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，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. 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。

b. 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 22

有効性の部分集団解析

ITT 解析対象集団の被験者にあてはめたステップワイズ法ロジスティック回帰モデルを使用して，部分集団と SVR12 との関連性を検討した（M14-153 試験 CSR Table 14.2_4.4）。統計学的に有意な（$P < 0.10$）SVR12 との関連性は，HCV に対する前治療歴（未治療被験者の方が既治療被験者に比べて SVR12 のオッズ比が上昇），HCV ジェノタイプ 2 サブタイプ（HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者の方が HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者に比べて SVR12 のオッズ比が上昇）及び RBV の用量調節（RBV の用量調節が行われた被験者の方が行われなかった被験者に比べて SVR12 のオッズ比が上昇）で確認された。なお，RBV の用量調節が行われた被験者（ヘモグロビン減少等）では，行われなかった被験者に比べて SVR12 のオッズ比が上昇したことから，RBV の用量調節は SVR 達成率を低下させるものではなく，この結果は pegIFN + RBV が投与された HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において貧血がみられた被験者では SVR 達成率が高く，血清中 RBV 濃度を反映していることを示唆した報告[1]と一致していた。

HCV ジェノタイプ 2 サブタイプ別のウイルス学的反応（系統樹解析）

両群における HCV ジェノタイプ 2 サブタイプ別の SVR12 達成率を表 1.8.2-6 に示す。HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者における SVR12 達成率は，被験者部分集団又は投与期間（12 週間又は 16 週間）にかかわらず，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者に比べて高かった。このパターンは全ての被験者，全ての肝硬変の認められない被験者及び事前に規定した肝硬変の認められない未治療及び既治療被験者の部分集団において認められた。

投与群 B において，全ての HCV ジェノタイプ 2a 感染験者における SVR12 達成率は 92.2%（47/51 名）であった。また，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2a 感染験者における SVR12 達成率は 93.9%（46/49 名）であり，特に未治療及び既治療の被験者における SVR12 達

成率は，それぞれ 93.9%（31/33 名）及び 93.8%（15/16 名）と同程度に高かった。肝硬変の認められる HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において，投与群 A では 3 名中 3 名，投与群 B では 2 名中 1 名で SVR12 を達成した。SVR12 を達成しなかった投与群 B の 1 名は，同意撤回により投与中止となった被験者であった。

投与群 B において，全ての HCV ジェノタイプ 2b 感染験者における SVR12 達成率は 64.7%（22/34 名）であった。また，肝硬変の認められない被験者における SVR12 達成率は 70.0%（21/30 名），肝硬変の認められない未治療及び既治療被験者における SVR12 達成率はそれぞれ 85.7%（12/14 名）及び 56.3%（9/16 名）であった。肝硬変の認められる HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において，投与群 A では 2 名中 1 名（50.0%）で SVR12 を達成し，投与群 B では 4 名中 3 名で SVR12 を達成しなかった。投与群 B で SVR12 を達成しなかった 3 名はいずれも投与中のウイルス学的治療不成功（リバウンド又はウイルス量の LLOQ 未満への低下の不達成）であった。

HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者に比べて HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で SVR12 達成率が低かった主な理由は，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で投与中のウイルス学的治療不成功率が高かったことによるものであった。両投与群におけるウイルス学的治療不成功率は，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者に比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で低く（M14-153 試験 CSR Table 32），投与群 B の投与中のウイルス学的治療不成功率は全ての HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において 5.9%（3/51 名），肝硬変の認められない被験者において 6.1%（3/49 名）（未治療被験者で 6.1%［2/33 名］，既治療被験者で 6.3%［1/16 名］）であった。投与群 B において肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における投与中のウイルス学的治療不成功率は 26.7%（8/30 名）（未治療被験者で 14.3%［2/14 名］，既治療被験者で 37.5%［6/16 名］）であった。また，投与群 B において肝硬変の認められる HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における投与中のウイルス学的治療不成功率は 75.0%（3/4 名）であった。なお，投与群 B において投与終了後に再燃となった被験者は，HCV ジェノタイプ 2a 又はジェノタイプ 2b のいずれにおいても認められなかった。

以上のように，国内第 III 相試験において OBV/PTV/r と RBV の 16 週間併用投与により，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいた適切な閾値に対する優越性が示された。OBV/PTV/r と RBV の 16 週間併用投与は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において既治療例に比べて未治療例で高い SVR12 達成率を示し，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者に比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で高い SVR12 達成率を示した。また，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者では未治療被験者及び既治療被験者における SVR12 達成率は同程度に高かった（~94%）。

表 1.8.2-6. M14-153 試験での HCV ジェノタイプ 2 感染被験者でのサブタイプ別のウイルス学的反応（SVR12）

	HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12，n/N（%）			
	投与群 A DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与 [a] N = 84		投与群 B DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与 [a] N = 85	
被験者集団	HCV ジェノタイプ 2a N = 54	HCV ジェノタイプ 2b N = 30	HCV ジェノタイプ 2a N = 51	HCV ジェノタイプ 2b N = 34
全被験者	46/54 (85.2)	15/30 (50.0)	47/51 (92.2)	22/34 (64.7)
肝硬変の認められない被験者	43/51 (84.3)	14/28 (50.0)	46/49 (93.9)	21/30 (70.0)
肝硬変の認められない未治療例	24/29 (82.8)	12/19 (63.2)	31/33 (93.9)	12/14 (85.7)
肝硬変の認められない既治療例	19/22 (86.4)	2/9 (22.2)	15/16 (93.8)	9/16 (56.3)
肝硬変の認められる被験者	3/3 (100)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	1/4 (25.0)

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，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. 系統樹解析によりサブタイプを同定した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 32，Table 14.2 4.2.2.1

安全性:

投与群 A 及び投与群 B の肝硬変の認められない被験者に発現した有害事象の概要を表 1.8.2-7 に示す。これまでの試験結果（M12-998 試験）より，OBT と PTV の併用投与時の安全性プロファイルは HCV ジェノタイプ又はサブタイプで変わらないことが予測されたため，安全性データについては HCV ジェノタイプ別又は HCV ジェノタイプ 2 サブタイプ別の解析は行わなかった。有害事象は投与群 A の 82.5%（66/80 名）及び投与群 B の 87.5%（70/80 名）に認められたが，両群の有害事象の発現率に統計学的な有意差は無かった。また，投与群 A の 55.0%（44/80 名）及び投与群 B の 45.0%（36/80 名）にそれぞれ OBV/PTV/r との因果関係「関連あり」の有害事象が認められたが，重症度でグレード 3 以上の有害事象はほとんど認められなかった（投与群 A：0%［0/80 名］，投与群 B：3.8%［3/80 名］）。重篤な有害事象は投与群 A では認められず（0%［0/80 名］），投与群 B の 3.8%（3/80 名）に認められ，その内訳は気管支肺炎，アルコール性胃炎，瘢痕ヘルニアの各 1 名であったが，いずれも治験責任医師により OBV/PTV/r 又は RBV との因果関係は「関連なし」と判断された。OBV/PTV/r の投与中止に至った有害事象は両群ともに認められず，投与中断に至った有害事象の発現率は低かった（投与群 A：0%［0/80 名］，投与群 B：1.3%［1/80 名］）。投与群 A の 56.3%（45/80 名）及び投与群 B の 55.0%（44/80 名）にそれぞれ RBV との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。また，RBV の用量調節に

至った有害事象は投与群 A で 10.0%（8/80 名），投与群 B で 8.8%（7/80 名）に認められ，その内訳は貧血，ヘモグロビン減少，腎クレアチニン・クリアランス減少及び糸球体濾過率減少であった。死亡に至った有害事象は両群ともに認められなかった。

