

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 |
| 図一覧..... | 4 |
| 略号及び用語の定義..... | 5 |
| 2.5 臨床に関する概括評価..... | 6 |
| 2.5.1 製品開発の根拠..... | 6 |
| 2.5.1.1 薬理学的分類..... | 6 |
| 2.5.1.1.1 グラゾプレビル..... | 6 |
| 2.5.1.1.2 エルバスビル..... | 6 |
| 2.5.1.1.3 グラゾプレビルとエルバスビルの併用..... | 6 |
| 2.5.1.2 科学的背景..... | 7 |
| 2.5.1.2.1 C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変の疫学..... | 7 |
| 2.5.1.2.2 C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変の薬物治療..... | 7 |
| 2.5.1.3 臨床開発の概要..... | 8 |
| 2.5.1.4 規制当局のガイダンス及び助言..... | 9 |
| 2.5.1.4.1 本邦での臨床試験..... | 9 |
| 2.5.1.4.2 米国及び欧州での臨床試験..... | 10 |
| 2.5.1.5 本剤の臨床データパッケージ..... | 10 |
| 2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守..... | 13 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価..... | 14 |
| 2.5.2.1 製剤開発..... | 14 |
| 2.5.2.2 生物学的同等性..... | 14 |
| 2.5.2.3 生物学的分析法..... | 15 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価..... | 16 |
| 2.5.3.1 臨床薬理試験に関する概括評価..... | 16 |
| 2.5.3.2 薬物動態..... | 16 |
| 2.5.3.3 用量設定並びにグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態において臨床的 に意味のある薬物動態変化を判断するための変動許容区間..... | 17 |
| 2.5.3.4 内因性要因及び特定集団..... | 18 |
| 2.5.3.5 外因性要因及び薬物相互作用..... | 18 |
| 2.5.4 有効性の概括評価..... | 21 |
| 2.5.4.1 有効性評価方法の概要..... | 21 |
| 2.5.4.1.1 試験デザイン及び有効性評価項目..... | 21 |
| 2.5.4.1.2 統計手法..... | 23 |
| 2.5.4.2 患者背景..... | 23 |

2.5 臨床に関する概括評価

| | | |
|-----------|--|----|
| 2.5.4.3 | 有効性の結果..... | 24 |
| 2.5.4.3.1 | HCV 感染（C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変）に対する有効性（058試験結果）..... | 24 |
| 2.5.4.4 | 部分集団における有効性の検討..... | 25 |
| 2.5.4.5 | 特別な患者集団における有効性の検討..... | 27 |
| 2.5.4.6 | 耐性変異ウイルス..... | 28 |
| 2.5.4.6.1 | 耐性変異解析の概要..... | 28 |
| 2.5.4.6.2 | 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）の結果..... | 29 |
| 2.5.4.7 | 有効性に関する考察及び結論..... | 30 |
| 2.5.5 | 安全性の概括評価..... | 32 |
| 2.5.5.1 | 臨床試験における安全性評価の概要..... | 32 |
| 2.5.5.2 | 安全性評価対象集団..... | 34 |
| 2.5.5.3 | 全般的な曝露状況..... | 34 |
| 2.5.5.4 | 人口統計学的特性及びその他の特性..... | 36 |
| 2.5.5.5 | 有害事象..... | 36 |
| 2.5.5.5.1 | 比較的好くみられる有害事象..... | 36 |
| 2.5.5.5.2 | 死亡..... | 39 |
| 2.5.5.5.3 | その他の重篤な有害事象..... | 40 |
| 2.5.5.5.4 | 治験薬の投与中止に至った有害事象..... | 42 |
| 2.5.5.5.5 | 注目すべき事象..... | 43 |
| 2.5.5.6 | 臨床検査値の評価..... | 43 |
| 2.5.5.6.1 | 肝機能検査..... | 43 |
| 2.5.5.7 | 肝機能に関する安全性..... | 44 |
| 2.5.5.8 | バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目..... | 47 |
| 2.5.5.9 | 特別な患者集団及び状況下における安全性..... | 47 |
| 2.5.5.9.1 | 内因性要因..... | 47 |
| 2.5.5.9.2 | 特別な患者集団..... | 48 |
| 2.5.5.9.3 | 外因性要因..... | 50 |
| 2.5.5.9.4 | グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態..... | 51 |
| 2.5.5.9.5 | 妊娠及び授乳時の使用..... | 51 |
| 2.5.5.9.6 | 過量投与..... | 51 |
| 2.5.5.10 | 安全性に関する結論..... | 52 |
| 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論..... | 53 |
| 2.5.6.1 | 臨床上のベネフィット..... | 53 |
| 2.5.6.2 | 臨床上のリスク..... | 55 |
| 2.5.6.3 | ベネフィットとリスクの結論..... | 56 |
| 2.5.7 | 参考文献..... | 58 |

表一覧

| | 頁 |
|-----------|---|
| 表 2.5.1-1 | 臨床データパッケージ 12 |
| 表 2.5.4-1 | 058試験パート1及びパート2の概要 22 |
| 表 2.5.4-2 | SVR ₁₂ 率の要約 (058試験パート1及びパート2) 24 |
| 表 2.5.5-1 | 患者の内訳 (058試験パート1) 35 |
| 表 2.5.5-2 | 患者の内訳 (058試験パート2) (非肝硬変患者) 35 |
| 表 2.5.5-3 | 患者の内訳 (058試験パート2) (肝硬変患者) 36 |
| 表 2.5.5-4 | いずれかの群で5%以上発現した有害事象 (ASaT) 058試験パート1 (治療期及び経過観察期4週) 37 |
| 表 2.5.5-5 | いずれかの群で5%以上発現した有害事象 (ASaT) 058試験パート2 (非肝硬変患者) (治療期及び経過観察期4週) 38 |
| 表 2.5.5-6 | 5%以上発現した有害事象 (ASaT) 058試験パート2 (肝硬変患者) (治療期及び経過観察期4週) 39 |
| 表 2.5.5-7 | 重篤な有害事象 (ASaT) 058試験パート1 (治療期及び経過観察期4週) 41 |
| 表 2.5.5-8 | 重篤な有害事象 (ASaT) 058試験パート2 (非肝硬変患者) (治療期及び経過観察期4週) 42 |
| 表 2.5.5-9 | 遅発性 ALT/AST 増加、臨床検査値に関する ECI、Grade 3又は4の ALT 増加及び AST 増加、肝機能臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者の一覧 (058試験パート1及びパート2) 45 |

図一覧

| | 頁 |
|--------------------------------------|----|
| 図 2.5.5-1 安全性評価に使用した臨床データパッケージ | 33 |

略号及び用語の定義

| 略号 | 正式名称 (英語) | 正式名称 (日本語) |
|--------------------|--|-------------------------------|
| ADME | Absorption, distribution, metabolism and excretion | 吸収・分布・代謝及び排泄 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AN | Allocation number | 割付番号 |
| ART | Antiretroviral therapy | 抗レトロウイルス療法 |
| ASaT | All subjects as treated | 治験薬を1回以上投与されたすべての患者 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-∞} | Area under the concentration-time curve (0 to infinity) | 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CKD | Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| C _{max} | Maximum concentration | 最高血漿中濃度 |
| CP | Child-Pugh | チャイルド・ピュー |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| EBR | Elbasvir | エルバスビル (MK-8742) |
| EC ₅₀ | Concentration required to induce a 50% effect | 50%有効濃度 |
| ECI | Events of clinical interest | 注目すべき事象 |
| FDC | Fixed-dose combination | 固定用量配合剤 |
| FFP | Fit-for purpose formulation | 開発初期製剤 |
| FMI | Final market image | 市販予定製剤 |
| GT | Genotype | 遺伝子型 |
| GZR | Grazoprevir | グラゾプレビル (MK-5172) |
| HCV | Hepatitis C virus | C型肝炎ウイルス |
| HCV RNA | Hepatitis C virus ribonucleic acid | C型肝炎ウイルスリボ核酸 |
| HIV | Human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| IL28B | Interleukin 28B | インターロイキン28B |
| INR | International normalized ratio | 国際標準化比 |
| ISP | Integrated Safety Pool | 米国申請用 CTD での主要な安全性評価集団 |
| IU | International units | 国際単位 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities terminology | ICH 国際医薬品用語集 |
| NS | Nonstructural protein | 非構造蛋白質 |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| PBPK | physiologically-based pharmacokinetic(s) | 生理学的薬物動態 |
| PEG-IFN | Pegylated interferon | ペグインターフェロン |
| P-gp | P-glycoprotein | P糖蛋白 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PMF | Preliminary market formulation | 市販候補製剤 |
| PT-INR | Prothrombin time international normalized ratio | プロトロンビン時間国際標準化比 |
| QTc | Corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| RAVs | Resistance associated variants | 耐性変異 |
| RBV | Rivavirin | リバビリン |
| SVR | Sustained viral response | 持続的ウイルス陰性化 |
| SVR ₁₂ | Sustained viral response 12 | 投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化 |
| SVR ₂₄ | Sustained viral response 24 | 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化 |
| t _{1/2} | Elimination half-life | 消失半減期 |
| TQT | Thorough QT/QTc | 綿密な QT/QTc |

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 薬理学的分類

2.5.1.1.1 グラゾプレビル

グラゾプレビル水和物（グラゾプレビル）は、C型肝炎ウイルス（HCV）の非構造蛋白質（NS）3/4Aに可逆的に結合する大環状ペプチド構造の新規阻害剤である。HCV NS3/4Aはウイルス複製に不可欠なセリンプロテアーゼであり、ウイルスRNAの翻訳後、ポリ蛋白質前駆体を4カ所で特異的に切断し、他の非構造蛋白質を成熟させる。NS3/4A 酵素活性を阻害することによりウイルス複製を阻害するグラゾプレビルは、genotype（GT）1～6のHCV NS3/4Aプロテアーゼに対していずれも1 nM未満（IC₅₀値）で阻害活性を示し、レプリコンアッセイではGT1a、1b、4a及び6aのウイルス複製をいずれも1 nM未満（EC₅₀値）で阻害した。また、グラゾプレビルはnMレベルの濃度でGT3及び他の主要なHCV GTのサブタイプに対する活性を保持し、レプリコン細胞を用いた試験でのEC₅₀値は1.5～35 nMの範囲であった。グラゾプレビルは既存のHCVプロテアーゼ阻害剤の臨床試験において同定された、GT1a Q80K及びR155K等の多数の耐性変異（RAVs）に対して強力な活性を保持している。

2.5.1.1.2 エルバスビル

エルバスビルはHCVのNS5Aに対する強力な阻害剤である。NS5AはHCV複製に不可欠なウイルスのリン蛋白質であり、ヒトでの相同分子種は知られていない。NS5Aはアポトーシス、細胞周期、自然免疫、膜合成など多くの細胞内プロセスに関与する多数の宿主蛋白質と相互作用しており、それらのプロセスを妨げることはウイルス複製に不利に働く。NS5Aは酵素活性を示さないが、ウイルスRNAの合成及びウイルス蛋白質の会合にとっては不可欠である。エルバスビルは100種類を超える標的分子パネルに対するスクリーニングにおいてNS5Aへの選択性が認められた。エルバスビルはレプリコンを用いた試験において、HCVのすべての主要なGTのサブタイプに対して強力な活性を示し、GT1a、GT1b、GT2a、GT4a、GT5a及びGT6dでのEC₅₀値は4 pM以下である。エルバスビルのGT3に対する活性（EC₅₀値：140 pM）はやや低く、自然耐性である31M多型を有するGT2bに対してはnMレベルの活性（EC₅₀値：3 nM）であった。また、エルバスビルは既存の阻害剤の臨床試験において同定されたRAVs（NS5Aの28、30、31及び93位）に対してより高い活性を示している。

2.5.1.1.3 グラゾプレビルとエルバスビルの併用

グラゾプレビル及びエルバスビル単独での検討に加えて、実施した両阻害剤のin vitro併用試験の結果、GT1aレプリコン細胞では両薬物の併用によりHCV RNA複製が相加的に阻害された。また、NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤を追加併用することにより、両化合物の抗ウイルス活性はさらに増強された。NS3/4A領域及びNS5A領域、さらにNS5B領域でみられる特徴的なRAVsは、エルバスビル及びグラゾプレビルに対する交差耐性を示さないことから、これら薬

物の併用により遺伝的障壁はさらに高くなり、耐性の出現はより強固に抑制されることが示された。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変の疫学

HCV感染は、全世界規模の公衆衛生上の課題であり、HCVキャリアは全世界で1億7000万人[資料5.4: 5]、本邦で190~230万人[資料5.4: 67]、米国で500万人存在すると推定されている。HCV感染者の約30%は急性の経過で治癒する一方で、感染者の70%ではHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性肝炎へと移行した場合、自然治癒することはまれであり、HCV感染による炎症の慢性化により肝線維化が惹起され、初感染から平均20年で肝硬変へ移行する。肝硬変に至ると年5~7%と高確率で肝細胞がんを発症する[資料5.4: 6]。本邦での肝がんの罹患者は4万4000人、肝がんによる死亡者数は年間3万人を超えており[資料5.4: 7]、肝がんは本邦のがん対策の上で重要な疾患とみなされている。肝がん患者の多くは、慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患を背景としているが、本邦では特にHCV感染による慢性肝疾患を背景としている患者が多く、約60%を占めている[資料5.4: 67]。このようにHCV感染による肝炎の持続が発癌につながることから、抗ウイルス療法を行い、HCVを排除することが重要である。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。

HCVには大きく6つの遺伝子型(GT)が存在し、それぞれサブタイプが存在する。最も多いのはGT1であり、全世界のHCV感染の約46%、米国、欧州、日本では60~70%を占めている。GT1はさらにGT1aとGT1bの2つのサブタイプに分けられる。GT1bは全世界的に最も多くみられるサブタイプであり、アジアでは大半を占めており、本邦ではHCV感染者の約70%がGT1bと推測されており、GT1aはまれである。一方で、米国ではGT1aは約46%、GT1bは約26%と、GT1aのほうが多く認められている。

2.5.1.2.2 C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変の薬物治療

C型慢性肝炎の治療の目標は、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、肝発癌及び肝疾患関連死を阻止することであり、この治療目標を達成するために抗ウイルス療法を行い、HCVの排除を目指すことである。

2011年までのC型慢性肝炎の標準療法は、ペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)の48週間併用投与であり、SVR₂₄率は約50%であった。2011年にテラプレビル、2013年にシメプレビル、2014年にパニプレビルが承認され、これらプロテアーゼ阻害剤をPEG-IFN+RBVに加えることで、SVR₂₄率が約70~90%まで向上した[資料5.4: 1]。しかしIFNを含む治療に不耐容な患者、医学的理由によりIFNを含む治療に不適格な患者等、プロテアーゼ阻害剤+PEG-IFN+RBVによる治療を受けることができない患者が存在していること、PEG-IFNは週1回の注射投与であるため、患者の利便性の観点からもIFNフリーの治療方法が望まれていた。

最近では、PEG-IFN+RBVを含まない新しい経口療法(アスナプレビル+ダクラタスビル、レ

ジパスビル+ソホスフビル配合剤、オムビタスビル+パリタプレビル+リトナビル配合剤)が開発され、さらなる SVR 率の向上が認められており、C 型代償性肝硬変に対しても効果が認められている。一方で、これらの治療法により IFN 特有の副作用は回避できるものの、薬剤耐性変異例における SVR 率の低下や肝障害などの副作用[資料5.4: 2][資料5.4: 3]、重度の腎機能障害患者に対しては禁忌であること、海外で当該薬剤とアミオダロンとの併用により死亡例も報告されている[資料5.4: 4]ことから、注意が必要となっている。

このように、C 型慢性肝炎は、新薬の開発により年々治療薬の進歩が見られるものの、日本では欧米と比較して HCV 感染患者の高齢化が進んでおり、一般的に高齢者では生理機能の低下や多臓器疾患を伴うことが多いことを踏まえると、より安全性の高い治療薬が必要である。さらに、慢性腎臓病を有する HCV 感染患者や HIV/HCV 重複感染患者、プロテアーゼ阻害剤を含む前治療により薬剤耐性変異を有する患者、また多くの合併症を有し併用薬を多く用いている患者など、患者背景が多様化しており、これらの患者に適応可能な治療法は限られている。こうした、いまだに解決されない医療ニーズを満たすために、優れた有効性及び安全性を有する新たな選択肢となりうる新規薬剤の開発が急務である。

