Exviera 250 mg film-coated tablets（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Exviera 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

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

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

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

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

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

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

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

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

Special populations

HIV-1 Co-infection

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

Liver transplant recipients

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

Elderly

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

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Paediatric population

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

Method of administration

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

4.3 Contraindications

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

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

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

Enzyme inducers:

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

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

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

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

4.4 Special warnings and precautions for use

General

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

Genotype-specific activity

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

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

Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

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

Retreatment

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

Pregnancy and concomitant use with ribavirin

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

ALT elevations

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

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

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

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

Use with statins

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

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

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

Treatment of patients with HIV co-infection

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

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

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

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

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

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

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

Hepatic impairment

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

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

HCV/HBV (Hepatitis B Virus) co-infection

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

Paediatric population

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

Lactose

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

Pharmacodynamic interactions

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

Pharmacokinetic interactions

Potential for Exviera to affect the pharmacokinetics of other medicinal products

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of dasabuvir

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

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

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

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

Drug interaction studies

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

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

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

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

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

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

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

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

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

This Information is Confidential

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{min}	Clinical Comments
1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (administered in the evening) was also administered with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. The effect on C_{max} and AUC of DAAs and lopinavir was similar to that observed when lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily was administered with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 2. Rilpivirine was also administered with food in the evening and 4 hours after dinner with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in the study. The effect on rilpivirine exposures was similar to that observed when rilpivirine was administered in the morning with food with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 3. Ciclosporin 100 mg dosed alone and 30 mg administered with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized cyclosporine ratios are shown for interaction with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 4. Tacrolimus 2 mg was dosed alone and 2 mg was administered with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized tacrolimus ratios are shown for interaction with Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 5. Dose normalised parameters reported for methadone, buprenorphine and naloxone. Note: Doses used for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir were: ombitasvir 25 mg paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, once daily and dasabuvir 400 mg twice daily or 250 mg twice daily. The dasabuvir exposures obtained with the 400 mg formulation and the 250 mg tablet are similar. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir was administered as multiple doses in all the drug interaction studies except the drug interaction studies with carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazole, rosuvastatin and pravastatin.						

Paediatric population

Drug interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential /contraception in males and females

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

Pregnancy

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

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

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

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

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

Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin:

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

Tabulated list of adverse reactions

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

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

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

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

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

Description of selected adverse reactions

Laboratory abnormalities

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

Table 4. Selected treatment emergent laboratory abnormalities

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

Serum ALT elevations

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

Serum bilirubin elevations

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

Liver transplant recipients

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

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

HIV/HCV co-infected patients

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

Paediatric population

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

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

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

Activity in cell culture and biochemical studies

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

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

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

Resistance

In cell culture

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

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

Effect of baseline HCV substitutions/polymorphisms on treatment response

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

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

In clinical studies

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

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

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

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

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

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

Persistence of resistance-associated substitutions

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

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

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

Cross-resistance

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

Clinical efficacy and safety

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

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

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

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

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

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

Clinical trials in treatment-naïve adults

SAPPHIRE-I – genotype 1, treatment-naïve

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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

PEARL-III – genotype 1b, treatment-naïve

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

PEARL-IV– genotype 1a, treatment-naïve

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

Clinical trials in peginterferon+ribavirin-experienced adults

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

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

Clinical trial in subjects with compensated cirrhosis

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

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

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

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

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

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

CI = confidence interval, VF = virologic failure

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

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

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

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

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

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

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

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

Pooled analyses of clinical trials

Durability of response

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

Pooled efficacy analysis

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

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

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

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

Impact of ribavirin dose adjustment on probability of SVR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical Trial in liver transplant recipients

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

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

Clinical Trial in patients receiving chronic opioid substitution therapy

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

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

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

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

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

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

Absorption

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

Effects of food

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Special populations

Elderly

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

Sex or body weight

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

Race or ethnicity

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

Renal impairment

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

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

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

Hepatic impairment

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

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

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

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

Paediatric population

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

The carcinogenicity study of dasabuvir in rats is ongoing.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

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

Film-coating
Polyvinyl alcohol (E1203)

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

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

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/983/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

Exviera 250 mg film-coated tablets（和文）

補遺 I

製品特性概要

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

1. 販売名

Exviera 250 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

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

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

添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと．

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

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

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

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

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

4.2 用法・用量

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

用量

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

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

Exviera との併用療法に推奨される医薬品と投与期間を表 1 に示す．

表 1.　　患者集団別の Exviera との併用推奨医薬品と投与期間

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

服用忘れ

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

特殊集団

HIV-1 重複感染患者

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

肝臓移植患者

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

高齢者

高齢患者では，Exviera の用量調節は不要である（5.2 項を参照）．

腎機能障害患者

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

肝機能障害患者

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

小児患者

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

用法

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

4.3 禁忌

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

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

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

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

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

CYP2C8 阻害剤：
- ゲムフィブロジル

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

4.4 特別な警告及び使用上の注意

一般的注意

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

ジェノタイプ個別の作用

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

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

他の HCV DAA との併用

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

再投与

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

妊娠及びリバビリンとの併用

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

ALT 上昇

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

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

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

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

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

スタチン系製剤との併用

ロスバスタチン

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

ピタバスタチン及びフルバスタチン

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

HIV 重複感染患者への投与

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

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

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

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

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

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

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

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

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

肝機能障害

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

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

HCV／HBV（B 型肝炎）の重複感染

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

小児集団

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

乳糖

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

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用形態

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

薬力学的相互作用

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

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

薬物動態的相互作用

Exviera がその他の医薬品の薬物動態に影響を与える可能性

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

CYP3A4 によって代謝される医薬品

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

OATP ファミリーによって輸送される医薬品

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

BCRP によって輸送される医薬品

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

腸内P-gpによって輸送される医薬品

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

グルクロン酸抱合によって代謝される医薬品

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

CYP2C19によって代謝される医薬品

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

CYP2C9によって代謝される医薬品

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

CYP2D6又はCYP1A2によって代謝される医薬品

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

輸送蛋白を介して腎排出される医薬品

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

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

その他の医薬品がダサブビルの薬物動態に影響を与える可能性

CYP2C8 を阻害する医薬品

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

酵素誘導剤

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

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

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

薬物相互作用試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

小児患者

薬物相互作用試験は，成人被験者においてのみ実施している．

4.6 受胎能，妊娠及び授乳期の投与

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

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

妊婦

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

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

授乳婦

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

受胎能

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

4.7 運転及び機械操作に対する影響

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

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

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

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

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

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

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

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

副作用の一覧表

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

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

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

頻度	Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル＋リバビリン* N = 2,044	Exviera ＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル N = 588
血液及びリンパ系障害		
高頻度	貧血	
精神障害		
非常に高頻度	不眠症	
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 疲労	

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

特定の副作用に関する情報

臨床検査異常

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

表 4.　　投与下で発現した特定の臨床検査以降

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

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

血清 ALT 上昇

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

血清ビリルビン上昇

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

肝臓移植患者

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

HIV／HCV 重複感染患者

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

小児患者

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

副作用として疑われる事象の報告

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

4.9 過量投与

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

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

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

作用機序

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

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

細胞培養における活性及び生化学的試験

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

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

耐性

細胞培養

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

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

ベースライン時の HCV 置換／多型が治療効果に与える影響

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

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

臨床試験

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

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

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

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

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

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

耐性関連変異の持続性

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

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

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

交差耐性

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

臨床的有効性及び安全性

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

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

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

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

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

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

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

未治療成人患者を対象とする臨床試験

SAPPHIRE-I 試験：ジェノタイプ 1，未治療

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

PEARL-III 試験：ジェノタイプ 1b，未治療

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

PEARL-IV 試験：ジェノタイプ 1a，未治療

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

ペグインターフェロン＋リバビリン既治療成人患者を対象とする臨床試験

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

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

投与を受けた被験者（n=394）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～71）であり，前治療 pegIFN/RBV 無奏効例は 49.0％，前治療 pegIFN/RBV 部分奏効例は 21.8％及び前治療

pegIFN/RBV 再燃例は 29.2%であった．また，男性は 57.6%，黒人は 8.1%，BMI が 30 kg/m2 以上の被験者は 19.8%，うつ病又は双極性障害の既往を有する被験者は 20.6%，IL28B 非 CC ジェノタイプの被験者は 89.6%，ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった被験者は 87.1%，門脈域の線維化（F2）及び線維性架橋形成（F3）がみられた被験者はそれぞれ 17.8%及び 14.5%，HCV ジェノタイプ 1a は 58.4%，及び HCV ジェノタイプ 1b は 41.4%であった．

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

代償性肝硬変患者を対象とする臨床試験

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

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

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

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

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

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

CI＝信頼区間，VF＝ウイルス学的不成功

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

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

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

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

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

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

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

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

臨床試験のプール解析

奏効の持続性

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

有効性に関するプール解析

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

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

表 14. 推奨治療レジメンの SVR12 率（患者集団別）

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

リバビリン用量調節がの SVR 率に及ぼす影響

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

HCV ジェノタイプ 1／HIV-1 重複感染患者を対象とする試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

肝移植患者を対象とする試験

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

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

慢性オピオイド補充療法患者を対象とする試験

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

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

小児患者

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

5.2 薬物動態学的特性

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

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

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

吸収

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

食事の影響

ダサブビルは食事とともに投与すること．ダサブビルに関するすべての臨床試験で，同剤は食事とともに投与されている．

食事とともに投与したとき，ダサブビルの曝露量（AUC）は，絶食時と比較して最大 30%増加した．曝露量の増加は，食事の内容（高脂肪食対中脂肪など）及びカロリー量（約 600 kcal 対約 1000 kcal）に関わらず同程度あった．吸収量を最大限にするため，Exviera は脂肪量又はカロリー量を問わず，食事とともに投与すること．

分布

ダサブビルの血漿蛋白結合率は高い．血漿蛋白結合は，肝機能障害及び腎機能障害患者で大きく変化しない．ヒトでの血液／血漿濃度比は 0.5～0.7 であり，ダサブビルが全血中の血漿分画に優先的に分布することが示された．濃度範囲 0.05～5 μg/mL でのダサブビル及びダサブビルの主要代謝物である M1 のヒト血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.5%超及び 94.5%であった．定常状態における M1 対ダサブビルの曝露比は，約 0.6 である．M1 の蛋白結合及び HCV ジェノタイプ 1 に対する in vitro 活性を考慮すると，その有効性への寄与度はダサブビルと同程度であると考えられる．また M1 は，肝臓の取込みトランスポーターである OATP ファミリー及び OCT1 の基質であるため，肝細胞濃度，ひいては有効性への寄与度は，ダサブビルを上回る可能性がある．

代謝

ダサブビルは主に CYP2C8 により代謝され，CYP3A によってもある程度代謝される．ヒトに 14C 標識ダサブビル 400 mg を単回投与したとき，薬剤由来の血漿中放射能の大部分（約 60%）はダサブビル未変化体によるものであった．7 種類の代謝物が血漿中で特定された．血漿中に最も多く認められた代謝物は M1 であり，単回投与後の循環血液中における薬剤由来放射能の 21%（ACU）を占め，主に CYP2C8 による酸化代謝で生成される．

排泄

ダサブビル＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル投与後のダサブビルの平均血漿中半減期は，約 6 時間であった．14C 標識ダサブビル 400 mg を単回投与したとき，放射能の約 94%が糞中に排泄され，尿中の放射能は限られていた（約 2%）．糞中に排泄されたダサブビル未変化体及び M1 は，それぞれ全投与量の 26.2%及び 31.5%であった．M1 は主に UGT を介したグルクロン酸抱合体により直接胆汁中に排泄されるほか，酸化代謝によってもわずかに排除される．

ダサブビルは，in vivo で有機アニオントランスポーター（OAT1）を阻害せず，臨床的に意義のある濃度にて有機カチオントランスポーター（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT3）及び MATE 蛋白（MATE1 及び MATE2K）を阻害するとは考えられていない．したがって，Exviera はこれらの蛋白質によって輸送される製剤に影響を及ぼさない．

特殊な患者集団

高齢患者

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析にから，54 歳（第 III 相試験の年齢中央値）から 10 歳増減することで，ダサブビルの曝露量に 10%未満の変化が生じると考えられる．75 歳超の患者に関する薬物動態データは得られていない．

性別及び体重

第 III 相試験データの母集団薬物動態解析から，女性被験者では，ダサブビルの曝露量が男性被験者よりも約 14～30%高くなると考えられる．体重が 76 kg（第 III 相試験の体重中央値）から 10 kg 増減することで，ダサブビルの曝露量に 10%未満の変化が生じると考えられる．

人種及び民族

第 III 相試験データの母集団薬物動態学的解析から，アジア人被験者では，ダサブビルの曝露量が非アジア人被験者よりも約 29～39%高いことが示された．

腎機能障害患者

オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 150 mg 及びリトナビル 100 mg とダサブビル 400 mg を併用投与したときの薬物動態について，軽度［クレアチニンクリアランス値（CrCl）：60～89 mL/min］，中等度（CrCl：30～59 mL/min）又は重度（CrCl：15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者とで比較検討した．

軽度，中等度，重度の腎機能障害を有する被験者では，ダサブビルの平均 AUC 値がそれぞれ 21%，37%，50%高かった．ダサブビルの代謝物である M1 の平均 AUC 値は，それぞれ 6%，10%，13%低かった．

軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるダサブビル曝露量の変化は，臨床的に有意ではないと考えられる．透析患者を対象とした Exviera の試験は実施されていない（4.2 項を参照）．

肝機能障害患者

ダサブビル 400 m をオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg と併用投与したときの薬物動態について，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）

又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者とで比較検討した.

軽度，中等度，重度の肝機能障害を有する被験者では，ダサブビルの AUC 値がそれぞれ 17%高く，16%低く，325%高かった．ダサブビルの代謝物である M1 の AUC 値は，それぞれ変化なし，57%低く，77%高かった．ダサブビル及び代謝物 M1 の血漿中蛋白結合については，肝機能障害を有する被験者と正常対照被験者との間で臨床的に大きな差はみられなかった.

軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるダサブビル曝露量の変化は，臨床的に有意ではないと考えられる．中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する HCV 感染患者での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの安全性及び有効性は確立されていない（4.2 項を参照）.

小児患者
小児患者での Exviera＋オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルの薬物動態に関する試験は実施されていない（4.2 項を参照）.

5.3 非臨床安全性データ

細菌変異原性試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，ラットを用いた in vivo 小核試験などの一連の in vitro 及び in vivo 試験から，ダサブビルに遺伝毒性がないことが示された.

遺伝子改変マウスに最高試験用量（2 g/kg/日）まで投与して実施した 6 ヵ月試験の結果，AUC でみたダサブビルの曝露量は，推奨用量である 500 mg（250 mg 1 日 2 回）を投与したときのヒトでの曝露量の約 39 倍であり，発がん性は認められなかった.

ラットを用いたダサブビルのがん原性試験が現在進行中である.

ダサブビルは，げっ歯類の胚／胎児生存率及び受胎能に影響を及ぼさず，2 つの動物種で催奇形性を示さなかった．行動，生殖及び新生児の発育に対する影響は報告されていない．最高試験用量を投与したときのダサブビルの曝露量は，最高推奨臨床用量におけるヒトでの曝露量の 33～48 倍（ラット）又は 12 倍（ウサギ）に相当した.

