

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

ブリistol・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	Asunaprevir	アスナプレビル
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の血漿中濃度時間曲線下面積
BMI	Body mass index	—
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
cEVR	Complete early virologic response	—
CI	Confidence Intervals	信頼区間
CLT/F	Apparent oral clearance	経口クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクローム P450 3A4
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DAIDS	Division of autoimmune immunodeficiency disorders	—
DCV	Daclatasvir	ダクラタスビル塩酸塩
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
pDILI	Potential Drug-induced liver injury	薬物性肝障害の可能性
ECG	Electrocardiogram	心電図
ESRD	End stage renal disease	末期腎疾患
E-R	Exposure-response	曝露-応答
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HCV RNA	Hepatitis C virus ribonucleic acid	—
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IFN α	Interferon-alfa	インターフェロンアルファ
IFN β	Interferon-beta	インターフェロンベータ
INR	International ratio	国際標準化比
IVR	Insufficient Viral Response	—
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nM	Nanomolar	—

略語	英語	日本語
NPV	Negative predictive value	—
NS3	Nonstructural protein 3	非構造蛋白 3
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーター
PCR	Polymerase chain reaction	—
PDR	Protocol defined response	—
pegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
pegIFN α	Pegylated interferon alfa	ペグインターフェロン α
pegIFN α /RBV	Pegylated interferon alfa plus ribavirin	ペグインターフェロン α + リバビリン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
pM	Picomolar	—
POC	Proof-of-Concept	—
PPK	Population PK	母集団薬物動態
PPV	Positive predictive value	—
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's correction to the QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic acid	—
RVR	Rapid virologic response	—
SOC	System organ class	器官別大分類
SVR	Sustained virologic response	—
SVR12	Sustained virologic response for 12 weeks after the last dose of study drug	—
SVR24	Sustained virologic response for 24 weeks after the last dose of study drug	—
TD	Target detected	検出
TND	Target not detected	検出せず
TVR	Telaprevir	テラプレビル
μ M	micromolar	—

目次

1	製品開発の根拠	9
1.1	疾患の背景及び疫学	9
1.1.1	C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変	9
1.1.2	C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカル ニーズ	9
1.2	ダクラタスビル及びアスナプレビルの開発	12
1.2.1	科学的根拠	12
1.2.2	臨床開発プログラムの概要	12
1.2.2.1	国内の臨床試験	12
1.2.2.2	海外臨床試験	14
1.2.2.3	本申請に用いる臨床データパッケージ	15
1.3	治験相談の経緯	17
1.4	海外の申請状況	19
1.5	医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	19
2	生物薬剤学に関する概括評価	20
3	臨床薬理に関する概括評価	21
3.1	内因性要因に関連した薬物動態	21
3.2	外因性要因に関連した薬物動態（薬物相互作用）	22
3.3	併用薬の薬物動態に対するアスナプレビルの影響（薬物相互作用）	23
3.4	QTc間隔に対するアスナプレビルの影響	24
3.5	母集団薬物動態解析	24
3.6	DCV+ASV併用療法：曝露-応答解析	25
4	有効性の概括評価	27
4.1	試験デザインの特徴	27
4.1.1	DCV+ASV併用療法	27
4.2	統計学的考察及び有効性評価項目	28
4.3	DCV+ASV併用療法	29
4.3.1	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性	29
4.3.2	SVR24達成割合とその他のウイルス学的効果	29
4.3.2.1	SVR12/SVR24の一致する割合	30
4.3.2.2	ウイルス学的無効	31
4.3.3	効果の予測因子	34
4.3.3.1	ベースラインの因子	34
4.3.3.2	ウイルスの薬剤耐性変異	36

4.3.3.3	服薬遵守率	38
4.3.3.4	投与期間中の効果の予測因子	40
4.4	ASV+pegIFN α /RBV併用療法	41
5	安全性の概括評価	42
5.1	安全性評価の方法	42
5.2	DCV+ASV併用療法	42
5.2.1	曝露	42
5.2.2	全般的な安全性プロファイル	43
5.2.2.1	全般的な有害事象の発現割合	43
5.2.2.2	死亡及び重篤な有害事象	43
5.2.2.3	投与中止に至った有害事象	43
5.2.2.4	比較的良好にみられた有害事象	44
5.2.3	その他重要な有害事象	45
5.2.3.1	肝機能検査値異常	45
5.2.3.2	過敏症反応	46
5.2.3.3	その他注目すべき有害事象	47
5.2.4	臨床検査値の評価	48
5.2.4.1	肝機能検査	48
5.2.4.2	薬物性肝障害の可能性 (pDILI)	50
5.2.4.3	その他の臨床検査値の評価	51
5.2.5	サブグループ別の安全性	51
5.3	ASV+pegIFN α /RBV併用療法	52
6	ベネフィット及びリスクの考察	54
6.1	DCV+ASV併用療法のベネフィット	54
6.2	DCV+ASV併用療法のリスク	56
6.3	ベネフィット及びリスクの結論	57
7	参考文献	58
8	付録	61

表一覧

表 1.1.2-1	国内のTVR+pegIFN α -2b/RBV併用療法の有効性.....	10
表 1.2.2.1-1	ダクラタスビル／アスナプレビルの国内第2相及び第3相試験.....	14
表 1.2.2.2-1	ダクラタスビル／アスナプレビルの海外第2相試験.....	15
表 1.3-1	治験相談の経緯.....	17
表 4.3.2-1	DCV+ASV併用療法の有効性.....	30
表 4.3.2.2-1	ウイルス学的効果：DCV+ASV併用療法を受けたIFN治療不適格の未治療例 ／不耐容例.....	32
表 4.3.2.2-2	ウイルス学的転帰：DCV+ASV併用療法を受けたNon-Responder.....	33
表 4.3.3.1-1	多変量ロジスティック回帰（フルモデル）：SVR24に関連したベースライ ン因子：治験薬投与例（AI447026試験）.....	36
表 4.3.3.2-1	ベースラインの薬剤耐性変異に対するウイルス学的効果.....	37
表 4.3.3.2-2	投与後に発現した薬剤耐性変異.....	38
表 4.3.3.3-1	服薬遵守率別のSVR24達成割合：治験薬投与例.....	39
表 4.3.3.4-1	投与期間中の効果の予測因子：DCV+ASV併用療法.....	40
表 5.2.2.3-1	投与期間中の有害事象の概要-治験薬投与例.....	44
表 5.2.2.4-1	投与期間中に5%以上の割合で認められた有害事象-治験薬投与例.....	45
表 5.2.3.1-1	投与期間中に有害事象として報告された肝機能検査値異常-治験薬投与例.....	46
表 5.2.3.3-1	投与期間中のその他注目すべき有害事象-治験薬投与例.....	48
表 5.3-1	投与期間中の有害事象の概要：ASV 200 mg錠1日2回+pegIFN α /RBV併用療 法-治験薬投与例.....	52

図一覧

図 1.2.2.3-1	アスナプレビルの臨床データパッケージの概要	16
図 3.1-1	アスナプレビルのC _{max} 及びAUCに対する内因性要因の影響	22
図 3.2-1	アスナプレビルの薬物動態に対する外因性要因の影響	23
図 4.3.3.1-1	ベースラインのサブグループ別のSVR24 達成割合	35

付録一覧

付録 8-1	本申請に用いるアスナプレビルの臨床試験	61
--------	---------------------------	----

1 製品開発の根拠

1.1 疾患の背景及び疫学

1.1.1 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変

世界中で約1億5000万人がC型肝炎ウイルス（HCV）に感染し¹⁾、日本におけるHCV感染者数は約150万人から200万人であると推定されている^{2),3)}。1990年以前には、日本人のHCV感染の主な原因は輸血（HCV抗体スクリーニング前）、血液製剤の輸血及び針の再利用であった。現在では、これらの原因による新たなHCV感染のリスクは非常に稀である。HCV感染患者の70～80%は慢性化し、10～30年を経て、緩徐に肝臓の線維化が進行して肝硬変及び肝細胞癌に進展する。無治療の場合、C型慢性肝炎から肝細胞癌発生率は10年間で12.4%⁴⁾、肝硬変からの肝細胞癌発生率は平均観察期間9.2年で53.9%と報告されている⁵⁾。

日本における肝臓による死亡者数は2011年では約32,000人であり、肝硬変による死亡者数（約8,500人、アルコール性を除く）と合わせ、年間約4万人が肝臓又は肝硬変により死亡している⁶⁾。肝臓の約70%はHCV感染からの発症であることが知られている^{7),8),9),10)}。日本人のC型慢性肝炎患者の主要な集団は60歳以上の患者で構成され^{9),10)}、C型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発症年齢は60歳以上に多いことから¹¹⁾、日本人のC型慢性肝炎患者は肝細胞癌のリスクが高く、早期治療の必要性が高い。

HCVは、RNA配列の相違に基づき、6つの主要なジェノタイプに分類され、各ジェノタイプは複数のサブタイプで構成される。ジェノタイプ1、2及び3は世界中に分布しているのに対し（米国、欧州及び日本ではジェノタイプ1が主要）、ジェノタイプ4及び5は主にアフリカに、ジェノタイプ6は主にアジアに分布している。日本では、ジェノタイプ1が最も多く、HCV感染者の約70%を占めており（サブタイプ1bがジェノタイプ1の98～99%を占める）、ジェノタイプ2が約30%、その他のジェノタイプの割合は限られている。

2005年に実施された厚生労働省の緊急肝炎対策事業による全国調査では¹²⁾、C型慢性肝炎患者数は308,000人と推定され、このうち、約215,600人（約70%）がジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者と推定される。C型慢性肝炎患者に対する有効な抗ウイルス治療は限られている上、安全性上の懸念から、医療機関を受診した患者のうち、インターフェロン（IFN）療法を受けた患者は約20%のみであった。残りの患者のうち46%は肝庇護薬（ウルソや強力ミノファージェンCなど）の投与を受け、34%は不明である。この結果から、肝庇護薬の投与を受けたおよそ99,200人がジェノタイプ1のIFN治療不適格の未治療患者／不耐容患者及びIFN／リバビリン（RBV）療法のnon-responderと推定される。肝庇護薬を長期間投与することにより、肝硬変及び肝細胞癌の進行が抑制される可能性はあるが^{13),14)}、体内からウイルスを排除することはできない。したがって、ウイルスを排除し、肝炎を治癒することによって肝硬変や肝細胞癌への進行を防ぐことのできる新たな治療法の開発が必要である。

1.1.2 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカルニーズ

IFN製剤はC型慢性肝炎の治療薬として約20年前に開発され、その後、IFNのペグ化製剤

(pegIFN) の開発により治療成績は向上し、RBV との併用によりさらに向上した。PCR によるウイルス検出方法の出現により、IFN 治療によってウイルスを体内から排除できた場合、肝硬変及び肝細胞癌の発生が抑制できることが報告された^{15),16)}。PegIFN α /RBV 併用療法による国内第 3 相試験にて、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化 (SVR24) の達成割合は、ジェノタイプ 1 の未治療患者において、43% (pegIFN α -2b/RBV 併用療法)¹⁷⁾及び 59.4% (pegIFN α -2a/RBV 併用療法)¹⁸⁾であった。

日本における C 型慢性肝炎の次なる進歩は、最初の直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) であるテラプレビル (TVR) の開発である。TVR は pegIFN α -2b/RBV との併用療法として 2011 年 9 月に承認され、ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における第一選択治療として推奨されている¹⁹⁾。TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法の国内第 3 相試験の SVR24 達成割合は、未治療患者で 73.0%、前治療再燃 (リラプス) 患者で 88.1%、及び IFN/RBV 併用療法の non-responder で 34.4%であった (表 1.1.2-1)。海外第 3 相試験における SVR24 達成割合は、未治療患者で 75% (ADVANCE 試験)²⁰⁾、pegIFN α /RBV の non-responder で 41% (REALIZE 試験)²¹⁾であった。TVR+pegIFN α /RBV 併用療法により、未治療患者に対する治療成績は向上したものの、non-responder に対する十分な治療効果は得られていない。

C 型代償性肝硬変の治療として、2011 年に pegIFN α -2b/RBV 併用療法及び pegIFN α -2a/RBV 併用療法が承認された。ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変患者における SVR24 達成割合は、21.7% (pegIFN α -2b/RBV 併用療法)¹⁷⁾、17.8% (pegIFN α -2a/RBV 併用療法)¹⁸⁾であった。TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法は、日本では C 型代償性肝硬変に対する承認は得られていない。

表 1.1.2-1 国内のTVR+pegIFN α -2b/RBV併用療法の有効性

有効性 評価項目	Non-responder ^{22),23)}			未治療患者 ²⁴⁾		リラプス患者 ²²⁾
	TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法			TVR+pegIFN α -2b/ RBV 併用療法	pegIFN α -2b/ RBV 併用療法	TVR+pegIFN α -2b/ RBV 併用療法
	Non-responder N = 32	Partial responder N = 8	Null responder N = 7	N = 126	N = 63	N = 109
RVR	71.9%	---%	---	84.0%	4.8%	87.2%
ETR	59.4%	87.5%	28.6%	---	---	94.5%
SVR24	34.4%	50.0%	0%	73.0%	49.2%	88.1%
リラプス	40.6%	---	---	16.7%	22.2%	7.3%
ブレイクスルー	18.8%	---	---	3.2%	1.6%	0.9%

Non-responder: 以前に C 型慢性肝炎の治療を受けたことのある患者で、24 週間を超える IFN 又は pegIFN 治療 (RBV との併用を含む) により HCV RNA が陰性に達しなかった患者

リラプス患者: 以前に C 型慢性肝炎の治療を受けたことのある患者で、IFN 又は PegIFN 治療 (RBV との併用を含む) 中に 1 度は HCV RNA が陰性に達した患者

ETR: End-of-Treatment Response

pegIFN α /RBV を含む治療法により治療成績の向上がみられたが、上述のとおりその効果は患者限定的であるのに加えて、安全性及び忍容性が懸念されている。pegIFN α /RBV 併用療法により高頻度（50%超）に発現する事象として、発熱、倦怠感、関節痛などのインフルエンザ様症状、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン数減少などの血液学的検査値異常、脱毛症、不眠症及び発疹などが知られている^{17),18)}。これらの副作用は治療中止の主な原因となるだけでなく、高齢者や合併症を有する患者においては、治療開始が困難となることが多い。TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法では、pegIFN α -2b/RBV の副作用に加えて高頻度の貧血、重症の皮膚障害及び腎機能異常が報告されている²⁵⁾。実際に、医療機関を受診した C 型慢性肝炎患者の 40%に対して、患者の年齢（高齢）、肝疾患病態の進展（肝硬変、肝細胞癌の診断）及び合併症を理由として、医師が IFN 治療を推奨しなかったという報告がある²⁶⁾。また、IFN 治療を行った患者においては、IFN 治療の副作用は患者の生活の質（QOL）及び治療の満足度を低下させることが示された²⁷⁾。

平成 24 年度厚生労働省研究班による C 型慢性肝炎の治療ガイドライン¹⁹⁾では、ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量（HCV RNA \geq 5 log₁₀ IU/mL）の C 型慢性肝炎に対する初回治療として TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法が推奨されている。一方で、IFN の治療効果に寄与する宿主側の因子である IL28B の遺伝子多型及びウイルス側の因子であるインターフェロン感受性領域（ISDR）及び Core 領域の変異を考慮し、治療効果が低いと予想される患者に対しては、次世代治療を待つことも選択肢の一つとして挙げられている。さらに、pegIFN α /RBV 併用療法を少なくとも 12 週間以上実施したが、HCV RNA 量の最大減少量が 2 log₁₀ 未満であった患者に対しても次世代治療を待つことが望ましいと記載されており、新たな治療法が期待されている。同様に、日本肝臓学会により発表された、C 型肝炎治療ガイドライン（第 1.1 版）³⁾では、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量の患者においては、未治療・既治療の別、年齢、線維化進展程度、IL-28B 等の効果予測因子及び前治療の効果に応じた治療選択肢が示された。選択肢には TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法、pegIFN α /RBV 併用療法に加えて、前治療 null responder や既存の治療法では効果が低いと予想される患者に対しては、次世代治療の待機が記載されている。

安全性の懸念に加えて、IFN 治療は患者及び医療従事者の負担が大きい。患者は IFN 投与のために毎週来院し、医師は常に臨床検査値により血球数を注意深く観察し、IFN 及び RBV の減量及び中止基準に従った治療を行う必要がある。TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法では、さらに、皮膚科医と連携した皮膚障害のモニタリング、貧血及び腎機能異常を検出するための頻繁な血液検査（投与開始時は週に 2 回）が必要である。

以上より、C 型慢性肝炎患者のうち、特に現在有効な治療法のない IFN 治療不適格の未治療患者／不耐容患者及び non-responder の治療のため、効果的で副作用が少ない新しい薬剤・治療に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。C 型代償性肝硬変では、さらに治療法が限られており、その治療効果も低い。また、投与方法や副作用管理の簡便化により、治療における患者及び医療従事者の負担を軽減し、C 型慢性肝炎患者が治療を受け易くすることも重要である。

1.2 ダクラタスビル及びアスナプレビルの開発

1.2.1 科学的根拠

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) 及びブリistol・マイヤーズ株式会社は、C型慢性肝炎の治療を目的として、HCV NS5A 複製複合体阻害薬であるダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル、DCV ; BMS-790052）及びHCV NS3 プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル（ASV ; BMS-650032）の2種類のDAAを開発している。

ダクラタスビルはHCV NS5A 複製複合体に対して高い選択性を有する新規作用機序の低分子阻害薬である。本薬は細胞を用いたHCV レプリコンアッセイにおいてジェノタイプ 1a 及び 1b に対し、それぞれ3~50 pM 及び1~9 pM の50%有効濃度 (EC₅₀) を示した。また、ジェノタイプ 2a、3a、4a、5a 及び 6a のNS5A を有するレプリコンに対しても pM~低 nM のEC₅₀ 値を示し、広範なジェノタイプに対して阻害作用を有する。様々な組織由来の細胞株を用いて細胞毒性を測定した結果、本薬の50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) は17~90 µM の範囲であり、治療係数は1900000 以上と著明に高いことが示された。

HCV NS3 プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルは、組換え酵素を用いた *in vitro* 試験において、主要な6種のHCV ジェノタイプを有する9種の分離株由来のNS3 プロテアーゼ活性を、50%阻害濃度 (IC₅₀) 0.3~320 nM で阻害した。最も強力な阻害作用はジェノタイプ 1 において認められ、IC₅₀ の平均値は約0.9 nM であった。一方、ジェノタイプ 2a、2b 及び 3a のプロテアーゼの感受性は低く、IC₅₀ 値はそれぞれ15、78 及び 320 nM であった。アスナプレビルはジェノタイプ 1a 及び 1b のサブゲノム HCV レプリコンの複製をEC₅₀ 値 1.2~4 nM で阻害した。種々のヒト細胞株に対する細胞毒性を検討した結果、CC₅₀ 値は11~38 µM の範囲であり、ジェノタイプ 1 のHCV レプリコンで観察されたEC₅₀ 値に比して2750 倍以上高く、その治療係数は著明に高いものであった。

