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）

	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 12 週間投与 [a]		投与群 B DAA 2 剤 + RBV 16 週間投与 [a]	
被験者集団	HCV GT2a N = 54	HCV GT2b N = 30	HCV GT2a N = 51	HCV GT2b 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），GT2a = サブタイプ 2a，GT2b = サブタイプ 2b，HCV = C 型肝炎ウイルス，LLOQ = 定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），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. 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

2.5.4.2.1.3 SVR24

M14-153 試験の ITT 集団での SVR24 達成率（投与群 A：71.8%［61/85 名］，投与群 B：81.4%［70/86 名］）は，SVR12 達成率（投与群 A：72.9%［62/85 名］，投与群 B：81.4%［70/86 名］）と同程度であった（M14-153 試験 CSR Table 21，Table 28）。SVR12 を達成した被験者のうち，治験薬の投与終了後 12 週時から 24 週時までに再燃が認められた被験者は，投与群 A で 1 名（HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者の肝硬変の認められない未治療例で，IFN 製剤による治療の不適格例）であり，投与群 B では該当例はいなかった。

2.5.4.2.2 M12-536 試験（国内第 II 相試験）

M12-536 試験で，日本人の HCV ジェノタイプ 2 感染成人患者の pegIFN/RBV 既治療例を対象に DAA 2 剤併用投与を行ったときの SVR12 達成率は，PTV 100 mg を投与した被験者（OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg 投与群，57.9%［11/19 名，95%CI：33.50%–79.75%］）に比べて，PTV 150 mg を投与した被験者（OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg 投与群，72.2%［13/18 名，95%CI：46.52%–90.31%］）で高かった（M12-536 試験 CSR Table 12 及び Table 13）。SVR12 を達成した HCV ジェノタイプ 2 感染被験者は，すべて SVR24 を達成した。両投与群で，SVR24 を達成した被験者の割合は，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 感染被験者で高かった。特に，OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg 群では，すべての HCV ジェノタ

イプ 2a 感染被験者（系統樹解析により同定）が SVR24 を達成した（9/9 名［100%］，95%CI：66.37%–100%）のに対し，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で SVR12 を達成したのは 8 名中 3 名（37.5%）のみであった（M12-536 試験 CSR Table 14.2_4.2）。

全体及び HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプごとの SVR24 達成率を表 2.5.4-5 に示す。

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）

被験者集団	PTV/r（100/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与	PTV/r（150/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与
全体	55.6% (10/18)	70.6% (12/17)
HCV GT2a	81.8% (9/11)	100% (9/9)
HCV GT2b	14.3% (1/7)	37.5% (3/8)

GT2a = サブタイプ 2a，GT2b = サブタイプ 2b，HCV = C 型肝炎ウイルス

注： 本表に示したサブタイプは，各被験者から得られた NS3/4A，NS5A 又は NS5B の 1 つ以上の配列の系統樹解析により同定した。「全体」の集計には，系統樹解析で HCV ジェノタイプ 2 と同定された被験者のみを含めた。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 17

OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg 群で SVR24 を達成しなかった 5 名（いずれも HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者）のうち 3 名はウイルス学的リバウンドとなり，2 名は治験薬の投与終了後 24 週までに再燃となった（M12-536 試験 CSR Table 16）。OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg 群では，SVR24 を達成しなかった 8 名のうち 7 名はウイルス学的リバウンドとなり，1 名は治験薬の投与終了後 24 週までに再燃となった。

両投与群で，SVR12 を達成したすべての被験者で，ウイルス学的反応が治験薬の投与終了後 48 週まで持続した。

2.5.4.2.3 M12-998 試験（参考資料）

M12-998 試験で，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の SVR 達成率は，RBV 非併用下と比べて，RBV 併用下で高かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者 4 名が，ウイルス学的治療不成功となった（DAA 2 剤 + RBV 併用群：1 名，DAA 2 剤併用群：3 名）。この 4 名はすべて HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（系統樹解析により同定）であった（M12-998 試験 CSR Table 23 及び Table 24）。一方，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者の 4 名では，ウイルス学的治療不成功となった被験者はいなかった。

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12 達成率及び SVR24 達成率を表 2.5.4-6 に示す。

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）

	HCV GT2	
評価項目	DAA 2 剤 + RBV	DAA 2 剤
SVR12，n/N（%）	8/10 (80)	6/10 (60)
HCV GT2a	2/2 (100)	1/2 (50.0)
HCV GT2b	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)
SVR_{24}，n/N（%）	8/10 (80)	6/10 (60)
HCV GT2a	2/2 (100)	1/2 (50.0)
HCV GT2b	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)
SVR24 を達成しなかった理由の区分		
治療中のウイルス学的治療不成功，n	1[a]	1[a]
SVR12 までの再燃，n	0	2[a]
SVR24 までの再燃，n	0	2[a]
その他の理由による SVR24 未達成，n	1[a]	1[b]

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，GT2a = サブタイプ 2a，GT2b = サブタイプ 2b，HCV = C 型肝炎ウイルス，RBV = リバビリン，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. HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者

b. HCV ジェノタイプ 2a 被験者（追跡不能）

注： その他の理由による SVR24 未達成：治療中のウイルス学的治療不成功以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者及び後観察期中に追跡不能となった被験者

相互参照：M12-998 試験 CSR Table 23，Table 24

2.5.4.3 臨床ウイルス学的評価

パリタプレビル（以下「PTV」）は，HCV をコードする複合たん白質より成熟型の NS3，NS4A，NS5A，NS5B たん白質に酵素切断する上で必須な HCV NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，PTV は，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b 由来の精製プロテアーゼをナノモル未満の濃度で阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）値は，それぞれ，2.4 nmol/L 及び 6.3 nmol/L であった。PTV は，細胞試験で，HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する 50%有効濃度（EC_{50}）値は，それぞれ，9.8 nmol/L 及び 107 nmol/L であった。レプリコン試験で，PTV は，ジェノタイプ 2a に比べジェノタイプ 2b に対する抗 HCV 活性は 11 倍低下した。

OBV は，ウイルス複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。OBV は，細胞試験において HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，12 pmol/L 及び 4.3 pmol/L であった。定量的 RT-PCR において，ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞に対する OBV の EC_{50} 値は，0.82 pmol/L であった。これら 2 剤は，耐性プロファイルも重複せず，また，異なる作用機序を持つ（2.6.2.2 項）。

M14-153 試験において，NS3 のベースラインの多型が検出された被験者は少数だったが，NS5A の多型が検出された被験者はこれよりも多かった。HCV ジェノタイプ 2 において，NS5A の 31 位の多型は，ロイシン及びメチオニンともに認められた。ベースラインにおける NS5A の変異として，HCV ジェノタイプ 2a では，T24A/S，HCV ジェノタイプ 2b では，L28F が約 10%の被験者で認められた。ベースラインにおける NS5A の 30，58 及び 92 位の変異はより低く，5%未満であった。ベースラインにおける NS3 又は NS5A の変異は，治療効果に影響を及ぼさなかった。

M14-153 試験で，投与中にウイルス学的治療不成功であって投与開始後のシークエンスデータを評価可能であった 5 名の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において，NS3 の D168A/E/V/Y 変異及び NS5A の T24A，F28S，L31I/V 又は C92S がウイルス学的治療不成功時点で認められた。

M14-153 試験でウイルス学的治療不成功であった 26 名の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において，NS3 及び NS5A の発現変異は，治療歴に関係なく両群で同様の傾向を示した。NS3 の D168A/F/S/T/V/Y 変異は，ウイルス学的治療不成功であった多くの被験者において，ウイルス学的治療不成功時点に認められた。NS5A の L28F 単独又は M31I/V との二重変異は，ウイルス学的治療不成功であった多くの被験者において，ウイルス学的治療不成功時点に認められた。

ウイルス学的な原因ではない原因で SVR12 を達成しなかった 3 名の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及び 2 名の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において，投与中止（3–9 日目）時に NS3 の耐性関連変異は認められなかったが，5 名すべてで NS5A の 24，28，31 又は 93 位の耐性関連変異が認められた。この結果から，投与初期の中止例は，NS5A の耐性関連変異の発現によるものと考えられた。

M14-153 試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者の投与終了後 24 週及び 48 週のシークエンスデータは得られておらず，ウイルス学的治療不成功であった被験者の NS3 及び NS5A の発現変異は，M12-536 試験及び M14-153 試験のすべての群で同様な傾向を示していることから，M12-536 試験における投与終了後 48 週までの耐性関連変異の持続について記載した。

HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における NS3 の変異は，投与終了後 24 週には 8/11 名（72.7%）に減少し，48 週にはさらに 1/10 名（10%）に減少した。HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における NS5A の変異は，投与終了後 48 週まで検出された。HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者における耐性変異の持続は，M12-536 試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者数が少なかったため，評価できなかった。

2.5.4.4 有効性評価のまとめ

HCV ジェノタイプ 2 に持続感染した日本人被験者を対象に OBV/PTV/r による DAA 2 剤併用療法の有効性を，第 II 相試験では RBV 非併用下で，国内第 III 相試験では RBV 併用下で評価した。

国内第 II 相試験（M12-536 試験）では，PTV/r 150/100 mg 及び OBV 25 mg を 12 週間併用投与した被験者の 72.2%が SVR24 を達成した。特に，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者の SVR24 達

成率は 100%（9/9 名）であり，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（37.5%［3/8 名］）と比べて高かった。

国内第 II 相試験の結果，海外試験データ，並びにモデル化及びシミュレーションの結果に基づき，第 III 相試験の用法・用量として，RBV（体重に基づく用量）併用下での OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠の 12 週間投与及び 16 週間投与を選択した。

第 III 相試験（GIFT-2）では，16 週間投与群の有効性主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療例）で，有効性の主要評価項目（SVR12 に関して，pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて事前に設定した臨床的に適切な閾値［67%］に対する優越性）が達成された（SVR12：91.5%［43/47 名］，95%CI：83.5%–99.5%）。一方，12 週間投与群（SVR12：75.0%［36/48 名］，95%CI：62.8%–87.2%）では達成されなかった。

肝硬変の認められない既治療例において，16 週間投与群での SVR12 達成率は 75.8%（25/33 例）［95%CI：59.0%-87.2%］であり，IFN 製剤による既治療例での SVR12 達成率は再燃例が最も高かった（93.8%）。

ITT 集団では，ステップワイズ法でのロジスティック回帰分析により，未治療例，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及び RBV の用量調節が必要な被験者で，SVR12 達成率のオッズ比が高いことが示された。

肝硬変の認められない未治療例の SVR12 達成率は，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を 16 週間行った HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（85.7%）に比べて，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（93.9%）で高かった。また，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を 16 週間行った肝硬変の認められない既治療例（93.8%）でも，SVR12 達成率が高かった。

NS3 のベースラインの多型が検出された被験者は少数であったが，ベースライン時に NS5A の多型が検出された被験者は多かった。ただし，ベースラインの NS3 又は NS5A 阻害剤の耐性と関連するアミノ酸変異は治療効果に影響を及ぼさなかった。

以上より，第 III 相試験では，肝硬変の認められない未治療例に対する 16 週間の DAA 2 剤 + RBV 併用療法で，pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて設定した閾値に対し優越性が示された。一方，12 週間投与では優越性が示されなかった。肝硬変の認められない被験者の 16 週間投与群の SVR12 達成率は，既治療例に比べて未治療例で高く，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。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，SVR12 達成率は未治療例及び既治療例で同程度であり，いずれも約 94%と高かった。

第 II 相試験の結果から，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）に対する OBV/PTV/r の 12 週間併用療法の有効性が示唆されたが，第 III 相試験の結果から，肝硬変の認められない被験者に対して SVR12 達成率を最大限に高めるためには，OBV/PTV/r25/150/100 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。

2.5.5 安全性の概括評価

代償性肝硬変患者を含む成人の日本人 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 2 感染患者を対象とした，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 16 週間投与時の安全性の結果を示す。

HCV に感染した日本人患者での OBV/PTV/r 併用療法の安全性は，主に第 III 相試験である M14-153 試験の被験者 171 名のデータに基づいて評価した。M14-153 試験の被験者は HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人成人患者（代償性肝硬変の患者を含む）であった。M14-153 試験の目的及びデザインを 2.5.1.3.3.1 項に示した。

RBV 併用下での直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）2 剤併用（以下「DAA 2 剤 + RBV 併用」）療法の安全性プロファイルに対する RBV の潜在的な影響を評価するため，国内の HCV ジェノタイプ 1 患者を対象とした初回申請（以下「初回申請」）時に評価資料とした M13-004 試験の主要な安全性データを，本申請に含めた。M13-004 試験の二重盲検治療期（以下「DB 治療期」）に DAA 2 剤併用投与を行った被験者（肝硬変の認められない被験者）から得られた安全性データのうち，よく見られる有害事象，一部の特に注目すべき有害事象（ビリルビン関連事象，貧血関連事象及び発疹関連事象），並びに一部の臨床検査値（すなわち，ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，血小板数，白血球数，赤血球数，好中球数，アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］，ビリルビン，推算糸球体濾過量［以下「eGFR」］及びクレアチニン・クリアランス［以下「CL_{cr}」］）について，M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者のデータと比較した。M13-004 試験の概要を，2.5.1.3.3.2 項に示した。

HCV ジェノタイプ 1，2，3 又は 4 に感染した患者を対象とした 3 つの海外試験（M13-393 試験，M11-652 試験及び M12-998 試験，いずれも参考資料）の安全データも本申請に含めた。これらの試験で行われた本申請用量以上での DAA 2 剤 + RBV 併用投与の安全性データは，HCV ジェノタイプにかかわらず，日本人被験者での DAA 2 剤 + RBV 併用療法の安全性評価を補足するものと考えられた。

また，日本人被験者での DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用の特定に用いるため，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（M11-646 試験及び M13-098 試験）のデータを含む，DAA 3 剤併用療法に関する海外の Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）の Placebo-Controlled Analysis Set での関連データも本申請に含めた（ISS R&D/13/442）。

いずれの試験でも，有害事象は治験薬投与開始日から最終投与後 30 日目までに発現又は悪化したあらゆる事象と定義した。

2.5.5.1 治験薬の曝露状況：M14-153 試験

M14-153 試験では，治験薬を投与したすべての被験者を安全性の解析対象とした。投与群 A（DAA 2 剤 + RBV 併用投与，12 週間）では，投与期間の中央値が 84 日で，被験者の 87.1%で

投与期間が 75 日を超え，最長投与期間が 87 日であった（2.7.4 項 表 2.7.4-16）。投与群 B（DAA 2 剤 + RBV 併用投与，16 週間）では，投与期間の中央値が 112 日で，被験者の 82.6%で投与期間が 105 日を超え，最長投与期間が 115 日であった。これらの結果から，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の良好な忍容性が示された。

2.5.5.2 有害事象：M14-153 試験

国内試験の M14-153 試験では，DAA 2 剤 + RBV 併用投与の忍容性は良好で，発現した有害事象は管理可能であった。多くの有害事象の重症度はグレード 1 又は 2（軽度又は中等度）であり，グレード 3 以上（高度）の有害事象はわずかであった。重篤な有害事象は発現率が低く，多くは管理可能であり，DAA 2 剤併用投与又は RBV との関連性はないと判断された。1 名が有害事象により治験薬の投与を中断したが，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。肝硬変の認められない被験者の 9.4%（15/160 名）及び肝硬変の認められる被験者 11 名のうち 2 名が，有害事象により RBV の用量調節に至った。本試験で死亡は認められなかった。

2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者の多数（85.0%）で，治療期中に有害事象が認められ，その発現率は両投与群で同程度であった（2.7.4 項 表 2.7.4-18）。治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，約半数の被験者に認められ，DAA 2 剤併用投与と「関連あり」が 50.0%，RBV と「関連あり」が 55.6%であった。有害事象の重症度は，肝硬変の認められない被験者の大部分において，最高でグレード 1 又は 2 であった（いずれの投与群でも 80%超）。

有害事象全体の発現率，及び器官別大分類又は基本語別の有害事象の発現率で，投与群間に統計学的有意差は認められなかった（M14-153 試験 治験総括報告書［以下「CSR」］Table 14.3__1.2.1）。肝硬変の認められない被験者全体（投与群 A と投与群 B を合計）で発現率が 5.0%以上であった有害事象は，貧血（22.5%），血中ビリルビン増加（18.8%），鼻咽頭炎（14.4%），頭痛（10.6%），そう痒症（10.0%），倦怠感（6.9%），網状赤血球数増加（6.9%），ヘモグロビン減少（6.3%），咳嗽（5.6%），悪心（5.0%），疲労（5.0%）及び発疹（5.0%）であった。

