプレビル/ピブレンタスビルの速放性フイルムコート配合錠</u>

各錠剤にグレカプレビルを 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する。グレカプレビル及びピブレンタスビルは固定用量配合剤であり、徐放性の 2 層錠剤である。

各錠は以下の不活性成分を含有する。

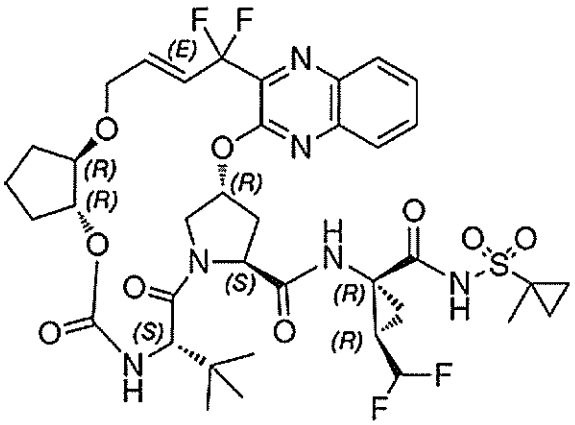
コロイド状２酸化ケイ素，コポビドン（K28 型），クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース 2910、赤色酸化鉄，ラクトース一水和物，ポリエチレングリコール 3350，モノカプリル酸プロピレングリコール（type II），フマル酸ステアリルナトリウムコハク酸，二酸化チタン，ビタミン E（トコフェロール）ポリエチレングリコールサクシネート

本時はグルテンを含有しない。

グレカプレビル原薬

グレカプレビルの化学名は(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate である。

分子式は $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S$（無水物），分子量は 838.87 g/mol（無水物）である。グレカプレビルの強度は無水グレカプレビルに基づいている。グレカプレビルは白色の結晶性粉末で，37°CpH 範囲 2～7 での溶解性は 0.1～0.3 mg/mL 未満，水にはほとんど溶けず，エタノールにはやや溶けにくい。グレカプレビルの分子構造は以下の通りである。

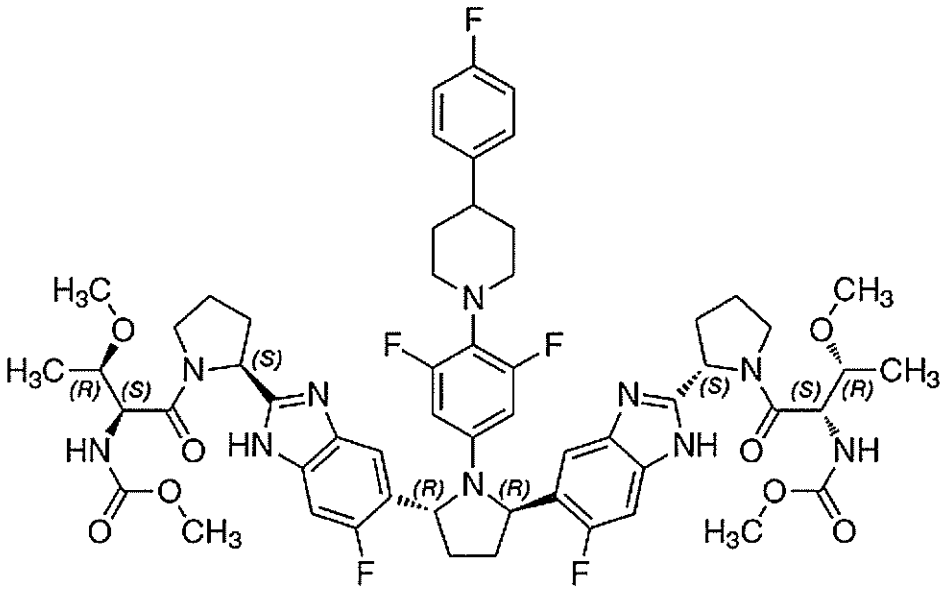


• X H_2O

ピブレンタスビル原薬

ピブレンタスビルの化学名は Methyl {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(methoxycarbonyl)-*O*-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl}carbamate である。

分子式は $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$ で，分子量は 1113.18 g/mol である。ピブレンタスビルは白色～淡黄色の結晶性粉末で，37°CpH 範囲 1～7 での溶解性は 0.1 mg/mL 未満，水にはほとんど溶けないが，エタノールには溶けやすい。ピブレンタスビルの分子構造は以下の通りである。



12 臨床薬理

12.1 作用機序

作用機序

マヴィレットはグレカプレビル及びピブレンタスビルの固定用量による配合剤であり，C 型肝炎ウイルスを標的とする直接作用型抗ウイルス薬である。*［微生物学（12.4）を参照］*。

12.2 薬力学

心電電気生理学

実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）thorough QT 試験において，グレカプレビル（最大で 600 mg、推奨用量の 2 倍）及びピブレンタスビル（最大で 240 mg、推奨用量の 2 倍）の配合投与が QTc 間隔に及ぼす作用を評価した。グレカプレビルを治療濃度の 20 倍，ピブレンタスビルを治療濃度の 5 倍で配合投与しても，QTc 間隔の臨床的に意味がある程度までの延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

健康被験者におけるマヴィレットの各成分の薬物動態特性を表 6 に示す。肝硬変を伴わない HCV 感染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での薬物動態パラメータ中央値を表 7 に示す。

表 6：健康被験者におけるマヴィレットの各成分の薬物動態特性

	グレカプレビル	ピブレンタスビル
吸収		
T_{max}（時間）[a]	5.0	5.0
食事の影響（空腹時との比較）[b]	↑ 83～163%	↑ 40～53%
分布		

ヒト血漿蛋白質結合率（%）	97.5	>99.9
血液／血漿中濃度比	0.57	0.62
排泄		
$t_{1/2}$（時間）	6	13
代謝	二次的 CYP3A	無
主な排泄経路	胆汁 ー糞	胆汁 ー糞
尿中排泄率（%）[c]	0.7	0
糞中排泄率（%）[c]	92.1	96.6
a. 健康被験者へのグレカプレビル及びピブレンタスビルの単回投与後のT_{max}中央値 b. 中程度～高脂肪食と同時に投与したときの平均全身曝露量 c. マスバランス試験における 放射性標識グレカプレビル又はピブレンタスビルの単回投与		

表 7：肝硬変を有しない HCV 感染患者に対するマヴィレット投与後のグレカプレビル及びピブレンタスビル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	グレカプレビル	ピブレンタスビル
C_{max}（ng/mL）[a]	597 (114)	110 (49)
$AUC_{24,ss}$（ng h/mL）[a]	4800 (122)	1430 (57)
a. 個々の推定 C_{max} 及び $AUC_{24,ss}$ の幾何平均値（%CV） b. 健康被験者と比較して肝硬変を有しない HCV 感染患者では，グレカプレビルの C_{max} は 51%低く，$AUC_{24,ss}$ は同程度（10%の差）であった。 c. 健康被験者と比較して肝硬変を有しない HCV 感染患者では，ピブレンタスビルの C_{max} は 63%，$AUC_{24,ss}$ は 34%低かった。		

特別な集団

小児患者

小児患者におけるマヴィレットの薬物動態は確立されていない。

腎機能障害患者

軽度，中等度，重度又は末期腎機能障害を有し（糸球体濾過量を Modification of Diet in Renal Disease で推定），透析を行っていない HCV 非感染患者におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルの AUC は，腎機能が正常な患者と比較して増加し，増加幅は 56%以下であった。HCV 非感染の透析患者において，グレカプレビル及びピブレンタスビルの AUC は透析下及び非透析下で同程度であった（差は 18%以下）。HCV 感染患者では，腎機能が正常な患者と比較して，透析下又は非透析下の末期腎疾患患者における AUC は，グレカプレビルで 86%，ピブレンタスビルで 54%大きかった。

肝機能障害患者

マヴィレット投与後の代償性肝硬変を伴うHCV感染患者（Child-Pugh A）の曝露量は、肝硬変を有しないHCV感染患者と比較してグレカプレビルは約2倍、ピブレタスビルは同程度であった。

臨床用量を投与したときのグレカプレビルのAUCは，肝機能が正常なHCV非感染患者と比較して，Child-Pugh分類Bの患者で100%大きく，Child-Pugh分類Cの患者では11倍に増加した。ピブレンタスビルのAUCはChild-Pugh分類Bの患者で26%，Child-Pugh分類Cの患者で114%大きかった。

年齢/性別/人種/体重

年齢（18～88歳）、性別、人種/民族又は体重に基づくグレカプレビル又はピブレンタスビルの薬物動態の顕著な差は認められなかった。

薬物相互作用試験

グレカプレビル/ピブレンタスビルと併用投与される可能性の高い他の薬剤及び薬物動態的相互作用試験でプローブとして使用されることの多い薬剤を用いて，薬物相互作用試験を実施した。グレカプレビル/ピブレンタスビルと併用投与したときに臨床的に重要になり得る変化が認められた他の薬剤に関して，薬物動態作用を表8及び表9にまとめる。CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, 又はUGT1A4の基質とマヴィレットの併用投与では顕著な相互作用は予測されない。

表8：薬物相互作用：併用薬の投与下におけるグレカプレビル（GLE）又はピブレンタスビル（PIB）の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬のレジメン（mg）	GLE/PIBのレジメン（mg）	N	DAA	中央値比（90% CI）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
アタナザビル＋リトナビル	300＋100 1日1回	300/120 1日1回[a]	12	GLE	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
				PIB	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)
カルバマゼピン	200 1日2回	300/120 単回投与	10	GLE	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--
				PIB	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--
シクロスポリン	100 単回投与	300/120 1日1回	12	GLE	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
				PIB	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
	400 単回投与	300/120 単回投与	11	GLE	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--
				PIB	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--
ダルナビル＋リトナビル	800＋100 1日1回	300/120 1日1回[b]	8	GLE	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
				PIB	↔	↔	1.66

							(1.25, 2.21)
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	150/150/200/10 1日1回	300/120 1日1回	11	GLE	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)
				PIB	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19))
オメプラゾール	20 1日1回	300/120 単回投与	9	GLE	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--
				PIB	↔	↔	--
	40 1日1回 (GLE/PIB の1時間前)	300/120 単回投与	12	GLE	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--
				PIB	↔	↔	--
リファンピシン	600 (初回投与)	300/120 単回投与	12	GLE	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--
				PIB	↔	↔	--
	600 1日1回	300/120 単回投与 [b]	12	GLE	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--
				PIB	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--
ロピナビル/リトナビル	400/100 1日2回	300/120 1日1回	9	GLE	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
				PIB	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)

↔ = 変化なし (中央値比 0.80～1.25)

a. グレカプレビル及びピブレンタスビルの初回投与に対するアタザナビル及びリトナビルの作用が報告されている。

b. リファンピシン最終投与の 24 時間後におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルに対する作用。

表 9：薬物相互作用：グレカプレビル/ピブレンタスビルとの併用投与下における併用薬の薬物動態パラメータ (PIB/GLE)

併用薬	併用薬のレジメン (mg)	GLE/PIB のレジメン (mg)	N	中央値の比 (90% CI)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アバカビル	ABC/DTG/3TC 600/50/300 1日1回	300/120 1日1回	12	↔	↔	1.31 (1.05, 1.63)
アトルバスタチン	10 1日1回	400/120 1日1回	11	22.0 (16.4, 29.6)	8.28 (6.06, 11.3)	--
カフェイン	100 単回投与	300/120 1日1回	12	↔	1.35 (1.23, 1.48)	--

ダビガトラン	ダビガトラン エテキシラート 150 単回投与	300/120 1 日 1 回	11	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--
ダルナビル	DRV + RTV 800 + 100 1 日 1 回 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	1.30 (1.21, 1.40)	1.29 (1.18, 1.42)	↔
リトナビル				2.03 (1.78, 2.32)	1.87 (1.74, 2.02)	↔
デキストロメトルファン	臭化水素酸デキストロメトルファン 30 単回投与	300/120 1 日 1 回	12	0.70 (0.61, 0.81)	0.75 (0.66, 0.85)	--
ジゴキシン	0.5 1 日 1 回	400/120 1 日 1 回	12	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--
エチニルエストラジオール (EE)	EE/ ノルゲストロメート 35 µg/250 µg 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	11	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
ノルゲストレル				1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
ノルゲストロミン				↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)
エチニルエストラジオール	EE/ レボノルゲストレル 20 µg/100 µg 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)
ノルゲストレル				1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
エルビデグラビル	EVG/COBI/FTC/ TAF 150/150/200/10 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	1.36 (1.24, 1.49)	1.47 (1.37, 1.57)	1.71 (1.50, 1.95)
テノホビル				↔	↔	↔
フェロジピン	2.5 単回投与	300/120 1 日 1 回	11	1.31 (1.05, 1.62)	1.31 (1.08, 1.58)	--
ロサルタン	50 単回投与	300/120 1 日 1 回	12	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--
ロサルタンカルボン酸				2.18 (1.88, 2.53)	↔	--
ロバスタチン	ロバスタチン 10 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--
ロバスタチン酸				5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--
ミダゾラム	1 単回投与	300/120 1 日 1 回	12	↔	1.27 (1.11, 1.45)	--
オメプラゾール	20 単回投与	300/120 1 日 1 回	12	0.57 (0.43, 0.75)	0.79 (0.70, 0.90)	--
プラバスタチン	10 1 日 1 回	400/120 1 日 1 回	12	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--

ラルテグラビル	400 1 日 2 回	300/120 1 日 1 回	12	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)
リルピビリン	25 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	2.05 (1.73, 2.43)	1.84 (1.72, 1.98)	1.77 (1.59, 1.96)
ロスバスタチン	5 1 日 1 回	400/120 1 日 1 回	11	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--
シンバスタチン	シンバスタチン 5 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
シンバスタチン酸				10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--
ソホスブビル	ソホスブビル 400 1 日 1 回	400/120 1 日 1 回	8	1.66 (1.23, 1.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--
GS-331007				↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)
タクロリムス	1 単回投与	300/120 1 日 1 回	10	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	--
テノホビル	EFV/FTC/TDF 300/200/300 1 日 1 回	300/120 1 日 1 回	12	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)
バルサルタン	80 単回投与	300/120 1 日 1 回	12	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--

↔ = 変化なし(中心値比 0.80 ： 1.25)
3TC – ラミブジン; ABC – アバカビル; COBI – コビシスタット; DRV –ダルナビル; DTG – ドルテグラビル; EFV – エファビレンツ; EVG – エルビデグラビル; FTC – エムトリシタビン; RTV – リトナビル; TAF – テノホビルアラフェナミド; TDF – テノホビルジソプロキシフマル三塩

12.4 微生物学

作用機序

グレカプレビル

グレカプレビルは，HCV コード化ポリタンパク質のタンパク質切断（NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B の各タンパク質を成熟型に変換する）に必要であり，ウイルスの複製に不可欠な HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害剤である。グレカプレビルは生化学試験において，ジェノタイプ 1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a の HCV 臨床分離株からの遺伝子組換え NS3/4A 酵素のタンパク質分解活性を阻害し，その IC_{50} は 3.5～11.3 nM であった。

ピブレンタスビル

ピブレンタスビルは，ウイルスの RNA 複製及びビリオン集合に不可欠な HCV NS5A に対する阻害剤である。ピブレンタスビルの作用機序の特徴は，細胞培養試験での抗ウイルス活性及び薬剤耐性マッピング試験で明らかになっている。

抗ウイルス活性

HCV レプリコンアッセイにおいて、サブタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, 及び 6a の実験室/臨床分離株に対するグレカプレビルの EC_{50} は（中央値）は 0.08-4.6 nM であった。サブタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, 6a, 6e 及び 6p の実験室/臨床分離株に対するピブレンタスビルの EC_{50} は（中央値）は 0.5-4.3 pM であった。.

抗ウイルス株配合剤の活性

HCVジェノタイプ1のレプリコンを用いた細胞培養試験において，グレカプレビル及びピブレンタスビルの配合剤による抗ウイルス活性の拮抗作用は認められなかった。

耐性

細胞培養

グレカプレビルに対する感受性低下について HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 3a, 4a 又は 6a のレプリコンを選択したところ、NS3、A156、D/Q168 領域に最も多くアミノ酸置換が発現した。 特定部位の突然変異誘発により HCV レプリコンに導入された NS3 アミノ酸 A156 位での個別の置換は、概ねグレカプレビルに対する感受性を最も減弱させた（100 倍超）。NS3 位 D/Q168 の個々の置換のグレカプレビルの感受性に対する影響は HCV ジェノタイプ/サブタイプ及び特殊なアミノ酸変化により様々ではあるが、ジェノタイプ 1a（D168F/Y）, 3a（Q168R）及び 6a （D168A/G/H/V/Y）の減弱の程度は最も大きかった（30 倍超）。NS3 Y56H+D/Q168 の置換ではグレカプレビルに対する感受性はより減弱した。ジェノタイプ 3 の NS3 Q80R 置換はグレカプレビルの感受性を 21 倍減弱させたが、ジェノタイプ 1a 及び 1b（ジェノタイプ 1a Q80K も含む）の Q80 置換はグレカプレビルの感受性を減弱させなかった。NS3 の 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 または 170 位でのその他の HCV プロテアーゼ阻害剤と関連がある個々のアミノ酸置換は全般的にグレカプレビルに対する感受性を減弱させなかった。

ピブレンタスビルに対する感受性低下について HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 又は 3a のレプリコンを選択したところ、NS5A 阻害剤耐性に関連する領域（Q30D/欠損、ジェノタイプ 1a のレプリコンの Y93D/H/N 又は H58D +Y93H、ジェノタイプ 2a のレプリコンの F28S + M31I 又は P29S + K30G、及びジェノタイプ 2a のレプリコンの Y93H）にアミノ酸置換が発現した。NS5A の 24, 28, 30, 31, 58, 92, 又は 93 位での他の HCV NS5A 阻害剤と関連する個々のアミノ酸置換のほとんどが、ピブレンタスビルに対する感受性を減弱させなかった。ピブレンタスビルに対する感受性を減弱させた個々の NS5A アミノ酸置換はジェノタイプ 1a レプリコンの M28G 又は Q30D P32（それぞれ 244 倍及び 94 倍）及びジェノタイプ 1b レプリコンの P32 欠乏（1,036 倍）であった。NS5A 阻害剤耐性関連のアミン酸置換の 2 つ以上の組み合わせはピブレンタスビルへの感受性のをより減弱させるかもしれない。

臨床試験

未治療，並びにペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの投与歴のある肝硬変を有する又は有しない患者を対象とした試験

NS3/4A PI-及びNS5A阻害剤の治療歴がなく第II相試験及び第III試験でマヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与した被験者の併合解析で、ウイルス学的失敗が認められた22例（ジェノタイプ1感染が2例，ジェノタイプ2感染が2例，ジェノタイプ3感染が18例）に関して治療後に獲得した耐性を分析した。HCVジェノタイプ4，5，及び6の感染患者ではウイルス学的失敗は認められなかった。

ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 1 感染患者 2 例のいずれもサブタイプ 1a 感染者であった。うち，1 例では NS3 における A156V 置換及び NS5A における Q30R/L31M/H58D 置換（ベースラインでの低頻度の Q30R/L31M 置換も検出された）が治験下で認められた。1 例では NS5A における Q30R/H58D 置換（ベースライン及び治療後に Y93N が認められた）が治療下で認められた。

ウイルス学的失敗を認めたジェノタイプ 2 感染患者 2 例はいずれもサブタイプ 2a 感染，NS3 及び NS5A において治療下での置換は認められなかった。

ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 3 の感染患者 18 例のうち，11 例で NS3 における置換 Y56H/N，Q80K/R，A156G 又は Q168L/R が治療下で認められた。ベースライン及び治療後に A166S 又

は Q168R が 5 例で認められた。16 例で NS5A における置換 M28G，A30G/K，L31F，P58T 又は Y93H が治療下で，13 例で NS5A における置換 A30K（9 例）又は Y93H（5 例）がベースライン及び治療後に認められた。

NS3/4A PI 及び／又は NS5A 阻害剤の投与歴のある肝硬変を有する又は有しない患者を対象とした試験

MAGELLAN-1 試験でマヴィレットを投与した患者（リバビリンの投与の有無は問わない）でウイルス学的失敗を認めた NS3/4A PI 及び／又は NS5A 阻害剤の投与歴のある HCV ジェノタイプ 1 感染患者 11 例（ジェノタイプ 1a 感染が 10 例，ジェノタイプ 1b 感染が 1 例）について、治療後の耐性獲得を分析した。NS3 における置換 V36A/M，Y56H，R155K/T，A156G/T/V 又は D168A/T が 73%（8/11 例）に治療下で認められた。10 例中 9 例（90%, 無効時の NS5A データがない 1 例を含まず）で NS5A における置換 M28A/G（又はジェノタイプ 1b では L28M），P29Q/R，Q30K，H58D 又は Y93H/N が治療下で認められた。11 例の患者すべてはベースライン時に NS5A 阻害耐性関連の置換が検出されており、その 11 例中 7 例はベースラインに NS3 PI 耐性関連の置換があった（ベースラインの耐性関連置換が NS3/4A PI 又は NS5A 阻害剤治療経験者に与える治療効果に対する交差耐性を参照）。

ベースラインの HCV アミノ酸多型が治療効果に及ぼす作用 （NS3/4A PI 及び NS5A 阻害剤の未治療患者）

第 II 相試験及び第 III 試験では，マヴィレットを投与した NS3/4A PI 及び NS5A 阻害剤未治療患者を対象にした併合解析を実施して表現された HCV サブタイプの特定を行い、ベースラインのアミノ酸多型と治療転帰との関連を探索した。NS3 の 155 位，156 位及び 168 位，NS5A の 24 位，28 位，30 位，31 位，58 位，92 位及び 93 位のアミノ酸における各ジェノタイプ基準配列に対するベースラインの多型について，検出限界 15%の次世代シーケンシングにより評価した。マヴィレットを 8、12 又は 16 週間投与した患者において、ベースラインの NS3 多型は，ジェノタイプ 1，2，3，4，5 及び 6 の HCV 感染患者のそれぞれ 1%（9/845 例），0.%（3/398 例），2%（10/613 例），1%（2/164 例），42%（13/31 例）及び 3%（1/34 例）で認められた。すべてのジェノタイプの NS3 アミノ酸位 156 においてベースラインの多型は検出されれなかった。ベースラインの NS5A 多型は，ジェノタイプ 1，2，3，4，5 及び 6 の HCV 感染患者のそれぞれ 27%（225/841 例），80%（331/415 例），22%（136/615 例），50%（80/161 例），13%（4/31 例）及び 54%（20/37 例）で認められた。

*ジェノタイプ 1，2，4，5 及び 6：*ジェノタイプ 1，2，4，5 及び 6 では，ベースラインの HCV 多型は治療転帰に影響を及ぼさなかった。

*ジェノタイプ 3：*未治療で肝硬変を有さないジェノタイプ 3 の感染患者で、マヴィレットを 8 週間投与した患者において NS5A の A30K 多型が 10%（18/181 例）に認められ、このうち 78%の患者（14/18 例）が，SVR12 を達成した。マヴィレットの推奨レジメンを投与したジェノタイプ 3 感染で肝硬変を有する患者（1 例、SVR12）又は治療歴がある患者（1 例、再発）における A30 K 多型の影響を特徴づけるデータは充分ではない。ベースラインの NS5A で Y93H が認められ、マヴィレットの推奨レジメンを投与されたジェノタイプ 3 のすべての患者（100%、16/16 例）が，SVR12 を達成した。

交差耐性

細胞培養レプリコンの試験及び HCV 感染患者で観察された耐性のパターンに基づくと、グレカプレビルと他の HCV NS3/4A PI、及びピブレンタスビルと他の HCV NS5A 阻害剤における交差耐性の可能性がある。マヴィレットとソホスブビル、ペグ化インターフェロン又はリバビリンによる交差耐性は予期されない。

MAGELLAN-1 試験では，NS3/4A PI 及び／又は NS5A 阻害剤による前治療が無効であった HCV ジェノタイプ 1 の感染患者に対して，マヴィレットを 12 週間又は 16 週間投与した。検出限界 15%の次世代シーケンシングで，ベースラインにおける配列を解析した。

MAGELLAN-1 試験で NS3/4A PI の投与歴がある又は NS5A 未投与のマヴィレットを 12 週間投与した患者 23 例（非ウイルス学的失敗の 2 例を除く）のうち，各 2 例の患者でベースラインに NS3 R155K 又は D168E/V 置換が認められ、23 例すべての患者が SVR12 を達成した。

NS5A 阻害剤の投与歴がある（PI 投与歴のある又はない）マヴィレットを 16 週間投与した患者のうち，入手できたデータでは患者の 73%（11/15 例）に、ベースラインで NS5A 耐性関連置換 [R30Q（1 例），Y93H/N （5 例），M28A+Q30R （1 例），Q30H+Y93H （1 例），Q30R+L31M （2 例），L31M+H58P （1 例）]が認められ、そのうちの 91%（10/11 例）が SVR12 を達成した。SVR12 非達成患者は治療下でウイルス学的失敗が認められたが、当該患者はベースラインでジェノタイプ 1a 感染患者であり、MS5A Q30R 及び L31M 置換が認められた。

耐性関連置換の持続

グレカプレビル及びピブレンタスビルの耐性関連置換の持続に関するデータは得られていない。他の NS5A 阻害剤を投与された患者で検出された NS5A 耐性関連置換は，1 年以上にわたり持続した。他の NS3/4A PI を投与した患者の一部では、NS3 耐性関連置換をもつウイルス集団は治験後 24 から 48 週間において減少した。グレカプレビル又はピブレンタスビルに対する耐性関連置換を含有するウイルスの出現又は持続がもたらす長期の臨床的影響は不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

がん原性及び変異原性

細菌変異原性試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，げっ歯類での *in vivo* 小核試験などの一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において，グレカプレビル及びピブレンタスビルの遺伝毒性は認められなかった。

グレカプレビル及びピブレンタスビルのがん原性試験は実施していない。

受胎能障害

げっ歯類を対象に検討した最高用量まで，交尾，雌及び雄の受胎能，並びに初期の胚発生に対する影響は認められなかった。全身曝露量（AUC）は，推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量と比較して，グレカプレビルで約 63 倍，ピブレンタスビルで約 102 倍であった。

14 臨床試験

14.1 臨床試験の内容

代償性肝硬変を伴うジェノタイプ 1，2，3，4，5 又は 6 の HCV 感染患者（Child-Pugh A の肝硬変を含む）におけるマヴィレットの効果を支持するために、マヴィレットを投与した臨床試験の概要を治療歴及び肝硬変の状態ごとに表 10 に記載する。

表 10：代償性肝疾患をジェノタイプ 1，2，3，4，5 又は 6 の HCV 成人感染患者にマヴィレットを投与した臨床試験

ジェノタイプ（GT）	臨床試験	治療期間
肝硬変を有しない TN 患者及び PRS TE 患者		
GT1	ENDURANCE-1	マヴィレットを 8 週間（351 例）又は 12 週間（352 例）投与
GT2	SURVEYOR-2	マヴィレットを 8 週間（197 例）
GT3	ENDURANCE-3	マヴィレットを 8 週間（157 例）又は 12 週間（233 例）投与 ソホスブビル＋ダクラタスビルを 12 週間（115 例）投与
	SURVEYOR-2	マヴィレットを 16 週間（PRS-TE のみ）（22 例）投与
GT4，5，6	ENDURANCE-4	マヴィレットを 12 週間（26 例, GT5;19 例, GT6)）投与
	SURVEYOR-1	マヴィレットを 12 週間（1 例, GT5; 11 例, GT6）投与
	SURVEYOR-2	マヴィレットを 8 週間（46 例, GT4; 2 例, GT5; 10 例 GT6)）投与
代償性肝硬変を有する TN 患者及び PRS-TE 患者		
GT1，2，4，5，6	EXPEDITION-1	マヴィレットを 12 週間（146 例）投与
GT3	SURVEYOR-2	マヴィレットを 12 週間（TN のみ）（40 例）又は 16 週間（PRS-TE のみ）（47 例）投与
肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する CKD ステージ 4 及び 5 の患者		
GT1～6	EXPEDITION-4	マヴィレットを 12 週間（104 例）投与
肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する NS5A 阻害剤又は PI の投与歴がある患者		
GT1，4	MAGELLAN-1	マヴィレットを 12 週間（25 例）又は 16 週間（17 例）投与

TN＝未投与，PI＝プロテアーゼ阻害剤，CKD＝慢性腎疾患
-PRS-TE= インターフェロン、ペグ化インターフェロン、リバビリン及び/又はソホスブビルを含有するレジメンの投与歴があるが、HCV NS3/4A PI 又は NS5A 阻害剤の投与歴はなしと定義する。
* 表中に記載されている試験群の投与期間にはそれぞれのジェノタイプに対する推奨用量、治療歴及び/又は肝硬変の状態を反映していないものもある。*[成人での推奨用量を(2.2)]*.

