

ソバルディ® 錠 400 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

1.	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	8
1.1.	背景及び概観	8
1.1.1.	製剤設計	8
1.1.2.	溶出性	10
1.1.3.	分析法	11
2.	個々の試験結果の要約	17
2.1.	SOF	17
2.1.1.	P7977-0111 試験	17
2.1.2.	P7977-1318 試験	21
2.1.3.	GS-US-334-0131 試験	25
3.	全試験を通しての結果の比較と解析	27
3.1.	バイオアベイラビリティ	27
3.2.	食事の影響	27
3.3.	考察及び結論	28
4.	付録	29
4.1.	申請 SOF 錠の組成	30
4.2.	GS-9851 製剤及び SOF 製剤の <i>in vitro</i> 溶出試験の要約	31
4.3.	生物薬剤学試験の概要表	33
4.4.	各試験で用いた分析法の要約	35
4.5.	各試験の長期保存安定性データの要約	42
4.6.	ヒト血漿、全血及び尿中の併用投与薬剤の定量	55
4.6.1.	ヒト血漿中 GS-0938 の定量	55
4.6.2.	ヒト血漿中エムトリシタビン及びテノホビルの定量	55
4.6.3.	ヒト血漿中ダルナビルの定量	56
4.6.4.	ヒト血漿中エファビレンツの定量	56
4.6.5.	ヒト血漿中ラルテグラビルの定量	57

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

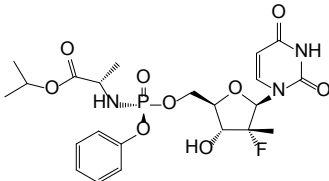
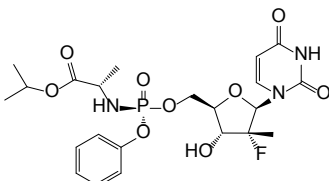
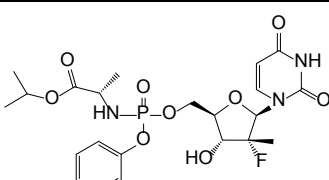
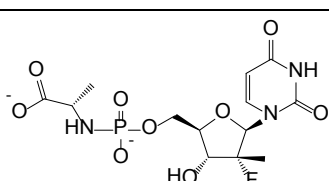
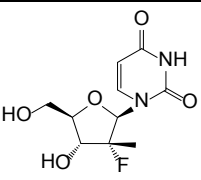
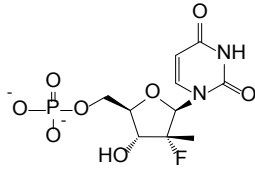
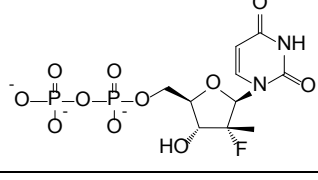
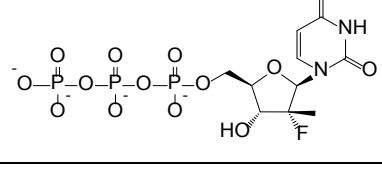
ソバルディ®錠 400 mg

4.6.6.	ヒト血漿中リルピビリンの定量	57
4.6.7.	ヒト血漿中リトナビル及びアタザナビルの定量.....	58
4.6.8.	ヒト血漿中ジドブジン及びラミブジンの定量.....	58
4.6.9.	ヒト血漿中メサドンの定量	59
4.6.10.	ヒト全血中シクロスポリンの定量.....	59
4.6.11.	ヒト全血中タクロリムスの定量	60
4.6.12.	ヒト尿中 GS-0938 の定量.....	60
5.	参考文献.....	62

表目次

表 2.7.1 - 1	第 3 相ピボタル試験で使用した SOF の結晶形.....	9
表 2.7.1 - 2	主要な臨床薬理試験で使用した SOF 製剤の要約.....	10
表 2.7.1 - 3	ヒト血漿中 GS-9851、GS-566500、GS-331007 及び GS-606965 の分析法バリデーション結果.....	12
表 2.7.1 - 4	ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果 (■ 86-0938 試験)	13
表 2.7.1 - 5	ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果 (■ 60-1323 試験)	14
表 2.7.1 - 6	ヒト尿中 GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果.....	14
表 2.7.1 - 7	ヒト尿中 SOF の分析法バリデーション結果.....	15
表 2.7.1 - 8	透析液中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果.....	16
表 2.7.1 - 9	P7977-0111 試験 : GS-9851 カプセル (絶食下)、SOF 錠 (絶食下) 又は SOF 錠 (高脂肪食摂取下) 単回投与時の GS-331007 薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)	19
表 2.7.1 - 10	P7977-0111 試験 : GS-9851 カプセル (絶食下)、SOF 錠 (絶食下) 又は SOF 錠 (高脂肪食摂取下) 単回投与時の GS-331007 の統計解析結果 (薬物動態解析対象集団)	19
表 2.7.1 - 11	P7977-0111 試験 : GS-9851 カプセル (絶食下)、SOF 錠 (絶食下) 又は SOF 錠 (高脂肪食摂取下) 単回投与時の GS-9851/SOF 薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)	20
表 2.7.1 - 12	P7977-1318 試験 : SOF 錠 (200 mg 錠×2 又は 400 mg 錠×1) 投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)	22
表 2.7.1 - 13	P7977-1318 試験 : SOF 錠 (200 mg 錠×2 又は 400 mg 錠×1) 投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータの統計学的比較 (薬物動態解析対象集団)	23
表 2.7.1 - 14	P7977-1318 試験 : SOF 錠 (200 mg 錠×2 又は 400 mg 錠×1) 投与後の SOF の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)	24
表 2.7.1 - 15	GS-US-334-0131 試験 : SOF 錠 (Form ■、コホート 1 及び 3) 及び SOF 錠 (Form ■、コホート 5) 投与後の SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの統計学的比較 (薬物動態解析対象集団)	26

ソホスビル並びにそのジアステレオマー及び代謝物の説明

開発番号 (旧開発番号) 一般名 略称	構造式	説明
GS-7977 (PSI-7977) ソホスビル SOF		原薬 ヌクレオチドプロドラッグ
GS-491241 (PSI-7976)		ヌクレオチドプロドラッグ ジアステレオマー
GS-9851 (PSI-7851)		ヌクレオチドプロドラッグ：ソホスビル及びそのジアステレオマー（GS-491241）の混合物（1：1）
GS-566500 (PSI-352707)		代謝物 ヌクレオシド誘導体一リン酸アラニン
GS-331007 (PSI-6206)		代謝物 ヌクレオシド誘導体
GS-606965 (PSI-7411)		代謝物 ヌクレオシド誘導体一リン酸
GS-607596 (PSI-7410)		代謝物 ヌクレオシド誘導体二リン酸
GS-461203 (PSI-7409)		活性代謝物 ヌクレオシド誘導体三リン酸

略号一覧

略号	日本語	英語
3TC	ラミブジン	lamivudine
AM	分析法	analytical method
ATV	アタザナビル	atazanavir
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve
AUC _{exp}	AUC _{inf} の中で最終検出可能時点から無限時間までが占める割合	percent of AUC _{inf} , which was based on extrapolation of AUC _{0-last} to infinity, calculated as $(AUC_{inf} - AUC_{0-last}) \times 100 / AUC_{inf}$
AUC _{0-t} , AUC _{last} , AUC _{0-last}	ゼロ時間から最終検出可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC _{0-inf} , AUC _{inf}	ゼロ時間から無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as $AUC_{0-last} + (C_{last} / \lambda_z)$
BA/BE	バイオアベイラビリティ／生物学的同等性	bioavailability/bioequivalence
BCS	生物薬剤学分類システム	biopharmaceutics classification system
CI	信頼区間	confidence interval
C _{last}	最終検出時点の濃度	The last observed quantifiable concentration of the drug
CL/F	見かけの全身クリアランス	apparent oral clearance, calculated as $Dose / AUC_{inf}$
CL _{renal}	腎クリアランス	amount excreted in urine _{0-t} / AUC _{0-last}
C _{max}	最高血漿中濃度	maximum observed plasma concentration of drug
CsA	シクロスポリン	cyclosporine (cyclosporin A)
CSR	治験総括報告書	clinical study report
%CV	変動係数	percent coefficient of variation
DRV	ダルナビル	darunavir
EFV	エファビレンツ	efavirenz
FTC	エムトリシタビン	emtricitabine
Gilead	ギリアド・サイエンシズ	Gilead Sciences, Inc.
GLSM	最小二乗幾何平均	geometric least-squares mean
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	high-performance liquid chromatography
JP	日本薬局方	Japanese Pharmacopoeia
JPE	医薬品添加物規格	Japanese Pharmaceutical Excipients
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry
LLOQ	定量下限	lower limit of quantitation
LTSS	長期保存安定性	long term storage stability
M, m	モジュール	module

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

略号	日本語	英語
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
RAL	ラルテグラビル	raltegravir
RBV	リバビリン	ribavirin
%RE	相対誤差	percent relative error
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RTV	リトナビル	ritonavir
TDF	テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩	tenofovir disoproxil fumarate
TFV	テノホビル	tenofovir
TM	試験法	test method
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間	time (observed time point) of C _{max}
USP	米国薬局方	United States Pharmacopeia
UV	紫外線	ultraviolet
V _z /F	見かけの分布容積（終末相）	apparent volume of distribution in the terminal phase calculated as Dose/(λ _z × AUC _{inf})
ZDV	ジドブジン	zidovudine

1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

1.1. 背景及び概観

ソホスブビル（SOF）の製剤及び臨床用量は、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する 2 試験並びに薬物動態試験の結果に基づいて選択した。バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した P7977-0111 試験（第 5.3.1.2.1 項）及び P7977-1318 試験（第 5.3.1.2.2 項）はそれぞれ本項、第 2.1.1 章及び第 2.1.2 章に要約している。SOF 錠（Form ■）と SOF 錠（Form ■）の結晶形間の薬物動態を比較した GS-US-334-0131 試験（第 5.3.3.4.1 項）の結果は本項、第 2.1.3 章に要約している。

1.1.1. 製剤設計

結晶性の SOF を用いて、頑健性のある即放性固形製剤を開発することを主目的として市販用製剤の処方開発を行った。主として SOF 原薬結晶形の物理学的性質、製剤の性能と製造性に基づき、SOF 錠の開発と剤形の選択を進めた。

今回の申請に含めた第 1 相臨床試験のうち P7977-0111 試験では、SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 をほぼ同量含む非晶質混合物の GS-9851 を使用した。

海外規制当局及び臨床上の要望に沿って、単一の異性体化合物を開発するため、以後の試験は単一異性体として SOF を原薬に用いて実施した。GS-9851 と SOF を比較評価したバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験（P7977-0111 試験、本項、第 2.1.1 章）で、SOF は GS-9851 よりも相対的バイオアベイラビリティが高かった。開発初期の SOF 原薬は、■の結晶形 Form ■として単離された。前期第 2 相試験では、この Form ■の SOF 原薬を用いて、一連の■造粒工程を用いて製造した SOF 錠（Form ■、100 及び 200 mg 錠）を使用した。

第 2 相試験で得られた有効性及び安全性の結果に基づき、以後の開発に使用する SOF の臨床用量は 1 日 1 回 400 mg と設定し、初期の第 3 相試験である P7977-1231 試験及び GS-US-334-0107 試験では SOF の Form ■原薬を用いて製造した SOF 錠（Form ■、200 及び 400 mg 錠）を使用した。この SOF 200 mg 錠と 400 mg 錠の生物学的同等性は P7977-1318 試験（本項、第 2.1.2 章）で評価した。その後、SOF の■の結晶形である Form ■原薬を開発し、Form ■は水溶液中で十分に安定であり、結晶形 Form ■と比較して吸湿性及び物理的安定性に関する物理的化学的性質が優れていることが明らかになった。以後の第 3 相試験である GS-US-334-0108 試験（FUSION）、GS-US-334-0118 試験及び GS-US-334-0133 試験（VALENCE）では、Form ■の SOF 原薬を用いて、市販用の処方及び製造工程で製造した 400 mg 錠を使用した。結晶形間の SOF 錠（Form ■）及び SOF 錠（Form ■）の生物学的同等性は GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.1.3 章）で評価した。

本 CTD に含めた全ての第 1 相及び完了した第 2 相試験では SOF 錠（Form ■）を使用した。第 3 相ピボタル試験で使用した SOF の結晶形を表 2.7.1 - 1 に示す。これらの試験の有効性の結果は第 2.7.3 項に記載している。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.1 - 1 第 3 相ピボタル試験で使用した SOF の結晶形

Sofosbuvir Polymorph	Tablet Strength (mg)	Phase 3 Study
Form I	200	P7977-1231 (FISSION)
	400	GS-US-334-0107 (POSITRON)
Form II	400	GS-US-334-0133 (VALENCE)
		GS-US-334-0118
		GS-US-334-0108 (FUSION)

主要な臨床薬理試験で使用した SOF 製剤の要約を表 2.7.1 - 2 に示す。

表 2.7.1 - 2 主要な臨床薬理試験で使した SOF 製剤の要約

Product	Drug Substance Form	Formulation	Study	Evaluation and Reference Studies Submitted to the SOF JNDA	Summary of Results Location
GS-9851	Amorphous, diastereomeric mixture of Sofosbuvir Form I and GS-491241	Formulation 1 (Powder in capsule and oral solution)	P7977-0111 Phase 1 Formulation BA and Food Effect	P7977-0111	Section 2.1.1
Sofosbuvir	crystalline Sofosbuvir Form I	Formulation 2 (Sofosbuvir 100-mg tablets)		P7977-0111, P7977-0221	
		Formulation 3 (Sofosbuvir 200- and 400-mg tablets)	P7977-1318 Phase 1 Formulation BE and Food Effect	P2938-0515, P7977-0613, P7977-0814, P7977-0915, P7977-1318, P7977-1819, P7977-1910, GS-US-334-0111	Section 2.1.2
			GS-US-334-0111 Phase 1 Ethnic difference PK and Safety		m2.7.2, Section 2.2.1
	crystalline Sofosbuvir Form I	Formulation 4 (Sofosbuvir 400-mg tablets) Final Marketing Formulation	GS-US-334-0131 Phase 1 Formulation PK (Cohort 5 only)	P7977-1910, GS-US-334-0131	Section 2.1.3 m2.7.2, Section 2.2.2

