2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面 7
2.5.1.2.1 C 型慢性肝炎の疫学 7
2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ 7
2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯 9
2.5.1.2.3.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの薬理学的特性 9
2.5.1.2.3.2 パリタプレビル及びオムビタスビルの併用並びにパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合剤の意義 10
2.5.1.3 臨床開発計画 11
2.5.1.3.1 第 I 相試験 11
2.5.1.3.2 国内第 II 相試験 12
2.5.1.3.3 国内第 III 相試験 13
2.5.1.3.4 海外試験 14
2.5.1.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 15
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 15
2.5.1.6 対面助言 15
2.5.1.6.1 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 15
2.5.1.6.2 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 16
2.5.1.6.3 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 16
2.5.1.7 臨床データパッケージ 17
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 19
2.5.2.1 市販予定製剤に及ぼす食事の影響 20
2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ試験 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 DAA の基本的な薬物動態特性 21
2.5.3.2 DAA を交互に併用投与したときの影響 23
2.5.3.3 HCV 感染日本人被験者における薬物動態 24
2.5.3.4 外国人に対する日本人被験者の薬物動態 24
2.5.3.5 薬物間相互作用試験 25
2.5.3.6 内因性要因の影響 31
2.5.3.7 曝露量-有効性解析 33

2.5.3.8 曝露量-安全性解析 33
2.5.3.9 QT 間隔延長に関する影響 34
2.5.3.10 薬理遺伝学的解析 35
2.5.3.11 用法・用量選択及び治療法妥当性根拠 35
2.5.3.11.1 用量選択 35
2.5.3.11.2 用法の選択 37
2.5.3.11.3 投与期間の妥当性 38
2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性 41
2.5.4.2 有効性の結果 47
2.5.4.2.1 M13-004 試験（国内第 III 相試験） 47
2.5.4.2.1.1 主要評価項目：SVR12（有効性主要解析対象集団） 47
2.5.4.2.1.2 長期での有効性（SVR24） 47
2.5.4.2.1.3 部分集団での SVR12 及び SVR24 48
2.5.4.2.2 M[redacted]-536 試験（国内第 II 相試験） 51
2.5.4.2.3 M[redacted]-998 試験（参考資料） 52
2.5.4.3 臨床ウイルス学的評価 53
2.5.4.4 有効性評価のまとめ 55
2.5.5 安全性の概括評価 55
2.5.5.1 ベースラインの特性及び曝露 56
2.5.5.1.1 M13-004 試験 56
2.5.5.1.2 M[redacted]-536 試験 57
2.5.5.2 有害事象 57
2.5.5.2.1 M13-004 試験 57
2.5.5.2.2 M[redacted]-536 試験 60
2.5.5.2.3 国内第 III 相試験及び国内第 II 相試験での統合解析（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験） 60
2.5.5.3 特に注目すべき有害事象 61
2.5.5.3.1 肝毒性関連事象 61
2.5.5.3.2 ビリルビン関連事象 62
2.5.5.3.3 胆嚢関連事象 63
2.5.5.3.4 発疹関連事象 63
2.5.5.4 QTc 間隔延長の影響 64
2.5.5.5 特別な患者集団 64
2.5.5.5.1 部分集団での安全性 64

2.5.5.5.2 肝機能障害患者での安全性 66
2.5.5.5.3 腎機能障害患者での影響 67
2.5.5.6 外国人での HCV 感染被験者での安全性（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験：参考資料） 67
2.5.5.6.1 海外試験での DAA 3 剤併用療法における安全性の統合解析結果 69
2.5.5.7 安全性のまとめ 70
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
2.5.6.1 ベネフィット 71
2.5.6.2 リスク 72
2.5.6.3 リスク-ベネフィットバランス 74
2.5.6.4 結論 75
2.5.7 参考文献 75

表一覧

表 2.5-1. 臨床データパッケージ（評価資料） 18
表 2.5-2. 臨床データパッケージ（海外試験，参考資料） 19
表 2.5-3. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を非絶食下で単回投与及び 1 日 1 回反復投与した後のパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態パラメータ 22
表 2.5-4. 基質としての DAA を評価する DDI 試験 26
表 2.5-5. DAA 2 剤を阻害剤として評価した DDI 試験 27
表 2.5-6. DAA 2 剤併用レジメンと共に投与したときの併用薬の推奨投与方法 28
表 2.5-7. DAA 2 剤の抗レトロウイルス剤との相互作用及び推奨投与方法 30
表 2.5-8. M[redacted]-215 試験における DAA の C_{max} 及び AUC に及ぼす肝機能障害の影響 32
表 2.5-9. M[redacted]-193 試験における DAA 2 剤併用での DAA の C_{max} 及び AUC に及ぼす腎機能障害の影響 33
表 2.5-10. 国内試験の概略（評価資料） 39
表 2.5-11. M13-004 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団） 43
表 2.5-12. M[redacted]-536 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団） 45
表 2.5-13. ウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）及び無効の理由（M13-004 試験：有効性主要解析対象集団） 48

表 2.5-14. 無作為化割付けの層別因子に基づく M13-004 試験の部分集団における DAA 2 剤併用療法に対するウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）（M13-004 試験：サブ試験 1 及びサブ試験 2，ITT 集団）..... 50
表 2.5-15. HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者でのウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）（M[redacted]-536 試験：ITT 集団）..... 52
表 2.5-16. HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での SVR を達成例数及び達成率（M[redacted]-998 試験，ITT 集団，投与群 2，コホート IV）..... 53
表 2.5-17. Ca 拮抗薬の用量と浮腫関連事象との関連（M13-004 試験，肝硬変の認められない被験者，DAA 2 剤併用）..... 65

図一覧

図 2.5-1. M13-004 試験の概略 40
図 2.5-2. M[redacted]-536 試験の概略 41

略語及び定義一覧

略語	英語	日本語
ADME	absorption distribution metabolism excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BID	twice daily	1日2回
BMI	body mass index	体容積指数
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	company MedDRA query	-
C_{trough}	trough concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DB	double blind	二重盲検
DDI	drug-drug Interaction	薬物間相互作用
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network	薬剤性肝障害ネットワーク
EC_{50}	concentration required for 50% effect	50%有効濃度
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
eGFRj	estimated glomerular filtration rate, adjusted to the Japanese population	日本人向けに調整した推算糸球体濾過量
EOTR	end of treatment response	投与終了時の反応
eRVR	extended rapid virologic response	持続性急速ウイルス学的反応
GCR	glycyrrhizin	グリチルリチン酸
GT	genotype	ジェノタイプ（遺伝子型）
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOMA-IR	homeostasis model of assessment for insulin resistance	インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米EU医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IL28B	interleukin 28B	インターロイキン 28B

略語	英語	日本語
INR	international normalized ratio	（プロトロンビン時間の）国際標準化比
IP-10	interferon gamma-induced protein 10	インターフェロンγ誘導たん白 10
ISS	Integrated Safety Summary	-
ITT	intent to treat	-
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MDR	multidrug resistance protein	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRP	multidrug resistance-associated protein	-
NA	not applicable	該当なし
ND	not determined	測定せず
NS3/4A	nonstructural protein 3/NS4A	非構造たん白質 3/4A
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造たん白質 5A
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
pegIFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PVF	primary virologic failure	プライマリーウイルス学的治療不成功
QD	once a day	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	リトナビル[redacted]
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
STAT-C	specifically targeted antiviral therapy	特異的標的化ウイルス療法
SVR	sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
$t_{1/2}$	terminal phase elimination half-life	終末相の消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDCA	ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-ジフォスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

本剤は，インターフェロン（以下「IFN」）を使用しない経口投与のC型慢性肝炎治療薬として開発した薬剤である。本剤は，C型肝炎ウイルス（以下「HCV」）非構造たん白質3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビル，HCV非構造たん白質5A（以下「NS5A」）阻害剤であるオムビタスビル及び薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルの配合錠である。

2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面

2.5.1.2.1 C型慢性肝炎の疫学

C型慢性肝炎は，公衆衛生上の問題となっており，その感染者数は，全世界で約1億7000万人，本邦では150–200万人と推定されている[1]。C型慢性肝炎は，本邦では1930年代及び1940年代に拡大し，C型慢性肝炎患者は欧米に比べて高齢であることから，今後数年から数十年でHCV感染による健康保険負担が増大すると予測されている。HCV感染後，約70%の患者でHCV感染が持続し，慢性肝炎へと移行する[1]。C型慢性肝炎患者では，ウイルスの自然排除は年率0.2%と稀であり，HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され，肝硬変や肝細胞癌へと進展する[2]。肝硬変は，C型慢性肝炎患者の約20%に認められる[3]。肝硬変に伴う合併症には肝代償不全があり，腹水，脳症，静脈瘤出血，肝腎症候群又は肝合成機能障害などが生じる。また，肝細胞癌は1年あたり約3%の患者に発症する[4, 5, 6, 7]。肝移植を行わない場合，非代償性肝硬変患者の53%が5年以内に死に至る[8]。HCV感染及びHCV感染から続発した合併症の有病率が高いため，HCV感染は肝細胞癌の発生率上昇の主な要因になっており[9]，発展途上国では肝移植の適応疾患となっている[10, 11]。肝硬変が代償性であり，持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）が認められ，非代償性化する危険性を本質的に取り除かれた患者では，組織学的な寛解がもたらされ，肝細胞癌に至る危険性を1/3に軽減することができる[12, 13, 14]。

HCVは，7種の主なジェノタイプ（ジェノタイプ1からジェノタイプ7）に分類され，更に異なるサブジェノタイプに分けられる[15]。本邦においては60%-70%がサブジェノタイプ1b，25%–30%がサブジェノタイプ2a又は2bに感染していると推定される[16]。米国及び欧州の多くの国と比較して，日本人C型慢性肝炎患者ではサブジェノタイプ1aの感染は非常に稀である（HCVジェノタイプ1患者の1.2%–2.5%）[17]

2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ

C型慢性肝炎治療の目標は，HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善，即ち，肝癌並びに肝疾患関連死を抑止することにある。そのための効果的な治療として，ウイルス排除が重要と考えられており，高齢者や肝硬変を含む高発癌リスク群では，早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきとされている[1]。

本邦では，1992 年に IFN 製剤が C 型慢性肝炎治療として承認され，その後リバビリン（以下「RBV」）との併用療法やペグインターフェロン（以下「pegIFN」）製剤が開発され，ジェノタイプ型に応じて投与期間が最適化された。しかしながら，pegIFN 及び RBV の併用療法では，難治性のジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における投与終了 24 週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）達成率は 60%程度であった [18]。また，pegIFN 及び RBV の併用による著しい副作用（発熱，倦怠感，頭痛等のインフルエンザ様症状，うつ病，発疹を含む重篤な皮膚反応，貧血等）により，多くの患者が減量，休薬に至り，12%–15%の患者が治療を中止した [18]。そのため，治療効果の向上，安全性及び忍容性の改善が課題であった。

2011 年に NS3/4A プロテアーゼ阻害作用を有する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）のテラプレビルが本邦で承認され，pegIFN 及び RBV の 24 週間 3 剤併用療法が導入された。この 3 剤併用療法により，ジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における SVR24 達成率は，未治療例及び IFN 製剤による前治療再燃例において 73%及び 88%と向上し，治療期間は pegIFN 及び RBV の併用療法の 48 週間–72 週間から 24 週間に短縮したが，IFN 製剤による前治療無効例における SVR24 達成率は 34%であった [19, 20]。また，テラプレビル，pegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法では，pegIFN 及び RBV による副作用に加えて，中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）等を含む皮膚障害の発現が倍増し（テラプレビル，pegIFN 及び RBV：46%，pegIFN 及び RBV：23%）[21]，更に pegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法に比べて貧血の悪化が強く，既存の腎疾患を悪化させることが報告されている。なお，テラプレビル，pegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は，代償性肝硬変患者に対する適応は得られていない。

2013 年に NS3/4A プロテアーゼ阻害作用を有する DAA のシメプレビルと pegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法が承認された。この 3 剤併用療法のジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における SVR24 達成率は，未治療例及び IFN 製剤による前治療再燃例において 89%–92%及び 90%–97%を示し，安全性プロファイルはビリルビン値上昇及び光線過敏症の発現率が高かったが，pegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法と同様であった [22, 23, 24]。しかし，IFN 製剤による前治療無効例における SVR24 達成率は 38%–51%であり，テラプレビルと同様に IFN 製剤による前治療無効例における治療効果は不十分であった。また，シメプレビルと pegIFN 及び RBV との 3 剤併用療法では，pegIFN 及び RBV による副作用及びシメプレビルによる光線過敏症の発現に加えて，市販後において，ビリルビン値が著しく上昇し肝機能障害を発現し死亡に至った症例が報告されている [25]。なお，シメプレビル，pegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法はテラプレビルと同様に代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は検討されていないため，代償性肝硬変患者に対しては pegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法が標準治療とされていた。

2014 年にバニプレビル，pegIFN 及び RBV の 12 週間又は 24 週間 3 剤併用療法が肝硬変の認められないジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者の未治療例，IFN 製剤による前治療無効例又は再燃例に対して承認された。この治療によるジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における SVR24 達成率は，未治療例，IFN 製剤による前治療再燃例及び無効例においてそれぞれ 84%，92%及び 62%を示した。しかし，バニプレビルはテラプレ

ビルやシメプレビルと同様にpegIFN及びRBVとの併用が必要であるため，pegIFN及びRBVによる副作用が発現し，好中球減少，血小板減少，貧血及びうつ病がそれぞれ51%，32%，22%及び2.1%に認められている[26]。

2014年7月に，NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルとNS5A阻害剤であるダクラタスビルがIFN及びRBVを使用しないDAA 2剤併用療法として承認された。このDAA 2剤併用療法のSVR24達成率は，IFN製剤による治療に不適格の未治療例又は不耐容例において87%であり，IFN製剤による前治療無反応例又は部分反応例において80%を示した。また，代償性肝硬変例に対しても91%のSVR24達成率を示した[27]。治療期間は24週間で，3剤併用療法ではIFNの皮下投与のため毎週通院する必要があったのに対して，アスナプレビルは1日2回，ダクラタスビルは1日1回の経口投与が可能となった。しかし，このDAA 2剤併用療法でIFNによる副作用は回避できる一方で，グレード3（基準値上限の5倍超10倍以下）又はグレード4（基準値上限の10倍超）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）上昇がそれぞれ7.2%及び5.4%に発現し，4.5%で投与中止に至る重大な肝機能障害の発現が認められている[27]。更に，このDAA 2剤併用療法開始前にNS5A領域にY93H又はL31M/Vの耐性変異を認める患者におけるSVR24達成率は，それぞれ43.3%及び25%と低いことが報告されている。

以上より，本邦におけるジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者の治療においては，高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）を含む，未治療のIFN製剤による治療に適格及び不適格患者，IFN製剤による前治療再燃，無効及び不耐容患者並びに代償性肝硬変患者のいずれにおいても有効性及び安全性が高く，簡便な1日1回の経口投与で，投与期間が短縮した（12週間）治療法が求められている。

2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯

2.5.1.2.3.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの薬理学的特性

パリタプレビル

パリタプレビルは，HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤で，HCVジェノタイプ1a，1b及び2aサブジェノミックレプリコン細胞の複製をそれぞれ1.0，0.21及び5.3 nmol/L（EC_{50}値）の濃度で阻害する。また，パリタプレビルは，HCVジェノタイプ3a，4a及び6a由来NS3/4A領域を含むレプリコン細胞においてもそれぞれ19，0.09及び0.68 nmol/L（EC_{50}値）の濃度で複製阻害作用を示す。パリタプレビルは主としてチトクロムP450 3A4（以下「CYP3A4」）により代謝される。許容できる投与頻度で有効な曝露量を得るために，パリタプレビルはCYP3A4の強力な阻害剤であるリトナビルと併用（以下「パリタプレビル/リトナビル」）される。

オムビタスビル

オムビタスビルは，HCV NS5A阻害剤で，HCVジェノタイプ1a，1b，2a及び2bサブジェノミックレプリコン細胞の複製をそれぞれ14.1，5.0，12.4及び4.3 pmol/L（EC_{50}値）の濃度で阻

害する。また，HCV ジェノタイプ 3a，4a，5a 及び 6a 由来 NS5A 領域を含むレプリコン細胞においてもそれぞれ，19.3，1.7，3.2 及び 366 pmol/L（EC_{50} 値）の濃度で複製阻害作用を示す。

リトナビル

リトナビルはヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）に対する治療薬として承認されており，パリタプレビルの薬物動態学的エンハンサーとして使用する。リトナビルは HCV に対する抗ウイルス活性を示さない。

2.5.1.2.3.2 パリタプレビル及びオムビタスビルの併用並びにパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合剤の意義

本邦では，HCV ジェノタイプ 1 感染患者の 97%以上が HCV ジェノタイプ 1b に感染していることから，本邦での開発はパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの DAA 2 剤による治療法を選択した。海外では HCV ジェノタイプ 1a 感染の占める割合が高いため，HCV ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b 感染成人患者の両方に対する治療を最適化するため，RBV 併用又は非併用下で本剤と dasabuvir* （非ヌクレオシド系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）との併用による DAA 3 剤による治療法での開発を進めている。本邦では HCV ジェノタイプ 1b 感染の占める割合が高いこと，また日本人被験者における DAA 2 剤併用時のパリタプレビル曝露量は欧米人に比べて高いことから，HCV ジェノタイプ 1b に対して抗ウイルス活性を有するオムビタスビル及びパリタプレビルの併用による開発を行うこととした。

また，本邦及び海外においては，[redacted]を開発中である。

In vitro 試験において，パリタプレビル及びオムビタスビルの併用により，短期レプリコンアッセイで HCV の複製に対して相加的から相乗的な複製阻害作用を示した（2.6.2 項）。一方，個々の DAA の *in vitro* 試験の結果より，DAA の単独使用では NS3 プロテアーゼ又は NS5A 領域に急速な耐性関連変異がみられ，抗ウイルス活性が低下した（2.6.2 項）。また，パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルの単独投与時の臨床試験では，NS3 プロテアーゼ又は NS5A 領域の急速な耐性関連変異が発現し，その結果，抗ウイルス活性が低下した（M[redacted]-602 試験及び M[redacted]-116 試験）。そのため，HCV に対して異なる作用機序を持ち，かつ耐性プロファイルの異なるパリタプレビル/リトナビルとオムビタスビルを併用することにより，それぞれの薬剤に対して治療抵抗性を生じる耐性変異による治療不成功例を軽減させることが期待される。実際に，国内で HCV 感染患者を対象とした第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）及び第 III 相試験（M13-004 試験）において，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの併用投与により，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に対して高い SVR24 達成率（M[redacted]-536 試験：88.9%–100%）及び投与終了 12 週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）達成率（M13-004 試験：90.5%–94.9%）を示した。両試験の一部の被験者ではベースライン時に耐性関連変異が認められたが，高い SVR24 達成率及び SVR12 達成率を示したことから，耐性プロファイルの異なるパリタプレビル/リトナ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ビルとオムビタスビルを併用することで，ベースライン時の耐性変異の存在が治療不成功の予測因子とはならなかった。結果の詳細は 2.5.4.3 項に記載した。

種々の治療分野の検討結果から，複数の薬剤を配合剤として投与した場合には，服薬遵守や治療効果が改善することが示唆されている[28]。特に高いウイルス複製能を有するウイルス感染症の治療では，服薬不遵守が治療不成功につながる場合があることから，このような改善は重要である[29, 30]。本邦で HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，アスナプレビル 100 mg を 1 日 2 回及びダクラタスビル 60 mg を 1 日 1 回それぞれ 24 週間経口投与した臨床試験では，服薬遵守が 95%以上の被験者における SVR 達成率は 92.7%（179/193 例）であったが，服薬遵守が 95%未満の被験者における SVR24 達成率は 31.0%（9/29 例）であったことが報告されている[27]。したがって，パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルを 1 日 1 回投与の配合剤とすることは，単剤の場合での併用服薬不遵守などによる曝露量の減少で引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することが期待される。パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルはいずれも[redacted]であることから，[redacted]及び[redacted]するため[redacted]を使用し，[redacted]を使用せず工業化に適した[redacted]（以下「[redacted]」）を採用することにより，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を開発した。

2.5.1.3 臨床開発計画

海外では，本剤の含有成分を用いた C 型慢性肝炎に対する臨床開発を 20[redacted] 年に開始した。本邦においては，20[redacted] 年より第 I 相試験を実施した。以下に概略を示す。また，海外試験については，参考資料として本申請の臨床データパッケージに含まれていることから，併せて概略を示す。

2.5.1.3.1 第 I 相試験

日本人健康被験者を対象としたパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル各々の単独又は併用投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-688 試験，M[redacted]-505 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験）を実施した。これらの試験は，国内又は海外在住の日本人被験者を対象とした。これらの試験で使用したパリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルの用法・用量は以下のとおりである。

- パリタプレビル/リトナビル単独による 50/100 mg，100/100 mg 又は 200/100 mg の単回投与，50/100 mg，200/100 mg 又は 250/100 mg の 1 日 1 回 14 日間反復投与；
- オムビタスビル単独による 25 mg 及び 200 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与；
- パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 又は 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の単回投与；
- パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg，200/100 mg 又は 250/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間の併用投与；

- パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg，オムビタスビル 25 mg 及びdasabuvir* [redacted] mg の 1 日 1 回（dasabuvir* は 1 日 2 回）21 日間反復投与。

これらの用法・用量における忍容性は，良好であった。日本人被験者にパリタプレビル/リトナビルとオムビタスビル 25 mg を併用投与したときのオムビタスビルの曝露量は外国人被験者と同程度だったが，パリタプレビルの曝露量は外国人被験者に比べて高かった。

また，国内第 II 相試験で使用した製剤と，申請製剤である国内第 III 相試験で使用したパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合剤の薬物動態を検討した（M[redacted]-505 試験）。その結果，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（150/100/25 mg）におけるオムビタスビル及びリトナビルの曝露量は，国内第 II 相試験で使用した製剤と同程度であったが，パリタプレビルの曝露量［濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）］は 53%増加した。

その他，日本人被験者を対象としたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合剤の第 I 相試験として，食事の影響試験（M[redacted]-771 試験），薬物相互作用試験（M[redacted]-247 試験）を実施した。また海外試験として，QT/QTc 評価試験（M[redacted]-680 試験），バイオアベイラビリティ，食事の影響の試験（10 試験），薬物動態試験（6 試験），併用投与を検討する試験（2 試験），薬物相互作用試験（25 試験），絶対的バイオアベイラビリティ試験（1 試験），特殊な患者（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）の薬物動態を検討する試験（2 試験），パリタプレビル及び dasabuvir* (海外第 III 相試験で使用した非ヌクレオシド系 NS5B 阻害剤）の相互作用を検討する試験を実施した。

2.5.1.3.2 国内第 II 相試験

M[redacted]-536 試験は，pegIFN 及び RBV 既治療（無反応例，部分反応例及び再燃例）の肝硬変の認められない日本人 HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者を対象に，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの安全性，忍容性，抗ウイルス活性，薬物動態，用量及び投与期間を評価する第 II 相，無作為化，並行群間，非盲検試験である。日本人及び外国人健康被験者並びに外国人 HCV 感染患者の薬物動態及び抗ウイルス活性の結果に基づいて，オムビタスビルは至適用量として 25 mg 1 日 1 回投与，パリタプレビル/リトナビルは外国人被験者において 100 mg，150 mg 及び 200 mg の用量範囲内である 100/100 mg 及び 150/100 mg を選択し，投与期間はジェノタイプ 1b では 12 週間又は 24 週間，ジェノタイプ 2 では 12 週間と設定した。主要評価項目は，SVR24 が認められた被験者の割合とした。

