

## 審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      レベトールカプセル200 mg  
[一 般 名]      リバビリン  
[申 請 者 名]    MSD株式会社  
[申 請 年 月 日]   平成 27 年 12 月 25 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間はヴィキラックス配合錠の残余期間（平成 35 年 9 月 27 日まで）とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 8 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ① ヴィキラックス配合錠  
② レベトールカプセル 200 mg
- [一 般 名] ① オムビタスビル水和物／パリタプレビル水和物／リトナビル  
② リバビリン
- [申 請 者] ① アッヴィ合同会社  
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 27 年 12 月 17 日  
② 平成 27 年 12 月 25 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中に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) 及びリトナビル 50 mg を含有する錠剤  
② 1 カプセル中にリバビリン 200 mg を含有するカプセル剤
- [申請区分] ① 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、ヴィキラックス配合錠及びレベトールカプセル 200 mg 併用レジメンの C 型慢性肝炎 (genotype 2) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] ① ヴィキラックス配合錠 (下線部追加)
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

- ② レベトールカプセル 200 mg (下線部追加)
1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
    - (1) 血中 HCV RNA が高値の患者
    - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
  2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 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
  3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
  4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 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

[用法及び用量]

- ① ヴィキラックス配合錠 (下線部追加)
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 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 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 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 レベトールカプセル 200 mg (下線部変更・追加)  
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。  
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

・ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14 g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が14 g/dL未滿のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

[承認条件] ① ヴィキラックス配合錠、② レベトールカプセル 200 mg  
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ① ヴィキラックス配合錠  
② レベトールカプセル 200 mg
- [一般名] ① オムビタスビル水和物／パリタプレビル水和物／リトナビル  
② リバビリン
- [申請者] ① アッヴィ合同会社  
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 27 年 12 月 17 日  
② 平成 27 年 12 月 25 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中に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) 及びリトナビル 50 mg を含有する錠剤  
② 1 カプセル中にリバビリン 200 mg を含有するカプセル剤

- [申請時の効能又は効果] ① ヴィキラックス配合錠 (下線部追加)
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) の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- ② レベトールカプセル 200 mg (下線部追加)
- インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
    - 血中 HCV RNA が高値の患者
    - インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
  - ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 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
  - ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2 (ジェノタイプ2) の未治療のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[申請時の用法及び用量] ① ヴィキラックス配合錠 (下線部追加)

1. セログループ1 (ジェノタイプ1)

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12週間とする。

2. セログループ2 (ジェノタイプ2)

リバビリンと併用において、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 レベトールカプセル 200 mg (下線部追加)

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 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場合

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL以上の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未満の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg

80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
------------	--------	--------	--------

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合  
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。  
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2 (ジェノタイプ2) の未治療のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合  
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。  
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

[目 次]

申請品目 .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	31

[略語等一覧]

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
AUC <sub>0-24</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	体容量指数
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%効果濃度
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
ITT	Intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRP	Multidrug resistance-associated protein	
OBV	Ombitasvir	オムビタスビル水和物
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PegIFN	Pegylated interferon	ペグ化インターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTV	Paritaprevir	パリタプレビル水和物
QD	quaque die	1 日 1 回投与
RBV	Ribavirin	リバビリン
RTV	Ritonavir	リトナビル
SVR12	Sustained virologic response of week12	投与終了後 12 週におけるウイルス陰性化
SVR24	Sustained virologic response of week24	投与終了後 24 週におけるウイルス陰性化
T <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V <sub>c</sub> /F	Central compartment apparent volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V <sub>p</sub> /F	Peripheral compartment apparent volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ヴィキラックス配合錠
本剤/RBV 併用 レジメン		ヴィキラックス配合錠及びリバビリン併用投与レジメン

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、OBV、PTV 及び RTV を有効成分として含有する配合剤であり、本邦において、「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」を効能・効果として 2015 年 9 月に承認されている。OBV 及び PTV は、HCV の複製に関わる NS5A 及び HCV NS3/4A プロテアーゼをそれぞれ阻害することにより、HCV の増殖を抑制する。抗 HCV 活性の乏しい RTV は、CYP3A4 阻害作用を有することから、主に CYP3A4 により代謝される PTV の血中濃度の上昇を目的として、本剤に配合されている。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 7000 万人、本邦においては 150 万～200 万人と推定され (C 型肝炎治療ガイドライン 第 4.1 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2015)、このうち約 30% が genotype 2 とされている (Liver Int 2011; 31 Suppl 2: 61-80)。現在、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対する治療法として、IFN 製剤又は PegIFN 製剤を用いた治療レジメン並びに NS5B ポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビル及び RBV の併用レジメンが本邦で承認されている。

今般、genotype 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、このうち、未治療の慢性肝炎患者に対する本剤/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性が確認されたとして、本剤及びレベトールカプセル 200 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では米国 AbbVie Inc.により本剤の開発が進められ、2016 年 6 月現在、本剤は、NS5B 阻害剤である Dasabuvir 又は RBV との併用レジメンとして米国及び欧州を含め 73 カ国で承認されているが、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対して承認されている国及び地域はない。また、レベトールカプセル 200 mg は、2016 年 1 月現在、96 の国及び地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、PTV 及び OBV の効力を裏付ける試験が新たに提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 HCV レプリコン細胞に対する PTV 及び OBV の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-6)

HCV レプリコンアッセイ (ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法) により、HCV レプリコン複製量を指標として、HCV レプリコン細胞に対する PTV 及び OBV の抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub>) が検討された。結果は表 1 のとおりであった。

表1 HCV レプリコン細胞に対する PTV 及び OBV の抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	
	PTV	OBV
genotype 1a (H77)	1.0	0.014
genotype 1b (Con-1)	0.21	0.005
genotype 2a (JFH-1)	9.8	0.00082 <sup>a)</sup>
genotype 2a (Con-1) <sup>b)</sup>	—	0.012
genotype 2b (Con-1 又は JFH-1)	107 <sup>c)</sup>	0.0043 <sup>d)</sup>

平均値、—：未検討

a) RT-PCR 法により、HCV RNA 量を指標に EC<sub>50</sub> を算出。

b) genotype 2a 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞。

c) genotype 2b 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞。

d) genotype 2b 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞。

### 3.1.2 PTV 及び OBV の併用効果 (CTD 4.2.1.1-4)

HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞に、PTV 及び OBV をそれぞれ EC<sub>50</sub> の約 10 倍の濃度で PTV 単独、OBV 単独、又は PTV 及び OBV 併用で 3 週間培養したときの生存コロニー数から、PTV 及び OBV の併用効果が検討された。被験薬適用前の生存コロニー数は約 1.0×10<sup>6</sup> 個であり、被験薬適用後は、PTV 単独で約 420 個、OBV 単独で 2,000 超個、PTV 及び OBV 併用では生存コロニーは認められなかった。

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 PTV の耐性プロファイル (CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-3)

HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞又は HCV genotype 2b キメラレプリコン細胞 [genotype 2b 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞] を PTV 存在下で培養し、NS3 領域における変異が検討された。PTV の EC<sub>50</sub> の約 10 倍の濃度において、HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞では D168A/V/Y、HCV genotype 2b キメラレプリコン細胞では F154Y、E79G+F154Y、F154Y+E173G 及び D168A/V のアミノ酸の変異が認められた。

また、これらの変異並びに国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において認められた NS3 領域の変異 (7.R.1.3 参照) が組み込まれた HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞及び HCV genotype 2b キメラレプリコン細胞に対する PTV の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 2 のとおりであった。

表 2 野生型及び変異型レプリコン細胞に対する PTV の抗ウイルス活性

genotype 2a (JFH-1 <sup>a)</sup> )			genotype 2b (JFH-1 <sup>a)</sup> )		
変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>	変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>
野生型	17	—	野生型	114	—
V55A	35	2.1	E79G	253	2.2
V55I	64	3.8	P146S	109	1.0
Y56H	64	3.8	A150V	111	1.0
D168A	306	18	F154Y	272	2.4
D168E	89	5.3	A160T	102	0.9
D168H	213	13	D168A	1,309	11
D168V	228	13	D168E	256	2.2
D168Y	222	13	D168F	1,239	11
V55A + D168E	159	9.4	D168H	1,055	9.3
V55I + D168E	199	12	D168S	1,008	8.8
Y56H + D168A	766	45	D168T	1,165	10
Y56H + D168V	443	27	D168V	1,073	9.4
			D168Y	803	7.0
			E173G	289	2.5
			A178T	116	1.0
			A178V	153	1.3
			Y56F + D168A	1,381	12
			Y56F + D168E	62	0.5

genotype 2a (JFH-1 <sup>a)</sup> )			genotype 2b (JFH-1 <sup>a)</sup> )		
変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>	変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>
			Y56F + D168V	1,102	9.7
			Y56H + D168E	310	2.7
			E79G + F154Y	1,214	11
			F154Y + E173G	1,060	9.3
			A160T + D168V	1,732	15
			A160T + D168Y	1,556	14
			D168V + A178T	722	6.3
			D168V + A178V	1,559	14

平均値、－：未検討

a) ウイルス株

b) 変異型に対する EC<sub>50</sub>/野性型に対する EC<sub>50</sub>

### 3.1.3.2 OBV の耐性プロファイル (CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-6)

HCV genotype 2a 又は 2b キメラレプリコン細胞 [genotype 2a 又は 2b 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞] を OBV 存在下で培養し、NS5A 領域における変異が検討された。OBV の EC<sub>50</sub> の約 50 倍の濃度において、HCV genotype 2a キメラレプリコン細胞では T24A 及び F28S、HCV genotype 2b キメラレプリコン細胞では L28F、L31V 及び Y93H の変異が認められた。

また、これらの変異並びに国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において認められた NS5A 領域の変異 (7.R.1.3 参照) が組み込まれた HCV genotype 2a 及び 2b キメラレプリコン細胞に対する OBV の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 3 のとおりであった。

表 3 野性型及び変異型レプリコン細胞に対する OBV の抗ウイルス活性

genotype 2a (Con-1 <sup>a)</sup> ) <sup>c, d)</sup>			genotype 2b (Con-1 <sup>a)</sup> ) <sup>c, e)</sup>		
変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>	変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	耐性度 <sup>b)</sup>
野生型	1.3	—	野生型	0.71	—
T24A	50	38	L28F	33	47
T24S	87	67	L31I	20	28
F28C	652	501	L31M	1.1	1.5
F28S	15,103	11,618	L31V	361	511
K30M	0.23	0.2	V52I	0.84	1.2
M31I	25	19	C92S	5.7	8
M31V	— <sup>f)</sup>	—	C92Y	7.8	11
C92S	16	13	Y93H	— <sup>f)</sup>	—
Y93H	— <sup>f)</sup>	—	Y93N	— <sup>f)</sup>	—
T24A + M31L	20	15	L28F + L31I	1,013	1,427
T24A + C92S	1,250	962	L28F + L31M	176	247
T24S + F28C	6,026	4,636	L28F + L31V	— <sup>f)</sup>	—
F28S + Y93H	— <sup>f)</sup>	—	L31M + C92S	27	38
			D168Y	803	23
			E173G	289	7,423
			A178T	116	2,088
			A178V	153	—

平均値、－：未検討

a) ウイルス株

b) 変異型に対する EC<sub>50</sub>/野性型に対する EC<sub>50</sub>

c) HCV genotype 2a 又は 2b 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞が用いられた。

d) NS5A 領域の 31 位が Met のレプリコン細胞。

e) NS5A 領域の 31 位が Leu のレプリコン細胞。

f) 複製量が低いため算出されず。

## 3.2 副次的薬理試験

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### 3.3 安全性薬理試験

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### 3.R 機構における審査の概略

##### 3.R.1 PTV 及び OBV の抗ウイルス活性について

申請者は、PTV 及び OBV の抗ウイルス活性、並びに PTV、OBV 及び RBV の併用効果について、以下のように説明した。

HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞を用いた *in vitro* 試験成績より (3.1.1 参照)、HCV genotype 2a 及び 2b に対する PTV 及び OBV の抗ウイルス活性は期待できる。また、PTV、OBV 及び RBV との併用効果について、HCV genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞に対する PTV 又は OBV と RBV の併用効果を検討した。その結果、PTV 0.1~3.2  $\mu\text{mol/L}$  及び RBV 6~200  $\mu\text{mol/L}$  の併用、並びに OBV 0.4~12.5  $\mu\text{mol/L}$  及び RBV 13~400  $\mu\text{mol/L}$  の併用において、評価したすべての濃度で相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する PTV 及び OBV と RBV との併用効果は検討していないが、HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞に対して、PTV 及び OBV は抗ウイルス活性を示し (3.1.1 参照)、HCV genotype 2a レプリコン細胞に対して、PTV 及び OBV の併用効果が認められていること (3.1.2 参照)、RBV は HCV genotype によらず抗ウイルス活性を示すことが報告されていることから (Nature 2005; 436: 967-72)、HCV genotype 2 に対して PTV、OBV 及び RBV 併用による相加又は相乗作用が期待できると考える。

