レベトールカプセル200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第2部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　C 型慢性肝炎の病態及び疫学 5
2.5.1.2　治療の現状と医療ニーズ 5
2.5.1.3　RBV の薬理学的分類 6
2.5.1.4　開発の経緯 6
2.5.1.5　臨床開発プログラムの概要 7
2.5.1.6　ガイドライン及び規制当局との協議内容 8
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4　有効性の概括評価 8
2.5.4.1　被験者の内訳、ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性 8
2.5.4.2　有効性の結果 12
2.5.4.2.1　有効性の主要評価項目：SVR12（有効性主要解析対象集団） 12
2.5.4.2.2　部分集団での SVR12 13
2.5.4.2.3　SVR24 16
2.5.4.3　臨床ウイルス学的評価 16
2.5.4.4　有効性評価のまとめ 17
2.5.5　安全性の概括評価 18
2.5.5.1　ベースラインの特性及び曝露 18
2.5.5.2　有害事象 18
2.5.5.2.1　比較的よく見られる有害事象 20
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 24
2.5.5.2.3　特に注目すべき有害事象 26
2.5.5.3　特別な患者集団 32
2.5.5.3.1　部分集団での安全性 32
2.5.5.3.2　肝機能障害患者での安全性 32
2.5.5.3.3　腎機能障害患者での影響 32
2.5.5.4　安全性のまとめ 32
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 33
2.5.6.1　ベネフィット 33
2.5.6.2　リスク 34

C Confidential

2.5.6.2.1　肝障害 34
2.5.6.2.2　貧血 34
2.5.6.2.3　発疹事象 34
2.5.6.2.4　ウイルス学的治療不成功又は耐性のリスク 35
2.5.6.2.5　その他のリスク 35
2.5.6.3　リスクーベネフィットバランス 35
2.5.6.4　結論 36
2.5.7　参考文献 37

Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ 8
表 2.5.4-1　被験者の内訳（全被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験） 10
表 2.5.4-2　被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（M14-153試験） 11
表 2.5.4-3　SVR12達成率（有効性主要解析対象集団）（M14-153試験） 12
表 2.5.4-4　SVR12を達成しなかった理由（部分集団ごと、ITT 集団の全被験者）（M14-153試験） 13
表 2.5.4-5　ウイルス学的反応（SVR12）（HCV ジェノタイプ2感染被験者）（M14-153試験） 16
表 2.5.5-1　有害事象の要約（肝硬変の認められない被験者）（M14-153試験） 19
表 2.5.5-2　有害事象の要約（肝硬変の被験者）（M14-153試験） 19
表 2.5.5-3　いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象（肝硬変の認められない被験者）（M14-153試験） 22
表 2.5.5-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 25

C Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語	日本語
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CMQ	company MedDRA queries	-
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network	薬剤性肝障害ネットワーク
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
ITT	intent to treat	-
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NS3/4A	nonstructural protein 3/NS4A	非構造タンパク質3/4A
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造タンパク質5A
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV	ombitasvir (hydrate)	オムビタスビル（水和物）
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PEG-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PTV	paritaprevir (hydrate)	パリタプレビル（水和物）
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
r	ritonavir	リトナビル
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SVR	sustained virologic response	HCV-RNA 持続陰性化
SVR12	sustained virologic response 12	治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV-RNA 持続陰性化
SVR24	sustained virologic response 24	治験薬の投与終了後 24 週時点の HCV-RNA 持続陰性化

C Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　C 型慢性肝炎の病態及び疫学

C 型慢性肝炎は C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染により引き起こされる慢性肝疾患であり、HCV 感染と肝機能異常が6ヵ月以上持続し、組織学的には門脈域にリンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤と線維化を認め、肝実質内には種々の肝細胞の変性・壊死所見を認めるものと定義されている[資料5.4: 4]。

HCV は、感染すると自然に排除される可能性は低く、その多く（70%程度）が持続感染となる。宿主側は HCV を排除しようと免疫応答を起こすが、多くの場合不完全で HCV は排除されることはなく、壊死炎症反応が持続する。この結果が慢性肝炎であり、壊死炎症の継続により線維化が進展し肝硬変へと移行する。肝の線維化の進展度と肝癌の発生は密接に関連しており、肝線維化が軽度の場合の発癌率は低いものの、線維化が進行すると発癌率が上昇し肝細胞癌の高リスク状態になる[資料5.4: 5]。

HCV はその核酸配列の比較解析から大きく6個の遺伝子型（ジェノタイプ1～6）に分けられ、さらにそれが2ないし3種類のサブタイプ（a、b、c など）に細分される。これらのジェノタイプは各国・地域により分布が大きく異なり、本邦ではジェノタイプ1b が約70%、ジェノタイプ2が約30%（2a が約20%、2b が約10%）の構成となっている[資料5.4: 6]、[資料5.4: 7]。

HCV キャリアは全世界で1億7,000万人、本邦では150万～200万人と推定されている[資料5.4: 2]。本邦の肝細胞癌による死亡者数は毎年約3万5,000人であるが、そのうち約70%が HCV 感染によるものとされている。HCV 感染者では、肝炎の持続が発癌につながることから、抗ウイルス治療を行い、HCV を排除することが最も重要である[資料5.4: 3]。なお、本邦における HCV 感染の主な原因は過去の輸血・血液製剤を介したものであり、現在、新規感染者は少なく、感染者の高齢化が進んでいる[資料5.4: 8]、[資料5.4: 9]。

2.5.1.2　治療の現状と医療ニーズ

C 型慢性肝炎治療の目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、すなわち、肝癌並びに肝疾患関連死を抑止することにある。そのための効果的な治療として、ウイルス排除が重要と考えられており、高齢者や肝硬変を含む高発癌リスク群では、早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきとされている[資料5.4: 2]。

現在のジェノタイプ2の C 型慢性肝炎の治療法における初回治療の第一選択薬は、ソホスブビルとリバビリン（以下、RBV）の併用療法である。また、高ウイルス量患者に対してはペグインターフェロン（以下、PEG-IFN）と RBV との併用療法、低ウイルス量患者に対しては PEG-IFN 又は IFN の単独療法も選択肢となっている。さらに、PEG-IFN 又は IFN の単独療法及び RBV との併用療法の再燃例に対してはテラプレビル、PEG-IFN 及び RBV の3剤併用療法も使用可能となっているものの、再治療としては、ソホスブビルと RBV の併用療法が推奨されている。

以上のように、本邦におけるジェノタイプ2の C 型慢性肝炎の治療における、IFN を含まない

C Confidential

経口投与のみの直接作用型抗ウイルス薬（以下、DAA）の選択肢はソホスブビルと RBV の併用療法のみであり、依然として、さらなる選択肢が求められている。

2.5.1.3　　RBV の薬理学的分類

RBV は、1972年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシド類似体であり、in vitro 及び in vivo においてリボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すことが報告されている。経口投与された RBV はその約90%が腸管から吸収され、神経と骨格以外の全身の組織細胞に分布する。RBV の血中半減期は約290時間と長く、肝臓内に比較的長時間高濃度で残存し、赤血球中や筋肉中にも長く残る傾向がある。RBV は主として腎を介して排泄される。

2.5.1.4　　開発の経緯

米国シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A）は、欧米で C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）に対するインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、IFNα-2b）と RBV の併用投与（以下、IFN/R 併用投与）による開発を行い、HCV-RNA 持続陰性化（以下、SVR）達成率において、IFNα-2b 単独投与に対する IFN/R 併用投与の優越性が示されたことから、米国では1998年6月、欧州では1999年5月に IFN/R 併用投与の C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）に対する適応が取得された。

