2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面 7
2.5.1.2.1 C 型慢性肝炎の疫学 7
2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ 7
2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯 10
2.5.1.2.3.1 グレカプレビル（GLE）及びピブレンタスビル（PIB）の薬理学的特性 10
2.5.1.2.3.2 グレカプレビル（GLE）及びピブレンタスビル（PIB）の併用並びにグレカプレビル / ピブレンタスビル（GLE/PIB）配合剤の意義 11
2.5.1.3 臨床開発計画 11
2.5.1.4 臨床データパッケージ 13
2.5.1.5 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 24
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 24
2.5.1.7 対面助言 25
2.5.1.7.1 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 25
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.3.1 DAA の基本的な薬物動態の性質 28
2.5.3.2 併用投与時の DAA 間の相互作用 29
2.5.3.3 QTcF 延長の影響 29
2.5.3.4 HCV 感染日本人被験者における薬物動態 29
2.5.3.5 健康及び HCV 感染日本人被験者と外国人被験者との薬物動態の比較 30
2.5.3.6 薬物間相互作用試験 30
2.5.3.7 内因性要因の影響 36
2.5.3.8 日本人被験者における曝露量ー有効性解析 38
2.5.3.9 曝露量ー安全性解析 38
2.5.3.10 薬理遺伝学的解析 39
2.5.3.11 用法・用量選択及び投与期間の妥当性 39
2.5.3.11.1 用法・用量の選択 39
2.5.3.11.2 投与期間の妥当性 40

2.5.4 有効性の概括評価 41
2.5.4.1 ベースラインにおける疾患特性 41
2.5.4.1.1 M15-594 試験 41
2.5.4.1.2 M15-828 試験 42
2.5.4.1.3 M13-583 試験 42
2.5.4.2 有効性の結果 42
2.5.4.2.1 M15-594 試験 42
2.5.4.2.2 M15-828 試験 47
2.5.4.2.3 国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の有効性の統合解析 49
2.5.4.2.4 M13-583 試験 50
2.5.4.2.5 個々の海外試験の有効性の要約 50
2.5.4.3 臨床ウイルス学 53
2.5.4.4 有効性評価のまとめ 54
2.5.5 安全性の概括評価 57
2.5.5.1 曝露 57
2.5.5.1.1 M15-594 試験 57
2.5.5.1.2 M15-828 試験 58
2.5.5.1.3 M13-583 試験 58
2.5.5.1.4 海外試験の統合解析 58
2.5.5.2 有害事象 58
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象 64
2.5.5.2.1.1 M15-594 試験 64
2.5.5.2.1.2 M15-828 試験 65
2.5.5.2.1.3 M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析 66
2.5.5.2.1.4 M13-583 試験 66
2.5.5.2.1.5 海外試験の統合解析 67
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 67
2.5.5.2.2.1 M15-594 試験 67
2.5.5.2.2.2 M15-828 試験 68
2.5.5.2.2.3 M13-583 試験 68
2.5.5.2.2.4 海外試験の統合解析 68
2.5.5.3 臨床検査パラメータに基づく肝臓の安全性評価 69
2.5.5.4 特別な患者集団 70
2.5.5.4.1 部分集団での安全性 70
2.5.5.4.2 肝機能障害被験者での影響 70

2.5.5.4.3 腎機能障害被験者での影響 ..... 70
2.5.5.5 安全性のまとめ ..... 70
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 71
2.5.6.1 ベネフィット ..... 71
2.5.6.2 リスク ..... 73
2.5.6.3 ベネフィットーリスクバランス ..... 73
2.5.6.4 結論 ..... 73
2.5.7 参考文献 ..... 74

表一覧

表 2.5-1. HCV 治療として，本邦で承認されている IFN フリーの直接作用型抗ウイルス薬の併用療法 ..... 9
表 2.5-2. 海外第 II 相試験（M14-867 試験パート 1 及び 2，M14-868 試験パート 1 及び 2，M15-410 試験パート 1）で GLE + PIB を投与された外国人 HCV 感染被験者における SVR12 率の要約 ..... 12
表 2.5-3 臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料） ..... 14
表 2.5-4. 投与期間 ..... 24
表 2.5-5. 健康日本人被験者における GLE + PIB 300 mg + 120 mg 反復投与時 14 日目の GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ ..... 28
表 2.5-6. メカニズムに基づく相互作用を与える側としての GLE 及び PIB ..... 31
表 2.5-7. メカニズムに基づく相互作用を受ける側としての GLE 及び PIB ..... 33
表 2.5-8. GLE/PIB と共に投与されたときの併用薬の推奨投与方法 ..... 35
表 2.5-9. 外国人被験者を対象とした GLE 及び PIB 併用における $C_{max}$ 及び AUC に及ぼす肝機能障害の影響（M13-604 試験） ..... 36
表 2.5-10. 外国人被験者を対象とした GLE 及び PIB 併用における $C_{max}$ 及び AUC に及ぼす腎機能障害の影響（M13-600 試験） ..... 37
表 2.5-11. M15-594 試験のウイルス学的反応（SVR12）及び治療不成功の理由（サブスタディ 1 の ITT-PS 集団） ..... 44
表 2.5-12. M15-594 試験の特別な被験者集団別ウイルス学的反応（SVR12）（サブスタディ 2 の ITT 集団） ..... 46
表 2.5-13. M15-828 試験のウイルス学的反応（SVR12，ITT 集団） ..... 48
表 2.5-14. 全被験者及び特別な被験者集団における SVR12 率 ..... 49
表 2.5-15. 全被験者及び特別な被験者集団における SVR12 率（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ） ..... 51
表 2.5-16. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 1） ..... 59
表 2.5-17. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 2） ..... 60

表 2.5-18. 有害事象の概要（M15-828 試験） ..... 62
表 2.5-19. 有害事象の概要（M13-583 試験） ..... 63

## 略語表

| 略語 | 省略しない表現（英語） | 省略しない表現（日本語） |
|---|---|---|
| ADME | Absorption distribution metabolism excretion | 吸収，分布，代謝及び排泄 |
| ASV | Asunaprevir | アスナプレビル |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | — |
| BCV | Beclabuvir | ベクラブビル |
| BMI | Body mass index | 体容量指数 |
| CKD | Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CP | Child-Pugh | — |
| DAA | Direct acting antiviral agent | 直接作用型抗ウイルス薬 |
| DCV | Daclatasvir | ダクラタスビル |
| DDI | Drug-drug Interaction | 薬物間相互作用 |
| DILI | Drug-induced Liver Injury | 薬物性肝障害 |
| DRESS | Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms | 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 |
| EBR | Elbasvir | エルバスビル |
| $EC_{50}$ 値 | Concentration required for 50% effect | 50%有効濃度 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| FIH | First in human | ヒト初回投与 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GLE | Glecaprevir | グレカプレビル水和物 |
| GLE/PIB | Glecaprevir/pibrentasvir | グレカプレビル水和物 / ピブレンタスビル |
| GT | Genotype | ジェノタイプ |
| GZR | Grazoprevir | グラゾプレビル |
| HCV | Hepatitis C virus | C 型肝炎ウイルス |
| HIV-1 | Human immunodeficiency virus-1 | ヒト免疫不全ウイルス 1 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| HPM | Liver protectants | 肝庇護剤 |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| INR | International normalization ratio | 国際標準化比 |
| ITT | Intent-to-treat | — |
| ITT-PS | ITT-primary subset | — |
| IVIVC | In Vitro and In Vivo Correlation | In Vitro 及び In Vivo 相関 |
| LDV | Ledipasvir | レジパスビル |

| 略語 | 省略しない表現（英語） | 省略しない表現（日本語） |
|---|---|---|
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限 |
| NS3/4A | Nonstructural protein 3/NS4A | 非構造たん白質 3/4A |
| NS5A | Nonstructural protein 5A | 非構造たん白質 5A |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OBV/PTV/r | Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル |
| pegIFN | Pegylated interferon | ペグインターフェロン |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖蛋白質 |
| PI | Protease inhibitor | プロテアーゼ阻害剤 |
| PIB | Pibrentasvir | ピブレンタスビル |
| PMDA | Pharmaceutical and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| PPI | Proton Pump Inhibitor | プロトンポンプ阻害薬 |
| QTcF | Prolong QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula | Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔 |
| RBV | Ribavirin | リバビリン |
| RNA | Ribonucleic acid | リボ核酸 |
| SMV | Simeprevir | シメプレビル |
| SOF | Sofosbuvir | ソホスブビル |
| SVR | Sustained virologic response | 持続性ウイルス学的著効 |
| SVR12 | 12-week sustained virologic response | 投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効 |
| SVR24 | 24-week sustained virologic response | 投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効 |
| SVR4 | 4-week sustained virologic response | 投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効 |
| TVR | Telaprevir | テラプレビル |
| UGT | Uridine diphosphate glucose-glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ |

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 薬理学的分類

本剤は，インターフェロン（以下「IFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）を併用しない経口投与の C 型慢性肝炎治療薬として開発した薬剤である。本剤は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤（以下「PI」）であるグレカプレビル水和物（以下「GLE」）及び HCV 非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤であるピブレンタスビル（以下「PIB」）の 2 種類の直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）を含有する配合錠である。

### 2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病理生理学的側面

#### 2.5.1.2.1 C 型慢性肝炎の疫学

HCV 感染は，世界的な医療上の問題となっており，その感染患者数は世界中で 1 億 7 千万人超，日本では 150–200 万人と推定されている[1]。6 種類の主な HCV ジェノタイプ（以下「GT」）が確認されており，日本の HCV 感染患者の推定 70%が HCV GT1（主に 1b），約 30%が GT2，約 2%が他の GT（3，4，5 又は 6）に感染している[2-6]。約 70%の HCV 感染患者で慢性化し，炎症の持続により肝線維化が惹起され，肝硬変や肝細胞癌へと進展する[1]。HCV 治療の成功が肝硬変への疾患進行，並びに肝細胞癌発生のリスクを大幅に低減することが明らかにされてきている[7,8]。

#### 2.5.1.2.2 治療の現状と医療ニーズ

C 型慢性肝炎治療の目標は，HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善，また，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いる[1]。

HCV の複製を直接阻害する DAA が開発されたことにより，HCV 治療は過去 10 年間で劇的な変化を遂げた。特に，IFN の併用投与を必要としない DAA 併用療法は高い効果を有し，HCV 治療の治癒率や安全性を向上させている。現在上市されている IFN を併用しない DAA 療法は多くの HCV 感染患者にとって有益な治療法である。しかしながら，医師は適切な治療レジメンを選択するために，HCV 前治療，HCV ジェノタイプやサブタイプ，治療抵抗性の可能性又は肝硬変や腎機能障害の有無やステージ等について事前に考慮する必要がある。更に，RBV を併用投与する既存の DAA 療法は，RBV の血液学的副作用及び催奇形性等の副作用が懸念されており，また，重度の腎機能障害等を有する患者に対してその使用が禁忌とされている。したがって，IFN 及び RBV フリー療法で，慢性腎疾患を有する患者を含む幅広い HCV 感染患者において有効性があり，かつ治療期間が短い汎遺伝子型療法は，医師の処方選択を容易にし，治療前検査や治療期間中の患者の状態の綿密な監視の必要性を低下させることができる。

現在，本邦では，HCV GT1 の治療に対して，ダクラタスビル（以下「DCV」）＋アスナプレビル（以下「ASV」），ソホスブビル（以下「SOF」）／レジパスビル（以下「LDV」），オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル（以下「OBV/PTV/r」），エルバスビル（以下「EBR」）＋グラゾプレビル（以下「GZR」）及び DCV/ASV／ベクラブビル（以下「BCV」）等の DAA の併用療法が IFN フリー療法として承認されている（表 2.5-1）。HCV GT2 の治療には，SOF＋RBV，並びに OBV/PTV/r＋RBV の併用療法のみが IFN フリー療法として承認されている。これらの IFN フリー療法は従来の IFN 療法に比べて，有効性と安全性の大幅な向上が認められている。しかしながら，これらの治療法には未だ問題が残されている。HCV GT1 の治療には SOF/LDV，OBV/PTV/r，DCV＋ASV 並びに EBR＋GZR が用いられているが，いずれも 12 週間から 24 週間の投与期間を要する。OBV/PTV/r 並びに DCV＋ASV は NS5A 領域の Y93H 変異を持つ患者に対して推奨されず，SOF/LDV は重度の腎機能障害を有する患者には禁忌である。また，HCV GT2 の治療で現在利用可能な SOF 並びに OBV/PTV/r は共に RBV 併用が必要であり，RBV の安全性及び忍容性の懸念から腎機能障害を有する HCV GT2 感染患者に対して投与できない。一方，本邦では HCV GT3–GT6 に対して，IFN 療法が未だ適用されており，その治療効果は不良であるだけでなく [9-11]，安全性の観点から，高齢者，精神神経疾患，自己免疫疾患及び血球減少症を含む多くの患者で使用が制限されている [12,13]。

表 2.5-1. HCV 治療として，本邦で承認されている IFN フリーの直接作用型抗ウイルス薬の併用療法

| 治療法 | 承認日 | 投与期間 | ウイルス学的反応 | 特記事項 |
|---|---|---|---|---|
| HCV ジェノタイプ 1 | | | | |
| DCV + ASV | 2014 年 7 月[a]<br>2015 年 3 月 | 24 週間 | SVR24: 81-91%[b] | NS5A の Y93/L31 変異のない患者を推奨 |
| SOF/LDV | 2015 年 7 月 | 12 週間 | SVR12: 100% | 重度の腎機能障害を有する患者には禁忌 |
| OBV/PTV/r | 2015 年 9 月 | 12 週間 | SVR12: 94-95%[b] | NS5A の Y93H 変異のない患者を推奨<br>CCB との併用は推奨されない |
| EBR + GZR | 2016 年 9 月 | 12 週間 | SVR12: 96-97% | |
| DCV/ASV/BCV | 2016 年 12 月 | 12 週間 | SVR12: 75-100%[b] | |
| HCV ジェノタイプ 2 | | | | |
| SOF + RBV | 2015 年 3 月 | 12 週間 | SVR12: 95-98% | 腎機能障害を有する患者には禁忌 |
| OBV/PTV/r + RBV | 2016 年 9 月 | 16 週間 | SVR12: 76-92% | C 型肝炎治療ガイドラインでは HCV GT2a に感染した患者にのみ推奨<br>CCB との併用は推奨されない<br>RBV は腎機能障害を有する患者には禁忌 |

CCB = カルシウム拮抗薬; DCV + ASV = ダクラタスビル及びアスナプレビル; DCV/ASV/BCV = ダクラタスビル / アスナプレビル / ベクラブビル; EBR + GZR = エルバスビル及びグラゾプレビル; HCV = C 型肝炎ウイルス; IFN = インターフェロン; NS = 非構造たん白質; OBV/PTV/r = オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル; RBV =リバビリン; SOF = ソホスブビル; SOF/LDV = ソホスブビル / レジパスビル; SVR = 投与終了後 12 週又は 24 週時点の持続性ウイルス学的著効

a. IFN を含む治療法に不適格の未治療又は不耐容の患者及び過去の IFN 製剤及び RBV との併用療法で無効となった患者。

b. HCV GT1b 感染患者に対する SVR の結果を示した。

さらに，DAA による前治療が不成功であった日本人患者では，治療法が限られている。現行の本邦での C 型肝炎治療ガイドラインでは，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及び RBV 併用下でのテラプレビル（以下「TVR」）又はシメプレビル（以下「SMV」）による前治療が不成功であった HCV GT1 感染患者に対して SOF/LDV が推奨され，一方，pegIFN + RBV 併用下での TVR による前治療が不成功であった HCV GT2 感染患者に対して SOF + RBV が推奨されている [1]。ただし，重度の腎機能障害患者及び透析が必要な末期腎不全患者（推算糸球体濾過

量［以下「eGFR」］ < 30 mL/min/1.73 $m^2$）では SOF + RBV の使用は禁忌である。現在，重度の腎機能障害を有する HCV GT1 感染患者で推奨されている治療法は DCV + ASV，OBV/PTV/r，又は EBR + GZR であるが，HCV GT2 感染患者で推奨される治療法は存在しない [1]。なお，DCV + ASV は Y93 又は L31 変異を持つ患者において，また OBV/PTV/r は Y93H 変異を持つ患者において有効性が低下するため，そのような患者集団には本併用療法は推奨されない。

以上のとおり，本邦では，HCV 感染患者における IFN フリー療法においても，未だアンメットメディカルニーズが存在する。HCV GT1 及び GT2 感染患者にとって治療期間を短縮することに加え，NS5A 領域の Y93H や L31M 等の変異を持つ患者に対しても効果があることは有益であり，また，HCV GT1 及び GT2 以外のジェノタイプの HCV 感染患者，IFN フリー療法での前治療不成功例，又はベースラインで耐性関連変異を持つ患者に対しても効果がある薬剤が期待されている。更に，HCV GT2 治療で推奨されている 2 剤（SOF 並びに OBV/PTV/r）はいずれも RBV 併用が必要であり，対象患者が制限されている。そのため，良好な忍容性の安全性プロファイルを有する IFN 及び RBV フリー，かつ短期間投与による汎遺伝子型療法が求められている。

グレカプレビル水和物（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）は，2 種類の DAA を固定用量で配合した HCV 治療用配合剤として開発されている。GLE は HCV NS3/4A PI，PIB は NS5A 阻害剤であり，いずれも *in vitro* 試験で HCV GT1 から GT6 までのジェノタイプに対して強力な抗ウイルス活性を有し（汎遺伝子型），薬剤耐性を獲得しにくいことを示している。なお，GLE は第一世代の DAA の PI 曝露後に発現する R155K，D168A 及び D168V 等の主要なアミノ酸変異に対して活性を有し，PIB は，第一世代 NS5A 阻害剤（OBV，DCV 及び LDV）に対する耐性を示す主要なアミノ酸変異（31 位及び 93 位等）に対して活性を有する。したがって，GLE/PIB は，代償性肝硬変患者，透析の有無にかかわらず重度の腎機能障害患者を含む HCV GT1–GT6 感染患者に対して，さらにベースラインの患者背景やウイルス因子にかかわらず，第一世代の併用療法ではウイルス学的治療不成功のリスクがある治癒困難な HCV GT1–GT6 感染患者に対して有益な治療薬になると期待される。

### 2.5.1.2.3 本剤の開発の経緯

#### 2.5.1.2.3.1 グレカプレビル（GLE）及びピブレンタスビル（PIB）の薬理学的特性

グレカプレビル（GLE）

GLE は，HCV をコードする複合たん白質より成熟型の NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B たん白質への酵素切断，並びにウイルスの複製に必須な NS3/4A のプロテアーゼ阻害剤である。生化学分析において，GLE は HCV ジェノタイプ 1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a の単一の臨床分離株由来の遺伝子組換え NS3/4A 酵素のたん白質分解活性を阻害し，その $IC_{50}$ 値はそれぞれ 4.6，8.9，3.5，3.8，7.9，6.1，8.1 及び 11.3 nM であった。また，GLE は安定細胞株においてジェノタイプ 1a，1b，2a，2b，3a，4a 及び 6a サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，その 50%有効濃度（以下「$EC_{50}$ 値」）はそれぞれ 0.85，0.94，2.2，4.6，1.9，2.8 及び 0.86 nM である。