HCV レプリコンシステムを用いた併用試験において、ダクラタスビルとアスナプレビルとの併用により相加又は相乗効果が認められたが、抗ウイルス活性の拮抗や細胞毒性の著明な増強は認められなかった。また、ダクラタスビルとアスナプレビルとの間に交差耐性もみられなかった。以上の結果は、ダクラタスビルとアスナプレビルの併用療法 (DCV+ASV 併用療法) がC型慢性肝炎に対する新規治療法となることが示唆された。

1.2.2 臨床開発プログラムの概要

1.2.2.1 国内の臨床試験

日本人のC型慢性肝炎患者を対象としたDCV+ASV 併用療法の第2相試験開始に先立ち、日本人健康被験者を対象とした第1相単回/反復投与試験を、ダクラタスビル (AI444007 試験) 及びアスナプレビル (AI447005 試験) のそれぞれについて実施した。AI444007 試験では、ダクラタスビル1~200 mg の単回経口投与及び1~100 mg 1日1回の反復経口投与 (14日間) は、日本人健康被験者において安全性が高く、忍容性は良好であることが示された。AI447005 試験では、アスナプレビル 200~1200 mg の単回経口投与及び200~600 mg 1日2回の反復経口投与 (14日間)

は、日本人健康被験者において安全性が高く、忍容性は良好であることが示された。

国内で実施したダクラタスビル及びアスナプレビルの第2相及び3相臨床試験を、表1.2.2.1-1に示した。アスナプレビルの用法・用量として、第2相試験ではアスナプレビル錠200mg1日2回であったが、その後、アスナプレビルの軟カプセルが開発され、バイオアベイラビリティ試験(AI447024試験)のデータに基づき、第3相試験では軟カプセル100mg1日2回を使用した。

本申請におけるDCV+ASV併用療法の有効性及び安全性は、第3相試験(AI447026試験)及びproof-of-concept(POC)試験として実施した前期第2相試験(AI447017試験)の成績に基づいて評価した。これらの試験は、ジェノタイプ1又は1bのC型慢性肝炎被験者のうち、既存のIFN治療が困難なIFN治療不適格の未治療例/不耐容例、及び既存の治療法で十分な効果が得られないIFN/RBV併用療法のnon-responder(null responder又はpartial responder)を対象とした。

Null responderを対象としたAI447017試験の先行コホートでは、ダクラタスビル(60mg1日1回)とアスナプレビル(600mg1日2回)の併用にて投与を開始した。海外第2相試験(AI447016試験)の安全性データを評価した結果、アスナプレビルの600mg群においてアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)上昇の重症度及び発現割合が高かったことから、すべての被験者において投与12週~20週後にアスナプレビルの用量を200mg1日2回に減量し、24週後まで投与を継続した。追加コホートのすべての被験者(null responder及びIFN治療不適格の未治療例/不耐容例)には、ダクラタスビル60mg1日1回とアスナプレビル錠200mg1日2回の併用投与を24週間行った。DCV+ASV併用療法は高い有効性を示し、忍容性はおおむね良好であった。このAI447017試験の成績に基づき、AI447026試験では、DCV60mg1日1回+ASV軟カプセル100mg1日2回の用法・用量(申請用量)でDCV+ASV併用療法を24週間行った。

これら国内で実施した2試験で、合計265例の被験者にDCV+ASV併用療法を行い、そのうちアスナプレビル600mg1日2回の投与を受けたAI447017試験の先行コホートの10例を除く255例に第2/3相用量(DCV60mg1日1回+ASV軟カプセル100mg1日2回又はASV錠200mg1日2回)を投与した。

その他現在進行中の試験として、未治療のジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者を対象としてDCV+ASV併用療法とTVR+pegIFN α -2b/RBV併用療法を比較する国内第3相試験(AI447031試験)がある。また、DCV+ASV併用療法後の3年間、ウイルス学的効果の持続性等を評価する長期追跡試験(AI444046試験)を海外も含めて行っている。これらの進行中の試験のデータは本申請には含めない。

また、ダクラタスビルとpegIFN α -2b/RBV又はpegIFN α -2a/RBVの併用投与にて、ジェノタイプ1の未治療例及びpegIFN α /RBVのnon-responderを対象とした前期第2相試験2試験(AI444021試験、AI444022試験)を行った。これらの試験では、87例の被験者にDCV(10mg又は60mg)1日1回+pegIFN α /RBV併用療法、もしくはプラセボ+pegIFN α /RBV併用療法(未治療例のみ)を行い、そのうち36例はDCV60mg+pegIFN α /RBV併用療法を受けた(表1.2.2.1-1)。これらの試験の成績は、DAA単剤としてダクラタスビルとpegIFN α /RBVを併用投与したときのダクラタスビルの安全性及び日本人被験者におけるダクラタスビルの用量選択を裏付けるものである。

表 1.2.2.1-1 ダクラタスビル／アスナプレビルの国内第 2 相及び第 3 相試験

	試験番号 (治験薬投与例数)	対象の C 型慢性肝炎患者	第 2/3 相用量 ^a の DCV 又は ASV の投与を受けた 被験者数
DCV+ASV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI447017 (43)	GT-1 の pegIFN α /RBV 併用療法 の null responder 及び IFN 治療 不適格の未治療例／不耐容例	33
DCV+ASV 併用療法試験 (第 3 相試験)	AI447026 (222)	GT-1b の pegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV 併用療法の non-responder 及び IFN 治療不 適格の未治療例／不耐容例。全 症例の約 10%の代償性肝硬変 患者を含む。	222
DCV+pegIFN α -2a 又は 2b/RBV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI444021 (45)	GT-1 の未治療例及び pegIFN α /RBV 併用療法の non-responder	19
	AI444022 (42)		17

^a ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又はアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回

1.2.2.2 海外臨床試験

本申請には、前述の国内試験に加えて、海外試験として、付録 8-1 に示すアスナプレビルの臨床薬理試験及び前期第 2 相試験が含まれる。また、海外で実施したダクラタスビル及びアスナプレビルの第 2 相試験を表 1.2.2.2-1 に示す。

POC 試験として、DCV+ASV 併用療法の安全性及び有効性を評価した前期第 2 相試験 (AI447011 試験) では、122 例の null responder のうち、18 例に第 2/3 相用量 (DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 錠 200 mg 1 日 2 回) にて投与した。本試験の成績は、日本人における DCV+ASV 併用療法の成績と同様であった。その後、DCV+ASV 併用療法による海外第 3 相試験 (AI447028 試験) を、未治療例、pegIFN α /RBV 併用療法の null responder 又は partial responder もしくは IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例を対象として開始した。本試験は現在進行中であるため、本試験のデータは本申請に含めない。

また、ダクラタスビルと pegIFN α -2a/RBV を併用投与した第 2 相試験 3 試験 (AI444014 試験、AI444010 試験及び AI444011 試験) を、AI444014 及び AI444010 試験はジェノタイプ 1 (AI444010 ではジェノタイプ 4 も含めた) の未治療例、AI444011 試験はジェノタイプ 1 の pegIFN α /RBV 併用療法の non-responder (null responder 又は partial responder) を対象として行った。合計 850 例の被験者に DCV (3 mg、10 mg、20 mg 又は 60 mg) +pegIFN α /RBV 併用療法、もしくはプラセボ +pegIFN α /RBV 併用療法を行い、そのうち 369 例に DCV 60 mg 1 日 1 回+pegIFN α -2a/RBV 併用療法を行った。これらの試験の成績は、DAA 単剤としてダクラタスビルと pegIFN α /RBV を併用投与した時のダクラタスビルの安全性及びダクラタスビルの用量選択を裏付けるものである。

アスナプレビルと pegIFN α -2a/RBV を併用投与した海外前期／後期第 2 相試験 (AI447016 試験) を、未治療例を対象に行った。合計 285 例の被験者に、pegIFN α -2a/RBV との併用で 3 用量のアス

ナプレビル（200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 1 回又は 600 mg 1 日 2 回）を投与した。このうち 189 例に ASV 錠 200 mg 1 日 2 回+pegIFN α -2a/RBV 併用療法を行った。この試験の成績は、DAA 単剤としてアスナプレビルと pegIFN α /RBV を併用投与した時のアスナプレビルの安全性及びアスナプレビルの用量選択を裏付けるものである。

表 1.2.2.2-1 ダクラタスビル／アスナプレビルの海外第 2 相試験

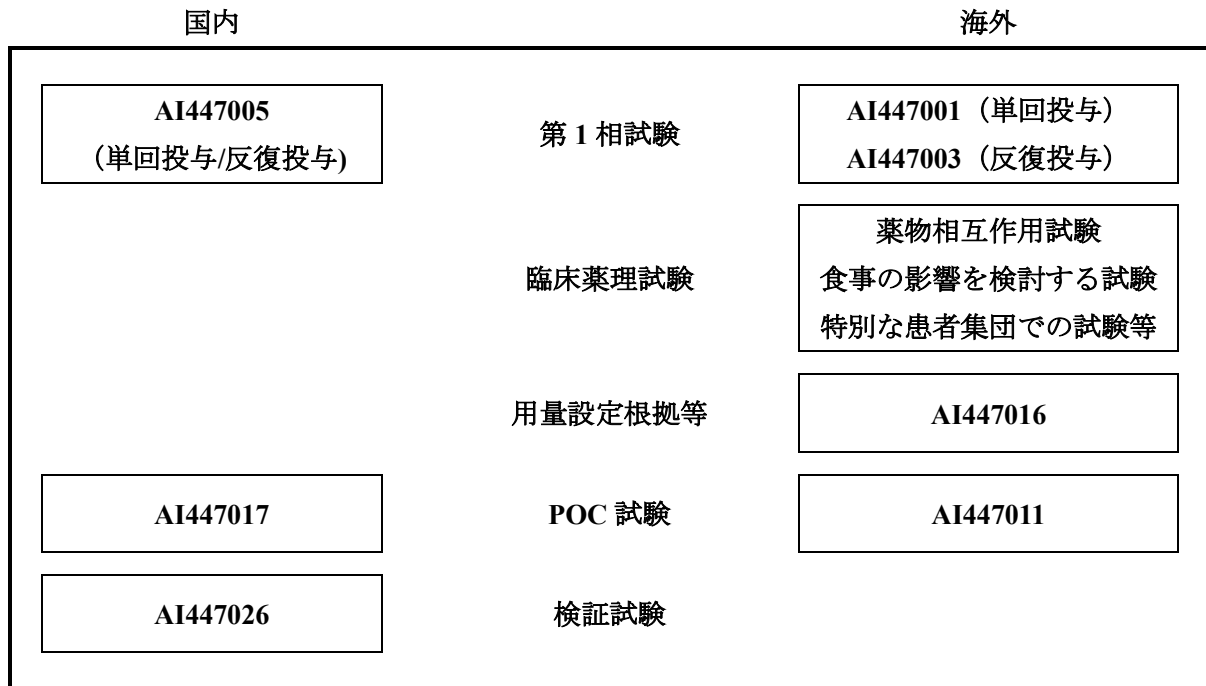
	試験番号 (治験薬投与例数)	対象の C 型慢性肝炎患者	第 2/3 相用量 ^a の DCV 又は ASV の投与を受けた被験者数
DCV+ASV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI447011 (122)	GT-1 又は GT-1b の pegIFN α /RBV 併用療法 の null responder	18
DCV+pegIFN α -2a/RBV 併用療法試験 (第 2 相試験)	AI444010 (383)	GT-1 又は GT-4 の未治療例	158
	AI444011 (419)	GT-1 の pegIFN α /RBV 併用 療法 の null responder 又は partial responder	199
	AI444014 (48)	GT-1 の未治療例	12
ASV+pegIFN α -2a/RBV 併用療法試験 (前期第 2 相/後期第 2 相試験)	AI447016 (285)	GT-1 又は GT-4 の未治療例	189

^a ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又はアスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回

1.2.2.3 本申請に用いる臨床データパッケージ

アスナプレビルの臨床データパッケージの概要を図 1.2.2.3-1 に示す。また、本申請に用いるすべての臨床試験を付録 8-1 に示す。

図 1.2.2.3-1 アスナプレビルの臨床データパッケージの概要



1.3 治験相談の経緯

国内でダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の開発を進めるために、以下の治験相談(対面助言)を実施した(表 1.3-1)。

表 1.3-1 治験相談の経緯

日付	相談内容の概略
[redacted] 相談 ([redacted]) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
[redacted] 相談 ([redacted]) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
[redacted] 相談 ([redacted]) ([redacted]) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
[redacted] 相談 ([redacted]) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
[redacted] 相談 ([redacted]) ([redacted]) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
[redacted] 相談 ([redacted]) ([redacted]) ([redacted])	[redacted]

[redacted] 相談 ([redacted])
 [redacted]
 [redacted]との見解を得た。また、[redacted]、被験者の安全性確保の観点から慎重に試験を実施するよう助言を得たため、[redacted]
 [redacted]
 [redacted]こととした。

[redacted] 相談 ([redacted])
 [redacted]、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より以下の見解を得た。
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

■ [Redacted]
■ [Redacted]
■ [Redacted]
■ [Redacted]

これらの助言に従い、以下のとおり対応した。

■ [Redacted]
■ [Redacted]

また、 [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]。

[Redacted] 相談 ([Redacted])
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] 助言を受けた。また、 [Redacted]
[Redacted] との見解を得た。これらの見解を踏まえ、 [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] こととした。また [Redacted]
[Redacted]

[Redacted] 相談 ([Redacted]) ([Redacted])
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] との見解を得た。
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[REDACTED]
[REDACTED] 見解を得た。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.4 海外の申請状況

本申請は、ダクラタスビル及びアスナプレビルの、世界で最初の製造販売承認申請である。海外では、DCV+ASV 併用療法の第3相試験（AI447028 試験）が進行中である。

1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

臨床試験に参加するすべての国の法律及び規制要件が遵守された。国内の試験は、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定された基準、並びにGCPに関する省令及びその関連通知、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）で規定されたGCPを遵守し、欧州連合指令2001/20/EC及び米国連邦規則集（CFR）、Title 21、Part 50（21CFR50）の倫理的原則に従って実施された。

3 臨床薬理に関する概括評価

アスナプレビルのヒトでの臨床薬物動態及び薬力学プロファイルは、臨床薬理試験成績、第 2 相及び第 3 相試験成績、並びに日本人 C 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つの試験からの母集団薬物動態 (PPK) 解析結果及び曝露-応答 (E-R) 解析結果に基づいている。

アスナプレビルは投与 30 分以内に定量可能な濃度に達し、比較的速やかに吸収されるものと考えられた。アスナプレビルを溶液として空腹時投与又は軟カプセルとして食後投与したときの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は投与後 1.5~1.75 時間であった。アスナプレビルの血漿中濃度は相対的に低く、絶対バイオアベイラビリティは 9.3%であった。これは、OATP による初回通過での有意な肝臓取込みと一致する。

ヒトにおけるアスナプレビルの分布容積は約 194 L である。これは全身水分量の約 5 倍であり、組織への広範な分布と一致する。アスナプレビルは OATP1B1 及び OATP2B1 の基質であり、抗ウイルス効果を発揮するために、優先的な肝臓分布 (動物において肝臓中の濃度は血漿中と比べて最大 1240 倍) が必要であると思われる。C 型慢性肝炎被験者におけるアスナプレビルの血漿蛋白結合は約 99.8%であった。血漿蛋白結合は濃度とは関連がなく、肝機能障害又は腎機能障害による影響はおおむね受けないものと考えられる。

ヒトに ¹⁴C-アスナプレビルを投与した場合、総放射エネルギーのほとんど (約 84%) は糞便中に回収され、尿中への回収は 1%未満であった。糞便中に回収された総放射エネルギーのうち、未変化のアスナプレビルは投与量の 7.5%であり、また、アスナプレビルがヒト血漿中の放射能の大部分を占めていた。ヒト血漿中に検出された微量代謝物はごくわずかであり (5%未満)、ヒトに特有の代謝物は同定されなかった。代謝がアスナプレビルの主な排出経路であり、未変化体及び代謝物の糞便中への排泄がアスナプレビルの主な排泄経路である。腎排泄はアスナプレビルの排出経路として重要でないことが示された。

アスナプレビルは主に CYP3A4/5 により代謝される。また、アスナプレビルは P 糖蛋白 (P-gp) の基質である。アスナプレビルのクリアランスは 49.5 L/h と推定され、このことから、アスナプレビルは中程度から高い抽出比をもつ薬物であることが示される。アスナプレビルは自らの代謝を弱く誘導することが示唆される。アスナプレビルの消失半減期は約 17.2~19.7 時間であり、7~10 日で定常状態に達する。

3.1 内因性要因に関連した薬物動態

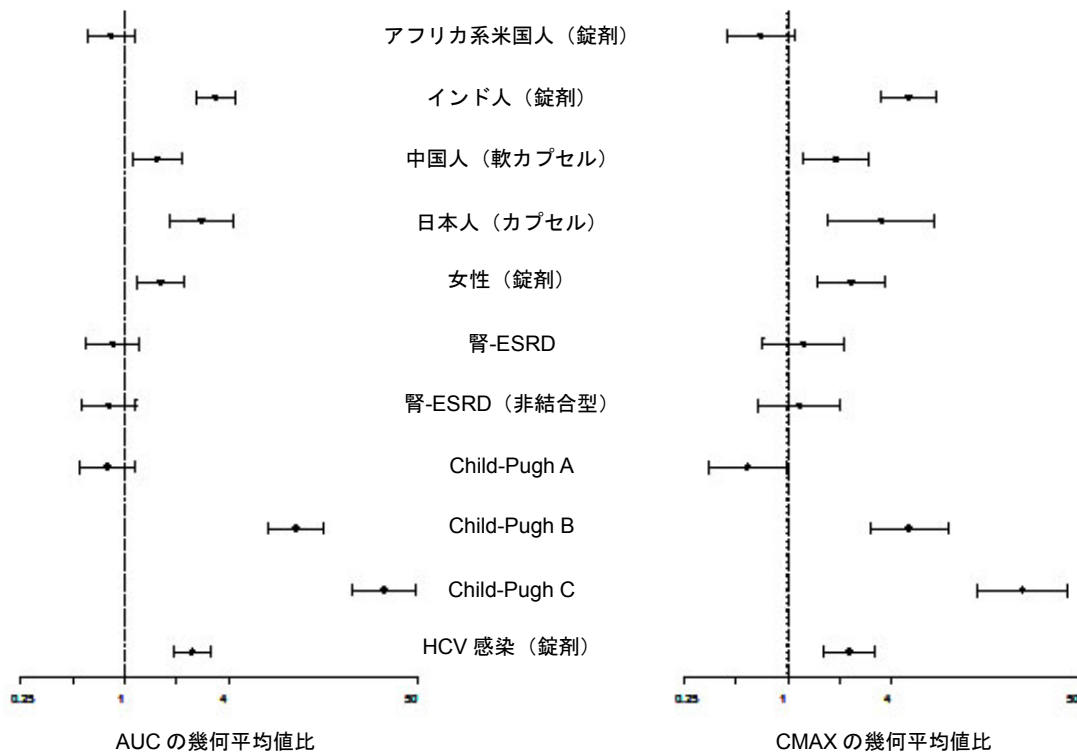
アスナプレビルの体内動態は、肝機能及び血流の変化により大きな影響を受ける可能性があり、血流は肝疾患の増悪及び肝機能の悪化に伴ってより制限される。C 型慢性肝炎に感染していない肝機能障害患者を対象とした試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者ではアスナプレビルの曝露量が有意に増加したが、軽度の障害を有する被験者で認められた影響は軽微であった。この影響は PPK 解析により確認された。PPK 解析では、肝硬変並びにベースライン及び治療期の AST がアスナプレビルの薬物動態に影響する重要な共変量として同定された。軽度の肝機能障害患者に対してはアスナプレビルの用量調節は不要であるが、中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh B 又は C、スコア 7 以上) 及び非代償性肝疾患患者に対して、アスナプレ