その結果，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，12 週間投与群での SVR24 達成率はパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群が 100%，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群が 88.9%であり，24 週間投与群での SVR24 達成率はパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群及びパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg 併用群のいずれにおいても 100%であった。いずれの群においても SVR24 達成率と SVR12 達成率は変わらなかった。また，パリタプレビル/リトナビルとオムビタスビル併用時の安全性及び忍容性は良好で，パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg 又はパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビ

*新薬承認情報提供時に置き換え

タスビル 25 mg を 12 週間又は 24 週間併用投与において類似していた。第 II 相試験の結果及び日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 150/100/25 mg 投与時のパリタプレビル曝露量は，海外の第 I 相試験においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を併用投与したときのパリタプレビルの曝露量と同程度であったことから，第 III 相試験ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を使用し，耐性関連変異の出現を抑制することにより有効性を最適化するとともに最大限の安全性を確保する目的で，本剤の用量は 150/100/25 mg，投与期間は 12 週間投与を選択した。

2.5.1.3.3 国内第 III 相試験

M13-004 試験は，日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の未治療例及び既治療例（代償性肝硬変を含む）を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同試験である。肝硬変の認められない被験者に対しては，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（サブ試験 1），また代償性肝硬変の認められる被験者に対しては，非盲検試験（サブ試験 2）で実施した。肝硬変の認められない被験者において，既治療例では IFN 製剤による前治療無効例，再燃例及び不耐容例を層別因子とし，未治療例では高ウイルス量及び低ウイルス量を層別因子とし，高ウイルス量では更に IFN 製剤による治療適格例及び不適格例を層別因子とした。二重盲検期間ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（投与群 A）又はプラセボ（投与群 B）を 2：1 の割合で無作為に割付けし，プラセボに割付けられた被験者には，その後非盲検下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した。肝硬変の認められる被験者には非盲検下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した（投与群 C）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは 75/50/12.5 mg 配合錠 1 日 1 回 2 錠を 12 週間投与した。主要評価項目は，肝硬変の認められない未治療例のうち，高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例における SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限と，テラプレビルと pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値（63%）を比較することにより，本剤の優越性を検証することとした。

その結果，主要評価項目において，肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例における SVR12 達成率は 94.6%（95%信頼区間：90.5%–98.8%）であり，95%信頼区間の下限が 63%を上回ったことから，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの優越性が検証された。また，各部分集団における SVR12 達成率は，既治療例では IFN 製剤による前治療無効例，再燃例及び不耐容例がそれぞれ 100%，95.5%及び 92.3%，未治療例では IFN 製剤による治療不適格例及び低ウイルス量例がそれぞれ 91.3%及び 100%，また代償性肝硬変例では 90.5%であり，いずれも肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例における SVR12 達成率と類似した高い達成率（90%超）を示した。有効性の主要解析対象集団（投与群 A の ITT 集団のうち，肝硬変の認められない被験者において未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例）での SVR24 達成率は 93.8%であった。サブ試験 1 で DB 治療期にプラセボを投与した後，OL 治療期に実薬を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B の非盲検集団［以下「OL 集団」］）において，SVR12 達成率は 98.1%であった。これらの被験

*新薬承認情報提供時に置き換え

者のうち未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例（有効性の主要解析対象集団に相当）での SVR12 達成率は 100%であった。DB 治療期の安全性において，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル投与による有害事象の発現率（68.8%）及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとの因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現率（30.7%）は，プラセボのそれぞれ 56.6%及び 14.2%と比べて統計学的に有意に高かったが，個々の有害事象においてプラセボに比べて統計学的に有意に高かったものは末梢性浮腫のみであった（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル：5.1%，プラセボ：0%）。また，末梢性浮腫を発現したすべての被験者で Ca 拮抗薬が併用されていた。末梢性浮腫は Ca 拮抗薬との関連性がある有害事象であり，また Ca 拮抗薬はリトナビルとの薬物相互作用が認められている。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと Ca 拮抗薬を併用した被験者の約 20%に末梢性浮腫が認められた。追加解析の結果から，肝硬変の認められない被験者における浮腫関連事象の発現率は，低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者（添付文書（案）に記載）の方が，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者に比べて低いことが示された。一方，重篤な有害事象の発現率，投与中止に至った有害事象の発現率は両群間に統計学的な有意差はなかった。サブ試験 1 において OL 治療期での投与群 B の安全性プロファイルは，DB 治療期での投与群 A と同様であった。また，投与群 B の OL 集団では非盲検でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与中止又は投与中断に至った有害事象はなかった。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの忍容性は良好で，既存の DAA で報告されている血液障害や皮膚障害は認められなかった。

2.5.1.3.4 海外試験

M[redacted]-393 試験は，未治療又は既治療の代償性肝硬変を含む HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 4 感染患者を対象として，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの安全性，有効性及び薬物動態を評価した第 II 相，無作為化，非盲検試験である。肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者は pegIFN 及び RBV による前治療無反応例であり，肝硬変の認められる HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者及び肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 4 感染被験者は pegIFN 及び RBV による前治療無反応例，部分反応例又は再燃例であった。肝硬変の認められない被験者にはパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与し，肝硬変の認められる被験者には，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間投与した。その結果，M[redacted]-393 試験におけるパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの安全性プロファイルは，本邦で行われた結果とおおむね一致していた。

M[redacted]-998 試験は，未治療の肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 1（1a 及び 1b），2 又は 3 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下にパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間併用したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を検討した非盲検，多施設共同試験である。HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に RBV 非併用でパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを評価した海外試験は，本試験のみである。HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，RBV 非併用

下でのパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの併用投与による SVR24 達成率は，それぞれ 62.5%（5/8 例）及び 50.0%（1/2 例）であった。M[redacted]-998 試験におけるパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの安全性プロファイルは，本邦で行われた結果とおおむね一致していた。

2.5.1.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

通常，成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスビルとして 25 mg，パリタプレビルとして 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は 12 週間とする。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（以下「ICH」），最新の医薬品の臨床試験の実施の基準及び規制当局の要請を遵守して実施した。被験者に対しては，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。すべての治験実施計画書は適切な治験審査委員会又は倫理委員会等の承認を受けた。臨床試験の実施においては標準的な研究手法を用いた。試験期間を通じた疾患重症度評価及び安全性評価を実施するための臨床評価，臨床検査及び統計解析は，標準的で一般的に受け入れられる手法であった。また，第 II 相試験及び第 III 相試験における被験者集団，試験デザイン，有効性及び安全性の測定項目，評価尺度及び評価時期は HCV に対する抗ウイルス治療を評価する上で標準的で受け入れられる手法であった。

2.5.1.6 対面助言

各臨床試験実施に先立ち医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）と以下の対面助言を行った。

2.5.1.6.1 医薬品第 I 相試験開始前相談（2010 年 5 月 14 日）

NS5B ポリメラーゼ阻害剤（dasabuvir* 及び化合物A* ），NS3 プロテアーゼ阻害剤（パリタプレビル）及びリトナビルによる DAA［相談時：特異的標的化ウイルス療法（STAT-C）］化合物による併用療法について，国際共同治験に基づく開発計画及び申請方法について相談を行った。しかしながら，化合物A* において外国人と日本人の間で薬物動態プロファイルが異なり，日本人での曝露量が外国人に比べて相当程度に高いとの結果が得られたため，再度開発計画を検討し，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの併用による DAA2 剤の開発をすすめることとした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.1.6.2 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について相談を行った。

主な機構の見解

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.6.3 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について相談を行った。

主な機構の見解

- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

なお，[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]及び[redacted]の[redacted]相談を行った。また，[redacted]相談についても実施した。

2.5.1.7 臨床データパッケージ

ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対するパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの併用療法の表 2.5-1 及び表 2.5-2 に示す臨床データパッケージで承認申請を行うこととした。本申請では，日本人を対象とした試験及び外国人を対象とした QT/QTc 評価試験を評価資料とし，その他海外試験を参考資料とした。ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者を対象とした有効性の成績，

ジェノタイプにかかわらずパリタプレビル 150 mg 以上が投与された全ジェノタイプ感染患者を対象とした安全性の成績を示した。

表 2.5-1. 臨床データパッケージ（評価資料）

	相	試験番号	対象	試験目的
国内	III	M13-004	HCV GT1b 感染患者（未治療，IFN 既治療，肝硬変，非肝硬変）	配合剤における 12 週の薬物動態，安全性，有効性
	II	M[redacted]-536	HCV GT1b，GT2 感染患者（pegIFN 既治療，肝硬変を除く）	パリタプレビル（100 mg 及び 150 mg），リトナビル及びオムビタスビルの併用における 12 週及び 24 週の薬物動態，安全性，有効性
	I	M[redacted]-384	健康成人男性	パリタプレビル/リトナビルの薬物動態，安全性，忍容性
		M[redacted]-771	健康成人	食事の影響
		M[redacted]-247	健康成人	薬物相互作用（グリチルリチン酸，UDCA）
海外	I	M[redacted]-181	健康成人（日本人）	オムビタスビルの薬物動態，安全性，忍容性 日本人を含む民族間比較
		M[redacted]-221	健康成人（日本人）	パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルと dasabuvir* の併用及び非併用の薬物動態，安全性 日本人を含む民族間比較
		M[redacted]-688	健康成人（日本人）	パリタプレビル/リトナビルの薬物動態，安全性，忍容性 日本人を含む民族間比較
		M[redacted]-505	健康成人（日本人）	薬物動態の比較，忍容性，パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び配合剤の安全性
		M[redacted]-680	健康成人	パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* における QT/QTc 間隔への影響

UDCA = ウルソデオキシコール酸

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-2. 臨床データパッケージ（海外試験，参考資料）

相	試験目的	試験番号
III	有効性・安全性	M[redacted]-002, M[redacted]-961, M[redacted]-389, M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099
II	有効性・安全性	M[redacted]-393, M[redacted]-998, M[redacted]-652, M[redacted]-103, M[redacted]-099, M[redacted]-386, M[redacted]-114, M[redacted]-602, M[redacted]-746, M[redacted]-999, M[redacted]-004
I	バイオアベイラビリティ，食事の影響	M[redacted]-797, M[redacted]-923, M[redacted]-388, M[redacted]-115, M[redacted]-647, M[redacted]-683, M[redacted]-391, M[redacted]-389, M[redacted]-387, M[redacted]-229
	薬物動態試験（単回，反復）	M[redacted]-749, M[redacted]-861, M[redacted]-351, M[redacted]-116, M[redacted]-798, M[redacted]-186
	DAA 併用投与試験	M[redacted]-187, M[redacted]-990, M[redacted]-603[a]
	薬物相互作用	M[redacted]-189, M[redacted]-198, M[redacted]-199, M[redacted]-200, M[redacted]-201, M[redacted]-204, M[redacted]-997, M[redacted]-100, M[redacted]-103, M[redacted]-392, M[redacted]-394, M[redacted]-491, M[redacted]-492, M[redacted]-506, M[redacted]-783, M[redacted]-013, M[redacted]-325, M[redacted]-202, M[redacted]-104, M[redacted]-324, M[redacted]-196, M[redacted]-205, M[redacted]-782, M[redacted]-027, M[redacted]-197
	特殊集団に対する薬物動態・安全性	M[redacted]-215, M[redacted]-193

a パリタプレビル/リトナビル及び dasabuvir* の間の相互作用を評価した試験

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの[redacted]した配合錠（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル［75/50/12.5 mg］）は，HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者のための市販予定製剤である。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの推奨用量は各々150 mg，100 mg 及び 25 mg であり，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 2 錠を 1 日 1 回投与することにより得られる。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの種々の剤形が臨床開発において投与された。これらの剤形をつなげるために用いたバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験を 2.7.1 項のパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発及びオムビタスビルの製剤開発の箇所で概説した。

第 II 相試験（HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染日本人被験者を対象とした M[redacted]-536 試験，HCV ジェノタイプ 1b 及び 4 感染外国人被験者を対象とした M[redacted]-393 試験及び HCV ジェノタイプ 1 感染外国人被験者を対象とした M[redacted]-652 試験）ではパリタプレビル[redacted]（以下「[redacted]」）錠，リトナビル[redacted]（以下「[redacted]」）及びオムビタスビル[redacted]錠が用いられ，HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者における第 III 相試験（M13-004 試験）の用法・用量が決められた。M13-004 試験において被験者はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 75/50/12.5 mg の[redacted]配合錠 2 錠の 1 日 1 回投与が評価された（1 日の総用量はパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 2 錠を合わせて 150/100/25 mg の用量投与後，パリタプレビル 150 mg [redacted] 錠投与に比べてパリタプレビルは各々53%高い AUC 及び 70%高い最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）を示した。配合錠投与後のリトナビルの曝露量は [redacted] 製剤投与後に比べて最大で 23%高かった（M[redacted]-505 試験）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（用量 150/100/25 mg）から得られたオムビタスビルの曝露量はオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠投与時と同程度であった（C_{max} 及び AUC は生物学的同等性の基準を満たした）。したがって，第 III 相 M13-004 試験において使用されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 2 錠で得られたオムビタスビル及びリトナビルの曝露量は第 II 相試験において使用された製剤で得られた曝露量と同程度であった。一方，パリタプレビルの用量 150 mg において第 III 相試験で使用された配合錠で得られたパリタプレビルの曝露量は第 II 相試験で使用された製剤で得られたものより高かった。

2.5.2.1 市販予定製剤に及ぼす食事の影響

本申請におけるすべての第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験において，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルは食事と共に又は食後に投与された。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは 1 日 1 回食後に 12 週間投与されるべきである。

日本人被験者に高脂肪の朝食と共にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したところ，3 化合物の曝露量は空腹時に比べていずれも増加した（M[redacted]-771 試験）。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，空腹時で認められた曝露量に比べて各々約 3–5 倍，1.3–1.4 倍及び 1.7–2 倍であった。これらの結果は外国人被験者における食事の影響と整合性が認められた（M[redacted]-389 試験）。

2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ試験

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の絶対的バイオアベイラビリティは外国人被験者において測定された（M[redacted]-229 試験；2.7.2 項）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 配合錠投与後のパリタプレビル及びオムビタスビルの絶対的バイオアベイラビリティは各々53%及び 48%であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人被験者において実施された第 I 相試験は個別及び併用した DAA の薬物動態及び安全性の検討（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-688 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-505 試験）並びに DAA 2 剤レジメンとウルソデオキシコール酸（以下「UDCA」）又はグリチルリチン酸（GCR）との間の薬物間相互作用試験（M[redacted]-247 試験）である。

他のすべての第 I 相試験は外国人被験者で実施され，結果は日本人被験者に外挿された。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの DAA 2 剤レジメンに加え，外国における試験では

パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*の DAA 3 剤レジメンで検討された。dasabuvir* は非ヌクレオシド NS5B ポリメラーゼ阻害剤であり，外国人の HCV ジェノタイプ 1（ジェノタイプ 1a と 1b の両方）に感染した被験者を治療するためにパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルと共に用いられた。DAA 2 剤レジメンのパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルに関して試験が実施されなかった場合もあったが，DAA 3 剤レジメン又はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* レジメンで得られた試験結果はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの DAA 2 剤レジメンに外挿可能と考える。

外国人被験者で実施し日本人被験者に適用される試験は以下のとおりである。

- パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの DAA 2 剤レジメンによる 3 併用試験
- パリタプレビル及び dasabuvir* との薬物相互作用を評価した 1 試験
- パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの DAA 2 剤レジメンによる DDI 18 試験
- DAA 3 剤レジメンによる DDI 5 試験
- パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*による DDI 2 試験
- DAA 2 剤レジメンによる腎機能障害試験
- DAA 3 剤レジメンによる肝機能障害試験
- DAA 3 剤レジメンによる QT/QTc 評価試験

パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルで実施しなかった DDI 7 試験の結果を，相互作用のメカニズムに基づいてパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルレジメンに外挿した。それぞれの外挿の根拠を 2.7.2 項で論述した。

すべての第 I 相臨床薬理試験の詳細なリストを 2.7.2 項に示す。

2.5.3.1 DAA の基本的な薬物動態特性

健康被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの提案された用量及び剤形に関する薬物動態パラメータを表 2.5-3 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-3. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を非絶食下で単回投与及び 1 日 1 回反復投与した後のパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態パラメータ

	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC[a] (ng•h/mL)	C_{trough}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	$t_{1/2}$[c] (h)	V_d/F[b] (L)	CL/F[b] (L/h)
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠単回投与（M[redacted]-505 試験，第 1 群及び M[redacted]-771 試験）							
パリタプレビル	1552	7440	--	4.6	5.1	211	26
リトナビル	1249	7226	--	4.4	4.1	95.6	15.2
オムビタスビル	122	1595	--	5.1	22.3	543	16.2
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠反復投与（M[redacted]-247 試験）							
パリタプレビル	3840	19625	37.8	4.3	--		
リトナビル	1748	9707	19.3	4.0	--		
オムビタスビル	154	1558	29.7	5.0	--		

AUC= 単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与時の AUC_{24}；C_{trough}= トラフ血漿中濃度；$t_{1/2}$= 終末相の消失半減期；T_{max}= 最高血漿中濃度到達時間；Vd/F= 見かけの分布容積；CL/F =見かけのクリアランス

a. 幾何平均値

b. 算術平均値

c. 調和平均値

相互参照：2.7.2.3.1 項，表 2.7.2-26

パリタプレビル

パリタプレビルはたん白結合率が高く，0.1 μM から 10 μM の濃度範囲でヒト血漿たん白に 97%を超える結合率を示す（2.6.4 項）。ヒトにおける血液 / 血漿中濃度比は約 0.7 であり，パリタプレビルは全血の血漿分画に優先的に分布することが示された（2.6.4 項）。

パリタプレビルは主として CYP3A により代謝され，CYP3A はリトナビルにより阻害される。ヒトにおける ADME 試験において[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと併用投与したとき（M[redacted]-798 試験），[^{14}C]パリタプレビルは血漿中放射能の主成分であった。

[^{14}C]パリタプレビル 200 mg をリトナビル 100 mg と共に単回投与した後，[^{14}C]パリタプレビル由来の放射能は主として糞中に排泄され（投与放射能量の約 88%），放射能の尿中排泄率は投与放射能量の約 9%未満であった（M[redacted]-798 試験）。

健康日本人被験者においてリトナビル併用及び非併用下で単回及び反復投与後，パリタプレビルの曝露量は用量比例関係を上回る増加を示す。リトナビルの用量 100 mg においてパリタプレビルの単回投与時の用量を 50 mg から 200 mg に増量すると，用量で正規化したパリタプレビルの C_{max} 及び AUC の平均値は各々約 29 及び 18 倍の増加率を示した（M[redacted]-384 試験）。

日本人被験者において，リトナビルと併用したときのパリタプレビルの蓄積は 1.1 から 1.5 倍であり，（M[redacted]-384 試験）。DAA 併用の一部として投与したときパリタプレビルは投与 9 から 12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。

リトナビル

リトナビルは HCV に対する抗ウイルス活性を持たず（2.6.2.2 項），パリタプレビルのバイオアベイラビリティ及び半減期を増加させるために薬物動態学的エンハンサーとして用いられる。

日本人被験者においてパリタプレビルと併用したときのリトナビルの蓄積は 60%未満であった（M[redacted]-384 試験）。リトナビルは日本人被験者に DAA 併用レジメンの一部として投与したとき 9–12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。

オムビタスビル

オムビタスビルは 0.1 μM から 10 μM の濃度範囲でヒト血漿たん白に約 99.9%結合した（2.6.4 項）。ヒトにおける血液 / 血漿中濃度比は約 0.49 であり，オムビタスビルは全血の血漿分画に優先的に分布した（2.6.4 項）。オムビタスビルは主としてアミドの加水分解により代謝された（R&D/10/171）。ヒト ADME 試験において，未変化体の含量は血漿中総放射能の 51.9%に相当し，M23，M29，M36 及び M37 を合わせると血漿中放射能の大部分を占めた。これらの代謝物は抗ウイルス活性を示さない。オムビタスビルを 25 mg 投与後，約 90%の放射能が糞中から，わずかな放射能（2%未満）が尿中から回収された。糞中の未変化体は投与総放射能量の約 88%を占めた（M[redacted]-186 試験）。

オムビタスビルは概して線形の薬物動態を示したが，日本人被験者においてオムビタスビルの C_{max} 及び AUC は 25 mg と 200 mg との間で用量比例関係を上回る増加を示した（M[redacted]-181 試験）。オムビタスビル単回及び反復投与後オムビタスビルの用量を 25 mg から 200 mg に増量すると，用量で正規化したオムビタスビルの C_{max} 及び AUC の平均値は各々約 38%及び 50%増加した。DAA 併用レジメンの一部として投与したとき，オムビタスビルは 9–12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。日本人被験者においてオムビタスビルは 40%未満の蓄積を示した（M[redacted]-181 試験）。

2.5.3.2 DAA を交互に併用投与したときの影響

外国人被験者においてパリタプレビルをリトナビルと併用するとパリタプレビルの曝露量が顕著に増加した（M[redacted]-749 試験）。リトナビルを 100 mg 投与するとパリタプレビル 300 mg 投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は 28 から 48 倍の増加率を示した。リトナビルによるパリタプレビルの曝露量の増加は CYP3A 及びおそらく腸における排出トランスポーターの阻害による。

日本人及び外国人被験者においてパリタプレビルの用量の増加はリトナビルの曝露量にも影響を及ぼした（M[redacted]-384 試験及び M[redacted]-749 試験）。日本人被験者においてパリタプレビルの用

量を 50 mg から 200 mg 及び外国人被験者において 25 mg から 400 mg に増量したとき，リトナビルの AUC の平均値は約 2 倍の増加率を示した。パリタプレビルは CYP3A の代謝を阻害しないので，このリトナビルの曝露量の増加は，おそらく高用量のパリタプレビルにおける排出トランスポーターP 糖たん白質（以下「P-gp」）の阻害を介するものである。

海外在住日本人において，パリタプレビル/リトナビルとオムビタスビルを互いに併用投与したとき，単剤投与時に比べてオムビタスビル 25 mg の投与はパリタプレビルの曝露量を 50%–57%低下させ，パリタプレビル/リトナビルはオムビタスビルの曝露量を 46%–63%増加させた（M[redacted]-221 試験）。リトナビル併用パリタプレビル存在下でのオムビタスビルの曝露量の増加は主としてリトナビルの CYP3A 阻害及び / 又は排出トランスポーターの阻害効果による。

dasabuvir* は国内におけるレジメンには含まれないが，海外の申請レジメンに含まれているため dasabuvir* のパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす影響を第 I 相試験で評価した。dasabuvir* はパリタプレビルの AUC を約 66%増加させたが，リトナビル又はオムビタスビルの曝露量に影響を及ぼさなかった（M[redacted]-603 試験及び M[redacted]-221 試験）。dasabuvir* のパリタプレビルに及ぼす影響により，外国人被験者において DAA 3 剤レジメンから得られたパリタプレビルの曝露量は，日本人被験者において DAA 2 剤から得られた曝露量と同程度であった。

2.5.3.3 HCV 感染日本人被験者における薬物動態

健康被験者で認められたのと同様に，HCV 感染日本人被験者においてリトナビル 100 mg 併用下でパリタプレビルの用量を 100 から 150 mg に増加させるとパリタプレビルは用量比例関係を上回る曝露量の増加を示した（M[redacted]-536 試験）。第 III 相試験（M13-004 試験）の HCV 感染患者におけるオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量は健康被験者に比べて低かった（M[redacted]-505 試験，M[redacted]-771 試験及び M[redacted]-247 試験）。これらの結果は外国人被験者における第 III 相試験の結果と整合していた。詳細を 2.7.2 項に示す。