機構は、HCV genotype 2a 及び 2b に対する PTV 及び OBV の抗ウイルス活性並びに PTV、OBV 及び RBV の併用効果は期待できると考える。なお、HCV genotype 2a 及び 2b の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における本剤/RBV 併用レジメンの有効性については、7.R.1 項に記載する。

##### 3.R.2 PTV 及び OBV に対する耐性について

申請者は、HCV genotype 2a 及び 2b の PTV 及び OBV に対する耐性プロファイルについて、以下のよう

に説明している。  
*in vitro* 試験及び臨床試験において、HCV genotype 2a 及び 2b で認められた PTV に対する主要な耐性変異<sup>1)</sup> は、いずれも NS3 領域の 168 位の変異であり (3.1.3.1 参照)、OBV に対する主要な耐性変異は、HCV genotype 2a では NS5A 領域の 24 及び 28 位、HCV genotype 2b では NS5A 領域の 28、31 及び 92 位の変異であった (3.1.3.2 参照)。

PTV に対する主要な耐性変異は HCV genotype 1 及び 2 でいずれも NS3 領域の 168 位の変異であった。また、HCV genotype 1 において OBV に対する主要な耐性変異は NS5A 領域の 28、30、31、58 及び 93 位の変異であり、HCV genotype 1 及び 2 の耐性変異のアミノ酸位置の比較において、28 及び 31 位は共通していた。しかしながら、NS3 領域の D168Y の変異株の耐性度<sup>2)</sup> は、HCV genotype 1 では 219~337、HCV genotype 2 では 7~13 であり、その他の耐性変異の耐性度についても HCV genotype 1 及び 2 で差異が認められた。

<sup>1)</sup> *in vitro* 耐性選択試験において認められたアミノ酸変異のうち、当該変異が組み込まれた変異株の耐性度が 3 倍以上 (3.1.3 参照) かつ、臨床試験におけるウイルス学的治療不成功時に認められたアミノ酸変異。なお、HCV genotype 2b の NS5A 領域における 92 位のアミノ酸変異は、*in vitro* 耐性選択試験では認められていない。しかしながら、臨床試験において、投与開始前に認められなかった 92 位のアミノ酸変異が、ウイルス学的治療不成功時において、2 例以上で認められたことから、92 位のアミノ酸変異を主要な耐性変異として選定したと申請者は説明している。

<sup>2)</sup> 変異型に対する EC<sub>50</sub>/野生型に対する EC<sub>50</sub>

機構は、以下のように考える。

HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、PTV は NS3 領域の 168 位の変異により、OBV は NS5A 領域の 24、28、31 及び 92 位の変異により活性低下が認められること、*in vitro* 試験及び臨床試験において認められた NS3 領域の 79、154、173 位等の変異では二重変異によりそれぞれの単独の変異に比べて高度耐性となることを確認した (3.1.3 参照)。

HCV genotype 1 と HCV genotype 2 の耐性プロファイルについて、アミノ酸変異の位置は一部共通しているものの、*in vitro* 試験結果から、HCV genotype 1 と HCV genotype 2 の各耐性変異の耐性度に差異が認められている。また、臨床試験成績から得られた情報は限られており、耐性変異の有無は本剤/RBV 併用レジメンの有効性に関する重要な情報となり得る可能性があると考えことから、C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) における PTV 及び OBV に対する耐性に関する情報について、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。なお、臨床試験における耐性変異の発現状況と本剤/RBV 併用レジメンの有効性との関連については、7.R.1.3 項に記載する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学に関する新たな試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中の PTV、RTV、OBV 及び RBV の濃度測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限 : PTV 0.601 ng/mL、RTV 4.93 ng/mL、OBV 0.462 ng/mL、RBV 98.1 ng/mL] が用いられた。

##### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、国内第Ⅱ相試験成績、国内第Ⅲ相試験成績を用いた PPK 解析結果及び薬物動態学的相互作用試験の成績が提出された。PTV 及び OBV の投与量及び血漿中濃度は全てパリタプレビル (無水物) 及びオムビタスビル (無水物) として示している。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

##### 6.2.1 患者における検討

###### 6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2 : M12-536 試験 <2012 年 7 月～2014 年 5 月>)

国内第Ⅱ相試験 (M12-536 試験) における C 型慢性肝炎患者のうち、genotype 2 の患者 37 例を対象に、PTV 100 又は 150 mg、RTV 100 mg 及び OBV 25 mg を QD 併用経口投与したときの投与 1 日目の各成分の PK が検討された。C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) の PTV 150 mg 投与群における各成分の  $C_{max}$  (幾何平均)、 $t_{max}$  (平均値) 及び  $AUC_{0-24}$  (幾何平均) は PTV でそれぞれ 2,650 ng/mL、3.8 時間、18,100 ng·

h/mL、RTV でそれぞれ 1,070 ng/mL、3.8 時間、9,180 ng·h/mL、OBV でそれぞれ 154 ng/mL、4.1 時間、1,720 ng·h/mL であった。

### 6.2.1.2 PPK 解析及び曝露－応答解析 (5.3.3.5-1)

国内第Ⅲ相試験 [genotype 1 の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした M13-004 試験 (本剤単独投与) 及び genotype 2 の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした M14-153 試験 (本剤/RBV 併用投与)] における C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1b 及び 2) の PK データ (PTV、RTV 及び OBV について 534 例、PTV 3,690 測定点、RTV 3,686 測定点、OBV 3,702 測定点、RBV について 171 例、1,206 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、PTV、RTV 及び OBV については 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1 コンパートメントモデル、RBV については 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。PTV 及び RTV の CL/F に対しては肝硬変の有無、OBV の CL/F に対しては性別、肝硬変の有無及び  $CL_{cr}$ <sup>3)</sup> が、RBV の CL/F に対しては体重<sup>4)</sup> が、RBV の  $V_d/F$  及び  $V_p/F$  に対しては年齢<sup>5)</sup> 及び性別が、それぞれ有意な共変量として選択された<sup>6)</sup>。また、PTV、RTV 及び OBV の CL/F 並びに  $V_d/F$  に対して、RBV 併用の有無は、統計学的に有意な共変量ではなかった。

C 型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者に本剤 (PTV/RTV/OBV : 150/100/25 mg) を QD 及び RBV (体重別用量) を BID 経口投与したときの、最終モデルを用いた定常状態における PK パラメータ (推定値) は、表 4 のとおりであった。

表 4 最終モデルを用いて推定された定常状態における各有効成分の PK パラメータ

投与量 (mg)	性別	$C_{max}$ (ng/mL)		AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		$C_{trough}$ (ng/mL)		
		代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	
PTV	150	男女	439 (143)	197 (184)	6,380 (154)	2,971 (163)	69.0 (181)	36.6 (169)
RTV	100	男女	238 (110)	154 (134)	3,839 (103)	2,503 (115)	57.6 (96)	38.6 (120)
OBV <sup>a)</sup>	25	男	36.6 (49.1)	41.8 (51.8)	734 (39.2)	849 (42.3)	21.5 (26.4)	25.4 (31.6)
		女	58.2 (52.5)	66.5 (53.9)	1,194 (42.2)	1,406 (44.1)	36.4 (30.8)	45.3 (29.9)
RBV	400~1,000 <sup>b)</sup>	男	1,067 (27.1)		47,427 (26.7)		899 (27.0)	
		女	987 (40.5)		41,205 (31.2)		730 (35.0)	

幾何平均 (CV%)、a)  $CL_{cr}$  78 mL/min の場合の推定値、b) レボトルカプセル 200 mg の添付文書に従い、体重別に規定された 1 日量 (60 kg 以下 : 600 mg/日、60 kg 超 80 kg 以下 : 800 mg/日、80 kg 超 : 1000 mg/日) 又は臨床検査値に基づき減量された 1 日量を 2 回に分割投与

### 6.2.2 薬物動態学的相互作用の検討<sup>7)</sup>

PTV、RTV 及び OBV と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、本申請に際して新たに 5 試験が実施された。PTV、RTV 及び OBV 又は併用薬の  $C_{max}$ 、AUC 及び  $C_{trough}$  の非併用時に対する併用時の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、表 5 及び表 6 のとおりであった。

<sup>3)</sup> OBV の CL/F は、軽度の腎機能障害患者 ( $CL_{cr}$  75 mL/min の患者) において、腎機能正常患者 ( $CL_{cr}$  105 mL/min の患者) と比較して、8~11%増加した。

<sup>4)</sup> 59 歳の男性の場合、10 kg の増減による RBV の曝露量の変化は 15%未満であった。

<sup>5)</sup> 61.3kg の男性の場合、10 歳の増減による RBV の曝露量の変化は 3%未満であった。

<sup>6)</sup> CL/F に関して、年齢、性別、体重、BMI、 $CL_{cr}$ 、RBV 併用の有無、肝硬変の有無、genotype (1b 又は 2) が共変量として検討され、 $V_d/F$  (RBV については  $V_d/F$  及び  $V_p/F$ ) に関して、年齢、性別、体重、BMI、RBV 併用の有無、genotype (1b 又は 2) が共変量として検討された。

<sup>7)</sup> 参考 5.3.3.4-9 : M-230 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.4-10 : M-197 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.4-11 : M-012 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 : 5.3.3.4-12 : M-228 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 : 5.3.3.4-13 : M-527 試験<20 年 月~20 年 月>