ビルは禁忌である。腎機能障害試験で、末期腎疾患（ESRD）の被験者では腎機能が正常な被験者と比べて AUC がわずかに減少したという結果を踏まえると、腎機能障害がアスナプレビルの曝露に及ぼす影響は軽微であると考えられる。したがって、腎機能障害を有する被験者に対しては、障害の程度にかかわらず用量調節の必要はないと考えられる。

C型慢性肝炎被験者の血漿中曝露量は健康被験者と比べて約2.5倍高かった。PPK解析の結果、性別、年齢又は体重はアスナプレビルの薬物動態に対して明確な影響を及ぼさないことが示された。また、OATP1B1ハプロタイプは、アスナプレビルの薬物動態及びその抗ウイルス効果に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。アジア人被験者ではアスナプレビルの血漿中濃度が高かったが（約2倍）、臨床反応において大きな差は認められなかった。

アスナプレビルの薬物動態に対する内因性要因の影響を図3.1-1に要約する。

図 3.1-1 アスナプレビルのCmax及びAUCに対する内因性要因の影響



幾何平均値比及び90% CI (対数スケール)

性別要因は健康な男性を基準として使用

人種要因は健康な白人を基準として使用

HCV 感染要因は健康被験者を基準として使用

肝機能及び腎機能の要因は同じ試験の健康被験者を基準として使用

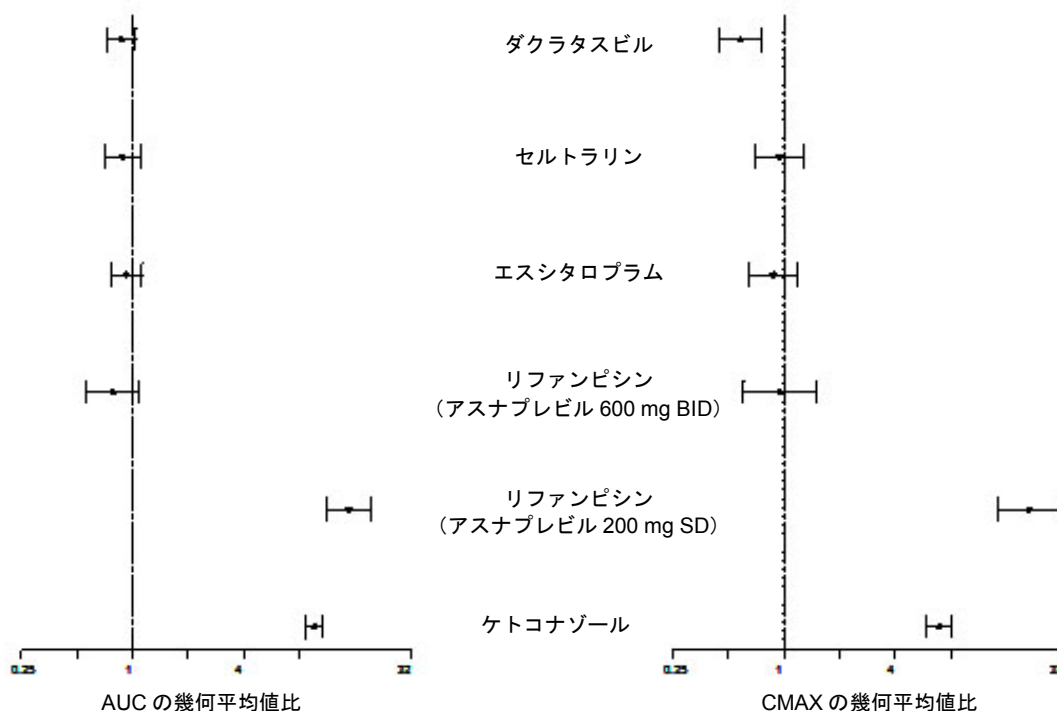
3.2 外因性要因に関連した薬物動態 (薬物相互作用)

In vitro 試験から予測されたヒトにおける薬物相互作用が、臨床試験で確認された。臨床試験で

は、CYP3A4/P-gp 阻害薬（ケトコナゾール）及び OATP 阻害薬（単回投与リファンピシン）の投与を受けた健康被験者において、アスナプレビル（CYP3A、P-gp、OATP1B1 及び OATP2B1 の基質）への曝露量が著しく増加した。セルトラリン又はエスシタロプラムを併用投与した場合は、アスナプレビルに対する臨床的に重要な影響はみられなかった。

アスナプレビルの薬物動態に対する外因性要因の影響を図 3.2-1 に要約する。

図 3.2-1 アスナプレビルの薬物動態に対する外因性要因の影響



幾何平均値比及び 90% CI（対数スケール）

含まれる試験：AI447007、AI447009、AI447015、AI447019、AI447020、AI447021 及び AI447032

AI447009 試験について示す結果は、ダクラタスビルは 60 mg に、アスナプレビルは 600 mg に用量を標準化した。

3.3 併用薬の薬物動態に対するアスナプレビルの影響（薬物相互作用）

アスナプレビルの投与を受けた被験者では、ミダゾラム（CYP3A4 基質）の曝露量は減少し、ロスバスタチン（OATP 基質）、デキストロメトर्फラン（CYP2D6 基質）及びジゴキシシン（P-gp 基質）の曝露量は増加した。ダクラタスビル及びアスナプレビルはともに P-gp の阻害作用を有するため、P-gp の基質であるジゴキシシンへの影響を評価する試験を実施した。ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与によるジゴキシシン曝露量への影響は、ダクラタスビル又はアスナプレビルとジゴキシシン併用時の影響を上回ることではなく、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与が P-gp 阻害へ相加的な影響を及ぼす可能性は低いことが示された。配合経口避妊薬との薬物相互作用試験のデータは、治療用量を超える用量のアスナプレビル（600 mg1 日 2 回）は経口避妊薬のエストロゲン成分（エチニルエストラジオール）とプロゲステロン成分（norelgestromin）の両

方の減少を引き起こしたことを示している。治療用量であるアスナプレビル（100 mg 1日2回）及びダクラタスビル（60 mg 1日1回）の併用投与により、経口避妊薬の成分である norethindrone の全身曝露量には影響を与えなかったが、エチニルエストラジオールはわずかに減少した。CYP1A2、CYP2C9 又は CYP2C19 の基質（それぞれカフェイン、ロサルタン又はオメプラゾール）とアスナプレビルとの間に、臨床的に重要な薬物相互作用はみられなかった。また、アスナプレビルと併用投与した場合にセルトラリン又はエスシタロプラムに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。メサドン（総メサドン、R-メサドン又はS-メサドン）をアスナプレビルと併用投与した場合、臨床的に重要な影響は認められなかった。

3.4 QTc間隔に対するアスナプレビルの影響

治療用量を超える用量（300 mg 1日2回軟カプセル）でアスナプレビルが QTc 間隔に及ぼす影響を健康被験者を対象として評価した（AI447025 試験）。アスナプレビルは、モキシフロキサシンを陽性対照として検証した TQT 試験において、QTc 延長を伴わず、また、その他の ECG パラメータに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

3.5 母集団薬物動態解析

国内 DCV+ASV 併用療法の 2 試験（AI447017 試験及び AI447026 試験）のデータを用いて PPK 解析を行い、日本人の C 型慢性肝炎被験者 265 例（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder）において選択した共変量のアスナプレビルの薬物動態への影響を評価した。なお、AI447017 試験（アスナプレビル 200 mg 錠 1日2回）と AI447026 試験（アスナプレビル 100 mg 軟カプセル 1日2回）でのアスナプレビルの薬物動態に大きな差はなかった（CTD 2.7.2.3.2.1.7）。解析では、年齢、性別、体重、OATP ハプロタイプ、製剤、患者のタイプ、ALT、AST、クレアチニンクリアランス及び肝硬変（有無）が薬物動態パラメータに及ぼす影響を調べた。これらの試験の被験者は大部分（92%）が肝硬変を有さず、女性（約 66%）であり、平均年齢は 60.8 歳（範囲：24～75 歳）、平均体重は約 56 kg（範囲：36～93 kg）であった。大半の被験者は AI447026 試験の被験者であり（84%）、アスナプレビル軟カプセル 100 mg 1日2回の投与を受けた（84%）。PPK 解析により、以下の所見が得られた。

- 日本人 C 型慢性肝炎患者におけるアスナプレビルの薬物動態は一次吸収過程を有する 1 コンパートメント線形モデルによって適切に記述された。
- アスナプレビルの経口クリアランス（CLT/F）は肝硬変によって低下し、肝硬変の有無による共変量効果は、0.65 倍であった。
- アスナプレビルの CLT/F に対してベースライン時及び治療期の AST 値の共変量効果は、5 パーセントイル～95 パーセントイルでそれぞれ 1.67～0.60 倍及び 1.57～0.74 倍であった。
- アスナプレビルの CLT/F に対して性別、ベースラインの年齢、クレアチニンクリアランス、体重、患者のタイプ及び OATP1B1 ハプロタイプの、見かけの分布容積に対してベースラインの体重は臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

3.6 DCV+ASV併用療法：曝露-応答解析

DCV+ASV 併用療法の有効性に関する E-R 解析と、肝機能に関連する安全性事象（ALT、AST 及び総ビリルビン上昇）、発熱及び好酸球増加症に関する安全性評価を、国内 DCV+ASV 併用療法の 2 試験（AI447017 試験及び AI447026 試験）から得られた 265 例の被験者のデータを用いて行った。

E-R 解析の目的は、アスナプレビル及びダクラタスビルの曝露量（PPK モデルから予測した Cavgs）と INF/RBV 併用療法の non-responder（約 41%）及び IFN 治療不適格の未治療／不耐容患者（約 59%）における SVR24/SVR12 との関係を検討すること、並びにアスナプレビル及びダクラタスビルの曝露量と前記の患者における重要な安全性事象との関係を探索することであった。

アスナプレビル及びダクラタスビルの曝露量と SVR12 又は SVR24 達成割合との関連性を、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。解析では、以下の共変量について検討した：ベースラインの年齢、ベースラインの体重、性別、ベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインの ALT 値、IL-28B 遺伝子多型、ベースラインのウイルスの NS5A 領域の耐性変異である Y93H 変異の有無、ベースラインのウイルス量、患者のタイプ、肝硬変の有無、臨床試験（AI447017 試験又は AI447026 試験）及び OATP1B1 ハプロタイプ。

安全性に関する事象と曝露量との関係については、安全性に関する事象の発現割合が低いため、図を用いて定性的に解析した。安全性評価では、アスナプレビル及びダクラタスビルの曝露パラメータとして PPK モデルから推定された AUC₀₋₂₄ を用いた。肝機能に関連する安全性事象（ALT、AST 及び総ビリルビン上昇）、発熱及び好酸球増加症の事象をボックスプロット及び Kaplan-Meier プロットを用いて評価した。

E-R 解析の結果、以下のことが示された。

- E-R モデルにおいて、アスナプレビル及びダクラタスビル曝露量と SVR12/SVR24 達成割合との間に有意な関係が認められた。
- ベースライン時の NS5A Y93H 耐性変異の有無は、E-R の最終モデルにおいて SVR12/24 達成についての有意な予測因子であった。最終モデルに基づくシミュレーションから、Y93H 耐性変異が存在するとウイルス学的無効のリスクが高まると予測された。ベースライン時に Y93H 耐性変異を有する被験者における SVR24 達成率は約 45% (40 例中 18 例) であった。
- SVR 達成割合に対して、ベースラインの年齢、ベースラインの体重、性別、ベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインの ALT、IL28B 耐性変異（rs12979860）、ウイルス量、患者のタイプ、肝硬変の有無、試験及び OATP1B1 ハプロタイプは、臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 日本人の non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療／不耐容の被験者において肝機能に関連する安全性事象（Grade 3 又は 4 の ALT、AST 及び Grade 2～4 総ビリルビン上昇）、発熱及び好酸球増加症の発現割合は低いものの、これらの事象が発現した被験者ではアスナプレビル曝露量の中央値が高い傾向がみられた。
- 日本人の C 型慢性肝炎患者におけるダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル

100 mg 1 日 2 回の DCV+ ASV 併用療法の臨床的有用性が裏付けられた。

4 有効性の概括評価

4.1 試験デザインの特徴

4.1.1 DCV+ASV併用療法

第 2/3 相用量の DCV+ASV 併用療法 (DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回) による有効性を、国内第 3 相試験 (AI447026 試験) 及び国内前期第 2 相試験 (AI447017 試験) の成績に基づいて評価した。また、海外第 2 相試験 (AI447011 試験) の成績を、日本人の DCV+ASV 併用療法の成績を裏付けるものとして示した。これらの試験デザインの概略 (AI447017 及び AI447011 試験については、第 2/3 相用量を投与した群) を以下に示した。

AI447026 試験

目的：SVR24 [投与終了 24 週後の HCV RNA 量が定量下限未満 (検出又は検出せず)] を達成した被験者の割合に基づき、有効性を評価すること

試験デザイン：非ランダム化、オープンラベル、並行群間、多施設共同試験

対象患者：ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例又は pegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV 併用療法の non-responder。IFN 治療不適格の未治療例の組み入れ基準として、1) 貧血、好中球数減少、血小板数減少、2) うつ、3) 治療を要するその他の合併症、4) 高齢の 4 つのカテゴリーを設定した。年齢は 20～75 歳、スクリーニング時の HCV RNA 量が 10^5 IU/mL 以上であること。代償性肝硬変を有する患者は、全被験者の 10%まで登録可能とした。

目標被験者数：IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 約 120 例、non-responder 約 80 例

用法・用量、投与及び追跡期間：DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回、24 週間経口投与。追跡期間は、全被験者において 24 週間

AI447017 試験

目的：

- Null responder グループの先行コホートにおける投与 4 週後安全性データに基づき、安全性及び忍容性を評価すること
- SVR12 [投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限未満 (検出又は検出せず)] を達成した被験者の割合に基づき、有効性を評価すること

試験デザイン：非ランダム化、オープンラベル、並行群間、多施設共同試験

対象患者：ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例又は pegIFN α /RBV 併用療法の null responder。年齢は 20～75 歳、スクリーニング時の HCV RNA 量が 10^5 IU/mL 以上であること。肝硬変を有する患者は除外した。

目標被験者数：IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 20 例、null responder 10 例

用法・用量、投与及び追跡期間：DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 錠 200 mg 1 日 2 回、24 週間経口投与。

追跡期間は、投与終了時の HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）に達した被験者は 24 週間、ウイルス学的ブレイクスルー又はリラプスがみられた被験者は 48 週間とした。

AI447011 試験

目的：SVR12 [投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）] を達成した被験者の割合に基づき、有効性を評価すること

試験デザイン：ランダム化、オープンラベル、並行群間、多施設共同試験

対象患者：ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者のうち、pegIFN α /RBV 併用療法の null responder 年齢は 18～70 歳、スクリーニング時の HCV RNA 量が 10^5 IU/mL 以上であること。肝硬変を有する患者は除外した。

目標被験者数：約 20 例

用法・用量、投与及び追跡期間：DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 錠 200 mg 1 日 2 回、24 週間経口投与。追跡期間は、全被験者において 48 週間

上述のいずれの試験でも、治験実施計画書に定める不応の基準により効果不十分と判断された被験者（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例は除く）は、治験責任医師の判断により、DCV+ASV+pegIFN α /RBV 併用療法（レスキュー療法）を更に 24 週間又は 48 週間受けることができた。レスキュー療法に関するデータは本申請には含めない。

4.2 統計学的考察及び有効性評価項目

第 3 相試験での DCV+ASV 併用療法の有効性の主要評価は、SVR24 を達成した被験者の割合である。

肝臓外の残存ウイルス血症に関する報告は限られており、また、遅発性リラプスが認められることは稀であることが複数の報告で明らかになっているため、SVR は抗ウイルス療法の成功を評価する臨床的に意義のある項目であり²⁹⁾、C 型慢性肝炎や C 型代償性肝硬変の治療及び臨床試験において広く使用されている。

第 2 相及び第 3 相試験における有効性評価項目は、米国規制当局のガイダンス³⁰⁾並びに国内外の規制当局の意見を考慮して選択した。有効性評価項目についてはダクラタスビルの臨床的有効性の概要及びアスナプレビルの臨床的有効性の概要に示す [モジュール 2.7.3 (付録 7-1)]。

試験デザイン及び患者集団の定義が試験間で異なるため、有効性データを統合した解析は行わなかった。本章では、国内及び海外試験ともに第 2/3 相用量を投与した被験者の有効性の成績を、地域（国内、海外）、試験及び患者集団別に示す。

SVR24 の評価は、治験薬投与例（治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義）を対象に行った。投与終了 24 週後の HCV RNA 量のデータが欠測の被験者は、ウイルス学的無効例（SVR24 を達成しなかった被験者）とみなした。ウイルス学的効果の評価項目については、達成割合とその両側 95%信頼区間（CI）を示した。2 値データの評価項目の CI は、特に明記しない限り、2 項分布の正規近似に基づく。

DCV+ASV 併用療法の SVR12 及び SVR24 の一致する割合は、投与終了 12 週後と投与終了 24 週後の両時点の HCV RNA 量データが共に得られている被験者に基づき評価した。状態が同じ (SVR12 及び SVR24 が共に達成又は共に達成せず) 被験者の割合を算出し、SVR12 と SVR24 の一致割合として示した。