2.5.1.3 臨床開発の概要

本邦での臨床開発

日本人の C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法に関する第 II/III 相試験開始に先立ち、日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験をグラゾプレビル (MK-5172-009 試験) 及びエルバスビル (MK-7009-050 試験[†]) のそれぞれについて実施した。MK-5172-009 試験では、グラゾプレビル 100、400、800 又は 1200 mg の単回投与及び 400 又は 800 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与は、日本人健康被験者において忍容性が良好であることが示された。グラゾプレビルを単回投与した際の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) に、用量比を上回る上昇が認められた。MK-7009-050 試験では、エルバスビル 10、50 又は 100 mg の単回投与及び 50 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与は、日本人健康被験者において忍容性が良好であることが示された。エルバスビルを単回投与した際の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) は、10~100 mg の範囲では用量に比例して上昇した。また、臨床薬理試験として、日本人健康被験者を対象とした食事 (標準的朝食) の影響を検討する試験 (MK-5172-078 試験) を実施した。MK-5172-078 試験では、グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を空腹時及び食後に単回併用投与した結果、グラゾプレビルの血漿中曝露量は摂食により増加したものの、臨床上意味のある変動ではないことが示された。また、エルバスビルの薬物動態は空腹時投与と食後投与で類似していた。

国内第 II/III 相試験として、日本人の GT1 の C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法に関する臨床試験 (058 試験) を実施した。058 試験はパート 1 とパート 2 から構成され、パート 1 は、2 用量 (50 mg 又は 100 mg) のグラゾプレビルとエルバスビル 50 mg を併用投与する無作為化、多施設共同、二重盲検試験であり、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する第 II 相試験パートとして実施した。パート 1 では、計 62 例の C 型慢性肝炎患者に、50 mg 又は 100 mg のグラゾプレビルとエルバスビル 50 mg を 12 週間併用投与した。パート 2 は、パート 1 で選

[REDACTED]との助言を受けた。その後、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]の助言を受けた。これらの助言を踏まえ、[REDACTED]
[REDACTED]臨床デ
 ータパッケージを作成した。また、効能効果案については、対面助言以降に実施した海外臨床試
 験、国内臨床試験及び類薬の状況を鑑み、「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」とし、承認申請することとした。

2.5.1.4.2 米国及び欧州での臨床試験

グラゾプレビル及びエルバスビルを含むレジメンの開発プログラムに関する助言が、米国規制当局（FDA）及び欧州規制当局から得られている。

米国では、グラゾプレビル及びエルバスビルは2013年10月18日にGT1のC型慢性肝炎に対してBreakthrough Therapyの指定を受けたが、この患者集団において94～100%のSVR₁₂率を示し、安全性プロファイルも全体として良好な他の治療法が承認されたことから、この指定は2015年4月1日に解除された。しかし、2015年4月1日に、透析施行中の重度慢性腎臓病を有するGT1のC型慢性肝炎患者及びGT4のC型慢性肝炎患者に対するBreakthrough Therapyの指定を受けている。グラゾプレビル/エルバスビル配合剤はPriority reviewの指定を受け、2016年1月に承認を取得した。

欧州では、2014年4月29日、Scientific Advice Procedureを通じて欧州医薬品委員会（CHMP）から臨床開発プログラムに関する助言を受け、開発計画は妥当であると判断された。その後、Accelerated reviewの指定を受け、2016年7月に、グラゾプレビル/エルバスビル配合剤を用いた治療法として承認を取得した。

2.5.1.5 本剤の臨床データパッケージ

本製造販売承認申請では[REDACTED]年[REDACTED]月の医薬品医療機器総合機構との対面助言による医薬品[REDACTED]
[REDACTED]相談（受付番号：[REDACTED]）での臨床データパッケージに対する助言を踏まえ、臨床データパッケージを作成した。日本人を対象として実施した臨床試験及び非日本人を対象とした

2.5 臨床に関する概括評価

TQT 試験並びに非日本人の慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験を評価資料とし、非日本人を対象として実施したその他の海外臨床試験を参考資料とした[表 2.5.1-1]。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

| 試験区分 | 評価資料 | 参考資料 |
|------------|---|---|
| 第 I 相 | <p>グラゾプレビル単回反復投与試験（日本人健康被験者）(MK-5172-009)</p> <p>エルバスビル単回反復投与試験、パニプレビルとの薬物相互作用試験（日本人健康被験者）(MK-7009-050)</p> <p>日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの食事の影響試験 (MK-5172-078)</p> <p>グラゾプレビル TQT 試験（非日本人健康被験者）(MK-5172-049)</p> <p>エルバスビル TQT 試験（非日本人健康被験者）(MK-8742-015)</p> | <p>生物学的利用率/食事の影響試験 (MK-5172-027, MK-5172-040, MK-5172-069, MK-5172-072, MK-8742-005, MK-8742-018, MK-8742-020, MK-5172-080)</p> <p>生物学的比較試験 (MK-5172-002, MK-5172-008, MK-5172-045, MK-5172-055)</p> <p>単回及び反復投与試験 (MK-5172-001, MK-5172-007, MK-8742-001, MK-8742-006, MK-8742-014)</p> <p>C 型慢性肝炎患者試験（第 I b 相） (MK-5172-004, MK-8742-002)</p> <p>内因性試験（肝機能障害、腎機能障害） (MK-5172-013, MK-5172-014, MK-5172-042, MK-5172-050, MK-8742-004, MK-8742-009)</p> <p>外因性試験（薬物相互作用） (MK-5172-006, MK-5172-026, MK-5172-029, MK-5172-030, MK-5172-031, MK-5172-032, MK-5172-046, MK-5172-053, MK-5172-054, MK-5172-056, MK-5172-057, MK-5172-063, MK-5172-070, MK-5172-073, MK-5172-076, MK-5172-081, MK-8742-003, MK-8742-008, MK-8742-010, MK-8742-011, MK-8742-013, MK-8742-016, MK-8742-017, MK-8742-021, MK-8742-023)</p> |
| 第 II 相 | | <p>C 型肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験 (MK-5172-003, MK-5172-038)</p> <p>C 型肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの用量設定試験 (MK-5172-035)</p> <p>RBV との併用下でグラゾプレビルを投与した際の安全性及び有効性の検討試験 (MK-5172-039)</p> <p>非日本人の未治療、GT2、4、5、6C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験 (MK-5172-047)</p> <p>直接作用型抗ウイルス薬、Peg-IFN/RBV の併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験 (MK-5172-048)</p> <p>既存臨床試験においてグラゾプレビルの投与歴がある患者を対象とした長期追跡調査試験 (MK-5172-017)</p> <p>非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたソホスビル併用下の第 II 相試験 (MK-5172-074)</p> |
| 第 II/III 相 | <p>C 型慢性肝炎患者対象試験（日本人）(MK-5172-058)</p> <p>慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II/III 相試験（非日本人）(MK-5172-052)</p> | <p>非日本人の肝硬変及び Child-Pugh (CP) 分類肝障害度 B を対象とした第 II/III 相試験 (MK-5172-059)</p> |
| 第 III 相 | | <p>非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象とした代償性肝硬変を含む第 III 相試験 (MK-5172-060)</p> <p>非日本人の HIV 重複感染患者を対象とした第 III 相試験 (MK-5172-061)</p> <p>非日本人の Peg-IFN/RBV による前治療が無効例の HIV 重複感染を含む第 III 相試験 (MK-5172-068)</p> |

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

各臨床試験の必須文書の保管を含む試験デザイン、実施及び解析は、同様の試験での標準的な試験手順に従って実施された。すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施し、被験者に対しては倫理的に実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

開発した製剤の生物薬剤学的な評価として、製剤機能、経口バイオアベイラビリティ、食事及び pH の薬物動態への影響について検討した。これらの概要を[2.7.1 項]に示す。また、臨床生物薬剤学試験はすべて健康被験者を対象に実施しており、その結果は[2.7.1.2 項]に示す。

生物薬剤学分類システムの基準に基づくと、グラゾプレビルはクラス2（膜透過性が高く、溶解性が低い）に、エルバスビルはクラス4（膜透過性及び溶解性がともに低い）に分類される。そのため、*in vivo* でのグラゾプレビル及びエルバスビルの吸収はその低い溶解性によって制限される可能性があり、さらに、エルバスビルの吸収はその低い膜透過性でも制限される可能性がある。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの溶解度は pH に依存する。したがって、両化合物の製剤開発では、XXXXXXXXXXとして製剤化することで pH に依存した溶解度による吸収への影響を軽減し、経口バイオアベイラビリティを最大化することを重点的に取り組んだ。さらに、吸収プロファイルに影響を及ぼす可能性のある原薬及び/又は製剤の物理化学的性質を評価し、製剤を最適化することでバイオアベイラビリティへの影響を最小限に抑えられるようにした。

2.5.2.1 製剤開発

本臨床開発では、5つの主要製剤を開発した。すなわち、グラゾプレビル単剤及びエルバスビル単剤の各開発初期製剤（FFP 製剤）、日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で使用したグラゾプレビル単剤の市販候補製剤（PMF1製剤）及びエルバスビル単剤の市販候補製剤（PMF2製剤）、並びに主要な海外の第Ⅲ相試験で使用したグラゾプレビル/エルバスビル配合剤（FDC 製剤）である。

グラゾプレビルの市販予定製剤（FMI 製剤）は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で用いた PMF1製剤と刻印を除いて同一で、エルバスビルの FMI 製剤は、同試験で用いた PMF2製剤とフィルムコーティング剤のXXXXXXと刻印を除いて同一である。[図 2.7.1-1]にグラゾプレビル及びエルバスビルの主要製剤の開発経緯、並びにこれらの製剤間の薬物動態の類似性をまとめた。グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態はいずれも、日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）を含む主要な臨床試験で使用した主な製剤及び FMI 製剤の間で類似すると考えられる。

2.5.2.2 生物学的同等性

グラゾプレビル25及び200 mg のバイオアベイラビリティは約10%~40%であった。また、エルバスビル50 mg のバイオアベイラビリティは約32%であった。

標準的朝食を摂取後にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際、グラゾプレビルの曝露量は、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）で約1.5倍、最高血漿中濃度（ C_{max} ）で約1.8倍に増加したが、これらの変化は薬物動態の変動許容区間[2.7.2.1.3 項]の範囲内で、臨床的に意味はなかった。また、エルバスビルの曝露量は変化しなかった。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは食事に関係なく併用投与可能である[2.7.1.3.3.1 項]。

また、胃酸抑制薬とグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際のグラゾプレビル及び

2.5 臨床に関する概括評価

エルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響はなかった。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは胃酸抑制薬の併用を制限せずに投与が可能である[2.7.1.3.3.2 項]。

2.5.2.3 生物学的分析法

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度は、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法で測定した[2.7.1.1.3 項]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験に関する概括評価

グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した臨床薬理試験の概要を[2.7.2 項]に示す。海外又は国内の臨床薬理試験で、健康被験者、HCV 感染患者、肝機能障害者又は腎機能障害者を対象にグラゾプレビル単剤、エルバスビル単剤、両剤の併用又は配合剤を投与した。これらの臨床薬理試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルの忍容性は概して良好であった。また、これら試験の結果に基づき、内因性及び外因性要因を評価した。TQT 試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルの補正 QT (QTc) 間隔への影響を厳密に評価した。これらの TQT 試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルは臨床用量を超える用量で QTc 間隔に臨床上的意味のある延長を引き起こさなかった。臨床薬理試験及び生物薬剤学的試験の一覧表を[付録 2.7.2-1]に示す。

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態の特徴を母集団薬物動態解析により評価した。当該解析において共変量を解析し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、肝機能障害又は腎機能障害、併用薬など）の影響、並びに複数の内因性及び外因性要因の組み合わせの影響を評価した[2.7.2.3 項]。また、生理学的薬物動態 (PBPK) モデル解析により、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する内因性要因の影響を、機序に基づき説明した[2.7.2.2.6.1 項]。母集団薬物動態解析から HCV 感染患者の血漿中曝露量を推定し、曝露量と有効性（投与終了後12週時点の持続的ウイルス陰性化率：SVR₁₂率）の関係及び曝露量と安全性（遅発性 ALT/AST 増加）の関係を解析した[2.7.2.2.6.3 項]。特に、グラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の発現率の関連性を評価し、HCV 感染患者での遅発性 ALT/AST 増加の発現リスクを評価した[2.7.2.1.3.3 項]。遅発性 ALT/AST 増加は、ALT 又は AST が治療期2週から4週に基準範囲内となった患者で治療期4週時以降に発現した基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加と定義した[2.7.4.3.4 項]。ウイルス薬力学モデルを構築し、経時的なウイルス量の変化、並びに投与量、投与用法及び患者集団ごとの SVR₁₂率を予測した[2.7.2.2.6.4 項]。

2.5.3.2 薬物動態

非日本人及び日本人の HCV 感染患者又は健康被験者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析により、グラゾプレビルの血漿中薬物動態を評価した。HCV 感染の有無及び人種（日本人又は非日本人）の両方がグラゾプレビルの薬物動態に影響を及ぼすことから、4つの集団（日本人 HCV 感染患者、非日本人 HCV 感染患者、日本人健康被験者及び非日本人健康被験者）に分けて評価した。グラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際の日本人における定常状態での曝露量は、HCV 感染患者で健康被験者と比較して約1.2倍高く、同様の傾向が非日本人でも観察された。また、HCV 感染患者では、日本人は非日本人と比べて約2倍高く、同様の傾向が健康被験者でも観察された。曝露量が異なった場合でも、これら4つの集団間でグラゾプレビルの血漿中薬物濃度時間推移の様相は類似しており、集団間でグラゾプレビルの吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) の類似性が示唆されていることと矛盾しなかった。これらのことから、非日

本人健康被験者で実施した試験成績を日本人 HCV 感染患者に外挿できると考えられる。さらに、HCV 感染患者でのグラゾプレビルの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を母集団薬物動態解析により評価した結果は、第 I 相試験の健康被験者で観察された結果と同様であることから、健康被験者のデータを HCV 感染患者に外挿することは妥当であると考えられた。グラゾプレビルは経口投与後、吸収されトランスポーター[有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B]による能動的肝取り込みを介して主に肝臓(有効性の標的臓器)に分布することが予測された。グラゾプレビルの薬物動態は非線形で、明らかな用量及び時間依存性を示し、被験者内及び被験者間変動は大きい[2.7.2.3.1.1 項]。グラゾプレビルは未変化体又は酸化代謝物[Cytochrome P450 (CYP) 3A による代謝]として主に糞中に排泄され、尿中への排泄はわずかである。経口投与後、検出可能な循環代謝物は検出されなかった。HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を反復投与後、見かけの終末相消失半減期($t_{1/2}$)の幾何平均は約31時間であったことから、1日1回の投与は妥当と考えられる。グラゾプレビルは概して5日以内に定常状態に到達していた[2.7.2.3.1.1.1 項]。グラゾプレビルの薬物動態プロファイル及び ADME の特性については [2.7.2.3.1.2 項]に示す。

非日本人及び日本人の HCV 感染患者又は健康被験者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析により、エルバスビルの血漿中薬物動態を評価した[2.7.2.2.6.2.2 項]。人種(日本人又は非日本人)はエルバスビルの薬物動態に影響を及ぼしており、HCV 感染の有無は影響がなかった。エルバスビル50 mg を1日1回投与した際の日本人における定常状態での曝露量は、HCV 感染患者で健康被験者と類似しており、同様の傾向が非日本人でも観察された。また、HCV 感染患者では、日本人は非日本人と比較して約1.2倍高く、同様の傾向が健康被験者においても観察された。曝露量が異なった場合でも、日本人と非日本人の間でエルバスビルの血漿中薬物濃度時間推移の様相は類似しており、集団間でエルバスビルの ADME の類似性が示唆されたことと矛盾しなかった。このことから、非日本人健康被験者で実施した試験成績を日本人 HCV 感染患者に外挿できると考えられる。エルバスビルは経口投与後、吸収されほとんどの組織に広く分布することが予測された。エルバスビルの薬物動態は、時間依存的で、100 mg までほぼ用量比例しており、被験者内及び被験者間変動は低～中程度であった[2.7.2.3.2.1 項]。エルバスビルは未変化体又は酸化代謝物(CYP3A による代謝)として糞便中に排泄され、尿中への排泄はわずかである。経口投与後、血漿中に代謝物は検出されなかった。HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を反復投与後、見かけの終末相消失半減期 $t_{1/2}$ の幾何平均は約24時間であったことから、1日1回の投与は妥当と考えられる。エルバスビルは1日1回投与したとき4日以内に定常状態に到達すると予測された[2.7.2.3.2.1.1 項]。エルバスビルの薬物動態プロファイル及び ADME の特性は[2.7.2.3.2 項]に示す。