表5 PTV、RTV及びOBVのPKパラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の用法・用量	例数	用法・用量	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC <sup>b)</sup>	C <sub>trough</sub>
ジアゼパム <sup>c)</sup>	2 mg 単回	13	PTV 150 mg QD	0.95 [0.77, 1.18]	0.91 [0.78, 1.07]	0.92 [0.82, 1.03]
			RTV 100 mg QD	1.10 [1.02, 1.19]	1.06 [0.98, 1.14]	0.98 [0.92, 1.03]
			OBV 25 mg QD	1.00 [0.93, 1.08]	0.98 [0.93, 1.03]	0.93 [0.88, 0.98]
Hydrocodone Bitartrate <sup>d)</sup> /アセトアミノフェン <sup>e)</sup>	5/30 mg 単回	15	PTV 150 mg QD	1.01 [0.80, 1.27]	1.03 [0.89, 1.18]	1.10 [0.97, 1.26]
			RTV 100 mg QD	1.01 [0.90, 1.13]	1.03 [0.96, 1.09]	1.01 [0.93, 1.10]
			OBV 25 mg QD	1.01 [0.93, 1.10]	0.97 [0.93, 1.02]	0.93 [0.90, 0.97]
Carisprodol <sup>c)</sup> d)	250 mg 単回	14	PTV 150 mg QD	0.88 [0.75, 1.03]	0.96 [0.85, 1.08]	1.14 [1.02, 1.27]
			RTV 100 mg QD	0.94 [0.87, 1.02]	0.94 [0.88, 0.99]	0.95 [0.89, 1.03]
			OBV 25 mg QD	0.98 [0.92, 1.04]	0.95 [0.92, 0.97]	0.96 [0.92, 0.99]
Cyclobenzaprine <sup>c)</sup> d)	5 mg 単回	14	PTV 150 mg QD	1.14 [0.99, 1.32]	1.13 [1.00, 1.28]	1.13 [1.01, 1.25]
			RTV 100 mg QD	0.93 [0.87, 0.99]	1.00 [0.95, 1.06]	1.13 [1.05, 1.21]
			OBV 25 mg QD	0.98 [0.92, 1.04]	1.00 [0.97, 1.03]	1.01 [0.98, 1.04]
メトホルミン <sup>c)</sup>	500 mg 単回	12	PTV 150 mg QD	0.63 [0.44, 0.91]	0.80 [0.61, 1.03]	1.22 [1.13, 1.31]
			RTV 100 mg QD	0.89 [0.80, 0.99]	0.92 [0.86, 0.99]	1.18 [1.07, 1.29]
			OBV 25 mg QD	0.92 [0.87, 0.98]	1.01 [0.97, 1.05]	1.01 [0.98, 1.04]
スルファメトキサゾール/トリメトプリム <sup>e)</sup>	800/160 mg BID	11	PTV 150 mg 単回	0.78 [0.61, 1.01]	0.87 [0.72, 1.06]	—
			RTV 100 mg 単回	0.91 [0.78, 1.07]	0.95 [0.83, 1.09]	—
			OBV 25 mg 単回	0.88 [0.83, 0.94]	0.85 [0.80, 0.90]	—
ドルテグラビル <sup>c)</sup>	50 mg QD	11	PTV 150 mg QD	0.89 [0.69, 1.14]	0.84 [0.67, 1.04]	0.66 [0.59, 0.75]
			RTV 100 mg QD	0.93 [0.83, 1.05]	0.85 [0.79, 0.92]	0.72 [0.68, 0.76]
			OBV 25 mg QD	0.96 [0.89, 1.03]	0.95 [0.90, 1.00]	0.92 [0.87, 0.98]
アバカビル/ラミブジン <sup>c)</sup>	600/300 mg QD	11	PTV 150 mg QD	0.84 [0.69, 1.02]	0.82 [0.70, 0.97]	0.73 [0.63, 0.85]
			RTV 100 mg QD	0.88 [0.77, 1.00]	0.88 [0.82, 0.94]	0.93 [0.83, 1.03]
			OBV 25 mg QD	0.82 [0.76, 0.89]	0.91 [0.87, 0.95]	0.92 [0.88, 0.96]
ソホスブビル	400 mg QD	8	PTV 150 mg QD	0.90 [0.63, 1.28]	0.91 [0.62, 1.31]	0.99 [0.66, 1.50]
			RTV 100 mg QD	0.99 [0.91, 1.07]	0.94 [0.88, 1.00]	0.93 [0.84, 1.03]
			OBV 25 mg QD	0.96 [0.89, 1.04]	0.93 [0.87, 1.00]	0.90 [0.84, 0.96]

— : 未検計

a) 測定日を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合モデルを用いて推定、b) 単回投与 : AUC<sub>inf</sub>、反復投与 : AUC<sub>tau</sub>、c) dasabuvir (国内未承認) ■ mg を BID 併用投与、d) 国内未承認、e) dasabuvir (国内未承認) ■ mg を単回併用投与

表6 併用薬のPKパラメータに及ぼすPTV、RTV及びOBVの影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
	併用薬	PTV/RTV/OBV		C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>trough</sub>
ジアゼパム	ジアゼパム : 2 mg 単回	150/100/25mg QD <sup>b)</sup>	13	1.18 [1.07, 1.30]	0.78 [0.73, 0.82]	—
ノルジアゼパム (代謝物)			13	1.10 [1.03, 1.19]	0.56 [0.45, 0.70]	—
Hydrocodone Bitartrate <sup>c)</sup>	Hydrocodone Bitartrate/アセトアミノフェン : 5/300 mg 単回	150/100/25mg QD <sup>b)</sup>	15	1.27 [1.14, 1.40]	1.90 [1.72, 2.10]	—
アセトアミノフェン			15	1.02 [0.89, 1.18]	1.17 [1.09, 1.26]	—
Carisprodol <sup>c)</sup>	Carisprodol : 250 mg 単回	150/100/25 mg QD <sup>b)</sup>	14	0.54 [0.47, 0.63]	0.62 [0.55, 0.70]	—
Meprobamate (代謝物)			14	1.17 [1.10, 1.25]	1.09 [1.03, 1.16]	—
Cyclobenzaprine <sup>c)</sup>	Cyclobenzaprine : 5 mg 単回	150/100/25 mg QD <sup>b)</sup>	14	0.68 [0.61, 0.75]	0.60 [0.53, 0.68]	—
Norcyclobenzaprine (代謝物)			14	1.03 [0.87, 1.23]	0.74 [0.64, 0.85]	—
メトホルミン	500 mg 単回	150/100/25 mg QD <sup>b)</sup>	12	0.77 [0.71, 0.83]	0.90 [0.84, 0.97]	—
スルファメトキサゾール	スルファメトキサゾール/トリメトプリム : 800/160 mg BID	150/100/25 mg 単回 <sup>d)</sup>	11	1.21 [1.15, 1.28]	1.17 <sup>e)</sup> [1.14, 1.20]	1.15 [1.10, 1.20]
トリメトプリム			11	1.17 [1.12, 1.22]	1.22 <sup>e)</sup> [1.18, 1.26]	1.25 [1.19, 1.31]
ドルテグラビル	50 mg QD	150/100/25 mg QD <sup>b)</sup>	11	1.22 [1.15, 1.29]	1.38 <sup>e)</sup> [1.30, 1.47]	1.36 [1.19, 1.55]

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
	併用薬	PTV/RTV/OBV		C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>trough</sub>
アバカビル	アバカビル/ラミブジン： 600/300 mg QD	150/100/25 mg QD <sup>b)</sup>	11	0.87 [0.78, 0.98]	0.94 <sup>f)</sup> [0.90, 0.99]	—
ラミブジン			11	0.78 [0.72, 0.84]	0.88 <sup>f)</sup> [0.82, 0.93]	1.29 <sup>g)</sup> [1.05, 1.58]
ソホスブビル	ソホスブビル： 400 mg QD	150/100/25 mg QD	7	1.64 [0.99, 2.71]	1.93 <sup>f)</sup> [1.41, 2.64]	—
GS-331007 (代謝物)			7	1.16 [1.04, 1.30]	1.32 <sup>f)</sup> [1.25, 1.39]	1.71 [1.49, 1.96]

—：未検討

a) 測定日を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合モデルを用いて推定、b) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、dasabuvir (国内未承認) 100 mg を BID 併用投与、c) 国内未承認、d) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、dasabuvir (国内未承認) 100 mg を単回併用投与、e) 投与開始から投与 12 時間後までの AUC、f) AUC<sub>0-24</sub>、g) 10 例

## 6.R 機構における審査の概略

### RBV による PTV、RTV 及び OBV の PK に対する影響

申請者は、RBV 併用による PTV、RTV 及び OBV の PK に対する影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験及び M14-153 試験) における C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の PK データを用いて PPK 解析を実施した結果、PTV、RTV 及び OBV の CL/F 及び V<sub>d</sub>/F に対して、RBV の併用の有無は、統計学的に有意な共変量ではなかった (6.2.1.2 参照)。また、ジェノタイプ 1b の非肝硬変患者に対して本剤 (PTV/RTV/OBV : 150/100/25 mg) を反復投与したとき (M13-004 試験) の PTV、RTV 及び OBV の C<sub>trough</sub> (投与開始 2~12 週における本剤投与後 22~26 時間後の血漿中濃度；それぞれ 70.2、48.7 及び 41.0 ng/mL) とジェノタイプ 2 の非肝硬変患者に対して本剤 (PTV/RTV/OBV : 150/100/25 mg) 及び RBV を反復投与したとき (M14-153 試験) の PTV、RTV 及び OBV の C<sub>trough</sub> (それぞれ 47.5、39.6 及び 35.4 ng/mL) について、明らかな差異は認められなかった。以上の検討結果に加えて、RBV 及びその代謝物は主に尿中排泄され、*in vitro* 試験において RBV の CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1 及び 3A4 に対する阻害作用は認められていないこと (レベトールカプセル 200 mg 添付文書 第 20 版, 2016 年 1 月)、並びに PTV、RTV 及び OBV の輸送に関連するトランスポーター (P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3、MRP2 等) に対して、RBV が影響を及ぼすことを示唆する公表文献等の情報は現時点までに得られていないことから、RBV が PTV、RTV 及び OBV の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者における有効性及び安全性に係る評価資料として、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験 (各 1 試験) の成績が提出された。その試験の概要は表 7 のとおりである。M12-536 試験は、本剤の初回承認申請時に提出されていることから、本項においては、M14-153 試験の試験成績の概略について記載する。

PTV 及び OBV の投与量及び血漿中濃度は全てパリタプレビル (無水物) 及びオムビタスビル (無水物) として示している。

なお、本項における、C 型慢性肝炎患者の「未治療」及び「既治療」は、IFN 製剤を用いた治療歴の有無に基づく分類である。

表7 臨床試験の概要（評価資料）

相	試験番号	対象	主な目的	例数	用法・用量
II	M12-536	HCV genotype 1b 又は 2 C型慢性肝炎患者 (既治療)	薬物動態 有効性 安全性	110	PTV/RTV/OBV 100/100/25 mg 又は 150/100/25 mg QD を genotype 1b に対しては 12 又は 24 週投与、genotype 2 に対しては 12 週投与
III	M14-153	HCV genotype 2 C型慢性肝炎又は C型代償性肝硬変患者 (未治療又は既治療)	有効性 安全性 薬物動態	171	本剤 QD 及び RBV (体重別用量) BID を 12 又は 16 週投与

### 7.1 国内第III相試験（5.3.5.2-1：M14-153試験＜2014年1月～2015年4月＞）

C型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者（genotype 2）〔目標例数 150 例（未治療の慢性肝炎患者<sup>8)</sup>：約 80 例、既治療の慢性肝炎患者<sup>9)</sup>：約 60 例、代償性肝硬変患者<sup>10)</sup>：約 10 例〕を対象に、本剤/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された。

用法・用量は、本剤は 2 錠（PTV/RTV/OBV として 150/100/25 mg）QD 及び RBV（販売名：レベトールカプセル 200 mg）は体重別に規定された用量〔レベトールカプセル 200 mg の添付文書に従い、60 kg 以下：600 mg/日、60 kg 超 80 kg 以下：800 mg/日、80 kg 超：1000 mg/日を 1 日 2 回に分割投与〕を、食後に 12 週間又は 16 週間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 171 例〔未治療の慢性肝炎患者 95 例（12 週投与群 48 例、16 週投与群 47 例）、既治療の慢性肝炎患者 65 例（12 週投与群 32 例、16 週投与群 33 例）、代償性肝硬変患者 11 例（12 週投与群 5 例、16 週投与群 6 例）〕全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である、未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率（治験薬最終投与 12 週後に血中 HCV RNA 量が定量限界未満であった被験者の割合）〔95%信頼区間〕<sup>11)</sup> は、12 週投与群で 75.0 [62.8, 87.2] % (36/48 例)、16 週投与群で 91.5 [83.5, 99.5] % (43/47 例) であった。未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率について、16 週投与群では、SVR 率の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された SVR12 率の閾値 (67%<sup>12)</sup>) を上回ったことから、有効性は示されたが、12 週投与群では上回らず、有効性は示されなかった<sup>13)</sup>。その他の患者集団における SVR12 率は表 8 のとおりであった。

<sup>8)</sup> HCV の治療を受けたことがない患者。

<sup>9)</sup> IFN 製剤を含む治療歴があり、かつ次のいずれかに該当する患者。

- ・無効例：IFN 製剤を含む治療を 12 週間以上受け、投与終了時点で HCV RNA 量が検出限界未満とならなかった患者
- ・再燃例：IFN 製剤を含む治療を受け、投与終了時又は終了後に HCV RNA 量が検出限界未満となったが、その後の追跡調査で 52 週間以内に HCV RNA が検出可能となった患者。
- ・IFN 不耐容例：IFN 製剤を含む治療に忍容性が認められず、治療中止された患者