2.5.3.4 外国人に対する日本人被験者の薬物動態

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量を，日本人及び外国人健康被験者並びに HCV 感染被験者において比較した。

DAA 2 剤レジメンで得られたパリタプレビルの曝露量は外国人被験者に比べて日本人被験者において高かった。しかしながら，DAA 2 剤レジメンでのオムビタスビル及びリトナビルの日本人及び外国人の健康被験者並びに HCV 感染被験者において同程度であった。

海外試験で使用された DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル +リトナビル+オムビタスビル + dasabuvir*）の 3 番目の構成要素である dasabuvir* を加えるとパリタプレビルの曝露量は約 66%増加した。日本人健康被験者における DAA 2 剤レジメンから得られたパリタプレビルの曝露量は，外国人健康被験者における DAA 3 剤レジメンから得られたものと同程度であった。

第 III 相の M13-004 試験において，HCV 感染日本人被験者（DAA 2 剤レジメン投与時）におけるパリタプレビルの AUC（曝露量）の平均値は，外国人被験者（DAA 3 剤レジメン投与時）

*新薬承認情報提供時に置き換え

に比べて 60%–92%高かった。日本人被験者において平均 AUC が高いにもかかわらず，HCV 感染外国人被験者で認められた AUC の範囲は，HCV 感染日本人被験者における曝露量の範囲と同程度であった。したがって，外国人被験者において認められた DAA 3 剤レジメンの安全性の結果は，日本人被験者における DAA 2 剤レジメンの安全性を補填するために使用可能と考えられる。この比較の詳細を 2.7.2 項に示す。

2.5.3.5 薬物間相互作用試験

通常処方される併用薬物療法及び特別な患者集団で使用される併用薬物療法とのメカニズムに基づく相互作用を評価するために薬物間相互作用試験を実施した。DAA 2 剤のレジメンに関して 18 試験を実施した。日本人被験者で実施した 1 試験を除き，これらのいずれの試験も外国人被験者で実施した。7 試験は DAA 2 剤レジメンでは実施されず，そのうち 5 試験は DAA 3 剤レジメンで実施され，2 試験はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 併用で実施された。これら 7 試験の結果を DAA 2 剤のレジメンに外挿した。試験のリスト及び結果の要約を 2.7.2.2 項に示す。

用量調節を必要としない DAA の曝露量の変化の大きさ

パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルが pegIFN 及び RBV と共に最大 12 週間投与された試験で得られたデータに基づき，いずれの DAA も安全性及び有効性の広いマージンを有する（2.7.2.3 項）。更に日本人及び欧米人被験者における 12 又は 24 週の IFN を用いない試験において，より低用量及びより高用量（又は曝露量）のパリタプレビルがオムビタスビル ± RBV と共に評価された（M[redacted]-536 試験，M[redacted]-652 試験，M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験）。HCV ジェノタイプ 1 感染外国人及び日本人被験者で得られたデータを用いて曝露量-反応解析も実施し，曝露量と安全性とが関連付けられた。これらの解析の結果により，曝露量の 50%の低下及び曝露量の 100%の増加までは用量調節を必要としないことが示された。詳細については，2.7.2.3 項に示す。

メカニズムに基づく相互作用

DAA 2 剤の薬物動態に及ぼす様々な阻害剤及び誘導剤の影響を評価したメカニズムに基づく相互作用の結果を表 2.5-4 に示す。詳細を 2.7.2 項に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-4. 基質としての DAA を評価する DDI 試験

併用薬と用量	レジメン	N	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル	併用薬
CYP3A/P-gp 阻害 ケトコナゾール 400 mg QD[a] （M[redacted]-189 試験）	DAA 2 剤	12	C_{max}	↑ 72%	↑ 27%	↔	↔
			AUC	↑ 116%	↑ 51%	↑ 26%	↑ 105%
CYP2C8 阻害[b] ゲムフィブロジル 600 mg BID[a] （M[redacted]-196 試験）	パリタプレビル + dasabuvir*	11	C_{max}	↑ 21%	↔	NA	ND
			AUC	↑ 38%	↔	NA	ND
CYP3A 誘導 カルバマゼピン[c] 200 mg BID[a] （M[redacted]-027 試験）	DAA 3 剤	12	C_{max}	↓ 66%	↓ 83%	↓ 31%	↔
			AUC	↓ 70%	↓ 87%	↓ 31%	↔
P-gp + BCRP + OATP1B1/1B3 阻害 シクロスポリン A 30 mg（単回投与） （M[redacted]-103 試験）	DAA 2 剤	12	C_{max}	↑ 39%	↔	↔	↔
			AUC	↑46%	↔	↔	↑ 274%
			C_{trough}	↔	↔	↔	↑ 1180%
OATP1B1 阻害 アタザナビル 300 mg QD[a] （M[redacted]-394 試験）	DAA 2 剤	11	C_{max}	↑ 174%	↔	↔	↔
			AUC	↑ 187%	↔	↔	↔
			C_{trough}	↑ 271%	↑ 45%	↔	↔

BCRP = breast cancer resistance protein ; NA = 適用せず ; ND = 測定せず ; OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド
N は各評価のために投与された被験者数を表す。
a. 定常状態に対して投与した。
b. パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* の DAA 2 剤併用
c. DAA 3 剤併用のみ評価
注：↑ は対照より増加したことを示す；↓ は対照より減少したことを示す； ↔は 20%以下の変化を示す。
相互参照：2.7.2.3.6.1 項

これらの相互作用に関する検討結果に基づき，DAA が CYP3A，有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1/1B3 又は breast cancer resistance protein（以下「BCRP」）の阻害剤と共に投与されたとき，用量調節は必要としないと考えた。しかしながら，パリタプレビルの曝露量が増加したため，本剤をケトコナゾールのような強力な CYP3A 阻害剤と共に投与するときには注意喚起が勧められる。カルバマゼピンのような強力な CYP3A 誘導剤はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとは禁忌である。一方，本剤との併用によりケトコナゾールの曝露量は約 2 倍の増加率を示したことから，本剤と共に投与するとき，ケトコナゾール又はイトラコナゾールの用量は 200 mg/day 未満に制限すべきである。

DAA は様々な酵素及びトランスポーターを阻害する潜在能力も有している。DAA 2 剤のレジメンに対するこれらの評価を表 2.5-5 にまとめた。詳細を 2.7.2.3 項に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-5. DAA 2 剤を阻害剤として評価した DDI 試験

併用薬と用量	レジメン	N	併用投与期間	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル	併用薬
CYP2C9 阻害 ワルファリン，5 mg[a,b] （M[redacted]-198 試験）	DAA 2 剤	11	1 日	C_{max}	↔	↔	↔	↔[b]
				AUC	↔	↔	↔	↔[b]
				C_{trough}	↔	↔	↔	↔[b]
CYP2C19 阻害 オメプラゾール， 40 mg QD[c,d] （M[redacted]-199 試験）	DAA 2 剤	12	1 日	C_{max}	↔	↔	↔	↓ 52%
				AUC	↔	↔	↔	↓ 54%
				C_{trough}	↔	↔	↔	ND
OATP1B1 阻害 プラバスタチン， 10 mg QD[c] （M[redacted]-200 試験）	DAA 2 剤	10	14 日	C_{max}	↑ 44%	↑ 37%	↔	↑ 43%
				AUC	↑ 33%	↑ 37%	↔	↑ 76%
				C_{trough}	↑ 28%	↔	↔	NA
OATP1B1/B3 及び BCRP 阻害 ロスバスタチン， 5 mg QD[c] （M[redacted]-200 試験）	DAA 2 剤	12	14 日	C_{max}	↑ 40%	↔	↔	↑ 161%
				AUC	↑ 22%	↔	↔	↑ 33%
				C_{trough}	↔	↓ 23%	↔	↓ 35%
P-gp 阻害 ジゴキシン，0.5 mg[a] （M[redacted]-201 試験）	DAA 2 剤	11	1 日	C_{max}	↔	↔	↔	↑ 58%
				AUC	↔	↔	↔	↑ 36%
				C_{trough}	↔	↔	↔	↑ 24%
				f_e	NA	NA	NA	↔
UGT1A1 阻害 ラルテグラビル， 400 mg BID[c,e] （M[redacted]-392 試験）	DAA 2 剤	11	14 日	C_{max}[e]	↔	↔	↔	↑ 22%
				AUC[e]	↔	↔	↔	↔
				C_{trough}[e]	↔	↔	↔	↔

f_e = 尿中排泄率；NA = 適用せず；ND = 測定せず

a. 定常状態の DAA とワルファリン及びジゴキシンを単回投与

b. 結果は *R*-及び *S*-ワルファリンを示す。

c. 定常状態

d. 試験では，曝露量に及ぼす酸性度の低下の影響を測定するために，定常状態のオメプラゾールが定常状態の DAA に及ぼす影響も評価した。

e. DAA に及ぼすラルテグラビルの影響は試験間比較により評価した。

注：表 2.5-5 に示すいずれの試験においても DAA は定常状態になるまで投与した。
↑は対照より増加したことを示す；↓は対照より減少したことを示す；↔ は 20%以下の変化を示す。

DAA 2 剤レジメンと共に投与するとき，P-gp の基質であるジゴキシンの用量は 30%–50%減量されるべきであり，更に血清中ジゴキシン濃度の適切なモニタリングが推奨される。ウリジン 5'-ジフォスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）1A1 基質又は CYP2C9 基質を DAA 2 剤レジメンと共に投与するとき，用量調節は必要とされないが，ワルファリンは治療

係数の狭い薬物であるため，ワルファリンの作用の臨床的なモニタリングが推奨される。対照的に，オメプラゾールのような CYP2C19 の基質は，薬力学的な反応の臨床評価に基づき用量を増加させることが必要になる可能性がある。OATP1B1/B3 又は BCRP の基質となる化合物は，用量の減量を要する顕著な相互作用を示すことが予想される。詳細を 2.7.2.3 項に示す。

メカニズムに基づく相互作用に加えて，この患者集団に投与されることが予想される他の薬物療法との薬物相互作用試験を以下に記述した。これらの試験に基づく推奨投与方法を表 2.5-6 にまとめた。

表 2.5-6. DAA 2 剤併用レジメンと共に投与したときの併用薬の推奨投与方法

DAA と共に投与するとき用量調節を必要としない薬剤	DAA と共に投与するとき用量調節を必要としないが臨床モニタリングが必要な薬剤	DAA と共に投与するとき用量調節及び臨床モニタリングを必要とする薬剤
オピオイド代替薬 メサドン（M[redacted]-997 試験） ブプレノルフィン / ナロキソン（M[redacted]-100 試験） 抗うつ薬 エスシタロプラム（10 mg）（M[redacted]-204 試験） デュロキセチン（60 mg）（M[redacted]-204 試験） 睡眠導入剤 ゾルピデム（5 mg）[b]（M[redacted]-324 試験） 黄体ホルモン単独避妊薬 ノルエチステロン（0.35 mg）（M[redacted]-205 試験）[b] 肝機能改善剤 ウルソデオキシコール酸（UDCA） グリチルリチン（M[redacted]-247 試験）	利尿薬 フロセミド（20 mg）（M[redacted]-325 試験）[a,b] 睡眠導入剤 アルプラゾラム（0.5 mg）（M[redacted]-324 試験）[b] ジアゼパム（M[redacted]-197 試験）[b]	降圧剤 アムロジピン（5 mg） 最小用量を用い臨床モニタリングを行う（M[redacted]-325 試験）[b] スタチン プラバスタチン，10 mg QD 10 mg /day を超えない（M[redacted]-200 試験） ロスバスタチン，5 mg QD 5 mg/day を超えない（M[redacted]-200 試験） 免疫抑制剤 シクロスポリン A（30 mg）用量を 1/5 に減量（M[redacted]-103 試験） タクロリムス（0.5 mg） 用量 0.5 mg/week（M[redacted]-491 試験）

a. フロセミドに関して臨床反応に基づき最大 50%減量を考慮してもよい。
b. DAA 3 剤レジメンで評価され，DAA 2 剤レジメンに外挿される。
注：括弧内の用量は薬物相互作用試験で使用された用量を示す。

表 2.5-6 に示した併用薬物療法の DAA に対する効果は，DAA の用量調節を必要とする臨床的に意味のある相互作用をもたらさなかったが，シクロスポリンによりパリタプレビルの AUC の最大の増加（45%）が認められた。詳細を 2.7.2.2 項及び 2.7.2.3 項に示す。

経口避妊薬（M[redacted]-205 試験）

表 2.5-6 に示すように黄体ホルモン単独ピルであるノルエチステロンが本剤との併用が推奨されるホルモン系経口避妊薬である。エチニルエストラジオール含有経口避妊薬は本剤との併用は禁忌である。これは DAA 2 剤又は DAA 3 剤レジメンをエチニルエストラジオール 35 μg + norgestimate 250 μg 又はエチニルエストラジオール 35 μg +ノルエチステロン 400 μg と共に投与したとき認められた肝酵素の増加の可能性のためである。

抗レトロウイルス剤

HCV 患者のかなりの割合が HIV に重複感染している。そのため，HIV の治療に用いられる薬剤との相互作用の可能性を検討することは重要である。そのためラルテグラビル，テノホビル，エムトリシタビン，アタザナビル，ロピナビル / リトナビル，ダルナビル，リルピビリン及びエファビレンツを DAA 併用との薬物相互作用試験において評価した。相互作用 / 推奨投与方法を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7. DAA 2 剤の抗レトロウイルス剤との相互作用及び推奨投与方法

DAA 又は抗レトロウイルス剤に関する用量調節必要なし	（併用を）推奨しないこと及び理由
ラルテグラビル (400 mg BID) (M[redacted]-392 試験) テノホビル (300 mg QD) (M[redacted]-783 試験) エムトリシタビン (200 mg QD) (M[redacted]-783 試験) ダルナビル (800 mg QD)[a] (M[redacted]-506 試験) ダルナビル (600 mg BID)[a,b,c] (M[redacted]-506 試験) ダルナビル (リトナビル 100 mg QD と共に 800 mg QD) (M[redacted]-202 試験)[b]	ロピナビル / リトナビル(400/100 mg BID 又は 800/200 mg QD) (M[redacted]-492 試験及び M[redacted]-013 試験)：パリタプレビルの曝露量 2 倍以上増加及びより高用量のリトナビル アタザナビル (300 mg QD 又はリトナビル 100 mg QD と共に 300 mg QD) (M[redacted]-394 試験)[d,e]：パリタプレビルの曝露量 2 倍以上増加 リルピビリン (25 mg QD)[e] (M[redacted]-782 試験)：リルピビリンの曝露量 2 倍以上増加
	禁忌及び理由 エファビレンツをベースとするレジメン (600 mg QD)[e] (M[redacted]-104 試験)：肝酵素増加

a. パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとして同時投与すべき。薬物動態学的エンハンサーのためのリトナビルは DAA レジメンから供給される。
b. リトナビル 100 mg はダルナビルと共に投与すべきで，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与すべきではない。
c. ダルナビルがパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと同時投与されるとき，リトナビルは投与されるべきでない。
d. パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル投与 12 時間後にアタザナビル 300 mg がリトナビルと共に投与された。
e. リトナビル併用アタザナビル 300 mg 及びリルピビリンは DAA 3 剤レジメンと共に評価された。一方，エファビレンツはエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロポキシフマル酸塩の併用としてパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* と共に評価された。

注：括弧内の投与方法は薬物相互作用試験において用いられた。

ダルナビル（800 mg 1 日 1 回）の血漿中トラフ濃度（C_{trough}）は DAA 2 剤レジメンにより約 25%低下したが，C_{max} 及び AUC に及ぼす影響はより少なかった。このダルナビルの曝露量の変化は，ダルナビルの有効性に好ましくない影響を及ぼさないことが予想される。パリタプレビルの曝露量は約 100%まで増加した。このためリトナビル併用及び非併用下でダルナビルをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと共に同時投与するときは注意喚起が必要である。

禁忌となる薬物療法

非常に鋭敏な CYP3A 基質である薬物で上昇した血漿中濃度が重篤な事象と関連する場合，本剤と併用投与すべきではない。また，CYP3A を誘導する薬物でパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの血漿中濃度の相当な低下をもたらすものは，本剤と併用投与すべきではない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

DAA レジメン併用下の薬物動態又は安全性データに基づき，エチニルエストラジオール含有経口避妊薬，エファビレンツを含むレジメン及びカルバマゼピンは他の CYP3A 誘導剤であるフェニトイン及びフェノバルビタールなどと共に DAA 2 剤レジメンとの併用は禁忌である。

- リバーロキサバン
- カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール
- リファンピシン
- ブロナンセリン
- ミダゾラム，トリアゾラム
- アゼルニジピン
- エファビレンツを含むレジメン
- エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン
- セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）含有食品
- シンバスタチン，アトルバスタチン
- エチニルエストラジオール含有経口避妊薬
- ピモジド
- シルデナフィル及びタダラフィル（肺動脈性高血圧症の治療に用いるとき），バルデナフィル
- リオシグアト

2.5.3.6 内因性要因の影響

年齢，体重及び性別の影響

年齢，体重及び性別の影響について母集団薬物動態解析を用いて評価した（R&D/14/0672）。解析において年齢及び体重は有意な共変量ではなかった。性別はパリタプレビル又はリトナビルに関して有意な共変量ではなかったが，オムビタスビルに関しては有意な共変量であった。女性被験者におけるオムビタスビルの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$）は男性被験者に比べて約 58%–81%高かった。しかしながら，オムビタスビルは広い安全域を有し，健康被験者又は HCV 感染被験者において 200 mg までの用量で 12 週間の安全性が認められ忍容性が良好であった。国内及び外国でのすべての第 II 相及び第 III 相試験において女性で認められた安全性のプロファイルは男性と同様であった（2.7.4.5.1.1 項）。なお，末梢性浮腫の発現率は女性で高かったが，末梢性浮腫はパリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの曝露量と関連付けられなかった（2.5.3.8 項）。

以上のことから，年齢，体重又は性別に基づく本剤の用量調節は必要ない。

肝機能障害の影響

軽度（Child-Pugh A），中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害被験者の薬物動態を，外国人被験者における DAA 3 剤併用の単回投与薬物動態試験において評価した（M[redacted]-215 試験）。試験はパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす影響を検討したので，これらの結果は本剤（DAA 2 剤レジメン）に外挿可能と考える。結果を表 2.5-8 に要約した。

表 2.5-8. M[redacted]-215 試験における DAA の C_{max} 及び AUC に及ぼす肝機能障害の影響

	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
軽度障害 (Child-Pugh A)	C_{max}	↓48%	↓40%	↔
	AUC	↓29%	↓34%	↔
中等度障害 (Child-Pugh B)	C_{max}	↑26%	↓33%	↓29%
	AUC	↑62%	↓30%	↓30%
重度障害 (Child-Pugh C)	C_{max}	↑3.2 倍	↓35%	↓68%
	AUC	↑9.5 倍	↔	↓54%

注： 示された結果は正常な肝機能を有する被験者に対する比較に基づく。
↑ 増加； ↓ 減少； ↔ 20%未満の変化
増加倍率（例，3.2 倍とは 320%の増加又は比が 4.2 であることを示す）

軽度及び中等度の肝機能障害被験者における血漿たん白結合率は正常肝機能被験者のものと意味のある差異はなかった。M[redacted]-215 試験において軽度及び中等度肝機能障害被験者における DAA の曝露量の変化は臨床的に意味があるとは考えられない。このため軽度又は中等度肝機能障害を伴う HCV 感染被験者においては，本剤に関する用量調節は必要ない。重度肝機能障害を伴う HCV 感染被験者ではパリタプレビルの曝露量が顕著に高くなったため，本剤の使用を推奨しない。

腎機能障害の影響

DAA 2 剤併用の薬物動態はクレアチニンクリアランス（以下「CL_{cr}」）に基づいて分類した軽度，中等度及び重度の腎機能障害を伴う被験者において評価された（M[redacted]-193 試験）。結果を表 2.5-9 に要約する。

表 2.5-9. M[redacted]-193 試験における DAA 2 剤併用での DAA の C_{max} 及び AUC に及ぼす腎機能障害の影響

	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
軽度障害 (CL_{cr} : 60–89 mL/min)	C_{max}	↔	↑ 28%	↔
	AUC	↔	↑ 40%	↔
中等度障害 (CL_{cr} : 30–59 mL/min)	C_{max}	↔	↑ 51%	↔
	AUC	↔	↑ 76%	↔
重度障害 (CL_{cr} : 15–29 mL/min)	C_{max}	↓ 22%	↑ 71%	↔
	AUC	↑ 25%	↑ 108%	↔

↑ = 増加 ; ↓ 減少 ; ↔ = 20%未満の変化
示された結果は，CL_{cr} に対する C_{max} 又は AUC の回帰分析及び正常腎機能被験者との比較に基づく。

腎機能障害被験者と腎機能正常被験者との間における DAA 及びリトナビルの血漿たん白結合率は同程度であった。軽度，中等度又は重度の腎機能障害被験者における DAA の曝露量の変化は臨床的に意味があるとは考えられなかった。したがって，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を伴う HCV 感染被験者における本剤の用量調節は必要ない。

2.5.3.7 曝露量-有効性解析

第 III 相試験（M13-004 試験）の投与群 A 及び投与群 C で DAA 2 剤レジメンを投与された被験者において高い SVR 達成率及びわずかなウイルス学的治療不成功（9/257 例）が認められた。これらの投与群においてウイルス学的治療不成功であった被験者は，SVR12 を達成した被験者（N = 242）又はウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった被験者（N = 6）に比べてパリタプレビル及びオムビタスビルの平均曝露量が低かった（R&D/14/0672）。

ウイルス学的治療不成功であった被験者（N = 9）に関するパリタプレビル及びオムビタスビルの定常状態曝露量の幾何平均値は，その試験におけるその他の 248 例の被験者（SVR12 を達成した 242 例の被験者及びウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR を達成しなかった 6 例の被験者）よりも各々約 40%低い値及び同程度（17%未満低い値）であった。

これらのデータは，選択された用量の曝露量が高い SVR 達成率をもたらす一方で，用量をより低くすることにより，より高いウイルス学的治療不成功が生じる可能性を示唆している。

2.5.3.8 曝露量-安全性解析

発疹，ALT/AST 上昇，ビリルビン上昇，ヘモグロビン減少及び末梢性浮腫などの安全性パラメータの曝露量-反応評価は，第 III 相 M13-004 試験（投与群 A，B 及び C）から得られた最初の 12 週投与時のデータを用いて実施した。安全性の事象対 AUC プロット及び / 又は多変量ロジ

スティック回帰分析を実施した（R&D/14/0673）。各 DAA 及びリトナビルの曝露量のパラメータである AUC に加えて，性別，年齢，体重，体容積指数（以下「BMI」），体表面積（BSA），肝硬変の状態及びベースラインの状態をロジスティック回帰分析に含めた。その結果，発疹，ビリルビン上昇及びヘモグロビン減少の発現率はパリタプレビルの曝露量の増加と関連性が認められた。一方，ALT/AST 上昇又は末梢性浮腫の発現率はパリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの曝露量と関連性が認められなかった。外国人被験者においてパリタプレビルの曝露量と ALT の上昇との間に関連性の認められた ALT 上昇を除き，これらの結果は DAA 3 剤併用による海外第 III 相試験から得られた結果と整合性が認められた。