2.5.3.3 用量設定並びにグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態において臨床的に意味のある薬物動態変化を判断するための変動許容区間

国内外の第 I 相及び第 II 相試験の個々の試験データ、さらに、第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験のデータを統合した曝露-応答解析から、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回投与を日本人 HCV 感染患者の臨床用量として選択した。有効性に関するそれぞれの曝露-応

答曲線において、臨床用量でのグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量で有効性がほぼ最大に到達していることが示唆された[2.7.2.1.3 項]。実際に、国内の第Ⅲ相試験では、臨床用量での曝露量の範囲で概して高い SVR₁₂率を示した。また、海外の第Ⅱ相試験のデータから、遅発性 ALT/AST 増加はグラゾプレビルの用量に相関することが示唆されたことから[2.7.4.3.4 項]、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験より、遅発性 ALT/AST 増加の発現率をグラゾプレビルの曝露一応答解析で推定した。その結果、日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際、対照集団として設定した日本人 HCV 感染患者集団と比較して曝露量が5倍に増加すると、遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率（95%信頼区間）は3.5%（2.2%, 4.8%）になると推定され、安全性の観点から許容可能な範囲とした5%を下回った。これまでの安全性データから、エルバスビルに用量又は曝露量と相関する有害事象は認められていない。

安全性及び有効性の観点から、HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を投与した際に、高い有効性を維持し、許容できる安全性を示す AUC の相対的変動許容区間として、グラゾプレビルは（0.4, 5.0）、エルバスビルは（0.5, 2.0）を設定した[2.7.2.1.3 項]。内因性及び外因性要因の影響による AUC の変化が範囲内に入る場合は临床上意味がなく、用量調整は必要ないと判断する。エルバスビルの変動許容区間の上限は、日本人 HCV 感染患者を対象に現在までに実施した臨床試験に基づき設定しているが、特に2倍の曝露量の増加で安全性上の懸念は認められていない。

2.5.3.4 内因性要因及び特定集団

年齢、性別、体重/体格指数（BMI）、人種、腎機能障害及び肝機能障害がグラゾプレビル及びエルバスビルに及ぼす影響を第Ⅰ相試験にて評価し、さらに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により、共変量解析を実施した。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において部分集団での有効性及び安全性を検討し、透析依存又は非依存の慢性腎臓病を有する HCV 感染患者など、特定集団での投与の妥当性を評価した。年齢、性別、体重/BMI、人種、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A : CP-A）及び腎機能障害がグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に及ぼす影響は、グラゾプレビル（0.4, 5.0）及びエルバスビル（0.5, 2.0）の変動許容範囲内であった[2.7.2.3.3 項]。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは、高齢患者、代償性肝硬変を含む軽度肝機能障害を有する患者、及び透析依存又は非依存の慢性腎臓病を有する患者など、様々な背景因子を持つ患者に対して用量調整の必要なく投与が可能である。

中等度の肝機能障害（CP-B）及び重度の肝機能障害（CP-C）を有する HCV 感染患者では、グラゾプレビルの曝露量がそれぞれ5倍及び12倍高くなると予測されること、臨床用量での安全性及び有効性のデータがないことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの投与は禁忌である[2.7.2.3.3.5 項]。

2.5.3.5 外因性要因及び薬物相互作用

In vitro 試験で、グラゾプレビル及びエルバスビルの生体内変化、CYP の誘導能又は阻害能、及びトランスポーターに対する基質性及び阻害作用を評価した[2.7.2.1.2 項]。In vitro データより、

グラゾプレビルは CYP3A、P-糖蛋白 (P-gp)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及び OATP1B3の基質であることが示され、エルバスビルは CYP3A 及び P-gp の基質であることが示された。グラゾプレビルは腸管内 CYP3A 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) を阻害する可能性があるが、他の主要な CYP 分子種、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、カルボキシエステラーゼ (CES) 1、CES2、カテプシン A (CatA)、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2を阻害しないと考えられた。エルバスビルは OATP1B3、腸管内 P-gp 及び BCRP を阻害する可能性があるが、主な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B1、OAT1、OAT3及び OCT2を阻害しないと考えられた。また、グラゾプレビル及びエルバスビルのいずれも CYP3A4、CYP1A2及び CYP2B6 に対する誘導作用を示さなかった。In vitro 試験の結果に基づき、グラゾプレビル、エルバスビル又はグラゾプレビル+エルバスビルと、代謝酵素又はトランスポーターの基質、誘導薬又は阻害薬であるプローブ薬を用いて、グラゾプレビル及びエルバスビルがそれらの酵素やトランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性とその臨床上の意義を臨床試験で評価した[2.7.2.3.4 項]。さらに、HCV 感染患者に併用される可能性がある代表的な薬剤 (抗 HIV 薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、オピオイド、胃酸抑制剤、経口避妊剤及び免疫抑制剤など) とグラゾプレビル及びエルバスビルとの薬物相互作用を評価した。

薬物相互作用試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での併用薬の使用経験、並びに各薬剤の治療域に基づき、グラゾプレビル及びエルバスビルの添付文書の薬物相互作用項に情報を記載した。In vitro データ及び臨床データを総合すると、グラゾプレビル及びエルバスビルは、CYP3A、他の一般的な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B、P-gp、OAT1、OAT3又は OCT2の基質と併用投与する際に用量調整は必要ないとする結論が支持された。グラゾプレビル及びエルバスビルは、プラバスタチン、ピタバスタチン、エンテカビル、ラミブジン、エムトリシタビン、アバカビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、リルピビリン、テノホビルジソプロキシル fumarate、メサドン、ブプレノルフィン/ナロキソン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、ジゴキシン、経口避妊剤、リン吸着剤及び胃酸抑制剤と併用投与する際に用量調整なしに投与することができる[2.7.2.3.4 項]。

グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与は、スタチン系薬剤の血漿中曝露量が増加する可能性があり、それによってミオパチーのリスクが上昇する可能性がある。タクロリムスに関しては、グラゾプレビルとの併用で、臨床的に意味のあるタクロリムスの血漿中濃度増加がみられた。したがって、血中タクロリムス濃度、腎機能変化及びグラゾプレビル及びエルバスビル併用開始後のタクロリムス関連の有害事象を頻繁にモニターすることが推奨される。

中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル及びエルバスビルの併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を減少させる。中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル及びエルバスビルの併用は推奨されない。強力な CYP3A 阻害薬はグラゾプレビル及びエルバスビルの併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を増加させるが、その増加の程度は変動許容区間の範囲内であった。しかし、ケトコナゾール経口剤は肝毒性に対する注意喚起がなされており、肝毒性のリスクを全般的に増大させる可能性があるため、ケトコナゾール経口剤とグラゾプレビルの併用は

2.5 臨床に関する概括評価

推奨されない。エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合剤との併用により、臨床的に意味のあるグラゾプレビルの曝露量の増加がみられたため、推奨されない。

OATP1B 阻害薬とグラゾプレビルの併用投与は、グラゾプレビルの曝露量が顕著に増加するため、OATP1B 阻害薬との併用は禁忌である。強力な CYP3A 誘導薬又はエファビレンツとグラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与は、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は顕著な減少を示した、あるいは顕著な減少を示すと予測されたため、強力な CYP3A 誘導薬又はエファビレンツとの併用は禁忌である。

2.5.4 有効性の概括評価

Genotype 1 (GT1) の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対し、グラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した際の有効性を、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (MK5172-058試験：058試験) を用いて評価した。

C 型慢性肝炎患者を対象とした058試験パート1 (第Ⅱ相パート) では、パート2 (第Ⅲ相パート) で検証するグラゾプレビルの用量を検討した。058試験パート2では、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象に、SVR₁₂率を有効性の主要評価項目として、グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与の有効性を検討した。また、海外で実施した第Ⅱ相試験 [MK-5172-048試験：プロテアーゼ阻害剤 (PI) とペグインターフェロン (PEG-IFN) 及びリバビリン3剤併用療法による前治療に非奏効又は不耐容の GT1の C 型慢性肝炎]、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-052試験：慢性腎臓病を有する GT1の C 型慢性肝炎) 及び第Ⅲ相試験 (MK-5172-061試験：HIV に重複感染した GT1、4、6の C 型慢性肝炎) を、特別な患者集団に対するグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有用性について追加説明するために記述した。さらに、海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-003試験、MK-5172-035試験、MK-5172-038試験、MK-5172-039試験、MK-5172-047試験)、第Ⅲ相試験 (MK-5172-060試験、MK-5172-068試験) の併合解析及び長期追跡試験 (MK-5172-017試験) のデータを参考とした。

本項では、主に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (058試験) の結果に基づき、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性を論述する。なお、申請資料作成時点で、058試験はパート2が継続中であった。058試験パート2ではプラセボ先行群が設けられており、プラセボ投与後の経過観察期4週以降にグラゾプレビル及びエルバスビルの12週間投与を受けるが、プラセボ先行群の実薬投与期及びその後の経過観察期については利用可能なデータが得られていなかったため、本申請には含めていない。

2.5.4.1 有効性評価方法の概要

2.5.4.1.1 試験デザイン及び有効性評価項目

試験デザイン

058試験パート1及びパート2の概要 (対象患者、用法・用量、有効性評価項目) を[表 2.5.4-1]に示す。

表 2.5.4-1 058 試験パート 1 及びパート 2 の概要

| | 058試験パート1 | 058試験パート2 |
|-----------|---|---|
| 試験デザイン | 無作為化、多施設共同、二重盲検、第Ⅱ相試験 | 無作為化、多施設共同、二重盲検（一部非盲検）、第Ⅲ相試験 |
| 主要目的 | グラゾプレビル50 mg 又は100 mg、及びエルバスビル50 mg を12週間併用投与した際の安全性及び有効性を評価する。 | グラゾプレビルの選択された用量とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した際の有効性と安全性を評価する。 |
| 対象患者 | GT1のC型慢性肝炎患者 | GT1のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者 |
| 対象患者の前治療歴 | 未治療、又はIFNを含む治療に不耐容、再燃、又は無効 | |
| 投与群 | <p>グラゾプレビル50 mg 群（グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群）： 盲検下のグラゾプレビル50 mg 及びプラセボ並びに非盲検下のエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与</p> <p>グラゾプレビル100 mg 群（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群）： 盲検下のグラゾプレビル100 mg 及び非盲検下のエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与</p> | <p>実薬群：盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与</p> <p>プラセボ先行群：盲検下でグラゾプレビルプラセボとエルバスビルプラセボを1日1回12週間併用投与、その後非盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与</p> <p>肝硬変群：非盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与</p> |

用法・用量設定根拠の要約

臨床推奨用法・用量の設定根拠及び臨床試験結果並びに追加分析に基づく検討についての要約を以下に記載する。詳細については、[2.7.3.4 項]及び[2.7.2.1.3 項]に叙述する。

058試験パート1で検討したグラゾプレビルの用量（50 mg 及び100 mg）及びエルバスビルの用量（50 mg）、並びに投与期間（12週間）及びリバビリンを併用しない投与方法については、国内外の第Ⅰ相試験に基づく日本人と非日本人での薬物動態の違いを考慮し、海外第Ⅱ相試験結果及び海外試験併合データの追加分析に基づき設定した。さらに、パート1ですべての患者が治験薬最終投与4週後に至った時点で盲検解除を行い、安全性、忍容性及び有効性を評価した結果より、グラゾプレビルの検証用量として100 mg を選択し、日本人を対象とした第Ⅲ相試験となる058試験パート2を実施した。その結果及び058試験と海外第Ⅱ、Ⅲ相試験の併合データを使用した追加分析の結果に基づき、本邦のGT1のC型慢性肝炎患者（代償性肝硬変を有する患者を含む）に対するグラゾプレビル及びエルバスビルの臨床推奨用法・用量として、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の適切性が確認された。

有効性評価項目

国内058試験では、主要評価項目を投与終了後12週時点のHCV RNA 持続陰性化[Sustained Viral Response 12 (SVR₁₂)]率とした。HCV RNA 量の長期間の抑制効果は、通常SVRとして示される。SVRは、C型慢性肝炎患者の肝障害が生化学的、組織学的に寛解することに基づく治療成果と相関している。HCV RNA 量の長期間の抑制による転帰を示す結果は限られているものの、その多くは、抗ウイルス治療後のSVRにより、肝硬変への進行のリスクが軽減され、重度の肝臓の合併

症の発症防止、生存期間延長の可能性が示されている[資料5.4: 62]。近年、抗 HCV 薬を評価する臨床試験では、主要評価項目として主に SVR₁₂率が用いられており、SVR₁₂率と従来の標準的な評価項目であった SVR₂₄率の高度な一致がみられている[資料5.4: 9]。このことから、国内第Ⅲ相試験である058試験においても SVR₁₂率を主要評価項目とすることは適切であると考え、SVR₁₂率を主要評価項目、SVR₂₄率を重要な副次評価項目とした。さらに、その他の時点[治療期2週時点 (Very early Rapid Viral Response : Very early RVR)、治療期4週時点 (RVR)、投与終了時点 (EOT)、投与終了後4週時点 (SVR₄)]についても TND (Target not detected ; HCV RNA 検出せず) で定義した HCV RNA 陰性化率及び TND 又は TD(u) (Target detected but unquantifiable ; HCV RNA 検出かつ定量下限未満) に達した患者の割合を副次評価項目とした。

2.5.4.1.2 統計手法

058試験パート1及びパート2における主要な有効性解析対象集団は、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set ; 以下、FAS) とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、投与後の有効性評価のあるすべての患者からなる集団とした。

各時点の TND に達した患者の割合、もしくは、TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した HCV RNA 陰性化率を算出した。ある時点の SVR が欠測していて、それ以降の時点で SVR が得られている場合 (例えば、SVR₄が欠測値で、SVR₁₂が得られている) には、前の時点の欠測値を、以降の時点の値で補完することとした。最終評価時点の HCV RNA 評価 (SVR₂₄) が欠測であるが、投与終了後12週時点の HCV RNA 評価がある患者については、SVR₁₂で SVR₂₄を補完することとした。FAS 解析における陰性化率の算出については、Missing=Failure (M=F)の方法で取り扱うこととした[2.7.3.1.7 項]。

2.5.4.2 患者背景

国内058試験の有効性評価対象集団の人口統計学的データを、[表 2.7.3-13]、[表 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-15]に示す。人口統計学的特性及び疾患特性はすべての投与群で概して均等であった。

各投与群の年齢の中央値は58.5~65歳であり、いずれの投与群においても高齢の患者が多く組み入れられた。特に、パート2の肝硬変群では中央値が65歳 (範囲 : 43~79歳)、74歳超の割合が14.3%と多かった。また性別は女性の割合が高い傾向にあり、年齢、性別ともに本邦における HCV 感染患者の年齢分布を反映していると考えられた。

前治療に対する反応性では、いずれの投与群も未治療例が45.2~66.2%と半数を占め、既治療例ではほとんどの群で前治療再燃例 (ブレイクスルーを含まない) が多く組み入れられた (11.4~22.6%)。いずれの群も不耐容例は少なく、IFN フリーの治療が選択可能となった昨今の、本邦における実臨床での治療反応性別の患者分布をよく反映しているものと考えられた。

HCV GT については、ほとんどの症例が GT1b であり、パート2の一部のみが GT1a であった [実薬群1.8% (4/227例)、プラセボ先行群1.4% (1/74例) 及び肝硬変群2.9% (1/35例) の合計6例]。本邦の HCV 感染者の分布では、GT1b が多く GT1a は少ないことが知られており、本試験に組み入れられた患者集団の HCV GT の分布は本邦の疫学データ[資料5.4: 8]と整合していた。

IL28B は、rs12979860及び rs8099917のいずれの結果も Major が57.7～62.9%、59.9～68.6%と優位であり、すべての投与群で同様であった。

食事の有無については、ほとんどの患者が食事の摂取条件のうち「食事あり」を選択し、すべての投与群で同様であった。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 HCV 感染（C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変）に対する有効性（058試験結果）

2.5.4.3.1.1 SVR₁₂率

058試験パート1及びパート2の SVR₁₂率を[表 2.5.4-2]に示す。

パート1

SVR₁₂率は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で100% (31/31例、95%CI: 88.8～100.0) 及びグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で96.8% (30/31例、95%CI: 83.3～99.9) であり、いずれの群でも同様に良好な有効性が示された。

