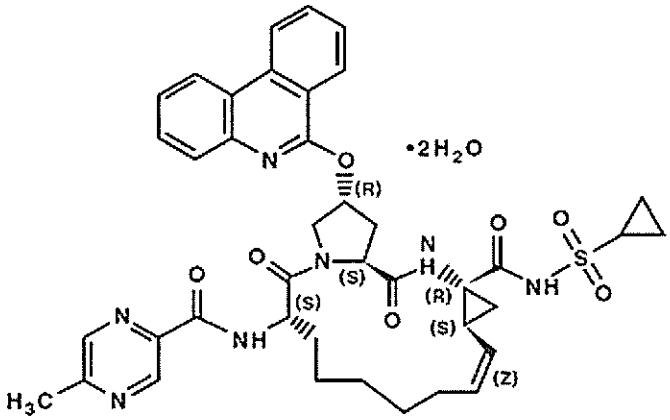
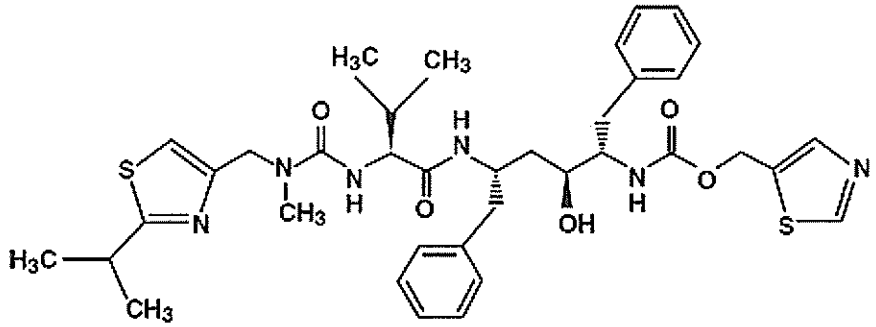
diazacyclopentadecine-14a(5H)-carboxamide dihydrate である。分子式は C40H43N7O7S·2H2O（二水和物）であり，原薬の分子量は 801.91（二水和物）である。原薬は白色～灰白色の粉末で，水に対する溶解性が極めて低い。パリタプレビルは以下の構造式である。



リトナビル

リトナビルの化学名は，[5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methyethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid,5-thiazolylmethyl ester である。分子式は C37H48N6O5S2 であり，原薬の分子量は 720.95 である。原薬は白色～灰白色～淡褐色の粉末で，水にほとんど溶けず，メタノール及びエタノールに溶けやすい。リトナビルは以下の構造式である。

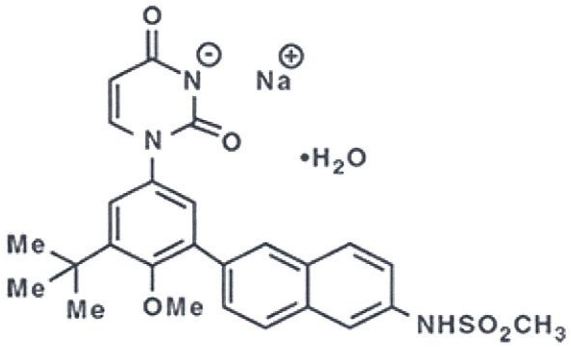


オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルフィルムコート錠は，即時放出型の配合錠である。錠剤には，K28 型コポビドン，コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール，モノラウリン酸プロピレングリコール I 型，モノラウリン酸ソルビタン，コロイド状二酸化ケイ素／コロイド状無水シリカ，フマル酸ステアリルナトリウム，ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール 3350／マクロゴール 3350，タルク，二酸化チタン，赤色酸化鉄を含む。錠剤の含量は，オムビタスビル 12.5 mg，パリタプレビル 75 mg，リトナビル 50 mg である。

ダサブビル

ダサブビルの化学名は，Sodium 3-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-{6-[(methylsulfonyl)amino]naphthalene-2-yl}phenyl)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ide hydrate (1:1:1)である。分子式はC26H26N3O5S·Na·H2O（含水塩）であり，原薬の分子量は533.57（含水塩）である。原薬は白色～淡黄色～淡紅色の粉末で，水に溶けにくく，メタノール及びイソプロピルアルコールに極めて溶けにくい。ダサブビルは以下の構造式である。




ダサブビルは即時放出型の 250 mg フィルムコート錠であり，微結晶性セルロース（D50-100 μm），微結晶性セルロース（D50-50 μm），乳糖一水和物，コポビドン，クロスカルメロースナトリウム，コロイド状二酸化ケイ素／コロイド状無水シリカ，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，二酸化チタン，ポリエチレングリコール 3350／マクロゴール 3350，タルク，黄色酸化鉄，赤色酸化鉄及び黒色酸化鉄を含む。1 錠中にダサブビルナトリウム一水和物270.3 mg（ダサブビルとして 250 mg）を含有する。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

VIEKIRA PAK には，C 型肝炎ウイルスに対し異なる作用機序を示す直接作用型抗ウイルス薬 3 剤が配合されている *[微生物学 (12.4) を参照]*。

リトナビルには HCV に対する作用はない。リトナビルは強力な CYP3A 阻害薬であり，パリタプレビルの血漿薬物濃度のピーク値及びトラフ値，並びに総薬物曝露量（曲線下面積）を増加させる。

### 12.2 薬力学

心臓電気生理学

健康被験者 60 例を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）4 期クロスオーバーの綿密な QT 試験にて，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの QTc 間隔への影響が評価された。パリタプレビル，オムビタスビル及び

ダサブビルの治療濃度の約 6 倍，1.8 倍及び 2 倍の濃度で配合した場合に，臨床的に意義のある QTc の延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

吸収

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは経口投与後に吸収され，Tmax の平均値は約 4～5 時間であった。オムビタスビル及びダサブビルの曝露量は用量比例的に増加したが，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量は用量比を上回って増加した。オムビタスビル及びダサブビルの蓄積はごくわずかであり，リトナビル及びパリタプレビルの蓄積は約 1.5～2 倍であった。約 12 日間の投与後に定常状態の曝露量に達した。

ダサブビルの絶対的バイオアベイラビリティは約 70%と推定された。オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの絶対的バイオアベイラビリティは評価しなかった。

母集団薬物動態解析に基づき，HCV 感染患者に VIEKIRA PAK を投与したときのオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの定常状態での AUC0-24 の中央値はそれぞれ，1000，2220 及び 6180 ng·hr/mL であり，ダサブビルの定常状態での AUC0-12 の中央値は 3240 ng·hr/mL であった。HCV 感染患者に VIEKIRA PAK を投与したときのオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの定常状態での Cmax の中央値はそれぞれ，68，262，682 及び 667 ng/mL であった。

*経口吸収への食物の影響*

絶食条件と比較して，中程度の脂肪食（約 600 Kcal，カロリーの 20～30%が脂肪由来）とともにオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルを投与した場合に，AUC の平均値はそれぞれ 82%，211%，49%及び 30%増加した。

絶食条件と比較して，高脂肪食（約 900 Kcal，カロリーの 60%が脂肪由来）とともにオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルを投与した場合に，AUC の平均値はそれぞれ 76%，180%，44%及び 22%増加した。

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは，常に食事と共に投与すべきである。

分布

*オムビタスビル*：オムビタスビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.09～9 μg/mL の濃度範囲において約 99.9%であった。血液／血漿中濃度比の平均値は 0.49 であった。見かけの分布容積（V/F）は 50.1 L であった。

*パリタプレビル*：パリタプレビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.08～8 μg/mL の濃度範囲において約 97～98.6%であった。血液／血漿中濃度比の平均値は 0.7 であった。見かけの分布容積（V/F）は 16.7 L であった。

*リトナビル*：リトナビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.007～22 μg/mL の濃度範囲において 99%を上回った。血液／血漿中濃度比の平均値は 0.6 であった。見かけの分布容積（V/F）は 21.5 L であった。

*ダサブビル*：ダサブビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.05～5 μg/mL の濃度範囲において 99.5%を上回った。血液／血漿中濃度比の平均値は 0.7 であった。見かけの分布容積（V/F）は 396 L であった。

代謝

*オムビタスビル*：オムビタスビルは主にアミド加水分解によって代謝され，その後，酸化による代謝が行われる。

*パリタプレビル*：パリタプレビルは主に CYP3A4 によって代謝され，その程度こそあまり大きくないものの CYP3A5 によっても代謝される。

*リトナビル*：リトナビルは主に CYP3A によって代謝され，その程度こそあまり大きくないものの CYP2D6 によっても代謝される。

*ダサブビル*：ダサブビルは主に CYP2C8 によって代謝され，その程度こそあまり大きくないものの CYP3A によっても代謝される。

排泄

*オムビタスビル*：14C-オムビタスビルを単回投与すると，放射能は，投与量の約 90.2%が糞中に排泄され，尿中への排泄（1.91%）は限定的であった。オムビタスビルの未変化体が糞中の放射能の 87.8%及び尿中の放射能の 0.03%を占めた。オムビタスビルの平均消失半減期は約 21～25 時間であった。

*パリタプレビル*：14C-パリタプレビルをリトナビル 100 mg と同時に単回投与すると，放射能は，投与量の約 88%が糞中に排泄され，尿中への排泄（8.8%）は限定的であった。パリタプレビルの未変化体が糞中の放射能の 1.1%及び尿中の放射能の 0.05%を占めた。パリタプレビルの平均血漿中半減期は約 5.5 時間であった。

*リトナビル*：リトナビルをオムビタスビル及びパリタプレビルと併用投与したときのリトナビルの平均血漿中半減期は約 4 時間であった。14C-リトナビル 600 mg を経口液剤で単回投与すると，放射能は，投与量の 86.4%が糞中に排泄され，11.3%が尿中に排泄された。]

*ダサブビル*：14C-ダサブビルを単回投与すると，放射能は，投与量の約 94.4%が糞中に排泄され，尿中への排泄（約 2%）は限定的であった。ダサブビルの未変化体が糞中の放射能の 26%及び尿中の放射能の 0.03%を占めた。ダサブビルの平均血漿中半減期は約 5.5～6 時間であった。

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは，in vivo で有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害せず，in vitro データによると，臨床的に意義のある濃度で有機カチオントランスポーター（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）又は multidrug and toxin extrusion protein（MATE1 及び MATE2K）を阻害しないと予想される。

特別な患者集団

*肝障害*

軽度の肝障害（Child-Pugh A，スコア 5～6），中等度の肝障害（Child-Pugh B，スコア 7～9）及び重度の肝障害（Child-Pugh C，スコア 10～15）を有する非 HCV 感染患者を対象としてオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの単回投与時の薬物動態を評価した。

肝機能が正常の被験者と比べて，軽度の肝障害を有する被験者ではオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの AUC 値がそれぞれ 8%，29%及び 34%減少し，ダサブビルの AUC 値は 17%増加した。

肝機能が正常の被験者と比べて，中等度の肝障害を有する被験者ではオムビタスビル，リトナビル及びダサブビルの AUC 値がそれぞれ 30%，30%及び 16%減少し，パリタプレビルの AUC 値は 62%増加した。

肝機能が正常の被験者と比べて，重度の肝障害を有する被験者ではパリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの AUC 値がそれぞれ 945%，13%及び 325%増加し，オムビタスビルの AUC 値は 54%減少した。

軽度の肝障害（Child-Pugh A）を有する患者の場合，VIEKIRA PAK の用量調節は不要である。中等度の肝障害（Child-Pugh B）を有する HCV 感染患者には，VIEKIRA PAK は推奨されない。重度の肝障害（Child-Pugh C）を有する患者には，VIEKIRA PAK は禁忌である［*用法・用量（2.4），禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な患者集団への投与（8.6）を参照*］。

*腎機能障害*

軽度（CLcr：60～89 mL/min），中等度（CLcr：30～59 mL/min）及び重度（CLcr：15～29 mL/min）の腎機能障害を有する非 HCV 感染患者を対象としてオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの単回投与時の薬物動態を評価した。

概して，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する非 HCV 感染患者におけるオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの曝露量の変化は，臨床的に重要でないと予想される。末期腎疾患（ESRD）を有する非 HCV 感染患者を対象とした VIEKIRA PAK の使用に関する薬物動態データは得られていない。

腎機能が正常の被験者と比べて，軽度の腎機能障害を有する被験者ではパリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの AUC 値がそれぞれ 19%，42%及び 21%増加したが，オムビタスビルの AUC 値に変化は認められなかった。
腎機能が正常の被験者と比べて，中等度の腎機能障害を有する被験者ではパリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの AUC 値がそれぞれ 33%，80%及び 37%増加したが，オムビタスビルの AUC 値に変化は認められなかった。
腎機能が正常の被験者と比べて，重度の腎機能障害を有する被験者ではパリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの AUC 値がそれぞれ 45%，114%及び 50%増加したが，オムビタスビルの AUC 値に変化は認められなかった。 *［特別な患者集団への投与（8.7）を参照］*

18 歳未満の小児患者における VIEKIRA PAK の薬物動態は確立されていない *［特別な患者集団への投与（8.4）を参照］*。

*性別*
性別又は体重に基づく用量調節は推奨されていない。

*人種／民族*
人種又は民族に基づく用量調節は推奨されていない。

*年齢*
高齢患者における用量調節は推奨されていない *［特別な患者集団への投与（8.5）を参照］*。

薬物相互作用試験
禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.4）並びに薬物相互作用（7）も参照のこと。
表 5 で検討した薬剤が，VIEKIRA PAK の各成分の曝露量に及ぼす影響を表 6 に示す。臨床上の推奨事項に関する情報については，*薬物相互作用（7）*を参照のこと。

**表 6　薬物相互作用：併用薬の存在下における VIEKIRA PAK の各成分の薬物動態パラメータの変化**

| 併用薬 | 併用薬の用量（mg） | n | 直接作用型抗ウイルス薬（DAA） | DAA の薬物動態パラメータの比（併用薬あり／併用薬なし）（90%CI）<br>影響なし = 1.00 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| アルプラゾラム | 0.5 mg 単回投与 | 12 | オムビタスビル | 0.98<br>（0.93, 1.04） | 1.00<br>（0.96, 1.04） | 0.98<br>（0.93, 1.04） |
| | | | パリタプレ | 0.91 | 0.96 | 1.12 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ビル | (0.64, 1.31) | (0.73, 1.27) | (1.02, 1.23) |
| | | | リトナビル | 0.92 (0.84, 1.02) | 0.96 (0.89, 1.03) | 1.01 (0.94, 1.09) |
| | | | ダサブビル | 0.93 (0.83, 1.04) | 0.98 (0.87, 1.11) | 1.00 (0.87, 1.15) |
| アムロジピン | 5 mg 単回投与 | 14 | オムビタスビル | 1.00 (0.95, 1.06) | 1.00 (0.97, 1.04) | 1.00 (0.97, 1.04) |
| | | | パリタプレビル | 0.77 (0.64, 0.94) | 0.78 (0.68, 0.88) | 0.88 (0.80, 0.95) |
| | | | リトナビル | 0.96 (0.87, 1.06) | 0.93 (0.89, 0.98) | 0.95 (0.89, 1.01) |
| | | | ダサブビル | 1.05 (0.97, 1.14) | 1.01 (0.96, 1.06) | 0.95 (0.89, 1.01) |
| アタザナビル／リトナビル[a] | アタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg 1 日 1 回（夕） | 11 | オムビタスビル | 0.83 (0.72, 0.96) | 0.90 (0.78, 1.02) | 1.00 (0.89, 1.13) |
| | | | パリタプレビル | 2.19 (1.61, 2.98) | 3.16 (2.40, 4.17) | 11.95 (8.94, 15.98) |
| | | | リトナビル | 1.60 (1.38, 1.86) | 3.18 (2.74, 3.69) | 24.65 (18.64, 32.60) |
| | | | ダサブビル | 0.81 (0.73, 0.91) | 0.81 (0.71, 0.92) | 0.80 (0.65, 0.98) |
| カルバマゼピン | 200 mg 1 日 1 回, その後 200 mg 1 日 2 回 | 12 | オムビタスビル | 0.69 (0.61, 0.78) | 0.69 (0.64, 0.74) | NA |
| | | | パリタプレビル | 0.34 (0.25, 0.48) | 0.30 (0.23, 0.38) | NA |
| | | | リトナビル | 0.17 (0.12, 0.24) | 0.13 (0.09, 0.17) | NA |
| | | | ダサブビル | 0.45 (0.41, 0.50) | 0.30 (0.28, 0.33) | NA |
| シクロスポリン | 30 mg 単回投与[b] | 10 | オムビタスビル | 0.99 (0.92, 1.07) | 1.08 (1.05, 1.11) | 1.15 (1.08, 1.23) |
| | | | パリタプレビル | 1.44 (1.16, 1.78) | 1.72 (1.49, 1.99) | 1.85 (1.58, 2.18) |
| | | | リトナビル | 0.90 (0.78, 1.04) | 1.11 (1.04, 1.19) | 1.49 (1.28, 1.74) |
| | | | ダサブビル | 0.66 (0.58, 0.75) | 0.70 (0.65, 0.76) | 0.76 (0.71, 0.82) |
| ダルナビル[c] | 800 mg 1 日 1 回 | 9 | オムビタスビル | 0.86 (0.77, 0.95) | 0.86 (0.79, 0.94) | 0.87 (0.82, 0.92) |
| | | | パリタプレ | 1.54 | 1.29 | 1.30 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ビル | (1.14, 2.09) | (1.04, 1.61) | (1.09, 1.54) |
| | | | リトナビル | 0.84 (0.72, 0.98) | 0.85 (0.78, 0.93) | 1.07 (0.93, 1.23) |
| | | | ダサブビル | 1.10 (0.88, 1.37) | 0.94 (0.78, 1.14) | 0.90 (0.76, 1.06) |
| ダルナビル／リトナビル[d] | ダルナビル 600 mg，1 日 2 回及びリトナビル 100 mg，1 日 1 回（夕） | 7 | オムビタスビル | 0.76 (0.65, 0.88) | 0.73 (0.66, 0.80) | 0.73 (0.64, 0.83) |
| | | | パリタプレビル | 0.70 (0.43, 1.12) | 0.59 (0.44, 0.79) | 0.83 (0.69, 1.01) |
| | | | リトナビル | 1.61 (1.30, 2.00) | 1.28 (1.12, 1.45) | 0.88 (0.79, 0.99) |
| | | | ダサブビル | 0.84 (0.67, 1.05) | 0.73 (0.62, 0.86) | 0.54 (0.49, 0.61) |
| ダルナビル／リトナビル[e] | ダルナビル 800 mg 及びリトナビル 100 mg 1 日 1 回（夕） | 12 | オムビタスビル | 0.87 (0.82, 0.93) | 0.87 (0.81, 0.93) | 0.87 (0.80, 0.95) |
| | | | パリタプレビル | 0.70 (0.50, 0.99) | 0.81 (0.60, 1.09) | 1.59 (1.23, 2.05) |
| | | | リトナビル | 1.19 (1.06, 1.33) | 1.70 (1.54, 1.88) | 14.15 (11.66, 17.18) |
| | | | ダサブビル | 0.75 (0.64, 0.88) | 0.72 (0.64, 0.82) | 0.65 (0.58, 0.72) |
| エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート | エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg 1 日 1 回 | 7[f] | オムビタスビル | 1.05 (0.81, 1.35) | 0.97 (0.81, 1.15) | 1.00 (0.88, 1.12) |
| | | | パリタプレビル | 0.70 (0.40, 1.21) | 0.66 (0.42, 1.04) | 0.87 (0.67, 1.14) |
| | | | リトナビル | 0.80 (0.53, 1.21) | 0.71 (0.54, 0.94) | 0.79 (0.68, 0.93) |
| | | | ダサブビル | 0.51 (0.22, 1.18) | 0.48 (0.23, 1.02) | 0.53 (0.30, 0.95) |
| フロセミド | 20 mg 単回投与 | 12 | オムビタスビル | 1.14 (1.03, 1.26) | 1.07 (1.01, 1.12) | 1.12 (1.08, 1.16) |
| | | | パリタプレビル | 0.93 (0.63, 1.36) | 0.92 (0.70, 1.21) | 1.26 (1.16, 1.38) |
| | | | リトナビル | 1.10 (0.96, 1.27) | 1.04 (0.92, 1.18) | 1.07 (0.99, 1.17) |
| | | | ダサブビル | 1.12 (0.96, 1.31) | 1.09 (0.96, 1.23) | 1.06 (0.98, 1.14) |
| ゲムフィブロジル[g] | 600 mg 1 日 2 回 | 11 | オムビタスビル | NA | NA | NA |
| | | | パリタプレ | 1.21 | 1.38 | NA |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ビル | (0.94, 1.57) | (1.18, 1.61) | |
| | | | リトナビル | 0.84<br>(0.69, 1.03) | 0.90<br>(0.78, 1.04) | NA |
| | | | ダサブビル | 2.01<br>(1.71, 2.38) | 11.25<br>(9.05, 13.99) | NA |
| ケトコナゾール | 400 mg 1日1回 | 12 | オムビタスビル | 0.98<br>(0.90, 1.06) | 1.17<br>(1.11, 1.24) | NA |
| | | | パリタプレビル | 1.37<br>(1.11, 1.69) | 1.98<br>(1.63, 2.42) | NA |
| | | | リトナビル | 1.27<br>(1.04, 1.56) | 1.57<br>(1.36, 1.81) | NA |
| | | | ダサブビル | 1.16<br>(1.03, 1.32) | 1.42<br>(1.26, 1.59) | NA |
| ロピナビル／リトナビル | 400 mg/100 mgl 日2回 | 6 | オムビタスビル | 1.14<br>(1.01, 1.28) | 1.17<br>(1.07, 1.28) | 1.24<br>(1.14, 1.34) |
| | | | パリタプレビル | 2.04<br>(1.30, 3.20) | 2.17<br>(1.63, 2.89) | 2.36<br>(1.00, 5.55) |
| | | | リトナビル | 1.55<br>(1.16, 2.09) | 2.05<br>(1.49, 2.81) | 5.25<br>(3.33, 8.28) |
| | | | ダサブビル | 0.99<br>(0.75, 1.31) | 0.93<br>(0.75, 1.15) | 0.68<br>(0.57, 0.80) |
| ロピナビル／リトナビル[h] | 800 mg/200 mg 1日1回 | 12 | オムビタスビル | 0.87<br>(0.83, 0.92) | 0.97<br>(0.94, 1.02) | 1.11<br>(1.06, 1.16) |
| | | | パリタプレビル | 0.99<br>(0.79, 1.25) | 1.87<br>(1.40, 2.52) | 8.23<br>(5.18, 13.07) |
| | | | リトナビル | 1.57<br>(1.34, 1.83) | 2.62<br>(2.32, 2.97) | 19.46<br>(15.93, 23.77) |
| | | | ダサブビル | 0.56<br>(0.47, 0.66) | 0.54<br>(0.46, 0.65) | 0.47<br>(0.39, 0.58) |
| オメプラゾール | 40 mg 1日1回 | 11 | オムビタスビル | 1.02<br>(0.95, 1.09) | 1.05<br>(0.98, 1.12) | 1.04<br>(0.98, 1.11) |
| | | | パリタプレビル | 1.19<br>(1.04, 1.36) | 1.18<br>(1.03, 1.37) | 0.92<br>(0.76, 1.12) |
| | | | リトナビル | 1.04<br>(0.96, 1.12) | 1.02<br>(0.97, 1.08) | 0.97<br>(0.89, 1.05) |
| | | | ダサブビル | 1.13<br>(1.03, 1.25) | 1.08<br>(0.98, 1.20) | 1.05<br>(0.93, 1.19) |
| プラバスタチン | 10 mg 1日1回 | 12 | オムビタスビル | 0.95<br>(0.89, 1.02) | 0.94<br>(0.89, 0.99) | 0.94<br>(0.89, 0.99) |
| | | | パリタプレ | 0.96 | 1.13 | 1.39 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ビル | (0.69, 1.32) | (0.92, 1.38) | (1.21, 1.59) |
| | | | リトナビル | 0.89 (0.73, 1.09) | 0.95 (0.86, 1.05) | 1.08 (0.98, 1.19) |
| | | | ダサブビル | 1.00 (0.87, 1.14) | 0.96 (0.85, 1.09) | 1.03 (0.91, 1.15) |
| ロスバスタチン | 5 mg 1 日 1 回 | 11 | オムビタスビル | 0.92 (0.82, 1.04) | 0.89 (0.83, 0.95) | 0.88 (0.83, 0.94) |
| | | | パリタプレビル | 1.59 (1.13, 2.23) | 1.52 (1.23, 1.90) | 1.43 (1.22, 1.68) |
| | | | リトナビル | 0.98 (0.84, 1.15) | 1.02 (0.93, 1.12) | 1.00 (0.90, 1.12) |
| | | | ダサブビル | 1.07 (0.92, 1.24) | 1.08 (0.92, 1.26) | 1.15 (1.05, 1.25) |
| リルピビリン | 25 mg 1 日 1 回（朝）[i] | 10 | オムビタスビル | 1.11 (1.02, 1.20) | 1.09 (1.04, 1.14) | 1.05 (1.01, 1.08) |
| | | | パリタプレビル | 1.30 (0.94, 1.81) | 1.23 (0.93, 1.64) | 0.95 (0.84, 1.07) |
| | | | リトナビル | 1.10 (0.98, 1.24) | 1.08 (0.93, 1.27) | 0.97 (0.91, 1.04) |
| | | | ダサブビル | 1.18 (1.02, 1.37) | 1.17 (0.99, 1.38) | 1.10 (0.89, 1.37) |
| タクロリムス | 2 mg 単回投与 | 12 | オムビタスビル | 0.93 (0.88, 0.99) | 0.94 (0.89, 0.98) | 0.94 (0.91, 0.96) |
| | | | パリタプレビル | 0.57 (0.42, 0.78) | 0.66 (0.54, 0.81) | 0.73 (0.66, 0.80) |
| | | | リトナビル | 0.76 (0.63, 0.91) | 0.87 (0.79, 0.97) | 1.03 (0.89, 1.19) |
| | | | ダサブビル | 0.85 (0.73, 0.98) | 0.90 (0.80, 1.02) | 1.01 (0.91, 1.11) |

a. アタザナビル＋リトナビル 100 mg は夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与した。
b. シクロスポリンは試験群では VIEKIRA PAK との併用で 30 mg を投与し，対照群では VIEKIRA PAK 非併用で 100 mg を投与した。
c. ダルナビルと VIEKIRA PAK の併用投与（朝）とダルナビルとリトナビル 100 mg の併用投与（朝）を比較した。
d. ダルナビルと VIEKIRA PAK（朝）及びリトナビル 100 mg（夕）の併用投与とダルナビルとリトナビル 100 mg の併用投与（朝夕）を比較した。
e. ダルナビル＋リトナビル 100 mg は夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与とリトナビル 100 mg とダルナビルの併用投与（夕）を比較した。
f. ダサブビル群は 3 例
g. パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルを用いて試験を実施した。
h. ロピナビル／リトナビルは夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与した。
i. リルピビンを食事とともに夕方に投与した場合，又は食事から 4 時間後に投与した場合にも同様の増加が観察された。