ピブレンタスビル（PIB）

PIB は，ウイルス RNA の複製及びウイルス粒子形成に必須な HCV NS5A の阻害剤である。PIB は，安定細胞株においてジェノタイプ 1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，その $EC_{50}$ 値はそれぞれ 1.8，4.3，2.3，1.9，2.1，1.9，1.4 及び 2.8 pM である。

### 2.5.1.2.3.2 グレカプレビル（GLE）及びピブレンタスビル（PIB）の併用並びにグレカプレビル / ピブレンタスビル（GLE/PIB）配合剤の意義

GLE 及び PIB は共通の HCV ジェノタイプ（GT1–GT6）に対して高い抗ウイルス活性を有することから，本邦での開発はこの DAA 2 剤による治療法（GLE/PIB 療法）を選択した。

GLE 及び PIB は HCV に対して異なる作用機序を持ち，かつ耐性プロファイルが異なる。そのため，GLE 及び PIB を併用することにより，いずれかの薬剤に対して治療抵抗性を生じる耐性変異が出現してももう一方の薬剤への感受性は保持されるため，治療不成功例を低減させることが期待される。

GLE 及び PIB はいずれも難溶性であることから，見かけの溶解性及びバイオアベイラビリティを改善するため[redacted]を使用し，[redacted]工業化に適した[redacted]（以下「[redacted]」）を採用することにより，GLE/PIB 配合錠の開発を実現した。

### 2.5.1.3 臨床開発計画

臨床薬理（海外第 I 相）試験

海外では，GLE 及び PIB の臨床開発を 20[redacted] 年に開始した。海外で実施された第 I 相試験（M13-600 試験）により，軽度，中等度若しくは重度の腎機能障害，又は血液透析を要する末期腎不全を有する HCV 感染患者での GLE 又は PIB の用量調節は不要であることが示された。また，代償性肝硬変の被験者における GLE の曝露量は非肝硬変の被験者と比べて 2 倍高く，PIB の曝露量は同程度であることが第 I 相試験で明らかにされており（M13-604 試験），軽度の肝機能障害を有する HCV 感染患者でも用量調節は不要である。更に，M[redacted]-066 試験及び M[redacted]-432 試験から，GLE 及び PIB の曝露量は健康な日本人被験者と白人被験者で同程度であることが確認された。第 I 相 thorough QTc 試験（M[redacted]-543 試験）では，400 mg + 120 mg 又は 600 mg + 240 mg の GLE + PIB の併用レジメンでその影響を評価した結果，心再分極及び QTcF 間隔の延長に影響しないことが確認された。第 I 相プログラムの概要については，臨床薬理試験の項（2.7.2 項）及び生物薬剤学試験の項（2.7.1 項）に記載した。

用量設定（海外第 II 相）試験

HCV 感染患者を対象とした海外第 II 相試験では，GLE/PIB を投与された被験者において，投与終了後 12 週時点で高い持続性ウイルス学的著効率が得られた。第 II 相試験における投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）率の要約を表 2.5-2 に示す。これらの試験では，未治療の HCV GT1 又は HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者，pegIFN + RBV による既治療の非肝硬変被験者，若しくは HCV GT3 に感染した未治療の非肝硬変被験者において，8 週間投与の有効性は 12 週間投与と同程度であった。また，これらの試験では，RBV 併用によって有効性は改善されないことが確認された。

表 2.5-2. 海外第 II 相試験（M14-867 試験パート 1 及び 2，M14-868 試験パート 1 及び 2，M15-410 試験パート 1）で GLE + PIB を投与された外国人 HCV 感染被験者における SVR12 率の要約

| Genotype | Fibrosis Stage | Subject Treatment History | Study Duration (Weeks) | $SVR_{12}$ Rate (Non-Virologic Failures Excluded) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | F0 – 3 | TN + PR exp | 8 | 100% (33/33) |
| | | NS5A/PI exp | 12 | 95% (19/20) |
| 1 | F4 | TN + PR exp | 12 | 96% (26/27)[a] |
| 2 | F0 – 3 | TN + PR exp | 8 | 100% (53/53) |
| 3 | F0 – 3 | TN + PR exp | 12 | 97% (28/29) |
| | | TN | 8 | 100% (28/28) |
| | | PR exp | 12 | 92% (22/24) |
| 3 | F4 | TN | 12 | 100% (24/24) |
| 4 – 6 | F0 – 3 | TN + PR exp | 12 | 100% (34/34) |

F = fibrosis stage; NS5A/PI exp = nonstructural protein 5A/protease inhibitor experienced; PR exp = pegIFN + RBV experienced; $SVR_{12}$ = 12-week sustained virologic response; TN = treatment-naïve

a. Virologic failure includes both breakthrough on treatment and relapse after treatment.

Cross-reference: Study M15-594 CSR Table 2

国内第 III 相試験

2 つの国内第 III 相試験を 2016 年に開始した。

- 以下の被験者を対象に GLE/PIB を 8 週間又は 12 週間投与する第 III 相 M15-594 試験：
  - DAA 未治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者，及び重度の腎機能障害を有する DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者（透析を要する末期腎不全の被験者を含む）では 8 週間投与

- DAA による前治療不成功の被験者，HCV GT3，GT4，GT5 又は GT6 に感染した被験者，及び HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者（重度の腎機能障害の有無を問わない）では 12 週間投与
- DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者を対象とし，GLE/PIB の 8 週間投与を評価する第 III 相 M15-828 試験

本申請では，上述した 2 つの国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）及び海外第 III 相試験（M13-583 試験，以下参照）を評価資料とした。国内試験の試験デザインの詳細は臨床的有効性の項に示した（2.7.3.1.3.1 項）。

**海外第 II/III 相試験**

海外では，3 つの第 II 相試験（M14-867 試験，M14-868 試験及び M15-410 試験）及び 6 つの海外第 III 相試験（M13-583 試験，M13-590 試験，M15-464 試験，M13-594 試験，M14-172 試験及び M15-462 試験）が実施された。海外試験は，HCV GT1 から GT6 に感染した代償性肝硬変の被験者及び非肝硬変の被験者を対象とし，また，重度の腎機能障害の被験者，DAA を含む前治療不成功の被験者及びヒト免疫不全ウイルス 1（以下「HIV-1」）に共感染の被験者も対象に含まれた。海外試験の試験デザインの詳細は臨床的有効性の項に示した（2.7.3.1.3.2 項）。

海外第 III 相試験の M13-583 試験では，本邦では患者数が少ないことから国内 M15-594 試験への組入れが困難であった HCV GT4 から GT6 に感染した被験者についても，GLE/PIB 投与時の安全性及び有効性のデータが得られている。

また，外国人 HCV 感染患者を対象として，GLE 又は GLE + PIB の併用投与によって SVR12 を達成した被験者における最長 3 年間の効果の持続性を評価すること，また，ウイルス学的治療不成功となった被験者における耐性変異の持続性を調査することを目的とした第 II/III 相長期フォローアップ試験（M13-576 試験）を実施中である。

### 2.5.1.4 臨床データパッケージ

GLE/PIB の臨床データパッケージを表 2.5-3 に，各臨床試験の内容を 5.2 項に表形式で示した。

表 2.5-3　　臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| *Evaluation Studies* | | | | | |
| 3 | Japan | M15-594<br>(CERTAIN-1)/<br>N = 295 | Substudy 1: Randomized, open-label, active-controlled/ Efficacy and safety<br>Substudy 2: Open-label/ Efficacy and safety | Substudy 1:<br>GLE/PIB for 8 weeks or OBV/PTV/r for 12 weeks<br>Substudy 2:<br>GLE/PIB for 8 or 12 weeks | Substudy 1: HCV GT1-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis<br>Substudy 2: HCV-infected Japanese subjects with<br>a) GT1 or 2; TN or TE-PR; with cirrhosis<br>b) GT1 or 2; DAA-exp; with or without cirrhosis;<br>c) GT3-6; TN or TE-PR; with or without cirrhosis;<br>d) GT1 or 2; naïve or TE-PR; with CKD Stage 4 or 5 (eGFR <30 mL/min/1.73 $m^2$); with or without cirrhosis |
| 3 | Japan | M15-828<br>(CERTAIN-2)/<br>N = 136 | Randomized, open-label, active-controlled/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 8 weeks or SOF+RBV for 12 weeks | HCV GT2-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis |
| 3 | Overseas | M13-583<br>(ENDURANCE-4)/<br>N = 121 | Open-label/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 12 weeks | HCV GT4-6; TN or TE-PRS; without cirrhosis |
| 1 | Overseas | M[redacted]-432/<br>N = 135 | Randomized, open-label/ PK | GLE or PIB for 7 days followed by GLE+PIB for 7 days | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-066/ N = 35 | Randomized, open-label/ PK | GLE or PIB for 7 days followed by GLE+PIB for 7 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-543/ N = 48 | Randomized, single-blind, placebo-controlled, active-controlled/ QTc prolongation | Single dose of GLE+PIB, moxifloxacin, or placebo | Healthy subjects |
| *Reference Studies* | | | | | |
| 3 | Overseas | M13-590 (ENDURANCE-1)/ N = 704 | Randomized, open-label/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 8 or 12 weeks | HCV GT1; TN or TE-PRS; without cirrhosis; included subjects with HIV-1 co-infection |
| 3 | Overseas | M15-464/ (ENDURANCE-2)/ N = 304 | Randomized, double-blind, placebo-controlled followed by open-label/ Efficacy and Safety | GLE/PIB for 12 weeks | HCV GT2; TN or TE-PRS; without cirrhosis |
| 3 | Overseas | M13-594 (ENDURANCE-3)/ N = 506 | Randomized, open-label, active-controlled/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 8 or 12 weeks or SOF+DCV for 12 weeks | HCV GT3; TN; without cirrhosis |
| 3 | Overseas | M14-172 (EXPEDITION-1)/ N = 146 | Open-label/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 12 weeks | HCV GT1, 2, 4-6; TN or TE-PRS; with compensated cirrhosis |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | Overseas | M15-462 (EXPEDITION-4)/ N = 104 | Open-label/ Efficacy and safety | GLE/PIB for 12 weeks | HCV GT1-6; TN or TE-PRS; CKD stage 4 or 5 (eGFR < 30) with or without cirrhosis |
| 2 | Overseas | M14-867 (SURVEYOR-1)/ N = 174 | Open-label/ Efficacy, safety and PK | GLE+PIB+/-RBV for 8 or 12 weeks | Part 1: HCV GT1; TN or TE-PR; non-cirrhotic;<br>Part 2: HCV GT1, TN or TE-PR, with or without cirrhosis; HCV GT4-6, TN or TE-PRS, without cirrhosis |
| 2 | Overseas | M14-868 (SURVEYOR-2)/ N = 692 | Randomized, open-label/ Efficacy, safety and PK | Parts 1 and 2: GLE+PIB+/-RBV for 8 or 12 weeks<br>Parts 3 and 4: GLE/PIB for 8, 12 or 16 weeks | Part 1: HCV GT2 or 3; TN or TE-PR; without cirrhosis;<br>Part 2: HCV GT2 or 3; TN or TE-PR; with or without cirrhosis;<br>Part 3: HCV GT3; TN or TE-PRS; with or without cirrhosis;<br>Part 4: HCV GT2, 4, 5, or 6; TN or TE-PRS; without cirrhosis |
| 2 | Overseas | M15-410 (MAGELLAN-1)/ N = 141 | Randomized, open-label/ Efficacy, safety and PK | Part 1: GLE+PIB+/-RBV for 12 weeks<br>Part 2: GLE/PIB for 12 or 16 weeks | Part 1: HCV GT1; DAA-exp (NS5A, PI or both), without cirrhosis;<br>Part 2: HCV GT1, 4-6; DAA-exp (NS5A, PI, or both); with or without cirrhosis |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 2/3 | Overseas | M13-576/ N = 101 | Open-label, long-term, rollover/ Safety, resistance and durability of response | None | HCV-infected subjects who completed Study M14-213, M14-867, M14-868, or M15-410 and experienced virologic failure while enrolled in the prior study and/or were viremic prior to study entry or who had achieved SVR in the prior study |
| 2 | Overseas | M13-595/ N = 89 | Randomized, open-label/ Efficacy, safety and PK | GLE or PIB for 3 days followed by OBV/PTV/r + DSV for 12 weeks | HCV GT1; TN; with or without cirrhosis |
| 1 | Overseas | M[redacted]-711/ N = 52 | Randomized, open-label/ BA (dosage form and food effect) | Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-725/ N = 15 | Open-label, randomized, 3-period crossover (dosage form and food effect on BA) | Single dose of GLE/PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-719/ N = 32 | Arm 1: Open-label, randomized, 4-period crossover<br>Arm 2: Open-label, randomized, 2-period crossover<br>(dosage form and food effect on BA) | Arms 1 and 2: Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-717/ N = 39 | Open-label, randomized, 4-period crossover (dosage form and food effect on BA) | Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-714/ N = 23 | Randomized, open-label/ BA (dosage form and food effect) | Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-601/ N = 27 | Cohort 1: Open-label, randomized, 3-period crossover;<br>Cohort 2: Open-label, randomized 2-period crossover (dosage form effect on BA) | Cohort 1: Single dose of GLE<br>Cohort 2: Single dose of PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-214/ N = 28 | Open-label, randomized, 2-period crossover (dosage form effect on BA) | Single dose of GLE | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-581/ N = 24 | Open-label, randomized, 2-period crossover (dosage form effect on BA) | Single dose of PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-580/ N = 18 | Open-label, randomized, 3-period crossover (dosage form effect on BA) | Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-611/ N = 20 | Randomized, open-label/ BA (dosage form effect) | Single dose of GLE+PIB or GLE/PIB | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-890/<br>N = 24 | Open-label/<br>BA (Substudy 1) and ADME (Substudy 2) | Single dose of GLE and/or PIB | Healthy male subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-356/<br>N = 87 | Substudy 1, 2: Double-blind, randomized, placebo-controlled/<br>Safety, tolerability, PK,<br>Substudy 3: Open-label/<br>PK of DAA and ritonavir, food effect | Substudy 1: Single dose of GLE or placebo<br>Substudy 2: Multiple doses of GLE or placebo for 10 days<br>Substudy 3: Single dose of GLE and/or ritonavir | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-355/<br>N = 104 | Substudy 1, 2: Double-blind, randomized, placebo-controlled/<br>Safety, tolerability, PK,<br>Substudy 3: Open-label, 3-period crossover/<br>PK of DAA and ritonavir, food effect | Substudy 1: Single dose of PIB or placebo<br>Substudy 2: Multiple doses of PIB or placebo for 10 days<br>Substudy 3: Single dose of PIB and/or ritonavir | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-716/<br>N = 24 | Single-blind, randomized, placebo-controlled, 2-period crossover/<br>Safety, tolerability and PK | Arms 1 and 2: Single dose of GLE+PIB or placebo | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M13-604/<br>N = 27 | Open-label/<br>Safety and PK | Single dose of GLE and/or PIB for 2 or 3 one-day treatment periods | Healthy subjects with normal hepatic function or subjects with mild to severe hepatic impairment |
| 1 | Overseas | M13-600/<br>N = 46 | Open-label/<br>Safety and PK | Single dose of GLE+PIB | Healthy subjects with normal renal function or subjects with mild to end stage renal impairment |
| 1 | Overseas | M[redacted]-586/<br>N = 84 | Arms 1, 2 and 5:<br>Open-label, randomized,<br>Arms 4, 6 and 7:<br>Open-label/<br>DDI | Arms 1, 2, 5, 6 and 7: Muliple doses of GLE or PIB for 7 days and GLE+PIB for 7 days<br>Arm 4: Multiple doses of PIB+PTV/r for 14 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-605/<br>N = 24 | Open-label/<br>DDI | GLE+PIB and caffeine, midazolam, tolbutamide, omeprazole, and dextromethorphan or GLE+PIB and cycolosporine for 2 or 10 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-380/<br>N = 12 | Open-label/<br>DDI | GLE+PIB for 8 days and CYP substrates (caffeine, tolbutamide, omeprazole, midazolam, or dextromethorphan) for 2 days | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-582/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 12 days and digoxin for 2 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-585/ N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 10 or 13 days and dabigatran or lamotrigine for 2 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-724/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 2 days and carbamazepine for 3 and 19 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-723/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 4 days and rifampin for 17 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-578/ N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 10 days and felodipine or amlodipine for 2 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-599/ N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 9 days and losartan or valsartan for 2 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-598/ N = 38 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 14 or 18 days and Ortho-Cyclen or Jolivette for 21 days or Aviane for 10 days | Healthy premenopausal female subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-579/ N = 36 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 8 days and atorvastatin or rosuvastatin for 14 days or pravastatin for 10 days | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-721/ N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 8 days and simvastatin or lovastatin for 10 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-715/ N = 36 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 2 days and omeprazole for 5 or 6 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-602 N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 days and methadone or buprenorphine/naloxone for 19 days | Healthy subjects on stable methadone or buprenorphine/ naloxone maintenance therapy |
| 1 | Overseas | M[redacted]-584/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 13 days and cyclosporine for 3 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-592/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 21 days and tacrolimus for 2 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-593/ N = 12 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 10 days and raltegravir for 7 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-577/ N = 48 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 or 21 days and darunavir/r or rilpivirine for 14 or 21 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-587/ N = 21 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 or 21 days and LPV/r for 14 or 21 days | Healthy subjects |

| Study Phase | Japan or Overseas Study | Study Number/ Subjects Enrolled | Study Design/Type | Treatment Duration | Subject Population |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Overseas | M[redacted]-603/ N = 24 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 or 21 days and atazanavir/r for 14 or 21 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-597/ N = 15 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 days and Atripla for 23 days | Subjects with virologically-suppressed HIV-1 mono-infection |
| 1 | Overseas | M[redacted]-584/ N = 48 | Open-label/ DDI | Arm 1: GLE+PIB for 7, 14 or 21 days and Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TAF) for 14 or 21 days<br>Arm 2: GLE+PIB for 7 or 14 days and Triumeq (abacavir/dolutegravir/lamivudine) for 7 or 14 days | Healthy subjects |
| 1 | Overseas | M[redacted]-532/ N = 16 | Open-label/ DDI | GLE+PIB for 7 or 14 days and SOF for 7 or 14 days | Healthy subjects |

ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; BA = bioavailability; CKD = chronic kidney disease; CYP = cytochrome; DCV = daclatasvir; DDI = drug-drug interaction; DSV = dasabuvir; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE = glecaprevir; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; IFN = interferon; LPV = lopinavir; NS = nonstructural protein; OBV = ombitasvir; PI = protease inhibitor; PIB = pibrentasvir; PK = pharmacokinetics; PTV = paritaprevir; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE-PRS = treatment experienced with pegIFN or IFN ± RBV or SOF+RBV ± pegIFN; TAF = tenofovir alafenamide; TE-PR = treatment experienced with pegIFN or IFN ± RBV; TN = treatment naïve

Note: GLE + PIB indicates non-coformulated tablets and GLE/PIB indicates coformulated tablets.