表 1.8.2-7.　有害事象の概要（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者）

	M14-153 試験 HCV GT2，肝硬変なし		
	OL 治療期 12 週間	OL 治療期 16 週間	
有害事象の種類，n (%)	投与群 A 2-DAA + RBV N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV N = 80	合計 N = 160
有害事象	66 (82.5)	70 (87.5)	136 (85.0)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	44 (55.0)	36 (45.0)	80 (50.0)
RBV との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	45 (56.3)	44 (55.0)	89 (55.6)
グレード 3，4 又は 5 の有害事象	0	3 (3.8)	3 (1.9)
重篤な有害事象	0	3 (3.8)	3 (1.9)
以下に至った有害事象			
投与中止	0	0	0
投与中断	0	1 (1.3)	1 (0.6)
RBV の用量調節	8 (10.0)	7 (8.8)	15 (9.4)
死亡	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）＋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）；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期；RBV = リバビリン

a. 治験責任医師の評価。

b. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 48

投与群 A 及び投与群 B の肝硬変の認められる被験者に発現した有害事象の概要を表 1.8.2-8 に示す。投与群 A の 60.0%（3/5 名）及び投与群 B の 66.7%（4/6 名）に有害事象が認められ，投与群 A の 40.0%（2/5 名）及び投与群 B の 50.0%（3/6 名）にそれぞれ OBV/PTV/r との因果関係「関連あり」の有害事象が認められたが，重症度でグレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中断に至った有害事象は両群ともに認められなかった。投与群 A の 20.0%（1/5 名）及び投与群 B の 50.0%（3/6 名）にそれぞれ RBV との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。また，RBV の用量調節に至った有害事象が両群の各 1 名で認められた。死亡に至った有害事象は両群ともに認められなかった。

表 1.8.2-8. 有害事象の概要（M14-153 試験，代償性肝硬変の認められる被験者）

	M14-153 試験 HCV GT2，肝硬変あり		
	OL 治療期 12 週間	OL 治療期 16 週間	
有害事象の種類，n (%)	投与群 A 2-DAA + RBV N = 5	投与群 B 2-DAA + RBV N = 6	合計 N = 11
有害事象	3 (60.0)	4 (66.7)	7 (63.6)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)
RBV との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (36.4)
グレード 3，4 又は 5 の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
以下に至った有害事象			
投与中止	0	0	0
投与中断	0	0	0
RBV の用量変更	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)
死亡	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法） + 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）；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期；RBV = リバビリン

a. 治験責任医師の評価。

b. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 48

肝硬変の認められない被験者において，投与群 A 又は投与群 B のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 1.8.2-9 に示す。有害事象の器官別大分類及び基本語における発現率は，いずれも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。投与群 A 又は投与群 B のいずれかで発現率が 10%以上であった有害事象は，貧血（投与群 A：20.0%，投与群 B：25.0%），血中ビリルビン増加（投与群 A：20.0%，投与群 B：17.5%），鼻咽頭炎（投与群 A：12.5%，投与群 B：16.3%），頭痛（投与群 A：13.8%，投与群 B：7.5%）及びそう痒症（投与群 A：8.8%，投与群 B：11.3%）であった。

肝硬変の認められる被験者において，有害事象の基本語で 2 名以上に認められた有害事象はそう痒症（投与群 A の 1 名：全身性そう痒症，投与群 B の 1 名：そう痒症）以外になかった。投与群 A 認められた有害事象は血中尿酸増加，ヘモグロビン減少，頭痛，熱中症，ほてり，筋骨格硬直，頻尿，全身性そう痒症，傾眠及び尿閉の各 1 名であり，また投与群 B で認められた

有害事象は貧血，血中ビリルビン増加，下痢，浮動性めまい，低血圧，動悸，そう痒症及び硝子体出血の各 1 名であった。

以上のように，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者における OBV/PTV/r と RBV の併用投与時の安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

表 1.8.2-9. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者）

	肝硬変の認められない被験者，n (%)		
	M14-153 試験		
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160
合計	66 (82.5)	70 (87.5)	136 (85.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)
眼障害			
眼瞼炎	0	2 (2.5)	2 (1.3)
胃腸障害			
腹部不快感	0	3 (3.8)	3 (1.9)
下痢	4 (5.0)	0	4 (2.5)
悪心	5 (6.3)	3 (3.8)	8 (5.0)
口内炎	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
歯痛	2 (2.5)	0	2 (1.3)
嘔吐	2 (2.5)	0	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	6 (7.5)	2 (2.5)	8 (5.0)
倦怠感	4 (5.0)	7 (8.8)	11 (6.9)
末梢性浮腫	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)
発熱	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (3.8)
口渇	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	10 (12.5)	13 (16.3)	23 (14.4)
上気道感染	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)
傷害，中毒および処置合併症			
挫傷	0	4 (5.0)	4 (2.5)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
抱合ビリルビン増加	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
血中ビリルビン増加	16 (20.0)	14 (17.5)	30 (18.8)
血中コレステロール減少	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)

器官別大分類 基本語	肝硬変の認められない被験者，n (%) M14-153 試験 投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160
血圧低下	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
血中トリグリセリド減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
血中トリグリセリド増加	2 (2.5)	0	2 (1.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)
ヘマトクリット減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
ヘモグロビン減少	6 (7.5)	4 (5.0)	10 (6.3)
リンパ球数減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
好中球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)
尿中蛋白陽性	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
赤血球数減少	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)
網状赤血球数増加	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)
尿比重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	0	2 (1.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
体重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
白血球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
高尿酸血症	3 (3.8)	0	3 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0	3 (3.8)	3 (1.9)
四肢痛	0	2 (2.5)	2 (1.3)
神経系障害			
浮動性めまい	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
頭痛	11 (13.8)	6 (7.5)	17 (10.6)
精神障害			
不眠症	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)
腎および尿路障害			
蛋白尿	2 (2.5)	0	2 (1.3)

	肝硬変の認められない被験者，n (%)		
	M14-153 試験		
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)
鼻出血	2 (2.5)	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)
そう痒症	7 (8.8)	9 (11.3)	16 (10.0)
発疹	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)
蕁麻疹	0	2 (2.5)	2 (1.3)
血管障害			
高血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)
低血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）+ 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）；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；RBV = リバビリン
相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.2.1

国内第 III 相試験において，OBV/PTV/r と RBV の 16 週間併用投与は，肝硬変の認められない未治療の被験者において pegIFN 及び RBV 併用投与でのヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値に対する優越性が確認されたが、OBV/PTV/r と RBV の 12 週間併用投与では優越性は確認されなかった。肝硬変の認められない被験者において，OBV/PTV/r と RBV の 16 週間併用投与は，既治療被験者に比べて未治療被験者で高い SVR12 達成率を示した。肝硬変の認められない未治療被験者において，SVR12 達成率は HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者に比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で高かった。また，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において，SVR12 達成率は未治療被験者と既治療被験者で同程度に高かった。安全性において，OBV/PTV/r と RBV の 12 週間又は 16 週間併用投与時の忍容性は良好であった。

以上のことから，上記の効能・効果（案）を設定した。

参考文献

1. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al; IDEAL Study Team. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. Gastroenterology. 2010;139(5):1602-11.

