

ハーボニー[®]配合錠

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

1.	製品開発の根拠.....	11
1.1	科学的根拠.....	12
1.1.1	C型肝炎ウイルス.....	12
1.1.2	国内における HCV 感染.....	12
1.1.3	国内における HCV 感染に対する既存の治療法.....	13
1.1.4	LDV/SOF 配合錠開発の根拠.....	15
1.2	臨床開発プログラムの概要.....	16
1.2.1	臨床薬理.....	16
1.2.2	用量の選択.....	18
1.3	規制当局のガイドライン及び助言.....	23
1.3.1	国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験).....	23
1.3.2	北米及び欧州での臨床試験.....	24
2.	生物薬剤学に関する概括評価.....	26
2.1	製剤.....	26
2.2	溶出性.....	27
2.3	バイオアベイラビリティ.....	27
2.4	曝露量に対する食事の影響.....	27
3.	臨床薬理に関する概括評価.....	29
3.1	薬理学／ウイルス学.....	29
3.2	作用機序.....	29
3.2.1	SOF.....	29
3.2.2	LDV.....	29
3.2.3	LDV/SOF.....	30
3.3	<i>In vitro</i> 活性.....	30
3.3.1	SOF.....	30
3.3.2	LDV.....	31

3.3.3	LDV/SOF.....	32
3.4	臨床薬物動態.....	33
3.4.1	薬物動態プロファイル	34
3.4.2	内因性／外因性要因の影響	42
3.4.3	肝機能障害	43
3.4.4	腎機能障害	44
3.4.5	確認された薬物相互作用及び可能性のある重要な薬物相互作用	46
3.5	臨床薬物動態／薬力学.....	53
3.5.1	有効性に関する薬物動態／薬力学.....	53
3.5.2	安全性に関する薬物動態／薬力学.....	53
3.6	臨床薬理の概要.....	54
4.	有効性の概括評価.....	56
4.1	試験対象集団.....	56
4.2	有効性の主要評価項目	57
4.3	臨床有効性データに含めた試験の概要	58
4.4	第2相試験での有効性.....	64
4.4.1	第2相用量設定試験	64
4.4.2	第2相有効性試験	64
4.5	第3相試験での有効性.....	65
4.5.1	国内試験（GS-US-337-0113 試験）	65
4.5.2	海外第3相試験	70
4.5.3	第3相試験でのSVRの一致性.....	76
4.6	耐性所見の要約.....	78
4.6.1	確立された <i>in vitro</i> での耐性プロファイル.....	78
4.6.2	臨床的耐性所見	79
4.7	有効性に関する考察及び結論.....	81
4.7.1	考察	81

4.7.2	全般的有効性の結論	82
5.	安全性の概括評価.....	84
5.1	はじめに.....	84
5.2	臨床試験における安全性の要約.....	85
5.2.1	曝露量	85
5.2.2	人口統計学的特性	88
5.2.3	有害事象	88
5.2.4	死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止.....	98
5.2.5	臨床検査値異常	100
5.3	特別な HCV 感染患者集団における安全性.....	106
5.3.1	HCV/HIV 重複感染患者における安全性.....	106
5.3.2	肝機能障害患者における安全性	106
5.3.3	妊婦及び授乳婦における安全性	108
5.3.4	男女別に見た安全性	109
5.3.5	人種ごとの安全性	109
5.3.6	過量投与	110
5.3.7	高齢者における安全性	110
5.3.8	小児における安全性	111
5.3.9	腎機能障害患者における安全性	111
5.4	安全性情報の結論.....	112
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	113
6.1	HCV 感染症の治療における LDV/SOF のベネフィット	113
6.2	リスク	116
6.3	申請治療レジメンの根拠.....	117
6.4	結論.....	117
7.	参考文献.....	121

表目次

表 2.5.1 - 1	LDV/SOF 配合錠：効能・効果及び用法・用量	12
表 2.5.1 - 2	ジェノタイプ 1 の HCV 感染に対する国内の標準療法	14
表 2.5.1 - 3	臨床薬理学的な特性を検討した LDV 及び SOF による臨床試験の概要	16
表 2.5.1 - 4	臨床薬理学的な特性を検討した LDV/SOF 配合錠による臨床試験の概要	18
表 2.5.1 - 5	LDV/SOF 臨床開発プログラムをサポートする第 2 相及び第 3 相試験	20
表 2.5.1 - 6	第 3 相試験でのウイルス学的転帰（最大の解析対象集団*）	22
表 2.5.1 - 7	LDV/SOF 配合錠臨床開発プログラムをサポートする第 2 相及び第 3 相試験に 関する相談内容	23
表 2.5.3 - 1	LDV/SOF に関する既知の又は起こり得る薬物相互作用	51
表 2.5.4 - 1	治験に組入れられ、LDV/SOF 配合錠又は LDV と SOF の併用を受けた被験者数 （実施地域別）	56
表 2.5.4 - 2	LDV/SOF の第 3 相試験の概要	62
表 2.5.4 - 3	GS-US-337-0113 試験：SVR12（有効性解析対象集団）	67
表 2.5.4 - 4	GS-US-337-0113 試験：未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での 肝硬変 の有無別 SVR12（有効性解析対象集団）	68
表 2.5.4 - 5	GS-US-337-0113 試験：前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12（有効性解析対象集団）	69
表 2.5.4 - 6	GS-US-337-0102 試験及び GS-US-337-0108 試験：未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12（最大の解析対象集団）	71
表 2.5.4 - 7	GS-US-337-0109（ION-2）試験：前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被 験者での SVR12（最大の解析対象集団）	76
表 2.5.4 - 8	GS-US-337-0113 試験：SVR12 及び SVR24（有効性解析対象集団）	77
表 2.5.4 - 9	GS-US-337-0102（ION-1）試験：SVR12 及び SVR24（最大の解析対象集団）	77
表 2.5.4 - 10	GS-US-337-0108（ION-3）試験：SVR12 及び SVR24（最大の解析対象集団）	78
表 2.5.4 - 11	GS-US-337-0109（ION-2）試験：SVR12 及び SVR24（最大の解析対象集団）	78
表 2.5.5 - 1	LDV/SOF 配合錠の安全性の主要データを提供する臨床試験	84

表 2.5.5 - 2	LDV/SOF 又は SOF+LDV (+RBV) 投与された被験者数	86
表 2.5.5 - 3	GS-US-337-0113 試験：有害事象概要（安全性解析対象集団）	89
表 2.5.5 - 4	GS-US-337-0102 試験、GS-US-337-0109 試験及び GS-US-337-0108 試験： LDV/SOF 第 3 相試験の安全性解析対象集団での有害事象の概要.....	91
表 2.5.5 - 5	GS-US-337-0113 試験：発現率が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）	93
表 2.5.5 - 6	GS-US-337-0113 試験：発現率が 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（安 全性解析対象集団）	94
表 2.5.5 - 7	GS-US-337-0102, GS-US-337-0109, and GS-US-337-0108: Adverse Events in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term in the SOF/LDV Phase 3 Safety Population (Safety Analysis Set).....	96
表 2.5.5 - 8.	GS-US-337-0113 : Grade 3 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）	102
表 2.5.5 - 9	GS-US-337-0113: Grade 3 Coagulation or Chemistry Laboratory Abnormalities (Safety Analysis Set)	103

略号一覧

略号	日本語	英語
3TC	ラミブジン	lamivudine
ABC	abacavir	abacavir
ADME	吸収、分布、代謝及び排泄	absorption, distribution, metabolism, and elimination
AE	有害事象	adverse event
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ARV	抗レトロウイルス	antiretroviral
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
ATV	アタザナビル	atazanavir
AUC	血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve
AUC _{tau}	1 投与間隔当たりの血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve over the dosing interval
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCRP	乳癌耐性蛋白	breast cancer resistance protein
BCS	生物薬剤学分類システム	Biopharmaceutics Classification System
BID	1 日 2 回	twice daily
BMI	体格指数	body mass index
BOC	boceprevir	boceprevir
BSEP	胆汁塩エクスポートポンプ	bile salt export pump
CatA	カテプシン A	cathepsin A
CC ₅₀	50%細胞毒性濃度	drug concentration that results in a 50% reduction in cell viability
CES1	カルボキシルエステラーゼ 1	carboxyl esterase 1
CHMP	欧州医薬品委員会	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	信頼区間	confidence interval
CLDQ-HCV	慢性肝疾患質問票	Chronic Liver Disease Questionnaire HCV Version
CL/F	経口投与時の見かけの全身クリアランス	apparent oral clearance
C _{max}	血漿／血清／PBMC 中最高濃度	maximum observed plasma/serum/PBMC concentration of drug
CNS	中枢神経系	central nervous system
COBI	cobicistat	cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte	Child-Pugh-Turcotte classification
CsA	シクロスポリン A	cyclosporine (cyclosporin A)
CSR	治験総括報告書	clinical study report
C _{tau}	投与間隔終了時点の薬物濃度	observed drug concentration at the end of the dosing interval
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450 enzyme(s)
DAA	直接作用型抗ウイルス薬	direct-acting antiviral
DCV	ダクラタスビル塩酸塩	daclatasvir
DRV	ダルナビル	darunavir
EC _{50/90}	50%/90%効果濃度	half-maximal/90% effective concentration

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

略号	日本語	英語
ECG	心電図	electrocardiogram
EFV	エファビレンツ	efavirenz
eGFR	推算糸球体ろ過量	estimated glomerular filtration rate
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
E _{max}	最大薬理効果	maximum effect
ESRD	末期腎不全	end-stage renal disease
EU	欧州連合	European Union
EVG	elvitegravir	elvitegravir
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	米国食品医薬品局	(US) Food and Drug Administration
FDC	固定用量配合錠／配合錠	fixed-dose combination
FMO	フラビンモノオキシゲナーゼ	flavin monooxygenase
FTC	エムトリンタピン	emtricitabine
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	gamma-glutamyltransferase
GT	ジェノタイプ	genotype
H2RA	H2 受容体拮抗薬	H2-receptor antagonist
HbA1c	ヘモグロビン A1c	hemoglobin A1c
HBV	B 型肝炎ウイルス	hepatitis B virus
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HINT1	ヒスチジン 3 ヌクレオチド結合蛋白質 1	histidine triad nucleotide binding protein 1
HIV, HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス、1 型	human immunodeficiency virus, type 1
HRV	ヒトライノウイルス	human rhinovirus
IC ₅₀	50% 阻害濃度	half-maximal inhibitory concentration
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IFN	インターフェロン	interferon
IL28	インターロイキン 28	interleukin 28
IL28B	インターロイキン 28B	interleukin 28B gene
IND	治験用新薬 (許可申請)	Investigational New Drug (Application)
IRES	内部リボソーム侵入部位	internal ribosome entry site
ISS	integrated summary of safety	integrated summary of safety
iVSR	ウイルス学的試験統合報告書	integrated virology study report
LDV	レジパスビル	ledipasvir
LLOQ	定量下限値	lower limit of quantitation
MAA	販売承認	Marketing Authorization Application
MATE1	多剤毒素排出タンパク 1	multidrug and toxin extrusion protein 1
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRP2	多剤耐性関連タンパク質 2	multidrug resistance-associate protein 2
NI	ヌクレオシド阻害剤	nucleoside inhibitor
NNI	非ヌクレオシド阻害剤	nonnucleoside inhibitor
NOAEL	無毒性量	no observed adverse effect level

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

略号	日本語	英語
NOEL	無作用量	no observed effect level
NS (3/4A/5A/5B)	非構造タンパク質 (3/4A/5A/5B)	nonstructural protein (3/4A/5A/5B)
OAT	有機アニオントランスポーター	organic anion transporter
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	organic anion transporting polypeptide
OCT	有機カチオントランスポーター	organic cation transporter
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
Peg-IFN	ペグ化インターフェロン	pegylated interferon
Pgp	P 糖蛋白質	p-glycoprotein
PI	プロテアーゼ阻害薬	protease inhibitor
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PPI	プロトンポンプ阻害剤	proton pump inhibitor
QD	1 日 1 回	once daily
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcB	Bazett の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the Bazett formula
QTcF	Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula
QTcI	被験者に特異的な補正因子を用いた QTc	QT interval corrected for heart rate using subject-specific correction factor
QTcN	母集団に特異的な補正因子を用いた QTc	QT interval corrected for heart rate using population-specific correction factor
RAL	ラルテグラビル	raltegravir
/r	リトナビルによるブースト	boosted with ritonavir
RAV	耐性変異	resistance-associated variant
RBV	リバビリン	ribavirin
RNA	リボ核酸	ribonucleic acid
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RSV	RS ウイルス	respiratory syncytial virus
RTV	リトナビル	ritonavir
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event
SDD	噴霧乾燥分散品	spray dried dispersion
SF-36	Short Form 36 Health Survey	Short Form 36 Health Survey
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
SVRXX	投与終了後 XX 週での持続的ウイルス陰性化	sustained virologic response “XX” weeks following completion of all treatment
TDF	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	tenofovir disoproxil fumarate
TFV	テノホビル	tenofovir
TGV	tegobuvir	tegobuvir
TND	検出されず	target not detected
TVR	テラプレビル	telaprevir
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素	uridine diphosphate glucuronosyltransferase

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

略号	日本語	英語
ULN	正常値上限	upper limit of the normal range
UMP-CMP	ウリジナーリン酸-シチジナーリン酸	uridine monophosphate-cytidine monophosphate
US	米国	United States
VDV	vedroprevir	vedroprevir
WPAI: Hep C	Work Productivity and Impairment : C型肝炎	Work Productivity and Impairment: Hepatitis C

1. 製品開発の根拠

ギリアド・サイエンシズ社（ギリアド社）は、レジパスビル（LDV；GS-5885）及びソホスブビル[SOF；GS-7977（旧 PSI-7977）]の2つの成分を含有する経口配合錠（それぞれ90 mg及び400 mgを含有）を開発し、今般、ジェノタイプ1の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症に対する治療薬として製造販売承認申請を行うものである。本臨床概括評価資料では、本剤の製造販売承認申請を支持する臨床的根拠を示す。

LDVはHCVの非構造タンパク質5A（NS5A）に対する新規の阻害薬であり、ジェノタイプ1a及び1bのHCVに対し、強力な活性を示す。これまでに海外では、ジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者約1300例に対し、LDVの単独投与若しくはペグ化インターフェロンα（Peg-IFNα）及び/又は他の直接作用型抗ウイルス薬（DAA）との併用投与により臨床試験が実施されている。

SOFは非構造タンパク質5B（NS5B）ポリメラーゼに対する新規の阻害薬であり、*in vitro*でHCV RNA複製を阻害し、リバビリン（RBV）又はPeg-IFNα及びRBVとの併用投与でジェノタイプ1～6の慢性HCV感染患者に対する高い持続的ウイルス陰性化（SVR）率を示した。SOF単独を成分として含有する製剤 Sovaldi®は、2013年12月6日に米国で初めて承認されて以来、2014年12月3日現在、世界38カ国で承認を取得している。国内では、リバビリン（RBV）との併用によりジェノタイプ2の慢性HCV感染症の治療を申請効能・効果として2014年6月27日にSOFの新薬承認申請を行い、2015年3月26日に承認された。

LDV/SOF配合錠については、海外の第2相臨床開発プログラムに続き、未治療及び前治療のあるジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者を対象とした海外第3相試験が実施され、これらの試験成績に基づき、2014年はじめに米国食品医薬局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）に本剤の新薬承認申請がなされており、それぞれの地域において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。国内では、本剤の承認申請の根拠となる第3相臨床試験（GS-US-337-0113試験）がジェノタイプ1の慢性HCV感染日本人被験者を対象に実施され、本国内試験及び海外第3相試験成績に加え、その他試験成績に基づき、本剤の新薬承認申請を行うものである。

LDV/SOF配合錠の効能・効果は、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であり、用法・用量は、LDV/SOF各成分を90 mg/400 mg含有するLDV/SOF配合錠を1日1回1錠、経口投与とする（食前・食後は問わない）。治療期間は、代償性肝硬変患者を含め、前治療の有無にかかわらず12週間とする。本剤の申請効能・効果及び用法・用量を表2.5.1-1に要約する。

表 2.5.1 - 1 LDV/SOF 配合錠：効能・効果及び用法・用量

申請効能・効果	有効成分・含量	用量	投与期間
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	配合錠 1 錠にレジパスピル及びソホスブビルをそれぞれ 90 mg 及び 400 mg 含有する	通常、成人には 1 回 1 錠を 1 日 1 回経口投与する	12 週間

本概括評価では、LDV/SOF 配合錠開発の臨床的根拠を示すとともに、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症の治療における本剤のベネフィット／リスク評価に関する情報について考察する。本概括評価には、本剤の添付文書及び患者向け情報の内容を支持する生物薬剤学及び臨床薬理、有効性及び安全性データが含まれる。

1.1 科学的根拠

1.1.1 C 型肝炎ウイルス

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 1 億 8,000 万人が感染していると推定されている{13693}。治療しないまま放置すると、肝線維症や肝硬変、肝細胞癌、末期肝疾患へと進行する可能性がある。HCV は 6 種類のジェノタイプ (ジェノタイプ 1~6) に大別され、各ジェノタイプはさらにサブタイプ (a, b, c 等) に分類される{21479}。

HCV のジェノタイプ及びサブタイプの分布には地域性が見られ、米国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。国内では、HCV 感染の約 70%~80% がジェノタイプ 1 で、残りの 20%~30% がジェノタイプ 2 とされる{19682}, {19705}。ジェノタイプ 4、5 及び 6 はそれぞれ、中東、南アフリカ、東南アジアで多く見られる{22110}。

1.1.2 国内における HCV 感染

国内における HCV の感染患者数は約 130~240 万人と推定され{19682}、このうち約 70%~80% がジェノタイプ 1 の HCV 感染である{19682}, {19705}。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{29695}, {29701}。日本人 C 型慢性肝炎患者は、概して高齢で、前治療で治癒に至らなかった既治療の患者が多いほか、他国の HCV 感染患者に比べ、肝炎の進行した患者が多い傾向にある。国内の C 型慢性肝炎患者のおよそ 15%~30% が、HCV 感染の進行に伴い、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{22077}。既存治療であるインターフェロン (IFN) を含む治療レジメンは安全性及び忍容性の問題を伴うことから、これらの進行した肝疾患を有する高齢患者への適用は困難となっている。このように、国内の慢性 HCV 感染患者には既存の治療選択肢のない多数の患者が含まれており、これらの患者は肝炎の増悪及び肝細胞癌を含む肝硬変の発症リスクに曝されている。

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{J 007}、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 抗体陽性であったと報告されていることから{22099}、HCV 感染に関連した肝細胞癌による死亡例数は年間で約 21000 例にのぼると推定される{22061}。国内の肝細胞癌の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{22066}、HCV 感染例ではほぼ例外なく再発が見られ、国内の保健医療経済学上の多大な負担となっている{22076}、{22099}、{23808}、{22168}、{19682}。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の要請により、国内第 3 相試験 [LDV/SOF 配合錠の GS-US-337-0113 試験及び SOF 単剤（RBV 併用）の GS-US-334-0118 試験] を実施するにあたり、国内 11 ヶ所の医療機関を対象に実地調査を行い、国内の C 型慢性肝炎患者の人口統計学的特性及び疾患特性に関する文献の報告内容との照合を行った。本調査の対象となった医療機関は、国内の各地域で C 型肝炎の専門医療にあたる代表的な医療機関／診療科であり、累積数で 6000 例を超える C 型慢性肝炎患者が調査対象とされた。本調査の結果は 2013 年 2 月 4 日に PMDA に報告している。本調査の結果、文献で報告されている内容と一致して、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎に罹患した患者は全体の 79%を占め、平均感染期間は 36 年、65%～76%の患者が 60 歳を超えており、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者の 61%が前治療のある患者であった。50%近い患者に肝線維化の進行及び／又は代償性肝硬変が認められた。重要なことに、既存の治療選択肢であった Peg-IFN α +RBV+テラプレビル（TVR）の 3 剤併用療法に適格とされ、同治療法を希望している患者の割合は 10%に満たなかった。このことから、国内の HCV 感染に伴う現在及び将来的疾病負担を軽減するためには、IFN やリバビリンを用いずに高い有効性を有し、かつ安全性及び忍容性が良好な、治療レジメンの提供が急務と考えられた。

1.1.3 国内における HCV 感染に対する既存の治療法

近年まで、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染に対する国内の標準療法は、Peg-IFN α +RBV+TVR による 24 週間投与であった。本投与レジメンでの SVR 率は未治療の患者で約 73%、前治療無効例で 34%及び再燃例で 88%であった{23806}、{23807}。Peg-IFN α 及び RBV による治療に TVR を加えることにより、ジェノタイプ 1 の HCV 感染治療における有効性の向上が見られたものの、この治療に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候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)]、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があった{22064}。

2013 年 9 月、第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル（SMV；ソブリアード®カプセル 100 mg）が、高ウイルス量のジェノタイプ 1 の HCV 感染に対して承認され{28045}、Peg-IFN α +RBV+SMV の 3 剤併用療法により、未治療患者で約 89%～92%、前治療無効患者で約 36～51%、前治療後の再燃患者で約 90～97%の SVR 率が報告されている{28045}、{29700}、{30696}、{30697}。当該レジメンは Peg-IFN α +RBV+TVR によるレジメンに比べ安全性及び忍容性が改善したが、Peg-IFN α 及び RBV の併用が必要であり、肝疾患の進行が見られる高齢者の多い日本人患者集団には問題が残っていた{29700}。PI を含む治療レジメンに付随する安全性及び忍容性の問題により、それらの適用となる患者集団は限定され、その結果、患者集団によっては Peg-IFN α 及び

RBV による PI を含まない治療法が適用となる場合や、ウイルス血症が残存する患者では肝細胞癌の発症予防として IFN 少量長期投与が用いられる場合がある{23807}。

HCV 感染治療に対する現在の国内ガイドライン（日本肝臓学会による 2013 年ガイドライン及び厚生労働省 科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究 平成 26 年 B 型 C 型肝炎・肝硬変治療のガイドライン）は、これら SMV の第 3 相試験の結果に基づいて、高ウイルス量（5 log₁₀ IU/mL 以上）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-IFNα+RBV+SMV の 3 剤併用療法を推奨している{28045}, {J 005}, {J 006}。低ウイルス量(5 log₁₀ IU/mL 未満) の未治療患者では、24~48 週間の Peg-IFNα による単独療法又は 24 週間の従来型 IFN による単独療法が推奨されている（表 2.5.1 - 2）。

表 2.5.1 - 2 ジェノタイプ 1 の HCV 感染に対する国内の標準療法

患者集団	治療法・期間	SVR 率
未治療患者（高ウイルス量）	SMV (12W) + Peg-IFNα/RBV (24W)	89~92% {28045}, {29700}, {30696}
未治療患者（低ウイルス量）	Peg-IFNα (24~48W) 従来型 IFN (24W)	50% {J 044}, {J 153}, {J 154}
既治療患者	SMV (12W) + Peg-IFNα/RBV (24W)	前治療無効例 36~51% 前治療再燃例 90~97% {28045}, {30697}, {30696}

平成 25 年度 厚生労働省 科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究、平成 26 年 B 型 C 型肝炎・肝硬変治療のガイドライン{J 005}
日本肝臓学会、C 型肝炎治療ガイドライン（第 2 版）{28045}, {J 006}

2014 年 7 月 4 日、HCV NS5A 複製複合体阻害剤であるダクラタスビル塩酸塩（ダクルインザ®錠 60 mg、DCV）及び HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビル（スンベプラ®カプセル 100 mg、ASV）を 24 週間併用投与する、経口剤のみによる治療法が国内で承認され、効能・効果は IFN 治療に不適格若しくは不耐容、又は IFN を含む治療が無効であったジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者のウイルス血症の改善とされている{J1001}, {J1002}。DCV 及び ASV の国内第 3 相臨床試験では、本レジメンによる SVR24 率は全体で 84.7%（188/222 例）であり、IFN 治療に不適格又は不耐容の患者及び IFN 治療が無効（null 及び partial）であった患者での SVR24 率は、それぞれ 87.4%（118/135 例）及び 80.5%（70/87 例）であった。本試験では全体で 15%（34/222 例）の被験者がウイルス学的治療不成功となり、そのうち 7.7%（17/222 例）が治療下でのウイルス学的治療不成功例（ウイルス学的ブレイクスルー又は投与終了時に HCV RNA 検出）、8.3%（17/205 例）が治療後の追跡調査期間中の再燃例であった。これら 34 例のウイルス学的治療不成功例のうち、29 例に DCV 及び ASV 両剤に対する耐性変異（主に NS5A-L31M/V-Y93H 及び NS3-D168E）の出現を認めた。また、治療不成功は特にベースラインで NS5A L31M/V や Y93H の耐性変異が検出された被験者で多いことが報告されている。ベースラインでこれらの NS5A 耐性変異が確認された被験者での SVR24 率は全体で 40.5%（15/37 例）であり、Y93H 及び L31M/V 変異が確認された被験者での SVR24 率はそれぞれ 43.3%（13/30 例）及び 25.0%（2/8 例）であった{29482}。これら所見が特に重要であるのは、未治療のジェノタイプ 1b

の慢性 HCV 感染日本人患者のうち、それぞれ 8.2%及び 2.7%が Y93H 及び L31M/V 変異を有していることによる {30692}。安全性に関して、有害事象又は有効性の欠如により治療を中止した被験者は全体の 12.6% (28/222 例) に上り、重篤な有害事象は被験者の 5.9% (13/222 例) に、ALT 増加及び AST 増加の増加はそれぞれ被験者の 15.8% (35/222 例) 及び 12.6% (28/222 例) に発現した。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち最も多かったのは ALT 増加又は AST 増加[それぞれ、7.2% (16/222 例) 及び 5.4% (12/222 例)] であった{29482}。なお、2014 年 8 月現在、DCV+ASV レジメンは JSH の治療ガイドラインでの取扱いはない。

以上のように、現在国内で利用可能な治療の有効性は十分とは言えず、安全性及び忍容性に重大な問題が残っている。肝細胞癌や末期肝疾患などの進行性の肝疾患による負担を低減するためには、早期の治療介入や HCV の排除が必要である。効果的な抗ウイルス療法の早期導入は、HCV 関連肝疾患による将来の潜在的負担を軽減するために不可欠であり、進行性の疾患を有する高齢患者に対しても適用可能な安全かつ効果的な抗ウイルス療法の開発が極めて重要な課題となっている。したがって、新規の、治療期間の短い、IFN 及び RBV を含まない治療レジメンが、国内の HCV の関連疾患負担を軽減するために必要とされている。

1.1.4 LDV/SOF 配合錠開発の根拠

本項、第 1.1.3 章で述べたとおり、現在国内で利用可能なジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症に対する治療の安全性、忍容性及び有効性は十分とは言えない。患者集団全体、高齢患者、治療選択肢がない患者及び進行した肝疾患を有する患者を含む特定の患者集団で使用可能な、安全かつ高い有効性を示す新しい治療が必要とされている。

ギリアド社は、こうした国内の未だ満たされない医療上の必要性に応えるべく、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症の治療に用いられる、治療期間の短い、IFN 及び RBV の投与を必要としない経口剤のみによる治療レジメンとして、2つの強力な DAA である LDV 及び SOF を一剤に含有する配合錠の開発を行っている。この LDV/SOF 配合錠は、LDV 90 mg 及び SOF 400 mg を含有する。*In vitro* では、LDV と SOF の併用で相加的な抗ウイルス活性が認められ、拮抗作用は見られなかった。これらの試験ではジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV に対する LDV+SOF の *in vitro* 活性も認められた。また、*in vitro* で LDV と SOF との間に交差耐性は認められず、両薬剤が相補的な耐性プロファイルを示した。特に、SOF の感受性が低下する NS5B S282T 突然変異は LDV に対して感受性を持ち、LDV の感受性が低下する NS5A 突然変異 (M28T、Q30H、Q30R、Q30E、L31M、Y93c 及び Y93H) に対し SOF の感受性低下は認められなかった。

LDV 及び SOF それぞれ単独での安全性及び予備的有効性を評価した海外第 1 相及び第 2 相試験に続き、LDV 及び SOF 併用時 (2 剤併用又は配合錠として) の安全性及び有効性については、海外第 2 相試験 [P7977-0523 (ELECTRON) 試験 (第 2.7.3.2.2.1.1 項) 及び GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験 (第 2.7.3.2.2.1.2 項)] で検討されている。これらの試験成績から両薬剤配合時の安全性及び有効性並びに *in vitro* で示された相補的な耐性プロファイルが臨床でも確認された。海外第 3 相試験 [GS-US-337-0102 (ION-1) 試験 (第 2.7.3.2.3.1.2 項)、GS-US-337-0109 (ION-2) 試験 (第 2.7.3.2.3.1.3 項) 及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験 (第 2.7.3.2.3.1.4 項)] 及び国内第 3 相試験 [GS-US-337-0113 試験 (第 2.7.3.2.3.1.1 項)] では、LDV 及び SOF を一剤に含有する LDV/SOF 配合錠として実施さ

れた。これら第3相試験の結果、LDV/SOF 配合錠は、ジェノタイプ 1a 及び 1b の慢性 HCV 感染症に対し、治療期間が短く、安全かつ高い有効性を示す IFN 及び RBV を使用しない 1 日 1 回投与レジメンであることが示された。全体の SVR 率は 95% を超え、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有する患者、Peg-IFNα+RBV+PI レジメンに無効であった患者に対しても高い有効性を示した。LDV/SOF 配合錠は、国内の HCV 感染患者の大半を占める高齢患者や肝疾患進行例を含め、全ての患者集団に対し、安全かつ良好な忍容性を示した。

これらのことから、国内の未だ満たされない医療上の必要性を満たすために LDV/SOF 配合錠を開発することは妥当であると考えられる。

1.2 臨床開発プログラムの概要

1.2.1 臨床薬理

包括的な一連の臨床試験が実施され、LDV、SOF 及びその主要代謝物である GS-331007 の薬物動態学的特性が明らかにされた。本申請には LDV 単剤として実施した試験 19 試験、SOF の単剤として実施した試験 20 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生物薬剤学及び臨床薬理データを示した 12 試験を提示する。

表 2.5.1 - 3 臨床薬理学的な特性を検討した LDV 及び SOF による臨床試験の概要

レジパスビル臨床試験 (単剤又は他の製剤との併用)	ソホスビル臨床試験 (単剤又は Peg-IFN 及び/又は RBV との併用)
健康被験者におけるバイオアベイラビリティ/生物学的同等性試験	
GS-US-256-0110 (第 2.7.1.2.2.1 項)	GS-US-334-0131 (第 2.7.2.2.2.1.2 項) P7977-0111 (第 2.7.1.2.1.1 項) P7977-1318 (第 2.7.1.2.1.2 項)
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験	
マスバランス試験	
GS-US-256-0108 (第 2.7.2.2.2.3 項)	P7977-0312 (第 2.7.2.2.2.1.3 項)
単回投与試験	
GS-US-256-0101 (第 2.7.2.2.2.1 項)	P7851-1101 (第 2.7.2.2.2.1.4 項)
HCV 感染被験者における薬物動態及び初期忍容性試験	
ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における反復投与試験	
GS-US-256-0102 (第 2.7.2.2.2.2 項)	P7851-1102 (第 2.7.2.2.2.1.5 項)
内因性要因に関する薬物動態試験	
腎機能障害	
GS-US-344-0108 (第 2.7.2.2.2.13 項)	P7977-0915 (第 2.7.2.2.2.1.6 項)
肝機能障害	
GS-US-248-0117 (第 2.7.2.2.2.9 項) GS-US-344-0101 (第 2.7.2.2.2.12 項)	P2938-0515 (第 2.7.2.2.2.1.7 項)
外因性要因に関する薬物動態試験	
薬物相互作用	

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

レジパスビル臨床試験 (単剤又は他の製剤との併用)	ソホスブビル臨床試験 (単剤又は Peg-IFN 及び/又は RBV との併用)
GS-US-256-0129 (第 2.7.2.2.2.4.項) GS-US-256-0153 (第 2.7.2.2.2.5.項) GS-US-248-0127 (第 2.7.2.2.2.11.項) GS-US-248-0125 (第 2.7.2.2.2.10.項) GS-US-248-0107 (第 2.7.2.2.2.8.項) GS-US-248-0102 (第 2.7.2.2.2.6.項) GS-US-248-0104 (第 2.7.2.2.2.7.項) GS-US-334-0101 (第 2.7.2.2.2.15.項) GS-US-119-0113 (第 2.7.2.2.2.18.項) GS-US-334-0146 (第 2.7.2.2.2.16.項)	GS-US-334-0131 (第 2.7.2.2.2.1.2.項) P7977-0814 (第 2.7.2.2.2.1.8.項) P7977-1819 (第 2.7.2.2.2.1.9.項) P7977-1910 (第 2.7.2.2.2.1.10.項) GS-US-334-0148 (第 2.7.2.2.2.1.1.項)
治療用量を上回る用量	
GS-US-169-0105 (第 2.7.2.2.2.17.項)	なし

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

レジパスビル臨床試験 (単剤又は他の製剤との併用)	ソホスブビル臨床試験 (単剤又は Peg-IFN 及び/又は RBV との併用)
健康被験者における PK/PD 及び薬力学的試験 (QT/QTc 間隔に及ぼす影響)	
GS-US-344-0109 (第 2.7.2.2.2.14.項)	P7977-0613 (第 2.7.2.2.2.1.11.項)
HCV 感染被験者における PK/PD 及び PD 試験	
なし	P2938-0212 (NUCLEAR) (第 2.7.2.2.1.12.項) P7977-0221 (第 2.7.3.2.1.1.1.項)
薬物動態を検討した他の試験	
なし	P7977-0422 (PROTON) (第 2.7.3.2.1.1.2.項) P7977-0724 (ATOMIC) (第 5.3.5.4.10 項) P2938-0721 (QUANTUM) (ソバルディ錠申請資料で提出) GS-US-334-0118 (ソバルディ錠申請資料で提出)

表 2.5.1 - 4 臨床薬理学的な特性を検討した LDV/SOF 配合錠による臨床試験の概要

LDV/SOF の臨床試験 (配合錠単剤、配合錠とリバビリン又は他の薬剤との併用)	
健康被験者におけるバイオアベイラビリティ/生物学的同等性試験	
GS-US-337-0101 (第 2.7.1.2.2.2.項)	
日本人健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験	
<i>単回投与試験、人種による感受性の検討</i>	
GS-US-334-0111 (第 2.7.2.2.2.3.2.項)	
外因性要因に関する薬物動態試験	
<i>健康被験者におけるレジパスビル又はレジパスビル/ソホスブビルと HIV 抗レトロウイルス剤、H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用</i>	
GS-US-344-0102 (第 2.7.2.2.2.3.1.項) GS-US-337-0128 (第 2.7.2.2.2.3.4.項) GS-US-337-0127 (第 2.7.2.2.2.3.3.項) GS-US-337-1306 (第 5.3.3.4.16 項) GS-US-337-1501 (第 5.3.3.4.17 項)	
予定効能・効果における第 2 相及び第 3 相試験	
P7977-0523 (ELECTRON) (第 2.7.3.2.2.1.1.項) GS-US-337-0118 (LONESTAR) (第 2.7.3.2.2.1.2.項) GS-US-337-0113 (第 2.7.3.2.3.1.1.項) GS-US-337-0102 (ION-1) (第 2.7.3.2.3.1.2.項) GS-US-337-0109 (ION-2) (第 2.7.3.2.3.1.3.項) GS-US-337-0108 (ION-3) (第 2.7.3.2.3.1.4.項) GS-US-337-0123 (SOLAR-1) (第 2.7.3.2.4.1 項)	

1.2.2 用量の選択

SOF 単剤の開発プログラムでは、初期の第 1 相及び第 2 相試験において、GS-9851 (ソホスブビル及びそのジアステレオマーの 50:50 混合物) 又は SOF を単独投与、及び SOF を Peg-IFNα 及び RBV と併用した場合の有効性と PK/PD の関連性を検討した。P7851-1102 試験 (反復投与用量逐次漸増試験) では、未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者に 50~400 mg の GS-9851

を1日1回3日間連続投与した(第2.7.2.2.1.5項)。GS-9851 400 mg 投与により、他の用量に比し、早期からの最も強力な抗ウイルス作用が見られた被験者の割合が最も多くなり、被験者の大部分でGS-9851の最終投与後2日時点のHCV RNA量に継続した低下(1.0 log₁₀以上)を認めた。第2相用量設定試験として実施されたP7977-0221試験及びP7977-0422試験(それぞれ、第2.7.3.2.1.1.1項及び第2.7.3.2.1.1.2項)により、その後第3相試験において引き続き検討される400 mg用量の適切性について更なる根拠データが示された。これらの用量設定試験で得られたデータに基づき、SOF単剤開発プログラムでのRBV又はPeg-IFNα及びRBV併用時、並びにLDV/SOF開発プログラムで、SOF 400 mgを慢性HCV感染症治療に対して選択することが妥当と判断した(第2.7.2.3.5.1項)。

LDVの用量90 mgは、第1相試験である3日間のproof-of-concept用量範囲探索試験(GS-US-256-0102試験、LDV用量:1 mg~90 mg)(第2.7.2.2.2.2項)及びジェノタイプ1のHCV感染被験者を対象とした第2相試験(GS-US-248-0120試験、第2.7.3.2.1.2.1項)で得られた結果に基づき選択された。LDVは10 mg以上の用量で抗ウイルス反応は同程度かつ、最大となった(中央値として約3 log₁₀の減少)。最大薬理効果(E_{max})モデルの結果から、LDV 30 mg以上による曝露で、ジェノタイプ1aのHCV感染患者において最大の抗ウイルス反応の95%を上回る効果が得られ、LDV 90 mgを超えると、HCV RNA量に対する更なる有意な抑制作用は得られないと考えられた。したがって、第2相用量反応試験(GS-US-248-0120試験、第2.7.3.2.1.2.1項)では、LDVの用量として30 mgと90 mgが選択された。この試験では、LDV 90 mg群におけるウイルス学的ブレークスルーの率は、30 mg群のおよそ半分であった(10.6%及び19.6%)。LDV 90 mgとDAAの併用による12週又は24週間投与によるSVR24率は、LDV 30 mgとDAAの併用による24週間投与に比較し、統計学的には差は見られないものの数値的に高かった。これらの知見より、LDV/SOFの臨床開発プログラムでは、高用量のLDV 90 mgを用いることが支持された(第2.7.2.3.5.1項)。

併用にあたり、両成分の用量調整は不要と考えられたことから(GS-US-334-0101試験)、LDV/SOF配合錠を第3相試験で用いることが支持された。配合錠を用いた第3相試験終了後に、HCV感染患者におけるLDV、SOF及びその主要代謝物であるGS-331007の曝露について、既に確立されているE_{max}モデルと対比させて評価した。その結果、これら曝露量は用量反応曲線のほぼ最大付近の値を示した。以上の結果は、LDV/SOF配合錠の成分として、SOF 400 mg及びLDV 90 mgを用いることを支持していた。

試験では、日本人及び白人健康被験者にSOF及びLDV/SOF配合錠を単回投与し、LDV及びSOF(及び代謝物)の薬物動態プロファイルを比較した。日本人及び白人の間で主要なPKパラメータについて大きな差は認められず、日本人被験者に対してもLDV/SOFこれらの結果は、配合錠(90 mg/400 mg)を使用することが支持された。

用量選択に関する詳細な情報は、第2.7.2.3.5.1項に記載する。

第2相及び第3相試験における臨床的有効性及び安全性

LDV/SOF配合錠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) 並びに GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験] で評価した。臨床開発プログラムにはピボタル試験として海外第 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] 及び国内第 3 相試験 1 試験 (GS-US-337-0113 試験) も含まれている。表 2.5.1 - 5 に第 2 相及び第 3 相試験の試験デザインの概略を、表 2.5.1 - 6 に第 3 相試験を通じたウイルス学的応答に関する概略を示す。

第 3 相試験は全てジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象に実施された。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験では未治療患者を対象に本剤又は本剤と RBV の 2 剤併用の 12 週又は 24 週投与について、GS-US-337-0109 (ION-2) 試験では前治療のある患者を対象に本剤又は本剤と RBV の 2 剤併用の 12 週又は 24 週投与について、GS-US-337-0108 (ION-3) 試験では未治療患者を対象に本剤と RBV の 2 剤併用の 8 週並びに本剤の 8 週及び 12 週投与について評価した。国内第 3 相 GS-US-337-0113 試験では未治療例又は前治療のある患者を対象に本剤又は本剤と RBV の 2 剤併用の 12 週投与について評価した。GS-US-337-0102 試験及び GS-US-337-0109 試験では、代償性肝硬変を有する患者も組入れた (20% 以下)。国内で実施された GS-US-337-0113 試験では、代償性肝硬変 [Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 : A] を有する患者の組入れを、最大 40% まで許容した。これらいずれの第 3 相試験でも、主要評価項目 (SVR12 ; 本項、第 4.5 章) が達成され、本製造販売承認申請を行う根拠となった。なお、今回の製造販売承認申請では、予め設定された SVR12 基準の達成に基づいた GS-US-337-0102 (ION-1) 試験における 12 週間治療群のみから得られた SVR12 時点のデータを示している。

表 2.5.1 - 5 LDV/SOF 臨床開発プログラムをサポートする第 2 相及び第 3 相試験

Study Number	Phase	Treatment Regimens	Subject Population		
			GT	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
GS-US-337-0113	3	LDV/SOF for 12 weeks LDV/SOF+RBV for 12 weeks	1	Treatment-naïve and treatment experienced subjects	Up to 40% of subjects may have had cirrhosis
GS-US-337-0102 (ION-1)	3	LDV/SOF for 24 weeks; LDV/SOF+RBV for 24 weeks; LDV/SOF for 12 weeks; or LDV/SOF+RBV for 12 weeks	1	Treatment-naïve subjects	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis
GS-US-337-0109 (ION-2)	3	LDV/SOF for 24 weeks; LDV/SOF+RBV for 24 weeks; LDV/SOF for 12 weeks; or LDV/SOF+RBV for 12 weeks	1	Treatment-experienced subjects	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis
GS-US-337-0108 (ION-3)	3	LDV/SOF for 12 weeks; LDV/SOF+RBV for 8 weeks; or LDV/SOF for 8 weeks	1	Treatment-naïve subjects	No subjects had cirrhosis
GS-US-337-0118 (LONESTAR)	2	LDV/SOF for 8 weeks; LDV/SOF+RBV for 8 weeks; LDV/SOF for 12 weeks; or LDV/SOF+RBV for 12 weeks	1	Treatment-naïve and treatment-experienced subjects	Up to 50% of treatment-experienced subjects may have had cirrhosis

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

Study Number	Phase	Treatment Regimens	Subject Population		
			GT	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
P7977-0523 (ELECTRON; Part 4, Groups 12 and 13; Part 6, Groups 16-18, 20, and 21)	2	SOF 400 mg QD + LDV 90 mg QD + RBV for 12 weeks; LDV/SOF for 12 weeks; or LDV/SOF+RBV for 6 or 12 weeks	1, 2, or 3	Treatment-naïve and treatment-experienced subjects	Subjects may have had cirrhosis

Note: GT = genotype; QD = once daily

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

表 2.5.1 - 6 第 3 相試験でのウイルス学的転帰（最大の解析対象集団*）

Study	GS-US-337-0113		GS-US-337-0102 (ION-1)		GS-US-337-0109 (ION-2)				GS-US-337-0108 (ION-3)		
	12 weeks		12 Weeks		12 Weeks		24 Weeks		8 Weeks		12 Weeks
Regimen	LDV/SOF	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF
SVR12	100.0%	98.1%	97.7%	97.2%	93.6%	96.4%	99.1%	99.1%	94.0%	93.1%	95.4%
95% CI	97.7% to 100.0%	94.7% to 99.6%	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
n/N	157/157	158/161	209/214	211/217	102/109	107/111	108/109	110/111	202/215	201/216	206/216
Relapse	0	0.6%	0.5%	0	6.5%	3.6%	0	0	5.1%	4.2%	1.4%
n/N	0/157	1/161	1/213	0/217	7/108	4/111	0/109	0/110	11/215	9/214	3/216
Other	0	1.2%	1.9%	2.8%	0	0	0.9%	0	0.9%	2.8%	3.2%
n/N	0/157	2/161	4/214	6/217	0/109	0/111	1/109	0/111	2/215	6/216	7/216

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan V 2.0 assay for use with High Pure system with limit of quantitation 25 IU/mL.

