

審査報告書

令和元年7月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] マヴィレット配合錠
[一 般 名] グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成30年11月30日
[剤形・含量] 1錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして100 mg 及びピブレンタスビル40 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 優先審査（平成30年12月21日付け薬生薬審発1221第14号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[用法及び用量]

- 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、成人及び12歳以上の小児には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、成人及び12歳以上の小児には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。

（下線部追加）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 6 月 7 日

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

申請品目

[販 売 名] マヴィレット配合錠
 [一 般 名] グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル
 [申 請 者] アッヴィ合同会社
 [申請年月日] 平成 30 年 11 月 30 日
 [剤形・含量] 1 錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして 100 mg 及びピブレンタスビル 40 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・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
 (変更なし)

[申請時の用法・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、成人及び 12 歳以上の小児には 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、成人及び 12 歳以上の小児には 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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 6

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20
別 記	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、グレカプレビル水和物 (GLE) 及びピブレンタスビル (PIB) を有効成分とする配合剤であり、本邦において、「C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として成人に対する用法・用量が 2017 年 9 月に承認されている。GLE 及び PIB は、それぞれ、HCV の複製に関わる NS3/4A プロテアーゼ及び NS5A を阻害することにより、HCV の増殖を抑制する。

本邦における HCV 感染患者は、100～150 万人と推定されている (C 型肝炎治療ガイドライン第 6.2 版)。HCV は genotype 1、2、3、4、5 又は 6 に分類され、本邦における HCV 感染患者の約 70% が genotype 1、約 30% が genotype 2、約 2% が genotype 3、4、5 又は 6 に感染しているとの報告がある (Epidemiol Infect 2014; 142: 2624-8, Hepatol Res 2003; 25: 409-14 等)。また、本邦における小児 HCV 感染の主な感染経路は母子感染であり、母子感染による小児 HCV 感染患者数は年間 60～341 例と推定されている (厚生労働省科学研究費補助金難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業：肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究、2013: 47-9)。本邦において、1986 年から 2015 年の間に小児の肝硬変患者は認められなかったとの報告がある (J Gastroenterol 2018; 53: 419-26)。HCV 感染後、HCV を排除できずに慢性肝炎が引き起こされることがあり (N Engl J Med 2001; 345: 41-52)、さらに有効な治療がなされなかった場合、一部の患者では代償性肝硬変や非代償性肝硬変へと進展し、肝細胞癌等のリスクに曝される。小児の C 型慢性肝炎患者において、線維化の進行は比較的軽度であったとする報告 (J Gastroenterol 2018; 53: 419-26) がある一方、幼少期に HCV に感染した C 型慢性肝炎患者における肝線維化の進展は年齢及び HCV 感染期間に相関するとする報告 (Am J Gastroenterol 2003; 98: 660-3 及び Hepatology 2008; 47: 836-43) もあり、成人と同様、加齢と共に線維化が進行する傾向があるとされている (World J Gastroenterol 2014; 20: 11281-6)。現在、本邦において、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量が承認されている医薬品はない。

今般、申請者は、12 歳以上 18 歳未満の genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした本剤の臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2019 年 5 月時点で、海外において、本剤は成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する治療薬として 61 の国又は地域で承認されており、このうち、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する治療薬として欧米を含む 4 の国又は地域で承認されている。

なお、本報告書においては、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤を DAA と総称して記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中の GLE 及び PIB 濃度は、LC-MS/MS 法（いずれも定量下限 1.0 ng/mL）を用いて測定された。また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）で用いられた製剤は市販用製剤と同一である。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）の試験成績及び PPK 解析結果が提出された。

なお、GLE の投与量及び濃度はグレカプレビルとして示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 ノンコンパートメント解析（CTD 5.3.5.2-1：M16-123 試験パート 1<20 年 月～継続中>） （データカットオフ月：20 年 月）

12 歳以上 18 歳未満の日本人及び外国人 C 型慢性肝炎患者（PK 評価例数：14 例）に本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）QD で 2 週間反復経口投与したときの血漿中 GLE 及び PIB の PK パラメータが検討され、結果は表 1 のとおりであった。

表 1 C 型慢性肝炎患者に本剤 3 錠 QD で反復経口投与したときの血漿中 GLE 及び PIB の PK パラメータ

	例数	GLE				PIB			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{c)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{trough} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{c)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
日本人 ^{a)}	4	1,170 (54)	4.0 [2.0, 4.0]	4,780 (59)	5.0 (42)	176 (42)	4.0 [4.0, 4.0]	1,390 (45)	17.6 (46)
外国人 ^{a)}	10 ^{b)}	994 (73)	4.0 [4.0, 6.0]	4,790 (73)	3.4 (71)	174 (22)	4.0 [4.0, 6.0]	1,380 (24)	14.0 (44)

