審査報告書

平成 27 年 2 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］	①ダクルインザ錠 60mg ②スンベプラカプセル 100mg
［一　般　名］	①ダクラタスビル塩酸塩 ②アスナプレビル
［申　請　者］	ブリストル・マイヤーズ株式会社
［申請年月日］	平成 26 年 7 月 25 日
［剤形・含量］	①1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 66mg（ダクラタスビルとして 60mg）を含有する錠剤 ②1 カプセル中にアスナプレビル 100mg を含有するカプセル剤
［申 請 区 分］	（4）新効能医薬品
［特 記 事 項］	優先審査（平成 26 年 8 月 19 日付け 薬食審査発 0819 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
［審査担当部］	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 2 月 4 日

［販　売　名］　①ダクルインザ錠 60mg
②スンベプラカプセル 100mg
［一　般　名］　①ダクラタスビル塩酸塩
②アスナプレビル
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズ株式会社
［申請年月日］　平成 26 年 7 月 25 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、インターフェロンを含む治療法に適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（ジェノタイプ 1）に対する、ダクルインザ錠 60mg 及びスンベプラカプセル 100mg 併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　①②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~~次のいずれかの~~ウイルス血症の改善
~~・インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者~~
~~・インターフェロンを含む治療法で無効となった患者~~
（取り消し線部削除）

［用法・用量］　①通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。
本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。
②通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。
本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。
（変更なし）

［承 認 条 件］　①②医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 26 年 12 月 25 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①ダクルインザ錠 60mg
②スンベプラカプセル 100mg

［一　般　名］　①ダクラタスビル塩酸塩
②アスナプレビル

［申 請 者 名］　ブリストル・マイヤーズ株式会社

［申請年月日］　平成 26 年 7 月 25 日

［剤形・含量］　①1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 66mg（ダクラタスビルとして 60mg）を含有する錠剤
②1 カプセル中にアスナプレビル 100mg を含有するカプセル剤

［申請時効能・効果］　①②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~~次のいずれかの~~ウイルス血症の改善
~~・インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者~~
~~・インターフェロンを含む治療法で無効となった患者~~
（取り消し線部削除）

［申請時用法・用量］　①通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。
②通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。
（変更なし）

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に関するものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ダクラタスビル塩酸塩（以下、「DCV」）及びアスナプレビル（以下、「ASV」）は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社により見出された、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の NS5A 複製複合体及び HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに対する選択的阻害剤である。本邦において、DCV 及び ASV をそれぞれ有効成分として含有するダクルインザ錠 60mg（以下、「DCV 錠」）及びスンベプラカプセル 100mg（以下、「ASV カプセル」）は、セログループ 1（genotype 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変でインターフェロン（以下、「IFN」）を含む治療法に不適格の未治療患者又は不耐容の患者、及び

前治療無効の患者に対する治療薬として、2014 年 7 月に承認されている。

HCV 感染患者数は、世界で約 1 億 5000 万人[1)]、本邦においては 150～200 万人[2, 3)] と推定されている。HCV 感染後、70～80%の患者では慢性肝炎へ移行し、緩徐に肝臓の線維化が進行し、肝硬変及び肝細胞癌に進展する。無治療の場合、C 型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発生率は 10 年間で 12.4%[4)]、C 型肝硬変患者における肝細胞癌の発生率は平均観察期間 9.2 年で 53.9%[5)] と報告されている。また、本邦において、年間約 3 万人の肝細胞癌による死亡者のうち、約 70%が HCV 感染者であり[6, 7, 8, 9)]、C 型慢性肝炎患者には、肝細胞癌発症が多いとされる高齢患者が多くを占めている[8, 9, 10)]。

HCV は、6 つの主要な genotype に分類され、本邦においては genotype 1 が最も多く、HCV 感染患者の約 70%を占めている。

本邦における C 型慢性肝炎の治療薬として、DCV 錠及び ASV カプセル以外に IFN 製剤、ペグ化 IFN 製剤、リバビリン（以下、「RBV」）製剤、並びに、HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル、シメプレビルナトリウム及びバニプレビルが承認されており、ASV カプセル以外の HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤は、いずれもペグ化 IFN 製剤及び RBV 製剤との併用投与での使用である。既存の治療法では IFN による副作用[11, 12)] に対する懸念や、治療に伴う患者負担は大きいことから、IFN を含む治療法に適格の未治療の C 型慢性肝炎患者及び IFN を含む治療後に再燃した C 型慢性肝炎患者[13)] においても効果的で副作用の少ない新たな治療薬の医療上の必要性は高い。

申請者は、IFN を含む治療法に適格の未治療の C 型慢性肝炎患者及び IFN を含む治療後に再燃した C 型慢性肝炎患者を対象に DCV 錠及び ASV カプセルを併用投与した国内臨床試験を実施し、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において、平成 26 年 12 月現在、DCV が欧州及びマカオで承認されている他、DCV は米国[14)] を含む[redacted] の国及び地域で、そのうち[redacted]の国及び地域で DCV/ASV 併用レジメンが承認申請されており、現在審査中である。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、薬理試験成績については評価済みである。

---

1) http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/＜2014 年 4 月＞
2) http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syou44＜2014 年 7 月＞
3) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会, *C 型肝炎治療ガイドライン（第 3.2 版）*, 2014
4) Kobayashi M et al, *J Med Virol*, 78: 459-465, 2006
5) Ikeda K et al, *Hepatology*, 29(4): 1124-1130, 1999
6) 平成 23 年人口動態統計
7) 日本肝癌研究会追跡調査委員会, *肝臓*, 51(8): 460-484, 2010
8) Yoshizawa H et al, *Intervirology*, 49: 7-17, 2006
9) 八橋弘, *日本消化器病学会誌*, 101: 578-584, 2004
10) Hamada H et al, *Cancer*, 95: 331-339, 2002
11) ペグイントロン添付文書 第12版, 2012年11月改訂
12) ペガシス添付文書 第17版, 2014年1月改訂
13) 治療終了時には HCV RNA が検出不能となったものの、その後検出可能となった患者。
14) ASV の米国における承認申請は平成26年10月に取り下げられている。

4. 臨床に関する資料

（ⅰ）生物薬剤学試験成績、関連する分析法及び臨床薬理試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（ⅱ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、ダクラタスビル塩酸塩（以下、「DCV」）及びアスナプレビル（以下、「ASV」）の 2 剤併用投与の有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。提出された臨床試験の概要は、表 1 のとおりである。なお、DCV の用量は、ダクラタスビルとしての量で示している。

表 1　臨床試験の概要

	相	対象		例数	用法・用量
国内	Ⅲ	genotype 1b C 型慢性肝炎患者 （AI447031 試験）	IFN 治療適格未治療患者	119	DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を 24 週間
				111	TVR、PegIFNα-2b 及び RBV を 12 週間、その後 PegIFNα-2b 及び RBV を 12 週間
			前治療再燃患者	22	DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を 24 週間
海外	Ⅲ	genotype 1b C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 （AI447028 試験）	Null-responder/ partial-responder	205	DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を 24 週間
			IFN 治療未治療患者	205	DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を 24 週間
				102	DCV プラセボ QD 及び ASV プラセボ BID を 12 週間
			IFN 治療不適格未治療/ 不耐容患者	235	DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を 24 週間