Note: Relapse = confirmed HCV RNA \geq LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit. Other = subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (eg, lost to follow up or withdrew consent).

Note: In Study GS-US-337-0102, 1 subject in the LDV/SOF 24 Week treatment group had on-treatment virologic failure at Week 8 (breakthrough) associated with documented study drug noncompliance.

Source: m5.3.5.1, GS-US-337-0113, Section 9.1, Table 9-1 and 9.2 Table 9-3, GS-US-337-0102, Section 15.1, Tables 8 and 9.2; m5.3.5.1, GS-US-337-0109, Section 15.1, Tables 8 and 9; m5.3.5.1, GS-US-337-0108, Section 15.1, Tables 8 and 9

*: Efficacy Analysis Set for Study GS-US-337-0113

相談事項	PMDA の見解	GS-US-337-0113 試験への対応
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

20 年 月、ギリアド社は国内第 3 相試験（GS-US-337-0113 試験）成績及び海外第 3 相試験 [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] 成績の概要に基づき、LDV/SOF 配合錠の優先審査品目該当性相談を実施した。当該品目の優先審査の該当性に関する評価報告書が、承認申請前に作成された場合は、承認申請書に添付を予定している。

1.3.2 北米及び欧州での臨床試験

HCV 治療における SOF を含むレジメンについての全体的な開発プログラムに関する助言が、EMA の医薬品委員会（CHMP）／欧州連合加盟国及び米国 FDA から得られた。LDV/SOF 配合錠の開発プログラムを協議した会議で、FDA より第 3 相 GS-US-337-0102 (ION-1) 試験での段階的手法に対して合意が得られとともに、未治療又は前治療のある成人のジェノタイプ 1 の HCV 感染を対象とした、本剤の申請適応症の根拠となる臨床試験 [GS-US-337-0102 (ION-1)、

GS-US-337-0109 (ION-2) 及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験] を含む本剤の第3相開発プログラムに対する全体的な支持が得られた。なお、全ての試験デザインは臨床試験が実施される国の規制当局により承認が得られている。

米国では、本剤による治療は重篤な疾病を治療対象としており、かつ、未だ満たされていない医療上の必要性を解決する可能性を有していることから、米国FDAはジェノタイプ1の慢性HCV感染の治療薬として2012年7月2日に「First Track (優先承認審査対象)」に、続いて2013年7月22日には「Breakthrough Therapy (画期的な治療薬)」に指定した。米国FDAに対する新薬承認申請は2014年2月10日に行われ、処方薬ユーザーフィー法に基づく審査終了目標日(PDUFA date)は2014年10月に設定されている。

EUでは、本剤の販売承認(MAA)申請が2014年2月27日に行われた。EMAのCHMPは、LDV/SOFの迅速審査の指定を同年2月のCHMP審査(2014年2月21日)で申請に先立ち決定しており、この迅速審査の指定は、公衆衛生上の大幅な利益が期待される新規治療薬に対して供与されるものである。MAAの審査は中央審査方式で実施され、審査終了時点でEU加盟全28カ国に対し販売承認が適用される。

SOF単剤としては、Sovaldi®の販売名で2013年12月6日に米国で最初に承認され、2014年8月25日現在、SOFは計37の国又は地域で承認されている。なお、日本国内でのSOFの新薬承認申請は、ジェノタイプ2の慢性HCV感染患者に対するRBVとの併用による治療薬として、2014年6月27日に行われており、現在審査中である。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤

SOF 錠、LDV 錠及び LDV/SOF 配合錠の製剤設計について第 2.7.1.1.1.1 項で考察する。

SOF の開発にあたり数種類の製剤、すなわち、GS-9851 カプセル、Form ■ の原薬を用いた SOF 錠（100、200 及び 400 mg 錠）及び Form ■ の SOF 錠（400 mg 錠）が開発された。異なる製剤間の生物学的同等性及び薬物動態学的同等性は、いくつかの試験を通じて確認された。SOF (Form ■) は ■ 中で十分に安定であり、 ■ 及び ■ に関する ■ 性質が優れていたため、市販用製剤として SOF 錠 (Form ■) を選択した。

LDV は当初、単味製剤として製剤化され、初期の臨床開発から第 2 相臨床試験で使用された。LDV 錠として、 ■ の LDV から製造した LDV 錠（1 及び 10 mg 錠）、LDV ■ から製造した LDV 錠（10 及び 30 mg 錠、標準的な製剤）及び LDV 噴霧乾燥分散品（SDD）から製造した LDV 錠（30 及び 90 mg 錠、噴霧乾燥品から製造した製剤）などいくつかの製剤処方が開発された。LDV の ■ を向上させ、その ■ を改善するため、LDV SDD から製造した LDV 錠を後期第 2 相臨床試験から使用した。

LDV/SOF 配合錠の開発前に、SOF と LDV の薬物相互作用の可能性及び各薬剤の用量調整の必要性を検討するため、薬物動態試験（GS-US-334-0101 試験）を実施した（第 2.7.2.2.2.15 項）。いずれの薬剤についても、臨床的に重要な薬物相互作用は認められず、用量調整の必要性がないことが示唆された。

LDV/SOF 配合錠の第 3 相臨床試験では、SOF (Form ■) 及び LDV SDD を用いて開発された LDV/SOF 配合錠を使用した。LDV/SOF 配合錠は、1 錠に LDV 90 mg 及び ■ SOF (Form ■) 400 mg を含有する。GS-US-337-0101 試験において、LDV/SOF 配合錠の薬物動態学的特性は、LDV SDD から製造した LDV 錠（90 mg）と SOF 錠（400 mg）を各 1 錠、合計 2 錠を同時に投与したときと類似していた（第 2.7.1.2.2.2 項）。LDV 及び SOF を含む ■ の配合錠が開発され、GS-US-337-0101 試験で評価する予定であったが、当該試験のコホート 1 で実施した ■ 錠の結果に基づき、評価しなかった。LDV/SOF 配合錠の ■ 錠は、日本人と白人との間の SOF、SOF の代謝物 GS-331007 及び LDV の薬物動態の類似性を検討した第 1 相試験（GS-US-334-0111 試験）で評価された後、評価資料に含めた全ての第 3 相試験 [GS-US-337-0102 (ION-1)、GS-US-337-0109 (ION-2) GS-US-337-0108 (ION-3) 及び GS-US-337-0113] で使用された。この素錠の処方は、申請に用いる全ての主要な安定性試験で用いたロットで使用したものであり、市販用製剤として申請する処方である。臨床試験で使用した SOF 錠、LDV 錠及び LDV/SOF 配合錠の各処方の要約を第 2.7.2.1.2 項に示す。

市販用製剤となる LDV/SOF 配合錠は、LDV 90 mg 及び SOF 400 mg を成分として含有する。本剤は、LDV と ■ を一緒に混ぜ合わせて噴霧乾燥することにより LDV SDD (■ の LDV 90 mg 及び ■ mg からなる LDV SDD ■ mg) を製する。得られた LDV SDD を ■ SOF 原薬 (Form ■) 及びその他の添加剤と混合して ■ した後、 ■ 錠に打錠する（これを LDV/SOF 配合錠とした）。錠剤の外観を改善し、LDV SDD を光から保護するため、オ

パドライ II オレンジ (85F13912) を用いて本剤にフィルムコーティングを施している。市販用の LDV/SOF 配合錠は、だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、反対面に「7985」と刻印され、LDV 90 mg (LDV SDD ■■■ mg に相当) 及び SOF 400 mg を含有する。素錠には、添加剤としてコポリビドン、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、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸を含む。フィルムコーティング剤 [オパドライ II オレンジ (85F13912)] は、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、黄色 5 号アルミニウムレーキ及びタルクからなる。LDV/SOF 配合錠の組成の要約を第 2.7.1.4.1 項に示す。

2.2 溶出性

LDV/SOF 配合錠の溶出性について第 2.7.1.1.1.2 項で考察する。LDV/SOF (90 mg/400 mg) 配合錠は即放性の経口投与用固形製剤である。生物薬剤学分類システム (BCS) によれば、SOF は高溶解性、低膜透過性 (BCS 3) の薬剤である。また、LDV は低溶解性、高膜透過性 (BCS 2) の薬剤である。

2.3 バイオアベイラビリティ

GS-US-337-0101 試験 (第 2.7.1.2.2.2 項) で、SOF 錠及び LDV 錠の併用投与時に対する LDV/SOF 配合錠の相対的バイオアベイラビリティ (BA) を評価した。SOF、その代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) 及び LDV の曝露量は、LDV/SOF 配合錠投与時と SOF 錠と LDV 錠の併用投与時で同程度であった。SOF、その代謝物及び LDV の AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均 (GLSM) 比の 90% 信頼区間 (CI) は、薬物動態が変動しないと判断する範囲 70%~143% に含まれた。GS-331007 の全ての薬物動態パラメータにおける最小二乗幾何平均比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性基準の範囲 80%~125% に含まれた。上記結果から、第 3 相臨床試験で使用した市販用製剤である LDV/SOF 配合錠の薬物動態の情報が得られた。SOF 錠及び LDV 錠のバイオアベイラビリティに関する詳細について、第 2.7.1.3.1.1 項及び第 2.7.1.3.1.2 項でそれぞれ考察する。

2.4 曝露量に対する食事の影響

GS-US-337-0101 試験 (第 2.7.1.2.2.2 項) で、LDV/SOF 配合錠の市販用製剤の薬物動態に対する食事の影響を評価した。絶食下投与と比較して、食後 (中脂肪食又は高カロリー/高脂肪食) 投与では SOF の吸収速度は低下し、 AUC 及び C_{max} はやや増加 (2 倍未満) した。LDV/SOF 配合錠の食後投与により、GS-331007 の C_{max} は約 18%~30% 低下したが、 AUC は変化せず、最小二乗幾何平均比の 90% 信頼区間はあらかじめ規定した薬物動態が変動しないと判断する範囲 70%~143% に含まれた。GS-331007 の C_{max} はやや低下したものの、 AUC が範囲内にあったことから、食事による GS-331007 の薬物動態への影響は臨床的に重要ではないと考えられた。LDV については、最小二乗幾何平均比 (食後投与/絶食下投与) の 90% 信頼区間があらかじめ規定した薬物動

態が変動しないと判断する範囲 70%~143%に含まれたことから、LDV/SOF 配合錠として投与された LDV の薬物動態は食事の影響を受けないことが示された。上記の結果に基づき、第 3 相試験では、食前又は食後を考慮せずに LDV/SOF 配合錠を投与した。SOF 錠及び LDV 錠を投与した時の薬物動態に対する食事の影響については、[第 2.7.1.3.2.1 項](#)及び[第 2.7.1.3.2.2 項](#)でそれぞれ考察する。

食事の影響を評価する試験に加えて、LDV/SOF 配合錠の第 3 相プログラムにおいて、SOF 及び LDV の曝露量と SVR12（投与終了後 12 週での持続的ウイルス陰性化）達成率の関係に対する食事の影響を検討する解析を実施した（[第 2.7.2.3.4.10.1 項](#)）。ポピュレーション PK 解析で得られた SOF、GS-331007 及び LDV の薬物動態、並びに曝露量（SOF 及び LDV の AUC_{tau} ）の分位と SVR12 達成率との PK/PD 関係を検討した。食事の影響を評価する試験（GS-US-337-0101）で使用した薬物動態が変動しないと判断する基準と同じ基準（薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間が 70%~143%の範囲内）を用いた場合、SOF、GS-331007 及び LDV の薬物動態は食事の影響を受けなかった。さらに、SOF 及び GS-331007 の C_{max} を比較した時を除き、その他全ての比較において AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は、より厳格な生物学的同等性基準の範囲 80%~125%に含まれた。また、LDV/SOF 配合錠を摂食下、空腹時又は摂食下/空腹時投与の規定なしで服用した未治療の HCV 感染患者及び治療歴のある HCV 感染患者のウイルス学的応答を評価したところ、陰性化率は食事に関する規定によらず一貫して高かった。以上の結果から、LDV/SOF 配合錠が食前又は食後を問わず投与可能と考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬理学／ウイルス学

SOF、LDV 及び LDV/SOF を用いた包括的試験を実施した。SOF 及び活性ウリジン三リン酸である GS-461203、LDV 並びに LDV/SOF の非臨床ウイルス学的試験については、臨床ウイルス学的データとともに、ウイルス学的概要に詳細に記載し、[第 2.7.2.4.2 項](#)に示す。SOF、LDV 及び LDV/SOF の効力を裏づける主要な試験及び副次的薬理試験については、臨床ウイルス学的データとともに以下に要約する。

3.2 作用機序

3.2.1 SOF

SOF は HCV 非構造タンパク質 NS5B を標的とした新規阻害薬であり、*in vitro* で HCV RNA 複製を強力に阻害する（データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済）。SOF はヒト肝細胞内で活性体であるウリジン三リン酸型 GS-461203 に変換される。また GS-461203 は生化学的アッセイにて NS5B ポリメラーゼを 50%阻害濃度（IC₅₀ 値）0.7～2.6 µmol/L で阻害することが示されている。SOF は安定的に発現した HCV ジェノタイプ 1a 型、1b 型、2a 型、3a 型及び 4a 型の全長レプリコンに対して強力な活性を示し、その 50%効果濃度（EC₅₀ 値）は 0.040～0.11 µmol/L であった。また、SOF はジェノタイプ 2b 型、5a 型及び 6a 型由来の NS5B 配列をコードするジェノタイプ 1b 型のキメラレプリコンに対しても強力な活性を示した（EC₅₀: 0.014～0.015 µmol/L）。以上のように、SOF は極めて広範囲に及ぶジェノタイプの *in vitro* HCV 複製を阻害した。

3.2.2 LDV

LDV は、HCV NS5A タンパクを標的とすることにより、HCV の RNA 複製及びビリオンの形成を阻害するようデザインされた新規化合物である（[第 2.6.2.2.1.1 項](#)）。複数の細胞ベースのレプリコンアッセイにおいて高い効力と選択性を示し、HCV のみに対する特異性を有する。ただし、NS5A に既知の酵素機能はないため、LDV による NS5A の阻害を生化学的に確認することは現時点で不可能である。しかしながら、試験で得られたいくつかの知見から、NS5A が LDV の標的であるという結論が裏付けられている。すなわち、細胞ベースの試験では、NS5A 阻害薬であるダクラタスビル（DCV）に対する耐性変異を有するレプリコンが LDV に対しても交差耐性を有することが示され、レプリコン耐性選択試験により、NS5A 遺伝子内に LDV 耐性変異が確認された。また、生化学試験では、LDV は NS3 プロテアーゼ、NS3 ヘリカーゼ、NS5B ポリメラーゼ、内部リボソーム侵入部位（IRES）及び広範なキナーゼに対する活性を示さないことが示されている。さらに、臨床試験では、LDV の単剤投与中に NS5A の変異の選択が認められた（[第 4.2.1.1.5 項、PC-256-2029](#)）。

3.2.3 LDV/SOF

単剤としての SOF 及び LDV は、異なる作用機序を介して、HCV に対して高い効力と特異性を示す。SOF の活性型である GS-461203 は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの天然基質ウリジンを模したウリジン類似体阻害剤であり、伸長 RNA に取り込まれ、チェーンターミネーターとして伸長反応を停止させる。LDV は HCV NS5A、特に NS5A タンパクのドメイン 1 を標的とするが、NS5A タンパクのドメイン 1 は HCV の複製、ウイルス粒子の形成及び細胞外への放出の過程に関与する極めて重要な部位である。SOF と LDV の併用試験では、相加的な抗ウイルス活性が認められ、拮抗作用は認められず、細胞生存率に顕著な変化はなかった（第 2.6.2.2.2 項）。*In vitro* 試験で、他のクラスの HCV 阻害剤に抵抗性を示す HCV 変異に対して、SOF と LDV を個別に試験したところ、SOF と LDV の間に交差耐性は示されなかった。SOF に対する感受性が低下した NS5B S282T 変異レプリコンは、LDV に対しては感受性を示した。同様に、LDV に対する感受性が低下した NS5A 変異に対して、SOF は十分な活性を示した。また、二重耐性変異株 [NS5B S282T+NS5A 耐性変異 (RAVs)] では、野生型又は NS5A 耐性変異単独のレプリコンと比較して、複製能力が大幅に低下していた。以上より、SOF と LDV の間に交差耐性及び拮抗作用が認められないことから、両薬剤を配合錠として投与すれば、強力な抗ウイルス活性と良好な耐性プロファイルが得られることが示唆される。なお、これらの非臨床試験における結果は、ジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の慢性 HCV 感染日本人患者を対象とした GS-US-337-0113 試験を含め、第 3 相試験プログラムにおいて臨床的にも裏付けられた（第 2.7.2.1.11.1 項及び第 2.7.2.1.11.3 項）。

3.3 *In vitro* 活性

3.3.1 SOF

In vitro において、SOF はジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a の安定した全長 HCV レプリコン、並びにジェノタイプ 2b、5a 又は 6a の NS5B をコードするジェノタイプ 1b キメラレプリコンに対して活性を示した ($EC_{50} = 0.014 \sim 0.11 \mu\text{mol/L}$)。レプリコンアッセイでは、使用した遺伝子型及び試験方法に応じて、広い範囲で強力な活性が認められた ($14 \sim 241 \text{ nmol/L}$)。さらに、SOF はジェノタイプ 1a 及び 2a の HCV 感染培養細胞のウイルスに対しても活性を示した (ジェノタイプ 1a 及び 2a の HCV ウイルス系でそれぞれ $EC_{50} = 0.03$ 及び $0.02 \mu\text{mol/L}$)。ヒト血清又はヒト血清アルブミンの有無により、SOF の EC_{50} 値又は EC_{95} 値に有意差はなかった。SOF は、HIV-1、B 型肝炎ウイルス (HBV)、ヒトライノウイルス (HRV) 10 及び 14 型、RS ウイルス (RSV)、A 型及び B 型インフルエンザ及び各種フラビウイルスに対して試験したとき、活性を示さなかった。全体として、SOF は *in vitro* で、広範なジェノタイプの HCV の複製に対して有意な阻害を示した。

ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a の全長 HCV レプリコン及び、ジェノタイプ 2b、5a 又は 6a の NS5B をコードするジェノタイプ 1b キメラレプリコンに対する評価を行った *in vitro* 耐性選択試験では、*in vitro* で SOF に対する感受性が低下する最も重要な変異として、NS5B S282T 変異が選択

された。NS5B S282T 変異を有するレプリコンでは、SOF に対する感受性が 2.4~18.1 分の 1 に低下していた。S282T 変異をコードする組換え NS5B タンパク質を用いた生化学試験において、GS-461203 についても活性低下が認められた。なお、S282T をコードするジェノタイプ 1~6 の HCV レプリコンでは、RBV に対する感受性が上昇していた。さらに、ジェノタイプを通じてこの NS5B 変異では複製能の低下がみられた。全体として、上記データから、NS5B S282T 変異が *in vitro* における主な SOF 耐性変異であり、複製能が低下していることが示された。

SOF と主な非ヌクレオシド阻害剤 (NNI)、PI 及び NS5A 阻害剤に対する変異体の交差耐性の分析から、SOF の活性は、他のクラスの直接作用型抗ウイルス剤に対する感受性が低下した HCV 変異においても維持されることが示された。さらに、SOF では、RBV を用いた治療法が無効であった被験者で確認された 2 種類の変異 (T390I 及び F415Y) に対する活性が維持されていた。報告されているヌクレオシド阻害剤 (NI) に関連した変異 (L159F 及び L320F) に対しても、SOF の活性は維持されていた{23664}。薬剤併用試験では、SOF と LDV (NS5A 阻害剤)、DCV (NS5A 阻害剤)、boceprevir (BOC、PI)、TVR (PI)、SMV (PI) 又は IFN との間に相加的相互作用が認められた。SOF と RBV を併用したところ、わずかな相乗的相互作用がみられた。SOF を上記のいずれの薬剤と併用した場合も、拮抗作用は認められなかった。さらに、HIV 治療で一般に用いられる抗レトロウイルス剤の存在下で、SOF の活性は変化しなかった。これらのデータから、SOF と他の抗 HCV 薬との併用並びに HCV/HIV 重複感染患者における SOF の使用が裏付けられる。

全体として、SOF は、NS5B ポリメラーゼを直接阻害することにより、幅広いジェノタイプの HCV に対して活性を示す。*In vitro* で、NS5B S282T 変異体では、SOF に対する感受性が低下する一方、RBV に対する感受性は上昇し、ウイルス複製能は低下している。交差耐性の検討及び薬剤併用試験では、HCV 感染の治療において、SOF を他の抗ウイルス剤と併用で使用する事が裏付けられている。

3.3.2 LDV

LDV は、ジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV に対してピコモルレベルで効力を発揮することが示されており、平均 50%有効濃度 (EC₅₀) はそれぞれ 0.031 及び 0.004 nmol/L である。さらに、LDV はジェノタイプ 2~6 に対しても様々な水準の抗ウイルス活性を示し、その EC₅₀ 値は 0.15~530 nmol/L であった。LDV は、NS5A に L31 を有する遺伝子型 2a JFH-1 レプリコンに対する EC₅₀ 値は 21 nmol/L であったが、NS5A に M31 を有する遺伝子型 2a J6 株に対しては活性が低下した (EC₅₀ = 249 nmol/L)。同様に、NS5A に L31 又は M31 を有するジェノタイプ 2b レプリコンに対する LDV の活性には差があり、EC₅₀ 値はそれぞれ 16 及び 530 nmol/L であった。ジェノタイプ 4a、5a 及び 6a に対する LDV の活性はジェノタイプ 1 に対する活性と比較すると低いものの、比較的強力であり、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.39、0.15 及び 1.1 nmol/L であった。一方、ジェノタイプ 3a 及び 6e に対する LDV の活性はおおむね低かった (それぞれ EC₅₀ = 168 及び 264 nmol/L)。ジェノタイプ 2a の HCV 細胞培養による感染モデル (J6/JFH-1) では、LDV の EC₅₀ 値は 3.2~8.5 nmol/L であった。

LDV は、BVDV、RSV、HBV、HIV-1、HRV、インフルエンザ A 及び B、様々なフラビウイル

スなど、検討した他のウイルスに対して顕著な活性を示さなかった。多くの主要な細胞株において、細胞毒性は低かった [50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) : 4029~50000 nmol/L 超]。

In vitro 選択試験では、NS5A における Y93H 置換は、ジェノタイプ 1a 及び 1b の LDV に対する主要な耐性置換であり、3000 倍を超える耐性をもたらすことが確認された。ジェノタイプ 1a 耐性選択試験により、Q30E NS5A の置換が確認された。さらに、3 日間単独療法第 1b 相臨床試験では、NS5A アミノ酸位 28、30、31、93 における置換が多数選択された。LDV の抗ウイルス活性は、NS5A 阻害剤に対する耐性変異 (ジェノタイプ 1a: K24G/N, M28T/A/G, Q30E/G/H/K/R, L31M/V/I, P32L, S38F, H58D, A92T 及び Y93C/H/N/S, ジェノタイプ 1b: L31V/I, P58D, A92K 及び Y93H) をコードする一連の HCV レプリコンに対して、有意に低下 (野生型と比べて、EC₅₀ 値が 10 倍超) した。対照的に、NS5A 変異に対する SOF 又は RBV の EC₅₀ 値に顕著な変化はなかった。SOF を含む NI や様々なクラスの NNI に対する耐性変異を含め、検討した全ての NS3/4A の PI 耐性変異及び NS5B 阻害剤耐性変異に対して、LDV は十分な活性を有していた。

In vitro 併用試験では、LDV を SOF、並びに BOC (PI)、SMV (PI)、TVR (PI)、DCV (NS5A 阻害剤) など、その他多くの主な HCV 阻害剤と併用した際に、相加的抗ウイルス作用が認められた。LDV を IFN α 及び RBV など他の薬剤クラスと併用したとき、軽度~中程度の相乗的抗ウイルス作用が認められた。さらに、HIV 治療で用いられる一般的な抗レトロウイルス剤の存在下で、LDV の活性は変化しなかった。これらのデータから、LDV と他の抗 HCV 薬との併用並びに HCV/HIV 重複感染患者における LDV の使用が裏付けられる。

試験で得られたいくつかの知見から、NS5A が LDV の標的であることが裏付けられている (本項、第 3.2.2 章)。さらに、臨床試験では、LDV の単剤投与中に NS5A の変異の選択が認められた (第 4.2.1.1.5 項、PC-256-2029)。

LDV の副次的薬理試験では、細胞毒性、イオンチャネル/受容体阻害作用又はヒトキナーゼの阻害について、注目すべき問題点は認められなかった。

3.3.3 LDV/SOF

SOF と LDV はいずれも単剤で HCV に対して高い効力と特異性を示し、それぞれ HCV NS5B 及び NS5A タンパク質を標的とする。両化合物ともに、多数の異なる細胞株における細胞毒性は低く、検討した他のウイルスに対しては顕著な抗ウイルス活性を示さない。さらに、*in vitro* の併用試験で検討したところ、SOF と LDV のいずれも、単剤として、広範の一般的な各種 HIV 阻害薬の影響を受けず、また影響を及ぼすこともなかった。SOF 及び LDV と抗 HIV 薬との間に拮抗作用は生じないことから、LDV/SOF と抗 HIV 薬との併用試験は実施しなかった。

SOF と LDV の両者を用いた *in vitro* 併用試験では、*in vitro* での細胞を用いたジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV レプリコンアッセイにより、相加的作用が示された。個別成分としての SOF と LDV は、検討した全ての他の抗 HCV 剤と相加的~相乗的な作用を示した。これらの試験では細胞毒性の増加又は拮抗作用は観察されず、さらに、SOF と LDV が単剤で他の抗 HCV 薬と拮抗作用を示さないことから、LDV/SOF と抗 HCV 薬との追加の併用試験は実施しなかった。

SOF と LDV はいずれも広範な既知の耐性変異に対して検討されている。これには、HCV プロ

テアーゼ阻害剤に耐性を示す NS3 耐性変異、並びに NI、NNI 及び RBV への影響が知られている NS5A 耐性変異及び NS5B 耐性変異が含まれる。これらの試験で交差耐性は認められず、SOF と LDV はそれぞれ自身とは異なる他のクラスの阻害剤に耐性を有する RAV に対しても、強い効力を維持していた。

以上より、SOF と LDV の間に相加的相互作用が認められ、交差耐性が認められないことから、両薬剤を配合錠として投与すれば、強力な抗ウイルス活性と良好な耐性プロファイルが得られることが示唆される。この所見はジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者を対象とした国内臨床試験（GS-US-337-0113 試験）を含めた第 3 相試験で臨床的に確認された（第 2.7.2.1.11.1 項及び第 2.7.2.1.11.3 項）。

3.4 臨床薬物動態

第 1 相臨床試験の包括的なプログラムにより、SOF、LDV 及び LDV/SOF の薬物動態の特性が明らかにされた。さらに、臨床試験 14 試験（第 1 相試験 9 試験、第 2 相試験 2 試験、第 3 相試験 3 試験）において、LDV/SOF、SOF + LDV、又は LDV 単剤投与を受けた健康被験者 391 例と HCV 感染患者 2147 例から得られた血漿中濃度データ（インテンシブサンプリング及び／又はスパースサンプリング）を用いて、SOF、SOF の主な血中代謝物である GS-331007 並びに LDV のポピュレーション PK 解析を適宜実施した（第 2.7.2.3.4.7 項）。

LDV/SOF 若しくは各単剤としての SOF 及び LDV を用いて、臨床薬理試験を実施した。該当する場合、あるいは背景、状況又は比較を示すために必要な場合に、SOF 及び／又は LDV の単剤の結果を提示する。単剤のみを用いて実施した試験については、LDV/SOF の使用を推奨するうえで、その裏付けとなる単剤投与のデータを提示する。

なお、各動物種における SOF の動態の特性を検討した非臨床試験では、SOF は加水分解酵素活性により広範に代謝されるため、SOF とヒトにおける主な 2 種類の代謝物（GS-566500 と主な血中代謝物である GS-331007）の全身曝露量は少ないことが示された。曝露量が少ない中間代謝物（GS-566500）の薬物動態プロファイルは未変化体と同様の経時変化を示し、未変化体との高度な相関性が認められたことから、この中間代謝物については、詳細な考察は行わない。マスバランス試験（SOF 400 mg を単剤投与）で確認されたとおり、GS-331007 はヒトにおける主な血中代謝物である。LDV/SOF 錠では、GS-331007 は AUC として測定される全身曝露量の約 85% を占め、臨床薬理評価での主な分析対象物とされた。

3.4.1 薬物動態プロファイル

3.4.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

3.4.1.1.1 吸収

3.4.1.1.1.1 SOF

GS-9851、SOF 及び GS-491241 は、人工胃液中及び人工腸液中で安定であり、半減期は 20 時間を超えていた（データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済）。SOF（濃度：10～2800 µmol/L）の Caco-2 細胞単層膜透過性試験では、排出の部分的な飽和が認められ、排出比は 10 µmol/L の 49.7 から 2800 µmol/L では 7.3 に低下した（データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済）。様々な膜トランスポーターとの *in vitro* での相互作用試験により、SOF は P 糖蛋白質（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となるが、GS-331007 はこれらのトランスポーターの基質とならないことが示された。

非臨床試験で検討した動物種における SOF の吸収は良好であり、検討した全動物種を通じて、SOF の経口投与によって得られる GS-331007 の曝露量は大きかった。門脈にカニューレを挿入したイヌに SOF を経口投与したとき、SOF の経口バイオアベイラビリティは 9.89% であり、吸収画分が 39.7%、肝抽出画分が 74% であることを反映していた。イヌの肝を用いて、肝における GS-461203 の生成と血漿中薬物動態を比較検討したところ、GS-461203 は効率的に生成され、全ての評価時点で主要代謝物であることが示された（ $t_{1/2}$ ：約 17.8 時間）。SOF の吸収について検討した非臨床試験の結果については、ソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済である。

健康男性被験者に [¹⁴C]SOF を単回経口投与したところ、SOF は速やかに吸収された後、GS-331007 として尿中排泄された（P7977-0312 試験、第 2.7.2.2.2.1.3 項）。投与量の約 80% が尿中で回収されたことから、投与量の 80% 以上が体循環中に吸収されたこと、並びに GS-331007 の主な排泄経路が腎排泄であることが示された。SOF は P-gp 及び BCRP の基質となることから、これらの薬物トランスポーターの阻害剤（LDV など）との薬物相互作用により、その吸収量は変化する。SOF の吸収については、第 2.7.2.3.1.4 項でより詳細に考察する。

LDV/SOF 配合錠については、LDV/SOF 開発プログラムにおいて、SOF の吸収に影響を及ぼす要因を検討した。LDV/SOF 配合剤における SOF の吸収については、LDV/SOF 試験の結果を用いることがより適切であると考えられるため、これらの試験結果を第 2.7.2.3.1.6 項に記載する。

3.4.1.1.1.2 LDV

LDV の溶解性プロファイルは pH 依存性であり、pH 2 では極めて溶けにくく、pH 4～pH 7.5 ではほとんど溶けない。トランスポーターを過剰発現させた細胞では蓄積量が減少することから、LDV は *in vitro* で P-gp 及び BCRP の基質となることが判明した（第 2.6.4.7.1.2.1 項）。LDV を 1 µmol/L の濃度でインキュベートしたとき、P-gp 及び BCRP による輸送の阻害が認められ、その阻害率はほぼ 50% であった。LDV の経口バイオアベイラビリティは、検討した全動物種を通じて中程度で

あった。溶液として投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 33%、サルで 42%、イヌで 53%であった（第 2.6.4.3.1.2.1.1 項）。LDV の吸収について検討した非臨床試験の結果については、非臨床薬物動態試験の概要文で考察している（第 2.6.4.3 項）。

ヒトにおける LDV の絶対的バイオアベイラビリティについては検討していないが、LDV がその基質となる薬物トランスポーターである P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤と併用投与したときの LDV の薬物動態の評価に基づき、中程度（30%以下）であることが予想される。

LDV 単剤の製剤開発では、██████ LDV 錠、LDV ████████ 錠（従来製剤）及び LDV SDD 錠などいくつかの製剤処方が開発された（第 2.7.1.1.1.1 項）。LDV SDD は、LDV の ████████ の向上を目的として開発され、その後 SOF と配合されて LDV/SOF の「市販予定」製剤とされている。

臨床試験において、食事及び制酸剤が LDV 単剤の吸収に及ぼす影響について検討した。空腹時投与と比較して、LDV（██████形製剤）を高脂肪食摂取後に投与したときの LDV 血漿中曝露量は低下し、 C_{max} 及び AUC の平均値は約 45%減少した。H₂ 受容体拮抗剤（H₂RA）であるファモチジン（20 mg）を同時投与又は時間差（12 時間）投与しても、従来製剤での LDV の吸収に影響はなかった。対照的に、プロトンポンプ阻害剤（PPI）の場合は、その薬力学的最大効果の発現時点と一致して、代表的な PPI であるオメプラゾール（20 mg）の投与後 2 時間の時点で LDV（従来製剤又は SDD 製剤）を投与したところ、LDV の平均曝露量パラメータは約 42%～50%と大きく低下した。

LDV の吸収については、第 2.7.2.1.4.2 項でより詳細に考察する。

3.4.1.1.1.3 LDV/SOF

LDV/SOF として投与したときの SOF 及び LDV の吸収能力について、Caco-2 細胞単層膜に対する SOF の透過性に及ぼす LDV の影響を評価することにより、*in vitro* で検討した（第 2.6.4.7.2 項）。LDV の存在下では、SOF の頂端側から側底側（forward）への透過性が上昇し、SOF の排出比が低下した。その結果、LDV/SOF 配合錠の投与時には LDV が腸管トランスポーターを阻害するため、SOF の腸管吸収が増大すると考えられる。

LDV/SOF の吸収について検討した非臨床試験の結果については、非臨床薬物動態試験の概要文（第 2.6.4 項）で詳細に考察する。

健康被験者及び HCV 感染患者を対象に LDV/SOF 配合錠を経口投与したところ、SOF の最高血漿中濃度は、投与後約 0.8～1 時間（ T_{max} の中央値）の時点で認められた。また、GS-331007 の最高血漿中濃度は、LDV/SOF 投与の 3.5～4 時間後に認められた。LDV の最高血漿中濃度は、LDV/SOF の成分としての LDV 投与の約 4～4.5 時間後（ T_{max} の中央値）に認められた。

SOF の単剤投与時の結果と同様、LDV/SOF を食後投与したところ、空腹時投与と比較して SOF の吸収速度は低下したが、吸収量については大きな変化はなかった（食後投与対空腹時投与の比較で、平均 AUC_{inf} の増加は 2 倍未満）。GS-331007 として評価した場合、 C_{max} が中程度に低下（食後投与対空腹時投与の比較で、 C_{max} の低下は 30%未満）したが、GS-331007 の AUC に変化はなかった。GS-331007 の C_{max} の低下が中程度であり、AUC パラメータが薬物動態の同等性の基準を満

