

ハーボニー[®]配合錠 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ハーボニー[®] 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目 次

1.5.1	製品開発の根拠	5
1.5.1.1	はじめに	5
1.5.1.2	日本における C 型慢性肝炎について	6
1.5.1.3	C 型慢性肝炎の臨床経過	6
1.5.1.4	ジェノタイプ 1 の C 型肝炎ウイルス感染に対する既存の治療法	7
1.5.1.5	未だ満たされていない医療ニーズ	8
1.5.2	開発の経緯	9
1.5.2.1	品質に関する試験	9
1.5.2.2	非臨床試験	9
1.5.2.3	臨床試験	10
1.5.2.3.1	海外における臨床開発	10
1.5.2.3.2	国内における臨床開発	11
1.5.2.4	臨床データパッケージ	15
1.5.3	日本における本剤の臨床的位置づけ	16

表目次

図 1.5- 1 開発の経緯図.....	14
----------------------	----

図目次

表 1.5- 1 治療歴及び肝硬変の有無別 SVR12 率	12
表 1.5- 2 臨床データパッケージ.....	15

略号一覧

略語	日本語	英語
AE	有害事象	adverse event
ASV	アスナプレビル	asnaprevir
DAA	直接作用型抗ウイルス薬	direct acting antivirals
DCV	ダクラタスビル	daclatasvir
EU	欧州連合	European Union
FDC	固定用量配合剤	fixed-dose combination
HCV	C型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
IFN	インターフェロン	interferon
LDV	レジパスビル	ledipasvir
NS5A, 5B	非構造タンパク質 5A, 5B	non-structural protein 5A, 5B
Peg-IFN α	ペグ化インターフェロンアルファ	pegylated interferon-alfa
PI	プロテアーゼ阻害剤	protease inhibitor
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
RBV	リバビリン	ribavirin
RNA	リボ核酸	ribonucleic acid
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event
SMV	シメプレビル	simeprevir
SOF	ソホスブビル	sofosbuvir
SVR	持続的ウイルス陰性化	sustained virologic response
TVR	テラプレビル	teraprevir

1.5.1 製品開発の根拠

ハーボニー® 配合錠は、有効成分としてレジパスビル（LDV、GS-5885）及びソホスブビル（SOF、GS-7977）をそれぞれ 90 mg 及び 400 mg 含有する固定用量配合剤（LDV/SOF FDC）で、ジェノタイプ 1 の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症の治療薬として開発が進められている。本剤は、Gilead Sciences, Inc 社が創製し、日本においてはギリアド・サイエンシズ株式会社が開発を行っている。

1.5.1.1 はじめに

LDV は、HCV 非構造タンパク質 5A（NS5A）を標的とする新規の HCV 阻害剤である。LDV はジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV に対し強力な阻害作用を示すほか、種々のジェノタイプに対しても様々な強さの抗ウイルス活性を有している。SOF は、2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルウリジン-リン酸（GS-606965）のヌクレオチドプロドラッグであり、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸体（GS-461203）に変換され、HCV NS5B に対する直接阻害作用を有し、*in vitro* 試験において幅広いジェノタイプの HCV レプリコンリボ核酸（RNA）の複製に対し強い阻害作用を示す。

In vitro 試験において、LDV と SOF の併用により相加的な抗ウイルス作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。また、LDV と SOF の間に交差耐性は認められず、これら 2 つの薬物は相補的な耐性プロファイルを示すことが示された。SOF に対する感受性の低下を示す NS5B S282T 変異レプリコンは、LDV に対する感受性を示し、同様に LDV に対する感受性が低下した NS5A 変異（M28T, Q30H, Q30R, Q30E, L31M, Y93C 及び Y93H）パネルでは、SOF への感受性の低下はみられなかった。

LDV 単味製剤としての安全性及び有効性及び LDV とペグ化インターフェロンアルファ（Peg-IFN α ）又は直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）と併用したときの安全性及び有効性は、北米及び欧州連合（EU）加盟国で実施された複数の臨床試験において評価されてきた。これらの臨床試験には、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者約 1300 例が組み入れられた。同様に、SOF 単味性剤としての安全性及び有効性は、これまでに 6000 例以上の被験者が組み入れられた臨床試験において確認されている。

これら 2 つの薬剤は相補的な耐性プロファイルを示しており、それぞれの単味製剤で確認された安全性及び有効性は、これら 2 つの有効成分を含有する一剤型レジメン、LDV/SOF 配合錠として慢性 HCV 感染の治療薬として臨床開発することの妥当性を裏付けるものである。

本 LDV/SOF 配合錠の開発は、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染治療において、インターフェロン（IFN）及び RBV を併用しない経口剤のみによる治療レジメンに対する医療ニーズに応えるべく行われている。この一剤型レジメンは、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染において 1 日 1 回経口投与するだけの簡便で、治療期間が短くかつ非常に効果的な初の治療法となる可能性を有しており、Peg-IFN α 及び RBV の使用に伴う副作用や忍容性、禁忌等の使用上の制約といった問題を解決し、患者の利便性及びコンプライアンスを高めることが期待される。

今般、本剤の代償性肝硬変を含むジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者の治療薬としての製造

販売承認を取得する目的で申請する。海外では、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者を対象とした本剤の第 3 相試験が既に終了しており、高い有効性、安全性及び忍容性が示されている。これらの試験結果に基づき、米国、EU、カナダ及びオーストラリア／ニュージーランドにおいて本剤の新薬承認申請が行われた。米国及び EU では、それぞれ 2014 年 10 月及び 11 月に承認を取得した。2015 年 2 月 25 日現在、34 カ国で承認されている。

なお、SOF の単味製剤（販売名：Sovaldi®）は、米国、EU 諸国をはじめとする国々において慢性 HCV 感染の治療薬として既に承認されている。日本においても、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染に対するリバビリン（RBV）併用での臨床開発が終了し、2014 年 6 月 27 日に製造販売承認申請を行い、2015 年 3 月 26 日に承認された。

1.5.1.2 日本における C 型慢性肝炎について

HCV はフラビウイルス科に属する一本鎖 RNA ウイルスであり、遺伝的（RNA 配列）多様性が見られ、大別して 6 種類のジェノタイプ（ジェノタイプ 1～6）に分類され、各ジェノタイプはさらにサブタイプ（a、b、c 等）に細分される¹。HCV のジェノタイプ及びサブタイプの分布には地域性がみられ、現行の治療法への反応率に違いが見られる。北米及び欧州ではジェノタイプ 1 が最も多く、次いでジェノタイプ 2 及び 3 である^{2,3}。ジェノタイプ 4、5 又は 6 は、それぞれ中東、南アフリカ及び東南アジアで多く認められる²。

慢性 HCV 感染は、重篤かつ進行性の、ときに生命を脅かす疾患の一つであり、全世界で成人の HCV 持続感染者（HCV キャリア）数は 1 億 8000 万人⁴と推定されている。未治療のまま放置した場合は、最終的に進行性の肝線維化、肝硬変、肝細胞癌、末期肝疾患に至る。

国内における HCV キャリアは、約 130～240 万人と推定されている⁵。国内におけるジェノタイプの分布については様々な報告があるが、ジェノタイプ 1 が約 70%～80%を、次いでジェノタイプ 2 が約 20%～30%を占めるとされる⁵。日本人 HCV 感染患者についての最近の調査では、ジェノタイプ 1 の多くは 1b であり、1a は 3%未満であることが示されている^{6,7}。日本の HCV 感染状況の推移は世界の他の地域よりも約 15～20 年進んでおり、国内の C 型慢性肝炎患者は、概して高齢で、前治療歴を有し、肝疾患の進行が見られる患者が多い傾向にある^{8,9,10}。

1.5.1.3 C 型慢性肝炎の臨床経過

HCV 感染の臨床経過は多様である。HCV への初回感染後、感染例の約 10%～50%では体内からウイルスが自然に排除されるが、多くの場合 C 型慢性肝炎へと移行する^{11,12}。国内の C 型慢性肝炎患者のおよそ 15%～30%が、肝硬変、肝細胞癌、末期肝疾患などの合併症を発症すると推定されている¹³。

HCV 感染に伴い肝硬変を発症している患者では、肝細胞癌へと進行する危険性が高い¹⁴。国内の肝細胞癌による年間死亡例数は 2006 年で 33,662 例と報告されており¹⁵、国内の原発性肝癌を対象とした全国調査では、日本人肝細胞癌患者の約 70%が HCV 抗体陽性であったことから¹⁶、HCV 感染に関連した肝細胞癌による死亡例数は年間で約 21,000 例にのぼると推定される⁸。国内の肝細胞癌治療ガイドラインでは、肝細胞癌の積極的治療と再発に対するモニタリングが規定さ

れているにもかかわらず¹⁷、HCV 感染例ではほぼ例外なく肝細胞癌の再発がみられることから、国内の保健医療経済学上の多大な負担となっている^{5, 16, 18, 19, 20}。

1.5.1.4 ジェノタイプ 1 の C 型肝炎ウイルス感染に対する既存の治療法

C 型慢性肝炎治療の目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、すなわち肝細胞癌及び慢性肝疾患に起因する死亡率の抑止である。有効な抗ウイルス治療により HCV を排除できれば、活動性肝炎の鎮静化、さらには肝疾患増悪の抑制や肝細胞癌発症の相対的リスクの低下が可能となる²¹。

日本では、慢性 HCV 感染に対する現行の治療法は、HCV ジェノタイプ、ベースラインの HCV RNA 量、IL28B の遺伝子型、HCV Core70 番及び IFN 感受性決定領域の変異、年齢、肝線維化の程度及び治療歴など様々な要因を考慮し選択される。

日本における慢性 HCV 感染の多くを占めるジェノタイプ 1 の HCV 感染では、Peg-IFN α 及び RBV の併用療法が 2004 年に承認されて以来、標準療法と位置づけられており、日本人ジェノタイプ 1 の未治療患者に 48 週間投与した際の SVR 率は約 50%~60%とされている^{22, 23}。2011 年には、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 (PI) であるテラプレビル (テラビック®錠 ; TVR) が、Peg-IFN α -2b (ペグイントロン®皮下注用) 及び RBV (レベトール®カプセル) との併用によるジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎の治療薬として承認された。未治療の日本人患者におけるこの 3 剤併用療法による SVR 率は 73.0%²⁴、前治療再燃例及び IFN をベースとした前治療無効例の患者では、それぞれ 88.1%及び 34.4%と報告されている²⁵。Peg-IFN α 及び RBV による治療に TVR を加えることで、ジェノタイプ 1 の HCV 感染治療における有効性は高まったが、この治療は中等度から重度の貧血、皮膚障害 (発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群及び薬剤性過敏症症候群)、腎機能障害及び腎不全といった重大な安全性及び忍容性上の問題を伴うものであった²⁴。TVR の安全性は 2012 年より、医薬品医療機器総合機構のリスクコミュニケーションにおいても取り上げられており、また米国では、最も注意喚起すべき副作用情報である ‘black box’ warning として、全身症状を伴う発疹が製品の添付文書に追記された。2013 年 9 月には、第二世代の HCV PI であるシメプレビル (ソブリアード®カプセル ; SMV) が Peg-IFN α 及び RBV との併用によるジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎の治療薬として承認された。SMV は、未治療の高ウイルス量症例又は IFN をベースとした治療に無効又は再燃となった症例に対して使用される。国内第 3 相試験において、Peg IFN α 、RBV 及び SMV の 3 剤併用療法における SVR 率は、未治療例で約 89%~92%、前治療無効例で約 36~51%、前治療後の再燃例で約 90~97%と報告されている^{26, 27, 28, 29}。SMV は TVR に比べ良好な安全性プロファイルを有するが、Peg-IFN α 及び RBV の併用が必要であり、進行性の肝疾患を有する日本人の高齢患者にとっては依然として問題が残っている。

2014 年 7 月に、経口剤のみから成る IFN 及び RBV を併用しないレジメン、すなわち HCV NS5A 阻害剤であるダクラタスビル (ダクルインザ®錠 ; DCV) と HCV NS3/4A PI であるアスナプレビル (スンベプラ®カプセル ; ASV) の 2 剤併用、24 週間投与のレジメンが、IFN をベースとする治療に不適格、不耐容又は前治療が無効であったジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染治療薬として承認された。国内第 3 相試験では、全体の SVR24 率が 84.7% (188/222 例)、IFN をベースとする治療に不適格又は不耐容の被験者及び前治療無効の被験者 (null responder 及び partial

responder) における SVR24 率はそれぞれ 87.4%及び 80.5%であった³⁰。また、安全性の面では、ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加などの肝機能障害が見られている。ウイルス学的治療不成功は特にベースラインに NS5A 耐性変異を有する患者において懸念され、Y93H 及び L31M/V に変異がある患者における SVR 率はそれぞれ 43.3% (13/30 例) 及び 25.0% (2/8 例) であった。この結果は、日本で最近実施された試験において、過去に NS5A 阻害剤への曝露歴のないジェノタイプ 1b の HCV 感染患者の中に、DCV 及び ASV の併用療法に対する反応性が低い NS5A L31M/V/F や Y93H などに変異を有する患者が一定数存在することが示されていることから特に重要である³¹。さらに、DCV 及び ASV の国内第 3 相試験では、SVR を達成しなかった治療不成功は、主として NS5A 耐性変異の出現によることが示された。

1.5.1.5 未だ満たされていない医療ニーズ

HCV 感染治療に対する現在の国内ガイドライン^{14, 32}では、SMV の国内第 3 相試験で得られたデータを反映しており、高ウイルス量 ($\geq 5 \log_{10}$ IU/mL) の未治療患者及び IFN をベースとする前治療で効果が得られなかった既治療患者に対し、Peg-IFN α 、RBV 及び SMV の 3 剤併用療法を推奨している^{14, 26, 32}。

Peg-IFN α 及び RBV に NS3/4A PI を上乗せ投与することにより、ジェノタイプ 1 の HCV 感染治療における有効性は大きく向上したが、このレジメンも IFN 製剤と RBV 製剤の併用を主軸とするものであり、これらの治療法に伴う重大な安全性や忍容性の問題、様々な薬剤との相互作用等による使用上の制約があり、この治療レジメンを適用できない患者も多い。

新たに承認された DCV 及び ASV の 24 週間併用療法は、IFN 及び RBV を併用しないレジメンで、臨床試験における全体の SVR 率は 84.7% (188/222 例) であったが³⁰、この数値はまだ改善の余地を残すものである。DCV 及び ASV によるレジメンは IFN をベースとする治療に適格な未治療患者には適用できず、またジェノタイプ 1a の患者においては SVR 率が低いことが報告されている³³。日本ではジェノタイプ 1 に占めるジェノタイプ 1a の割合は小さいが、これら患者は確実に存在しており、DCV 及び ASV の併用療法によるジェノタイプ 1a に対する治療効果は十分とはいえない。さらに 1.5.1.4 で述べたように、日本人では、DCV 及び ASV の併用療法に対する反応性の低下と関連する L31M/V/F や Y93H などの NS5A 耐性変異をベースラインに有している患者が一定数存在する³¹。また、安全性の面でも、ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加といった肝機能障害の懸念がある。

以上のように、有効性及び安全性の面から、IFN 及び RBV を併用することなくより高い有効性 (SVR 率 >95%) を示し、NS5A 耐性変異を有する患者においても有効な、より安全で忍容性に優れた治療レジメンに対する大きなニーズが未だ存在している。

肝細胞癌や末期肝疾患をはじめとする肝炎の進行により生じる負担を軽減するためには、HCV 感染に対し早期に治療介入し、これを根絶する必要がある。効果的な抗ウイルス療法の早期導入は、肝疾患進行による将来的な負担を軽減するために重要であると言えるが、進行性の疾患を有する高齢患者にも適用しうる安全かつ効果的な抗ウイルス療法は最も重要な課題でもある。

こうした国内のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者に現存する医療ニーズへの取組みとして、LDV 及び SOF の配合錠の開発が進められている。本剤は、簡便かつ効果的な IFN 及び RBV を併

用しない経口剤のみによる 1 日 1 回投与の治療レジメンを提供し、ベースラインで NS5A 耐性変異が検出された患者や PI を含む 3 剤併用療法で効果が得られなかった患者においても高い有効性 (SVR >95%) が期待されている。また、本剤は国内の HCV 感染患者の大半を占める高齢患者においても安全で忍容性に優れていると考えられる。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

本剤は LDV 90 mg 及び SOF 400 mg を有効成分として含有する配合錠である。

有効成分のひとつである SOF については、「ソバルディ®錠 400 mg」の有効成分としてギリアド・サイエンシズ株式会社が 2014 年 6 月に新医薬品製造販売承認申請を行い、2015 年 3 月に承認された。

本剤のもうひとつの有効成分である LDV は、Gilead Sciences, Inc 社がアセトン付加物として原薬を開発した。[] 年 [] 月に [] に関する試験及び [] のための試験を開始し、[] 年 [] 月に完了した。

製剤化する際、LDV の ████████ を向上させ、その ████████ を改善するために LDV 噴霧乾燥分散品を製剤中間体として製し、これに SOF 及びその他の添加剤を混ぜ合わせ、錠剤化した。

原薬の LDV アセトン付加物及び製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。原薬については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これまでに得た安定性試験結果に基づいて、リテスト期間は 3 ヶ月と設定した。製剤については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これまでに得た安定性試験結果に基づいて、有効期間は室温で 30 ヶ月と設定した。

なお、原薬及び製剤の長期保存試験は共に現在継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験

本剤の非臨床薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験、安全性薬理試験）は、LDV 及び SOF それぞれの有効成分単独で、さらに LDV/SOF 併用下において実施した。本配合錠の非臨床薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用試験）及び毒性（単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、不純物に関する毒性試験）については、有効成分単独で実施した試験結果から考察、評価した。

LDV はジェノタイプ 1a 型及び 1b 型レプリコン細胞に対して強い抗ウイルス活性を示し、また SOF は、HCV レプリコン細胞を用いた試験において広範にわたるジェノタイプの HCV RNA 複製を強力に阻害した。LDV/SOF 併用によるジェノタイプ 1a 型及び 1b 型レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した結果、いずれのジェノタイプでも相加的な抗ウイルス作用が認められた。両成分の併用による拮抗作用は認められなかった。同様の結果がジェノタイプ 2~4 型レ

プリコン細胞でも得られた。*In vitro* で LDV 及び SOF に交差耐性は認められておらず、これら 2 つの薬物は相補的な耐性プロファイルを有する。SOF に対する感受性の低下を示す NS5B S282T 変異レプリコン細胞は、LDV に対する感受性を示し、同様に LDV に対する感受性が低下した NS5A 変異 (M28T, Q30H, Q30R, Q30E, L31M, Y93C 及び Y93H) パネルでは、SOF への感受性の低下はみられなかった。

LDV の細胞毒性は低く、特異性は高かった。LDV のヒトのキナーゼ、イオンチャネル及び受容体に対する標的外作用の可能性は低かった。SOF は *in vitro* 試験で各種細胞型において著明な細胞毒性を示さなかった。また、ミトコンドリア毒性の可能性も低く、SOF の活性代謝物 GS-461203 を用いた *in vitro* 試験で、ヒトの DNA、RNA 及びミトコンドリアポリメラーゼに対する明らかな阻害も認められなかった。SOF 及び主要代謝物 GS-331007 のイオンチャネルや受容体に対する結合親和性は低く、標的外作用の可能性は低いことが示された。LDV/SOF 併用による細胞毒性をジェノタイプ 1b 型、2a 型、3a 型及び 4a 型レプリコン細胞を用いて検討した結果、いずれも明らかな細胞毒性は認められなかった。

In vitro 薬力学的薬物相互作用試験において、LDV 又は SOF をそれぞれ NS3 PIs (boceprevir、SMV、TVR) や NS5A 阻害薬である DCV などの他の抗 HCV 薬と併用した時、いずれも拮抗作用を示さなかった。また、LDV 又は GS-9851 (SOF 及びそのジアステレオマー GS-491241 の混合物) とエファビレンツ、エルビテグラビル、テノホビル、ダルナビル、エムトリシタビン、アタナザビル、リルピビルン及びラルテグラビルなどの抗 HIV 薬との併用では、HCV レプリコン細胞及び HIV 感染細胞に対し、いずれも大きな影響は認められなかった。

これら一連の非臨床薬力学的試験の結果から、本剤は HCV 感染に対する非常に有効な治療薬となることが期待される。また、安全性薬理、薬物動態及び毒性試験から、本剤の臨床使用における懸念を示す結果は得られなかった。これら非臨床試験結果の詳細は、第 2 部 (4) 非臨床試験の概括評価を参照のこと。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 海外における臨床開発

本剤の 2 つの有効成分の薬物動態学的特性は、LDV 単味製剤として実施した試験、SOF 単味製剤として実施した試験及びそれぞれの単味製剤の併用投与又は配合錠の投与による生物薬剤学的試験及び臨床薬理試験などに基づき、包括的に検討された。これら臨床試験結果の詳細は、第 2 部 (7) 臨床概要を参照のこと。

本剤の有効性及び安全性は、第 2 相試験 2 試験 [P7977-0523 (ELECTRON) 試験 Part 4 (Groups 12 及び 13) 及び Part 6 (Groups 16~18、20 及び 21) 及び GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験] で評価した。第 2 相試験で得られたデータから、本剤はジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染の治療において、経口剤のみの、1 日 1 回投与、8~12 週という治療期間が短く簡便で非常に効果的な治療レジメンとなる可能性が示された。

続いて海外ピボタル第 3 相試験 3 試験 [GS-US-337-0102 (ION-1) 試験、GS-US-337-0109 (ION-2) 試験及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験] をジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者を

対象として実施した。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0109 (ION-2) 試験では、それぞれ未治療被験者及び前治療のある被験者を対象に、本剤 (LDV/SOF) 又は本剤及び RBV (LDV/SOF+RBV) を、12 週間又は 24 週間投与した。GS-US-337-0108 (ION-3) 試験では、未治療被験者を対象に、本剤の 8 週間及び 12 週間投与、本剤及び RBV の 8 週間投与を評価した。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0109 (ION-2) 試験では、代償性肝硬変を有する被験者も組み入れた (20%以下)。

これらの試験における主要評価項目は、投与終了後 12 週の HCV RNA 量 (定量的 PCR 法) が定量下限未満となった被験者の割合 (SVR12) とした。これら試験では、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染において、肝硬変の有無に関わらず、未治療被験者においても前治療のある被験者においても、本剤の 12 週間投与により高い SVR12 率 (93%超) が得られた。また、これら試験の結果から、投与期間を 12 週間から 24 週間に延長しても、本剤に RBV を追加投与しても SVR 率は顕著に上昇しないことが示された。

これら臨床試験に加え、国内での臨床開発に先立って、ICH E5 ガイドラインに則って日本人及び白人健康被験者における薬物動態 (PK) 試験 (GS-US-334-0111 試験) を米国で実施した。本試験では、本剤の単回投与後の安全性、忍容性及び PK プロファイルを比較した。その結果、本剤の単回投与における忍容性は良好であり、日本人及び白人健康被験者の安全性評価において明らかな違いは認められなかった。また、LDV、SOF 及びその代謝物の PK においても臨床的に意味のある差は認められず、ジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者に対する本剤投与に問題はないと考えられた。

LDV 及び SOF については、これまでに臨床上の安全性の問題は特定されていない。これまでに、海外において、2700 例以上の慢性 HCV 感染被験者に本剤又は本剤及び RBV が投与されたが、本剤に関連する臨床上の安全性にかかわる問題は認められていない。本剤の開発プログラムにおいて集積された臨床データでは、今回申請する本剤の 12 週間投与の優れた安全、忍容性、高い抗ウイルス活性が示されており、本製造販売承認申請を裏付けとなるものである。

1.5.2.3.2 国内における臨床開発

国内では、未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者を対象に、12 週にわたる本剤単独投与 (LDV/SOF) 又は本剤及び RBV の 2 剤併用投与 (LDV/SOF+RBV) における有効性、安全性及び忍容性を評価する目的で、多施設共同、オープンラベル第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) を平成 25 年 (2013 年) 10 月より実施した。この試験のデザインについては、平成 25 年 (2013 年) 10 月 10 日に実施した医薬品 100-100000 相談 (100-100000) にて、PMDA との対面助言を実施し協議した。さらに、国内及び海外臨床データに基づく臨床データパッケージの適切性、実施可能性を考慮した国内第 3 相試験の 100-100000、並びに 100-100000 等についても協議を行った (100-100000)。

GS-US-337-0113 試験における主要評価項目は、投与終了後 12 週の HCV RNA 量が定量下限未満の被験者の割合 (SVR12 率) とした。本試験では、計 341 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。これらのうち 318 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。未治療及び前治療のある被験者はともに 159 例であり、ベースライン時に代償性肝硬変を有していた

被験者は 72 例（22.6%）であった。Intent-to-treat の原則に基づいた治療歴、治療群及び肝硬変の有無別の SVR12 率を表 1.5- 1 に示す。

表 1.5- 1 治療歴、治療群及び肝硬変の有無別 SVR12 率

	未治療		前治療あり	
	LDV/SOF (78 例)	LDV/SOF+RBV (81 例)	LDV/SOF (79 例)	LDV/SOF+RBV (80 例)
全体の SVR12	100.0% (78/78)	96.3% (78/81)	100.0% (79/79)	100.0% (80/80)
95%信頼区間	95.4%-100.0%	89.6%-99.2%	95.4%-100.0%	95.5%-100.0%
肝硬変				
なし	100.0% (65/65)	97.1% (68/70)	100.0% (52/52)	100.0% (59/59)
あり	100.0% (13/13)	90.9% (10/11)	100.0% (27/27)	100.0% (21/21)

LDV/SOF 投与群では、未治療群及び既治療群の被験者ともに SVR12 率は 100%であった（それぞれ 78 例及び 79 例）。LDV/SOF+RBV 群では、SVR12 率は未治療群で 96.3%（78/81 例）及び既治療群で 100%（80/80 例）であった。Hochberg 検定法を用いた検討において、LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV を投与した肝硬変のない未治療被験者における SVR12 率は、事前に規定された補正したヒストリカルコントロール群の SVR null rate である 63%に比較して有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。肝硬変を有する被験者では、全体として 98.6%（71/72 例）が SVR12 を達成した。なお、評価の対象となった 318 例で治療期間中のブレイクスルーは認められなかった。SVR12 を達成しなかった 3 例は全て LDV/SOF+RBV 群の未治療例であり、1 例が再燃、残り 2 例が有害事象発現による治験中止（死亡例 1 例を含む）であった。

SVR12 率において、RBV の併用投与による臨床的に重要な影響は認められず、また治療歴の有無や肝硬変の有無によっても SVR12 率に差は認められなかった。

さらに、本試験では、これまで低い SVR 率の予測因子又は関連が指摘されてきた宿主側及びウイルス側の要因（年齢 65 歳以上、高 BMI、肝硬変あり、高ウイルス量、non-CC IL28B 遺伝子型等）による SVR12 率への影響はみられなかった。また、前治療のある被験者、全 159 例で SVR12 を達成したことも注目すべき点である。この中には、前治療として Peg-IFN α 、RBV 及び PI の 3 剤併用療法を受けたが SVR を達成しなかった被験者 36 例が含まれており、投与された PI の内訳は TVR 14 例、SMV12 例、vaniprevir 7 例及び faldaprevir 3 例であった。

ベースライン時に既に NS5A 耐性変異が検出されていたジェノタイプ 1 の日本人 HCV 感染患者では、HCV NS5A 阻害剤である DCV 及び HCV NS3/4A 阻害剤である ASV の 2 剤の 24 週間併用投与後の SVR 率は著しく低いことが示されている。DCV 及び ASV 併用による国内第 3 相試験では、ベースライン時に NS5A 耐性変異（主に Y93H 及び L31M）が検出された 37 例のうち、SVR を達成した被験者は 15 例（40.5%）であった³⁰。またこの試験では、ウイルス学的治療不成功であった 34 例中 29 例（85.3%）に DCV 及び ASV の両方に対する耐性変異が検出された。新規の抗ウイルス療法は、治療前に耐性変異を有する患者に対して有効性を示すだけでなく、相補的な耐性プロファイルを有する必要がある、レジメン中のある成分に対する耐性変異を他の成分

が補完することが求められる。本試験では、大規模シーケンシング（カットオフ値：1%）により、23.3%（74/318 例）にベースライン時に 1 つ以上の NS5A 耐性変異が検出された。これら 74 例のうち 41 例が LDV/SOF の、33 例が LDV/SOF+RBV の投与を受けた。NS5A 耐性変異の有無に関わらず、LDV/SOF 群では 41 例全ての被験者が、LDV/SOF+RBV 群では、33 例中 32 例（97.0%）が SVR12 を達成し、全体としての SVR 率は 98.6%（73/74 例）であった。LDV/SOF+RBV 群の再燃が見られた被験者 1 例は、ジェノタイプ 1b の HCV 感染例であり、ベースライン時に Y93H 変異（> 99%）が確認された。当該被験者は、投与期間中 HCV RNA 量が定量下限未満を維持していたが、投与終了後 4 週の再燃時には Y93H 変異（> 99%）が確認された。投与終了後 4 週時点で、他の NS5A 耐性変異は検出されなかった。NS5B スクレオシド阻害剤に影響する耐性変異及び SOF 投与関連変異の発現はいずれの時点でもなかった。

本試験（GS-US-337-0113 試験）における LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV の 12 週間投与における忍容性は概して良好であり、高いアドヒアランスが認められた。日本人被験者での LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは、既に海外で実施された第 3 相試験における結果と一致していた。

全体として、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（AE）の発現は非常に少なく（Grade 3：0.6%、2/318 例、Grade 4：0.9%、3/318 例）、また重篤な有害事象（SAE）の発現も非常に少なかった（1.3%、4/318 例）。このうち、治験責任医師より治験薬と関連ありと判断された SAE は 2 件（急性心筋梗塞及び心停止）であったが、いずれも LDV/SOF+RBV 投与群での発現であった。これら SAE の詳細は、第 2 部（7）臨床概要を参照のこと。本剤投与に関連するとみられる明確な安全性シグナルは特定されなかった。本剤に RBV を併用投与すると有害事象、特に RBV の副作用として知られている貧血及び発疹の発現率が上昇した。RBV の併用は、安全性の懸念を増すものの、有効性に対して影響はなかった。

国内第 3 相試験から得られた有効性及び安全性データは、未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の慢性 C 型肝炎患者（代償性肝硬変患者を含む）を対象とする本剤の 12 週間投与の製造販売承認申請の裏付けとなるものである。

本剤の製造販売承認申請の根拠となる資料に関する開発の経緯図を図 1.5- 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ハーボニー® 配合錠

図 1.5- 1 開発の経緯図

物理的・化学的性質／規格	(LDV アセトン付加物として)	
安定性	原薬 (LDV アセトン付加物として)	
	製剤 (配合錠として)	
薬理	効力を裏付ける試験 (LDV)	
	効力を裏付ける試験 (LDV+SOF)	
	副次的薬理試験 (LDV)	
	安全性薬理試験 (LDV)	
薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄 (LDV)	
毒性	反復 (マウス、ラット、イヌ) (LDV)	
	遺伝毒性 (LDV)	
	がん原性 (マウス、ラット) (LDV)	
	生殖発生毒性 (LDV)	
	局所刺激性 (LDV)	
	その他 (LDV)	
臨床	薬物動態 (日本人及び白人)、海外	
	第 3 相、国内	
	第 1 相、海外	
	第 2 相、海外	
	第 3 相、海外	

1.5.2.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージとして、LDV 単味製剤又は SOF 単味製剤として実施した試験及び配合錠の臨床開発プログラムの一部として実施したそれぞれの単味製剤の併用投与又は配合錠の投与による試験を表 1.5- 2 に示す。

表 1.5- 2 臨床データパッケージ

評価資料			
	試験番号	対象被験者	目的・デザイン
I	GS-US-334-0111	日本人及び白人健康被験者	PK 比較、安全性及び忍容性
	GS-US-344-0109	健康被験者	LDV の QT/QTc 間隔に及ぼす影響、安全性及び忍容性
	P7977-0613	健康被験者	SOF の QT/QTc 間隔に及ぼす影響、安全性及び忍容性
III	GS-US-337-0113	ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者（未治療又は前治療のある被験者、肝硬変を有する場合を含む）	抗ウイルス作用、安全性及び忍容性 未治療被験者：LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（用量は体重により 600、800 又は 1000 mg/日、1 日 2 回投与）併用投与、12 週間 前治療のある被験者：LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（用量は体重により 600、800 又は 1000 mg/日、1 日 2 回投与）併用投与、12 週間
	GS-US-337-0102 (ION-1)	ジェノタイプ 1 の慢性 C 型肝炎患者（未治療の被験者、肝硬変を有する場合を含む）	抗ウイルス作用、安全性及び忍容性 LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（1000 又は 1200 mg/日、1 日 2 回投与）、12 週間 LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（1000 又は 1200 mg/日、1 日 2 回投与）、24 週間
	GS-US-337-0109 (ION-2)	ジェノタイプ 1 の慢性 C 型肝炎患者 [Peg-IFN 及び RBV による前治療（NS3/4A PI 含有レジメンを含む）が無効であった被験者、肝硬変を有する場合を含む]	抗ウイルス作用、安全性及び忍容性 LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（1000 又は 1200 mg/日、1 日 2 回投与）、12 週間 LDV/SOF 又は LDV/SOF 及び RBV（1000 又は 1200 mg/日、1 日 2 回投与）、24 週間
	GS-US-337-0108 (ION-3)	ジェノタイプ 1 の慢性 C 型肝炎（HCV）患者（未治療で肝硬変を有していない被験者）	抗ウイルス作用、安全性及び忍容性 LDV/SOF、8 週間 LDV/SOF 及び RBV（1000 又は 1200 mg/日、1 日 2 回投与）、8 週間 LDV/SOF、12 週間
参考資料			
I	GS-US-337-0101	健康被験者	配合錠のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験
	GS-US-344-0102 GS-US-337-0127 GS-US-337-0128 GS-US-337-1306 GS-US-337-1501	健康被験者	LDV 単味製剤又は配合錠による薬物相互作用試験
	GS-US-256-0102	HCV 感染被験者	LDV の用量範囲探索
	LDV 又は SOF 単味製剤による食事の影響を検討する試験、薬物相互作用試験、特別な患者集団（肝機能障害、腎機能障害）での試験等		
	GS-US-248-0120	HCV 感染被験者	レジパスビルの用量設定試験
	P7977-0523 GS-US-337-0118 GS-US-337-0123	HCV 感染被験者	配合錠の有効性及び安全性を検討した第 2 相試験

1.5.3 日本における本剤の臨床的位置づけ

現行の標準療法や現在開発が進められている様々な DAA による治療レジメンよりも更に効果的で、より優れた安全性/忍容性及び薬剤耐性プロファイルを備えた簡便な治療レジメンに対する大きな医療ニーズは依然として存在している。Peg-IFN α 及び RBV を用いるレジメンに付随する毒性及び忍容性の問題は、HCV NS3/4A PIs (TVR 又は SMV) を追加して投与することにより悪化する可能性があることが知られ、多くの患者が治療を望まない状況をもたらしている。さらに、禁忌等の使用上の制約から Peg-IFN α 及び/又は RBV を使用できない患者も多い^{34, 35, 36, 37, 38}。

最近まで Peg-IFN α 及び RBV による 2 剤療法又はこれに PI を併用する 3 剤併用療法に不適格、不耐容、これら薬剤による治療を望まない患者又はこれら治療が無効であった患者に対する治療の選択肢は存在しなかった。DCV 及び ASV による治療が承認されたことにより、これらの患者は IFN 及び RBV を併用しない 24 週間投与の治療を選択できるようになったが、本レジメンによる有効性は十分とは言えず、SVR24 率は全体で 84.7% (188/222 例) であった。ウイルス学的治療不成功は、ベースラインで NS5A 耐性変異が検出された被験者において重大な問題であり、ベースラインで L31M/V 及び/又は Y93H 変異が検出された被験者での SVR 率は 40.5% (15/37 例) であった。DCV 及び ASV の併用投与により SVR を達成しなかった被験者の 85.3% (29/34 例) は、ウイルス学的治療不成功が判明した時点で、NS5A 及び/又は NS3/4A 耐性変異が検出された。安全性の面では、DCV 及び ASV による治療法は、IFN 及び RBV をベースとする治療法に比べて著しい改善を示したものの、第 3 相試験において被験者の 5.9% (13/222 例) で SAE が報告され、また 5.0% (11/222 例) は有害事象のため投与中止に至った。投与中止に至る有害事象として最も多かったのは ALT/AST 増加で、有害事象による投与中止の 91% (10/11 例) を占めた³⁰。現在既存治療が適用とならない国内の患者に対し、DCV 及び ASV による治療法は新たな治療選択肢を提供したが、IFN をベースとする治療法に適格な未治療の患者には適用できない。

こうした日本における医療ニーズを満たすべく、LDV/SOF 配合錠の開発が進められている。本剤は、ジェノタイプ 1 の HCV 感染の治療薬として、簡便、短期間投与、経口剤のみから成る IFN 及び RBV を使用しない 1 日 1 回投与の治療レジメンである。本剤の国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) の被験者の組入れ基準は、早急な治療を必要とする日本人患者集団を反映したもので、未治療及び前治療のある被験者、IFN をベースとする治療に不適格又は不耐容の被験者、肝線維化進展例又は代償性肝硬変を有する被験者など、様々な背景を有するジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者が試験に組み入れられた。また、HCV NS3/4A PI を含むレジメンが無効であった被験者も組み入れ可能とした。肝疾患が進行した患者層を考慮し、年齢の上限に関する基準は設定しなかった。また、好中球数の下限に関する基準は設けず、血小板数については 50,000/ μ L 以上で組み入れを可能とした。日本においては、ジェノタイプ 1b の HCV 感染が大部分を占めるが、ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者も組み入れ可能とした。

本剤は、日本人患者において、未治療及び前治療のある被験者（それぞれ 78 例及び 79 例）ともに、これまでにない 100%という高い SVR 率を示した。また、本剤の投与を受けた肝硬変を有する被験者においても 100% (40/40) の SVR 率を示した。本剤を含むレジメンは、治療前に NS5A 耐性変異の認められた被験者においても高い有効性を示し、全体での SVR 率は 98.6%

(73/74 例) であった。また、Peg-IFN α 、RBV 及び PI による 3 剤併用療法が無効であった被験者においても 100% (36/36) の SVR 率を示した。高齢被験者、IFN 治療での低い SVR 率に対する予測因子を有する被験者 (高ウイルス量、高 BMI、IL28B non-CC 遺伝子型) を含め、いずれの部分集団間でも SVR 率に差は認められなかった。さらに、本試験ではジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者が 3.1% (10/318 例) 組み入れられたが、全ての被験者で SVR12 を達成した。

国内第 3 相試験における本剤の安全性及び忍容性プロファイルは海外試験と同様に良好であり、65 歳以上の高齢被験者、代償性肝硬変を有する被験者、IFN をベースとする前治療に不耐容であった被験者、IFN を含む治療に不適格の未治療被験者においても忍容性は良好であった。RBV 非併用の本剤投与群では治療を早期に中止した被験者はなかった。海外臨床試験と同様に、本剤投与に関連するとみられる明確な安全性シグナルは特定されなかった。RBV の併用は、毒性を増大させたが、有効性に関してメリットはなく、レジメンの一部として RBV を投与する必要はないと考えられた。本剤の治療レジメンは、IFN 及び RBV を併用しないものであり、治療が適用可能な患者集団の拡大が期待される。

肝細胞癌及び末期肝疾患を含む重度の肝疾患による負担を減らすため、HCV 感染の早期治療及び根絶が必要とされている。肝疾患の進行によって起こり得る将来の負担を軽減するため、有効な抗ウイルス剤の早期導入が重要であり、肝炎の進行がみられる高齢患者にも使用できる安全かつ有効な抗ウイルス療法の導入が急務の課題となっている。LDV/SOF の総合的な抗ウイルス活性及び好ましい安全性及び忍容性プロファイルから、本剤は日本における未だ満たされない医療ニーズを満たし、国内のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者における第一選択薬と位置付けられると考える。

以上のことから、新医薬品として、以下に示す内容で本剤の製造販売承認申請を行うに至った。

効能・効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
用法・用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg) を 12 週間経口投与する。

参考文献

- 1 Nakano T, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int* 2012;32 (2):339-45. (第 5.4.68 項)
- 2 Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2011;31 Suppl 2:1-3. (第 5.4.69 項)
- 3 Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48 (1):148-62. (第 5.4.24 項)
- 4 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74. (第 5.4.34 項)
- 5 Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 2011;31 Suppl 2:61-80. (第 5.4.84 項)
- 6 Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Nakatani SM, et al. Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region. *PLoS ONE* 2013;8 (9):e73615. (第 5.4. 98 項)
- 7 Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol* 2012;84 (3):438-44. (第 5.4. 40 項)
- 8 Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. *Intervirology* 2010;53 (1):39-43. (第 5.4.13 項)
- 9 Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004;47 (1):32-40. (第 5.4.88 項)
- 10 Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52 (2):518-27. (第 5.4.4 項)
- 11 Craxì A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, European association for the study of the liver. *J Hepatol* 2011; Aug;55(2):245-64. (第 5.4.16 項)
- 12 CDC. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2010. In: National Center for HIV/AIDS VH, STD & TB Prevention Division of Viral Hepatitis, ed. CDC, 2010. (第 5.4.11 項)
- 13 Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48 (2):418-31. (第 5.4.89 項)
- 14 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. C 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版) 2013 年 11 月. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c (第 5.4. 107 項)
- 15 Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:102-7. doi: 10.1007/s00535-008-2251-0. Epub 2009 Jan 16. (第 5.4.94 項)
- 16 Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007;37 (9):676-91. (第 5.4.44 項)
- 17 Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29 (3):339-64. (第 5.4.51 項)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ハーボニー® 配合錠

- 18 Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, et al. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;244 (5):771-80. (第 5.4.82 項)
- 19 Tomoda T, Nouse K, Sakai A, Ouchida M, Kobayashi S, Miyahara K, et al. Genetic risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus: a case control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27 (4):797-804. (第 5.4.91 項)
- 20 Liu GG, DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Langley P, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. *Value Health* 2012;15 (1 Suppl):S65-71. (第 5.4.57 項)
- 21 Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 1):329-37. (第 5.4.64 項)
- 22 ペグイントロン®皮下注用. 添付文書. MSD 株式会社 2012 年 11 月改訂 (第 5.4.105 項)
- 23 ペガシス®皮下注. 添付文書. 中外製薬株式会社 2014 年 1 月改訂 (第 5.4.104 項)
- 24 Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78–84. (第 5.4.54 項)
- 25 Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19 (2):e134-42. (第 5.4.43 項)
- 26 Asahina Y, Hiramatsu N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Kurosaki M, et al. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. *Hepatol Res* 2014;44:59-70. (第 5.4.3 項)
- 27 Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014;61 (2):219-27. (第 5.4.42 項)
- 28 Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014;49 (5):941-53. (第 5.4.48 項)
- 29 Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014. (第 5.4.52 項)
- 30 Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091. (第 5.4.53 項)
- 31 Miura M, Maekawa S, Sato M, et al. Deep sequencing analysis of variants resistant to the non-structural 5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2014; 10.1111/hepr.12316. (第 5.4.109 項)
- 32 平成 25 年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班. 平成 26 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン. <http://www.vhfj.or.jp/04.support/pdfdir/h26guideline.pdf> (第 5.4.108 項)
- 33 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012; 19;366(3):216-24. (第 5.4.58 項)
- 34 Alter HJ, Liang TJ. Hepatitis C: the end of the beginning and possibly the beginning of the end. *Ann Intern Med* 2012;156 (4):317-8. (第 5.4.1 項)
- 35 Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007;46 (1):37-47. (第 5.4.5 項)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ハーボニー® 配合錠

- 36 Muir AJ, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. J Clin Gastroenterol 2002;34 (3):268-71. (第 5.4.66 項)
- 37 Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. Ann Intern Med 2002;136 (4):288-92. (第 5.4.27 項)
- 38 PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) Injection for Subcutaneous Use. U.S. Prescribing Information. Roche Pharmaceuticals. Nutley, NJ. Revised July 2013. (第 5.4.72 項)

ハーボニー[®] 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

本剤は、2015年2月25日現在、米国、EU諸国をはじめ34カ国で承認されている。

米国及びEU諸国における承認状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 米国及びEU加盟国における承認状況

国名 承認	販売名	適応症、用法・用量								
米国 2014年 10月	HARVONI	適応症及び使用方法 HARVONIは成人におけるC型慢性肝炎（CHC）ジェノタイプ1型の治療に用いられる。 用法・用量 成人における推奨用量 HARVONIは1錠中にledipasvir 90mg及びsofosbuvir 400mgの2つの成分を含有する固定用量配合剤である。HARVONIの用法用量として、1日1回1錠を、食後又は空腹時に経口投与することが推奨される。 治療期間 再燃率はベースライン時の患者側及びウイルス側の要因により影響を受け、患者群ごとに定められた治療期間によって異なる。 以下に、治療経験の有無及び肝硬変の有無を考慮したHARVONIの推奨治療期間を示す。 ジェノタイプ1のCHC患者におけるHARVONIの推奨治療期間 <table><tr><th>患者群</th><th>推奨治療期間</th></tr><tr><td>肝硬変の有無に関わらず未治療患者</td><td>12週間*</td></tr><tr><td>肝硬変を有さない治療経験のある患者**</td><td>12週間</td></tr><tr><td>肝硬変を有する治療経験のある患者**</td><td>24週間</td></tr></table> * 治療前のHCV RNA量が6x10⁶ IU/mL未満で肝硬変のない未治療患者では、HARVONIの8週間投与を考慮できる。 ** peginterferon alfa+ribavirin又はHCVプロテアーゼ阻害薬+peginterferon alfa+ribavirinによる治療が不成功であった患者 重度腎機能障害及び末期腎不全の患者 重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73m²未満）又は末期腎不全（ESRD）の患者においては、sofosbuvirの主要代謝物の曝露が高くなる（最大20倍）ことから、推奨用量は設定されていない。	患者群	推奨治療期間	肝硬変の有無に関わらず未治療患者	12週間*	肝硬変を有さない治療経験のある患者**	12週間	肝硬変を有する治療経験のある患者**	24週間
患者群	推奨治療期間									
肝硬変の有無に関わらず未治療患者	12週間*									
肝硬変を有さない治療経験のある患者**	12週間									
肝硬変を有する治療経験のある患者**	24週間									
EU 2014年 11月	Harvoni	適応症 Harvoniは成人のC型慢性肝炎（CHC）の治療を適応とする。 用法及び用量 Harvoniを用いた治療は、CHC患者の管理について経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。 用量 Harvoniの推奨用量は、1日1回1錠で、食後又は空腹時に経口投与する。								

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ハーボニー® 配合錠

Harvoni の推奨治療期間及び特定の患者群に対する ribavirin との併用に関する推奨使用方法		
患者群*	治療	治療期間
ジェノタイプ1 型又はジェノタイプ4 型のCHC 患者		
肝硬変を有していない場合	Harvoni	12 週間 - 未治療のジェノタイプ1 型の患者では、8 週間の治療を考慮してもよい。 - 治療経験があり、再治療法が明確ではない患者では、24 週間の治療を考慮すること。
代償性肝硬変を有する場合	Harvoni	24 週間 - 臨床的に疾患進行のリスクが低いと思われ、再治療法がある患者では、12 週間の治療を考慮してもよい。
非代償性肝硬変を有する場合、肝移植前又は肝移植後の場合	Harvoni + ribavirin	24 週間
ジェノタイプ3 型のCHC 患者		
肝硬変を有する及び/又は前治療無効の場合	Harvoni + ribavirin	24 週間
* ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に重複感染している患者を含む。		
Ribavirin を併用投与する場合、ribavirin の欧州製品概要も参照すること。		
非代償性肝硬変を有しておらず、ribavirin との併用治療が必要な患者（表 1）では、ribavirin の1 日量は体重に応じて調整（75 kg 未満では 1,000 mg、75 kg 以上では 1,200 mg）し、2 回に分けて食後に経口投与する。		
非代償性肝硬変を有する患者では、ribavirin は 1 日量 600 mg を開始用量とし、分割投与すること。開始用量で忍容性が認められた場合、1 日量として最大 1000～1200 mg（75 kg 未満では 1,000 mg、75 kg 以上では 1,200 mg）まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき指示通りに、減量すべきである。		
1 日量1000～1200 mg のribavirin を使用している患者における用量調整		
Harvoni と ribavirin を併用し、ribavirin に関連する可能性のある重篤な副作用が発現した場合、可能であれば副作用が軽減又はその重症度が軽減するまで ribavirin の用量を調整又は休薬すること。表 2 に患者のヘモグロビン量及び心臓の状態に基づいた用量調整又は投与中止のガイドラインを示す。		
Harvoni と併用する場合の ribavirin の用量調整ガイドライン		
臨床検査値	Ribavirin の投与量を 600 mg/日に減量する場合:	Ribavirin を中止する場合
心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量	10 g/dL 未満	8.5 g/dL 未満
安定した心疾患の既往歴を有する患者におけるヘモグロビン量	投与中のいずれかの 4 週間の期間中にヘモグロビン量が 2 g/dL 以上減少	減量後、4 週間経過しても 12 g/dL 未満
臨床検査値異常又は臨床症状により、ribavirin の投与を一旦中止した場合、600 mg/日で投与を再開し、その後 800 mg/日に増量してもよい。ただし、ribavirin の用量を当初の用量（1,000 mg～1,200 mg）へ増量することは推奨されない。		
服薬後 5 時間以内に嘔吐した場合は、さらに 1 錠服薬するよう患者に指示すること。服薬後 5 時間以降に嘔吐した場合は、追加の服薬は不要である（5.1 項参照）。		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ハーボニー® 配合錠

		服薬を忘れた場合、通常の服薬時間の 18 時間以内ならば、できるだけ速やかに服薬し、次回は通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。18 時間を超えていた場合は、服薬せずに次の通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。また、2 回分を服薬しないよう患者に指示すること。 <u>高齢者</u> 高齢者に対する用量調整の必要はない。 <u>腎機能障害</u> 軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、Harvoni の用量調整の必要はない。重度の腎機能障害（推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/min/1.73m² 未満）又は血液透析を要する末期腎不全（ESRD）患者における ledipasvir/sofosbuvir の安全性は確立されていない。 <u>肝機能障害</u> 軽度、中等度又は重度（Child-Pugh-Turcotte [CPT] 分類 A、B 又は C）の肝機能障害を有する患者に対する Harvoni の用量調整の必要はない（5.2 項参照）。非代償性肝硬変患者における ledipasvir/sofosbuvir の安全性及び有効性は確立されていない。 <u>小児患者</u> 18 歳未満の小児及び青年患者における Harvoni の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。 <u>投与方法</u> <u>経口用</u> 食後又は空腹時に錠剤をそのまま服用すること。苦味があるため、フィルムコーティング錠をかんだりつぶしたりせず、そのまま飲みこむよう患者に指示すること。
--	--	--

1.6.2 外国の添付文書等の概要

企業中核データシート、米国における添付文書、欧州製品概要及びそれらの日本語訳を以下に添付する。

1.6.2.1 企業中核データシート（原文）

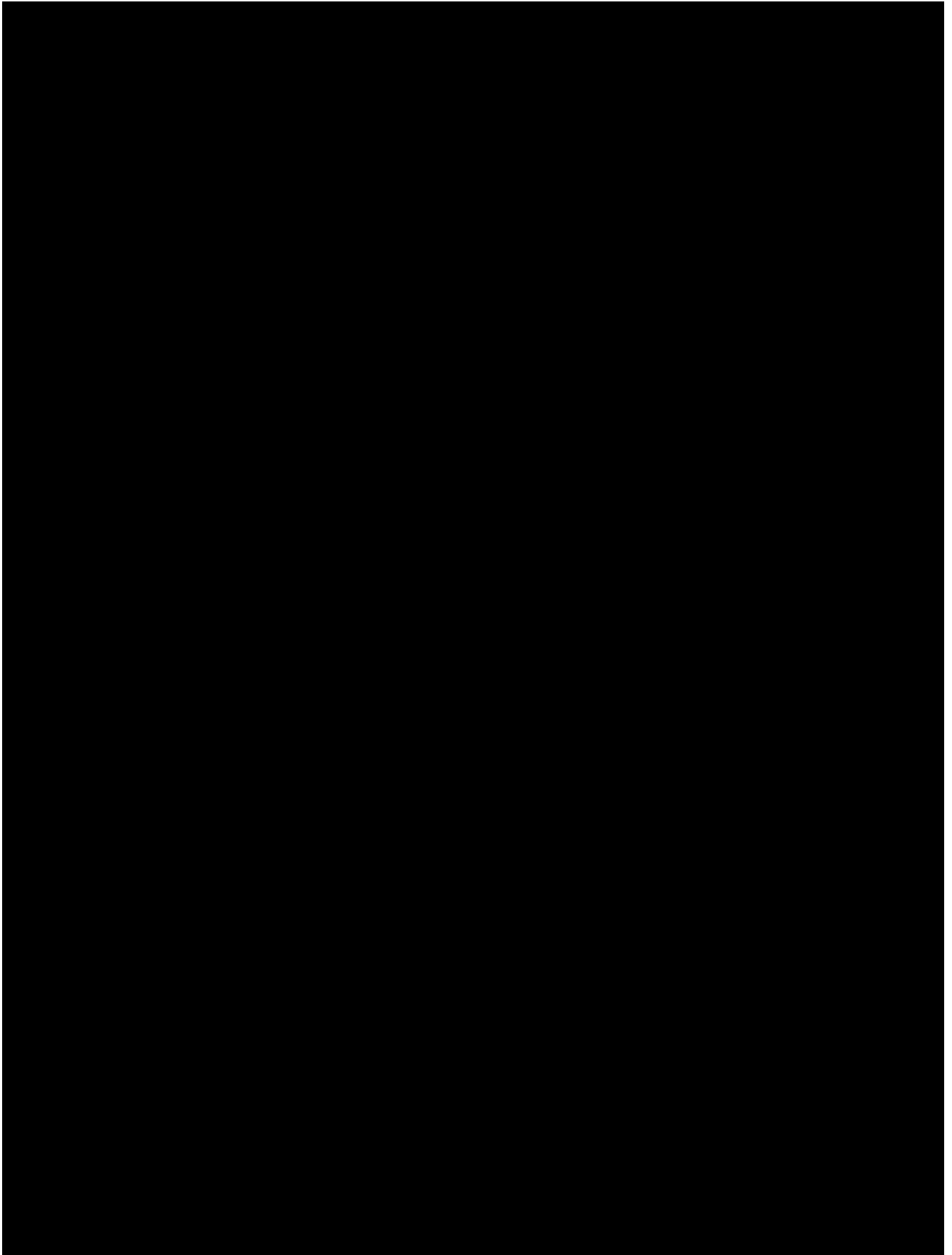
企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の原文を、以下に添付する。



HARVONI[®]
(ledipasvir/sofosbuvir)

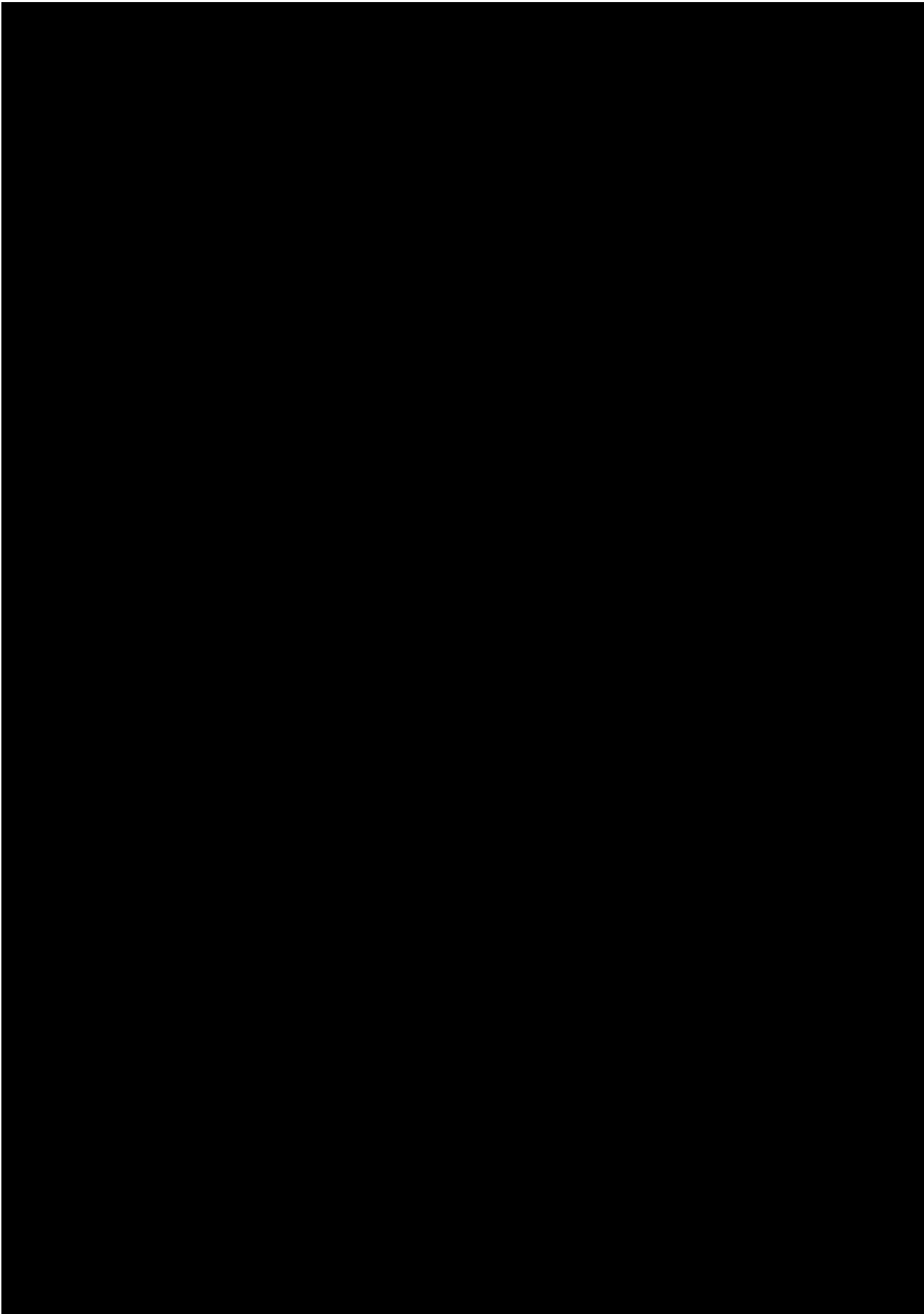
Company Core Data Sheet (CCDS)
Version [REDACTED]
(Core Safety Information only)

Gilead Sciences Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
USA



企業中核データシート（日本語訳）

企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の日本語訳を、以下に添付する。



1.6.2.2 米国添付文書（原文）

米国添付文書（US Prescribing Information）の原文を、以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use HARVONI® safely and effectively. See full prescribing information for HARVONI.

HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions (5.1)

03/2015

INDICATIONS AND USAGE

HARVONI is a fixed-dose combination of ledipasvir, a hepatitis C virus (HCV) NS5A inhibitor, and sofosbuvir, an HCV nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor, and is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection in adults (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dosage: One tablet (90 mg of ledipasvir and 400 mg of sofosbuvir) taken orally once daily with or without food (2.1)
- Recommended treatment duration (2.1):
 - Treatment-naïve with or without cirrhosis: 12 weeks
 - Treatment-experienced without cirrhosis: 12 weeks
 - Treatment-experienced with cirrhosis: 24 weeks
- A dose recommendation cannot be made for patients with severe renal impairment or end stage renal disease (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 90 mg ledipasvir and 400 mg sofosbuvir (3)

CONTRAINDICATIONS

None

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Bradycardia with amiodarone coadministration: Serious symptomatic bradycardia may occur in patients taking amiodarone, particularly in patients also receiving beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease. Coadministration of amiodarone with HARVONI is not recommended. In patients without alternative, viable treatment options, cardiac monitoring is recommended. (5.1, 6.2, 7.2)
- Use with other drugs containing sofosbuvir, including SOVALDI, is not recommended (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%, all grades) observed with treatment with HARVONI for 8, 12, or 24 weeks are fatigue and headache (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Gilead Sciences, Inc. at 1-800-GILEAD-5 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Coadministration with amiodarone may result in serious symptomatic bradycardia. Use of HARVONI with amiodarone is not recommended (5.1, 6.2, 7.2)
- P-gp inducers (e.g., rifampin, St. John's wort): May alter concentrations of ledipasvir and sofosbuvir. Use of HARVONI with P-gp inducers is not recommended (5.2, 7, 12.3)
- Consult the full prescribing information prior to use for potential drug interactions (5.1, 5.2, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage in Adults
- 2.2 Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone
- 5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to P-gp Inducers
- 5.3 Related Products Not Recommended

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Drug Interaction
- 7.2 Established and Potentially Significant Drug Interactions
- 7.3 Drugs without Clinically Significant Interactions with HARVONI

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Overview of Clinical Trials
- 14.2 Clinical Trials in Treatment-Naïve Subjects
- 14.3 Clinical Trials in Subjects Who Failed Prior Therapy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HARVONI is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults

HARVONI is a two-drug fixed-dose combination product that contains 90 mg of ledipasvir and 400 mg of sofosbuvir in a single tablet. The recommended dosage of HARVONI is one tablet taken orally once daily with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Duration of Treatment

Relapse rates are affected by baseline host and viral factors and differ between treatment durations for certain subgroups [see *Clinical Studies* (14)].

Table 1 below provides the recommended HARVONI treatment durations for treatment-naïve and treatment-experienced patients and those with and without cirrhosis [see *Clinical Studies* (14)].

Table 1 Recommended Treatment Duration for HARVONI in Patients with CHC Genotype 1

Patient Population	Recommended Treatment Duration
Treatment-naïve with or without cirrhosis	12 weeks*
Treatment-experienced** without cirrhosis	12 weeks
Treatment-experienced** with cirrhosis	24 weeks

* HARVONI for 8 weeks can be considered in treatment-naïve patients without cirrhosis who have pre-treatment HCV RNA less than 6 million IU/mL [see *Clinical Studies* (14)].

**Treatment-experienced patients who have failed treatment with either peginterferon alfa + ribavirin or an HCV protease inhibitor + peginterferon alfa + ribavirin.

2.2 Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

No dose recommendation can be given for patients with severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] <30 mL/min/1.73m²) or with end stage renal disease (ESRD) due to higher exposures (up to 20-fold) of the predominant sofosbuvir metabolite [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HARVONI is available as an orange colored, diamond shaped, film-coated tablet debossed with “GSI” on one side and “7985” on the other side of the tablet. Each tablet contains 90 mg ledipasvir and 400 mg sofosbuvir.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone

Postmarketing cases of symptomatic bradycardia, as well as fatal cardiac arrest and cases requiring pacemaker intervention, have been reported when amiodarone is coadministered with HARVONI. Bradycardia has generally occurred within hours to days, but cases have been observed up to 2 weeks after initiating HCV treatment. Patients also taking beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease may be at increased risk for symptomatic bradycardia with coadministration of amiodarone. Bradycardia generally resolved after discontinuation of HCV treatment. The mechanism for this effect is unknown.

Coadministration of amiodarone with HARVONI is not recommended. For patients taking amiodarone who have no other alternative, viable treatment options and who will be coadministered HARVONI:

- Counsel patients about the risk of serious symptomatic bradycardia
- Cardiac monitoring in an in-patient setting for the first 48 hours of coadministration is recommended, after which outpatient or self-monitoring of the heart rate should occur on a daily basis through at least the first 2 weeks of treatment.

Patients who are taking HARVONI who need to start amiodarone therapy due to no other alternative, viable treatment options should undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Due to amiodarone's long half-life, patients discontinuing amiodarone just prior to starting HARVONI should also undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Patients who develop signs or symptoms of bradycardia should seek medical evaluation immediately. Symptoms may include near-fainting or fainting, dizziness or lightheadedness, malaise, weakness, excessive tiredness, shortness of breath, chest pains, confusion or memory problems [See *Adverse Reactions (6.2)*, *Drug Interactions (7.2)*].

5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to P-gp Inducers

The concomitant use of HARVONI and P-gp inducers (e.g., rifampin, St. John's wort) may significantly decrease ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations and may lead to a reduced therapeutic effect of HARVONI. Therefore, the use of HARVONI with P-gp inducers (e.g., rifampin or St. John's wort) is not recommended [see *Drug Interactions (7.2)*].

5.3 Related Products Not Recommended

The use of HARVONI with other products containing sofosbuvir (SOVALDI®) is not recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety assessment of HARVONI was based on pooled data from three Phase 3 clinical trials of subjects with genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) with compensated liver disease (with and without cirrhosis) including 215, 539, and 326 subjects who received HARVONI for 8, 12 and 24 weeks, respectively [see *Clinical Studies (14)*].

The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0%, <1%, and 1% for subjects receiving HARVONI for 8, 12, and 24 weeks, respectively.

The most common adverse reactions (≥10%) were fatigue and headache in subjects treated with 8, 12, or 24 weeks of HARVONI.

Table 2 lists adverse reactions (adverse events assessed as causally related by the investigator, all grades) observed in ≥5% of subjects receiving 8, 12, or 24 weeks treatment with HARVONI in clinical trials. The majority of adverse reactions presented in Table 2 occurred at severity of grade 1. The side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trial designs.

Table 2 Adverse Reactions (All Grades) Reported in ≥5% of Subjects Receiving 8, 12, or 24 Weeks of Treatment with HARVONI

	HARVONI 8 weeks	HARVONI 12 weeks	HARVONI 24 weeks
	N=215	N=539	N=326
Fatigue	16%	13%	18%
Headache	11%	14%	17%
Nausea	6%	7%	9%
Diarrhea	4%	3%	7%
Insomnia	3%	5%	6%

Laboratory Abnormalities

Bilirubin Elevations: Bilirubin elevations of greater than 1.5xULN were observed in 3%, <1%, and 2% of subjects treated with HARVONI for 8, 12, and 24 weeks, respectively.

Lipase Elevations: Transient, asymptomatic lipase elevations of greater than 3xULN were observed in <1%, 2%, and 3% of subjects treated with HARVONI for 8, 12, and 24 weeks, respectively.

Creatine Kinase: Creatine kinase was not assessed in Phase 3 trials of HARVONI. Isolated, asymptomatic creatine kinase elevations (Grade 3 or 4) have been previously reported in subjects treated with sofosbuvir in combination with ribavirin or peginterferon/ribavirin in other clinical trials.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of HARVONI. Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiac Disorders

Serious symptomatic bradycardia has been reported in patients taking amiodarone who initiate treatment with HARVONI [See *Warnings and Precautions (5.1)*, *Drug Interactions (7.2)*]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Drug Interaction

As HARVONI contains ledipasvir and sofosbuvir, any interactions that have been identified with these agents individually may occur with HARVONI.

After oral administration of HARVONI, sofosbuvir is rapidly absorbed and subject to extensive first-pass hepatic extraction. In clinical pharmacology studies, both sofosbuvir and the inactive metabolite GS-331007 were monitored for purposes of pharmacokinetic analyses.

Ledipasvir is an inhibitor of the drug transporters P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) and may increase intestinal absorption of coadministered substrates for these transporters.

Ledipasvir and sofosbuvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. P-gp inducers (e.g., rifampin or St. John's wort) may decrease ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI, and the use with P-gp inducers is not recommended with HARVONI [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

7.2 Established and Potentially Significant Drug Interactions

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with either HARVONI, the components of HARVONI (ledipasvir and sofosbuvir) as individual agents, or are predicted drug interactions that may occur with HARVONI [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 3 Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^b	Clinical Comment
Acid Reducing Agents:	↓ ledipasvir	Ledipasvir solubility decreases as pH increases. Drugs that increase gastric pH are expected to decrease concentration of ledipasvir.
Antacids (e.g., aluminum and magnesium hydroxide)		It is recommended to separate antacid and HARVONI administration by 4 hours.
H ₂ -receptor antagonists ^c (e.g., famotidine)		H ₂ -receptor antagonists may be administered simultaneously with or 12 hours apart from HARVONI at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Proton-pump inhibitors ^c (e.g., omeprazole)		Proton-pump inhibitor doses comparable to omeprazole 20 mg or lower can be administered simultaneously with HARVONI under fasted conditions.
Antiarrhythmics: amiodarone	Effect on amiodarone, ledipasvir, and sofosbuvir concentrations unknown	Coadministration of amiodarone with HARVONI may result in serious symptomatic bradycardia. The mechanism of this effect is unknown. Coadministration of amiodarone with HARVONI is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i> , <i>Adverse Reactions (6.2)</i>]
digoxin	↑ digoxin	Coadministration of HARVONI with digoxin may increase the concentration of digoxin. Therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when coadministered with HARVONI.
Anticonvulsants: carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of HARVONI with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI. Coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: rifabutin	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	Coadministration of HARVONI with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of ledipasvir

rifampin ^c rifapentine	↓ GS-331007	and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI. Coadministration is not recommended. Coadministration of HARVONI with rifampin, a P-gp inducer, is not recommended [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].
HIV Antiretrovirals:		
efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (DF)	↑ tenofovir	Monitor for tenofovir-associated adverse reactions in patients receiving HARVONI concomitantly with the combination of efavirenz, emtricitabine and tenofovir DF. Refer to VIREAD, TRUVADA, or ATRIPLA prescribing information for recommendations on renal monitoring.
Regimens containing tenofovir DF and a HIV protease inhibitor/ritonavir • atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF^c • darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF^c • lopinavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF	↑ tenofovir	The safety of increased tenofovir concentrations in the setting of HARVONI and a HIV protease inhibitor/ritonavir has not been established. Consider alternative HCV or antiretroviral therapy to avoid increases in tenofovir exposures. If coadministration is necessary, monitor for tenofovir-associated adverse reactions. Refer to VIREAD or TRUVADA prescribing information for recommendations on renal monitoring.
elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF	↑ tenofovir	The safety of increased tenofovir concentrations in the setting of HARVONI and the combination of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir DF has not been established. Coadministration is not recommended.
tipranavir/ritonavir	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of HARVONI with tipranavir/ritonavir is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI. Coadministration is not recommended.
HCV Products: simeprevir ^c	↑ ledipasvir ↑ simeprevir	Concentrations of ledipasvir and simeprevir are increased when simeprevir is coadministered with ledipasvir. Coadministration of HARVONI with simeprevir is not recommended.
Herbal Supplements: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of HARVONI with St. John's wort, a P-gp inducer is not recommended [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].
HMG-CoA Reductase Inhibitors: rosuvastatin	↑ rosuvastatin	Coadministration of HARVONI with rosuvastatin may significantly increase the concentration of rosuvastatin which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Coadministration of HARVONI with rosuvastatin is not recommended.

a. This table is not all inclusive.

b. ↓ = decrease, ↑ = increase

c. These interactions have been studied in healthy adults.

7.3 Drugs without Clinically Significant Interactions with HARVONI

Based on drug interaction studies conducted with the components of HARVONI (ledipasvir or sofosbuvir) or HARVONI, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when HARVONI is used with the following drugs

individually [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]: abacavir, atazanavir/ritonavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, methadone, oral contraceptives, pravastatin, raltegravir, rilpivirine, tacrolimus, tenofovir disoproxil fumarate, or verapamil. See Table 3 for use of HARVONI with certain HIV antiretroviral regimens [see *Drug Interactions (7.2)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies with HARVONI in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, HARVONI should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data

Ledipasvir: No effects on fetal development have been observed in rats and rabbits at the highest doses tested. In the rat and rabbit, AUC exposure to ledipasvir was approximately 4- and 2-fold, respectively, the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Sofosbuvir: No effects on fetal development have been observed in rats and rabbits at the highest doses tested. In the rat and rabbit, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 increased over the course of gestation from approximately 3- to 6-fold and 7- to 17-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose, respectively.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether HARVONI and its metabolites are present in human breast milk. When administered to lactating rats, ledipasvir was detected in the plasma of suckling rats likely due to the presence of ledipasvir in milk. Ledipasvir had no clear effects on the nursing pups. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was the primary component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HARVONI and any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of HARVONI have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of HARVONI included 117 subjects aged 65 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. No dosage adjustment of HARVONI is warranted in geriatric patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of HARVONI is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of HARVONI have not been established in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m²) or ESRD requiring hemodialysis. No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment or ESRD [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of HARVONI is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C). Safety and efficacy of HARVONI have not been established in patients with decompensated cirrhosis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

No specific antidote is available for overdose with HARVONI. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with HARVONI consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Hemodialysis is unlikely to result in significant removal of ledipasvir since ledipasvir is highly bound to plasma protein. Hemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%.

11 DESCRIPTION

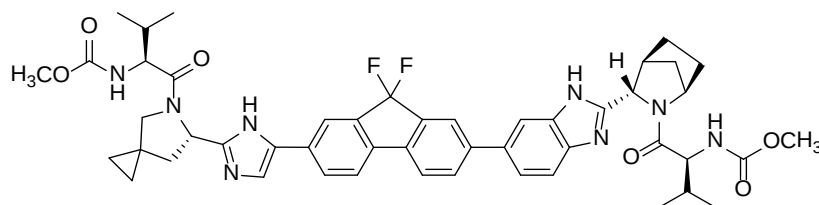
HARVONI is a fixed-dose combination tablet containing ledipasvir and sofosbuvir for oral administration. Ledipasvir is an HCV NS5A inhibitor and sofosbuvir is a nucleotide analog inhibitor of HCV NS5B polymerase.

Each tablet contains 90 mg ledipasvir and 400 mg sofosbuvir. The tablets include the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, copovidone, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing the following inactive ingredients: FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

Ledipasvir: The IUPAC name for ledipasvir is Methyl [(2S)-1-[(6S)-6-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(1R,3S,4S)-2-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-2-

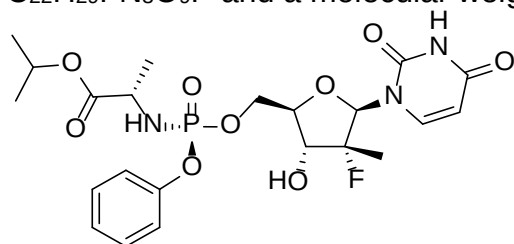
azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]-9*H*-fluoren-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate.

It has a molecular formula of C₄₉H₅₄F₂N₈O₆ and a molecular weight of 889.00. It has the following structural formula:



Ledipasvir is practically insoluble (<0.1 mg/mL) across the pH range of 3.0–7.5 and is slightly soluble below pH 2.3 (1.1 mg/mL).

Sofosbuvir: The IUPAC name for sofosbuvir is (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate. It has a molecular formula of C₂₂H₂₉FN₃O₉P and a molecular weight of 529.45. It has the following structural formula:



Sofosbuvir is a white to off-white crystalline solid with a solubility of ≥2 mg/mL across the pH range of 2–7.7 at 37°C and is slightly soluble in water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

HARVONI is a fixed-dose combination of ledipasvir and sofosbuvir which are direct-acting antiviral agents against the hepatitis C virus [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Thorough QT studies have been conducted for ledipasvir and sofosbuvir.

The effect of ledipasvir 120 mg twice daily (2.67 times the maximum recommended dosage) for 10 days on QTc interval was evaluated in a randomized, multiple-dose, placebo-, and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) three period crossover thorough QT trial in 59 healthy subjects. At the dose of 120 mg twice daily (2.67 times the maximum recommended dosage), ledipasvir does not prolong QTc interval to any clinically relevant extent.

The effect of sofosbuvir 400 mg (maximum recommended dosage) and 1200 mg (three times the maximum recommended dosage) on QTc interval was evaluated in a randomized, single-dose, placebo-, and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four period crossover thorough QT trial in 59 healthy subjects. At a dose three times the maximum recommended dose, sofosbuvir does not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetic properties of ledipasvir, sofosbuvir, and the predominant circulating metabolite GS-331007 have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Following oral administration of HARVONI, ledipasvir median peak concentrations were observed 4 to 4.5 hours post-dose. Sofosbuvir was absorbed quickly and the peak median plasma concentration was observed ~0.8 to 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed between 3.5 to 4 hours post-dose.

Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects, geometric mean steady-state AUC₀₋₂₄ for ledipasvir (N=2113), sofosbuvir (N=1542), and GS-331007 (N=2113) were 7290, 1320, and 12,000 ng•hr/mL, respectively. Steady-state C_{max} for ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 were 323, 618, and 707 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC₀₋₂₄ and C_{max} were similar in healthy adult subjects and subjects with HCV infection. Relative to healthy subjects (N=191), ledipasvir AUC₀₋₂₄ and C_{max} were 24% lower and 32% lower, respectively, in HCV-infected subjects.

Effect of Food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of HARVONI with a moderate fat (~600 kcal, 25% to 30% fat) or high fat (~1000 kcal, 50% fat) meal increased sofosbuvir AUC_{0-inf} by approximately 2-fold, but did not significantly affect sofosbuvir C_{max}. The exposures of GS-331007 and ledipasvir were not altered in the presence of either meal type. The response rates in Phase 3 trials were similar in HCV-infected subjects who received HARVONI with food or without food. HARVONI can be administered without regard to food.

Distribution

Ledipasvir is >99.8% bound to human plasma proteins. After a single 90 mg dose of [¹⁴C]-ledipasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of ¹⁴C-radioactivity ranged between 0.51 and 0.66.

Sofosbuvir is approximately 61–65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [¹⁴C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of ¹⁴C-radioactivity was approximately 0.7.

Metabolism

In vitro, no detectable metabolism of ledipasvir was observed by human CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. Evidence of slow oxidative metabolism via an unknown mechanism has been observed. Following a single dose of 90 mg [^{14}C]-ledipasvir, systemic exposure was almost exclusively to the parent drug (>98%). Unchanged ledipasvir is the major species present in feces.

Sofosbuvir is extensively metabolized in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalyzed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity in vitro. After a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, GS-331007 accounted for approximately >90% of total systemic exposure.

Elimination

Following a single 90 mg oral dose of [^{14}C]-ledipasvir, mean total recovery of the [^{14}C]-radioactivity in feces and urine was approximately 87%, with most of the radioactive dose recovered from feces (approximately 86%). Unchanged ledipasvir excreted in feces accounted for a mean of 70% of the administered dose and the oxidative metabolite M19 accounted for 2.2% of the dose. These data indicate that biliary excretion of unchanged ledipasvir is a major route of elimination, with renal excretion being a minor pathway (approximately 1%). The median terminal half-life of ledipasvir following administration of HARVONI was 47 hours.

Following a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, feces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. These data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of HARVONI were 0.5 and 27 hours, respectively.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment: The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative subjects with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min by Cockcroft-Gault). No clinically relevant differences in ledipasvir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and subjects with severe renal impairment.

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative subjects with mild (eGFR ≥ 50 and <80 mL/min/1.73m²), moderate (eGFR ≥ 30 and <50 mL/min/1.73m²), severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m²), and subjects with ESRD requiring hemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to subjects with normal renal function (eGFR >80 mL/min/1.73m²), the sofosbuvir AUC_{0-inf} was 61%, 107%, and 171% higher in mild, moderate, and severe renal impairment, while the GS-331007 AUC_{0-inf} was 55%, 88%, and 451% higher, respectively. In subjects with ESRD, relative to subjects with normal renal function, sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-inf} was 28% and 1280% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before hemodialysis compared with 60% and 2070% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after hemodialysis, respectively. A 4 hour hemodialysis session removed approximately 18% of administered dose [see *Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)*].

Race: Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that race had no clinically relevant effect on the exposure of ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007.

Gender: Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that gender had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir and GS-331007. AUC and C_{max} of ledipasvir were 77% and 58% higher, respectively, in females than males; however, the relationship between gender and ledipasvir exposures was not considered clinically relevant, as high response rates (SVR >90%) were achieved in male and female subjects across the Phase 3 studies and the safety profiles are similar in females and males.

Pediatric Patients: The pharmacokinetics of ledipasvir or sofosbuvir in pediatric patients has not been established [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

Geriatric Patients: Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects showed that within the age range (18 to 80 years) analyzed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

Patients with Hepatic Impairment: The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Ledipasvir plasma exposure (AUC_{0-inf}) was similar in subjects with severe hepatic impairment and control subjects with normal hepatic function. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated

that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure of ledipasvir [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C). Relative to subjects with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC₀₋₂₄ were 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC₀₋₂₄ were 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir and GS-331007 [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Drug Interaction Studies

Ledipasvir and sofosbuvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. P-gp inducers (e.g., rifampin or St. John's wort) may decrease ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI, and the use with P-gp inducers is not recommended with HARVONI [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Coadministration with drugs that inhibit P-gp and/or BCRP may increase ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations without increasing GS-331007 plasma concentration; HARVONI may be coadministered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Neither ledipasvir nor sofosbuvir is a substrate for hepatic uptake transporters OCT1, OATP1B1, or OATP1B3. GS-331007 is not a substrate for renal transporters, including organic anion transporter OAT1 or OAT3, or organic cation transporter OCT2.

Ledipasvir is subject to slow oxidative metabolism via an unknown mechanism. In vitro, no detectable metabolism of ledipasvir by CYP enzymes has been observed. Biliary excretion of unchanged ledipasvir is a major route of elimination. Sofosbuvir is not a substrate for CYP and UGT1A1 enzymes. Clinically significant drug interactions with HARVONI mediated by CYP or UGT1A1 enzymes are not expected.

The effects of coadministered drugs on the exposure of ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 are shown in Table 4 [see *Drug Interactions* (7.2)].

Table 4 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Ledipasvir, Sofosbuvir, and the Predominant Circulating Metabolite GS-331007 in the Presence of the Coadministered Drug^a

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	Ledi-pasvir Dose (mg)	Sofos-buvir Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Ledipasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 PK With/Without Coadministered Drug No Effect=1.00			
						C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir/ ritonavir	300/100 once daily	90 once daily	400 once daily	30	ledipasvir	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					sofosbuvir	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS-331007	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
Cyclosporine	600 single dose	ND	400 single dose	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
Darunavir/ ritonavir	800/100 once daily	90 once daily	ND	23	ledipasvir	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
		ND	400 single dose	18	sofosbuvir	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
					GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF ^b	600/200/300 once daily	90 once daily	400 once daily	14	ledipasvir	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					sofosbuvir	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS-331007	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
Elvitegravir/ cobicistat	150/150 once daily	90 once daily	400 once daily	29	ledipasvir	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					sofosbuvir	1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS-331007	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
Famotidine	40 single dose simultaneously with HARVONI	90 single dose	400 single dose	12	ledipasvir	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					sofosbuvir	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS-331007	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 single dose 12 hours prior to HARVONI			12	ledipasvir	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					sofosbuvir	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS-331007	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA
Methadone	30 to 130 daily	ND	400 once daily	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA

Omeprazole	20 once daily simultaneously with HARVONI	90 single dose	400 single dose	16	ledipasvir	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					sofosbuvir	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS-331007	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
	20 once daily 2 hours prior to ledipasvir	30 single dose	ND	17	ledipasvir	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	NA
Rifampin ^c	600 once daily	90 single dose	ND	31	ledipasvir	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
Simeprevir	150 once daily	30 once daily	ND	22	ledipasvir	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
Tacrolimus	5 single dose	ND	400 single dose	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA = not available/not applicable, ND = not dosed.

- All interaction studies conducted in healthy volunteers.
- Administered as ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, tenofovir DF).
- This study was conducted in the presence of two other investigational HCV direct-acting agents.

No effect on the pharmacokinetic parameters of ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 was observed with the combination of abacavir and lamivudine, or emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir DF, or raltegravir.

Ledipasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) and may increase intestinal absorption of coadministered substrates for these transporters. Ledipasvir is an inhibitor of transporters OATP1B1, OATP1B3, and BSEP only at concentrations exceeding those achieved in clinic. Ledipasvir is not an inhibitor of transporters MRP2, MRP4, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and OCT1. The drug-drug interaction potential of ledipasvir is primarily limited to the intestinal inhibition of P-gp and BCRP. Clinically relevant transporter inhibition by ledipasvir in the systemic circulation is not expected due to its high protein binding. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, and OCT1, and GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1. Ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 are not inhibitors or inducers of CYP or UGT1A1 enzymes.

The effects of ledipasvir or sofosbuvir on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 5 [see *Drug Interactions (7.2)*].

Table 5 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Ledipasvir, Sofosbuvir, or HARVONI^a

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	Ledi-pasvir Dose (mg)	Sofos-buvir Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK With/Without Ledipasvir, Sofosbuvir, or HARVONI No Effect=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir/ritonavir	atazanavir 300 once daily	90 once daily	400 once daily	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	ritonavir 100 once daily				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)
Elvitegravir/cobicistat	elvitegravir 150 once daily	90 once daily	400 once daily	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	cobicistat 150 once daily				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.25/ethinyl estradiol 0.025 once daily	90 once daily	ND	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
		ND	400 once daily		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel		90 once daily	ND		1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
		ND	400 once daily		1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol		90 once daily	ND		1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
		ND	400 once daily		1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Raltegravir	400 twice daily	90 once daily	ND	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
		ND	400 single dose	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
Simeprevir	150 once daily	30 once daily	ND	22	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
Tacrolimus	5 single dose	ND	400 single dose	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
Tenofovir DF	300 once daily ^b	90 once daily	400 once daily	15	1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
	300 once daily ^c			14	1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)

NA = not available/not applicable, ND = not dosed.

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Administered as ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, tenofovir DF).

c. Administered as COMPLERA[®] (emtricitabine, rilpivirine, tenofovir DF).

No effect on the pharmacokinetic parameters of the following coadministered drugs was observed with ledipasvir or sofosbuvir: abacavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, methadone, or rilpivirine.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Ledipasvir is an inhibitor of the HCV NS5A protein, which is required for viral replication. Resistance selection in cell culture and cross-resistance studies indicate ledipasvir targets NS5A as its mode of action.

Sofosbuvir is an inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is required for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotypes 1b, 2a, 3a and 4a with IC₅₀ values ranging from 0.7 to 2.6 μ M. GS-461203 is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral Activity

In HCV replicon assays, the EC₅₀ values of ledipasvir against full-length replicons from genotypes 1a and 1b were 0.031 nM and 0.004 nM, respectively. The median EC₅₀ values of ledipasvir against chimeric replicons encoding NS5A sequences from clinical isolates were 0.018 nM for genotype 1a (range 0.009–0.085 nM; N=30) and 0.006 nM for genotype 1b (range 0.004–0.007 nM; N=3). Ledipasvir has less antiviral activity compared to genotype 1 against genotypes 4a, 5a, and 6a, with EC₅₀ values of 0.39 nM, 0.15 nM, and 1.1 nM, respectively. Ledipasvir has substantially lower activity against genotypes 2a, 2b, 3a, and 6e with EC₅₀ values of 21–249 nM, 16–530 nM, 168 nM, and 264 nM, respectively.

In HCV replicon assays, the EC₅₀ values of sofosbuvir against full-length replicons from genotypes 1a, 1b, 2a, 3a, and 4a, and chimeric 1b replicons encoding NS5B from genotypes 2b, 5a, or 6a ranged from 14–110 nM. The median EC₅₀ value of sofosbuvir against chimeric replicons encoding NS5B sequences from clinical isolates was 62 nM for genotype 1a (range 29–128 nM; N=67), 102 nM for genotype 1b (range 45–170 nM; N=29), 29 nM for genotype 2 (range 14–81 nM; N=15), and 81 nM for genotype 3a (range 24–181 nM; N=106). In replication competent virus assays, the EC₅₀ values of sofosbuvir against genotypes 1a and 2a were 30 nM and 20 nM, respectively. Evaluation of sofosbuvir in combination with ledipasvir showed no antagonistic effect in reducing HCV RNA levels in replicon cells.

Resistance

In Cell Culture

HCV replicons with reduced susceptibility to ledipasvir have been selected in cell culture for genotypes 1a and 1b. Reduced susceptibility to ledipasvir was associated with the primary NS5A amino acid substitution Y93H in both genotypes 1a and 1b. Additionally, a Q30E substitution emerged in genotype 1a replicons. Site-directed mutagenesis of the Y93H in both genotypes 1a and 1b, as well as the Q30E substitution in genotype 1a, conferred high levels of reduced susceptibility to ledipasvir (fold change in EC₅₀ greater than 1000-fold).

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir.

In Clinical Trials

In a pooled analysis of subjects who received HARVONI in Phase 3 trials, 37 subjects (29 with genotype 1a and 8 with genotype 1b) qualified for resistance analysis due to virologic failure (35 with virologic relapse, 2 with breakthrough on-treatment due to documented non-adherence). Post-baseline NS5A and NS5B deep sequencing data (assay cutoff of 1%) were available for 37/37 and 36/37 subjects' viruses, respectively.

Of the 29 genotype 1a virologic failure subjects, 55% (16/29) of subjects had virus with emergent NS5A resistance-associated substitutions K24R, M28T/V, Q30R/H/K/L, L31M, or Y93H/N at failure. Five of these 16 subjects also had baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated amino acid positions. The most common substitutions detected at failure were Q30R, Y93H or N, and L31M.

Of the 8 genotype 1b virologic failure subjects, 88% (7/8) had virus with emergent NS5A resistance-associated substitutions L31V/M/I or Y93H at failure. Three of these 7 subjects also had baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions. The most common substitution detected at failure was Y93H.

At failure, 38% (14/37) of virologic failure subjects had 2 or more NS5A substitutions at resistance-associated positions.

In phenotypic analyses, post-baseline isolates from subjects who harbored NS5A resistance-associated substitutions at failure showed 20- to >243-fold reduced susceptibility to ledipasvir.

Treatment-emergent NS5B substitutions L159 (n=1) and V321 (n=2) previously associated with sofosbuvir failure were detected in the Phase 3 trials. In addition, NS5B substitutions at highly conserved positions D61G (n=3), A112T (n=2), E237G (n=2), and S473T (n=1) were detected at low frequency by next generation sequencing in treatment failure subjects infected with HCV GT1a. The D61G substitution was previously described in subjects infected with HCV GT1a in a liver pre-transplant trial. The clinical significance of these substitutions is currently unknown.

The sofosbuvir-associated resistance substitution S282T in NS5B was not detected in any failure isolate from the Phase 3 trials. NS5B substitutions S282T, L320V/I, and V321I in combination with NS5A substitutions L31M, Y93H, and Q30L were

detected in one subject at failure following 8 weeks of treatment with HARVONI in a Phase 2 trial.

Cross Resistance

Ledipasvir was fully active against the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all ledipasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to sofosbuvir. Both sofosbuvir and ledipasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct-acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. NS5A substitutions conferring resistance to ledipasvir may reduce the antiviral activity of other NS5A inhibitors. The efficacy of ledipasvir/sofosbuvir has not been established in patients who have previously failed treatment with other regimens that include an NS5A inhibitor.

Persistence of Resistance-Associated Substitutions

No data are available on the persistence of ledipasvir or sofosbuvir resistance-associated substitutions. NS5A resistance-associated substitutions for other NS5A inhibitors have been found to persist for >1 year in some patients.

Effect of Baseline HCV Polymorphisms on Treatment Response

Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions and relapse rates. In the pooled analysis of the Phase 3 trials, 23% (370/1589) of subjects' virus had baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions (any change from reference at NS5A amino acid positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93) identified by population or deep sequencing.

In treatment-naïve subjects whose virus had baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions in Studies ION-1 and ION-3, relapse rates were 6% (3/48) after 8 weeks and 1% (1/113) after 12 weeks of treatment with HARVONI. Relapse rates among subjects without baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions were 5% (8/167) after 8 weeks and 1% (3/306) after 12 weeks treatment with HARVONI.

In treatment-experienced subjects whose virus had baseline NS5A polymorphisms at resistance-associated positions, relapse rates were 22% (5/23) after 12 weeks and 0% (0/19) after 24 weeks of treatment with HARVONI.

The specific baseline NS5A resistance-associated polymorphisms observed among subjects with relapse were M28T/V, Q30H, Q30R, L31M, H58P, Y93H, and Y93N in genotype 1a, and L28M, A92T, and Y93H in genotype 1b. Subjects with multiple NS5A polymorphisms at resistance-associated positions appeared to have higher relapse rates.

SVR was achieved in all 24 subjects (N=20 with L159F+C316N; N=1 with L159F; and N=3 with N142T) who had baseline polymorphisms associated with resistance to NS5B nucleoside inhibitors. The sofosbuvir resistance-associated substitution S282T was not

detected in the baseline NS5B sequence of any subject in Phase 3 trials by population or deep sequencing.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Ledipasvir: Ledipasvir was not genotoxic in a battery of in vitro or in vivo assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes, and in vivo rat micronucleus assays.

Carcinogenicity studies of ledipasvir in mice and rats are ongoing.

Sofosbuvir: Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of in vitro or in vivo assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and in vivo mouse micronucleus assays.

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with sofosbuvir. Mice were administered doses of up to 200 mg/kg/day in males and 600 mg/kg/day in females, while rats were administered doses of up to 750 mg/kg/day in males and females. No increase in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested in mice and rats, resulting in AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 of approximately 4- and 18-fold (in mice) and 8- and 10-fold (in rats), in males and females respectively, the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Impairment of Fertility

Ledipasvir: Ledipasvir had no adverse effects on mating and fertility. In female rats, the mean number of corpora lutea and implantation sites were reduced slightly at maternal exposures approximately 3-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose. At the highest dose levels without effects, AUC exposure to ledipasvir was approximately 5- and 2-fold, in males and females, respectively, the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Sofosbuvir: Sofosbuvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats. At the highest dose tested, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 was approximately 5-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Sofosbuvir: Heart degeneration and inflammation were observed in rats following GS-9851 (a stereoisomeric mixture containing approximately 50% sofosbuvir) doses of 2,000 mg/kg/day for up to 5 days. At this dose, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 is approximately 17-fold higher than human exposure at the recommended clinical dose. No heart degeneration or inflammation was observed in mice, rats, or dogs in studies up to 3 months, 6 months, or 9 months at GS-331007

AUC exposures approximately 24-, 5-, or 17-fold higher, respectively, than human exposure at the recommended clinical dose. In addition, no heart degeneration or inflammation was observed in rats following sofosbuvir doses of up to 750 mg/kg/day in the 2-year carcinogenicity study at GS-331007 AUC exposure approximately 9-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overview of Clinical Trials

The efficacy of HARVONI was evaluated in three Phase 3 trials of 1518 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) with compensated liver disease:

- Study ION-3: noncirrhotic treatment-naïve subjects [see *Clinical Studies (14.2)*],
- Study ION-1: cirrhotic and noncirrhotic treatment-naïve subjects [see *Clinical Studies (14.2)*], and
- Study ION-2: cirrhotic and noncirrhotic subjects who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor [see *Clinical Studies (14.3)*].

All three Phase 3 trials evaluated efficacy of HARVONI (one fixed-dose tablet of 90 mg of ledipasvir and 400 mg of sofosbuvir administered once daily) with or without ribavirin. Treatment duration was fixed in each trial. Serum HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/mL.

Sustained virologic response (SVR) was the primary endpoint and was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment. Relapse was a secondary endpoint, which was defined as HCV RNA greater than or equal to LLOQ with 2 consecutive values or last available post-treatment measurement during the post-treatment period after achieving HCV RNA less than LLOQ at end of treatment.

14.2 Clinical Trials in Treatment-Naïve Subjects

Treatment-Naïve Adults without Cirrhosis — ION-3 (Study 0108)

ION-3 was a randomized, open-label trial in treatment-naïve non-cirrhotic subjects with genotype 1 CHC. Subjects were randomized in a 1:1:1 ratio to one of the following three treatment groups and stratified by HCV genotype (1a vs 1b): HARVONI for 8 weeks, HARVONI for 12 weeks, or HARVONI + ribavirin for 8 weeks.

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 647 treated subjects, the median age was 55 years (range: 20 to 75); 58% of the subjects were male; 78% were White; 19% were Black; 6% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 18 to 56 kg/m²); 81% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 80% had genotype 1a HCV infection; 73% had non-C/C IL28B alleles (CT or TT).

Table 6 presents the response rates for the HARVONI treatment groups in the ION-3 trial after 8 and 12 weeks of HARVONI treatment. Ribavirin was not shown to increase the response rates observed with HARVONI. Therefore, the HARVONI + ribavirin arm is not presented in Table 6.

Table 6 Study ION-3: Response Rates after 8 and 12 Weeks of Treatment in Treatment-Naïve Non-Cirrhotic Subjects with Genotype 1 CHC

	HARVONI 8 Weeks (N=215)	HARVONI 12 Weeks (N=216)
SVR	94% (202/215)	96% (208/216)
Outcome for Subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/215	0/216
Relapse ^a	5% (11/215)	1% (3/216)
Other ^b	1% (2/215)	2% (5/216)
SVR by Genotype ^c		
Genotype 1a	93% (159/171)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	98% (43/44)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

c. One subject without a confirmed subtype for genotype 1 infection was excluded from this subgroup analysis.

The treatment difference between the 8-week treatment of HARVONI and 12-week treatment of HARVONI was –2.3% (97.5% confidence interval –7.2% to 2.5%). Among subjects with a baseline HCV RNA <6 million IU/mL, the SVR was 97% (119/123) with 8-week treatment of HARVONI and 96% (126/131) with 12-week treatment of HARVONI.

Relapse rates by baseline viral load are presented in Table 7.

Table 7 Study ION-3: Relapse Rates by Baseline Viral Load after 8 and 12 Weeks of Treatment in Treatment-Naïve Non-Cirrhotic Subjects with Genotype 1 CHC

	HARVONI 8 Weeks (N=215)	HARVONI 12 Weeks (N=216)
Number of Responders at End of Treatment	215	216
Baseline HCV RNA ^a		
HCV RNA <6 million IU/mL	2% (2/123)	2% (2/131)
HCV RNA ≥6 million IU/mL	10% (9/92)	1% (1/85)

a. HCV RNA values were determined using the Roche TaqMan Assay; a subject's HCV RNA may vary from visit to visit.

Treatment-Naïve Adults with or without Cirrhosis – ION-1 (Study 0102)

ION-1 was a randomized, open-label trial that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with HARVONI with or without ribavirin in 865 treatment-naïve subjects with genotype 1 CHC including those with cirrhosis. Subjects were randomized in a 1:1:1:1 ratio to receive HARVONI for 12 weeks, HARVONI + ribavirin for 12 weeks, HARVONI for 24 weeks, or HARVONI + ribavirin for 24 weeks. Randomization was stratified by the presence or absence of cirrhosis and HCV genotype (1a vs 1b). The interim primary endpoint analysis for SVR included all subjects enrolled in the 12-week treatment groups (N=431). SVR rates for all subjects enrolled in the 24-week treatment groups (N=434) were not available at the time of interim analysis.

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 865 treated subjects, the median age was 54 years (range: 18 to 80); 59% of the subjects were male; 85% were White; 12% were Black; 12% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 27 kg/m² (range: 18 to 48 kg/m²); 79% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 67% had genotype 1a HCV infection; 70% had non-C/C IL28B alleles (CT or TT); and 16% had cirrhosis.

Table 8 presents the response rates for the treatment group of HARVONI for 12 weeks in the ION-1 trial. Ribavirin was not shown to increase response rates observed with HARVONI. Therefore, the HARVONI + ribavirin arm is not presented in Table 8.

Table 8 Study ION-1: Response Rates after 12 Weeks of Treatment in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 CHC with and without Cirrhosis

	HARVONI 12 Weeks (N=214)
SVR ^a	99% (210/213)
Outcome for Subjects without SVR	
On-Treatment Virologic Failure ^a	0/213
Relapse ^{a,b}	<1% (1/212)
Other ^{a,c}	1% (2/213)

a. Excluding one subject with genotype 4 infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Response rates for selected subgroups are presented in Table 9.

Table 9 Study ION-1: SVR Rates for Selected Subgroups after 12 Weeks of Treatment in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 CHC with and without Cirrhosis

	HARVONI 12 Weeks (N=214)
Genotype ^a	
Genotype 1a	98% (142/145)
Genotype 1b	100% (67/67)
Cirrhosis ^b	
No	99% (176/177)
Yes	94% (32/34)

a. One subject without a confirmed subtype for genotype 1 infection and one subject with genotype 4 infection were excluded from this subgroup analysis.

b. Subjects with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

14.3 Clinical Trials in Subjects Who Failed Prior Therapy

Previously-Treated Adults with or without Cirrhosis – ION-2 (Study 0109)

ION-2 was a randomized, open-label trial that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with HARVONI with or without ribavirin in genotype 1 HCV-infected subjects with or without cirrhosis who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor. Subjects were randomized in a 1:1:1:1 ratio to receive HARVONI for 12 weeks, HARVONI + ribavirin for 12 weeks, HARVONI for 24 weeks, or HARVONI + ribavirin for 24 weeks. Randomization was stratified by the presence or absence of cirrhosis, HCV genotype (1a vs 1b) and response to prior HCV therapy (relapse/breakthrough vs nonresponse).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 440 treated subjects, the median age was 57 years (range: 24 to 75); 65% of the subjects were male; 81% were White; 18% were Black; 9% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 19 to 50 kg/m²); 89% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 79% had genotype 1a HCV infection; 88% had non-C/C IL28B alleles (CT or TT); and 20% had cirrhosis. Forty-seven percent (47%) of the subjects failed a prior therapy of pegylated interferon and ribavirin. Among these subjects, 49% were relapse/breakthrough and 51% were non-responder. Fifty-three percent (53%) of the subjects failed a prior therapy of pegylated interferon and ribavirin with an HCV protease inhibitor. Among these subjects, 62% were relapse/breakthrough and 38% were non-responder.

Table 10 presents the response rates for the HARVONI treatment groups in the ION-2 trial. Ribavirin was not shown to increase response rates observed with HARVONI. Therefore, the HARVONI + ribavirin arms are not presented in Table 10.

Table 10 Study ION-2: Response Rates after 12 and 24 Weeks of Treatment in Subjects with Genotype 1 CHC with or without Cirrhosis who Failed Prior Therapy

	HARVONI 12 Weeks (N=109)	HARVONI 24 Weeks (N=109)
SVR	94% (102/109)	99% (108/109)
Outcome for Subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/109	0/109
Relapse ^a	6% (7/108)	0/109
Other ^b	0/109	1% (1/109)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Among the subjects with available SVR12 and SVR24 data (206/218), all subjects who achieved SVR12 in the ION-2 study also achieved SVR24.

Response rates and relapse rates for selected subgroups are presented in Tables 11 and 12.

Table 11 Study ION-2: SVR Rates for Selected Subgroups after 12 and 24 Weeks of Treatment in Subjects with Genotype 1 CHC who Failed Prior Therapy

	HARVONI 12 Weeks (N=109)	HARVONI 24 Weeks (N=109)
Genotype		
Genotype 1a	95% (82/86)	99% (84/85)
Genotype 1b	87% (20/23)	100% (24/24)
Cirrhosis ^a		
No	95% (83/87)	99% (85/86)
Yes	86% (19/22)	100% (22/22)
Prior HCV Therapy		
Peg-IFN + RBV	93% (40/43)	100% (58/58)
HCV protease inhibitor + Peg-IFN + RBV	94% (62/66)	98% (49/50)
Response to Prior HCV Therapy		
Relapse/Breakthrough	95% (57/60)	100% (60/60)
Nonresponder	92% (45/49)	98% (48/49)

a. Subjects with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

Table 12 Study ION-2: Relapse Rates for Selected Subgroups after 12 and 24 Weeks of Treatment in Subjects with Genotype 1 CHC who Failed Prior Therapy

	HARVONI 12 Weeks (N=109)	HARVONI 24 Weeks (N=109)
Number of Responders at End of Treatment	108	109
Cirrhosis ^a		
No	5% (4/86) ^b	0% (0/86)
Yes	14% (3/22)	0% (0/22)
Presence of Baseline NS5A Resistance-Associated Polymorphisms ^c		
No	2% (2/85)	0% (0/90)
Yes	22% (5/23)	0% (0/19)
IL28B Status		
C/C	0% (0/10)	0% (0/16)
Non-C/C	7% (7/98)	0% (0/93)

a. Subjects with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

b. These 4 non-cirrhotic relapsers all had baseline NS5A resistance-associated polymorphisms.

c. NS5A resistance-associated polymorphisms include any change at NS5A positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

HARVONI tablets are orange, diamond-shaped, film-coated, debossed with “GSI” on one side and “7985” on the other side of the tablet. Each bottle contains 28 tablets (NDC 61958-1801-1), a silica gel desiccant, polyester coil, and is closed with a child-resistant closure.

Store at room temperature below 30°C (86°F).

- Dispense only in original container.
- Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Drug Interactions

Inform patients that HARVONI may interact with other drugs. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products including St. John’s wort [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2) and Drug Interactions (7)*].

Hepatitis C Virus Transmission

Inform patients that the effect of treatment of hepatitis C infection on transmission is not known, and that appropriate precautions to prevent transmission of the hepatitis C virus during treatment or in the event of treatment failure should be taken.

Administration

Advise patients that HARVONI should be taken once daily on a regular dosing schedule with or without food. If a patient did not take HARVONI at the regular time, it should be taken as soon as they remember on the same day. Resume the usual dosing schedule the next day. Advise the patient not to take more than 1 tablet of HARVONI in a day.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

Harvoni, Complera, Sovaldi, Truvada and Viread are trademarks of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. Atripla is a trademark of Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

© 2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.
205834-GS-001

Patient Information

HARVONI® (har-VOE-nee) (ledipasvir and sofosbuvir) tablets

Read this Patient Information before you start taking HARVONI and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is HARVONI?

- HARVONI is a prescription medicine used to treat chronic (lasting a long time) hepatitis C genotype 1 infection in adults.
- HARVONI contains the prescription medicines ledipasvir and sofosbuvir (SOVALDI®).

It is not known if HARVONI is safe and effective in children under 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking HARVONI?

Before taking HARVONI, tell your healthcare provider if you:

- have liver problems other than hepatitis C infection
- have severe kidney problems or you are on dialysis
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if HARVONI will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if HARVONI passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. HARVONI may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how HARVONI works.

You should not take HARVONI if you also take other medicines that contain sofosbuvir (SOVALDI®).

Especially tell your healthcare provider if you take any of the following medicines:

- an antacid that contains aluminum or magnesium hydroxide. If you take an antacid during treatment with HARVONI, take the antacid 4 hours before or 4 hours after you take HARVONI.

- amiodarone (Cordarone[®], Nexterone[®], Pacerone[®])
- carbamazepine (Carbatrol[®], Epitol[®], Equetro[®], Tegretol[®])
- digoxin (Lanoxin[®])
- efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (ATRIPLA[®])
- elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (STRIBILD[®])
- medicines for indigestion, heartburn, or stomach ulcers, such as nizatidine (Axid[®]), famotidine (Pepcid AC[®]), cimetidine (Tagamet[®]), ranitidine (Zantac[®]), esomeprazole (Nexium[®]), lansoprazole (Prevacid[®]), omeprazole (Prilosec[®]), rabeprazole (Aciphex[®]), or pantoprazole (Protonix[®])
- oxcarbazepine (Trileptal[®], Oxtellar XR[®])
- phenytoin (Dilantin[®], Phenytek[®])
- phenobarbital (Luminal[®])
- rifabutin (Mycobutin[®])
- rifampin (Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®])
- rifapentine (Priftin[®])
- rosuvastatin (Crestor[®])
- simeprevir (Olysio[®])
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or a product that contains St. John's wort
- tipranavir (Aptivus[®]) used in combination with ritonavir (Norvir[®])
- tenofovir disoproxil fumarate (VIREAD[®], TRUVADA[®]) used in combination with atazanavir (Reyataz[®]) and ritonavir (Norvir[®]), darunavir (Prezista[®]) and ritonavir (Norvir[®]), or used in combination with lopinavir and ritonavir (Kaletra[®])

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take HARVONI?

- Take HARVONI exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose unless your healthcare provider tells you to.
- Do not stop taking HARVONI without first talking with your healthcare provider. If you think there is a reason to stop taking HARVONI, talk to your healthcare provider before doing so.
- Take HARVONI 1 time each day with or without food.
- If you miss a dose of HARVONI, take the missed dose as soon as you remember the same day. Do not take more than 1 tablet of HARVONI in a day. Take your next dose of HARVONI at your regular time the next day.

- If you take too much HARVONI, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of HARVONI?

The most common side effects of HARVONI include:

- tiredness
- headache

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of HARVONI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store HARVONI?

- Store HARVONI at room temperature below 86°F (30°C).
- Keep HARVONI in its original container.
- Do not use HARVONI if the seal over the bottle opening is broken or missing.

Keep HARVONI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of HARVONI

It is not known if treatment with HARVONI will prevent you from infecting another person with the hepatitis C virus during treatment. Talk with your healthcare provider about ways to prevent spreading the hepatitis C virus.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use HARVONI for a condition for which it was not prescribed. Do not give HARVONI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

If you would like more information about HARVONI, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about HARVONI that is written for health professionals.

For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.HARVONI.com.

What are the ingredients in HARVONI?