<sup>10)</sup> 肝硬変は以下のように定義され、スクリーニング時の Child-Pugh スコアが 6 以下の患者。

- ・肝生検実施例：METAVIR スコア又は新犬山分類の線維化スコアが 3 超若しくは Ishak スコアが 4 超
- ・肝生検未実施例：①フィブロテストスコア 0.73 以上かつ APRI（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値と血小板数の比率）2 超、②弾性画像化検査（フィブロスキャン等）における肝硬度 14.6 kPa 以上、③以下の慢性肝炎と肝硬変の判別式のスコアが 0 超： $0.124 \times (\gamma\text{-グロブリン} [\%]) + 0.001 \times (\text{ヒアルロン酸} [\mu\text{g/L}]) - 0.075 \times (\text{血小板数} [\times 10^4 \text{個}/\text{mm}^3]) - 0.413 \times \text{性別} (\text{男性}: 1, \text{女性}: 2) - 2.005$

<sup>11)</sup> 正規近似により算出。

<sup>12)</sup> 日本人を含む未治療の型慢性肝炎患者（genotype 2）を対象とした pegIFN/RBV 併用レジメンの臨床試験成績（J Hepatol 2011; 54: 408-14、J Viral Hepat 2010; 17: 336-44 等）に基づき、外部対照の SVR 率は 77%と算出され、pegIFN/RBV 併用レジメンからの安全性プロファイルの改善及び治療期間の短縮を考慮し、SVR12 率の閾値は 67%と設定された。

<sup>13)</sup> 第 I 種の過誤確率を 5%に保持するために、階層的手順により評価することが計画され、16 週投与群の評価を実施後、12 週投与群の評価を実施することが計画された。

表8 各患者集団におけるSVR12率 (ITT集団)

患者集団	12週投与群	16週投与群
全体	72.9 (62/85)	81.4 (70/86)
慢性肝炎患者	72.5 (58/80)	85.0 (68/80)
未治療	75.0 (36/48)	91.5 (43/47)
既治療	68.8 (22/32)	75.8 (25/33)
代償性肝硬変患者	80.0 (4/5)	33.3 (2/6)

% (例数)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、12週投与群 81.2%（69/85例）、16週投与群 86.0%（74/86例）であり、副作用（臨床検査値異常変動を含む）<sup>14)</sup>の発現割合は、12週投与群 54.1%（46/85例）、16週投与群 45.3%（39/86例）であった。いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及び副作用は表9のとおりであった。

表9 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	12週投与群 (85例)	16週投与群 (86例)	12週投与群 (85例)	16週投与群 (86例)
全体	69 (81.2)	74 (86.0)	53 (62.4)	50 (58.1)
貧血	16 (18.8)	21 (24.4)	16 (18.8)	21 (24.4)
血中ビリルビン増加	16 (18.8)	15 (17.4)	15 (17.6)	15 (17.4)
頭痛	12 (14.1)	6 (7.0)	4 (4.7)	4 (4.7)
鼻咽頭炎	10 (11.8)	13 (15.1)	1 (1.2)	1 (1.2)
そう痒症	7 (8.2)	10 (11.6)	6 (7.1)	8 (9.3)
ヘモグロビン減少	7 (8.2)	4 (4.7)	7 (8.2)	4 (4.7)
網状赤血球数増加	6 (7.1)	5 (5.8)	6 (7.1)	5 (5.8)
疲労	6 (7.1)	2 (2.3)	5 (5.9)	1 (1.2)
悪心	5 (5.9)	3 (3.5)	4 (4.7)	2 (2.3)
倦怠感	4 (4.7)	7 (8.1)	4 (4.7)	6 (7.0)
咳嗽	4 (4.7)	5 (5.8)	2 (2.4)	3 (3.5)
発疹	4 (4.7)	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)
赤血球数減少	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)	3 (3.5)
下痢	4 (4.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
血中コレステロール減少	3 (3.5)	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)
末梢性浮腫	3 (3.5)	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.2)
湿疹	3 (3.5)	1 (1.2)	0	0
高尿酸血症	3 (3.5)	0	2 (2.4)	0
発熱	2 (2.4)	4 (4.7)	1 (1.2)	1 (1.2)
腎Clcr減少	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	2 (2.3)
浮動性めまい	2 (2.4)	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)
抱合ビリルビン増加	2 (2.4)	2 (2.3)	2 (2.4)	2 (2.3)
食欲減退	2 (2.4)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
口渇	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
低血圧	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
尿中蛋白陽性	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
傾眠	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
血中尿酸増加	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
頻尿	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
蛋白尿	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
鼻出血	2 (2.4)	0	0	0
高血圧	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
尿中白血球エラスターゼ陽性	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
歯痛	2 (2.4)	0	0	0
嘔吐	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
好中球数減少	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	4 (4.7)
白血球数減少	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	4 (4.7)
不眠症	1 (1.2)	3 (3.5)	0	2 (2.3)
上気道感染	1 (1.2)	3 (3.5)	0	0

<sup>14)</sup> 治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象。

事象名	有害事象		副作用	
	12週投与群 (85例)	16週投与群 (86例)	12週投与群 (85例)	16週投与群 (86例)
全体	69 (81.2)	74 (86.0)	53 (62.4)	50 (58.1)
血圧低下	1 (1.2)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
ALT増加	1 (1.2)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
挫傷	0	4 (4.7)	0	0
腹部不快感	0	3 (3.5)	0	1 (1.2)
眼瞼炎	0	2 (2.3)	0	0
背部痛	0	3 (3.5)	0	0
血中トリグリセリド減少	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
ヘマトクリット減少	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
リンパ球数減少	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
尿比重減少	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
体重減少	0	2 (2.3)	0	1 (1.2)
四肢痛	0	2 (2.3)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	2 (2.3)	0	1 (1.2)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、16週投与群で3例（気管支肺炎、アルコール性胃炎及び癒痕ヘルニア各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であり、中止に至った事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は、16週投与群で1例（悪心）に認められ、因果関係は本剤との関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。RBVの用量調節に至った有害事象は、12週投与群で9例（ヘモグロビン減少4例、貧血3例、腎CL<sub>cr</sub>減少及び糸球体濾過率減少各1例）及び16週投与群で8例（貧血6例、ヘモグロビン減少2例）に認められたが、いずれも軽度又は中等度で、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、本申請の対象である未治療のC型慢性肝炎（genotype 2）に対する本剤/RBVの16週間併用レジメンの有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験で得られた耐性関連変異と本剤/RBV併用レジメンの有効性との関連に関する情報は限定的であることから、製造販売後も投与開始前における耐性関連変異の有無と本剤/RBV併用レジメンの有効性との関連、及び本剤/RBV併用レジメンによりSVRが得られなかった患者での耐性関連変異の発現状況について、公表文献等を含めて情報収集を行い、得られた知見は速やかに医療現場へ情報提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.1.1 試験デザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）において、IFN製剤を用いたレジメンを対照と設定しなかった経緯・理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤及びRBVの安全性プロファイルはHCVのgenotypeによる影響を受ける可能性は低いと考えられたこと、本邦においてRBVはIFN製剤との併用により広く使用されており、安全性プロファイルは確立していたと考えられたこと、国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）開始時には、プラセボを対照として実施中のgenotype 1のC型慢性肝炎患者及び代償性肝硬変患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験

(M13-004 試験)において、本剤の安全性について確認予定であったこと等から、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験)において再度、プラセボを対照とした臨床試験を計画・実施する必要はないと判断した。

また、M14-153 試験開始時 (2014 年 1 月) は、C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対する治療として、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用等の IFN 製剤を用いたレジメンが推奨されていた (C 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2013) が、以下の理由からこれらのレジメンを対照として設定することは適切ではないと判断した。

- 国内第Ⅱ相試験 (M12-536 試験) の中間解析結果では、PegIFN/RBV の治療歴のある C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対する PTV/RTV/OBV 150/100/25 mg の 12 週投与時の SVR24 率は、72.2% (13/18 例) であった。また、中止に至った有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現はそれぞれ 1 例のみであったこと等から、本剤投与時の安全性は忍容性が良好であった。
- 試験開始時において、ソホスブビル製剤等の抗ウイルス剤のみのレジメンは承認されておらず、国内の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対する推奨療法における SVR24 率は、未治療患者 (高ウイルス量) (PegIFN/RBV 併用レジメン) では 76.2% (J Hepatol 2011; 54: 408-14)、未治療患者 (低ウイルス量) (PegIFN 単独レジメン) では 61.5% (医学と薬学 2003; 50: 655-72)、PegIFN/RBV の治療歴のある患者 (PegIFN/RBV 併用レジメン) では 56~71.4% (J Gastroenterol 2011; 46: 1031-7, Dig Dis Sci 2011; 56: 3335-42) であった。これらの IFN 製剤を用いたレジメンの有害事象は、インフルエンザ様症状、貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少症、血小板減少症等が報告されている。
- 国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) 開始時に国内外の臨床試験で確認されていた本剤の有効性データ及び安全性プロファイル、並びに IFN 製剤を用いたレジメンの安全性プロファイル等を踏まえると、IFN 製剤を用いたレジメンを対照とした試験は、患者、治験担当医師等に受け入れられないと考えた。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) 開始時に、C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) を対象とした本剤を用いたレジメンの探索的な臨床試験成績が得られており、安全性は忍容性が良好である可能性が示唆されていたこと、有効性は、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用レジメンと同程度以上の有効性が期待できる可能性が示唆されていたこと等を考慮すると、国内臨床試験の実施可能性の観点から、PegIFN/RBV 併用等の IFN 製剤を用いたレジメンを対照とした比較試験を計画・実施することは困難であったという申請者の説明には理解できる部分もあると考える。

#### 7.R.1.2 有効性について

申請者は、genotype 2 の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者に対する本剤/RBV 併用レジメンの有効性について、以下のように説明している。

##### ① 未治療の慢性肝炎患者

国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験)において、主要評価項目である SVR12 率 [95%信頼区間]<sup>11)</sup> は、未治療の慢性肝炎患者では、12 週投与群で 75.0 [62.8, 87.2] % (36/48 例)、16 週投与群で 91.5 [83.5, 99.5] % (43/47 例) であり、16 週投与群では 95%信頼区間の下限値が事前に設定された SVR12 率の閾値 (67%)<sup>12)</sup> を上回ったことから、これらの患者における本剤/RBV の 16 週間併用レジメンの有効性は示された。なお、12 週投与群では事前に設定された SVR12 率の閾値を上回らなかったことから、本剤/RBV の 12 週間併用レジメンの有効性は示されなかったと判断した。

##### ② 既治療の慢性肝炎患者

現在、国内ガイドライン（C型肝炎治療ガイドライン 第4.1版、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編;2015）において、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対しては、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全が認められる患者を除き、ソホスブビル/RBV の 12 週間併用レジメンが推奨されている。既治療の C 型慢性肝炎患者に対するソホスブビル及び RBV の併用レジメンの臨床試験における SVR12 率は 95.2%（60/63 例）であった（J Viral Hepat 2014; 21: 762-8）。国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における、既治療の慢性肝炎患者における本剤/RBV の 16 週間併用レジメンの SVR12 率は 75.8%（25/33 例）であり、既治療の C 型慢性肝炎患者に対して十分な有効性は期待できないと判断し、これらの患者に対する本剤/RBV 併用レジメンは推奨されない。

### ③ 代償性肝硬変患者

genotype 2 の C 型代償性肝硬変患者においても、慢性肝炎患者と同様に、ソホスブビル/RBV の 12 週間併用レジメンが推奨されており（C 型肝炎治療ガイドライン 第 4.1 版、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編;2015）、その SVR12 率は 94.1%（16/17 例）であった（J Viral Hepat 2014; 21: 762-8）。国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における、代償性肝硬変患者における本剤/RBV 併用レジメンの 16 週間併用レジメンの SVR12 率は 33.3%（2/6 例）であり、C 型代償性肝硬変患者に対して十分な有効性は期待できないと判断し、これらの患者に対する本剤/RBV 併用レジメンは推奨されない。

なお、未治療の慢性肝炎患者、既治療の慢性肝炎患者及び代償性肝硬変患者における SVR24 率は、12 週投与群でそれぞれ 72.9%（35/48 例）、68.8%（22/32 例）及び 80.0%（4/5 例）、16 週投与群でそれぞれ 91.5%（43/47 例）、75.8%（25/33 例）及び 33.3%（2/6 例）であり、12 週投与群の未治療の慢性肝炎患者 1 例で、SVR12 達成後に、投与終了後 24 週目までに再燃が認められた。この被験者において、NS5A 領域で、ベースライン時に P58S が検出され、ウイルス学的治療不成功時に、L28F の耐性関連変異が検出された<sup>15)</sup>。

