補遺 I

製品特性概要

本剤は，追加モニタリングの対象となっている。モニタリングにより，安全性に関する新規の情報を迅速に特定することが可能となる。医療従事者は，副作用が疑われた場合，これらをすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については，4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

Viekirax 12.5 mg／75 mg／50 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

各フィルムコーティング錠は，オムビタスビル 12.5 mg，パリタプレビル 75 mg 及びリトナビル 50 mg を含有する。

添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

淡赤色，小長方形，両凸形のフィルムコーティング錠で，寸法は 18.8 mm×10.0 mm であり，片面に「AV1」と刻字されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Viekirax は，成人の C 型慢性肝炎（CHC）に対する他の医薬品との併用治療を適応とする（4.2 項，4.4 項，5.1 項を参照）。

C 型肝炎ウイルス（HCV）のジェノタイプ（ジェノタイプ）に特異的な作用については，4.4 項及び 5.1 項を参照のこと。

4.2 用法・用量

Viekirax の投与は，C 型慢性肝炎の管理の豊富な経験を有する医師が開始及びモニタリングすること。

用量

Viekirax の推奨用量は，12.5 mg／75 mg／50 mg を 2 錠 1 日 1 回であり，食事とともに経口投与する。

Viekirax は，HCV 治療に対する他の医薬品との併用で使用すること（表 1 を参照）。

表 1. Viekirax と併用する医薬品の推奨用量及び投与期間（患者集団別）

患者集団	治療*	期間
肝硬変を伴わない ジェノタイプ 1b	Viekirax＋ダサブビル	12 週間
代償性肝硬変を伴う ジェノタイプ 1b	Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン	12 週間
肝硬変を伴わない ジェノタイプ 1a	Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン*	12 週間
代償性肝硬変を伴う ジェノタイプ 1a	Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン*	24 週間（5.1 項を参照）
肝硬変を伴わない ジェノタイプ 4	Viekirax＋リバビリン	12 週間
代償性肝硬変を伴う ジェノタイプ 4	Viekirax＋リバビリン	24 週間
*注記：ジェノタイプ 1 のサブタイプが不明又は複数のジェノタイプ 1 に感染した患者については，ジェノタイプ 1a の推奨用量に従うこと。		

ダサブビル及びリバビリンについて，用量調節などを含めた用量及び用法の詳細は，それぞれの製品特性概要を参照のこと。

服用忘れ

Viekirax を服用し忘れた場合，12 時間以内であれば処方用量を服用することができる。Viekirax の通常の服用時刻から 12 時間を経過している場合は，これを服用せず，次回の用量を通常の服薬スケジュールに従って服用すること。一度に 2 回量を服用しないよう患者に指導すること。

特殊集団

HIV-1 重複感染患者

表 1 の推奨に従うこと。抗 HIV 薬との推奨用量については，4.4 項（HIV 重複感染患者への投与）及び 4.5 項を参照のこと。更なる情報については，5.1 項を参照のこと。

肝臓移植患者

ジェノタイプ 1 HCV 感染を伴う肝臓移植患者における Viekirax＋ダサブビル＋リバビリンによる併用推奨投与期間は 24 週間である。ジェノタイプ 4 感染では，Viekirax とリバビリンの併用が推奨される。リバビリンは低用量での開始が適切な場合がある。治療開始時には低用量のリバビリンを使用することが適切となる場合がある。肝臓移植後に関する試験では，リバビリンの投与量は個別化され，被験者のほとんどが 600～800 mg／日の用量にて投与を受けた（5.1 項を参照）。カルシニューリン阻害剤との併用推奨用量については，4.5 項を参照のこと。

高齢者
高齢患者では，Viekirax の用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

腎機能障害患者
軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者では，Viekirax の用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では，Viekirax の用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を伴う HCV 感染患者における Viekirax の安全性及び有効性は確立されていないが，薬物動態試験の結果に基づき，用量調節の必要性はないと考えられる。Viekirax は，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では禁忌となる（4.3 項及び 5.2 項を参照）。

小児患者
18 歳未満の小児患者における Viekirax の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータがない。

用法
本剤は，フィルムコーティングが施された経口用錠剤である。錠剤はそのまま飲み込む（すなわち，錠剤を噛んだり，砕いたり，溶かしたり）ように患者を指導すること。吸収量を最大にするため，Viekirax は，脂肪含有量及びカロリー量を問わず，食事とともに服用すること（5.2 項を参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分ないし 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対して過敏症の患者。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者（5.2 項を参照）。

ほとんどの経口避妊薬合剤又は避妊膣リングなどに含まれているエチニルエストラジオール含有医薬品との併用（4.4 項及び 4.5 項参照）。

排泄に CYP3A が大きく関与し，その血漿中濃度の上昇が重篤事象と関連する医薬品は，Viekirax と併用投与してはならない（4.5 項を参照）。その例を以下に示す。

CYP3A4 基質：
- アルフゾシン塩酸塩
- アミオダロン
- アステミゾール，テルフェナジン
- シサプリド
- コルヒチン（腎機能障害又は肝機能障害を有する患者）
- エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴノビン，メチルエルゴメトリン
- フシジン酸
- ロバスタチン，シンバスタチン，アトルバスタチン
- 経口ミダゾラム，トリアゾラム
- ピモジド
- クエチアピン
- キニジン
- サルメテロール
- シルデナフィル（肺動脈性肺高血圧の治療に使用される場合）
- チカグレロル

ダサブビル併用又は非併用で Viekirax と中等度～強力な酵素誘導剤を併用投与した場合，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度を低下させ，治療効果を減弱させる可能性があるため，併用してはならない（4.5 項を参照）。禁忌となる中等度～強力な酵素誘導剤の例を以下に示す。

酵素誘導剤：
- カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール
- エファビレンツ，ネビラピン，エトラビリン
- エンザルタミド
- ミトタン
- リファンピシン
- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）

ダサブビル併用又は非併用で Viekirax と強力な CYP3A4 阻害作用を有する医薬品を併用投与した場合，パリタプレビルの血漿中濃度が上昇する可能性があるため，併用してはならない（4.5 項を参照）。禁忌となる強力な CYP3A4 阻害剤の例を以下に示す。

CYP3A4 阻害剤：

- コビシスタット
- インジナビル，ロピナビル／リトナビル，サキナビル，チプラナビル
- イトラコナゾール，ケトコナゾール，ポサコナゾール，ボリコナゾール
- クラリスロマイシン，テリスロマイシン
- コニバプタン

4.4 特別な警告及び使用上の注意

一般的注意

Viekirax の単独療法は推奨されていない。本剤は，C 型肝炎ウイルス感染治療に用いる他の医薬品との併用で使用すること（4.2 項及び 5.1 項を参照）。

ジェノタイプ個別の作用

HCV ジェノタイプに対する推奨レジメンについては，4.2 項を参照のこと。ジェノタイプ個別のウイルス学的及び臨床的作用については，5.1 項を参照のこと。

HCV ジェノタイプ 2，3，5 及び 6 患者における Viekirax の有効性は確立されていない。Viekirax はこれらのジェノタイプの感染患者では使用してはならない。

代償性肝硬変を伴う HCV ジェノタイプ 4 患者における Viekirax 及びリバビリンの使用に関するデータは得られていないため，最適投与期間は確立されていない。*in vitro* での抗ウイルス活性及び HCV ジェノタイプ 1 についてこれまでに得られている臨床データに基づき，代償性肝硬変を伴う HCV ジェノタイプ 4 患者では，保守的な観点から，24 週間が推奨投与期間とされる。

他の HCV DAA との併用

リバビリン併用又は非併用でダサブビルと併用投与したときの Viekirax の安全性及び有効性は確立されている。Viekirax とその他の抗ウイルス剤との併用投与に関する試験は実施されていないため，推奨されない。

再投与

過去に Viekirax 又は Viekirax と同一の薬効群に属する製剤（NS3/4A 阻害剤又は NS5A 阻害剤）の投与を受けた患者での Viekirax の有効性は立証されていない。交差耐性については，5.1 項も参照のこと。

妊娠及びリバビリンとの併用

Viekirax をリバビリンと併用する場合，妊娠可能な女性又はその男性パートナーは，投与中及び投与後 6 ヵ月間にわたり，リバビリンの製品特性概要で推奨される有効な避妊法を使用すること。更なる情報については，リバビリンの製品特性概要を参照のこと。

ALT 上昇

リバビリン併用又は非併用で，Viekirax 及びダサブビルを併用投与した臨床試験において，患者の約 1%（3,039 例中 35 例）で正常上限値の 5 倍を超える ALT の一過的な上昇が発現した。これらの患者で認められた ALT 上昇は無症候性であり，そのほとんどが治療開始から 4 週間以内に発現し，ビリルビンの同時上昇はみられなかった。ALT 値は，リバビリン併用又は非併用での Viekirax＋ダサブビル併用投与を中止することなく，発現から約 2 週間以内に低下した。

ALT 上昇は，経口避妊薬合剤又は避妊膣リングなどのエチニルエストラジオール含有医薬品を使用している被験者サブグループで有意に多く発現した（25 例中 6 例）（4.3 項を参照）。一方で，ホルモン補充療法に広く使用されるその他のエストロゲン（すなわち，エストラジオール内用剤及び外用剤，並びに抱合型エストロゲン）を使用している被験者での ALT 上昇の発現率は，エストロゲン含有製品を使用していない被験者と同程度であった（各群約 1%）。

エチニルエストラジオール含有医薬品（すなわち，ほとんどの経口避妊薬合剤又は避妊膣リング）を使用している患者は，Viekirax＋ダサブビル併用投与を開始する前に，別の避妊法（プロゲスチンのみの避妊薬又は非ホルモン避妊法など）に切り替えること（4.3 項及び 4.5 項を参照）。

Viekirax＋ダサブビルと併用投与に関連して認められた ALT 上昇は無症候性であるが，疲労，脱力感，食欲不振，悪心及び嘔吐などといった肝臓の炎症を示す早期徴候に加え，より後期にみられる黄疸や変色糞のなどの徴候の有無について注意深く観察し，これらの症状が発現した場合には，直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。肝酵素値の定期的なモニタリングは不要である。投与を早期に中止することによって薬物耐性が生じる可能性があるが，投与中止がその後の治療に与える影響は不明である。

CYP3A によって代謝される糖質コルチコイド（フルチカゾンなど）との併用

Viekirax をフルチカゾン又は CYP3A4 によって代謝されるその他の糖質コルチコイドと併用投与する際には，注意が必要である。CYP3A によって代謝される吸入糖質コルチコイドとの併用

によって糖質コルチコイドの全身曝露が増加する可能性があり，リトナビル含有レジメンにおいてクッシング症候群及びこれに続発する副腎抑制の症例が報告されている。Viekirax と糖質コルチコイドの併用投与，特に長期使用は，治療による潜在的ベネフィットがコルチコステロイドの全身作用のリスクを上回る場合にのみ開始すること（4.5 項を参照）。

コルヒチンとの併用

ダサブビル併用又は非併用での Viekirax とコルヒチンとの相互作用については，検討されていない。腎機能又は肝機能が正常な患者でダサブビル併用又は非併用での Viekirax 投与が必要となった場合は，コルヒチンの用量減量又は投与中断が推奨される（4.5 項を参照）。腎機能障害又は肝機能障害を有する患者では，ダサブビル併用又は非併用での Viekirax とコルヒチンの併用は禁忌となる（4.3 項及び 4.5 項を参照）。

スタチン系製剤との併用

シンバスタチン，ロバスタチン及びアトルバスタチンは禁忌である（4.3 項及び 4.5 項を参照）。

ロスバスタチン

Viekirax 及びダサブビルと併用した場合，ロスバスタチンの曝露量が 3 倍超増加することが予測される。Viekirax 及びダサブビルの併用投与期間中にロスバスタチン投与が必要となった場合には，ロスバスタチンの 1 日最大量は 5 mg とすること（4.5 項の表 2 を参照）。ダサブビル非併用で Viekirax と併用投与した場合にみられるロスバスタチンの曝露量の増加はそれほど顕著ではないため，ダサブビル非併用でのロスバスタチンの最大 1 日量は 10 mg とする（4.5 項の表 2 を参照）。

ピタバスタチン及びフルバスタチン

ピタバスタチン及びフルバスタチンと Viekirax との相互作用については，検討されていない。理論上，Viekirax 及びダサブビルの併用は，ピタバスタチン及びフルバスタチンの曝露量を増加させると予想される。Viekirax の投与期間中は，ピタバスタチン／フルバスタチンを一時的に中断することが推奨される。本剤の投与期間中にスタチン療法が必要になった場合は，低用量のプラバスタチン／ロスバスタチンへの切替えが可能である（4.5 項の表 2 を参照）。

HIV 重複感染患者への投与

固定用量配合剤である Viekirax に含まれる低用量のリトナビルは，抗レトロウイルス療法を行っていない HIV 重複感染患者において，プロテアーゼ阻害薬（PI）耐性を選択することがある。抑制的な抗レトロウイルス療法を行っていない HIV 重複感染患者には，Viekirax を投与しないこと。

HIV 重複感染がある場合には，薬物相互作用を十分に考慮する必要がある（詳細については，4.5 項の表 2 を参照）。

アタザナビルは，Viekirax 及びダサブビルと同時に投与する場合には，使用が認められる。注意すべき点として，Viekirax には固定用量としてリトナビル 100 mg 1 日 1 回が含まれるため，アタザナビルはリトナビルを使用せずに投与すること。本剤とアタザナビルとの併用は，特にリバビリンが C 型肝炎レジメンに含まれる場合，高ビリルビン血症（眼の黄疸など）のリスクを増加させる。

ダルナビル 800 mg の 1 日 1 回投与は，Viekirax 及びダサブビルと同時に投与する場合には，高度な PI 耐性（ダルナビルの曝露量の低下）を示さない患者で使用することが可能である。注意すべき点として，Viekirax には固定用量としてリトナビル 100 mg 1 日 1 回が含まれるため，ダルナビルはリトナビルを使用せずに投与すること。

アタザナビル及びダルナビル以外の HIV プロテアーゼ阻害剤（例：インジナビル，サキナビル，チプラナビル，ロピナビル／リトナビル）は禁忌である（4.3 項を参照）。

ラルテグラビルの曝露量は，顕著に増加する（2 倍）。ラルテグラビルとの併用し 12～24 週間の投与を受けた一部の患者集団では，ラルテグラビルに関連すると考えられる安全性上の問題は特に認められていない。

リルピビリンを，Viekirax 及びダサブビルと同時に投与した場合，リルピビリンの曝露量が顕著に増加し（3 倍），QT 延長が生じる可能性がある。HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル，ダルナビル）を追加投与した場合，リルピビリンの曝露量が更に増加するおそれがあるため，推奨されない。リルピビリン投与は，ECG モニタリングを継続的に実施しながら，慎重に行うこと。

リルピビリン以外の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）（エファビレンツ，エトラビリン及びネビラピン）の併用は禁忌である（4.3 項を参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では，Viekirax の用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を伴う HCV 感染患者における Viekirax の安全性及び有効性は確立されていないが，薬物動態試験の結果から用量調節の必要性はないと考えられる。

Viekirax は，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では禁忌となる（4.3 項及び 5.2 項を参照）。

HCV／HBV（B 型肝炎）の重複感染
HCV／HBV 重複感染患者における Viekirax の安全性及び有効性は確立されていない。

小児集団
18 歳未満の小児患者における Viekirax の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータがない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用形態

Viekirax は，ダサブビルと併用又は非併用で投与する。併用投与により，これらの医薬品は相互作用を発揮する（5.2 項を参照）。そのため，これらの化合物の相互作用プロファイルは，一つの組合せとして検討されなければならない。

薬力学的相互作用
酵素誘導剤との併用投与によって，副作用及び ALT 上昇のリスクが増加する可能性がある（表 2 を参照）。エチニルエストラジオールとの併用投与によって，ALT 上昇のリスクが増加する可能性がある（4.3 項及び 4.4 項を参照）。禁忌の酵素誘導剤については，4.3 項を参照のこと。

薬物動態的相互作用
Viekirax がその他の医薬品の薬物動態に影響を与える可能性
複数の *in vivo* 薬物相互作用試験により，リトナビルを含む併用療法の正味の影響が評価された。

以下の項では，ダサブビル併用又は非併用で，Viekirax による影響を受ける特定のトランスポーター及び代謝酵素について記載する。その他の医薬品との潜在的相互作用及び推奨用量に関する指針については，表 2 を参照のこと。

CYP3A4 によって代謝される医薬品
リトナビルは，強力な CYP3A 阻害剤である。ダサブビル併用又は非併用で，主に CYP3A によって代謝される医薬品と Viekirax を併用投与した場合，これらの医薬品の血漿中濃度が上昇する可能性がある。排泄に CYP3A が大きく関与し，その血漿中濃度の上昇が重篤事象と関連する医薬品は禁忌である（4.3 項及び表 2 を参照）。

薬物相互作用試験で評価が実施され，用量調節及び／又は臨床モニタリングを要する可能性がある CYP3A 基質として，シクロスポリン，タクロリムス，アムロジピン，リルピビリン及びアルプラゾラムがある（表 2 を参照）。用量調節及び／又は臨床モニタリングを要する可能性がある CYP3A4 基質の例として，カルシウム拮抗剤（ニフェジピンなど）及びトラゾドンがあ

る。ブプレノルフィン及びゾルピデムも CYP3A によって代謝されるが，薬物相互作用試験では，これらの医薬品をダサブビル併用又は非併用で Viekirax と併用投与した場合に，用量調節は不要であることが示されている（表 2 を参照）。

OATP ファミリー及び *OCT1* によって輸送される医薬品

パリタプレビルは，肝臓の取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であり，パリタプレビル及びリトナビルは OATP2B1 を阻害する。リトナビルは *in vivo* において OCT1 阻害作用を示すが，その臨床的関連性は不明である。ダサブビル併用又は非併用で，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1 又は OCT1 の基質である医薬品と Viekirax を併用投与した場合，これらのトランスポーターの基質の血漿中濃度が上昇し，用量調節及び／又は臨床モニタリングが必要となる可能性がある。このような医薬品として，一部のスタチン系製剤（表 2 を参照），フェキソフェナジン，レパグリニド及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（バルサルタンなど）がある。

薬物相互作用試験で評価が行われた OATP1B1/3 基質として，プラバスタチン及びロスバスタチンがある（表 2 を参照）。

BCRP によって輸送される医薬品

パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは，*in vivo* において BCRP 阻害作用を示す。ダサブビル併用又は非併用で，BCRP 基質である医薬品と Viekirax を併用投与した場合，これらのトランスポーターの基質の血漿中濃度が上昇し，用量調節及び／又は臨床モニタリングが必要となる可能性がある。このような医薬品として，スルファサラジン，イマチニブ及び一部のスタチン系製剤がある（表 2 を参照）。

薬物相互作用試験において評価された BCRP の基質として，ロスバスタチンがある（表 2 を参照）。

腸内 *P-gp* によって輸送される医薬品

パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは *in vitro* において P-gp 阻害作用を示すが，P-gp 基質であるジゴキシンを Viekirax 及びダサブビルと併用投与したときに，ジゴキシン曝露量に有意な変化は認められなかった。しかしながら，ダサブビル非併用でジゴキシンを Viekirax と併用投与した場合，血漿中濃度が上昇する可能性がある（表 2 を参照）。Viekirax は，腸内の P-gp 活性の変化に感受性を示す医薬品（ダビガトランエテキシレート等）の血漿中曝露量を増加させる可能性がある。

グルクロン酸抱合（*UGT1A1*）によって代謝される医薬品

パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルは，UGT1A1 を阻害する。ダサブビル併用又は非併用で，主に UGT1A1 によって代謝される医薬品と Viekirax を併用投与した場合，これらの医薬品の血漿中濃度が上昇する。治療指数が小さい医薬品（すなわち，レボチロキシン）を投与する際には，定期的な臨床モニタリングの実施が推奨される。薬物相互作用試験で評価が実施されたラルテグラビル及びブプレノルフィンに関する勧告については，表 2 も参照のこと。

CYP2C19 によって代謝される医薬品

ダサブビル併用又は非併用での Viekirax 投与により，CYP2C19 によって代謝される医薬品（ランソプラゾール，エソメプラゾール，s-メフェニトインなど）の曝露量が減少し，用量調節／臨床モニタリングが必要となる場合がある。薬物相互作用試験で評価が実施された CYP2C19 基質として，オメプラゾール及びエシタロプラムがある（表 2 を参照）。

CYP2C9 によって代謝される医薬品

ダサブビル併用又は非併用で投与したとき，Viekirax は CYP2C9 基質であるワルファリンの曝露量に影響を与えなかった。その他の CYP2C9 基質［非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（イブプロフェンなど），抗生物質（グリメピリド，グリピジド）］については，用量調節は不要であると考えられる。

CYP2D6 又は *CYP1A2* によって代謝される医薬品

ダサブビル併用又は非併用で投与したとき，Viekirax は CYP2D6／CYP1A2 基質であるデュロキセチンの曝露量に影響を与えなかった。その他の CYP1A2 基質（シプロフロキサシン，テオフィリン及びカフェインなど）及び CYP2D6 基質（デシプラミン，メトプロロール及びデキストロメトルファンなど）については，用量調節は不要であると考えられる。

輸送蛋白を介して腎排出される医薬品

テノホビル（OAT1 基質）との相互作用がないことから示されるように，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルは *in vivo* において有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害しない。*In vitro* 試験では，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルは，臨床濃度で有機カチオントランスポーター（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）及び MATE（multidrug and toxin extrusion）蛋白（MATE1 及び MATE2K）を阻害しないことが示された。

以上より，ダサブビル併用又は非併用で，Viekirax はこれらのトランスポーターを介して主に腎排出される医薬品に影響を与えないものと考えられる（5.2 項を参照）。

<u>その他の医薬品がダサブビルの薬物動態に影響を与える可能性</u>

CYP3A4 を阻害する医薬品

ダサブビル併用又は非併用で，強力な CYP3A 阻害剤と Viekirax を併用投与した場合，パリタプレビルの濃度が上昇する可能性がある（4.3 項及び表 2 を参照）。

酵素誘導剤

Viekirax＋ダサブビルと中等度～強力な酵素誘導作用を有する医薬品を併用投与した場合，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの血漿中濃度が減少し，その治療効果が減弱すると考えられる。禁忌の酵素誘導剤については，4.3 項及び表 2 を参照のこと。

CYP3A4 及び輸送蛋白を阻害する医薬品

パリタプレビルは，CYP3A4 による代謝及び胆汁排泄を介して除去される（肝臓のトランスポーターである OATP1B1，P-gp 及び BCRP の基質）。中等度の CYP3A4 阻害作用及び複数のトランスポーター（P-gp，BCRP 及び／又は OATP1B1／OATP1B3）に対する阻害作用の両方を有する医薬品と Viekirax を併用投与する際には，注意が必要である。これらの医薬品によって，パリタプレビルの曝露量に臨床的に問題となる増加が生じる可能性がある（リトナビル＋アタザナビル，エリスロマイシン，ジルチアゼム又はベラパミルなど）。

輸送蛋白を阻害する医薬品

P-gp，BCRP，OATP1B1 及び／又は OATP1B3 の強力な阻害剤は，パリタプレビルの曝露量を増加させる可能性がある。これらのトランスポーターが阻害されることによって，オムビタスビル及びダサブビルの曝露量に臨床的に問題となる増加が生じるとは考えられていない。

薬物相互作用試験

ダサブビル併用又は非併用で Viekirax との併用投与が推奨される各種医薬品については，表 2 を参照のこと。

使用中の医薬品がある場合又はダサブビル併用又は非併用での Viekirax 投与中に薬物相互作用を生じ得る医薬品の投与を開始する場合，併用する医薬品の用量調節又は適切な臨床モニタリングの実施を検討すること（表 2）。

ダサブビル併用又は非併用での Viekirax 投与のために，併用する医薬品の用量調節を行う場合，Viekirax の投与終了時にこれらの医薬品の用量を再調節すること。

Viekirax（ダサブビル使用又は非使用），並びに併用する医薬品の濃度に対する影響を，最小二乗平均値の比（90%信頼区間）を用いて表 2 に示す。

表 2 に記載された医薬品と併用投与した場合の相互作用の大きさは，特に断りのない限り，ダサブビル併用及び非併用で同程度（最小二乗平均比の差が 25%以下）である。カルバマゼピ

ン，フロセミド，ゾルピデム，ダルナビル 1 日 2 回投与，ダルナビル（夕方投与），アタザナビル（夕方投与）又はリルピビリンとの併用時の薬物相互作用については，ダサブビル併用での Viekirax についてのみ評価が行われた（ダサブビル非併用の Viekirax については評価していない）。したがって，これらの医薬品に関しては，Viekirax＋ダサブビルレジメンで得られたデータ及び推奨用量を，ダサブビル非併用の Viekirax に外挿することができる。

矢印の方向は，パリタプレビル，オムビタスビル，ダサブビル及び併用する医薬品の曝露量［最高血中濃度（C_{max}）及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）］の変化を示す（↑＝*20*%超の増加，↓＝*20*%超の減少，↔＝変化なし又は *20*%未満の変化）。これは限定的なリストではない。

表 2.　　ダサブビル併用又は非併用の Viekirax とその他の医薬品との相互作用

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
α1 アドレナリン受容体拮抗剤						
アルフゾシン 機序： リトナビルによる CYP3A 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ アルフゾシン				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
アミノサリチル酸						
スルファサラジン 機序： パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによる BCRP 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ スルファサラジン				スルファサラジンをダサブビル併用又は非併用で Viekirax と併用投与する場合は注意を要する。
アンジオテンシン受容体遮断薬						
バルサルタン 機序：パリタプレビルによる OATP1B 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ バルサルタン				バルサルタンをダサブビル併用又は非併用でで Viekirax と併用投与する場合は，臨床モニタリング及び用量調節が推奨される。
抗不整脈剤						
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与	Viekirax＋ダサブビル	↔ ジゴキシン	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	ジゴキシンの用量調節は不要であるが，ジゴキシンの血清中濃度の適切なモニタリングが推奨される。
		↔ オムビタスビル	1.03	1.00	0.99	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
機序：パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによる P-gp 阻害			(0.97-1.10)	(0.98-1.03)	(0.96-1.02)	
		↔ パリタプレビル	0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)	
		↔ ダサブビル	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↑ ジゴキシン	1.58 (1.43-1.73)	1.36 (1.21-1.54)	1.24 (1.07-1.43)	ジゴキシン用量を 30～50%減量すること。ジゴキシンの血清中濃度の適切なモニタリングが推奨される。
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ パリタプレビル				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
アミオダロン キニジン 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ アミオダロン ↑ キニジン				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
抗生剤（全身投与）						
クラリスロマイシン テリスロマイシン 機序：クラリスロマイシン及びリトナビルによるCYP3A4／P-gp阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ クラリスロマイシン ↑ テリスロマイシン ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル				併用投与は禁忌（4.3項を参照）。
エリスロマイシン 機序：エリスロマイシン，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによるCYP3A4／P-gp阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ エリスロマイシン ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル				エリスロマイシンをダサブビル使用用又は非併用でViekiraxと併用投与した場合，エリスロマイシン及びパリタプレビルの濃度が上昇する可能性がある。投与の際は注意を要する。
フシジン酸 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ フシジン酸				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
抗がん剤						
エンザルタミド ミトタン	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓オムビタスビル ↓ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
機序：エンザルタミド又はミトタンによる CYP3A4 誘導		↓ ダサブビル				
イマチニブ 機序：パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによる BCRP 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑イマチニブ				臨床モニタリング及び低用量のイマチニブが推奨される。
抗凝固剤						
ワルファリン 5 mg 単回投与	Viekirax＋ダサブビル	↔ R-ワルファリン	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	ワルファリンの用量調節は不要であるが，国際標準比（INR）の適切な モニタリングが推奨される。
		↔ S-ワルファリン	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ オムビタスビル	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	
		↔ パリタプレビル	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
		↔ ダサブビル	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↔ R-ワルファリン	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ S-ワルファリン				
		↔ パリタプレビル				
		↔ オムビタスビル				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ダビガトランエテキシレート 機序：パリタプレビル及びリトナビルによる腸内 P-gp 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ダビガトランエテキシレート				ダサブビル非併用では，Viekirax がダビガトランエテキシレートの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。慎重に投与すること。
抗痙攣剤						
カルバマゼピン 200 mg 1 日 1 回，その後は 200 mg 1 日 2 回投与 機序：カルバマゼピンによる CYP3A4 誘導	Viekirax＋ダサブビル	↔ カルバマゼピン	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
		↓ カルバマゼピン 10,11-エポキシド	0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)	
		↓ オムビタスビル	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	NA	
		↓ パリタプレビル	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	NA	
		↓ ダサブビル	0.45 (0.41-0.50)	0.30 (0.28-0.33)	NA	
	ダサブビル非併用の Viekirax	試験は実施されていない：Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
フェノバルビタール 機序：フェノバルビタールによるCYP3A4 誘導	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル ↓ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
フェニトイン 機序：フェニトインによるCYP3A4 誘導	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル ↓ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
S-メフェニトイン 機序：リトナビルによるCYP2C19 誘導	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ S-メフェニトイン				s-メフェニトインの臨床モニタリング及び用量調節が必要となる場合がある。
抗うつ剤						
エシタロプラム 10 mg 単回投与	Viekirax＋ダサブビル	↔ エシタロプラム	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	NA	エシタロプラムの用量調節は不要である。
		↑S-デスメチルシタロプラム	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	NA	
		↔ オムビタスビル	1.09 (1.01-1.18)	1.02 (1.00-1.05)	0.97 (0.92-1.02)	
		↔ パリタプレビル	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)	
		↔ ダサブビル	1.10 (0.95-1.27)	1.01 (0.93-1.10)	0.89 (0.79-1.00)	
	ダサブビル非併用のViekirax	↓エシタロプラム	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ S-デスメ	1.17 (1.08-1.26)	1.07 (1.01-1.13)	NA	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		チルシタロプラム				
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ パリタプレビル				
デュロキセチン 60 mg 単回投与	Viekirax＋ダサブビル	↓ デュロキセチン	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	NA	デュロキセチンの用量調節は不要である。 ダサブビル使用及び非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	
		↓ パリタプレビル	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
		↔ ダサブビル	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↔ デュロキセチン	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ パリタプレビル	1.07 (0.63-1.81)	0.96 (0.70-1.32)	0.93 (0.76-1.14)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
トラゾドン 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ トラゾドン				トラゾドンは慎重に投与すること。低用量でのトラゾドン使用も検討する。
抗利尿ホルモン剤						
コニバプタン 機序：コニバプタン及びパリタプレビル／リトナビル／オムビタスビルによるCYP3A4／P-gp阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	Viekirax＋ダサブビル ↑コニバプタン ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
抗真菌剤						
ケトコナゾール 400 mg 1日1回投与 機序：ケトコナゾール及びパリタプレビル／リトナビル／オムビタスビルによるCYP3A4／P-gp阻害	Viekirax ＋ダサブビル	↑ ケトコナゾール	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	NA	
		↑ パリタプレビル	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	NA	
		↑ ダサブビル	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	NA	
	ダサブビル非併用のViekirax	↑ ケトコナゾール	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ パリタプレビル	1.72 (1.32-2.26)	2.16 (1.76-2.66)	NA	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
イトラコナゾール ポサコナゾール 機序：イトラコナゾール，ポサコナゾール及びパリタプレビル／リトナビル／オムビタスビルによるCYP3A4 及び／又は P-gp 阻害	Viekirax＋ダサブビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ イトラコナゾール ↑ ポサコナゾール ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
	ダサブビル非併用の Viekirax					

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ボリコナゾール 機序：リトナビルによるCYP2C19誘導及びCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。CYP2C19高代謝群において予想される影響： ↓ ボリコナゾール ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル 試験は実施されていない。CYP2C19 低代謝群において予想される影響： ↑ ボリコナゾール ↑ ダサブビル ↑ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
抗痛風剤						
コルヒチン 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ コルヒチン				腎機能又は肝機能が正常な患者でダサブビル併用又は非併用でのViekirax投与が必要となった場合は，コルヒチンの用量減量又は投与中断が推奨される。 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者では，ダサブビル併用又は非併用でのViekiraxとコルヒチンの併用投与は禁忌となる（4.3項及び4.4項を参照）。
抗ヒスタミン剤						
アステミゾール テルフェナジン 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ アステミゾール／テルフェナジン				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
フェキソフェナジン 機序：パリタプレビルによるOATP1B1	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ フェキソフェナジン				フェキソフェナジンをダサブビル併用又は非併用でViekiraxと併用投与する場合は，注意を要する。