申請 SOF 製剤は黄色のカプセル型フィルムコーティング錠で、片面に「GSI」、もう片面に「7977」が刻印されている。この錠剤は有効成分として SOF 400 mg、添加物としてマンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムを含有する。黄色のフィルムコーティングは、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、タルク及び黄色酸化鉄を含有する。申請 SOF 錠の組成を付録 4.1 に示している。

1.1.2. 溶出性

申請する SOF 400 mg 錠は即放性の固形経口製剤である。生物薬剤学分類システム（BCS）によると、SOF は高溶解性、低膜透過性（BCS 3）の薬剤である。

治験薬の溶出性のまとめを付録 4.2 に示す。治験薬の溶出試験は pH6.8 のリン酸緩衝液中で実施した。GS-9851 カプセル剤は米国薬局方（USP）I 型装置（回転バスケット）を用い、全ての SOF

錠は USP-II 型装置（パドル）を用いて試験した。全ての試験はシンク条件となる十分量の媒体中で行い、溶出した治験薬の割合（%）は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分離後、紫外線（UV）検出で測定した結果から算出した。開発中に複数の溶出試験法を用いた。これらの試験条件（例えば、媒体の組成、バスケット・パドルの回転速度）を付録 4.2 に示した。

付録 4.2 に示した全ての治験薬は即放性固形製剤と一致する溶出挙動を示した。ロット [REDACTED] (Form [REDACTED]) を用いて製造された SOF 400 mg 錠は、出荷時に同錠剤の製造業者であった [REDACTED] ([REDACTED], 米国) の分析法 AM-1300.00 を用い、以降、Gilead Sciences, Inc. (Gilead) では、市販用製剤出荷時に使用予定の溶出試験法 TM-195 を用いて試験を行った。その後のロット [REDACTED] (Form [REDACTED]) を用いて製造された SOF 400 mg 錠は同じく、市販用製剤出荷時の溶出法試験法である TM-195 により評価が行われており、結晶形間での直接比較が可能であった。SOF 錠 (Form [REDACTED]) 及び SOF 錠 (Form [REDACTED]) の溶出性は類似し、いずれも 30 分以内にほぼ完全に（それぞれ 98% 及び 101%）溶出した。

1.1.3. 分析法

ヒト血漿、尿及び透析液中 SOF 並びに代謝物の定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法及びそのバリデーションデータを、本項の第 1.1.3.1 章から第 1.1.3.6 章に記載した。SOF 錠と併用投与した薬剤の生体試料中薬物濃度分析法は付録 4.4 に示している。

全てのバリデーション方法は生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン [1] に従った。バリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に示し、生体試料分析報告書は第 5 項の該当する治験総括報告書（CSR）のサブフォルダーに添付している。

CTD に含まれる各臨床試験での分析法、バリデーション報告書及び生体試料分析報告書の要約を付録 4.4 に示した。各臨床試験の試料採取日、試料分析日及び最初の試料採取日から最後の試料分析日までの期間及び長期保存安定性（LTSS）データの要約を付録 4.5 に示した。

全ての試料は LTSS データによって保証された期間内で分析した。期間が長い臨床試験で採取された試料は、保証された LTSS 期間内で数回に分けて分析した。

GS-9851 に含まれる SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 を分割する測定法を用いて、SOF が試料取扱い中又は保存中に *in vivo* 及び *in vitro* のいずれにおいても GS-491241 に変換しないことが示唆された（AD-334-2014 試験、[第 4.2.2.1.11 項](#)）。

1.1.3.1 ヒト血漿中 GS-9851 及びその代謝物の定量

ヒト血漿中 GS-9851 並びに代謝物である GS-566500、GS-331007 及び GS-606965 の同時定量法が最初に [REDACTED] ([REDACTED], 米国) で開発された。ヒト血漿から GS-9851、GS-566500、GS-331007、GS-606965 及び内標準物質（GS-9851-d₄、GS-566500-d₄、GS-331007-d₄ 及び GS-606965-d₄）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）で測定した（報告書番号 [REDACTED] 86-0901、[第 5.3.1.4.10 項](#)）。

GS-9851 の定量範囲は 5～5000 ng/mL であった。GS-566500、GS-331007 及び GS-606965 の定量範囲は 10～5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、Quality Control (QC) 試料、ブランク試料

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて P7977-0111 試験、P7977-0422 試験及び P7977-0613 試験で採取した血漿中の GS-9851、GS-566500、GS-331007 及び GS-606965 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 3 に示す。

表 2.7.1 - 3 ヒト血漿中 GS-9851、GS-566500、GS-331007 及び GS-606965 の分析法バリデーション結果

	GS-9851	GS-566500	GS-331007	GS-606965
Linear Range (ng/mL)	5 to 5000	10 to 5000	10 to 5000	10 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5	10	10	10
Interassay Precision Range (%CV)	4.1 to 9.3	4.4 to 10.1	2.2 to 6.2	3.5 to 9.3
Interassay Accuracy Range (%RE)	2.5 to 5.1	-2.3 to 7.2	0.7 to 6.5	-0.5 to 4.6
Stability (days)	184 at -70°C	497 at -70°C and 174 at -20°C	813 at -70°C and 174 at -20°C	110 at -70°C

出典： 86-0901 試験報告書（第 5.3.1.4.10 項） Table 10、11、12、13、46 及び 49
86-0938 試験報告書（第 5.3.1.4.13 項） Table 61、63、64 及び 66

1.1.3.2 ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の定量（86-0938 試験）

ヒト血漿中 SOF 並びに主代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から SOF、GS-566500、GS-331007 及び内標準物質（SOF-d₄、GS-566500-d₄ 及び GS-331007-d₄）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 86-0938、第 5.3.1.4.13 項）。SOF の定量範囲は 5～5000 ng/mL であった。GS-566500 及び GS-331007 の定量範囲は 10～5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験、GS-US-334-0131 試験、P2938-0515 試験、P7977-0111 試験、P7977-0221 試験、P7977-0312 試験、P7977-0814 試験、P7977-0915 試験、P7977-1231 試験、P7977-1318 試験、P7977-1819 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の SOF、GS-566500 及び GS-331007 濃度を測定した。また、P7977-0613 試験で採取した血漿中の SOF 濃度並びに P2938-0721 試験及び P7977-0523 試験で採取した血漿中の GS-331007 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 4 に示す。

表 2.7.1 - 4 ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果
(██████86-0938 試験)

	Sofosbuvir	GS-566500	GS-331007
Linear Range (ng/mL)	5 to 5000	10 to 5000	10 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5	10	10
Interassay Precision Range (%CV) ^a	1.3 to 7.4	3.3 to 9.1	0.8 to 5.6
Interassay Accuracy Range (%RE) ^a	-3.3 to 8.2	-5.2 to 5.9	-0.1 to 7.5
Stability (days)	813 at -70°C and 174 at -20°C	497 at -70°C and 174 at -20°C	813 at -70°C and 174 at -20°C

a Intraday ranges are reported.

出典：██████86-0938 試験報告書（第 5.3.1.4.13 項） Table 8、9、10、54、61、62、63、64 及び 66

1.1.3.3 ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の定量 (██████60-1323 試験)

ヒト血漿中 SOF 並びに主代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の定量法が██████で開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から SOF、GS-566500、GS-331007 及び内標準物質 (SOF-d₄、GS-566500-d₄ 及び GS-331007-d₄) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号 ██████60-1323、第 5.3.1.4.17 項)。SOF の定量範囲は 5～2500 ng/mL であった。GS-566500 及び GS-331007 の定量範囲は 10～5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて GS-US-334-0118 試験で採取した血漿中の SOF、GS-566500 及び GS-331007 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 5 に示す。

表 2.7.1 - 5 ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果
(██████████60-1323 試験)

	Sofosbuvir	GS-566500	GS-331007
Linear Range (ng/mL)	5 to 2500	10 to 5000	10 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5	10	10
Interassay Precision Range (%CV) ^a	1.7 to 11.9	1.8 to 8.6	1.8 to 9.3
Interassay Accuracy Range (%RE) ^a	-6.2 to 7.4	-5.2 to 5.1	-2.6 to 4.4
Stability (days)	813 at -70°C and 174 at -20°C	497 at -70°C and 174 at -20°C	813 at -70°C and 174 at -20°C

a Intraday ranges are reported.

出典：██████████60-1323 試験報告書 (第 5.3.1.4.17 項) Table 8、9、10

██████████86-0938 試験報告書 (第 5.3.1.4.13 項) Table 54、61、62、63、64 及び 66

1.1.3.4 ヒト尿中 GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 の定量

ヒト尿中 GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 の定量法が██████████で開発され、バリデーションが行われた。ヒト尿から GS-9851、GS-566500、GS-331007 及び内標準物質 (GS-9851-d₄、GS-566500-d₄ 及び GS-331007-d₄) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号██████████86-0902、第 5.3.1.4.11 項)。定量範囲は、GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 とともに 10~10,000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P7977-0111 試験で採取した尿中の GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 濃度を測定した。また、P2938-0515 試験、P7977-0221 試験、P7977-0312 試験及び P7977-0915 試験で採取した尿中の GS-566500 及び GS-331007 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 6 に示す。

表 2.7.1 - 6 ヒト尿中 GS-9851、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果

	GS-9851	GS-566500	GS-331007
Linear Range (ng/mL)	10 to 10,000	10 to 10,000	10 to 10,000
LLOQ (ng/mL)	10	10	10
Interassay Precision Range (%CV)	3.1 to 11.9	3.2 to 9.6	2.1 to 15.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	-9.6 to 0.1	-4.7 to 3.8	-11.6 to -1.1
Stability (days)	125 at -70°C	133 at -70°C	133 at -70°C

出典：██████████86-0902 試験報告書 (第 5.3.1.4.11 項) Table 8、9、10、35、36 及び 37

1.1.3.5 ヒト尿中 SOF の定量

ヒト尿中 SOF 定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト尿から SOF 及び内標準物質 (SOF-d₄) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号 [REDACTED] 86-0961、第 5.3.1.4.14 項)。SOF の定量範囲は 10~10,000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P2938-0515 試験、P7977-0111 試験、P7977-0221 試験、P7977-0312 試験及び P7977-0915 試験で採取した尿中の SOF 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 7 に示す。

表 2.7.1 - 7 ヒト尿中 SOF の分析法バリデーション結果

	Sofosbuvir
Linear Range (ng/mL)	10 to 10,000
LLOQ (ng/mL)	10
Interassay Precision Range (%CV) ^a	2.2 to 7.7
Interassay Accuracy Range (%RE) ^a	-6.3 to 1.9
Stability (days)	178 at -70°C

a Intraday ranges are reported.

出典：[REDACTED] 86-0961 試験報告書 (第 5.3.1.4.14 項) Table 4 及び 14

1.1.3.6 透析液中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の定量

透析液中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。透析液から SOF、GS-566500、GS-331007 及び内標準物質 (SOF-d₄、GS-566500-d₄ 及び GS-331007-d₄) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号 [REDACTED] 86-1106、第 5.3.1.4.16 項)。SOF の定量範囲は 5~5000 ng/mL であった。GS-566500 及び GS-331007 の定量範囲は 10~5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P7977-0915 試験で採取した透析液中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を表 2.7.1 - 8 に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.1 - 8 透析液中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果

	Sofosbuvir	GS-566500	GS-331007
Linear Range (ng/mL)	5 to 5000	10 to 5000	10 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5	10	10
Interassay Precision Range (%CV) ^a	1.0 to 9.5	5.0 to 11.0	1.4 to 10.0
Interassay Accuracy Range (%RE) ^a	-5.7 to 1.3	-0.7 to 6.1	4.8 to 10.9
Stability (days)	139 at -70°C and -20°C	139 at -70°C and -20°C	139 at -70°C and -20°C

^a Intraday ranges are reported.