また、C 型慢性肝炎患者における部分集団解析結果を表 10 に示す。未治療例において、本剤/RBV 併用レジメンの 16 週投与時の SVR12 率は、いずれの部分集団においても約 90%であったが、既治療例の subtype 別の SVR12 率は、genotype 2a で 93.8%（15/16 例）及び genotype 2b で 56.3%（9/16 例）であり、genotype 2b で特に低かった。

表 10 C 型慢性肝炎患者における SVR12 率 (ITT 集団)

背景因子	未治療		既治療		
	12 週投与群	16 週投与群	12 週投与群	16 週投与群	
全体	75.0 (36/48)	91.5 (43/47)	68.8 (22/32)	75.8 (25/33)	
年齢	65 歳未満	74.3 (26/35)	92.3 (36/39)	63.2 (12/19)	72.2 (13/18)
	65 歳以上	76.9 (10/13)	87.5 (7/8)	76.9 (10/13)	80.0 (12/15)
IFN 適格性 (未治療患者のみ)	適格	75.0 (33/44)	91.1 (41/45)	—	—
	不適格	75.0 (3/4)	100 (2/2)	—	—
前治療に対する反応性 (既治療患者のみ)	無効	—	—	40.0 (2/5)	50.0 (3/6)
	再燃	—	—	80.0 (12/15)	93.8 (15/16)
	IFN 不耐容	—	—	66.7 (8/12)	63.6 (7/11)
subtype	2a	82.8 (24/29)	93.9 (31/33)	86.4 (19/22)	93.8 (15/16)
	2b	63.2 (12/19)	85.7 (12/14)	22.2 (2/9)	56.3 (9/16)
HCV RNA 量	100,000 IU/mL 未満	100 (7/7)	100 (4/4)	66.7 (2/3)	100 (1/1)
	100,000 IU/mL 以上	70.7 (29/41)	90.7 (39/43)	69.0 (20/29)	75.0 (24/32)
IL28B 遺伝子多型 rs12979860	CC	73.7 (28/38)	91.9 (34/37)	69.6 (16/23)	80.0 (20/25)
	non CC	80.0 (8/10)	90.0 (9/10)	66.7 (6/9)	62.5 (5/8)

% (例数)、— : 該当なし

<sup>15)</sup> NS3 領域ではベースライン時に耐性変異は検出されず、ウイルス学的治療不成功時に A160T、T472I のアミノ酸変異が検出された。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）の結果から、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する本剤/RBV の併用レジメンの 16 週間投与時の有効性は期待できると判断した。また、同試験における既治療の慢性肝炎患者及び代償性肝硬変患者における本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率、類薬の臨床試験における SVR12 率等を踏まえると、これらの患者に対して、本剤/RBV 併用レジメンが推奨されないとする申請者の説明は理解でき、これらの患者には、本剤/RBV 併用レジメン以外の治療法が主に選択されるものとする。なお、効能・効果については、7.R.3 で検討する。

### 7.R.1.3 ウイルス耐性変異について

申請者は、本剤に対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが本剤/RBV 併用レジメンの有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）で、ベースラインの塩基配列が確認できた被験者のデータについて、投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異<sup>16)</sup>の有無別の SVR12 率を算出した結果は、表 11 のとおりであった。投与開始前に NS3 領域の 56 及び 168 位の耐性関連変異が検出された被験者が確認されたが、少数であり、これらの変異の SVR12 率に対する影響は十分検討できなかった。また、投与開始前に NS5A 領域の 24、28、30、31、58 又は 92 位の耐性関連変異が検出された被験者が確認されたが、これらの変異が陽性であった被験者と陰性であった被験者の SVR12 率に明らかな差異は認められなかった。

表 11 投与開始前の NS3 又は NS5A 耐性関連変異の有無別の SVR12 率（M14-153 試験）

		12 週投与群		16 週投与群	
		変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
genotype 2a					
NS3 領域	Y56F	—	88.2 (45/51)	0 (0/1)	95.8 (46/48)
	D168E	—	88.2 (45/51)	100 (1/1)	93.8 (45/48)
NS5A 領域	T24A/S	80.0 (4/5)	89.4 (42/47)	100 (6/6)	93.2 (41/44)
	F28C/L	100 (1/1)	88.2 (45/51)	100 (2/2)	93.8 (45/48)
	K30R	—	88.5 (46/52)	100 (1/1)	93.9 (46/49)
	L31I/M	87.8 (43/49)	100 (3/3)	93.5 (43/46)	100 (4/4)
	P58H/S	100 (2/2)	88.0 (44/50)	100 (1/1)	93.9 (46/49)
	C92S	50.0 (1/2)	90.0 (45/50)	—	94.0 (47/50)
genotype 2b					
NS3 領域	Y56F/H	50.0 (1/2)	51.9 (14/27)	0 (0/2)	73.3 (22/30)
NS5A 領域	L28F	60.0 (3/5)	50.0 (12/24)	50.0 (1/2)	66.7 (20/30)
	K30R	100 (1/1)	50.0 (14/28)	100 (1/1)	64.5 (20/31)
	M31I/L	62.5 (5/8)	47.6 (10/21)	80.0 (4/5)	63.0 (17/27)
	P58S/T	100 (1/1)	50.0 (14/28)	50.0 (1/2)	66.7 (20/30)
	C92S	66.7 (2/3)	50.0 (13/26)	—	65.6 (21/32)

% (例数)、—：該当なし

また、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）及び国内第Ⅱ相試験（M12-536 試験）においてウイルス学的治療不成功<sup>17)</sup>であった 48 例（genotype 2a：11 例<sup>18)</sup>、genotype 2b：37 例）における、投与開始前及びウ

<sup>16)</sup> genotype 1 の *in vitro* 試験及び臨床試験成績（Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 1106-13、Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5445-54 等）並びに genotype 2 の *in vitro* 試験及び国内第Ⅱ相試験（M12-536 試験）成績から、NS3 領域では 56、155、156 及び 168 位、NS5A 領域では 24、28、30、31、32、58、62、92 及び 93 位の変異を耐性関連変異として、解析が行われた。

<sup>17)</sup> ウイルス学的治療不成功は、以下のいずれかの場合と定義された。

- HCV RNA 量が定量下限未満に低下した後、治験薬投与中の任意の時点で 2 回連続で定量下限以上となったことが確認された場合
- 治験薬投与中の任意の時点で 2 回連続で HCV RNA 量の最低値からの 1 log<sub>10</sub> IU/mL 以上の増加が確認された場合
- 治験薬投与 6 週までに HCV RNA 量が定量下限未満に低下しなかった場合

<sup>18)</sup> 国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）の genotype 2a 感染患者 1 例では、ベースライン以降の配列データが得られなかったことから、genotype 2a 感染被験者における検討は 11 例で行われた。

ウイルス学的治療不成功時に検出された NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異は表 12 のとおりであった。genotype 2a では、ウイルス学的治療不成功時に、NS3 領域について 7 例に変異が認められ、7 例で D168 位、3 例で Y56 位の変異が認められ、NS5A 領域について 10 例に変異が認められ、9 例で L31 位、各 3 例で T24 位及び F28 位、1 例で C92 位の変異が認められた。genotype 2b では、ウイルス学的治療不成功時に、NS3 領域について 35 例に変異が認められ、35 例で D168 位、2 例で Y56 位の変異が認められ、NS5A 領域について 36 例に変異が認められ、29 例で L28 位、15 例で L/M31 位、7 例で C92 位、4 例で Y93 位の変異が認められた。

表 12 国内臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者における NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異

試験番号	投与群	NS3 領域		NS5A 領域	
		投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異 <sup>a)</sup>	投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異 <sup>a)</sup>
genotype 2a					
M12-536	12 週投与群	なし	Y56H+D168V	T24A, K30K/T	T24A
		なし	D168Y	L31M	L31M
M14-153	12 週投与群	なし	Y56H/Y, D168V	T24A, L31M, C92C/S	T24A + L31M + C92S
		なし	なし	L31M	L31M
		なし	D168Y	L31M	F28S + L31M
		なし	なし	L31M	L31M
		なし	なし	L31M	L31M
	16 週投与群	Y56F	Y56F + D168E	L31M	T24A, L31I/M/V
		なし	D168A	L31M	F28S + L31M
		なし	L31M	F28S + L31M	
genotype 2b					
M12-536	12 週投与群	なし	D168Y	なし	L28F, M31I
		なし	D168V	なし	L28F, C92Y
		なし	D168V	K30R	M31V, Y93H
		なし	D168V/Y	なし	L28F, M31A/I/V, Y93C
		Y56F	D168F/V/Y	なし	L28F
		なし	D168V	なし	L28F
		なし	D168F/V/Y	M31L	M31V
		なし	D168V	L28F	L28F
		なし	D168V	なし	L28F, C92S
		Y56F/Y	D168F/V/Y	なし	L28F, M31I
		なし	D168V	なし	L28F, C92S

試験番号	投与群	NS3 領域		NS5A 領域	
		投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異 <sup>a)</sup>	投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異 <sup>a)</sup>
M14-153	12 週投与群	なし	D168V	なし	M31V + C92S
		なし	なし	P58S	L28F
		なし	D168A/D/F/S/V/Y	なし	L28F
		なし	D168V	L28F + C92S	L28F + C92S
		なし	なし	なし	L28F
		なし	D168V	M31L	M31L + C92Y
		なし	D168A/D/F/S/V/Y	なし	L28F
		Y56H/Y	D168A/D/F/S/V/Y	L28F	L28F
		なし	D168V	なし	M31V
		なし	D168Y	M31L	M31L + Y93H
		なし	D168A/D/F/S/V/Y	なし	L28F
		なし	D168D/F/V/Y	なし	L28F, C92C/S/T
		なし	D168Y	なし	L28F
		なし	D168V	M31L	L28F, M31L/V
	なし	D168Y	なし	L28F	
	16 週投与群	Y56F	Y56F, D168A/T	なし	L28F
		なし	D168Y	なし	L28F, M31I/M
		NA	D168D/F/V/Y	L28F/L	L28F
		なし	D168Y	P58P/S/T	L28F, M31I/M
		なし	D168Y	なし	L28F
		なし	D168A/D/H/L/P/V	なし	L28F
		Y56F	Y56F, D168D/V	M31L	M31L/V, Y93H/Y
		なし	D168V	なし	L28F
		なし	D168Y	なし	L28F + M31I
		なし	D168N/S/T/Y	なし	L28F, M31I/M
		なし	D168V	なし	L28F, M31I/M

NA：シークエンスが得られなかった

a) “+” は同一のウイルスに認められた変異、“,” は同一の検体に認められた変異

機構は、投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異について、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）においては、アミノ酸変異の有無と本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率との関連は検出されていないことを確認した。また、同試験及び国内第Ⅱ相試験（M12-536 試験）のウイルス学的治療不成功であった被験者において、ウイルス学的治療不成功が確認された時点で、genotype 2a 感染被験者では NS3 領域における Y56 及び D168 位の変異、並びに NS5A 領域における T24、F28、L31、及び C92 位の変異が認められ、genotype 2b 感染被験者では、NS3 領域における Y56 及び D168 位の変異、並びに NS5A 領域における L28、L/M31、C92 及び Y93 位の変異が認められたことを確認した。

なお、臨床試験において耐性関連変異の有無と本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率との関連について得られている情報は限られていることから、機構は、製造販売後も本剤/RBV 併用レジメン開始前における耐性関連変異、本剤/RBV 併用レジメンにより SVR が得られなかった患者での耐性関連変異の発現状況等について公表文献を含めて情報収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に情報提供することが重要であると考えます。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、貧血関連事象や本剤の初回承認時に注意が必要とされた浮腫関連事象、肝機能障害等の発現には注意が必要と考えるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人 C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する本剤/RBV 併用レジメンの安全性は、許容可能であると判断した。

ただし、高齢患者に対する本剤/RBV 併用レジメンの投与経験は限られていることから、製造販売後にも引き続き情報を収集すべきと考える。また、浮腫関連事象、肝機能障害及び貧血関連事象については、製造販売後にも引き続きこれらの発現状況に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、C型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）における本剤/RBV 併用レジメンの安全性について、以下のように説明している。

