2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面 7
2.5.1.2.1 C 型慢性肝炎の疫学 7
2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ 7
2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯 9
2.5.1.2.3.1 PTV，OBV，リトナビル及び RBV の薬理学的特性 9
2.5.1.2.3.2 OBV，PTV 及びリトナビルの併用並びに OBV/PTV/r 配合剤の意義 9
2.5.1.3 臨床開発計画 10
2.5.1.3.1 初回申請以降に実施した第 I 相試験 10
2.5.1.3.2 国内第 II 相試験 11
2.5.1.3.3 国内第 III 相試験 12
2.5.1.3.3.1 M14-153 試験 12
2.5.1.3.3.2 M13-004 試験 13
2.5.1.3.4 海外試験 14
2.5.1.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 15
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 15
2.5.1.6 対面助言 16
2.5.1.6.1 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 16
2.5.1.6.2 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 16
2.5.1.6.3 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 17
2.5.1.7 臨床データパッケージ 18
2.5.1.8 参考文献 22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 HCV 感染日本人被験者における薬物動態 26
2.5.3.2 薬物間相互作用試験 26
2.5.3.3 内因性要因の影響 29
2.5.3.4 曝露量ー有効性解析 29
2.5.3.5 用法・用量の設定及び投与期間設定の妥当性 30
2.5.3.5.1 用法・用量の選択 30

2.5.3.5.2 投与期間の妥当性.....32
2.5.3.6 参考文献.....32
2.5.4 有効性の概括評価.....33
2.5.4.1 ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性.....33
2.5.4.2 有効性の結果.....36
2.5.4.2.1 M14-153 試験（国内第 III 相試験）.....36
2.5.4.2.1.1 有効性の主要評価項目：SVR12（有効性主要解析対象集団）.....36
2.5.4.2.1.2 部分集団での SVR12.....38
2.5.4.2.1.3 SVR24.....41
2.5.4.2.2 M12-536 試験（国内第 II 相試験）.....41
2.5.4.2.3 M12-998 試験（参考資料）.....42
2.5.4.3 臨床ウイルス学的評価.....43
2.5.4.4 有効性評価のまとめ.....44
2.5.5 安全性の概括評価.....46
2.5.5.1 治験薬の曝露状況：M14-153 試験.....46
2.5.5.2 有害事象：M14-153 試験.....47
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象.....47
2.5.5.2.2 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象.....48
2.5.5.3 特に注目すべき有害事象.....49
2.5.5.3.1 肝毒性関連事象.....49
2.5.5.3.2 ビリルビン関連事象.....50
2.5.5.3.3 胆嚢関連事象.....51
2.5.5.3.4 貧血関連事象.....51
2.5.5.3.5 発疹関連事象.....53
2.5.5.3.6 急性腎不全関連事象.....54
2.5.5.3.7 浮腫関連事象.....55
2.5.5.4 QTc 間隔延長への影響.....55
2.5.5.5 特別な患者集団.....56
2.5.5.5.1 部分集団での安全性.....56
2.5.5.5.2 肝機能障害患者での安全性.....56
2.5.5.5.3 腎機能障害患者での影響.....56
2.5.5.6 外国人の HCV 感染被験者での安全性（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験：参考資料）.....56
2.5.5.7 DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用.....57
2.5.5.8 安全性のまとめ.....60

2.5.5.9 参考文献 61
2.5.6 ベネフィット及びリスクに関する結論 62
2.5.6.1 ベネフィット 62
2.5.6.2 リスク 63
2.5.6.2.1 本剤と RBV 併用投与でのリスク 63
2.5.6.2.2 本剤と RBV の併用投与に特有なリスク 64
2.5.6.2.3 その他のリスク 65
2.5.6.3 リスクーベネフィットバランス 65
2.5.6.4 結論 66
2.5.6.5 参考文献 67
2.5.7 参考文献 68

表一覧

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料） 19
表 2.5.3-1. Dasabuvir 併用 /非併用下での OBV/PTV/r による第 I 相 DDI 試験 27
表 2.5.3-2. DAA 2 剤併用療法と共に投与したときの併用薬の推奨投与方法 28
表 2.5.3-3. OBV，PTV 及びリトナビルに及ぼす肝硬変（Child-Pugh A）の影響 29
表 2.5.4-1. M14-153 試験における被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 34
表 2.5.4-2. SVR12 達成率（有効性主要解析対象集団，M14-153 試験） 37
表 2.5.4-3. 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） 38
表 2.5.4-4. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者） 41
表 2.5.4-5. M12-536 試験での SVR24 達成率（HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプごと，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者） 42
表 2.5.4-6. HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12 及び SVR24（M12-998 試験） 43
表 2.5.5-1. ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている DAA 2 剤併用療法と関連のあるその他の副作用 59
表 2.5.5-2. DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たなその他の副作用（M14-153 試験） 60

図一覧

図 2.5.1-1. M12-536 試験のデザイン 11
図 2.5.1-2. M14-153 試験のデザイン 12
図 2.5.1-3. M13-004 試験のデザイン 14

略語及び定義一覧

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
BMI	body mass index	体容量指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CMQ	company MedDRA query	-
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	チトクロム P450 3A4
DAA	direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DB	double blind	二重盲検
DDI	drug-drug Interaction	薬物（間）相互作用
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network	薬剤性肝障害ネットワーク
EC_{50}	concentration required for 50% effect	50%有効濃度
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
GT	genotype	ジェノタイプ（遺伝子型）
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOMA-IR	homeostasis model of assessment for insulin resistance	インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米EU医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
ISS	Integrated Summary of Safety	-
ITT	intent to treat	-
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
NS3/4A	nonstructural protein 3/NS4A	非構造たん白質3/4A
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造たん白質5A
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV	ombitasvir (hydrate)	オムビタスビル（水和物）

略語	英語	日本語
OBV/PTV/r	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル
pegIFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PTV	paritaprevir (hydrate)	パリタプレビル（水和物）
PTV/r	paritaprevir/ritonavir	パリタプレビル/リトナビル
QD	once a day	1日1回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SVR	sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
DB 治療期	-	二重盲検治療期
機構	-	医薬品医療機器総合機構

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ヴィキラックス® 配合錠は，インターフェロン（以下「IFN」）を使用しない経口投与の C 型慢性肝炎治療薬として開発した，オムビタスビル水和物（以下「OBV」），パリタプレビル水和物（以下「PTV」）及び薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルの配合剤である。PTV は C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤であり，OBV は HCV 非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤である。本剤は，HCV に対して 2 つの異なる作用を有する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）を 1 つの錠剤に配合しており，本邦ではジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対して市場に供している。

ジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎に対する本効能追加申請では，これらの DAA 2 剤とリバビリン（以下「RBV」）を併用使用する。

2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面

2.5.1.2.1 C 型慢性肝炎の疫学

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

HCV は，7 種の主なジェノタイプ（ジェノタイプ 1 からジェノタイプ 7）に分類され，さらに異なるサブタイプに分けられる[15]。本邦においては HCV 感染患者の約 70%がジェノタイプ 1 に，又その他の患者はジェノタイプ 2 に感染している[16,17]。

2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ

C 型慢性肝炎治療の目標は，HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善，即ち，肝癌並びに肝疾患関連死を抑止することにある。そのための効果的な治療として，ウイ

ルス排除が重要と考えられており，高齢者や肝硬変を含む高発癌リスク群では，早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきとされている[1]。

本邦では，1992 年に IFN 製剤が C 型慢性肝炎治療薬として承認され，その後 IFN と RBV との併用療法やペグインターフェロン（以下「pegIFN」）と RBV との併用療法が開発され，ジェノタイプ型に応じて投与期間が最適化された。日本人における未治療のジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎患者において，IFN 製剤を 24 週間投与した時の SVR 達成率は 64%–82%[18-20]，前治療不成功患者に IFN 製剤を再投与した時の SVR 達成率は約 40%と報告されている[18]。また，最近の研究では，IFN 製剤に対する反応性は HCV ジェノタイプ 2a とジェノタイプ 2b で差があり，ジェノタイプ 2b 感染患者に比べてジェノタイプ 2a 感染患者で高い SVR 達成率を示すことが示唆されている[18-20]。この反応性の差は，投与開始前のウイルス量及び宿主のインターロイキン 28B 遺伝子多型と関連する可能性が報告されている[18-20]。