PegIFNα-2b：ペグインターフェロン α-2b（遺伝子組換え）、TVR：テラプレビル、RBV：リバビリン
QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

（1）国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験＜2012 年 11 月～継続中（データベースロック日 2014 年 4 月 25 日）＞）

インターフェロン（以下、「IFN」）を含む治療に適格の未治療[15] 及び前治療で再燃した[16] genotype 1b の C 型慢性肝炎患者［目標例数 224 例：DCV/ASV 併用レジメン群（以下、「DCV/ASV 群」）、並びにペグインターフェロン α-2b（遺伝子組換え）（以下、「PegIFNα-2b」）、リバビリン（以下、「RBV」）及びテラプレビル（以下、「TVR」）併用投与群（以下、「TVR 群」）各 102 例、並びに前治療再燃患者 20 例（DCV/ASV 併用レジメン）］を対象に、DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、PegIFNα-2b、RBV 及び TVR の 3 剤併用療法を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験（未治療患者コホート）[17] 及び非盲検非対照試験（前治療再燃患者コホート）が、国内 48 施設で実施された。

用法・用量は、DCV/ASV 併用レジメンでは、DCV 錠 60mg 1 日 1 回（以下、「QD」）及び ASV カプセル 100mg 1 日 2 回（以下、「BID」）を、24 週間併用経口投与することと設定され、TVR 群では、

---

[15] IFN（IFNα、PegIFNα 及び IFNβ）を含む C 型慢性肝炎治療を受けたことがない患者。IFN を含む治療への適格性は、治験責任医師又は治験分担医師により、現病歴又は既往歴に基づき判断された。

[16] IFN（IFNα、PegIFNα 及び IFNβ）を含む治療の投与終了時に HCV RNA が検出不能となった後、投与終了後24週間以内に HCV RNA が検出可能となった患者。

[17] 本試験では、IL-28B rs8099917遺伝子多型＜TT・non-TT＞が割付因子と設定され、DCV/ASV 群又は TVR 群（割付比：1:1）に無作為化された。

PegIFNα-2b、RBV 及び TVR を 12 週間併用投与し、その後 PegIFNα-2b 及び RBV を 12 週間併用投与することと設定された[18]。

未治療患者コホートについて、無作為化された 236 例のうち、治験薬が投与されなかった TVR 群の 6 例（同意撤回の申し出及び組み入れ基準不適格各 3 例）を除く、230 例（DCV/ASV 群 119 例及び TVR 群 111 例）が安全性解析対象集団及び mITT（modified Intent-To-Treat）集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。前治療再燃患者コホートについて、治験薬が投与された 22 例が有効性及び安全性解析対象集団であった。

主要評価項目である未治療患者における SVR12 率[19] は、表 2 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-15%）[20] を上回ったことから、PegIFNα-2b、RBV 及び TVR の 3 剤併用療法に対する DCV/ASV 併用レジメンの非劣性が検証された。また、前治療再燃患者における SVR12 率は 95.5%（21/22 例）であった。

表 2　未治療患者における SVR12 率（AI447031 試験）

	DCV/ASV 群	TVR 群
SVR12 率	89.1（106/119）	62.2（69/111）
群間差［95%信頼区間］[a]	25.8［16.0, 35.5］	

%（例数）
a）IL28B rs8099917 の一塩基多型＜TT・non-TT＞を層とした Mantel-Haenszel 法

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、未治療患者コホートの DCV/ASV 群で 89.1%（106/119 例）、TVR 群で 100%（111/111 例）であり、前治療再燃患者コホートで 81.8%（18/22 例）に認められた。いずれかの群又は前治療再燃患者コホートで発現割合 5%以上の有害事象は、表 3 のとおりであった。

表 3　いずれかのコホート又は群で発現割合 5%以上の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）

事象名	未治療患者コホート		前治療再燃患者コホート（22 例）
	DCV/ASV 群（119 例）	TVR 群（111 例）	
全体	106（89.1）	111（100）	18（81.8）
鼻咽頭炎	43（36.1）	11（9.9）	6（27.3）
悪心	14（11.8）	64（57.7）	1（4.5）
下痢	9（7.6）	12（10.8）	4（18.2）
口内炎	6（5.0）	16（14.4）	2（9.1）
上腹部痛	5（4.2）	7（6.3）	1（4.5）
腹部不快感	4（3.4）	13（11.7）	1（4.5）
嘔吐	3（2.5）	34（30.6）	0
口唇炎	2（1.7）	6（5.4）	0
便秘	2（1.7）	16（14.4）	1（4.5）
疲労	12（10.1）	25（22.5）	0
倦怠感	11（9.2）	47（42.3）	6（27.3）
発熱	9（7.6）	92（82.9）	3（13.6）

[18] PegIFNα-2b、RBV 及び TVR の用法・用量は、それぞれの添付文書にしたがうことと規定された。

[19] 投与終了12週後に HCV RNA 量が定量下限（15IU/mL）未満（検出又は検出せず）であった被験者の割合。
IFN 治療に不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効となった C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象に、DCV/ASV 併用投与された国内外第Ⅱ相試験（AI447017及び AI447011試験）の結果、SVR12率と SVR24率の一致率が、94～100%［AI447017試験：100%（28/28例）、AI447011試験：94.1%（16/17例）；初回承認申請時資料概要（平成26年7月承認）］と高かったことから、SVR12率が主要評価項目と設定された。なお、試験開始後、米国食品医薬局のガイダンス（案）で、SVR12率を主要評価項目とすることが推奨されていること（FDA Guidance for industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance, 2013）、国内第Ⅲ相試験（AI447031試験）計画後に成績が得られた国内第Ⅲ相試験（AI447026試験）において、SVR12率と SVR24率の一致率は99.5%（211/212例）であることが確認されている。

[20] 未治療の genotype 1b の C 型慢性肝炎患者に対する TVR 及び PegIFNα-2b/RBV 併用レジメン並びに PegIFNα-2b/RBV 療法で期待される SVR12率は、それぞれ74.6%及び45.5%（国内第Ⅲ相試験結果より算出）であり、TVR 及び PegIFNα-2b/RBV 併用レジメン並びに PegIFNα-2b/RBV 療法の間で期待される群間差（約30%）のおよそ50%の効果が保持される値（15%）が、非劣性マージンとして設定された。