出典：86-1106 試験報告書（第 5.3.1.4.16 項） Table 8、9、10、26、27、28、29、30 及び 31

1.1.3.7 ヒト血漿、全血及び尿中の併用投与薬剤の定量

薬物相互作用試験で併用投与した薬剤の分析法バリデーションは個々の試験ごとに実施した。GS-0938 又はエムトリシタビン／テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩（FTC／TDF）を SOF と併用投与した試験（P2938-0212 試験、P2938-0515 試験、P2938-0721 試験、P7977-1910 試験、GS-US-334-0131 試験）を除き、他の化合物の定量では市販品を標準物質とした。個々の試験で使用する分析法を付録 4.4 に、分析法の詳細及びそのバリデーションデータを付録 4.6 に示す。全てのバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に、生体試料分析報告書は該当する CSR の Appendix 16.1.10 に示している。

2. 個々の試験結果の要約

SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 は、AUC で表した薬物関連物質の総全身曝露量（SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分子量補正後の AUC の合計）のそれぞれ約 4%、約 7% 及び 90% 超を占めた（P7977-0312 試験、[第 5.3.3.1.2 項](#)）。したがって、GS-331007 が薬物動態解析と結果の解釈における最も重要な測定対象物質と考えられた。

2.1. SOF

2.1.1. P7977-0111 試験

P7977-0111 試験（[第 5.3.1.2.1 項](#)）は第 1 相試験であり、GS-9851 カプセルの SOF 錠（Form **II**）に対する相対的バイオアベイラビリティ算出及び SOF 錠（Form **II**）の食事の影響の評価のために実施した。

試験の表題

PSI-7851（GS-9851）カプセルの PSI-7977（SOF）錠に対する相対的バイオアベイラビリティ及び PSI-7977 錠の食事の影響を評価するための単回投与、ランダム化、3 期、クロスオーバー試験

目的

本試験の主要評価項目は次のとおりである。

- 健康被験者において一晩絶食後に GS-9851 100 mg カプセル又は SOF 100 mg 錠を 200 mg で単回投与した時の吸収を比較する。

本試験の副次評価項目は次のとおりである。

- GS-9851 及び SOF の薬物動態特性を評価する。
- 健康被験者に GS-9851 又は SOF を 200 mg で単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者に SOF 100 mg 錠を 200 mg で単回投与した時の SOF 及び代謝物の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。

試験デザイン

健康被験者 24 例を William ラテン方格法に従って 6 種類の投与順序のうちの 1 つにランダムに割り付け、以下の投与法で GS-9851 100 mg カプセル（対照製剤）又は SOF 100 mg 錠（被験製剤）を単回投与した。各投与間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- GS-9851 カプセル（絶食下）投与期：GS-9851 200 mg（100 mg カプセル×2）を投与（投与期 A）
- SOF 錠（絶食下）投与期：SOF 200 mg（100 mg 錠×2）を投与（投与期 B）
- 高脂肪食とともに SOF 錠（高脂肪食摂取下）投与期：SOF 200 mg（100 mg 錠×2）を高脂肪食摂取下で投与（投与期 C）

被験者は各投与期の Day -1 から 24 時間の薬物動態検体の採取及び他の全ての評価が完了する Day -2 の朝まで入院した。また、被験者は投与後 48 時間及び 72 時間に来院した。各被験者は各

投与期の Day -1 に GS-9851 又は SOF (高脂肪食摂取下又は高脂肪食非摂取下) を単回経口投与し、安全性及び薬物動態の評価を投与後 72 時間まで行った。

対象集団

被験者計 24 例をランダムに試験に組入れた。全被験者が 3 種類の投与法全てを受け、試験を完了した。被験者の平均年齢は 27 歳、範囲は 18～51 歳であった。被験者の大半は白人 [24 例中 18 例 (75%)]、男性 [24 例中 14 例 (58%)] であった。

有効性結果

該当せず

薬物動態の結果

絶食下での GS-9851 カプセル (100 mg カプセル×2) 又は SOF 錠 (100 mg 錠×2)、並びに高脂肪食摂取下での SOF 錠 (100 mg 錠×2) 単回投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 9、最小二乗幾何平均 (GLSM) 比及びその 90% 信頼区間 (CI) を用いた統計学的比較の要約を表 2.7.1 - 10 を示す。また、SOF の薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 11 に示す。

主代謝物 GS-331007 の評価では、GS-9851 カプセルと SOF 錠の同等性は得られなかった。最小二乗幾何平均比及びその 90% 信頼区間は同等性基準の範囲 70%～143% に含まれなかった。SOF 錠投与後の GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比は、GS-9851 カプセルに対してそれぞれ 207% 及び 148% であった。SOF 及び GS-566500 の平均曝露量も GS-9851 カプセルより SOF 錠投与で高かった (C_{max} でそれぞれ 3.3 倍及び 4.3 倍、 AUC_{inf} で 2.0 倍及び 2.5 倍)。これらのデータより GS-9851 カプセルより SOF 錠投与では吸収が増大 (相対的バイオアベイラビリティが増加) することが示唆された。また、GS-9851 カプセル投与時に比べて SOF 錠投与時の C_{max} 、 AUC_{inf} 及び AUC_{0-last} は被験者間の変動がより小さかった。

高脂肪食摂取下の投与では、絶食下投与と比較して T_{max} が 0.5 時間から 1.5 時間へ延長したことから、SOF 錠の吸収速度は低下したが、 AUC などの薬物動態パラメータで示されるように、吸収の程度に実質的な変化は見られなかった。この結果は SOF の代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態プロファイルに反映された。GS-331007 では、高脂肪食摂取により、 T_{max} が 2 時間から 4 時間へ延長し、 C_{max} が軽度低下 (30%) したが、 AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} に変化はなかった。食事の影響を否定する判定基準には合致しなかったが、 C_{max} の低下は臨床的に重要とはみなさなかった。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.1 - 9 P7977-0111 試験 : GS-9851 カプセル (絶食下)、SOF 錠 (絶食下) 又は SOF 錠 (高脂肪食摂取下) 単回投与時の GS-331007 薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)		
	GS-9851 200 mg (Capsule) (N = 24)	Sofosbuvir 200 mg (Tablet) (N = 24)	Sofosbuvir 200 mg (Tablet) With a High-fat Meal (N = 24)
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	3710.12 (33.9)	5870.11 (26.3)	5393.41 (22.8)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	4325.71 (31.9)	6261.32 (25.3)	5865.35 (21.8)
AUC _{exp} (%)	14.29 (61.1)	6.47 (39.4)	8.21 (34.5)
C _{max} (ng/mL)	387.72 (38.3)	780.46 (32.8)	541.31 (26.1)
T _{max} (h) ^a	4.0 (3.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)	4.0 (3.0, 4.0)
t _{1/2} (h) ^a	14.77 (9.34, 24.40)	14.62 (10.99, 17.15)	21.15 (15.88, 25.55)
CL _{renal} (L/h)	9.3 (28.1)	9.1 (21.1)	9.6 (25.9)
% Recovery in Urine	36.7 (34.5)	54.3 (16.4)	51.6 (15.4)

^a median (quartile first, quartile third)

出典 : P7977-0111 試験報告書 (第 5.3.1.2.1 項) Tables 14.2.16、14.2.17、14.2.18、14.2.47、14.2.48 及び 14.2.49

表 2.7.1 - 10 P7977-0111 試験 : GS-9851 カプセル (絶食下)、SOF 錠 (絶食下) 又は SOF 錠 (高脂肪食摂取下) 単回投与時の GS-331007 の統計解析結果 (薬物動態解析対象集団)

GS-331007 PK Parameter	%GLSM Ratio Sofosbuvir (Tablet)/ GS-9851(Capsule)	90% CI	%GLSM Ratio Sofosbuvir (Tablet) With a High-fat Meal/ Sofosbuvir (Tablet) Fasted	90% CI
C _{max} (ng/mL)	207.38	(185.05, 232.40)	70.40	(62.8, 78.90)
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	162.25	(148.13, 177.72)	92.69	(84.62, 101.53)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	147.88	(136.50, 160.21)	94.46	(87.19, 102.33)

出典 : P7977-0111 試験報告書 (第 5.3.1.2.1 項) Table 14.2.19.1

表 2.7.1 - 11 P7977-0111 試験：GS-9851 カプセル（絶食下）、SOF 錠（絶食下）又は SOF 錠（高脂肪食摂取下）単回投与時の GS-9851/SOF 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

GS-9851/Sofosbuvir PK Parameter	Mean (%CV)		
	GS-9851 200 mg (Capsule) (N = 24)	Sofosbuvir 200 mg (Tablet) (N = 24)	Sofosbuvir 200 mg (Tablet) With a High-fat Meal (N = 24)
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	111.07 (89.8)	252.30 (41.9)	411.02 (41.4)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	133.72 (79.0) ^a	262.92 (41.3)	440.19 (38.6)
C _{max} (ng/mL)	81.0 (92.1)	267.18 (47.7)	228.07 (49.5)
T _{max} (h) ^b	1.3 (1.0, 1.5)	0.5 (0.5, 1.0)	1.5 (1.0, 1.5)
t _{1/2} (h) ^b	0.70 (0.53, 1.16) ^a	0.37 (0.31, 0.45)	0.77 (0.61, 0.92)
CL _{renal} (L/h)	7.3 (36.8) ^a	10.1 (21.8)	10.7 (30.5)
% Recovery Urine	0.4 (76.0)	1.3 (40.4)	2.2 (29.4)
V _z /F (L)	3149.62 (108.1) ^a	501.60 (45.7)	632.61 (50.5)
CL/F (L/h)	2533.52 (84.1) ^a	904.26 (44.0)	509.34 (33.7)

a n = 23

b : median (quartile first, quartile third)

出典：P7977-0111 試験報告書（第 5.3.1.2.1 項） Tables 14.2.10、14.2.11、14.2.12、14.2.41、14.2.42 及び 14.2.43

安全性結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠、有害事象による試験中止の報告はなかった。GS-9851 カプセル投与により被験者 24 例中計 3 例（12.5%）に有害事象が発現した。報告された有害事象は頭痛、上腹部痛、瀉血が原因の頭部ふらふら感であった。SOF 錠投与で有害事象を認めた被験者はいなかった。1 例の瀉血による頭部ふらふら感の中等度事象を除き、事象は全て一過性であり軽度であった。頭痛及び上腹部痛の 2 例の有害事象は治験薬に関連ありと判定された。臨床検査値異常は、全て Grade 1 又は 2 であり、いずれも臨床的徴候や症状を伴うものではなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりである。

- GS-9851 カプセルと SOF 錠の間に同等性は認められず、SOF 錠投与後の主代謝物 GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、GS-9851 カプセル投与時に比べて、それぞれ 107% 及び 48% 高かった。
- GS-9851 カプセル投与時に比べて SOF 錠投与時の薬物動態の被験者間の変動はより小さく、安全性プロファイルの変化もないことから、本試験で認められた曝露により今後の臨床開発における SOF 錠の使用は可能と考えられた。
- SOF 錠を高脂肪食下で投与すると、絶食時投与と比較して、GS-331007 の C_{max} は約 30% 低下したが、AUC_{inf} はほぼ等しかったことから、SOF 錠は食事の影響を受けにくいと考えられた。
- SOF 錠及び GS-9851 カプセルの健康被験者への単回投与は、概して良好な忍容性を示した。

2.1.2. P7977-1318 試験

P7977-1318 試験（第 5.3.1.2.2 項）は第 1 相試験であり、SOF 錠（Form■、200 mg 錠）と SOF 錠（Form■、400 mg 錠）の生物学的同等性及び 400 mg 錠の食事の影響を評価した。

試験の表題

PSI-7977（SOF） 200 mg 錠と 400 mg 錠との生物学的同等性の評価及び 400 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する単回投与、ランダム化、3 期、クロスオーバー試験

目的

本試験の主要評価項目は次のとおりである。

- 健康被験者に対し一晩絶食後に SOF 200 mg 錠又は 400 mg 錠を 400 mg の用量で単回投与したときの吸収を GS-331007 の曝露量から比較する。

本試験の副次評価項目は次のとおりである。

- 健康被験者に対し一晩絶食後に SOF を投与したときの SOF 及び代謝物の薬物動態特性を評価する。
- 健康被験者に SOF 400 mg 錠を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者に SOF 400 mg 錠を単回投与したときの SOF 及び代謝物の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。

試験デザイン

本第 1 相、単回投与、ランダム化、3 期、クロスオーバー試験では、健康被験者において一晩絶食後に SOF 200 mg 錠（対照製剤）又は 400 mg 錠（被験製剤）を 400 mg の用量で単回投与したときの吸収を比較した。被験者をランダム化し、以下の投与法で単回投与した。各投与間に最短 7 日のウォッシュアウト期間を設けた。

- SOF 400 mg（200 mg 錠×2）を絶食下で投与（投与法 A）
- SOF 400 mg（400 mg 錠×1）を絶食下で投与（投与法 B）
- SOF 400 mg（400 mg 錠×1）を高脂肪食摂取下で投与（投与法 C）

対象集団

被験者計 40 例が本試験に組入れられ、38 例が試験を完了した。2 例は同意を撤回し、被験薬の投与を完了することなく試験を中止した。被験者の平均年齢は 34.4 歳、範囲は 18～55 歳であった。被験者の大半は女性 [40 例中 23 例（57.5%）]、白人 [40 例中 39 例（97.5%）] であった。

有効性結果

該当せず

薬物動態解析の結果

SOF 錠（400 mg 錠×1）と SOF 錠（200 mg 錠×2）との生物学的同等性及び 400 mg 錠を投与したときの食事（高脂肪食）の影響を評価するために、GS-331007 の薬物動態パラメータを算出した。絶食下で SOF 錠（200 mg 錠×2）又は SOF 錠（400 mg 錠×1）並びに高脂肪食とともに SOF

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ® 錠 400 mg

400 mg 錠単回投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 12、最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間を用いた統計学的比較の要約を表 2.7.1 - 13 に示す。また、SOF の薬物動態パラメータも表 2.7.1 - 14 に示す。

表 2.7.1 - 12 P7977-1318 試験 : SOF 錠 (200 mg 錠×2 又は 400 mg 錠×1) 投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)		
	Sofosbuvir 400 mg (2 × 200-mg tablets) Fasted (N = 39) ^b	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted (N = 39) ^b	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) High-fat meal (N = 38) ^{b, c}
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	12,826.30 (23.93)	12,374.01 (28.09)	12,185.20 (24.15)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	14,063.45 (23.96)	13,487.83 (28.41)	13,789.00 (23.59)
AUC _{exp} (%)	8.54 (76.73)	7.94 (55.76)	11.37 (46.20)
C _{max} (ng/mL)	1248.80 (31.68)	1233.57 (32.05)	909.42 (23.48)
C _{last} (ng/mL)	29.50 (42.74)	27.38 (43.67)	38.29 (38.23)
T _{max} (hour) ^a	3.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (4.00, 6.00)
t _{1/2} (hour) ^a	25.57 (20.92, 28.94)	24.14 (20.36, 30.49)	26.89 (22.41, 31.29)

a Median (quartile first, quartile third)

b Subject ■■■ was not eligible for the PK analysis set and was excluded from the PK summary statistics.

c Subject ■■■ did not receive SOF 400 mg (1 × 400-mg tablet) with high-fat meal and was excluded from the PK summary statistics.