IFN 又は pegIFN と RBV の併用投与では，発熱，悪寒，倦怠感，嘔気，食欲不振，白血球減少，好中球減少，血小板減少，ヘモグロビン減少など[21]，それらの多くは IFN に起因する副作用が認められている。IFN 製剤による治療では，SVR 達成率が低く副作用が認められるため，有効性が高く IFN を使用しない治療法の開発が進められてきた。

2014 年に HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害作用を有する DAA のテラプレビル，pegIFN 及び RBV の 24 週間併用療法が本邦で承認され，ジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎に対する SVR 達成率は改善し，前治療再燃患者における SVR24 達成率は 88%に向上した。しかし，テラプレビル，pegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法の前治療無効患者における SVR24 達成率は 50%であり，治療効果は不十分であった[22]。また，この 3 剤併用療法では，pegIFN 及び RBV による副作用に加えて，中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）を含む重度の皮膚障害の発現リスクが増大し，更に pegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法に比べて貧血の悪化が強く，既存の腎疾患を悪化させることが知られている。なお，テラプレビル，pegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は，代償性肝硬変患者に対する適応はジェノタイプにかかわらず得られていない。

2015 年に核酸アナログのポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビルと RBV の併用療法が，代償性肝硬変を含むジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎患者におけるウイルス血症の改善の適応に対して本邦で承認された。ソホスブビルと RBV の 12 週間併用療法における SVR12 達成率は 97%を示し，特に代償性肝硬変患者における SVR12 達成率は 94%を示した。この 2 剤併用療法の忍容性は良好であり，投与中止に至った患者は認められなかった。ソホスブビルと RBV 併用の第 III 相試験で報告された主な有害事象は，鼻咽頭炎，貧血，頭痛であった[23]。

以上のように，本邦におけるジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎患者の治療においては，安全で有効性が高く，簡便で，経口投与が可能な IFN を使用しない新たな治療法が求められている。

2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯

2.5.1.2.3.1 PTV，OBV，リトナビル及びRBVの薬理学的特性

PTV

PTVは，HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤で，ジェノタイプ1a，1b，2a，2b，3a，4a及び6aサブジェノミックレプリコン細胞の複製をそれぞれ1.0，0.21，9.8，107，19，0.09及び0.68 nmol/L（50%有効濃度［以下「EC_{50}値」］）の濃度で阻害する。PTVは主としてチトクロムP450 3A4（以下「CYP3A4」）により代謝される。許容できる投与頻度で有効な曝露量を得るために，PTVはCYP3A4の強力な阻害剤であるリトナビルと併用される。

OBV

OBVはHCV NS5A阻害剤で，ジェノタイプ1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a及び6aサブジェノミックレプリコン細胞の複製をそれぞれ14，5.0，12，4.3，19，1.7，3.2及び366 pmol/L（EC_{50}値）の濃度で阻害する。

リトナビル

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

RBV

本邦において，RBVはIFN α-2b，pegIFN α-2a，pegIFN α-2b又はIFN βとの併用において，次のC型慢性肝炎患者におけるウイルス血症の改善の適応に対して承認されている；(1) 血中HCV RNA量が高値の患者（RBVとpegIFN α-2aの併用の場合は，セログループ1で血中HCV RNA量が高値の患者），(2) IFN単独療法で無効の患者又はIFN単独療法後再燃した患者。また，RBVはpegIFN α-2又はpegIFN α-2bとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の適応でも承認されている。さらに，RBVはセログループ1のC型慢性肝炎患者に対してテラプレビル，シメプレビル又はバニプレビルとpegIFNとの併用，セログループ2の前治療無効又は再燃のC型慢性肝炎患者に対してテラプレビルとpegIFNとの併用，あるいはセログループ2のC型慢性肝炎患者に対してソホスブビルとの併用など，pegIFNの併用又は非併用下にDAAと併用される。

2.5.1.2.3.2 OBV，PTV及びリトナビルの併用並びにOBV/PTV/r配合剤の意義

本邦では，HCV感染患者の約70%がジェノタイプ1に感染し，その他のHCV感染患者はジェノタイプ2に感染していることから，本邦での開発はOBV及びPTV/rのDAA 2剤による治

療法を選択した。本邦では HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 の占める割合が高いこと，またこれらの HCV ジェノタイプに対して本 DAA 2 剤は高い抗ウイルス活性を示すことから，本邦における HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 に対する治療は OBV 及び PTV/r の DAA 2 剤併用による開発を行うこととした。

本邦において，DAA 2 剤を配合した OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回 12 週間投与は，ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対して 2015 年 9 月に承認された。今回，ジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎に対して，ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎と同じ DAA 2 剤と RBV の 16 週間併用投与での効能追加の申請を行うこととした。

OBV 及び PTV/r の併用投与は，HCV に対して異なる作用機序を持ち，耐性プロファイルが異なることから，それぞれの薬剤に対して治療抵抗性を生じる耐性変異による治療不成功例を軽減させることが期待される。本剤は固定用量配合剤として使用されること，またリトナビルとの併用により高い曝露量が得られることから，OBV，PTV 及びリトナビルを 1 日 1 回投与の配合剤とすることは，単剤の場合での併用服薬不遵守などによる曝露量の減少で引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することが期待される。

OBV，PTV 及びリトナビルはいずれも[redacted]であることから，[redacted]及び[redacted]ため[redacted]を使用し，[redacted]を使用せず工業化に適した[redacted]（以下「[redacted]」）を採用することにより，OBV/PTV/r 配合錠を開発した。

2.5.1.3 臨床開発計画

海外では，本剤の含有成分を用いた C 型慢性肝炎に対する臨床開発を 20[redacted] 年に開始した。本邦においては，20[redacted] 年より第 I 相試験を実施した。また，HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染患者を対象とした 1 つの第 II 相用量設定試験及び 2 つの第 III 相試験を実施した。M14-153 試験は，HCV ジェノタイプ 2 感染患者を対象として OBV/PTV/r 25/150/100 mg と RBV の 12 週間又は 16 週間併用投与を評価した第 III 相試験で，本申請の中心となる試験である。M13-004 試験は，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 12 週間投与を評価した第 III 相試験で，ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎の治療に対する OBV/PTV/r の承認を裏付ける試験である。

本申請を裏付ける国内及び海外の臨床試験の概略を以下に示す。

2.5.1.3.1 初回申請以降に実施した第 I 相試験

本邦での初回申請以降，外国人健康被験者を対象とした DAA 2 剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg）及び/又は DAA 3 剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg + dasabuvir [redacted] mg）について，以下の薬物相互作用試験（5 試験）を行った。

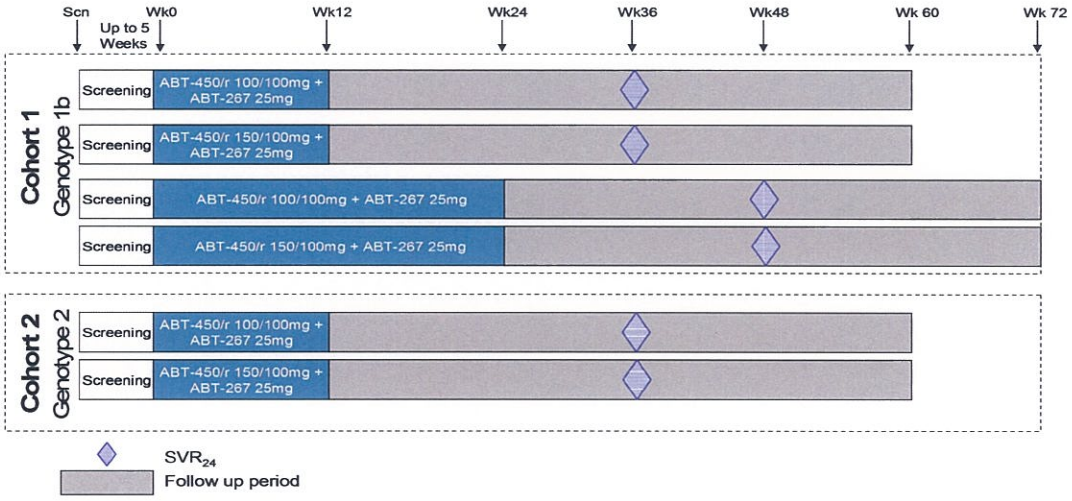
- 一般的に併用される薬剤との薬物相互作用試験（3 試験：M[redacted]-230 試験，M[redacted]-197 試験，M[redacted]-012 試験）
- HIV 治療薬との薬物相互作用試験（1 試験：M[redacted]-228 試験）