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
阻害						
抗高脂血症剤						
ゲムフィブロジル 600 mg 1 日 2 回投与 機序：ゲムフィブロジルによる CYP2C8 阻害に起因すると考えられるダサブビル曝露量の増加，及び OATP1B1 阻害に起因すると考えられるパリタプレビル曝露量の増加	パリタプレビル／リトナビル＋ダサブビル	↑ パリタプレビル	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA	ダサブビル併併用での Viekirax との使用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
		↑ ダサブビル	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	
	ダサブビル非併用の Viekirax	試験は実施されていない。 ゲムフィブロジルをダサブビル非併用で Viekirax と併用投与した場合，相互作用は生じないものと考えられる。				ゲムフィブロジルの用量調節は不要である。 Viekirax の用量調整は不要である。

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
抗マイコバクテリア剤						
リファンピシン 機序：リファンピシンによる CYP3A4 誘導	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル ↓ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
抗精神病剤						
ピモジド クエチアピン 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ピモジド，クエチアピン				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
抗血小板剤						
チカグレロル 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ チカグレロル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
カルシウム拮抗剤						
アムロジピン 5 mg 単回投与 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	Viekirax＋ダサブビル	↑ アムロジピン	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	NA	アムロジピン用量を 50%減量し，臨床効果について患者をモニタリングすること。
		↔ オムビタスビル	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ パリタプレビル	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
		↔ ダサブビル	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	試験は実施されていない： Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ジルチアゼム ベラパミル 機序： CYP3A4／P-gp 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ジルチアゼム，ベラパミル ↑ パリタプレビル ↑/↔ ダサブビル				パリタプレビルの曝露量の増加が予想されるため，注意を要する。 ダサブビル併用又は非併用で Viekirax と併用投与する場合，カルシウム拮抗剤の用量減量及び臨床モニタリングが推奨される。
ニフェジピン 機序： CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ニフェジピン				ダサブビル併用又は非併用で Viekirax と併用投与する場合，カルシウム拮抗剤の用量減量及び臨床モニタリングが推奨される。
避妊薬						
エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート 0.035／0.25 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT 阻害に起因すると考えられる。	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	↔ エチニルエストラジオール	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	エチニルエストラジオールを含有する経口避妊剤は禁忌である（4.3 項を参照）。
		ノルゲスチメートの代謝物：				
		↑ ノルゲストレル	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)	
		↑ ノルエルゲストロミン	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)	
		↔ オムビタスビル	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88- 1.12)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)	
		↓ ダサブビル	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30- 0.95)	
ノルエチンドロン（プロゲスチンのみを含有するピル） 0.35 mg 1 日 1	Viekirax＋ダサブビル	↔ ノルエチンドロン	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	ノルエチンドロン及びダサブビル使用及び非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		↔ オムビタスビル	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ パリタプレビル	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
回投与		↔ ダサブビル	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない。 Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				
利尿剤						
フロセミド 20 mg 単回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによるUGT1A1 阻害に起因すると考えられる。	Viekirax＋ダサブビル	↑ フロセミド	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	NA	臨床効果について，患者をモニタリングすること。フロセミド用量の最大 50%の減量が必要となる場合がある。 ダサブビル使用及び非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		↔ オムビタスビル	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ パリタプレビル	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
		↔ ダサブビル	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない。 Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
麦角アルカロイド						
エルゴタミン ジヒドロエルゴタミン エルゴノビン メチルエルゴノビン 機序： リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ 麦角誘導体				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
糖質コルチコイド（吸入）						
フルチカゾン 機序： リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ フルチカゾン				併用投与によって，フルチカゾンの全身曝露量が増加する可能性がある。Viekirax とフルチカゾンの併用投与，特に長期使用は，治療による潜在的ベネフィットがコルチコステロイドの全身作用のリスクを上回る場合にのみ開始すること（4.4 項を参照）。
胃腸剤（促進剤）						
シサプリド 機序： リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ シサプリド				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
漢方薬						
セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ） 機序：セント・ジョーンズ・ワートによる CYP3A4 誘導	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ ダサブビル ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
抗 HIV ウイルス剤：プロテアーゼ阻害剤 使用される可能性がある抗レトロウイルス剤に関する考察を含め，HIV 重複感染患者への投与に関する一般的な備考については，4.4 項（HIV 重複感染患者への投与）を参照のこと。						

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
アタザナビル 300 mg 1 日 1 回（同時投与） 機序：アタザナビルによる OATP1B1／B3 及び CYP3A 阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加	Viekirax＋ダサブビル	↔ アタザナビル	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	ダサブビル＋Viekirax と併用する場合のアタザナビルの推奨用量は，リトナビル単剤使用なしで 300 mg である。 アタザナビルは Viekirax 及びダサブビルと同時に投与すること。 Viekirax 中のリトナビル用量は，アタザナビルを薬物動態学的に強化する。 ダサブビル併用での Viekirax の用量調整は不要である。 ダサブビル非併用でのアタザナビル＋Viekirax 併用投与は推奨されない（↑ パリタプレビル）。 アタザナビルを Viekirax＋ダサブビルと併用投与することによって，特にリバビリンが C 型肝炎レジメンに含まれる場合，ビリルビン値が上昇する（4.4 項及び 4.8 項を参照）。
		↓ オムビタスビル	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	
		↑ パリタプレビル	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	
		↔ ダサブビル	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↔ アタザナビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ パリタプレビル	2.74 (1.76-4.27)	2.87 (2.08-3.97)	3.71 (2.87-4.79)	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
アタザナビル／リトナビル 300／100 mg1 日 1 回（12 時間間隔で投与） 機序：アタザナビルによる OATP1B1／B3 及び CYP3A	Viekirax＋ダサブビル	↔ アタザナビル	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
		↔ オムビタスビル	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
		↑ パリタプレビル	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
		↔ ダサブビル	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	試験は実施されていない： Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
阻害，ならびにリトナビル追加投与による CYP3A 阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加						
ダルナビル 800 mg 1 日 1 回（同時投与） 機序：不明	Viekirax＋ダサブビル	↓ ダルナビル	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	Viekirax＋ダサブビルと同時投与する場合のダルナビルの推奨用量は，リトナビルの単剤使用なしで 800 mg 1 日 1 回。 （Viekirax 中のリトナビル用量は，ダルナビルを薬物動態学的に強化する）。本レジメンは，高度な PI 耐性がみられない［すなわち，ダルナビルに関連する耐性関連変異（RAM）がない］場合で使用可能である。4.4 項を参照のこと。 ダサブビル併用の Viekirax の用量調整は不要である。 ダルナビルと Viekirax＋ダサブビルの併用は，高度な PI 耐性を有する患者では推奨されない。 ダサブビル非併用のダルナビル＋Viekirax 投与は推奨されない（↑ パリタプレビル）。
		↔ オムビタスビル	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)	
		↑ パリタプレビル	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	
		↔ ダサブビル	1.10 (0.88-1.37)	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↔ ダルナビル	0.99 (0.92-1.08)	0. 92 (0.84-1.00)	0.74 (0.63-0.88)	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ パリタプレビル	2.09 (1.35-3.24)	1.94 (1.36-2.75)	1.85 (1.41-2.42)	
ダルナビル／リトナビル 600／100 mg1 日 2 回投与 機序：不明	Viekirax＋ダサブビル	↔ ダルナビル	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	
		↓ オムビタスビル	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
		↓ ダサブビ	0.84	0.73	0.54	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		ル	(0.67-1.05)	(0.62-0.86)	(0.49-0.61)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない。 Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				
ダルナビル／リトナビル 800／100 mg1日1回（12時間間隔で投与） 機序：不明	Viekirax＋ダサブビル	↑ ダルナビル	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	
		↔ オムビタスビル	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	
		↓ ダサブビル	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない： Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				
ロピナビル／リトナビル 400／100 mg 1日2回投与1 機序：ロピナビル及び高用量リトナビルによるCYP3A／排出トランスポーターの阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加	Viekirax＋ダサブビル	↔ ロピナビル	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
		↔ オムビタスビル	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	
		↑ パリタプレビル	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	
		↔ ダサブビル	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
	ダサブビル非併用のViekirax	↔ ロピナビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		↑ パリタプレビル	4.76 (3.54-6.39)	6.10 (4.30-8.67)	12.33 (7.30-20.84)	
インジナビル サキナビル チプラナビル 機序：プロテアーゼ阻害剤による CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
抗 HIV ウイルス剤：非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤						
リルピビリン 2 25 mg 1 日 1 回（朝，食事とともに投与） 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	Viekirax＋ダサブビル	↑ リルピビリン	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	Viekirax とリルピビリン 1 日 1 回との併用投与は，既知の QT 延長がなく，かつその他の QT 延長剤を併用していない患者においてのみ検討すること。併用投与する場合は，ECG モニタリングを継続的に実施すること。4.4 項を参照のこと。ダサブビル併用及び非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		↔ オムビタスビル	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ パリタプレビル	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
		↔ ダサブビル	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	検討されていない： Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
エファビレンツ／エムトリシタビン／フマル酸テノホビルジソプロキシル 600／300／200 mg 1 日 1 回投与 機序：エファビレンツによる CYP3A4 誘導の可能性	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	エファビレンツ（酵素誘導剤）ベースのレジメンとダサブビル＋パリタプレビル／リトナビルの併用投与によって，ALT の上昇が発現し，試験の早期中止に 至った。				エファビレンツの併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）
ネビラピン エトラビリン	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル ↓ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）
抗 HIV ウイルス剤：インテグラーゼ鎖移転阻害剤						
ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT1A1 阻害に起因すると考えられるラルテグラビルの曝露量の増加	Viekirax＋ダサブビル	↑ ラルテグラビル	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	ラルテグラビル及びダサブビル併用又は非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		併用投与中，（過去データとの比較に基づく）ダサブビル，パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量に，臨床的に意義のある変化は認められなかった。				
	ダサブビル非併用の Viekirax	↑ ラルテグラビル	1.22 (0.78-1.89)	1.20 (0.74-1.95)	1.13 (0.51-2.51)	
		併用投与中，ダサブビル，パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量に，臨床的に意義のある変化は認められなかった（過去データとの比較に基づく）。				
抗 HIV ウイルス剤：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤						
エムトリシタビン／テノホビル 200 mg 1 日 1 回投与／ 300 mg 1 日 1	Viekirax＋ダサブビル	↔ エムトリシタビン	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	エムトリシタビン／テノホビル及びダサブビル併用又は非併用の Viekirax の用量調整は不要である。
		↔ テノホビル	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ オムビタスビル	0.89	0.99	0.97	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
同投与			(0.81-0.97)	(0.93-1.05)	(0.90-1.04)	
		↓ パリタプレビル	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
		↔ ダサブビル	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
	ダサブビル非併用のViekirax	↔ エムトリシタビン	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ テノホビル	0.80 (0.71-0.90)	1.01 (0.96-1.07)	1.13 (1.06-1.21)	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ パリタプレビル	1.02 (0.63-1.64)	1.04 (0.74-1.47)	1.09 (0.88-1.35)	
抗 HIV ウイルス剤：薬物動態学的増強剤						
コビシスタットを含むレジメン 機序：コビシスタットによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ オムビタスビル ↑ パリタプレビル ↑ ダサブビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤						
ロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビルによる OATP1B 阻害及びパリタプレビル，リトナビル又はダサブビルによる BCRP 阻害	Viekirax＋ダサブビル	↑ ロスバスタチン	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	ロスバスタチンの最大 1 日量は 5 mg とする（4.4 項を参照）。 ダサブビル併用の Viekirax の用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ パリタプレビル	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
		↔ ダサブビル	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
	ダサブビル非併用のViekirax	↑ ロスバスタチン	2.61 (2.01-3.39)	1.33 (1.14-1.56)	0.65 (0.57-0.74)	ロスバスタチンの最大 1 日量は 10 mg とする（4.4 項を参照）。

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		↔ r	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			Viekirax の用量調整は不要である。
		↑ パリタプレビル	1.40 (1.12-1.74)	1.22 (1.05-1.41)	1.06 (0.85-1.32)	
プラバスタチン 10 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビルによる OATP1B1 阻害	Viekirax+ダサブビル	↑ プラバスタチン	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)	NA	プラバスタチンの用量を 50%減量する。 ダサブビル併用又は非併用の Viekirax の用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.95 (0.89-1.02)	0.89 (0.83-0.95)	0.94 (0.89-0.99)	
		↔ ダサブビル	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	
		↔ パリタプレビル	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↑ プラバスタチン	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ パリタプレビル	1.44 (1.15-1.81)	1.33 (1.09-1.62)	1.28 (0.83-1.96)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
フルバスタチン 機序：パリタプレビルによる OATP1B／BCRP 阻害 ピタバスタチン 機序：パリタプレビルによる OATP1B 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ フルバスタチン ↑ ピタバスタチン				フルバスタチン及びピタバスタチンとの併用投与は推奨されない（4.4 項を参照）。 Viekirax の投与期間中は，フルバスタチン及びピタバスタチンの一時的な中断が推奨される。投与期間中にスタチン療法が必要になった場合，低用量のプラバスタチン又はロスバスタチンへの切替えが可能である。
ロバスタチン シンバスタチン アトルバスタチン 機序： CYP3A4／OATP1B 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ロバスタチン，シンバスタチン，アトルバスタチン				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
免疫抑制剤						
シクロスポリン 30 mg 1 日 1 回単回投与 3 機序：シクロスポリンに対する影響は，リトナビルによる CYP3A4 阻害に起因し，パリタプレビルの曝露量の増加はシクロスポリンによる OATP／BCRP／P-gp 阻害に起因す	Viekirax＋ダサブビル	↑ シクロスポリン	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	Viekirax との併用開始時には，シクロスポリンの 1 日総量の 5 分の 1 を，Viekirax とともに 1 日 1 回投与する。シクロスポリン濃度をモニタリングし，用量及び／又は投与頻度を必要に応じて調節すること。 ダサブビル使用及び非併用の Viekirax の用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ パリタプレビル	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	
		↓ ダサブビル	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↑ シクロスポリン	0.83 (0.72-0.94)	4.28 (3.66-5.01)	12.8 (10.6-15.6)	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↑ パリタプ	1.39	1.46	1.18	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ると考えられる。		レビル	(1.10-1.75)	(1.29-1.64)	(1.08-1.30)	
タクロリムス 2 mg の単回投与 4 機序：タクロリムスに対する影響は，リトナビルによる CYP3A4 阻害に起因する。	Viekirax＋ダサブビル	↑ タクロリムス	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	Viekirax との併用開始時には，タクロリムス 0.5 mg を週 1 回投与する。タクロリムス濃度をモニタリングし，用量及び／又は投与頻度を必要に応じて調節すること。 ダサブビル併用及び非併用の Viekirax に対する用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	
		↓ パリタプレビル	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
		↔ ダサブビル	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↑ タクロリムス	4.27 (3.49-5.22)	85.8 (67.9-108)	24.6 (19.7-30.8)	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↓ パリタプレビル				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
吸入β刺激剤						
サルメテロール 機序： リトナビルによるCYP3A4阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ サルメテロール				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
インスリン分泌促進剤						
レパグリニド 機序：パリタプレビルによるOATP1B1阻害	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ レパグリニド				ダサブビル併用又は非併用でViekiraxと併用投与する場合には注意が必要である。また，レパグリニドの用量減量が必要となる場合がある。
オピオイド						
メサドン 20～120 mg1日1回投与5	Viekirax＋ダサブビル	↔R-メサドン	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	メサドン及びダサブビル併用又は非併用のViekiraxの用量調節は不要である。
		↔S-メサドン	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ パリタプレビル／オムビタスビル／ダサブビル（試験間の比較に基づく）				
	ダサブビル非併用のViekirax	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。				
ブプレノルフィン／ナロキソン 4～24 mg／1～6 mg 1日1回投与5 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害，ならびにパリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによるUGT阻害	Viekirax＋ダサブビル	↑ブプレノルフィン	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	ブプレノルフィン／ナロキソン及びダサブビル併用又は非併用のViekirax の用量調節は不要である。
		↑ノルブプレノルフィン	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49-2.97)	
		↑ ナロキソン	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	NA	
		↔オムビタスビル／パリタプレビル／ダサブビル （試験間の比較に基づく）				
	ダサブビル非併用のViekirax	↑ ブプレノルフィン	1.19 (1.01-1.40)	1.51 (1.27-1.78)	1.65 (1.30-2.08)	
		↑ ノルブプレノルフィン	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ ナロキソ				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		ン				
		↔ オムビタスビル／パリタプレビル（試験間の比較に基づく）				
ホスホジエステラーゼ 5（PDE-5）阻害剤						
シルデナフィル（肺高血圧症治療として使用する場合） 機序： リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ シルデナフィル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
プロトンポンプ阻害剤						
オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回投与 機序：リトナビルによる CYP2C19 誘導	Viekirax＋ダサブビル	↓ オメプラゾール	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	臨床的に適応となる場合は，高用量のオメプラゾールを使用する。 ダサブビル併用又は非併用の Viekirax の用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ パリタプレビル	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
		↔ ダサブビル	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
	ダサブビル非併用の Viekirax	↓ オメプラゾール	0.48 (0.29-0.78)	0.46 (0.27-0.77)	NA	
		↔ オムビタスビル	認められた相互作用は，Viekirax＋ダサブビルで示されたものと同程度であった。			
		↔ パリタプレビル				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
エソメプラゾール ランソプラゾール 機序：リトナビルによるCYP2C19誘導	ダサブビル併用又は非併用のViekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ エソメプラゾール，ランソプラゾール				臨床的に適応となる場合は，高用量のエソメプラゾール／ランソプラゾールが必要となる場合がある。
鎮静剤／睡眠剤						
ゾルピデム 5 mg 単回投与	Viekirax＋ダサブビル	↔ ゾルピデム	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	ゾルピデムの用量調節は不要である。 ダサブビル併用又は非併用のViekiraxの用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ パリタプレビル	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	
		↔ ダサブビル	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない。 Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				
アルプラゾラム 0.5 mg 単回投与 機序：リトナビルによるCYP3A4阻害	Viekirax＋ダサブビル	↑ アルプラゾラム	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	患者の臨床モニタリングが推奨される。アルプラゾラム用量の減量は，臨床反応に基づき検討すること。 ダサブビル併用又は非併用のViekiraxの用量調節は不要である。
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ パリタプレビル	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	
		↔ ダサブビル	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
	ダサブビル非併用のViekirax	試験は実施されていない。 Viekirax＋ダサブビルで認められた影響と同程度であると予想される。				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
経口ミダゾラム トリアゾラム 機序： リトナビルによる CYP3A4 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ミダゾラム又はトリアゾラム				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。 ミダゾラムの非経口投与を，ダサブビル併用又は非併用の Viekirax と併用する場合は，呼吸抑制及び／又は鎮静の遷延について綿密な臨床モニタリングを実施し，用量調節を検討すること。
甲状腺ホルモン						
レボチロキシン 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT1A1 阻害	ダサブビル併用又は非併用の Viekirax	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ レボチロキシン				レボチロキシンの臨床モニタリング及び用量調節が必要となる場合がある。

1. ダサブビル併用又は非併用での Viekirax と併用して，ロピナビル／リトナビル 800／200 mg 1 日 1 回（夕方投与）も投与された。DAA 及びロピナビルの Cmax 及び AUC に対する影響は，ダサブビル併用又は非併用で Viekirax とロピナビル／リトナビル 400／100 mg 1 日 2 回を併用投与した場合と同様であった。
2. 試験の他の 2 群において，リルピビリンを夕食時及び夕食の 4 時間後に Viekirax＋ダサブビルとともに投与した。リルピビリンの曝露量に対する影響は，リルピビリンを朝食時に Viekirax＋ダサブビルとともに投与した場合と同様であった（上表を参照）。
3. シクロスポリンは，100 mg を単剤投与，10 mg を Viekirax と併用投与，及び 30 mg を Viekirax＋ダサブビルと併用投与した。投与量補正したシクロスポリン比は，ダサブビル併用又は非併用の Viekirax との相互作用を示した。
4. タクロリムスは，2 mg を単剤投与，0.5 mg を Viekirax と併用投与，及び 2 m を Viekirax＋ダサブビルと併用投与した。投与量補正したタクロリムス比は，ダサブビル併用又は非併用の Viekirax との相互作用を示した。
5. メサドン，ブプレノルフィン及びナロキソンに関して投与量補正したパラメータが報告されている。

注記：Viekirax 及びダサブビルの用量は，オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 1 日 1 回及びダサブビル 400 mg 1 日 2 回又は 250 mg 1 日 2 回であった。400 mg 錠及び 250 mg 錠で認められたダサブビルの曝露量は同程度であった。カルバマゼピン，ゲムフィブロジル及びケトコナゾールとの薬物相互作用試験を除くすべての薬物相互作用試験において，Viekirax をダサブビル併用又は非併用で反復投与した。

小児患者
薬物相互作用試験は，成人被験者においてのみ実施している。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳期の投与

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊
Viekirax をリバビリンと併用投与する場合は，女性患者及び男性患者の女性パートナーの妊娠を回避するため，特別の注意を払うこと。リバビリンに曝露されたすべての動物種において，有意な催奇形性及び／又は胚-胎児致死作用が認められた。したがって，リバビリンは妊娠中の女性及びパートナーが妊娠中である男性では禁忌となる。リバビリンの投与中及び投与後 6 ヵ月間にわたって有効な避妊法を使用する場合を除き，同剤を妊娠可能な女性及びその男性パートナーに投与しないこと。エチニルエストラジオールと Viekirax の併用は禁忌である（4.3 項及び 4.4 項を参照）。

妊婦
妊婦での Viekirax の使用に関するデータは非常に限られている。動物を用いたオムビタスビル及びパリタプレビル／リトナビルの試験では，形成異常が認められた（5.3 項を参照）。ヒトでの潜在的リスクは不明である。妊娠中及び効果的な避妊を行っていない妊娠可能な女性には Viekirax を使用しないこと。

リバビリンを Viekirax と併用投与する場合は，妊娠中におけるリバビリンの使用に関する禁忌が適用される（リバビリンの製品特性概要も参照）。

授乳婦
パリタプレビル／リトナビル及びオムビタスビル，並びにこれらの代謝物がヒトの母乳に排泄されるかどうかは明らかになっていない。これまでに動物試験で得られている薬物動態データから，有効成分及び代謝物の母乳への排泄が認められている（5.3 項を参照）。母乳栄養の乳児に本剤の副作用が発現する可能性があるため，母親における治療の重要性を考慮した上で，授乳の中止又は Viekirax 投与の中止について判断する必要がある。リバビリンの併用投与を受けている患者は，リバビリンの製品特性概要も参照すること。

受胎能
受胎能に対する Viekirax の影響に関するヒトデータは得られていない。動物試験では，受胎能に対する有害作用は認められていない（5.3 項を参照）。

4.7 運転及び機械操作に対する影響

Viekirax，ダサブビル及びリバビリンによる併用治療中の疲労が報告されていることを患者に説明すること（4.8 項を参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

安全性の概要は，2,600 例を超える被験者にダサブビル併用又は非併用で Viekirax を投与した第 II 相及び第 III 相試験の統合データに基づく。

ジェノタイプ *1C* 型肝炎感染被験者（代償性肝硬変を伴う被験者を含む）におけるリバビリン併用の Viekirax 及びダサブビル

Viekirax＋ダサブビル＋リバビリンの併用投与を受けた被験者で最も高頻度に報告された副作用（患者の 20%超）は，疲労及び悪心であった。副作用のため投与が中止され，再投与も行われなかった被験者の割合は 0.2%（2,044 例中 5 例）であった。副作用のため投与が中断された被験者の割合は 0.2%（2,044 例中 5 例）であった。また，副作用のためリバビリンの用量が減量された被験者の割合は 4.8%（2,044 例中 99 例）であった。

一過性の高ビリルビン血症の発現率に増加がみられたことを除き，代償性肝硬変を有する被験者におけるリバビリン併用での Viekirax＋ダサブビルの安全性プロファイルは，肝硬変を有さない被験者と同様であった。

ジェノタイプ *1C* 型肝炎感染被験者におけるリバビリン非併用下の *Viekirax*＋ダサブビル

副作用のため投与が永続的に中止された被験者や投与が中断された被験者はなかった。

副作用の一覧表

リバビリン併用又は非併用でダサブビルとパリタプレビル／オムビタスビル／リトナビルを併用投与したときに認められた副作用のうち，パリタプレビル／オムビタスビル／リトナビルとの因果関係において少なくとも合理的可能性のある副作用を表 3 に示す。同表に示す副作用の大半は，Viekirax 及びダサブビルを含めるレジメンで認められた，重症度グレード 1 の副作用であった。

下表では，副作用を器官別大分類別及び頻度別に示す。発現頻度の定義は次のとおりとする：非常に高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上，1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上，1/100 未満），まれ（1/10,000 以上，1/1,000 未満），非常にまれ（1/10,000 未満）。

表 3.　　リバビリン併用又は非併用での Viekirax＋ダサブビル併用で確認された副作用

頻度	**Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン*** N = 2,044	**Viekirax＋ダサブビル** N = 588
血液及びリンパ系障害		
高頻度	貧血	
精神障害		
非常に高頻度	不眠	
胃腸障害		
非常に高頻度	悪心	
皮膚及び皮下組織障害		
非常に高頻度	そう痒	
高頻度		そう痒
一般・全身障害及び投与部位の状態		
非常に高頻度	無力症 疲労	

*データセットには，肝硬変を有する患者を含め，第 II 相及び第 III 相試験のジェノタイプ 1 被験者すべてを含む。

注記：臨床検査異常については，表 4 を参照のこと。

特定の副作用に関する情報

臨床検査異常

特定の臨床検査パラメータの変化を表 4 に示す。簡略化のため併記としているが，試験デザインは各試験で異なるため，試験の直接比較はしないこと。

表 4.　　投与下で発現した特定の臨床検査異常

臨床検査パラメータ	SAPPHIRE-I 試験及び II 試験 Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン 12 週間 N = 770 n (%)	PEARL-II, -III 及び IV 試験 Viekirax＋ダサブビル 12 週間 N = 509 n (%)	TURQUOISE-II 試験（肝硬変患者） Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン 12 週間又は 24 週間 N = 380 n (%)
ALT			
＞5～20×ULN*（グレード 3）	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
＞20×ULN （グレード 4）	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
ヘモグロビン			
＜100～80 g/L（グレード 2）	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
＜80～65 g/L（グレード 3）	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
＜65 g/L （グレード 4）	0	0	1/380 (0.3%)
総ビリルビン			
＞3～10×ULN（グレード 3）	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
＞10×ULN （グレード 4）	1/765 (0.1%)	0	0
*ULN：検査機関の正常上限			

血清 *ALT* 上昇

リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを併用投与した臨床試験のプール解析を行った。投与開始後，被験者の 1%で正常上限（ULN）の 5 倍を超える血清 ALT 値が認められた。エチニルエストラジオール含有医薬品を併用していた女性被験者における ALT 上昇の発現率が 26%であったことから，これらの医薬品は，ダサブビル併用又は非併用の Viekirax で禁忌となる。ホルモン補充療法に広く使用されるその他の種類の全身性エストロゲン（エストラジオール及び抱合型エストロゲンなど）では，ALT 上昇の発現率の増加は認められなかった。認められた ALT 上昇は，概して無症候性であり，治療開始から 4 週間以内（平均 20 日，8～57 日の範囲）に発現し，そのほとんどが投与継続中に回復した。エチニルエストラジオールを投与中の 1 例を含む被験者 2 例で，ALT 上昇のため Viekirax 及びダサブビルの投与が中止された。エチニルエストラジオールを投与中の 1 例を含む被験者 3 例が，1～7 日間にわたって Viekirax 及びダサブビルの投与が中断された。これらの ALT 上昇の大半は，一過性のものであり，薬剤

に関連するものであると評価された。概して，ALT 上昇は，ビリルビン上昇とは関連していなかった。肝硬変は，ALT 上昇のリスク因子ではなかった（4.4 項を参照）。

血清ビリルビン上昇

リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルの投与を受けた被験者で，パリタプレビルによるビリルビントランスポーターOATP1B1／1B3 阻害及びリバビリン誘導性溶血に関連する一過性の血清ビリルビン（主に間接型）の上昇が認められた。ビリルビン上昇は，投与開始後に発現し，第 1 週目でピークに達し，ほとんどが投与継続中に回復した。ビリルビン上昇は，アミノトランスフェラーゼの上昇とは関連していなかった。間接型ビリルビン上昇の発現頻度は，リバビリンの投与を受けなかった患者で低かった。

肝臓移植患者

リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを（服用中の免疫抑制剤に加えて）投与された HCV 感染移植患者における全体的な安全性プロファイルは，第 III 相試験でリバビリン併用にて Viekirax 及びダサブビルの投与を受けた被験者と同様であったが，一部の副作用で発現頻度の上昇がみられた。被験者 10 例（29.4%）において，10 g/dL 未満のヘモグロビン値が投与開始後に少なくとも 1 回認められた。被験者 34 例中 10 例（29.4%）では，ヘモグロビン値低下のためリバビリン用量が変更され，34 例中 1 例（2.9%）ではリバビリンの投与が中断された。リバビリンの用量変更は，SVR 率に影響を与えなかった。リバビリンの開始用量が 1,000～1200 mg 1 日 1 回であった被験者のうち 5 例で，エリスロポエチンが必要となった。輸血を受けた被験者はなかった。

HIV／HCV 重複感染患者

HCV/HIV-1 重複感染被験者における全体的な安全性プロファイルは，HCV 単感染被験者と同様であった。17 例（27.0%）で，ULN の 3 倍を超える一過性の総ビリルビン上昇（ほとんどが間接型）が発現した。これらの被験者のうち 15 例は，アタザナビルの投与を受けていた。高ビリルビン血症を発現した被験者において，アミノトランスフェラーゼの同時上昇は認められなかった。

小児患者

18 歳未満の小児及び青年における Viekirax の安全性は確立していない。利用可能なデータがない。

副作用として疑われる事象の報告

本剤の製造販売承認後，副作用として疑われる事象の報告が重要となる。これにより，本剤のベネフィット - リスクのバランスに関する継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者

は，補遺 V に記載される各国の報告システムを介して，副作用として疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

これまでの報告で，健康被験者に用いられた最大単回投与量は，パリタプレビル 400 mg（＋リトナビル 100 mg），リトナビル 200 mg（＋パリタプレビル 100 mg）及びオムビタスビル 350 mg である。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに関連する副作用は認められなかった。間接型ビリルビンの一過的な上昇が，パリタプレビル／リトナビルの最高用量で認められた。過量投与時には，副作用の徴候や症状の有無について患者をモニタリングし，症状が認められた際には適切な対症療法を速やかに開始することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：全身投与用抗ウイルス剤，直接作用型抗ウイルス剤，ATC コード：未定

作用機序

ダサブビル併用で Viekirax を投与した場合，Viekirax 中の作用機序が異なる 3 種類の直接作用型抗ウイルス剤が組み合わさり，これらの薬剤が HCV に対してウイルスのライフサイクルの複数段階でそれぞれ異なる耐性を示す。ダサブビルの薬理学的特性については，同剤の製品特性概要を参照のこと。

リトナビル

リトナビルは，HCV に対する活性を有さない。リトナビルは CYP3A 阻害剤であり，CYP3A 基質であるパリタプレビルの全身曝露量を増加させる。

オムビタスビル

オムビタスビルは，ウイルス複製に不可欠な HCV NS5A の阻害剤である。

パリタプレビル

パリタプレビルは，HCV コード化ポリタンパク質のタンパク質切断（NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B タンパク質を成熟型に変換する）に必要であると同時にウイルス複製に不可欠な HCV NS3／4A プロテアーゼの阻害剤である。