Active ingredients: ledipasvir and sofosbuvir

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, copovidone, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

The tablet film-coat contains: FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

Issued: March 2015

Harvoni, Sovaldi, Stribild, Truvada and Viread are trademarks of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. Atripla is a trademark of Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

205834-GS-001

米国添付文書（日本語訳）

米国添付文書（US Prescribing Information）の日本語訳を、以下に示す。

添付文書の主要部分

ここに挙げている主要部分は、HARVONI を安全に効果的に使用するための情報を全て網羅したものではない。HARVONI の添付文書（完全版）を参照すること。

HARVONI® (ledipasvir 及び sofosbuvir)錠、内服
米国における承認：2014 年

-----重要な変更事項-----

警告及び使用上の注意 (5.1)

2015 年 3 月

-----適応症及び使用方法-----

HARVONI は、C 型肝炎ウイルス（HCV）NS5A 阻害薬である ledipasvir 及び HCV ノクロチドアナログ NS5B ポリメラーゼ阻害薬である sofosbuvir の固定用量配合剤であり、成人の C 型肝炎（CHC）ジェノタイプ 1 型の治療に用いられる。(1)

-----用法及び用量-----

- 推奨用量：1 日 1 回 1 錠 (ledipasvir 90 mg 及び sofosbuvir 400 mg) を、食後又は空腹時に服用する。(2.1)
- 推奨する治療期間 (2.1)：
肝硬変を有していない未治療患者：12 週間
肝硬変を有していない治療経験のある患者：12 週間
肝硬変を有する治療経験のある患者：24 週間
- 重度腎機能障害又は末期腎不全の患者における推奨用量は設定されていない。(2.2)

-----剤型及び含量-----

錠剤：ledipasvir 90 mg 及び sofosbuvir 400 mg (3)

-----禁忌-----

- 該当なし

-----警告及び使用上の注意-----

- アミオダロン併用投与による徐脈：アミオダロンを服用している患者、特に β 遮断剤を服用している患者、心疾患及び／又は重度肝疾患を有する患者、において重篤な症候性徐脈が発現するおそれがある。アミオダロンと HARVONI の併用は推奨しない。可能な代替治療法のない患者では、心モニタリングが推奨される。(5.1, 6.2, 7.2)
- SOVALDI を含め、sofosbuvir を含有する他の薬剤との使用は推奨しない。(5.3)

-----副作用-----

HARVONI による 8 週間、12 週間又は 24 週間の治療で最もよく見られた副作用（発現率が 10%以上、全グレード）は疲労及び頭痛であった。(6.1)

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、Gilead Sciences, Inc. (1-800-GILEAD-5) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----相互作用-----

- アミオダロンの併用投与により、重篤な症候性徐脈が発現するおそれがある。HARVONI とアミオダロンの併用は推奨しない。(5.1, 6.2, 7.2)
- 強力な P-糖蛋白 (P-gp) 誘導作用のある薬剤（リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート等）は、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度を変化させる可能性がある。本剤と P-gp 誘導剤との併用は推奨されない。(5.2, 7, 12.3)
- 薬物相互作用については、治療に先立ち添付文書全文を参照すること。(5.1, 5.2, 7, 12.3)

患者への情報及び FDA が承認した患者用説明文書については 17 項参照のこと。

2015 年 3 月改訂

添付文書全文

1 適応症及び使用方法

HARVONIは成人におけるC型慢性肝炎（CHC）ジェノタイプ1型の治療に用いられる。

2 用法及び用量

2.1 成人における推奨用量

HARVONIは1錠中にledipasvir 90mg及びsofosbuvir 400mgの2つの成分を含有する固定用量配合剤である。HARVONIの用法・用量として、1日1回1錠を食後又は空腹時に経口投与することが推奨される〔臨床薬理（12.3）参照〕。

治療期間

再燃率はベースライン時の患者側及びウイルス側の要因により影響を受け、また患者群ごとに定められた治療期間によっても異なる〔臨床試験（14）参照〕。

表1に、治療経験の有無及び肝硬変の有無を考慮したHARVONIの推奨治療期間を示す〔臨床試験（14）参照〕。

表1 ジェノタイプ1のCHC患者におけるHARVONIの推奨治療期間

患者群	推奨治療期間
肝硬変の有無に関わらず未治療患者	12週間*
肝硬変を有さない治療経験のある患者**	12週間
肝硬変を有する治療経験のある患者**	24週間

* 治療前のHCV RNA量が 6×10^6 IU/mL未満で肝硬変のない未治療患者では、HARVONIの8週間投与を考慮できる〔臨床試験（14）参照〕。

** peginterferon alfa+ribavirin又はHCVプロテアーゼ阻害薬+peginterferon alfa+ribavirinによる治療が不成功であった患者

2.2 重度腎機能障害及び末期腎不全の患者

重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73m²未満）又は末期腎不全（ESRD）の患者においては、sofosbuvirの主要代謝物の曝露が高くなる（最大20倍）ことから、推奨用量は設定されていない〔特別な患者群における使用（8.6）、薬理学的特性（12.3）参照〕。

3 剤型及び含量

HARVONIは、橙色、ダイヤモンド型のフィルムコーティング錠で、表面に「GSI」及び裏面に「7985」の刻印がある。1錠中に、ledipasvir 90 mg及びsofosbuvir 400 mgを含有する。

4 禁忌

該当なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 アミオダロン併用時の重篤な症候性徐脈

市販後症例報告として、HARVONIとアミオダロンの併用により、症候性徐脈の他、転帰死亡の心停止、ペースメーカー植え込みを要した症例が報告されている。徐脈は一般に投与後数時間から数日以内に発現したが、最長でHCV治療開始2週間後に発現した症例もある。特にβ-ブロッカーを服用している患者、心疾患又は重度肝疾患を有している患者においてアミオダロンを併用した場合、徐脈の発現リスクが高くなるおそれがある。徐脈は一般的にHCV治療中止後に消失した。なお、徐脈の発現機序は不明である。

アミオダロンとHARVONIの併用は推奨されない。アミオダロンの代替となる治療選択肢がない患者に、HARVONIの併用を予定している場合：

- 患者に重篤な症候性徐脈の発現リスクについて説明すること。
- 併用開始48時間後までは入院下で心モニタリングを実施することが推奨され、その後、少なくとも2週間までは、毎日、外来又は自己で心拍数測定を行うこと。

HARVONIを服用しており、他の実施可能な代替治療法がないためにアミオダロンによる治療を開始する必要がある患者においては、上述と同様の心モニタリングを実施すること。

アミオダロンは半減期が長いと、HARVONIの服用開始直前にアミオダロンを中止した患者においても、上述と同様の心モニタリングを実施すること。

徐脈の徴候や症状が見られた場合には、直ちに医学的評価を行うこと。症状としては、失神寸前の状態又は失神、めまい又はふらつき、倦怠感、脱力感、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱や記憶障害等がある〔副作用（6.2）、相互作用（7.2）参照〕。

5.2 P-糖タンパク（P-gp）誘導剤による治療効果減弱のリスク

HARVONIとP-糖タンパク（P-gp）誘導作用のある薬剤（リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート等）の併用では、ledipasvir及びsofosbuvirの血漿中濃度が著しく低下し、HARVONI の治療効果を減弱させる可能性がある。このため、HARVONIとP-gp誘導作用のある薬剤（リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート等）を併用は推奨されない〔相互作用（7.2）参照〕。

5.3 関連する製剤との併用

HARVONIとsofosbuvirを含む他の製品（SOVALDI®）との併用は推奨されない。

6 副作用

6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから、臨床試験で得られた副作用発現率を他剤の臨床試験で得られた副作用発現率と直接比較することはできず、またその発現率は実際の医療現場での発現率を反映していない可能性がある。

HARVONIの安全性は、代償性肝疾患を有する（肝硬変の有無に関係なく）ジェノタイプ1型のCHC被験者を対象とした第3相試験3試験から得られたデータ、すなわち8週、12週及び24週間にわたりHARVONIの投与を受けたそれぞれ215例、539例及び326例を含む統合データに基づいて評価した〔臨床試験（14）参照〕。

有害事象発現のために治療を完全に中止した被験者の割合は、HARVONIの8週間投与で0%、12週間投与で1%未満及び24週間投与で1%であった。

HARVONIの8週間、12週間及び24週間投与で最もよく見られた副作用（10%以上）は、疲労及び頭痛であった。

表2に、臨床試験においてHARVONIの8週間、12週間又は24週間投与を受けた被験者の5%以上で発現した副作用（治験担当医師により関連ありと判断された有害事象、全グレード）を示す。表2に示された副作用の多くは、重症度がグレード1であった。見やすいよう並列して示した；試験デザインが異なっているため、試験間の直接比較はすべきではない。

表 2 HARVONI の 8 週間、12 週間又は 24 週間投与において 5%以上の患者に発現した有害事象（全グレード）

	HARVONI 8 週	HARVONI 12 週	HARVONI 24 週
	215 例	539 例	326 例
疲労	16%	13%	18%
頭痛	11%	14%	17%
悪心	6%	7%	9%
下痢	4%	3%	7%
不眠症	3%	5%	6%

臨床検査値異常

ビリルビン上昇: HARVONIを8週間、12週間又は24週間投与された被験者において、基準値上限の1.5倍を上回るビリルビン上昇がそれぞれ、3%、1%未満及び2%発現した。

リパーゼ上昇: HARVONIを8週間、12週間又は24週間投与された被験者において、基準値上限の3倍を上回る一過性の無症候性リパーゼ上昇がそれぞれ、1%未満、2%及び3%発現した。

クレアチンキナーゼ: 第3相試験ではクレアチンキナーゼは評価しなかった。Sofosbuvirとribavirin又はpeginterferon alfa/ribavirinを併用投与した被験者において一過性の無症候性クレアチンキナーゼ上昇 (Grade 3又は4) が以前に報告されている。

6.2 市販後に報告された副作用

市販後に以下のような副作用が特定されている。市販後の副作用は、人数が特定できない集団からの自発報告であることから、信頼性の高い発現頻度の推定や薬剤との因果関係の確立が常に可能であるとは限らない。

心障害

アミオダロンを服用している患者においてHARVONIによる治療を開始した際に、重篤な症候性徐脈が報告されている [警告及び使用上の注意 (5.1)、相互作用 (7.2) 参照]。

7 薬物相互作用

7.1 薬物相互作用の可能性

HARVONIはledipasvir及びsofosbuvirを含有しており、これら個々の薬剤で特定されている相互作用は、HARVONIを投与した場合にも発現し得る。

HARVONIの経口投与後、sofosbuvirは速やかに吸収され、肝臓で広範な初回通過効果を受ける。臨床薬理試験では、sofosbuvir及び薬理活性のない代謝物GS-331007を薬物動態分析の目的で評価した。

Ledipasvirは薬物トランスポーターであるP-gp及び乳癌耐性タンパク質 (BCRP) の阻害剤であり、これらトランスポーターの基質を併用投与した場合、その腸管吸収を増大させる可能性がある。

Ledipasvir及びsofosbuvirは、薬物トランスポーターであるP-gp及びBCRPの基質であるが、GS-331007は基質ではない。P-gp誘導剤 (リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート等)は、ledipasvir及びsofosbuvirの血漿中濃度を低下させ、HARVONIの治療効果を減弱させる可能性があり、HARVONIと併用使用は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

7.2 既知及び潜在的に重要な薬物相互作用

表3に、既知又は潜在的に臨床的重要な薬物相互作用の可能性のある薬剤の一覧を示す。ここには、HARVONIを用いた試験、HARVONIの成分 (ledipasvir及びsofosbuvir)を単独で用いた試験に基づいた薬物相互作用又はHARVONIとの併用により予測される薬物相互作用を記載した。 [警告及び使用上の注意 (5.1、5.2)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

表3 潜在的に重要な薬物相互作用: 薬物相互作用試験又は予測される相互作用に基づき推奨される投与量又はレジメンの変更

併用薬 薬効分類: 薬剤名	血中濃度への影響 ^b	臨床的コメント
胃内pHを上昇させる 薬剤:	↓ ledipasvir	pH上昇に従い ledipasvir の溶解度は減少する。胃内pHを上昇させる薬剤は ledipasvir の血中濃度を減少させるおそれがある。
制酸剤 (水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム等)		制酸剤と HARVONI の投与は、4 時間の間隔をあけることが推奨される。
H ₂ 受容体拮抗薬 ^c (famotidine 等)		Famotidine 40 mg 1 日 2 回に相当する用量を超えなければ、H ₂ 受容体拮抗薬は HARVONI と併用投与又は 12 時間の間隔をあけて投与できると考えられる。
プロトンポンプ阻害剤 ^c (omeprazole 等)		Omeprazole 20 mg に相当する用量以下のプロトンポンプ阻害剤であれば、空腹時に HARVONI との同時併用投与が可能である。

併用薬 薬効分類：薬剤名	血中濃度への影響 ^b	臨床的コメント
抗不整脈薬： amiodarone	amiodarone、 ledipasvir、 sofosbuvir の 血中濃度に対する影響は不明	Amiodarone と HARVONI の併用投与で、重篤な症候性徐脈が発現するおそれがある。発現機序は不明である。Amiodarone と HARVONI の併用は推奨しない。併用投与が必要な場合は、心モニタリングが推奨される〔警告及び使用上の注意（5.1）、副作用（6.2）参照〕。
digoxin	↑ digoxin	HARVONI と digoxin を併用投与した場合、digoxin の血中濃度が上昇するおそれがある。HARVONI と digoxin を併用投与する場合には、digoxin の血中濃度モニタリングを行うことが推奨される。
抗痙攣薬： carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	HARVONI と carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 又は oxcarbazepine を併用投与した場合、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度が減少し、HARVONI の治療効果が減弱すると考えられる。併用は推奨されない。
抗菌薬： rifabutin rifampin ^c rifapentine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	HARVONI と rifabutin 又は rifapentine を併用投与した場合、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度が減少し、HARVONI の治療効果が減弱すると考えられる。併用は推奨されない。 HARVONI と P-gp の誘導剤である rifampin の併用は推奨されない〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。
HIV 抗レトロウイルス薬： efavirenz、emtricitabine、 tenofovir disoproxil fumarate (DF)	↑ tenofovir	HARVONI と efavirenz、emtricitabine、tenofovir DF を併用投与している患者においては、tenofovir 関連の副作用を観察すること。腎機能のモニタリングに関する推奨事項については VIREAD、TRUVADA 又は ATRIPLA の添付文書参照のこと。
tenofovir DF 及び HIV protease inhibitor/ ritonavir を含むレジメ ン • atazanavir/ritonavir+ emtricitabine/tenofovir DF ^c • darunavir/ritonavir+ emtricitabine/tenofovir DF ^c • lopinavir/ritonavir+ emtricitabine/tenofovir DF	↑ tenofovir	HARVONI と HIV protease inhibitor/ritonavir の併用によって tenofovir の血中濃度が上昇した場合の安全性は確認されていない。 Tenofovir の血中濃度上昇を避けるため、代替となる HCV 治療又は抗レトロウイルス治療を考慮すること。併用が必要である場合には、tenofovir 関連の副作用を観察すること。腎機能のモニタリングに関する推奨事項については VIREAD 又は TRUVADA の添付文書参照のこと。
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	↑ tenofovir	HARVONI と elvitegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir DF の併用により tenofovir の血中濃度が上昇した場合の安全性は確認されていない。併用は推奨されない。
tipranavir/ritonavir	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	HARVONI と tipranavir/ritonavir を併用投与した場合、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度が減少し、HARVONI の治療効果が減弱すると考えられる。併用は推奨されない。
HCV 製剤： simeprevir ^c	↑ ledipasvir ↑ simeprevir	Simeprevir と ledipasvir を併用投与した場合、両薬剤の血中濃度が上昇する。HARVONI と simeprevir の併用は推奨されない。
ハーブ系サプリメント： St. John's wort (Hypericum perforatum)	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	HARVONI と P-gp 誘導剤であるセント・ジョーンズ・ワートとの併用は推奨されない〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

併用薬 薬効分類：薬剤名	血中濃度への影響 ^b	臨床的コメント
HMG-CoA 還元酵素阻害剤： rosuvastatin	↑ rosuvastatin	HARVONI と rosuvastatin を併用投与した場合、rosuvastatin の血中濃度が著しく上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなる可能性がある。HARVONI と rosuvastatin の併用は推奨されない。

- a. この表は全てを網羅しているものではない。
b. ↓：減少、↑：増加
c. これらの相互作用は健康被験者で検討された。

7.3 HARVONIとの併用で臨床的に重大な薬物相互作用はない薬剤

HARVONIの成分（ledipasvir及びsofosbuvir）単独での試験又はHARVONIを用いた薬物相互作用試験結果から、HARVONIと以下の薬剤を併用投与した場合に臨床的に重大な薬物相互作用はみられなかった又は予測されない〔臨床薬理（12.3）参照〕：abacavir、atazanavir/ritonavir、cyclosporine、darunavir/ritonavir、efavirenz、emtricitabine、lamivudine、methadone、経口避妊薬、pravastatin、raltegravir、rilpivirine、tacrolimus、tenofovir disoproxil fumarate又は verapamil。特定のHIV抗レトロウイルス療法と本剤の使用については表3参照のこと〔薬物相互作用（7.2）参照〕。

8 特別な集団での使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーB

HARVONIの妊婦に対する適切かつ十分に管理された臨床試験は実施されていない。動物の生殖毒性試験は常にヒトでの反応を予測するものではないため、妊娠中は、治療上の有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すべきである。

動物データ

Ledipasvir：ラット及びウサギにおいて、検討した最高用量まで胎児の発育に影響を及ぼさなかった。ラット及びウサギでのledipasvirの曝露量（AUC）は、推奨臨床用量でのヒト曝露量のそれぞれ4及び2倍であった。

Sofosbuvir：ラット及びウサギにおいて、検討した最高用量まで胎児の発育に影響を認めなかった。ラット及びウサギでは、循環血中の主要代謝物GS-331007の曝露量（AUC）は妊娠期間中、推奨臨床用量でのヒト曝露量の約3～6倍及び7～17倍にそれぞれ増加した。

8.3 授乳婦

HARVONI及びその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳期間中のラットへの投与では、新生仔の血漿中にledipasvirが検出されており、乳汁を介したと考えられた。哺乳中の新生仔に対し、ledipasvirの明らかな影響は見られなかった。Sofosbuvirの循環血中の主要代謝物（GS-331007）は、授乳ラットの乳汁中に見られる主な物質であり、哺乳中の新生仔に対する影響はなかった。授乳による発育及び健康上の有益性は、母体へのHARVONI投与の臨床的必要性及び薬剤や母体の状態による乳児への潜在的な有害作用とともに考慮すべきである。

8.4 小児

HARVONIの小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

臨床試験において、65歳以上の被験者117例にHARVONIが投与された。これら被験者と若年被験者において安全性及び有効性に違いは見られておらず、この他に報告されている臨床経験においても、高齢患者と若年患者において反応性の違いは特定されていないが、高齢者によっては感受性が高くなっている可能性は否定できない。高齢者でのHARVONIの用量調整は不要である〔臨床薬理（12.3）参照〕。

8.6 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者についてはHARVONIの用量調整は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73m²未満）又は血液透析が必要な末期腎不全患者におけるHARVONIの安全性及び有効性は確立されていない。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対する推奨用量は設定されていない〔用法・用量（2.2）、臨床薬理（12.3）参照〕。

8.7 肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A、B及びC）についてはHARVONIの用量調整は不要である。非代償性肝硬変患者におけるHARVONIの安全性及び有効性は確立されていない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

10 過量投与

HARVONIの過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与の場合は、毒性所見の発現がないか患者を注意深くモニタリングしなければならない。HARVONIの過量投与に対する治療は、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察などの一般的な支持療法である。Ledipasvirはヒト血漿タンパク結合率が高いため、血液透析による大幅な除去は望めない。Sofosbuvirの主要な血中代謝物であるGS-331007は、血液透析によって効率的に除去することができ、その除去率は53%である。

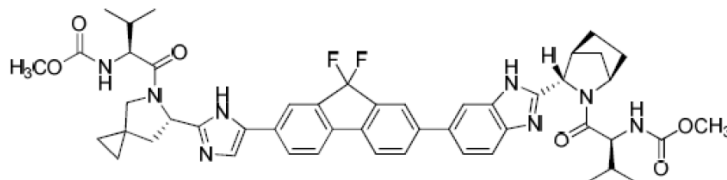
11 組成及び性状

HARVONIは、ledipasvir及びsofosbuvirを含む経口用の固定用量配合錠である。LedipasvirはC型肝炎ウイルスのNS5A阻害剤であり、sofosbuvirはNS5Bポリメラーゼに対するヌクレオチドアナログ阻害剤である。

1錠中にledipasvir 90 mg及びsofosbuvir 400 mgを含有する。錠剤は次の添加剤を含んでいる。すなわち、軽質無水ケイ酸、コポリドン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースである。また、錠剤は次の添加剤を含むコーティング剤でフィルムコーティングされている。すなわち、FD&C Yellow #6、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び酸化チタンである。

Ledipasvir：LedipasvirのIUPAC名は、Methyl [(2S)-1-[(6S)-6-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(1R,3S,4S)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate

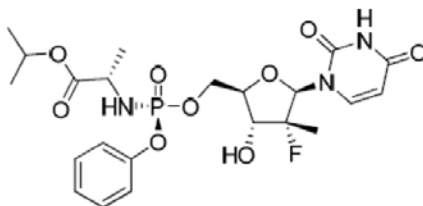
である。
分子式はC₄₉H₅₄F₂N₈O₆、分子量は889.00であり、化学構造式は以下のとおりである。



LedipasvirはpH 3.0~7.5の水溶液にほとんど溶けない（<0.1 mg/mL）。またpH 2.3以下の水溶液に溶けにくい（1.1 mg/mL）。

Sofosbuvir：SofosbuvirのIUPAC名は、(S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoateである。

分子式はC₂₂H₂₉FN₃O₉P、分子量は529.45であり、化学構造式は以下のとおりである。



Sofosbuvirは白色～微黄白色の結晶性の固体である。37℃におけるpH 2~7.7の水溶液への溶解度は2 mg/mL以上であり、水に溶けにくい。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

HARVONIは、C型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス薬であるledipasvir及びsofosbuvirの固定用量配合剤である〔薬理学（12.4）参照〕。

12.2 薬力学

心電図に対する影響

Ledipasvir及びsofosbuvirについて、through QT試験が実施されている。

59例の健康被験者を対象とした無作為化、反復投与、プラセボ及び実薬対照（moxifloxacin 400 mg）、3期クロスオーバーthrough QT試験において、ledipasvir 120 mg 1日2回（推奨用量の2.67倍）、10日間投与時のQTc間隔に対する影響が評価された。治療用量を超えるledipasvir 120 mg 1日2回の反復投与において、臨床的に問題となるようなQTc延長は見られなかった。

59例の健康被験者を対象とした無作為化、単回投与、プラセボ及び実薬対照（moxifloxacin 400 mg）、4期クロスオーバーthrough QT試験において、sofosbuvir 400 mg（臨床推奨用量）及び1200 mg（推奨用量の3倍）のQTc間隔に対する影響が評価された。Sofosbuvirの臨床推奨用量の3倍量において、臨床的に問題となるようなQTc延長は見られなかった。

12.3 薬物動態

吸収

Ledipasvir、sofosbuvir及び血漿中主要代謝物であるGS-331007の薬物動態特性は、健康成人被験者及びC型慢性肝炎被験者で検討された。HARVONIの経口投与後にledipasvirの血漿中濃度のピークは投与後4.0～4.5時間に見られた。Sofosbuvirは速やかに吸収され、血漿中濃度のピーク（中央値）は投与後約0.8～1時間であった。GS-331007の血漿中濃度のピーク（中央値）は投与後3.5～4時間であった。

HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析の結果、定常状態におけるledipasvir（2113例）、sofosbuvir（1542例）及びGS-331007（2113例）のAUC₀₋₂₄の幾何平均は、それぞれ7290、1320及び12,000ng・hr/mLであった。定常状態におけるledipasvir、sofosbuvir及びGS-331007のC_{max}はそれぞれ323、618及び707 ng/mLであった。Sofosbuvir及びGS-331007のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康被験者とHCV感染被験者で類似していた。健康被験者（191例）と比較して、HCV感染被験者ではledipasvirのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ24%及び32%低かった。

食事の影響

標準的な脂肪食（～600 kcal、脂肪分25%～30%）又は高脂肪食（～1000 kcal、脂肪分50%）とともにHARVONIを単回投与した場合、空腹時に比較してsofosbuvirのAUC_{0-inf}は2倍に上昇したが、C_{max}には顕著な影響はなかった。GS-331007及びledipasvirの曝露はいずれの食事においても変化はなかった。HCV感染被験者における第3相試験で、食後又は空腹時にHARVONIを投与した時の反応率は同様であった。HARVONIは食事に関係なく投与することが可能である。

分布

Ledipasvirのヒト血漿タンパクへの結合率は99.8%超であり、健康被験者への[¹⁴C]- ledipasvir 90 mg単回投与後の放射能の血液／血漿中濃度比は約0.51及び0.66であった。

Sofosbuvirのヒト血漿タンパクへの結合率は約61%～65%であり、薬物濃度が1～20 µg/mLの範囲では、薬物濃度への依存性はみられなかった。GS-331007のヒト血漿タンパク結合率はわずかであった。健康被験者への[¹⁴C]- sofosbuvir 400 mg単回投与後の放射能の血液／血漿中濃度比は約0.7であった。

代謝

In vitro では、ヒトCYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP 2C19、CYP2D6及びCYP3A4発現系でledipasvirの代謝物は検出されなかった。Ledipasvirの緩徐な酸化による代謝はみられたものの、その機序は不明である。[¹⁴C]-ledipasvir 90 mgを単回投与後の循環血中の大部分は未変化体（98%超）であった。糞中には主に未変化体が検出された。

Sofosbuvirは肝臓で広範な代謝を受け、活性代謝物であるヌクレオシド誘導体三リン酸（GS-461203）へと変換される。この細胞内活性化にはカタレプシンA（CatA）及びカルボキシエステラーゼ（CES1）によるカルボキシル基の加水分解並びにhistidine triad nucleotide-binding protein 1（Hint1）によるホスホロアミド酸の分解に続いて、ピリミジンヌクレオチド生合成経路を介したリン酸化が含まれる。また、脱リン酸化によりヌクレオシド誘導体であるGS-331007に

代謝されるが、GS-331007の再リン酸化の効率は低く、*in vitro*で抗HCV活性を持たない。
[¹⁴C]-sofosbuvir 400 mgの単回経口投与後の全身曝露に対するGS-331007の割合は90%超であった。

排泄

[¹⁴C]- ledipasvir 90 mgの単回経口投与後の放射能の糞中及び尿中総回収率は平均で約87%であり、放射能のほとんどが糞中に排泄された（約86%）。Ledipasvirの未変化体の糞中排泄率は平均で投与量の70%であり、酸化代謝物であるM19の排泄率は投与量の2.2%であった。この結果は、ledipasvirの主排泄経路が未変化体の胆汁中排泄であり、尿中排泄は少ないことを示している（約1%）。HARVONI投与後のledipasvirの消失半減期の中央値は47時間であった。

[¹⁴C]- sofosbuvir 400 mgを単回経口投与後の放射能の平均総回収率は92%超であり、尿中、糞中及び呼吸中でそれぞれ約80%、14%及び2.5%が排泄された。尿中の排泄放射能の大部分は、GS-331007（78%）であり、未変化体であるsofosbuvirは3.5%であった。これらの結果から、GS-331007の主要排泄経路は尿中であることが示された。HARVONI投与後のsofosbuvir及びGS-331007の消失半減期の中央値はそれぞれ0.5時間及び27時間であった。

特別な集団

腎機能障害患者: 重度の腎機能障害（eGFR <30mL/分 Cockcroft-Gaul法）を有するHCV非感染被験者にledipasvir 90 mgを単回投与し、薬物動態を検討した。Ledipasvirの薬物動態において、健康被験者と重度の腎機能障害を有する被験者で臨床的に重要な違いはみられなかった。

軽度（eGFR ≥50 mL/min/1.73m²及び<80 mL/min/1.73m²）、中等度（eGFR ≥30 mL/min/1.73m²及び<50 mL/min/1.73m²）、重度（eGFR <30 mL/min/1.73m²）及び血液透析が必要な末期腎不全を有するHCV非感染患者にsofosbuvir 400 mgを単回投与し、薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR >80 mL/min/1.73m²）な場合と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害がある場合は、sofosbuvirのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%及び171%増加し、またGS-331007のAUC_{0-inf}がそれぞれ55%、88%及び451%増加した。末期腎不全患者では、sofosbuvirを透析1時間前に投与した場合、腎機能が正常な被験者と比較して、sofosbuvir及びGS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ28%及び1280%増加し、透析1時間後に投与した場合、それぞれ60%及び2070%増加した。4時間の血液透析で、投与量の約18%が除去された〔用法・用量（2.2）、特別な集団での使用（8.6）参照〕。

人種: HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析によりledipasvir、sofosbuvir及びGS-331007の曝露量において、人種は临床上重要な影響を及ぼさないことが示された。

性別: HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析によりsofosbuvir及びGS-331007の薬物動態について、性別は临床上重要な影響を及ぼさないことが示された。LedipasvirのAUC及びC_{max}は男性と比較して、女性でそれぞれ77%及び58%高かったが、第3相試験を通して男性及び女性ともに高い反応率（SVR90%超）が示され、安全性プロファイルも同様であったことから、性別とledipasvir曝露との関連性は臨床的に重要ではないと考えられる。

小児患者: 小児患者におけるledipasvir又はsofosbuvirの薬物動態は確立されていない〔特別な集団での使用（8.4）参照〕。

高齢者: HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析では、検討された年齢層（18歳～80歳）で、年齢はledipasvir、sofosbuvir及びGS-331007の曝露量において临床上重要な影響を及ぼさないことが示された〔特別な集団での使用（8.5）参照〕。

肝機能障害患者: 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）を有するHCV非感染被験者に、ledipasvir 90 mgを投与し、薬物動態を検討した。Ledipasvirの血漿中曝露量（AUC_{0-inf}）は重度の肝機能障害のある被験者と対照群である肝機能が正常な被験者とで同様であった。HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析の結果、ledipasvirの曝露量において、肝硬変は临床上重要な影響を及ぼさないことが示された〔特別な集団での使用（8.7）参照〕。

中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 B及びC）を有するHCV感染被験者に、sofosbuvir 400 mgを7日間投与してsofosbuvirの薬物動態を検討した。正常な肝機能の被験者と比較し、中等度及び重度の肝機能障害患者では、sofosbuvirのAUC₀₋₂₄はそれぞれ126%及び143%高く、GS-331007のAUC₀₋₂₄はそれぞれ18%及び9%高かった。HCV感染被験者におけるポピュレーションPK解析では、sofosbuvir及びGS-331007の曝露量において、肝硬変の有無は臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された〔特別な集団での使用（8.7）参照〕。

薬物相互作用の評価

Ledipasvir及びsofosbuvirは、薬物トランスポーターであるP-gp及びBCRPの基質であるが、GS-331007は基質ではない。P-gp誘導作用のある薬剤（リファンピン、セント・ジョーンズ・ワ

ート等)は、ledipasvir及びsofosbuvirの血漿中濃度を低下させ、HARVONIの治療効果を減弱させる可能性があるため、HARVONIと併用は推奨されない〔警告及び使用上の注意(5.2) 参照〕。P-gp及び/又はBCRPの阻害剤は、GS-331007の血漿中濃度を上昇させることなく、ledipasvir及びsofosbuvirの血漿中濃度を上昇させる可能性がある；HARVONIとP-gp及び/又はBCRPの阻害剤との併用は可能であると考えられる。Ledipasvir及びsofosbuvirは肝臓の取り込みトランスポーターであるOCT1、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではない。GS-331007は有機アニオントランスポーターであるOAT1、OAT3又は有機カチオントランスポーターであるOCT2を含む腎臓のトランスポーターの基質ではない。

Ledipasvirは緩徐な酸化による代謝を受けるがその機序は不明である。In vitroではCYPによるledipasvirの代謝は検出されなかった。Ledipasvirの主要消失経路は、未変化体の胆汁中排泄である。SofosbuvirはCYP及びUGT1A1の基質ではない。HARVONIのCYP又はUGT1A1を介した臨床的に重要な薬物相互作用はないと考えられる。

Ledipasvir、sofosbuvir及びGS-331007の曝露量に対する併用薬剤の影響を表4に示す〔薬物相互作用 (7.2) 参照〕。

表 4 薬物相互作用：併用薬剤存在下での Ledipasvir、Sofosbuvir 及び血中主要代謝物 GS-331007 の薬物動態パラメータの変化^a

併用薬	併用薬 投与量(mg)	Ledipasvir 投与量 (mg)	Sofosbuvir 投与量 (mg)	N	併用薬あり/なしでの Ledipasvir、Sofosbuvir 及び GS-331007 の薬物動態の平均変化率 (90% CI) 影響なし=1.00			
						C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir/ ritonavir	300/100 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	30	ledipasvir	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					sofosbuvir	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS-331007	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
Cyclosporine	600 単回投与	ND	400 単回投与	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
Darunavir/ ritonavir	800/100 1 日 1 回	90 1 日 1 回	ND	23	ledipasvir	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
		ND	400 単回投与	18	sofosbuvir	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
					GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF ^b	600/200/300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	14	ledipasvir	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					sofosbuvir	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS-331007	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
Elvitegravir/ cobicistat	150/150 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	ledipasvir	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					sofosbuvir	1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS-331007	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
Famotidine	40 単回投与 HARVONI と 同時投与	90 単回投与	400 単回投与	12	ledipasvir	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					sofosbuvir	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS-331007	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 単回投与 HARVONI 投 与 12 時間前			12	ledipasvir	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					sofosbuvir	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS-331007	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA

併用薬	併用薬 投与量 (mg)	Ledipasvir 投与量 (mg)	Sofosbuvir 投与量 (mg)	N	併用薬あり/なしでの Ledipasvir、Sofosbuvir 及び GS-331007 の薬物動態の平均変化率 (90% CI) 影響なし=1.00			
						C _{max}	AUC	C _{min}
Methadone	30 ~ 130/日	ND	400 1 日 1 回	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
Omeprazole	20 1 日 1 回 HARVONI と 同時投与	90 単回投与	400 単回投与	16	ledipasvir	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					sofosbuvir	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS-331007	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
	20 1 日 1 回 Ledipasvir 投 与 2 時間前	30 単回投与	ND	17	ledipasvir	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	NA
Rifampin ^c	600 1 日 1 回	90 単回投与	ND	31	ledipasvir	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
Simeprevir	150 1 日 1 回	30 1 日 1 回	ND	22	ledipasvir	1.81 (1.69, 1.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
Tacrolimus	5 単回投与	ND	400 単回投与	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA = データなし/該当せず、ND = 未投与

- 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
- ATRIPLA[®] (efavirenz, emtricitabine, tenofovir DF) として投与。
- 本試験は、他の探索的な HCV 直接作用型抗ウイルス剤の存在下で実施された。

Abacavir と lamivudine, emtricitabine, rilpivirine, enofovir DF 又は raltegravir との併用では、ledipasvir、sofosbuvir 及び GS-331007 の薬物動態学的パラメータに影響を及ぼさなかった。

Ledipasvir は、薬物トランスポーターである P-gp 及び BCRP を阻害し、併用投与したこれらトランスポーターの基質の消化管での吸収を増加させる可能性がある。Ledipasvir は、臨床で到達する血漿中濃度を上回る濃度でのみトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP を阻害する。Ledipasvir はトランスポーターである MRP2、MRP4、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び OCT1 の阻害剤ではない。Ledipasvir による薬物相互作用の可能性は、主として消化管での P-gp 及び BCRP の阻害に限られる。蛋白結合率が高いことから、ledipasvir による全身循環における臨床的に重要なトランスポーターの阻害はないと考えられる。Sofosbuvir 及び GS-331007 は薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害剤ではない。また、GS-331007 は OAT1、OCT2 及び MATE1 の阻害剤ではない。Ledipasvir、sofosbuvir 及び GS-331007 は CYP 又は UGT1A1 を誘導も阻害もしない。

併用薬剤の曝露における ledipasvir 及び sofosbuvir の影響を表 5 に示す [薬物相互作用 (7.2) 参照]。

表 5 薬物相互作用：Ledipasvir、sofosbuvir 又は HARVONI 存在下での併用薬剤の薬物動態パラメータの変化^a

併用薬	併用薬投与量 (mg)	Ledipasvir 投与量 (mg)	Sofosbuvir 投与量(mg)	N	Ledipasvir, Sofosbuvir 又は HARVONI 併用下/非併用下での併用薬の薬物動態 の平均変化率 (90% CI) 影響なし=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir 300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	ritonavir 100 1 日 1 回				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)
Elvitegravir/ cobicistat	Elvitegravir 150 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	cobicistat 150 1 日 1 回				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)

併用薬	併用薬投与量 (mg)	Ledipasvir 投与量 (mg)	Sofosbuvir 投与量(mg)	N	Ledipasvir, Sofosbuvir 又は HARVONI 併用下/非併用下での併用薬の薬物動態 の平均変化率 (90% CI) 影響なし=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.25/ ethinyl estradiol 0.025 1 日 1 回	90 1 日 1 回	ND	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
		ND	400 1 日 1 回		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel		90 1 日 1 回	ND		1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
		ND	400 1 日 1 回		1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol		90 1 日 1 回	ND		1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
		ND	400 1 日 1 回		1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Raltegravir	400 1 日 2 回	90 1 日 1 回	ND	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
		ND	400 単回投与	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
Simeprevir	150 1 日 1 回	30 1 日 1 回	ND	22	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
Tacrolimus	5 単回投与	ND	400 単回投与	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
Tenofovir DF	300 1 日 1 回 ^b	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	15	1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
	300 1 日 1 回 ^c			14	1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)

NA = データなし/該当せず、ND = 未投与

- 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
- ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, tenofovir DF) として投与。
- COMPLERA® (emtricitabine, rilpivirine, tenofovir DF) として投与。

Ledipasvir 又は sofosbuvir は、以下の併用薬剤の薬物動態学的パラメータに影響を及ぼさない：
abacavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, methadone 又は rilpivirine

12.4 微生物学

作用機序

Ledipasvir はウイルス複製に必要な HCV NS5A 蛋白質の阻害剤である。In vitro 耐性発現試験及び交差耐性試験結果から、レジパスビルの作用機序が NS5A を介したものであることが示唆されている。

Sofosbuvir はウイルス複製に必要である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する阻害剤である。Sofosbuvir はヌクレオチドプロドラッグであり、細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸体 (GS-461203) に変換され、NS5B ポリメラーゼにより取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。生化学的アッセイにおいて、GS-461203 は HCV ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a 型組換え NS5B ポリメラーゼを IC₅₀ 値 0.7～2.6 μM で阻害した。GS-461203 はヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼ阻害剤でもミトコンドリア RNA ポリメラーゼ阻害剤でもない。

抗ウイルス活性

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 型由来の全長レプリコン細胞に対する ledipasvir の EC₅₀ 値は、それぞれ 0.031 及び 0.004 nM であった。臨床分離株の NS5A 配列をコードするキメラレプリコン細胞に対する ledipasvir の EC₅₀ 値中央値は、ジェノタイプ 1a 及び 1b 型でそれぞれ 0.018 nM (範囲: 0.009～0.085 nM, N=30) 及び 0.006 nM (範囲: 0.004～0.007 nM, N=3) であった。Ledipasvir の抗ウイルス活性は、ジェノタイプ 1 型に比べて 4a、5a 及び 6a 型では小さく、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.39 nM、0.15 nM 及び 1.1 nM である。Ledipasvir はジェノタイプ 2a、2b、3a 及び 6e 型に対する活性も小さく、EC₅₀ 値はそれぞれ 21～249 nM、16～530 nM、168 nM 及び 264 nM である。

HCV ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a 型の全長レプリコン細胞、並びにジェノタイプ 2b、5a 又は 6a 型由来の NS5B 配列をコードするジェノタイプ 1b 型キメラレプリコン細胞に対する sofosbuvir の EC₅₀ 値は 14～110 nM であった。臨床分離株の NS5B 配列をコードするキメラレプリ

コン細胞に対するソホスブビル[®]のEC₅₀の値中央値は、ジェノタイプ 1a 型で 62 nM（範囲：29～128 nM、N=67）、1b 型で 102 nM（範囲：45～170 nM、N=29）、2 型で 29 nM（範囲：14～81 nM、N=15）及び 3a 型で 81 nM（範囲：24～181 nM、N=106）であった。増殖性ウイルスアッセイによるジェノタイプ 1a 及び 2a 型に対する sofosbuvir の EC₅₀ 値は、それぞれ 30 nM 及び 20 nM であった。

レプリコン細胞において、ledipasvir と併用した場合の sofosbuvir の評価で、HCV RNA 量低下に対する拮抗作用は認められなかった。

耐性

培養細胞

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 型のレプリコン細胞株で、ledipasvir に対する感受性低下が検出された。ジェノタイプ 1a 及び 1b 型のいずれにおいても、Y93H が NS5A の主な耐性変異として検出され、ジェノタイプ 1a 型では Q30E も検出された。これらの変異は ledipasvir に対する感受性を著しく低下させた（EC₅₀ 値で 1000 以上）。

HCV ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a 型のレプリコン細胞株で、sofosbuvir に対する感受性低下が検出された。検討した全てのレプリコン細胞で NS5B S282T が sofosbuvir の感受性低下に関与していた。S282T 変異を有する 8 つのジェノタイプのレプリコン細胞で sofosbuvir の感受性は 2～18 倍低下した。

臨床試験

第 3 相試験で HARVONI が投与された被験者の統合解析では、37 例（ジェノタイプ 1a 型が 29 例、ジェノタイプ 1b 型が 8 例）がウイルス学的治療不成功（再燃が 35 例、服薬不遵守が明確な治療中のブレイクスルーが 2 例）のため耐性解析の対象となった。大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）によるベースライン後の NS5A 塩基配列及び NS5B 塩基配列がそれぞれ 37 例中 37 例、37 例中 36 例で得られた。

ジェノタイプ 1a 型のウイルス学的治療不成功 29 例のうち、55%（16/29 例）の被験者において治療不成功時点でアミノ酸位 K24R、M28T/V、Q30R/H/K/L、L31M 又は Y93H/N に NS5A 耐性変異が確認された。これら 16 例のうち 5 例の被験者ではベースライン時にも NS5A に関連する耐性変異があった。治療不成功時点で最も頻度が高かった耐性変異は、Q30R、Y93H 又は N 及び L31M であった。

ジェノタイプ 1b 型のウイルス学的治療不成功 8 例のうち、88%（7/8 例）の被験者において治療不成功時点でアミノ酸位 L31V/M/I 又は Y93H に NS5A 耐性変異が確認された。これら 7 例のうち 3 例の被験者ではベースライン時にも NS5A 耐性変異がみられた。治療不成功時点で最も頻度が高かった耐性変異は Y93H であった。

ウイルス学的治療不成功例の 38%（14/37 例）で、治療不成功時点で 2 つ以上の NS5A 耐性変異が確認された。

薬剤感受性解析では、ウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性変異が検出された被験者から得られたベースライン後の分離株において、ledipasvir に対し 20～243（解析した最大値）倍を超えた感受性低下が見られた。

第 3 相試験では、治療下において sofosbuvir に関連する NS5B 耐性変異 L159（1 例）及び V321（2 例）が検出された。さらに、ジェノタイプ 1a 型の治療不成功被験者における次世代シーケンシングでは、よく見られる NS5B 耐性変異である D61G、A112T、E237G 及び S473T での変異が検出される頻度は低かった（それぞれ、3 例、2 例、2 例及び 1 例）。なお、D61D の変異は、肝移植前の被験者を対象とした試験で、HCV ジェノタイプ 1a 型感染被験者において以前に見られている。これら変異の臨床的意義については現段階では不明である。

Sofosbuvir に関連する NS5B 耐性変異 S282T は、第 3 相試験で SVR を達成しなかった被験者のいずれの分離株でも検出されなかった。しかし、第 2 相試験の被験者 1 例で、本剤 8 週間投与後のウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性変異 L31M、Y93H 及び Q30L 並びに NS5B 耐性変異 S282T、L320V/I 及び V321I が検出された。

交差耐性

Ledipasvir は sofosbuvir の耐性変異である NS5B S282T に十分な活性を示し、一方、sofosbuvir は ledipasvir の NS5A の全ての耐性変異に感受性を示した。Sofosbuvir 及び ledipasvir は、いずれも NS5B 非ヌクレオシド阻害剤や NS3 プロテアーゼ阻害剤など、別の作用機序を有する直接作用型抗ウイルス薬の耐性変異に対して十分な活性を有した。Ledipasvir に耐性を示す NS5A の変異は他の NS5A

阻害剤の抗ウイルス活性も減弱する可能性がある。Ledipasvir/sofosbuvir の有効性は NS5A 阻害剤を含むレジメンによる治療が不成功であった患者においては確立されていない。

耐性変異の持続

Ledipasvir 又は sofosbuvir への耐性に関連する変異の持続に関するデータはない。他の NS5A 阻害剤に対する耐性変異が 1 年以上持続した例がある。

ベースライン時の HCV 耐性関連変異の治療効果への影響

ベースライン時の NS5A 耐性変異と再燃率の関連を探索するために解析を実施した。第 3 相試験の統合解析の結果、23% (1589 例中 370 例) の被験者において、ベースライン時に NS5A 耐性変異 (NS5A アミノ酸 24、28、30、31、32、38、58、92 又は 93 位の何らかの変異) を有していたことがポピュレーション又は大規模シーケンシングにより判明した。

ION-1 及び ION-3 試験では、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有する未治療の被験者における HARVONI の 8 週間治療後の再燃率は 6% (48 例中 3 例)、12 週間治療後の再燃率は 1% (113 例中 1 例) であった。ベースライン時に NS5A 耐性変異が見られなかった被験者における HARVONI の 8 週間治療後の再燃率は 5% (167 例中 8 例)、12 週間治療後の再燃率は 1% (306 例中 3 例) であった。

ベースライン時に NS5A 耐性変異を有する治療経験のある被験者における HARVONI の 12 週間治療後の再燃率は 22% (23 例中 5 例)、24 週間治療後の再燃率は 0% (19 例中 0 例) であった。

再燃した被験者で見られたベースライン時の NS5A 耐性変異は、ジェノタイプ 1a 型では M28T/V、Q30H、30R、L31M、H58P、Y93H 及び Y93N であり、ジェノタイプ 1b 型では L28M、A92T 及び Y93H であった。NS5A 耐性変異が複数見られた被験者では再燃率が高かった。

ベースライン時に NS5B スクレオシド阻害剤への耐性に関連する変異 (L159F+C316N 20 例; L159F 1 例; N142T 3 例) を有する被験者 24 例の全てが SVR を達成した。第 3 相試験の被験者では、ベースライン時の NS5B 配列において、ポピュレーション又は大規模シーケンシングによる sofosbuvir の耐性に関連する変異 S282T は確認されなかった。

13 毒性

13.1 がん原性、変異原性及び生殖能に対する影響

がん原性及び変異原性

Ledipasvir : Ledipasvir は、*in vitro* 及び *in vivo* コアバッテリー試験、すなわち細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験において遺伝毒性を認めなかった。

マウス及びラットにおける ledipasvir のがん原性試験は現在実施中である。

Sofosbuvir : Sofosbuvir は、*in vitro* 及び *in vivo* コアバッテリー試験、すなわち細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験において遺伝毒性を認めなかった。

Sofosbuvir では 2 年間のマウス及びラットがん原性試験を実施した。雄マウスにおいては 200 mg/kg/日、雌ラットにおいては 600 mg/kg/日、雌雄ラットには 750 mg/kg/日までの用量が投与された。マウス及びラットにおいて投与された最高用量において、薬剤に関連する腫瘍の発生率が上昇することとはなかった。この時の主要代謝物 GS-331007 の曝露量は、臨床曝露量と比較してそれぞれ 4 倍 (雄マウス) 及び 18 倍 (雌マウス)、8 倍 (雄ラット) 及び 10 倍 (雌ラット) であった。

生殖能

Ledipasvir : Ledipasvir は、交配及び生殖能に対し有害作用を示さなかった。雌ラットでは、推奨臨床用量でのヒト曝露量と比較して母動物での曝露量が 3 倍以上の時、平均黄体数及び着床数が軽度低下した。無影響量での、ledipasvir の曝露量は推奨臨床用量でのヒト曝露量の 5 倍 (雄) 及び 2 倍 (雌) であった。

Sofosbuvir : Sofosbuvir はラットにおいて、胚・胎児の生存及び生殖能に対し影響を認めなかった。検討した最高用量では、循環血中の主要代謝物 GS-331007 の曝露量は、推奨臨床用量でのヒト曝露量の約 5 倍であった。

13.2 動物における毒性試験及び薬理学的試験

Sofosbuvir : 心臓の変性及び炎症が 2000 mg/kg/日の GS-9851 (約 50% の sofosbuvir を含有する立体異性体混合物) をラットに最大 5 日間投与したときに観察された。この用量での主要代謝物

GS-331007 の曝露量 (AUC) は推奨臨床用量でのヒト曝露量の約 17 倍である。心臓の変性及び炎症はマウス、ラット及びビヌでのそれぞれ 3 カ月、6 カ月及び 9 カ月までの試験で観察されず、このときの GS-331007 の曝露量は推奨臨床用量でのヒト曝露量のそれぞれ 24.5 及び 17 倍であった。ラットに sofosbuvir を最大 750mg/kg/日投与した 2 年間のがん原性試験 (GS-331007 曝露量は推奨臨床用量の約 9 倍) でも、心臓の変性及び炎症は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 臨床試験の概要

HARVONI の有効性は、第 3 相試験 3 試験において計 1518 例のジェノタイプ 1 型の代償性肝疾患を有する C 型慢性肝炎 (CHC) 被験者を対象とした試験で検討された。

- ION-3試験：肝硬変のない未治療被験者 [臨床試験 (14.2) 参照]
- ION-1試験：肝硬変あり及びなしの未治療被験者 [臨床試験 (14.2) 参照]
- ION-2試験：肝硬変あり及びなしの患者で、HCVプロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロンをベースとする前治療が不成功であった被験者 [臨床試験 (14.3) 参照]

第 3 相試験 3 試験では全て HARVONI (90 mg の ledipasvir 及び 400 mg の sofosbuvir を含有する固定用量錠を 1 日 1 回投与) の有効性を ribavirin 併用下/非併用下で検討した。投与期間は各試験で固定した。臨床試験の実施期間中の血漿中 HCV RNA 量は、High Pure System を用いた COBAS TaqMan HCV test (バージョン 2.0) にて測定した。同測定法の定量下限値は 25 IU/mL であった。

持続的ウイルス陰性化 (SVR) を主要評価項目とし、SVR は治療終了 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満と定義した。再燃は副次的評価項目とし、最終測定時に HCV RNA レベルが定量下限値未満であったが、治療後に 2 度続けて又は治療後の最終測定時に HCV RNA レベルが定量下限値以上となった場合とした。

14.2 未治療被験者を対象とした臨床試験

肝硬変のない成人未治療被験者を対象とした試験 - ION-3 (0108 試験)

ION-3 試験は肝硬変のない未治療のジェノタイプ 1 型 CHC 患者を対象とした無作為化、オープンラベル試験である。HCV ジェノタイプ (1a 又は 1b 型) により層別無作為化を行い、被験者を以下の 3 投与群へ 1:1:1 の割合で割り付けた：HARVONI 8 週間投与、HARVONI 12 週間投与又は HARVONI+ribavirin 8 週間投与

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で類似していた。被験者 647 例の年齢の中央値は 55 歳 (範囲：20～75 歳)、男性が 58%、白人 78%、黒人 19%、ヒスパニック又はラテン系 6%、平均 BMI 28 kg/m² (範囲：18～56 kg/m²)、ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000IU/mL 以上が 81%、ジェノタイプ 1a 型 HCV 感染被験者が 80%、非 CC (CT 又は TT) IL28B 遺伝子型を有する患者が 73%であった。

ION-3 試験における HARVONI 投与 8 週及び 12 週後の投与群別の反応率を表 6 に示す。Ribavirin 併用によって、HARVONI で示された反応率を上回ることがなかったため、表 6 には HARVONI+ribavirin 群は示していない。

表 6 ION-3 試験：ジェノタイプ 1 の肝硬変のない未治療被験者に対する
8 週間及び 12 週間投与における反応率

	HARVONI 8 週 (N = 215)	HARVONI + RBV 8 週 (N = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)
SVR が得られなかった被験者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/215	0/216
再燃 ^a	5% (11/215)	1% (3/216)
その他 ^b	1% (2/215)	3% (5/216)
ジェノタイプ別 SVR		
ジェノタイプ 1a 型	93% (159/171)	96% (165/172)
ジェノタイプ 1b 型	98% (42/43)	98% (43/44)

- a. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。
- b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。
- c. ジェノタイプ 1 型であることが確認されなかった 1 例はこのサブグループ解析から除外した。

HARVONI の 8 週間投与と 12 週間投与の差は、-2.3% (97.5%信頼区間：-7.2%～2.5%) であった。ベースラインの HCV RNA レベルが 6×10^6 IU/mL 未満の被験者では、HARVONI の 8 週間投与の SVR は 97% (119/123 例)、12 週間投与の SVR は 96% (126/131 例) であった。

ベースライン時のウイルス量別再燃率を表 7 に示す。

表 7 ION-3 試験：ジェノタイプ 1 型の肝硬変のない未治療被験者に対する 8 週間及び 12 週間投与後のベースライン時のウイルス量別再燃率

	HARVONI 8 週 (N = 215)	HARVONI + RBV 8 週 (N = 216)
治療終了時に反応が認められた被験者	94% (202/215)	93% (201/216)
ベースラインの HCV RNA レベル ^a		
6×10^6 IU/mL 未満	2% (2/123)	2% (2/131)
6×10^6 IU/mL 以上	10% (9/92)	1% (1/85)

- a. HCV RNA 量は、Roche TaqMan Assay を用いて測定した；被験者の HCV RNA 量は受診から受診の間で異なる可能性がある。

肝硬変あり及びなしの成人未治療被験者を対象とした試験-ION-1 (0102 試験)

ION-1 試験は進行中の無作為化、オープンラベル試験であり、ジェノタイプ 1 型の未治療 CHC 患者で肝硬変のある患者を含む 865 例の被験者を対象に、HARVONI±ribavirin の 12 週間投与又は 24 週間投与を評価した。被験者を HARVONI 12 週間投与群、HARVONI+ribavirin 12 週間投与群、HARVONI 24 週間投与群及び HARVONI+ribavirin 24 週間投与群に 1:1:1:1 の割合で割り付けた。肝硬変の有無及び HCV ジェノタイプ (1a 又は 1b 型) により層別無作為化を行った。主要評価項目である SVR の中間解析には、12 週間投与群の全被験者 (431 例) を含めた。24 週間投与群に割り付けられた全被験者 (434 例) の SVR 率は中間解析時点では得られていなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で類似していた。投与患者 865 例の年齢の中央値は 54 歳 (範囲：18～80 歳)、男性が 59%、白人 85%、黒人 12%、ヒスパニック又はラテン系 12%、平均 BMI 27 kg/m² (範囲：18～48 kg/m²)、ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000IU/mL 以上が 79%、ジェノタイプ 1a 型 HCV 感染被験者が 67%、非 CC (CT 又は TT) IL28B 遺伝子型を有する被験者が 70%であり、肝硬変を有する被験者は 16%であった。

ION-1 試験における 12 週間投与群の反応率を表 8 に示す。Ribavirin 併用によって、HARVONI で示された反応率を上回ることがなかったため、表 8 には HARVONI+ribavirin 群は示していない。

表 8 ION-1 試験：ジェノタイプ 1 の肝硬変あり及びなしの未治療被験者に対する 12 週間投与における反応率

	HARVONI 12 週 (N = 214)
SVR ^a	99% (210/213)
SVR が得られなかった被験者の転帰	
治療中のウイルス学的治療不成功 ^a	0/213
再燃 ^{a, b}	<1% (1/212)
その他 ^{a, c}	1% (2/213)

- a. ジェノタイプ 4 型の 1 例を除く。
- b. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。
- c. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

特定の部分集団における再燃率を表 9 に示す。

表 9 ION-1 試験：ジェノタイプ 1 の肝硬変あり及びなしの未治療被験者
に対する 12 週間投与の部分集団別再燃率

	HARVONI 12 週 (N = 214)
ジェノタイプ ^a	
ジェノタイプ 1a 型	98% (142/145)
ジェノタイプ 1b 型	100% (67/67)
肝硬変 ^b	
なし	99% (176/177)
あり	94% (32/34)

a. ジェノタイプ 1 型出ることが確認できなかった 1 例及びジェノタイプ 4 型の被験者 1 例を除く。

b. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。

14.3 前治療不成功の被験者を対象とした臨床試験

治療経験のある肝硬変あり又はなしの成人被験者を対象とした試験-ION-2 (0109試験)

ION-2試験は、無作為化、オープンラベル試験であり、HCVプロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロンをベースとする前治療が不成功であった肝硬変のある又はないジェノタイプ1型HCV感染被験者を対象に、HARVONI±ribavirin の12週間又は24週間投与を評価した試験である。被験者はHARVONI 12週間投与群、HARVONI+ribavirin 12週間投与群、HARVONI 24週間投与群、HARVONI+ribavirin 24週間投与群に1:1:1:1に無作為に割り付けた。肝硬変の有無、HCVジェノタイプ (1a又は1b型) 及びHCV前治療に対する反応 (再燃/ブレイクスルー又は無効) により層別無作為化を行った。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で類似していた。投与被験者440例の年齢の中央値は57歳 (範囲：24～75歳)、男性が65%、白人81%、黒人18%、ヒスパニック又はラテン系9%、平均BMI 28 kg/m² (範囲：19～50 kg/m²)、ベースライン時のHCV RNA量が800,000IU/mL以上が89%、ジェノタイプ1a型HCV感染被験者が79%、非CC (CT又はTT) IL28B遺伝子型を有する被験者が88%であり、肝硬変を有する被験者が20%であった。患者の47%がペグインターフェロン/ribavirinを用いた前治療に不成功であった。治療不成功の患者の49%が再燃例/ブレイクスルー例であり、51%は無効例であった。HCVプロテアーゼ阻害剤併用下でペグインターフェロン及びribavirinによる前治療が不成功であった被験者は53%であり、そのうち62%は再燃/ブレイクスルー、38%は無効例であった。