幾何平均 (CV%)

a) 本剤の成人に対する各国の既承認用法・用量に応じて、日本人は「食後」、外国人は「食事とともに」投与することと設定された。

b) 投与開始後 2 週時点の intensive PK 用検体における GLE 及び PIB の濃度のみに低値を示した 3 例は解析対象から除外された。

c) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 PPK 解析（参考 CTD 5.3.5-1）

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者に本剤を投与したときに得られた PK データ（47 例、GLE：235 測定点、PIB：241 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.4.2）が実施された。GLE 及び PIB の最終モデルは、いずれもラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。GLE 及び PIB の PK パラメータ（CL/F 及び V/F）の共変量として、年齢、体重及び体表面積等の影響について検討されたが、統計学的に有意な共変量は選択されなかった。

最終モデルを用いて、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者に本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）QD で反復経口投与¹⁾したときの定常状態における GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均（CV%）が推定され、 C_{max} はそれぞれ 509.8（189）及び 109.9（50）ng/mL、 AUC_{tau} はそれぞれ 4,375（157）及び 1,437（47）ng・h/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量について

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の申請用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学の観点から、以下のように説明している。

成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）より得られた成績を用いて、体表面積に基づいた補正を行い、12 歳以上 18 歳未満の患者における PK についてシミュレーションを行ったところ、成人に対する本剤の承認用法・用量で投与することで、12 歳以上 18 歳未満の患者における GLE 及び PIB の AUC_{tau} は、成人の患者と同程度であると推定されたことから、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における 12 歳以上 18 歳未満の用法・用量は、成人に対する本剤の承認用法・用量と同様に、本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）QD を経口投与¹⁾することと設定した。

12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者と成人の C 型慢性肝炎患者との PK の差異について、本剤を反復経口投与¹⁾したときの定常状態における、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者の PK パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）の推定値（6.2.1.2 参照）、及び成人の C 型慢性肝炎患者の PK パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）の推定値〔マヴィレット配合錠 審査報告書（平成 29 年 8 月 21 日付け）〕を用いて比較したところ、図 1 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の日本人患者における血漿中 GLE 及び PIB の PK パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）の範囲は、12 歳以上 18 歳未満の外国人患者、日本人成人患者及び外国人成人患者におけるそれぞれの PK パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）の範囲内であった。なお、12 歳以上 18 歳未満の外国人患者と比較して 12 歳以上 18 歳未満の日本人患者において、PK パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）が高い傾向が認められたものの、日本人患者は 4 例と非常に限られていること等から、当該差異は個体差によるものであり、臨床的意義はないと考える。

