

## 審査報告書

令和4年5月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ①マヴィレット配合錠、②同配合顆粒小児用  
[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] 令和3年4月27日  
[剤形・含量] ①1錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして100mg及びピブレンタスビル40mgを含有するフィルムコーティング錠  
②1包中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして50mg及びピブレンタスビル20mgを含有する顆粒剤  
[申請区分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品  
②医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）  
[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型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善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]

①

○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、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）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、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）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・変更）

②

○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、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。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。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

○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、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

[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4年4月26日

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

## 申請品目

- [販売名] ①マヴィレット配合錠、②同配合顆粒小児用  
[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] 令和3年4月27日  
[剤形・含量] ①1錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして100mg及びピブレンタスビル40mgを含有するフィルムコーティング錠  
②1包中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして50mg及びピブレンタスビル20mgを含有する顆粒剤

## [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]

①

○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歳以上及び3歳以上12歳未満で45kg以上の小児には1回3錠(グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg)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歳以上及び3歳以上12歳未満で45kg以上の小児には1回3錠(グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg)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。

(取消線部削除、下線部追加)

②

○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、3 歳以上 12 歳未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の標準投与量を 1 回量とし、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。

12 kg 以上 20 kg 未満：3 包 (グレカプレビルとして 150 mg 及びピブレンタスビルとして 60 mg)

20 kg 以上 30 kg 未満：4 包 (グレカプレビルとして 200 mg 及びピブレンタスビルとして 80 mg)

30 kg 以上 45 kg 未満：5 包 (グレカプレビルとして 250 mg 及びピブレンタスビルとして 100 mg)

○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、3 歳以上 12 歳未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の標準投与量を 1 回量とし、1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

12 kg 以上 20 kg 未満：3 包 (グレカプレビルとして 150 mg 及びピブレンタスビルとして 60 mg)

20 kg 以上 30 kg 未満：4 包 (グレカプレビルとして 200 mg 及びピブレンタスビルとして 80 mg)

30 kg 以上 45 kg 未満：5 包 (グレカプレビルとして 250 mg 及びピブレンタスビルとして 100 mg)

[目 次]

審査報告 (1) .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	4
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 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	4
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 .....	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	19

[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 8 版、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編;2020）。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、Hepatology 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）。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）、有効な治療がなされなかった場合、炎症の持続により肝線維化が惹起され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 C 型慢性肝炎患者においても、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の報告（Am J Gastroenterol 2003; 98: 660-3、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、12 歳未満の小児 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。

マヴィレット配合錠（以下、「配合錠」）及びマヴィレット配合顆粒小児用（以下、「配合顆粒」）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、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。本邦において、配合錠は、「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」を効能・効果として成人及び 12 歳以上の小児に対する用法・用量が、それぞれ 2017 年 9 月及び 2019 年 8 月に承認されている。配合顆粒は、1 包中に GLE 及び PIB の顆粒を共充填した製剤であり、小児用製剤として開発された。

今般、申請者は、3 歳以上 12 歳未満の genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変小児患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、剤形追加及び 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の小児の用法・用量に係る配合顆粒の製造販売承認申請、並びに 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 以上の小児の用法・用量に係る配合錠の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2022 年 4 月時点で、海外において、GLE 及び PIB の配合剤は 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 68 の国又は地域で承認されており、このうち、3 歳以上 12 歳未満の小児に対して、欧米を含む 31 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

本申請は新用量に係るものであるが、配合顆粒については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、配合錠の新用量並びに配合顆粒の新用量及び剤形追加に係るものであり、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

本申請は、配合錠の新用量並びに配合顆粒の新用量及び剤形追加に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、配合錠の新用量並びに配合顆粒の新用量及び剤形追加に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

#### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された臨床試験では、既承認製剤である配合錠及び市販予定製剤である配合顆粒が使用された。

ヒト血漿中の GLE 及び PIB 濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：0.22 又は 1.00 ng/mL）を用いて測定された。

なお、GLE の投与量及び濃度はグレカプレビルとして示す。

#### 6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響に関する検討（参考 CTD 5.3.1.1-1：M17-142 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人被験者（PK 評価例数：24 例）を対象に、配合錠又は配合顆粒（GLE/PIB 300/120 mg）を空腹時又は食後に単回経口投与したときの GLE 及び PIB の PK が 4 期クロスオーバー試験にて検討され、結果は表 1 のとおりであり、配合顆粒投与時の GLE 及び PIB の曝露量が、配合錠投与時と比較して低値を示す傾向が認められた。

表 1 外国人健康成人被験者に配合錠又は配合顆粒（GLE/PIB 300/120 mg）を単回経口投与したときの血漿中 GLE 及び PIB の PK パラメータ

測定対象	食事条件	製剤	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	配合錠投与に対する相対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間]	
								C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
GLE	食後	配合錠	23	946 (83)	4.0 [2.0, 6.0]	3420 (76)	6.26 (1.55)	—	—
		配合顆粒	23	621 (51)	3.0 [1.5, 6.0]	2710 (50)	6.85 (1.45)	0.66 [0.52, 0.84]	0.80 [0.67, 0.95]
	空腹時	配合錠	24	399 (97)	3.0 [2.0, 6.0]	1830 (78)	6.63 (1.58)	—	—
		配合顆粒	24	236 (144)	1.5 [1.0, 6.0]	1110 (118)	6.98 (2.58)	0.59 [0.45, 0.78]	0.61 [0.48, 0.77]
PIB	食後	配合錠	23	189 (58)	5.0 [2.0, 8.0]	1310 (59)	13.9 (1.57)	—	—
		配合顆粒	23	213 (51)	5.0 [3.0, 6.0]	1580 (52)	14.1 (1.38)	1.14 [0.91, 1.42]	1.22 [0.98, 1.52]
	空腹時	配合錠	24	124 (63)	5.0 [2.0, 6.0]	1070 (68)	14.1 (1.63)	—	—
		配合顆粒	24	102 (61)	4.0 [3.0, 5.0]	924 (64)	14.4 (1.89)	0.82 [0.66, 1.03]	0.86 [0.70, 1.07]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 (見かけの CV%)

外国人健康成人被験者（PK 評価例数：15 例）を対象に、配合顆粒（GLE 300 mg 及び PIB 120 mg）を空腹時、中脂肪食（約 500～750 kcal、脂肪約 30%）又は高脂肪食（約 800～1,000 kcal、脂肪約 50%）摂取後に単回経口投与したときの GLE 及び PIB の PK が 3 期クロスオーバー試験にて検討され、結果は表