肝硬変の認められない被験者では，M13-004 試験の DAA 2 剤併用投与（RBV 非併用，投与群 A，DB 治療期）と比べて，M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用投与（投与群 A + 投与群 B）で発現率が 5.0%以上高かった有害事象は，貧血（M14-153 試験：22.5%，M13-004 試験：1.4%，以下同順），血中ビリルビン増加（18.8%，0.5%），網状赤血球数増加（6.9%，0%），ヘモグロビン減少（6.3%，0.9%）及びそう痒症（10.0%，4.7%）であった。これらの事象は，RBV の既知の安全性プロファイルと同様であった [1]。現行のヴィキラックス®配合錠の添付文書にも，貧血及びそう痒症は DAA 2 剤併用療法の副作用として記載されている。

M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者 11 名のうち，7 名（投与群 A：3 名，投与群 B：4 名）で有害事象が認められた。投与群 A の 1 名（全身性そう痒症）及び投与群 B の 1 名（そう痒症）に認められたそう痒症を除き，いずれの有害事象（基本語）もいずれかの投与群のうち 1 名のみに認められた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.12.2）。これらの有害事象は発現件数が少なかったため，臨床的に意味のある結論は得られなかった。

治験責任医師により DAA 2 剤併用投与との因果関係「関連あり」と判断された有害事象全体の発現率，及び器官別大分類又は基本語別の発現率で，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.3.1）。肝硬変の認められない被験者で発現し，DAA 2 剤併用投与との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち，最も発現率が高かった事象は血中ビリルビン増加（18.1%）であった。DAA 2 剤併用投与との因果関係「関連あり」と判断され，肝硬変の認められない被験者全体での発現率が 5.0%以上であった有害事象は，血中ビリルビン増加，そう痒症，倦怠感，貧血，ヘモグロビン減少，網状赤血球数増加及び頭痛であった。

肝硬変の認められる被験者 11 名のうち 5 名（投与群 A：2 名，投与群 B：3 名）に，DAA 2 剤併用投与との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの事象うち，肝硬変の認められる被験者の 2 名以上で認められた事象はなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.3.2）。

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

M14-153 試験で死亡は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.1 項）。

M14-153 試験では，3 件の重篤な有害事象（気管支肺炎，アルコール性胃炎及び瘢痕ヘルニア）が合計 3 名に認められた（2.7.4 項 表 2.7.4-23）。重篤な有害事象が認められた 3 名は，いずれも投与群 B の肝硬変の認められない被験者であった。すべて治療期の最初の 12 週間以内に発現したことから，投与群 B で投与期間が長かったことが原因ではなかった。治験責任医師又は治験依頼者により，DAA 2 剤併用投与又は RBV との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象はなかった。投与中断又は RBV の用量調節に至った重篤な有害事象はなかった。

M14-153 試験では，DAA 2 剤 + RBV 併用投与の中止に至った有害事象は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.7.1，Table 14.3__1.7.2）。

DAA 2 剤 + RBV 併用投与で，中断に至った有害事象は，投与群 A には認められず，投与群 B の肝硬変の認められない被験者 1 名に発現した（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）。本被験者では，治療期の投与 2 日目から 4 日目に非重篤なグレード 1 の悪心が発現した。この事象により投与 3 日目に治験薬の投与を中断し，投与 4 日目から再開した。治験責任医師により，本事象は DAA 2 剤併用投与と因果関係「関連あり」，RBV と因果関係「関連なし」と判断された。

RBV の用量調節に至った有害事象は，肝硬変の認められない被験者全体の 9.4%（15/160 名）に認められた（投与群 A：10.0%［8/80 名］，投与群 B：8.8%［7/80 名］）。RBV の用量調節に至った有害事象は，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。これらの有害事象はすべてグレード 1 又は 2 であった。肝硬変の認めら

れる被験者 11 名のうち，2 名（投与群 A：1 名，投与群 B：1 名）で RBV の用量調節に至った有害事象が認められた。肝硬変の認められる被験者で RBV の用量調節に至った有害事象は，投与群 A で認められたグレード 2 のヘモグロビン減少，投与群 B で認められたグレード 1 の貧血であった。

2.5.5.3 特に注目すべき有害事象

肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，貧血関連事象及び発疹関連事象を特に注目すべき有害事象とした。更に，特に注目すべき有害事象としては事前に規定しなかったが，急性腎不全関連事象，胆嚢関連事象，光線過敏症関連事象及び浮腫関連事象を評価した。これらの事象は，オムビタスビル（以下「OBV」）及び/又はパリタプレビル（以下「PTV」）の臨床試験での結果，他の HCV 治療薬で特定されている安全性の問題，OBV 若しくは PTV の非臨床試験での結果，M13-004 試験の結果（浮腫関連事象），又は対象患者で併存が予想される疾患（急性腎不全関連事象）に基づき更に検討するために設定した。特に注目すべき有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）標準検索式（以下「SMQ」）及び治験依頼者が規定した Company MedDRA Queries（以下「CMQ」）を用いて評価した。また，適宜，関連する臨床検査値について解析を行った。

2.5.5.3.1 肝毒性関連事象

海外の第 III 相試験の開始前に，発現率は低いものの，PTV を含むレジメンを投与した際に一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が確認されたことから，肝毒性関連事象を評価対象とした。潜在的な肝障害の評価は，第 III 相試験の重要項目と位置付けられた。

潜在的な肝毒性について検討するため，重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity，以下「eDISH」）プロットの区分[2]に相当する ALT 最高値及び総ビリルビン最高値を評価した。外部肝機能評価委員会を設置し，eDISH プロット[2]の Hy's quadrant（治験薬投与開始後の最低値が，ALT では基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍以上）及び Temple's corollary quadrant のサブセット（治験薬投与開始後の最低値が，ALT では基準値上限の 5 倍超かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍未満）の基準に該当した被験者を盲検下で判定した。加えて，外部肝機能評価委員会の規約で規定したとおり，薬剤性肝障害ネットワーク（Drug-Induced Liver Injury Network）の因果関係分類[3]に従って被験者を分類した。

<u>肝毒性関連の臨床検査値</u>

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者で血液生化学的検査の結果を解析した結果，治験薬投与開始後にグレード 3（基準値上限の 5 倍超）以上の ALT 値が認められた被験者は，投与群 A ではごくわずかであり（2.5% [2/79 名]），投与群 B ではいなかった。肝硬変の認められ

ない被験者で，治験薬投与開始後にグレード 3（基準値上限の 3 倍超）以上の総ビリルビン値が認められた被験者は両投与群でみられ，投与群 A で 5.1%（4/79 名），投与群 B で 2.5%（2/80 名）であった。肝硬変の認められる被験者では，ALT，AST 又は総ビリルビン値が治験薬投与中にグレード 3 以上となった被験者はいなかった。

投与群 A の 1 名が血液生化学的検査で Hy's quadrant の基準に該当した（M14-153 試験 CSR Table 74）。本被験者のデータを外部肝機能評価委員会が精査した結果（2.7.4 項 表 2.7.4-49），報告されたトランスアミナーゼ / ビリルビン上昇は「治験薬でよくあるパターンであり，トランスアミナーゼ上昇に先立つ非抱合ビリルビンの上昇で，適応性がある」と考え，potential Hy's law の基準には該当しないと判定した。同委員会は，この血清抱合ビリルビンの上昇は血清 ALT の上昇を伴う肝機能障害の徴候ではないとの見解を示した。

ALT 及び AST の平均値は，治療期の最終来院時及び投与終了後 4 週時共にベースラインから低下し，平均値の減少は投与群 A と投与群 B で同程度であった。

肝毒性関連事象

臨床検査項目の評価に加え，臨床検査値異常で検出されない薬剤性肝障害を示唆する潜在的な症例を特定するため，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象」の広域検索に該当する有害事象を評価した。M14-153 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象として，1 名に非重篤なグレード 1 の脂肪肝が認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。本被験者は投与群 A の肝硬変の認められない未治療例であり，脂質代謝異常，肝嚢胞及び腎嚢胞の病歴があった。脂肪肝は投与終了後 29 日目に発現し，225 日間持続した。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用投与又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。

上記の臨床検査及び有害事象の評価の結果，本試験では，肝毒性関連事象のシグナルは確認されなかった。

2.5.5.3.2 ビリルビン関連事象

PTV はビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 を阻害することが知られている。PTV を HCV 感染の治療薬として開発されている他の HCV プロテアーゼ阻害剤の一部 [4] 及びリトナビル [5] と併用投与した場合，一過性かつ早期の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）上昇が認められていることから，ビリルビン関連事象を評価対象とした。また，DAA 2 剤に RBV を併用すると，溶血から高ビリルビン血症に至る可能性がある。