事象名	未治療患者コホート		前治療再燃患者コホート（22 例）
	DCV/ASV 群（119 例）	TVR 群（111 例）	
全体	106（89.1）	111（100）	18（81.8）
注射部位紅斑	0	10（9.0）	0
注射部位そう痒感	0	9（8.1）	0
注射部位反応	0	23（20.7）	0
ALT 増加	20（16.8）	2（1.8）	4（18.2）
AST 増加	17（14.3）	3（2.7）	4（18.2）
血中ビリルビン増加	5（4.2）	8（7.2）	0
血中尿酸増加	4（3.4）	63（56.8）	0
リパーゼ増加	4（3.4）	12（10.8）	0
血中クレアチニン増加	0	13（11.7）	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	31（27.9）	0
体重減少	0	9（8.1）	0
そう痒症	8（6.7）	30（27.0）	0
発疹	8（6.7）	81（73.0）	1（4.5）
脱毛症	3（2.5）	31（27.9）	0
湿疹	2（1.7）	5（4.5）	2（9.1）
頭痛	17（14.3）	49（44.1）	2（9.1）
味覚異常	0	28（25.2）	0
関節痛	5（4.2）	19（17.1）	1（4.5）
背部痛	4（3.4）	12（10.8）	1（4.5）
筋骨格痛	3（2.5）	3（2.7）	2（9.1）
筋肉痛	3（2.5）	8（7.2）	0
上気道の炎症	6（5.0）	2（1.8）	1（4.5）
咳嗽	2（1.7）	8（7.2）	1（4.5）
挫傷	4（3.4）	3（2.7）	3（13.6）
足骨折	0	0	2（9.1）
好酸球増加症	7（5.9）	1（0.9）	0
血小板減少症	2（1.7）	33（29.7）	0
白血球減少症	1（0.8）	12（10.8）	0
リンパ球減少症	1（0.8）	23（20.7）	1（4.5）
好中球減少症	1（0.8）	30（27.0）	0
貧血	0	93（83.8）	0
網膜症	0	6（5.4）	0
食欲減退	4（3.4）	62（55.9）	1（4.5）
高血圧	6（5.0）	2（1.8）	0
不眠症	4（3.4）	27（24.3）	0
動悸	0	2（1.8）	2（9.1）

例数（%）
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、未治療患者コホートの DCV/ASV 群で 5 例［アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、イレウス、発熱、鼠径ヘルニア、過量投与及び網膜剥離各 1 例（重複含む）］、未治療患者コホートの TVR 群で 6 例［発疹 4 例、貧血、倦怠感及び食欲減退各 1 例（重複含む）］及び前治療再燃患者コホートで 1 例（発熱）に認められ、未治療患者コホートの DCV/ASV 群の ALT 増加、AST 増加及び発熱、未治療患者コホートの TVR 群の発疹、貧血、倦怠感及び食欲減退、並びに前治療再燃患者コホートの発熱は、治験薬との因果関係がありと判断されたが、いずれの事象も転帰は回復であった。いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象は、未治療患者コホートの DCV/ASV 群で 6 例［ALT 増加 5 例、AST 増加 2 例及びリニア IgA 病 1 例（重複含む）］、未治療患者コホートの TVR 群で 69 例［腎クレアチニン・クリアランス減少 28 例、発疹 13 例、貧血 12 例、悪心 6 例、嘔吐 5 例、腎機能障害 4 例、疲労及び食欲減退各 3 例、リパーゼ増加及び血小板減少症各 2 例、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、皮膚炎、網膜出血、膵炎、倦怠感、意識消失及び腎障害各 1 例（重複含む）］及び前治療再燃患者コホートで 1 例（ALT 増加、AST 増加及び食欲減退）に認め

られ、全ての事象は治験薬との因果関係がありと判断されたが、未治療患者コホートの TVR 群の血小板減少症及び腎クレアチニン･クリアランス減少各 1 例を除き､全ての事象の転帰は回復であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験（参考：AI447028 試験＜2012 年 5 月～継続中（データベースロック日 2013 年 10 月 9 日）＞）

IFN を含む治療の Null-responder[21] 又は Partial-responder[22] 、IFN 治療不耐容/不適格未治療[23] 、及び IFN 治療未治療[24] の genotype 1b の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者［目標例数 725 例：Null-responder 又は Partial-responder 200 例、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者 225 例、並びに未治療患者 300 例（DCV/ASV 群 200 例及びプラセボ群 100 例）］を対象に、DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（Null-responder 又は Partial-responder コホート及び IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホート）及びプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（未治療患者コホート）が、米国、欧州等の海外 18 カ国、計 116 施設で実施された。プラセボ群は、未治療患者における DCV/ASV 併用レジメンの安全性を検討することを目的として設定された。

用法・用量は、DCV/ASV 併用レジメンでは、DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID を、24 週間併用経口投与することと設定され、プラセボ群では、DCV 錠プラセボ及び ASV カプセルプラセボを、12 週間併用経口投与することと設定された。

本試験に組み入れられた 975 例のうち、治験薬が投与されなかった 228 例［治療期へ移行しなかった症例 227 例（組み入れ基準不適格 192 例、同意撤回の申し出 29 例、有害事象、追跡不能及び妊娠各 1 例、並びにその他 3 例）及び治療期に移行したものの、登録後に組み入れ規準不適格が判明した 1 例］を除く 747 例［Null-responder 又は Partial-responder 205 例、不耐容/不適格未治療例 235 例、並びに未治療例 307 例（DCV/ASV 群 205 例及びプラセボ投与群 102 例）］が有効性及び安全性解析対象集団であった。

Null-responder 又は Partial-responder、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者及び未治療患者の DCV/ASV 群における主要評価項目である SVR12 率［95%信頼区間］は、それぞれ 82.0［76.7, 87.2］%（168/205 例）、81.7［76.8, 86.6］%（192/235 例）及び 89.7［85.5, 93.8］%（182/203 例）であった。未治療患者の DCV/ASV 群の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された 68%[25] を上回ったことから、DCV/ASV 併用レジメンの有効性は示された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、Null-responder 又は Partial-responder コホートで 81.5%（167/205 例）、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートで 86.8%（204/235 例）、未治療患者コホート DCV/ASV 群で 85.9%（176/205 例）、及び未治療患者コホートプラセボ群で 72.5%（74/102 例）に認められた[26]。いずれかの群又はコホートで発現割合 5%以上の有害事象は、表 4 のとおりであった。

---

21) Null-responder：PegIFN/RBV 治療 12 週以降に HCV RNA 量が $2\log_{10}$ 以上減少しなかった又は PegIFN /RBV 治療 4 週以降に HCV RNA 量が $1\log_{10}$ 以上減少しなかった患者

22) Partial-responder：PegIFN/RBV 治療を 12 週間以上受け、HCV RNA 量が $2\log_{10}$ 以上減少したが、HCV RNA が陰性とならなかった又は HCV RNA が陰性となった後、PegIFN/RBV 治療期間中に HCV RNA が検出可能となった患者

23) うつ病、貧血、好中球減少症及び/又は血小板減少症を伴う線維症/肝硬変の基準に該当した患者

24) IFN 製剤、RBV 又は直接作用型抗 HCV 薬による C 型慢性肝炎治療又は C 型代償性肝硬変治療を受けたことがない患者。

25) 未治療の genotype 1b の C 型慢性肝炎患者に対する TVR 及び PegIFN/RBV 併用レジメン並びに PegIFN/RBV 療法の SVR24 率がそれぞれ 85%及び 51%（海外第Ⅲ相試験結果）であり、DCV/ASV 併用レジメンにより SVR 率が 68%を上回れば、TVR 及び PegIFN/RBV 併用療法の PegIFN/RBV 療法に対する SVR24 率の群間差の 50%が保持されることから設定された。