- ソホスブビルとの薬物相互作用試験（1 試験：M[redacted]-527 試験）

2.5.1.3.2 国内第 II 相試験

M12-536 試験は，日本人 HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染患者を対象に，OBV と PTV/r を併用投与した時の安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価する第 II 相，無作為化，並行群間，用量設定，非盲検試験であり，国内 18 施設で実施した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者（コホート 1）には，OBV（25 mg 1 日 1 回）と PTV/r（100/100 mg 1 日 1 回又は 150/100 mg 1 日 1 回）を 12 週間又は 24 週間投与し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者（コホート 2）には，OBV（25 mg 1 日 1 回）と PTV/r（100/100 mg 1 日 1 回又は 150/100 mg 1 日 1 回）を 12 週間投与した。対象被験者は全て pegIFN 及び RBV の前治療歴があり，肝硬変の認められない被験者であった。本概括評価では，国内第 III 相試験における用法・用量の選択を裏付ける HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に関する有効性データのみを示す。本試験のデザインを図 2.5.1-1.に示す。

図 2.5.1-1. M12-536 試験のデザイン



ABT-450 = PTV; ABT-267 = OBV

本試験の主要目的は，OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回及び OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg の 1 日 1 回を HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者には 12 週間又は 24 週間，また HCV ジェノタイプ 2 感染被験者には 12 週間投与した時の安全性及び抗ウイルス活性（SVR24 達成率）を評価することであった。

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，SVR12 達成率は PTV 100 mg 投与群に比べて PTV 150 mg 投与群で高かった（PTV 150 mg 投与群：72.2%［13/18 名］；95%信頼区間：46.52%–90.31%，PTV 100 mg 投与群：57.9%［11/19 名］；95%信頼区間：33.50%–79.75%）（M12-536

試験 CSR Table 12 及び Table 13）。また，OBV と PTV/r の併用投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

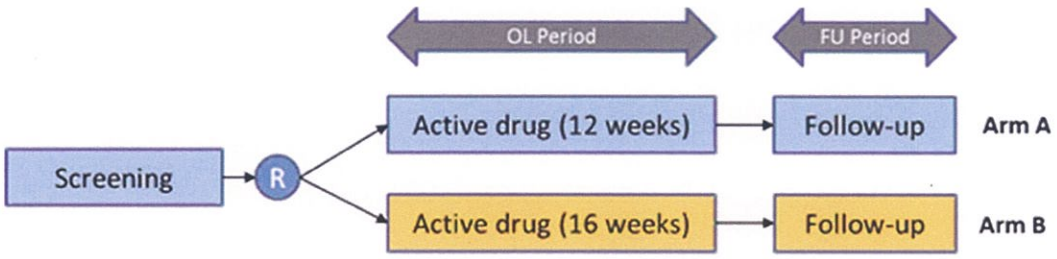
国内第 II 相試験（M12-536 試験）で得られた成績，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした海外第 IIa 相試験（M12-998 試験）において SVR 達成率は OBV 及び PTV/r と RBV の併用投与で改善したこと [24]（2.5.1.3.4 項参照），さらに曝露－反応モデル及びシミュレーションの結果より HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対する OBV/PTV/r と RBV の投与期間は 12 週間から 16 週間が適切であることが示唆された。そこで，国内第 III 相試験では OBV/PTV/r 配合錠を用いて OBV/PTV/r 25/150/100 mg と RBV を 12 週間又は 16 週間併用投与し，HCV ジェノタイプ 2 感染患者における耐性関連変異の出現リスクを抑制して SVR 達成率を最大化するための適切な投与期間を検討することとした。

2.5.1.3.3 国内第 III 相試験

2.5.1.3.3.1 M14-153 試験

M14-153 試験（GIFT-2）は，未治療及び IFN 既治療（代償性肝硬変を含む）の HCV ジェノタイプ 2 感染患者を対象として，OBV/PTV/r 25/150/100 mg と RBV（体重に基づいた用量）を 12 週間又は 16 週間併用投与した時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り，国内 48 施設で実施した（図 2.5.1-2）。被験者は投与群 A（12 週間投与群）又は投与群 B（16 週間投与群）に 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。

図 2.5.1-2. M14-153 試験のデザイン



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

本試験の主要な解析は，試験に組み入れられた全ての被験者が投与終了後 12 週を完了した後又は本試験を中止した後に実施した。また，2 回目の解析は本試験に組み入れられた全ての被験者が投与終了後 24 週を完了した後又は本試験を中止した後に実施した。本申請では，2 回目の解析（全ての被験者の投与期間中及び投与終了後 24 週まで）のデータを示した。

本試験の主要な目的は，肝硬変の認められない未治療の日本人 HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，OBV/PTV/r と RBV の 12 週間及び 16 週間併用投与後の SVR12 達成率について，

pegIFN 及び RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値と比較すること並びに OBV/PTV/r と RBV の併用投与時の安全性を評価することであった。

その結果，有効性の主要評価項目において，16 週間投与群の SVR12 達成率は 91.5%（95%信頼区間：83.5%–99.5%）を示し，pegIFN と RBV 併用投与時のヒストリカル 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，16 週間投与群の優越性が検証された。一方，12 週間投与群の SVR12 達成率は 75.0%（95%信頼区間：62.8%–87.2%）であり，12 週間投与群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では，いずれの投与群においても未治療例の SVR12 達成率（12 週間投与群：75.0%，16 週間投与群：91.5%）は既治療例の SVR12 達成率（12 週間投与群：68.8%，16 週間投与群：75.8%）に比べて高かった。また，16 週間投与群では，肝硬変の認められない未治療例及び既治療例の部分集団のいずれにおいても HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で同様の高い SVR12 達成率を示し，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における SVR12 達成率に比べて高かった（16 週投与群の未治療例：ジェノタイプ 2a；93.9%，ジェノタイプ 2b；85.7%，16 週投与群の既治療例：ジェノタイプ 2a；93.8%，ジェノタイプ 2b；53.6%）。OBV/PTV/r と RBV の併用投与時の忍容性は良好で，有害事象により投与を中止した被験者は認められなかった。

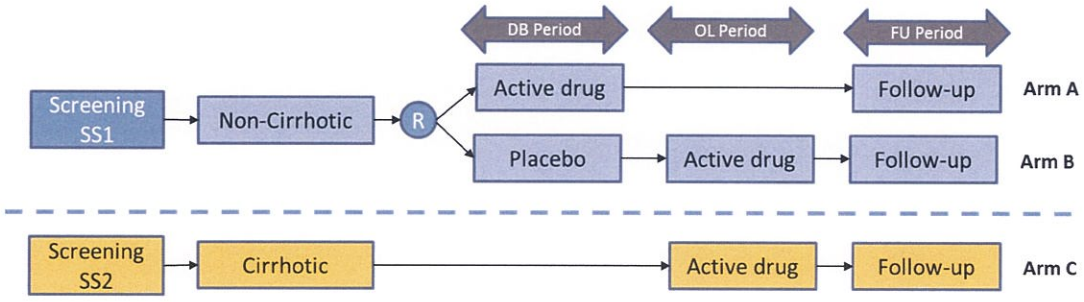
2.5.1.3.3.2　M13-004 試験

M13-004 試験の結果については，HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした OBV/PTV/r の初回申請時に提出した。

未治療及び既治療（代償性肝硬変を含む）の日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，二重盲検期間中に RBV 非併用下で M14-153 試験と同じ用量の OBV/PTV/r 配合錠を 12 週間投与（投与群 A）したときの肝硬変の認められない被験者からの安全性データの一部は，M14-153 試験と M13-004 試験を比較することにより，OBV/PTV/r 投与時の安全性プロファイルに RBV の追加併用が及ぼす影響を評価することが可能となるため，本申請に含めることとした。

M13-004 試験は，未治療及び既治療の（代償性肝硬変を含む）の日本人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，OBV/PTV/r の有効性及び安全性を評価した第 III 相，多施設共同試験である。肝硬変の認められない被験者は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照のサブ試験，また代償性肝硬変の認められる被験者に対しては，非盲検のサブ試験に組入れられた。二重盲検期間では OBV/PTV/r 又はプラセボを 2：1 の割合で無作為に割付けし，プラセボに割付けられた被験者には，二重盲検期間終了後に非盲検下で OBV/PTV/r を投与した。肝硬変の認められない既治療例では，IFN 製剤の前治療に対する反応性（無効例，再燃例，IFN 不耐容例）を層別因子として無作為化し，また肝硬変の認められない未治療例では，高ウイルス量及び低ウイルス量を層別因子とし，高ウイルス量では更に IFN 製剤に対する適格性（適格例，不適格例）を層別因子として無作為化した。代償性肝硬変の認められる被験者は，非盲検下で OBV/PTV/r を投与した。本試験のデザインを図 2.5.1-3 に示した。