また、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、PEG-IFNα-2b）単独投与の IFNα-2b 単独投与に対する SVR 達成率の優越性が確認されたことから、RBV と PEG-IFNα-2b の併用投与（以下、PEG/R 併用投与）の開発にも着手した。その結果、PEG/R 併用投与の IFN/R 併用投与に対する SVR 達成率の優越性が示されたことから、欧州では2001年3月に、米国では2001年8月に C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）に対する適応を取得した。

日本においても、シェリング・プラウ株式会社（現 MSD 株式会社）が、IFN/R 併用投与による RBV の開発を行い、2001年11月に C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の適応を取得した。その後、C 型慢性肝炎患者を対象とした PEG/R 併用投与の開発を行い、「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者に対しては2004年10月に、「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者に対しては2005年12月に C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の適応を取得した。

さらに、すべてのジェノタイプの C 型代償性肝硬変患者を対象として PEG/R 併用投与の開発を行い、その有効性及び安全性が確認されたことから、RBV の効能・効果に C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を追加する承認事項一部変更承認申請を2011年3月に行い、同年12月に承認を取得した。

また、2015年7月には、ソホスブビルとの併用投与による、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の適応を取得した。

RBV と併用する、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルは、オムビタスビル（以下、OBV）、パリタプレビル（以下、PTV）及びリトナビル（以下、r）を含有する固定

C Confidential

用量配合剤（錠剤）である。OBV、PTV 及び r は、米国 Abbott Laboratories（現 AbbVie Inc.）により見出された化合物である。OBV 及び PTV は HCV の複製に関わる非構造タンパク質（以下、NS）5A 及び 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。r は、日本を含む世界各国で承認されているヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤であり、抗 HCV 活性はなく、ヒトチトクロム P450（以下、CYP）アイソザイムである CYP3A への強い阻害作用を有することから、主に CYP3A で代謝される PTV の曝露量の増大を目的に配合されている。OBV/PTV/r（以下、DAA 2剤併用療法）は、HCV に対して異なる作用機序を持ち、耐性プロファイルが異なる DAA 2剤を含むことから、それぞれの薬剤に対して治療抵抗性を生じる耐性変異による治療不成功例を軽減させることが期待される。OBV、PTV 及び r を1日1回投与の固定用量配合剤とすることは、単剤の場合での併用服薬不遵守などによる曝露量の減少で引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することが期待される。本 DAA 2剤併用療法の C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）を対象とした開発は、Abbott Laboratories（現 AbbVie Inc.）により米国で開始された。

本邦ではアッヴィ合同会社（以下、アッヴィ社）が DAA 2剤併用療法の開発を行い、ジェノタイプ1の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する承認を得ている。

今般、RBV 併用下での DAA 2剤併用療法による HCV ジェノタイプ2の未治療又は IFN 既治療の日本人 C 型慢性肝炎患者（代償性肝硬変を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（M14-153試験）を実施し、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）の16週間投与群で、有効性の主要評価項目 SVR12に関して、PEG-IFN/RBV 併用投与のヒストリカル SVR 達成率に基づいて事前に定義した臨床的に適切な閾値（67%）に対する優越性を検証した。また、肝硬変の認められない既治療例の16週間投与群における SVR12達成率は75.8%であった。さらに、RBV 併用下での DAA 2剤併用療法の安全性も大きな問題がなく、良好な忍容性が示された。これらの結果を踏まえ、2015年12月にアッヴィ社は、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎に対する適応を追加するため、ヴィキラックス®配合錠（DAA 2剤併用療法）の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

MSD 株式会社は、RBV 併用下での DAA 2剤併用療法の有効性及び安全性を検討した上記の第Ⅲ相試験（M14-153試験）成績に基づき、RBV を DAA 2剤と併用した場合の有効性及び安全性が示されたと考え、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎に対する、レベトール®カプセル200 mg の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.5　　臨床開発プログラムの概要

レベトール®カプセル200 mg の承認事項一部変更承認申請の臨床データパッケージはアッヴィ社が実施した1試験で構築した[表 2.5.1-1]。

C Confidential

表 2.5.1-1　　臨床データパッケージ

評価資料
第Ⅲ相試験 　第Ⅲ相非盲検試験（M14-153試験）

M14-153試験は、未治療又はIFN既治療（代償性肝硬変を含む）のHCVジェノタイプ2感染患者を対象として、DAA 2剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1日1回）及びRBV（体重に基づき、400～1,000 mg/日）を12週間又は16週間併用投与した時の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、国内48施設で実施した。被験者は投与群A（12週間投与群）又は投与群B（16週間投与群）に1：1の比で無作為に割り付けられた。

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

本試験の主要な目的は、肝硬変の認められない未治療の日本人HCVジェノタイプ2感染患者において、RBV及びDAA 2剤併用療法の12週間及び16週間併用投与の投与終了後12週でのHCV-RNA持続陰性化（以下、SVR12）達成率について、PEG-IFN及びRBV投与時のヒストリカルSVR達成率に基づいた臨床的に適切な閾値と比較すること、並びにRBVとDAA 2剤併用投与時の安全性を評価することとした。

2.5.1.6　　ガイドライン及び規制当局との協議内容

レベトール®カプセル200 mgの承認事項一部変更承認申請のための規制当局との協議は、医薬品事前面談を活用し実施した。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

レベトール®カプセル200 mgの承認事項一部変更承認申請で該当するデータはない。

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

レベトール®カプセル200 mgの承認事項一部変更承認申請で該当するデータはない。

2.5.4　　有効性の概括評価

日本人HCVジェノタイプ2感染患者に対するRBVとDAA 2剤併用投与の有効性は、国内第Ⅲ相試験であるM14-153試験の結果に基づいて評価した。

2.5.4.1　　被験者の内訳、ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の内訳を[表 2.5.4-1]に示す。M14-153試験では、日本人被験者合計171名に無作為化を行

Confidential

い、治験薬を投与した。治験薬の投与を完了した被験者の割合は、RBV（体重に基づき、400～1000 mg/日）と DAA 2剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1日1回）を12週間投与する群（投与群 A）と16週間投与する群（投与群 B）で同程度であった。治験薬の投与を中止した被験者は、投与群 A で14.1%（12/85名）、投与群 B で17.4%（15/86名）であった。投与群 B の1名が、悪心のためすべての治験薬の投与を中断（約1日）した[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 16。

最も多かった治験薬の投与中止理由は、両投与群ともに「ウイルス学的治療不成功」［投与群 A：10.6%（9/85名）、投与群 B：15.1%（13/86名）］であった。その他の投与中止理由は、「同意撤回」［投与群 A：2.4%（2/85名）、投与群 B：2.3%（2/86名）］及び「その他」（投与群 A の1名）であった。「その他」は、投与開始日の投与前に採取した検体で β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン値の上昇であり、この上昇は治験薬の投与開始10日前に発現した自然流産に関連するものと判断された[資料5.3.5.1.1: M14-153] Appendix 16.2__1.1。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

本試験は継続中であり、すべての被験者に投与終了後48週間の後観察を行い、安全性、HCV-RNA 量、並びにウイルス耐性変異の発現又は持続を評価している。本申請のデータベース固定時点で、投与群 A の8名及び投与群 B の6名が試験を完了し、各群1名が同意撤回により試験を中止した。

被験者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性の要約を[表 2.5.4-2]に示す。人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性［性別、年齢、体重及び体格指数（以下、BMI）］において、投与群間で統計学的有意差は認められなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] 11.2.1項。