出典 : P7977-1318 試験報告書 (第5.3.1.2.2項) Table 11.5 Listing 22

表 2.7.1 - 13 P7977-1318 試験: SOF 錠 (200 mg 錠 × 2 又は 400 mg 錠 × 1) 投与後の GS-331007 の薬物動態パラメータの統計学的比較 (薬物動態解析対象集団)

GS-331007 PK Parameter	GLSM		GLSM Ratio (90% CIs)
	Sofosbuvir 400 mg (2 × 200-mg tablet) Fasted (N = 39) ^a	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted (N = 39) ^a	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted / Sofosbuvir 400 mg (2 × 200-mg tablets) Fasted ^c
C _{max} (ng/mL)	1175.29	1168.89	99.5 (91.9, 107.7)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	13,685.20	13,002.51	95.0 (91.0, 99.2)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	12,475.19	11,954.32	95.8 (91.3, 100.6)
	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted (N = 39) ^a	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) High-Fat Meal (N = 38) ^{a, b}	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) High-Fat Meal / Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted ^c
C _{max} (ng/mL)	1168.89	886.35	75.8 (70.0, 82.2)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	13,002.51	13,420.26	103.2 (98.8, 107.8)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	11,954.32	11,892.35	99.5 (94.7, 104.5)

a Subject [REDACTED] was not eligible for the PK analysis set and was excluded from the PK summary statistics.

b Subject [REDACTED] did not receive Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) with high-fat meal and was excluded from the PK summary statistics.

c All available data were used in the mixed-effect model with treatment sequence, period, and treatment as fixed effect, not just paired data.

出典: P7977-1318 試験報告書 (第 5.3.1.2.2 項) Table 11.9 及び 11.10 Listing 23

表 2.7.1 - 14 P7977-1318 試験：SOF 錠（200 mg 錠×2 又は 400 mg 錠×1）投与後の SOF の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Sofosbuvir PK Parameter	Mean (%CV)		
	Sofosbuvir 400 mg (2 × 200-mg tablets) Fasted (N = 39) ^b	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) Fasted (N = 39) ^b	Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) High-fat meal (N = 38) ^{b,c}
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	723.56 (38.92)	630.33 (41.51)	1110.79 (56.54)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	735.63 (38.90)	646.08 (40.23) ^d	1232.38 (49.06) ^e
AUC _{exp} (%)	1.66 (110.89)	1.27 (66.46) ^d	5.40 (159.50) ^e
C _{max} (ng/mL)	737.39 (48.15)	675.03 (46.85)	764.01 (95.22)
C _{last} (ng/mL)	15.68 (82.62)	12.05 (62.88)	27.33 (91.21)
T _{max} (hour) ^a	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	1.50 (1.00, 2.00)
t _{1/2} (hour) ^a	0.44 (0.38, 0.51)	0.44 (0.39, 0.47) ^d	0.79 (0.48, 1.66) ^e

a : Median (quartile first, quartile third)

b : Subject ■■■ was not eligible for the PK analysis set and was excluded from the PK summary statistics.

c : Subject ■■■ did not receive Sofosbuvir 400 mg (1 × 400-mg tablet) with high-fat meal and was excluded from the PK summary statistics.

d : Subject ■■■ AUC_{0-inf}, t_{1/2}, and associated PK parameters could not be estimated (N = 38).e : Subjects ■■■, ■■■, and ■■■ AUC_{0-inf}, t_{1/2}, and associated PK parameters could not be estimated (N = 34).

出典：P7977-1318 試験報告書（第 5.3.1.2.2 項） Table 11.4 Listing 22

主代謝物 GS-331007 の評価では、SOF 錠（400 mg 錠×1）は SOF 錠（200 mg 錠×2）と絶食下投与で生物学的に同等であった。最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間はあらかじめ規定した 80%～125%の範囲内であった。絶食下投与では、SOF 及び GS-566500 の薬物動態パラメータの平均値も SOF 錠（400 mg 錠×1）と SOF 錠（200 mg 錠×2）で、ほぼ同じであった。

高脂肪食摂取下の投与では、絶食時投与と比較して SOF の T_{max} が 0.5 時間から 1.5 時間へ延長したことから吸収速度は低下したが、AUC などの薬物動態パラメータで示されたように、吸収の程度には実質的な変化はなかった。この結果は GS-566500 及び GS-331007 の両代謝物の薬物動態プロファイルに反映された。GS-331007 では、高脂肪食摂取下の投与によって T_{max} が 3 時間から 4 時間へ延長し、C_{max} は軽度低下（24%）したが、AUC に変化はなかった。食事の影響を否定する判定基準である 80%～143%には合致しなかったが、C_{max} の低下は臨床的に重要とはみなさなかった。

安全性結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。最も多く報告された有害事象は頭痛（6 例）及び悪心（2 例）であった。その他の有害事象で 2 例以上の被験者で報告されたものはなかった。中等度の頭痛 1 件を除いて、有害事象は全て一過性であり、軽度であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象は、頭痛（4 例）、悪心（2 例）、腹痛（1 例）、消化不良（1 例）、筋肉痛（1 例）及び副鼻腔炎性頭痛（1 例）であった。Grade 3 の臨床検査値異常としては血清中リパーゼ増加の報告が 1 件あった。その他の臨床検査値異常

は Grade 1 又は 2 であった。臨床検査値異常は、いずれも臨床的徴候や症状を伴うものではなかった。

結論

本試験の結論は次のとおりである。

- GS-331007 の薬物動態パラメータで評価すると、絶食下投与での SOF 錠（400 mg 錠×1）は、絶食下で SOF 錠（200 mg 錠×2）と生物学的に同等であった。
- SOF 錠（200 mg 錠×2）及び SOF 錠（400 mg 錠×1）は、食事の有無にかかわらず、概して良好な忍容性を示した。
- 高脂肪食によって SOF の吸収速度は低下したが、吸収の程度に実質的な変化はなかった。GS-331007 の C_{max} の低下は臨床的に重要とはみなされず、SOF は食事の影響を受けないと考えられた。

2.1.3. GS-US-334-0131 試験

GS-US-334-0131 試験(第 5.3.3.4.1 項)は第 1 相薬物動態試験であり、主要評価項目は SOF 錠(Form ■) と抗レトロウイルス剤との併用投与時の薬物間相互作用であった。また、被験者のサブセットにおいて、SOF 錠(Form ■) の主要薬物動態パラメータを SOF 錠(Form ■) と比較した。この SOF 錠(Form ■) 及び SOF 錠(Form ■) の生物学的同等性を評価した結果を下記に要約する。試験の目的、デザイン、方法、結果及び結論は第 2.7.2.2.2.2 項に要約されている。SOF 錠(Form ■) 及び SOF 錠(Form ■) を 400 mg で単回投与した時の SOF、GS-566500 及び GS-331007 の主要薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.1 - 15 に示す。SOF 及び代謝物の曝露量は類似しており、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均比 (Form ■/Form ■) は 92%~107% であり、これらの最小二乗幾何平均比の 90% 信頼区間は ±30% 以内であった。以上より、SOF 錠(Form ■) と SOF 錠(Form ■) は、SOF 及び代謝物の曝露量において生物学的同等性を示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.1 - 15 GS-US-334-0131 試験：SOF 錠（Form 1、コホート 1 及び 3）及び SOF 錠（Form 2、コホート 5）投与後の SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI)
	Sofosbuvir Form 1 (Cohort 5) (N = 16)	Sofosbuvir Form 2 (Cohorts 1 and 3) (N = 36)	Sofosbuvir Form 1 / Sofosbuvir Form 2
Sofosbuvir			
AUC _{last} (ng•h/mL)	712.61	773.02	92.19 (75.08, 113.2)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	719.74	780.67	92.19 (75.27, 112.9)
C _{max} (ng/mL)	866.87	875.22	99.05 (76.43, 128.4)
GS-566500			
AUC _{last} (ng•h/mL)	1056.91	1062.69	99.46 (84.69, 116.8)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	1124.24	1107.53	101.5 (87.31, 118.0)
C _{max} (ng/mL)	315.59	295.32	106.9 (89.00, 128.3)
GS-331007			
AUC _{last} (ng•h/mL)	10,743.50	10,376.14	103.5 (93.12, 115.1)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	11,376.48	11,042.69	103.0 (92.97, 114.2)
C _{max} (ng/mL)	1141.90	1137.73	100.4 (86.46, 116.5)

Note: In the GS-US-334-0131 study report, Form 1 Sofosbuvir is referred to as “Sofosbuvir”. For clarity, the nomenclature has been updated to “Sofosbuvir Form 1” in this summary table.

出典：GS-US-334-0131 試験（第 5.3.3.4.1 項） Table 5.1、5.2 及び 5.3

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

SOF の開発にあたり数種類の製剤、すなわち、GS-9851 カプセル、SOF 錠 (Form ■、100、200 及び 400 mg 錠) 及び SOF 錠 (Form ■、400 mg 錠) が開発された。P7977-0111 試験では GS-9851 カプセルと SOF 錠 (Form ■) の相対的バイオアベイラビリティを評価した。SOF 錠 (Form ■、200 mg 錠) と SOF 錠 (Form ■、400 mg 錠) との生物学的同等性及び食事の影響については P7977-1318 試験で評価された。SOF 錠 (Form ■) と SOF 錠 (Form ■) の生物学的同等性は GS-US-334-0131 試験で示された。

3.1. バイオアベイラビリティ

2 つのバイオアベイラビリティ試験が実施された。P7977-0111 試験では、SOF 及びそのジアステレオマーの混合物である GS-9851 200 mg (100 mg カプセル×2) と、単一異性体である SOF 200 mg (100 mg 錠×2) を比較したところ、GS-9851 カプセルと SOF 錠の同等性は得られなかった。主代謝物 GS-331007 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は、SOF 錠投与で GS-9851 カプセルに比較して、それぞれ 107% 及び 48% 高く、被験者間変動は小さかった。これらの結果を踏まえ、以後の臨床開発では SOF 錠を選択した。

P7977-1318 試験では、SOF 400 mg 錠 (400 mg 錠×1) と SOF 200 mg 錠 (200 mg 錠×2) との生物学的同等性を評価した。GS-331007 の薬物動態パラメータの評価で、400 mg 錠は 200 mg 錠と生物学的に同等であった。この結果を踏まえ、以後の臨床開発では SOF 400 mg 錠を選択した。

GS-US-334-0131 試験では SOF (Form ■) 又は SOF (Form ■) を含む SOF 400 mg 錠の生物学的同等性を評価した。SOF 錠 (Form ■) 及び SOF 錠 (Form ■) 投与後の SOF 及び代謝物の曝露量は類似していた。SOF、GS-566500 及び GS-331007 の AUC_{last} 、 $AUC_{\inf}$ 及び $C_{\max}$ の最小二乗幾何平均比 (Form ■/Form ■) は 92%~107% であり、これらの最小二乗幾何平均比の 90% 信頼区間は ±30% 以内であった。これらの結果及び SOF (Form ■) は水溶液中で十分に安定であり、SOF 錠 (Form ■) と比較して吸湿性及び物理的安定性に関する物理的・化学的性質が優れていたため、以後の臨床開発では SOF 錠 (Form ■) を選択した。

3.2. 食事の影響

SOF の吸収に及ぼす食事の影響について P7977-0111 試験 (100 mg 錠×2 投与) 及び P7977-1318 試験 (400 mg 錠×1 投与) で評価した。これら 2 試験の所見は一致していた。絶食下と比較して高脂肪食摂取下での投与で、SOF の吸収速度は低下した ($T_{\max}$ が延長) が、吸収の程度に実質的な変化はなかった。GS-331007 に関しては、高脂肪食摂取下で $T_{\max}$ が延長し、 $C_{\max}$ が軽度低下したが、 $AUC_{0-\text{last}}$ 及び $AUC_{\inf}$ は変化しなかった。 $C_{\max}$ には食事の影響がないという判定基準を満たさなかったが、この低下は臨床的に重要ではないと判断した。したがって、第 2 相及び第 3 相臨床試験では食事に関係なく SOF を投与することが推奨された。本 CTD に含められた全ての第 3

相試験では、SOF はリバビリン（RBV）と同時投与されており、RBV は添付文書によれば食事とともに投与される。

3.3. 考察及び結論

SOF とそのジアステレオマーの混合物である GS-9851 を投与した時に比べて、SOF 錠 (Form ■) を投与した時の主代謝物 GS-331007 の曝露量は高かった。SOF 400 mg 錠 (400 mg 錠×1) を投与した時と SOF 200 mg 錠 (200 mg 錠×2) を投与した時の GS-331007 の曝露量は類似していた。SOF 錠 (Form ■) 及び SOF 錠 (Form ■) 投与後の SOF 及び代謝物の曝露量には生物学的同等性が認められた。SOF の吸収速度は高脂肪食摂食下で絶食下より低下したが、GS-331007 の曝露量は食事によって変化しなかった。したがって、SOF は食事に関係なく投与しても問題ないと考えられた。

4. 付録

Appendix Number	Appendix Title
4.1	申請 SOF 錠の組成
4.2	GS-9851 製剤及び SOF 製剤の <i>in vitro</i> 溶出試験の要約
4.3	生物薬剤学試験の概要表
4.4	各試験で用いた分析法の要約
4.5	各試験の長期保存安定性データの要約
4.6	ヒト血漿、全血及び尿中の併用投与薬剤の定量法

4.1. 申請 SOF 錠の組成

SOF 400 mg 錠の組成を付録 表 2.7.1 - 1 に示す。

付録 表 2.7.1 - 1 SOF 錠の組成

Component	Reference to Quality Standard	Composition		Function
		% w/w	mg/unit	
Sofosbuvir	Attached Specification	33.33	400 ^a	Active ingredient
D-Mannitol	JP	30.00	360 ^a	Filler
Microcrystalline cellulose	JP	29.67	356	Filler
Croscarmellose sodium	JP	5.00	60	Disintegrant
Light Anhydrous Silicic Acid	JP	0.50	6	Glidant
Magnesium stearate	JP	1.50	18	Lubricant
Total	—	100	1200	—
Opadry II 85F92259 Yellow ^b	Attached Specification	3	36 ^c	Film coat

a The quantity of Sofosbuvir drug substance was adjusted based on the purity of each batch with a concomitant adjustment in the quantity of mannitol.

b Opadry II Yellow 85F92259 contains polyvinyl alcohol – partially hydrolyzed(40.00% w/w), JPE; titanium dioxide (23.33% w/w), JP; macrogol 4000 (20.20% w/w), JP; talc (14.80% w/w), JP; iron oxide yellow (1.67 % w/w), JPE

c Value represents a theoretical weight gain of 3% on the tablet core.