図 2.5.1-3.　　M13-004 試験のデザイン



R：無作為化，DB Period：二重盲検治療期，OL Period：非盲検治療期，FU Period：後観察期，SS：サブ試験

2.5.1.3.4　　海外試験

HCV ジェノタイプ 1，2，3 又は 4 感染患者を対象として RBV 併用及び非併用下に DAA 2 剤の投与を行った海外の 3 試験（M13-393 試験，M11-652 試験，M12-998 試験）については，RBV 併用下に DAA 2 剤の本申請用量又はそれ以上の用量を投与した被験者の安全性データは，HCV ジェノタイプにかかわらず日本人被験者における DAA 2 剤と RBV 併用投与時の安全性を補足することから，本申請に含めた（表 2.5.1-1）。また，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 併用又は非併用下に OBV 25 mg，PTV 200 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した M12-998 試験のデータは，国内第 III 相試験の用法・用量選択の根拠を補足することから，併せて本申請に含めた。

これらの 3 試験における DAA 2 剤及び/又は DAA 2 剤と RBV 併用投与時の安全性プロファイルは国内第 III 相試験の安全性プロファイルと全般的に一致していた。

M13-393 試験

M13-393 試験は，HCV ジェノタイプ 1b 又は 4 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下に OBV と PTV/r 投与時の薬物動態，安全性及び有効性を評価した第 II 相，非盲検，併用投与試験であり，2 つのグループ（グループ 4 及び 6）で OBV と PTV/r 及び RBV を併用投与した。グループ 4 の被験者は未治療例で，グループ 6 の被験者は既治療例であった。いずれのグループも肝硬変の認められない被験者であり，OBV と PTV/r 及び RBV を 12 週間併用投与した。M13-393 試験における OBV と PTV/r 及び RBV 併用投与時の安全性プロファイルは，国内第 III 相試験で確認された安全性プロファイルと全般的に一致していた。

M12-998 試験

M12-998 試験は，未治療の HCV ジェノタイプ 1（1a 及び 1b），2 又は 3 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下に OBV と PTV/r 投与時の抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を評

価した非盲検，多施設共同，2 群逐次，第 IIa 相試験であり，被験者に RBV 併用又は非併用下（それぞれ投与群 1 又は投与群 2）に OBV 25 mg と PTV/r 200/100 mg 1 日 1 回を 12 週間投与した。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，RBV 非併用群に比べて RBV 併用群で高い SVR12 及び SVR24 達成率を示した（SVR12 及び SVR24 達成率は RBV 併用群においていずれも 80.0%［8/10 名］，RBV 非併用群においていずれも 60.0%［6/10 名］）。M12-998 試験における OBV と PTV/r 及び RBV 併用投与時の安全性プロファイルは，国内第 III 相試験で確認された安全性プロファイルと全般的に一致していた。

M11-652 試験

M11-652 試験は，肝硬変の認められない未治療又は pegIFN 及び RBV の前治療で無反応の HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下に OBV と PTV/r 及び/又は dasabuvir（本邦では開発していない非ヌクレオシド系阻害剤）併用投与時の安全性及び有効性を評価した第 II 相，非盲検，無作為化試験である。2 つのグループ（グループ D 及び J）では，RBV 併用下に本申請用量以上の DAA 2 剤（OBV 25 mg 及び PTV/r 200/100 mg）を 12 週間投与した。グループ D は未治療例で，グループ J は pegIFN 及び RBV の前治療で無反応例であった。M11-652 試験における OBV と PTV/r 及び RBV 併用投与時の安全性プロファイルは，国内第 III 相試験の安全性プロファイルと全般的に一致していた。

2.5.1.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

セログループ 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。

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。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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

2.5.1.6 対面助言

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

2.5.1.6.1 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について相談を行った。

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]

主な機構の見解：

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

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

[redacted]について相談を行った。

1. [redacted]
2. [redacted]

主な機構の見解：

- [redacted]

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

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

[redacted]について相談を行った。

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]

主な機構の見解：

- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.7 臨床データパッケージ

本剤と RBV の併用療法の臨床データパッケージには，日本人ジェノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎患者を対象として RBV 併用下に本剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合剤の 1 日 1 回）投与した時の有効性及び安全性を評価した国内第 III 相試験（M14-153 試験）が含まれる。国内第 III 相試験（M14-153 試験）を裏付けるデータとしては，国内第 II 相試験（M12-536 試験），国内第 III 相試験（M13-004 試験）及び 3 つの海外第 II 相試験が含まれる（表 2.5.1-1）。また，本邦での初回申請以降に外国人被験者を対象として薬物相互作用試験（5 試験）を実施した（表 2.5.1-1）。

有効性については，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のデータを示した。安全性については，HCV ジェノタイプにかかわらず，RBV 併用下に本申請用量（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回投与）以上の DAA 2 剤を投与した全ての HCV 感染被験者のデータを示した。また，初回申請において主要な評価試験である国内第 III 相試験（M13-004 試験）（GIFT-1）の安全性データについても，DAA 2 剤と RBV 併用投与時の安全性プロファイルに対する RBV の影響を評価するため，概括評価に含めた。

さらに，初回申請時の 2.7.4 項と同様に，海外の DAA 3 剤での Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）の統合安全性データも，DAA 2 剤と RBV 併用投与時の副作用を決定するために含めた。

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）

相	試験番号（資料番号）	対象	試験の主要目的	本申請における主な目的
国内試験（評価資料）				
III	M14-153 (GIFT-2) (5.3.5.2-1)	HCV GT2（未治療及び IFN 既治療，肝硬変及び非肝硬変）	DAA 2 剤配合錠 + RBV の 12 週間及び 16 週間併用投与時の有効性及び安全性の評価	HCV GT2 感染治療に対する DAA 2 剤 + RBV 併用投与時の有効性及び安全性の検証
III	M13-004 (GIFT-1) (5.3.5.1-1)	HCV GT1b（未治療及び IFN 既治療，肝硬変及び非肝硬変）	DAA 2 剤配合錠の 12 週間投与時の有効性及び安全性の評価	M13-004 試験で評価した DAA 2 剤と M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用投与時の安全性の比較 初回申請時に提出済
II	M12-536 (5.3.5.2-2)	HCV GT1b，GT2（pegIFN/RBV 既治療，非肝硬変）	OBV 錠，PTV 100 mg 又は 150 mg カプセル及びリトナビルカプセルの 12 週間及び 24 週間併用投与時の安全性及び有効性の評価	第 III 相試験の用法・用量選択の裏付け 初回申請時に提出済
I	M[redacted]-384 (5.3.3.4-1)	健康成人男性	PTV とリトナビル併用投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の評価	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-771 (5.3.3.4-2)	健康成人	OBV/PTV/r における食事の影響	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-247 (5.3.3.4-3)	健康成人	OBV/PTV/r とグリチルリチン酸及びウルソデオキシコール酸との薬物相互作用	初回申請時に提出済
海外試験（参考資料）				
III	M11-646 (5.3.5.1-2/ref)	HCV GT1（未治療，非肝硬変，性別を問わず年齢 18 歳-70 歳）	RBV 併用下での OBV/PTV/r 及び dasabuvir の 12 週間投与の SVR12 達成率のテラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性の検討。非肝硬変 HCV GT1 感染被験者における RBV 併用下での DAA 3 剤	海外 ISS に含まれる