日本人被験者における多変量ロジスティック回帰分析から，パリタプレビルの曝露量の 2 倍の増加は，グレード 2 の発疹発現の確率を 4.3%から 5.7%に増加させ，グレード 2 以上の総ビリルビン上昇の確率を 4.7%から 12.7%に増加させることが示された。発疹発現の確率については，パリタプレビルの曝露量の 2 倍の増加が中等度の発疹を 3.0%から 4.2%に増加させる外国人被験者で認められたものと類似していた。外国人被験者においては，パリタプレビルの曝露量が日本人被験者より低いにも関わらずグレード 2 又は 3 の総ビリルビン上昇の発現率は 21.85%と日本人被験者に比べてより高かった。グレード 2 のビリルビン上昇の増加は，増加が主としてパリタプレビルによるビリルビントランスポーターである OATP1B の阻害を介する間接ビリルビンに起因すること及びビリルビン上昇は投与の継続又は投与の完了により回復していることから，臨床的に重要な意味はないと考えられる。M13-004 試験において末梢性浮腫はパリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの曝露量と関連性が認められなかった。以上のことから，パリタプレビルの曝露量の 2 倍までの増加は，日本人被験者における DAA 2 剤レジメンの安全性プロファイルに好ましくない影響を及ぼさないと予想される。

2.5.3.9 QT 間隔延長に関する影響

QT 間隔延長に関する可能性は DAA 3 剤レジメンでのプラセボ対照及び陽性対照（400 mg モキシフロキサシン）QT/QTc 評価試験（M[redacted]-680 試験）で評価した。試験における DAA レジメンはパリタプレビル 200 mg + リトナビル 150 mg + オムビタスビル 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg（治療時の定常状態における曝露量をもたらす用量），及びパリタプレビル 350 mg + リトナビル 150 mg + オムビタスビル 50 mg + dasabuvir* [redacted] mg（治療用量を超過する用量）であった。DAA 3 剤のレジメンにはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルが含まれているので，本試験で得られた結果は本剤（DAA 2 剤のレジメン）に外挿可能である。

治療時及び治療時を超過する曝露量において，心拍数により Fridericia の補正式で補正した QT 間隔である QTcF に及ぼす影響の平均値を中心とした片側の 95%信頼区間上限は 10 ms 未満であり，DAA 3 剤レジメンは ICH E14 ガイドラインに基づく QTc 延長をもたらさなかった。治療用量に対する QTcF の最大効果は，投与 5 時間後の 3.6 ms であり，片側 95%信頼区間上限は 5.4 ms（< 10 ms）であった。治療用量を超過する用量に対する QTcF の最大効果は，投与 5 時間後の 5.9 ms であり，片側 95%信頼区間上限は 7.7 ms（< 10 ms）であった。モキシフロキサシンに関する QTcF の平均及び片側 95%信頼区間上限は 10 ms を超過し，試験の感度が確認された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本試験は外国人被験者を対象として行われたが，本試験における治療用量を超過する用量での曝露量は，日本人被験者における曝露量よりも高かった。本試験での治療用量を超過する用量でのパリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量は，健康日本人被験者の定常状態における曝露量の各々2.4–3.8 倍及び 1.5–1.7 倍であった（2.7.2 項，表 2.7.2-25）。これらの曝露量は薬物相互作用による曝露量の増加及び腎又は肝機能障害による曝露量の変化を加味しても，十分なマージンを有している。HCV 感染患者における C_{max} の値は健康被験者に比べて低かった。第 III 相試験における非肝硬変及び肝硬変被験者の C_{max} の平均値はパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルに関して各々200–489 ng/mL，48–59 ng/mL 及び 154–258 ng/mL であった。M[redacted]-680 試験の曝露量は HCV 感染被験者におけるものより顕著に高かった。更に，本試験の前に行われた dasabuvir* 単剤投与又はパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルとの併用した試験（M[redacted]-990 試験）の結果から，本試験でみられた QTcF の増加は，パリタプレビル，オムビタスビル又はリトナビルによるものではなく，dasabuvir* 投与に起因するもとの考えられる（M[redacted]-990 試験，R&D/13/690）。以上の結果から本剤（DAA 2 剤のレジメン）を日本人被験者に投与したとき QTc 延長又は二次的な不整脈のリスクはない。詳細は 2.7.2 項に示す。

2.5.3.10 薬理遺伝学的解析

代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす多型の影響を決定するための薬理遺伝学的解析は様々な試験において実施された。その結果，パリタプレビルの曝露量は multidrug resistance protein 1（MDR1），UGT，multidrug resistance-associated protein 2（MRP2），BCRP 又は OATP1B1 の遺伝子多型により影響を受けなかった（R&D/14/0052）。また，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は CYP2D6 の遺伝子多型により影響を受けなかった。

2.5.3.11 用法・用量選択及び治療法妥当性根拠

2.5.3.11.1 用量選択

HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に関するパリタプレビル/リトナビルの用量 150/100 mg 及びオムビタスビルの用量 25 mg を以下のことに基づいて選択した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

パリタプレビル

- M[redacted]-536 試験において HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル 100 mg 又は 150 mg をリトナビル 100 mg と共にオムビタスビル 25 mg と 12 週間併用投与したところ，高い SVR24 達成率を示した。ウイルス学的治療不成功は 35 例の被験者中 1 例であった（他の 1 例の被験者は 9 日目に DAA の投与を中止した）。
- 外国における M[redacted]-393 試験においてパリタプレビル 150 mg をリトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg との併用で 12 週間投与した被験者において，既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 40 例中 4 例にウイルス学的治療不成功が認められた。M[redacted]-393 試験で外国人被験者にパリタプレビル 150 mg を投与したときの曝露量は，日本人被験者に 100 mg 投与したときの曝露量と 150 mg 投与した曝露量との間の値を示した。このことは日本人患者において 100 mg 投与でのより低い曝露量ではウイルス学的治療不成功が生じる可能性を示している。
- M[redacted]-393 試験でウイルス学的治療不成功となった 4 例（既治療例に 12 週間投与）中 3 例の被験者で，ウイルス学的治療不成功時に NS3 プロテアーゼ領域に D168V の耐性変異が認められ，1 例は Y56H + D168A が認められた。D168V 変異株は野生型のジェノタイプ 1b レプリコンに比べてパリタプレビルの活性が 1/159 に低下するが，HCV ジェノタイプ 1a R155K 変異株に比べて *in vitro* の EC_{50} は 1/3 である。HCV ジェノタイプ 1a に感染した外国人被験者において，R155K 変異は 3 日間のパリタプレビル 200 mg 単剤投与で抑制された（M[redacted]-602 試験）。この結果はパリタプレビルの曝露量が高いほど D168V 変異を抑制することができ，HCV ジェノタイプ 1b 患者においてウイルス学的治療不成功率は低下することを示唆している。したがってパリタプレビルの用量 150 mg は用量 100 mg よりも望ましい。
- M[redacted]-536 試験ではパリタプレビルの [redacted]錠を用いた。一方，第 III 相試験及び市販予定製剤にはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を用いるが，この錠剤は 150 mg の用量において [redacted]錠に比べて 53%高いパリタプレビルの平均 AUC 値を示す。第 III 相 M13-004 試験においてウイルス学的治療不成功の発生率は低く，良好な安全性プロファイルを示した（DAA 2 剤を投与した 363 例の被験者中，有害事象により投与を中止したのは 3 例のみ）。配合錠で得られるより高い曝露量は安全性のプロファイルに好ましくない影響を及ぼすことがなく，かつ D168V 変異株に対する抗ウイルス活性も期待できる。

オムビタスビル

- HCV ジェノタイプ 1 感染外国人被験者に 2 から 3 日間単剤投与したところ，オムビタスビル用量 25 mg での曝露量において最大のウイルス量の低下が示された（M[redacted]-116 試験及び M[redacted]-386 試験）。8 倍まで高い用量（200 mg 投与）及びその曝露量において抗ウイルス活性の更なる増加は認められなかった。一方，低用量の 5 mg では投与間でウイルス量のリバウンドが認められた。M[redacted]-116 及び M[redacted]-386 試験の単剤投与で検出された NS5A 領域の耐性変異のほとんど（M28T，Q30R 又は Y93C/H）はオムビタスビルに対して 800 倍を超える耐性を示す。したがって，25 mg よりも高い用量及びそのときの曝露量でもこれらの変異を十分に抑制することは期待できない。単剤療法のデータは主として HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において得られたが，サブジェノミックレプリコン系の *in vitro* データでは，HCV ジェ

ノタイプ 1a と HCV ジェノタイプ 1b との間の EC_{50} の値の差異は比較的小さい（HCV ジェノタイプ 1a において 14 pmol/L に対して HCV ジェノタイプ 1b において 5 pmol/L）ことから，オムビタスビル 25 mg は HCV ジェノタイプ 1b に対しても HCV ジェノタイプ 1a に対しても至適用量である。

- 海外における M[redacted]-114 試験でオムビタスビルの低用量である 5 mg と pegIFN 及び RBV を併用投与したところ，6 例中 2 例の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及び 3 例中 1 例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，投与終了時のウイルス量は定量限界未満であったが，投与終了後に再燃が認められた。オムビタスビル 25，50 又は 200 mg を投与された被験者では再燃は認められず，5 mg は至適用量ではないことが示され，より高い用量が HCV ジェノタイプ 1a 又は HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に対して必要とされる。
- より高いオムビタスビルの用量はパリタプレビルの曝露量の減少と関係する（M[redacted]-187 試験）。外国人被験者においてオムビタスビルの用量 200 mg はパリタプレビルの曝露量を約 80%低下させた。日本人被験者において，オムビタスビルの用量 25 mg でもパリタプレビルの曝露量を 50%低下させた（M[redacted]-221 試験）。これらの結果より，高用量のオムビタスビルはパリタプレビルの曝露量を更に減少させ，有効性に関して付加的なメリットはないため，望ましくない。
- HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，RBV 併用及び非併用下でオムビタスビルの 25 mg 及びパリタプレビルを併用投与すると，高い SVR 達成率を示した（M[redacted]-536 試験，M[redacted]-393 試験，M[redacted]-652 試験及び M[redacted]-998 試験）。

国内第 II 相又は第 III 相試験では HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者は評価されていないが，海外第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において，DAA 3 剤レジメンの同じ用量のパリタプレビル及びオムビタスビルが評価された。このため，HCV ジェノタイプ 1a 感染日本人被験者に対しても，DAA 2 剤レジメンを用いた同一用量が推奨される。この項で既に考察したように，オムビタスビルの効力はジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 1a のいずれに対しても同程度である。同様に，150 mg 投与時のパリタプレビルの曝露量は野生型ウイルス及び通常認められるジェノタイプ 1a R155K 変異に対する抗ウイルス活性が十分期待できる（M[redacted]-602 試験，M[redacted]-746 試験及び M[redacted]-652 試験）。

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者でウイルス学的治療不成功率が低いこと及び安全性プロファイルが良好であることに基づき，各々150 mg，100 mg 及び 25 mg の用量のパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルを選択し，1 つの錠剤に配合し HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者に対する申請用量とした。

2.5.3.11.2 用法の選択

用法の選択は以下にまとめて考察するデータに基づいて選択した。2.7.2.3.1.1 項で詳述する。

- *In vitro* のデータは，パリタプレビル及びオムビタスビルを含む DAA の併用が各々の DAA 単剤でみられるよりも耐性に対して高い効果を示すという概念を支持するものである。

- 2 から 3 日間のパリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルによる単剤療法は耐性変異の発現をもたらし，単剤療法は SVR12 を達成し得ないと考えられる。

2.5.3.11.3 投与期間の妥当性

国内の M[redacted]-536 試験で評価された DAA 2 剤レジメンであるパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを 12 及び 24 週間投与した後の再燃の比較，並びに参考資料の第 II 相試験である M[redacted]-652 試験に基づき，至適投与期間を選択した。

国内の第 II 相試験である M[redacted]-536 試験で HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者における SVR24 達成率は，12 週間投与群に対して 88.9%（16/18 例，パリタプレビル/リトナビル用量 150/100 mg）及び 100%（18/18 例，パリタプレビル/リトナビル用量 100/100 mg）であり，24 週間投与群に対して SVR12 達成率は 100%であった。更に重要なことに，12 週間投与群で 1 例の被験者が有害事象の発現により投与を中止し，SVR を達成しなかった。投与を完了した 35 例の被験者中 1 例のみに再燃が認められ，12 週の投与は十分で，投与期間をより長くしても，臨床上更に意味のある利点をもたらすことはないことが示された。以上より，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの至適投与期間は 12 週間であると考えられた。

DAA 2 剤及び DAA 3 剤 ± RBV レジメンを 8，12 又は 24 週間投与した非盲検，複数投与群，無作為化試験である M[redacted]-652 試験において，DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及びdasabuvir*）+ RBV を用いてより短い 8 週の投与期間が評価された。dasabuvir* 及び RBV を追加しても，80 例の被験者中 10 例（24 例中 1 例の HCV ジェノタイプ 1b 被験者を含む）が再燃した。結果として，M[redacted]-652 試験で評価された 4 薬剤中 2 剤の投与では，12 週よりも短い期間は至適投与期間ではないと考えられる。

以上のことから，HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者に対する至適投与期間 12 週を選択した。

2.5.4 有効性の概括評価

日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に対するパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの有効性は，日本人患者を対象に実施した第 III 相試験（M13-004 試験）及び第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）の結果に基づいて評価した。臨床的有効性の評価の中で評価資料とした国内試験の概略を表 2.5-10 に示す。更に，参考資料として，外国人 HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 感染被験者を対象とした M[redacted]-998 試験での HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染被験者の結果を 2.5.4.2.3 項に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

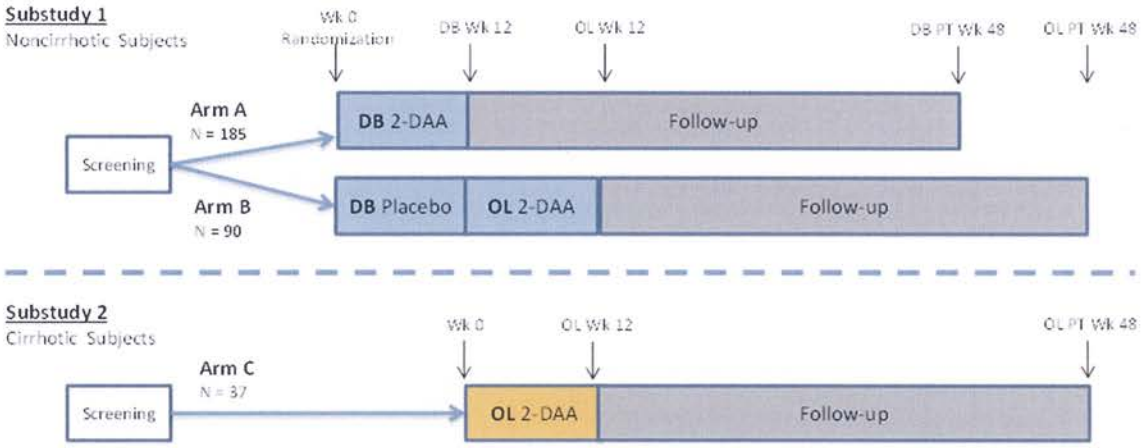
表 2.5-10. 国内試験の概略（評価資料）

相	試験番号	試験デザイン	患者集団	用量・用法及び投与期間	被験者数
III	M13-004	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	肝硬変の有無を問わず，HCV GT1b に感染した未治療及び既治療の日本人成人被験者	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの配合錠（150/100/25 mg QD）又はプラセボ，12 週間	363
II	M[redacted]-536	無作為化，非盲検，並行群間比較	HCV GT1b 及び GT2 に感染した既治療の肝硬変の認められない日本人成人被験者	パリタプレビル/リトナビル/100/100 mg 又は 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg QD，12 週間（GT1b 及び 2 の被験者）又は 24 週間（GT1b の被験者のみ）	110 (73 GT1b, 37 GT2)[a]

a. スクリーニング時の HCV ジェノタイプの測定には LiPA 2.0 アッセイを使用した。2 例の被験者（投与群 5 及び 6）はスクリーニング時の LiPA 2.0 アッセイにより HCV ジェノタイプ 2 と同定されたが，その後に実施された分子系統樹による遺伝子解析により HCV ジェノタイプ 1b であることが明らかとなった。

M13-004 試験は，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者の未治療例及び IFN 既治療例（代償性肝硬変患者の有無を問わない）を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（国内の 53 施設で実施）であった。サブ試験 1 では，肝硬変の認められない被験者を，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg（投与群 A）又はプラセボ（投与群 B）を 12 週間投与する群に 2：1 の比率で割付けた。プラセボ群に割付けた被験者は二重盲検治療期（以下「DB 治療期」）の終了後に非盲検下で実薬の 12 週間投与を受けた。代償性肝硬変の認められる被験者はいずれも，非盲検下ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 12 週間投与する群（サブ試験 2，投与群 C）に割付けた。M13-004 試験のデザインを図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1. M13-004 試験の概略



DAA = パリタプレビル/r/オムビタスビル

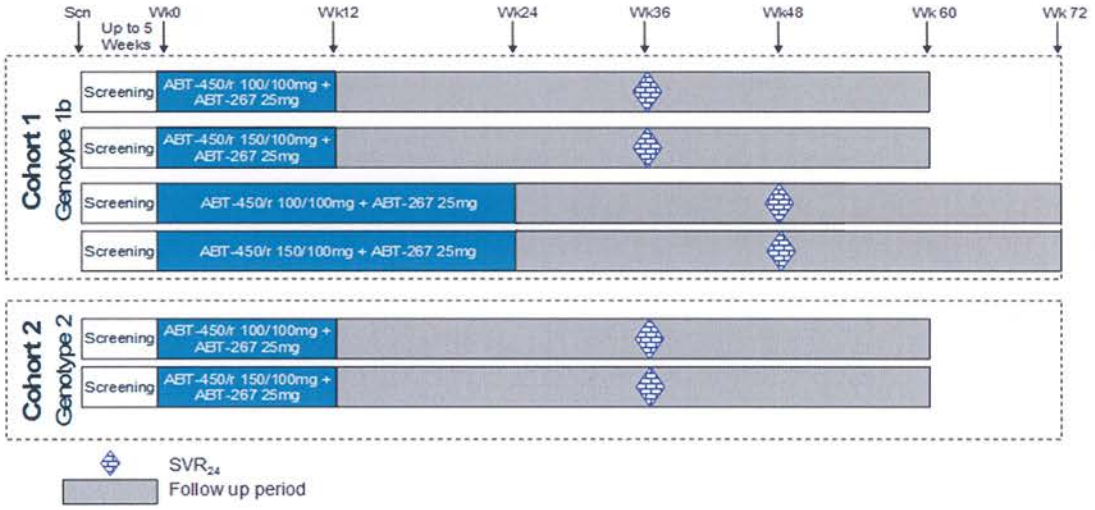
本試験の主要な目的は，HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す患者を対象として，12 週間のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル投与の SVR12 達成率を，テラプレビル，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいた。臨床的に適切な閾値と比較すると共に，HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない日本人被験者に，DAA 2 剤を 12 週間併用投与の安全性をプラセボ投与と比較検討することであった。本試験の副次的な目的は，治療中のウイルス学的治療不成功，及び後観察期の再燃，並びに様々な部分集団で得られた SVR12 達成率に基づいて，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの有効性を評価することであった。M13-004 試験は現在継続中の試験である。20[redacted]年 [redacted]月にアッヴィ合同会社と機構との間で開催された[redacted]相談において，[redacted]という合意を受け，国内第 III 相 M13-004 試験の結果を承認申請後に改訂した。承認申請後の改訂では，M13-004 試験で収集した主要な耐性及び安全性データ（承認申請後の死亡，投与群 B の OL 治療期での安全性の要約）についても示した。承認申請後のデータベースロックは，投与群 A 及び投与群 C の被験者が投与終了後 24 週時の来院又は投与中止，並びに投与群 B の被験者が非盲検で DAA 2 剤併用療法を受け，投与終了後 12 週の来院又は投与中止後に行った。

M[redacted]-536 試験は，HCV ジェノタイプ 1b（コホート 1）に感染した日本人患者の pegIFN 及び RBV 既治療例（無反応例及び部分反応例）を対象に，パリタプレビル/リトナビル（100/100 mg 又は 150/100 mg 1 日 1 回）とオムビタスビル（25 mg 1 日 1 回）を 12 週間又は 24 週間併用投与したとき，及び HCV ジェノタイプ 2（コホート 2）に感染した日本人患者の pegIFN 及び RBV

既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）を対象に，パリタプレビル/リトナビル（100/100 mg 又は 150/100 mg 1 日 1 回）とオムビタスビル（25 mg 1 日 1 回）を 12 週間併用投与したときの，安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価する非盲検，並行群間比較試験で，国内 18 施設で実施した。

本試験のデザインを図 2.5-2 に示す。

図 2.5-2. M[redacted]-536 試験の概略



ABT-450 = パリタプレビル；r = リトナビル，ABT-267 = オムビタスビル

本試験の主要目的は，HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，安全性及び抗ウイルス活性（SVR24）を評価することであった。本治験の副次的な目的は，HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 に感染した日本人成人患者を対象に，SVR12 達成率及び治験薬投与終了時の反応（EOTR）を評価することであった。

2.5.4.1 ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性

M13-004 試験では，サブ試験 1 に肝硬変の認められない被験者 321 例［投与群 A（DAA 2 剤併用療法）：215 例，投与群 B（プラセボ）106 例］を無作為割付けし，サブ試験 2 に肝硬変の認められる被験者 42 例を組入れた。M13-004 試験の被験者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性の要約を表 2.5-11 に示す。投与群 B（プラセボ投与）は，安全性評価のための対照群として設定された。

サブ試験 1 では，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）と投与群 B（プラセボ）のベースラインの疾患特性は，おおむね類似していたが，分類変数である BMI（25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上）で統計学的に有意な群間差が認められた。連続変数での BMI では統計学的有意差は認められな

かった。この群間差が実薬投与群（DAA 2 剤）に有利になるとは考えられなかった。サブ試験 1 では，多くの被験者が IFN 製剤による治療に難治療例であり，既治療例で IFN 製剤による治療での無効例は 36.8%，IL28B 遺伝子型が non-CC の被験者は 45.8%，ベースラインのウイルス量が 100000 IU/mL 以上の被験者は 97.8%を占めていた。更に，既治療例の約 1/3 は IFN 不耐容例，未治療例の 15.9%は IFN 不適格例であり，多くの被験者が IFN 製剤による治療の不適格と考えられた。

サブ試験 2 の被験者のベースラインでの疾患特性は，ベースラインの Child-Pugh スコア 5 が 73.8%，ベースラインのアルブミン値 33 g/L 以上が 92.9%，ベースラインの血小板数が 90×10^9/L 以上が 71.4%であった。サブ試験 2 では，多くの被験者が IFN 製剤による治療に難治療例であった。肝硬変の認められる被験者の多くが高ウイルス量（97.6%で 100000 IU/mL 以上）で，IFN 製剤による治療に無効例であった難治療例（既治療例の 57.6%）であり，約 1/3（35.7%）の被験者は IL28B 遺伝子型が non-CC であった。また，既治療例の約 15%が IFN 不耐容例であり，IFN 製剤による再治療に不適格と考えられた。