DCV+ASV 併用療法試験には対照群を設けなかったため、統計的な比較は行わず、SVR24 達成割合の 95% CI に基づく推論を行った。

4.3 DCV+ASV併用療法

4.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

国内の DCV+ASV 併用療法試験 (AI447026 試験及び AI447017 試験) では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両試験間でおおむね同様であり、また、日本人の C 型慢性肝炎患者の各患者集団 (IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例、non-responder) の特性を反映していると考えられる。治験薬投与例の全例が、ジェノタイプ 1b であった。

AI447026 試験及び AI447017 試験の IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例では、多くが女性であり、平均年齢は 61.2 歳及び 64.4 歳、65 歳以上の被験者の割合は 45%超であった。ベースラインのウイルス量は高かった (平均 HCV RNA 量: 6.6 log₁₀ IU/mL)。ほとんどの被験者の IL-28B rs12979860 の遺伝子型は CC、IL-28B rs8099917 の遺伝子型は TT であった。いずれの試験でも、被験者のほとんどは IFN 治療不適格の未治療例であり、IFN 治療不耐容例の割合は低かった。ベースラインにてウイルスの NS5A-Y93H 変異を有する被験者の割合は、AI447026 試験で 15.6%、AI447017 試験で 31.8%であり、AI447017 試験の方が高かった。

AI447026 試験及び AI447017 試験の non-responder 又は null responder では、半数以上が女性であり、平均年齢は 59.7 歳及び 56.1 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 27%超であった。これらの被験者のベースラインのウイルス量は高かった (平均 HCV RNA 量: 6.7 log₁₀ IU/mL 以上)。ほとんどの被験者の IL-28B rs12979860 の遺伝子型は非 CC (CT 又は TT)、IL-28B rs8099917 の遺伝子型は非 TT (GG 又は GT) であった。ベースラインにてウイルスの NS5A-Y93H 変異を有する被験者の割合は、AI447017 試験で 9.1%、AI447026 試験で 10.3%であった。

AI447026 試験では、代償性肝硬変を有する被験者を、IFN 不適格の未治療例/不耐容例の 8.1% 及び non-responder の 12.6%の割合で登録した。AI447017 試験では肝硬変を有する被験者は除外した。

海外試験 (AI447011 試験) の null responder におけるベースラインの人口統計学的特性と比較すると、国内試験では女性が多く、年齢が高く、体重が軽い傾向にあった。ベースラインの疾患特性は国内外試験間で同様であった。

4.3.2 SVR24 達成割合とその他のウイルス学的効果

国内試験において、DCV+ASV 併用療法は IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例及び IFN/RBV 併用療法の non-responder という最大のアンメットメディカルニーズを有する 2 つの患者集団にて、

高い SVR24 達成割合を示した (表 4.3.2-1)。AI447026 試験における SVR24 達成割合は、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では 87.4%、non-responder では 80.5%であった。これらは、海外試験の null responder での SVR24 達成割合 88.9%と一貫した結果であった。Non-responder での SVR24 達成割合は、TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法で過去に報告された SVR24 達成割合 (34.4%) (表 1.1.2-1) と比較して、大幅に高かった。また、AI447026 試験では、肝硬変を有する被験者の SVR24 達成割合は 90.9%であり、肝硬変を有さない被験者 (84.0%) と同程度であった (4.3.3.1)。なお、AI447017 試験における IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例での SVR24 達成割合は 63.6%であり、AI447026 試験と比べて低かった。この差については、ウイルス学的無効 (4.3.2.2) にて考察した。

IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder のいずれにおいても、Rapid virologic response [RVR : 投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)] の達成割合は高く (国内の IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 84.4%及び 86.4%、non-responder で 60.9%及び 63.6%)、早期のウイルス学的効果が確認された。海外の AI447011 試験の null responder でも RVR 達成割合は同様に高かった (66.7%) (表 4.3.2-1)。

表 4.3.2-1 DCV+ASV併用療法の有効性

有効性評価項目	被験者数 (%) 95% CI		
	AI447026	AI447017	AI447011
IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例			
SVR24	118/135 (87.4) (81.8, 93.0)	14/22 (63.6) (43.5, 83.7)	該当なし
SVR12	119/135 (88.1) (82.7, 93.6)	14/22 (63.6) (43.5, 83.7)	該当なし
RVR	114/135 (84.4) (78.3, 90.6)	19/22 (86.4) (72.0, 100.0)	該当なし
Non-responder	Non-responder (null+partial)	Non-responder (null responder)	Non-responder (null responder)
SVR24	70/87 (80.5) (72.1, 88.8)	10/11 (90.9) (73.9, 100.0)	16/18 (88.9) (74.4, 100.0)
SVR12	70/87 (80.5) (72.1, 88.8)	10/11 (90.9) (73.9, 100.0)	14/18 (77.8) (58.6, 97.0)
RVR	53/87 (60.9) (50.7, 71.2)	7/11 (63.6) (35.2, 92.1)	12/18 (66.7) (44.9, 88.4)

注 : DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回を投与された被験者における結果を示した。

4.3.2.1 SVR12/SVR24 の一致する割合

SVR24 は C 型慢性肝炎の治療における治癒を定義する評価項目として広く使用されているが、

近年、新規 DAA を含む IFN 治療の有効性の指標として、SVR12 が使用されている。

DCV+ASV 併用療法では、SVR12 と SVR24 の一致する割合（SVR12 及び SVR24 が共に達成又は共に達成せず）は、国内試験では 99.5～100.0%、海外試験では 94.1%と高かった。

本結果より、IFN を使用しない治療法（DAA 治療）の主要な有効性評価項目として、SVR12 は使用可能と考えられる。

4.3.2.2 ウイルス学的無効

AI447026 試験における IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では、ウイルス学的ブレイクスルー（VBT）が 3.0%（135 例中 4 例）に認められ、投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後のリラプスが 8.5%（129 例中 11 例）に認められた（表 4.3.2.2-1）。AI447017 試験における IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では、AI447026 試験よりも VBT 及びリラプスの割合は高く、VBT が 13.6%（22 例中 3 例）に、リラプスが 21.1%（19 例中 4 例）に認められた。この理由として、AI447017 試験では被験者数が少なかったこと、ベースラインにて NS5A-Y93H が認められた被験者の割合が AI447026 試験に比べて高かった（それぞれ 31.8%及び 15.6%）ことが挙げられる。また、AI447017 試験においてウイルス学的無効であった被験者のほぼ全例で、ダクラタスビルとアスナプレビルの両方のトラフ濃度が中央値を下回っていたことから、曝露量に関連していた可能性があるが、両剤の曝露量が低かった被験者でも SVR を達成したことから、低曝露量単独では SVR 達成に影響する因子とはならなかった。概して、ウイルス学的無効であった被験者は、ベースラインに耐性関連変異を有しているか、両剤のトラフ濃度が低い傾向があった。

AI447026 試験の non-responder では、DCV+ASV 併用療法での VBT が 11.5%（87 例中 10 例）に認められ、投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後のリラプスが 7.9%（76 例中 6 例）に認められた（表 4.3.2.2-2）。AI447017 試験では、insufficient virologic response（VBT 基準に該当しなかったが、実施計画書に規定された効果不十分による投与中止基準に該当した）が 1 例（9.1%）に認められたが、リラプスは認められなかった。国内試験のウイルス学的無効の結果は海外の AI447011 試験と一貫していた（表 4.3.2.2-2）。

表 4.3.2.2-1 ウイルス学的効果：DCV+ASV併用療法を受けたIFN治療不適格の未治療例／不耐容例

カテゴリー (n, %)	国内試験	
	AI447026	AI447017
	IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 (N=135)	IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 (N=22)
SVR24	118 (87.4)	14 (63.6)
ウイルス学的無効 (SVR24 未達成)	17 (12.6)	8 (36.4)
リラプス [投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず) であった被験者のうち]	11/129 (8.5)	4/19 (21.1)
投与中のウイルス学的無効：	6 (4.4)	3 (13.6)
ウイルス学的ブレイクスルー	4 (3.0)	3 (13.6)
Insufficient Viral Response ^a	0	0
その他の投与中の無効 ^b	2 (1.5)	0
その他の non-responder ^c	0	1 (4.5)

DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回を投与された被験者における結果を示した。

^a Insufficient Viral Response (IVR) は、VBT の基準に該当しなかったが、治験実施計画書に規定された効果不十分による投与中止基準に該当した被験者とした。

^b 投与期間の最終来院日に HCV RNA が検出又は欠測であった被験者を含む。

^c SVR24 のデータが欠測である被験者などを含む。

表 4.3.2.2-2 ウイルス学的転帰：DCV+ASV併用療法を受けたNon-Responder

カテゴリー (n, %)	国内試験		海外試験
	AI447026	AI447017	AI447011
	Non-responder (Null+Partial) (N=87)	Non-responder (Null responder) (N=11)	Non-responder (Null responder) (N=18)
SVR24	70 (80.5)	10 (90.9)	16 (88.9)
ウイルス学的無効 (SVR24 未達成)	17 (19.5)	1 (9.1)	2 (11.1)
リラプス [投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず) であった被験者のうち]	6/76 (7.9)	0/10	0/15
投与中のウイルス学的無効：			
ウイルス学的ブレイクスルー	11 (12.6)	1 (9.1)	2 (11.1)
Insufficient Viral Response ^a	10 (11.5)	0	2 (11.1)
その他の投与中の無効 ^b	0	1 (9.1)	0
その他の non-responder ^c	1 (1.1)	0	0
その他の non-responder ^c	0	0	0

DCV 60 mg 1 日 1 回 + ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回を投与された被験者における結果を示した。

^a Insufficient Viral Response (IVR) は、VBT の基準に該当しなかったが、治験実施計画書に規定された効果不十分による投与中止基準に該当した被験者とした。

^b 投与期間の最終来院日に HCV RNA が検出又は欠測であった被験者を含む。

^c SVR24 のデータが欠測である被験者などを含む。

4.3.3 効果の予測因子

4.3.3.1 ベースラインの因子

DCV+ASV 併用療法の SVR24 達成割合を、サブグループ別（ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく）に評価した。

SVR24 達成割合は、ウイルスの NS5A 領域の耐性変異（Y93H 及び L31M/V）の有無別を除き、サブグループ（年齢、性別、ベースラインの HCV RNA 量、ベースラインの肝硬変の有無、前治療の効果、IL-28B 遺伝子多型、ベースラインの体重及び BMI）間で一貫しており、pegIFN α /RBV 併用療法の治療効果に影響することが知られているこれらのベースライン因子によらず高かった（CTD2.7.3.3.3.1 表 3.3.1-1）。AI447026 試験における主なサブグループ解析の結果を以下に示す（両患者集団を含む）。

- 年齢：65 歳以上の被験者の SVR24 達成割合は高く（89.9%）、65 歳未満の被験者の SVR24 達成割合（81.2%）と同程度であった。
- 性別：男性被験者（83.1%）と女性被験者（85.5%）でおおむね同程度であった。
- ベースラインの HCV RNA 量：全カテゴリー（800,000 IU/mL 未満又は 800,000 IU/mL 以上、600,000 IU/mL 未満又は 600,000 IU/mL 以上、400,000 IU/mL 未満又は 400,000 IU/mL 以上）で SVR24 達成割合は高かった（800,000 IU/mL 未満：93.9%、800,000 IU/mL 以上：83.1%）。
- ベースラインの肝硬変：ベースラインに肝硬変を有する被験者（90.9%）の SVR24 達成割合は高く、肝硬変を有さない被験者（84.0%）と比べて同程度であった。
- 前治療の効果：全グループで SVR24 達成割合は高く、non-responder のうち null responder で 81.3%及び partial responder で 77.8%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では 87.4%であった。
- IL-28B rs12979860 遺伝子多型：非 CC 遺伝子型を有する被験者の SVR24 達成割合は、CT 型で 84.9%、TT 型で 83.3%といずれも高く、CC 遺伝子型を有する被験者（84.5%）と一貫していた。
- IL-28B rs8099917 遺伝子多型：非 TT 遺伝子型を有する被験者の SVR24 達成割合は、GT 型で 84.3%、GG 型で 83.3%であり、TT 遺伝子型を有する被験者（84.4%）と一貫していた。

国内試験（AI447026 試験及び AI447017 試験）におけるベースラインの NS5A 領域の耐性変異の有無による SVR24 達成割合を比較した結果を以下に示す。なお、AI447026 試験において、ベースラインで NS5A 領域の配列が得られた被験者は 222 例中 214 例であった。

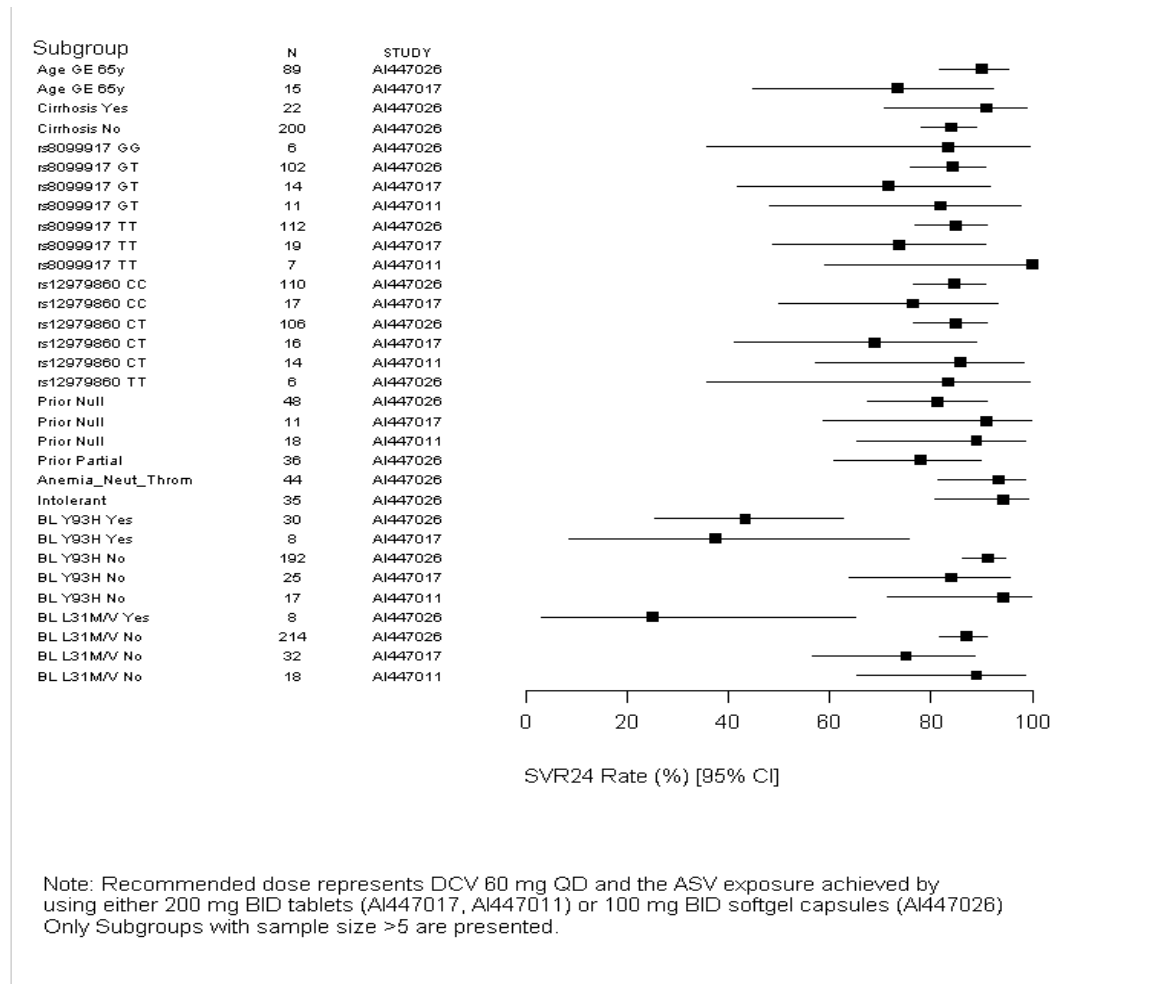
Y93H（有、無）による SVR24 達成割合

- AI447026 試験；有 43.3%（30 例中 13 例）、無 91.1%（192 例中 175 例）
- AI447017 試験；有 37.5%（8 例中 3 例）、無 84.0%（25 例中 21 例）

L31M/V（有、無）による SVR24 達成割合

- AI447026 試験；有 25%（8 例中 2 例）、無 86.9%（214 例中 186 例）
- AI447017 試験；有 0%（1 例中 0 例）、無 75%（32 例中 24 例）

図 4.3.3.1-1 ベースラインのサブグループ別のSVR24 達成割合



注：rs8099917 及び rs12979860 は IL-28B の遺伝子多型。Anemia_Neut_Throm 及び Intolerant は、IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例における分類である。

略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、DCV = ダクラタスビル、GE = 以上、IL = インターロイキン、Neut = 好中球減少症、QD = 1 日 1 回、SVR24 = sustained virologic response at follow-up Week 24、Throm = 血小板減少症

AI447026 試験で SVR24 達成割合に関連する潜在的因子を、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。その結果、ベースラインの Y93H 及び L31M/V のみ統計学的に有意であった (Y93H : $p < 0.0001$ 、L31M/V : $p = 0.0002$) (表 4.3.3.1-1)。IL-28B rs12979860 の遺伝子型 CC と TT、又は CT と TT の比較は統計学的に有意ではなかった。

表 4.3.3.1-1 多変量ロジスティック回帰（フルモデル）：SVR24 に関連したベースライン因子：治験薬投与例（AI447026 試験）

因子	オッズ比 (95% CI)*	P 値
肝硬変：無 vs 有	0.63 (0.10 - 3.84)	0.6137
患者集団：Non-responder vs IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例	0.52 (0.17 - 1.58)	0.2497
IL28B：CC vs TT	2.60 (0.22 - 30.19)	0.4604
IL28B：CT vs TT	2.08 (0.21 - 20.66)	0.7153
L31MV：無 vs 有	31.64 (5.04 - 198.5)	0.0002
HCV RNA 量：800K IU/mL 以上 vs 800K IU/mL 未満	0.67 (0.12 - 3.78)	0.6491
性別：女性 vs 男性	0.71 (0.27 - 1.87)	0.4910
Y93H：無 vs 有	22.29 (7.42 - 66.97)	<0.0001

*:表に示した全因子を含むモデルに基づく。

IL-28B：rs12979860

概して、ベースラインの Y93H 及び L31M/V はウイルス学的無効と関連していると考えられるものの、これらの変異を有する被験者の割合は低く、Y93H に関しては変異を有する被験者の 41% が SVR24 を達成した。したがって、ベースラインの耐性変異単独では治療無効の予測因子とはならず、服薬遵守率及び薬物の曝露量など他の因子も関連していると考えられる。