M14-153 試験の両群の肝硬変の認められない被験者で，総ビリルビンの平均値に，投与 1 週時をピークとするベースラインからの一過性の増加が認められた。その後，総ビリルビンは投与終了後 4 週まで減少する傾向が認められた（2.7.4.3.2.2.1 項）。各群で認められた総ビリルビンの平均値の一過性の変化は，主に間接ビリルビン値の上昇に起因するものであった。

M13-004 試験の RBV 非併用下での DAA 2 剤併用投与でも，同様のビリルビン値の変化パターンが認められた。しかし，M13-004 試験の RBV 非併用下での DAA 2 剤併用投与での総ビリルビンの平均値のベースラインからの増加は，M14-153 試験の結果に比べ小さかった。M14-153 試験の投与群 A 及び投与群 B で，肝硬変の認められない被験者のそれぞれ 5.1%及び 2.5%にグレード 3 のビリルビン値が報告されたが，グレード 4 のビリルビン値は報告されなかった。M13-004 試験では，グレード 3 及び 4 のビリルビン値は報告されなかった。

M14-153 試験及び M13-004 試験では，主に臨床検査値に基づいてビリルビンの上昇を特定したが，関連する症状又は臨床徴候を評価するため SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当した有害事象も精査した。その結果，臨床的に重要な徴候及び有害事象を伴う新たなビリルビンの上昇は認められなかった。

2.5.5.3.3 胆嚢関連事象

非臨床試験の結果に基づき胆嚢関連事象を評価対象とした。SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象を精査し，胆嚢関連障害が疑われる事象がないかを確認した。M14-153 試験では，該当する事象は認められなかった。

2.5.5.3.4 貧血関連事象

RBV のほか，HCV に対する DAA として市販されている boceprevir[6] 及びテラプレビル [7] でも貧血が報告されていることから，貧血関連事象を評価対象とした。また，RBV 単独投与 [1]，又は RBV 及び boceprevir 若しくはテラプレビルとの併用投与で溶血が生じることが知られており，溶血から高ビリルビン血症に至る場合もある。以上から，貧血関連の臨床検査値及び貧血関連の有害事象について検討した。

貧血関連の臨床検査値

M14-153 試験では，投与群 A 及び投与群 B の肝硬変の認められない被験者での，ベースラインから治療期の最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量の減少は，ヘモグロビン（それぞれ–21.7 g/L 及び–20.9 g/L），ヘマトクリット（それぞれ–0.033 及び–0.031），赤血球数（それぞれ–0.67 × 10^{12}/L 及び–0.66 × 10^{12}/L）であり，両投与群で同程度であった（2.7.4 項表 2.7.4-44）。これらの結果は，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の平均変化量が投与期間と無関係であったことを示唆する。

肝硬変の認められない被験者及び認められる被験者，並びにどちらの投与群でも，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は同程度であった。肝硬変の認められない被験者及び認められる被験者，並びにどちらの投与群でも，ヘモグロビンのベースラインからの平均減少量は治療期の最終来院時の方が投与終了

後 4 週時に比べて大きく，ヘモグロビンが治療期終了後にベースラインまで戻る傾向のあることを示した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.1，Table 14.3__4.1.1.2）。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の認められる被験者で，ヘモグロビン減少の多くはグレード 1 であり，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.1.1，Table 14.3__4.7.1.2）。

M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV 併用投与を行った被験者では，M13-004 試験で RBV 非併用下の DAA 2 剤併用投与を行った被験者に比べて，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の変化の程度が大きかった。RBV の有害作用として貧血及びヘモグロビン減少が知られており[1]，この結果は予測不可能なものではなかった。M13-004 試験では，治療期の最終来院時の変化の程度は，ヘモグロビン（–7.0 g/L），ヘマトクリット（–0.022）及び赤血球数（$–0.20 \times 10^{12}$/L）のいずれも小さく，臨床的に重要ではないと判断された（M13-004 試験 CSR 12.4.2.4 項）。

貧血関連事象

臨床検査項目の評価に加え，臨床検査値異常で検出されない貧血関連事象を特定するため，SMQ「造血障害による赤血球減少症」の広域検索，更に，MedDRA 基本語の「溶血性貧血」，「クームス試験陰性溶血性貧血」及び「クームス試験陽性溶血性貧血」を検索し，該当する有害事象を評価した。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者で，貧血関連事象は投与群 A の 27.5%（22/80 名）及び投与群 B の 31.3%（25/80 名）に認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。最も多く認められた事象（基本語）は貧血（投与群 A：20.0%，投与群 B：25.0%）であった。M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者では，貧血関連事象が，各投与群のそれぞれ 1 名に認められた。特定された事象は，投与群 A がヘモグロビン減少，投与群 B が貧血であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。

M14-153 試験で貧血関連事象が認められたすべての被験者では，いずれの事象もグレード 1 又は 2 であった。貧血関連事象はすべて非重篤であり，投与中断に至ったものはなかった。いずれの被験者も RBV を併用しており，貧血関連事象の多くが，治験責任医師により RBV との因果関係「関連あり」と判断された。また，これらの有害事象の約半数が，治験責任医師により DAA 2 剤併用投与とも「関連あり」と判断された。これらの有害事象の多くは，投与終了後 4 週時までに消失した。

貧血又はヘモグロビン減少は RBV 投与による有害作用として知られており，貧血関連事象に該当した有害事象の発現率は，DAA 2 剤併用投与のみを行った M13-004 試験（DB 治療期に DAA 2 剤併用投与をした肝硬変の認められない被験者で 2.3%［5/215 名］，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.3 項）と比べて，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を行った M14-153 試験（29.4%［47/160 名］）で高かった。現行のヴィキラックス®配合錠の添付文書では，貧血を DAA 2 剤併用療法の副作用として記載している。貧血の発現率及び RBV と貧血の関連が知られていることから，貧血は DAA 2 剤 + RBV 併用療法の重大な副作用と考えられた。

貧血の管理

M14-153 試験では，M13-004 試験と比べてヘモグロビンの変化量が大きかったが，試験期間中に輸血又はエリスロポエチン製剤の投与を行った被験者はいなかった（M14-153 試験 CSR Appendix 16.2 7.3.1）。更に，貧血関連事象に対する処置は RBV の用量調節のみであった。このことから，ヘモグロビン減少の多くは，必要に応じて RBV を減量することで管理可能であることが示された。

2.5.5.3.5 発疹関連事象

Boceprevir[6]，テラプレビル[7]及びシメプレビル[8]などの HCV 感染の治療に用いられている他のプロテアーゼ阻害剤で発疹が報告されていることから，発疹関連事象を評価した。また，発疹は RBV 投与時にも多く認められる[1]。

特に注目すべき事象である潜在的な薬剤性発疹を特定するため，CMQ「薬剤性発疹」を使用した。M14-153 試験及び M13-004 試験では，更に関連する事象を特定するため，SMQ「重症皮膚副作用（狭域検索）」も使用した。

M14-153 試験で，発疹関連事象の SMQ に該当する有害事象が，肝硬変の認められない被験者の 23.8%（38/160 名）に認められた。発現率は投与群 A（22.5%［18/80 名］）及び投与群 B（25.0%［20/80 名］）で同程度であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。肝硬変の認められない被験者で，発疹関連事象として最も多く認められた有害事象は，そう痒症（投与群 A：8.8%，投与群 B：11.3%）及び発疹（投与群 A：5.0%，投与群 B：5.0%）であった。肝硬変の認められる被験者では，発疹関連事象が投与群 A の 5 名中 1 名（全身性そう痒症）及び投与群 B の 6 名中 1 名（そう痒症）で認められた。

M13-004 試験で，発疹関連事象が，DB 治療期に DAA 2 剤併用投与を行った肝硬変の認められない被験者の 13.5%（29/215 名）で認められた（M13-004 試験 CSR Table 52）。

M14-153 試験及び M13-004 試験で認められた発疹関連事象は，いずれも重症度が最高でグレード 1 又は 2 であり，非重篤で，治験薬の投与中止又は投与中断に至った事象はなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.1 項及び 12.3.1.3.4 項，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.3 項）。また，M14-153 試験及び M13-004 試験で，重症皮膚副作用（SMQ）に該当する有害事象は認められず（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.4 項），スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症や好酸球増加と全身症状を伴う薬疹も認められなかった。