ION-2試験におけるHARVONI投与群の反応率を表10に示す。Ribavirin併用によって、HARVONIで示された反応率を上回ることがなかったため、表10にはHARVONI+ribavirin群は示していない。

表 10 ION-2 試験：ジェノタイプ 1 の肝硬変あり及びなしの前治療不成功の被験者
に対する 12 週間及び 24 週間投与における反応率

	HARVONI 12 週 (N=109)	HARVONI 24 週 (N=109)
SVR	94% (102/109)	99% (108/109)
SVR が得られなかった被験者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/109	0/109
再燃 ^a	6% (7/108)	0/109
その他 ^b	0/109	1% (1/109)

a. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。

b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者 (追跡調査不能例等) を含む。

ION-2試験において、SVR12及びSVR24の結果が得られた被験者 (206/218例) では、SVR12が得られた被験者の全てでSVR24 が得られた。

特定の部分集団における反応率及び再燃率を表11及び表12に示す。

表 11 ION-2 試験：ジェノタイプ 1 の前治療のある被験者に対する 12 週間及び 24 週間投与の部分集団別反応率

	HARVONI 12 週 (N=109)	HARVONI 24 週 (N=109)
ジェノタイプ		
ジェノタイプ 1a 型	95% (82/86)	99% (84/85)
ジェノタイプ 1b 型	87% (20/23)	100% (24/24)
肝硬変 ^a		
なし	95% (83/87)	99% (85/86)
あり	86% (19/22)	100% (22/22)
前治療のレジメン		
Peg-IFN + ribavirin	93% (40/43)	100% (58/58)
HCV プロテアーゼ Peg-IFN + ribavirin	94% (62/66)	98% (49/50)
前治療に対する反応		
再燃/ブレイクスルー	95% (57/60)	100% (60/60)
無効	92% (45/49)	98% (48/49)

a. 肝硬変の有無が分からなかった被験者を除く。

表 12 ION-2 試験：ジェノタイプ 1 の前治療のある被験者に対する 12 週間及び 24 週間投与の部分集団別再燃率

	HARVONI 12 週 (N=109)	HARVONI 24 週 (N=109)
治療終了時に反応が認められた被験者	108	109
肝硬変 ^a		
なし	5% (4/86) ^b	0% (0/86)
あり	14% (3/22)	0% (0/22)
ベースライン時の NS5A 耐性関連変異の有無 ^c		
なし	2% (2/85)	0% (0/90)
あり	22% (5/23)	0% (0/19)
IL28		
C/C	0% (0/10)	0% (0/16)
非 C/C	7% (7/98)	0% (0/93)

a. 肝硬変の有無が分からなかった被験者を除く。

b. 肝硬変のない 4 例の再燃例は、全てベースライン時の NS5A 耐性関連変異が認められた。

c. NS5A 耐性関連変異は、NS5A の 24、28、30、31、58、92 又は 93 位のいずれかの変異を含む。

16 包装／保管方法及び取り扱い

HARVONIはオレンジ色のダイヤモンド型のフィルムコート錠で、表面に「GSI」及び裏面に「7985」の刻印がされている。1ボトルあたり、薬剤28錠（NDC 61958-1801-1）、乾燥材のシリカゲル及びポリエステルコイルが入っており、小児では開封できないようにされている。

30°C（86°F）以下の室温で保存すること。

- 薬剤はもとの容器に入れておくこと
- ボトル上部の開封シールがはがれているもの、ないものは使用しないこと。

17 患者への情報

患者には、FDAが承認した患者向け添付文書（患者用情報）を読むよう助言すること。

薬物相互作用

HARVONIには、他剤との薬物相互作用の可能性があることを伝えること。患者には、何らかの処方箋薬、非処方箋薬又はセント・ジョーンズ・ワートを含むハーブ系サプリメントを用いる際には医療提供者にその旨を報告するよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2)、薬物相互作用 (7) 参照]。

HCV伝播

C型肝炎ウイルス感染の治療の伝播に対する効果は分かっていないことを患者に伝え、治療中又は治療が奏効しなかった場合にC型肝炎ウイルスの伝播を防ぐため適切な注意をすること。

投与

HARVONIを投与スケジュールに従って摂食の有無に関わらず1日1回服用するように助言すること。患者が、定時にHARVONIを服用しなかった場合は、同日であれば患者が思い出した時点ですぐ服用すること。翌日から通常通り服用すること。1日にHARVONIを2錠以上服用しないよう助言すること。

製造販売：Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

Harvoni、Complera、Sovaldi、Truvada及びVireadはGilead Sciences, Inc.及びその関連会社の登録商標である。AtriplaはBristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLCの登録商標である。本文書中のその他全ての商標は、それぞれの権利者に帰属する。

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

205834-GS-001

患者向け情報

HARVONI® (phonetic spelling)

(ledipasvir及びsofosbuvir)錠

あなたがHARVONIを服用する前及び処方されるごとにこの患者向け情報を読んでください。新しい情報が含まれている場合があります。この情報は、あなたの状態や治療方法について医療関係者への相談の代わりとなるものではありません。

HARVONIとは？

- HARVONIは成人慢性（長期間持続している）C型肝炎ウイルスジェノタイプ1型の感染治療に用いる処方箋薬です。
- HARVONIは処方箋薬であるledipasvir及びsofosbuvir（SOVALDI®）を含んでいます。

18歳未満の小児では、HARVONIが安全で効果があるかどうかは分かっていません。

HARVONIを服用する前に医療提供者にどのようなことを伝えておかないといけないでしょうか？

以下のような場合は、HARVONIを服用する前に医療提供者に伝えてください。

- C型肝炎ウイルス感染以外に肝臓に問題を抱えている場合。
- 重度の腎機能障害又は透析治療を受けている場合。
- その他の何らかの健康状態に関する情報がある場合。
- 妊娠中又は妊娠を希望する場合。HARVONIが胎児に有害であるかどうかは分かっていません。
- 授乳中又は授乳の予定がある場合。HARVONIが乳汁中に移行するかどうかは分かっていません。

医療提供者にあなたが使用している全ての薬剤、すなわち処方薬、一般薬、ビタミン剤及びハーブ系サプリメントの使用を伝えてください。HARVONIが他の薬剤の作用へ影響を及ぼす可能性があります。また、他の薬剤によってHARVONIの作用が影響されることがあります。

Sofosbuvir（SOVALDI®）を含む他の薬剤を服用している場合は、HARVONIを服用すべきではありません。

特に以下の薬剤を服用している場合は、医療提供者に伝えてください。

- 水酸化アルミニウムや水酸化マグネシウムを含有する制酸剤。HARVONIによる治療中に制酸剤を服用する場合、制酸剤はHARVONI服用の4時間前又は4時間後に服用すること。
- アミオダロン（Cordarone®、Nexterone®、Pacerone®）
- カルバマゼピン（Carbatrol®、Epitol®、Equetro®、Tegretol®）
- ジゴキシシン（Lenoxin®）
- エファビレンツ、エムトリシタビン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ATARIPLA®）
- エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（STRIBILD®）
- ニザチジン（Axiid®）、ファモチジン（Pepcid AC®）、シメチジン（Tagamet®）、ラニチジン（Zantac®）、エソメプラゾール（Nexium®）、ランソプラゾール（Prevacid®）、オメプラゾール（Prilosec®）、ラベプラゾール（Aciphex®）、パントプラゾール（Protonix®）などの消化不良、胸やけ又は胃潰瘍の治療薬
- オキシカルバゼピン（Trileptal®、Oxtellar XR®）
- フェニトイン（Dilantin®、Phenytek®）
- フェノバルビタール（Luminal®）
- リファブチン（Mycobutin®）
- リファンピン（Rifadin®、Rifamate®、Rifater®、Rimactane®）
- リファペンチン（Priftin®）
- ロスバスタチン（Crestor®）
- シメプレビル（Olysio®）

- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はセント・ジョーンズ・ワート含有製品
- リトナビル（Norvir®）との併用で用いられるチプラナビル（Aptivus®）
- アタザナビル（Reyataz®）及びリトナビル（Norvir®）、ダルナビル（Prezista®）及びリトナビル（Norvir®）、又はロピナビル及びリトナビル（Kaletra®）と併用して用いられるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD®、TRUVADA®）

あなたが服用している薬剤を把握してください。あなたが服用している薬剤のリストを保存し、新たな薬剤を処方された場合には、医療提供者又は薬剤師にリストを提示してください。

HARVONIはどのように服用しますか？

- HARVONIは医療提供者に指示された通りに服用してください。医療提供者の指示がない限り、変更しないでください。
- 医療提供者と相談することなく、HARVONIの服用を中止しないでください。HARVONIの服用を中止する理由がある場合は、まず医療提供者に相談してください。
- HARVONIは食事に関係なく1日1回服用してください。
- HARVONIの服用を忘れた場合、思い出したのがその日のうちならばすぐに服用してください。1日に1錠（400 mg）を超えて服用しないでください。次のHARVONIは、翌日の通常の時間に服用してください。
- HARVONIを過量に服用した場合は、直ちに医療提供者に連絡するか又は最寄りの救急外来を受診してください。

HARVONIで考えられる副作用は？

HARVONIを服用した場合に最もよく見られる副作用は、

- 疲労
- 頭痛

気になる又は消失しない何らの副作用が発現した場合は、医療提供者に連絡してください。

これらはHARVONIで発現する可能性のある副作用の全てではありません。より詳しい情報は、医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

副作用についての医学的なアドバイスについては主治医に連絡してください。副作用についてはFDAに報告することもできます（1-800-FDA-1088）。

HARVONIはどのように保管しますか？

- HARVONIは86°F（30°C）以下の室温で保管すること
- HARVONIはもとの容器で保管すること
- ボトル上部の開封シールがはがれているもの又はないものは使用しないこと。

HARVONI及び全ての薬剤は子供の手の届かないところに保管してください。

HARVONIの安全かつ有効な使用方法に関する一般的情報

HARVONIによる治療中は、C型肝炎ウイルスの他人への感染を防ぐかどうか分かっていません。C型肝炎ウイルスの感染を広めないようにする方法については医療提供者と相談してください。

この患者向け情報に記載されている目的以外で薬剤が処方されることがあります。言われていないような状態に対して、HARVONIを服用することは止めてください。また、他人があなたと同じような症状であっても、HARVONIを他人に譲ることは止めてください。その人にとって、有害かもしれません。

HARVONIについてもっと知りたい場合は、医療提供者に尋ねてください。医療従事者用のHARVONIの情報については、医療提供者又は薬剤師に尋ねてください。

さらなる情報については、1-800-445-3235に電話するか、[www. HARVONI.com](http://www.HARVONI.com).にアクセスしてください。

HARVONIの成分は？

有効成分：ledipasvir 及び sofosbuvir

有効成分以外の成分：コロイド状二酸化ケイ素、コポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラク
トース水和物、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロース

錠剤のフィルムコーティングの成分：FD&C yellow #6／サンセットイエロー FCF アルミニウムレー
キ、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び酸化チタン

この患者向け情報は、US FDAに承認されたものです。

製造販売：Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

発行日：2015年3月

Harvoni、Sovaldi、Stribild、Truvada及びVireadはGilead Sciences, Inc.及びその関連会社の登録商標です。
AtriplaはBristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLCの登録商標である。本文書中のその他全ての商標
は、それぞれの権利者に帰属します。

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

205834-GS-001

1.6.2.3 欧州製品概要（原文）

欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics）の原文を、以下に示す。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 90 mg ledipasvir and 400 mg sofosbuvir.

Excipients with known effect:

Each film-coated tablet contains 156.8 mg of lactose (as monohydrate) and 261 micrograms of sunset yellow FCF aluminium lake.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Orange, diamond-shaped, film-coated tablet of dimensions 19 mm x 10 mm, debossed with “GSI” on one side and “7985” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Harvoni is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype-specific activity see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Harvoni treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with CHC.

Posology

The recommended dose of Harvoni is one tablet once daily with or without food (see section 5.2).

Table 1: Recommended treatment duration for Harvoni and the recommended use of co-administered ribavirin for certain subgroups

Patient population*	Treatment	Duration
<i>Patients with genotype 1 or genotype 4 CHC</i>		
Patients without cirrhosis	Harvoni	12 weeks. - 8 weeks may be considered in previously untreated genotype 1-infected patients (see section 5.1, ION-3 study). - 24 weeks should be considered for previously treated patients with uncertain subsequent retreatment options (see section 4.4).
Patients with compensated cirrhosis	Harvoni	24 weeks. - 12 weeks may be considered for patients deemed at low risk for clinical disease progression and who have subsequent retreatment options (see section 4.4).
Patients with decompensated cirrhosis or who are pre-/post-liver transplant	Harvoni + ribavirin	24 weeks (see sections 4.4 and 5.1)
<i>Patients with genotype 3 CHC</i>		
Patients with cirrhosis and/or prior treatment failure	Harvoni + ribavirin	24 weeks (see sections 4.4 and 5.1)

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

When used in combination with ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

In patients without decompensated cirrhosis requiring the addition of ribavirin to their treatment regimen (see Table 1), the daily dose of ribavirin is weight based (< 75 kg = 1,000 mg and ≥ 75 kg = 1,200 mg) and administered orally in two divided doses with food.

In patients with decompensated cirrhosis, ribavirin should be administered at a starting dose of 600 mg given in a divided daily dose. If the starting dose is well-tolerated, the dose can be titrated up to a maximum of 1,000-1,200 mg daily (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg). If the starting dose is not well-tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated based on haemoglobin levels.

Dose modification of ribavirin in patients taking 1,000-1,200 mg daily

If Harvoni is used in combination with ribavirin and a patient has a serious adverse reaction potentially related to ribavirin, the ribavirin dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity. Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration and cardiac status.

Table 2: Ribavirin dose modification guideline for co-administration with Harvoni

Laboratory values	Reduce ribavirin dose to 600 mg/day if:	Discontinue ribavirin if:
Haemoglobin in patients with no cardiac disease	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Haemoglobin in patients with history of stable cardiac disease	≥ 2 g/dL decrease in haemoglobin during any 4-week treatment period	< 12 g/dL despite 4 weeks at reduced dose

Once ribavirin has been withheld due to either a laboratory abnormality or clinical manifestation, an attempt may be made to restart ribavirin at 600 mg daily and further increase the dose to 800 mg daily.

However, it is not recommended that ribavirin be increased to the originally assigned dose (1,000 mg to 1,200 mg daily).

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 5 hours of dosing an additional tablet should be taken. If vomiting occurs more than 5 hours after dosing, no further dose is needed (see section 5.1).

If a dose is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose.

Elderly

No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Harvoni is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of ledipasvir/sofosbuvir has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Harvoni is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh-Turcotte [CPT] class A, B or C) (see section 5.2). Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir have been established in patients with decompensated cirrhosis (see section 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Harvoni in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow the tablet whole with or without food. Due to the bitter taste, it is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with rosuvastatin or St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Harvoni should not be administered concomitantly with other medicinal products containing sofosbuvir.

Genotype-specific activity

Concerning recommended regimens with different HCV genotypes, see section 4.2. Concerning genotype-specific virological and clinical activity, see section 5.1.

The clinical data to support the use of Harvoni in patients infected with HCV genotype 3 are limited (see section 5.1). The relative efficacy of a 12-week regimen consisting of ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, compared to a 24-week regimen of sofosbuvir + ribavirin has not been investigated. A conservative 24 weeks of therapy is advised in all treatment-experienced genotype 3 patients and those treatment-naïve genotype 3 patients with cirrhosis (see section 4.2).

The clinical data to support the use of Harvoni in patients infected with HCV genotype 4 are limited (see section 5.1).

The efficacy of ledipasvir/sofosbuvir has not been studied against HCV genotype 2, 5 and 6; therefore, Harvoni should not be used in patients infected with these genotypes.

Treatment of patients with prior exposure to HCV direct-acting antivirals

In patients who fail treatment with ledipasvir/sofosbuvir, selection of NS5A resistance mutations that substantially reduce the susceptibility to ledipasvir is seen in the majority of cases (see section 5.1). Limited data indicate that such NS5A mutations do not revert on long-term follow-up. There are presently no data to support the effectiveness of retreatment of patients who have failed ledipasvir/sofosbuvir with a subsequent regimen that contains an NS5A inhibitor. Similarly, there are presently no data to support the effectiveness of NS3/4A protease inhibitors in patients who previously failed prior therapy that included an NS3/4A protease inhibitor. Such patients may therefore be dependent on other drug classes for clearance of HCV infection. Consequently, consideration should be given to longer treatment for patients with uncertain subsequent retreatment options.

Renal impairment

No dose adjustment of Harvoni is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Harvoni has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. When Harvoni is used in combination with ribavirin refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance (CrCl) < 50 mL/min (see section 5.2).

Patients with decompensated cirrhosis and/or who are awaiting liver transplant or post-liver transplant

The relative efficacy of 12 and 24 weeks of therapy has not been established. Therefore, 24 weeks of therapy is recommended (see sections 4.2 and 5.1). Treatment with Harvoni should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Use with potent P-gp inducers

Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) inducers (e.g. rifampicin, carbamazepine and phenytoin) may significantly decrease ledipasvir and sofosbuvir plasma concentration which may lead to reduced therapeutic effect of Harvoni. Such medicinal products should not be used with Harvoni (see section 4.5).

Use with certain HIV antiretroviral regimens

Harvoni has been shown to increase tenofovir exposure, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil fumarate and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Harvoni and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of Harvoni with the fixed-dose combination tablet containing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir disoproxil fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving Harvoni concomitantly with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or with tenofovir disoproxil fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for tenofovir-associated adverse reactions. Refer to tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring.

Use with HMG-CoA reductase inhibitors

Co-administration of Harvoni and HMG-CoA reductase inhibitors (statins) can significantly increase the concentration of the statin, which increases the risk of myopathy and rhabdomyolysis (see section 4.5).

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

There are no data on the use of Harvoni in patients with HCV/HBV co-infection.

Paediatric population

Harvoni is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age because the safety and efficacy have not been established in this population.

Excipients

Harvoni contains the azo colouring agent sunset yellow FCF aluminium lake (E110), which may cause allergic reactions. It also contains lactose. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As Harvoni contains ledipasvir and sofosbuvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Harvoni.

Potential for Harvoni to affect other medicinal products

Ledipasvir is an *in vitro* inhibitor of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) and may increase intestinal absorption of co-administered substrates for these transporters. *In vitro* data indicate that ledipasvir may be a weak inducer of metabolising enzymes such as CYP3A4, CYP2C and UGT1A1. Compounds that are substrates of these enzymes may have decreased plasma concentrations when co-administered with ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibits intestinal CYP3A4 and UGT1A1. Medicinal products that have a narrow therapeutic range and which are metabolised by these isoenzymes should be used with caution and carefully monitored.

Potential for other medicinal products to affect Harvoni

Ledipasvir and sofosbuvir are substrates of drug transporter P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Medicinal products that are potent P-gp inducers (e.g. rifampicin, St. John's wort, carbamazepine and phenytoin) may decrease ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations leading to reduced therapeutic effect of ledipasvir/sofosbuvir and should not be used with Harvoni (see sections 4.3 and 4.4). Co-administration with medicinal products that inhibit P-gp and/or BCRP may increase ledipasvir and sofosbuvir plasma concentrations without increasing GS-331007 plasma concentration; Harvoni may be co-administered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Clinically significant medicinal product interactions with ledipasvir/sofosbuvir mediated by CYP450s or UGT1A1 enzymes are not expected.

Interactions between Harvoni and other medicinal products

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions (where 90% confidence interval [CI] of the geometric least-squares mean [GLSM] ratio were within “↔”, extended above “↑”, or extended below “↓” the predetermined equivalence boundaries). The medicinal product interactions described are based on studies conducted with either ledipasvir/sofosbuvir or ledipasvir and sofosbuvir as individual agents, or are predicted medicinal product interactions that may occur with ledipasvir/sofosbuvir. The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Harvoni and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
ACID REDUCING AGENTS		
		Ledipasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease concentration of ledipasvir.
Antacids		It is recommended to separate antacid and Harvoni administration by 4 hours.
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate	Interaction not studied. Expected: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Increase in gastric pH)	
H ₂ -receptor antagonists		H ₂ -receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Harvoni at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Famotidine (40 mg single dose)/ ledipasvir (90 mg single dose) ^c / sofosbuvir (400 mg single dose) ^{c, d} Famotidine dosed simultaneously with Harvoni ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.15 (0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (Increase in gastric pH)	
Famotidine (40 mg single dose)/ ledipasvir (90 mg single dose) ^c / sofosbuvir (400 mg single dose) ^{c, d} Famotidine dosed 12 hours prior to Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.00 (0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.12) (Increase in gastric pH)	
Proton pump inhibitors		
Omeprazole (20 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg single dose) ^c / sofosbuvir (400 mg single dose) ^c Omeprazole dosed simultaneously with Harvoni Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.12 (0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C _{max} 1.14 (1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03 (0.96, 1.12) (Increase in gastric pH)	Proton pump inhibitor doses comparable to omeprazole 20 mg can be administered simultaneously with Harvoni. Proton pump inhibitors should not be taken before Harvoni.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition of P-gp)	Co-administration of Harvoni with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Harvoni.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran etexilate	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition of P-gp)	Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Harvoni. A coagulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dabigatran exposure.
ANTICONSULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepine	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Harvoni with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir which may lead to reduced therapeutic effect of Harvoni. Harvoni should not be used with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine.
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin (600 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg single dose) ^d	Interaction not studied. <i>Expected:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observed:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (Induction of P-gp)	Harvoni should not be used with rifampicin, a potent P-gp inducer (see section 4.4).
Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^d	Interaction not studied. <i>Expected:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observed:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (Induction of P-gp)	

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Rifabutin Rifapentine	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Harvoni with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Harvoni. Such co-administration is not recommended.
HCV PRODUCTS		
Simeprevir (150 mg once daily)/ ledipasvir (30 mg once daily)	Simeprevir ↑ C _{max} 2.61 (2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69 (2.44, 2.96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.81 (1.69, 2.94) ↑ AUC 1.92 (1.77, 2.07)	Concentrations of ledipasvir, sofosbuvir and simeprevir are increased when simeprevir is co-administered with Harvoni. Co-administration is not recommended.
Simeprevir ^h	Simeprevir ↔ C _{max} 0.96 (0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94 (0.67, 1.33) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.91 (1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16 (2.25, 4.44) GS-331007 ↓ C _{max} 0.69 (0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09 (0.87, 1.37)	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^c / sofosbuvir (400 mg once daily) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C _{min} 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabine ↔ C _{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) Tenofovir ↑ C _{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C _{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C _{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C _{min} 1.07 (1.02, 1.13)	No dose adjustment of Harvoni or efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^c / sofosbuvir (400 mg once daily) ^{c, d}	Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ C_{max} 1.32 (1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40 (1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.01 (0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.05 (0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10 (1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06 (1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18 (1.13, 1.24)	No dose adjustment of Harvoni or emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^c / sofosbuvir (400 mg once daily) ^{c, d}	Abacavir ↔ C_{max} 0.92 (0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.85, 0.94) Lamivudine ↔ C_{max} 0.93 (0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94 (0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12 (1.05, 1.20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18 (1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26 (1.17, 1.36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.08 (0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21 (1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00 (0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08 (1.01, 1.14)	No dose adjustment of Harvoni or abacavir/ lamivudine is required.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS		
Atazanavir boosted with ritonavir (300 mg/ 100 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^c / sofosbuvir (400 mg once daily) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.98 (1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0.96 (0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13 (1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28 (1.21, 1.36)	No dose adjustment of Harvoni or atazanavir (ritonavir boosted) is required. For the combination of tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, please see below.
Atazanavir boosted with ritonavir (300 mg/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)^c/ sofosbuvir (400 mg once daily)^{c, d} Dosed simultaneously^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ C_{max} 0.86 (0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ C_{min} 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ C_{max} 1.47 (1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.68 (1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.01 (0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11 (1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.17 (1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31 (1.25, 1.36) ↑ C_{min} 1.42 (1.34, 1.49)	When given with tenofovir disoproxil fumarate used in conjunction with atazanavir/ritonavir, Harvoni increased the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Harvoni and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4). Atazanavir concentrations are also increased, with a risk for an increase in bilirubin levels/icterus. That risk is even higher if ribavirin is used as part of the HCV treatment.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^d	Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.45 (1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39 (1.29, 1.51)	No dose adjustment of Harvoni or darunavir (ritonavir boosted) is required. For the combination of tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, please see below.
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg once daily)	Darunavir ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30)	
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)^c/ sofosbuvir (400 mg once daily)^{c, d} Dosed simultaneously^f	Darunavir ↔ C_{max} 1.01 (0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ C_{max} 1.17 (1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.64 (1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59 (1.49, 1.70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.11 (0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12 (1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17 (1.04, 1.31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.63 (0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10 (1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20 (1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26 (1.20, 1.32)	When given with darunavir/ritonavir used in conjunction with tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni increased the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Harvoni and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Lopinavir boosted with ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	When given with lopinavir/ritonavir used in conjunction with tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni is expected to increase the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Harvoni and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).
Tipranavir boosted with ritonavir	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Harvoni with tipranavir (ritonavir boosted) is expected to decrease the concentration of ledipasvir, leading to reduced therapeutic effect of Harvoni. Co-administration is not recommended.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS		
Raltegravir (400 mg twice daily)/ledipasvir (90 mg once daily) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.82 (0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C _{min} 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0.92 (0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C _{min} 0.89 (0.81, 0.98)	No dose adjustment of Harvoni or raltegravir is required.
Raltegravir (400 mg twice daily)/sofosbuvir (400 mg once daily) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.08)	

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^c / sofosbuvir (400 mg once daily) ^c	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir <i>Observed:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0.88 (0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36 (1.23, 1.49) Cobicistat ↔ C_{max} 1.25 (1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.63 (1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.33 (1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33 (1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53 (1.47, 1.59)	When given with elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni is expected to increase the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Harvoni and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).
Dolutegravir	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No dose adjustment required.
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Harvoni with St. John's wort is contraindicated (see section 4.3).
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inhibition of drug transporters OATP and BCRP)	Co-administration of Harvoni with rosuvastatin may significantly increase the concentration of rosuvastatin (several fold-increase in AUC) which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Co-administration of Harvoni with rosuvastatin is contraindicated (see section 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Co-administration of Harvoni with pravastatin may significantly increase the concentration of pravastatin which is associated with increased risk of myopathy. Clinical and biochemical control is recommended in these patients and a dose adjustment may be needed (see section 4.4).

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
Other statins	<i>Expected:</i> ↑ Statins	Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Harvoni, a reduced dose of statins should be considered and careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken (see section 4.4).
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Ledipasvir	No dose adjustment of Harvoni or methadone is required.
Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg/daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily) ^d	R-methadone ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-methadone ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin ^g	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	No dose adjustment of Harvoni or ciclosporin is required.
Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^h	Ciclosporin ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Ledipasvir	No dose adjustment of Harvoni or tacrolimus is required.
Tacrolimus (5 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Recommendation concerning co-administration with Harvoni
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg once daily) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↑ C_{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98 (0.79, 1.22)	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99 (0.80, 1.23)	

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.

b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

c. Administered as Harvoni.

d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.

e. These are drugs within class where similar interactions could be predicted.

f. Staggered administration (12 hours apart) of atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate and Harvoni provided similar results.

g. This study was conducted in the presence of another two direct-acting antiviral agents.

h. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

When Harvoni is used in combination with ribavirin, extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. Women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during treatment and for a period of time after the treatment has concluded as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of ledipasvir, sofosbuvir or Harvoni in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. No significant effects on foetal development have been observed with ledipasvir or sofosbuvir in rats and

rabbits. However, it has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Harvoni during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether ledipasvir or sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals has shown excretion of ledipasvir and metabolites of sofosbuvir in milk (see section 5.3).

A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Harvoni should not be used during breast-feeding.

Fertility

No human data on the effect of Harvoni on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of ledipasvir or sofosbuvir on fertility.

If ribavirin is co-administered with Harvoni, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy and breast-feeding apply (see also the Summary of Product Characteristics for ribavirin).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Harvoni (administered alone or in combination with ribavirin) has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, patients should be advised that fatigue was more common in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir compared to placebo.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of ledipasvir/sofosbuvir is based on pooled data from three Phase 3 clinical studies including 215, 539 and 326 patients who received ledipasvir/sofosbuvir for 8, 12 and 24 weeks, respectively; and 216, 328 and 328 patients who received ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin combination therapy for 8, 12 and 24 weeks, respectively. These studies did not include any control group not receiving ledipasvir/sofosbuvir. Further data include a double-blind comparison of the safety of ledipasvir/sofosbuvir (12 weeks) and placebo in 155 cirrhotic patients.

The proportion of patients who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0%, < 1% and 1% for patients receiving ledipasvir/sofosbuvir for 8, 12 and 24 weeks, respectively; and < 1%, 0%, and 2% for patients receiving ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin combination therapy for 8, 12 and 24 weeks, respectively.

In clinical studies, fatigue and headache were more common in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir compared to placebo. When ledipasvir/sofosbuvir was studied with ribavirin, the most frequent adverse drug reactions to ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin combination therapy were consistent with the known safety profile of ribavirin, without increasing the frequency or severity of the expected adverse drug reactions.

The following adverse drug reactions have been identified with Harvoni (Table 4). The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) or very rare ($< 1/10,000$).

Table 4: Adverse drug reactions identified with Harvoni

Frequency	Harvoni
<i>Nervous system disorders:</i>	
Very common	headache
<i>General disorders:</i>	
Very common	fatigue

Paediatric population

The safety and efficacy of Harvoni in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest documented doses of ledipasvir and sofosbuvir were 120 mg twice daily for 10 days and a single dose of 1,200 mg, respectively. In these healthy volunteer studies, there were no untoward effects observed at these dose levels, and adverse reactions were similar in frequency and severity to those reported in the placebo groups. The effects of higher doses are not known.

No specific antidote is available for overdose with Harvoni. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Harvoni consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis is unlikely to result in significant removal of ledipasvir as ledipasvir is highly bound to plasma protein. Haemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Ledipasvir is a HCV inhibitor targeting the HCV NS5A protein, which is essential for both RNA replication and the assembly of HCV virions. Biochemical confirmation of NS5A inhibition by ledipasvir is not currently possible as NS5A has no enzymatic function. *In vitro* resistance selection and cross-resistance studies indicate ledipasvir targets NS5A as its mode of action.

Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analogue triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral activity

The EC₅₀ values of ledipasvir and sofosbuvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5A and NS5B sequences from clinical isolates are detailed in Table 5. The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir but reduced the anti-HCV activity of ledipasvir by 12-fold against genotype 1a HCV replicons.

Table 5: Activity of ledipasvir and sofosbuvir against chimeric replicons

Genotype replicons	Ledipasvir activity (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuvir activity (EC ₅₀ , nM)	
	Stable replicons	NS5A transient replicons Median (range) ^a	Stable replicons	NS5B transient replicons Median (range) ^a
Genotype 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Genotype 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Genotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotype 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotype 4a	0.39	-	40	-
Genotype 4d	0.60	-	-	-
Genotype 5a	0.15 ^b	-	15 ^b	-
Genotype 6a	1.1 ^b	-	14 ^b	-
Genotype 6e	264 ^b	-	-	-

a. Transient replicons carrying NS5A or NS5B from patient isolates.

b. The chimeric replicons carrying NS5A genes from genotype 2b, 5a, 6a and 6e were used for testing ledipasvir while the chimeric replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing sofosbuvir.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to ledipasvir have been selected in cell culture for genotype 1a and 1b. Reduced susceptibility to ledipasvir was associated with the primary NS5A substitution Y93H in both genotype 1a and 1b. Additionally a Q30E substitution developed in genotype 1a replicons. Site-directed mutagenesis of NS5A RAVs showed that substitutions conferring a fold-change > 100 and ≤ 1,000 in ledipasvir susceptibility are Q30H/R, L31I/M/V, P32L and Y93T in genotype 1a and P58D and Y93S in genotype 1b; and substitutions conferring a fold-change > 1,000 are M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S in genotype 1a and A92K and Y93H in genotype 1b.

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the viral replication capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type.

In clinical studies

In a pooled analysis of patients who received ledipasvir/sofosbuvir in Phase 3 studies, 37 patients (29 with genotype 1a and 8 with genotype 1b) qualified for resistance analysis due to virologic failure or early study drug discontinuation and having HCV RNA > 1,000 IU/mL. Post-baseline NS5A and NS5B deep sequencing data (assay cut off of 1%) were available for 37/37 and 36/37 patients, respectively.

NS5A resistance-associated variants (RAVs) were observed in post-baseline isolates from 29/37 patients (22/29 genotype 1a and 7/8 genotype 1b) not achieving sustained virologic response (SVR). Of the 29 genotype 1a patients who qualified for resistance testing, 22/29 (76%) patients harboured one or more NS5A RAVs at positions K24, M28, Q30, L31, S38 and Y93 at failure, while the remaining 7/29 patients had no NS5A RAVs detected at failure. The most common variants were Q30R, Y93H and L31M. Of the 8 genotype 1b patients who qualified for resistance testing, 7/8 (88%) harboured one or more NS5A RAVs at positions L31 and Y93 at failure, while 1/8 patients had no NS5A RAVs at failure. The most common variant was Y93H. Among the 8 patients who had no NS5A RAVs at failure, 7 patients received 8 weeks of treatment (n = 3 with ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) and 1 patient received ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks. In phenotypic analyses, post-baseline isolates from patients who harboured NS5A RAVs at failure showed 20- to at least a 243-fold (the highest dose tested) reduced susceptibility to ledipasvir. Site-directed mutagenesis of the Y93H substitution in both genotype 1a and 1b as well as the Q30R

and L31M substitution in genotype 1a conferred high levels of reduced susceptibility to ledipasvir (fold-change in EC₅₀ ranging from 544-fold to 1,677-fold).

The sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B was not detected in any virologic failure isolate from the Phase 3 studies. However, the NS5B S282T substitution in combination with NS5A substitutions L31M, Y93H and Q30L were detected in one patient at failure following 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir from a Phase 2 study (LONESTAR). This patient was subsequently retreated with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks and achieved SVR following retreatment.

Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome

Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome. In the pooled analysis of the Phase 3 studies, 16% of patients had baseline NS5A RAVs identified by population or deep sequencing irrespective of subtype. Baseline NS5A RAVs were overrepresented in patients who experienced relapse in the Phase 3 studies (see “Clinical efficacy and safety”).

Following 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir (without ribavirin) in treatment-experienced patients (arm 1 of ION-2 study) 4/4 patients with baseline NS5A RAVs conferring a ledipasvir fold-change of ≤ 100 achieved SVR. For the same treatment arm, patients with baseline NS5A RAVs conferring a fold-change of > 100 , relapse occurred in 4/13 (31%), as compared to 3/95 (3%) in those without any baseline RAVs or RAVs conferring a fold-change of ≤ 100 .

The group of NS5A RAVs that conferred > 100 -fold shift and was observed in patients were the following substitutions in genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) or in genotype 1b (Y93H). The proportion of such baseline NS5A RAVs seen with deep sequencing varied from very low (cut off for assay = 1%) to high (main part of the plasma population).

The sofosbuvir resistance-associated substitution S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any patient in Phase 3 studies by population or deep sequencing. SVR was achieved in all 24 patients (n = 20 with L159F+C316N; n = 1 with L159F; and n = 3 with N142T) who had baseline variants associated with resistance to NS5B nucleoside inhibitors.

Cross-resistance

Ledipasvir was fully active against the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all ledipasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to sofosbuvir. Both sofosbuvir and ledipasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct-acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. NS5A substitutions conferring resistance to ledipasvir may reduce the antiviral activity of other NS5A inhibitors.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) was evaluated in three open-label Phase 3 studies with data available for a total of 1,950 patients with genotype 1 CHC. The three Phase 3 studies included one study conducted in non-cirrhotic treatment-naïve patients (ION-3); one study in cirrhotic and non-cirrhotic treatment-naïve patients (ION-1); and one study in cirrhotic and non-cirrhotic patients who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor (ION-2). Patients in these studies had compensated liver disease. All three Phase 3 studies evaluated the efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin.

Treatment duration was fixed in each study. Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/mL. SVR was the primary endpoint to determine the HCV cure rate which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment.

Treatment-naïve adults without cirrhosis – ION-3 (study 0108) – Genotype 1

ION-3 evaluated 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin and 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naïve non-cirrhotic patients with genotype 1 CHC. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to one of the three treatment groups and stratified by HCV genotype (1a versus 1b).

Table 6: Demographics and baseline characteristics in study ION-3

Patient disposition	LDV/SOF 8 weeks (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weeks (n = 216)	LDV/SOF 12 weeks (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Age (years): median (range)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Male gender	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Race: Black/ African American	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
White	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotype 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC genotype	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>FibroTest-Determined Metavir score^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Not interpretable	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. One patient in the LDV/SOF 8-week treatment arm did not have a confirmed genotype 1 subtype.

b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 7: Response rates in study ION-3

	LDV/SOF 8 weeks (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weeks (n = 216)	LDV/SOF 12 weeks (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Outcome for patients without SVR</i>			
On-treatment virologic failure	0/215	0/216	0/216
Relapse ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Other ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotype</i>			
Genotype 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).

The 8-week treatment of ledipasvir/sofosbuvir without ribavirin was non-inferior to the 8-week treatment of ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin (treatment difference 0.9%; 95% confidence interval: -3.9% to 5.7%) and the 12-week treatment of ledipasvir/sofosbuvir (treatment difference -2.3%; 97.5% confidence interval: -7.2% to 3.6%). Among patients with a baseline HCV RNA < 6 million IU/mL, the SVR was 97% (119/123) with 8-week treatment of ledipasvir/sofosbuvir and 96% (126/131) with 12-week treatment of ledipasvir/sofosbuvir.

Table 8: Relapse rates by baseline characteristics in the ION-3 study, virological failure population*

	LDV/SOF 8 weeks (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 weeks (n = 210)	LDV/SOF 12 weeks (n = 211)
<i>Gender</i>			
Male	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Female	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotype</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Baseline HCV RNA^a</i>			
HCV RNA < 6 million IU/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 million IU/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Patients lost to follow-up or who withdrew consent excluded.

a. HCV RNA values were determined using the Roche TaqMan Assay; a patient's HCV RNA may vary from visit to visit.

Treatment-naïve adults with or without cirrhosis – ION-1 (study 0102) – Genotype 1

ION-1 was a randomised, open-label study that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in 865 treatment-naïve patients with genotype 1 CHC including those with cirrhosis (randomised 1:1:1:1). Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and HCV genotype (1a versus 1b).

Table 9: Demographics and baseline characteristics in study ION-1

Patient disposition	LDV/SOF 12 weeks (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 weeks (n = 217)	LDV/SOF 24 weeks (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 weeks (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Age (years): median (range)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Male gender	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Race: Black/ African American	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
White	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotype 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotype	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>FibroTest-Determined Metavir score^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Not interpretable	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Two patients in the LDV/SOF 12-week treatment arm, one patient in the LDV/SOF+RBV 12-week treatment arm, two patients in the LDV/SOF 24-week treatment arm, and two patients in the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm did not have a confirmed genotype 1 subtype.

b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 10: Response rates in study ION-1

	LDV/SOF 12 weeks (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 217)	LDV/SOF 24 weeks (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Outcome for patients without SVR</i>				
On-treatment virologic failure	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Relapse ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Other ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>SVR rates for selected subgroups</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotype 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrhosis^d</i>				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Yes	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. One patient was excluded from the LDV/SOF 12-week treatment arm and one patient was excluded from the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm as both patients were infected with genotype 4 CHC.

b. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).

d. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

Previously treated adults with or without cirrhosis – ION-2 (study 0109) – Genotype 1

ION-2 was a randomised, open-label study that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin (randomised 1:1:1:1) in genotype 1 HCV-infected patients with or without cirrhosis who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis, HCV genotype (1a versus 1b) and response to prior HCV therapy (relapse/breakthrough versus non-response).

Table 11: Demographics and baseline characteristics in study ION-2

Patient disposition	LDV/SOF 12 weeks (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 weeks (n = 111)	LDV/SOF 24 weeks (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 weeks (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Age (years): median (range)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Male gender	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Race: Black/ African American	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
White	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotype 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Prior HCV therapy</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV protease inhibitor + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC genotype	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>FibroTest-Determined Metavir score^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Not interpretable	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. One patient in the LDV/SOF 24-week treatment arms and one patient in the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm were prior treatment failures of a non-pegylated interferon based regimen.

b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 12: Response rates in study ION-2

	LDV/SOF 12 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 111)	LDV/SOF 24 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Outcome for patients without SVR</i>				
On-treatment virologic failure	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Relapse ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Other ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>SVR rates for selected subgroups</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotype 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrhosis</i>				
No	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Yes ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Prior HCV therapy</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV protease inhibitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).

c. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

d. Metavir score = 4 or Ishak score ≥ 5 by liver biopsy, or FibroTest score of > 0.75 and (APRI) of > 2.

Table 13 presents relapse rates with the 12-week regimens (with or without ribavirin) for selected subgroups (see also previous section “Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome”). In non-cirrhotic patients relapses only occurred in the presence of baseline NS5A RAVs, and during therapy with ledipasvir/sofosbuvir without ribavirin. In cirrhotic patients relapses occurred with both regimens, and in the absence and presence of baseline NS5A RAVs.

Table 13: Relapse rates for selected subgroups in study ION-2

	LDV/SOF 12 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 111)	LDV/SOF 24 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 111)
Number of responders at end of treatment	108	111	109	110
<i>Cirrhosis</i>				
No	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Yes	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Presence of baseline NS5A resistance-associated substitutions^c</i>				
No	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Yes	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. These 4 non-cirrhotic relapsers all had baseline NS5A resistance-associated polymorphisms.

b. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

c. Analysis (by deep sequencing) included NS5A resistance-associated polymorphisms that conferred > 2.5-fold change in EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T, and Y93C/F/H/N/S for genotype 1a and L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, and Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV infection).

d. 3/3 of these patients had cirrhosis.

e. 0/4 of these patients had cirrhosis.

f. One patient who achieved a viral load < LLOQ at end of treatment had missing baseline NS5A data and was excluded from the analysis.

HCV/HIV co-infected adults – ERADICATE

ERADICATE was an open-label study to evaluate 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir in 50 patients with genotype 1 CHC co-infected with HIV. All patients were treatment-naïve to HCV therapy without cirrhosis, 26% (13/50) of patients were HIV antiretroviral naïve and 74% (37/50) of patients were receiving concomitant HIV antiretroviral therapy. At the time of the interim analysis 40 patients have reached 12 weeks post treatment and SVR12 was 98% (39/40).

Patients awaiting liver transplantation and post-liver transplant – SOLAR-1 (see also section 4.4)
SOLAR-1 is an open-label, multicentre study evaluating 12 and 24 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin in patients with genotype 1 or 4 CHC who have advanced liver disease and/or who have undergone liver transplantation. Seven patient populations are being evaluated (patients with decompensated cirrhosis [CPT B and C] pre-transplant; post-transplant, no cirrhosis; post-transplant CPT A; post-transplant CPT B; post-transplant CPT C; post-transplant fibrosing cholestatic hepatitis).

Preliminary data from the SOLAR-1 study include interim SVR data from a total of 302 genotype 1 patients from across the treatment groups including limited SVR data from 4 patients with fibrosing cholestatic hepatitis. An SVR4 rate of approximately 90% was achieved with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin in patients with decompensated cirrhosis (CPT B or C) for both treatment durations studied (12 or 24 weeks). In post-liver transplant patients without decompensated liver disease, SVR4 rates were > 95%. Among patients with fibrosing cholestatic hepatitis, all 4 have achieved SVR4.

Clinical efficacy and safety in genotype 3 (see also section 4.4)

In a Phase 2 open-label study, the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir were evaluated with or without ribavirin in 51 treatment-naïve patients with genotype 3 HCV infection, with or without cirrhosis. Patients were treated with ledipasvir/sofosbuvir (n = 25) or ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin (n = 26) for 12 weeks. SVR12 rates were 64% (16/25) and 100% (26/26) in the ledipasvir/sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin treatment groups, respectively.

Clinical efficacy and safety in genotype 4 (see also section 4.4)

Two patients with genotype 4d HCV infection were enrolled into the ION-1 study. One patient received ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks; another patient received ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks. Both achieved SVR12. In a Phase 2 study evaluating ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks, 21 genotype 4 patients are being treated. Post-treatment week 12 data is available for 5 patients: all 5 have achieved SVR12. Ledipasvir and sofosbuvir have demonstrated *in vitro* antiviral activity in genotype 4 viral replicons (see above “Antiviral activity”).

Clinical efficacy and safety in other genotypes

Data are currently not available on the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 2, 5 or 6.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ledipasvir/sofosbuvir in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration of ledipasvir/sofosbuvir to HCV-infected patients, ledipasvir median peak plasma concentration was observed at 4.0 hours post-dose. Sofosbuvir was absorbed quickly and the median peak plasma concentrations were observed ~ 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed at 4 hours post-dose.

Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients, geometric mean steady-state AUC₀₋₂₄ for ledipasvir (n = 2,113), sofosbuvir (n = 1,542), and GS-331007 (n = 2,113) were 7,290, 1,320 and 12,000 ng•h/mL, respectively. Steady-state C_{max} for ledipasvir, sofosbuvir and GS-331007 were 323, 618 and 707 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC₀₋₂₄ and C_{max} were similar in healthy adult subjects and patients with HCV infection. Relative to healthy subjects (n = 191), ledipasvir AUC₀₋₂₄ and C_{max} were 24% lower and 32% lower, respectively, in HCV-infected patients. Ledipasvir AUC is dose proportional over the dose range of 3 to 100 mg. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose proportional over the dose range of 200 mg to 400 mg.

Effects of food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of ledipasvir/sofosbuvir with a moderate fat or high fat meal increased the sofosbuvir AUC_{0-inf} by approximately 2-fold, but did not significantly affect the sofosbuvir C_{max}. The exposures to GS-331007 and ledipasvir were not altered in the presence of either meal type. Harvoni can be administered without regard to food.

Distribution

Ledipasvir is > 99.8% bound to human plasma proteins. After a single 90 mg dose of [¹⁴C]-ledipasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [¹⁴C]-radioactivity ranged between 0.51 and 0.66.

Sofosbuvir is approximately 61-65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [¹⁴C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [¹⁴C]-radioactivity was approximately 0.7.

Biotransformation

In vitro, no detectable metabolism of ledipasvir was observed by human CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. Evidence of slow oxidative metabolism via an unknown mechanism has been observed. Following a single dose of 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, systemic exposure was almost exclusively due to the parent drug (> 98%). Unchanged ledipasvir is also the major species present in faeces.

Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analogue triphosphate GS-461203. The active metabolite is not observed. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A or carboxylesterase 1 and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Within ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 accounts for approximately 85% of total systemic exposure.

Elimination

Following a single 90 mg oral dose of [¹⁴C]-ledipasvir, mean total recovery of the [¹⁴C]-radioactivity in faeces and urine was 87%, with most of the radioactive dose recovered from faeces (86%). Unchanged ledipasvir excreted in faeces accounted for a mean of 70% of the administered dose and the oxidative metabolite M19 accounted for 2.2% of the dose. These data suggest that biliary excretion of unchanged ledipasvir is a major route of elimination with renal excretion being a minor pathway (approximately 1%). The median terminal half-life of ledipasvir in healthy volunteers following administration of ledipasvir/sofosbuvir in the fasted state was 47 hours.

Following a single 400 mg oral dose of [¹⁴C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. This data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007 with a large part actively secreted. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of ledipasvir/sofosbuvir were 0.5 and 27 hours, respectively.

Neither ledipasvir nor sofosbuvir are substrates for hepatic uptake transporters, organic cation transporter (OCT) 1, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 or OATP1B3. GS-331007 is not a substrate for renal transporters including organic anion transporter (OAT) 1 or OAT3, or OCT2.

In vitro potential for ledipasvir/sofosbuvir to affect other medicinal products

At concentrations achieved in the clinic, ledipasvir is not an inhibitor of hepatic transporters including the OATP 1B1 or 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, multidrug and toxic compound extrusion (MATE) 1 transporter, multidrug resistance protein (MRP) 2 or MRP4. Sofosbuvir and GS-331007

are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2 and MATE1.

Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors or inducers of CYP or uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.

Pharmacokinetics in special populations

Race and gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to race have been identified for ledipasvir, sofosbuvir or GS-331007. No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender have been identified for sofosbuvir or GS-331007. AUC and C_{max} of ledipasvir were 77% and 58% higher, respectively, in females than males; however, the relationship between gender and ledipasvir exposures was not considered clinically relevant.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients showed that within the age range (18 to 80 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to ledipasvir, sofosbuvir or GS-331007. Clinical studies of ledipasvir/sofosbuvir included 117 patients aged 65 years and over.

Renal impairment

The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min by Cockcroft-Gault, median [range] CrCl 22 [17-29] mL/min). No clinically relevant differences in ledipasvir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with severe renal impairment.

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative patients with mild (eGFR $\geq$ 50 and < 80 mL/min/1.73 m²), moderate (eGFR $\geq$ 30 and < 50 mL/min/1.73 m²), severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) and patients with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to patients with normal renal function (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²), the sofosbuvir AUC_{0-inf} was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 AUC_{0-inf} was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In patients with ESRD, relative to patients with normal renal function, sofosbuvir AUC_{0-inf} was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after haemodialysis. The AUC_{0-inf} of GS-331007 in patients with ESRD administered with sofosbuvir 1 hour before or 1 hour after haemodialysis was at least 10-fold and 20-fold higher, respectively. GS-331007 is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 53%. Following a single 400 mg dose of sofosbuvir, a 4 hour haemodialysis removed 18% of administered sofosbuvir dose. The safety and efficacy of sofosbuvir have not been established in patients with severe renal impairment or ESRD.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative patients with severe hepatic impairment (CPT class C). Ledipasvir plasma exposure (AUC_{inf}) was similar in patients with severe hepatic impairment and control patients with normal hepatic function. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to ledipasvir.

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT class B and C). Relative to patients with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC₀₋₂₄ was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC₀₋₂₄ was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007.

Body weight

Body weight did not have a significant effect on sofosbuvir exposure according to a population pharmacokinetic analysis. Exposure to ledipasvir decreases with increasing body weight but the effect is not considered to be clinically relevant.

Paediatric population

The pharmacokinetics of ledipasvir, sofosbuvir and GS-331007 in paediatric patients have not been established (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ledipasvir

No target organs of toxicity were identified in rat and dog studies with ledipasvir at AUC exposures approximately 7 times the human exposure at the recommended clinical dose.

Ledipasvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Ledipasvir carcinogenicity studies are ongoing.

Ledipasvir had no adverse effects on mating and fertility. In female rats, the mean number of corpora lutea and implantation sites were slightly reduced at maternal exposures 6-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose. At the no observed effect level, AUC exposure to ledipasvir was approximately 7- and 3-fold, in males and females, respectively, the human exposure at the recommended clinical dose.

No teratogenic effects were observed in rat and rabbit developmental toxicity studies with ledipasvir.

In a rat pre- and postnatal study, at a maternally toxic dose, the developing rat offspring exhibited mean decreased body weight and body weight gain when exposed *in utero* (via maternal dosing) and during lactation (via maternal milk) at a maternal exposure 4 times the exposure in humans at the recommended clinical dose. There were no effects on survival, physical and behavioural development and reproductive performance in the offspring at maternal exposures similar to the exposure in humans at the recommended clinical dose.

When administered to lactating rats, ledipasvir was detected in plasma of suckling rats likely due to excretion of ledipasvir via milk.

Sofosbuvir

In repeat dose toxicology studies in rat and dog, high doses of the 1:1 diastereomeric mixture caused adverse liver (dog) and heart (rat) effects and gastrointestinal reactions (dog). Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity; however, exposure to the major metabolite GS-331007 at doses which cause adverse effects was 16 times (rat) and 71 times (dog) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir. No liver or heart findings were observed in chronic toxicity studies at exposures 5 times (rat) and 16 times (dog) higher than the clinical exposure. No liver or heart findings were observed in the 2-year carcinogenicity studies at exposures 17 times (mouse) and 9 times (rat) higher than the clinical exposure.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Carcinogenicity studies in mice and rats do not indicate any carcinogenicity potential of sofosbuvir administered at doses up to 600 mg/kg/day in mouse and 750 mg/kg/day in rat. Exposure to GS-331007 in these studies was up to 17 times (mouse) and 9 times (rat) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rat and was not teratogenic in rat and rabbit development studies. No adverse effects on behaviour, reproduction or development of offspring in rat were reported. In rabbit studies exposure to sofosbuvir was 6 times the expected clinical exposure. In the rat studies, exposure to sofosbuvir could not be determined but exposure margins based on the major human metabolite was approximately 5 times higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derived material was transferred through the placenta in pregnant rats and into the milk of lactating rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Copovidone

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Film-coating

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

Macrogol 3350

Talc

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Harvoni tablets are supplied in high density polyethylene (HDPE) bottles with a polypropylene child-resistant closure containing 28 film-coated tablets with a silica gel desiccant and polyester coil.