出典：第 3.2.P.1 項 Table 1

4.2. GS-9851 製剤及び SOF 製剤の *in vitro* 溶出試験の要約

生物薬剤学試験で GS-9851 カプセル及び SOF 錠の溶出性を評価した結果を付録 表 2.7.1 - 2～付録 表 2.7.1 - 7 に示す。

付録 表 2.7.1 - 2 AM-0998 を用いた GS-9851 製剤（ロット █████、100 mg カプセル）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% GS-9851 Dissolved
30	39
60	76
90	95
120	103

Note: AM-0998: 500 mL 5% SDS in 50 mmol/L sodium phosphate, pH 6.8. Basket rotation speed = 100 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 7

付録 表 2.7.1 - 3 AM-1021 を用いた SOF 製剤（ロット █████、Form I、100 mg 錠）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% Sofosbuvir Dissolved
15	81
30	92
45	96
60	97

Note: AM-1021: 500 mL 0.5% SDS in 50 mmol/L sodium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 7

付録 表 2.7.1 - 4 AM-1163 を用いた SOF 製剤（ロット █████、Form I、200 mg 錠）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% Sofosbuvir Dissolved
15	89
30	99
45	100
60	100

Note: AM-1163: 900 mL 0.5% SDS in 50 mmol/L sodium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 7

付録 表 2.7.1 - 5 AM-1300 を用いた SOF 製剤（ロット █████、Form I、400 mg 錠）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% Sofosbuvir Dissolved
15	62
30	81
45	91
60	94

Note: AM-1300: 900 mL 200 mmol/L potassium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 7

付録 表 2.7.1 - 6 AM-1300 及び TM-195 を用いた SOF 製剤（ロット █████、Form I、400 mg 錠）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% Sofosbuvir Dissolved	
	AM-1300	TM-195
15	62	84
30	83	98
45	94	102
60	97	103

Note: AM-1300: 900 mL 200 mmol/L potassium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

TM-195: 900 mL of 50 mmol/L potassium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 7 及び 9

付録 表 2.7.1 - 7 TM-195 を用いた SOF 製剤（ロット █████、Form I、400 mg 錠）の *in vitro* 溶出試験の要約

Time (minutes)	% Sofosbuvir Dissolved
15	99
30	101
45	101
60	100

Note: TM-195: 900 mL 50 mmol/L potassium phosphate, pH 6.8. Paddle rotation speed = 75 rpm.

出典：第 3.2.P.5.4 項 Table 8

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.3. 生物薬剤学試験の概要表

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE	P7977-0111	Compare the rates and extent of absorption of GS-9851 and Sofosbuvir and estimate the effect of a high-fat meal on the PK of Sofosbuvir and its metabolites	Phase 1 randomized, single-dose, 3-way crossover study	Treatment A: GS-9851 200 mg (2 × 100 mg capsule) while fasting Treatment B: Sofosbuvir 200 mg (2 × 100-mg tablet) while fasting Treatment C: Sofosbuvir 200 mg (2 × 100-mg tablet) with a high-fat meal Subjects received a single dose of each treatment according to 1 of 6 treatment sequences (ABC, BCA, CAB, CBA, ACB, or BAC)	Single dose of each of the 3 treatments administered over three 4-day treatment periods, with a 1-week washout period between doses.	Overall: 24 treated 24 completed treatment Treatment A: 24 treated 24 completed Treatment B: 24 treated 24 completed Treatment C: 24 treated 24 completed	Healthy adult subjects	Study Completed; m5.3.1.2.1

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.3 生物薬剤学試験の概要表（続き）

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE	P7977-1318	Compare the rates and extent of absorption of 2 formulations of Sofosbuvir administered following an overnight fast and estimate the effect of a high-fat meal on the PK of Sofosbuvir and its metabolites	Phase 1 randomized, single-dose, 3-way crossover study	Treatment A: Sofosbuvir (2 × 200-mg tablet) while fasting Treatment B: Sofosbuvir (1 × 400-mg tablet) while fasting Treatment C: Sofosbuvir (1 × 400-mg tablet) with a high-fat meal Subjects received a single dose of each treatment according to 1 of 6 treatment sequences (ABC, BCA, CAB, CBA, ACB, or BAC)	Single dose of each of the 3 treatments administered over three 4-day treatment periods, with a 1-week washout period between doses.	Overall: 40 treated 38 completed treatment Treatment A: 40 treated 39 completed Treatment B: 40 treated 40 completed Treatment C: 40 treated 38 completed	Healthy adult subjects	Study Completed; m5.3.1.2.2

4.4. 各試験で用いた分析法の要約

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
GS-US-334-0107 (POSITRON)	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	60-1252A M5.3.5.1.2
GS-US-334-0108 (FUSION)	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	60-1285A M5.3.5.1.3
GS-US-334-0111	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	60-1244A M5.3.3.1.1
	Human Urine	Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	60-1244B M5.3.3.1.1
		GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	60-1244C M5.3.3.1.1
GS-US-334-0118	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	60-1323 M5.3.1.4.17	LC/MS/MS 60-1323	5–2500 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	60-1362 M5.3.5.2.1

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
GS-US-334-0131	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	████ 86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS ████ 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	████ 60-1221A M5.3.3.4.1
		RAL	████ 2100-984 M5.3.1.4.1	LC/MS/MS ████ 2100-984	1–1500 ng/mL	████ 8263112 M5.3.3.4.1
		FTC TFV	████ 42-0831 M5.3.1.4.6	LC/MS/MS ████ 42-0831	5–3000 ng/mL 5–3000 ng/mL	████ 60-1221B M5.3.3.4.1
		EFV	████ 42-0827 M5.3.1.4.4	LC/MS/MS ████ 42-0827	5–5000 ng/mL	████ 60-1221C M5.3.3.4.1
		DRV	████ 42-0902 M5.3.1.4.7	LC/MS/MS ████ 42-0902	20–10,000 ng/mL	████ 60-1221D M5.3.3.4.1
		RTV	████ 42-0830 M5.3.1.4.5	LC/MS/MS ████ 42-0830	5–2500 ng/mL	████ 60-1221E M5.3.3.4.1
		RPV	████ 42-1102 M5.3.1.4.8	LC/MS/MS ████ 42-1102	1–500 ng/mL	████ 60-1221F M5.3.3.4.1
GS-US-334-0133	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	████ 86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS ████ 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	████ 60-12105 M5.3.5.1.4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
P2938-0515	Human Plasma	GS-0938	86-0931 M5.3.1.4.12	LC/MS/MS 86-0931	1–2000 ng/mL	86-1114A M5.3.3.3.1
		Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1114B M5.3.3.3.1
	Human Urine	GS-0938	86-1003 M5.3.1.4.15	LC/MS/MS 86-1003	5–10,000 ng/mL	86-1114C M5.3.3.3.1
		Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	86-1114D M5.3.3.3.1
		GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	
P2938-0721 (QUANTUM)	Human Plasma	GS-0938	86-0931 M5.3.1.4.12	LC/MS/MS 86-0931	1–2000 ng/mL	86-1118A M5.3.5.1.7
		GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	10–5000 ng/mL	86-1118B M5.3.5.1.7

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
P7977-0111	Human Plasma	GS-9851	86-0901 M5.3.1.4.10	LC/MS/MS 86-0901	5–5000 mg/mL	86-0940A/B M5.3.1.2.1
		GS-566500 GS-331007	86-0901 M5.3.1.4.10 86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0901 LC/MS/MS 86-0938	10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	
		Sofosbuvir	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL	
	Human Urine	GS-9851 GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	86-0940C/D M5.3.1.2.1
		Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	
P7977-0221	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1002A M5.3.4.2.1
	Human Urine	Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	86-1002B M5.3.4.2.1
		GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
P7977-0312	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1008A M5.3.3.1.2
	Human Urine	Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	86-1008B M5.3.3.1.2
		GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	
P7977-0422 (PROTON)	Human Plasma	GS-331007	86-0901 M5.3.1.4.10 86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0901 LC/MS/MS 86-0938	10–5000 ng/mL	86-1010 M5.3.5.1.5
P7977-0523 (ELECTRON)	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1024 M5.3.5.1.6
P7977-0613	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13 86-0901 M5.3.1.4.10	LC/MS/MS 86-0938 LC/MS/MS 86-0901	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1027 M5.3.4.1.1
P7977-0814	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1101 M5.3.3.4.2
		(R)-Methadone (S)-Methadone	NWBR02-096 M5.3.1.4.2	LC/MS/MS NWBR02-096	5–1000 ng/mL 5–1000 ng/mL	TSLS10-271 M5.3.3.4.2

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
P7977-0915	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1107A M5.3.3.3.2
	Human Urine	Sofosbuvir	86-0961 M5.3.1.4.14	LC/MS/MS 86-0961	10–10,000 ng/mL	86-1107B M5.3.3.3.2
		GS-566500 GS-331007	86-0902 M5.3.1.4.11	LC/MS/MS 86-0902	10–10,000 ng/mL 10–10,000 ng/mL	
	Dialysate	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-1106 M5.3.1.4.16	LC/MS/MS 86-1106	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1107C M5.3.3.3.2
P7977-1231	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1119 M5.3.5.1.1
P7977-1318	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1116BA M5.3.1.2.2
P7977-1819	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	86-1122A M5.3.3.4.3
	Human Whole Blood	Tacrolimus	42-0410 M5.3.1.4.3	LC/MS/MS 42-0410	0.2–100 ng/mL	86-1122B M5.3.3.4.3
		CsA	VS-00921 M5.3.1.4.18	LC/MS/MS VS-00921	5–5000 ng/mL	BS-01211 M5.3.3.4.3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.4 各試験で用いた分析法の要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Most Current Validation Report ^a	Analytical Method	Limits of Quantification	Sample Analysis Report
P7977-1910	Human Plasma	Sofosbuvir GS-566500 GS-331007	████ 86-0938 M5.3.1.4.13	LC/MS/MS ████ 86-0938	5–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL	████ 60-1218A M5.3.3.4.4
		ZDV	████ 42-1207 M5.3.1.4.9	LC/MS/MS ████ 42-1207	2–2000 ng/mL	████ 60-1218D M5.3.3.4.4
		3TC				
		RAL	████ 2100-984 M5.3.1.4.1	LC/MS/MS ████ 2100-984	1–1500 ng/mL	████ 8275014 M5.3.3.4.4
		ATV	████ 42-0830 M5.3.1.4.5	LC/MS/MS ████ 42-0830	10–5000 ng/mL	████ 60-1218C M5.3.3.4.4
		RTV			5–2500 ng/mL	████ 60-1218C M5.3.3.4.4 ████ 60-1218G M5.3.3.4.4
		FTC	████ 42-0831 M5.3.1.4.6	LC/MS/MS ████ 42-0831	5–3000 ng/mL	████ 60-1218B M5.3.3.4.4
		TFV				
		EFV	████ 42-0827 M5.3.1.4.4	LC/MS/MS ████ 42-0827	5–5000 ng/mL	████ 60-1218E M5.3.3.4.4
		DRV	████ 42-0902 M5.3.1.4.7	LC/MS/MS ████ 42-0902	20–10,000 ng/mL	████ 60-1218F M5.3.3.4.4

^a The most current validation reports are listed. Validation reports included in the corresponding CSRs were those in effect at the time samples were analyzed.