たしていたことから、GS-331007 の薬物動態に対する食事の影響は、臨床的に重要ではないと考えられる。LDV の単剤投与時に認められた食事の影響とは対照的に、LDV/SOF を食後又は空腹時に投与したときの LDV の平均血漿中曝露量 (AUC_{inf} 及び C_{max}) は同程度であったことから、LDV/SOF として投与される LDV の薬物動態は、食事によって変化しないことが示された。なお、臨床開発プログラム全体を通じて、LDV/SOF は食前又は食後を問わず投与されている (第 2.7.2.3.5 項)。第 3 相試験のポピュレーション PK 解析から得られた LDV/SOF の曝露量と SVR12 との関係に対する食事の影響を検討した追加解析では、LDV/SOF は食前又は食後を問わず投与可能であることが裏付けられた (第 2.7.2.3.4.10.1 項)。

LDV/SOF を代表的な H2RA であるファモチジン 40 mg とともに投与 (同時投与又は 12 時間の時間差投与) したところ、SOF 又は GS-331007 の全身曝露量 (AUC) 全体に変化は認められなかった。LDV については、ファモチジン 40 mg の投与後、LDV の C_{max} は約 17%~20% 低下したものの、AUC は変化しなかったことから、H2RA は LDV の吸収速度に影響を与えるが、吸収量には影響を与えないことが示唆された。したがって、LDV/SOF は、ファモチジン 40 mg の 1 日 2 回を超えない用量の H2RA とともに投与することは可能である。

LDV/SOF をオメプラゾール (20 mg) と同時投与したところ、SOF 又は GS-331007 の薬物動態に影響は認められず、LDV の AUC_{inf} は約 4%、 C_{max} は約 11% 低下した。これらの低下の程度は、臨床的に重要ではないと考えられた。本試験で得られた知見から、PPI を LDV/SOF としての LDV と同時投与すると、LDV の薬物動態に対する PPI の影響は最小限となるが、その影響は完全には排除できないことが示されている。結論として、LDV/SOF 配合錠は、PPI (例：オメプラゾール 20 mg、あるいはそれと同等の PPI) と同時投与できる可能性がある。あるいは、LDV/SOF 配合錠の投与 2 時間後までに PPI を服用することができる。ただし、LDV/SOF 配合錠の服用前に PPI を服用してはならない。

SOF 及び LDV は P-gp 及び BCRP の基質となるため、これらのトランスポーターの阻害剤との薬物相互作用がある場合、両薬剤の吸収に変化が生じる可能性がある。リトナビルをブースターとしたアタザナビル (ATV/r) (P-pg 及び BCRP の阻害剤) と LDV/SOF を併用投与しても、SOF の曝露量は漸増にとどまったことによって示されるとおり、LDV によって SOF の曝露量が増加 (2.2~2.3 倍) する LDV/SOF 配合錠では、SOF の吸収に対する腸管内の薬物トランスポーターのさらなる阻害作用が生じても、その影響はさほど顕著ではない。GS-331007 は腸管内の薬物トランスポーターの基質ではないことと一致して、GS-331007 の曝露量は P-gp 及び/又は BCRP の阻害剤の存在下においても変化しなかった。

3.4.1.1.2 分布

3.4.1.1.2.1 SOF

限界ろ過試験によれば、SOF のイヌ及びヒト血漿中における *in vitro* での蛋白結合率は、濃度にかかわらず、低く (70% 未満) 一定であった (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)。腎機能が正常の健康被験者及び末期腎不全 (ESRD) 患者では、SOF の *ex vivo* での

血漿蛋白結合率は、それぞれ約 82%及び 85%であった (P7977-0915 試験、第 2.7.2.2.2.1.6 項)。

SOF はマウス、ラット、ウサギの血漿中で不安定であったことから、これらの検体中での血漿結合の測定は実施しなかった (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿中における GS-331007 の蛋白結合はわずかであった。健康男性被験者を対象に¹⁴C]SOF を 400 mg の用量で単回投与したとき、¹⁴C]放射能の血液/血漿比は約 0.71 であり、SOF とその代謝物は、血球よりも血漿中に多く分布することが示された (P7977-0312 試験、第 2.7.2.2.2.1.3 項)。雄ラットに¹⁴C]SOF を単回投与したところ、薬物由来放射能の吸収及び広範な組織分布が認められ、放射性炭素濃度は消化管、排泄器官 (肝、膀胱、腎皮質及び腎髄質) 及びリンパ系で高く、中枢神経系 (CNS)、骨、眼水晶体及び白色脂肪組織で低かった (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)。

SOF の分布については、第 2.7.2.1.5.1 項でより詳細に考察する。

3.4.1.1.2.2 LDV

CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトにおける LDV の血漿蛋白結合率を *in vitro* で平衡透析法により測定したところ、結合率は高かった (99.8%超) (第 2.6.4.4.1.2 項)。*In vitro* でのデータと一致して、健康被験者及び腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者における LDV の蛋白結合率は 98%以上であった。

ラット及びマウスに¹⁴C]LDV を単回投与したとき、薬物由来放射能の吸収及び広範な分布が認められ、最大放射能濃度が最も高かった組織は、(消化管を除き) 膀胱、肝及び腎であった (第 2.6.4.4.1.1 項)。精巣及び脳の放射能濃度は低かった。

健康男性被験者に¹⁴C]LDV を 90 mg の用量で単回投与したとき、¹⁴C]放射能の血液/血漿比は約 0.51~0.66 であり、LDV は血球よりも血漿中に多く分布することが示された (GS-US-256-0108、第 2.7.2.2.2.2.3 項)。

LDV の分布については、第 2.7.2.1.5.2 項でより詳細に考察する。

3.4.1.1.2.3 LDV/SOF

SOF と LDV の併用投与により、いずれの薬剤の分布も変化しないと予想されることから、LDV/SOF の分布試験は実施していない。

3.4.1.1.3 代謝及び排泄

3.4.1.1.3.1 SOF

SOF の代謝について、排泄及び活性化に至る代謝経路を含め、血漿、血液、肝由来の各種抽出物、細胞及び酵素溶液を用いた *in vitro* 試験並びにヒトマスバランス薬物動態試験で検討した。

スクリーニング試験の結果、シトクロム P450 (CYP) アイソザイム、フラビンモノオキシゲナ

ーゼ (FMO) 又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) が関わる経路は、SOF とその主要代謝物の動態あるいは薬物相互作用機序において、重要ではないと考えられる。

SOF の主要代謝経路はヒドロラーゼによる開裂であり、これによって最終的に GS-331007 が生成した (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)。概して親和性が低く能力の高いヒドロラーゼ [カルボキシルエステラーゼ 1 (CES1)、カテプシン A (CatA)、ヒスチジン 3 ヌクレオチド結合蛋白質 1 (HINT1)] による連続した細胞内活性化と、ヌクレオシドのリン酸化 [ウリジン二リン酸-シチジン二リン酸 (UMP-CMP) キナーゼ、ヌクレオシド二リン酸キナーゼ] 経路により、薬理活性を有するヌクレオシド類似体の三リン酸塩である GS-461203 が生成された (第 2.7.2.3.3.1 項)。

[¹⁴C]-SOF の投与後、放射能の平均総回収率は 92% を超え、その内訳は、尿中、糞中及び呼気中でそれぞれ約 80%、14% 及び 2.5% であった。投与量のうち尿中回収分の多く (77.7%) は、GS-331007 として回収された (P7977-0312 試験、第 2.7.2.2.1.3 項)。尿中及び糞中での SOF 未変化体の回収率は低かった。GS-331007 の多くが尿中排泄されることと一致して、重度の腎機能障害患者では、GS-331007 の薬物動態に臨床的に重要な変化が認められた (P7977-0915 試験、第 2.7.2.2.1.6 項)。

血漿中では、主な血中化合物は GS-331007 (90% 超) であり、残りの放射能は低いレベルの SOF 及びその他の代謝物に由来していた (約 4%)。全血中の総放射能の AUC_{inf} の血漿に対する平均比は約 0.71 であったことから、総放射能と赤血球の関連性は高くはないことが示された (P7977-0312 試験、第 2.7.2.2.1.3 項)。

SOF の代謝及び排泄については、第 2.7.2.3.3.1 項でより詳細に考察する。SOF と P-gp 及び BCRP などの薬物トランスポーターとの相互作用に関する結果を第 2.7.2.3.3.4.1 項に記載する。

3.4.1.1.3.2 LDV

LDV の代謝について、排泄に至る代謝経路を含め、肝ミクロソーム及び凍結保存肝細胞を用いた *in vitro* 試験、マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験、並びにヒトマスバランス薬物動態試験で検討した。

マウス及びラットに [¹⁴C]LDV を経口投与したとき、 [¹⁴C]LDV 由来放射能は速やかに多くの組織、特に肝に分布した (第 2.6.4.4.1.1 項)。LDV の主な排泄経路は LDV 未変化体の胆汁中排泄であり、尿中で検出された LDV は微量であった (投与量の 0.9% 未満) (第 2.6.4.6.1 項)。肝ミクロソーム及び肝細胞では LDV の代謝回転は認められず、肝クリアランス推定値は、マウス及びラットで 0.39 L/h/kg 未満、イヌ、サル及びヒトで 0.17 L/h/kg 未満であった (第 2.6.4.5.1.2 項)。また、LDV は、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 などの検討した CYP を用いた試験条件下で安定であった。

[¹⁴C]LDV を単回経口投与したとき、投与後 24 時間を通じて、血漿中放射能の多く (98% 超) は LDV 未変化体由来であり、未特定の代謝物 M1 及び M12 由来の放射能が総放射能のそれぞれ 1.1% 及び 0.75% 認められた。投与後の 24 時間で、投与量の約 1% が尿中で回収された。尿中排泄された放射能は、9 種類の少量の未知の成分に由来し、M26 (0.63%) 及び M27 (0.16%) を除き、それぞれ投与量の 0.1% 未満であった。尿中に未変化体は認められなかった。上記の結果と一致して、

重度の腎障害を有する非 HCV 感染患者では、LDV の薬物動態に変化はみられなかった (GS-US-344-0108 試験、第 2.7.2.2.2.13 項)。

放射能の主な排泄経路は糞中排泄であり、投与量の約 86%が糞中で回収された。糞中排泄される主な成分は LDV 未変化体であり、平均で投与量の 70%を占めた。糞中で多く認められた代謝物は Oxy-LDV-3 (M19) であり、平均で投与量の 2.21%であった (GS-US-256-0108 試験、第 2.7.2.2.2.3 項)。上記の結果は、未変化体の胆汁中排泄が主な排泄経路であった非臨床試験での知見と一致している。LDV の緩徐な生体内変換を担っている酵素は、現時点で不明である。

LDV の代謝及び排泄については、第 2.7.2.3.3.2 項でより詳細に考察する。LDV と P-gp 及び BCRP などの薬物トランスポーターとの相互作用に関する結果を第 2.7.2.3.3.4.3 項に記載する。

3.4.1.1.3.3 LDV/SOF

SOF の細胞内活性化に対する LDV の影響について、*in vitro* でヒト初代培養肝細胞を用いて検討した (第 2.6.4.7.2 項)。SOF 及び LDV をヒト初代培養肝細胞とともに *in vitro* でインキュベートしても、SOF の薬理活性を有する三リン酸塩代謝物 (GS-461203) の生成に大きな影響はなかった。

SOF の代謝に対する LDV (P-gp 及び BCRP の阻害剤) の影響、並びに LDV の代謝に対する SOF の影響について、GS-US-334-0101 試験で評価した (第 2.7.2.2.2.15 項)。SOF と LDV では、一方向性の薬物相互作用 (SOF の曝露量の 2.2~2.3 倍の増加) が認められ、その全身クリアランスに変化はなく、GS-331007 又は LDV のバイオアベイラビリティ又はクリアランスに対する影響は認められない。LDV/SOF 配合錠として投与すると、SOF 及び主な血中代謝物 GS-331007 の総全身曝露量に占める割合は、それぞれ 5%及び 85%である (第 5.3.3.5 項、SOF ポピュレーション PK 報告書及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書)。

3.4.1.2 単回及び反復投与後の健康被験者における薬物動態

3.4.1.2.1 SOF

複数の第 1 相試験において、健康被験者に SOF を単剤として投与したときの SOF 及び GS-331007 の血漿中及び/又は尿中の薬物動態データが得られた (第 2.7.2.3.4.1 項)。P7977-0613 試験 (第 2.7.2.2.2.1.11 項) 及び P7977-0111 試験 (第 2.7.1.2.1.1 項) で得られた SOF 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} について試験間で併合解析を行い、200~1200 mg の SOF の用量線形性を評価した。検出力モデルの傾きの平均値及び 90%信頼区間から、SOF の AUC_{inf} 及び C_{max} と GS-331007 の AUC_{inf} はほぼ用量直線的であり、GS-331007 の C_{max} は用量比例性をやや下回る上昇を示すことが確認された。

3.4.1.2.2 LDV

LDV 単剤として単回及び／又は反復投与したときの LDV の薬物動態を評価した (第 2.7.2.3.4.2 項)。

LDV を 3~100 mg の用量範囲で空腹時単回投与したときの薬物動態を評価した GS-US-256-0101 試験から得られた検出力モデルの回帰分析の結果、検出力モデルの傾きの平均値と 90%信頼区間によって示されたとおり、LDV の AUC_{inf} 及び C_{max} は 3~100 mg の用量範囲で用量線形性を有することが示された。

3.4.1.2.3 LDV/SOF

LDV/SOF を併用する裏付けとして、GS-US-334-0101 試験で空腹時に SOF 400 mg と LDV 90 mg を併用投与し、SOF 及び GS-331007 の単回投与時の薬物動態を評価した (第 2.7.2.2.2.15 項)。その後、いくつかの第 1 相試験において、LDV/SOF 90 mg/400 mg を空腹時単回投与したときの SOF 及び GS-331007 の薬物動態を評価した (第 2.7.2.2.2.3.2 項及び第 2.7.1.2.2.2 項)。

健康被験者に LDV/SOF を投与したとき、SOF の血漿中曝露量は少なく、曝露量のほとんどは GS-331007 に由来した。SOF は急速に吸収され (T_{max} 中央値 : 0.8 時間)、速やかに消失した ($t_{1/2}$ 中央値 : 0.5 時間)。GS-331007 の T_{max} 中央値は、SOF よりも遅く (3.5 時間)、GS-331007 の血漿中半減期は中程度であった (中央値 : 27 時間)。

GS-US-334-0111 試験では、日本人及び白人健康被験者に LDV/SOF 配合錠を単回投与したときの LDV、SOF 及びその代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) の薬物動態を検討した。日本人及び白人健康被験者間で LDV、SOF 及びその代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) の主要薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max}) は類似しており、当該結果から日本人 HCV 患者にも SOF 単剤又は LDV/SOF 配合錠として SOF 400 mg を、LDV/SOF 配合錠として LDV 90 mg を投与することが支持された (第 2.7.2.2.2.3.2 項)。

LDV/SOF の薬物動態の試験間比較から、SOF 及び GS-331007 の薬物動態は LDV/SOF の単回投与時と反復投与時と同様であることが判明した (空腹時単回投与後の AUC_{inf} が空腹時反復投与後の AUC_{tau} と同程度であった)。半減期が短いこと、並びに重ね合せの原理に基づき、SOF に蓄積性はないと考えられる。GS-331007 については、 C_{max} 及び AUC_{tau} としてそれぞれ約 30% 及び 48% の中程度の蓄積が認められた (第 2.7.2.3.4.3 項)。

LDV を 360 mg の用量 (従来製剤) で空腹時単回投与したとき (GS-US-169-0105、第 2.7.2.2.2.17 項) の血漿中濃度は、100 mg 投与時と同程度となったことから、LDV の吸収は溶解性によって制限されるとの非臨床試験結果が確認された。

LDV/SOF として投与された LDV SDD の T_{max} の中央値は、4.50 時間であった。半減期の中央値が 47 時間であったことから、1 日 1 回の投与法が裏付けられている。LDV は時間に非依存的な薬物動態を示す。24 時間の投与間隔と比較して半減期が中程度に長いことと一致して、LDV の蓄積率は C_{max} で 69%、 AUC_{tau} で 129% であった。

3.4.1.3 HCV 感染患者における薬物動態

3.4.1.3.1 SOF

未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象に、SOF の単回及び反復漸増投与時（100、200 及び 400 mg を 28 日間；100 mg 錠）の薬物動態を評価した（P7977-0221 試験、第 2.7.3.2.1.1.1 項）。単回及び反復経口投与したとき、SOF は急速に吸収され、投与後 1 時間（ T_{max} 中央値）以内に C_{max} に達した。評価した全用量にわたって、SOF は時間に非依存的で線形に近い薬物動態を示した。GS-331007 の腎クリアランスは、SOF の用量が増加しても変化しなかった。400 mg 投与時も SOF 又は GS-331007 の予期しない又は有意な蓄積は認められなかった（21%未満）（蓄積比は 1 近くまで上昇した）。SOF と同様、GS-331007 についても、SOF の用量増加に伴い、ほぼ用量比例的な曝露量の増加が認められた。この結果は、上述の健康被験者を対象とした単回投与試験の知見と一致している。

GS-US-334-0118 試験（データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済）では、ジェノタイプ 2 の日本人 HCV 感染被験者での SOF の薬物動態を検討しており、日本人 HCV 感染被験者で GS-331007 の曝露が海外第 2 相及び第 3 相臨床試験の被験者集団と比較して、やや増加したが、これは本試験の被験者集団で BMI が低値となる高齢者、女性の占める割合が高く、クレアチニン・クリアランスが低下していたことを反映しており、臨床上重要なものではないと考えられた。

3.4.1.3.2 LDV

ジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV 感染患者を対象とした 3 日間単剤投与試験において、評価した 1~90 mg の用量範囲にわたって、LDV は時間に非依存的で線形に近い薬物動態プロファイルを示した（GS-US-256-0102 試験、第 2.7.2.2.2.2.2 項）。全用量群を通じて、投与 4~6 時間（ T_{max} 中央値）後に最高濃度に達した。3~90 mg の各コホートを通じて、見かけの血漿中 $t_{1/2}$ の中央値は 23~50 時間であり、1 日 1 回の投与法が裏付けられた。LDV 10 mg の薬物動態パラメータは、ジェノタイプ 1a と 1b の HCV 感染患者の間で同程度であった。90 mg 投与群の Day 3 における LDV の平均血漿中 C_{tau} は、ジェノタイプ 1a の HCV に対して予測される蛋白結合率で調整した平均 90% 有効濃度（ EC_{90} ；0.91 ng/mL）の約 127.4 倍であったことから、90 mg を超える用量で LDV を投与しても、HCV RNA の減少幅が増大する可能性は低いことが示唆される。

全ての用量を通じて、蓄積率は 100%を超え（152%~483%）、LDV の半減期が長いことと一致した。

3.4.1.3.3 LDV/SOF

健康被験者及び HCV 感染患者を対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインテンシブサンプリング及びスパースサンプリングで得られた薬物動態用試料を用いて、SOF、GS-331007 及び LDV のポピュレーション PK モデルを構築した。その最終モデルを用いて、クレアチニン・

クリアランス (CL_{cr}) [推算糸球体ろ過量 (eGFR)、Cockcroft-Gault の式により算出]、年齢、性別、人種、体重、治療状況 (未治療又は前治療あり)、肝硬変、並びに治療法における RBV の併用有無といった共変量が SOF、GS-331007 及び LDV の薬物動態に及ぼす影響を検討し、感度解析を用いて統計学的有意性の有無を評価した。その後、LDV/SOF の薬物動態における差の大きさを GMR 及び 90%信頼区間を用いて評価した。結果は本項、第 3.4.2 章で考察する。

ジェノタイプ 1 の日本人 HCV 感染患者を対象とした国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) での薬物動態成績から、日本人被験者での LDV、SOF 及び GS-331007 の薬物動態は、米国での申請資料に含めた海外第 2 相及び第 3 相試験での薬物動態解析結果と類似していた (第 2.7.3.2.3.1.1 項)。

3.4.1.4 健康被験者と HCV 感染患者における LDV/SOF 投与後の SOF、GS-331007 及び LDV の曝露量の比較

第 2 相及び第 3 相試験で健康被験者及び HCV 感染患者に LDV/SOF 90 mg/400 mg を反復投与したときのポピュレーション PK 解析から得られた SOF、GS-331007 及び LDV の曝露量を第 2.7.2.3.4.8 項に示す。ポピュレーション PK モデリングによれば、SOF 及び GS-331007 の平均曝露量 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は、HCV 感染患者と健康被験者で同程度であった。HCV 感染患者 (2113 例) における LDV の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の幾何平均値は、健康被験者 (191 例) における値よりもやや (それぞれ 24%、32% 及び 26%) 低かった。健康被験者と HCV 感染患者の LDV の薬物動態における差は、その差の大きさ及び HCV 感染患者集団において高いウイルス陰性化率 (90% を超える SVR12) から判断し、臨床的意義はないと考えられた。

3.4.2 内因性／外因性要因の影響

ポピュレーション PK 解析によれば、年齢、人種、BMI、治療状況 (未治療又は前治療あり)、治療法における RBV の併用有無若しくは肝硬変の有無は、SOF、GS-331007 又は LDV の曝露量に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった (第 2.7.2.3.4.9 項及び第 2.7.2.3.4.10 項)。

LDV の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} は、男性被験者と比較して女性被験者のほうがそれぞれ約 77%、58% 及び 75% 高値であった。上記の結果は、ポピュレーション PK 解析で実施した共変量の評価において、性別が LDV の見かけの経口クリアランス (CL/F) の統計学的に有意な共変量として特定されたことと一致している (第 5.3.3.5.3 項、LDV ポピュレーション PK 解析報告書)。LDV の薬物動態における個体間変動が大きいこと (AUC_{tau} の範囲：416～49140 ng•h/mL；第 5.3.4.2 項、PK/PD、Adhoc Table 6445.2)、LDV/SOF の安全性プロファイルが良好であること、並びに第 3 相プログラム全体を通じて男女共に陰性化率が高い (SVR12 が 90% を超える) こと (第 2.7.3.3.3.4.2 項) を考慮すれば、性別と LDV 曝露量との関係は、臨床的に問題とならないと考えられる。

3.4.3 肝機能障害

3.4.3.1 SOF

P2938-0515 試験（第 2.7.2.2.2.1.7 項）では、中等度（CPT 分類：B）及び重度（CPT 分類：C）の肝機能障害を有する HCV 感染患者に SOF 400 mg を 7 日間投与し、GS-331007 及び SOF の反復投与時の薬物動態を評価した。本試験では、GS-331007 の曝露量、特に AUC_{tau} は、P2938-0212 試験（第 2.7.2.2.2.1.12 項）の肝機能が正常な既存対照群と比較して、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 18% 及び 9% 高かった。

SOF の平均血漿中曝露量パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）は、中等度又は重度の肝障害（それぞれ CPT 分類 B 及び C）を有する被験者で同程度であり、肝機能が正常である被験者よりもやや（ AUC_{tau} ：126%～143%、 C_{max} ：72%～85%）高値であった。

上記被験者における HCV RNA 量の減少（投与 7 日後）を評価したところ、 $3.5 \log_{10}$ を上回る HCV RNA の減少が認められ、強力な抗ウイルス活性が示された。対照群（正常肝機能）では、中等度又は重度の肝機能障害患者と比較して、ベースラインからの HCV RNA 平均減少量はより大きく、減少速度も速かった。短期間の SOF 単剤投与による HCV RNA 量の減少における上記の差に臨床的意義はないと考えられた。

肝機能検査値と SOF 及び GS-331007 の血漿中曝露量パラメータ（ AUC_{tau} 及び C_{max} ）との関係について検討した。特定の肝機能パラメータと血漿中パラメータの間に関連性が認められたが、肝疾患の進行によるものと思われ、臨床的意義はないと考えられた。

肝機能障害患者では、その重症度にかかわらず、SOF の用量調節は不要と考えられた。

3.4.3.2 LDV

GS-US-248-0117 試験（第 2.7.2.2.2.2.9 項）及び GS-US-344-0101 試験（第 2.7.2.2.2.2.12 項）で、それぞれ中等度（CPT 分類 B）及び重度（CPT 分類 C）の肝機能障害が LDV の薬物動態に与える影響を評価した。

その結果、中等度又は重度の肝機能障害は、LDV の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。LDV 30 mg を 1 日 1 回、12 日間にわたり、治験中のプロテアーゼ阻害剤である vedroprevir (VDV) と併用投与したとき、LDV の主な薬物動態パラメータ（ AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} ）の平均値は、中等度肝機能障害患者と肝機能が正常な被験者で同程度であった。LDV 90 mg を単回投与したとき、重度肝機能障害患者では、肝機能が正常な被験者と比較して、 AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} は同程度、 C_{max} がやや（約 35%）減少した。 C_{max} は低下したが、AUC は変化しなかったことから、臨床的重要性はないと考えられた。

探索的解析の結果、ベースラインにおける各種肝機能指標 [CPT スコア、血清アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間及び International normalized ratio (INR)] と LDV の薬物動態との間に、臨床的意義のある相関関係は示されなかった。LDV の遊離画分の平均割合 (%)（未結合型の濃度）は、中等度又は重度肝機能障害患者と肝機能が正常な被験者で同程度であり、肝機能障害は LDV の蛋白結合率に影響を与えないことが示された。

LDV の曝露量は重度又は中等度の肝機能障害の影響を受けなかったため、軽度肝機能障害患者を対象とした LDV の薬物動態の評価は実施しなかった。

3.4.3.3 LDV/SOF

SOF 及び LDV の単剤としての薬物動態と、LDV/SOF 配合錠の配合成分としての薬物動態に対する肝機能障害の影響は、同程度であると予想される。さらに、LDV/SOF の第 2 相及び第 3 相臨床開発プログラムにおいて、代償性肝硬変患者 (CPT 分類 A) と肝硬変を有していない被験者で、SOF、GS-331007 及び LDV の平均曝露量は同程度であった (第 2.7.2.3.4.9.7 項)。ポピュレーション PK 解析では、肝硬変は関連ある共変量として特定されなかった。

以上の結果から、肝機能障害患者では、その重症度にかかわらず LDV/SOF 配合錠を投与できることが裏付けられた。

さらに、GS-US-337-0123 (SOLAR-1) 試験では肝疾患の進行した又は肝移植後の C 型慢性肝炎患者を対象とした LDV/SOF 配合錠の定常状態における薬物動態の特性を検討した。進行期肝疾患を有する HCV 感染被験者でのインテンシブサンプリングから得られた薬物動態成績から、第 2 相及び第 3 相試験のポピュレーション PK 解析を用いて肝硬変を有していない被験者と比較したところ、より高い SOF の曝露が示された。本結果は SOF 単剤の肝機能障害患者での成績と一致していた。GS-331007 の曝露量は肝硬変を有していない被験者と比較して同様又はやや高値 (1.7~1.8 倍) であったが、LDV の曝露量は肝硬変を有していない被験者と比較して同様又はやや低値 (肝硬変を有していない被験者の 40%~60%) であった。曝露と反応性の関係性を含めこれまでに知られている GS-331007 の薬物動態に基づくと進行期肝疾患を有する被験者での GS-331007 のより高い曝露量は臨床上問題となるものではないと考えられる。LDV 曝露量が低かったのは、おそらく被験者数が少ないことによるものと思われた。

3.4.4 腎機能障害

3.4.4.1 SOF

P7977-0915 試験 (第 2.7.2.2.1.6 項) では、腎機能が正常な非 HCV 感染患者、並びに軽度、中等度もしくは重度の腎機能障害又は ESRD を有する非 HCV 感染患者を対象に、単回投与時の薬物動態を評価した。

SOF 及び GS-331007 の血漿中曝露量は、腎機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者でやや高かった。腎機能が正常な被験者 (GFR : 80 mL/分/1.73m² を超えると定義) と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者では、SOF の AUC_{inf} はそれぞれ 61% 及び 107% 高く、GS-331007 の AUC_{inf} はそれぞれ 55% 及び 88% 高かった。GS-331007 は主に腎排泄されることから、腎機能の低下に伴って、GS-331007 の曝露量が増加したと考えられた。SOF については、その消失において腎排泄は主な排泄経路ではない (CL/F の範囲 : 1.4%~3.3%) ため、腎クリアランス (CL_r) の低下によって SOF の曝露量増加が生じた可能性は低い [P7977-0312 (第 2.7.2.2.1.3

項) 及び P7977-0915 (第 2.7.2.2.2.1.6 項)]。上記の結果は、HCV 感染患者の母集団解析において、クレアチニン・クリアランスは GS-331007 の統計学的に有意な共変量であるが、SOF の統計学的に有意な共変量ではないことにより再確認された。

軽度又は中等度の腎機能障害患者と異なり、重度腎機能障害患者又は ESRD 患者では、GS-331007 の曝露量は顕著に大きかった。腎機能が正常な被験者と比較して、重度腎機能障害患者では、SOF の AUC_{inf} は 171%、GS-331007 の AUC_{inf} は 451% 大きかった。ESRD 患者では、血液透析の 1 時間前に SOF を投与したときの SOF 及び GS-331007 の AUC_{inf} はそれぞれ 28% 及び 1280% 大きく、血液透析の 1 時間後に SOF を投与したときの AUC_{inf} はそれぞれ 60% 及び 2070% 大きかった。ESRD 患者では、GS-331007 の排泄に血液透析が必要であり、4 時間の血液透析により、投与量の約 18% が除去される。重度腎障害を有する HCV 感染患者を対象に、SOF 200 mg 又は 400 mg と RBV の 24 週間併用投与の安全性及び有効性を評価する第 2 相試験が継続中である (GS-US-334-0154 試験)。

軽度又は中等度の腎機能障害患者では、SOF 400 mg の用量調節は不要である。重度腎機能障害 [推算糸球体濾過量 (eGFR) : 30 mL/分未満] 患者又は血液透析を要する ESRD 患者における SOF の安全性及び有効性は確立されていない。

内因性要因としての腎機能障害が SOF 及び GS-331007 に及ぼす影響については、第 2.7.2.3.4.9.9.1 項でより詳細に考察する。

3.4.4.2 LDV

GS-US-344-0108 試験において、非 HCV 感染被験者及びマッチさせた腎機能が正常な被験者 (年齢、性別及び BMI でマッチさせた被験者 ; eGFR は 90 mL/分以上) のコホートを対象に、重度腎機能障害 (eGFR : 30 mL/分未満) が LDV の薬物動態に及ぼす影響を評価した (第 2.7.2.3.4.9.9.2 項)。

LDV の消失において腎クリアランスは主な排泄経路ではないことが示されたマスバランス試験 (GS-US-256-0108、第 2.7.2.2.2.2.3 項) の結果と一致して、LDV を 90 mg の用量で単回投与したときの LDV の血漿中曝露量パラメータ (AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max}) は、重度腎機能障害患者と腎機能が正常な対照被験者で同程度であった。両群における LDV の蛋白結合率に差はなく、 CL_{cr} と LDV の主な薬物動態パラメータ (AUC 又は C_{max}) の間に統計学的に有意な相関性はなかった。LDV の曝露量は重度腎機能障害の影響を受けなかったことから、軽度又は中等度の腎機能障害患者を対象とした LDV の薬物動態の評価は特に実施しなかった。

3.4.4.3 LDV/SOF

SOF 及び LDV の単剤としての薬物動態と、LDV/SOF 配合錠の配合成分としての薬物動態に対する腎機能障害の影響は、同程度であると予想される。

LDV/SOF 配合錠は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する HCV 感染患者に投与することができる。重度腎機能障害 (eGFR : 30 mL/分未満) 患者又は血液透析を要する ESRD 患者における

LDV/SOF の安全性及び有効性は確立されていない。LDV/SOF の第 3 相試験では、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/分未満の被験者は除外されたため、これらの患者の臨床データは得られていない（第 2.7.4.5.1.3 項）。軽度腎機能障害患者は組み入れられ、ベースラインで eGFR が 90 mL/分未満であった被験者の割合は 31.4%であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 2）。

3.4.5 確認された薬物相互作用及び可能性のある重要な薬物相互作用

3.4.5.1 薬物相互作用の可能性

SOF、その主な血中代謝物である GS-331007 並びに LDV が惹起する、あるいは影響を受ける薬物相互作用に関する *in vitro* 評価の結果を第 2.6.4.7.1 項により詳細に記載した。

SOF 及び／又は LDV と、HCV 感染患者で併用される可能性がある薬剤との薬物相互作用の可能性について、SOF 又は LDV を単剤及び LDV/SOF 配合錠の配合成分として投与した臨床試験、並びに VDV 及び tegobuvir (TGV) を含む DAA 3 剤併用療法において LDV を投与した臨床試験で評価した。LDV/SOF 配合錠に関する指針及び推奨事項を示すため、総合的な結果の概要を以下に記載する。

3.4.5.1.1 SOF

3.4.5.1.1.1 SOF が及ぼす薬物相互作用

SOF 及び GS-331007 は、一般的な薬物代謝酵素系の阻害剤でも誘導剤でもなく、CYP 又はウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 が介する薬物相互作用に関与する可能性は低い。

SOF は、P-gp、BCRP、多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2)、BSEP、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 によるモデル基質の輸送をほとんど阻害しないか、全く阻害しなかった。SOF は、非蛋白結合画分の最高血漿中濃度を 100 倍以上上回る濃度で、OATP1B3 及び OCT1 を阻害した。GS-331007 は、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、OCT1、OCT2、BSEP、MRP2 及び多剤毒素排出タンパク 1 (MATE1) をほとんど阻害しないか、全く阻害せず、検討した最高濃度においても IC₅₀ 値は得られなかった。

SOF とその代謝物が惹起する薬物相互作用の *in vitro* 評価については、第 2.6.4.7.1.4 項でより詳細に記載する。

上記データから、SOF とその代謝物がヒト UGT1A1、CYP 又は薬剤トランスポーターを介して臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* データと一致して、SOF 400 mg 単剤をシクロスポリン [シクロスポリン A (CsA)] 又はタクロリムス、メサドン、エチニルエストラジオール及びノルゲステメートを含む経口避妊剤、LDV、GS-9669、VDV、あるいは HIV 抗レトロウイルス薬 (ARV) であるエファビレンツ (EFV)、テノホビル (TFV)、エムトリシタビン (FTC)、ダルナビル (DRV)、リトナビル (RTV)、ラルテグラビル (RAL) 又はリ

ルピビリン (RPV) と併用投与したとき、これらの薬剤の薬物動態に臨床的に重大な変化は生じなかった (第 2.7.2.3.3.4.1 項)。

3.4.5.1.1.2 SOF が受ける薬物相互作用の影響

SOF 又はその主要代謝物は、FMO、UGT 又は CYP による代謝を受けず (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)、*in vitro* で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の基質とならない (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)。SOF は P-gp 及び BCRP の基質となるが、薬剤トランスポーター OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質とならない。GS-331007 は、P-gp 又は BCRP の基質ではなく、腎トランスポーターである OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の基質でもない。

In vitro データに基づき、SOF とその代謝物は、酵素が介する薬物相互作用の影響を受ける可能性が低いと考えられる。SOF は、腸管内でトランスポーターである P-gp 及び/又は BCRP によって生じ得る薬物相互作用によって、その薬物動態に変化が生じる可能性がある {27503}。

SOF が P-gp 及び BCRP の基質となることが示された *in vitro* データと一致して、SOF を高用量の強力な P-gp 及び BCRP の阻害剤 (CsA 600 mg : 最悪の条件と考えられる) と併用投与すると、SOF の AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 353% 及び 154% 上昇した (第 2.7.2.3.4.10.3.2 項)。しかし、肝移植後の患者を対象に、臨床的に使用される用量 (75~225 mg) の CsA と併用したときの SOF 400 mg の安全性、有効性及び薬物動態を評価した GS-US-334-0126 試験で得られた予備的薬物動態データ (本申請資料には含まれていない) では、免疫抑制療法として SOF+RBV と CsA の併用投与を実施中の患者の安全性プロファイルに差は認められなかった。さらに、SOF を CsA と併用投与しても、SOF の曝露量は大きく増加しなかった (50%未満の増加)。これらのデータは、上記薬剤の間に生じ得る薬物相互作用の状況を明らかにし、併用は可能であることを裏づけるものである。なお、移植後の HCV 感染患者における LDV/SOF の安全性、有効性及び薬物動態の評価も実施中である [GS-US-337-0123 (参考資料) 及び GS-US-337-0124 (本申請資料には含まれず)]。

さほど強力ではない P-gp 及び/又は BCRP の阻害剤である LDV (GS-US-334-0101 試験、第 2.7.2.2.2.15 項)、VDV (GS-US-334-0148 試験、第 2.7.2.2.2.1.1 項) 又は DRV/r (GS-US-334-0131 試験、第 2.7.2.2.2.1.2 項) との併用では、SOF の曝露量の増加は中程度 (2.5 倍未満) であった。GS-331007 は、近位尿細管に発現し、腎での薬物相互作用に関与しているトランスポーターの基質でも阻害剤でもなかった。

SOF に対する薬物相互作用の影響については、第 2.7.2.3.3.4.2 項で詳細に考察する。薬物相互作用が SOF とその代謝物に及ぼす影響に関する *in vitro* での評価については、ソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済である。

3.4.5.1.2 LDV

3.4.5.1.2.1 LDV が及ぼす薬物相互作用

LDV は、一般的な薬物代謝酵素系の阻害剤でも誘導剤でもなく、CYP 又は UGT1A1 が介する薬物相互作用に関与する可能性は低い。

LDV は MRP2 を阻害しなかったが、P-gp 及び BCRP が介する輸送を阻害することが判明した。LDV は、肝取り込みトランスポーターである OCT1 を阻害しなかったが、OATP1B1 (IC₅₀ 値：3.5 μmol/L) 及び OATP1B3 (IC₅₀ 値：6.5 μmol/L) に対しては、中程度の用量依存的な阻害を示した。ただし、LDV の蛋白結合率が高いことを考慮すれば、OATP1B1/1B3 の基質を阻害することはないと考えられる。また、腎トランスポーターである MRP4、OCT2、OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する阻害はほとんど認められないか、全く認められなかった。LDV の BSEP に対する阻害能は極めて低かった (IC₅₀ 値：約 6 μmol/L)。

LDV が惹起する薬物相互作用の *in vitro* での評価については、[第 2.6.4.7.1 項](#)でより詳細に記載する。

上記データから、LDV がヒト UGT1A1 又は CYP の阻害によって臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

LDV が *in vitro* でトランスポーター P-gp 及び BCRP の阻害剤となることと一致して、SOF (P-gp 及び BCRP の基質) を LDV と併用投与すると、SOF の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 129% 及び 121% と中程度に増加したが、GS-331007 の AUC 又は C_{max} に影響はみられなかった (第 2.7.2.3.4.10.3.1 項)。同様に、LDV を上乗せしたとき、SMV の全身曝露量は AUC_{tau} として約 169%、C_{max} として 161% 上昇した。腸管内 P-gp 及び BCRP に対する LDV/SOF の中程度 (50% 以下) の阻害作用は、LDV 90 mg の投与により、ジゴキシン、エチニルエストラジオール又は HIV ARV の薬物動態 (AUC 又は C_{max}) でも認められた。併用薬の薬物動態における上昇の程度は、用量調節を要するものではなかった。

LDV を OATP1B1/1B3 及び P-gp の基質となる GS-9669 (開発中の NS5B 阻害薬) とともに投与したとき、GS-9669 の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 55% 及び 49% と中程度に上昇した。GS-9669 の薬物動態の上昇がわずかであったことから、OATP1B1/1B3 の基質の全身曝露量が LDV によって大きく増加することはないと考えられる。

血漿蛋白非結合画分の濃度は低いため、LDV が体循環中でトランスポーターを介する薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