表 2.5-11. M13-004 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）

特性	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A 2-DAA (N = 215)	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ [a] (N = 106)	サブ試験 1（肝硬変なし） 合計 (N = 321)	サブ試験 2（肝硬変あり） 投与群 C 2-DAA (N = 42)
性別，n（%）				
女性	135 (62.8)	59 (55.7)	194 (60.4)	22 (52.4)
男性	80 (37.2)	47 (44.3)	127 (39.6)	20 (47.6)
年齢，歳				
平均値（SD）	61.1 (9.61)	61.5 (9.33)	61.2 (9.51)	61.8 (8.33)
中央値	62.0	63.5	62.0	64.5
最小値–最大値	29.0 - 76.0	27.0 - 75.0	27.0 - 76.0	38.0 - 76.0
年齢，n（%）				
65 歳未満	129 (60.0)	59 (55.7)	188 (58.6)	21 (50.0)
65 歳以上	86 (40.0)	47 (44.3)	133 (41.4)	21 (50.0)
BMI，kg/m^2				
平均値（SD）	22.4 (3.10)	22.3 (2.71)	22.4 (2.97)	23.6 (3.61)
中央値	22.0	22.3	22.1	23.3
最小値–最大値	15.7 - 31.1	15.4 - 31.3	15.4 - 31.3	14.9 - 34.5
体重，kg				
平均値（SD）	57.7 (10.68)	57.8 (10.38)	57.7 (10.57)	60.4 (13.60)
中央値	56.4	57.0	56.8	59.6
最小値–最大値	34.3 - 92.9	35.6 - 88.0	34.3 - 92.9	36.5 - 101.2
IL28B 遺伝子型，n（%）				
CC	120 (55.8)	54 (50.9)	174 (54.2)	27 (64.3)
CT	92 (42.8)	48 (45.3)	140 (43.6)	14 (33.3)
TT	3 (1.4)	4 (3.8)	7 (2.2)	1 (2.4)
ベースラインの HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）				
平均値（SD）	6.74 (0.58)	6.68 (0.61)	6.72 (0.59)	6.64 (0.71)
中央値	6.88	6.80	6.85	6.89
最小値–最大値	4.61 - 7.72	4.27 - 8.01	4.27 - 8.01	4.48 - 7.72

次頁の脚注参照。

表 2.5-11. M13-004 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

特性	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A 2-DAA (N = 215)	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ[a] (N = 106)	サブ試験 1（肝硬変なし） 合計 (N = 321)	サブ試験 2（肝硬変あり） 投与群 C 2-DAA (N = 42)
ベースラインの IP-10，n（%）				
600 ng/L 未満	170 (79.1)	88 (83.0)	258 (80.4)	19 (46.3)
600 ng/L 以上	45 (20.9)	18 (17.0)	63 (19.6)	22 (53.7)
欠測	0	0	0	1
ベースラインの肝線維化ステージ[b]，n（%）				
F0 – F1	49 (59.8)	23 (74.2)	72 (63.7)	0
F2	17 (20.7)	1 (3.2)	18 (15.9)	0
F3	16 (19.5)	7 (22.6)	23 (20.4)	1 (2.4)[c]
F4	0	0	0	41 (97.6)
欠測	133	75	208	0

SD = 標準偏差，IP–10 = インターフェロンγ誘導たん白 10

a. プラセボを 1 日 1 回 12 週間投与。

b. ベースラインの肝線維化のステージの割合の算出には，欠測の被験者を除外した。多くの被験者で欠測であったのは，被験者の肝硬変の状態（肝硬変の有無）を判別式のスコアで判定したが，このスコアを肝線維化ステージの算出に使用しなかったためであった。

c スクリーニング時の肝硬変の存在を示す血清判別検査スコアに基づいて，被験者の登録及び治験薬投与を行ったが，ベースラインに実施したフィブロテストにより肝線維化ステージ 3（F3）を判定した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__2.1.1，Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.2.1，Table 14.1__2.2.2，Table 14.1__3.1.1，Table 14.1__3.1.2，Table 14.1__3.2.1，Table 14.1__3.2.2

M[redacted]-536 試験では，各投与群での人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性はほぼ同様であった（表 2.5-12）。有効性では HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のデータのみを，安全性では HCV のジェノタイプにかかわらず申請用量での DAA 2 剤の投与を受けたすべての被験者の結果を示した。

人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性は，年齢を除き M13-004 試験と同様であった。平均年齢は M[redacted]-536 試験で 59.2 歳，M13-004 試験で 61.3 歳であり，M13-004 試験と比べてわずかに低かった。65 歳以上の被験者は M[redacted]-536 試験で 43%，M13-004 試験で 50%であった。M[redacted]-536 試験では組入れ基準により肝硬変の認められる被験者を除外した。

表 2.5-12. M[redacted]-536 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N = 18)	投与群 2 (N = 18)	投与群 3 (N = 19)	投与群 4 (N = 18)	投与群 5 (N = 19)	投与群 6 (N = 18)	
パリタプレビル投与量（mg）[a]	100	150	100	150	100	150	合計 (N = 110)
投与期間（週）[a]	12	12	24	24	12	12	
特性							
性別，n（%）							
女性	8 (44.4)	7 (38.9)	12 (63.2)	10 (55.6)	12 (63.2)	10 (55.6)	59 (53.6)
男性	10 (55.6)	11 (61.1)	7 (36.8)	8 (44.4)	7 (36.8)	8 (44.4)	51 (46.4)
年齢，n（%）							
65 歳未満	11 (61.1)	14 (77.8)	10 (52.6)	13 (72.2)	9 (47.4)	6 (33.3)	63 (57.3)
65 歳以上	7 (38.9)	4 (22.2)	9 (47.4)	5 (27.8)	10 (52.6)	12 (66.7)	47 (42.7)
年齢，歳							
平均値（SD）	55.3 (15.06)	54.8 (11.96)	61.9 (8.14)	57.5 (10.15)	62.5 (8.34)	62.8 (7.89)	59.2 (10.84)
中央値	59.5	58.5	63.0	59.0	65.0	65.5	61.0
最小値–最大値	24.0 – 70.0	33.0 – 72.0	46.0 – 72.0	31.0 – 69.0	46.0 – 74.0	49.0 – 71.0	24.0 – 74.0
体重，kg，n (%)							
60 kg 未満	7 (38.9)	9 (50.0)	12 (63.2)	10 (55.6)	10 (52.6)	9 (50.0)	57 (51.8)
60 kg 以上	11 (61.1)	9 (50.0)	7 (36.8)	8 (44.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	53 (48.2)
体重，kg							
平均値（SD）	62.3 (9.91)	60.4 (9.58)	59.2 (10.37)	59.8 (10.27)	62.1 (11.82)	63.3 (15.20)	61.2 (11.19)
中央値	63.7	60.3	57.8	58.8	58.9	59.9	59.5
最小値–最大値	44.5 – 80.1	43.3 – 77.3	45.5 – 77.3	47.7 – 82.5	48.1 – 87.3	44.7 – 111.0	43.3 – 111.0
IL28B 遺伝子型，n(%)							
CC	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	14 (73.7)	16 (88.9)	33 (30.0)
CT	16 (88.9)	17 (94.4)	16 (84.2)	16 (88.9)	4 (21.1)	2 (11.1)	71 (64.5)
TT	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	6 (5.5)

次頁の脚注参照。

表 2.5-12. M[redacted]-536 試験における被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N = 18)	投与群 2 (N = 18)	投与群 3 (N = 19)	投与群 4 (N = 18)	投与群 5 (N = 19)	投与群 6 (N = 18)	
パリタプレビル投与量（mg）[a]	100	150	100	150	100	150	合計 (N = 110)
投与期間（週）[a]	12	12	24	24	12	12	
特性							
ベースラインの HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）							
平均値（SD）	6.48 (0.64)	6.71 (0.35)	6.51 (0.49)	6.53 (0.40)	6.93 (0.42)	6.67 (0.55)	6.64 (0.50)
中央値	6.72	6.69	6.49	6.57	7.01	6.75	6.70
最小値–最大値	5.35 – 7.26	6.16 – 7.32	5.86 – 7.30	5.49 – 7.16	6.05 – 7.59	5.12 – 7.31	5.12 – 7.59
ベースラインの IP-10，n（%）							
600 ng/L 未満	13 (72.2)	13 (72.2)	13 (68.4)	10 (55.6)	19 (100)	16 (88.9)	84 (76.4)
600 ng/L 以上	5 (27.8)	5 (27.8)	6 (31.6)	8 (44.4)	0	2 (11.1)	26 (23.6)
ベースラインの肝線維化ステージ[b]，n（%）							
F0 – F1	3 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	8 (72.7)	24 (45.3)
F2	4 (44.4)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (18.2)	20 (37.7)
F3 以上	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (9.1)	9 (17.0)
欠測[c]	9	10	11	10	10	7	57

投与群 1 = パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT1b 感染被験者に 12 週間投与
投与群 2 = パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT1b 感染被験者に 12 週間投与
投与群 3 = パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT1b 感染被験者に 24 週間投与
投与群 4 = パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT1b 感染被験者に 24 週間投与
投与群 5 = パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT2 感染被験者に 12 週間投与
投与群 6 = パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を HCV GT2 感染被験者に 24 週間投与

a. すべての投与群でパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルを 1 日 1 回経口投与した。投与量はパリタプレビルが 100 mg 又は 150 mg，リトナビルが 100 mg 及びオムビタスビルが 25 mg であった。投与期間は予定した投与期間（12 週間又は 24 週間）であった。HCV GT1b 感染被験者は，投与群 1，2，3 及び 4 に登録され，HCV GT2 感染被験者は，投与群 5 及び 6 に登録された。

b　ベースラインの肝線維化のステージの割合の算出には，欠測の被験者を除外した。多くの被験者で欠測であったのは，被験者の肝硬変の状態（肝硬変の有無）を判別式のスコアで判定したが，このスコアを肝線維化ステージの算出に使用しなかったためであった。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Tables 14.1　2.1.1 – 14.1　2.1.3，Tables 14.1　2.2.1 – 14.1　2.2.3

全体として，被験者の人口統計学的特性は国内で実施した M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験で類似しており，HCV に感染した日本人患者における人口統計学的特性をおおむね反映していた。

2.5.4.2　有効性の結果

2.5.4.2.1　M13-004 試験（国内第 III 相試験）

2.5.4.2.1.1　主要評価項目：SVR12（有効性主要解析対象集団）

M13-004 試験における主要評価項目は次のとおりであった。

SVR12 達成率：投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量（100000 IU/mL 以上）を示した肝硬変の認められない未治療例（有効性主要解析対象集団）における SVR12 達成率の臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証した。投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，63%を上回った場合，優越性が示されたこととする。

有効性主要解析対象集団において，94.6%（106/112 例）が SVR12 を達成した。二項分布の正規近似を用いて算出した SVR12 達成率の 95%信頼区間は 90.5%–98.8%であり，信頼区間の下限値は 63%（優越性の閾値）を上回っていた（表 2.5-13）。したがって，主要評価項目が達成され，DAA 2 剤併用療法は，高ウイルス量を示した肝硬変の認められない未治療例において，テラプレビルによる治療のヒストリカル SVR 達成率に基づく臨床的に適切な閾値に対して優越性を示した。治験薬の投与終了後のウイルス学的結果の欠測データを補完した感度分析においても主要解析と一致する結果が得られた。有効性主要解析対象集団において，治療中のウイルス学的治療不成功で中止した被験者，又は SVR12 が欠測であった被験者を除外した場合，SVR12 達成率は 97.2%であった。Wilson スコア法により算出した主要評価項目の評価対象集団での SVR12 の両側 95%信頼区間（88.8%–97.5%）も主要解析の結果と一致していた。

2.5.4.2.1.2　長期での有効性（SVR24）

有効性の主要解析対象集団での SVR24 達成率は 93.8%（105/112 例）であった（表 2.5-13）。本集団では，SVR24 の評価期間中に再燃が認められた 1 例（症例番号 13809）を除き，SVR12 を達成した被験者は，いずれも SVR24 を達成した。

SVR12 及び SVR24 を達成しなかった理由を表 2.5-13 に示す。

表 2.5-13. ウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）及び無効の理由（M13-004 試験：有効性主要解析対象集団）

	サブ試験 1（肝硬変なし） 有効性主要解析対象集団[a] DB 治療期の DAA 2 剤投与例 N = 112	
ウイルス学的所見	SVR12	SVR24
SVR，n/N（%）	106/112（94.6）	105/112（93.8）
95%信頼区間[b]	88.8-97.5	87.7-96.9
無効の理由		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/112	0/112
ウイルス学的リバウンド	0/112	0/112
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0/112	0/112
投与終了後 12 週までの再燃[c]	3/109（2.8）	3/109（2.8）
SVR24 評価期間中の再燃[d]	NA	1/106（0.9）
治験薬の投与中止	3/112（2.7）	3/112（2.7）
SVR12/SVR24 データの欠測	0/112	0/112
その他	0/112	0/112

a. サブ試験 1（肝硬変なし）の投与群 A（DB 治療期に DAA 2 剤を投与）における ITT 集団のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す未治療例を有効性主要解析対象集団とした。高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と定義した。

b. Wilson スコア法で 95%信頼区間を算出した。

c. 投与終了後 12 週までの再燃は，治験薬投与を完了し，実薬の最終投与来院時に HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者が，最終投与から実薬最終投与 12 週までに HCV RNA 量が 2 回連続 LLOQ 以上と定義した。

d. SVR24 評価期間中の再燃は，SVR12 を達成したが SVR24 の評価期間に測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。

注：DAA 2 剤は 12 週間投与した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 1.1，Table 14.2 1.2，R&D/15/0416 Table 3 2.2.1，Table 3 2.3.1

2.5.4.2.1.3 部分集団での SVR12 及び SVR24

投与群 A で事前に規定した無作為割付けの層別因子に基づく部分集団及び代償性肝硬変の認められる被験者（投与群 C）での SVR12 達成率を表 2.5-14 に示す。SVR12 は，IFN 製剤による治療又は限られた治療の選択肢（IFN 製剤による併用療法並びに DAA 及び IFN 製剤との併用療法）に従来，難治療と判断された部分集団を含め，すべての部分集団で 90%を上回った。なお，一部の部分集団では被験者が少なかったため，信頼区間が相対的に広かった。

サブ試験 1 で DB 治療期にプラセボを投与した後，OL 治療期に実薬を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B の OL 集団）において，SVR12 達成率は 98.1%（104/106 例）であった。これらの被験者のうち IFN 製剤による治療に適格であり，ベースライン時に高ウイルス量

を示した未治療例（有効性の主要解析対象集団に相当）での SVR12 達成率は 100%（56/56 例）であった（表 2.5-14）

肝硬変の認められない被験者において，リバウンドによる治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（0.5%）及び後観察 12 週時までの再燃が 5 例（2.4%）に認められた。肝硬変の認められない被験者での SVR12 を達成しなかった「その他の理由」は，投与中止 5 例（2.3%）であった。肝硬変の認められる被験者では SVR12 を達成しなかったのは 10%未満（9.5%［4/42 例］）であり，全例が既治療例であった。これらの被験者の内訳は，1 例は IFN 製剤による前治療に対する再燃例であり，DAA 2 剤併用療法に対しても再燃が認められ，その他の 3 例は IFN 製剤による前治療に対する無効例であった。無効例 3 例の内訳は，1 例が再燃，1 例が治療中のウイルス学的治療不成功及び 1 例が投与終了後 8 週に HCV RNA が検出されなかったが SVR12 が欠測であった。

投与群 B の OL 集団では，未治療例 1 例（1.5%［1/68 例］）及び既治療例 1 例（2.6%［1/38 例］）が SVR12 を達成しなかった（2.7.3.2.1 項）。この未治療例は，IFN 製剤による治療の不適格例であり，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，投与終了後 12 週までに再燃となった。既治療例は IFN 製剤による前治療での再燃例であり，治療中のウイルス学的治療不成功（ウイルス学的リバウンド）となった。

投与群 A の ITT 集団の SVR24 達成率は 94.4%（203/215 例）であった（表 2.5-14）。肝硬変の認められない被験者において，有効性主要解析対象集団では SVR24 の評価期間中に再燃が認められた 1 例を除き，SVR12 を達成した被験者（94.9%［204/215 例］）は，いずれも SVR24 を達成した。

投与群 C（肝硬変の認められる被験者）の ITT 集団で SVR12 を達成した被験者（90.5%，38/42 例）は，いずれも SVR24 を達成した。

表 2.5-14. 無作為化割付けの層別因子に基づく M13-004 試験の部分集団における DAA 2 剤併用療法に対するウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）（M13-004 試験：サブ試験 1 及びサブ試験 2，ITT 集団）

	DAA 2 剤 12 週間投与 [a]		DAA 2 剤 12 週間投与 [a]		非盲検 DAA 2 剤 12 週間投与（投与群 B）	
	SVR12		SVR24		SVR12	
治験実施計画書で規定した部分集団 [b]	n/N (%)	95%信頼区間 [a]	n/N (%)	95%信頼区間 [a]	n/N (%)	95%信頼区間 [a]
サブ試験 1（肝硬変なし）	204/215 (94.9)	91.1-97.1	203/215 (94.4)	90.5-96.8	104/106 (98.1)	93.4-99.5
未治療例	131/139 (94.2)	89.1-97.1	130/139 (93.5)	88.2-96.6	67/68 (98.5)	92.1-99.7
有効性主要解析対象集団（ベースライン時に高ウイルス量 [d]，IFN 治療適格）	106/112 (94.6)	88.8-97.5	105/112 (93.8)	87.7-96.9	56/56 (100)	93.6-100
ベースライン時に低ウイルス量 [d]	6/6 (100)	61.0-100			2/2 (100)	34.2-100
IFN 治療不適格	21/23 (91.3)	73.2-97.6			9/10 (90.0)	59.6-98.2
IFN を含む治療による既治療例	73/76 (96.1)	89.0-98.6	73/76 (96.1)	89.0-98.6	37/38 (97.4)	86.5-99.5
再燃例	21/22 (95.5)	78.2-99.2			10/11 (90.9)	62.3-98.4
無効例	28/28 (100)	87.9-100			14/14 (100)	78.5-100
IFN 不耐容例	24/26 (92.3)	75.9-97.9			13/13 (100)	77.2-100
サブ試験 2（肝硬変あり）	38/42 (90.5)	77.9-96.2	38/42 (90.5)	77.9-96.2		

a 投与群 A（肝硬変なし）及び投与群 C（肝硬変あり）を含む。

b 被験者は，複数の部分集団で重複している（例，ベースライン時に低ウイルス量と IFN 治療不適格）。その結果，全部分集団での未治療例の合計は，未治療例の総被験者数より多い。

c 95%信頼区間は Wilson スコア法により算出。

d 低ウイルス量はベースラインでの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満，高ウイルス量はベースラインでの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と定義した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 2.3.1, Table 14.2 2.3.2, Table 14.2 4.1；R&D/15/0416 Table 3 2.2.1, Table 3 2.2.2, Table 3 2.2.3, Table 3 2.5.1

統計解析計画書で規定したサブ試験 1 の投与群 A の intent-to-treat 集団（以下「ITT 集団」）のステップワイズ法ロジスティック回帰分析で SVR12 達成率及びウイルス学的治療不成功と

IFN 製剤による治療の効果に影響する部分集団での項目（ベースラインの HOMA-IR，HCV の前治療での効果，ベースラインの BMI，ベースラインでの HCV RNA 量，IL28B 遺伝子型，ベースラインの血小板数，及び糖尿病の病歴の有無）の間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。また，年齢，性別，ベースラインでの IP-10，ベースラインでの肝庇護薬の使用の有無，うつ病又は双極性障害の既往歴の有無，出血性疾患の病歴，注射薬の使用歴も同様に，SVR12 達成率及びウイルス学的治療不成功との間に関連性は認められなかった。肝硬変の認められない被験者において，ALT 値が正常化した被験者の割合は，DAA 2 剤併用療法（サブ試験 1，投与群 A）では，プラセボ（投与群 B）に比べ統計学的に有意に高かった（94.3%及び 18.9%，ITT 集団）。

2.5.4.2.2 M[redacted]-536 試験（国内第 II 相試験）

本試験の主要評価項目は次のとおりであった。

- 治験薬を投与された被験者での SVR24 達成率

HCV ジェノタイプ 1b に感染した既治療例の 2 例を除く全例が SVR24 を達成した（表 2.5-15）。SVR24 達成率は投与群 1（パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg，12 週間投与，18/18 例），投与群 3（パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg，19/19 例）及び投与群 4（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，24 週間投与，18/18 例）で 100%，投与群 2（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，12 週間投与，16/18 例）では 88.9%であった。SVR24 が達成できなかった被験者は，投与群 2 の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での投与を中止した 2 例であり，その内訳は 1 例が治験薬との関連のない重篤な有害事象による中止であり，残りの 1 例が再燃であった。全体的に達成率が非常に高かったため，SVR24 達成率に対して部分集団の層別因子による意味のある影響は認められなかった。SVR12 と SVR24 の一致率はいずれの投与群でも 100%であった。SVR24 を達成後に投与終了後 48 週までに再燃した被験者はいなかった。

表 2.5-15. HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者でのウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）（M[redacted]-536 試験：ITT 集団）

	HCV GT1b			
	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4
パリタプレビル投与量（mg）[a]	100	150	100	150
投与期間（週）	12	12	24	24
評価項目				
SVR12				
n/N (%)	18/18 (100)	16/18 (88.9)	19/19 (100)	18/18 (100)
95%信頼区間 (%)	81.47, 100.00	65.29, 98.62	82.35, 100.00	81.47, 100.00
SVR24				
n/N (%)	18/18 (100)	16/18 (88.9)	19/19 (100)	18/18 (100)
95%信頼区間 (%)	81.47, 100.00	65.29, 98.62	82.35, 100.00	81.47, 100.00
SVR24 を達成しなかった理由，n				
合計	0	2	0	0
治療中のウイルス学的治療不成功	0	0	0	0
ウイルス学的リバウンド	0	0	0	0
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0	0	0	0
治験薬の投与終了後 24 週までの再燃	0	1	0	0
治験薬の投与中止	0	1	0	0
SVR24 の欠測	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

a. すべての投与群の被験者でパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルを 1 日 1 回経口投与した。投与量はパリタプレビルが 100 mg 又は 150 mg，リトナビルが 100 mg 及びオムビタスビルが 25 mg であった。投与期間は，計画された投与期間（12 週間又は 24 週間）を示す。

b. 治療中のウイルス学的治療不成功による無効例には，リバウンド及び HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成を含む。

注：SVR12 及び SVR24 の一致率は 100%であった。したがって SVR24 を達成しなかった理由は SVR12 と同様であった。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2 1.1.1, Table 14.2 1.3.1, Table 14.2 2.2.1.1

2.5.4.2.3 M[redacted]-998 試験（参考資料）

M[redacted]-998 試験は，外国人の HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象に RBV 非併用下でパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの併用療法を実施した。本試験は，肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 感染被験者を対象に，RBV 併用又は非併用下でのパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用療法による抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を検討した前期第 II 相，多施設共同，非盲検，2 群逐次試験である。本項では HCV ジ

ェノタイプ 1 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 12 週間投与した結果（投与群 2，コホート IV）のみを示す。

M[redacted]-998 試験の主要評価項目は次のとおりであった。

- 治験薬投与を受けた全被験者のうち，投与 4 週及び 12 週に HCV RNA 量が LLOQ 未満を達成し，その間に HCV RNA 量で LLOQ 以上が確認されなかった被験者の割合（持続性急速ウイルス学的反応［以下「eRVR」］）

副次的評価項目として SVR12 達成率及び SVR24 達成率を設定した。主要評価項目として eRVR を設定したが，臨床的に重要であるため，SVR12 達成率及び SVR24 達成率を示した（表 2.5-16）。SVR12 達成率は，パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルを 12 週間投与した HCV ジェノタイプ 1 感染被験者（投与群 2，コホート IV）で 60%（6/10 例）であり，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者で 62.5%（5/8 例），HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で 62.5%（1/2 例）であった。SVR12 を達成した被験者全例が SVR24 を達成し，その一致性は 100%であった。

表 2.5-16. HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での SVR を達成例数及び達成率（M[redacted]-998 試験，ITT 集団，投与群 2，コホート IV）