4.5. 各試験の長期保存安定性データの要約

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
GS-US-334-0107 (POSITRON)	Human Plasma	Sofosbuvir	27 Mar 2012 through 22 Aug 2012	01 Aug 2012 through 21 Sep 2012	177 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	60-1252A M5.3.5.1.2
		GS-566500	27 Mar 2012 through 22 Aug 2012	01 Aug 2012 through 21 Sep 2012	177 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	27 Mar 2012 through 22 Aug 2012	01 Aug 2012 through 21 Sep 2012	177 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
GS-US-334-0108 (FUSION)	Human Plasma	Sofosbuvir	27 June 2012 through 18 Oct 2012	17 Sep 2012 through 08 Nov 2012	135 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	60-1285A M5.3.5.1.3
		GS-566500	27 June 2012 through 18 Oct 2012	17 Sep 2012 through 08 Nov 2012	135 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	27 June 2012 through 18 Oct 2012	17 Sep 2012 through 08 Nov 2012	135 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
GS-US-334-0111	Human Plasma	Sofosbuvir	08 May 2012 through 31 Oct 2012	07 Jun 2012 through 20 Nov 2012	196 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	60-1244A M5.3.3.1.1
		GS-566500	08 May 2012 through 31 Oct 2012	07 Jun 2012 through 20 Nov 2012	196 days at –70°C	174 days at –20°C 497 days at –70°C		
		GS-331007	08 May 2012 through 31 Oct 2012	07 Jun 2012 through 20 Nov 2012	196 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C		
	Human Urine	Sofosbuvir	08 May 2012 through 23 Jun 2012	07 Jun 2012 through 17 July 2012	69 days at –70°C	178 days at –70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	60-1244B M5.3.3.1.1
		GS-566500	08 May 2012 through 23 Jun 2012	07 Jun 2012 through 17 July 2012	69 days at –70°C	133 days at –70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-331007	08 May 2012 through 23 Jun 2012	07 Jun 2012 through 17 July 2012	69 days at –70°C	133 days at –70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
GS-US-334-0118	Human Plasma	Sofosbuvir	23 Jul 2013 through 27 Dec 2013	01 Oct 2013 through 20 Jan 2014	181 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	60-1362 M5.3.5.2.1
		GS-566500	23 Jul 2013 through 27 Dec 2013	01 Oct 2013 through 20 Jan 2014	181 days at –70°C	174 days at –20°C 497 days at –70°C		
		GS-331007	23 Jul 2013 through 27 Dec 2013	01 Oct 2013 through 20 Jan 2014	181 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
GS-US-334-0131	Human Plasma	Sofosbuvir	20 Mar 2012 through 02 May 2012	17 Apr 2012 through 26 May 2012	66 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	████ 86-0938 M5.3.1.4.13	████ 60-1221A M5.3.3.4.1
		GS-566500	20 Mar 2012 through 02 May 2012	17 Apr 2012 through 26 May 2012	66 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	20 Mar 2012 through 02 May 2012	17 Apr 2012 through 26 May 2012	66 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
		DRV	04 Apr 2012 through 09 Apr 2012	26 Apr 2012 through 02 May 2012	27 days at -70°C	301 days at -20°C and -70°C	████ 42-0902 M5.3.1.4.7	████ 60-1221D M5.3.3.4.1
		EFV	06 Apr 2012 through 11 Apr 2012	30 Apr 2012 through 08 May 2012	31 days at -70°C	1301 days at -20°C and -70°C	████ 42-0827 M5.3.1.4.4	████ 60-1221C M5.3.3.4.1
		FTC TFV	06 Apr 2012 through 11 Apr 2012	18 Apr 2012 through 26 Apr 2012	19 days at -70°C	190 days at -20°C and -70°C	████ 42-0831 M5.3.1.4.6	████ 60-1221B M5.3.3.4.1
		RPV	10 Apr 2012 through 15 Apr 2012	23 Apr 2012 through 28 Apr 2012	17 days at -70°C	249 days at -20°C and -70°C	████ 42-1102 M5.3.1.4.8	████ 60-1221F M5.3.3.4.1
		RTV	04 Apr 2012 through 09 Apr 2012	24 Apr 2012 through 02 May 2012	28 days at -70°C	721 days at -70°C	████ 42-0830 M5.3.1.4.5	████ 60-1221E M5.3.3.4.1
		RAL	09 Apr 2012 through 14 Apr 2012	26 Apr 2012 through 07 May 2012	28 days at -60°C to -80°C	1303 days at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C	████ 2100-984 M5.3.1.4.1	████ 8263112 M5.3.3.4.1

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
GS-US-334-0133	Human Plasma	Sofosbuvir	10 Oct 2012 through 19 Jul 2013	06 Mar 2013 through 21 Aug 2013	316 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	60-12105 M5.3.5.1.4
		GS-566500	10 Oct 2012 through 19 Jul 2013	06 Mar 2013 through 21 Aug 2013	316 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	10 Oct 2012 through 19 Jul 2013	06 Mar 2013 through 21 Aug 2013	316 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P2938-0515	Human Plasma	Sofosbuvir	13 July 2011 through 22 Jan 2012	22 Sep 2011 through 04 Feb 2012	113 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1114B M5.3.3.3.1
		GS-566500	13 July 2011 through 22 Jan 2012	22 Sep 2011 through 04 Feb 2012	113 days at –70°C	174 days at –20°C 497 days at –70°C		
		GS-331007	13 July 2011 through 22 Jan 2012	22 Sep 2011 through 04 Feb 2012	113 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C		
		GS-0938	13 July 2011 through 29 Oct 2011	09 Aug 2011 through 08 Feb 2012	164 days at –70°C	31 days at –20°C 141 days at –70°C	86-0931 M5.3.1.4.12	86-1114A M5.3.3.3.1
	Human Urine	Sofosbuvir	19 July 2011 through 22 Jan 2012	14 Nov 2011 through 29 Feb 2012	223 days at –70°C	178 days at –70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	86-1114D M5.3.3.3.1
		GS-566500	19 July 2011 through 22 Jan 2012	14 Nov 2011 through 29 Feb 2012	121 days at –70°C	133 days at –70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-331007	19 July 2011 through 22 Jan 2012	14 Nov 2011 through 29 Feb 2012	121 days at –70°C	133 days at –70°C		
		GS-0938	13 July 2011 through 25 Oct 2011	28 Nov 2011 through 15 Feb 2012	198 days at –70°C	92 days at –70°C	86-1003 M5.3.1.4.15	86-1114C M5.3.3.3.1
P2938-0721 (QUANTUM)	Human Plasma	GS-331007	24 Oct 2011 through 30 Apr 2012	03 Apr 2012 through 26 June 2012	242 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1118B M5.3.5.1.7
		GS-0938	24 Oct 2011 through 30 Dec 2011	06 Mar 2012 through 12 Mar 2012	140 days at –70°C	31 days at –20°C 141 days at –70°C	86-0931 M5.3.1.4.12	86-1118A M5.3.5.1.7

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-0111	Human Plasma	Sofosbuvir	21 Dec 2009 through 07 Jan 2010	08 Jan 2010 through 27 Jan 2010	37 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-0940A/B M5.3.1.2.1
		GS-9851	21 Dec 2009 through 07 Jan 2010	08 Jan 2010 through 27 Jan 2010	37 days at -70°C	184 days at -70°C	86-0901 M5.3.1.4.10	
		GS-566500	21 Dec 2009 through 07 Jan 2010	08 Jan 2010 through 27 Jan 2010	37 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C	86-0901 M5.3.1.4.10	
		GS-331007	21 Dec 2009 through 07 Jan 2010	08 Jan 2010 through 27 Jan 2010	37 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	
	Human Urine	Sofosbuvir	21 Dec 2009 through 06 Jan 2010	22 Jan 2010 through 25 Feb 2010	65 days at -70°C	178 days at -70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	86-0940C/D M5.3.1.2.1
		GS-9851	21 Dec 2009 through 06 Jan 2010	22 Jan 2010 through 25 Feb 2010	65 days at -70°C	125 days at -70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-566500	21 Dec 2009 through 06 Jan 2010	22 Jan 2010 through 25 Feb 2010	65 days at -70°C	133 days at -70°C		
		GS-331007	21 Dec 2009 through 06 Jan 2010	22 Jan 2010 through 25 Feb 2010	65 days at -70°C	133 days at -70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-0221	Human Plasma	Sofosbuvir	28 Jan 2010 through 27 Apr 2010	23 Apr 2010 through 05 June 2010	125 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1002A M5.3.4.2.1
		GS-566500	28 Jan 2010 through 27 Apr 2010	23 Apr 2010 through 05 June 2010	125 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	28 Jan 2010 through 27 Apr 2010	23 Apr 2010 through 05 June 2010	125 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
	Human Urine	Sofosbuvir	28 Jan 2010 through 28 Apr 2010	06 May 2010 through 23 June 2010	146 days at -70°C	178 days at -70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	86-1002B M5.3.4.2.1
		GS-566500	28 Jan 2010 through 28 Apr 2010	06 May 2010 through 23 June 2010	146 days at -70°C	133 days at -70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-331007	28 Jan 2010 through 28 Apr 2010	06 May 2010 through 23 June 2010	146 days at -70°C	133 days at -70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-0312	Human Plasma	Sofosbuvir	29 June 2010 through 06 July 2010	21 July 2010 through 28 Jul 2010	28 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1008A M5.3.3.1.2
		GS-566500	29 June 2010 through 06 July 2010	21 July 2010 through 28 July 2010	28 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	29 June 2010 through 06 July 2010	21 July 2010 through 28 July 2010	28 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
	Human Urine	Sofosbuvir	28 June 2010 through 06 July 2010	26 July 2010 through 23 Aug 2010	53 days at -70°C	178 days at -70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	86-1008B M5.3.3.1.2
		GS-566500	28 June 2010 through 06 July 2010	26 July 2010 through 23 Aug 2010	53 days at -70°C	133 days at -70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-331007	28 June 2010 through 06 July 2010	26 July 2010 through 23 Aug 2010	53 days at -70°C	133 days at -70°C		
P7977-0422 (PROTON)	Human Plasma	GS-331007	23 Aug 2010 through 09 Mar 2011	05 Nov 2010 through 30 Apr 2011	171 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0901 M5.3.1.4.10 86-0938 M5.3.1.4.13	86-1010 M5.3.5.1.5
P7977-0523 (ELECTRON)	Human Plasma	GS-331007	10 Dec 2010 through 07 May 2012	11 Apr 2011 through 24 July 2012	236 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1024 M5.3.5.1.6

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-0613	Human Plasma	Sofosbuvir	14 Jan 2011 through 12 Mar 2011	21 Mar 2011 through 18 Apr 2011	91 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1027 M5.3.4.1.1
		GS-566500	14 Jan 2011 through 12 Mar 2011	21 Mar 2011 through 18 Apr 2011	91 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	
		GS-331007	14 Jan 2011 through 12 Mar 2011	21 Mar 2011 through 18 Apr 2011	91 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0901 M5.3.1.4.10	
P7977-0814	Human Plasma	Sofosbuvir	26 Jan 2011 through 08 May 2011	09 Mar 2011 through 14 May 2011	107 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1101 M5.3.3.4.2
		GS-566500	26 Jan 2011 through 08 May 2011	09 Mar 2011 through 14 May 2011	107 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	26 Jan 2011 through 08 May 2011	09 Mar 2011 through 14 May 2011	107 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
		(R)-Methadone (S)-Methadone	26 Jan 2011 through 08 May 2011	10 Feb 2011 through 13 May 2011	108 days at -20°C	321 days at -20°C	NWBR02-096 M5.3.1.4.2	TSL10-271 M5.3.3.4.2

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-0915	Human Plasma	Sofosbuvir	04 Apr 2011 through 27 July 2011	19 May 2011 through 13 Aug 2011	104 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1107A M5.3.3.3.2
		GS-566500	04 Apr 2011 through 27 July 2011	19 May 2011 through 13 Aug 2011	104 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	04 Apr 2011 through 27 July 2011	19 May 2011 through 13 Aug 2011	104 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
	Dialysate	Sofosbuvir	15 Apr 2011 through 14 May 2011	01 Aug 2011	108 days at -70°C	139 days at -20°C and -70°C	86-1106 M5.3.1.4.16	86-1107C M5.3.3.3.2
		GS-566500	15 Apr 2011 through 14 May 2011	01 Aug 2011	108 days at -70°C	139 days at -20°C and -70°C		
		GS-331007	15 Apr 2011 through 14 May 2011	01 Aug 2011	108 days at -70°C	139 days at -20°C and -70°C		
	Human Urine	Sofosbuvir	04 Apr 2011 through 22 July 2011	22 June 2011 through 15 Sep 2011	164 days at -70°C	178 days at -70°C	86-0961 M5.3.1.4.14	86-1107B M5.3.3.3.2
		GS-566500	04 Apr 2011 through 22 July 2011	22 June 2011 through 15 Sep 2011	164 days at -70°C	133 days at -70°C	86-0902 M5.3.1.4.11	
		GS-331007	04 Apr 2011 through 22 July 2011	22 June 2011 through 15 Sep 2011	164 days at -70°C	133 days at -70°C		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-1231 (FISSION)	Human Plasma	Sofosbuvir	18 Jan 2012 through 21 Aug 2012	24 Apr 2012 through 26 Sep 2012	251 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1119 M5.3.5.1.1
		GS-566500	18 Jan 2012 through 21 Aug 2012	24 Apr 2012 through 26 Sep 2012	251 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	18 Jan 2012 through 21 Aug 2012	24 Apr 2012 through 26 Sep 2012	251 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
P7977-1318	Human Plasma	Sofosbuvir	14 Aug 2011 through 31 Aug 2011	02 Sep 2011 through 30 Sep 2011	46 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1116BA M5.3.1.2.2
		GS-566500	14 Aug 2011 through 31 Aug 2011	02 Sep 2011 through 30 Sep 2011	46 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	14 Aug 2011 through 31 Aug 2011	02 Sep 2011 through 30 Sep 2011	46 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
P7977-1819	Human Plasma	Sofosbuvir	06 Nov 2011 through 28 Dec 2011	13 Dec 2011 through 18 Jan 2012	71 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C	86-0938 M5.3.1.4.13	86-1122A M5.3.3.4.3
		GS-566500	06 Nov 2011 through 28 Dec 2011	13 Dec 2011 through 18 Jan 2012	71 days at -70°C	174 days at -20°C 497 days at -70°C		
		GS-331007	06 Nov 2011 through 28 Dec 2011	13 Dec 2011 through 18 Jan 2012	71 days at -70°C	174 days at -20°C 813 days at -70°C		
	Human Whole Blood	CsA	07 Nov 2011 through 13 Dec 2011	19 Dec 2011 through 05 Jan 2012	58 days at -70°C	42 days at -70°C	VS-00921 M5.3.1.4.18	BS-01211 M5.3.3.4.3
		Tacrolimus	19 Nov 2011 through 04 Jan 2012	08 Feb 2012 through 22 Feb 2012	95 days at -70°C	218 days at -20°C	42-0410 M5.3.1.4.3	86-1122B M5.3.3.4.3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ソバルディ®錠 400 mg