¹⁾ 本剤の成人に対する各国の既承認用法・用量に応じて、日本人は「食後」、外国人は「食事とともに」と設定された。

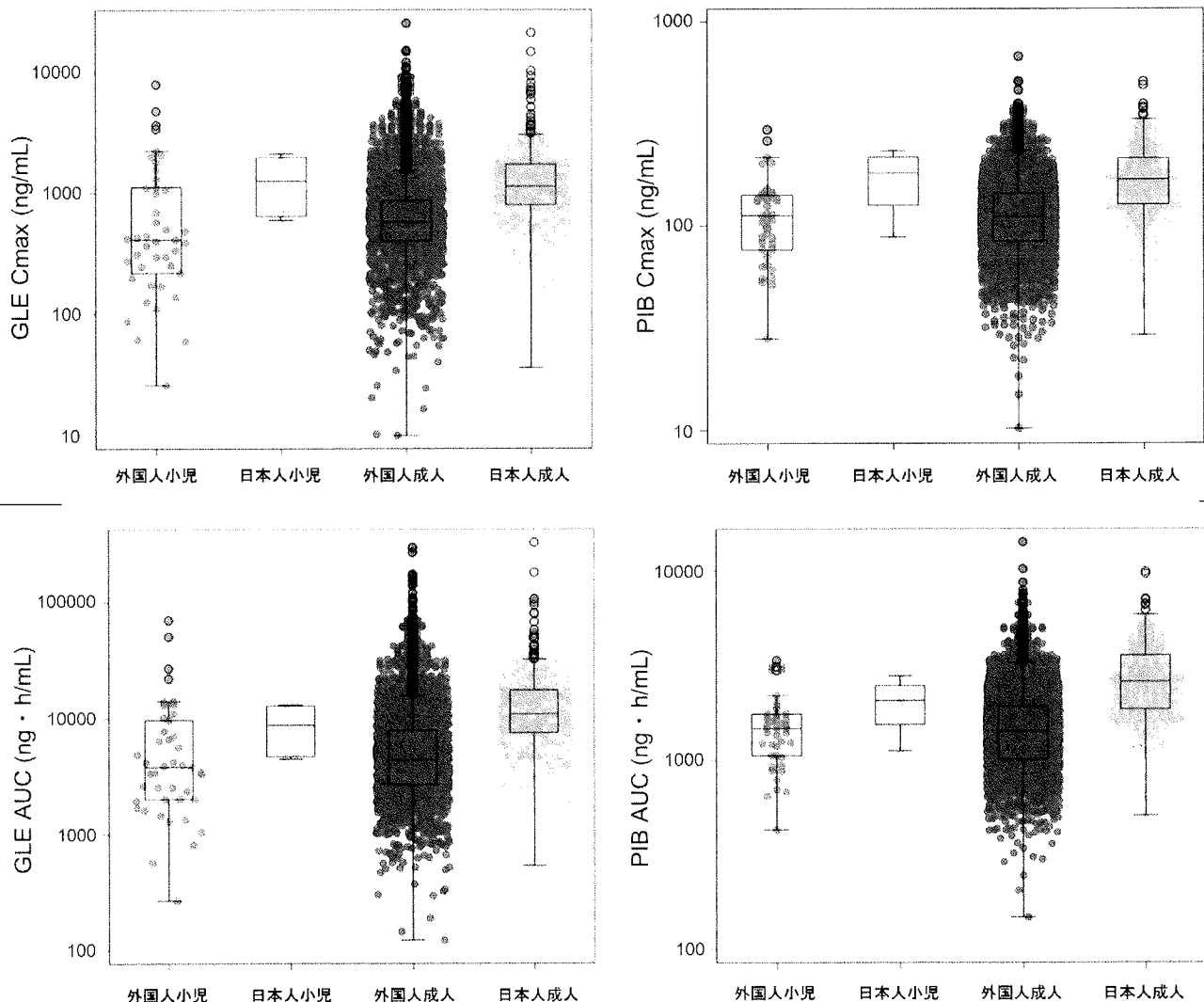


図1 C型慢性肝炎患者にGLE/PIB 300/120 mgをQD反復経口投与したときの定常状態における血漿中GLE及びPIBの C_{max} 及び AUC_{tau} （最終モデルに基づく推定値）の分布

12歳以上18歳未満のC型代償性肝硬変患者に本剤が投与されたときの情報は得られていないが、C型慢性肝炎患者に本剤を投与したときのPKパラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）は12歳以上18歳未満の患者と成人患者とで類似していたことから、C型代償性肝硬変患者においても12歳以上18歳未満の患者と成人患者とで本剤投与時のPKパラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）の範囲は類似すると考え、12歳以上18歳未満のC型代償性肝硬変患者に対する本剤の申請用法・用量を成人のC型代償性肝硬変患者に対する本剤の承認用法・用量と同様に本剤3錠QDを食後に経口投与することと設定した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、本剤の各成分は未変化体での胆汁排泄が主要な排泄経路であり〔マヴィレット配合錠 審査報告書（平成29年8月21日付け）〕、また各成分のPKに関与する主要なトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRP）の発現量等について、12歳以上で成人と同様の発現レベルまで達していると考えられること（Clin Pharmacol Ther 2016; 100: 362-70、Eur J Pharm Sci 2018; 124: 217-27）を踏まえると、12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する本剤の

申請用法・用量について、臨床薬理学の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、臨床試験における有効性及び安全性並びに本剤の用法・用量については 7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する主な資料として表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

資料区分	試験番号 (相)	対象患者	用法・用量	例数
評価	M16-123 試験パート 1 (国際共同第Ⅱ/Ⅲ相)	12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1、2、3、4、5 又は 6)	GLE/PIB 300/120 mg QD (8 週間、12 週間又は 16 週間)	48 例 ^{a)}

a) 錠剤を飲み込むことができず本剤を服用しなかった 1 例を含む。

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同試験 (CTD 5.3.5.2.1 : M16-123 試験パート 1²⁾ <20 年 月～継続中>) (データカットオフ月 : 20 年 月)

未治療³⁾ 又は既治療⁴⁾ の 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1、2、3、4、5 又は 6) (目標例数 : 約 44 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態を検討することを目的として、非盲検非対照試験が米国、スペイン、日本等の 8 カ国 1 地域 23 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3 錠 (GLE/PIB 300/120 mg) QD を、食後又は食事とともに⁵⁾ 8 週間⁶⁾、12 週間⁷⁾ 又は 16⁸⁾ 週間経口投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 47 例⁹⁾ が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。このうち、日本人被験者は 4 例であった。

有効性について、主要評価項目である、治験薬投与終了からその 12 週後まで血中 HCV の陰性化 (HCV RNA 量が定量下限未満) が持続している患者の割合 (SVR12 率) は、100% (47/47 例) であった。また、各部分集団における SVR12 率は表 3 のとおりであった。

²⁾ M16-123 試験はパート 1 及びパート 2 で構成され、パート 2 は、未治療又は既治療の 3 歳以上 12 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1～6) を対象に、GLE/PIB 剤の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験として実施されている (20 年 月～)。

³⁾ HCV に対する治療の経験がない患者

⁴⁾ スクリーニングの少なくとも 2 カ月前までに、IFN 製剤 (RBV 併用の有無を問わない) による前治療又は SOF/RBV 併用レジメン (peg-IFN 併用の有無を問わない) による前治療でウイルス学的治療不成功であった患者

⁵⁾ 本剤の成人に対する各国の既承認用法・用量に応じて、日本人は「食後」、外国人は「食事とともに」と設定された。

⁶⁾ 日本人 : 未治療又は IFN 製剤±RBV 既治療の genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者。外国人 : 未治療の genotype 1～6 の C 型慢性肝炎患者、並びに IFN 製剤±RBV 又は SOF/RBV±peg-IFN 既治療の genotype 1、2、4～6 の C 型慢性肝炎患者