C型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）を対象とした国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現状況について、初回承認申請時に提出した genotype 1 の C型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅲ相試験 [M13-004 試験、ヴィキラックス配合錠 審査報告書（平成 27 年 8 月 20 日）] と大きな差異は認められなかった。また、代償性肝硬変患者における有害事象の発現割合 [63.6%（7/11 例）] は慢性肝炎患者 [85.0%（136/160 例）] と比較して高くなく、認められた事象の重症度等についても、特段の差異は認められなかった。

表 13 国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

事象名	12 週投与群 (85 例)	16 週投与群 (86 例)
全有害事象	69 (81.2)	74 (86.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	3 (3.5)
グレード 3 以上の有害事象 <sup>a)</sup>	0	3 (3.5)
投与中止に至った有害事象	0	0
投与中断に至った有害事象	0	1 (1.2)

例数 (%)

a) グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、16 週投与群で 3 例（気管支肺炎、アルコール性胃炎及び癒痕ヘルニア各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。重篤な有害事象以外のグレード 3 の有害事象は 16 週投与群で 1 例（ぶどう膜炎）に認められたが、治験薬との関連はないと判断され、転帰は回復であった。

本剤の初回承認時に注意が必要と判断された浮腫関連事象<sup>19)</sup> 及び肝毒性関連事象<sup>20)</sup> の発現割合は、3.5%（6/171 例、12 週投与群 4 例、16 週投与群 2 例）及び 0.6%（1/171 例、12 週投与群）であった。肝機能検査値の評価では、グレード 3 以上の ALT 値上昇は、12 週投与群では 2.4%（2/85 例）に認められ、16 週投与群では認められなかった。また、グレード 2 以上の血中ビリルビン増加の発現割合は、12 週投与群 24.7%（21/85 例）、16 週投与群 20.9%（18/86 例）であり、グレード 3 以上の血中ビリルビン増加の発現割合は、12 週投与群 4.7%（4/85 例）、16 週投与群 2.3%（2/86 例）であった。血中ビリルビン増加の発現割合は、初回承認申請時に提出された本剤単独投与レジメンにおける国内臨床試験 [第Ⅱ相試験（M12-536 試験）及び第Ⅲ相試験（M13-004 試験）；ヴィキラックス配合錠 審査報告書（平成 27 年 8 月 20 日）] と比較して高値を示した。本剤によるビリルビン増加の機序は、ビリルビンの排泄に関与するトランスポーターである OATP1B1 の PTV による阻害作用が考えられるが [ヴィキラックス配合

<sup>19)</sup> MedDRA ver. 17 の基本語で「顔面浮腫」、「体液貯留」、「限局性浮腫」、「浮腫」、「末梢性浮腫」及び「肺水腫」に該当する事象。

<sup>20)</sup> MedDRA 標準検索式 (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事象。

錠 審査報告書（平成 27 年 8 月 20 日）]、RBV に関連する溶血性貧血によってもビリルビン増加が発現する可能性があり（J Hepatol 1996; 25: 591-8、Hepatology 1997; 26: 473-7 等）、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において、初回承認申請時に提出されたデータと比較して、ビリルビン増加の発現割合が高くなった一因と考えた。しかしながら、ビリルビン増加が認められた被験者について、いずれも一過性で無症候性であり、本剤/RBV 併用レジメンの投与継続中に回復が認められたことから、添付文書で既に注意喚起されている内容に従い、定期的な血液検査を行い、肝機能検査値等の経過観察を行った上で、有害事象の発現時には適切な対応を行うことにより管理可能と判断した。

なお、貧血関連事象については、RBV の副作用として知られており、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において、貧血及びヘモグロビン減少により RBV の用量調節に至った症例も認められたことから、留意する必要があると考える。

以上より、本剤/RBV 併用レジメンの安全性プロファイルについて、貧血関連事象を除き、現行の添付文書と同様に、適切な観察及び対応を行うことにより、管理可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において認められた有害事象の発現状況等を踏まえると、これまでと同様にウイルス性肝疾患に対する知識と経験を有する医師により、副作用の発現について適切に観察及び対応されることを前提として、本剤/RBV 併用レジメンの安全性は許容可能である。ただし、本剤の初回承認時に注意が必要とされた浮腫関連事象、肝機能障害等はこれまでと同様に注意を要するものと判断した。貧血関連事象については、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において一定の割合で認められており、RBV の用量調節に至った事象も認められていることから、以下の項で詳細に検討を行った。

#### 7.R.2.2 貧血関連事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における貧血関連事象<sup>21)</sup>の発現状況について、以下のよう

に説明している。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において、貧血関連事象は、12 週投与群 27.1%（23/85 例；貧血 16 例、ヘモグロビン減少 7 例、赤血球数減少 4 例）、16 週投与群 30.2%（26/86 例；貧血 21 例、ヘマトクリット減少 2 例、ヘモグロビン減少 4 例、赤血球数減少 3 例）に認められ、いずれもグレード 1 又は 2 であった。貧血 37 例（12 週投与群 16 例、16 週投与群 21 例）のうち 9 例（12 週投与群 3 例、16 週投与群 6 例）、及びヘモグロビン減少 11 例（12 週投与群：7 例、16 週投与群：4 例）のうち 6 例（12 週投与群 4 例、16 週投与群 2 例）で RBV の用量調節が行われたが、RBV の減量又は休薬により、全ての患者で本剤/RBV 併用レジメンの完遂が可能であった。転帰は 1 例（貧血）を除き回復であった。

機構は、RBV の減量又は休薬が本剤/RBV 併用レジメンの有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）で RBV の減量又は休薬に至った有害事象は 17 例（貧血 9 例、ヘモグロビン減少 6 例、腎 CL<sub>cr</sub> 減少及び糸球体濾過率減少各 1 例）であり、これら全ての被験者で本剤/RBV

<sup>21)</sup> MedDRA 標準検索式（SMQ）「造血障害による赤血球減少症」の広域検索、「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」が評価対象とされた。

併用レジメンを完遂し、そのうち 16 例は SVR12 を達成した。このことから、有害事象の発現に伴う RBV の減量又は休薬は、本剤/RBV 併用レジメンの有効性に影響を及ぼす可能性は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において認められた貧血関連事象について、その重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であり、RBV の用量調節により本剤/RBV レジメンが継続可能であったこと、また、例数が少ないものの、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）においては、RBV の用量調節が本剤/RBV 併用レジメンの有効性に大きな影響を及ぼさなかったことを確認した。

貧血関連事象への対応として、医療現場において定期的に血液検査を行い、ヘモグロビン値等を経過観察した上で、貧血関連事象の発現時に RBV の減量、休薬等の適切な対応がなされることを前提として、本剤/RBV 併用レジメンの投与に伴う貧血関連事象は管理可能である。

なお、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師により、定期的な血液検査等の経過観察、及び貧血関連事象発現時には適切な対応が行われるよう、情報提供するとともに、RBV（レベトールカプセル 200 mg）の添付文書も参照の上、治療が行われるよう注意喚起を行う必要がある。

### 7.R.2.3 高齢患者における安全性について

申請者は、本剤/RBV 併用レジメンによる高齢患者における安全性について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において、65 歳以上の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者は 53 例（12 週投与群 29 例、16 週投与群 24 例）であり、65 歳以上の高齢患者と 65 歳未満の非高齢患者の安全性の概要は表 14 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡は認められず、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象等の発現割合について、高齢患者と非高齢患者で大きな差異は認められなかった。

表 14 高齢患者及び非高齢患者における安全性の概要（M14-153 試験）

	12 週投与群		16 週投与群	
	65 歳未満 (56 例)	65 歳以上 (29 例)	65 歳未満 (62 例)	65 歳以上 (24 例)
全有害事象	46 (82.1)	23 (79.3)	53 (85.5)	21 (87.5)
グレード 3 以上の有害事象 <sup>a)</sup>	0	0	2 (3.2)	1 (4.2)
重篤な有害事象	0	0	1 (1.6)	2 (8.3)
投与中断に至った有害事象	0	0	1 (1.6)	0
いずれかの投与群において 5%以上に認められた有害事象				
貧血	10 (17.9)	6 (20.7)	12 (19.4)	9 (37.5)
血中ビリルビン増加	9 (16.1)	7 (24.2)	10 (16.1)	5 (20.8)
咳嗽	2 (3.6)	2 (6.9)	3 (4.8)	2 (8.3)
疲労	1 (1.8)	5 (17.2)	1 (1.6)	1 (4.2)
ヘモグロビン減少	3 (5.4)	4 (13.8)	4 (6.5)	0
頭痛	8 (14.3)	4 (13.8)	5 (8.1)	1 (4.2)
倦怠感	1 (1.8)	3 (10.3)	4 (6.5)	3 (12.5)
鼻咽頭炎	9 (16.1)	1 (3.4)	6 (9.7)	7 (29.2)
悪心	2 (3.6)	3 (10.3)	3 (4.8)	0
そう痒症	3 (5.4)	4 (13.8)	5 (8.1)	5 (20.8)
発疹	4 (7.1)	0	4 (6.5)	0
網状赤血球数増加	4 (7.1)	2 (6.9)	5 (8.1)	0

例数 (%)

a) グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

また、高齢患者で非高齢患者よりも発現割合が 5%以上高かった事象は鼻咽頭炎、貧血、ヘモグロビン減少、倦怠感、そう痒症及び血中ビリルビン増加であった。このうち、鼻咽頭炎については投与群間で発現割合に一定の傾向が認められていないことから、また、倦怠感及びそう痒症についてはいずれも

重症度が低かったことから、それぞれ臨床的に重要な差異を示すものではないと考えた。貧血関連事象については、一般的に、高齢者はRBVによる貧血のリスク因子であると報告されていることから(J Viral Hepat 2013; 20: e90-95)、高齢患者における本剤/RBV併用レジメンを実施する際には貧血の発現に注意が必要であるものの、非高齢者と同様に、定期的に血液検査を行い、貧血関連事象の発現時にRBVの減量、休薬等の適切な対応を行うことにより管理可能と考える(7.R.2.2参照)。また、血中ビリルビン増加に関しては、ビリルビンの排泄に関与するトランスポーターであるOATP1B1のPTVによる阻害作用が考えられるが[ヴィキラックス配合錠 審査報告書(平成27年8月20日)]、RBVに関連する溶血性貧血によってもビリルビン増加が発現する可能性があり(J Hepatol 1996; 25: 591-8、Hepatology 1997; 26: 473-7等)、高齢患者で貧血関連事象の発現が高かったことが一因となった可能性が考えられる。しかしながら、ほとんどの場合において血中ビリルビン増加は一過性で無症候性であり、非高齢者と同様に、本剤の現行の添付文書に記載されている定期的な肝機能検査を行い、適切な対応を行うことにより管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験(M14-153試験)において、高齢患者で非高齢患者よりも発現割合が高い有害事象が認められたが、重篤な有害事象やグレード3の有害事象の発現割合には大きな差異は認められていない。貧血関連事象については、RBVの減量又は休薬により、本剤/RBV併用レジメンが継続可能であったことを確認しており(7.R.2.2参照)、血中ビリルビン増加は一過性で無症候性であったことから、高齢者においても、非高齢者と同様に、定期的な血液検査を行い、ヘモグロビン値、肝機能検査値等の経過観察を行った上で、有害事象の発現時には適切な対応を行うことにより管理可能であると判断した。ただし、日本人高齢患者に対する本剤/RBV併用レジメンの投与経験は限られており、一般的に高齢者においては生理機能の低下等により、有害事象の発現リスクが高くなる可能性は否定できないことから、製造販売後にも引き続き高齢患者に関する情報を収集する必要がある。

### 7.R.3 効能又は効果について

機構は、7.R.1項及び7.R.2項における検討、類薬の効能・効果、並びに以下の検討を踏まえ、本剤及びレベトールカプセル200mgの効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。

[本剤] (下線部追加)

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

[レベトールカプセル200mg] (下線部追加)

1. インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
  - (1) 血中HCV RNAが高値の患者
  - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）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
3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.3.1 効能・効果について