			及び dasabuvir の 12 週間併用投与の安全性をプラセボと比較	
III	M13-098 (5.3.5.1-3/ref)	HCV GT1（既治療，非肝硬変，性別を問わず年齢 18 歳-70 歳）	RBV 併用下での OBV/PTV/r 及び dasabuvir の 12 週間投与の SVR12 達成率をテラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率と比較。非肝硬変の pegIFN/RBV 既治療の HCV GT1 感染被験者における RBV 併用下での DAA 3 剤及び dasabuvir の 12 週間併用投与の安全性をプラセボと比較	海外 ISS に含まれる
II	M13-393 (5.3.5.2-3/ref)	HCV GT1b（未治療及び pegIFN/RBV 既治療，肝硬変及び非肝硬変），GT4（未治療及び pegIFN/RBV 既治療，非肝硬変）	RBV 併用又は非併用下で OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg 12 週間併用投与時（GT1b，GT4，非肝硬変）及び RBV 非併用下で OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg 24 週間併用投与時（GT1b，肝硬変）の安全性及び有効性の評価	DAA 2 剤 ＋RBV 併用投与時の安全性データの補足（DAA 2 剤 ＋RBV 併用投与のデータ［グループ 4 及び 6］のみ要約）
II	M12-998 (5.3.5.2-4/ref)	HCV GT1，GT2，GT3（未治療，非肝硬変）	RBV 併用又は非併用下で OBV 25 mg と PTV/r 200/100 mg 12 週間併用投与時の安全性及び有効性の評価	第 III 相試験の用法・用量選択及び DAA 2 剤 ＋RBV 併用投与時（投与群 1：コホート I，II 及び III）の安全性データの補足
II	M11-652 (5.3.5.2-5/ref)	HCV GT1a，GT1b（未治療及び pegIFN/RBV 既治療で無反応，非肝硬変）	RBV 併用又は非併用下で OBV 25 mg 錠，PTV 200，150 又は 100 mg カプセル，リトナビルカプセル及び/又は dasabuvir [redacted]mg の 8，12 及び 24 週間併用投与時の安全性及び有用性の評価	DAA 2 剤 ＋RBV 併用投与時の安全性データの補足（PTV 150 mg 以上の DAA 2 剤 ＋RBV 併用投与時の安全性データ［グループ D，J］のみ要約）
I	M[redacted]-181 (5.3.3.4-4/ref)	健康成人（日本人）	OBV の薬物動態，安全性及び忍容性の評価; 日本人を含む民族間比較	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-221 (5.3.3.4-5/ref)	健康成人（日本人）	dasabuvir 併用又は非併用下で OBV，PTV/r 投与時の薬物動態及び安全性の評価; 日本人を含む民族間比較	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-688 (5.3.3.4-6/ref)	健康成人（日本人）	PTV とリトナビル併用投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の評価; 日本人を含む民族間比較	初回申請時に提出済

I	M[redacted]-505 (5.3.3.4-7/ref)	健康成人（日本人）	OBV，PTV，リトナビルの単剤と配合剤の薬物動態，忍容性及び安全性の比較	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-680 (5.3.3.4-8/ref)	健康成人（外国人）	OBV，PTV/r 及び dasabuvir 投与時の QT/QTc の評価	初回申請時に提出済
I	M[redacted]-230 (5.3.3.4-9/ref)	健康成人（外国人）	OBV/PTV/r 及び dasabuvir と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	薬物相互作用の評価
I	M[redacted]-197 (5.3.3.4-10/ref)	健康成人（外国人）	OBV/PTV/r 及び dasabuvir とジアゼパム及び hydrocodone bitartrate/アセトアミノフェンとの薬物相互作用	薬物相互作用の評価
I	M[redacted]-012 (5.3.3.4-11/ref)	健康成人（外国人）	OBV/PTV/r 及び dasabuvir と筋弛緩剤（carisoprodol 及び cyclobenzaprine）との薬物相互作用	薬物相互作用の評価
I	M[redacted]-228 (5.3.3.4-12/ref)	健康成人（外国人）	OBV/PTV/r と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	薬物相互作用の評価
I	M[redacted]-527 (5.3.3.4-13/ref)	健康成人（外国人）	OBV/PTV/r とソホスブビルとの薬物相互作用	薬物相互作用の評価

DAA 2 剤= OBV/PTV/r; GT = ジェノタイプ; HCV =C 型肝炎ウイルス

各臨床試験の記述は，モジュール 5，5.2 項に表形式で示した。

M14-153 試験及び M13-004 試験は，全ての被験者が投与終了後 24 週を完了し，投与終了後 48 週までの長期有効性及び安全性を評価中である。

2.5.1.8 参考文献

1. 日本肝臓学会，C 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）2015 年 9 月.
2. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. Hepatology. 1990;12 (4 Pt 1):671-5.
3. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2001;34 (4 Pt 1):809-16.
4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006;43(6):1303-10.
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology. 2004;127 (5 Suppl 1):S27-34.
6. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology. 1998;27(5):1435-40.
7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.
8. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2886-95.
9. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology. 2004;127(5):1372-80.
10. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis. 2000;20(1):1-16.
11. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005;5(9):558-67.
12. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 2007;45(3):579-87.

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

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

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

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

17. Ohno O, Mizokami M, Wu RR. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. J Clin Microbiol. 1997;35(1):201-7.

18. Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, et al. Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b. J Hepatol. 2011;54(3):408-14.

19. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, et al. Ochanomizu-Liver Conference Study Group. Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b. J Med Virol. 2011;83:871-8.

20. Akuta N, Suzuki F, Seko Y, et al. Association of IL28B genotype and viral response of hepatitis C virus genotype 2 to interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. 2012;84:1593-9.

21. 熊田 博光, 豊田 成司, 後藤 健一郎 他. 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 週併用療法の有効性ーインターフェロン α-2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較ー. 肝胆膵. 2006; 52(4):645-63.

22. Kumada H, Sato K, Takehara T, et al. Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. Hepatol Res. 2015;45(7):745-54.

23. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, Phase 3 trial. J Viral Hepat. 2014;21(11):762-8.

24. Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, et al. Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection. J Infect. 2015;70(2):197-205.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ヴィキラックス®配合錠はオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）12.5/75/50 mg を含有する市販製剤であり，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした初回申請において 2015 年 9 月に承認された。成人における推奨用量は，2 錠（OBV 25 mg，PTV 150 mg 及びリトナビル 100 mg）を 1 日 1 回食後投与である。これは日本人ジェノタイプ 2 感染患者に対する剤形及び用量でもある。最初のジェノタイプ 1 に関する国内初回申請以来，新たな生物薬剤学試験を実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内における HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした初回申請後，直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）レジメンの推奨投与方法設定のため，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染患者で通常用いられる 12 種類の薬物療法に関する第 I 相薬物相互作用（以下「DDI」）試験が，健康な外国人被験者において 5 試験実施された。DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用療法（オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル［以下「OBV/PTV/r」］又は非構造たん白質 5B［NS5B］ポリメラーゼ阻害剤 dasabuvir 併用）を通常用いられる 12 種類の薬物療法と併用したときの薬物動態を検討した。これらの試験の概要を本概括評価に示した。併用薬のいくつかは CYP3A 及び / 又は CYP2C19 基質であり，1 つは CYP2C8 の中程度又は弱い阻害剤であった。DAA 3 剤併用療法で実施された DDI 試験の結果を DAA 2 剤併用療法に外挿した。ソホスブビルとの DDI 試験は DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法の両方で実施されたが，本概括評価には DAA 2 剤併用療法のデータのみ記載した。

いずれの DDI 試験も OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 配合錠を用いて 25/150/100 mg 1 日 1 回投与で実施した。DAA 3 剤併用療法に関しては，dasabuvir 錠 [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与した。

2.5.3.1 HCV 感染日本人被験者における薬物動態

健康被験者で認められた結果と同様に，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者にリトナビル 100 mg 併用下，PTV の用量を 100 から 150 mg に増量したところ，PTV の曝露量は用量比例関係を上回る増加を示した（M12-536 試験第 5 及び 6 群）。第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を対象とした M13-004 試験及びジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした M14-153 試験において，OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は健康被験者（M[redacted]-505，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）と比べて低かった。これらの結果は外国人被験者における第 III 相試験の結果と一致した。詳細を 2.7.2 項に示す。

2.5.3.2 薬物間相互作用試験

DAA 2 剤及び / 又は DAA 3 剤併用療法を用いて表 2.5.3-1 に示す第 I 相 DDI 5 試験が実施された。適用可能な場合，DAA 3 剤併用療法を評価した試験で得られた結論を DAA 2 剤併用療法に外挿した。

表 2.5.3-1. Dasabuvir 併用 /非併用下での OBV/PTV/r による第 I 相 DDI 試験

試験	内容
通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用	
OBV/PTV/r + Dasabuvir	
M[redacted]-197	ジアゼパム及び hydrocodone bitartrate* / アセトアミノフェン
M[redacted]-012	筋弛緩薬（carisoprodol*及び cyclobenzaprine*）
M[redacted]-230	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
HIV 薬との間の薬物間相互作用試験	
OBV/PTV/r + Dasabuvir	
M[redacted]-228	ドルテグラビル及びアバカビル / ラミブジン
HCV 薬との薬物間相互作用試験	
OBV/PTV/r	
M[redacted]-527	ソホスブビル