全被験者のうち、女性は51.5%で、年齢の中央値は59歳であり、65歳以上の被験者は31.0%、BMI の中央値は23.5 kg/m^2であった。

各投与群のベースラインの疾患特性はおおむね類似していた。全被験者に対する既治療例の割合は42.7%であり、既治療例のうち、無効例は19.2%、再燃例は47.9%、IFN 不耐容例は32.9%であった。代償性肝硬変の被験者は11名［6.4%、投与群 A（12週間投与）：5名、投与群 B（16週間投与）：6名］であった。スクリーニング時の Lipa 2.0アッセイにより、すべての被験者が HCV ジェノタイプ2感染者と同定された。その後、ジェノタイプ2のサブタイプをベースライン時の検体からポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により増幅された NS5B をコードする329塩基について系統解析を行い同定した結果、投与群 B（16週間投与）に割り付けた1名の被験者で、HCV ジェノタイプ 1a であることが明らかとなった。また、別の1名の被験者は、ベースラインの HCV-RNA 量が 1,000 IU/mL 未満であったために系統解析を実施できなかった。

各投与群の HCV ジェノタイプ別の被験者の割合は、HCV ジェノタイプ2a 感染（投与群 A：63.5%、投与群 B：59.3%）及び HCV ジェノタイプ2b 感染（投与群 A：35.3%、投与群 B：39.5%）ともに、両投与群で類似していた。

両投与群ともに、多くの被験者が IFN 製剤による治療の難治療例であり、ベースラインで高ウイルス量［ベースラインの HCV-RNA 量が100,000 IU/mL 以上（5.0 $\log_{10}$ IU/mL 以上）］を示す被験者は全被験者の91.2%、インターロイキン28B 遺伝子型が non-CC の被験者は24.0%、IFN 製剤による前治療での無効例は既治療例の19.2%であった。また、肝硬変の認められない未治療例の

C Confidential

6.3%が IFN 治療不適格例、既治療例の32.9%が IFN 不耐容例であり、IFN 製剤による治療に不適格と考えられた[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 18。

表 2.5.4-1　被験者の内訳（全被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

被験者の内訳、n（%）	投与群 A RBV+DAA 2剤 12週間投与 N = 85	投与群 B RBV+DAA 2剤 16週間投与 N = 86	全被験者 N = 171
無作為化例	85 (100)	86 (100)	171 (100)
治験薬の投与例	85 (100)	86 (100)	171 (100)
治験薬の投与状況			
治験薬の投与終了例	73 (85.9)	71 (82.6)	144 (84.2)
治験薬の投与中止例 [a]	12 (14.1)	15 (17.4)	27 (15.8)
安全性管理のための治験薬の投与中断例	0	1 (1.2)	1 (0.6)
試験の継続状況			
完了例	8	6	14
中止例 [b]	1	1	2
継続例	76	79	155
主な治験薬の投与中止理由	12 (14.1)	15 (17.4)	27 (15.8)
有害事象	0	0	0
同意の撤回	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)
追跡不能	0	0	0
治験実施計画書不遵守	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	9 (10.6)	13 (15.1)	22 (12.9)
その他 [c]	1 (1.2)	0	1 (0.6)

DAA＝ 直接作用型抗ウイルス薬、RBV＋DAA 2剤= 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）＋ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、RBV＝ リバビリン

a. 治験薬の12週間投与（投与群 A）又は16週間投与（投与群 B）を完了しなかったすべての被験者を計数した。
b. 両被験者とも同意撤回により試験参加を中止した。
c. 「その他」（被験者番号22104）の理由について，治験責任医師から「投与1日の投与前にみられた β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン値異常による投与中止で，当該異常値は治験薬の投与開始10日前に発現した自然流産に関連するものと判断される」との情報が得られた。

注：中間解析（データカットオフ日：2015年4月20日）
相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.1__1.1、Table 14.1__1.2.1、Table 14.1__1.2.2、Appendix 16.2__1.1

C Confidential

表 2.5.4-2　被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

項目	投与群 A RBV+ DAA 2 剤 12 週間投与 N = 85	投与群 B RBV+ DAA 2 剤 16 週間投与 N = 86	全被験者 N = 171
性別、n（%）			
女性	40 (47.1)	48 (55.8)	88 (51.5)
男性	45 (52.9)	38 (44.2)	83 (48.5)
年齢、n（%）			
65 歳未満	56 (65.9)	62 (72.1)	118 (69.0)
65 歳以上	29 (34.1)	24 (27.9)	53 (31.0)
年齢、歳			
平均値（SD）	58.3 (12.79)	57.6 (10.48)	58.0 (11.65)
中央値	60	59	59
最小値–最大値	19 – 75	27 - 76	19 - 76
体格指数、kg/m^2			
平均値（SD）	24.0 (3.34)	23.3 (3.19)	23.6 (3.28)
中央値	23.6	23.2	23.5
最小値–最大値	16.5 - 34.0	12.9 - 30.9	12.9 - 34.0
HCV サブタイプ（系統解析）、n（%）			
1a	0	1 (1.2)[a]	1 (0.6)[a]
2a	54 (63.5)	51 (59.3)	105 (61.4)
2b	30 (35.3)	34 (39.5)	64 (37.4)
欠測	1 (1.2)[b]	0	1 (0.6)[b]
HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（LiPA 2.0 アッセイ）、n（%）			
2a/c	11 (12.9)	7 (8.1)	18 (10.5)
2b	27 (31.8)	32 (37.2)	59 (34.5)
判定不能	47 (55.3)	47 (54.7)	94 (55.0)
前治療の有無（IFN 製剤による治療）、n（%）			
未治療例	50 (58.8)	48 (55.8)	98 (57.3)
既治療例	35 (41.2)	38 (44.2)	73 (42.7)
IFN 製剤による前治療の効果（既治療例）、n/N（%）			
無効例	5/35 (14.3)	9/38 (23.7)	14/73 (19.2)
再燃例	18/35 (51.4)	17/38 (44.7)	35/73 (47.9)
IFN 不耐容例	12/35 (34.3)	12/38 (31.6)	24/73 (32.9)
肝硬変の有無			
なし	80 (94.1)	80 (93.0)	160 (93.6)
あり	5 (5.9)	6 (7.0)	11 (6.4)

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬、RBV+ DAA 2剤= 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）＋ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、HCV = C 型肝炎ウイルス、IFN = インターフェロン、RBV = リバビリン、SD = 標準偏差

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

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

b.　1名の被験者は、ベースラインの HCV-RNA 量が1000 IU/mL 未満であったために系統解析を実施できなかった。

相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 17、Table 18

C Confidential

2.5.4.2　有効性の結果

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

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

肝硬変の認められない未治療例での SVR12達成率に関し、臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。

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

SVR12達成率の95%信頼区間（以下、CI）下限が、67%を上回った場合、優越性が示されたこととする。

試験全体の有意水準を5%とするために、階層的に順位付けして調整した有意水準を設定した。閾値の算出方法は、[資料5.3.5.1.1: M14-153] 9.5.3.2項に記載した。

Intent-to-treat 集団（以下、ITT 集団）のうち、肝硬変の認められない未治療例を有効性主要解析対象集団とした。

有効性主要解析対象集団での SVR12達成率を[表 2.5.4-3]に示す。有効性主要解析対象集団での SVR12達成率は、投与群 B（16週間投与）で91.5%（43/47名、95%CI：83.5%-99.5%）、投与群 A（12週間投与）で75%（36/48名、95%CI：62.8%-87.2%）であった。投与群 B（16週間投与）で CI 下限が67%（優越性の閾値）を上回ったが、投与群 A（12週間投与）ではこれを上回らなかった。RBV と DAA 2剤を16週間併用投与した場合の SVR12達成率のみが、臨床的に適切な閾値（ヒストリカルコントロールとした肝硬変の認められない未治療例での PEG-IFN/RBV 併用投与の SVR 達成率に基づく）に対して優越性を示したことが確認された。

有効性主要解析対象集団で実施した、治験薬の投与終了後のウイルス学的結果の欠測データを補完した感度分析でも、主要解析と一致する結果が得られた。

表 2.5.4-3　SVR12 達成率（有効性主要解析対象集団）（M14-153 試験）

			臨床的に適切な閾値に対する優越性	
	SVR12	95%CI[a]	閾値	優越性の有無
投与群 B（16 週間投与）	91.5 (43/47)	83.5、 99.5	67%	あり
投与群 A（12 週間投与）	75.0 (36/48)	62.8、 87.2	67%	なし