2 のとおりであった。既承認の配合錠と同様に、配合顆粒の食後投与では空腹時と比較して GLE 及び PIB の曝露量が増加し、中脂肪食と高脂肪食の摂取後投与では GLE 及び PIB の曝露量に大きな違いは認められなかったことから、用法は既承認の配合錠と同様に食後投与と設定したと申請者は説明している。

表 2 外国人健康成人被験者に配合顆粒 (GLE/PIB 300/120 mg) を単回経口投与したときの血漿中 GLE 及び PIB の PK パラメータ

測定対象	食事条件	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	空腹時投与に対する相対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
GLE	空腹時	15	134 (40)	1.5 [1.0, 2.0]	589 (48)	5.28 (1.94)	—	—
	中脂肪食後	15	387 (50)	3.0 [1.0, 6.0]	1570 (46)	6.26 (1.21)	2.89 [2.36, 3.53]	2.67 [2.29, 3.10]
	高脂肪食後	15	284 (64)	4.0 [1.5, 6.0]	1360 (48)	5.59 (1.80)	2.12 [1.73, 2.59]	2.31 [1.98, 2.68]
PIB	空腹時	15	82.2 (46)	4.0 [2.0, 5.0]	686 (49)	13.4 (1.30)	—	—
	中脂肪食後	15	151 (58)	3.0 [2.0, 5.0]	1070 (63)	13.0 (1.53)	1.83 [1.49, 2.26]	1.56 [1.28, 1.91]
	高脂肪食後	15	189 (54)	5.0 [2.0, 6.0]	1470 (52)	12.7 (1.22)	2.30 [1.87, 2.83]	2.14 [1.75, 2.61]

幾何平均 (CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 (見かけの CV%)

## 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、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を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (M16-123 試験パート 2) 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 2<2017 年 3 月～継続中>)

3 歳以上 12 歳未満の日本人及び外国人 C 型慢性肝炎患者に、配合顆粒を体重に応じた用量で 1 日 1 回、食後又は食事とともに<sup>1)</sup> 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た。本試験で用いられた初期用量又は最終用量を投与した結果は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 外国人の C 型慢性肝炎患者に配合顆粒を 1 日 1 回 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 (初期用量)

体重区分	用量 <sup>a)</sup>	例数	GLE			PIB		
			AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
12 kg 以上 20 kg 未満	120/45 mg	5	3030 (46.0) [1580, 5490]	638 (57.8) [235, 1140]	6.28 (68.0) [2.31, 15.4]	871 (64.8) [479, 2110]	117 (65.4) [47.1, 278]	9.60 (100.3) [3.66, 36.3]
20 kg 以上 30 kg 未満	160/60 mg	6	1680 (63.6) [596, 3870]	377 (67.6) [196, 957]	2.35 (90.0) [0.00, 5.53]	987 (63.7) [430, 1990]	142 (57.6) [64.8, 301]	8.07 (59.7) [3.26, 18.0]
30 kg 以上 45 kg 未満	200/75 mg	6	4080 (148.4) [1680, 35500]	853 (166.3) [234, 9450]	7.37 (207.9) [2.17, 193]	1250 (84.7) [611, 4160]	154 (47.9) [73.5, 306]	20.6 (150.8) [7.09, 156]

上段：幾何平均 (CV%)、下段：範囲

a) GLE/PIB の各用量を示す。

<sup>1)</sup> 配合錠におけ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。

表4 日本人及び外国人のC型慢性肝炎患者に配合顆粒を1日1回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(最終用量)

体重区分	用量 <sup>a)</sup>	対象	例数	GLE			PIB		
				AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
12 kg 以上 20 kg 未満	150/60 mg	外国人	10	6720 (121.4) [1080, 55500]	1280 (134.5) [185, 13800]	6.94 (180.0) [0.00, 144]	1650 (54.5) [679, 4050]	211 (40.5) [115, 383]	17.5 (91.3) [2.45, 76.7]
		日本人	2	10900, 15900	2740, 4990	2.54, 9.97	2350, 3120	336, 447	18.5, 22.3
20 kg 以上 30 kg 未満	200/80 mg	外国人	9	5920 (184.5) [999, 79000]	1320 (179.8) [207, 17800]	8.16 (236.9) [1.44, 404]	1510 (52.4) [470, 3490]	179 (43.3) [69.1, 362]	20.0 (94.4) [4.69, 77.6]
		日本人	4	9550 (57.7) [4510, 19100]	2450 (43.4) [1470, 4140]	6.05 (111.3) [1.33, 26.5]	2000 (37.8) [1210, 3100]	244 (37.0) [131, 364]	18.2 (60.3) [6.84, 36.5]
30 kg 以上 45 kg 未満	250/100 mg	外国人	10	8630 (201.1) [1130, 175000]	1440 (171.5) [233, 19800]	17.0 (289.4) [1.77, 2630]	2290 (79.2) [539, 8900]	219 (59.1) [70.9, 567]	40.8 (134.4) [6.89, 363]
		日本人	3	5780 (59.7) [3030, 10800]	1170 (47.6) [694, 1900]	4.29 (69.9) [2.29, 9.03]	1920 (56.2) [1320, 3480]	247 (46.7) [170, 405]	25.2 (69.1) [12.4, 52.7]

上段：幾何平均 (CV%)、下段：範囲 (例数が2例の場合は個々の値)

a) GLE/PIBの各用量を示す。

### 6.2.1.2 PPK解析 (参考CTD 5.3.3.5-1)

国際共同第II/III相試験 (M16-123試験) のパート1において12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎患者 (47例) に配合錠を投与したときに得られたPKデータ及びパート2において3歳以上12歳未満のC型慢性肝炎患者 (79例) に配合顆粒を投与したときに得られたPKデータ (計126例、GLE: 693測定点、PIB: 693測定点) を用いて、PPK解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。GLE及びPIBの最終モデルは、それぞれ1次吸収過程及び1次消失過程を伴う1コンパートメントモデル及びラグタイムを有する1次吸収過程及び1次消失過程を伴う2コンパートメントモデルで記述された。また、体重比に基づき成人患者におけるPKデータから小児患者におけるPKパラメータを予測するために、GLE及びPIBのCL/F (見かけのクリアランス) 及びV/F (見かけの分布容積) に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込んだものが基本モデルとされた。共変量として、年齢、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<sup>2)</sup>。