DAA 2 剤 + RBV 併用投与を行った M14-153 試験では，RBV 非併用下での DAA 2 剤併用投与の M13-004 試験と比べて，発疹関連事象の発現率が上昇した。ただし，大部分の事象は軽度又は中等度であり，重篤な事象及び治験薬の投与中止又は投与中断に至った事象は認められなかった。現行のヴィキラックス®配合錠の添付文書では，DAA 2 剤併用療法に関連するその他の副作用として，発疹を記載している。

光線過敏症関連事象

DAA 2 剤併用療法の開発プログラムでは，光線過敏症を特に注目すべき有害事象として設定しておらず，日光曝露 / 日光曝露防止に関して特に注意喚起しなかった。光線過敏症関連事象を特定するため，CMQ「光線過敏症関連事象（photosensitivity-related）」を使用した。

M14-153 試験では，1 名（投与群 B の肝硬変の認められない被験者）に光線過敏症関連事象が認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。本被験者は 16 週間投与群の 74 歳女性であり，投与 106 日目から非重篤なグレード 1 の慢性光線性皮膚炎が認められた。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用投与又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。実施された処置は併用薬（ヒドロコルチゾン，デキサメタゾン及びベポタスチン）の処方のみで，本事象は 36 日後に消失した。

2.5.5.3.6 急性腎不全関連事象

腎疾患及び腎不全の原因は高血圧が最も多く，次いで糖尿病であるが，いずれも年齢に伴い有病率が上昇する。また，合併症の有無にかかわらず，腎機能は高齢になるほど変化しやすくなる。M14-153 試験では，31.0%の被験者が 65 歳以上であった点に留意する必要がある。また，RBV は主に腎臓から排泄されるため，腎機能の変化が RBV の曝露量に影響する可能性がある [1]。なお，M14-153 試験では，ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者が，試験に参加可能とした（この eGFR の基準は，日本人向けに調整した Modification of Diet in Renal Disease 法から算出した）。更に，M14-153 試験の各投与群で 10%以上の被験者がアムロジピン，ロキソプロフェン又はウルソデオキシコール酸を併用していた（M14-153 CSR 11.2.3 項）。これらの併用薬は，いずれも腎機能を低下させる可能性がある。したがって，M14-153 試験では，試験開始前の腎機能の状態により，一部の被験者で試験期間中に腎機能が変化することが予想された。

急性腎不全関連事象を特定するため，SMQ「急性腎不全」の広域検索を使用した。この SMQ には，MedDRA 基本語のアルブミン尿，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，肝腎不全，蛋白尿及び腎機能検査異常などが含まれる。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者で，急性腎不全関連事象の SMQ に該当する有害事象が 6.9%（11/160 名）に認められ，その発現率は投与群 A（8.8%［7/80 名］）と投与群 B（5.0%［4/80 名］）で同程度であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。

急性腎不全関連事象が認められた 11 名中 4 名は 65 歳以上であり，7 名は高血圧（慢性腎臓病の既知の危険因子）の病歴があり，9 名は腎機能低下のリスクを増大させることが知られる併用薬（すなわち，ウルソデオキシコール酸又はアムロジピン）を使用中であった（M14-153 試験 CSR Table 61）。急性腎不全関連事象はすべて一過性であり，ほとんどが治験薬の最終投与日までに消失した。これらの有害事象の重症度は，グレード 2 の糸球体濾過率減少 1 件を除き，最高でグレード 1 であった。急性腎不全関連事象が認められた 11 名のうち 1 名を除き，いずれも投与期間をとおして腎機能が維持された，又は投与期間中に腎機能が改善した。肝硬変の認め

られる被験者では，急性腎不全関連事象の SMQ に該当する有害事象は発現しなかった。以上の結果から，急性腎不全の安全性シグナルは検出されなかった。

2.5.5.3.7 浮腫関連事象

末梢性浮腫は，カルシウム拮抗薬（以下「Ca 拮抗薬」）の投与時によく見られる有害事象である。Ca 拮抗薬にはリトナビルとの相互作用が知られており，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用すると Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇し，治療効果及び有害作用（浮腫関連事象の発現リスクなど）の増大や延長が生じる可能性がある。M13-004 試験では，末梢性浮腫の発現率が，DB 治療期にプラセボを投与した被験者（0%）と比べて，DAA 2 剤併用投与を行った被験者（5.1%）で統計学的に有意に高かった。このため，M14-153 試験で Ca 拮抗薬の併用による浮腫関連事象（末梢性浮腫を含む）を評価した（2.5.5.5.1 項）。

DAA 2 剤 + RBV 併用投与を行った肝硬変の認められない被験者での浮腫関連事象の発現率（M14-153 試験で 3.8%）は，RBV 非併用下で DAA 2 剤併用投与を行った被験者での発現率（DB 治療期の DAA 2 剤併用投与で 5.1%）より低かった。

M13-004 試験と同様，Ca 拮抗薬の併用と浮腫関連事象の関連が認められた。浮腫関連事象の発現率は，Ca 拮抗薬を併用していない被験者（1.5%［2/135 名］）と比べて，併用中の被験者（11.1%［4/36 名］）で高かった。浮腫関連事象は，いずれもグレード 1 であった。いずれも重篤ではなく，投与中断に至った事象はなかった。低用量の Ca 拮抗薬（すなわち，当該 Ca 拮抗薬の添付文書で投与が認められている最低用量）を併用した被験者では，浮腫関連事象は認められなかった（0/8 名）。低用量以外の用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者では，14.3%（4/28 名）で浮腫関連事象が発現した（治療群 A：16.7%［3/18 名］，治療群 B：10.0%［1/10 名］）（M14-153 試験 CSR 12.2.2 項）。

以上の M14-153 試験の結果は，M13-004 試験と同様であった（M13-004 試験では，末梢性浮腫が発現した全被験者が Ca 拮抗薬を併用していた）。また，最低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者では，末梢性浮腫及びその他の浮腫関連事象の発現率が低かった。

2.5.5.4 QTc 間隔延長への影響

QT 間隔延長への影響は，海外試験である M[redacted]-680 試験で評価した。M[redacted]-680 試験は，外国人の健康成人を対象に OBV，PTV，リトナビル及び dasabuvir を併用投与したときの QTc 間隔への影響を評価する QT/QTc 評価試験であった。DAA 3 剤併用投与の治療用量で，Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔（QTcF）への最大効果は 3.6 ms であり，95%信頼区間（以下「CI」）上限が 5.4 ms（10 ms 未満）であった。治療用量を超えた用量では，最大効果が 5.9 ms であり，95%CI 上限が 7.7 ms（10 ms 未満）であった。DAA 3 剤併用投与では，治療用量及び治療用量超過用量で，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）E14 ガイドラインに基づく QT 間隔延長は認められなかった。これらの結果は，初回申請時に報告済みである。

M14-153 試験では，有害事象として QT 間隔延長又は不整脈の報告はなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団

2.5.5.5.1 部分集団での安全性

M14-153 試験の部分集団解析では，年齢，体容量指数（以下「BMI」），ベースラインの肝線維化ステージ，ベースラインの血小板数，HCV の治療歴及びベースラインの肝庇護剤の使用について検討した。その結果，いずれの部分集団においても安全性上の問題は特定されなかった。

ただし，第 III 相試験の M13-004 試験で，DAA 2 剤併用投与の末梢性浮腫の発現率がプラセボと比べて統計学的に有意に高かったことから，M14-153 試験で末梢性浮腫について Ca 拮抗薬の使用別に更に検討した。M13-004 試験と同様に，Ca 拮抗薬を使用した被験者で末梢性浮腫の発現率が高かった。全体として，M14-153 試験の末梢性浮腫の発現率は，M13-004 試験に比べ低かった（2.5.5.3.7 項）。

2.5.5.5.2 肝機能障害患者での安全性

肝機能障害を有する被験者のデータは，初回申請時に報告済みである。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者で，OBV，パリタプレビル/リトナビル（以下「PTV/r」）及び dasabuvir の DAA 3 剤併用の単回投与は安全であり，忍容性は良好であった（M[redacted]-215 試験）。本試験の結果は，DAA 2 剤 + RBV 併用投与に外挿可能であった。また，重度の肝機能障害を有する被験者で PTV の曝露が有意に高かったことから，重度の肝機能障害での DAA 2 剤併用療法は推奨しないこととした。