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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25 mg，パリタプレビルとして150 mg及びリトナビルとして100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は16週間とする。

1.8.3.2 設定の根拠

オムビタスビル（以下「OBV」），パリタプレビル（以下「PTV」）及びリトナビルの用法・用量は，国内第 II 相試験（M12-536 試験），国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）及び海外で実施した臨床試験の結果に基づき設定した。

(1) 国内第 II 相試験（M12-536 試験）

M12-536 試験は，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）既治療（無反応例，部分反応例及び再燃例）の日本人 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者を対象とした第 II 相試験である。本試験において，OBV は 25 mg を 1 日 1 回経口投与，リトナビル併用 PTV（以下「PTV/r」，PTV：[redacted]［以下「[redacted]」］錠）は 100/100 mg 又は 150/100 mg を 1 日 1 回経口投与とし，投与期間は HCV ジェノタイプ 1b では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 では 12 週間投与として，OBV 及び PTV/r 併用投与時の用法・用量を検討した。本試験において OBV，PTV 及びリトナビルの用法・用量を選択した理由を以下に記載した。

PTV/r の用量：

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，PTV/r（PTV：カプセル）50/100 mg，100/100 mg 又は 200/100 mg 1 日 1 回を 3 日間単剤投与し，その後 pegIFN 及び RBV を 12 週後まで併用した海外試験（M11-602 試験）において，PTV/r 3 日間の短期間単剤投与時の抗ウイルス活性は各投与量で同程度であったが，PTV/r 50/100 mg 投与群のウイルス学的治療不成功率は，高用量群に比べて高く（PTV/r 50/100 mg 群が 2/8 名であるのに対して 100/100 mg 群が 1/8 名，200/100 mg 群が 0/8 名），PTV/r 50/100 mg の抗ウイルス活性は低いことが示唆された。また，プロテアーゼ阻害剤単剤投与後に認められる一般的な耐性変異株の出現頻度は高用量群で低かった。PTV/r 50/100 mg を投与した 5 名の検体を分析した結果，多くのクローンに既知の耐性変異が認められ，最も一般的な R155K 変異株も含まれていた。PTV/r 100/100 mg を投与した 4 名中 2 名に R155K 変異株が，4 名中 3 名に D168 変異株が認められた。PTV/r 200/100 mg を投与した 5 名では R155 変異株は認められず，5 名中 1 名に D168 変異株が認められた。

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，未治療患者に RBV 併用下で PTV/r（PTV：[redacted]錠）150/100 mg 又は 250/100 mg 1 日 1 回と OBV に比べて抗ウイルス活性の低い非ヌクレオシド系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬の dasabuvir を 12 週間併用投与した海外試験（M12-746 試験）にお

いて，投与4週時点でHCV RNA量が25 IU/mL未満（以下「急速ウイルス学的反応」）となった被験者の割合及び投与終了12週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）達成率は用量群間で同程度であり，PTV/r 150/100 mg群及び250/100 mg群における急速ウイルス学的反応の割合は，それぞれ92.9%（13/14名）及び100%（19/19名），SVR12達成率はそれぞれ92.9%（13/14名）及び94.7%（18/19名）であった。未治療のHCVジェノタイプ1感染患者を対象として，RBV併用下でPTV/r（PTV：[redacted]錠）150/100 mg 1日1回とOBVに比べて抗ウイルス活性の低い非ヌクレオシド系NS5Bポリメラーゼ阻害薬の化合物A*を12週間併用投与した海外試験（M12-267試験）において，SVR12達成率及び投与終了24週後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）達成率は高く，いずれも90.9%（10/11名）であった。

未治療のHCVジェノタイプ1，2又は3感染患者を対象として，RBV併用又は非併用下でPTV/r（PTV：[redacted]錠）200/100 mgの1日1回とOBV 25 mgの1日1回を12週間併用投与した海外試験（M12-998試験）において，HCVジェノタイプ1，ジェノタイプ2及びジェノタイプ3感染被験者における急速ウイルス学的反応となった被験者の割合はいずれも100%であった（ジェノタイプ1：7名，ジェノタイプ2：2名，ジェノタイプ3：6名）。

健康被験者を対象とした第I相試験及び外国人HCV感染患者を対象とした第II相試験（M12-267試験，M12-746試験，M11-652試験及びM12-998試験）において，発現頻度は低いもののPTVの用量に依存して無症候性かつ一過性で，直接ビリルビンの増加を伴わないALTの増加が認められ，欧米人において最大限の安全性を示すPTV/r（PTV：[redacted]錠）の用量は200/100 mgと考えられた。

日本人健康被験者を対象として，PTV/r（PTV：[redacted]錠）の200/100 mg又は250/100 mgの1日1回及びOBV 25 mgの1日1回反復投与した臨床試験（M[redacted]-221試験）において，定常状態のPTV/r曝露量はPTV/r 250 mg/100 mgでは欧米人と同程度であったが，PTV/r 200/100 mgでは欧米人に比べてC_{max}及びAUCは14%–62%高かった。日本人において，欧米人のPTV/r 200/100 mgと同程度の曝露量が得られるPTV/r（PTV：[redacted]錠）の用量は，150/100 mgと考えられた。

海外で実施した第II相試験結果を用いた曝露量－反応モデリング及びシミュレーションの結果，PTV/r（PTV：[redacted]錠）100/100 mg 1日1回以上の用量をOBVと12週間併用投与したとき，80%以上のSVR達成率が得られると考えられた。

以上のように，①PTVの低用量（50 mg）では抗ウイルス活性は低いこと，②PTV/r 200/100 mgとOBV 25 mgの併用投与でHCVジェノタイプ1及びジェノタイプ2に対して抗ウイルス活性を示すこと，③PTV/rの150/100 mgとOBVよりも活性の低いdasabuvir又は化合物A*との併用で高い抗ウイルス活性を示すこと，④欧米人において最大限の安全性を示すPTV/rの用量は200/100 mgで，この用量と同程度の曝露量が日本人で得られるPTV/rの用量は150/100 mgと考えられること，⑤日本人被験者におけるPTV曝露量は外国人被験者に比べて高く，PTV/r 100/100 mgの用量は日本人被験者において有効と考えられること，⑥海外で実施した第II相試験結果を用いた曝露量－反応モデリング及びシミュレーションの結果，PTV/r 100/100 mg 1日1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

回以上の用量を OBV と 12 週間併用投与したときに 80%以上の SVR 達成率が得られると考えられることより，PTV/r の用量は 150/100 mg 及び 100/100mg を選択した。

OBV の用量：

In vitro レプリコンにおいて，OBV の HCV ジェノタイプ 2 に対する抗ウイルス活性（EC_{50}：4.3–12 pmol/L）は HCV ジェノタイプ 1 に対する抗ウイルス活性（EC_{50}：5–14 pmol/L）と同程度であることから，HCV ジェノタイプ 2 に対する OBV の用量は HCV ジェノタイプ 1 感染被験者からのデータに基づいて選択した。

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした海外試験（M12-116 試験）において，OBV を 2 日–3 日間単剤投与したところ，OBV 25 mg での曝露量において最大のウイルス量の低下が認められた。低用量の 5 mg では投与間でウイルス量のリバウンドが認められたが，8 倍まで高い用量（200 mg 投与）及びその曝露量において抗ウイルス活性の更なる増加は認められなかった。OBV 単剤投与で選択された NS5A 領域の耐性変異株のほとんど（M28T，Q30R 又は Y93C/H）は OBV に対して 800 倍を超える耐性を示した。したがって，25 mg よりも高い用量及びそのときの曝露量ではこれらの変異を抑制することは期待できないと考えられた。

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした海外試験（M12-114 試験）において，OBV の低用量である 5 mg と pegIFN 及び RBV を併用投与したところ，6 名中 2 名の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及び 3 名中 1 名の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における投与終了時のウイルス量は定量下限未満であったが，投与終了後に再燃が認められた。一方，OBV 25，50 又は 200 mg の投与では再燃は認められず，5 mg は至適用量ではないことが示され，より高い用量が HCV ジェノタイプ 1a 及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に対して必要と考えられた。