NA：入手不可／該当なし；DAA：直接作用型抗ウイルス薬；CI:信頼区間
オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの用量はそれぞれ 25 mg，150 mg 及び 100 mg，ダサブビルの用量は 250 mg 又は 400 mg である。（両用量は同様の曝露量を示した。）
ゲムフィブロジル，ケトコナゾール及びカルバマゼピンを単回投与した試験を除き，上記のすべての試験においてオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを 1 日 1 回，ダサブビルを 1 日 2 回投与した。

VIEKIRA PAK の影響によって併用薬の薬物動態に認められた臨床的に意義のある変化を表 7 に要約する。臨床上の推奨事項に関する情報については，薬物相互作用（7）を参照のこと。

表 7　　薬物相互作用：VIEKIRA PAK の存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

| 併用薬 | 併用薬の用量（mg） | n | 併用薬の薬物動態パラメータの比（VIEKIRA PAK あり／VIEKIRA PAK なし）（90%CI），影響なし = 1.00 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| アルプラゾラム | 0.5 mg 単回投与 | 12 | 1.09 (1.03, 1.15) | 1.34 (1.15, 1.55) | NA |
| アムロジピン | 5 mg 単回投与 | 14 | 1.26 (1.11, 1.44) | 2.57 (2.31, 2.86) | NA |
| アタザナビル／リトナビル[a] | アタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg 1 日 1 回（夕） | 12 | 1.02 (0.92, 1.13)[b] | 1.19 (1.11, 1.28)[b] | 1.68 (1.44, 1.95)[b] |
| ブプレノルフィン | ブプレノルフィン 4～24 mg 1 日 1 回及びナロキソン 1～6 mg 1 日 1 回 | 10 | 2.18 (1.78, 2.68)[c] | 2.07 (1.78, 2.40)[c] | 3.12 (2.29, 4.27)[c] |
| ノルブプレノルフィン | | | 2.07 (1.42, 3.01)[c] | 1.84 (1.30, 2.60)[c] | 2.10 (1.49, 2.97)[c] |
| ナロキソン | | | 1.18 (0.81, 1.73) | 1.28 (0.92, 1.79)[c] | NA |
| カルバマゼピン | 200 mg 1 日 1 回，その後 200 mg1 日 2 回 | 12 | 1.10 (1.07, 1.14) | 1.17 (1.13, 1.22) | 1.35 (1.27, 1.45) |
| カルバマゼピンの代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド（CBZE） | | | 0.84 (0.82, 0.87) | 0.75 (0.73, 0.77) | 0.57 (0.54, 0.61) |
| シクロスポリン | 30 mg 単回投与[d] | 10 | 1.01 (0.85, 1.20)[c] | 5.82 (4.73, 7.14)[c] | 15.80 (13.81, 18.09)[c] |
| ダルナビル[e] | 800 mg 1 日 1 回 | 8 | 0.92 (0.87, 0.98)[b] | 0.76 (0.71, 0.82)[b] | 0.52 (0.47, 0.58)[b] |
| ダルナビル／リトナビル[f] | ダルナビル 600 mg1 日 2 回及びリトナビル 100 mg，1 日 1 回（夕） | 7 | 0.87 (0.79, 0.96)[b] | 0.80 (0.74, 0.86)[b] | 0.57 (0.48, 0.67)[b] |
| ダルナビル／リトナビル[g] | ダルナビル 800 mg 及びリトナビル 100 mg 1 日 1 回（夕） | 10 | 0.79 (0.70, 0.90)[b] | 1.34 (1.25, 1.43)[b] | 0.54 (0.48, 0.62)[b] |
| エチニルエストラジオール | エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg 1 日 1 | 8 | 1.16 (0.90, 1.50) | 1.06 (0.96, 1.17) | 1.12 (0.94, 1.33) |
| ノルゲストロミン | | 9 | 2.01 (1.77, 2.29) | 2.60 (2.30, 2.95) | 3.11 (2.51, 3.85) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ノルゲステロル | 回 | 9 | 2.26<br>(1.91, 2.67) | 2.54<br>(2.09, 3.09) | 2.93<br>(2.39, 3.57) |
| フロセミド | 20 mg 単回投与 | 12 | 1.42<br>(1.17, 1.72) | 1.08<br>(1.00, 1.17) | NA |
| ケトコナゾール | 400 mg 1 日 1 回 | 12 | 1.15<br>(1.09, 1.21) | 2.17<br>(2.05, 2.29) | NA |
| ロピナビル／リトナビル | 400 mg/100 mg 1 日 2 回 | 6 | 0.87<br>(0.76, 0.99) [b] | 0.94<br>(0.81, 1.10) [b] | 1.15<br>(0.93, 1.42) [b] |
| ロピナビル／リトナビル [h] | 800 mg/200 mg 1 日 1 回 | 12 | 0.86<br>(0.80, 0.93) [b] | 0.94<br>(0.87, 1.01) [b] | 3.18<br>(2.49, 4.06) [b] |
| オメプラゾール | 40 mg 1 日 1 回 | 11 | 0.62<br>(0.48, 0.80) | 0.62<br>(0.51, 0.75) | NA |
| プラバスタチン | 10 mg 1 日 1 回 | 12 | 1.37<br>(1.11, 1.69) | 1.82<br>(1.60, 2.08) | NA |
| ロスバスタチン | 5 mg 1 日 1 回 | 11 | 7.13<br>(5.11, 9.96) | 2.59<br>(2.09, 3.21) | 0.59<br>(0.51, 0.69) |
| リルピビリン | 25 mg 1 日 1 回（朝） [i] | 8 | 2.55<br>(2.08, 3.12) | 3.25<br>(2.80, 3.77) | 3.62<br>(3.12, 4.21) |
| タクロリムス | 2 mg 単回投与 | 12 | 3.99<br>(3.21, 4.97) [c] | 57.13<br>(45.53, 71.69) [c] | 16.56<br>(12.97, 21.16) [c] |

a. アタザナビル＋リトナビル 100 mg は夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与した。

b. アタザナビル，ダルナビル又はロピナピルのパラメータを報告した。

c. 投与量補正したパラメータを報告した。

d. シクロスポリンは試験群では VIEKIRA PAK との併用で 30 mg を投与し，対照群では VIEKIRA PAK 非併用で 100 mg を投与した。

e. ダルナビルと VIEKIRA PAK の併用投与（朝）とダルナビルとリトナビル 100 mg の併用投与（朝）を比較した。

f. ダルナビルと VIEKIRA PAK（朝）及びリトナビル 100 mg（夕）の併用投与とダルナビルとリトナビル 100 mg の併用投与（朝夕）を比較した。

g. ダルナビル＋リトナビル 100 mg は夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与とリトナビル 100 mg とダルナビルの併用投与（夕）を比較した。

h. ロピナビル／リトナビルは夕（朝の VIEKIRA PAK 投与から 12 時間後）に投与した。

i. リルピビンを食事とともに夕方に投与した場合，又は食事から 4 時間後に投与した場合にも同様の増加が観察された。

NA：入手不可／該当なし；CI:信頼区間

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの用量はそれぞれ 25 mg，150 mg 及び 100 mg，ダサブビルの用量は 250 mg 又は 400 mg である。（両用量は同様の曝露量を示した。）

ケトコナゾール及びカルバマゼピンを単回投与した試験を除き，上記のすべての試験においてオムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを 1 日 1 回，並びにダサブビルを 1 日 2 回投与した。

12.4 微生物学

作用機序

VIEKIRA PAK には，ウイルス生活環における複数の段階の C 型肝炎ウイルスに対し異なる作用機序を有し，耐性プロファイルが重複しない直接作用型抗ウイルス薬 3 剤が配合されている。

*オムビタスビル*

オムビタスビルは，ウイルス RNA の複製及びビリオンの集合に不可欠な HCV NS5A の阻害薬である。オムビタスビルの作用機序は，細胞培養での抗ウイルス活性及び薬剤耐性マッピング試験によって明らかにされている。

*パリタプレビル*

パリタプレビルは，HCV コード化ポリ蛋白の分解（NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B 蛋白の成熟型）に必要であり，かつウイルス複製に不可欠な HCV NS3/4A プロテアーゼの阻害薬である。生化学的アッセイにおいて，パリタプレビルは組換え HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b NS3/4A プロテアーゼ酵素の蛋白分解活性を阻害し，IC50 値はそれぞれ 0.18 nM 及び 0.43 nM であった。パリタプレビルは，ジェノタイプ 2a，2b，3a 及び 4a の単一分離株から得られた NS3/4A 酵素の活性を阻害し，IC50 値はそれぞれ 2.4 nM，6.3 nM，14.5 nM 及び 0.16 nM であった。

*ダサブビル*

ダサブビルは，NS5B 遺伝子によってコードされる HCV RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの非ヌクレオシド系阻害薬で，ウイルスゲノムの複製に不可欠である。生化学的アッセイにおいて，ダサブビルは数種類のジェノタイプ 1a 及び 1b NS5B ポリメラーゼを阻害し，IC50 値の中央値はそれぞれ 2.8 nM（範囲：2.4～4.2 nM，n＝3）及び 3.7 nM（範囲：2.2～10.7 nM，n＝4）であった。HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b の薬剤耐性マッピング試験に基づき，ダサブビルは NS5B ポリメラーゼの palm 領域を標的としていることから，非ヌクレオシド系 NS5B palm ポリメラーゼ阻害薬と呼ばれる。ダサブビルは，HCV ジェノタイプ 2a，2b，3a 及び 4a 由来の NS5B ポリメラーゼに対する生化学的アッセイの活性を減弱させた（IC50 値は 900 nM～20 $\mu$M 以上）。

抗ウイルス活性

*オムビタスビル*

HCV レプリコン細胞培養アッセイにおいて，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 株に対するオムビタスビルの EC50 値はそれぞれ 14.1 pM 及び 5 pM であった。未治療の被験者から得られた数種類のジェノタイプ 1a 及び 1b 分離株に由来する NS5B 遺伝子を含む HCV レプリコンに対するオムビタスビルの EC50 値の中央値は，それぞれ 0.68 pM（範囲：0.35～0.88 pM，n＝11）及び 0.94 pM（範囲：0.74～1.5 pM，n＝11）であった。ジェノタイプ 2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a の単一分離株から得られた NS5A で構成されるキメラレプリコンに対するオムビタスビルの EC50 値はそれぞれ 12 pM，4.3 pM，19 pM，1.7 pM，3.2 pM 及び 366 pM であった。

*パリタプレビル*

HCV レプリコン細胞培養アッセイにおいて，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 株に対するパリタプレビルの EC50 値はそれぞれ 1.0 nM 及び 0.21 nM であった。未治療の被験者から得られた数種類のジェノタイプ 1a 及び 1b 分離株に由来する NS3 遺伝子を含む HCV レプリコンに対するパリタプレビルの EC50 値の中央値は，それぞれ 0.68 nM（範囲：0.43～1.87 nM，n＝11）及び 0.06 nM（範囲：0.03～0.09 nM，n＝ 9）であった。HCV ジェノタイプ 2a-JFH-1 レプリコン細胞株に対するパリタプレビルの EC50 値は 5.3 nM，ジェノタイプ 3a，4a 及び 6a の単一分離株から得られた NS3 を含むレプリコン細胞株に対するパリタプレビルの EC50 値はそれぞれ 19 nM，0.09 nM 及び 0.68 nM であった。

HCV レプリコン細胞培養アッセイにおいて，リトナビルの直接的な抗ウイルス作用は示されず，リトナビルの存在によるパリタプレビルの抗ウイルス活性への影響は認められなかった。

*ダサブビル*

HCV レプリコン細胞培養アッセイにおいて，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 株に対するダサブビルの EC50 値はそれぞれ 7.7 nM 及び 1.8 nM であった。未治療の被験者から得られた数種類のジェノタイプ 1a 及び 1b 分離株に由来する NS5B 遺伝子を含む HCV レプリコンに対するダサブビルの EC50 値の中央値は，それぞれ 0.6 nM（範囲：0.4～2.1 nM，n＝11）及び 0.3 nM（範囲：0.2～2 nM，n＝10）であった。

配合剤の抗ウイルス活性

HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞培養アッセイにおいて，オムビタスビル，パリタプレビル，ダサブビル及びリバビリンを対で配合し評価した結果，抗ウイルス活性に対する拮抗作用を示す証拠は認められなかった。

耐性

*細胞培養*

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコンをオムビタスビル，パリタプレビル又はダサブビルに曝露した結果，薬剤耐性レプリコンが出現し，それぞれ NS5A，NS3 又は NS5B にアミノ酸置換が認められた。細胞培養で選択された，又は第 IIb 相及び第 III 相臨床試験で特定された NS5A，NS3 又は NS5B のアミノ酸置換は，ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンにおいて表現型における特徴が明らかにされた。

オムビタスビルについては，HCV ジェノタイプ 1a レプリコンにおいて，単一の NS5A 置換が M28T/V，Q30E/R，L31V，H58D 及び Y93C/H/L/N に存在すると，オムビタスビルの抗ウイルス活性が 58～67,000 分の 1 に減弱した。ジェノタイプ 1b レプリコンでは，単一の NS5A 置換が L28T，L31F/V 及び Y93H に存在すると，オムビタスビルの抗ウイルス活性が 8～661 分の 1 に減弱した。概して，HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンにおいてオムビタスビル耐性に関連する置換を組み合わせると，オムビタスビルの抗ウイルス活性はさらに減弱した。

パリタプレビルについては，HCV ジェノタイプ 1a レプリコンにおいて，単一の NS3 置換が F43L，R155G/K/S，A156T 及び D168A/E/F/H/N/V/Y に存在すると，パリタプレビルの抗ウイルス活性が 7～219 分の 1 に減弱した。ジェノタイプ 1a レプリコンにおける NS3 Q80K 置換により，パリタプレビルの抗ウイルス活性は 3 分の 1 に減弱した。V36M，Y56H 又は E357K と R155K 又は D168 の置換を組み合わせると，ジェノタイプ 1a レプリコンにおける単一の R155K 又は D168 の置換と比べてパリタプレビルの活性がさらに 2～7 分の 1 に減弱した。ジェノタイプ 1b レプリコンでは，単一の NS3 置換が A156T 及び D168A/H/V に存在すると，パリタプレビルの抗ウイルス活性が 7～159 分の 1 に減弱した。Y56H と D168 の置換を組み合わせると，パリタプレビルの活性はジェノタイプ 1b レプリコンにおける単一の D168 置換と比べてさらに 16～26 分の 1 に減弱した。

ダサブビルについては，HCV ジェノタイプ 1a レプリコンにおいて，単一の NS5B 置換が C316Y，M414I/T，E446K/Q，Y448C/H，A553T，G554S，S556G/R 及び Y561H に存在すると，ダサブビルの抗ウイルス活性が 8～1,472 分の 1 に減弱した。ジェノタイプ 1b レプリコンでは，単一の NS5A 置換が C316H/N/Y，S368T，N411S，M414I/T，Y448C/H，A553V，S556G 及び D559G に存在すると，ダサブビルの抗ウイルス活性が 5～1,569 分の 1 に減弱した。

*臨床試験*

第 IIb 相及び第 III 相臨床試験において，リバビリンとの併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの投与を受けた被験者（12 週間又は 24 週間）の統合解析では，ウイルス学的失敗に至った被験者 64 例（治療中にウイルス学的失敗を認めた被験者 20 例，治療後に再燃した被験者 44 例）を対象として耐性の解析を実施した。これらの被験者のウイルス集団にみられた治療中に出現した置換を表 8 に示す。HCV ジェノタイプ 1a 感染 57 例中 30 例（53%）及び HCV ジェノタイプ 1b 感染 6 例中 1 例（17%）では，3 種類の HCV 薬剤標的すべてにおいて治療中に出現した置換が検出された。

**表 8　第 IIb 相及び第 III 相臨床試験における VIEKIRA PAK とリバビリン併用及び非併用レジメン（12 週間又は 24 週間）の統合解析において治療中に出現したアミノ酸置換**

| 標的 | 出現したアミノ酸置換 | ジェノタイプ 1a<br>N = 58[a]<br>% (n) | ジェノタイプ 1b<br>N = 6<br>% (n) |
|---|---|---|---|
| NS3 | 次の NS3 置換のいずれか：V36A/M/T，F43L，V55I，Y56H，Q80L，I132V，R155K，A156G，D168（すべて），P334S，S342P，E357K，V406A/I，T449I，P470S，V23A（NS4A） | 88 (51) | 67 (4) |
| | V36A/M/T[b] | 7 (4) | -- |
| | V55I[b] | 7 (4) | -- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Y56H[b] | 10 (6) | 50 (3) |
| | I132V[b] | 7 (4) | -- |
| | R155K | 16 (9) | -- |
| | D168 (すべて) [d] | 72 (42) | 67 (4) |
| | D168V | 59 (34) | 50 (3) |
| | P334S[b,c] | 7 (4) | -- |
| | E357K[b,c] | 5 (3) | 17 (1) |
| | V406A/I[b,c] | 5 (3) | -- |
| | T449I[b,c] | 5 (3) | -- |
| | P470S[b,c] | 5 (3) | -- |
| | NS4A V23A[b] | -- | 17 (1) |
| | F43L[b], Q80L[b], A156G, S342P[b,c] | <5% | -- |
| NS5A | 次の NS5A 置換のいずれか：K24R, M28A/T/V, Q30E/K/R, H/Q54Y, H58D/P/R, Y93C/H/N | 78 (45) | 33 (2) |
| | K24R | 5 (3) | -- |
| | M28A/T/V | 33 (19) | -- |
| | Q30E/K/R | 47 (27) | -- |
| | H/Q54Y | -- | 17 (1) |
| | H58D/P/R | 7 (4) | -- |
| | Y93C/N | 5 (3) | -- |
| | Y93H | -- | 33 (2) |
| NS5B | 次の NS5B 置換のいずれか：G307R, C316Y, M414I/T, E446K/Q, A450V, A553I/T/V, G554S, S556G/R, G558R, D559G/I/N/V, Y561H | 67 (38) | 33 (2) |
| | C316Y | 4 (2) | 17 (1) |
| | M414I | -- | 17 (1) |
| | M414T | 5 (3) | 17 (1) |
| | A553I/T/V | 7 (4) | -- |
| | S556G/R | 39 (22) | 17 (1) |
| | D559G/I/N/V | 7 (4) | -- |
| | Y561H | 5 (3) | -- |
| | G307R, E446K/Q, A450V, G554S, G558R | <5% | -- |

a. 標的 NS5B については 57 例
b. NS3 の R155 又は D168 位で観察された置換は，他に出現した置換との組み合わせであった。
c. NS3 のヘリカーゼ領域に位置する。
d. D168A/F/H/I/L/N/T/V/Y

耐性に関連した置換の持続

第 II 相試験において，治療中にウイルスの薬剤標的における置換が 1 回以上出現し，投与後少なくとも 24 週間のデータが得られた HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者を対象として，オムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの投与中に出現した NS5A，NS3 及び NS5B におけるアミノ酸置換の持続を評価した。治療中に置換が出現したウイルス集団の持続を検出するため，集団及びクローンのヌクレオチド配列解析（測定感度は約 5～10%）を実施した。

オムビタスビルについては，治療中に耐性に関連する置換が 1 回以上 NS5A に出現したウイルス集団は，投与終了から少なくとも 24 週後までのデータが入手できた被験者 24 例全例（100%），投与終了から 48 週後までのデータが入手できた被験者 18 例全例（100%）において検出可能なレベルで持続した。

パリタプレビルについては，治療中に耐性に関連する置換が 1 回以上 NS3 に出現したウイルス集団は，投与終了から少なくとも 24 週後までのデータが入手できた被験者 29 例中 17 例（59%），投与終了から 48 週後までのデータが入手できた被験者 22 例中 5 例（23%）において検出可能なレベルで持続した。耐性に関連する変異株 R155K は，投与終了から 24 週後までのデータが入手できた被験者 5 例中 1 例（20%），投与終了から 48 週後までのデータが入手できた被験者 8 例中 5 例（63%）において検出可能であった。耐性に関連する D168 置換は，投与終了から 24 週後までのデータが入手できた被験者 22 例中 6 例（27%）において検出可能であったが，投与終了から 48 週後までには検出不能となった。

ダサブビルについては，治療中に耐性に関連する置換が 1 回以上 NS5B に出現したウイルス集団は，投与終了から少なくとも 24 週後までのデータが入手できた被験者 16 例中 11 例（69%），投与終了から 48 週後までのデータが入手できた被験者 15 例中 8 例（53%）において検出可能なレベルで持続した。治療中に出現した S556G は，投与終了から 48 週後までのデータが入手できた被験者 9 例中 6 例（67%）において持続した。

臨床試験における HCV ジェノタイプ 1b 感染例のウイルス学的不成功は 1%未満であったことから，このジェノタイプにおいて治療中に出現した置換については，その傾向を明らかにすることはできなかった。

耐性に関連する置換を含むウイルスが検出されないのは，耐性ウイルスが臨床的に重要なレベルで存在していないことを示すものではない。VIEKIRA PAK 耐性に関連する置換を含むウイルスの出現又は持続の長期にわたる臨床的影響は不明である。