3.4.5.1.2.2 LDV が受ける薬物相互作用の影響

UGT1A1 による LDV の代謝は認められなかった。LDV は、緩徐な酸化的代謝を受ける。*In vitro* ではヒト CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 による、検出可能な程度の LDV の代謝はみられなかった。LDV の主な排泄経路は未変化体の胆汁中排泄であるため、LDV 排泄時の代謝成分に対する誘導又は阻害によって生じる可能性がある薬物相互作用の程度は、極めて低いと考えられる ([第 2.6.4.9.1 項](#))。

LDV は *in vitro* で P-gp 及び BCRP の基質となることが分かっている (第 2.6.4.7.1.2 項)。肝取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 による LDV の輸送は認められなかった (第 2.6.4.7.1.2 項)。

薬物相互作用が LDV に及ぼす影響に関する *in vitro* での評価については、第 2.6.4.7.1 項でより詳細に記載する。

上記データに基づき、LDV は腸管内でトランスポーター P-gp 及び/又は BCRP によって生じ得る薬物相互作用によって、その薬物動態に中程度の変化が生じる可能性がある。*In vitro* データと一致して、LDV を腸管内排出トランスポーターの阻害剤 (VDV、ベラパミル、SMV 又は DRV/r など) と併用投与すると、LDV の血漿中曝露量は中程度 (2 倍未満) に増加した (第 2.7.2.3.3.4.4 項)。体循環からの LDV の排泄阻害により臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低い。

3.4.5.1.3 LDV/SOF

3.4.5.1.3.1 LDV/SOF が及ぼす薬物相互作用

SOF 及び LDV を単剤投与した非臨床試験の結果に基づき、LDV/SOF の投与により、ヒト UGT1A1 又は CYP 系を通じて臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低い。LDV は腸管内排出トランスポーターである BCRP 及び P-gp の阻害剤であり (SOF 又はその代謝物は BCRP 及び P-gp の阻害剤ではない)、これらのトランスポーターの基質となる薬剤と併用すると、併用薬の腸管吸収を増加させる可能性があるが、体循環中で臨床的に問題となる輸送の阻害をきたす可能性は限られる。*In vitro* における知見と一致して、LDV/SOF を HIV 抗レトロウイルス療法である EFV/FTC/フマル酸テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 又は FTC/RPV/TDF と併用すると、TFV の全身曝露量が 1.4~2.6 倍となった (GS-US-337-0127 試験、第 2.7.2.2.2.3.3 項)。同様に LDV/SOF とリトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV) 又はダルナビル (DRV) +FTC/TDF を併用投与した場合、抗レトロウイルス薬のみの投与と比較して、TFV の曝露が 1.3~1.5 倍増加した (GS-US-337-1306 試験、第 2.7.2.2.2.3.5 項)。

LDV/SOF が引き起こす薬物相互作用については、第 2.7.2.3.3.4.5 項で詳細に考察する。LDV/SOF が引き起こす薬物相互作用の *in vitro* での評価については、第 2.6.4.7.2 項でより詳細に記載する。

3.4.5.1.3.2 LDV/SOF が受ける薬物相互作用の影響

単剤としての SOF 及び LDV は、一般的な薬物代謝酵素系の基質ではないため、LDV/SOF の配合成分としての SOF 及び LDV が CYP 又は UGT1A1 が介する薬物相互作用に関与する可能性は低い。SOF 及び LDV は P-gp 及び BCRP の基質であるため、SOF 及び LDV の腸管吸収は、これらのトランスポーターの阻害剤との併用投与により増大する。LDV/SOF 配合錠では、SOF の吸収に対する腸管内の薬物トランスポーターによる阻害の影響は、さほど顕著ではない。これは、配合錠として投与されることにより、LDV によって SOF の吸収が促進されていることに起因する可能性が高い。SOF の曝露量は、LDV/SOF を ATV/r と併用投与しても増加せず、elvitegravir (EVG)

+ **cobicistat (COBI)** と併用投与すると漸増 (40%未満) にとどまることから、上記の結論が裏付けられている (GS-US-344-0102 試験、第 2.7.2.2.2.3.1 項、GS-US-337-1306 試験、第 2.7.2.2.2.3.5 項)。これらの結果から、LDV/SOF 配合錠の配合成分としての LDV は、P-gp 及び BCRP が介する SOF の排出をほぼ最大限に阻害することが示唆される。したがって、上記の薬物トランスポーターの阻害剤をさらに 1 剤、LDV/SOF と併用投与しても、SOF の曝露量が大幅に増加する可能性は低い。

GS-331007 は腸管内の薬物トランスポーターの基質ではないことと一致して、GS-331007 の曝露量は P-gp 及び/又は BCRP の阻害剤の存在下においても変化しなかった (第 2.7.2.3.4.10.3 項)。LDV 単剤を用いた臨床試験での薬物相互作用の評価の結果と一致して、EFV/FTC/TDF との併用時に LDV の曝露量は約 34% のわずかな減少を認め、一方、LDV/SOF を ATV/r (又は ATV/r+FTC/TDF) 及び EVG+COBI と併用投与すると、LDV の全身曝露量は中程度に (2.5 倍未満) 増加した (GS-US-344-0102 試験、第 2.7.2.2.2.3.1 項、GS-US-337-1306 試験、第 2.7.2.2.2.3.5 項)。LDV/SOF の安全性プロファイルは良好であり、毒性試験の結果から得られた LDV の曝露量に対して算出された安全性マージンは C_{max} では 2.5~3.2 倍、AUC では 2.3~2.5 倍と十分である (第 4.2.3.2.3 項、TX-256-2008 及び第 4.2.3.2.5 項、TX-256-2009) ことを考慮し、LDV/SOF の臨床開発プログラムでは、P-gp 及び BCRP の阻害剤と LDV/SOF の併用を許容した。

腸管内における P-gp の強力な誘導薬と LDV/SOF の併用投与に関する臨床データは得られていない。強力な誘導薬の投与により治療効果が失われる可能性があるため、LDV/SOF と薬物トランスポーターの強力な誘導薬との併用投与は推奨されない。したがって、強力な誘導剤 (リファブチン、リファペンチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、オキシカルバゼピン、チプラナビルなど) と LDV/SOF の併用投与は推奨されない。また、LDV/SOF は、腸管内における強力な誘導剤 (リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート) と併用投与すべきではない。

LDV/SOF に対する薬物相互作用の影響については、第 2.7.2.3.3.4.6 項で詳細に考察する。薬物相互作用が LDV/SOF に及ぼす影響の *in vitro* 評価については、第 2.6.4.7.2 項でより詳細に記載する。

3.4.5.2 臨床的に重要な薬物相互作用

LDV/SOF と併用薬の薬物相互作用に関する情報を表 2.5.3 - 1 に要約する。記載した薬物相互作用は、LDV/SOF 又は LDV/SOF の配合成分 (SOF、LDV) を単剤として用いた試験で認められた薬物相互作用、あるいはヒトにおいて検証されていないが、LDV/SOF で生じることが予測される薬物相互作用である。

SOF 及び LDV の吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) プロファイルは良好であり、CYP などの代謝酵素が介する相互作用には関与しない (第 2.7.2.3.4.10.3.3 項)。SOF は薬物トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質となるが、GS-331007 はこれらのトランスポーターの基質とならない。LDV は P-gp 及び BCRP の基質となる。腸管内で P-gp を強力に誘導する薬剤 (リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワートなど) は、SOF 及び LDV の血漿中濃度を大幅に低下させ、LDV/SOF

の治療効果の減弱に至る可能性がある{23953}, {11178}, {23954}, {23955}。リファンピシンとセント・ジョーンズ・ワートは、LDV/SOF と併用すべきではない。

LDV/SOF と他の既知の強力な P-gp 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトインなど）との併用投与も推奨されない。BCRP の基質又は誘導薬との既知の臨床的薬物相互作用はない{20200}。

P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤と LDV/SOF を併用投与すると、SOF 及び LDV の血漿中濃度は上昇するが、GS-331007 の血漿中濃度は上昇しない可能性がある。以上の結果に基づき、LDV/SOF は P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤と併用投与できる可能性がある。LDV は、腸管吸収中に到達し得る濃度で、P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示す。P-gp 及び BCRP の基質と LDV/SOF を併用投与すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

LDV/SOF と併用薬の薬物相互作用に関する情報を第 2.7.2.3.4.10.3.3 項に要約する。

LDV/SOF と下記の薬剤については、SOF 及び LDV の ADME プロファイル、並びに／若しくは LDV/SOF 又はその配合成分との薬物相互作用試験の結果に基づき、用量調節は不要である：abacavir (ABC)、ATV/r、CsA、DRV/r、FTC、EFV、3TC、メサドン、経口避妊剤、プラバスタチン、RAL、RPV、タクロリムス、TDF 又はベラパミル。

表 2.5.3 - 1 LDV/SOF に関する既知の又は起こり得る薬物相互作用

併用薬分類 薬剤名	血中濃度への影響 ^a	考察
制酸薬	↓LDV	pH 上昇により LDV の溶解性が低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤は LDV の血中濃度を低下させることが予測される。
制酸薬（アルミニウム及び水酸化マグネシウム）		制酸薬と LDV/SOF 配合錠を 4 時間以上間隔をあけて投与することを推奨する。
H2 受容体拮抗薬 ^b		H2 受容体拮抗薬をファモチジン 40 mg 1 日 2 回投与と同等又はそれを超えない用量で LDV/SOF 配合錠と同時に又は 12 時間間隔をあけて投与してもよい。
プロトンポンプ阻害薬 ^b		プロトンポンプ拮抗薬はオメプラゾール 20 mg 相当以下の用量を空腹時に LDV/SOF 配合錠と同時に投与してもよい。プロトンポンプ拮抗薬を LDV/SOF 配合錠より先に投与しないこと。
抗不整脈薬 ジゴキシン	↑ジゴキシン	LDV/SOF 配合錠とジゴキシンの併用はジゴキシンの血中濃度を上昇させる可能性がある。LDV/SOF 配合錠と併用する際はジゴキシンの濃度をモニタリングすること。
抗痙攣薬 カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール オキシカルバゼピン	↓LDV ↓SOF ↓GS-331007	LDV/SOF 配合錠をカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はオキシカルバゼピンと併用すると LDV 及び SOF の血中濃度を低下させ、LDV/SOF の治療効果が減弱すると考えられる。併用投与は推奨しない。

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

併用薬分類 薬剤名	血中濃度への影響 ^a	考察
抗マイコバクテリア薬 リファブチン リファンピシン ^b リファペンチン	↓LDV ↓SOF ↓GS-331007	LDV/SOF 配合錠とリファブチン又はリファペンチンの併用では、LDV 及び SOF の血中濃度が低下し、LDV/SOF の治療効果が減弱すると考えられる。併用投与は推奨しない。 LDV/SOF 配合錠と強力な P-gp 誘導剤であるリファンピシンを併用投与しないこと。
抗 HIV 薬 TDF 及び薬物動態エンハンサーを含むレジメン ATV/r+TDF ^{b,c} DRV/r+TDF ^{b,c} ロピナビル/リトナビル+EVG/COBI/FTC/TDF	↑TFV	LDV/SOF 配合錠と ATV/r 又は DRV/r と TDF のレジメンを併用すると TFV の血中濃度を上昇させる。 LDV/SOF 配合錠とロピナビル/リトナビル+EVG/COBI/FTC/TDF を併用すると TFV の血中濃度を上昇させることが予測される。 LDV/SOF 配合錠と薬物動態エンハンサーとの併用時の TDF の安全性は確立していない。 LDV/SOF 配合錠とブーストした HIV PI 及び EVG/COBI/FTC/TDF 又は TDF との併用による潜在的なリスクとベネフィットについて、特に腎機能障害のためにリスクが高まる患者では TFV による副作用を適切にモニタリングして注意を払うべきである。 LDV/SOF 配合錠とブーストした HIV PI 及び EVG/COBI/FTC/TDF 又は TDF とを併用している患者は TFV による副作用に注意すること。ビリアード錠、ツルバダ配合錠、スタリビルド配合錠の添付文書の腎機能のモニタリングに関する推奨を参照すること。
Tipranavir/リトナビル	↓LDV ↓SOF ↓GS-331007	LDV/SOF 配合錠と Tipranavir/リトナビルを併用すると LDV 及び SOF の血中濃度が低下し、LDV/SOF の治療効果が減弱すると考えられる。併用投与は推奨しない。
抗 HCV 薬 シメプレビル ^b	↑LDV ↑SMV	SMV を LDV と併用すると LDV 及び SMV の血中濃度を上昇させる。LDV/SOF 配合錠と SMV の併用投与は推奨しない。
ハーブサプリメント セント・ジョーンズ・ワート	↓LDV ↓SOF ↓GS-331007	LDV/SOF 配合錠と強力な P-gp 誘導剤であるセント・ジョーンズ・ワートを併用投与しないこと。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ロスバスタチン	↑ロスバスタチン	LDV/SOF 配合錠とロスバスタチンを併用するとロスバスタチンの血中濃度を著しく上昇させ、横紋筋融解症を含むミオパチーのリスクを増大させる可能性がある。LDV/SOF 配合錠とロスバスタチンを併用投与しないこと。

注：本表は全てを包括していない。

a ↓=低下、;↑=上昇

b 健康被験者での薬物相互作用の検討

c ATV/r+TDF 又は DRV/r+TDF と LDV/SOF 配合錠との間隔（12 時間）をあけた併用投与は同様の結果であった。

3.5 臨床薬物動態／薬力学

3.5.1 有効性に関する薬物動態／薬力学

海外第 3 相臨床試験 [GS-US-337-0102 (ION-1) 試験、GS-US-337-0108 (ION-3) 試験及び GS-US-337-0109 (ION-2) 試験] では、ポピュレーション PK 解析モデリングにより得られた SOF、GS-331007 及び LDV の血漿中曝露量を用いて、HCV 感染患者を対象に、LDV/SOF の有効性にかかわる PK/PD 関係性を評価した。主要有効性評価項目は SVR12 とし、第 2.7.3.1.2 項に記載したとおり、全ての治療の完了から 12 週間後に HCV RNA 量が定量下限値未満 (<LLOQ) (<25 IU/mL) となることと定義された。

PK/PD 解析では、投与期間、治療状況（未治療又は前治療あり）、肝硬変の有無、治療法における RBV の併用有無別に、SOF 又は GS-331007 と LDV の曝露量 (AUC_{tau}) と SVR12 率の関係を検討した。

ウイルス陰性化率は、分析対象物の曝露の順列を問わず一貫して高く、曝露量-反応関係において一貫した傾向は認められなかった。

HCV 感染患者における有効性の PK/PD 関係については、第 2.7.2.3.5.2 項でより詳細に考察する。

3.5.2 安全性に関する薬物動態／薬力学

P7977-0613 試験 (第 2.7.2.2.2.1.11 項) では、SOF が QTc 間隔 [主要薬力学評価項目とした Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF)、あるいは副次的薬力学評価項目とした Bazett の式を用いた QTc (QTcB)、母集団に特異的な補正因子を用いた QTc (QTcN) 及び被験者に特異的な補正因子を用いた QTc (QTcI)] の延長に影響を及ぼさないことが示された。この結果は、治療用量である SOF 400 mg の単回投与又は治療用量を超える SOF 1200 mg の単回投与について、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E14 に定義される「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」で陰性であることを意味する。臨床的に重要な有害事象、心電図 (ECG) 異常、あるいは身体的検査又はバイタルサインにおける変化は認められなかった。

治療用量を超える SOF (1200 mg) を投与したときの GS-331007 の平均曝露量 (AUC_{tau} 及び C_{max}) 及び SOF の平均曝露量 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は、HCV 感染患者に LDV/SOF を投与したときの平均曝露量 (ポピュレーション PK 解析で得られた曝露量) のそれぞれ約 2.2 倍、2.9 倍、1.8 倍及び 3.4 倍大きかった (第 5.3.4.2 項、PK/PD、Adhoc Table 6410.5)。

GS-US-344-0109 試験 (第 2.7.2.2.2.2.14 項) では、LDV が QTc 間隔 (主要薬力学評価項目とした QTcF、あるいは副次的薬力学評価項目とした QTcB、QTcN 及び QTcI) の延長に影響を及ぼさないことが示された。この結果は、治療用量を超える LDV 120 mg の 1 日 2 回 10 日間の投与について、ICH E14 に定義される「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」で陰性であることを意味する。臨床的に重要な有害事象、ECG 異常、あるいは身体的検査又はバイタルサインにおける変化は認められなかった。上記の治療用量を超える LDV 投与時の血漿中曝露量は、HCV 感染患者に LDV/SOF の成分として LDV を 90 mg 投与した時の血漿中曝露量と比較して、 C_{max} で約 4.2 倍高く、 AUC_{0-24} で約 3.7 倍大きかった (第 5.3.4.2 項、PK/PD、Adhoc Table 6410.5)。

HCV 感染患者を対象に、主な有害事象（疲労、頭痛、悪心及び不眠症）と特定の臨床検査値異常（リパーゼ増加、ヘモグロビンのベースラインからの最大減少量）について、SOF、GS-331007、LDV の曝露パラメータ（ AUC_{τ} 及び C_{\max} ）と安全性評価項目との PK/PD 関係性を評価した。

SOF、GS-331007 及び LDV の曝露量（ AUC_{τ} 及び C_{\max} ）は、有害事象又は臨床検査異常の有無にかかわらず同程度であったことから、疲労、頭痛、悪心、不眠症又はリパーゼ異常といった所見と薬剤との関連性は認められなかった（第 5.3.4.2 項、PK/PD、Adhoc Table 6421.1～6421.5）。

LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV の投与レジメンでは、ヘモグロビンのベースラインからの最大変化量は、 AUC_{τ} 又は C_{\max} を用いた曝露量の全分位点を通じて、同程度であった。

HCV 感染患者における安全性に関する PK/PD 関係については、第 2.7.2.3.6 項で考察する。

LDV（P-gp 阻害剤）が血液脳関門で P-gp を阻害すれば、メサドンを投与中の HCV 感染患者で中枢神経系の有害事象が増加する可能性があるため、その阻害の可能性について、第 2 相及び第 3 相試験成績を併合し、LDV/SOF 群のうちメサドンを投与された HCV 感染患者とメサドン補充療法を受けていない HCV 感染患者を対象に、LDV の曝露量と中枢神経系有害事象全体の発現率との相関関係、並びに一般に報告される特定の中枢神経系有害事象（即ち、頭痛、浮動性めまい、注意力障害、記憶障害、片頭痛）の発現率との相関関係を検討することによって評価した。これらの解析の結果、臨床的意義のある関連性は認められなかった。この結果は、非臨床及び臨床での評価において、LDV の蛋白結合率は高く（99.8%超；第 2.7.2.3.2.2 項）、その未結合画分が血液脳関門で P-gp を阻害するに十分な濃度に達する可能性は低いとされたことと一致している。これらの解析の詳細な記述を第 2.7.2.3.6.2 項に示す。

3.6 臨床薬理の概要

第 1 相臨床試験の包括的なプログラムにより、SOF、LDV 及び LDV/SOF の薬物動態の特性解析を行った。SOF については、血中未変化体、並びに LDV/SOF 投与時の全身曝露量（AUC）の約 85%を占める主要血中代謝物である GS-331007 の血漿中濃度測定値を、肝内の活性三リン酸塩の代替として用いた。GS-331007 は、臨床薬理試験で関心のある主な分析対象物と考えられる。

臨床薬理試験は、LDV/SOF 又はその配合成分である SOF 及び LDV（単剤、あるいは他剤との併用を含む併用投与）を適宜使用し、開発段階と試験目的に基づいて行った。合計 19 の臨床試験が SOF 及び／又は GS-9851 単剤（単剤投与又は Peg-IFN 及び／又は RBV との併用投与）、20 試験が LDV 単剤、12 試験が LDV/SOF を用いて実施され、その情報が本臨床薬理試験の概要に掲載されている。LDV/SOF 配合錠に関する指針及び推奨事項を示すため、総合的な結果の概要を以下に記載する。

LDV/SOF の ADME プロファイルは良好である。また、LDV は BCRP や P-gp といった腸管内の排出トランスポーターの阻害剤であり、SOF など、これらのトランスポーターの基質と併用投与すれば、その基質の腸管吸収を増大させる可能性がある。体循環中では、臨床的に問題となる LDV/SOF によるトランスポーターの阻害は生じないと考えられる。

SOF 及び LDV は P-gp 及び BCRP の基質であるため、SOF 及び LDV の腸管吸収は、これらのトランスポーターの阻害剤により増大する可能性がある。なお、P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤

をさらに1剤、LDV/SOFと併用投与しても、SOFの曝露量が大幅に増加する可能性は低い。これは、P-gp及びBCRPが介するSOFの排出が、LDVによって既にほぼ最大限に阻害されているためである。

LDV/SOFの腸管吸収は、誘導剤（リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワートなど）によって減少し、LDV/SOFの治療効果の減弱に至る可能性があるため、LDV/SOFは腸管内の強力な誘導剤と併用すべきではない。LDV/SOFによって、CYP又はUGT1A1酵素が介する臨床的に重要な薬物相互作用が生じることはないと考えられる。

SOF及びLDVのADMEプロファイル、並びに／又はLDV/SOF又はその配合成分との薬物相互作用試験の結果に基づき、LDV/SOFと下記の薬剤については、用量調節は不要である：ABC、ATV/r、CsA、DRV/r、FTC、EFV、3TC、メサドン、経口避妊剤、プラバスタチン、RAL、RPV、タクロリムス、TDF又はベラパミル。

他剤との併用投与について、LDV/SOFと抗レトロウイルス薬レジメンであるEFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、ATV/RTV+FTC/TDF又はDRV/RTV+FTC/TDFとの薬物相互作用試験を実施した。これらの試験から、LDV/SOFと抗レトロウイルス薬併用した場合、抗レトロウイルス薬のみの投与時と比較してTFVの全身曝露が増加することが示された。また、LDV（LDV+VDV+TGVとして投与）はロスバスタチンと併用投与した場合、ロスバスタチンの曝露を増加させる。全体として、LDV/SOFは良好な薬物相互作用プロファイルを有しており、多くの薬剤との併用が可能であり、制約がほとんどない。

SOF及びLDVを単剤で用いた第1相試験の結果、SOF又はLDVは、QTc評価試験においてヒトのQT間隔に影響を及ぼさないことが示された。SOF及びLDV単剤を用いた肝機能障害試験の結果に基づき、LDV/SOFは、肝機能障害患者に対して、その重症度にかかわらず投与することができる。様々な程度の腎機能を有する被験者を対象としたSOF又はLDVの薬物動態の評価により、軽度又は中等度の腎機能障害患者に対するLDV/SOF配合錠の投与が裏付けられた。重度腎機能障害（eGFR：30 mL/分未満）患者又は血液透析を要するESRD患者におけるLDV/SOFの安全性及び有効性は確立されていない。LDV/SOFの食事の影響試験とその後のHCV感染被験者における食後又は空腹時でのウイルス陰性化の評価の結果、並びに食前又は食後投与の規定を設けなかった第3相臨床プログラムの結果を考慮し、LDV/SOFは食前又は食後を問わず投与することができる。

PK/PD解析により、SOF、GS-331007及びLDVの曝露量の各分位点とSVR12又は特定の安全性パラメータ間に、問題となる曝露量-有効性又は曝露量-安全性関係は示されなかった。

4. 有効性の概括評価

本項では、LDV/SOF の申請効能・効果である「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型代償性肝硬変を含む、慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症」の治療に関連する、LDV/SOF 又は SOF+LDV の個別の有効性試験の結果の概要を示す。LDV 90 mg と SOF 400 mg の併用投与 (RBV 併用又は非併用) については、主にジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象に検討されている。上記試験で得られた有効性データのより詳細な要約を第 2.7.3 項に示す。本申請資料に含まれる全ての治験総括報告書 (CSR) の試験デザインの要約表 (SOF、LDV 及び LDV/SOF) を第 2.7.3 項、付録 6.1 に示す。

4.1 試験対象集団

全体として、日本、米国、EU 及びニュージーランドで実施された 12 試験で、3000 例を超える被験者が LDV/SOF (LDV 錠と SOF 錠の併用投与を含む) を投与された (表 2.5.4 - 1)。ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者の分布は異なる地域でも同様であったことから、LDV/SOF 臨床プログラム全体で得られたデータは、各地域に関連しており適用可能と考えられる {14093}。本申請では、用量設定試験 [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験及び GS-US-248-0120 試験] を参考資料に含めたが、これらの試験では LDV と SOF の併用投与については検討していないため、表 2.5.4 - 1 には記載していない。開発プログラムのうち、ギリアド社が治験依頼者として実施した全ての試験は、ICH ガイドラインを満たしているため、該当地域全体で適用可能と考えられる。

表 2.5.4 - 1 治験に組入れられ、LDV/SOF 配合錠又は LDV と SOF の併用を受けた被験者数
(実施地域別)

	JAPAN	US	Europe	Rest of World	Total Enrolled
Phase 1 Studies ^c	0	257 ^d	0	0	257
Phase 2 Studies ^b	0	437	0	102 (New Zealand)	539
Phase 3 Studies ^a	318	1599	353	0	2270
TOTAL	318	2293	353	102	3066

a Phase 3 studies included Studies GS-US-337-0113 (Japan), GS-US-337-0102 (ION-1), GS-US-337-0109 (ION-2), GS-US-337-0108 (ION-3).

b Phase 2 studies included Studies P7977-0523 (ELECTRON; Parts 4 and 6), GS-US-337-0118 (LONESTAR), GS-US-337-0123 (SOLAR-1).

c Phase 1 studies included Studies GS-US-334-0111, GS-US-337-0101, GS-US-337-0127, GS-US-337-0128, GS-US-344-0102.

d Eight Japanese healthy subjects were included in Study GS-US-334-0111 conducted in the US

Source: m2.7.4, Tables 2-4

国内試験 (GS-US-337-0113 試験、第 5.3.5.1.1 項) では、全体として、被験者の大半は女性 (60.4%) であり、全例が日本人であった。年齢の平均値は 60 歳 (範囲: 28~80 歳) であり、被験者の 33.6% が 65 歳以上であった。ベースラインの体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は、23.3 (3.39)

kg/m²であり、被験者の71.1%が25 kg/m²未満であった。被験者の人口統計学的特性は全投与群と同様であったが、未治療の被験者でのBMI高値（25 kg/m²以上）の被験者の割合は前治療のある被験者と比較して低かった（それぞれ、18.2%及び39.6%）。本試験では、65歳以上の被験者、女性被験者及びBMI低値（25 kg/m²未満）の被験者の割合が海外第3相試験と比較して高かった。

被験者の96.9%（308/318例）のHCVジェノタイプは1bであり、3.1%（10/318例）のジェノタイプは1aであった。また、評価対象となった318例中72例（22.6%）の被験者がベースライン時に肝硬変を有していた。肝硬変を有する被験者の割合は未治療の被験者が前治療のある被験者と比較して低かった（それぞれ、15.1%及び30.2%）。評価対象となった318例中74例がベースライン時にNS5A耐性変異を有していた（主にY93H及びL31M）。また、Peg-IFNα+RBV+PIレジメンが無効であった被験者が全体で36例含まれていた。

全体として、海外第3相LDV/SOF試験の対象集団の人口統計学的特性は、全投与群を通じて同様であった（第2.7.4項、表2.7.4-14）が、GS-US-337-0102（ION-1）試験では40.8%の被験者がEUで登録されたため、GS-US-337-0109（ION-2）試験及びGS-US-337-0108（ION-3）試験における各群と比較して、人種及びBMIについて、米国とEUの人口統計学的特性差が顕著であった。すなわち、米国では、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合が高く（米国：19.5%、EU：2.3%）、BMIが30 kg/m²以上の被験者の割合が高かった（米国：27.3%、EU：9.3%）（第5.3.5.1.2項、GS-US-337-0102試験、Section 15.1、Adhoc Tables 1.3及び1.4、Table 4）。

全体として、ベースライン時の疾患特性は概ね全投与群を通じて類似していた（第2.7.4項、表2.7.4-15）。スクリーニング時に肝硬変を有する被験者の割合は11.5%であった。GS-US-337-0102試験及びGS-US-337-0109試験で、スクリーニング時に肝硬変を有する被験者の割合は、それぞれ15.7%及び20.0%であった。GS-US-337-0108試験では、スクリーニング時に肝硬変を有していた被験者はなかった。被験者の多くがジェノタイプ1a（73.9%）又は1b（25.5%）のHCV感染患者であり、ジェノタイプ1（治験実施計画書規定の臨床分析にてサブタイプ不明）のHCV感染患者が5例、ジェノタイプ4のHCV感染患者が2例、治験実施計画書規定の臨床分析によりジェノタイプが判定されなかった被験者が5例であった。ジェノタイプ4のHCV感染患者又はHCV感染のジェノタイプが判定されなかった上記7例は治験実施計画書の逸脱例として取り扱った。

4.2 有効性の主要評価項目

SOF、LDV及びLDV/SOF又はSOF+LDV（RBV併用又は非併用）の有効性を裏付ける第2相及び第3相臨床試験では、有効性の主要評価項目として、全ての投与完了後12週間の時点でHCV RNAがLLOQ未満となることと定義されるSVR12を用いた。従来、SVRは投与完了後24週間の時点（SVR24）と規定されてきた。より最近では、SVR12及びSVR24の評価時点における解析により、SVR12とSVR24の間的一致率が高いことが示されている{22063}、{21156}、{22554}。Peg-IFNの有無にかかわらず、HCV試験でSVR12とSVR24の一致率は高く、このことはSOF単剤の第3相プログラムの主要評価項目としてSVR12が選択された裏付けとなった。したがって、第2相臨床試験 [P7977-0523（ELECTRON）試験、GS-US-337-0118（LONESTAR）試験及び第3相臨床試験 [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] では、SVR12 を主要有効性評価項目として選択した。

4.3 臨床有効性データに含めた試験の概要

全体として、第 2 相試験 6 試験で、臨床用量又は有効性をサポートするデータが得られ、国内で実施した 1 試験を含む第 3 相試験 4 試験で、LDV/SOF 投与レジメンの主な臨床有効性データが得られている。

第 2 相試験では、SOF 及び LDV の用量選択の裏付け [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験及び GS-US-248-0120 試験 (本項、第 4.4.1 章及び第 2.7.3.2.1.2.1 項)]、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者の臨床有効性データ [P7977-0523 (ELECTRON) 試験及び GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験 (本項、第 4.4.2.1.2 章; 第 2.7.3.2.2.1.2 項)]、並びに未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の臨床有効性データ [P7977-0523 (ELECTRON) 試験 Part 6、投与群 18 (第 2.7.3.2.2.1.1 項)] が得られている。

第 3 相臨床試験 4 試験 [GS-US-337-0113 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] は LDV/SOF 配合錠を用いて実施された (本項、第 4.5 章、第 2.7.3.2.3 項)。GS-US-337-0113 試験では、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の日本人慢性 HCV 感染被験者を対象に LDV/SOF±RBV の 12 週間投与を評価した。本試験では代償性肝硬変を有する HCV 感染患者の組入れを最大で 40% まで可能とした。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0109 (ION-2) 試験では、未治療のジェノタイプ 1 HCV 感染患者及び前治療のあるジェノタイプ 1 HCV 感染患者を対象に、それぞれ 12 週間又は 24 週間の LDV/SOF±RBV 投与を評価した。両試験では、代償性肝硬変を有する HCV 感染患者の組入れを最大で 20% まで可能とした。GS-US-337-0108 (ION-3) 試験では、未治療のジェノタイプ 1 HCV に感染した非肝硬変患者を対象に、8 週間の LDV/SOF±RBV 投与と 12 週間の LDV/SOF 投与を評価した。上記第 3 相試験の概要を表 2.5.4 - 2 に、詳細については第 2.7.3.1.1.2.2 項に示す。

- GS-US-337-0113 試験は第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験であり、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の日本人 HCV 感染患者に LDV/SOF±RBV を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。本申請には、全ての被験者が治験薬投与終了 12 週後の来院を完了した時点、又は試験を早期中止した時点での主要安全性評価項目の解析結果及び主要有効性評価項目 (SVR12) の解析結果を含めた。未治療の被験者約 150 例を LDV/SOF を 12 週間投与する群 (投与群 1) 又は LDV/SOF+RBV を 12 週間投与する群 (投与群 2) のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付けした。前治療のある被験者約 150 例についても LDV/SOF を 12 週間投与する群 (投与群 3) 又は LDV/SOF+RBV を 12 週間投与する群 (投与群 4) のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付けした。未治療の被験者の投与群 1 又は投与群 2 へのランダム割付けは、スクリーニング時の肝硬変の有無により層別化した。前治療のある被験者の投与群 3 若しくは投与群 4 へのランダム割付けでは、スクリーニング時の肝硬変の有無及び前治療への反応性に基づく分類 (無効、再燃/ブレイクスルー、IFN 治療不耐容) により層別化した。スクリーニング時に

Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変を有する被験者を最大 40%まで組入れ可能とした。有効性の主要評価項目は最大の解析対象集団における SVR12 とした。未治療の被験者のうち肝硬変を有していない被験者では、Hochberg 検定法を用いて、有意水準 0.05 で、ファミリーワイズの第一種過誤率 (family-wise type I error rate) を確実にコントロールし、投与群 1 及び 2 の SVR12 率を、両側直接確率 1 標本二項検定を用いて、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率である 63%と比較した。未治療で肝硬変を有する被験者及び前治療のある被験者では、各群の SVR12 率について、二項分布 (Clopper-Pearson 法) を用いて点推定及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。副次的有効性評価項目は、ウイルス学的治療不成功、SVR4 及び SVR24 を達成した被験者の割合、投与中に HCV RNA が LLOQ 未満となった被験者の来院ごとの割合、並びに HCV RNA 量 (\log_{10} IU/mL) とベースラインから Week 12 までの変化量及びウイルス学的耐性分析などとした。

- **GS-US-337-0102 (ION-1)** 試験は第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験であり、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に LDV/SOF±RBV を 12 週間又は 24 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。約 200 例の被験者を組み入れた後 (パート A)、中間解析実施時点での観測された傾向に基づき条件付き検出力アプローチを用いて、LDV/SOF±RBV の 12 週間投与の無益性を評価した。条件付き検出力が 5%以上 (ウイルス陰性化率の観測値 60%以下に相当) となった場合に、無益と判断して試験を中止することとしたが、5%以上とはならなかった。その後、約 600 例の被験者を追加し、4 つの投与群にランダム割り付けした (パート B)。合計 870 例の被験者を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の割合でランダム割付けした : LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 24 週間 (投与群 1)、LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV 1000 又は 1200 mg/日の 1 日 2 回 (BID) 分割投与を 24 週間 (投与群 2)、LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 12 週間 (投与群 3) 及び LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV 1000 又は 1200 mg/日の BID 分割投与を 12 週間 (投与群 4)。ジェノタイプ (1a、1b 又は 1a/1b 混合) 及びスクリーニング時の肝硬変の有無によって被験者を層別化し、ランダム割付けした。治験薬を 1 回以上投与された被験者 865 例中 136 例 (15.7%) でスクリーニング時に肝硬変が認められた。有効性の主要評価項目は、最大の解析対象集団における SVR12 (治験薬投与終了 12 週後の HCV RNA 量が LLOQ 未満と定義) とした。今回の申請では、GS-US-337-0102 試験の 12 週間投与群における SVR12 評価時点までの完全なデータを含めた。この方法について FDA と協議し、LDV/SOF±RBV の 12 週間投与により、肝硬変を有する被験者及び有していない被験者のそれぞれ 90.0% 以上で SVR12 が得られた場合、LDV/SOF の初回申請には 24 週間投与群の有効性データは必要ではないとの見解に同意が得られた。したがって、今回の申請では、投与群 3 及び 4 (12 週間投与群)、並びにパート A の全ての被験者における有効性の主要解析の結果を含めた。12 週間投与群 (すなわち投与群 3 及び 4) の全ての被験者が治験薬投与終了 12 週後の来院を完了した時点、又は試験を早期中止した時点で、主要有効性評価項目 (SVR12) の解析を行った。パート A に組み入れられた被験者については、治験薬投与終了 24 週後の来院までに得られた全ての有効性及び安全性データを確定し、解析対象とした。パート B に組み入れられた 24 週間投与群の被験者については、投与中の有効性及び安全性デー

タの全てを確定し、解析対象とした。また、データベース固定の時点で得られている投与終了後の追加安全性データも含めた。最終解析は、全ての被験者が治験薬投与終了 24 週後の来院を完了した時点、又は試験を早期中止した時点で実施する。これらのデータは最終 CSR にて報告する。有効性の主要解析では、4 つの投与群それぞれの SVR12 率を、両側直接確率 1 標本二項検定を用いて、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率 60% と比較した。有意水準 0.05 でファミリーワイズの第一種過誤率 (family-wise type I error rate) を、また有意水準 0.0125 で各主要仮説それぞれの第一種過誤率を確実にコントロールするため、Bonferroni 補正法を用いた。副次的有効性評価項目は、ウイルス学的治療不成功、SVR4 を達成した被験者の割合及び SVR24 を達成した被験者の割合、投与中に HCV RNA が LLOQ 未満となった被験者の来院ごとの割合、並びに HCV RNA 量 (\log_{10} IU/mL) とベースラインから Week 8 までの変化量及びウイルス学的耐性分析などとした。また、探索的有効性評価項目は、ALT 正常化、健康関連 QoL 及び抗ウイルス活性と人口統計学的特性及びベースライン特性との関連性などとした。

- GS-US-337-0109 (ION-2) 試験は第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験であり、前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に LDV/SOF±RBV を 12 週間又は 24 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。被験者の約 50% が PI+Peg-IFN+RBV レジメンによる前治療を受けていた。今回の申請では、全ての被験者が治験薬投与終了 12 週後の来院を完了した時点、又は試験を早期中止した時点で実施した安全性及び有効性解析の結果を含めた。中間解析には、全ての被験者について治験薬投与終了 4 週後の来院までに得られた安全性データ、並びに 24 週間投与群 (投与群 1 及び 2) の被験者については治験薬投与終了 12 週後の来院まで、また 12 週間投与群 (投与群 3 及び 4) の被験者については投与終了 24 週間までに得られた有効性データを含めた。スクリーニング後、441 例の被験者を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダム割付けした: LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 24 週間 (投与群 1)、LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV 1000 又は 1200 mg/日の BID 分割投与を 24 週間 (投与群 2)、LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 12 週間 (投与群 3) 及び LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV 1000 又は 1200 mg/日の BID 分割投与を 12 週間 (投与群 4)。ジェノタイプ (1a 又は 1b ; ジェノタイプ 1a/1b 混合の被験者は 1a として層別化)、スクリーニング時の肝硬変の有無及び HCV の前治療に対する応答性 (再燃/ブレイクスルー又は無効) により被験者を層別化しランダム割付けした。治験薬を 1 回以上投与された 440 例の被験者 (1 例の被験者では同意撤回のため治験薬が投与されなかった) のうち 88 例 (20.0%) でスクリーニング時に肝硬変が認められた。有効性の主要評価項目は最大の解析対象集団における SVR12 とした。有効性の主要解析では、4 つの投与群それぞれの SVR12 率を、両側 1 標本二項検定を用いて、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率 25% と比較した。有意水準 0.05 でファミリーワイズの第一種過誤率をコントロールするため、Hochberg 検定法を用いた。また、4 投与群それぞれの SVR12 率について、Clopper-Pearson 法に基づく両側 95% 正確信頼区間も算出した。副次的有効性評価項目は、ウイルス学的治療不成功、SVR4 及び SVR24 を達成した被験者の割合、投与中に HCV RNA が LLOQ 未満となった被験者の来院ごとの割合、並びに HCV RNA 量 (\log_{10}