2.5.5.5.3 腎機能障害患者での影響

腎機能障害を有する被験者のデータは，初回申請時に報告済みである。

外国人の腎機能障害患者を対象とし，dasabuvir [redacted] mg の併用又は非併用下で OBV 25 mg 及び PTV/r 150/100 mg を併用投与したときの薬物動態を評価した（M[redacted]-193 試験）。被験者の腎機能障害の程度は，軽度（CL_{cr}：60–89 mL/min），中等度（CL_{cr}：30–59 mL/min）及び重度（CL_{cr}：15–29 mL/min）であった。軽度，中等度及び重度の腎機能障害及び腎機能が正常な被験者で，DAA 3 剤併用又は DAA 2 剤併用の単回投与の忍容性は良好であった。これらの試験結果より，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する HCV 感染患者での DAA の用量調節は不要であると考えられた。

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）

海外第 II 相試験で，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を申請用量以上で行った被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，海外での HCV 感染患者集団とおおむね同様であった。大部分の被験者は白人の男性で，65 歳未満であった。大部分の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であ

り，年齢の範囲は 19–70 歳であった。M12-998 試験（30 名）では，すべての被験者が肝硬変の認められない被験者で，かつ未治療例であった。一方，M13-393 試験（91 名）及び M11-652 試験（85 名）の被験者は，肝硬変の認められない被験者で，未治療例又はペグインターフェロン/RBV での既治療例であった。

治験薬曝露期間の中央値は，これらの試験の各投与群で 84 日であった。

評価資料の試験と同様に，参考資料であるこれらの 3 試験でも，大部分の被験者で有害事象が発現し（86.7%–93.3%），治験責任医師により DAA との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は被験者の 62.6%–77.8%に発現した。これらの 3 試験でよく見られた（いずれかの投与群で 10%以上）有害事象は，頭痛，無力症，疲労，悪心，不眠症，関節痛，下痢，うつ病，咳嗽，貧血，胃食道逆流性疾患，鼻咽頭炎，食欲減退，消化不良，そう痒症，皮膚乾燥，全身性そう痒症，易刺激性及び筋肉痛であり，国内試験で発現した有害事象と同様であった。治験責任医師により DAA との因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断され，よく見られた（いずれかの投与群で 10%以上）有害事象は，無力症，頭痛，疲労，悪心，うつ病，食欲減退，下痢，咳嗽，そう痒症，易刺激性，不眠症及び皮膚乾燥であった。

参考資料の臨床試験で，DAA 2 剤 + RBV 併用投与を申請用量以上で行った被験者に死亡は認められず，重篤な有害事象は 2 名に発現した。このうち 1 名（交通事故，外傷性肝損傷，顔面骨骨折，肋骨骨折及び腰椎骨折）は M12-998 試験の被験者であり，もう 1 名（気管支炎及び血中クレアチニン増加）は M11-652 試験の被験者であった。これらの事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用投与及び RBV との因果関係「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。

投与中止に至った有害事象の発現数はごくわずかであった。1 名（M11-652 試験）が，頭痛，便秘，悪心，下痢，アフタ性口内炎，全身性そう痒症及び灼熱感により治験薬の投与を中止した。

DAA 2 剤 + RBV 併用投与を行った被験者で ALT 値及び AST 値が正常化する傾向があり，グレード 3 以上の ALT 値又は AST 値の発現した被験者は少数であった。更に，総ビリルビンの変動及びヘモグロビンの変動も国内試験と同様であった。

海外試験での DAA 2 剤 + RBV 併用投与の有害事象プロファイルは，日本人被験者での DAA 2 剤 +RBV 併用投与の有害事象プロファイルとおおむね同様であった。

2.5.5.7 DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用

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 剤併用療法の副作用は，いずれも DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用でもあると考えられる。本項では，現行のヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている DAA 2 剤併用療法の副作用を説明し，第 III 相試験の M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV 併用投与した場合のこれらの副作用の発現率を示した。また，DAA 2 剤 +RBV 併用療法に関連する新たな副作用も記載した。

重大な副作用：

ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている重大な副作用及び臨床検査値異常は，体液貯留及び肝機能障害である。新たに特定された，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の重大な副作用は，貧血であった。

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 剤併用療法での体液貯留の発現率は，治験責任医師により DAA との因果関係「関連あり」と判断された浮腫関連事象に基づき算出した。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での体液貯留の発現率は，治験責任医師が DAA，RBV 又はその両方に関連すると判断した浮腫関連事象に基づき算出した（2.7.4.7 項 Table 1__4）。DAA 2 剤 +RBV 併用療法での体液貯留の発現率を以下に示す。

- 体液貯留：末梢性浮腫（1.9%），浮腫（0.6%），低血圧（0.6%），顔面浮腫（0%），肺水腫（0%），無尿（0%）

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 剤併用療法での肝機能障害の発現率は，治験薬投与開始後の血液生化学的検査値のグレード 3 以上の上昇に基づき算出した。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での肝機能障害の発現率は，治験薬投与開始後の血液生化学的検査値のグレード 3 以上の上昇に基づき算出した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.2.1）。DAA 2 剤 +RBV 併用療法での肝機能障害の発現率を以下に示す。

- 肝機能障害： ALT 増加（1.3%），血中ビリルビン増加（3.8%）

貧血は，DAA 2 剤併用療法のその他の副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。貧血は，以下の二つの理由により DAA 2 剤 + RBV 併用療法の重大な副作用と考えられた。1）DAA 2 剤併用療法の M13-004 試験と比べて DAA 2 剤 + RBV 併用療法の M14-153 試験でより多く発現した，2）貧血のメカニズムは，レジメンに追加した薬剤と直接関係している（RBV による溶血）。DAA 2 剤 + RBV 併用療法での貧血の発現率は，以下のとおり，治験薬投与開始後の血清ヘモグロビン値のグレード 2 以上の上昇に基づき算出した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.1.1）。

- 貧血（ヘモグロビン ＜100 g/L） ：10.1%

その他の副作用：

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 剤併用療法のその他の副作用を表 2.5.5-1 に示す。DAA 2 剤併用療法でのこれらの事象の発現率は，治験責任医師が DAA に関連すると判断した事象に基づき算出した。いずれの副作用も発現率は 5%未満であった。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での発現率は，治験責任医師が DAA，RBV 又はその両方に関連する

と判断した事象に基づき算出した。DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症，頭痛及び貧血を除き，すべて発現率が 5%未満であった。DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症及び頭痛の発現率はそれぞれ 8.8%及び 5.0%であった。前述したとおり，貧血は DAA 2 剤 + RBV 併用療法と関連のある重大な副作用と考えられた。

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

種類 / 頻度	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 [a]	
血液	貧血 [b]	
皮膚	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒症 [c]，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）[d]
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	

a. DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，頭痛の発現率は 5.0%であった。
b. 貧血は，DAA 2 剤 + RBV 併用療法では重大な副作用として記載した。
c. DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症の発現率は 8.8%であった。
d. 過敏症は，海外の市販後報告に基づき，DAA 3 剤 + RBV 併用療法の副作用と判断され，ヴィキラックス® 配合錠の添付文書にも記載されている。

DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たな副作用は，国内及び海外データに基づいて特定した。

国内試験データから得られた新たな副作用

M14-153 試験（投与群 A 及び投与群 B を合計，肝硬変の認められない被験者）での発現率が，M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法（投与群 A，肝硬変の認められない被験者）と比べて 5%以上高かった有害事象（因果関係を問わない）を，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の潜在的な新たな副作用として特定した。2.7.4.2.1.1.1 項に記述したように，この基準に該当する事象は貧血，血中ビリルビン増加，網状赤血球数増加，ヘモグロビン減少及びそう痒症であった。血中ビリルビン増加（「肝機能障害」として記載），貧血及びヘモグロビン減少（貧血として記載）は，ヴィキラックス®配合錠の添付文書の「重大な副作用」，そう痒症は「その他の副作用」の項に記載

している。これから，国内試験データに基づき特定された DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たなその他の副作用は，網状赤血球数増加（6.9%）であった。

海外試験データから得られた新たなその他の副作用

海外 ISS の Placebo-Controlled Analysis Set のデータを評価した結果，RBV 併用下での DAA 3 剤併用療法の副作用として，そう痒症，疲労，悪心，無力症，不眠症及び貧血を特定した。

これらの副作用は，国内及び海外で DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用でもあると考えられた。そう痒症，悪心及び貧血は，既に副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されていることから，海外試験データに基づき特定された DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たなその他の副作用は，疲労（3.8%），無力症（0%，M14-153 試験では発現しなかった）及び不眠症（1.3%）であった。