### 2.5.1.5 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

効能・効果

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

用法・用量

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎の場合

  通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。なお，C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型代償性肝硬変の場合
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合

  通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

投与期間は表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4. 投与期間

| 患者集団 | 投与期間 |
|---|---|
| 直接作用型抗ウイルス薬未治療のセログループ 1 又は 2（ジェノタイプ 1 又は 2）の C 型慢性肝炎の患者 | 8 週間 |
| 上記以外の患者：<br>• HCV GT3–GT6 に感染した患者<br>• 代償性肝硬変患者<br>• 直接作用型抗ウイルス薬既治療の患者* | 12 週間 |

GT = ジェノタイプ; HCV = C 型肝炎ウイルス

腎機能障害の有無で用量調節を必要としない。

*: 国内臨床試験において，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤，NS5A 阻害剤又は NS5B 阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は 12 週間である。

### 2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議，最新の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び規制当局の要請を遵守して実施した。被験者に対しては，ヘルシンキ宣言に基づ

く倫理的原則を遵守して実施した。また，すべての治験実施計画書は適切な治験審査委員会又は倫理委員会等の承認を受けた。臨床試験の実施においては標準的な研究手法を用いた。試験期間を通じた疾患重症度評価及び安全性評価を実施するための臨床評価，臨床検査及び統計解析は，標準的で一般的に受け入れられる手法であった。

また，国内外の第 III 相試験における被験者集団，試験デザイン，有効性及び安全性の評価項目，評価尺度及び評価時期は HCV に対する抗ウイルス薬を評価する上で受け入れられる標準的手法であった。

### 2.5.1.7 対面助言

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

本相談では，GLE/PIB について[redacted]について相談した。

以下に主な医薬品医療機器総合機構（PMDA）の見解を示す。

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

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

なお，本申請前に[redacted]相談を実施した。

### 2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

海外における第 I 相及び第 II 相試験において，複数の剤形の GLE 及び PIB の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。これらには GLE 及び PIB を別々の錠剤として用いた，ヒト初回投与（以下「FIH」）錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠などが含まれている。これらの製剤は，第 I 相試験（FIH 試験，バイオアベイラビリティ試験，薬物間相互作用［以下「DDI」］試験，特別な患者集団における試験及び QT/QTc 評価試験）並びに第 II 相試験で，欧米人被験者を対象として広範に評価された。第 IIa 相及び第 IIb 相錠は，健康な日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者における薬物動態を評価した第 I 相薬物動態試験（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）において使用された。その後，服用錠剤数を減らすため複数の GLE/PIB 配合剤を試験的に開発し，欧米人を対象とした第 I 相バイオアベイラビリティ試験において評価した。個別の製剤及び配合剤の詳細を 2.7.1 項に記載する。

国内及び海外第 III 相製剤は固定用量の GLE/PIB 配合[redacted]錠（300 mg/120 mg）であり，食後投与する。第 III 相製剤は 1 錠あたり GLE 100 mg 及び PIB 40 mg を含有し，臨床推奨用量である GLE/PIB 300 mg/120 mg となるよう 3 錠を 1 日 1 回投与する。本製剤を用いて欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価し（第 I 相 M[redacted]-714 試験並びに DDI に関する第 I 相 M[redacted]-715 試験），更に本剤の有効性及び安全性を国内第 III 相試験（M15-594 及び M15-828 試験）並びに欧米人被験者を対象とした第 III 相試験（M13-590，M15-464，M13-594，M13-583，M14-172，M15-462，M14-868［パート 3，4］及び M15-410 試験［パート 2］）で評価した。

国内及び海外第 III 相製剤の第 IIb 相錠に対するバイオアベイラビリティ

国内第 III 相製剤は海外第 III 相試験で使用した製剤と同じである。欧米人を対象とした第 I 相試験である M[redacted]-714 試験で，第 IIb 相錠に対する第 III 相製剤（[redacted]錠）の相対的バイオアベイラビリティを比較した。非絶食条件下（中等度脂肪食及び高脂肪食）で

第 III 相製剤の GLE 及び PIB の曝露量はいずれも絶食条件下の第 IIb 相錠と同程度であった。すなわち，GLE では，第 III 相製剤の実測最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」）の差は最大でも 21%以下であり，血漿中濃度曲線下面積（以下「AUC」）の差は最大でも 19%以下であった。PIB では，第 III 相製剤の $C_{max}$ は最大でも 36%の高値であり，AUC は最大でも 10%の低値であった。したがって，第 III 相製剤は国内及び海外第 III 相試験で食後投与された。

国内及び海外第 III 相試験製剤の食事の影響

M[redacted]-714 試験において，GLE 及び PIB [redacted]錠の曝露量に及ぼす中等度脂肪食及び高脂肪食の影響を欧米人被験者で評価した。その結果，中等度脂肪朝食及び高脂肪朝食摂取後，空腹条件下に比べて，GLE の曝露量は 1.8–3.2 倍になり，PIB の曝露量は 1.4–2.1 倍になった。脂肪又はカロリー含量は GLE 及び PIB の曝露量にわずかな影響しか及ぼさなかった。したがって，国内及び海外の第 III 相試験において，第 III 相製剤を脂肪又はカロリー含量に関わりなく食後投与した。

*In Vitro* 及び *In Vivo* 相関（IVIVC）

欧米人被験者で得られたデータを用いて，[redacted]錠（M[redacted]-611 試験），[redacted]錠（M[redacted]-711 試験）及び[redacted]錠（M[redacted]-714 試験）を含む配合錠から得られた *in vitro* 溶出プロファイルより，GLE 及び PIB に対して別々にレベル A の IVIVC 解析を実施した。*in vivo* での吸収率と *in vitro* での溶出率との間には非線形の関係が認められた。更に IVIVC 解析では GLE 及び PIB の両方で各製剤に対して異なる time scaling factor が示された。GLE の $C_{max}$ 及び AUC の平均内部予測誤差（%）は各々19%及び 6.5%であり，PIB では各々39%及び 18%であった。これらの結果より GLE 及び PIB に対して IVIVC が確立していないことが示唆された。

国内の市販予定製剤

国内の市販予定製剤は，日本人及び外国人被験者を対象としたすべての第 III 相試験で評価された第 III 相製剤と同一の製剤である。市販予定製剤のすべてのバッチは，同一の設備，同一の製造プロセス及び製造場所で製造され，第 III 相製剤と全く同一の組成である。したがって，第 III 相製剤で確立した曝露量及び食事の影響は市販予定製剤に適用できる。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

HCV 非感染被験者を対象として，GLE 及び/又は PIB に関して全部で 42 の第 I 相試験を実施し，その中の 32 試験を臨床薬理の概要（2.7.2 項）に，10 試験を生物薬剤学の概要（2.7.1 項）に記載する。

これらの中で日本人を対象とした第 I 相薬物動態試験（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）及び海外第 I 相 QT/QTc 評価試験（M[redacted]-543 試験）を本申請における評価資料とした。他のすべての外国人被験者を対象とした海外第 I 相試験を参考資料とした（表 2.5-3）。

第 I 相試験に加えて，HCV 感染被験者における GLE 及び / 又は PIB の薬物動態は，外国人を対象とした第 II 相及び第 III 相試験並びに日本人被験者を対象とした第 III 相試験において評価された（2.7.2.3.4.1 項）。

### 2.5.3.1 DAA の基本的な薬物動態の性質

健康日本人被験者に非絶食下において GLE 300mg 又は PIB 120mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与し，引き続き GLE 300mg 及び PIB 120mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5. 健康日本人被験者における GLE + PIB 300 mg + 120 mg 反復投与時 14 日目の GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ

| | Subjects (n) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (h) | $AUC_{24}$[a] (ng·h/mL) | $t_{1/2}$[c] (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| GLE | 18 | 1390 (1810, 81) | 4.0 (2.0 - 5.0) | 3930 (4800, 63) | 6.53 (6.69, 18) |
| PIB | 18 | 281 (294, 30) | 5.0 (3.0 - 6.0) | 1870 (1990, 37) | 24.6 (25.9, 22) |

Cross Reference: Study M[redacted]-432

a. Overall geometric mean (Mean, %CV).

b. Median and range of study medians

c. Harmonic mean (median, %pseudo CV).

グレカプレビル（GLE）

健康日本人被験者に 100 mg 1 日 1 回から 700 mg 1 日 1 回反復投与したところ，GLE は非線形の薬物動態を示し，曝露量は用量比例関係を上回って増加した（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）。日本人被験者において 300 mg 投与時の GLE の蓄積はわずかであり，$AUC_{24}$ の増加は 8%以下であった（M[redacted]-432 試験）。GLE の血漿蛋白結合率は高く 97.5%であった（2.6.4.4.1 項）。欧米人被験者における放射能標識体を用いた吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）試験において，未変化の GLE は血漿中に検出された唯一の成分であり，主として胆汁中及び糞中経路を介して排泄され，CYP を介する代謝（CYP3A4 及びわずかに CYP3A5，CYP1A2 及び CYP2C8/9 が関与）は副次的な役割を果たした（M[redacted]-890 試験）。GLE は複数の取込み及び排出トランスポーターの基質及び阻害剤であり，それらには有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1，OATP1B3，P 糖蛋白質（以下「P-gp」）及び breast cancer resistance protein（以下「BCRP」）が含まれる（Drug Metabolism Report No. 32，R&D/16/1472）。

ピブレンタスビル（PIB）

日本人被験者に 80 mg から 120 mg 投与後，PIB は用量比例関係を上回る曝露量の増加を示し，120 mg から 160 mg 投与後，用量比例関係を下回る曝露量の増加を示した（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）。日本人被験者において 120 mg 投与時の PIB の蓄積はわずかであり，$AUC_{24}$ の増加は 27%未満であった（M[redacted]-432 試験）。PIB の血漿蛋白結合率は高く，99.9%を上回った（2.6.4.4.2 項）。ヒトにおいて，PIB は胆汁中及び糞中経路を介して主に未変化体として排泄され，代謝物は観察されなかった（M[redacted]-890 試験）。PIB は P-gp 若しくは BCRP 又は両方の基質であり，P-gp，BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤であった（Drug Metabolism Report No. 32，R&D/16/1472）。

### 2.5.3.2 併用投与時の DAA 間の相互作用

日本人被験者において，GLE 300 mg 1 日 1 回を PIB 120 mg 1 日 1 回と併用投与することにより，GLE の曝露量は 19%増加したが，PIB の曝露量は 3.3–3.5 倍増加した（M[redacted]-432 試験）。臨床用量における GLE と PIB 間の相互作用のメカニズムは，腸の P-gp 及び / 又は BCRP の阻害に関係すると考えられている。

### 2.5.3.3 QTcF 延長の影響

48 名の健康欧米人被験者を対象として，QTc 間隔延長に及ぼす GLE 及び PIB 併用の影響を治療時及び治療時を超過するレベルで評価した（M[redacted]-543 試験）。GLE 及び PIB の治療用量を超える用量の投与により，HCV 感染非肝硬変日本人被験者における定常状態平均 $C_{max}$ の各々10 倍及び 3.2 倍の $C_{max}$ が得られた。治療用量を超える用量の投与により得られた曝露量は，許容された併用薬物療法との DDI 又は特別な患者集団での使用によってもたらされる可能性のある曝露量の増加を十分にカバーした。いずれの GLE + PIB レジメンも ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」による QT 延長の閾値を超えず，広い濃度範囲を通して，GLE 及び PIB は QTc 間隔を延長しなかった。

### 2.5.3.4 HCV 感染日本人被験者における薬物動態

第 III 相試験において HCV 感染日本人被験者に GLE/PIB を併用投与した。母集団薬物動態解析によれば，HCV 感染非肝硬変日本人被験者における GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用レジメンに対する幾何平均 $C_{max}$ の推定値は，健康日本人被験者に比べて同程度か又は低かったが，幾何平均 AUC の推定値は，健康日本人被験者に比べて GLE で 200%高く，PIB で 37%高かった（2.7.2.3.4 項）。

HCV 感染代償性肝硬変日本人被験者は非肝硬変患者に比べて約 160%高い GLE の幾何平均曝露量を示したが，PIB の幾何平均曝露量は肝硬変被験者と非肝硬変被験者とで同程度であった（21%以下の差）。重度腎機能障害被験者の曝露量は腎機能正常被験者と同程度であった。

### 2.5.3.5 健康及び HCV 感染日本人被験者と外国人被験者との薬物動態の比較

健康日本人被験者と外国人被験者との曝露量の比較

第 I 相試験 2 試験（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）で健康な日本人，白人及び中国人（漢民族）を対象として，GLE 及び PIB の単剤投与時又は併用投与時の薬物動態を評価した（GLE + PIB：100 mg + 120 mg，200 mg + 120 mg，300 mg + 120 mg，200 mg + 80 mg 及び 700 mg + 160 mg）。第 III 相試験で用いた用法・用量である GLE 300 mg + PIB 120 mg を含むすべての用量において GLE 及び PIB の曝露量は日本人と白人とで同程度であった（2.7.2.3.3.3 項）。

HCV 感染日本人被験者と外国人被験者との曝露量の比較

日本人及び外国人被験者における第 III 相試験で得られたデータの母集団薬物動態解析を用いて，HCV 感染日本人及び外国人被験者における GLE 及び PIB の定常状態曝露量を算出した。HCV 感染非肝硬変日本人被験者における GLE 及び PIB の幾何平均曝露量は，非肝硬変外国人被験者と比べて各々約 140%及び 79%高かった。HCV 感染肝硬変日本人被験者の GLE 及び PIB の幾何平均曝露量は，HCV 感染肝硬変外国人被験者の曝露量に比べて，約 190%及び 100%高かった（2.7.2.3.4.1 項）。HCV 感染日本人被験者における GLE 及び PIB の幾何平均曝露量は外国人被験者に比べ高かったが，日本人被験者の曝露量範囲は外国人被験者の曝露量範囲内に収まった（2.7.2.3.4.1 項）。また，日本人及び外国人被験者の安全性プロファイルによって裏付けられるように，これらの曝露量の差は臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考え，日本人患者における用量調節は必要ないと判断した。

### 2.5.3.6 薬物間相互作用試験

GLE 及び PIB 併用と他の医薬品との間の DDI は，外国人被験者における 22 の第 I 相試験で評価された。試験を実施した併用薬物療法は，メカニズムに基づく相互作用を評価するため選択した薬剤又は治療対象となる患者集団で通常使用される薬剤である。GLE/PIB の DDI 試験は，DDI を与える側と受ける側の両方で検討された。DDI 試験に用いた薬剤のリスト及び結果のまとめを 2.7.2.2.2.5 項及び 2.7.2.2.2.6 項に記載する。

用量調節を必要としない DAA の曝露量の変化の大きさ

健康日本人被験者における第 I 相試験において，GLE 及び PIB は，GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD まで安全で良好な忍容性が示された（M[redacted]-066 試験）。HCV 感染日本人被験者において確認された有効性及び安全性プロファイル並びに第 III 相データの曝露量-安全性解析に基づ

き，GLE 及び PIB の曝露量の 50%までの減少（0.5 倍）又は 200%までの増加（3.0 倍）は，GLE/PIB の有効性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考え，薬物間相互作用による本剤の用量調節は不要と判断した（2.7.2.3.6 項）。

### DDI 試験結果のまとめ

外国人被験者を対象として，メカニズムに基づく相互作用を与える側又は受ける側としての GLE + PIB の影響を評価した DDI 試験の結果を，各々表 2.5-6 及び表 2.5-7 に示す（2.7.2.3.6.1 項）。

表 2.5-6.　メカニズムに基づく相互作用を与える側としての GLE 及び PIB

| Coadministered Drug | Substrate of | Study | Exposure Changes for Coadministered Drug[a] $C_{max}$ | Exposure Changes for Coadministered Drug[a] AUC |
|---|---|---|---|---|
| Caffeine | CYP1A2 | M[redacted]-605 | ↔ | ↑ 35% |
| Dextromethorphan HBr | CYP2D6 | M[redacted]-605 | ↓ 30% | ↓ 25% |
| Midazolam | CYP3A | M[redacted]-605 | ↔ | ↑ 27% |
| Omeprazole | CYP2C19 | M[redacted]-605 | ↓ 43% | ↓ 21% |
| Tolbutamide | CYP2C9 | M[redacted]-605 | ↔ | ↔ |
| Felodipine | CYP3A | M[redacted]-578 | ↑ 31% | ↑ 31% |
| Raltegravir | UGT1A1 | M[redacted]-593 | ↑ 34% | ↑ 47% |
| Lamotrigine | UGT1A4 | M[redacted]-585 | ↔ | ↔ |
| Digoxin | P-gp | M[redacted]-582 | ↑ 72% | ↑ 48% |
| Dabigatran Etexilate | P-gp | M[redacted]-585 | ↑ 105% | ↑ 138% |
| Sofosbuvir | P-gp, BCRP | M[redacted]-532 | ↑ 66% | ↑ 125% |
| Rosuvastatin | BCRP, OATP1B1/3 | M[redacted]-579 | ↑ 462% | ↑ 115% |
| Pravastatin | OATP1B1/3 | M[redacted]-579 | ↑ 123% | ↑ 130% |
| Atorvastatin | CYP3A, BCRP, OATP1B1/3 | M[redacted]-579 | ↑ 2100% | ↑ 728% |
| Valsartan | OATP1B1/3 | M[redacted]-599 | ↑ 36% | ↑ 31% |

a.　↑ increase, ↓ = decrease; ↔　≤20% decrease and ≤25% increase

GLE と PIB の併用は CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 又はウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）1A4 の基質を阻害しなかった。一方，CYP1A2，CYP3A 及び UGT1A1 を弱く阻害し，これらの酵素の基質の曝露量を最大で 47%増加させたが，臨床的に意味のある増加ではないと考えられる。これらの酵素の基質に対する用量調節は必要ないと考えられる。

GLE 及び PIB の併用は P-gp，BCRP 及び OATP1B1/3 を阻害し，GLE/PIB との併用はこれらトランスポーターの基質の曝露量を増加させる可能性がある。遊離型 GLE 及び PIB の血漿曝露量では，腎トランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE2K を阻害するの

に十分ではない（非結合型 $C_{max}/IC_{50} < 0.1$）。GLE 又は PIB を用いた *in vitro* 試験結果より，臨床的に意義のある CYP2B6 又は CYP2C8 の阻害は予想されない（2.7.2.3.6 項）。

表 2.5-7. メカニズムに基づく相互作用を受ける側としての GLE 及び PIB

| Coadministered Drug | Relevant Mechanism | Study | Effect on GLE[a] | | Effect on PIB[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{max}$ | AUC |
| Carbamazepine | P-gp induction | M[redacted]-724 | ↓ 67% | ↓ 66% | ↓ 50% | ↓ 51% |
| Rifampin (first dose) | OATP1B1/3 and P-gp inhibition | M[redacted]-723 | ↑ 552% | ↑ 755% | ↔ | ↔ |
| Rifampin (multiple dose) | OATP1B1/3 inhibition and P-gp induction | M[redacted]-723 | ↑ 40% | ↔ | ↓ 79% | ↓ 83% |
| Rifampin (after last dose) | P-gp induction | M[redacted]-723 | ↓ 86% | ↓ 88% | ↓ 83% | ↓ 87% |
| Cyclosporine (400 mg) | OATP1B1/3, P-gp and BCRP inhibition | M[redacted]-605 | ↑ 351% | ↑ 408% | ↔ | ↑ 93% |
| Cyclosporine (100 mg) | P-gp and BCRP inhibition | M[redacted]-584 | ↑ 30% | ↑ 37% | ↔ | ↔ |
| Atazanavir + ritonavir[b] | OATP1B1/3 and BCRP inhibition | M[redacted]-603 | ↑ 306% | ↑ 553% | ↑ 29% | ↑ 64% |
| Darunavir + ritonavir | OATP1B1/3 and BCRP inhibition | M[redacted]-577 | ↑ 209% | ↑ 397% | ↔ | ↔ |
| Lopinavir/ ritonavir | OATP1B1/3 and BCRP inhibition | M[redacted]-587 | ↑ 155% | ↑ 338% | ↑ 40% | ↑ 146% |
| elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir AF | OATP1B1/3 and BCRP inhibition | M[redacted]-584 | ↑ 150% | ↑ 205% | ↔ | ↑ 57% |

a. ↑ increase, ↓ = decrease; ↔ ≤20% decrease and ≤25% increase

b. Effect of the first atazanavir + ritonavir dose on GLE and PIB. Study drug was discontinued prior to assessment of the steady-state interaction.