IU/mL) とベースラインから Week 8 までの変化量及びウイルス学的耐性分析などとした。また、探索的有効性評価項目は、ALT 正常化、健康関連 QoL、並びに抗ウイルス活性と人口統計学的特性及びベースライン特性との関係などとした。

- GS-US-337-0108 (ION-3) 試験は第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験であり、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に LDV/SOF+RBV を 8 週間投与したとき、並びに LDV/SOF (RBV 非併用) を 8 及び 12 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。本申請には、全ての被験者が治験薬投与終了 12 週後の来院を完了した時点、又は試験を早期中止した時点での主要安全性評価項目の解析結果及び主要有効性評価項目 (SVR12) の解析結果を含めた。スクリーニング後、647 例の被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合でランダム割付けした : LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 12 週間 (投与群 1)、LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV 1000 又は 1200 mg/日の BID 分割投与を 8 週間 (投与群 2) 及び LDV/SOF (90 mg/400 mg) を 8 週間 (投与群 3)。ジェノタイプ (1a 又は 1b ; ジェノタイプ 1a/1b 混合の被験者は 1a として層別化) により被験者を層別化しランダム割付けした。有効性の主要評価項目は最大の解析対象集団における SVR12 とした。有効性の主要解析では、3 つの投与群それぞれの SVR12 率を、両側 1 標本二項検定を用いて、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率 60% に対する優越性について評価した。有意水準 0.05 でファミリーワイズの第一種過誤率をコントロールするため、逐次検定法を用いた。すなわち、投与群 1 における SVR12 率の主要検定で、有意水準 0.05 で統計学的有意性が認められた場合、投与群 2 及び 3 における SVR12 率をそれぞれ有意水準 0.025 でヒストリカルコントロールの SVR 率と比較した。また、3 群それぞれの SVR12 率について、Clopper-Pearson 法に基づく両側 95% 正確信頼区間も算出した。主な副次的有効性評価項目として、未治療の非肝硬変患者における RBV 併用又は非併用での LDV/SOF の 8 週間投与の LDV/SOF の 12 週間投与に対する非劣性検定、並びに LDV/SOF 8 週間投与の LDV/SOF+RBV 8 週間投与に対する非劣性検定などとした。その他の副次的有効性評価項目は、ウイルス学的治療不成功、SVR4 及び SVR24 を達成した被験者の割合、投与中に HCV RNA が LLOQ 未満となった被験者の来院ごとの割合、並びに HCV RNA 量 (\log_{10} IU/mL) とベースラインから Week 8 までの変化量及びウイルス学的耐性分析などとした。また、探索的有効性評価項目は、ALT 正常化、健康関連 QoL、並びに抗ウイルス活性と人口統計学的特性及びベースライン特性との関係などとした。

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

表 2.5.4 - 2 LDV/SOF の第 3 相試験の概要

Study Number	Design	Study Objectives	Population	Number of Subjects by Treatment	Duration of Treatment
Japan Study					
GS-US-337-0113	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection	To determine the antiviral efficacy of combination treatment with LDV/SOF ± RBV as measured by the proportion of subjects with SVR12. To evaluate the safety and tolerability of LDV/SOF FDC ± RBV as assessed by review of the accumulated safety data	Noncirrhotic and cirrhotic (≤ 40%), treatment-naïve and treatment-experienced adult subjects with chronic genotype 1 HCV infection	Overall: 318 treated; 316 completed treatment Treatment-naïve: LDV/SOF 12 Weeks: 78 treated; 78 completed LDV/SOF+RBV 12 Weeks: 81 treated; 79 completed Treatment-experienced: LDV/SOF 12 Weeks: 79 treated; 79 completed LDV/SOF+RBV 12 Weeks: 80 treated; 80 completed	LDV/SOF: 12 weeks LDV/SOF+RBV: 12 weeks
Overseas Studies					
GS-US-337-0102 (ION-1)	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection	To determine the antiviral activity of combination treatment with LDV/SOF FDC±RBV as measured by SVR12. To evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen as assessed by review of the accumulated safety data.	Noncirrhotic and cirrhotic (≤ 20%), treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 1 HCV infection	Overall: 865 treated; 838 completed treatment LDV/SOF 12 Weeks: 214 treated; 212 completed LDV/SOF+RBV 12 Weeks: 217 treated; 213 completed LDV/SOF 24 Weeks: 217 treated; 208 completed LDV/SOF+RBV 24 Weeks: 217 treated; 205 completed	LDV/SOF: 12 or 24 weeks LDV/SOF+RBV: 12 or 24 weeks
GS-US-337-0109 (ION-2)	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection	To determine the antiviral activity of combination treatment with LDV/SOF FDC±RBV as measured by SVR12. To evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen as assessed by review of the accumulated safety data.	Noncirrhotic and cirrhotic (≤ 20%), treatment-experienced adult subjects with chronic genotype 1 HCV infection	Overall: 440 treated; 437 completed treatment LDV/SOF 12 Weeks: 109 treated; 109 completed LDV/SOF+RBV 12 Weeks: 111 treated; 111 completed LDV/SOF 24 Weeks: 109 treated; 107 completed LDV/SOF+RBV 24 Weeks: 111 treated; 110 completed	LDV/SOF: 12 or 24 weeks LDV/SOF+RBV: 12 or 24 weeks

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

Study Number	Design	Study Objectives	Population	Number of Subjects by Treatment	Duration of Treatment
GS-US-337-0108 (ION-3)	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study in treatment-naive subjects with chronic genotype 1 HCV infection	To determine the antiviral activity of combination treatment with LDV/SOF FDC±RBV as measured by SVR12. To evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen as assessed by review of the accumulated safety data.	Noncirrhotic treatment-naive adult subjects with chronic genotype 1 HCV infection	Overall: 647 treated; 639 completed treatment LDV/SOF 8 Weeks: 215 treated; 215 completed LDV/SOF+RBV 8 Weeks: 216 treated; 213 completed LDV/SOF 12 Weeks: 216 treated; 211 completed	LDV/SOF: 8 or 12 weeks LDV/SOF+RBV: 8 weeks

Source: m5.3.5.1, GS-US-337-0113, Section 15.1, Table 3, GS-US-337-0102, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, GS-US-337-0109, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, GS-US-337-0108, Section 15.1, Table 3

4.4 第2相試験での有効性

4.4.1 第2相用量設定試験

用量設定試験で得られたデータから、SOF 単剤開発プログラムにおいて、慢性 HCV 感染の治療で RBV 又は Peg-IFN α +RBV との併用では SOF の用量として 400 mg を選択すること、並びに LDV/SOF の開発プログラムにおいて SOF 400 mg を評価することが支持された。SOF の第2相用量設定試験である P7977-0221 試験(第2.7.3.2.1.1.1項)と P7977-0422 (PROTON) 試験(第2.7.3.2.1.1.2項)の有効性及び安全性の併合データから、LDV/SOF 開発プログラムにおいて SOF 400 mg を選択したことの適切性が確認された。

第2相試験 GS-US-248-0120 試験の結果に基づき、SOF 400 mg と配合する LDV の用量として 90 mg を選択した(第2.7.3.2.1.2.1項)。GS-US-248-0120 試験は、未治療のジェノタイプ 1a 又は 1b の慢性 HCV 感染患者を対象に、LDV 30 mg 又は 90 mg を vedroprevir (VDV) + tegobuvir (TGV) +RBV と併用したときの安全性、忍容性及び抗ウイルス効果を評価した用量設定試験であった。LDV 90 mg を他の DAA と 12 又は 24 週間併用投与したところ、LDV 30 mg と DAA の併用投与時よりも高い SVR24 率が得られた(それぞれ 58.5%及び 47.8%)。さらに、LDV 90 mg 投与群におけるウイルス学的ブレークスルーの発現率は、LDV 30 mg 投与群の約 2 分の 1 であったことから、LDV/SOF の臨床開発における LDV の用量 90 mg の使用が裏付けられた。

4.4.2 第2相有効性試験

4.4.2.1 ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象とした第2相有効性試験

4.4.2.1.1 P7977-0523 (ELECTRON) 試験

第2相 P7977-0523 (ELECTRON) 試験では、未治療及び前治療が無効であったジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に LDV+SOF+RBV を 12 週間投与したところ、高いウイルス陰性化率が得られ、SVR12 率が 100%であったが、SOF+RBV のみを投与された被験者では、SVR12 が得られた割合は未治療の被験者で 84.0%、前治療が無効 (null responder) であった被験者で 10.0%であった。前治療が無効 (null responder) であった肝硬変を有するジェノタイプ 1 の HCV 感染患者では、LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV を 12 週間投与すると、高いウイルス陰性化率が得られ、SVR12 率はそれぞれ 70.0%及び 100.0%であった。前治療が無効 (null responder) であった、あるいは肝硬変など複数の治療効果に対する負の予測因子を有する患者でも、LDV/SOF±RBV により高い SVR 率が得られる。未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に LDV/SOF+RBV を 6 週間投与したときの SVR12 率は 68.0%であり、SOF+LDV+RBV を 12 週間投与したときの 100.0%と比較して低かったことから、6 週間の LDV/SOF+RBV の投与では、投与期間が短いために最適なウイルス陰性化率が得られないことが示された(第2.7.3.2.2.1.1項)。

4.4.2.1.2 GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験

第2相 GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験では、未治療及び前治療のある（約50%は代償性肝硬変患者）ジェノタイプ1のHCV感染患者にLDV/SOF±RBVを8及び12週間投与したときの全体のSVR12率は97%であった。未治療の被験者のうち、LDV/SOF+RBVを8週間投与された被験者の100%、並びにLDV/SOFを8又は12週間投与された被験者の95%がSVR12を達成した。前治療のある被験者のうち、LDV/SOF+RBVを12週間投与された被験者の100%、並びにLDV/SOFを12週間投与された被験者の95%がSVR12を達成した。

4.4.2.1.3 ウイルス学的治療不成功後の再投与例

SOFを含むレジメン又はLDV/SOFを含むレジメンでSVRが得られなかった被験者は、以下の試験でLDV/SOF±RBVによる再治療を受けた、あるいは受ける予定である。GS-US-337-0118 (LONESTAR) 試験、GS-US-337-0122 (ELECTRON-2) 試験、GS-US-337-1118 試験及びギリアド社が治験依頼者ではない実施中の試験 (SYNERGY 試験 ; 13-I-0066 試験 ; IND 116585)。現在、被験者20例 (GS-US-337-0118 試験1例、GS-US-337-0122 試験19例) から耐性及びSVRに関する予備的データが得られている。上記20例のうち、11例ではSOFを含むレジメンによる治療後に再燃がみられ、9例ではLDV/SOFを含むレジメンによる治療後に再燃がみられた。現在までに、全ての被験者が再投与によりSVR4又はSVR12を達成している [第5.3.5.3.4項、LDV/SOF第2/3相ウイルス学的試験統合報告書 (iVSR)、PC-337-2005]。

4.5 第3相試験での有効性

GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及びGS-US-337-0108 (ION-3) 試験におけるLDV/SOF 12週間投与群の未治療の非肝硬変患者から得られた有効性データを除き、第3相試験の有効性データの併合又はグループ化は実施しなかった。上記2試験については、未治療の非肝硬変患者の部分集団解析のため、LDV/SOF 12週間投与群のデータを併合した。上記1つの部分集団を除き、各試験では異なる被験者集団が登録された。本概要では、SVR12、ウイルス学的転帰データ及び部分集団解析について適宜記載する。探索的評価項目である、被験者の報告による転帰 (QoL) に対する影響についても、以下に記載する。副次的評価項目及びその他の探索的評価項目はそれぞれ第2.7.3.3.2.2.2項及び第2.7.3.3.2.3項に示し、本項には記載しない。

4.5.1 国内試験 (GS-US-337-0113 試験)

GS-US-337-0113 試験でLDV/SOF±RBVを12週間投与され、SVR12を達成した未治療及び前治療のあるジェノタイプ1の日本人HCV感染患者の割合を表2.5.4-3に示す。

LDV/SOFをジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者に配合錠として1日1回、RBVとの併用又は非併用で12週間投与したところ、高いSVR12率が得られ、全体でのSVR12率はRBV併用群

で 98.1% (158/161 例)、RBV 非併用群で 100.0% (157/157 例)であった。これらの結果から、LDV/SOF レジメンに RBV を追加することの有効性に関する優位性はないことが示された。また、未治療被験者と前治療のある被験者の SVR12 率に、臨床的に意味のある差はみられなかった。

GS-US-337-0113 試験で得られた有効性結果は、本項、第 4.5.2 章に要約する海外第 3 相試験から得られた結果と同様であった (表 2.5.4 - 3)。

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

表 2.5.4 - 3 GS-US-337-0113 試験 : SVR12 (有効性解析対象集団)

	Treatment-Naive			Treatment-Experienced			Overall		
	LDV/SOF 12 Weeks (N=78)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=81)	Prop Diff LDV/SOF+RBV minus LDV/SOF	LDV/SOF 12 Weeks (N=79)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=80)	Prop Diff LDV/SOF+RBV minus LDV/SOF	LDV/SOF 12 Weeks (N=157)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=161)	Prop Diff LDV/SOF+RBV minus LDV/SOF
SVR12	78/78 (100.0%)	78/81 (96.3%)		79/79 (100.0%)	80/80 (100.0%)		157/157 (100.0%)	158/161 (98.1%)	
95% CI	95.4% to 100.0%	89.6% to 99.2%	-3.7% (-10.4% to 1.2%)	95.4% to 100.0%	95.5% to 100.0%	0.0% (-4.6% to 4.6%)	97.7% to 100.0%	94.7% to 99.6%	-1.9% (-5.3% to 0.6%)

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan V 2.0 assay for use with High Pure system with limit of quantitation 25 IU/mL.

Note: SVR12 is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.

Note: A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion is based on the Clopper-Pearson method.

Note: The 95% CI on the difference is based on the exact method (standardized statistic and inverting two 1-sided tests).

Source: CSR Table 9-1

4.5.1.1 国内第3相試験（GS-US-337-0113試験）での未治療の被験者

未治療の被験者では、LDV/SOF 群の 100.0%（78/78 例、95%信頼区間：95.4%～100.0%）、LDV/SOF+RBV 群の 96.3%（78/81 例、95%信頼区間：89.6%～99.2%）が SVR12 を達成した（表 2.5.4 - 3）。両群の差（LDV/SOF+RBV 12 週間群－LDV/SOF 12 週間群は-3.7%（95%信頼区間：-10.4%～1.2%）であった。

肝硬変を有していない未治療の被験者では、LDV/SOF 12 週間群では被験者の 100.0%（65/65 例、95%信頼区間：94.5%～100.0%）、LDV/SOF+RBV 12 週間群では被験者の 97.1%（68/70 例、95%信頼区間：90.1%～99.7%）が SVR12 を達成した。Hochberg 検定法により、未治療の被験者の両投与群で、SVR12 率が事前に規定した調整済みヒストリカルコントロールの SVR12 率である 63%を上回る主要有効性評価項目を達成した（ $p < 0.001$ 、表 2.5.4 - 4）。

肝硬変を有する被験者では、LDV/SOF 12 週間群では被験者の 100.0%（13/13 例、95%信頼区間：75.3%～100.0%）、LDV/SOF+RBV 12 週間群では被験者の 90.9%（10/11 例、95%信頼区間：58.7%～99.8%）が SVR12 を達成した（表 2.5.4 - 4）。

表 2.5.4 - 4 GS-US-337-0113 試験：未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での肝硬変の有無別 SVR12（有効性解析対象集団）

	Treatment-Naive	
	LDV/SOF 12 Weeks (N=78)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=81)
Treatment-Naive Noncirrhotic		
SVR12	78/78 (100.0%)	78/81 (96.3%)
95% CI	95.4% to 100.0%	89.6% to 99.2%
Treatment-Naive Noncirrhotic		
SVR12	65/65 (100.0%)	68/70 (97.1%)
95% CI	94.5% to 100.0%	90.1% to 99.7%
p-value (Compared to 63%)	< 0.001	< 0.001
Treatment-Naive Cirrhotic		
SVR12	13/13 (100.0%)	10/11 (90.9%)
95% CI	75.3% to 100.0%	58.7% to 99.8%

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan V 2.0 assay for use with High Pure system with limit of quantitation 25 IU/mL.

Note: SVR12 is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.

Note: A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion is based on the Clopper-Pearson method.

Note: p-values for the comparison over adjusted historical null rate (63%) are based on a 2-sided 1-sample binomial test.

Programming Details: .../svr12/version1/prog/t-rna-svr12-cir.sas v9.2 09JAN2015:13:03

Source: m5.3.5.1.1, US-GS-337-0113, Section 9.1 Table 9-2, and Section 9.2 Table 9-6

試験全体で、未治療の被験者では被験者の 91.2%（145 例）が IFN 治療適格例であり、被験者の 8.8%（14 例）が IFN 治療不適格例であった。これらの被験者集団でウイルス学的応答率に顕著な差は見られず、SVR12 率は IFN 治療適格例及び IFN 治療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。さらに、低 SVR 率を予測又はこれに関連することが知られている宿主側及びウイルス側の因子 (年齢 65 歳以上、高 BMI、肝硬変、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型「non-CC」等) は、未治療被験者における SVR12 率に影響を及ぼさなかった (第 2.7.3.3.3.4.2 項)。

4.5.1.2 国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) での前治療のある被験者

前治療のある被験者では、LDV/SOF 群の 100.0% (79/79 例、95%信頼区間：95.4%~100.0%)、LDV/SOF+RBV 群の 100.0% (80/80 例、95%信頼区間：95.5%~100.0%) が SVR12 を達成した (表 2.5.4 - 3)。両群の差 (LDV/SOF+RBV 12 週間群 - LDV/SOF 12 週間群) は 0.0% (95%信頼区間：-4.6%~4.6%) であった。

肝硬変を有していない前治療のある被験者では LDV/SOF 群の 100.0% (52/52 例、95%信頼区間：93.2%~100.0%)、LDV/SOF+RBV 群の 100.0% (59/59 例、95%信頼区間：93.9%~100.0%) が SVR12 を達成した (表 2.5.4 - 5)。

肝硬変を有する前治療のある被験者では LDV/SOF 群の 100.0% (27/27 例、95%信頼区間：87.2%~100.0%)、LDV/SOF+RBV 群の 100.0% (21/21 例、95%信頼区間：83.9%~100.0%) が SVR12 を達成した (表 2.5.4 - 5)。

表 2.5.4 - 5 GS-US-337-0113 試験：前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12 (有効性解析対象集団)

	Treatment-Experienced	
	LDV/SOF 12 Weeks (N=79)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=80)
Treatment-Experienced		
SVR12	79/79 (100.0%)	80/80 (100.0%)
95% CI	95.4% to 100.0%	95.5% to 100.0%
Treatment-Experienced Noncirrhotic		
SVR12	52/52 (100.0%)	59/59 (100.0%)
95% CI	93.2% to 100.0%	93.9% to 100.0%
Treatment-Experienced Cirrhotic		
SVR12	27/27 (100.0%)	21/21 (100.0%)
95% CI	87.2% to 100.0%	83.9% to 100.0%

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan V 2.0 assay for use with High Pure system with limit of quantitation 25 IU/mL.

Note: SVR12 is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.

Note: A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion is based on the Clopper-Pearson method.

Note: The 95% CI on the difference is based on the exact method (standardized statistic and inverting two 1-sided tests).

Source: m5.3.5.1.1, US-GS-337-0113, Section 9.1 Table 9-1, and Section 9.2 Table 9-6

前治療のある被験者では、前治療で再燃／ブレイクスルーであった被験者が 49.1% (78 例)、前治療無効例が 32.1% (51 例) 及び IFN 治療不耐容例が 18.9% (30 例) を占めた。また、前治療のある被験者のうち、Peg-IFN α +RBV+PI レジメンで SVR を達成できなかった被験者は 36 例 [PI の内訳は TVR14 例、SMV12 例、バニプレビル (治験薬) 7 例、ファルダプレビル (治験薬) 3 例] であったが、これらの被験者での SVR12 率は 100% (36/36 例) であったことは重要である。

本試験にはベースライン時に大規模シークエンシングにより NS5A 耐性変異(ほとんどが Y93H 及び L31M) が検出された被験者が 74 例組み入れられていたが、これらのうち 73 例 (98.6%) が SVR12 を達成した。

低 SVR 率を予測又はこれに関連することが知られている宿主側及びウイルス側の因子 (年齢 65 歳以上、高 BMI、肝硬変、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型「non-CC」等) は、前治療のある被験者における SVR12 率に影響を及ぼさなかった (第 2.7.3.3.3.4.2 項)。

4.5.2 海外第 3 相試験

4.5.2.1 海外試験での未治療の被験者

GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験で LDV/SOF \pm RBV を 8 又は 12 週間投与され、SVR12 を達成した未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者の割合を表 2.5.4 - 6 に示す。本表には、SVR12 を達成した未治療の患者の割合を肝硬変の有無別でも示す。なお、GS-US-337-0102 (ION-1) 試験について、提示するデータは 12 週間投与群における SVR12 評価時点までのデータのみである。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験を通じて、全体の SVR12 率は高かった (93%超)。

LDV/SOF の 8 又は 12 週間投与レジメンに RBV を追加しても、SVR12 率は同程度であり (8 週間投与群 : 94.0% 及び 93.1%、12 週間投与群 : 97.7% 及び 97.2%)、SVR 率に影響はなかった。また、LDV/SOF の投与期間を 4 週間延長 (8 週間から 12 週間へ) しても、SVR12 率は両レジメンで同程度に高く (94.0% 及び 95.4%)、SVR12 率に影響はなかった (第 5.3.5.1.4 項、GS-US-337-0108 (ION-3) 試験、Section 15.1、Table 8)。GS-US-337-0108 (ION-3) 試験における非劣性解析として、8 週間の RBV 非併用 (LDV/SOF) レジメンと、8 週間の RBV 併用 (LDV/SOF+RBV) レジメン及び 12 週間の RBV 非併用 (LDV/SOF) レジメンを比較したところ、それぞれ群間差の 95.0% 信頼区間の下限値が -3.9%、97.5% 信頼区間の下限値が -6.4% であった。したがって、2 投与群間の差の信頼区間の下限値があらかじめ規定した非劣性マージンである -12% を上回ることとした要件に照らして、前者 (8 週間の RBV 非併用レジメン) は後二者に対して非劣性であった (第 5.3.5.1.3 項、GS-US-337-0108 (ION-3) 試験、Section 9.2.1)。GS-US-337-0102 試験では、いずれの 12 週間投与群においても、非肝硬変患者と肝硬変患者の間に差はなかった。各投与群の SVR12 率は、調整したヒストリカルコントロールの SVR 率である 60% と比較して、統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$)。GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0108 (ION-3) 試験の有効性データに関する詳細は、それぞれ本項、第 4.5.2.1.1 章及び第 4.5.2.1.2 章に示す。

表 2.5.4 - 6 GS-US-337-0102 試験及び GS-US-337-0108 試験：未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12（最大の解析対象集団）

	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3) GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0102 (ION-1)
	LDV/SOF 8 Week (N = 215)	LDV/SOF+RBV V 8 Week (N = 216)	LDV/SOF 12 Week (N = 216)	LDV/SOF 12 Week (N = 214)	LDV/SOF 12 Week (N = 430)	LDV/SOF+RBV V 12 Week (N = 217)
Treatment-Naive Total						
SVR12	202/215 (94.0%)	201/216 (93.1%)	206/216 (95.4%)	209/214 (97.7%)	415/430 (96.5%)	211/217 (97.2%)
95% CI	89.9% to 96.7%	88.8% to 96.1%	91.7% to 97.8%	94.6% to 99.2%	94.3% to 98.0%	94.1% to 99.0%
p-value (Compared to 60%)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	< 0.001
Treatment-Naive Noncirrhotic						
SVR12	202/215 (94.0%)	201/216 (93.1%)	206/216 (95.4%)	177/180 (98.3%)	383/396 (96.7%)	178/184 (96.7%)
95% CI	89.9% to 96.7%	88.8% to 96.1%	91.7% to 97.8%	95.2% to 99.7%	94.5% to 98.2%	93.0% to 98.8%
Treatment-Naive Cirrhotic						
SVR12	NA	NA	NA	32/34 (94.1%)	NA	33/33 (100.0%)
95% CI	—	—	—	80.3% to 99.3%	—	89.4% to 100.0%

Note: A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '<LLOQ TND' or '<LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value was imputed as a failure. TND = Target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

Note: p-values for the comparison over adjusted historical null rate were based on a 2-sided 1-sample binomial test.

Source: m5.3.5.3, LDV/SOF ISE, Table 1

4.5.2.1.1 GS-US-337-0102 (ION-1) 試験：未治療の被験者

今回の申請では、GS-US-337-0102 (ION-1) 試験の 12 週間投与群における SVR12 評価時点までの完全なデータを含めた。LDV/SOF±RBV の 12 週間投与により、肝硬変を有する被験者及び有していない被験者のそれぞれ 90.0%以上で SVR12 が得られた場合、LDV/SOF の申請には 24 週間投与群の有効性データは必須としないとの見解について FDA と協議し、同意が得られた。両 12 週間投与群ともに、SVR12 率がヒストリカルコントロールの SVR12 率 (60%) よりも高いこととした主要有効性評価項目を満たし (P < 0.001)、肝硬変患者及び非肝硬変患者でそれぞれ SVR12 が 90%以上であることとした、中間解析であらかじめ規定された基準を満たした。SVR12 率は、LDV/SOF 12 週間投与群で 97.7%、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群で 97.2%であった。

また、肝硬変の有無にかかわらず、SVR12 率は高かった。肝硬変患者における SVR12 率は、LDV/SOF 12 週間投与群で 94.1%、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群で 100%であった。非肝硬変患者における SVR12 率は、LDV/SOF 12 週間投与群で 98.3%、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群で 96.7%であった。

LDV/SOF 配合錠は1日1回食前又は食後の規定なく投与し、RBVは1日2回食後に投与した。各来院時に、直前の治験薬の投与が空腹時又は食後のいずれであったかを被験者に質問した。上記データを用いて、来院直前の投与が常に食後、常に空腹時、時に食後/時に空腹時（「混在」）の3つのカテゴリーに被験者を分類した。上記3つのカテゴリーについて、LDV/SOF 12週間投与群におけるSVR12率及び再燃率を評価した。LDV/SOFを12週間にわたって食後投与した被験者、空腹時投与した被験者、時に食後/時に空腹時投与した被験者で、SVR率は同程度であった〔食後：98.6%（72/73例、95%信頼区間：92.6%～100.0%）、空腹時：95.0%（19/20例、95%信頼区間：75.1%～99.9%）、混在：98.3%（118/120例、95%信頼区間：94.1%～99.8%）〕（第2.7.3.2.3.1.2項）。

LDV/SOF 12週間投与群では、再燃が1例のみで認められ、4例が投与後第12週の来院を実施せず無効例と分類された。再燃がみられた1例はIL28B遺伝子型がTTであり、肝硬変を有し、ベースラインでNS5A耐性変異L31Mが認められ、投与後第4週の来院時に再燃がみられた。本被験者は、投与を中断することなく、12週間のLDV/SOF投与を完了していた。LDV/SOF+RBV 12週間投与群では、再燃例はなく、6例が投与後第12週の来院を実施せず無効例と分類された。4つの投与群で、LDV/SOF 24週間投与群の1例で、Week 8の時点で投与中のウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー）がみられ、服薬不遵守との関連が認められた。

従来からSVR率低下の予測因子又は関連因子とされるいくつかの宿主側及びウイルス側因子（アフリカ系アメリカ人、肝硬変、BMI高値、ジェノタイプ1a、高ウイルス量、IL28B遺伝子型「non-CC」等）は、SVR12率に顕著な影響を与えなかった。78例で、ベースラインでLDVに対するNS5A耐性変異が認められたが、SVR12率に顕著な影響はなかった。

全体として、Short Form 36 Health Survey (SF-36; パートBのみ)、慢性肝疾患質問票 (CLDQ-HCV)、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) 及び Work Productivity and Impairment : C型肝炎 (WPAI:Hep C) のQoL質問票で得られた結果から、治験薬投与中にQoLの低下が認められなかったRBV非併用群 (LDV/SOF群) と対照的に、RBV併用群 (LDV/SOF+RBV) ではベースラインから治験薬投与終了時まで、SF-36、FACIT-F 及び WPAI:Hep C 質問票のほとんどの結果で、健康関連QoLが統計学的に有意に悪化した ($P < 0.05$)。全ての評価尺度の平均スコアにおいて、投与終了時から投与終了4週間までに改善がみられた。複数の評価項目の検定を行っており、試験の検出力がこれらの探索的評価項目の検定に十分ではないことから、上記の結果は慎重に解釈されるべきである。

4.5.2.1.2 GS-US-337-0108 (ION-3) 試験：未治療の被験者

全ての投与群で、SVR12率が調整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いこととした主要有効性評価項目を満たした ($P < 0.001$)。SVR12率は、LDV/SOF 8週間群では94.0%、LDV/SOF+RBV 8週間群では93.1%、LDV/SOF 12週間投与群では95.4%であった。

8週間のRBV非併用LDV/SOFレジメンを8週間RBV併用LDV/SOFレジメン (LDV/SOF+RBV) 及び12週間LDV/SOFレジメンと比較したところ、それぞれ群間差の95.0%信頼区間の下限値が-3.9%、97.5%信頼区間の下限値が-6.4%であった。したがって、2投与群間の差の信頼区間の下限

値があらかじめ規定した非劣性マージンである-12%を上回ることにした要件に照らして、前者は後二者に対して非劣性であった。

LDV/SOF の 8 週間投与に RBV を追加しても、あるいは LDV/SOF の投与期間を 8 週間から 12 週間に延長しても、SVR12 率の大幅な上昇はみられなかった。再燃率は、各 8 週間投与群で同程度であったが、LDV/SOF 12 週間投与群ではより低かった (第 2.7.3.2.3.1.4 項)。

全体のウイルス学的治療不成功率は低かった (LDV/SOF 8 週間 : 5.1%、LDV/SOF+RBV 8 週間群 : 4.2%、LDV/SOF 12 週間群 : 1.4%)。再燃が認められた被験者 23 例のうち、SOF 及び LDV に対する耐性がみられなかった被験者は、それぞれ 21 例及び 7 例であった。再燃が認められた被験者のうち 16 例 (69.6%) で、ウイルス学的治療不成功は単一 LDV 耐性と関連していた。ジェノタイプ 1a の HCV 感染患者 1 例で、NS5B 領域の変異である V321A 及び L159F が再燃時に低値で認められた。また、ジェノタイプ 1a の HCV 感染患者 2 例において、ウイルス学的治療不成功の時点で、E237G (NS5B 領域内の活性部位から遠い保存領域の置換) が認められた。SVR4 を達成した被験者のうち、11 例は SVR12 を達成しなかった。その内訳は、LDV/SOF 8 週間群の 5 例 (再燃 3 例、追跡不能 1 例、同意撤回 1 例)、LDV/SOF+RBV 8 週間群の 4 例 (再燃 3 例、追跡不能 1 例)、並びに LDV/SOF 12 週間投与群の 2 例 (2 例はデータカットオフの時点では来院しておらず追跡不能とされた) であった。

あらかじめ規定した部分集団解析から、3 つの投与群での SVR12 率は全体集団における SVR12 率と概ね一致しており、SVR12 率はほとんどの部分集団で高いことが示された。

8 週間投与群について、正確単変量ロジスティック回帰分析を用いて、再燃と 10 の予後因子 [RBV 併用対非併用、年齢、性別、人種、民族、HCV のジェノタイプ 1 のサブタイプ、ベースラインの HCV RNA 量、BMI、IL28B 遺伝子型、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)] の関連性を検討した。解析で用いた 10 の因子のうち、2 つの因子で有意性が認められた ($P < 0.05$)。これらの因子は、性別が男性であること、並びにベースラインの HCV RNA 量が 800000 IU/mL 以上であることであった。なお、この解析により、8 週間の LDV/SOF レジメンにおける RBV の非併用は、再燃の有意な予測因子ではないことが示された。さらに、従来、再燃の予測因子又は関連因子とされてきたその他いくつかの宿主側及びウイルス側の因子 (例 : 年齢 65 歳超、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック又はラテン系、BMI 高値、IL28B 遺伝子型「non-CC」) について、本解析では有意性は認められなかった。再燃が認められた被験者は少数であったものの、その後の正確多変量回帰分析では、再燃の最も正確な予測因子として、男性の性別のみが特定された。SVR12 率は女性被験者よりも男性被験者で数値上低かったが、多くの男性被験者 (92.6%、243 例中 225 例) 及び女性被験者 (98.9%、180 例中 178 例) が 8 週間投与により SVR12 を達成した。

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI:Hep C の QoL 質問票で得られた結果では、治験薬投与中に QoL の低下がほとんど認められなかった RBV 非併用の LDV/SOF 8 週間群及び LDV/SOF 12 週間群と対照的に、RBV 併用の LDV/SOF+RBV 8 週間群では、SF-36、FACIT-F 及び WPAI:Hep C 質問票のほとんどの回答において、健康関連 QoL がベースラインから投与終了時まで統計学的に有意 ($P < 0.05$) な悪化を示した。ほとんどの評価尺度の平均スコアは、投与終了時から投与終了 4 週間後までに改善を示した。投与終了 4 週間後においても、SF-36 の心の健康

スコアのベースラインからの平均変化について、LDV/SOF 8 週間群と LDV/SOF+RBV 8 週間投与群の間で統計学的有意差が引き続き認められた。複数の評価項目の検定を行っており、試験の検出力がこれらの探索的評価項目の検定に十分ではないことから、上記の結果は慎重に解釈されるべきである。

4.5.2.2 海外第 3 相試験での前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者

4.5.2.2.1 海外試験 [GS-US-337-0109 (ION-2) 試験] : 前治療のある被験者

GS-US-337-0109 (ION-2) 試験で、LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV を 12 又は 24 週間投与され、SVR12 を達成した前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者の割合を表 2.5.4 - 7 に示す。

4 群全てで、SVR12 率がヒストリカルコントロールの SVR12 率 (25%) を上回ることとした主要有効性評価項目が満たされた ($P < 0.001$)。SVR12 率は、LDV/SOF 12 週間投与群では 93.6%、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群では 96.4%、LDV/SOF 及び LDV/SOF+RBV の両 24 週間投与群では 99.1%であった。

LDV/SOF レジメンに RBV を上乗せしても、あるいは LDV/SOF の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長しても、SVR12 率は大きく上昇しなかった。さらに、LDV/SOF の食後投与と空腹時投与で SVR12 率に臨床上的影響はなかった (第 2.7.3.2.3.1.3 項)。

全体のウイルス学的治療不成功率は低かった (2.7%、12/440 例)。ウイルス学的治療不成功が認められた被験者で、SOF に対する遺伝子型耐性変異及び薬剤耐性変異は見られなかった。ウイルス学的治療不成功は、単一 LDV 耐性変異と関連していた。LDV/SOF 12 週間投与群で 7 例、LDV/SOF+RBV 12 週間投与群で 4 例に再燃が認められた。LDV/SOF 24 週間投与群では、再燃した被験者はいなかった (1 例で SVR12 の評価不能)。LDV/SOF+RBV 24 週間投与群では、1 例が投与中にウイルス学的治療不成功 (リバウンド) を示し、服薬不遵守との関連が認められた。

あらかじめ規定した部分集団解析から、4 つの投与群を通じた SVR12 率は全体集団における SVR12 率と概ね一致しており、SVR12 率はほとんどの部分集団で高いことが示された。肝硬変患者での SVR12 率は、24 週間投与群 (100.0%) と比較して、12 週間投与群のほうが低値であり、RBV の併用の有無にかかわらず同程度であった (LDV/SOF: 86.4%、95%信頼区間: 65.1%~97.1%; LDV/SOF+RBV: 81.8%、95%信頼区間: 59.7%~94.8%)。従来から低い SVR 率の予測因子又は関連因子とされる肝硬変以外のいくつかの宿主側及びウイルス側の因子 (例: アフリカ系アメリカ人、BMI 高値、ジェノタイプ 1a、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型「non-CC」) は、SVR12 率に顕著な影響を与えなかった。また、HCV の前治療が無効であった被験者の SVR12 率は、HCV の前治療で再燃/ブレイクスルーが認められた被験者と同程度であった (それぞれ 91.8%~100.0%、95.0%~100.0%)。PI+Peg-IFN α +RBV レジメンによる前治療が無効であった被験者では、承認されている治療選択肢が他に存在しないが、このような被験者においても高いウイルス陰性化率 (93.9%~100.0%) が得られ、Peg-IFN+RBV による前治療が無効であった被験者 (93.0%~100.0%) と同程度であった。

12 週間投与群について、正確単変量ロジスティック回帰分析を用いて、再燃と 14 の予後因子

(RBV 併用対非併用、年齢、性別、人種、民族、HCV のジェノタイプ 1 のサブタイプ、肝硬変、HCV の前治療に対する反応、HCV の前治療、ベースラインの HCV RNA 量、BMI、IL28B 遺伝子型、GGT、血小板数) の関連性を検討した。24 週間投与群では再燃例がなかったため、この投与群は解析から除外された。解析で用いた 14 因子のうち、2 因子で有意性が示された ($P < 0.05$)。これらの因子は、肝硬変及びベースラインの血小板数が $125000/\mu\text{L}$ 未満であることであった。なお、本解析により、12 週間の LDV/SOF レジメンにおける RBV 非併用は再燃の有意な予測因子ではないことが示された。再燃が認められた被験者は少数であったものの、その後の多変量回帰分析では、再燃の最も正確な予測因子として、肝硬変のみが特定された。ただし、負のリスク因子としての肝硬変の臨床的有用性は低い。SVR12 率は、肝硬変患者のほうが非肝硬変患者よりも数値上低かったが、肝硬変患者の多く (84%) が 12 週間投与により SVR12 を達成した。

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI:Hep C の QoL 質問票で得られた結果から、治験薬投与中に QoL の低下が認められなかった RBV 非併用群 (LDV/SOF 群) とは対照的に、RBV 併用群 (LDV/SOF+RBV 群) ではベースラインから投与終了時まで SF-36 の健康関連 QoL [身体機能、日常役割機能 (身体)、活力、社会生活機能 (24 週間投与群のみ)、日常役割機能 (精神) 及び心の健康 (24 週間投与群のみ)] 及び FACIT-F のトライアル・アウトカム・インデックス (24 週間投与群のみ) が統計学的に有意に悪化した ($P < 0.05$)。ほとんどの評価尺度の平均スコアは、投与終了時から投与終了 4 週間後までに改善を示した。複数の評価項目の検定を行っており、試験の検出力がこれらの探索的評価項目の検定に十分ではないことから、上記の結果は慎重に解釈されるべきである。

表 2.5.4 - 7 GS-US-337-0109 (ION-2) 試験：前治療のあるジェノタイプ 1 の
HCV 感染被験者での SVR12 (最大の解析対象集団)

	GS-US-337-0109 (ION-2) SOF/LDV 12 Weeks (N = 109)	GS-US-337-0109 (ION-2) SOF/LDV+RBV 12 Weeks (N = 111)	GS-US-337-0109 (ION-2) SOF/LDV 24 Weeks (N = 109)	GS-US-337-0109 (ION-2) SOF/LDV+RBV 24 Weeks (N = 111)
Treatment-Experienced Total				
SVR12	102/109 (93.6%)	107/111 (96.4%)	108/109 (99.1%)	110/111 (99.1%)
95% CI	87.2% to 97.4%	91.0% to 99.0%	95.0% to 100.0%	95.1% to 100.0%
Unadjusted p-value (Compared to 25%)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Adjusted p-value (Compared to 25%)	< 0.001 ^a	< 0.001 ^a	< 0.001 ^a	< 0.001 ^a
Treatment-Experienced Noncirrhotic				
SVR12	83/87 (95.4%)	89/89 (100.0%)	86/87 (98.9%)	88/89 (98.9%)
95% CI	88.6% to 98.7%	95.9% to 100.0%	93.8% to 100.0%	93.9% to 100.0%
Treatment-Experienced Cirrhotic				
SVR12	19/22 (86.4%)	18/22 (81.8%)	22/22 (100.0%)	22/22 (100.0%)
95% CI	65.1% to 97.1%	59.7% to 94.8%	84.6% to 100.0%	84.6% to 100.0%

a Indicates rejected null hypothesis according to adjusted p-value.