26) 治療期間（未治療患者のプラセボ群：12 週間、その他の群：24 週間）において発現した有害事象

表 4　いずれかの群又はコホートで発現割合 5%以上の有害事象

	Null-responder/ Partial-responder コホート（205 例）	IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホート（235 例）	未治療患者コホート	
			DCV/ASV 群（205 例）	プラセボ群（102 例）
全体	167（81.5）	204（86.8）	176（85.9）	74（72.5）
下痢	28（13.7）	51（21.7）	24（11.7）	10（9.8）
悪心	22（10.7）	28（11.9）	25（12.2）	12（11.8）
嘔吐	8（3.9）	7（3.0）	11（5.4）	2（2.0）
便秘	20（9.8）	17（7.2）	11（5.4）	4（3.9）
上腹部痛	10（4.9）	18（7.7）	15（7.3）	5（4.9）
腹痛	8（3.9）	18（7.7）	8（3.9）	6（5.9）
消化不良	8（3.9）	14（6.0）	8（3.9）	5（4.9）
疲労	45（22.0）	52（22.1）	43（21.0）	18（17.6）
無力症	12（5.9）	25（10.6）	4（2.0）	1（1.0）
インフルエンザ様疾患	7（3.4）	5（2.1）	11（5.4）	6（5.9）
脱毛症	8（3.9）	12（5.1）	11（5.4）	3（2.9）
頭痛	50（24.4）	59（25.1）	50（24.4）	17（16.7）
浮動性めまい	18（8.8）	19（8.1）	14（6.8）	10（9.8）
口腔咽頭痛	6（2.9）	2（0.9）	12（5.9）	5（4.9）
鼻咽頭炎	16（7.8）	13（5.5）	18（8.8）	7（6.9）
上気道感染	13（6.3）	17（7.2）	16（7.8）	5（4.9）
関節痛	17（8.3）	15（6.4）	10（4.9）	3（2.9）
背部痛	8（3.9）	11（4.7）	11（5.4）	6（5.9）
筋肉痛	7（3.4）	22（9.4）	13（6.3）	4（3.9）
そう痒症	14（6.8）	18（7.7）	8（3.9）	8（7.8）
咳嗽	17（8.3）	21（8.9）	14（6.8）	5（4.9）
高血圧	12（5.9）	9（3.8）	7（3.4）	1（1.0）
不眠症	20（9.8）	9（3.8）	16（7.8）	3（2.9）

例数（%）
治療期間（未治療患者のプラセボ群：12 週間、その他の群又はコホート：24 週間）において発現した有害事象。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、Null-responder 又は Partial-responder コホートで 11 例［肝細胞癌 3 例、脳新生物、肝新生物、腸管膿瘍、喀血、血胸、胸痛、末梢ニューロパチー、双極性障害、鎖骨骨折、肋骨骨折各 1 例（重複あり）］、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートで 16 例［肝細胞癌 3 例、心房細動 2 例、帯状疱疹、中耳炎、細菌性肺炎、胸水、冠動脈疾患、腹水、大腸炎、心電図 QT 延長、非心臓性胸痛、椎間板突出、坐骨神経痛、好中球減少症、緑内障、前立腺炎、肝移植各 1 例（重複あり）］、未治療患者コホート DCV/ASV 群で 12 例［肺腺癌、急性扁桃炎、腎盂腎炎、気管支拡張症、気胸、洞性徐脈、便秘、小腸閉塞、ALT 増加、肝酵素上昇、変形性関節症、うつ病、胆道疝痛、胆石症各 1 例（重複あり）］、及び未治療患者コホートプラセボ群で 1 例（処置後出血 1 例）に認められ、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートの心房細動 1 例並びに未治療患者コホート DCV/ASV 群の ALT 増加及び肝酵素上昇は、治験薬との因果関係ありと判断された。Null-responder 又は Partial-responder コホートの肝細胞癌 1 例、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートの肝細胞癌 2 例及び心房細動 1 例、並びに未治療患者コホート DCV/ASV 群の肺腺癌 1 例を除き、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、Null-responder 又は Partial-responder コホートで 2 例（トランスアミナーゼ上昇、脳新生物）、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートで 2 例［ALT 増加、AST 増加、心電図 QT 延長（重複あり）］、及び未治療患者コホート DCV/ASV 群で 6 例［ALT 増加 3 例、トランスアミナーゼ上昇、便秘、高トランスアミナーゼ血症、気管支拡張症各 1 例、（重複あり）］に認められ、未治療患者コホートプラセボ群では認められなかった。このうち、Null-responder 又は Partial-responder コホートの脳新生物、IFN 治療不耐容/不適格未治療患者コホートの心電図 QT 延長並びに未治療患者コホート DCV/ASV 群の便秘及び気管支拡張症を除く全ての事象

は治験薬との因果関係ありと判断されたが、全ての事象の転帰は回復であった。

＜審査の概略＞

（1）有効性について

機構は、以下の検討を行ったところ、IFN を含む治療に適格の未治療[15]、及び前治療で再燃[16]した C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）における DCV/ASV 併用レジメンの有効性は示されたと判断した。また、NS5A 領域の耐性変異と有効性との関連について医療現場に情報提供するとともに、DCV/ASV 併用レジメンの開始前には耐性検査を実施することが望ましい旨を引き続き注意喚起すべきと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1）有効性の評価結果について

国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）の IFN 治療適格の未治療患者において、DCV/ASV 併用レジメンの PegIFNα-2b、RBV 及び TVR の 3 剤併用療法に対する非劣性が検証された（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。また、SVR24 率[27]［95%信頼区間］は未治療患者コホートの DCV/ASV 群、未治療患者コホートの TVR 群及び前治療再燃患者コホートでそれぞれ 86.6［80.4, 92.7］%（103/119 例）、60.4［51.3, 69.5］%（67/111 例）及び 90.9［70.8, 98.9］%（20/22 例）であった。

機構は、以上の成績を踏まえ、IFN 治療適格の未治療 C 型慢性肝炎患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性は示されたと判断した。また、前治療再燃患者コホートにおける SVR12 率は 95.5%（21/22 例）であり、臨床的に意義があり、前治療再燃患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性は期待できると判断した。

2）ウイルス変異の有効性への影響について

AI447031 試験において、DCV/ASV 併用レジメンを受けた被験者で、ベースライン時に確認された主な NS5A 領域の耐性変異有無別の SVR12 率は、表 5 のとおりであった。

表 5　ベースラインにおける耐性変異別の SVR12 率（AI447031 試験）

	変異陽性例	変異陰性例
NS5A 領域変異評価例数	129 例	
Y93H	38.9（7/18）	97.3（108/111）
L31I/M	66.7（4/6）	90.2（111/123）

%（例数）

機構は、DCV/ASV 併用投与時における有効性とベースライン時に確認された耐性変異との関連について、以下のように考える。

IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者において、ベースラインで NS5A 領域の耐性変異を有する C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は、NS5A 領域の耐性変異がない患者と比較して低く、これらの変異は、DCV/ASV 併用レジメンの有効性に影響を及ぼす因子の一つであると