外国人健康被験者を対象とした海外試験（M[redacted]-187 試験）において，より高い OBV の用量は PTV の曝露量の減少と関係し，OBV 200 mg の用量では PTV の曝露量を約 80%低下させたが，OBV 25 mg の用量では PTV の曝露量への影響は小さかった。

日本人健康被験者を対象とした臨床試験（M[redacted]-221 試験）において，OBV 25 mg の用量は PTV の曝露量を 50%–57%低下させた。高用量の OBV は PTV の曝露量を減少させ，有効性に関して付加的なメリットはないと考えられた。一方，日本人健康被験者において，OBV 単剤投与と比べて OBV 25 mg と PTV/r を併用投与した時の定常状態の OBV 曝露量の増加は 63%以下であった。また，OBV 25 mg 単剤投与又は PTV/r 250/100 mg 又は 200/100 mg と併用投与時の定常状態の OBV 曝露量は，外国人被験者における曝露量と同程度であった。

以上のように，①OBV の *in vitro* 抗ウイルス活性は HCV ジェノタイプ 2 と HCV ジェノタイプ 1 では同程度であること，②OBV は 5 mg の用量では抗ウイルス効果は不十分であることが示唆されたこと，③25 mg を超える OBV の用量では，OBV と併用時の PTV 曝露量を低下させること，④OBV 25 mg 投与時の OBV 曝露量は，OBV 単剤投与時と PTV/r 併用時で同程度であること，⑤さらに曝露量－反応モデリング及びシミュレーションの結果では PTV/r 併用時の OBV

の至適用量は 25 mg と考えられることより，国内第 II 相試験（M12-536 試験）における OBV の用量は 25 mg を選択した。

リトナビルの用量：

リトナビルの用量は，欧米人健康被験者を対象として PTV 100mg の曝露量に対するリトナビル 50 mg，100 mg 及び 200 mg の影響により評価した（M10-749 試験，M10-923 試験及び M10-797 試験）。リトナビル 100 mg と PTV 300mg を併用した時の PTV の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，PTV 300 mg 単剤投与時と比べてそれぞれ 28 倍及び 48 倍増加した。PTV の曝露量はリトナビルの用量に依存して増加し，リトナビルの用量を 50 mg から 100 mg に増量すると，PTV の曝露量は 3 倍増加した。しかしながら，リトナビルの用量を 100 mg から 200 mg に増量した場合，リトナビルの曝露量は 6.5 倍増加したものの，PTV 100 mg の AUC の増加は 2 倍未満であった。一方，リトナビル 100 mg において PTV を 100 mg から 200 mg に増量すると，PTV の AUC は 5 倍–9 倍増加した。このように，PTV の用量を固定してリトナビルの用量を 100 mg を上回る用量に増量した場合に比べて，リトナビルの用量を 100 mg に固定して PTV の用量を増量した方が PTV の曝露量の増加は大きかった。

以上より，PTV の曝露量を高めるために適切なリトナビルの用量は 100 mg を選択した。

なお，リトナビル 100 mg の用量は，ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）プロテアーゼ阻害剤の曝露量を高める目的で本邦でも承認されており，HIV 感染患者における安全性が確認されている。

OBV 及び PTV/r の投与期間：

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で PTV/r 150/100 mg 又は 250/100 mg の 1 日 1 回と dasabuvir [redacted] mg の 1 日 2 回を 12 週間併用投与した海外試験（M12-746 試験）において，SVR24 達成率は，PTV/r 150/100 mg と dasabuvir で 85.7%（12/14 名），PTV/r 250/100 mg と dasabuvir で 94.7%（18/19 名）であり，PTV/r 及び dasabuvir の 12 週間投与で十分な抗ウイルス効果が認められた。

未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回と 化合物A* [redacted] mg の 1 日 1 回を 12 週間併用投与した海外試験（M12-267 試験）において，SVR24 達成率は 90.9%（10/11 名）であった。

dasabuvir 及び 化合物A* の抗ウイルス活性は OBV に比べて低いことから，OBV と PTV/r の併用により高い SVR 達成率を示すことが期待された。

OBV，PTV/r，dasabuvir，化合物A* の 2–3 日間単剤療法試験における薬物動態及びウイルス量のデータ並びに RBV 併用下での PTV/r と 化合物A* 又は dasabuvir の併用療法試験の評価可能なデータに基づいて曝露量－反応モデルを作成し，最適な投与期間及び直接作用型抗ウイルス薬の用量が SVR に及ぼす影響を検討するため，シミュレーションを行った。その結果，HCV ジェ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者に OBV と PTV/r を併用投与し，80%を上回る SVR24 達成率が得られる最適な投与期間は 12 週間であった。

これらの結果より，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人患者における OBV 及び PTV/r の投与期間は 12 週間が妥当と考えられたことから，投与期間は 12 週間を選択した。

国内第 II 相試験（M12-536 試験）を実施した結果，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，SVR24 達成率は OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg 併用群が 57.9%（11/19 名），OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg 併用群が 72.2%（13/18 名）であり，OVB 25 mg と PTV/r 150/100 mg 併用群に比べて OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg 併用群で低かった。この差は主に OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg 併用群で投与中のウイルス学的治療不成功（7/19 名）が OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg 併用群（3/18 名）に比べて多かったことによるものであり，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対して PTV は高用量（150 mg）を必要とすることが示唆された。OBV 及び PTV/r 併用投与時の安全性は良好で，OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg 又は OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg を 12 週間併用投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

国内第 II 相試験（M12-536 試験）及び海外試験（M12-998 試験）において，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する RBV 非併用下での OBV と PTV/r の併用投与における再燃率は，それぞれ 8%（3/37 名）及び 20%（2/10 名）であり，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では OBV と PTV/r を RBV 非併用下で投与した場合，投与期間は 12 週間よりも長い方が高い SVR 達成率が得られる可能性が示された。海外試験（M12-998 試験）では，未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において OBV と PTV/r に RBV を併用した時に再燃は認められなかったが，曝露－反応モデル及びシミュレーションの結果，特に IFN 製剤による前治療で不成功であった被験者に対して，OBV と PTV/r 及び RBV の併用投与は 16 週間の投与期間がより有効であることが示唆された。

日本人健康被験者を対象として，OBV/PTV/r 配合錠を投与したときの薬物動態と国内第 II 相試験（M12-536 試験）で使用した各製剤（OBV：[redacted]［以下「[redacted]」］錠，PTV：[redacted]錠，リトナビル：カプセル）併用時の薬物動態を比較した（M[redacted]-505 試験）。その結果，OBV/PTV/r 配合錠投与時の OBV 25 mg 及びリトナビル 100 mg の曝露量は，PTV 150 mg [redacted]錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤の併用投与時と同程度であり，PTV 150 mg での AUC は，配合錠の方が [redacted] 錠よりも 53%高かった。しかしながら，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠投与時に認められた PTV の曝露量は，欧米人健康被験者において，海外の第 III 相試験で使用されている用量（OBV/PTV/r 配合錠 25/150/100 mg 及び dasabuvir [redacted] mg）を併用した時の PTV の曝露量と同程度であった。

RBV は，本邦においてジェノタイプ 1 型及びジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎治療薬として既に承認されており，IFN 製剤との併用又は非併用下に直接作用型抗ウイルス薬との併用での有効