⁷⁾ 日本人 : 未治療又は IFN 製剤±RBV 既治療の genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者、未治療又は IFN 製剤±RBV 既治療の genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者、並びに SOF/RBV 既治療の genotype 1～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者。外国人 : 未治療の genotype 1～6 の C 型代償性肝硬変患者、並びに IFN 製剤±RBV 又は SOF/RBV±peg-IFN 既治療の genotype 1、2、4～6 の C 型代償性肝硬変患者

⁸⁾ 外国人 : IFN 製剤±RBV 又は SOF/RBV±peg-IFN 既治療の genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者

⁹⁾ 錠剤を飲み込むことができず本剤を服用しなかった 1 例は ITT 集団に含まれなかった。

表 3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験）の各部分集団における SVR12 率（ITT 集団）

genotype	前治療歴 ^{a)}	全体集団	C 型慢性肝炎		C 型代償性肝硬変	
			日本人	外国人	日本人	外国人
genotype 1	あり	100 (6/6)	—	100 (6/6)	—	—
	なし	100 (31/31)	100 (2/2)	100 (29/29)	—	—
genotype 2	あり	—	—	—	—	—
	なし	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (1/1)	—	—
genotype 3	あり	100 (3/3)	—	100 (3/3)	—	—
	なし	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—	—
genotype 4	あり	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—	—
	なし	100 (2/2)	—	100 (2/2)	—	—
genotype 5	あり	—	—	—	—	—
	なし	—	—	—	—	—
genotype 6	あり	—	—	—	—	—
	なし	—	—	—	—	—

% (例数)

—：該当患者は登録されなかった。

a) ・前治療歴あり

日本人：SOF/RBV 併用レジメン既治療の患者

外国人：IFN 製剤（RBV 併用の有無を問わない）又は SOF/RBV 併用レジメン（peg-IFN 併用の有無を問わない）既治療の患者

・前治療歴なし

日本人：未治療又は IFN 製剤（RBV 併用の有無を問わない）既治療の患者

外国人：未治療

安全性について、有害事象¹⁰⁾は、87.2%（41/47 例）に認められ、副作用¹¹⁾は 19.1%（9/47 例）に認められた。2 例以上に発現した有害事象及び副作用は表 4 のとおりであった。日本人集団において、有害事象は、100%（4/4 例）に認められ、副作用は認められなかった。2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎 3 例であった。

表 4 2 例以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
上咽頭炎	12 (25.5)	0
上気道感染	9 (19.1)	0
頭痛	8 (17.0)	0
疲労	5 (10.6)	3 (6.4)
口腔咽頭痛	5 (10.6)	0
発熱	5 (10.6)	0
鼻閉	4 (8.5)	0
悪心	4 (8.5)	0
嘔吐	4 (8.5)	0
下痢	3 (6.4)	0
腹痛	2 (4.3)	2 (4.3)
悪寒	2 (4.3)	1 (2.1)
咳嗽	2 (4.3)	0
食欲減退	2 (4.3)	2 (4.3)
月経困難症	2 (4.3)	0
鼻炎	2 (4.3)	0
傾眠	2 (4.3)	1 (2.1)

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁰⁾ 治験薬投与開始から投与終了 30 日後までに発現した事象

¹¹⁾ 治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本承認申請における審査方針について以下のように考える。

本承認申請では、「C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を申請効能・効果として、全ての HCV genotype の 12 歳以上の小児患者を投与対象とする申請がなされた。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）は、日本人及び外国人において病態は同様であること、日本人及び外国人の成人において得られている試験成績等から、国際共同治験として実施することは可能と考えるが、本剤の成人に対する各国の既承認用法・用量に応じて、日本人及び外国人で異なる用法・用量が設定されたため、日本人被験者における試験成績を中心に評価を行った。当該試験は、genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として実施されたが、genotype 3、4、5 又は 6 の患者及び小児の肝硬変患者は極めてまれであり（Hepatology 2015; 61: 77-87、J Gastroenterol 2018; 53: 419-26 等）、日本人の genotype 3、4、5 又は 6 の患者及び C 型代償性肝硬変患者は登録されなかった。しかしながら、以下の理由から、12 歳以上 18 歳未満の日本人における genotype 3、4、5 又は 6 の患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性について、本邦における成人に対する本剤の承認状況、12 歳以上 18 歳未満の外国人患者における臨床試験成績、非臨床薬理試験成績等も踏まえて評価することは可能と考える。