Note: A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '<LLOQ TND' or '<LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value was imputed as a failure. TND = Target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

Note: The unadjusted p-value was from a 2-sided, 1-sample binomial test.

Note: The adjusted p-value was from Hochberg Procedure.

Source: m5.3.5.3, SOF/LDV ISE, Table 2

4.5.3 第3相試験でのSVRの一致性

国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113 試験) の全例が SVR24 の評価を完了した。SVR12 率及び SVR24 率を表 2.7.6.9 - 7 に示す。未治療及び前治療のある被験者ともに SVR12 率及び SVR24 率は同じであり、SVR12 及び SVR24 の一致が見られた。

表 2.5.4 - 8 GS-US-337-0113 試験 : SVR12 及び SVR24 (有効性解析対象集団)

	Treatment-Naive		Treatment-Experienced	
	LDV/SOF 12 Weeks (N=78)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=81)	LDV/SOF 12 Weeks (N=79)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=80)
SVR12	78/78 (100.0%)	78/81 (96.3%)	79/79 (100.0%)	80/80 (100.0%)
95% CI	95.4% to 100.0%	89.6% to 99.2%	95.4% to 100.0%	95.5% to 100.0%
SVR24	78/78 (100.0%)	78/81 (96.3%)	79/79 (100.0%)	80/80 (100.0%)
95% CI	95.4% to 100.0%	89.6% to 99.2%	95.4% to 100.0%	95.5% to 100.0%

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan V2.0 assay for use with High Pure system with limit of quantitation 25 IU/mL

Note: SVRx is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) × weeks after stopping study treatment

Note: A missing SVR value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'); otherwise, the missing SVR value is imputed as a failure. TND = target not detected

Note: The exact 95% CI for the proportion is based on the Clopper Pearson method.

Source: SVR24 CSR Section 15.1. Table 8.2 and Table 12

海外試験での SVR12 と SVR24 の一致性の概要を以下に示す。

第3相試験2試験で LDV/SOF を 12 又は 24 週間投与された未治療及び前治療のある被験者を対象に、SVR12 と SVR24 の一致分析を実施した (第 2.7.3.5 項)。データの補完は行わなかった。GS-US-337-0102 試験、GS-US-337-0108 試験及び GS-US-337-0109 試験での SVR12 及び SVR24 の結果を、それぞれ表 2.5.4 - 9、表 2.5.4 - 10 及び表 2.5.4 - 11 に示す。いずれの試験も全ての群で SVR12 率と SVR24 率は同じであり、SVR12 と SVR24 の一致率は 100% であった。

表 2.5.4 - 9 GS-US-337-0102 (ION-1) 試験 : SVR12 及び SVR24 (最大の解析対象集団)

	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)
Number of Subjects who Were < LLOQ at their Last Observed On-Treatment HCV RNA Value	213	217	215	217
SVR12	211/214 (98.6%)	211/217 (97.2%)	213/217 (98.2%)	215/217 (99.1%)
95% CI	96.0% to 99.7%	94.1% to 99.0%	95.3% to 99.5%	96.7% to 99.9%
SVR24	211/214 (98.6%)	211/217 (97.2%)	213/217 (98.2%)	215/217 (99.1%)
95% CI	96.0% to 99.7%	94.1% to 99.0%	95.3% to 99.5%	96.7% to 99.9%

Note: HCV RNA analyzed using Roche TaqMan v2.0 assay for use with the High Pure System assay with an LLOQ of 25 IU/mL.

Note: SVRx is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x weeks after stopping study treatment

Note: A missing SVR value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (i.e., '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'); otherwise, the missing SVR value is imputed as a failure. TND = target not detected.

Note: The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.

Note: Missing SVR24 will be imputed as a success if SVR12 is achieved with no follow-up values or by bracketed success.

Source: Section 15.1, Table 10.3

Source: SVR24 CSR Table 9-4

表 2.5.4 - 10 GS-US-337-0108 (ION-3) 試験 : SVR12 及び SVR24 (最大の解析対象集団)

	LDV/SOF 8 Weeks (N = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Weeks (N = 216)	LDV/SOF 12 Weeks (N = 216)
SVR12 (final)	202/215 (94.0%)	201/216 (93.1%)	208/216 (96.3%)
95% CI	89.9% to 96.7%	88.8% to 96.1%	92.8% to 98.4%
SVR24	202/215 (94.0%)	201/216 (93.1%)	208/216 (96.3%)
95% CI	89.9% to 96.7%	88.8% to 96.1%	92.8% to 98.4%

TND = target not detected.

Note: HCV RNA was analyzed using Roche TaqMan v2.0 assay for use with the High Pure System assay with an LLOQ of 25 IU/mL.

Note: SVR12 and SVR24 were sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.

Note: A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '<LLOQ TND' or '<LLOQ detected'); a missing SVR24 was imputed as a success if SVR12 was a success; otherwise, the missing SVR value was imputed as a failure.

Note: The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

Source: SVR24 CSR, Section 15.1, Table 8 and 10.2 and GS-US-337-0108 Interim CSR, Section 15.1, Table 8

表 2.5.4 - 11 GS-US-337-0109 (ION-2) 試験 : SVR12 及び SVR24 (最大の解析対象集団)

	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)
SVR12	102/109 (93.6%)	107/111 (96.4%)	108/109 (99.1%)	110/111 (99.1%)
95% CI	87.2% to 97.4%	91.0% to 99.0%	95.0% to 100.0%	95.1% to 100.0%
SVR24	102/109 (93.6%)	107/111 (96.4%)	108/109 (99.1%)	110/111 (99.1%)
95% CI	87.2% to 97.4%	91.0% to 99.0%	95.0% to 100.0%	95.1% to 100.0%

TND = target not detected

Note: HCV RNA was analyzed using Roche TaqMan v2.0 assay for use with the High Pure System assay with an LLOQ of 25 IU/mL.

Note: SVR12 and SVR24 were sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.

Note: A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '<LLOQ TND' or '<LLOQ detected'); a missing SVR24 was imputed as a success if SVR12 was a success; otherwise, the missing SVR value was imputed as a failure.

Note: The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

Source: Section 15.1, Tables 8 and 10.2

4.6 耐性所見の要約

4.6.1 確立された *in vitro* での耐性プロファイル

SOF 及び LDV の両者について *in vitro* での耐性プロファイルが確立されている (第 2.6.2.2.1.5 項)。SOF に対する主要な耐性置換は全ジェノタイプを通じて NS5B における S282T であり、LDV に対する主要な耐性置換はジェノタイプ 1a 及び 1b の両者で NS5A における Y93H である。また、他の NS5A 耐性変異もジェノタイプ 1a 及び 1b の両者で LDV に対する感受性を大幅に低下させることが確認されている。対照的に、NS5A 変異に対する SOF 又は RBV の EC₅₀ 値に顕著な変化はなかった。

ジェノタイプ 1 のサブタイプ 1a 及び 1b レプリコンを用いて、NS5B S282T (SOF に対する主要

な耐性変異) に対する LDV の活性を評価した (第 4.2.1.1.12 項、[PC-334-2006](#) 及び第 4.2.1.1.11 項、[PC-334-2010](#))。S282T 変異を有するレプリコンは SOF に対する感受性が低下しており、S282T に対する EC₅₀ 値の上昇倍率はジェノタイプ 1~6 を通じて 2.4~18.1 の範囲であったが、一方で野生型の感受性が LDV に対しては示され、このことから、この変異は LDV に対する感受性を変化させないことが示された (第 4.2.1.1.12 項、[PC-334-2006](#) 及び第 4.2.1.1.11 項、[PC-334-2010](#))。興味深いことに、S282T レプリコンでは、ジェノタイプ 1a 及び 1b の野生型よりも RBV に対する感受性が 5~10 倍高いことが EC₅₀ 値から示された。結論としては、S282T レプリコンは SOF に対する感受性を低下させたが、この変異体レプリコンは LDV に対して野生型の感受性を示し、RBV に対する感受性は野生型よりも高かった。

SOF と LDV はいずれも広範な既知の耐性変異に対して検討されている。これには、HCV プロテアーゼ阻害剤に耐性を示す NS3 耐性変異、NS5A 耐性変異、並びに NI、NNI 及び RBV への影響が知られている NS5B 耐性変異が含まれる。これらの試験で交差耐性は認められず、SOF と LDV はそれぞれ自身とは異なる、他のクラスの阻害剤に耐性を示す耐性変異に対しても、強い効力を維持していた。

4.6.2 臨床的耐性所見

本項では、LDV/SOF の第 2 相及び第 3 相試験における HCV 感染患者の耐性分析の結果を要約する。GS-US-337-0113 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) 試験で、ベースライン並びに LDV/SOF の投与中及び投与後に HCV の薬剤耐性置換を評価した最終の統合的な耐性解析については、[第 2.7.2.4.2.3.1 項](#) 及び LDV/SOF の第 2/3 相 iVSR (第 5.3.5.3.4 項、[PC-337-2005](#)) に記載した。臨床ウイルス学的結果のさらなる詳細を [第 2.7.2.4.2 項](#) に示し、統合的な臨床ウイルス学的データの完全な詳細を SOF 第 2 相 iVSR (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)、SOF 第 2/3 相 iVSR (データはソバルディ®錠 400 mg の承認申請資料として提出済)、LDV 第 2 相 iVSR (第 5.3.5.3.3 項、[PC-256-2038](#)) 及び LDV/SOF 第 2/3 相 iVSR (第 5.3.5.3.4 項、[PC-337-2005](#)) に示す。

国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) では、LDV/SOF 又は LDV/SOF+RBV を投与された被験者のうち、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有していた被験者での SVR 率はそれぞれ、100% (41/41 例) 及び 97% (32/33 例) であった。同様に、海外第 3 相試験でも LDV/SOF レジメンへの RBV 併用の有無を問わず、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有していた被験者での SVR 率は高かった。

4.6.2.1 国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験)

GS-US-337-0113 試験でのウイルス学的治療不成功例は少なかった (0.3%、1 例)。治験薬投与期間中のウイルス学的治療不成功例 (ブレイクスルー、リバウンド又は無効) は見られなかった。ウイルス学的治療不成功は LDV/SOF+RBV 群の未治療患者 1 例でみられた再燃であった。カットオフ値 1% での大規模シーケンシングにより 318 例中 74 例 (23.3%) がベースライン時に NS5A 耐性変異を 1 種以上有していた。これら 74 例のうち LDV/SOF 及び LDV/SOF+RBV を投与された

被験者はそれぞれ 41 及び 33 例であった。NS5A 耐性変異を有していたにもかかわらず、LDV/SOF 投与群の 41 例全例 (100.0%) 及び LDV/SOF+RBV 投与群の 33 例中 32 例 (97.0%) が SVR12 を達成した。

再燃した LDV/SOF+RBV 投与群の 1 例はジェノタイプ 1b の HCV 感染例であり、ベースライン時及び治験薬投与終了後 4 週時点で NS5A 耐性変異 Y93H (99%超) を有していた。治験薬投与終了後 4 週時点でその他の NS5A 耐性変異の出現は見られなかった。NS5B 耐性変異 (NT 及び TEV) はどの時点でも検出されなかった。NS5A 及び NS5B の薬剤感受性解析では、ベースライン及び再燃時ともに LDV への感受性の低下が見られたが SOF 又は RBV に対する感受性の変化は見られなかった。

GS-US-337-0113 試験から得られたデータから、ジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者での治療前にシーケンシング解析を実施する必要はないと考えられた。

4.6.2.2 海外第 3 相試験

LDV/SOF 投与被験者では、983 例中 157 例 (16.0%) でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出された。157 例のうち、143 例 (91.1%) が SVR12 を達成し (8 週間投与群 : 87.8%、12 週間投与群 : 90.7%)、24 週間投与群の 19 例中 19 例 (100%) が SVR12 を達成した。LDV/SOF+RBV を投与された被験者では、801 例中 123 例 (15.4%) でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出された。123 例のうち、113 例 (91.9%) が SVR12 を達成し (8 週間投与群 : 85.0%、12 週間投与群 : 95.3%)、24 週間投与群の 19 例中 18 例 (94.7%) が SVR12 を達成した (第 2.7.2.4.2.3.3.1 項)。

ベースライン時に NS5A 耐性変異が認められた未治療患者では、いずれの個別の NS5A 耐性変異又はグループ化した耐性変異群と治療成績との間に関連は認められなかった。一方、前治療のある患者では、個別の NS5A 耐性変異と結果の間に関連性は認められなかったが、LDV に対して 100 倍を超える薬剤耐性を示す NS5A 耐性変異がベースライン時に認められた被験者では、LDV/SOF を 12 週間投与により低い SVR12 率が観察された (64.7%、17 例中 11 例)。100 倍を超える耐性を示し、被験者で認められた NS5A 耐性変異群は、ジェノタイプ 1a における置換 (M28A、Q30H/R/E、L31M/V/I、H58D、Y93H/N/C) 又はジェノタイプ 1b における置換 (Y93H) であった。しかし、LDV/SOF の 24 週間投与により、LDV に対する 100 倍超の耐性に関連する NS5A 耐性変異がベースラインで検出された前治療のある被験者 6 例全て (100%) で SVR12 が達成された。これらの被験者は、NS5A 阻害薬を含むレジメンが無効であった被験者を示すと考えられ、この被験者群では、24 週間の LDV/SOF による再治療が有効である可能性があることが示唆された (第 2.7.2.4.2.3.3.10 項)。

NS5B NI、NNI、NS3 PI、又は RBV に対する耐性変異は、LDV/SOF 投与の治療効果に対して影響を及ぼさなかった。

ウイルス学的治療不成功率は、LDV/SOF の第 2 相及び第 3 相試験で低かった (2.8% ; 1813 例中 50 例)。50 例中 13 例 (26.0%) では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で SOF 又は LDV のいずれに対しても遺伝子型耐性変異及び薬剤耐性変異はみられなかった。50 例中 36 例 (72.0%) で、ウイルス学的治療不成功は 1 種類の LDV に対する耐性変異と関連していた。50 例

中 1 例 (0.5%) では、ウイルス学的再燃が LDV と SOF (S282T) の両者に対する耐性に関連していた。この再燃患者 1 例は、LDV と SOF の両者に対する耐性変異を有していたが、LDV/SOF+RBV による再治療で SVR12 が得られた。他の 19 例は SOF 又は LDV/SOF をベースとする治療が無効であったが、LDV/SOF+RBV の 12 又は 24 週間再治療後に SVR4 又は SVR12 を達成した (第 2.7.2.4.2.3.3.11 項)。

大規模シーケンシングにより、NS5B における置換変異 V321A 及び L159F が低いレベルでジェノタイプ 1a の HCV 感染患者 1 例で再燃時に検出された。これらの置換はいずれも SOF 治療により発現することがこれまでに確認されているが、SOF に対する薬剤耐性は示されていない。また、NS5B の保存領域の置換である E237G がジェノタイプ 1a の被験者 2 例及びジェノタイプ 1b の被験者 1 例で再燃時に認められた。これらの NS5B 置換の臨床的意義は不明である。

臨床上的観点から、ウイルス配列と治療成績の間に高い予測値は認められず、かつ NS5A 耐性変異を有する被験者のほとんどで SVR12 を達成していることから、ベースラインにおけるシーケンシング解析の臨床的有用性はないと考えられる。

4.7 有効性に関する考察及び結論

4.7.1 考察

国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) では未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の日本人 HCV 感染患者での LDV/SOF±RBV の 12 週間投与を評価した。本試験には代償性肝硬変を有する HCV 感染患者が 22.6% 組み入れられた。未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者への LDV/SOF の 1 日 1 回 12 週間投与は RBV 併用下及び非併用下のいずれにおいても高い SVR12 率を示し、それぞれ 98.1% 及び 100.0% であった。これは、前治療の有無や、肝硬変の有無にかかわらず同様であった。なお、RBV 非併用下での LDV/SOF 投与群で SVR12 率が 100.0% であったことは重要である。肝硬変を有していない未治療の被験者での 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% に対する優越性を示した ($p < 0.001$)。低い SVR 率を示すとされている要因 (65 歳以上、高 BMI、高ウイルス量及び IL28 遺伝子型「non-CC」) は、SVR12 率に大きな影響を及ぼさなかった。また、本試験には Peg-IFN α +RBV+PI レジメンで SVR を達成できなかった 36 例 [PI の内訳は TVR14 例、SMV12 例、バニプレビル (治験薬) 7 例、ファルダプレビル (治験薬) 3 例] が組み入れられており、これらの被験者での SVR12 率は 100% (36/36 例) であった。直接作用型抗ウイルスレジメンを開発する際に重要なことは、ベースライン時に耐性変異を有する患者に対し、新規レジメンが活性を示すかどうかという点である。国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) ではベースライン時に大規模シーケンシング (カットオフ値 : 1%) により NS5A 耐性変異を 1 つ以上検出された被験者が 23.3% (74/318 例) 含まれていた。これらの被験者は LDV/SOF 投与群及び LDV/SOF+RBV 投与群それぞれに、41 及び 33 例含まれていた。ベースライン時に NS5A 耐性変異を有していたにもかかわらず、LDV/SOF 投与群では 41 例全例 (100.0%) が SVR12 を達成し、LDV/SOF+RBV 投与群では 33 例中 32 例 (97.0%) が達成した。

LDV/SOF の海外第 3 相臨床プログラムでは、GS-US-337-0102 (ION-1) 試験及び GS-US-337-0109 (ION-2) 試験で、それぞれ未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象に、LDV/SOF±RBV の 12 又は 24 週間投与の評価を行った。両試験では、代償性肝硬変を有する HCV 感染被験者が最大で 20% 組み入れられた。また、GS-US-337-0108 (ION-3) 試験では、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染を有する非肝硬変患者を対象に、LDV/SOF±RBV の 8 週間投与及び LDV/SOF の 12 週間投与の評価を行った。全試験を通じて、LDV/SOF の投与はジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で高い有効性を示し、SVR12 の点推定値は 93% を超えた。

第 3 相試験 4 試験を通じて、LDV/SOF レジメンに RBV を追加しても SVR 率は顕著に上昇しなかった。LDV/SOF を 12 又は 24 週間投与された未治療及び前治療のある被験者を対象に、SVR12 と SVR24 の一致分析を実施したところ、GS-US-337-0113 試験、GS-US-337-0102 試験、GS-US-337-0108 試験及び GS-US-337-0109 試験の第 3 相試験で一致率は 100% であった。また、いずれの試験においても、SVR12 率又は再燃に対して、LDV/SOF の食後投与又は空腹時投与による臨床的に意味のある影響はなかった。

海外第 3 相試験の統合解析の結果、ウイルス学的治療不成功が認められた 37 例中 8 例 (22%) では、SOF 又は LDV のいずれに対しても遺伝子型耐性及び薬剤耐性を示さなかった。37 例中 29 例 (78%) で、ウイルス学的治療不成功は 1 種類の LDV に対する薬剤耐性と関連していた。大規模シーケンシングにより、NS5B における低レベルの置換変異 V321A 及び L159F がジェノタイプ 1a の HCV 感染患者 1 例で再燃時に検出された。これらの置換はいずれも SOF 治療により発現することがこれまでに確認されているが、SOF に対する薬剤耐性は示していない。また、ジェノタイプ 1a の HCV 感染患者 2 例及びジェノタイプ 1b の患者 1 例において、ウイルス学的治療不成功の時点で、E237G (NS5B 領域内の活性部位から遠い保存領域の置換) が認められた。これらの NS5B 置換の臨床的意義は不明である。その他の被験者では、SOF に対する遺伝型耐性及び薬剤耐性はみられなかった。

全体として、SOF と LDV の 2 剤併用投与を行う場合、ベースライン時の既存の NS5A 耐性変異の、ウイルス学的治療不成功の予測因子として有用性は低いものと思われる。ベースライン時に NS5A 耐性変異が認められた全被験者のうち、LDV/SOF を 8 週間又は 12 週間投与された被験者の SVR12 達成率は、それぞれ 89.5% (34/38 例) 又は 92.1% (82/89 例) であった。しかしながら、ベースライン時に NS5A 耐性変異を有していた被験者では SVR12 達成率がわずかに低く、このことは、前治療のある患者集団内でみられた、LDV に対してより高い耐性を示す NS5A 耐性変異に関連していると思われる。臨床上の観点から、ウイルス配列と治療結果の間で高い予測値が認められず、かつ NS5A 耐性変異を有する被験者のほとんどが SVR12 を達成していることから、ベースラインにおけるシーケンシング解析の臨床的有用性はないと考えられる。

4.7.2 全般的有効性の結論

- 未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の日本人慢性 HCV 感染被験者に対し、RBV 非併用の LDV/SOF 配合錠 1 日 1 回、12 週間経口投与により、100% の被験者で SVR12 が達成された。

- RBV を併用することで有効性に関する優位性は認められず、LDV/SOF 治療レジメンに RBV を加える必要がないことが示された。
- 国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113) では、ベースライン時に NS5A 耐性を有した被験者全例が LDV/SOF の 12 週間投与後に SVR12 を達成した。
- 国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113) では、Peg-IFN α +RBV+PI 治療が無効であった被験者全例が LDV/SOF の 12 週間投与後に SVR12 を達成した。
- GS-US-337-0113 試験から得られた有効性結果は海外第 3 相試験から得られた結果と同様であった。LDV/SOF レジメンの全ての第 3 相試験で、主要有効性評価項目が達成された。
- IFN 及び RBV を併用しない LDV/SOF 配合錠による 1 日 1 回 12 週間投与は、早急な治療を必要とする未治療及び前治療のある日本人慢性 HCV 感染被験者において、好ましい安全性及び良好な忍容性プロファイルに加え、これまでにない有効性成績を示した。これらのデータは、代償性肝硬変を有する患者を含むジェノタイプ 1 の日本人慢性 HCV 感染患者での治療選択肢として、LDV/SOF 配合錠の使用を支持している。
- SVR12 率を人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別に評価したところ、未治療の患者と前治療のある患者の両者で高い SVR 率が認められたことと一致して、いずれの治療群でも全体の SVR12 率と概ね同様の結果が得られた。従来、再燃の関連因子とされるいくつかの宿主側及びウイルス側因子 (年齢 65 歳以上、BMI 高値、ジェノタイプ 1a、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型「non-CC」等) は、SVR12 率に顕著な影響を与えなかった。

5. 安全性の概括評価

本項では、LDV/SOF の申請効能であるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症（代償性肝硬変を含む）の治療に関連する、LDV/SOF 又は SOF+LDV の安全性試験の結果の概要を示す。

5.1 はじめに

ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症の治療における SOF、LDV 及び LDV/SOF の臨床評価を裏付けるため、非臨床薬理及びウイルス学、薬物動態並びに毒性の包括的プログラムが実施された。現在までに、臨床開発プログラムで関心のある安全性事象として特定された LDV/SOF に関連する非臨床プログラムでの所見はない（第 2.4.1 項）。

LDV/SOF 配合錠の製造販売承認申請における主要な安全性データが得られた 11 臨床試験を表 2.5.5 - 1 に示す。

LDV/SOF の安全性を裏づける主要安全性データの一部として 3066 例（うち日本人被験者 326 例）が評価された。その内訳は、国内第 3 相臨床試験 1 試験及び海外 LDV/SOF 第 3 相臨床試験 3 試験の 2270 例（うち日本人被験者 318 例）、LDV/SOF 第 2 相臨床試験 3 試験の 539 例、LDV/SOF 第 1 相臨床試験 5 試験の 257 例（うち日本人被験者 8 例）であった（表 2.5.4 - 1）。

表 2.5.5 - 1 LDV/SOF 配合錠の安全性の主要データを提供する臨床試験

	Studies Providing Primary Safety Data
Japanese LDV/SOF Phase 3 Study	GS-US-337-0113
LDV/SOF Phase 3 Studies	GS-US-337-0102 (ION-1), GS-US-337-0109 (ION-2), GS-US-337-0108 (ION-3)
LDV/SOF Phase 2 Studies	P7977-0523 (ELECTRON; Parts 4 and 6), GS-US-337-0118 (LONESTAR)
LDV/SOF Phase 1 Studies	GS-US-334-0111 (Group 4), GS-US-337-0101, GS-US-337-0127, GS-US-337-0128, GS-US-344-0102 (Cohorts 5 and 6)

投与方法及び投与期間並びに対象とした被験者集団が異なるため、安全性データの併合は第 3 相臨床試験 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] のみとし、投与レジメンごとにデータを提示した。

その他の試験のデータは、個別の試験ごとに提示する。

肝疾患進行例を対象に LDV/SOF 配合錠の安全性データを得た GS-US-337-0123 (SOLAR-1) 試験については参考資料として第 2.7.4.5.1.2 項で示した。

現在までに、LDV/SOF は優れた忍容性と良好な安全性プロファイルを示し、3000 例を超える広範な未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者集団に 8、12 又は 24 週間投与されたが、有害事象による中止率は低かった。

5.2 臨床試験における安全性の要約

5.2.1 曝露量

5.2.1.1 臨床試験における LDV/SOF の曝露量

本申請に含まれる試験で、申請臨床用量である SOF 400 mg 及び LDV 90 mg を LDV/SOF 又は SOF+LDV を RBV との併用又は非併用で1回以上投与された被験者数を投与期間ごとに表 2.5.5 - 2 に示す。

表 2.5.5 - 2 LDV/SOF 又は SOF+LDV (+RBV) 投与された被験者数

Study Number	Regimen		Total
	LDV/SOF or SOF+LDV	LDV/SOF+RBV or SOF+LDV+RBV	
< 8 Weeks			
GS-US-334-0111 (single dose)	16	0	16
GS-US-337-0101 (single dose)	58	0	58
GS-US-337-0127 (≤ 28 days)	91	0	91
GS-US-337-0128 (≤ 21 days)	32	0	32
GS-US-344-0102 (10 days)	60	0	60
P7977-0523 (ELECTRON) ^a (6 Weeks)	0	25	25
Total			282
8 Weeks			
GS-US-337-0108 (ION-3) (8 Weeks)	215	216	431
GS-US-337-0118 (LONESTAR) (8 Weeks)	20	21	41
Total			472
12 Weeks			
GS-US-337-0113 (Japan Phase 3 Study)	157	161	318
GS-US-337-0102 (ION-1), GS-US-337-0109 (ION-2), GS-US-337-0108 (ION-3)	539	328	867
GS-US-337-0118 (LONESTAR)	38	21	59
GS-US-337-0123 (SOLAR-1)	0	169	169
P7977-0523 (ELECTRON) ^c	20	57	77
Total			1490
24 Weeks			
GS-US-337-0102 (ION-1), GS-US-337-0109 (ION-2)	326	328	654
GS-US-337-0123 (SOLAR-1)	0	168	168
Total			822

a Part 6, Group 21

b Cohort 2, Group 3 and 4

c Part 4, Groups 12 and 13; Part 6, Groups 16-18, and 20

Source: m5.3.5.1, GS-US-337-0102, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, GS-US-337-0109, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, GS-US-337-0108, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Parts 4 and 5, Table 2 and Parts 6, Table 2; m5.3.5.1, GS-US-337-0118, Section 15.1, Table 3; m5.3.5.1, GS-US-337-0122, Appendix 6, Table 1; m5.3.3.1, GS-US-334-0111, Section 15.1, Table 1; m5.3.1.2, GS-US-337-0101, Section 15.1, Table 1; m5.3.3.4, GS-US-337-0127, Section 15.1, Table 1; m5.3.3.4, GS-US-337-0128, Section 15.1, Table 1; m5.3.3.4, GS-US-344-0102, Section 15.1, Table 1, GS-US-337-0113, SVR24 CSR Section 15.1, Table 3

本申請に含まれる生物薬剤学試験、臨床薬理試験及び有効性試験における LDV/SOF の曝露状況は、それぞれ第 2.7.1 項、第 2.7.2 項及び第 2.7.3 項の試験の叙述に示す。

5.2.1.2 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

LDV/SOFの国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113) の各投与レジメンにおける曝露状況の概要を以下に示す。本試験では評価対象例 318 例のうち、316 例が 12 週間の投与を完了した。

- LDV/SOF 12 週間投与群：157 例が評価対象となり、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 12.0 ± 0.02 週間であった。全被験者 (100.0%、157/157 例) が、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 12 週間投与された。
- LDV/SOF+RBV 12 週間投与群：161 例が評価対象となり、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 11.9 ± 0.91 週間であった。ほとんどの被験者 (98.8%、159/161 例) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 12 週間投与された。

5.2.1.3 海外の LDV/SOF 第3相安全性解析対象集団

LDV/SOFの第3相臨床試験の各投与レジメンにおける曝露状況の概要を以下に示す(第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 3)。

- LDV/SOF 8 週間投与群：215 例が組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 8.1 ± 0.15 週間であった。ほとんどの被験者 (94.0%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 8 週間投与された。
- LDV/SOF+RBV 8 週間投与群：216 例が組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 8.0 ± 0.88 週間であった。ほとんどの被験者 (94.0%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 8 週間投与された。
- LDV/SOF 12 週間投与群：539 例が組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 12.1 ± 0.79 週間であった。ほとんどの被験者 (91.3%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 12 週間投与された。
- LDV/SOF+RBV 12 週間投与群：328 例組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 12.1 ± 0.57 週間であった。ほとんどの被験者 (90.5%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 12 週間投与された。
- LDV/SOF 24 週間投与群：326 例が組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 23.7 ± 2.31 週間であった。ほとんどの被験者 (85.9%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 24 週間投与された。
- LDV/SOF+RBV 24 週間投与群：328 例が組み入れられ、LDV/SOF を少なくとも 1 回投与された。曝露期間 (平均値±標準偏差) は 23.8 ± 1.83 週間であった。ほとんどの被験者 (84.5%) は、治験実施計画書に従って LDV/SOF を 24 週間投与された。

海外の LDV/SOF の第3相臨床試験の累積曝露量について、1919 例が LDV/SOF±RBV を少なくとも 8 週間投与され、1437 例が LDV/SOF±RBV を少なくとも 12 週間投与され、557 例が LDV/SOF±RBV を少なくとも 24 週間投与された (第 2.7.4 項、表 2.7.4-11)。

5.2.2 人口統計学的特性

5.2.2.1 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

本試験の被験者は全例日本人であり、そのうち60.4%は女性であった。平均年齢は60歳(範囲:28~80歳)で、被験者の33.6%は65歳以上であった。BMI(平均値±標準偏差)は $23.3 \pm 3.39 \text{ kg/m}^2$ であり、被験者の71.1%はBMIが 25 kg/m^2 未満であった。被験者の96.9%(308/318例)がジェノタイプ1bのHCV感染患者であり、3.1%(10/318例)がジェノタイプ1aのHCV感染患者であった。被験者の22.6%(72/318例)がベースライン時に代償性肝硬変を有していた。

5.2.2.2 海外のLDV/SOF第3相安全性解析対象集団

人口統計学的特性は、全投与群ともに概ね同様であった。被験者の過半数(60.2%)が男性であり、65歳以上の被験者は7.8%、BMIが 30 kg/m^2 以上の被験者は25.7%であった。全体として、被験者の18.1%はEUで、81.9%は米国で登録された。米国の被験者のうち、18.8%は黒人又はアフリカ系アメリカ人、7.8%はヒスパニック又はラテン系であった(第5.3.5.3.2項LDV/SOF ISS、Table 2.1)。

ベースラインの疾患特性は概ね全投与群ともに同様であった。被験者の11.5%がスクリーニング時に肝硬変を有しており、GS-US-337-0102 (ION-1)試験及びGS-US-337-0109 (ION-2)試験でスクリーニング時に肝硬変を有していた被験者の割合はそれぞれ15.7%及び20.0%であった。GS-US-337-0108 (ION-3)試験では、試験デザインにより、スクリーニング時に肝硬変を有していた被験者はなかった。多くの被験者はジェノタイプ1a(73.9%)又は1b(25.5%)のHCV感染患者であった(第2.7.4項、表2.7.4-15)。

GS-US-337-0102 (ION-1)試験は唯一の国際共同第3相臨床試験であり、米国及び欧州の被験者が組入れられた。米国と欧州の間で顕著な差がみられた人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の項目は、人種、BMI及びHCVのジェノタイプであった(第5.3.5.1.2項GS-US-337-0102、Section 15.1, Adhoc Tables 1.3 及び 1.4)。黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者及びBMIが 30 kg/m^2 以上の被験者の割合は、欧州(それぞれ2.3%及び9.3%)と比較して、米国(それぞれ19.5%及び27.3%)のほうが高かった。HCVのジェノタイプについては、ジェノタイプ1aの感染患者の割合が欧州(59.2%)と比較して米国(72.7%)が高く、ジェノタイプ1bの感染患者の割合は米国(25.8%)と比較して欧州(39.9%)が高かった。

5.2.3 有害事象

5.2.3.1 概要

本概要で考察する有害事象は、試験治療下で発現した有害事象であり、「有害事象」と称する。

5.2.3.1.1 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

有害事象の概要を表 2.5.5 - 3 に示す。

多くの被験者 (66%以上) が有害事象を1件以上発現した。

LDV/SOF 群及び LDV/SOF+RBV 群の有害事象発現率はそれぞれ 66.2% (104/157 例) 及び 76.4% (123/161 例)、Grade 2、3 又は 4 の有害事象発現率はそれぞれ 7.0% (11/157 例) 及び 16.1% (26/161 例)、治験薬と関連がある有害事象発現率はそれぞれ 21.7% (34/157 例) 及び 50.3% (81/161 例)、用量調整又は休薬に至った有害事象発現率はそれぞれ 0.6% (1/157 例) 及び 12.4% (20/161 例) であり、LDV/SOF に RBV を併用すると有害事象発現率が上昇することが示された。

全体として、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象は非常に少なかった [Grade 3 : 0.6% (2/318 例)、Grade 4 : 0.9% (3/318 例) ; 第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 治験総括報告書 Section 15.1, Table 18]。重篤な有害事象も非常に少なかった [1.3% (4/318 例)]。重篤な有害事象のうち治験薬と関連があると判定された 2 件 (急性心筋梗塞及び心停止) はいずれも LDV/SOF+RBV 群で見られた (第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 治験総括報告書 Section 15.1, Table 24)。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 (第 5.2.4.1 章、第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 16)。有害事象によるいずれかの治験薬の投与中止例は 3 例であり、3 例はいずれも LDV/SOF+RBV 群であった。この 3 例のうち 2 例は LDV/SOF 及び RBV を中止した。残る 1 例は RBV を中止したが LDV/SOF 投与は継続した。

表 2.5.5 - 3 GS-US-337-0113 試験 : 有害事象概要 (安全性解析対象集団)

	LDV/SOF 12 Weeks (N=157)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=161)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Adverse Event	104 (66.2%)	123 (76.4%)
Grade 3 or 4 Adverse Event	3 (1.9%)	2 (1.2%)
Grade 2, 3, or 4 Adverse Event	11 (7.0%)	26 (16.1%)
Treatment-Related Adverse Event	34 (21.7%)	81 (50.3%)
Grade 3 or 4 Treatment-Related Adverse Event	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Grade 2, 3, or 4 Treatment-Related Adverse Event	1 (0.6%)	16 (9.9%)
Serious Adverse Event	2 (1.3%)	2 (1.2%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	0	2 (1.2%)
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from Any Study Drug	0	3 (1.9%)
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from LDV/SOF	0	2 (1.2%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	1 (0.6%)	20 (12.4%)
Adverse Event Leading to Interruption of LDV/SOF	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Death	0	1 (0.6%)

Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.

Note: The denominator for percentages is based on the number of subjects in the safety analysis set.

Programming Details: .../s3370113/svr24_wo1site/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aebrief.out 14JAN2015:16:03

Source: m5.3.5.1.1 SVR24 CSR Table 15

5.2.3.1.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で認められた有害事象の概要を表 2.5.5 - 4 に示す。第 3 相臨床試験の被験者のうち、1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 79.1% (1545/1952 例)、Grade 3 又は 4 の有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は 4.7% (91/1952 例) であった。また、重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は 2.6% (51/1952 例) であり、治験薬と関連のある重篤な有害事象 (貧血、第 VIII 因子抑制、腸間膜静脈血栓症、卵管炎及び頭痛) を発現した被験者は 0.3% (5/1952 例) のみであった (第 5.3.5.3.2 項 LDV/SOF ISS、Table 4.1 及び Table 13)。上記の治験薬投与と関連のある重篤な有害事象については、本概括評価、第 5.2.4 章でより詳細に考察する。

いずれかの治験薬の中止に至った有害事象発現例は被験者の 0.9% (17/1952 例) であり、LDV/SOF の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、LDV/SOF を RBV との併用又は非併用で投与された被験者の 0.7% (13/1952 例) であった。複数例に見られた LDV/SOF の投与中止に至った有害事象は、動悸及び不安 (各 2 例) であった (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 31)。

いずれかの治験薬の用量調整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+RBV 群 (13.5%、118/872 例) が LDV/SOF 群 (0.6%、6/1080 例) よりも高かった (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 18)。

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団では、試験治療下での死亡は認められなかった。投与後 38 日目に HCV 感染及びアルコール摂取による肝不全の重篤な有害事象を発現した被験者 1 例で、試験治療下ではない死亡が報告された。この被験者は、投与後 121 日目に肝不全のため死亡した (第 2.7.4.2.1.2.2 項)。当該死亡例については、第 5.2.4 章でより詳細に考察する。

LDV/SOF 群及び LDV/SOF+RBV 群における有害事象の差についても評価した。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬に関連する有害事象について、8、12 又は 24 週間の投与期間での差異率及び全体のリスク差 (Mantel-Haenszel の割合に基づく投与期間で補正) を算出した (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 19)。投与レジメンに RBV を追加することにより、すべての投与期間 (8、12 又は 24 週間) において有害事象の全体的な発現率が増加した。全体として、投与期間で補正した場合、RBV の併用により、被験者が有害事象を発現するリスクが 11.1%、治験薬に関連する有害事象を発現するリスクが 25.7%、いずれかの治験薬の用量調整又は休薬に至る有害事象を発現するリスクが 13.0%上昇した。Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、LDV/SOF の投与中止に至った有害事象、並びに LDV/SOF の休薬に至った有害事象については、LDV/SOF と LDV/SOF+RBV の投与レジメン間でのリスク差は小さかった (5%未満)。LDV/SOF と RBV の併用に起因する有害事象の多くは、重症度が Grade 1~2 であった。

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

表 2.5.5 - 4 GS-US-337-0102 試験、GS-US-337-0109 試験及び GS-US-337-0108 試験：LDV/SOF 第 3 相試験の安全性解析対象集団

での有害事象の概要

Number (%) of Subjects Experiencing Any	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	Overall (N = 1952)
	RBV-Free Regimens				RBV-Containing Regimens				Overall (N = 872)	Overall (N = 1952)			
	SOF/LDV 8 Week (N = 215)	SOF/LDV 12 Week (N = 539)	SOF/LDV 24 Week (N = 326)	SOF/LDV Overall (N = 1080)	SOF/LDV+RBV 8 Week (N = 216)	SOF/LDV+RBV 12 Week (N = 328)	SOF/LDV+RBV 24 Week (N = 328)						
AE	145 (67.4%)	390 (72.4%)	265 (81.3%)	800 (74.1%)	165 (76.4%)	280 (85.4%)	300 (91.5%)	745 (85.4%)	1545 (79.1%)				
Grade 3 or 4 AE	2 (0.9%)	13 (2.4%)	31 (9.5%)	46 (4.3%)	8 (3.7%)	17 (5.2%)	20 (6.1%)	45 (5.2%)	91 (4.7%)				
Treatment-Related AE	82 (38.1%)	237 (44.0%)	165 (50.6%)	484 (44.8%)	133 (61.6%)	229 (69.8%)	255 (77.7%)	617 (70.8%)	1101 (56.4%)				
Grade 3 or 4 Treatment-Related AE	0	2 (0.4%)	9 (2.8%)	11 (1.0%)	6 (2.8%)	10 (3.0%)	11 (3.4%)	27 (3.1%)	38 (1.9%)				
SAE	4 (1.9%)	6 (1.1%)	24 (7.4%)	34 (3.1%)	1 (0.5%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)	17 (1.9%)	51 (2.6%)				
Treatment-Related SAE	0	0	4 (1.2%)	4 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	5 (0.3%)				
AE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.6%)	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (2.4%)	11 (1.3%)	17 (0.9%)				
AE Leading to Permanent Discontinuation of SOF/LDV	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.6%)	1 (0.5%)	0	6 (1.8%)	7 (0.8%)	13 (0.7%)				
AE Leading to Modification or Interruption of	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.6%)	17 (7.9%)	46 (14.0%)	55 (16.8%)	118 (13.5%)	124 (6.4%)				

2.5 臨床に関する概括評価

ハーボニー®配合錠

Number (%) of Subjects Experiencing Any	GS-US-337-01 08 (ION-3)	GS-US-337-01 08 (ION-3) GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 08 (ION-3) GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 08 (ION-3)	GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 08 (ION-3) GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)	GS-US-337-01 08 (ION-3) GS-US-337-01 09 (ION-2) GS-US-337-01 02 (ION-1)
	RBV-Free Regimens				RBV-Containing Regimens				Overall (N = 1952)
	SOF/LDV 8 Week (N = 215)	SOF/LDV 12 Week (N = 539)	SOF/LDV 24 Week (N = 326)	SOF/LDV Overall (N = 1080)	SOF/LDV+RBV 8 Week (N = 216)	SOF/LDV+RBV 12 Week (N = 328)	SOF/LDV+RBV 24 Week (N = 328)	SOF/LDV+RBV Overall (N = 872)	
Any Study Drug									
AE Leading to Interruption of SOF/LDV	0	2 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)	7 (0.8%)	13 (0.7%)
Treatment-Emergent Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Data were included to last dose date of any study drug + 30 days.