臨床試験では，定量下限（LLOQ）が 15 IU/mL の Roche 社製 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV（v2.0）を用いて血清中 HCV RNA 値を測定した［ただし，SURVEYOR-1 試験及び SURVEYOR-2 試験では，LLOQ が 25 IU/mL の Roche 社製 COBAS TaqMan リアルタイム逆転写 PCR（RT-PCR）法（v2.0）を用いた］。全試験の主要評価項目は，投与終了後 12 週目の HCV RNA が LLOQ 未満と定義した持続的ウイルス学的著効（SVR12）であった。再燃とは，治療を完了した患者のうち，治療終了時の著効後に LLOQ 以上の HCV RNA が認められることと定義した。有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止したなどの理由で HCV RNA データが欠如した患者は SVR12 未達例と定義した。

肝硬変を有しないまたは代償性肝硬変を有する未治療患者又はペグ化インターフェロン、リバビリン及び／又はソホフブビル（PRS）の治療歴のある成人患者（Child-Pugh A）を対象とした臨床試験の被験者背景及びベースライン特性

肝硬変を有しないまたは代償性肝硬変を有する未治療患者又はペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビル（PRS）の併用投与歴がある患者 2,152 例（EXPEDITION-4 及び MAGELLAN-1 を除く）の年齢中央値は 54 歳（範囲：19～88 歳），未治療患者は 73%，ソホスブビル，リバビリン及び／又はペグ化インターフェロンの併用投与歴がある患者は 27%，HCV ジェノタイプ 1 は 39%，HCV ジェノタイプ 2 は 21%，HCV ジェノタイプ 3 は 29%，HCV ジェノタイプ 4 は 7%，HCV

ジェノタイプ 5～6 は 4%，65 歳以上は 13%，男性は 54%，黒人は 5%，肝硬変を有する患者は 12%，BMI が 30 kg/m^2 以上の患者は 20%，ベースラインの HCV RNA 値の中央値は 6.2 $\log_{10}$ IU/mL であった。

14.2 未治療又は PRS 治療歴がある肝硬変を有しないジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 の HCV 成人患者
未治療又はペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの併用投与歴があるジェノタイプ 1，2，4，5 又は 6 の慢性 C 型肝炎患者における 8 週間又は 12 週間でのマヴィレットの有効性 4 試験を行った。［ENDURANCE-1 試験，ENDURANCE-4 試験，SURVEYOR-1 試験（パート 2），SURVEYOR-2 試験（パート 2，パート 4）］

ENDURANCE-1 試験は，肝硬変を有しないジェノタイプ 1 の HCV 単独感染又は HCV/HIV-1 重感染患者（重感染患者 33 例）を対象として，マヴィレットの 8 週間投与と 12 週間投与での有効性を比較する無作為化（1:1）非盲検国際共同試験であった。表 11 にジェノタイプ 1 感染患者でマヴィレットを 8 週間投与した患者群の SVR12 を示す。数値的に同程度の有効性が示されたため、治療経験がない又は PRS 治療経験があるジェノタイプ 1 感染患者にはマヴィレットの投与期間は 12 週間ではなく、8 週間を推奨する[*用法用量を参照（2.2）*]。

表 11. ENDURANCE-1 試験: 未治療並びに PRS の投与歴がある肝硬変を有しないジェノタイプ 1 の感染患者における有効性

	ジェノタイプ 1 マヴィレット 8 週間 (351 例)
SVR12	99% (348/351)
SVR12 達成しなかった患者のアウトカム	
治験下の VF	<1% (1/351)
再燃	0/349
その他*	<1% (2/351)
VF=ウイルス学的失敗 *有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。	

非盲検試験 SURVEYOR-2 （パート 2、パート 4），ENDURANCE-4 及び SURVEYOR-1 （パート 2）の SVR12 データは、表示しやすくするために適宜ジェノタイプごとに併合して表 12 に記載した。

表 12. SURVEYOR-2 試験（パート 2、パート 4）、ENDURANCE-4 試験、SURVEYOR-1 試験（パート 2）：未治療又は PRS 治療歴がある肝硬変を有しない HCV ジェノタイプ 2, 4, 5 又は 6 の成人感染患者

	SURVEYOR-2 試験 マヴィレット 8 週間				ENDURANCE-4 及び SURVEYOR-1 マヴィレット 12 週間	
	GT2 197 例	GT4 46 例	GT5 2 例	GT6 10 例	GT5 27 例	GT6 30 例
SVR 12	98%	93%	100% (2/2)	100%	100%	100%

	(193/197)	(43/46)		(10/10)	(27/27)	(30/30)
SVR12 未達成患者のアウトカム						
治療下 VF	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
再燃	1% (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
その他*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30
GT=ジェノタイプ; VF=ウイルス学的失敗 *有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。						

14.3 未治療又は PRS 治療歴がある代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1, 2,4,5,又は 6 の成人 HCV 患者

未治療又はペグ化インターフェロン、リバビリン及び/又はソホスブビル（PRS）の投与歴がある代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 慢性 HCV 患者（Child-Pugh A）におけるマヴィレットの有効性を EXPEDITION-1 試験で評価した。本試験は単群、非盲検下で行い 146 例の患者にマヴィレットを 12 週間投与した。

表 13. EXPEDITION-1 試験： 未治療又は PRS 治療歴がある代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 の成人 HCV 患者の有効性

	マヴィレット 12 週間 (146 例)					
	合計 (すべての GT) (146 例)	**GT1 (90 例)**	**GT2 (31 例)**	**GT4 (16 例)**	**GT5 (2 例)**	**GT6 (7 例)**
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
SVR12 達成しなかった患者のアウトカム						
治験下 VF	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
再燃	<1% (1/144)	1% (1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7
GT =ジェノタイプ; VF = ウイルス学的失敗						

14.4 未治療又は PRS 治療歴がある肝硬変を有しないまたは代償性肝硬変を有するジェノタイプ 3 の成人 HCV 患者

未治療又は PRS の併合治療歴がある肝硬変を有しないまたは代償性肝硬変を有するジェノタイプ 3 の成人 HCV 患者 におけるマヴィレットの有効性を ENDURANCE-3 試験及び SURVEYOR-2 試験（パート 3）で検討した。

ENDURANCE-3 試験は，未治療患者を対象とした一部無作為化非盲検実薬対照試験であった。マヴィレットを 12 週間投与する群とソホスブビル及びダクラタスビルを 12 週間併用投与する群に 2:1 で無作為化し，その後マヴィレットを 8 週間投与する 3 つ目の投与群（無作為化なし）を設けた。SVR12 のデータを表 14 に要約する。数値的に同様の結果が示されたため、未治療患者で肝硬変を有しないジェノタイプ 3 の患者にはマヴィレットの投与は 12 週間ではなく 8 週間を推奨するマヴィレットの投与期間は 12 週間ではなく、8 週間を推奨する[*用法用量を参照（2.2）*]。

表 14：ENDURANCE-3 試験：未治療の肝硬変を有しないジェノタイプ 3 の HCV 感染患者における有効性

	マヴィレット[1]の 8 週間投与 (N=157)	マヴィレットの 12 週間投与* (N=233)	DCV +SOF の 12 週間投与 (N=115)
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰			
治療中の VF	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
再燃	3% (5/150)	1% (3/222)	1 % (1/114)
その他[2]	1% (2/157)	3% (7/233)	3 % (3/115)

VF=ウイルス学的失敗
[1] MAVYRET 8 投与群は無作為化割付をしていない。
[2] 有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。
* 当初の無作為化試験デザインを反映するためにマヴィレット 12 週間投与のデータを表示した。マヴィレット 12 週間投与群と DCV + SOF 12 投与群の群間差は（95%信頼区間）は-1.2% （-5.6, 3.1）であった。

SURVEYOR-2 試験のパート 3 は PRS の治療歴がある肝硬変を有しないジェノタイプ 3 の患者 HCV 患者に 12 又は 16 週間投与する非盲検、無作為化試験である。さらに、本試験では代償性肝硬変を有するジェノタイプ 3 の患者におけるマヴィレットの有効性を評価するための 2 群を設定し、1 つは 12 週間投与群（未治療者のみ）、1 つは 16 週間投与群（PRS 治療歴がある患者のみ）とした。マヴィレットを 16 週間投与した PRS 治療歴がある群では、49% (34/69) がソホスフビルを含有する前投与は無効であった。

表 15. SURVEYOR-2 試験 パート 3：未治療又は PRS 治療歴がある肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染成人患者における有効性

	肝硬変を有する未治療患者	肝硬変を有しない又は 代償性肝硬変を有する PRS 治療歴のある患者
	マヴィレットの 12 週間投与 (N=40)	マヴィレットの 16 週間投与 (N=69)
SVR	98% (39/40)	96% (66/69)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰		
治療中の VF	0/40	1% (1/69)
再燃	0/39	3% (2/68)
その他*	3% (1/40)	0/69
肝硬変の有無別 SVR		
肝硬変なし	NA	95% (21/22)
代償性肝硬変あり	98% (39/40)	96% (45/47)

* VF=ウイルス学的失敗
*有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。

14.5 未治療又は PRS 治療歴がある肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する CKD ステージ 4 及び 5 の HCV 感染成人患者

EXPEDITION-4 試験は、末期の腎疾患を有する（CKD ステージ 4 及び 5）で代償性肝疾患患者（Child-Pugh A 肝硬変の有無を問わない）における安全性及び有効性を評価する非盲検、単群、国際共同治験であった。試験には 104 例が登録し、82%が血液透析を受けていた。HCV ジェノタイプは 1, 2, 3, 4, 5, 6 がそれぞれ 53%, 15%, 11%, 19%, 1%, 1%であった。全般的には患者の 19%が代償性肝硬変を有しており、81%は肝硬変を有していなかった。また、58%が未治療、42%が PRS の治療経験があった。全体の SVR12 達成率は 98%、ウイルス学的失敗を示した患者はいなかった。腎機能障害は有効性に影響を与えず、試験期間中に用量調節は不要であった。

14.6 肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する NS5A 阻害剤及び／又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（PI）の投与経験がある成人患者

MAGELLAN-1 試験は，NS5A 阻害剤及び／又は NS3/4A PI を含む過去の投与レジメンが無効であったジェノタイプ 1 又は 4 の感染患者 141 例を対象とした無作為化非盲検の複数パートで構成された試験であった。パート 1（50 例）は，リバビリンの併用下及び非併用下でグレカプレビル 200 mg とピブレンタスビル 80 mg, グレカプレビル 3 00 mg とピブレンタスビル 120 mg,を 12 週間投与する無作為化試験であった（解析対象としたのはリバビリン非併用下でのグレカプレビル 300 mg 及びピブレンタスビル 120 mg のみであった）。パート 2（91 例）では，肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1 又は 4 の感染患者を，12 週間又は 16 週間のマヴィレット投与に無作為化した。

パート 1 及び 2 で投与を受けた 42 例のジェノタイプ 1 の感染患者は、NS5A 阻害剤の投与経験のみある（16 週間投与群）又は NS3/4A PI の投与経験のみある（12 週間投与群）患者のいずれかであり、年齢中央値は 58 歳（範囲：34～70 歳）であった，NS5A 投与経験のみの患者は 40%、PI 投与経験のみが 60%で、肝炎を有してるのは 24%であった。65 歳以上の患者は 19%，男性は 69%，黒人は 26%，BMI が 30 kg/m^2 以上の患者は 43%，ベースラインの HCV RNA 値が 1,000,000 IU/mL 以上の患者は 67%であった。サブタイプ 1a の HCV 感染患者は 79%，サブタイプ 1b の HCV 感染患者は 17%，ジェノタイプ 1a/1b に感染していない患者は 5%であった。

ウイルス学的失敗及び治療による耐性獲得の発現率が高かったことより、本データは NS3/4A PI 及び NS5A 阻害剤のいずれにおいても投与経験がある HCV ジェノタイプ 1 感染の患者におけるマヴィレットの投与の適応を支持しなかった。

表 16：MAGELLAN-1 試験：肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する NS3/4A PI 阻害剤又は NS5A 阻害剤の投与歴のある HCV ジェノタイプ 1 感染成人患者における有効性

	PI-投与経験あり [1] (NS5A 無し)	NS5A 阻害剤あり [2] (PI 無し)
	マヴィレット 12 週間 (N=25)	マヴィレット 16 週間 (N=17)
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰		

治療中のウイルス学的失敗 O	0/25	6% (1/17)
再燃、	0/25	0/16
その他 [3]	8% (2/25)	0/17

PI= プロテアーゼ阻害剤
[1] NS3/4A PI （シメプレビル+ソホスブビル、シメプレビル、ボセプレビル又はテラプレビル+ペグ化インターフェロン及びリバビリン）を含有するレジメンの投与経験がある患者、並びにNS5A阻害剤の治療歴がない患者を含む。
[2] NS5A 阻害剤（レジパスビル+ソホスブビル又はダクラタスビル+ペグ化インターフェロン及びリバビリン）を含有するレジメンの治療歴がある患者、並びに NS3/4A PI の治療歴がある患者。
[3] 有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。

16 包装／保管方法及び取扱い上の注意

マヴィレットは，調剤時に 4 週間（1 ヵ月用）又は 8 週間用カートンで提供される。。1 週間用カートンには 1 日量の分包ケースが 7 個入っている。1 ヵ月用カートンには 1 週間用カートンが 4 箱入っている。8 週間用カートンには 1 ヵ月用カートンが 2 箱入っている。1 日量のチャイルドレジスタント分包ケースには，グレカプレビル/ピブレンタスビル 100 mg/40 mg 錠が 3 錠入っている。マヴィレット錠は桃色のフィルムコーティング錠で，楕円形，両凸形であり，片面に「NXT」と刻字されている。

NDC 番号は以下の通りである。
- 4 週間用カートン：0074-2625-28
- 8 週間用カートン：0074-2625-56

30°C（86°F）以下で保管すること。

17 患者への情報提供

FDA 承認の患者向け添付文書（患者向け情報）を読むように，患者を指導すること。

<u>HBV 及び HCV の重感染患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化リスク</u>

HBV 重感染患者において HCV 感染の治療中または治療後に HBV の再活性化が報告されていることを患者に伝え、B 型肝炎ウイルス感染の既往歴がある場合は、医療専門家に報告するよう指導すること [*警告及び使用上の注意 (5.1) を参照*]。

<u>薬物相互作用</u>

マヴィレットは他の薬剤と相互作用する可能性があることを患者に伝え，処方薬，一般用医薬品，生薬を使用する際には，医療専門家に報告するよう指導すること。 *[禁忌 (4)、警告及び使用上の注意 (5.2) 及び薬物相互作用 (7) を参照]*

<u>投与</u>

マヴィレットは，指示通り、1 日 1 回食後に推奨用量（3 錠）服用するように指導する。マヴィレットの服用を忘れたり，飛ばしたりせず，医師に指示された期間服用することが重要であることを伝えること。*[用法用量（2.2）参照]*

服用忘れがあった場合は以下のように対応する。

- マヴィレットの予定服用時刻から 18 時間までであれば，できるだけ早く忘れた分を服用し，次の予定時刻には通常通りに服用するよう指導する。
- マヴィレットの予定服用時刻から 18 時間以上が経過している場合は，忘れた分は服用せず，次の予定服用時刻に通常の用量を服用するよう指導する。

製造者：AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064

マヴィレットは AbbVie 社の登録商標である。

© 2017AbbVie Inc. 版権所有

03-B512

患者向け情報
マヴィレット™
（グレカプレビル及びピブレンタスビル）
錠剤

マヴィレットについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか。
マヴィレットは以下のような重篤な副作用を引き起こします。
B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化：すべての患者においてマヴィレットの投与を開始する前に，医師が血液検査を行い、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認します。あなたが過去にB型肝炎ウイルスに感染したことがあるとすれば、C 型肝炎の治療のためにマヴィレットを投与中にB型肝炎ウイルスが再度、活性化するかもしれません。B 型肝炎ウイルスが再び活性してくること（「再活性化」と言います）により肝不全又などの重篤な肝臓の疾患、又は死を引き起こす場合があります。マヴィレットの投与中又は投与後も、医師があなたの B 型肝炎ウイルスの再活性化に注意を払います。
マヴィレットの副作用の詳細情報は「マヴィレットの服用で起こる可能性のある副作用はどのようなものですか。」をご覧ください。

マヴィレットはどんな薬ですか。
- マヴィレットは，ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 の代償性肝疾患(肝硬変は有しない)を伴う慢性（長く続く）C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染している成人患者さんの治療に使用される処方薬です。
- マヴィレットにはグレカプレビルとピブレンタスビルという 2 種類の薬が含まれています。
- 18 歳未満の小児患者さんにおけるマヴィレットの安全性及び有効性は分かっていません。

以下の人はマヴィレットを服用しないでください。
- 肝臓に特定の問題がある。
- 下記に該当する薬を 1 つでも使用している。
  - アタザナビル(EVOTAZ®, REYATAZ®)
  - リファンピン(RIFADIN®, RIFAMATE®, RIFATER®, RIMACTANE®)

マヴィレットの服用を開始する前に，医師に何を伝えればいいですか。
マヴィレットの服用を開始する前に，以下に該当する場合はそれも含めて，あなたの健康状態についてすべてを医師に伝えてください。
- B 型肝炎の既往症がある。
- C 型肝炎ウイルス以外の肝臓の問題
- 妊娠中である又は妊娠を予定している。妊娠中のマヴィレットが胎児に与える影響は分かっていません。
- 授乳中である又は授乳を予定している。マヴィレットが母乳中に移行するかどうかは分かっていません。マヴィレットを服用する場合は，最も適切な授乳方法について，医師にご相談ください。

処方薬，一般用医薬品，ビタミン剤，生薬など，**服用している薬剤すべてについて医師に伝えてください。**薬剤の中にはマヴィレットと相互作用を起こすものがあります。これによりあなたの体内でマヴィレット又はその他の薬剤が強く効きすぎる又は十分でなくなる場合があり、マヴィレット及びその他の薬剤の働きに影響を与えたり、副作用を引き起こしたりします。
医師や薬剤師に見せるための服用している薬剤の一覧を用意しておいてください。
- マヴィレットとの相互作用を引き起こす薬剤の一覧は，医師又は薬剤師からもらってください。
- **新たな薬剤の服用を開始する場合は，開始する前に必ず医師に伝えてください。**マヴィレットと他の薬剤を同時に服用することが安全かどうか，医師が判断します。

マヴィレットはどのように服用しますか。
- マヴィレットは医師の指示通りに服用してください。医師の指示がない限り、服用する量を変えないでください。
- マヴィレットの服用を止める場合は，止める前に必ず医師に相談してください。
- マヴィレットは 1 日 1 回、3 錠を服用してください。

- マヴィレットは食後に服用してください。
- 治療中はマヴィレットの飲み忘れをしないことが大切です。
- マヴィレットの服用を忘れたら，以下のようにしてください。
  - マヴィレットの予定服用時刻から 18 時間までであれば，できるだけ早く忘れた分を食後に服用し，次の予定時刻には通常通りに服用してください。
  - マヴィレットの予定服用時刻から 18 時間以上が経過している場合は，忘れた分は服用せず，次の予定服用時刻に通常の用量を食後に服用してください。

マヴィレットを決められた量よりも多く服用した場合，直ちに医師に連絡するか，近くの病院の救急で受診してください。

マヴィレットの服用で起こる可能性のある副作用はどのようなものですか。
マヴィレットの服用で以下の重篤な副作用が起こる可能性があります。

- **B 型肝炎の再活性化。**「マヴィレットについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか。」をご覧ください。

極めて高頻度で起こるマヴィレットの副作用は頭痛と疲労感です。

マヴィレットの服用で起こり得る副作用はほかにもあります。

副作用が気になったり，なかなか治らなかったりする場合は，医師に伝えてください。
副作用を直接 FDA（1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

マヴィレットはどのように保管すればいいですか。

- マヴィレットは 86°F（30°C）以下で保管してください。
- 服用するまでは，マヴィレットは最初に入っているプラスチック包装のまま保管してください。

マヴィレットやその他の薬剤は，すべて小児の手の届かない所に保管してください。

マヴィレットの安全で効果的な使用についての一般的な説明

薬剤は，患者向け添付文書に記載されているもの以外の目的で処方されることがあります。処方された症状以外の症状のために，マヴィレットを服用しないでください。あなたと同じ症状の人であっても，他の人にマヴィレットをあげたりしないでください。有害になる可能性があります。医療専門家向けに書かれたマヴィレットの情報については，医師や薬剤師にお尋ねください。

マヴィレットの成分は何ですか。

有効成分：グレカプレビル及びピブレンタスビル

不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素，コポビドン（K28 型），クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース 2910，赤色酸化鉄，ラクトース一水和物，ポリエチレングリコール 3350，モノカプリル酸プロピレングリコール（type II），フマル酸ステアリルナトリウム，二酸化チタン及びビタミン E（トコフェロール）ポリエチレングリコールコハク酸。錠剤にグルテンは含まれていません。

製造者：AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

マヴィレットは AbbVie 社の登録商標です。記載されているその他のブランド医薬品は全て各製造元の商標であり、
アッヴィの商標ではない。これらのブランドの製造元はアッヴィとは無関係であり、
アッヴィあるいはアッヴィの製品を支持するものではない。

詳細情報は www.MAVYRET.com を参照、あるいは 1-800-633-9110 に連絡して下さい。

この患者向け情報は，米国食品医薬品局の承認を得ています。

発行：2017 年 8 月

03-BS12

1.6.2.2 欧州における添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
[Tradename] 100mg / 40mg film-coated tablets（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 100 mg glecaprevir and 40 mg pibrentasvir.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 7.48 mg lactose (as lactose monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pink, oblong, biconvex, film-coated tablet of dimensions 18.8 mm x 10.0 mm, debossed on one side with 'NXT'.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Maviret is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (see sections 4.2, 4.4. and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Maviret treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with HCV infection.

Posology

The recommended dose of Maviret is 300 mg/120 mg (three 100 mg/40 mg tablets), taken orally, once daily with food (see section 5.2).

The recommended Maviret treatment durations for HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infected patients with compensated liver disease (with or without cirrhosis) are provided in Table 1 and Table 2.

Table 1: Recommended Maviret treatment duration for patients without prior HCV therapy

Genotype	Recommended treatment duration	
	No cirrhosis	Cirrhosis
All HCV genotypes	8 weeks	12 weeks

Table 2: Recommended Maviret treatment duration for patients who failed prior therapy with peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin

Genotype	Recommended treatment duration	
	No cirrhosis	Cirrhosis
GT 1, 2, 4-6	8 weeks	12 weeks
GT 3	16 weeks	16 weeks

For patients who failed prior therapy with an NS3/4A- and/or an NS5A-inhibitor, see section 4.4.

Missed dose
In case a dose of Maviret is missed, the prescribed dose can be taken within 18 hours after the time it was supposed to be taken. If more than 18 hours have passed since Maviret is usually taken, the missed dose should **not** be taken and the patient should take the next dose per the usual dosing schedule. Patients should be instructed not to take a double dose.

If vomiting occurs within 3 hours of dosing, an additional dose of Maviret should be taken. If vomiting occurs more than 3 hours after dosing, an additional dose of Maviret is not needed.

Elderly
No dose adjustment of Maviret is required in elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of Maviret is required in patients with any degree of renal impairment including patients on dialysis (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of Maviret is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). Maviret is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh-B) and is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.3, 4.4, and 5.2).

Liver transplant patients
Maviret may be used for a minimum of 12 weeks in liver transplant recipients (see section 4.4). A 16 week treatment duration should be considered in genotype 3-infected patients who are treatment experienced with peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.

Patients with HIV-1 Co-infection
Follow the dosing recommendations in Tables 1 and 2. For dosing recommendations with HIV antiviral agents, refer to section 4.5.

Paediatric population
The safety and efficacy of Maviret in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow tablets whole with food and not to chew, crush or break the tablets as it may alter the bioavailability of the agents (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.2, 4.4, and 5.2).

Concomitant use with atazanavir containing products, atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilate, ethinyl oestradiol-containing products, strong P-gp and CYP3A inducers (e.g., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, and primidone) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatitis B Virus reactivation

Cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation, some of them fatal, have been reported during or after treatment with direct-acting antiviral agents. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment. HBV/HCV co-infected patients are at risk of HBV reactivation, and should, therefore, be monitored and managed according to current clinical guidelines.

Liver transplant patients

The safety and efficacy of Maviret in patients who are post-liver transplant have not yet been assessed. Treatment with Maviret in this population in accordance with the recommended posology (see section 4.2) should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Hepatic impairment

Maviret is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) and is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.2, 4.3, and 5.2).