The following pack sizes are available: outer cartons containing 1 bottle of 28 film-coated tablets and outer cartons containing 84 (3 bottles of 28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/958/001
EU/1/14/958/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

欧州製品概要（日本語訳）

欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics）の日本語訳を、以下に示す。

本剤は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに検出することができるようになる。医療提供者は副作用が疑われる事象を全て報告すること。副作用報告に関しては、第 4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

Harvoni 90 mg/400 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠中には、ledipasvir 90 mg と sofosbuvir 400 mg を含有する。

添加物：

フィルムコーティング錠 1 錠中にラクトース 158.6 mg（一水和物として含有）及び黄色 5 号のアルミニウムレーキ 261 µg を含有する。

全添加物の一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠

橙色、ダイヤモンド型のフィルムコーティング錠で、長径 19 mm、短径 10mm、表面に「GSI」及び裏面に「7985」の刻印がされている。

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

Harvoni は成人の C 型慢性肝炎（CHC）の治療を適応とする（4.2、4.4 及び 5.1 項参照）。
C 型肝炎ウイルス（HCV）のジェノタイプ別の活性については 4.4 及び 5.1 項参照のこと。

4.2 用法及び用量

Harvoni を用いた治療は、CHC 患者の管理について経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。

用量

Harvoni の推奨用量は、1 日 1 回 1 錠で、食後又は空腹時に経口投与する（5.2 項参照）。

表 1 : Harvoni の推奨治療期間及び特定の患者群に対する ribavirin との併用に関する推奨使用方法

患者群*	治療	治療期間
ジェノタイプ 1 型又はジェノタイプ 4 型の CHC 患者		
肝硬変を有していない場合	Harvoni	12 週間 - 未治療のジェノタイプ 1 型の患者では、8 週間の治療を考慮してもよい（5.1 項、ION-3 試験参照）。 - 治療経験があり、再治療法が明確ではない患者では、24 週間の治療を考慮すること（4.4 項参照）。
代償性肝硬変を有する場合	Harvoni	24 週間 - 臨床的に疾患の進行のリスクが低いと思われ、再治療法がある患者では、12 週間の治療を考慮してもよい（4.4 項参照）。
非代償性肝硬変を有する場合、肝移植前又は肝移植後の場合	Harvoni + ribavirin	24 週間（4.4 項及び 5.1 項参照）
ジェノタイプ 3 型の CHC 患者		
肝硬変を有する及び/又は前治療無効の場合	Harvoni + ribavirin	24 週間（4.4 項及び 5.1 項参照）

* ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に重複感染している患者を含む。

Ribavirin を併用投与する場合、ribavirin の欧州製品概要も参照すること。

非代償性肝硬変を有しておらず、ribavirin との併用治療が必要な患者（表 1 参照）では、ribavirin の 1 日量は体重に応じて調整（75 kg 未満では 1,000 mg、75 kg 以上では 1,200 mg）し、2 回に分けて食後に経口投与する。

非代償性肝硬変を有する患者では、ribavirin は 1 日量 600 mg を開始用量とし、分割投与すること。開始用量で忍容性が認められた場合、1 日量として最大 1000～1200 mg（75 kg 未満では 1,000 mg、75 kg 以上では 1,200 mg）まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき指示通りに、減量すべきである。

1 日量 1000～1200 mg の ribavirin を使用している患者における用量調整

Harvoni と ribavirin を併用し、ribavirin に関連する可能性のある重篤な副作用が発現した場合、可能であれば副作用が軽減又はその重症度が軽減するまで ribavirin の用量を調整又は休薬すること。表 2 に患者のヘモグロビン量及び心臓の状態に基づいた用量調整又は投与中止のガイドラインを示す。

表 2 : Harvoni と併用する場合の ribavirin の用量調整ガイドライン

臨床検査値	Ribavirin の投与量を 600 mg/日に減量する場合:	Ribavirin を中止する場合
心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量	10 g/dL 未満	8.5 g/dL 未満
安定した心疾患の既往歴を有する患者におけるヘモグロビン量	投与中のいずれかの 4 週間の期間中にヘモグロビン量が 2 g/dL 以上減少	減量後、4 週間経過しても 12 g/dL 未満

臨床検査値異常又は臨床症状により、ribavirin の投与を一旦中止した場合、600 mg/日で投与を再開し、その後 800 mg/日に増量してもよい。ただし、ribavirin の用量を当初の用量（1,000 mg～1,200 mg）へ増量することは推奨されない。

服薬後 5 時間以内に嘔吐した場合は、さらに 1 錠服薬するよう患者に指示すること。服薬後 5 時間以降に嘔吐した場合は、追加の服薬は不要である（5.1 項参照）。

服薬を忘れた場合、通常の服薬時間の 18 時間以内ならば、できるだけ速やかに服薬し、次回は通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。18 時間を超えていた場合は、服薬せずに次の通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。また、2 回分を服薬しないよう患者に指示すること。

高齢者

高齢者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、Harvoni の用量調整の必要はない。重度の腎機能障害（推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/min/1.73m² 未満）又は血液透析を要する末期腎不全（ESRD）患者における ledipasvir/sofosbuvir の安全性は確立されていない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度、中等度又は重度（Child-Pugh-Turcotte [CPT] 分類 A、B 又は C）の肝機能障害を有する患者に対する Harvoni の用量調整の必要はない（5.2 項参照）。非代償性肝硬変患者における ledipasvir/sofosbuvir の安全性及び有効性は確立されていない（5.1 項参照）。

小児患者

18 歳未満の小児及び青年患者における Harvoni の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

経口用

食後又は空腹時に錠剤をそのまま服用すること。苦味があるため、フィルムコーティング錠をかんだりつぶしたりせず、そのまま飲みこむよう患者に指示すること（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載されたいずれかの添加物に対し過敏症がある場合。

ロスバスタチン又はセント・ジョーンズ・ワート（*Hypericum perforatum*）との併用（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Harvoni と sofosbuvir を含む他の医薬品との併用投与は行わないこと。

ジェノタイプ特有の活性

HCV ジェノタイプ別のレジメンは 4.2 項を、ウイルス学的及び臨床的特性は 5.1 項参照のこと。

ジェノタイプ 3 型の HCV 感染患者に対する Harvoni 投与を支持する臨床データは限られている（5.1 項参照）。Ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin の 12 週間投与と sofosbuvir+ribavirin の 24 週間投与の相対的有効性は検討されていない。従来の 24 週間治療は、治療経験のある及び肝硬変を有する未治療のジェノタイプ 3 型の患者において考慮すること（4.2 項参照）。

ジェノタイプ 4 型の HCV 感染患者における Harvoni 投与を支持する臨床データは限られている（5.1 項参照）。

ジェノタイプ 2、5 又は 6 型の HCV 感染患者における ledipasvir/sofosbuvir の有効性は検討されていない；したがって、これらジェノタイプの患者に Harvoni を使用すべきではない。

過去に HCV 直接作用型抗ウイルス薬の使用経験がある患者の治療

Ledipasvir/sofosbuvir による治療が不成功であった患者では、多くの場合 ledipasvir への感受性が著しく低下する NS5A 耐性変異の発現が見られる（5.1 項参照）。長期にわたる追跡でそのような NS5A 耐性変異が復帰しないとするデータは限られている。現在のところ、ledipasvir/sofosbuvir による治療が不成功であった患者に対し、NS5A 阻害剤を含むレジメンで再治療した際の有効性を支持するようなデータはない。同様に、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む治療が不成功であった患者に対し、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含むレジメンで再治療した際の有効性を支持するようなデータはない。そのような患者では、HCV 感染の治療において他のクラスの薬剤を用いることになる。したがって、再治療の選択肢がわかっていない患者に対する長期にわたる治療については十分に検討すべきである。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、Harvoni の用量を調整する必要はない。重度の腎機能障害(推定糸球体濾過量[eGFR]が 30 mL/min/1.73m²未満)又は血液透析を要する末期腎不全(ESRD)患者における Harvoni の安全性は評価されていない。Harvoni を ribavirin と併用使用する場合、クレアチニンクリアランス (CrCl) が 50 mL/min 未満の患者については、ribavirin の製品概要を参照のこと(5.2 項参照)。

非代償性肝硬変及び/又は肝移植待機又は肝移植後の患者

12 週間及び 24 週間治療の相対的有効性は確立していない。したがって、24 週間治療が推奨される(4.2 項及び 5.1 項参照)。Harvoni による治療は、個々の患者におけるベネフィットとリスクを評価し行うべきである。

強力な P-gp 誘導剤との併用

強力な P-糖蛋白 (P-gp) 誘導作用のある薬剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等) は、ledipasvir 及び sofosbuvir の血漿中濃度を著しく低下させ、Harvoni の治療効果を減弱させる可能性がある。そのような薬剤と Harvoni を併用すべきではない(4.5 項参照)。

HIV 抗レトロウイルス薬との併用

Harvoni は、特に tenofovir disoproxil fumarate と薬物動態学的増強因子 (リトナビル又はコビススタット)を含む HIV 治療レジメンとともに用いた場合、tenofovir の曝露を増大させることが示されている。Harvoni 及び薬物動態学的増強因子とともに用いた tenofovir disoproxil fumarate の安全性は確立されていない。Harvoni と elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate を含有する固定用量配合剤又は Harvoni と tenofovir disoproxil fumarate 及びブーストされた HIV プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、ダルナビル等) の併用における潜在的リスク及びベネフィットは、特に腎機能障害のリスクが高い患者においては考慮すべきである。Harvoni と elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate を含有する固定用量配合剤又は Harvoni と tenofovir disoproxil fumarate 及びブーストされた HIV プロテアーゼ阻害剤を併用する患者では tenofovir に関連する副作用をモニタリングすべきである。腎機能のモニタリングに関しては、tenofovir disoproxil fumarate、emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 又は elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate の製品概要を参照すること。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用

Harvoni と HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の併用はスタチンの血漿中濃度を著しく上昇させ、ミオパチー及び横紋筋融解症の発現リスクを上昇させることがある(4.5 項参照)。

HCV/HBV (B 型肝炎ウイルス) 重複感染

HCV/HBV 重複感染患者における Harvoni の使用に関するデータはない。

小児患者

小児及び 18 歳未満の青年患者における Harvoni の投与の安全性及び有効性は確立されておらず推奨されない。

添加剤

Harvoni は、アレルギー反応を引き起こす可能性があるアゾ着色剤 sunset yellow FCF aluminium lake (E110) を含有している。また、乳糖も含有している。したがって、遺伝的にガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラクトース吸収不全症を有する患者には、使用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Harvoni は ledipasvir 及び sofosbuvir を含有しており、Harvoni 服用により、これら成分で特定されている相互作用が生じる可能性がある。

Harvoni の他剤に対する薬物相互作用の可能性

Ledipasvir は *in vitro* で薬物トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の阻害剤であることが示されており、これらの基質の腸管吸収を増大させる可能性がある。*In vitro* 試験のデータから、ledipasvir は CYP3A4、CYP2C 及び UGT1A1 などの代謝酵素を弱いながら誘導する可能性が示唆されている。これら酵素の基質となる化合物を ledipasvir/sofosbuvir と併用した場合、その血漿中濃度が低下する可能性がある。*In vitro* で ledipasvir は消化管内の CYP3A4 及び UGT1A1 を阻害する。治療域が狭くこれらのアイソザイムにより代謝される薬剤は、注意深いモニターのもと慎重に使用されるべきである。

他剤の Harvoni に対する薬物相互作用の可能性

Ledipasvir 及び sofosbuvir は、薬物トランスポーターである P-糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるが、GS-331007 は基質ではない。強力な P-糖タンパク（P-gp）誘導作用のある薬剤（リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン及フェニトイン等）は、ledipasvir 及び sofosbuvir の血漿中濃度を低下させ、ledipasvir/sofosbuvir の効果を減弱させる可能性があるため、Harvoni と併用すべきではない（4.3 及び 4.4 項参照）。P-gp 及び/又は BCRP を阻害する薬剤を併用した場合、GS-331007 の血漿中濃度の上昇を伴わずに ledipasvir 及び sofosbuvir の血漿中濃度が上昇する可能性がある；Harvoni は P-gp 及び/又は BCRP の阻害剤との併用は可能であると考えられる。Ledipasvir/sofosbuvir との併用で、CYP450s 又は UGT1A1 を介した临床上重大な薬物間相互作用はないと考えられる。

薬物間相互作用

表 3 には、既知の又は潜在的に临床上重要な薬物相互作用の可能性のある薬剤一覧を示す〔最少幾何平均比（GLSM ratio）の 90%信頼区間：事前に規定された同等性の基準と同等“↔”、上昇“↑”、又は減少“↓”〕。薬物間相互作用は ledipasvir/sofosbuvir による試験、ledipasvir 又は sofosbuvir を単独で用いた試験の結果を基に記載し、ledipasvir/sofosbuvir 併用によって予測される薬物間相互作用を記載した。本表は全てを網羅するものではない。

表 3：Harvoni と他剤の薬物間相互作用

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
胃内 pH を上昇させる薬剤		
		pH 上昇に従い ledipasvir の溶解度は減少する。胃内 pH を上昇させる薬剤は ledipasvir の血中濃度を減少させるおそれがある。
制酸剤		
例：水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム合剤；炭酸カルシウム	相互作用は検討されていない 予測： ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (胃内 pH 上昇)	制酸剤と Harvoni の投与間隔は 4 時間あけることが推奨される。
H₂ 受容体拮抗薬		
Famotidine (40 mg 単回投与) / ledipasvir (90 mg 単回投与) / sofosbuvir (400 mg 単回投与) ^{c,d} Famotidine と Harvoni の同時併用投与 ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.15 (0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (胃内 pH 上昇)	Harvoni と H ₂ 受容体拮抗薬を併用投与する場合、famotidine 40mg 1 日 2 回に相当する用量を、同時併用投与又は少し時間をあけた投与が可能と考えられる。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90% 信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
Famotidine (40 mg 単回投与) / ledipasvir (90 mg 単回投与) ^{c,f} / sofosbuvir (400 mg 単回投与) ^{c,d} Famotidine を Harvoni 投与の 12 時間前に投与 ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.00 (0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.12) (胃内 pH 上昇)	Omeprazole 20 mg に相当する用量であれば Harvoni と併用可能である。Harvoni 服用前にプロトンポンプ阻害剤を服用しないこと。
プロトンポンプ阻害剤		
Omeprazole (20 mg 1 日 1 回) /ledipasvir 単回投与 (90 mg 1 日 1 回) ^c / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^c Omeprazole と Harvoni の同時併用投与 Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.12 (0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C _{max} 1.14 (1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03 (0.96, 1.12) (胃内 pH 上昇)	
抗不整脈薬		
Digoxin	相互作用は検討されていない 予測: ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp の阻害)	Harvoni と digoxin を併用投与した場合、digoxin の血中濃度が上昇するおそれがある。Harvoni と digoxin を併用投与する場合は注意し、digoxin の血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される。
抗凝固剤		
Dabigatran etexilate	相互作用は検討されていない 予測: ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp の阻害)	Dabigatran etexilate と Harvoni を併用する場合は、出血及び貧血の徴候の確認のための臨床モニタリングが推奨される。凝固試験は、dabigatran の曝露が増大したことによって出血リスクが増大した患者の特定に役立つ。
抗痙攣薬		
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepine	相互作用は検討されていない 予測: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (P-gp の誘導)	Harvoni と carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 又は oxcarbazepine を併用投与した場合、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度が減少し、Harvoni の有効性が低下すると考えられる。Harvoni はこれら薬剤と併用すべきではない。
抗菌薬		
Rifampicin (600 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 単回投与) ^d	相互作用は検討されていない 予測: Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} 測定: Ledipasvir ↓ C _{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (P-gp の誘導)	Harvoni と腸管 P-gp の強力な誘導剤であるリファンピシンを併用しないこと (4.4 項参照)。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90% 信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
Rifampicin (600 mg1 日 1 回) / sofosbuvir (400 mg 単回投与) ^d	相互作用は検討されていない 予測: Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} 測定: Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (P-gp の誘導)	Harvoni と rifabutin 又は rifapentine を 併用投与した場合、ledipasvir 及び sofosbuvir の血中濃度が減少し、 Harvoni の有効性が低下すると考え られる。併用は推奨されない。
Rifabutin Rifapentine	相互作用は検討されていない 予測: ↓ Sofosbuvir ↔GS-331007 (P-gp の誘導)	
HCV 製剤		
Simeprevir (150 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (30 mg 1 日 1 回)	Simeprevir ↑ C _{max} 2.61 (2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69 (2.44, 2.96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.81 (1.69, 1.94) ↑ AUC 1.92 (1.77, 2.07)	Simeprevir と Harvoni を併用投与した 場合、ledipasvir、sofosbuvi 及び simeprevir の血中濃度が上昇する。併 用投与は推奨されない。
Simeprevir ^h	Simeprevir ↔ C _{max} 0.96 (0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94 (0.67, 1.33) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.91 (1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16 (2.25, 4.44) GS-331007 ↓ C _{max} 0.69 (0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09 (0.87, 1.37)	

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
HIV 抗ウイルス製剤：逆転写酵素阻害薬		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/1 日 1 回)/ ledipasvir (90 mg/1 日 1 回) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C _{min} 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabine ↔ C _{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) Tenofovir ↑ C _{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C _{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C _{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C _{min} 1.07 (1.02, 1.13)	Harvoni と efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate を併用投与する場合、用量調整の必要はない。
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/25 mg/300 mg/1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg/1 日 1 回) ^{c, d}	Emtricitabine ↔ C _{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ C _{min} 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirine ↔ C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ C _{min} 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ C _{max} 1.32 (1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40 (1.31, 1.50) ↑ C _{min} 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ C _{max} 1.01 (0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ C _{min} 1.16 (1.08, 1.25) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.05 (0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10 (1.01, 1.21) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ C _{min} 1.18 (1.13, 1.24)	Harvoni と emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate を併用投与する場合、用量調整の必要はない。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
Abacavir/ lamivudine (600 mg/300 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^{c, d} / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^{c, d}	Abacavir ↔ C _{max} 0.92 (0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.85, 0.94) Lamivudine ↔ C _{max} 0.93 (0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94 (0.90, 0.98) ↔ C _{min} 1.12 (1.05, 1.20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1.10 (1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18 (1.10, 1.28) ↔ C _{min} 1.26 (1.17, 1.36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.08 (0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21 (1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C _{max} 1.00 (0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) ↔ C _{min} 1.08 (1.01, 1.14)	Harvoni と abacavir/lamivudine を併用投与する場合、用量調整の必要はない。
HIV 抗ウイルス製剤：HIV プロテアーゼ阻害剤		
Ritonavir でブーストした atazanavir (300 mg/100 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^{c, d} / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C _{max} 1.07 (1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C _{min} 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.98 (1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C _{min} 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0.96 (0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C _{min} 1.28 (1.21, 1.36)	Harvoni 又は atazanavir (ritonavir でブースト) の用量調整の必要はない。 Tenofovir/emtricitabine+ atazanavir/ritonavir の併用については以下を参照のこと。
Ritonavir でブーストした atazanavir (300 mg/100 mg 1 日 1 回) +emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^{c, d} / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^{c, d} 同時投与 ^f	Atazanavir ↔ C _{max} 1.07 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ C _{min} 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ C _{max} 0.86 (0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ C _{min} 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabine ↔ C _{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ C _{min} 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ C _{max} 1.47 (1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C _{min} 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.68 (1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C _{min} 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.01 (0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11 (1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C _{max} 1.17 (1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31 (1.25, 1.36) ↑ C _{min} 1.42 (1.34, 1.49)	Atazanavir/ritonavir と組み合わせた tenofovir disoproxil fumarate を Harvoni と併用した場合、tenofovir の血中濃度が上昇した。 Harvoni 及び薬物動態学的増強因子 (ritonavir 又は cobicistat) と併用した時の tenofovir disoproxil fumarate の安全性は確立されていない。 他に方法がない場合、併用時には頻繁に腎機能のモニタリングを行い注意すること (4.4 項参照)。 ビリルビン値の上昇/黄疸のリスクを伴い、Atazanavir の血中濃度も上昇する。このリスクは HCV 治療の一部としてリバビリンが用いられた場合、より高くなる。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
Ritonavir でブーストした darunavir (800 mg/100 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回)^d Ritonavir でブーストした darunavir (800 mg/100 mg 1 日 1 回) / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回)	Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.45 (1.34, 1.56) ↔ AUC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39 (1.29, 1.51) Darunavir ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30)	Harvoni 又は darunavir (ritonavir でブースト) の用量調整の必要はない。 Tenofovir/emtricitabine と darunavir/ritonavir の併用については、以下を参照のこと。
Ritonavir でブーストした darunavir (800 mg/100 mg 1 日 1 回) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^{c,f} sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^{c,d} 同時投与 ^f	Darunavir ↔ C_{max} 1.01 (0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ C_{max} 1.17 (1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.64 (1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59 (1.49, 1.70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.11 (0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12 (1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17 (1.04, 1.31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.63 (0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10 (1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20 (1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26 (1.20, 1.32)	Tenofovir disoproxil fumarate と組み合わせた darunavir/ritonavir を Harvoni と併用した場合、tenofovir の血中濃度が上昇した。 Harvoni 及び薬物動態学的増強因子 (ritonavir 又は cobicistat) と併用した時の tenofovir disoproxil fumarate の安全性は確立されていない。 他に方法がない場合、併用時には頻繁に腎機能のモニタリングを行い注意すること (4.4 項参照)。
Ritonavir でブーストした lopinavir+ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	相互作用は検討されていない。 予測: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Tenofovir disoproxil fumarate と組み合わせた lopinavir/ritonavir を Harvoni と併用した場合、tenofovir の血中濃度が上昇すると考えられる。 Harvoni 及び薬物動態学的増強因子 (ritonavir 又は cobicistat) と併用した時の tenofovir disoproxil fumarate の安全性は確立されていない。 他に方法がない場合、併用時には頻繁に腎機能のモニタリングを行い注意すること (4.4 項参照)。
Ritonavir でブーストした tipranavir	相互作用は検討されていない。 予測: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp の誘導)	Harvoni と tipranavir (ritonavir でブースト) を併用した場合、ledipasvir の血中濃度が減少し、Harvoni の有効性が低下すると考えられる。併用は推奨されない。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
抗レトロウイルス剤：HIV インテグラーゼ阻害薬		
Raltegravir (400 mg 1 日 2 回) /ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.82 (0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C _{min} 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0.92 (0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C _{min} 0.89 (0.81, 0.98)	Harvoni と raltegravir を併用投与する場合、用量調整の必要はない。
Raltegravir (400 mg 1 日 2 回) /sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.08)	
Elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg 1 日 1 回) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^c /sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^c	相互作用は検討されていない。 予測： ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir 測定： Elvitegravir ↔ C _{max} 0.88 (0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C _{min} 1.36 (1.23, 1.49) Cobicistat ↔ C _{max} 1.25 (1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C _{min} 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.63 (1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C _{min} 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.33 (1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C _{max} 1.33 (1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C _{min} 1.53 (1.47, 1.59)	Harvoni と elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate を併用した場合、tenofovir の 血中濃度が上昇すると考えられる。 Harvoni 及び薬物動態学的増強因子 (ritonavir 又は cobicistat) と併用した 時の tenofovir disoproxil fumarate の安全 性は確立されていない。 他に方法がない場合、併用時には頻繁 に腎機能のモニタリングを行い注意す ること (4.4 項参照)。
Dolutegravir	相互作用は検討されていない。 予測： ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	用量調整の必要はない。
ハーブ系サプリメント		
St. John's wort	相互作用は検討されていない。 予測： ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (P-gp の誘導)	Harvoni と St. John's wort の併用は禁忌 である (4.3 項参照)。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
HMG-CoA 還元酵素阻害剤		
ロスバスタチン ^g	↑ Rosuvastatin (薬物トランスポーターOATP 及び BCRP の阻害)	Harvoni と rosuvastatin を併用投与した 場合、rosuvastatin の血中濃度が顕著に 上昇 (AUC が数倍に増大) し、横紋筋 融解症を含むミオパチーの発現リスク が上昇するおそれがある。Harvoni と rosuvastatin の併用投与は禁忌である (4.3 項参照)。
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Harvoni と pravastatin を併用投与した 場合、pravastatin の血中濃度が顕著に 上昇し、ミオパチーの発現リスクが上 昇するおそれがある。これらの患者に ついては、臨床的及び生物化学的な管 理が推奨され、用量調整が必要である と考えられる (4.4 項参照)。
他のスタチン	予測: ↑ Statins	他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相 互作用は否定できない。Harvoni と併用 する場合は、スタチンの減量を考慮し、 スタチンによる副作用を注意深くモニ タリングすべきである (4.4 項参照)。
麻薬性鎮痛薬		
Methadone Methadone (メサドン維持療法 [30~130 mg/ 日]) / sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^d	相互作用は検討されていない。 予測: ↔ Ledipasvir R-Methadone ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-Methadone ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	Harvoni と methadone を併用投与する 場合、どちらも用量調整の必要はない。
免疫抑制剤		
Ciclosporin ^g Ciclosporin (600 mg 単回投与) / sofosbuvir (400 mg 単回投与) ^h	相互作用は検討されていない。 予測: ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin Ciclosporin ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	Harvoni と ciclosporin を併用投与する 場合、どちらも用量調整の必要はない。
Tacrolimus	相互作用は検討されていない。 予測: ↔ Ledipasvir	Harvoni と tacrolimus を併用投与する場 合、どちらも用量調整の必要はない。

治療領域	薬剤の血中濃度に対する影響 AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} の平均比 (90%信頼区間)	Harvoni との併用投与の推奨
Tacrolimus (5 mg 単回投与) /sofosbuvir (400 mg 単回投与) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	
経口避妊薬		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg /ethinyl estradiol 0.025 mg) / ledipasvir (90 mg 1 日 1 回) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C _{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C _{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↔ C _{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C _{min} 0.99 (0.80, 1.23)	Harvoni と経口避妊薬を併用投与する場合、どちらも用量調整の必要はない。
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg /0.025 mg)/sofosbuvir (400 mg 1 日 1 回) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C _{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C _{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C _{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↑ C _{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↑ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C _{min} 0.98 (0.79, 1.22)	

- 治療薬単剤投与又は併用投与における併用薬剤の薬物動態の平均変化率 (90% CI) 影響なし = 1.00
- 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
- Harvoni として投与。
- 70～143%は薬物動態学的相互作用なしとした。
- これらの薬剤は同じクラスに属しており、同様の相互作用が考えられる。
- atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 又は darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate と Harvoni の時間間隔をあけた投与 (12 時間) では同様の結果であった。
- 本試験は他の直接作用型抗ウイルス剤 2 剤の併用下で実施した。
- 生物学的同等性/同等性は、80～125%とした。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳期の使用

妊娠の可能性のある女性／避妊

Harvoni を ribavirin と併用する場合、女性患者及び男性患者のパートナーは妊娠を避けるために細心の注意を払わねばならない。全ての動物種において、ribavirin の曝露により顕著な催奇形性及び／又は胚・胎児致死作用が認められている。妊娠する可能性のある婦人及びその男性パートナーは、リバビリンの欧州製品概要に記載されているように、治療中及び治療後の一定期間は有効な避妊法を用いなければならない。追加情報については ribavirin の欧州製品概要を参照のこと。

妊娠

妊娠中の女性における ledipasvir、sofosbuvir 又は Harvoni の投与に関するデータは非常に限られたものの (300 例未満) である。

動物試験では、生殖毒性に関して、直接的又は間接的な有害作用は認められていない。ラット及びウサギを用いた試験では、ledipasvir 又は sofosbuvir の胎児発生への影響は認められていない。しかし、ラットにおける sofosbuvir の曝露マージンをもって、推奨臨床用量におけるヒトでの曝露について十分な推定をすることはできない（5.3 項参照）。

妊娠中は Harvoni の投与を避けることが望ましい。

授乳

Ledipasvir 又は sofosbuvir がヒト乳汁中へ移行するかどうかは分かっていない。

動物における薬物動態データでは、ledipasvir 及び sofosbuvir の代謝物が乳汁中へ移行することが示されている（5.3 項参照）。

新生児／幼児に対するリスクは否定できない。したがって、授乳中は Harvoni を使用すべきではない。

受胎能

ヒトでの Harvoni の受胎能に対する影響についてのデータはない。動物試験では、ledipasvir 又は sofosbuvir による受胎能への有害な影響は示されていない。

Ribavirin が Harvoni に併用される場合、妊娠中及び授乳中の ribavirin 使用に関する禁忌が適用される（ribavirin の欧州製品概要を参照のこと）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

Harvoni（単独投与又は ribavirin との併用投与）は、自動車運転及び機械操作への影響はないか、あったとしても問題にはならない程度である。しかし、患者には ledipasvir/sofosbuvir 投与ではプラセボ投与に比較し、疲労がより多く報告されていることを伝えるべきである。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

Ledipasvir/sofosbuvir の安全性は、第 3 相試験 3 試験から得られたデータ、すなわち 8 週、12 週及び 24 週にわたり ledipasvir/sofosbuvir の投与を受けたそれぞれ 215 例、539 例及び 326 例及び ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin の併用投与を受けたそれぞれ 216 例、328 例及び 328 例の患者を含む統合データに基づいて評価した。これら試験では、ledipasvir/sofosbuvir を投与しない対照群を含んでなかった。この他に、155 例の肝硬変患者を対象に、ledipasvir/sofosbuvir（12 週投与）とプラセボの安全性について二重盲検で比較したデータがある。

有害事象発現により治療を完全に中止した患者の割合は、ledipasvir/sofosbuvir の 8 週間投与例で 0%、12 週間投与例で 1%未満及び 24 週間投与例で 1%であり、ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin の 8 週間投与例で 1%未満、12 週間投与例で 0%及び 24 週間投与例で 2%であった。

臨床試験では、ledipasvir/sofosbuvir 投与でプラセボ投与と比較して疲労及び頭痛が多く見られた。Ledipasvir/sofosbuvir と ribavirin の併用投与でもっと多く見られた副作用は、既に知られている ribavirin の安全性プロファイルと一致したものであり、その頻度や重症度を増すものではなかった。

以下の副作用は、Harvoni 投与で確認されたものである（表 4）。副作用は器官別大分類及び頻度別に以下にリストされている。頻度は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）と定義する。

表 4 : Harvoni で確認された副作用

頻度	
神経系障害:	
Very common	頭痛
一般・全身障害	
Very common	疲労

小児患者

小児及び 18 歳未満の青年患者における Harvoni の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

副作用が疑われる報告

製造販売後に得られた副作用が疑われる報告は重要であり、製品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なチェックとなる。医療従事者は、別紙 5 に示す報告システムを通じて、副作用の疑いがある場合にはいかなる事象も報告すること。

4.9 過量投与

Ledipasvir 及び sofosbuvir における最高用量は、それぞれ 120 mg 1 日 2 回 10 日間の投与及び 1200 mg の単回投与であった。健康被験者を対象としたこれらの試験において有害な作用はみられず、副作用の発現率や重症度はプラセボ投与群で報告されたものと同様であった。さらに高用量での作用については不明である。

Harvoni の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、毒性発現の徴候がないかどうか患者を観察すること。過量投与の処置としては、患者の臨床状態の観察とともにバイタルサインの測定等の一般的な支持療法である。Ledipasvir はヒト血漿タンパク結合率が高く、血液透析による大幅な除去は望めない。Sofosbuvir の主要な血中代謝物である GS-331007 は、血液透析によって効率的に除去することができ、その除去率は 53% である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬理学的特性

薬効分類：直接作用型抗ウイルス剤、ATC コード：未指定

作用機序

Ledipasvir は HCV の複製及び HCV 粒子の会合に必須である NS5A を標的とする HCV 阻害剤である。NS5A は酵素機能を持たないため、レジパスビルによる NS5A 阻害を生化学的に確認することはできない。*In vitro* 耐性発現試験及び交差耐性試験結果から、ledipasvir の作用機序が NS5A を介したものであることが示唆されている。

Sofosbuvir は、ウイルス複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する阻害剤である。Sofosbuvir はヌクレオチドプロドラッグであり、細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸体 (GS-461203) に変換され、NS5B ポリメラーゼにより取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。GS-461203 (ソホスブビルの活性代謝物) はヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼ阻害剤でもミトコンドリア RNA ポリメラーゼ阻害剤でもなかった。

抗ウイルス活性

臨床分離株の NS5A 配列及び NS5B 配列をコードする全長レプリコン細胞又はキメラレプリコン細胞に対する ledipasvir 及び sofosbuvir の EC₅₀ 値を表 5 に示す。40% ヒト血清存在下では、sofosbuvir の抗 HCV 活性に変化はなかったが、HCV ジェノタイプ 1a 型レプリコン細胞に対する ledipasvir の活性は 1/12 に低下した。

表 5 : キメラレプリコン細胞に対する ledipasvir 及び sofosbuvir の活性

ジェノタイプ	Ledipasvir の活性 (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuvir の活性 (EC ₅₀ , nM)	
	安定的発現レプリコン細胞	NS5A 一過性発現レプリコン細胞 中央値 (範囲) ^a	安定的発現レプリコン細胞	NS5B 一過性発現レプリコン細胞 中央値 (範囲) ^a
1a 型	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
1b 型	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
2a 型	21-249	-	50	29 (14-81)
2b 型	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3a 型	168	-	50	81 (24-181)
4a 型	0.39	-	40	-
4d 型	0.60	-	-	-
5a 型	0.15 ^b	-	15 ^b	-
6a 型	1.1 ^b	-	14 ^b	-
6e 型	264 ^b	-	-	-

a 患者から分離された NS5A 又は NS5B 変異を有する一過性発現レプリコン細胞

b ジェノタイプ 2b、5a、6a 及び 6e 型の NS5A 遺伝子に変異を有するキメラレプリコン細胞は ledipasvir の、ジェノタイプ 2b、5a 又は 6a 型の NS5B 遺伝子に変異を有するキメラレプリコン細胞は sofosbuvir の検討に用いた。

耐性発現

培養細胞

Ledipasvir に感受性低下を示すジェノタイプ 1a 及び 1b 型の HCV レプリコンが検出された。ジェノタイプ 1a 及び 1b 型のいずれにおいても、Y93H が NS5A の主な耐性変異として検出され、ジェノタイプ 1a 型では Q30E も検出された。Ledipasvir の感受性が 1/100～1/1000 まで低下する部位特異的 NS5A 耐性変異は、ジェノタイプ 1a 型では Q30H/R、L31I/M/V、P32L 及び Y93T、ジェノタイプ 1b 型では P58D 及び Y93S である。1/1000 を超えて低下する変異は、ジェノタイプ 1a 型では M28A/G、Q30E/G/K、H58D 及び Y93C/H/N/S であり、ジェノタイプ 1b 型では A92K 及び Y93H である。HCV ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a 型のレプリコン細胞株で sofosbuvir に対する感受性低下が検出された。検討した全てのレプリコン細胞で NS5B S282T 変異がソホスブビルに感受性低下に関与していた。S282T 変異を有する 8 つのジェノタイプのレプリコン細胞で sofosbuvir の感受性は 1/2～1/18 に低下し、ウイルス複製能は対応する野生型と比較して 89～99%低下した。

臨床試験

第 3 相試験で本剤の投与を受けた被験者の統合解析において、37 例（ジェノタイプ 1a 型が 29 例、1b 型が 8 例）がウイルス学的治療不成功又は試験中止例で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL を超えた。ベースライン後の NS5A 及び NS5B の大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）では、それぞれ 37 例及び 36 例から塩基配列が得られた。

SVR を達成しなかった被験者 37 例中 29 例（ジェノタイプ 1a 型 22/29 例、1b 型 7/8 例）で、ベースライン後の分離株において、NS5A に関連する耐性変異が確認された。耐性解析に適格であったジェノタイプ 1a 型の被験者 29 例のうち、22 例（76%）でアミノ酸位 K24、M28、Q30、L31、S38 又は Y93 に 1 つ以上の ledipasvir に対する耐性変異が検出され、残りの 7 例の被験者ではウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性変異は検出されなかった。最も頻度が高かった耐性変異は、Q30R、Y93H、L31M であった。耐性解析に適格であったジェノタイプ 1b 型被験者 8 例のうち、7 例（88%）でアミノ酸位 L31、S38 又は Y93 に 1 つ以上の ledipasvir に対する耐性変異が検出され、残りの 1 例ではウイルス学的治療不成功時に耐性変異は検出されなかった。Y93H の耐性変異が最も頻度が高かった。ウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性変異が検出されなかった 8 例の被験者のうち、7 例は 8 週間（本剤単独投与 3 例、ribavirin 併用投与 4 例）、1 例は本剤単独による 12 週間の治療を受けた。薬剤感受性解析では、ウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性変異が検出された被験者から得られたベースライン後の分離株において、ledipasvir に対し 20～243（解析した最大値）倍を超えた感受性低下が見られた。ジェノタイプ 1a 型及び 1b 型における Y93H の部位特

異的変異はジェノタイプ 1a 型における Q30R 及び L31M の変異と同様に、ledipasvir に対する感受性が大きく低下した (EC₅₀ 値が、544~1677 倍)。

Sofosbuvir に関連する NS5B S282T 変異は、第 3 相試験で SVR を達成しなかった被験者のいずれの分離株でも検出されなかった。しかし、第 2 相試験の LONESTAR 試験の被験者 1 例で、本剤 8 週間投与後のウイルス学的治療不成功時に NS5A の L31M、Y93H 及び Q30L 変異並びに NS5B の S282T 変異が検出された。その後、この被験者は本剤及び ribavirin の 24 週間併用投与による再治療を受け、SVR を達成した。

ベースラインの HCV 耐性関連変異の治療成績への影響

ベースライン時に既に存在する NS5A 耐性変異と治療成績の関連性を探索するための解析が実施された。第 3 相試験の統合解析では、集団又は大規模シーケンシングにより、サブタイプを問わず、16%の被験者において、ベースライン時に NS5A 耐性変異が検出された。ベースライン時の NS5A 耐性変異は、第 3 相試験で再燃を経験した被験者において多く見られた (有効性及び安全性の項参照)。

前治療のある被験者を対象とした ledipasvir/sofosbuvir による 12 週間の治療で (ION-2 試験の治療群 1)、ベースライン時に ledipasvir に対する感受性低下が 100 倍以下の NS5A 耐性変異が検出された被験者 4 例の全例が SVR を達成した。同じ治療群で、感受性低下が 100 倍超の被験者では 13 例中 4 例 (31%) が再燃したが、ベースライン時に NS5A 耐性変異が検出されなかった又は ledipasvir に対する感受性低下が 100 倍以下の NS5A 耐性変異が検出された 95 例では再燃例は 3 例 (3%) であった。

100 倍超の変化を示す NS5A 耐性変異は、ジェノタイプ 1a 型被験者で M28A、Q30H/R/E、L31M/V/I、H58D 及び Y93H/N/C、ジェノタイプ 1b 型被験者で Y93H にみられた。大規模シーケンシングで検出されたベースライン時の NS5A 耐性変異の割合は、非常に小さいものから大きいものまで様々であった。

Sofosbuvir 抵抗性に関連する NS5B 耐性変異 S282T は、第 3 相試験の被験者のベースライン時の集団又は大規模シーケンシングにおいて、いずれの被験者からも検出されなかった。

ベースライン時に NS5B スクレオシド阻害剤に対して抵抗性を示す耐性変異を有していた 24 例の被験者全例で SVR が達成された (20 例が L159F+C316N、1 例が L159F、3 例が N142T)。

交差耐性

Ledipasvir は sofosbuvir の耐性に関連する NS5B S282T 変異に十分な活性を示す一方、sofosbuvir は ledipasvir の耐性に関連する NS5A の全ての変異に感受性を示した。Ledipasvir 及び sofosbuvir は、いずれも NS5B 非スクレオシド阻害剤や NS3 プロテアーゼ阻害剤など、別の作用機序を有する直接作用型抗ウイルス薬の耐性変異に対して十分な活性を有していた。Ledipasvir に耐性を示す NS5A の変異は、他の NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性を減弱する可能性がある。

有効性及び安全性

Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) の有効性は、ジェノタイプ 1 型の慢性 HCV 感染患者計 1950 例を対象としたオープンラベルの第 3 相試験 3 試験で評価した。3 試験のうち、1 試験は肝硬変を有していない未治療被験者を対象とした試験 (ION-3) であり、残り 2 試験のうちの 1 試験は肝硬変の有無に関わらず未治療被験者を対象とした試験 (ION-1) で、もう 1 試験は肝硬変の有無に関わらず HCV プロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロンをベースとした治療が不成功であった被験者を対象とした試験 (ION-2) であった。これら 3 試験に組み入れられた被験者は全て代償性肝疾患を有していた。また、これら 3 試験は全て ribavirin の併用下又は非併用下での ledipasvir /sofosbuvir の有効性を検討した試験であった。

投与期間は各試験で固定した。各臨床試験の実施期間中の血清中 HCV RNA 量を測定は、High Pure System を用いた COBAS TaqMan HCV test (バージョン 2.0) で行った。同測定法の定量下限値は 25 IU/mL であった。持続的ウイルス陰性化率 (SVR) を HCV 治療率の主要評価項目とし、治療終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限値未満と定義した。

肝硬変を有さない成人未治療被験者を対象とした試験 - ION-3 (0108試験) - ジェノタイプ 1 型

ION-3 試験では、肝硬変を有さない未治療のジェノタイプ 1 型 CHC 患者における ledipasvir /sofosbuvir±RBV の 8 週間投与又は ledipasvir/sofosbuvir の 12 週間投与を評価した。HCV ジェノタイプ (1a 又は 1b 型) により層別無作為化を行い、被験者を 3 投与群へ 1:1:1 の割合で割り付けた。

表 6 : ION-3 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

	LDV/SOF 8 週 (215 例)	LDV/SOF +RBV 8 週 (216 例)	LDV/SOF 12 週 (216 例)	計 (647 例)
年齢 (歳) : 中央値 (範囲)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
男性	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
人種: 黒人/アフリカ系アメリカ人	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
白人	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
ジェノタイプ 1a 型	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC ジェノタイプ	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
FibroTest による Metavir score ^b				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
判別不可	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a LDV/SOF 8 週投与群の 1 例は、ジェノタイプ 1 型である確認ができなかった。

b FibroTest の結果を以下の通り Metavir score に割り付けた : 0-0.31=F0-F1 ; 0.32-0.58=F2 ; 0.59-1.00=F3-F4

表 7 : ION-3 試験における反応率

	LDV/ SOF 8 週 (215 例)	LDV/ SOF +RBV 8 週 (216 例)	LDV/ SOF 12 週 (216 例)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
SVR が得られなかった患者の転帰			
治療中のウイルス学的治療不成功	0/215	0/216	0/216
再燃 ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
その他 ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
ジェノタイプ			
1a 型	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1b 型	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 値が定量限界未満の患者数とした。

b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

Ribavirin 非併用下での ledipasvir/sofosbuvir の 8 週間投与は、ribavirin 併用下での ledipasvir/sofosbuvir の 8 週間投与及び 12 週間投与に対して非劣性であることが示された（それぞれ、投与群間差 0.9% ; 95%信頼区間 : -3.9% ~ 5.7%、投与群間差 -2.3% ; 95%信頼区間 : -7.2% ~ 3.6%）。ベースライン時の HCV RNA 量が 6×10^6 IU/mL 未満の患者では、ledipasvir/sofosbuvir の 8 週間投与及び 12 週間投与による SVR は、それぞれ 97% (119/123 例) 及び 96% (126/131 例) であった。

表 8 : ION-3 試験におけるベースライン特性による再燃率、ウイルス学的治療不成功例*

	LDV/ SOF 8 週 (213 例)	LDV/ SOF +RBV 8 週 (210 例)	LDV/ SOF 12 週 (211 例)
性			
男性	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
女性	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28 ジェノタイプ			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
ベースライン時の HCV RNA 量 ^a			
6×10^6 IU/mL 未満	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
6×10^6 IU/mL 以上	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* 追跡調査不能例又は同意撤回例を除外した。

a. HCV RNA 量は Roche TaqMan Assay により測定した ; 個々の被験者における HCV RNA 量は、受診から次の受診までの間で大きく変化する可能性がある。

肝硬変の有無に関わらず未治療の成人被験者を対象とした試験-ION-1 (0102試験) -ジェノタイプ1型

ION-1 試験は無作為化、オープンラベル試験であり、未治療のジェノタイプ1型の CHC 患者で肝硬変を有する被験者を含む 865 例を対象に、ledipasvir/sofosbuvir±RBV の 12 週間投与又は 24 週間投与を評価した(無作為に 4 群に 1:1:1:1 に割り付け)。肝硬変の有無及び HCV ジェノタイプ (1a 型又は 1b 型) により層別無作為化を行った。

表 9 : ION-1 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

	LDV/SOF 12 週 (214 例)	LDV/SOF +RBV 12 週 (217 例)	LDV/SOF 24 週 (217 例)	LDV/SOF +RBV 24 週 (217 例)	計 (865 例)
年齢 (歳) : 中央値 (範囲)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
男性	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
人種 : 黒人/アフリカ 系アメリカ人	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
白人	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
ジェノタイプ 1a 型 ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC ジェノタイプ	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>FibroTest</i> による <i>Metavir score</i> ^b					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
判別不可	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a LDV/SOF 12 週投与群の 2 例、LDV/SOF+RBV 12 週投与群の 1 例、LDV/SOF 24 週投与群の 2 例、LDV/SOF+RBV 24 週投与群の 2 例は、ジェノタイプ 1 型との確認ができなかった。

b FibroTest の結果を以下の通り Metavir score に割り付けた : 0-0.31=F0-F1 ; 0.32-0.58=F2 ; 0.59-1.00=F3-F4

表 10 : ION-1 試験における反応率

	LDV/SOF 12 週 (214 例)	LDV/SOF +RBV 12 週 (217 例)	LDV/SOF 24 週 (217 例)	LDV/SOF +RBV 24 週 (217 例)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
SVR が得られなかった患者の転帰				
治療中のウイルス学的治療不成功	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
再燃 ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
その他 ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
部分集団の SVR				
ジェノタイプ				
1a 型	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b 型	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
肝硬変 ^d				
なし	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
あり	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. ジェノタイプ 4 型の CHC であったことから、LDV/SOF 12 週投与群及び LDV/SOF+RBV 24 週投与群の各 1 例は除外した。

b. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 値が定量限界未満の患者数とした。

c. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者 (追跡調査不能例等) を含む。

d. 肝硬変の状態が不明の場合は、本部分解析から除外した。

肝硬変の有無に関わらず前治療のある成人被験者を対象とした試験-ION-2 (0109 試験) -ジェノタイプ1型

ION-2 試験は、無作為化、オープンラベル試験であり、肝硬変の有無に関わらずジェノタイプ1型 HCV 感染で、HCV プロテアーゼ阻害剤による治療レジメンを含むインターフェロンをベースとした投与レジメンによる前治療がある被験者における ledipasvir /sofosbuvir±RBV の 12 週間投与又は 24 週間投与を評価した (無作為に 4 群に 1:1:1:1 に割り付け)。肝硬変の有無、HCV ジェノタイプ (1a 型又は 1b 型) 及び前治療への反応性 (再燃、ブレイクスルー又は治療無効) により層別無作為化を行った。

表 11：ION-2 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

	LDV/SOF 12 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 12 週 (111 例)	LDV/SOF 24 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 24 週 (111 例)	計 (440 例)
年齢 (歳) : 中央値 (範囲)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
男性	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
人種: 黒人/アフリカ系ア メリカ人	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
白人	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
ジェノタイプ 1a 型 ^a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
前治療					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV プロテアーゼ阻害 剤+PEG-IFN +RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC ジェノタイプ	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
FibroTest による Metavir score^b					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
判別不可	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a LDV/SOF24 週投与群及び LDV/SOF+RBV 24 週投与群の各 1 例は、Peg-IFN をベースとしない治療が不成功であった。

b FibroTest の結果を以下の通り Metavir score に割り付けた：0-0.31=F0-F1；0.32-0.58=F2；0.59-1.00=F3-F4

表 12：ION-2 試験における反応率

	LDV/SOF 12 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 12 週 (111 例)	LDV/SOF 24 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 24 週 (111 例)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
SVR が得られなかった患者の転帰				
治療中のウイルス学的治療不成功	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
再燃 ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
その他 ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
部分集団の SVR				
ジェノタイプ				
1a 型	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1b 型	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
肝硬変				
なし	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
あり ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
前治療				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV プロテアーゼ阻害剤 +PEG-IFN +RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 値が定量限界未満の患者数とした。

b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

c. 肝硬変の状態が不明の場合は、本部分解析から除外した。

d. 肝生検において、Metavir score が 4 又は Ishak score が 5 以上、又は FibroTest score が 0.75 を超え（APRI）が 2 を超えた場合。

表 13 は、12 週間のレジメン（ribavirin との併用下又は非併用下）での、部分集団別（「ベースラインの HCV 耐性に関連する変異の治療成績への影響」の項参照）の再燃率を示す。肝硬変を有していない被験者では、再燃はベースラインに NS5A 耐性変異を有し、ribavirin との非併用下で ledipasvir/sofosbuvir による治療中に場合のみ見られた。肝硬変を有する被験者では、再燃は ribavirin との併用下及び非併用下の両方で、また NS5A 耐性変異の有無に関係なく見られた。

表 13 : ION-2 試験における部分集団の再燃率

	LDV/SOF 12 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 12 週 (111 例)	LDV/SOF 24 週 (109 例)	LDV/SOF+RBV 24 週 (111 例)
治療終了時の反応者数	108	111	109	110
肝硬変				
なし	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
あり	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
ベースライン時の NS5A 耐性変異の有無 ^c				
なし	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
あり	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a. 肝硬変を有さない再燃例 4 例全例で、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有していた。
b. 肝硬変の状態が不明の場合は、本部分解析から除外した。
c. (大規模シーケンシング) 分析では、EC₅₀ 値で 2.5 超の変化を示す NS5A 耐性変異 (ジェノタイプ 1a 型では K24G/N/R、M28A/G/T、Q30E/G/H/L/K/R/T、L31I/F/M/V、P32L、S38F、H58D、A92K/T、Y93C/F/H/N/S 及びジェノタイプ 1b 型では L31I/F/M/V、P32L、P58D、A92K、Y93C/H/N/S) を含んでいた。
d. これら 3 例は肝硬変を有していた。
e. これら 4 例は肝硬変を有していなかった。
f. 治療終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満となった被験者 1 例は、ベースライン時の NS5A に関するデータが欠測しており、この解析から除外した。

HCV/HIV に重複感染している成人被験者を対象とした試験-ERADICATE

ERADICATE は HIV に重複感染したジェノタイプ 1 型の CHC 被験者 50 例を対象に、ledipasvir/sofosbuvir の 12 週間投与を検討したオープンラベル試験である。被験者は全て肝硬変を有しておらず治療経験はなかった。また、26% (13/50 例) が HIV 感染に対する抗レトロウイルス薬の治療歴がなく、74% (37/50 例) が抗レトロウイルス薬による治療を併用して受けた。中間解析時に、治療終了後 12 週までの成績が得られた 40 例の SVR12 は 98% (39/40 例) であった。

肝移植待機及び肝移植後の被験者を対象とした試験-SOLAR-1 (4.4 項も参照)

SOLAR-1 試験は、ジェノタイプ 1 又は 4 型の肝疾患が進行した及び/又は肝移植後の被験者を対象に、ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin の 12 週間及び 24 週間投与を検討したオープンラベル、多施設共同試験であり、7 つの被験者集団 (肝移植前、非代償性肝硬変 [CPT B 又は C] ; 肝移植後、肝硬変なし ; 肝移植後、CPT A ; 肝移植後、CPT B ; 肝移植後、CPT C ; 肝移植後、胆汁うっ滞型肝炎) を対象として検討が行われている。

SOLAR-1 試験の予備データには、治療群間を通じて 302 例のジェノタイプ 1 型の被験者から得られた SVR の中間データが示されており、その中には限られたものではあるが胆汁うっ滞型肝炎の被験者 4 例から得られた SVR データも含まれている。Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin の 12 週投与及び 24 週投与ともに、非代償性肝硬変 [CPT B 又は C] の被験者における SVR4 率は約 90% であった。非代償性肝疾患を有していない肝移植後の被験者における SVR4 率は 95% を上回るものであった。胆汁うっ滞型肝炎を有する被験者では全例が SVR4 を達成した。

ジェノタイプ 3 型の被験者における臨床的有効性及び安全性 (4.4 項も参照)

第 2 相オープンラベル試験では、未治療の肝硬変を有する又は有さないジェノタイプ 3 型の HCV 感染被験者 51 例を対象に、ledipasvir/sofosbuvir の有効性及び安全性を ribavirin 併用下又は非併用下で評価した。被験者には、ledipasvir/sofosbuvir (25 例) 又は ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin (26 例) を 12 週間投与した。SVR12 率は ledipasvir/sofosbuvir 及び ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin でそれぞれ 64% (16/25 例) 及び 100% (26/26 例) であった。

ジェノタイプ 4 型の被験者における臨床的有効性及び安全性 (4.4 項も参照)

ジェノタイプ 4d 型の HCV 感染被験者 2 例が ION-1 試験に組み入れられた。このうち 1 例には ledipasvir/sofosbuvir が 12 週間、残りの 1 例には ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin が 24 週間投与された。両者とも SVR12 を達成した。Ledipasvir/sofosbuvir の 12 週間投与を検討した第 2 相試験では、ジェノタイプ 4 型の 21 例の被験者が治療されている。5 例について治療後 12 週のデータが得られており、全例が SVR12 を達成していた。In vitro で ledipasvir 及び sofosbuvir は、ジェノタイプ 4 型レプリコン細胞に対し抗ウイルス活性を示した (抗ウイルス活性の項参照)。

その他のジェノタイプの被験者における臨床的有効性及び安全性

ジェノタイプ 2、5 又は 6 型の HCV 感染患者における ledipasvir/sofosbuvir の安全性及び有効性は現在のところデータがない。

小児患者集団

欧州医薬品庁は、C 型慢性肝炎の治療における一つ又は複数の小児集団における ledipasvir/sofosbuvir を用いた試験結果の提出の延期を許可した（小児における使用については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

HCV 感染被験者に ledipasvir/sofosbuvir を投与後、ledipasvir の血漿中濃度ピークは投与後 4.0 時間に見られた。Sofosbuvir は速やかに吸収され、血漿中濃度のピークの中央値は投与後約 1 時間までに見られた。GS-331007 の血漿中濃度ピークの中央値は投与後 4 時間に見られた。

HCV 感染患者におけるポピュレーション PK 解析の結果、ledipasvir（2113 例）、sofosbuvir（1542 例）及び GS-331007（2113 例）の定常状態での AUC₀₋₂₄ の幾何平均は、それぞれ 7290 ng•h/mL、1320 ng•hr/mL 及び 12,000 ng•hr/mL であった。定常状態における ledipasvir、sofosbuvir 及び GS-331007 の C_{max} はそれぞれ 323、618 及び 707 ng/mL であった。Sofosbuvir 及び GS-331007 の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は健康被験者と HCV 感染患者間で同様であった。健康被験者（191 例）と比較して、HCV 感染患者では ledipasvir の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 24% 及び 32% 低かった。Ledipasvir の AUC は 3～100 mg の範囲で線形性がみられ、sofosbuvir 及び GS-331007 の AUC は 200 mg～400 mg の範囲でほぼ線形性がみられた。

食事の影響

空腹時に比較して、標準的な脂肪食（～600 kcal、脂肪分 25%～30%）又は高脂肪食（～1000 kcal、脂肪分 50%）とともに ledipasvir/sofosbuvir を単回投与した場合、sofosbuvir の AUC_{0-inf} は約 2 倍に増加したが、C_{max} に顕著な影響はなかった。GS-331007 及び ledipasvir の曝露はいずれの食事においても変更なかった。Harvoni は食事に関係なく投与することが可能である。

分布

Ledipasvir のヒト血漿タンパクへの結合率は 99.8% 超である。健康被験者に [¹⁴C]- ledipasvir 90 mg で単回投与後の放射能の血液／血漿中濃度比は 0.51～0.66 であった。

Sofosbuvir のヒト血漿タンパクへの結合率は約 61%～65% であり、薬物濃度が 1～20 µg/mL の範囲では、薬物濃度への依存性はみられなかった。GS-331007 のヒト血漿タンパク結合率はわずかであった。健康被験者に [¹⁴C]- sofosbuvir 400 mg を単回投与後の放射能の血液／血漿中濃度比は約 0.7 であった。

代謝

In vitro ではヒト CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 発現系で ledipasvir の代謝物は検出されなかった。Ledipasvir の緩徐な酸化による代謝はみられたものの、その機序は不明である。 [¹⁴C]- ledipasvir 90 mg で単回投与後の循環血中の大部分は未変化体（98% 超）であった。糞中には主に未変化体が検出された。

Sofosbuvir は肝臓で広範な代謝を受け、活性代謝物であるヌクレオシド誘導体三リン酸 GS-461203 へと変換される。活性代謝物は検出されていない。この細胞内活性化にはカテプシン A 又はカルボキシエステラーゼによるカルボキシル基の加水分解並びに histidine triad nucleotide-binding protein 1 によるホスホロアミド酸の分解に続いて、ピリミジンヌクレオチド合成経路を介したリン酸化が含まれる。また、脱リン酸化によりヌクレオシド誘導体である GS-331007 に代謝されるが、GS-331007 の再リン酸化の効率は低く、*in vitro* で抗 HCV 活性を持たない。Ledipasvir/sofosbuvir 投与において、全身曝露に対する GS-331007 の割合は約 85% であった。

排泄

[¹⁴C]-ledipasvir 90 mg 単回経口投与後の放射能の糞及び尿中総回収率は平均で約 87% であり、放射能のほとんどは糞中に排泄された（約 86%）。未変化体の糞中排泄率は平均で投与量の 70% であり、酸化代謝物である M19 の排泄率は投与量の 2.2% であった。この結果は、ledipasvir の主要排泄経路が未変化体の胆汁中排泄であり、尿中排泄が少ないことを示している（約 1%）。健康被験者に本剤を空腹時に投与した後の ledipasvir の消失半減期の中央値は 47 時間であった。