ベースライン時の HCV 多型の治療反応に対する影響

ベースライン時の HCV NS5A，NS3 又は NS5B 耐性関連多型と治療成績との関連性を探索するため，リバビリンとの併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルを検討した第 III 相臨床試験の被験者を対象として統合解析を実施した。ウイルス学的不成功を認めた HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者（n＝47）と，人口統計学的に一致し SVR を達成した被験者（n＝94）のベースライン時の検体を解析し，この 2 集団における耐性関連多型の頻度を比較した。NS3 Q80K 多型は，この解析対象集団の約 38%で検出され，ウイルス学的不成功例では SVR 達成例の約 2 倍多かった。NS5A におけるオムビタスビル耐性関連多型（耐性関連の全アミノ酸位置のデータを統合）は，この解析対象集団の約 22%で検出され，同様にウイルス学的不成功例で約 2 倍多かった。NS5B におけるダサブビル耐性関連多型（耐性関連の全アミノ酸位置のデータを統合）は，この解析対象集団の約 5%で検出されたが，ウイルス学的不成功例で多くなかった。

第 III 相サブセット解析とは対照的に，第 IIb 相試験においてリバビリンとの併用又は非併用でオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの投与（12 週間又は 24 週間）を受けた非硬変性 HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者（NS3：n＝174，NS5A：n＝183）を対象とした解析では，NS3 又は NS5A 多型と治療成績との関連性は認められなかった。

臨床試験においてウイルス学的不成功率が低いことを考慮すると，HCV のベースライン変異は HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者に対して VIEKIRA PAK が推奨されるレジメンで使用されるとき，SVR 達成率に実質的な影響を与えないと考えられる。

交叉耐性

NS5A 阻害薬，NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び非ヌクレオシド系 NS5B palm 阻害薬においては，薬剤クラスによる交叉耐性が予想される。単一 NS5B L159F，S282T，V321A 置換はヌクレオシド類似体である NS5B ポリメラーゼの阻害薬に対する耐性又は曝露歴と関連するが，ダサブビルにはこの置換を含む HCV レプリコンに対する完全な活性がある。VIEKIRA PAK の臨床試験では，ウイルス学的に不成功の被験者において，ヌクレオシド類似体 NS5B ポリメラーゼの阻害薬に対する耐性と関連する可能性のある，治療中の置換の出現は認められなかった。

オムビタスビル，パリタプレビル又はダサブビルの治療歴が他の NS5A 阻害薬，NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5B 阻害薬の有効性に及ぼす影響については検討していない。同様に，NS5A 阻害薬，NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5B 阻害薬による前治療に無効であった被験者を対象として VIEKIRA PAK の有効性を検討する試験は実施していない。

## 13 非臨床毒性試験

### 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

がん原性及び変異原性

*オムビタスビル*

トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験では，検討した最高の投与量（150 mg/kg/日）においても，オムビタスビルにがん原性は認められなかった。同様に，ラットを用いた 2 年間の試験においても，検討した最高の投与量（30 mg/kg/日）におけるオムビタスビルの曝露量は 25 mg でヒトに投与したときの曝露量の約 16 倍となるが，オムビタスビルにがん原性は認められなかった。

オムビタスビルと主要な不活性代謝物（M29，M36）は，バクテリア変異原性を含む一連の in vitro 又は in vivo 試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，in vivo マウス小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

*パリタプレビル，リトナビル*

トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験では，検討した最高の投与量（300/30 mg/kg/日）においても，パリタプレビル及びリトナビルにがん原性は認められなかった。同様に，ラットを用いた 2 年間の試験においても，検討した最高の投与量（300/30 mg/kg/日）におけるパリタプレビルの曝露量は 150 mg でヒトに投与したときの曝露量の約 9 倍となるが，パリタプレビル及びリトナビルにがん原性は認められなかった。

パリタプレビルは，ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験で陽性であったが，バクテリア変異原性試験及び in vivo 遺伝毒性試験 2 試験（ラット骨髄小核試験及びラット肝コメット試験）では陰性であった。

*ダサブビル*

トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験では，検討した最高の投与量（2000 mg/kg/日）においても，ダサブビルにがん原性は認められなかった。同様に，ラットを用いた 2 年間の試験においても，検討した最高の投与量（800 mg/kg/日）におけるダサブビルの曝露量は 500 mg でヒトに投与したときの曝露量の約 19 倍となるが，ダサブビルにがん原性は認められなかった。

ダサブビルは，バクテリア変異原性を含む一連の in vitro 又は in vivo 試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，in vivo ラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合，がん原性及び変異原性に関する情報については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

受胎能障害

*オムビタスビル*

マウスを用いて最高 200 mg/kg/日までの投与量で評価した場合に，胚・胎児の生存性又は受胎能に対するオムビタスビルの影響は認められなかった。この投与量におけるオムビタスビルの曝露量は，推奨臨床用量でヒトに投与したときの曝露量の約 25 倍であった。

*パリタプレビル，リトナビル*

ラットを用いて最高 300/30 mg/kg/日までの投与量で評価した場合に，胚・胎児の生存性又は受胎能に対するパリタプレビル及びリトナビルの影響は認められなかった。この投与量におけるパリタプレビルの曝露量は，推奨臨床用量でヒトに投与したときの曝露量の約 2～5 倍であった。

*ダサブビル*

ラットを用いて最高 800 mg/kg/日までの投与量で評価した場合に，胚・胎児の生存性又は受胎能に対するダサブビルの影響は認められなかった。この投与量におけるダサブビルの曝露量は，推奨臨床用量でヒトに投与したときの曝露量の約 16 倍であった。

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合の，受胎能障害に関する情報については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

## 14 臨床試験

### 14.1 臨床試験の概要

VIEKIRA PAK の有効性及び安全性は，ジェノタイプ 1（GT1）慢性 C 型肝炎（HCV）感染患者 2,308 例を対象とした，無作為化多施設共同臨床試験 6 試験で評価した。そのうち 1 試験は肝硬変と軽度の肝障害（Child-Pugh A）を有する患者を対象としている。表 9 にその概要を示す。

表 9　慢性 HCV GT1 感染患者を対象としてリバビリン（RBV）との併用又は非併用で VIEKIRA PAK を検討した無作為化多施設共同試験

| 試験 | 対象集団 | 試験群<br>（投与例数） |
|---|---|---|
| SAPPHIRE-I<br>（二重盲検） | GT1（a 及び b）<br>TN[a]，肝硬変なし | VIEKIRA PAK＋RBV（473）<br>プラセボ（158） |
| SAPPHIRE-II<br>（二重盲検） | GT1（a 及び b）<br>TE[b]，肝硬変なし | VIEKIRA PAK＋RBV（297）<br>プラセボ（97） |
| PEARL-II<br>（非盲検） | GT1b<br>TE，肝硬変なし | VIEKIRA PAK＋RBV（88）<br>VIEKIRA PAK（91） |
| PEARL-III<br>（二重盲検） | GT1b<br>TN，肝硬変なし | VIEKIRA PAK＋RBV（210）<br>VIEKIRA PAK（209） |
| PEARL-IV<br>（二重盲検） | GT1a<br>TN，肝硬変なし | VIEKIRA PAK＋RBV（100）<br>VIEKIRA PAK（205） |
| TURQUOISE-II<br>（非盲検） | GT1（a 及び b）<br>TN 及び TE，肝硬変あり | VIEKIRA PAK＋RBV（12 週間）（208）<br>VIEKIRA PAK＋RBV（24 週間）（172） |

a. TN（未治療）は，HCV 感染に対する前治療を受けていないことと定義した。
b. TE（治療歴あり）は，pegIFN／RBV に対し，前治療再燃例，partial responder 又は null responder のいずれかと定義した。

- SAPPHIR-I 及び II 試験では，肝硬変を認めない患者を 12 週間の VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。プラセボ群の被験者は 12 週間にわたってプラセボの投与を受け，その後，非盲検にて 12 週間の VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与を受けた *［臨床試験（14.2）を参照］*。
- PEARL-II，-III 及び IV 試験では，肝硬変を認めない患者を VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与群又は VIEKIRA PAK 投与群に無作為に割り付け，12 週間投与した *［臨床試験（14.2）を参照］*。
- 非盲検 TURQUOISE-II 試験では，代償性肝硬変を有し，未治療又はペグインターフェロン／RBV（pegIFN/RBV）治療歴のある患者（Child-Pugh A）を VIEKIRA PAK＋RBV の 12 週間投与群又は 24 週間投与群に無作為に割り付けた。過去に VIEKIRA PAK 又は他の直接作用型抗ウイルス薬を含む治療レジメンで効果が得られなかった患者は除外した *［臨床試験（14.3）を参照］*。

この 6 試験では，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの用量を 25/150/100 mg 1 日 1 回，ダサブビルの用量を 250 mg 1 日 2 回とした。VIEKIRA PAK の薬剤の用量は調節しなかった。RBV の投与を受ける被験者における RBV の用量は，体重 75 kg 未満の場合は 1000 mg/日，75 kg 以上の場合は 1200 mg/日とした。RBV の用量調節は RBV の添付文書に従って実施した。

VIEKIRA PAK と RBV の併用については，以下の 2 試験においても評価した。

- HCV GT1 感染肝移植患者（CORAL-I 試験） *［臨床試験（14.5）を参照］*

- CV GT1 と HIV-1 の重複感染患者（TURQUOISE-I 試験） *[臨床試験（14.6）を参照]*

臨床試験全 8 試験において，ウイルス持続陰性化の定義を投与終了後 12 週時の HCV RNA が定量限界未満（＜LLOQ）であること（SVR12）とした。血漿 HCV RNA レベルは，High Pure System（定量下限 25 IU/mL）とともに使用するため，COBAS TaqMan HCV 検査（バージョン 2.0）で測定した。SVR12 を達成しなかった被験者の結果は，治療中のウイルス学的失敗（VF），投与後から Week 12 までのウイルス学的再燃，又は他の非ウイルス学的な理由（早期中止，有害事象，追跡不能，同意撤回等）による失敗と記録した。

14.2 肝硬変を認めない成人の慢性 HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象とした臨床試験の結果

肝硬変を認めない慢性 HCV GT1a 感染被験者

SAPPHIRE-I 及び-II 試験，並びに PEARL-IV 試験 *[臨床試験（14.1）を参照]* において，12 週間の VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与を受けた肝硬変を認めない HCV GT1a 感染被験者の年齢中央値は 53 歳（範囲：18～70 歳）であった。被験者の 63%が男性であり，90%が白人，7%が黒人／アフリカ系アメリカ人，8%がヒスパニック又はラテン系であった。また，19%は肥満度指数（BMI）が 30 kg/m2 以上であった。被験者の 55%は米国の実施医療機関で登録された。72%は IL28B（rs12979860）非 CC ジェノタイプであり，85%はベースライン時の HCV RNA レベルが 800,000 IU/mL 以上であった。

SAPPHIRE-I 試験，PEARL-IV 試験及び SAPPHIRE-II 試験において 12 週間の VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与を受けた HCV GT1a 被験者（未治療及び治療歴あり）の治療成績を表 10 に示す。

PEARL-IV 試験で 12 週間の投与を受けた肝硬変を認めない未治療の HCV GT1a 感染被験者では，VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与群の方が VIEKIRA PAK 単独投与群よりも SVR12 率が高かった［それぞれ 97%及び 90%，差は+7%（95%信頼区間：+1～+12）］。治療歴のある GT1a 感染患者における VIEKIRA PAK 単独投与については検討していない。

SAPPHIRE-I 試験及び SAPPHIRE-II 試験のプラセボ群では，投与期間中に HCV RNA＜25 IU/mL を達成した被験者はいなかった。

表 10　肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者（未治療又は PegIFN/RBV 治療歴あり）の SVR12

| | VIEKIRA PAK＋RBV<br>12 週間<br>%（n/N） |
|---|---|
| GT1a 未治療 | |
| SAPPHIRE I 試験の SVR12 | 96%（308/322） |
| SVR12 を達成しなかった被験者の治療成績 | |
| 治療中の VF | <1%（1/322） |
| 再燃 | 2%（6/314） |
| その他 | 2%（7/322） |
| PEARL IV 試験の SVR12 | 97%（97/100） |
| SVR12 を達成しなかった被験者の治療成績 | |
| 治療中の VF | 1%（1/100） |
| 再燃 | 1%（1/98） |
| その他 | 1%（1/100） |
| GT1a 治療歴あり | |
| SAPPHIRE II 試験の SVR12 | 96%（166/173） |
| SVR12 を達成しなかった被験者の治療成績 | |
| 治療中の VF | 0%（0/173） |
| 再燃 | 3%（5/172） |
| その他 | 1%（2/173） |
| pegIFN による前治療の成績別 SVR12 | |
| null responder | 95%（83/87） |
| partial responder | 100%（36/36） |
| 再燃 | 94%（47/50） |

肝硬変を認めない慢性 HCV GT1b 感染被験者

肝硬変を認めない HCV GT1b 被験者は，PEARL-II 及び-III 試験において 12 週間にわたり RBV 併用又は非併用で VIEKIRA PAK の投与を受けた*［臨床試験（14.1）を参照］*。被験者の年齢中央値は 52 歳（範囲：22～70 歳）であった。被験者の 47%が男性であり，93%が白人，5%が黒人／アフリカ系アメリカ人，2%がヒスパニック又はラテン系であった。また，21%は BMI が 30 kg/m2 以上であった。被験者の 21%は米国の実施医療機関で登録された。83%は IL28B（rs12979860）非 CC ジェノタイプであり，77%はベースライン時の HCV RNA レベルが 800,000 IU/mL 以上であった。

PEARL-II（既治療例：null responder，n=32；partial responder，n=26；relapser，n=33）及び PEARL-III（未治療例：n=209）における肝硬変を認めない HCV GT1b 被験者の RBV 非併用の VIEKIRA PAK 12 週間治療後の SVR 率は，100%であった。

14.3 代償性肝硬変を有する成人の慢性 HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象とした臨床試験の結果

TURQUOISE-II 試験は，肝硬変と軽度の肝障害（Child-Pugh A）を有し，未治療又は pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった HCV GT1a 及び 1b 患者 380 例を対象とした非盲検試験である。被験者は VIEKIRA PAK＋RBV の 12 週間投与群又は 24 週間投与群に無作為に割り付けられた。

投与を受けた被験者の年齢中央値は 58 歳（範囲：21～71 歳）であった。被験者の 70%が男性であり，95%が白人，3%が黒人／アフリカ系アメリカ人，12%がヒスパニック又はラテン系であった。また，28%は BMI が 30 kg/m2 以上であった。被験者の 43%は米国の実施医療機関で登録された。82%は IL28B（rs12979860）非 CC ジェノタイプであり，86%はベースライン時の HCV RNA レベルが 800,000 IU/mL 以上であった。69%が HCV GT1a 感染，31%が HCV GT1b 感染であり，42%が未治療，36%が前治療の pegIFN/RBV に対する null responder，8%が前治療の pegIFN/RBV に対する partial responder，14%が pegIFN/RBV による前治療後の再燃であった。被験者の 15%で血小板数が 90×109/L 未満であり，50%でアルブミンが 4.0 mg/dL 未満であった。

TURQUOIS-II 試験において 12 週間又は 24 週間の VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与を受けた肝硬変を有する GT1 の被験者（未治療及び治療歴あり）の治療成績を表 11 に示す。GT1a 感染被験者において VIEKIRA PAK＋RBV の 24 週間投与群と 12 週間投与群の全 SVR12 率の差は+6%（95%信頼区間：-0.1～+13）であり，その差は前治療歴の有無で異なっていた。

表 11　TURQUOISE II 試験：肝硬変を有する慢性 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者（未治療又は PegIFN/RBV 治療歴あり）の SVR12

| | GT1a | | GT1b |
|---|---|---|---|
| | VIEKIRA PAK+RBV 24 週間 % (n/N) | VIEKIRA PAK+RBV 12 週間 % (n/N) | VIEKIRA PAK+RBV 12 週間 % (n/N) |
| SVR12 | 95% (115/121) | 89% (124/140) | 99% (67/68) |
| SVR12 を達成しなかった被験者の治療成績 | 2% (3/121) | <1% (1/140) | 0% (0/68) |
| 治療中の VF | 1% (1/116) | 8% (11/135) | 1% (1/68) |
| 再燃 | 2% (2/121) | 3% (4/140) | 0% (0/68) |
| その他 | | | |
| 未治療の SVR12 | 95% (53/56) | 92% (59/64) | 100% (22/22) |
| pegIFN による前治療の成績別 SVR12 | | | |
| null responder | 93% (39/42) | 80% (40/50) | 100% (25/25) |
| partial responder | 100% (10/10) | 100% (11/11) | 86% (6/7) |
| 再燃 | 100% (13/13) | 93% (14/15) | 100% (14/14) |

14.4　リバビリン減量が SVR12 に及ぼす影響

VIEKIRA PAK＋RBV 併用投与群の 7%（1551 例中 101 例）は，ヘモグロビン値の減少により RBV の用量を調節した。そのうち 98%（100 例中 98 例）は SVR12 を達成した。

14.5　選択された肝移植患者を対象とした臨床試験（CORAL I 試験）待機的

登録時点で移植から 12 ヵ月以上経過し，肝機能が正常，かつ線維症が軽度（Metavir 線維症スコア F2 以下）の HCV GT1 感染肝移植患者 34 例に 24 週間にわたって VIEKIRA PAK＋RBV を投与した。RBV の初回投与は，VIEKIRA PAK の投与開始時及び投与終了時に最も多く選択された用量範囲（600～800 mg/日）で治験担当医師が判断することとした。

登録された 34 例（HCV GT1a 感染 29 例及び HCV GT1b 感染 5 例）のうち，97%が SVR12 を達成した（GT1a 感染被験者の 97%及び GT1b 感染被験者の 100%）。HCV GT1a 感染被験者 1 例が投与後に再燃した。

14.6　HCV/HIV-1 重複感染患者を対象とした臨床試験（TURQUOISE I）

非盲検臨床試験において，HCV GT1 と HIV-1 の重複感染被験者 63 例を対象に，12 週間又は 24 週間にわたって VIEKIRA PAK＋RBV を投与した。被験者は，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン又はラミブジンとリトナビルをブースターとするアタザナビル又

はラルテグラビルの併用投与などの安定した HIV-1 抗レトロウイルス療法（ART）を受けていた。アタザナビル投与中の被験者は，VIEKIRA PAK＋RBV の投与開始時に HIV-1 ART レジメンの成分であるリトナビルの投与を中止した。アタザナビルは朝の VIEKIRA PAK とともに服用した。HIV-1 ART レジメンの一部としてのリトナビルは VIEKIRA PAK＋RBV による治療終了後に再開した。

投与を受けた被験者の年齢中央値は 51 歳（範囲：31～69 歳）であった。被験者の 24%が黒人であった。81%は IL28B（rs12979860）非 CC ジェノタイプであり，19%に代償性肝硬変を認めた。67%は HCV 未治療であり，33%は pegIFN/RBV による前治療で効果が得られなかった。被験者の 89%は HCV ジェノタイプ 1a 感染であった。

SVR12 率は，HCV GT1a 感染被験者で 91%（56 例中 51 例），HCV GT1b 感染被験者では 100%（7 例中 7 例）であった。non-responder 5 例の内訳は，ウイルス再燃 1 例，投与中止 1 例，再燃 1 例及び投与後の HCV 再感染 2 例であった。

1 例で投与期間終了後に HIV-1 RNA が 400 コピー/mL を超えたことが確認された。この被験者に ART レジメンに対する耐性の証拠は認められなかった。血漿中 HIV-1 RNA 抑制の消失により ART レジメンを切り替えた被験者はいなかった。

### 14.7 奏効期間

非盲検臨床試験において，VIEKIRA PAK に含まれる直接作用型抗ウイルス薬と RBV の併用又は非併用による様々な組み合わせを投与された被験者の 92%（571 例中 526 例）が SVR12 を達成し，そのうち 99%は投与後 48 週間にわたって効果を維持した（SVR48）。

## 16 包装／保存及び取り扱い

VIEKIRA PAK は計 28 日分のマンスリーカートンで調剤される。各マンスリーカートンには，ウィークリーカートンが 4 箱入っている。各ウィークリーカートンには 1 日分の投与パックが 7 包入っている。

小児用安全対策が施された 1 日分の投与パックには，錠剤が 4 錠（オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル 12.5/75/50 mg 配合錠 2 錠，ダサブビル 250 mg 錠 2 錠）が入っており，朝又は夕に服用すべき錠剤が示されている。NDC 番号は NDC 0074-3093-28 である。

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル 12.5/75/50 mg 配合錠は，桃色の両凸長楕円形のフィルムコーティング錠であり，片面には「AV1」の刻印がある。ダサブビル 250 mg 錠は，淡黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠であり，片面には「AV2」の刻印がある。

30℃（86° F）以下で保存すること。

## 17 患者に伝えるべき情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（医薬品ガイド）を参照。

リバビリンの医薬品ガイドを確認するよう患者に伝えること［*警告及び使用上の注意（5.3）を参照*］。

ALT 増加又は肝代償不全及び肝不全のリスク

疲労，脱力，食欲不振，悪心及び嘔吐などの初期の肝臓炎症又は肝不全の徴候や，黄疸，錯乱の発現，腹部膨満，変色便などの遅発性の徴候に注意し，そのような症状が認められた場合には，直ちに医療従事者に相談するよう患者に伝えること。［*警告及び使用上の注意（5.1 及び 5.2）及び副作用（6）を参照*］。

妊娠

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用している間は妊娠を避けるように患者を指導すること。妊娠した場合には，直ちに医療従事者に知らせるよう患者に伝えること。HCV/HIV-1 重複感染で抗レトロウイルス薬を併用している患者については，妊娠結果をモニタリングする Antiretroviral Pregnancy Registry（妊娠中の抗レトロウイルス薬の使用に関する症例登録研究）があることを妊娠患者に伝えること［*特別な患者集団への投与（8.1）を参照*］。

薬物相互作用

VIEKIRA PAK は一部の薬剤と相互作用を起こす可能性があることを患者に伝えること。そのため，処方薬，一般用医薬品，又はハーブ製品を使用した場合は，医療従事者に報告するよう患者を指導すること［*禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.4），薬物相互作用（7）を参照*］。

エストラジオールを含有する避妊薬は VIEKIRA PAK と禁忌であることを伝えること［*禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］。

C 型肝炎ウイルス伝播

C 型肝炎ウイルスの治療が伝播に及ぼす影響は不明であること，また，投与中に C 型肝炎ウイルスが伝播しないよう適切な予防策を講じるよう患者に伝えること。

服用し忘れた場合

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを服用し忘れた場合は，12 時間以内であれば所定の錠剤を服用してよい。

ダサブビルを服用し忘れた場合は，6 時間以内であれば所定の錠剤を服用してよい。

オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルを通常服用する時間から 12 時間以上経過している場合，又はダサブビルを通常服用する時間から 6 時間以上経過している場合には，服用し忘れた錠剤を服用してはならない。患者は通常の投与スケジュールに従って次回の錠剤を服用すること。

飲み忘れを補うために処方量以上を服用しないよう患者に指導すること。

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

VIEKIRA PAK 及び NORVIR は AbbVie 社の登録商標である。記載している他の商標はすべて各所有者の登録商標であり，AbbVie 社の登録商標ではない。これらの商標の製造業者は，AbbVie 社又はその製品と提携しておらず，AbbVie 社又はその製品を保証するものではない。
2015 年，無断複写・複製・転載を禁ず。
© 2015 AbbVie Inc.
03-B243

患者向け医薬品ガイド

VIEKIRA PAK®

（オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル配合錠，ダサブビル錠），経口投与組合せ製品

VIEKIRA PAK を服用し始める前や，処方されたときにこの医薬品ガイドを読んでください。情報が更新されている可能性があります。この情報は，あなたの病状や治療について，医療従事者に相談することに代わるものではありません。VIEKIRA PAK を服用し始める前や，定期検査の際には VIEKIRA PAK の治療について医療従事者と話し合ってください。VIEKIRA PAK を服用している間は，医療従事者の診察を受けてください。