Patients who failed a prior regimen containing an NS5A- and/or an NS3/4A-inhibitor

Genotype 1-infected (and a very limited number of genotype 4-infected) patients with prior failure on regimens that may confer resistance to glecaprevir/pibrentasvir were studied in the MAGELLAN-1 study (section 5.1). The risk of failure was, as expected, highest for those exposed to both classes. A resistance algorithm predictive of the risk for failure by baseline resistance has not been established. Accumulating double class resistance was a general finding for patients who failed re-treatment with glecaprevir/pibrentasvir in MAGELLAN-1. No re-treatment data is available for patients infected with genotypes 2, 3, 5 or 6. Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A-inhibitors.

Drug-drug interactions
Co-administration is not recommended with several medicinal products as detailed in section 4.5

Lactose

Maviret contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential for Maviret to affect other medicinal products

Glecaprevir and pibrentasvir are inhibitors of P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), and organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1/3. Co-administration with Maviret

may increase plasma concentrations of medicinal products that are substrates of P-gp (e.g. dabigatran etexilate, digoxin), BCRP (e.g. rosuvastatin), or OATP1B1/3 (e.g. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). See Table 3 for specific recommendations on interactions with sensitive substrates of P-gp, BCRP, and OATP1B1/3. For other P-gp, BCRP, or OATP1B1/3 substrates, dose adjustment may be needed.

Glecaprevir and pibrentasvir are weak inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A and uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Clinically significant increases in exposure were not observed for sensitive substrates of CYP3A (midazolam, felodipine) or UGT1A1 (raltegravir) when administered with Maviret.

Both glecaprevir and pibrentasvir inhibit the bile salt export pump (BSEP) *in vitro*.

Significant inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2K are not expected.

Patients treated with vitamin K antagonists

As liver function may change during treatment with Maviret, a close monitoring of International Normalised Ratio (INR) values is recommended.

Potential for other medicinal products to affect Maviret

Use with strong P-gp/CYP3A inducers
Medicinal products that are strong P-gp and CYP3A inducers (e.g., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, and primidone) could significantly decrease glecaprevir or pibrentasvir plasma concentrations and may lead to reduced therapeutic effect of Maviret or loss of virologic response. Co-administration of such medicinal products with Maviret is contraindicated (see section 4.3).

Co-administration of Maviret with medicinal products that are moderate inducers P-gp/CYP3A may decrease glecaprevir and pibrentasvir plasma concentrations (e.g. oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib). Co-administration of moderate inducers is not recommended (see section 4.4).

Glecaprevir and pibrentasvir are substrates of the efflux transporters P-gp and/or BCRP. Glecaprevir is also a substrate of the hepatic uptake transporters OATP1B1/3. Co-administration of Maviret with medicinal products that inhibit P-gp and BCRP (e.g. ciclosporin, cobicistat, dronedarone, itraconazole, ketoconazole, ritonavir) may slow elimination of glecaprevir and pibrentasvir and thereby increase plasma exposure of the antivirals. Medicinal products that inhibit OATP1B1/3 (e.g. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir) increase systemic concentrations of glecaprevir.

Established and other potential medicinal product interactions

Table 3 provides the least-squares mean Ratio (90% Confidence Interval) effect on concentration of Maviret and some common concomitant medicinal products. The direction of the arrow indicates the direction of the change in exposures (C_{max}, AUC, and C_{min}) in glecaprevir, pibrentasvir, and the co-administered medicinal product (↑ = *increase (more than 25%)*, ↓ = *decrease (more than 20%)*, ↔ = *no change* (equal to or less than 20% decrease or 25% increase). This is not an exclusive list.

Table 3: Interactions between Maviret and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas/possible mechanism of interaction	Effect on medicinal product levels	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical comments
ANGIOTENSIN-II RECEPTOR BLOCKERS					
Losartan 50 mg single dose	↑ losartan	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--	No dose adjustment is required.
	↑ losartan carboxylic acid	2.18 (1.88, 2.53)	1.14 (1.04, 1.25)	--	
Valsartan 80 mg single dose (Inhibition of OATP1B1/3)	↑ valsartan	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--	No dose adjustment is required.
ANTIARRHYTHMICS					
Digoxin 0.5 mg single dose (Inhibition of P-gp)	↑ digoxin	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--	Caution and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended.
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran etexilate 150 mg single dose (Inhibition of P-gp)	↑ dabigatran	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
ANTICONVULSANTS					
Carbamazepine 200 mg twice daily (Induction of P-gp/CYP3A)	↓ glecaprevir	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--	Co-administration may lead to reduced therapeutic effect of Maviret and is contraindicated (see section 4.3).
	↓ pibrentasvir	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--	
Phenytoin, phenobarbital, primidone	Not studied. Expected: ↓ glecaprevir and ↓ pibrentasvir				
ANTIMYCOBACTERIALS					
Rifampicin 600 mg single dose (Inhibition of OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg once daily[a] (Induction of P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--	
	↓ pibrentasvir	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--	
ETHINYL-OESTRADIOL-CONTAINING PRODUCTS					
Ethinyloestradiol (EE)/Norgestimate 35 µg/250 µg once daily	↑ EE	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)	Co-administration of Maviret with ethinyloestradiol-containing products is contraindicated due to the risk of ALT elevations (see section 4.3). No dose adjustment is required with levonorgestrel,
	↑ norelgestromin	↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)	
	↑ norgestrel	1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg once daily	↑ EE	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)	
	↑ norgestrel	1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)	

					norethidrone or norgestimate as contraceptive progestagen.
HERBAL PRODUCTS					
St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (Induction of P-gp/CYP3A)	Not studied. Expected: ↓ glecaprevir and ↓ pibrentasvir				Co-administration may lead to reduced therapeutic effect of Maviret and is contraindicated (see section 4.3).
HIV-ANTIVIRAL AGENTS					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg once daily[b]	↑ glecaprevir	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)	Co-administration with atazanavir is contraindicated due to the risk of ALT elevations (see section 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg once daily	↑ glecaprevir	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)	Co-administration with darunavir is not recommended.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)	
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg once daily	↑ tenofovir	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)	Co-administration with efavirenz may lead to reduced therapeutic effect of Maviret and is not recommended. No clinically significant interactions are expected with tenofovir disoproxil fumarate.
	The effect of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate on glecaprevir and pibrentasvir was not directly quantified within this study, but glecaprevir and pibrentasvir exposures were significantly lower than historical controls.				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (P-gp, BCRP, and OATP inhibition by cobicistat, OATP inhibition by elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	No dose adjustment is required.
	↑ glecaprevir	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg once daily	↑ glecaprevir	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)	Co-administration is not recommended.
	↑ pibrentasvir	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)	
Raltegravir 400 mg twice daily (Inhibition of UGT1A1)	↑ raltegravir	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)	No dose adjustment is required.
HCV-ANTIVIRAL AGENTS					
Sofosbuvir 400 mg single dose (P-gp/BCRP inhibition)	↑ sofosbuvir	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--	No dose adjustment is required.
	↑ GS-331007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS					
Atorvastatin 10 mg once daily (Inhibition of OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22.0 (16.4, 29.5)	8.28 (6.06, 11.3)	--	Co-administration with atorvastatin and simvastatin is contraindicated (see section 4.3).
Simvastatin 5 mg once daily (Inhibition of OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--	
	↑ simvastatin acid	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--	
Lovastatin 10 mg once daily (Inhibition of OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--	Co-administration is not recommended. If used, lovastatin should not exceed a dose of 20 mg/day and patients should be monitored.
	↑ lovastatin acid	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--	
Pravastatin 10 mg once daily (Inhibition of OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--	Caution is recommended. Pravastatin dose should not exceed 20 mg per day and rosuvastatin dose should not exceed 5 mg per day.
Rosuvastatin 5 mg once daily (Inhibition of OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--	
Fluvastatin, Pitavastatin	Not studied. Expected: ↑ fluvastatin and ↑ pitavastatin				Interactions with fluvastatin and pitavastatin are likely and caution is recommended during the combination. A low dose of the statin is recommended at the initiation of the DAA treatment.
IMMUNOSUPPRESSANTS					
Ciclosporin 100 mg single dose	↑ glecaprevir[c]	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)	Maviret is not recommended for use in patients requiring stable ciclosporin doses > 100 mg per day. If the combination is unavoidable, use can be considered if the benefit outweighs the risk with a close clinical monitoring.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)	
Ciclosporin 400 mg single dose	↑ glecaprevir	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--	
Tacrolimus 1 mg single dose (CYP3A4 and P-gp inhibition)	↑ tacrolimus	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	--	The combination of Maviret with tacrolimus should be used with caution. Increase of
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

					tacrolimus exposure is expected. Therefore, a therapeutic drug monitoring of tacrolimus is recommended and a dose adjustment of tacrolimus made accordingly.
PROTON PUMP INHIBITORS					
Omeprazole 20 mg once daily (Increase gastric pH value)	↓ glecaprevir	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--	Co-administration of Maviret with omeprazole 40 mg once daily may lead to reduced therapeutic effect and is not recommended.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg once daily (1 hour before breakfast)	↓ glecaprevir	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg once daily (evening without food)	↓ glecaprevir	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K ANTAGONISTS					
Vitamin K antagonists	Not studied.				Close monitoring of INR is recommended with all vitamin K antagonists. This is due to liver function changes during treatment with Maviret.

DAA=direct acting antiviral
a. Effect of rifampicin on glecaprevir and pibrentasvir 24 hours after final rifampicin dose.
b. Effect of atazanavir and ritonavir on the first dose of glecaprevir and pibrentasvir is reported.
c. HCV-infected transplant recipients received ciclosporin dose of 100 mg or less per day had glecaprevir concentrations 4-fold higher than those not receiving ciclosporin.

Additional drug-drug interaction studies were performed with the following medical products and showed no clinically significant interactions with Maviret: abacavir, amlodipine, buprenorphine, caffeine, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, methadone, midazolam, naloxone, norethindrone or other progestin-only contraceptives, rilpivirine, tenofovir alafenamide and tolbutamide.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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, Maviret use is not recommended in pregnancy.

Breast-feeding

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 Maviret therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Maviret has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of Maviret in subjects treated for 8, 12 or 16 weeks with compensated liver disease (with or without cirrhosis) was based on Phase 2 and 3 studies which evaluated approximately 2,300 subjects. The most commonly reported adverse reactions (incidence ≥ 10%) were headache and fatigue. Less than 0.1% of subjects treated with Maviret had serious adverse reactions (transient ischaemic attack). The proportion of subjects treated with Maviret who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 0.1%. The type and severity of adverse reactions in subjects with cirrhosis were overall comparable to those seen in subjects without cirrhosis.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions were identified in patients treated with Maviret. The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000).

Table 4: Adverse reactions identified with Maviret

Frequency	Adverse reactions
Nervous system disorders	
Very common	headache
Gastrointestinal disorders	
Common	diarrhoea, nausea
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue
Common	asthenia

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions in subjects with severe renal impairment including subjects on dialysis
The safety of Maviret in subjects with chronic kidney disease (Stage 4 or Stage 5 including subjects on dialysis) and genotypes 1, 2, 3, 4, 5 or 6 chronic HCV infection with compensated liver disease (with or without cirrhosis) was assessed in 104 subjects (EXPEDITION-4). The most common adverse reactions in subjects with severe renal impairment were pruritus (17%) and fatigue (12%).

Serum bilirubin elevations

Elevations in total bilirubin of at least 2x upper limit normal (ULN) were observed in 1.3% of subjects related to glecaprevir-mediated inhibition of bilirubin transporters and metabolism. Bilirubin elevations were asymptomatic, transient, and typically occurred early during treatment. Bilirubin elevations were predominantly indirect and not associated with ALT elevations. Direct hyperbilirubinemia was reported in 0.3% of subjects.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest documented doses administered to healthy volunteers is 1,200 mg once daily for 7 days for glecaprevir and 600 mg once daily for 10 days for pibrentasvir. Asymptomatic serum ALT elevations (>5x ULN) were observed in 1 out of 70 healthy subjects following multiple doses of glecaprevir (700 mg or 800 mg) once daily for ≥ 7 days. In case of overdose, the patient should be monitored for any signs and symptoms of toxicities (see section 4.8). Appropriate symptomatic treatment should be instituted immediately. Glecaprevir and pibrentasvir are not significantly removed by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Maviret is a fixed-dose combination of two pan-genotypic, direct-acting antiviral agents, glecaprevir (NS3/4A protease inhibitor) and pibrentasvir (NS5A inhibitor), targeting multiple steps in the HCV viral lifecycle.

Glecaprevir
Glecaprevir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS3/4A protease, which is necessary for the proteolytic cleavage of the HCV encoded polyprotein (into mature forms of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B proteins) and is essential for viral replication.

Pibrentasvir
Pibrentasvir is a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A, which is essential for viral RNA replication and virion assembly. The mechanism of action of pibrentasvir has been characterized based on cell culture antiviral activity and drug resistance mapping studies.

Antiviral activity

The EC_{50} values of glecaprevir and pibrentasvir against full-length or chimeric replicons encoding NS3 or NS5A from laboratory strains are presented in Table 5.

Table 5. Activity of glecaprevir and pibrentasvir against HCV genotypes 1-6 replicon cell lines

HCV Subtype	Glecaprevir EC_{50}, nM	Pibrentasvir EC_{50}, nM
1a	0.85	0.0018
1b	0.94	0.0043
2a	2.2	0.0023
2b	4.6	0.0019
3a	1.9	0.0021
4a	2.8	0.0019
5a	NA	0.0014
6a	0.86	0.0028

NA = not available

The *in vitro* activity of glecaprevir was also studied in a biochemical assay, with similarly low IC_{50} values across genotypes.

EC_{50} values of glecaprevir and pibrentasvir against chimeric replicons encoding NS3 or NS5A from clinical isolates are presented in Table 6.

Table 6. Activity of glecaprevir and pibrentasvir against transient replicons containing NS3 or NS5A from HCV genotypes 1-6 clinical isolates

HCV subtype	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Number of clinical isolates	Median EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median EC_{50}, nM (range)
1a	11	0.08 (0.05 – 0.12)	11	0.0009 (0.0006 – 0.0017)
1b	9	0.29 (0.20 – 0.68)	8	0.0027 (0.0014 – 0.0035)
2a	4	1.6 (0.66 – 1.9)	6	0.0009 (0.0005 – 0.0019)
2b	4	2.2 (1.4 – 3.2)	11	0.0013 (0.0011 – 0.0019)
3a	2	2.3 (0.71 – 3.8)	14	0.0007 (0.0005 – 0.0017)
4a	6	0.41 (0.31 – 0.55)	8	0.0005 (0.0003 – 0.0013)
4b	NA	NA	3	0.0012 (0.0005 – 0.0018)
4d	3	0.17 (0.13 – 0.25)	7	0.0014 (0.0010 – 0.0018)
5a	1	0.12	1	0.0011
6a	NA	NA	3	0.0007 (0.0006 – 0.0010)
6e	NA	NA	1	0.0008
6p	NA	NA	1	0.0005

NA = not available

Resistance

In cell culture
Amino acid substitutions in NS3 or NS5A selected in cell culture or important for the inhibitor class were phenotypically characterized in replicons.

Substitutions important for the HCV protease inhibitor class at positions 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, or 170 in NS3 had no impact on glecaprevir activity. Substitutions at amino acid position 168 in NS3 had no impact in genotype 2, while some substitutions at position 168 reduced glecaprevir susceptibility by up to 55-fold (genotypes 1, 3, 4), or reduced susceptibility by > 100-fold (genotype 6). Some substitutions at position 156 reduced susceptibility to glecaprevir (genotypes 1 to 4) by

> 100-fold. Substitutions at amino acid position 80 did not reduce susceptibility to glecaprevir except for Q80R in genotype 3a, which reduced susceptibility to glecaprevir by 21-fold.

Single substitutions important for the NS5A inhibitor class at positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93 in NS5A in genotypes 1 to 6 had no impact on the activity of pibrentasvir. Specifically in genotype 3a, A30K or Y93H had no impact on pibrentasvir activity. Some combinations of substitutions in genotypes 1a and 3a (including A30K+Y93H in genotype 3a) showed reductions in susceptibility to pibrentasvir.

In clinical studies

Studies in treatment-naïve and peginterferon (pegIFN), ribavirin (RBV) and/or sofosbuvir treatment-experienced subjects with or without cirrhosis
Twenty two of the approximately 2,300 subjects treated with Maviret for 8, 12, or 16 weeks in Phase 2 and 3 clinical studies experienced virologic failure (2 with genotype 1, 2 with genotype 2, 18 with genotype 3 infection).

Among the 2 genotype 1-infected subjects who experienced virologic failure, one had treatment-emergent substitutions A156V in NS3 and Q30R/L31M/H58D in NS5A, and one had Q30R/H58D (while Y93N was present at baseline and post-treatment) in NS5A.

Among the 2 genotype 2-infected subjects, no treatment-emergent substitutions were observed in NS3 or NS5A (the M31 polymorphism in NS5A was present at baseline and post-treatment in both subjects).

Among the 18 genotype 3-infected subjects treated with Maviret for 8, 12, or 16 weeks who experienced virologic failure, treatment-emergent NS3 substitutions Y56H/N, Q80K/R, A156G, or Q168L/R were observed in 11 subjects. A166S or Q168R were present at baseline and post-treatment in 5 subjects. Treatment-emergent NS5A substitutions M28G, A30G/K, L31F, P58T, or Y93H were observed in 16 subjects, and 13 subjects had A30K (n=9) or Y93H (n=5) at baseline and post-treatment.

Studies in subjects with or without compensated cirrhosis who were treatment-experienced to NS3/4A protease and/or NS5A inhibitors
Ten of 113 subjects treated with Maviret in the MAGELLAN-1 study for 12 or 16 weeks experienced virologic failure.

Among the 10 genotype 1-infected subjects with virologic failure, treatment-emergent NS3 substitutions V36A/M, R155K/T, A156G/T/V, or D168A/T were observed in 7 subjects. Five of the 10 had combinations of V36M, Y56H, R155K/T, or D168A/E in NS3 at baseline and post-treatment. All of the genotype 1-infected virologic failure subjects had one or more NS5A substitutions L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deletion, H58C/D, or Y93H at baseline, with additional treatment-emergent NS5A substitutions M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, or Y93H observed in 7 of the subjects at the time of failure.

Effect of baseline HCV amino acid polymorphisms on treatment response
A pooled analysis of treatment-naïve and pegylated interferon, ribavirin and/or sofosbuvir treatment-experienced subjects receiving Maviret in the Phase 2 and Phase 3 clinical studies was conducted to explore the association between baseline polymorphisms and treatment outcome and to describe substitutions seen upon virologic failure. Baseline polymorphisms relative to a subtype-specific reference sequence at amino acid positions 155, 156, and 168 in NS3, and 24, 28, 30, 31, 58, 92, and 93 in NS5A were evaluated at a 15% detection threshold by next-generation sequencing. Baseline polymorphisms in NS3 were detected in 1.1% (9/845), 0.8% (3/398), 1.6% (10/613), 1.2% (2/164), 41.9% (13/31), and 2.9% (1/34) of subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 infection, respectively. Baseline polymorphisms in NS5A were detected in 26.8% (225/841), 79.8% (331/415), 22.1% (136/615), 49.7% (80/161), 12.9% (4/31), and 54.1% (20/37) of subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 infection, respectively.

Genotype 1, 2, 4, 5, and 6: Baseline polymorphisms in genotypes 1, 2, 4, 5 and 6 had no impact on treatment outcome.

Genotype 3: For subjects who received the recommended regimen (n=309), baseline polymorphisms in NS5A (Y93H included) or NS3 did not have a relevant impact on treatment outcomes. All subjects (15/15) with Y93H and 75% (15/20) with A30K in NS5A at baseline achieved SVR12. The overall prevalence of A30K and Y93H at baseline was 6.5% and 4.9%, respectively. The ability to assess the impact of baseline polymorphisms in NS5A was limited among treatment-naïve subjects with cirrhosis and treatment-experienced subjects due to low prevalence of A30K (1.6%, 2/128) or Y93H (3.9%, 5/128).

Cross-resistance

In vitro data indicate that the majority of the resistance-associated substitutions in NS5A at amino acid positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93 that confer resistance to ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, or velpatasvir remained susceptible to pibrentasvir. Some combinations of NS5A substitutions at these positions showed reductions in susceptibility to pibrentasvir. Glecaprevir was fully active against resistance-associated substitutions in NS5A, while pibrentasvir was fully active against resistance-associated substitutions in NS3. Both glecaprevir and pibrentasvir were fully active against substitutions associated with resistance to NS5B nucleotide and non-nucleotide inhibitors.

Clinical efficacy and safety

Table 7 summarizes clinical studies conducted with Maviret in subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection.

Table 7: Clinical studies conducted with Maviret in subjects with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 Infection

Genotype (GT)	Clinical study	Summary of study design
TN and TE subjects without cirrhosis		
GT1	ENDURANCE-1*	Maviret for 8 weeks (n=351) or 12 weeks (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret for 8 weeks (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) or Placebo (n=100) for 12 weeks
	SURVEYOR-2	Maviret for 8 weeks (n=199) or 12 weeks (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret for 8 weeks (n=157) or 12 weeks (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir for 12 weeks (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret for 8 weeks (TN only, n=29) or 12 weeks (n=76) or 16 weeks (TE only, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret for 12 weeks (n=121)
	SURVEYOR-1	Maviret for 12 weeks (n=32)
	SURVEYOR-2	Maviret for 8 weeks (n=58)
TN and TE subjects with cirrhosis		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret for 12 weeks (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	Maviret for 12 weeks (TN only, n=64) or 16 weeks (TE only, n=51)
Subjects with CKD stage 4 and 5 with or without cirrhosis		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret for 12 weeks (n=104)
NS5A inhibitor and/or PI-experienced subjects with or without cirrhosis		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret for 12 weeks (n=66) or 16 weeks (n=47)

TN=treatment naïve, TE=treatment experienced (includes previous treatment that included pegIFN (or IFN), and/or RBV and/or sofosbuvir), PI=Protease Inhibitor, CKD=chronic kidney disease
*Included 33 subjects co-infected with HIV-1

Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL (except for SURVEYOR-1 and SURVEYOR-2 which used the Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 with an LLOQ of 25 IU/mL). Sustained

virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment, was the primary endpoint in all the studies to determine the HCV cure rate.

Clinical studies in treatment-naïve or treatment-experienced subjects with or without cirrhosis
Of the 2,256 subjects with compensated liver disease (with or without cirrhosis) treated who were treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir, the median age was 54 years (range: 19 to 88); 72.7% were treatment-naïve, 27.3% were treatment-experienced to a combination containing either sofosbuvir, ribavirin and/or peginterferon; 38.9% were HCV genotype 1; 21.1% were HCV genotype 2; 28.5% were HCV genotype 3; 7.9% were HCV genotype 4; 3.5% were HCV genotype 5-6; 13.9% were ≥65 years; 54.8% were male; 5.5% were Black; 12.5% had cirrhosis; 4.6% had severe renal impairment or end stage renal disease; 20.3% had a body mass index of at least 30 kg per m^2; median baseline HCV RNA level was 6.2 $\log_{10}$ IU/mL.

Table 8: SVR12 in treatment-naïve and treatment-experienced[1] subjects to peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir with genotype 1, 2, 4, 5 and 6 infection who received the recommended duration (pooled data from ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, and EXPEDITION-1 and -4)

	Genotype 1[2]	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
SVR12 in subjects without cirrhosis					
8 weeks	99.0% (383/387)	98.0% (193/197)	93.5% (43/46)	100% (2/2)	90.0% (9/10)
Outcome for subjects without SVR12					
On-treatment VF	0.3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Relapse[3]	0% (0/384)	1.0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Other[4]	0.8% (3/387)	1.0% (2/197)	6.5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
SVR12 in subjects with cirrhosis					
12 weeks	97.0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
Outcome for subjects without SVR12					
On-treatment VF	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Relapse[3]	1.0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Other[4]	2.0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

VF=virologic failure

1. Percent of subjects with prior treatment experience to PRS is 35%, 14%, 23%, 0%, and 18% for genotypes 1, 2, 4, 5, and 6, respectively. None of the GT5 subjects were TE-PRS, and 3 GT6 subjects were TE-PRS.
2. Includes 15 subjects co-infected with HIV-1 (treated for 8 weeks).
3. Relapse is defined as HCV RNA ≥ LLOQ after end-of-treatment response among those who completed treatment.
4. Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

Of the genotype 1-, 2-, 4-, 5-, or 6-infected subjects with end stage renal disease enrolled in EXPEDITION-4, 97.8% (91/93) achieved SVR12 with no virologic failures.

Subjects with genotype 3 infection
The efficacy of Maviret in subjects who were treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir with genotype 3 chronic hepatitis C infection was demonstrated in the ENDURANCE-3 (treatment-naïve without cirrhosis) and SURVEYOR-2 Part 3 (subjects with and without cirrhosis and/or treatment-experienced) clinical studies.

ENDURANCE-3 was a partially-randomized, open-label, active-controlled study in treatment-naïve subjects. Subjects were randomized (2:1) to either Maviret for 12 weeks or the combination of sofosbuvir and daclatasvir for 12 weeks; subsequently the study included a third arm (which was non-randomized) with Maviret for 8 weeks. SURVEYOR-2 Part 3 was an open-label study randomizing non-cirrhotic treatment-experienced subjects to 12- or 16-weeks of treatment; in addition, the study evaluated the efficacy of Maviret in subjects with compensated cirrhosis and genotype 3 infection in two dedicated treatment arms using 12-week (treatment-naïve only) and 16-week (treatment-experienced only) durations. Among treatment-experienced subjects, 46% (42/91) failed a previous regimen containing sofosbuvir.

Table 9: SVR12 in treatment-naïve, genotype 3-infected subjects without cirrhosis (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 weeks N=157	Maviret 12 weeks N=233	SOF+DCV 12 weeks N=115
	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)	96.5% (111/115)
		Treatment difference -1.2%; 95% confidence interval (-5.6% to 3.1%)	
	Treatment difference -0.4%; 97.5% confidence interval (-5.4% to 4.6%)		
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment VF	0.6% (1/157)	0.4% (1/233)	0% (0/115)
Relapse[1]	3.3% (5/150)	1.4% (3/222)	0.9% (1/114)
Other[2]	1.3% (2/157)	3.0% (7/233)	2.6% (3/115)

[1] Relapse is defined as HCV RNA ≥ LLOQ after end-of-treatment response among those who completed treatment.
[2] Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

In a pooled analysis of treatment naïve patients without cirrhosis (including Phase 2 and 3 data) where SVR12 was assessed according to the presence of baseline A30K, a numerically lower SVR12 rate was achieved in patients with A30K treated for 8 weeks as compared to those treated for 12 weeks [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

Table 10: SVR12 in genotype 3-infected subjects with or without cirrhosis who received the recommended duration (SURVEYOR-2 Part 3)

	Treatment-naïve with cirrhosis	Treatment-experienced with or without cirrhosis
	Maviret 12 weeks (N=40)	**Maviret 16 weeks (N=69)**
SVR	97.5% (39/40)	95.7% (66/69)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment VF	0% (0/40)	1.4% (1/69)
Relapse[1]	0% (0/39)	2.9% (2/68)
Other[2]	2.5% (1/40)	0% (0/69)
SVR by cirrhosis status		
No Cirrhosis	NA	95.5% (21/22)
Cirrhosis	97.5% (39/40)	95.7% (45/47)

[1] Relapse is defined as HCV RNA ≥ LLOQ after end-of-treatment response among those who completed treatment.
[2] Includes subjects who discontinued due to adverse event, lost to follow-up, or subject withdrawal.