Note: The denominator for percentages was based on the number of subjects in the safety analysis set.

Source: m5.3.5.3.2, SOF/LDV ISS, Table 4.1

5.2.3.2 比較的良好に見られる有害事象

5.2.3.2.1 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

被験者の5%以上に発現した有害事象を表 2.5.5 - 5 に示す。

LDV/SOF 群の頻度の高い上位3事象は、鼻咽頭炎 (28.7%、45 例)、頭痛 (7.0%、11 例)、倦怠感 (5.7%、9 例) であった。LDV/SOF+RBV 群の頻度の高い上位3事象は、鼻咽頭炎 (24.2%、39 例)、貧血 (14.3%、23 例) 及び頭痛 (8.7%、14 例) であった。

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{27934}, {12558}。

LDV/SOF+RBV 群での発現率が LDV/SOF 群よりも5%以上高かった有害事象は、貧血 (14.3% vs 1.9%) であった。いずれの投与群でも鼻咽頭炎の発現率が高かったのは、治験の組入れ期間が日本の冬と重なったことに起因すると考えられる。

治験薬と関連のある有害事象のうち、いずれかの投与群における発現率が5%以上の事象は貧血と発疹のみであった (表 2.5.5 - 6)。なお、これらが5%以上発現したのは LDV/SOF+RBV 群のみであった。

表 2.5.5 - 5 GS-US-337-0113 試験：発現率が5%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

	LDV/SOF 12 Weeks	LDV/SOF+RBV 12 Weeks
	Total (N=157)	Total (N=161)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event	104 (66.2%)	123 (76.4%)
鼻咽頭炎	45 (28.7%)	39 (24.2%)
貧血	3 (1.9%)	23 (14.3%)
頭痛	11 (7.0%)	14 (8.7%)
そう痒症	6 (3.8%)	13 (8.1%)
発疹	4 (2.5%)	11 (6.8%)
倦怠感	9 (5.7%)	9 (5.6%)
口内炎	6 (3.8%)	10 (6.2%)
悪心	5 (3.2%)	9 (5.6%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 17.0.

Note: Subjects are counted once for each AE preferred term.

Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.

Programming Details: .../s3370113/svr24_wo1site/version1/prog/t-ae.sas v9.2 14JAN2015:16:03

Source: m5.3.5.1.1 SVR24 CSR Table 16 modified

表 2.5.5 - 6 GS-US-337-0113 試験：発現率が 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

	LDV/SOF 12 Weeks	LDV/SOF+RBV 12 Weeks
	Total (N=157)	Total (N=161)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event by Preferred Term	34 (21.7%)	81 (50.3%)
貧血	2 (1.3%)	23 (14.3%)
発疹	2 (1.3%)	11 (6.8%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 17.0.

Note: Subjects are counted once for each AE preferred term.

Note: AEs are related to treatment if Related to Study Treatment = 'Related' on the AE CRF.

Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.

Programming Details: .../s3370113/svr24_wo1site/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aerel.out 14JAN2015:16:03

Source: m5.3.5.1.1 SVR24 CSR Table 17 modified

5.2.3.2.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で、いずれかの投与群の被験者の 5%以上で認められた有害事象を基本語別に表 2.5.5 - 7 に示す。発現頻度が高かった上位 3 事象は、疲労 (29.3%)、頭痛 (23.1%) 及び悪心 (13.5%) であった (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 20)。これら 3 事象は、LDV/SOF+RBV 群の被験者に、LDV/SOF 群の被験者よりも多く認められ、その発現率 (LDV/SOF+RBV 群及び LDV/SOF 群) は、疲労がそれぞれ 38.0%及び 22.2%、頭痛が 26.1%及び 20.6%、悪心が 17.4%及び 10.4%であった。

LDV/SOF+RBV 群が LDV/SOF 群よりも高い割合 (差が 5%以上) で有害事象を発現した器官別大分類は以下の通りである：血液およびリンパ系障害 (それぞれ 10.7%及び 1.5%；以下同様に表示)、胃腸障害 (39.6%及び 30.6%)、一般・全身障害および投与部位の状態 (52.5%及び 33.8%)、感染症および寄生虫症 (23.7%及び 18.4%)、神経系障害 (36.9%及び 27.8%)、精神障害 (29.6%及び 16.2%)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (25.2%及び 11.5%) 並びに皮膚および皮下組織障害 (29.7%及び 14.3%) (第 2.7.4 項、表 2.7.4-34)。LDV/SOF+RBV 群よりも、LDV/SOF 群で発現率が高い (5%以上) 器官別大分類はなかった。

有害事象の発現率は、投与期間の延長に伴い (8、12 又は 24 週間)、LDV/SOF 投与群 (それぞれ 67.4%、72.4%及び 81.3%) と LDV/SOF+RBV 投与群 (76.4%、85.4%及び 91.5%) の両群で上昇した (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 18)。

各 LDV/SOF 投与群を投与期間別に比較すると、各有害事象の発現率の差は、8 週間投与と 12 週間投与の間、並びに 12 週間投与と 24 週間投与の間では小さかった (5%未満)。8 週間投与に比べて 12 週間投与における発現率が 5%以上高かった有害事象は頭痛のみであった (第 2.7.4 項、表 2.7.4 - 20)。

各 LDV/SOF+RBV 投与群を投与期間別に比較すると、各有害事象の発現率の差は、多くの場合 8

週間投与と12週間投与の間で小さかった（5%未満）。例外として、8週間投与よりも12週間投与の発現率が5%以上高かった有害事象は、不眠症、咳嗽、無力症及び呼吸困難であった。同様に、各有害事象の発現率の差は12週間投与と24週間投与の間で小さかった（5%未満）が、頭痛は12週間投与に比較して24週間投与の発現率が5%以上高かった。（第2.7.4項、表2.7.4-20）。

2.5 臨床に関する概括評価
ハーボニー®配合錠

表 2.5.5 - 7 GS-US-337-0102, GS-US-337-0109, and GS-US-337-0108: Adverse Events in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term in the SOF/LDV Phase 3 Safety Population (Safety Analysis Set)

Preferred Term	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)	GS-US-337-0108 (ION-3)	GS-US-337-0109 (ION-2)	GS-US-337-0102 (ION-1)
	RBV-Free Regimens				RBV-Containing Regimens				Overall (N = 1952)			
	SOF/LDV 8 Week (N = 215)	SOF/LDV 12 Week (N = 539)	SOF/LDV 24 Week (N = 326)	SOF/LDV Overall (N = 1080)	SOF/LDV+RBV 8 Week (N = 216)	SOF/LDV+RBV 12 Week (N = 328)	SOF/LDV+RBV 24 Week (N = 328)	SOF/LDV+RBV Overall (N = 872)				
Number of Subjects (%) Experiencing Any AE	145 (67.4%)	390 (72.4%)	265 (81.3%)	800 (74.1%)	165 (76.4%)	280 (85.4%)	300 (91.5%)	745 (85.4%)	1545 (79.1%)			
疲労	45 (20.9%)	116 (21.5%)	79 (24.2%)	240 (22.2%)	75 (34.7%)	124 (37.8%)	132 (40.2%)	331 (38.0%)	571 (29.3%)			
頭痛	30 (14.0%)	113 (21.0%)	79 (24.2%)	222 (20.6%)	54 (25.0%)	75 (22.9%)	99 (30.2%)	228 (26.1%)	450 (23.1%)			
悪心	15 (7.0%)	61 (11.3%)	36 (11.0%)	112 (10.4%)	38 (17.6%)	57 (17.4%)	57 (17.4%)	152 (17.4%)	264 (13.5%)			
不眠症	11 (5.1%)	41 (7.6%)	30 (9.2%)	82 (7.6%)	26 (12.0%)	63 (19.2%)	66 (20.1%)	155 (17.8%)	237 (12.1%)			
下痢	15 (7.0%)	40 (7.4%)	33 (10.1%)	88 (8.1%)	13 (6.0%)	23 (7.0%)	31 (9.5%)	67 (7.7%)	155 (7.9%)			
易刺激性	3 (1.4%)	22 (4.1%)	21 (6.4%)	46 (4.3%)	29 (13.4%)	30 (9.1%)	36 (11.0%)	95 (10.9%)	141 (7.2%)			
発疹	3 (1.4%)	23 (4.3%)	21 (6.4%)	47 (4.4%)	19 (8.8%)	32 (9.8%)	43 (13.1%)	94 (10.8%)	141 (7.2%)			
関節痛	9 (4.2%)	32 (5.9%)	27 (8.3%)	68 (6.3%)	11 (5.1%)	27 (8.2%)	28 (8.5%)	66 (7.6%)	134 (6.9%)			
咳嗽	3 (1.4%)	18 (3.3%)	21 (6.4%)	42 (3.9%)	12 (5.6%)	37 (11.3%)	41 (12.5%)	90 (10.3%)	132 (6.8%)			
そう痒症	2 (0.9%)	21 (3.9%)	10 (3.1%)	33 (3.1%)	16 (7.4%)	32 (9.8%)	30 (9.1%)	78 (8.9%)	111 (5.7%)			
浮動性めまい	6 (2.8%)	21 (3.9%)	20 (6.1%)	47 (4.4%)	13 (6.0%)	18 (5.5%)	30 (9.1%)	61 (7.0%)	108 (5.5%)			
便秘	9 (4.2%)	23 (4.3%)	21 (6.4%)	53 (4.9%)	13 (6.0%)	16 (4.9%)	13 (4.0%)	42 (4.8%)	95 (4.9%)			
筋肉痛	7 (3.3%)	20 (3.7%)	20 (6.1%)	47 (4.4%)	8 (3.7%)	18 (5.5%)	22 (6.7%)	48 (5.5%)	95 (4.9%)			

5.2.4 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止

5.2.4.1 死亡

5.2.4.1.1 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

本試験で死亡例が1例（男性、■歳、LDV/SOF+RBV群）報告された（第2.7.4.2.1.2項及び第5.3.5.1.1項GS-US-337-0113 Section11.3）。重篤な有害事象（心停止）による死亡で、治験担当医師は本事象と治験薬との関連ありと判定したが、他の考え得る要因として投与開始前の病歴や併存疾患、他の併用薬剤を挙げている。この■歳の未治療被験者の病歴には、心停止の危険因子として、肝硬変、サルコイドーシス、糖尿病及び肺線維症がみられた。スクリーニング時のECGに右脚ブロック及び左房拡大が認められた。また、本被験者は脾摘の病歴があり、本事象と同時に悪心、嘔吐、下痢を発現していたことから、心停止に至る重篤な感染症に罹患していた可能性も示唆される。治験責任医師のコメントでは、突然死と治験薬との関連性は低いとしており、ウイルス性の消化管感染及び心臓発作を最も可能性の高い理由として挙げている。

5.2.4.1.2 海外のLDV/SOF第3相安全性解析対象集団

海外のLDV/SOF第3相安全性解析対象集団では、試験治療下での死亡はなかった。

GS-US-337-0102試験で、非試験治療下での死亡が1件報告された（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Listing 6）。本被験者はLDV/SOFを12週間投与され、SVR12を達成し、投与後121日目に肝不全のため死亡したと報告された（第5.3.5.1.2項GS-US-337-0102、Appendix 16.2, Listing 8.1及びSection 15.2）。本被験者は、投与後38日目に重篤な有害事象（HCV感染及びアルコール摂取による肝不全）を発現した。本事象は治験担当医師によって治験薬との関連なしと判定された。当該被験者の詳細については、第5.3.5.1.2項、GS-US-337-0102、Section 15.2に示す。

5.2.4.2 その他の重篤な有害事象

5.2.4.2.1 国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113)

本試験で試験治療下の重篤な有害事象を発現したのは4例（1.3%）であった。重篤な有害事象のうち、治験薬と関連があると判定されたのは、LDV/SOF+RBV群で発現した急性心筋梗塞1例及び心停止1例（死亡例）であった（本概括評価、第5.2.4.1.1章、第2.7.4.2.1.2項及び第5.3.5.1.1項GS-US-337-0113 Section11.3）。

■歳、男性被験者が、投与終了後のDay 9に重篤な有害事象として急性心筋梗塞を発現し、治験責任医師は治験薬と関連ありと評価した（第2.7.4.2.1.3.1項及び第5.3.5.1.1項GS-US-337-0113 Section11.4）。RBVの投与に伴うヘモグロビン減少が、関連性の評価に寄与していた。当該事象の発現時に広範な冠状動脈疾患が確認されており、投与開始以前からの疾患状態により心筋梗塞が引き起こされた可能性が高いことを示唆していた。また、治験薬投与開始前のベースラインのECG

に完全右脚ブロックが新たに認められ（スクリーニング時との比較）、本事象は投与開始以前より存在した疾患状態がさらに増悪して発現したことをさらに裏付けていた。

5.2.4.2.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

重篤な有害事象を発現した被験者は少数であった（2.6%、1952 例中 51 例）（第 2.7.4 項、表 2.7.4.-28）。全投与群を通じて複数例に発現した重篤な有害事象は非心臓性胸痛（3 例）、胸痛、大腸炎、胃腸炎、手骨折、高血圧、椎間板突出及び肺炎（各 2 例）であり、重篤な有害事象の種類又は発現時期に傾向は認められなかった。

治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象を発現した被験者は 5 例（0.3%）のみであり、その内容は貧血、第 VIII 因子抑制、腸間膜静脈血栓症、卵管炎及び頭痛であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 13 及び第 2.7.4.2.1.3.2 項）。

5.2.4.3 有害事象による中止

5.2.4.3.1 国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）

有害事象による中止例は 3/318 例（0.9%）であり、いずれも LDV/SOF+RBV 群であった。このうち麻疹様発疹を発現した 1 例及び心停止を発現した 1 例（死亡例）の計 2 例は LDV/SOF を中止した（同時に RBV も中止）。残る 1 例は Grade 1 の薬疹のため RBV を中止したが、LDV/SOF の投与は試験終了まで（プロトコルの規定どおり 12 週間）継続した。

5.2.4.3.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

全投与群を通じて、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（0.9%、1952 例中 17 例）（第 2.7.4.2.1.4.1.2 項）。複数例に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、不安、疲労及び発疹（各 2 例）のみであった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 11.1）。これらの事象は LDV/SOF+RBV 投与群で認められ、RBV で予想される安全性プロファイルと一致している {3302}、{21450}、{24149}。

LDV/SOF の投与を中止したすべての被験者が、試験治療レジメンのすべての投与を中止することとした（すなわち、LDV/SOF+RBV 群では、RBV も投与中止とした）。LDV/SOF の投与中止に至った有害事象のうち、複数例に発現した有害事象は、動悸及び不安（各 2 例）のみであった（第 2.7.4 項、表 2.7.4-31）。これらの事象はすべて重症度が Grade 1 又は 2 であり、LDV/SOF の投与中止後に回復した（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Listing 4）。

5.2.4.4 注目すべき有害事象

これまでに抗ウイルスヌクレオシド／ヌクレオチド阻害剤による毒性の可能性が示されている

ことから、注目すべき有害事象として、腎不全イベント、心不全イベント、横紋筋融解症／ミオパチーイベント、及び膵炎イベントについて以下に要約する。

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で認められた注目すべき有害事象は、横紋筋融解症のみであった（第 5.3.5.3.2 項 LDV/SOF ISS、Table 14 及び Listing 7）。GS-US-337-0108 試験で、LDV/SOF 12 週間投与群の 1 例が投与終了後 12 日目に横紋筋融解症を発現した。本事象は Grade 4 の重篤な有害事象と判定され、その他 5 件の Grade 4 の有害事象の交通事故、骨格損傷、精神状態変化、血胸及び呼吸不全と同時に発現した（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Listing 1）。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、回復した。本事象の叙述を第 5.3.5.1.3 項 GS-US-337-0108、Section 15.2 に示す。

また、海外の LDV/SOF の第 3 相安全性解析対象集団で、試験治療下の期間外で発現した注目すべき有害事象が 1 件報告された（第 5.3.5.3.2 項 LDV/SOF ISS、Listing 7）。GS-US-337-0109 試験で、慢性膵炎の既往を有する LDV/SOF 24 週間投与群の被験者 1 例が、投与終了後 65 日目に試験治療下の期間外での重篤な有害事象として急性膵炎（慢性膵炎の急性化）を発現した。本事象は治験担当医師によって治験薬との関連なしと判定され、投与終了後 67 日目に消失した。本事象の叙述を第 5.3.5.1.4 項、GS-US-337-0109、Section 15.2 に示す。

5.2.5 臨床検査値異常

以下の各項で考察するすべての臨床検査値異常は、試験治療下で発現したものであり、本文書では「臨床検査値異常」と称する。

5.2.5.1 概要

5.2.5.1.1 国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）

臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった（第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 Section 15.1、Table 32）。Grade 3 の臨床検査値異常を示した被験者は LDV/SOF 群 12 例（7.6%）及び LDV/SOF+RBV 群 13 例（8.1%）であった。Grade 4 の臨床検査値異常は見られなかった（第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 Section 15.1、Table 33）。

Grade 3 の臨床検査値異常の多くはヘモグロビン減少であった [LDV/SOF 群 2 例（1.3%）、LDV/SOF+RBV 群 5 例（3.1%）]。その他の Grade 3 の臨床検査値異常は、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少、血清グルコース増加（高血糖）、AST 上昇、リパーゼ上昇、尿グルコース増加（糖尿）、尿中赤血球数増加（血尿）、尿タンパク増加（蛋白尿）であった（第 5.3.5.1.1 項 GS-US-337-0113 Section 15.1、Table 33）。

5.2.5.1.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団では、被験者の約 75%に臨床検査値異常が認めら

れた（第 5.3.5.3.2 項 LDV/SOF ISS、Table 18）。被験者の多く（66.8%）は、Grade 1 又は 2 の臨床検査値異常のみが認められた。Grade 3 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は 8.1%であった。Grade 3 の臨床検査値異常を発現した被験者の割合は LDV/SOF+RBV 群では 11.4%であり、LDV/SOF 群（5.4%）の約 2 倍であった。Grade 4 の臨床検査値異常を発現した被験者はほとんど見られなかった（各レジメンで 1.0%）。

5.2.5.2 血液学的検査

5.2.5.2.1 国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）

GS-US-337-0113 試験で見られた Grade 3 の血液学的検査値異常を示した被験者数を表 2.5.5 - 8 に示す。

Grade 3 の血液学的検査値異常はヘモグロビン 7 例、リンパ球 4 例、好中球 2 例、血小板 1 例であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は見られなかった。

最も頻度の高い Grade 3 の血液学的検査値異常はヘモグロビン減少であった。Grade 3 のヘモグロビン減少は、LDV/SOF 群 2 例（1.3%）、LDV/SOF+RBV 群 5 例（3.1%）に見られた。LDV/SOF+RBV 群に見られた Grade 3 のヘモグロビン減少は、RBV 誘発性溶血と一致している。

ヘモグロビン値がベースライン後に 10 g/dL 未満を示した被験者は LDV/SOF 群 4 例（2.5%）、LDV/SOF+RBV 群 10 例（6.2%）であった。このうち、LDV/SOF 群の 1 例は治験薬投与中に食道静脈瘤出血を発現し、ヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満となり、輸血を受けた。

Grade 3 のリンパ球減少は LDV/SOF 群 3 例（1.9%）、LDV/SOF+RBV 群 1 例（0.6%）に見られた。Grade 3 の好中球減少は LDV/SOF 群の 2 例（1.3%）に見られた。Grade 3 の血小板減少は LDV/SOF 群の 1 例（0.6%）に見られた。

いずれの投与群でも白血球及び好中球の中央値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は見られなかった。さらに LDV/SOF 群では、ヘモグロビン、網状赤血球、リンパ球及び血小板の中央値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は見られなかった。LDV/SOF+RBV 群では、予期される RBV の毒性プロファイルと一致して、ヘモグロビン及びリンパ球の減少、網状赤血球及び血小板の増加が投与中に認められた。

表 2.5.5 - 8. GS-US-337-0113 : Grade 3 の血液学的検査値異常 (安全性解析対象集団)

	LDV/SOF 12 Weeks (N=157)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=161)
Grade 3 Hemoglobin	2 (1.3%)	5 (3.1%)
Grade 3 Lymphocytes	3 (1.9%)	1 (0.6%)
Grade 3 Neutrophils	2 (1.3%)	0
Grade 3 Platelets	1 (0.6%)	0

Note: Subject safety managed using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, June 2012.

Note: Toxicity grade must increase at least 1 toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.

Note: Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.

Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.

Source: :m5.3.5.1.1, SVR24 CSR Table 8

5.2.5.2.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で発現した血液学的検査値異常の多くは、重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は、LDV/SOF+RBV 群における Grade 3 のヘモグロビン減少 (8.4%) を除き、全投与群を通じて 1.0% 未満であった (第 2.7.4 項、表 2.7.4-37)。RBV 併用群において発現率がより高かったことは、RBV で予想される毒性プロファイルと一致している。

各治験実施計画書に規定したとおり、ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であれば RBV の減量、8.5 g/dL 未満であれば RBV を休薬又は中止することとした。LDV/SOF 群でヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった被験者は 1 例のみであり、投与終了後 4 週目に認められ、治験担当医師によって治験薬との関連のない Grade 1 の有害事象 (貧血) と判定された (第 5.3.5.1.3 項、GS-US-337-0108、Appendix 16.2, Listings 10 及び 20.1)。LDV/SOF+RBV 群の 6.7% が臨床的に重要な貧血を発現した (すなわち、ベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となり、RBV の減量又は用量調整を要した) (第 5.3.5.3.2 項 LDV/SOF ISS、Table 17)。LDV/SOF+RBV 群の 3 例 (0.5%) は、ベースライン後にヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満となり、RBV の投与中止を要した (第 5.3.5.1.2 項、GS-US-337-0102、Appendix 16.2, Listing 20.1 及び Section 15.2)。

LDV/SOF 投与群では、投与中に、ヘモグロビン、網状赤血球又は血小板にベースラインからの意味のある変化は認められなかった (第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Figures 1.7 及び 1.8)。RBV で予想される安全性プロファイル {3302}、{12558}、{23425} と一致して、LDV/SOF+RBV 群ではヘモグロビンの減少及び網状赤血球並びに血小板の増加が認められたが、治験薬の最終投与後 4 週間以内に、値はベースラインに復した。

LDV/SOF+RBV 群の被験者では、投与期間中に白血球の減少が認められたが、臨床的に意味のある変動ではなかった。上記の白血球数の減少は、主にリンパ球の減少に起因していた。この作用は、RBV がリンパ球数に及ぼす既知の作用と一致している {3302}、{21450}、{24149}。いずれ

の投与群においても、好中球数におけるベースラインからの変化は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Figure 1.4）。

5.2.5.3 生化学的検査及び凝固系検査

5.2.5.3.1 国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）

表 2.5.5 - 9 に GS-US-337-0113 試験で見られた Grade 3 の凝固検査及び生化学検査の臨床検査値異常を示す。Grade 3 の生化学検査値異常は、血清グルコース 3 例、AST 2 例、リパーゼ 2 例であった。Grade 4 の凝固検査及び生化学検査の臨床検査値異常は見られなかった。

最も高い頻度で見られた Grade 3 の生化学検査値異常は、血清グルコース上昇（高血糖）であった。Grade 3 の血清グルコース上昇は、LDV/SOF 群に 1 例（0.6%）、LDV/SOF+RBV 群に 2 例（1.2%）見られた。Grade 3 の血清グルコース上昇を示した被験者は全例が既往歴に糖尿病を持っていた又はベースライン時の血清グルコースが上昇もしくはスクリーニング時にグルコース不耐症 [ヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) が 6.0%超] であった。

Grade 3 の AST 上昇は LDV/SOF 群に 1 例（0.6%）、LDV/SOF+RBV 群に 1 例（0.6%）見られた。

Grade 3 のリパーゼ上昇は LDV/SOF 群に 1 例（0.6%）、LDV/SOF+RBV 群に 1 例（0.6%）見られた。いずれの被験者も無症状であり、膵炎に関する有害事象は発現しなかった。

表 2.5.5 - 9 GS-US-337-0113: Grade 3 Coagulation or Chemistry Laboratory Abnormalities
(Safety Analysis Set)

	LDV/SOF 12 Weeks (N=171)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N=170)
Grade 3 AST	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Grade 3 Lipase	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Grade 3 Serum Glucose (Hyperglycemia)	1 (0.6%)	2 (1.2%)

Note: Subject safety managed using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, June 2012.

Note: Toxicity grade must increase at least 1 toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.

Note: Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.

Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.

Note: Toxicity grading of INR is based on upper limit of normal = 1.2.

Source:m5.3.5.1.1, SVR24 CSR Table 33

5.2.5.3.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で認められた生化学的検査値異常の多くは、重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。比較的好くみられた Grade 3 又は 4 の生化学的検査異常は、リパーゼ増加、血清グルコース増加（高血糖）及び総ビリルビン増加（高ビリルビン血症）であっ

た。Grade 3 又は 4 の生化学検査異常を発現した被験者の割合はいずれも 1.0%未満であった（第 2.7.4 項、表 2.7.4-40）。

Grade 3 の血清グルコース増加を発現したすべての被験者に糖尿病の既往歴があり、ベースラインで血清グルコース増加、あるいはスクリーニング時にグルコース不耐症（HbA_{1c}6.0%超）が認められた（第 2.7.4.3.3.2 項）。Grade 3 又は 4 のリパーゼ増加を発現した被験者は全例が無症状であり、臨床的な膵炎の有害事象はみられなかった。海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団では、試験治療下の期間外の有害事象として、投与後 65 日目に急性膵炎 1 件が発現した。本事象は Grade 3 又は 4 のリパーゼ増加を伴っておらず、治験担当医師によって治験薬との関連なしと判定された。

リパーゼ増加の経時変化に傾向は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Listing 10 及び Figure 1.11）。Grade 3 又は 4 のリパーゼ増加は、データ解析時にリパーゼ増加がみられた LDV/SOF12 週間投与の 1 例を除き、いずれの事象も一過性であり、回復した又は正常化しつつあった。なお、データ解析時にリパーゼ増加がみられた被験者はリパーゼの増加中も無症状であり、臨床的な膵炎の有害事象を発現しなかった（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-337-0102、Section 11.7.2.5）。

総ビリルビン上昇がみられた被験者の割合は、LDV/SOF+RBV 群(34.1%)が LDV/SOF 群(5.4%)よりも高かった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 18）。LDV/SOF 群で Grade 3 の総ビリルビン増加が認められた被験者は 1 例のみであった。本被験者にはジルベール症候群の既往歴があった（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-337-0102、Appendix 16.2、Listing 5 及び 17）。その他の Grade 3 又は 4 の総ビリルビン上昇は、すべて LDV/SOF+RBV 群の被験者にみられた。

RBV 誘発性溶血と一致して、LDV/SOF+RBV 群における総ビリルビン上昇は、概ね Week 1 又は 2 に最大値に達し、その後低下が認められた（第 2.7.4 項、図 2.7.4-12）。LDV/SOF 投与群では、総ビリルビン値に顕著な変化はなかった。

血清クレアチニン又は eGFR は、いずれの投与群においてもベースラインからの臨床的に意味のある変化はみられなかった（第 2.7.4 項、図 2.7.4-13 及び 14）。また、Grade 3 又は 4 のクレアチニン検査値異常は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 19.1）。

Grade 3 又は 4 の凝固検査異常を発現した被験者（8 例）はすべて無症状であり、これらの被験者に Grade 3 又は 4 の ALT 増加又は AST 増加はみられなかった（第 2.7.4.3.3.2 項）。

5.2.5.4 治験薬投与中の肝機能検査値異常

5.2.5.4.1 国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）

Grade 3 又は 4 の ALT 上昇は見られなかった。ALT 中央値のベースラインからの低下がいずれの投与群でも投与中及び投与後 4 週時に見られた。中央値のベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも-17~-26 U/L であり、両群間に大きな差異はなかった。

一過性の Grade 3 の AST 上昇が 2 例（LDV/SOF 群 1 例、LDV/SOF+RBV 群 1 例）に見られた。いずれの被験者もベースライン時に Grade 2 の AST 上昇がみられていた。Grade 4 の AST 上昇を示した被験者はいなかった。AST の推移は ALT と類似しており、治験薬投与中及び投与後 4 週時

の AST の中央値はベースラインから減少を示した。ベースラインからの変化量は-14~-20 U/L であり、両群間に大きな差異はなかった。

Grade 3 又は 4 のビリルビン増加及び黄疸は見られなかった。RBV 投与と一致して LDV/SOF+RBV 群ではビリルビンの中央値はベースラインから Week 1 又は 2 をピークとして一過性に増加し、Week 3 までにベースラインへ減少した。LDV/SOF 群ではビリルビンの目立った変化はなかった。

5.2.5.4.2 海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団

HCV 感染の被験者では、基礎の肝疾患、RBV による溶血、薬物性肝障害その他の原因により、投与中に肝機能検査値（ビリルビン、ALT、AST など）の上昇がみられることがある。ギリアド社が治験依頼者となった海外で実施されたすべての第 2 相及び第 3 相臨床試験で、以下に定義する肝機能検査値の異常に関する 3 つの基準のうち、1 つ以上を満たす被験者について分析した。

基準 1：AST 又は ALT が正常値上限（ULN）の 3 倍超で総ビリルビンが ULN の 2 倍超

基準 2：ALT が ULN の 5 倍超

基準 3：総ビリルビンが ULN の 2 倍超

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団で、LDV/SOF+RBV 12 週群の被験者 1 例が基準 1 を満たした。本被験者のビリルビン増加は RBV による溶血に起因すると考えられ、予測されたとおり、ビリルビン増加は Week 2 に最大値に達し、その後減少した（第 5.3.5.3.2、LDV/SOF ISS、Listing 11）。本被験者では、投与初期の数週間に AST 値及び ALT 値の上昇がみられたが、これは基礎疾患の HCV 感染に起因すると考えられた。予想されるとおり、投与によって AST 値及び ALT 値はいずれも低下した。本被験者は治験薬投与を完了した（第 5.3.5.1.2 項、GS-US-337-0102、Appendix 16.2, Listing 3）。この被験者の詳細を第 5.3.5.1.2 項、GS-US-337-0102 CSR、Section 11.7.2.1 に示し、投与中の肝機能検査値異常の叙述を第 5.3.5.3.2 項に示す。

ALT 値が ULN の 5 倍超となった被験者が、海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団に 4 例みられた。これらの ALT 増加のうち、治験薬に関連する又は臨床的に重要と考えられたものはなく、一部は検査の誤りに起因する可能性があった。すべての被験者が治験薬の投与を完了し、ALT 値は低下した（第 5.3.5.1.4 項、GS-US-337-0109、Appendix 16.2, Listings 4.1、6.1、10 及び 18.2）。上記被験者の詳細を第 5.3.5.1.4 項、GS-US-337-0109 CSR、Section 11.7.2.1 に示し、投与中の肝機能検査値異常の叙述を第 5.3.5.3.2 項に示す。

総ビリルビンが ULN の 2 倍を上回った被験者は 46 例であり、そのうち 44 例は LDV/SOF+RBV 群の被験者であった。RBV の投与では、ヘモグロビン異化の増強により血清ビリルビン値が上昇することが多い{22973}。これらの 46 例のうち、RBV 非併用投与群の被験者は 2 例のみであり、両被験者はベースラインでビリルビン増加が認められていたことから、投与前の疾患状態に起因することが示唆された（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-337-0102、Appendix 16.2、Listing 18.2；第 5.3.5.1.4 項 GS-US-337-0109、Appendix 16.2、Listing 18.2）。これらの投与中の肝機能異常について、被験者ごとの叙述を第 5.3.5.3.2 項に示す。

5.3 特別な HCV 感染患者集団における安全性

5.3.1 HCV/HIV 重複感染患者における安全性

HCV/HIV 重複感染患者における LDV/SOF データは現在、得られていない。一方、以下に記載するとおり、LDV/SOF を HIV-1 ARV と併用投与したときの薬物動態を評価する第 1 相臨床試験が実施され、HCV/HIV-1 重複感染患者を対象に LDV/SOF を評価する第 3 相臨床試験が実施中である。

健康被験者を対象とした第 1 相臨床試験 (GS-US-337-0128) では、LDV/SOF を Epzicom® (ABC/3TC) と併用投与したときの SOF 及び LDV の薬物動態並びに Epzicom を LDV/SOF と併用投与したときの ABC 及び 3TC の薬物動態を評価した。LDV/SOF と ABC/3TC の併用投与時では、LDV/SOF 又は ABC/3TC の単独投与時と比較して、SOF、GS-566500、GS-331007、LDV、ABC 又は 3TC の薬物動態に変化は認められなかった。すべての主な薬物動態パラメータ [AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} (測定可能な場合)] の幾何平均比の 90%CI は、あらかじめ規定された、薬物動態に変化がなしとする限界値である 70%~143% の範囲内であったことから、本試験で評価したいずれの薬剤の薬物動態に対しても影響がないことが確認された (第 2.7.2 項、表 2.7.2-18)。薬物動態データから、LDV/SOF、ABC 又は 3TC を併用する際に用量調整は不要である。LDV/SOF (90 mg/400 mg) を単剤投与又は ABC/3TC (600 mg/300 mg) と併用投与したときの忍容性は概ね良好であった。

LDV/SOF+ABC/3TC 投与群の被験者 1 例が Grade 4 の重篤な有害事象として肝機能検査値異常を発現し、治験薬の投与を中止した。この重篤な有害事象は治験薬との関連ありと判定された。その後、本被験者は、治験薬の最終投与 14 日後に胆嚢炎 (Grade 3 の重篤な有害事象) を発現した。この重篤な有害事象も治験薬との関連ありと判定されたが、投与前の疾患状態に起因する可能性もあった。

ギリアド社は、ジェノタイプ 1 又は 4 の慢性 HCV/HIV-1 重複感染患者を対象に、LDV/SOF を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相臨床試験 [GS-US-337-0115 (ION-4)] を開始した。この実施中の試験のデータは現在得られていないため、本申請資料には当該試験を含めていない。SOF 単剤製剤における HCV/HIV 重複感染患者を対象とした試験は実施しており、ソバルディ®錠 400 mg 申請時 (平成 26 年 6 月 27 日) に提出済みである。

LDV/SOF 配合錠と抗 HIV レトロウイルス薬の薬物動態学的薬物相互作用を評価する試験 (GS-US-337-1306) については実施済みである。本試験デザインと結果の概要を第 2.7.2.2.3.5 項に示す。

5.3.2 肝機能障害患者における安全性

5.3.2.1 薬物動態

海外の LDV/SOF の臨床開発プログラムでは、SOF 及び LDV の単剤製剤を用い、肝機能障害が SOF 及び LDV の薬物動態に与える影響を評価した。SOF 及び LDV の単剤製剤としての薬物動態と、配合錠の成分としての薬物動態に対する肝機能障害の影響は、同様であると予想される。

個別の配合成分としての SOF については、肝機能障害患者では、その重症度にかかわらず、用量調整は不要と考えられた。ソバルディ®錠 400 mg 申請時（平成 26 年 6 月 27 日）に提出済みである。

個別の配合成分としての LDV については、他の DAA との併用で LDV 30 mg を 1 日 1 回 12 日間投与したときの中等度の肝機能障害の影響と、LDV 90 mg を単回投与したときの重度の肝機能障害の影響をそれぞれ GS-US-248-0117 試験及び GS-US-344-0101 試験で評価した。上記試験の結果に基づき、肝機能障害患者では、その重症度にかかわらず、LDV の用量調整は不要と考えられた。上記試験結果のさらなる詳細については、GS-US-248-0117 試験は第 2.7.2.2.2.9 項に、GS-US-344-0101 試験は第 2.7.2.2.2.12 項に示す。

これらの第 1 相臨床試験の結果に基づき、重症度にかかわらず、肝機能障害患者に LDV/SOF 配合錠の投与は可能であると考えられる。

LDV、SOF、及び SOF の代謝物 GS-331007 のポピュレーション PK 解析において、代償性肝硬変は重要な共変量ではなく、SOF、GS-331007 及び LDV の薬物動態に対して肝硬変の影響がないことが示された。肝機能障害が SOF 及び LDV の曝露量に及ぼす影響については、第 2.7.2.3.4.9.7 項に詳細を示す。

5.3.2.2 安全性

国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）では、ベースライン時の代償性肝硬変の有無による有害事象発現率について解析した。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が肝硬変を有していない被験者に比べて有害事象発現率が高かった。特に差が見られたのは（肝硬変あり vs なし）、LDV/SOF+RBV 群の全有害事象（81.3% vs 75.2%）、治験薬と関連のある有害事象（62.5% vs 47.3%）及び治験薬の用量調整及び休薬に至った有害事象（21.9% vs 10.1%）であった。

国内第 3 相臨床試験（GS-US-337-0113）と同じく、海外の LDV/SOF の第 3 相プログラムでは、CPT 分類が B 又は C の肝硬変（非代償性肝硬変）患者は除外されたが、代償性肝硬変患者は組入れ可能とした。LDV/SOF 群では、あらゆる有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、非肝硬変患者（それぞれ 73.8%、4.0%及び 0.5%）と肝硬変患者（それぞれ 76.6%、6.3%及び 0.9%）で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。LDV/SOF+RBV 群でも、有害事象を発現した被験者の割合は、非肝硬変患者（85.1%）と肝硬変患者（87.6%）で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。しかし、Grade 3 又は 4 の有害事象、並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、肝硬変患者（それぞれ 8.8%及び 20.4%）では、非肝硬変患者（それぞれ 4.6%及び 12.5%）の約 2 倍であった。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象が LDV/SOF+RBV 投与群で増加したことと一致して、貧血の発現率は非肝硬変患者（8.4%）よりも肝硬変患者（17.7%）のほうが高かった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 5.5）。Grade 分類された臨床検査値異常について、LDV/SOF 群又は LDV/SOF+RBV 群で肝硬変の有無別に検討した