VIEKIRA PAK をリバビリンと併用する場合はリバビリンの医薬品ガイドをあわせて参照してください。

VIEKIRA PAK について知らなければならない最も重要な情報

- 特にある種の肝硬変を有する場合は，VIKIRA PAK により重度の肝臓の異常が生じるかもしれません。このような重度の肝臓の異常により，肝移植が必要となったり，死亡に至る可能性があります。
- VIKIRA PAK により，特にエストラジオールを含む薬剤（避妊薬の一種）を使用している場合は肝機能検査値の結果が上昇するかもしれません。
    - VIEKIRA PAK の治療を始める前に，エチニルエストラジオールを含む薬剤の使用を中止しなければなりません（このような薬のリストは「VIEKIRA PAK を服用するべきではない人」の項目を参照してください）。
    - 避妊のためにこれらの薬を使用している場合，VIEKIRA PAK の治療を行っている間及び VIEKIRA PAK の治療が終わって約 2 週間は別の避妊法を使用してください。医療従事者がエチニルエストラジオールを含む薬剤の服用を始める時期をお知らせします。
- 医療従事者は VIEKIRA PAK による治療開始から 4 週間，必要であれば治療期間の間，肝機能を確認するための血液検査を実施します。
- 医療従事者はあなたに肝臓の問題の徴候があらわれた場合，VIEKIRA PAK の服用を中止するよう伝える場合があります。
- VIEKIRA PAK 服用中に以下の徴候があらわれた場合，又は悪化した場合は，医療従事者に知らせてください。
    - 疲労
    - 脱力
    - 食欲不振
    - 悪心，嘔吐
    - 皮膚や白目が黄色くなった
    - 便の色が変化した

- 錯乱
- 腹部の膨満

VIEKIRA PAK について

VIEKIRA PAK は，ある種の肝硬変（代償性肝硬変）を含む，成人の慢性（長期にわたって続く）C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療にリバビリンと併用（又は非併用）する処方薬です。

VIEKIRA PAK は進行した肝硬変（非代償性肝硬変）には使用しません。あなたが肝硬変である場合には VIEKIRA PAK を服用し始める前に医療従事者に相談してください。

VIEKIRA PAK には，2 種類の錠剤が入っています。慢性 C 型肝炎を治療するにはこの 2 種類の錠剤を処方通りに必ず組み合わせて使用しなければなりません。

- ピンクの錠剤：オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル
- ベージュの錠剤：ダサブビル

VIEKIRA PAK とリバビリンを服用する場合は，リバビリンの医薬品ガイドも読んでください。

18 歳未満の小児が VIEKIRA PAK を服用することについて，安全で有効かどうかはわかっていません。

VIEKIRA PAK を服用してはならない人

以下の場合は VIEKIRA PAK を服用しないでください：

- ある種の肝臓の異常を持っている場合
- 次の薬のいずれかを使用している人
  - アルフゾシン塩酸塩（Uroxatral®）
  - カルバマゼピン（Carbatrol®，Epitol®，Equetro®，Tegretol®）
  - コルヒチン（Colcrys®）
  - エファビレンツ（Atripla®，Sustiva®）
  - 次の麦角を含む製剤：
    - エルゴタミン酒石酸塩（Cafergot®，Ergomar®，Ergostat®，Medihaler®，Migergot®，Wigraine®，Wigrettes®）
    - ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（D.H.E. 45®，Migranal®）
    - メチルエルゴメトリン（Methergine®）
  - エチニルエストラジオールを含む製剤：
    - Lo Loestrin® FE，Norinyl®，Ortho Tri-Cyclen Lo® ，Ortho Evra®などの内服避妊薬や貼付剤
    - NuvaRing®などのホルモン剤を用いた膣リング
    - ホルモン補充療法薬の 1 つである Fem HRT®
  - ゲムフィブロジル（Lopid®）
  - ロバスタチン（Advicor®，Altoprev®，Mevacor®）

- ・ ミダゾラム（内服する場合）
- ・ フェニトイン（Dilantin®，Phenytek®）
- ・ フェノバルビタール（Luminal®）
- ・ ピモジド（Orap®）
- ・ リファンピシン（Rifadin®，Rifamate®，Rifater®，Rimactane® 肺動脈高血圧（PAH）治療薬であるシルデナフィルクエン酸塩（Revatio®）服用中
- ・ シンバスタチン（Simcor®，Vytorin®，Zocor®）
- ・ セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はセイヨウオトギリソウを含む製品
- ・ トリアゾラム（Halcion®）
- ・リトナビル（Norvir®）を服用した後で重い皮疹を経験したことのある人

VIEKIRA PAK 服用前に医療従事者に伝えておくこと

次に該当する人は，あなたの病状について医療従事者に伝えてください。

- C 型肝炎以外の肝臓に関する異常がある人。VIEKIRA PAK を服用してはならない人を参照ください。
- HIV に感染している人
- 肝移植を受けたことがある人。タクロリムス（Prograf®）やシクロスポリン（Gengref®，Neoral®，Sandimmune®）をあなたの移植後肝臓の拒否反応を防ぐために使用している場合は，これらの薬剤の濃度が VIEKIRA PAK を服用している間，増えすぎてしまう可能性があります。
  - ・ 医療従事者はタクロリムスやシクロスポリンの濃度をチェックし，必要であればあなたの服用する量や回数を変更する場合があります。
  - ・ VIEKIRA PAK の治療が終わった場合や，何らかの理由で VIEKIRA PAK の服用を中止した場合は，医療従事者がタクロリムスやシクロスポリンの服用する量や回数をお知らせします。
- その他の病状がある人
- 妊娠又はその予定がある人。VIEKIRA PAK が胎児に与える影響についてはわかっていません。リバビリンと併用する場合はリバビリンの医薬品ガイドの重要な妊婦情報を読んでください。妊娠登録制度：抗レトロウイルス薬を妊娠中に服用している女性が登録する制度があります。この登録制度の目的は妊婦と赤ちゃんの健康についての情報の収集です。もしあなたが HCV と HIV の両方に感染している妊娠女性である場合は，この登録制度に参加することについて医療従事者に相談してください。
- 授乳中又はその予定がある人。VIEKIRA PAK があなたの乳汁に分泌されるかどうかはわかっていません。VIEKIRA PAK を服用する場合は授乳に関するベストな方法を医療従事者に相談してください。.

処方薬，市販薬，ビタミン剤，ハーブ系サプリメントを含め，あなたが使用しているすべての薬を医療従事者に伝えてください。医療従事者や薬剤師に見せられるよう，あなたが使用している薬のリストを持ちましょう。

- あなたの薬のリストの中に VIEKIRA PAK を相互作用を起こす薬がある場合は，医療従事者や薬剤師に尋ねることができます。
- 医療従事者に相談しないで，新しい薬を使い始めないでください。医療従事者は他の薬と VIEKIRA PAK の飲み合わせが安全かどうかを確認して，あなたに伝えることができます。
- VIEKIRA PAK の治療が終了した場合:
  - 医療従事者にこれまで服用していた薬の量を変更するように指示されていた場合：VIEKIRA PAK 治療終了後のいつから元の量に戻したら良いかを尋ねてください。
  - 医療従事者にこれまで服用していた薬を止めるように指示されていた場合：VIEKIRA PAK 治療終了後のいつからこれらの薬を飲み始めて良いかを尋ねてください。

VIEKIRA PAK の使い方

- 医療従事者が使い方を教えます。そのとおり正確に VIEKIRA PAK を服用してください。医療従事者がそのように指示した場合を除き，飲む量を変えてはいけません。
- 医療従事者に相談せずに VIEKIRA PAK の服用を止めないでください。
- VIEKIRA PAK が処方された場合，28 日分の服用量が入った 1 か月分のカートンが渡されます。
- 1 か月分のカートンの中には 4 つのさらに小さいカートンが入っています。
- それぞれの小さいカートンは子供が扱えないようにされた毎日の服用パックが 7 日分（1 週間分）入っています。
- それぞれの毎日の服用パックはあなたが服用する 1 日分（4 錠）の VIEKIRA PAK が入っています。毎日の服用パックからの錠剤の取り出し方は指示に従ってください。
- VIEKIRA PAK を食事とともに服用してください。：
  - 2 つのピンクの錠剤（オムビタスビル，ダサブビル，リトナビル）と 1 つのベージュの錠剤（ダサブビル）を毎朝同じ時間に服用してください。
  - 2 回目のベージュの錠剤（ダサブビル）を毎夕同じ時間に飲んでください。
- ピンクの錠剤を服用し忘れたときは，通常の服用時間から 12 時間たっていない場合は，できるだけ早く食事とともに服用してください。次回の服用からは通常どおりの時間で構いません。
- ピンクの錠剤を服用し忘れたときは，通常の服用時間から 12 時間以上過ぎている場合は，その錠剤を服用しないでください。次回の服用時間から通常どおり食事とともに服用してください。
- ベージュの錠剤を服用し忘れたときは，通常の服用時間から 6 時間たっていない場合は，できるだけ早く食事とともに服用してください。次回の服用からは通常どおりの時間で構いません。

- ベージュの錠剤を服用し忘れたときは，通常の服用時間から 6 時間以上過ぎている場合は，その錠剤を服用しないでください。次回の服用からは通常どおり食事とともに服用してください。
- 服用忘れを補うために一度に処方された量を超えて服用しないでください。
- VIEKIRA PAK を服用し過ぎた場合は，直ちに医療従事者に連絡するか，お近くの救急治療室を受診してください。

予想される VIEKIRA PAK の副作用
「VIEKIRA PAK について知らなければならない最も重要な情報」を参照してください。

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用した場合の副作用には以下のものがあります：
- 疲労
- 吐き気
- かゆみ
- あかみ，発疹のような皮膚反応
- 睡眠障害
- 無力感

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用しなかった場合の副作用には以下のものがあります：
- 吐き気
- かゆみ
- 睡眠障害

副作用でお悩みの場合や治らない副作用があれば，医療従事者に伝えてください。
上記以外にも，VIEKIRA PAK の副作用が考えられます。詳しい情報については，担当の医療従事者か薬剤師にお尋ねください。
副作用に関する医学的な助言は主治医にお尋ねください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

VIEKIRA PAK の保存方法
86° F（30℃）以下で保存してください。

VIEKIRA PAK 及びすべての薬を子供の手の届かないところに保管してください。

VIEKIRA PAK の安全性と有効性に関する一般情報

VIEKIRA PAK で治療することで，治療中に C 型肝炎ウイルスの別の人への感染を予防するかどうかについてはわかっていません。C 型肝炎ウイルスが広がるのを防ぐ方法については，医療従事者に相談してください。

薬は，医薬品ガイドに記載された目的以外でも処方されることがあります。VIEKIRA PAK が処方されていない病状に対して，VIEKIRA PAK を使用しないでください。たとえ同じ病状であったとしても，他の人に VIEKIRA PAK を渡さないでください。その人に害を及ぼす可能性があります。

VIEKIRA PAK についてさらに詳しい情報を知りたい場合は，医療従事者に相談してください。医療従事者向けに書かれた VIEKIRA PAK に関する情報を確認するには，薬剤師又は医療従事者にご相談ください。

VIEKIRA PAK の詳しい情報については，www.viekira.com をご覧になるか，1-800-633-9110 にお電話ください。

VIEKIRA PAK の成分

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル錠：

有効成分：オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル

添加物：K28 型コポビドン，コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール，モノラウリン酸プロピレングリコール I 型，モノラウリン酸ソルビタン，コロイド状二酸化ケイ素／コロイド状無水シリカ，フマル酸ステアリルナトリウム。フィルムコーティング剤：ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール 3350／マクロゴール 3350，タルク，二酸化チタン，赤色酸化鉄。

ダサブビル錠：

有効成分：ダサブビル

添加物：微結晶性セルロース（D50～100μm），微結晶性セルロース（D50～50μm），乳糖一水和物，コポビドン，クロスカルメロースナトリウム，コロイド状二酸化ケイ素／コロイド状無水シリカ，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，二酸化チタン，ポリエチレングリコール 3350／マクロゴール 3350，タルク，黄色酸化鉄，赤色酸化鉄及び黒色酸化鉄（E172）。

この医薬品ガイドは米国食品医薬品局により承認されています。

Manufactured by: AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

Revised: 2015 年 10 月

VIEKIRA PAK 及び NORVIR は AbbVie 社の登録商標です。記載している他の商標はすべて各所有者の登録商標であり，AbbVie 社の登録商標ではありません。これらの商標の製造業者は，

AbbVie 社又はその製品と提携しておらず，AbbVie 社又はその製品を保証するものでもありません。

2015 年，無断複写・複製・転載を禁ず。
© 2015 AbbVie Inc.
03-B243

1.6.2.2 欧州における添付文書

Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg film-coated tablets（原文）

# ANNEX I

# SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 12.5 mg of ombitasvir, 75 mg of paritaprevir and 50 mg of ritonavir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pink, oblong, biconvex, film-coated tablets of dimensions 18.8 mm x 10.0 mm, debossed on one side with 'AV1'.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

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

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

### 4.2 Posology and method of administration

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

Posology

The recommended oral dose of Viekirax is two 12.5 mg / 75 mg / 50 mg tablets once daily with food.

Viekirax should be used in combination with other medicinal products for the treatment of HCV (see Table 1).

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

| Patient population | Treatment* | Duration |
|---|---|---|
| **Genotype 1b, without cirrhosis** | Viekirax + dasabuvir | 12 weeks |
| **Genotype 1b, with compensated cirrhosis** | Viekirax + dasabuvir + ribavirin | 12 weeks |
| **Genotype 1a, without cirrhosis** | Viekirax + dasabuvir + ribavirin* | 12 weeks |
| **Genotype 1a, with compensated cirrhosis** | Viekirax + dasabuvir + ribavirin* | 24 weeks (see section 5.1.) |
| **Genotype 4, without cirrhosis** | Viekirax + ribavirin | 12 weeks |
| **Genotype 4, with compensated cirrhosis** | Viekirax + ribavirin | 24 weeks |
| *Note: Follow the genotype 1a dosing recommendations in patients with an unknown genotype 1 subtype or with mixed genotype 1 infection. | | |

For specific dosage instructions for dasabuvir and ribavirin, including dose modification, refer to the respective Summaries of Product Characteristics.

*Missed doses*
In case a dose of Viekirax is missed, the prescribed dose can be taken within 12 hours. If more than 12 hours have passed since Viekirax is usually taken, the missed dose should NOT be taken and the patient should take the next dose per the usual dosing schedule. Patients should be instructed not to take a double dose.

Special populations

*HIV-1 Co-infection*

Follow the dosing recommendations in Table 1. For dosing recommendations with HIV antiviral agents, refer to section 4.4 (Treatment of patients with HIV co-infection) and section 4.5. See section 5.1 for additional information.

*Liver transplant recipients*

Viekirax and dasabuvir in combination with ribavirin is recommended for 24 weeks in liver transplant recipients with genotype 1 HCV infection. Viekirax in combination with ribavirin is recommended in genotype 4 infection. Lower ribavirin dose at initiation may be appropriate. In the post-liver transplant study, ribavirin dosing was individualized and most subjects received 600 to 800 mg per day (see section 5.1). For dosing recommendations with calcineurin inhibitors see section 4.5.

*Elderly*

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

*Renal impairment*

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


This Information is Confidential

*Hepatic impairment*

No dose adjustment of Viekirax is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). The safety and efficacy of Viekirax have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); however, no dose adjustment is expected to be required based on pharmacokinetic studies. Viekirax is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.3 and 5.2).

*Paediatric population*

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

Method of administration

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

## 4.3 Contraindications

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

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 5.2).

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

Medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma levels are associated with serious events must not be co-administered with Viekirax (see section 4.5). Examples are provided below.

CYP3A4 substrates:

- alfuzosin hydrochloride
- amiodarone
- astemizole, terfenadine
- cisapride
- colchicine in patients with renal or hepatic impairment
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergometrine
- fusidic acid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- oral midazolam, triazolam
- pimozide
- quetiapine
- quinidine
- salmeterol
- sildenafil (when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension)
- ticagrelor

Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with medicinal products that are strong or moderate enzyme inducers is expected to decrease ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plasma

concentrations and reduce their therapeutic effect and must not be co-administered (see section 4.5). Examples of contraindicated strong or moderate enzyme inducers are provided below.

Enzyme inducers:

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

Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A4 is expected to increase paritaprevir plasma concentrations and must not be co-administered with Viekirax (see section 4.5). Examples of contraindicated strong CYP3A4 inhibitors are provided below.

CYP3A4 inhibitors:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
- clarithromycin, telithromycin
- conivaptan

## 4.4 Special warnings and precautions for use

General

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

Genotype-specific activity

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

The efficacy of Viekirax has not been established in patients with HCV genotypes 2, 3, 5 and 6; therefore Viekirax should not be used to treat patients infected with these genotypes.

There are no data on the use of Viekirax and ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection with compensated cirrhosis and therefore the optimal treatment duration has not been established. Based on *in vitro* antiviral activity and available clinical data in HCV genotype 1, a conservative treatment duration of 24 weeks is recommended for patients with HCV genotype 4 and compensated cirrhosis.

Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

Viekirax safety and efficacy have been established in combination with dasabuvir and/or ribavirin. Co-administration of Viekirax with other antivirals has not been studied and therefore cannot be recommended.


This Information is Confidential

Retreatment

The efficacy of Viekirax in patients previously exposed to Viekirax, or to medicinal products of the same classes as those of Viekirax (NS3/4A- or NS5A inhibitors), has not been demonstrated. Concerning cross-resistance, see also section 5.1.

Pregnancy and concomitant use with ribavirin

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

ALT elevations

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

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

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

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

Use with glucocorticoids metabolised by CYP3A (e.g. fluticasone)

Caution should be used when administering Viekirax with fluticasone or other glucocorticoids that are metabolised by CYP3A4. Concomitant use of inhaled glucocorticoids metabolised with CYP3A can increase systemic exposures of the glucocorticoids, and cases of Cushing's syndrome and subsequent adrenal suppression have been reported with ritonavir-containing regimens. Concomitant use of Viekirax and glucocorticoids, particularly long-term use, should only be initiated if the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects (see section 4.5).

Use with colchicine

The interaction between Viekirax with or without dasabuvir and colchicine has not been evaluated. A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with



This Information is Confidential

normal renal or hepatic function if treatment with Viekirax with or without dasabuvir is required (see section 4.5). In patients with renal or hepatic impairment, use of colchicine with Viekirax with or without dasabuvir is contraindicated (see section 4.3 and 4.5).

Use with statins

Simvastatin, lovastatin and atorvastatin are contraindicated (see section 4.3 and 4.5).

*Rosuvastatin*
Viekirax with dasabuvir is expected to increase the exposure to rosuvastatin more than 3-fold. If rosuvastatin treatment is required during the treatment period, the maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.5, Table 2).The increase in rosuvastatin when combined with Viekirax without dasabuvir is less pronounced. In this combination, the maximum daily dose of rosuvastatin should be 10 mg (see section 4.5, Table 2).

*Pitavastatin and fluvastatin*
The interactions between pitavastatin and fluvastatin and Viekirax have not been investigated. Theoretically, Viekirax with and without dasabuvir is expected to increase the exposure to pitavastatin and fluvastatin. A temporary suspension of pitavastatin/fluvastatin is recommended for the duration of treatment with Viekirax. If statin treatment is required during the treatment period, a switch to a reduced dose of pravastatin/rosuvastatin is possible (see section 4.5, Table 2).

Treatment of patients with HIV co-infection

Low dose ritonavir, which is part of the fixed dose combination Viekirax, may select for PI resistance in HIV co-infected patients without ongoing antiretroviral therapy. HIV co-infected patients without suppressive antiretroviral therapy should not be treated with Viekirax.

Drug interactions need to be carefully taken into account in the setting of HIV co-infection (for details see section 4.5, Table 2).

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

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

HIV protease inhibitors other than atazanavir and darunavir (e.g., indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) are contraindicated (see section 4.3).

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

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

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

Hepatic impairment

No dose adjustment for Viekirax is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). The safety and efficacy of Viekirax have not been established in HCV-infected patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); however, no dose adjustment is expected to be required based on pharmacokinetic studies.
Viekirax is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.3 and 5.2).

HCV/HBV (Hepatitis B Virus) co-infection

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

Paediatric population

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

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Viekirax may be administered with or without dasabuvir. When co-administered, they exert mutual effects on each other (see section 5.2). Therefore, the interaction profile of the compounds must be considered as a combination.

Pharmacodynamic interactions

Coadministration with enzyme inducers may increase the risk of adverse events and ALT elevations (see Table 2). Coadministration with ethinylestradiol may increase the risk of ALT elevations (see sections 4.3 and 4.4). Examples of contraindicated enzyme inducers are provided in section 4.3.

Pharmacokinetic interactions

*Potential for Viekirax to affect the pharmacokinetics of other medicinal products*
*In vivo* drug interaction studies evaluated the net effect of the combination treatment, including ritonavir.

The following section describes the specific transporters and metabolizing enzymes that are affected by Viekirax with or without dasabuvir. See Table 2 for guidance regarding potential interactions with other medicinal products and dosing recommendations.

*Medicinal products metabolised by CYP3A4*
Ritonavir is a strong inhibitor of CYP3A. Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with medicinal products primarily metabolized by CYP3A may result in increased plasma concentrations of these medicinal products. Medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma levels are associated with serious events are contraindicated (see section 4.3 and Table 2).

CYP3A substrates evaluated in drug interaction studies which may require dose adjustment and/or clinical monitoring include (see Table 2) cyclosporine, tacrolimus, amlodipine, rilpivirine and alprazolam. Examples of other CYP3A4 substrates which may require dose adjustment and/or clinical monitoring include calcium channel blockers (e.g. nifedipine), and trazodone. Although buprenorphine and zolpidem are also metabolized by CYP3A, drug interaction studies indicate that no dose adjustment is needed when co-administering these medicinal products with Viekirax with or without dasabuvir (see Table 2).

*Medicinal products transported by the OATP family and OCT1*
Paritaprevir is an inhibitor of the hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3, and paritaprevir and ritonavir are inhibitors of OATP2B1. Ritonavir is an *in vitro* inhibitor of OCT1, but the clinical relevance is unknown. Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with medicinal products that are substrates of OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OCT1 may increase plasma concentrations of these transporter substrates, potentially requiring dose adjustment/clinical monitoring. Such medicinal products include some statins (see Table 2), fexofenadine, repaglinide and angiotensin II receptor antagonists (e.g., valsartan).

OATP1B1/3 substrates evaluated in drug interaction studies include pravastatin and rosuvastatin (see Table 2).

*Medicinal products transported by BCRP*
Paritaprevir, ritonavir and dasabuvir are inhibitors of BCRP *in vivo*. Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir together with medicinal products that are substrates of BCRP may increase plasma concentrations of these transporter substrates, potentially requiring dose adjustment/clinical monitoring. Such medicinal products include sulfasalazine, imatinib and some of the statins (see Table 2).

BCRP substrates evaluated in drug interaction studies include rosuvastatin (see Table 2).

*Medicinal products transported by P-gp in the intestine*
While paritaprevir, ritonavir and dasabuvir are *in vitro* inhibitors of P-gp, no significant change was observed in the exposure of the P-gp substrate digoxin when administered with Viekirax and dasabuvir. However, co-administration of digoxin with Viekirax without dasabuvir may result in increased plasma concentrations (see Table 2). Viekirax may increase the plasma exposure to medicinal products that are sensitive for changed intestinal P-gp activity (such as dabigatran etexilate).

*Medicinal products metabolised by glucuronidation (UGT1A1)*
Paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir are inhibitors of UGT1A1. Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with medicinal products that are primarily metabolized by UGT1A1 result in increased plasma concentrations of such medicinal products; routine clinical monitoring is recommended for narrow therapeutic index medicinal products (i.e. levothyroxine). See also Table 2 for specific advice on raltegravir and buprenorphine, which have been evaluated in drug interaction studies.

*Medicinal products metabolised by CYP2C19*
Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir can decrease exposures of medicinal products that are metabolized by CYP2C19 (e.g. lansoprazole, esomeprazole, s-mephenytoin), which may require dose adjustment/clinical monitoring. CYP2C19 substrates evaluated in drug interaction studies include omeprazole and escitalopram (see Table 2).

*Medicinal products metabolised by CYP2C9*
Viekirax administered with or without dasabuvir did not affect the exposures of the CYP2C9 substrate, warfarin. Other CYP2C9 substrates (NSAIDs (e.g. ibuprofen), antidiabetics (e.g. glimepiride, glipizide) are not expected to require dose adjustments.