細胞培養及び／又は生化学的研究における活性

オムビタスビル

培養細胞を用いた HCV レプリコンアッセイでは，ジェノタイプ 1a-H77 株及び 1b-Con1 株に対するオムビタスビルの EC_{50} 値は，それぞれ 14.1 及び 5 pM であった。オムビタスビルの活性は，40%ヒト血漿存在下において 11～13 倍減弱した。培養細胞を用いた HCV レプリコンアッセイで，未治療のジェノタイプ 1a 及び 1b 分離株のパネルからの非構造蛋白 5A（NS5A）を有するレプリコンに対するオムビタスビルの平均 EC_{50} 値は，それぞれ 0.66 pM（範囲：0.35～0.88 pM，n=11）及び 1.0 pM（範囲：0.74～1.5 pM，n=11）であった。オムビタスビルは，ジェノタイプ 2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a 型単分離株からの NS5A により構成されたレプリコン培養細胞株に対して，それぞれ 12，4.3，19，1.7，3.2 及び 366 pM の EC_{50} 値を示した。

パリタプレビル

培養細胞を用いた HCV レプリコンアッセイでは，ジェノタイプ 1a-H77 株及び 1b-Con1 株に対するパリタプレビルの EC_{50} 値は，それぞれ 1.0 及び 0.21 nM であった。パリタプレビルの活性は，40%ヒト血漿存在下において 24～27 倍減弱した。培養細胞を用いた HCV レプリコンアッセイで，未治療のジェノタイプ 1a 及び 1b 分離株のパネルからの NS3 を有するレプリコンに対するパリタプレビルの平均 EC_{50} 値は，それぞれ 0.86 nM（範囲：0.43～1.87 nM，n=11）及び 0.06 nM（範囲：0.03～0.09 nM，n=9）であった。パリタプレビルは，2a-JFH-1 レプリコン培養細胞株に対して 5.3 nM の EC_{50} 値を示し，ジェノタイプ 3a，4a 及び 6a 型の各単分離株からの NS3 を有するレプリコン培養細胞株に対して，それぞれ 19，0.09 及び 0.68 nM の EC_{50} 値を示した。

リトナビルは，HCV サブゲノムレプリコンの複製に対する直接抗ウイルス効果を示さず，また，リトナビルの存在はパリタプレビルの *in vitro* 抗ウイルス活性に影響を与えなかった。

耐性

細胞培養

ジェノタイプ 1

第 IIb 相及び第 III 相試験の細胞培養で選択された又はこれらの試験で特定された，NS3 変異体によって付与されるパリタプレビル体制及び NS5A 変異体によってり付与されるオムビタスビル耐性について，適切なジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンにおいてその表現型を明らかにした。

ジェノタイプ 1a では，HCV NS3 領域の F43L，R155K，A156T 及び D168A/F/H/V/Y 置換によって，パリタプレビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ 1a レプリコンにおけるパリタプレビルの活性は，F43L，R155K 及び A156T 置換により，それぞれ 20 倍，37 倍及び 17 倍減弱した。パリタプレビルの活性は，D168V 置換により 96 倍，その他の D168 の置換により 50～219 倍減弱した。ジェノタイプ 1a では，パリタプレビルの活性は，V36A/M，V55I，Y56H，Q80K 及び E357K の単一置換によって有意な影響を受けなかった（3 倍以下）。V36LM，F43L，Y56H，Q80K 又は E357K と R155K 又は D168 置換との組合せを含めるダブル変異体は，R155K 又は D168 単一置換と比較して，パリタプレビルの活性を更に 2～3 倍減弱させた。ジェノタイ

プ 1b レプリコンにおけるパリタプレビルの活性は，D168A，D168H，D168V 及び D168Y により，76 倍，159 倍及び 337 倍減弱した。複製能が低いため Y56H 単一では評価を行うことができなかったが，Y56H 及び D168A/V/Y の組合せは，パリタプレビルの活性を 700～4,118 倍減弱させた。

ジェノタイプ 1a では，HCV NS5A 領域の M28T/V，Q30E/R，L31V，H58D，Y93C/H/N 及び M28V＋Q30R 置換によって，オムビタスビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ 1a レプリコンにおけるオムビタスビルの活性は，M28T/V 及び H58D 置換によりそれぞれ 896 倍，58 倍及び 243 倍減弱し，Q30E/R，L31V 及び Y93C/H/N 置換によりそれぞれ 1326 倍，800 倍，155 倍及び 1,675～66,740 倍減弱した。Y93H，Y93N 又は M28V と Q30R との組合せは，オムビタスビルの活性を 42,802 倍超減弱させた。ジェノタイプ 1b では，HCV NS5A 領域の L28T，L31F/V 置換，Y93H 単一置換又は Y93H と L28M，R30Q，L31F/M/V 若しくは P58S との組合せによって，オムビタスビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ 1b レプリコンにおけるパリタプレビルの活性は，アミノ酸位置 30 及び 31 の変異体により 10 倍未満減弱した。オムビタスビルの活性は，ジェノタイプ 1b の L28T，Y93H，R30Q 置換と Y93H 置換との組合せ及び L31M 置換と Y93H 置換との組合せによって，それぞれ 661 倍，77 倍，284 倍及び 142 倍減弱した。Y93H と位置 28，31 又は 58 の変異体との組合せによるその他のダブル変異体はすべて，オムビタスビルの活性を 400 倍超減弱させた。

ジェノタイプ 4

ジェノタイプ 4a において，細胞培養で選択した NS3 変異体によるパリタプレビル耐性又は NS5A 変異体によるオムビタスビル耐性について，その表現型を明らかにした。HCV NS3 領域での R155C，A156T/V 及び D168H/V 置換は，パリタプレビルに対する感受性を 40～323 倍減弱させた。HCV NS5A 領域での L28V 置換は，オムビタスビルに対する感受性を 21 倍減弱させた。

ベースライン *HCV* 置換／多型の治療結果に対する影響

第 IIb 相及び第 III 相試験において，リバビリン併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの併用投与を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象とするプール解析を実施し，これらの推奨レジメンにおけるベースライン時の NS3/4A，NS5A 又は NS5B 置換／多型と治療結果との関連性について検討した第 2 相 b 及び第 3 相臨床試験において，推奨レジメンにおけるベースライン NS3/4A，NS5A 又は NS5B 置換／多型と治療結果との間の関連性を検討するため，リバビリンの併用下又は非併用下で，オムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビル（NS5B 非ヌクレオシド阻害剤）の投与を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感染患者のプール解析を実施した。

本解析では，500 超の 1a のベースラインサンプルを使用した。これらのサンプルで最も高頻度に観察された耐性関連変異体は，NS5A 領域の M28V（7.4%）及び NS5B 領域の S556G

（2.9%）であった。Q80K 多型は，NS3 領域で高頻度（41.2%のサンプル）に認められたものの，これによって付与されるパリタプレビル耐性はわずかである。NS3 領域のアミノ酸位置 R155 及び D168 における耐性関連変異体は，ベースライン時にはほとんど認められなかった（1%未満）。本解析で使用した 200 超の 1b のベースラインサンプルにおいて最も頻繁に観察された耐性関連変異体は，NS5A 領域の Y93H（7.5%）ならびに NS5B 領域の C316N（17.0%）及び S556G（15%）であった。試験において，推奨レジメンによる治療を受けた HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b の被験者で認められたウイルス学的不成功率は低かったことから，ベースライン時における変異体の存在は SVR 達成の可能性にほとんど影響しないとみられる。

臨床試験

第 IIb 相及び第 III 相試験で，リバビリン併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルを含むレジメンの投与（8，12 又は 24 週間）を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 2,510 例のうち，計 74 例（3%）がウイルス学的不成功（主に治療後の再発）と判定された。これらのウイルス学的不成功例において，投与下で発現した変異体及びそれらを発現した被験者の割合を表 5 に示す。1a 被験者 67 例中 50 例で NS3 変異体，46 例で NS5A 変異体及び 37 例で NS5B 変異体が認められ，30 例では 3 つすべての標的領域において，投与下で発現した変異体が認められた。ジェノタイプ 1b の被験者 7 例について，NS3 において投与下で発現した変異体が認められた被験者 4 例，NS5A において認められた被験者は 2 例，NS3 及び NS5A の双方で認められた被験者は 1 例であった。ジェノタイプ 1b の被験者のうち，3 つすべての標的領域において投与下で発現した変異体が認められた例はなかった。

表 5.　投与下で発現したアミノ酸置換 - RBV 併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルの併用レジメンを投与した第 IIb 相及び第 III 相試験のプール解析（N=2,510）

標的領域	投与下で発現したアミノ酸置換[a]	ジェノタイプ 1a N=67[b] % (n)	ジェノタイプ 1b N=7 % (n)
NS3	V55I[c]	6 (4)	--
	Y56H[c]	9 (6)	42.9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3)[d]
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V[c]	9 (6)	--
	Q30R[e]	40.3 (27)	--

	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. 同一サブタイプの被験者 2 例以上で観察された。
b. NS5B 領域：N=66。
c. NS3 の R155 又は D168 における置換と同時に認められた。
d. ジェノタイプ 1b 被験者において併発が観察された。
e. 6%（67 例中 4 例）で併発が観察された。
注記：以下の変異体は細胞培養で選択されたが，投与下での発現はみられなかった：1a の NS3 変異体 A156T，1b の R155Q 及び D168H，1a の NS5A 変異体 Y93C/H，1b の L31F/V 又は Y93H と L28M， L31F/V 又は P58S の併発，1a の NS5B 変異体 Y448H，1b の M414T 及び Y448H。

耐性関連変異の持続性

第 IIb 相試験のジェノタイプ 1a 被験者を対象として，NS3 領域でのパリタプレビル耐性，NS5A 領域でのオムビタスビル耐性及び NS5B 領域でのダサブビル耐性に関連するアミノ酸置換の持続性を評価した。被験者 47 例で，パリタプレビル投与下で発現した変異体 V36A/M，R155K 又は D168V が NS3 領域で認められた。32 例で，オムビタスビル投与下で発現した変異体 M28T，M28V 又は Q30R が NS5A 領域で認められた。34 例で，ダサブビル投与下で発現した変異体 M414T，G554S，S556G，G558R 又は D559G/N が NS5B 領域で認められた。

NS3 変異体 V36A/M 及び R155K ならびに NS5B 変異体 M414T 及び S556G は，投与後第 48 週目の時点で，依然として検出可能であった。一方で，NS3 変異体 D168V 及びその他すべての NS5B 変異体は，投与後第 48 週目では観察されなかった。NS5A 領域において投与下で発現した変異体はすべて，投与後第 48 週目の時点で，依然として検出可能であった。1b における SVR 率が高かったことから，同ジェノタイプにおいて投与下で発現する変異体の持続性について，その傾向を明らかにすることができなかった。

耐性関連置換を呈するウイルスを検出できなかったことは，臨床的に有意なレベルの耐性ウイルスが存在しなくなったことを示すものではない。Viekirax 及びダサブビル耐性関連置換を有するウイルスの発現又は持続がその後の治療に及ぼす長期的な臨床的影響は不明である。

交差耐性

NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B 非ヌクレオシド阻害剤では，分類別の交差耐性が予想される。過去のオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの投与歴が，その他の NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B 非ヌクレオシド阻害剤の有効性に及ぼす影響は検討されていない。

臨床的有効性及び安全性

ジェノタイプ *1C* 型肝炎感染患者を対象とする臨床試験

リバビリン併用又は非併用でダサブビルと併用したときの Viekirax の有効性及び安全性について，肝硬変（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者のみを対象とした 1 試験を含む 6 件の第 III 相無作為化試験において，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎患者 2,300 例超を対象に検討されている。試験の概要を表 6 に示す。

表 6.　リバビリン（RBV）の併用又は非併用での Viekirax 及びダサブビルに関する第 III 相無作為化国際多施設共同試験

試験[1]	治療群の被験者数[2]	HCV ジェノタイプ（GT）	試験デザインの概要[3]
肝硬変を伴わない未治療患者[4]			
SAPPHIRE-I 試験	631	GT1	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV B 群：プラセボ
PEARL-III 試験	419	GT1b	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV B 群：　Viekirax 及びダサブビル
PEARL-IV 試験	305	GT1a	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV B 群：　Viekirax 及びダサブビル
肝硬変を伴わないペグインターフェロン＋リバビリン既治療患者[5]			
SAPPHIRE II	394	GT1	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV B 群：プラセボ
PEARL-II 試験（非盲検）	179	GT1b	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV B 群：　Viekirax 及びダサブビル
代償性肝硬変を伴う未治療患者及びペグインターフェロン＋リバビリン既治療患者			
TURQUOISE-II 試験（非盲検）	380	GT1	A 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV（12 週間） B 群：Viekirax 及びダサブビル＋RBV（24 週間）

1. 特に記載がないものはすべて二重盲検試験
2. 治療群の被験者の定義は，無作為割付け後に，Viekirax 及びダサブビルを少なくとも 1 回投与された被験者とする。
3. TURQUOISE-II 試験の 24 週群を除き，投与期間はすべての試験群で 12 週間であった。
4. 未治療患者の定義は，HCV 感染に対する治療を過去に受けていない被験者とした。
5. ペグインターフェロン＋リバビリン（pegIFN/RBV）既治療患者の定義は，次のいずれかとした：前治療再燃例（36 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療終了時点又は終了後に HCV RNA が検出不能であったが，

フォローアップ開始後 52 週間以内に HCV RNA が検出された被験者），前治療部分奏効例（20 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量に 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上の減少を認めたが，治療終了時点に HCV RNA が検出不能とならなかった被験者）又は前治療無効例（12 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量の 2 $\log_{10}$ IU/mL の減少を達成できなかった被験者，若しくは 4 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 4 週目時点の HCV RNA 減少量が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者）。

全 6 試験において，Viekirax の用量は 25 mg／150 mg／100 mg，1 日 1 回，ダサブビルの用量は 250 mg，1 日 2 回であった。リバビリン使用群では，同剤の用量を，体重 75 kg 未満の被験者で 1000 mg／日，体重 75 kg 以上の被験者で 1200 mg／日とした。

ウイルス学的持続著効（SVR）は，上記の第 III 相試験における HCV 治癒率を判定するための主要評価項目であり，その定義は，投与終了後 12 週目の時点で HCV RNA が定量不能又は検出不能であることとした（SVR12）。治療期間は各試験で固定されており，患者の HCV RNA 量に基づく変更は実施しなかった（no response guided algorithm）。試験では，High Pure System との併用を目的としたコバス TaqMan HCV 検査（v2.0）を使用して血漿中の HCV RNA 量を測定した。本アッセイの定量下限（LLOQ）は 25 IU/mL である。

未治療成人患者を対象とする臨床試験

SAPPHIRE-I 試験：ジェノタイプ *1*，未治療

SAPPHIRE-I 試験は，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 631 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験である。試験では，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたり投与した。プラセボ群に無作為に割り付けられた被験者では，プラセボを 12 週間投与した後に，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを非盲検で 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=631）の年齢の中央値は 52 歳（範囲：18～70）であり，男性は 54.5%，黒人は 5.4%，肥満度指数（BMI）が 30 kg/m^2 以上の被験者は 16.2%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 15.2%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 69.3%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 79.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 15.4%及び 8.7%，HCV ジェノタイプ 1a は 67.7%，HCV ジェノタイプ 1b は 32.3%であった。

SAPPHIRE-I 試験で，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたって投与された未治療のジェノタイプ 1 被験者の SVR12 率を表 7 に示す。

表 7. SAPPHIRE-I 試験における未治療のジェノタイプ 1 被験者の SVR12

治療結果	Viekirax＋ダサブビル＋RBV の 12 週間投与		
	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	456/473	96.4	94.7, 98.1
HCV ジェノタイプ 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
HCV ジェノタイプ 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果			
治療中 VF[a]	1/473	0.2	
再燃[b]	7/463	1.5	
その他[c]	9/473	1.9	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

HCV ジェノタイプ 1b の被験者のうち，治療中のウイルス学的不成功が認められた被験者はなく，再燃した被験者は 1 例であった。

PEARL-III 試験：ジェノタイプ *1b*，未治療

PEARL-III 試験は，ジェノタイプ 1b 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 419 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，対照試験である。被験者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=419）の年齢の中央値は 50 歳（範囲：19～70）であり，男性は 45.8%，黒人は 4.8%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 16.5%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 9.3%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 79.0%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 73.3%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 20.3%及び 10.0%であった。

PEARL-III 試験で，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与された未治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR 率を表 8 に示す。本試験における Viekirax＋ダサブビ

ル群の SVR12 率（100%）は，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン群（99.5%）と同程度であった。

表 8. PEARL-III 試験における未治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR12

治療結果	Viekirax＋ダサブビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	209/210	99.5	98.6, 100.0	20 9/209	100	98.2, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VF[a]	1/210	0.5		0/209	0	
再燃[b]	0/210	0		0/209	0	
その他[c]	0/210	0		0/209	0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

PEARL-IV 試験：ジェノタイプ *1a*，未治療

PEARL-IV 試験は，ジェノタイプ 1a 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 305 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，対照試験である。被験者を 1 対 2 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=305）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～70）であり，男性は 65.2%，黒人は 11.8%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 19.7%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.7%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 69.2%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 86.6%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 18.4%及び 17.7%であった。

PEARL-IV 試験で，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与された未治療のジェノタイプ 1a 被験者の SVR 率を表 9 に示す。Viekirax＋ダサブビル群は，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン群に対して非劣性を示さなかった。

表 9. PEARL-IV 試験における未治療のジェノタイプ 1a 被験者の SVR12

治療結果	Viekirax+ダサブビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VF[a]	1/100	1.0		6/205	2.9	
再燃[b]	1/98	1.0		10/194	5.2	
その他[c]	1/100	1.0		4/205	2.0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

ペグインターフェロン＋リバビリン既治療成人患者を対象とする臨床試験

SAPPHIRE-II 試験：ジェノタイプ *1*，ペグインターフェロン＋リバビリン既治療

SAPPHIRE-II 試験は，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染し，ペグインターフェロン＋リバビリン（pegIFN/RBV）による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない患者 394 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験である。試験では，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたって投与した。プラセボ群に無作為に割り付けられた被験者では，プラセボを 12 週間投与した後に，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=394）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～71）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 49.0％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 21.8％及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 29.2%であった。また，男性は 57.6%，黒人は 8.1%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 19.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.6%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 89.6%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 87.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.8%及び 14.5%，HCV ジェノタイプ 1a は 58.4%，及び HCV ジェノタイプ 1b は 41.4%であった。

SAPPHIRE-II 試験で，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与されたジェノタイプ 1 の既治療被験者の SVR12 率を表 10 に示す。

表 10. SAPPHIRE-II 試験における pegIFN/RBV 既治療ジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12

	Viekirax＋ダサブビル＋RBV の 12 週間投与		
治療結果	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	286/297	96.3	94.1, 98.4
HCV ジェノタイプ 1a	166/173	96.0	93.0, 98.9
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	83/87	95.4	91.0, 99.8
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	36/36	100	100.0, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	47/50	94.0	87.4, 100.0
HCV ジェノタイプ 1b	119/123	96.7	93.6, 99.9
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	56/59	94.9	89.3, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	28/28	100	100.0, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	35/36	97.2	91.9, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果			
治療中 VF[a]	0/297	0	
再燃[b]	7/293	2.4	
その他[c]	4/297	1.3	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

治療中にウイルス学的不成功をきたした HCV ジェノタイプ 1b 被験者はなかった。HCV ジェノタイプ 1b 被験者 2 例が再燃をきたした。

PEARL-II 試験：ジェノタイプ *1b*，ペグインターフェロン＋リバビリン既治療

PEARL-II 試験は，ジェノタイプ 1b 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染し，pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない患者 179 例を対象に実施された無作為化，国際

多施設共同，非盲検試験である。被験者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与した。

投与を受けた被験者（n=179）の年齢の中央値は 57 歳（範囲：26～70）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 35.2％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 28.5％及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 36.3%であった。また，男性は 54.2%，黒人は 3.9%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 21.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 12.8%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 90.5%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 87.7%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.9%及び 14.0%であった。

PEARL-II 試験で，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与された pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR 率を表 11 に示す。本試験における Viekirax＋ダサブビル群の SVR12 率（100%）は，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン群（97.7%）と同程度であった。

表 11. PEARL-II 試験における pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1b 感染患者の SVR12

治療結果	Viekirax＋ダサブビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VF[a]	0/88	0		0/91	0	
再燃[b]	0/88	0		0/91	0	
その他[c]	2/88	2.3		0/91	0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

代償性肝硬変患者を対象とする臨床試験

TURQUOISE-II 試験：ジェノタイプ *1*，代償性肝硬変を伴う，未治療又はペグインターフェロン＋リバビリン既治療の患者

TURQUOISE-II 試験は，ジェノタイプ 1 に感染した，未治療又は pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 A）を伴う患者 380 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，非盲検試験である。試験では，リバビリン併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間又は 24 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=380）の年齢の中央値は 58 歳（範囲：21～71）であり，未治療例は 42.1%，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 36.1%，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 8.2%及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 13.7%であった。また，男性は 70.3%，黒人は 3.2%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 28.4%，血小板数が 90×10^9/L 未満であった被験者は 14.7%，アルブミンが 40 g/L 未満であった被験者は 49.7%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 86.1%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 81.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 24.7%，HCV ジェノタイプ 1a は 68.7%，HCV ジェノタイプ 1b は 31.3%であった。

代償性肝硬変伴う，未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12 率を表 12 に示す。

表 12. 代償性肝硬変伴う未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12

治療結果	Viekirax＋ダサブビル＋RBV の併用投与					
	12 週間			24 週間		
	n/N	%	CI[a]	n/N	%	CI[a]
全患者の SVR12	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
HCV ジェノタイプ 1a	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
未治療例	59/64	92.2		53/56	94.6	
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	40/50	80.0		39/42	92.9	
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	11/11	100		10/10	100	
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	14/15	93.3		13/13	100	
HCV ジェノタイプ 1b	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
未治療例	22/22	100		18/18	100	
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	25/25	100		20/20	100	
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	6/7	85.7		3/3	100	
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	14/14	100		10/10	100	
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VF[b]	1/208	0.5		3/172	1.7	
再燃[c]	12/203	5.9		1/164	0.6	
その他[d]	4/208	1.9		2/172	1.21	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 主要有効性評価項目（全患者における SVR 率）には 97.5%信頼区間を使用する。その他の有効性評価項目（HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者における SVR12 率）には 95%信頼区間を使用する。

b. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

c. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間（12 週群の被験者）又は 22 週間（24 週群の被験者）にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

d. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

ベースライン臨床検査値別のジェノタイプ 1a 感染肝硬変被験者における再燃率を，表 13 に示す。

表 13. TURQUOISE-II 試験：ジェノタイプ 1a 感染代償性肝硬変被験者における 12 週間及び 24 週間治療後の再燃率（ベースライン臨床検査値別）

	Viekirax＋ダサブビル＋RBV 12 週群	Viekirax＋ダサブビル＋RBV 24 週群
治療終了時の奏効例数	135	113
治療前の AFP*＜20 ng/mL，血小板≧90×10^9/L，アルブミン≧35 g/L		
該当（上記 3 つのパラメータすべて）	1/87 (1%)	0/68 (0%)
非該当（上記のパラメータのいずれか）	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP＝血清 α フェトプロテイン		

3 つのベースライン臨床検査値がすべて良好（AFP*＜20 ng/mL，血小板≧90×10^9/L，及びアルブミン≧35 g/L）であった患者の再燃率は，12 週群と 24 週群で同程度であった。

臨床試験のプール解析

奏効の持続性

第 II 相及び第 III 相試験の計 660 例の被験者から，SVR12 及び SVR24 時の HCV RNA 量に関するデータが得られた。これらの患者における SVR12 及び SVR24 の陽性的中率は 99.8%であった。

有効性に関するプール解析

第 III 相試験では，被験者 1,083 例（代償性肝硬変患者 189 例を含む）が，各々の HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ，肝硬変状態及び関連するベースライン特性に応じた推奨レジメンの治療を受けた。これらの被験者の SVR 率を表 14 に示す。

推奨レジメンの治療を受けたすべての被験者のうち，97%が SVR を達成（代償性肝硬変患者 189 例では 96%が SVR を達成）したが，0.5%はウイルス学的ブレークスルーをきたし，1.43%は治療後再燃をきたした。

表 14.　　推奨治療レジメンの SVR12 率（患者集団別）

	HCV ジェノタイプ 1b		HCV ジェノタイプ 1a	
	肝硬変を伴わない Viekirax＋ダサブビル	代償性肝硬変を伴う Viekirax＋ダサブビル＋RBV	肝硬変を伴わない Viekirax＋ダサブビル＋RBV	代償性肝硬変を伴う Viekirax＋ダサブビル＋RBV
	12 週間	12 週間	12 週間	24 週間
未治療例	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN＋RBV 既治療	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
前治療再燃例	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
前治療部分奏効例	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
前治療無奏効例	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
合計	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

リバビリン及びダサブビルの非併用での Viekirax についても，第 II 相試験 M13-393（PEARL-I 試験）及び M12-536 のジェノタイプ 1b 被験者を対象に評価した。PEARL-I 試験は米国及び欧州で，M12-536 は日本で実施された。既治療の被験者は，主に pegIFN+RBV 無奏効例であった。PEARL-I 試験におけるオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの用量は 25 mg ，150 mg，100 mg を 1 日 1 回，M12-536 試験におけるパリタプレビルの用量は 100 mg 又は 150 mg であった。投与期間は，未治療被験者で 12 週間，既治療被験者で 12～24 週間及び肝硬変を伴う被験者で 24 週間であった。全体として，肝硬変を伴わない被験者 113 例中 107 例及び肝硬変を伴う被験者 155 例中 147 例が，12～24 週間の治療後に SVR12 を達成した。

ダサブビル非併用での Viekirax＋リバビリン 12 週間併用投与について，第 II 相試験 M11-652（AVIATOR 試験）の，未治療及び既治療の非肝硬変を伴うジェノタイプ 1 被験者を対象に評価した。パリタプレビルの用量は 100 mg 及び 200 mg，オムビタスビルの用量は 25 mg であった。リバビリンの用量は，体重に基づいて決定した（1000 mg～1200 mg／日）。全体として，未治療患者 79 例中 72 例（ジェノタイプ 1a 被験者 52 例中 45 例及びジェノタイプ 1b 被験者 27 例中 27 例）及び既治療被験者 45 例中 40 例（ジェノタイプ 1a 被験者 26 例中 21 例及びジェノタイプ 1b 被験者 19 例中 19 例）が，12 週間の治療後に SVR12 を達成した。

リバビリン用量調節が*の SVR* 率に及ぼす影響

第 III 相試験では，被験者の 91.5%で投与期間中のリバビリン用量調節が不要であった。投与中にリバビリン用量調節を必要とした 8.5%の被験者の SVR 率（98.5%）は，投与期間を通してリバビリンの開始用量が維持された被験者と同程度であった。

HCV ジェノタイプ *1* 感染／*HIV-1* 重複感染患者を対象とする臨床試験

非盲検試験（TURQUOISE-I 試験）では，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎及び HIV-1 の重複感染患者 63 例を対象として，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリンを 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性及び有効性が検討された。HCV/HIV-1 重複感染患者での推奨用量については，4.2 項を参照のこと。被験者は，テノホビル＋エムトリシタビン又はラミブジンを基本療法とし，ブースターとしてのリトナビルを含むアタザナビル又はラルテグラビルとの併用する， HIV-1 抗レトロウイルス療法（ART）レジメンによる治療を受けた。

投与を受けた被験者（n=63）の年齢の中央値は 51 歳（範囲：31～69）であり，黒人は 24%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 81%，代償性肝硬変を伴う被験者は 19%，HCV 未治療例は 67%，前治療 pegIFN/RBV 無効例は 33%，HCV ジェノタイプ 1a 染は 89%であった。

TURQUOISE-I 試験での，HCV ジェノタイプ 1 感染及び HIV-1 重複感染被験者の SVR12 率を表 15 に示す。

表 15. TURQUOISE-I 試験における HIV-1 重複感染患者の SVR12

評価項目	A 群 12 週間 N = 31	B 群 24 週間 N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
SVR12 を達成した患者の結果		
治療中ウイルス学的不成功 [a]	0	1
治療後再燃 [b]	1	2[c]
その他 [d]	1	0

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. これらのウイルス学的不成功は，ベースライン時のサンプル及びウイルス学的不成功時のサンプルの解析結果に基づき，再感染によるものと考えられる。

d. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

TURQUOISE-I 試験の HCV/HIV-1 重複感染被験者の SVR12 率は，HCV 単独感染患者を対象とした第 III 相試験で認められた SRV 率と一致していた。ジェノタイプ 1b の被験者 7 例中 7 例及

びジェノタイプ 1a の被験者 56 例中 51 例が SVR12 を達成した。各群の代償性肝硬変を伴う被験者 6 例中 5 例が SVR12 を達成した。

肝移植患者を対象とする試験

CORAL-1 試験では，試験組入れ時に移植後少なくとも 12 ヵ月が経過していた HCV ジェノタイプ 1 の肝移植被験者 34 例における，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリンの 24 週間併用投与の安全性及び有効性が検討された。リバビリンの用量は治験責任医師の判断に基づいて個別化され，ほとんどの被験者で開始用量が 600～800 mg とされ，治療終了時の投与量もほとんどの患者で 600～800 mg／日であった。

被験者 34 例（HCV ジェノタイプ 1a29 例，HCV ジェノタイプ 1b5 例）は，移植後から組入れ時までに HCV 感染治療を受けておらず，METAVIR 線維症スコアは F2 以下であった。このうち 33 例（97.1%）が SVR12 を達成した（ジェノタイプ 1a 被験者の 96.6%及びジェノタイプ 1b 被験者の 100%）。HCV ジェノタイプ 1a 被験者 1 例が，治療後再燃をきたした。

オピオイド補充療法患者を対象とする臨床試験

第 II 相多施設共同非盲検単群試験では，未治療又は pegIFN/RBV 既治療であり，かつメサドン（N=19）又はナロキソン併用若しくは非併用下でブプレノルフィン（N=19）を一定用量にて投与中の，ジェノタイプ 1 非肝硬変被験者 38 例に Viekirax＋ダサブビル＋リバビリンを 12 週間併用投与した。治療群患者の年齢中央値は 51 歳（範囲：26～64），うち男性は 65.8%，黒人は 5.3％であった。患者の大部分（86.8％）のベースライン HCV RNA 量は少なくとも 800,000 IU/mL で，患者の大部分（84.2%）が HCV ジェノタイプ 1a 感染であった。また，IL28B 非 CC ジェノタイプの患者は 68.4%，線維性架橋形成（F2）は 15.8%及び小葉のひずみを伴う線維性架橋形成（F3）は 5.3%，HCV 前治療未治療は 94.7%であった。

全体として，被験者 38 例中 37 例（97.4%）が SVR12 を達成した。治療中ウイルス学的不成功又は再燃をきたした被験者はいなかった。

ジェノタイプ *4* 慢性 *C* 型肝炎患者における臨床試験

PEARL-I 試験：ジェノタイプ *4*，未治療又はペグインターフェロン＋リバビリン既治療

PEARL-I 試験は，ジェノタイプ 4 慢性 C 型肝炎に感染した，未治療又は pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない成人患者 135 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，非盲検試験である。未治療被験者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを 12 週間にわたって投与した。PegIFN/RBV 既治療患者では，リバビリン併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n＝135）の年齢の中央値は 51 歳（範囲：19～70）であり，未治療例は 63.7%，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 17.0%，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 6.7%及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 12.6%であった。また，男性は 65.2%，黒人は 8.9%，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 14.1%，ベースライン HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 69.6%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 78.5%，線維性架橋形成（F3）がみられた被験者は 6.7%であった。

PEARL-I 試験で，リバビリン併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを 12 週間投与された，未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 4 被験者の SVR12 率を表 16 に示す。

表 16. PEARL-I 試験における未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 4 被験者の SVR12

治療結果	オムビタスビル＋パリタプレビル＋リトナビル*の 12 週間投与					
	未治療患者 RBV 併用		未治療患者 RBV 非併用		pegIFN＋RBV 既治療患者 RBV 併用	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
全患者の SVR12	42/42	100%	40/44	90.9%	49/49	100%
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VF[a]	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
再燃[b]	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
その他[c]	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

VF = ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 超増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

*オムビタスビル錠，パリタプレビル錠及びリトナビルカプセルを個別に投与。

小児患者

欧州医薬品庁により，慢性 C 型肝炎治療を受ける小児患者のサブセット（1 つ又は複数）を対象とした，Viekirax の試験結果の提出義務が猶予された（小児患者への投与に関する情報については，4.2 項を参照のこと）。