DDI = 薬物間相互作用；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス
* 国内未承認

これらの試験の結果のまとめを 2.7.2.2 項に示す。
これら新規の DDI 5 試験に基づく推奨投与方法を表 2.5.3- 2 にまとめる。

表 2.5.3- 2. DAA 2 剤併用療法と共に投与したときの併用薬の推奨投与方法

DAA と併用時用量調節の必要ない薬剤	DAA と併用時用量調節は必要ないが臨床モニタリングを要する薬剤	DAA と併用時用量調節及び臨床モニタリングを要する薬剤
鎮痛剤 アセトアミノフェン（300 mg）（M[redacted]-197 試験）[a] 抗糖尿病薬 メトホルミン（500 mg）（M[redacted]-230 試験）[a] 抗菌薬 スルファメトキサゾール（800 mg BID）（M[redacted]-230 試験）[a] トリメトプリム（160 mg BID）（M[redacted]-230 試験）[a] HIV 薬 ドルテグラビル（50 mg QD）（M[redacted]-228 試験）[a] アバカビル（600 mg QD）（M[redacted]-228 試験）[a] ラミブジン（300 mg QD）（M[redacted]-228 試験）[a] HCV 薬 ソホスブビル（400 mg QD）（M[redacted]-527 試験）	抗不安薬 ジアゼパム（2 mg）（M[redacted]-197 試験）[a]	鎮痛剤 Hydrocodone（5 mg）（M[redacted]-197 試験）[a] 筋弛緩薬 Carisoprodol（250 mg）（M[redacted]-012 試験）[a] Cyclobenzaprine（5 mg）（M[redacted]-012 試験）[a]

BID = 1 日 2 回；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；QD = 1 日 1 回

a. DAA 3 剤併用療法により評価し，DAA 2 剤併用療法に外挿した。

注：括弧内の用量は薬物相互作用試験で用いられた。

表 2.5.3- 2 において示された併用療法は DAA に対して臨床的に意味のある相互作用をもたらさなかったので，DAA の用量調節は必要とされない。詳細を 2.7.2.2 項及び 2.7.2.3 項に示す。

禁忌となる薬物療法

非常に鋭敏な CYP3A の基質である薬物で，その血漿中濃度上昇が重篤な事象と関連するものは，DAA 2 剤と併用すべきではない。OBV，PTV 及びリトナビルの血漿中濃度を相当低下させる可能性のある CYP3A 誘導剤は DAA と併用投与すべきでない。

禁忌となる薬剤のリストは HCV ジェノタイプ 1 の承認申請時と変わっていない。

2.5.3.3 内因性要因の影響

年齢，体重及び性別の影響

第 III 相 M13-004 試験及び M14-153 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析により，年齢，体重及び性別の影響を評価したが，年齢及び体重は有意な共変量ではなかった（R&D/15/0125）。PTV 又はリトナビルに関して，性別は有意な共変量ではなかったが，OBV では有意な共変量であった。女性被験者の OBV の曝露量は男性被験者に比べて 59%から 79%高かった。しかしながら，OBV は広いセーフティーマージンを有し，健康被験者及び HCV 感染被験者において 200 mg までの 12 週間の投与は安全であり，忍容性も良好であった。国内及び海外のすべての第 II 相及び第 III 相試験において女性はよく評価されており，女性で認められた安全性プロファイルは男性と類似していた（2.7.4 項）。

したがって，年齢，体重又は性別に基づく OBV，PTV 又はリトナビルの用量調節は必要ない。

肝機能障害の影響

初回申請において軽度（Child-Pugh A），中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害被験者の薬物動態を報告した。

M13-004 及び M14-153 試験で，日本人の代償性肝硬変を伴う HCV 感染ジェノタイプ 1b 被験者に DAA 2 剤を 12 週間投与し，代償性肝硬変を伴う HCV 感染ジェノタイプ 2 被験者に DAA 2 剤を 12 又は 16 週間投与し，薬物動態を検討した。これらの試験の母集団薬物動態解析では，代償性肝硬変を伴う被験者の PTV 及びリトナビルの曝露量は肝硬変を伴わない被験者より高く，OBV の曝露量は同程度であることが示された（表 2.5.3-3）。

表 2.5.3-3. OBV，PTV 及びリトナビルに及ぼす肝硬変（Child-Pugh A）の影響

非肝硬変被験者[a]と比べたときの肝硬変被験者の曲線下面積（AUC）の変化（%）		
OBV	PTV	リトナビル
↓ 18%	↑ 115%	↑ 54%

↑= 増加； ↓= 減少

a. 第 III 相試験の母集団薬物動態解析による予測に基づく（R&D/15/0125）。

これらの試験のレジメンで，肝硬変被験者において PTV はより高い曝露量を示したにも関わらず，おおむね安全であり，忍容性も良好であった。これらの結果は外国人肝硬変被験者において認められたものと整合していた（M13-099 試験）。

2.5.3.4 曝露量－有効性解析

DAA 及びリバビリン（以下「RBV」）の曝露量（曲線下面積及びトラフ濃度）と投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）との関係に関する四分位プロットを用

いて，ジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした M14-153 試験のデータを図的に検討した。更に DAA 及び RBV の曝露量と SVR12 との関係に関して多変量ロジスティック回帰分析を実施した（R&D/15/0125）。

図的検討により，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，OBV，PTV 又は RBV の曲線下面積と SVR12 との間に一定の傾向は全体として認められなかった。更に，被験者を HCV サブタイプ，投与期間又は肝硬変の有無で層別しても明白な関係は認められなかった。しかしながら，投与期間 12 週に比べて 16 週では，より高い SVR12 達成率及びより低い再燃率が認められた（再燃率：16 週間投与群 0%に対して 12 週間投与群では 8.5%）。

多変量ロジスティック回帰分析を実施したところ，HCV ジェノタイプ 2a による感染，前治療経験及び性別（女性）が SVR12 達成確率の有意な予測因子であった。HCV ジェノタイプ 2a による感染及び女性であることは，SVR12 の達成確率を増加させるが，前治療経験のある被験者は SVR12 達成確率を減少させる。DAA 及び RBV の曝露量及び投与期間は，SVR12 達成の統計学的に有意な予測因子ではなかった。更に被験者に特有な共変量，肝硬変の存在，体重，BMI 及び年齢は統計学的に有意ではなかった。

したがって，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者はより高い SVR12 達成率を示し，16 週の投与期間は SVR12 達成率がより高くなる傾向を示したが，この試験で示された曝露量の範囲は SVR12 達成率との間に一定の傾向を示さなかった。このことは HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤 + RBV 併用療法の用量が適切に選択されたことを示唆しており，M14-153 試験で使用されたよりも高い用量では SVR12 達成率が向上しないと考えられる。

2.5.3.5 用法・用量の設定及び投与期間設定の妥当性

2.5.3.5.1 用法・用量の選択

HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象とした第 III 相 M14-153 試験に関して，以下に基づいて，DAA 2 剤 + RBV の併用投与（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + RBV 1 日 2 回）を選択した。

- 非臨床 *in vitro* 試験のデータ
- 第 II 相 M12-536 試験（日本人被験者）及び M12-998 試験（外国人被験者）のデータ

本項にはこれらのデータの概要を示し，詳細を 2.7.2 項に示す。

パリタプレビル

HCV ジェノタイプ 2 における PTV の *in vitro* 活性（HCV サブゲノムのレプリコンにおける EC_{50}）は 9.8–107 nmol/L であり，HCV ジェノタイプ 1 の 0.21–1.0 nmol/L に比べると低い。第 II 相試験の M12-536 試験で評価した 2 用量のデータを中心に，第 III 相試験で使用する用量を検討した。

- M12-536 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の中で，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は，PTV/r 100/100 mg（37%）と比べて 150/100 mg（17%）で低く，用量が高いほど有効性が高いことが示された。
- PTV/r を OBV と併用投与したときの安全性プロファイルは，M12-536 試験では，PTV/r100/100 mg と 150/100 mg で類似していたが，海外第 II 相試験では，200/100 mg 以上の用量で無症候性かつ可逆的なグレード 3 の ALT 上昇（基準値上限の 5.0 倍超–20.0 倍）の発現率が上昇した。したがって，HCV ジェノタイプ 1 と比べて HCV ジェノタイプ 2 での *in vitro* 活性が低いことを考慮すると，理論上は用量が高い方が有益であると考えられるが，安全性の観点からは 200/100 mg 未満の用量が望ましい。
- 配合錠（第 III 相試験製剤）における PTV の曝露量は，スプレードライ固体分散体錠（第 II 相試験製剤）に比べて 53%高かった。日本人被験者に DAA 2 剤併用療法（OBV/PTV/r 配合錠として 25/150/100 mg）投与後の PTV の曝露量は，広範な HCV ジェノタイプ 1 に関する第 III 相試験において外国人被験者に DAA 3 剤併用療法（OBV/PTV/r 配合錠 25/150/100 mg を dasabuvir と併用）投与後の PTV の曝露量と同程度であると推定された。