ダサブビルは，授乳ラットの乳汁中で主成分として認められた，授乳中の新生児への影響はみられなかった．ラットの乳汁中からの消失半減期は，血漿中よりもわずかに短く，AUC は血漿中の約 2 倍であった．ダサブビルは乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるため，他の医薬品との併用によって当該トランスポーターこのトランスポーターが阻害又は誘導された場合には，

乳汁への分布量が変化する可能性がある．妊娠ラットにおけるダサブビル由来物質の胎盤通過性はわずかであった．

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

素錠
結晶セルロース（E460(i)）
乳糖一水和物
コポビドン
クロスカルメロースナトリウム
コロイド状無水シリカ（E551）
ステアリン酸マグネシウム （E470b）

フィルムコーティング
ポリビニルアルコール（E1203）
二酸化チタン（E171）
ポリエチレングリコール 3350
タルク（553b）
黄酸化鉄（E172）
赤酸化鉄（E172）
黒酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし．

6.3 有効期間

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

本剤に関して特別な保管条件はない．

6.5 容器の性質及び内容量

Exviera フィルムコーティング錠は，ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリエチレン（PE）／ポリ三フッ化塩化エチレン（PCTFE）アルミ箔ブリスター包装で供給される．

56 錠（各 14 錠の内箱 4 パック入りマルチパック）

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の製品又は廃棄物は，各国／地域の規制に従って廃棄すること．

7. 製造販売業者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/14/983/001

9. 初回承認日初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 本文改訂日

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

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. 本剤の安全かつ効果的な使用に関する条件及び要件

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

処方制限を受ける医薬品（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 107c(7)条に規定され，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. 本剤の安全かつ効果的な使用に関する条件及び要件

- 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 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 - リスクプロフィー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

ラベル及び添付文書

A. ラベル

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

Exviera 250 mg フィルムコーティング錠
ダサブビル

2. 有効成分に関する記述

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

3. 添加剤の一覧

各フィルムコーティング錠は，乳糖も含有する．詳細については添付文書を参照のこと．

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 1 錠服用する．
夕方に 1 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 4UB
United Kingdom

12. 販売承認番号

EU/1/14/983/001

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

exviera

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

Exviera 250 mg フィルムコーティング錠
ダサブビル

2. 有効成分に関する記述

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

3. 添加剤の一覧

各フィルムコーティング錠は，乳糖も含有する．

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，個別に販売することはできない．

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 1 錠服用する．
夕方に 1 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 4UB
United Kingdom

12. 販売承認番号

EU/1/14/983/001

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

exviera

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

Exviera 250 mg 錠
ダサブビル

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

Exviera 250 mg フィルムコーティング錠

ダサブビル

▼本剤は追加モニタリングの対象となっています．モニタリングにより，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. Exviera とその使用目的
2. Exviera の服用前に知るべきこと
3. Exviera の服用方法
4. 可能性のある副作用
5. Exviera の保存方法
6. パックの内容及びその他の情報

1. Exviera とその使用目的

Exviera 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．有効成分としてダサブリルを含有しています．

Exviera の作用により，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．

Exviera 錠は単独では作用しません．Exviera 錠は，常にオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを含有する他の抗ウイルス薬とともに服用します．患者によってはリバビリンという

抗ウイルス薬を服用する場合もあります．これらの医薬品のどれを Exviera 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 Exviera 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. Exviera の服用前に知るべきこと

以下の場合は Exviera を服用しないこと．

- ダサブリ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，これらの Exviera 及びオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル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 Exviera 及びオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの作用に影響を及ぼす可能性があり，Exviera 及びオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル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．

Exviera 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**
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
エファビレンツ，エトラビリン，ネビラピン	HIV 感染症
エンザルタミド	前立腺がん
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
ゲムフィブロジル	血液中のコレステロール及びその他の脂肪の低下
ミトタン	副腎のある種の腫瘍
リファンピシン	細菌感染症
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．

上記のいずれかが該当する場合は，Exviera を服用しないこと．不明な場合は，Exviera 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，Exviera 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．

Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを服用中に，次にあげる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，Exviera 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．

血液検査

Exviera 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．

- Exviera とともに服用するその他の医薬品及び投与期間の決定．
- 治療の奏効及び C 型肝炎ウイルスの消失の確認．
- Exviera 及び Exviera 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（「オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル」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 Exviera を投与しないこと．小児及び青年における Exviera 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 Exviera

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する可能性がある場合は，かかりつけの医師又は薬剤師に伝えること．

Exviera 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「Exviera 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，Exviera 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，Exviera 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．

Exviera 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に対して
シクロスポリン，タクロリムス	免疫系の抑制
ダビガトラン，ワルファリン	血液の凝固防止
デフェラシロクス	血液中の鉄濃度の低下の補助
ジゴキシン，アムロジピン	心疾患又は高血圧
フロセミド	体内の過剰な水分の蓄積
イマチニブ	いくつかの血液がんの治療
レボチロキシン	甲状腺疾患
ダルナビル／リトナビル，アタザナビル／リトナビル，リルピビリン	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
ロスバスタチン，プラバスタチン，フルバスタチン，ピタバスタチン	血中コレステロールの低下
s-メフェニトイン	てんかん
テリフルノミド	多発性硬化症
スルファサラジン	炎症性腸疾患の治療及び管理，関節リウマチの治療

上記のいずれかが該当する場合（又は不明な場合）は，Exviera 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 Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルとリバビリン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 Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを服用しており，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．

Exviera とともに服用しているその他の抗ウイルス薬（「オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル」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

- Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル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，Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル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，Exviera 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．

Exviera とともに服用しているその他の抗ウイルス薬（「オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル」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

Exviera の投与中は授乳を避けること．Exviera の有効成分（ダサブビル）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 Exviera 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．

Exviera は乳頭を含有します．

ある種の糖に対してアレルギーがあるとかかりつけ医に言われたことがある場合は，本剤を服用する前にかかりつけ医に相談すること．

3. Exviera 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．

Exviera 錠は単独では効き目がありません．Exviera 錠は，常にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルなどの他の抗ウイルス薬とともに服用します．かかりつけ医が，リバビリンと呼ばれる抗ウイルス薬を処方する場合もあります．

服用量

推奨用量は，1 錠 1 日 2 回です．朝に 1 錠と夕方に 1 錠を服用すること．

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

Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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．

Exviera 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 **6 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 **6 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．

Exviera をオムビタスビル／パリタプレビル／リトナ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

Exviera 及びオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを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. Exviera 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

Exviera の成分

- 各錠は，ダサブビル 250 mg（ナトリウム一水和物として）を含有しています．
- その他の成分：
  - 素錠：結晶セルロース［E460(i)］，乳糖一水和物，コポビドン，クロスカルメロースナトリウム，コロイド状無水シリカ（E551），ステアリン酸マグネシウム（E470b）
  - フィルムコーティング錠：ポリビニルアルコール（E1203），二酸化チタン（E171），ポリエチレングリコール 3350，タルク（E553b），黄酸化鉄（E172），赤酸化鉄（E172），黒酸化鉄（E172）

Exviera の外観及びパックの内容

Exviera 錠は，ベージュ色の卵形フィルムコーティング錠で，寸法は 14.0 mm×8.0 mm であり，「AV2」と刻字されています．Exviera 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 4UB
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

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.

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

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.

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

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

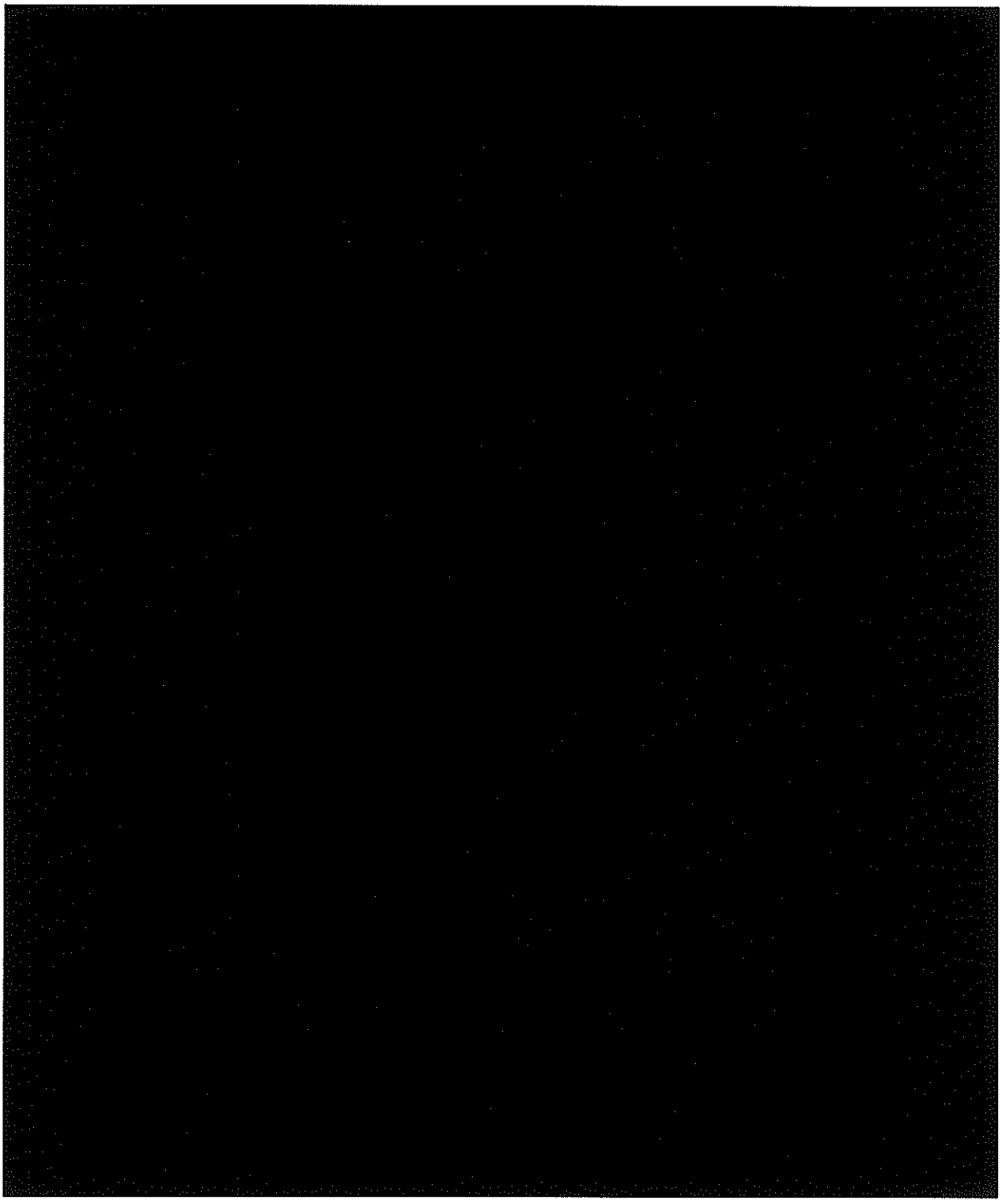
その他の情報源

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.

1.6.3 企業中核データシート

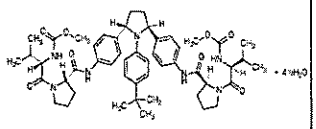
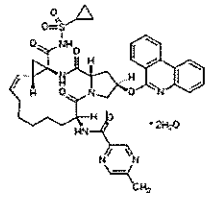
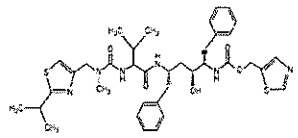
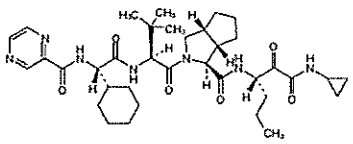
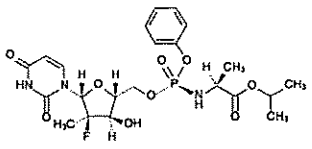
[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Tablets and Dasabuvir Tablets



1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す.

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
一般的名称	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	テラプレビル	ソホスブビル
会社名	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社	ギリアド･サイエンシズ株式会社
承認年月日	2015 年 9 月 28 日	2011 年 9 月 26 日	2015 年 03 月 26 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	 オムビタスビル水和物  パリタプレビル水和物  リトナビル		
剤型・含量	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠 （1 錠中）オムビタスビル水和物 13.6 mg（オムビタスビルとして 12.5 mg），パリタプレビル水和物 78.5 mg（パリタプレビルとして 75 mg），リトナビル 50 mg	白色・素錠 （1 錠中）テラプレビル 250 mg	黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠 （1 錠中）ソホスブビル 400 mg

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
効能・効果	効能・効果	効能・効果	効能・効果
	1. セログループ 1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 2. セログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	1. セログループ 1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1)血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2)インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者 2. セログループ 2（ジェノタイプⅢ（2a）又はⅣ（2b））の C 型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法，又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善	セログループ 2（ジェノタイプ[2)]の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意	効能・効果に関連する使用上の注意
	(1)本剤の使用に際しては，HCV RNAが陽性であることを確認すること． (2)セログループ1（ジェノタイプ1）においては，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．また，セログループ2（ジェノタイプ2）においては，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること． (3)セログループ 2（ジェノタイプ 2）においては，IFN 製剤による治療経験の有無等により，有効性が異なるため，本剤によるベネフィット・リスクを考慮したうえで，投与の可否を判断すること．（「臨床成績」の項参照） (4)本剤を HIV/HCV 重複感染患者に使用する場合，抗	(1)本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であることを確認すること． (2)血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は，血中 HCV RNA 量が RT–PCR 法で 5.0 LogIU/mL 以上に相当することを確認すること． (3)C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては，自己免疫性肝炎，アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと，肝不全を伴わないことを確認する．また，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること． (4)インターフェロンを含む治療法のうち，他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない．これらの患者に対しては，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類，前治療に対する反応性，耐性変異の有無，患者の忍容	本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であることを確認すること．また，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	HIV 療法によって HIV のウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．）	性等を考慮した上で，本剤投与の可否を判断すること．	
用法・用量	用法・用量	用法・用量	用法・用量
	1．セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25mg，パリタプレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg）を食後に経口投与し，投与期間は12週間とする． 2．セログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンとの併用において，通常，成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスビルとして 25mg，パリタプレビルとして 150m g 及びリトナビルとして 100mg）を食後に経口投与し，投与期間は 16 週間とする．	通常，成人には，テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し，投与期間は 12 週間とする．本剤は，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること．	リバビリンとの併用において，通常，成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回，12 週間経口投与する．
	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意
	セログループ 2（ジェノタイプ 2）において，本剤と併用するリバビリンの投与量は，リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと．併用にあたっては，投与開始前にヘモグロビン量が 12g/dL 以上であることを確認すること．ま	(1)本剤の単独投与は行わないこと．（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない．） (2)本剤は 12 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない．（「臨床成績」の項参照）	本剤と併用するリバビリンの投与量は，リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと．併用にあたっては，投与開始前にヘモグロビン量が 12g/dL 以上であることを確認すること．また，投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合に

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	た，投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には，リバビリンの添付文書を参照すること．	(3)本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合には，3 剤併用投与で治療を開始し，本剤投与終了後，引き続きペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる 2 剤併用を実施する．なお，本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは 24 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない．（「臨床成績」の項参照） (4)本剤を空腹時に服用した場合は，十分な血中濃度が得られないため，必ず食後に服用するように患者に指導すること．また，投与間隔等を調節するよう，以下の内容も踏まえて患者に指導すること．（「薬物動態」の項参照） 1） 低脂肪食の食後に本剤を投与した場合，高脂肪食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度が低下するとの報告がある． 2） 臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後にて 8 時間間隔投与で検討されている． (5)高齢者，腎機能障害，高血圧，糖尿病の患者では，重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあるため，本剤の開始用量の減量を考慮すること（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）なお，減量により HCV RNA 陰性化率が低くなる可能性があることから，リスクとベネフィットを十分に勘案すること． (6)ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は，通常，成人には，1 回 1.5μg/kg を週 1 回皮下投与する．	は，リバビリンの添付文書を参照すること．なお，リバビリンの投与を中止する場合は，本剤の投与も中止すること．

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(7)リバビリンは，通常，成人には，下記の用法・用量で経口投与する．
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1 日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>80 kg を超える</td><td>1000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr>
</table>
リバビリンの投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと．特に，投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者には，リバビリンの投与量を 200 mg 減量し，下記の用法・用量で経口投与する．
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1 日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>4 0 mg</td></tr>
<tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr>
</table>
(8)本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては，ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい．また，投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には，下記を参</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</th><th>テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</th><th>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>考にリバビリンの用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること．なお，リバビリンの最低用量は 200 mg/日までとする．
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>12 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量：1,000 mg/日
投与の場合は 400 mg 減量</td><td colspan="2" rowspan="2">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>10 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満に減少</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
上記の基準に加えて，ヘモグロビン濃度が 1 週間以内に 1 g/dL 以上減少し，その値が 13 g/dL 未満の場合は，リバビリンを更に 200 mg 減量する．
(9)本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては，白血球数が 4,000/mm^3 以上又は好中球数が 1,500/mm^3 以上，血小板数が 100,000/mm^3 以上であることが望ましい．また，投与中に白血球数，好中球数又は血小板数の低下</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>が認められた場合には，下記を参考にペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）の用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること．
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換）</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm^3 未満に減少</td><td rowspan="3">用量変更なし</td><td rowspan="3">半量に減量</td><td rowspan="3">用量変更なし</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>750/mm^3 未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm^3 未満に減少</td></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1,000/mm^3 未満に減少</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/mm^3 未満に減少</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm^3 未満に減少</td></tr>
</table>
(10)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2,000/mm^3 未満あるいは血小板数が 120,000/mm^3 未満の患者，高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が</td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		高くなる傾向が認められるので，投与開始から 2 週間は原則入院させること．	
警告	警告	警告	警告
	本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること．	(1)本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること． (2)本剤は，ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug-inducedhypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること．なお，本剤は皮膚科医と連携して使用すること．（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 1） 重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する場合が多いので，当該期間中は特に観察を十分に行うこと． 2） 重篤な皮膚障害，又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 発熱，水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，結膜炎等の眼病変，顔面や四肢等の腫脹，リンパ節腫脹，又は全身倦怠感 3） 投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること．	本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	1．本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2．中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害のある患者 3．次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照） 4．腎機能又は肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことのある患者 (3)コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞，心不全，不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある．〕 (4)異常ヘモグロビン症（サラセミア，鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある．〕 (5)下記の薬剤を使用中の患者（「相互作用」の項参照） 1）抗不整脈薬のうち次の薬剤 キニジン硫酸塩水和物，ベプリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩 2）麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 3）HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤 ロバスタチン（国内未承認），シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物 4）PDE5 阻害剤のうち次の薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合），タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） 5）その他 ピモジド，トリアゾラム，アルフゾシン（国内未承認），ブロナンセリン，コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重度の腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3)次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン，フェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		する場合），リファンピシン	
使用上の注意	使用上の注意	使用上の注意	使用上の注意
	1.慎重投与 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者［再活性化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者 (2)インターフェロン製剤やリバビリンの使用により，高度の副作用（発疹等）が発現したことのある患者〔本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある．〕 (3)腎機能障害のある患者〔腎機能障害の悪化を来すことがある．〕 (4)高血圧のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある．〕 (5)糖尿病のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある．〕 (6)投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2,000/mm3 未満あるいは血小板数が 120,000/mm3 未満の患者及び女性〔投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている．〕 (7)中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある．〕 (8)心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常，冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある．過量投与により QT 延長が報告されている．（「過量投与」の項参照）〕 (9)痛風又はその既往歴のある患者〔血中尿酸値の上昇が報告されている．〕	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		(10)アレルギー素因のある患者 (11)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (12)中等度以上の肝機能障害患者〔中等度及び重度の肝機能障害患者において Cmax 及び AUC が低下することが報告されている．（「薬物動態」の項参照）〕 (13)ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者	
	重要な基本的注意	重要な基本的注意	重要な基本的注意
	(1) 肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと．肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察すること．肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「副作用」の項参照） (2) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後，C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認するこ	(1)本剤は，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，併用禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること． (2)本剤の使用にあたっては，患者に本剤の有効性及び危険性（本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用，その他の副作用の発現頻度等）を十分説明し，特にペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し，ときに重篤な皮膚障害が発現するため，皮膚や粘膜の症状（水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変，発疹に関連した著明な全身症状等）に注意し，そのような症状があらわれた場合には，直ちに医師の診察を受けるよう指導すること． (3)本剤は，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及び	本剤はリバビリンと併用投与するため，リバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	と．B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，HBV DNA 量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること． (3) 本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン，BUN 等）を行うこと．特に，腎機能が低下している患者，Ca拮抗剤を併用している患者では，急激に腎機能が悪化することがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重大な副作用」の項参照） (4) セログループ 2（ジェノタイプ 2）に対しては，リバビリンと併用ため，リバビリンの添付文書に記載されている，警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること．	リバビリンとの併用により，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens–Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug–inducedhypersensitivity syndrome：DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること．重篤な皮膚障害が認められた場合，又はこれらの症状が疑われた場合（水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変，発疹に関連した著明な全身症状の発現等）は，本剤，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し，皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと． (4)体表面積の 50%を超える全身性発疹，発疹に関連した全身症状（発熱，リンパ節腫脹等）等が認められた場合には，原則として本剤の投与を中止するとともに，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること．特に，重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には，本剤，ペグインターフェロン アルファ–2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を直ちに中止し，皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと．なお，本剤のみを投与中止した場合には，慎重に経過観察を行うとともに，皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと． (5)ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の検査は，投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週，その後は 4 週間に 1 度実施すること．また，易感染性	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		となり，感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので，白血球分画及び CRP 値についても同様に測定すること． (6)急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているので，腎機能検査（クレアチニン，尿素窒素，尿酸等），肝機能検査及び電解質等の生化学検査を，投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し，更に投与開始 2 週間後及び 4 週間後に 1 度，その後は 4 週間に 1 度実施すること．また，甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること． (7)貧血を起こす可能性があることから，患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること．また，定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． (8)抑うつ，自殺企図があらわれることがある．また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある．患者の精神状態に十分に注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど，治療継続の可否について慎重に検討すること．また，これらの症状が認められた場合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい． (9)抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について，患者及びその家族に十分説明し，これらの症状があらわれた	