パート2

C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した時の、実薬群の SVR₁₂率は96.5% (219/227例、95%CI: 93.2～98.5) であり、高い有効性が示された。前治療の有無別の SVR₁₂率は、未治療例で96.6% (144/149例、95%CI: 92.3～98.9)、既治療例全体では96.2% (75/78例、95%CI: 89.2～99.2) であった。既治療の詳細は無効例92.6% (25/27例)、再燃例100% (40/40例) 及び不耐容例90.9% (10/11例) であり[表2.7.3-20]、いずれの患者集団に対してもグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は高い有効性を示した。また、肝硬変群の SVR₁₂率も97.1% (34/35例、95%CI: 85.1～99.9) と高く、C 型慢性肝炎患者、C 型代償性肝硬変患者のいずれも同様に良好な有効性が示された。

表 2.5.4-2 SVR₁₂率の要約（058 試験パート1 及びパート2）

| 試験パート | 投与群 | SVR ₁₂ 率 | |
|---------------|------------------------------------|---------------------|------|
| | | n/N | % |
| パート1 (第Ⅱ相) | グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群 | 31/31 | 100 |
| | グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群 | 30/31 | 96.8 |
| パート2 (第Ⅲ相) | 実薬群 (グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg) | 219/227 | 96.5 |
| | ・ 未治療例 | 144/149 | 96.6 |
| | ・ 既治療例 | 75/78 | 96.2 |
| | 肝硬変群 (グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg) | 34/35 | 97.1 |

2.5.4.3.1.2 時点ごとの HCV RNA 陰性化率

058試験（パート1及び2）では副次評価項目を、時点ごとの TND で定義した HCV RNA 陰性化

率及び TND 又は TD(u)に達した患者の割合とし、検討した[2.7.3.3.4.2.1 項]。

パート1

投与期間中の TND で定義した HCV RNA 陰性化率はいずれの群も高く、治療早期から速やかな HCV RNA 量の減少が認められ、特にグラゾプレビル100 mg の投与を受けた群でより速やかに減少した。時点ごとの TND で定義した HCV RNA 陰性化率は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で、それぞれ、治療期2週時点 (Very early RVR) では22.6% (7/31例) 及び35.5% (11/31例)、4週時点 (RVR) では77.4% (24/31例) 及び83.9% (26/31例)、EOT 時点ではいずれの群でもすべての患者の HCV RNA が陰性化した。また、投与終了後の TND で定義した SVR₄率はいずれの群も100% (31/31例)、SVR₂₄率はグラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で96.8% (30/31例)、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で96.8% (30/31例) であった。

時点ごとの TND 又は TD(u)に達した患者の割合は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で、それぞれ、Very early RVR は61.3% (19/31例) 及び71.0% (22/31)、RVR はいずれの群も100%となり、グラゾプレビル100 mg が投与された群では治療開始からわずか2週間で7割の患者の HCV RNA 量が定量下限未満となることが示された。また、投与終了後の TND 又は TD(u)に達した患者の割合は TND で定義した場合と同様の結果であった。

パート2

パート1と同様に実薬群の HCV RNA 量は速やかに減少し、時点ごとの TND で定義した HCV RNA 陰性化率は、Very early RVR は25.1% (57/227例)、RVR は70.5% (160/227例)、EOT 時点では98.7% (224/227例) となった。時点ごとの TND 又は TD(u)に達した患者の割合は、Very early RVR は60.8% (138/227例)、RVR は96.0% (218/227例)、EOT 時点では99.6% (226/227例) であった。また、投与終了後の TND で定義した SVR₄率は98.2% (223/227)、SVR₁₂率は96.5% (219/227) であり、いずれの時点においても TND 又は TD(u) に達した患者の割合と値が一致していた。

肝硬変群 (代償性肝硬変患者) の時点ごとの TND で定義した HCV RNA 陰性化率は、実薬群 (非肝硬変患者) での結果と比較して HCV RNA 量の減少は多少緩やかであったが速やかに変化し、Very early RVR は11.4% (4/35例)、RVR は65.7% (23/35例)、EOT 時点ではすべての患者が陰性化した。時点ごとの TND 又は TD(u)に達した患者の割合は、Very early RVR は60.0% (21/35例)、RVR は94.3% (33/35例) と実薬群 (非肝硬変患者) と同様であった。投与終了後の TND で定義した SVR₄及び SVR₁₂率はいずれも97.1% (34/35) であり、TND 又は TD(u) に達した患者の割合も一致していた。

2.5.4.4 部分集団における有効性の検討

パート2の非肝硬変患者のうち実薬群に組み入れられた患者での部分集団解析結果を要約する。患者背景 [性 (男性/女性)、IL28B (rs12979860及び rs8099917、Major SNP/Minor SNP)、年齢

別（65歳未満/65～74歳/75歳以上）、HCV GT（1a/1b）、前治療歴（未治療/不耐容/既治療再燃/ブレイクスルー/部分反応/無反応）、食事の有無、ベースライン時の ALT 値及び HCV RNA 量] 別の各部分集団について、SVR₁₂率を解析し、主な結果について記述した。なお、肝硬変の有無別の有効性の比較対照としてパート2の肝硬変群（代償性肝硬変患者）の結果を用いた。さらに、代償性肝硬変患者及び GT1a 患者での有効性については海外併合解析の結果を参考とした。

実薬群の性別の SVR₁₂率は、男性、女性でそれぞれ97.7%（85/87例）、95.7%（134/140例）であり、性差はなかった。年齢層ごとの SVR₁₂率は65歳未満で99.2%（122/123例）、65歳以上74歳で93.3%（70/75例）、75歳以上で93.1%（27/29例）であり、年齢層による差は認められなかった。

非肝硬変患者（実薬群）の SVR₁₂率は96.5%（219/227例）、代償性肝硬変患者（肝硬変群）の SVR₁₂率は97.1%（34/35例）であり、肝硬変の有無による SVR₁₂率の差はなかった。本試験で組み入れられた代償性肝硬変患者の例数が少ないことから、海外併合データ（海外035試験、047試験、052試験、060試験及び061試験の未治療例の併合解析結果、及び035試験、048試験、052試験及び068試験の既治療例の併合解析結果）のうち、肝硬変の有無別の SVR₁₂率を参考として叙述する。未治療例の海外併合解析の結果、GT1a の代償性肝硬変患者では96.1%（73/76例）、非肝硬変患者では93.7%（326/350例）が SVR₁₂を達成した。GT1b 及び GT1-other（GT1a 又は GT1b を除く GT1）の代償性肝硬変患者では100%（56/56例）、非肝硬変患者では95.4%（190/199例）が SVR₁₂を達成した。既治療例の海外併合解析の結果、GT1a の代償性肝硬変患者では88.6%（31/35）、非肝硬変患者では91.4%（53/58例）が SVR₁₂を達成した。GT1b 及び GT1-other の代償性肝硬変患者では100%（13/13例）、非肝硬変患者では95.5%（42/44例）が SVR₁₂を達成した[2.7.3.3.5.3 項]。以上、058試験及び海外併合解析の結果より、代償性肝硬変を有することによる SVR₁₂率への影響はないことが示された。

実薬群の前治療の有無及び反応性別の SVR₁₂率は、未治療例96.6%（144/149例）、不耐容例90.9%（10/11例）、再燃例100%（33/33例）、ブレイクスルー例100%（7/7例）、部分反応例90.0%（9/10例）、無反応例94.1%（16/17例）であった。既治療例については、本邦の実臨床の患者分布を反映した前治療反応性別の患者が組み入れられたため、患者数の少ないサブグループも多く有効性に及ぼす前治療反応性の影響について十分に比較することは困難であったものの、いずれの部分集団でも SVR₁₂率は90%を超えていたこと、また既治療例全体の SVR₁₂率が96.2%（75/78例）であったことから、前治療の有無や前治療の反応性の違いによる SVR₁₂率への影響はないと考えられた。

実薬群で、IL28B rs12979860の major SNP を有していた集団の SVR₁₂率は96.2%（126/131例）、minor SNP を有していた集団の SVR₁₂率は96.9%（93/96例）であった。また、IL28B rs8099917の解析では、major SNP で95.6%（130/136例）、minor SNP で97.8%（89/93例）であり、いずれの解析でも major SNP と minor SNP の違いによる SVR₁₂率への影響はみられなかった。

実薬群では、GT1a 患者集団の SVR₁₂率は100%（4/4例）、GT1b では96.4%（215/223例）であった。肝硬変群でも GT1a 患者が1例組み入れられ、SVR₁₂を達成した。本邦では GT1a 患者は非常に少なく[資料5.4: 8]、本試験でも GT1a 患者の組み入れは少なかった。海外併合解析データでは、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間投与した非日本人 GT1a 患者の SVR₁₂率は、

未治療又は既治療のいずれの患者集団も90%を超えていた。058試験及び海外併合データ（海外035試験、047試験、052試験、060試験及び061試験の未治療例の併合解析結果、及び035試験、048試験、052試験及び068試験の既治療例の併合解析結果のうち、GT別の治療非奏効の割合）より[2.7.3.3.5.6項]、GT1患者の間で有効性に大きな差異はみられず、未治療・既治療に関わらず、いずれも同様に高い有効性を示すことが確認された。

実薬群では、食事ありの条件下でのSVR₁₂率は96.4%（212/220例）、食事なしでは100%（7/7例）であった。食事の有無による有効性への影響はないことが示唆されたが、国内058試験では食事なしの患者が少なかったことから、本結果のみに基づき食事の有無が有効性に与える影響を判断することは困難である。薬物動態への食事の影響を確認した国内第I相試験（MK-5172-078：078試験）では、空腹時に比べ標準的朝食摂取後でグラゾプレビルの曝露量（AUC及びC_{max}）が増加したが、臨床的に意味のある変動ではなかった。これらの結果から総合的に判断すると、食事の有無が有効性に与える明らかな影響はないと考えられた。

2.5.4.5 特別な患者集団における有効性の検討

058試験では特別な患者集団を組入れ対象としなかったため、海外臨床試験に組み入れられた非日本人のデータに基づき、以下の特別な患者集団に対する有効性を記載する。いずれの患者集団の結果も、非日本人のデータではあるが、診断や選択可能な治療法は国内外で類似していることから、当該患者集団に対するグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の結果を引用することが可能であると考えた。

HIV/HCV 重複感染

海外061試験では、HIVに重複感染した未治療GT1、4、6のC型慢性肝炎患者218例を対象に、HIV治療薬のうちテノホビル、アバカビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ラルテグラビル、ドルテグラビル及びリルピピリンを併用可能薬とし、グラゾプレビル100 mg/エルバスビル50 mg 配合剤を1日1回12週間投与した。SVR₁₂率は、組み入れられた患者全体で95.0%（207/218例）、GT1a患者では94.4%（136/144例）、GT1b患者では95.5%（42/44例）であった。本結果より、HIV/HCV重複感染患者に対するグラゾプレビル100 mg/エルバスビル50 mgの1日1回12週間投与は高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.11項]。抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapies：ART）導入以降、HIVに対する治療薬やその適応症が日本と海外で類似していることを考慮すると、日本人HIV/HCV重複感染患者においてもグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgの1日1回12週間投与が有効であることが十分に期待できる。

慢性腎臓病

海外052試験では、重度慢性腎臓病（CKDステージ4又は5）を有するGT1のC型慢性肝炎患者235例を対象に、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回12週間併用投与した。プラセボ先行群を除く116例におけるSVR₁₂率は99.1%（115/116例）であり、GT1a患者では100%（61/61例）、GT1b患者では98.2%（54/55例）であった。本結果より、重度慢性腎臓病を有する

GT1のC型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は、透析の有無にかかわらず高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.3 項]。本邦の透析患者を含む慢性腎臓病を有するC型慢性肝炎患者に対する治療法は、日本透析医学会のガイドライン[資料5.4: 10]が海外のガイドライン (KDIGO guideline) [資料5.4: 11]に沿って作成されていることから、当該患者集団に対するC型肝炎の治療法は国内外で類似していると考えられる。海外試験で得られた良好な有効性の結果および国内外での治療法の類似性を考慮すると、重度慢性腎臓病を有する日本人C型慢性肝炎患者においてもグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与が有効であることが十分に期待できる。

PI、PEG-IFN 及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者

海外048試験では、PI、PEG-IFN 及びリバビリン (PI + PR) の3剤併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の GT1の C 型慢性肝炎患者79例を対象に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg をリバビリン併用下で1日1回12週間併用投与した。前治療として使用されたPIの内訳は、テラプレビルが54.4%、boceprevir (本邦未承認) が35.4%、シメプレビルが10.1%であった。全体のSVR₁₂率は96.2% (76/79例) であり、前治療のPIの種類やベースライン時のNS3領域の耐性変異の有無による影響はなかった。本結果より、PI + PR の3剤併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容のGT1のC型慢性肝炎患者に対する、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg のリバビリン併用下での1日1回12週間併用投与が有効であることが確認された[2.7.6.3.9 項]。さらに、前治療としてPI + PR の3剤併用レジメンを受けたものの治療非奏効となった患者では、ベースライン時点でNS3領域の耐性変異を有することが予想されるが、海外試験併合解析及び058試験の薬剤耐性解析結果では、ベースライン時のNS3領域の耐性変異がグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の2剤併用投与の有効性に影響を与えないことが示されている。また、リバビリン併用時の副作用の発現を考慮すると、PI + PR の3剤併用療法に対して治療非奏効となったC型慢性肝炎患者に対して、リバビリンを併用せずグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与するレジメンでも効果が十分に期待できる。

2.5.4.6 耐性変異ウイルス

2.5.4.6.1 耐性変異解析の概要

耐性変異解析は、058試験パート1の両群及びパート2の実薬群、肝硬変群に組み入れられた患者のうちSVR₁₂を達成した患者及び非奏効基準に合致した患者を含む耐性解析集団 (Resistance Analysis Population、以下RAP) を対象とした[2.7.3.5.2.1 項]。ベースライン時点でNS3/4A 及びNS5A 領域のシークエンス結果が得られたすべての患者について、評価対象とした耐性変異及びその有効性 (SVR₁₂) への影響を評価した。また、治療非奏効の基準に合致し、治療非奏効時点及びその後の経過観察期にシークエンス結果が得られた患者については、治療後に検出された耐性変異を評価した。

2.5.4.6.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）の結果

NS3領域ベースライン耐性変異及びその影響についての要約

ポピュレーションシーケンスによるベースライン時の耐性変異測定の結果、32.1%（103/321例）の患者で、評価対象のアミノ酸部位に1つ以上の変異が検出された。検出された変異のうち、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は D168E のみであった。この変異が検出された患者はまれ（5/321例）であり、D168E が2例、D168D/E が3例の GT1b 患者にみられ、GT1a 患者5例ではみられなかった。ベースライン時点で検出された NS3領域の耐性変異のうち、最も頻度の高かったものは S122位の変異であったが、レプリコンアッセイの結果より、これらのグラゾプレビルへの感受性低下は5倍以下であることがわかっている。また、シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者において有効性の低下が知られている Q80K 変異[資料5.4: 12][資料5.4: 13]に注目すると、GT1a 患者では40.0%（2/5例）、GT1b 患者では0.6%（2/316例）で Q80K が検出された。

ベースライン時に、評価対象とした NS3領域の耐性変異が検出された103例及び検出されなかった218例のうち、SVR₁₂を達成した患者は、それぞれ、100%（103/103例）、96.8%（211/218例）であった。また、D168E や Q80K を含め、ベースライン時に NS3領域の耐性変異が検出された患者すべてが SVR₁₂を達成したことから、これらの変異の有無による有効性への影響はないことが示唆された。

NS5A 領域ベースライン耐性変異及びその影響についての要約

ポピュレーションシーケンスによるベースライン時の NS5A 領域の耐性変異測定の結果、18.1%（58/321例）の患者で評価対象のアミノ酸部位に1つ以上の変異が検出された。NS5A 領域で最も頻度が高かったベースライン耐性変異は Y93位の変異であり、44例（Y93H が22例、Y93Y/H が20例、Y93Y/C が2例）で検出された。これらの変異はレプリコンアッセイの結果、エルバスビルへの5倍を超える感受性低下が示された耐性変異である。