4.3.3.2 ウイルスの薬剤耐性変異

DCV+ASV 併用療法試験（AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験）における HCV の遺伝子変異に関する解析結果を以下に示す（表 4.3.3.2-1 及び表 4.3.3.2-2）。これら 3 試験の全被験者の耐性に関連する遺伝子型及び表現型解析の詳細は integrated resistance report に示す（CTD 5.3.5.3.3）。

- ベースラインでの NS5A 領域の変異のうち、NS5A-Y93H とウイルス学的転帰に関連が認められ、NS5A-L31M/V とウイルス学的転帰に関連する可能性が示唆された。
 - ベースラインでよくみられたジェノタイプ 1b に特徴的な NS5A 領域の耐性変異は、NS5A-Y93H であり、14.8%（264 例中 39 例）に認められた。このうち、ウイルス学的無効が 59.0%（39 例中 23 例）に認められた。
 - ベースラインにて NS5A 領域の耐性変異 L31M/V が認められた被験者は 3.4%（264 例中 9 例）と少なかった。このうち、ウイルス学的無効が 77.8%（9 例中 7 例）に認められた。
- ベースラインにて NS3 領域の耐性変異 D168E が認められた被験者は 1%未満（271 例中 2 例）と少なく、ウイルス学的無効との明らかな関係は認められなかった。
- ウイルス学的無効が認められ、耐性検査の基準に該当したほとんどの被験者で、投与後のダクラタスビル及びアスナプレビルに対する耐性に関連する変異は、ウイルス学的無効の認め

られた時点又はその付近に認められた。

- 耐性検査の基準に該当した 43 例中 37 例において、ウイルス学的無効が認められた時点又はその付近に耐性変異が認められた。この 37 例では、NS5A-Y93H と NS5A-L31M/V の両方又は一方の変異が 97.3% (36 例) に認められ、NS3-D168 が 100.0% (37 例) に認められた。
- 投与後の NS5A 領域の耐性変異のほとんどは、投与終了 24、36 又は 48 週間後に継続して認められたが、投与後の NS3 領域の耐性変異はおおむね検出されなかった。

表 4.3.3.2-1 ベースラインの薬剤耐性変異に対するウイルス学的効果

	被験者数 (%)			
	AI447026 N = 222	AI447017 N = 33	AI447011 N = 18	合計 N = 273
ベースラインの変異/評価可能例 ^a				
NS5A-Y93H	30/214 (14.0%)	8/33 (24.2%)	1/17 (5.9%)	39/264 (14.8%)
ウイルス学的無効例	17/30 (56.7%)	5/8 (62.5%)	1/1 (100.0%)	23/39 (59.0%)
SVR24 達成例	13/30 (43.3%)	3/8 (37.5%)	0/1	16/39 (41.0%)
NS5A-L31M/V	8/214 (3.7%)	1/33 (3.0%)	0/17	9/264 (3.4%)
ウイルス学的無効例	6/8 (75%)	1/1 (100%)	0	7/9 (77.8%)
SVR24 達成例	2/8 (25.0%)	0/1	0	2/9 (22.2%)
NS3-D168E	2/221 (0.9%)	0/33	0/17	2/271 (0.7%)
ウイルス学的無効例	1/2 (50.0%)	0	0	1/2 (50.0%)
SVR24 達成例	1/2 (50.0%)	0	0	1/2 (50.0%)

^a AI447026 試験では、ベースラインの NS5A 領域の遺伝子配列解析結果が 8 例 (IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例の 7 例、non-responder の 1 例) で得られず、ベースラインでの NS3 領域の解析結果が 1 例 (IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例) で得られなかった。AI447011 試験では、null responder の 1 例にてベースラインの HCV RNA 量が測定できなかったため、解析から除外した。この被験者はウイルス学的無効となった。

表 4.3.3.2-2 投与後に検出された薬剤耐性変異

	被験者数 (%)			
	AI447026 N = 222	AI447017 N = 33	AI447011 N = 18	合計 N = 273
ウイルス学的無効 (試験期間を通して)	34/222 (15.3%)	9/33 (27.3%)	2/18 (11.1%)	45/273 (16.5%)
無効時点での変異 ^a	28/34 (82%) ^b	7/7 (100.0%)	2/2 (100.0%) ^c	37/43 (86.0%)
主な変異				
NS5A- L31 I/M/V 又は Y93H	27/28 (96.4%)	7/7 (100.0%)	2/2 (100.0%)	36/37 (97.3%)
NS3-D168	28/28 (100.0%)	7/7 (100.0%)	2/2 (100.0%)	37/37 (100.0%)
変異の継続/ポピュレーション・シー クエンス解析実施例 ^d				
NS5A 領域の耐性変異	27/29 (93.1%) ^e	6/7 (85.7%) ^f	2/2 (100.0%) ^g	35/38 (92.1%)
NS3 領域の耐性変異	13/29 (44.8%) ^e	1/7 (14.3%) ^f	0/2 ^f	14/38 (36.8%)

^a NS5A 及び NS3 領域の両方に耐性変異が検出された被験者/耐性変異検査の基準に該当した被験者

^b NS5A 及び NS3 領域の両方に耐性変異が検出された 28 例のうち、1 例ではベースラインの NS5A 領域の遺伝子配列解析が得られなかった。NS5A 領域に耐性変異が見られたのは 34 例中 33 例 (97.1%) であった。1 例では L31/M/V 及び/又は Y93H が認められず、P32X がウイルス学的無効が認められた時点又はその付近で検出された。

^c ベースラインにて HCV RNA 量が測定できなかった 1 例を含む。

^d ウイルス学的無効の被験者のうち、データベースロック時点での解析実施例

^e 投与終了 24 週後

^f 投与終了 48 週後

^g 1 例では投与終了 48 週後まで継続して認められ、他の 1 例では投与終了 36 週後まで継続して認められた。

4.3.3.3 服薬遵守率

被験者のほとんどで用量及び投与期間のいずれについても服薬遵守率が 80%以上と高く、これらの被験者における SVR24 達成割合は 75.0%~91.4%と一貫して高かった (表 4.3.3.3-1)。なお、AI447026 試験の 24 例及び AI447017 試験の 5 例は用量の遵守率は 80%超であったが、投与期間の遵守率が 80%未満であった。これらの被験者における SVR24 達成割合は、それぞれ 29.2% (24 例中 7 例) 及び 60.0% (5 例中 3 例) であった。

表 4.3.3.3-1 服薬遵守率別のSVR24 達成割合：治験薬投与例

服薬遵守率の分類： (投与期間/用量) ^a	国内試験 AI447026 N = 222 ^b	国内試験 AI447017 N = 33 ^b	海外試験 AI447011 N = 18
>=95%, >=95%	179/193 (92.7)	21/27 (77.8)	15/17 (88.2)
>=90%, >=90%	181/196 (92.3)	21/28 (75.0)	15/17 (88.2)
>=85%, >=85%	181/198 (91.4)	21/28 (75.0)	16/18 (88.9)
>=80%, >=80%	181/198 (91.4)	21/28 (75.0)	16/18 (88.9)
>=60%, >=60% - <80%, <80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<60%, <60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた被験者における結果を示した。

^a 投与期間の遵守率は次のとおり算出し、いずれかの薬剤の値が小さい方を用いた。(実際の投与期間/予定投与期間) × 100。ダクラタスビル又はアスナプレビルの予定投与期間は 24 × 7 日間である。したがって、80%以上の投与期間の遵守率は、予定された投与期間の 80%以上であることを示す。DCV+ASV 併用療法の用量の遵守率は次のとおり算出し、いずれかの薬剤の値が小さい方を用いた(平均 1 日投与量/予定 1 日投与量) × 100。予定 1 日投与量はダクラタスビル 60 mg 及びアスナプレビル 200 mg (又は相当量) とした。したがって、80%以上の用量の遵守は、両剤の 1 日の平均用量が 1 日の予定用量の 80%以上であることを示す。

^b IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例及び non-responder の被験者を含む。

4.3.3.4 投与期間中の効果の予測因子

pegIFN α /RBV 併用療法では、投与中のウイルス学的効果（HCV RNA 量減少の幅及び迅速性）を調べて SVR 達成の可能性を判定してきた³¹⁾。

同様に、DCV+ASV 併用療法での投与中の抗ウイルス効果 [RVR や cEVR (投与 12 週後の HCV RNA 定量下限未満、検出せず) など] を、IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例及び non-responder における SVR24 の予測因子として評価した (表 4.3.3.4-1)。Positive predictive value (PPV) は特定時点でのウイルス学的効果を達成した被験者における SVR24 の達成割合であり、negative predictive value (NPV) は特定時点にてウイルス学的効果を達成しなかった被験者における SVR24 未達成割合を示す。

高い RVR 及び cEVR 達成割合に示されるように、両患者集団において迅速なウイルス学的効果が認められ、これらの時点に対する PPV は高かったが、NPV は高くなかった。この結果から、pegIFN α /RBV 併用療法とは異なり、DCV+ASV 併用療法では、SVR24 達成の臨床的に有用な予測性を示す投与中の時点は特定されなかった。

表 4.3.3.4-1 投与期間中の効果の予測因子：DCV+ASV併用療法

投与中の基準	AI447026		AI447017	
	IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例 N = 135		IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例 N = 22	
	PPV	NPV	PPV	NPV
投与 1 週後に < LLOQ、TND	2/2 (100.0)	17/133 (12.8)	2/2 (100.0)	8/20 (40.0)
投与 2 週後に < LLOQ、TND	28/28 (100.0)	17/107 (15.9)	4/4 (100.0)	8/18 (44.4)
RVR	100/114 (87.7)	3/21 (14.3)	12/19 (63.2)	1/3 (33.3)
投与 6 週後に < LLOQ、TND	115/126 (91.3)	6/9 (66.7)	14/22 (63.6)	0
cEVR	115/125 (92.0)	7/10 (70.0)	14/20 (70.0)	2/2 (100.0)
	Non-responder N = 87		Null responder N = 11	
	PPV	NPV	PPV	NPV
投与 1 週後に < LLOQ、TND	0	17/87 (19.5)	0	1/11 (9.1)
投与 2 週後に < LLOQ、TND	5/5 (100.0)	17/82 (20.7)	1/11 (9.1)	1/2 (50.0)
RVR	43/53 (81.1)	7/34 (20.6)	7/7 (100.0)	1/4 (25.0)
投与 6 週後に < LLOQ、TND	64/75 (85.3)	6/12 (50.0)	10/10 (100.0)	1/1 (100.0)
cEVR	70/77 (90.9)	10/10 (100.0)	10/10 (100.0)	1/1 (100.0)

DCV 60 mg 1 日 1 回 + ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた被験者における結果を示した。

< LLOQ、TND : HCV RNA が検出されなかったことを示す。

4.4 ASV+pegIFN α /RBV併用療法

未治療被験者を対象として、アスナプレビルと pegIFN α -2a/RBV を併用投与する海外前期／後期第2相試験（AI447016試験）を行った。AI447016試験は、二重盲検、ランダム化、2ステージ、プラセボ対照試験であった。ステージ1（前期第2相）では、ASV錠（200 mg 1日2回、600 mg 1日2回又は600 mg 1日1回）+pegIFN α -2a/RBV併用療法の安全性及び有効性を評価し、ステージ2（後期第2相）の用量選択の指針とした。ステージ2では、ステージ1で選択されたアスナプレビルの用量（200 mg 1日2回）と pegIFN α -2a/RBV を併用したときの安全性及び有効性を評価した。本試験の成績は、アスナプレビルの用法・用量の選択を裏付けるものとして、本節には、ASV錠 200 mg 1日2回+pegIFN α /RBV併用療法を受けた被験者の有効性の成績を示した。なお、国内ではASV+pegIFN α /RBV併用療法の試験は行わなかった。

SVR24達成割合は、ASV（200 mg 1日2回）+pegIFN α /RBV群の方がプラセボ+pegIFN α /RBV群と比較して高く、ステージ1ではそれぞれ83.3%及び45.5%、ステージ2ではそれぞれ63.5%及び44.4%であった。これらの有効性の結果は、pegIFN α /RBV併用療法にアスナプレビルを追加することによって抗ウイルス効果が高まることを示している。しかし、DCV+pegIFN α /RBV併用療法の有効性データと同様に、アスナプレビルなどのDAA単剤のpegIFN α /RBV併用療法への追加は、依然としてある程度pegIFN α /RBV併用療法に対する応答性に依存しており、SVR24達成割合はIL28B rs12979860のCC遺伝子型を有するの被験者の方が非CC（CT又はTT）遺伝子型を有する被験者より高かった（モジュール5.3.5.1.1）。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の方法

DCV+ASV 併用療法の安全性は、国内試験（AI447026 試験及び AI447017 試験）及び海外試験（AI447011 試験）において、第 2/3 相用量の DCV+ASV 併用療法を受けたそれぞれ 255 例（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 157 例及び non-responder 98 例）及び 18 例から得られた成績に基づき評価した。安全性の解析は、対象集団ごと及びそれらを統合して行った。

DCV+ASV 併用療法中に認められた有害事象、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の全体的な概要を示した。さらに、その他の重要な有害事象（有害事象として報告された肝機能検査値異常及び過敏症反応）について示した。また、pegIFN α /RBV 併用療法及び TVR+pegIFN α /RBV 併用療法との関連が知られている有害事象について、DCV+ASV 併用療法がそれらの事象の発現割合及び重症度に与える影響を評価するため、「その他注目すべき有害事象」を設定した。その他の注目すべき事象には、血液学的事象 [汎血球減少症（複合語）及び好中球減少症に伴う感染]、精神障害、心臓障害、呼吸器障害に加え、発疹（複合語）³²、消化管事象（胃腸障害及び肛門直腸障害³³）及び腎機能障害を含めた。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョン 16.0 を用いてコード化した。臨床検査値は国際標準単位で示した。臨床検査結果は、Division of Autoimmune Immunodeficiency Disorders (DAIDS) による成人及び小児の有害事象の重症度分類表（Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events）バージョン 1.0 を用いて Grade 分類した。臨床検査値の異常は、治験責任医師の臨床判断により有害事象としても報告された。

また、AI447016 試験にてアスナプレビル 200 mg 錠 1 日 2 回と pegIFN α /RBV を併用投与した時の安全性を評価した。本試験はプラセボ対照試験である。本試験は他試験と統合しなかった。AI447016 試験の安全性データは、ステージ 1 及びステージ 2 にて、ASV 200 mg 錠 1 日 2 回 +pegIFN α /RBV 併用療法を受けた被験者のデータを統合したものである。この解析結果には、ジェノタイプ 4 の 25 例（プラセボ群の 7 例を含む）のデータも含まれている。

5.2 DCV+ASV併用療法

5.2.1 曝露

DCV+ASV 併用療法の予定投与期間は 24 週間とした。

国内試験において、DCV+ASV 併用療法の投与期間の中央値は、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例と non-responder のいずれにおいても 24 週間であった。ほとんどの被験者（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 90.4%、non-responder 95.9%）は服薬遵守率が 95%以上（両薬剤について、予定投与期間の 95%以上にわたり、予定 1 日投与量の 95%以上の投与を受けた）であった。予定投与用量又は予定投与期間の遵守率が 60%未満であった被験者は、4.7%（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 6.4%、non-responder 2.0%）であった。

国内試験の結果と同様に、海外試験における DCV+ASV 併用療法の投与期間の中央値は 24 週間であり、ほとんどの被験者（94.4%）は服薬遵守率が 95%以上であった。

5.2.2 全般的な安全性プロファイル

統合解析した安全性の成績により、DCV+ASV 併用療法は C 型慢性肝炎の被験者において安全性が高く、かつ忍容性が良好であることが示された。これらの成績は海外試験（AI447011 試験）の成績と大きな違いはなかった。DCV+ASV 併用療法で認められた有害事象の概要を表 5.2.2.3-1 に示した。

5.2.2.1 全般的な有害事象の発現割合

国内試験では、投与期間中に少なくとも 1 つの有害事象が認められた被験者の割合は 87.1%であった。有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 16.9%であった。海外試験では、投与期間中に少なくとも 1 つの有害事象が認められた被験者の割合は 94.4%であり、Grade 3 の有害事象が 1 例に認められたが、Grade 4 の有害事象の報告はなかった。

5.2.2.2 死亡及び重篤な有害事象

国内及び海外試験において、死亡は報告されなかった。

国内試験では、投与期間中の重篤な有害事象が 6.3%の被験者に報告された。それらのうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 2.4%であった。3 例の被験者に報告された発熱を除き、2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。海外試験では、1 例の被験者に重篤な有害事象として Grade 3 のパニック発作が報告された。

5.2.2.3 投与中止に至った有害事象

国内試験において、有害事象により投与を中止した被験者の割合は、5.1%と低かった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加であり、4.7%の被験者が ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加により投与を中止した。なお、ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加にて投与を中止した被験者のほとんど（12 例中 10 例）は SVR12 及び SVR24 を達成した。海外試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 5.2.2.3-1 投与期間中の有害事象の概要-治験薬投与例

	被験者数 (%)			
	国内試験 (AI447017、AI447026)			海外試験 (AI447011)
	Non-responder (Null + Partial) N = 98	IFN 不適格の未治療例 / 不耐容例 N = 157	合計 N = 255	Non-responder (null responder) N = 18
有害事象	85 (86.7)	137 (87.3)	222 (87.1)	17 (94.4)
Grade 3 又は 4	11 (11.2)	32 (20.4)	43 (16.9)	1 (5.6)
治験薬と関連のある事象	62 (63.3)	96 (61.1)	158 (62.0)	15 (83.3)
Grade 3 又は 4	8 (8.2)	24 (15.3)	32 (12.5)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (4.1)	12 (7.6)	16 (6.3)	1 (5.6)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (1.0)	5 (3.2)	6 (2.4)	0
投与中止に至った有害事象	3 (3.1)	10 (6.4)	13 (5.1)	0

DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた被験者における結果を示した。

5.2.2.4 比較的良好にみられた有害事象

国内試験において、投与期間中によくみられた有害事象 (5%以上) を表 5.2.2.4-1 に示した。全被験者の 10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (31.0%)、頭痛 (18.0%)、ALT 増加 (17.6%)、AST 増加 (14.1%) 及び発熱 (12.9%) であった。pegIFN α /RBV 併用療法では、発熱、倦怠感、頭痛、食欲不振、関節痛、筋痛、脱毛症、不眠症、発疹、並びにリンパ球数減少、白血球減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少などの血液学的検査値異常が 50%以上に^{17),18)}、TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法では、発疹、脱毛症、貧血、発熱、倦怠感、頭痛、不眠症及び食欲減退、並びに白血球数減少、血小板数減少、血中尿酸増加及び血中クレアチニン増加などの血液学的検査値異常が 30%以上の頻度で発現するとされているが²⁵⁾、DCV+ASV 併用療法を受けた被験者におけるこれら有害事象の発現割合は 20%未満と低かった。