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>場合には直ちに連絡するよう注意を与えること．
(10)意識障害等があらわれることがあるので，自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>相互作用</td><td>相互作用</td><td>相互作用</td></tr>
<tr><td></td><td>オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルはＰ糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルはP-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される．リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である．またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照）
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等（一般名[代表的販売名]）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></table></td><td>本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4/5（CYP3A4/5）阻害作用を有することから，CYP3A4/5により代謝される薬剤と併用したとき，併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある．本剤はP-糖蛋白質，有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1の阻害作用を有することから，これらの基質である薬剤と併用したとき，併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある．
また，本剤はCYP3A4によって代謝されることから，CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し，CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）
ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール）
フレカイニド酢酸塩</td><td>これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈，血液障害，管攣縮等）が起こるおそれがある．</td><td>本剤のチトクローム P450に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し，作用の増強や相加的なQT延長を起こすおそれがある．</td></tr></table></td><td>ソホスブビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp），乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）．
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）
カルバマゼピン（テグレトール）
フェニトイン（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血漿中濃臨床症状・措置方法度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．</td><td>これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある．</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファブチン</td><td>本剤の血漿中濃度が低</td><td>これらの薬剤のP-gpの</td></tr></table></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）		
	アゼルニジピン［カルブロック等］ トリアゾラム［ハルシオン等］ ミダゾラム［ドルミカム，ミダフレッサ等］ ブロナンセリン［ロナセン］ ピモジド［オーラップ］ エルゴタミン酒石酸塩［クリアミン］ ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩［ジヒデルゴット等］ エルゴメトリンマレイン酸塩［エルゴメトリン（タンボコール） プロパフェノン塩酸塩（プロノン等） アミオダロン塩酸塩（アンカロン） ピモジド（オーラップ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれある.	リトナビルの CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため.				フェノバルビタール	下し，本剤の効果が減弱するおそれがある.	誘導作用により，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある.
				エルゴタミン酒石酸塩（クリアミン） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット等） エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンマレイン酸塩） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン等）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，末梢血管攣縮，虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある.	本剤の YP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.			
				トリアゾラム（ハルシオン等）	トリアゾラムの代謝が抑制され，過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる				

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	ン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等] シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症に適応される製剤） [レバチオ] タダラフィル（肺高血圧症に適応される製剤） [アドシルカ] リバーロキサバン [イグザレルト] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ]	おそれがある. ロバスタチン（国内未承認） シンバスタチン（リポバス等） アトルバスタチンカルシウム水和物 1）（リピトール，カデュエット）：本剤 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後，アトルバスタチンカルシウム水和物 20mg 1 日 1 回を併用したとき，アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇した．これらの薬剤の血中濃度が上昇し 重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパシー等）が起こるおそれがある. アルフゾシン（国内未承認） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合）（レバチ：こ ら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧や不整脈を起こすおそれがある.	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	リオシグアト ［アデムパス］		リトナビルの CYP3A4 阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルの P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる.	オ) タダラフィル （肺高血圧症を適応とする場合) （アドシルカ)			
				ブロナンセリン （ロナセン)	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある		
	シンバスタチン ［リポバス等］ アトルバスタチンカルシウム水和物 ［リピトール等］		リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.	コルヒチン （肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合) （コルヒチン)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある.		
	カルバマゼピン ［テグレトール等］ フェニトイン ［アレビアチン等］ ホスフェニトインナトリウム水和物 ［ホスト	本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照)	これら中等度から強力な CYP3A 誘導薬剤により本剤の代謝が促進されるため.	リファンピシン 2) （アプテシン，リファジン，リマクタン等)	リファンピシン 600 mg1 日 1 回を 7 日間服用後，本剤 750 mg 1 日 1 回を併用したとき，本剤の AUC が 92 % 低下した. 本剤の効果が減弱するおそれがある.	リファンピシンの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.	

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	イン] フェノバルビタール［フェノバール等］ リファンピシン［リファジン等］ エファビレンツ［ストックリン］ セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品			カルバマゼピンリファブチン	カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の Cmin が 47 %，AUC が 32%低下した．本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある． これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある． カルバマゼピンについては，望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること．	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される． 本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される．	
	エチニルエストラジオール含有製剤［オーソ，ルナベル等］	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT（GPT）上昇が高頻度に認められている．なお，本剤治療終了 約 2 週間後から再開できる．	機序不明	フェノバルビタールナトリウムフェニトイン	フェニトイン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の Cmin が 68 %，AUC が 47%低下し，フェニトインの AUC が 31 %上昇した．	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される．	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca 拮抗剤（アゼルニジピンを除く） アムロジピンベシル酸塩 ニフェジピン 等	Ca 拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある. 臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際してはCa 拮抗剤を減量するなど十分注意すること. （「副作用」，「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による.
フロセミド	フロセミドの血中濃度（Cmax）が上昇する.（「薬物動態」の項参照）	オムビタスビル及びパリタプレビルが UGT1A1 を阻害するためと考えられる.
シルデナフィルクエン酸塩［バイアグラ］ タダラフ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．低血圧，失神，	リトナビルの C P3A4 阻害作用による.

	本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある. 望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.	
デキサメタゾン（全身投与）	本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある.	デキサメタゾンの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.
セイヨウオトギリソウ（St.John's wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある．本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること.	セイヨウオトギリソウによる CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される.
ジゴキシン[3]	本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後，ジゴキシン 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき，ジゴキシンの AUC が 85%上昇し	本剤の P- 糖蛋白質阻害作用による.

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	ィル［シアリス，ザルティア］	視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある.			た. 本剤とジゴキシンを併用する際は，ジゴキシンの最低用量から投与開始し，血中濃度モニタリングを行うなど注意すること.		
	エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある. 併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこ .	リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる.	イトラコナゾール ケトコナゾール[4] ポサコナゾール（国内未承認） クラリスロマイシン エリスロマイシン エチルコハク酸エステル テリスロマイシン トロレアンドマイシン（国内未承認）	本剤 750 mg とケトコナゾール 400 mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 62 % 上昇した. 本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある. 本剤とこれらの薬剤を併用すると，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること.	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される. これらの薬剤は CYP3A4/5 で代謝されるため，本剤との併用により代謝が阻害される.	
	ロスバスタチンカルシウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある. ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによる BCRP 阻害作用によるものと	ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．ボリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある.	ボリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される. ボリコナゾールは	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
			考えられる.		本剤とボリコナゾールを併用すると，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること.	CYP3A4/5 で代謝されるため，本剤との併用により代謝が阻害される.	
	プラバスタチンナトリウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある. プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 プラバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.	アルプラゾラム[5]	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，アルプラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき，アルプラゾラムの AUC が 35%上昇した.	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される.	
	ピタバスタチンカルシウム	ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある. 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	パリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる.	ミダゾラム（注射剤）[3]	本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後，ミダゾラム 0.5 mg 静脈内投与を併用したとき，ミダゾラムの AUC が 240%上昇した. 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので注意すること.		
	フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある. 横紋筋融解症を含むミ		プレドニゾロン（全身投与） メチルプレドニゾロン（全身投与）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.		
				フルチカゾ	これらの薬剤		

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）		ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		オパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.		ンプロピオン酸エステルブデソニド	の血中濃度が上昇するおそれがある. 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある.	
	オメプラゾール	オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.	シクロスポリン[6] タクロリムス水和物[6] シロリムス（国内未承認） エベロリムス	本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後，シクロスポリンを併用したとき，シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した. 本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後，タクロリムス水和物を併用したとき，タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した. （「薬物動態」の項参照）併用する場合には，血中濃度のモニタリングを行い，必要に応じて減量等の処置を行うこと．腎障害等の副作用の発現に注意すること.	
	アルプラゾラム	アルプラゾラムの血中濃度（AUC）が上昇する.（「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる.			
	ジアゼパム クロラゼプ酸二カリウム	ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度（AUC）が低下する.（「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.			
	クエチアピンフマル酸塩	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある.	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による.			
	アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による.	リドカイン	リドカインの	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）		ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	キニジン硫酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩			塩酸塩（全身投与）	血中濃度が上昇するおそれがあるので，血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される．	
	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）パリタプレビルとリトナビルによる -gp 阻害作用によるものと考えられる．		シルデナフィルクエン酸塩（勃起不全を適応とする場合）（バイアグラ） タダラフィル（勃起不全を適応とする場合）（シアリス）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある． これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること．	
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある．クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある．併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること．	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．	アムロジピンベシル酸塩[1] ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル塩酸塩	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後，アムロジピンベシル酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき，アムロジピンの AUC が 179%上昇した．	
	サルメテロールキ	サルメテロールの血中		ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれ	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	シナホ酸塩	濃度が上昇するおそれがある.			があるので注意すること.		
	アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある. これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）	本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬の CYP3A/P-gp 阻害作用による. アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A/P-gp 阻害作用による.	コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌）	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので，減量あるいは低用量から開始するなど注意すること.		
				サルメテロール シナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し，QT 延長を起こすおそれがあるので，注意すること		
				ゾルピデム酒石酸塩[5]	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後，ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき，ゾルピデムの AUC が 47%低下した.	機序不明	
				メサドン[7]	本剤 750 mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30～130 mg を 7 日間服用したとき，R-メサドンの AUC が 29 %低下した.		
				エチニルエストラジオール ノルエチステロン	本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035 mg 及び		
	アゾール系抗真菌薬 ボリコナゾール	本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあ	リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる.				

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		るため，ボリコゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること．		テロン[8]	ノルエチステロン 0.5 mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき，エチニルエストラジオールの AUC が 28%低下した．		
				エスシタロプラム[9]	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき，エスシタロプラムの AUC が 35%低下した．		
	コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので，コルヒチンを減量あるいは低用量から開始するなど注意すること．腎機能又は肝機能障害のある患者においてはコルヒチンと本剤を併用しないこと．	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．	トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し，悪心，眩暈，低血圧及び失神するおそれがある．	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により，トラゾドンの代謝が阻害される．	
				ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある．INR のモニタリングを行うことが推奨される．	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明．	
	シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある．	シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビル	リトナビル[4]	リトナビル 100 mg と本剤 750 mg を単回併用したとき，本剤の AUC が 100%	リトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される．	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）	のCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンのOATP，BCRP，P-gp阻害作用によるものと考えられる．		上昇した．		
	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4阻害作用による．	アタザナビル硫酸塩/リトナビル[10] ダルナビル/リトナビル[11] ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル[11] ロピナビル/リトナビル[10]	アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100 mg 1日1回20日間と本剤750 mg 1日3回10日間を併用したとき，アタザナビルのAUCが17%上昇し，本剤のAUCが20%低下した． ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1日2回20日間と本剤750 mg 1日3回10日間を併用したとき，ダルナビル及び本剤のAUCがそれぞれ40%，35%低下した． ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1日2回20日間と本剤750 mg 1日3回10日間を併用したとき，アンプレナビル及び本剤のAUCが	これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には，本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明．これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が促進されるが機序不明．	
	ダルナビルエタノール付加物（1日1回投与）	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効	機序不明				

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案			テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと.			それぞれ 47%，32%低下した. ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の AUC が 54%低下した.		
	ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1 日 2 回投与）	ダルナビルの血中濃度（Cmin）が低下するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと. 本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること.		エファビレンツ[2]	エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき，本剤の AUC が 26%低下した.	エファビレンツの CYP3A4 に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進する.	
	アタザナビル硫酸塩 アタザナビル硫酸塩/リトナビル	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） 本剤含有の	アタザナビルによる CYP3A 及び OATP 阻害作用及び/又はリトナビルによる	エトラビリン リルピビリン	エトラビリン 200 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき，本剤の AUC が 16%低下した. リルピビリン 25 mg 1 日 1 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき，リルピビリンの AUC が 78%上昇し	本剤の血中濃度減少には，エトラビリンの肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明. リルピビリンの血中濃度上昇には，本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明.	