性及び安全性が確認されている。RBV は体重に基づく 1 日量（400−1000 mg）を 2 回に分けて投与される。

以上より，第 III 相試験では OBV/PTV/r 配合錠を使用し，有効性を最大化して，最大限の安全性を確保するために 25/150/100 mg の用量と RBV（国内承認用量）との併用投与を行うこととした。なお，曝露－反応モデル及びシミュレーションの結果，HCV ジェノタイプ 2 感染に対して 16 週間投与の方が 12 週間投与に比べてより高い SVR 達成率が期待されたが，国内第 II 相試験では 16 週間の投与期間は検討していないため，第 III 試験では 12 週間及び 16 週間の両方の投与期間について評価し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対して適切な投与期間を検討することとした。

(2) 国内第 III 相試験（M14-153 試験）

M14-153 試験は，日本人 HCV ジェノタイプ 2 感染患者の未治療例及び既治療例（代償性肝硬変を含む）を対象とした現在継続中の第 III 相臨床試験である。本試験では，OBV/PTV/r 配合錠を使用し，OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回及び RBV（体重に基づく 1 日量 400−1000 mg を 2 回に分割）を 12 週間投与（投与群 A）又は 16 週間投与（投与群 B）したときの有効性及び安全性を検討した。なお，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠は，日本人ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者に対して承認された製剤と同じである。

その結果，主要評価項目において，肝硬変の認められない未治療被験者における SVR12 達成率は投与群 B において 91.5%（95%信頼区間：83.5%–99.5%）であり，95%信頼区間の下限が事前に設定し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。肝硬変の認められない被験者において，SVR12 達成率は既治療被験者（投与群 A：68.8%［22/32 名］，投与群 B：75.8%［25/33 名］）に比べて未治療被験者（投与群 A：75.0%［36/48 名］，投与群 B：91.5%［43/47 名］）で高く，また投与群 A（72.5%［58/80 名］）に比べて投与群 B（85.0%［68/80 名］）で高かった。SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A で 27.5%（22/80 名），投与群 B で 15.0%（12/80 名）に認められ，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 10.8%（7/65 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（0/68 名）。また，投与群 B の肝硬変の認められない被験者では，有害事象の発現により RBV の用量調節又は休薬を行った被験者においても SVR を達成した。安全性において，OBV/PTV/r と RBV の併用投与で有害事象の発現により投与中止に至った被験者は認められなかったことから，RBV の併用投与時の安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

国内第 II 相試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者，特に HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において RBV を使用しない OBV と PTV/r の 12 週間併用投与での有効性が示唆されたが，国

内第 III 相試験の結果より，肝硬変の認められない被験者に対して SVR12 達成率を最大化するためには OBV/PTV/r 25/150/100 mg に RBV を併用し，投与期間は 16 週間とすることが適切であることが確認された。

以上より，ジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎に対して，OBV/PTV/r 配合錠は，RBV との併用において，25/150/100 mg を 1 日 1 回 16 週間経口投与することが妥当と判断した。

(3) 食事の影響

日本人健康被験者を対象として，OBV/PTV/r 配合錠を 25/150/100 mg の用量で単回投与したときの食事の影響を検討した（M[redacted]-771 試験）。その結果，高脂肪含有の食後に投与したときの OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は，空腹時に投与したときと比べてそれぞれ約 1.7 から 2 倍，約 3 から 5 倍及び約 1.4 倍増加した。これらの結果は，外国人被験者において OBV/PTV/r 配合錠の食事の影響を検討した結果と同じであった。

OBV，PTV 及びリトナビルはすべての第 I 相試験から第 III 相試験において食後に投与した。第 II 相試験及び第 III 相試験では脂肪含有量及びカロリー摂取量についての規定は不要であり，食後に投与することで高い曝露量が得られた。したがって，HCV 患者における OBV/PTV/r 配合錠の効果を最大にするために，OBV/PTV/r 配合錠は食後に投与することが妥当と判断した。

以上のことから，ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎に対する本剤の用法・用量は，「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 25 mg，パリタプレビルとして 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg）を食後に経口投与し，投与期間は 16 週間とする。」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定の根拠

使用上の注意（案）（下線部：変更点）	設定根拠
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．	変更なし
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)	米国添付文書や CCDS との整合によりコルヒチンを追記した。ホスフェニトインについてもフェニトインと同様の相互作用のおそれがあるため追記した。
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．）	(1), (4) 変更なし (2) 本剤を使用する前に，適応となる患者を適切に診断する必要があるため設定した。 (3) 前治療の有無で有効性が異なることから処方医がベネフィット・リスクを勘案の上，投与する必要があるため設定した。
用法・用法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	リバビリンの投与量はリバビリンの添付文書に従う必要がある

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．	ことから設定した。リバビリンとの併用で貧血が報告されているので，本剤の開始前にヘモグロビン量を確認することが望ましいため設定した。
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）	変更なし
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） (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．	(1)~(3) 変更なし (4) 本剤はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の患者に対してリバビリンと併用することから，リバビリンの使用上の注意も十分理解する必要があるため設定した。
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	パリタプレビルも CYP3A4/5 で代謝されることから記載整備した。

<table>
<tr><td colspan="3">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）</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">(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>
<tr><td>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］</td><td rowspan="2">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．</td><td>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．</td></tr>
<tr><td>リオシグアト
［アデムパス］</td><td>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-</td></tr>
</table></td><td>米国添付文書や CCDS との整合によりコルヒチンを追記した。
ホスフェニトインについてもフェニトインと同様の相互作用のおそれがあるため追記した。

併用禁忌の対象となる CYP3A 誘導作用の程度を追記した。</td></tr>
</table>

		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	

(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.

米国添付文書や CCDS との整合によりコルヒチンを追記した。

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．	
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	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．	

	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）	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．	
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	リトナビルの CYP3A4 阻害作用に	

	れがある．（「薬物動態」の項参照）	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	リトナビルのCYP3A4阻害作用による．	

	動態」の項参照）		
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）			臨床試験（M14-153, C 型代償性肝硬変患者を除外）及び自発報告の副作用発現状況に基づき設定した。

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.	変更なし
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	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンが禁忌であることから設定した。

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．］	
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．］	変更なし
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．	変更なし
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）	変更なし
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．	変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 27 年 2 月 24 日付，薬食審査発 0224 第 1 号により通知された。

一般的名称
日本名：パリタプレビル水和物
英名：Paritaprevir Hydrate
本質記載
日本名：
(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-テトラデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a(5H)-カルボキサミド二水和物
英名：
(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-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(5H)-carboxamide dehydrate

一般的名称
リトナビル
日本名：リトナビル
英名：Ritonavir
本質記載
日本名：
(+)-5-[(*αS*)-*α*-[(1*S*,3*S*)-1-ヒドロキシ-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-イソプロピル-4-チアゾリル)メチル]-3-メチルウレイド]-3-メチルブチラミド]-4-フェニルブチル]フェネチル]カルバミン酸5-チアゾリルメチルエステル

英名：
(+)-5-thiazolylmethyl[(*αS*)-*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

一般的名称
日本名：オムビタスビル水和物
英名：Ombitasvir Hydrate
本質記載：

日本語名：
N,N'-{(2S,5S)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{[(4,1-フェニレンアザンジイル)カルボニル][(2S)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカルバミン酸ジメチルヘミノナ水和物
英名：
Dimethyl N,N'-{(2S,5S)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：paritaprevir（WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015）
INN 収載名称：ritonavir
INN 収載名称：ombitasvir（WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
構造式	図 1.10-1 のとおり	図 1.10-2 のとおり	図 1.10-3 のとおり
効能・効果	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		
用法・用量	通常，成人には 1 日 1 回 2 錠 (ABT-450 として 150 mg，リトナビルとして 100 mg，ABT-267 として 25 mg) を食事中又は食直後に経口投与し，投与期間は 12 週間とする。		
劇薬等の指定	劇薬指定：製剤		
市販名及び有効成分・分量	市販名：ヴィキラックス配合錠 有効成分・含量：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		