評価項目	n/N (%)	95%信頼区間 [a, b]
SVR12	6/10 (60.0)	26.24, 87.84
GT1a	5/8 (62.5)	–
GT1b	1/2 (50.0)	–
SVR24	6/10 (60.0)	26.24, 87.84

a 95%信頼区間は，二項分布を用いて算出した。

b SVR12 の HCV サブジェノタイプ別での信頼区間は算出しなかった。

相互参照：M[redacted]-998 試験 CSR Table 14.2 2.4.1，Table 14.2 4.2.1，Table 14.2 2.5

2.5.4.3 臨床ウイルス学的評価

パリタプレビルは，HCV をコードする複合たん白質より成熟型の NS3，NS4A，NS5A，NS5B たん白質に酵素切断する上で必須な NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。HCV プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビルの抗 HCV 作用について，HCV NS3/4A プロテアーゼ酵素阻害及び HCV サブジェノミックレプリコン細胞を用いた細胞アッセイにより検討した。精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，パリタプレビルは，ジェノタイプ 1a 及び 1b 由来の精製プロテアーゼをナノモル未満の濃度で阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）値は，それぞれ，0.18 nmol/L 及び 0.43 nmol/L であった。パリタプレビルは，細胞試験において HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及びジェノタイプ 1b-Con1 レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，1 nmol/L 及び 0.21 nmol/L であった。オムビタスビルは，ウイルス複製に必須な HCV NS5A たん白質の阻害剤である。オムビタスビルは，細胞試験において HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及びジェノ

タイプ 1b-Con1 レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，14 pmol/L 及び 5 pmol/L であった（2.6.2.2 項）。

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を対象とした臨床試験における耐性解析は，第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）及び第 III 相試験（M13-004 試験）において 2DAA の投与を受けた被験者より得た HCV 遺伝子配列の解析結果をもとに検討した。SVR 未達成の被験者及びウイルス学的治療不成功（投与中のリバウンド又は投与終了後の再燃）の被験者をプライマリーウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）の設定基準とした。PVF の被験者より 13 例及び SVR を達成した 416 例の被験者より得た HCV 遺伝子配列の解析結果を合わせて耐性変異の解析を実施した。また，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるベースラインの耐性関連変異の発現率について，日本人を対象とした 2 試験と外国人を対象とした試験（M[redacted]-652 試験，M[redacted]-998 試験，M[redacted]-393 試験，M[redacted]-646 試験，M[redacted]-098 試験，M[redacted]-099 試験，M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-389 試験）で比較検討した。結果の詳細は，2.7.3.5 項に記載した。

臨床試験において，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者がパリタプレビルに対する耐性を示す NS3 領域の既存変異を持つ確率は低かった（1.2%）。また，NS5A 領域においては，Y93H 変異が HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者におけるオムビタスビルに対する耐性を示す変異の中で最も発現率の高い変異であり，ベースラインで日本人被験者の 12.3%にみられた。この発現率は，海外試験における Y93H 変異の発現率（7.4%）より高い値であった。NS3 領域のアミノ酸 54，55，56，80，122，155，156 又は 168 位及び，NS5A 領域の 28，30，31，54，58，62 又は 92 位にみられる変異は，いずれも治療結果に影響を及ぼさなかった。

M[redacted]-536 試験において，Y93H 変異は 5.4%でみられ，SVR24 達成率は高く，投与群に関わらずウイルス学的治療不成功の割合は 1.4%（1/73 例）と低かった。M13-004 試験において，ベースライン時に NS5A 領域の Y93H 変異を持った被験者の割合（単独変異又は他の NS5A 変異との多重変異）は 14%であったが，ウイルス学的治療不成功の割合は 3.3%と低く，高い SVR12 達成率がみられ，肝硬変の認められない被験者（投与群 A［二重盲検，DAA 2 剤併用療法］及び投与群 B［非盲検，DAA 2 剤併用療法］）及び代償性肝硬変の被験者（投与群 C［非盲検，DAA 2 剤併用療法］）を合わせた SVR12 達成率は，95.3%（346/363 例）であった。したがって，ベースライン時の Y93H 変異（単独変異又は他の NS5A 変異との多重変異）はウイルス学的治療不成功例の予測因子ではなかった。

M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において，13 例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者がウイルス学的治療不成功例であった。パリタプレビル投与による発現変異は，NS3 領域のアミノ酸 56 位及び 168 位であった。D168V 単独変異及び Y56H との二重変異は，77%（10/13 例）の被験者でみられ，D168A + Y56H 二重変異は 2 例であった。オムビタスビル投与による発現変異は，NS5A 領域のアミノ酸 30 位，31 位，58 位又は 93 位であった。Y93H 単独又は R30Q，L31M/V 又は P58S との二重変異は，92%（12/13 例）でみられ，L31F 変異は 1 例であった。パリタプレビル及びオムビタスビルを投与した臨床試験において，ウイルス学的治療不成功であった被験者は，NS3 及び NS5A 領域の両方に耐性変異が検出された。

M[redacted]-536 試験において 2 例の SVR24 未達成被験者でみられた投与後の発現変異の解析において，NS3 領域の変異は，一般に投与後 24 週まで持続せず，一方，NS5A 領域の変異は，投与終了後 24 週又は 48 週まで持続した。しかし，ウイルス学的治療不成功の例数が少ないため，HCV ジェノタイプ 1b における耐性変異の持続の傾向は確認されなかった。

2.5.4.4 有効性評価のまとめ

国内第 III 相試験である M13-004 試験では，有効性主要解析評価対象集団である HCV ジェノタイプ 1b に感染した，IFN 製剤による治療適格，高ウイルス量の肝硬変の認められない未治療例に DAA 2 剤を併用投与したとき，SVR12 達成率は 94.6%（95%信頼区間：90.5%–98.8%）であった。また，高ウイルス量の肝硬変の認められない未治療例でのテラプレビル，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づく臨床的に適切な閾値に対する優越性が示された。更に，SVR12 達成率は，肝硬変の認められる被験者及び IFN 製剤による前治療に無効例などの難治療例と考えられる部分集団でも 90%を上回った。二重盲検で DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与）を 12 週間投与し SVR12 を達成した被験者では，1 例を除き，いずれの被験者も SVR24 を達成した。この結果から日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において投与終了後 12 週から 24 週でのウイルス学的反応の持続が示された。代償性肝硬変の認められる被験者では，DAA 2 剤を投与し SVR12 を達成したすべての被験者で SVR24 を達成した。肝硬変の認められない被験者における SVR12 達成率は，非盲検で DAA 2 剤投与をした被験者（98.1%）の方が二重盲検で DAA 2 剤投与した被験者（94.9%）より高かった。非盲検で DAA 2 剤投与を受けた被験者で SVR12 の達成率が高かったのは，OL 治療期中に投与中止例が認められなかったことが関連すると考えられた。ALT が正常化した割合は，投与群 A（サブスタディ 1，DAA 2 剤併用療法）が投与群 B（プラセボ投与）と比べて，統計学的に有意に高かった（94.3%及び 18.9%，ITT 集団）。国内第 II 相試験である M[redacted]-536 試験においても，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル（[redacted] 錠）を投与し，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 1b に感染した既治療例で高い SVR12 達成率が認められた。M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において，ベースライン時の NS3 及び NS5A の耐性関連変異は，いずれも治療効果の予測因子ではなかった。パリタプレビル及びオムビタスビルを投与した臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者は，NS3 及び NS5A 領域の両方に耐性変異が検出された。海外試験である M[redacted]-998 試験では，肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者での SVR12 及び SVR24 達成率は 62.5%（5/8 例）であった。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価に用いた主な第 II 相及び第 III 相試験を表 2.5-10 に示した。

本申請における，代償性肝硬変患者を含む日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル）併用療法での 12 週間投与時の安全性の結果を示す。

本申請では，国内第 III 相試験である M13-004 試験及び国内第 II 相試験である M[redacted]-536 試験を評価資料とし，日本人の HCV 感染患者を対象としたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの安全性を検討した。また，外国人における RBV 非併用下での DAA 2 剤併用療法時の安全性について検討した海外 M[redacted]-393 試験（2.5.1.3.4 項）及び M[redacted]-998 試験を参考資料とした。RBV 併用又は非併用下での DAA 3 剤併用療法時の安全性は，海外での HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象とした第 III 相試験 6 試験及び第 II 相試験 2 試験を含む Integrated Safety Summary（以下「ISS」，R&D/13/442）に基づいて検討した。更に，ALT 上昇及びエストロゲン使用の評価についても示した。DAA 3 剤併用療法の安全性データは，日本人被験者における DAA 2 剤併用療法の安全性を裏付けるために用いた（2.5.5.6.1 項）。

各試験目的及びデザインについては，M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験は 2.5.4 項に，M[redacted]-998 試験は 2.5.4.2.3 項に示した。臨床的安全性の概要では，HCV のジェノタイプが異なっても安全性に違いはないと考えられるため，HCV のジェノタイプにかかわらず，DAA 2 剤併用療法時（RBV 非併用下）の申請用量以上の用量で投与されたすべての投与群での安全性について要約した。本項には，評価資料である M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性の結果を示し，続いて参考資料である海外試験の結果を示す。更に，本項では，評価資料である M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の統合解析の主要な結果について示した。この解析には，投与量及び投与期間にかかわらず，DAA 2 剤併用療法を投与したすべての被験者を含めた。

有害事象は，治験薬の投与開始日から最終投与後 30 日目までに発現又は悪化した，あらゆる事象と定義した。M13-004 試験では，プラセボ群での有害事象は，プラセボの投与の開始日から最終投与後 30 日目かつ非盲検期間で実薬を投与する前までに発現又は悪化したあらゆる事象とした。M13-004 試験の有害事象の読み替えには，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）version 17.0 を使用した。

2.5.5.1 ベースラインの特性及び曝露

臨床試験では，被験者の潜在的なリスクを最小限に抑え，日本人 HCV 感染患者での代表的な症例を選択し，試験結果を解釈の複雑化を避けるために選択基準及び除外基準を設定した。これらの基準は，DAA 2 剤併用療法の禁忌を想定したものではなかった。DAA 2 剤併用療法での臨床試験で認められた安全性上のシグナルを示すために製品情報の注意事項（エチニルエストラジオール含有製剤の使用など）とするものや，データが得られていない患者集団（代償性肝硬変の認められる患者など）を明らかにするために設定した基準も含まれた。

被験者の人口統計学的特性は，本項で示した第 II 相試験及び第 III 相試験間で同様であり，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染患者集団ともおおむね類似していた（2.5.4.1 項）。

2.5.5.1.1 M13-004 試験

M13-004 試験では，サブ試験 1 で二重盲検下での治験薬投与（DAA 2 剤併用療法又はプラセボ）を 1 回以上受けた被験者をサブ試験 1 の安全性解析対象集団とした。サブ試験 1 の安全性

解析対象集団での解析は，未治療例及び既治療例を統合した被験者集団を対象に行った。サブ試験 2 では，非盲検下で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団とした。

サブ試験 1 の投与群 B に無作為割付けされ二重盲検でプラセボを投与した後，非盲検で DAA 2 剤を投与された被験者は，サブ試験 1 の投与群 B での OL 集団とした。

本概要では，DB 治療期でのサブ試験 1（投与群 A 及び B）及び OL 治療期でのサブ試験 2（投与群 C）の安全性解析対象集団における安全性を示す。また，後観察期における投与終了後 12 週までのサブ試験 1（投与群 A）及びサブ試験 2（投与群 C）の臨床検査及びバイタルサインについても示す。更に，OL 治療期における投与群 B の OL 集団での有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，血液生化学的検査の結果とともに，投与群 A 及び投与群 C の投与終了後 24 週までの死亡についても示す。

投与群 A（二重盲検，DAA 2 剤併用療法），投与群 B（二重盲検，プラセボ）及び投与群 C（非盲検，DAA 2 剤併用療法）の投与期間の中央値は，84 日であった。いずれの投与群も 97%以上の被験者が 76 日以上の投与を受けた。この結果から DAA 2 剤併用療法の良好な忍容性が示された。

2.5.5.1.2 M[redacted]-536 試験

DAA 2 剤併用療法の 12 週間投与群では，投与期間の中央値は，84 日であり，97.2%以上の被験者が 76 日以上の投与を受けた。DAA 2 剤併用療法の 24 週間投与群では，投与期間の中央値は 168 日であり，被験者の全例が 150 日を超えた投与を受けた。この結果から DAA 2 剤併用療法の良好な忍容性が示された。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 M13-004 試験

サブ試験 1 の DB 治療期では，有害事象の発現率は，DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）及びプラセボ投与群（投与群 B）との間に統計学的有意差が認められた（投与群 A：68.8%，投与群 B：56.6%，2.7.4 項 表 2.7.4-23）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現率においても統計学的有意差が認められた（投与群 A：30.7%，投与群 B：14.2%）。ほとんどの有害事象は，グレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率は，投与群 B（プラセボ）で 1.9%であったのに対し投与群 A（DAA 2 剤併用療法）では 5.6%であった。重篤な有害事象の発現率は低く（投与群 A：3.3%，投与群 B：1.9%），投与中止に至った有害事象の発現率も低かった（投与群 A：0.9%，投与群 B：0%）。死亡に至った有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。

サブ試験 2 では，有害事象の発現率は 73.8%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-23）。ほとんどの有害事象がグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率は 4.8%であった。重篤な有害事象（4.8%）及び投与中止に至った有害事象の発現率（2.4%）はいずれも低かった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の評価期間以降（治験薬の最終投与後 30 日を

経過後）に発現した有害事象による死亡が 1 例に発現した（症例番号 13404，癌性リンパ管症）。この事象は，骨転移と関連があると考えられ，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。癌性リンパ管症は，150 日目（DAA 2 剤併用療法の最終投与後 65 日目）に認められ，その 11 日後に死亡した。本被験者での骨転移及び癌性リンパ管症は，治験責任医師により治験薬投与開始前から発症していたと考えられる原発不明がんによると判断された。本被験者でのすべての重篤な有害事象は，治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

投与群 B の OL 集団での有害事象の発現率は 64.2%（68/106 例）であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率はいずれも低く（3%未満），投与中止及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。投与群 B の OL 集団で死亡は認められなかった。

サブ試験 1 では，DB 治療期に投与群 A（DAA 2 剤併用療法）又は投与群 B（プラセボ）のいずれかで発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎のみであった（投与群 A：16.7%，投与群 B：13.2%，2.7.4 項 表 2.7.4-28）。投与群 A 又は投与群 B のいずれかで発現率が 5%以上であった有害事象は，頭痛（投与群 A：8.8%，投与群 B：9.4%）及び末梢性浮腫（投与群 A：5.1%，投与群 B：0%）であった。投与群 A（DAA 2 剤併用療法）の発現率が投与群 B（プラセボ）と比べて統計学的に有意に高かった事象は末梢性浮腫のみであった。浮腫関連事象（末梢性浮腫，浮腫，顔面浮腫，体液貯留及び肺水腫など）は，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）で 15 例に発現し，投与群 B（プラセボ）では発現しなかった。サブ試験 1 で発現した浮腫関連事象は，重症度がグレード 1 又は 2 であり，非重篤であった。

サブ試験 2 では，発現率が 10%以上であった有害事象は鼻咽頭炎（14.3%）のみであった（2.7.4 項 表 2.7.4-28）。発現率が 5%以上であった有害事象は発熱（9.5%），悪心，末梢性浮腫，血小板数減少，及び頭痛（いずれも 7.1%）であった。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり，非重篤であった。この他に浮腫関連事象として肺水腫が 1 例に発現した。肺水腫は，グレード 3 かつ重篤な有害事象であったが，投与を中止した後に消失した。

投与群 B の OL 集団において発現率が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（7.5%）及び頭痛（6.6%）のみであった。末梢性浮腫の発現率は 3.8%（4/106 例）であり，浮腫関連事象の発現率は 4.7%（5/106 例）であった。また，本集団でのそう痒症及び発疹の発現率は各 3.8%であり，全身性そう痒症は認められなかった。本集団では，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）などの重症皮膚副作用は認められなかった。

末梢性浮腫は，Ca 拮抗薬の使用と関連性がある有害事象であることが知られており，末梢性浮腫を発現した 18 例が Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬は，CYP3A の阻害剤としてリトナビルとの薬物相互作用（パリタプレビルの薬物動態学的エンハンサー）が知られている[32, 33]。このため，Ca 拮抗薬のように主に CYP3A で代謝される薬剤と DAA 2 剤を併用することにより，Ca 拮 抗薬の血漿中濃度が上昇する可能性があり，Ca 拮抗薬の効果及び有害作用（浮腫関連事象など）の増強又は持続する可能性が考えられる[32, 33]。Ca 拮抗薬又は肝庇護剤併用時の浮腫の発現率は，2.5.5.5.1 項の内因性要因に示した。

サブ試験 1 の DB 治療期では，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）又は投与群 B（プラセボ）のいずれかで治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，発現率が 2%以上であった有害事象は，末梢性浮腫（投与群 A：4.7%，投与群 B：0%），頭痛（投与群 A：4.2%，投与群 B：2.8%），悪心（投与群 A：3.3%，投与群 B：0.9%）及び倦怠感（投与群 A：2.3%，投与群 B：2.8%）であった（2.7.4 項 表 2.7.4-29）。このうち，末梢性浮腫の発現率は，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）が投与群 B（プラセボ）と比べて統計学的有意に高かった。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）の発現率が投与群 B（プラセボ）と比べて統計学的有意に高かったのは，末梢性浮腫のみであった。

サブ試験 2 では，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，発現例数が 2 例以上であった有害事象は，悪心，倦怠感，末梢性浮腫，ヘモグロビン減少，血小板数減少，発疹，及び低血圧であった（それぞれ 2 例［4.8%］，2.7.4 項 表 2.7.4-29）。

重篤な有害事象は，投与群 A で 7 例（3.3%），投与群 B で 2 例（1.9%），投与群 C で 2 例（4.8%）に認められた（2.7.4.2.1.3.1 項）。このうち 3 例は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。症例番号 10213（投与群 A）は，ベースライン時に降圧剤としてバルサルタン及びニフェジピンを併用しており，投与 2 日目に低血圧を発現し，1 週間で消失した。症例番号 10609（投与群 A）は，Ca 拮抗薬を併用しており，投与 2 日目に無尿を発現し，2 日後に消失した。症例番号 13902（投与群 C）は，投与 25 日目に肺水腫を発現し，約 3 ヵ月で消失した。本被験者は Ca 拮抗薬を併用していた。治験依頼者は，肺水腫について，最初に呼吸器感染症（発熱，白血球数増加及び咽頭発赤あり）が成人呼吸窮迫症候群に至った可能性と，アムロジピン，イルベサルタン及び 2 種のグリチルリチン製剤を併用していたという更に複雑な状況から，この高齢被験者が体液貯留症候群に至った可能性が考えられたため治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。また，一般的に薬物相互作用に関連する事象は，投与初期に見られるが，治験薬の投与開始後 4 週以降に発現していることから，薬物相互作用に関連は低いと考えられた。しかし，本事象の因果関係評価は複雑であることから，関連性は完全には否定できないと考えられる。

投与群 B の OL 集団において，重篤な有害事象が 3 例（乳癌，壊死性網膜炎及び大腸ポリープ）に認められたが，投与中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれも重篤であった。この内訳は，低血圧（症例番号 10213），無尿（症例番号 10609）及び肺水腫（症例番号 13902）であった。

M13-004 試験では，承認申請後のデータカットオフ日時点（2015 年 2 月 2 日）までに死亡が 2 例に認められた。1 例（症例番号 13404，投与群 C）は，有害事象の評価期間以降に発現した重篤な有害事象による死亡であった。他の 1 例（症例番号 11502，投与群 C）では肝細胞癌の進行が認められ，その後死亡した。本被験者は，有害事象の評価期間以降に発現した重篤な有害事象である肝細胞癌による死亡であった。

2.5.5.2.2 M[redacted]-536 試験

12 週間投与群及び 24 週間投与群で DAA 2 剤を申請用量で投与された被験者のうち，大部分の被験者で有害事象が発現した（12 週間投与群［投与群 2 + 6］：86.1%，24 週間投与群［投与群 4］：83.3%，2.7.4 項 表 2.7.4-24）。大部分の有害事象は，軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 1 件のみであった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は低く（それぞれ 2 例及び 1 例），死亡は認められなかった。

本試験では被験者数が比較的少ないため，10%以上に発現した有害事象の評価には注意を要する。更に，本試験と被験者数が多い M13-004 試験との有害事象の発現率の直接比較は慎重に行う必要がある。

12 週間投与群で 10%以上（4 例以上）であった有害事象は，鼻咽頭炎（36.1%，13/36 例）及び頭痛（16.7%，6/36 例）であった。24 週間投与群で発現率が 10%以上（2 例以上）であった有害事象は，鼻咽頭炎（50.0%，9/18 例），発疹（16.7%，3/18 例），胃腸炎，インフルエンザ及び背部痛（それぞれ 11.1%，2/18 例）であった（2.7.4 項 表 2.7.4-30）。12 週間投与群及び 24 週間投与群で，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，2 例以上でみられた有害事象は，頭痛，そう痒症及び発疹であった（2.7.4 項 表 2.7.4-31）。

2.5.5.2.3 国内第 III 相試験及び国内第 II 相試験での統合解析（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験）

安全性データは，国内第 III 相試験である M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C）及び国内第 II 相試験である M[redacted]-536 試験の 473 例を統合した集団で検討した。この統合解析には，M[redacted]-536 試験のパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回経口投与した 56 例も含まれる。本統合解析対象集団での有害事象の発現率は 71.5%であった（肝硬変なし：71.2%，肝硬変あり：73.8%，2.7.4 項 表 2.7.4-25）。大部分の有害事象の重症度は，M13-004 試験ではグレード 1 又は 2 若しくは M[redacted]-536 試験では軽度又は中等度であった。また，高度以上又はグレード 3 以上と判断された有害事象の発現率は 3.6%であった（肝硬変なし：3.5%，肝硬変あり：4.8%）。重篤な有害事象の発現率（全体：3.6%，肝硬変なし：3.5%，肝硬変あり：4.8%）及び投与中止に至った有害事象の発現率（全体：0.8%，肝硬変なし：0.7%，肝硬変あり：2.4%）は低かった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

統合解析対象集団において肝硬変の認められる被験者又は肝硬変の認められない被験者のいずれかで 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（肝硬変なし：17.6%，肝硬変あり：14.3%），頭痛（肝硬変なし：9.5%，肝硬変あり：7.1%），末梢性浮腫（肝硬変なし：4.4%，肝硬変あり：7.1%），悪心（肝硬変なし：3.5%，肝硬変あり：7.1%），発熱（肝硬変なし：2.1%，肝硬変あり：9.5%），血小板数減少（肝硬変なし：0%，肝硬変あり：7.1%）及び湿疹（肝硬変なし：2.3%，肝硬変あり：7.1%）であった（2.7.4 項 表 2.7.4-32）。DAA 2 剤併用療法を受けた被験者で 10%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（17.3%）のみであった。

2.5.5.3 特に注目すべき有害事象

M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験において，肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，及び発疹関連事象を特に注目すべき有害事象とした。更に，試験開始前に規定しなかったが，胆嚢関連事象についても検討した。これらの事象は，同様な薬効分類の他の治療薬での安全性プロファイル及びパリタプレビル又はオムビタスビルの非臨床試験での結果に基づき更に検討するために設定した。特に注目すべき有害事象は，MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA Queries；以下「SMQ」）及びアッヴィ社が規定した Company MedDRA Queries（以下「CMQ」）により特定し，適宜，関連する臨床検査値について解析を行った。

2.5.5.3.1 肝毒性関連事象

肝毒性関連事象は，海外第 III 相試験を開始する前にパリタプレビルを含む治療を行ったときに一過性かつ無症候性の血清 ALT 値上昇がまれに認められた。そのため，海外第 III 相試験において肝障害の特性の評価を第 III 相の臨床開発での重要事項とした。