[27] 投与終了24週後に HCV RNA が定量下限（15IU/mL）未満（検出又は検出せず）であった患者の割合。

考える。既承認の効能・効果である IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の患者[28] においても同様の傾向が認められていたこと[29] から、ベースラインで認められた耐性変異の情報及び耐性変異と有効性の関連について情報提供し、医療現場において耐性変異を測定することが望ましい旨を、引き続き注意喚起する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、以下のような検討を行った結果、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者に対する DCV/ASV 併用投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象（肝機能検査値異常、発熱及び好酸球増加症）[30] であると考える。

ただし、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについての十分な理解の下、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者に対する DCV/ASV 併用レジメンは忍容可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1）DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについて

申請者は、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者における DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

AI447031 試験において DCV/ASV 併用投与時の未治療患者コホートにおける安全性の概要[31] は、表 6 のとおりであった。

表 6　未治療患者コホートにおける安全性の概要（AI447031 試験）

	DCV/ASV 群 （119 例）	TVR 群 （111 例）
全有害事象	106（89.1）	111（100）
Grade 3/4 の有害事象	19（16.0）	81（73.0）
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	5（4.2）	6（5.4）
全ての治験薬が投与中止に至った有害事象	6（5.0）	22（19.8）
休薬に至った有害事象	0	12（10.8）

例数（%）

AI447031 試験において、未治療患者コホートの TVR 群と比較して未治療患者コホートの DCV/ASV 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、表 7 のとお

---

[28] IFN 治療不適格の未治療：貧血、好中球数減少、血小板数減少、うつ病、投薬が必要なその他の合併症又は高齢のいずれかの条件に該当し、今後12カ月間 IFN 治療を受ける予定のない患者。
IFN 不耐容：IFN 又は RBV の毒性のため、12週間未満で治療を中止した患者。
IFN 治療無効：PegIFNα/RBV 又は IFNβ/RBV の12週間以上の投与で HCV RNA が陰性化しなかった患者。

[29] IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の患者を対象とした、AI447026試験、AI447017試験及び AI447011 試験の統合解析において、ベースライン時に NS5A 領域の Y93F/H/S 変異陽性の患者における SVR24率は、43.9%（18/41例）であり、当該変異陰性の患者における SVR24率（91.0%、203/223例）と比較して低かった。同様に、L31F/M/V 変異陽性の患者における SVR24率は、30.0%（3/10例）であり、当該変異陰性の患者における SVR24率（85.8%、218/254例）と比較して低かった（「ダクルインザ錠60mg、スンベプラカプセル100mg　審査報告書（平成26年6月6日）」）。

[30] ダクルインザ錠60mg、スンベプラカプセル100mg　審査報告書（平成26年6月6日）

[31] 本報告書における有害事象の重症度は、Division of Autoimmune Immunodeficiency Disorders（DAIDS）の Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events に基づき評価された。
http://rsc.tech-res.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_adult_pediatric_adverse_events.pdf＜2014年12月＞

りであった。

表 7　未治療患者コホートにおいて DSV/ASV 群で TVR 群と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象（AI447031 試験）

	DCV/ASV 群（119 例）		TVR 群（111 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻咽頭炎	43（36.1）	0	11（9.9）	0
ALT 増加	20（16.8）	12（10.1）	2（1.8）	1（0.9）
AST 増加	17（14.3）	6（5.0）	3（2.7）	2（1.8）

例数（%）

機構は、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者と、既承認の効能・効果である IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者との DCV/ASV 併用投与による安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者を対象とした AI447031 試験データ及び IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（AI447017 及び AI447026 試験）の併合データ[32] を用いて検討した。その結果、前治療の有無及び効果別の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8　安全性の概要（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験）

	IFN 治療適格 未治療（119 例）	前治療再燃（22 例）	Non-responder[a]（98 例）	IFN 治療不適格 未治療/不耐容[a]（157 例）
全有害事象	106（89.1）	18（81.8）	85（86.7）	137（87.3）
Grade 3/4 の有害事象	19（16.0）	2（9.1）	11（11.2）	32（20.4）
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	5（4.2）	1（4.5）	4（4.1）	12（7.6）
全ての治験薬が投与中止に至った有害事象	6（5.0）	1（4.5）	3（3.1）	10（6.4）
休薬に至った有害事象	0	0	2（2.0）	7（4.5）

例数（%）

a）AI447017 試験及び AI447026 試験の併合データ

AI447017 及び AI447026 試験と比較して AI447031 試験における発現割合が 5%以上高かった有害事象は、倦怠感［AI447031 試験：12.1%（17/141 例）、AI447017 及び AI447026 試験：5.5%（14/255 例）］であった。一方、AI447031 試験と比較して AI447017 及び AI447026 試験における発現割合が 5%以上高かった有害事象は認められなかった。

以上より、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者における DCV/ASV 併用レジメンによる安全性プロファイルは、IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者と明らかな差異はなく、前治療の有無又は前治療の効果は DCV/ASV 併用レジメンの安全性には影響を及ぼさないと考える。

また、申請者は DCV/ASV 併用レジメンの安全性の国内外差について、国内臨床試験 3 試験（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験）の併合データ及び海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）[33] データを用いて検討した。その結果、国内外の安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

32) 初回承認申請時資料概要（平成 26 年 7 月承認）
33) 日本人患者 2 例を含む

表 9　国内臨床試験（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験の併合データ）及び海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）の安全性の概要

	国内臨床試験の併合データ（396 例）	海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）（645 例）
全有害事象	346（87.4）	547（84.8）
Grade 3/4 の有害事象	64（16.2）	50（7.8）
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	22（5.6）	39（6.0）
投与中止に至った有害事象	20（5.1）	10（1.6）
休薬に至った有害事象	10（2.5）	18（2.8）

例数（%）

海外第Ⅲ相試験と比較して国内臨床試験併合データで発現割合が 5%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎［国内 32.3%（128/396 例）、海外 7.3%（47/645 例）］、ALT 増加［国内 17.4%（69/396 例）、海外 2.8%（18/645 例）］、AST 増加［国内 14.4%（57/396 例）、海外 1.2%（8/645 例）］、発熱［国内 11.4%（45/396 例）、海外 3.7%（24/645 例）］、倦怠感［国内 7.8%（31/396 例）、海外 0.8%（5/645 例）］及び好酸球増加症［国内 5.6%（22/396 例）、海外 0%］であった。また、海外第Ⅲ相試験と比較して国内臨床試験併合データで発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加［国内 8.6%（34/396 例）、海外 0.8%（5/645 例）］及び AST 増加［国内 5.6%（22/396 例）、海外 0.3%（2/645 例）］であった。これらの事象のうち、鼻咽頭炎及び好酸球増加症について、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。また、倦怠感について、有害事象の発現率に差異が認められた原因については、有害事象の収集方法の違い[34] による影響が考えられた。