毒性

パリタプレビル水和物（単回投与，遺伝毒性試験以外の試験は，リトナビル併用投与。リトナビル併用の場合の投与量はパリタプレビル水和物/リトナビルの順に記載。投与量の単位は mg/kg）

急性

概略の致死量（mg/kg）	経口
ラット♂	600
♀	600
イヌ♂	100
♀	100

いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり，死亡例なし

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見
マウス	3 ヵ月	経口	30/30, 100/30, <u>300/30</u>	NA
マウス	6 ヵ月	経口	0/0, <u>30/30</u>, 100/30, 300/30	注参照
ラット	3 ヵ月	経口	0/15, 0/45, 100/15, 300/30,<u>450/45</u>	NA
イヌ	3 ヵ月	経口	0/0, 5/5, 10/5, 20/10, <u>40/20</u>	NA
イヌ	9 ヵ月	経口	0/0, 5/5, 20/10, <u>80/20</u>	NA

注）胆嚢：びらん/ 潰瘍，炎症，NA：ABT-450 に起因した毒性変化なし

オムビタスビル水和物（投与量の単位は mg/kg）

急性

概略の致死量（mg/kg）	経口
マウス♂	2000（マウス小核試験の結果）
ラット♂	300（ラット 3 ヵ月試験の結果）
♀	300（ラット 3 ヵ月試験の結果）
イヌ♂	100（イヌ 6 ヵ月試験の結果）
♀	100（イヌ 6 ヵ月試験の結果）

いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり，死亡例なし

	慢性 動物種　投与期間　投与経路　投与量（下線：無毒性量）　主な所見 マウス　3ヵ月　経口　0, 2.5, 20, 400 (雄)　NA 0, 5, 40, 400 (雌　NA マウス　6ヵ月　経口　0, 5, 20, 200 (雄　NA 0, 10, 40, 200 (雌)　NA ラット　3ヵ月　経口　0, 10, 30, 300　NA イヌ　3ヵ月　経口　0, 2, 10, 100　NA イヌ　9ヵ月　経口　0, 4, 20, 100　NA NA：オムビタスビル水和物に起因した毒性変化なし
副作用	第 III 相試験 肝硬変の認められない被験者 副作用発現率 66/215 = 30.7% 副作用の種類　例数 末梢性浮腫　10 (4.7%) 頭痛　9 (4.2%) 悪心　7 (3.3%) 倦怠感　5 (2.3%) 他 臨床検査異常発現率 20/215 = 9.3% 臨床検査異常の種類　例数 血圧低下　4 (1.9%) 血中アルカリホスファターゼ増加　3 (1.4%) 尿中白血球エステラーゼ陽性　3 (1.4%) 他 肝硬変の認められる被験者 副作用発現率 17/42 = 40.5% 副作用の種類　例数 悪心　2 (4.8%) 倦怠感　2 (4.8%) 末梢性浮腫　2 (4.8%) 発疹　2 (4.8%) 低血圧　2 (4.8%) 他 臨床検査異常発現率 6/42 = 14.3% 臨床検査異常の種類　例数 ヘモグロビン減少　2 (4.8%) 血小板数減少　2 (4.8%) 他 第 II 相試験 副作用発現率 27/73 = 37.0% 副作用の種類　例数 頭痛　3 (4.1%) 便秘　2 (2.7%) 倦怠感　2 (2.7%) 胆石症　2 (2.7%) 背部痛　2 (2.7%) 発疹　2 (2.7%) 高血圧　2 (2.7%) 他 臨床検査異常発現率 9/73 = 12.3% 臨床検査異常の種類　例数 血中非抱合ビリルビン増加　3 (4.1%) 血中ビリルビン増加　2 (2.7%) 他
会社	アッヴィ合同会社

図 1.10-1. パリタプレビル水和物の構造式

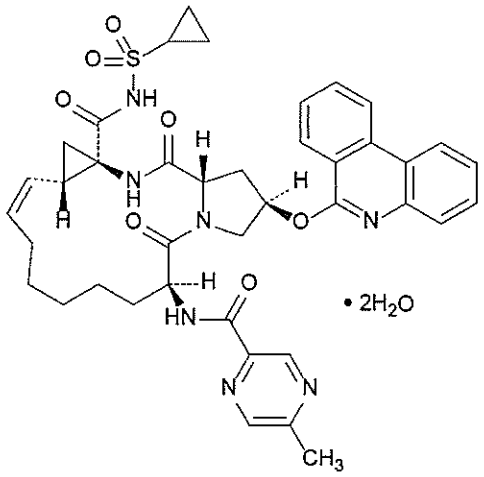


図 1.10-2. リトナビルの構造式

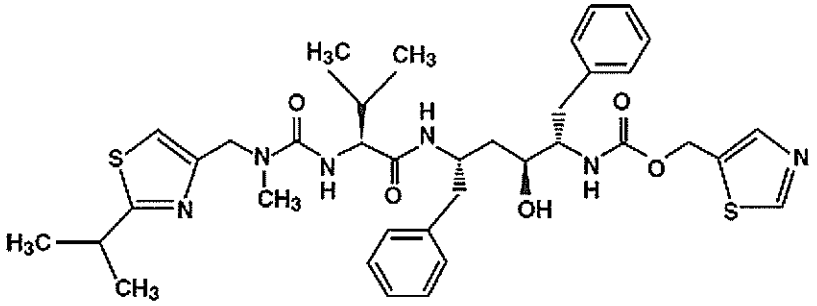
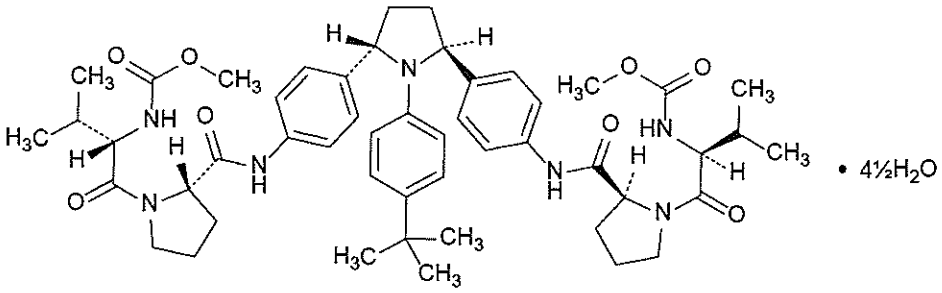


図 1.10-3. オムビタスビル水和物の構造式



（追加）

化学名・別名	
構造式	
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
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．
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	第 III 相試験 副作用発現率 36/80 = 45.0% 副作用の種類 / 例数 そう痒症 7 (8.8%) 倦怠感 5 (6.3%) 貧血 4 (5.0%) 頭痛 4 (5.0%) 他 臨床検査異常発現率 22/80 = 27.5% 臨床検査異常の種類 / 例数 血中ビリルビン増加 14 (17.5%) 血中コレステロール減少 4 (5.0) 好中球数減少 4 (5.0) 網状赤血球数増加 4 (5.0) 白血球数減少 4 (5.0) 他 第 II 相試験(コホート 2 ジェノタイプ 2) 副作用発現率 17/37 = 45.9% 副作用の種類 / 例数 頭痛 4 (10.8%) 悪心 2 (5.4%) 他 臨床検査異常発現率 4/37 = 10.8% 臨床検査異常の種類 / 例数 ALT 増加 1 (2.7%) AST 増加 1 (2.7%) ALP 増加 1 (2.7%) ヘモグロビン減少 1 (2.7%) 好中球数減少 1 (2.7%) 白血球数減少 1 (2.7%)
会社	