GLE はトランスポーターである OATP1B1/1B3，P-gp 及び BCRP の基質である。PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。P-gp/CYP3A の誘導剤（カルバマゼピン，リファンピシン）と併用したとき，GLE 及び PIB の曝露量は減少した。腸の P-gp 阻害剤との併用は GLE 又は PIB の曝露量に影響を及ぼさないと予想される。OATP1B1/1B3 又は BCRP の阻害剤（リファンピシンの初回投与，シクロスポリン 400 mg，ロピナビル / リトナビル，ダルナビル + リトナビル，コビシスタット［M[redacted]-605，M[redacted]-577 及び M[redacted]-587 試験）と併用投与したところ，GLE の曝露量は増加した。P-gp 及び BCRP の阻害剤（シクロスポリン 400 mg，ブーストされた PI，コビシスタット）と併用投与したところ，PIB の曝露量は増加した。

健康日本人被験者及び外国人被験者に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用投与した結果，安全性上の問題は認められなかった。第 I 相 DDI 試験において，GLE 及び PIB をアタザナビル + リトナビルと併用（M[redacted]-603 試験）及びエチニルエストラジオール 35 µg 含有経口避妊薬レジメン

と併用（M[redacted]-598 試験）したところ，グレード 2 以上の無症候性 ALT 及び / 又は AST 上昇の発現率が増加した。より低用量のエチニルエストラジオール（20 μg）をベースとする又は黄体ホルモンのみの経口避妊薬では，重要と思われる ALT 上昇は認められなかった。

メカニズムに基づく相互作用に加えて，治療対象となる患者集団に頻繁に投与される可能性のある併用薬物療法との相互作用を外国人被験者で検討した（2.7.2.3.6.2 項）。これらの併用薬剤の大部分は GLE/PIB と臨床的に意味のある相互作用を起こさなかった。GLE 及び PIB はシンバスタチン及び lovastatin の曝露量を増加させた（M[redacted]-721 試験）。GLE 及び PIB のオメプラゾール反復投与との併用は，オメプラゾールの用量に依存して GLE の曝露量を減少させたが，PIB の曝露量に影響を及ぼさなかった（M[redacted]-715 試験）。GLE の曝露量の 50%の減少は有効性の結果に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測される。日本人被験者における母集団薬物動態解析に基づけば，プロトンポンプ阻害薬（以下「PPI」）の使用は GLE 及び PIB の曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。P-gp/CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ併用下で GLE 及び PIB の曝露量は，健康被験者で実施された他の試験で得られたものより低かった（M[redacted]-597 試験）。第 I 相 DDI 試験で評価されたすべての薬剤に対する推奨投与方法を表 2.5-8 に示す。

表 2.5-8. GLE/PIB と共に投与されたときの併用薬の推奨投与方法

| 推奨用法 | 併用薬剤 |
|---|---|
| 併用禁忌薬剤 | アタザナビル硫酸塩，リファンピシン，アトルバスタチン |
| 併用注意薬剤 | カルバマゼピン，シクロスポリン，ダビガトランエテキシラート，ダルナビル，ジゴキシン，エファビレンツ，エチニルエストラジオール含有製品，ロピナビル，lovastatin [a]，プラバスタチン，リトナビル，ロスバスタチン及びシンバスタチン |
| 用量調節又はモニタリングを必要としない薬剤 | アバカビル，アムロジピン，ブプレノルフィン / ナロキソン，カフェイン，デキストロメトルファン，ドルテグラビル，エルビテグラビル，エムトリシタビン，フェロジピン，ラミブジン，ラモトリギン，ロサルタン，メサドン，ミダゾラム，ノルエチステロン又は他の黄体ホルモンのみ含有する避妊薬，オメプラゾール，ラルテグラビル，リルピビリン，ソホスブビル，タクロリムス，トルブタミド，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩，テノホビルアラフェナミド及びバルサルタン |

a. 本邦未承認のため設定していない。

GLE/PIB との併用により ALT 上昇のリスクのあるアタザナビル及び P-gp 誘導に起因する GLE/PIB の血漿中濃度の減少の認められるリファンピシン及び GLE/PIB の OATP1B1/B3 及び BCRP 阻害に起因する血漿中濃度増加が認められるアトルバスタチンは併用禁忌とした。

カルバマゼピン，シクロスポリン，ダビガトランエテキシラート，ダルナビル，ジゴキシン，エファビレンツ，エチニルエストラジオール含有製品，ロピナビル，プラバスタチン，リトナビル，ロスバスタチン及びシンバスタチンとの併用は注意とする。

GLE/PIB と併用投与したとき，ジゴキシンの用量は 50%減量すべきであり，プラバスタチンの用量は 10 mg に限定すべきであり，ロスバスタチンの用量は 1 日 5 mg を超えるべきではない。

1 日あたり 100 mg を超えるシクロスポリンの維持用量が必要な患者には GLE/PIB を開始すべきではないが，1 日あたり 100 mg 以下のシクロスポリンを投与されている患者に GLE/PIB を開始することができる。標準的な治療モニタリング実施後，シクロスポリンの用量を調節することができる。

いかなる許容された併用薬とも GLE/PIB の用量調節を推奨しない。

DDI 試験結果に関するさらなる情報及び投与推奨事項を 2.7.2.2.2.5 項，2.7.2.2.2.6 項及び 2.7.2.3.6 項に示す。

日本人被験者を対象とした第 III 相試験における薬物相互作用

日本人被験者の第 III 相試験において，GLE 及び/又は PIB の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響を適応症による薬剤のクラス及び相互作用のメカニズムによる母集団薬物動態解析を行い評価した（母集団薬物動態解析報告書，R&D/16/0834）。GLE 及び PIB の曝露量に有意な影響を及ぼす適応症による薬剤のクラス（効能効果別）又は相互作用のメカニズムによる薬剤のカテゴリーはなかった。

### 2.5.3.7 内因性要因の影響

性別，年齢及び体重の影響

HCV 感染日本人被験者において，年齢，性別及び体重の影響を母集団薬物動態解析により評価した（Population Pharmacokinetic Report, R&D/16/0834）。年齢は GLE の見かけのクリアランスに対する有意な共変量であった。年齢及び体重は PIB の見かけのクリアランスに対する有意な共変量であった。しかし，GLE 及び PIB の高用量 / 曝露量における安全性プロファイルに問題がないがないことを考慮すると，GLE の曝露量に及ぼす年齢の影響並びに PIB の曝露量に及ぼす体重及び年齢の影響に臨床的な意義はなく，用量調節は必要とされないと判断した（2.7.2.3.8 項）。

肝機能障害の影響

軽度（Child-Pugh［以下「CP」］-A），中等度（CP-B）又は重度（CP-C）肝機能障害並びに肝機能が正常な外国人被験者を対象として GLE 及び / 又は PIB の薬物動態を評価した（M13-604 試験）。GLE 300 mg + PIB 120 mg の臨床レジメンに対する結果を表 2.5-9 に示す。

表 2.5-9. 外国人被験者を対象とした GLE 及び PIB 併用における $C_{max}$ 及び AUC に及ぼす肝機能障害の影響（M13-604 試験）

| Hepatic Impairment | Parameter | GLE[a] | PIB[a] |
|---|---|---|---|
| Mild Impairment (CP-A) | $C_{max}$ | ↔ | ↔ |
| | $AUC_{inf}$ | ↑ 1.33 | ↔ |
| Moderate Impairment (CP-B) | $C_{max}$ | ↑ 1.38 | ↑ 1.26 |
| | $AUC_{inf}$ | ↑ 2.00 | ↑ 1.26 |
| Severe Impairment (CP-C) | $C_{max}$ | ↑ 4.78 | ↓ 0.59 |
| | $AUC_{inf}$ | ↑ 11.1 | ↑ 2.14 |

CP – Child-Pugh

a ↑ = increase or ↓ = decrease followed by central value ratio (e.g., 2.00 indicates 100% increase); ↔ = no change (central value ratio 0.80 to 1.25)

Note: Results shown are based on comparisons to subjects with normal hepatic function for the GLE 300 mg + PIB 120 mg dose combination.

HCV 感染代償性肝硬変（CP-A）日本人被験者における GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用時の曝露量は M15-594 試験において評価された。CP-B 及び CP-C の肝機能障害を有する HCV 感染日本人患者は第 III 相試験から除外された。HCV 感染代償性肝硬変日本人被験者を対象とした M15-594 試験の母集団薬物動態解析の結果，GLE の AUC は非肝硬変日本人被験者の曝露量に比

べて約 160%高かった。一方，PIB の AUC は集団間で同程度であった（21%高い AUC，2.7.2.3.4.3 項）。

HCV 非感染中等度肝機能障害被験者では，肝機能正常被験者に比べて GLE の曝露量は 2 倍高く，PIB の曝露量は 26%高かった。HCV 感染代償性肝硬変被験者における曝露量の増加が，同程度の肝機能の非感染被験者よりも大きかったことに基づけば，HCV 感染 CP-B 非代償性肝硬変被験者は，HCV 非感染中等度肝機能障害被験者で認められた GLE の曝露量の約 2 倍の増加よりも大きい増加を示す可能性がある。DAA の曝露量が増加するリスクは，ある個別の患者，特に CP-C のカテゴリー分類に近い，より進行した CP-B 患者でも大きくなる可能性がある。GLE の曝露量の大きな増加（11 倍）は重度肝機能障害被験者で認められた。したがって，CP-B 肝機能障害患者には GLE/PIB の使用を推奨せず，CP-C 肝機能障害患者には禁忌とする。

腎機能障害の影響

軽度，中等度又は重度腎機能障害並びに透析を行っていない末期腎疾患欧米人被験者における GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用時の薬物動態を評価した（M13-600 試験）。結果を表 2.5-10 に示す（2.7.2.3.4.4 項）。

表 2.5-10. 外国人被験者を対象とした GLE 及び PIB 併用における $C_{max}$ 及び AUC に及ぼす腎機能障害の影響（M13-600 試験）

| Renal Impairment | eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) | Parameter | GLE[a] | PIB[a] |
|---|---|---|---|---|
| Mild Impairment | 60 – 89 | $C_{max}$ | ↔ | ↔ |
| | | $AUC_{inf}$ | ↔ | ↔ |
| Moderate Impairment | 30 – 59 | $C_{max}$ | ↔ | ↔ |
| | | $AUC_{inf}$ | ↑ 1.30 | ↔ |
| Severe Impairment | 15 – 29 | $C_{max}$ | ↔ | ↔ |
| | | $AUC_{inf}$ | ↑ 1.45 | ↑ 1.37 |
| ESRD Not on Dialysis | < 15 | $C_{max}$ | ↔ | ↑ 1.25 |
| | | $AUC_{inf}$ | ↑ 1.56 | ↑ 1.46 |

eGFR – estimated glomerular filtration rate

a. ↑ = increase or ↓ = decrease followed by central value ratio (e.g., 2.00 indicates 100% increase); ↔ = no change (central value ratio 0.80 to 1.25)

Note: Results shown are based on regression analysis of GLE and PIB exposures in renal impairment groups versus normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 $m^2$) with eGFR as a predictor of renal function.

透析中の被験者に対し，透析前及び透析のない日に GLE/PIB を投与したところ，GLE 及び PIB の曝露量は同程度であり（18%以下の差，M13-600 試験），尿中排泄率（$f_e$）は投与量の 1%

未満であった。GLE 及び PIB の血漿蛋白結合率は，腎機能障害被験者と腎機能正常被験者とで同程度であった。

第 III 相 M15-594 試験では eGFR が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の透析を行っている及び透析を行っていない HCV 感染日本人被験者を対象に，腎機能障害が GLE/PIB の効果に与える影響について評価した。母集団薬物動態解析の結果，腎機能障害の程度は透析の有無にかかわらず，HCV 感染日本人被験者における GLE 又は PIB の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.8 項）。したがって，腎機能障害患者に対して GLE/PIB を投与するとき，用量調節は必要ないと判断した。

### 2.5.3.8 日本人被験者における曝露量－有効性解析

曝露量－有効性解析を M15-594 試験の SVR12 データ及び M15-828 試験の SVR4 データに基づいて実施した。M15-594 及び M15-828 試験で GLE/PIB 治療を受けた 332 名の被験者において，高い SVR 率が認められた。ウイルス学的治療が不成功であった 4 名中 3 名（1 名の未治療の HCV GT3 感染被験者，2 名の既治療 HCV GT1b 感染被験者）の被験者における GLE 及び PIB の曝露量は，SVR を達成した 328 名の被験者と同程度であったが，他の 1 名の既治療 HCV GT3 感染被験者は GLE 及び PIB の両方の曝露量が低かった（Population Pharmacokinetic Report, R&D/16/0834）。曝露量－有効性解析が完了してから，M15-594 試験及び M15-828 試験における 3 名の被験者が追加で SVR12 を達成しなかったが，ウイルス学的治療不成功であった被験者はいなかった。これらの被験者における GLE 及び PIB の曝露量は SVR12 を達成した被験者（N=325）における曝露量と同程度であった。

### 2.5.3.9 曝露量－安全性解析

曝露量と臨床検査値異常（ALT 及びビリルビン異常）との関連性を検討するため，第 III 相試験 2 試験（M15-594 及び M15-828 試験）から得られた 332 名の HCV 感染日本人被験者のデータを評価した（Japan Meta-Analysis Exposure-Safety Response Report, R&D/16/0833）。GLE/PIB の投与を受けたすべての HCV 感染日本人被験者を通して，グレード 3 のベースライン後 ALT 上昇が認められた被験者はなく，1 名（1/332 名，0.3%）の被験者にグレード 3 のベースライン後ビリルビン上昇が認められた。HCV 感染非肝硬変被験者おいて 8 週まで，HCV 感染代償性肝硬変被験においては 12 週まで治験薬投与を行い，その忍容性は良好であった。

ベースライン後 ALT 上昇の発現率が低かったため，曝露量-反応関係は特定できなかった。総ビリルビンに関して，ベースラインの総ビリルビンレベルはベースライン後の総ビリルビン上昇に対する有意な因子として特定された。更に，GLE の曝露量とグレード 2 以上のベースライン後総ビリルビン上昇発現率との間に浅い関連性が観察された。これらのビリルビン上昇は主として無症候性かつ一過性で，早期に認められ，GLE を介するビリルビンの代謝（UGT1A1）及び / 又はトランスポーターの阻害と整合していた。薬剤の投与中止に至った例はなかった。

年齢，体重，性別，人種，PIB 曝露量，投与期間，肝硬変の存在及び腎機能障害など検討した共変量は，臨床検査値異常と関連性がなかった。

曝露量-安全性解析の結果は外国人被験者で実施した解析結果との整合性が認められた（Overseas Meta-Analysis Exposure-Safety Response Report，R&D/16/0235）。

日本人被験者における GLE/PIB 300 mg/120 mg の安全性プロファイルを考慮すると，DDI による GLE の曝露量の顕著な増加（最大 8 倍）は，用量調節を必要とするようなグレード 3 の ALT 及び総ビリルビン上昇を生じないと予想される（2.7.2.3.6.5 及び 2.7.2.3.9.2 項）。

### 2.5.3.10 薬理遺伝学的解析

薬理遺伝学的解析を SLCO1B1（OATP1B1 をコードする）内の既知の一塩基多型（SNP）に対して実施し，健康日本人及び外国人被験者における GLE 300 mg + PIB 120 mg QD レジメンに対する GLE の曝露量と比較した（Pharmacogenetic Summary，R&D/16/0712）。GLE $AUC_{24}$ に関して性別及び体重の影響を考慮しても，SLCO1B1 表現型の曝露量との関係に臨床的な意義はないと考えられる。

### 2.5.3.11 用法・用量選択及び投与期間の妥当性

#### 2.5.3.11.1 用法・用量の選択

第 III 相試験における GLE 及び PIB の用量は，HCV 感染外国人被験者における第 II 相用量設定単剤投与試験（M13-595 試験）及び併用試験（M14-867 試験パート 1 及び 2，M14-868 試験パート 1 及び 2 並びに M15-410 試験パート 1）の有効性及び安全性データ並びに健康日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066）及び腎 / 肝機能障害被験者（M13-604 及び M13-600 試験）において，申請用法・用量である GLE 300 mg + PIB 120 mg を含む様々な用量での GLE 及び PIB 併用を評価した第 I 相試験の薬物動態及び安全性データに基づいて設定した。

申請用量である GLE/PIB 300 mg/120 mg は，安全性と投与の簡便性を鑑み，HCV GT1–GT6 感染患者及び難治性患者集団の SVR 率を最大化できると考え選択した（2.7.2.3.10 項）。日本人被験者を対象とした第 III 相試験 2 試験及び外国人被験者を対象とした第 III 相試験において，この用法・用量が高い有効性及び良好な安全性を示す結果が示された。