国内試験における発熱の発現割合は 12.9%であり、海外試験における 0%と比べて高かった。しかしながら、DCV+ASV 併用療法を受けた被験者において認められた発熱はすべて Grade 1 又は 2 であり、投与中止に至ることはなかった。

国内試験において、好酸球増加症 (5.9%) が報告されたが、すべて Grade 1 又は 2 であった。1 例の被験者 (non-responder) は好酸球増加症により投与を中止した (5.2.4.2)。

臨床検査値異常としての ALT 上昇及び AST 上昇に関する詳細な考察は、5.2.3.1 及び 5.2.4.1 に示した。

表 5.2.2.4-1 投与期間中に 5%以上の割合で認められた有害事象-治験薬投与例

基本語	被験者数 (%)		
	国内試験 (AI447017、AI447026)		
	IFN 不適格の未治療例/ 不耐容例 N = 157	Non-responder N = 98	合計 N = 255
鼻咽頭炎	48 (30.6)	31 (31.6)	79 (31.0)
頭痛	24 (15.3)	22 (22.4)	46 (18.0)
ALT 増加	30 (19.1)	15 (15.3)	45 (17.6)
AST 増加	22 (14.0)	14 (14.3)	36 (14.1)
発熱	17 (10.8)	16 (16.3)	33 (12.9)
下痢	14 (8.9)	11 (11.2)	25 (9.8)
悪心	8 (5.1)	7 (7.1)	15 (5.9)
好酸球増加症	12 (7.6)	3 (3.1)	15 (5.9)
倦怠感	8 (5.1)	6 (6.1)	14 (5.5)
便秘	9 (5.7)	4 (4.1)	13 (5.1)
関節痛	6 (3.8)	7 (7.1)	13 (5.1)

DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた被験者における結果を示した。

5.2.3 その他重要な有害事象

5.2.3.1 肝機能検査値異常

ダクラタスビルの反復投与毒性試験にて、イヌ及びサルにおいて軽度～中等度の ALT 上昇及び AST 上昇を伴う肝臓の炎症性変化が認められ、アスナプレビルの反復投与毒性試験にて、イヌにおいて ALT 上昇を伴う肝細胞壊死が認められた。また、ASV+pegIFN α /RBV 併用療法による海外第 2 相試験 (AI447016 試験) においても ALT 上昇及び AST 上昇が認められたことから、肝機能障害は臨床的に重要な事象と考えた。

本項では、有害事象として報告された肝機能検査値異常について評価した。なお、有害事象として報告された肝機能検査値異常は MedDRA 基本語 (ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加) に読み替え、5.2.4.1 にて示す肝機能に関する臨床検査値異常はこれと区別するため「上昇」と記載する。

国内試験において有害事象として報告された投与期間中の臨床検査値異常のうち、最もよくみられたものは、ALT 増加 (17.6%) 及び AST 増加 (14.1%) であった。これらのうち Grade 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加は、それぞれ 8.2%及び 5.9%であった (表 5.2.3.1-1)。血中ビリルビン増加は 4.3%の被験者に認められ、うち Grade 3 又は 4 の血中ビリルビン増加は 0.8%であった。

投与期間中の重篤な有害事象として、AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が 1 例の被験者（non-responder）において報告された。

海外試験では、投与期間中の有害事象として ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加の報告はなかった。

表 5.2.3.1-1 投与期間中に有害事象として報告された肝機能検査値異常-治験薬投与例

基本語	被験者数 (%)		
	国内試験 (AI447017、AI447026)		
	IFN 不適格の未治療例/ 不耐容例 N = 157	Non-responder N = 98	合計 N = 255
ALT 増加	30 (19.1)	15 (15.3)	45 (17.6)
Grade 3 又は 4	15 (9.6)	6 (6.1)	21 (8.2)
AST 増加	22 (14.0)	14 (14.3)	36 (14.1)
Grade 3 又は 4	12 (7.6)	3 (3.1)	15 (5.9)
血中ビリルビン増加	6 (3.8)	5 (5.1)	11 (4.3)
Grade 3 又は 4	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (0.8)

DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回又は ASV 錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた被験者における結果を示した。

5.2.3.2 過敏症反応

過敏症反応が疑われる一連の臨床症状（発熱、好酸球増加症及び肝機能検査異常など）が、AI447026 試験において 1 例（AI447026-2-10122）に認められた。皮膚症状及びリンパ節腫脹がみられなかったため、薬剤誘発性過敏症症候群とは判断されなかった。この被験者に関する詳細は 5.2.4.2 に示した。

この報告を受け、進行中の治験実施計画書を改訂し、1) 過敏症反応（発熱、好酸球増加症、ALT 増加及び AST 増加）を発現した被験者の投与中止基準、2) 試験中に発熱を発現した被験者の他の徴候及び症状に関する有害事象のモニタリング指針を追加した。過敏症反応の基準は、38.7°C 以上の発熱と同時に（発熱の発現日から 28 日以内に）好酸球増加症 [1.5×10^9 cells/L 超（又は 1.5×10^9 cells/L 超）と定義]、基準値上限の 5 倍以上の ALT 上昇及び AST 上昇が発現し、なおかつ急性のウイルス感染、細菌感染又は寄生虫感染の所見が認められない状態と定義した。上述の過敏症反応が疑われた 1 例は本基準に該当せず、国内及び海外の DCV+ASV 併用療法試験において、本基準に該当した被験者はいなかった。

5.2.3.3 その他注目すべき有害事象

国内試験において、投与期間中に認められたその他注目すべき有害事象の発現割合を表 5.2.3.3-1 に示す。その他注目すべき有害事象の発現割合はいずれも 10%未満と低く、ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。また、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。重篤な有害事象として報告された事象を下記に示す。

- 精神障害：

Grade 3 の統合失調感情障害が 1 例の被験者 (IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例) に報告され、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

Grade 2 の心気症が 1 例の被験者 (IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例) に報告された。この被験者は心気症の既往を有していた。この事象は投与終了 5 日後に認められ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

- 心臓障害：

Grade 3 の心筋梗塞が、1 例の IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例において、投与 24 週後に発現した。この事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

海外試験では、その他注目すべき有害事象の発現割合は、精神障害が 33.3%、胃腸障害（複合語）が 16.7%、腎及び尿路障害が 11.1%、発疹（複合語）が 11.1%及び肛門直腸障害が 5.6%、であった（表 5.2.3.3-1）。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象として Grade 3 のパニック発作が 1 例の被験者に報告されたが、治験薬との関連はなしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

これらの結果から、DCV+ASV 併用療法では pegIFN α /RBV 併用療法又は TVR+pegIFN α /RBV 併用療法に関連することが知られている有害事象の発現割合は総じて低かった。

なお、国内の DCV+pegIFN α /RBV 併用療法による 2 試験（AI444021 試験及び AI444022 試験）では、16 例の未治療例がプラセボ群に割り付けられ、pegIFN α /RBV 併用療法を受けた。投与期間中に認められたその他注目すべき有害事象の発現割合は、発疹（複合語）が 68.8%、胃腸障害（複合語）が 50.0%、精神障害が 31.3%、腎および尿路障害が 25.0%であった。

表 5.2.3.3-1 投与期間中のその他注目すべき有害事象-治験薬投与例

その他注目すべき有害事象 (SOC)	被験者数 (%)	
	国内試験 (AI447017、AI447026) N=255	海外試験 (AI447011) N=18
汎血球減少症 (複合語) ^a	0	0
好中球減少症に伴う感染 ^b	0	0
胃腸障害 (複合語) ^c	20 (7.8)	3 (16.7)
肛門直腸障害 ^d	0	1 (5.6)
発疹 (複合語) ^e	22 (8.6)	2 (11.1)
精神障害 ^f	15 (5.9)	6 (33.3)
心臓障害 ^g	5 (2.0)	0
腎および尿路障害 ^h	5 (2.0)	2 (11.1)
呼吸器障害 ⁱ	2 (0.8)	0

^a 同時期に発現した Grade 3 又は 4 の好中球絶対数/ヘモグロビン/血小板数の減少に加え、汎血球減少症及び再生不良性貧血

^b Grade 3 又は 4 の好中球絶対数の減少に伴う感染

^c 悪心、嘔吐及び食欲不振の基本語を含む

^d 肛門周囲痛、直腸出血、裂肛、肛門そう痒症、直腸炎、痔核、肛門直腸不快感の基本語を含む

^e アレルギー性皮膚炎、血管炎性皮膚疹、湿疹、紫斑、点状出血、ざ瘡様皮膚炎、斑状出血、歯肉障害、口唇炎、類天疱瘡、急性汎発性発疹性膿疱症、皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、多形紅斑、剥脱性発疹、固定疹、性器発疹、出血性蕁麻疹、特発性蕁麻疹、皮膚粘膜発疹、口腔粘膜疹、発疹、紅斑性皮膚疹、毛孔性皮膚疹、蕁麻疹、全身性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、斑水疱性皮膚疹、麻疹様発疹、丘疹性皮膚疹、丘疹落屑性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、膿疱性皮膚疹、小水疱性皮膚疹、敗血疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、舌発疹、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮膚疹、丘疹状蕁麻疹の基本語を含む

^f MedDRA SOC「精神障害」に分類される基本語

^g MedDRA SOC「心臓障害」に分類される基本語及び「胸痛」の基本語を含む

^h MedDRA SOC「腎および尿路障害」に分類される基本語

ⁱ 肺炎又は間質性肺炎の基本語を含む

5.2.4 臨床検査値の評価

有害事象として報告された肝機能検査値異常は 5.2.3.1 に示した。

5.2.4.1 肝機能検査

DCV+ASV 併用療法試験を受けた被験者のおおよそ半数は、ベースラインにて ALT 及び AST が高値であり、C 型慢性肝炎の病態と一致していた。国内試験において、ベースラインにて ALT 及び AST が高値であった被験者のほとんどは、投与期間中に悪化していないか改善した。

国内及び海外試験にて DCV+ASV 併用療法を受けた被験者では、投与期間中の肝機能検査値異

常 [ALT、AST、血中ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アルブミン] の大部分は Grade 1 又は 2 であったものの、国内試験における有害事象及び臨床検査値異常を評価したところ、投与期間中の主要な安全性シグナルとして ALT 上昇及び AST 上昇が特定された。これらの ALT 上昇及び AST 上昇は可逆的ではあるが、注目すべき事象であるため、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇について、上昇までの時間、回復及び改善までの期間を検討した。

国内試験における肝機能検査値異常に関する主な結果を下記に示す。

- 投与期間中の Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が 7.8% (20 例) の被験者に認められた。20 例中 11 例は ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加より投与を中止した。一方、20 例中 17 例は SVR12 及び SVR24 を達成した。
- Grade 3 又は 4 の AST 上昇は 5.9% (15 例) の被験者に認められた。15 例中 12 例は ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加により投与を中止した。一方、15 例中 13 例は SVR12 及び SVR24 を達成した。
- Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が同時 (±4 週間以内) に認められた被験者は 5.5% (14 例) であった。このうち 2 例には Grade 3 又は 4 の総ビリルビン上昇も認められた。14 例中 11 例が ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加により投与を中止した。一方で、14 例中 12 例が SVR12 及び SVR24 を達成した。
- Grade 3 又は 4 の ALT 上昇又は AST 上昇が発現 (ベースラインの Grade から Grade 3 への上昇) するまでの期間の中央値は約 10.5 週であり、発現から約 2.5 週以内に改善 (上昇した Grade より 1 Grade 以上低下) した。また、ALT 上昇又は AST 上昇時から最低値又はベースライン値へ回復するまでの期間の中央値は、それぞれ 29.0 日又は 20.0 日であった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が認められた 20 例のうち 8 例は投与終了時までに改善し、すべての被験者の ALT 値は追跡期間終了までに改善した。Grade 3 又は 4 の AST 上昇が認められた 15 例のうち 5 例は投与終了時までに改善し、すべての被験者の AST 値は追跡期間終了時までに改善した。なお、国内試験では、試験終了時に 90%超の被験者において ALT 値及び AST 値が正常 (基準値上限以下) であった。
- Grade 3 又は 4 の血中ビリルビン上昇が報告された被験者は 1%未満であった。国内の DCV+ASV 併用療法試験では投与中に Grade 3 又は 4 の ALP 又はアルブミン値が認められた被験者はいなかった。

E-R 解析 (AI447017 試験の DCV 60 mg 1 日 1 回+ASV 600 mg 1 日 2 回を投与した被験者を含む) の結果から、アスナプレビルの AUC₀₋₂₄ 中央値は、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が発現した被験者では 55%、Grade 3 又は 4 の AST 上昇が発現した被験者では 62%高かった。これに対して、ダクラタスビルの AUC₀₋₂₄ 中央値は、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が発現した被験者でそれぞれ 12%及び 13%高いのみであった。この差からアスナプレビル曝露量と Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇との関係が示唆されるものの、これらの事象が発現した被験者の数が少なく、事象が発現した被験者と発現しなかった被験者とでアスナプレビルの AUC₀₋₂₄ の分布が重なり合うため、決定的な結論を導くことはできない。ALT、AST 及び総ビリルビン上昇についてのカブ

ラン-マイヤープロットから、アスナプレビル及びダクラタスビル曝露量の中央値に基づき層別化したとき、これらの事象の発現頻度及び発現までの時間に顕著な差はないことが示唆された。

総じて、DCV+ASV 併用療法では、一部の被験者において Grade 3 又は 4 の ALT 上昇又は AST 上昇が認められたものの（多くは投与開始から 12 週以内に発現した）、速やかに改善した。ALT 値及び AST 値は臨床現場において通常の臨床検査にて容易に測定できるため、被験者の安全管理が可能であると考えられる。したがって、投与中は ALT 値及び AST 値の上昇を観察するため、定期的に臨床検査を実施することが重要である。なお、Grade 3 又は 4 の AST 上昇又は ALT 上昇が血中ビリルビン上昇を伴うことは稀であり、肝機能の障害や臨床的代償不全の徴候は認められなかった。

5.2.4.2 薬物性肝障害の可能性 (pDILI)

pDILI は、被験者が以下の基準すべてを満たした場合と定義した。

- ALT がベースライン値又は最低値のいずれか低い方の値の 5 倍以上であり、かつ基準値上限の 10 倍以上である。
- ALT 上昇から 30 日以内に、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となる。
- 急性ウイルス肝炎、胆汁うっ滞、HCV 以外の既存の肝疾患、又は肝毒性が確認されている他の薬剤、漢方薬及び物質の投与など、ALT 上昇及び高ビリルビン血症を引き起こしていると考えられる直接的で明らかな原因がない

AI447026 試験にて DCV+ASV 併用療法を受けた 2 例に pDILI が認められた (IFN 治療不適格の未治療例/不耐容 1 例及び non-responder 1 例)。いずれの被験者も投与中止後に回復した。

pDILI が認められた 1 例 (AI447026-2-10122) では、発熱及び好酸球増加症を伴い、皮膚反応やリンパ節腫脹の徴候は認められなかった。DCV+ASV 併用療法開始から 29 日後に、発熱 (38.4°C)、Grade 4 の ALT 上昇及び AST 上昇、Grade 3 の血中ビリルビン上昇、Grade 2 の C 反応性蛋白増加及び Grade 2 の好酸球増加症が認められた。治験薬の投与は中止され、被験者はステロイド薬 (プレドニゾロン) による治療を受けた。投与中止から約 20 日後に、AST、ビリルビン、C 反応性蛋白及び好酸球は正常範囲内に回復した。この時点で ALT は基準値上限をやや上回っていたが、追跡調査期間中に正常範囲内まで回復した。この被験者の薬物曝露データを調べたところ、投与 4 週後の来院時に、ダクラタスビル及びアスナプレビルの濃度が高かった。投与中止時点では HCV RNA は陰性であったが、その後にリラプスがみられ、被験者は最終的にウイルス学的無効例となった。

もう 1 例では、DCV+ASV 併用療法開始から約 10 週間後に Grade 4 の ALT 上昇及び Grade 3 の AST 上昇が認められ、直接ビリルビンは最高 1.1 mg/dL、総ビリルビンは最高 3.2 mg/dL まで上昇し、Grade 1 の INR 上昇が認められた。入院は必要とせず、投与中止から約 40 日後にいずれの項目もベースライン値まで回復した。発熱、好酸球増加症又は皮膚症状は報告されなかった。この被験者は SVR24 を達成した。なお、これらの事象は重篤な有害事象及び治験実施計画書に規定された pDILI の定義には該当しなかった。

海外 DCV+ASV 併用療法試験（AI447011 試験）では、pDILI の症例は報告されなかった。

5.2.4.3 その他の臨床検査値の評価

国内試験における被験者のほとんどで、投与中の血液学的検査値は正常であった。投与期間中の血液学的検査値異常の発現割合は低く、大部分は Grade 1 又は 2 であった。海外試験では、投与中の血液学的検査値は、1 例の被験者に認められた Grade 1 又は 2 のヘモグロビン異常を除き、すべて正常であった。

国内試験の被験者のほとんどでリパーゼ及びクレアチニン値は正常であり、投与中に認められた腎酵素及び膵酵素の上昇のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。海外試験において、クレアチニン値は、Grade 1 又は 2 の上昇が認められた 1 例の被験者を除き、全被験者において正常であった。

概して、DCV+ASV 併用療法により、pegIFN α /RBV を含む治療にて高頻度にみられる好中球絶対数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及びリンパ球数減少などの血液学的検査値異常の発現割合は低かった。

5.2.5 サブグループ別の安全性

年齢、性別、ベースラインの BMI 及び肝硬変の有無別によるサブグループ間において、安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。

日本の C 型慢性肝炎患者の高齢化を考慮すると、65 歳を超える被験者の安全性の評価は特に重要である。国内試験において、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者に発現した有害事象の種類及び程度に明らかな違いはなかった。重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、65 歳以上では 7.7%（104 例中 8 例）、65 歳未満では 5.3%（151 例中 8 例）であり、両サブグループ間で同程度であった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合は 65 歳以上及び 65 歳未満の被験者のいずれにおいても 10%未満であった。Grade 3 又は 4 のクレアチニン上昇が 65 歳以上の 1 例に認められたものの、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常及び血液及び生化学的検査値異常の発現割合は、65 歳以上及び 65 歳未満でおおむね同様であった。

また、代償性肝硬変を有する被験者の安全性評価も重要である。AI447026 試験にはベースラインにて代償性肝硬変を有する被験者 22 例を組み入れた。AI447026 試験において、肝硬変を有する被験者と有さない被験者に発現した有害事象の種類及び程度に臨床的に意義のある差異はなかった。重篤な有害事象はいずれの患者群でも 10%未満 [肝硬変を有する被験者 9.1%（22 例中 2 例）及び肝硬変を有さない被験者 5.5%（200 例中 11 例）] であり、2 例以上の被験者に報告された事象はなかった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は、代償性肝硬変を有する被験者の方が有さない被験者より高かった（Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少がそれぞれ 13.6% 及び 2.0%、Grade 3 又は 4 の血小板数の減少がそれぞれ 9.1% 及び 1.0%）。なお、ベースラインでの血小板数は肝硬変を有する被験者の方が概して低かった。一般的に肝硬変を有する患者の血小板数は元々低いことが知られているが、血小板数の減少により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇又は AST 上昇の発現割合はいずれの患者群でも 10%未