ベースライン時に、評価対象とした NS5A 領域の耐性変異が検出された58例及び検出されなかった263例のうち、SVR₁₂を達成した患者は、それぞれ、93.1%（54/58例）、98.9%（260/263例）であり、いずれも高い有効性が示された。GT1b 患者の SVR₁₂率は NS5A 領域の耐性変異が検出された患者で92.9%、検出されなかった患者で98.8%、GT1a 患者では検出された2例及び検出されなかった3例いずれも全例が SVR₁₂を達成した。ベースライン時点で、頻度が最も高かった Y93位の変異がみられた患者44例のうち、SVR₁₂を達成した患者は93.2%（41/44例）であった。なお、海外併合解析の結果、本邦で該当症例の少ない GT1a 患者において、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無が有効性に影響することが示唆されている[2.7.3.5.2.2.3.2 項]。国内058試験では GT1a 患者の組入れ数が少なかったことから、本試験の結果のみで NS5A 領域のベースライン耐性変異による有効性への影響を特定することは困難ではあるが、058試験では、エルバスビルへの5倍を超える感受性低下が示された耐性変異（Y93Y/C）がベースライン時に検出された患者1例を含め、組み入れられたすべての GT1a 患者（5例）が SVR₁₂を達成した。

治療後に検出された耐性変異についての要約

治療非奏効となった7例全例で、治療非奏効時点及びその後の経過観察期間のシーケンス結果が得られた。評価対象とした耐性変異について、NS3領域の変異が治療後に検出された患者は1例もいなかった一方、NS5A領域の変異はすべての患者で検出された。特に、NS5A領域のY93Hの変異は7例全例で検出され、そのうち4例ではL31Mの変異も確認された。治療後に新たな耐性変異が検出された患者は7例中6例であった。

2.5.4.7 有効性に関する考察及び結論

- GT1の日本人C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者に対するグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与のSVR₁₂率は96%を超え、高い有効性が示された。治療非奏効となった患者はすべて再燃であり、治療期間中の非奏効はみられなかった。
- 性別、年齢、ベースライン時のHCV RNA量、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性、IL28B遺伝子多型、HCV GT1a又はGT1bなどの背景因子別で治療効果の差はみられず、食事の有無による臨床的に意味のある影響はないと考えられた。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）では、ベースライン時点のNS3領域の耐性変異の有無はSVR₁₂率に影響しなかった。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）では、ベースライン時点のNS5A領域の耐性変異が検出された患者でのSVR₁₂率は93.1%、検出されなかった患者では98.9%であり、最も検出頻度の高かったY93位の変異がみられた患者でも93.2%がSVR₁₂を達成した。GT1b患者のSVR₁₂率はNS5A領域の耐性変異が検出された患者で92.9%、検出されなかった患者で98.8%、GT1a患者では検出された2例及び検出されなかった3例いずれも100%がSVR₁₂を達成した。なお、058試験で組入れの少なかったGT1a患者については、海外併合解析の結果ではベースライン時点のNS5A領域の耐性変異が有効性に影響することが示唆されている。以上より、ベースライン時点のNS5A領域の耐性変異の有無はSVR₁₂率に大きな影響を及ぼさなかった。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）で治療非奏効となった患者では、治療後に新たなNS3領域の変異は検出されなかった。一方、NS5A領域では治療非奏効となった7例中6例で治療後に新たにY93H及びL31Mが検出されたことから、これらの変異がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与の治療非奏効に関与している可能性が示唆された。
- 特別な患者集団に対する有用性を補足するために示した、HIV/HCV重複感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（061試験）、慢性腎臓病を有する患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（052試験）の、各々の患者集団でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の有効性が示唆された。
- 海外第Ⅱ相試験（048試験）で、前治療のPI（boceprevir、テラプレビル又はシメプレビル）とPEG-IFN及びリバビリンの併用療法に非奏効又は不耐容であった患者に対して、グラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg及びリバビリンの併用投与が有効であったこと、及び海外試験併合解析及び058試験で、ベースライン時点のNS3領域の耐性変異の有無がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与時のSVR₁₂率に影響しなかったことから、前

2.5 臨床に関する概括評価

治療の PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に非奏効又は不耐容の GT1 の日本人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対し、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の 1日1回12週間併用投与が高い有効性を示すことが期待できる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床試験における安全性評価の概要

Genotype1 (GT1) の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の患者に、グラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した際の安全性は、評価資料である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172 058 試験 : 058試験) のパート1 (第Ⅱ相パート) 及びパート2 (第Ⅲ相パート) に組み入れられた399例の経過観察期4週までのデータに基づき評価した。一方で、海外で実施された第Ⅱ相、第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相臨床試験では、未治療、既治療、HCV 単独感染、HIV/HCV 重複感染、肝硬変患者、重度慢性腎臓病を有する患者を含む、GT1~6の広範な HCV 感染患者2704例が組み入れられた。そこで、安全性データを補完するため、参考資料として、■■■■年■月時点の米国申請用 CTD での主要な安全性評価集団である Integrated Safety Population Pool (ISP) のデータを用いた。ISP は、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg (リバビリン併用及び非併用) の8~18週間の投与を受けた HCV 感染患者から構成され、患者数は、合計1,795例 (実薬投与1,690例、プラセボ投与105例) である。つまり、ISP には、058試験と同じくグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間投与した試験又は投与群が含まれている。ISP は海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-035試験、MK-5172-047試験、MK-5172-048試験、MK-5172-059試験)、海外第Ⅲ相試験 [MK-5172-060試験、MK-5172-061試験、MK-5172-068試験 : グラゾプレビル100 mg /エルバスビル50 mg 配合剤 (MK-5172A) 使用] 及び058試験パート1から構成される。058試験パート1は、米国申請時にデータが使用可能な状態であったため、少数例ではあるが ISP に含まれた[表2.7.4-2]。

早期の海外第Ⅱ相試験 (003試験) において、グラゾプレビル200 mg 以上の用量において用量依存的な ALT 及び AST の増加が認められたため、以降の臨床試験では、肝機能検査値について厳密に観察した。また、ALT 又は AST 増加のリスクを評価するために、海外試験 [003試験、035試験、038試験、039試験、047試験、048試験、052試験、059試験 (パート A)、060試験、061試験、068試験及び074試験] 及び058試験パート1及びパート2のデータから、グラゾプレビルの薬物動態と安全性との関係を表すモデルを構築し、評価 (PK/Safety analysis) した。モデルでは幅広い用量範囲のデータを用いることで、用量の影響の評価を実施した。安全性の評価に用いた ISP 及び PK/Safety analysis に含まれる試験の構成及び臨床データパッケージを[図 2.5.5-1] [表 2.5.1-1] [表 2.7.4-1]に示す。

本項では主に、058試験の結果に基づき、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の安全性について考察する。

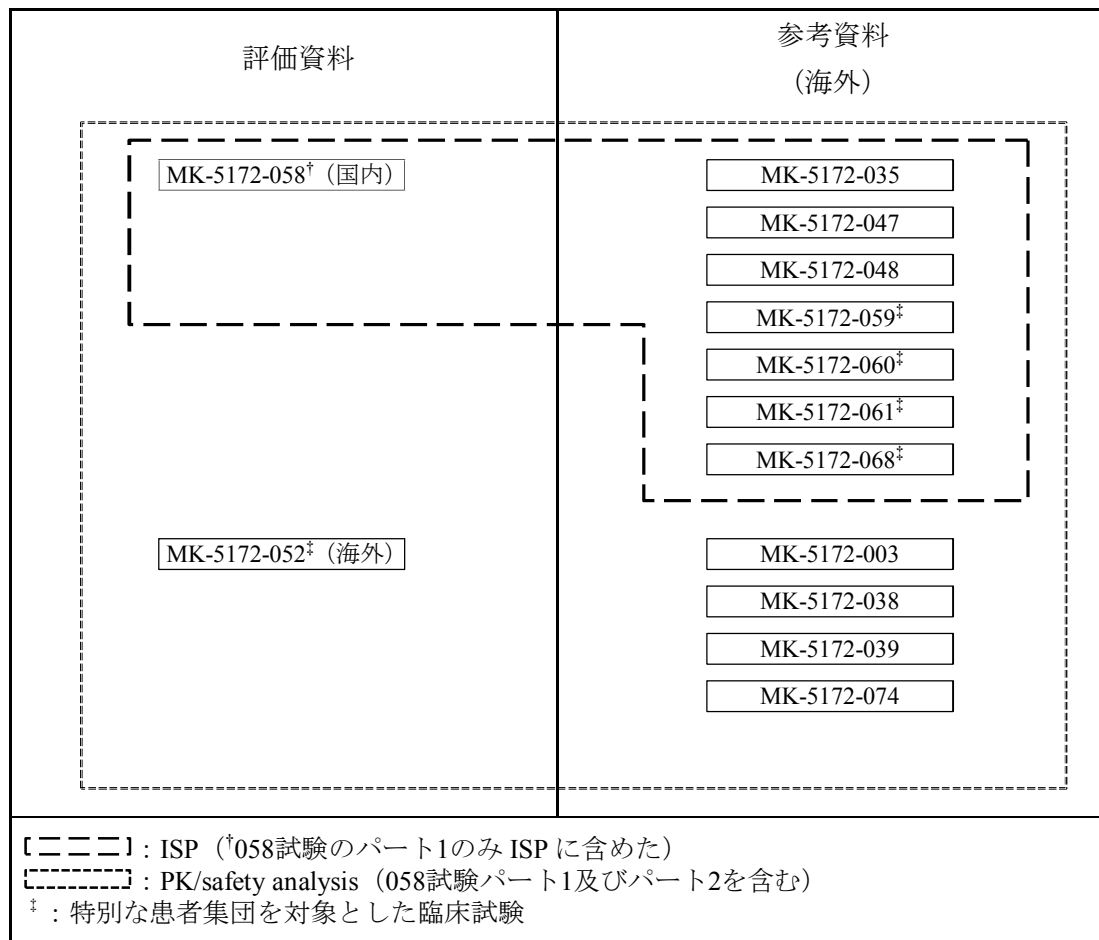


図 2.5.5-1 安全性評価に使用した臨床データパッケージ

2.5.5.2 安全性評価対象集団

058試験の安全性解析対象集団は、All Subjects as Treated (ASaT) とした。また、ISP に含まれる試験の安全性解析対象集団も同様に ASaT である。ASaT は、ランダム化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者で構成される。

058試験では、合計324例（パート1：62例、パート2：262例）の日本人 HCV 感染症患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを12週間投与した。そのうち、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の投与を受けた C 型慢性肝炎患者は258例（パート1：31例、パート2：227例）、C 型代償性肝硬変患者は35例であり、グラゾプレビル50 mg 及びエルバスビル50 mg の投与を受けた C 型慢性肝炎患者は31例であった。申請資料作成時点で、058試験はパート2が継続中であった。058試験パート2ではプラセボ先行群が設けられており、プラセボ投与後の経過観察期4週以降にグラゾプレビル及びエルバスビルの12週間投与を受けるが、利用可能なデータが得られていなかったため、本申請には含めていない。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

全般的な曝露状況及び患者の内訳の詳細を[2.7.4.1.2 項]に示す。058試験パート1及びパート2のいずれにおいても平均投与期間は約84日であり、ほぼすべての患者が投与を完了している。

058試験パート1でのグラゾプレビル50 mg 及び100 mg の平均投与期間はそれぞれ、83.7日及び83.9日であった。また、エルバスビル50 mg の平均投与期間は83.8日であった。058試験パート2での非肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg の平均投与期間は83.1日であり、エルバスビル50 mg の平均投与期間は83.1日であった。肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg の平均投与期間は83.7日であり、エルバスビル50 mg の平均投与期間は83.7日であった。

058試験パート1で各投与群に割り付けられた患者のうち、割付後治験薬投与前に有害事象により治験を中止した1例を除く全例 [98.4% (62/63例)] が、治験薬の投与を完了した。058試験パート2では、非肝硬変患者301例のうち227例が実薬群に割り付けられ、224例 (98.7%) が治験薬の投与を完了し、3例 (1.3%) が有害事象のために中止した。また、肝硬変群には35例が割り付けられ、全例が治験薬の投与を完了した[表 2.5.5-1][表 2.5.5-2][表 2.5.5-3]。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-1 患者の内訳 (058 試験パート 1)

| | GZR 50 mg + EBR 50 mg | | GZR 100 mg + EBR 50 mg | | Total | |
|----------------------|--------------------------|---------|---------------------------|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| スクリーニング脱落症例 割付症例 | 31 | | 32 | | 63 | |
| 試験に割り付けられた患者の内訳 | | | | | | |
| 完了例 | 31 | (100.0) | 31 | (96.9) | 62 | (98.4) |
| 中止例 | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.6) |
| 有害事象 [†] | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.6) |
| 治験薬の投与に関する内訳 | | | | | | |
| 完了例 | 31 | (100.0) | 31 | (96.9) | 62 | (98.4) |
| Unknown [†] | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.6) |

EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
 最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「各治験薬の投与に関する内訳」に1回のみカウントした。
[†] 治験薬の投与開始前に試験を中止した。

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.5.5-2 患者の内訳 (058 試験パート 2) (非肝硬変患者)

| | 実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks | | Total | |
|----------------------|--|--------|---|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| スクリーニング脱落症例 割付症例 | 227 | | 74 | | 301 | |
| 試験に割り付けられた患者の内訳 | | | | | | |
| 完了例 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 中止例 | 1 | (0.4) | 1 | (1.4) | 2 | (0.7) |
| 有害事象 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (0.3) |
| 死亡 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Unknown [†] | 225 | (99.1) | 73 | (98.6) | 298 | (99.0) |
| 治験薬の投与に関する患者の内訳 | | | | | | |
| 完了例 | 224 | (98.7) | 72 | (97.3) | 296 | (98.3) |
| 中止例 | 3 | (1.3) | 2 | (2.7) | 5 | (1.7) |
| 有害事象 | 3 | (1.3) | 1 | (1.4) | 4 | (1.3) |
| 効果不十分 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (0.3) |

EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
 最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者」に1回のみカウントした。
[†]Unknown: 報告時に情報なし

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.5.5-3 患者の内訳 (058 試験パート 2) (肝硬変患者)

| | 肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | 合計 | |
|---|--|---------|---------|---------|
| | n | (%) | n | (%) |
| スクリーニング脱落症例 割付症例 | 35 | | 5 35 | |
| 試験に割り付けられた患者の内訳 | | | | |
| 中止例 | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) |
| 有害事象 | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) |
| Unknown [†] | 34 | (97.1) | 34 | (97.1) |
| 治験薬の投与に関する患者の内訳 | | | | |
| 完了例 | 35 | (100.0) | 35 | (100.0) |
| EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル 最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者」に1回のみカウントした。 [†] Unknown: 報告時に情報なし | | | | |

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.5.5.4 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性を[2.7.4.1.3 項] [2.5.4.2 項]に示す。人口統計学的特性及び疾患特性はすべての投与群で概して均等であった。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 比較的よくみられる有害事象

058試験パート1での有害事象は、グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群及びグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群で類似していた。

058試験パート1での有害事象の発現率は、グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群で67.7% (21/31例)、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群で74.2% (23/31例) であり、同程度であった。主な有害事象 (発現率がいずれかの群で5%以上) を[表 2.5.5-4]に示す。そのうち、いずれかの群で10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群 : 22.6%、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群 : 32.3%) 及び頭痛 (グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群 : 12.9%、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群 : 9.7%) であった。主な副作用 (発現率がいずれかの群で5%以上) は頭痛 (グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群 : 12.9%、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群 : 9.7%) であったが、いずれも軽度であった。パート1で重度の有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.5.5-4 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象 (ASaT)

058 試験パート 1 (治療期及び経過観察期 4 週)

| | GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | Total | |
|-----------------------|---------------------------------------|--------|--|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 患者数 | 31 | | 31 | | 62 | |
| 有害事象あり | 21 | (67.7) | 23 | (74.2) | 44 | (71.0) |
| 有害事象なし | 10 | (32.3) | 8 | (25.8) | 18 | (29.0) |
| 眼障害 | 3 | (9.7) | 1 | (3.2) | 4 | (6.5) |
| 眼乾燥 | 2 | (6.5) | 0 | (0.0) | 2 | (3.2) |
| 胃腸障害 | 9 | (29.0) | 9 | (29.0) | 18 | (29.0) |
| 上腹部痛 | 2 | (6.5) | 1 | (3.2) | 3 | (4.8) |
| 下痢 | 2 | (6.5) | 1 | (3.2) | 3 | (4.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の 状態 | 5 | (16.1) | 2 | (6.5) | 7 | (11.3) |
| 発熱 | 3 | (9.7) | 1 | (3.2) | 4 | (6.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 | (25.8) | 13 | (41.9) | 21 | (33.9) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (22.6) | 10 | (32.3) | 17 | (27.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 | (9.7) | 2 | (6.5) | 5 | (8.1) |
| 偶発的過量投与 | 1 | (3.2) | 2 | (6.5) | 3 | (4.8) |
| 臨床検査 | 4 | (12.9) | 4 | (12.9) | 8 | (12.9) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (6.5) | 0 | (0.0) | 2 | (3.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (9.7) | 0 | (0.0) | 3 | (4.8) |
| 神経系障害 | 7 | (22.6) | 3 | (9.7) | 10 | (16.1) |
| 頭痛 | 4 | (12.9) | 3 | (9.7) | 7 | (11.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 | (16.1) | 1 | (3.2) | 6 | (9.7) |