*Medicinal products metabolised by CYP2D6 or CYP1A2*
Viekirax administered with or without dasabuvir did not affect the exposures of the CYP2D6/CYP1A2 substrate, duloxetine. Other CYP1A2 substrates (e.g. ciprofloxacin, theophylline and caffeine) and CYP2D6 substrates (e.g. desipramine, metoprolol and dextromethorphan) are not expected to require dose adjustments.

*Medicinal products renally excreted via transport proteins*
Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir do not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* as shown by the lack of interaction with tenofovir (OAT1 substrate). *In vitro* studies show that ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir are not inhibitors of organic cation transporters (OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations.

Therefore, Viekirax with or without dasabuvir is not expected to affect medicinal products which are primarily excreted by the renal route via these transporters (see section 5.2).

Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of ombitasvir, paritaprevir, and dasabuvir

*Medicinal products that inhibit CYP3A4*
Co-administration of Viekirax with or without dasabuvir with strong inhibitors of CYP3A may increase paritaprevir concentrations (see section 4.3 and Table 2).

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

*Medicinal products that inhibit CYP3A4 and transport proteins*
Paritaprevir is eliminated via CYP3A4 mediated metabolism and biliary excretion (substrate of the hepatic transporters OATP1B1, P-gp and BCRP). Caution is advised if co-administering Viekirax with medicinal products that are both moderate inhibitors of CYP3A4 and inhibitors of multiple transporters (P-gp, BCRP and/or OATP1B1/ OATP1B3). These medicinal products may show clinically relevant increases in exposures of paritaprevir (e.g., ritonavir with atazanavir, erythromycin, diltiazem or verapamil).

*Medicinal products that inhibit transport proteins*
Potent inhibitors of P-gp, BCRP, OATP1B1 and/or OATP1B3 have the potential to increase the exposure to paritaprevir. Inhibition of these transporters is not expected to show clinically relevant increases in exposures of ombitasvir and dasabuvir.

Drug interaction studies

Recommendations for co-administration of Viekirax with and without dasabuvir for a number of medicinal products are provided in Table 2.

If a patient is already taking medicinal product(s) or initiating a medicinal product while receiving Viekirax with or without dasabuvir for which potential for drug interaction is expected, dose adjustment of the concomitant medicinal product(s) or appropriate clinical monitoring should be considered (Table 2).

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with Viekirax or Viekirax with dasabuvir, doses should be re-adjusted after administration of Viekirax or Viekirax with dasabuvir is completed.

Table 2 provides the Least Squares Means Ratio (90% Confidence Interval) effect on concentration of Viekirax with or without dasabuvir and concomitant medicinal products.

The magnitude of interaction when administered with medicinal products listed in Table 2 are similar (≤25% difference in the Least Square Means ratio) for Viekirax with or without dasabuvir, unless otherwise noted. Drug interactions were evaluated for the Viekirax and dasabuvir regimen, but not for the Viekirax without dasabuvir, with carbamazepine, furosemide, zolpidem, darunavir twice daily, darunavir (evening administration), atazanavir (evening administration) or rilpivirine. Thus, for these medicinal products, results and dosing recommendations of the Viekirax and dasabuvir regimen can be extrapolated to Viekirax without dasabuvir.

The direction of the arrow indicates the direction of the change in exposures ($C_{max}$, and AUC) in paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir and the co-administered medicinal product (↑ = *increase (more than 20%)*, ↓ = *decrease (of more than 20%)*, ↔ = *no change* or change less than 20%). This is not an exclusive list.

**Table 2. Interactions between Viekirax with or without dasabuvir and other medicinal products**

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ALPHA 1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST** | | | | | | |
| Alfuzosin<br><br>Mechanism: CYP3A inhibition by ritonavir | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected<br><br>↑ alfuzosin | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **AMINOSALICYLATE** | | | | | | |
| Sulfasalazine<br><br>Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ sulfasalazine | | | | Caution should be used when sulfasalazine is co-administered with Viekirax with or without dasabuvir.<br><br>. |
| **ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER** | | | | | | |
| Valsartan<br><br>Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ valsartan | | | | Clinical monitoring and dose reduction is recommended when Viekirax with or without dasabuvir is coadministered with valsartan. |
| **ANTIARRYTHMICS** | | | | | | |
| Digoxin<br><br>0.5 mg single dose<br><br>Mechanism: P-gp | Viekirax + dasabuvir | ↔ digoxin | 1.15 (1.04-1.27) | 1.16 (1.09-1.23) | 1.01 (0.97-1.05) | While no dose adjustment is necessary for digoxin, appropriate monitoring of serum digoxin levels is recommended. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.03 (0.97-1.10) | 1.00 (0.98-1.03) | 0.99 (0.96-1.02) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0.92 (0.80-1.06) | 0.94 (0.81-1.08) | 0.92 (0.82-1.02) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.99 (0.92-1.07) | 0.97 (0.91-1.02) | 0.99 (0.92-1.07) | |
| | Viekirax | ↑ digoxin | 1.58 | 1.36 | 1.24 | Decrease digoxin dose by |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir. | without dasabuvir | | (1.43-1.73) | (1.21-1.54) | (1.07-1.43) | 30-50%. Appropriate monitoring of serum digoxin levels is recommended. |
| | | ↔ ombitasvir r | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ paritaprevir | | | | |
| Amiodarone<br><br>Quinidine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ amiodarone<br>↑ quinidine | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **ANTIBIOTICS (SYSTEMIC ADMINISTRATION)** | | | | | | |
| Clarithromycin<br><br>Telithromycin<br><br>Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition by clarithromycin and ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ clarithromycin<br><br>↑ telithromycin<br><br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3) |
| Erythromycin<br><br>Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition by erythromycin, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ erythromycin<br><br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir | | | | Administration of Viekirax with or without dasabuvir with erythromycin may result in increased concentrations of erythromycin and paritaprevir. Caution is advised. |
| Fusidic Acid<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ fusidic acid | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **ANTICANCER AGENTS** | | | | | | |
| Enzalutamide<br><br>Mitotane<br><br>Mechanism: CYP3A4 induction enzalutamide or mitotane. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↓ombitasvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| Imatinib | Viekirax | Not Studied. Expected: | | | | Clinical monitoring and |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir. | with or without dasabuvir | ↑ imatinib | | | | lower doses of imatinib are recommended. |
| **ANTICOAGULANTS** | | | | | | |
| Warfarin<br><br>5 mg single dose | Viekirax + dasabuvir | ↔ R-warfarin | 1.05 (0.95-1.17) | 0.88 (0.81-0.95) | 0.94 (0.84-1.05) | While no dose adjustment is necessary for warfarin, appropriate monitoring of international normalised ratio (INR) is recommended. |
| | | ↔ S-warfarin | 0.96 (0.85-1.08) | 0.88 (0.81-0.96) | 0.95 (0.88-1.02) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0.94 (0.89-1.00) | 0.96 (0.93-1.00) | 0.98 (0.95-1.02) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0.98 (0.82-1.18) | 1.07 (0.89-1.27) | 0.96 (0.85-1.09) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.97 (0.89-1.06) | 0.98 (0.91-1.06) | 1.03 (0.94-1.13) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↔ R-warfarin | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ S-warfarin | | | | |
| | | ↔ paritaprevir | | | | |
| | | ↔ ombitasvir | | | | |
| Dabigatran etexilate<br><br>Mechanism: Intestinal P-gp inhibition by paritaprevir and ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ dabigatran etexilate | | | | Viekirax without dasabuvir may increase the plasma concentrations of dabigatran etexilate. Use with caution. |
| **ANTICONVULSANTS** | | | | | | |
| Carbamazepine<br><br>200 mg once daily followed by 200 mg twice daily<br><br>Mechanism: | Viekirax + dasabuvir | ↔ carbamazepine | 1.10 (1.07-1.14) | 1.17 (1.13-1.22) | 1.35 (1.27-1.45) | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| | | ↓ carbamazepine 10, 11-epoxide | 0.84 (0.82-0.87) | 0.75 (0.73-0.77) | 0.57 (0.54-0.61) | |
| | | ↓ ombitasvir | 0.69 (0.61-0.78) | 0.69 (0.64-0.74) | NA | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.34 (0.25-0.48) | 0.30 (0.23-0.38) | NA | |
| | | ↓ dasabuvir | 0.45 (0.41-0.50) | 0.30 (0.28-0.33) | NA | |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CYP3A4 induction by carbamazepine | Viekirax without dasabuvir | Not studied: similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Phenobarbital<br><br>Mechanism: CYP3A4 induction by phenobarbital. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| Phenytoin<br><br>Mechanism: CYP3A4 induction by phenytoin. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| S-mephenytoin<br><br>Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↓ S-mephenytoin | | | | Clinical monitoring and dose adjustment maybe needed for s-mephenytoin. |
| **ANTIDEPRESSANTS** | | | | | | |
| Escitalopram<br><br>10 mg single dose | Viekirax + dasabuvir | ↔ es-citalopram | 1.00 (0.96-1.05) | 0.87 (0.80-0.95) | NA | No dose adjustment is necessary for escitalopram. |
| | | ↑ S-Desmethyl citalopram | 1.15 (1.10-1.21) | 1.36 (1.03-1.80) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir | 1.09 (1.01-1.18) | 1.02 (1.00-1.05) | 0.97 (0.92-1.02) | |
| | | ↔ paritaprevir | 1.12 (0.88-1.43) | 0.98 (0.85-1.14) | 0.71 (0.56-0.89) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.10 (0.95-1.27) | 1.01 (0.93-1.10) | 0.89 (0.79-1.00) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↓ es-citalopram | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ S-Desmethyl citalopram | 1.17 (1.08-1.26) | 1.07 (1.01-1.13) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ | | | | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | paritaprevir | | | | |
| Duloxetine 60 mg single dose | Viekirax + dasabuvir | ↓ duloxetine | 0.79 (0.67-0.94) | 0.75 (0.67-0.83) | NA | No dose adjustment is necessary for duloxetine.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0.98 (0.88-1.08) | 1.00 (0.95-1.06) | 1.01 (0.96-1.06) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.79 (0.53-1.16) | 0.83 (0.62-1.10) | 0.77 (0.65-0.91) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.94 (0.81-1.09) | 0.92 (0.81-1.04) | 0.88 (0.76-1.01) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↔ duloxetine | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ paritaprevir | 1.07 (0.63-1.81) | 0.96 (0.70-1.32) | 0.93 (0.76-1.14) | |
| Trazodone<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ trazodone | | | | Trazodone should be used with caution and a lower dose of trazodone may be considered. |
| **ANTI-DIURETIC HORMONE** | | | | | | |
| Conivaptan<br><br>Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition by conivaptan and paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑conivaptan<br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3) |
| **ANTIFUNGALS** | | | | | | |
| Ketoconazole 400 mg once daily<br><br>Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition by ketoconazole and paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir | Viekirax with dasabuvir | ↑ keto-conazole | 1.15 (1.09-1.21) | 2.17 (2.05-2.29) | NA | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3) |
| | | ↔ ombitasvir | 0.98 (0.90-1.06) | 1.17 (1.11-1.24) | NA | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.37 (1.11-1.69) | 1.98 (1.63-2.42) | NA | |
| | | ↑ dasabuvir | 1.16 (1.03-1.32) | 1.42 (1.26-1.59) | NA | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ keto-conazole | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.72 (1.32-2.26) | 2.16 (1.76-2.66) | NA | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Itraconazole<br>Posaconazole<br><br>Mechanism: CYP3A4 and/or P-gp inhibition by itraconazole, posaconazole and paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir | Viekirax + dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ itraconazole<br>↑ posaconazole<br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3) |
| | Viekirax without dasabuvir | | | | | |
| Voriconazole<br><br>Mechanism: CYP2C19 induction and CYP3A4 inhibition by ritonavir | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected in CYP2C19 Extensive Metabolisers:<br><br>↓ voriconazole<br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir<br><br>Not studied. Expected in CYP2C19 Poor Metabolisers:<br><br>↑ voriconazole<br>↑ dasabuvir<br>↑ paritaprevir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **ANTI-GOUT** | | | | | | |
| Colchicine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ colchicine | | | | A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function if treatment with Viekirax with or without dasabuvir is required. Use of colchicine is contraindicated with Viekirax with or without dasabuvir in patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.3 and 4.4) |
| **ANTIHISTAMINES** | | | | | | |
| Astemizole | Viekirax | Not Studied. Expected: | | | | Concomitant use is |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Terfenadine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | with or without dasabuvir | ↑ astemizole/terfenadine | | | | contraindicated (see section 4.3). |
| Fexofenadine<br><br>Mechanism: OATP1B1 inhibition by paritaprevir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ fexofenadine | | | | Caution should be used when Viekirax with or without dasabuvir is coadministered with fexofenadine. |
| **ANTIHYPERLIPIDAEMICS** | | | | | | |
| Gemfibrozil 600 mg twice daily<br><br>Mechanism: Increase in dasabuvir exposure is possibly due to CYP2C8 inhibition and increase in paritaprevir possibly due to OATP1B1 inhibition by gemfibrozil. | Paritaprevir/ritonavir + dasabuvir | ↑ paritaprevir | 1.21 (0.94-1.57) | 1.38 (1.18-1.61) | NA | Concomitant use of Viekirax with dasabuvir is contraindicated (see section 4.3). |
| | | ↑ dasabuvir | 2.01 (1.71-2.38) | 11.25 (9.05-13.99) | NA | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied;<br>No interaction expected when gemfibrozil is used in combination with Viekirax without dasabuvir. | | | | No dose adjustment of gemfibrozil is necessary.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax. |
| **ANTIMYCOBACTERIALS** | | | | | | |
| Rifampicin<br><br>Mechanism: CYP3A4 induction by rifampicin. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir<br><br>↓ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **ANTIPSYCHOTICS** | | | | | | |
| Pimozide<br>Quetiapine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ pimozide,quetiapine | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **ANTITPLATELET AGENTS** | | | | | | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ticagrelor<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ ticagrelor | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **CALCIUM CHANNEL BLOCKERS** | | | | | | |
| Amlodipine<br><br>5 mg single dose<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax + dasabuvir | ↑ amlodipine | 1.26 (1.11-1.44) | 2.57 (2.31-2.86) | NA | Decrease amlodipine dose by 50% and monitor patients for clinical effects. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.00 (0.95-1.06) | 1.00 (0.97-1.04) | 1.00 (0.97-1.04) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.77 (0.64-0.94) | 0.78 (0.68-0.88) | 0.88 (0.80-0.95) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.05 (0.97-1.14) | 1.01 (0.96-1.06) | 0.95 (0.89-1.01) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied:<br>Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Diltiazem<br>Verapamil<br><br>Mechanism: CYP3A4/P-gp inhibition. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ diltiazem, verapamil<br><br>↑ paritaprevir<br><br>↑/↔ dasabuvir | | | | Caution is advised due to the expected increase in paritaprevir exposures.<br><br>Dose decrease and clinical monitoring of calcium channel blockers is recommended when co-administered with Viekirax with and without dasabuvir. |
| Nifedipine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ nifedipine | | | | Dose decrease and clinical monitoring of calcium channel blockers is recommended when co-administered with Viekirax with and without dasabuvir. |
| **CONTRACEPTIVES** | | | | | | |
| Ethinylestradiol/ norgestimate<br><br>0.035/0.25 mg once daily<br><br>Mechanism: possibly due to UGT | Viekirax with or without dasabuvir | ↔ ethinylestradiol | 1.16 (0.90-1.50) | 1.06 (0.96-1.17) | 1.12 (0.94-1.33) | Ethinylestradiol-containing oral contraceptives are contraindicated (see section 4.3). |
| | | Norgestimate metabolites: | | | | |
| | | ↑ norgestrel | 2.26 (1.91-2.67) | 2.54 (2.09-3.09) | 2.93 (2.39-3.57) | |
| | | ↑ nor-elgestromine | 2.01 (1.77-2.29) | 2.60 (2.30-2.95) | 3.11 (2.51-3.85) | |
| | | ↔ ombitasvir | 1.05 (0.81-1.35) | 0.97 (0.81-1.15) | 1.00 (0.88-1.12) | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. | | ↓ paritaprevir | 0.70 (0.40-1.21) | 0.66 (0.42-1.04) | 0.87 (0.67-1.14) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0.51 (0.22-1.18) | 0.48 (0.23-1.02) | 0.53 (0.30-0.95) | |
| Nor-ethindrone (progestin only pill) 0.35 mg once daily | Viekirax + dasabuvir | ↔ nor-ethindrone | 0.83 (0.69-1.01) | 0.91 (0.76-1.09) | 0.85 (0.64-1.13) | No dose adjustment is necessary for norethindrone or Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.00 (0.93-1.08) | 0.99 (0.94-1.04) | 0.97 (0.90-1.03) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.24 (0.95-1.62) | 1.23 (0.96-1.57) | 1.43 (1.13-1.80) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.01 (0.90-1.14) | 0.96 (0.85-1.09) | 0.95 (0.80-1.13) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied. Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| **DIURETICS** | | | | | | |
| Furosemide<br><br>20 mg single dose<br><br>Mechanism: possibly due to UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. | Viekirax + dasabuvir | ↑ furosemide | 1.42 (1.17-1.72) | 1.08 (1.00-1.17) | NA | Patients should be monitored for clinical effects; a decrease in furosemide dose of up to 50% may be required.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.14 (1.03-1.26) | 1.07 (1.01-1.12) | 1.12 (1.08-1.16) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0.93 (0.63-1.36) | 0.92 (0.70-1.21) | 1.26 (1.16-1.38) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.12 (0.96-1.31) | 1.09 (0.96-1.23) | 1.06 (0.98-1.14) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied. Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| **ERGOT ALKALOIDS** | | | | | | |
| Ergotamine Dihydroergotamine Ergonovine Methylergometrine<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ ergot derivatives | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **GLUCOCORTICOIDS (INHALED)** | | | | | | |
| Fluticasone<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ fluticasone | | | | Concomitant use of fluticasone can increase systemic exposures of fluticasone. Concomitant use of Viekirax and fluticasone particularly long-term use, should only |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | be initiated if the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects (see section 4.4). |
| **GASTROINTESTINAL PRODUCTS (PROPULSIVE)** | | | | | | |
| Cisapride<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ cisapride | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **HERBAL PRODUCTS** | | | | | | |
| St. John's Wort (*hypericum perforatum*)<br><br>Mechanism: CYP3A4 induction by St. John's Wort | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **HIV ANTIVIRALS: PROTEASE INHIBITORS**<br><br>For a general comment on treatment of HIV co-infected patients, including a discussion on different antiretroviral regimens that may be used, please see section 4.4 (Treatment of HIV co-infected patients). | | | | | | |
| Atazanavir<br><br>300 mg once daily (given at the same time)<br><br>Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATP1B1/B3 and CYP3A by atazanavir. | Viekirax + dasabuvir | ↔ atazanavir | 0.91 (0.84-0.99) | 1.01 (0.93-1.10) | 0.90 (0.81-1.01) | The recommended dose of atazanavir is 300 mg, without ritonavir, in combination with Viekirax with dasabuvir. Atazanavir must be administered at the same time as Viekirax with dasabuvir. Ritonavir dose in Viekirax will provide atazanavir pharmacokinetic enhancement).<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with dasabuvir.<br><br>Treatment with atazanavir + Viekirax without dasabuvir is not recommended-(↑ paritaprevir). |
| | | ↓ ombitasvir | 0.77 (0.70-0.85) | 0.83 (0.74-0.94) | 0.89 (0.78-1.02) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.46 (1.06-1.99) | 1.94 (1.34-2.81) | 3.26 (2.06-5.16) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.83 (0.71-0.96) | 0.82 (0.71-0.94) | 0.79 (0.66-0.94) | |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | The combination of atazanavir and Viekirax + dasabuvir increase bilirubin levels, in particular when ribavirin is part of the hepatitis C regimen (see sections 4.4 and 4.8). |
| | Viekirax without dasabuvir | ↔ atazanavir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 2.74 (1.76-4.27) | 2.87 (2.08-3.97) | 3.71 (2.87-4.79) | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| Atazanavir/ ritonavir<br><br>300/100 mg once daily (administered 12 hours apart)<br><br>Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATP1B1/B3 and CYP3A by atazanavir and CYP3A by the additional dose of ritonavir. | Viekirax + dasabuvir | ↔ atazanavir | 1.02 (0.92-1.13) | 1.19 (1.11-1.28) | 1.68 (1.44-1.95) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0.83 (0.72-0.96) | 0.90 (0.78-1.02) | 1.00 (0.89-1.13) | |
| | | ↑ paritaprevir | 2.19 (1.61-2.98) | 3.16 (2.40-4.17) | 11.95 (8.94-15.98) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.81 (0.73-0.91) | 0.81 (0.71-0.92) | 0.80 (0.65-0.98) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied: Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Darunavir<br><br>800 mg once daily (given at the same time)<br><br>Mechanism: Unknown | Viekirax + dasabuvir | ↓ darunavir | 0.92 (0.87-0.98) | 0.76 (0.71-0.82) | 0.52 (0.47-0.58) | The recommended dose of darunavir is 800 mg once daily, without ritonavir, when administered at the same time as Viekirax + dasabuvir (ritonavir dose in Viekirax will provide darunavir pharmacokinetic enhancement). This regimen can be used in the absence of extensive PI resistance (i.e. lack of |
| | | ↔ ombitasvir | 0.86 (0.77-0.95) | 0.86 (0.79-0.94) | 0.87 (0.82-0.92) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.54 (1.14-2.09) | 1.29 (1.04-1.61) | 1.30 (1.09-1.54) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.10 (0.88-1.37) | 0.94 (0.78-1.14) | 0.90 (0.76-1.06) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↔ darunavir | 0.99 (0.92-1.08) | 0. 92 (0.84-1.00) | 0.74 (0.63-0.88) | |
| | | ↔ | The magnitude of interaction was similar | | | |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ombitasvir | to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | darunavir associated RAMs), see also section 4.4.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with dasabuvir.<br><br>Darunavir combined with Viekirax + dasabuvir is not recommended in patients with extensive PI resistance.<br><br>Treatment with darunavir + Viekirax without dasabuvir is not recommended-(↑ paritaprevir). |
| | | ↑ paritaprevir | 2.09 (1.35-3.24) | 1.94 (1.36-2.75) | 1.85 (1.41-2.42) | |
| Darunavir/ ritonavir<br><br>600/100 mg twice daily<br><br>Mechanism: Unknown | Viekirax + dasabuvir | ↔ darunavir | 0.87 (0.79-0.96) | 0.80 (0.74-0.86) | 0.57 (0.48-0.67) | |
| | | ↓ ombitasvir | 0.76 (0.65-0.88) | 0.73 (0.66-0.80) | 0.73 (0.64-0.83) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.70 (0.43-1.12) | 0.59 (0.44-0.79) | 0.83 (0.69-1.01) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0.84 (0.67-1.05) | 0.73 (0.62-0.86) | 0.54 (0.49-0.61) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied. Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| darunavir/ ritonavir<br><br>800/100 mg once daily<br><br>(administered 12 hours apart)<br><br>Mechanism: Unknown | Viekirax + dasabuvir | ↑ darunavir | 0.79 (0.70-0.90) | 1.34 (1.25-1.43) | 0.54 (0.48-0.62) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0.87 (0.82-0.93) | 0.87 (0.81-0.93) | 0.87 (0.80-0.95) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.70 (0.50-0.99) | 0.81 (0.60-1.09) | 1.59 (1.23-2.05) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0.75 (0.64-0.88) | 0.72 (0.64-0.82) | 0.65 (0.58-0.72) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied: Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Lopinavir / ritonavir | Viekirax + dasabuvir | ↔ lopinavir | 0.87 (0.76-0.99) | 0.94 (0.81-1.10) | 1.15 (0.93-1.42) | Concomitant use is contraindicated (see |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 400/100 mg twice daily[1]<br><br>Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of CYP3A/efflux transporters by lopinavir and higher dose of ritonavir | | ↔ ombitasvir | 1.14 (1.01-1.28) | 1.17 (1.07-1.28) | 1.24 (1.14-1.34) | section 4.3). |
| | | ↑ paritaprevir | 2.04 (1.30-3.20) | 2.17 (1.63-2.89) | 2.36 (1.00-5.55) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.99 (0.75-1.31) | 0.93 (0.75-1.15) | 0.68 (0.57-0.80) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↔ lopinavir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 4.76 (3.54-6.39) | 6.10 (4.30-8.67) | 12.33 (7.30-20.84) | |
| Indinavir<br>Saquinavir<br>Tipranavir<br><br>Mechanism:<br><br>CYP3A4 inhibition by protease inhibitors. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected<br><br>↑ paritaprevir | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **HIV ANTIVIRALS: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS** | | | | | | |
| Rilpivirine[2]<br><br>25 mg once daily administered in the morning, with food<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax + dasabuvir | ↑ rilpivirine | 2.55 (2.08-3.12) | 3.25 (2.80-3.77) | 3.62 (3.12-4.21) | Co-administration of Viekirax with rilpivirine once daily should only be considered in patients without known QT-prolongation, and without other QT-prolongation co-medications. If the combination is used, repeated ECG-monitoring should be done, see section 4.4. No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.11 (1.02-1.20) | 1.09 (1.04-1.14) | 1.05 (1.01-1.08) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.30 (0.94-1.81) | 1.23 (0.93-1.64) | 0.95 (0.84-1.07) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.18 (1.02-1.37) | 1.17 (0.99-1.38) | 1.10 (0.89-1.37) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied:<br>Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg once daily<br><br>Mechanism: possible CYP3A4 induction by efavirenz. | Viekirax with or without dasabuvir | Co-administration of efavirenz (enzyme inducer) based regimens with paritaprevir /ritonavir + dasabuvir resulted in ALT elevations and therefore, early discontinuation of the study. | | | | Concomitant use with efavirenz is contraindicated (see section 4.3). |
| Nevirapine etravirine | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ dasabuvir | | | | Concomitant use is contra-indicated (see section 4.3) |
| **HIV ANTIVIRALS: INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR** | | | | | | |
| Raltegravir<br><br>400 mg twice daily<br><br>Mechanism: Increase in raltegravir exposures may be due to UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir. and dasabuvir | Viekirax + dasabuvir | ↑ raltegravir | 2.33 (1.66-3.27) | 2.34 (1.70-3.24) | 2.00 (1.17-3.42) | No dose adjustment is necessary for raltegravir or Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | No clinically relevant changes in dasabuvir, paritaprevir and ombitasvir exposures (based on comparison with historical data) were observed during co-administration. | | | | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ raltegravir | 1.22 (0.78-1.89) | 1.20 (0.74-1.95) | 1.13 (0.51-2.51) | |
| | | No clinically relevant changes in dasabuvir, paritaprevir and ombitasvir exposures (based on comparison with historical data) were observed during co-administration. | | | | |
| **HIV ANTIVIRALS: NUCLEOSIDE INHIBITORS** | | | | | | |
| Em-tricitabine/ tenofovir<br><br>200 mg once daily/300 mg once daily | Viekirax + dasabuvir | ↔ em-tricitabine | 1.05 (1.00-1.12) | 1.07 (1.00-1.14) | 1.09 (1.01-1.17) | No dose adjustment is necessary for emtricitabine/tenofovir and Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ tenofovir | 1.07 (0.93-1.24) | 1.13 (1.07-1.20) | 1.24 (1.13-1.36) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0.89 (0.81-0.97) | 0.99 (0.93-1.05) | 0.97 (0.90-1.04) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.68 (0.42-1.11) | 0.84 (0.59-1.17) | 1.06 (0.83-1.35) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.85 (0.74-0.98) | 0.85 (0.75-0.96) | 0.85 (0.73-0.98) | |
| | Viekirax without | ↔ em-tricitabine | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | dasabuvir | ↔ tenofovir | 0.80 (0.71-0.90) | 1.01 (0.96-1.07) | 1.13 (1.06-1.21) | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ paritaprevir | 1.02 (0.63-1.64) | 1.04 (0.74-1.47) | 1.09 (0.88-1.35) | |
| **HIV ANTIVIRALS: PHARMACOKINETIC ENHANCER** | | | | | | |
| Cobicistat-containing regimens<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by cobicistat | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ ombitasvir<br>↑ paritaprevir<br>↑ dasabuvir | | | | Concomitant use is contraindicated (See section 4.3) |
| **HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR** | | | | | | |
| Rosuvastatin<br><br>5 mg once daily<br><br>Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir and BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir or dasabuvir. | Viekirax + dasabuvir | ↑ rosuvastatin | 7.13 (5.11-9.96) | 2.59 (2.09-3.21) | 0.59 (0.51-0.69) | The maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.4).<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with dasabuvir |
| | | ↔ ombitasvir | 0.92 (0.82-1.04) | 0.89 (0.83-0.95) | 0.88 (0.83-0.94) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.59 (1.13-2.23) | 1.52 (1.23-1.90) | 1.43 (1.22-1.68) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.07 (0.92-1.24) | 1.08 (0.92-1.26) | 1.15 (1.05-1.25) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ rosuvastatin | 2.61 (2.01-3.39) | 1.33 (1.14-1.56) | 0.65 (0.57-0.74) | The maximum daily dose of rosuvastatin should be 10 mg (see section 4.4).<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax. |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.40 (1.12-1.74) | 1.22 (1.05-1.41) | 1.06 (0.85-1.32) | |
| Pravastatin<br><br>10 mg once daily<br><br>Mechanism: OATP1B1 inhibition by paritaprevir. | Viekirax+ dasabuvir | ↑ pravastatin | 1.37 (1.11-1.69) | 1.82 (1.60-2.08) | NA | Reduce pravastatin dose by 50%.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0.95 (0.89-1.02) | 0.89 (0.83-0.95) | 0.94 (0.89-0.99) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.00 (0.87-1.14) | 0.96 (0.85-1.09) | 1.03 (0.91-1.15) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0.96 (0.69-1.32) | 1.13 (0.92-1.38) | 1.39 (1.21-1.59) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ pravastatin | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.44 (1.15-1.81) | 1.33 (1.09-1.62) | 1.28 (0.83-1.96) | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| Fluvastatin<br><br>Mechanism: OATP1B/BCRP inhibition by paritaprevir<br><br>Pitavastatin Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ fluvastatin<br><br>↑ pitavastatin | | | | Concomitant use with fluvastatin and pitavastatin is not recommended (see section 4.4).<br><br>A temporary suspension of fluvastatin and pitavastatin is recommended for the duration of treatment with Viekirax. If statin treatment is required during the treatment period, a switch to dose reduced pravastatin or rosuvastatin is possible. |
| Lovastatin Simvastatin atorvastatin<br><br>Mechanism: CYP3A4/OATP1B inhibition | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **IMMUNOSUPPRESSANTS** | | | | | | |
| Ciclosporin<br><br>30 mg once daily single dose[3]<br><br>Mechanism: Effect on ciclosporin is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir and increase in paritaprevir exposures may be due to OATP/BCRP/P-gp inhibition by ciclosporin. | Viekirax + dasabuvir | ↑ ciclosporin | 1.01 (0.85-1.20) | 5.82 (4.73-7.14) | 15.8 (13.8-18.09) | When starting co-administration with Viekirax, give one fifth of the total daily dose of ciclosporin once daily with Viekirax. Monitor ciclosporin levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0.99 (0.92-1.07) | 1.08 (1.05-1.11) | 1.15 (1.08-1.23) | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.44 (1.16-1.78) | 1.72 (1.49-1.99) | 1.85 (1.58-2.18) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0.66 (0.58-0.75) | 0.70 (0.65-0.76) | 0.76 (0.71-0.82) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ ciclosporin | 0.83 (0.72-0.94) | 4.28 (3.66-5.01) | 12.8 (10.6-15.6) | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↑ paritaprevir | 1.39 (1.10-1.75) | 1.46 (1.29-1.64) | 1.18 (1.08-1.30) | |
| Tacrolimus | Viekirax + | ↑ tacrolimus | 3.99 | 57.1 | 16.6 | When starting co- |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg single dose[4]<br><br>Mechanism: Effect on tacrolimus is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. | dasabuvir | | (3.21-4.97) | (45.5-71.7) | (13.0-21.2) | administration with Viekirax, administer 0.5 mg tacrolimus once every week. Monitor tacrolimus levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0.93 (0.88-0.99) | 0.94 (0.89-0.98) | 0.94 (0.91-0.96) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.57 (0.42-0.78) | 0.66 (0.54-0.81) | 0.73 (0.66-0.80) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.85 (0.73-0.98) | 0.90 (0.80-1.02) | 1.01 (0.91-1.11) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ tacrolimus | 4.27 (3.49-5.22) | 85.8 (67.9-108) | 24.6 (19.7-30.8) | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↓ paritaprevir | | | | |
| **INHALED BETA AGONISTS** | | | | | | |
| Salmeterol<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ salmeterol | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **INSULIN SECRETAGOGUES** | | | | | | |
| Repaglinide<br><br>Mechanism: OATP1B1 inhibition by paritaprevir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not Studied. Expected:<br><br>↑ repaglinide | | | | Caution should be used and dose decrease maybe needed for repaglinide when administered with Viekirax with or without dasabuvir. |
| **OPIOIDS** | | | | | | |
| Methadone<br><br>20-120 mg once daily[5] | Viekirax + dasabuvir | ↔ R-Methadone | 1.04 (0.98-1.11) | 1.05 (0.98-1.11) | 0.94 (0.87-1.01) | No dose adjustment is necessary for methadone and Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ S-Methadone | 0.99 (0.91-1.08) | 0.99 (0.89-1.09) | 0.86 (0.76-0.96) | |
| | | ↔ paritaprevir /ombitasvir/dasabuvir (based on the cross-study comparison) | | | | |
| | Viekirax without dasabuvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Buprenorphine | Viekirax + dasabuvir | ↑ bu-prenorphine | 2.18 (1.78-2.68) | 2.07 (1.78-2.40) | 3.12 (2.29-4.27) | No dose adjustment is necessary for buprenorphine/naloxone |
| | | ↑ norbu- | 2.07 | 1.84 | 2.10 | |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| / naloxone<br><br>4-24 mg/1-6 mg once daily[5]<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir and UGT inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. | | prenorphine | (1.42-3.01) | (1.30-2.60) | (1.49-2.97) | and Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↑ naloxone | 1.18 (0.81-1.73) | 1.28 (0.92-1.79) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (based on the cross-study comparison) | | | | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↑ bu-prenorphine | 1.19 (1.01-1.40) | 1.51 (1.27-1.78) | 1.65 (1.30-2.08) | |
| | | ↑ norbu-prenorphine | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ naloxone | | | | |
| | | ↔ ombitasvir/paritaprevir (based on the cross-study comparison) | | | | |
| **PHOSPHODIESTERASE-(PDE-5) INHIBITORS** | | | | | | |
| Sildenafil (when used for treatment of pulmonary hypertension)<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with and without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ sildenafil | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3). |
| **PROTON PUMP INHIBITORS** | | | | | | |
| Omeprazole<br><br>40 mg once daily<br><br>Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir. | Viekirax + dasabuvir | ↓ omeprazole | 0.62 (0.48-0.80) | 0.62 (0.51-0.75) | NA | If clinically indicated higher doses of omeprazole should be used.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.02 (0.95-1.09) | 1.05 (0.98-1.12) | 1.04 (0.98-1.11) | |
| | | ↔ paritaprevir | 1.19 (1.04-1.36) | 1.18 (1.03-1.37) | 0.92 (0.76-1.12) | |
| | | ↔ dasabuvir | 1.13 (1.03-1.25) | 1.08 (0.98-1.20) | 1.05 (0.93-1.19) | |
| | Viekirax without dasabuvir | ↓ omeprazole | 0.48 (0.29-0.78) | 0.46 (0.27-0.77) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir | The magnitude of interaction was similar to that observed with Viekirax + dasabuvir. | | | |
| | | ↔ paritaprevir | | | | |
| Esomeprazole<br><br>Lansoprazole<br><br>Mechanism: | Viekirax with and without dasabuvir | Not studied. Expected:<br>↓ esomeprazole, lansoprazole | | | | If clinically indicated, higher doses of esomeprazole/lansoprazole may be needed. |