満と低かった。Grade 3 又は 4 のクレアチニン上昇とリパーゼ上昇が、肝硬変を有する被験者に各 1 例認められた。

5.3 ASV+pegIFN α /RBV併用療法

189 例の未治療例が ASV 200 mg 錠 1 日 2 回+pegIFN α /RBV 併用療法を受けた。ASV+pegIFN α /RBV 群の予定投与期間は、ステージ 1 では 48 週間、ステージ 2 では 24 週間であった。プラセボ+pegIFN α /RBV 群の予定投与期間は、ステージ 1 及びステージ 2 のいずれにおいても 48 週間であった。投与期間の中央値は ASV+pegIFN α /RBV 群で 24 週、プラセボ+pegIFN α /RBV 群で 47.7 週であった。

日本人被験者を対象とした ASV+pegIFN α /RBV 併用療法の試験は行われていないが、海外試験における重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び Grade 3 又は 4 の有害事象について、ASV+pegIFN α /RBV 群とプラセボ+pegIFN α /RBV 群の間に明らかな差は認められなかった（表 5.3-1）。

ASV 200 mg 錠 1 日 2 回+pegIFN α /RBV 併用療法を受けた 2 例が死亡した。1 例は投与 24 週後に、1 例は投与終了 12 週後に死亡した。いずれも、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

投与期間中の血液学的検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、ASV+pegIFN α /RBV 群とプラセボ+pegIFN α /RBV 群における血液学的検査値異常の発現割合や程度は同様であったことから、pegIFN α /RBV 併用療法へアスナプレビルを追加することにより、血液学的検査値異常に影響を及ぼさないことが示された。

表 5.3-1 投与期間中の有害事象の概要：ASV 200 mg錠 1 日 2 回+pegIFN α /RBV併用療法-治験薬投与例

	被験者数 (%)	
	ASV+pegIFN/RBV 併用療法 N = 189	プラセボ+pegIFN/RBV 併用療法 N = 72
重篤な有害事象	16 (8.5)	3 (4.2)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	6 (3.2)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (5.3)	4 (5.6)
有害事象	185 (97.9)	68 (94.4)
Grade 3 又は 4	47 (24.9)	18 (25.0)
治験薬と関連のある有害事象	172 (91.0)	66 (91.7)
Grade 3 又は 4	38 (20.1)	14 (19.4)

いずれかの投与群でよくみられた (25%以上) 有害事象は、頭痛 (37.6%及び 44.4%)、疲労 (36.0%及び 43.1%)、無力症 (36.0%及び 29.2%)、食欲減退 (24.9%及び 34.7%) 及びインフルエンザ様疾患 (21.2%及び 38.9%) であった。この有害事象プロファイルは、pegIFN α /RBV 併用療法の有

害事象プロファイルとおおむね一致している。ASV+pegIFN α /RBV 群における発疹、肛門直腸又は血液学的有害事象などのその他注目すべき有害事象に属する事象の発現割合は、プラセボ+pegIFN α /RBV 群と同様であった。

ASV+pegIFN α /RBV 併用療法において ALT 上昇及び AST 上昇が認められた。これらの上昇は DCV+ASV 併用療法の場合と同様に可逆的であった。治験薬投与後に発現した ALT 上昇及び AST 上昇のほとんどは、ASV+pegIFN α /RBV 併用療法を継続しても、正常範囲内に回復した。

ALT 値の全体的な傾向は、すべてのジェノタイプ及びベースラインの人口統計学的特性を通じて同様であった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇は、ASV+pegIFN α /RBV 群ではそれぞれ 9.0% (17 例) 及び 10.1% (19 例) に、プラセボ+pegIFN α /RBV 群ではいずれも 1.4% (各 1 例) に認められた。Grade 3 又は 4 の血中ビリルビン上昇が、ASV+pegIFN α /RBV 群の 3 例及びプラセボ+pegIFN α /RBV 群の 2 例に認められた。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が認められた被験者における初回発現までの期間の中央値は約 10.5 週であり、すべての被験者でアスナプレビルの投与を中止又は中断した後に改善が認められた。上昇から改善までの期間の中央値は 15 日であった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が認められた 17 例及び Grade 3 又は 4 の AST 上昇が認められた 19 例のうち、それぞれ 16 例ではアスナプレビルの投与を継続したが、ALT 値及び AST 値は改善した。第 2/3 相用量のアスナプレビルの投与を受けた被験者で、pDILI の定義に該当した被験者はなく、Grade 3 又は 4 の ALT 増加に関連した臨床的代償不全の徴候は認められなかった。

総じて、アスナプレビルを pegIFN α /RBV 併用療法に追加したときの安全性プロファイルは、ALT 上昇及び ASL 上昇を除き、pegIFN α /RBV 併用療法と比較して大きな差はなかった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が一部の被験者に認められたが、それらの大部分は投与を継続しても改善した。

6 ベネフィット及びリスクの考察

世界中で約 1 億 5,000 万人が HCV に感染し¹⁾、日本における HCV 感染患者数は約 150 万人から 200 万人であると推定されている^{2),3)}。HCV 感染患者の 70~80%は慢性化し、10~30 年を経て、緩徐に肝臓の線維化が進行して肝硬変及び肝細胞癌に進展する。日本における肝臓による死亡者数は 2011 年では約 32,000 人であり、肝硬変による死亡者数[約 8,500 人、(アルコール性を除く)]と合わせ、年間約 4 万人が肝臓又は肝硬変により死亡している⁶⁾。

現行の C 型慢性肝炎の療法は pegIFN α /RBV を含む治療である。日本人の C 型慢性肝炎患者は高齢化しており、高齢になるほど pegIFN α /RBV 併用療法に対する忍容性が低下する傾向があるため、日本には pegIFN α /RBV を含む治療が困難な IFN 治療不適格又は不耐容の患者が多く存在する。また、pegIFN α /RBV 治療で効果が得られなかった non-responder に対しては、TVR+pegIFN α -2b/RBV 併用療法が承認されているが、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量の患者における有効性は 34.4%であり、十分な効果は得られていない。したがって、C 型慢性肝炎患者のうち、特に現在有効な治療法のない IFN 治療不適格の未治療患者/不耐容患者及び non-responder の治療のため、効果的で副作用が少ない新しい薬剤・治療に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。C 型代償性肝硬変では、さらに治療法が限られており、その治療効果も低い。また、投与方法や副作用管理の簡便化により、治療における患者及び医療従事者の負担を軽減し、患者が治療を受け易くすることも重要である。

6.1 DCV+ASV併用療法のベネフィット

1) 有効性

国内第 3 相試験 (AI447026 試験) における SVR24 達成割合は、IFN 治療不適格の未治療例/不耐容例で 87.4%、non-responder で 80.5%と高かった。特に、IFN/RBV 併用療法にて効果が得られ難い null responder においても、同様に高い有効性が示された (81.3%)。Non-responder における SVR24 達成割合は、TVR+pegIFN α /RBV 併用療法にて報告されている SVR24 達成割合 (34.4%) より大幅に高かった。また、ベースラインにて代償性肝硬変を有する被験者及び代償性肝硬変を有さない被験者における SVR24 達成割合は同程度 [それぞれ 90.9% (22 例中 20 例) 及び 84.0% (200 例中 168 例)] であり、代償性肝硬変を有する被験者においても、高い有効性を示した。この SVR24 達成割合は、ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変患者において pegIFN α -2a/RBV 又は pegIFN α -2b/RBV 併用療法で報告されている SVR24 達成割合 (それぞれ 17.8%及び 21.7%) より大幅に高かった。

ほとんどの被験者は投与量と投与期間の両方について服薬遵守率が高く (80%以上)、高い服薬遵守率は高い SVR24 達成割合に寄与していると考えられる。

DCV+ASV 併用療法による SVR 達成割合は、主なサブグループ (年齢、性別、ベースラインの肝硬変の有無、ベースラインの HCV RNA 量、前治療の効果及び IL-28B の遺伝子多型) 間で一貫して高かった。IL28B の遺伝子型は IFN 治療の効果に大きく関連することが知られているが、DCV+ASV 併用療法による SVR24 達成割合は、IL-28BrS12979860 及び IL-28BrS8099917 の遺伝子型間で同程度であり、それぞれ非 CC 及び非 TT を有する被験者においても高かった。したがっ

て、DCV+ASV 併用療法は IFN 治療とは異なり、IL-28B の遺伝子型はウイルス学的効果の予測因子とはならないことが示された。

ウイルス側及び宿主側のベースラインの因子は DCV+ASV 併用療法の SVR24 達成割合に影響を及ぼさなかったが、SVR24 達成割合に影響を及ぼす因子を多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、ベースラインの NS5A-Y93H 及び NS5A-L31M/V 変異は統計学的に有意（Y93H : $p < 0.0001$ 及び L31M/V : $p = 0.0002$ ）であり、これらの変異により SVR24 達成割合が低下する可能性が示唆された。ジェノタイプ 1b の被験者でベースラインにて最も良くみられた耐性変異は NS5A-Y93H であるが、この変異を有する被験者数は少なく（14.8%、264 例中 39 例）、ベースラインに Y93H を有する被験者の 41.0%（39 例中 16 例）が SVR24 を達成している。したがって、ベースラインの耐性変異はウイルス学的無効と関連しているものの、耐性変異のみでは効果の予測因子とはならず、ダクラタスビル及びアスナプレビルの薬物の曝露量や服薬遵守率などの因子も関連している可能性が高いと考える。

2) 安全性

全体として、経口 DAA のみによる DCV+ASV 併用療法は、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder の両患者集団において、高い安全性及び良好な忍容性を示した。服薬遵守率が高く、有害事象による投与中止の割合が低いことから、DCV+ASV 併用療法の忍容性が良好であることが示された。特に、IFN 治療が困難であり、抗ウイルス療法による治療の選択肢のない IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例においても良好な忍容性を示した。

ベースラインにて代償性肝硬変を有していた被験者の数は少なかったものの、肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者の間で安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められず、肝硬変を有する被験者においても、忍容性は良好であると考えられる。また、年齢、性別、ベースラインの BMI 別により、安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。

なお、国内試験では、pegIFN α /RBV 併用療法に伴って高頻度に認められる有害事象（発熱、倦怠感、頭痛、食欲不振、関節痛、筋痛、脱毛症、不眠症、発疹、並びにヘモグロビン減少、絶対好中球数減少及びリンパ球減少を含む血液学的異常）の発現割合は低かった。また、TVR+pegIFN α /RBV 併用療法にて報告されている重症の皮膚障害や腎機能の悪化はみられなかった。

DCV+ASV 併用療法にて示された良好な安全性プロファイルは、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療において、安全性及び忍容性の大幅な改善をもたらし、IFN 治療が困難な患者に対して、治療機会を提供することができると思われる。

3) 患者の肉体的・精神的負担の軽減

TVR+pegIFN α /RBV 療法などの IFN 治療においては、様々な副作用の発現や、IFN の投与及び血液検査のための頻繁な通院が患者の肉体的・精神的負担となっている。上述の通り、本併用療法の安全性プロファイルは非常に良好であり、経口投与のみによる本治療法では、TVR+pegIFN α /RBV 併用療法のような安全性モニタリングのための頻繁な来院や、注射と血液検

査のための週 1 回の来院は不要である。したがって、DCV+ASV 併用療法は、副作用や頻繁な通院による患者の負担と、薬剤の投与、有害事象の観察及び管理のための医療従事者の負担の、いずれも軽減することができると思われる。

6.2 DCV+ASV併用療法のリスク

1) 肝機能検査値異常

国内の DCV+ASV 併用療法試験における有害事象及び臨床検査値異常を評価したところ、主要な安全性シグナルとして ALT 値及び AST 値の可逆的な上昇が特定された。DCV+ASV 併用療法の迅速な抗ウイルス効果により、ベースラインにて ALT 又は AST が高値であったほとんどの被験者では、投与期間中に ALT 値及び AST 値が悪化しないか、又は改善した。治験薬投与後に発現した肝機能検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇の発現割合はいずれも 10%未満であった。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が同時に発現した被験者は 14 例であり、このうち肝機能検査値異常（ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加）により 11 例が投与を中止した。この 11 例のうちの 9 例を含む 12 例が SVR24 を達成した。Grade 3 又は 4 の ALT 上昇又は AST 上昇が発現するまでの期間の中央値は約 10.5 週であり、発現から約 2.5 週以内に改善した。

日本人被験者の E-R 解析から、アスナプレビルの曝露量と Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇との関連性が示唆されたが、これらの事象が認められた被験者数は少ないこと、これらの事象が認められた被験者と認められなかった被験者とでアスナプレビルの AUC₀₋₂₄ の分布は重なっていたことから、決定的な結論を導くことはできなかった。これとは対照的に、ダクラタスビルの AUC₀₋₂₄ の中央値は Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が認められた被験者と発現しなかった被験者と同程度であった。このことから、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇は、ダクラタスビルよりもアスナプレビルに起因する可能性が示唆された。

総じて、DCV+ASV 併用療法により一部の被験者において Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が認められたが、速やかに改善した。また、これらの臨床検査値は臨床現場においては通常の臨床検査にて容易に測定が可能であるため、被験者の安全管理が可能であると考えられる。治療中は定期的に臨床検査を実施して、ALT 上昇及び AST 上昇について注意を払い、基準値上限の 10 倍以上の ALT 上昇が認められた場合、投与の中止を検討する必要がある。

2) 発熱

国内の DCV+ASV 併用療法試験において、発熱が 12.9%の被験者に認められた。1 例に過敏症反応を示唆する一連の事象（発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常）が認められたが、DCV+ASV 併用療法を受けた被験者で過敏症反応の定義に該当した被験者はいなかった。しかしながら、投与期間中に発熱がみられた場合には被験者の状態を十分に観察し、発疹、好酸球増加、顔面浮腫、並びに全身性アレルギー反応の有無について注意深く観察する必要がある。高熱（38.7 度以上）、好酸球数増加（1,500/ μ L 以上）、ALT 又は AST の上昇（基準値上限 5 倍以上）が同時にみられた場合には、投与中止を検討する必要がある。

6.3 ベネフィット及びリスクの結論

DCV+ASV 併用療法は、日本の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変において、最大のアンメットメディカルニーズを有する 2 つの患者集団（IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder）において、高い SVR24 達成割合を示した。さらに、これまで IFN 治療による有効性の予測因子とみなされてきたベースラインの因子（年齢、性別、肝硬変の有無、IL-28B 遺伝子型、前治療の効果及びベースラインの HCV RNA 量）に関係なく、DCV+ASV 併用療法は高い SVR24 達成割合を示した。したがって、DCV+ASV 併用療法は、現在治療法のない患者に対して治療機会を提供し、non-responder 患者に対してより治癒の可能性の高い治療を提供することができる。

DCV+ASV 併用療法は、ベースラインに肝硬変を有するか否かを問わず IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例及び non-responder において、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。また、年齢、性別、ベースラインの BMI 及び肝硬変による被験者の全てのサブグループにおいて、一貫した安全性及び忍容性プロファイルが認められた。ALT 上昇及び AST 上昇が認められたが、そのほとんどは速やかに改善し、臨床現場では通常の臨床検査にて容易に測定できる。したがって、DCV+ASV 併用療法中の ALT 上昇及び AST 上昇は、DCV+ASV 併用療法の安全性上のリスクとなる可能性はあるが、多くは管理可能であり、極めて高い SVR 達成割合はこのリスクを上回るものである。このように、安全性の観点からも DCV+ASV 併用療法は、特に、高齢者や他の合併症などのため IFN 治療を受けられなかった患者や、副作用のため IFN 治療を継続できなかった患者に対しても、治療機会を提供できることが示された。

総じて、経口剤のみの DCV+ASV 併用療法は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療における大きな進展であり、C 型慢性肝炎患者の治療薬として極めて有用であると考えられる。

7 参考文献

- 1) World Health Organization. "Hepatitis C. Fact sheet Number 164." July 2013.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- 2) 財団法人ウイルス肝炎研究財団. C型肝炎について (一般的な Q&A)
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syoud4
- 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 1.1 版)
2013 年 8 月
- 4) Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural History of Compensated Cirrhosis in the Child Pugh Class A Compared Between 490 Patients With Hepatitis C and 167 With B Virus Infections. *Journal of Medical Virology*. 2006; 78: 459-465.
- 5) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. *Hepatology*. 1999; 29 (4): 1124-1130.
- 6) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成 23 年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況
- 7) 日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2011
- 8) 日本肝臓学会追跡調査委員会. 第 18 回全国原発性肝臓追跡調査報告 (2004~2005) 肝臓. 2010; 51(8): 460-484.
- 9) Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y. National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population. *Intervirology*. 2006; 49: 7-17.
- 10) 八橋 弘. わが国の C 型肝炎の現状 日本の肝臓は、なぜ多いのか. *日本消化器病学会誌*. 2004; 101: 578-584.
- 11) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. *Cancer*. 2002; 95: 331-339.
- 12) 日野 啓輔. 検診等により見出された HBV、HCV キャリアの医療機関受診状況に関する全国調査 厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成 19 年度 分担研究報告
- 13) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al. Ursodiol Use Is Possibly Associated with Lower Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus-Associated Liver Cirrhosis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005; 14(1): 164-169.
- 14) Kumada H. Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis C with Glycyrrhizin [Stronger Neo-Minophagen C (SNMC)] for Preventing Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2002; 62(suppl 1): 94-100.

- 15) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology*. 1999; 29(4): 1124-1130.
- 16) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon Therapy Prolonged Life Expectancy Among Chronic Hepatitis C Patients. *Gastroenterology*. 2002; 123: 483-491.
- 17) ペグイントロン® 添付文書 2012年11月改訂 (第12版)
- 18) ペガシス® 添付文書 2011年9月改訂 (第15版)
- 19) 平成24年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. 平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン.
- 20) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25): 2405-2416.
- 21) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25): 2417-2428.
- 22) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2012; 19: e134-e142.
- 23) Akuta N, Suzuki F, Seko Y, et al. Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1. *Journal of Medical Virology*. 2012; 84: 1097-1105.
- 24) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 78-84.
- 25) テラビック® 添付文書 2013年3月改訂 (第6版)
- 26) 長尾 由美子, 佐田 道夫, 鈴木 史雄等. 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察— 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ 2006; 32.
- 27) AI444089 Clinical study Report: Treatment patterns, tolerability issues, and treatment-related burden among patients with hepatitis C in Japan. Bristol-Myers Squibb Company; 2013. Document Control No. 930072733.
- 28) Abbott RealTime HCV Genotype II in vitro reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay. Jun-2013.
- 29) Pearlman BL, Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(7): 889-900.
- 30) United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Agents for Treatment. September 2010.