オムビタスビル

- HCV ジェノタイプ 1b に感染した外国人被験者に OBV を単剤投与したところ，25 mg の用量で，PTV の曝露量を低下させることなくウイルス量が最も低く減少した。レプリコンの *in vitro* データからは，OBV の HCV ジェノタイプ 2 に対する活性（50%有効濃度［以下（EC_{50} 値）］：4.3–12 pmol/L）が HCV ジェノタイプ 1b に対する活性（5 pmol/L）と同程度であることが示された。したがって，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する OBV の用量を，国内及び海外の第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1b 被験者に投与した用量と同じ 25 mg に設定した。

リバビリンの影響

より高い SVR 達成率が得られるよう，以下の考察に基づき，国内第 III 相試験である M14-153 試験の用法として DAA 2 剤+ RBV（体重に基づく用量）の併用投与を選択した。

- M12-998 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者における SVR 達成率は，RBV（体重に基づく用量）併用下での DAA 2 剤の 12 週間投与で 80%，RBV 非併用下での DAA 2 剤の投与で 60%であり，RBV 併用時の方が高かった。このことから，DAA 2 剤及び RBV の併用は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR 達成率に有益であることが示された。
- HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 併用下で DAA 2 剤併用療法を 12 週間行ったときの再燃率は 0%（M12-998 試験）であったのに対し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行ったときの再燃率は 8%から 20%（M12-998 試験及び M12-536 試験）であった。このことは RBV の併用により，効果が増強され，SVR 達成率を改善することを示している。

以上より，第 III 相試験である M14-153 試験の用法・用量として DAA 2 剤+ RBV の併用投与（OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV の 1 日 2 回投与）を選択した。

2.5.3.5.2 投与期間の妥当性

M12-536 及び M12-998 試験で，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤併用療法を行ったときの再燃率が 8%から 20%であったことから，RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行う場合は，投与期間を 12 週間より長く設定した方が，SVR 達成率が高くなる可能性が示された。

第 II 相 M12-536 試験及び M12-998 試験の薬物動態及び HCV RNA データを用いて曝露量-反応モデルでシミュレーションを行った結果，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する DAA 2 剤及び RBV の併用投与の至適投与期間は 12 週間から 16 週間であることが予測された。

したがって，第 III 相 M14-153 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する至適投与期間を設定するため，投与期間は 12 週間投与及び 16 週間投与の両者を検討した。

第 III 相 M14-153 試験において，投与を完了し，投与完了時及び投与完了後最低 1 時点で HCV RNA < LLOQ が確認されたすべての HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の中で，12 週間投与群では 69 名中 7 名（10.1%）で再燃が認められた。一方で 16 週間投与群では 70 名中再燃した被験者はなかった（0%）。このことは 12 から 16 週に投与期間を延長すると再燃の減少により SVR を改善できるが，投与期間を 16 週よりも長くしても有益でないことを示唆している。したがって，第 III 相試験のデータは，ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に関して 16 週間が至適投与期間であることを示している。

2.5.3.6 参考文献

なし

2.5.4 有効性の概括評価

日本人の C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 2 感染患者に対するリバビリン（以下「RBV」）併用下でのオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）併用療法の有効性を，国内第 III 相試験の M14-153 試験で評価した。また，国内第 II 相試験の M12-536 試験及び参考資料の海外試験の M12-998 試験で，HCV ジェノタイプ 2 感染患者を対象に，RBV 併用又は非併用下での直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）2 剤併用療法の有効性を評価した。本項ではこれらの試験結果の概要を示す。

2.5.4.1 ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性

選択基準及び除外基準は，国内の HCV 感染患者を代表する被験者を選択し，被験者の潜在的なリスクを最小限に抑え，試験結果の解釈の複雑化を避けるよう設定した。

M14-153 試験（第 III 相試験）

国内第 III 相試験の M14-153 試験では，171 名を RBV 併用下での OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 12 週間投与（85 名）又は 16 週間投与（86 名）にランダム割付けした。

M14-153 試験での被験者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性の要約を表 2.5.4-1 に示す。

インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル（以下「HOMA-IR」）を除き，人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性（性別，年齢，体重及び体容量指数［以下「BMI」］）で，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。また，HOMA-IR の差異は，投与群間の比較を困難にするものではないと考えられた。

全被験者のうち，女性は 51.5%で，年齢の中央値は 59 歳であり，65 歳以上の被験者は 31.0%，BMI の中央値は 23.5 kg/m^2 であった（M14-153 試験 治験総括報告書［以下「CSR」］Table 17）。

各投与群のベースラインの疾患特性はおおむね類似していた（M14-153 試験 CSR Table 18）。全被験者に対する既治療例の割合は 42.7%であり，既治療例のうち，無効例は 19.2%，再燃例は 47.9%，インターフェロン（以下「IFN」）不耐容例は 32.9%であった（M14-153 試験 CSR Table 18）。代償性肝硬変の認められる被験者は 11 名（6.4%，投与群 A［12 週間投与］：5 名，投与群 B［16 週間投与］：6 名）であった。スクリーニング時の Lipa 2.0 アッセイにより，すべての被験者が HCV ジェノタイプ 2 感染患者と同定された。その後，ジェノタイプ 2 のサブタイプを 2.7.3.4.3.2 項に記載したとおり系統樹解析により同定した。投与群 B（16 週間投与）の 1 名の被験者は，この系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1a であることが明らかとなった。また，別の 1 名の被験者は，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。

各投与群の HCV ジェノタイプ別の被験者の割合は，HCV ジェノタイプ 2a（投与群 A：63.5%，投与群 B：59.3%）及び HCV ジェノタイプ 2b（投与群 A：35.3%，投与群 B：39.5%）ともに，投与群間で同程度であった。

両投与群ともに，多くの被験者が IFN 製剤による治療の難治療例であり，ベースラインで高ウイルス量（ベースラインの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上［5.0 $\log_{10}$ IU/mL 以上］）を示す被験者は全被験者の 91.2%，インターロイキン 28B 遺伝子型が non-CC の被験者は 24.0%，IFN 製剤による前治療での無効例は既治療例の 19.2%であった（M14-153 試験 CSR Table 18）。また，肝硬変の認められない未治療例の 6.3%が IFN 治療不適格例，既治療例の 32.9%が IFN 不耐容例であり，IFN 製剤による治療に不適格と考えられた。

表 2.5.4-1. M14-153 試験における被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

項目	投与群 A DAA 2 剤 + RBV 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤 + RBV 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，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
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
HCV 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]

項目	投与群 A DAA 2 剤 + RBV 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤 + RBV 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），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)
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)
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)
IFN 不耐容例	12/35 (34.3)	12/38 (31.6)	24/73 (32.9)
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，IFN = インターフェロン，RBV = リバビリン，SD = 標準偏差，BMI = 体容量指数

注： χ^2 検定（有意水準 $P = 0.05$）で投与群 A と投与群 B の比較を行った結果，表内のいずれの項目でも統計学的に有意な群間差は認められなかった。

a. スクリーニング時の HCV ジェノタイプ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。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 17，Table 18

M12-536 試験（第 II 相試験）

国内第 II 相試験の M12-536 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染患者を組入れ，PTV の用量が異なる 2 投与群（OBV 25mg + PTV/r 150/100 mg 群：18 名，OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg 群：19 名）で評価した。被験者の多くはペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV による前治療での再燃例であった（OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg 群：89.5%［17/19 名］，OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg 群：94.4%［17/18 名］）。その他の被験者は，いずれも pegIFN/RBV による前治療の部分反応例であった。これらの投与群では，被験者の多くが女性（59.5%）であり，年齢の中央値は約 65 歳であった（M12-536 試験 CSR Table 9）。系統樹解析により，20 名が HCV

ジェノタイプ 2a 感染者，15 名が HCV ジェノタイプ 2b 感染者と同定された（M12-536 試験 CSR Table 10）。また，LiPA 2.0 アッセイの結果に基づいて OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg 群の 1 名及び OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg 群の 1 名が，その後に実施した系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1b 感染者であることが明らかとなった（M12-536 試験 CSR 11.5.2.1 項）。