申請用法・用量における有効性

海外第 II 相用量設定試験では，8 週又は 12 週の治療期間で GLE/PIB の異なる用量の組み合わせを検討したが，HCV GT1 及び GT3 感染被験者に対してより低い用量の組み合わせ（すなわち 200 mg/120 mg，200 mg/80 mg 又は 200 mg/40 mg）において，ウイルス学的ブレークスルー及び再燃がより高頻度に認められた。M15-410 試験のパート 1 において PI 及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の被験者に対して，RBV 併用又は非併用で GLE/PIB 300 mg/120 mg を 12 週間投与するこ

とにより，95.5%（21/22 例）又は 95.0%（19/20 例）の SVR12 率が達成された。RBV をレジメンに併用してもこの患者集団における有効性は改善しなかった。第 II 相試験において HCV 感染代償性肝硬変被験者の GLE の曝露量は，非肝硬変被験者に比べて高く，PIB の曝露量は同程度であった。これらの被験者における抗ウイルス活性，有効性及び安全性プロファイルに基づくと，代償性肝硬変患者に用量調節は推奨されない。また，最大の SVR 率は GLE/PIB 300 mg/120 mg の用量で達成される曝露量の範囲で確認された。

国内第 III 相試験の用法・用量は日本人患者に対する申請用法用量であり，評価資料である第 III 相試験 3 試験で得られた有効性及び安全性の結果により妥当性が確認された。それらの試験には，DAA 未治療及び DAA 既治療の代償性肝硬変患者及び重度腎機能障害患者を含む HCV GT1–GT6 感染被験者を対象として実施した日本人被験者における第 III 相試験 2 試験（M15-594 及び M15-828 試験）並びに HCV GT4–GT6 感染被験者の治療を目的とした海外第 III 相試験（M13-583 試験）が含まれていた。

国内第 III 相試験（M15-594 及び M15-828 試験）の結果に基づき，GLE/PIB 300 mg/120 mg の用量は重度腎機能障害及び透析中末期腎不全を含むすべての DAA 未治療被験者において 98.3%の SVR12 率を達成した（表 2.5-14）。また，HCV GT1 及び GT2 感染非肝硬変日本人被験者に対して，8 週間の治療期間で 98.7%の SVR12 率を達成した。HCV GT1 及び GT2 感染代償性肝硬変被験者においては，12 週間の治療期間で 100%の SVR12 率を達成した。HCV GT3 感染肝硬変及び非肝硬変被験者においては，12 週間の治療期間で 83.3%の SVR12 率を達成した。DAA 既治療患者においては，12 週間の治療期間で 93.9%の SVR12 率を達成した。また，HCV GT1 及び GT2 感染重度腎機能障害を有する非肝硬変患者に対して 8 週間の治療期間で，又は代償性肝硬変患者に対して 12 週間の治療期間で 100%の SVR12 率を達成した。更に，HCV GT4 感染外国人被験者において 12 週間の治療期間で 98.7%の SVR12 率を達成し，HCV GT5 及び GT6 感染外国人被験者において 100%の SVR12 率を達成した（2.5.4.2.4 項）。

申請用法・用量の安全性

GLE/PIB 300 mg/120 mg の投与は，健康日本人被験者，腎及び肝機能の正常な HCV 感染日本人被験者，重度腎機能障害及び / 又は代償性肝硬変を有する HCV 感染日本人被験者において良好な忍容性を示した。GLE/PIB 投与との因果関係に関わりなく最も高頻度で（全体の被験者の 5%以上）報告された有害事象は，グレード 1 又は 2 の重症度の鼻咽頭炎，そう痒症及び頭痛であった。すべての国内第 III 相試験における HCV 感染日本人被験者の中でグレード 3 以上の ALT 上昇は認められず，ALT レベルは GLE/PIB 投与が継続されるにつれてベースライン値に回復する傾向を示すか又は正常値になった。

### 2.5.3.11.2 投与期間の妥当性

投与期間は日本人被験者を対象とした第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）及び外国人被験者を対象とした M13-583 試験の有効性の結果に基づき設定した（2.7.2.3.11 項）。

### 2.5.4 有効性の概括評価

日本人の HCV 感染患者に対する GLE/PIB の有効性は，国内第 III 相試験の M15-594 試験及び M15-828 試験で評価した。HCV GT4，GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の患者に対する GLE/PIB の有効性は，海外第 III 相試験の M13-583 試験で評価した。本項ではこれらの試験結果の概要を示す。

#### 2.5.4.1 ベースラインにおける疾患特性

国内第 III 相試験の選択基準及び除外基準は，国内の HCV 感染患者を代表する被験者を選択し，被験者の潜在的なリスクを最小限に抑え，試験結果の解釈における潜在的な交絡因子を減少させるよう設定した。

##### 2.5.4.1.1 M15-594 試験

国内第 III 相試験の M15-594 試験は 2 つのサブスタディで構成した。サブスタディ 1 では，HCV GT1 感染被験者において NS5A 領域に Y93H 変異が検出されなかった DAA 未治療の非肝硬変の被験者のうち 106 例を GLE/PIB の 8 週間投与群（投与群 A）に，52 例を OBV/PTV/r の 12 週間投与群（投与群 B）に無作為割付けした。更に，NS5A 領域に Y93H 変異の存在が検出された被験者 23 例を投与群 A に割付けた（M15-594 試験 CSR Table 14.1 3.1.1）。サブスタディ 2 では，透析患者を含む重度の腎機能障害（ステージ 4 又は 5 の慢性腎臓病）を有する又は有しない HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者，HCV GT3，GT4，GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者，及び DAA による前治療で SVR を達成できなかった HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者を含む 103 例を組入れ，GLE/PIB の 12 週間投与（投与群 C）を行い，更に重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者 10 例を組入れ，GLE/PIB の 8 週間投与（投与群 D）を行った（M15-594 試験 CSR Table 14.1 3.1.3, Table 14.1 3.1.4）。

ITT 集団には少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者を含め，両サブスタディの安全性及びサブスタディ 2 の有効性の解析に用いた。サブスタディ 1 の ITT 集団のうち，スクリーニング時に NS5A の Y93H 変異が検出されなかった被験者集団を ITT-Primary Subset（以下「ITT-PS」）集団とし，有効性の主要解析に用いた。

M15-594 試験での人口統計学的特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-5 に，ベースラインの疾患特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-6 に示す。サブスタディ 1 では，人口統計学的特性は投与群 A 及び投与群 B で類似しており，HCV GT1a に感染した被験者 4 例全例が投与群 A に無作為割付けされたことを除き，いずれの項目においても投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。被験者の多くは女性，体容量指数（以下「BMI」）が 25 $kg/m^2$ 未満であった。サブスタディ 1（投与群 A 及び投与群 B）の被験者の約半数は 65 歳以上であり，サブスタディ 2（投与群 C 及

び投与群 D）の被験者の約 3 分の 2 は 65 歳以上であった。なお，サブスタディ 2 では，HCV GT3 に感染した被験者 12 例が投与群 C に組入れられ，HCV GT4–GT6 に感染した被験者は組入れられなかった。

#### 2.5.4.1.2 M15-828 試験

国内第 III 相試験の M15-828 試験では，DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者 90 例を GLE/PIB の 8 週間投与群（投与群 A）に，46 例を SOF + RBV の 12 週間投与群（投与群 B）に無作為割付けした（M15-828 試験 CSR Table 14.1__3.1）。

有効性の解析には，少なくとも 1 回治験薬を投与した被験者を対象とした ITT 集団を用いた。

M15-828 試験での人口統計学的特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-11 に，ベースラインの疾患特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-12 に示す。人口統計学的特性は投与群 A 及び投与群 B で類似していた。被験者の約半数は女性で，約 4 分の 3 は BMI が 25 kg/m$^2$ 未満であった。被験者の約 3 分の 1 は 65 歳以上であった。

#### 2.5.4.1.3 M13-583 試験

M13-583 試験では，DAA 未治療又は既治療（IFN 若しくは pegIFN ± RBV 又は SOF + RBV ± pegIFN による前治療不成功）の HCV GT4，GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の被験者 121 例が組入れられ，GLE/PIB を 12 週間投与した（2.7.3 項 表 2.7.3-15）。3 例の被験者が治験薬の投与を中止した（有害事象：2 例，治験薬の服薬不遵守：1 例）（M13-583 試験 CSR Table 7）。

有効性の解析には，少なくとも 1 回治験薬を投与した被験者を対象とした ITT 集団を用いた。

M13-583 試験での人口統計学的特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-16 に，ベースラインの疾患特性の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-17 に示す。被験者の約 3 分の 2 は男性，約 10 分の 1 は 65 歳以上，4 分の 3 超は BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった。

### 2.5.4.2 有効性の結果

#### 2.5.4.2.1 M15-594 試験

有効性の主要評価変数： SVR12（有効性主要解析対象集団）

国内 M15-594 試験での有効性の主要評価変数は SVR12（実際の治験薬最終投与後 12 週時の HCV RNA 量が定量下限［以下「LLOQ」］未満）とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT-PS 集団において，非劣性マージンを–10%とした際の SVR12 に基づく GLE/PIB 8 週間投与（投与群 A）の OBV/PTV/r 12 週間投与（投与群 B）に対する非劣性

投与群 A（GLE/PIB）の SVR12 率が投与群 B（OBV/PTV/r）の SVR12 率に対して非劣性であることを示すため，SVR12 を達成した被験者の割合を各群で算出し，SVR12 率の群間差（投与群 A–投与群 B）の両側 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。SVR12 率の群間差の信頼区間下限値が非劣性マージンである–10%を上回った場合，GLE/PIB の 8 週間投与は OBV/PTV/r の 12 週間投与に対して非劣性とみなした。

サブスタディ 2 では，HCV GT1 又は HCV GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者，DAA 既治療被験者，HCV GT3，GT4，GT5 又は GT6 に感染した被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者について，患者集団ごとに SVR12 を達成した被験者の割合を算出した。10 例以上の被験者を有する部分集団については，Wilson スコア法を用いて両側 95%信頼区間を算出した。

サブスタディ 1 の ITT-PS 集団（ITT 集団のうち，ベースラインで Y93H 変異が検出された被験者を除く被験者集団）における SVR12 率及び治療不成功の理由の要約を表 2.5-11 に示す。有効性主要解析対象集団における投与群 A（GLE/PIB）の SVR12 率は 99.1%，投与群 B（OBV/PTV/r）の SVR12 率は 100%であった。両群の差（投与群 A-投与群 B）の 95%信頼区間の下限値は-2.8%であり，あらかじめ規定した非劣性マージンである-10%を上回った。したがって，GLE/PIB の 8 週間投与は OBV/PTV/r の 12 週間投与に対し非劣性であることが示された。ウイルス学的治療不成功以外の理由で SVR12 を達成できなかった 1 例を除いた場合，投与群 A の SVR12 率は 100%であった。本被験者は投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR4」）を達成していたが，投与終了後 12 週には再来院しなかった。

表 2.5-11. M15-594 試験のウイルス学的反応（SVR12）及び治療不成功の理由（サブスタディ 1 の ITT-PS 集団）

| | HCV GT1, Noncirrhotic | |
|---|---|---|
| **Virologic Finding** | **Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 106** | **Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52** |
| $SVR_{12}$, n/N (%) | 105/106 (99.1) | 52/52 (100) |
| 95% CI[a] | 97.2, 100.0 | 93.1, 100.0 |
| Treatment difference[b] (95% CI) | –0.9 (–2.8, 0.9) | |
| Noninferiority margin | –10 | |
| Non-achivement of $SVR_{12}$, n/N (%) | 1/106 (0.9) | 0/52 |
| Reasons for non-achievement of $SVR_{12}$, n/N (%) | | |
| Virologic failure | 0/106 | 0/52 |
| On-treatment virologic failure | 0/106 | 0/52 |
| Relapse | 0/106 | 0/51[c] |
| Non-virologic failure | 1/106 (0.9) | 0/52 |
| Premature study drug discontinuation | 0/106 | 0/52 |
| HCV reinfection | 0/106 | 0/52 |
| Missing $SVR_{12}$ data | 1/106 (0.9) | 0/52 |

CI = confidence interval; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; ITT-PS = intent-to-treat primary subset; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; NS5A = nonstructural viral protein 5A; $SVR_{12}$ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

a. Calculated using the normal approximation to the binomial distribution, unless the rate is 100%, in which case the Wilson's score method was used.

b. $SVR_{12}$ rate in Arm A minus SVR12 rate in Arm B.

c. Relapse is defined based on subjects that completed treatment.

Notes: The ITT-PS population is the subset of the ITT population excluding subjects with the Y93H polymorphism in NS5A at baseline.

Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3 Table 2.7.3-7

サブスタディ 1 での部分集団解析

投与群 A（ITT 集団，NS5A の Y93H 変異が検出された被験者を含む）のベースラインの人口統計学的特性に基づく部分集団解析における SVR12 率の要約を，2.7.3 項の表 2.7.3-8 に示す。全体での SVR12 率が高かったことから，解析したすべての特別な被験者集団でも SVR12 率が高かった。投与群 A で GLE/PIB を投与されたベースライン時に Y93H 変異が認められた被験者 23

例全例が SVR12 を達成した。この 23 例を含めると，GLE/PIB の 8 週間投与の SVR12 率は 99.2%（128/129 例）であった。

特別な被験者集団における SVR12

サブスタディ 2 の ITT 集団における SVR12 率の要約を表 2.5-12 に示す。投与群 C の HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者（重度の腎機能障害を有する代償性肝硬変の被験者 2 例を含む）は，58 例全例（100%）が SVR12 を達成した。DAA を含む前治療不成功の被験者 33 例中 31 例（93.9%）が SVR12 を達成した。HCV GT3 に感染した肝硬変又は非肝硬変の被験者 12 例中 10 例（83.3%）が SVR12 を達成した。投与群 D で 8 週間投与を受けた重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者は，10 例全例（100%）が SVR12 を達成した。

表 2.5-12. M15-594 試験の特別な被験者集団別ウイルス学的反応（SVR12）（サブスタディ 2 の ITT 集団）

| | Arm C[a] GLE/PIB 12 Weeks $SVR_{12}$ | | Arm D[b] GLE/PIB 8 Weeks $SVR_{12}$ | | Arm C + Arm D GLE/PIB $SVR_{12}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subpopulation** | **n/N (%)** | **95% CI[c]** | **n/N (%)** | **95% CI[c]** | **n/N (%)** | **95% CI[c]** |
| All subjects | 99/103 (96.1) | 90.4, 98.5 | 10/10 (100) | 72.2, 100 | 109/113 (96.5) | 91.3, 98.6 |
| Subjects with compensated cirrhosis[d] | | | | | | |
| HCV GT1 | 38/38 (100) | 90.8, 100.0 | -- | -- | -- | -- |
| HCV GT2 | 18/18 (100) | 82.4, 100.0 | -- | -- | -- | -- |
| DAA T-experienced (with or without cirrhosis) | 31/33 (93.9) | 80.4, 98.3 | -- | -- | -- | -- |
| With cirrhosis | 3/4 (75.0) | NA | -- | -- | -- | -- |
| Without cirrhosis | 28/29 (96.6) | 82.8, 99.4 | -- | -- | -- | -- |
| NS5A-exp/PI-exp | 28/30 (93.3) | 78.7, 98.2 | -- | -- | -- | -- |
| NS5A-naïve/PI-exp | 2/2 (100) | NA | -- | -- | -- | -- |
| Other[e] | 1/1 (100) | NA | -- | -- | -- | -- |
| HCV GT3-6[f] | 10/12 (83.3) | 55.2, 95.3 | -- | -- | -- | -- |
| With cirrhosis | 2/2 (100) | NA | -- | -- | -- | -- |
| Without cirrhosis | 8/10 (80.0) | 49.0, 94.3 | -- | -- | -- | -- |
| Severe renal impairment[g] | 2/2 (100) | NA | 10/10 (100) | NA | -- | -- |
| HCV GT1 | -- | -- | 3/3 (100) | NA | 3/3 (100) | NA |
| HCV GT2 | 2/2 (100) | NA | 7/7 (100) | NA | 9/9 (100) | NA |

CI = confidence interval; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; NS5A = nonstructural protein 5A inhibitor; NS5B = nonstructural viral protein 5B; PI-exp = protease inhibitor experienced; $SVR_{12}$ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

a. Arm C includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with compensated cirrhosis, HCV GT3-, GT4-, GT5- and GT6 infected subjects (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), HCV GT1- and GT2-infected subjects who had failed prior DAA treatments (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), and HCV GT1- or GT2 infected subjects with severe renal impairment and compensated cirrhosis.

b. Arm D includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and without cirrhosis.

c. Calculated using Wilson score method, if there are at least 10 subjects in the subgroup.

d. All subjects in this category achieved $SVR_{12}$ regardless of baseline Child-Pugh score (Study M15-594 CSR Table 14.2 4.3.1).

e. There was 1 HCV GT2-infected subject enrolled who was NS5B-experienced without cirrhosis (Subject 10207) (Study M15-594 CSR Table 14.2 4.3.3.2, Appendix 16 2 2.4, and Appendix 16 2 7.3.2).

f. All subjects had HCV GT3 infection.

g. All achieved $SVR_{12}$ (Study M15-594 CSR Table 14.2 4.3.2.1–Table 14.2 4.3.2.3).