SVR = HCV-RNA 持続陰性化（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 HCV-RNA 持続陰性化
[a]　CI は、二項分布の正規近似を用いて算出した。
相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 20

投与群 A（12週間投与）の有効性主要解析対象集団で SVR12を達成しなかった被験者は、25.0%（12/48名）であった。投与群 A（12週間投与）で SVR12を達成しなかった12名のうち、4名は治

Confidential

療中のウイルス学的治療不成功となり、3名は治験薬の投与中止により SVR12未達成となった。残り5名は投与終了後12週までに再燃が認められたため、これらの被験者に12週間を超えて投与した場合、SVR12を達成できた可能性が考えられる。

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

2.5.4.2.2　　部分集団での SVR12

肝硬変の認められない被験者での SVR12達成率は、既治療例より未治療例で高く、投与群 A（12週間投与）より投与群 B（16週間投与）で高かった。肝硬変の認められない既治療例の各部分集団での SVR12達成率も、投与群 A（12週間投与）より投与群 B（16週間投与）でおおむね高かった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 21。

ITT 集団で SVR12を達成しなかった被験者は、投与群 A（12週間投与）で27.1%（23/85名）、投与群 B（16週間投与）で18.6%（16/86名）であった。投与群間で SVR12達成率に差が生じた理由は、投与終了後12週までの再燃率が、投与群 A（12週間投与）の10.1%に対し、投与群 B（16週間投与）で0%であったためであった。

SVR12を達成しなかった理由を[表 2.5.4-4]に示す。

表 2.5.4-4　　SVR12 を達成しなかった理由（部分集団ごと、ITT 集団の全被験者）（M14-153 試験）

理由の区分，n/N（%）	投与群 A DAA 2剤 + RBV 12週間投与 N = 85	投与群 B DAA 2剤 + RBV 16週間投与 N = 86
全被験者		
SVR12を達成しなかった被験者	23/85 (27.1)	16/86 (18.6)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	13/85 (15.3)	14/86 (16.3)
ウイルス学的リバウンド [a]	13/85 (15.3)	13/86 (15.1)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	4/85 (4.7)	4/86 (4.7)
投与終了後12週までの再燃 [b]	7/69 (10.1)	0/70
治験薬の投与中止	3/85 (3.5)	2/86 (2.3)
肝硬変の認められない被験者		
SVR12を達成しなかった被験者	22/80 (27.5)	12/80 (15.0)
治療中のウイルス学的治療不成功 [a]	12/80 (15.0)	11/80 (13.8)
ウイルス学的リバウンド [a]	12/80 (15.0)	10/80 (12.5)
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a]	3/80 (3.8)	3/80 (3.8)
投与終了後12週までの再燃 [b]	7/65 (10.8)	0/68
治験薬の投与中止	3/80 (3.8)	1/80 (1.3)

C Confidential

表 2.5.4-4　SVR12 を達成しなかった理由（部分集団ごと、ITT 集団の全被験者）（M14-153 試験）（続き）

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

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬、RBV + DAA 2剤= 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）+ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、HCV = C 型肝炎ウイルス、ITT 集団 = 無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団、LLOQ = 定量下限（HCV-RNA 量が25 IU/mL 又は1.39794 $\log_{10}$ IU/mL）、RBV = リバビリン、RNA = リボ核酸、SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV-RNA 量が LLOQ 未満）、SVR12 = 治験薬の実際の最終投与から12週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

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

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

相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 22

ITT 集団を対象に、ステップワイズ法ロジスティック回帰モデルを用いて、部分集団の背景因子と SVR12又はウイルス学的治療不成功との関連性を評価した。

SVR12との間で統計学的に有意（P<0.10）な関連が認められた部分集団の背景因子は、HCV の過去の治療経験（既治療例と比べて未治療例で SVR12のオッズ比が高かった）、HCV ジェノタイプ2のサブタイプ（HCV ジェノタイプ2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ2a 感染被験者で

C Confidential

SVR12のオッズ比が高かった)、及びRBVの用量変更の有無（RBVの用量変更がなかった被験者と比べてRBVの用量変更があった被験者でSVR12のオッズ比が高かった）であった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.2__4.4。RBVの用量変更がなかった被験者と比べて、RBVの用量変更があった被験者（ヘモグロビン減少による減量など）の方が、SVR12のオッズ比が高かったことは、規定どおりに用量変更を行えば、RBVの投与変更が直ちにSVR達成率に影響を及ぼすものではないことを示唆している。

部分集団又は投与期間（12週間又は16週間）にかかわらず、SVR12達成率はHCVジェノタイプ2b感染被験者よりHCVジェノタイプ2a感染被験者で高かった[表 2.5.4-5]。この傾向は、被験者全体、肝硬変の認められない被験者全体、並びに治験実施計画書で規定した肝硬変の認められない未治療例及び肝硬変の認められない既治療例の各部分集団でみられた。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2a感染被験者全体でのSVR12達成率は92.2%（47/51名）であった。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2a感染被験者のうち、肝硬変の認められない被験者でのSVR12達成率は93.9%（46/49名）であった。注目すべき所見として、投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2aに感染した肝硬変の認められない被験者では、SVR12達成率が高かっただけでなく、未治療例［93.9%（31/33名）］と既治療例［93.8%（15/16名）］でSVR12達成率が同程度であった。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2b感染被験者で、肝硬変の認められない被験者のSVR12達成率は、既治療例［56.3%（9/16名）］に比べて未治療例［85.7%（12/14名）］が高かった。

投与群A（12週間投与）のHCVジェノタイプ2a感染被験者で、肝硬変の被験者のすべて（3名）がSVR12を達成した。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2aに感染被験者で、肝硬変の被験者2名中1名がSVR12を達成し、残り1名は治験薬の投与中止（同意撤回）によりSVR12を達成しなかった。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2b感染被験者で、肝硬変の被験者の4名中3名がウイルス学的治療不成功であった。

HCVジェノタイプ2a感染被験者と比べてHCVジェノタイプ2b感染被験者でSVR12達成率が低かった。この主な理由は、HCVジェノタイプ2b感染被験者の方が、治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合が高かったためであった。治療中のウイルス学的治療不成功率は、両投与群ともに、HCVジェノタイプ2b感染被験者に比べて、HCVジェノタイプ2a感染被験者で低かった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 32。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2a感染被験者で、治療中のウイルス学的治療不成功率は、全体で5.9%（3/51名）、肝硬変の認められない被験者で6.1%（3/49名）［肝硬変の認められない未治療例：6.1%（2/33名）、肝硬変の認められない既治療例：6.3%（1/16名）］であった。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2b感染被験者で、肝硬変の認められない被験者での治療中のウイルス学的治療不成功は、26.7%（8/30名）［肝硬変の認められない未治療例：14.3%（2/14名）、肝硬変の認められない既治療例：37.5%（6/16名）］であった。投与群B（16週間投与）のHCVジェノタイプ2a感染被験者及びジェノタイプ2b感染被験者では、投与終了後の再燃が認められた被験者はいなかった。

C Confidential

表 2.5.4-5　　ウイルス学的反応（SVR12）（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者）（M14-153 試験）

	HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12、n/N（%）			
	投与群 A RBV + DAA 2 剤 12 週間投与 [a]		投与群 B RBV + DAA 2 剤 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、RBV＋DAA 2剤= 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）＋ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、GT2a＝ サブタイプ2a、GT2b＝ サブタイプ2b、HCV＝C 型肝炎ウイルス、ITT 集団 ＝ 無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団、LLOQ＝ 定量下限（HCV-RNA 量が25 IU/mL 又は1.39794 $\log_{10}$ IU/mL）、RBV＝ リバビリン、RNA＝ リボ核酸、SVR＝ 持続性ウイルス学的著効（HCV-RNA 量が LLOQ 未満）、SVR12＝ 治験薬の実際の最終投与から12週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a.　系統解析によりサブタイプを同定した。