This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CYP2C19 induction by ritonavir. | | | | | | |
| **SEDATIVES / HYPNOTICS** | | | | | | |
| Zolpidem<br><br>5 mg single dose | Viekirax + dasabuvir | ↔ zolpidem | 0.94 (0.76-1.16) | 0.95 (0.74-1.23) | NA | No dose adjustment is necessary for zolpidem.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1.07 (1.00-1.15) | 1.03 (1.00-1.07) | 1.04 (1.00-1.08) | |
| | | ↓ paritaprevir | 0.63 (0.46-0.86) | 0.68 (0.55-0.85) | 1.23 (1.10-1.38) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.93 (0.84-1.03) | 0.95 (0.84-1.08) | 0.92 (0.83-1.01) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied. Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Alprazolam<br><br>0.5 mg single dose<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir | Viekirax + dasabuvir | ↑ alprazolam | 1.09 (1.03-1.15) | 1.34 (1.15-1.55) | NA | Clinical monitoring of patients is recommended. A decrease in alprazolam dose can be considered based on clinical response.<br><br>No dose adjustment needed for Viekirax with or without dasabuvir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0.98 (0.93-1.04) | 1.00 (0.96-1.04) | 0.98 (0.93-1.04) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0.91 (0.64-1.31) | 0.96 (0.73-1.27) | 1.12 (1.02-1.23) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0.93 (0.83-1.04) | 0.98 (0.87-1.11) | 1.00 (0.87-1.15) | |
| | Viekirax without dasabuvir | Not studied. Similar effect expected as observed with Viekirax + dasabuvir. | | | | |
| Oral midazolam Triazolam<br><br>Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir. | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ midazolam or triazolam | | | | Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).<br><br>If parenteral midazolam is co-administered with Viekirax with or without dasabuvir, close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised and dosage adjustment should be considered. |
| **THYROID HORMONES** | | | | | | |
| Levothyroxine<br><br>Mechanism: UGT1A1 inhibition by paritaprevir, | Viekirax with or without dasabuvir | Not studied. Expected:<br><br>↑ levothyroxine | | | | Clinical monitoring and dose adjustment may be required for levothyroxine |


This Information is Confidential

| Medicinal Product/Possible Mechanism of Interaction | GIVEN WITH | EFFECT | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ | Clinical Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ombitasvir and dasabuvir. | | | | | | |

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (administered in the evening) was also administered with Viekirax with or without dasabuvir. The effect on $C_{max}$ and AUC of DAAs and lopinavir was similar to that observed when lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily was administered with Viekirax with or without dasabuvir.
2. Rilpivirine was also administered in the evening with food and at night 4 hours after dinner with Viekirax + dasabuvir in other two arms in the study. The effect on rilpivirine exposures was similar to that observed when rilpivirine was administered in the morning with food with Viekirax + dasabuvir (shown in the table above).
3. Ciclosporin 100 mg dosed alone, 10 mg administered with Viekirax and 30 mg administered with Viekirax + dasabuvir. Dose normalized cyclosporine ratios are shown for interaction with Viekirax with or without dasabuvir.
4. Tacrolimus 2 mg was dosed alone and Tacrolimus 0.5 mg was administered with Viekirax and 2 mg was administered with Viekirax + dasabuvir. Dose normalized tacrolimus ratios are shown for interaction with Viekirax with or without dasabuvir.
5. Dose normalised parameters reported for methadone, buprenorphine and naloxone.

Note: Doses used for Viekirax and dasabuvir were: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, once daily and dasabuvir 400 mg twice daily or 250 mg twice daily. The dasabuvir exposures obtained with the 400 mg formulation and the 250 mg tablet are similar. Viekirax with or without dasabuvir was administered as multiple doses in all the drug interaction studies except the drug interaction studies with carbamazepine, gemfibrozil and ketoconazole.

Paediatric population

Drug interaction studies have only been performed in adults.

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

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

Pregnancy

There are very limited data from the use of Viekirax in pregnant women. Studies with ombitasvir and paritaprevir/ritonavir in animals have shown malformations (see section 5.3). The potential risk for


This Information is Confidential

humans is unknown. Viekirax should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception.

If ribavirin is co-administered with Viekirax, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy apply (see also the Summary of Product Characteristics of ribavirin).

Breast-feeding

It is not known whether paritaprevir /ritonavir or ombitasvir and their metabolites are excreted in human breast milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of active substance and metabolite in milk (see section 5.3). Because of the potential for adverse reactions from the medicinal product in breastfed infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue treatment with Viekirax, taking into account the importance of the therapy to the mother. For patients co-administered ribavirin refer to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

Fertility

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

### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that fatigue has been reported during treatment with Viekirax in combination with dasabuvir and ribavirin (see section 4.8).

### 4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

*Viekirax and dasabuvir with ribavirin in subjects with genotype 1 hepatitis C infection (including subjects with compensated cirrhosis)*

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

With the exception of increased rates of transient hyperbilirubinemia, the safety profile of Viekirax and dasabuvir with ribavirin in subjects with compensated cirrhosis was similar to that of subjects without cirrhosis.

*Viekirax and dasabuvir without ribavirin in subjects with genotype 1 hepatitis C infection*

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

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 lists adverse reactions for which a causal relationship between paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, in combination with dasabuvir and/or ribavirin, and the adverse event is at least a reasonable possibility. The

majority of adverse reactions presented in Table 3 were of grade 1 severity in Viekirax and dasabuvir-containing regimens.

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

**Table 3. Adverse drug reactions identified with Viekirax in combination with dasabuvir with and without ribavirin**

| **Frequency** | **Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2,044** | **Viekirax + dasabuvir N = 588** |
|---|---|---|
| *Blood and lymphatic system disorders* | | |
| Common | Anaemia | |
| *Psychiatric disorders* | | |
| Very common | Insomnia | |
| *Gastrointestinal disorders* | | |
| Very common | Nausea | |
| *Skin and subcutaneous tissue disorders* | | |
| Very common | Pruritus | |
| Common | | Pruritus |
| *General disorders and administration and administration site conditions* | | |
| Very common | Asthenia<br><br>Fatigue | |

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

Description of selected adverse reactions

*Laboratory abnormalities*

Changes in selected laboratory parameters are described in Table 4. A side-by-side tabulation is shown to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trial designs.

**Table 4. Selected treatment emergent laboratory abnormalities**

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

*ULN: Upper limit of normal according to testing laboratory.

*Serum ALT elevations*

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

*Serum bilirubin elevations*

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

*Liver transplant recipients*

The overall safety profile in HCV-infected transplant recipients who were administered Viekirax and dasabuvir and ribavirin (in addition to their immunosuppressant medications) was similar to subjects treated with Viekirax and dasabuvir and ribavirin in phase 3 clinical trials, although some adverse

reactions were increased in frequency. 10 subjects (29.4%) had at least one post baseline haemoglobin value of less than 10 g/dL. 10 of 34 subjects (29.4%) dose modified ribavirin due to decrease in haemoglobin and 2.9% (1/34) had an interruption of ribavirin. Ribavirin dose modification did not impact SVR rates. 5 subjects required erythropoietin, all of whom initiated ribavirin at the starting dose of 1000 to 1200 mg daily. No subject received a blood transfusion.

*HIV/HCV co-infected patients*

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

Paediatric population

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

Reporting of suspected adverse reactions

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

### 4.9 Overdose

The highest documented single dose administered to healthy volunteers was 400 mg for paritaprevir (with 100 mg ritonavir), 200 mg for ritonavir (with 100 mg paritaprevir) and 350 mg for ombitasvir. No study related adverse reactions with paritaprevir, ritonavir, or ombitasvir were observed. Transient increases in indirect bilirubin were observed at the highest doses of paritaprevir/ritonavir. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

Viekirax, when co-administered with dasabuvir, combines three direct-acting antiviral agents with distinct mechanisms of action and non-overlapping resistance profiles to target HCV at multiple steps in the viral lifecycle. Refer to the Summary of Product Characteristics of dasabuvir for its pharmacological properties.

*Ritonavir*

Ritonavir is not active against HCV. Ritonavir is a CYP3A inhibitor that increases the systemic exposure of the CYP3A substrate paritaprevir.

*Ombitasvir*

Ombitasvir is an inhibitor of HCV NS5A which is essential for viral replication.

*Paritaprevir*

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

Activity in cell culture and/or biochemical studies

*Ombitasvir*

The $EC_{50}$ of ombitasvir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays was 14.1 and 5 pM, respectively. The activity of ombitasvir was attenuated 11- to 13-fold in the presence of 40% human plasma. The mean $EC_{50}$ of ombitasvir against replicons containing NS5A from a panel of treatment-naïve genotype 1a and 1b isolates in the HCV replicon cell culture assay was 0.66 pM (range 0.35 to 0.88 pM; n=11) and 1.0 pM (range 0.74 to 1.5 pM; n=11), respectively. Ombitasvir has $EC_{50}$ values of 12, 4.3, 19, 1.7, 3.2, and 366 pM against replicon cell lines constructed with NS5A from single isolates representing genotypes 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a, respectively.

*Paritaprevir*

The $EC_{50}$ of paritaprevir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in the HCV replicon cell culture assay was 1.0 and 0.21 nM, respectively. The activity of paritaprevir was attenuated 24 to 27 -fold in the presence of 40% human plasma. The mean $EC_{50}$ of paritaprevir against replicons containing NS3 from a panel of treatment-naïve genotype 1a and 1b isolates in the HCV replicon cell culture assay was 0.86 nM (range 0.43 to 1.87 nM; n=11) and 0.06 nM (range 0.03 to 0.09 nM; n=9), respectively. Paritaprevir had an $EC_{50}$ value of 5.3 nM against the 2a-JFH-1 replicon cell line, and $EC_{50}$ values of 19, 0.09, and 0.68 nM against replicon cell lines containing NS3 from a single isolate each of genotype 3a, 4a, and 6a, respectively
Ritonavir did not exhibit a direct antiviral effect on the replication of HCV subgenomic replicons, and the presence of ritonavir did not affect the *in vitro* antiviral activity of paritaprevir.

Resistance

*In cell culture*

*Genotype 1*

Resistance to paritaprevir and ombitasvir conferred by variants in NS3 and NS5A respectively, selected in cell culture or identified in Phase 2b and 3 clinical trials were phenotypically characterised in the appropriate genotype 1a or 1b replicons.

In genotype 1a, substitutions F43L, R155K, A156T, and D168A/F/H/V/Y in HCV NS3 reduced susceptibility to paritaprevir. In the genotype 1a replicon, the activity of paritaprevir was reduced 20-, 37-, and 17-fold by the F43L, R155K and A156T substitutions, respectively. The activity of paritaprevir was reduced 96-fold by D168V, and 50- to 219-fold by each of the other D168 substitutions. The activity of paritaprevir in genotype 1a was not significantly affected (less than or equal to 3-fold) by single substitutions V36A/M, V55I, Y56H, Q80K or E357K. Double variants including combinations of V36LM, F43L, Y56H, Q80K or E357K with R155K or with a D168 substitution reduced the activity of paritaprevir by an additional 2 to 3-fold relative to the single R155K or D168 substitution. In the genotype

1b replicon, the activity of paritaprevir was reduced 76- and 159-and 337- fold by D168A, D168H, D168V, and D168Y respectively. Y56H alone could not be evaluated due to poor replication capacity, however, the combination of Y56H and D168A/V/Y reduced the activity of paritaprevir by 700- to 4118-fold.

In genotype 1a, substitutions M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, and M28V + Q30R in HCV NS5A reduced susceptibility to ombitasvir. In the genotype 1a replicon, the activity of ombitasvir was reduced by 896-, 58- and 243-fold against the M28T/V and H58D substitutions, respectively, and 1326-, 800-, 155-foldand 1675- to 66740- fold by the Q30E/R, L31V and Y93C/H/N substitutions, respectively. Y93H, Y93N or M28V in combination with Q30R reduced the activity of ombitasvir by more than 42,802-fold. In genotype 1b, substitutions L28T, L31F/V, as well as Y93H alone or in combination with L28M, R30Q, L31F/M/V or P58S in HCV NS5A reduced susceptibility to ombitasvir. In the genotype 1b replicon, the activity of ombitasvir was reduced by less than 10-fold by variants at amino acid positions 30 and 31. The activity of ombitasvir was reduced by 661-, 77-, 284- and 142-fold against the genotype 1b substitutions L28T, Y93H, R30Q in combination with Y93H, and L31M in combination with Y93H, respectively. All other double substitutions of Y93H in combination with substitutions at positions 28, 31, or 58 reduced the activity of ombitasvir by more than 400-fold.