5.2 薬物動態学的特性

Viekirax をダサブビルと併用投与したときの薬物動態学的特性は，健康成人被験者及び慢性 C 型肝炎被験者において評価されている。健康被験者に Viekirax 25 mg／150 mg／100 mg 1 日 1 回を食事とともにダサブビル 250 mg 1 日 2 回と併用反復投与したときの平均 C_{max} 及び AUC を，表 17 に示す。

表 17. 健康被験者に Viekirax 25 mg／150 mg／100 mg 1 日 1 回を食事とともにダサブビル 250 mg 1 日 2 回と併用反復投与したときの幾何平均 C_{max} 及び AUC

	C_{max}（ng/mL）（CV%）	AUC（ng*hr/mL）（CV%）
オムビタスビル	127 (31)	1420 (36)
パリタプレビル	1470 (87)	6990 (96)
リトナビル	1600 (40)	9470 (41)

吸収

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを経口投与したときの平均 T_{max} は約 4～5 時間であった。オムビタスビルの曝露量は用量比例的に増加したが，パリタプレビル及び リトナビルの曝露量の増加は，用量比例的な増加よりも大きかった。蓄積はオムビタスビルではわずかであり，リトナビル及びパリタプレビルでは約 1.5～2 倍であった。本併用療法では，投与開始から約 12 日で薬物動態学的定常状態に到達する。

Viekirax として食事とともに投与したときのオムビタスビル及びパリタプレビルの絶対的バイオアベイラビリティは，約 50%であった。

パリタプレビル／リトナビルがオムビタスビル及びダサブビルに及ぼす影響

パリタプレビル／リトナビル存在下では，ダサブビルの曝露量は約 50～60%減少し，オムビタスビルの曝露量は 31～47%増加した。

オムビタスビルがパリタプレビル／リトナビル及びダサブビルに及ぼす影響

オムビタスビル存在下においては，パリタプレビルの曝露量への影響はわずか（5～27%の変化）であったが，ダサブビルの曝露量は約 30%増加した。

ダサブビルがパリタプレビル／リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす影響

ダサブビル存在下では，パリタプレビルの曝露量は 50～65%増加したが，オムビタスビルの曝露量に変化はなかった。

食事の影響

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルは食事とともに投与すること。オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルに関するすべての臨床試験で，これらの薬剤は食事とともに投与されている。

食事とともに投与したとき，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量（AUC）は，絶食時と比較してそれぞれ最大 82%，211%及び 49%増加した。曝露量の増加は，食事の内容（高脂肪食対中脂肪など）及びカロリー量（約 600 kcal 対約 1000 kcal）に関わらず同程度あった。吸収量を最大限にするため，Viekirax は脂肪量又はカロリー量を問わず，食事とともに投与すること。

分布

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの血漿蛋白結合率は高い。血漿蛋白結合は，肝機能障害及び腎機能障害患者で大きく変化しない。ヒトでの血液／血漿濃度比は 0.6～0.8 であり，オムビタスビル及びパリタプレビルが全血中の血漿分画に優先的に分布することが示された。オムビタスビルのヒト血漿蛋白結合率は 99.9%であった。パリタプレビルのヒト血漿蛋白結合率は 97～98.6%であった。リトナビルのヒト血漿蛋白結合率は 99%超であった。

In vitro データから，パリタプレビルはヒト肝臓の取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。

代謝

オムビタスビル

オムビタスビルは，アミド加水分解を介して代謝された後，酸化代謝される。^{14}C 標識オムビタスビル 25 mg を単剤で単回投与したとき，ヒト血漿中の総放射能の 8.9%が未変化体由来であった。合計 13 種類の代謝物がヒト血漿中で検出された。これらの代謝物は，抗ウイルス活性や想定される以外の薬理活性を有するとは考えられていない。

パリタプレビル

パリタプレビルは主に CYP3A4 によって代謝され，CYP3A5 によってもある程度代謝される。ヒトに ^{14}C 標識パリタプレビル／リトナビル 200 mg／100 mg を経口単回投与したとき，未変化体が主な循環成分であり，血漿中放射能の約 90%を占めていた。循環血液中で，パリタプレビルの微量代謝物が少なくとも 5 種類検出され，血漿中放射能の約 10%を占めていた。これらの代謝物は，抗ウイルス活性を有するとは考えられていない。

リトナビル

リトナビルは主に CYP3A により代謝され，CYP2D6 によってもある程度代謝される。ヒトに ^{14}C 標識リトナビル経口液 600 mg を単回投与したとき，血漿中放射能のほぼすべてがリトナビル未変化体由来であった。

排泄

オムビタスビル

ダサブビル併用又は非併用でオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを投与したときのオムビタスビルの平均血漿中半減期は，約 21～25 時間であった。^{14}C 標識オムビタスビル 25 mg を単回投与したとき，放射能の約 90%が糞中に，2%が尿中に排泄された。未変化体は，糞中で回収された放射能の約 88%を占めており，オムビタスビルの主な排泄経路は胆汁排泄であることが示された。

パリタプレビル

ダサブビル併用又は非併用でオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを投与したときのパリタプレビルの平均血漿中半減期は，約 5.5 時間であった。^{14}C 標識パリタプレビル 200 mg をリトナビル 100 mg と併用投与したとき，放射能の約 88%が糞中に排泄され，尿中の放射能は限られていた（8.8%）。親化合物の代謝及び胆汁排泄が，パリタプレビルの排泄に寄与する。

リトナビル

オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル投与後のリトナビルの平均血漿中半減期は，約 4 時間であった。^{14}C 標識リトナビル経口液 600 mg を投与したとき，放射能の 86.4%が糞中に排泄され，用量の 11.3%が尿中に排泄された。

In vitro 相互作用データ

オムビタスビル及びパリタプレビルは，*in vivo* において有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害しない。また，臨床的に意義のある濃度で有機カチオントランスポーター（OCT1 及び OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）及び MATE 蛋白（MATE1 及び MATE2K）を阻害するとは考えられていない。リトナビルは OAT1 を阻害せず，臨床的に意義のある濃度で OCT2，OAT3，MATE1 及び MATE2K を阻害するとは考えられていない

特殊集団

高齢患者

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析から，54 歳（第 3 相試験の年齢中央値）から年齢が 10 歳増減すると，オムビタスビルの曝露量が約 10%変化し，パリタプレビルの曝露量が 20%以下変化すると考えられる。75 歳超の患者に関する薬物動態データは得られていない。

性別及び体重

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析から，女性被験者では，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量が男性被験者よりもそれぞれ約 55%，100%及び 15%高くなると考えられる。しかしながら，性別に応じた用量調整は不要である。体重が 76 kg（第 III 相試験の体重中央値）から体重が 10 kg 増減することで，オムビタスビルの曝露量が 10%未満変化するが，パリタプレビルの曝露量は変化しないと考えられる。体重は，リトナビル曝露量の有意な予測因子ではない。

人種及び民族

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析から，アジア人被験者では，非アジア人被験者と比較して，オムビタスビルの曝露量が約 18～21%高く，パリタプレビルの曝露量は 37～39%高いことが示された。リトナビルの曝露量は，アジア人と非アジア人で同程度であった。

腎機能障害患者

軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者でみられたオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量の変化は，臨床的に有意とはみなされていない。軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する HCV 感染患者では，ダサブビル使用及び非併用の Viekirax の用量調整は推奨されていない（4.2 項を参照）。透析患者を対象とした Viekirax の試験は実施されていない。

ダサブビル 400 mg 併用下又は非併用下におけるオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 150 mg 及びリトナビル 100 mg の薬物動態について，軽度［クレアチニンクリアランス値（CrCl）：60～89 mL/min］，中等度（CrCl：30～59 mL/min）及び重度（CrCl：15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者で検討した。

Viekirax 及びダサブビルの投与後

軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるオムビタスビルの曝露量は，腎機能が正常な被験者と同程度であった。腎機能が正常な被験者との比較で，軽度，中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるパリタプレビルの C_{max} 値は同程度であったが，AUC 値は軽度，中等度及び重度の腎機能障害被験者で，それぞれ 19%，33%及び 45%高かった。腎機能が低い被験者ではリトナビルの血漿中濃度に上昇がみられ，C_{max} 及び AUC 値は，軽度，中等度及び重度の腎機能障害被験者で，それぞれ 26～42%，48～80%及び 66～114%高かった。

Viekirax の投与後

Viekirax の投与後に，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でみられたオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量の変化は，Viekirax をダサブビルとともに投与した場合と同程度であり，これらの変化は臨床的に有意とはみなされていない。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者でみられたオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量の変化は，臨床的に有意とはみなされていない。軽度又は中等度の肝機能障害を有する HCV 感染患者では，Viekirax 及びダサブビルの用量調節は推奨されない（4.2 項を参照）。

Viekirax 及びダサブビルの投与後

ダサブビル 400 mg 併用でオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg を投与したときの薬物動態について，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者で検討した。

軽度の肝機能障害を有する被験者では，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの平均 C_{max} 及び AUC 値は，肝機能が正常な被験者と比較して，それぞれ 29～48%，34～38%及び最大 8%減少した。

中等度の肝機能障害を有する被験者では，肝機能が正常な被験者と比較して，オムビタスビル及びリトナビルの平均 C_{max} 及び AUC 値はそれぞれ 29～30%及び 30～33%減少し，パリタプレビルの平均 C_{max} 及び AUC 値は 26～62%増加した。中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する HCV 感染患者での Viekirax の安全性及び有効性は確立していないが，薬物動態試験にの結果に基づき，用量調節は不要であると考えられる（4.2 項を参照）。

重度の肝機能障害を有する被験者では，肝機能が正常な被験者と比較して，パリタプレビルの平均 C_{max} 及び AUC 値は 3.2～9.5 倍増加した。リトナビルの平均 C_{max} 値は 35%低く，AUC 値は 13%高かった。オムビタスビルの平均 C_{max} 及び AUC 値はそれぞれ 68%及び 54%減少した。したがって，Viekirax は重度の肝機能障害を有する患者に投与してはならない（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

Viekirax の投与後

オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg を併用投与したときの薬物動態は，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者では検討されていない。ダサブビル 400 mg 併用でのオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg 併用投与に関する薬物動態学的評価の結果を，オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg 併用に外挿することが可能である。

小児患者

Viekirax の薬物動態は，小児患者では検討されていない（4.2 項を参照）。

5.3 非臨床安全性データ

オムビタスビル

細菌を用いた変異原性試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，ラットを用いた *in vivo* 小核試験などの一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験では，オムビタスビル及びヒトにおける主要不活性代謝物（M29，M36）に遺伝毒性は認められなかった。

遺伝子改変マウスに最高試験用量（150 mg/kg/日）まで投与して実施した 6 ヵ月試験の結果，AUC でみたダサブビルの曝露量は，推奨用量である 25 mg を投与したときのヒトでの曝露量の約 26 倍であり，発がん性は認められなかった。

ラットを用いたオムビタスビルのがん原性試験が現在進行中である。

ウサギを対象として，オムビタスビルの曝露量が到達可能な最大値［推奨臨床用量での曝露量（AUC）の 4 倍に相当］となるように投与を行ったところ，形成異常が認められた。発現率の低い形成異常は，主に眼（小眼球症）及び歯（切歯欠損）で認められた。マウスを用いた試験では，母動物がオムビタスビル投与を受けた胎児において，眼瞼開裂の発現率の上昇が認められたが，オムビタスビル投与との因果関係は不明である。オムビタスビルの各主要不活性代謝物について，推奨臨床用量でのヒト曝露量の約 26 倍に相当する曝露量で，マウスに催奇形性は認められなかった。オムビタスビルに，マウスの受胎能への影響は認められなかった。

オムビタスビルの未変化体は，授乳ラットの乳汁中で主成分として認められたが，授乳中の新生児への影響は認められなかった。妊娠ラットにおけるオムビタスビル由来物質の胎盤通過性はわずかであった。

パリタプレビル／リトナビル

パリタプレビルは，*in vitro* ヒト染色体異常試験で陽性であったが，細菌を用いた突然変異試験及び 2 件の *in vivo* 遺伝毒性試験（ラットの骨髄小核試験及びラットの肝臓を用いたコメットアッセイ）では陰性であった。

遺伝子改変マウスにパリタプレビル／リトナビルを最高試験用量（300 mg／30 mg/kg/日）まで投与して実施した 6 ヵ月試験の結果，AUC でみたパリタプレビルの曝露量は，推奨用量である 150 mg を投与したときのヒト曝露量の約 38 倍高く，発がん性は認められなかった。同様に，ラットにパリタプレビル／リトナビルを最高試験用量（300 mg／30 mg/kg/日）まで投与して実施した 2 年試験の結果，パリタプレビルの曝露量（AUC）は，用量 150 mg でのヒト曝露量の約 8 倍高く，発がん性は認められなかった。

マウスを対象として，パリタプレビル／リトナビルの曝露量が到達可能な最大値［推奨臨床用量でのヒト曝露量（AUC）の 32／8 倍に相当］となるように投与を行ったところ，低い発現率で形成異常（眼瞼開裂）が認められた。推奨臨床用量でのヒト曝露量の 2～8 倍に相当する曝露量において，パリタプレビル／リトナビルはラットの胚-胎児生存能及び受胎能に影響を及ぼさなかった。

パリタプレビル及びその加水分解物 M13 は，授乳ラットの乳汁中で主成分として認められたが，授乳中の新生児への影響は認められなかった。妊娠ラットにおけるパリタプレビル由来物質の胎盤通過性はわずかであった。

6. 医薬品学的特性

6.1 添加物の一覧

素錠
コポビドン
ビタミンＥポリエチレングリコールサクシネート
モノラウリン酸ポリエチレングリコール
ソルビタンモノラウレート
コロイド状無水シリカ（E551）
フマル酸ステアリルナトリウム

フィルムコーティング
ポリビニルアルコール（E1203）
ポリエチレングリコール 3350
タルク（E553b）
酸化チタン（E171）
赤酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

本剤に関して特別な保管条件はない。

6.5 容器の性質及び内容量

ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリエチレン（PE）／ポリ三フッ化塩化エチレン（PCTFE）アルミ箔ブリスター包装で供給される。
56 錠（各 14 錠の内箱 4 パック入りマルチパック）

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の製品又は廃棄物は，各国／地域の規制に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/14/982/001

9. 初回承認日初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 本文改訂日

本剤の詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手可能である。

Exviera 250 mg film-coated tablets（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Exviera 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 250 mg of dasabuvir (as sodium monohydrate).

Excipient with known effect: each film-coated tablet contains 44.94 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Beige, ovaloid, film-coated tablets with dimensions of 14.0 mm x 8.0 mm and debossed on one side with 'AV2'.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Exviera is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Exviera should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of chronic hepatitis C.

Posology

The recommended dose of dasabuvir is 250 mg (one tablet) twice daily (morning and evening).

Exviera must not be administered as monotherapy. Exviera should be used in combination with other medicinal products for the treatment of HCV (see section 5.1). Refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products that are used in combination with Exviera.

The recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Exviera combination therapy are provided in table 1.

Table 1. Recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Exviera by patient population

Patient population	Treatment*	Duration
Genotype 1b, without cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 weeks
Genotype 1b, with compensated cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 weeks
Genotype 1a, without cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 weeks
Genotype 1a, with compensated cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 weeks (see section 5.1.)
*Note: Follow the genotype 1a dosing recommendations in patients with an unknown genotype 1 subtype or with mixed genotype 1 infection.		

Missed doses
In case a dose of Exviera is missed, the prescribed dose can be taken within 6 hours. If more than 6 hours have passed since Exviera is usually taken, the missed dose should NOT be taken and the patient should take the next dose per the usual dosing schedule. Patients should be instructed not to take a double dose.

Special populations

HIV-1 Co-infection

Follow the dosing recommendations in Table 1. For dosing recommendations with HIV antiviral agents, refer to sections 4.4 and 4.5. See sections 4.8 and 5.1 for additional information.

Liver transplant recipients

Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin is recommended for 24 weeks in liver transplant recipients. Lower ribavirin dose at initiation may be appropriate. In the post-liver transplant study, ribavirin dosing was individualized and most subjects received 600 to 800 mg per day (see section 5.1). For dosing recommendations with calcineurin inhibitors refer to section 4.5.

Elderly

No dose adjustment of Exviera is warranted in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Exviera is required for patients with mild, moderate, or severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Exviera is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). The safety and efficacy of dasabuvir have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); however, no dose adjustment is expected to be required based on pharmacokinetic studies. Exviera should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of dasabuvir in children less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

The film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole (i.e. patients should not chew, break or dissolve the tablet). To maximise absorption, Exviera tablets should be taken with food, without regard to fat and calorie content (see section 5.2).

4.3 Contraindications

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

Use of ethinylestradiol-containing medicinal products such as those contained in most combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings (see section 4.4 and 4.5).

Co-administration of Exviera with medicinal products that are strong or moderate enzyme inducers is expected to decrease dasabuvir plasma concentrations and reduce its therapeutic effect (see section 4.5. Examples of contraindicated inducers are provided below.

Enzyme inducers:

- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapine, etravirine
- enzalutamide
- mitotane
- rifampicin
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Medicinal products that are strong CYP2C8 inhibitors may increase dasabuvir plasma concentrations and must not be co-administered with Exviera (see section 4.5). Examples of contraindicated CYP2C8 inhibitors are provided below.

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

Exviera is administered with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir. For contra-indications with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir refer to the Summary of Product Characteristics.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Exviera is not recommended for administration as monotherapy and must be used in combination with other medicinal products for the treatment of hepatitis C infection (see section 4.2 and 5.1).

Genotype-specific activity

Concerning recommended regimens with different HCV genotypes, see section 4.2. Concerning genotype-specific virological and clinical activity, see section 5.1.

The efficacy of dasabuvir has not been established in patients with HCV genotypes other than genotype 1; Exviera should not be used for the treatment of patients infected with other genotypes than 1.

Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

Exviera safety and efficacy have been established in combination with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir with or without ribavirin. Co-administration of Exviera with other antivirals has not been studied and, therefore, cannot be recommended.

Retreatment

The efficacy of dasabuvir in patients previously exposed to dasabuvir, or to medicinal products anticipated to be cross-resistant, has not been demonstrated.

Pregnancy and concomitant use with ribavirin

When dasabuvir is used in combination with ribavirin, women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during the treatment and for 6 months after the treatment as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

ALT elevations

During clinical trials with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin, transient elevations of ALT to greater than 5 times the upper limit of normal occurred in approximately 1% of subjects (35 of 3,039). ALT elevations were asymptomatic and generally occurred during the first 4 weeks of treatment, without concomitant elevations of bilirubin, and declined within approximately two weeks of onset with continued dosing of dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin.

These ALT elevations were significantly more frequent in the subgroup of subjects who were using ethinylestradiol -containing medicinal products such as combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings (6 of 25 subjects); (see section 4.3). In contrast, the rate of ALT elevations in subjects using other types of estrogens as typically used in hormonal replacement therapy (i.e., oral and topical estradiol and conjugated estrogens) was similar to the rate observed in subjects who were not using estrogen-containing products (approximately 1% in each group).

Patients who are taking ethinylestradiol -containing medicinal products (i.e. most combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings) must switch to an alternative method of contraception (e.g., progestin only contraception or non-hormonal methods) prior to initiating Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir therapy (see sections 4.3 and 4.5).

Although ALT elevations associated with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir have been asymptomatic, patients should be instructed to watch for early warning signs of liver inflammation, such as fatigue, weakness, lack of appetite, nausea and vomiting, as well as later signs such as jaundice and discoloured faeces, and to consult a doctor without delay if such symptoms occur. Routine monitoring of liver enzymes is not necessary. Early discontinuation may result in drug resistance, but implications for future therapy are not known.

Use with statins

Rosuvastatin
Dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is expected to increase the exposure to rosuvastatin more than 3-fold. If rosuvastatin treatment is required during the treatment period, the maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.5, Table 2).

Pitavastatin and fluvastatin
The interactions with pitavastatin and fluvastatin have not been investigated. Theoretically, dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is expected to increase the exposure to pitavastatin and

fluvastatin. A temporary suspension of pitavastatin/fluvastatin is recommended for the duration of treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. If statin treatment is required during the treatment period, a switch to a reduced dose of pravastatin/rosuvastatin is possible (see section 4.5, Table 2).

Treatment of patients with HIV co-infection

Exviera is recommended in combination with paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, and ritonavir may select for PI resistance in HIV co-infected patients without ongoing antiretroviral therapy. HIV co-infected patients without suppressive antiretroviral therapy should not be treated with dasabuvir. Drug interactions need to be carefully taken into account in the setting of HIV co-infection (for details see section 4.5, Table 2).

Atazanavir can be used in combination with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir if administered at the same time. To be noted, atazanavir should be taken without ritonavir, since ritonavir 100 mg once daily is provided as part of the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fixed dose combination. The combination carries an increased risk for hyperbilirubinemia (including ocular icterus), in particular when ribavirin is part of the hepatitis C regimen.

Darunavir, dosed 800 mg once daily, if administered at the same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, can be used in the absence of extensive PI resistance (darunavir exposure lowered). To be noted, darunavir should be taken without ritonavir, since ritonavir 100 mg once daily is provided as part of the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fixed dose combination.

For the use of HIV protease inhibitors other than atazanavir and darunavir refer to the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.

Raltegravir exposure is substantially increased (2-fold). The combination was not linked to any particular safety issues in a limited set of patients treated for 12-24 weeks.

Rilpivirine exposure is substantially increased (3-fold) when rilpivirine is given in combination with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with a consequent potential for QT-prolongation. If an HIV protease inhibitor is added (atazanavir, darunavir), rilpivirine exposure may increase even further and is therefore not recommended. Rilpivirine should be used cautiously, in the setting of repeated ECG monitoring.

NNRTIs other than rilpivirine (efavirenz, etravirine, and nevirapine) are contraindicated (see section 4.3).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). The safety and efficacy of dasabuvir have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); however, no dose adjustment is expected to be required based on pharmacokinetic studies.

Exviera should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) (see sections 4.2 and 5.1).

HCV/HBV (Hepatitis B Virus) co-infection

The safety and efficacy of dasabuvir have not been established in patients with HCV/HBV co-infection.

Paediatric population

The safety and efficacy of dasabuvir in children below 18 years have not been established. No data are available.

Lactose

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dasabuvir must always be administered together with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir . When co-administered they exert mutual effects on each other (see section 5.2). Therefore, the interaction profile of the compounds must be considered as a combination.

Pharmacodynamic interactions

Coadministration with enzyme inducers may lead to an increased risk of adverse reactions and ALT elevations (see Table 2).
Coadministration with ethinylestradiol may lead to increased risk of ALT elevations (see sections 4.3 and 4.4). Contraindicated enzyme inducers are provided in section 4.3.

Pharmacokinetic interactions

Potential for Exviera to affect the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo drug interaction studies evaluated the net effect of the combination treatment, including ritonavir. The following section describes the specific transporters and metabolizing enzymes that are affected by dasabuvir when combined with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. See Table 2 for guidance regarding potential drug interactions and dosing recommendations for Exviera administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicinal products metabolised by CYP3A4
Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Summary of Product Characteristics for details. (see also Table 2).

Medicinal products transported by the OATP family
Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Summary of Product Characteristics for details on OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1 substrates (see also Table 2).

Medicinal products transported by BCRP
Dasabuvir is an inhibitor of BCRP *in vivo*. Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir together with medicinal products that are substrates of BCRP may increase plasma concentrations of these transporter substrates, potentially requiring dose adjustment/clinical monitoring. Such medicinal products include sulfasalazine, imatinib and some of the statins (see Table 2). See also Table 2 for specific advice on rosuvastatin which has been evaluated in a drug interaction study.

Medicinal products transported by Pgp in the intestine
While dasabuvir is an in vitro inhibitor of P-gp, no significant change was observed in the exposure of the P-gp substrate, digoxin, when administered with Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. It may not be excluded that the systemic exposure of dabigatran etexilate is increased by dasabuvir due to inhibition of P-gp in the intestine.
Medicinal products metabolised by glucuronidation
Dasabuvir is an inhibitor of UGT1A1 *in vivo*. Co-administration of dasabuvir with medicinal products that are primarily metabolized by UGT1A1 result in increased plasma concentrations of such medicinal products; routine clinical monitoring is recommended for narrow therapeutic index medicinal products (i.e. levothyroxine). See also Table 2 for specific advice on raltegravir and buprenorphine which have been evaluated in drug interaction studies. Dasabuvir has also been found to inhibit UGT1A4, 1A6 and intestinal UGT2B7 *in vitro* at *in vivo* relevant concentrations.

Medicinal products metabolised by CYP2C19
Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir can decrease exposures of medicinal products that are metabolized by CYP2C19 (e.g. lansoprazole, esomeprazole, s-mephenytoin), which may require dose adjustment/clinical monitoring. CYP2C19 substrates evaluated in drug interaction studies include omeprazole and escitalopram (Table 2).

Medicinal products metabolised by CYP2C9
Dasabuvir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir did not affect the exposures of the CYP2C9 substrate warfarin. Other CYP2C9 substrates (NSAIDs (e.g. ibuprofen), antidiabetics (e.g. glimepiride, glipizide) are not expected to require dose adjustments.

Medicinal products metabolised by CYP2D6 or CYP1A2
Dasabuvir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir did not affect the exposures of the CYP2D6 /CYP1A2 substrate duloxetine. Other CYP1A2 substrates (e.g. ciprofloxacin, theophylline and caffeine) and CYP2D6 substrates (e.g. desipramine, metoprolol and dextromethorphan) are not expected to require dose adjustments.

Medicinal products renally excreted via transport proteins
Dasabuvir does not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* as shown by the lack of interaction with tenofovir (OAT1 substrate). *In vitro* studies show that dasabuvir is not an inhibitor of organic cation transporters (OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations.

Therefore, dasabuvir is not expected to affect medicinal products which are primarily excreted by the renal route via these transporters (see section 5.2).

Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of dasabuvir

Medicinal products that inhibit CYP2C8
Co-administration of dasabuvir with medicinal products that inhibit CYP2C8 (e.g. teriflunomide, deferasirox) may increase dasabuvir plasma concentrations. Strong CYP2C8 inhibitors are contraindicated with dasabuvir (see section 4.3 and Table 2).

Enzyme inducers
Co-administration of dasabuvir with medicinal products that are moderate or strong enzyme inducers is expected to decrease dasabuvir plasma concentrations and reduce its therapeutic effect. Contraindicated enzyme inducers are provided in section 4.3 and Table 2.

Dasabuvir is a substrate of P-gp and BCRP and its major metabolite M1 is a substrate of OCT1 *in vitro*. Inhibition of P-gp and BCRP is not expected to show clinically relevant increases in exposures of dasabuvir (Table 2).

Dasabuvir M1 metabolite was quantified in all the drug interaction studies. Changes in exposures of the metabolite were generally consistent with that observed with dasabuvir except for studies with CYP2C8 inhibitor, gemfibrozil, where the metabolite exposures decreased by up to 95% and CYP3A inducer, carbamazepine, where the metabolite exposures decreased by only up to 39%.

Drug interaction studies

Recommendations for co-administration of Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for a number of medicinal products are provided in Table 2.

If a patient is already taking medicinal product(s) or initiating a medicinal product while receiving Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for which potential for drug interaction is expected, dose adjustment of the concomitant medicinal product(s) or appropriate clinical monitoring should be considered (Table 2).

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, doses should be re-adjusted after administration of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is completed.

Table 2 provides the Least Squares Means Ratio (90% Confidence Interval) effect on concentration of dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and concomitant medicinal products.
The direction of the arrow indicates the direction of the change in exposures (C_{max}, and AUC) in the paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir and the co-administered medicinal product (↑= *increase more than 20%,* ↓ = *decrease more than 20%,* ↔ = *no change or change less than 20%*).

This is not an exclusive list. Exviera is administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. For interactions with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir refer to the Summary of Product Characteristics.