申請者は、本申請効能・効果を「セログループ 2（ジェノタイプ 2）の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」とした理由について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）の成績を踏まえ、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）では、本剤/RBV の 16 週間併用レジメンで SVR12 率は 91.5%（43/47 例）であり、有効性は期待できると考えた。また、未治療の慢性肝炎患者における subtype 別の SVR12 率は、genotype 2a で 93.9%（31/33 例）及び genotype 2b で 85.7%（12/14 例）であり、subtype に関わらず一定の有効性が認められた（7.R.1.2 参照）。

一方、既治療の慢性肝炎患者における本剤/RBV の 16 週間併用レジメンの SVR12 率は 75.8%（25/33 例）であり、本剤/RBV 併用レジメンの有効性は期待できないと判断し、これらの患者に対する本剤/RBV 併用レジメンは推奨されないと考えた（7.R.1.2 参照）。

また、C 型代償性肝硬変患者における本剤/RBV の 16 週間併用レジメンの SVR12 率は 33.3%（2/6 例）であり、既治療の C 型慢性肝炎患者と同様、十分な有効性が期待できないと判断し、これらの患者に対する本剤/RBV 併用レジメンは推奨されないと考えた（7.R.1.2 参照）。

以上を踏まえ、本剤/RBV 併用レジメンの申請効能・効果を「セログループ 2（ジェノタイプ 2）の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」とした。

機構は、以下のように考える。

未治療の慢性肝炎患者について、subtype 別の有効性に関する情報は限定的であるものの、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）成績を踏まえると、genotype 2 の未治療の慢性肝炎患者では、subtype に関わらず一定の有効性が期待できる。

また、既治療の慢性肝炎患者については、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）における本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率、類薬の臨床試験における SVR12 率等を踏まえると、これらの患者に対して、本剤/RBV 併用レジメンは推奨されないとする申請者の説明は理解でき、本剤/RBV 併用レジメン以外の治療法が主に選択されるものと考え（7.R.1.2 参照）。ただし、本剤/RBV 併用レジメンは、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、適切な患者選択が行われた上で使用されるものであり、以下の理由から、効能・効果における本剤/RBV 併用レジメンの対象を敢えて「未治療」の C 型慢性肝炎に限定する必要はないと判断した。

- 国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）の試験開始時（2014 年 1 月）には、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対して承認されていた薬剤は、IFN 製剤を用いた治療レジメンのみであったことから、IFN 製剤を用いた治療歴の有無により未治療及び既治療が規定されていた。現時点では、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対しては、ソホスブビル/RBV 併用レジメンが第一選択として推奨されており（C 型肝炎

治療ガイドライン 第 4.1 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2015) 、IFN 製剤を用いたレジメンの安全性プロファイル等を踏まえると、医療現場における C 型慢性肝炎の「未治療」及び「既治療」の治療概念は、今後変化しうると考えられること。

- ソホスブビル/RBV 併用レジメンの臨床試験における SVR12 率は IFN 製剤による治療歴の有無に関わらず 90%超であり (ソバルディ錠 400 mg 添付文書 第 2 版, 2015 年 5 月) 、ソホスブビル/RBV 併用レジメンの臨床試験における SVR12 率等を踏まえると、IFN の治療歴のある慢性肝炎患者には本剤/RBV 併用レジメン以外の治療法が主に選択されると考えるものの、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) の SVR12 率は 75.8%であり (7.R.1.2 参照) 、本剤/RBV 併用レジメンの有効性が期待できる患者も存在すると考えられること。

なお、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) の成績を踏まえると、C 型代償性肝硬変患者 (genotype 2) における本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率は低く、C 型代償性肝硬変患者 (genotype 2) は、本剤/RBV 併用レジメンの対象には含めないとする申請者の判断は適切と判断した。

以上より、本剤/RBV 併用レジメンの対象は、「セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎」とすることが適切と考える。

なお、IFN の治療歴のある慢性肝炎患者に対して本剤/RBV 併用レジメンが実施された場合には、その情報は収集すべきと考えることから、前治療の有無別の有効性及び安全性について、製造販売後に情報収集する必要がある。また、subtype 別の有効性に関する情報は限定的であることから、製造販売後に subtype 別の本剤/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性の情報を可能な限り収集し、新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 用法及び用量について

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討、本剤の初回承認申請時の検討 [ヴィキラックス配合錠 審査報告書 (平成 27 年 8 月 20 日) ] 並びに以下の検討を踏まえ、本剤及びレベトールカプセル 200 mg の用法・用量を、下記の内容について設定することが適切と判断した。

[本剤] (下線部追加)

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 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 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 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。

[レベトールカプセル 200 mg] (下線部追加)

1. ~3. (略)

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ  
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

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.1 PTV、RTV、OBV の用量並びに投与期間について

申請者は、PTV、RTV 及び OBV の用量並びに投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) における PTV、RTV 及び OBV の用量は、初回承認申請時に提出した臨床薬理の観点からの genotype 1 における検討<sup>22)</sup>、並びに国内第Ⅱ相試験 (M12-536 試験) で、既治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) における PTV/RTV/OBV 100/100/25 mg QD 又は 150/100/25 mg QD を 12 週間併用投与時の SVR24 はそれぞれ 57.9% (11/19 例) 及び 72.2% (13/18 例) であったこと [ ヴィキラックス配合錠 審査報告書 (平成 27 年 8 月 20 日) ] を踏まえ、PTV、RTV 及び OBV の用法・用量をそれぞれ 150 mg、100 mg 及び 25 mg と設定した。

投与期間については、PTV/RTV、OBV、dasabuvir\* (NS5B ポリメラーゼ阻害化合物) 又は化合物 A\* (NS5B ポリメラーゼ阻害化合物) を 2~3 日間投与した海外臨床試験、及び RBV 併用下での PTV/RTV と dasabuvir\* 又は化合物 A\* を併用投与した海外臨床試験における PK 及びウイルス量のデータに基づき、曝露量-反応モデルを作成し、最適な投与期間についてシミュレーションにより検討した。その結果、genotype 2 感染患者に PTV/RTV/OBV 150/100/25 mg QD 併用投与した場合、80%を上回る SVR24 率が得られる投与期間は 12 週間と考えられた。当該結果を踏まえて計画された国内第Ⅱ相試験 (M12-536 試験) において、既治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対し、PTV/RTV/OBV 150/100/25 mg QD の 12 週間併用投与における SVR24 率は 72.2% (13/18 例) であり、12 週投与による有効性が示唆された。しかしながら、当該試験において、11.1% (2/18 例) に再燃が認められ、また、海外第Ⅱ相試験 (M12-998 試験) でも 20% (2/10 例) に再燃が認められたことから、genotype 2 感染患者では、RBV 非併用下での PTV/RTV/OBV の投与期間は 12 週間では十分でない可能性が示唆された。一方、海外臨床試験データを用いた曝露量-反応モデル及びシミュレーションの結果より、既治療の慢性肝炎患者に対して、RBV 併用下における PTV/RTV/OBV の適切な投与期間は 16 週間と考えられた。

用法・用量及び投与期間に関する検討結果を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) において、PTV/RTV/OBV 150/100/25 mg (本剤 2 錠) 及び RBV を 12 週又は 16 週間併用投与した結果、16 週投与

<sup>22)</sup> [ ヴィキラックス配合錠 審査報告書 (平成 27 年 8 月 20 日) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要」 ]  
国内第Ⅱ相試験 (M12-536 試験) の用量は以下の検討を踏まえ、PTV 100 mg 又は 150 mg、RTV 100 mg 及び OBV 25 mg と設定された。  
・海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 (計 5 試験) の成績に基づきモデリング及びシミュレーションを行い、PTV の血漿中濃度と HCV RNA 量との関連についてシグモイド最大効果 (E<sub>max</sub>) モデルにより検討した結果、日本人患者に対して RTV 100 mg 及び OBV 25 mg の併用時に PTV 100 mg 以上の用量で QD 投与したとき、約 80% の SVR12 率の達成が可能と推察されたこと  
・海外第Ⅰ相試験 (M12-116 試験) 及び第Ⅱ相試験 (M13-386 試験) の成績に基づき、OBV の AUC 及び C<sub>trough</sub> と HCV RNA 量のベースラインからの変化量との関連を検討した結果、OBV 25 mg の用量で HCV RNA 量の十分な減少が期待できると推察されたこと

群において、未治療の慢性肝炎患者に対する有効性が示され、安全性は許容可能と考えられたことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の申請用法・用量は、「リバビリンと併用において、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。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤の用法・用量について、RBV との併用において、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV として 150/100/25 mg）QD を 16 週間投与と設定することは、受入れ可能と考える。なお、RBV（レベトールカプセル 200 mg）の併用の必要性及び用法・用量については、以下の項で議論する。

#### 7.R.4.2 RBV の併用意義について

機構は、本剤に RBV を併用する意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）では、以下の理由から本剤と RBV の併用投与を選択した。

- 国内第Ⅱ相試験（M12-536 試験）及び海外第Ⅱ相試験（M12-998 試験）において、C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対し、PTV/RTV/OBV を 12 週間併用投与したときに、RBV 非併用下では再燃が認められたのに対し（7.R.4.1 参照）、海外第Ⅱ相試験〔未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1、2 又は 3）を対象に、本剤を RBV 製剤併用下又は非併用下で 12 週間投与したときの安全性及び有効性（SVR12 率）を検討することを目的とした M12-998 試験〕において、RBV 併用下では再燃が認められなかったこと（0/10 例）。
- 海外第Ⅱ相試験（M12-998 試験）において、C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対し PTV/RTV/OBV を 12 週間併用投与したときの SVR24 率は、RBV 併用下で 80%（8/10 例）、RBV 非併用下で 60%（6/10 例）であり、RBV の併用により、genotype 2 感染患者での SVR 率が向上する可能性が示唆されたこと。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）が実施され、その結果、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV として 150/100/25 mg）及び RBV を 16 週間併用投与の有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤に RBV を併用する意義はあるものとする。

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験における検討結果、国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において本剤/RBV 併用レジメンの有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）等を踏まえ、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対し、本剤と RBV を併用投与と設定することは可能である。

#### 7.R.4.3 RBV（レベトールカプセル 200 mg）の用法・用量について

申請者は、レベトールカプセル 200 mg の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）では、本剤/RBV 併用レジメンにおける RBV の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準は、PegIFN/RBV 併用レジメンにおいて承認されているレベトールカプセル 200 mg の添付文書に準じて設定した。

国内第Ⅲ相試験（M14-153 試験）において、RBV の用量調節に至った有害事象は、9.9%（17/171 例）に認められ、そのうち 88.2%（15 例）が貧血関連事象によるものであったが、レベトールカプセル 200

mg の添付文書に記載されている減量又は休薬の規定に従った対応により、全ての被験者で本剤/RBV 併用レジメンは完遂し、高い SVR12 率が得られている (7.R.2.2 参照)。以上を踏まえ、未治療の C 型慢性肝炎 (genotype 2) に対する本剤/RBV 併用レジメンにおけるレボトールカプセル 200 mg の申請用法・用量は、国内第Ⅲ相試験において設定した用法・用量とした。なお、投与期間は、他の薬剤とレボトールカプセル 200 mg との併用時と同様に、併用するヴィキラックス配合錠の添付文書を確認することとした。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) において、現行の添付文書に準じた RBV の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準において、本剤/RBV 併用レジメンの有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) から、本剤/RBV 併用レジメンにおける RBV の用法・用量として、申請用法・用量を設定することは可能と考える。

#### 7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、C 型慢性肝炎 (genotype 2) に対する本剤/RBV 併用レジメンの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、国内ガイドライン (C 型肝炎治療ガイドライン 第 4.1 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2015) において、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対しては、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全が認められる患者を除き、ソホスブビル及び RBV の 12 週間併用レジメンが第一選択薬として推奨されている。また、未治療において、高ウイルス量であれば PegIFN/RBV 併用レジメン、低ウイルス量であれば PegIFN 又は IFN 単独レジメンも選択肢として記載されている。未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は、ソホスブビル/RBV 併用レジメンで 97.3% (ソバルディ錠 400 mg 添付文書 第 2 版, 2015 年 5 月)、PegIFN/RBV 併用レジメンにおける SVR24 率は 76.2% である (J Hepatol 2011; 54: 408-14)。また、PegIFN 又は IFN 単独療法における SVR24 率は、未治療の低ウイルス量患者において 61.5% 又は 100% である (医学と薬学 2003; 50: 655-72)。国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) において、本剤/RBV 併用レジメンの 16 週投与の未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対する SVR12 率は 91.5% であった。