機構は、以下のように考える。

AI447031 試験において、未治療患者コホートの TVR 群と比較して未治療患者コホートの DCV/ASV 群で鼻咽頭炎、ALT 増加及び AST 増加の発現割合が高く、また、海外第Ⅲ相試験と比較して国内臨床試験では鼻咽頭炎、ALT 増加、AST 増加及び好酸球増加症の発現割合が高かった。これらの事象は、DCV/ASV 併用レジメンに特徴的な既知の事象であることから [30]、これまでと同様にウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者に対する DCV/ASV 併用レジメンは忍容可能と考える。また、前治療の有無又は前治療の効果によって安全性に影響は及ぼさないとする申請者の考えは受け入れ可能と考える。

なお、初回承認時に注意が必要と判断した肝機能検査値異常、発熱及び好酸球増加症については、以下の項で詳細に検討を行った。

2）肝機能検査値異常について

申請者は、DCV/ASV 併用レジメンによる肝機能検査値異常について、以下のように説明している。

AI447031 試験（未治療患者コホートの DCV/ASV 群及び前治療再燃患者コホート 141 例）におい

[34] AI447031試験では AI447028試験と比較して倦怠感の発現割合が高かった（AI447031試験：12.1%、AI447028試験：0.8%）。一方、AI447028試験では AI447031試験と比較して疲労の発現割合が高かった（AI447031試験：8.5%、AI447028試験：21.7%）。倦怠感と疲労は同じ事象を異なる基本語で収集されたと考えられ、これらを合計した発現割合は AI447031試験と AI447028試験とで同程度（AI447031試験：20.6%、AI447028試験：22.2%）であると申請者は説明している。

て、ベースラインから 1 以上の Grade の悪化を認めた血中 ALT 上昇、血中 AST 上昇、血中アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）上昇及び血中ビリルビン上昇の発現割合は、それぞれ 23.4%（33/141 例）、18.4%（26/141 例）、8.5%（12/141 例）及び 19.1%（27/141 例）であり、ベースラインから 1 以上の Grade の悪化を認めた Grade 3 以上の血中 ALT 上昇及び血中 AST 上昇の発現割合は 9.2%（13/141 例）及び 5.0%（7/141 例）であり、Grade 3 以上の血中 ALP 上昇及び血中ビリルビン上昇は認められなかった。

また、AI447031 試験において、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、Grade 3/4 の有害事象として報告された肝機能検査値異常を発現した被験者の概要は表 11 のとおりであった。肝機能検査値異常により肝不全に陥った患者及び肝機能検査値異常が死因となった患者は認められなかった。

表 10　有害事象として報告された肝機能検査値異常の概要（AI447031 試験；141 例）

	ALT 増加	AST 増加	血中 ALP 増加	血中ビリルビン増加
全有害事象	24（17.0）	21（14.9）	1（0.7）	5（3.5）
Grade 3/4 の有害事象	13（9.2）	7（5.0）	0	0
重篤な有害事象	1（0.7）	1（0.7）	0	0
中止に至った有害事象	6（4.3）	3（2.1）	0	0

例数（%）

表 11　有害事象として Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常を発現した被験者の概要

年齢	性別	事象名	Grade	発現日 a)	持続期間（日）	肝機能検査値異常発現時検査値					治験薬	治験薬最終投与日 a)
						AST（U/L）	ALT（U/L）	総ビリルビン（μmol/L）	ALP（U/L）	好酸球（%）		
6[redacted]	男性	ALT 増加	4	29	21	1008	1257	33.3	254	7.4	中止	28
		AST 増加	4									
3[redacted]	男性	ALT 増加	3	99	85	114	267	18.5	356	7.8	継続	－
4[redacted]	女性	ALT 増加	3	12	11	122	150	8.6	158	8 b)	継続	－
		ALT 増加	3	100	84	137	177	12	230 b)	1.4 b)	継続	－
		AST 増加	3	128	56	174	267	13.7	226	2 b)	継続	－
5[redacted]	女性	ALT 増加	3	65	133	101	179	17.1	241	7.9	継続	－
6[redacted]	男性	ALT 増加	3	155	23	150	325	13.7	471	3.4	中止	155
6[redacted]	男性	ALT 増加	3	64	15	129	228	30.8	294	2.4	継続	－
		ALT 増加	4	78	22	187	335	23.9	414	2.9	中止	77
		AST 増加	3								継続	－
6[redacted]	女性	ALT 増加	3	92	92	135	223	14.9 b)	437	5.3 b)	継続	－
4[redacted]	男性	ALT 増加	3	85	56	71	207	17.1	266	6.7	継続	－
4[redacted]	女性	AST 増加	3	83	101	172	170	6.8	213	2.9	継続	－
		ALT 増加	3	97	87	236	263	12	271	2.9 b)	継続	－
6[redacted]	男性	ALT 増加	3	57	8	172	235	25.8	173	4	継続	－
		AST 増加	3		22						継続	－
		ALT 増加	4	64	29	241	387	22.7	205	3.3	中止	63
4[redacted]	女性	ALT 増加	3	127	54	156	226	20.5	217	3	継続	－
6[redacted]	女性	ALT 増加	4	39	20	315	454	12	363	6.3	中止	38
		AST 増加	3									
7[redacted]	女性	ALT 増加	3	83	38	214	250	12	366	1	中止	98
		AST 増加	3									

a）投与開始からの日数
b）発現時の検査値がないため、発現後直近の検査値を記載。

発現時期について、DCV/ASV 併用投与後、Grade 3/4 の ALT 増加及び AST 増加が発現するまでの期間の中央値［範囲］は 83［12, 155］日及び 78［29, 128］日であった。全ての被験者において、治験薬の投与終了又は中止後にいずれの有害事象も回復し、発現から回復するまでの期間の中央値［範囲］は ALT 及び AST でそれぞれ 46［11, 133］日及び 22［20, 101］日であった。

機構は、肝機能検査値異常のリスク因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験 3 試験（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）の併合データを用いて、肝機能検査値異常が認められた被験者の特徴について、背景因子（年齢、性別、人種、肝硬変の有無、BMI 及びベースラインの臨床検査値）を共変量としたロジスティック回帰分析を行ったところ、血中 ALT 上昇に関する解析結果では、ベースラインの ALT 値（異常高値）及び人種（日本人）が共変量として選択され（p<0.05）、血中 AST 上昇に関する解析結果では、ベースラインの AST 値（異常高値）、人種（日本人）及び肝硬変が共変量として選択された（p<0.05）。

なお、DCV 錠及び ASV カプセルの製造販売後において、2014 年 9 月 3 日から同 11 月 21 日の間に、重篤な肝機能検査値異常として、高ビリルビン血症が 2 例、肝機能異常、薬剤性肝障害、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加が各 1 例（重複含む）報告されている。

以上より、DCV/ASV 併用レジメンによる肝機能検査値異常について、引き続き、定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な管理が必要であると考える。

機構は、臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況について、リスク因子に関する検討の結果、抽出された因子（ベースラインにおける ALT 値又は AST 値及び人種）を含めて医療現場に適切に情報提供するとともに、投与する際には肝機能検査を含む臨床検査を定期的に行い、検査結果を踏まえた上で、投与継続又は投与中止等の適切な判断が行われるよう、引き続き注意喚起を継続する必要があると考える。