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3 Table 2.7.3-9

### 2.5.4.2.2 M15-828 試験

有効性の主要評価変数：SVR12（有効性主要解析対象集団）

国内 M15-828 試験における有効性の主要評価変数は SVR12（実際の治験薬最終投与後 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団において，非劣性マージンを–10%とした際の SVR12 に基づく GLE/PIB 8 週間投与（投与群 A）の SOF + RBV の 12 週間投与（投与群 B）に対する非劣性

GLE/PIB の 8 週間投与時（投与群 A）の SVR12 率が SOF + RBV の 12 週間投与時（投与群 B）の SVR12 率に対して非劣性であることを示すため，SVR12 を達成した被験者の割合を各群で算出し，SVR12 率の群間差（投与群 A–投与群 B）の両側 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。SVR12 率の群間差の信頼区間下限値が非劣性マージンである–10%を上回った場合，GLE/PIB の 8 週間投与は SOF + RBV の 12 週間投与に対して非劣性であるとみなした。

ITT 集団における SVR12 率及び治療不成功の理由の要約を表 2.5-13 に示す。GLE/PIB 群（投与群 A）の SVR12 率は 97.8%，SOF + RBV 群（投与群 B）の SVR12 率は 93.5%であった。SVR12 率の群間差（GLE/PIB 群–SOF + RBV 群［投与群 A–投与群 B］）は 4.3%（95%信頼区間：–3.5% – 12.1%）であった。群間差の 95%信頼区間の下限値があらかじめ規定した非劣性マージンである–10%を上回った。したがって，GLE/PIB の 8 週間投与は SOF + RBV の 12 週間投与に対し非劣性であることが示された。

GLE/PIB 群においてウイルス学的治療不成功例（投与中のウイルス学的治療不成功又は再燃）は認められなかった。GLE/PIB 群の 2 例が SVR12 を達成せず，その内訳はデータ欠測が 1 例及び治験薬投与中止が 1 例であった。SOF + RBV 群の 2 例は再燃のため SVR12 を達成しなかった。SOF + RBV 群の 3 例目は，治験薬投与中止のため SVR12 を達成しなかった。

表 2.5-13. M15-828 試験のウイルス学的反応（SVR12，ITT 集団）

| | HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve | |
|---|---|---|
| **Virologic Finding** | **Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90** | **Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46** |
| $SVR_{12}$, n/N (%) | 88/90 (97.8) | 43/46 (93.5) |
| 95% CI[a] | (94.7, 100.0) | (86.3, 100.0) |
| Treatment difference[b] (95% CI) | 4.3 (−3.5, 12.1) | |
| Noninferiority margin (%) | −10 | |
| Non-achievement of $SVR_{12}$, n/N (%) | 2/90 (2.2) | 3/46 (6.5) |
| Reasons for non-achievement of $SVR_{12}$, n/N (%) | | |
| Virologic failure | | |
| On-treatment virologic failure | 0/90 | 0/46 |
| Relapse[c] | 0/89 | 2/45 (4.4) |
| Non-virologic failure | | |
| Premature study drug discontinuation | 1/90 (1.1) | 1/46 (2.2) |
| HCV reinfection | 0/90 | 0/46 |
| Missing $SVR_{12}$ data | 1/90 (1.1) | 0/46 |

BID = twice daily; CI = confidence interval; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SOF + RBV = sofosbuvir 400 mg QD + ribavirin 600 – 1000 mg based on weight divided BID; $SVR_{12}$ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

a. Calculated using the normal approximation to the binomial distribution.

b. $SVR_{12}$ rate in Arm A minus $SVR_{12}$ rate in Arm B.

c. Relapse is defined based on subjects that completed treatment.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3 Table 2.7.3-13

部分集団解析における SVR12 率

ITT 集団におけるベースライン疾患特性に基づく部分集団別の SVR12 率を 2.7.3 項の表 2.7.3-14 に示す。SVR12 を達成しなかった被験者は各投与群で非常に少なく（GLE/PIB 群で 2 例，SOF + RBV 群で 3 例），すべての部分集団で高い SVR12 率が得られ（M15-828 試験 CSR Table 14.2 1.2.1），いずれの部分集団においても投与群による部分集団間での SVR12 率のオッズ比の不均一はみられなかった。

### 2.5.4.2.3 国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の有効性の統合解析

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の SVR12 データを統合した。国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の部分集団及び特別な被験者集団の解析の結果，人口統計学的特性又は疾患特性（腎機能障害又は肝硬変の有無を含む）にかかわらず，GLE/PIB 投与により，高い SVR12 率が示された（表 2.5-14）。DAA 未治療の被験者においても，人口統計学的特性又は疾患特性にかかわらず，GLE/PIB 投与により，高い SVR12 率が示された。

表 2.5-14. 全被験者及び特別な被験者集団における SVR12 率

| Background Factors | | | $SVR_{12}$ Rate[a] |
|---|---|---|---|
| DAA treatment naïve | All | | 98.3% (294/299) |
| | Genotype | GT1[b] | 99.4% (169/170) |
| | | GT2 | 98.3% (115/117) |
| | | GT3 – GT6[c] | 83.3% (10/12) |
| | Compensated hepatic cirrhosis[d] | No | 97.9% (234/239) |
| | | Yes | 100% (60/60) |
| | eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) | ≥ 30 | 98.3% (282/287) |
| | | ≥ 15 – < 30 | 100% (8/8) |
| | | < 15 on hemodialysis | 100% (4/4) |
| | Age (years) | < 65 | 97.4% (148/152) |
| | | ≥ 65 – < 75 | 98.9% (86/87) |
| | | ≥ 75 | 100% (60/60) |
| DAA treatment experienced | All | | 93.9% (31/33) |
| | Genotype | GT1 | 93.8% (30/32) |
| | | GT2 | 100% (1/1) |
| | Compensated hepatic cirrhosis[d] | No | 96.6% (28/29) |
| | | Yes | 75.0% (3/4) |
| | Age (years) | < 65 | 91.7% (11/12) |
| | | ≥ 65 – < 75 | 93.8% (15/16) |
| | | ≥ 75 | 100% (5/5) |

a. Integrated $SVR_{12}$ from Studies M15-594 and M15-828.

b. Includes GT1a and GT1b and patients with the NS5A Y93H variant at baseline.

c. Only patients with HCV GT3 infection enrolled in clinical studies in Japan. In an overseas, single-arm, open-label, multicenter study in GT4-, GT5-, or GT6-infected patients without cirrhosis treated with glecaprevir/pibrentasvir for 12 weeks, the $SVR_{12}$ rate was 99.2% (120/121).

d. Cirrhosis was determined by liver biopsy, fibrotest/APRI, fibroscan or a discriminant score that used the values of gamma-globulin, hyaluronic acid and platelet references.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3 Table 2.7.3-23 and Table 2.7.3-25

### 2.5.4.2.4 M13-583 試験

海外 M13-583 試験における有効性の主要評価変数は SVR12（実際の治験薬投与終了後 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

SVR12 を達成した被験者の例数及び割合を集計し，それらの両側 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した（SVR12 率が 100%の場合は，Wilson スコア法を用いて信頼区間を算出した）。

有効性の解析には，少なくとも 1 回治験薬を投与した被験者を対象とした ITT 集団を用いた。

ITT 集団における SVR12 率及び治療不成功の理由の要約を 2.7.3 項の表 2.7.3-18 に示す。HCV GT4 に感染した被験者 76 例中 75 例（98.7%），HCV GT5 に感染した被験者 26 例全例（100%），及び HCV GT6 に感染した被験者 19 例全例（100%）が SVR12 を達成した（M13-583 試験 CSR Table 14.2 4.1.1）。投与期間中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者はなく，後観察期の 12 週時来院までに再燃が認められた被験者もなかった。HCV GT4 に感染した 1 例の被験者は投与 12 日後に治験薬の投与を中止し，SVR12 を達成しなかった。

### 2.5.4.2.5 個々の海外試験の有効性の要約

参考資料とした海外試験（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）について，個々の結果の要約を表 2.5-15 に示す。また，個々の試験の結果の詳細は 2.7.3.2.3 項に記載した。各試験の ITT 集団における PI 及び NS5A 阻害剤未治療の被験者について，SVR12 率は 90.9%–99.7%であり，ITT 集団においてウイルス学的治療不成功例の割合は 0%–9.1%であった。PI 及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の被験者における，SVR12 率は 88.6%–91.5%であった。ウイルス学的治療不成功例の割合は 8.5%–11.4%であり，ウイルス学的治療不成功は，1 例を除きいずれも HCV GT1a に感染した被験者であった。

表 2.5-15. 全被験者及び特別な被験者集団における SVR12 率（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）

| Study | Cirrhosis | HCV Genotype | Treatment History | Duration (weeks) | N | $SVR_{12}$ (ITT) | Virologic Failure | Notes |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M14-868 | No | 3 | TE | 12 | 22 | 90.9% | 2 (9.1%) | |
| | | | | 16 | 22 | 95.5% | 1 (4.5%) | |
| | No | 2, 4 – 6 | TN + TE | 8 | 203 | 96.6% | 2 (1.0%) | |
| | Yes | 3 | TN | 12 | 40 | 97.5% | 0 | |
| | | | TE | 16 | 47 | 95.7% | 2 (4.3%) | |
| M13-594 | No | 3 | TN | 12 | 233 | 95.3% | 4 (1.7%) | The $SVR_{12}$ rate in the 8-week GLE/PIB 300 mg/120 mg QD arm was noninferior to that in the 12-week GLE/PIB 300/120 mg QD. |
| | | | | 8 | 157 | 94.9% | 6 (3.8%) | |
| M14-172 | Yes | 1, 2, 4 – 6 | TN + TE | 12 | 146 | 99.3% | 1 (0.7%) | |
| M15-410 (DAA-exp) | Yes and No | 1, 4 | TE-NS5A and/or PI | 12 | 44 | 88.6% | 5 (11.4%) | |
| | | | | 16 | 47 | 91.5% | 4 (8.5%) | |
| M13-590 | No | 1 | TN + TE | 12 | 352 | 99.7% | 0 | The 8-week duration was noninferior to the 12-week duration and resulted in a high $SVR_{12}$ rate regardless of HCV GT1 subgenotype (GT1a: 98.0% [150/153], GT1b: 100% [197/197], Other: 100% [1/1]) |
| | | | | 8 | 351 | 99.1% | 1 (0.3) | |
| M15-464 | No | 2 | TN + TE | 12 | 202 | 99.5% | 0 | |
| M15-462 (CKD Stage 4-5) | Yes and No | 1 – 6 | TN + TE | 12 | 104 | 98.1% | 0 | |

CKD = chronic kidney disease; DAA-exp = direct-acting antiviral agent-experienced; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; PI = protease inhibitor; TE = treatment-experienced to peginterferon or interferon; TE NS5A = treatment-experienced to previous nonstructural protein 5A; TN = treatment-naïve; $SVR_{12}$ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

Note: All subjects received coformulated GLE/PIB.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3 Table 2.7.3-19

### 2.5.4.3 臨床ウイルス学

国内 M15-594 試験において 238 例の NS3/4A 及び / 又は NS5A 配列を系統樹解析した結果，各サブタイプの被験者数はそれぞれ，GT1a（4 例），GT1b（196 例），GT2a（14 例），GT2b（12 例），GT3a（7 例），GT3b（4 例），GT3k（1 例）であった。耐性解析の結果の詳細は，2.7.3.5.2 項に記載した。

国内 M15-594 試験において，HCV GT1b 感染被験者で認められた NS3 及び NS5A の主要なベースライン変異の発現率は，DAA 既治療の被験者でベースライン変異の発現率が高い NS3 の 168 位及び NS5A の 31，93 位の変異を除き，DAA 未治療及び既治療にかかわらず，ほぼ同様であった。DAA 未治療及び既治療の GT1b 感染被験者における各変異発現率は，それぞれ，NS3 の D168E/T/V に対し 1.2%（2/162 例）及び 48.4%（15/31 例），NS5A の L31F/I/M/V に対し 3.7%（6/161 例）及び 81.3%（26/32 例）であった。DAA 既治療の HCV GT1b 感染被験者において，13 例で NS3 の D168E/T/V が重複変異として NS5A L31F/I/M/V 又は Y93H が認められ，19 例で L31F/I/M/V + Y93H が認められた。

国内 M15-594 試験の DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功は認められなかったことから，NS3 及び / 又は NS5A のベースライン変異は治療効果に影響を及ぼさなかった。国内 M15-594 試験の DAA 未治療の HCV GT3 感染被験者において，2 例がウイルス学的治療不成功であった。国内 M15-594 試験における HCV GT3 感染被験者数は 12 例（GT3a : 7 例，GT3b : 4 例，GT3k : 1 例）と少ないことから，ベースライン変異の治療効果に及ぼす影響は十分に評価できなかった。ウイルス学的治療不成功であった HCV GT3 感染被験者 2 例において，投与後に検出された変異として，NS5A の L28F 及び / 又は Y93H が認められ，NS3 の配列は得られなかった。

国内 M15-594 試験の DAA 既治療の被験者において，2 例の HCV GT1b 感染被験者がウイルス学的治療不成功であった。アミノ酸部位 168 位を含む NS3 領域のベースライン変異及び / 又はアミノ酸部位 31 位又は 93 位を含む NS5A のベースライン変異は SVR12 率に影響を及ぼさなかった。ウイルス学的治療不成功であった 2 例の被験者のうち，1 例では NS5A の P32L/P32 欠損がベースライン時に認められ，もう 1 例では，L31F/P32 欠損がベースライン時に認められた。いずれも DCV + ASV を含む治療歴があった。P32 欠損は PIB に対し約 1000 倍の高い耐性を示す変異で，DCV を含む投与を受けた患者で投与後にまれに認められる変異であった [14]。ウイルス学的治療不成功であった 2 例の被験者のうち，1 例で投与後に検出された変異は NS3 の A156D/V で，D168V も投与前後に認められた。いずれの被験者においても投与後に NS5A の変異は検出されなかった。

国内 M15-828 試験において 136 例の NS3/4A 及び/又は NS5A 配列を系統樹解析した結果，各サブタイプの被験者数はそれぞれ，投与群 A では，GT2a（72.2%，65/90 例），GT2b（27.8%，25/90 例），投与群 B では，GT2a（65.2%，30/46 例），GT2b（34.8%，16/46 例）であった。GLE/PIB 投与群においてウイルス学的治療不成功は認められなかったことから，NS3 及び/又は NS5A のベースライン変異は治療効果に影響を及ぼさなかった。

また，海外試験において，耐性解析の統合解析を行い，ベースライン変異の発現率及びそのSVR12 率に及ぼす影響について検討した（R&D/16/0492）。これらの結果から，海外試験のDAA 未治療の HCV GT1，2，4，5 及び 6 感染被験者において，NS3（155，156，168 位）及び/又は NS5A（24，28，30，31，58，92，93 位）のベースライン変異は，いずれも SVR12 率に影響を示さなかった。HCV GT3 感染被験者（GT3a：627 例，GT3b：6 例，GT3i：2 例）において，18 例がウイルス学的治療不成功で，そのうち 17 例は HCV GT3a 感染被験者で，1 例は HCV GT3b 感染被験者であった。HCV GT3a 感染被験者において，NS5A の A30K に関連するSVR12 率の低下が認められた。

### 2.5.4.4 有効性評価のまとめ

2 つの国内第 III 相試験において，HCV GT1–GT3 に感染した被験者 332 例を組入れ，GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回 8 週間又は 12 週間投与した。これらの試験には，未治療の被験者，IFN 及び DAA による既治療の被験者，非肝硬変及び代償性肝硬変の被験者，並びに重度の腎機能障害を有する又は有しない被験者を含めた。DAA 未治療被験者に対する GLE/PIB 投与において，HCV ジェノタイプ又は併存疾患（肝硬変又は重度の腎機能障害）にかかわらず，98.3%と高い SVR12 率を示した。更に，DAA 既治療被験者に対する GLE/PIB の 12 週間投与の SVR12 率は 93.9%と高かった。本邦での臨床開発の補完データとして利用する海外試験では，HCV GT1–GT6 に感染した成人被験者 2369 例に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回を投与した。国内試験での被験者集団別の有効性の結果は，海外試験の結果からも裏付けられ，表 2.5-4 に示す投与期間が適切であることが確認された。

有効性は以下の被験者集団ごとに示す。

- DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の被験者
- DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者
- HCV GT3 感染被験者
- DAA 未治療の HCV GT4–GT6 に感染した被験者
- DAA 既治療の被験者

#### DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の被験者

国内 M15-594 試験のサブスタディ 1 で，NS5A 領域に Y93H 変異が認められず，DAA 未治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者への GLE/PIB の 8 週間投与による SVR12 率は 99.1%（105/106 例）であった。NS5A に Y93H 変異を持つ全 23 例は GLE/PIB の 8 週間投与群に割付けられ，SVR12 を達成し，GLE/PIB 投与に無作為割付けされた HCV GT1a に感染した被験者 4 例も同様に SVR12 を達成した。Y93H 変異を持つ 23 例を含めると，GLE/PIB の 8 週間投与によ

る全体の SVR12 率は 99.2%（128/129 例）であった。人口統計学的特性又はベースライン疾患特性（年齢，性別，高 HCV ウイルス量を含むがこれに限定されるものではない）にかかわらず，GLE/PIB 投与により，高い SVR 率が示された。透析を必要とする末期腎不全を含む重度の腎機能障害を有する HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者において SVR12 率は 100%（3/3 例）であった。GLE/PIB の 8 週間の投与を受けた HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者においてウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

国内 M15-828 試験で，DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者への GLE/PIB の 8 週間投与（投与群 A）による SVR12 率は 97.8%（88/90 例）で，ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。人口統計学的特性又はベースライン疾患特性（年齢，性別，高 HCV ウイルス量を含むがこれに限定されるものではない）にかかわらず，GLE/PIB 投与により，高い SVR12 率が示された。GLE/PIB 投与を受けた被験者においてウイルス学的治療不成功例は認められなかった。M15-594 試験で，透析を必要とする末期腎不全を含む重度の腎機能障害を有する HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者において SVR12 率は 100%（7/7 例）であった。GLE/PIB の 8 週間の投与を受けた HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者においてウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者

国内 M15-594 試験で，DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者の全例（HCV GT1 に感染した被験者：38 例，HCV GT2 に感染した被験者：18 例）が GLE/PIB の 12 週間投与により SVR12 を達成した。更に，重度の腎機能障害を有する HCV GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者はいずれも SVR12 を達成した（2/2 例）。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

HCV GT3 に感染した被験者

M15-594 試験で，DAA 未治療の HCV GT3 に感染した被験者への GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率は 83.3%（10/12 例）であった。非肝硬変の被験者 10 例中 8 例及び代償性肝硬変の被験者 2 例中 2 例が SVR12 を達成した。

海外 M13-594 試験及び M14-868 試験で，DAA 未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者への GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率はそれぞれ 95.3%及び 96.3%であった。既治療（pegIFN + RBV 又は SOF + RBV）の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者の SVR12 率は 89.8%であった。未治療の HCV GT3 に感染した代償性肝硬変の被験者では，SVR12 率は 98.4%であった。

HCV GT4–GT6 に感染した被験者

海外 M13-583 試験で，HCV GT4，GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変の被験者への GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率は，HCV GT4 感染被験者で 98.7%，HCV GT5 感染被験者で 100%及び HCV GT6 感染被験者で 100%であった。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

DAA 既治療の被験者

DAA 既治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した被験者

M15-594 試験では，DAA 既治療被験者における SVR12 率は 93.9%（HCV GT1 感染被験者：93.8%［30/32 例］，HCV GT2 感染被験者：100%［1/1 例］）であった。HCV GT1 感染被験者のうち，PI 及び NS5A 阻害剤により既治療の被験者の SVR12 率は 93.3%（28/30 例），PI のみ既治療の被験者の SVR12 率は 100%（2/2 例）であった。HCV GT2 感染被験者 1 例は SOF + RBV 既治療であった。

海外 M15-464 試験で，SOF を含む前治療不成功の HCV GT2 に感染した被験者への 12 週間投与の SVR12 率は 100%（6/6 例）であった。

海外 M15-410 試験で，NS5A 阻害剤，PI 又は両方を含めた DAA を含む前治療不成功の HCV GT1b に感染した肝硬変又は非肝硬変の被験者への GLE/PIB 300 mg/120 mg の 12 週間投与の SVR12 率は 87.5%（7/8 例）であった（M15-410 試験 CSR Table 14.2　4.2.1）。NS3 及び NS5A の主要なアミノ酸部位（NS3 の 155，156，168 位及び NS5A の 24，28，30，31，58，92，93 位）のベースライン変異は，治療効果に影響を及ぼさなかった。