Of the genotype 3-infected subjects with end stage renal disease enrolled in EXPEDITION-4, 100% (11/11) achieved SVR12.

In subjects who are treatment-naïve or treatment-experienced to combinations of peginterferon, ribavirin and/or sofosbuvir who received the recommended duration, 97.4% (1102/1131) achieved SVR12 overall (among which 97.5% (274/281) subjects with compensated cirrhosis achieved SVR), while 0.3% (3/1131) experienced on-treatment virologic failure and 1.0% (11/1111) experienced post-treatment relapse.

Elderly
Clinical studies of Maviret included 328 patients aged 65 and over (13.8% of the total number of subjects). The response rates observed for patients ≥ 65 years of age were similar to that of patients < 65 years of age, across treatment groups.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with glecaprevir/pibrentasvir in one or more subsets of the paediatric population from 3 years to less than 18 years in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of the components of Maviret are provided in Table 11.

Table 11: Pharmacokinetic properties of the components of Maviret in healthy subjects

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorption		
T_{max} (h)[a]	5.0	5.0
Effect of meal (relative to fasting)[b]	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	97.5	>99.9
Blood-to-plasma ratio	0.57	0.62
Biotransformation		
Metabolism	secondary	none
Elimination		
Major route of elimination	Biliary excretion	Biliary excretion
$t_{1/2}$ (h) at steady-state	6 - 9	23 - 29
% of dose excreted in urine[c]	0.7	0
% of dose excreted in faeces[c]	92.1[d]	96.6
Transport		
Substrate of transporter	P-gp, BCRP, and OATP1B1/3	P-gp and not excluded BCRP

a. Median T_{max} following single doses of glecaprevir and pibrentasvir in healthy subjects.
b. Mean systemic exposure with moderate to high fat meals.
c. Single dose administration of [^{14}C]glecaprevir or [^{14}C]pibrentasvir in mass balance studies.
d. Oxidative metabolites or their byproducts accounted for 26% of radioactive dose. No glecaprevir metabolites were observed in plasma.

In patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis, following 3 days of monotherapy with either glecaprevir 300 mg per day (N=6) or pibrentasvir 120 mg per day (N=8) alone, geometric mean AUC_{24} values were 13600 ng·h/mL for glecaprevir and 459 ng·h/mL for pibrentasvir. Estimation of the pharmacokinetic parameters using population pharmacokinetic models has inherent uncertainty due to dose non-linearity and cross interaction between glecaprevir and pibrentasvir. Based on population pharmacokinetic models for Maviret in chronic hepatitis C patients, steady-state AUC_{24} values for glecaprevir and pibrentasvir were 4800 and 1430 ng·h/mL in subjects without cirrhosis (N=1804), and 10500 and 1530 ng·h/mL in subjects with cirrhosis (N=280), respectively. Relative to healthy subjects (N=230), population estimates of $AUC_{24,ss}$ were similar (10% difference) for glecaprevir and 34% lower for pibrentasvir in HCV-infected patients without cirrhosis.

Linearity/non-linearity

Glecaprevir AUC increased in a greater than dose-proportional manner (1200 mg QD had 60-fold higher exposure than 200 mg QD) which may be related to saturation of uptake and efflux transporters.

Pibrentasvir AUC increased in a greater than dose-proportional manner at doses up to 120 mg, (over 10-fold exposure increase at 120 mg QD compared to 30 mg QD), but exhibited linear pharmacokinetics at doses ≥ 120 mg. The non-linear exposure increase <120 mg may be related to saturation of efflux transporters.

Pibrentasvir bioavailability when coadministered with glecaprevir is 3-fold of pibrentasvir alone. Glecaprevir is affected to a lower extent by coadministration with pibrentasvir.

Pharmacokinetics in special populations

Race/ethnicity
No dose adjustment of Maviret is required based on race or ethnicity.

Gender/weight
No dose adjustment of Maviret is required based on gender or body weight.

Elderly
No dose adjustment of Maviret is required in elderly patients. Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects showed that within the age range (18 to 88 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to glecaprevir or pibrentasvir.

Renal impairment
Glecaprevir and pibrentasvir AUC were increased ≤ 56% in non-HCV infected subjects with mild, moderate, severe, or end-stage renal impairment not on dialysis compared to subjects with normal renal function. Glecaprevir and pibrentasvir AUC were similar with and without dialysis (≤ 18% difference) in dialysis-dependent non-HCV infected subjects. In population pharmacokinetic analysis of HCV-infected subjects, 86% higher glecaprevir and 54% higher pibrentasvir AUC were observed for subjects with end stage renal disease, with or without dialysis, compared to subjects with normal renal function. Larger increases may be expected when unbound concentration is considered.

Overall, the changes in exposures of Maviret in HCV-infected subjects with renal impairment with or without dialysis were not clinically significant.

Hepatic impairment
At the clinical dose, compared to non-HCV infected subjects with normal hepatic function, glecaprevir AUC was 33% higher in Child-Pugh A subjects, 100% higher in Child-Pugh B subjects, and increased to 11-fold in Child-Pugh C subjects. Pibrentasvir AUC was similar in Child-Pugh A subjects, 26% higher in Child-Pugh B subjects, and 114% higher in Child-Pugh C subjects. Larger increases may be expected when unbound concentration is considered.

Population pharmacokinetic analysis demonstrated that following administration of Maviret in HCV-infected subjects with compensated cirrhosis, exposure of glecaprevir was approximately 2-fold and pibrentasvir exposure was similar to non-cirrhotic HCV-infected subjects. The mechanism for the differences between glecaprevir exposure in chronic Hepatitis C patients with or without cirrhosis is unknown.

5.3 Preclinical safety data

Glecaprevir and pibrentasvir were not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rodent micronucleus assays. Carcinogenicity studies with glecaprevir and pibrentasvir have not been conducted.

No effects on mating, female or male fertility, or early embryonic development were observed in rodents at up to the highest dose tested. Systemic exposures (AUC) to glecaprevir and pibrentasvir were approximately 63 and 102 times higher, respectively, than the exposure in humans at the recommended dose.

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of Maviret were administered separately during organogenesis at exposures up to 53 times (rats; glecaprevir) or 51 and 1.5 times (mice and rabbits, respectively; pibrentasvir) higher than the human exposures at the recommended dose of Maviret. Maternal toxicity (anorexia, lower body weight, and

lower body weight gain) with some embryofoetal toxicity (increase in post-implantation loss and number of resorptions and a decrease in mean fetal body weight), precluded the ability to evaluate glecaprevir in the rabbit at clinical exposures. There were no developmental effects with either compound in rodent peri/postnatal developmental studies in which maternal systemic exposures (AUC) to glecaprevir and pibrentasvir were approximately 47 and 74 times higher, respectively, than the exposure in humans at the recommended dose. Unchanged glecaprevir was the main component observed in the milk of lactating rats without effect on nursing pups. Pibrentasvir was the only component observed in the milk of lactating rats without effect on nursing pups.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Copovidone (Type K 28)
Vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate
Silica, colloidal anhydrous
Propylene glycol monocaprylate (Type II)
Croscarmellose sodium
Sodium stearyl fumarate

Film coating

Hypromellose 2910 (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide
Macrogol 3350
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister packs.
Pack containing 84 (4 x 21) film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd

Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1213/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANY

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NETHERLANDS

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to evaluate the recurrence of hepatocellular carcinoma associated with Maviret, the MAH shall conduct and submit the results of a prospective safety study using data deriving from a cohort of a well-defined group of patients, based on an agreed protocol. The final study report shall be submitted by:	Q2 2021

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets
glecaprevir/pibrentasvir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

film-coated tablets

84 (4 x 21) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1213/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

maviret

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INNER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets
glecaprevir/pibrentasvir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

film-coated tablets

21 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Take all 3 tablets in 1 blister once daily with food

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1213/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

maviret

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Maviret 100 mg/40 mg tablets
glecaprevir/pibrentasvir

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets
glecaprevir/pibrentasvir

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Maviret is and what it is used for
2. What you need to know before you take Maviret
3. How to take Maviret
4. Possible side effects
5. How to store Maviret
6. Contents of the pack and other information

1. What Maviret is and what it is used for

Maviret is an antiviral medicine used to treat adults with long-term ('chronic') hepatitis C (an infectious disease that affects the liver, caused by the hepatitis C virus). It contains the active substances glecaprevir and pibrentasvir.

Maviret works by stopping the hepatitis C virus from multiplying and infecting new cells. This allows the infection to be eliminated from the body.

2. What you need to know before you take Maviret

Do not take Maviret if:
- you are allergic to glecaprevir, pibrentasvir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 of this leaflet).
- you have severe liver problems other than from hepatitis C.
- you are taking the following medicines:
    - atazanavir (for HIV infection)
    - atorvastatin or simvastatin (to lower blood cholesterol)
    - carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone (normally used for epilepsy)
    - dabigatran etexilate (to prevent blood clots)
    - ethinyl oestradiol-containing medicines (such as contraception medicines, including vaginal rings and tablets)
    - rifampicin (for infections)
    - St. John's wort (*Hypericum perforatum*), (herbal remedy used for mild depression).

Do not take Maviret if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Maviret.

Warnings and precautions
Talk to your doctor if you have the following because your doctor may want to check you more closely:
- liver problems other than hepatitis C
  - current or previous infection with the hepatitis B virus
- had a liver transplant.

Blood tests
Your doctor will test your blood before, during and after your treatment with Maviret. This is so that your doctor can decide if:
- you should take Maviret and for how long
- your treatment has worked and you are free of the hepatitis C virus.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years of age. The use of Maviret in children and adolescents has not yet been studied.

Other medicines and Maviret
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Tell your doctor or pharmacist before taking Maviret, if you are taking any of the medicines in the table below. The doctor may need to change your dose of these medicines.

Medicines you must tell your doctor about before taking Maviret	
Medicine	**Purpose of the medicine**
ciclosporin, tacrolimus	to suppress the immune system
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	for HIV infection
digoxin	for heart problems
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	to lower blood cholesterol
omeprazole	for stomach ulcers and other stomach problems
warfarin and other similar medicines*	to prevent blood clots

*Your doctor may need to increase the frequency of your blood tests to check how well your blood can clot.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Maviret.

Pregnancy and contraception
The effects of Maviret during pregnancy are not known. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine, as the use of Maviret in pregnancy is not recommended. Contraceptive medicines that contain ethinylestradiol must not be used in combination with Maviret.

Breast-feeding
Talk to your doctor before taking Maviret if you are breast-feeding. It is not known whether the two medicines in Maviret pass into breast milk.

Driving and using machines
Maviret should not affect your ability to drive or use any tools or machines.

Maviret contains lactose
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

3. How to take Maviret

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. Your doctor will tell you how long you need to take Maviret for.

How much to take
The recommended dose is three tablets of Maviret 100mg/40mg taken together, once a day.
Three tablets in one blister is the daily dose.

How to take
- Take the tablets with food.
- Swallow the tablets whole.
- Do not chew, crush or break the tablets as it may affect the amount of Maviret in your blood.

If you are sick (vomit) after taking Maviret it may affect the amount of Maviret in your blood. This may make Maviret work less well.
- If you vomit **less than 3 hours** after taking Maviret, take another dose.
- If you vomit **more than 3 hours** after taking Maviret, you do not need to take another dose until your next scheduled dose.

If you take more Maviret than you should
If you accidentally take more than the recommended dose, contact your doctor or go to the nearest hospital straight away. Take the medicine pack with you so that you can show the doctor what you have taken.

If you forget to take Maviret
It is important not to miss a dose of this medicine.

If you do miss a dose, work out how long it is since you should have last taken Maviret:
- If you notice **within 18 hours** of the time you usually take Maviret take the dose as soon as possible. Then take the next dose at your usual time.
- If you notice **18 hours or more** after the time you usually take Maviret, wait and take the next dose at your usual time. Do not take a double dose (two doses too close together).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- feeling very tired (fatigue)
- headache

Common: may affect up to 1 in 10 people
- feeling sick (nausea)
- diarrhoea
- feeling weak or lack of energy (asthenia)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Maviret

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after 'EXP'.

This medicine does not require any special storage.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Maviret contains
- The active substances are glecaprevir and pibrentasvir. Each tablet contains 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir.
- The other ingredients are:
  - Tablet core: copovidone (Type K 28), vitamin E polyethylene glycol succinate, silica, anhydrous colloidal, propylene glycol monocaprylate (type II), croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate.
  - Tablet film-coating: hypromellose (E464), lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol 3350, iron oxide red (E172).

What Maviret looks like and contents of the pack
Maviret tablets are pink, oblong, curved on both sides (biconvex), film-coated tablets with dimensions of 18.8 mm x 10.0 mm and debossed on one side with 'NXT'.

Maviret tablets are packed into foil blisters, each containing 3 tablets. Maviret is available in a pack of 84 tablets as 4 cartons, each containing 21 film-coated tablets.

Marketing Authorisation Holder
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Manufacturer
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

To listen to or request a copy of this leaflet in <Braille>, <large print> or <audio>, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

1.6.2.2 欧州における添付文書

[Tradename] 100mg / 40mg film-coated tablets（和文）

補遺 I

製品特性概要

▼本製品は追加モニタリングの対象とされている。本書は，安全性に関する新たな情報を迅速に確認するためのものである。医療専門家には，あらゆる副作用の疑いについて報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 製品名

マヴィレット 100 mg/40 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

各フィルムコーティング錠は，グレカプレビル 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する。

既知の作用を伴う添加物
各フィルムコーティング錠は，（ラクトース一水和物として）ラクトース 7.48 mg を含有する。

添加物の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形・性状

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。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

マヴィレットは，成人の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染に対する治療を適応とする（4.2 項，4.4 項及び 5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

マヴィレットの投与は，HCV 感染患者の管理経験が豊富な医師が開始し，モニタリングを行うこと。

用量

マヴィレットの推奨用量は 300 mg/120 mg 1 日 1 回 3 錠（100 mg/40 mg を 3 錠）であり，食後に服用する（5.2 項参照）。

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，マヴィレットの推奨投与期間を表 1 及び 2 に示す。

表 1：HCV 未治療患者に対するマヴィレット推奨投与期間

ジェノタイプ	推奨投与期間

	肝硬変なし	肝硬変あり
すべてのジェノタイプ	8 週間	12 週間

表 2：前治療（ペグ化インターフェロン+ リバビリン+/- ソホスブビルまたはソホスブビル+ リバビリン）に反応しなかった患者に対するマヴィレット推奨投与期間

ジェノタイプ	推奨投与期間	
	肝硬変なし	肝硬変あり
GT 1，2，4～6	8 週間	12 週間
GT 3	16 週間	16 週間

NS3/4A および/または 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。

服用忘れ
マヴィレットの服用を忘れた場合は，予定服用時刻から 18 時間後までであれば処方量を服用してもよい。予定服用時刻から 18 時間以上が経過している場合は，忘れた分は服用せず，次回の服用分を通常の服薬スケジュールに従って服用すること。2 回分を一度に服用しないよう，患者を指導すること。

服用後 3 時間以内に嘔吐した場合、マヴィレットを追加で服用する。嘔吐が服用後 3 時間以上経過してから嘔吐が発現した場合は、マヴィレットの追加で服用する必要はない。

高齢患者
高齢患者におけるマヴィレットの用量調節は不要である（5.1 項及び 5.2 項参照）。

腎機能障害患者
透析患者を含む腎機能障害患者でのマヴィレットの用量調節は，障害の程度を問わず不要である（5.1項及び5.2項参照）。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者でのマヴィレットの用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者に対するマヴィレットの投与は推奨されず，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対する投与は禁忌である（4.3 項，4.4 項及び 5.2 項参照）。

肝移植患者
肝移植患者に対するマヴィレットの投与は，投与期間を最低 12 週間として行うことができる（4.4 項参照）。ペグ化インターフェロン+ リバビリン+/- ソホスブビルまたはソホスブビル+ リバビリンの投与歴のあるジェノタイプ 3 感染患者では，16 週間の投与期間を検討すること。

HIV-1 重感染患者
表 1，2 の推奨用量に従うこと。HIV 抗ウイルス薬の推奨用量については 4.5 項を参照のこと。

小児患者
18歳未満の小児及び青年に対するマヴィレットの投与の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

経口投与

製剤のバイオアベイラビリティに影響を与える可能性があるため、錠剤は食後にそのまま飲み込み，噛んだり，砕いたり，割ったりしないよう患者を指導すること（5.2 項参照）。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に示した添加物のいずれかに過敏症を示す患者。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者（4.2 項，4.4 項及び 5.2 項参照）。

アタザナビル含有製剤、アトルバスタチン、シンバスタチン、ダビガトランエテキシラート，エチニルエストラジオール含有製剤、強力な P-糖蛋白/CYP3A 誘導剤（例、リファンピシン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）、フェノバルビタール、フェニトインおよびプリミドン）の併用投与を受けている患者（4.5 項参照）。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

B 型肝炎ウイルスの再活性化

直接作用型抗ウイルス薬の投与中又は投薬後における B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が報告されており，一部の患者では致死的となっている。すべての患者において投与を開始する前に，HBV のスクリーニングを実施すること。HBV/HCV 重感染患者には HBV の再活性化リスクがあるため，現行の臨床ガイドラインに沿ったモニタリング及び管理を行うこと。

肝移植患者

肝移植後の患者に対するマヴィレットの投与の安全性及び有効性は評価されていない。本患者集団での推奨用量（4.2 項参照）によるマヴィレットの投与に際しては，各患者で予測されるリスク・ベネフィットの評価を参考にすること。

肝機能障害患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者に対するマヴィレットの投与は推奨されず，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対する投与は禁忌である（4.2 項，4.3 項及び 5.2 項参照）。

過去に NS5A 含有製剤および/または NS3/4A 阻害剤による治療に反応しなかった患者。

過去の治療で効果を示さずグレカプレビル/ピブレンタスビルに耐性を獲得した可能性があるジェノタイプ 1 感染（および極めて少数のジェノタイプ 4 感染）患者を MAGELLAN-1 試験で評価した（5.1 項）。治療の失敗リスクは両クラスの薬剤に曝露された患者が予想通り最も高かった。ベースライン時の耐性による治療の失敗を予測する耐性アルゴリズムは確立していない。MAGELLAN-1 試験においてグレカプレビル/ピブレンタスビルの再投与が失敗した患者の全般的な所見は二重の耐性獲得であった。ジェノタイプ 2,3,5,6 感染患者での投与データはない。NS3/4A および/または NS5A 阻害剤の投与歴がある患者にマヴィレットの再投与は推奨しない。

薬物相互作用

マヴィレットとの併用投与が推奨されない薬剤がある（4.5 参照）。

ラクトース
マヴィレットはラクトースを含有する。稀な遺伝性障害であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，グルコース・ガラクトース吸収不良症のいずれかを有する患者には，本製品を投与してはならない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

マヴィレットが他の医薬品に影響を及ぼす可能性

グレカプレビル及びピブレンタスビルは 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）1B1/3 に対する阻害剤である。マヴィレットとの併用投与により，P-gp（例、ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン），BCRP（例、ロスバスタチン），OATP1B1/3（例、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンシン）の基質である医薬品の血漿中濃度が上昇する可能性がある。P-gp, BCRP および OATP1B1/3 の感受性の高い基質薬との相互作用に関する特別な推奨は表 3 を参照すること。その他の P-gp, BCRP または OATP1B1/3 の基質については、用量調節が必要な場合がある

グレカプレビル及びピブレンタスビルのチトクローム P450（CYP）3A，及びウリジングルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 に対する *in vivo* での阻害作用は弱い。
CYP3A（ミダゾラム、フェロジピン）又は UGT1A4（ラルテグラビル）の感受性の高い基質薬とマヴィレットを投与しても，臨床的に意義のある曝露量の増加は認められなかった。

グレカプレビル及びピブレンタスビルのいずれも、*in vitro* で胆汁酸トランスポーター（BSEP）を抑制する。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A6、UGT1A9、UGT1A4、UGT2B7、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2K の顕著な阻害は予測されない。

ビタミン K 拮抗薬投与患者

マヴィレットの投与中は肝機能が変化する可能性があるため，国際標準化比（INR）の厳密なモニタリングが推奨される。

他の医薬品がマヴィレットに影響を及ぼす可能性

強力なP-gp/CYP3A誘導剤の服用
P-gp/CYP3A の強い誘導作用がある薬剤（例、リファンピシン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギクソウ*）、フェノバルビタール、フェニトイン及びプリミドン）は、グレカプレビル又はピブレンタスビルの血漿中濃度を顕著に低下させ、マヴィレットの治療効果又はウイルス学的著効を減弱させる場合がある。このような医薬品とマヴィレットの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。

P-gp/CYP3A を中程度に誘導する医薬品とマヴィレットを併用投与すると，グレカプレビル及びピブレンタスビルの血漿中濃度（例、オクスカルバゼピン、エスリカルバゼピン、ルマカフトール、クリゾチニブ）が低下する可能性がある。P-gp/CYP3A を中程度に誘導する医薬品との併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。

グレカプレビル及びピブレンタスビルは排出トランスポーターの P-gp 及び／又は BCRP のの基質であり，グレカプレビルは肝取り込みトランスポーターOATP1B1/3 の基質でもある。P-gp 及び BCRP（例、シクロスポリン、コビシスタット、ドロネダロン、イトラコナゾール、

ケトコナゾール、リトナビル）とマヴィレットの併用投与はグレカプレビル及びピブレンタスビルの消失を遅らせる可能性があり、そのため抗ウイルス剤の血漿中曝露量が増加することがあります。OATP1B1/3 を阻害する医薬品（例、エルビテグラビル、シクロスポリン、ダルナビル、ロピナビル）は全身のグレカプレビル濃度を上昇させる。

<u>他の医薬品との間で確立されている相互作用及び潜在的な相互作用</u>

マヴィレット及び数種類の一般的な併用薬の血漿中濃度に対する作用の最小二乗平均比（90%信頼区間）を表 3 に示す。矢印の方向はグレカプレビル，ピブレンタスビル及び併用薬の曝露量（C_{max}、AUC、C_{min}）の変化の方向を示す［↑は*増加（25%超）*，↓は*減少（20%超）*，↔は*変化なし*（20%以下の減少又は 25%以下の増加）。このリストはすべてを網羅していない。

表 3：マヴィレットと他の医薬品の相互作用

治療領域／考えられる作用機序別の医薬品	薬剤の血漿中濃度への影響	C_{max}	AUC	C_{min}	備考
アンジオテンシン II 受容体遮断薬					
ロサルタン 50 mg 単回投与	↑ロサルタン	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--	用量調節の必要はない。
	↑ロサルタンカルボン酸	2.18 (1.88, 2.53)	1.14 (1.04, 1.25)	--	
バルサルタン 80 mg 単回投与 （OATP1B1/3 阻害）	↑バルサルタン	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)		用量調節の必要はない。
抗不整脈薬					
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与 （P-gpの阻害）	↑ジゴキシン	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--	注意喚起、ジゴキシンの治療濃度モニタリングを推奨する。
抗凝固薬					
ダビガトランエテキシラート 150 mg 単回投与 （P-gpの阻害）	↑ダビガトラン	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--	併用投与は禁忌である。（4.3 項参照）。
抗痙攣薬					
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回 （P-gp/CYP3A の誘導）	↓グレカプレビル	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--	併用投与によりマヴィレットの治療効果が減弱するおそれがあるため禁忌である（4.3 項）
	↓ピブレンタスビル	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--	
フェニトイン フェノバルビタール プリミドン	試験は実施されていない 予測：↓グレカプレビル、↓ピブレンタスビル				
抗マイコバクテリア薬					
リファンピシン 600 mg 単回投与 （OATP1B1/3 の阻害）	↑グレカプレビル	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--	併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。
	↔ピブレンタスビル	↔	↔	--	

リファンピシン 600 mg 1 日 1 回[a] （P-gp/BCRP/ /CYP3A の誘導）	↓グレカプレビル	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--	
	↓ピブレンタスビル	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--	
エチニルエストラジオール含有製剤					
エチニルエストラジオール（EE）／ノルゲスチメート 35 μg/250 μg 1 日 1 回	↑EE	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)	マヴィレットとエチニルエストラジオール含有製剤との併用は，ALT 増加のリスクがあるため（4.3 項参照）禁忌である。避妊プロゲスタゲンとしてのレボノルゲストレル、ノルエチンドロン又はノルゲスチメートの用量調節は不要である。
	↑ノルエルゲストロミン	↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)	
	↑ノルゲストレル	1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)	
EE／レボノルゲストレル 20 μg/100 μg 1 日 1 回	↑EE	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)	
	↑ノルゲストレル	1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)	
生薬					
セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*） （P-gp/CYP3A の誘導）	試験は実施されていない。 予測：↓グレカプレビル，↓ピブレンタスビル				併用投与によりマヴィレットの治療効果が減弱するおそれがあるため，禁忌である（4.3 項参照）
抗 HIV 薬					
アタザナビル＋リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回[b]	↑グレカプレビル	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)	アダザナビルとの併用投与は，ALT 増加のリスクがあるため禁忌である（4.3 項参照）。
	↑ピブレンタスビル	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)	
ダルナビル＋リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回	↑グレカプレビル	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)	ダルナビルとの併用投与は推奨されない。
	↔ピブレンタスビル	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)	
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塩（TDF） 600/200/300 mg1 日 1 回	↑テノホビル	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)	エファビレンツとの併用投与により，マヴィレットの治療効果が減弱する可能性があるため，併用投与は推奨されない。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩との臨床的に有意な相互作用は予測されない。
	本試験においてエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩が，グレカプレビル及びピブレンタスビルに及ぼす作用は本試験において直接的に定量化されていないが，グレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量は，ヒストリカルコントロールと				