新たに特定された DAA 2 剤 + RBV 併用療法のその他の副作用及びその発現率を表 2.5.5-2 に示す。DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用の発現率は，投与群 A 及び投与群 B の肝硬変の認められない被験者で発現し，治験責任医師により DAA，RBV 又はその両方と因果関係「関連あり」と判断された有害事象に基づいて算出した（2.7.4.7 項 Table 1__4）。

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）

種類 / 発現率	5%未満	5%以上
全身症状	無力症，疲労	
精神神経	不眠症	
臨床検査		網状赤血球数増加

相互参照：2.7.4.7 項 Table 1__4，M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1，M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.2.1

2.5.5.8 安全性のまとめ

日本人の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした最長 16 週間の DAA 2 剤 + RBV 併用療法の忍容性は良好であり，有害事象のため投与中止に至った被験者は認められなかった。貧血，発疹及び血中ビリルビン増加の発現率が高く，これらは RBV の影響と考えられたものの，全体として有害事象プロファイルは DAA 2 剤併用療法と類似していた。DAA 2 剤 + RBV 併用療法で貧血の発現率が高かったが，グレード 3 以上（80 g/L 未満）のヘモグロビンの低値は認められず，グレード 2（100 g/L 未満）の発現率も高くはなかった（10.7%）。RBV の追加に伴い，DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）に比べて発疹関連事象の発現率が上昇したが，大部分の事象は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であった。重篤な事象は認められず，治験薬の投与の中止又は中断に至る事象も認められなかった。DAA 2 剤 + RBV 併用療法及び DAA 2 剤併用療法で類似したビリルビンの上昇パターンが認められたが，DAA 2 剤 + RBV 併用療法でのビリルビン上昇がより大きく，RBV による溶血の影響が認められた。DAA 2 剤 + RBV 併用療法での浮

腫関連事象の発現率は低く，DAA 2 剤併用療法の試験結果と同様に，浮腫関連事象が発現した被験者の多くが Ca 拮抗薬を併用していた。また，最低用量の Ca 拮抗薬を使用した被験者では，他の用量を使用した被験者に比べて，浮腫関連事象の発現率が低かった。

貧血の発現率，及び RBV の貧血への関与が知られていることから，DAA 2 剤併用療法の重大な副作用に加え，貧血を DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たな重大な副作用と特定した。なお，貧血の処置として輸血及びエリスロポエチン製剤の投与は行われず，RBV の用量調節で貧血は管理可能であった。国内外のデータに基づき DAA 2 剤 + RBV 併用療法で特定された新たなその他の副作用は，網状赤血球数増加，疲労，不眠症及び無力症であった。これらの事象の多くは軽度から中等度であり，治験薬の投与中止に至ったものはなく，臨床的に管理可能であった。

2.5.5.9 参考文献

1. レベトール® 添付文書 2015 年 7 月改訂（第 19 版）
2. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34(3):243-52.
3. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. Hepatology. 2010;51(6):2117-26.
4. Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):596-606.
5. ノーベア® 添付文書 2014 年 10 月改訂（第 6 版）
6. VICTRELIS® (boceprevir) [summary of product characteristics]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.
7. テラビック® 添付文書 2015 年 4 月改訂（第 14 版）
8. ソブリアード® 添付文書 2015 年 4 月改訂（第 6 版）

2.5.6 ベネフィット及びリスクに関する結論

IFN を使用しない本剤と RBV による DAA 2 剤併用投与は，HCV ジェノタイプ 2 感染患者において HCV の 2 つの異なる部位に作用することにより，HCV の複製を阻害する新規治療法である。本邦で実施した第 III 相試験の結果より，本剤と RBV の 16 週間併用投与は未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において高い SVR12 達成率を示し，未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において同様の高い SVR12 達成率を示した。また，本剤と RBV の併用による 16 週間経口投与時の忍容性は良好であった。この新規の治療オプションにより，HCV ジェノタイプ 2 感染患者の多くで HCV 感染を治癒させることが期待される。

2.5.6.1 ベネフィット

1. 本剤と RBV の 16 週間併用投与は肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染患者で高い SVR12 達成率を示す。

国内第 III 相試験（M14-153 試験）において，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠（1 日 1 回経口投与）と RBV（体重に基づく用量）の 16 週間併用投与は，肝硬変の認められない未治療の日本人成人 HCV ジェノタイプ 2 感染患者において高い SVR12 達成率（~92%）を示した。

この結果より，OBV/PTV/r 25/150/100 mg と RBV の併用療法は，未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染患者に優れた効果を示すと考えられる。

2. 本剤と RBV の 16 週間併用投与は肝硬変の認められない既治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染患者で高い SVR12 達成率を示す。

国内第 III 相試験（M14-153 試験）において，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠の 1 日 1 回経口投与と RBV（体重に基づく用量）の 16 週間併用投与は，既治療の日本人成人 HCV ジェノタイプ 2a 感染患者において高い SVR12 達成率（93.8%）を示した。

この結果より，OBV/PTV/r 25/150/100 mg と RBV の併用療法は，既治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染患者に優れた効果を示すと考えられる。

3. 本剤は 1 日 1 回 16 週間の経口投与で未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染患者及び既治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染患者で高い SVR12 達成率を示し，服薬が簡便な 1 つの配合錠としたことにより，服薬不足による曝露量の減少に伴うウイルス耐性変異の出現リスクの抑制が期待される。

複数の薬剤を固定用量配合剤として投与した場合には，服薬遵守や治療効果が改善することが種々の治療領域で示唆されており，特に感染症治療では服薬不遵守が耐性選択につながる場合があることから，このような改善は重要である。本剤は，[redacted]（[redacted]）の技術を用いて OBV，PTV 及びリトナビルを服薬が簡便な 1 つの錠剤に配合したことにより，HCV に対して異なる作用機序を有する OBV と PTV の 2 剤が確実に併用投与され，単剤の場合での併

用服薬不遵守などによる曝露量の減少で引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することが期待される。

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

IFN を使用しない本剤と RBV 併用投与時の忍容性は良好で，安全性における大きな問題は無かった。特に，本剤では IFN 製剤投与時に認められるインフルエンザ様症状，精神神経症状，好中球減少や血小板減少の血液系への影響などの副作用は認められなかった。

2.5.6.2 リスク

本剤投与に関連するリスクは，本剤と RBV の併用投与にも関連するリスクと考えられる。以下に，RBV との併用で確認あるいは修飾されたリスクを記載する。

2.5.6.2.1 本剤と RBV 併用投与でのリスク

肝障害

肝障害は，RBV 併用又は非併用下に本剤投与で確認されたリスクと考えられる。本邦で実施した臨床試験では，肝硬変の認められない被験者において本剤投与で無症候性のグレード 3 以上の ALT 上昇が認められることは少なく，併用薬剤の使用の有無にかかわらずその発現率は RBV 併用（M14-153 試験：1.3%［2/159 名］）と RBV 非併用（M13-004 試験：0.5%［1/213 名］）で同程度であった。ALT の上昇は，通常，投与開始後 4 週間以内に発現した後，投与継続中に減少し，肝機能障害や重度の肝への影響は認められなかった。

ALT 上昇の発現率及び程度は，本剤投与及び本剤と RBV の併用投与で同程度であったことから，ALT 上昇のリスクは RBV 併用で変化しないことが示された。

一方，ビリルビン上昇の発現率及び程度は，本剤投与及び本剤と RBV の併用投与で異なっていた。本剤投与では，総ビリルビン（主として間接ビリルビン）の一過性の上昇が認められ，通常は投与開始後 1 週間以内に最大となり，その後投与終了時まで減少し，投与終了後 4 週間以内に正常域に回復した。また，ALT の上昇は伴わなかった。本剤と RBV の併用投与では，経時的なビリルビン上昇のパターンは M13-004 試験で認められたパターンと類似していたが，ビリルビン上昇の程度は大きく，このことから PTV によるビリルビントランスポーター阻害作用がビリルビン上昇に関与し，その効果は RBV による溶血作用により増強されることが示唆された。しかし，投与開始後に総ビリルビンの上昇が基準値上限の 3 倍を上回る（グレード 3 以上）ことは M14-153 試験（3.6%）又は M13-004 試験（0.3%）において少なかった。肝障害は本剤と RBV の併用投与において重大な副作用と考えられる。