[¹⁴C]-sofosbuvir 400 mg 単回経口投与後の放射能の平均総回収率は 92% 以上であり、尿中、糞中及び呼気中からそれぞれ約 80%、14% 及び 2.5% が回収された。尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ約 80%、14% 及び 2.5% 排泄された。尿中に排泄された放射能の大部分は GS-331007 であり（78%）、sofosbuvir は 3.5% であ

った。これは、GS-331007 の主要排泄経路が尿中であることを示している。本剤投与後の sofosbuvir 及び GS-331007 の消失半減期の中央値はそれぞれ 0.5 時間及び 27 時間であった。

Ledipasvir 及び sofosbuvir とともに肝臓の取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。GS-331007 は有機アニオントランスポーターである OAT1、OAT3 又は有機カチオントランスポーターである OCT2 を含む腎臓のトランスポーターの基質ではない。

In vitro 試験に基づく ledipasvir/sofosbuvir が他剤に影響を与える可能性

Ledipasvir は、臨床濃度では肝臓の取り込みトランスポーターである OATP1B1 又は OATP1B3、BSEP、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MRP2、MRP4 の阻害剤ではない。Sofosbuvir 及び GS-331007 は薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の阻害剤ではなく、GS-331007 は OAT1、OCT2 及び MATE1 の阻害剤ではない。

Sofosbuvir 及び GS-331007 は CYP 又は UGT1A1 の阻害剤でも誘導剤でもない。

特別な患者集団における薬物動態

性別及び人種

Ledipasvir、sofosbuvir 又は GS-331007 の薬物動態について人種による臨床的に意義のある違いはみられなかった。Sofosbuvir 又は GS-331007 の薬物動態について、性別による臨床的に意義のある違いはみられなかった。Ledipasvir の AUC 及び C_{max} は男性と比較して、女性でそれぞれ 77% 及び 58% 高かったが、性別と ledipasvir 曝露との関連性について臨床的に意義はないと考えられる。

高齢者

18 歳～80 歳の HCV 感染患者におけるポピュレーション PK 解析では、年齢は ledipasvir、sofosbuvir 又は GS-331007 の曝露において臨床的に意義のある影響は及ぼさないことが示された。Ledipasvir/sofosbuvir の臨床試験には 65 歳以上の患者が 117 例組み入れられた。

腎機能障害

Ledipasvir の薬物動態については、重度（eGFR が 30 mL/min 未満、CrCl 22 mL/min（中央値）〔範囲：17-29 mL/min〕）の腎機能障害のある HCV 非感染被験者に ledipasvir 90 mg を単回投与し検討した。健康被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

Sofosbuvir の薬物動態については、軽度（eGFR が 50 mL/min/1.73m² 以上 80 mL/min/1.73m² 未満）、中等度（eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上 50 mL/min/1.73m² 未満）、重度（eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満）及び血液透析が必要な末期腎不全（ESRD）を有する HCV 非感染患者に sofosbuvir 400 mg を単回投与し検討した。腎機能が正常（eGFR が 80 mL/min/1.73m² 超）の場合と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における sofosbuvir の AUC_{0-inf} はそれぞれ 61%、107% 及び 171% 高く、GS-331007 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 55%、88% 及び 451% 高かった。ESRD 患者では、正常な腎機能を有する被験者と比較して、血液透析 1 時間前に sofosbuvir を投与した場合の AUC_{0-inf} は 28% 高く、透析 1 時間後に投与した場合の AUC_{0-inf} は 60% 高かった。ESRD 患者において透析 1 時間前に sofosbuvir を投与した場合、又は透析 1 時間後に投与した場合の GS-331007 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 10 倍以上又は 20 倍高かった。GS-331007 は血液透析により効率的に除去され、除去率は 53% であった。Sofosbuvir 400 mg 単回投与後の 4 時間の血液透析により投与した sofosbuvir の 18% が除去された。重度の腎機能障害及び ESRD 患者における sofosbuvir の安全性及び有効性は確立されていない。

肝機能障害

重度の肝機能障害（CPT 分類 C）を有する HCV 非感染患者における ledipasvir 90 mg 単回投与時の薬物動態を検討した。Ledipasvir の血漿中曝露量（AUC_{inf}）は重度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な対照被験者において同様であった。HCV 感染患者におけるポピュレーション PK 解析の結果、ledipasvir の曝露量において、肝硬変は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

中等度から重度の肝機能障害（CPT 分類 B 及び C）を有する HCV 感染患者に、sofosbuvir 400 mg を 7 日間投与して sofosbuvir の薬物動態を検討した。肝機能が正常な被験者と比較して、中等度及び重度の肝機能障害のある患者では、sofosbuvir の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 126% 及び 143% 高く、GS-331007 の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 18% 及び 9% 高かった。HCV 感染患者におけるポピュレーション PK 解析では、肝硬変の有無は sofosbuvir 及び GS-331007 の曝露に対し臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

体重

ポピュレーション PK 解析の結果、体重は sofosbuvir の曝露量に大きな影響を与えないことが示された。Ledipasvir の曝露量は体重の増加に伴って減少したが、その影響は臨床的に意味があるとは考えられない。

小児患者

小児患者における ledipasvir 及び sofosbuvir 及び GS-331007 の薬物動態は明らかではない（4.2 項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

Ledipasvir

ラット及びイヌの試験において、ledipasvir は推奨臨床用量でのヒト曝露量の約 7 倍の曝露量（AUC）で、毒性学的な標的臓器は特定されなかった。

Ledipasvir は、*in vitro* 及び *in vivo* コアバッテリー試験、すなわち細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験において遺伝毒性を認めなかった。

Ledipasvir のがん原性試験は実施中である。

Ledipasvir は交配及び生殖能に有害な作用を示さなかった。ラットでは、母動物での曝露量が推奨臨床用量におけるヒト曝露量の 6 倍のとき、平均黄体数及び着床数が軽度低下した。無影響量での ledipasvir の曝露量（AUC）は、推奨臨床用量におけるヒト曝露量の約 7 倍（雄）及び 3 倍（雌）であった。

ラット及びウサギ生殖発生毒性試験において、ledipasvir は催奇形性を示さなかった。

ラット出生前及び出生後発生試験では、母動物毒性が認められる用量で、母動物への投与による子宮内での曝露及び授乳期間中の乳汁を介した曝露により、出生仔の平均体重の低値及び体重増加抑制が認められた。このときの曝露量は、推奨臨床用量におけるヒト曝露量の約 4 倍であった。推奨臨床曝露量とほぼ同程度の母動物曝露を認めた用量では、出生仔の生存、身体的発育、行動及び生殖能に影響は認められなかった。

授乳ラットに投与したとき、乳汁を介した ledipasvir 曝露のため離乳前のラット血漿中に ledipasvir が検出された。

Sofosbuvir

ラット及びイヌ反復投与毒性試験では、1:1 ジアステレオマー混合物の高用量投与により肝臓（イヌ）及び心臓（ラット）への影響並びに消化管反応（イヌ）が認められた。げっ歯類の試験では、高いエステラーゼ活性のために sofosbuvir の曝露は検出できなかった。しかし、毒性を認めた用量での主要代謝物である GS-331007 の曝露量は 400 mg の sofosbuvir 投与による臨床曝露量の 16 倍（ラット）及び 71 倍（イヌ）を上回った。慢性毒性試験では、肝臓及び心臓の所見は臨床曝露量の 5 倍（ラット）及び 16 倍（イヌ）まで認められなかった。2 年間のがん原性試験においても、肝臓及び心臓の所見は臨床曝露量の 17 倍（マウス）及び 9 倍（ラット）まで観察されなかった。

Sofosbuvir は *in vitro* 及び *in vivo* コアバッテリー試験、すなわち細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験において遺伝毒性を認めなかった。

2 年間のマウス及びラットがん原性試験において、sofosbuvir はマウスで 600 mg/kg/日、ラットで 750 mg/kg/日までがん原性を認めなかった。これらの試験での GS-331007 曝露量は、400 mg の sofosbuvir 投与における臨床曝露量と比較してマウスで 17 倍及びラットで 9 倍高値であった。

Sofosbuvir はラット胚・胎児の生存及び生殖能に影響を及ぼさず、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験で催奇形性を示さなかった。ラット出生仔の行動、生殖能及び発育に有害作用は報告されなかった。ウサギの試験では sofosbuvir の曝露量は臨床曝露量の 6 倍であった。ラットでは sofosbuvir の曝露量は測定できなかったが、主要代謝物の臨床曝露量に基づくと sofosbuvir 400 mg 投与における曝露量の約 5 倍であった。

Sofosbuvir 由来物質は妊娠ラットでは胎盤を通過し、授乳ラットでは乳汁に移行した。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

素錠部

コポリドン

乳糖水和物

結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

コーティング層

ポリビニルアルコール

酸化チタン

ポリエチレングリコール

タルク

サンセツトイエロー FCF アルミニウムレーキ

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

2年

6.4 保管上の注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5 包装の特徴と包装単位

本剤は、28錠をシリカゲル乾燥剤及びポリエステル製緩衝材が入った高密度ポリエチレン（HDPE）製容器に充填し、チャイルドレジスタンス機能が付いたポリプロピレン製スクリューキャップで施栓して、供給される。

包装単位：1×28錠入りボトル／箱（28錠）又は3×28錠入りボトル／箱（84錠）

販売しない包装単位もある。

6.6 廃棄時の注意

未使用の医薬品又は廃棄物は地方自治体の規制に基づいて廃棄すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

United Kingdom

8. 承認番号

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日

10. 改訂日

この医薬品に関する詳細な情報はEuropean Medicines Agency（欧州医薬品庁）のウェブサイトで見ることができる；<http://www.ema.europa.eu>

ハーボニー[®] 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

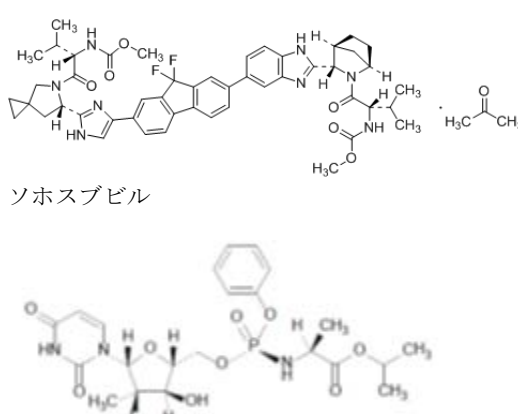
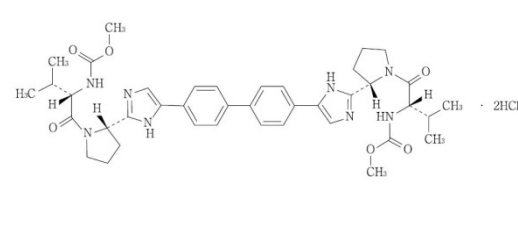
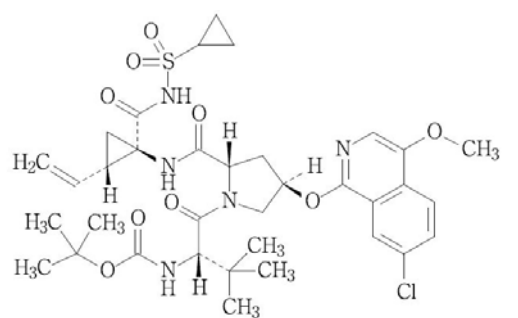
1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.7 同種同効品一覧表
ハーボニー® 配合錠

1.7 同種同効品一覧表

ダクラタビル塩酸塩（ダクルインザ®錠 60mg）、アスナプレビル（スンベプラ®カプセル 100mg）、シメプレビル（ソブリアード®カプセル 100mg）及びテラプレビル（テラビック®錠 250mg）の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を本剤の添付文書（案）とともに以下に示す。

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタビル塩酸塩	アスナプレビル
販売名	ハーボニー® 配合錠	ダクルインザ® 錠 60mg	スンベプラ® カプセル 100mg
会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
承認年月日	—	2014 年（平成 26 年）7 月 4 日	2014 年（平成 26 年）7 月 4 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—	—
規制区分	処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	レジパスビル アセトン付加物  ソホスブビル		
剤形・含量	錠剤 1 錠中にレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する。	錠剤 1 錠中ダクラタビル塩酸塩 66 mg（ダクラタビルとして 60 mg）を含有する。	カプセル剤 1 カプセル中アスナプレビル 100 mg を含有する。
効能・効果	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
	<効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。	治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者 <効能又は効果に関連する使用上の注意> (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。 (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。（「その他の注意」、「臨床成績」の項参照）	治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者 <効能又は効果に関連する使用上の注意> (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。 (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。（「その他の注意」、「臨床成績」の項参照）なお、インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮すること。
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90 mg 及びソホスブビルとして400 mg）を12週間経口投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。	通常、成人にはダクラタスビルとして1回60 mg を1日1回経口投与する。 本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は24週間とする。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> (1) 投与開始時は、本剤及びアスナプレビルを同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びアスナプレビルを同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びアスナプレビルを同時に再開すること。 (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超	通常、成人にはアスナプレビルとして1回100 mg を1日2回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は24週間とする。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> (1) 投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。 (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
		えて増加)が発現した場合は、本剤及びアスナプレビルの投与中止を考慮すること。	えて増加)が発現した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮すること。
使用上の注意	【警告】 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。	【警告】 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。	【警告】 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。
	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重度の腎機能障害（eGFR < 30mL/分/1.73 m ² ）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） 3. 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を使用中の患者：リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照） (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 中等度以上（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〕（「薬物動態」の項参照） (3) 次の薬剤を使用中の患者：アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コビススタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、モダフィニル、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピビルン塩酸塩を除く）、ボセンタン水和物、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン（「相互作用」の項参照）

1.7 同種同効品一覧表
ハーボニー® 配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
	1. 重要な基本的注意 本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも 3 日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。 なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53 日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。 注：β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、アスナプレビルと併用するため、アスナプレビルの添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。 (2) 本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (3) 本剤は、動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されており、胎児等への影響が疑われるので、妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては、次の点に留意すること。 1) 本剤の投与に際しては、妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。 2) 患者には、本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し理解させ、本剤投与中及び投与終了後 5 週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） なお、本剤と併用するアスナプレビルは、エチニルエストラジオール含有製剤（経口避妊薬）の血中濃度を低下させるおそれがある。 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止すること。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。 (2) 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー®配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル																																																	
	2. 相互作用 レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td rowspan="4">本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="4">これらの薬剤の強力な P-gp 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン（テグレトール）</td></tr><tr><td>フェニトイン（アレビアチン）</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。</td><td>レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。</td></tr><tr><td>H₂受容体拮抗剤 ファモチジン等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H₂受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン（リファジン）	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力な P-gp 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	カルバマゼピン（テグレトール）	フェニトイン（アレビアチン）	セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬		2. 相互作用 本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白（P-gp）の基質である。また、P-gp、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1、1B3 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照） (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブチン） フェニトイン（アレビアチン） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタル（フェノバル） デキサメタゾン全身投与（デカロン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤の強力な CYP3A4 の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等</td><td rowspan="5">本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）</td><td rowspan="5">これらの薬剤の強力な CYP3A4 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル/リトナビル等</td></tr><tr><td>コピシタットを含有する製剤</td></tr><tr><td>クラリスロマイシン</td></tr><tr><td>テラプレビル</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブチン） フェニトイン（アレビアチン） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタル（フェノバル） デキサメタゾン全身投与（デカロン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル/リトナビル等	コピシタットを含有する製剤	クラリスロマイシン	テラプレビル	2. 相互作用 本剤は、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1 及び 2B1 の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を有する。（「薬物動態」の項参照） (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） ケトコナゾール（国内未承認） イトラコナゾール（イトリゾール） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（フロシフ） ボリコナゾール（ブイェント） ミコナゾール（フロリト）</td><td rowspan="4">本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） また有害事象が重篤化するおそれがある。</td><td rowspan="4">これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>クラリスロマイシン（クラリス）</td></tr><tr><td>エリスロマイシン（エリスロシン）</td></tr><tr><td>ジルチアゼム（ヘルベツァー） ペラバミル塩酸塩（ワラン）</td></tr><tr><td>コピシタットを含有する製剤（スタリビト）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノビア） アタザナビル硫酸塩（レイクタツ） インジナビル硫酸塩（エタノール付加物（クリキバン）） サキナビルメシル酸塩（インビラゼ） ダルナビルエタノール付加物（ブリスタ） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） ロビナビル/リトナビル（カレトラ）</td><td>本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP1B1、2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） ケトコナゾール（国内未承認） イトラコナゾール（イトリゾール） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（フロシフ） ボリコナゾール（ブイェント） ミコナゾール（フロリト）	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） また有害事象が重篤化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	クラリスロマイシン（クラリス）	エリスロマイシン（エリスロシン）	ジルチアゼム（ヘルベツァー） ペラバミル塩酸塩（ワラン）	コピシタットを含有する製剤（スタリビト）			HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノビア） アタザナビル硫酸塩（レイクタツ） インジナビル硫酸塩（エタノール付加物（クリキバン）） サキナビルメシル酸塩（インビラゼ） ダルナビルエタノール付加物（ブリスタ） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） ロビナビル/リトナビル（カレトラ）	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP1B1、2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
	リファンピシン（リファジン）	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力な P-gp 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。																																																	
	カルバマゼピン（テグレトール）																																																			
	フェニトイン（アレビアチン）																																																			
	セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品																																																			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
	制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。																																																	
	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬																																																		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブチン） フェニトイン（アレビアチン） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタル（フェノバル） デキサメタゾン全身投与（デカロン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																																																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																		
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																		
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル/リトナビル等																																																				
コピシタットを含有する製剤																																																				
クラリスロマイシン																																																				
テラプレビル																																																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																		
アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） ケトコナゾール（国内未承認） イトラコナゾール（イトリゾール） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（フロシフ） ボリコナゾール（ブイェント） ミコナゾール（フロリト）	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） また有害事象が重篤化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																		
クラリスロマイシン（クラリス）																																																				
エリスロマイシン（エリスロシン）																																																				
ジルチアゼム（ヘルベツァー） ペラバミル塩酸塩（ワラン）																																																				
コピシタットを含有する製剤（スタリビト）																																																				
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノビア） アタザナビル硫酸塩（レイクタツ） インジナビル硫酸塩（エタノール付加物（クリキバン）） サキナビルメシル酸塩（インビラゼ） ダルナビルエタノール付加物（ブリスタ） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） ロビナビル/リトナビル（カレトラ）	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP1B1、2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																		

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー®配合錠

一般的名称		レジパスビル／ソホスブビル配合錠		ダクラタスビル塩酸塩		アスナプレビル				
	プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	【薬物動態】の項参照）。 レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること（【薬物動態】の項参照）。		エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	エファビレンツの中程度のCYP3A4の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	リファンピシン(リファンジン) リファブチン(ミコブチン) 抗てんかん剤 フェニトイン(アレビアチン) カルバマゼピン(テグレトール) フェノバルビタール(フェノバル) デキサメタゾン全身投与(デカロン) モタフィニル(モテイオタール) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(リルビビルン塩酸塩を除く) エファビレンツ(ストックリン) エトラビルン(インテレンス) ネビラピン(ビラミュン)	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な又は中程度のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	
	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。		本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。						
	ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）		本剤は、OATP1B1及び1B3を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また、本剤のBCRP阻害作用により、ロスバスタチンの肝臓及び腸からの排出を阻害する。	ボセンタン水和物(トラクリア) セイヨウオトキソリス(St. John's Wort,セント・ジョンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な又は中程度のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。			
	アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。		機序は不明である。						
	ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与する	レジパスビルの腸管でのP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。	アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇する。	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。	シクロスポリン(サンディミュン) フレカイド(タンボール) プロパフェノン(プロノン)	本剤の肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンは、OATP1B1を阻害する。 これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤（治療域が狭いCYP2D6の基質）の代謝が阻害される。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般の名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠			ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル		
		こと。			(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	リファブチン	レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤のP-gp誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フェノバルビタール				デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩	デキストロメトर्फァンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 本剤とデキストロメトर्फァンを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてデキストロメトर्फァンの減量を考慮すること。	本剤のCYP2D6の阻害作用により、デキストロメトर्फァンの代謝が阻害される。
	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤の併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が基質となるP-gp 及びBCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。		ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシシンを併用する場合には、ジゴキシシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤のP-gpの阻害作用により、ジゴキシシンのバイオアベイラビリティが増加及び/又は排泄が阻害される。
	ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルのBCRP阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。		ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱いCYP3A4の誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル																		
			<table><tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ビタバスタチン プラバスタチン</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。</td></tr><tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール/ノルゲステマト(国内未承認)等</td><td>エチニルエストラジオール及びノルエルゲステマト（ノルゲステマト）（国内未承認）の活性代謝物の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。ノルゲステマトとの相互作用の機序は不明である。</td></tr></table>	HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ビタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。	エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール/ノルゲステマト(国内未承認)等	エチニルエストラジオール及びノルエルゲステマト（ノルゲステマト）（国内未承認）の活性代謝物の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。ノルゲステマトとの相互作用の機序は不明である。												
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ビタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。																			
エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール/ノルゲステマト(国内未承認)等	エチニルエストラジオール及びノルエルゲステマト（ノルゲステマト）（国内未承認）の活性代謝物の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。ノルゲステマトとの相互作用の機序は不明である。																			
3. 副作用 ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内臨床第 3 相試験において、157 例中 34 例（21.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症 5 例（3.2%）、悪心及び口内炎各 4 例（2.5%）等であった。（承認時） 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	<table><tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>血液・リンパ系</td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織</td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>疲労</td></tr></table>	器官分類	5%未満	頻度不明 ^{注)}	血液・リンパ系	貧血		神経系	頭痛		消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感		皮膚および皮下組織	そう痒症、発疹		その他		疲労	3. 副作用 本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45 例（17.6%）、AST（GOT）増加 36 例（14.1%）、頭痛 33 例（12.9%）、発熱 30 例（11.8%）等であった。（承認時） 本剤及びアスナプレビルの併用で認められた副作用は、以下のとおりである。 (1) 重大な副作用 肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2% ^{注 1)} 、AST（GOT）増加 5.9% ^{注 1)} 、血中ビリルビン増加 0.8% ^{注 2)} 投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限 10 倍以上	3. 副作用 本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45 例（17.6%）、AST（GOT）増加 36 例（14.1%）、頭痛 33 例（12.9%）、発熱 30 例（11.8%）等であった。（承認時） 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は、以下のとおりである。 (1) 重大な副作用 肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2% ^{注 1)} 、AST（GOT）増加 5.9% ^{注 1)} 、血中ビリルビン増加 0.8% ^{注 2)} 投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限 10 倍以上
器官分類	5%未満	頻度不明 ^{注)}																			
血液・リンパ系	貧血																				
神経系	頭痛																				
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感																				
皮膚および皮下組織	そう痒症、発疹																				
その他		疲労																			

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル																																																																		
	注) 発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。（承認時までのデータ）	に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。 注 1) 基準値上限 5 倍超 注 2) 基準値上限 2.5 倍超 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類＼頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、脱毛症</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症 (8.3%)</td><td>血小板減少症、貧血</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（11.8%）</td><td>倦怠感、疲労、悪寒</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（12.9%）</td><td>不眠症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（6.7%）</td><td>悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）</td><td>血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛、筋骨格硬直</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎（5.1%）</td><td>口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>リパーゼ増加、血中アルブミン減少</td></tr></table> 発現頻度は、本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。	種類＼頻度	5%以上	5%未満	皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	血液	好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血	全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒	精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症	消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐	肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加	循環器		高血圧	筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直	呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛	その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少	に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。 注 1) 基準値上限 5 倍超 注 2) 基準値上限 2.5 倍超 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類＼頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、脱毛症</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症 (8.3%)</td><td>血小板減少症、貧血</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（11.8%）</td><td>倦怠感、疲労、悪寒</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（12.9%）</td><td>不眠症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（6.7%）</td><td>悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）</td><td>血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛、筋骨格硬直</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎（5.1%）</td><td>口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>リパーゼ増加、血中アルブミン減少</td></tr></table> 発現頻度は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。	種類＼頻度	5%以上	5%未満	皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	血液	好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血	全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒	精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症	消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐	肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加	循環器		高血圧	筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直	呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛	その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少
種類＼頻度	5%以上	5%未満																																																																			
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症																																																																			
血液	好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血																																																																			
全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒																																																																			
精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症																																																																			
消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐																																																																			
肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加																																																																			
循環器		高血圧																																																																			
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直																																																																			
呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛																																																																			
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少																																																																			
種類＼頻度	5%以上	5%未満																																																																			
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症																																																																			
血液	好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血																																																																			
全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒																																																																			
精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症																																																																			
消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐																																																																			
肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%），AST（GOT）増加（14.1%）	血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加																																																																			
循環器		高血圧																																																																			
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直																																																																			
呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛																																																																			
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少																																																																			
	4. 高齢者への使用 一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。																																																																				

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般の名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。〕	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後 5 週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。（「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照）〔動物実験（ラット及びウサギ）で、臨床用量におけるヒト曝露量の 25 倍（ラット）及び 72 倍（ウサギ）に相当する曝露量で、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用が認められている。ヒト曝露量の 4.6 倍（ラット）及び 16 倍（ウサギ）に相当する曝露量では、胚・胎児への影響は認められなかった。また、ヒト曝露量の 4.7 倍に相当する曝露量で、ラット出生児の生存率の軽微な低下及び体重減少が認められている。ヒト曝露量の 2.6 倍に相当する曝露量では、出生児への影響は認められなかった。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。〕	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。〕 本剤の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）では、ヒト曝露量の 193 倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の 76 倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった。 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。〕
	6. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕
	7. 過量投与 徴候、症状：健康成人にレジパスビル 120 mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与	6. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効では	6. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効では

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

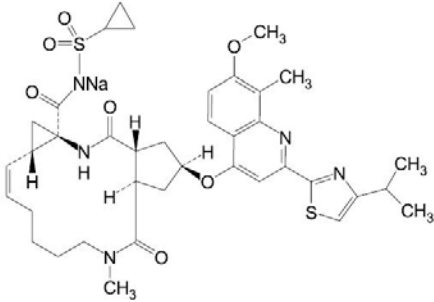
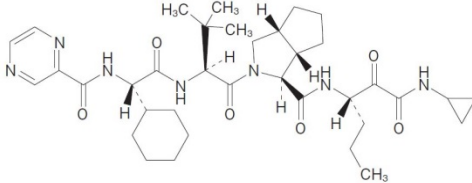
一般的名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
	による有害な作用は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低い、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去されるソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。	ない。	ない。
		7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
		8. その他の注意 本剤及びアスナプレビルの併用療法において、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。 なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びアスナプレビルを 24 週間併用投与したとき、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり、そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった。	8. その他の注意 本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。 なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の C 型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を 24 週間併用投与したとき、投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 36.4%（4/11 例）であり、そのうちジェノタイプ 1a の患者では 22.2%（2/9 例）であった。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般の名称	レジパスビル／ソホスブビル配合錠	ダクラタスビル塩酸塩	アスナプレビル
備考	—	2014 年（平成 26 年）9 月改訂	2014 年（平成 26 年）9 月改訂

1.7 同種同効品一覧表
ハーボニー®配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
販売名	ソブリアード®カプセル 100mg	テラビック®錠 250mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	2013 年（平成 25 年）9 月 27 日	2011 年（平成 23 年）9 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	カプセル剤 1 カプセル中シメプレビルナトリウム 102.93 mg (シメプレビルとして 100 mg)	錠剤 1 錠中 テラプレビル 250 mg 含有
効能・効果	セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。	1.セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者 2. セログループ 2（ジェノタイプ III（2a）又は IV（2b））の C 型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性で

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
	2. 未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0LogIU/mL 以上に相当することを確認すること。 3. インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。	あることを確認すること。 (2) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 Log IU/mL 以上に相当することを確認すること。 (3) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により肝硬変でないことを確認すること。 (4) インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。
用法・用量	通常、成人にはシメプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用すること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1) 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。） 2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用するが、最初の 12 週間は 3 剤併用投与し、続く 12 週間はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインター	通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。） (2) 本剤は 12 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照） (3) 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合には、3 剤併用投与で治療を開始し、本剤投与

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル																			
	フェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及び リバビリンによる 2 剤併用投与を実施するこ と。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初 期の治療効果に応じて、この 2 剤併用投与 を更に 24 週間投与することを考慮する。た だし、本剤と併用する場合、ペグインターフ ェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペ グインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組 換え）、及びリバビリンの総投与期間は 48 週 を超えないこと。 3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬 剤耐性ウイルスが出現していることがあるた め、治療中止を考慮すること。 4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止 した場合には、本剤の投与を再開しないこ と。 5) ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組 換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量 は、各製品の添付文書に定められた用法・用 量に従うこと。併用にあたっては、投与開始 前に各製品の添付文書に定められた臨床検査 値基準を満たしていることを確認すること。 また、投与中に各製品の用量調節や投与中止 を必要とする副作用が発現した場合には、各 製品の添付文書を参照すること。	終了後、引き続きペグインターフェロン アル ファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによ る 2 剤併用を実施する。なお、本剤と併用する ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組 換え）及びリバビリンは 24 週間を超えて投与 した場合の有効性及び安全性は確立していな い。（「臨床成績」の項参照） (4) 本剤を空腹時に服用した場合は、十分な血中濃 度が得られないため、必ず食後に服用するよ うに患者に指導すること。また、投与間隔等 を調節するよう、以下の内容も踏まえて患者 に指導すること。（「薬物動態」の項参照） 1) 低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、高脂肪 食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度 が低下するとの報告がある。 2) 臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食 後にて 8 時間間隔投与で検討されている。 (5) 高齢者、腎機能障害、高血圧、糖尿病の患者で は、重篤な腎機能障害の発現リスクが高くな るおそれがあるため、本剤の開始用量の減量 を考慮すること（「慎重投与」、「重大な副 作用」の項参照）。 なお、減量により HCV RNA 陰性化率が低く なる可能性があることから、リスクとベネフ ィットを十分に勘案すること。 (6) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組 換え）は、通常、成人には、1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する。 (7) リバビリンは、通常、成人には、下記の用法・ 用量で経口投与する。 <table><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1 日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を 超 え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></table> リバビリンの投与に際しては、患者の状態を考慮	患者の体重	リバビリンの投与量			1 日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を 超 え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg
患者の体重	リバビリンの投与量																				
	1 日投与量	朝食後	夕食後																		
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																		
60 kg を 超 え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																		
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																		

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル																																	
		し、減量、中止等の適切な処置を行うこと．特に、投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者には、リバビリンの投与量を 200 mg 減量し、下記の用法・用量で経口投与する． <table><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1 日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr><tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr></table> (8) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい．また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下記を参考にリバビリンの用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること．なお、リバビリンの最低用量は 200 mg/日までとする． <table><tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え）</th><th>本剤</th></tr><tr><td>12 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量 : 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量</td><td colspan="2" rowspan="2">用量変更なし</td></tr><tr><td>10 g/dL 未満に減少</td><td>200 mg 減量</td></tr><tr><td>8.5 g/dL 未満に減少</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr></table> 上記の基準に加えて、ヘモグロビン濃度が 1 週間以内に 1 g/dL 以上減少し、その値が 13 g/dL 未満の場合は、リバビリンを更に 200 mg 減量する． (9) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が 4,000/mm³ 以上又は好中球数が 1,500/mm³ 以上、血小板数が 100,000/mm³ 以上であることが望ましい．また、投与中に白	患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量			1 日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg	ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え）	本剤	12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量 : 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量	用量変更なし		10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量	8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満の患者のリバビリンの投与量																																		
	1 日投与量	朝食後	夕食後																																
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																
ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え）	本剤																																
12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量 : 1,000 mg/日投与の場合は 400 mg 減量	用量変更なし																																	
10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量																																		
8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止																																

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル																							
		血球数，好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には，下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節，あるいは本剤，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること． <table><tr><td></td><td>数値</td><td>リバビリン</td><td>ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)</td><td>本剤</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm³ 未満に減少</td><td rowspan="3">用量変更なし</td><td rowspan="3">半量に減量</td><td rowspan="3">用量変更なし</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>1,000/mm³ 未満に減少</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td><td rowspan="3">投与中止</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>500/mm³ 未満に減少</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm³ 未満に減少</td></tr></table> (10) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2,000/mm³ 未満あるいは血小板数が 120,000/mm³ 未満の患者，高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので，投与開始から 2 週間は原則入院させること．		数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)	本剤	白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし	好中球数	750/mm ³ 未満に減少	血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少	白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止	好中球数	500/mm ³ 未満に減少	血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少
	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)	本剤																					
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし																					
好中球数	750/mm ³ 未満に減少																								
血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少																								
白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止																					
好中球数	500/mm ³ 未満に減少																								
血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少																								
使用上の注意	【警告】 1. 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。 2. 本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているの	【警告】 (1) 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。 (2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候																							

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
	で、次の事項に注意すること。 (1) 本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定すること。 (2) 血中ビリルビン値の持続的な上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。 (4) 患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導すること。	群（Stevens-Johnson 症候群），薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること。なお、本剤は皮膚科医と連携して使用すること。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 1) 重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現する人が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。 2) 重篤な皮膚障害，又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 発熱，水疱，表皮剥離，粘膜のびらん・潰瘍，結膜炎等の眼病変，顔面や四肢等の腫脹，リンパ節腫脹，又は全身倦怠感 3) 投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること。
	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2) エファビレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことがある患者 (3) コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞，心不全，不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕 (4) 異常ヘモグロビン症（サラセミア，鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕 (5) 下記の薬剤を使用中の患者（「相互作用」の項参照） 1) 抗不整脈薬のうち次の薬剤 キニジン硫酸塩水和物，ベプリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		2) 麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤 ロバスタチン（国内未承認）、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物 4) PDE5 阻害剤のうち次の薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合）、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） 5) その他 ピモジド、トリアゾラム、アルフゾシン（国内未承認）、プロナンセリン、コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合）、リファンピシン
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 血中総ビリルビンが高値の患者〔血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。〕 2) 中等度以上の肝機能障害患者〔C_{max} 及び AUC が上昇することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことがある患者 (2) インターフェロン製剤やリバビリンの使用により、高度の副作用（発疹等）が発現したことのある患者〔本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある。〕 (3) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害の悪化を来すことがある。〕 (4) 高血圧のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。〕 (5) 糖尿病のある患者〔腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがある。〕 (6) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数が 2,000/mm³ 未満あるいは血小

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		板数が 120,000/mm³ 未満の患者及び女性〔投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕 (7) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕 (8) 心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。過量投与により QT 延長が報告されている。（「過量投与」の項参照）〕 (9) 痛風又はその既往歴のある患者〔血中尿酸値の上昇が報告されている。〕 (10) アレルギー素因のある患者 (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (12) 中等度以上の肝機能障害患者〔中等度及び重度の肝機能障害患者において C_{max} 及び AUC が低下することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕 (13) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者
	2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、及びリバビリンと併用投与するため、各製品の添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 2) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。 (2) 本剤の使用にあたっては、患者に本剤の有効性及び危険性（本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用、その他の副作用の発現頻度等）を十分説明し、特にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
	すること。[「その他の注意」の項参照] 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。	ビリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し、ときに重篤な皮膚障害が発現するため、皮膚や粘膜の症状（水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状等）に注意し、そのような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。 (3) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びビリバビリンとの併用により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること。重篤な皮膚障害が認められた場合、又はこれらの症状が疑われた場合（水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状の発現等）は、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びビリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。 (4) 体表面積の 50%を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状（発熱、リンパ節腫脹等）等が認められた場合には、原則として本剤の投与を中止するとともに、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びビリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること。特に、重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びビリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。なお、本剤のみを投与中止した場合には、慎重に経過観察を行うとともに、皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		(5) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので、白血球分画及び CRP 値についても同様に測定すること。 (6) 急性腎不全等の重篤な腎機能障害及び重篤な肝機能障害の多くが投与開始 1 週間以内に発現しているので、腎機能検査（クレアチニン、尿素窒素、尿酸等）、肝機能検査及び電解質等の生化学検査を、投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し、更に投与開始 2 週間後及び 4 週間後に 1 度、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。 (7) 貧血を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分に注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。 (9) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について、患者及びその家族に十分説明し、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡する

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル																		
		よう注意を与えること。 (10) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。																		
	3. 相互作用 シメプレビルは主に CYP3A により代謝される。シメプレビルはトランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp)、OATP1B1] の基質であり、また、CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 を阻害する。[「薬物動態」の項参照] 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エファビレンツ¹⁾ ストックリン リファンピシン²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン</td><td>本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr> </tbody> </table> 2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル³⁾ ダルナビル/リトナビル⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コビススタット</td><td>本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200 mg1 日 1 回とリトナビル 100 mg1 日 2 回</td><td>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エファビレンツ ¹⁾ ストックリン リファンピシン ²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル ³⁾ ダルナビル/リトナビル ⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コビススタット	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200 mg1 日 1 回とリトナビル 100 mg1 日 2 回	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	3. 相互作用 本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 阻害作用を有することから、CYP3A4/5 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤は P-糖蛋白質、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害作用を有することから、これらの基質である薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸</td><td>これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。</td><td>本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起すおそれがある。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸	これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起すおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
エファビレンツ ¹⁾ ストックリン リファンピシン ²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル ³⁾ ダルナビル/リトナビル ⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール コビススタット	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200 mg1 日 1 回とリトナビル 100 mg1 日 2 回	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン等) アミオダロン塩酸	これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起すおそれがある。																		

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称		シメプレビル		テラプレビル	
	を含む薬剤等	を併用したとき、本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。 本剤 50 mg1 日 1 回とダルナビル/リトナビル 800 mg/100 mg1 日 1 回を併用したとき、本剤 150 mg1 日 1 回単独投与したときと比して、本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。		塩 (アンカロン) ピモジド (オーラップ)	ある。
	ミルクシスル (マリアアザミ) 含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット等) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリンマレイン酸塩) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン等)	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
	他の HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンブレナビル ロビナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		トリアゾラム (ハルシオン等)	
	他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビル ネビラピン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		ロバスタチン (国内未承認) シンバスタチン (リポバス等) アトルバスタチンカルシウム水和物 ¹⁾ (リビトール、カデュエット)	
	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。			
	セイヨウオトギ	本剤の血漿中濃度が低下			

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル			テラプレビル		
	リソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		アルフゾシン (国内未承認)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧や不整脈を起こすおそれがある。	
	デキサメタゾン (全身性)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。		バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ)		
	エリスロマイシン ⁴⁾	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。本剤 150 mg1 日 1 回とエリスロマイシン 500 mg1 日 3 回を併用したとき、本剤の AUC が 7.5 倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は 1.9 倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。	シルデナフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合) (レバチオ)		
				タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合) (アドシルカ)		
				ブロナンセリン (ロナセン)	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
				コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合) (コルヒチン)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
	シクロスボリン ⁵⁾	シクロスボリンの血中濃度が上昇する。シクロスボリンの用量調節は必要としないが、シクロスボリンの血中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A (4) 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	リファンピシン ²⁾ (アプテシン、リファジン、リマクタン等)	リファンピシン 600 mg1 日 1 回を 7 日間服用後、本剤 750 mg1 日 1 回を併用したとき、本剤の AUC が 92%低下した。本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	シルデナフィルトダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量		(2)併用注意 (併用に注意すること)		
				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
				カルバマゼピン リファブチン	カルバマゼピン 200 mg1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称			シメプレビル			テラプレビル		
		することを考慮すること。					本剤の Cmin が 47%,AUC が 32%低下した。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 カルバマゼピンについては、望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	作用により、本剤の代謝が促進される。 本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
	トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。						
	アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン (全身性) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血中濃度をモニタリングすること。						
	シンバスタチン ⁶⁾ アトルバスタチン ⁶⁾	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OATP1B1 阻害作用及び/又は CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。			フェノバルビタール ナトリウム フェニトイン	フェニトイン 200 mg 1 日 2 回 17 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の Cmin が 68%,AUC が 47%低下し、フェニトインの AUC が 31%上昇した。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。 望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	ロスバスタチン ⁷⁾ プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。						
	アムロジピン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。						
						デキサメタゾン (全身投与)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル			テラプレビル		
	ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル	る。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	阻 害 作 用 及 び/又 は P-gp 阻 害 作 用 に よ り、これら の 薬 剤 の 代 謝 及 び/ 又 は 排 出 が 阻 害 さ れる。	セイヨウオトギリソウ (St.John'swort, セ ント・ジョーン ズ・ワート) 含有 食品	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウに よ る CYP3A4 に 対する誘導 作用により、 本剤の代謝 が促進され る。
	ジゴキシン ^㉗	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤の P- gp 阻 害 作 用 に よ り、ジゴ キシンの 排 出 が 阻 害 される。	ジゴキシン ^㉘	本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後、ジゴキ シン 0.5 mg 1 日 1 回を 併用したとき、ジゴキシ ンの AUC が 85%上昇し た。 本剤とジゴキシンを併 用する際は、ジゴキシ ンの最低用量から投与 開始し、血中濃度モニ タリングを行うなど注 意すること。	本剤の p-糖 蛋白質阻害 作用による。
	タクロリムス ^㉙	タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすること。	機序不明	イトラコナゾール ケトコナゾール ^㉚ ボサコナゾール (国内未承認) クラリスロマイシ ン エリスロマイシン エチルコハク酸エ ステル テリスロマイシン トロレアンドマイ シ (国内未承認)	本剤 750 mg とケトコ ナゾール 400 mg を単回併 用したとき、本剤の AUC が 62%上昇した。 本剤の血中濃度及びこ れらの薬剤の血中濃度 が上昇するおそれがある。 本剤とこれらの薬剤を 併用すると、QT 延長を起 こすおそれがあるので、 注意すること。	これらの薬 剤 の CYP3A4 に 対する阻害 作用により、 本剤の代謝 が阻害され る。 これらの薬 剤 は CYP3A4/5 で代謝され るため、本剤 との併用に より代謝が 阻害される。
				ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある。	ボリコナゾールの CYP3A4 に 対する阻害 作用により、

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		本剤とポリコナゾールを併用すると、QT 延長を起すおそれがあるので、注意すること。 本剤の代謝が阻害される。ポリコナゾールは CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
		アルプラゾラム⁵⁾ 本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルプラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アルプラゾラムの AUC が 35% 上昇した。 本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
		ミダゾラム（注射剤）³⁾ 本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後、ミダゾラム 0.5 mg 静脈内投与を併用したとき、ミダゾラムの AUC が 240% 上昇した。 過度の鎮静や呼吸抑制等が起るおそれがあるので注意すること。
		プレドニゾン（全身投与） メチルプレドニゾン（全身投与） これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
		フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある。
		シクロスポリン⁶⁾ タクロリムス水和物⁶⁾ シロリムス 本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後、シクロスポリンを併用したとき、シクロスポリンの AUC

1.7 同種同効品一覧表
ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		(国内未承認) エベロリムス が 4.6 倍に上昇した. 本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後,タクロリムス水和物を併用したとき,タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した.(「薬物動態」の項参照) 併用する場合には,血中濃度のモニタリングを行い,必要に応じて減量等の処置を行うこと. 腎障害等の副作用の発現に注意すること. リドカイン塩酸塩 (全身投与) リドカインの血中濃度が上昇するおそれがあるので, 血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される. シルデナフィルクエン酸塩 (勃起不全を適応とする場合) (バイアグラ) タダラフィル (勃起不全を適応とする場合) (シアリス) これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある. これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること. アムロジピンベシル酸塩¹⁾ ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル塩酸塩 本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後,アムロジピンベシル酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき,アムロジピンの AUC が 179%上昇した. ボセンタン水和物 ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがある.

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル		
			るので注意すること.	
		コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌）	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので,減量あるいは低用量から開始するなど注意すること.	
		サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し,QT 延長を起こすおそれがあるので,注意すること.	
		ゾルピデム酒石酸塩 ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後,酒石酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき,の AUC が 47%低下した.	機序不明
		メサドン ⁷⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回と 1 日 30~130 mg を 7 日間服用したとき,R-メサドンの AUC が 29%低下した.	
		エチニルエストラジオール ノルエチステロン ⁸⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 0.5 mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき,エチニルエストラジオールの AUC が 28%低下した.	
		エスタロプラム ⁹⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエスタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき,エスタロプラムの AUC が 35%低下した.	
		トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し,悪心,眩暈,低血圧及び失神するおそれ	本 剤 の CYP3A4/5 に対する阻害作用によ

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル		
			がある	り,トラゾドンの代謝が阻害される.
		ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある.INR のモニタリングを行うことが推奨される.	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明.
		リトナビル ⁴⁾	リトナビル 100 mg と本剤 750 mg を単回併用したとき,本剤の AUC が100%上昇した.	リトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により,本剤の代謝が阻害される.
		アタザナビル硫酸塩/リトナビル ¹⁰⁾ ダルナビル/リトナビル ¹¹⁾ ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル ¹¹⁾ ロピナビル/リトナビル ¹⁰⁾	アタザナビル硫酸塩／リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき,アタザナビルの AUC が 17%上昇し,本剤の AUC が 20%低下した. ダルナビル／リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき,ダルナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 40%,35%低下した. ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき,アンプレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%,32%低下した. ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20	これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には,本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明. これらの薬剤との併用により,本剤の代謝が促進されるが機序不明.

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル		
			日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の AUC が 54%低下した.	
		エファビレンツ ²⁾	エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の AUC が 26%低下した.	エファビレンツの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する.
		エトラビリン リルピビリン	エトラビリン 200 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき、本剤の AUC が 16%低下した. リルピビリン 25 mg 1 日 1 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 18 日間を併用したとき、リルピビリンの AUC が 78%上昇した.	本剤の血中濃度減少には、エトラビリンの肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明. リルピビリンの血中濃度上昇には、本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明.
		テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ¹²⁾ ラルテグラビル	本剤 750 mg 1 日 3 回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を 7 日間服用したとき、テノホビルの AUC が 30%上昇した. ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 11 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 7 日間を併用したとき、ラルテグラビルの AUC が 31%上昇した.	機序不明

1.7 同種同効品一覧表
ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
	4. 副作用 C 型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した国内第 II 相及び第 III 相臨床試験（全投与期間）における安全性評価対象症例 436 例中 426 例（97.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。本剤の副作用は、発疹 203 例（46.6%）、そう痒症 105 例（24.1%）、血中ビリルビン増加 97 例（22.2%）、便秘 29 例（6.7%）、光線過敏性反応 8 例（1.8%）であった。（承認時） 1) 重大な副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。 (1) 敗血症（頻度不明*）：易感染性となり、重篤な感染症を誘発し敗血症に至ることがあるので、定期的な血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 脳出血（頻度不明*）：脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 高ビリルビン血症（頻度不明*）：血中ビリルビン値が著しく上昇することがあり、肝機能障害、腎機能障害等を発現して死亡に至った症例が報告されているので、本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】の項参照） (4) 肝機能障害（頻度不明*）：AST（GOT）、	4. 副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価対象例 385 例全例に 5,366 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」336 例（87.3%）、「発熱」308 例（80.0%）、「白血球数減少」262 例（68.1%）、「血小板数減少」241 例（62.6%）、「血中尿酸増加」205 例（53.2%）、「倦怠感」231 例（60.0%）、「血中尿酸増加」205 例（53.2%）、「食欲減退」173 例（44.9%）、「ヒアルロン酸増加」161 例（41.8%）、「発疹」147 例（38.2%）、「頭痛」143 例（37.1%）、「脱毛症」127 例（33.0%）、「血中クレアチニン増加」120 例（31.2%）等であった。（セログループ 2 の C 型慢性肝炎に対する効能追加承認時） (1) 重大な副作用 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満^注）、多形紅斑（1%未満^注）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）（1%未満^注）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル																				
	ALT (GPT) 、Al-P、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 白血球減少、好中球減少（頻度不明*）：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。 (6)貧血（0.2%）**：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。 (7) 多形紅斑（0.2%）**：多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 *：国内自発報告のため頻度不明とした。 **：頻度は 3 剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す。 2) その他の副作用 本剤をペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5%以上 10%未満</td><td>5%未満</td><td>頻度不明*</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td></td><td>血小板減少</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td>血中ビリルビン増加</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明*	血液及びリンパ系障害				血小板減少	胃腸障害		便秘			肝胆道系障害	血中ビリルビン増加				分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 3) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 4) 貧血（1%未満^注）、ヘモグロビン減少（頻度不明）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 敗血症（1%未満^注）：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、臨床症状（発熱等）及び定期的な白血球分画、CRP 値測定等十分な観察を行い、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 血液障害（汎血球減少（1%未満^注）、無顆粒球症、好中球減少、血小板減少、白血球減少（頻度不明））：高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 肺塞栓症、血栓塞栓症（1%未満^注）：肺塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 失神、せん妄（1%未満^注）、意識消失（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、本剤による治療継続の可否について検討
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明*																		
血液及びリンパ系障害				血小板減少																		
胃腸障害		便秘																				
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加																					

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル				テラプレビル
	皮膚および皮下組織障害	発疹、その痒症		光線過敏性反応	すること。症状の激しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 躁状態（1%未満 ^{注1} ）、抑うつ（頻度不明）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 10) 呼吸困難（頻度不明）：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 網膜症（頻度不明）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 12) 自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常、甲状腺炎、溶血性貧血、関節リウマチ等）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 13) 白内障（1%未満 ^{注1} ）：白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には本剤による治療継続の可否について検討すること。症状の程度が著しい場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 14) 糖尿病（頻度不明）：糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 15) 重篤な肝機能障害（1%未満 ^{注1} ）：重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害
	臨床検査		高ビリルビン血症	Al-P 増加	
*：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの併用で認められた国内自発報告					

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル								
		があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 16) 横紋筋融解症（1%未満^注）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感，筋肉痛，CK（CPK）上昇等に注意し，このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 17) 間質性肺炎（頻度不明）：咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状や発熱，また，胸部 X 線異常等があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に注意を与えること． 18) 消化管出血（下血，血便等）（頻度不明），消化管潰瘍（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 注）国内第Ⅲ相臨床試験における重篤な副作用の頻度を示す． (2) その他の副作用 副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． <table><tr><th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度 不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑</td><td>皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，蕁麻疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚剥脱，丘疹，乾皮症，皰瘡，剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，脂漏性皮膚炎，頭部黴糠疹，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮</td><td></td></tr></table>	頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度 不明	皮膚	発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑	皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，蕁麻疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚剥脱，丘疹，乾皮症，皰瘡，剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，脂漏性皮膚炎，頭部黴糠疹，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮	
頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度 不明							
皮膚	発疹（38.2%），脱毛症（33.0%），薬疹，そう痒症，湿疹，紅斑	皮膚乾燥，多形紅斑，中毒性皮疹，蕁麻疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚剥脱，丘疹，乾皮症，皰瘡，剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，脂漏性皮膚炎，頭部黴糠疹，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，発汗障害，紅色汗疹，湿潤感，爪変色，爪カンジダ症，皮脂欠乏症，血管浮								

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル			
				腫，過角化，皮膚不快感，ざ瘡様皮膚炎，結節性紅斑，感染性表皮嚢腫，毛包炎，蜂巣炎，膿痂疹，皮下組織膿瘍，感染性嚢腫，せつ，帯状疱疹，皮膚乳頭腫，陰部ヘルペス，股部白癬	
		血液	貧血 (87.3%) ，白血球数減少 (68.1%) ，血小板数減少 (62.6%) ，好中球数減少	溶血性貧血，好中球減少症，血小板減少症，好酸球数減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，網状赤血球数減少，網状赤血球数増加，好塩基球数減少，単球数増加，リンパ球数減少，リンパ球数増加，リンパ球百分率減少，白血球数増加，白血球分画異常，APTT 短縮，リンパ節症	
		全身症状	発熱 (80.0%) ，倦怠感 (60.0%) ，インフルエンザ様症状	胸部不快感，末梢性浮腫，異常感，易刺激性，顔面浮腫，悪寒，疲労，無力症，胸痛，乾燥症，注射直後反応，冷感，熱感，腫瘤，浮腫	
		精神・神経系	頭痛 (37.1%) ，味覚異常，不眠症，浮動性めまい	不安，不安障害，落ち着きのなさ，感情不安定，感情障害，怒り，精神障害，うつ病，抑うつ症状，気力低下，無為，失神寸前の状態，失神，意識消失，不快気分，体位性めまい，傾眠，睡眠障害，味覚減退，錯感覚，感覚鈍麻，頸腕症候群，振戦，知覚過敏，片頭痛，嗅覚錯誤，構語障害，末梢性ニューロパチ	

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般の名称	シメプレビル	テラプレビル			
				一、注意力障害、単神経炎、神経症、アカシジア	
		消化器	食欲減退 (44.9%) 、悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、口内炎、便秘、口渇、口唇炎	口腔ヘルペス、唾液腺炎、アフタ性口内炎、口唇腫脹、舌炎、舌障害、舌苔、舌痛、歯肉炎、歯肉痛、歯肉出血、歯周炎、歯髓炎、齦歯、歯痛、口の錯感覚、口内乾燥、逆流性食道炎、食道カンジダ症、心窩部不快感、胃炎、腹痛、上腹部痛、消化不良、おくび、胃腸炎、胃腸障害、腹部膨満、硬便、血便排泄、過敏性腸症候群、痔核、痔瘻、直腸しぶり、肛門びらん、肛門そう痒症、肛門周囲痛、肛門周囲炎	膵炎 ^{注)} 、腹水
		肝臓	血中ビリルビン増加、IV型コラーゲン上昇、LDH上昇	肝障害、肝酵素上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、IV型コラーゲン上昇、間接ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、黄疸、脂肪肝、尿中ウロビリノーゲン増加	
		腎臓および尿路	血中クレアチニン増加 (31.2%)	腎機能障害、腎機能検査異常、BUN低下、BUN上昇、腎盂腎炎、腎結石症、膀胱機能障害、膀胱炎、夜間頻尿、頻尿、尿閉、尿路感染、蛋白尿、尿中血陽性、尿中白血球陽性	
		循環器		頻脈、動悸、洞性頻脈、徐脈、ほてり、コントロール不良の血圧、起立性低血圧、血圧低下、高血	

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル			
				圧，血圧上昇，上室性期外収縮，心室性期外収縮	
		筋・骨格系	関節痛，筋肉痛，背部痛	筋骨格硬直，筋骨格障害，筋骨格痛，側腹部痛，筋力低下，四肢痛，関節リウマチ，尾骨痛，顎痛，顎関節症候群，筋骨格系胸痛，筋痙縮，四肢不快感	
		呼吸器	咳嗽	鼻咽頭炎，副鼻腔炎，鼻炎，アレルギー性鼻炎，鼻漏，鼻出血，鼻痛，扁桃炎，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，咽頭炎，痰貯留，上気道の炎症，気管支炎，労作性呼吸困難，呼吸困難，喘息，過換気，くしゃみ	胸水
		内分泌		甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎，TSH 低下，TSH 上昇，甲状腺機能検査異常，FT ₃ 低下，血中黄体形成ホルモン増加，血中卵胞刺激ホルモン増加	
		眼		霰粒腫，麦粒腫，眼瞼炎，マイボーム腺機能不全，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，角膜障害，結膜炎，結膜出血，アレルギー性結膜炎，点状角膜炎，硝子体浮遊物，網膜滲出物，網膜症，網膜出血，一過性黒内障，黄視症，眼の異常感，眼乾燥，霧視，羞明，眼痛，眼精疲労，視力障害，複視	
		耳		中耳炎，外耳炎，耳下腺炎，回転性めまい，頭位	難聴