最終モデルを用いて推定された、3歳以上12歳未満のC型慢性肝炎患者に、配合顆粒を体重に応じた用量で1日1回、食後又は食事とともに<sup>1)</sup>反復経口投与したときの定常状態におけるGLE及びPIBのPKパラメータは、表5のとおりであり、日本人患者数が限定的であるものの、日本人患者におけるGLE及びPIBのPKパラメータは、いずれの体重区分においても外国人患者で認められた曝露分布の範囲内であった。

<sup>2)</sup> 性 (男、女)、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、肝硬変の有無、HIV共感染の有無、genotype (genotype 1、2、3、4)、民族 (日本人、外国人)、腎機能 (正常、軽度腎機能障害)、前治療の有無、年齢、身長、体重、BMI、体表面積が共変量として検討された。

表5 日本人及び外国人のC型慢性肝炎患者に配合顆粒を1日1回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PKパラメータの事後推定値

体重区分	用量 <sup>a)</sup>	対象	例数	GLE			PIB		
				AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
12 kg 以上 20 kg 未満	150/60 mg	外国人	15	7960 (193) [1379, 82669]	1239 (206) [175, 14319]	6.00 (180) [1.01, 50.0]	1719 (68) [625, 7964]	192 (46) [91, 542]	25.0 (129) [4.24, 246]
		日本人	2	11184, 17035	2136, 2995	2.96, 7.27	2471, 3150	264, 298	45.6, 68.4
20 kg 以上 30 kg 未満	200/80 mg	外国人	16	6651 (155) [1246, 60221]	1055 (179) [188, 11840]	4.25 (163) [0.648, 41.4]	1921 (62) [693, 5008]	204 (45) [97, 398]	25.8 (125) [4.14, 121]
		日本人	4	8363 (56) [4346, 13677]	1354 (58) [653, 2399]	5.06 (128) [1.61, 17.3]	1798 (36) [1234, 2665]	202 (26) [148, 260]	23.4 (66.8) [12.4, 46.0]
30 kg 以上 45 kg 未満	250/100 mg	外国人	21	7292 (156) [1133, 82120]	1049 (164) [142, 10248]	7.34 (226) [1.33, 155]	2088 (76) [501, 7161]	205 (51) [72, 486]	26.1 (168) [1.86, 187]
		日本人	3	5877 (23) [4956, 7639]	966 (21) [782, 1195]	3.50 (57.6) [2.01, 5.85]	1856 (48) [1224, 3001]	190 (41) [128, 281]	22.3 (86.3) [11.3, 49.6]

上段：幾何平均 (CV%)、下段：範囲 (例数が2例の場合は個々の値)

a) GLE/PIBの各用量を示す。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 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に対する配合錠及び配合顆粒の用法・用量について

申請者は、3歳以上12歳未満かつ体重45kg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配合顆粒の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の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2) における配合顆粒の用法・用量について、外国人成人のC型慢性肝炎患者に対して配合錠を既承認用法・用量 (GLE/PIB 300/120 mgを1日1回、食後又は食事とともに経口投与) で投与した際の定常状態におけるGLE及びPIBのAUC<sub>tau</sub> (幾何平均値) である4800 ng·h/mL及び1430 ng·h/mL [マヴィレット配合錠 審査報告書 (平成29年8月21日付け) 6.R.1 表31参照] を目標曝露量とした。試験開始時において、体重に応じた表6に示す初期用量で、1日1回、食後又は食事とともに<sup>1)</sup> 経口投与したところ、想定よりも曝露量が低く (6.2.1.1 表3参照)、幾何平均値が目標曝露量に達しなかったこと<sup>3)</sup> から、その後の被験者に対しては表6に示す最終用量に増量した上で試験を継続し、PK、安全性及び有効性を検討した。

表6 国際共同第II/III相試験 (M16-123試験パート2) における配合顆粒の用量

体重区分	初期用量	最終用量
体重12 kg 以上 20 kg 未満	GLE/PIB 120/45 mg	GLE/PIB 150/60 mg
体重20 kg 以上 30 kg 未満	GLE/PIB 160/60 mg	GLE/PIB 200/80 mg
体重30 kg 以上 45 kg 未満	GLE/PIB 200/75 mg	GLE/PIB 250/100 mg

当該試験で得られた、配合顆粒を最終用量で1日1回、食後又は食事とともに<sup>1)</sup> 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AUC<sub>tau</sub>の推定値 (6.2.1.1参照) と、12歳以上の小児及び成人のC型慢性肝炎患者に対して、配合錠を既承認用法・用量で投与したときのGLE及びPIBのAUC<sub>tau</sub>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日付け及び令和元年7月10日付け) ]

<sup>3)</sup> 想定よりも低い曝露量となった原因について、初期用量の設定には、配合錠投与時の成人におけるクリアランスを参考に、体表面積の違いを考慮の上で、小児のクリアランスの予測値を用いていたが、実際のクリアランスは予測値よりも高値であったことが原因であると申請者は説明している。

を比較した結果、3 歳以上の日本人小児患者における曝露量は、各体重区分において国内外差は認められず、成人患者（全集団）における曝露分布の範囲内であった（図 1）<sup>4)</sup>。