Table 2. Interactions between Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and other medicinal products

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazine Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↑ sulfasalazine				Caution should be used when sulfasalazine is co-administered with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARRYTHMICS						
Digoxin 0.5 mg single dose Mechanism: P-gp inhibition by dasabuvir, paritaprevir, and ritonavir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ digoxin	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	While no dose adjustment is necessary for digoxin, appropriate monitoring of serum digoxin levels is recommended.
		↔ dasabuvir	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	
		↔ ombitasvir	1.03 (0.97-1.10)	1.00 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	
		↔ paritaprevir	0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)	
ANTICANCER AGENTS						
Enzalutamide Mitotane Mechanism: CYP3A4 induction by enzalutamide or mitotane.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
Imatinib Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↑ imatinib				Clinical monitoring and lower doses of imatinib are recommended.
ANTICOAGULANTS						
Warfarin 5 mg single dose	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ R-warfarin	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	While no dose adjustment is necessary for warfarin, appropriate monitoring of international normalised ratio (INR) is recommended.
		↔ S-warfarin	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ dasabuvir	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)	
		↔ ombitasvir	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	
		↔ paritaprevir	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
Dabigatran etexilate Mechanism: Intestinal P-gp inhibition by paritaprevir and ritonavir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonav	Not Studied. Expected: ↑ dabigatran etexilate				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir may increase the plasma concentrations of dabigatran etexilate. Use with caution.
ANTICONVULSANTS						
carbamazepine 200 mg once daily followed by 200 mg twice daily Mechanism: CYP3A4 induction by carbamazepine.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ carbamazepine	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
		↓ carbamazepine 10, 11-epoxide	0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)	
		↓ dasabuvir	0.45 (0.41-0.50)	0.30 (0.27-0.33)	NA	
		↓ ombitasvir	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	NA	
		↓ paritaprevir	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	NA	
Phenobarbital Mechanism: CYP3A4 induction by phenobarbital.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
Phenytoin Mechanism: CYP3A4 induction by phenytoin.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
S-mephenytoin Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ S-mephenytoin				Clinical monitoring and dose adjustment may be needed for s-mephenytoin.
ANTIDEPRESSANTS						
Escitalopram 10 mg single dose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ es-citalopram	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	NA	No dose adjustment is necessary for escitalopram.
		↑ S-Desmethyl citalopram	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	NA	
		↔ dasabuvir	1.10 (0.95-1.27)	1.01 (0.93-1.10)	0.89 (0.79-1.00)	
		↔ ombitasvir	1.09 (1.01-1.18)	1.02 (1.00-1.05)	0.97 (0.92-1.02)	
		↔ paritaprevir	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)	
Duloxetine 60 mg single dose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	NA	No dose adjustment is necessary for duloxetine. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	
		↓ paritaprevir	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
ANTIFUNGALS						
Ketoconazole 400 mg once daily Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition by ketoconazole and paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	↑ keto-conazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	Concomitant use is contraindicated (see the Summary of Product Characteristics for ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir).
		↑ dasabuvir	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	NA	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	NA	
		↑ paritaprevir	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	NA	
ANTIHYPERLIPIDAEMICS						
Gemfibrozil 600 mg twice	Exviera + paritaprev	↑ dasabuvir	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	Concomitant use is contraindicated (see

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
daily Mechanism: Increase in dasabuvir exposure is due to CYP2C8 inhibition and increase in paritaprevir is possibly due to OATP1B1 inhibition by gemfibrozil.	ir/ ritonavir	↑ paritaprevir	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA	section 4.3).
ANTIMYCOBACTERIALS						
Rifampicin Mechanism: CYP3A4/CY P2C8 induction by rifampicin.	Exviera + Ombitasvi r/paritapre vir /ritonavir	Not Studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contra-indicated (see section 4.3).
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS						
Amlodipine 5 mg single dose Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Exviera + ombitasvi r/paritapre vir/ritona vir	↑ amlodipine	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	NA	Decrease in amlodipine dose by 50% and monitor patients for clinical effects.
		↔ dasabuvir	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
CONTRACEPTIVES						
ethinylestradi ol/ norgestimate 0.035/0.25 mg once daily Mechanism: possibly due to UGT inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvi r/paritapre vir/ritona vir	↔ ethinyl estradiol	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Ethinylestradiol containing oral contraceptives are contraindicated (see section 4.3).
		Norgestimate metabolites:				
		↑ norgestrel	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)	
		↑ nor-elgestromin e	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)	
		↓ dasabuvir	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30- 0.95)	
		↔ ombitasvir	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88- 1.12)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)	
nor-ethindrone (progestin only pill)	Exviera + ombitasvi r/paritapre vir/ritona	↔ nor-ethindrone	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	No dose adjustment is necessary for norethindrone or Exviera +
		↔ dasabuvir	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
0.35 mg once daily	vir	↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ paritaprevir	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
DIURETICS						
Furosemide 20 mg single dose Mechanism: possibly due to UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemide	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	NA	Monitor patients for clinical effects; a decrease in furosemide dose of up to 50% may be required. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
		↔ ombitasvir	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ paritaprevir	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
HERBAL PRODUCTS						
St. John's Wort (*hypericum perforatum*) Mechanism: CYP3A4 induction by St. John's Wort.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
HIV ANTIVIRALS: PROTEASE INHIBITORS For a general comment on treatment of HIV co-infected patients, including a discussion on different antiretroviral regimens that may be used, please see section 4.4 (Treatment of HIV co-infected patients) and the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.						
Atazanavir 300 mg once daily (given at the same time)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	The recommended dose of atazanavir is 300 mg, without ritonavir, in combination with Exviera + ombitasvir/paritatprevir/ritonavir. Atazanavir must
		↔ dasabuvir	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	
		↓ ombitasvir	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATPs by atazanavir.		↑ paritaprevir	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	be administered at the same time as Exviera +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ritonavir dose in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir will provide atazanavir pharmacokinetic enhancement. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. The combination of atazanavir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir increase bilirubin levels, in particular when ribavirin is part of the hepatitis C regimen, see sections 4.4 and 4.8.
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg once daily (administered in the evening) Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATP1B1/B3 and CYP3A by atazanavir and CYP3A inhibition by the additional dose of ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
		↔ dasabuvir	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
		↔ ombitasvir	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
		↑ paritaprevir	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
Darunavir 800 mg once daily (given at the same	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	The recommended dose of darunavir is 800 mg once daily, without ritonavir, when administered at the same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir
		↔ dasabuvir	1.10 (0.88-1.37	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)	
		↔ ombitasvir	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)	

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
time) Mechanism: Unknown		↑ paritaprevir	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	(ritonavir dose in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir will provide darunavir pharmacokinetic enhancement). This regimen can be used in the absence of extensive PI resistance (i.e. lack of darunavir associated RAMs), see also section 4.4. Darunavir combined with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir is not recommended in patients with extensive PI resistance. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg twice daily Mechanism: Unknown	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	
		↓ dasabuvir	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62-0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
		↓ ombitasvir	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg once daily (administered in the evening) Mechanism: Unknown	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ darunavir	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	
		↓ dasabuvir	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
		↔ ombitasvir	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	
lopinavir/ ritonavir 400/100 mg twice daily[1]	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ lopinavir	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily or 800/200 mg once daily is contraindicated with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/rit
		↔ dasabuvir	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of CYP3A/efflux transporters by lopinavir and higher dose of ritonavir.		↔ ombitasvir	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	onavir due to increase in paritaprevir exposures (see Summary of Product Characteristics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ paritaprevir	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	
HIV ANTIVIRALS: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS						
Rilpivirine[2] 25 mg once daily administered in the morning, with food Mechanism: CYP3A inhibition by ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirine	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	Co-administration of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with rilpivirine once daily should only be considered in patients without known QT-prolongation, and without other QT-prolongation co-administered medicinal products. If the combination is used, repeated ECG-monitoring should be done, see section 4.4. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
		↔ ombitasvir	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ paritaprevir	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg once daily Mechanism: possible enzyme induction by efavirenz.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Co-administration of efavirenz (enzyme inducer) based regimens with paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulted in ALT elevations and therefore, early discontinuation of the study.				Concomitant use with efavirenz containing regimens is contraindicated (see section 4.3).
Nevirapine etravirine	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
HIV ANTIVIRALS: INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR						
Raltegravir	Exviera +	↑ raltegravir	2.33	2.34	2.00	No dose adjustment is

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
400 mg twice daily Mechanism: UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		(1.66-3.27)	(1.70-3.24)	(1.17-3.42)	necessary for raltegravir or Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		No clinically relevant changes in dasabuvir, paritaprevir, and ombitasvir exposures (based on comparison with historical data) were observed during the co-administration.				
HIV ANTIVIRALS: NUCLEOSIDE INHIBITORS						
Em-tricitabine/ tenofovir 200 mg once daily/300 mg once daily	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ em-tricitabine	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	No dose adjustment is necessary for emtricitabine/tenofovir and Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ dasabuvir	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
		↔ ombitasvir	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR						
Rosuvastatin 5 mg once daily Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir and BCRP inhibition by dasabuvir paritaprevir, and ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	The maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.4). No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
		↔ ombitasvir	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ paritaprevir	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
Pravastatin 10 mg once daily Mechanism: OATP1B1 inhibition by paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)	NA	Reduce pravastatin dose by 50%. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	
		↔ ombitasvir	0.95 (0.89-1.02)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)	
		↔ paritaprevir	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
Fluvastatin Mechanism: OATP1B/BCRP inhibition by paritaprevir. Pitavastatin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Concomitant use with fluvastatin and pitavastatin is not recommended (see section 4.4). A temporary suspension of fluvastatin and pitavastatin is

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir.						recommended for the duration of treatment. If statin treatment is required during the treatment period, a switch to dose reduced pravastatin or rosuvastatin is possible. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
IMMUNOSUPPRESSANTS						
Ciclosporin 30 mg once daily single dose[3] Mechanism: Effect on ciclosporin is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir and increase in paritaprevir exposures may be due to OATP/BCRP/ P-gp inhibition by ciclosporin.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	When starting co-administration with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, give one fifth of the total daily dose of ciclosporin once daily with ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir. Monitor ciclosporin levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
		↔ ombitasvir	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ paritaprevir	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	
Tacrolimus 2 mg single dose[4] Mechanism: Effect on tacrolimus is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ tacrolimus	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	When starting co-administration with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir administer 0.5 mg tacrolimus once every week. Monitor tacrolimus levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
		↔ ombitasvir	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	
		↓ paritaprevir	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
IRON CHELATORS						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ dasabuvir				Deferasirox may increase dasabuvir exposures and should be used with caution.

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
MEDICINAL PRODUCTS USED IN MULTIPLE SCLEROSIS						
Teriflunomide	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ dasabuvir				Teriflunomide may increase dasabuvir exposures and should be used with caution.
OPIOIDS						
Methadone 20-120 mg once daily[5]	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-Methadone	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	No dose adjustment is necessary for methadone and Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-Methadone	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir and dasabuvir (based on the cross-study comparison)				
buprenorphine/ naloxone 4-24 mg/1-6 mg once daily[5] Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir and UGT inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorphine	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	No dose adjustment is necessary for buprenorphine/naloxone and Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorphine	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49- 2.97)	
		↑ naloxone	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	NA	
		↔ ombitasvir /paritaprevir and dasabuvir (based on the cross-study comparison)				
PROTON PUMP INHIBITORS						
Omeprazole 40 mg once daily Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazole	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	If clinically indicated, higher doses of omeprazole should be used. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ paritaprevir	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
Esomeprazole Lansoprazole Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ esomeprazole, lansoprazole				If clinically indicated, higher doses of esomeprazole/lansoprazole may be needed.
SEDATIVES / HYPNOTICS						
Zolpidem	Exviera + ombitasvi	↔ zolpidem	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	No dose adjustment is

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
5 mg single dose	r/paritaprevir/ritonavir	↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	necessary for zolpidem. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	
Alprazolam 0.5 mg single dose Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	Clinical monitoring of patients is recommended. A decrease in alprazolam dose can be considered based on clinical response. No dose adjustment needed for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ paritaprevir	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	
THYROID HORMONES						
Levothyroxine Mechanism: UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ levothyroxine				Clinical monitoring and dose adjustment may be required for levothyroxine.

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (administered in the evening) was also administered with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. The effect on C_{max} and AUC of DAAs and lopinavir was similar to that observed when lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily was administered with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
2. Rilpivirine was also administered with food in the evening and 4 hours after dinner with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in the study. The effect on rilpivirine exposures was similar to that observed when rilpivirine was administered in the morning with food with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
3. Ciclosporin 100 mg dosed alone and 30 mg administered with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized cyclosporine ratios are shown for interaction with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
4. Tacrolimus 2 mg was dosed alone and 2 mg was administered with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized tacrolimus ratios are shown for interaction with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
5. Dose normalised parameters reported for methadone, buprenorphine and naloxone.

Note: Doses used for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir were: ombitasvir 25 mg paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, once daily and dasabuvir 400 mg twice daily or 250 mg twice daily. The dasabuvir exposures obtained with the 400 mg formulation and the 250 mg tablet are similar. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir was administered as multiple doses in all the drug interaction studies except the drug interaction studies with carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazole, rosuvastatin and pravastatin.

Paediatric population

Drug interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential /contraception in males and females

Extreme caution must be taken to avoid pregnancy in female patients and female partners of male patients when Exviera is used with ribavirin. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin; therefore, ribavirin is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant. Women of childbearing potential and their male partners should not receive ribavirin unless they are using an effective form of contraception during treatment with ribavirin and for 6 months after treatment. Ethinylestradiol is contraindicated in combination with Exviera (see section 4.3). See additional information on specific hormonal contraceptives in sections 4.3 and 4.4.

Pregnancy

There are very limited data from the use of Exviera in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Exviera during pregnancy.

If ribavirin is co-administered with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy apply (see also the Summary of Product Characteristics of ribavirin).

Breast-feeding

It is not known whether dasabuvir and metabolites are excreted in human breast milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of dasabuvir and metabolites in milk (see section 5.3). Because of the potential for adverse reactions from the medicinal product in breastfed infants, a decision must be made whether to discontinue breastfeeding or discontinue treatment with Exviera, taking into account the importance of the therapy to the mother. Patients receiving ribavirin should also refer to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

Fertility

No human data on the effect of dasabuvir on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that fatigue has been reported during treatment with Exviera in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety summary is based on pooled data from phase 2 and 3 clinical trials in more than 2,600 subjects who received Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin.

Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (including subjects with compensated cirrhosis)

In subjects receiving Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin, the most commonly reported adverse reactions (greater than 20% of subjects) were fatigue and nausea. The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 0.2% (5/2,044). 0.2% (5/2,044) of subjects interrupted treatment due to adverse reactions. 4.8% (99/2,044) of subjects had ribavirin dose reductions due to adverse reactions.

With the exception of increased rates of transient hyperbilirubinemia, the safety profile of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin in subjects with compensated cirrhosis was similar to that of subjects without cirrhosis.

Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin:

No subjects permanently discontinued treatment or had treatment interruptions due to adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 lists adverse reactions for which a causal relationship between dasabuvir, in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with or without ribavirin, and the adverse event is at least a reasonable possibility. The majority of adverse reactions presented in Table 3 were of grade 1 severity in Exviera- and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-containing regimens.

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000) or very rare (<1/10,000).

Table 3. Adverse reactions identified with Exviera in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin

Frequency	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2,044	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
Blood and lymphatic system disorders		
Common	Anaemia	
Psychiatric disorders		
Very common	Insomnia	
Gastrointestinal disorders		
Very common	Nausea	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	Pruritus	
Common		Pruritus
General disorders and administration and administration site conditions		
Very common	Asthenia Fatigue	

*Data set includes all genotype 1-infected subjects in Phase 2 and 3 trials including subjects with cirrhosis. Note: For laboratory abnormalities refer to Table 4.

Description of selected adverse reactions

Laboratory abnormalities

Changes in selected laboratory parameters are described in Table 4. A side-by-side tabulation is provided to simplify presentation; direct comparisons should not be made across trials that differ in trial designs.

Table 4. Selected treatment emergent laboratory abnormalities

Laboratory parameters	SAPPHIRE I and II	PEARL II, III, and IV	TURQUOISE II (subjects with cirrhosis)
	Exviera and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 weeks N = 770 n (%)	Exviera and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 weeks N = 509 n (%)	Exviera and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 or 24 weeks N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (Grade 3)	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20 × ULN (Grade 4)	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
Haemoglobin			
<100-80 g/L (grade 2)	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
<80-65 g/L (grade 3)	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
<65 g/L (Grade 4)	0	0	1/380 (0.3%)
Total bilirubin			
>3-10 × ULN (grade 3)	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
>10 × ULN (grade 4)	1/765 (0.1%)	0	0
*ULN: Upper Limit of Normal			

Serum ALT elevations

In a pooled analysis of clinical trials with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with and without ribavirin, 1% of subjects experienced serum ALT levels greater than 5 times the upper limit of normal (ULN) after starting treatment. As the incidence of such elevations was 26% among women taking a concomitant ethinylestradiol-containing medicine, such medicinal products are contraindicated with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. No increase in incidence of ALT elevations was observed with other types of systemic estrogens commonly used for hormone replacement therapy (e.g., estradiol and conjugated estrogens). ALT elevations were typically asymptomatic, generally occurred during the first 4 weeks of treatment (mean time 20 days, range 8-57 days) and most resolved with ongoing therapy. Two patients discontinued Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir due to elevated ALT, including one on ethinylestradiol. Three interrupted Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for one to seven days, including one on ethinylestradiol. The majority of these ALT elevations were transient and assessed as related to Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Elevations in ALT were generally not associated with bilirubin elevations. Cirrhosis was not a risk factor for elevated ALT (see section 4.4).

Serum bilirubin elevations

Transient elevations in serum bilirubin (predominantly indirect) were observed in subjects receiving Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin, related to the inhibition of the bilirubin transporters OATP1B1/1B3 by paritaprevir and ribavirin-induced haemolysis. Bilirubin elevations occurred after initiation of treatment, peaked by study Week 1, and generally resolved with ongoing therapy. Bilirubin elevations were not associated with aminotransferase elevations. The frequency of indirect bilirubin elevations was lower among subjects who did not receive ribavirin.

Liver transplant recipients

The overall safety profile in HCV-infected transplant recipients who were administered Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin (in addition to their immunosuppressant medicinal products) was similar to subjects treated with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin in phase 3 clinical trials, although some adverse reactions were increased in frequency. 10 subjects (29.4%) had at least one post baseline haemoglobin value of less than 10 g/dL. 10 of 34

subjects (29.4%) dose modified ribavirin due to decrease in haemoglobin and 2.9% (1/34) had an interruption of ribavirin. Ribavirin dose modification did not impact SVR rates. 5 subjects required erythropoietin, all of whom initiated ribavirin at the starting dose of 1000 to 1200 mg daily. No subject received a blood transfusion.

HIV/HCV co-infected patients

The overall safety profile in HCV/HIV-1 co-infected subjects was similar to that observed in HCV mono-infected subjects. Transient elevations in total bilirubin >3 x ULN (mostly indirect) occurred in 17 (27.0%) subjects; 15 of these subjects were receiving atazanavir. None of the subjects with hyperbilirubinemia had concomitant elevations of aminotransferases.

Paediatric population

The safety of Exviera in children and adolescents aged < 18 years has not yet been established. No data are available.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

The highest documented single dose of dasabuvir administered to healthy volunteers was 2 g. No study drug-related adverse reactions or clinically significant laboratory abnormalities were observed. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use; direct-acting antivirals, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Dasabuvir is a non-nucleoside inhibitor of the HCV RNA-dependent RNA polymerase encoded by the NS5B gene, which is essential for replication of the viral genome.

Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combines three direct-acting antiviral agents with distinct mechanisms of action and non-overlapping resistance profiles to target HCV at multiple steps in the viral lifecycle. Refer to the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for its pharmacological properties.

Activity in cell culture and biochemical studies

The EC_{50} of dasabuvir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays was 7.7 and 1.8 nM, respectively. The replicon activity of dasabuvir was attenuated 12- to 13-fold in the presence of 40% human plasma. The mean EC_{50} of dasabuvir against replicons containing NS5B from a panel of treatment-naïve genotype 1a and 1b isolates in the HCV replicon cell culture assay was 0.77 nM (range 0.4 to 2.1 nM; n=11) and 0.46 nM (range 0.2 to 2 nM; n=10), respectively.

In biochemical assays, dasabuvir inhibited a panel of genotype 1a and 1b polymerases with a mean IC_{50} value of 4.2 nM (range 2.2 to 10.7 nM; n=7).

The M1 metabolite of dasabuvir had EC_{50} values of 39 and 8 nM against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays, respectively, and the activity of the M1 metabolite was attenuated 3- to 4-fold in the presence of 40% human plasma. Dasabuvir had reduced activity in biochemical assays against NS5B polymerases from HCV genotypes 2a, 2b, 3a and 4a (IC_{50} values ranging from 900 nM to >20 μM).

Resistance

In cell culture

Resistance to dasabuvir conferred by variants in NS5B selected in cell culture or identified in Phase 2b and 3 clinical trials were phenotypically characterised in the appropriate genotype 1a or 1b replicons.

In genotype 1a, substitutions C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, and Y561H in HCV NS5B reduced susceptibility to dasabuvir. In the genotype 1a replicon, the activity of dasabuvir was reduced 21- to 32-fold by the M414T, S556G or Y561H substitutions; 152- to 261-fold by the A553T, G554S or S556R substitutions; and 1472- and 975-fold by the C316Y and Y448H substitutions, respectively. G558R and D559G/N were observed as treatment-emergent substitutions but the activity of dasabuvir against these variants could not be evaluated due to poor replication capacity. In genotype 1b, substitutions C316N, C316Y, M414T, Y448H, and S556G in HCV NS5B reduced susceptibility to dasabuvir. The activity of dasabuvir was reduced by 5- and 11-fold by C316N and S556G, respectively; 46-fold by M414T or Y448H; and 1569-fold by the C316Y substitutions in the genotype 1b replicon. Dasabuvir retained full activity against replicons containing substitutions S282T in the nucleoside binding site, M423T in the lower thumb site, and P495A/S, P496S or V499A in the upper thumb site.

Effect of baseline HCV substitutions/polymorphisms on treatment response

A pooled analysis of subjects with genotype 1 HCV infection, who were treated with dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir with or without ribavirin in Phase 2b and 3 clinical trials, was conducted to explore the association between baseline NS3/4A, NS5A or NS5B substitutions/polymorphisms and treatment outcome in these recommended regimens.

In the greater than 500 genotype 1a baseline samples in this analysis, the most frequently observed resistance-associated variants were M28V (7.4%) in NS5A and S556G (2.9%) in NS5B. Q80K, although a highly prevalent polymorphism in NS3 (41.2% of samples), confers minimal resistance to paritaprevir. Resistance-associated variants at amino acid positions R155 and D168 in NS3 were rarely observed (less than 1%) at baseline. In the greater than 200 genotype 1b baseline samples in this analysis, the most frequently observed resistance-associated variants observed were Y93H (7.5%) in NS5A, and C316N (17.0%) and S556G (15%) in NS5B. Given the low virologic failure rates observed with recommended treatment regimens for HCV genotype 1a- and 1b-infected subjects, the presence of baseline variants appears to have little impact on the likelihood of achieving SVR.

In clinical studies

Of the 2,510 HCV genotype 1 infected subjects who were treated with regimens containing dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir with or without ribavirin (for 8, 12 or 24 weeks) in Phase 2b and 3 clinical trials, a total of 74 subjects (3%) experienced virologic failure (primarily post-treatment relapse). Treatment-emergent variants and their prevalence in these virologic failure populations are shown in Table 5. In the 67 genotype 1a infected subjects, NS3 variants were observed in 50 subjects, NS5A variants were observed in 46 subjects, NS5B variants were observed in 37 subjects, and treatment-emergent variants were seen in all 3 drug targets in 30 subjects. In the 7 genotype 1b infected subjects, treatment-emergent variants were observed in NS3 in 4 subjects, in NS5A in 2 subjects, and in both

NS3 and NS5A in 1 subject. No genotype 1b infected subjects had treatment-emergent variants in all 3 drug targets.

Table 5. Treatment-emergent amino acid substitutions in the pooled analysis of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with and without RBV regimens in Phase 2b and Phase 3 clinical trials (N=2510)

Target	Emergent amino acid substitutions[a]	Genotype 1a N=67[b] % (n)	Genotype 1b N=7 % (n)
NS3	V55I[c]	6 (4)	--
	Y56H[c]	9 (6)	42.9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3)[d]
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V[e]	9 (6)	--
	Q30R[e]	40.3 (27)	--
	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. Observed in at least 2 subjects of the same subtype.
b. N=66 for the NS5B target.
c. Substitutions were observed in combination with other emergent substitutions at NS3 position R155 or D168.
d. Observed in combination in genotype 1b-infected subjects.
e. Observed in combination in 6% (4/67) of the subjects.

Note: The following variants were selected in cell culture but were not treatment-emergent: NS3 variants A156T in genotype 1a, and R155Q and D168H in genotype 1b; NS5A variants Y93C/H in genotype 1a, and L31F/V or Y93H in combination with L28M, L31F/V or P58S in genotype 1b; and NS5B variants Y448H in genotype 1a, and M414T and Y448H in genotype 1b.

Persistence of resistance-associated substitutions

The persistence of dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir resistance-associated amino acid substitutions in NS5B, NS5A and NS3, respectively, was assessed in genotype 1a-infected subjects in Phase 2b trials. Dasabuvir treatment-emergent variants M414T, G554S, S556G, G558R or D559G/N in NS5B were observed in 34 subjects. Ombitasvir treatment-emergent variants M28T, M28V or Q30R in NS5A were observed in 32 subjects. Paritaprevir treatment-emergent variants V36A/M, R155K or D168V were observed in NS3 in 47 subjects.

NS3 variants V36A/M and R155K and NS5B variants M414T and S556G remained detectable at post-treatment Week 48, whereas NS3 variant D168V and all other NS5B variants were not observed at post-treatment Week 48. All treatment-emergent variants in NS5A remained detectable at post-treatment Week 48. Due to high SVR rates in genotype 1b, trends in persistence of treatment-emergent variants in this genotype could not be established.

The lack of detection of virus containing a resistance-associated substitution does not indicate that the resistant virus is no longer present at clinically significant levels. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of virus containing Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir -resistance-associated substitutions on future treatment is unknown.

Cross-resistance

Cross-resistance is expected among NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, and non-nucleoside NS5B inhibitors by class. The impact of prior dasabuvir, ombitasvir, or paritaprevir treatment experience on the efficacy of other NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, or NS5B inhibitors has not been studied.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of Exviera in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with and without ribavirin was evaluated in six randomised Phase 3 clinical trials, including one trial exclusively in subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A), in over 2,300 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C infection as summarised in Table 6.

Table 6. Phase 3 randomised, global multicentre trials conducted with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin (RBV).

Trial[1]	Number of subjects treated[2]	HCV genotype (GT)	Summary of study design[3]
Treatment-naïve[4], without cirrhosis			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Peginteferon+ribavirin-experienced[5], without cirrhosis			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (open-label)	179	GT1b	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Treatment-naïve and peginterferon+ribavirin-experienced, with compensated cirrhosis			
TURQUOISE II (open-label)	380	GT1	Arm A: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 weeks) Arm B: Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 weeks)

1. Double-blind unless otherwise noted.
2. Treated is defined as subjects who were randomised and received at least one dose of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
3. Treatment duration was 12 weeks for all arms, except for TURQUOISE II which included a 24 week arm.
4. Treatment naïve was defined as not having received any prior therapy for HCV infection.
5. Peginterferon+ribavirin -experienced subjects were defined as either: prior relapsers (subjects with HCV RNA undetectable at or after the end of at least 36 weeks of pegIFN/RBV treatment, but HCV RNA was detectable within 52 weeks of treatment follow-up) or prior partial responders (received at least 20 weeks of pegIFN/RBV and achieved a greater than or equal to 2 $\log_{10}$ IU/mL reduction in HCV RNA at week 12, but not achieving HCV RNA undetectable at end of treatment) or prior null-responders (received at least 12 weeks of pegIFN/RBV treatment and failed to achieve a 2 $\log_{10}$ IU/mL reduction in HCV RNA at week 12 or received at least 4 weeks of pegIFN/RBV treatment and achieved a < 1 $\log_{10}$ IU/mL reduction in HCV RNA at week 4).

In all six trials, the Exviera dose was 250 mg twice daily and the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dose was 25 mg/150 mg/100 mg once daily. For subjects who received ribavirin, the ribavirin dose was 1000 mg per day for subjects weighing less than 75 kg or 1200 mg per day for subjects weighing greater than or equal to 75 kg.

Sustained virologic response (SVR) was the primary endpoint to determine the HCV cure rate in the Phase 3 studies and was defined as unquantifiable or undetectable HCV RNA 12 weeks after the end of treatment (SVR12). Treatment duration was fixed in each trial and was not guided by subjects' HCV RNA levels (no response guided algorithm). Plasma HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU per mL.

Clinical trials in treatment-naïve adults

SAPPHIRE-I – genotype 1, treatment-naïve

SAPPHIRE-I was a randomised, global multicentre, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 631 treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir were given for 12 weeks of treatment in combination with ribavirin. Subjects randomised to the placebo arm received placebo for 12 weeks, after which they received open-label Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks.

Treated subjects (N=631) had a median age of 52 years (range: 18 to 70); 54.5% were male; 5.4% were Black; 16.2% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 15.2% had a history of depression or bipolar disorder; 69.3% had IL28B non-CC genotype; 79.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 15.4% had portal fibrosis (F2) and 8.7% had bridging fibrosis (F3); 67.7% had HCV genotype 1a infection; 32.3% had HCV genotype 1b infection.

Table 7 shows the SVR12 rates for genotype 1-infected, treatment-naïve subjects receiving Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHIRE-I.

Table 7. SVR12 for genotype 1-infected treatment-naïve subjects in SAPPHIRE-I

Treatment outcome	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV for 12 weeks		
	n/N	%	95% CI
Overall SVR12	456/473	96.4	94.7, 98.1
HCV genotype 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
HCV genotype 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment VF[a]	1/473	0.2	
Relapse[b]	7/463	1.5	
Other[c]	9/473	1.9	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.

c. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

No subjects with HCV genotype 1b infection experienced on-treatment virologic failure and one subject with HCV genotype 1b infection experienced relapse.

PEARL-III – genotype 1b, treatment-naïve

PEARL-III was a randomised, global multicentre, double-blind, controlled trial conducted in 419 treatment-naïve adults with genotype 1b chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=419) had a median age of 50 years (range: 19 to 70); 45.8% were male; 4.8% were Black; 16.5% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 9.3% had a history of depression or bipolar disorder; 79.0% had IL28B non-CC genotype; 73.3% had baseline HCV RNA of at least 800,000 IU/mL; 20.3% had portal fibrosis (F2) and 10.0% had bridging fibrosis (F3).

Table 8 shows the SVR12 rates for genotype 1b-infected, treatment-naïve subjects who received Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL III. In this study, Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin had similar SVR12 rates (100%) compared to Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (99.5%).

Table 8. SVR12 for genotype 1b-infected treatment-naïve subjects in PEARL III

Treatment outcome	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Overall SVR12	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
Outcome for subjects without SVR12						
On-treatment VF[a]	1/210	0.5		0/209	0	
Relapse[b]	0/210	0		0/209	0	
Other[c]	0/210	0		0/209	0	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.

c. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

PEARL-IV – genotype 1a, treatment-naïve

PEARL-IV was a randomised, global multicentre, double-blind, controlled trial conducted in 305 treatment-naïve adults with genotype 1a chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Subjects were randomised in a 1:2 ratio to receive Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=305) had a median age of 54 years (range: 19 to 70); 65.2% were male; 11.8% were Black; 19.7% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 20.7% had a history of depression or bipolar disorder; 69.2% had IL28B non-CC genotype; 86.6% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 18.4% had portal fibrosis (F2) and 17.7% had bridging fibrosis (F3).

Table 9 shows the SVR12 rates for genotype 1a-infected, treatment-naïve subjects who received Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL IV. Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin was not non-inferior to Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin.

Table 9. SVR12 for genotype 1a-infected treatment-naïve subjects in PEARL IV

Treatment outcome	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Overall SVR12	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
Outcome for subjects without SVR12						
On-treatment VF[a]	1/100	1.0		6/205	2.9	
Relapse[b]	1/98	1.0		10/194	5.2	
Other[c]	1/100	1.0		4/205	2.0	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.
b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.
c. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

Clinical trials in peginterferon+ribavirin-experienced adults

SAPPHIRE-II – genotype 1, peginterferon+ribavirin-experienced

SAPPHIRE-II was a randomised, global multicentre, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 394 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis who did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin was given for 12 weeks of treatment. Subjects randomised to the placebo arm received placebo for 12 weeks, after which they received Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks.

Treated subjects (N=394) had a median age of 54 years (range: 19 to 71); 49.0% were prior pegIFN/RBV null responders; 21.8/% were prior pegIFN/RBV partial responders; and 29.2% were prior pegIFN/RBV relapsers; 57.6% were male; 8.1% were Black; 19.8% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 20.6% had a history of depression or bipolar disorder; 89.6% had IL28B non-CC genotype; 87.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU per mL; 17.8% had portal fibrosis (F2) and 14.5% had bridging fibrosis (F3); 58.4% had HCV genotype 1a infection; 41.4% had HCV genotype 1b infection.

Table 10 shows the SVR12 rates for treatment-experienced subjects with genotype 1-infection receiving Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHIRE-II.

Table 10. SVR12 for genotype 1-infected peginterferon+ribavirin-experienced subjects in SAPPHIRE-II

	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV for 12 weeks		
Treatment outcome	**n/N**	**%**	**95% CI**
Overall SVR12	286/297	96.3	94.1, 98.4
HCV genotype 1a	166/173	96.0	93.0, 98.9
Prior pegIFN/RBV null responder	83/87	95.4	91.0, 99.8
Prior pegIFN/RBV partial responder	36/36	100	100.0, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	47/50	94.0	87.4, 100.0
HCV genotype 1b	119/123	96.7	93.6, 99.9
Prior pegIFN/RBV null responder	56/59	94.9	89.3, 100.0
Prior pegIFN/RBV partial responder	28/28	100	100.0, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	35/36	97.2	91.9, 100.0
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment VF[a]	0/297	0	
Relapse[b]	7/293	2.4	
Other[c]	4/297	1.3	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.

c. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

No subjects with HCV genotype 1b infection experienced on-treatment virologic failure and 2 subjects with HCV genotype 1b infection experienced relapse.

PEARL-II – genotype 1b, peginterferon+ribavirin-experienced

PEARL-II was a randomised, global multicentre, open-label trial conducted in 179 adults with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection without cirrhosis who did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=179) had a median age of 57 years (range: 26 to 70); 35.2% were prior pegIFN/RBV null responders; 28.5% were prior pegIFN/RBV partial responders; and 36.3% were prior pegIFN/RBV relapsers; 54.2% were male; 3.9% were Black; 21.8% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 12.8% had a history of depression or bipolar disorder; 90.5% had IL28B non-CC genotype; 87.7% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 17.9% had portal fibrosis (F2) and 14.0% had bridging fibrosis (F3).

Table 11 shows the SVR12 rates for genotype 1b-infected, treatment-experienced subjects who received Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL II. In this study, Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin had a similar SVR12 rate (100%) compared to Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (97.7%).

Table 11. SVR12 for genotype 1b-infected peginterferon+ribavirin-experienced subjects in PEARL II

Treatment outcome	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Overall SVR12	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
Prior pegIFN/RBV null responder	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
Prior pegIFN/RBV partial responder	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
Outcome for subjects without SVR12						
On-treatment VF[a]	0/88	0		0/91	0	
Relapse[b]	0/88	0		0/91	0	
Other[c]	2/88	2.3		0/91	0	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR4 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.

c. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

Clinical trial in subjects with compensated cirrhosis

TURQUOISE-II– genotype 1, treatment-naïve or peginterferon+ribavirin-experienced subjects with compensated cirrhosis

TURQUOISE-II was a randomised, global multicentre, open-label trial conducted exclusively in 380 genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) who were either treatment-naïve or did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin were administered for either 12 or 24 weeks of treatment.

Treated subjects (N=380) had a median age of 58 years (range: 21 to 71); 42.1% were treatment-naïve, 36.1% were prior pegIFN/RBV null responders; 8.2% were prior pegIFN/RBV partial responders, 13.7% were prior pegIFN/RBV relapsers; 70.3% were male; 3.2% were Black; 28.4% had a body mass index of at least 30 kg/m^2; 14.7% had platelet counts of less than 90 x 10^9/L; 49.7% had albumin less than 40 g/L; 86.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 81.8% had IL28B non-CC genotype; 24.7% had a history of depression or bipolar disorder; 68.7% had HCV genotype 1a infection, 31.3% had HCV genotype 1b infection.