	比較して，有意に少なかった。				
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 （コビシスタットによる P-gp, BCRP 及び OATP 抑制，エルビデグラビルによる OATP 抑制）	↔テノホビル	↔	↔	↔	用量調節は不要である。
	↑グレカプレビル	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)	
	↑ピブレンタスビル	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)	
ロピナビル／リトナビル 400/100 mg 1 日 1 回	↑グレカプレビル	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)	併用投与は推奨されない。
	↑ピブレンタスビル	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)	
ラクテグラビル 400 mg 1 日 2 回 （UGT1A1 の阻害）	↑ラクテグラビル	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)	用量調節は不要である。
HCV 抗ウイルス剤					
ソホスブビル 400 mg 単回投与 (P-gp/BCRP 抑制)	↑ソホスブビル	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--	用量調節は不要である。
	↑GS-331007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)	
	↔グレカプレビル	↔	↔	↔	
	↔ピブレンタスビル	↔	↔	↔	
HMG-COA 還元酵素阻害剤					
アトルバスタチン 10 mg 1 日 1 回 （OATP1B1/3，P-gp, BCRP, CYP3A 阻害）	↑アトルバスタチン	22.0 (16.4, 29.5)	8.28 (6.06, 11.3)	--	アトルバスタチン及びシンバスタチンとの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。
シンバスタチン 5 mg 1 日 1 回 （OATP1B1/3, P-gp, BCRP 抑制）	↑シンバスタチン	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--	
	↑シンバスタチン酸	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--	
ロスバスタチン 10 mg 1 日 1 回 （OATP1B1/3, P-gp, BCRP の阻害）	↑ロスバスタチン	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--	併用投与は推奨されない。投与する場合はロスバスタチンの用量は 20 mg/日を超えないようにする。また、患者の状態に注意を払うこと。
	ロバスタチン酸	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--	
プラバスタチン 10 mg 1 日 1 回 （OATP1B1/3 の阻害）	↑プラバスタチン	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--	注意喚起が推奨される。マヴィレットと併用投与する場合は，プラバス

ロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回 （OATP1B1/3, BCRP の阻害）	↑ロスバスタチン	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--	タチンの用量は 20 mg/日を超えないようにする。また。ロスバスタチンの容量は 1 日 5mg を超えないようにする。
フラバスタチン ピタバスタチン	試験は行われていない。 予測： ↑フラバスタチン ↑ピタバスタチン				フラバスタチン及びピタバスタチンとの相互作用はありえるため、併用投与の際は注意が必要である。 DAA 投与を開始する場合は、低用量のスタチン投与を推奨する。
免疫抑制剤					
シクロスポリン 100 mg 単回投与	↑グレカプレビル[c]	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)	100 mg/日を超える維持用量のシクロスポリン投与が必要な患者では，マヴィレットの投与は推奨されない。併用投与が避けられない場合には，患者の臨床症状に注意しながらベネフィットがリスクを上回る場合に限り投与を考慮することができる。
	↑ ピブレンタスビル	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)	
シクロスポリン 400 mg 単回投与	↑グレカプレビル	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--	
	↑ピブレンタスビル	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--	
タクロリムス 1 mg 単回投与 （CYP3A4 及び P-gp の抑制）	↑タクロリムス	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	-	マヴィレットとタクロルムスとの併用投与には注意すること。タクロリムスの曝露量が増加する恐れがある。モニタリングをしながら、適宜、タクロリムスの用量調節を行うことを推奨する。
	↔ グレカプレビル	↔	↔	↔	
	↔ ピブレンタスビル	↔	↔	↔	
プロトンポンプ阻害薬					
オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回 （胃液 pH 値上昇）	↓グレカプレビル	↔0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--	オメプラゾール 40 mg1 日 1 回とマヴィレットの併用投与は治療効果を減弱する恐れがあるため推奨されない。
	↔ ピブレンタスビル	↔	↔	--	

オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回（朝食 1 時間前）	↓グレカプレビル	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--	
	↔ ピブレンタスビル	↔	↔	--	
オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回	↓グレカプレビル	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	--	
	↔ ピブレンタスビル	↔	↔	--	
ビタミン K 拮抗薬					
ビタミン K 拮抗薬	試験は行われていない。				いずれかのビタミン K 拮抗薬を投与する場合は，INR の厳密なモニタリングを推奨する。これは，マヴィレットの投与中に肝機能が変化するためである。

DAA＝直接作用型抗ウイルス薬
a. リファンピシン最終投与の 24 時間後におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルに対する作用。
b. グレカプレビル及びピブレンタスビルの初回投与に対するアタザナビル及びリトナビルの作用が報告されている。
c. HCV 感染者で移植を受けた患者が 1 日 100 mg 以下のシクロスポリンの投与を受けた場合は、シクロスポリンを投与されていない場合と比較して、グレカプレビルの濃度が 4 倍高かった。

マヴィレットと以下の医薬品についてその他の薬物相互作用試験が行われたが、臨床的に有意な薬物相互作用は示唆されなかった。アバカビル，アムロジピン，ブプレノルフィン，カフェイン，デキストロメトルファン，ドルテグラビル，エムトリシタビン，フェロジピン，ラミブジン，ラモトリギン，メサドン，ミダゾラム，ナロキソン，ノルエチンドロン又はその他のプロゲスチン単独避妊薬，リルピビリン，テノホビルアラフェナミド及びトルブタミド。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳中の投与

妊娠

妊婦に対するグレカプレビル又はピブレンタスビルの投与から得られたデータ（妊娠のアウトカム：300未満）はないか限られている。

グレカプレビル又はピブレンタスビルを用いたラット／マウスの試験において，生殖毒性に関して直接的または間接的な有害作用は示されていない。グレカプレビルを投与したウサギでは胚胎児死亡に関連した母体に対する毒性が認められ，この動物種におけるグレカプレビルの臨床的曝露量における評価は行うことができなかった（5.3項参照）。予防的措置として，妊娠中のマヴィレットの使用は推奨されない。

授乳

グレカプレビル及びピブレンタスビルのヒト乳汁中への排泄は不明である。動物で得られた薬物動態データからは，乳汁中へのグレカプレビル及びピブレンタスビルの排泄が示されている（詳細は 5.3 項を参照）。授乳中の乳児に対するリスクは否定できない。小児に対する授乳の有益性と女性に対する治療の有益性を考慮して，授乳を中止するかマヴィレットの投与を中止する／控えるかを決定しなければならない。

受胎能

受胎能に対するグレカプレビル及び／又はピブレンタスビルの作用について，ヒトでのデータは得られていない。動物試験では，推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量を上回る曝露量でも，受胎能に対するグレカプレビル又はピブレンタスビルの有害な作用は示されていない（5.3項参照）。

4.7 運転及び機械操作の能力に対する影響

運転及び機械操作の能力に対するマヴィレットの影響は，全くない又は無視できる程度である。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

代償性肝疾患患者（肝硬変を有する又は有しない）に対するマヴィレットを 8 週間，12 週間又は 16 週間投与した安全性に関する評価データは，約 2300 例を評価した第 II 相及び第 III 相試験から得られたものである。
極めて高頻度で報告された副作用（発現率が 10%以上）は頭痛及び疲労であった。マヴィレットを投与した患者の 0.1%未満が重篤な副作用（一過性脳虚血発作）を発現した。副作用のため投与を完全に中止した患者の割合は，マヴィレットの投与患者全体の 0.1%であった。
全般的に、肝硬変を有する患者で発現した副作用の種類及び重症度は，肝硬変を有しない患者と類似していた。

副作用の概要表

マヴィレットを投与した患者で以下の副作用が認められた。発現した副作用を身体の器官分類及び頻度ごとに下記に示す。頻度は以下の通り定義した：極めて高頻度（10%以上）、高頻度（1%以上 10%未満），低頻度（0.1%以上 1%未満），まれ（0.01%以上 0.1%未満）、極めてまれ（0.01%未満）。

表 4: マヴィレットで認められた副作用

頻度	副作用
神経性障害	
極めて高頻度	頭痛
胃腸障害	
高頻度	下痢, 悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	
極めて高頻度	疲労
高頻度	無力症

主な副作用に関する記述

透析患者を含む重度の腎機能障害を有する患者に発現した副作用
慢性腎疾患（透析患者を含むステージ 4 又は 5 の患者）及び代償性肝疾患（肝硬変を有する又は有さない）を伴うジェノタイプ 1，2，3，4，5 又は 6 の慢性 HCV 感染患者 104 例を対象に，マヴィレットの安全性を評価した（EXPEDITION-4 試験）。重度の腎機能障害を有する患者に最も多く発現した副作用はそう痒症（17%）及び疲労（12%）であった。

血清ビリルビン上昇

総ビリルビン上昇（正常値上限（ULN）の2倍以上）はグレカプレビル介在性のビリルビントランスポーター及び新陳代謝の抑制があった患者の1.3%に認められた。ビリルビン上昇は無症候性及び一過性で、通常は治療の初期段階に発現する。ビリルビン上昇は主に間接的であり、ALT増加と関連性がない。高直接ビリルビン血症は患者の0.3%で報告された。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，当該医薬品のリスク・ベネフィットのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療専門家には，あらゆる副作用の疑いについて，付録Vに示した各国の報告システムにより報告することが求められている。

4.9　過量投与

健康被験者に投与されたことが確認されている最高用量は，グレカプレビルでは1,200 mgを1日1回7日間，ピブレンタスビルでは600 mgを1日1回10日間である。無症候性の血清ALT増加（>正常値上限の5倍）は、グレカプレビル（700 mgまたは800 mg）を1日1回7日以上反復投与した健康被験者70名のうち1名で認められた。過量投与があった場合は，毒性の徴候及び症状をモニタリングし（4.8項参照），適切な対症療法を直ちに開始すること。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。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：直接作用型抗ウイルス薬，ATCコード：未定

作用機序

マヴィレットは2種類の汎遺伝子型直接作用型抗ウイルス薬，すなわちグレカプレビル［NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤（PI）］及びピブレンタスビル（NS5A阻害剤）の固定用量による配合剤であり，HCVのウイルスライフサイクルにおける複数の段階を標的とする。

グレカプレビル
グレカプレビルは，HCVコード化ポリタンパク質のタンパク質切断（NS3，NS4A，NS4B，NS5A及びNS5Bの各タンパク質を成熟型に変換する）に必要であり，ウイルスの複製に不可欠なHCV NS3/4Aプロテアーゼに対する汎遺伝子型阻害剤である。

ピブレンタスビル
ピブレンタスビルは，ウイルスのRNA複製及びビリオン集合に不可欠なHCV NS5Aに対する汎遺伝子型阻害剤である。ピブレンタスビルの作用機序の特徴は，細胞培養試験での抗ウイルス活性及び薬剤耐性マッピング試験で明らかになっている。

抗ウイルス活性

実験室株からのNS3又はNS5Aをコード化する完全長レプリコン又はキメラレプリコンに対するグレカプレビル及びピブレンタスビルのEC_{50}を表5に示す。

表5：HCVジェノタイプ1～6レプリコン細胞株に対するグレカプレビル及びピブレンタスビルの活性

HCV サブタイプ	グレカプレビルの EC_{50} (nM)	ピブレンタスビルの EC_{50} (nM)
1a	0.85	0.0018
1b	0.94	0.0043
2a	2.2	0.0023
2b	4.6	0.0019
3a	1.9	0.0021
4a	2.8	0.0019
5a	NA	0.0014
6a	0.86	0.0028

NA＝入手できず

グレカプレビルの *in vitro* 活性をバイオケミカルアッセイで評価したところ、いずれのジェノタイプ間の IC_{50} の低値は同程度であった。

臨床分離株からの NS3 又は NS5A をコード化するキメラレプリコンに対するグレカプレビル及びピブレンタスビルの EC_{50} を表 6 に示す。

表 6：ジェノタイプ 1～6 の HCV 臨床分離株の NS3 又は NS5A を含有する一過性レプリコンに対するグレカプレビル及びピブレンタスビルの活性

HCV サブタイプ	グレカプレビル		ピブレンタスビル	
	臨床分離株数	EC_{50} 中央値（nM）（範囲）	臨床分離株数	EC_{50} 中央値（nM）（範囲）
1a	11	0.08 (0.05 – 0.12)	11	0.0009 (0.0006 – 0.0017)
1b	9	0.29 (0.20 – 0.68)	8	0.0027 (0.0014 – 0.0035)
2a	4	1.6 (0.66 – 1.9)	6	0.0009 (0.0005 – 0.0019)
2b	4	2.2 (1.4 – 3.2)	11	0.0013 (0.0011 – 0.0019)
3a	2	2.3 (0.71 – 3.8)	14	0.0007 (0.0005 – 0.0017)
4a	6	0.41 (0.31 – 0.55)	8	0.0005 (0.0003 – 0.0013)
4b	NA	NA	3	0.0012 (0.0005 – 0.0018)
4d	3	0.17 (0.13 – 0.25)	7	0.0014 (0.0010 – 0.0018)
5a	1	0.12	1	0.0011
6a	NA	NA	3	0.0007 (0.0006 – 0.0010)
6e	NA	NA	1	0.0008
6p	NA	NA	1	0.0005

NA＝入手できず

耐性

細胞培養

細胞培養で選択した又は当該阻害剤クラスに重要な NS3 又は NS5A におけるアミノ酸置換について，レプリコンで表現型の特徴を明らかにした。

当該 HCV PI クラスに重要な NS3 の 36 位，43 位，54 位，55 位，56 位，155 位，166 位又は 170 位における置換は，グレカプレビルの活性に影響を及ぼさなかった。NS3 の 168 位におけるアミノ酸置換はジェノタイプ 2 では影響を及ぼさなかったが，168 位における置換の一部により，グレカプレビルに対する感受性が最大 55 分の 1（ジェノタイプ 1，3，4）又は最

大 100 分の 1 未満（ジェノタイプ 6）にまで減弱した。156 位における置換の一部により，グレカプレビルに対する感受性が 100 分の 1 未満にまで減弱した（ジェノタイプ 1～4）。80 位におけるアミノ酸置換では，グレカプレビルに対する感受性は減弱しなかった。ただし，ジェノタイプ 3a における Q80R では，グレカプレビルに対する感受性は 21 分の 1 に減弱した。

当該 NS5A 阻害剤クラスに重要なジェノタイプ 1～6 の NS5A の 24 位，28 位，30 位，31 位，58 位，92 位又は 93 位における 1 塩基置換は，ピブレンタスビルの活性に影響を及ぼさなかった。特にジェノタイプ 3a では，A30K 及び Y93H はピブレンタスビルの活性に影響を及ぼさなかった。ジェノタイプ 1a 及び 3a における置換の組合せの一部（ジェノタイプ 3a の A30K＋Y93H など）により，ピブレンタスビルに対する感受性が減弱した。

臨床試験

未治療，並びにペグ化インターフェロン（pegIFN），リバビリン（RBV）及び／又はソホスブビルの投与歴のある肝硬変を有する又は有しない患者を対象とした試験
第II相試験及び第III試験でマヴィレットを8週間，12週間又は16週間投与した約2,300例のうち，22例でウイルス学的失敗が認められた（ジェノタイプ1感染が2例，ジェノタイプ2感染が2例，ジェノタイプ3感染が18例）。

ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 1 感染患者 2 例のうち，1 例では NS3 における A156V 置換及び NS5A における Q30R/L31M/H58D 置換，1 例では NS5A における Q30R/H58D 置換（ベースライン及び治療後に Y93N が認められた）が，いずれも治療下で認められた。

ジェノタイプ 2 感染患者 2 例では，NS3 及び NS5A において治療下での置換は認められなかった（両患者で，ベースライン及び治療後に NS5A における M31 多型が検出された）。

マヴィレットを 8 週間，12 週間又は 16 週間投与し，ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 3 の感染患者 18 例のうち，11 例で NS3 における置換 Y56H/N，Q80K/R，A156G 又は Q168L/R が治療下で認められた。ベースライン及び治療後に A166S 又は Q168R が 5 例で認められた。16 例で NS5A における置換 M28G，A30G/K，L31F，P58T 又は Y93H が治療下で，13 例で NS5A における置換 A30K（9 例）又は Y93H（5 例）がベースライン及び治療後に認められた。

NS3/4A PI 及び／又は NS5A 阻害剤の投与歴のある代償性肝硬変を有する又は有しない患者を対象とした試験
MAGELLAN-1 試験では，マヴィレットを 12 週間又は 16 週間投与した患者 113 例中 10 例で，ウイルス学的失敗が認められた。

ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 1 の感染患者 10 例のうち，7 例で NS3 における置換 V36A/M，R155K/T，A156G/T/V 又は D168A/T が治療下で認められた。10 例中 5 例の患者において，ベースライン及び治療後に NS3 における置換 V36M，Y56H，R155K/T 又は D168A/E の組合せが認められた。ウイルス学的失敗が認められたジェノタイプ 1 の感染患者のすべてで，ベースラインに 1 つ又は 2 つ以上の NS5A における置換 L/M28M/T/V，Q30E/G/H/K/L/R，L31M，P32 欠失，H58C/D 又は Y93H が認められ，さらに 7 例の患者ではウイルス学的失敗が認められた時点で，NS5A における置換 M28A/G，P29Q/R，Q30K，H58D 又は Y93H が治療下で認められた。

ベースラインのHCVアミノ酸多型が治療効果に及ぼす作用

第II相試験及び第III試験では，マヴィレットを投与した未治療患者，並びにペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの投与歴のある患者を対象にした併合解析を実施してベースラインの多型と治療転帰との関連を探索し，ウイルス学的失敗時に認められる置換を特定した。NS3の155位，156位及び168位，NS5Aの24位，28位，30位，31位，58位，92位及び93位アミノ酸における各ジェノタイプ基準配列に対するベースラインの多型について，検出限界15%の次世代シーケンシングにより評価した。ベースラインのNS3多型は，ジェノタイプ1，2，3，4，5及び6のHCV感染患者のそれぞれ1.1%（9/845例），0.8%（3/398例），1.6%（10/613例），1.2%（2/164例），41.9%（13/31例）及び2.9%（1/34例）で認められた。ベースラインのNS5A多型は，ジェノタイプ1，2，3，4，5及び6のHCV感染患者のそれぞれ26.8%（225/841例），79.8%（331/415例），22.1%（136/615例），49.7%（80/161例），12.9%（4/31例）及び54.1%（20/37例）で認められた。

*ジェノタイプ1，2，4，5及び6：*ジェノタイプ1，2，4，5及び6では，ベースラインの多型は治療転帰に影響を及ぼさなかった。

*ジェノタイプ3：*推奨レジメンを投与した患者（309例）において，ベースラインのNS5A（Y93Hを含む）又はNS3多型は治療転帰に関連がある影響を及ぼさなかった。ベースラインでY93Hが認められたすべての患者（15/15例）及びベースラインでNS5AのA30Kが認められた75%の患者（15/20例）が，SVR12を達成した。ベースラインのA30K及びY93Hの全体的な保有率はでそれぞれ6.5%及び4.9%であった。ベースラインのNS5A多型の治療転帰への影響の評価は治療歴のない肝硬変患者で限定的であった。また、治療歴がある患者においても保有率が少ないため[A30K（1.6%, 2/128例）、Y93H（3.9%, 5/128例）]限定的であった。推奨レジメンを投与した代償性肝硬変を有するベースラインでNS5Aの多型が認められたすべての患者（18/18例）が，SVR12を達成した。

交差耐性

*in vitro*データでは，NS5Aの24位，28位，30位，31位，58位，92位又は93位アミノ酸における耐性関連置換のうち，オムビタスビル，ダクラタスビル，レジパスビル，エルバスビル又はヴェルパタスビルに対する耐性を付与する置換の大半は，ピブレンタスビルに対しては依然として感受性があることが示されている。これらの位におけるNS5A置換の組合せの一部により，ピブレンタスビルに対する感受性が減弱した。グレカプレビルはNS5Aの耐性関連置換に対して完全な活性を示し，ピブレンタスビルはNS3の耐性関連置換に対して完全な活性を示す。グレカプレビル及びピブレンタスビルはいずれも，NS5Bヌクレオチド阻害剤及びNS5B非ヌクレオチド阻害剤への耐性関連置換に対して完全な活性を示す。

臨床的有効性及び安全性

ジェノタイプ1，2，3，4，5又は6のHCV感染患者にマヴィレットを投与した臨床試験の概要を表7に示す。

表 7：ジェノタイプ 1，2，3，4，5 又は 6 の HCV 感染患者にマヴィレットを投与した臨床試験

ジェノタイプ（GT）	臨床試験	試験デザインの概要
肝硬変を有しない TN 患者及び TE 患者		
GT1	ENDURANCE-1	マヴィレットを 8 週間（351 例）又は 12 週間（352 例）投与
	SURVEYOR-1	マヴィレットを 8 週間（34 例）投与
GT2	ENDURANCE-2	マヴィレット（202 例）又はプラセボ（100 例）を 12 週間投与
	SURVEYOR-2	マヴィレットを 8 週間（199 例）又は 12 週間（25 例）投与
GT3	ENDURANCE-3	マヴィレットを 8 週間（157 例）又は 12 週間（233 例）投与 ソホスブビル+ダクラタスビルを 12 週間（115 例）投与
	SURVEYOR-2	マヴィレットを 8 週間（TN のみ, 29 例），12 週間（76 例）又は 16 週間（TE のみ）（22 例）投与
GT4，5，6	ENDURANCE-4	マヴィレットを 12 週間（121 例）投与
	SURVEYOR-1	マヴィレットを 12 週間（32 例）投与
	SURVEYOR-2	マヴィレットを 8 週間（58 例）投与
肝硬変を有する TN 患者及び TE 患者		
GT1，2，4，5，6	EXPEDITION-1	マヴィレットを 12 週間（146 例）投与
GT3	SURVEYOR-2	マヴィレットを 12 週間（TN のみ，64 例）又は 16 週間（TE のみ）（51 例）投与
肝硬変を有する又は有しない CKD ステージ 4 及び 5 の患者		
GT1～6	EXPEDITION-4	マヴィレットを 12 週間（104 例）投与
肝硬変を有する又は有しない NS5A 阻害剤及び／又は PI の投与歴がある患者		
GT1，4	MAGELLAN-1	マヴィレットを 12 週間（66 例）又は 16 週間（47 例）投与

TN＝未投与，TE＝投与歴がある［ペグ化 IFN（又は IFN）及び／又はリバビリン及び／又はソホスブビルの投与歴など］，PI＝プロテアーゼ阻害剤，CKD＝慢性腎疾患
* HIV 重感染患者 33 例を含む

臨床試験では，定量下限（LLOQ）が 15 IU/mL の Roche 社製 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV（v2.0）を用いて血清中 HCV RNA 値を測定した［ただし，SURVEYOR-1 試験及び SURVEYOR-2 試験では，LLOQ が 25 IU/mL の Roche 社製 COBAS TaqMan リアルタイム逆転写 PCR（RT-PCR）法（v2.0）を用いた］。HCV 治癒率を評価した全試験の主要評価項目は，投与中止後 12 週目の HCV RNA が LLOQ 未満と定義した持続的ウイルス学的著効（SVR12）であった。

肝硬変を有する又は有しない未治療患者又は治療歴のある患者を対象とした臨床試験
代償性肝疾患を有する（肝硬変を有する又は有しない）未治療患者又はペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの併用投与歴がある患者 2256 例の年齢中央値は 54 歳（範囲：19～88 歳），未治療患者は 72.7%，ソホスブビル，リバビリン及び／又はペグ化インターフェロンの併用投与歴がある患者は 27.3%，HCV ジェノタイプ 1 は 38.9%，HCV ジェノタイプ 2 は 21.1%，HCV ジェノタイプ 3 は 28.5%，HCV ジェノタイプ 4 は 7.9%，HCV ジェノタイプ 5～6 は 3.5%，65 歳以上は 13.9%，男性は 54.8%，黒人は 5.5%，肝硬変を有する患者は 12.5%，重度の腎機能障害又は末期の腎疾患患者は 4.6%，BMI が 30 kg/m^2 以上の患者は 20.3%，ベースラインの HCV RNA 値の中央値は 6.2 log_{10} IU/mL であった。

表 8：未治療患者，並びにペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの治療歴がある[1]ジェノタイプ 1，2，4，5 又は 6 の感染患者における推奨期間投与後の SVR12　（ENDURANCE-1，-2，-4 試験，SURVEYOR-1，-2 試験，EXPEDITION-1，-4 試験の併合データ

	ジェノタイプ 1[2]	ジェノタイプ 2	ジェノタイプ 4	ジェノタイプ 5	ジェノタイプ 6
肝硬変を有しない患者における SVR12					
8 週間	99.0% (383/387)	98.0% (193/197)	93.5% (43/46)	100% (2/2)	90.0% (9/10)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰					
治療中の VF	0.3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
再燃[3]	0% (0/384)	1.0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
その他[4]	0.8% (3/387)	1.0% (2/197)	6.5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
肝硬変を有する患者における SVR12					
12 週間	97.0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰					
治療中の VF	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
再燃[3]	1.0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
その他[4]	2.0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

VF＝ウイルス学的失敗

1. PRS に対する治療歴の割合：ジェノタイプ 1（35%）、2（14%）、3（23%）4（0%）、6（18%）。ジェノタイプ 5 の患者は PRS の治療歴無し；ジェノタイプ 6 の 3 例が PRS 治療歴あり。
2. HIV-1 との重感染患者 15 例を含む（治療 8 週間）。
3. 再燃とは，治療を完了した患者のうち，治療終了時の著効後に LLOQ 以上の HCV RNA が認められることと定義する。
4. 有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。

EXPEDITION-4 試験に登録された末期の腎疾患を有するジェノタイプ 1，2，4，5 又は 6 の感染患者のうち，97.8%の患者（91/93 例）でウイルス学的失敗は認められず，SVR12 が達成された。

ジェノタイプ 3 の感染患者

ENDURANCE-3 試験（肝硬変を有しない未治療患者）及び SURVEYOR-2 試験（パート 3）（肝硬変を有する及び有しない及び／又は治療歴のある患者）では，未治療又はペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの併用投与歴があるジェノタイプ 3 の慢性 C 型肝炎患者に対するマヴィレットの有効性が示された。

ENDURANCE-3 試験は，未治療患者を対象とした一部無作為化非盲検実薬対照試験であった。マヴィレットを 12 週間投与する群とソホスブビル及びダクラタスビルを 12 週間併用投与する群に 2:1 で無作為化し，その後マヴィレットを 8 週間投与する 3 つ目の投与群（無作為化なし）を設けた。SURVEYOR-2 試験（パート 3）は，肝硬変を有しない治療歴のある患者を 12 週間又は 16 週間の投与に無作為化する非盲検試験であり，12 週間（未治療患者のみ）及び 16 週間（治療歴のある患者のみ）の投与を行う 2 種類の投与群を用いて，代償性肝硬変を有するジェノタイプ 3 の感染患者に対するマヴィレットの有効性を評価した。治療歴のある患者のうち，46%の患者（42/91 例）で過去に実施したソホスブビル含有レジメンが無効であった。

表 9：未治療の肝硬変を有しないジェノタイプ 3 の感染患者における SVR12（ENDURANCE-3 試験）

SVR	マヴィレットの 8 週間投与 N＝157	マヴィレットの 12 週間投与 N＝233	SOF＋DCV の 12 週間投与 N＝115
	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)	96.5% (111/115)
		投与群間の差：-1.2%, 95%信頼区間（-5.6%～3.1%）	
	投与群間の差：-0.4%, 97.5%信頼区間（-5.4%～4.6%）		
SVR12 を達成しなかった患者の転帰			
治療中の VF	0.6% (1/157)	0.4% (1/233)	0% (0/115)
再燃[1]	3.3% (5/150)	1.4% (3/222)	0.9% (1/114)
その他	1.3% (2/157)	3.0% (7/233)	2.6% (3/115)