<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">ヴィキラックス配合錠
添付文書案</td><td colspan="2">テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>リトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと．</td><td>CYP3A4 阻害作用による．</td><td colspan="2"><table><tr><td></td><td>た．</td><td></td></tr><tr><td>テノホビルジソプロキシルフマル酸塩[12]
ラルテグラビル</td><td>本剤 750 mg 1 日 3 回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を 7 日間服用したとき，テノホビルの AUC が 30 % 上昇した．
ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 7 日間を併用したとき，ラルテグラビルの AUC が 31% 上昇した．</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>リトナビル含有製剤</td><td>パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．
リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>リルピビリン塩酸塩</td><td>リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>リファブチン</td><td>リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>リトナビルの CYP3A4 阻害作用による．</td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">副作用</td><td colspan="2">副作用</td><td>副作用</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">セログループ 1（ジェノタイプ 1）：ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者又は C 型</td><td colspan="2">本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内臨床試験に</td><td>ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを併</td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は 363 例中 105 例（28.9%）に認められた．主な副作用として末梢性浮腫 15 例（4.1%），頭痛 12 例（3.3%），悪心 10 例（2.8%）が認められた．（承認時） セログループ 2（ジェノタイプ 2）（リバビリンとの併用）：国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者で副作用（臨床検査値異常を含む）は 160 例中 98 例（61.3%）に認められた．主な副作用として貧血 36 例（22.5%），血中ビリルビン増加 29 例（18.1%），そう痒 14 例（8.8%）が認められた．（承認時）	おいて，安全性評価対象例 385 例全例に 5,366 件の副作用が認められた．主な副作用は「貧血」336 例（87.3%），「発熱」308 例（80.0%），「白血球数減少」262 例（68.1%），「血小板数減少」241 例（62.6 %），「倦怠感」231 例（60.0%），「血中尿酸増加」205 例（53.2%），「食欲減退」173 例（44.9%），「ヒアルロン酸増加」161 例（41.8%），「発疹」147 例（38.2%），「頭痛」143 例（37.1%），「脱毛症」127 例（33.0%），「血中クレアチニン増加」120 例（31.2%）等であった．（セログループ 2 の C 型慢性肝炎に対する効能追加承認時）	用した国内第 3 相臨床試験において，140 例中 61 例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，貧血又はヘモグロビン減少 21 例（15.0%），頭痛 7 例（5.0%），倦怠感 6 例（4.3%），悪心 6 例（4.3%），そう痒症 6 例（4.3%）等であった．（承認時） 本剤及びリバビリンの併用で認められた副作用は，以下のとおりである．
	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用	(1)重大な副作用
	セログループ 1（ジェノタイプ 1）： 1） 体液貯留：末梢性浮腫（4.1%），浮腫（1.4%），顔面浮腫（0.6%），肺水腫（0.3%）があらわれることがある．低血圧（1.1%），無尿（0.3%）に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留は Ca 拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照） 2） 肝機能障害，肝不全：ALT（GPT）※（0.3%），	本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである． 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis： TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens–Johnson 症候群）（ 1 %未満注)），多形紅斑（ 1 %未満注)）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，眼病変等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2) 薬剤性過敏症症候群（Drug–induced hypersensi–tivity syndrome：	貧血（11.4%） 貧血があらわれることがあるので，ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い，ヘモグロビン量の減少を認めた場合は，リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど，適切な処置を行うこと．なお，リバビリンの投与を中止する場合は，本剤の投与も中止すること．

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	ビリルビン※※（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の 10 倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ※基準値上限 5 倍超，※※基準値上限 3 倍超 3）急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） セログループ 2（ジェノタイプ 2）（リバビリンとの併用）： 1)体液貯留：末梢性浮腫（1.9%），浮腫（0.6%），顔面浮腫，肺水腫があらわれることがある．低血圧（0.6%），無尿に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を	DIHS）（１%未満注））：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV–6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること． 3) 急性腎不全 （頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） 4) 貧血（１%未満注)），ヘモグロビン減少（頻度不明）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5) 敗血症（１%未満注)）：易感染性となり，感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので，臨床症状（発熱等）及び定期的な白血球分画，CRP 値測定等十分な観察を行い，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6) 血液障害（汎血球減少（1%未満注)），無顆粒球症，好中球減少，血小板減少，白血球減少（頻度不明））：高度な血球減少が報告さ	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	行うこと．なお，体液貯留は Ca 拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照） ． 2)肝機能障害，**肝不全**：ALT（GPT）※（1.3%），ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の 10 倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ※基準値上限 5 倍超，※※基準値上限 3 倍超 3)**急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） 4)貧血：貧血（10.1%）があらわれることがあるので，ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い．ヘモグロビン量の減	れているので，定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7) 肺塞栓症，血栓塞栓症（ 1 %未満[注]）：肺塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合 には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 8) 失神，せん妄（ 1 %未満[注]），意識消失（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，本剤による治療継続の可否について検討すること．症状の激しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 9) 躁状態（ 1 %未満[注]），抑うつ（頻度不明）：観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 10) 呼吸困難（頻度不明）：観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 11) 網膜症（頻度不明）：網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．また，視力低下，視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること． 12) 自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	少を認めた場合は，リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど，適切な処置を行うこと．	状・徴候（甲状腺機能異常，甲状腺炎，溶血性貧血，関節リウマチ等）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 13) 白内障（１%未満[注)]）：白内障があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には本剤による治療継続の可否について検討すること．症状の程度が著しい場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 14) 糖尿病（頻度不明）：糖尿病が増悪又は発症することがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 15) 重篤な肝機能障害（１%未満[注)]）：重篤な肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） 16) 横紋筋融解症（１%未満[注)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，脱力感，筋肉痛，CK（CPK）上昇等に注意し，このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 17) 間質性肺炎（頻度不明）：咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状や発熱，また，胸部 X 線異常等があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切	

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</td><td>テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>な処置を行うこと．また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に注意を与えること．
18) 消化管出血（下血，血便等）（頻度不明），消化管潰瘍（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
注） 国内第Ⅲ相臨床試験における重篤な副作用の頻度を示す．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td><td>(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td></td><td>以下の副作用が報告されている．次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
セログループ 1（ジェノタイプ 1）：
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明注</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血</td><td></td></tr>
</table></td><td>副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（38.2 %），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑</td><td>皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，蕁麻疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚剥脱，丘疹，乾皮症，ざ瘡，剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，脂漏性皮膚炎，頭部粃糠疹アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅</td><td></td></tr>
</table></td><td>以下のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>感染</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神系</td><td></td><td>うつ病，不眠症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>傾眠，めまい</td><td></td><td>注意力障害</td></tr>
<tr><td>血管系</td><td></td><td>高血圧</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>呼吸困難，咳嗽</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）

<table>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>

※自発報告

<table>
<tr><td></td><td></td><td>色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮腫，過角化，皮膚不快感，ざ瘡様皮膚炎，結節性紅斑，感染性表皮嚢腫，毛包炎，蜂巣炎，膿痂疹，皮下組織膿瘍，感染性嚢腫，せつ，帯状疱疹，皮膚乳頭腫，陰部ヘルペス，股部白癬</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血（87.3%），白血球数減少（68.1%），血小板数減少（62.6%），好中球数減少</td><td>溶血性貧血，好中球減少症，血小板減少症，好酸球数減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，ヘマ</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心，便秘，口内炎，腹部不快感，下痢，口唇炎</td><td></td><td>消化不良</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>高ビリルビン血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症，発疹，脱毛症</td><td></td><td>皮膚乾燥</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>関節痛</td><td>背部痛，筋痙縮</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感，疲労</td><td>易刺激性，発熱</td><td>無力症</td></tr>
</table>

注）発現頻度は，国内臨床試験成績に基づき算出した．海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした．
（承認時までのデータ）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠
添付文書案</td><td colspan="3">テラビック錠 250 mg
2015 年 4 月改訂（第 14 版）</td><td>ソバルディ錠 400 mg
2015 年 5 月改訂（第 2 版）</td></tr>
<tr><td></td><td>セログループ 2（ジェノタイプ 2）（リバビリンとの併用）：
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明※</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛，</td><td>不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><td></td><td></td><td>トクリット減少，網状赤血球数減少，網状赤血球数増加，好塩基球数減少，単球数増加，リンパ球数減少，リンパ球数増加，リンパ球百分率減少，白血球数増加，白血球分画異常，APTT 短縮，リンパ節症</td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱（80.0 %）倦怠感（60.0%），インフルエンザ様症状</td><td>胸部不快感，末梢性浮腫，異常感，易刺激性，顔面浮腫，悪寒，疲労，無力症，胸痛，乾燥症，注射直後反応，冷感，熱感，腫瘤，浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・</td><td>頭痛</td><td>不安，不</td><td></td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案				テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	過敏症			過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）	神経系	（37.1 %），味覚異常，不眠症，浮動性めまい	安障害，落ち着きのなさ，感情不安定，感情障害，怒り，精神障害，うつ病，抑うつ症状，気力低下，無為，失神寸前の状態，失神，意識消失，不快気分，体位性めまい，傾眠，睡眠障害，味覚減退，錯感覚，感覚鈍麻，頚腕症候群，振戦，知覚過敏，片頭痛，嗅覚錯誤，構語障害，末梢性ニューロパチー，注意力障害，単神経炎，神経症，アカシジア	
	全身症状		無力症，疲労		消化器	食欲減退	口腔ヘル	膵炎	
	臨床検査	網状赤血球数増加	AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エ						

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	ステラーゼ陽性 ※自発報告	（44.9%），悪心，嘔吐，腹部不快感，下痢，口内炎，便秘，口渇，口唇炎	ペス，唾液腺炎，アフタ性口内炎，口唇腫脹，舌炎，舌障害，舌苔，舌痛，歯肉炎，歯肉痛，歯肉出血，歯周炎，歯髄炎，齲歯，歯痛，口の錯感覚，口内乾燥，逆流性食道炎，食道カンジダ症，心窩部不快感，胃炎，腹痛，上腹部痛，消化不良，おくび，胃腸炎，胃腸障害，腹部膨満，硬便，血便排泄，過敏性腸症候群，痔核，痔瘻，直腸[注]，腹水	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
				しぶり，肛門ぴらん，肛門そう痒症，肛門周囲痛，肛門周囲炎		
		肝臓	血中ビリルビン増加	肝障害，肝酵素上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇，LDH 上昇，Ⅳ型コラーゲン上昇，間接ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，黄疸，脂肪肝，尿中ウロビリノーゲン増加	
		腎臓および尿路	血中クレアチニン増加（31.2%）	腎機能障害，腎機能検査異常，BUN 低下，BUN 上昇，腎盂腎炎，腎	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
				結石症，膀胱機能障害，膀胱炎，夜間頻尿，頻尿，尿閉，尿路感染，蛋白尿，尿中血陽性，尿中白血球陽性		
		循環器		頻脈，動悸，洞性頻脈，徐脈，ほてり，コントロール不良の血圧，起立性低血圧，血圧低下，高血圧，血圧上昇，上室性期外収縮，心室性期外収縮		
		筋・骨格系	関節痛，筋肉痛，背部痛	筋骨格硬直，筋骨格障害，筋骨格痛，側腹部痛，筋力低下，四肢痛，関節リウマチ，尾骨痛，顎痛，顎関		

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
				節症候群，筋骨格系胸痛，筋痙縮，四肢不快感		
		呼吸器	咳嗽	鼻咽頭炎，副鼻腔炎，鼻炎，アレルギー性鼻炎，鼻漏，鼻出血，鼻痛，扁桃炎，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，咽頭炎，咽頭紅斑，痰貯留，上気道の炎症，気管支炎，労作性呼吸困難，呼吸困難，喘息，過換気，くしゃみ	胸水	
		内分泌		甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎，TSH 低下，		

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
				TSH 上昇，甲状腺機能検査異常，FT3 低下，血中黄体形成ホルモン増加，血中卵胞刺激ホルモン増加		
		眼		霰粒腫，麦粒腫，眼瞼炎，マイボーム腺機能不全，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，角膜障害，結膜炎，結膜出血，アレルギー性結膜炎，点状角膜炎，硝子体浮遊物，網膜滲出物，網膜症，網膜出血，一過性黒内障，黄視症，眼の異常感，眼乾燥，霧視，羞明，眼		

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）				ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
				痛，眼精疲労，視力障害，複視		
		耳		中耳炎，外耳炎，耳下腺炎，回転性めまい，頭位性回転性めまい，耳不快感，耳鳴，耳痛，耳そう痒症，耳管狭窄	難聴
		代謝	血中尿酸増加（53.2%），血中トリグリセリド増加，高尿酸血症，脂質異常症	痛風，糖尿病，低血糖症，脂質増加，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，HDL コレステロール低下，LDL コレステロール上昇，血中ブドウ糖増加，血中ブドウ糖減少，尿中ブドウ糖陽性	
		その他	ヒアルロン	足白癬，	高カリウ

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）			ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
			酸増加（41.8 %），注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，血中カリウム減少	爪真菌症，癤，インフルエンザ，陰部そう痒症，細菌性膣炎，膣感染，腎炎，電解質失調，脱水，不正子宮出血，月経障害，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位疼痛，注射部位乾燥，体重減少，総蛋白減少，血中アルブミン減少，低アルブミン血症，血中電解質減少，血中ナトリウム減少，低ナトリウム血症，血中カルシウム減少，低カルシウム血症	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
		症，低カリウム血症，血中クロール減少，低リン酸血症，血中コリンエステラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，膵酵素増加，CRP 上昇 注） 腹痛，血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	
	高齢者への投与	高齢者への投与	高齢者への投与
	一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	(1)国内臨床試験において，高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用投与した経験はない．一般に高齢者では生理機能が低下していること，また，海外臨床試験において，65 歳以下の患者と比較し，高齢者において，貧血，浮動性めまい，味覚異常，頻尿，気管支炎等の発現率が高かったことから，副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと． (2)本剤の使用成績調査の中間報告において，高齢者で重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなることが示唆されている．	国内第 3 相臨床試験では，本剤とリバビリンを併用したときに貧血，一過性の高ビリルビン血症等の発現率が非高齢者に比べ高い傾向であった．一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	妊婦，産婦，授乳婦等への投与
	(1)セログループ 1（ジェノタイプ 1）：妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと．〔本剤はペグインターフェロン ア	(2)本剤はリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しな

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］ セログループ 2（ジェノタイプ 2）：本剤はリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．また，妊娠していないことを確認するため，治療開始に先立ちリバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること．［リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (2)授乳中の婦人には投与しないこと．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質 M13，オムビタスビル未変化体が認められた[1)，2)，3)，4)] 1）社内資料：ラット乳汁分泌及び組織分布試験 2）社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル 3）社内資料：ラット出生前・出生後発達試験 4）社内資料：マウス出生前・出生後発達試験	ルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用する．リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (2)授乳中の婦人には，使用を避けること．やむを得ず使用する場合は，授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．］	いこと．また，妊娠していないことを確認するため，治療開始に先立ち，リバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること．［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが[1)]，本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている．］ (2)授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で，主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている[2)]．］ 1） 社内資料：ラット及びウサギの生殖発生毒性試験（SA-PSI-7977-10-0008，SA-PSI-7977-11-0006） 2） 社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験（SA-PSI-7977-11-0009）
	小児等への投与	小児等への投与	小児等への投与

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	小児等における安全性は確立していない．（使用経験がない．）	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．
	過量投与	過量投与	過量投与
	本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．	海外臨床試験において本剤 1,875 mg を 1 日 3 回投与したときに QT 延長が報告されているので，過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は，心電図異常や電解質異常（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症など）の発現に注意すること．特に，先天性 QT 延長症候群の患者や，家族に先天性 QT 延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避けることが望ましい．	徴候，症状：健康成人 59 例に本剤 1200 mg を単回投与したときの有害事象の発現頻度，重症度は，本剤 400 mg 又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり，本剤の過量投与による有害事象は確認されていない[3]． 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない．過量投与の場合には，バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法も考慮すること．なお，循環血液中の主要代謝物である GS-331007 は，血液透析により 53%が除去されるとの報告がある（4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）[4]．（【薬物動態】の項参照） 3）社内資料：QT/QTc 間隔への影響に関する試験（P7977-0613） 4）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（P7977-0915）
	適用上の注意	適用上の注意	適用上の注意
	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．）	

販売名	ヴィキラックス配合錠 添付文書案	テラビック錠 250 mg 2015 年 4 月改訂（第 14 版）	ソバルディ錠 400 mg 2015 年 5 月改訂（第 2 版）
	その他の注意	その他の注意	その他の注意
	本剤のジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療の C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ 1a）にオムビタスビル（25 mg），パリタプレビル（200 mg），リトナビル（100 mg）を 12 週間投与したとき，投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 62.5%（5/8 例）であった.[5)] 5）社内資料：外国人被験者における有効性試験（第Ⅱ相臨床試験）	ビーグル犬の反復経口投与毒性試験において，血管炎（特発性多発性動脈炎）が認められたとの報告がある．	

1.8.1 添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照ください。

部会提出

年　月改訂（第　版）

（案）

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号
87625

承認番号：22700AMX012024000
薬価収載：2015年11月
販売開始：2015年11月
効能追加：
国際誕生：2014年11月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品注）

ヴィキラックス®配合錠

〈オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤〉

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

VIEKIRAX®

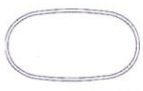
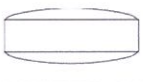
■警告

本剤は，ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 中等度以上（Child-Pugh分類B又はC）の肝機能障害のある患者
3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン，トリアゾラム，ミダゾラム，ブロナンセリン，ピモジド，エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），リバーロキサバン，バルデナフィル塩酸塩水和物，リオシグアト，シンバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，カルバマゼピン，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，エチニルエストラジオール含有製剤（「相互作用」の項参照）
4. 腎機能又は肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

■組成・性状

販売名	ヴィキラックス配合錠			
成分・含量	1錠中 オムビタスビル水和物13.6mg（オムビタスビルとして12.5mg），パリタプレビル水和物78.5mg（パリタプレビルとして75mg），リトナビル50mg			
添加物	コポリビドン，コハク酸dl-α-トコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，モノラウリン酸プロピレングリコール，モノラウリン酸ソルビタン，フマル酸ステアリルナトリウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），マクロゴール4000，タルク，酸化チタン，三二酸化鉄			
色・剤形	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重さ（g）
	18.8	10.0	7.7	1.116
識別コード	AV1			

■効能・効果

1. セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
2. セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1)本剤の使用に際しては，HCV RNAが陽性であることを確認すること．
(2)セログループ1（ジェノタイプ1）においては，肝予備能，臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること．また，セログループ2（ジェノタイプ2）においては，組織像又は肝予備能，血小板数等により肝硬変でないことを確認すること．
(3)セログループ2（ジェノタイプ2）においては，IFN製剤による治療経験の有無等により，有効性が異なるため，本剤によるベネフィット・リスクを考慮したうえで，投与の可否を判断すること．（「臨床成績」の項参照）
(4)本剤をHIV/HCV重複感染患者に使用する場合，抗HIV療法によってHIVのウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること．（本剤に含まれるリトナビルにより，HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある．）

■用法・用量

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

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

2. セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンとの併用において，通常，成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25mg，パリタプレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg）を食後に経口投与し，投与期間は16週間とする．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

セログループ2（ジェノタイプ2）において，本剤と併用するリバビリンの投与量は，リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと．併用にあたっては，投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること．また，投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には，リバビリンの添付文書を参照すること．