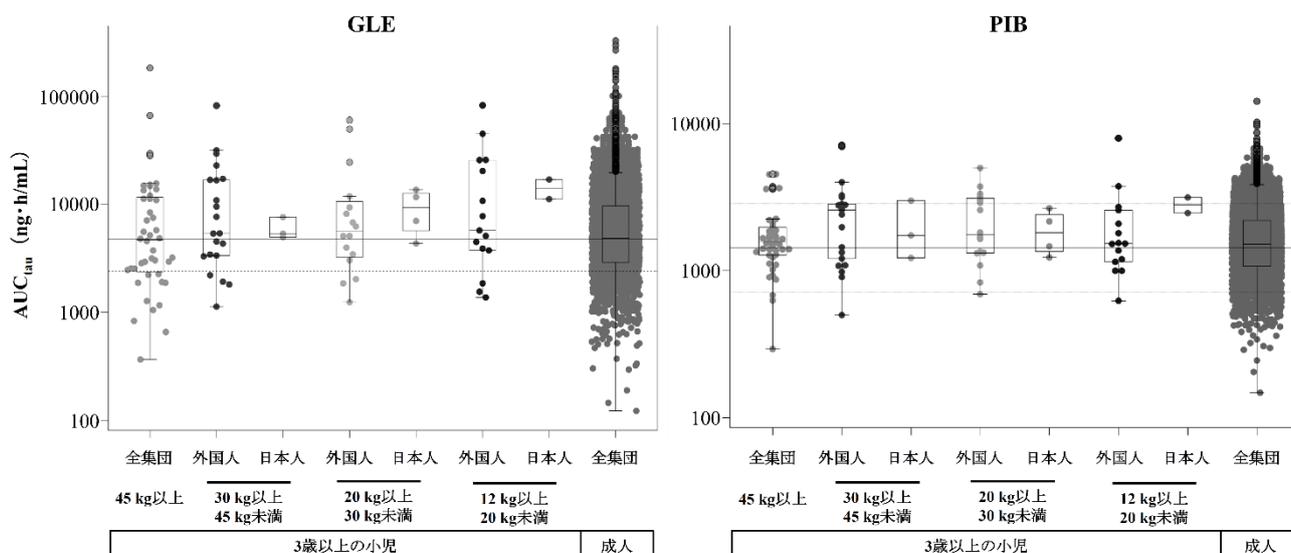


図 1 C 型慢性肝炎患者に配合顆粒又は配合錠を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 GLE 及び PIB の AUC<sub>tau</sub>（最終モデルに基づく推定値）の分布

3 歳以上 12 歳未満の C 型代償性肝硬変患者に本薬を投与した場合の情報は得られていないが、C 型慢性肝炎患者における GLE 及び PIB の血漿中曝露量の範囲は、3 歳以上 12 歳未満の患者と成人患者とで類似していること（図 1）、成人において C 型慢性肝炎患者と C 型代償性肝硬変患者で GLE 及び PIB の曝露量は同様であったことから [マヴィレット配合錠 審査報告書（平成 29 年 8 月 21 日付け）]、3 歳以上 12 歳未満の C 型慢性肝炎患者と C 型代償性肝硬変患者で血漿中曝露量の範囲は類似し、成人患者での血漿中曝露量の範囲とも類似すると考え、3 歳以上 12 歳未満の C 型代償性肝硬変患者に対する配合顆粒の申請用法・用量は C 型慢性肝炎患者に対する配合顆粒の申請用法・用量と同様に設定した。

なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験）において、体重 45 kg 以上の患者は 12 歳以上 18 歳未満のコホート（パート 1）に含まれ、配合錠 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を 1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与することとされ、有効性及び安全性が確認されている [マヴィレット配合錠 審査報告書（令和元年 7 月 10 日付け）] ことから、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者は配合錠 [3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を 1 日 1 回] を使用することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

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に対する配合錠及び配合顆粒の申請用法・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配合錠及び配合顆粒の用法・用量については 7.R.1、7.R.2 及び 7.R.4 で議論する。

<sup>4)</sup> 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123 試験パート 2）において、最終用量を 1 日 1 回、食後又は食事とともに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 の事後推定値（6.2.1.1 参照）について、AUC<sub>tau</sub>に加えて、C<sub>max</sub>及び C<sub>trough</sub>についても、3 歳以上の日本人小児患者における曝露量は、各体重区分において国内外差は認められず、成人患者（全集団）における曝露分布の範囲内であることを確認した。

## 6.R.2 配合錠と配合顆粒の互換使用について

申請者は、配合錠と配合顆粒について、生物学的同等性が確認されていないことを踏まえ、両製剤の添付文書において、互換使用しないよう注意喚起を行うと説明している。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

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

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として、表7に示す臨床試験成績が提出された。

表7 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	M16-123 試験 パート2	II/III	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、2、3、4、5又は6)	81例	体重に応じた用量を 1日1回、8、12又は16週間経口投与 30kg以上45kg未満：GLE/PIB 250/100mg 20kg以上30kg未満：GLE/PIB 200/80mg 12kg以上20kg未満：GLE/PIB 150/60mg	有効性 安全性 PK

### 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2<sup>5)</sup> <2017年3月～継続中>）（データカットオフ：20■年■月）

未治療<sup>6)</sup>又は既治療<sup>7)</sup>の3歳以上12歳未満かつ体重45kg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81例）を対象に、配合顆粒の有効性、安全性及び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、日本及び英国等の9の国又は地域24施設で実施された。

用法・用量は、配合顆粒を体重に応じて表8に示す用量にて、1日1回、食後又は食事とともに<sup>8)</sup>8週間<sup>9)</sup>、12週間<sup>10)</sup>又は16週間<sup>11)</sup>経口投与することとされた。

<sup>5)</sup> M16-123試験はパート1（コホート1）及びパート2（コホート2～4）で構成され、パート1は、未治療又は既治療の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）を対象に、配合錠の有効性、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た [マヴィレット配合錠 審査報告書（令和元年7月10日付け）]。

<sup>6)</sup> HCVに対する治療の経験がない患者。

<sup>7)</sup> 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。

<sup>8)</sup> 配合錠におけ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。

<sup>9)</sup> 日本人：未治療又はIFN製剤±RBV既治療のgenotype1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。

<sup>10)</sup> 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。

<sup>11)</sup> 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。

表 8 試験で用いられた配合顆粒の体重に応じた用量

コホート (年齢区分) a)	体重区分	用量 b)	
		初期用量	最終用量
コホート 2 (9 歳以上 12 歳未満)	30 kg 以上 45 kg 未満	GLE/PIB 200/75 mg	GLE/PIB 250/100 mg
コホート 3 (6 歳以上 9 歳未満)	20 kg 以上 30 kg 未満	GLE/PIB 160/60 mg	GLE/PIB 200/80 mg
コホート 4 (3 歳以上 6 歳未満)	12 kg 以上 20 kg 未満	GLE/PIB 120/45 mg	GLE/PIB 150/60 mg

a) スクリーニング時において、年齢別に設定された各コホートに対する体重区分に合致しない被験者は、治験依頼者の試験担当医学専門家の承認が得られた場合に組入れが可能とされた。コホート 3 の 1 例 (■歳、3■.5 kg) に体重区分に応じた用量 (GLE/PIB 250/100 mg) が投与され、コホート 4 の 1 例 (■歳、2■.2 kg) に体重区分に応じた用量 (GLE/PIB 200/80 mg) が投与された。

b) 試験開始時の用量 (初期用量) が投与された各コホート約 6 例の PK データにおいて、目標曝露量である成人での曝露量との乖離が認められた場合には用量を変更する計画とされ、試験計画書改訂 ■ 版 (20■年 ■ 月) において用量が変更され最終用量とされた。