[1]再燃とは，治療を完了した患者のうち，治療終了時の著効後に LLOQ 以上の HCV RNA が認められることと定義する。
[2]有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。

未治療の肝硬変を有しない患者の併合解析（第 II 相、III 相のデータを含む）によりベースラインで A30K を保有していた患者の SVR12 の達成率を評価した結果、A30K を 8 週間治療した患者は[78% （14/18 例）]は 12 週間治療した患者[93%（13/14 例）]と比較して SVR12 の達成率が低かった。

表 10：：肝硬変を有する又は有しないジェノタイプ 3 の感染患者における推奨期間の投与後の SVR12 （SURVEYOR-2 試験 パート 3）

	肝硬変を有する未治療患者	肝硬変を有する又は有しない治療歴のある患者
	マヴィレットの 12 週間投与 (N＝40)	マヴィレットの 16 週間投与 (N＝69)
SVR	97.5% (39/40)	95.7% (66/69)
SVR12 を達成しなかった患者の転帰		
治療中の VF	0% (0/40)	1.4% (1/69)
再燃[1]	0% (0/39)	2.9% (2/68)
その他[2]	2.5% (1/40)	0% (0/69)
肝硬変の有無別 SVR		
肝硬変なし	NA	95.5% (21/22)
肝硬変あり	97.5% (39/40)	95.7% (45/47)

[1]再燃とは，治療を完了した患者のうち，治療終了時の著効後に LLOQ 以上の HCV RNA が認められることと定義する。
[2] 有害事象のために投与を中止した患者，追跡不能の患者，患者の希望により投与を中止した患者を含む。

EXPEDITION-4 試験に登録された末期の腎疾患を有するジェノタイプ 3 の感染患者の全例（11/11 例）が，SVR12 を達成した。

推奨期間の投与を受けた未治療又はペグ化インターフェロン，リバビリン及び／又はソホスブビルの併用投与歴がある患者では，97.4%（1102/1131 例）が SVR12 を全般的に達成し［このうち 97.5%（274/281 例）の代償性肝硬変を有する患者が SVR を達成］，0.3%（3/1131 例）では治療中にウイルス学的失敗が，1.0%（11/1111 例）では治療後に再燃が認められた。

高齢患者
マヴィレットの臨床試験には65歳以上の患者が328例（全患者の13.8%）含まれていた。65歳以上の患者の著効率は，いずれの投与群においても，65歳未満の患者の著効率と同程度であった。

小児患者
慢性C型肝炎の治療を受けている3歳～18歳未満の小児の1つ以上の部分集団を対象にしたグレカプレビル/ピブレンタスビルの試験について，欧州医薬品庁は試験結果を提出する義務を保留している（小児での使用に関する情報は4.2項参照）。

5.2 薬物動態特性

マヴィレットの各成分の薬物動態特性を表11に示す。

表11：健康被験者におけるマヴィレットの各成分の薬物動態特性

	グレカプレビル	ピブレンタスビル
吸収		
T_{max}（時間）[a]	5.0	5.0
食事の影響（空腹時との比較）[b]	↑83-163%	↑40-53%
分布		
ヒト血漿蛋白結合率（%）	97.5	>99.9
血液／血漿中濃度比	0.57	0.62
生体内変換		
代謝の寄与	副次的消失経路	なし
排泄		
主な排泄経路	胆汁中排泄	胆汁中排泄
定常状態の$t_{1/2}$（時間）	6~9	23~29
尿中排泄率（%）[c]	0.7	0
糞中排泄率（%）[c]	92.1[d]	96.6
トランスポート		
トランスポーターの基質	P-gp, BCRP及びOATP1B1/3	P-gp, BCRPを除外しない

a. 健康被験者へのグレカプレビル及びピブレンタスビルの単回投与後のT_{max}中央値
b. 中程度～高脂肪食と同時に投与したときの平均全身曝露量
c. マスバランス試験における[^{14}C]グレカプレビル又は[^{14}C]ピブレンタスビルの単回投与
d. 酸化代謝物またはその副産物は投与した放射能の26%であった。血漿中にグレカプレビルの代謝産物は認められなかった。

肝硬変を有しないHCV感染患者にグレカプレビル300 mg/日（6例）またはピブレンタスビル120 mg/日（8例）を3日間単剤投与した結果、AUC_{24}の幾何平均はグレカプレビルで13600 ng·h/mL,ピブレンタスビルで459 ng·h/mLであった。母集団薬物動態モデルを使った薬物動態パラメータの推定は、投与量との非線形性及びグレカプレビルとピブレンタスビルの相互作用のため、本質的に不確かである。慢性C型肝炎患者におけるマヴィレットの母集団薬物動態モデルに基づくと、グレカプレビルとピブレンタスビルの投与患者の定常状態のAUC_{24}は、肝硬変を有しない患者（1804例）ではそれぞれ4800 ng·h/mL, 1430 ng·h/mL, 肝硬変を有する患者（280例）ではそれぞれ10500 ng·h/mL、1530 ng·h/mLであった。母集団$AUC_{24,ss}$の推定値を健康成人（230例）と比較したところ、肝硬変を有しないHCV感染患者においてグレカプレビルは同様であり（10%の差）ピブレンタスビルは34%低かった。

線形成/非線形性

グレカプレビルのAUCは用量比例以上に増加した（1200 mgの1日1回投与では200 mgの1日1回投与より60倍高い）が、おそらく薬物取り込み及び排出トランスポーターの飽和と関連があると思われる。

ピブレンタスビルのAUCは投与量120 mgまでは用量比例以上に増加した（120 mgの1日1回投与では30 mgの1日1回投与に比べて10倍高い）が、120 mg以上からは線形成の薬物動態を示した。120 mgまでの非線形性は排出トランスポーターの飽和と関連があると思われる。

グレカプレビルとの併用投与時のピブレンタスビルのバイオアベイラビリティーは、ピブレンタスビル単剤投与時の3倍である。ピブレンタスビルとの併用投与によるグレカプレビルへの影響の程度はより低かった。

特別な集団における薬物動態

人種／民族
人種又は民族に基づくマヴィレットの用量調節は不要である。

性別／体重
性別又は体重に基づくマヴィレットの用量調節は不要である。

高齢患者
高齢患者におけるマヴィレットの用量調節は不要である。HCV感染患者に関する母集団薬物動態解析において，解析対象とした年齢範囲（18～88歳）で，年齢はグレカプレビル及びピブレンタスビルの曝露量に対する共変量ではなかった。

腎機能障害患者
軽度，中等度，重度又は末期腎機能障害を有し，透析を行っていないHCV非感染患者におけるグレカプレビル及びピブレンタスビルのAUCは，腎機能が正常な患者と比較して増加し，増加幅は56%以下であった。HCV非感染の透析患者において，グレカプレビル及びピブレンタスビルのAUCは透析下及び非透析下で同程度であった（差は18%以下）。HCV感染患者に関する母集団薬物動態解析では，腎機能が正常な患者と比較して，透析下及び非透析下の末期の腎疾患患者におけるAUCは，グレカプレビルで86%，ピブレンタスビルで54%大きかった。

全体として，透析下又は非透析下の腎機能障害を有するHCV感染患者におけるマヴィレットの曝露量の変化は，臨床的に有意なものではなかった。非結合型濃度を考慮すると増加の程度はより大きいと予測される。

肝機能障害患者
臨床用量を投与したときのマヴィレットのAUCは，肝機能が正常なHCV非感染患者と比較して，Child-Pugh分類Aの患者で33%，Child-Pugh分類Bの患者で100%大きく，Child-Pugh分類Cの患者では11倍に増加した。ピブレンタスビルのAUCは，Child-Pugh分類Aの患者では同程度であり，Child-Pugh分類Bの患者で26%，Child-Pugh分類Cの患者で114%大きかった。非結合型濃度を考慮すると増加の程度はより大きいと予測される。

母集団薬物動態解析において，HCV感染患者に対するマヴィレット投与後のグレカプレビルの曝露量は，肝硬変を有しないHCV感染患者と比較して約2倍になり，ピブレンタスビルの曝露量は同程度であった。慢性C型肝炎患者の肝硬変を有する患者と有しない患者間でグレカプレビルの曝露量が異なるメカニズムは不明である。

5.3　前臨床安全性データ

細菌変異原性試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，げっ歯類での *in vivo* 小核試験などの一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において，グレカプレビル及びピブレンタスビルの遺伝毒性は認められなかった。グレカプレビル及びピブレンタスビルのがん原性試験は実施していない。

げっ歯類を対象に検討した最高用量まで，交尾，雌及び雄の受胎能，並びに初期の胚発生に対する影響は認められなかった。全身曝露量（AUC）は，推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量と比較して，グレカプレビルで約 63 倍，ピブレンタスビルで約 102 倍であった。

動物を対象にした生殖試験においてマヴィレットの各成分を器官形成期に個別に投与したところ，マヴィレットを推奨用量で投与した場合のヒトでの曝露量に対してグレカプレビルが 53 倍（ラット），並びにピブレンタスビルが 51 倍及び 1.5 倍（それぞれマウス及びウサギ）までの曝露量において，発達に対する有害な作用は認められなかった。ウサギでは胚発生毒性（着床後胚損失の増加、胚吸収の数、胎児の平均体重の減少）を伴う母体への毒性（食欲不振，体重減少，体重増加の減少）が認められたため，グレカプレビルの臨床的曝露量における評価はできなかった。げっ歯類での周産期／出生後の発達試験における母体のグレカプレビル及びピブレンタスビルに対する全身曝露量（AUC）は，推奨用量を投与したときのヒトでの曝露量のそれぞれ約 47 倍及び 74 倍であったが，いずれの成分による発達への影響も認められなかった。授乳中の母ラットの母乳の主な構成要素はグレカプレビルの未変化体であり、乳仔ラットに影響はなかった。ピブレンタスルのみが授乳中の母ラットの乳汁の構成要素であったが、乳仔ラットに影響はなかった。

6. 薬剤学的特徴

6.1 添加物一覧

<u>素錠部：</u>

コポビドン（K 28 型）
ビタミン E（トコフェロール）ポリエチレングリコールコハク酸
シリカ，無水コロイド
モノカプリル酸プロピレングリコール（Type II）
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

<u>フィルムコーティング層：</u>

ヒプロメロース 2910（E464）
ラクトース一水和物
二酸化チタン
マクロゴール 3350
赤色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

非該当。

6.3 有効期間

30 ヶ月

6.4　保管上の注意

本製品では特別な保管条件は必要とされない。

6.5　包装の特徴及び包装単位

ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリエチレン（PE）／ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）のアルミ箔ブリスターパック
フィルムコーティング錠84錠（21錠×4パック）入りのパック

6.6　廃棄時の注意

未使用の製品又は廃棄物は，現地の規制に基づいて廃棄すること。

7.　医薬品製造販売承認取得者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8.　製造販売承認番号

EU/1/17/1213/001

9.　初回承認日／承認更新日

10.　本文改訂日

本製品に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁のホームページから入手可能である。
http://www.ema.europa.eu

補遺 II

A. ロット出荷の責任製造業者

B. 供給及び使用に関する条件または制約

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 製剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷の責任製造業者

バッチ出荷の責任製造業者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANY

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NETHERLANDS

B. 供給及び使用に関する条件または制限

処方箋医薬品（添付資料 I 4.2 項 製品特性を参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告**

本医薬品に関する定期的安全性最新報告の提出に関する要件は、指令 2001/83/EC の 107c（7）条の欧州参照日リスト（EURD リスト）及びその後に公表された欧州医薬品ウエブポータルのすべてのアップデート版に定められている。

製造販売承認取得者は、承認取得後 6 ヶ月以内に本医薬品の定期的安全性最新報告を提出しなければならない。

D. 製剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は要件

- **リスク管理計画（RMP）**

製造販売承認取得者（MAH）は製造販売承認申請書類のモジュール 1.8.2 の承認済みリスク管理計画（RMP）及びその後に改訂された承認済み RMP に詳述されている要求さた医薬品安全性監視活動及び介入を行わなければならない。

RMP は以下の場合に改訂して提出しなければならない：

- 欧州医薬品庁の要求があった場合
- リスク管理計画を修正するすべての場合[特に医薬品のリスクとベネフィットのプロファイルに重大な変化をもたらす可能性がある新たな情報を得ようとする、または結果として重要な（医薬品安全性監視活動またはリスク最小化計画）マイルストーンを達成する場合]

- **販売承認取得後の対策の義務**

製造販売承認取得者（MAH）は指定されたタイムラインの中で以下の対策を取らなければならない。

内容	期限
非介入の市販後安全性試験（PASS）： マヴィレットの投与による肝細胞癌の再発を評価するため、製造販売承認取得者は適切に定義した患者コホートから得たデータを用いて合意を得たプロトコールに基いた前向き安全性試験を行い、その結果を提出しなければならない。 試験の最終報告は右欄に定められた期限までに提出すること：	2021年第2四半期

補遺 III

ラベル表示及び患者向け添付文書

A. ラベル表示

外包装に表示する事項

外箱

1. 医薬品名

マヴィレット 100 mg/40 mg フィルムコーティング錠
グレカプレビル/ピブレンタスビル

2. 有効成分

各フィルムコーティング錠はグレカプレビル 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する。

3. 添加物の一覧

ラクトース一水和物を含有する。詳細情報は添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び含量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 84 錠（21 錠×4 パック）

5. 用法・用量

使用前に添付文書を参照すること。

経口投与

6. 小児から見えない所及び手の届かない所での医薬品の保管に関する警告

小児から見えない所及び手の届かない所に保管すること。

7. 他の特別な警告（該当する場合）

8. 有効期間

EXP

9. 特別な保管条件

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する注意（該当する場合）

11. 医薬品製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

12. 製造販売承認番号

EU/1/17/1213/001

13. ロット番号

ロット

14. 一般的な供給分類

15. 使用上の注意

16. 点字による情報

マヴィレット

17. 固有の識別子－2D のバーコード

固有の識別子情報を含む 2D のバーコード

18. 固有の識別子－ヒューマンリーダブルデータ

PC
SN
NN

外包装に表示する事項

内箱－

1. 医薬品名

マヴィレット 100 mg/40 mg フィルムコーティング錠
グレカプレビル/ピブレンタスビル

2. 有効成分

各フィルムコーティング錠はグレカプレビル 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有する。

3. 添加物の一覧

ラクトース一水和物を含有する。詳細情報は添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び含量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 21 錠

5. 用法・用量

使用前に添付文書を参照すること。

経口投与

3 錠すべてを 1 日 1 回食事後に服用する。

6. 小児から見えない所及び手の届かない所での医薬品の保管に関する警告

小児から見えない所及び手の届かない所に保管すること。

7. 他の特別な警告（該当する場合）

8. 有効期間

EXP

9. 特別な保管条件

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する注意（該当する場合）

11. 医薬品製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

12. 製造販売承認番号

EU/1/17/1213/001

13. ロット番号

ロット

14. 一般的な供給分類

15. 使用上の注意

16. 点字による情報

マヴィレット

17. 固有の識別子－2D のバーコード

18. 固有の識別子－ヒューマンリーダブルデータ

ブリスターパック又はストリップ包装に表示する最低限の項目

ブリスターパック

1. 医薬品名

マヴィレット 100 mg/40 mg
錠剤
グレカプレビル/ピブレンタスビル

2. 医薬品製造販売承認取得者の名称

AbbVie Ltd

3. 有効期間

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

B. 患者向け添付文書

患者向け添付文書：使用者向け情報

マヴィレット 100 mg/40 mg フィルムコーティング錠
グレカプレビル/ピブレンタスビル

▼この医薬品は追加モニタリングの対象とされています。この添付文書は，安全性に関する新たな情報を迅速に確認するためのものです。何らかの副作用が発生した場合は，報告してください。副作用の報告方法については，4 項の最後を参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので，医薬品の使用を開始する前に最後まで熟読してください。
- この添付文書は後で読み返すことができるよう，保管しておいてください。
- ご不明な点がありましたら，医師又は薬剤師にお問い合わせください。
- この医薬品はあなたに処方されたものですので，他の人に渡したりしないでください。病気の症状があなたの症状と同じ場合でも，その人にとって有害になることがあります。
- 副作用が生じたら，医師又は薬剤師に連絡してください。報告の対象は，この添付文書には記載されていない起こる可能性がある副作用も含みます。4 項を参照してください。

この添付文書の内容
1. マヴィレットの説明と効能
2. マヴィレットを服用する前に知っておくべきこと
3. マヴィレットの服用方法
4. 起こる可能性のある副作用
5. マヴィレットの保管方法
6. 内容量とその他の情報

1. マヴィレットの説明と効能

マヴィレットは長期間持続している（「慢性」）C 型肝炎（C 型肝炎ウイルスが原因で肝臓に影響を及ぼす感染性疾患）を治療する成人向けの抗ウイルス薬です。有効成分のグレカプレビル及びピブレンタスビルを含んでいます。

マヴィレットは，C 型肝炎ウイルスが増殖して，新たな細胞に感染するのを阻止することで効果を発揮します。マヴィレットを服用することで，身体から感染を完全に除去します。

2. マヴィレットを服用する前に知っておくべきこと

以下の場合はマヴィレットを使用しないでください。
- グレカプレビル，ピブレンタスビル又はこの医薬品の他の成分（この添付文書の 6 項に一覧を掲載）に対するアレルギーがある場合
- C 型肝炎のほかに肝臓に重度の問題がある場合
- 以下の医薬品をを使用している場合
    - アタザナビル（HIV 感染のため）
    - アトルバスタチン又はシンバスタチン（血中コレステロールを下げるため）
    - カルバマゼピン, フェノバルビタール,フェニトイン, プリミドン（通常てんかんに使用）
    - ダビガトランエテキシラー（血塊を予防するため）
    - エチニルエストラジオール含有医薬品（避妊薬、膣リング及び経口用製剤を含む）
    - リファンピシン（感染用）

- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）（軽度のうつ病に用いる生薬）

上記のいずれかに該当する場合は，マヴィレットを使用しないでください。自信がない場合は，マヴィレットを服用する前に医師又は薬剤師に相談してください。

警告と使用上の注意
以下に該当する場合は，より詳しい診察が必要になることがありますので，医師に伝えてください。
- C型肝炎のほかに肝臓に問題がある場合
    - B型肝炎ウイルスに罹患している、または過去に罹患していた
- 肝臓移植を受けたことがある

血液検査
マヴィレットによる治療の前，治療中及び治療後に，医師が血液検査を実施します。これは以下について判断するためです。
- マヴィレットの使用の必要性とその期間
- 治療効果とC型肝炎ウイルス除去の成否

小児と青年
この医薬品は，18歳未満の小児や青年にはあげたりしないでください。小児や青年でのマヴィレットの使用については，試験は行われていません。

他の薬剤とマヴィレット
他の薬剤を使用している，最近使用した，使用する予定がある場合は，医師又は薬剤師に伝えてください。

以下の表に記載した薬剤のいずれかを使用している場合は，マヴィレットを服用する前に**医師又は薬剤師に伝えてください。**薬剤の量を変更する必要があると判断する可能性があります。

マヴィレットを服用する前に医師に伝える必要がある薬剤	
薬剤	**薬剤の使用目的**
シクロスポリン，タクロリムス	免疫系を抑制する
ダルナビル，エファビレンツ，ロピナビル，リトナビル	HIV感染のため
ジゴキシン	心臓の病気
フルバスタチン，ロバスタチン，ピタバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチン	血中コレステロールを下げるため
オメプラゾール	胃潰瘍その他の胃の疾患のため
ワルファリンなどのビタミンK拮抗薬及びその他同様の薬剤*	血塊を防ぐ

*血液凝固の状態を確認するため，血液検査をより頻繁に実施する必要があると判断される可能性があります。

上記のいずれかに該当する場合（又は自信がない場合），マヴィレットを服用する前に医師又は薬剤師に伝えてください。

妊娠と避妊
妊婦の方に対するマヴィレットの影響は分かっていません。妊娠中のマヴィレットの服用は推奨されておりませんので、妊娠中の方，妊娠している可能性がある方，妊娠を計画している方は，マヴィレットを服用する前に医師に相談してください。エチニルエストラジオール含有の避妊薬はマヴィレットと併用して服用してはいけません。

授乳
授乳中の方は，マヴィレットを服用する前に医師に伝えてください。マヴィレットに含まれている２つの成分が，母乳の中に移行するかどうかは分かっていません。

運転及び機械の操作
マヴィレットは，運転能力又は道具や機械を使用する能力には影響を及ぼしません。

マヴィレットにはラクトースが含まれています
糖に不耐性であると医師から言われたことのある方は，マヴィレットを服用する前に医師に相談してください。

3. マヴィレットの服用方法

マヴィレットは，必ず医師又は薬剤師の指示通りに服用してください。自信がない場合は，医師又は薬剤師に確認してください。あなたの主治医からあなたがどのくらいの期間マヴィレットを服用する必要があるか説明します。

用量
推奨される用量はマヴィレット 100 mg/40 mg 1 日 1 回 3 錠です。
１つの PTP 包装（３錠）１つが１日分の用量です。

服用方法
- 錠剤は食事後に服用してください。
- そのまま飲み込んでください。
- 血中のマヴィレットの血中量が増加する可能性があるので錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないでください。

マヴィレットの服用後に気分が悪い（嘔吐など）場合は、あなたの血中のマヴィレット量に影響があるかもしれません。そして、この場合はマヴィレットの効果がうまく現れません。
.
- マヴィレットの服用後**3時間以内に嘔吐した場合**、追加で服用してください。.
- マヴィレットの**3時間以上経過後**に嘔吐した場合、次の服用予定時間まで追加で服用する必要はありません。

マヴィレットを決められた用量を超えて服用してしまった場合
誤って推奨された用量を超えて服用してしまった場合，直ちに医師に連絡するか，近くの病院に行ってください。服用した薬剤をすぐに医師に見せられるように，薬剤の包みをお持ちください。

マヴィレットを服用し忘れた場合
この医薬品は，飲み忘れをしないことが重要です。

飲み忘れた場合，マヴィレットを最後に服用するはずだった時刻からどのくらい経過しているかを計算してください。
- 通常のマヴィレットの服用時刻から**18時間後まで**に気が付いた場合は，できるだけ早くマヴィレットを服用してください。次の服用時刻には通常通りに服用してください。
- 通常のマヴィレットの服用時刻から**18時間以上が経過している**場合は，その分は服用せず，次の服用時刻に通常通りに服用してください。1度に2回分を服用しないでください（あまりに短い間隔で2回服用しないでください）。

この医薬品の使用方法についての不明点があれば，医師又は薬剤師にお尋ねください。

4. 起こる可能性のある副作用

他のすべての医薬品と同様に，この医薬品でも副作用が生じる可能性があります。ただし，すべての人で副作用が起こる訳ではありません。

以下のような副作用に気が付いたら，医師又は薬剤師に伝えてください。

極めて高頻度：10人中1人以上に起こる可能性があります。
- 疲労感（疲労）
- 頭痛

高頻度：最大で10人中1人に起こる可能性があります。
- 気持ちが悪い（悪心）
- 下痢
- 脱力感又は体力がない（無力症）
-

副作用の報告
副作用が生じたら，医師又は薬剤師に伝えてください。報告の対象は，この添付文書には記載されていない，起こる可能性のある副作用も含みます。また，付録Vに記載されている国の報告システムを通して，副作用を直接報告することもできます。副作用を報告していただくと，この医薬品の安全性に関する情報の蓄積に役立ちます。

5. マヴィレットの保管方法

この薬剤は子供から見えない所及び手の届かない所に保管してください。

外箱やプラスチック包装の「EXP」の後に記載されている有効期限を過ぎたら，この医薬品を服用しないでください。

この医薬品の保管に特別な条件はありません。

この医薬品は下水に流したり，家庭ごみとして出したりしないでください。使用しない医薬品がある場合は，薬剤師に処分の方法をお尋ねください。これらの方法を実施することで，環境を保護することができます。

6. 内容量とその他の情報

マヴィレットの内容

- 有効成分はグレカプレビル及びピブレンタスビルです。各錠剤にグレカプレビルが100 mg，ピブレンタスビルが40 mg入っています。
- その他の成分として以下が含有されています。
  - 素錠部：コポビドン（K28型），ビタミンEポリエチレングリコールコハク酸，シリカ，無水コロイド，モノカプリル酸プロピレングリコール（type II），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
  - フィルムコーティング層：ヒプロメロース（E464），ラクトース一水和物，二酸化チタン，マクロゴール3350，赤色酸化鉄（E172）

マヴィレットの外観と内容量
マヴィレット錠はピンク色，楕円形，両面とも凸型で，フィルムコーティングされています。大きさは18.8 mm×10.0 mmで，片面に「NXT」と刻字されています。

マヴィレット錠はアルミ箔の包みに3錠ずつ入っています。21錠入り箱が4箱，計84錠が入っているマルチパックです。

医薬品製造販売承認取得者
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

製造者
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

この医薬品の詳細な情報については，医薬品製造販売承認取得者の現地担当者までお問い合わせください。

ベルギー
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
ブルガリア
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

チェコ共和国
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
デンマーク
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
ドイツ
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
エストニア
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
ギリシャ
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

リトアニア
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
ルクセンブルク
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
ハンガリー
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600
マルタ
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
オランダ
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

ノルウェー
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
オーストリア
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

スペイン
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
フランス
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00
クロアチア
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501
アイルランド
AbbVie Limited
Simi: +353 (0)1 4287900

アイスランド
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
イタリア
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
キプロス
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40
ラトビア
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

ポーランド
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
ポルトガル
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
ルーマニア
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
スロベニア
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

スロバキア共和国
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
フィンランド
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
スウェーデン
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
英国
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

この添付文書の最終改訂日：

その他の情報源：

この医薬品の詳細な情報は，欧州医薬品庁のホームページでご覧いただけます。
http://www.ema.europa.eu.