4.5 各試験の長期保存安定性データの要約（続き）

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Transpired Time ^a	LTSS Data Available	Most Current Validation Report ^b	Sample Analysis Report
P7977-1910	Human Plasma	Sofosbuvir	21 Mar 2012 through 12 Sep 2012	20 June 2012 through 20 Oct 2012	212 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C	████ 86-0938 M5.3.1.4.13	████ 60-1218A M5.3.3.4.4
		GS-566500	21 Mar 2012 through 12 Sep 2012	20 June 2012 through 20 Oct 2012	212 days at –70°C	174 days at –20°C 497 days at –70°C		
		GS-331007	21 Mar 2012 through 12 Sep 2012	20 June 2012 through 20 Oct 2012	212 days at –70°C	174 days at –20°C 813 days at –70°C		
		EFV	12 Apr 2012 through 11 Aug 2012	20 Apr 2012 through 16 Oct 2012	186 days at –70°C	1301 days at –20°C and –70°C	████ 42-0827 M5.3.1.4.4	████ 60-1218E M5.3.3.4.4
		ATV	14 Mar 2012 through 27 Jul 2012	26 June 2012 through 11 Sep 2012	180 days at –70°C	721 days at –70°C	████ 42-0830 M5.3.1.4.5	████ 60-1218C M5.3.3.4.4
		RTV						
		ZDV	12 Apr 2012 through 10 Aug 2012	19 Apr 2012 through 27 Sept 2012	166 days at –70°C	183 days at –70°C	████ 42-1207 M5.3.1.4.9	████ 60-1218D M5.3.3.4.4
		3TC				310 days at –70°C		
		DRV	19 Jul 2012 through 06 Sep 2012	04 Oct 2012 through 12 Oct 2012	85 days at –70°C	301 days at –20°C and –70°C	████ 42-0902 M5.3.1.4.7	████ 60-1218F M5.3.3.4.4
		RTV	19 Jul 2012 through 06 Sep 2012	05 Oct 2012 through 16 Oct 2012	89 days at –70°C	721 days at –70°C	████ 42-0830 M5.3.1.4.5	████ 60-1218G M5.3.3.4.4
		FTC	14 Mar 2012 through 06 Sep 2012	17 Apr 2012 through 11 Oct 2012	161 days at –70°C	190 days at –20°C and –70°C	████ 42-0831 M5.3.1.4.6	████ 60-1218B M5.3.3.4.4
		TFV						
		RAL	03 Aug 2012 through 06 Sep 2012	17 Oct 2012 through 18 Oct 2012	76 days at –60°C to –70°C	1303 days at –10°C to –30°C and –60°C to –80°C	████ 2100-984 M5.3.1.4.1	████ 8275014 M5.3.3.4.4

a Transpired time is the calculated time between the date of the first sample collection and the date of the last sample analysis.

b The most current validation reports are listed. Validation reports included in the corresponding CSRs were those in effect at the time samples were analyzed.

4.6. ヒト血漿、全血及び尿中の併用投与薬剤の定量

4.6.1. ヒト血漿中 GS-0938 の定量

ヒト血漿中 GS-0938 の定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から GS-0938 及び内標準物質 (GS-0938-d₄) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号 [REDACTED] 86-0931、第 5.3.1.4.12 項)。GS-0938 の定量範囲は 1～2000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P2938-0515 試験及び P2938-0721 試験で採取した血漿中の GS-0938 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 8 に示す。

付録 表 2.7.1- 8 ヒト血漿中 GS-0938 の分析法バリデーション結果

	GS-0938
Linear Range (ng/mL)	1 to 2000
LLOQ (ng/mL)	1
Interassay Precision Range (%CV)	3.8 to 10.4
Interassay Accuracy Range (%RE)	-5.6 to 1.9
Stability (days)	141 at -70°C and 31 at -20°C

出典 : [REDACTED] 86-0931 試験報告書 (第 5.3.1.4.12 項) Table 4、20 及び 21

4.6.2. ヒト血漿中エムトリシタビン及びテノホビルの定量

ヒト血漿中 FTC 及びテノホビル (TFV) の定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から FTC、TFV 及び内標準物質 (FTC-d₃、TFV-d₆) を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した (報告書番号 [REDACTED] 42-0831、第 5.3.1.4.6 項)。FTC 及び TFV の定量範囲は 5～3000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料 (適宜) はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の FTC 及び TFV 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 9 に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

付録 表 2.7.1- 9 ヒト血漿中 FTC 及び TFV の分析法バリデーション結果

	FTC	TFV
Linear Range (ng/mL)	5 to 3000	5 to 3000
LLOQ (ng/mL)	5	5
Interassay Precision Range (%CV)	1.4 to 5.7	2.4 to 6.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	-7.8 to 2.4	-4.7 to 2.0
Stability (days)	190 at -20°C and -70°C	190 at -20°C and -70°C

出典：42-0831 試験報告書（第 5.3.1.4.6 項） Table 6、7、31 及び 32

4.6.3. ヒト血漿中ダルナビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中ダルナビル（DRV）の定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から DRV 及び内標準物質（DRV-d₉）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 42-0902、第 5.3.1.4.7 項）。DRV の定量範囲は 20～10000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の DRV 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 10 に示す。

付録 表 2.7.1- 10 ヒト血漿中 DRV の分析法バリデーション結果

	DRV
Linear Range (ng/mL)	20 to 10,000
LLOQ (ng/mL)	20
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 10.6
Interassay Accuracy Range (%RE)	-3.9 to -1.0
Stability (days)	301 at -20°C and -70°C

出典：42-0902 試験報告書（第 5.3.1.4.7 項） Table 4 及び 16

4.6.4. ヒト血漿中エファビレンツの定量

市販品を用いたヒト血漿中エファビレンツ（EFV）の定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から EFV 及び内標準物質（¹³C₆-EFV）を液液抽出法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 42-0827、第 5.3.1.4.4 項）。EFV の定量範囲は 5～5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の EFV 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 11 に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

付録 表 2.7.1- 11 ヒト血漿中 EFV の分析法バリデーション結果

	EFV
Linear Range (ng/mL)	5 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5
Interassay Precision Range (%CV)	5.0 to 11.4
Interassay Accuracy Range (%RE)	-3.3 to 0.5
Stability (days)	1301 at -20°C and -70°C

出典：42-0827 試験報告書（第 5.3.1.4.4 項） Table 4 及び 17

4.6.5. ヒト血漿中ラルテグラビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中ラルテグラビル（RAL）の定量法が（米国）で開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から RAL 及び内標準物質（RAL-d₉）を液液抽出法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 2100-984、第 5.3.1.4.1 項）。RAL の定量範囲は 1~1500 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の RAL 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 12 に示す。

付録 表 2.7.1- 12 ヒト血漿中 RAL の分析法バリデーション結果

	RAL
Linear Range (ng/mL)	1 to 1500
LLOQ (ng/mL)	1
Interassay Precision Range (%CV)	3.7 to 3.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	6.7 to 9.0
Stability (days)	1303 at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C

出典：2100-984 試験報告書（第 5.3.1.4.1 項） Table 6 及び D5

4.6.6. ヒト血漿中リルピビリンの定量

市販品を用いたヒト血漿中リルピビリン（RPV）の定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から RPV 及び内標準物質（RPV-d₆）を液液抽出法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 42-1102、第 5.3.1.4.8 項）。RPV の定量範囲は 1~500 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験で採取した血漿中の RPV 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 13 に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

付録 表 2.7.1- 13 ヒト血漿中 RPV の分析法バリデーション結果

	RPV
Linear Range (ng/mL)	1 to 500
LLOQ (ng/mL)	1
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 5.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	-7.2 to 2.2
Stability (days)	249 at -20°C and -70°C

出典：42-1102 試験報告書（第 5.3.1.4.8 項） Table 4、17 及び 19

4.6.7. ヒト血漿中リトナビル及びアタザナビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中リトナビル（RTV）及びアタザナビル（ATV）の同時定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から RTV、ATV 及び内標準物質（RTV-d₆、ATV-d₅）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 42-0830、第 5.3.1.4.5 項）。RTV の定量範囲は 5～2500 ng/mL、ATV の定量範囲は 10～5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、GS-US-334-0131 試験及び P7977-1910 試験で採取した血漿中の RTV 及び ATV 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 14 に示す。

付録 表 2.7.1- 14 ヒト血漿中 RTV 及び ATV の分析法バリデーション結果

	RTV	ATV
Linear Range (ng/mL)	5 to 2500	10 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5	10
Interassay Precision Range (%CV)	4.0 to 8.4	3.8 to 5.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	-6.6 to -0.5	-2.4 to -0.1
Stability (days)	721 at -70°C	721 at -70°C

出典：42-0830 試験報告書（第 5.3.1.4.5 項） Table 6、7、30 及び 31

4.6.8. ヒト血漿中ジドブジン及びラミブジンの定量

市販品を用いたヒト血漿中ジドブジン（ZDV）及びラミブジン（3TC）の同時定量法がで開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から ZDV、3TC 及び内標準物質（ZDV-d₃、3TC-d₅）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 42-1207、第 5.3.1.4.9 項）。ZDV 及び 3TC の定量範囲は 2～2000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P7977-1910 試験で採取した血漿中の ZDV 及び 3TC 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 15 に示す。

	ZDV	3TC
Linear Range (ng/mL)	2 to 2000	2 to 2000
LLOQ (ng/mL)	2	2
Interassay Precision Range (%CV) ^a	2.7 to 4.2	1.3 to 7.5
Interassay Accuracy Range (%RE) ^a	−8.4 to 0.7	−8.1 to 1.9
Stability (days)	183 at −70°C	310 at −70°C

出典：42-1207 試験報告書（第 5.3.1.4.9 項） Table 6、7 及び 10

市販品を用いたヒト血漿中(R)-メサドン及び(S)-メサドンの定量法が()
()米国)で開発され、バリデーションが行われた。ヒト血漿から(R)-メサドン、(S)-メサドン及び内標準物質((±)-メサドン-d₃)を液液抽出法で抽出した後、ポジティブイオンモードのLC/MS/MSで測定した(報告書番号 NWBR02-096、第 5.3.1.4.2 項)。(R)-メサドン及び(S)-メサドンの定量範囲は 5~1000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料(適宜)はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P7977-0814 試験で採取した血漿中の(R)-メサドン及び(S)-メサドン濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録表 2.7.1-16 に示す。

	(R)-Methadone	(S)-Methadone
Linear Range (ng/mL)	5 to 1000	5 to 1000
LLOQ (ng/mL)	5	5
Interassay Precision Range(%CV)	0.0 to 6.0	2.4 to 8.0
Interassay Accuracy Range(%RE)	-2.7 to -0.8	0.0 to 0.8
Stability (days)	321 at -20°C	321 at -20°C

出典：NWBR02-096 試験報告書（第 5.3.1.4.2 項） Table 9、10、A7 及び A8

市販品を用いたヒト全血中シクロスポリン（シクロスポリン A、CsA）の定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト全血から CsA 及び内標準物質（CsA-d₁₂）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 VS-00921、[第 5.3.1.4.18 項](#)）。CsA の定量範囲は 5~5000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

分析法を用いて、P7977-1819 試験で採取した全血中の CsA 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 17 に示す。

付録 表 2.7.1- 17 ヒト全血中 CsA の分析法バリデーション結果

	CsA
Linear Range (ng/mL)	5 to 5000
LLOQ (ng/mL)	5
Interassay Precision Range (%CV)	2.7 to 7.6
Interassay Accuracy Range (%RE)	-7.4 to 2.7
Stability (days)	206 at -70°C

出典：VS-00921 試験報告書（第 5.3.1.4.18 項） Table 4 及び 16

4.6.11. ヒト全血中タクロリムスの定量

市販品を用いたヒト全血中タクロリムスの定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト全血からタクロリムス及び内標準物質（アスコマイシン）を液液抽出法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 [REDACTED] 42-0410、第 5.3.1.4.3 項）。タクロリムスの定量範囲は 0.2~100 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P7977-1819 試験で採取した全血中のタクロリムス濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 18 に示す。

付録 表 2.7.1- 18 ヒト全血中タクロリムスの分析法バリデーション結果

	Tacrolimus
Linear Range (ng/mL)	0.2 to 100
LLOQ (ng/mL)	0.2
Interassay Precision Range (%CV)	3.4 to 11.0
Interassay Accuracy Range (%RE)	-3.5 to 1.9
Stability (days)	218 at -20°C

出典：[REDACTED] 42-0410 試験報告書（第 5.3.1.4.3 項） Table 5 及び addendum 1 の Table 2

4.6.12. ヒト尿中 GS-0938 の定量

ヒト尿中 GS-0938 の定量法が [REDACTED] で開発され、バリデーションが行われた。ヒト尿から GS-0938 及び内標準物質（GS-0938-d₄）を除タンパク法で抽出した後、ポジティブイオンモードの LC/MS/MS で測定した（報告書番号 [REDACTED] 86-1003、第 5.3.1.4.15 項）。GS-0938 の定量範囲は 5~10000 ng/mL であった。検量線用標準試料、QC 試料、ブランク試料及び実試料（適宜）はバリデーションした方法で前処理した。フルバリデーションした分析法を用いて、P2938-0212 試験及び P2938-0515 試験で採取した尿中の GS-0938 濃度を測定した。全ての試料は LTSS データで保証された期間内に