- ・ 非臨床薬理試験の結果から、genotype 1、2、3、4 及び 6 に対する GLE の抗ウイルス活性及び genotype 1、2、3、4、5 及び 6 に対する PIB の抗ウイルス活性は示され、genotype 5 に対する GLE の抗ウイルス活性は genotype 5a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 5a レプリコン細胞 1 株のみの検討であるが、当該検討において GLE の抗ウイルス活性を否定する結果は得られていないこと [マヴィレット配合錠 審査報告書（平成 29 年 8 月 21 日付け）]。
- ・ 本剤の薬物動態について、12 歳以上 18 歳未満の患者において明らかな民族差は認められていないこと（6.R.1 参照）。
- ・ 本邦において、本剤は、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）に対する 8 週間投与、並びに DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）、C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）及び、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する 12 週間投与が、成人に対して承認されていること。
- ・ 12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎患者における本剤の薬物動態は、成人の日本人及び外国人 C 型慢性肝炎患者の薬物動態と類似していると推定できること（6.R.1 参照）。
- ・ C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の病態は 12 歳以上 18 歳未満の患者及び成人患者で同様であること（7.R.5.2 参照）。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、12 歳以上 18 歳未満の DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）に対する本剤 8 週間投与時の有効性、並びに DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）、C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）及び、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する本剤 12 週間投与時の有効性は期待できると判断した。ただし、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験

は限られていることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2.1.1 genotype 1 又は 2 の患者に対する有効性

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）に対する有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、genotype 1 又は 2 の日本人 C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は 100%（4/4 例）であった。また、genotype 1 又は 2 の外国人 C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は 100%（36/36 例）であり、日本人と外国人で同様の傾向が認められた。また、SVR24 率は 100%（47/47 例）であった。なお、C 型代償性肝硬変患者は登録されなかった。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）の結果から、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。なお、C 型代償性肝硬変患者に対する有効性については、7.R.5.2 に記載する。

7.R.2.1.2 genotype 3、4、5 又は 6 の患者に対する有効性

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、genotype 3、4、5 又は 6 の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者は登録されなかった。当該試験における本剤の投与期間は日本人患者と外国人患者とで一部異なるものの、genotype 3 又は 4 の外国人 C 型慢性肝炎変患者における SVR12 率は 100%（7/7 例）であった。なお、日本人及び外国人において、C 型代償性肝硬変患者は登録されなかった。また、本邦の成人における使用成績調査（第 3 回安全性定期報告：データロック 2019 年 1 月 25 日）において、genotype 4、5 又は 6 の患者は登録されていないが、genotype 3 の患者における SVR12 率及び SVR24 率は、91.3%（21/23 例）及び 89.5%（17/19 例）であった。

機構は、以下のように考える。

12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における情報は得られていないが、以下の理由から、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する一定の有効性は期待できる。

- ・ 12 歳以上 18 歳未満の外国人患者では genotype 3 及び 4 に対して SVR12 率は 100%（7/7 例）であったこと。
- ・ 本邦において、本剤は、成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する 12 週間投与レジメンが承認されており、成人における使用成績調査において、

genotype 3 の患者に対する本剤の有効性について、懸念すべき情報は認められておらず、genotype 4、5 又は 6 の患者に対する本剤の有効性が否定されるような情報はないこと。

- ・ 非臨床薬理試験の結果から、genotype 1、2、3、4 及び 6 に対する GLE の抗ウイルス活性及び genotype 1、2、3、4、5 及び 6 に対する PIB の抗ウイルス活性は示され、genotype 5 に対する GLE の抗ウイルス活性は genotype 5a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 5a レプリコン細胞 1 株のみの検討であるが、当該検討において GLE の抗ウイルス活性を否定する結果は得られていないこと〔マヴィレット配合錠 審査報告書（平成 29 年 8 月 21 日付け）〕。

ただし、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。なお、C 型代償性肝硬変患者に対する有効性については、7.R.5.2 に記載する。

7.R.2.2 ウイルス耐性変異について

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

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）¹²⁾ の投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異¹³⁾ の有無別の SVR12 率は表 5 のとおりであり、投与開始前に耐性変異が認められた被験者の全例が SVR12 を達成した。

¹²⁾ 投与開始前のアミノ酸配列が入手可能であった被験者が本解析の対象とされた。

¹³⁾ NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤により変異が認められたことのある以下のアミノ酸部位について検討された。

- ・ genotype 1a 及び 1b（NS3 領域）：36、43（genotype 1a のみ）、54、55、56、80、107、122、132（genotype 1a のみ）、155、156、158、168、170、175（genotype 1b のみ）
- ・ genotype 1a 及び 1b（NS5A 領域）：24、28、29、30、31、32、54（genotype 1b のみ）、58、62、92、93
- ・ genotype 2、3、4、5 及び 6（NS3 領域）：36、43、54、55、56、80、155、156、166（genotype 3 のみ）、168
- ・ genotype 2、3、4、5 及び 6（NS5A 領域）：24、28、29、30、31、32、58、92、93