この添付文書を<点字>，<大型活字>，<音声>でご利用になりたい方は，医薬品製造販売承認取得者の現地担当者までご連絡ください。

1.6.3 企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET

PRODUCT NAME (generic name)

Glecaprevir/Pibrentasvir

Trade Names

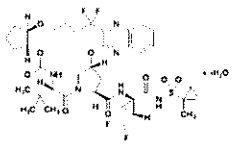
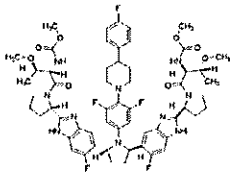
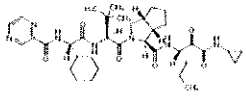
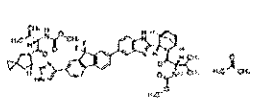
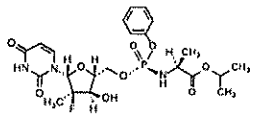
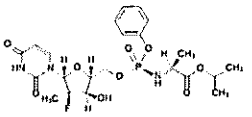
Pending

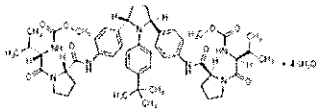
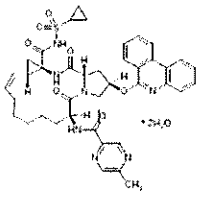
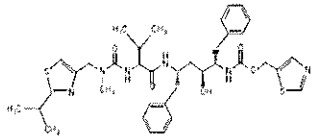
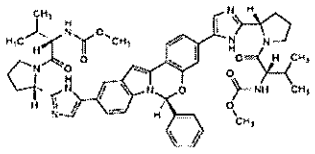
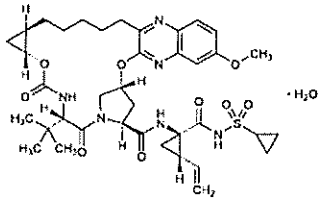


147～176頁削除

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂第（15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
一般的名称	グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	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
会社名	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社	ギリアド·サイエンシズ株式会社	ギリアド·サイエンシズ株式会社
承認年月日	2017 年 x 月 xx 日	2011 年 9 月 26 日	2015 年 7 月 3 日	2015 年 03 月 26 日
規制区分	処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	グレカプレビル水和物  ピブレンタスビル 		レジパスビル　アセトン付加物  ソホスブビル 	
剤型・含量	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色・素錠 （1 錠中）テラプレビル 250 mg	だいだい色のひし形のフィルムコーティング錠 （1 錠中）レジパスビル 90 mg，ソホスブビル 400 mg	黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠 （1 錠中）ソホスブビル 400 mg

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
一般的名称	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
会社名	アッヴィ合同会社	MSD株式会社	MSD株式会社
承認年月日	2015年9月28日	2016年9月28日	2016年9月28日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	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 		
剤型・含量	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠 （1錠中）オムビタスビル水和物13.6 mg（オムビタスビルとして12.5 mg），パリタプレビル水和物78.5 mg（パリタプレビルとして75 mg），リトナビル50 mg	フィルムコーティング錠 （1錠中）エルバスビル50 mg	素錠 灰色の斑点を有する白色，長円形 1錠中に50 mg（グラゾプレビルとして）

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
効能・効果	効能・効果	効能・効果	効能・効果	効能・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	1. セログループ 1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1)血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2)インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者 2. セログループ 2（ジェノタイプⅢ（2a）又はⅣ（2b））の C 型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法，又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善	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	次のいずれかの C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1. セログループ 2（ジェノタイプ 2）の患者 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）のいずれにも該当しない患者
	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	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．	(1)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． (2)血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は，血中 HCV RNA 量が RT–PCR 法で 5.0 LogIU/mL 以上に相当することを確認すること．	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．	1. 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． 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）のいずれにも該当しない患者の場合，【臨床成績】及び【薬効薬理】の項の内容を理解した上で，投与すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
効能・効果	効能・効果	効能・効果	効能・効果
	1．セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 2．セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	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	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	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意
	(1)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． (2)セログループ1（ジェノタイプ1）においては，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．また，セログループ2（ジェノタイプ2）においては，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること． (3)セログループ2（ジェノタイプ2）においては，IFN製剤による治療経験の有無等により，有効性が異なるため，本剤によるベネフィット・リスクを考慮したうえで，投与の可否を判断すること．（「臨床成績」の項参照） (4)本剤をHIV/HCV重複感染患者に使用する場合，抗HIV療法によってHIVのウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．）	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．	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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意
		(3)C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては，自己免疫性肝炎，アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと，肝不全を伴わないことを確認する．また，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること． (4)インターフェロンを含む治療法のうち，他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない．これらの患者に対しては，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類，前治療に対する反応性，耐性変異の有無，患者の忍容性等を考慮した上で，本剤投与の可否を判断すること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量	用法・用量	用法・用量	用法・用量
	・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．	通常，成人には，テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し，投与期間は 12 週間とする．本剤は，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること．	通常，成人には 1 日 1 回 1 錠（レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg）を 12 週間経口投与する．	1. セログループ 2（ジェノタイプ 2）の場合：リバビリンとの併用において，通常，成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回，12 週間経口投与する． 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）のいずれにも該当しない場合：リバビリンとの併用において，通常，成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回，24 週間経口投与する．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量	用法・用量	用法・用量
	1. 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の場合 通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25 mg，パリタプレビルとして150 mg及びリトナビルとして100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は12週間とする． 2. セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンとの併用において，通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25 mg，パリタプレビルとして150 mg及びリトナビルとして100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は16週間とする．	通常，成人にはエルバスビルとして50 mg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．	通常，成人にはグラゾプレビルとして100 mg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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
	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．（「臨床成績」の項参照）	(1)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．） (2)本剤は 12 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない．（「臨床成績」の項参照） (3)本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合には，3 剤併用投与で治療を開始し，本剤投与終了後，引き続きペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる 2 剤併用を実施する．なお，本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは 24 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない．（「臨床成績」の項参照） (4)本剤を空腹時に服用した場合は，十分な血中濃度が得られないため，必ず食後に服用するように患者に指導すること．また，投与間	本剤は，有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である．本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと．	本剤と併用するリバビリンの投与量は，リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと．併用にあたっては，投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること．また，投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には，リバビリンの添付文書を参照すること．なお，リバビリンの投与を中止する場合は，本剤の投与も中止すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
	セログループ2（ジェノタイプ2）において，本剤と併用するリバビリンの投与量は，リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと．併用にあたっては，投与開始前にヘモグロビン量が12 g/dL以上であることを確認すること．また，投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には，リバビリンの添付文書を参照すること．	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．）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．	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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
		隔等を調節するよう，以下の内容も踏まえて患者に指導すること．（「薬物動態」の項参照） 1）低脂肪食の食後に本剤を投与した場合，高脂肪食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度が低下するとの報告がある． 2）臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後にて 8 時間間隔投与で検討されている． (5)高齢者，腎機能障害，高血圧，糖尿病の患者では，重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあるため，本剤の開始用量の減量を考慮すること（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）なお，減量により HCV RNA 陰性化率が低くなる可能性があることから，リスクとベネフィットを十分に勘案すること． (6)ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は，通常，成人には，1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td></tr>
<tr><td></td><td>(7)リバビリンは，通常，成人には，下記の用法・用量で経口投与する.
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1 日投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>80 kg を超える</td><td>1000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr>
</table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td></tr>
<tr><td></td><td>リバビリンの投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと．特に，投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者には，リバビリンの投与量を 200 mg 減量し，下記の用法・用量で経口投与する．
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1 日投与量</td><td>朝 食後</td><td>夕 食後</td></tr>
<tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr>
</table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
		(8)本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては，ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい．また，投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には，下記を参考にリバビリンの用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること．なお，リバビリンの最低用量は 200 mg/日までとする．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロンアルファ−2b(遺伝子組換え)</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>12 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量：1000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量</td><td colspan="2" rowspan="2">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>10 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量</td></tr>
<tr><td>8.5 g/dL 未満に減少</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
上記の基準に加えて，ヘモグロビン濃度が 1 週間以内に 1 g/dL 以上減少し，その値が 13 g/dL 未満の場合は，リバビリンを更に 200 mg 減量する．</td><td></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
		(9)本剤とペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては，白血球数が 4000/mm^3 以上又は好中球数が 1500/mm^3 以上，血小板数が 100000/mm^3 以上であることが望ましい．また，投与中に白血球数，好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には，下記を参考にペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）の用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換）</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1500/mm^{3}未満に減少</td><td rowspan="3">用量変更なし</td><td rowspan="3">半量に減量</td><td rowspan="3">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>750/mm^{3}未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>80000/mm^{3}未満に減少</td></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1000/mm^{3}未満に減少</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/mm^{3}未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>50000/mm^{3}未満に減少</td></tr>
</table></td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
		(10)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満，好中球数が 2000/mm^{3}未満あるいは血小板数が 120000/mm^{3}未満の患者，高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ−2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので，投与開始から 2 週間は原則入院させること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
警告	警告	警告	警告	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．	(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． (2)本剤は，ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により，中毒性表皮壊死融解症（ToxicEpidermalNecrolysis:TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug-inducedhypersensitivity syndrome:DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること．なお，本剤は皮膚科医と連携して使用すること．（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 1）重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する場合が多いので，当該期間中は特に観察を十分に行うこと．	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．	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．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
警告	警告	警告	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．	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．	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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
警告	警告	警告	警告	警告
		2）重篤な皮膚障害，又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 発熱，水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，結膜炎等の眼病変，顔面や四肢等の腫脹，リンパ節腫脹，又は全身倦怠感 3）投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
警告	警告	警告	警告

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）
	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者 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（「相互作用」の項参照）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことのある患者 (3)コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞，心不全，不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある．〕 (4)異常ヘモグロビン症（サラセミア，鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある．〕 (5)下記の薬剤を使用中の患者（「相互作用」の項参照） 1）抗不整脈薬のうち次の薬剤 キニジン硫酸塩水和物，ベプリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩	1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2)重度の腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） 3)次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン，フェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重度の腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3)次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン，フェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）
	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 中等度以上（Child-Pugh分類B又はC）の肝機能障害のある患者 3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，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，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照） 4. 腎機能又は肝機能障害のある患者でコルヒチンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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，エファビレンツ（「相互作用」の項参照）	(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，リファンピシン（「相互作用」の項参照）

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）
		2）麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 3）HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤 ロバスタチン（国内未承認），シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物 4）PDE5 阻害剤のうち次の薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合），タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） 5）その他 ピモジド，トリアゾラム，アルフゾシン（国内未承認），ブロナンセリン，コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合），リファンピシン		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
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）	1.慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1)本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者 (2)インターフェロン製剤やリバビリンの使用により，高度の副作用（発疹等）が発現したことのある患者〔本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある．〕 (3)腎機能障害のある患者〔腎機能障害の悪化を来すことがある．〕 (4)高血圧のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある．〕 (5)糖尿病のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある．〕 (6)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2000/mm3 未満あるいは血小板数が 120000/mm3 未満の患者及び女性〔投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている．〕	1.慎重投与 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）	1.慎重投与 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）

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	1.慎重投与	1.慎重投与	1.慎重投与
	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）	（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）	（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）

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
使用上の注意	1.慎重投与	1.慎重投与 (7)中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある．〕 (8)心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常，冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある．過量投与により QT 延長が報告されている．（「過量投与」の項参照）〕 (9)痛風又はその既往歴のある患者〔血中尿酸値の上昇が報告されている．〕 (10)アレルギー素因のある患者	1.慎重投与	1.慎重投与

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	1.慎重投与	1.慎重投与	1.慎重投与

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
使用上の注意	1.慎重投与	1.慎重投与 (11)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (12)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） (13)中等度以上の肝機能障害患者〔中等度及び重度の肝機能障害患者において Cmax 及び AUC が低下することが報告されている．（「薬物動態」の項参照）〕 (14)ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者	1.慎重投与	1.慎重投与

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	1.慎重投与	1.慎重投与	1.慎重投与

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
	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．	(1)本剤は，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，併用禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること． (2)本剤の使用にあたっては，患者に本剤の有効性及び危険性（本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用，その他の副作用の発現頻度等）を十分説明し，特にペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し，ときに重篤な皮膚障害が発現するため，皮膚や粘膜の症状（水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変，発疹に関連した著明な全身症状等）に注意し，そのような症状があらわれた場合には，直ちに医師の診察を受けるよう指導すること．	(1)本剤とアミオダロンの併用投与により，徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり，海外の市販後において死亡例も報告されていることから，本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること．ただし，やむを得ず併用する場合には，患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに，不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神，浮動性めまい，ふらつき，倦怠感，脱力，極度の疲労感，息切れ，胸痛，錯乱，記憶障害等）が認められた場合には，速やかに担当医師に連絡するよう指導すること．また、併用投与開始から少なくとも 3 日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し，退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し，不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し，異常が認められた場合には適切な対応を行うこと．	(1)本剤はリバビリンと併用投与するため，リバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること． (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．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．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠 50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠 50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
	(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．肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察すること．肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「副作用」の項参照） (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．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．	(1)本剤は，グラゾプレビルと併用するため，グラゾプレ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．	(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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
		(3)本剤は，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug-inducedhypersensitivity syndrome:DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること．重篤な皮膚障害が認められた場合，又はこれらの症状が疑われた場合（水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変，発疹に関連した著明な全身症状の発現等）は，本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し，皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと．	なお，アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53 日と極めて長いため，本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても，上記の対応を実施すること． 注：β 遮断剤を投与中の患者，又は心疾患，重度の肝疾患を有する患者では，アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある． (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．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．	

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
	(3)本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン，BUN等）を行うこと．特に，腎機能が低下している患者，Ca拮抗剤を併用している患者では，急激に腎機能が悪化することがあるので，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．（「重大な副作用」の項参照） (4)セログループ2（ジェノタイプ2）に対しては，リバビリンと併用するため，リバビリンの添付文書に記載されている，警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること．		

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
		(4)体表面積の 50%を超える全身性発疹，発疹に関連した全身症状（発熱，リンパ節腫脹等）等が認められた場合には，原則として本剤の投与を中止するとともに，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること．特に，重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には，本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し，皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと．なお，本剤のみを投与中止した場合には，慎重に経過観察を行うとともに，皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと． (5)ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の検査は，投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週，その後は 4 週間に 1 度実施すること．また，易感染性となり，感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので，白血球分画及び CRP 値についても同様に測定すること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
		(6)急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているので，腎機能検査（クレアチニン，尿素窒素，尿酸等），肝機能検査及び電解質等の生化学検査を，投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し，更に投与開始 2 週間後及び 4 週間後に 1 度，その後は 4 週間に 1 度実施すること．また，甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること． (7)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．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 207 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
		(8)貧血を起こす可能性があることから，患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること．また，定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． (9)抑うつ，自殺企図があらわれることがある．また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある．患者の精神状態に十分に注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど，治療継続の可否について慎重に検討すること．また，これらの症状が認められた場合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
		(10)抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について，患者及びその家族に十分説明し，これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること． (11)意識障害等があらわれることがあるので，自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂（第 15 版）	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂（第 6 版）	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂（第 7 版）
使用上の注意	3.相互作用	3.相互作用	3.相互作用	3.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． （「薬物動態」の項参照）	本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4/5（CYP3A4/5）阻害作用を有することから，CYP3A4/5 により代謝される薬剤と併用したとき，併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある．本剤は P-糖蛋白質，有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害作用を有することから，これらの基質である薬剤と併用したとき，併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある． また，本剤は CYP3A4 によって代謝されることから，CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し，CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．	レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp），乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）．	ソホスブビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp），乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）．

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠 50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠 50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.相互作用
オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルはP糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルはP-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される．リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である．またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照）
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゼルニジピン［カルブロック等］
トリアゾラム［ハルシオン等］
ミダゾラム［ドルミカム，ミダフレッサ等］
ブロナンセリン［ロナセン］</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため．</td></tr></table></td><td>3.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．（【薬物動態】の項参照）
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>併用により，エルバスビ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．</td><td>これら薬剤及び食品の併用により，CYP3A代謝が誘導される．</td></tr></table></td><td>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）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン（サンディミュン，ネオーラル）</td><td>併用により，グラゾプレビルの血中濃度が上昇する．</td><td>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．</td></tr><tr><td>アタザナビル（レイアタッツ）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）</td><td>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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>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（フェノバール）</td><td>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．</td><td>これら薬剤及び食品の併用により，CYP3A代謝が誘導される．</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名[代表的販売名]</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩[レイアタッツ]</td><td>グレカ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) ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある.</td><td>アタザナビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられる. ALT（GPT）上昇の機序は不明.</td></tr><tr><td>アトルバスタチンカルシウム水和物[リピトール等]</td><td>アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 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.</td><td>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.</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）
ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール）
フレカイニド酢酸塩（タンボコール）
プロパフェノン塩酸塩（プロノン等）
アミオダロン塩酸塩（アンカロン）
ピモジド（オーラップ）</td><td>これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈，血液障害，管攣縮等）が起こるおそれがある.</td><td>本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し，作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある.</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある.</td><td>これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある.</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td></td><td></td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>本剤の血漿中濃臨床症状・措置方法度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある.</td><td>これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある.</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td></td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等
（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド
［オーラップ］
エルゴタミン酒石酸塩
［クリアミン］
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
［ジヒデルゴット等］
エルゴメトリンマレイン酸塩
［エルゴメトリン］
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
［メテルギン等］
シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症に適応される製剤）
［レバチオ］</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エファビレンツ（ストックリン）</td><td>併用により，エルバス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．</td><td>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．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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．</td><td>これら薬剤及び食品の併用により，CYP3A代謝が誘導される．</td></tr><tr><td>エファビレンツ（ストックリン）</td><td>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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td>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．</td><td>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．</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名［代表的販売名］</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン［リファジン等］</td><td>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．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リファンピシンのP-gp 誘導作用による．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エルゴタミン酒石酸塩（クリアミン）
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット等）
エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンマレイン酸塩）
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン等）</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し，末梢血管攣縮，虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある．</td><td rowspan="2">本剤の YP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>トリアゾラム（ハルシオン等）</td><td>トリアゾラムの代謝が抑制され，過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タダラフィル（肺高血圧症に適応される製剤）
［アドシルカ］
リバーロキサバン
［イグザレルト］
バルデナフィル塩酸塩水和物
［レビトラ］</td><td rowspan="2">これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため．</td></tr><tr><td>リオシグアト
［アデムパス］</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルのP-gp及びBCRP阻害作用によるものと考えられる．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ロバスタチン
（国内未承認）
シンバスタチン
（リポバス等）
アトルバスタチンカルシウム水和物 1)
（リピトール，カデュエット）</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後，アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき，アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇した．
これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパシー等）が起こるおそれがある．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等
（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シンバスタチン
［リポバス等］
アトルバスタチンカルシウム水和物
［リピトール等］</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>カルバマゼピン
［テグレトール等］
フェニトイン
［アレビアチン等］
ホスフェニトインナトリウム水和物
［ホストイン］
フェノバルビタール
［フェノバール等］</td><td>本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>これら中等度から強力なCYP3A誘導薬剤により本剤の代謝が促進されるため．</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アルフゾシン
（国内未承認）
バルデナフィル塩酸塩水和物
（レビトラ）
シルデナフィルクエン酸塩
（肺高血圧症を適応とする場合）
（レバチオ）
タダラフィル
（肺高血圧症を適応とする場合）
（アドシルカ）</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧や不整脈を起こすおそれがある．</td><td rowspan="2">本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>プロナンセリン
（ロナセン）</td><td>プロナンセリンの血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠 50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠 50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン［リファジン等］
エファビレンツ［ストックリン］
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</td><td>本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>これら中等度から強力なCYP3A誘導薬剤により本剤の代謝が促進されるため．</td></tr><tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤［オーソ，ルナベル等］</td><td>エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT（GPT）上昇が高頻度に認められている．なお，本剤治療終了の約2週間後から再開できる．</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>コルヒチン
（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合）
（コルヒチン）</td><td>コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある.</td><td>本剤の YP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.</td></tr><tr><td>リファンピシン[3]
（アプテシン，リファジン，リマクタン等）</td><td>リファンピシン 600 mg1 日 1 回を 7 日間服用後，本剤 750 mg1 日 1 回を併用したとき，本剤の AUC が 92%低下した.
本剤の効果が減弱するおそれがある.</td><td>リファンピシンの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.</td></tr></table></td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td><td>(1)併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)併用禁忌（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>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．</td></tr><tr><td>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</td><td>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．（「薬物動態」の項参照）</td><td>これら薬剤の P-gp 誘導作用による．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピン
リファブチン</td><td>カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の Cmin が 47%，AUC が 32% 低下した．本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．
これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される．
本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>制酸剤
水酸化アルミニウム，水酸化マグネシウム等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し，レジパスビルの効果が減弱するおそれがある．</td><td>レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する．胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファブチン
フェノバルビタール</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．</td><td>これらの薬剤の P-gp の誘導作用により，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある．</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>Ca拮抗剤（アゼルニジピンを除く）
アムロジピンベシル酸塩
ニフェジピン等</td><td>Ca拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある．
臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際してはCa拮抗剤を減量するなど十分注意すること．
（「副作用」，「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>フロセミド</td><td>フロセミドの血中濃度（Cmax）が上昇する．（「薬物動態」の項参照）</td><td>オムビタスビル及びパリタプレビルがUGT1A1を阻害するためと考えられる．</td></tr><tr><td>シルデナフィルクエン酸塩［バイアグラ］
タダラフィル［シアリス，ザルティア］</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>併用により，エルバス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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>ボセンタン，モダフィニル，エトラビリン</td><td>併用により，エルバス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．</td><td>これら薬剤の併用により，CYP3A代謝が誘導される．</td></tr><tr><td>ロスバスタチン</td><td>併用により，ロスバスタチンの血中濃度が上昇する．</td><td>エルバスビルの併用により，腸管のBCRPが阻害される．</td></tr><tr><td>スニチニブ</td><td>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．</td><td>エルバスビルの併用により，腸管のBCRPが阻害される．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩（配合剤）</td><td>併用により，グラゾプレビルの血中濃度が上昇する．</td><td>これら配合剤の併用により，CYP3A及びOATP1Bが阻害される．</td></tr><tr><td>ボセンタン，モダフィニル，エトラビリン</td><td>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．</td><td>これら薬剤の併用により，CYP3A代謝が誘導される．</td></tr><tr><td>タクロリムス</td><td>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．</td><td>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．</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂（第 15 版）</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂（第 6 版）</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂（第 7 版）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤</td><td>ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある.</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピンリファブチン</td><td>カルバマゼピンについては，望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.
本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>H2 受容体拮抗剤
ファモチジン等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し，レジパスビルの効果が減弱するおそれがある．本剤と併用する場合は，H2 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）.</td><td>レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する．胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する.</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エレトリプタン臭化水素酸塩</td><td>エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある.
併用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限り，副作用に対する観察を十分に行うこと.</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>ロスバスタチンカルシウム</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.
ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）
横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.</td><td>パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明
ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによるBCRP阻害作用によるものと考えられる.</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アトルバスタチン</td><td>併用により，アトルバスタチンの血中濃度が上昇する.</td><td>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.</td></tr><tr><td>ロスバスタチン</td><td>併用により，ロスバスタチンの血中濃度が上昇する.</td><td>グラゾプレビルの併用により，腸管のBCRPが阻害される.</td></tr><tr><td>シンバスタチン</td><td>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.</td><td>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.</td></tr><tr><td>フルバスタチン</td><td>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.</td><td>グラゾプレビルの併用により，腸管のBCRPが阻害される.</td></tr><tr><td>スニチニブ</td><td>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.</td><td>グラゾプレビルの併用により，腸管のBCRPが阻害される.</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ロスバスタチンカルシウム</td><td>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)
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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>シンバスタチン</td><td>シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 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.</td><td></td></tr>
</table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>フェノバルビタールナトリウムフェニトイン</td><td>フェニトイン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の Cmin が 68% ,AUC が 47% 低下し，フェニトインの AUC が 31%上昇した.
本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある.
望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.</td></tr>
</table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状 指置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
オメプラゾール等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し，レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため，本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと．本剤と併用する場合は，プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時投与すること（【薬物動態】の項参照）.</td><td>レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する．胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する.</td></tr>
</table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プラバスタチンナトリウム</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある．</td><td>パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明
プラバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>ピタバスタチンカルシウム</td><td>ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある．</td><td>パリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>フルバスタチンナトリウム</td><td>フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある．</td><td></td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プラバスタチンナトリウム</td><td>プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．(「薬物動態」の項参照)
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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>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</td><td>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．</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>デキサメタゾン（全身投与）</td><td>本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．</td><td>デキサメタゾンの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される．</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること．</td><td>セイヨウオトギリソウによる CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アミオダロン</td><td>徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから，やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は，不整脈の発現等に注意して十分に観察し，異常が認められた場合には適切な対応を行うこと．</td><td>機序は不明である．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>オメプラゾール</td><td>オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>アルプラゾラム</td><td>アルプラゾラムの血中濃度（AUC）が上昇する.（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>ジアゼパム
クロラゼプ酸二カリウム</td><td>ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度（AUC）が低下する.（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.</td></tr><tr><td>クエチアピンフマル酸塩</td><td>クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある.</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用による.</td></tr><tr><td>アミオダロン塩酸塩
ベプリジル塩酸塩水和物
キニジン硫酸塩水和物
プロパフェノン塩酸塩</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用による.</td></tr></table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>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．(「薬物動態」の項参照)</td><td>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．</td></tr><tr><td>ロピナビル・リトナビル</td><td>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．(「薬物動態」の項参照)</td><td>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．</td></tr><tr><td>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・コビシスタット</td><td>グレカ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)</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン[3]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後，ジゴキシン 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき，ジゴキシンの AUC が 85%上昇した．
本剤とジゴキシンを併用する際は，ジゴキシンの最低用量から投与開始し，血中濃度モニタリングを行うなど注意すること．</td><td>本剤の P-糖蛋白質阻害作用による．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある．本剤と併用する場合は，ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること．</td><td>レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により，ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する．</td></tr><tr><td>リファブチン</td><td>レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．</td><td>これら薬剤の P-gp の誘導作用により，レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある．</td></tr><tr><td>フェノバルビタール</td><td></td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>パリタプレビルとリトナビルによるP-gp阻害作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>フルチカゾンプロピオン酸エステル</td><td>フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある．クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある．併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>サルメテロールキシナホ酸塩</td><td>サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td></td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>イトラコナゾール
ケトコナゾール[4]
ポサコナゾール
（国内未承認）
クラリスロマイシン
エリスロマイシン
エチルコハク酸エステル
テリスロマイシン
トロレアンドマイシン
（国内未承認）</td><td>本剤 750 mg とケトコナゾール 400 mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 62% 上昇した．
本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．
本剤とこれらの薬剤を併用すると，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること．</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される．
これらの薬剤は CYP3A4/5 で代謝されるため，本剤との併用により代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤</td><td>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により，テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）．</td><td>作用機序は不明であるが，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる．</td></tr><tr><td>ロスバスタチン</td><td>ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し，横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある．</td><td>レジパスビルの BCRP 阻害作用により，ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌薬
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）
イトラコナゾール　等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬のCYP3A/P-gp阻害作用による．アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A/P-gp阻害作用による．</td></tr><tr><td>アゾール系抗真菌薬
ボリコナゾール</td><td>本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため，</td><td>リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ボリコナゾール</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．ボリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある．
本剤とボリコナゾールを併用すると，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること．</td><td>ボリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される．ボリコナゾールは CYP3A4/5 で代謝されるため，本剤との併用により代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>アルプラゾラム[3)]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，アルプラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき，アルプラゾラムの AUC が 35%上昇した．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</th><th>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</th><th>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌薬
ボリコナゾール</td><td>ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること．</td><td>リトナビルのCYP2C19 誘導作用によるものと考えられる．</td></tr><tr><td>コルヒチン</td><td>コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので，コルヒチンを減量あるいは低用量から開始するなど注意すること．腎機能又は肝機能障害のある患者においてはコルヒチンと本剤を併用しないこと．</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ミダゾラム（注射剤）[3]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後，ミダゾラム 0.5 mg 静脈内投与を併用したとき，ミダゾラムの AUC が 240%上昇した．
過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので注意すること．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>プレドニゾロン（全身投与）
メチルプレドニゾロン（全身投与）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠 50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠 50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある．パリタ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）</td><td>シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンのOATP，BCRP，P-gp阻害作用によるものと考えられる．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
<tr><td></td><td><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>フルチカゾンプロピオン酸エステル
ブデソニド</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.
副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある.</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.</td></tr>
</table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タクロリムス水和物</td><td>タクロリムスのAUCが86倍，Cmaxが4.3倍に上昇したとの報告がある．（「薬物動態」の項参照）やむを得ない場合を除き併用は避けること．やむを得ず併用する場合には，タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意(併用に注意すること</td><td>(2)併用注意(併用に注意すること)
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン[6]
タクロリムス水和物[6]
シロリムス
（国内未承認）
エベロリムス</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後，シクロスポリンを併用したとき，シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した．
本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後，タクロリムス水和物を併用したとき，タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した．（「薬物動態」の項参照）併用する場合には，血中濃度のモニタリングを行い，必要に応じて減量等の処置を行うこと．腎障害等の副作用の発現に注意すること．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意(併用に注意すること)</td><td>(2)併用注意(併用に注意すること)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エベロリムス
シロリムス</td><td>エベロリムスのAUCが27倍，Cmaxが4.7倍，シロリムスのAUCが38倍，Cmaxが6.4倍に上昇したとの報告がある．（「薬物動態」の項参照）やむを得ない場合を除き併用は避けること．
やむを得ず併用する場合には，これら薬剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リドカイン塩酸塩（全身投与）</td><td>リドカインの血中濃度が上昇するおそれがあるので，血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される．</td><td rowspan="2">本剤のCYP3A4/5に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>シルデナフィルクエン酸塩（勃起不全を適応とする場合）（バイアグラ）
タダラフィル（勃起不全を適応とする場合）（シアリス）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．
これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ダルナビルエタノール付加物（1日1回投与）</td><td>バリタ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）本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと．</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1日2回投与）</td><td>ダルナビルの血中濃度（Cmin）が低下するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること．</td><td></td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アムロジピンベシル酸塩[1]
ジルチアゼム塩酸塩
フェロジピン
ニカルジピン塩酸塩
ニフェジピン
ニソルジピン
ベラパミル塩酸塩</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後，アムロジピンベシル酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき，アムロジピンの AUC が 179% 上昇した．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>ボセンタン水和物</td><td>ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること．</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩
アタザナビル硫酸塩/リトナビル</td><td>パリタ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）本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと.</td><td>アタザナビルによるCYP3A及びOATP阻害作用及び/又はリトナビルによるCYP3A4阻害作用による.</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌）</td><td>コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので，減量あるいは低用量から開始するなど注意すること．</td><td rowspan="2">本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>サルメテロールキシナホ酸塩</td><td>サルメテロールの血中濃度が上昇し，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リトナビル含有製剤</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>リルピビリン塩酸塩</td><td>リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr><tr><td>リファブチン</td><td>リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による．</td></tr></table></td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td><td>⑵併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ゾルピデム酒石酸塩[3]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき，ゾルピデムの AUC が 47%低下した.</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>メサドン[7]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30～130 mg を 7 日間服用したとき，R-メサドンの AUC が 29%低下した.</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エチニルエストラジオール・ノルエチステロン[9]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 0.5 mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき，エチニルエストラジオールの AUC が 28% 低下した.</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>エスシタロプラム[9]</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき，エスシタロプラムの AUC が 35% 低下した.</td><td></td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>トラゾドン塩酸塩</td><td>トラゾドンの血中濃度が上昇し，悪心，眩暈，低血圧及び失神するおそれがある．</td><td>本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，トラゾドンの代謝が阻害される．</td></tr><tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある．INR のモニタリングを行うことが推奨される．</td><td>肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明．</td></tr><tr><td>リトナビル[4]</td><td>リトナビル 100 mg と本剤 750 mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 100%上昇した．</td><td>リトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩/リトナビル[10]
ダルナビル/リトナビル[11]
ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル[11]
ロピナビル/リトナビル[10]</td><td>アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，アタザナビルの AUC が 17% 上昇し，本剤の AUC が 20%低下した．
ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，ダルナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 40%，35%低下した．</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には，本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明．これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が促進されるが機序不明．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩/リトナビル[10]
ダルナビル/リトナビル[11]
ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル[11]
ロピナビル/リトナビル[10]</td><td>ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，アンプレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%，32%低下した．
ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の AUC が 54%低下した．</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には，本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明．これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が促進されるが機序不明．</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エファビレンツ[2)]</td><td>エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の AUC が 26% 低下した.</td><td>エファビレンツの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進する.</td></tr><tr><td>エトラビリン
リルピビリン</td><td>エトラビリン 200 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき，本剤の AUC が 16％低下した.
リルピビリン 25 mg 1 日 1 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき，リルピビリンの AUC が 78%上昇した.</td><td>本剤の血中濃度減少には，エトラビリンの肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明.
リルピビリンの血中濃度上昇には，本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明.</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テノホビルジソプロキシルフマル酸塩[b]
ラルテグラビル</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を 7 日間服用したとき，テノホビルの AUC が 30% 上昇した.
ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 7 日間を併用したとき，ラルテグラビルの AUC が 31%上昇した.</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）	⑵併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4.副作用
国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は 332 例中 80 例（24.1%）に認められた．主な副作用としてそう痒 16 例（4.8%），頭痛 14 例（4.2%），倦怠感 10 例（3.0%），血中ビリルビン増加 8 例（2.4%）が認められた．（承認時）
本剤の副作用を下表に示す．こ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．
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒，発疹，薬疹</td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>倦怠感，疲労</td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中ビリルビン増加，ALT(GPT)増加</td><td></td></tr>
</table>
※ 海外臨床試験で認められている副作用</td><td>4.副作用
本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内臨床試験において，安全性評価対象例 385 例全例に 5366 件の副作用が認められた．主な副作用は「貧血」336 例（87.3%），「発熱」308 例（80.0%），「白血球数減少」262 例（68.1%），「血小板数減少」241 例（62.6 %），「倦怠感」231 例（60.0%），「血中尿酸増加」205 例（53.2%），「食欲減退」173 例（44.9%），「ヒアルロン酸増加」161 例（41.8%），「発疹」147 例（38.2%），「頭痛」143 例（37.1%），「脱毛症」127 例（33.0%），「血中クレアチニン増加」120 例（31.2%）等であった．（セログループ 2 の C 型慢性肝炎に対する効能追加承認時）</td><td>4.副作用
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に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第 3 相臨床試験において，157 例中 34 例（21.7%）に副作用が認められた．主な副作用は，そう痒症 5 例（3.2%），悪心及び口内炎各 4 例（2.5%）等であった．（承認時）</td><td>4.副作用
ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを併用した国内第 3 相臨床試験において，140 例中 61 例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，貧血又はヘモグロビン減少 21 例（15.0%），頭痛 7 例（5.0%），倦怠感 6 例（4.3%），悪心 6 例（4.3%），そう痒症 6 例（4.3%）等であった．（承認時）
ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを併用（24 週間投与）した 4 つの海外第 3 相臨床試験において，555 例中 403 例（72.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，疲労 158 例（28.5%），頭痛 110 例（19.8%），不眠 86 例（15.5%），そう痒症 77 例（13.9%），無力症 63 例（11.4%），悪心 63 例（11.4%）等であった．（効能追加承認時）</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	4.副作用	4.副作用	4.副作用
	セログループ1（ジェノタイプ1）：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を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は363例中105例（28.9%）に認められた．主な副作用として末梢性浮腫15例（4.1%），頭痛12例（3.3%），悪心10例（2.8%）が認められた．（承認時） セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者で副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた．主な副作用として貧血36例（22.5%），血中ビリルビン増加29例（18.1%），そう痒14例（8.8%）が認められた．（承認時）	エルバスビル及びグラゾプレビル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．	グラゾプレビル及びエルバスビル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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
		本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである. 1)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満注)），多形紅斑（1%未満注)）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと. 2)薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensi-tivity syndrome:DIHS）（1%未満注)）：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.	1）高血圧（頻度不明） 高血圧があらわれることがあり，収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので，投与中は血圧の推移等に十分注意すること．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. 2）脳血管障害（頻度不明） 脳梗塞，脳出血等の脳血管障害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）貧血（11.4%） 貧血があらわれることがあるので，ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い，ヘモグロビン量の減少を認めた場合は，リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど，適切な処置を行うこと．なお，リバビリンの投与を中止する場合は，本剤の投与も中止すること. 2）高血圧（1.4%） 高血圧があらわれることがあり，収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので，投与中は血圧の推移等に十分注意すること．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. 3）脳血管障害（頻度不明） 脳梗塞，脳出血等の脳血管障害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.