EBR = エルバスビル、GZR = グラゾプレビル
 有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
 四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
 MedDRA ver.18.0

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2で報告された有害事象は、パート1で報告された有害事象と類似しており、また、実薬群とプラセボ先行群との間でも類似していた。

パート2での有害事象の発現率は、非肝硬変患者の実薬群で64.8% (147/227例)、プラセボ先行群で67.6% (50/74例) と同程度であった。主な有害事象 (発現率がいずれかの群で5%以上) を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別に[表 2.5.5-5]及び[表 2.5.5-6]に示す。非肝硬変患者で10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (実薬群15.0%、プラセボ先行群16.2%) のみで、両群の発現率は同程度であった。肝硬変患者 (肝硬変群) で10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、ALT 増加及び AST 増加 (各14.3%) であった。非肝硬変患者でみられた主な副作用 (発現率がいずれかの群で5%以上) は、ALT 増加 (実薬群5.3%、プラセボ先行群1.4%) であり、肝硬変患者 (肝硬変群) でみられた発現率5%以上の副作用は、ALT 増加及び AST 増加 (各14.3%)、下痢 (8.6%)、便秘及び倦怠感 (各5.7%) であった。副作用のうち、非肝硬変患者の実薬群の1例で発現した ALT 増加及び AST 増加は重度であったが回復した。その他の事象はいずれも中等度又は軽度であった。

ALT 増加及び AST 増加についての考察は、[2.5.5.7 項]に示す。

表 2.5.5-5 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象 (ASaT)
058 試験パート 2 (非肝硬変患者) (治療期及び経過観察期 4 週)

| | 実薬群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | プラセボ先行群 : GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks | | Total | |
|-------------------|---|--------|---|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 患者数 | 227 | | 74 | | 301 | |
| 有害事象あり | 147 | (64.8) | 50 | (67.6) | 197 | (65.4) |
| 有害事象なし | 80 | (35.2) | 24 | (32.4) | 104 | (34.6) |
| 胃腸障害 | 37 | (16.3) | 21 | (28.4) | 58 | (19.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 | (7.9) | 6 | (8.1) | 24 | (8.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 52 | (22.9) | 18 | (24.3) | 70 | (23.3) |
| 鼻咽喉炎 | 34 | (15.0) | 12 | (16.2) | 46 | (15.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 | (5.3) | 3 | (4.1) | 15 | (5.0) |
| 臨床検査 | 25 | (11.0) | 10 | (13.5) | 35 | (11.6) |
| ALT 増加 | 13 | (5.7) | 1 | (1.4) | 14 | (4.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 | (2.6) | 4 | (5.4) | 10 | (3.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 21 | (9.3) | 7 | (9.5) | 28 | (9.3) |
| 神経系障害 | 22 | (9.7) | 4 | (5.4) | 26 | (8.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14 | (6.2) | 3 | (4.1) | 17 | (5.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 | (8.4) | 6 | (8.1) | 25 | (8.3) |

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、EBR = エルバスビル、GZR = グラゾプレビル
 有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
 四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
 MedDRA ver.18.0

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.5.5-6 5%以上発現した有害事象 (ASaT)
058 試験パート2 (肝硬変患者) (治療期及び経過観察期 4 週)

| | 肝硬変群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | |
|---|--|--------|
| | n | (%) |
| 患者数 | 35 | |
| 有害事象あり | 28 | (80.0) |
| 有害事象なし | 7 | (20.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (5.7) |
| 貧血 | 2 | (5.7) |
| 耳および迷路障害 | 2 | (5.7) |
| 胃腸障害 | 10 | (28.6) |
| 便秘 | 3 | (8.6) |
| 下痢 | 3 | (8.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (8.6) |
| 倦怠感 | 2 | (5.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 | (25.7) |
| 鼻咽頭炎 | 5 | (14.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | (5.7) |
| 臨床検査 | 8 | (22.9) |
| ALT 増加 | 5 | (14.3) |
| AST 増加 | 5 | (14.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (8.6) |
| 神経系障害 | 3 | (8.6) |
| 頭痛 | 2 | (5.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (8.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (17.1) |
| 発疹 | 3 | (8.6) |
| ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、EBR = エルバスビル、GZR = グラゾプレビル 有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。 四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。 MedDRA ver.18.0 | | |

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.5.5.5.2 死亡

058試験パート1では死亡は報告されなかった。パート2では、経過観察期4~12週の間 (投与終了後77日目) に実薬群の1例で死亡が報告されたが、治験薬投与との因果関係は否定された。簡潔な叙述を以下に示す。

- 発見時死亡 (AN105109)

77歳、女性。肝硬変なし。患者は予定されていた経過観察期12週の来院日に受診しなかった。同日、家族に電話で確認したところ、投与終了後77日目 (経過観察期) に死亡していたことが判明した。発見時に死亡しており剖検も実施されておらず直接の死因は不明ではあるものの、投与開始から経過観察期4週までの来院日では有害事象はなく、臨床検査値及

び心電図検査で異常は認められなかったため、治験責任医師等は、本事象と治験薬との因果関係なしと判断した。

2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

058試験パート1では治療期及び経過観察期4週までに、各群1例計2例に3件の重篤な有害事象[血便排泄及び大腸ポリープ(同一患者に発現)、急性冠動脈症候群]が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、経過観察期4~24週の間グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群の1例に1件の重篤な有害事象(結腸腺癌)が発現したが、因果関係は否定された。

パート2での治療期及び経過観察期4週までの重篤な有害事象の発現率は、実薬群で4.8%(11/227例)、プラセボ先行群で1.4%(1/74例)であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は白内障(2例)であるが、いずれも程度は軽度又は中等度であり、うち1例は合併症に対する処置のための入院であった。また、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定されている。その他の事象は各1例にのみ認められた事象であり、重篤な有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。肝硬変群では、重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係があると判定されたのは、実薬群の脳梗塞1例とALT及びAST増加1例(遅発性ALT/AST増加の中止例にも該当)であった[2.7.4.2.1.3項]。簡潔な叙述を以下に示す

- 脳梗塞 (AN104208)

56歳、男性。肝硬変なし。投与開始12日目、浮動性めまい及び左眼の視野欠損が発現した。投与開始15日目、患者は来院し、脳梗塞と診断され、そのまま入院した。同日(投与開始15日目)、治験薬の投与が中止された(最終投与日は投与開始14日目)。投与開始24日目(投与中止10日目)、経食道超音波検査及び下肢の静脈超音波検査の結果、奇異性脳塞栓症が疑われた。患者は卵円孔開存症を有しており、下肢の深部静脈に形成された血栓が移動して脳梗塞を引き起こしたと考えられた。投与開始29日目(投与中止15日目)、患者は退院し、抗凝固剤での治療を継続しながら外来でのフォローとなった。治験責任医師等により本事象(脳梗塞)の程度は中等度、転帰は未回復、投与開始後約10日で発現していることから、治験薬との因果関係ありと判断された。

- ALT及びAST増加 (AN105122)

75歳、女性。肝硬変なし。ベースライン時(投与開始1日目)のALTは46 IU/L、ASTは44 IU/Lであった。投与開始50日目、臨床検査の結果、ALT及びASTの増加(ALT:444 IU/L、AST:401 IU/L)が認められた。総ビリルビン値は基準値内であった(投与開始50日目:0.7 mg/dL)。治験責任医師等は重度のAST増加及びALT増加と診断し、投与開始51日目に治験薬の投与が中止された(ALT:583 IU/L、AST:502 IU/L)(最終投与日は同日)。医師の勧めで入院した。投与開始85日目(投与中止34日目)、臨床検査の結果、ALTが15 IU/L、ASTが22 IU/Lまで減少した。治験責任医師等はいずれの事象も程度は重度、転帰は回復と判断した。総ビリルビン、好酸球及びINRに異常値は認められなかった。ALT増加及びAST増加の発

2.5 臨床に関する概括評価

現は治験薬以外が原因と考えられないため、治験責任医師等は治験薬との因果関係ありと判断した。患者は SVR₁₂を達成した。

表 2.5.5-7 重篤な有害事象 (ASaT)
058 試験パート1 (治療期及び経過観察期 4 週)

| | GZR 50 mg + EBR 50 mg | | GZR 100 mg + EBR 50 mg | | Total | |
|-----------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 患者数 | 31 | | 31 | | 62 | |
| 重篤な有害事象あり | 1 | (3.2) | 1 | (3.2) | 2 | (3.2) |
| 重篤な有害事象なし | 30 | (96.8) | 30 | (96.8) | 60 | (96.8) |
| 心臓障害 | 1 | (3.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| 急性冠動脈症候群 | 1 | (3.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| 胃腸障害 | 0 | (0.0) | 1 | (3.2) | 1 | (1.6) |
| 血便排泄 | 0 | (0.0) | 1 | (3.2) | 1 | (1.6) |
| 大腸ポリープ | 0 | (0.0) | 1 | (3.2) | 1 | (1.6) |

EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA ver.18.0

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.5.5-8 重篤な有害事象 (ASaT)

058 試験パート2 (非肝硬変患者) (治療期及び経過観察期 4 週)

| | 実薬群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | プラセボ先行群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks | | Total | |
|---|---|--------|---|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 患者数 | 227 | | 74 | | 301 | |
| 重篤な有害事象あり | 11 | (4.8) | 1 | (1.4) | 12 | (4.0) |
| 重篤な有害事象なし | 216 | (95.2) | 73 | (98.6) | 289 | (96.0) |
| 心臓障害 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 心サルコイドーシス | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 眼障害 | 2 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) |
| 白内障 | 2 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) |
| 胃腸障害 | 3 | (1.3) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 出血性びらん性胃炎 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 単径ヘルニア | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 大腸ポリープ | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 一般・全身障害および投与 部位の状態 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 医療機器位置異常 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 臨床検査 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| ALT 増加 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| AST 増加 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織 障害 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 関節炎 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明 の新生物 (嚢胞およびポリ ープを含む) | 2 | (0.9) | 1 | (1.4) | 3 | (1.0) |
| 肛門直腸の良性新生物 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 肝細胞癌 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (0.3) |
| 腎細胞癌 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 神経系障害 | 2 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) |
| 脳梗塞 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 坐骨神経痛 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ; EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA ver.18.0

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.5.5.5.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

058試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は概して低かった。

058試験パート1では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

パート2の実薬群では1.3% (3/227例) が有害事象 (心サルコイドーシス、脳梗塞、AST 及び ALT 増加) により治験薬の投与を中止した。いずれも重篤な有害事象であり、脳梗塞と AST 及び ALT

増加は治験薬との因果関係ありと判定された[2.5.5.5.3 項]。心サルコイドーシスを発症した症例は、治験参加前に肺サルコイドーシスを発症していた。心サルコイドーシス及び AST 及び ALT 増加は重度の事象であったが、投与中止後に回復した。脳梗塞の1例は投与中止後も完全には回復しなかった。

プラセボ先行群では1例が有害事象（肝細胞癌）により治験薬の投与を中止した。発現率は実薬群と同様 [1.4% (1/74例)] であった。当該症例は治験自体も中止した。肝硬変群では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.4 項]に示す。

2.5.5.5.5 注目すべき事象

058試験での注目すべき事象（Events of Clinical Interest、ECI）の定義を以下に示す。

- 1) 治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
- 2) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合[†]
- 3) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合[†]
- 4) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合[†]

[†] 二重盲検期間は投与群だけでなく HCV RNA 量の測定値も盲検下にあり、盲検が解除される経過観察期4週まで治療非奏効の確認ができない。二重盲検期間は、AST、ALT 又は ALP の検査値が ECI の基準に合致したすべての事象を、治験責任医師（分担）医師は報告することとした。

過量投与については[2.5.5.9.6 項]、臨床検査値に関する ECI については[2.5.5.7 項]に示す。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

2.5.5.6.1 肝機能検査

ALT 及び AST のわずかな変動は、HCV 感染に関連した変動である傾向があるため、本項では、Grade3 (5.1 - 10.0 x ULN) 又は4 (>10.0 x ULN) の ALT 及び AST に特化し、考察する。

058試験パート1では、HCV RNA の低下と治療による効果を反映し、各群とも治療期及び経過観察期4週を通じて、各来院時の平均 ALT 又は AST はベースライン時の平均値より低下した。治療期及び経過観察期4週を通じて、各群ともに ALT 及び AST が Grade3又は4に該当する患者はいなかった。また、治療期及び経過観察期4週時において、ベースライン値の Grade から Grade3又は4への悪化はみられなかった。

058試験パート2の実薬群では、治療期及び経過観察期4週を通じて、各来院時の平均 ALT 又は AST はベースライン時の平均値より低下し、プラセボ先行群ではほとんど変化はなかった。これは実薬群における治療反応性を示していると考えられる。

治療期及び経過観察期4週時において、非肝硬変患者の実薬群で ALT が Grade 3又は4に該当する患者の割合は、1.3% (3/227例) 及び0.4% (1/227例) であった。また、AST が Grade 4に該当する患者の割合は0.4% (1/227例) であったが、Grade 3に該当する患者はいなかった。プラセボ先行群では、ALT 又は AST が Grade 3又は4に該当する患者はいなかった。肝硬変群では、ALT 又は AST が Grade 3に該当する患者の割合はいずれも5.7% (2/35例) であったが、Grade 4に該当する患者はいなかった。

2.5.5.7 肝機能に関する安全性

背景

グラゾプレビルの初期の非臨床試験や第 I 相試験では肝機能に関する知見は認められておらず、未治療の非肝硬変 HCV GT1感染患者に対し、グラゾプレビル (100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg) とペグインターフェロンアルファ-2b 及びリバビリンを1日1回12週間投与した海外第 II 相試験 (003試験) で、肝毒性のリスクが最初に認められた。003試験では、グラゾプレビル200 mg、400 mg 又は800 mg を投与した患者で、ベースラインの ALT が基準値内であった又はベースライン時に ALT が増加したが、その後 HCV RNA 量の低下に伴い ALT が基準値内に戻った患者に、基準値上限を超える ALT 又は AST の増加が認められた。これらの増加は、治療の後期 (主に治療期8週) に発現する、治療を継続又は中止することにより回復する、治療非奏効とは関連しない、概して肝機能に関する臨床検査値に変動はみられない、という特徴を示した。この結果を受けて、以降の臨床試験では、遅発性 ALT/AST 増加を検出するため、肝機能臨床検査値を注意深く観察することとし、さらに、患者の潜在的な肝機能異常の有無を注意深く検査するために、ALT 増加、AST 増加又はALP増加に関して具体的な基準を設定し、ECIの基準に含めた。結果を以下に記載する。

要約

058試験において、遅発性 ALT/AST 増加、過量投与を除く臨床検査値に関する ECI 及び Grade3 又は4の ALT 増加又は AST 増加の発現症例並びに肝機能臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた症例には重複がみられたため、症例ごとの要約を[表 2.5.5-9]に示す。遅発性 ALT/AST 増加を示した症例は全例 Grade 3又は4の ALT 又は AST 増加を呈しており、そのうち、投与中止に至った症例は、非肝硬変群の1例 (AN105122) のみであった。

遅発性 ALT/AST 増加、臨床検査値に関する ECI 又は肝機能検査値異常による治験薬投与中止のいずれかを認めた患者は、ISP の患者1690例のうち19例 (1.1%) であった。遅発性 ALT/AST 増加は、13例 (0.7%)、臨床検査値に関する ECI は16例 (0.9%)、肝機能検査値異常による治験薬投与中止は4例 (0.2%) であった[2.7.4.3.3.3.2 項]。