表 5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における
本剤投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異の有無別の SVR12 率

genotype	領域 (解析例数)	投与開始前の変異	変異陽性	変異陰性
1a	NS3 (24 例)	Any	100 (21/21)	100 (3/3)
		V36L	100 (2/2)	100 (22/22)
		Q80K	100 (13/13)	100 (11/11)
		Q80L	100 (1/1)	100 (23/23)
		S122G	100 (3/3)	100 (21/21)
		S122G/N	100 (1/1)	100 (23/23)
		S122T	100 (1/1)	100 (23/23)
		I170V	100 (2/2)	100 (22/22)
	NS5A (23 例)	Any	100 (2/2)	100 (22/22)
		K24R	100 (1/1)	100 (23/23)
		L31M	100 (1/1)	100 (23/23)
1b	NS3 (12 例)	Any	100 (8/8)	100 (4/4)
		Y56F	100 (6/6)	100 (6/6)
		Q80L	100 (2/2)	100 (10/10)
		S122N	100 (1/1)	100 (11/11)
		V170I	100 (3/3)	100 (9/9)
	NS5A (13 例)	Any	100 (12/12)	100 (1/1)
		R30Q	100 (2/2)	100 (11/11)
		Q54H	100 (10/10)	100 (3/3)
		P58S	100 (1/1)	100 (12/12)
		P58T/S	100 (1/1)	100 (12/12)
		Q62G	100 (1/1)	100 (12/12)
		Y93H	100 (1/1)	100 (12/12)
2a	NS3 (1 例)	Any	—	100 (1/1)
	NS5A (1 例)	Any	100 (1/1)	—
		L31M	100 (1/1)	—
2b	NS3 (1 例)	Any	—	100 (1/1)
	NS5A (1 例)	Any	—	100 (1/1)
2q	NS3 (0 例)	Any	—	—
	NS5A (1 例)	Any	—	100 (1/1)
3a	NS3 (4 例)	Any	—	100 (4/4)
	NS5A (4 例)	Any	100 (2/2)	100 (2/2)
		A30K	100 (1/1)	100 (3/3)
		Y93H	100 (1/1)	100 (3/3)
4d	NS3 (2 例)	Any	—	100 (2/2)
	NS5A (2 例)	Any	—	1000 (2/2)
4f	NS3 (1 例)	Any	—	100 (1/1)
	NS5A (1 例)	Any	100 (1/1)	—
		Q30R	100 (1/1)	—

% (例数)

—：該当なし、Any：いずれかの変異を有する例数

また、本剤の初回承認後に得られた、海外臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者の投与開始前及びウイルス学的治療不成功時に検出された NS3 及び NS5A 領域の耐性変異は表 6 のとおりであった。

表 6 臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者の耐性プロファイル

試験番号	被験者	subtype	前治療	NS3 領域		NS5A 領域	
				投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異	投与開始前の耐性変異	ウイルス学的治療不成功時の耐性変異
M16-126	A	5a	なし	D168E	D168E	なし	なし
	B	6f	なし	なし	A156M	なし	T93A
	C	6k	なし	—	—	なし	なし
M13-596	D	3a	なし	なし	Y56H	Y93H	Y93H
	E	3a	—	なし	なし	なし	なし
M14-730	F	3a	なし	なし	Y56H	A30V	S24F、M28K

—：情報が得られていない。

また、成人における使用成績調査（第 3 回安全性定期報告：データロック 2019 年 1 月 25 日）において、耐性変異に関する新たな情報は得られていない。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）及び製造販売後において、本剤の初回承認時と耐性変異の発現状況について大きな傾向の違いは認められていないことから、引き続き、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師により、DAA による前治療歴の有無を含む患者の状態等を踏まえて、本剤使用の適否について慎重に判断されることが重要である。また、臨床試験等において耐性変異と本剤の有効性との関連について得られている情報は限られていることから、製造販売後において、本剤の耐性関連変異、本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異に関する情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 8 週間又は 12 週間投与の安全性は許容可能であると判断した。ただし、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

7.R.3.1.1 12 歳以上 18 歳未満の患者における安全性

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における本剤の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 8 週間投与 (44 例)	本剤 16 週間投与 (3 例)
有害事象	38 (86.4)	3 (100)
副作用 ^{a)}	9 (20.5)	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
グレード 3 ^{b)} 以上の有害事象	1 (2.3)	0
中止に至った有害事象	0	0

例数 (%)

a) 治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象

b) CTCAE Version4.0.

グレード 3 以上の有害事象は 1 例（うつ病）に認められたが、治験薬との関連なしとされた。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における有害事象の発現状況等を踏まえると、ウイルス性肝疾患に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下で使用されることを前提に、本剤の安全性は許容可能である。ただし、12 歳以上 18 歳未満の日本人患者において投与経験のない、本剤の 12 週間投与による安全性については以下の項に記載する。また、C 型代償性肝硬変患者に対する安全性については、7.R.5.2 に記載する。

7.R.3.1.1.2 投与期間と安全性について

申請者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、12 歳以上 18 歳未満の日本人患者に対する本剤の 12 週間投与の経験がない一方で、申請用法・用量において、本剤の投与期間が 8 週間又は 12 週間と設定されており、本剤 12 週間投与時の 12 歳以上 18 歳未満の日本人患者における安全性について、以下のように説明している。