相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 32、Table 14.2__4.2.2.1

2.5.4.2.3　　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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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（12週間投与）で1名（HCV ジェノタイプ2b に感染した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（16週間投与）では該当例はいなかった。

2.5.4.3　　臨床ウイルス学的評価

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

C Confidential

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いない。

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患者を対象に RBV と DAA 2剤の併用投与を行ったときの有効性を評価した。

M14-153試験の結果、16週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、PEG-IFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて事前に定義した臨床的に適切な閾値（67%）に対する優越性］を達成した［SVR12：91.5%（43/47名）、95%CI：83.5%-99.5%］。一方、12週投与群ではこれを達成しなかった［SVR12：75.0%（36/48名）、95%CI：62.8%-87.2%］。

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 の用量変更が必要な被験者で、SVR 達成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、16週投与群の 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、16週投与群の肝硬変の認められない既治療例でも、HCV ジェノタイプ2a 感染被験者の SVR12達成率は高かった（93.8%）。

ベースライン時に NS3の多型が検出された被験者は少数であったが、NS5A の多型が検出された被験者はこれよりも多かった。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の結果に影響を及ぼさなかった。

以上のとおり、第Ⅲ相試験で、肝硬変の認められない未治療例に対する16週間の RBV と DAA 2剤の併用投与は、PEG-IFN/RBV 併用投与のヒストリカル SVR 達成率に基づく閾値に対して優越性を示した。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。

C Confidential

2.5.5　　安全性の概括評価

本申請では、代償性肝硬変患者を含む成人の日本人 HCV ジェノタイプ2感染患者を対象とした、RBV と OBV/PTV/r 併用（以下、RBV+DAA 2剤併用療法）の16週間投与時の安全性の結果を示す。

HCV ジェノタイプ2に感染した日本人患者での RBV+DAA 2剤併用療法の安全性は、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試験の概要を[2.5.1.5 項]に示した。

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、ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）Version 17.1を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語に読み替えた。

2.5.5.1　　ベースラインの特性及び曝露

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（RBV+DAA 2剤併用療法、12週間）では、投与期間の中央値が84日、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。投与群 B（RBV+DAA 2剤併用療法、16週間）では、投与期間の中央値が112日、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[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 47。この結果から、RBV+DAA 2剤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試験の肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の被験者の有害事象の要約を、それぞれ、[表 2.5.5-1]及び[表 2.5.5-2]に示す。RBV+DAA 2剤併用療法の忍容性は良好で、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剤併用療法又は 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。肝硬変が認められない被験者の9.4%（15/160名）及び肝硬変の被験者の11名のうち2名が、有害事象により RBV の用量を変更した。本試験では死亡例は認められなかった。

C Confidential

表 2.5.5-1　有害事象の要約（肝硬変の認められない被験者）（M14-153 試験）

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

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬、RBV + DAA 2剤= 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）+ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、RBV = リバビリン
a.　治験責任医師の評価。
b.　評価期間以降に発現した死亡も含む。
相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 48

表 2.5.5-2　有害事象の要約（肝硬変の被験者）（M14-153 試験）

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

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬、RBV + DAA 2剤= 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）+ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、RBV = リバビリン
a.　治験責任医師の評価。
b.　評価期間以降に発現した死亡も含む。
相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 48

Confidential

2.5.5.2.1　　比較的よく見られる有害事象

肝硬変の認められない被験者の多く（85.0%）に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。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剤併用療法と「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[表 2.5.5-1]。

有害事象全体の発現率、並びに器官別大分類又は基本語別の有害事象の発現率で、投与群間で統計学的有意差は認められなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.3__1.2.1。

肝硬変の認められない被験者で、いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象を[表 2.5.5-3]に示す。

肝硬変の認められない被験者全体（投与群 A と投与群 B を統合）で発現率が5.0%以上の有害事象は、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。これらの事象は、RBV の添付文書に副作用として記載されている既知の事象であり[資料5.4: 10]、DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。肝硬変の被験者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2投与群のうちいずれかで1名のみに認められた[付録2.7.6.3.1-2]。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剤併用療法と因果関係「関連あり」と判断された有害事象全体の発現率、並びに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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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剤併用療法との因果関係「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剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断されされた有害事象で、肝硬変の認められない被験者全体での発現率が5.0%以上の事象は、血中ビリルビン増加（18.1%）、そう痒症（7.5%）、倦怠感（5.6%）、貧血（5.0%）、ヘモグロビン減少（5.0%）、網状赤血球数増加（5.0%）及び頭痛（5.0%）であった[付録2.7.6.3.1-3]。

肝硬変の被験者では、11名のうち5名（投与群 A：2名、投与群 B：3名）に、DAA 2剤併用療法との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの事象のうち、2名以上で認められた事象はなかった[付録2.7.6.3.1-4]。

RBV との因果関係「関連あり」と判断されされた有害事象で、肝硬変の認められない被験者全体での発現率が5.0%以上であった事象は、貧血（22.5%）、血中ビリルビン増加（9.4%）、そう痒症（7.5%）、ヘモグロビン減少（6.3%）、網状赤血球数増加（6.9%）及び倦怠感（5.6%）であった

C Confidential

[付録2.7.6.3.1-5]。

肝硬変の被験者では、11名のうち4名（投与群 A：1名、投与群 B：3名）に、RBV との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。これらの事象のうち、2名以上で認められた事象はなかった[付録2.7.6.3.1-6]。

C Confidential

表 2.5.5-3　　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（肝硬変の認められない被験者）（M14-153 試験）

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

C Confidential

表 2.5.5-3　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（肝硬変の認められない被験者）（M14-153 試験）（続き）

	肝硬変の認められない被験者、M14-153試験、n (%)		
器官別大分類 基本語	投与群 A RBV + DAA 2剤 12週間 N = 80	投与群 B RBV + DAA 2剤 16週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160
リンパ球数減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
好中球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)
尿中蛋白陽性	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
赤血球数減少	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)
網状赤血球数増加	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)
尿比重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	0	2 (1.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
体重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
白血球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
高尿酸血症	3 (3.8)	0	3 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0	3 (3.8)	3 (1.9)
四肢痛	0	2 (2.5)	2 (1.3)
神経系障害			
浮動性めまい	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
頭痛	11 (13.8)	6 (7.5)	17 (10.6)
精神障害			
不眠症	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)
腎および尿路障害			
蛋白尿	2 (2.5)	0	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)
鼻出血	2 (2.5)	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)
そう痒症	7 (8.8)	9 (11.3)	16 (10.0)
発疹	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)
蕁麻疹	0	2 (2.5)	2 (1.3)
血管障害			
高血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)
低血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)

DAA＝ 直接作用型抗ウイルス薬、RBV + DAA 2剤= 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）＋ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、RBV＝ リバビリン
相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.3__1.2.1

C Confidential

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試験では、死亡例は認められず、3件の重篤な有害事象が3名に認められた。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.5.5-4]に示す。発現した重篤な有害事象は気管支肺炎、アルコール性胃炎及び瘢痕ヘルニアであった。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。すべて治療期開始後12週間以内に発現したことから、投与群 A（12週間投与）と比べて投与群 B（16週間投与）で投与期間が長かったことが原因ではなかった。治験責任医師又はアッヴィ社により、DAA 2剤併用療法又は 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。治験薬投与中断又は RBV の用量調節に至った重篤な有害事象はなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.2項、Table 56。重篤な有害事象の叙述を[付録2.7.6.3.1-7]に示す。