表 2.5.5-9 遅発性 ALT/AST 増加、臨床検査値に関する ECI、Grade 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加、肝機能臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者の一覧
(058 試験パート 1 及びパート 2)

| 症例番号 | ECI | 遅発性 ALT/AST 増加 | 肝機能検査異常による治験薬の投与中止 | Grade3又は4の ALT/AST 増加 |
|---------------------------------------|-----|----------------|--------------------|-----------------------|
| P058パート1 | | | | |
| GZR 50 mg + EBR 50 mg 群 | | | | |
| 110186 | ○ | - | - | - |
| P058パート2 | | | | |
| 実薬群 (非肝硬変患者) : GZR 100 mg + EBR 50 mg | | | | |
| 105589 | ○ | - | - | - |
| 105134 | ○ | ○ | - | ○ |
| 104230 | ○ | - | - | - |
| 105139 | ○ | - | - | - |
| 104852 | ○ | ○ | - | ○ |
| 105122 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 105564 | ○ | - | - | - |
| 105581 | ○ | ○ | - | ○ |
| 肝硬変群 (肝硬変患者) : GZR 100 mg + EBR 50 mg | | | | |
| 110325 | ○ | - | - | - |
| 110317 | ○ | ○ | - | ○ |
| 110307 | ○ | ○ | - | ○ |

○ : 各基準に該当

遅発性 ALT/AST 増加

ベースライン時又は治療期4週までに ALT 又は AST が基準範囲内であった患者で、治療期4週時以降に ALT 又は AST が基準値上限の5倍を超えた患者を、遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者と定義して評価した。

058試験パート1では、各群とも遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者はいなかった。

パート2では、「ベースライン時又は治療期4週時までに ALT 又は AST が基準範囲内であった患者」に該当した患者 (実薬群 : 222例、肝硬変群 : 34例) のうち、遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者は、実薬群で4例及び肝硬変群で2例であった。プラセボ先行群では認められなかった。遅発性 ALT/AST 増加が最初に発現した時期 (ALT 又は AST のいずれかが最初に基準値上限の5倍を超えた時期) は、各群ともおおむね治療期8週以降 (8~12週) であった。遅発性 ALT/AST 増加により実薬群の1例が治験薬の投与を中止したが、その後回復した。当該事象は重篤な副作用に該当し、叙述を[2.5.5.5.3 項]に示す。その他の5例は治験薬に対する処置なく回復した。6例全例が SVR₁₂を達成した。詳細は[2.7.4.3.3.4.1 項]に示す。

ISP 全体 (プラセボ群を除く) での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は0.8% (13/1,690例) であった。遅発性 ALT/AST 増加が認められた13例全例で ALT が基準値上限の5倍超に増加し、AST が基準値上限の5倍超を示した患者はいなかった。ISP 全体 (プラセボ群を除く) で遅発性 ALT/AST 増加が発現した13例のうち、3例が治験薬の投与を中止した。いずれもグラゾプレビル100 mg + エ

ルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の患者であった[2.7.4.3.3.4.2 項]。

臨床検査値に関する ECI

058試験パート1では、過量投与を除く臨床検査値に関する ECI の発現率はグラゾプレビル 50 mg+エルバスビル50 mg 群で3.2%（1/31例）であり、ECI の定義に該当する ALT 増加がみられた。グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群では過量投与を除く ECI は認められなかった。

パート2では、過量投与を除く臨床検査値に関する ECI の発現率は非肝硬変患者の実薬群で3.5%（8/227例）であり、ECI の定義に該当する ALT 及び AST 増加が8例にみられた。そのうち1例には ALP 増加もみられたが、ALP 増加と ALT/AST 増加は発現時期が異なった。臨床検査に関する ECI は全例回復した。ECI の定義に該当する ALT 及び AST 増加を発現した8例のうち4例は遅発性 ALT/AST 増加の基準にも該当した[表 2.5.5-9]。プラセボ先行群では、過量投与を除く ECI は認められなかったが、実薬群とプラセボ先行群の発現率の間に有意差は認められなかった。肝硬変群の過量投与を除く ECI の発現率は8.6%（3/35例）であり、ECI の定義に該当する ALT 増加が1例、ALT 及び AST 増加が2例にみられた。ECI の定義に該当する ALT 及び AST 増加を発現した肝硬変群の3例のうち2例は遅発性 ALT/AST 増加の基準にも該当した[表 2.5.5-9]。肝硬変群は実薬群（非肝硬変患者）と比較して症例数が少ないため、厳密な比較は難しいものの、肝硬変の有無による臨床的に重要な差は認められなかった。

ISP でのグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の患者の1.2%（12/1,033例）に ALT 増加、0.7%（7/1033例）に AST 増加、0.1%（1/1,033例）にトランスアミナーゼ増加、0.1%（1/1,033例）に血中 HIV RNA 増加がみられた。プラセボ先行群で ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象は認められなかった。

薬物動態—安全性解析

グラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の発現率の関係を検討するため、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（058試験パート1及びパート2）並びに海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験12試験（003、035、038、039、047AB、048、052、059A、060、061、068及び074試験）の安全性解析対象集団の統合データ（薬物動態/遅発性 ALT/AST 増加データを含む）を用いて、薬物動態と安全性の関係について解析した。その結果、モデルに基づく遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率は5%以下と予測され、概して実測値と一致しており、遅発性 ALT/AST 増加の発現リスクはグラゾプレビルの曝露量と関連があることが示された。曝露量と関連がある内因性因子（女性、高齢、日本人、肝硬変及び低体重）ごとの、遅発性 ALT/AST 増加の発現率を[2.7.4.3.4.5 項]に示した。統合データを用いた場合の日本人肝硬変患者での遅発性 ALT/AST 増加発現率は5.7%であったが、限られた症例数（35例）における数例（2例）の発現に基づく発現率であり、一般的な日本人患者集団から予測される発現率より高い値が検出されたものと考えられる。なお、日本人と非日本人との併合における肝硬変患者での遅発性 ALT/AST 増加発現率は1.6%であった。また、日本人での肝硬変を除く内因性因子別の遅発性 ALT/AST 発現率はいずれも3%未満であった。

また、構築したモデルを用いた解析の結果、曝露量が高くなる影響因子を総じて有する患者層

(肝硬変を有する低体重の日本人高齢女性)では、対照集団として設定した患者層(肝硬変を有していない標準体重の日本人非高齢男性)と比較して曝露量が3.0倍高くなると算出された。グラゾプレビルの曝露量の3.0倍の増加は、変動許容範囲内であり、すなわち、グラゾプレビルの曝露量が3.0倍増加した際の遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。詳細を[2.7.2.2.6.3.2.1 項]、[2.7.2.1.3.3 項]及び[2.7.4.3.4 項]に示す。

結論

遅発性 ALT/AST 増加は、臨床検査により検出可能であり、また、発現時期は概して投与後8週以降であるという特徴があり、投与中止の有無に関わらず回復し、肝機能検査値異常に伴う臨床的な異常所見を伴うことはまれであることから、安全性の観点から許容可能であると考えられる。

2.5.5.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

058試験のいずれのパートでも、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった。詳細は、[2.7.4.4 項]を参照のこと。なお、グラゾプレビル及びエルバスビルが QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験(MK-5172-049試験:049試験及びMK-8742-015試験:015試験)の結果は、[2.7.2.2.5 項]に記載する。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1 内因性要因

グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性への内因性要因(性別、年齢、BMI)の影響を検討するため、058試験パート1及びパート2(非肝硬変群)の結果を併合し、要因別に集計した。

2.5.5.9.1.1 性別

グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群の有害事象の発現率は、男性と比較して女性の方がわずかに高かった(男性61.4%、女性68.8%) [2.7.4.5.1.1 項]。これは、プラセボ群と一致していた(男性57.1%、女性71.7%)。投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現率は、いずれの群でも男性と女性との間に明確な差はみられなかった。また、各群とも、治療期及び経過観察期4週に5%以上に発現した有害事象に、性別による明確な違いはなかったことから、性別はグラゾプレビルとエルバスビル併用投与時の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.9.1.2 年齢(65歳未満、65歳以上)

グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群の有害事象の発現率は、65歳未満(67.1%)と65歳以上(64.3%)で同様であった[2.7.4.5.1.2 項]。投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれの群でも年齢区分間に明確な差はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は65歳以上でわずかに高かったが、2例以上にみられた事象は白内障及び大腸ポリープのみであり、特定の傾向は認め

られなかった。また、各群とも、治療期及び経過観察期4週に5%以上に発現した有害事象に、年齢による明確な違いはなかったことから、年齢はグラゾプレビルとエルバスビル併用投与時の安全性プロファイルに、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.9.1.3 Body Mass Index (BMI) (25 kg/m²未満、25 kg/m²以上)

グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群の有害事象の発現率は、25 kg/m²未満と比較して25 kg/m²以上 (25 kg/m²未満63.9%、25 kg/m²以上73.2%) で高かった。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で、副作用の発現率が、BMI 25 kg/m²以上の患者で高かったが、特定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象、死亡及び投与中止に至った有害事象の発現率に、BMI による特記すべき大きな違いはなかった。また、各群とも、治療期及び経過観察期4週の5%以上に発現した有害事象に、BMI による明確な違いはなかったことから、BMI はグラゾプレビルとエルバスビル併用投与時の安全性プロファイルに、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.9.2 特別な患者集団

2.5.5.9.2.1 HIV/HCV 重複感染

058試験では、HIV/HCV 重複感染患者を対象としていないため、日本人の HIV/HCV 重複感染患者におけるグラゾプレビルとエルバスビルとの併用療法のデータは得られていない。一方、海外ではグラゾプレビルとエルバスビルの配合剤である MK-5172A を使用した試験ではあるものの、HIV/HCV 重複感染患者を含む第Ⅲ相臨床試験 (060及び068試験) 及び HIV/HCV 重複感染患者のみを対象とした第Ⅲ相臨床試験 (061試験) が実施され、HIV/HCV 重複感染患者でのデータが得られており、ISPに含まれている。

ISPに含まれる HIV/HCV 重複感染患者の全般的な安全性プロファイル (有害事象、臨床検査値異常) は、HCV 単独感染患者と概して類似していた[2.7.4.5.2.2 項]。死亡は少なく、HCV 単独感染患者と HIV/HCV 重複感染患者で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は HCV 単独感染患者よりも HIV/HCV 重複感染患者の方が低かった。また、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現は極めて少なく、安全性プロファイルに HIV の重複感染の有無による違いはないと考えられた。

2.5.5.9.2.2 前治療の有無及び反応性

058試験パート1及びパート2 (非肝硬変群) では、未治療 (216例)、IFN を含む治療に不耐容 (16例)、再燃 (60例) 又は無効 (40例) の患者が組み入れられた。重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用は、未治療患者でのみ発現し、発現率はいずれも2%以下であった。前治療反応別の各症例数に限りがあったものの、治療期及び経過観察期4週の5%以上に発現した有害事象に、前治療の有無や反応性による特記すべき傾向はなかった。これらの結果から、安全性プロファイルに前治療の有無や前治療反応性の違いによる差はないと考えられた[2.7.4.5.2.3 項]。

2.5.5.9.2.3 肝機能障害

058試験には、C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者を組み入れ、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回12週間投与した。058試験に組み入れられたC型代償性肝硬変患者は35例と、非肝硬変の実薬群と比較して症例数が少ないため、厳密な比較は難しいものの、その安全性プロファイルは全般的にC型慢性肝炎患者の安全性プロファイルと類似していた。また、ISPに組み入れられた合計457例のC型代償性肝硬変患者は、全般的に非肝硬変患者と類似した安全性プロファイルを示した。肝硬変患者は非肝硬変患者と比べて、軽度の血小板異常、アルブミン異常及びPT/INR異常の発現率が高かったものの、その他の臨床検査値異常の発現率は、肝硬変患者と非肝硬変患者で概して同程度であった。遅発性ALT/AST増加の発現率が肝硬変患者で増加しなかったことは重要である。同様に、肝硬変患者のGrade 2、3又は4のALT増加の発現率も、非肝硬変患者と比べて増加しなかった。全般的に、ISPの肝硬変患者におけるグラゾプレビルとエルバスビル併用投与時の安全性プロファイルは、プラセボ投与時と類似していた。

058試験では非代償性肝硬変患者を対象としなかったが、海外では、Child-Pugh分類B（CP-B）の肝硬変を伴うC型慢性肝炎患者を対象とした3つのパートから構成される第II/III相試験（059試験）を実施し、グラゾプレビル50 mgとエルバスビル50 mgをGT1のCP-B患者（30例）に12週間併用投与したところ、良好な忍容性及び十分な有効性を示したことから、プロトコールの規定に従い、グラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの併用投与のパートは実施していない[2.7.6.3.10項]。また、重度の肝機能障害（CP-C）のあるHCV患者に対するグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの投与経験はない。

2.5.5.9.2.4 腎機能障害

058試験には、ステージ4又は5のCKD患者は含まれなかったが、海外052試験では、ステージ4又は5の腎機能障害（血液透析を受けている被験者を含む）のあるHCV感染患者を対象とし、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施し、本対象集団におけるグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mg併用投与時の有効性及び安全性を評価した[2.7.4.5.2.4項]。海外052試験はISPには含まれていない。有害事象及び臨床検査値の評価結果の詳細については、[2.7.6.3.3項]に示す。

実薬群（グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回12週間投与）とプラセボ先行群（プラセボ投与後にグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回12週間投与）を比較したところ、有害事象（75.7%及び84.1%）、副作用（34.2%及び34.5%）、重篤な有害事象（14.4%及び16.8%）の発現率が類似していた。また、腎機能の指標（CKDのグレードの変化、血清クレアチニンの変化、尿中蛋白の変化など）を含め臨床検査値に臨床的に意味のある差はないと考えられた。海外052試験の結果から、腎機能障害のあるHCV感染患者にグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回12週間投与した際の忍容性は良好であった。

また、薬物動態の評価の結果、腎機能障害のあるHCV感染患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを投与した時の曝露量に、臨床上意義のある変化はなかった。また、グラゾプレビル及びエルバスビルは透析によってほとんど除去されなかった。したがって、透析の有無にかかわらず、

腎機能障害のある HCV 感染患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルの用量調節は必要ないと考えられる[2.7.2.3.3.6 項]。

2.5.5.9.3 外因性要因

2.5.5.9.3.1 食事の影響

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事の影響を検討するため、日本人の健康被験者を対象とした臨床薬理試験（MK-5172-078試験）を実施した。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を空腹時及び食後に単回経口併用投与した結果、グラゾプレビルの血漿中曝露量に摂食（和朝食）による増加が認められたものの、臨床上意味のある変動ではなく、エルバスビルの薬物動態は空腹時投与と食後投与で類似していることが示された[2.7.1.2.3.6 項]。安全性の評価では、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められず、日本人健康被験者に標準的和朝食摂取後又は空腹時にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を単回併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。また、058試験では、食事の有無別の解析を実施したが、食事なしの被験者が少なかったため、厳密な比較はできなかったものの、食事の有無による安全性プロファイルへの大きな影響はみられなかった[2.7.4.5.3.1 項]。

したがって、食事の有無は、グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼすことはなく、食事の有無に関係なく、グラゾプレビル及びエルバスビルを投与することは可能であると考えられた。

2.5.5.9.3.2 リバビリンとの併用

058試験ではリバビリンを併用投与した患者は含まれていないが、参考情報として、ISP のリバビリン非併用とリバビリン併用患者の有害事象の発現状況及び臨床検査値異常を比較した[2.7.4.5.3.2 項]。

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 投与時の有害事象の発現率は、リバビリン非併用（71.4%）と比較して、リバビリン併用（83.6%）で高かった。同様に、副作用の発現率は、リバビリン非併用（40.1%）と比較して、リバビリン併用（67.6%）で高かった。リバビリンの併用により、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率がわずかに増加したが、死亡の発現率は増加しなかった。リバビリン併用群でリバビリン非併用群より発現率が5%以上高かった有害事象は、疲労（28.5%及び16.2%）、悪心（15.2%及び7.9%）、無力症（11.3%及び5.7%）、不眠症（10.8%及び4.1%）、そう痒症（10.7%及び2.4%）、偶発的過量投与（9.6%及び1.9%）、貧血（9.1%及び0.2%）、発疹（7.9%及び1.1%）及び呼吸困難（7.6%及び1.1%）であり、これらは主にリバビリンの副作用として知られている事象であった。なお、貧血や発疹などの有害事象とリバビリンの関連はよく知られている。臨床検査値では、リバビリン非併用群と比較してリバビリン併用群ではヘモグロビン値の低下が認められた。