3）発熱及び好酸球増加症について

申請者は、DCV/ASV 併用レジメンによる発熱及び好酸球増加症について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）において、DCV/ASV 併用レジメン期間中に有害事象として発熱が報告された患者の割合は 8.5%（12/141 例）であった。Grade 3/4 の発熱は 2 例に認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された。発現時期について、DCV/ASV 併用レジメン開始後、発熱の初回発現までの期間の中央値［範囲］は、23［1, 146］日であり、投与開始早期に発現する傾向が認められた。全ての被験者において、治験薬の投与を中止することなく回復し、初回発現時の発現から回復までの期間の中央値［範囲］は 2.5［1, 88］日であった。発熱が認められた患者の特徴について、国内臨床試験 3 試験（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験）の併合データを用いて、年齢、性別、体重、BMI、肝硬変の有無、ベースラインの臨床検査値別に発熱の発現割合を検討したものの、それぞれの部分集団間で同程度であり、発熱のリスク因子は同定できなかった。

国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）において、DCV/ASV 併用レジメン期間中に有害事象として好酸球増加症が報告された患者の割合は 5.0%（7/141 例）であった。Grade 3/4 の好酸球増加症は認められず、いずれも非重篤と判断された。発現時期について、DCV/ASV 併用レジメン開始後、好酸球増加症の初回発現までの期間の中央値［範囲］は、29［15, 64］日であり、投与開始早期に認められた。全ての被験者において、治験薬の投与を中止することなく回復し、初回発現時の発現から回復までの期間の中央値［範囲］は 30［5, 66］日であった。国内臨床試験 3 試験（AI447017、AI447026 及び AI447031 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）の併合データを用いて、好酸球増加症（白血球分画の 6%以上）が認められた被験者の特徴について、背景因子（年齢、性別、人種、肝硬変の有無、BMI 及びベースラインの臨床検査値）を共変量としたロジスティック回帰分析を行ったところ、

ベースラインの好酸球の割合（白血球分画の 6%以上）及び人種（日本人）が共変量として選択された（p<0.05）。

なお、国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）において、治験責任医師の判断により有害事象として報告されたか否かを問わず、好酸球増加症（白血球分画の 6%以上）を発現した被験者は、58.9%（83/141 例）であった。このうち、発熱、肝機能検査値異常（Grade 1 以上の ALT 上昇又は AST 上昇）及び鼻咽頭炎を同時期（28 日以内）に発現した被験者はそれぞれ 4.3%（6/141 例）、9.9%（14/141 例）及び 14.9%（21/141 例）であった。

以上より、DCV/ASV 併用レジメンによる発熱及び好酸球増加症の発現について、新たな注意喚起は必要ないものの、引き続き注意が必要であると考える。

機構は、臨床試験における発熱及び好酸球増加症の発現状況について、リスク因子に関する検討の結果、抽出された因子（好酸球増加症：ベースラインにおける好酸球の割合及び人種）を含めて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

(3) 効能・効果について

機構は、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討、並びに以下の検討を踏まえ、DCV 及び ASV の効能・効果を「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」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1）genotype について

機構は、AI447031 試験では genotype 1b の C 型慢性肝炎患者を対象とされたことから、genotype 1a の患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性は明らかになっていないと考える。しかしながら、既承認効能・効果と同様に、臨床試験においては HCV genotype 1b 感染患者を対象としていた旨を注意喚起した上で、genotype 1a 感染患者を DCV/ASV 併用レジメンの対象とすることは可能と考える。ただし、製造販売後調査において genotype 1a の患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性について新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2）代償性肝硬変患者への投与について

申請者は、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性について、以下のように説明している。

IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性について、国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）では C 型慢性肝炎患者を対象としていたものの、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の Fibrotest スコア F4 の患者がそれぞれ 6 例及び 1 例含まれており、いずれも SVR12 を達成した。

C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの安全性について、海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）のベースラインにおける肝硬変有無別の安全性の概要は、表 12 のとおりであっ

た。

表 12　肝硬変有無別の安全性の概要（AI447028 試験）

	C 型代償性肝硬変患者（207 例）	C 型慢性肝炎患者（438 例）
全有害事象	174（84.1）	373（85.2）
Grade 3/4 の有害事象	16（7.7）	34（7.8）
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	13（6.3）	26（5.9）
投与中止に至った有害事象	1（0.5）	9（2.1）
休薬に至った有害事象	7（3.4）	11（2.5）

例数（%）

また、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の日本人 C 型代償性肝硬変患者における SVR24 率［90.9%（20/22 例）］は、C 型慢性肝炎患者の SVR24 率［84.0%（168/200 例）］と同様であり、安全性プロファイル及び有害事象の発現割合も C 型慢性肝炎患者と同様であった[32]。

以上より、DCV/ASV 併用レジメンは、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型代償性肝硬変患者においても C 型慢性肝炎患者と同様の高い有効性が期待でき、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示すと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）の対象は C 型慢性肝炎患者であったものの、以下の点を踏まえると、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性は期待でき、安全性に特段の懸念は認められないと考えることから、C 型代償性肝硬変を効能・効果に含めることは可能と判断した。

- 国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）において、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の Fibrotest スコア F4 の患者に対し、いずれも SVR12 を達成したこと
- 海外第Ⅲ相試験（AI447028 試験）において、C 型代償性肝硬変患者と C 型慢性肝炎患者とで、DCV/ASV 併用レジメンの安全性に大きな差異は認められなかったこと
- 国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の結果より、IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の日本人 C 型代償性肝硬変患者においては、C 型慢性肝炎患者と同様の DCV/ASV 併用レジメンによる有効性、安全性及び忍容性が示されたこと

ただし、添付文書において、国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）は C 型慢性肝炎患者のみを対象としていた旨を情報提供し、引き続き、製造販売後調査において C 型代償性肝硬変患者における安全性及び有効性の情報を収集する必要があると考える。

（4）用法・用量について

機構は、以下の検討を踏まえ、申請のとおり、DCV の用法・用量として「通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。」、ASV の用法・用量として「通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。」と設定することは可能と判断した。また、添付文書及び情報提供資材等において、各薬剤の中止基準、休薬基準等

について引き続き情報提供することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

DCV 及び ASV の用法・用量について

申請者は、DCV 及び ASV の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外における DCV の用量設定試験（AI444010 試験）[35] 及び ASV の用量設定試験（AI447016 試験）[36] 並びに国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）結果等より、既承認効能・効果である IFN 治療不適格の未治療あるいは不耐容の患者及び IFN 治療無効の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対しては、DCV 錠 60mg QD 及び ASV カプセル 100mg BID 併用投与が適切であると考えられた[30]。国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）と同一の用法・用量を用いた国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）において、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎に対する DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性が示された。

以上より、DCV 及び ASV の申請用法・用量を既承認内容と同一の用法・用量と設定した。

機構は、以下のように考える。

AI447031 試験において、申請用法・用量による DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性は示されたと考えることから、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者に対する DCV 及び ASV の用法・用量を、それぞれ 60mg QD 及び 100mg BID と設定することは可能と判断した。