Table 12 shows the SVR12 rates for genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV.

Table 12. SVR12 for genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV

Treatment outcome	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV					
	12 weeks			24 weeks		
	n/N	%	CI[a]	n/N	%	CI[a]
Overall SVR12	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
HCV genotype 1a	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
Treatment naïve	59/64	92.2		53/56	94.6	
Prior pegIFN/RBV null responders	40/50	80.0		39/42	92.9	
Prior pegIFN/RBV partial responders	11/11	100		10/10	100	
Prior pegIFN/RBV Prior relapsers	14/15	93.3		13/13	100	
HCV genotype 1b	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
Treatment naïve	22/22	100		18/18	100	
Prior pegIFN/RBV null responders	25/25	100		20/20	100	
Prior pegIFN/RBV partial responders	6/7	85.7		3/3	100	
Prior pegIFN/RBV Prior relapsers	14/14	100		10/10	100	
Outcome for subjects without SVR12						
On-treatment VF[b]	1/208	0.5		3/172	1.7	
Relapse[c]	12/203	5.9		1/164	0.6	
Other[d]	4/208	1.9		2/172	1.21	

CI = confidence interval, VF = virologic failure

a. 97.5% confidence intervals are used for the primary efficacy endpoints (overall SVR12 rate); 95% confidence intervals are used for additional efficacy endpoints (SVR12 rates in HCV genotype 1a and 1b-infected subjects).

b. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

c. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA less than 25 IU/mL at last observation during at least 11 or 22 weeks of treatment, for subjects assigned to 12 or 24 weeks of treatment, respectively.

d. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

Relapse rates in GT1a cirrhotic subjects by baseline laboratory values are presented in Table 13.

Table 13. TURQUOISE-II: relapse rates by baseline laboratory values after 12 and 24 weeks of treatment in subjects with genotype 1a infection and compensated cirrhosis

	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV 12-week arm	**Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV 24-week arm**
Number of Responders at the End of Treatment	135	113
AFP* < 20 ng/mL, platelets ≥ 90 x 10^9/L, AND albumin ≥ 35 g/L prior to treatment		
Yes (for all three parameters listed above)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
No (for any parameter listed above)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= serum alpha fetoprotein		

In subjects with all three favourable baseline laboratory values (AFP < 20 ng/mL, platelets ≥ 90 x 10^9/L, and albumin ≥ 35 g/L), relapse rates were similar in subjects treated for 12 or 24 weeks.

Pooled analyses of clinical trials

Durability of response

Overall, 660 subjects in Phase 2 and 3 clinical trials had HCV RNA results for both the SVR12 and SVR24 time points. Among these subjects, the positive predictive value of SVR12 on SVR24 was 99.8%.

Pooled efficacy analysis

In Phase 3 clinical trials, 1083 subjects (including 189 with compensated cirrhosis) received the recommended regimen for their HCV genotype 1 subtype, cirrhosis status and relevant baseline characteristics. Table 14 shows SVR rates for these subjects.

In subjects who received the recommended regimen, 97% achieved SVR overall (among which 189 subjects with compensated cirrhosis achieved 96% SVR), while 0.5% experienced virologic breakthrough and 1.3% experienced post-treatment relapse.

Table 14. SVR12 rates for recommended treatment regimens by patient population

	HCV Genotype 1b		HCV Genotype 1a	
	Without cirrhosis **ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and Exviera**	**With compensated cirrhosis** **ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and Exviera with RBV**	**Without cirrhosis** **ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and Exviera with RBV**	**With compensated cirrhosis** **ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and Exviera with RBV**
	12 weeks	**12 weeks**	**12 weeks**	**24 weeks**
Treatment-naïve	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN+RBV-experienced	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
Prior relapse	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
Prior partial response	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
Prior null response	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
TOTAL	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

Impact of ribavirin dose adjustment on probability of SVR

In Phase 3 clinical trials, 91.5% of subjects did not require ribavirin dose adjustments during therapy. In the 8.5% of subjects who had ribavirin dose adjustments during therapy, the SVR rate (98.5%) was comparable to subjects who maintained their starting ribavirin dose throughout treatment.

Clinical Trial in subjects with HCV genotype 1 Infection/HIV-1 co-infection

In an open-label clinical trial (TURQUOISE-I) the safety and efficacy of 12 or 24 weeks of treatment with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin was evaluated in 63 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C co-infected with HIV-1. See section 4.2 for dosing recommendations in HCV/HIV-1 co-infected patients. Subjects were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy (ART) regimen that included ritonavir-boosted atazanavir or raltegravir, co-administered with a backbone of tenofovir plus emtricitabine or lamivudine.

Treated subjects (N = 63) had a median age of 51 years (range: 31 to 69); 24% of subjects were Black; 81% of subjects had IL28B non-CC genotype; 19% of subjects had compensated cirrhosis; 67% of subjects were HCV treatment-naïve; 33% of subjects had failed prior treatment with pegIFN/RBV; 89% of subjects had HCV genotype 1a infection.

Table 15 shows the SVR12 rates for subjects with HCV genotype 1 infection and HIV-1 co-infection in TURQUOISE-I.

Table 15. SVR12 for HIV-1 co-infected Subjects in TURQUOISE-I

Endpoint	Arm A 12 Weeks N = 31	Arm B 24 Weeks N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Outcome for subjects not achieving SVR12		
On-treatment virologic failure[a]	0	1
Post-treatment relapse[b]	1	2[c]
Other[d]	1	0

a. On-treatment VF was defined as confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.

b. Relapse was defined as confirmed HCV RNA ≥ 25 IU/mL post-treatment before or during SVR12 window among subjects with HCV RNA < 25 IU/mL at last observation during at least 11 weeks of treatment.

c. These virologic failures appear to have resulted from reinfection based on analyses of baseline and virologic failure samples

d. Other includes subjects not achieving SVR12 but not experiencing on-treatment VF or relapse (e.g. missing HCV RNA values in the SVR12 window).

In TURQUOISE-I, the SVR12 rates in HCV/HIV-1 co-infected subjects were consistent with SVR12 rates in the phase 3 trials of HCV mono-infected subjects. 7 of 7 subjects with genotype 1b infection and 51 of 56 subjects with genotype 1a infection achieved SVR12. 5 of 6 subjects with compensated cirrhosis in each arm achieved SVR12.

Clinical Trial in liver transplant recipients

In the CORAL-1 study, the safety and efficacy of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin for 24 weeks was studied in 34 HCV genotype 1-infected liver transplant recipients who were at least 12 months post-transplant at study enrolment. The dose of ribavirin was individualized at the discretion of the investigator, with most patients receiving 600 to 800 mg as a starting dose, and most patients also receiving 600 to 800 mg per day at the end of treatment.

34 subjects (29 with HCV genotype 1a infection and 5 with HCV genotype 1b infection) were enrolled who had not received treatment for HCV infection after transplantation and had a METAVIR fibrosis score of F2 or less. 33 out of the 34 subjects (97.1%) achieved SVR12 (96.6% in subjects with genotype 1a infection and 100% in subjects with genotype 1b infection). One subject with HCV genotype 1a infection relapsed post-treatment.

Clinical Trial in patients receiving chronic opioid substitution therapy

In a phase 2, multicentre, open-label, single arm study, 38 treatment-naïve or pegIFN/RBV treatment experienced, non-cirrhotic subjects with genotype 1 infection who were on stable doses of methadone (N=19) or buprenorphine with or without naloxone (N=19) received 12 weeks of Exviera in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin. Treated subjects had a median age of 51 years (range: 26 to 64); 65.8% were male and 5.3% were Black. A majority (86.8%) had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL and a majority (84.2%) had genotype 1a infection; 68.4% had IL28B non-CC genotype; 15.8% had portal fibrosis (F2) and 5.3% had bridging fibrosis (F3); and 94.7% were naïve to prior HCV treatment.

Overall, 37 (97.4%) of 38 subjects achieved SVR12. No subjects experienced on-treatment virologic failure or relapse.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in one or more subsets of the paediatric populations in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of the combination of Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Table 16 shows mean C_{max} and AUC of Exviera 250 mg twice daily with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily following multiple doses with food in healthy volunteers.

Table 16. Geometric mean C_{max}, AUC of multiple doses of Exviera 250 mg twice daily and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily with food in healthy volunteers

	C_{max} (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*hr/ml) (CV%)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorption

Dasabuvir was absorbed after oral administration with mean T_{max} of approximately 4 to 5 hours. Dasabuvir exposures increased in a dose proportional manner and accumulation is minimal. Pharmacokinetic steady state for dasabuvir when coadministered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is achieved after approximately 12 days of dosing.

Effects of food

Dasabuvir should be administered with food. All clinical trials with dasabuvir have been conducted following administration with food.

Food increased the exposure (AUC) of dasabuvir by up to 30% relative to the fasting state. The increase in exposure was similar regardless of meal type (e.g., high-fat versus moderate-fat) or calorie content (approximately 600 kcal versus approximately 1000 kcal). To maximise absorption, Exviera should be taken with food without regard to fat or calorie content.

Distribution

Dasabuvir is highly bound to plasma proteins. Plasma protein binding is not meaningfully altered in patients with renal or hepatic impairment. The blood to plasma concentration ratios in human ranged from 0.5 to 0.7 indicating that dasabuvir was preferentially distributed in the plasma compartment of whole blood. Dasabuvir was greater than 99.5%, and M1 major metabolite of dasabuvir was 94.5% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.05 to 5 µg/mL. At steady-state the exposures ratio of M1 to dasabuvir is approximately 0.6. Taking into account the protein binding and *in vitro* activity of M1 against HCV genotype 1, its contribution to efficacy is expected to be similar to that of dasabuvir. In addition, M1 is a substrate of the hepatic uptake transporters OATP family and OCT1 and thus, the hepatocyte concentration and thereby contribution to efficacy, may be larger than dasabuvir.

Biotransformation

Dasabuvir is predominantly metabolised by CYP2C8 and to a lesser extent by CYP3A. Following a 400 mg ^{14}C-dasabuvir dose in humans, unchanged dasabuvir was the major component (approximately 60%) of drug related radioactivity in plasma. Seven metabolites were identified in plasma. The most

abundant plasma metabolite was M1, which represented 21% of drug-related radioactivity (AUC) in circulation following single dose; it's formed via oxidative metabolism predominantly by CYP2C8.

Elimination

Following dosing of dasabuvir with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, mean plasma half-life of dasabuvir was approximately 6 hours. Following a 400 mg ^{14}C-dasabuvir dose, approximately 94% of the radioactivity was recovered in faeces with limited radioactivity (approximately 2%) in urine. Unchanged dasabuvir accounted for 26.2% and M1 for 31.5% of the total dose in faeces. M1 is mainly cleared through direct biliary excretion with the contribution of UGT-mediated glucuronidation and, to a small extent, oxidative metabolism.

Dasabuvir does not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* and is not expected to inhibit organic cation transporters (OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations; therefore, Exviera does not affect medicinal product transport by these proteins.

Special populations

Elderly

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, a 10 year increase or decrease in age from 54 years (median age in the Phase 3 studies) would results in <10% change in dasabuvir exposures. There is no pharmacokinetic information in patients >75 years.

Sex or body weight

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, female subjects would have approximately 14 to 30% higher dasabuvir exposures than male subjects. A 10 kg change in body weight from 76 kg (median weight in the Phase 3 studies) would result in <10% change in dasabuvir exposures.

Race or ethnicity

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, Asian subjects had 29% to 39% higher dasabuvir exposures than non-Asian subjects.

Renal impairment

Pharmacokinetics of the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, and ritonavir 100 mg, with dasabuvir 400 mg were evaluated in subjects with mild (CrCl: 60 to 89 ml/min), moderate (CrCl: 30 to 59 ml/min) and severe (CrCl: 15 to 29 ml/min) renal impairment, relative to subjects with normal renal function.

In subjects with mild, moderate and severe renal impairment, dasabuvir mean AUC values were 21% higher, 37% higher and 50% higher, respectively. Dasabuvir M1 AUC values were 6% lower, 10% lower, and 13% lower, respectively.

The changes in dasabuvir exposures in subjects with mild, moderate and severe renal impairment are not considered to be clinically significant. Exviera has not been studied in patients on dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

Pharmacokinetics of the combination of dasabuvir 400 mg, with ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, and ritonavir 100 mg were evaluated in subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-

Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, relative to subjects with normal hepatic function.

In subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment, dasabuvir AUC values were 17% higher, 16% lower and 325% higher, respectively. The AUC values of dasabuvir M1 metabolite were unchanged, 57% lower, and 77% higher, respectively. Plasma protein binding of dasabuvir and its M1 metabolite were not meaningfully different in subjects with hepatic impairment compared to normal control subjects.

The changes in dasabuvir exposures in subjects with mild and moderate hepatic impairment are not considered clinically significant. The safety and efficacy of Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (see section 4.2).

Paediatric population

The pharmacokinetics of Exviera with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in paediatric patients has not been investigated (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Dasabuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Dasabuvir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dosage tested (2 g/kg/day), resulting in dasabuvir AUC exposures approximately 39-fold higher than those in humans at the recommended dose of 500 mg (250 mg twice daily).

The carcinogenicity study of dasabuvir in rats is ongoing.

Dasabuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rodents and were not teratogenic in two species. No adverse effects on behaviour, reproduction or development of offspring were reported. The highest dasabuvir dose tested produced exposures equal to 33 to 48-fold (rat) or 12-fold (rabbit) the exposures in humans at the maximum recommended clinical dose.

Dasabuvir was the predominant component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. Elimination half-life in rat milk was slightly shorter than in plasma, AUC was about 2 fold of that in plasma. Since dasabuvir is a BCRP substrate, distribution to the milk may change if this transporter is inhibited or induced by co-administration of other medicinal products. Dasabuvir-derived material was minimally transferred through the placenta in pregnant rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Lactose monohydrate
Copovidone
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film-coating
Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 3350
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Exviera film-coated tablets are supplied in PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister packs.
56 tablets (multipack carton containing 4 inner cartons of 14 tablets each).

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/983/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

Exviera 250 mg film-coated tablets（和文）

補遺 I

製品特性概要

本剤は，追加モニタリングの対象となっている。モニタリングにより，安全性に関する新規の情報を迅速に特定することが可能となる。医療従事者は，副作用が疑われた場合，これらをすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については，4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

Exviera 250 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

各フィルムコーティング錠は，ダサブビル 250 mg（ナトリウム一水和物として）を含有する。

既知の作用を有する添加剤：各フィルムコーティング錠は，乳糖 44.94 mg（一水和物として）を含有する。

添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

ベージュ色の卵形フィルムコーティング錠で，寸法は 14.0 mm×8.0 mm であり，片面に「AV2」と刻字されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Exviera は，成人の C 型慢性肝炎（CHC）に対する他の医薬品との併用治療を適応とする（4.2 項，4.4 項，5.1 項を参照）。

C 型肝炎ウイルス（HCV）の遺伝子型（ジェノタイプ）に特異的な作用については，4.4 項及び 5.1 項を参照のこと。

4.2 用法・用量

Exviera の投与は，C 型慢性肝炎の管理の豊富な経験を有する医師が開始及びモニタリングすること。

用量
ダサブビルの推奨用量は，250 mg（1 錠）1 日 2 回（朝夕）投与である。

Exviera は単剤療法として使用しないこと。Exviera は，HCV 治療に対する他の医薬品との併用で使用すること（5.1 項を参照）。本剤と併用する医薬品の製品特性概要を参照のこと。

Exviera との併用療法に推奨される医薬品と投与期間を表 1 に示す。

表 1.　　患者集団別の Exviera との併用推奨医薬品と投与期間

患者集団	治療*	期間
肝硬変を伴わない ジェノタイプ 1b	Exviera＋ オムビタスビル／パリタプレビル／ リトナビル	12 週間
代償性肝硬変を伴う ジェノタイプ 1b	Exviera＋ オムビタスビル／パリタプレビル／ リトナビル＋ リバビリン	12 週間
肝硬変を伴わない ジェノタイプ 1a	Exviera＋ オムビタスビル／パリタプレビル／ リトナビル＋ リバビリン	12 週間
代償性肝硬変を伴う ジェノタイプ 1a	Exviera＋ オムビタスビル／パリタプレビル／ リトナビル＋ リバビリン	24 週間（5.1 項を参照）
*注記：ジェノタイプ 1 のサブタイプが不明又は複数のジェノタイプ 1 に感染した患者については，ジェノタイプ 1a の推奨用量に従うこと。		

服用忘れ
Exviera を服用し忘れた場合，6 時間以内であれば処方用量を服用することができる。Exviera の通常の服用時刻から 6 時間を経過している場合は，これを服用せず，次回の用量を通常の服薬スケジュールに従って服用すること。一度に 2 回量を服用しないよう患者に指導すること。

特殊集団
HIV-1 重複感染患者

表 1 の推奨に従うこと。抗 HIV 薬との推奨用量については，4.4 項及び 4.5 項を参照のこと。更なる情報については，4.8 項及び 5.1 項を参照のこと。

肝臓移植患者
肝臓移植患者における Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとリバビリンとの併用推奨期間は 24 週間である。治療開始時には低用量のリバビリンを使用することが適切かもしれない。肝臓移植後に関する試験では，リバビリンの投与量は個別化され，被験者のほとんどが 600～800 mg／日の用量にて投与を受けた（5.1 項を参照）。カルシニューリン阻害剤との推奨用量については，4.5 項を参照のこと。

高齢者
高齢患者では，Exviera の用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

腎機能障害患者
軽度，中等度又は重度腎機能障害患者では，Exviera の用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では，Exviera の用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する HCV 感染患者におけるダサブビルの安全性及び有効性は確立されていないが，薬物動態試験の結果に基づき，用量調節の必要性はないと考えられる。Exviera は，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では使用しないこと（5.2 項を参照）。

小児患者
18 歳未満の小児患者におけるダサブビルの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータがない。

用法
フィルムコーティング錠は経口用である。錠剤はそのまま飲み込む（すなわち，錠剤を噛んだり，砕いたり，溶かしたり）ように患者を指導すること。吸収量を最大にするため，Exviera は，脂肪含有量及びカロリー量を問わず，食事とともに服用すること（5.2 項を参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分ないし 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対して過敏症の患者。

ほとんどの経口避妊薬合剤や避妊膣リングなどに含まれているエチニルエストラジオール含有医薬品との使用（4.4 項及び 4.5 項参照）。

中等度～強力な酵素誘導作用を有する医薬品と Exviera を併用投与した場合，ダサブビルの血漿中濃度が低下し，その治療効果が減弱すると考えられる（4.5 項を参照）。禁忌となる酵素誘導剤の例を以下に示す。

酵素誘導剤：
- カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール
- エファビレンツ，ネビラピン，エトラビリン
- エンザルタミド
- ミトタン
- リファンピシン
- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）

強力な CYP2C8 阻害作用を有する医薬品は，ダサブビルの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため，Exviera と併用投与してはならない（4.5 項を参照）。禁忌となる CYP2C8 阻害剤の例を以下に示す。

CYP2C8 阻害剤：
- ゲムフィブロジル

Exviera はオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与される。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの禁忌については，製品特性概要を参照のこと。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

一般的注意

Exviera の単剤療法は推奨されない。本剤は，C 型肝炎ウイルス感染治療に用いる他の医薬品との併用で使用すること（4.2 項及び 5.1 項を参照）。

ジェノタイプ個別の作用

HCV ジェノタイプに対する推奨レジメンについては，4.2 項を参照のこと。ジェノタイプ個別のウイルス学的及び臨床作用については，5.1 項を参照のこと。

ジェノタイプ 1 以外の HCV ジェノタイプを有する患者におけるダサブビルの有効性は確立されていない。Exviera はジェノタイプ 1 以外の感染患者で使用してはならない。

他の HCV DAA との併用

Exviera の安全性及び有効性はリバビリン併用又は非併用で，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用において確立している。Exviera とその他の抗ウイルス薬との併用での試験は実施されていないため，推奨されない。

再投与

過去にダサブビル又はダサブビルとの交差耐性が予測される医薬品の投与を受けた患者における有効性は明らかでない。

妊娠及びリバビリンとの併用

ダサブビルをリバビリンと併用する場合，妊娠可能な女性又はその男性パートナーは，投与中及び投与後 6 ヵ月間にわたり，リバビリンの製品特性概要で推奨される有効な避妊法を使用すること。更なる情報については，リバビリンの製品特性概要を参照のこと。

ALT 上昇

リバビリン併用又は非併用で，ダサブビルをオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与した臨床試験において，被験者の約 1%（3,039 例中 35 例）で正常上限値の 5 倍を超える ALT の一過的な上昇が発現した。これらの被験者で認められた ALT 上昇は無症候性であり，そのほとんどが治療開始から 4 週間以内に発現し，ビリルビンの同時上昇はみられず，リバビリン併用又は非併用でダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル投与を中止することなく，発現から約 2 週間以内に低下した。

ALT 上昇は，経口避妊薬合剤又は避妊膣リングなどのエチニルエストラジオール含有医薬品を使用している被験者サブグループで有意に多く発現した（25 例中 6 例）（4.3 項を参照）。一方で，ホルモン補充療法に広く使用されるその他のエストロゲン（すなわち，エストラジオール内用剤及び外用剤，並びに抱合型エストロゲン）を使用している被験者での ALT 上昇の発現率は，エストロゲン含有製品を使用していない被験者と同程度であった（各群約 1%）。

エチニルエストラジオール含有医薬品（すなわち，ほとんどの経口避妊薬合剤又は避妊膣リング）を使用している患者は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与を開始する前に，別の避妊法（プロゲスチンのみの避妊薬又は非ホルモン避妊法など）に切り替えること（4.3 項及び 4.5 項を参照）。

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与に関連して認められた ALT 上昇は無症候性であるが，疲労，脱力感，食欲不振，悪心及び嘔吐などといった肝臓の炎症を示す早期徴候に加え，より後期にみられる黄疸や変色糞などの徴候の有無について注意深く観察し，これらの症状が発現した場合には，直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。

肝酵素値の定期的なモニタリングは不要である。投与を早期に中止することによって薬物耐性が生じる可能性があるが，投与中止がその後の治療に与える影響は不明である。

スタチン系製剤との併用

ロスバスタチン

ダサブビル+オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用した場合，ロスバスタチンの曝露量が 3 倍超増加することが予測される。ダサブビルの投与期間中にロスバスタチン投与が必要となった場合には，ロスバスタチンの 1 日最大量は 5 mg とすること（4.5 項の表 2 を参照）。

ピタバスタチン及びフルバスタチン

ピタバスタチン及びフルバスタチンとの相互作用については，検討されていない。理論上，ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与は，ピタバスタチン及びフルバスタチンの曝露量を増加させると予想される。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与中は，ピタバスタチン及びフルバスタチンを一時的に中断することが推奨される。本剤の投与中にスタチン療法が必要となった場合には，低用量のプラバスタチン／ロスバスタチンへの切替えが可能である（4.5 項の表 2 を参照）。

HIV 重複感染患者への投与

Exviera は，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの併用が推奨されており，リトナビルは抗レトロウイルス療法を行っていない HIV 重複感染患者において，プロテアーゼ阻害薬（PI）耐性を選択することがある。抑制的な抗レトロウイルス療法を行っていない HIV 重複感染患者には，ダサブビルを投与してはならない。

HIV 重複感染がある場合には，薬物相互作用を十分に考慮する必要がある（詳細については，4.5 項の表 2 を参照）。

アタザナビルは，ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと同時に投与する場合には，使用が認められる。注意すべき点として，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルによる併用療法には固定用量としてリトナビル 100 mg 1 日 1 回が含まれるため，アタザナビルはリトナビルを使用せずに投与すること。本剤とアタザナビルとの併用は，特にリバビリンが C 型肝炎レジメンに含まれる場合，高ビリルビン血症（眼の黄疸など）のリスクを増加させる。

ダルナビル 800 mg の 1 日 1 回投与は，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと同時に投与する場合には，高度な PI 耐性（ダルナビルの曝露量の低下）を示さない患者で使用することが可能である。注意すべき点として，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルによ

る併用療法には固定用量としてリトナビル 100 mg 1 日 1 回が含まれるため，ダルナビルはリトナビルを使用せずに投与すること。

アタザナビル及びダルナビル以外の HIV プロテアーゼ阻害剤の使用に関しては，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要を参照のこと。

ラルテグラビルの曝露量は，顕著に増加する（2 倍）。ラルテグラビルとの併用し 12～24 週間の投与を受けた一部の患者集団では，ラルテグラビルに関連すると考えられる安全性上の問題は特に認められていない。

リルピビリンを，ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと同時に投与した場合，リルピビリンの曝露量が顕著に増加し（3 倍），QT 延長が生じる可能性がある。HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル，ダルナビル）を追加投与した場合，リルピビリンの曝露量が更に増加するおそれがあるため，推奨されない。リルピビリン投与は，ECG モニタリングを継続的に実施しながら，慎重に行うこと。

リルピビリン以外の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）（エファビレンツ，エトラビリン及びネビラピン）の併用は禁忌である（4.3 項を参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する HCV 感染患者におけるダサブビルの安全性及び有効性は確立されていないが，薬物動態試験の結果から用量調節の必要性はないと考えられる。

Exviera は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に使用してはならない（4.2 項及び 5.1 項を参照）。

HCV／HBV（B 型肝炎）の重複感染

HCV／HBV 重複感染患者におけるダサブビルの安全性及び有効性は確立されていない。

小児集団

18 歳未満の小児患者におけるダサブビルの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

乳糖

Exviera は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症，Lapp 乳糖分解酵素欠乏症又はブドウ糖-ガラクトース吸収障害といったまれな遺伝性疾患を有する患者に，本剤を投与すべきでない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用形態

ダサブビルは，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与しなければならない。併用投与により，これらの医薬品は相互作用を発揮する（5.2 項を参照）。そのため，これらの化合物の相互作用プロファイルは，一つの組合せとして検討されなければならない。

薬力学的相互作用

酵素誘導剤との併用投与によって，副作用及び ALT 上昇のリスクが増加する可能性がある（表 2 を参照）。

エチニルエストラジオールとの併用投与によって，ALT 上昇のリスクが増加する可能性がある（4.3 項及び 4.4 項を参照）。禁忌の酵素誘導剤については，4.3 項を参照のこと。

薬物動態的相互作用

Exviera がその他の医薬品の薬物動態に影響を与える可能性

複数の in vivo 薬物相互作用試験により，リトナビルを含む併用療法の正味の影響が評価された。以下の項では，ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用時に，ダサブビルの影響を受ける特定のトランスポーター及び代謝酵素について記載する。

CYP3A4 によって代謝される医薬品

詳細については，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要（及び表 2）を参照のこと。

OATP ファミリーによって輸送される医薬品

OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質に関する詳細については，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要（及び表 2）を参照のこと。

BCRP によって輸送される医薬品

ダサブビルは，in vivo において BCRP 阻害作用を示す。ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと BCRP の基質となる医薬品とを併用投与することによって，これらのトランスポーターの基質の血漿中濃度が上昇し，用量調節や臨床モニタリングが必要となる可能性がある。このような医薬品には，スルファサラジン，イマチニブ及び一部のスタチン系製剤が含まれる（表 2 を参照）。薬物相互作用試験で評価が実施されたロスバスタチンに関する勧告についても，表 2 を参照のこと。

腸内 *P-gp* によって輸送される医薬品

ダサブビルは，in vitro において P-gp 阻害作用を示すが，P-gp 基質であるジゴキシンを Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与したときに，ジゴキシン曝露量に有意な変化は認められなかった。ダサブビルの腸内における P-gp 阻害作用によって，ダビガトランエテキシレートの全身曝露量が増加する可能性は除外できない。

グルクロン酸抱合によって代謝される医薬品

ダサブビルは，in vivo において UDP グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）阻害作用を示す。主に UGT1A1 によって代謝される薬剤をダサブビルと併用投与した場合，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。治療指数が小さい医薬品（すなわち，レボチロキシン）を投与する際には，定期的な臨床モニタリングの実施が推奨される。薬物相互作用試験で評価が実施されたラルテグラビル及びブプレノルフィンに関する勧告についても，表 2 を参照のこと。またダサブビルは，in vivo に相当する濃度で，in vitro において UGT1A4，UGT1A6 及び UGT2B7（腸内）を阻害することが明らかになっている。

CYP2C19 によって代謝される医薬品

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与は，CYP2C19 によって代謝される薬剤（ランソプラゾール，エソメプラゾール，s-メフェニトインなど）の曝露量を減少させ，用量調節や臨床モニタリングが必要となる可能性がある。薬物相互作用試験で評価が実施された CYP2C19 基質には，オメプラゾール及びエシタロプラムが含まれる（表 2）。

CYP2C9 によって代謝される医薬品

オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与したダサブビルは CYP2C9 基質であるワルファリンの曝露量に影響を与えなかった。その他の CYP2C9 基質［非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（イブプロフェンなど），抗生物質（グリメピリド，グリピジド）］については，用量調節は不要であると考えられる。

CYP2D6 又は *CYP1A2* によって代謝される医薬品

オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与したとき，ダサブビルは CYP2D6／CYP1A2 基質であるデュロキセチンの曝露量に影響を与えなかった。その他の CYP1A2 基質（シプロフロキサシン，テオフィリン及びカフェインなど）及び CYP2D6 基質（デシプラミン，メトプロロール及びデキストロメトルファンなど）については，用量調節は不要であると考えられる。

輸送蛋白を介して腎排出される医薬品

ダサブビルは，テノホビル（OAT1 基質）との相互作用がないことから示されるように，in vivo において有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害しない。In vitro 試験では，ダサブビルは，臨床濃度で有機カチオントランスポーター（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）及び MATE（multidrug and toxin extrusion）蛋白（MATE1 及び MATE2K）を阻害しないことが示された。

以上より，ダサブビルは，これらのトランスポーターを介して主に腎排出される医薬品に影響を与えないものと考えられる（5.2 項を参照）。

その他の医薬品がダサブビルの薬物動態に影響を与える可能性

CYP2C8 を阻害する医薬品
ダサブビルと CYP2C8 を阻害する医薬品（テリフルノミド，デフェラシロクスなど）とを併用投与した場合，ダサブビルの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。強力な CYP2C8 阻害剤とダサブビルとの併用は禁忌である（4.3 項及び表 2 を参考）。

酵素誘導剤
ダサブビルと中等度～強力な酵素誘導作用を有する医薬品とを併用投与した場合，ダサブビルの血漿中濃度が減少し，その治療効果が減弱すると考えられる。禁忌の酵素誘導剤については，4.3 項及び表 2 を参照のこと。

ダサブビルは P-gp 及び BCRP の基質であり，また，その主要代謝物である M1 は in vitro では OCT1 の基質である。P-gp 及び BCRP の阻害は，ダサブビルの曝露量に臨床的に意義のある増加をもたらさないと考えられる（表 2）。

ダサブビルの代謝物である M1 は，すべての薬物相互作用試験で定量化されている。CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジル及び CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンを用いた試験を除き，代謝物の曝露量の変化は，ダサブビルで観察される変化と概ね一致した。CYP2C8 阻害剤ゲムフィブロジルを用いた試験では代謝物の曝露量が最大 95%減少し，CYP3A 誘導剤カルバマゼピンを用いた試験では代謝物の曝露量の減少は最大 39%と低かった。

薬物相互作用試験
Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの併用投与が推奨される各種医薬品については，表 2 を参照のこと。

使用中の医薬品がある場合又は Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与中に薬物相互作用を生じ得る医薬品の投与を開始する場合，併用する医薬品の用量調節又は適切な臨床モニタリングの実施を検討すること（表 2）。

Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルによる治療のため併用医薬品の用量調節を行う場合は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与終了時にこれらの医薬品の用量を再調節すること。

ダサブビル及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルならびに併用する医薬品の濃度に対する影響を，最小二乗平均値の比（90%信頼区間）を用いて表 2 に示す。
矢印の方向は，ダサブビル及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルならびに併用する医薬品の曝露量［最高血中濃度（Cmax）及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）］の変化を示す（↑＝20%超の増加，↓＝20%超の減少，↔＝変化なし又は 20%未満の変化）。

本表は限定的なものではない。Exviera はオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与される。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの相互作用については，製品特性概要を参照のこと。