M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C）及び M[redacted]-536 試験の統合解析対象集団において，ベースライン後にグレード 3 の ALT 値上昇（基準値上限の 5 倍超 - 20 倍以下）の発現率は 0.4%（2/471 例）であり，グレード 3 の AST 値上昇の発現率は 0.2%（1/471 例）であった。グレード 3 のトランスアミナーゼ値に上昇した被験者は，すべて肝硬変の認められない被験者であった。ベースライン後にグレード 4 の ALT 値（基準値上限の 20 倍以上）は認められなかった。

潜在的な肝毒性について検討するため，重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットの区分（quadrant）[34]に該当する ALT 最高値及び総ビリルビン最高値を評価した。外部肝機能評価委員会を設置し，委員会の規約に規定した eDISH のプロットの Hy's law quadrant の基準[34]に該当する被験者（治験薬投与開始後の最高値が，ALT では基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍以上）又はプロットで Temple's corollary quadrant（治験薬投与開始後の最高値が ALT では基準値上限の 5 倍超かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍未満）に該当する被験者を判定したほか，薬剤性肝障害ネットワーク（Drug-Induced Liver Injury Network，以下「DILIN」）の因果関係分類[35]に従って被験者を盲検下で分類した。M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験で DAA 2 剤を申請用量で投与した被験者では，Hy's law quadrant）の基準に該当する被験者は認められなかった。

M13-004 試験の DB 治療期の 2 例（DAA 2 剤併用療法：1 例，プラセボ：1 例）が Temple's corollary quadrant のサブセットに該当した。外部肝機能評価委員会は，DAA 2 剤併用療法の 1 例を DILIN の因果関係スコア「関連あるかもしれない（Possible）」と判定した。この被験者の ALT 上昇は発現時期が遅く，非定型であった。ベタメタゾン併用及び血糖値上昇が関連している可能性が考えられた。

この他に M[redacted]-536 試験で Temple's corollary quadrant に該当した被験者が投与群 3 の 1 例（パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg，24 週間投与群）に認められた。

この被験者は，治験薬投与開始前のIFNの治療中にALTフレアが認められており，DAA 2剤併用療法中に認められたALT上昇が治験薬投与終了後に持続しているため，外部肝機能評価委員会は，DILINの因果関係分類を「多分関連なし（Unlikley）」と判定した。この被験者は，試験期間中に重篤な有害事象として軽度の自己免疫性肝炎が発現し，この事象による投与の中止は行わなかった。

更に，臨床検査項目の評価に加え，臨床検査値異常で検出されない薬剤性肝障害を示唆する潜在的な症例を特定するのに，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象」の広域検索に該当する有害事象を評価した。SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象」の広域検索に該当する被験者は，M13-004試験で1例（肝細胞癌）認められ，M[redacted]-536試験では認められなかった。この肝細胞癌は，肝硬変の認められない被験者でDAA 2剤の投与終了後15日目に発現し，重篤な有害事象に該当した。治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。肝細胞癌の発現には長期間を要することからこの評価は妥当であると考えられた。

2.5.5.3.2 ビリルビン関連事象

パリタプレビルは，OATP1B1を阻害することが知られており，パリタプレビルを投与した他の試験及びHCV治療薬として開発されている他のHCVプロテアーゼ阻害剤でも一過性かつ早期の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）上昇が認められている（2.6項）。日本人を対象としたM13-004試験及びM[redacted]-536試験でも，投与初期に一過性の総ビリルビン上昇が認められた。M13-004試験のサブ試験1では，投与群A（DAA 2剤併用療法）で，総ビリルビンのベースラインからの平均変化量でわずかではあるが一過性に増加し，投与1週時（+2.4 μmol/L）及び投与2週時（+0.4 μmol/L）にピークに達したのに対し，投与群B（プラセボ）では総ビリルビンの平均変化量は減少した（投与1週時：－0.9 μmol/L，投与2週時：－0.7 μmo1/L）。この投与群A及び投与群Bとの平均変化量の差は統計学的に有意であった。この総ビリルビンの上昇は，主に間接ビリルビンの増加によるものと考えられた。投与群C（非盲検，DAA 2剤併用療法，肝硬変あり）においても同様な変化がみられ，総ビリルビンのベースラインからの平均変化量は，投与1週時（+2.4 μmol/L）及び投与2週時（+0.2 μmol/L）と増加し，以降の来院では減少した。グレード3のビリルビン値は，投与群Cの肝硬変の認められる被験者1例のみに発現した。この他にグレード3以上のビリルビン値は認められなかった。

M[redacted]-536試験では，12週間投与群で総ビリルビンの増加は認められなかった。24週間投与群では，投与1週時に総ビリルビンがわずかに増加（+0.1 μmol/L）し，以降の来院ではわずかにベースラインから減少した。グレード3以上のビリルビン値は認められなかった。

ビリルビン上昇は主に，臨床検査値に基づいて同定したが，M13-004試験ではSMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当した有害事象を精査して，関連する症状又は事象が認められた被験者がないかを確認し，M[redacted]-536試験では基本語の解析を行った。その結果，新たに同定された臨床的に重要な症例はなかった。

2.5.5.3.3 胆嚢関連事象

非臨床試験でパリタプレビルをマウスに投与したときに，胆嚢所見として臨床検査値異常を伴わない「びらん」が認められたことから（2.6 項），胆嚢関連事象を検討することとした。SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象を精査し，胆嚢関連障害が疑われる事象について確認した。M13-004 試験では，臨床的に重要な症例は認められなかった。更に，投与群 B の OL 集団で胆嚢障害又は胃腸障害に関連する有害事象について評価した。本集団では胆嚢炎又はその他の胆嚢関連事象（胆石症など）は，認められなかった。したがって，胆嚢関連事象及び消化管に関連した有害事象と治験薬との関連性は示されなかった。

M[redacted]-536 試験では，軽度の胆石症が DAA 2 剤併用療法の投与終了から 2 日目（投与 170 日目）に発現し，試験終了時点で継続中であった。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断された。本被験者では，ベースライン時に症候性の胆嚢ポリープが認められていた。

2.5.5.3.4 発疹関連事象

Boceprevir[36, 37]，テラプレビル[38]及びシメプレビル[39]などの HCV 感染の治療に用いられている他のプロテアーゼ阻害薬で発疹が報告されていることから，発疹関連事象について検討した。

特に注目すべき事象とした潜在的な薬剤性発疹を特定するにあたり CMQ「薬剤性発疹」を使用した。更に，M13-004 試験では，SMQ「重症皮膚副作用」の狭域検索を使用した。

M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期では，肝硬変の認められない被験者の CMQ「薬剤性発疹」の発現率は，投与群 A（DAA 2 剤併用療法，13.5%）と投与群 B（プラセボ，10.4%）で同程度であった。サブ試験 2 では，DAA 2 剤併用療法の代償性肝硬変の被験者での発現率は 16.7%であった。M[redacted]-536 試験では，CMQ「薬剤性発疹」の発現率は，12 週間投与群で 16.7%（6/36 例），24 週間投与群で 27.8%（5/18 例）であった。発疹関連事象の重症度は，M13-004 試験ではいずれもグレード 1 又は 2 であり，M[redacted]-536 試験ではいずれも軽度又は中等度であった。発疹関連事象で，重篤な有害事象，投与中断に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また，スティーブンス・ジョンソン症候群，好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応及び中毒性表皮壊死融解症は認められなかった。また，投与群 B の OL 集団の結果も同様であった。

光線過敏症は，DAA 2 剤併用療法の開発プログラムでは，特に注目すべき有害事象として設定しておらず，臨床開発プログラムでは，日光曝露 / 日光曝露防止に関して特に注意喚起していなかった。国内第 III 試験である M13-004 試験及び海外第 II 相試験である M[redacted]-393 試験では，光線過敏症関連事象の特定に光線過敏症に関連する事象の特定に CMQ「光線過敏症関連事象」を使用した。

M13-004 試験では，CMQ「光線過敏症関連事象」の検索基準に該当した有害事象は認められなかった。国内第 II 相試験である M[redacted]-536 試験では CMQ「光線過敏症関連事象」の検索は行わ

なかったが，DAA 2 剤併用療法を受けた被験者では光線過敏症に関連する基本語（光線性皮膚症，光線過敏性反応，日光皮膚炎，日光蕁麻疹及びサンバーン）は認められなかった。

2.5.5.4 QTc 間隔延長の影響

QT 間隔延長への影響は，海外試験である M[redacted]-680 試験において評価した。M[redacted]-680 試験では，外国人の健康被験者を対象に，パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を併用投与したときの QT/QTc 評価試験であった。DAA 3 剤併用療法の治療用量での QTcF への最大効果は 3.6 ms であり，95%信頼区間上限が 5.4 ms（10 ms 未満）であった。治療用量超過用量では 5.9 ms であり，95%信頼区間上限が 7.7 ms（10 ms 未満）であった。DAA 3 剤併用療法では，治療用量及び治療用量超過用量で，ICH E14 ガイドラインに基づく QT 間隔延長は認められなかった（2.5.3.9 項）。

2.5.5.5 特別な患者集団

2.5.5.5.1 部分集団での安全性

M13-004 試験の部分集団解析では，年齢，BMI，肝線維化ステージ，ベースラインの血小板数，IFN 治療歴及びベースラインの肝庇護剤の使用について検討した。その結果，いずれの部分集団においても安全性上の問題は特定されなかった。しかし，投与群 A（DAA 2 剤併用療法）での末梢性浮腫の発現率が投与群 B（プラセボ）と比べ統計学的に有意に高かったことから，末梢性浮腫について部分集団解析では更に検討した。

サブ試験 1 の投与群 A（DAA 2 剤併用療法，肝硬変なし）では，末梢性浮腫の発現率は女性では男性よりも 5.0%以上高かった（女性：7.4% [10/135 例]，男性：1.3% [1/80 例]）。サブ試験 2（DAA 2 剤併用療法，肝硬変あり）では，末梢性浮腫の発現率は女性では男性より高かった（女性：13.6% [3/22 例]，男性：0% [0/20 例]）。Ca 拮抗薬に関連する浮腫は，男性より女性で多く発現し，DAA 2 剤併用療法と併用しないときにも認められている [40, 41, 42]。既に知られているリトナビルと Ca 拮抗薬の薬物相互作用により，Ca 拮抗薬の血中濃度が上昇した可能性があり，それにより，プラセボ群の女性被験者と比べて DAA 2 剤併用療法群（リトナビルを含む）の女性被験者が Ca 拮抗薬の血管拡張作用をより強く受けた可能性があると考えられた [33]。

Ca 拮抗薬及び DAA 2 剤併用療法との薬物相互作用が末梢性浮腫の発現を増強させる可能性が考えられたことから [32, 33]，Ca 拮抗薬の併用の有無別で末梢性浮腫の発現率について解析した。肝硬変の認められない被験者において DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用した被験者の割合は，M13-004 試験の DB 治療期（投与群 A）と OL 治療期（投与群 B）で同程度であった（それぞれ 23.7% [51/215 例]，21.7% [23/106 例]）。肝硬変の認められない被験者では，二重盲検又は非盲検下で DAA 2 剤を投与中に末梢性浮腫が発現した被験者全例で Ca 拮抗薬を併用していた。DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用した被験者での末梢性浮腫の発現率は，DB 治療期（投与群 A）と OL 治療期（投与群 B）で同程度であった（それぞれ 21.6% [11/51 例]，17.4% [4/23 例]）。DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用時の浮腫関連事象の発現率は，DB 治療期と OL 治療期で同程度で

*新薬承認情報提供時に置き換え

あった（それぞれ 25.5% [13/51 例]，21.7% [5/23 例]）。一方，DB 治療期（投与群 A）及び OL 治療期（投与群 B）で DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用しなかった被験者において末梢性浮腫は認められず，浮腫関連事象の発現率は低かった（それぞれ 1.2% [2/164 例]，0/83 例）。以上の結果から DAA 2 剤併用投与した被験者において浮腫関連事象の発現と Ca 拮抗薬併用との関連性が示唆された。また，パリタプレビルの投与量及び DAA 2 剤の投与期間を問わない国内第 II 相試験及び第 III 試験での統合解析での結果も同様であった。

浮腫関連事象と Ca 拮抗薬の用量との関連を検討するのに，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用した肝硬変の認められない被験者において，Ca 拮抗薬の用量別での浮腫関連事象の発現率を評価した（添付文書（案）に示した低用量の Ca 拮抗薬と低用量以外の用量の Ca 拮抗薬を比較した）。表 2.5-17 に示したように肝硬変の認められない被験者で Ca 拮抗薬を併用した被験者 74 例（投与群 A：51 例，投与群 B：23 例）中，28 例（37.8%）の被験者が低用量の Ca 拮抗薬を併用した（投与群 A：39.2% [20/51 例]，投与群 B：34.8% [8/23 例]）。低用量の Ca 拮抗薬を併用した 28 例中 3 例（10.7%）で浮腫関連事象が発現した（投与群 A：10% [2/20 例]，投与群 B：12.5% [1/8 例]）のに対し，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者 46 例中 15 例（32.6%）で浮腫関連事象が発現した（投与群 A：35.5% [11/31 例]，投与群 B：26.7% [4/15 例]）。

表 2.5-17. Ca 拮抗薬の用量と浮腫関連事象との関連（M13-004 試験，肝硬変の認められない被験者，DAA 2 剤併用）

	Ca 拮抗薬非併用 N = 247	Ca 拮抗薬併用 N = 74	
		低用量の Ca 拮抗薬 [a] N = 28	低用量以外の Ca 拮抗薬 [a] N = 46
浮腫関連事象非発現 [b]（末梢性浮腫を含む）	245 (99.2)	25 (89.3)	31 (67.4)
浮腫関連事象発現 [b]（末梢性浮腫を含む）	2 (0.8)	3 (10.7)	15 (32.6)
末梢性浮腫	0	3 (10.7)	12 (26.1)

a Ca 拮抗薬の用量は（1）浮腫関連事象発現時又は（2）浮腫関連事象の発現がない場合は，試験期間の 50%以上で投与した用量で評価した。低用量の Ca 拮抗薬の用量は，関連する処方情報に基づき投与される用量を示す。

b 浮腫関連事象では，基本語：末梢性浮腫，浮腫，顔面浮腫，体液貯留及び肺水腫が含まれる。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3　1.32.8.1；R&D/15/0416 Table 3　3.5，Table 3　3.6.1

肝硬変の認められない被験者では，Ca 拮抗薬の用量にかかわらず，浮腫関連事象で重篤な有害事象，グレード 3 以上の有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

DAA 2 剤と Ca 拮抗薬との併用した肝硬変の認められない被験者において，浮腫関連事象の発現率は，低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者（添付文書（案）に記載）の方が，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者に比べて低いことが示された。したがって，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬

の併用が必要な患者において低用量の Ca 拮抗薬の使用が安全性管理の選択肢となり得ることが示された。

パリタプレビルの投与量及び DAA 2 剤の投与期間に関わらず国内第 II 相及び III 相試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C，並びに M[redacted]-536 試験の投与群 1-6）の統合解析においても同様の結果であった。

M13-004 試験の治験実施計画書では，当初，治験薬投与開始前に Ca 拮抗薬の減量を規定していなかった。継続中の試験での治療期の安全性（特に，投与中止した被験者での Ca 拮抗薬の併用状況）及び M[redacted]-325 試験（DAA 2 剤併用療法とアムロジピンの DDI 試験）の結果より，治験依頼者は，治験責任医師に対し，M13-004 試験の DB 治療期に治験薬と Ca 拮抗薬を併用する場合は，Ca 拮抗薬の投与量を 50%まで減量を推奨する説明書を提供した。添付文書（案）では，DAA 2 剤併用療法と併用する場合は，低用量の Ca 拮抗薬使用を推奨している。

M[redacted]-536 試験では，肝庇護剤の併用は禁止されていた。一方， M13-004 試験では，標準的な治療に合わせるため，既に服用していた薬剤は，中断することなく投与を継続させるため，肝庇護剤（グリチルリチン酸又は甘草含有製剤など）の併用は可能であった。M13-004 試験では，各投与群の半数以上の被験者が肝庇護剤を併用していた（投与群 A：123/215 例，投与群 B：61/106 例，投与群 C：38/42 例）。サブ試験 1 の投与群 A（DAA 2 剤併用療法，肝硬変なし）での有害事象の発現率は，肝庇護剤を併用した被験者では肝庇護剤を併用しなかった被験者に比べて高かった（それぞれ 74.8%，60.9%）グレード 3 以上の有害事象も同様に肝庇護剤併用した被験者では肝庇護剤を併用しなかった被験者に比べて高かった（それぞれ 8.1%，2.2%）。両集団間での治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現率は，両集団間で臨床的に意義のある差は認められなかった。サブ試験 2 では，投与群 C（DAA 2 剤併用療法，肝硬変あり）で肝庇護剤を併用していなかった被験者は 4 例のみであり，臨床的に意味がある比較はできなかった。

グリチルリチン酸及び甘草含有製品は，鉱質コルチコイド作用によりアンジオテンシン-アルドステロン系を阻害し，水分及びナトリウム貯留並びに浮腫と関連がある[43, 44]。サブ試験 1 で投与群 A（DAA 2 剤併用療法）での末梢性浮腫の発現率は，肝庇護剤を併用した被験者（7.3%［9/123 例］）で肝庇護剤を併用しなかった被験者（2.2%［2/92 例］）と比べて高かった。

2.5.5.5.2 肝機能障害患者での安全性

肝機能障害が軽度（Child-Pugh A），中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の外国人患者を対象とし，パリタプレビル（[redacted] 錠）200 mg / リトナビル 100 mg + オムビタスビル 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg の投与量で単回投与したときの薬物動態を評価した（M[redacted]-215 試験，2.5.3.6 項）。薬物動態の結果は，2.7.2.2 項に示した。パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の 3 剤併用療法では，軽度，中等度及び重度の肝機能障害の被験者において，単回併用投与したときに安全であり，忍容性は良好であった。本試験の結果は，パリタプレビル/リトナビル +オムビタスビルの DAA 2 剤併用療法に外挿可能であった。また，パリタプレビ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ルの曝露が有意に高かったことから，重度の肝機能障害での DAA 2 剤併用療法の使用は推奨しないこととした。

2.5.5.5.3 腎機能障害患者での影響

外国人の腎機能障害患者を対象とし，dasabuvir* [redacted] mg の併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を併用投与したときの薬物動態を評価した（M[redacted]-193 試験）。腎機能障害の程度は，軽度（CL_{cr}：60–89 mL/min），中等度（CL_{cr}：30–59 mL/min）及び重度（CL_{cr}：15–29 mL/min）であった。薬物動態の結果は，2.7.2.2 項に示した。軽度，中等度及び重度の腎機能障害及び腎機能が正常な被験者において，DAA 3 剤併用療法又は DAA 2 剤併用療法を単回投与したときの忍容性は良好であった。本試験の結果より，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する HCV 感染患者での DAA の用量調整は不要であると考えられた。

2.5.5.6 外国人での HCV 感染被験者での安全性（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験：参考資料）

海外第 II 相試験において，RBV 非併用下での DAA 2 剤併用療法を受けた被験者でのベースラインでの人口統計学的特性及び疾患特性は，海外での HCV 感染患者集団とおおむね同様であった。大部分の被験者は，男性，白人及び 65 歳未満であった。大部分の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であり，年齢の範囲は 22–70 歳であった。M[redacted]-998 試験（31 例）では，すべての被験者で肝硬変が認められず，未治療であった。一方，M[redacted]-393 試験（225 例）では，DAA 2 剤併用療法を受けた被験者の約 40%に肝硬変が認められた。

12 週間投与での DAA 2 剤併用療法の平均投与日数は，M[redacted]-998 試験の 72.4 日から M[redacted]-393 試験の 83.3 日であった。M[redacted]-393 試験の 24 週間投与（肝硬変あり）での DAA 2 剤併用療法の平均投与日数は 164.9 日であった。

大部分の被験者で有害事象が発現（77.0%–90.3%）し，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判定された有害事象は 47.6%–58.1%に発現した。いずれの試験でよく見られた（10%以上）有害事象は，頭痛，無力症，悪心，そう痒症，下痢，背部痛及び不眠症であった。治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断され，よく見られた有害事象は頭痛，そう痒症，疲労，悪心及び無力症であり，国内試験で発現した有害事象と同様であった。

M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験で死亡が 2 例に認められた。1 例は M[redacted]-393 試験での最終投与後 94 日目に発現した胃腸出血による死亡であり，治験責任医師及び治験依頼者より治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。他の 1 例は M[redacted]-998 試験での動脈硬化症による死亡であり，最終投与後 8 日目に発現した。この被験者は中年の男性で，長期間の薬物乱用歴（静脈内投与）があり，元喫煙者であった。治験責任医師は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として動脈硬化性心血管疾患を示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象は，M[redacted]-393 試験では肝硬変の認められない被験者で 2.4%（3/126 例）及び肝硬変の認められる被験者で 5.1%（5/99 例）に発現し，M[redacted]-998 試験では 6.5%（2/31 例）に発現した。このうち，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は，M[redacted]-393 試験の 1 件のみであった。この被験者は代償性肝硬変が認められ，ALT 増加及び AST 増加が投与 43 日目に発現し，治験薬投与を継続中に投与 86 日目に消失した。この被験者（症例番号 30300，M[redacted]-393 試験）の肝機能値は，Hy's law の基準に該当する可能性があると判断された。外部肝機能評価委員会は，この症例を非定型の Hy's law（適応性あり）に該当すると考えられた。この被験者は，背景因子として肝機能障害（代償性肝硬変）があり，本来は Hy's law の対象ではない症例であった。更に，ALT 値がピークに達する前にビリルビン値が上昇していることから肝毒性とは考えられにくく，この経過から，ビリルビン上昇は ALT と無関係の上昇であることが示唆された。更に，この被験者ではアルカリホスファターゼ値は基準値範囲内であり，肝合成機能障害が示唆されるような国際標準化比（INR）の大幅な延長は認められなかった。また，HCV RNA は投与 22 日目に検出限界に到達した。この他に ALT 上昇に関連する要因は併用薬を含め特定されなかった。この被験者は無症状であり，ALT 値，AST 値及びビリルビン値は DAA 2 剤併用療法の継続中に低下した。

国内試験と同様に，投与中止に至った有害事象の発現例数が少なく，M[redacted]-393 試験では肝硬変の認められない被験者で 0%（0/126 例）及び肝硬変の認められる被験者では 3.0%（3/99 例）であり，M[redacted]-998 試験では 3.2%（1/31 例）であった。このうち，M[redacted]-393 試験の 1 例で治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判定された。この事象は，高血圧に対し Ca 拮抗薬を併用下で発現した非重篤で中等度の末梢性浮腫であり，治験薬の投与中止から約 12 週間で消失した。

SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の検索基準に該当する事象が海外第 II 相試験である M[redacted]-393 試験の 1 例に認められた。この事象は肝硬変の認められる被験者での高ビリルビン血症であり，DAA 2 剤併用療法を継続中に消失した。

国内試験と同様に，DAA 2 剤併用療法を受けた被験者において ALT 値，AST 値及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）値が正常化する傾向があり，グレード 3 以上の ALT 値又は AST 値の発現した被験者は少数であった。

海外第 II 相試験である M[redacted]-393 試験では CMQ「光線過敏症関連事象」としては，DAA 2 剤併用療法を受けた肝硬変の認められない被験者 1 例（1/126 例）で光線過敏性反応が発現した。本被験者は，治験薬の投与を継続したが，本事象は発現の翌日に消失した。肝硬変の認められる被験者では CMQ「光線過敏症関連事象」は発現しなかった。海外第 II 相試験である M[redacted]-998 試験では CMQ「光線過敏症関連事象」での検索は行わなかったが，光線過敏症を示す基本語は認められなかった。