M12-998 試験（前期第 II 相試験）

M12-998 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の未治療例 10 名をコホート V にランダム化し，オムビタスビル（以下「OBV」）25 mg 1 日 1 回及びパリタプレビル/リトナビル（以下「PTV/r」）200/100 mg 1 日 1 回投与を 12 週間行った。本コホートでは，すべての被験者が白人で，多くが男性（70.0%）であり，年齢の中央値は 58.0 歳であった（M12-998 試験 CSR Table 10）。また，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者 10 名をコホート II にランダム化し，OBV 25 mg 1 日 1 回投与，PTV/r 200/100 mg 1 日 1 回投与，RBV 1 日量 1000 又は 1200 mg の 1 日 2 回投与を 12 週間行った。ほとんどの被験者が白人（90.0%）で，男性（80.0%）であり，年齢の中央値は 51.5 歳であった。コホート II 及びコホート V のいずれも，HCV ジェノタイプ 2a が 2 名及び HCV ジェノタイプ 2b が 8 名であった（系統樹解析により同定）。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 M14-153 試験（国内第 III 相試験）

2.5.4.2.1.1 有効性の主要評価項目：SVR12（有効性主要解析対象集団）

国内第 III 相試験（M14-153 試験）の主要評価項目は次のとおりであった。

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。

1. 投与群 B（16 週間投与群）の SVR12
2. 投与群 A（12 週間投与群）の SVR12

SVR12 達成率の 95%信頼区間（以下「CI」）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順位づけして調整し 5%に設定した。閾値の算出方法は，M14-153 試験 CSR 9.5.3.2 項に記載した。

Intent-to-treat 集団（以下「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。

有効性主要解析対象集団の SVR12 達成率は，投与群 B で 91.5%（43/47 名，95%CI：83.5%–99.5%），投与群 A で 75%（36/48 名，95%CI：62.8%–87.2%）であった（2.7.3 項 表 2.7.3-8）。投与群 B で CI 下限が 67%（優越性の閾値）を上回ったが，投与群 A ではこれを上回らなかった。したがって，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を 16 週間行ったときの SVR12 達成率のみが，臨床的に適切な閾値（ヒストリカルコントロールとした肝硬変の認められない未治療例での pegIFN/RBV の SVR 達成率に基づく）に対して優越性を示したことが確認された。有効性主要解析対象集団で実施した，治験薬の投与終了後のウイルス学的反応の欠測データを補完した感度分析でも，主要解析と一致する結果が得られた。

各投与群での有効性主要解析対象集団の SVR12 達成率を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2. SVR12 達成率（有効性主要解析対象集団，M14-153 試験）

被験者集団	SVR12 % (n/N)	95%CI[a]	臨床的に適切な閾値に対する優越性	
			閾値	優越性の有無
有効性主要解析対象集団 – 投与群 B（16 週間投与）	91.5 (43/47)	83.5, 99.5	67%	あり
有効性主要解析対象集団 – 投与群 A（12 週間投与）	75.0 (36/48)	62.8, 87.2	67%	なし

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，CI =信頼区間

a. CI は，二項分布の正規近似を用いて算出した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 20

投与群 A（12 週間投与）の有効性主要解析対象集団で SVR12 を達成しなかった被験者は，25.0%（12/48 名）であった。投与群 A（12 週間投与）で SVR12 を達成しなかった 12 名のうち，4 名は治療中のウイルス学的治療不成功となった。また，3 名は治験薬の投与中止により SVR12 を達成せず，5 名は投与終了後 12 週までに再燃が認められた。これらの被験者では投与期間は 12 週間よりも長ければベネフィットがあった可能性が考えられた。したがって，実質的にウイルス学的治療不成功となった被験者は投与群 A（12 週間投与）の有効性主要解析対象集団の 18.8%（9/48 名）であった。

投与群 B（16 週間投与）の有効性主要解析対象集団で SVR12 を達成しなかった被験者は，8.5%（4/47 名）であり，すべて治療中のウイルス学的治療不成功であった。投与終了後 12 週までに再燃が認められた被験者はいなかったことから，投与群 B で SVR12 を達成しなかった被験者では，16 週間を超える投与でも SVR12 を達成できなかったと考えられる。

2.5.4.2.1.2 部分集団での SVR12

肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は，既治療例より未治療例で高く，投与群 A（12 週間投与）より投与群 B（16 週間投与）で高かった。肝硬変の認められない既治療例の各部分集団での SVR12 達成率も，投与群 A（12 週間投与）より投与群 B（16 週間投与）で高かった。

ITT 集団で SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A（12 週間投与）で 27.1%（23/85 名），投与群 B（16 週間投与）で 18.6%（16/86 名）であった。投与群間の SVR12 達成率の差は，投与終了後 12 週までの再燃が，投与群 A（12 週間投与）の 10.1%に対し，投与群 B（16 週間投与）で 0%であったためであった。

SVR12 を達成しなかった理由を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3. 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 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤 + RBV 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

理由の区分，n/N（%）	投与群 A DAA 2 剤 + RBV 12 週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2 剤 + RBV 16 週間投与 N = 86
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)

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を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，RNA = リボ核酸，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

ITT 集団を対象に，ステップワイズ法でのロジスティック回帰モデルを用いて，部分集団と SVR12 又はウイルス学的治療不成功の関連性を評価した（M14-153 試験 CSR Table 14.2_4.4）。SVR12 との関連が統計学的に有意（$P < 0.10$）であった部分集団は，HCV の過去の治療経験（既治療例と比べて未治療例で SVR12 のオッズ比が高かった。），HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で SVR12 のオッズ比が高かった。），及び RBV の用量調節の有無（RBV の用量調節なしと比べて，RBV の用量調節ありの被験者で SVR12 のオッズ比が高かった。）であった。RBV の用量調節なしの被験者と比べて，RBV の用量調節が必要であった被験者（ヘモグロビン減少）の方が SVR12 のオッズ比が高かったことは，RBV の用量調節が SVR 達成率を低下させないことを示している。HCV ジェノタイプ 1 感染患者に pegIFN 及び RBV を併用投与した場合，貧血が認められた患者

の方がより高い SVR 達成率を示すことから，貧血は患者の血清中 RBV 濃度と関連する可能性があるとの報告があり，本試験の結果はこの報告と一致した。

部分集団又は投与期間（12 週間又は 16 週間）にかかわらず，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（表 2.5.4-4）。この傾向は，被験者全体，肝硬変の認められない被験者全体，並びに治験実施計画書で規定した肝硬変の認められない未治療例及び肝硬変の認められない既治療例の各部分集団でみられた。

投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者全体での SVR12 達成率は 92.2%（47/51 名）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で，肝硬変の認められない被験者の SVR12 達成率は 93.9%（46/49 名）であった。注目すべき所見として，投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a に感染被験者で，肝硬変の認められない被験者の SVR12 達成率が高く，未治療例（93.9%［31/33 名］）と既治療例（93.8%［15/16 名］）で SVR12 達成率が同程度であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で，肝硬変の認められない被験者の SVR12 達成率は，既治療例（56.3%［9/16 名］）に比べて未治療例（85.7%［12/14 名］）が高かった。

投与群 A の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で，肝硬変の認められる被験者のすべて（3 名）が SVR12 を達成した。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で，肝硬変の認められる被験者 2 名中 1 名が SVR12 を達成し，残り 1 名は治験薬の投与中止（同意撤回）により SVR12 を達成しなかった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で，肝硬変の認められる被験者の 4 名中 3 名がウイルス学的治療不成功であった。

HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者と比べて，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で SVR12 達成率が低かった。この主な理由は，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者の方が，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合が高かったためであった。治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，両投与群ともに，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 感染被験者で低かった（M14-153 試験 CSR Table 32）。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で，治療中のウイルス学的治療不成功は，全体で 5.9%（3/51 名），肝硬変の認められない被験者で 6.1%（3/49 名）（肝硬変の認められない未治療例：6.1%［2/33 名］，肝硬変の認められない既治療例：6.3%［1/16 名］）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で，肝硬変の認められない被験者での治療中のウイルス学的治療不成功は，26.7%（8/30 名）（肝硬変の認められない未治療例：14.3%［2/14 名］，肝硬変の認められない既治療例：37.5%［6/16 名］）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及びジェノタイプ 2b 感染被験者では，投与終了後の再燃が認められた被験者はいなかった。