表 2.　Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとその他の医薬品との相互作用

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
アミノサリチル酸						
スルファサラジン 機序：パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによる BCRP 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑スルファサラジン				スルファサラジンを Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用する場合は，慎重に投与すること。
抗不整脈剤						
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル	↔ジゴキシン	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	ジゴキシンの用量調節は不要であるが，ジゴキシンの血清中濃度の適切なモニタリングが推奨され
		↔ダサブビル	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
機序：ダサブビル，パリタプレビル及びリトナビルによる P-gp 阻害	／リトナビル	↔オムビタスビル	1.03 (0.97-1.10)	1.00 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	る。
		↔パリタプレビル	0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)	
抗がん剤						
エンザルタミド ミトタン 機序：エンザルタミド又はミトタンによる CYP3A4 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ダサブビル ↓オムビタスビル ↓パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
イマチニブ 機序：パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルによる BCRP 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑イマチニブ				臨床モニタリングの実施及び低用量でのイマチニブ投与が推奨される。
抗凝固剤						
ワルファリン 5 mg 単回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ R-ワルファリン	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	ワルファリンの用量調節は不要であるが，国際標準比（INR）の適切なモニタリングが推奨される。
		↔ S-ワルファリン	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ ダサブビル	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)	
		↔ オムビタスビル	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	
		↔ パリタプレビル	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ダビガトランエテキシレート 機序：パリタプレビル及びリトナビルによる腸内 P-gp 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ダビガトランエテキシレート				Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルによって，ダビガトランエテキシレートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。慎重に投与すること。
抗痙攣剤						
カルバマゼピン 200 mg 1 日 1 回，その後は 200 mg 1 日 2 回投与 機序：カルバマゼピンによる CYP3A4 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ カルバマゼピン	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。.
		↓ カルバマゼピン 10,11-エポキシド	0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)	
		↓ ダサブビル	0.45 (0.41-0.50)	0.30 (0.27-0.33)	NA	
		↓ オムビタスビル	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	NA	
		↓ パリタプレビル	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	NA	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
フェノバルビタール 機序：フェノバルビタールによるCYP3A4 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ ダサブビル ↓ パリタプレビル ↓ オムビタスビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
フェニトイン 機序：フェニトインによるCYP3A4 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ ダサブビル ↓ パリタプレビル ↓ オムビタスビル				併用投与は禁忌（である4.3 項を参照）。
S-メフェニトイン 機序：リトナビルによるCYP2C19 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓S-メフェニトイン				s-メフェニトインの臨床モニタリング及び用量調節が必要となる場合がある。
抗うつ剤						
エシタロプラム 10 mg 単回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ エシタロプラム	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	NA	エシタロプラムの用量調節は不要である。
		↑ S-デスメチルシタロプラム	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	NA	
		↔ ダサブビル	1.10 (0.95-1.27)	1.01 (0.93-1.10)	0.89 (0.79-1.00)	
		↔ オムビタスビル	1.09 (1.01-1.18)	1.02 (1.00-1.05)	0.97 (0.92-1.02)	
		↔ パリタプレビル	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
デュロキセチン 60 mg 単回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↓ デュロキセチン	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	NA	デュロキセチンの用量調節は不要である。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	
		↓ パリタプレビル	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
抗真菌剤						
ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与 機序：ケトコナゾール及びパリタプレビル／リトナビル／オムビタスビルによる CYP3A4／P-gp 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ ケトコナゾール	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	併用投与は禁忌である（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要を参照）。
		↑ ダサブビル	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	NA	
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	NA	
		↑ パリタプレビル	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	NA	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
抗高脂血症剤						
ゲムフィブロジル 600 mg 1 日 2 回投与 機序： CYP2C8 阻害に起因するダサブビルの曝露量の増加及びゲムフィブロジルによる OATP1B1 阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの増加	Exviera＋パリタプレビル／リトナビル	↑ ダサブビル	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
		↑ パリタプレビル	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA	
抗マイコバクテリア剤						
リファンピシン 機序：リファンピシンによる CYP3A4／CYP2C8 誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル /リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ ダサブビル ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
カルシウムチャネル遮断剤						
アムロジピン 5 mg 単回投与 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ アムロジピン	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	NA	アムロジピン用量を 50%減量し，臨床効果について患者をモニタリングすること。
		↔ ダサブビル	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	
		↔ オムビタスビル	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ パリタプレビル	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
避妊剤						
エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート	Exviera＋オムビタスビル／パリタプ	↔ エチニルエストラジオール	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	エチニルエストラジオール含有の経口避妊剤は禁忌である（4.3 項を参照）。
		ノルゲスチメートの代謝物：				

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
0.035／0.25 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT 阻害に起因すると考えられる。	レビル／リトナビル	↑ ノルゲストレル	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)	
		↑ノルエルゲストロミン	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)	
		↓ ダサブビル	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30- 0.95)	
		↔ オムビタスビル	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88- 1.12)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)	
ノルエチンドロン（プロゲスチンのみを含有するピル） 0.35 mg 1 日 1 回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ノルエチンドロン	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	ノルエチンドロン及び Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	
		↔ オムビタスビル	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ パリタプレビル	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
利尿剤						
フロセミド 20 mg 単回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT1A1 阻害に起因すると考えられる。	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ フロセミド	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	NA	臨床効果について，患者をモニタリングすること。フロセミド用量の最大 50%の減量が必要となる場合がある。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
		↔ オムビタスビル	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ パリタプレビル	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
漢方薬						
セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ） 機序：セント・ジョーンズ・ワートによるCYP3A4誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響：： ↓ ダサブビル ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。
抗HIV薬：プロテアーゼ阻害剤 使用される可能性がある抗レトロウイルス剤に関する考察を含め，HIV重複感染患者への投与に関する一般的な備考については，4.4項（HIV重複感染患者への投与）及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要を参照のこと。						
アタザナビル 300 mg 1日1回（同時投与） 機序：アタザナビルによるOATP阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ アタザナビル	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用する場合のアタザナビルの推奨用量は，リトナビルの単剤投与なしで300 mgとする。アタザナビルは，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと同時に投与すること。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル中のリトナビル用量は，アタザナビルを薬物動態学的に強化する。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。 アタザナビルをダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与することによって，特にリバビリンがC型肝炎レジメンに含まれる場合，ビリルビン値が上昇する。4.4項及び4.8項を参照のこと。
		↔ ダサブビル	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	
		↓ オムビタスビル	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	
		↑ パリタプレビル	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
アタザナビル／リトナビル 300／100 mg1日1回（夕方投与） 機序：アタザナビルによるOATP1B1／B3及びCYP3Aの阻害ならびにリトナビルの追加投与によるCYP3Aの阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加。	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ アタザナビル	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
		↔ ダサブビル	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
		↔ オムビタスビル	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
		↑ パリタプレビル	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
ダルナビル 800 mg 1日1回（同時投与） 機序：不明	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↓ ダルナビル	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと同時投与する場合のダルナビルの推奨用量は，リトナビルの単剤投与なしで800 mg 1日1回とする（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル中のリトナ
		↔ ダサブビル	1.10 (0.88-1.37	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)	
		↔ オムビタスビル	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		↑ パリタプレビル	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	ビル用量は，アタザナビルを薬物動態学的に強化する）。本レジメンは，高度なPI耐性がみられない［すなわち，ダルナビルに関連する耐性関連変異（RAM）がない］場合で使用可能である。4.4項を参照のこと。 ダルナビルと ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの併用は，高度なPI耐性を有する患者では推奨されない。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
ダルナビル／リトナビル 600／100 mg1日2回投与 機序：不明	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ ダルナビル	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	
		↓ ダサブビル	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62-0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
		↓ オムビタスビル	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
ダルナビル／リトナビル 800／100 mg1日1回（夕方投与） 機序：不明	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ ダルナビル	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	
		↓ ダサブビル	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
		↔ オムビタスビル	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
		↓ パリタプレビル	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
ロピナビル／リトナビル 400／100 mg1日2回投与1 機序：ロピナビル及び高用量リトナビルによるCYP3A／排出トランスポーターの阻害に起因すると考えられるパリタプレビルの曝露量の増加	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ ロピナビル	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	パリタプレビルの曝露量が増加するため，ロピナビル／リトナビル400／100 mg 1日2回投与又は800／200 mg 1日1回投与は，ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル治療では禁忌である（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要を参照）。
		↔ ダサブビル	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
		↔ オムビタスビル	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	
		↑ パリタプレビル	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	
抗HIV薬：非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤						
リルピビリン2 25 mg 1日1回（朝，食事とともに投与） 機序：リトナビルによるCYP3A阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ リルピビリン	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとリルピビリン1日1回との併用投与は，既知のQT延長がなく，かつその他のQT延長剤を併用していない患者においてのみ検討すること。併用投与する場合は，ECGモニタリングを継続的に実施すること。4.4項を参照のこと。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
		↔ オムビタスビル	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ パリタプレビル	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
エファビレンツ／エムトリシタビン／フマル酸テノホビルジソプロキシル 600／300／200 mg 1 日 1 回投与 機序：エファビレンツによる酵素誘導の可能性	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	エファビレンツ（酵素誘導剤）ベースのレジメンとダサブビル＋パリタプレビル／リトナビルの併用投与によって，ALT の上昇が発現し，試験の早期中止に 至った。				エファビレンツを含めるレジメンとの併用は禁忌である（4.3 項を参照）。
ネビラピン エトラビリン	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ ダサブビル ↓ オムビタスビル ↓ パリタプレビル				併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。
抗 HIV 薬：インテグラーゼ鎖移転阻害剤						
ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回投与 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT1A1 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ ラルテグラビル	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	ラルテグラビル及び Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		併用投与中，ダサブビル，パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量に，臨床的に意義のある変化は認められなかった（過去データとの比較に基づく）。				
抗 HIV 薬：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤						
エムトリシタビン／テノホビル 200 mg 1 日 1 回投与／ 300 mg 1 日 1 回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ エムトリシタビン	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	エムトリシタビンエムトリシタビン／テノホビル及び Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ テノホビル	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ ダサブビル	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
		↔ オムビタスビル	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
		↓ パリタプレビル	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
HMG-CoA 還元酵素阻害剤						
ロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビルによる OATP1B 阻害ならびにダサブビル，パリタプレビル及びリトナビルによる BCRP 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ ロスバスタチン	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	ロスバスタチンの最大 1 日量は 5 mg とする（4.4 項を参照）。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
		↔ オムビタスビル	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ パリタプレビル	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
プラバスタチン 10 mg 1 日 1 回投与 機序：パリタプレビルによる OATP1B1 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ プラバスタチン	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)	NA	プラバスタチンの用量を 50%減量すること。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	
		↔ オムビタスビル	0.95 (0.89-1.02)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)	
		↔ パリタプレビル	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
フルバスタチン 機序：パリタプレビルによる OATP1B／BCRP 阻害 ピタバスタチン 機序：パリタプレビルによる OATP1B 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑　フルバスタチン ↑　ピタバスタチン ↔ ダサブビル ↔ オムビタスビル ↔ パリタプレビル				フルバスタチン及びピタバスタチンとの併用は推奨されない（4.4 項を参照）。 投与期間中は，フルバスタチン及びピタバスタチンを一時的に中断することが推奨される。投与期間中にスタチン療法が必要となった場合は，低用量のプラバスタチン又はロスバスタチンへの切替えが可能である。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
免疫抑制剤						
シクロスポリン 30 mg 1 日 1 回，単回投与 3 機序：シクロスポリンに対する影響は，リトナビルによる CYP3A4 阻害に起因し，パリタプレビルの曝露量の増加はシクロスポリンによる OATP／BCRP／P-gp 阻害に起因すると考えられる。	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ シクロスポリン	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの併用開始時には，シクロスポリンの 1 日総量の 5 分の 1 を，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと共に 1 日 1 回投与する。シクロスポリン濃度をモニタリングし，用量及び／又は投与頻度を必要に応じて調節すること。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↓ ダサブビル	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
		↔ オムビタスビル	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ パリタプレビル	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	
タクロリムス 2 mg 単回投与 4 機序：タクロ	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／	↑ タクロリムス	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの併用開始時には，タクロリムス 0.5 mg を週 1 回投与す
		↔ ダサブビル	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
リムスに対する効果は，リトナビルによるCYP3A4の阻害に起因する。	リトナビル	↔ オムビタスビル	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	る。タクロリムス濃度をモニタリングし，用量及び／又は投与頻度を必要に応じて調節すること。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↓ パリタプレビル	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
鉄キレート剤						
デフェラシロクス	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ダサブビル				デフェラシロクスは，ダサブビルの曝露量を増加させる可能性があるため，慎重に投与すること。
多発性硬化症の治療に使用する医薬品						
テリフルノミド	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ ダサブビル				テリフルノミドは，ダサブビルの曝露量を増加させる可能性があるため，慎重に投与すること。
オピオイド						
メサドン 20～120 mg1日1回投与 5	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ R-メサドン	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	メサドン及びExviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ S-メサドン	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ オムビタスビル／パリタプレビル及びダサブビル （試験間の比較に基づく）				
ブプレノルフィン／ナロキソン 4～24 mg／1～6 mg 1日1回投与 5	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ ブプレノルフィン	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	ブプレノルフィン／ナロキソン及びExviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調整は不要である。
		↑ ノルブプレノルフィン	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49- 2.97)	
		↑ ナロキソン	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	NA	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
機序：リトナビルによるCYP3A4阻害ならびにパリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによるUGT阻害		↔ オムビタスビル／パリタプレビル及びダサブビル （試験間の比較に基づく）				
プロトンポンプ阻害剤						
オメプラゾール 40 mg 1日1回投与 機序：リトナビルによるCYP2C19誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↓ オメプラゾール	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	臨床的に適応となる場合は，高用量のオメプラゾールを使用する。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
		↔ オムビタスビル	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ パリタプレビル	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
エソメプラゾール ランソプラゾール 機序：リトナビルによるCYP2C19誘導	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↓ オメプラゾールエソメプラゾール，ランソプラゾール				臨床的に適応となる場合は，高用量のエソメプラゾール／ランソプラゾールが必要となる可能性がある。
鎮静剤／睡眠薬						
ゾルピデム 5 mg 単回投与	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↔ ゾルピデム	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	ゾルピデムの用量調節は不要である。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
		↔ オムビタスビル	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ パリタプレビル	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	

医薬品／考え得る相互作用機序	併用剤	影響	Cmax	AUC	Cmin	臨床上の備考
アルプラゾラム 0.5 mg 単回投与 機序：リトナビルによる CYP3A4 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	↑ アルプラゾラム	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	患者の臨床モニタリングが推奨される。アルプラゾラム用量の減量は，臨床反応 に基づいて検討すること。 Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量調節は不要である。
		↔ ダサブビル	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
		↔ オムビタスビル	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ パリタプレビル	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	
甲状腺ホルモン						
レボチロキシン 機序：パリタプレビル，オムビタスビル及びダサブビルによる UGT1A1 阻害	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル	試験は実施されていない。予想される影響： ↑ レボチロキシン				臨床モニタリング及びレボチロキシンの用量調節が必要となる場合がある。

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用して，ロピナビル／リトナビル 800／200 mg 1 日 1 回（夕方投与）も投与された。DAA 及びロピナビルの Cmax 及び AUC に対する影響は，ロピナビル／リトナビル 400／100 mg 1 日 2 回とダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを併用投与した場合と同様であった。

試験では，リルピビリンを夕食時及び夕食の 4 時間後に Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと共に投与した。リルピビリンの曝露量に対する影響は，リルピビリンを朝食時に Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと共に投与した場合と同様であった。

シクロスポリンは，100 mg を単剤投与及び 30 mg を Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与した。投与量補正したシクロスポリン濃度は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの相互作用を示した。

タクロリムスは，2 mg を単剤投与及び 2 mg を Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与した。投与量補正したタクロリムス濃度は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとの相互作用を示した。

メサドン，ブプレノルフィン及びナロキソンについて，投与量補正後のパラメータが報告されている。

注記：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量は，オムビタスビル 25 mg（1 日 1 回），パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg（1 日 1 回）及びダサブビル 400 mg（1 日 2 回）又は 250 mg（1 日 2 回）であった。400 mg 錠及び 250 mg 錠で認められたダサブビルの曝露量は同程度であった。カルバマゼピン，ゲムフィブロジル，ケトコナゾール，ロスバスタチン及びプラバスタチンとの薬物相互作用試験を除くすべての薬物相互作用試験において，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを反復投与した。

小児患者

薬物相互作用試験は，成人被験者においてのみ実施している。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳期の投与

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

Exviera をリバビリンと併用する場合は，女性患者及び男性患者の女性パートナーの妊娠を回避するため，特別の注意を払うこと。リバビリンに曝露されたすべての動物種において，有意な催奇形性及び／又はび胚・胎児致死作用が認められた。したがって，リバビリンは妊娠中の女性及びパートナーが妊娠中である男性では禁忌となる。リバビリンの投与中及び投与後 6 ヵ月間にわたって有効な避妊法を使用する場合を除き，同剤を妊娠可能な女性及びその男性パートナーに投与しないこと。エチニルエストラジオールと Exviera の併用は禁忌である（4.3 項を参照）。具体的なホルモン性避妊薬に関する追加情報は，4.3 項及び 4.4 項を参照のこと。

妊婦

妊婦での Exviera の使用に関するデータは非常に限られている。動物試験では，生殖毒性について直接的及び間接的な有害作用は示されていない（5.3 項を参照）。予防措置として，妊娠中の Exviera 投与は避けることが望ましい。

リバビリンを Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与する場合は，妊娠中のリバビリン投与に関する禁忌が適用される（リバビリンの製品特性概要も参照）。

授乳婦

ダサブビル及びその代謝物がヒトの母乳に排泄されるかどうかは明らかになっていない。これまでに動物試験で得られている薬物動態データから，ダサブビル及びその代謝物の母乳への排泄が認められている（5.3 項を参照）。母乳栄養の乳児に本剤の副作用が発現する可能性があるため，母親における治療の重要性を考慮した上で，授乳の中止又は Exviera 投与の中止について判断する必要がある。リバビリンの投与を受けている患者は，リバビリンの製品特性概要も参照すること。

受胎能

受胎能に対するダサブビルの影響に関するヒトデータは得られていない。動物試験では，受胎能に対する有害作用は認められていない（5.3 項を参照）。

4.7 運転及び機械操作に対する影響

Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリンによる併用療法中に疲労が報告されていることを患者に説明すること（4.8 項を参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

安全性の概要は，2,600 例を超える被験者にリバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用投与を行った第 II 相及び第 III 相試験の統合データに基づく。

リバビリン併用での *Exviera*＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル（代償性肝硬変の患者を含む）

リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与を受けた被験者で最も高頻度に報告された副作用（被験者の 20%超）は，疲労及び悪心であった。副作用のため投与が中止され，再投与も行われなかった被験者の割合は 0.2%（2,044 例中 5 例）であった。副作用のため投与が中断された被験者の割合は 0.2%（2,044 例中 5 例）であった。また，副作用のためリバビリンの用量が減量された被験者の割合は 4.8%（2,044 例中 99 例）であった。

一過性の高ビリルビン血症の発現率に増加がみられたことを除き，代償性肝硬変を有する患者におけるリバビリン併用での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの安全性プロファイルは，肝硬変を有さない患者と同様であった。

リバビリン非併用での *Exviera*＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル

副作用のため投与が永続的に中止された被験者や投与が中断された被験者はなかった。

副作用の一覧表

リバビリン併用又は非併用でダサブビルとオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを併用投与したときに認められた副作用のうち，ダサブビルとの因果関係において少なくとも合理的可能性のある副作用を表 3 に示す。同表に示す副作用の大半は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを含めるレジメンによる，重症度グレード 1 の副作用であった。

下表では，副作用を器官別大分類別及び頻度別に示す。発現頻度の定義は次のとおりとする：非常に高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上，1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上，1/100 未満），まれ（1/10,000 以上，1/1,000 未満），非常にまれ（1/10,000 未満）。

表 3　　Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル又は Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリンによる併用療法で認められた副作用

頻度	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン* N = 2,044	Exviera ＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル N = 588
血液及びリンパ系障害		
高頻度	貧血	
精神障害		
非常に高頻度	不眠	
胃腸障害		
非常に高頻度	悪心	
皮膚及び皮下組織障害		
非常に高頻度	そう痒	
高頻度		そう痒
一般・全身障害及び投与部位の状態		
非常に高頻度	無力症 疲労	

*データセットには，肝硬変を有する患者を含め，第 II 相及び第 III 相試験のジェノタイプ 1 患者すべてを含む。
注記：臨床検査異常については，表 4 を参照のこと。

特定の副作用に関する情報

臨床検査異常

特定の臨床検査パラメータの変化を表 4 に示す。簡略化のため併記としているが，試験デザインは各試験で異なるため，試験の直接比較はしないこと。

表 4.　　投与下で発現した特定の臨床検査以降

臨床検査パラメータ	SAPPHIRE-I 試験及び II 試験	PEARL-II，-III 及び IV 試験	TURQUOISE-II 試験（肝硬変患者）
	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン 12 週間 N =770	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル 12 週間	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン 12 週間又は 24 週間 N = 380

	n (%)	N = 509 n (%)	n (%)
ALT			
＞5～20×ULN*（グレード 3）	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
＞20×ULN （グレード 4）	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
ヘモグロビン			
＜100～80 g/L（グレード 2）	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
＜80～65 g/L（グレード 3）	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
＜65 g/L （グレード 4）	0	0	1/380 (0.3%)
総ビリルビン			
＞3～10×ULN（グレード 3）	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
＞10×ULN （グレード 4）	1/765 (0.1%)	0	0
*ULN：正常上限			

血清 ALT 上昇

リバビリン併用又は非併用で，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを投与した臨床試験のプール解析を行った。投与開始後，被験者の 1%で正常上限（ULN）の 5 倍を超える血清 ALT 値が認められた。エチニルエストラジオール含有医薬品を併用していた女性被験者における ALT 上昇の発現率が 26%であったことから，これらの医薬品と Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルン併用は禁忌とされている。ホルモン補充療法に広く使用されるその他の種類の全身性エストロゲン（エストラジオール及び抱合型エストロゲンなど）では，ALT 上昇の発現率の増加は認められなかった。認められた ALT 上昇は，概して無症候性であり，治療開始から 4 週間以内（平均 20 日，8～57 日の範囲）に発現し，そのほとんどが投与継続中に回復した。エチニルエストラジオールを投与中の 1 例を含む患者 2 例で，ALT 上昇のため Exviera＋及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与が中止された。エチニルエストラジオールを投与中の 1 例を含む患者 3 例が，1～7 日間にわたって Exviera＋及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与を中断した。これらの ALT 上昇の大半は，一過性のものであり，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと関連ありと評価された。概して，ALT 上昇は，ビリルビン上昇とは関連していなかった。肝硬変は，ALT 上昇のリスク因子ではなかった（4.4 項を参照）。

血清ビリルビン上昇

リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与を受けた被験者で，パリタプレビルによるビリルビントランスポーターOATP1B1／1B3 阻害及びリバビリン誘導性溶血に関連する一過性の血清ビリルビン（主に間接型）の上昇が認められた。ビリルビン上昇は，投与開始後に発現し，第 1 週目でピークに達し，ほとんどが投与継続中に回復した。ビリルビン上昇は，アミノトランスフェラーゼの上昇とは関連していなかった。間接型ビリルビン上昇の発現頻度は，リバビリンの投与を受けなかった患者で低かった。

肝臓移植患者

リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを（服用中の免疫抑制剤に加えて）投与された HCV 感染移植患者における全体的な安全性プロファイルは，第 III 相試験でリバビリン併用にて Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの投与を受けた被験者と同様であったが，一部の副作用で発現頻度の上昇がみられた。被験者 10 例（29.4%）において，10 g/dL 未満のヘモグロビン値が投与開始後に少なくとも 1 回認められた。被験者 34 例中 10 例（29.4%）では，ヘモグロビン値低下のためリバビリン用量が変更され，2.9%（34 例中 1 例）ではリバビリンの投与が中断された。リバビリンの用量変更は，SVR 率に影響を与えなかった。リバビリンの開始用量が 1,000～1200 mg 1 日 1 回であった被験者のうち 5 例で，エリスロポエチンが必要となった。輸血を受けた患者はなかった。

HIV／HCV 重複感染患者

HCV/HIV-1 重複感染被験者における全体的な安全性プロファイルは，HCV 単感染被験者と同様であった。17 例（27.0%）で，ULN の 3 倍を超える一過性の総ビリルビン上昇（ほとんどが間接型）が発現した。これらの被験者のうち 15 例は，アタザナビルの投与を受けていた。高ビリルビン血症を発現した被験者において，アミノトランスフェラーゼの同時上昇は認められなかった。

小児患者

18 歳未満の小児及び青年における Exviera の安全性は確立していない。利用可能なデータがない。

副作用として疑われる事象の報告

本剤の製造販売承認後，副作用として疑われる事象の報告が重要となる。これにより，本剤のベネフィット - リスクのバランスに関する継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は，補遺 V に記載される各国の報告システムを介して，副作用として疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

これまでの報告で，健康被験者に用いられたダサブビルの最大単回投与量は 2 g である。治験薬に関連する副作用及び臨床的に有意な検査値異常は認められなかった。過量投与を行う場合，副作用の徴候や症状の有無について患者をモニタリングし，症状が認められた際には適切な対症療法を速やかに開始することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：全身投与用抗ウイルス剤，直接作用型抗ウイルス剤，ATC コード：未定

作用機序

ダサブビルは，ウイルスゲノムの複製に不可欠な NS5B 遺伝子によってコードされた HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤である。

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルでは，作用機序が異なる 3 種類の直接作用型抗ウイルス剤が組み合わされており，これらの薬剤が HCV に対してウイルスのライフサイクルの複数段階でそれぞれ異なる耐性を示す。薬理学的特性については，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの製品特性概要を参照のこと。

細胞培養における活性及び生化学的試験

HCV レプリコンアッセイでは，ジェノタイプ 1aH77 株及び 1bCon1 株に対するダサブビルの EC50 値は，それぞれ 7.7 及び 1.8 nM であった。ダサブビルのレプリコン活性は，40%ヒト血漿存在下において 12～13 倍減弱した。また，HCV レプリコンアッセイでは，未治療の 1a 及び 1b 分離株のパネルからのレプリコン由来 NS5B に対するダサブビルの EC50 値は，それぞれ 0.77 nM（0.4～2.1 nM の範囲，n=11）及び 0.46 nM（0.2～2 nM の範囲，n=10）であった。生化学的アッセイでは，ダサブビルはジェノタイプ 1a 及び 1b ポリメラーゼのパネルを阻害し，平均 IC50 値は 4.2 nM（2.2 ～10.7 nM の範囲，n=7）であった。

HCV レプリコンアッセイでは，ジェノタイプ 1aH77 株及び 1bCon1 株に対するダサブビルの代謝物 M1 の平均 EC50 値はそれぞれ 39 及び 8 nM であり，M1 代謝物の活性は，40%ヒト血漿存在下において 3～4 倍減弱した。生化学的アッセイでは，2a，2b，3a 及び 4a の NS5B ポリメラーゼに対するダサブビルの活性低下がみられた（IC50 値は 900 nM から 20 μM 超の範囲）。

耐性

細胞培養

第 IIb 相及び第 III 相試験の細胞培養で選択された又はこれらの試験で特定された NS5B 変異体によって付与されるるダサブビル耐性について，適切なジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンにおいてその表現型を明らかにした。

ジェノタイプ 1a では，HCV NS5B 領域の C316Y，M414T，Y448H，A553T，G554S，S556G/R 及び Y561H 置換によってダサブビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ 1a レプリコンにおけるダサブビルの活性は，M414T，S556G 又は Y561H 置換によって 21～31 倍減弱し，A553T，G554S 又は S556R 置換によって 152～261 倍減弱し，C316Y 及び Y448H 置換によりそれぞれ 1,472 倍及び 975 倍減弱した。G558R 及び D559G/N は投与下で発現した置換として観察されたが，複製能が低いことから，これらの変異体に対するダサブビルの活性は評価できなかった。ジェノタイプ 1b では，HCV NS5B 領域の C316N，C316Y，M414T，Y448H 及び S556G 置換によってダサブビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ 1b レプリコンにおけるダサブビルの活性は，C316N 及び S556G 置換によりそれぞれ 5 倍及び 11 倍減弱し，M414T 又は Y448H 置換により 46 倍減弱し，C316Y 置換により 1,569 倍減弱した。ダサブビルは，ヌクレオシド結合部位に S282T の置換，Thumb II サブドメイン M423T 置換及び Thumb I サブドメインに P495A/S，P496S 又は V499A の置換を有するレプリコンに対する完全な活性を維持した。

ベースライン時の *HCV* 置換／多型が治療効果に与える影響

第 IIb 相及び第 III 相試験において，リバビリン併用又は非併用でダサブビル，オムビタスビル及びパリタプレビルによる併用投与を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象とするプール解析を実施し，これらの推奨レジメンにおけるベースライン時の NS3/4A，NS5A 又は NS5B 置換／多型と治療結果との関連性について検討した。

本解析では，500 超の 1a のベースラインサンプルを使用した。これらのサンプルで最も高頻度に観察された耐性関連変異体は，NS5A 領域の M28V（7.4%）及び NS5B 領域の S556G（2.9%）であった。Q80K 多型は，NS3 領域で高頻度（41.2%のサンプル）に認められたものの，これによって付与されるパリタプレビル耐性はわずかである。NS3 領域のアミノ酸位置 R155 及び D168 における耐性関連変異体は，ベースライン時にはほとんど認められなかった（1%未満）。本解析で使用した 200 超の 1b のベースラインサンプルにおいて最も頻繁に観察された耐性関連変異体は，NS5A 領域の Y93H（7.5%）ならびに NS5B 領域の C316N（17.0%）及び S556G（15%）であった。試験において，推奨レジメンによる治療を受けた HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b の被験者で認められたウイルス学的不成功率は低かったことから，ベースライン時における変異体の存在は SVR 達成の可能性にほとんど影響しないとみられる。

臨床試験

第 IIb 相及び第 III 相試験で，リバビリン併用又は非併用でダサブビル，オムビタスビル及びパリタプレビルを含むレジメンの投与（8，12 又は 24 週間）を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感

染被験者 2,510 例のうち，計 74 例（3%）がウイルス学的不成功（主に治療後の再発）と判定された。これらのウイルス学的不成功例において，投与下で発現した変異体及びそれらを発現した被験者の割合を表 5 に示す。1a 被験者 67 例中 50 例で NS3 変異体，46 例で NS5A 変異体及び 37 例で NS5B 変異体が認められ，30 例では 3 つすべての標的領域において，投与下で発現した変異体が認められた。ジェノタイプ 1b の被験者 7 例について，NS3 において投与下で発現した変異体が認められた被験者 4 例，NS5A において認められた被験者は 2 例，NS3 及び NS5A の双方で認められた被験者は 1 例であった。ジェノタイプ 1b の被験者のうち，3 つすべての標的領域において投与下で発現した変異体が認められた例はなかった。

表 5. 投与下で発現したアミノ酸置換 - RBV 併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの併用レジメンを投与した第 IIb 相及び第 III 相試験のプール解析（N=2,510）

標的領域	投与下で発現したアミノ酸置換 a	ジェノタイプ 1a N=67b % (n)	ジェノタイプ 1b N=7 % (n)
NS3	V55Ic	6 (4)	--
	Y56Hc	9 (6)	42.9 (3)d
	I132Vc	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3)d
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36Ac, V36Mc, F43Lc, D168H, E357Kc	5%未満	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28Ve	9 (6)	--
	Q30Re	40.3 (27)	--
	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	5%未満	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	5%未満	--

a. 同一サブタイプの被験者 2 例以上で観察された。
b. NS5B 領域：N=66。
c. NS3 の R155 又は D168 における置換と同時に認められた。
d. ジェノタイプ 1b 被験者において併発が観察された。
e. 6%（67 例中 4 例）で併発が観察された。

f. 注記：以下の変異体は細胞培養で選択されたが，投与下での発現はみられなかった：1a の NS3 変異体 A156T，1b の R155Q 及び D168H，1a の NS5A 変異体 Y93C/H，1b の L31F/V 又は Y93H と L28M， L31F/V 又は P58S の併発，1a の NS5B 変異体 Y448H，1b の M414T 及び Y448H。