DAA 2 剤併用療法を行った海外の 2 試験の安全性プロファイルは，国内試験とおおむね同様であった。

2.5.5.6.1 海外試験でのDAA 3剤併用療法における安全性の統合解析結果

本項では，DAA 2剤併用療法を行った国内試験でのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの安全性プロファイルを裏付けるために，海外試験でのISSでの結果を示す。ISSの結果は，代償性肝硬変の認められる被験者を含む2632例のHCVジェノタイプ1感染患者を対象に，RBV併用又は非併用下でのDAA 3剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及びdasabuvir*）を24週間まで投与したときの安全性プロファイルを示す。DAA 3剤併用療法での安全性の結果は，以下の理由から日本人でのDAA 2剤併用療法での安全性を裏付けるものと考えられた。

- パリタプレビルの曝露は，日本人被験者でのDAA 2剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル）と外国人被験者でのDAA 3剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及びdasabuvir*）と同様であった。
- 国内及び海外での第III相試験で用いた配合剤は，国内での市販予定製剤と同一であった。
- DAA 3剤併用療法で特定された潜在的な2つのリスク（ALT上昇及び薬物相互作用）は，パリタプレビルによるものであり，DAA 2剤併用療法及びDAA 3剤併用療法と共通していた。
- DAA 3剤併用療法での安全性プロファイルに対するdasabuvir*の寄与について検討した。その結果，安全性プロファイルがdasabuvir*の併用及び非併用下で同様であることが示された。
- 海外のISSには，DAA 3剤併用療法に曝露された被験者のデータが非常に多く含まれている（RBV併用又は非併用下でDAA 3剤併用療法を受けた被験者は2632例である）。

海外でのDAA 3剤併用療法の投与日数の中央値は，84日であり，いずれの投与群も95%以上の被験者の投与日数が60日を超えていた（ISS，R&D/13/442）。人口統計学的特性は解析対象集団間で類似しており，海外でのHCV感染患者とおおむね同様であった。

外国人被験者にRBV併用又は非併用下でDAA 3剤併用療法を行ったところ，中止率は低く，忍容性は良好であった。有害事象はおおむね軽度であり，多くの有害事象及び臨床検査値異常は，RBV投与によるものであった。DAA 3剤併用療法+ RBV投与群がプラセボ投与群と比べて5.0%以上発現率が高かった有害事象を治験薬と関連のある副作用とした。認められた副作用は，疲労，悪心，そう痒症，不眠症，無力症及び貧血であった。これらの事象の発現率は，RBV非併用下でDAA 3剤併用療法群でおおむね低かった。RBV非併用下でDAA 3剤併用療法で5%以上に発現した有害事象及びDAA 3剤併用療法の副作用は，そう痒症のみであった。DAA 3剤を投与した群とその他の投与群を比べて発現率が高かった事象は，RBV非併用下でDAA 3剤併用療法の副作用であるそう痒症のみであった（2.7.4項）

外国人でのDAA 3剤併用療法では，日本人でのDAA 2剤併用療法に比べALT値上昇が多く認められており，エチニルエストラジオール併用とALT値上昇のリスク増大に関連が認められていた。DAA 3剤併用療法での臨床試験では，ベースライン後に無症候性の血清ALT値上昇（基準値上限の5倍超）の発現率は，併用薬の有無にかかわらず約1%であった。ステップワイ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ズ法ロジスティック回帰解析の結果，Expanded Phase 2/3 Analysis Set ではベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える ALT 値上昇（グレード 3 以上）の推定オッズ比は，エチニルエストラジオールを併用した被験者とエストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者で 56.6（95%信頼区間：18.6–172.3；$P < 0.001$）であった。一方，その他の種類のエストロゲンを併用した被験者の推定オッズ比は，エストロゲンを併用しなかった被験者と比べ 1.6（95%信頼区間：0.2–12.0；$P = 0.660$）であった（R&D/14/1321）。ホルモン避妊薬として市販されているエチニルエストラジオール含有製剤との併用禁忌を推奨している。エチニルエストラジオールを除くエストロゲンとの併用は，グレード 3 以上の ALT 上昇のリスク増大とは関連がなく，ホルモン補充療法として使用されているエストロゲン含有製剤については併用禁忌としていない。

2.5.5.7 安全性のまとめ

日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において DAA 2 剤併用療法の申請用法及び用量で 12 週間投与したところ，忍容性も良好であった。M13-004 試験において，末梢性浮腫の発現率は，DAA 2 剤併用療法がプラセボに比べて有意に高った。末梢性浮腫を発現した全例が Ca 拮抗薬併用投与しており，浮腫のような薬物相互作用に関連する有害事象の発現するリスクが高くなった可能性が考えられた。低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者での浮腫関連事象の発現率は，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者よりも低かった。したがって，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬の併用が必要な患者において低用量の Ca 拮抗薬の使用が安全性管理の選択肢となり得ることが示された。日本人被験者に DAA 2 剤併用療法を 24 週間投与したときの安全性は，12 週間投与したときと同様であった。日本人の未治療，既治療及び肝硬変の認められる被験者での安全性プロファイルは，大きく異ならないことが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

IFN を使用しない本剤による DAA 2 剤併用投与は，HCV ジェノタイプ 1b 感染に対して HCV の 2 つの異なる部位に作用することにより HCV の複製を阻害する新規治療法である。本邦で実施した臨床試験の結果より，本剤の未治療及び既治療（代償性肝硬変を含む）の HCV ジェノタイプ 1b 感染患者における SVR12 達成率は，未治療例では IFN 製剤による治療不適格例の 91.3%から低ウイルス量例の 100%，既治療例では IFN 製剤による前治療不耐容例の 92.3%から IFN 製剤による前治療無効例の 100%，また代償性肝硬変例では 90.5%を示し，IFN 製剤で治療困難と考えられる患者を含め，すべての事前に規定した患者集団に対して 90%を超える高い SVR12 達成率を示した。本剤の経口投与による 12 週間の治療法は，高齢かつ肝線維化進展や肝硬変を認める患者を含め，HCV の排除に高い治療効果を示すことが確認され，忍容性は良好であった。この新規の治療オプションにより，多くの患者で HCV 感染を治癒させることが期待される。

2.5.6.1 ベネフィット

1. 本剤は主要評価項目を含む検討したすべてのHCVジェノタイプ1b感染患者集団で高いSVR12達成率を示す。

国内第III相試験（M13-004試験）において，主要評価項目（肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量でIFN製剤による治療適格例）におけるSVR12達成率は94.6%であり，テラプレビル，pegIFN及びRBVのヒストリカルSVR達成率に基づいた臨床的に適切な閾値に対する優越性が確認された。また，本剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg）の12週間投与により，SVR12達成率は，肝硬変の認められない未治療患者及び既治療患者においてそれぞれ94.2%及び96.1%，また代償性肝硬変患者において90.5%であり，IFN製剤による治療適格例及び不適格例，IFN製剤による治療不成功例及び高齢や肝硬変などの高発癌リスク群を含む患者で高いSVR12達成率を示した。各患者集団における再燃率は0%–5.0%と低く，各患者集団におけるSVR12達成率は90.5%–100%であり，主要評価項目の未治療の高ウイルス量でIFN製剤による治療適格例において，投与期間中のウイルス学的治療不成功以外の投与中止例及びSVR12のデータ欠測例を除いたSVR12達成率は97.2%を示したことから，本剤の抗ウイルス活性は高いことが示された。二重盲検でDAA 2剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1日1回経口）を12週間投与しSVR12を達成した被験者では，1例を除き，いずれの被験者もSVR24を達成した。この結果から日本人のHCVジェノタイプ1b感染被験者において投与終了後12週から24週までのウイルス学的反応の持続が示された。代償性肝硬変の認められる被験者では，本剤の投与によりSVR12を達成したすべての被験者でSVR24を達成した。肝硬変の認められない被験者において，非盲検で本剤を投与した被験者（投与群B，OL集団）でのSVR12達成率は98.1%であった。

本邦ではHCVジェノタイプ1感染患者のほとんど（> 97%）がHCVジェノタイプ1bであることから，本剤の併用療法は，高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）を含むHCVジェノタイプ1b感染患者に対して治療効果の向上が期待される。更に，本剤はIFN治療で忍容性が得られなかった患者や他の理由でIFNが使用できなかったなどのIFN治療に不適格な患者に対しても高いSVR12達成率を示し，高ウイルス量及び低ウイルス量に関わらず高いSVR12達成率を示した。

2. 本剤は1日1回12週間の投与で高いSVR12達成率を示し，服薬が簡便な1つの配合錠としたことにより，服薬不足による曝露量の減少に伴うウイルス耐性変異の出現リスクの抑制が期待される。

既存の治療薬ではHCVサブジェノタイプ1b感染患者に対して24週間–48週間の投与が必要であったが，本剤は12週間の経口投与で主要評価項目を含む検討したすべてのHCVサブジェノタイプ1b感染患者集団に対して高いSVR12達成率を示した。また，複数の薬剤を配合剤として投与した場合には，服薬遵守や治療効果が改善することが示唆され，特に感染症治療では，服薬不遵守が耐性選択につながる場合があることから，このような改善は重要である。本剤は，

[redacted]法（[redacted]）の技術を用いてパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルを服薬が簡便な 1 つの錠剤に配合したことにより，HCV に対して異なる作用機序を有するパリタプレビルとオムビタスビルの 2 剤が確実に併用投与され，単剤の場合での併用服薬不遵守などによる曝露量の減少で引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することが期待される。

3. 本剤は IFN 及び RBV を使用しない治療法であることから，IFN 製剤で認められる副作用を示さない。

IFN 及び RBV を使用しない本剤の忍容性は良好で，安全性における大きな問題はなく，IFN 投与時に認められるインフルエンザ様症状，精神神経症状，貧血や好中球減少等の血液系への影響などの副作用や，RBV で認められる減量，エリスロポエチンあるいは輸血を必要とする貧血，高度の高ビリルビン血症，重篤な皮膚反応などの副作用は認められなかった。

2.5.6.2 リスク

本剤投与時のリスク（薬物相互作用，ALT 上昇及びその他）を以下に記載する。

1. 薬物相互作用

本剤の投与は，他の薬剤の血漿中濃度に影響を与え，また他の薬剤は本剤の血漿中濃度に影響を与える可能性がある。本剤では，可能性のある薬物相互作用について特徴が示されている。本剤の添付文書（案）には，薬剤の作用機序及び HCV 感染患者で一般的に使用される薬剤について，DAA との薬物相互作用を評価するために行われた試験の情報が含まれており，使用上の注意に併用禁忌薬剤及び併用注意薬剤として記載した。これらの薬物相互作用試験の結果より，本剤の推奨用量の変更は不要である。

Ca 拮抗薬は，CYP3A の阻害作用を有するリトナビル（パリタプレビルの薬物動態学的エンハンサー）との相互作用が認められており [32]。本剤と主に CYP3A で代謝される Ca 拮抗薬を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇する可能性があり，Ca 拮抗薬の効果及び有害作用（浮腫関連事象など）の増強又は持続する可能性が考えられる [32]。低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者での浮腫関連事象の発現率は，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者よりも低かった。本剤の添付文書（案）では，本剤と併用する場合は本剤と Ca 拮抗薬の併用が必要な患者を管理するための選択肢となる低用量の Ca 拮抗薬使用を推奨している。

2. ALT 上昇

本剤の投与により，ALT が上昇する可能性がある。本邦で実施した臨床試験では，無症候性のグレード 3 以上の ALT 上昇が 0.5%（2/365 例）の被験者に認められたが，海外で DAA 3 剤を併用投与した臨床試験では併用薬の使用の有無に関わらず無症候性のグレード 3 以上の ALT 上昇が約 1%の被験者で認められた。ほとんどの患者では，ALT の上昇は DAA 3 剤の投与継続中

に改善又は消失し，肝機能障害は認められなかった。本邦で実施した臨床試験では，全身性のエストロゲン含有薬剤の使用は禁止し，本剤の添付文書（案）において併用禁忌と記載している。海外で DAA 3 剤を併用投与した臨床試験では，全身性のエチニルエストラジオール含有薬剤の投与を受けた被験者において DAA 3 剤併用投与後に ALT がグレード 3 以上に上昇するリスクが認められている。また，海外で実施した第 I 相試験（M[redacted]-205 試験）において，DAA 2 剤又は DAA 3 剤とエチニルエストラジオール 35 mg 及びノルゲスチメート 250 mg の併用により肝酵素上昇が認められている。これらの結果に基づいて，海外の添付文書（USPI 等）ではエチニルエストラジオール含有薬剤は DAA 3 剤を使用する前に中止することが記載されている（他の避妊法への変更が推奨されている）。本剤の添付文書（案）では，エチニルエストラジオール含有製剤との併用は ALT 上昇が認められることから併用禁忌と記載している。

3. その他のリスク

他の C 型慢性肝炎に対する治療薬と同様に，本剤を HCV ジェノタイプ 1 以外の HCV ジェノタイプ感染患者へ適用外で使用されるリスクがある。本邦では，HCV ジェノタイプ 1 以外の感染患者は，ほとんどが HCV ジェノタイプ 2 感染患者である。国内第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）において，本剤は日本人 HCV ジェノタイプ 2 感染患者に有効であることが示されている（SVR24 達成率：72.2%）ことから，HCV ジェノタイプ 1 以外の HCV ジェノタイプ感染患者へ使用された場合の影響は限られている。抗ウイルス薬の投与により，ウイルス耐性変異が出現するリスクがあるが，本邦で実施した臨床試験において，本剤の投与でウイルス学的治療不成功となった患者の割合は低かったことから，ウイルス耐性変異出現の影響は限られている。肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者，腎機能が低下した患者（日本人向けに調整した推算糸球体濾過量［eGFRj］< 50 mL/min/1.73 m^2），HIV との重複感染患者，B 型肝炎ウイルスとの重複感染患者，肝移植患者，他の DAA 治療で不成功の患者，妊娠中の患者，小児患者などの日本人患者を対象とした本剤の臨床試験は行われていない。海外において，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における臨床試験（M[redacted]-215 試験）及び腎機能障害を有する被験者における臨床試験（M[redacted]-193 試験）の結果より，中等度の肝機能障害を有する HCV 感染患者及び腎機能障害を有する HCV 感染患者では本剤の用量調節は必要としない。また，海外において HIV 重複感染患者を対象とした臨床試験（M[redacted]-004 試験）及び肝移植 HCV 感染患者を対象とした臨床試験（M[redacted]-999 試験）の結果より，本剤はこれらの HCV 患者への使用は可能と考えられる。*In vitro* での結果及び M[redacted]-004 試験の結果から，HIV 及び HCV 重複感染患者において本剤の構成成分であるリトナビルの曝露に起因した HIV プロテアーゼ耐性の発現及び HIV に対する治療効果に及ぼす影響は最小限になると考えられる。HCV において他の DAA 治療で不成功の患者に本剤を使用する場合は，耐性変異の有無及び他剤に対する患者の忍容性を考慮すること。本剤の妊婦への使用は避けることが望ましい。

2.5.6.3 リスク–ベネフィットバランス

HCV サブジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした国内第 III 相試験において，肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例における SVR12 達成率は 94.6%を示し，肝硬変の認められない未治療の高ウイルス量例におけるテラプレビルと pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて設定した臨床的に適切な閾値（63%）を上回ったことから，本剤の優越性が確認された。また，本剤は IFN 製剤による治療適格例及び不適格例，IFN 製剤による治療不成功例及び肝硬変などの高発癌リスク群を含む未治療肝硬変被験者のいずれにおいても同様に高い SVR12 達成率（90%超）を示した。各患者集団における再燃率は 0%–5.0%と低く，SVR12 達成率は 90.5%–100%であり，主要評価項目の未治療の高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例において，投与期間中のウイルス学的治療不成功以外の投与中止例及び SVR12 のデータ欠測例を除いた SVR12 達成率は 97.2%を示したことから，本剤の抗ウイルス活性は高いことが示された。また，非盲検で本剤を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B，OL 集団）における SVR12 達成率は 98.1%であった。

本剤と併用の可能性のある薬剤との薬物相互作用について広範囲にわたって評価し，使用上の注意に併用禁忌薬剤及び併用注意薬剤として記載した。本剤との薬物相互作用については，添付文書（案）で推奨した使用法により管理可能と考えられる。

本剤投与に関連したリスクは限られていた。本剤で認められた副作用は，末梢性浮腫，ALT 上昇及びそう痒症であった。末梢性浮腫は本邦で実施した第 III 相試験で認められている。ALT 上昇（臨床検査値異常）は，本邦及び海外で本剤及び DAA 3 剤を用いた臨床試験で認められている。そう痒症は海外で RBV を併用しない DAA 3 剤で実施した臨床試験において認められている。M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C）において二重盲検及び非盲検でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した被験者の統合データでは，末梢性浮腫，ALT 上昇及びそう痒症の副作用の発現率はそれぞれ 5.0%，0.3%及び 3.9%であった。また，治験責任医師による因果関係評価（本剤との因果関係が関連ありと評価された有害事象）では，末梢性浮腫及びそう痒症の副作用の発現率はそれぞれ 4.1%及び 1.7%であった。ALT 上昇の副作用は本剤投与後にグレード 3 以上を示したものと定義した。ALT 上昇の副作用の発現率は 0.3%であった。なお，臨床検査値に対して，治験責任医師による因果関係評価はなかった。治験責任医師により本剤との因果関係「関連あり」と判断され，（1）二重盲検治療期の投与群 B と比べて投与群 A で 1%以上発現率が高かった，又は（2）二重盲検治療期の投与群 A で 2 例以上に認められ投与群 B で認められなかった副作用は，M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C の合計）の本剤投与において，末梢性浮腫（4.1%），頭痛（3.3%），悪心（2.8%），発疹（1.9%），そう痒症（1.7%），血圧低下（1.4%），浮腫（1.4%），口内炎（1.4%），腹部不快感（1.1%），貧血（1.1%），低血圧（1.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.8%），血中アルカリホスファターゼ増加（0.8%），鼻咽頭炎（0.8%），尿中白血球エラスターゼ陽性（0.8%），脱毛症（0.6%），抱合ビリルビン増加（0.6%），便秘（0.6%），腎クレアチニン・クリアランス減少（0.6%），皮脂欠乏性湿疹（0.6%），心窩部不快感（0.6%），紅斑（0.6%），

顔面浮腫（0.6%），胃炎（0.6%），動悸（0.6%），尿中蛋白陽性（0.6%）及び尿比重減少（0.6%）であった。

本剤投与により一過性の ALT 上昇が認められたが，肝機能障害は認められず，またその程度は軽度であり，本剤を投与中断する必要はほとんどなく，投与継続中に回復した。HCV プロテアーゼ阻害剤のテラプレビル，シメプレビル及び HCV プロテアーゼ阻害剤のアスナプレビルと NS5A 阻害剤のダクラタスビルの併用では，皮疹を含む重篤な皮膚反応の発現，光線過敏症や投与中止に至る重大な肝機能障害との関連が報告されているが，本剤ではこれらの皮疹や肝機能障害の発現は認められなかった。末梢性浮腫及び浮腫関連の事象がリトナビルとの薬物相互作用が認められている Ca 拮抗薬を併用した被験者で多く認められた。低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者における浮腫関連事象の発現率は，低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者よりも低かった。本剤を投与する場合は，Ca 拮抗薬の低用量の使用や他剤への変更を考慮すること。本剤投与によりそう痒症が 4.7%の被験者に認められた（プラセボ：3.8%）。海外では，RBV を併用しない DAA 3 剤で実施した臨床試験の結果より，そう痒症は DAA 3 剤による副作用としている。

本剤は高い SVR 達成率を示したことから，ウイルス耐性変異の出現は低いことが予想される。

2.5.6.4 結論

本剤による 12 週間の経口投与は，肝硬変の認められない未治療（高ウイルス量で IFN 製剤による治療適格例，IFN 製剤による治療不適格例，低ウイルス量例）及び既治療（IFN 製剤による治療無効例，再燃例，不耐容例）並びに代償性肝硬変を含む検討したすべての HCV ジェノタイプ 1b 感染患者において高い SVR12 達成率を示し，忍容性は良好であり，本剤による治療はベネフィット-リスクバランスに優れると判断した。これらの結果より，IFN を使用しない本剤は高い SVR 達成率及び安全性を示し，簡便な 1 日 1 回の経口投与及び短縮した投与期間（12 週間）で使用する新しい治療薬であることが示された。本概要で更新した結果（投与群 A 及び C の SVR24 達成率並びに投与群 B の SVR12 達成率）は，承認申請時に提出した結果と同様であり結論に影響を及ぼすものではなかった。

2.5.7 参考文献

1. 日本肝臓学会，C 型肝炎治療ガイドライン（第 3.2 版）2014 年 12 月
2. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. Hepatology. 1990;12:671-5.
3. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2001;34(4 Pt 1):809-16.

4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006;43(6):1303-10.

5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S27-34.

6. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology. 1998;27(5):1435-40.

7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.

8. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2886-95.

9. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology. 2004;127(5):1372-80.

10. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis. 2000;20(1):1-16.

11. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005;5(9):558-67.

12. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 2007;45(3):579-87.

13. Di Bisceglie AM, Everson GT, Linsay KL, et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. Hepatology. 2007;46:ALB1-ALB1.

14. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Hepatology. 2004;39(2):333-42.

15. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology. 2014;59(1):318-27.

16. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Liver Int. 2011;31 Suppl 2:61-80.

17. Wu S, Kanda T, Nakamoto S, et al. Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region. PLoS One. 2013;8(9):e73615.

18. Kuboki M, Lino S, Okuno T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(5):645-52.

19. Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of teraprevir, a new protease inhibitor, for difficult to treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2012;19:e134-e42.

20. Kumada H, Toyoda J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012;56 (1) :78-84.

21. Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. J Gastroenterol. 2013;48(1):1-12.

22. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. J Hepatol. 2014;61 (2):219-27.

23. Izumi N, Hayashi N, Kumada J, et al. Once daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. J Gastroenterol. 2014 (5);49:941-53.

24. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. Hepatol Res. 2014; Jun 24 doi: 10.1111/hepr.12375.

25. ヤンセンファーマ株式会社 安全性速報 2014 年 10 月 14-02 号

26. バニヘップ® 添付文書 2014 年 11 月改訂（第 2 版）

27. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014;59(6):2083-91.

28. Connor J, Rafter N, Rodjers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of use packaging improve adherence? A systematic review. Bull World Health Organ. 2004;82(12):935-9.

29. Soriano V, Perelson AS, Zoulim F. Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses? J Antimicrob Chemother. 2008;62(1):1-4.

30. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. J Hepatol. 2011;55(1):192-206.

31. カレトラ® 添付文書 2014 年 10 月改訂（第 7 版）

32. ノルバスク® 添付文書 2014 年 1 月改訂（第 20 版）

33. ノービア® 添付文書 2014 年 10 月改訂（第 6 版）

34. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34(3):243-52.

35. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. Hepatology. 2010;51(6):2117-26.

36. VICTRELIS® (boceprevir) [summary of product characteristics]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

37. VICTRELIS® (boceprevir) [package insert]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

38. テラビック® 添付文書 2014 年 9 月改訂（第 12 版）

39. ソブリアード® 添付文書 2015 年 1 月改訂（第 5 版）

40. Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? J Clin Hypertension. 2003;5(4):291-4, 297.

41. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. Curr Cardiol Rep. 2002;4(6):479-82.

42. De La Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. J Hum Hypertension. 2009;23(8):503-11.

43. Johns C. Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars. CJEM. 2009;11(1):94-6.

44. Kanda H, Sakurai M, Arima K. [Licorice of 'shakuyaku kanzou tou' induced pseudoaldosteronism]. [Japanese]. Hinyokika Kiyo. 2004;50(3):215-7.