*Genotype 4*

In genotype 4a, resistance to paritaprevir or ombitasvir by variants in NS3 or NS5A, respectively, selected in cell culture were phenotypically characterised. Substitutions R155C, A156T/V, and D168H/V in HCV NS3 reduced susceptibility to paritaprevir by 40- to 323-fold. Substitution L28V in HCV NS5A reduced the susceptibility to ombitasvir by 21-fold.

*Effect of baseline HCV substitutions/polymorphisms on treatment outcome*

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

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

*In clinical studies*

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

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

**Table 5. Treatment-emergent amino acid substitutions in the pooled analysis of Viekirax and dasabuvir with and without RBV regimens in Phase 2b and Phase 3 clinical trials (N=2510)**

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

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

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

Persistence of resistance-associated substitutions

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

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

The lack of detection of virus containing a resistance-associated substitution does not indicate that the resistant virus is no longer present at clinically significant levels. The long-term clinical impact of the

emergence or persistence of virus containing Viekirax- and dasabuvir-resistance-associated substitutions on future treatment is unknown.

Cross-resistance

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

Clinical efficacy and safety

*Clinical studies in subjects with genotype 1 hepatitis C infection*

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

**Table 6. Phase 3 randomised, global multicentre studies conducted with Viekirax and dasabuvir with or without ribavirin (RBV).**

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

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

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

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

*Clinical trials in treatment-naïve adults*

*SAPPHIRE-I – genotype 1, treatment-naïve*

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

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

Table 7 shows the SVR12 rates for genotype 1-infected treatment-naïve subjects receiving Viekirax and dasabuvir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHIRE-I.

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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



This Information is Confidential

*PEARL-III – genotype 1b, treatment-naïve*

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

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

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

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

| Treatment outcome | Viekirax and dasabuvir for 12 weeks | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | With RBV | | | Without RBV | | |
| | n/N | % | 95% CI | n/N | % | 95% CI |
| **Overall SVR12** | 209/210 | 99.5 | 98.6, 100.0 | 20<br>9/209 | 100 | 98.2, 100.0 |
| **Outcome for subjects without SVR12** | | | | | | |
| On-treatment VF[a] | 1/210 | 0.5 | | 0/209 | 0 | |
| Relapse[b] | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |
| Other[c] | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

*PEARL-IV – genotype 1a, treatment-naïve*

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

*Clinical trials in peginterferon+ribavirin-experienced adults*

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

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

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

Table 10 shows the SVR12 rates for treatment-experienced subjects with genotype 1-infection receiving Viekirax and dasabuvir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHIRE-II.



This Information is Confidential

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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

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

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

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

Table 11 shows the SVR12 rates for genotype 1b-infected, peginterferon+ribavirin-experienced subjects who received Viekirax and dasabuvir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL II. In this study, Viekirax and dasabuvir without ribavirin had similar SVR12 rate (100%) compared to Viekirax and dasabuvir with ribavirin (97.7%).



This Information is Confidential

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

*Clinical trial in subjects with compensated cirrhosis*

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

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

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

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


This Information is Confidential

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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

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

**Table 13. TURQUOISE-II: Relapse Rates by Baseline Laboratory Values after 12 and 24 Weeks of Treatment in Subjects with Genotype 1a Infection and Compensated Cirrhosis**

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



This Information is Confidential

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

Pooled analyses of clinical trials

*Durability of response*

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

*Pooled efficacy analysis*

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

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

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

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

Viekirax without ribavirin and without dasabuvir was also evaluated in genotype 1b infected subjects in Phase 2 studies M13-393 (PEARL-I) and M12-536. PEARL I was conducted in the US and Europe, M12-536 in Japan. The treatment-experienced subjects studied were primarily pegIFN+RBV null-responders. The doses of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir were 25 mg 150 mg, 100 mg once daily in PEARL-I, while the dose of paritaprevir was 100 mg or 150 mg in study M12-536. Treatment duration was 12 weeks for treatment naïve subjects, 12-24 weeks for treatment experienced subjects and 24 weeks for subjects with cirrhosis. Overall, 107 of 113 subjects without cirrhosis and 147 of 155 subjects with cirrhosis achieved SVR12 after 12-24 weeks of treatment.

Viekirax with ribavirin & without dasabuvir was evaluated for 12 weeks in genotype 1 treatment naive and treatment experienced non-cirrhotic subjects in a phase 2 study M11-652 (AVIATOR). The doses of paritaprevir were 100 mg and 200 mg and ombitasvir 25 mg. Ribavirin was dosed based on weight (1000 mg – 1200 mg per day). Overall, 72 of 79 treatment-naive subjects (45 of 52 GT1a and 27 of 27 GT1b)


This Information is Confidential

and 40 of 45 treatment-experienced subjects (21 of 26 GT1a and 19 of 19 GT1b) achieved SVR12 after 12 weeks of treatment.

*Impact of ribavirin dose adjustment on probability of SVR*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Clinical Trial in liver transplant recipients with HCV genotype 1 infection*

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

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

*Clinical trial in patients receiving opioid substitution therapy*

In a phase 2, multicentre, open-label, single arm study, 38 treatment-naïve or pegIFN/RBV treatment experienced, non-cirrhotic subjects with genotype 1 infection who were on stable doses of methadone (N=19) or buprenorphine +/- naloxone (N=19) received 12 weeks of Viekirax and dasabuvir with ribavirin. Treated subjects had a median age of 51 years (range: 26 to 64); 65.8% were male and 5.3% were Black. A majority (86.8%) had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL and a majority (84.2%) had genotype 1a infection; 68.4% had IL28B non-CC genotype; 15.8% had portal fibrosis (F2) and 5.3% had bridging fibrosis (F3); and 94.7% were naïve to prior HCV treatment.

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

*Clinical trial in subjects with genotype 4 chronic hepatitis C*

*PEARL- I– genotype 4, treatment-naïve or peginterferon + ribavirin experienced*

PEARL-I- was a randomised, global multicentre, open-label trial conducted in 135 adults with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis who were treatment-naïve or did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Treatment naive subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive ombitasvir, paritaprevir and ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment. PegIFN/RBV-experienced subjects received ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks

Treated subjects (N=135) had a median age of 51 years (range: 19 to 70); 63,7% were treatment-naïve, 17.0% were prior pegIFN/RBV null responders, 6.7% were prior pegIFN/RBV partial responders, 12.6% were prior pegIFN/RBV relapsers; 65.2%were male; 8.9% were Black, 14.1% had a body mass index of at least 30 $kg/m^2$; 69.6% had baseline HCV RNA levels at least 800,000 IU/mL; 78.5% had IL28B non-CC genotype; 6.7% had bridging fibrosis (F3).

Table 16 shows the SVR12 rates for genotype 4 infected subjects, treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV, who received ombitasvir, paritaprevir and ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL I.

**Table 16. SVR12 for genotype 4-infected, subjects who were treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV in PEARL I**

| Treatment outcome | Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* for 12 weeks | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Treatment-naïve With RBV | | Treatment-naïve Without RBV | | pegIFN + RBV-experienced With RBV | |
| | n/N | % | n/N | % | n/N | % |
| **Overall SVR12** | 42/42 | 100% | 40/44 | 90.9 % | 49/49 | 100% |
| **Outcome for subjects without SVR12** | | | | | | |
| On-treatment VF[a] | 0/42 | 0 | 1/44 | 2.3% | 0/49 | 0 |
| Relapse[b] | 0/42 | 0 | 2/44 | 4.5% | 0/49 | 0 |
| Other[c] | 0/42 | 0 | 1/44 | 2.3% | 0/49 | 0 |

VF = virologic failure

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

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

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

* Ombitasvir tablets, paritaprevir tablets and ritonavir capsules administered separately.

*Paediatric population*

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

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of the combination of Viekirax with dasabuvir have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Table 17 shows mean $C_{max}$ and AUC of Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg once daily with dasabuvir 250 mg twice daily following multiple doses with food in healthy volunteers.

**Table 17. Geometric mean $C_{max}$, AUC of multiple doses of Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg once daily with dasabuvir 250 mg twice daily with food in healthy volunteers**

| | $C_{max}$ (ng/ml) (% CV) | AUC (ng*hr/ml) (% CV) |
|---|---|---|
| Ombitasvir | 127 (31) | 1420 (36) |
| Paritaprevir | 1470 (87) | 6990 (96) |
| Ritonavir | 1600 (40) | 9470 (41) |

Absorption

Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir were absorbed after oral administration with mean $T_{max}$ of approximately 4 to 5 hours. While ombitasvir exposures increased in a dose proportional manner,

paritaprevir and ritonavir exposures increased in a more than dose proportional manner. Accumulation is minimal for ombitasvir and approximately 1.5- to 2-fold for ritonavir and paritaprevir. Pharmacokinetic steady state for the combination is achieved after approximately 12 days of dosing.

The absolute bioavailability of ombitasvir and paritaprevir was approximately 50% when administered with food as Viekirax.

*Effect of paritaprevir/ritonavir on ombitasvir and dasabuvir*

In the presence of paritaprevir/ritonavir, dasabuvir exposures decreased by approximately 50% to 60% while ombitasvir exposures increased by 31-47%.

*Effect of ombitasvir on paritaprevir/ritonavir and dasabuvir*

In the presence of ombitasvir, paritaprevir exposures were minimally affected (5% to 27% change) while dasabuvir exposures increase by approximately 30%.

*Effect of dasabuvir on paritaprevir/ritonavir and ombitasvir*

In the presence of dasabuvir, paritaprevir exposures increased by 50% to 65% while there was no change in ombitasvir exposures.

*Effects of food*

Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir should be administered with food. All clinical trials with ombitasvir, paritaprevir and ritonavir have been conducted following administration with food.

Food increased the exposure (AUC) of ombitasvir, paritaprevir and ritonavir by up to 82%, 211% and 49%, respectively relative to the fasting state. The increase in exposure was similar regardless of meal type (e.g., high-fat versus moderate-fat) or calorie content (approximately 600 Kcal versus approximately 1000 Kcal). To maximise absorption, Viekirax should be taken with food without regard to fat or calorie content.

Distribution

Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir are highly bound to plasma proteins. Plasma protein binding is not meaningfully altered in subjects with renal or hepatic impairment. The blood to plasma concentration ratios in humans ranged from 0.6 to 0.8 indicating that ombitasvir and paritaprevir were preferentially distributed in the plasma compartment of whole blood. Ombitasvir was approximately 99.9% bound to human plasma proteins. Paritaprevir was approximately 97-98.6% bound to human plasma proteins. Ritonavir was greater than 99% bound to human plasma proteins.

*In vitro* data indicate that paritaprevir is a substrate for the human hepatic uptake transporters, OATP1B1 and OATP1B3.

Biotransformation

*Ombitasvir*

Ombitasvir is metabolised via amide hydrolysis followed by oxidative metabolism. Following a 25 mg single dose of $^{14}$C-ombitasvir given alone, unchanged parent drug accounted for 8.9% of total radioactivity in human plasma; a total of 13 metabolites were identified in human plasma. These metabolites are not expected to have antiviral activity or off-target pharmacologic activity.


This Information is Confidential

*Paritaprevir*

Paritaprevir is metabolised predominantly by CYP3A4 and to a lesser extent CYP3A5. Following administration of a single 200 mg/100 mg oral dose of $^{14}C$ paritaprevir /ritonavir to humans, the parent drug was the major circulating component, accounting for approximately 90% of the plasma radioactivity. At least 5 minor metabolites of paritaprevir have been identified in circulation that accounted for approximately 10% of plasma radioactivity. These metabolites are not expected to have antiviral activity.

*Ritonavir*

Ritonavir is predominantly metabolised by CYP3A and to a lesser extent, by CYP2D6. Nearly the entire plasma radioactivity after a single 600 mg dose of $^{14}C$-ritonavir oral solution in humans was attributed to unchanged ritonavir.

Elimination

*Ombitasvir*

Following dosing of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir, mean plasma half-life of ombitasvir was approximately 21 to 25 hours. Following a single 25 mg dose of $^{14}C$- ombitasvir approximately 90% of the radioactivity was recovered in faeces and 2% in urine. Unchanged parent drug accounted for 88% of total radioactivity recovered in faeces, indicating that biliary excretion is a major elimination pathway for ombitasvir.

*Paritaprevir*

Following dosing of ombitasvir/paritaprevir /ritonavir with or without dasabuvir, mean plasma half-life of paritaprevir was approximately 5.5 hours. Following a 200 mg $^{14}C$ -paritaprevir dose with 100 mg ritonavir, approximately 88% of the radioactivity was recovered in faeces with limited radioactivity (8.8%) in urine. Metabolism as well as biliary excretion of parent drug contribute to the elimination of paritaprevir.

*Ritonavir*

Following dosing of ombitasvir/paritaprevir /ritonavir, mean plasma half-life of ritonavir was approximately 4 hours. Following a 600 mg dose of $^{14}C$ -ritonavir oral solution, 86.4% of the radioactivity was recovered in the faeces and 11.3% of the dose was excreted in the urine.

*In vitro* interaction data

Ombitasvir and paritaprevir do not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* and are not expected to inhibit organic cation transporters (OCT1 and OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations. Ritonavir does not inhibit OAT1 and is not expected to inhibit OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K at clinically relevant concentrations.

Special populations

*Elderly*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, a 10 year increase or decrease in age from 54 years (median age in the Phase 3 studies) would result in approximately 10%

change in ombitasvir exposures, and ≤20% change in paritaprevir exposures. There is no pharmacokinetic information in patients >75 years.

*Sex or body weight*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, female subjects would have approximately 55% higher, 100% higher and 15% higher ombitasvir, paritaprevir and ritonavir exposures than male subjects. However, no dose-adjustment based on gender is warranted. A 10 kg change in body weight from 76 kg (median weight in the Phase 3 studies) would results in <10% change in ombitasvir exposures, and no change in paritaprevir exposures. Body weight is not a significant predictor of ritonavir exposures.

*Race or ethnicity*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, Asian subjects had 18% to 21% higher ombitasvir exposures, and 37% to 39% higher paritaprevir exposures than non-Asian subjects. The ritonavir exposures were comparable between Asians and non-Asians.

*Renal impairment*

The changes in ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir exposures in subjects with mild, moderate and severe renal impairment are not considered to be clinically significant. No dose adjustment for Viekirax with and without dasabuvir is recommended in HCV-infected patients with mild, moderate or severe renal impairment (see section 4.2). Viekirax has not been studied in HCV-infected patients on dialysis.

Pharmacokinetics of the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, and ritonavir 100 mg, with or without dasabuvir 400 mg were evaluated in subjects with mild (CrCl: 60 to 89 ml/min), moderate (CrCl: 30 to 59 ml/min) and severe (CrCl: 15 to 29 ml/min) renal impairment.

*Following administration of Viekirax and dasabuvir*

Compared to the subjects with normal renal function, ombitasvir exposures were comparable in subjects with mild, moderate and severe renal impairment. Compared to the subjects with normal renal function, paritaprevir $C_{max}$ values were comparable, but AUC values were 19%, 33% and 45% higher in mild, moderate and severe renal impairment, respectively. Ritonavir plasma concentrations increased when renal function was reduced: $C_{max}$ and AUC values were 26% to 42% higher, 48% to 80% higher and 66% to 114% higher in subjects with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.

*Following administration of Viekirax*

Following administration of Viekirax, the changes in ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir exposures in subjects with mild, moderate and severe renal impairment were similar to those observed when Viekirax was administered with dasabuvir, and are not considered to be clinically significant.

*Hepatic impairment*

The changes in ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir exposures in subjects with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment are not considered clinically significant. No dose adjustment for Viekirax or dasabuvir is recommended in HCV-infected patients with mild and moderate hepatic impairment (see section 4.2).

*Following administration of Viekirax and dasabuvir*

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

In subjects with mild hepatic impairment, paritaprevir, ritonavir and ombitasvir mean $C_{max}$ and AUC values decreased by 29% to 48%, 34% to 38% and up to 8%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

In subjects with moderate hepatic impairment, ombitasvir and ritonavir mean $C_{max}$ and AUC values decreased by 29% to 30% and 30 to 33%, respectively, while paritaprevir mean $C_{max}$ and AUC values increased by 26% to 62% compared to subjects with normal hepatic function. The safety and efficacy of Viekirax have not been established in HCV-infected patients with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment; however, no dose adjustment is expected to be required based on pharmacokinetic studies (see section 4.2).

In subjects with severe hepatic impairment, paritaprevir mean $C_{max}$ and AUC values increased by 3.2-to 9.5-fold; ritonavir mean $C_{max}$ values were 35% lower and AUC values were 13% higher and ombitasvir mean $C_{max}$ and AUC values decreased by 68% and 54%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function, therefore, Viekirax must not be used in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

*Following administration of Viekirax*

Pharmacokinetics of the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, and ritonavir 100 mg were not evaluated in subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. Results from the pharmacokinetic evaluation of the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, and ritonavir 100 mg, with dasabuvir 400 mg can be extrapolated to the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, and ritonavir 100 mg.

*Paediatric population*

The pharmacokinetics of Viekirax in paediatric patients has not been established (see section 4.2).

## 5.3 Preclinical safety data

*Ombitasvir*

Ombitasvir and its major inactive human metabolites (M29, M36) were not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Ombitasvir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dosage tested (150 mg/kg/day), resulting in ombitasvir AUC exposures approximately 26-fold higher than those in humans at the recommended clinical dose of 25 mg.

The carcinogenicity study of ombitasvir in rats is ongoing.

Ombitasvir has shown malformations in rabbits at maximal feasible exposures 4-fold higher than the AUC exposure at recommended clinical dose. Malformations at low incidence were observed mainly in the eyes (microphthalmia) and teeth (absent incisors). In mice, an increased incidence of open eye lid was present in foetuses of dams administered ombitasvir; however, the relationship to treatment with ombitasvir is


This Information is Confidential

uncertain. The major, inactive human metabolites of ombitasvir were not teratogenic in mice at exposures approximately 26 times higher than in humans at the recommended clinical dose. Ombitasvir had no effect on fertility when evaluated in mice.
Unchanged ombitasvir was the predominant component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. Ombitasvir-derived material was minimally transferred through the placenta in pregnant rats.

*Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir was positive in an *in vitro* human chromosome aberration test. Paritaprevir was negative in a bacterial mutation assay, and in two *in vivo* genetic toxicology assays (rat bone marrow micronucleus and rat liver Comet tests).

Paritaprevir /ritonavir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dosage tested (300 mg/30 mg/kg/day), resulting in paritaprevir AUC exposures approximately 38-fold higher than those in humans at the recommended dose of 150 mg. Similarly, paritaprevir/ritonavir was not carcinogenic in a 2-year rat study up to the highest dosage tested (300 mg/30 mg/kg/day), resulting in paritaprevir AUC exposures approximately 8-fold higher than those in humans at 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir has shown malformations (open eye lids) at a low incidence in mice at exposures 32/8-fold higher than the exposure in humans at the recommended clinical dose. Paritaprevir/ritonavir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility when evaluated in rats at exposures 2- to 8-fold higher than the exposure in humans at the recommended clinical dose.
Paritaprevir and its hydrolysis product M13 were the predominant components observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. Paritaprevir -derived material was minimally transferred through the placenta in pregnant rats.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Tablet core
Copovidone
Vitamin E polyethylene glycol succinate
Propylene glycol monolaurate
Sorbitan monolaurate
Colloidal anhydrous silica (E551)
Sodium stearyl fumarate

Film-coating
Polyvinyl alcohol (E1203)
Polyethylene glycol 3350
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable.


This Information is Confidential

### 6.3 Shelf life

2 years.

### 6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### 6.5 Nature and contents of container

PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister packs.
56 tablets (multipack carton containing 4 inner cartons of 14 tablets each).

### 6.6 Special precautions for disposal

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

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/982/001

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg film-coated tablets（和文）

補遺 I

製品特性概要

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

## 1. 販売名

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

## 2. 成分・含量

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

添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと．

## 3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

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

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

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

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

### 4.2 用法・用量

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

用量

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

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

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

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

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

*服用忘れ*

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

特殊集団

*HIV-1 重複感染患者*

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

*肝臓移植患者*

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

*高齢者*

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

*腎機能障害患者*

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

*肝機能障害患者*

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

*小児患者*

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

用法

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

## 4.3 禁忌

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

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

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

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

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

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

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

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

CYP3A4 阻害剤：

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

## 4.4 特別な警告及び使用上の注意

一般的注意

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

ジェノタイプ個別の作用

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

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

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

他の HCV DAA との併用

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

再投与

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

妊娠及びリバビリンとの併用

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

ALT 上昇

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

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

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

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

CYP3A によって代謝される糖質コルチコイド（フルチカゾンなど）との併用

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

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

コルヒチンとの併用

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

スタチン系製剤との併用

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

*ロスバスタチン*

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

*ピタバスタチン及びフルバスタチン*

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

HIV 重複感染患者への投与

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

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

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

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

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

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

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

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

肝機能障害

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

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

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

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

## 4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用形態

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

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

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

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

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

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

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

*OATP ファミリー及びOCT1 によって輸送される医薬品*

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

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

*BCRP によって輸送される医薬品*

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

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

*腸内P-gp によって輸送される医薬品*

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

*グルクロン酸抱合（UGT1A1）によって代謝される医薬品*

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

*CYP2C19 によって代謝される医薬品*

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

*CYP2C9 によって代謝される医薬品*

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

*CYP2D6 又は CYP1A2 によって代謝される医薬品*

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

*輸送蛋白を介して腎排出される医薬品*

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

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

<u>その他の医薬品がダサブビルの薬物動態に影響を与える可能性</u>

*CYP3A4 を阻害する医薬品*

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

*酵素誘導剤*

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

*CYP3A4 及び輸送蛋白を阻害する医薬品*

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

*輸送蛋白を阻害する医薬品*

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

薬物相互作用試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

小児患者
薬物相互作用試験は，成人被験者においてのみ実施している．

## 4.6 受胎能，妊娠及び授乳期の投与

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

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

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

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

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

## 4.7 運転及び機械操作に対する影響

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

## 4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

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

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

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

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

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

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

副作用の一覧表

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

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

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

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

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

注記：臨床検査異常については，表 4 を参照のこと．

特定の副作用に関する情報

*臨床検査異常*

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

表 4.　　投与下で発現した特定の臨床検査異常

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

*血清 ALT 上昇*

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

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

*血清ビリルビン上昇*

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

*肝臓移植患者*

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

*HIV／HCV 重複感染患者*

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

小児患者

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

副作用として疑われる事象の報告

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

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

### 4.9 過量投与

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

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

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

作用機序

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

*リトナビル*

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

*オムビタスビル*

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

*パリタプレビル*

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

細胞培養及び／又は生化学的研究における活性

*オムビタスビル*

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

*パリタプレビル*

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

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

耐性

*細胞培養*

ジェノタイプ 1

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

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

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

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

*ジェノタイプ4*

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

*ベースライン HCV 置換／多型の治療結果に対する影響*

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

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

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

*臨床試験*

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

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

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

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

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

耐性関連変異の持続性

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

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

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

交差耐性

NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B 非ヌクレオシド阻害剤では，分類別の交差耐性が予想される．過去のオムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルの投与歴が，

その他の NS5A 阻害剤，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B 非ヌクレオシド阻害剤の有効性に及ぼす影響は検討されていない．

臨床的有効性及び安全性

*ジェノタイプ1C 型肝炎感染患者を対象とする臨床試験*

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

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

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

1. 特に記載がないものはすべて二重盲検試験
2. 治療群の被験者の定義は，無作為割付け後に，Viekirax 及びダサブビルを少なくとも 1 回投与された被験者とする．
3. TURQUOISE-II 試験の 24 週群を除き，投与期間はすべての試験群で 12 週間であった．
4. 未治療患者の定義は，HCV 感染に対する治療を過去に受けていない被験者とした．

5. ペグインターフェロン＋リバビリン（pegIFN/RBV）既治療患者の定義は，次のいずれかとした：前治療再燃例（36 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療終了時点又は終了後に HCV RNA が検出不能であったが，フォローアップ開始後 52 週間以内に HCV RNA が検出された被験者），前治療部分奏効例（20 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量に 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上の減少を認めたが，治療終了時点に HCV RNA が検出不能とならなかった被験者）又は前治療無効例（12 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 12 週目時点で HCV RNA 量の 2 $\log_{10}$ IU/mL の減少を達成できなかった被験者，若しくは 4 週間以上にわたる pegIFN/RBV 治療を受け，第 4 週目時点の HCV RNA 減少量が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者）．