耐性関連変異の持続性

第 IIb 相試験のジェノタイプ 1a 感染被験者を対象として，NS5B 領域でのダサブビル耐性，NS5A 領域でのオムビタスビル耐性及び NS3 領域でのパリタプレビル耐性に関連するアミノ酸置換の持続性について検討を行った。NS5B 領域においてダサブビル投与下で発現した変異体 M414T，G554S，S556G，G558R 又は D559G/N が，被験者 34 例で認められた。NS5A 領域においてオムビタスビル投与下で発現した変異体 M28T，M28V 又は Q30R が，32 例で認められた。また，NS3 領域においてパリタプレビル投与下で発現した変異体 V36A/M，R155K 又は D168V が，47 例で認められた。

NS3 変異体 V36A/M 及び R155K ならびに NS5B 変異体 M414T 及び S556G は，投与後第 48 週目の時点で，依然として検出可能であった。一方で，NS3 変異体 D168V 及びその他すべての NS5B 変異体は，投与後第 48 週目では観察されなかった。NS5A 領域において投与下で発現した変異体はすべて，投与後第 48 週目の時点で，依然として検出可能であった。1b における SVR 率が高かったことから，同ジェノタイプにおいて投与下で発現する変異体の持続性について，その傾向を明らかにすることができなかった。

耐性関連置換を呈するウイルスを検出できなかったことは，臨床的に有意なレベルの耐性ウイルスが存在しなくなったことを示すものではない。Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル耐性関連置換がその後の治療に及ぼす長期的な臨床的影響は不明である。

交差耐性

NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び非ヌクレオシド系 NS5B 阻害剤における分類別の交差耐性が予想される。過去のダサブビル，オムビタスビル又はパリタプレビルの投与歴が，その他の NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系 NS5B 阻害剤の有効性に及ぼす影響は，検討されていない。

臨床的有効性及び安全性

リバビリン併用又は非併用でオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用したときの Exviera の有効性及び安全性は，代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 A）を有する患者のみを対象とした 1 試験を含む 6 件の第 III 相無作為化試験において，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎患者 2,300 例超を対象に検討されている。試験の概要を表 6 に示す。

表 6. リバビリン（RBV）併用又は非併用での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルに関する第 III 相無作為化国際多施設共同臨床試験

臨床試験 1	治療群の被験者数 2	HCV ジェノタイプ（GT）	試験デザインの概要 3
肝硬変を伴わない未治療患者 4			
SAPPHIRE-I 試験	631	GT1	A 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV B 群：プラセボ
PEARL-III 試験	419	GT1b	A 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV B 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル
PEARL-IV 試験	305	GT1a	A 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV B 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル
肝硬変を伴わない，ペグインターフェロン＋リバビリン既治療患者 5			
SAPPHIRE II	394	GT1	A 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV B 群：プラセボ
PEARL-II 試験（非盲検）	179	GT1b	A 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV B 群：Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル
代償性肝硬変を伴う未治療患者及びペグインターフェロン＋リバビリン既治療患者			
TURQUOISE-II 試験（非盲検）	380	GT1	A 群：Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV（12 週間） B 群：Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV（24 週間）

1. 特に記載がないものはすべて二重盲検試験
2. 治療群の被験者の定義は，無作為割付け後に，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを少なくとも 1 回投与された被験者とする。
3. TURQUOISE-II 試験の 24 週群を除き，投与期間はすべての試験群で 12 週間であった。
4. 未治療患者の定義は，HCV 感染に対する治療を過去に受けていない被験者とした。
5. ペグインターフェロン＋リバビリン既治療患者の定義は，次のいずれかとした：前治療再燃例（36 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療終了時点又は終了後に HCV RNA が検出不能であったが，フォローアッ

プ開始後 52 週間以内に HCV RNA が検出された被験者），前治療部分奏効例（20 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量に 2 log10 IU/mL 以上の減少を認めたが，治療終了時点に HCV RNA が検出不能とならなかった被験者）又は前治療無効例（12 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量の 2 log10 IU/mL の減少を達成できなかった被験者，若しくは 4 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 4 週目時点の HCV RNA 減少量が 1 log10 IU/mL 未満であった被験者）。

全 6 試験において，Exviera の用量は 250 mg 1 日 2 回，オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの用量は 25 mg/150 mg/100 mg 1 日 1 回であった。リバビリン併用群では，同剤の用量を，体重 75 kg 未満の患者で 1000 mg／日，体重 75 kg 以上の患者で 1200 mg／日とした。

ウイルス学的持続著効（SVR）は，上記の第 III 相試験における HCV 治癒率を判定するための主要評価項目であり，その定義は，投与終了後 12 週目の時点で HCV RNA が定量不能又は検出不能であることとした（SVR12）。治療期間は各試験で固定されており，患者の HCV RNA 量に基づく変更は実施しなかった（no response guided algorithm）。試験では，High Pure System との併用を目的としたコバス TaqMan HCV 検査（v2.0）を使用して血漿中の HCV RNA 量を測定した。本アッセイの定量下限（LLOQ）は 25 IU/mL である。

未治療成人患者を対象とする臨床試験

SAPPHIRE-I 試験：ジェノタイプ *1*，未治療

SAPPHIRE-I 試験は，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 631 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験である。試験では，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたり投与した。プラセボ群に無作為に割り付けられた被験者では，プラセボを 12 週間投与した後に，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを非盲検で 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=631）の年齢の中央値は 52 歳（範囲：18～70）であり，男性は 54.5%，黒人は 5.4%，肥満度指数（BMI）が 30 kg/m2 以上の被験者は 16.2%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 15.2%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 69.3%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 79.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 15.4%及び 8.7%，HCV ジェノタイプ 1a は 67.7%，HCV ジェノタイプ 1b は 32.3%であった。

SAPPHIRE-I 試験で，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与された未治療のジェノタイプ 1 被験者の SVR12 率を表 7 に示す。

表 7.　SAPPHIRE-I 試験における未治療のジェノタイプ 1 被験者の SVR12

治療結果	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV の 12 週間投与		
	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	456/473	96.4	94.7, 98.1
HCV ジェノタイプ 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
HCV ジェノタイプ 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果			
治療中 VFa	1/473	0.2	
再燃 b	7/463	1.5	
その他 c	9/473	1.9	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

HCV ジェノタイプ 1b の被験者のうち，治療中のウイルス学的不成功が認められた被験者はなく，再燃した被験者は 1 例であった。

PEARL-III 試験：ジェノタイプ *1b*，未治療

PEARL-III 試験は，ジェノタイプ 1b 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 419 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，対照試験である。被験者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=419）の年齢の中央値は 50 歳（範囲：19～70）であり，男性は 45.8%，黒人は 4.8%，BMI が 30 kg/m2 以上の被験者は 16.5%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 9.3%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 79.0%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 73.3%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 20.3%及び 10.0%であった。

PEARL-III 試験で，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与された未治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR 率を表 8 に示す。本試験における，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル群の SVR12 率（100%）は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン群と同程度（99.5%）であった。

表 8.　PEARL-III 試験における未治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR12

治療結果	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VFa	1/210	0.5		0/209	0	
再燃 b	0/210	0		0/209	0	
その他 c	0/210	0		0/209	0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

PEARL-IV 試験：ジェノタイプ *1a*，未治療

PEARL-IV 試験は，ジェノタイプ 1a 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染した，肝硬変を伴わない，未治療の成人患者 305 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，対照試験である。被験者を 1 対 2 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=305）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～70）であり，男性は 65.2%，黒人は 11.8%，BMI が 30 kg/m2 以上の被験者は 19.7%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.7%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 69.2%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 86.6%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 18.4%及び 17.7%であった。

PEARL-IV 試験で，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与された未治療のジェノタイプ 1a 被験者の SVR 率を表 9 に示す。Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル群は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン群に対して非劣性を示さなかった。

表 9.　PEARL-IV 試験における未治療のジェノタイプ 1a 被験者の SVR12

治療結果	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VFa	1/100	1.0		6/205	2.9	
再燃 b	1/98	1.0		10/194	5.2	
その他 c	1/100	1.0		4/205	2.0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

ペグインターフェロン＋リバビリン既治療成人患者を対象とする臨床試験

SAPPHIRE-II 試験：ジェノタイプ *1*，ペグインターフェロン＋リバビリン既治療

SAPPHIRE-II 試験は，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染し，pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない患者 394 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験である。試験では，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与した。プラセボ群に無作為に割り付けられた被験者では，プラセボを 12 週間投与した後に，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=394）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～71）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 49.0％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 21.8％及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 29.2%であった。また，男性は 57.6%，黒人は 8.1%，BMI が 30 kg/m2 以

上の被験者は 19.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.6%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 89.6%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 87.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.8%及び 14.5%，HCV ジェノタイプ 1a は 58.4%，及び HCV ジェノタイプ 1b は 41.4%であった。

SAPPHIRE-II 試験で，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与されたジェノタイプ 1 の既治療被験者の SVR12 率を表 10 に示す。

表 10. SAPPHIRE-II 試験におけるペグインターフェロン＋リバビリン既治療ジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12

	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV の 12 週間投与		
治療結果	n/N	%	95% CI
全患者の SVR12	286/297	96.3	94.1, 98.4
HCV ジェノタイプ 1a	166/173	96.0	93.0, 98.9
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	83/87	95.4	91.0, 99.8
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	36/36	100	100.0, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	47/50	94.0	87.4, 100.0
HCV ジェノタイプ 1b	119/123	96.7	93.6, 99.9
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	56/59	94.9	89.3, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	28/28	100	100.0, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	35/36	97.2	91.9, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果			
治療中 VFa	0/297	0	
再燃 b	7/293	2.4	
その他 c	4/297	1.3	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

HCV ジェノタイプ 1b 型の被験者において，治療中のウイルス学的不成功例はなし，2 例再燃が認められた。

PEARL-II 試験：ジェノタイプ *1b*，ペグインターフェロン＋リバビリン既治療

PEARL-II 試験は，ジェノタイプ 1b 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染し，pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない患者 179 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，非盲検試験である。患者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=179）の年齢の中央値は 57 歳（範囲：26～70）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 35.2％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 28.5％及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 36.3%であった。また，男性は 54.2%，黒人は 3.9%，BMI が 30 kg/m2 以上の被験者は 21.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 12.8%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 90.5%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 87.7%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.9%及び 14.0%であった。

PEARL-II 試験で，リバビリン併用又は非併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間にわたって投与された既治療のジェノタイプ 1b 感染被験者の SVR 率を表 11 に示す。本試験では，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル群の SVR12 率（100%）は，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン群と同程度（97.7%）であった。

表 11. PEARL-II 試験におけるペグインターフェロン＋リバビリン既治療のジェノタイプ 1b 感染患者の SVR12

治療結果	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの 12 週間投与					
	RBV 使用			RBV 非使用		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI

全患者の SVR12	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VFa	0/88	0		0/91	0	
再燃 b	0/88	0		0/91	0	
その他 c	2/88	2.3		0/91	0	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

代償性肝硬変患者を対象とする臨床試験

TURQUOISE-II 試験：ジェノタイプ *1*，代償性肝硬変を伴う，未治療又はペグインターフェロン＋リバビリン既治療の患者

TURQUOISE-II 試験は，ジェノタイプ 1 に感染した，未治療又は pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 A）を伴う患者 380 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，非盲検試験である。試験では，リバビリン併用で Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを 12 週間又は 24 週間にわたって投与した。

投与を受けた被験者（n=380）の年齢の中央値は 58 歳（範囲：21～71）であり，未治療例は 42.1%，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 36.1%，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 8.2%及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 13.7%であった。また，男性は 70.3%，黒人は 3.2%，BMI が 30 kg/m2 以上の被験者は 28.4%，血小板数が 90×109/L 未満であった被験者は 14.7%，アルブミンが 40 g/L 未満であった被験者は 49.7%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 86.1%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 81.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 24.7%，HCV ジェノタイプ 1a は 68.7%，HCV ジェノタイプ 1b は 31.3%であった。

代償性肝硬変伴う，未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12 率を表 12 に示す。

表 12. 代償性肝硬変伴う未治療又は pegIFN/RBV 既治療のジェノタイプ 1 感染被験者の SVR12

治療結果	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV の投与					
	12 週間			24 週間		
	n/N	%	CIa	n/N	%	CIa
全患者の SVR12	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
HCV ジェノタイプ 1a	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
未治療例	59/64	92.2		53/56	94.6	
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例	40/50	80.0		39/42	92.9	
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例	11/11	100		10/10	100	
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	14/15	93.3		13/13	100	
HCV ジェノタイプ 1b	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
未治療例	22/22	100		18/18	100	
前治療 pegIFN/RBV 無奏効例 s	25/25	100		20/20	100	
前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例 s	6/7	85.7		3/3	100	
前治療 pegIFN/RBV 再燃例	14/14	100		10/10	100	
SVR12 を達成しなかった患者の結果						
治療中 VFb	1/208	0.5		3/172	1.7	
再燃 c	12/203	5.9		1/164	0.6	
その他 d	4/208	1.9		2/172	1.21	

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

a. 主要有効性評価項目（全患者における SVR 率）には 97.5%信頼区間を使用する。その他の有効性評価項目（HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者における SVR12 率）には 95%信頼区間を使用する。

b. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

c. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

d. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

ベースライン臨床検査値別のジェノタイプ 1a 感染肝硬変被験者における再燃率を，表 13 に示す。

表 13. TURQUOISE-II 試験：ジェノタイプ 1a 感染代償性肝硬変被験者における 12 週間及び 24 週間治療後の再燃率（ベースライン臨床検査値別）

	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV 12 週群	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋RBV 24 週群
治療終了時の奏効例数	135	113
治療前の AFP*＜20 ng/mL，血小板≧90×109/L，アルブミン≧35 g/L		
該当（上記 3 つのパラメータすべて）	1/87 (1%)	0/68 (0%)
非該当（上記のパラメータのいずれか）	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP＝血清αフェトプロテイン		

3 つのベースライン臨床検査値がすべて良好（AFP*＜20 ng/mL，血小板≧90×109/L，及びアルブミン≧35 g/L）であった患者の再燃率は，12 週群と 24 週群で同程度であった。

臨床試験のプール解析

奏効の持続性

第 II 相及び第 III 相試験の計 660 例の被験者から，SVR12 及び SVR24 時の HCV RNA 量に関するデータが得られた。これらの患者における SVR12 及び SVR24 の陽性的中率は 99.8%であった。

有効性に関するプール解析

第 III 相試験では，被験者 1,083 例（代償性肝硬変患者 189 例を含む）が，各々の HCV ジェノタイプ 1 サブタイプ，肝硬変状態及び関連するベースライン特性に応じた推奨レジメンの治療を受けた。これらの患者の SVR 率を表 14 に示す。

推奨レジメンの治療を受けたすべての患者のうち，97%が SVR を達成（代償性肝硬変患者 189 例では 96%が SVR を達成）したが，0.5%はウイルス学的ブレークスルーをきたし，1.3%は治療後再燃をきたした。

表 14. 推奨治療レジメンの SVR12 率（患者集団別）

	HCV ジェノタイプ 1b		HCV ジェノタイプ 1a	
	肝硬変を伴わない オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋Exviera	代償性肝硬変を伴う オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋Exviera＋RBV	肝硬変を伴わない オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋Exviera	代償性肝硬変を伴う オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋Exviera＋RBV
	12 週間	12 週間	12 週間	24 週間
未治療例	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN＋RBV 既治療	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
前治療再燃例	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
前治療部分奏効例	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
前治療無奏効例	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
合計	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

リバビリン用量調節がの *SVR* 率に及ぼす影響

第 III 相試験では，被験者の 91.5%で投与期間中のリバビリン用量調節が不要であった。投与中にリバビリン用量調節を必要とした 8.5%の被験者の SVR 率（98.5%）は，投与期間を通してリバビリンの開始用量が維持された被験者と同程度であった。

HCV ジェノタイプ 1／HIV-1 重複感染患者を対象とする試験

非盲検試験（TURQUOISE-I 試験）では，ジェノタイプ 1 慢性 C 型肝炎と HIV-1 に重複感染している被験者 63 例における，Exviera＋オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル＋リバビリンの 12 週間又は 24 週間投与の安全性及び有効性が検討された。HCV/HIV-1 重複感染患者での推奨用量については，4.2 項を参照のこと。被験者は，テノホビル＋エムトリシタビン又はラミブジンを基本療法とし，ブースターとしてのリトナビルを含むアタザナビル又はラルテグラビルとの併用する， HIV-1 抗レトロウイルス療法（ART）レジメンによる治療を受けた。

投与を受けた被験者（n=63）の年齢の中央値は 51 歳（範囲：31～69）であり，黒人は 24%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 81%，代償性肝硬変を伴う被験者は 19%，HCV 未治療例は 67%，前治療 pegIFN/RBV 無効例は 33%，HCV ジェノタイプ 1a 染は 89%であった。

TURQUOISE-I 試験での，HCV ジェノタイプ 1 感染及び HIV-1 重複感染被験者の SVR12 率を表 15 に示す。

表 15. TURQUOISE-I 試験における HIV-1 重複感染患者の SVR12

評価項目	A 群 12 週間 N = 31	B 群 24 週間 N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
SVR12 を達成した患者の結果		
治療中ウイルス学的不成功 a	0	1
治療後再燃 b	1	2c
その他 d	1	0

a. 治療中 VF の定義は，治療中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満から 25 IU/mL 以上まで増加すること，HCV RNA 量が最低値から 1 log10 IU/mL 増加すること，又は少なくとも 6 週間にわたり投与を受けた時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上のままであることとした。

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした。

c. これらのウイルス学的不成功は，ベースライン時のサンプル及びウイルス学的不成功時のサンプルの解析結果に基づき，再感染によるものと考えられる。

d. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）。

TURQUOISE-I 試験の HCV/HIV-1 重複感染被験者の SVR12 率は，HCV 単独感染患者を対象とした第 III 相試験で認められた SRV 率と一致していた。ジェノタイプ 1b の被験者 7 例中 7 例及びジェノタイプ 1a の被験者 56 例中 51 例が SVR12 を達成した。各群の代償性肝硬変を伴う被験者 6 例中 5 例が SVR12 を達成した。

肝移植患者を対象とする試験

CORAL-1 試験では，試験組入れ時に移植後少なくとも 12 ヵ月が経過していた HCV ジェノタイプ 1 の肝移植被験者 34 例における，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリンの 24 週間投与の安全性及び有効性が検討された。リバビリンの用量は治験責任医師の判断に基づいて個別化され，ほとんどの被験者で開始用量が 600～800 mg とされ，治療終了時の投与量もほとんどの患者で 600～800 mg／日であった。

被験者 34 例（HCV ジェノタイプ 1a29 例，HCV ジェノタイプ 1b5 例）は，移植後から組入れ時までに HCV 感染治療を受けておらず，METAVIR 線維症スコアは F2 以下であった。このうち 33 例（97.1%）が SVR12 を達成した（ジェノタイプ 1a 被験者の 96.6%及びジェノタイプ 1b 被験者の 100%）。HCV ジェノタイプ 1a 被験者 1 例が，治療後再燃をきたした。

慢性オピオイド補充療法患者を対象とする試験

多施設共同，非盲検，単群第 II 相試験では，pegIFN/RBV 未治療又は既治療かつメサドン（N=19）又はナロキソン併用若しくは非併用下でブプレノルフィン（N=19）を一定用量にて投与中の，ジェノタイプ 1 非肝硬変被験者 38 例に Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリンを 12 週間併用投与した。投与を受けた被験者の年齢の中央値は 51 歳（範囲：26～64）であり，男性は 65.8%，黒人は 5.3%であった。患者の大多数（86.8%）でベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であり，大多数（84.2%）が HCV ジェノタイプ 1a であった。また，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 68.4%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられる被験者はそれぞれ 15.8%及び 5.3%，HCV 前治療未治療例は 94.7%であった。

全体として，患者 38 例中 37 例（97.4%）が SVR12 を達成した。治療中ウイルス学的不成功又は再燃をきたした患者はいなかった。

小児患者

欧州医薬品庁により，慢性 C 型肝炎治療を受ける小児患者のサブセット（1 つ又は複数）を対象とした，Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの試験結果の提出義務が猶予された。

5.2 薬物動態学的特性

Exviera をオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用投与したときの薬物動態学的特性は，健康成人被験者及び慢性 C 型肝炎被験者において評価されている。健康被験者に Exviera 250 mg 1 日 2 回を食事とともにオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル 25 mg／150 mg／100 mg 1 日 1 回と併用反復投与したときの平均 Cmax 及び AUC を，表 16 に示す。

表 16. 健康被験者に Exviera 250 mg 1 日 2 回を食事とともにオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル 25 mg／150 mg／100 mg 1 日 1 回と併用反復投与したときの幾何平均 Cmax 及び AUC

	Cmax（ng/mL）（CV%）	AUC（ng*hr/mL）（CV%）
ダサブビル	1030 (31)	6840 (32)

吸収

ダサブビルを経口投与したときの平均 Tmax は約 4～5 時間であった。ダサブビルの曝露量は用量比例的に増加し，蓄積はわずかである。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルと併用した場合，ダサブビルは投与開始から約 12 日で薬物動態学的定常状態に到達する。

食事の影響

ダサブビルは食事とともに投与すること。ダサブビルに関するすべての臨床試験で，同剤は食事とともに投与されている。

食事とともに投与したとき，ダサブビルの曝露量（AUC）は，絶食時と比較して最大 30%増加した。曝露量の増加は，食事の内容（高脂肪食対中脂肪など）及びカロリー量（約 600 kcal 対約 1000 kcal）に関わらず同程度あった。吸収量を最大限にするため，Exviera は脂肪量又はカロリー量を問わず，食事とともに投与すること。

分布

ダサブビルの血漿蛋白結合率は高い。血漿蛋白結合は，肝機能障害及び腎機能障害患者で大きく変化しない。ヒトでの血液／血漿濃度比は 0.5～0.7 であり，ダサブビルが全血中の血漿分画に優先的に分布することが示された。濃度範囲 0.05～5 μg/mL でのダサブビル及びダサブビルの主要代謝物である M1 のヒト血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.5%超及び 94.5%であった。定常状態における M1 対ダサブビルの曝露比は，約 0.6 である。M1 の蛋白結合及び HCV ジェノタイプ 1 に対する in vitro 活性を考慮すると，その有効性への寄与度はダサブビルと同程度であると考えられる。また M1 は，肝臓の取込みトランスポーターである OATP ファミリー及び OCT1 の基質であるため，肝細胞濃度，ひいては有効性への寄与度は，ダサブビルを上回る可能性がある。

代謝

ダサブビルは主に CYP2C8 により代謝され，CYP3A によってもある程度代謝される。ヒトに 14C 標識ダサブビル 400 mg を単回投与したとき，薬剤由来の血漿中放射能の大部分（約 60%）はダサブビル未変化体によるものであった。7 種類の代謝物が血漿中で特定された。血漿中に最も多く認められた代謝物は M1 であり，単回投与後の循環血液中における薬剤由来放射能の 21%（ACU）を占め，主に CYP2C8 による酸化代謝で生成される。

排泄

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル投与後のダサブビルの平均血漿中半減期は，約 6 時間であった。14C 標識ダサブビル 400 mg を単回投与したとき，放射能の約 94%が糞中に排泄され，尿中の放射能は限られていた（約 2%）。糞中に排泄されたダサブビル未変化体及び M1 は，それぞれ全投与量の 26.2%及び 31.5%であった。M1 は主に UGT を介したグルクロン酸抱合体により直接胆汁中に排泄されるほか，酸化代謝によってもわずかに排除される。

ダサブビルは，in vivo で有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害せず，臨床的に意義のある濃度にて有機カチオントランスポーター（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）及び MATE 蛋白（MATE1 及び MATE2K）を阻害するとは考えられていない。したがって，Exviera はこれらの蛋白質によって輸送される製剤に影響を及ぼさない。

特殊な患者集団

高齢患者

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析にから，54 歳（第 III 相試験の年齢中央値）から 10 歳増減することで，ダサブビルの曝露量に 10%未満の変化が生じると考えられる。75 歳超の患者に関する薬物動態データは得られていない。

性別及び体重

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析から，女性被験者では，ダサブビルの曝露量が男性被験者よりも約 14～30%高くなると考えられる。体重が 76 kg（第 III 相試験の体重中央値）から 10 kg 増減することで，ダサブビルの曝露量に 10%未満の変化が生じると考えられる。

人種及び民族

第 III 相試験データの母集団薬物動態学的解析から，アジア人被験者では，ダサブビルの曝露量が非アジア人被験者よりも約 29～39%高いことが示された。

腎機能障害患者

オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 150 mg 及びリトナビル 100 mg とダサブビル 400 mg を併用投与したときの薬物動態について，軽度［クレアチニンクリアランス値（CrCl）：60～89 mL/min］，中等度（CrCl：30～59 mL/min）又は重度（CrCl：15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者とで比較検討した。

軽度，中等度，重度の腎機能障害を有する被験者では，ダサブビルの平均 AUC 値がそれぞれ 21%，37%，50%高かった。ダサブビルの代謝物である M1 の平均 AUC 値は，それぞれ 6%，10%，13%低かった。

軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるダサブビル曝露量の変化は，臨床的に有意ではないと考えられる。透析患者を対象とした Exviera の試験は実施されていない（4.2 項を参照）。

肝機能障害患者

ダサブビル 400 m をオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg と併用投与したときの薬物動態について，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）

又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者とで比較検討した。

軽度，中等度，重度の肝機能障害を有する被験者では，ダサブビルの AUC 値がそれぞれ 17%高く，16%低く，325%高かった。ダサブビルの代謝物である M1 の AUC 値は，それぞれ変化なし，57%低く，77%高かった。ダサブビル及び代謝物 M1 の血漿中蛋白結合については，肝機能障害を有する被験者と正常対照被験者との間で臨床的に大きな差はみられなかった。

軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるダサブビル曝露量の変化は，臨床的に有意ではないと考えられる。中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する HCV 感染患者での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの安全性及び有効性は確立されていない（4.2 項を参照）。

小児患者
小児患者での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの薬物動態に関する試験は実施されていない（4.2 項を参照）。

5.3 非臨床安全性データ

細菌変異原性試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，ラットを用いた in vivo 小核試験などの一連の in vitro 及び in vivo 試験から，ダサブビルに遺伝毒性がないことが示された。

遺伝子改変マウスに最高試験用量（2 g/kg/日）まで投与して実施した 6 ヵ月試験の結果，AUC でみたダサブビルの曝露量は，推奨用量である 500 mg（250 mg 1 日 2 回）を投与したときのヒトでの曝露量の約 39 倍であり，発がん性は認められなかった。

ラットを用いたダサブビルのがん原性試験が現在進行中である。

ダサブビルは，げっ歯類の胚／胎児生存率及び受胎能に影響を及ぼさず，2 つの動物種で催奇形性を示さなかった。行動，生殖及び新生児の発育に対する影響は報告されていない。最高試験用量を投与したときのダサブビルの曝露量は，最高推奨臨床用量におけるヒトでの曝露量の 33～48 倍（ラット）又は 12 倍（ウサギ）に相当した。

ダサブビルは，授乳ラットの乳汁中で主成分として認められた，授乳中の新生児への影響はみられなかった。ラットの乳汁中からの消失半減期は，血漿中よりもわずかに短く，AUC は血漿中の約 2 倍であった。ダサブビルは乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるため，他の医薬品との併用によって当該トランスポーターこのトランスポーターが阻害又は誘導された場合には，

乳汁への分布量が変化する可能性がある。妊娠ラットにおけるダサブビル由来物質の胎盤通過性はわずかであった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

素錠
結晶セルロース（E460(i)）
乳糖一水和物
コポビドン
クロスカルメロースナトリウム
コロイド状無水シリカ（E551）
ステアリン酸マグネシウム （E470b）

フィルムコーティング
ポリビニルアルコール（E1203）
二酸化チタン（E171）
ポリエチレングリコール 3350
タルク（553b）
黄酸化鉄（E172）
赤酸化鉄（E172）
黒酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

本剤に関して特別な保管条件はない。

6.5 容器の性質及び内容量

Exviera フィルムコーティング錠は，ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリエチレン（PE）／ポリ三フッ化塩化エチレン（PCTFE）アルミ箔ブリスター包装で供給される。

56 錠（各 14 錠の内箱 4 パック入りマルチパック）

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の製品又は廃棄物は，各国／地域の規制に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/14/983/001

9. 初回承認日初回承認日／承認更新日

初回承認日：

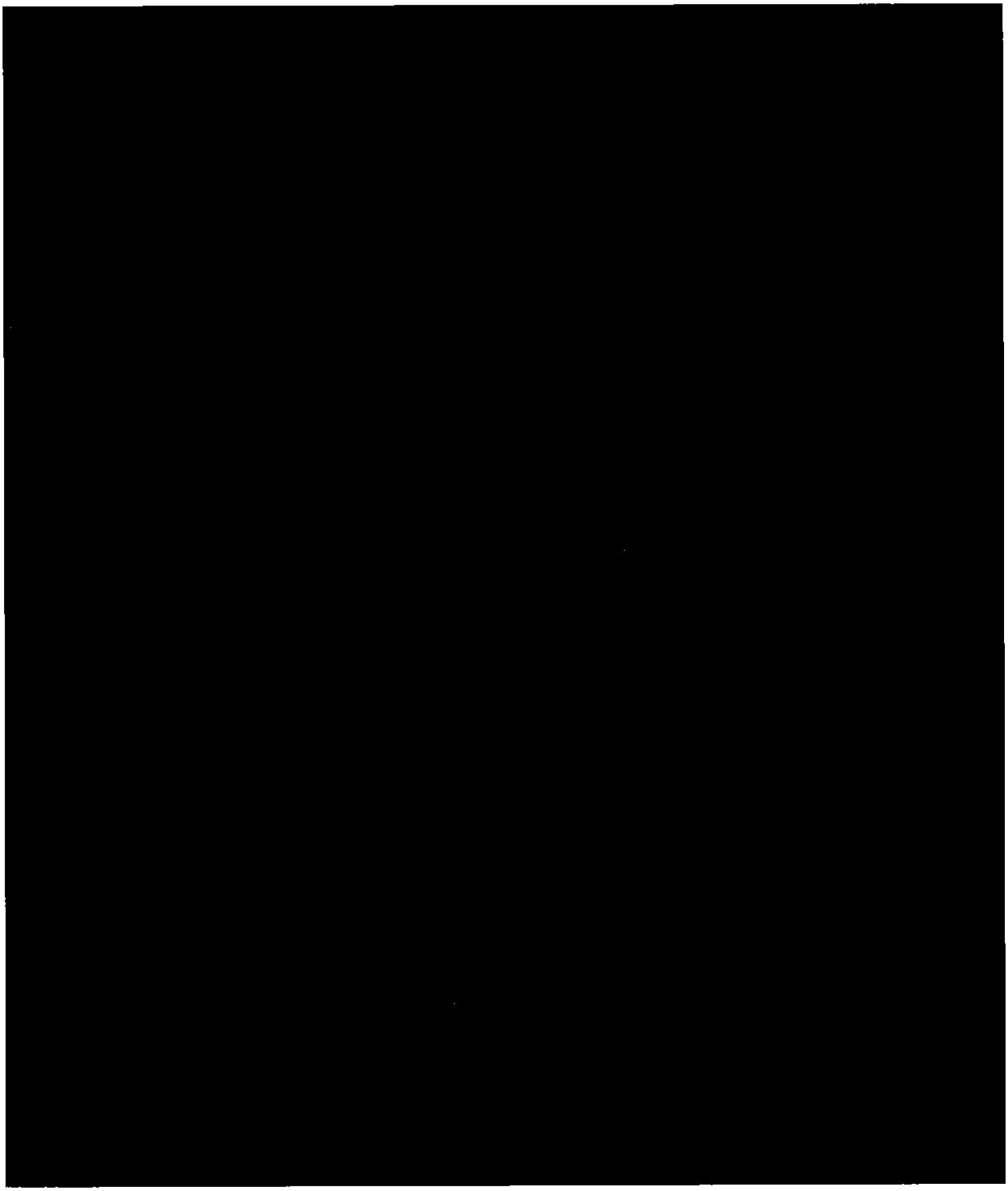
10. 本文改訂日

本剤の詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手可能である。

1.6.3 企業中核データシート

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Tablets and Dasabuvir Tablets



335~394頁を省略した