RBV+DAA 2剤併用療法で、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。RBV+DAA 2剤併用療法で、治験薬投与中断に至った有害事象は、投与群 A では認められず、投与群 B の肝硬変の認められない被験者1名に認められた。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、4日目から再開した。治験責任医師により、本事象は DAA 2剤併用療法と因果関係「関連あり」、RBV と因果関係「関連なし」と判断された[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.2項。

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。肝硬変の被験者11名のうち2名（投与群 A：1名、投与群 B：1名）に RBV の用量調節に至った有害事象が認められた。肝硬変の被験者で 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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.3項。

C Confidential

表 2.5.5-4　　重篤な有害事象を発現した被験者一覧

被験者番号 年齢 / 性別	発現日/ 消失日 [a]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係 [b]	重症度 （グレード）	重篤因子	その他の原因 [b]/ 重要な病歴	処置 治験薬	処置 その他
投与群 B（RBV + DAA 2剤併用療法、16週間）								
肝硬変の認められない被験者								
20303 40 / 男性	10/71	気管支肺炎	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	3	入院 / 入院期間延長	感染症及び体質/ 2011年及び2012年に肺炎の病歴あり	なし	併用薬を処方
20705 65 / 男性	5/15	アルコール性胃炎	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	2	入院 / 入院期間延長	治験責任医師により、日常的な飲酒によるものと判断された [c]/ 逆流性食道炎（2009年発症）、 糖尿病	なし [d]	併用薬を処方
23801 68 / 女性	84/(166)	瘢痕ヘルニア	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	3	入院 / 入院期間延長	合併症の悪化/ 腹壁瘢痕ヘルニア（2006年発症、ベースライン時に症状あり）	なし	併用薬を処方、 徒手整復及び ヘルニア修復術

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬、RBV + DAA 2剤= 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）+ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 25/150/100 mg の1日1回投与、RBV = リバビリン

a.　治験薬の初回投与日を起算日とした。後観察期の場合は括弧で示した。
b.　治験責任医師の評価。
c.　本被験者のベースライン時の飲酒状況は、2–4杯/日であった。
d.　本被験者は、投与9日目に治験薬の投与及び本試験を中止したが、いずれも同意撤回によるものであった。

相互参照：[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 56、Table 14.3__2.2.1、Table 14.3__2.2.2、Appendix 16.2__4.2、Appendix 16.2__4.3、Appendix 16.2__5.1、Section 14.3__3

Confidential

2.5.5.2.3　　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。さらに、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、OBV 又は 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、DAA 2剤併用療法の国内第Ⅲ相試験（浮腫関連事象）[資料5.4: 11]、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、MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）及びアッヴィ社が規定した 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。

2.5.5.2.3.1　　肝毒性関連事象

海外で第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 上昇が確認されていたことから、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相試験での重要項目に位置付けられた。

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）のプロットの区分[資料5.4: 12]に該当する 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 プロットの Hy's law quadrant（治験薬投与開始後の最高値が、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3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高値が、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ほか、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、以下、DILIN）の因果関係分類[資料5.4: 13]に従って被験者を分類した。

肝毒性関連の臨床検査値

肝硬変の認められない被験者における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、2.5%（2/79名）と、ごくわずかであり、投与群 B では該当例はいなかった。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認められ、投与群 A で5.1%（4/79名）、投与群 B で2.5%（2/80名）であった。肝硬変の被験者では、治験薬投与後の ALT、AST 又は総ビリルビン値が治療期中にグレード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 law quadrant の基準（ALT が基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上）に該当した[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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、報告されたトランスアミナーゼ／ビリルビン上昇は potential Hy's law quadrant 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

Confidential

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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.4.3.4項。

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週時ともにベースラインから低下し、平均減少量は投与群 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のに、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を評価した。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。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（fat disorder）、肝嚢胞及び腎嚢胞の病歴があった。脂肪肝は後観察期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剤併用療法又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.4項。

上記の有害事象評価の結果、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。

2.5.5.2.3.2　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（以下、OATP）1B1を阻害することが知られており、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[資料5.4: 14]及びリトナビル[資料5.4: 15]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剤併用療法に 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において、投与1週時をピークとする平均総ビリルビンのベースラインからの一過性増加が認められ、その後は投与終了後4週時まで両群で減少する傾向がみられた[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.4.3.4項、Figure 5。各群で認められた総ビリルビンの一過性の変化は、主に平均間接ビリルビンの上昇に起因するものであった。

投与群 A 及び投与群 B において、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。

M14-153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を精査した。その結果、新たに同定された臨床的に重要な症例はなかった。

2.5.5.2.3.3　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確認した。M14-153試験では、該当する症例は認められなかった。

C Confidential

2.5.5.2.3.4　　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[資料5.4: 16]及びテラプレビル[資料5.4: 17]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 と IFN 製剤との併用投与[資料5.4: 10]、又は RBV+PEG-IFN と boceprevir 若しくはテラプレビルとの3剤併用投与による溶血作用が知られており、溶血から高ビリルビン血症に至る場合もある。したがって、貧血関連の臨床検査値及び貧血関連の有害事象を評価対象とした。

貧血関連の臨床検査値

投与群 A と投与群 B の肝硬変の認められない被験者におけるヘモグロビン値（平均変化量はそれぞれ-21.7 g/L 及び-20.9 g/L）、ヘマトクリット値（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）は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週時まで減少し、平均減少量は両投与群で同程度であった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 64。これらの結果は、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び赤血球数における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においても、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値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においても、ヘモグロビン値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、ヘモグロビン値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[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.3__4.1.1.1、Table 14.3__4.1.1.2。

肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の被験者における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又はグレード4のヘモグロビン値は認められなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] Table 14.3__4.7.1.1、Table 14.3__4.7.1.2。

RBV+DAA 2剤併用療法を行った被験者では、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められた。RBV の副作用として貧血及びヘモグロビン減少が生じることが知られていることから[資料5.4: 10]、この結果は予測可能であり、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

貧血関連の有害事象

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、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。

肝硬変の認められない被験者では、貧血関連事象の SMQ に該当する有害事象が投与群 A の27.5%（22/80名）及び投与群 B の31.3%（25/80名）で認められた[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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。肝硬変の被験者では、貧血関連事象の SMQ に該当する有害事象が各群1名に認められた。特定さ

C Confidential

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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.4項。

貧血関連事象はいずれもグレード1又は2で、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、これらの事象の約半数が、治験責任医師により DAA 2剤併用療法とも「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 投与による副作用として知られており、RBV の添付文書[資料5.4: 10]には重大な副作用として記載され注意喚起されている。M14-153試験での貧血関連事象の評価結果は、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

貧血の管理

M14-153試験では、ヘモグロビンの低下が認められたものの、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[資料5.3.5.1.1: M14-153] Appendix 16.2__7.3.1。さらに、貧血関連事象に対する措置は RBV の用量変更のみであった。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り、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

2.5.5.2.3.5　発疹関連事象

Boceprevir[資料5.4: 16]、テラプレビル[資料5.4: 17]及びシメプレビル[資料5.4: 18]などの HCV 感染の治療に RBV+PEG-IFN との3剤併用で用いられている他のプロテアーゼ阻害薬で発疹が報告されていることから、発疹関連事象について検討した。

特に注目すべき事象とした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。

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、その発現率は投与群 A［22.5%（18/80名）］と投与群 B［25.0%（20/80名）］で同程度であった[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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。

M14-153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で非重篤であり、治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.1項及び 12.3.1.3.4項。また、重症皮膚副作用（SMQ）に該当する有害事象は認められず、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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.5項。

C Confidential

M14-153試験で認められた薬剤性発疹（CMQ）に該当する有害事象は、いずれも重症度がグレード1又は2で非重篤であり、治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.1及び12.3.1.3.4項。

発疹関連事象の大部分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中断に至った事象は認められなかった。