安全性について、本剤/RBV 併用レジメンの国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) における主な有害事象は貧血、血中ビリルビン増加、鼻咽頭炎、頭痛、そう痒症等であり、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ず、安全性は許容可能であると考えた (7.R.2 参照)。

以上より、本剤/RBV 併用レジメンは、未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対して高い有効性及び良好な忍容性を示すことから、当該患者に対する治療法の第一選択となり得ると考える。

なお、genotype 2 の既治療の C 型慢性肝炎患者及び代償性肝硬変患者についても、現在、ソホスブビル/RBV の 12 週間併用レジメンが第一選択として推奨されており、ソホスブビル及び RBV の臨床試験における SVR12 率はそれぞれ 95.2% (60/63 例) 及び 94.1% (16/17 例) であった (J Viral Hepat 2014; 21: 762-8)。国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) における本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率は既治療の慢性肝炎患者及び代償性肝硬変患者でそれぞれ 75.8% 及び 33.3% であり、十分な有効性が期待できないことから、これらの患者に対する本剤/RBV 併用レジメンは使用しないことが望ましい。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) において得られた成績を踏まえると、未治療の C 型慢性肝炎患者

(genotype 2) に対する本剤/RBV 併用レジメンの 16 週投与の一定の有効性は期待でき (7.R.1 参照)、また、浮腫関連事象、肝機能障害、貧血関連事象等の発現に注意する必要があるものの、安全性は許容可能と考えられた。

したがって、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、本剤の安全性プロファイルについて十分理解された上で、有害事象の観察や管理、減量・休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対して本剤/RBV 併用レジメンは新たな選択肢の一つとなり得る。

なお、7.R.3 における検討のとおり、本剤/RBV 併用レジメンの効能・効果の対象は「未治療の C 型慢性肝炎」に限定せず、「C 型慢性肝炎」とすることが適切と考える。しかしながら、既治療の慢性肝炎患者については、国内第Ⅲ相試験 (M14-153 試験) における本剤/RBV 併用レジメンの SVR12 率、類薬の臨床試験における SVR12 率等を踏まえると、これらの患者に対して、本剤/RBV 併用レジメン以外の治療法を選択することが望ましいとの申請者の説明を踏まえ、添付文書において、既治療の慢性肝炎患者に対する臨床成績も含めて情報提供を行い、本剤/RBV 併用レジメンが適切な対象に使用されるよう、注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤/RBV 併用レジメンの製造販売後調査について、以下のように計画している。

##### < 特定使用成績調査 >

- 調査目的：セログループ 2 (genotype 2) の未治療の C 型慢性肝炎患者に対する、使用実態下における本剤/RBV 併用レジメンの安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査例数：480 例
- 【設定根拠】5.0%以上の頻度の有害事象に着目し、その発現割合の 95%信頼区間幅を±2%の精度で推定可能な例数は 457 例と考えられた。この推定に基づき、調査期間中の脱落を考慮し、目標例数を 480 例と設定した。
- 観察期間：40 週間 (投与期間 16 週間及び後観察期間 24 週間)  
実施期間：28 カ月間 (登録期間 18 カ月間)

機構は、製造販売後に、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 高齢患者における安全性及び有効性
- 浮腫関連事象、肝機能障害及び貧血関連事象の発現状況
- subtype 別の安全性及び有効性
- 前治療の有無別の安全性及び有効性

また、本剤/RBV 併用レジメン開始前後の耐性変異に関する情報については、公表文献も含め引き続き情報収集し、新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。また、本剤/RBV 併用レジメンにより HCV RNA 持続陰性化が得られなかった患者については、可能な限り、投与終了後の経過も含め、耐性変異について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断  
現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤/RBV 併用レジメンの C 型慢性肝炎（genotype 2）に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤/RBV 併用レジメンは C 型慢性肝炎（genotype 2）における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 22 日

### 申請品目

- [販 売 名] ① ヴィキラックス配合錠  
② レベトールカプセル 200 mg
- [一 般 名] ① オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル  
② リバビリン
- [申 請 者] ① アッヴィ合同会社  
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 27 年 12 月 17 日  
② 平成 27 年 12 月 25 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法及び用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 有効性及び効能又は効果について

有効性（審査報告 (1)、7.R.1 参照）及び効能又は効果（審査報告 (1)、7.R.3）に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、専門協議では、subtype 別の有効性について以下の意見も出された。

- 効能・効果におけるヴィキラックス配合錠（以下、「本剤」）/リバビリン（以下、「RBV」）併用レジメンの対象を「セログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎」とすることはやむを得ないとする。ただし、subtype 別の C 型慢性肝炎患者に対する SVR12 率について、未治療患者では genotype 2a で 93.9% (31/33 例) 及び genotype 2b で 85.7% (12/14 例)、既治療患者では genotype 2a で 93.8% (15/16 例) 及び genotype 2b で 56.3% (9/16 例) であり、genotype 2a の患者と比べて genotype 2b の患者における SVR12 率が低いことから、subtype 別の有効性については、適切に医療現場に情報提供を行う必要がある。また、ウイルス学的治療不成功による耐性関連変異発現のリスクを小さくするため、有効性が期待できない患者に対しては、本剤/RBV 併用レジメンの投与は推奨されない旨についても、注意喚起を行う必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、臨床試験における subtype 別の有効性について添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、本剤/RBV 併用レジメンを選択する際は、subtype 別の臨

床成績を理解し、個々の患者におけるベネフィット・リスクを考慮した上で投与の適否を判断する旨を注意喚起するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

## 1.2 安全性について

本剤の製造販売後 (genotype 1) において、死亡例を含む本剤との因果関係が否定できない急性腎不全関連事象が認められた。これを踏まえ、本剤について、急性腎不全に関する添付文書の改訂が平成 28 年 7 月 5 日付けで指示されている (平成 28 年 7 月 5 日付け 薬生安発 0705 第 1 号)。

機構は、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内臨床試験 (M14-153 試験) において、認められた腎機能関連事象については、いずれも非重篤であったこと [審査報告 (1)、7.1 参照]、本剤/RBV 併用レジメンによる新たな腎機能関連の懸念は現時点では認められていないことを確認したが、genotype に関わらず同様のリスクがあると考え、genotype 2 の患者に対しても genotype 1 の患者と同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、genotype 2 の腎機能障害患者における RBV 併用時の安全性、及び急性腎不全を含めた腎機能障害関連事象の発現状況について、製造販売後に情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

## 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討、「製造販売後において、腎機能障害患者に対する安全性について検討する必要がある」との専門委員の意見及び「1.2 安全性について」における検討を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 高齢患者における安全性及び有効性
- 腎機能障害患者における安全性
- 浮腫関連事象、肝機能障害、貧血関連事象及び腎機能関連事象の発現状況
- subtype 別の安全性及び有効性
- 前治療の有無別の安全性及び有効性
- HIV/HCV 重複感染患者に対する安全性及び有効性

また、機構は、本剤/RBV 併用レジメン開始前後の耐性変異に関する情報については、公表文献も含め引き続き情報収集し、新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。さらに、本剤/RBV 併用レジメンにより HCV RNA 持続陰性化が得られなかった患者については、可能な限り、投与終了後の経過も含め、耐性変異について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の点について、製造販売後に検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することは適切であると判断した。また、レベトールカプセル 200 mg については、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。本剤及びレベトールカプセル 200 mg の特定使用成績調査計画の骨子 (案) は表 19 のとおり提出された。

表 15 ヴィキラックス配合錠の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・体液貯留</li> <li>・肝機能障害、肝不全</li> <li>・B型肝炎ウイルスの再活性化</li> <li>・急性腎不全</li> </ul>	貧血	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> <li>・薬剤耐性</li> <li>・血液透析実施中の腎疾患を有するC型慢性肝炎患者における有効性</li> </ul>		

表 16 ヴィキラックス配合錠の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査 [セログループ1 (ジェノタイプ1) ]</li> <li>・製造販売後臨床試験 [セログループ1 (ジェノタイプ1) ]<sup>a)</sup></li> <li>・特定使用成績調査 [セログループ2 (ジェノタイプ) ]</li> </ul>	該当なし

a) 血液透析実施中の腎疾患を有するジェノタイプ1bの日本人C型慢性肝炎患者を対象としたヴィキラックス配合錠投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検試験

表 17 レベトールカプセル 200 mg の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液障害：貧血（溶血性貧血を含む）、好中球減少症、血小板減少症</li> <li>・再生不良性貧血、汎血球減少</li> <li>・精神障害：うつ病、自殺念慮、自殺未遂、他者への攻撃性</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・ショック</li> <li>・消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、小腸潰瘍</li> <li>・肺障害：間質性肺炎、肺線維症、肺水腫</li> <li>・脳血管障害</li> <li>・糖尿病</li> <li>・腎機能障害</li> <li>・心疾患</li> <li>・敗血症</li> <li>・眼障害</li> <li>・自己免疫現象</li> <li>・溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）</li> <li>・皮膚及び皮下組織障害：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・胎児に及ぼす催奇形性の影響</li> <li>・高血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・身長及び体重増加障害：成長速度減少、体重増加不十分</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ソホスビル及びレベトールカプセル 200 mg 併用療法の使用実態下における有効性</li> <li>・オムビタスビル水和物／パリタプレビル水和物／リトナビル及びレベトールカプセル 200 mg 併用療法の使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 18 レベトールカプセル 200 mg の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査（ソホスビル及びレベトールカプセル 200 mg 併用療法）</li> <li>・特定使用成績調査（オムビタスビル水和物／パリタプレビル水和物／リトナビル及びレベトールカプセル 200 mg 併用療法）</li> </ul>	該当なし

表 19 ヴィキラックス配合錠及びレベトールカプセル 200 mg の特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎患者における使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎患者
調査期間 (観察期間)	2 年 4 カ月間 [40 週間 (投与終了後 24 週)]
予定症例数	480 例
主な調査項目	体液貯留、肝機能障害・肝不全、急性腎不全、B 型肝炎ウイルスの再活性化、血液障害 (貧血、好中球減少症、血小板減少症)、再生不良性貧血・汎血球減少、腎機能障害患者における安全性、高齢患者における安全性及び有効性、前治療の有無別の安全性及び有効性、耐性関連変異の発現状況、HIV/HCV 重複感染患者に対する安全性及び有効性等

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師等の入力した症例報告書の一部をモニターが変更又は修正する運用を行っていた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、試験の信頼性あるいは結果の評価への影響は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (ヴィキラックス配合錠 : CTD 5.3.5.2-1、レベトールカプセル 200 mg : CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (治験薬の用法・用量の不遵守)
- mRNA 解析への参加同意を取得していない被験者に対する当該解析用採血の実施

#### 治験依頼者

- 治験薬の被包 (内袋を含む) への記載事項の不備

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であるものの、既にヴィキラックス配合錠に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であること、及びヴィキラックス配合錠はレベトールカプセル 200 mg と併用されることから、ヴィキラックス配合錠の再審査期間は残余期間 (平成 35 年 9 月 27 日まで)、レベトール

カプセル 200 mg の再審査期間はヴィキラックス配合錠と同じ期間である平成 35 年 9 月 27 日までと設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

<ヴィキラックス配合錠> (取消線部削除)

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) の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

<レベトールカプセル 200 mg> (取消線部削除)

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
  - (1) 血中 HCV RNA が高値の患者
  - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 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
3. ソホスビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[用法及び用量]

<ヴィキラックス配合錠> (下線部追加)

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 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 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 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。

<レベトールカプセル 200 mg> (下線部追加、取消線部削除)

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・1. ~~インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合~~  
 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

・2. ~~ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 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場合~~

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(1) C型慢性肝炎又は投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

3. ~~ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合~~

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

4. ~~オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の未治療の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合~~

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後

60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

[承認条件]

<ヴィキラックス配合錠><レボトルカプセル 200 mg>

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上