組み入れられた 81 例 (コホート 2 : 29 例、コホート 3 : 27 例、コホート 4 : 25 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 80 例<sup>12)</sup> (コホート 2 : 29 例、コホート 3 : 27 例、コホート 4 : 24 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

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 12 週間後まで血中 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、96.3% (77/80 例) であった。また、主な部分集団における SVR12 率は表 9 及び表 10 のとおりであった。なお、日本人部分集団 (各コホート 3 例) の SVR12 率は 100% (9/9 例) であった。

表 9 国際共同第 II/III 相試験 (M16-123 試験パート 2) の SVR12 率 (ITT 集団)

		全体	コホート 2 (9 歳以上 12 歳未満)	コホート 3 (6 歳以上 9 歳未満)	コホート 4 (3 歳以上 6 歳未満)
全体		96.3 (77/80 例)	93.1 (27/29 例)	100 (27/27 例)	95.8 (23/24 例)
用量別	最終用量	98.4 (61/62 例)	95.7 (22/23 例)	100 (21/21 例)	100 (18/18 例)
	初期用量	88.9 (16/18 例)	83.3 (5/6 例)	100 (6/6 例)	83.3 (5/6 例)

% (例数)

表 10 部分集団別の SVR12 率 (ITT 集団)

genotype	前治療歴 a)	全体集団	C 型慢性肝炎 b)	
			日本人	外国人
genotype 1	あり	100 (1/1)	—	100 (1/1)
	なし	98.2 (56/57)	100 (6/6)	98.0 (50/51)
genotype 2	あり	—	—	—
	なし	100 (2/2)	100 (2/2)	—
genotype 3	あり	100 (1/1)	—	100 (1/1)
	なし	88.2 (15/17)	100 (1/1)	87.5 (14/16)
genotype 4	あり	—	—	—
	なし	100 (2/2)	—	100 (2/2)
genotype 5	あり	—	—	—
	なし	—	—	—
genotype 6	あり	—	—	—
	なし	—	—	—

% (例数)、— : 該当被験者なし

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

b) C 型代償性肝硬変患者は組み入れられなかった。

<sup>12)</sup> 治験薬投与開始前に同意撤回し試験中止した 1 例は ITT 集団に含まれなかった。

安全性について、有害事象<sup>13)</sup>及び副作用<sup>14)</sup>は、71.3% (57/80例)及び28.8% (23/80例)に認められた。全体で2例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は、表11のとおりであった。

表11 全体で2例以上に認められ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			
	全体 (80例)	コホート2 (9歳以上 12歳未満) (29例)	コホート3 (6歳以上 9歳未満) (27例)	コホート4 (3歳以上 6歳未満) (24例)	全体 (80例)	コホート2 (9歳以上 12歳未満) (29例)	コホート3 (6歳以上 9歳未満) (27例)	コホート4 (3歳以上 6歳未満) (24例)
全体	57 (71.3)	20 (69.0)	16 (59.3)	21 (87.5)	23 (28.8)	6 (20.7)	9 (33.3)	8 (33.3)
頭痛	11 (13.8)	2 (6.9)	6 (22.2)	3 (12.5)	6 (7.5)	1 (3.4)	2 (7.4)	3 (12.5)
嘔吐	11 (13.8)	1 (3.4)	6 (22.2)	4 (16.7)	6 (7.5)	1 (3.4)	3 (11.1)	2 (8.3)
下痢	8 (10.0)	2 (6.9)	4 (14.8)	2 (8.3)	3 (3.8)	0	1 (3.7)	2 (8.3)
疲労	7 (8.8)	1 (3.4)	3 (11.1)	3 (12.5)	6 (7.5)	1 (3.4)	2 (7.4)	3 (12.5)
咳嗽	7 (8.8)	1 (3.4)	1 (3.7)	5 (20.8)	0	0	0	0
上咽頭炎	6 (7.5)	4 (13.8)	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0	0	0
上気道感染	6 (7.5)	1 (3.4)	3 (11.1)	2 (8.3)	0	0	0	0
発熱	6 (7.5)	2 (6.9)	2 (7.4)	2 (8.3)	0	0	0	0
上腹部痛	5 (6.3)	2 (6.9)	1 (3.7)	2 (8.3)	3 (3.8)	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.2)
悪心	5 (6.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	1 (4.2)	3 (3.8)	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.2)
ウイルス感染	4 (5.0)	0 (0)	2 (7.4)	2 (8.3)	0	0	0	0
発疹	3 (3.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	3 (3.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0
口腔咽頭痛	3 (3.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
腹痛	3 (3.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	1 (1.3)	0	1 (3.7)	0
浮動性めまい	3 (3.8)	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.2)	1 (1.3)	0	1 (3.7)	0
そう痒症	3 (3.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	2 (2.5)	1 (3.4)	1 (3.7)	0
呼吸困難	3 (3.8)	0	0	3 (12.5)	0	0	0	0
倦怠感	2 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (4.2)	2 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (4.2)
食欲亢進	2 (2.5)	0	0	2 (8.3)	1 (1.3)	0	0	1 (4.2)
動悸	2 (2.5)	0	2 (7.4)	0	1 (1.3)	0	1 (3.7)	0
皮膚擦過傷	2 (2.5)	1 (3.4)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (2.5)	1 (3.4)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
眼部腫脹	2 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0	0	0
シラミ寄生	2 (2.5)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0
乗物酔い	2 (2.5)	2 (6.9)	0	0	0	0	0	0
悪夢	2 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0	0	0
鼻漏	2 (2.5)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0
くしゃみ	2 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0	0	0
霧視	2 (2.5)	1 (3.4)	0	1 (4.2)	0	0	0	0

例数 (%), MedDRA ver.23.0

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は1例(コホート2、紅斑性皮疹)に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

日本人部分集団において、有害事象及び副作用の発現割合は55.6% (5/9例)及び22.2% (2/9例)に認められ、その発現状況は表12のとおりであった。

<sup>13)</sup> 治験薬投与開始から投与終了30日後までに発現した有害事象

<sup>14)</sup> 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判断された有害事象

表 12 日本人部分集団における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			
	全体 (9例)	コホート2 (9歳以上 12歳未満) (3例)	コホート3 (6歳以上 9歳未満) (3例)	コホート4 (3歳以上 6歳未満) (3例)	全体 (9例)	コホート2 (9歳以上 12歳未満) (3例)	コホート3 (6歳以上 9歳未満) (3例)	コホート4 (3歳以上 6歳未満) (3例)
全体	5 (55.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0
ウイルス感染	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ感染	1 (11.1)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (11.1)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (11.1)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (11.1)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0