発疹及びそう痒は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に記載されているその他の副作用であり、注意喚起されている。M14-153試験で認められたそう痒症及び発疹は、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

光線過敏症関連事象

M14-153試験では、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。

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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.3.1.3.5項。本被験者は投与群 B 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剤併用療法又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。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）の処方のみであり、本事象は36日後に消失した。

2.5.5.2.3.6　　急性腎不全関連事象

腎疾患及び腎不全の原因として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り、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[資料5.4: 10]。さらに、M14-153試験のいずれかの投与群で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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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試験では、急性腎不全関連事象の SMQ に該当する有害事象が肝硬変の認められない被験者で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[資料5.3.5.1.1: M14-153] 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[資料5.3.5.1.1: M14-153]

C Confidential

Table 61。特定された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、いずれもグレード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。以上の結果が示すとおり、急性腎不全の安全性シグナルは検出されなかった。

RBV の添付文書[資料5.4: 10]には IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b 併用時の重大な副作用（頻度0.1%未満）として急性腎不全等の重篤な腎障害が記載されている。

2.5.5.2.3.7　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」）の投与時によくみられる有害事象である。Ca 拮抗薬はリトナビルと相互に作用することが知られており、DAA 2剤を Ca 拮抗薬と併用すると Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇することから、治療効果及び有害作用（浮腫関連事象の発現リスクなど）の増大や延長をもたらす可能性がある。DAA 2剤併用療法の国内第Ⅲ相試験（以下、DAA 2剤国内第Ⅲ相試験）における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剤併用療法を行った被験者（5.1%）で統計学的に有意に高かったことから[資料5.4: 11]、浮腫関連事象（すなわち、末梢性浮腫又は浮腫）が発現した6名の被験者を対象として、Ca 拮抗薬の使用別に末梢性浮腫を評価した[2.5.5.3.1項]。

RBV に DAA 2剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者（M14-153試験）での浮腫関連事象の発現率（3.8%）は、DAA 2剤国内第Ⅲ相試験で DAA 2剤を併用投与した被験者での発現率（5.1%）[資料5.4: 11]より低かった。M14-153試験における浮腫関連事象の発現は、RBV 非併用下と同様、Ca 拮抗薬の併用と関連性があると考えられた。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）］に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、重篤な事象や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 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）］[資料5.3.5.1.1: M14-153] 12.2.2項。

上記の結果は、DAA 2剤国内第Ⅲ相試験の結果（末梢性浮腫の全症例が Ca 拮抗薬の併用例であった）[資料5.4: 11]と同様であった。また、低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者では、低用量以外の被験者と比べて、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。

DAA 2剤（ヴィキラックス配合錠）の添付文書には、「重大な副作用として、体液貯留：末梢性浮腫（4.1%）、浮腫（1.4%）、顔面浮腫（0.6%）、肺水腫（0.3%）があらわれることがある。」と記載されている[資料5.4: 19]。RBV の添付文書[資料5.4: 10]にも IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b 併用時の「その他の副作用（頻度0.1～5%未満）」として浮腫（四肢・顔面）が記載されており、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないが、DAA 2剤との併用時には重大な副作用として注意が必要である。

C Confidential

2.5.5.2.3.8　　QTc 間隔延長の影響

M14-153試験では、有害事象として QT 間隔延長又は不整脈が認められた被験者はいなかった。

RBV の添付文書[資料5.4: 10]には IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b 併用時の重大な副作用として不整脈（0.1～1%未満）：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度除脈、心房細動等が、記載されている。

2.5.5.3　　特別な患者集団

2.5.5.3.1　　部分集団での安全性

部分集団解析では、年齢、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、Ca 拮抗薬の使用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 DAA 2剤国内第Ⅲ相試験において、DAA 2剤併用療法群での末梢性浮腫の発現率がプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かったことから[資料5.4: 11]、M14-153試験では、末梢性浮腫について Ca 拮抗薬の使用別に更に検討した。DAA 2剤国内第Ⅲ相試験と同様に、Ca 拮抗薬を使用した被験者では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 DAA 2剤国内第Ⅲ相試験に比べ低かった[2.5.5.2.3.7項]

2.5.5.3.2　　肝機能障害患者での安全性

海外で実施された肝機能障害患者での RBV の薬物動態試験で、肝障害の重症度に依存した C_{max} の上昇が認められている。重度の肝機能障害のある患者では、RBV の血中濃度が増大し重大な副作用があらわれるおそれがあるため、使用禁忌としている[資料5.4: 20]。

2.5.5.3.3　　腎機能障害患者での影響

RBV の主要な排泄経路は腎である。海外で実施された腎障害患者での薬物動態試験で、腎機能障害の重症度（クレアチニンクリアランス）に依存的な C_{max} 及び AUC の上昇が認められている。慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の患者では、RBV のクリアランスの著しい低下により副作用が強くあらわれる（場合によっては予期せぬ重大な副作用があらわれる）おそれがあるので、使用禁忌としている[資料5.4: 20]。

2.5.5.4　　安全性のまとめ

日本人の HCV ジェノタイプ2感染患者を対象とした最長16週間の RBV＋DAA 2剤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のプロファイルは DAA 2剤併用療法と類似していた。

RBV＋DAA 2剤併用療法で貧血の有害事象の発現率が高かったが、グレード3以上（80 g/L 未満）

C Confidential

のヘモグロビン低値は認められず、グレード2（100 g/L 未満）の発現率も高くはなかった（10.7%）。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 の用量変更で貧血を管理可能であった。RBV＋DAA 2剤併用療法で認められた発疹関連事象の大部分は軽度又は中等度（グレード1又は2）であった。重篤な事象は認められず、治験薬投与の中止又は中断に至った事象も認められなかった。RBV＋DAA 2剤併用療法で、血中ビリルビン増加が肝硬変の認められない被験者全体で発現率が18.8%と多く認められたが、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、その作用は RBV に関連する溶血によって増強されることが示唆された。RBV＋DAA 2剤併用療法での浮腫関連事象の発現率は低く、DAA 2剤国内第Ⅲ相試験[資料5.4: 11]と同様に、浮腫関連事象を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、他の用量で使用した被験者に比べて、浮腫関連事象の発現率は低かった。

貧血、発疹及び血中ビリルビン増加は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に記載されている既知の副作用で注意が喚起され、予測可能であった。これらの副作用は DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

M14-153試験の安全性の検討結果より、RBV の安全性プロファイルは DAA 2剤併用療法を上乗せすることによる影響を受けないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

RBV＋DAA 2剤併用療法は、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、RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間投与は肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ2感染被験者において高い SVR12達成率を示した。また、RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間経口投与時の忍容性は良好であった。この新規の治療選択肢により、肝硬変の認められない 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)　RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間併用投与は肝硬変の認められない 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、RBV（添付文書に従い、400～1000 mg/日）と DAA 2剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg、1日1回経口投与）の16週間併用投与は、肝硬変の認められない未治療及び既治療の日本人成人 HCV ジェノタイプ2感染患者において高い SVR12達成率（それぞれ、91.5%及び75.8%）を示した。

この結果より、RBV＋DAA 2剤併用療法は、肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ2感染患者に有益な治療効果をもたらすことが示唆される。

2)　RBV＋DAA 2剤併用療法は 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。

C Confidential

IFN を使用しない RBV＋DAA 2剤併用療法の忍容性は良好で、安全性における大きな問題はなかった。

2.5.6.2　リスク

DAA 2剤投与時のリスクは、RBV＋DAA 2剤併用療法のリスクと考えられる。DAA 2剤投与時及び RBV＋DAA 2剤併用療法に認められたリスクを以下に記載する。

2.5.6.2.1　肝障害

DAA 2剤併用療法のヴィキラックスの添付文書[資料5.4: 19]には、重大な副作用として、肝機能障害：ALT（GPT）の基準値上限5倍超（0.3%）、ビリルビンの基準値上限3倍超（0.3%）が記載されている。