2.5.5.9.3.3 薬物相互作用

グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した058試験で、CYP3A の中程度及び強力な阻害薬

を併用投与した患者は、それぞれ8/324例（2.5%）及び8/324例（2.5%）であった。また、経口避妊薬、テノホビル、スタチン（アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン及びフルバスタチン）を併用投与した患者はいなかった。症例数に限界があるため、併用薬に関する部分集団での安全性解析は実施しなかったが、CYP3A の中程度及び強力な阻害薬を併用投与した患者に、薬物相互作用と明確な関連があると思われる重篤な副作用は認められなかった。

なお、058試験及びISP では薬物相互作用による重篤な有害事象は認められなかった。薬物相互作用試験については[2.7.2 項]に記載し、各試験で認められた有害事象は各試験の治験総括報告書に記載する。

2.5.5.9.4 グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態

058試験で、グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC の四分位別に（最低四分位には AUC 値が最低値の患者が含まれる。最高四分位には AUC 値が最高値の患者が含まれる。）、有害事象の要約を[表 2.7.4-91]及び[表2.7.4-92]に示す。グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC の四分位ごとでは、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率に明確な違いはなかった[2.7.4.5.4 項]。

2.5.5.9.5 妊娠及び授乳時の使用

グラゾプレビルとエルバスビルを併用した生殖発生毒性試験は実施されていないが、それぞれ単剤での動物試験（ラット及びウサギ）では、臨床用量におけるヒト曝露量よりも高い曝露量でも、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった[2.6.6 項]。また、グラゾプレビル及びエルバスビルがヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、動物実験（ラット）では、乳汁への移行が認められている[2.6.6 項]。

058試験及びISP に含まれる試験では、妊婦、妊娠の可能性のある女性及び授乳婦は組入れ対象としていない。058試験では妊娠の報告はなかった。一方で、ISP では女性患者から3件（治療期間中：2件、スクリーニング期間中投与前：1件）、男性被験者の女性パートナーから2件の妊娠が報告された。治療期間中に妊娠した女性患者2例のうち、1例については妊娠の転帰が未報告であるが、もう1例については患者が人工流産を選択したとの報告があった。男性被験者の女性パートナー2例のうち1例については妊娠の転帰が未報告であるが、もう1例は健康児を出産した[2.7.4.5.5 項]。

以上から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、並びに授乳中の婦人には投与しないこと、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせることが適切であると考えられる。

2.5.5.9.6 過量投与

058試験では、過量投与は規定された1日の服用量を超えた用量（各ボトルから1錠を超えた錠数）を服用した場合と定義した。過量投与がパート1で3例、パート2で6例に報告されたが、過量投与に伴う有害事象は認められなかった。ISP では、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg（リ

バビリン非併用) 群の患者の1.8% (19/1033例) に過量投与が認められたが、これらの患者に、過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

2.5.5.10 安全性に関する結論

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg 投与時の安全性について、国内058試験及び海外052試験の結果を評価資料、その他の海外臨床試験の結果を参考資料として評価した。

- 国内058試験では、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対するグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。
- 国内058試験では、大多数の患者がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を完了し、有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は1.3% (3/227例) であり、副作用による中止は2例のみであった。
- 国内058試験では、最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であったが、プラセボ群と同程度の発現率であった。
- 国内058試験では、性別、年齢、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性並びに食事の有無などの背景因子により、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の安全性プロファイルに違いはみられなかった。
- 国内058試験では、遅発性 ALT/AST 増加が実薬群の1.8% (4/222例) 及び肝硬変群の5.9% (2/34例) に認められた。また、ISP での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は0.8% (13/1690例) であった。
- 国内058試験では、遅発性 ALT/AST 増加の発現時期はおおむね治療期8週以降であり、一過性であった。6例中5例は治験薬に対する処置なく回復し、他の1例も投与中止後に回復した。
- グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加リスクの予測を、薬物動態-安全性解析で検討した。その結果、日本人 C 型肝炎ウイルス感染患者におけるグラゾプレビル100 mg 1日1回投与時の血漿中曝露量での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。また、曝露量が高くなる影響因子を総じて有する患者層 (肝硬変を有する低体重の日本人高齢女性) での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。
- 国内058試験では、臨床検査に関する ECI は、実薬群の3.5% (8/227例) 及び肝硬変群の8.6% (3/35例) に認められた。臨床検査に関する ECI は全例回復した。
- 海外臨床試験 (052試験) の結果から、腎機能障害のある HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した際の忍容性は良好であり、透析の有無にかかわらず、腎機能障害のある HCV 感染患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルの用量調節は必要ないと考えられた。
- 海外臨床試験の結果から、HIV/HCV 重複感染患者に MK-5172A を1日1回12週間投与した際の全般的な安全性プロファイルは、HCV 単独感染患者と概して類似していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 臨床上のベネフィット

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与における臨床上のベネフィットを以下に示す。

- 1) GT1 (1a 及び1b) の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対し、前治療の有無及び反応性、人口統計学的特性等の背景因子にかかわらず、いずれも高い SVR 率を示した。
 - 国内第 II/III 相試験 (058 試験) において、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与の SVR₁₂率は、C 型慢性肝炎患者で96.5%、C 型代償性肝硬変患者で97.1%であり、高い有効性が示された。治療非奏効となった患者はすべて再燃であり、治療期間中の非奏効はみられなかった。また、性別、年齢、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性、IL28B 遺伝子多型、HCV GT 1a 又は1b、食事の有無などの背景因子にかかわらず、いずれも高い SVR 率を示した。

- 2) ベースライン時の耐性変異の有無は、グラゾプレビル及びエルバスビルの有効性に大きな影響を与えない。
 - ポピュレーションシーケンスの結果、ベースライン時に NS3 領域の耐性変異が検出された患者は32.1%、NS5A 領域の耐性変異が検出された患者は18.1%であった。
 - ベースライン時点の NS3 領域の耐性変異が検出された患者での SVR₁₂率は100%、検出されなかった患者では96.8%であった。ベースライン時点の NS3 領域の耐性変異の有無は GT1b 患者、GT1a 患者のいずれの患者集団においても SVR₁₂率に影響しなかった。
 - ベースライン時点の NS5A 領域の耐性変異が検出された患者での SVR₁₂率は93.1%、検出されなかった患者では98.9%であった。最も検出頻度の高かった Y93 位の変異がみられた患者 (GT1a 患者1例を含む) でも93.2%が SVR₁₂を達成した。GT1b 患者の SVR₁₂率は NS5A 領域の耐性変異が検出された患者で92.9%、検出されなかった患者で98.8%であり、GT1a 患者では検出された2例及び検出されなかった3例いずれも100%が SVR₁₂を達成した。なお、058 試験で組入れの少なかった GT1a 患者については、海外併合解析の結果ではベースライン時点の NS5A 領域の耐性変異が有効性に影響することが示唆されている。
 - これらの結果より、ベースライン時点の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異の有無は、グラゾプレビル及びエルバスビルの有効性に大きな影響を与えないことが示唆された。

- 3) 特別な患者集団 (HIV/HCV 重複感染患者、慢性腎臓病患者、PI+PEG-IFN+RBV による前治療に非奏効又は不耐容であった患者) に対しても、一般的な C 型慢性肝炎患者と同じように高い有効性が示唆された。
 - HIV に重複感染した未治療の C 型慢性肝炎患者を対象にグラゾプレビル100 mg/エルバスビル50 mg 配合剤を1日1回12週間投与した結果、SVR₁₂率は GT1a 患者で94.4% (136/144例)、GT1b 患者で95.5% (42/44例) であった (海外061試験)。

2.5 臨床に関する概括評価

- 海外試験で得られた良好な有効性の結果及び国内外での HIV に対する治療法の類似性を考慮すると、日本人 HIV/HCV 重複感染患者においてもグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与が有効であることが期待される。
 - 重度慢性腎臓病（CKD ステージ4又は5）を有する GT1の C型慢性肝炎患者を対象に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した結果、SVR₁₂率は99%（115/116例）であり、GT1a 患者では100%（61/61例）、GT1b 患者では98.2%（54/55例）であった（海外052試験）。
 - 海外試験で得られた良好な有効性の結果及び国内外での治療法の類似性を考慮すると、重度慢性腎臓病を有する日本人 C型慢性肝炎患者においてもグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与が有効であることが期待される。
 - 前治療の PI（boceprevir、テラプレビル又はシメプレビル）と PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に非奏効又は不耐容であった GT1患者に対して、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 及びリバビリンを1日1回12週間併用投与した結果、全体の SVR₁₂率は96.2%（76/79例）であった（海外048試験）。
 - 前治療として PI+PR の3剤併用レジメンを受けたものの治療非奏効となった患者では、ベースライン時点で NS3領域の耐性変異を有することが予想されるが、海外試験併合解析及び058試験で、ベースライン時点の NS3領域の耐性変異の有無がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与時の SVR₁₂率に影響しなかったことから、前治療の PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に治療非奏効となった GT1の日本人 C型慢性肝炎患者及び C型代償性肝硬変患者に対し、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与が高い有効性を示すことが期待できる。
- 4) 安全性及び忍容性に優れており、良好な安全性プロファイルを有する。
- GT1の日本人 C型慢性肝炎患者及び C型代償性肝硬変患者に対するグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。
 - 国内058試験において、大多数の患者がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を完了し、058試験パート1及びパート2の肝硬変群で有害事象により治験薬の投与中止に至った症例はなかった。また、パート2の実薬群での有害事象による治験薬の投与中止の発現率は1.3%（3/227例）と低く、プラセボ先行群 [1.4%（1/74例）] と同程度であった。
 - 性別、年齢、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性並びに食事の有無などの背景因子により、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。
 - 海外臨床試験（052試験）において、透析患者を含む腎機能障害のある HCV 感染患者に対しグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した際の安全性をプラセボ先行群と比較したところ、安全性プロファイルは概して類似し、忍容性は良好であ

った。また、HIV/HCV 重複感染患者に MK-5172A を1日1回12週間投与した際の全般的な安全性プロファイルは、HCV 単独感染患者と概して類似していた。

2.5.6.2 臨床上的リスク

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与において、認められた重要な臨床上的リスクを以下に示す。

1) 遅発性 ALT 増加

- 海外第Ⅱ相試験でグラゾプレビルの用量及び曝露依存的に ALT/AST が増加することが確認された。この結果を受けて、以降の臨床試験では、肝機能について注意深く観察することとした。国内058試験では、ALT について、ベースライン時又は治療期4週時までに基準範囲内であり、治療期4週時以降に基準値上限の5倍を超えた遅発性 ALT 増加は、パート2の実薬群で1.8% (4/222例)、肝硬変群で5.9% (2/34例) に認められた。これらの事象の発現率は低く、いずれの事象も一過性かつ可逆的であった (6例中5例は治験薬に対する処置なく回復し、他の1例も投与中止後に回復した)。また、関連する他の肝機能に関する臨床検査値 (総ビリルビン、INR 値) の重度の変動を伴うことはなかった。AST についても ALT と同様の基準を設け評価したが、遅発性 AST 増加を単独で発現した症例はなかった。また、参考資料として用いた海外併合集団である ISP での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は 0.8% (13/1,690例) であった。
- グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加リスクの予測を、薬物動態-安全性モデルで検討した。その結果、日本人 C 型肝炎ウイルス感染患者におけるグラゾプレビル100 mg 1日1回投与時の血漿中曝露量での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。曝露量が高くなる影響因子を総じて有する患者層 (肝硬変を有する低体重の日本人高齢女性) での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。
- 臨床検査値の変動はモニター可能である。ALT が最も特異的なパラメータであることが示されていることから、添付文書にて注意喚起し、投与開始前、投与開始後8週時、その他必要に応じて肝機能検査を実施すること及び必要に応じ本剤の投与中止を考慮することにより、慎重に監視していくことが重要である。

2) 耐性変異の発現

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (058試験) で治療非奏効となった患者では、治療後に新たな NS3領域の変異は検出されなかった。一方、NS5A 領域では治療非奏効となった7例中6例で治療後に新たに Y93H 及び L31M が検出されたことから、これらの変異がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与の治療非奏効の一因である可能性が示唆された。
- 臨床試験においては治療非奏効例が少なかったため、SVR を達成しなかった患者での耐性変異の有無に関する情報には限りがある。

3) 薬物相互作用

- グラゾプレビルとエルバスビルはともに CYP3A/P-gp の基質であるが、P-gp の寄与はわずかである。中程度及び強力な CYP3A 誘導薬の併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を低下させ、強力な CYP3A 阻害薬はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を増加させると考えられる。
- グラゾプレビルは OATP1B の基質である。OATP1B 阻害薬とグラゾプレビルの併用投与は、グラゾプレビルの曝露量を著しく増加させる。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクの結論

本承認申請資料で示したとおり、国内で実施した058試験では未治療、既治療、肝硬変、非肝硬変の患者を含む399例の GT1 の HCV 患者が組み入れられた。また、海外での開発プログラムでは、第Ⅱ/Ⅲ相試験に未治療、既治療、HCV 単独感染、HIV/HCV 重複感染、肝硬変患者、重度慢性腎臓病を有する患者を含む、GT1～6の広範な HCV 感染患者2704例が組み入れられ、グラゾプレビル及びエルバスビルの使用経験が得られた。

国内058試験において、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は、GT1 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者において、治療開始時に NS3/4A 及び NS5A 領域に耐性変異を持つ HCV の有無に関わらず治療期間中の非奏効はみられず、高い SVR 率を示した。また、安全性に関しても有害事象による中止率は低く、良好な安全性プロファイルを示した。海外を含むこれまでの臨床開発の早期の段階において、グラゾプレビル血中濃度との相関を示す事象として、200 mg を超える用量でトランスアミナーゼ増加が認められたものの、申請用量であるグラゾプレビル100 mg を投与した際に認められた遅発性 ALT 増加の発現率は低く、可逆的（投与継続中又は投与中止後に回復）であり、他の関連する検査値異常及び臨床症状を伴うものではなかった。発現時期についても投与8週以降に発現する傾向が示されており、臨床検査値の推移からモニターすることが可能なリスクである。また、海外臨床試験成績ではあるものの、現在の日本での GT1 の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変における第一選択療法であるレジパスビル/ソホスブビル配合錠では禁忌となっている重度慢性腎臓病を有する HCV 感染患者においても、グラゾプレビル及びエルバスビルは高い有効性と良好な安全性が示唆されたことは重要である。

以上より、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用療法は臨床上のベネフィットが生じうるリスクを上回り、GT1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対し優れた有効性及び安全性を有する臨床上有用な新たな治療の選択肢の一つとなるものと考えた。

2.5.7 参考文献

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 掲載紙 |
|-------------|--|---|--|
| [資料5.4: 1] | C型肝炎治療ガイドライン (第4.1版) | 日本肝臓学会 肝炎治療ガイドライン作成委員会編 | - |
| [資料5.4: 2] | スンベプラ®カプセル100 mg 添付文書 (第6版) | - | - |
| [資料5.4: 3] | ダクルインザ®錠60 mg 添付文書 (第6版) | - | - |
| [資料5.4: 4] | ハーボニー®配合錠 添付文書 (第1版) | - | - |
| [資料5.4: 5] | Epidemiology and natural history of HCV infection. | Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. | Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:553-62. |
| [資料5.4: 6] | B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスの発癌機構 | 森屋恭爾、三好秀征、小池和彦 | 化学療法の領域 22: 1559-64. (2006.09) |
| [資料5.4: 7] | 国立がん研究センターがん情報サービス [がん登録・統計] | - | [internet] Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence |
| [資料5.4: 8] | 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013 | 日本肝臓学会 | - |
| [資料5.4: 9] | Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. | Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. | Hepatology. 2010; 51: 1122-6. |
| [資料5.4: 10] | 透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン | 日本透析医学会 | 日本透析医学会雑誌 44:481-531, 2011 |
| [資料5.4: 11] | KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease | Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) | Kidney Int Suppl. 2008;(109):S1-99 |
| [資料5.4: 12] | Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. | Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. | Lancet. 2014;384(9941):403-13. |
| [資料5.4: 13] | Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. | Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. | Lancet. 2014;384(9941):414-26. |
| [資料5.4: 62] | Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C | Alberti A | Liver Int. 2011; 31 Suppl 1: 18-22. |
| [資料5.4: 67] | 肝がん白書 平成27年度 | 一般社団法人日本肝臓学会 | - |