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル			
				性回転性めまい，耳不快感，耳鳴，耳痛，耳そう痒症，耳管狭窄	
		代謝	血中尿酸増加 (53.2%) ，血中トリグリセリド増加，高尿酸血症，脂質異常症	痛風，糖尿病，低血糖症，脂質増加，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，HDL コレステロール低下，LDL コレステロール上昇，血中ブドウ糖増加，血中ブドウ糖減少，尿中ブドウ糖陽性	
		その他	ヒアルロン酸増加 (41.8%) ，注射部位紅斑，注射部位反応，血中リン減少，血中カリウム減少	足白癬，爪真菌症，癬風，インフルエンザ，陰部そう痒症、細菌性膣炎，膣感染，膣炎，電解質失調，脱水，不正子宮出血，月経障害，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位疼痛，注射部位乾燥，体重減少，総蛋白減少，血中アルブミン減少、低アルブミン血症，血中ナトリウム減少，低ナトリウム血症，血中カルシウム減少，低カルシウム血症，低カリウム血症，血中クロール減少，低リン酸血症，血中コリンエステラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，膵酵素増加，CRP 上昇	高カリウム血症
		注) 腹痛，血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。			
	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 (1) 国内臨床試験において，高齢者に本剤とPEG インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用投与した経験はな			

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
		い。一般に高齢者では生理機能が低下していること、また、海外臨床試験において、65 歳以下の患者と比較し、高齢者において、貧血、浮動性めまい、味覚異常、頻尿、気管支炎等の発現率が高かったことから、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。 (2) 本剤の使用成績調査の中間報告において、高齢者で重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなることが示唆されている。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤はペグインターフェロンアルファ-2a 又は 2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。 〔リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。〕 本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量（臨床曝露量より低い）では、催奇形性は認められなかった⁸⁾。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量（曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等）から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた⁹⁾。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量（母動物）で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた¹⁰⁾。 2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔本剤はペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用する。リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人には、使用を避けること。やむを得ず使用する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
	7. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
	8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与に関するデータは限られている。健康成人に1日1回400 mgを5日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に600 mg単回投与及び1日1回400 mgを5日間反復投与した場合又はC型慢性肝炎患者に1日1回200 mgを4週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。	8. 過量投与 海外臨床試験において本剤1,875mgを1日3回投与したときにQT延長が報告されているので、過去にQT延長の既往のある患者又はQT延長が知られている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は、心電図異常や電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症など）の発現に注意すること。特に、先天性QT延長症候群の患者や、家族に先天性QT延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避けることが望ましい。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。 〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
	10. その他の注意 本剤は<i>in vitro</i>試験で光毒性を示したとの報告がある。	10. その他の注意 ビーグル犬の反復経口投与毒性試験において、血管炎（特発性多発性動脈炎）が認められたとの報告がある。

1.7 同種同効品一覧表

ハーボニー® 配合錠

一般的名称	シメプレビル	テラプレビル
備考	2015 年（平成 27 年）1 月改訂	2015 年（平成 27 年）2 月改訂

ハーボニー[®] 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目 次

1.8.1.	添付文書（案）	3
1.8.2.	効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....	10
1.8.2.1	効能・効果の設定根拠.....	10
1.8.2.2	効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠	15
1.8.2.3	用法・用量及び設定根拠	16
1.8.2.4	用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠	19
1.8.2.5	使用上の注意及び設定根拠	20

1.8.1. 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

1.8 添付文書（案）
ハーボニー® 配合錠

20XX 年 YY 月作成（第 1 版）

規制区分	処方箋医薬品 ^(注)
貯 法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス剤
ハーボニー® 配合錠
HARVONI® Combination Tablets
(レジバスビル／ソホスブビル配合錠)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	
薬価収載	201X 年 YY 月
販売開始	201X 年 YY 月
国際誕生	2014 年 10 月

【警告】

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の腎機能障害（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照）
- (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ハーボニー® 配合錠
有効成分・含量 (1 錠中)	レジバスビル 90 mg、ソホスブビル 400 mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色 5 号アルミニウムレーキ
色・剤形	だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20 mm、短径 10 mm、厚さ 6.6 mm、重さ 1030 mg
識別コード	GSI・7985

【効能・効果】

セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠（レジバスビルとして90 mg 及びソホスブビルとして400 mg）を12週間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は、有効成分としてレジバスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。

なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。

注：β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。

2. 相互作用

レジバスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リファジン)	本剤の血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により、 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン (テグレート) フェニトイン (アレビアチン)		
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		

1.8 添付文書（案） ハーボニー® 配合錠

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
リファブチン	レジパスビル及びソホスブビル	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。
フェノバルビタール	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。

3. 副作用

ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験において、157例中34例（21.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症5例（3.2%）、悪心

及び口内炎各4例（2.5%）等であった。（承認時）

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

器官分類	5%未満	頻度不明 ⁽²⁾
血液・リンパ系	貧血	
神経系	頭痛	
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感	
皮膚および皮下組織	そう痒症、発疹	
その他		疲労

注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。（承認時までのデータ）

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められている²⁾。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

徴候、症状：健康成人にレジパスビル120 mgを1日2回10日間投与（59例）又はソホスブビル1200 mgを単回投与（59例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与による有害な作用は確認されていない^{3,4)}。

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007は、血液透析により53%が除去される（ソホスブビル400 mgを投与した場合、4時間の血液透析により投与量換算で約18%）⁵⁾（【薬物動態】の項参照）。

【薬物動態】

本剤の有効成分であるレジパスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分、ソホスブビルは経口投与後、速やかに代謝を受け、血中で約85%が主要代謝物GS-331007として存在する。ヌクレオチドプロドラッグであるソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されることが示されており、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。本剤の薬物動態に関してレジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007に関する成績を以下に示す。

1. 血中濃度

(1) 健康成人における薬物動態^{6,7)}

外国人健康成人被験者28例に、本剤（レジパスビル90 mg及びソホスブビル400 mgを含有する配合錠）又はレジパスビル90 mg及びソホスブビル400 mg（それぞれ単剤を併用）を空腹時単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態は、本剤投与と

1.8 添付文書（案） ハーボニー® 配合錠

各単剤併用投与で類似していた。

日本人健康成人被験者8例に、本剤を空腹時に単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 日本人健康成人被験者に本剤を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル ^c	ソホスブビル ^c	GS-331007 ^c
C _{max} (ng/mL) ^a	421 (49.0%)	1320 (34.1%)	877 (35.8%)
t _{max} (h) ^b	5.00 (5.00, 5.00)	0.53 (0.50, 2.10)	2.50 (1.00, 3.05)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	14,000 (53.6%)	1580 (51.5%)	12,100 (29.8%)
t _{1/2} (h) ^b	50.0 (33.9, 62.3)	0.38 (0.35, 0.66)	27.7 (24.0, 48.6)

a：平均値（CV%）、b：中央値（範囲）、c：8例

(2) C型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析⁸⁾

ジェノタイプ1の日本人C型慢性肝炎患者の血漿中濃度データ（ソホスブビル：147測定点、GS-331007：2994測定点及びレジパスビル：2997測定点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}の平均値（CV%）は、レジパスビル（318例）でそれぞれ11,700 ng·h/mL（56.4%）、488 ng/mL（48.9%）、GS-331007（318例）でそれぞれ12,500 ng·h/mL（24.1%）、716 ng/mL（21.7%）、ソホスブビル（51例）でそれぞれ1570 ng·h/mL（47.6%）、556 ng/mL（45.5%）であった。レジパスビル、GS-331007及びソホスブビルの薬物動態に対するクレアチニン・クリアランス、年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又はリバビリン併用の影響は認められなかった。

(3) 食事の影響（外国人のデータ）⁹⁾

外国人健康成人被験者29例に、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、レジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 外国人健康成人被験者に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル		ソホスブビル		GS-331007	
	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)
C _{max} (ng/mL) ^a	324 (44.8%)	255 (25.9%)	1240 (49.6%)	1350 (42.5%)	865 (26.6%)	600 (22.9%)
t _{max} (h) ^b	4.50 (4.50, 20.0)	5.00 (4.50, 10.0)	1.00 (0.25, 3.00)	2.00 (0.50, 4.50)	3.50 (2.00, 6.00)	4.50 (2.50, 8.00)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	10,600 (57.2%)	9220 (36.1%)	1520 (39.5%)	2570 (34.0%)	11,800 (23.0%)	12,900 (18.5%)
t _{1/2} (h) ^b	48.5 (29.6, 117)	44.9 (23.5, 69.2)	0.45 (0.33, 0.75)	0.55 (0.37, 2.72)	25.7 (11.7, 36.8)	29.0 (16.8, 41.5)

高脂肪食（約1000 kcal、約50%脂肪）摂取時の結果

a：平均値（CV%）、b：中央値（範囲）

(4) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{5,9)}

HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者[クレアチニン・クリアランス(CL_{cr}) <30 mL/分]に、レジパスビル90 mgを単回経口投与したとき、レジパスビルのAUC_{0-inf}は、腎機能正常被験者と類似していた。HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル400 mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR >80 mL/分/1.73 m²)に比して、軽度(eGFR ≥50かつ≤80 mL/分/1.73 m²)、中等度(eGFR ≥30かつ<50 mL/分/1.73 m²)又は重度(eGFR <30 mL/分/1.73 m²)の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%、171%高く、GS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルのAUC_{0-inf}は、透析前投与で28%、透析後投与で60%高かったのに対し、GS-331007のAUC_{0-inf}は、透析前投与で1280%、透析後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の

血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。

(5) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{10,11)}

HCV感染を伴わない肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類C）にレジパスビル90 mgを単回投与したとき、レジパスビルのAUC_{0-inf}は、肝機能正常被験者と類似していた。

中等度又は重度肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）を有するHCV感染症患者に対し、ソホスブビル400 mgを7日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルのAUC_{tau}はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC_{tau}はそれぞれ18%、9%高かった。

2. 分布、代謝、排泄（外国人のデータ）¹²⁻¹⁴⁾

¹⁴C標識レジパスビル90 mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、尿中及び糞中にそれぞれ1.2%及び86%排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。また、レジパスビルのヒト血漿蛋白結合率は99.9%以上であった。

¹⁴C標識ソホスブビル400 mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、スクレオシド誘導体であるGS-331007として主に尿中に排泄され、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ80%、14%及び2.5%排泄された。また、ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は61～65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1～7.2%であった。

3. 薬物相互作用

(1) In vitro試験成績^{15,16)}

レジパスビル及びソホスブビルはともにP-gp及びBCRPの基質であることから、これらの阻害剤又は誘導剤との併用によりレジパスビル及びソホスブビルの腸管内での吸収が増加又は減少する可能性がある。さらに、レジパスビルはP-gp及びBCRPに対する阻害作用を有するため、P-gp及びBCRPの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。レジパスビル及びソホスブビルはCYP又はUGT1A1に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。

(2) 臨床成績（外国人のデータ）¹⁷⁾

表3 レジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態に及ぼす併用薬の影響^a

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDVの 投与量 (mg)	SOFの 投与量 (mg)	例 数	LDV、SOF 及び GS-331007 の 薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時（90%信頼区間）			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
アバ [®] カビ [®] ル/ ラミブジン	600/300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	13	LDV	1.10 (1.01, 1.19)	1.18 (1.10, 1.28)	1.26 (1.17, 1.36)
					SOF	1.08 (0.85, 1.35)	1.21 (1.09, 1.35)	NA
					GS	1.00 (0.94, 1.07)	1.05 (1.01, 1.09)	1.08 (1.01, 1.14)
アタナ [®] ナビ [®] ル/ リトナビル	300/100 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	30	LDV	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					SOF	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
アタナ [®] ナビ [®] ル/ リトナビル [®] ＋ エムトリシタビン [®] / テノホビル [®] ルシ [®] ソ ブ [®] ロキシルアモル 酸塩	300/100+ 200/300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	LDV	1.68 (1.54, 1.84)	1.96 (1.74, 2.21)	2.18 (1.91, 2.50)
					SOF	1.01 (0.88, 1.15)	1.11 (1.02, 1.21)	NA
					GS	1.17 (1.12, 1.23)	1.31 (1.25, 1.36)	1.42 (1.34, 1.49)
ダレナ [®] ビ [®] ル/ リトナビル	800/100 1 日 1 回	90 1 日 1 回	—	23	LDV	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
		—	400 単回	18	SOF	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
		GS	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA			

1.8 添付文書（案） ハーボニー® 配合錠

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDVの 投与量 (mg)	SOFの 投与量 (mg)	例 数	LDV、SOF 及び GS-331007 の 薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時（90%信頼区間）			
						C _{max}	AUC	C _{min}
タ [®] ルナビ [®] ル/リト ナビ [®] ン+エムトリ シタビ [®] ン/テノホ ビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキ シル [®] フマル酸塩	800/100 + 200/300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	23	LDV	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					SOF	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
					GS	1.10 (1.04, 1.16)	1.20 (1.16, 1.24)	1.26 (1.20, 1.32)
ド [®] ルテグ [®] ラビ [®] ル +エムトリシタビ [®] ン/テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル 酸塩	50 + 200/300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	LDV	0.85 (0.81, 0.90)	0.85 (0.81, 0.90)	0.85 (0.81, 0.90)
					SOF	1.06 (0.92, 1.21)	1.06 (0.92, 1.21)	NA
					GS	0.99 (0.95, 1.03)	1.06 (1.03, 1.09)	1.06 (1.03, 1.10)
エフアビ [®] レンゾ/ エムトリシタビ [®] ン/ テノホビ [®] ルジ [®] ソ フ [®] ロキシル [®] フマル 酸塩 ^b	600/200/ 300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	14	LDV	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					SOF	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
エルビ [®] テグ [®] ラビ [®] ル/コビ [®] シスタット	150/150 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	LDV	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					SOF	1.33 (1.22, 1.44)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
エムトリシタビ [®] ン/ リルビ [®] ビ [®] リン/ テノホビ [®] ルジ [®] ソ フ [®] ロキシル [®] フマル 酸塩	200/25/ 300 1 日 1 回	90 1 日 1 回	400 1 日 1 回	15	LDV	1.01 (0.95, 1.07)	1.08 (1.02, 1.15)	1.16 (1.08, 1.25)
					SOF	1.05 (0.93, 1.20)	1.10 (1.01, 1.21)	NA
					GS	1.06 (1.01, 1.11)	1.15 (1.11, 1.19)	1.18 (1.13, 1.24)
リルビ [®] ビ [®] リン	25 1 日 1 回	—	400 単回	17	SOF	1.21 (0.90, 1.62)	1.21 (0.90, 1.62)	NA
					GS	1.06 (0.99, 1.14)	1.06 (0.99, 1.14)	NA
ラルテグ [®] ラビ [®] ル	400 1 日 2 回	90 1 日 1 回	—	28	LDV	0.92 (0.85, 1.00)	0.91 (0.84, 1.00)	0.89 (0.81, 0.98)
		—	400 単回	19	SOF	0.87 (0.71, 1.08)	0.95 (0.82, 1.09)	NA
					GS	1.09 (0.99, 1.19)	1.03 (0.97, 1.08)	NA
ファモチ [®] ン	40 単回 本剤と 同時投与	90 単回	400 単回	12	LDV	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					SOF	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 単回 本剤投与 12 時間前	90 単回	400 単回	12	LDV	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					SOF	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA
オメガ [®] ラゲ [®] ール	20 1 日 1 回 本剤と 同時投与	90 単回	400 単回	16	LDV	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					SOF	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
メサト [®] ン	30～130 1 日 量	—	400 1 日 1 回	14	SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
リファンビ [®] シン ^d	600 1 日 1 回	90 単回	—	31	LDV	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
		—	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
シメプ [®] レビ [®] ル	150 1 日 1 回	30 1 日 1 回	—	22	LDV	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
シクロホ [®] リン	600 単回	—	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
タクロリス	5 単回	—	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

LDV：レジパスビル、SOF：ソホスブビル、GS：GS-331007、NA：該当なし、—：投与せず
a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：配合錠（国内未承認）として投与、c：空腹時にオメプ[®]ラゾールを 1 日 1 回 6 日間反復投与後、最終投与 2 時間後の食後に LDV を単回投与、d：他の HCV 直接作用型抗ウイルス薬 2 剤との併用

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレジパスビル及びソホスブビルの影響^{a 17)}

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDVの 投与量 (mg)	SOFの 投与量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV、SOF又は本剤と時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アバ [®] カビ [®] ル/ ラミブジン	アバ [®] カビ [®] ル 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.92 (0.87, 0.97)	0.90 (0.85, 0.94)	NA
	ラミブジン 300 1日1回				0.93 (0.87, 1.00)	0.94 (0.90, 0.98)	1.12 (1.05, 1.20)
アタサ [®] ナビ [®] ル/ リトナビ [®] ル	アタサ [®] ナビ [®] ル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	リトナビ [®] ル 100 1日1回				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)
アタサ [®] ナビ [®] ル/ リトナビ [®] ル+エ ムトリシタビ [®] ン/ テノホビ [®] ルジ [®] ソ フ [®] ロキシル [®] フ マル酸塩	アタサ [®] ナビ [®] ル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	1.07 (0.99, 1.14)	1.27 (1.18, 1.37)	1.63 (1.45, 1.84)
	リトナビ [®] ル 100 1日1回				0.86 (0.79, 0.93)	0.97 (0.89, 1.05)	1.45 (1.27, 1.64)
	エムトリシタビ [®] ン 200 1日1回 ^b				0.98 (0.94, 1.02)	1.00 (0.97, 1.04)	1.04 (0.96, 1.12)
	テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (1.38, 1.57)
タ [®] ルナビ [®] ル (ブ [®] ースター・リ トナビ [®] ル)	800/100 1日1回	90 1日1回	—	23	1.02 (0.88, 1.19)	0.96 (0.84, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
	—	—	400 単回	18	0.97 (0.94, 1.01)	0.97 (0.94, 1.00)	0.86 (0.78, 0.96)
ド [®] ルテグ [®] ラビ [®] ル+エムトリシ タビ [®] ン/テノホ ビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル 酸塩	ド [®] ルテグ [®] ラビ [®] ル 50 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	1.15 (1.07, 1.23)	1.13 (1.06, 1.20)	1.13 (1.06, 1.21)
	エムトリシタビ [®] ン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.95, 1.08)	1.07 (1.04, 1.10)	1.05 (1.02, 1.09)
	テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.61 (1.51, 1.72)	1.65 (1.59, 1.71)	2.15 (2.05, 2.26)
タ [®] ルナビ [®] ル/ リトナビ [®] ル+ エムトリシタビ [®] ン/テノホビ [®] ル ジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩	タ [®] ルナビ [®] ル 800 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	1.01 (0.96, 1.06)	1.04 (0.99, 1.08)	1.08 (0.98, 1.20)
	リトナビ [®] ル 100 1日1回				1.17 (1.01, 1.35)	1.25 (1.15, 1.36)	1.48 (1.34, 1.63)
	エムトリシタビ [®] ン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.96, 1.08)	1.04 (1.00, 1.08)	1.03 (0.97, 1.10)
	テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
エファビ [®] レンゾ/ エムトリシタビ [®] ン/テノホビ [®] ル ジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 ^c	エファビ [®] レンゾ 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.87 (0.79, 0.97)	0.90 (0.84, 0.96)	0.91 (0.83, 0.99)
	エムトリシタビ [®] ン 200 1日1回				1.08 (0.97, 1.21)	1.05 (0.98, 1.11)	1.04 (0.98, 1.11)
	テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 300 1日1回				1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
エルビ [®] テグ [®] ラビ [®] ル/コビシスタ ット	エルビ [®] テグ [®] ラビ [®] ル 150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	コビシスタット 150 1日1回				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
エムトリシタビ [®] ン/リルビ [®] ビ [®] リン /テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩	エムトリシタビ [®] ン 200 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	1.02 (0.98, 1.06)	1.05 (1.02, 1.08)	1.06 (0.97, 1.15)
	リルビ [®] ビ [®] リン 25 1日1回				0.97 (0.88, 1.07)	1.02 (0.94, 1.11)	1.12 (1.03, 1.21)
	テノホビ [®] ルジ [®] ソフ [®] ロキシル [®] フマル酸塩 300 1日1回				1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)
リルビ [®] ビ [®] リン	25 1日1回	—	400 単回	17	1.05 (0.97, 1.15)	1.06 (1.02, 1.09)	0.99 (0.94, 1.04)
ラルテグ [®] ラビ [®] ル	400 1日2回	90 1日1回	—	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
	—	—	400 単回	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
R-メサト [®] ン	30～130 1日量	—	400 1日1回	14	0.99 (0.85, 1.16)	1.01 (0.85, 1.21)	0.94 (0.77, 1.14)
S-メサト [®] ン	—	—	—	—	0.95 (0.79, 1.13)	0.95 (0.77, 1.17)	0.95 (0.74, 1.22)
ノルエルケ [®] スト ロシ	ノルケ [®] スチメート 0.180/0.215/ 0.250	90 1日1回	—	—	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
		—	400 1日1回	—	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
ノルケ [®] ストレル	ノルケ [®] スチメート 0.025 1日1回	90 1日1回	—	15	1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
		—	400 1日1回	—	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
		90 1日1回	—	—	1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
エチニエルストラ ジオール	—	—	400 1日1回	—	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
シメア [®] レビ [®] ル	150 1日1回	30 1日1回	—	28	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA

1.8 添付文書（案） ハーボニー® 配合錠

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDVの 投与量 (mg)	SOFの 投与量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV、SOF又は本剤と時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
シクロスポリン	600 単回	—	400 単回	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
タクロリムス	5 単回	—	400 単回	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

LDV：レジパスビル、SOF：ソホスブビル、NA：該当なし、—：投与せず
a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：エムトリシタビン/デノホビルジソプロキシル
マル酸塩の配合錠として投与、c：配合錠（国内未承認）として投与

4. 心電図に対する影響（外国人のデータ）^{3,4)}

外国人健康成人被験者 59 例を対象にレジパスビル 120 mg 1 日 2 回 10 日間投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。また、外国人健康成人被験者 59 例を対象にソホスブビル 400 mg 及び 1200 mg 単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。

【臨床成績】

日本人における試験成績（第 3 相試験）⁸⁾

未治療又は前治療（ペグ化インターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む）のあるジェノタイプ1（1a及び1b）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、リバビリン併用下/非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）を実施した（12週間投与）。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合（SVR12率）であり、リバビリン非併用下における本剤投与時の結果を表5に示す。

表5 全体及び部分集団におけるSVR12率

対象			SVR12率
未治療患者	全体		100% (78/78例)
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	100% (65/65例)
		あり	100% (13/13例)
	年齢	65歳未満	100% (56/56例)
		65歳以上	100% (22/22例)
	IFN適格性	適格	100% (74/74 例)
		不適格	100% (4/4 例)
前治療のある患者	全体		100% (79/79例)
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	100% (52/52例)
		あり	100% (27/27例)
	年齢	65歳未満	100% (44/44例)
		65歳以上	100% (35/35例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (25/25 例)
		再燃/ブレイクスルー	100% (39/39 例)
		IFN不耐容	100% (15/15 例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果 (> 12.5 kPa) を用いた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

In vitro耐性発現試験及び交差耐性試験結果から¹⁸⁾、レジパスビルは、HCVの複製及びHCV粒子の会合に必須である非構造タンパク質（NS）5Aを標的とする抗HCV剤であると考えられる。ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B（NS5B）RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度（IC₅₀値）は0.36～3.3 µmol/Lであった¹⁹⁾。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない²⁰⁾。

2. In vitro 抗 HCV 活性

HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞に対するレジパスビルの50%有効濃度（EC₅₀値）の平均値はそれぞれ0.031

及び0.004 nmol/Lであった²¹⁾。HCVジェノタイプ1a（30例）及び1b（3例）臨床分離株由来のNS5A領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルのEC₅₀値（中央値）は、それぞれ0.018及び0.006 nmol/Lであった²²⁾。また、レジパスビルはジェノタイプ2～6レプリコン細胞に対しても抗ウイルス活性を示し、そのEC₅₀値は0.15～530 nmol/Lであった²¹⁾。40%ヒト血清存在下で、HCVジェノタイプ1aレプリコン細胞に対するレジパスビルの活性は約1/12に低下した²³⁾。

ソホスブビルは、HCVジェノタイプ1～6のレプリコン細胞におけるRNA複製を阻害した。HCVジェノタイプ1～6レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値（平均値）は0.014～0.11 µmol/Lであった²⁴⁾。また、HCVジェノタイプ1a（67例）、1b（29例）、2（15例）及び3a（106例）臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値（中央値）は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081 µmol/Lであった²⁵⁾。

ソホスブビル／レジパスビル併用により、HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞に対する相加的な抗ウイルス作用が認められた^{26,27)}。

3. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞を用いたレジパスビルのin vitro耐性発現試験において、Y93Hが主な耐性変異として検出され、レジパスビルに対する強い耐性を示した。また、HCVジェノタイプ1aではQ30E耐性変異も検出された²⁸⁾。一方、ソホスブビルの主な耐性変異S282Tを含め、報告されているNS3プロテアーゼ阻害剤（PI）並びに核酸型NS5B阻害剤及び非核酸型NS5B阻害剤関連耐性変異は、いずれもレジパスビルに対して交差耐性を示さなかった^{29,31)}。

HCVジェノタイプ1～6レプリコン細胞を用いたソホスブビルのin vitro耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた³⁰⁾。

S282T変異を導入したすべてのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4～18.1倍増加した³¹⁾。また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された^{31,32)}。

国内第3相臨床試験では、23.3%（74/318例）の患者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出された（本剤単独投与群41例、本剤とリバビリンの併用投与群33例）。これら74例の患者のうち本剤単独投与群では41例全ての患者がSVR12を達成し、本剤とリバビリンの併用投与群では33例中32例がSVR12を達成した。本試験で本剤とリバビリンの併用投与により再燃に至った1例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、Y93HのNS5A耐性変異が検出されたが、ソホスブビルに対する耐性と関連するNS5B変異の出現は認められなかった⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

レジパスビル

一般名：レジパスビル アセトン付加物

Ledipasvir Acetonate（JAN）

化学名：Methyl{[(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-(5-{[9,9-difluoro-7-[2-[(6S)-5-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl]-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetate

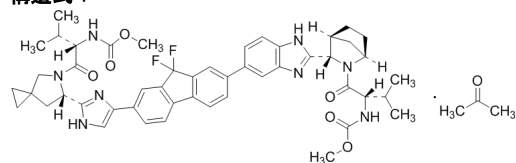
分子式：C₄₉H₅₄F₂N₈O₆・C₃H₆O

分子量：947.08

1.8 添付文書（案）

ハーボニー® 配合錠

構造式：



性状：白色～わずかに着色した粉末

溶解性：ジメチルスルホキシド、エタノール（99.5）、メタノールに溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

融点：融解する前に脱溶媒和する。

分配係数：log P=6.9 (1-オクタノール/ pH 7.4の緩衝液)

ソホスブビル

一般名：ソホスブビル

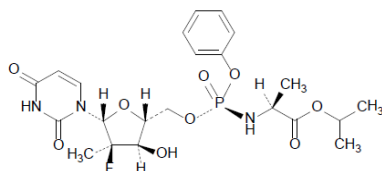
Sofosbuvir (JAN)

化学名：1-Methylethyl N-[(S)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末

溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：約125℃

分配係数：log P=1.62 (1-オクタノール/0.15 mol/L 塩化カリウム溶液)

【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。

【包装】

ハーボニー® 配合錠：28錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 社内資料（レジバスピルの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験：TX-256-2020）
- 社内資料（ソホスブビルの胎盤通過及び乳汁移行に関する試験：SA-PSI-7977-11-0008）
- 社内資料（レジバスピルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験：GS-US-344-0109）
- 社内資料（ソホスブビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験：P7977-0613）
- 社内資料（ソホスブビルの腎機能障害患者における薬物動態試験：P7977-0915）
- 社内資料（相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験：GS-US-337-0101）
- 社内資料（健康被験者における薬物動態試験：GS-US-334-0111）
- 社内資料（ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者を対象とした国内第3相臨床試験：GS-US-337-0113）
- 社内資料（レジバスピルの腎機能障害患者における薬物動態試験：GS-US-344-0108）
- 社内資料（レジバスピルの肝機能障害患者における薬物動態試験：GS-US-344-0101）

- 社内資料（ソホスブビルの肝機能障害患者における薬物動態試験：P2938-0515）
- 社内資料（レジバスピルのin vitro及び健康被験者における薬物動態試験：AD-256-2094、GS-US-256-0108、AD-256-2098、AD-256-2137、AD-256-2084、AD-256-2128）
- 社内資料（ソホスブビルのマスバランス試験：P7977-0312）
- 社内資料（血漿蛋白結合率：PC-PSI-7977-11-0001）
- 社内資料（In vitro 薬物相互作用試験：PC-PSI-7977-11-0006）
- 社内資料（In vitro薬物相互作用試験：AD-256-2144、AD-256-2150、AD-256-2109、AD-334-2020、AD-334-2022、PC-PSI-7977-10-0005、AD-256-2096、AD-256-2133、AD-256-2132、AD-256-2097、AD-256-2146）
- 社内資料（健康被験者における薬物相互作用試験：GS-US-337-0128、GS-US-344-0102、GS-US-337-1306、P7977-1819、GS-US-334-0131、GS-US-337-0127、P7977-0814、GS-US-248-0125、GS-US-256-0129、GS-US-334-0146、GS-US-334-1344、GS-US-337-1501）
- 社内資料（GS-US-256-0102試験におけるレジバスピルのウイルス学的検討：PC-256-2029）
- 社内資料（ソホスブビルのレプリコン細胞を用いたin vitro耐性発現試験：PC-334-2010）
- 社内資料（ソホスブビルのHCV NS5Bポリメラーゼ及びミトコンドリアに対する作用を検討した試験：PC-334-2013、PC-334-2012、PC-334-2015）
- 社内資料（レジバスピルのHCVレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-256-2037）
- 社内資料（レジバスピルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-256-2032）
- 社内資料（レジバスピルの活性に対する血漿中タンパク結合の影響を検討した試験：PC-281-2007）
- 社内資料（ソホスブビルのHCVレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2005）
- 社内資料（ソホスブビルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2016）
- 社内資料（レジバスピル/ソホスブビルのGT 1aレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2004）
- 社内資料（レジバスピル/ソホスブビルのGT 1bレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2014）
- 社内資料（レジバスピルに対する耐性発現を検討した試験：PC-256-2016、PC-256-2031）
- 社内資料（レジバスピルの他の抗HCV薬との交差耐性を検討した試験：PC-256-2017、PC-256-2033）
- 社内資料（ソホスブビルの耐性発現に関する試験：PC-334-2010）
- 社内資料（ソホスブビルのNS5A/NS5B変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2006）
- 社内資料（ソホスブビルの他の抗HCV薬との交差耐性を検討した試験：PC-334-2017、PC-334-2020）

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

1.8.2. 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

1.8.2.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、以下に示すセログループ 1（ジェノタイプ 1）の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）に加え、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者での評価を含む海外第 3 相試験 3 試験（GS-US-337-0102 試験、GS-US-337-0109 試験、GS-US-337-0108 試験）で得られた本剤の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。

いずれの試験においても本剤の用法・用量は 1 回 1 錠、1 日 1 回投与であり、主要評価項目は投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満と定義した持続的ウイルス陰性化（SVR12）率であった。

- 国内第 3 相試験：GS-US-337-0113 試験

国内第 3 相試験は、未治療及び前治療のある日本人のジェノタイプ 1（1a 及び 1b）の慢性 HCV 感染被験者を対象に、本剤単独（LDV/SOF）又は本剤と RBV の併用（LDV/SOF+RBV）12 週間投与における抗ウイルス学的有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験では、代償性肝硬変を有する被験者及び前治療として Peg-IFN α 及び RBV の 2 剤に加えてプロテアーゼ阻害剤（PI；既に臨床使用されているテラプレビル、シメプレビル又は開発中のプロテアーゼ阻害剤）による 3 剤併用療法を受けた被験者も組み入れ可能とした。

未治療被験者は、スクリーニング時の肝硬変の有無により層別化し、LDV/SOF 投与群又は LDV/SOF+RBV 投与群に無作為に割り付けた。前治療のある被験者は、スクリーニング時の肝硬変の有無及び前 HCV 治療への反応性（無効、再燃／ブレイクスルー、又は IFN 治療に不耐容）により層別化し、LDV/SOF 投与群又は LDV/SOF+RBV 投与群に無作為に割り付けた。

全体で 318 例の被験者（未治療及び既治療ともに 159 例）を無作為化し、78 例を LDV/SOF 未治療群、81 例を LDV/SOF+RBV 未治療群、79 例を LDV/SOF 既治療群、80 例を LDV/SOF+RBV 既治療群に割り付けた。全体で 72 例（22.6%）がベースラインで代償性肝硬変を有していた。既治療群の被験者のうち 36 例（22.6%）が、Peg-IFN α 、RBV 及び PI による前治療が無効であった。国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）におけるウイルス学的転帰を表 1.8- 1 に示す。

表 1.8- 1 GS-US-337-0113 試験におけるウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	未治療		前治療あり	
	LDV/SOF (78例)	LDV/SOF+RBV (81例)	LDV/SOF (79例)	LDV/SOF+RBV (80例)
SVR12率	100.0% (78/78)	96.3% (78/81)	100.0% (79/79)	100.0% (80/80)
95%信頼区間	95.4%-100.0%	89.6%-99.2%	95.4%-100.0%	95.5%-100.0%
ウイルス学的治療不成功				
治療薬投与中のウイルス学的治療不成功	0/78	0/80	0/79	0/80
再燃	0/78	1/80 (1.3%)	0/79	0/80
その他	0/78	2/80 (2.5%)	0/79	0/80

本剤単独 12 週間投与では、未治療及び前治療のある被験者ともに全例が SVR12 を達成した。LDV/SOF 及び RBV の併用投与では、未治療群の 96.3%（78/81 例）及び既治療群の 100%（80/80 例）が SVR12 を達成した。未治療及び前治療のある被験者の SVR12 率に臨床的に重要な差は認められなかった。また、LDV/SOF レジメンに RBV を上乗せしても、SVR12 率に臨床的に重要な影響は認められなかった。

いずれの投与群においても治療期間中のウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー又は無効）は見られなかった。治療不成功のうち、1 例は再燃、2 例は有害事象による投与中止例であり、その他に分類された。

また、本試験の主要有効性解析項目である肝硬変のない未治療被験者での SVR 率と事前に規定したヒストリカルコントロール（Peg-IFN α 、RBV 及び TVB）との比較において、肝硬変のない未治療被験者での SVR12 率（LDV/SOF 12 週間群：100.0%、LDV/SOF+RBV 12 週間群：97.1%）は、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率である 63%に対し有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

本試験では、肝硬変の有無、年齢、性別、ベースラインの HCV RNA 量、IL28B 遺伝子型など、いずれの部分集団においても高い SVR12 率が認められた。

未治療被験者では、91.2%（145 例）が IFN 治療適格例、8.8%（14 例）が IFN 治療不適格例であった。これらの集団間でウイルス学的有効性に顕著な差はみられず、SVR12 率は IFN 治療適格例及び不適格例でそれぞれ 98.6%（143/145 例）及び 92.9%（13/14 例）であった。

前治療のある被験者の前治療に対する反応性の内訳は、49.1%（78 例）が再燃／ブレイクスルー、32.1%（51 例）が無効例、18.9%（30 例）が IFN 治療不耐容例であった。前治療のある被験者では、割り付けられた投与群にかかわらず全例が SVR12 を達成した。なお、この中には Peg-IFN α +RBV+PI の 3 剤併用療法で治療不成功であった 36 例の被験者が含まれていた。

本試験では、遺伝子探索研究として、治療に対するウイルス学的応答を予測可能とする遺伝子マーカーについても検討した。大規模シーケンシング（カットオフ値：1%）により、318 例中 74 例（23.3%）にベースライン時に 1 つ以上の NS5A 耐性変異が検出された。これら 74 例のうち 41 例が LDV/SOF の、33 例が LDV/SOF+RBV の投与を受けた。NS5A 耐性変異の有無に関わらず、

LDV/SOF 群では 41 例全ての被験者が、LDV/SOF+RBV 群では、33 例中 32 例（97.0%）の被験者が SVR12 を達成した。

● 海外第 3 相試験：

GS-US-337-0102 (ION-1) 試験

未治療のジェノタイプ 1 型慢性 HCV 感染患者を対象に、RBV 併用又は非併用下で本剤を 12 週間又は 24 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

GS-US-337-0109 (ION-2) 試験

治療歴のあるジェノタイプ 1 型慢性 HCV 感染患者を対象に、RBV 併用又は非併用下で本剤を 12 週間又は 24 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

GS-US-337-0108 (ION-3) 試験

肝硬変のない未治療のジェノタイプ 1 型慢性 HCV 感染患者を対象に、RBV 併用又は非併用下で本剤を 8 週間又は 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

海外第 3 相試験におけるウイルス学的転帰を表 1.8-2 に示す。

表 1.8-2 海外第 3 相試験におけるウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

試験番号	GS-US-337-0102 (ION-1)		GS-US-337-0109 (ION-2)				GS-US-337-0108 (ION-3)		
	12 週		12 週		24 週		8 週		12 週
レジメン	LDV/SOF	LDV/SOF +RBV	LDV/SOF	LDV/SOF +RBV	LDV/SOF	LDV/SOF +RBV	LDV/SOF	LDV/SOF +RBV	LDV/SOF
SVR12 率	97.7% (209/214)	97.2% (211/217)	93.6% (102/109)	96.4% (107/111)	99.1% (108/109)	99.1% (110/111)	94.0% (202/215)	93.1% (201/216)	95.4% (206/216)
95% 信頼区間	94.6-99.2	94.1-99.0	87.2-97.4	91.0-99.0	95.0-100.0	95.1-100.0	89.9-96.7	88.8-96.1	91.7-97.8
再燃	0.5% (1/213)	0 (0/217)	6.5% (7/108)	3.6% (4/111)	0 (0/109)	0 (0/110)	5.1% (11/215)	4.2% (9/214)	1.4% (3/216)
その他	1.9% (4/214)	2.8% (6/217)	0 (0/109)	0 (0/111)	0.9% (1/109)	0 (0/111)	0.9% (2/215)	2.8% (6/216)	3.2% (7/216)

再燃：治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満を達成し、その後に HCV RNA 量が定量限界以上に上昇したことが確認された症例、その他：SVR12 が達成できず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった症例（追跡調査不能例等）

未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象とした海外第 3 相試験 3 試験全てで、高い有効性が認められ、各試験において主要評価項目が達成された。

GS-US-337-0102 (ION-1) 試験では、RBV 併用又は非併用下の 12 週間投与群で、ともに主要有効性評価項目である SVR12 率がヒストリカルコントロールの SVR12 率（60%）よりも高かった（ $p<0.001$ ）。SVR12 率は、LDV/SOF 12 週間投与群で 97.7%（95%信頼区間：94.6%～99.2%）、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群で 97.2%（95%信頼区間：94.1%～99.0%）であった。

GS-US-337-0109 (ION-2) 試験では、4 つの全ての投与群で、主要有効性評価項目である SVR12 率はヒストリカルコントロールの SVR12 率（25%）よりも高かった（ $p<0.001$ ）。

GS-US-337-0108 (ION-3) 試験では、3 つの全ての投与群で、主要有効性評価項目である SVR12

率は補正したヒストリカルコントロールの SVR12 率（60%）よりも統計学的に有意に高かった（ $P<0.001$ ）。LDV/SOF（RBV 併用又は非併用）8 週間投与はいずれも LDV/SOF 12 週間投与と比較して非劣性であった（97.5%信頼区間の下限値はそれぞれ-6.4%及び-7.5%）。また、LDV/SOF 8 週間投与は LDV/SOF+RBV 8 週間投与と比較して非劣性であった（95%信頼区間の下限値は-3.9%）。両投与群間での CI の下限値はいずれも、非劣性マージンとして既定された-12%よりも大きかった。

海外第 3 相試験では、LDV/SOF±RBV 12 週間投与により、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染の未治療被験者で 95～99%、既治療被験者で 94～96%の SVR12 率を示した（第 2 部（7）臨床概要 2.3.1.2 項～2.3.1.4 項参照）。

なお、これら海外第 3 相試験で得られた高い SVR 率は、先に示した通り、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染日本人被験者を対象に実施された本剤の国内第 3 相試験においても確認されている。

国内外で実施された第 3 相試験 4 試験の有害事象の概要を表 1.8- 3 示す。

表 1.8- 3 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	GS-US-337-0113	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2) GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0109 (ION-2) GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0113	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2) GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0109 (ION-2) GS-US-337-0102 (ION-1)
	LDV/SOF				LDV/SOF+RBV			
	12 週 (157 例)	8 週 (215 例)	12 週 (539 例)	24 週 (326 例)	12 週 (161 例)	8 週 (216 例)	12 週 (328 例)	24 週 (328 例)
有害事象発現	104 (66.2%)	145 (67.4%)	390 (72.4%)	265 (81.3%)	123 (76.4%)	165 (76.4%)	280 (85.4%)	300 (91.5%)
Grade 3 又は 4	3 (1.9%)	2 (0.9%)	13 (2.4%)	31 (9.5%)	2 (1.2%)	8 (3.7%)	17 (5.2%)	20 (6.1%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	34 (21.7%)	82 (38.1%)	237 (44.0%)	165 (50.6%)	81(50.3%)	133 (61.6%)	229 (69.8%)	255 (77.7%)
Grade 3 又は 4	1 (0.6%)	0	2 (0.4%)	9 (2.8%)	2 (1.2%)	6 (2.8%)	10 (3.0%)	11 (3.4%)
重篤な有害事象発現	2 (1.3%)	4 (1.9%)	6 (1.1%)	24 (7.4%)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象	0	0	0	4 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.3%)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	3 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (2.4%)
本剤の投与中止に至った有害事象	0	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	0	6 (1.8%)
治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象	1 (0.6%)	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	20 (12.4%)	17 (7.9%)	46 (14.0%)	55 (16.8%)
本剤の休薬に至った有害事象	1 (0.6%)	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)
死亡	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

本剤の 12 週間投与による Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現は少なく、本剤による治療は概して安全で、忍容性は良好であった。また、RBV 併用下では有害事象発現率が明らかに上昇した。さらに、RBV の用量調整が頻繁に必要となることと一致して、治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、LDV/SOF 群に比べ LDV/SOF+RBV 群で高かった。

国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）では、治験薬と関連ありと判断された治療下で発現し

た重篤な有害事象 2 件（急性心筋梗塞及び心停止）が LDV/SOF+RBV 群で発現した。有害事象（心停止）による死亡例が LDV/SOF+RBV 群に 1 例報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で発現し、いずれも LDV/SOF+RBV 群であった。この 3 例のうち 2 例では LDV/SOF 及び RBV の投与を中止し、残る 1 例は RBV の投与を中止したが、LDV/SOF 投与は継続された。

国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）で、発現頻度の高い有害事象は、LDV/SOF 群で鼻咽頭炎（28.7%、45 例）、頭痛（7.0%、11 例）、倦怠感（5.7%、9 例）、LDV/SOF+RBV 群で鼻咽頭炎（24.2%、39 例）、貧血（14.3%、23 例）、頭痛及び発疹（それぞれ 8.7%、14 例）であった。鼻咽頭炎が両投与群で頻度が高いのは、本試験を冬に実施したことが関連していた。なお、貧血、頭痛及び発疹を発現した被験者の重症度及び頻度は RBV の添付文書情報や臨床試験で得られた結果と同様であった^{1,2,3}。

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団において頻度の高い有害事象は、疲労（29.3%）、頭痛（23.1%）及び悪心（13.5%）であった。これらの事象はいずれも LDV/SOF 群に比べて LDV/SOF+RBV 群でより多く報告され、LDV/SOF 群及び LDV/SOF+RBV 群の発現率はそれぞれ、疲労が 22.2%及び 38.0%、頭痛が 20.6%及び 26.1%、悪心が 10.4%及び 17.4%であった。

国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113 試験）では、ベースライン時に肝硬変の有無による有害事象発現率についても解析した。LDV/SOF 群では、肝硬変の有無に関係なく有害事象発現率は同様であった。しかし、LDV/SOF+RBV 群では、肝硬変を有する被験者の有害事象発現率が肝硬変のない被験者に比べて高かった。

以上のとおり、本剤は、代償性肝硬変の有無及び年齢に関わらず、未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染（C 型代償性肝硬変を含む）に対し、高い有効性及び好ましい安全性を示した。また、本剤は、IFN をベースとした前治療に無効又は不耐容であった患者に対しても安全で有効であった。これらの知見に基づき、効能・効果を「セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」と設定した。

参考文献

1. コペガス®錠 200mg 添付文書. 第 14 版, 中外製薬株式会社, 2013 年 11 月改訂. (第 5.4.101 項)
2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998;339 (21):1485-92. (第 5.4.62 項)
3. Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. Hepatology 1997;26 (2):473-7.(第 5.4.8 項)

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

1.8.2.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。

1.8.2.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤を使用する前に、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の診断を行う必要がある旨を注意喚起するために設定した。

1.8.2.3 用法・用量及び設定根拠

1.8.2.3.1 用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12週間経口投与する。

1.8.2.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤の有効成分であるLDV及びSOFの含量は、それぞれの単剤としての用量設定に基づき選択した。以下に、SOF及びLDVの用量の設定根拠を述べる。

ソホスブビル

SOF単剤としての臨床プログラムでは、初期の海外第1相、第2相試験において、結晶形の異なる原薬であるGS-9851（SOFとそのジアステレオマーの混合物）又はSOFが用いられた。薬物動態／薬力学の関連性の検討には、GS-9851又はSOF単剤の3日間単独投与及びSOFとPeg-IFN α 及びRBVの3剤併用投与で得られたデータを用いた。SOFの経口投与後の全身曝露はGS-331007が大部分を占めていたことから、曝露-用量反応関係の探索にあたっては主にGS-331007の薬物動態データを用いた。SOF 400 mgの単独投与又はPeg-IFN α 及びRBVとの併用投与により得られたGS-331007の平均曝露量におけるウイルス減少量をE_{max}モデルに従って推定したところ、最大ウイルス減少量の約90%に相当し、ほぼ最大の抗ウイルス活性を示すと推測された。SOFの薬物動態データを用いた場合も同様の結果が得られた。

さらに、Peg-IFN α 及びRBV併用下におけるSOFの用量設定試験（P7977-0221試験及びP7977-0422試験）で得られた有効性及び安全性の結果から（ソバルティ®錠400 mg申請資料）、慢性HCV感染の治療におけるRBV又はPeg-IFN及びRBVと併用したときのSOFの用量として400 mgを選択した。

レジパスビル

LDVの用量は、第1相proof-of-concept試験（GS-US-256-0102試験）成績及びジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者を対象とした第2相試験（GS-US-248-0120試験）成績に基づき90 mgが選択された。GS-US-256-0102試験では、ジェノタイプ1a又は1bのHCV感染被験者を対象として、LDVの単独投与（1、3、10、30、90 mg、1日1回3日間投与）を評価した。その結果、3日間投与終了時点の血漿中LDV濃度は、ジェノタイプ1のHCVに対しタンパク結合率を用いて補正した平均推定EC₉₀値（最大効果の90%の効果を示す薬物濃度）を十分上回っていた（ただし1 mg投与群を除く）。LDV 3、10、30又は90 mgを1日1回投与されたジェノタイプ1aの慢性HCV感染被験者におけるDay 3のトラフ時（投与直前）のLDV血漿中濃度（C_{tau}）の平均値は、ジェノタイプ1aのHCVに対するEC₉₀値（平均値：0.91 ng/mL）よりも、それぞれ約2.60、9.12、51.1、

127.4 倍高値であった。予測されたとおり、10 mg では、LDV の薬物動態はジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者とジェノタイプ 1b の HCV 感染被験者とで同様であった。LDV 10、30 及び 90 mg 投与後、同様かつ最大の抗ウイルス応答（中央値として約 3 log₁₀ IU/mL の減少）が認められた。E_{max} モデルにより、ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者では、LDV を 30 mg 以上の用量を投与したときに得られる曝露量で、最大抗ウイルス応答の 95%を超えることが示され、90 mg を超えた用量を投与しても、更に有意な HCV RNA 減少が得られる可能性は低いと考えられた。LDV の安全性、抗ウイルス活性及び薬物動態に基づいて 1 日 1 回投与が支持されていることから、第 2 相用量設定試験（GS-US-248-0120 試験）で評価する LDV の用量として、30 及び 90 mg を選択した。

第 2 相試験の GS-US-248-0120 試験では、未治療のジェノタイプ 1a 又は 1b の慢性 HCV 感染被験者を対象として、LDV 30 又は 90 mg、DAA である VDV 及び TGV（HCV 治療レジメンとして過去に検討された）、さらに RBV を含む 4 剤を併用投与した際の安全性、忍容性及び抗ウイルス効果を評価した。LDV 90 mg 投与群のウイルス学的ブレイクスルーの発現率（10.6%）は、LDV 30 mg 投与群の発現率（19.6%）の約半分であった。SVR24 率は、LDV 30 mg + DAA の 24 週間投与群と比較して LDV 90 mg + DAA の 12 又は 24 週間投与群で統計学的有意差は認められなかったが数値的に高かった。以上の結果から、LDV/SOF 配合錠の臨床開発プログラムでは LDV の用量として高用量の 90 mg を評価することが裏付けられた。

レジパスビル/ソホスブビル

第 3 相試験での LDV/SOF 配合錠の投与に先立って第 1 相試験（GS-US-334-0111 試験）を行い、SOF 400 mg と LDV 90 mg の薬物相互作用の可能性について評価した。LDV と SOF を併用投与したとき、LDV の薬物動態に影響はなかったが、SOF の曝露量は増大した。しかし、この増大は、SOF 単剤を単独投与した開発プログラムでも確認されていた範囲内であり、SOF の安全性及び有効性の観点から臨床的に有意な増加ではないと判断されたことから、いずれの薬剤についても用量調整は行わなかった。続いて、今回申請する LDV/SOF 配合錠について相対的バイオアベイラビリティ試験（GS-US-337-0101 試験）を実施し、第 3 相試験実施を支持する成績を得た。LDV/SOF 配合錠開発プログラムにおける第 3 相試験終了後、HCV 感染被験者における LDV、SOF 及び GS-331007 の曝露量について、確立された E_{max} モデルを用いて評価した。その結果、これら被験者における薬物曝露量は至適用量の投与により、用量-反応曲線で最大の反応が得られる付近に達していた。以上の結果から、LDV/SOF 配合錠の配合成分として、SOF 400 mg 及び LDV 90 mg の用量を用いることが可能と考えられた。

ICH-E5 に準拠し日本人及び白人健康被験者を対象とした薬物動態ブリッジング試験である GS-US-334-0111 試験では、LDV、SOF 及びその代謝物のいずれにおいても、日本人と白人で本剤単回投与後の薬物動態に明らかな差が認められなかった。また、国内第 3 相試験開始時点でのジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染に対する治療は日本と海外で類似していた。これらのことから、海外臨床試験の結果をジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者へ外挿することは可能であると考えられた。したがって、有効成分として LDV 90 mg 及び SOF 400 mg を含有する本剤をジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者へ投与することは可能と判断した。

以上を踏まえ、国内では未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象に、本剤単独又は本剤とリバビリン（RBV）の併用投与時の有効性及び安全性を検証する国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）を実施した。本試験において、未治療及び前治療のある被験者ともに本剤単独による 12 週間投与により全例が SVR12 を達成し（表 1.8- 1）、肝硬変の有無、年齢、性別、ベースラインの HCV RNA 量、IL28B 遺伝子型など部分集団において有効性に差は認められなかった。また、本剤の 12 週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。これらの結果は先に海外で実施された第 3 相試験で確立された有効性及び安全性の知見と一致している。

本剤の 12 週間投与は、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染の治療において、本剤は治療歴や肝硬変の有無に関わらず有効かつ安全で短期間の、さらに IFN 及び RBV の併用を必要としない一剤型レジメンを提供するものである。

以上のとおり、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者の治療における 12 週間投与の妥当性を確認し、用法・用量を設定した。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠

1.8.2.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

1.8.2.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤はソホスブビルを含有しており、過量投与となる可能性があることから、本剤とソホスブビルを含有する製剤との併用を制限した。

1.8.2.5 使用上の注意及び設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【警告】 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。	本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に診断された患者に対して使用する必要があるために設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎機能障害（$\text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	1. 本剤の成分に対し過敏症状のある患者では、重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。 2. 重度の腎機能障害及び透析を必要とする腎不全の患者における安全性は確認されていないことから設定した。 3. 本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため設定した。
1. 重要な基本的注意 本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。 なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。 注：β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。	海外市販後において、本剤の有効成分のひとつであるSOFを含むレジメンで、徐脈を含む心不整脈イベントの発現が報告されていることから設定した。

1.8 添付文書（案）
ハーボニー® 配合錠

使用上の注意		設定根拠																									
2. 相互作用 レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照）。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン （リファジン）</td><td rowspan="4">本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="4">これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン （テグレートール）</td></tr> <tr> <td>フェニトイン （アレピアチン）</td></tr> <tr> <td>セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td></tr> </tbody> </table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="3">レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。</td></tr> <tr> <td>H₂受容体拮抗剤 ファモチジン等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H₂受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12時間の間隔をあけて投与する（【薬物動態】の項参照）。</td></tr> <tr> <td>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr> <tr> <td>アミオダロン</td><td>徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。</td><td>機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。</td><td>レジパスビルの腸管でのP-gpの阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン （リファジン）	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	カルバマゼピン （テグレートール）	フェニトイン （アレピアチン）	セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12時間の間隔をあけて投与する（【薬物動態】の項参照）。	プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること（【薬物動態】の項参照）。	アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。	ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管でのP-gpの阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。	非臨床試験成績、薬物相互作用を検討した臨床薬理試験成績及び海外で市販後に報告された事案に基づき設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
リファンピシン （リファジン）	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。																									
カルバマゼピン （テグレートール）																											
フェニトイン （アレピアチン）																											
セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。																									
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12時間の間隔をあけて投与する（【薬物動態】の項参照）。																										
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること（【薬物動態】の項参照）。																										
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。																									
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管でのP-gpの阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。																									

1.8 添付文書（案）
ハーボニー® 配合錠

使用上の注意			設定根拠																			
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファブチン</td><td rowspan="2">レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="2">これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>フェノバルビタール</td></tr><tr><td>テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤</td><td>テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。</td><td>作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。</td></tr><tr><td>ロスバスタチン</td><td>ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。</td><td>レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン	レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。	フェノバルビタール	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。	ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
リファブチン	レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。																				
フェノバルビタール																						
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。																				
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。																				
3. 副作用 ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験において、157例中34例（21.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症5例（3.2%）、悪心及び口内炎各4例（2.5%）等であった。（承認時） 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>血液・リンパ系</td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織</td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>疲労</td></tr></table> 注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。（承認時までのデータ）			器官分類	5%未満	頻度不明 ^{注)}	血液・リンパ系	貧血		神経系	頭痛		消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感		皮膚および皮下組織	そう痒症、発疹		その他		疲労	国内第3相臨床試験及び海外臨床試験で発現した副作用に基づき設定した。	
器官分類	5%未満	頻度不明 ^{注)}																				
血液・リンパ系	貧血																					
神経系	頭痛																					
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感																					
皮膚および皮下組織	そう痒症、発疹																					
その他		疲労																				
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。			高齢者における一般的な注意を設定した。																			
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められている。]			妊婦、産婦及び授乳婦における臨床データがないことから設定した。																			
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。			小児等への使用経験がないため設定した。																			