M15-410 試験では，DAA 既治療の HCV GT1 に感染した被験者において，被験者が試験組入れ前に受けた DAA 前治療の種類により，以下の通り SVR12 に差異が認められた。

- PI 既治療で，NS5A 阻害剤未治療の被験者では，GLE/PIB の 12 週間又は 16 週間投与の SVR12 率は 100%であった。
- NS5A 阻害剤既治療の被験者では，ベースライン時の NS5A 関連変異の有無にかかわらず，GLE/PIB の 12 週間投与の SVR12 率は 82.8%であった。
- PI 及び NS5A 阻害剤の両治療に既治療の被験者で，有効性の低下が認められた。この被験者集団で有効性の低下が認められた理由として，少数の GT1a 感染被験者において，ベースライン時の NS3 及び NS5A の両領域での主要なアミノ酸部位の変異の発現が考えられた。

DAA 既治療の HCV GT3–GT6 に感染した被験者

海外第 II 相及び第 III 相試験の結果より，SOF を含めた DAA（SOF + RBV ± pegIFN 又は SOF + SMV）を含む前治療不成功の HCV GT3 及び GT4 に感染した患者において，GLE/PIB による治療が有効であることが示された。海外 M14-868 試験で，SOF 既治療の HCV GT3 に感染した被験者 8 例への GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率は 100%であった。海外 M15-410

試験で，NS5A 阻害剤既治療の HCV GT4 に感染した被験者 4 例の SVR12 率は 100%であった。海外開発プログラムでは DAA 既治療の HCV GT5 又は GT6 に感染した被験者は組入れられなかった。

### 2.5.5 安全性の概括評価

GLE/PIB の安全性評価は，評価資料とした国内試験の M15-594 試験及び M15-828 試験，並びに海外試験の M13-583 試験に基づいて行った。このほか，3 つの海外第 II 相試験（M14-867 試験，M14-868 試験，M15-410 試験）及び 5 つの海外第 III 相試験（M13-590 試験，M15-464 試験，M13-594 試験，M14-172 試験，M15-462 試験）の安全性データについても，国内試験の結果を裏付け，安全性評価を補完するものとして示した。また，長期フォローアップ試験 M13-576 試験の中間解析結果も要約する。

安全性評価の詳細は 2.7.4.1.1.3 項に記載する。安全性データは，国内 M15-594 試験及び M15-828 試験，並びに海外 M13-583 試験について試験ごとに個別に解析した。いずれの試験も，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。また，国内 M15-594 試験及び M15-828 試験で GLE/PIB を投与した被験者を統合して，安全性データを解析した。海外試験（M13-583 試験を含む）の安全性データは，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set に基づいて評価した。海外 Phase 2 and 3 Analysis Set には，RBV を投与した被験者を除き，GLE 300 mg 1 日 1 回及び PIB 120 mg 1 日 1 回を投与したすべての被験者を含めた。また，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，投与期及び後観察期中に海外 M15-464 試験でプラセボ群に割付けた被験者及び海外 M13-594 試験で実薬対照群（SOF + DCV）に割付けた被験者から収集したデータを除外した。M13-576 試験は SVR12 を達成した被験者を対象に投与終了後の効果の持続性を評価する試験であるため，GLE 及び PIB の投与は行っていない。したがって，M13-576 試験で得られたデータは海外 Phase 2 and 3 Analysis Set には含めなかった。

#### 2.5.5.1 曝露

##### 2.5.5.1.1 M15-594 試験

M15-594 試験では，治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。

サブスタディ 1 における投与期間の中央値は，投与群 A（GLE/PIB の 8 週間投与）で 56 日，投与群 B（OBV/PTV/r の 12 週間投与）で 84 日であった（2.7.4 項 表 2.7.4-6）。サブスタディ 1 では，投与群 B の 1 例を除き，治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した（投与群 A：129 例，投与群 B：51 例）。

サブスタディ 2 における投与期間の中央値は，投与群 C（GLE/PIB の 12 週間投与）で 84 日，投与群 D（GLE/PIB の 8 週間投与）で 56 日であった（2.7.4 項 表 2.7.4-6）。サブスタディ 2 では，投与群 C の 2 例を除き，治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した（投与群 C：101 例，投与群 D：10 例）。

#### 2.5.5.1.2 M15-828 試験

投与期間の中央値は，投与群 A（GLE/PIB の 8 週間投与）で 56 日，投与群 B（SOF + RBV の 12 週間投与）で 84 日であった（2.7.4 項 表 2.7.4-8）。投与群 A 及び投与群 B の各 1 例を除き，治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した（投与群 A：89 例，投与群 B：45 例）。

#### 2.5.5.1.3 M13-583 試験

投与期間の中央値は 84 日（GLE/PIB の 12 週間投与：121 例）であった（2.7.4 項 表 2.7.4-12）。3 例を除く全被験者に治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した。

#### 2.5.5.1.4 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，GLE/PIB を 8 週間，12 週間又は 16 週間投与した被験者 2369 例の投与日数の平均値は 75.8 日であった（Rd160155-iss Table 2.1 5.1.1 及び Table 2.1 7.3.1）。2332 例が治験実施計画書通りに治験薬の投与を完了した。37 例（1.6%）は治験薬の投与を中止した（2.7.4.1.2.5 項）。

### 2.5.5.2 有害事象

有害事象は，いずれの試験においても治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象と定義し，評価を行った。

M15-594 試験

サブスタディ 1 において，被験者の多くで 1 件以上の有害事象が認められ，その発現割合は，投与群 A（GLE/PIB の 8 週間投与）で 57.4%（74/129 例）及び投与群 B（OBV/PTV/r の 12 週間投与）で 67.3%（35/52 例）であった（表 2.5-16）。グレード 3 以上の有害事象が発現した被験者の数は，投与群 A で 129 例中 3 例（2.3%），投与群 B で 52 例中 4 例（7.7%）と少なかった。GLE/PIB を投与した投与群 A の被験者において，重篤な有害事象，治験薬の中止又は中断に至った有害事象並びに死亡は認められなかった。有害事象が発現した被験者の割合は，いずれの分類においても投与群 B より投与群 A で低かった。また，OBV/PTV/r を投与した被験者のみで認められた重篤な有害事象を除き，投与群間で有害事象の発現割合に統計学的な有意差はなかった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた被験者の割合は，

OBV/PTV/r を投与した投与群 B が GLE/PIB を投与した投与群 A よりも高かった（投与群 A：23.3%［30/129 例］，投与群 B：26.9%［14/52 例］）。

表 2.5-16. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 1）

| | HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve | |
|---|---|---|
| Category, n/N (%) | Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129 | Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52 |
| Any TEAE | 74 (57.4) | 35 (67.3) |
| TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[a] | 30 (23.3) | 14 (26.9) |
| Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 1 (1.9) |
| Grade ≥ 3 TEAE | 3 (2.3) | 4 (7.7) |
| Serious TEAE | 0 | 3 (5.8)[b] |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 0 | 1 (1.9) |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 1 (1.9) |
| Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 0 | 1 (1.9) |
| TEAE leading to interruption of study drugs | 0 | 1 (1.9) |
| Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 2 (3.8) |
| TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Any death[c] | 0 | 0 |

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

a. As assessed by investigator.

b. $P < 0.05$.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.4 Table 2.7.4-17

サブスタディ 2 において，被験者の多くで 1 件以上の有害事象が認められ，その発現割合は，投与群 C（GLE/PIB の 12 週間投与）で 66.0%（68/103 例），及び投与群 D（GLE/PIB の 8 週間投与）で 80.0%（8/10 例）であった（表 2.5-17）。グレード 3 以上の有害事象が発現した被験者の割合は，投与群 C で 1.0%（1/103 例）及び投与群 D で 30.0%（3/10 例）であった。重篤な有害事象，治験薬の中止又は中断に至った有害事象が認められた被験者数は，投与群 C 及び投与群 D で 1–2 例であった。死亡例は認められなかった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，投与群 C 及び投与群 D の被験者の 30.1%（34/113 例）に認められた。

表 2.5-17. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 2）

| Category, n/N (%) | HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis | HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic | |
|---|---|---|---|
| | Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103 | Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10 | Arms C and D GLE/PIB N = 113 |
| Any TEAE | 68 (66.0) | 8 (80.0) | 76 (67.3) |
| TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b] | 30 (29.1) | 4 (40.0) | 34 (30.1) |
| Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 0 | 0 |
| Grade ≥ 3 TEAE | 1 (1.0) | 3 (30.0) | 4 (3.5) |
| Serious TEAE | 0 | 1 (10.0) | 1 (0.9) |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 2 (1.9) | 0 | 2 (1.8) |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug | 2 (1.9) | 0 | 2 (1.8) |
| Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 0 | 0 | 0 |
| TEAE leading to interruption of study drugs | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.9) |
| Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 1 (10.0) | 1 (0.9) |
| TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 |
| Any death[c] | 0 | 0 | 0 |

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 $m^2$ at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.
c. Includes non-treatment emergent deaths.
Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.
Cross reference: Module 2, Section 2.7.4 Table 2.7.4-18

M15-828 試験

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，投与群 A（GLE/PIB の 8 週間投与）で 47.8%（43/90 例），投与群 B（SOF + RBV の 12 週間投与）で 76.1%（35/46 例）であり，投与群 B の発現割合が統計学的に有意に高かった（$P < 0.01$）（表 2.5-18）。投与群 A では，重篤な有害事象が 2 例に認められ，グレード 3 以上の有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止が認められた被験者数はそれぞれ 1 例であった。治験薬の投与中断に至った有害事象又は死亡例は認められなかった。治験薬との因果関係「関係あり」と判断された有害事象の発現割合は，SOF + RBV を投与した投与群 B の 50.0%（23/46 例）に対し，GLE/PIB を投与した投与群 A では 17.8%（16/90 例）と有意に低かった（$P < 0.001$）。

表 2.5-18. 有害事象の概要（M15-828 試験）

| | HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve | |
|---|---|---|
| **Category, n/N (%)** | **Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90** | **Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46** |
| Any TEAE | 43 (47.8) | 35 (76.1)[a] |
| TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b] | 16 (17.8) | 23 (50.0)[c] |
| Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 1 (2.2) |
| Grade ≥ 3 TEAE | 1 (1.1) | 2 (4.3) |
| Serious TEAE | 2 (2.2) | 2 (4.3) |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 1 (1.1) | 1 (2.2) |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug | 1 (1.1) | 1 (2.2) |
| Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 0 | 0 |
| TEAE leading to interruption of study drugs | 0 | 2 (4.3) |
| Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug | 0 | 1 (2.2) |
| Any TEAE leading to RBV dose modification | N/A | 8 (17.4) |
| TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Any death[d] | 0 | 0 |

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily;

a. $P < 0.01$.

b. As assessed by investigator.

c. $P < 0.001$.

d. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.4 Table 2.7.4-19

M13-583 試験

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，68.6%（83/121 例）であり，被験者の約半数（61/121 例）が治験薬との因果関係「関連あり」と判断された（表 2.5-19）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象が 1 例に認められ，治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.3.3 項）。このほか，2 例が治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.4.1 項）。グレード 3 以上の有害事象又は死亡は認められなかった。

表 2.5-19.　　有害事象の概要（M13-583 試験）

| Category, n/N (%) | HCV GT4 – 6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121 |
|---|---|
| Any TEAE | 83 (68.6) |
| TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[a] | 61 (50.4) |
| Serious TEAE | 1 (0.8) |
| Grade ≥ 3 TEAE | 0 |
| TEAE leading to premature discontinuation of study drug | 3 (2.5) |
| Any DAA-related TEAE leading to discontinuation of study drug[a,b] | 2 (1.7) |
| Any DAA-related TEAE with a Grade 3 or higher[a,b] | 0 |
| Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug | 1 (0.8) |
| Any DAA-related serious TEAE[a,b] | 1 (0.8) |
| TEAE leading to interruption of study drugs | 1 (0.8) |
| TEAE leading to death | 0 |
| Any death[c] | 0 |

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. As assessed by investigator.

b. DAAs = GLE and PIB.

c. Includes nontreatment-emergent deaths.

Cross reference: Module 2, Section 2.7.4 Table 2.7.4-21

海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，被験者の多く（67.7%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は 41.4%に認められた（2.7.4.2.1 項）。重篤な有害事象は被験者の約 3%に発現し，DAA との因果関係「関連あり」と

判断されたものは 0.1%未満であった。被験者 2369 例中合計 7 例が死亡したが，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.2 項）。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者の割合は 0.5%（12/2369 例）であった。グレード 3 以上の有害事象は被験者の 3.8%に認められた。重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象が認められた重度の腎機能障害を有する被験者の割合は，重度の腎機能障害を有しない被験者に比べて高かった。本被験者集団で併存疾患の割合が高いためであると考えられた。

### 2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

#### 2.5.5.2.1.1 M15-594 試験

サブスタディ 1 の投与群 A（GLE/PIB）又は投与群 B（OBV/PTV/r）のいずれかで 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-22 に示す。投与群 B で有意に発現割合が高かった有害事象は発熱であった（$P = 0.023$）。投与群 A で被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎及びそう痒症であった。投与群 B で被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎及びそう痒症のほか，頭痛，高血圧，血中ビリルビン増加，発疹，膀胱炎及び発熱であった。

サブスタディ 2 のいずれかで 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-23 に示す。被験者の 5%以上に認められた有害事象は，そう痒症，鼻咽頭炎，頭痛，倦怠感及び発疹であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

サブスタディ 1 で投与群 A（GLE/PIB）又は投与群 B（OBV/PTV/r）で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-24 に示す。器官別大分類又は基本語別で投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項）。投与群 A では，被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。投与群 B の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は 1 件（血中ビリルビン増加）であった。

サブスタディ 2 で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-25 に示す。被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，そう痒症及び頭痛であった。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

サブスタディ 1 において，グレード 3 以上の有害事象は，GLE/PIB を投与した投与群 A では 3 例に，OBV/PTV/r を投与した投与群 B では 4 例に認められた（2.7.4 項 表 2.7.4-41）。GLE/PIB を投与した投与群 A の 3 例は，いずれもグレード 3 の非重篤の高血圧であった。グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。投与群 A に発現したグレード 3 の有害事象はい

ずれも，試験組入れ時に高血圧を併存していた被験者に認められ，治験責任医師によりGLE/PIB との因果関係「関連なし」と判断された。また，投与中断又は投与中止には至らなかった。OBV/PTV/r を投与した投与群 B の被験者 4 例に認められたグレード 3 の有害事象は，便秘，急性胆管炎，靭帯捻挫，胸骨骨折，ALT 増加，AST 増加，食欲減退及び血管浮腫であった。

サブスタディ 2 において，4 例にグレード 3 の有害事象が 4 件認められた（2.7.4 項 表 2.7.4-42）。グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。グレード 3 の有害事象はいずれも治験薬の投与中断又は中止に至らなかった。投与群 C では，高血圧が併存していた 1 例にグレード 3 の高血圧が認められたが，治験責任医師により本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与群 D では，重度の腎機能障害を有する 3 例にグレード 3 の有害事象がそれぞれ 1 件認められた。このうち，血中クレアチニン増加及び水分過負荷は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。水分過負荷は重篤な有害事象であり 2.7.4.2.1.3.1 項で詳述する。尿中蛋白陽性は投与終了後 29 日目の尿検査で認められ，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。被験者はステージ 4 の慢性腎臓病，高血圧及び糖尿病を有しており，スクリーニング来院時に 2+の尿蛋白が認められた。尿蛋白は投与期に微量から 1+の間であり，投与終了後 29 日目に 4+であった。本事象に対する処置は行わなかった。

### 2.5.5.2.1.2 M15-828 試験

投与群 A（GLE/PIB）又は投与群 B（SOF + RBV）のいずれかで 2%以上及び 2 例以上の被験者で認められた有害事象を 2.7.4 項 表 2.7.4-26 に示す。投与群 B では，貧血，血中ビリルビン増加及び高尿酸血症の割合が有意に高かった。GLE/PIB を投与した投与群 A の被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛及び倦怠感であった。鼻咽頭炎及び倦怠感は投与群 B においても 5%以上に認められ，このほかに貧血，血中ビリルビン増加並びに悪心，口内炎及び高尿酸血症が被験者の 5%以上に認められた。

**治験薬との因果関係が否定できない有害事象**

投与群 A（GLE/PIB）又は投与群 B（SOF + RBV）の 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-27 に示す。投与群 A の被験者において，器官別大分類による有害事象の発現パターンに一定の傾向は認められなかった。貧血及び血中ビリルビン増加の発現割合について，投与群間で統計学的に有意な差が認められた。これらの事象は，投与群 B ではそれぞれ 34.8%及び 15.2%と多く認められたが，投与群 A ではそれぞれ 0%及び 1.1%と少なかった。投与群 A の被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。一方，投与群 B の被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は貧血及び血中ビリルビン増加であった。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

グレード 3 の有害事象を発現した被験者は投与群 A で 1 例及び投与群 B で 2 例であり，グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（2.7.4 項 表 2.7.4-43）。投与群 A では，治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 の有害事象は認められなかった。うつ病の既往歴を有する 1 例に非重篤のグレード 3 のうつ病が発現したが，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与群 B では，2 例にグレード 3 の有害事象が発現した。1 例は重篤な肺炎及び非重篤の関節リウマチであり，肺炎のみが治験薬の投与中断に至った。両事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.3.2 項）。また，1 例では治験薬の投与中断に至った非重篤の貧血であり，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。

### 2.5.5.2.1.3 M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析

M15-594 試験及び M15-828 試験において，GLE/PIB を投与した被験者では，2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象のプロファイルに被験者集団間で臨床的に重要な差は認められなかった（2.7.4 項 表 2.7.4-28）。有害事象の発現割合は，非肝硬変の被験者と肝硬変の被験者で同程度であった。重度の腎機能障害を有する被験者では，ベースラインの併存疾患及び重度の腎機能障害に伴う状態から発現が想定される有害事象の発現割合が高かったものの，2 例以上で認められたのは血中クレアチニン増加，そう痒症及び関節痛のみであった。GLE/PIB を投与した被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎，そう痒症及び頭痛であった。

### 2.5.5.2.1.4 M13-583 試験

M13-583 試験で 2%以上の被験者に発現した有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-30 に示す。被験者の 5%以上に認められた有害事象は，頭痛，疲労，悪心，無力症，そう痒症及び下痢であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

M13-583 試験で 2%以上の被験者に発現した有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-31 に示す。被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，疲労，頭痛，無力症，悪心及びそう痒症であった。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