貧血

貧血は本剤投与時の「その他の副作用」として確認されているが，貧血の発現率は本剤投与に比べて本剤と RBV の併用投与を受けた被験者で高かった。また，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数の変化の程度は，本剤投与に比べて本剤と RBV の併用投与を受けた被験者で大きかった。しかし，ヘモグロビン量がグレード 3 以上（100 g/L 未満）となった被験者は認められず，グレード 2 となった被験者は少なかった（10.1%）。また，貧血関連の有害事象に対して，RBV の用量調節以外にとられた処置はなかった。さらに，RBV の用量調節が有効性を低下させることは無く，貧血関連の有害事象の発現により投与中止に至った被験者や貧血管理のためにエリスロポエチンの投与や輸血を受けた被験者は無かった。貧血は本剤投与と比べて本剤と RBV 併用投与で発現率が高く，RBV 投与と関連することが知られていることから，貧血は本剤と RBV 併用投与において重大な副作用と考えられる。

発疹事象

発疹事象は，RBV 投与で一般的に認められている（発現率 5%以上）[1]。また，発疹（特にそう痒症）は本剤投与で一般的に認められている。したがって，国内第 III 相試験（M13-004 試験及び M14-153 試験）で認められたこれらの事象の発現は予測されるものであったが，発現率は本剤投与（M13-004 試験）に比べて本剤と RBV の併用投与を受けた被験者（M14-153 試験）で高かった。しかし，発疹の有害事象は本質的に非特異的で軽度であった。

2.5.6.2.2 本剤と RBV の併用投与に特有なリスク

網状赤血球数増加，疲労，無力症，不眠症などの事象は，本剤と RBV の併用投与に特有なリスクとして確認されている。これらの事象は RBV 投与時の既知事象であり，予測されるものであった。

ウイルス学的治療不成功 / 耐性のリスク

国内第 III 相試験（M14-153 試験）の 16 週間投与群における SVR 達成率は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（93.9%）に比べてジェノタイプ 2b 感染被験者（未治療被験者：85.7%，既治療被験者：56.3%）で低かった。

本剤投与後にウイルス学的治療不成功となった患者では，NS3 及び/又は NS5A 領域に耐性関連変異が出現し，その後の治療選択が制限される可能性がある。既治療の HCV ジェノタイプ 2b 感染患者ではウイルス学的治療不成功及びウイルス耐性変異の出現が高まるリスクがあることから，本剤と RBV の併用療法は既治療の HCV ジェノタイプ 2b 感染患者に使用しないことが望ましい。しかし，ソホスブビルと RBV の併用投与が HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対して異なる作用機序を有する治療法として国内で承認されており，本剤と RBV の併用投与との交差耐性は無いことが予測される。

2.5.6.2.3 その他のリスク

肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者，腎機能が低下した患者（日本人向けに調整した推算糸球体濾過量が 50 mL/1.73 m^2未満），HIV との重複感染患者，B 型肝炎ウイルスとの重複感染患者，肝移植患者，他の DAA 前治療で不成功の患者，妊娠中の患者，小児患者などの日本人患者を対象とした臨床試験は行われていない。海外において，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における臨床試験（M[redacted]-215 試験）及び腎機能障害を有する被験者における臨床試験（M[redacted]-193 試験）の結果より，これらの HCV 感染患者では本剤の用量調節は必要としない。また，*in vitro* データ及び海外で実施された M14-004 試験の結果から，HIV と HCV の重複感染患者において本剤の構成成分であるリトナビルの低用量での曝露に起因した HIV プロテアーゼ耐性変異の出現や HIV 感染に対する治療効果に及ぼす影響は最小限になると考えられる。他の DAA 前治療で不成功の HCV 患者に使用する場合は，耐性変異の有無及び他剤に対する患者の忍容性を考慮すること。本剤の妊婦への使用は避けることが望ましい。

以上，要約すると，本剤と RBV の併用投与に関連するリスクは，本剤投与に関連するリスクと類似しており，本剤の忍容性は良好である。しかし，本剤は RBV と併用投与するため，RBV 投与に関連するリスクがある（貧血，発疹，ビリルビン上昇など）。また，本剤と RBV の併用投与で SVR を達成しなかった患者では，少なくとも NS3 又は NS5A のいずれかの領域で耐性変異が出現し，その後の治療選択を制限するリスクがあるが，ソホスブビルと RBV の併用投与が HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対して異なる作用機序を有する治療法として国内で承認されており，本剤と RBV の併用投与との交差耐性は無いことが予測される。

2.5.6.3 リスクーベネフィットバランス

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした国内第 III 相試験における有効性の主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療被験者）において，本剤と RBV の 16 週間併用投与における SVR12 達成率は 91.5%を示し，事前に設定した肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染患者における pegIFN 及び RBV 併用投与時のヒストリカル SVR に基づいた臨床的に適切な閾値（67%）を上回ったことから，本剤と RBV の併用投与の優越性が確認された。また，肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者では 93.9%の高い SVR12 達成率を示し，既治療の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者でも同様の高い SVR12 達成率を示した。なお，16 週間投与終了後に再燃した被験者は認められなかった。

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

本剤と RBV 併用投与に関連したリスクは限られており，管理可能であった。また，本剤投与で記載されている副作用は，本剤と RBV の併用投与でも副作用と考えられ，国内第 III 相試験の本剤と RBV の併用投与及び海外第 III 相試験の DAA 3 剤と RBV の併用投与から確認された

新たな副作用は，網状赤血球数増加，疲労，無力症及び不眠症であった。貧血は，本剤と RBV の併用投与で発現率は高くなり，RBV に関連する既知事象であることから，本剤と RBV 併用投与時の重大な副作用であることが確認された。しかし，貧血は RBV の用量を減量することのみで管理可能で，輸血やエリスロポエチンの投与は不要であった。

M14-153 試験において，本剤と RBV の併用投与に関連した副作用の程度は，軽度から中等度であり，投与中止に至るものはなく，輸血の必要もなかった。本剤と RBV の併用投与で新たに確認された副作用は予測されるものであり，RBV に関連することが知られている事象であった。

肝硬変の認められない未治療被験者の 16 週間投与群では，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者における SVR12 達成率（93.9%）は HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者における SVR12 達成率（85.7%）に比べて高かった。また，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者における SVR12 達成率は，未治療被験者（93.9%）と既治療被験者（93.8%）で同様に高かった。

本剤の投与後にウイルス学的治療不成功となった患者では，NS3 及び/又は NS5A 領域に耐性変異が出現し，その後の治療選択が制限される可能性がある。既治療の HCV ジェノタイプ 2b 感染患者ではウイルス学的治療不成功及び耐性変異の出現が高まるリスクがあることから，本剤と RBV の併用療法は既治療の HCV ジェノタイプ 2b 感染患者に使用しないことが望ましい。しかし，ソホスブビルと RBV の併用投与が HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対してして異なる作用機序を有する治療法として国内で承認されており，本剤と RBV の併用療法との交差耐性は無いことが予測される。

2.5.6.4 結論

本剤と RBV の併用による 16 週間経口投与は，肝硬変の認められない未治療の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に有効であり，SVR12 達成率は 91.5%を示した。また，肝硬変の認められない未治療被験者において，ジェノタイプ 2a 感染被験者における SVR12 達成率（93.9%）はジェノタイプ 2b 感染被験者における SVR12 達成率（85.7%）に比べて高く，さらに，既治療のジェノタイプ 2a 感染被験者においても高い SVR12 達成率（93.8%）を示した。

代償性肝硬変を含む HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，本剤と RBV の併用による 16 週間経口投与時の忍容性は良好であった。本剤と RBV の併用投与に関連したリスクは限られていた。本剤投与で確認された貧血，発疹及びビリルビン上昇の副作用は，RBV の併用により発現率が高まり，貧血は本剤と RBV の併用投与時の重大な副作用であることが確認された。本剤投与で確認された副作用に加えて，本剤と RBV の併用投与で確認された副作用は網状赤血球数増加，疲労，無力症及び不眠症であった。これらの事象の多くは RBV と関連しており，副作用の程度は，通常，軽度から中等度であり，投与中止に至ったものはなく，臨床的に管理可能であった。

本剤と RBV の 16 週間併用投与による治療は，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対してベネフィットーリスクバランスに優れると判断した。これらの結果より，IFN を使用しない経口投与による本剤と RBV の併用使用は，HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対する新しい治療薬であることが裏付けられた。

2.5.6.5 参考文献

1. レベトール® 添付文書 2015 年 7 月改訂（第 19 版）

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。