12 歳以上 18 歳未満の日本人の体重（3 パーセンタイルから 97 パーセンタイル）は、男性の 12 歳で 30～66 kg、17 歳で 47～86 kg、女性の 12 歳で 30～61 kg、17 歳で 41～69 kg であり（文部科学省、平成 29 年度学校保健統計調査）、成人の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における体重が 30 kg 以上 86 kg 以下の患者での投与期間別の有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。また、重篤な有害事象は、本剤 8 週間投与の 50 kg 以上 60 kg 未満（1 例）及び 60 kg 以上 70 kg 未満（1 例）、中止に至った有害事象は、本剤 8 週間投与の 70 kg 以上 80 kg 未満（1 例）及び本剤 12 週間投与の 40 kg 以上 50 kg 未満（2 例）に認められ、死亡は認められなかった。

表 8 国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における
投与期間別の安全性の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験の併合解析、ITT 集団）

投与開始前の 体重 (kg)	有害事象		副作用		グレード 3 以上の有害事象	
	本剤 8 週間 投与 (221 例)	本剤 12 週間 投与 (101 例)	本剤 8 週間 投与 (221 例)	本剤 12 週間 投与 (101 例)	本剤 8 週間 投与 (221 例)	本剤 12 週間 投与 (101 例)
30 以上 40 未満	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
40 以上 50 未満	21 (9.5)	19 (18.8)	9 (4.1)	11 (10.9)	2 (0.9)	0
50 以上 60 未満	51 (23.1)	19 (18.8)	17 (7.7)	8 (7.9)	0	0
60 以上 70 未満	28 (12.7)	14 (13.9)	11 (5.0)	6 (5.9)	2 (0.9)	0
70 以上 80 未満	16 (7.2)	10 (9.9)	8 (3.6)	3 (3.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
80 以上	5 (2.3)	2 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0
全体	123 (55.7)	66 (65.3)	49 (22.2)	30 (29.7)	6 (2.7)	1 (1.0)

例数 (%)

また、本剤の成人に対する使用成績調査（第 3 回安全性定期報告：データロック 2019 年 1 月 25 日）において、体重の測定結果が報告された症例のうち、体重 30 kg 以上 86 kg 以下の症例における投与期間別の有害事象及び副作用は表 9 のとおりであった。

表 9 使用成績調査における投与期間別の安全性の概要

投与開始前の 体重 (kg)	有害事象		副作用	
	本剤 8 週間投与 (163 例)	本剤 12 週間投与 (76 例)	本剤 8 週間投与 (163 例)	本剤 12 週間投与 (76 例)
30 以上 40 未満	1 (0.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
40 以上 50 未満	5 (3.1)	3 (3.9)	4 (2.5)	1 (1.3)
50 以上 60 未満	8 (4.9)	3 (3.9)	4 (2.5)	1 (1.3)
60 以上 70 未満	3 (1.8)	5 (6.6)	2 (1.2)	5 (6.6)
70 以上 80 未満	5 (3.1)	0	5 (3.1)	0
80 以上	3 (1.8)	1 (1.3)	3 (1.8)	0

例数 (%)

以上より、体重 30 kg 以上 86 kg 以下の症例において投与期間の違いにより有害事象の発現状況が異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、12 歳以上 18 歳未満の日本人患者に対する本剤の 12 週間投与時の情報は得られていないものの、12 歳以上 18 歳未満の日本人患者に対する本剤の 8 週間投与時の安全性は許容可能であること（7.R.3.1.1 参照）、12 歳以上 18 歳未満の日本人と体重が同程度の成人の日本人患者において、本剤の 8 週間投与及び 12 週間投与における有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないこと、12 歳以上 18 歳未満と成人とで病態及び生理機能に大きな違いはないと考えられること、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における治療選択肢は限られていることも踏まえ、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師の管理下で使用されることを前提に、12 歳以上 18 歳未満の患者に対する本剤の投与期間に 12 週間を設定することは受入れ可能と考える。ただし、製造販売後に引き続き本剤の 12 週間投与に関する情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦において、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量が承認されている医薬品はない。12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、本剤は有効性が示され、良好な忍容性が認められた。以上より、本剤は 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における新たな治療選択肢となり得る。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされ、有害事象に対して適切な対応がなされるのであれば、本剤は 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1、2、3、4、5 又は 6）に対する治療選択肢の一つとなり得る。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 並びに以下の検討を踏まえ、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断し、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することは可能と判断した。また、本剤の既承認用法・用量に対する注意喚起は、引き続き、本申請用法・用量に対する注意喚起としても記載する必要があると考える。

- ・ 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 型慢性肝炎の場合
通常、成人及び 12 歳以上の小児には 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、成人及び 12 歳以上の小児には 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。

（下線部追加）

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5.1 投与期間について

機構は、以下の検討を行った。

本邦において、本剤は、成人に対して、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）に対する 8 週間投与レジメン、並びに DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）、C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）及び、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）に対する 12 週間投与レジメンが承認されている。成人の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）において、体重が 30 kg 以上 86 kg 以下の患者での 8 週間投与及び 12 週間投与の SVR12 率はそれぞれ 98.6% (218/221 例) 及び 96.0% (97/101 例) であった。また、小児を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）における用法・