■使用上の注意

1. 慎重投与

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者［再活性化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1)肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと．肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので，投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと．肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察すること．肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「副作用」の項参照）

⑵B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後，C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．

⑶本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン，BUN等）を行うこと．特に，腎機能が低下している患者，Ca拮抗剤を併用している患者では，急激に腎機能が悪化することがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重大な副作用」の項参照）

⑷セログループ2（ジェノタイプ2）に対しては，リバビリンと併用するため，リバビリンの添付文書に記載されている，警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること．

3. 相互作用

オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される．オムビタスビルはP糖蛋白（P-gp）の基質である．パリタプレビルはP-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である．パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される．リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である．またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する．CYP3A，P-gp，BCRP，OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，用量調節や十分な観察を行うこと．（「薬物動態」の項参照）

⑴併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等 （一般名［代表的販売名］）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゼルニジピン ［カルブロック等］ **トリアゾラム** ［ハルシオン等］ **ミダゾラム** ［ドルミカム，ミダフレッサ等］ **ブロナンセリン** ［ロナセン］ **ピモジド** ［オーラップ］ **エルゴタミン酒石酸塩** ［クリアミン］ **ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩** ［ジヒデルゴット等］ **エルゴメトリンマレイン酸塩** ［エルゴメトリン］ **メチルエルゴメトリンマレイン酸塩** ［メテルギン等］ **シルデナフィルクエン酸塩**（肺高血圧症に適応される製剤） ［レバチオ］ **タダラフィル**（肺高血圧症に適応される製剤） ［アドシルカ］ **リバーロキサバン** ［イグザレルト］ **バルデナフィル塩酸塩水和物** ［レビトラ］	これらの薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある．	リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため．
リオシグアト ［アデムパス］		リトナビルのCYP3A4阻害作用ならびにリトナビルとパリタプレビルのP-gp及びBCRP阻害作用によるものと考えられる．
シンバスタチン ［リポバス等］ **アトルバスタチンカルシウム水和物** ［リピトール等］		リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる．
カルバマゼピン ［テグレトール等］ **フェニトイン** ［アレビアチン等］ **ホスフェニトインナトリウム水和物** ［ホストイン］ **フェノバルビタール** ［フェノバール等］ **リファンピシン** ［リファジン等］ **エファビレンツ** ［ストックリン］ **セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品**	本剤の血中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）	これら中等度から強力なCYP3A誘導薬剤により本剤の代謝が促進されるため．
エチニルエストラジオール含有製剤 ［オーソ，ルナベル等］	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT（GPT）上昇が高頻度に認められている．なお，本剤治療終了の約2週間後から再開できる．	機序不明

⑵併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca拮抗剤（アゼルニジピンを除く） **アムロジピンベシル酸塩** **ニフェジピン等**	Ca拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある． 臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際してはCa拮抗剤を減量するなど十分注意すること． （「副作用」，「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4阻害作用による．
フロセミド	フロセミドの血中濃度（C_{max}）が上昇する．（「薬物動態」の項参照）	オムビタスビル及びパリタプレビルがUGT1A1を阻害するためと考えられる．
シルデナフィルクエン酸塩 ［バイアグラ］ **タダラフィル** ［シアリス，ザルティア］	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある．	リトナビルのCYP3A4阻害作用による．
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある． 併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと．	リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる．
ロスバスタチンカルシウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある． ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照） 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある．	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによるBCRP阻害作用によるものと考えられる．

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プラバスタチンナトリウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある. プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 プラバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる.
ピタバスタチンカルシウム	ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある. 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	パリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる.
フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある. 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある.	
オメプラゾール	オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる.
アルプラゾラム	アルプラゾラムの血中濃度(AUC)が上昇する.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる.
ジアゼパム クロラゼプ酸二カリウム	ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度(AUC)が低下する.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる.
クエチアピンフマル酸塩	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある.	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 キニジン硫酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	パリタプレビルとリトナビルによるP-gp阻害作用によるものと考えられる.
フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある. クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある. 併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること.	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある.	
アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトラコナゾール　等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある. これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬のCYP3A/P-gp阻害作用による. アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A/P-gp阻害作用による.

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌薬 ボリコナゾール	本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤との併用においてボリコナゾールの血中濃度が低下し，ボリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため，ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること．あるいは他の抗真菌療法を考慮すること．	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる．
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので，コルヒチンを減量あるいは低用量から開始するなど注意すること．腎機能又は肝機能障害のある患者においてはコルヒチンと本剤を併用しないこと．	リトナビルのCYP3A4阻害作用による．
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある. パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用による．パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンのOATP，BCRP，P-gp阻害作用によるものと考えられる．
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
ダルナビルエタノール付加物（1日1回投与）	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと.	機序不明
ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1日2回投与）	ダルナビルの血中濃度(C_{min})が低下するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと. 本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること.	
アタザナビル硫酸塩 アタザナビル硫酸塩/リトナビル	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと.	アタザナビルによるCYP3A及びOATP阻害作用及び/又はリトナビルによるCYP3A4阻害作用による.
リトナビル含有製剤	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある. リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
リルピビリン塩酸塩	リルピビリンの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.
リファブチン	リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある.	リトナビルのCYP3A4阻害作用による.

4. 副作用

セログループ1（ジェノタイプ1）：ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は363例中105例（28.9%）に認められた．主な副作用として末梢性浮腫15例（4.1%），頭痛12例（3.3%），悪心10例（2.8%）が認められた．（承認時）

セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者で副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた．主な副作用として貧血36例（22.5%），血中ビリルビン増加29例（18.1%），そう痒14例（8.8%）が認められた．（承認時）

(1)重大な副作用

セログループ1（ジェノタイプ1）：

1) **体液貯留**：末梢性浮腫（4.1%），浮腫（1.4%），顔面浮腫（0.6%），肺水腫（0.3%）があらわれることがある．低血圧（1.1%），無尿（0.3%）に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照）

2) **肝機能障害，肝不全**：ALT（GPT）※（0.3%），ビリルビン※※（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

※基準値上限5倍超，※※基準値上限3倍超

3) **急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：

1) **体液貯留**：末梢性浮腫（1.9%），浮腫（0.6%），顔面浮腫，肺水腫があらわれることがある．低血圧（0.6%），無尿に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい．（「相互作用」の項参照）

2) **肝機能障害，肝不全**：ALT（GPT）※（1.3%），ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．また，肝酵素上昇の有無にかかわらず，血中ビリルビン値が著しく上昇し，腹水，肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある．肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い，観察を十分に行うこと．悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合，あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

※基準値上限5倍超，※※基準値上限3倍超

3) **急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

4) **貧血**：貧血（10.1%）があらわれることがあるので，ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い，ヘモグロビン量の減少を認めた場合は，リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど，適切な処置を行うこと．

(2)その他の副作用

以下の副作用が報告されている．次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

セログループ1（ジェノタイプ1）：

	5%未満	頻度不明※
消化器	腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎	
循環器	動悸	
精神神経	頭痛	
血液	貧血	
皮膚	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹	
呼吸器	鼻咽頭炎	
過敏症		過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）
臨床検査	AST（GOT）上昇，ALP上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性	

※自発報告

セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）：

	5%以上	5%未満	頻度不明※
消化器		腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎	
循環器		動悸	
精神神経	頭痛	不眠症	
皮膚	そう痒	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹	
呼吸器		鼻咽頭炎	
過敏症			過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）
全身症状		無力症，疲労	
臨床検査	網状赤血球数増加	AST（GOT）上昇，ALP上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性	

※自発報告

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，既往歴や合併症を伴っていることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)セログループ1（ジェノタイプ1）：妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

セログループ2（ジェノタイプ2）：本剤はリバビリンと併用するため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．また，妊娠していないことを確認するため，治療開始に先立ちリバビリンの添付文書を参照し，妊娠検査を実施すること．［リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている．］

(2)授乳中の婦人には投与しないこと．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている．授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質M13，オムビタスビル未変化体が認められた[1), 2)]．］[3), 4)]

7. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない．［使用経験がない．］

8. 過量投与

本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．(PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

本剤のジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない．なお，海外で実施した臨床試験において，未治療のC型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1a）にオムビタスビル（25mg），パリタプレビル（200mg），リトナビル（100mg）を12週間投与したとき，投与終了12週後のHCV RNA陰性化の割合は62.5%（5/8例）であった．[5]

■薬物動態

1. 血中濃度と薬物動態パラメータ

(1)単回投与（日本人データ）[6]

健康成人被験者におけるオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル(25mg/150mg/100mg)空腹時及び非絶食時単回経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータを下表に示す．

健康成人における本剤（25mg/150mg/100mg）単回経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータ

	空腹時 (20例)	高脂肪朝食 (20例)	最小二乗幾何平均比 (90%信頼区間)
オムビタスビル			
C_{max} (ng/mL)	59.0 (27)	115 (26)	1.953 (1.681-2.269)
T_{max} (h)	4.0 (3.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)	—
AUC_{∞} (ng・h/mL)	847 (26)	1462 (20)	1.725 (1.522-1.956)
$t_{1/2}$ (h)	24.2 (18.6-41.6)	23.5 (18.5-36.1)	—
パリタプレビル			
C_{max} (ng/mL)	321 (123)	1598 (68)	4.982 (3.253-7.628)
T_{max} (h)	4.0 (2.0-6.0)	5.0 (4.0-8.0)	—
AUC_{∞} (ng・h/mL)	2383 (117)	7822 (68)	3.283 (2.362-4.563)
$t_{1/2}$ (h)	5.7 (3.5-11.1)	5.4 (4.0-8.9)	—
リトナビル			
C_{max} (ng/mL)	881 (62)	1203 (37)	1.366 (1.031-1.809)
T_{max} (h)	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (4.0-6.0)	—
AUC_{∞} (ng・h/mL)	5553 (52)	7465 (38)	1.344 (1.097-1.647)
$t_{1/2}$ (h)	4.3 (3.3-5.5)	3.9 (3.1-6.3)	—

C_{max}及びAUC_{∞}：幾何平均（CV%）T_{max}：中央値（範囲）$t_{1/2}$：調和平均（範囲）

(2)反復投与（日本人データ）[7]

健康成人被験者にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル(25mg/150mg/100mg)を1日1回14日間食後反復経口投与した．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの曝露量は9～12日後に定常状態に到達した．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの14日目の薬物動態パラメータを下表に示す．

健康成人における本剤（25mg/150mg/100mg）1日1回14日間反復経口投与後のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの薬物動態パラメータ

	オムビタスビル	パリタプレビル	リトナビル
C_{max} (ng/mL)	154 (21)	3840 (46)	1748 (19)
T_{max} (h)	5.0 (14)	4.3 (28)	4.0 (16)
AUC_{24} (ng・h/mL)	1558 (21)	19625 (49)	9707 (23)
C_{24} (ng/mL)	29.7 (23)	37.8 (46)	19.3 (51)

C_{max}，AUC_{24}及びC_{24}：幾何平均（CV%）T_{max}：平均（CV%）

2. 分布（外国人データ）[8), 9), 10), 11)]

オムビタスビルのヒト血漿蛋白結合率は0.09～9μg/mLで99.9%であった．パリタプレビルのヒト血漿蛋白結合率は0.08～8μg/mLで97～98.6%であった．ヒトにおけるオムビタスビル及びパリタプレビルの血液/血漿中濃度比は約0.5～0.7であり，これらは全血中の主として血漿分画に分布した．健康成人に25μg静脈内投与したときのオムビタスビルの定常状態分布容積（Vss）は173Lであった．健康成人に100μg静脈内投与したときのパリタプレビルのVssは103Lであった．

3. 代謝及び排泄（*in vitro*及び外国人データ）[11), 12), 13)]

オムビタスビルはアミド加水分解を経て酸化的代謝を受ける．パリタプレビルは主としてCYP3A4/5により代謝される．リトナビルは主としてCYP3A4/5により代謝される．

健康成人における^{14}C-オムビタスビルの単回経口投与で，投与量の90.2%（未変化体87.8%）が糞中に排泄され，1.91%（未変化体0.03%）が尿中に排泄された．

オムビタスビル（パリタプレビル及びリトナビル併用）単回経口投与におけるオムビタスビルの消失半減期は22.3時間であった．

健康成人における^{14}C-パリタプレビル（リトナビル併用）の単回経口投与で，投与量の87.8%（未変化体1.1%）が糞中に排泄され，8.76%（未変化体0.05%）が尿中に排泄された．パリタプレビル（リトナビル及びオムビタスビル併用）単回経口投与後のパリタプレビルの消失半減期は5.1時間であった．

健康成人にオムビタスビル25μgを静脈内投与したときの全身クリアランスは7.51L/hであった．健康成人にパリタプレビル100μg（リトナビルと併用）を静脈内投与したときの全身クリアランスは25.9L/hであった．

4. 肝機能障害患者（外国人データ）[9)]

HCV非感染の軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A，スコア5～6），中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B，スコア7～9）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C，スコア10～15）においてオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir（国内未承認）の単回投与時の薬物動態を検討した．（dasabuvir：NS5Bエンコード HCV RNA依存性RNAポリメラーゼに対する非ヌクレオシド系palm1阻害剤．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルとの併用で使用される．）

肝機能正常者と比較し，軽度肝機能障害患者において，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルのAUCはそれぞれ8%，29%，34%減少した．

肝機能正常者と比較し，中等度肝機能障害患者において，オムビタスビル，リトナビルのAUCは共に30%減少したが，パリタプレビルのAUCは62%増加した．

肝機能正常者と比較し，重度肝機能障害患者において，オムビタスビルのAUCは54%減少し，パリタプレビル，リトナビルのAUCはそれぞれ950%及び13%増加した．

5. 腎機能障害患者（外国人データ）[10)]

HCV非感染の軽度（CL_{cr}：60～89mL/min），中等度（CL_{cr}：30～59mL/min）及び重度（CL_{cr}：15～29mL/min）の腎機能障害患者において，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル単回投与時の薬物動態を検討した．

腎機能正常者と比較し，軽度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度（1～9%の変化），パリタプレビルの平均C_{max}及びAUCは同程度（11%の変化），リトナビルの平均C_{max}及びAUCは28～40%高い値であった．

腎機能正常者と比較し，中等度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度（2～14%の変化），パリタプレビルの平均C_{max}及びAUCは同程度（19%までの変化），リトナビルの平均C_{max}及びAUCは51～76%高い値であった．

腎機能正常者と比較し，重度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度（2～18%の変化），パリタプレビルの平均C_{max}は22%低くAUCは25%高く，リトナビルの平均C_{max}及びAUCは71～108%高い値であった．

6. C型慢性肝炎患者（日本人データ）[14)]

本剤（オムビタスビル25mg，パリタプレビル150mg，リトナビル100mg，1日1回）をC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者にジェノタイプ1bではリバビリン非併用で12週間，ジェノタイプ2ではリバビリン併用で12及び16週間投与した．HCVジェノタイプ1b及びジェノタイプ2感染患者における第III相臨床試験から得たデータによりポピュレーション PK 解析を実施した．オムビタスビル，パリタプレビル又はリトナビルの見かけのクリアランス又は見かけの分布容積に対してリバビリンの併用は有意な共変量ではなかった．オムビタスビルの定常状態 Cmax 及び AUC は慢性肝炎患者でそれぞれ55ng/mL及び1140ng・h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ46ng/mL及び932ng・h/mLであった．また，パリタプレビルの定常状態 Cmax 及び AUC は慢性肝炎患者でそれぞれ197ng/mL及び2970ng・h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ439ng/mL及び6380ng・h/mLであった．リトナビルの定常状態 Cmax 及び AUC は慢性肝炎患者でそれぞれ154ng/mL及び2500ng・h/mL，代償性肝硬変患者でそれぞれ238ng/mL及び3840ng・h/mLであった．ポピュレーション PK 解析の被験者平均年齢は60歳(19～76歳)であった．オムビタスビルの経口クリアランス（CL/F）に対して性別，クレアチニンクリアランス及び代償性肝硬変が有意な共変量であった．パリタプレビル及びリトナビルの CL/F に対して代償性肝硬変のみが有意な共変量であった．

7. 薬物相互作用

(1)*in vitro*データ

パリタプレビルは主にCYP3A4，副次的にCYP3A5で代謝される．リトナビルは主にCYP3Aで代謝され，副次的にCYP2D6で代謝される．パリタプレビル及びリトナビルはCYP3A4基質であり，CYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用により，血中濃度が低下し治療効果が減弱するおそれがある．パリタプレビル及びリトナビルの血中濃度はCYP3A4阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール等）により上昇するおそれがある．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルは臨床用量においてCYP1A2，2B6，2C8，2C9，2D6を阻害しなかった．リトナビルはCYP2C19又はCYP1A2で代謝される薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある．

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルはP-gpの基質である．パリタプレビルはBCRPとOATP1B1/1B3の基質である．パリタプレビルはOATP1B1とOATP1B3の阻害剤である．オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルはいずれも有機カチオントランスポーター（OCT1）の基質でも阻害剤でもない．パリタプレビルとリトナビルはP-gpとBCRPの阻害剤