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

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

*未治療成人患者を対象とする臨床試験*

*SAPPHIRE-I 試験：ジェノタイプ 1，未治療*

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

*PEARL-III 試験：ジェノタイプ 1b，未治療*

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

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

PEARL-III 試験で，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与された未治療のジェノタイプ 1b 被験者の SVR 率を表 8 に示す．本試験における Viekirax＋ダサブビル群の SVR12 率（100%）は，Viekirax＋ダサブビル＋リバビリン群（99.5%）と同程度であった．

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

*PEARL-IV 試験：ジェノタイプ 1a，未治療*

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

*ペグインターフェロン＋リバビリン既治療成人患者を対象とする臨床試験*

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

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

投与を受けた被験者（n=394）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～71）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 49.0％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 21.8％及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 29.2%であった．また，男性は 57.6%，黒人は 8.1%，BMI が 30 kg/m$^2$ 以上の被験者は 19.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.6%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 89.6%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験

者は 87.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.8%及び 14.5%，HCV ジェノタイプ 1a は 58.4%，及び HCV ジェノタイプ 1b は 41.4%であった．

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

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

PEARL-II 試験は，ジェノタイプ 1b 慢性 C 型肝炎ウイルスに感染し，pegIFN/RBV による前治療で SVR を達成しなかった，肝硬変を伴わない患者 179 例を対象に実施された無作為化，国際多施設共同，非盲検試験である．被験者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付け，リバビリン併用又は非併用で Viekirax 及びダサブビルを 12 週間投与した．

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

b. 再燃の定義は，少なくとも 11 週間にわたり投与を受け，最終所見で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であった患者において，投与終了後，SVR12 の測定前又は測定時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上であることが確認されることとした．
c. その他には，SVR12 は達成しなかったが，治療中 VF 及び再燃のいずれも認められなかった被験者が含まれる（SVR12 時の HCV RNA 値が不明など）．

*代償性肝硬変患者を対象とする臨床試験*

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

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

投与を受けた被験者（n=380）の年齢の中央値は 58 歳（範囲：21～71）であり，未治療例は 42.1%，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 36.1%，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 8.2%及び前治療 pegIFN/RBV 再燃例は 13.7%であった．また，男性は 70.3%，黒人は 3.2%，BMI が 30 $kg/m^2$ 以上の被験者は 28.4%，血小板数が $90\times10^9$/L 未満であった被験者は 14.7%，アルブミンが 40 g/L 未満であった被験者は 49.7%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 86.1%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 81.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 24.7%，HCV ジェノタイプ 1a は 68.7%，HCV ジェノタイプ 1b は 31.3%であった．

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

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

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

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

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

臨床試験のプール解析

*奏効の持続性*

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

*有効性に関するプール解析*

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

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

表 14.　　推奨治療レジメンの SVR12 率（患者集団別）

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

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

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

*リバビリン用量調節が SVR 率に及ぼす影響*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*肝移植患者を対象とする試験*

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

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

*オピオイド補充療法患者を対象とする臨床試験*

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

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

*ジェノタイプ4 慢性C 型肝炎患者における臨床試験*

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

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

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

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

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

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

VF＝ ウイルス学的不成功

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

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

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

*オムビタスビル錠，パリタプレビル錠及びリトナビルカプセルを個別に投与．

*小児患者*

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

## 5.2 薬物動態学的特性

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

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

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

吸収

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

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

*パリタプレビル／リトナビルがオムビタスビル及びダサブビルに及ぼす影響*

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

*オムビタスビルがパリタプレビル／リトナビル及びダサブビルに及ぼす影響*

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

*ダサブビルがパリタプレビル／リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす影響*

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

*食事の影響*

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

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

分布

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

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

代謝

*オムビタスビル*

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

*パリタプレビル*

パリタプレビルは主に CYP3A4 によって代謝され，CYP3A5 によってもある程度代謝される．ヒトに $^{14}C$ 標識パリタプレビル／リトナビル 200 mg／100 mg を経口単回投与したとき，未変化体が主な循環成分であり，血漿中放射能の約 90%を占めていた．循環血液中で，パリタプレビ

ルの微量代謝物が少なくとも 5 種類検出され，血漿中放射能の約 10%を占めていた．これらの代謝物は，抗ウイルス活性を有するとは考えられていない．

*リトナビル*

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

排泄

*オムビタスビル*

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

*パリタプレビル*

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

*リトナビル*

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

*In vitro* 相互作用データ

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

特殊集団

*高齢患者*

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

*性別及び体重*

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

*人種及び民族*

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

*腎機能障害患者*

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

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

*Viekirax 及びダサブビルの投与後*

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

*Viekirax の投与後*

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

*肝機能障害患者*

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

*Viekirax 及びダサブビルの投与後*

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

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

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

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

*Viekirax の投与後*

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

評価の結果を，オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg 併用に外挿することが可能である．

*小児患者*

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

## 5.3 非臨床安全性データ

*オムビタスビル*

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

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

ラットを用いたオムビタスビルのがん原性試験が現在進行中である．

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

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

*パリタプレビル／リトナビル*

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

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

ラットにパリタプレビル／リトナビルを最高試験用量（300 mg／30 mg/kg/日）まで投与して実施した 2 年試験の結果，パリタプレビルの曝露量（AUC）は，用量 150 mg でのヒト曝露量の約 8 倍高く，発がん性は認められなかった．

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

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

## 6. 医薬品学的特性

### 6.1 添加物の一覧

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

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

### 6.2 配合禁忌

該当なし．

### 6.3 有効期間

2 年間

## 6.4 保管上の特別な注意

本剤に関して特別な保管条件はない.

## 6.5 容器の性質及び内容量

ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリエチレン（PE）／ポリ三フッ化塩化エチレン（PCTFE）アルミ箔ブリスター包装で供給される.

56 錠（各 14 錠の内箱 4 パック入りマルチパック）

## 6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の製品又は廃棄物は，各国／地域の規制に従って廃棄すること.

## 7. 製造販売業者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

## 8. 販売承認番号

EU/1/14/982/001

## 9. 初回承認日初回承認日／承認更新日

初回承認日：

## 10. 本文改訂日

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

補遺 II

A. ロット出荷に責任を有する製造業者
B. 供給及び使用に関する条件又は制限
C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件
D. 本剤の安全かつ有効な使用に関する条件及び制限

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

処方制限の対象となる医薬品（補遺Ⅰ：製品特性概要，4.2 項を参照のこと）．

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- 定期的安全性最新報告

製造販売業者（MAH）は承認後 6 ヵ月以内に本剤に関する最初の定期的安全性最新報告を提出する．その後は，指令 2001/83/EC の第 107 条 c (7)に規定され，欧州医薬品ポータルサイトで公開されている欧州連合参照日リスト（EURD リスト）で設定された要件に従って本剤に関する定期的安全性最新報告を提出する．

D. 本剤の安全かつ有効な使用に関する条件及び制限

- リスクマネジメント計画（RMP）

MAH は，製造販売承認申請（Marketing Authorisation）のモジュール 1.8.2 に示された，承認された RMP 及びその後の承認された RMP の改訂に詳述された必要な医薬品安全性監視活動及び介入を行うものとする．

改訂された RMP は以下の際に提出すること．

- 欧州医薬品庁の要求時
- リスクマネジメント体制を変更した場合．特に，ベネフィット - リスクプロファイルの重大な変更につながる新たな情報を入手した場合や，重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）節目に達した時点．

PSUR の提出と RMP の改訂の時期が一致する場合は，同時に提出してもよい．

補遺 III

ラベリング及び添付文書

A.　ラベリング

外装に表示すべき事項

フィルムコーティング錠が 56 錠（14 錠×4 パック）入ったマルチパックの外箱（ブルーボックスを含む）

1. 販売名

Viekirax 12.5 mg／75 mg／50 mg フィルムコーティング錠
オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル

2. 有効成分に関する記述

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

3. 添加剤の一覧

4. 剤型及び内容量

マルチパック：フィルムコーティング錠 56 錠（14 錠×4 パック）

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと．
経口投与
午前中に 2 錠服用する．

6. 特別な警告：本剤は，子供の目及び手の届かない所に保存しなければならない．

子供の目及び手の届かない所に保管すること．

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品から生じた廃棄物（該当する場合）の廃棄に関する特別な注意事項

11. 製造販売業者の名称及び住所

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

12. 販売承認番号

EU/1/14/982/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

処方医薬品

15. 使用上の注意

16. 点字情報

viekirax

外装に表示すべき事項

フィルムコーティング錠が 14 錠入ったマルチパックの内箱（ブルーボックスを含まない）

1. 販売名

Viekirax 12.5 mg／75 mg／50 mg フィルムコーティング錠
オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル

2. 有効成分に関する記述

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

3. 添加剤の一覧

4. 剤型及び内容量

フィルムコーティング錠 14 錠
マルチパックを構成するものであり，個別に販売できない．

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと．
経口投与
午前中に **2** 錠服用する．

6. 特別な警告：本剤は，子供の目及び手の届かない所に保存しなければならない．

子供の目及び手の届かない所に保管すること．

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品から生じた廃棄物（該当する場合）の廃棄に関する特別な注意事項

11. 製造販売業者の名称及び住所

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

12. 販売承認番号

EU/1/14/982/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

処方医薬品

15. 使用上の注意

16. 点字情報

viekirax

ブリスター包装又はストリップ包装に表示すべき最小限の事項

ブリスター箔

1. 販売名

Viekirax 12.5 mg／75 mg／50 mg 錠
オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル

2. 製造販売業者の名称

AbbVie Ltd

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

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

オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル

▼本剤は追加モニタリングの対象となっています．モリタニングにより，新たな安全性情報の迅速な特定が可能となります．副作用が出た場合は，報告にご協力ください．副作用の報告方法については 4 項の最後を参照のこと．

**本添付文書には重要な情報が記載されていますので，本剤の服用を開始する前に文書全体を注意深く読んでください．**

- 本添付文書を保管すること．再び読む必要があるかもしれません．
- 疑問がある場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に尋ねること．
- 本剤はあなたに対して処方されています．他の人に譲らないこと．あなたと同じ病気の兆候があったとしても，害を及ぼすおそれがあります．
- 副作用が出た場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．これには，本添付文書に記載されていない，可能性のある副作用すべてが含まれます．4 項を参照のこと．

本文書の内容

1. Viekirax とその使用目的
2. Viekirax の服用前に知るべきこと
3. Viekirax の服用方法
4. 可能性のある副作用
5. Viekirax の保存方法
6. パックの内容及びその他の情報

## 1. Viekirax とその使用目的

Viekirax は，成人の慢性（長期）C 型肝炎（C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる肝臓の感染症）の治療に用いられる抗ウイルス薬です．有効成分としてオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルを含有しています．

3 つの有効成分の複合作用により，C 型肝炎ウイルスの増殖や新たな細胞への感染が止まり，一定期間にわたり血液中からウイルスが除去されます．オムビタスビルとパリタプレビルはウイルスの増殖に必要不可欠な 2 つのタンパク質を阻害します．リトナビルは体内におけるパリタプレビルの作用を持続させる「補助剤」として作用します．

Viekirax 錠はダサブビルやリバビリンなどの他の抗ウイルス薬とともに服用します．これらの医薬品のどれを Viekirax とともに服用するかについては，かかりつけ医があなたと話し合います．

非常に重要なこととして，あなたは Viekirax とともに服用するその他の抗ウイルス薬の添付文書も読む必要があります．服用する医薬品について疑問がある場合は，かかりつけの医師又は薬剤師にお尋ねください．

## 2. Viekirax の服用前に知るべきこと

**以下の場合は Viekirax を服用しないこと．**

- オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル又は本剤のその他の成分に対しアレルギーを有する場合（6 項に記載）．
- C 型肝炎以外の重度の肝疾患を有する場合．
- 以下の表に示す医薬品を服用している場合．これは，Viekirax をこれらの医薬品とともに服用した際に重篤又は生命を脅かす影響が起こり得るためです．これらの医薬品は Viekirax の作用に影響を及ぼす可能性があり，Viekirax もこれらの医薬品の作用に影響を及ぼす可能性があります．

| Viekirax とともに服用してはならない医薬品 | |
|---|---|
| 医薬品又は有効成分 | 当該医薬品の使用目的 |
| アルフゾシン | 前立腺肥大 |
| アミオダロン | 不整脈の治療 |
| アステミゾール，テルフェナジン | アレルギー症状．これらの医薬品は処方箋なしでも入手可能． |
| アトルバスタチン，ロバスタチン，シンバスタチン | 血中コレステロールの低下 |
| カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール | てんかん |
| シサプリド | 特定の胃の障害の緩和 |
| クラリスロマイシン，フシジン酸，リファンピシン，テリスロマイシン | 細菌感染症 |
| コルヒチン（重度の肝疾患又は腎疾患を有する患者） | 痛風発作の治療 |
| コニバプタン | 血中ナトリウム値の正常化 |
| エファビレンツ，エトラビリン，ロピナビル／リトナビル，サキナビル，チプラナビル，ネビラピン，インジナビル，コビシスタット | HIV 感染症 |
| エンザルタミド | 前立腺がん |
| エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン | 偏頭痛 |
| エルゴノビン，メチルエルゴメトリン | 分娩時に使用 |

| | |
|---|---|
| ほとんどの避妊薬や避妊膣リングなどに含まれているエチニルエストラジオール含有医薬品 | 避妊 |
| イトラコナゾール，ケトコナゾール，ポサコナゾール，ボリコナゾール | 真菌感染症 |
| ミダゾラム，トリアゾラム（経口投与時） | 不安や睡眠障害 |
| ミトタン | 副腎の悪性腫瘍の症状 |
| ピモジド | 統合失調症 |
| クエチアピン | 統合失調症，双極性障害及び大鬱病性障害 |
| キニジン | 心拍リズムの異常やマラリア |
| サルメテロール | 喘息 |
| シルデナフィル | 「肺動脈高血圧」と呼ばれる心肺障害の治療に使用される場合 |
| セント・ジョーンズ・ワート *（セイヨウオトギリソウ）* | 不安及び軽度の鬱病に対する生薬．この医薬品は処方箋なしで入手可能． |
| チカグレロル | 血液の血栓予防 |

上記のいずれかが該当する場合は，Viekirax を服用しないこと．不明な場合は，Viekirax を服用する前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．

### 警告及び使用上の注意

C 型肝炎以外の肝疾患を有する場合は，Viekirax を服用する前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．

Viekirax をダサブビルとともに服用中に，以下に示す症状がみられた場合は，肝疾患悪化の兆候である可能性があるため，かかりつけ医に伝えること．

- 気分が悪い（吐き気），具合が悪い（嘔吐），又は食欲がない
- 肌や白目が黄色くなっていることに気づく
- 尿の色が普段よりも濃い

上記のいずれかが該当する場合（又は不明な場合）は，Viekirax を服用する前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．

<u>血液検査</u>

Viekirax による治療前，治療中及び治療後にかかりつけ医があなたの血液を検査します．この検査の目的は以下のとおりです．

- Viekirax とともに服用するその他の医薬品及び投与期間の決定．
- 治療の奏効，C 型肝炎ウイルスの消失の確認．

- Viekirax 及び Viekirax とともに使用するために医師が処方したその他の抗ウイルス薬（「ダサブビル」や「リバビリン」など）の副作用の有無の確認.

### 小児及び青年

18 歳未満の小児及び青年には Viekirax を投与しないこと．小児及び青年における Viekirax の使用についてはまだ評価されていません.

### その他の医薬品と Viekirax

その他の医薬品を現在服用している場合，最近服用した場合，又は服用を開始する前に，かかりつけの医師又は薬剤師に伝えること.

Viekirax とともに**服用してはならない**医薬品がいくつかあります．既出の表「Viekirax とともに服用してはならない医薬品」を参照のこと.

下表に示す医薬品を現在服用している場合は，Viekirax を服用する前に**かかりつけの医師又は薬剤師に伝えること**．医師がこれらの医薬品の投与量を変更する必要があるかもしれません．また，ホルモン避妊薬を現在使用している場合も，Viekirax を服用する前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．以下の避妊薬に関する項を参照のこと.

| **Viekirax を服用する前にかかりつけ医に伝えるべき医薬品** | |
|---|---|
| **医薬品又は有効成分** | **当該医薬品の使用目的** |
| アルプラゾラム | 不安，パニック発作及び睡眠障害 |
| シクロスポリン，タクロリムス | 免疫系の抑制 |
| コルヒチン | 痛風発作の治療 |
| ジゴキシン，アムロジピン，ニフェジピン，バルサルタン，ジルチアゼム，ベラパミル | 心疾患又は高血圧 |
| フロセミド | 体内の過剰な水分の蓄積 |
| レボチロキシン | 甲状腺疾患 |
| リルピビリン，ダルナビル，アタザナビル | HIV 感染症 |
| オメプラゾール，ランソプラゾール，エソメプラゾール | 胃潰瘍及びその他の胃の疾患 |
| イマチニブ | いくつかの血液がんの治療 |
| フルバスタチン，ピタバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチン | 血中コレステロールの低下 |
| ダビガトラン，ワルファリン | 血液の凝固防止 |
| フェキソフェナジン | 花粉症 |

| | |
|---|---|
| s-メフェニトイン | てんかん |
| スルファサラジン | 炎症性腸疾患 |
| レパグリニド | 血糖値の低下 |
| エリスロマイシン | 細菌感染症 |
| ステロイド又はコルチコステロイド薬（フルチカゾンなど） | 重篤な疾患やアレルギーを含む様々な病態 |
| トラゾドン | 不安や鬱病 |

上記のいずれかが該当する場合は（又は不明な場合は），Viekirax を服用する前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．

**妊娠**

女性又はそのパートナーが Viekirax とリバビリンの投与を受けている間は，女性は妊娠してはならない．これは，リバビリンが胎児の先天異常又は死亡を引き起こす可能性があるためです．

- 妊娠している場合は投与を開始しないこと．
- 投与中は妊娠しないこと．
- あなた又はあなたのパートナーが Viekirax の投与中及び投与後 6 ヵ月間に妊娠した場合は，直ちにかかりつけ医に連絡すること．

リバビリンの有無にかかわらず Viekirax を服用しており，あなた又はあなたのパートナーが妊娠を予定している場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に助言を求めること．

Viekirax とともに服用しているその他の抗ウイルス薬（「ダサブビル」や「リバビリン」など）の添付文書の「妊娠」の項を読むこと．男性と女性の両者が当該情報を読むことが重要です．

**避妊**

- Viekirax をリバビリンとともに服用している場合は，あなた又はあなたのパートナーは投与中及び投与後 6 ヵ月間，有効な避妊法を使用しなければなりません．あなたに最適な避妊法についてはかかりつけ医に尋ねること．
- エチニルエストラジオールを含有する避妊薬を使用している場合は，Viekirax を服用する前にかかりつけ医に相談すること．かかりつけ医は，当該避妊薬を中止し，Viekirax の投与中は別の避妊薬に変更するよう指示するでしょう．

Viekirax とともに服用しているその他の抗ウイルス薬（「ダサブビル」や「リバビリン」など）の添付文書の「避妊」の項を読むこと．男性と女性の両者が当該情報を読むことが重要です．

### 授乳

Viekirax の投与中は授乳を避けること．Viekirax の有効成分（オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル）が乳汁中に移行するかどうかは分かっていません．

### 運転及び機械の使用

C 型肝炎感染に対して Viekirax をその他の医薬品とともに服用した際にひどい疲労を感じた患者が報告されています．疲労を感じた場合は，運転や機械の使用は避けること．

## 3. Viekirax の服用方法

本剤は，常に，かかりつけ医が指導した通りに服用すること．よく分からない場合はかかりつけの医師又は薬剤師に確認すること．

通常，Viekirax 錠は「ダサブビル」や「リバビリン」などのその他の抗ウイルス薬とともに服用します．

### 服用量

推奨用量は 2 錠であり，午前中に一度に服用します．

### 服用方法

- 午前中に食事とともに服用すること．食事の種類は問いません．
- 錠剤を丸ごと服用すること．
- 苦く感じるかもしれないので，錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと．

### 服用期間

Viekirax は 12 週間又は 24 週間服用します．かかりつけ医が投与期間について指導します．かかりつけ医が中止するよう指導するまで Viekirax の服用を中止しないこと．治療をすべて完了することが非常に重要です．それにより，本剤が C 型肝炎ウイルス感染を除去する可能性が最も高くなります．

### 必要量を超えて Viekirax を服用した場合

推奨用量を超えて服用してしまった場合は，直ちにかかりつけ医に連絡するか，最寄りの病院に行くこと．服用した薬を容易に説明できるよう，本剤の包装を持参すること．

Viekirax を服用し忘れた場合

本剤の服用を忘れないことが重要です．もし服用し忘れた場合は以下に従ってください．

- 次回の服用まで **12** 時間以上ある場合は，飲み忘れた分をできるだけ早く食べ物とともに服用すること．
- 次回の服用まで **12** 時間未満の場合は，飲み忘れた分は服用せず，次回分を通常通り食べ物とともに服用すること．

飲み忘れた分を補うために，一度に 2 回分を服用しないこと．

本剤の使用に関して他に疑問がある場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に尋ねること．

## 4. 可能性のある副作用

あらゆる医薬品と同様に，本剤は副作用を起こす可能性があります．ただし，誰もが副作用を受けるわけではありません．

**以下の副作用に気付いた場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に伝えること．**

Viekirax をダサブビルとともに服用した際の副作用

**高頻度**：最大で 10 名中 1 名に発現する可能性がある．

- そう痒感

Viekirax をダサブビル及びリバビリンとともに服用した際の副作用

**非常に高頻度**：10 名中 1 名超に発現する可能性がある．

- とても疲れる（疲労）
- 気分が悪い（悪心）
- そう痒感
- 睡眠障害（不眠症）
- 脱力感又はエネルギー不足（無力症）

**高頻度**：最大で 10 名中 1 名に発現する可能性がある．

- 貧血（赤血球数の低下）

副作用の報告

副作用が出た場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に相談すること．これは，本添付文書に記載されていない，可能性のある副作用すべてを含みます．副作用は，別添 V に記載した national reporting system から直接報告することも可能です．副作用の報告は，本剤の安全性に関する更なる情報提供に役立ちます．

## 5. Viekirax の保存方法

本剤は，子供の目及び手の届かない所に保存すること．

外箱の「EXP」の後に記載された使用期限後は，本剤を使用しないこと．使用期限とは，当該月の末日を意味します．

本剤は特別な保存条件を必要としません．

医薬品は廃水又は家庭ごみを介して廃棄しないこと．使わなくなった医薬品の廃棄方法については薬剤師に尋ねること．こうした対策は環境の保護に役立ちます．

## 6. パックの内容及びその他の情報

Viekirax の成分

- 本剤は，1 錠中にオムビタスビルを 12.5 mg，パリタプレビルを 75 mg，リトナビルを 50 mg を含有する．
- その他の成分：
  - 素錠：コポビドン，ビタミン E，ポリエチレングリコールサクシネート，モノラウリン酸ポリエチレングリコール，ソルビタンモノラウレート，コロイド状無水シリカ（E551），フマル酸ステアリルナトリウム
  - フィルムコーティング錠：ポリビニルアルコール（E1203），ポリエチレングリコール 3350，タルク（E553b），酸化チタン（E171），赤酸化鉄（E172）

Viekirax の外観及びパックの内容

Viekirax 錠は，淡赤色，小長方形のフィルムコーティング錠で，寸法は 18.8 mm×10.0 mm であり，「AV1」と刻字されています．Viekirax 錠は，ブリスターシートに 2 錠ずつ詰められています．一箱につき 56 錠入っています（各 14 錠の内箱 4 パック入りマルチパック）．

製造販売業者

AbbVie Ltd

Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

製造業者

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

本剤に関する情報については，製造販売業者の現地代理人にご連絡ください．

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

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

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

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

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

**Eesti**
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

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

**España**
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

**Lietuva**
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

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

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

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

**Norge**
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor hf.

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

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

**Slovenská republika**
AbbVie s.r.o.

**Suomi/Finland**
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

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

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

本文書の最終改訂日

その他の情報源

本剤に関する詳細な情報については，欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europe.eu）で入手できます.