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1-1	In Vitro Broad-Genotype Activity and Resistance Profile of ABT-450	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2014 Dec 1. pii: AAC.04227-14.	参考
4.2.1.1-2	In Vitro Resistance Profile of Paritaprevir and Ombitasvir in HCV Genotype 2a and 2b Replicons	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie Inc.	海外	—	評価
4.2.1.1-3	In vitro resistance profile of ABT-450 in HCV genotype 2a JFH-1 replicon.	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie Inc.	海外	—	参考
4.2.1.1-4	Combination of ABT-450 and ABT-267 in HCV Genotype 2a JFH-1 Replicons	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie Inc.	海外	—	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1-5	A-1233617.0 HCV NS5A Inhibitor ProjectReport No. 1 A-1233617.0: In Vitro Anti-HCV Activity	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Abbott Laboratories.	海外	—	参考
4.2.1.1-6	In Vitro Broad-Genotype Activity and Resistance Profile of ABT-267	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2014 Dec 1. pii: AAC.04226-14.	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3-1	euHCVdb: the European hepatitis C virus database.	Combet C, Garnier N, Charavay C, et al.	海外	Nucleic Acids Res. 2007;35:D363-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-1*	Study RD13184 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-2*	Study RD131095 Stability and Method Update Report for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-3	Study RD141121 Stability and Method Update Report 2 for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-4*	Study RD141250 Stability and Method Update Report 3 for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-5	Worldwide Clinical Trials 1004243 Determination of Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, and Temazepam in Human K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-6	PPD P1213 Quantitation of Hydrocodone and Acetaminophen in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-7	CEDRA DCN 11-744-V2 Determination of Metformin in EDTA Human Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-8	PPD P1297 Quantitation of Dolutegravir in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-9	QPS Study Number: 469-1401 Validation of a Method for the Determination of Sofosbuvir and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-10*	Study RD131047 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ribavirin in Human Plasma (Potassium-EDTA, Treated with Sodium Dodecyl Sulfate) RD131047 c-da-rd131047-val-lcms-plasma	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-11*	Study RD131094 Stability and Method Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Ribavirin in Human Plasma (Potassium-EDTA, Treated with Sodium Dodecyl Sulfate)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-1*	Study M[redacted]-384 - A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase 1 Study in Healthy Male Adults to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profiles of Single and Multiple Doses of ABT 450/r	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	—	評価
5.3.3.4-2*	Study M[redacted]-771 - A Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of Food on the Oral Bioavailability of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-formulated Tablets in Healthy Japanese Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.4-3*	Study M[redacted]-247 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-administration of the Hepatoprotective Agents Ursodeoxycholic Acid (UDCA) and Glycyrrhizin (GCR) with a Combination of ABT-450, Ritonavir, and ABT-267 (ABT-450/r/ ABT-267) in Healthy Japanese Adult Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	—	評価
5.3.3.4-4/ref*	Study M[redacted]-181 - A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase 1 Study in Healthy Han Chinese, Japanese, and Caucasian Adults to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profiles of Multiple Ascending Doses of ABT-267	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-5/ref*	Study M[redacted]-221 Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Coadministration of ABT-267 plus ABT 450 with Ritonavir (ABT-450/r) and dasabuvir* in Healthy Han Chinese, Japanese, and Caucasian Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.4-6/ref*	Study M[redacted]-688 - An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Han Chinese, Japanese and Caucasian Adults to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Single Dose of ABT-450/ritonavir (ABT-450/r)	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-7/ref*	Study M[redacted]-505 - Characterization of Single Dose PK of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 Co-Formulated Tablets (ABT-450/r/ABT-267) in Healthy Han Chinese and Japanese Subjects and a Comparison with ABT-450 Spray Dried Dispersion Tablet Administered with Ritonavir and ABT-267 in Healthy Japanese Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-8/ref*	Study M[redacted]-680 - Placebo- and Active-Controlled Cross-Over Study of the Potential for Cardiac Repolarization Effects Following a Combination of ABT-450 with Ritonavir Plus ABT-267 and dasabuvir* in Healthy Adult Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.4-9/ref	Study M[redacted]-230 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Metformin or Sulfamethoxazole/Trimethoprim with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Healthy Adult Volunteers	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-10/ref*	Study M[redacted]-197 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Coadministration of Diazepam or Hydrocodone Bitartrate/Acetaminophen with Combination Therapy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir in Healthy Adult Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.4-11/ref	Study M[redacted]-012 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Coadministration of Carisoprodol or Cyclobenzaprine with Combination Therapy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) and Dasabuvir in Healthy Adult Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-12/ref	Study M[redacted]-228 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-administration of Dolutegravir or Abacavir plus Lamivudine with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) with Dasabuvir in Healthy Adult Subject	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-13/ref	Study M[redacted]-527 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Coadministration of Sofosbuvir with Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir (Ombitasvir/ABT-450/r) With or Without Dasabuvir in Healthy Adult Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.5-1	RD150125 - Population Pharmacokinetics of ABT-450, ABT-267, Ritonavir and Ribavirin in Hepatitis C Genotypes 1b and 2 Virus-Infected Japanese Subjects and Exposure-Viral Load Response (SVR12) Relationship in Hepatitis C Genotype 2 Virus-Infected Japanese Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月（報告書作成）	—	海外	—	参考
5.3.3.5-2	Study RD150837 Exposure-Antiviral Response Analyses and Clinical Trial Simulations for Treatment Duration Selection of 2-DAA Regimen for HCV Genotype 2-Infected Japanese Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月（報告書作成）	—	海外	—	参考
5.3.5.1-1*	Study M13-004 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT I)	—	2013年12月　～2014年10月（主な解析実施時点）	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-2/ref*	Study M11-646 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I)	—	2012年11月 ~ 2013年11月（主な解析実施時点）	米国，オーストリア，オーストラリア，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ニュージーランド，スペイン，スウェーデン，スイス，英国，	海外	—	参考
5.3.5.1-3/ref*	Study M13-098 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II)	—	2012年11月 ~ 2013年12月（主な解析実施時点）	オーストリア，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，ポルトガル，ロシア，スペイン，英国，米国，プエルトリコ	海外	—	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-1	Study M14-153 - An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-administered with Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT-II)	—	2014年1月～2015年4月（主な解析実施時点）	日本	国内	—	評価
5.3.5.2-1.1	Study M14-153 - An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-administered with Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT-II) (Final Analysis)	—	2014年1月～2015年9月	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-2*	Study M12-536 - A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection	—	2012年7月 ~ 2014年5月	日本	国内	—	評価
5.3.5.2-3/ref	Study M13-393 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I)	—	2012年8月 ~ 2015年[redacted]月	米国，フランス，ハンガリーイタリア，ポーランド，ルーマニア，スペイン，トルコ	海外	—	参考
5.3.5.2-4/ref*	Study M12-998 - An Open-Label, Sequential Arm, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination with ABT-267 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	—	2011年9月 ~ 2013年5月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-5/ref*	Study M11-652 A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) in Combination with ABT-267 and/or dasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) for 8, 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Null Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection (AVIATOR)	—	2011年10月 ~ 2013年9月	米国，プエルトリコ，カナダ，フランス，ドイツ，スペイン，英国，ニュージーランド	海外	—	参考
5.3.5.3-1	RD150530 - Nonparametric Superposition to Support Dosing Recommendations for Medications Commonly Coadministered with AbbVie's HCV DAA Regimen	—	20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	—	参考
5.3.5.3-2*	Integrated Summary of Safety (ISS) (R&D/13/442)	—	20[redacted]年[redacted]月（報告書作成）	—	海外	—	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.4-1	Study RD150821 HCV Genotype 2 Sequencing Assays RD150821	—	20[redacted]年[redacted]月 （報告書作成）	—	海外	—	—
5.3.5.4-2	Study RD150658 Determination of HCV GT2 Subtype for Studies M12-536 and M14-153 Using Phylogenetic Analysis	—	20[redacted]年[redacted]月 （報告書作成）	—	海外	—	—
5.3.6	Periodic Safety Update Report (PSUR) for: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (19 December 2014 – 15 July 2015)	—	20[redacted]年[redacted]月 （報告書作成）	—	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—	—	—