である．オムビタスビル及びパリタプレビルはUGT1A1の阻害剤であり，リトナビルはCYP3A4の阻害剤である．

(2)臨床試験（日本人及び外国人データ）

併用薬がオムビタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬　用量（mg）	本剤（OBV/PTV/r）用量（mg）	例数	OBVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C_{max}
ワルファリン 5 単回[15]	25/150/100 QD	11	1.047 (0.989, 1.109)	1.025 (0.949, 1.107)
プラバスタチン 10 QD[16]		11	0.944 (0.878, 1.016)	0.975 (0.898, 1.058)
ロスバスタチン 5 QD[16]		12	0.876 (0.832, 0.923)	0.898 (0.812, 0.971)
ジゴキシン 0.5 単回[17]		11	1.016 (0.978, 1.056)	0.993 (0.946, 1.041)
ケトコナゾール 400 QD[18]	25/150/100 単回	12	1.256 (1.197, 1.318)	0.978 (0.923, 1.036)
アタザナビル 300 QD[20]	25/150/100 QD	10	0.911 (0.814, 1.020)	0.834 (0.742, 0.937)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21]		18	1.252 (1.188, 1.319)	1.071 (1.012, 1.134)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[b 21]		11	1.093 (1.003, 1.193)	0.970 (0.867, 1.084)
エムトリシタビン・テノホビル 200・300 QD[22]		9	0.999 (0.944, 1.058)	0.966 (0.889, 1.049)
ダルナビル 800 QD[23]		9	1.006 (0.910, 1.113)	1.008 (0.868, 1.171)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM[a, b 23]		7	0.727 (0.659, 0.801)	0.757 (0.653, 0.878)
リルピビリン 25 QD[c 24]		10	1.088 (1.037, 1.141)	1.105 (1.022, 1.195)
シクロスポリン 10 単回[25]		12	1.096 (1.071, 1.122)	1.061 (1.016, 1.109)
タクロリムス 0.5 単回[26]		11	0.954 (0.913, 0.995)	0.942 (0.891, 0.996)
カルバマゼピン 200 BID[a 27]	25/150/100 単回	12	0.685 (0.635, 0.739)	0.690 (0.607, 0.784)
オメプラゾール 40 QD[28]	25/150/100 QD	12	0.996 (0.883, 1.124)	0.960 (0.807, 1.144)
エスシタロプラム 10 単回[29]		11	1.031 (1.000, 1.062)	1.157 (1.087, 1.232)
デュロキセチン 60 単回[29]		12	1.043 (0.996, 1.092)	1.035 (0.922, 1.162)
エチニルエストラジオール/ norgestimate 0.035/0.25 QD[d 30]		9	0.966 (0.814, 1.147)	1.047 (0.811, 1.352)
ノルエチステロン 0.35 QD[a 30]		12	0.990 (0.941, 1.041)	1.003 (0.934, 1.077)
アムロジピン 5 単回[a 31]		14	1.003 (0.971, 1.037)	1.002 (0.948, 1.059)
フロセミド 20 単回[a 31]		12	1.065 (1.009, 1.124)	1.136 (1.025, 1.260)
アルプラゾラム 0.5 単回[a 32]		12	0.998 (0.960, 1.037)	0.983 (0.928, 1.040)
ゾルピデム 5 単回[a 32]		12	1.034 (1.000, 1.069)	1.071 (0.998, 1.149)
ウルソデオキシコール酸 50 TID[e 7]		12	0.968 (0.935, 1.001)	0.951 (0.907, 0.997)
グリチルリチン 80 QD[e 7]		12	1.026 (0.994, 1.059)	1.025 (0.961, 1.094)
ジアゼパム 2 単回[a 33]		13	0.975 (0.927, 1.025)	0.999 (0.928, 1.076)
Hydrocodone bitartrate/アセトアミノフェン 5/300 単回[a 33]		15	0.974 (0.932, 1.018)	1.007 (0.926, 1.096)
Carisoprodol 250 単回[a 34]		14	0.949 (0.924, 0.974)	0.980 (0.922, 1.040)
Cyclobenzaprine 5 単回[a 34]		14	1.000 (0.966, 1.034)	0.975 (0.915, 1.038)
メトホルミン 500 単回[a 35]		12	1.007 (0.969, 1.046)	0.923 (0.871, 0.979)
スルファメトキサゾール/トリメトプリム 800/160 BID[a 36]	25/150/100 単回	11	0.848 (0.800, 0.899)	0.883 (0.832, 0.937)
ドルテグラビル 50 QD[a 36]	25/150/100 QD	11	0.952 (0.902, 1.004)	0.960 (0.894, 1.031)
アバカビル/ラミブジン 600/300 QD[a 36]		11	0.909 (0.866, 0.953)	0.822 (0.758, 0.891)
ソホスブビル 400 QD[37]		8	0.932 (0.866, 1.002)	0.960 (0.885, 1.041)

併用薬がパリタプレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬　用量（mg）	本剤（OBV/PTV/r）用量（mg）	例数	PTVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C_{max}
ワルファリン 5 単回[15]	25/150/100 QD	11	1.107 (0.937, 1.308)	1.154 (0.863, 1.544)
プラバスタチン 10 QD[16]		11	1.329 (1.091, 1.618)	1.441 (1.149, 1.807)
ロスバスタチン 5 QD[16]		12	1.218 (1.052, 1.410)	1.396 (1.122, 1.737)
ジゴキシン 0.5 単回[17]		11	1.117 (0.997, 1.252)	1.152 (0.974, 1.363)
ケトコナゾール 400 QD[18]	25/150/100 単回	12	2.161 (1.759, 2.657)	1.723 (1.316, 2.255)
gemfibrozil 600 BID[e 19]	PTV/r 150/100 単回	11	1.376 (1.178, 1.609)	1.214 (0.939, 1.568)
アタザナビル 300 QD[20]	25/150/100 QD	10	2.874 (2.082, 3.968)	2.742 (1.762, 4.265)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21]		18	6.102 (4.295, 8.669)	4.760 (3.544, 6.393)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[b 21]		11	3.547 (2.366, 5.319)	1.783 (1.262, 2.518)
エムトリシタビン・テノホビル 200・300 QD[22]		9	1.041 (0.737, 1.471)	1.017 (0.631, 1.641)
ダルナビル 800 QD[23]		9	1.937 (1.363, 2.752)	2.092 (1.351, 3.239)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM[a, b 23]		7	0.590 (0.442, 0.788)	0.696 (0.432, 1.120)
リルピビリン 25 QD[c 24]		10	1.234 (0.929, 1.638)	1.304 (0.942, 1.805)
シクロスポリン 10 単回[25]		12	1.455 (1.289, 1.642)	1.389 (1.102, 1.750)
タクロリムス 0.5 単回[26]		11	0.794 (0.689, 0.915)	0.706 (0.549, 0.907)
カルバマゼピン 200 BID[a 27]	25/150/100 単回	12	0.295 (0.231, 0.377)	0.344 (0.247, 0.480)
オメプラゾール 40 QD[28]	25/150/100 QD	12	0.926 (0.638, 1.343)	1.019 (0.642, 1.618)
エスシタロプラム 10 単回[29]		11	1.019 (0.816, 1.272)	1.188 (0.841, 1.676)
デュロキセチン 60 単回[29]		12	0.963 (0.702, 1.321)	1.070 (0.633, 1.808)
エチニルエストラジオール/norgestimate 0.035/0.25 QD[d 30]		9	0.664 (0.422, 1.044)	0.700 (0.404, 1.214)
ノルエチステロン 0.35 QD[a 30]		12	1.229 (0.962, 1.570)	1.244 (0.954, 1.621)
アムロジピン 5 単回[a 31]		14	0.777 (0.684, 0.882)	0.774 (0.639, 0.937)
フロセミド 20 単回[a 31]		12	0.916 (0.695, 1.208)	0.925 (0.628, 1.360)
アルプラゾラム 0.5 単回[a 32]		12	0.964 (0.734, 1.267)	0.913 (0.636, 1.310)
ゾルピデム 5 単回[a 32]		12	0.680 (0.546, 0.848)	0.630 (0.463, 0.857)
ウルソデオキシコール酸 50 TID[e 7]		12	0.910 (0.778, 1.066)	1.006 (0.814, 1.245)
グリチルリチン 80 QD[e 7]		12	0.941 (0.806, 1.098)	0.917 (0.746, 1.126)
ジアゼパム 2 単回[a 33]		13	0.912 (0.778, 1.069)	0.952 (0.772, 1.175)
Hydrocodone bitartrate/アセトアミノフェン 5/300 単回[a 33]		15	1.026 (0.890, 1.182)	1.008 (0.803, 1.265)
Carisoprodol 250 単回[a 34]		14	0.957 (0.848, 1.080)	0.877 (0.746, 1.031)
Cyclobenzaprine 5 単回[a 34]		14	1.130 (0.995, 1.283)	1.141 (0.986, 1.321)
メトホルミン 500 単回[a 35]		12	0.795 (0.611, 1.034)	0.631 (0.436, 0.913)
スルファメトキサゾール/トリメトプリム 800/160 BID[a 36]	25/150/100 単回	11	0.869 (0.715, 1.057)	0.780 (0.606, 1.005)
ドルテグラビル 50 QD[a 36]	25/150/100 QD	11	0.835 (0.668, 1.042)	0.888 (0.694, 1.135)
アバカビル/ラミブジン 600/300 QD[a 36]		11	0.822 (0.695, 0.971)	0.836 (0.686, 1.019)
ソホスブビル 400 QD[37]		8	0.905 (0.623, 1.314)	0.899 (0.633, 1.275)

国内未発売の薬剤を含む

a. 本剤/dasabuvir（国内未承認）のデータ

b. 本剤投与約12時間後にロピナビル/r（800/200mgQPM）とダルナビル/r（600/100mgQPM）を投与した．

c. 朝食後に本剤/dasabuvir（国内未承認）とリルピビリンを併用．

d. 本剤/dasabuvir（国内未承認）（3例）又は本剤（6例）とエチニルエストラジオール及びnorgestimateとの併用．

e. 日本人データ

f. PTV/r/dasabuvir（国内未承認）のデータ

QD：1日1回投与，QPM：1日1回午後投与，BID：1日2回投与，TID：1日3回投与

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬　用量（mg）	本剤（OBV/PTV/r）用量（mg）	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時（90%信頼区間）	
			AUC	C_{max}
ワルファリン 5 単回[a 15]	25/150/100 QD	11	0.845 (0.755, 0.947)	0.900 (0.818, 0.991)
プラバスタチン 10 QD[16]		10	1.763 (1.456, 2.134)	1.428 (1.086, 1.876)
ロスバスタチン 5 QD[16]		12	1.334 (1.142, 1.557)	2.611 (2.014, 3.386)
ジゴキシン 0.5 単回[17]		11	1.364 (1.207, 1.541)	1.576 (1.434, 1.731)
ケトコナゾール 400 QD[18]	25/150/100 単回	12	2.050 (1.931, 2.176)	1.104 (1.049, 1.161)
アタザナビル 300 QD[b 19]	25/150/100 QD	11	0.929 (0.847, 1.019)	0.896 (0.829, 0.968)
ラルテグラビル 400 BID [20]		12	1.204 (0.742, 1.953)	1.216 (0.783, 1.888)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID[21]		18	1.132[§] (1.091, 1.174)	1.062[§] (0.990, 1.140)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM[d 21]		11	1.169[§] (1.086, 1.260)	1.051[§] (0.949, 1.165)
エムトリシタビン 200 QD [22]		9	1.072 (1.001, 1.148)	0.941 (0.835, 1.060)
テノホビル 300 QD [22]			1.010 (0.956, 1.067)	0.802 (0.714, 0.902)
ダルナビル 800 QD[b 23] ※		9	0.918 (0.840, 1.003)	0.993 (0.915, 1.077)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM[d 23] ※※		7	0.797[§§] (0.736, 0.863)	0.871[§§] (0.793, 0.957)
リルピビリン 25 QD[e 24]		10	3.245 (2.795, 3.768)	2.545 (2.077, 3.118)
シクロスポリン 10 単回[25]		12	4.280 (3.656, 5.009)	0.825 (0.724, 0.940)
タクロリムス 0.5 単回[26]		11	85.813 (67.875, 108.491)	4.267 (3.491, 5.216)
カルバマゼピン 200 BID[c 27]	25/150/100 単回	12	1.170 (1.126, 1.216)	1.104 (1.074, 1.135)
ブプレノルフィン 4-16 QD [28]	25/150/100 QD	11	1.505 (1.269, 1.784)	1.190 (1.013, 1.399)
ナロキソン 1-4 QD [28]		11	1.113 (0.907, 1.366)	0.986 (0.838, 1.159)
メサドン 20-120 QD[f 42]		12	0.957 (0.893, 1.026)	0.944 (0.899, 0.991)
オメプラゾール 40 QD[29]		12	0.458 (0.273, 0.770)	0.475 (0.288, 0.782)
エスシタロプラム 10 単回[29]		11	0.753 (0.672, 0.844)	0.915 (0.849, 0.987)
デュロキセチン 60 単回[29]		12	0.800 (0.711, 0.901)	0.832 (0.718, 0.964)
エチニルエストラジオール 0.035 QD[g 30]		9	1.055 (0.955, 1.165)	1.162 (0.900, 1.501)
norgestimate 0.25 QD[g 30]		9	2.604 (2.301, 2.947)	2.014 (1.773, 2.286)
ノルエチステロン 0.35 QD[c 30]		12	0.909 (0.756, 1.092)	0.833 (0.686, 1.010)
アムロジピン 5 単回[c 31]		14	2.572 (2.312, 2.862)	1.262 (1.110, 1.436)
フロセミド 20 単回[c 31]		12	1.083 (1.004, 1.169)	1.419 (1.168, 1.724)
アルプラゾラム 0.5 単回[c 32]		12	1.336 (1.151, 1.550)	1.086 (1.030, 1.145)
ゾルピデム 5 単回[c 33]		12	0.953 (0.742, 1.225)	0.937 (0.755, 1.163)
ウルソデオキシコール酸 50 TID[h 71]		12	0.811 (0.692, 0.949)	0.904 (0.720, 1.136)
グリチルリチン 80 QD[h 71]		12	1.493 (1.382, 1.613)	1.005 (0.985, 1.025)
ジアゼパム 2 単回[c 33]		13	0.775 (0.729, 0.824)	1.180 (1.074, 1.298)
ノルジアゼパム（ジアゼパム代謝物）[c 33]			0.562 (0.453, 0.697)	1.104 (1.026, 1.187)
Hydrocodone bitartrate 5 単回[c 50]		15	1.899 (1.719, 2.097)	1.265 (1.144, 1.398)
アセトアミノフェン 300 単回[c 33]		15	1.169 (1.085, 1.259)	1.021 (0.886, 1.178)
Carisoprodol 250 単回[c 34]		14	0.616 (0.545, 0.697)	0.542 (0.476, 0.626)
Meprobamate（carisoprodol 代謝物）[c 34]			1.091 (1.025, 1.161)	1.174 (1.100, 1.253)
Cyclobenzaprine 5 単回[c 34]	25/150/100 QD	14	0.598 (0.529, 0.676)	0.676 (0.613, 0.745)
Norcyclobenzaprine（cyclobenzaprine代謝物）[c 34]			0.741 (0.643, 0.854)	1.034 (0.868, 1.230)
メトホルミン 500 単回[c 35]		12	0.904 (0.844, 0.968)	0.769 (0.713, 0.829)
スルファメトキサゾール 800 BID[c 33]	25/150/100 単回	11	1.171 (1.144, 1.197)	1.214 (1.151, 1.281)
トリメトプリム 160 BID[c 35]		11	1.219 (1.184, 1.256)	1.173 (1.124, 1.224)
ドルテグラビル 50 QD[c 36]	25/150/100 QD	11	1.380 (1.295, 1.469)	1.219 (1.153, 1.288)
アバカビル 600 QD[c 36]		11	0.943 (0.901, 0.986)	0.873 (0.777, 0.979)
ラミブジン 300 QD[c 36]		11	0.876 (0.821, 0.934)	0.778 (0.719, 0.842)
ソホスブビル 400 QD[37]		7	1.930 (1.411, 2.639)	1.642 (0.994, 2.712)
GS-331007（ソホスブビル代謝物）[37]			1.320 (1.253, 1.390)	1.161 (1.038, 1.300)

国内未発売の薬剤を含む
a. S-ワルファリンの変化量．R-ワルファリンの変化量も同様であった．
b. 本剤非併用時にはリトナビル100mgをQD投与した．
c. 本剤/dasabuvir（国内未承認）のデータ
d. 本剤投与約12時間後にロピナビル/r（800/200mgQPM）とダルナビル/r（600/100mgQPM）を投与した．
e. 朝食後に本剤/dasabuvir（国内未承認）とリルピビリンを併用．
f. S-メサドンの変化量
g. 本剤/dasabuvir（国内未承認）（3例）又は本剤（6例）とエチニルエストラジオール及びnorgestimateとの併用．
h. 日本人データ
※　ダルナビルC_{min}：26%減少 変化率0.741（90%信頼区間：0.627，0.877）
※※ダルナビルC_{min}：43%減少 変化率0.567（90%信頼区間：0.432，0.668）
§　ロピナビルの変化率
§§ダルナビルの変化率
QD：1日1回投与，QPM：1日1回午後投与，BID：1日2回投与，TID：1日3回投与

8. 心電図に対する影響（外国人データ）[41]
健康成人（60例）を対象に，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルの組み合わせがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した．オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルは臨床的なQTc延長を示さなかった．

■臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験

ジェノタイプ1[42]

未治療又は前治療（インターフェロン製剤（IFN）単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として，プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（C型慢性肝炎患者）及び非盲検非対照試験（C型代償性肝硬変患者）を実施した（12週間投与）．
本剤投与例で，投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合（SVR12率）を以下の表に示す．

全体及び部分集団解析におけるSVR12率

背景因子			SVR12率
未治療患者	全体		140/148 (94.6)
	代償性肝硬変※	なし	131/139 (94.2)
		あり	9/9 (100)
	年齢	65歳未満	91/95 (95.8)
		65歳以上	49/53 (92.5)
	IFN適格性	適格	112/118 (94.9)
		不適格	28/30 (93.3)
前治療のある患者	全体		102/109 (93.6)
	代償性肝硬変※	なし	73/76 (96.1)
		あり	29/33 (87.9)
	年齢	65歳未満	52/55 (94.5)
		65歳以上	50/54 (92.6)
	前治療に対する反応性	無効	44/47 (93.6)
		再燃	28/30 (93.3)
		IFN不耐容	29/31 (93.5)
		不明	1/1 (100)

例数（%）
※ 肝硬変は，肝生検による診断，若しくはフィブロテスト/APRI，フィブロスキャン又はγ-グロブリン値，ヒアルロン酸値及び血小板数を用いた判別式[43]により判定

ジェノタイプ2[44]

未治療又は前治療（インターフェロン製剤（IFN）単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者を対象として，本

剤とリバビリンの併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として，無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した．
本剤及びリバビリンの16週間投与例で，投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合（SVR12率）を下表に示す．

全体及び部分集団解析におけるSVR12率

背景因子			SVR12率
未治療患者	全体		91.5 (43/47)
	年齢	65歳未満	92.3 (36/39)
		65歳以上	87.5 (7/8)
	IFN適格性	適格	91.1 (41/45)
		不適格	100 (2/2)
	HCVサブタイプ※	ジェノタイプ2a	93.9 (31/33)
		ジェノタイプ2b	85.7 (12/14)
前治療のある患者	全体		75.8 (25/33)
	年齢	65歳未満	72.2 (13/18)
		65歳以上	80.0 (12/15)
	前治療に対する反応性	無効	50.0 (3/6)
		再燃	93.8 (15/16)
		IFN不耐容	63.6 (7/11)
	HCV サブタイプ※	ジェノタイプ2a	93.8 (15/16)
		ジェノタイプ2b	56.3 (9/16)

例数（%）
※系統樹解析による決定

■薬効薬理

1. 作用機序[45), 46)]

オムビタスビルは，ウイルス複製に必須なHCV NS5A阻害剤である．パリタプレビルは，HCV遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須なHCV NS3/4Aプロテアーゼの阻害剤である．リトナビルは，パリタプレビルの血漿中濃度を上昇させる．

2. 抗ウイルス活性[47), 48), 49), 50), 51), 52)]

オムビタスビル

オムビタスビルは，HCVレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，ジェノタイプ1a-H77及び1b-Con1に対するEC_{50}値は，それぞれ，14.1及び5.0pmol/Lであった．オムビタスビルは，HCVジェノタイプ2a，2b，3a，4a，5a及び6a由来のNS5Aを含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，EC_{50}値は，それぞれ，12，4.3，19，1.7，3.2及び366pmol/Lであった．

パリタプレビル

酵素阻害試験において，パリタプレビルは，遺伝子組換えHCVジェノタイプ1a及び1b NS3プロテアーゼを阻害し，IC_{50}値は，それぞれ，0.18及び0.43nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVジェノタイプ2a，2b，3a及び4a由来の精製NS3プロテアーゼを阻害し，IC_{50}値は，それぞれ，2.4，6.3，14.5及び0.16nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，ジェノタイプ1a-H77及び1b-Con1に対するEC_{50}値は，それぞれ，1.0及び0.21nmol/Lであった．
パリタプレビルは，ジェノタイプ2a-JFH-1レプリコン細胞及び2bキメラレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，EC_{50}値はそれぞれ5.3及び107nmol/Lであった．パリタプレビルは，HCVジェノタイプ3a，4a及び6a由来のNS3を含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し，EC_{50}値は，それぞれ，19，0.09及び0.68nmol/Lであった．レプリコン細胞において，リトナビルは，抗HCV活性を示さず，またパリタプレビルの抗HCV活性に影響しなかった．

オムビタスビル及びパリタプレビルの併用により，HCVジェノタイプ1レプリコン細胞において，検討したほとんどの濃度で相加から相乗的な併用効果を示した．

3. 薬剤耐性[45), 48), 50), 51), 53)]

ジェノタイプ1

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルを投与した臨床試験において，ウイルス学的治療不成功によりSVR12未達成の患者でオムビタスビルに対する主な耐性変異として，NS5AのL31F，Y93H又はR30Q単独，あるいはL31M/V又はP58S及びY93Hとの二重変異，並びにパリタプレビルに対する主な耐性変異として，NS3のD168A/V単独又はY56Hとの二重変異がウイルス学的治療不成功時点で認められた．
HCVジェノタイプ1レプリコン細胞をオムビタスビル又はパリタプレビル存在下で培養したとき，認められた発現変異は，それぞれ，NS5A又はNS3のアミノ酸置換であった．HCVジェノタイプ1bレプリコン細胞において，NS5AのY93H単独，R30Q又はL31MとY93Hとの二重変異が主に認められた．L31F又はY93H変異によりオムビタスビルのEC_{50}値は，それぞれ，野生型の10倍又は77倍に上昇し，R30Q，L31M/V又はP58SとY93Hとの二重変異により，野生型の142～12,328倍に上昇した．HCVジェノタイプ1bレプリコン細胞において，NS3のA156T及びD168H/V変異が主に認められた．A156T又はD168A/H/V耐性変異によりパリタプレビルのEC_{50}値はそれぞれ，野生型の7倍又は27～159倍に上昇し，D168A/V-Y56H二重変異により野生型の700～2472倍に上昇した．

ジェノタイプ2

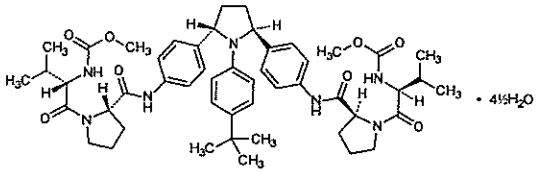
ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者にオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビルを投与した臨床試験において，ウイルス学的治療不成功によりSVR12未達成の患者でオムビタスビルに対するNS5Aの主な耐性変異として，ジェノタイプ2aでは，F28S，T24A，L31I/V又はT24AとC92Sとの二重変異が，ジェノタイプ2bでは，L28F単独又はM31I/Vとの二重変異，並びにパリタプレビルに対するNS3の主な耐性変異として，ジェノタイプ2aでは，D168A/E/V/Yが，ジェノタイプ2bではD168A/F/S/T/V/Yがウイルス学的治療不成功時点で認められた．
HCVジェノタイプ2aレプリコン細胞において，T24A，L31I又はC92S変異によりオムビタスビルのEC_{50}値は，野生型の13倍から38倍に上昇し，F28Sの変異により11618倍に上昇した．HCVジェノタイプ2bレプリコン細胞において，L28F，M31I/V，L28F及びM31I二重変異によりオムビタスビルのEC_{50}値は，野生型の28倍から1427倍に上昇した．
HCVジェノタイプ2aレプリコン細胞において，D168A/E/V/Y変異によりパリタプレビルのEC_{50}値は，野生型の5.3倍から18倍に上昇した．HCVジェノタイプ2bレプリコン細胞において，D168A/F/S/T/V/Y変異によりパリタプレビルのEC_{50}値は，野生型の7倍から11倍に上昇した．

4. 交差耐性[54)]

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞においてオムビタスビルの活性は保持され，NS5A阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞において，パリタプレビルの活性は保持された．

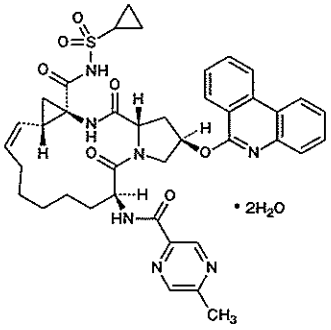
■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



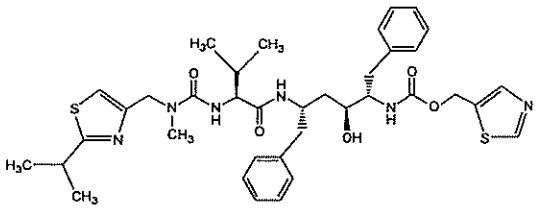
一般名：オムビタスビル水和物（Ombitasvir Hydrate）[JAN]
化学名：Dimethyl*N*,*N*′-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate
分子式：$C_{50}H_{67}N_7O_8 \cdot 4½H_2O$
分子量：975.18
性　状：白色～淡黄色又は淡赤色の粉末又は塊である．

構造式：



一般名：パリタプレビル水和物（Paritaprevir Hydrate）[JAN]
化学名：(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5*H*)-carboxamide dihydrate
分子式：$C_{46}H_{43}N_7O_7S \cdot 2H_2O$
分子量：801.91
性　状：白色～淡黄色の粉末又は塊である．

構造式：



一般名：リトナビル（Ritonavir）[JAN]
化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate
分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$
分子量：720.94
性　状：白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある．

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

■包装

ヴィキラックス配合錠：28錠［7錠（PTP）×4］

■主要文献

1) 社内資料：ラット乳汁分泌及び組織分布試験
2) 社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル
3) 社内資料：ラット出生前・出生後発達試験
4) 社内資料：マウス出生前・出生後発達試験
5) 社内資料：外国人被験者における有効性試験（第Ⅱ相臨床試験）
6) 社内資料：食事影響試験
7) 社内資料：ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチンとの薬物相互作用試験
8) 社内資料：薬物動態概要
9) 社内資料：肝機能障害患者における試験
10) 社内資料：腎機能障害患者における試験
11) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
12) 社内資料：オムビタスビル薬物動態試験
13) 社内資料：パリタプレビル薬物動態試験
14) 社内資料：ポピュレーションPK試験
15) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
16) 社内資料：プラバスタチン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験
17) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
18) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
19) 社内資料：gemfibrozilとの薬物相互作用試験
20) 社内資料：アタザナビルとの薬物相互作用試験
21) 社内資料：ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験
22) 社内資料：エムトリシタビン・テノホビルとの薬物相互作用試験
23) 社内資料：ダルナビル（リトナビル併用/非併用）との薬物相互作用試験
24) 社内資料：リルピビリンとの薬物相互作用試験
25) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用試験
26) 社内資料：タクロリムスとの薬物相互作用試験
27) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
28) 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験
29) 社内資料：エスシタロプラム及びデュロキセチンとの薬物相互作用試験
30) 社内資料：エチニルエストラジオール・norgestimate及びノルエチステロンとの薬物相互作用試験
31) 社内資料：アムロジピン及びフロセミドとの薬物相互作用試験
32) 社内資料：アルプラゾラム及びゾルピデムとの薬物相互作用試験
33) 社内資料：ジアゼパム及びhydrocodone bitartrate/アセトアミノフェンとの薬物相互作用試験
34) 社内資料：carisoprodol及びcyclobenzaprineとの薬物相互作用試験
35) 社内資料：メトホルミン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムとの薬物相互作用試験
36) 社内資料：ドルテグラビル及びアバカビル/ラミブジンとの薬物相互作用試験
37) 社内資料：ソホスブビルとの薬物相互作用試験
38) 社内資料：ラルテグラビルとの薬物相互作用試験
39) 社内資料：ブプレノルフィン及びナロキソンとの薬物相互作用試験
40) 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験
41) 社内資料：Thorough QT試験
42) Kumada H, et al. : Hepatology, 2015, 62 : 1037-1046.
43) Ikeda K, et al. : Hepatology Research, 2000, 18 : 252-266.
44) 社内資料：日本人被験者における有効性試験（第Ⅲ相臨床試験）
45) 社内資料：オムビタスビル作用機序
46) 社内資料：パリタプレビル作用機序
47) 社内資料：*in vitro*有効性試験
48) Pilot-Matias T, et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2015, 59 : 988-997.
49) 社内資料：リバビリン，リトナビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
50) Krishnan P, et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2015, 59 : 979-987.
51) 社内資料：オムビタスビル，パリタプレビル併用におけるジェノタイプ2に対する*in vitro*有効性試験及び耐性プロファイル
52) 社内資料：オムビタスビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
53) 社内資料：*in vitro*薬剤耐性試験
54) 社内資料：*in vitro*交差耐性試験

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください．

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-6302　東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル　0120-587-874

abbvie
製造販売元　アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

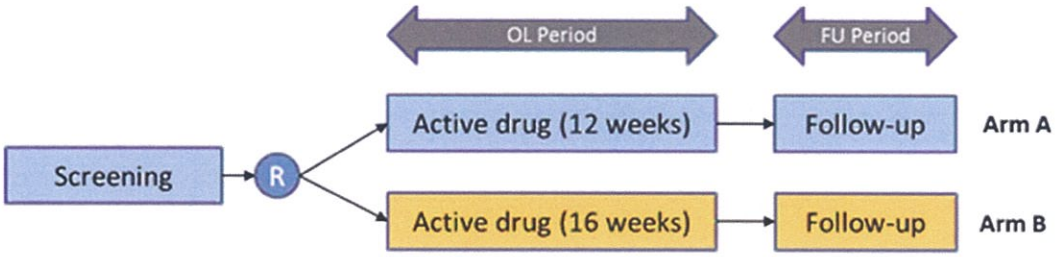
セログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は，国内試験（M14-153 試験）の結果を基に，国内での同種・同効薬の効能・効果を参考に設定した。

M14-153 試験は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 2 に感染した日本人成人患者の未治療例及び既治療例（インターフェロン［以下「IFN」］α，β 又はペグインターフェロン［以下「pegIFN」］の単独療法，又はリバビリン［以下「RBV」］との併用療法）を対象（代償性肝硬変患者を含む）として，RBV 併用下でのオムビタスビル（以下「OBV」），パリタプレビル（以下「PTV」）及びリトナビルの配合錠（OBV/PTV/r 25/150/100 mg）の 12 週間投与（投与群 A）又は 16 週間投与（投与群 B）の有効性及び安全性を評価する第 III 相，無作為化，非盲検，多施設共同試験である。本試験の試験デザインを図 1.8.2-1 に示す。

図 1.8.2-1.　　試験デザイン（M14-153 試験）



OL Period：非盲検治療期，FU Period：後観察期，R：無作為化

HCV ジェノタイプ 2 に感染した未治療及び既治療の日本人被験者を投与群 A と投与群 B に 1：1 の比率で無作為に割付け，投与群 A では OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回，RBV を 1 日 2 回，12 週間経口投与し，投与群 B では OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回，RBV を 1 日 2 回，16 週間経口投与した。RBV の用量は，RBV の添付文書に従い，体重に基づく 1 日量（400–1000 mg）とした。無作為割付けにおいては，肝硬変（肝硬変が認められない，代償性肝硬変が認められる）を層別因子とした層別割付けを行った。また，肝硬変の認められない被験者に対しては，過去の治療経験（未治療例，IFN 製剤による治療の既治療例）を層別因子とした層別割付けを行い，さらに既治療例に対しては，過去の IFN 製剤による治療への反応（無効例，再燃例，IFN 製剤による治療の不耐容例）も層別因子とした層別割付けを行った。

未治療被験者及び既治療被験者は，以下のように定義した。
未治療被験者：HCV の治療を受けたことがない被験者。
既治療被験者：IFN 製剤（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）による前治療歴を確認できる記録を有し，かつ次のいずれかに該当する被験者。

- 無効例：HCV に対して IFN 製剤による治療を 12 週間以上行ったが，投与終了時点で HCV RNA 量が検出限界下限（以下「LLOD」）未満とならなかった被験者。又は
- 再燃例：HCV に対して IFN 製剤による治療を行い，投与終了時（又は終了後）に HCV RNA 量が LLOD 未満となったが，その後の追跡調査で 52 週間以内に HCV RNA 量が LLOD 以上となった被験者。又は
- IFN 不耐容例：IFN 製剤による治療に用いるいずれかの薬剤に忍容性が認められず，HCV に対する治療を中止した被験者。

肝硬変の認められない被験者：肝硬変を示す所見がない被験者。
肝硬変の認められる被験者：以下のいずれかの記録を有する被験者。

- スクリーニング前 24 ヵ月以内，又はスクリーニング期間中の肝生検で肝硬変を有していることが明らかな被験者（METAVIR 又は新犬山分類の線維化のスコアで 3 を上回る［3–4 及び 3/4 を含む］，又は Ishak の線維化のスコアで 4 を上回る）。又は
- スクリーニング期間中にフィブロテストスコアが 0.73 以上で，APRI が 2 を上回る被験者。又は
- スクリーニング前 6 ヵ月以内，又はスクリーニング期間中の弾性画像化検査（例えば，フィブロスキャン®）の結果が 14.6kPa 以上の被験者。又は
- スクリーニング期間中に，慢性肝炎と肝硬変の判別式の計算結果が 0 を上回る被験者。