ところ、いずれの異常の発現率についても肝硬変の有無による差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 19.5）。

LDV/SOF の肝疾患進行例を対象とした試験（GS-US-337-0123; SOLAR-1）を実施しており、この被験者集団で得られた安全性データを第 2.7.4 項に示した。

5.3.3 妊婦及び授乳婦における安全性

5.3.3.1 SOF

ソバルディ®錠 400 mg 申請時（平成 26 年 6 月 27 日）に提出済みである。

5.3.3.2 LDV

個別の配合成分としての LDV については、動物実験において直接的及び間接的な生殖毒性は見られておらず、また、検討した最高用量投与でもラット及びウサギにおいて胎児発生に対する影響は見られていない。非臨床試験で得られた生殖毒性の概要を第 2.4.4.6.1 項に示す。

5.3.3.3 LDV/SOF

LDV 及び SOF の単剤としての非臨床試験は実施されており、LDV/SOF 配合錠としての併用投与では実施されていない。LDV/SOF 配合錠として SOF 及び LDV を併用投与しても、妊婦及び授乳婦において、いずれの配合成分の作用も変化しないと予想されること、SOF 及び LDV の単剤としての試験データにより、LDV/SOF 配合錠の使用は支持される。

非臨床試験及び限られた臨床経験では、妊娠に関して、LDV/SOF の直接的又は間接的な有害性は示されていない。

SOF の主な血中代謝物である GS-331007 は、授乳ラットの乳汁中で認められた主な成分であった（SOF ではない）。LDV はラットの乳汁中で直接には測定されなかったが、哺乳中の出生児で低濃度の LDV が認められ、母乳を介して曝露したものと考えられた（第 2.4.3.3.1.3 項）。LDV 又は SOF とその代謝物がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるため、授乳婦は投与開始前に授乳を中止するか、異なる治療を行うべきである。

妊婦を対象とした、適切な対照を設定した十分な臨床試験は実施されていない。現在までに LDV 若しくは SOF を単剤として、又は LDV/SOF 配合錠を用いて実施されたすべての臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外された。各試験に組み入れられた妊娠可能な女性は、2 種類の効果の高い避妊方法を使用することとした。また、妊娠が確認された場合は、被験者を試験中止とすることとした。

5.3.4 男女別に見た安全性

国内第3相臨床試験（GS-US-337-0113）において、有害事象及び臨床検査値異常に男女差は見られなかった（第2.7.4.5.1.1.1項）。

海外のLDV/SOF第3相安全性解析集団の60.2%が男性であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 2）。LDV/SOF群では、有害事象が認められた被験者の割合は、男性（71.0%）よりも女性（79.2%）のほうが高かった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。一方、Grade 3又は4のあらゆる有害事象並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、女性被験者（それぞれ5.1%及び0.2%）と男性被験者（それぞれ3.7%及び0.7%）で同程度であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。

LDV/SOF+RBV群では、全有害事象、Grade 3又は4の有害事象並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、女性被験者（それぞれ86.7%、5.4%及び15.4%）と男性被験者（それぞれ84.5%、5.0%及び12.1%）で同程度であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。

Grade分類された臨床検査値異常について、LDV/SOF群又はLDV/SOF+RBV群において、性別は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 19.3）。

5.3.5 人種ごとの安全性

国内第3相試験（GS-US-337-0113）に組み入れられた被験者は全例（100%）が日本人であった。

ジェノタイプ1のHCV感染日本人被験者にSOF/LDVとRBVの併用又は非併用投与した際の安全性プロファイルは本項、第5.2章、第2.7.4項及び第5.3.5.1.1項GS-US-337-0113治験総括報告書に示した。

海外のLDV/SOFの第3相臨床試験の安全性集団の15.8%が黒人であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 2）。LDV/SOF群及びLDV/SOF+RBV群において、有害事象を発現した被験者の割合は黒人被験者（それぞれ65.2%及び77.4%）と比較して非黒人被験者（それぞれ75.9%及び86.9%）で高かった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。一方、Grade 3又は4の有害事象を発現した被験者の割合は、LDV/SOF群及びLDV/SOF+RBV群の両群ともに、非黒人被験者（それぞれ4.6%及び5.4%）と黒人被験者（それぞれ2.7%及び4.0%）で同程度であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。また、LDV/SOF及びLDV/SOF+RBVの両群において、治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、非黒人被験者（それぞれ0.6%及び13.7%）と黒人被験者（それぞれ0.5%及び12.9%）で同程度であった（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。

Grade分類された臨床検査値異常について、LDV/SOF群又はLDV/SOF+RBV群において、人種は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた（第5.3.5.3.2項、LDV/SOF ISS、Table 19.4）。

LDV/SOF投与時の日本人被験者と海外の第3相試験安全性解析集団との安全性プロファイルを直接比較した解析は実施していないが、現存するデータを全般的に評価したところ、日本人と白人の安全性プロファイルにも大きな違いはなかった。

5.3.6 過量投与

LDV/SOF の過量投与の臨床経験は限られている。LDV/SOF 配合錠の過量投与に対する特定の解毒剤はない。LDV/SOF の過量投与が生じた場合は、患者の臨床状態を監視し、バイタルサインをモニタリングするなど、標準的な支持療法を適宜実施すること。血液透析により、SOF の主な血中代謝物である GS-331007 が効率的に除去され、その除去率は 53%であった [P7977-0915 試験 (第 2.7.2.2.1.6 項)]。LDV の血漿蛋白結合率は高いため、血液透析によって LDV が大幅に除去される可能性は低い。

5.3.7 高齢者における安全性

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-337-0113) では、特に RBV 併用群において、65 歳以上の被験者の有害事象発現例数が 65 歳未満よりも多かった。この違いは、加齢に伴う疾患の背景要因の悪化が関係していると考えられる。特に 65 歳以上の被験者で発現率が高かったのは (65 歳以上 vs 65 歳未満)、全有害事象 (LDV/SOF 群 73.7% vs 62.0%、LDV/SOF+RBV 群 78.0% vs 75.7%)、Grade 2、3 又は 4 の有害事象 (LDV/SOF+RBV 群 20.0% vs 14.4%)、治験薬と関連のある有害事象 (LDV/SOF 群 28.1% vs 18.0%、LDV/SOF+RBV 群 58.0% vs 46.8%)、治験薬の用量調整及び休薬に至った有害事象 (LDV/SOF+RBV 群 20.0% vs 9.0%) であった (第 2.7.4.5.1.1.3 項 表 2.7.4-32)。最も頻度の高い試験治療下の有害事象である鼻咽頭炎はいずれの投与群でも同様の頻度で見られ、65 歳以上と 65 歳未満の被験者で意義のある差は見られなかった。特に貧血については LDV/SOF+RBV 群で頻度が高かったが、この群の中でも 65 歳以上の被験者での発現率 (26%、13/50 例) は、65 歳未満 (9.0%、10/111 例) に比べてより多かった。LDV/SOF のみを投与された被験者における貧血の発現率は 65 歳以上では 5.3% (3/57 例)、65 歳未満では 0% (0/100 例) であった。

海外の LDV/SOF 第 3 相安全性解析対象集団の 7.8%の被験者が 65 歳以上であった (第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 2)。LDV/SOF の第 3 相臨床試験では、試験の選択基準として年齢の上限を設定した試験はなかった (第 5.3.5.1.2 項 GS-US-337-0102、Appendix 16.1.1 ; 第 5.3.5.1.4 項 GS-US-337-0109、Appendix 16.1.1 ; 第 5.3.5.1.3 項、GS-US-337-0108、Appendix 16.1.1)。

LDV/SOF 群では、全有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、65 歳未満の被験者 (それぞれ 73.8%、4.1%及び 0.5%) と 65 歳以上の被験者 (それぞれ 76.7%、5.6%及び 1.1%) で同程度であった (第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 4.3)。

LDV/SOF+RBV 群では、全有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者の割合が、65 歳未満の被験者 (それぞれ 85.1%及び 4.7%) と比較して、65 歳以上の被験者 (それぞれ 90.3%及び 11.3%) で高かった。さらに、LDV/SOF+RBV 群の被験者では、治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の発現率も、65 歳未満の被験者 (12.0%) と比較して、65 歳以上の被験者 (33.9%) で約 3 倍高かった。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象が LDV/SOF+RBV 群で増加したことと一致して、貧血の発現率は 65 歳未満の被験者 (8.5%) よりも 65 歳以上の被験者 (22.6%)

のほうが高かった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 5.2）。

Grade 分類された臨床検査値異常について、LDV/SOF 群又は LDV/SOF+RBV 群で、RBV 併用の有無による差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 19.2）。各分類において 65 歳を超える被験者が比較的少数であったため、投与期間及び RBV の併用の有無に関して、明らかな差が生じなかった可能性がある。

5.3.8 小児における安全性

SOF 及び LDV/SOF の小児を対象とした試験は進行中及び計画中である。

5.3.9 腎機能障害患者における安全性

LDV/SOF 及び SOF の代謝物 GS331007 のポピュレーション PK 解析ではベースラインの eGFR が GS-331007 の CL/F の統計的に有意な決定因子であることを示した（第 2.7.2.3.4.9.1 項）。この結果は SOF 単味製剤の腎機能障害者を対象とした試験（P7977-0915）と一致しており、また LDV、SOF 及び GS-331007 の臨床的及び非臨床的特徴とも一致している。

国内第 3 相試験（GS-US-337-0113）では eGFR が 60 mL/分未満の被験者は除外されたため、これらの患者の臨床データは得られていない。本試験では高齢者を組み入れたことに一致して、Cockcroft Gault 式を用いて算出したベースラインの eGFR の平均値±標準偏差は 85.7±22.04 mL/分であり、ベースラインの eGFR が 90 mL/分未満の軽度腎機能障害であった被験者の割合は 64.8%であった（第 5.3.5.1.1 項 listing 4.1）。

海外の LDV/SOF の第 3 相臨床試験においても、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/分未満の被験者は除外されたため、これらの患者の臨床データは得られていない。ベースラインの eGFR が 90 mL/分未満の軽度腎機能障害であった被験者の割合は 31.4%であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 2）。

海外の LDV/SOF の臨床開発では、SOF 及び LDV を個別の薬剤として用い、腎機能障害が SOF 及び LDV の薬物動態に与える影響を評価した。SOF 及び LDV の単味製剤としての薬物動態と、LDV/SOF 配合錠の成分としての薬物動態に対する腎機能障害の影響は、同様であると予想される。軽度又は中等度腎機能障害を合併している HCV 感染患者では、SOF の用量調整は必要ないと考えられた。個別の配合成分としての SOF については、ソバルディ®錠 400 mg 申請時（平成 26 年 6 月 27 日）に提出済みである。

個別の配合成分としての LDV については、腎排泄は主な排泄経路ではなく、LDV の大部分は未変化体として糞中排泄される。GS-US-344-0108 試験では、LDV 90 mg を単回投与したときの重度腎機能障害の影響を評価した。この試験の結果に基づき、軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者では、LDV の用量調整は不要と考えられた。本試験の結果に関する詳細を第 2.7.2.2.2.2.13 項に示す。

LDV/SOF は、配合錠として軽度又は中等度の腎機能障害患者に投与することは可能と考えられる。重度腎機能障害（eGFR : 30 mL/分未満）患者又は血液透析を要する ESRD 患者における

LDV/SOF の安全性及び有効性は確立されていない。

LDV/SOF 群では、全有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象並びに治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、eGFR が 90 mL/分以上の被験者（それぞれ 74.2%、4.2% 及び 0.5%）と eGFR が 90 mL/分未満の被験者（それぞれ 73.8%、4.5% 及び 0.6%）で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。

LDV/SOF+RBV 群では、全有害事象、並びに Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者の割合は、eGFR が 90 mL/分以上の被験者（それぞれ 84.1% 及び 4.9%）と eGFR が 90 mL/分未満の被験者（それぞれ 88.4% 及び 5.8%）で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 4.3）。一方で、治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の発現率は、eGFR が 90 mL/分以上の被験者（9.4%）と比較して、eGFR が 90 mL/分未満の被験者（22.5%）で約 2 倍であった。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象が LDV/SOF+RBV 群で増加したことと一致して、貧血の発現率は eGFR が 90 mL/分以上の被験者（6.4%）と比較して、eGFR が 90 mL/分未満の被験者（16.7%）で高かった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 5.7）。Grade 分類されたヘモグロビンの臨床検査値異常の発現率も軽度の腎機能障害患者でより高かった（第 5.3.5.3.2 項、LDV/SOF ISS、Table 19.7）。

5.4 安全性情報の結論

国内第 3 相臨床試験である GS-US-337-0113 試験は早急な治療を最も必要とする日本人の慢性 HCV 感染患者を対象とし、RBV の併用又は非併用下で LDV/SOF 配合錠を評価するようデザインされていた。特に、肝疾患の進行が見られる高齢患者の組入れを可能とする基準を治験実施計画書で定めており、具体的には、組入れ時には年齢の上限は定めず、肝硬変患者を組入れ可としたことに一致して、好中球の下限に関する基準を設けず、血小板数は 50000/ μ L 超で登録可能とした。クレアチニン・クリアランスは 60 mL/分以上とした。

- LDV/SOF 配合錠の 12 週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。
- 国内第 3 相試験全体では、99.4%（316/318 例）の被験者が本剤の 12 週間投与を完了し、有害事象により中止に至った被験者は 0.6%（2/318 例）のみであった。
- 本剤と RBV の併用投与は本剤単独投与に比べて、副作用が増加し、有効性上の優位性も示されなかった。したがって、RBV 併用の必要性はないと考えられる。
- LDV/SOF 配合錠の日本人被験者における安全性プロファイルは海外の第 3 相臨床試験で得られた結果と一致していた。
- ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染日本人患者へ LDV/SOF 配合錠を投与したときの SOF、GS-331007 及び LDV の薬物動態プロファイルは、海外試験で得られた結果と同様であった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

慢性 HCV 感染症は治療により治癒が望める疾患であるが、未治療のまま放置すると著しい病的状態や死に至る場合がある。適切な治療に対する障壁として、既存治療による治療期間や治療アルゴリズムの複雑さも挙げられるが、最も大きな障壁となっているのは IFN 治療による副作用と患者自身の IFN 治療への適格性や忍容性の問題、又は同治療に対する躊躇である。

慢性 HCV 感染症治療のゴールは SVR の達成とされ、SVR は治癒の信頼性のある代替指標であることが明らかとされている{22617}, {22618}, {22619}。重要な点として、SVR は、線維化の組織学的改善、線維化の進展抑制、肝細胞癌の発症リスク低減、及び死亡率の減少と関連しており、それらは慢性 HCV 感染における臨床所見として知られている{6643}, {22614}, {22612}, {22616}。さらに、SVR は QoL の改善との関連も明らかとされている{22613}, {22615}。

日本国内におけるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症に対する標準療法は、DAA による治療レジメンとして Peg-IFN α 、RBV 及び TVR の 3 剤併用療法が初めて承認されて以来、急速な進展を見せている。2013 年 9 月には、第 2 世代の DAA レジメンとして Peg-IFN α 、RBV 及び SMV による 3 剤併用療法が承認された。SMV による 3 剤併用療法は、TVR の 3 剤併用療法を改良した治療法ではあるが、それでもジェノタイプ 1 の HCV 感染患者での有効性を最大限に得るためには、依然として Peg-IFN α 及び RBV の併用を要する{27413}, {27503}。合併症や治療への不耐容あるいは患者自身の選択により、IFN 及び RBV を用いる治療は、多くの患者に適用可能な治療選択肢とならない。2014 年 7 月、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症に対し、国内では初めての経口薬のみによる IFN 及び RBV を併用しない治療レジメンが承認された。この HCV NS5A 複製複合体阻害剤 DCV 及び HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 ASV による 24 週間併用療法は、IFN 治療に不適合若しくは不耐容、又は IFN を含む治療が無効であったジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者のウイルス血症の改善を効能・効果として承認された。DCV+ASV 併用治療により IFN を使用しない治療が可能となったが、本治療法は現在限られた患者集団でのみ承認されており、その有効性及び耐性プロファイルは十分なものではなく、特定の副作用の懸念も見られる。

このように、既存治療に比べより高い有効性と良好な耐性プロファイルを有するのみならず、NS5A の耐性変異が見られる患者に対しても有効で、安全性及び忍容性もより改善された IFN 及び RBV の投与を必要としない治療法に対する未だ満たされていない医療上の必要性が依然明らかに存在している。

6.1 HCV 感染症の治療における LDV/SOF のベネフィット

国内のガイドラインで推奨されているジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染症に対する標準治療は、Peg-IFN α の週 1 回皮下投与と RBV 経口投与の併用をベースとする治療である。Peg-IFN α +RBV をベースとする治療に HCV NS3/4A PI を上乗せすることにより、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者での SVR 率は向上したものの、Peg-IFN α +RBV+TVR 及び Peg-IFN α +RBV+SMV の治療アルゴリズムは複雑で、肝線維化の程度及び前治療への反応性に依りて最長 48 週間の投与期間が必要で

ある。さらに、これらのレジメンは投与期間中のウイルス学的反応に応じて調整を行う必要がある。SMV の忍容性は一般に TVR より良好とされるが、これらいずれのレジメンも Peg-IFN α 及び RBV の 2 剤併用にさらに上乗せした副作用が発現するのみならず、服用する錠剤数は多く、多数の薬物相互作用を伴う。日本では患者が高齢で合併症も多いことから、これらの点を考慮することは特に重要である。

最近まで、Peg-IFN α +RBV \pm PI レジメンに不適格、不耐容又は当該レジメンを受ける意思のない患者に対する治療選択肢は存在しなかった。24 週間の DCV+ASV レジメンの承認により、これらの患者にも IFN 及び RBV を使用しない治療を受けることができるようになったが、当該レジメンの有効性は SVR24 率 84.7% (188/222 例) と十分とは言えない。また、全体で 15% (34/222 例) の被験者がウイルス学的治療不成功を示し、DCV 及び ASV の両方に対する耐性変異 (大部分は NS5A-L31M/V-Y93H 及び NS3-D168E であった) の出現と関連していた。ベースライン時に NS5A 耐性変異を有する患者では治療不成功率が高く、NS5A 耐性変異を有する患者での SVR 率は 40.5% (15/37 例) であり、このうちベースライン時に Y93H 変異及び L31M/V 変異を有していた被験者での SVR 率はそれぞれ、43.3% (13/30 例) 及び 25.0% (2/8 例) であった{29482}。Y93H 及び L31M/V 変異は、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染日本人患者のそれぞれ 8.2% 及び 2.7% が有していることから{30692}、これら所見は特に重要である。さらに、当該レジメンは IFN をベースとする治療に適格な未治療患者に対する適応はなく、また、ジェノタイプ 1a の患者では SVR 率が低いことが報告されている{J 010}。

IFN 及び RBV を使用しない DCV+ACV による 24 週間の治療レジメンは、DCV 60 mg 1 日 1 回投与及び ASV 200 mg 1 日 2 回投与から構成されている。DCV+ASV 療法は IFN 及び RBV をベースとする治療法に伴う副作用の問題がなく、良好な安全性プロファイルを有すると予想されるが、DCV+ASV の第 3 相試験では、重篤な有害事象は 5.9% (13/222 例) の被験者に発現し、有害事象により治療を中止した被験者は 5.0% (11/222 例) であった。投与中止に至った有害事象で最も多かったものは ALT 又は AST の増加であり、有害事象により治療を中止した 11 例のうち 10 例がこれらの事象によるものであった{29482}。両剤の国内の添付文書には肝機能の定期的検査を行うことと記載されており、肝機能の悪化が見られた場合は DCV+ASV 療法を中止する必要がある{J1001}, {J1002}。

現在国内で利用可能な治療選択肢に基づくと、高齢の患者や進行した肝疾患を有する患者にも使用できる、簡便で、治療期間が短く、安全かつ高い有効性 (SVR 率が 95% 超) を示す IFN 及び RBV を必要としない治療レジメンに対する差し迫ったニーズが依然存在する。新規のレジメンは治療前に NS5A 耐性変異を有する患者にも有効性を示し、良好な耐性プロファイルを示す必要がある。このような治療法は、日本国内の HCV 感染関連疾患の罹患率、有病率、それらに伴う現在及び将来的負担に対し大きな影響を与える可能性がある。

1 日 1 回 1 錠による投与レジメンは HCV 感染症治療に大きな進歩をもたらし、代償性肝硬変を有する患者集団、Peg-IFN α +RBV+PI レジメンが無効であった患者集団及び NS5A 耐性変異を有する患者集団を含む、ジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の HCV 感染患者に対して、安全かつ高い有効性 (SVR 率 100%) を示し、治療期間は 12 週間と短く、IFN 及び RBV の併用を必要としない治療法を提供する。

LDV/SOFによる治療のベネフィットは以下のとおりである。

- LDV/SOFは好ましい臨床薬理学的プロファイルを有している。
 - － LDV/SOFは1日1回1錠を投与する、LDV 90 mg及びSOF 400 mgを含有する配合錠であり、食前又は食後を問わず投与可能で、多くの薬剤と併用することができ、用量調整は不要である。
 - － LDV/SOFの薬物相互作用プロファイルは良好で、SOF、その主要代謝物GS-331007及びLDVは一般的な薬物代謝酵素系の基質ではなく、CYP又はUGT1A1を介する薬物相互作用に関与する可能性は低い。
 - － 曝露とウイルス学的応答性の間に一定の傾向は見られていない：ウイルス学的応答は、本剤の開発プログラムで評価された治療レジメン及び対象患者集団を通じて、一貫して高かった。
 - － 曝露と有害事象の間に関連は見られていない：LDV、SOF及び主要代謝物GS-331007の薬物動態は、疲労、頭痛、悪心、不眠症又はリパーゼの異常変動を問わず同様であった。
- ジェノタイプ1（1a及び1b）の慢性HCV感染被験者において、LDV/SOFは高いウイルス学的応答率を示した。未治療及び前治療のある被験者、また人口統計学的特性、疾患特性及び合併症の状況も様々な被験者を問わず、高い有効性を示した。
 - － LDV/SOFによる12週間投与は、未治療及び前治療のあるジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者において、肝硬変の有無に関わらず高いSVR12率[国内第3相試験：100%、海外第3相試験（ION-1、ION-2及びION-3試験）：93.6%～97.7%]を示した。
 - － LDV/SOFによる12週間投与は、肝硬変を有する未治療又は前治療のある被験者において、高いSVR12率を示した。
 - 【肝硬変あり－未治療】国内第3相試験：100%（13/13例）、海外第3相試験（ION-1試験）：94.1%（32/34例）
 - 【肝硬変あり－前治療あり】国内第3相試験：100%（27/27例）、海外第3相試験（ION-2試験）：86.4%（19/22例）
 - － LDV/SOFによる12週間投与は、PI+Peg-IFN α +RBV療法による前治療が無効であった、国内では他の確立した治療選択肢がない被験者に対しても高いSVR12率[国内第3相試験：100%（14/14例）、海外第3相試験（ION-2試験）：93.9%（62/66例）]を示した。
 - － LDV/SOFによる12週間投与は、NS5A耐性変異を有する患者においても高いSVR12率[国内第3相試験：100%（41/41例）]を示した。
 - － 従来から再燃と関連するとされている要因（65歳以上、高BMI、ジェノタイプ1a、高ウイルス量及びIL28B遺伝子型「non-CC」）は、SVR12率に大きな影響を及ぼさなかった。
- 本剤は好ましい耐性プロファイルを有する。

- LDV 及び SOF とともに広範な既知の耐性変異について検討された。これらには、非ヌクレオシド阻害剤 (NNI) 及び RBV に影響する NS5B 耐性変異や、HCV プロテアーゼ阻害剤に影響する NS3 耐性変異が含まれている。
- 本剤と RBV による再治療により、NS5A 耐性変異や NS5B NI 耐性変異 S282T の存在下でも奏効することが確認されている。
- LDV/SOF による治療期間は短く、IFN 及び RBV を併用しない一剤型の治療レジメンである。
 - LDV/SOF は投与上の制限がほとんどない。LDV/SOF は食前又は食後を問わず投与することができ、多くの薬剤と併用可能である。RBV や Peg-IFN とは異なり、用量調整は不要である。
 - LDV/SOF は配合錠 1 錠を 1 日 1 回、12 週間投与する。治療期間は短縮され、特定のレスポンスガイドアルゴリズムを要さず簡便であるほか、多くの錠剤を服用したり、複雑な薬物相互作用の管理を必要としないことから、治療に対するアドヒアランスは向上すると考えられ、その結果、全体の SVR 率も高くなると考えられる。
- LDV/SOF は安全かつ忍容性に優れており、既存の標準療法を上回る安全性プロファイルを有する。
 - LDV/SOF の安全性プロファイルは、臨床開発プログラムにおいて十分に特徴づけられており、臨床的に意味のある安全性シグナルは認められていない。有害事象による投与中止、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、又は Grade 3 又は 4 の臨床検査値はまれであった。GS-US-337-0113 試験で死亡例が 1 例認められたが、併存疾患（感染症）が心停止に至った最も考えられる死因であった。
 - LDV/SOF の治療レジメンから RBV が除かれたことにより、有害事象の発現頻度及び臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は著しく減少する。さらに、RBV が併用された群とは対照的に、併用されなかった群では、治療に関連した QoL の低下が見られなかった。
 - 現行の IFN をベースとした標準療法とは対照的に LDV/SOF を投与した被験者は RBV 併用の有無に関わらず、IFN に伴う毒性として知られている好中球減少（国内第 3 相試験での発現頻度：0%）、インフルエンザ様症状（1.9%）、うつ病（0%）の発現が見られない、又は発現は非常にまれであった。

6.2 リスク

LDV/SOF の配合錠 1 錠による、1 日 1 回の 12 週間投与において、臨床的に問題となる安全性に関するシグナルは検討した被験者集団では特定されていない。本剤投与に関連する既知のリスクは限定的であり、現在検討中又は検討が予定されている要因として以下が考えられる。

- 安全性及び有効性に関するデータが限られている又は得られていない患者集団における LDV/SOF の使用

- LDV/SOF のような新規性の高い有効な治療は、医療上の必要性が高いため、安全性及び有効性に関するデータが限られている又は得られていない患者集団で使用される可能性がある。これら患者では、未知又はより重症度の高い副作用が発現するリスクがある。ギリアド社では HCV/HIV 重複感染患者、肝疾患が進行した患者及び肝移植手術を行った患者における試験を実施又は計画している。
- 重度の腎機能障害患者における LDV/SOF の使用
 - 重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/分未満) 又は血液透析が必要な末期腎不全 (ESRD) 患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

6.3 申請治療レジメンの根拠

第 3 相試験で得られたデータに基づき、LDV/SOF の用法として、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者に対し、代償性肝硬変の有無にかかわらず、12 週間投与を設定した。

6.4 結論

今回申請した LDV/SOF による 12 週間の治療レジメンは、代償性肝硬変を含め、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 患者に対し、治療期間が短く、簡便で、忍容性が良好かつ有効性の高い、IFN 及び RBV の併用が不要な経口剤のみの治療を提供する。さらに、LDV/SOF による治療は、レスポンスガイドアルゴリズムが不要で、既存治療（最大 48 週間の IFN をベースとした治療又は 24 週間の DCV+ASV 併用治療）と比較して投与期間も半減している。LDV/SOF は良好な安全性プロファイルを示し、その短縮された治療期間により既存の標準療法に比較して治療中止率は低い。今回申請した LDV/SOF による治療レジメンは、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者における重要な新しい治療選択肢の一つになると考えられる。

LDV/SOF による治療レジメンは、現在有効な治療選択肢のない、前治療のある患者に対しても有効な治療選択肢となると考えられる。最近まで、Peg-IFN α +RBV+PI レジメンに不適格、不耐容又は当該レジメンを受ける意思のない患者には、他の治療選択肢は存在しなかった。前治療が無効であった患者に対し、Peg-IFN α +RBV+SMV 投与レジメンが適応症を有しているが、この 3 剤併用療法による国内第 3 相試験では、これらの患者集団での SVR 率は約 36%~51%であったと報告されている {28045}, {30697}, {30696}。DCV+ASV による 24 週間治療レジメンが最近承認されたことにより、これらの患者集団に対し IFN 及び RBV を使用しない治療選択肢をもたらしたが、本レジメンの有効性は十分とはいえず、前治療無効、IFN 治療に不適格及び不耐容例での SVR 率はそれぞれ、80.5% (70/87 例)、85.0% (85/100 例) 及び 94.3% (33/35 例) であった {29482}。LDV/SOF の臨床開発プログラムには Peg-IFN α +RBV+PI レジメン無効例を含め、前治療で効果が得られなかった患者集団（前治療での再燃例、ブレイクスルー例、無効例及び IFN 不耐容例が含まれる）を組み入れており、これらの患者集団での SVR12 率は、前治療無効例を含め、一貫して高かった。

最近承認された DCV+ASV による 24 週間治療レジメンは、現段階では IFN をベースとする治

療に適格な未治療患者に対する適応はなく、また、ジェノタイプ 1a の患者では SVR 率が低いことが報告されている [J 010]。LDV/SOF による 12 週間投与は、未治療の被験者での高い SVR12 率を示し、国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) での SVR12 率は 100%、海外第 3 相試験での SVR12 率は 95.4%~97.7% の範囲であった。国内第 3 相試験ではジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者が 3.1% (10/318 例) 含まれていたが、これらの被験者全例が SVR12 を達成した (100%)。

現在、ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者の多くが、Peg-IFN α 及び/又は RBV に関連する禁忌等による使用上の制限から、これらの治療に不適格や、治療を希望しない、不耐容の状況にある。また、Peg-IFN α 及び RBV の使用には低コンプライアンスに関連する重大な問題が伴っており、安全性や忍容性の問題で早期に用量調整、休薬又は投与中止を要する場合も多い。したがって、Peg-IFN α 及び RBV を使用しない治療レジメンには、忍容性や治療完遂率の改善において大きなベネフィットがある。

これまでに得られている未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者 2400 例を超えるデータから、LDV/SOF は HCV 感染治療において Peg-IFN α 及び RBV の併用を必要とせず、単剤による経口投与の治療法を提供するものである。この新たな治療レジメンは、治療期間が短く、有効性の高い (国内試験での SVR 率 100%、試験全体での SVR 率 93%超) 治療法であり、Peg-IFN α 及び RBV の治療に関連する重大な副作用を伴わない。前述したとおり、日本人 C 型慢性肝炎患者は概して高齢で、前治療がある患者が多く、肝硬変を含む進行した肝疾患を有している。LDV/SOF の国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) では、従来再燃に関連するとされている要因 (年齢 65 歳以上、高 BMI、ジェノタイプ 1a、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型「non-CC」) は SVR12 率に影響を及ぼさなかった。国内国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) で LDV/SOF のみによる 12 週間投与での SVR12 率は、65 歳以上の被験者で 100% (57/57 例)、肝硬変を有する被験者で 100% (40/40 例) であった。このように LDV/SOF 治療による抗ウイルス効果は、全ての被験者集団を通じて一貫して高く、この IFN 及び RBV を使用しない経口投与のみの治療レジメンは、これまで治療が困難であるとされていた患者を含む日本人慢性 HCV 感染患者に対する好ましい治療レジメンとなることが示された。重要な点として、LDV/SOF は、Peg-IFN α +RBV+PI レジメンを含む IFN をベースとする既存の標準療法で効果が得られなかったジェノタイプ 1 の HCV 感染患者においても高い SVR 率 (90%超) を示す、IFN 及び RBV を使用しない初めての治療法となる。第 3 相試験の結果から、LDV/SOF による 12 週間投与レジメンは、代償性肝硬変 (CPT 分類 A) を含め、未治療患者及び前治療のある患者のいずれに対しても適用できることが示されている。国内第 3 相試験では、CPT 分類 B 又は C (非代償性肝硬変) の患者を除外したが、海外で実施された GS-US-337-0123 (SOLAR-1) 試験成績から、LDV/SOF は肝機能障害の重症度を問わず投与できる可能性が示唆されている。

本 LDV/SOF は良好な耐性プロファイルを有している。LDV 及び SOF はともに広範な既知の耐性変異パネルで検討されており、それぞれ自身とは異なる、他のクラスの阻害剤による耐性変異に対しても強い効力を維持していた。臨床上の観点から、ウイルス配列と治療成績の間で高い予測値は認められず、NS5A 耐性変異を有する被験者の大多数が SVR12 を達成した。また、NS5A 耐性変異及び NS5B NI 耐性変異 S282T が認められた場合でも、LDV/SOF+RBV による再治療により治療成功に至る例が示されている。LDV/SOF と対照的に、DCV+ASV による 24 週間併用投与

はベースラインに NS5A 耐性変異及び NS3/4A 耐性変異を有する患者での低い抗ウイルス活性が認められ、また、耐性プロファイルは十分ではなく、DCV 及び ASV に対する抵抗性は両化合物に対する耐性変異（主として NS5A の L31M/V、Y93H 及び NS3 の D168E）の出現と関連していた {29482}。

本 LDV/SOF は食前又は食後を問わず投与可能であり、ほとんどの薬剤と併用可能である。また、用量調整の必要はない。LDV/SOF の薬物相互作用プロファイルは良好である。曝露とウイルス学的応答性又は有害事象の発現の間に関連性は見られていない。

第 3 相試験を通じて、LDV/SOF 又は LDV/SOF と RBV の併用による治療は、概して忍容性は良好であり、有害事象による投与中止、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値の発現はほとんどなかった。GS-US-337-0113 試験で認められた死亡例 1 例は、併存疾患（感染症）により心停止に至った可能性が示唆されていた。対象とされた患者集団において、LDV/SOF による 1 日 1 回 1 錠の 12 週間投与レジメン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。また、LDV/SOF レジメンから RBV が除かれたことにより、有害事象の発現頻度及び臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は著しく減少する。

国内第 3 相試験で検討され、今回申請する LDV/SOF の治療レジメンは、IFN 及び RBV を使用しない忍容性に優れた経口レジメンであり、治療対象となる適用可能な患者集団の拡大が期待される。国内第 3 相試験の治験実施計画書では、本試験に組み入れられる被験者が早急に治療を必要とする日本人患者集団を反映するように適格性基準を設定した。具体的には、未治療及び前治療のある被験者を共に適格とし、Peg-IFN α +RBV+PI の 3 剤併用療法で効果が得られなかった前治療のある被験者をも対象とした。肝硬変を有する割合の高い患者層に合わせ、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 以上で登録可能とした。これらの適格性基準の設定により、現在利用されている IFN をベースとする治療では、通常、治療対象から除外される患者集団の組入れを可能としていた。国内第 3 相試験における LDV/SOF の安全性プロファイルは海外試験と同様であり、65 歳以上の被験者や、肝硬変の有無を問わず忍容性は良好であり、IFN を含む治療レジメンに不耐容であった前治療のある被験者及び IFN をベースとした治療に不適格な未治療被験者を含め、全ての患者集団において優れた忍容性が認められた。以上より、LDV/SOF による治療は、安全性又は忍容性の問題によって IFN をベースとした治療に不適格又は不耐容であり、既存治療の恩恵を受ける機会のない患者に対しても重要な治療選択肢を提供するものと考えられる。最近承認された IFN 及び RBV を使用しない治療法レジメンである DCV+ASV 治療レジメンは、Peg-IFN α 及び RBV 治療による重大な毒性を伴わない良好な安全性プロファイルを持つと期待されたが、DCV+ASV の国内第 3 相試験では、全体で 12.6% (28/222 例) の被験者が主として有害事象や有効性の欠如により早期に治療を中止している。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例 11 例中 10 例を占めた {29482}。

以上より、LDV/SOF は国内の未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者における未だ満たされない医療上の必要性を満たす可能性を有する。LDV/SOF の高い抗ウイルス効果及び良好な耐性プロファイルに加え、好ましい安全性及び忍容性プロファイル、既存治療に比べて大幅な治療期間の短縮が見込まれることにより、LDV/SOF 配合錠は日本国内における肝炎の

進行に伴う潜在的な将来の負担軽減に大きく寄与すると考えられる。

LDV/SOF の進行中又は計画中の試験として、移植前及び移植後の患者、進行した肝疾患を有する患者、腎疾患患者並びに HCV/HIV 重複感染患者を対象とした試験があり、本申請資料で概括された集団で観察された高い有効性と良好な安全性プロファイルが、これらの重要な患者集団でも示されることが期待されている。

7. 参考文献

- 3302 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. (第 5.4.23 項)
- 6643 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. *Gastroenterology* 2002;122 (5):1303-13. (第 5.4.74 項)
- 11178 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. *J Clin Invest* 1999;104 (2):147-53. (第 5.4.36 項)
- 12558 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)
- 13693 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)
- 14093 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. *N Engl J Med* 1999;341 (8):556-62. (第 5.4.2 項)
- 19682 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)
- 19705 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)
- 20200 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. (第 5.4.29 項)
- 21156 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. (第 5.4.55 項)
- 21450 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 (第 5.4.80 項)
- 21479 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)
- 22061 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)
- 22063 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. (第 5.4.30 項)
- 22064 Kumada H, Toyota J, Okanou 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. (第 5.4.54 項)
- 22066 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)
- 22076 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)
- 22077 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)
- 22099 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. *Hepatol Res* 2007;37 (9):676-91. (第 5.4.44 項)
- 22110 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)
- 22168 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)
- 22554 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. (第 5.4.59 項)
- 22612 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. (第 5.4.95 項)
- 22613 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. (第 5.4.81 項)
- 22614 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. (第 5.4.83 項)
- 22615 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. (第 5.4.99 項)
- 22616 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 coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012;55 (5):728-36. (第 5.4.7 項)
- 22617 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. (第 5.4.19 項)
- 22618 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. (第 5.4.31 項)
- 22619 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. (第 5.4.92 項)
- 22973 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)
- 23425 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. (第 5.4.18 項)
- 23664 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. (第 5.4.56 項)
- 23806 Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol* 2013;48 (1):1-12. (第 5.4.12 項)
- 23807 Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: First edition, May 2012, The Japan Society of Hepatology. *Hepatol Res* 2013;43 (1):1-34. (第 5.4.38 項)

- 23808 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)
- 23953 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. (第 5.4.22 項)
- 23954 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. *Molecular nutrition & food research* 2008;52 (7):772-9. (第 5.4.39 項)
- 23955 Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75 (6):546-57. (第 5.4.65 項)
- 24149 COPEGUS® (ribavirin, USP) TABLETS. US Prescribing Information. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ. Revised: February 2013. (第 5.4.15 項)
- 27413 OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use. US Prescribing Information. Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products. Titusville, NJ. Revised November 2013. (第 5.4.70 項)
- 27503 SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. December 2013. (第 5.4.85 項)
- 27934 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)
- 28045 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)
- 29482 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)
- 29695 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)
- 29700 Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi 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)
- 29701 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)
- 30692 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. (第 5.4.87 項)
- 30696 Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi 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)
- 30697 Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi 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)
- J 005 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 (第 5.4.108 項)
- J 006 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)
- J 007 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)

- J 010 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)
- J 044 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. (第 5.4.106 項)
- J 153 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. *Hepatol Int* 2009;3:468-79. (第 5.4.46 項)
- J 154 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. (第 5.4.100 項)
- J1001 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 (第 5.4.103 項)
- J1002 スンペプラ®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 (第 5.4.102 項)