（5）臨床的位置付けについて

申請者は、IFN 治療適格の未治療又は前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対する DCV/ASV 併用レジメンの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内診療ガイドライン[37] では、IFN 治療適格の未治療 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対する治療について、高ウイルス量の場合はシメプレビルナトリウム（以下、「SMV」）、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用投与が、低ウイルス量の場合は PegIFN 単独投与が推奨されている。一方、前治療再燃の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対する治療は、SMV、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用投与が推奨されている。SMV、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用投与は、PegIFN 投与のために毎週通院する必要があること、患者の状態により PegIFN 及び RBV の減量又は中止を行う必要があること、副作用により治療を中断又は中止する患者が多く存在することが問題となっている。DCV/ASV 併用レジメンは、SMV、PegIFN 及び RBV の併用投与と比較した試験成績は得られていないものの、AI447031 試験の結果、高い有効性を示し、経口剤のみの治療方法であることから服薬が簡便であり、忍容性は良好であることが示された（「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項参照）ことから、これらの患者に対する新たな治療の選択肢となると考える。

---

[35] genotype 1及び4の C 型慢性肝炎未治療患者を対象に DCV 錠20、60mg 又はプラセボ QD を PegIFNα-2a 及び RBV と併用投与することとされた。

[36] genotype 1及び4の C 型慢性肝炎未治療患者を対象に ASV 錠200mg BID、600mg BID、600mg QD 又はプラセボを PegIFNα-2a 及び RBV と併用投与することとされた。

[37] 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会, *C 型肝炎治療ガイドライン（第 3.1 版）*, 2014

また、国内診療ガイドライン[37]では、IFN 治療適格の未治療 C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対する治療は、PegIFN 及び RBV の併用投与が推奨されているものの、当該治療による SVR 率は20%程度と低率である。一方、IFN 治療適格の未治療 C 型代償性肝硬変患者に対して DCV/ASV 併用レジメンの安全性及び忍容性は良好であると考える（「（3）効能・効果について、2）代償性肝硬変患者への投与について」の項参照）ことから、当該患者に対する第一選択薬となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）の IFN 治療適格の未治療患者において、DCV/ASV 併用レジメンの TVR、PegIFNα-2b 及び RBV 併用投与に対する非劣性が検証された（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。また、AI447031 試験の前治療再燃コホートは非対照試験として実施されており、厳密な評価は困難であるものの、高い SVR12 率が示された。さらに、C 型代償性肝硬変患者に対しても、C 型慢性肝炎患者と同様の有効性が期待できる。耐性ウイルスに対する有効性及び肝機能検査値異常等の安全性に留意すべき点はあるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性について十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、IFN 治療適格の未治療又は前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対して、DCV/ASV 併用レジメンは有用であると考える。以上より、DCV/ASV 併用レジメンは IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対する治療選択肢の一つと考える。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の点から、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者のみを対象とした製造販売後調査を実施する必要はないが、既承認効能・効果で実施中の製造販売後調査の組み入れ基準を変更して実施すると説明している。

- IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV 併用レジメンは、既承認効能・効果である IFN 治療不適格の未治療又は不耐容の患者及び IFN 治療無効の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者と①患者特性、②用法・用量及び③使用される診療科に変更はなく、AI447031 試験の結果、安全性プロファイルに新たな懸念がないこと（「（2）安全性について、1）DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについて」の項参照）。
- 既承認効能・効果の製造販売後において、問題となる安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

本開発における安全性情報並びに既承認効能・効果の臨床試験成績及び製造販売後の情報を踏まえると、新たに特定された安全性の検討課題はないものの、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の日本人 C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV 併用レジメンの有効性及び安全性データは得られていないことから、現在実施中の製造販売後調査において、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象に含め、これらの患者における情報を収集することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用量調節・中断に係る規定の不遵守）

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）における DCV/ASV 併用レジメンの有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。ただし、耐性変異が DCV/ASV 併用レジメンの有効性に影響を及ぼす因子であること、DCV/ASV 併用レジメンによる肝機能検査値異常、発熱及び好酸球増加症については引き続き注意喚起を行う必要があると考える。

専門協議を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 2 月 3 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①ダクルインザ錠 60mg
②スンベプラカプセル 100mg
［一　般　名］　①ダクラタスビル塩酸塩
②アスナプレビル
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズ株式会社
［申請年月日］　平成 26 年 7 月 25 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については、追加で検討し、必要な対応を行った。

医薬品リスク管理計画（案）について

ダクラタスビル塩酸塩（以下、「DCV」）/アスナプレビル（以下、「ASV」）併用レジメンの製造販売後の検討事項に対する機構の判断は（「審査報告（1）、Ⅱ．4．臨床に関する資料、（ⅱ）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門委員から支持された。

なお、使用成績調査における C 型代償性肝硬変患者の予定例数について、以下の点を踏まえ、初回承認時の 300 例から 1000 例に変更することとされた。

- インターフェロン（以下、「IFN」）治療不適格の未治療又は不耐容及び IFN 治療無効の C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの投与経験は限られていること[38)]
- IFN 治療適格の未治療及び前治療再燃の日本人 C 型代償性肝硬変患者に対する DCV/ASV 併用レジメンの投与経験は得られていないこと
- 既承認効能・効果の患者を対象として現在実施中の使用成績調査における C 型代償性肝硬変患者の組み入れ状況

以上を踏まえ、機構は、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子（案）は表 15 のとおり提出された。

---

38) ダクルインザ錠60mg、スンベプラカプセル100mg　審査報告書（平成26年6月6日）

表 13　DCV 及び ASV の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
＜DCV 及び ASV＞ ・肝機能障害	＜DCV＞ ・血液毒性 ＜ASV＞ ・重度の腎機能障害患者への投与	＜DCV 及び ASV＞ なし
有効性に関する検討事項		
＜DCV 及び ASV＞ ・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性の発現		

表 14　DCV 及び ASV の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
＜DCV 及び ASV＞ ・市販直後調査 ・使用成績調査	＜DCV 及び ASV＞ ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材の作成、配布

表 15　DCV 及び ASV の製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	DCV 及び ASV 併用療法の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者
調査期間（観察期間）	2 年 6 カ月（安全性：28 週間、有効性：48 週間）
予定症例数	3000 例（C 型代償性肝硬変患者 1000 例を含む）
主な調査項目	肝機能障害、薬剤耐性の発現

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本申請品目について、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、いずれの製剤も残余期間（平成 34 年 7 月 3 日まで）を設定することが適切と判断する。

［効能・効果］　＜ダクルインザ錠60mg＞＜スンベプラカプセル100mg＞
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
~~次のいずれかの~~ウイルス血症の改善
~~・インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者~~
~~・インターフェロンを含む治療法で無効となった患者~~

（取り消し線部削除）

［用法・用量］　＜ダクルインザ錠 60mg＞
通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。
本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。

＜スンベプラカプセル 100mg＞
通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。
本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

（変更なし）

［承 認 条 件］　＜ダクルインザ錠 60mg＞＜スンベプラカプセル 100mg＞
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。