なお，肝硬変の認められる被験者は，代償性肝硬変（Child-Pugh スコアで 6 以下）が認められる被験者のみを本試験の組入れ可とした。

IFN 製剤の投与以外に，抗 HCV 作用を示す薬剤を投与したことがある被験者は対象から除外した。

主要評価項目は，次の通りとした。

1. 肝硬変の認められない未治療例での最終投与から 12 週間が経過した時点で HCV RNA 量の定量下限（以下「LLOQ」）未満への低下が認められた被験者の割合（以下「SVR12 達成率」）に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証することとし，投与群 B の SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限が 67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。
2. 肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証することとし，投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限が 67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。

第 I 種の過誤を防ぐために，有意水準は階層的に上述のとおり順位づけして 5%に設定した。

副次的評価項目は，両群の部分集団（肝硬変の認められない既治療被験者［無効例，再燃例，IFN 不耐容例］及び代償性肝硬変の認められる被験者）における SVR12 達成率，投与期間中のウイルス学的治療不成功率，再燃率及び安全性を評価した。

M14-153 試験成績

人口統計学的特性及び疾患特性：

両群の安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与した被験者）における人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 1.8.2-1 及び表 1.8.2-2 に示す。人口統計学的特性において，投与群 A と投与群 B との間で統計学的な有意差は無かった。両群を合わせた全ての被験者において，女性の割合は 51.5%，年齢（中央値）は 59 歳で 31.0%は 65 歳以上であった。また，体容量指数（中央値）は 23.5 kg/m^2 であった。ベースラインの疾患特性は両群間で類似しており，インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル（以下「HOMA-IR」）スコア（3 mU x $mmol/L^2$ 未満，3 mU x $mmol/L^2$ 以上）で統計学的な有意差（$P = 0.011$）が認められた以外は，いずれのカテゴリー変数又は連続変数においても統計学的な有意差は認められなかった。全被験者の 42.7%は既治療例で，

そのうち 19.2%が無効例，47.9%が再燃例，32.9%が IFN 不耐容例であった。また，全被験者の 11 名（6.4%）は代償性肝硬変例で，5 名が投与群 A，6 名が投与群 B であった。スクリーニング時に実施した LiPA 2.0 アッセイで，全ての被験者の HCV ジェノタイプ 2 感染が確認され，系統樹解析の結果，HCV ジェノタイプ 2a 及び HCV ジェノタイプ 2b の割合は両群で同程度であった（HCV ジェノタイプ 2a：投与群 A 63.5%，投与群 B 59.3%，HCV ジェノタイプ 2b：投与群 A 35.3%，投与群 B 39.5%）。両群では従来から IFN 製剤による治療で困難な被験者の組入れも多く，ベースラインの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上の被験者，インターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型で non-CC 型の被験者及び IFN 製剤による前治療で無効の被験者は，全被験者のそれぞれ 91.2%，24.0%及び 19.2%を占めていた。

表 1.8.2-1. M14-153 試験の人口統計学的特性（全被験者，安全性解析対象集団）

項目	投与群 A DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与 N = 86	全被験者 N = 171
性別，n（%）			
女性	40 (47.1)	48 (55.8)	88 (51.5)
男性	45 (52.9)	38 (44.2)	83 (48.5)
年齢分布，n（%）			
65 歳未満	56 (65.9)	62 (72.1)	118 (69.0)
65 歳以上	29 (34.1)	24 (27.9)	53 (31.0)
年齢（歳）			
平均値（SD）	58.3 (12.79)	57.6 (10.48)	58.0 (11.65)
中央値	60	59	59
最小値–最大値	19 – 75	27 – 76	19 – 76
体重（kg）			
平均値（SD）	62.7 (12.22)	60.6 (11.87)	61.7 (12.05)
中央値	62.2	60.9	61.4
最小値–最大値	40.3 – 91.2	31.5 – 94.9	31.5 – 94.9
BMI 区分，n（%）			
25 kg/m^2 未満	58 (68.2)	63 (73.3)	121 (70.8)
25 kg/m^2 以上	27 (31.8)	23 (26.7)	50 (29.2)
BMI（kg/m^2）			
平均値（SD）	24.0 (3.34)	23.3 (3.19)	23.6 (3.28)
中央値	23.6	23.2	23.5
最小値–最大値	16.5 – 34.0	12.9 – 30.9	12.9 – 34.0

BMI：体容量指数，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），SD：標準偏差，RBV：リバビリン

注：分類変数については χ^2 検定で，連続変数については一元配置の分散分析で投与群 A と投与群 B との間に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__2.1，Table 14.1__2.2

表 1.8.2-2. M14-153 試験のベースラインの疾患特性（全被験者，安全性解析対象集団）

項目	投与群 A DAA 2 剤+ RBV の 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤+ RBV の 16 週間投与 N = 86	全被験者 N = 171
HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（LiPA 2.0 アッセイで同定）[a]，n（%）			
2a/c	11 (12.9)	7 (8.1)	18 (10.5)
2b	27 (31.8)	32 (37.2)	59 (34.5)
判定不能	47 (55.3)	47 (54.7)	94 (55.0)
HCV ジェノタイプ及びサブタイプ（系統樹解析），n（%）			
1a	0	1 (1.2)[a]	1 (0.6)[a]
2a	54 (63.5)	51 (59.3)	105 (61.4)
2b	30 (35.3)	34 (39.5)	64 (37.4)
欠測	1 (1.2)[b]	0	1 (0.6)[b]
IL28B 遺伝子型，n（%）			
CC 型	65 (76.5)	65 (75.6)	130 (76.0)
non-CC 型	20 (23.5)	21 (24.4)	41 (24.0)
CT 型	20 (23.5)	16 (18.6)	36 (21.1)
TT 型	0	5 (5.8)	5 (2.9)
ベースラインでの HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）			
平均値（SD）	6.47 (1.00)	6.57 (0.87)	6.52 (0.94)
中央値	6.82	6.89	6.88
最小値–最大値	2.42 – 7.55	3.62 – 7.60	2.42 – 7.60
ベースラインでの HCV RNA 量（IU/mL），n（%）			
100000 未満	10 (11.8)	5 (5.8)	15 (8.8)
100000 以上	75 (88.2)	81 (94.2)	156 (91.2)
800000 未満	20 (23.5)	19 (22.1)	39 (22.8)
800000 以上	65 (76.5)	67 (77.9)	132 (77.2)
前治療の有無（IFN 製剤による治療），n（%）			
未治療例	50 (58.8)	48 (55.8)	98 (57.3)
既治療例	35 (41.2)	38 (44.2)	73 (42.7)

項目	投与群 A DAA 2 剤+ RBV の 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤+ RBV の 16 週間投与 N = 86	全被験者 N = 171
IFN 製剤による前治療の効果（既治療例），n/N（%）			
無効例	5/35 (14.3)	9/38 (23.7)	14/73 (19.2)
再燃例	18/35 (51.4)	17/38 (44.7)	35/73 (47.9)
不耐容例	12/35 (34.3)	12/38 (31.6)	24/73 (32.9)
IFN 製剤による治療の適格性（肝硬変の認められない未治療例），n/N（%）			
適格例	44/50 (91.7)	45/48 (95.7)	89/98 (93.7)
不適格例	4/50 (8.3)	2/48 (4.3)	6/98 (6.3)
ベースラインの HOMA-IR（mU × mmol/L^2）[c]			
< 3, n/N (%)	67/77 (87.0)*	81/83 (97.6)	148/160 (92.5)
≥ 3, n/N (%)	10/77 (13.0)	2/83 (2.4)	12/160 (7.5)
欠測，n	8	3	11
ベースラインの肝線維化ステージ[c,d]			
F0 – F1, n/N (%)	20/31 (64.5)	19/33 (57.6)	39/64 (60.9)
F2, n/N (%)	3/31 (9.7)	4/33 (12.1)	7/64 (10.9)
F3, n/N (%)	4/31 (12.9)	4/33 (12.1)	8/64 (12.5)
F4, n/N (%)	4/31 (12.9)	6/33 (18.2)	10/64 (15.6)
欠測，n	54	53	107
肝硬変の有無			
なし	80 (94.1)	80 (93.0)	160 (93.6)
あり	5 (5.9)	6 (7.0)	11 (6.4)

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 ＋RBV：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 ＋RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，HOMA-IR：インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル，IFN：インターフェロン，IL28B：インターロイキン 28B，IP-10：インターフェロン γ 誘導たん白 10，r：リトナビル，RBV：リバビリン，SD：標準偏差

* 投与群 A と投与群 B の比較で統計学的有意差あり（χ^2 検定，有意水準 $P = 0.05$）

a. スクリーニング時の HCV ジェノタイプの測定及びサブタイプの同定には LiPA 2.0 アッセイを使用した。1 名の被験者（被験者番号 20905）はスクリーニング時の LiPA 2.0 アッセイにより HCV ジェノタイプ 2 と同定されたが，その後に実施された系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1a であることが明らかとなった。

b. 1 名の被験者（被験者番号 20301）は，ベースラインの HCV RNA 量が 1000 IU/mL 未満であったために系統樹解析を実施できなかった。

c. 欠測値でない値を分母として百分率を算出した。

d. 血清検体による慢性肝炎と肝硬変の判別式の結果から肝硬変の有無を判定した合計 107 名の被験者については，同判別式で Metavir スコアの F0 から F3 を判別できないため欠測として扱った。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2, Table 14.2__6.11.1

有効性：

主要評価項目の結果を表 1.8.2-3 に示す。主要評価項目の解析対象集団（肝硬変の認められない未治療被験者）において，投与群 B における SVR12 達成率は 91.5%（95%信頼区間：83.5%–99.5%）であり，95%信頼区間の下限値が pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値（67%）を上回ったことから，投与群 B の優越性が検証された。投与群 A における SVR12 達成率は 75.0%（95%信頼区間：62.8%–87.2%）であり，95%信頼区間の下限値が臨床的に適切な閾値（67%）を上回らなかったことから，投与群 A の優越性は検証されなかった。投与中のウイルス学的治療不成功率は両群間で同程度であったが，再燃率は投与群 B に比べて投与群 A の方が高く，投与群 B では再燃は認められなかった。従って，SVR 達成率を最大化するためには 16 週間の投与期間が必要であることが確認された。

表 1.8.2-3. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）及び無効の理由（有効性主要解析対象集団）

	有効性主要解析対象集団 [a]	
ウイルス学上の所見	投与群 A DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与 N = 48	投与群 B DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与 N = 47
SVR12		
n/N (%)	36/48 (75.0)	43/47 (91.5)
95%CI [b]	62.8, 87.2	83.5, 99.5
pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づく閾値 [c]	67%	
SVR12 を達成しなかった理由の区分，n/N（%）		
SVR12 を達成しなかった被験者	12/48 (25.0)	4/47 (8.5)
治療中のウイルス学的治療不成功 [d]	4/48 (8.3)	4/47 (8.5)
ウイルス学的リバウンド	4/48 (8.3)	4/47 (8.5)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0/48	0/47
投与終了後 12 週までの再燃 [e]	5/41 (12.2)	0/43
治験薬の投与中止	3/48 (6.3)	0/47
SVR12 データの欠測	0/48	0/47

CI：信頼区間，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. ITT 集団のうち，肝硬変の認められない未治療例を有効性主要解析対象集団とした。

b. 95%CI は，二項分布の正規近似を用いて算出した。

c. 閾値は，HCV ジェノタイプ 2 に感染した肝硬変の認められない未治療例での pegIFN/RBV の SVR 達成率に基づいて設定した。投与群 A 又は投与群 B の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限がこの値を上回った場合，当該投与群で優越性が示されたこととした。

d. 治療中のウイルス学的治療不成功は，ウイルス学的リバウンド（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが認められた，又は治療中の任意の時点で HCV RNA 量の最低値からの増加［最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値］が認められた）となった場合，又は治療を 6 週間以上行ったが HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成（治療中の HCV RNA 量がいずれも LLOQ 以上）となった場合と定義した。

e. 投与終了後 12 週までの再燃は，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。治験薬の投与終了時点は，投与群 A では治験薬の投与開始から 77 日以上経過した時点，投与群 B では 105 日以上経過した時点とした。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.2__1.1，Table 14.2__1.2

主要評価項目の解析対象集団及び各部分集団における SVR12 達成率を表 1.8.2-4 に示す。肝硬変の認められない被験者における SVR12 達成率は，既治療被験者（投与群 A：68.8%，投与群 B：75.8%）に比べて未治療被験者（投与群 A：75.0%，投与群 B：91.5%）で高く，また投与群 A（72.5%）に比べて投与群 B（85.0%）で高かった。既治療被験者における SVR12 達成率は，投与群 A（68.8%）に比べて投与群 B（75.8%）で高く，また IFN 製剤による前治療で無効（投与群 A：40.0%，投与群 B：50.0%）又は IFN 不耐容（投与群 A：66.7%，投与群 B：63.6%）の被験者に比べて再燃（投与群 A：80.0%，投与群 B：93.8%）の被験者で高かった。代償性肝硬変の認められる被験者における SVR12 達成率は，投与群 A で 80.0%，投与群 B で 33.3%であった。

表 1.8.2-4. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）（部分集団ごと，ITT 集団）

	SVR12			
	投与群 A DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与 N = 85		投与群 B DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与 N = 86	
部分集団	n/N (%)	95%CI [a]	n/N (%)	95%CI [a]
全被験者	62/85 (72.9)	62.7, 81.2	70/86 (81.4)	71.9, 88.2
肝硬変の認められない被験者	58/80 (72.5)	61.9, 81.1	68/80 (85.0)	75.6, 91.2
肝硬変の認められない未治療例 [b]	36/48 (75.0)	61.2, 85.1	43/47 (91.5)	80.1, 96.6
肝硬変の認められない既治療例	22/32 (68.8)	51.4, 82.0	25/33 (75.8)	59.0, 87.2
再燃例	12/15 (80.0)	54.8, 93.0	15/16 (93.8)	71.7, 98.9
無効例	2/5 (40.0)	11.8, 76.9	3/6 (50.0)	18.8, 81.2
IFN 製剤による不耐容例	8/12 (66.7)	39.1, 86.2	7/11 (63.6)	35.4, 84.8
肝硬変の認められる被験者	4/5 (80.0)	37.6, 96.4	2/6 (33.3)	9.7, 70.0

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，ITT 集団：ランダム化を行い治験薬投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），RBV：リバビリン，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. Wilson スコア法で 95%CI を算出した。

b. ITT 集団のうち，肝硬変の認められない未治療例を有効性主要解析対象集団とした。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.2__2.3

両群の全被験者及び各部分集団において SVR12 を達成しなかった理由を表 1.8.2-5 に示す。SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A で 27.1%（23/85 名），投与群 B で 18.6%（16/86 名）に認められた。投与中のウイルス学的治療不成功率は両群間で同程度であったが，再燃率は投与群 A で 10.1%（7/69 名）に認められたのに対して投与群 B では認められなかった（0/70 名）。

表 1.8.2-5. M14-153 試験で SVR12 を達成しなかった理由（部分集団ごと，ITT 集団の全被験者）

理由の区分，n/N（%）	投与群 A DAA 2 剤+ RBV の 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤+ RBV の 16 週間投与 N = 86
全被験者		
SVR12 を達成しなかった被験者	23/85 (27.1)	16/86 (18.6)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	13/85 (15.3)	14/86 (16.3)
ウイルス学的リバウンド [a]	13/85 (15.3)	13/86 (15.1)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	4/85 (4.7)	4/86 (4.7)
投与終了後 12 週までの再燃 [b]	7/69 (10.1)	0/70
治験薬の投与中止	3/85 (3.5)	2/86 (2.3)
肝硬変の認められない被験者		
SVR12 を達成しなかった被験者	22/80 (27.5)	12/80 (15.0)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	12/80 (15.0)	11/80 (13.8)
ウイルス学的リバウンド [a]	12/80 (15.0)	10/80 (12.5)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	3/80 (3.8)	3/80 (3.8)
投与終了後 12 週までの再燃 [b]	7/65 (10.8)	0/68
治験薬の投与中止	3/80 (3.8)	1/80 (1.3)
肝硬変の認められない被験者，未治療例		
SVR12 を達成しなかった被験者	12/48 (25.0)	4/47 (8.5)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	4/48 (8.3)	4/47 (8.5)
ウイルス学的リバウンド [a]	4/48 (8.3)	4/47 (8.5)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	0/48	0/47
投与終了後 12 週までの再燃 [b]	5/41 (12.2)	0/43
治験薬の投与中止	3/48 (6.3)	0/47
肝硬変の認められない被験者，既治療例		
SVR12 を達成しなかった被験者	10/32 (31.3)	8/33 (24.2)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	8/32 (25.0)	7/33 (21.2)
ウイルス学的リバウンド [a]	8/32 (25.0)	6/33 (18.2)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	3/32 (9.4)	3/33 (9.1)
投与終了後 12 週までの再燃 [b]	2/24 (8.3)	0/25
治験薬の投与中止	0/32	1/33 (3.0)
肝硬変の認められる被験者		
SVR12 を達成しなかった被験者	1/5 (20.0)	4/6 (66.7)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	1/5 (20.0)	3/6 (50.0)
ウイルス学的リバウンド [a]	1/5 (20.0)	3/6 (50.0)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	1/5 (20.0)	1/6 (16.7)
投与終了後 12 週までの再燃 [b]	0/4	0/2
治験薬の投与中止	0/5	1/6 (16.7)