RBV を併用した M14-153試験では、基準値上限の5倍を超える ALT 上昇は1.3%、基準値上限の3倍を超える総ビリルビンの上昇は3.6%であった。

RBV の添付文書[資料5.4: 10]には、IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b 併用時の重大な副作用として、重篤な肝機能障害が、その他の副作用（いずれも頻度5%以上）として、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇が記載され、注意を喚起している。肝障害は DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

2.5.6.2.2　貧血

貧血はヴィキラックスの添付文書[資料5.4: 19]に、その他の副作用（頻度5%未満）として記載されている。M14-153試験で貧血は肝硬変の認められない被験者全体で発現率が22.5%と、最も多く認められた。しかし、M14-153試験における貧血関連の有害事象に対する処置は、RBV の用量調節のみであった。さらに、RBV の用量調節が有効性に影響を及ぼさず、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は認められず管理可能であった。また、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なかった。

貧血は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に重大な副作用として記載され注意を喚起しており、DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

2.5.6.2.3　発疹事象

発疹事象はヴィキラックスの添付文書[資料5.4: 19]にその他の副作用（頻度5%未満）として、発疹及びそう痒が記載されおり、M14-153試験での発現は予測されるものであった。M14-153試験で肝硬変の認められない被験者全体で有害事象として、そう痒症は10.0%、発疹は5.0%に認められた。これらの大部分は軽度又は中等度（グレード1又は2）であり、重篤な事象は認められず、治験薬投与の中止又は中断に至った事象も認められなかった。

発疹及びそう痒は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に記載されているその他の副作用（頻度5%以上）であり、注意が喚起されている。したがって、M14-153試験で認められたそう痒症及び発疹は DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

C Confidential

2.5.6.2.4　　ウイルス学的治療不成功又は耐性のリスク

M14-153試験の投与群 B 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。DAA 2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 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のリスクが高くウイルス耐性と関連するリスクがあることから、既治療の HCV ジェノタイプ2b 感染患者には使用しないことが望ましい。しかし、国内で承認された RBV とソホスブビルの併用投与は、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承認されており、RBV＋DAA 2剤併用療法と交叉耐性はないことが予測される。

2.5.6.2.5　　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（推算糸球体濾過量 < 50 mL/1.73m^2）、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 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、RBV＋DAA 2剤併用療法の臨床試験は行われていない。

RBV は重篤な肝機能障害患者、慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の腎機能障害がある患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人には禁忌である[資料5.4: 10]。

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感染患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、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、RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間投与における 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 PEG-IFN 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、RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間投与の優越性が確認された。また、肝硬変の認められない既治療被験者の16週間投与における SVR12達成率は75.8%であった。なお、16週間の投与終了後に再燃した被験者は認められなかった。

RBV＋DAA 2剤併用療法に関連したリスクは限られており、肝障害、貧血及び発疹事象による治験薬投与中止はなく、これらの事象は管理可能と考えられた。貧血は、RBV＋DAA 2剤併用療法で発現率が高くなったが、RBV の用量を減らすことのみで管理可能であり、輸血やエリスロポエチンの投与は不要で、DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

M14-153試験において、RBV＋DAA 2剤併用療法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。国内外の試験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が、これらの事象は RBV の

C Confidential

添付文書[資料5.4: 10]に記載されているその他の副作用であり、DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

DAA 2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。しかし、国内で承認された RBV とソホスブビルの併用療法は、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であり、RBV＋DAA 2剤併用療法と交叉耐性は示さないことが予測される。

2.5.6.4　　結論

RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間経口投与は、肝硬変の認められない未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ2感染被験者に有効であり、SVR12達成率はそれぞれ91.5%及び75.8%であった。

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、RBV＋DAA 2剤併用療法の16週間経口投与時の忍容性は良好であった。RBV＋DAA 2剤併用療法に関連したリスクは限られていた。DAA 2剤投与で同定された貧血、発疹及びビリルビン増加の副作用は、RBV の併用により発現率が増大したが、これらの事象は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に記載されている既知の副作用で、注意が喚起されており、予測可能であった。これらの副作用は DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。RBV 非併用での DAA 2剤投与で同定した副作用に加えて、国内外の試験から DAA 2剤と RBV の併用投与で同定し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。副作用の程度は大部分が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。これらの事象は RBV の添付文書[資料5.4: 10]に記載されているその他の副作用であり、DAA 2剤併用による RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものでないと考えられた。以上より、RBV の安全性プロファイルは DAA 2剤併用療法を上乗せすることによる影響を受けないと考えられた。

RBV＋DAA 2剤併用療法の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。これらの結果は、IFN を使用しない経口投与による RBV＋DAA 2剤併用療法は、HCV ジェノタイプ2感染患者に対する新しい治療レジメンであることを支持するものである。

C Confidential

2.5.7　　参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 2]	C 型肝炎治療ガイドライン.（第4版）2015年9月	日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編	[Internet]一般（社）日本肝臓学会. Available from: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver4_Oct22_final.pdf
[資料5.4: 3]	肝炎診療の新たな展開.	林紀夫.	綜合臨牀. 2011; 60: 7-8.
[資料5.4: 4]	慢性肝炎の肝組織診断基準 －新犬山分類－.	市田文弘、小俣政男、辻孝夫、他.	第19回　犬山シンポジウム　C 型肝炎研究の進歩、肝炎ウイルスの変異、犬山分類の再検討. 中外医学社　1996. p183-8.
[資料5.4: 5]	IV. C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法 1. インターフェロン療法の現況:標準治療のエビデンス.	坂本穣、榎本信幸.	日本内科学会雑誌. 2008; 97: 57-63.
[資料5.4: 6]	IV. C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法 2. C 型慢性肝炎の進展と治療抵抗性 1)ウイルス変異の観点から.	坂本直哉.	日本内科学会雑誌. 2008; 97: 64-8.
[資料5.4: 7]	Q3 HCV の種類とその分布はどうなっているか？	飯野四郎.	C 型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社　2005. p14-5.
[資料5.4: 8]	Q12 HCV 感染経路はどうなっているか？　Q13 日本での感染拡大はどうであったか？　Q14 日本の感染者数はどれくらいか？	飯野四郎.	C 型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社　2005. p46-51.
[資料5.4: 9]	HCV 感染の疫学の変化:現況と将来.	田中純子、片山恵子、田渕文子、他.	肝胆膵. 2008; 57: 707-15.
[資料5.4: 10]	レベトール®カプセル　添付文書.	MSD 株式会社	2015年7月改訂（第19版）
[資料5.4: 11]	Randomized phase 3 trial of Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis.	Kumada H, Chayama K, Rodrigues Jr. L, et al.	Hepatology. 2015; 62: 1037-46.
[資料5.4: 12]	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery.	Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al.	Drug Saf. 2011; 34: 243-52.
[資料5.4: 13]	Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method.	Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al.	Hepatology. 2010; 51: 2117-26.
[資料5.4: 14]	Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C.	Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT.	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 596-606.
[資料5.4: 15]	ノービア®錠　添付文書.	アッヴィ合同会社	2014年10月改訂（第6版）

C Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 16]	VICTRELIS® (boceprevir) capsules. US prescribing information.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	Revised: 08/2015
[資料5.4: 17]	テラビック®錠　添付文書.	田辺三菱製薬株式会社	2015年4月改訂（第14版）
[資料5.4: 18]	ソブリアード®カプセル　添付文書.	ヤンセンファーマ株式会社	2015年4月改訂（第6版）
[資料5.4: 19]	ヴィキラックス®配合錠　添付文書.	アッヴィ合同会社	2015年9月作成（第1版）
[資料5.4: 20]	レベトール®カプセル　インタビューフォーム.	MSD 株式会社	2015年7月改訂（第14版）

C Confidential