例数 (%), MedDRA ver.23.0

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 3歳以上12歳未満の患者に対する有効性

申請者は、3歳以上12歳未満の患者に対する本薬の有効性について以下のように説明している。

C型肝炎は国内外において病態や標準的な治療法が同様であること、12歳以上の小児及び成人における本薬の臨床試験成績において国内外で同様の有効性及び安全性の結果が得られていること等から、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の患者を対象に配合顆粒を投与した第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123試験パート2）を国際共同試験として実施した。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123試験パート2）の主要評価項目である治験薬投与終了から12週間後まで血中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、96.3%（77/80例）と良好であり、12歳以上の小児又は成人における主な臨床試験成績（SVR12率：12歳以上の小児で100%、成人で97.8～99.1%）と同様の結果が得られた〔マヴィレット配合錠 審査報告書（平成29年8月21日付け及び令和元年7月10日付け）〕。SVR12を達成しなかった外国人患者3例について、ウイルス学的治療不成功であった被験者は1例<sup>15)</sup>であり、その他は、副作用により投与が中止された1例<sup>16)</sup>及び治験薬の嚥下拒否により試験が中止となった1例<sup>17)</sup>であった。SVR24率は、91.3%（73/80例）<sup>18)</sup>であった。なお、配合錠の12歳以上の小児及び成人に対する既承認用法・用量に応じて、日本人及び外国人で異なる投与期間が設定されたが、いずれの部分集団においても良好なSVR12率が得られた（7.1.1 表10参照）。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123試験パート2）は、genotype 1、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として実施されたが、日本人においてgenotype 3、4、5又は6のHCV感染は稀であることから、genotype 4、5又は6のC型慢性肝炎患者は組み入れられず、また、小児期に肝硬変まで進展する例は非常に稀であることから日本人及び外国人共にいずれのgenotypeでもC型代償性肝硬変患者は組み入れられなかった。しかしながら、以下の理由から、本試験に組み入れられ

<sup>15)</sup> 未治療のgenotype 3b、■歳アジア人男児。GLE/PIB 200/75 mg（コホート2の初期用量）を1日1回8週間投与されたが、投与終了後4週間までに再燃が認められた。

<sup>16)</sup> 未治療のgenotype 1b、■歳白人女児。GLE/PIB 250/100 mg（コホート2の最終用量）を8週間投与予定であったが、治験薬投与1日目に紅斑性皮疹が発現し、2日目から3日間のセチリジン投与及び4日目以降の治験薬投与中止により回復した。当該事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>17)</sup> 未治療のgenotype 3a、■歳白人男児。治験薬投与1日目に治験薬〔GLE/PIB 150/60 mg（コホート4の最終用量）を1日1回〕が一部投与されたが、嚥下拒否により全量を内服できず、試験中止となった。

<sup>18)</sup> SVR24を達成しなかった7例の内訳：3例はSVR12を達成しなかった被験者と同一の被験者、4例はHCV RNAデータが得られずSVR24が確認できなかった被験者。

なかった genotype 4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者においても、配合顆粒の有効性は期待できると考える。

- 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の C 型慢性肝炎患者における配合顆粒投与時の GLE 及び PIB の曝露量は、配合錠投与時の 12 歳以上の小児及び成人の患者と同様であり、C 型代償性肝硬変患者においても曝露量は類似すると考えられること（6.R.1 参照）。
- 12 歳以上の小児及び成人において、配合錠は 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 週間投与が承認されていること。
- C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の病態は 3 歳以上の小児と成人で大きな違いはないと考えられること。

なお、体重 45 kg 以上の患者は、国際共同第 II/III 相試験（M16-123 試験）において、12 歳以上 18 歳未満のコホート（パート 1）に含まれ、配合錠が投与され有効性が確認されている [マヴィレット配合錠 審査報告書（令和元年 7 月 10 日付け）] ことから、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者は配合錠 [3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を 1 日 1 回] により有効性が期待できると考える。

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 2）の結果から、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1、2 又は 3）に対する配合顆粒の有効性は期待できる。また、当該試験に組み入れられなかった 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 4、5 又は 6）及び C 型代償性肝硬変患者における配合顆粒の有効性について、申請者の説明は理解でき、これらの患者に対しても一定の有効性は期待できる。加えて、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者に対する配合錠の投与経験はないものの、本薬の PK に年齢による明らかな影響は示唆されていないことも踏まえ、国際共同第 II/III 相試験（M16-123 試験）パート 1 の成績に基づき当該患者への有効性も期待できるとの申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、3 歳以上 12 歳未満の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における本薬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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.1.2 ウイルス耐性変異について

申請者は、本薬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薬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 2）<sup>19)</sup> の配合顆粒投与開始前において認められた NS3 及

<sup>19)</sup> 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。

び NS5A 領域の変異<sup>20)</sup> は表 13 のとおりであった。設定された用法・用量を完遂し、SVR12 が達成されなかった症例は初期用量が投与された 1 例<sup>21)</sup> であり、配合顆粒投与開始前後において NS3 領域に変異は認められず、投与開始前に NS5A 領域 (K30R 及び V31M)、SVR 未達成判定時において NS5A (Y93H) が認められた。なお、製造販売後を含め、前回一変時から本薬の耐性に係る新たな情報は得られていない [安全性定期報告 (データロック : 2021 年 7 月 25 日)]。

表 13 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M16-123 試験パート 2) における配合顆粒本薬投与開始前に認められた NS3 及び NS5A 領域の変異

genotype (解析例数)	領域	投与開始前の変異
1a (37 例)	NS3	V36L、T54S、V55I、Q80K、Q80K/R、S122G、S122N、S122T、I170V
	NS5A	M28V、M28V/T、Q30H、L31M、H58P、E62D、E62G
1b (21 例)	NS3	V36I、T54S、Y56F、S122T、V170I、V170I/T
	NS5A	Q24R、L28M、R30Q、L31M、Q54H、Q54H/Y、P58L、P58S、Q62E、Q62G/A、Y93H
2b (2 例)	NS3	Y56F
	NS5A	—
3b (2 例)	NS3	—
	NS5A	K30R、V31M
4a (1 例)	NS3	—
	NS5A	L28M
4k (1 例)	NS3	—
	NS5A	M31L