用量は、成人に対する本剤の既承認の用法・用量（投与期間を含む）と設定され、SVR12 率は 100% であり、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における病態について大きな違いはないことを踏まえると、12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与期間については成人に対する既承認の投与期間と同様に設定することについては一定の合理性はあると考える。なお、成人の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における体重が 30 kg 以上 86 kg 以下の患者での SVR12 率は表 10 のとおりであった。

表 10 国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における投与期間別の SVR12 率

投与開始前の体重 (kg)	本剤 8 週間投与 (221 例)	本剤 12 週間投与 (101 例)
30 以上 40 未満	100 (5/5)	100 (3/3)
40 以上 50 未満	100 (46/46)	95.5 (21/22)
50 以上 60 未満	98.8 (82/83)	93.1 (27/29)
60 以上 70 未満	97.8 (45/46)	96.2 (25/26)
70 以上 80 未満	97.0 (32/33)	100 (16/16)
80 以上	100 (8/8)	100 (5/5)

% (例数)

7.R.5.2 C 型代償性肝硬変患者への投与について

機構は、以下の検討を行った。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 1）において、C 型代償性肝硬変患者は登録されなかったものの、本邦において、本剤は成人の C 型代償性肝硬変患者に対する承認を有していること、C 型慢性肝炎患者に本剤を投与したときの曝露は 12 歳以上 18 歳未満の患者と成人患者とで類似していたことから、C 型代償性肝硬変患者においても 12 歳以上 18 歳未満の患者と成人患者とで本剤投与時の曝露量の範囲は類似すると考えられること（6.R.1 参照）、成人と 12 歳以上 18 歳未満とで C 型代償性肝硬変の病態に大きな違いはないことを踏まえ、12 歳以上 18 歳未満の C 型代償性肝硬変患者に本剤を投与したとき、SVR が得られる可能性はあると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、実施可能性を考慮し、以下のように計画している。

< 特定使用成績調査 >

- ・ 調査目的：実臨床下の 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性と有効性を確認すること。
- ・ 調査予定例数：登録症例 50 例（有効性解析対象症例として 40 例）
- ・ 観察期間：32 週間又は 36 週間（投与期間＋後観察期間 24 週間）
- ・ 実施期間：承認取得日から 34 カ月間

機構は、本剤の製造販売後の調査として上述の特定使用成績調査を計画・実施することは適切と考える。また、本剤の有効性及び安全性並びに耐性変異に関する情報について、公表文献等も含め、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた際には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 7 月 10 日

申請品目

[販 売 名] マヴィレット配合錠
[一 般 名] グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 30 日

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」、「7.R.5.2 C 型代償性肝硬変患者への投与について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、製造販売後の検討事項に関する機構の判断(「7.R.6 製造販売後の検討事項について」)は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 12 歳以上 18 歳未満の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に引き続き、これらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。
- ・ 特定使用成績調査では、国際共同第 II/III 相試験 (M16-123 試験パート 1) において登録されなかった genotype 5 及び 6 の患者、DAA 既治療の患者、C 型代償性肝硬変患者、体重 30 kg 未満の患者における本剤投与時の有効性(耐性変異が本剤の有効性へ与える影響を含む)及び安全性に関する情報も収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点についても情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

- ・ genotype 5 及び 6 の患者、前治療歴がある患者、C 型代償性肝硬変患者、体重 30 kg 未満の患者における本剤投与時の有効性(耐性変異が本剤の有効性へ与える影響を含む)及び安全性
- ・ 本剤投与開始前後の耐性変異に関する情報

また、以下の情報については、公表文献も含めて収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要があると考える。

- ・ 12 歳以上 18 歳未満の C 型代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- ・ 本剤投与開始前後の耐性変異に関する情報

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 13 のとおり提出された。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 肝機能障害、黄疸	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性 ・ 薬剤耐性		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査（成人） ・ 特定使用成績調査（12 歳以上 18 歳未満の患者）	該当なし

表 13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における 12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録・全例調査方式
対象患者	12 歳以上 18 歳未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1,2,3,4,5 又は 6）
観察期間	32 又は 36 週間（投与期間 8 又は 12 週間及び後観察期間 24 週間）
予定例数	登録例数として 50 例
主な調査項目	患者背景、C 型慢性肝炎の治療歴（使用薬剤、治療効果等）、本剤投与状況、HCV-RNA 検査、薬剤耐性変異、臨床検査値、有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 7 年 9 月 26 日まで）と設定する。

〔効能又は効果〕

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

（変更なし）

〔用法及び用量〕

○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、成人及び 12 歳以上の小児には 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、成人及び 12 歳以上の小児には 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。

（下線部追加）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under plasma concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation %	
CL/F	Apparent clearance	みかけの全身クリアランス
GLE	Glecaprevir Hydrate	グレカプレビル水和物
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
peg-IFN	Peg-interferon	ペグインターフェロン
PIB	Pibrentasvir	ピブレンタスビル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		マヴィレット配合錠