*：初回申請で提出した資料

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-1	Association of IL28B genotype and viral response of hepatitis C virus genotype 2 to interferon plus ribavirin combination therapy.	Akuta N, Suzuki F, Seko Y, et al.	海外	J Med Virol. 2012;84:1593-9.
5.4-2	APTIVUS® (tipranavir), [package insert].	Ridgefield, CT; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 2015.	海外	—
5.4-3	APTIVUS® (tipranavir), [Summary of Product Characteristics].	Germany; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2010.	海外	—
5.4-4	Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study.	Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF).	海外	Hepatology. 2007;45(3):579-87.
5.4-5	Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data.	Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al.	海外	Hepatology. 2004;39(2):333-42.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-6	Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan.	Chung H, Ueda T, Kudo M.	海外	Intervirology. 2010;53(1):39-43.
5.4-7	Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study.	Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al.	海外	Gastroenterology. 2004;127(5):1372-80.
5.4-8	Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial.	Di Bisceglie AM, Everson GT, Linsay KL, et al.	海外	Hepatology. 2007;46:ALB1-ALB1.
5.4-9	Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States.	El-Serag HB.	海外	Gastroenterology. 2004;127 (5 Suppl 1):S27-34.
5.4-10	Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients.	Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al.	海外	Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-11	Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients.	Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2886-95.
5.4-12	Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions.	Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA.	海外	Ann Pharmacother. 2008;42(7):1048-59.
5.4-13	Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection.	Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al.	海外	Hepatology. 2001;34 (4 Pt 1):809-16.
5.4-14	INCIVO™ (telaprevir) [Summary of Product Characteristics].	Beerse, Belgium; Janssen Cilag International NV, 2015.	海外	—
5.4-15	Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b.	Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, et al.	海外	J Hepatol. 2011;54(3):408-14.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-16	Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C.	Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT.	海外	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):596 606.
5.4-17	Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus.	Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al.	海外	Hepatology. 1990;12 (4 Pt 1):671-5.
5.4-18	Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan.	Kumada H, Sato K, Takehara T, et al.	海外	Hepatol Res. 2015; 45: 745–54.
5.4-19	Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection.	Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, et al.	海外	J Infect. 2015;70(2):197-205.
5.4-20	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, Available on the Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Version 4.0, 2009.	National Cancer Institute.	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-21	K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification.	National Kidney Foundation.	海外	Am J Kidney Dis. 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
5.4-22	NORVASC™ (amlodipine) [Summary of Product Characteristics].	Surrey, UK; Sandoz Limited, 2013.	海外	—
5.4-23	NORVIA™ (ritonavir) [Summary of Product Characteristics].	North Chicago, IL, AbbVie Inc., 2015.	海外	—
5.4-24	New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a.	Ohno O, Mizokami M, Wu RR.	海外	J Clin Microbiol. 1997;35(1):201-7.
5.4-25	OLYSIO™ (simeprevir) [Summary of Product Characteristics].	Beerse, Belgium; Janssen Cilag International NV, 2015.	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-26	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, Phase 3 trial.	Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al.	海外	J Viral Hepat. 2014;21(11):762-8.
5.4-27	REBETOL® (ribavirin) [Summary of Product Characteristics].	Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.	海外	—
5.4-28	Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method.	Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al.	海外	Hepatology. 2010;51(6):2117-26.
5.4-29	Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b.	Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, et al. Ochanomizu-Liver Conference Study Group.	海外	J Med Virol. 2011;83:871-8.
5.4-30	The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients.	Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al.	海外	Hepatology. 2006;43(6):1303-10.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-31	Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis.	Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al.	海外	Hepatology. 1998;27(5):1435-40.
5.4-32	Global epidemiology of hepatitis C virus infection.	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.	海外	Lancet Infect Dis. 2005;5(9):558-67.
5.4-33	A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt.	Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al.	海外	Liver Int. 2011;31 (Suppl 2):61-80.
5.4-34	Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.	Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al.	海外	Hepatology. 2014;59(1):318-27.
5.4-35	SOMA (carisoprodol) [package insert].	Somerset, NJ; Meda Pharmaceuticals Inc., 2013.	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-36	SOVALDI®.(sofosbuvir) [package insert].	Foster City, CA; Gilead Sciences Inc., 2015.	海外	—
5.4-37	Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate.	Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al; IDEAL Study Team.	海外	Gastroenterology. 2010;139(5):1602-11.
5.4-38	TIVICAY® (dolutegravir) [package insert].	Research Triangle Park, NC; GlaxoSmithKline, 2015.	海外	—
5.4-39	TIVICAY® (dolutegravir) [Summary of Product Characteristics].	Brentford, Middlesex, UK; ViiV Healthcare UK Limited, 2014.	海外	—
5.4-40	VALIUM® (diazepam), [package insert].	Nutley, NJ, Hoffmann-La Roche Inc., 2008	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-41	Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects.	van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, et al.	海外	Clin Pharmacol Ther. 2006;80(2):159-68.
5.4-42	VICTRELIS® (boceprevir) [summary of product characteristics].	Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.	海外	—
5.4-43	Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	Pharm Res. 2007;24(10):1962-73.
5.4-44	Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends.	Wasley A, Alter MJ.	海外	Semin Liver Dis. 2000;20(1):1-16.
5.4-45	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery.	Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al.	海外	Drug Saf. 2011;34(3):243-52.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-46	Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region.	Wu S, Kanda T, Nakamoto S, et al.	海外	PLoS One. 2013;8(9):e73615.
5.4-47	Genotype 1かつ低ウイルス量，あるいは genotype 2のC型慢性肝炎に対するPEG-インターフェロンα-2bとリバビリン24週間併用療法の有効性-インターフェロンα-2bとリバビリン24週間併用療法との比較-	熊田 博光，豊田　成司，後藤 健一郎.	国内	胆肝膵 2006;52 (4) 645-63.
5.4-48	ソバルディ®添付文書2015年5月改訂（第2版）	ギリアド・サイエンシズ株式会社	国内	—
5.4-49	ソブリアード®添付文書　2015年4月改訂（第6版）	ヤンセンファーマ株式会社	国内	—
5.4-50	テビケイ®添付文書2014年3月改訂（第1版）	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-51	テラビック®添付文書 2015年4月改訂（第14版）	田辺三菱製薬株式会社	国内	—
5.4-52	C型肝炎治療ガイドライン（第4版）2015年9月	日本肝臓学会	国内	—
5.4-53	ノービア®添付文書　2014年10月改訂（第6版）	アッヴィ合同会社	国内	—
5.4-54	ノルバスク®添付文書2015年5月改訂（第21版）	ファイザー株式会社	国内	—
5.4-55	レベトール®添付文書　2015年7月改訂（第19版）	MSD株式会社	国内	—

提出すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3 毒性試験