— : 該当なし

機構は以下のように考える。

成人及び 12 歳以上の小児に係る本薬の承認時以降、情報は限られているものの本薬の耐性変異の状況について新たな傾向が認められていないことを確認した。本薬使用の適否については、引き続き、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師が、DAA による前治療歴の有無等を含む患者の状態を踏まえて慎重に判断されることが重要である。また、本薬と耐性関連変異、本薬投与により 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.2 安全性について

申請者は、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における本薬の安全性について、以下のように説明している。

3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の小児患者を対象に配合顆粒を投与した国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M16-123 試験パート 2) における安全性の概要は表 14 のとおりであり、年齢別のコホート間、投与期間及び日本人部分集団と全体集団で安全性プロファイルが異なる傾向は認められなかった。また、既承

<sup>20)</sup> 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

<sup>21)</sup> 未治療の genotype 3b、■歳アジア人男児。GLE/PIB 200/75 mg (コホート 2 の初期用量) を 1 日 1 回 8 週間投与したが、投与終了後 4 週間までに再燃が認められた。

認められなかった。

表 14 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M16-123 試験パート 2) における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	全体 (80 例)	コホート別			投与期間別		
		コホート 2 (9 歳以上 12 歳未満 (29 例))	コホート 3 (6 歳以上 9 歳未満 (27 例))	コホート 4 (3 歳以上 6 歳未満 (24 例))	8 週間投与 (78 例)	12 週間投与 (1 例)	16 週間投与 (1 例)
有害事象	57 (71.3)	20 (69.0)	16 (59.3)	21 (87.5)	56 (71.8)	0	1 (100)
副作用 <sup>a)</sup>	23 (28.8)	6 (20.7)	9 (33.3)	8 (33.3)	23 (29.5)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
グレード 3 <sup>b)</sup> 以上の有害事象	1 (1.3)	1 (3.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.8)	1 (3.4)	0	0	1 (1.3)	0	0

	全体 (9 例)	コホート別			投与期間別		
		コホート 2 (9 歳以上 12 歳未満 (3 例))	コホート 3 (6 歳以上 9 歳未満 (3 例))	コホート 4 (3 歳以上 6 歳未満 (3 例))	8 週間投与 (8 例)	12 週間投与 (1 例)	16 週間投与 (0 例)
有害事象	5 (55.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (62.5)	0	0
副作用 <sup>a)</sup>	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0	2 (25.0)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
グレード 3 <sup>b)</sup> 以上の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判断された有害事象

b) National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0.

グレード 3 以上の有害事象はコホート 2 (8 週間投与) の 1 例 (紅斑性皮疹) に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬投与中止により回復した。なお、C 型代償性肝硬変患者は組み入れられなかったが、当該試験対象の小児における PIB と GLE の血漿中曝露量は 12 歳以上の小児及び成人と類似すると考えられること (6.R.1 参照)、成人と小児で病態が大きく異ならないと考えられることから、既承認の成人及び 12 歳以上の小児の C 型代償性肝硬変患者と安全性プロファイルは同様になると考える。また、体重 45 kg 以上の患者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M16-123 試験) において、12 歳以上 18 歳未満のコホート (パート 1) に含まれ、配合錠が投与され安全性が確認されている [マヴィレット配合錠 審査報告書 (令和元年 7 月 10 日付け)] ことから、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者への配合錠 [3 錠 (GLE/PIB 300/120 mg) を 1 日 1 回] の投与により新たな安全性上の問題が生じる懸念は低いと考える。

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 2) における配合顆粒の有害事象の発現状況等を踏まえると、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の小児患者における評価可能な例数は限られているものの、既承認の配合錠における 12 歳以上の小児及び成人の安全性プロファイルと異なる傾向は認められておらず、配合錠と同様の注意喚起を行った上で、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、当該対象患児への配合顆粒投与時の安全性は許容可能であると

考える。また、体重 45 kg 以上の対象患児に配合錠を 12 歳以上の小児及び成人と同様の用法・用量で投与することにより新たな安全性上の問題が生じる懸念は低いとの申請者の説明は一定程度理解できる。ただし、日本人における投与経験は限られ、特に C 型代償性肝硬変患者及び配合錠の 12 歳未満への投与経験はないことから、引き続き、安全性に関する情報を収集し、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。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、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に対する本薬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、12 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・用量が承認されている医薬品はない。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を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (M16-123 試験パート 2) において、良好な有効性及び忍容性が認められたこと等から、本薬は 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における新たな治療選択肢となる。

機構は以下のように考える。

小児における C 型肝炎ウイルスの主な感染経路は母子感染であり、持続感染となり母子感染が成立した場合でも 4 歳までに無治療で C 型肝炎ウイルスが排除される例が多いことが報告されている [C 型肝炎治療ガイドライン (第 8 版) 2020 年 7 月<sup>22)</sup>、C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン (2020 年)<sup>23)</sup>]。また、小児の C 型慢性肝炎では肝臓の線維化は進行しにくい、基礎疾患がある患者において少数例であるものの肝硬変に至った症例が報告されている (同ガイドライン)。7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、本薬は 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における治療選択肢となり得ると考えるが、上記の点も踏まえ、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、3 歳以上 12 歳未満の患者に対する治療介入の要否を含む本薬使用の適否について慎重に判断される必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝炎患者を対象に配合顆粒を投与した国際共同第 II/III 相試験 (M16-123 試験パート 2) において、用法・用量は GLE 及び PIB の曝露量が既承認の成人の用法・用量投与時と同程度となるように設定され (6.R.1 参照)、投与期間は成人に対する既承認の投与期間と同様に設定された。当該試験において、有効性の主要評価項目である SVR12 率は 96.3% (77/80 例) と良好であり、安全性は忍容可能であった (7.R.1、7.R.2 参照)。当該試験では genotype 4、5 又は 6 の日本人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者は組み入れられなかったが、

<sup>22)</sup> 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編

<sup>23)</sup> 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2020; 34: 95~121

成人と小児で病態に大きな違いはないこと、当該試験の最終用量投与時の GLE 及び PIB の曝露量は成人患者と同程度となることが確認されていること（6.R.1 参照）等から、これらの患者においても当該試験における最終用量を成人と同様の投与期間投与することで有効性は期待できると考えた。また、体重 45 kg 以上の患者に対しては、配合錠を 12 歳以上の小児及び成人と同一の用法・用量とすることが適切と考える（6.R.1 参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、6.R.1、7.R.1 及び 7.R.2 並びに以下の検討を踏まえ、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に対する本薬の用法・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、治療歴等に応じて適切な投与期間が選択されるよう、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