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
	セログループ1（ジェノタイプ1）： 1）体液貯留：末梢性浮腫（4.1%），浮腫（1.4%），顔面浮腫（0.6%），肺水腫（0.3%）があらわれることがある．低血圧（1.1%），無尿（0.3%）に至った例も報告されているので，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．なお，体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照） 2）肝機能障害，肝不全：ALT（GPT）※（0.3%），ビリルビン※※（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．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．ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ※基準値上限5倍超，※※基準値上限3倍超	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	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

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
		なお，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること． 3)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行い，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． （「重要な基本的注意」の項参照） 4)貧血（1%未満[注1)]），ヘモグロビン減少（頻度不明）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5)敗血症（1%未満[注1)]）：易感染性となり，感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので，臨床症状（発熱等）及び定期的な白血球分画，CRP 値測定等十分な観察を行い，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
	3）急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能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．（「重要な基本的注意」の項参照） セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）： 1）体液貯留：末梢性浮腫（1.9%），浮腫（0.6%），顔面浮腫，肺水腫があらわれることがある．低血圧（0.6%），無尿に至った例も報告されているので，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．なお，体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照） 2）肝機能障害，肝不全：ALT（GPT）※（1.3%），ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．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．ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．		

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
		6)血液障害（汎血球減少（1%未満[注)]），無顆粒球症，好中球減少，血小板減少，白血球減少（頻度不明））：高度な血球減少が報告されているので，定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7)肺塞栓症，血栓塞栓症（1%未満[注)]）：肺塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等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． 8)失神，せん妄（1%未満[注)]），意識消失（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，本剤による治療継続の可否について検討すること．症状の激しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 9)躁状態（1%未満[注)]），抑うつ（頻度不明）：観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，易刺激性等があらわ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．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
	※基準値上限5倍超，※※基準値上限3倍超 3）急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能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．（「重要な基本的注意」の項参照） 4）貧血：貧血（10.1%）があらわれることがあるので，ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い，ヘモグロビン量の減少を認めた場合は，リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど，適切な処置を行うこと．		

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用 10)呼吸困難（頻度不明）：観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 11)網膜症（頻度不明）：網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底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．また，視力低下，視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること． 12)自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常，甲状腺炎，溶血性貧血，関節リウマチ等）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．	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用 13)白内障（1%未満[注1)]）：白内障があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には本剤による治療継続の可否について検討すること．症状の程度が著しい場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 14)糖尿病（頻度不明）：糖尿病が増悪又は発症することがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 15)重篤な肝機能障害（1%未満[注1)]）：重篤な肝機能障害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い，黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわ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．（「重要な基本的注意」の項参照） 16)横紋筋融解症（1%未満[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，脱力感，筋肉痛，CK（CPK）上昇等に注意し，このような症状があらわ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	(1)重大な副作用

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
		17)間質性肺炎（頻度不明）：咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状や発熱，また，胸部Ｘ線異常等があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に注意を与えること． 18)消化管出血（下血，血便等）（頻度不明），消化管潰瘍（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 注）国内第Ⅲ相臨床試験における重篤な副作用の頻度を示す．		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
副作用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．
<table>
<tr><th>頻度
項目</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑</td><td>皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，麻疹，脂漏性皮膚炎，皮膚剥脱，丘疹，乾癬，皮膚潰瘍，脱皮症，状疹</td><td></td></tr>
</table></td><td>(2)その他の副作用
以下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．
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>徐脈，房室ブロック，心房細動</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，便秘，口内炎，腹部不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織</td><td>そう痒症，発疹</td><td>血管性浮腫</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>疲労</td></tr>
</table>
注） 発現頻度は，国内臨床試験成績に基づき算出した．自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした．</td><td>(2)その他の副作用
以下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．
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神系</td><td></td><td>うつ病，不眠症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>傾眠，めまい</td><td></td><td>注意力障害</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>呼吸困難，咳嗽</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>徐脈，頻脈，上室性期外収縮</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用
以下の副作用が報告されている．次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
セログループ1（ジェノタイプ1）：
<table>
<tr><td></td><td>5%未満</td><td>頻度不明※</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>AST（GOT）上昇，ALP上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>
※自発報告</td><td>(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．
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>1%以上5%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>倦怠感，疲労</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢，便秘，腹部不快感，悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>頭痛，浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加</td><td>AST（GOT）増加</td><td>血中ビリルビン増加</td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td></tr>
</table>
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．</td><td>(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．
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>1%以上5%未満</td><td>頻度不明注）</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>倦怠感，疲労</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢，便秘，腹部不快感，悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>頭痛，浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加</td><td>AST（GOT）増加</td><td>血中ビリルビン増加</td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td></tr>
</table>
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．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

種類 / 頻度	5%以上	5% 未満	頻度不明
皮膚	発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑	脂漏性皮膚炎，頭部批糠疹アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮腫，過角化	

器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		悪心，便秘，口内炎，腹部不快感，下痢，口唇炎		消化不良
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症，発疹，脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛，痙縮
その他		倦怠感，疲労	易刺激性，発熱	無力症

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠 50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠 50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td>セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td>不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>無力症，疲労</td><td></td></tr>
</table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑</td><td>皮膚不快感，ざ瘡様皮膚炎，結節性紅斑，感染性皮嚢腫，毛包炎，蜂巣炎，膿痂疹，皮下組織膿瘍，感染性嚢腫，せつ，帯状疱疹，皮膚乳頭腫，陰部ヘルペス，肢部白癬</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用

注）発現頻度は，国内臨床試験成績に基づき算出した．自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
2017年3月改訂（第7版）</td><td>エレルサ錠50 mg
2016年11月作成（第2版）</td><td>グラジナ錠50 mg
2017年2月作成（第3版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用
セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>網状赤血球数増加</td><td>AST（GOT）上昇，ALP上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>
※自発報告</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>頻度
器官</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>血液</td><td>貧血（87.3%），白血球数減少（68.1%），血小板数減少（62.6%），好中球数減少</td><td>溶血性貧血，好中球減少症，血小板減少症，好酸球数減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，網状赤血球数減少</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><th>販売名</th><th>マヴィレット配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</th><th>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>血液</td><td>貧血（87.3%），白血球数減少（68.1%），血小板数減少（62.6%），好中球数減少</td><td>網状赤血球数増加，好塩基球数減少，単球数増加，リンパ球数減少，リンパ球数増加，リンパ球百分率減少，白血球数増加，白血球分画異常，APTT 短縮，リンパ節症</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><td>種類
頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（80.0%）倦怠感（60.0%），インフルエンザ様症状</td><td>胸部不快感，末梢性浮腫，異常感，易刺激性，顔面浮腫，悪寒，疲労，無力症，胸痛，乾燥症，注射直後反応，冷感，熱感，腫瘤，浮腫</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（37.1%），味覚異常，不眠症，浮動性めまい</td><td>不安，不安障害，落ち着きのなさ，感情不安定，感情障害，怒り，精神障害，うつ病，抑うつ症状，気力低下，無為，失神寸前の状態，失神，意識消失，不快気分，体位性めまい，傾眠，睡眠障害，味覚減退，錯感覚，感覚鈍麻</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（37.1%），味覚異常，不眠症，浮動性めまい</td><td>頚腕症候群，振戦，知覚過敏，片頭痛，嗅覚錯誤，構語障害，末梢性ニューロパチー，注意力障害，単神経炎，神経症，アカシジア</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>頻度 ＼ 臓器</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲減退（44.9%），悪心，嘔吐，腹部不快感，下痢，口内炎，便秘，口渇，口唇炎</td><td>口腔ヘルペス，唾腺炎，アフタ性口内炎，口唇腫脹，舌炎，舌障害，舌苦，舌痛，歯肉炎，歯肉痛，歯肉出血，歯周炎，歯髄炎，齲歯，歯痛，口の錯感覚，口内乾燥，逆流性食道炎，食道カンジダ症，心窩部不快感，胃炎</td><td>膵炎注），腹水</td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲減退（44.9%），悪心，嘔吐，腹部不快感，下痢，口内炎，便秘，口渇，口唇炎</td><td>腹痛，上腹部痛，消化不良，おくび，胃腸炎，胃腸障害，腹部膨満，硬便，血便排泄，過敏性腸症候群，痔核，痔瘻，直腸しぶり，肛門ぴらん，肛門そう痒症，肛門周囲痛，肛門周囲炎</td><td>膵炎注），腹水</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>肝臓</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>肝障害，肝酵素上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇，LDH 上昇，Ⅳ型コラーゲン上昇，間接ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，黄疸，脂肪肝，尿中ウロビリノーゲン増加</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>腎臓および尿路</td><td>血中クレアチニン増加（31.2%）</td><td>腎機能障害，腎機能検査異常，BUN 低下，BUN 上昇，腎盂腎炎，腎結石症，膀胱機能障害，膀胱炎，夜間頻尿，頻尿，尿閉，尿路感染，蛋白尿，尿中血陽性，尿中白血球陽性</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>頻度
臓器</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈，動悸，洞性頻脈，徐脈，ほてり，コントロール不良の血圧，起立性低血圧，血圧低下，高血圧，血圧上昇，上室性期外収縮，心室性期外収縮</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><td>頻度
臓器</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>関節痛，筋肉痛，背部痛</td><td>筋骨格硬直，筋骨格障害，筋骨格痛，側腹部痛，筋力低下，四肢痛，関節リウマチ，尾骨痛，顎痛，顎関節症候群，筋骨格系胸痛，筋痙縮，四肢不快感</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>頻度
臓器</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>鼻咽頭炎，副鼻腔炎，鼻炎，アレルギー性鼻炎，鼻漏，鼻出血，鼻痛，扁桃炎，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，咽頭炎，咽頭紅斑，痰貯留，上気道の炎症，気管支炎，労作性呼吸困難，呼吸困難，喘息，過換気，くしゃみ</td><td>胸水</td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎，TSH 低下，TSH 上昇，甲状腺機能検査異常，FT3 低下，血中黄体形成ホルモン増加，血中卵胞刺激ホルモン増加</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

(2)その他の副作用

種類 / 頻度	5%以上	5% 未満	頻度不明
眼		霰粒腫，麦粒腫，眼瞼炎，マイボーム腺機能不全，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，角膜障害，結膜炎，結膜出血，アレルギー性結膜炎，点状角膜炎，硝子体浮遊物，網膜滲出物，網膜症，	

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>頻度
臓器</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>網膜出血，一過性黒内障，黄視症，眼の異常感，眼乾燥，霧視，羞明，眼痛，眼精疲労，視力障害，複視</td><td></td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>中耳炎，外耳炎，耳下腺炎，回転性めまい，頭位回転性めまい，耳不快感，耳鳴，耳痛，耳そう痒症，耳管狭窄</td><td>難聴</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>代謝</td><td>血中尿酸増加（53.2%），血中トリグリセリド増加，高尿酸血症，脂質異常症</td><td>痛風，糖尿病，低血糖症，脂質増加，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，HDL コレステロール低下，LDL コレステロール上昇，血中ブドウ糖増加，血中ブドウ糖減少，尿中ブドウ糖陽性</td><td></td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>その他</td><td>ヒアルロン酸増加（41.8%），注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，血中カリウム減少</td><td>足白癬，爪真菌症，蕁風，インフルエンザ，陰部そう痒症，細菌性膣炎，膣感染，膿炎，電解質失調，脱水，不正子宮出血，月経障害，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位疼痛，注射部位乾燥，体重減少，総蛋白減少</td><td>高カリウム血症</td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="2">ヴィキラックス配合錠</td><td>エレルサ錠 50 mg</td><td>グラジナ錠 50 mg</td></tr>
</table>

	2017年3月改訂（第7版）	2016年11月作成（第2版）	2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5% 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>その他</td><td>ヒアルロン酸増加（41.8%），注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，血中カリウム減少</td><td>血中アルブミン 減少，低アルブミン血症，血中電解質 減少，血中ナトリウム減少，低ナトリウム血症，血中カルシウム 減少，低カルシウム血症，低カリウム 血症，血中クロール減少，低リン酸血症，</td><td>高カリウム血症</td></tr></table></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

<table>
<tr><td>販売名</td><td>マヴィレット配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2016 年 5 月改訂(第 15 版)</td><td>ハーボニー配合錠
2017 年 4 月改訂(第 6 版)</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2017 年 3 月改訂(第 7 版)</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用
<table><tr><td>頻度
種類</td><td>5%以上</td><td>5% 未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>その他</td><td>ヒアルロン酸増加（41.8%），注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，血中カリウム減少</td><td>血中コリンエステラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，膵酵素増加，CRP 上昇</td><td>高カリウム血症</td></tr></table>注） 腹痛，血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用	(2)その他の副作用

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	高齢者への投与	5.高齢者への投与	5.高齢者への投与	5.高齢者への投与
	-	(1)国内臨床試験において，高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用投与した経験はない．一般に高齢者では生理機能が低下していること，また，海外臨床試験において，65 歳以下の患者と比較し，高齢者において，貧血，浮動性めまい，味覚異常，頻尿，気管支炎等の発現率が高かったことから，副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと． (2)本剤の使用成績調査の中間報告において，高齢者で重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなることが示唆されている．	一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	国内第 3 相臨床試験では，本剤とリバビリンを併用したときに貧血，一過性の高ビリルビン血症等の発現率が非高齢者に比べ高い傾向であった．一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.	5.高齢者への投与	5.高齢者への投与

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊娠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することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．［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．[1),2)] ］[3),4)]	6.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使用しないこと．［本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用する．リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (2)授乳中の婦人には，使用を避けること．やむを得ず使用する場合は，授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．］	6.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することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で，レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており 1），ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている[2)]．］	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)本剤はリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと．また，妊娠していないことを確認するため，治療開始に先立ち，リバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること．［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが[1)]，本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (2)授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で，主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている[2)]．］ 1）社内資料：ラット及びウサギの生殖発生毒性試験（SA-PSI-7977-10-0008，SA-PSI-7977-11-0006） 2）社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験（SA-PSI-7977-11-0009）

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
	(1)セログループ1（ジェノタイプ1）：妊娠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．］ セログループ2（ジェノタイプ2）：本剤はリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．また，妊娠していないことを確認するため，治療開始に先立ちリバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること．［リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (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．［本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質M13，オムビタスビル未変化体が認められた[1)，2)]．］[3)，4)]	(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．［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)]．］	(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)]．］

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	6.小児等への投与	7.小児等への投与	7.小児等への投与	7.小児等への投与
	小児等における安全性及び有効性は確立していない．[使用経験がない．]	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．）	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）．	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）．

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	7.小児等への投与	7.小児等への投与	7.小児等への投与
	小児等における安全性は確立していない．［使用経験がない．］	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．］	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．］

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	7.過量投与 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を注意深く観察し，適切な対症療法を行うこと．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．	8.過量投与 海外臨床試験において本剤 1875 mg を 1 日 3 回投与したときに QT 延長が報告されているので，過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は，心電図異常や電解質異常（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症など）の発現に注意すること．特に，先天性 QT 延長症候群の患者や，家族に先天性 QT 延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避けることが望ましい．	8.過量投与 徴候，症状：健康成人にレジパスビル 120 mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は，プラセボ投与時に報告されたものと同様であり，これら過量投与による有害な作用は確認されていない 3,4）． 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない．過量投与の場合には，バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること．レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが，循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は，血液透析により 53%が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合，4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）5）（【薬物動態】の項参照）．	8.過量投与 徴候，症状：健康成人 59 例に本剤 1200 mg を単回投与したときの有害事象の発現頻度，重症度は，本剤 400 mg 又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり，本剤の過量投与による有害事象は確認されていない[3]． 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない．過量投与の場合には，バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法も考慮すること．なお，循環血液中の主要代謝物である GS-331007 は，血液透析により 53%が除去されるとの報告がある（4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）[4]．（【薬物動態】の項参照） 3）社内資料：QT/QTc 間隔への影響に関する試験（P7977-0613） 4）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（P7977-0915）

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	8.過量投与	8.過量投与	8.過量投与
	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を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．	ヒトにおけるエルバス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． エルバスビルの血漿蛋白結合率は高いため，透析はエルバスビルの血中濃度を低下させるのに有効ではない．	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．

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	8.適用上の注意	9.適用上の注意	9.適用上の注意	9.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に指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起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，更には穿孔を起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，更には穿孔を起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．］

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	9.適用上の注意	9.適用上の注意	9.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．］

販売名	マヴィレット配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2016 年 5 月改訂(第 15 版)	ハーボニー配合錠 2017 年 4 月改訂(第 6 版)	ソバルディ錠 400 mg 2017 年 3 月改訂(第 7 版)
使用上の注意	10.その他の注意	10.その他の注意	10.その他の注意	10.その他の注意
		ビーグル犬の反復経口投与毒性試験において，血管炎（特発性多発性動脈炎）が認められたとの報告がある.		

販売名	ヴィキラックス配合錠 2017年3月改訂（第7版）	エレルサ錠50 mg 2016年11月作成（第2版）	グラジナ錠50 mg 2017年2月作成（第3版）
使用上の注意	10.その他の注意	10.その他の注意	10.その他の注意
	本剤のジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療のC型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1a）にオムビタスビル（25 mg），パリタプレビル（200 mg），リトナビル（100 mg）を12週間投与したとき，投与終了12週後のHCV RNA陰性化の割合は62.5%（5/8例）であった．[5]	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．	