M13-583 試験でグレード 3 以上の有害事象は認められなかった（M13-583 試験 CSR Table 14.3 1.5.1）。

#### 2.5.5.2.1.5 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，被験者の 5%以上に発現した有害事象は，頭痛，疲労，悪心，下痢及びそう痒症であった（2.7.4.2.1.1.5 項）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，被験者の 5%以上に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，頭痛，疲労及び悪心であった（2.7.4.2.1.1.5 項）。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，被験者の 3.8%にグレード 3 以上の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.5 項）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象が 9 例（0.4%）に発現し，その内訳は貧血，上腹部痛，下痢，ALT 増加，AST 増加，片頭痛及び GGT 増加がそれぞれ 1 例，無力症及びそう痒症がそれぞれ 2 例であった。

### 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

#### 2.5.5.2.2.1 M15-594 試験

M15-594 試験では，死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

GLE/PIB を投与した投与群 D において，1 例に水分過負荷の重篤な有害事象が 1 件認められた（2.7.4.2.1.3.1 項）。本事象は治験薬の投与中止又は投与中断には至らず，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。また，本事象は，水分過負荷，体重管理「不良」，ステージ 5 の慢性腎臓病及び肥満の既往歴によるものと判断された。OBV/PTV/r を投与した投与群 B の 3 例で重篤な有害事象が 6 件認められた。

M15-594 試験において，2 例に GLE/PIB の投与中止に至った有害事象が認められた（2.7.4.2.1.4.1 項）。2 例とも投与群 C の被験者であり，肝硬変例であった。いずれも非重篤のグレード 2 の薬疹であり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。薬疹は，1 例で全身に広がる紅斑性丘疹性皮疹，他の 1 例では四肢に対称的に広がる斑点状の紫斑性皮疹及び湿疹であった。なお，この 2 例目では血小板数は安定しており，国際標準化比（以下「INR」）は正常であった。両被験者において，多形紅斑，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又は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（以下「DRESS」）症候群に認められる臨床症状（粘膜病変を含む）は認められなかった。いずれの被験者にも処置を行い，当該事象は消失した。

また，1 例の被験者にビリルビン増加が認められ，治験薬の投与中断に至った（2.7.4.2.1.4.2 項）。

#### 2.5.5.2.2.2 M15-828 試験

M15-828 試験では，死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

GLE/PIB を投与した投与群 A の 2 例で重篤な有害事象（自然気胸及び不安定狭心症，各 1 例）が認められた（2.7.4.2.1.3.2 項）。両事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止又は投与中断に至らなかった。SOF + RBV を投与した投与群 B の 2 例で重篤な有害事象（肺炎及びキャッスルマン病，各 1 例）が認められた。

また，1 例が有害事象により GLE/PIB の投与を中止した（2.7.4.2.1.4.1 項）。本被験者にはグレード 2 の非重篤な悪心及び嘔吐が認められ，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。

なお，有害事象により GLE/PIB の投与を中断した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.4.2 項）。

#### 2.5.5.2.2.3 M13-583 試験

M13-583 試験では，死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

1 例に一過性脳虚血発作の重篤な有害事象が 2 件認められた（2.7.4.2.1.3.3 項）。本事象は，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は本事象について治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，治験薬との関連よりも，肥満，喫煙歴並びにスクリーニング時に確認された心伝導異常の存在，ヘモグロビン及びヘマトクリット上昇などの試験組入れ前からの被験者の医学的状態及び心臓の危険因子と関連している可能性が高いと判断した。投与 11 日目に発現した初回の一過性脳虚血発作により治験薬の投与を中止した。2 回目の事象は投与中止後 24 日目に発現した。ADME（M[redacted]-890 試験）並びに日本人被験者における 1 日 1 回投与後のごくわずかな一定量の蓄積（M[redacted]-432 試験）を踏まえると，2 回目の投与時には治験薬は体内にほとんど又はまったく残存していなかったと考えられた。

3 例が有害事象により GLE/PIB の投与を中止した（2.7.4.2.1.4.1 項）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 2 の有害事象は 2 例に認められ，このうち 1 例は既述の一過性脳虚血発作（2.7.4.2.1.3.3 項）であり，1 例は消化不良であった。残りの 1 例は GLB/PIB との因果関係「関連なし」と判断されたグレード 2 の不安であった。

1 例がそう痒症により GLE/PIB の投与を中断した（2.7.4.2.1.4.2 項）。

#### 2.5.5.2.2.4 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，GLE/PIB を投与した被験者に 7 例の死亡が認められ（2.7.4.2.1.2 項），いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。4 例の死亡は治験薬の最終投与から数ヵ月経過しており，試験治療下外での発現であった。死亡に至った有害事象は，脳出血が 2 例，遠隔転移を伴う肝癌，肺炎，偶発的過量投与及び腺癌がそれぞれ 1 例であった。海外 Phase 2 and 3 Analysis Set のデータカットオフ時点で原因不明であ

った死亡 1 例は，その後メタノール及びメサドンによる複合急性毒性が原因と判断され，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，73 例（3.1%）の被験者に重篤な有害事象が認められた（2.7.4.2.1.3.4 項）。併存疾患を有する 1 例で一過性脳虚血発作の重篤な有害事象が 2 件認められ，いずれも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。本症例は海外 M15-583 試験の症例であり，本件は 2.7.4.2.1.3.3 項に記載する。このほかに治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は M15-462 試験の重度の腎機能障害を有する被験者において，より多く認められた。しかし，M15-462 試験で認められた重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験責任医師はこれらの有害事象の原因として，他の海外試験の重度の腎機能障害を有しない被験者に比べ，M15-462 試験では特に透析中を行っている被験者で割合の高かった併存疾患及び既存疾患の存在を挙げた。

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，2369 例中 12 例（0.5%）の被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（2.7.4.2.1.4.1 項）。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が 5 例に発現した。M13-583 試験で認められた消化不良及び一過性脳虚血発作（2.7.4.2.1.3.3 項）の他に，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では治験薬との因果関係「関連あり」と判断された事象は，下痢，腹痛，悪心，疲労，倦怠感，浮動性めまい，頭痛及びそう痒症であった。

17 例（1.0%未満）に治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.1.4.2 項）。2 例以上の被験者で認められ，GLE/PIB の投与中断に至った有害事象は，ウイルス性胃腸炎及びそう痒症であった。

### 2.5.5.3 臨床検査パラメータに基づく肝臓の安全性評価

M15-594 試験及び M15-828 試験全体で ALT の改善傾向がみられ，ベースライン時にグレード 3 未満の ALT であった被験者ではグレード 3 以上に悪化することはなかった（2.7.4.3.3.1 項）。各被験者集団において，投与 1 週時に総ビリルビン平均値がわずかに増加し，一過性の小幅な増減が投与期を通じて認められた。ビリルビン平均値の上昇は GLE によるビリルビン代謝（UGT1A1）及び / 又はトランスポーターの阻害に起因していると考えられた。

薬物性肝障害（以下「DILI」）又は肝代償不全に該当する被験者はなかった。また，M15-594 試験及び M15-828 試験の投与期中に肝細胞癌の発現はなかった。M15-594 試験の投与群 C（GLE/PIB）に割付けられた 75 歳女性，肝硬変の被験者 15205 において，後観察期の 85 日目に新規のグレード 3 の肝細胞癌が 1 件，SVR12 データベースロック（2016 年 11 月 18 日）後に報告された。本事象は，治験責任医師により GLE/PIB との因果関係「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.5 項）。

### 2.5.5.4 特別な患者集団

#### 2.5.5.4.1 部分集団での安全性

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の部分集団解析では，性別，年齢，ベースラインの BMI，肝硬変の有無，重度の腎機能障害の有無，PPI の併用，肝庇護剤の併用及び Ca 拮抗薬の併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（2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項）。

#### 2.5.5.4.2 肝機能障害被験者での影響

HCV に感染した日本人の非肝硬変及び肝硬変の被験者いずれにおいても，GLE/PIB の投与レジメンは良好な忍容性を示した。肝硬変の被験者における有害事象の発現割合及び重症度は，非肝硬変の被験者と比較して同程度であった（2.7.4 項 表 2.7.4-20）。CP-B 及び CP-C の肝機能障害を有する HCV 感染被験者は第 III 相試験から除外した。

#### 2.5.5.4.3 腎機能障害被験者での影響

HCV に感染した日本人被験者において，透析患者を含め，重度の腎機能障害を有する被験者に対する GLE/PIB の投与による忍容性は良好であった。透析患者を含め，重度の腎機能障害を有する代償性肝硬変及び非肝硬変の被験者いずれにおいても，重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（2.7.4 項 表 2.7.4-20）。

ステージ 4 又は 5 の慢性腎臓病の HCV 感染被験者の透析例及び非透析例 104 例（有害事象の発現割合及び重症度が高いと予想される被験者集団）を対象に実施した海外第 III 相試験である M15-462 試験において，GLE/PIB 配合錠 300 mg/120 mg は安全かつ忍容性が良好であることが示された。被験者の 5%以上に発現した治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，そう痒症（17.3%），疲労（11.5%），悪心（8.7%），無力症（6.7%）及び頭痛（5.8%）であった（M15-462 試験 CSR Table 14.3　1.3.2）。そう痒症は重度の腎機能障害を有する被験者で多く認められ，発現割合は血液透析中の慢性腎臓病ステージ 4 である被験者で 26%及びステージ 5 である被験者で 58%であった[15,16]。

### 2.5.5.5 安全性のまとめ

GLE/PIB は，検討したすべての集団で良好な安全性プロファイルを示し，忍容性に優れていた。2 つの国内第 III 相試験で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎，そう痒症及び頭痛であった。ほとんどの有害事象がグレード 1 又は 2 であり，重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現はわずかであった。2 つの国内第 III 相試験で被験者の 5%以上に発現し，GLE/PIB との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現はなかった。血液学的検査又

は血液生化学的検査において問題となる所見は認められず，DILI 又は肝代償不全は認められなかった。

代償性肝硬変の被験者で認められた有害事象の種類，発現割合及び重症度は非肝硬変の被験者と同様であった。また，GLE/PIB は，腎機能障害の程度にかかわらず良好な安全性プロファイルを示した。さらに，透析中の被験者を含め，重度の腎機能不全を有する被験者における GLE/PIB 使用の安全性上の問題は確認されなかった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

GLE/PIB は高い有効性及び安全性を有する汎遺伝子型の治療法であり，現在のアンメットメディカルニーズを満たす経口 HCV 治療薬である。GLE/PIB の投与期間は，DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の患者において 8 週間と短く，治療開始前の HCV サブタイプ検査を必要としない。また，他の DAA 療法で治癒しなかった患者を含め，幅広い患者集団で高い SVR12 率を達成した。

本邦の C 型肝炎治療ガイドラインにおいて，DCV + ASV 又は OBV/PTV/r では治療開始前の耐性検査の実施が推奨されているが，GLE/PIB の有効性はベースライン時の NS5A 領域の Y93H 変異による影響を受けないことから，治療開始前の耐性検査を必要としない。更に，本剤は腎排泄がわずかであることから，重度の腎機能障害を有する HCV GT1 から GT6 に感染した患者でも用量調節を必要とせず，有効性及び安全性が高い RBV フリーの DAA 療法として期待される。

1. GLE/PIB は，短期間の投与で DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者に対し，高い SVR12 率を達成する。
    a. 国内第 III 相 M15-594 試験において，重度の腎機能障害を有しない HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者（ベースライン時の Y93H 変異のない）に対し，GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間経口投与することにより，高い SVR12 率を達成した（99.1%［105/106 例］）。更に，ベースライン時の Y93H 変異を持つ HCV GT1 被験者においては GLE/PIB 投与により，全 23 例で SVR12 を達成した。
    b. 国内第 III 相 M15-828 試験において，重度の腎機能障害を有しない HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者に対し，GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間経口投与することにより，高い SVR12 率を達成した（97.8%［88/90 例］）。
    c. 国内第 III 相 M15-594 試験サブスタディ 2 では，重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者に対し，GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間経口投与することにより，高い SVR12 率を達成した（HCV GT1 感染被験者：100%［3/3 例］，HCV GT2 感染被験者：100%［7/7 例］）。
    d. 国内第 III 相 M15-594 試験サブスタディ 2 では，GLE/PIB の 1 日 1 回 12 週間経口投与により，以下に示す代償性肝硬変を有する全ての被験者，すなわち，HCV

GT1 に感染した 38 例及び HCV GT2 に感染した 18 例で SVR12 を達成した。更に，重度の腎機能障害を有する HCV GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者でも 100%（2/2 例）の SVR12 率を達成した。

2. GLE/PIB は，HCV GT1 又は GT2 のサブタイプ検査を必要としない。
   a. 国内第 III 相 M15-594 試験サブスタディ 1 において，GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間経口投与することにより，HCV GT1 サブタイプに関係なく高い SVR12 率を達成した（GT1a：100%［4/4 例］，GT1b：99.2%［124/125 例］）。
   b. 国内第 III 相 M15-828 試験において，GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間経口投与することにより，HCV GT2 サブタイプに関係なく高い SVR12 率を達成した（GT2a：96.9%［63/65 例］，GT2b：100.0%［25/25 例］）。
3. GLE/PIB は，DAA 既治療の HCV 感染患者に対して良好な治療効果を示す。
   a. 国内第 III 相 M15-594 試験サブスタディ 2 において，DAA 既治療の HCV 感染被験者に対し，GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間経口投与することにより，高い SVR12 率を達成した（93.9%［31/33 例］）。
4. GLE/PIB は，代償性肝硬変例を含む HCV GT3–GT6 感染患者に対して良好な治療効果を示す。
   a. 国内第 III 相 M15-594 試験サブスタディ 2 において，HCV GT3 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者に対し，GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間経口投与することにより，83.3%（10/12 例）の SVR12 率を示した。
   b. 海外第 III 相 M13-583 試験において，HCV GT4–GT6 に感染した外国人の被験者に対して，GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間経口投与することにより，99.2%（120/121 例）の SVR12 率を示した。
5. GLE/PIB は，重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する HCV 感染患者に対しても用量調節を必要としない。
   a. GLE/PIB 投与は透析中の患者を含む重度の腎機能障害を有する HCV 感染患者において，特有の安全性上の懸念は確認されなかった。
6. GLE/PIB は，RBV フリー療法であるため，RBV による副作用発現を懸念する必要がない。
   a. RBV フリー療法である GLE/PIB 投与は安全性が高く，問題となる安全性の懸念もないことが確認された。特に，RBV 併用療法では貧血等の血液学的副作用があること，また，腎機能障害患者や重度の心疾患患者等への投与制限があることが知られているが，GLE/PIB 投与にはそのような安全性の懸念がない。
7. GLE/PIB は，良好な安全性プロファイルを有する。
   a. 2 つの国内第 III 相試験において，治験薬の投与中止に至った有害事象や重篤な有害事象の発現割合は低かった。

b. 2つの国内第III相試験において，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現割合は低かった。

c. 2つの国内第III相試験において，DILIや重度のALT上昇は認められなかった。

### 2.5.6.2 リスク

- GLE/PIB投与は，OATP1B1/3，P-gp及びBCRP等の輸送経路を介した薬物間相互作用を受ける可能性がある。
- 非代償性肝疾患（CP-B及びCP-C）の患者ではGLEの曝露量が高くなると予想される。本患者集団における有効性及び安全性は，国内第III相試験並びに海外第II相及び第III相試験において評価していない。したがって，CP-B患者へのGLE/PIB投与は推奨せず，CP-C患者に対しては投与禁忌とする。
- 現在上市されているDAA療法においても注意喚起されているように，B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化のリスクを注意喚起する必要がある。
- 薬理学的分類においてDAAは肝細胞癌の早期再発及び新規発症に影響する可能性があるが，GLE/PIBのリスクは不明である。

### 2.5.6.3 ベネフィットーリスクバランス

HCVに感染した成人患者に対してGLE/PIBは良好なベネフィットーリスクプロファイルを示した。HCV GT1からGT6に感染した被験者に8週間又は12週間という短い治療期間で投与を行ったところ，DAA既治療例，代償性肝硬変例，透析中の被験者を含む重度の腎機能障害を有する被験者を含め，検討したすべての被験者集団で高いSVR率を達成した。これらの結果から，GLE/PIBは現在承認されているHCV治療法のアンメットメディカルニーズを満たすことができる優れた薬剤であると考えられる。

GLE/PIB投与による安全性上のリスクは限定的であり，有害事象はおおむね軽度であった。グレード3以上の臨床検査値異常もほとんどなく，臨床的に意義のある変化もなかった。GLE/PIBを申請用法・用量で投与したときのウイルス学的治療不成功の割合が極めて低かったことが示すとおり，耐性変異の出現は少なかった。薬物間相互作用の可能性を包括的に評価した結果，臨床的意義があると考えられる相互作用が確認された薬剤との併用においては，適宜用量調節を行うか，若しくは併用注意とする。上述のリスクについては，適切な情報提供を行う。

### 2.5.6.4 結論

本剤は8週間又は12週間の投与期間で，幅広い被験者集団において極めて高い有効性を示し，更に，安全性プロファイルも良好であり，全般的なベネフィットーリスクバランスは非常に良好であると考えられた。以上のことから，本剤は，代償性肝硬変の患者，重度の腎機能障害を

有する患者及びDAA療法で治癒しなかった患者を含め，HCV GT1からGT6に感染した幅広い患者集団に対して，高い有効性及び安全性を有する新たな治療薬として期待される。

## 2.5.7 参考文献

1. 日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン（第5.2版）2016年

2. Kobayashi M, Kumada H, Chayama K, et al. Prevalence of HCV genotype among patients with chronic liver diseases in the Tokyo metropolitan area. J Gastroenterol. 1994;29(5):583-7.

3. Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. J Hepatol Res. 2003;25(4):40914.

4. Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, et al. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. Epidemiol Infect. 2014;142(12):26248.

5. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al. Enzymelinked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. J Gastroenterol. 1999;34(4):5059.

6. Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. J Gastroenterol. 1996;31(6):801-5.

7. Cardoso AC, Moucari R, FigueiredoMendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. J Hepatol-. 2010;52(5):652-7.

8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of allcause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol-. 2011;9(6):509-16.

9. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al. Responseguided- peginterferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: -metaanalyses- of randomized, controlled trials and implications for the future. Hepatology 2011,54(3):789-800.

10. de Galocsy C, Kaufman L, Tomasovic S, et al. Hepatitis C genotype 4 response rate to pegylated interferon and ribavirin treatment in Belgium is similar to genotype 1. Acta Gastroenterol Belg 2010,73(2):22934.

11. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. Can J Gastroenterol. 2013,27(1):e8-e12.

12. ペガシス®皮下注，添付文書2015年3月改訂（第18版），中外製薬株式会社

13. ペグイントロン®皮下注用，添付文書2016年1月改訂（第14版），MSD株式会社

14. McPhee F, Toyota J, Chayama K, et al. Analysis of HCV resistance variants in a phase 3 trial of daclatasvir combined with asunaprevir for Japanese patients with genotype 1b infection. Hepatology 2013;58(4): 749A.

15. Khanna D, Singal A, Kalra OP. Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. Postgrad Med J. 2010;86(1021):641-7.

16. Min JW, Kim SH, Kim YO, et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Res Clin Pract. 2016;35(2):107-13.