#### <配合錠>

○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、12 歳以上の小児及び 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 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、12 歳以上の小児及び 3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 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。

#### <配合顆粒>

○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、3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を 1 回量とし、1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与する。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。

12 kg 以上 20 kg 未満：3 包（グレカプレビルとして 150 mg 及びピブレンタスビルとして 60 mg）

20 kg 以上 30 kg 未満：4 包（グレカプレビルとして 200 mg 及びピブレンタスビルとして 80 mg）

30 kg 以上 45 kg 未満：5 包（グレカプレビルとして 250 mg 及びピブレンタスビルとして 100 mg）

○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、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。

12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）

20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）

30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 7.R.4.1 配合顆粒の服用方法について

申請者は、配合顆粒の服用方法について、以下のように説明している。

配合顆粒のコーティングは水に速やかに溶解し苦味を呈すること、水で服用した場合に口や歯の側面に付着する可能性があることから、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123試験パート2）では、全量が確実に服用されることを目的として、投与媒体となる水分含量の高くない軟らかい食品と混ぜて配合顆粒を服用することを推奨した。また、砕いたり噛んだりすることで表面積が変化し吸収に影響を及ぼす可能性があること、食品と混ぜてから15分程度であれば、有効成分含量への影響は少ないと考えたことから、食品と混ぜてから15分以内に噛まずに飲み込むよう指導された。被験者に対して軟らかい食品の例示として、なめらかで固まりの入っていないピーナツバター、チョコレートヘーゼルナツペースト、クリームチーズ及び濃いジャムを示し、スプーンですくい上げた場合にスプーンからこぼれ落ちないか確認することとした。実際には、外国人被験者では、主にクリームチーズ、ヨーグルト、アップルソース、ピーナツバター、プリン、日本人被験者では、ヨーグルト、アイスクリーム、ココア味飲料、ゼリー、フルーツソース、チョコレートクリーム、ジャムが使用された。最終visit時のアンケート（質問票に回答した例数：78/80例）において、飲み込みやすさについて37.7%はとても簡単、50.6%は簡単と回答し、味が嫌い（82.4%）、食感が嫌い（52.9%）と回答されたものの、75.3%は全量が服用でき、84.6%は5分以内に服用できたと回答された。また、配合顆粒を噛んでしまったという事例の報告はなかった。製造販売後においては、適切に服用されるよう推奨される食品の例示を含めた服薬説明書を作成する。

機構は、以下のように考える。

配合顆粒の投与媒体となる水分含量の高くない軟らかい食品の選択を含めた服用方法について、患者及び患者家族に向けて分かりやすい服薬説明書を作成する必要がある。また、使用可能な食品について具体的に記載し、食物アレルギーや嗜好性も考慮し選択できるよう、医療現場での要望も踏まえ、適宜、修正・追加していくことが必要である。なお、配合顆粒と食品を混ぜた使用時安定性試験の結果から、一部の食品中では、経時的に配合顆粒中の有効成分含量が低下する傾向が認められていることから、当該情報について適切に情報提供し、配合顆粒と食品を混ぜてから15分以内に可能な限り速やかに服用されるよう注意喚起する必要がある。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-123試験パート2）において、配合錠における各国の既承認用法に依じて日本人は「食後」、外国人は「食事とともに」と設定されたが、食事の規定に関わらず国内外及び小児と成人で本薬の血漿中曝露量は同様であること（6.R.1参照）、本薬は抗ウイルス薬であり確実に必要な用量を服用することが重要であることを踏まえると、小児の食事行動も勘案し、配合顆粒の用

法は、食後又は食事とともにとし、食中～食後の可能なタイミングで服用できるようにすることが適切と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における3歳以上12歳未満の小児に対する本薬の安全性及び有効性を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、実施中の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た特定使用成績調査の対象に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を加えると説明している。

機構は、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に対する本薬の投与経験は限られていることから、申請者が計画している特定使用成績調査を実施すると共に、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、引き続き情報を収集し、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と考える。

以上の機構の判断は、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適合性書面調査を実施した。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ます。

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4年5月18日

### 申請品目

[販売名] マヴィレット配合錠、同配合顆粒小児用  
[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] 令和3年4月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 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。

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員から支持されたことから、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、通常的安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表15に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること(現行から変更なし)、並びに表16に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を実施することが適切と判断した。また、製造販売後調査計画の骨子(案)は表17のとおり提出された。

表15 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 ・併用薬の安全性及び有効性に及ぼす影響	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		

(変更なし)

表 16 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（3歳以上18歳未満の患者）	特定使用成績調査（3歳以上18歳未満の患者）	該当なし

表 17 特定使用成績調査計画<sup>a)</sup>の骨子（案）

目的	使用実態下における3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	3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）
予定症例数	登録例数として80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

a) 既承認の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中の特定使用成績調査（予定登録例数50例）に、3歳以上12歳未満の患者が調査対象として追加された。

## 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、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・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]（申請時より下線部変更、取消線部削除）

<マヴィレット配合錠>

○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、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45 kg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、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45 kg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。

<マヴィレット配合顆粒小児用>

○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、3歳以上12歳未満かつ体重45 kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量標準投与量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。

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。

12 kg 以上 20 kg 未満：3包（グレカプレビルとして150 mg 及びピブレンタスビルとして60 mg）

20 kg 以上 30 kg 未満：4包（グレカプレビルとして200 mg 及びピブレンタスビルとして80 mg）

30 kg 以上 45 kg 未満：5包（グレカプレビルとして250 mg 及びピブレンタスビルとして100 mg）

○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、3歳以上12歳未満かつ体重45 kg 未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量標準投与量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。

12 kg 以上 20 kg 未満：3包（グレカプレビルとして150 mg 及びピブレンタスビルとして60 mg）

20 kg 以上 30 kg 未満：4包（グレカプレビルとして200 mg 及びピブレンタスビルとして80 mg）

30 kg 以上 45 kg 未満：5包（グレカプレビルとして250 mg 及びピブレンタスビルとして100 mg）

[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 <sub>inf</sub>	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under 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 <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CL/F	Apparent clearance	みかけの全身クリアランス
DAA	Direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
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
ITT	Intention-to-treat	－（該当なし）
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
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
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 <sub>1/2</sub>	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t <sub>max</sub>	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	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
配合顆粒	－（該当なし）	マヴィレット配合顆粒小児用
配合錠	－（該当なし）	マヴィレット配合錠
本薬	－（該当なし）	グレカプレビル水和物及びピブレンタスビル