- 31) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa- 2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361: 580-593.
- 32) United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Medical review for Telepravir (Incivek) New Drug Application: Available at www.accessdata.fda.gov/gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000MedR.pdf - Accessed on 09-Jul-2013.
- 33) United States Department of Health and Human Services. Advisory Committee Briefing Document for NDA 201-917 Telaprevir 375 mg tablets. Available at www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugs/AdvisoryCommittee/UCM252561.pdf - Accessed on 09-Jul-2013.

8 付録

付録 8-1 本申請に用いるアスナプレビルの臨床試験

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.1 (評価資料)	第1相	AI447008 (米国)	外国人健康被験者における第2相用製剤(錠剤)のバイオアベイラビリティ、高脂肪食の影響、安全性、忍容性の検討	ランダム化 オープンラベル 4期 4処置 クロスオーバー	処置A: ASV(標準カプセル)600mg(100mg×6カプセル)を空腹時に単回経口投与 処置B: ASV(通常錠)600mg(200mg×3錠)を空腹時に単回経口投与 処置C: ASV(*原薬3で製造した錠剤)600mg(200mg×3錠)を空腹時に単回経口投与 処置D: ASV(通常錠)600mg(200mg×3錠)を高脂肪食摂取後に単回経口投与 ランダムに割り付けられた投与系列に従って処置A、B、Cを行い、その後、被験者全員が処置Dを受けた。各処置間には、最低5日間のウォッシュアウト期間を設けた。	18例	健康被験者	完了 完全な報告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.2 (評価資 料)	第1相	AI447024 (米国)	外国人健康被験者における第3相用製剤(軟カプセル)のバイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性、忍容性の検討	ランダム化 オープンラベル クロスオー バー	処置A： ASV (*A法 による標準製剤) 200 mg (200 mg × 1錠) を食後投与 処置B： ASV (*原薬1 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1錠) を 空腹時投与 処置C： ASV (*原薬2 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1錠) を 空腹時投与 処置D： ASV (*原薬2 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1錠) を 食後投与 処置E： ASV () 200 mg (100 mg × 2 錠) を空腹時投与 処置F： ASV () 200 mg (100 mg × 2 錠) を食後投与 処置G： ASV (軟カプセル) 200 mg (100 mg × 2カプセル) を空腹時投与 処置H： ASV (軟カプセル) 200 mg (100 mg × 2カプセル) を食後投与 ランダムに割り付けられた系列に従 い、各被験者に対して投与期1から 5までに処置A及びいずれか4種類 の処置(処置B~H)を実施した。各 処置間には、5日間のウォッシュア ウト期間を設けた。	35例	健康被験者	完了 完全な報 告書

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.3 (評価資 料)	第1相	AI447027 (米国)	外国人健康被験者における第3相用製剤(軟カプセル)の絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性、忍容性の検討	オープンラベル 単回投与	ASV 100 mgを単回経口投与の3時間後に、 $[^{14}\text{C}]$ ASV 100 μg を単回静脈内投与	10例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.1.1.4 (評価資 料)	第1相	AI447043 (米国)	外国人健康被験者における第3相用製剤(軟カプセル)の高脂肪食の影響、薬物動態、安全性、忍容性の検討	ランダム化 オープンラベル 2期 クロスオー バー	1日目にASV 100 mgを空腹時単回経口投与。7日間のウォッシュアウト期間の後、8日目にASV 100 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与。	28例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.1 (評価資 料)	第1相	AI447001 (米国)	外国人健康被験者における安全性、忍容性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与	ASV 10、50、100、200、400、600、1200 mg 又はプラセボを単回経口投与	56例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.2 (評価資 料)	第1相	AI447003 (米国)	外国人健康被験者における安全性、忍容性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	ASV 10、50、100、200、400、600 mg 又はプラセボ BIDを14日間経口投与	48例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.3 (評価資 料)	第1相	AI447005 (日本)	日本人健康被験者における安全性、忍容性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回及び反復 投与	パートA(単回): ASV 200、400、600、900、1200 mg 又はプラセボを単回経口投与 パートB(反復): ASV 200、400、600 mg 又はプラセボ BIDを14日間経口投与	パートA: 40例 (プラセボ10 例) パートB: 25例 (プラセボ7例)	日本人健康被 験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.1.4 (評価資 料)	第1相	AI447010 (米国)	外国人健康被験者男 性における薬物動態 (マスバランス)、安 全性の検討	非ランダム化 オープンラベ ル 単回投与	[¹⁴ C]-ASV 200 mg を単回経口投与	9例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.5 (評価資 料)	第1相	AI447030 (米国)	中国人及び白人健康 被験者における軟カ プセルの安全性、忍容 性、薬物動態の検討	ランダム化 オープンラベ ル 3 処置 3 期 2 系列クロス オーバー	処置 A : 1 日目又は6 日目に ASV 100 mg を単 回経口投与 処置 B : 1 日目又は6 日目に ASV 200 mg を単 回経口投与 処置 C : 11~19 日目に ASV 100 mg BID を9 日間経口投与後、20 日目に 100 mg を単回経口投与 各処置間には 5 日間のウォッシュア ウト期間を設けた。	32 例 (白人 16 例、中 国人 16 例)	中国人健康被 験者/白人健 康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.2.1 (評価資 料)	第1相	AI447002 (米国)	外国人ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者にお ける安全性、忍容性、 薬物動態、抗ウイルス 活性の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与	ASV 10、50、200、600 mg 又はプラ セボを単回経口投与	24 例	<ul style="list-style-type: none"> • HCV GT1 患 者 • IFN 未治療例 • Non-respond er • IFN 治療不耐 容例 	完了 完全な報 告書
5.3.3.2.2 (評価資 料)	前期 第2相	AI447004 (米国、プ エルトリ コ)	外国人ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者にお ける抗ウイルス活性、 安全性、忍容性、薬物 動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	ASV 200、400、600 mg 又はプラセボ BID を 3 日間経口投与	15 例	<ul style="list-style-type: none"> • HCV GT1 患 者 • IFN 未治療例 	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.3.1 (評価資 料)	第1相	AI447012 (米国)	外国人肝機能障害被 験者と健康被験者に おける薬物動態、安全 性、忍容性の検討	オープンラベ ル 並行群間 反復投与	ASV 200 mg BID を7日間経口投与	計28例 肝機能障害被験 者健康被験者： 12例	肝機能障害被 験者及び健康 被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.3.2 (評価資 料)	第1相	AI447033 (米国)	外国人腎機能障害被 験者と健康被験者に おける安全性、忍容 性、薬物動態の検討	オープンラベ ル 反復投与 アダプティブ デザイン試験	ASV 100 mg BID を7日間経口投与	計24例 腎機能障害被験 者12例 健康被験者12例	腎機能障害被 験者及び健康 被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.1 (評価資 料)	第1相	AI447007 (米国)	外国人健康被験者に おけるミダゾラム併 用時の安全性、忍容 性、薬物動態の検討	非ランダム化 オープンラベ ル 1系列	1日目にミダゾラム5mg QDを単回 経口投与。2~7日目にASV 600 mg BID を経口投与。8日目にASV 600 mg BID とミダゾラム5mg 単回 を経口投与。	18例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.2 (評価資 料)	第1相	AI447009 (米国)	外国人健康被験者に おける薬物動態、安全 性、忍容性の検討	オープンラベ ル ランダム化 2系列 反復投与	投与期1： 処置A； 1~7日目、ASV 600 mgBID を経口投 与 処置B； 1~7日目、DCV 60 mg QD を経口投与 投与期2： 処置C； 8~21日目、午前にASV 200 mg 12時 間ごと及びDCV 30 mg QD、14日間 併用	28例 (各14例)	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.3 (評価資 料)	第1相	AI447015 (米国)	外国人健康被験者におけるロスバスタチン併用時の安全性、忍容性、薬物動態、低脂肪食の影響の検討	ランダム化 オープンラベ ル 5 処置 2 系列 1-way クロス オーバー	処置 A : 1 日目又は 3 日目に、ASV 200 mg を 普通食摂取後に単回経口投与 処置 B : 1 日目又は 3 日目に、ASV 200 mg を 低脂肪食摂取後に単回経口投与 処置 C : 7 日目の午前、ロスバスタチン 10 mg を標準食摂取後に単回経口投与 処置 D : 10～19 日目に、ASV 200 mg BID を標 準食摂取後に経口投与 処置 E : 20 日目の午前、ロスバスタチン 10 mg 及び ASV 200 mg を経口投与 し、20 日目の午後、ASV 200 mg を 経口投与。以降、21～22 日目に ASV 200 mg BID を経口投与	20 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.4 (評価資 料)	第1相	AI447014 (インド)	外国人健康被験者におけるケトコナゾール併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	非ランダム化 オープンラベ ル 1 系列	1～7 日目に ASV 200 mg BID を経口 投与。8～14 日目に ASV 200 mg BID とケトコナゾール 200 mg BID を経 口投与。	19 例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.5 (評価資 料)	第1相	AI447018 (韓国)	韓国人健康被験者におけるリファンピシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 4 処置 1-way クロス オーバー	処置 A : 1 日目に ASV 200 mg とリファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与 処置 B : 8 日目に ASV 200 mg を空腹時に単回経口投与 処置 C : 10～16 日目に ASV 600 mg BID を食後に経口投与 処置 D : 17～23 日目に ASV 600 mg BID を食後に経口投与及びリファンピシン 600 mg を毎夕食後に経口投与。リファンピシンの最終投与日は 22 日目とした。	20 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.6 (評価資 料)	第1相	AI447019 (米国)	外国人健康被験者女性における経口避妊薬併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 3 サイクル 1 系列	導入サイクル : 1～28 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与 サイクル 1 : 29～56 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与 サイクル 2 : 57～67 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与し、68～77 日目に Ortho Tri-Cyclen QD と ASV 600 mg BID を併用投与	20 例	妊娠可能な健康被験者女性	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.7 (評価資 料)	第1相	AI447020 (米国)	外国人健康被験者におけるミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェイン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	非ランダム化 オープンラベル 1系列	処置 A : 1 日目にミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg 及びカフェイン 200 mg を単回経口投与 処置 B : 2~10 日目に ASV 200 mg BID を経口投与 処置 C : 11 日目にミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg 及びカフェイン 200 mg の単回経口投与と ASV 200 mg BID を併用投与	19 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.8 (評価資 料)	第1相	AI447021 (米国)	外国人健康被験者におけるジゴキシシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 3 処置 1 系列	処置 A : 1 日目にジゴキシシン 0.5 mg を食後に単回経口投与 処置 B : 5~13 日目に ASV 200 mg BID を食後に経口投与 処置 C : 14 日目にジゴキシシン 0.5 mg の単回経口投与と ASV 200 mg BID を食後に併用投与し、15~17 日目に ASV 200 mg BID を食後に経口投与	16 例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.9 (評価資 料)	第1相	AI447032 (米国)	外国人健康被験者におけるエシタロプラム又はセルトラリン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 2コホート 2-way クロス オーバー	コホート1： 1～7日目にエシタロプラム 10 mg QD を経口投与。7日間のウォッシュアウト期間後、15～24日目に ASV 100 mg BID を経口投与。25～31日目に ASV 100 mg BID とエシタロプラム 10 mg QD を経口投与。 コホート2： 1～7日目にセルトラリン 50 mg QD を経口投与。7日間のウォッシュアウト期間後、15～24日目に ASV 100 mg BID を経口投与。25～31日目に ASV 100 mg BID とセルトラリン 50 mg QD を経口投与。	コホート1： 16例 コホート2： 18例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.10 (参考資 料)	第1相	AI447039 (米国)	外国人女性健康被験者における経口避妊薬併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 3サイクル 1系列	サイクル1： 低用量経口避妊薬を QD 21日間投与 (1～21日目) サイクル2： 高用量経口避妊薬を QD 21日間投与 (29～49日目) サイクル3： 高用量経口避妊薬を QD 10日間単 独投与し (57～66日目)、次いで、高 用量経口避妊薬と DCV (60 mg QD) 及び ASV (100 mg BID) を 11日間併 用投与 (67～77日目)	40例	女性健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.11 (参考資料)	第1相	AI447040 (米国)	外国人健康被験者におけるジゴキシシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル、 1系列	処置 A : 1日目の朝、ジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与 処置 B : 6～15日目、DCV 60 mg QD 及び ASV 100 mg BID を併用投与 処置 C : 16日目の朝、ジゴキシシン 0.25 mg、DCV 60 mg 及び ASV 100 mg を3剤併用投与し、晩に ASV 100 mg を単独投与。17～20日目、DCV 60 mg QD 及び ASV 100 mg BID を併用投与	16例	健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.4.12 (参考資料)	第1相	AI447038 (米国)	メサドン投与中の被験者におけるメサドン及びブプレノルフィン/ナロキソン併用時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	オープンラベル	<u>パート1</u> 処置 A : 1日目、メサドン 40～120 mg (一定用量) を単回経口投与 処置 B : 2～12日目、ASV 100 mg BID の経口投与及びメサドン 40～120 mg (一定用量) を QD 経口投与 13日目に再度、一定用量のメサドンを単回経口投与 <u>パート2</u> ブプレノルフィン/ナロキソン併用	パート1 15例	パート1 メサドン投与中の被験者	パート1 は完了 パート2 は実施中

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.4.1.1 (評価資 料)	第1相	AI447025 (米国)	外国人健康被験者における QTc 間隔に及ぼす影響、薬物動態、安全性、忍容性の検討	ランダム化 二重盲検 陽性対照 プラセボ対照 3系列 ネステッドク ロスオーバー	系列 A : 1 日目に ASV のプラセボ BID を経口 投与、2 日目にモキシフロキサシ ンのプラセボを単回経口投与、3~12 日目に ASV 300 mg BID を経口投与、 13 日目にモキシフロキサシンのプラ セボを経口投与。 系列 BP 又は PB : 1 日目に ASV のプラセボ BID を経口 投与、2 日目にモキシフロキサシ ン 400 mg 又はプラセボを単回経口投 与、3~12 日目に ASV のプラセボ BID を経口投与、13 日目にモキシフ ロキサシン 400 mg 又はプラセボを 経口投与。	120 例 系列 A : 60 例 系列 BP : 30 例 系列 PB : 30 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.5.1.1 (参考資 料)	前期第 2相(ス テージ 1) / 後 期第 2 相 (ス テージ 2)	AI447016 (ステージ 1 : フラン ス、米国 ステージ 2 : アルゼン チン、フ ランス、ド イツ、アイ ルランド、 イタリア、 スペイン、 英国、米国)	未治療のジェノタイ プ1及びジェノタイプ 4 C 型慢性肝炎患者に おける安全性、抗ウイ ルス活性、薬物動態の 検討	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 多施設共同 比較試験	ステージ 1 : ASV (200 mg BID、600 mg BID、 600 mg QD 又はプラセボ) + pegIFNa/RBV を 48 週間併用投与 ステージ 2 : ASV (200 mg BID 又はプラセボ) + pegIFNa/RBV を 12 又は 24 週間併用 投与	ステージ 1 : 47 例 (プラセボ 11 例) ステージ 2 : 238 例 (プラセボ 61 例)	HCV GT1 又は GT4 患者 • IFN 未治療例	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.5.2.1 (評価資 料)	第3相	AI447026 (日本)	IFN/RBV 治療の non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療 例／不耐容例である ジェノタイプ 1b C 型 慢性肝炎患者におけ る安全性及び抗ウイル ス活性の検討	オープンラベ ル	DCV 60 mg QD + ASV 100 mg BID を 24 週間併用投与	計 222 例 Non-responder 87 例 IFN 治療不適格 の未治療例／不 耐容例 135 例	HCV GT1b 患 者(代償性肝硬 変患者を含む) • Non-responde r • IFN 治療不適 格の未治療例 ／不耐容例	完了 完全な報 告書
5.3.5.2.2 (評価資 料)	前期第 2相	AI447017 (日本)	ジェノタイプ 1C 型慢 性肝炎患者における 安全性、忍容性、抗ウ イルス活性の検討	オープンラベ ル	先行コホート DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID ^a を 24 週間併用投与 追加コホート DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID を 24 週間併用投与	先行コホート Null responder; 10 例 追加コホート 計 33 例 Null responder; 11 例 IFN/RBV 治療不 適格の未治療例 ／不耐容例; 22 例	HCV GT1 患者 • Null responder • IFN/RBV 治 療不適格の未 治療例／不耐 容例	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.5.2.3 (評価資 料)	前期第 2相	AI447011 (米国、フ ランス、プ エルトリ コ)	IFN/RBV 治療の null responder であったジェノタイプ1C型慢性肝炎患者における安全性、抗ウイルス活性、薬物動態、薬力学の検討	オープンラベル ランダム化 反復投与	<p>先行コホート： A群 DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID を 24 週間併用投与 B群 DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID + pegIFNα-2a/RBV を 24 週間併用投与</p> <p>追加コホート：先行コホート A 群及び B 群にて、投与 2 週後及び 4 週後の判定基準を設定し、その結果に基づき、以下のとおりコホートを追加 A群 A1 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID を 24 週間併用投与 A2 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg QD を 24 週間併用投与 B群 B1 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID + pegIFNα-2a/RBV を 24 週間併用投与 B2 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg QD + pegIFNα-2a/RBV を 24 週間併用投与 B3 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID + RBV を 24 週間併用投与</p> <p>レスキュー療法（pegIFNa を最長 48 週間投与）の基準に該当した被験者の場合、投与期間は最長 72 週間であった。</p>	<p>先行コホート 21 例 A 群 11 例 B 群 10 例</p> <p>追加コホート 101 例 A1 群 18 例 A2 群 20 例 B1 群 20 例 B2 群 21 例 B3 群 22 例</p>	HCV GT1 患者 • Null responder	完了 完全な報 告書

注記：ASVは第3相試験より剤型（軟カプセル剤）及び用量を変更した。

^a 先行コホートであるコホート1の被験者は投与12～20週間後、アスナプレビルの用量を200 mg 1日2回に減量した。追加コホートであるコホート2(Null responder)並びにコホート3及び4(IFN/RBV治療不適格の未治療例/不耐容例)の被験者への投与は、ダクラタスビル60 mg 1日1回及びアスナプレビル200 mg 1日2回で開始した。

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1日2回、DCV = ダクラタスビル塩酸塩、GT = ジェノタイプ、HCV = C型肝炎ウイルス、IFN = インターフェロン、QD = 1日1回、pegIFN α = ペグインターフェロンアルファ、RBV = リバビリン