1.8 添付文書（案）
ハーボニー® 配合錠

使用上の注意	設定根拠
7. 過量投与 徴候、症状：健康成人にレジパスビル 120 mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与による有害な作用は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去されとの報告がある（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。	海外臨床試験成績に基づき、過量投与時の対処法を記載した。

ハーボニー[®] 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 レジパスビル

1.9.1.1 JAN

平成 27 年 2 月 24 日付薬食審査第発 0224 第 1 号により、登録番号 26-1-B1 で通知された。

JAN :

(日本名) レジパスビル アセトン付加物

(英 名) Ledipasvir Acetate

化学名:

(日本名) {(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6S)-5-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル]-9*H*-フルオレン-2-イル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチル アセトン付加物

(英 名) Methyl{(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6S)-5-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetate

1.9.1.2 INN

WHO Drug Information Vol.27, 2014: r-INN List71 により、ledipasvir として掲載されている。

1.9.2 ソホスブビル

1.9.2.1 JAN

平成 26 年 11 月 26 日付薬食審査第発 1126 第 1 号により、登録番号 25-2-B1 で通知された。

JAN :

(日本名) ソホスブビル

(英 名) Sofosbuvir

化学名:

(日本名) *N*-[(*S*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-*L*-アラニン 1-メチルエチル

(英 名) 1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-*L*-alaninate

1.9.2.2 INN

WHO Drug Information Vol.27, 2013: r-INN List70 により、sofosbuvir として掲載されている。

薬食審査発 0224 第 1 号
平成 27 年 2 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

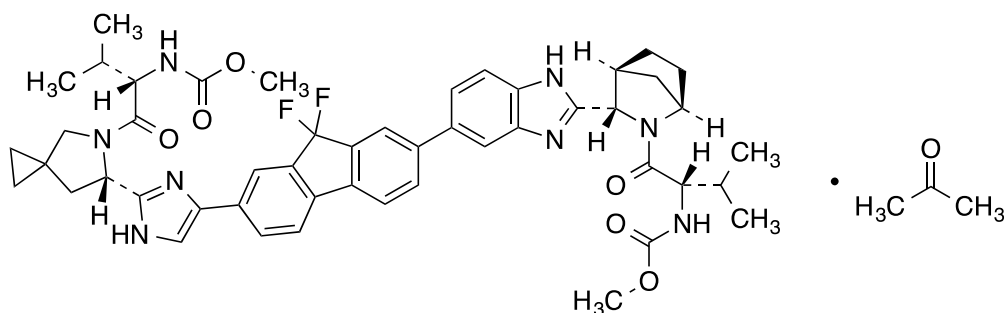
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 26-1-B1

JAN（日本名）：レジパスビル アセトン付加物

JAN（英 名）：Ledipasvir Acetonate



$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6 \cdot C_3H_6O$

{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル
ブタノイル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル]-9*H*-フルオレン-2-イル)-1*H*-ベン
ズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン
酸メチル }アセトン付加物

Methyl{[(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-
methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-
yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetate

薬食審査発 1126 第 1 号
平成 26 年 11 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 24 年 11 月 2 日薬食審査発 1102 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。）の別添中、登録番号 22-4-A1 及び 22-4-A3 の記載内容について、国際一般名（INN）との整合性を図り、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

さらに、「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 1 月 9 日薬食審査発 0109 第 1 号及び平成 26 年 4 月 25 日薬食審査発 0425 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 24-5-B7 及び 25-1-A3 の記載内容について、別添 3 のとおり変更するので、併せて御留意願いたい。

（参照）

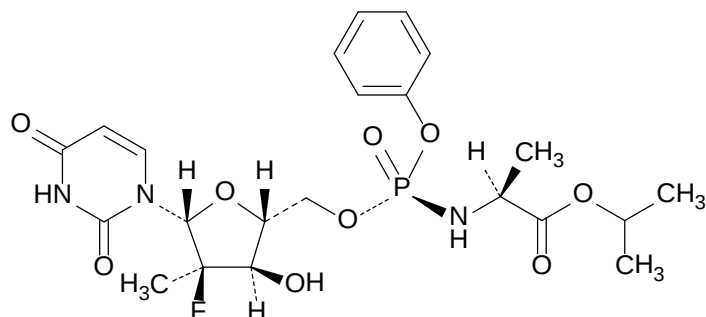
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 25-2-B1

JAN（日本名）：ソホスブビル

JAN（英 名）：Sofosbuvir



$C_{22}H_{29}FN_3O_9P$

N[(*S*)-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-L-アラニン 1-メチルエチル

1-Methylethyl *N*[(*S*)-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ハーボニー[®] 配合錠

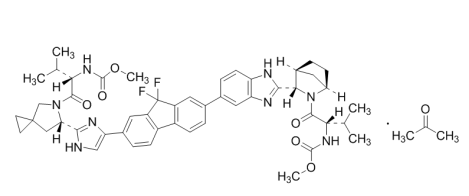
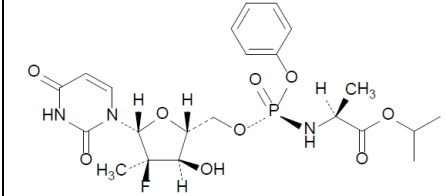
第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	{(1 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6 <i>S</i>)-5-{(2 <i>S</i>)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]-9 <i>H</i> -フルオレン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチルーアセトン付加物 (別名：レジパスビル アセトン付加物)		<i>N</i> -[(<i>S</i>)-{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,4- ジ オ キ ソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2 <i>H</i>)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]- <i>L</i> -アラニン 1-メチルエチル (別名：ソホスブビル)			
構造式						
効能・効果	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善					
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg) を 12 週間経口投与する。					
劇薬等の指定						
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体：レジパスビル／ソホスブビル 製剤：ハーボニー®錠 1 錠中にレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する。					
毒性	<レジパスビル／ソホスブビル併用> 該当する資料なし					
	<レジパスビル> 単回投与毒性 独立した単回投与毒性試験は実施していないが、ラット単回経口投与薬物動態試験において 600 mg/kg までの投与で、死亡は認められなかった。					
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	4 週間	経口	20、60 及び 300	300	なし
	ラット	2 週間	経口	10、30 及び 100	100	なし
	ラット	26 週間	経口	10、30 及び 100	100	なし
	イヌ	2 週間	経口	3、10 及び 30	10	30：体重減少、摂餌量低下 (1 週目のみ)
イヌ	39 週間	経口	3、10 及び 30	30	なし	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ハーボニー®配合錠

	＜ソホスブビル＞*					
	単回投与毒性					
	動物種	投与経路		概略の致死量		主な所見
	ラット	経口		>1800 mg/kg		なし
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	13週間	経口	100、300 及び 1000	雄：100 雌：300	300：体重増加抑制 (雄) 1000：体重増加抑 制、摂餌量低下
	ラット	28日間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
	ラット	13週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
	ラット	26週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
	イヌ	28日間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟 便、体重減少、赤血 球パラメーター低下 及び骨髓赤血球生成 能低下 (雄)
	イヌ	13週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟 便、体重増加抑制、 赤血球パラメーター 低下及び骨髓赤血球 生成能低下、関連す る病理所見を伴う胃 粘膜上の黒色病巣 (雄 1 匹)
	イヌ	39週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟 便、腸管出血による 切迫屠殺 (雄 1 匹)
*: ソバルディ®錠 400 mg 申請時（平成 26 年 6 月 27 日）に提出した表を再掲した。						
副作用	国内第 3 相臨床試験					
	副作用発現率：21.7%（34/157 例）					
	副作用の種類			例数		
	そう痒症			5		
	悪心			4		
	口内炎			4		
	頭痛			3		
	便秘			3		
	腹部不快感			3		
	貧血			2		
発疹			2			
			等			
会社	ギリアド・サイエンシズ 株式会社			製剤：輸入		

ハーボニー® 配合錠

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

ギリアド・サイエンス株式会社

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	3
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	15
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	24

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

該当せず

3.2.S 原薬（ソホスブビル）

当該資料は平成26年6月27日に製造販売承認申請した「ソバルディ®錠400mg」（システム受付番号：[REDACTED]）の添付資料（原薬「ソホスブビル」）として提出済みである。

3.2.S 原薬（レジパスビルアセトン和物）

3.2.S.1 一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	—	3.2.S.1.1 Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	—	3.2.S.1.2 Structure	評価
3.2.S.1.3	—	3.2.S.1.3 General Properties	評価

3.2.S.2 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	—	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	評価
3.2.S.2.2	—	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.2	—	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls [GILEAD ALBERTA, ULC]	評価
3.2.S.2.2	—	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls [REDACTED]	評価
3.2.S.2.2	—	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls [REDACTED]	評価
3.2.S.2.3	—	SECTION 3.2.S.2.3—CONTROL OF MATERIALS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R135.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R003.02	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R018.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R019.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R025.02	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R052.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R054.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R057.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R058.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R067.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R082.02	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.3	SPEC-R117.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R118.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R125.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R243.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R258.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R301.02	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R319.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R326.02	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R355.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R376.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R378.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R380.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R381.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R383.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R385.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R387.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R391.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R398.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R399.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R400.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R401.00	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R402.01	RAW MATERIAL CONTROL SPECIFICATIONS	評価
3.2.S.2.4	—	SECTION 3.2.S.2.4—CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	評価
3.2.S.2.5	—	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	—	SECTION 3.2.S.2.6—MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	評価

3.2.S.3 特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	—	SECTION 3.2.S.3.1—ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	評価
3.2.S.3.2	—	3.2.S.3.2 Impurities	評価

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	—	3.2.S.4.1 Specification	評価
3.2.S.4.1	GSPEC-215-81.00	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.2	—	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	TM-225.00	Appearance Test Using the Munsell Color System	評価
3.2.S.4.2	TM-216.01	Identification, Assay, and Impurity Content of Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance by HPLC	評価
3.2.S.4.2	TM-217.00	Residual Solvent Content and Identification of Acetone in Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance by Gas Chromatography	評価
3.2.S.4.2	TM-007.01	Clarity of Solution	評価
3.2.S.4.2	TM-218.01	Elemental Impurity Analysis of Ledipasvir Acetone Solvate by ICP-MS	評価
3.2.S.4.3	—	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	QAVAl-1148R.01	Verification of STM-0050 for the Identification of Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance by Ultraviolet-Visible (UV-Vis) Spectrophotometry	評価
3.2.S.4.3	QAVAl-1238R.02	Validation of TM-216 (STM-2019): Identification, Assay and Impurities of Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance by HPLC	評価
3.2.S.4.3	QAVAl-1207R.02	Validation of TM-217 (STM-2287): Residual Solvent Content and Identification of Acetone in Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance by Gas Chromatography	評価
3.2.S.4.3	QAVAl-1147R.00	Verification of STM-0049 for Clarity of Solution Determination of Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance	評価
3.2.S.4.3	ABVAL-R0669.00	Validation of STM-2717 "Elemental Impurity Analysis of Ledipasvir Acetone Solvate (GS-5885-03) by ICP-MS"	評価
3.2.S.4.3	QAVAl-1236R.00	Method Verification Report for the Water Content Determination of Ledipasvir Acetone Solvate (GS-5885-03) Drug Substance by Coulometric Karl Fischer Titration	評価
3.2.S.4.4	—	3.2.S.4.4 Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	—	SECTION 3.2.S.4.5—JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	—	SECTION 3.2.S.5—REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	評価
3.2.S.5	SPEC-0392.00	QUALITY SPECIFICATION	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	—	3.2.S.6 Container Closure System	評価

3.2.S.7 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	—	SECTION 3.2.S.7.1—STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	評価
3.2.S.7.2	—	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	—	3.2.S.7.3 Stability Data	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [25°C/60%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] Stress Study [-20°C]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] Stress Study [5°C]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] Stress Study [50°C]	評価
3.2.S.7.3	—	Ledipasvir Acetone Solvate Drug Substance - Lot [REDACTED] Photostability Study	評価

3.2.P 製剤（ハーボニー®配合錠）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	—	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	—	SECTION 3.2.P.2.1—COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	評価
3.2.P.2.2	—	SECTION 3.2.P.2.2—DRUG PRODUCT	評価
3.2.P.2.3	—	SECTION 3.2.P.2.3—MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	評価
3.2.P.2.4	—	3.2.P.2.4 Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	—	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	—	3.2.P.2.6 Compatibility	評価

3.2.P.3 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	—	3.2.P.3.1 Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	—	3.2.P.3.2 Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	—	SECTION 3.2.P.3.3—DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	評価
3.2.P.3.4	—	SECTION 3.2.P.3.4—CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	評価
3.2.P.3.4	GSPEC-217-81.00	Ledipasvir spray-dried dispersion, Bulk Powder	評価
3.2.P.3.4	—	LEDIPASVIR SPRAY-DRIED DISPERSION ANALYTICAL SUMMARY	評価
3.2.P.3.4	TM-220.00	Identification, Assay, and Degradation Product Content of Ledipasvir Spray-Dried Dispersion by HPLC	評価
3.2.P.3.4	TM-221.00	Residual Solvents in Ledipasvir Spray-Dried Dispersion, Bulk Powder, by Headspace Gas Chromatography	評価
3.2.P.3.4	TM-222.00	Identification of Ledipasvir Spray-dried Dispersion by Near-Infrared Spectroscopy	評価
3.2.P.3.4	TM-223.00	Particle Size Analysis of Ledipasvir Spray-Dried Dispersion by Laser Light Scattering	評価
3.2.P.3.4	TM-224.00	Determination of Water Content in Ledipasvir Spray-Dried Dispersion, Bulk Powder by Coulometric Karl Fischer Titration	評価
3.2.P.3.4	TM-225.00	Appearance Test Using the Munsell Color System	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.4	—	LEDIPASVIR SPRAY-DRIED DISPERSION STABILITY SUMMARY	評価
3.2.P.3.4	—	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [LEDIPASVIR SPRAY-DRIED DISPERSION]	評価
3.2.P.3.4	—	LEDIPASVIR SPRAY-DRIED DISPERSION STABILITY DATA	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [25 °C/60%RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [25 °C/60% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [25 °C/60% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [25 °C/60% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [25 °C/60% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [30 °C/65% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [30 °C/65% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [30 °C/65% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [30 °C/65%RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [30 °C/65% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [40 °C/75% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [40 °C/75%RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [40 °C/75% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [40 °C/75%RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [40 °C/75% RH]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [Photostability]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [-20 °C]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [5 °C]	評価
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [60 °C]	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.4	—	Ledipasvir Spray-Dried Dispersion - Lot [REDACTED] [3 cycles between 40°C/75%RH and -20°C (freezer), 2 days at each condition; total of 12 days]	評価
3.2.P.3.5	—	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.P.3.5	QAVAl-1640R.00	Validation of Ledipasvir Spray Dried Dispersion, 50% w/w Bulk Powder at [REDACTED]	評価
3.2.P.3.5	HE.QSP.PVP145.0.EN	19WG06-50 Process Validation Protocol	評価
3.2.P.3.5	HE.QSR.PV176.0.EN	19WG06-50 Process Validation Report	評価
3.2.P.3.5	HE.QSR.PV176-A1.0.EN	19WG06-50 Process Validation Report - Homogeneity results	評価
3.2.P.3.5	HE.QSR.PV176-A2.0.EN	19WG06-50 Process Validation Report - Deviations	評価
3.2.P.3.5	PVR.103	Process Validation Report	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	—	3.2.P.4.1 Specifications	評価
3.2.P.4.1	GSPEC-092-00.00	Opadry II Orange 85F13912	評価
3.2.P.4.2	—	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	—	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	—	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	—	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.5	—	BSE/TSE Issues for NF Lactose	評価
3.2.P.4.5	—	Magnesium Stearate / Product Regulatory Data Sheet	評価
3.2.P.4.5	—	OPADRY® II Complete Film Coating System 85F13912 Orange	評価
3.2.P.4.6	—	3.2.P.4.6 Novel Excipients	評価

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	—	3.2.P.5.1 Specifications	評価
3.2.P.5.1	GSPEC-216-81.00	Sofosbuvir/ Ledipasvir Tablets	評価
3.2.P.5.2	—	SECTION 3.2.P.5.2—ANALYTICAL PROCEDURES	評価
3.2.P.5.2	PDM-1586.00	Development and Rationale for the SOF/LDV Tablet Dissolution Method	評価
3.2.P.5.2	TM-004.01	Appearance Test	評価
3.2.P.5.2	TM-213.01	Dissolution of SOF/LDV Tablets	評価
3.2.P.5.2	TM-214.00	Identification, Strength, and Degradation Product Content of SOF/LDV Tablets	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.2	TM-215.03	Identification, Strength, and Content Uniformity of SOF/LDV Tablets	評価
3.2.P.5.2	TM-219.00	Identification of SOF/LDV Tablets by UV Spectrophotometry	評価
3.2.P.5.3	—	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-1323R.02	Method Verification Report for the Water Content Determination of SOF/LDV Tablets by Volumetric Karl Fischer Titration	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-1358R.01	Validation of TM-219 (STM-2553): Identification of SOF/LDV Tablets by UV Spectrophotometry	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-1360R.01	Validation of TM-215 (STM-2543): Identification, Strength, and Content Uniformity of SOF/LDV Tablets and Powder Blend by UPLC	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-1361R.02	Validation of TM-213(STM-2544): Dissolution of SOF/LDV Tablets	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-1381R.01	Validation of TM-214 (STM-2542): Identification, Strength, and Degradation Product Content of SOF/LDV Tablets	評価
3.2.P.5.4	—	SECTION 3.2.P.5.4—BATCH ANALYSES	評価
3.2.P.5.5	—	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	評価
3.2.P.5.6	—	SECTION 3.2.P.5.6—JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	評価

3.2.P.6 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	—	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.6	—	GS-5885 Solid Dispersion, Bulk Powder Identity Standard	評価
3.2.P.6	—	GS-606965 Authentic Substance	評価
3.2.P.6	—	GS-7977 System Suitability Standard	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	—	3.2.P.7 Container Closure System	評価

3.2.P.8 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	—	SECTION 3.2.P.8.1—STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	評価
3.2.P.8.2	—	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	—	3.2.P.8.3 Stability Data	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [redacted] [30°C/65%RH]	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [30°C/65%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Open-Dish Study [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Open-Dish Study [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Photostability Study	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Stress Study [5°C]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Stress Study [50°C]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot Stress Study [25°C/80%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot (18 箇月データ追加)	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot (18 箇月データ追加)	評価
3.2.P.8.3	—	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg Tablets - Lot (18 箇月データ追加)	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.1	—	3.2.A.1 Facilities and Equipment	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.2	—	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Information	評価

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.3	—	3.2.A.3 Excipients	評価

3.2.R 各極の要求資料

提出資料なし

3.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.1	—	Qiang Yang, et al., Controlling the Genotoxins Ethyl Chloride and Methyl Chloride Formed During the Preparation of Amine Hydrochloride Salts from Solutions of Ethanol and Methanol. Organic Process Research & Development, 13, 786-791 (2009).	参考
3.3.2	—	Richard J., Sr. Sax's dangerous properties of industrial materials - 11th ed. Lewis. John Wiley & Sons, Inc. 2004.	参考
3.3.3	—	Monograph for "Copovidone (Copolyvidone)", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 212-214 (2012).	参考
3.3.4	—	Monograph for "Cellulose, Microcrystalline", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 140-144 (2012).	参考
3.3.5	—	Monograph for "Lactose, Monohydrate", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 415-420 (2012).	参考
3.3.6	—	Monograph for "Croscarmellose Sodium" Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 224-226 (2012).	参考
3.3.7	—	Monograph for "Magnesium Stearate", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 457-462 (2012).	参考
3.3.8	—	Monograph for "Colloidal Silicon Dioxide", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 198-201 (2012).	参考
3.3.9	—	Bruno C. Hancock, Sheri L. Shamblin, and George Zografi, Molecular Mobility of Amorphous	参考

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
		Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures, Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 6 (1995).	
3.3.10	—	Amrit Paudel, et al., Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations, International Journal of Pharmaceutics, 453, 253-284 (2013).	参考
3.3.11	—	Win Loung Chiou and Sidney Riegelman, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 60, Number 9 (September 1971).	参考
3.3.12	—	Owen I. Corrigan, Mechanisms of Dissolution of Fast Release Solid Dispersions, Drug Development and Industrial Pharmacy, 11 (2&3), 697-724 (1985).	参考
3.3.13	—	Reinhard Vehring, Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying, Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 5 May 2008.	参考
3.3.14	—	Pia Thybo, et al., Scaling Up the Spray Drying Process from Pilot to Production Scale Using an Atomized Droplet Size Criterion, Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 7, July 2008.	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

該当せず

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	PC-256-2037	Antiviral Activity of GS-5885 Against Genotype 1 to 6 HCV	評価
4.2.1.1.2	PC-281-2007	Antiviral Activity and Selectivity of GS-5816 Against HCV Genotypes 1 to 6	参考
4.2.1.1.3	PC-256-2014	Antiviral Activity of GS-5885 Against Genotype 2a Infectious Hepatitis C Virus	評価
4.2.1.1.4	PC-256-2032	Susceptibility of Treatment-naïve HCV Genotype 1 Clinical Isolates to Ledipasvir and GS-5816	評価
4.2.1.1.5	PC-256-2029	Virology Study Report for GS-US-256-0102	評価
4.2.1.1.6	PC-256-2016	In Vitro Selection of Resistance to GS-5885 and Genotypic and Phenotypic Analyses of GS-5885 Resistance Mutations	評価
4.2.1.1.7	PC-256-2031	In Vitro Selection of Resistance to GS-5885 and Genotypic and Phenotypic Analyses of GS-5885 Resistance Mutations in Genotype 1a Replicons	評価
4.2.1.1.8	PC-256-2017	Cross Resistance Profile of GS-5885 Against Known HCV Drug-Resistance Mutations	評価
4.2.1.1.9	PC-281-2023	In Vitro Potency of GS-5816 against Genotype 1a NS5A Resistance Associated Variants	参考
4.2.1.1.10	PC-256-2033	Cross-Resistance and Fitness of HCV NS3, NS5A, and NS5B Single, Double, and Triple Class Mutants with Sofosbuvir and other anti-HCV Agents	評価
4.2.1.1.11	PC-334-2010	In Vitro Selection of Resistance to Sofosbuvir in Genotype 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a Replicons	評価
4.2.1.1.12	PC-334-2006	Activity of GS-7977 against NS5A and NS5B Mutant Replicons	評価
4.2.1.1.13	PC-334-2004	Combination Activity of GS-7977 and GS-5885, GS-5816, GS-9190, GS-9669, GS-9451, or Ribavirin In Vitro	評価
4.2.1.1.14	PC-334-2014	Combination Activity of Sofosbuvir and GS-5885 or GS-5816 In Vitro in Genotype 1-4 Replicons	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.1	PC-256-2018	Antiviral Selectivity of GS-5885	評価
4.2.1.2.2	PC-256-2036	In Vitro Antiviral Specificity of Ledipasvir	評価
4.2.1.2.3	PC-256-2013	Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-5885 in Genotype 1a, 1b and 2a HCV Replicon Cell Lines	評価
4.2.1.2.4	PC-256-2020	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report on Compound GL-560, GS-5885 For Gilead Sciences Inc	評価
4.2.1.2.5	PC-256-2019	Activity of GS-5885 Against Recombinant HCV Enzymes and the HCV IRES in Biochemical Assays	評価
4.2.1.2.6	PC-256-2011	Primary Screen Report	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.1	PC-256-2007	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of GS-5885 following Oral Gavage Administration to Male Ratsts	評価
4.2.1.3.2	PC-256-2008	Effects of GS-5885 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	評価
4.2.1.3.3	PC-256-2005	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of GS-5885 Administered by Oral Gavage to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	評価
4.2.1.3.4	PC-256-2006	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation of GS-5885 Using Head-Out Plethysmography following Oral Gavage Administration to Male Rats	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.4.1	PC-256-2015	In Vitro Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-5885 in Combination with Other Classes of HCV Inhibitors	評価
4.2.1.4.2	PC-256-2035	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with other HCV Inhibitors	評価
4.2.1.4.3	PC-256-2034	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with Common HIV Inhibitors	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.1	BA-256-2009	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.2	BA-256-2011	Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.3	BA-256-2002	Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.4	BA-256-2003	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.5	BA-256-2004	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.6	BA-256-2005	Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Dog Plasma (K ₃ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	評価
4.2.2.1.7	BA-256-2006	Partial Validation of a Method for the Assessment of the Impact of Co-administered Drugs on the Quantitation of GS-5885 in Dog Plasma (K ₃ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	評価
4.2.2.1.8	BA-256-2007	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Rat Plasma (K ₃ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	評価
4.2.2.1.9	BA-256-2008	Partial Validation of a Method for the Assessment of the Impact of Co-administered Drugs on the Quantitation of GS-5885 in Rat Plasma (K ₃ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.1	AD-256-2108	Permeability of GS-5885 across Caco-2 Cell Monolayers	評価
4.2.2.2.2	AD-256-2102	Pharmacokinetics of GS-5885 in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.3	AD-256-2103	Pharmacokinetics of GS-5885 in Male beagle dogs	評価
4.2.2.2.4	AD-256-2104	Pharmacokinetics of GS-5885 in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.5	AD-256-2135	Pharmacokinetics of GS-5885 Following Single Oral Doses to Male and Female CD-1 Mice	評価
4.2.2.2.6	AD-256-2131	Determination of the Pharmacokinetics of GS-5885 After a Single Oral Gavage Dose to Male 001178-W (wild type) Mice	評価
4.2.2.2.7	AD-256-2129	Pharmacokinetics of GS-5885 Following Oral Suspension Doses to Non-fasted Male SD Rats	評価
4.2.2.2.8	AD-256-2116	Pharmacokinetics of GS-5885 Following Single Ascending Oral Doses in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.9	AD-256-2152	Pharmacokinetic Study of GS-5885 in Female Rabbits	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.1	AD-256-2136	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ¹⁴ C-GS-5885 Following Oral Administration to Mice	評価
4.2.2.3.2	AD-256-2083	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ¹⁴ C-GS-5885 Following Oral Administration to Rats	評価
4.2.2.3.3	AD-256-2094	In Vitro Determination of GS-5885 Protein Binding by Equilibrium Dialysis	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.4.1	AD-256-2137	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples from Mice After Oral Administration of ¹⁴ C-GS-5885	評価
4.2.2.4.2	AD-256-2084	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Bile, and Feces Samples from Rats after Oral Administration of ¹⁴ C-GS-5885	評価
4.2.2.4.3	AD-256-2128	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Dogs after Oral Administration of ¹⁴ C-GS-5885	評価
4.2.2.4.4	AD-256-2138	In Vitro Metabolic Stability of GS-5885 in Hepatic Subcellular Fraction from CD-1 Mice	評価
4.2.2.4.5	AD-256-2095	In Vitro Metabolic Stability of GS-5885 in Hepatic Subcellular Fractions from Human, Dog, Rat and Monkey and in Cryopreserved Human Hepatocytes	評価
4.2.2.4.6	AD-256-2098	Cytochrome P450 Phenotyping of GS-5885	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.5.1	AD-256-2127	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ¹⁴ C-GS-5885 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	評価
4.2.2.5.2	AD-256-2105	Pharmacokinetics of GS-5885 in Bile-Duct Cannulated Beagle Dogs	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.1	AD-256-2096	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-5885	評価
4.2.2.6.2	AD-256-2133	In Vitro Assessment of Human CYP2B6 Inhibition Potential of GS-5885	評価
4.2.2.6.3	AD-256-2132	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-5885	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.4	AD-256-2144	Effect of P-glycoprotein Expression on Ledipasvir Accumulation in vitro	評価
4.2.2.6.5	AD-256-2150	Effect of BCRP Expression on Ledipasvir Cellular Accumulation in vitro	評価
4.2.2.6.6	AD-256-2109	Effect of GS-5885 on the accumulation of model substrates in P-glycoprotein (Pgp), multidrug resistance associated protein 2 (MRP2) and breast cancer resistance protein (BCRP) over-expressing cells	評価
4.2.2.6.7	AD-256-2139	In Vitro Assessment of Ledipasvir as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.8	AD-256-2134	In Vitro Assessment of GS-5885 Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.9	AD-256-2143	In Vitro Inhibition and Substrate Studies of Ledipasvir with Human OCT1 Transporter	評価
4.2.2.6.10	AD-256-2140	In Vitro Inhibition Studies of Ledipasvir with Human MRP4, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2 and MATE1 Transporters	評価
4.2.2.6.11	AD-337-2001	Effect of Sofosbuvir and Ledipasvir on the Bi-directional Permeability of Tenofovir Disoproxil Fumarate through Caco-2 Monolayers	評価
4.2.2.6.12	AD-256-2097	Induction of Metabolizing Enzymes by GS-5885	評価
4.2.2.6.13	AD-256-2146	Evaluation of Induction Potential of GS-5885 in Cultured Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.14	AD-334-2002	Effect of HCV Inhibitors from Different Classes GS-5885, GS-9451, GS-9190, GS-5816 and GS-9669 on the Bidirectional Permeability of GS-7977 Through Monolayers of Caco-2 Cells	参考
4.2.2.6.15	AD-334-2010	Effect of either cytochrome P450 or HCV inhibitors on Triphosphate Formation in Primary Human Hepatocytes Following Incubation with GS-7977	参考

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

提出資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	TX-256-2018	4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Model 001178-W (Wild-Type), CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice	評価

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.2	TX-256-2003	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Rats	評価
4.2.3.2.3	TX-256-2008	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-5885 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and a 4-Week Recovery Phase	評価
4.2.3.2.4	TX-256-2004	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Beagle Dogs	評価
4.2.3.2.5	TX-256-2009	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-5885 in Dogs with a 13-Week Interim Necropsy and a 4-Week Recovery Phase	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.1.1	TX-256-2005	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-5885	評価
4.2.3.3.1.2	TX-256-2006	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with GS-5885	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.2.1	TX-256-2007	In Vivo Rat Bone Marrow Micronucleus Assay with GS-5885	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.4.1.1	TX-256-2019	26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in RasH2 [001178-T (hemizygous), CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic] Mice	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.1.1	TX-256-2017	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of GS-5885 Administered by Oral (Gavage) in Rats	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.2.1	TX-256-2011	Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Rats	評価
4.2.3.5.2.2	TX-256-2012	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development with GS-5885 in Rats	評価
4.2.3.5.2.3	TX-256-2010	Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.4	TX-256-2013	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development with GS-5885 in Rabbits	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.3.1	TX-256-2020	An Oral (Gavage) Study of the Effects of GS-5885 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.6.1	TX-256-2029	GS-5885-03: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	評価
4.2.3.6.2	TX-256-2030	GS-5885-03: Skin Irritation to the Rabbit	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.1.1	TX-256-2031	GS-5885-03: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

提出資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.6.1	TX-256-2035	2-Week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 in Male Rats	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.7.1	TX-256-2015	Phototoxicity Evaluation of GS-5885-02 Administered as a Single Oral (Gavage) Dose in Hairless Mice	評価
4.2.3.7.7.2	TX-256-2014	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5885 and GS-5885-02 in Rats	評価

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	—	Freundt EC, Lenardo MJ. Interfering with interferons: Hepatitis C virus counters innate immunity. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(49):17539-40.
4.3.2	—	Huang Y, Staschke K, De Francesco R, Tan SL. Phosphorylation of hepatitis C virus NS5A nonstructural protein: a new paradigm for phosphorylation-dependent viral RNA replication? Virology 2007;364(1):1-9.
4.3.3	—	Hughes M, Griffin S, Harris M. Domain III of NS5A contributes to both RNA replication and assembly of hepatitis C virus particles. J Gen Virol 2009;90(Pt 6):1329-34.
4.3.4	—	Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and Subtype Profiling of PSI-7977 as a Nucleotide Inhibitor of Hepatitis C Virus. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(6):3359-68.
4.3.5	—	Macdonald A, Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. J Gen Virol 2004;85(Pt 9):2485-502.
4.3.6	—	Pietschmann T, Lohmann V, Rutter G, Kurpanek K, Bartenschlager R. Characterization of cell lines carrying self-replicating hepatitis C virus RNAs. J Virol 2001;75(3):1252-64.
4.3.7	—	Prichard MN, Shipman C, Jr. Analysis of combinations of antiviral drugs and design of effective multidrug therapies. Antivir Ther 1996;1 (1):9-20.
4.3.8	—	Tellinghuisen TL, Foss KL, Treadaway J. Regulation of hepatitis C virion production via phosphorylation of the NS5A protein. PLoS pathogens 2008;4(3):e1000032.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.1 第 5 部（モジュール 5）目次

該当せず

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.2.1	GS-US-256-0110	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Safety of a New Tablet Formulation of GS-5885 and the Effect of Acid Reducing Agents on the New Tablet Formulation	参考
5.3.1.2.2	GS-US-337-0101	A Phase 1 Single-Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability and the Effect of Food on GS-7977 and GS-5885 Fixed-Dose Combination Tablets in Healthy Volunteers	参考

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	20268v1	Validation of Standard Bioanalytical Method No. M_GS5885_HUMAN_PLASMA_V1: "Determination of GS-5885 in Human Plasma by LC/MS/MS"	NA
5.3.1.4.2	BA1513	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in human EDTA plasma samples.	NA
5.3.1.4.3	BA1513	Re-validation of stability parameters for the quantification of TMC435 in human plasma samples.	NA
5.3.1.4.4	BA883	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 (JNJ-38733214) in human EDTA plasma.	NA
5.3.1.4.5	██████-2100-984	Validation of a Method for the Determination of Raltegravir in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	NA
5.3.1.4.6	██████-6511-369	Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	NA

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.7	██████-8241689	Validation of a Method for the Determination of GS-6620, GS-465124, and GS-441285 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	NA
5.3.1.4.8	██████-8243883	Validation of a Method for the Determination of GS-9669 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	NA
5.3.1.4.9	LCMSC-556	Quantitation of MK-5172 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	NA
5.3.1.4.10	██████42-0604	DETERMINATION OF ABACAVIR IN HUMAN PLASMA BY LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.11	██████42-0612	Validation of a Method for the Determination of Ribavirin in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.12	██████42-0728	Validation of a Method for the Determination of 17-Desacetyl Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.13	██████42-0831	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.14	██████42-0931	Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.15	██████42-1016	Partial Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.16	██████42-1043	Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.17	██████42-1102	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.18	██████42-1207	Partial Validation of a Method for the Determination of Zidovudine (AZT) and Lamivudine (3TC) in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.19	██████42-1216	Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.20	██████42-1226	Validation of a Method for the Determination of Norgestrel and Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.21	██████60-0820	Validation of a Method for the Determination of GS-9190 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.22	██████60-0938	Validation of a Method for the Determination of GS-9256 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.23	██████60-1024	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9256 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.24	██████60-1028	Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.25	██████60-1029	Validation of a Method for the Determination of GS-9451 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.26	██████60-1210	Validation of a Method for the Determination of GS-9669 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.27	██████60-1217	Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.28	██████60-1323	Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.29	60-1323	Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS amendment-1	NA
5.3.1.4.30	60-1350	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.31	86-0901	Validation of a Method for the Determination of PSI-7851, PSI-352707, PSI-6206, and PSI-7411 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.32	86-0902	Validation of a Method for the Determination of PSI-7851, PSI-352707, and PSI-6206 in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.33	86-0931	Validation of a Method for the Determination of PSI-352938 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.34	86-0938	Partial Validation of a Method for the Determination of PSI-7977, PSI-352707, and PSI-6206 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.35	86-0961	Partial Validation of a Method for the Determination of PSI-7977 in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.36	86-1003	Validation of a Method for the Determination of PSI-352938 in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.37	VS-00921	Validation of a Method for the Determination of Cyclosporin in Human K ₂ EDTA Whole Blood Samples by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.38	VS-00922	Validation of a Method for the Determination of Pravastatin in Human K ₂ EDTA Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.39	VS-00922-a	Partial Validation of a Method for the Determination of Pravastatin in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.40	TSLR06-204	Quantitative Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.41	TSLR09-081	Quantitative Determination of Raltegravir in Human Plasma by LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.42	TSLR09-114	Quantitative Determination of Tenofovir and Emtricitabine in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.43	TSLR11-078	Quantitative Determination of Abacavir, Lamivudine, Etravirine, Saquinavir, Stavudine, Zidovudine, Darunavir, and Nevirapine in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.44	TSLR11-209	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-5885 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.45	TSLR11-210	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-9451 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.46	TSLR11-211	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-9190 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.47	TSLR11-212	Quantitative Determination of Efavirenz in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	NA
5.3.1.4.48	TSLR12-103	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-7977, GS-566500 and GS-331007 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.49	TSLR12-162	Quantitative Determination of Rilpivirine in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	NA

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.50	TSLR12-165	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-9137 and GS-9350 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.51	60-1331A-C	Long-term Storage Stability and Freeze/Thaw Stability of Combination Drugs (GS-7977 + GS-566500 + GS-331007 + Ribavirin + GS-5885 + PEG-Interferon) in Human Plasma by LC-MS/MS	NA

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.1.1	GS-US-256-0101	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating, Single, Oral Doses of GS-5885 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.1.2	GS-US-256-0108	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-5885	参考
5.3.3.1.3	GS-US-334-0111	A Phase 1 Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GS-7977 and GS-7977/GS-5885 FDC in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	評価

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.2.1	GS-US-256-0102	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Escalating, Multiple, Oral Doses of GS-5885 in Treatment Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.3.1	GS-US-248-0117	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of the Combination of GS-5885/GS-9451 ± tegobuvir in Subjects with Normal and Moderately Impaired Hepatic Function	参考
5.3.3.3.2	GS-US-344-0101	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5885 in Subjects with Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment	参考
5.3.3.3.3	GS-US-344-0108	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Ledipasvir in Subjects with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.1	GS-US-119-0113	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of GS-9451+GS-5885 on the Pharmacokinetics of GS-6620	参考
5.3.3.4.2	GS-US-169-0105	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GS-9451 and GS-5885 Tablet Formulations and the Effect of Acid Reducing Agents on GS-9451 Tablet Formulations in Healthy Volunteers	参考
5.3.3.4.3	GS-US-248-0102	A Phase 1, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Drug-drug Interaction of Dual and Triple Combinations of Direct-acting Oral Antivirals for the Treatment of HCV Infection	参考
5.3.3.4.4	GS-US-248-0104	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of GS-9451 and GS-5885 upon Coadministration with a Representative H2-Receptor Antagonist or a Proton Pump Inhibitor	参考
5.3.3.4.5	GS-US-248-0107	A Phase 1, Open-label, Cross-over, Multiple-dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Combinations of Direct-acting Oral Antivirals for the Treatment of HCV Infection	参考
5.3.3.4.6	GS-US-248-0125	A Phase 1 Study to Evaluate Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions Between Oral Antiviral (OAV) Combinations GS-9451/GS-5885/Tegobuvir and Probe Drugs	参考
5.3.3.4.7	GS-US-248-0127	A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between Oral Anti-Viral (OAV) Combinations GS-9451+GS-5885+tegobuvir and Atripla (R) (EFV/FTC/TDF)	参考
5.3.3.4.8	GS-US-256-0129	A Phase 1, Randomized, Open-label, Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of TMC435 and GS-5885	参考
5.3.3.4.9	GS-US-334-0101	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of GS-5885 and GS-9669 on the Pharmacokinetics of GS-7977 and its Metabolites	参考
5.3.3.4.10	GS-US-334-0146	A Phase 1, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Sofosbuvir or GS-5885 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication,	参考

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
		Norgestimate/Ethinyl Estradiol	
5.3.3.4.11	GS-US-334-0148	A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between Sofosbuvir and GS-9451 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.12	GS-US-337-0127	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and Antiretroviral Regimens Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF; Atripla R) or Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF; Complera R), and the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of SOF/LDV FDC upon Administration with a Representative H2-Receptor Antagonist or a Proton Pump Inhibitor	参考
5.3.3.4.13	GS-US-337-0128	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) Fixed Dose Combination Tablet (FDC) and Abacavir/Lamivudine (Epzicom R)	参考
5.3.3.4.14	GS-US-344-0102	A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between GS-5885 and Antiretrovirals Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF), a Boosted Protease Inhibitor, Darunavir plus Ritonavir (DRV/r), a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Rilpivirine (RPV), an Integrase Inhibitor, Raltegravir (RAL), and Between Sofosbuvir/GS-5885 FDC and a Boosted Integrase Inhibitor Elvitegravir plus Cobicistat (EVG+COBI) or a Boosted Protease Inhibitor, Atazanavir plus Ritonavir (ATV+RTV)	参考
5.3.3.4.15	MK-5172-pn023	A Placebo-Controlled, Blinded, 3-Period, Partial-Crossover Study to Evaluate the 2-Way Interaction of MK-5172 and GS-5885 in Healthy Adult Subjects	参考
5.3.3.4.16	GS-US-337-1306	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and HIV Antiretroviral Regimens Ritonavir-boosted Atazanavir (ATV plus RTV) plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) or Ritonavir-boosted Darunavir (DRV plus RTV) plus FTC/TDF or Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EVG/COBI/FTC/TDF)	参考
5.3.3.4.17	GS-US-337-1501	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and HIV Antiretroviral Regimen Dolutegravir (DTG) plus Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF)	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.1	NA	Population Pharmacokinetic Analysis For Sofosbuvir	NA

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.2	NA	Population Pharmacokinetic Analysis For GS-331007	NA
5.3.3.5.3	NA	Population Pharmacokinetics Analysis For Ledipasvir	NA

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.1.1	GS-US-344-0109	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ledipasvir (GS-5885) on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	評価

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	NA	PK/PD 解析図表	—

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	GS-US-337-0113	A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed Dose Combination ± Ribavirin in Treatment Naïve and Treatment Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	評価
5.3.5.1.2	GS-US-337-0102 (ION-1)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	評価
5.3.5.1.3	GS-US-337-0108 (ION-3)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	評価
5.3.5.1.4	GS-US-337-0109 (ION-2)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	評価
5.3.5.1.5	GS-US-337-0118 (LONESTAR)	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	参考

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.6	P7977-0523 (ELECTRON)	A Multi-center, Open-Labelled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

提出資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	—	ISE-Integrated Summary of Effectiveness (ISE)	NA
5.3.5.3.2	—	ISS-Integrated Summary of Safety (ISS)	NA

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	GS-US-248-0120	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tenofovir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	参考
5.3.5.4.2	GS-US-248-0121	A Phase 2 Randomized, Open-Label, Exploratory Trial of GS-5885, GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and IL28B CC Genotype	参考
5.3.5.4.3	GS-US-248-0131	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tenofovir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tenofovir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection	参考
5.3.5.4.4	GS-US-248-0132	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tenofovir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tenofovir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection	参考
5.3.5.4.5	GS-US-256-0124	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy using Combinations of Oral Antivirals (GS-5885, tenofovir, and/or GS-9451) with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	参考
5.3.5.4.6	GS-US-256-0148	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS-5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	参考

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.7	P7851-1101	A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Following Oral Administration of PSI-7851 to Healthy Volunteers	参考
5.3.5.4.8	P7851-1102	A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7851 to Patients with Chronic Hepatitis C Infection of Genotype 1	参考
5.3.5.4.9	P2938-0212 (NUCLEAR)	A Two-Part, Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Doses of PSI-352938 and the Combination of PSI-352938 and PSI-7977 in Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection	参考
5.3.5.4.10	P7977-0724 (ATOMIC)	The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6	参考
5.3.5.4.11	GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection	参考
5.3.5.4.12	GS-US-337-0123 (SOLAR-1)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

提出資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.7.1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.5	—	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—

5.4 参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	—	Alter HJ, Liang TJ. Hepatitis C: the end of the beginning and possibly the beginning of the end. <i>Ann Intern Med</i> 2012;156 (4):317-8.
5.4.2	—	Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. <i>N Engl J Med</i> 1999;341 (8):556-62.
5.4.3	—	Asahina Y, Hiramatsu N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Kurosaki M, et al. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. <i>Hepatol Res</i> 2014;44:59-70.
5.4.4	—	Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. <i>Hepatology</i> 2010;52 (2):518-27.
5.4.5	—	Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. <i>Hepatology</i> 2007;46 (1):37-47.
5.4.6	—	Bartels DJ, Tigges AM, Sullivan JC, Henshaw J, Jiang M, Zhang EZ, et al. Enrichment of the NS5B Polymerase Variant F415Y Following Failure of Ribavirin Containing Regimens in Patients with Subtype 1a HCV. 6th International Workshop on Hepatitis C- Resistance & New Compounds; 2011 June 23-24; Boston, MA.
5.4.7	—	Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfectd with HIV and Hepatitis C virus. <i>Clin Infect Dis</i> 2012;55 (5):728-36.
5.4.8	—	Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. <i>Hepatology</i> 1997;26 (2):473-7.
5.4.9	—	Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2003;38 (3):639-44.
5.4.10	—	Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010 (1):CD005445.
5.4.11	—	CDC. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2010. In: National Center for HIV/AIDS VH, STD & TB Prevention Division of Viral Hepatitis, ed. CDC, 2010.
5.4.12	—	Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. <i>J Gastroenterol</i> 2013;48 (1):1-12.
5.4.13	—	Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. <i>Intervirolgy</i> 2010;53 (1):39-43.
5.4.14	—	Copegus 200mg and 400mg Film-coated Tablets. Summary of Product Characteristics. Roche Products Limited, Welwyn Garden City, United Kingdom. Revised: 24 September 2012.
5.4.15	—	COPEGUS® (ribavirin, USP) TABLETS. US Prescribing Information. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ. Revised: February 2013.
5.4.16	—	Craxì A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, European association for the study of the liver. <i>J Hepatol</i> 2011; Aug;55(2):245-64.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.17	—	CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets. US Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Wilmington, DE. Revised August 2013.
5.4.18	—	Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998;339 (21):1493-9.
5.4.19	—	Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. J Viral Hepat 2006;13 (5):311-5.
5.4.20	—	Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995;123 (12):897-903.
5.4.21	—	Di Bisceglie AM. Predictors of a sustained virologic response following treatment with peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. UpToDate Database Topic 15783 Version 21.0. 2012:
5.4.22	—	Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Ther 2000;68 (6):598-604.
5.4.23	—	Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. J Hepatol 1996;25 (5):591-8.
5.4.24	—	Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol 2008;48 (1):148-62.
5.4.25	—	European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011:
5.4.26	—	Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology 2006;44 (6):1675-84.
5.4.27	—	Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. Ann Intern Med 2002;136 (4):288-92.
5.4.28	—	FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct - Acting Antiviral Agents for Treatment. Rockville, MD. September, 2010.
5.4.29	—	FDA-CDER Guidance for Industry: Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance; February 2012. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf Accessed 24 February 2012.
5.4.30	—	Florian J, Chen J, Jadhav PR, Murray J, Birnkrant D. Consideration of New Endpoints for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies [Abstract LB-28]. Hepatology 2011;1444A.
5.4.31	—	Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther 2006;23 (4):507-11.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.32	—	Fridell RA, Qiu D, Wang C, Valera L, Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2010;54 (9):3641-50.
5.4.33	—	Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. <i>Nature</i> 2009;461 (7262):399-401.
5.4.34	—	Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. <i>Hepatology</i> 2009;49 (4):1335-74.
5.4.35	—	Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2010;9 (3):215-36.
5.4.36	—	Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. <i>J Clin Invest</i> 1999;104 (2):147-53.
5.4.37	—	Guedj J, Dahari H, Rong L, Sansone ND, Nettles RE, Cotler SJ, et al. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2013;110 (10):3991-6.
5.4.38	—	Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: First edition, May 2012, The Japan Society of Hepatology. <i>Hepatol Res</i> 2013;43 (1):1-34.
5.4.39	—	Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. <i>Molecular nutrition & food research</i> 2008;52 (7):772-9.
5.4.40	—	Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. <i>J Med Virol</i> 2012;84 (3):438-44.
5.4.42	—	Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. <i>J Hepatol</i> 2014;61 (2):219-27.
5.4.43	—	Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>J Viral Hepat</i> 2012;19 (2):e134-42.
5.4.44	—	Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. <i>Hepatol Res</i> 2007;37 (9):676-91.
5.4.45	—	INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets. US Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Cambridge, MA. April 2013.
5.4.46	—	Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha -2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. <i>Hepatol Int</i> 2009;3:468-79.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.48	—	Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. J Gastroenterol 2014;49 (5):941-53.
5.4.49	—	Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol 2013;58 (4):646-54.
5.4.50	—	Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. J Hepatol 2008;49 (4):634-51.
5.4.51	—	Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. Dig Dis 2011;29 (3):339-64.
5.4.52	—	Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. Hepatol Res 2014.
5.4.53	—	Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014;59:2083-2091.
5.4.54	—	Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012;56 (1):78-84.
5.4.55	—	Lawitz E, Gane E, Stedman C, Lalezari J, Hassanein T, et al. PSI-7977 proton and electron: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in HCV GT1, GT2, & GT3 [Abstract 7]. Presented at: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2012 April 18 - 22; Barcelona, Spain. J Hepatol 2012;56:S4.
5.4.56	—	Levin J, Tong X, Piso K, Haines K, Baronas V, Li L, et al. Lack of Mericitabine Resistance Mutation NS5B S282T and Detection and Characterization of a Novel Mericitabine Double Resistance Mutation NS5B L159F+L320F in Patients Treated with Mericitabine Plus Peginterferon Alfa-2a (40KD)/Ribavirin Provides Further Evidence for the High Resistance Barrier to Mericitabine [Poster]. AASLD 2012; 2012; Boston.
5.4.57	—	Liu GG, DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Langley P, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. Value Health 2012;15 (1 Suppl):S65-71.
5.4.58	—	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med 2012; 19;366(3):216-24.
5.4.59	—	Luo D, Zeuzem S, Jacobson IM, Sherman K, Adda N, Wright CI, et al. High Concordance Between SVR12 and SVR24 in Patients Receiving Telaprevir Plus Peginterferon and Ribavirin in Three Phase III Clinical Trials: Advance, Illuminate and Realize [Abstract 1132]. J Hepatol 2012;56:S446.
5.4.60	—	Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology 2010;139 (3):821-7, 7 e1.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.61	—	McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. <i>Gastroenterology</i> 2010;138 (7):2307-14.
5.4.62	—	McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. <i>N Engl J Med</i> 1998;339 (21):1485-92.
5.4.63	—	Mo H, Yang C, Wang K, Wang Y, Huang M, Murray B, et al. Estimation of inhibitory quotient using a comparative equilibrium dialysis assay for prediction of viral response to hepatitis C virus inhibitors. <i>J Viral Hepat</i> 2011;18 (5):338-48.
5.4.64	—	Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. <i>Ann Intern Med</i> 2013;158 (5 (Part I)).
5.4.65	—	Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszyńska J, Hehl EM, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2004;75 (6):546-57.
5.4.66	—	Muir AJ, Provenza D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. <i>J Clin Gastroenterol</i> 2002;34 (3):268-71.
5.4.67	—	Murakami E, Tolstykh T, Bao H, Niu C, Steuer HM, Bao D, et al. Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. <i>J Biol Chem</i> 2010;285 (45):34337-47.
5.4.68	—	Nakano T, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. <i>Liver Int</i> 2012;32 (2):339-45.
5.4.69	—	Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. <i>Liver Int</i> 2011;31 Suppl 2:1-3.
5.4.70	—	OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use. US Prescribing Information. Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products. Titusville, NJ. Revised November 2013.
5.4.71	—	Pearlman BL. Hepatitis C virus infection in African Americans. <i>Clin Infect Dis</i> 2006;42 (1):82-91.
5.4.72	—	PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) Injection for Subcutaneous Use. U.S. Prescribing Information. Roche Pharmaceuticals. Nutley, NJ. Revised July 2013.
5.4.73	—	Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. <i>Hepatology</i> 2000;31 (1):211-8.
5.4.74	—	Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> 2002;122 (5):1303-13.
5.4.75	—	PRAVACHOL® (pravastatin sodium) tablets. US Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ. Revised August 2013.
5.4.76	—	Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006;50 (10):3297-304.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.77	—	Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. J Viral Hepat 2009;16 (10):724-31.
5.4.78	—	Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9 (7):602-8 e1.
5.4.79	—	REYATAZ (Atazanavir Sulfate) Capsules, for oral use: Highlights of Prescribing Information. Bristol Myers Squibb, New York, NY. Revised April 2014.
5.4.80	—	Ribasphere® (ribavirin, USP) Tablets. US Prescribing Information. Manufactured by DSM Pharmaceuticals, Inc., Greenville, NC 27834 for Kadmon Pharmaceuticals, LLC., Warrendale, PA 15086. Revised February 2012
5.4.81	—	Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: Results from the Virahep-C study. J Hepatol 2012;57 (5):946-52.
5.4.82	—	Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, et al. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;244 (5):771-80.
5.4.83	—	Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. Ann Intern Med 2005;142 (2):105-14.
5.4.84	—	Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Liver Int 2011;31 Suppl 2:61-80.
5.4.85	—	SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. December 2013.
5.4.87	—	Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. J Clin Virol 2012;54 (4):352-4.
5.4.88	—	Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology 2004;47 (1):32-40.
5.4.89	—	Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology 2008;48 (2):418-31.
5.4.90	—	Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 Hepatitis C virus. Gastroenterology 2010;139 (1):120-9 e18.
5.4.91	—	Tomoda T, Nouse K, Sakai A, Ouchida M, Kobayashi S, Miyahara K, et al. Genetic risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus: a case control study. J Gastroenterol Hepatol 2012;27 (4):797-804.

1.12 添付資料一覧
ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.92	—	Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, Nagaoka T, Yamashiro M, Omura M, et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. J Med Virol 2004;74 (3):406-13.
5.4.93	—	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. March 2010.
5.4.94	—	Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:102-7. doi: 10.1007/s00535-008-2251-0. Epub 2009 Jan 16
5.4.95	—	Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147 (10):677-84.
5.4.96	—	VICTRELIS® (boceprevir) Capsules for oral use. U.S. Prescribing Information. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ. Revised September 2013.
5.4.97	—	Weich V, Herrmann E, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, et al. GAMMA-GLUTAMYLTRANSPEPTIDASE (GGT) IS THE MOST RELIABLE PREDICTIVE SINGLE PARAMETER FOR TREATMENT OUTCOME IN HCV TYPE 1-INFECTED PATIENTS. [AASLD Abstracts #389]. Hepatology 2004;40 (4 (Suppl 1)):333A.
5.4.98	—	Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Nakatani SM, et al. Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region. PLoS ONE 2013;8 (9):e73615.
5.4.99	—	Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. Hepatology 2007;45 (3):806-16.
5.4.100	—	Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa-2A (PEGASYS™) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study. J Hepatol 2000;32:29.
5.4.101	—	コペガス®錠 200mg 添付文書. 第 14 版, 中外製薬株式会社, 2013 年 11 月改訂.
5.4.102	—	スンベプラ®カプセル 100 mg、添付文書、第 1 版、ブリストル・マイヤーズ株式会社、2014 年 7 月
5.4.103	—	ダグルインザ®錠 60 mg、添付文書、第 1 版、ブリストル・マイヤーズ株式会社、2014 年 7 月
5.4.104	—	ペガシス®皮下注 45µg、90µg、180µg 添付文書. 第 17 版, 中外製薬株式会社, 2014 年 1 月改訂.
5.4.105	—	ペグイントロン®皮下注用 50µg/0.5mL 用、100µg/0.5mL 用、150µg/0.5mL 用添付文書. 第 12 版, MSD 株式会社, 2012 年 11 月改訂
5.4.106	—	堺隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310(ペグインターフェロンアルファ-2a)の C 型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験. 医学と薬学 2003;50:655-72.
5.4.107	—	日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. C 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版) 2013 年 11 月. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c

1.12 添付資料一覧

ハーボニー® 配合錠

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.108	—	平成 25 年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班. 平成 26 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン. 2014 年
5.4.109	—	Miura M, Maekawa S, Sato M, et al. Deep sequencing analysis of variants resistant to the non-structural 5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1b hepatitis C virus infection. Hepatol Res 2014; 10.1111/hepr.12316.