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ソバルディ®錠 400 mg

分析した。分析法バリデーションの結果を付録 表 2.7.1- 19 に示す。

付録 表 2.7.1- 19 ヒト尿中 GS-0938 の分析法バリデーション結果

	GS-0938
Linear Range (ng/mL)	5 to 10,000
LLOQ (ng/mL)	5
Interassay Precision Range (%CV)	1.2 to 5.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	1.1 to 8.4
Stability (days)	92 days at -70°C

出典： 86-1003 試験報告書 (第 5.3.1.4.15 項) Table 4 及び 16

5. 参考文献

- 1 Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 BP

ソバルディ® 錠 400 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

1.	背景及び概観.....	18
1.1	ヒト生体試料を用いた試験.....	21
1.2	臨床薬理試験.....	21
1.3	生体試料分析法.....	26
1.4	吸収.....	26
1.5	分布.....	27
1.6	代謝及び排泄.....	27
1.7	臨床薬物動態試験.....	28
1.7.1	健康被験者に単回及び反復投与したときの SOF の薬物動態	29
1.7.2	HCV 感染被験者における SOF の薬物動態.....	30
1.7.3	健康被験者と HCV 感染被験者への SOF 及び GS-331007 曝露の比較.....	30
1.7.4	SOF 及び GS-331007 への曝露に対する内因性要因による影響	31
1.7.5	外因性要因による影響	33
1.8	臨床薬力学的試験.....	35
1.8.1	健康被験者を対象とした試験	35
1.8.2	HCV 感染被験者を対象とした試験	36
1.9	非臨床ウイルス学的試験.....	38
1.10	臨床ウイルス学的試験.....	38
1.10.1	第 2 相臨床試験のウイルス学的統合解析.....	38
1.10.2	第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析.....	40
1.10.3	第 2 相及び第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析.....	41
2.	個々の試験結果の要約.....	43
2.1	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験.....	43
2.2	ヒト薬物動態試験.....	43
2.2.1	GS-US-334-0111 試験	43
2.2.2	GS-US-334-0131 試験	48

2.2.3	P7977-0312 試験.....	51
2.2.4	P7977-0915 試験.....	53
2.2.5	P2938-0515 試験.....	64
2.2.6	P7977-0814 試験.....	71
2.2.7	P7977-1819 試験.....	75
2.2.8	P7977-1910 試験 (Part A)	80
2.2.9	P7977-0613 試験.....	88
3.	全試験を通しての結果の比較と解析.....	93
3.1	吸収.....	93
3.1.1	<i>In Vitro</i> ／非臨床試験	93
3.1.2	SOF の吸収に影響する因子を評価する臨床試験	93
3.2	分布.....	93
3.3	代謝及び排泄.....	94
3.3.1	SOF の代謝及び排泄	94
3.3.2	SOF の薬物相互作用	96
3.4	臨床薬物動態試験.....	98
3.4.1	健康被験者に単回投与及び反復投与した SOF の薬物動態	98
3.4.2	HCV 感染被験者における SOF の薬物動態.....	101
3.4.3	HCV 感染被験者における GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析	104
3.4.4	健康被験者及び第 2 相及び第 3 相臨床試験の HCV 感染被験者間での GS-331007 及び SOF に対する曝露の比較.....	106
3.4.5	内因性要因による影響	108
3.4.6	外因性要因による影響	117
3.5	有効性評価項目についての薬物動態と薬力学の関係	122
3.5.1	投与中の HCV RNA の抑制として評価した有効性との用量反応関係	122
3.5.2	有効性を SVR12 として評価した場合の用量反応関係.....	125
3.6	安全性評価項目での薬物動態-薬力学の関係.....	130

3.6.1	GS-331007 の AUC_{tau} と安全性測定量との間の関連性	132
3.6.2	GS-331007 の C_{max} と安全性測定量との間の関連性	138
3.6.3	SOF の AUC_{tau} と安全性測定量との間の関連性	144
4.	特別な試験	151
4.1	ウイルス学的試験の概要	151
4.1.1	非臨床ウイルス学的試験	151
4.1.2	臨床ウイルス学的試験	151
5.	付録	177
5.1	臨床薬理試験の概要	178
5.2	PK/PD 解析	185

表目次

表 2.7.2 - 1	臨床薬理試験に含めた臨床試験.....	18
表 2.7.2 - 2	P7977-0312 試験： ¹⁴ C マスバランス試験の AUC に基づく薬物関連物質の全身曝露量.....	22
表 2.7.2 - 3	ソホスブビル臨床試験の概要（単独投与又は RBV 及び／又は Peg-IFN との併用）	23
表 2.7.2 - 4	第 2 相及び第 3 相臨床試験で SOF を 1 日 1 回 HCV 感染被験者に投与したときの定常状態での GS-331007 及びソホスブビルの薬物動態パラメータ（ポピュレーション PK 解析）	30
表 2.7.2 - 5	SOF の薬物動態パラメータ（SOF 薬物動態解析集団）（GS-US-334-0111 試験）	45
表 2.7.2 - 6	GS-566500 の薬物動態パラメータ（GS-566500 薬物動態解析集団）（GS-US-334-0111 試験）	46
表 2.7.2 - 7	GS-331007 の薬物動態パラメータ（GS-331007 薬物動態解析対象集団）（GS-US-334-0111 試験）	46
表 2.7.2 - 8	SOF、GS-566500 及び GS-331007 の主要薬物動態パラメータの 最小二乗幾何平均比（日本人／白人）（GS-US-334-0111 試験）	47
表 2.7.2 - 9	GS-US-334-0131 試験：SOF の単剤投与及び ARV との併用投与時の SOF 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（SOF 薬物動態解析集団）	50
表 2.7.2 - 10	P7977-0312 試験：LC/MS/MS 法による SOF、GS-566500 及び GS-331007 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）	53
表 2.7.2 - 11	P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における SOF の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	56
表 2.7.2 - 12	P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における SOF の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	57
表 2.7.2 - 13	P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における GS-331007 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	58
表 2.7.2 - 14	P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における GS-331007 の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	59

表 2.7.2 - 15	P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における GS-566500 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	60
表 2.7.2 - 16	P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における GS-566500 の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	61
表 2.7.2 - 17	P7977-0915 試験：腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに ESRD 被験者の透析前後での SOF 投与時における SOF の血漿中薬物動態パラメータに対する統計学的評価（薬物動態解析集団）	62
表 2.7.2 - 18	P7977-0915 試験：腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに ESRD 被験者の透析前後での SOF 投与時における GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータに対する統計学的評価（薬物動態解析集団）	63
表 2.7.2 - 19	P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における SOF の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	67
表 2.7.2 - 20	P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における GS-331007 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	68
表 2.7.2 - 21	P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における GS-566500 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	69
表 2.7.2 - 22	P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンとの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の SOF の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	73
表 2.7.2 - 23	P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンとの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の GS-331007 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	73
表 2.7.2 - 24	P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンとの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の GS-566500 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	74
表 2.7.2 - 25	P7977-1819 試験：シクロスポリン併用投与時の AUC に基づき算出した SOF、GS-566500 及び GS-331007 の安全域	77

表 2.7.2 - 26	P7977-1819 試験：SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における SOF の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	78
表 2.7.2 - 27	P7977-1819 試験：SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	78
表 2.7.2 - 28	P7977-1819 試験：SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	79
表 2.7.2 - 29	SOF の AUC に換算した薬剤関連物質の合計量	80
表 2.7.2 - 30	P7977-1910 試験 Part A：SOF の単剤投与時 [P2938-0212（NUCLEAR）試験] 及び ARV との併用投与時における SOF の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	83
表 2.7.2 - 31	P7977-1910 試験 Part A：SOF の単剤投与時 [P2938-0212（NUCLEAR）試験] 及び ARV との併用投与時における GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	84
表 2.7.2 - 32	P7977-1910 試験 Part A：SOF の単剤投与時 [P2938-0212（NUCLEAR）試験] 及び ARV との併用投与時における GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	85
表 2.7.2 - 33	P7977-1910 試験 Part A：ARV のみ投与時（Day 0）及び SOF と ARV 併用投与時（Day 7）における ARV の薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析集団）	86
表 2.7.2 - 34	P7977-1910 試験 Part A：ARV が SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータへ及ぼす影響（薬物動態解析集団）	87
表 2.7.2 - 35	P7977-0613 試験：SOF 単回投与時の SOF、GS-331007 及び GS-566500 の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）	91
表 2.7.2 - 36	P7977-0312 試験：LC/MS/MS 法を用いて分析した SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ	95
表 2.7.2 - 37	SOF 及び GS-331007 によるトランスポーター阻害	97
表 2.7.2 - 38	健康被験者における SOF 単回投与時の SOF 及び GS-331007 薬物動態パラメータの用量線形性	99
表 2.7.2 - 39	P7977-0814 試験：SOF 及びメサドンの単回（Day 1）又は反復（Day 7）併用投与時における SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ	100

表 2.7.2 - 40	健康被験者での反復投与における GS-331007 の予測薬物動態パラメータ及び蓄積率の要約.....	100
表 2.7.2 - 41	健康被験者での各 SOF 製剤の空腹時単回投与における薬物動態パラメータの要約.....	101
表 2.7.2 - 42	GS-US-334-0118 試験：日本人 HCV 感染被験者に SOF を 1 日 1 回投与した時の定常状態での GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ	101
表 2.7.2 - 43	P7977-0221 試験：HCV 感染被験者に対する SOF 単回及び反復投与時における SOF 及び GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）	103
表 2.7.2 - 44	HCV 感染被験者を対象とした第 1 相及び第 2 相臨床試験における反復投与時の SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの要約.....	104
表 2.7.2 - 45	SOF 及び GS-331007 のポピュレーション PK 解析に用いた試験	105
表 2.7.2 - 46	HCV 感染被験者（第 2 相及び第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析）又は健康被験者（第 1 相臨床試験のポピュレーション PK 解析）に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ	107
表 2.7.2 - 47	HCV 感染被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における HCV ジェノタイプ別の GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ	107
表 2.7.2 - 48	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時におけるクレアチニン・クリアランス値の四分位別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]	109
表 2.7.2 - 49	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における年齢別の GS-331007 及び SOF の曝露量及び平均クレアチニン・クリアランス [平均値 (%CV)]	110
表 2.7.2 - 50	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における性別の GS-331007 及び SOF の曝露量及び平均クレアチニン・クリアランス [平均値 (%CV)]	111
表 2.7.2 - 51	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における BMI の四分位別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]	112
表 2.7.2 - 52	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における人種別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]	113
表 2.7.2 - 53	HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における肝硬変の有無別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]	114
表 2.7.2 - 54	様々な程度の肝機能障害が GS-331007 及び SOF の薬物動態に及ぼす影響の正常肝機能被験者との比較	115
表 2.7.2 - 55	多様な程度の腎機能障害が GS-331007 及び SOF の薬物動態に及ぼす影響の正常腎機能被験者との比較	117

表 2.7.2 - 56	健康被験者における SOF 400 mg 投与が併用薬の薬物動態に及ぼす影響.....	119
表 2.7.2 - 57	健康被験者において併用薬が SOF 及び GS-331007 の薬物動態に及ぼす影響	120
表 2.7.2 - 58	可能性のある薬物相互作用.....	121
表 2.7.2 - 59	GS-331007 の曝露量－反応関係モデルによるパラメータ推定値、及び第 3 相臨床試験で得られた効果の最大 HCV RNA 減少量 ($E_{\max}$) に対する予測割合	124
表 2.7.2 - 60	未治療のジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 感染患者に対する SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法時の HCV RNA 減少量 ($\log_{10}$ IU/mL 及び $E_{\max}$ に対する割合)	125
表 2.7.2 - 61	多試験における GS-331007 の AUC_{τ} と SVR12 率との薬物動態／薬力学関係の一変量ロジスティック回帰分析.....	129
表 2.7.2 - 62	第 2 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換及び薬剤感受性.....	153
表 2.7.2 - 63	第 2 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた NS5B 部位特異的アミノ酸置換の薬剤感受性解析	154
表 2.7.2 - 64	P7977-0523 試験：S282T 変異体の HCV が検出され、SOF 単剤投与後に再燃した被験者における経時的な集団シークエンシング及び薬剤感受性解析	157
表 2.7.2 - 65	第 2 相臨床試験：SOF 含有レジメンの投与を完了した被験者におけるジェノタイプ別の治療転帰	158
表 2.7.2 - 66	第 2 相臨床試験：Inno-LiPA と NS5B シークエンシング間のジェノタイプ不一致.....	159
表 2.7.2 - 67	第 3 相臨床試験：試験ごとの耐性変異の要約.....	162
表 2.7.2 - 68	第 3 相臨床試験：集団シークエンシングで 3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換及び薬剤感受性の要約	163
表 2.7.2 - 69	第 3 相臨床試験：集団シークエンシング耐性解析集団のうち 3 例以上に認められた NS5B 部位特異的アミノ酸置換の薬剤感受性解析.....	163
表 2.7.2 - 70	第 3 相臨床試験：被験者からの分離株の薬剤感受性解析の要約	164
表 2.7.2 - 71	第 3 相臨床試験：Inno-LiPA と NS5B シークエンシング間のジェノタイプ不一致.....	166
表 2.7.2 - 72	第 2 相及び第 3 相臨床試験：耐性解析の要約.....	171
表 2.7.2 - 73	第 2 相及び第 3 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換及び薬剤感受性の要約	172
表 2.7.2 - 74	第 2 相及び第 3 相臨床試験：集団シークエンシングにより耐性解析集団のう	

ち 3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換の薬剤感受性解析	173
表 2.7.2 - 75 第 2 相及び第 3 相臨床試験：被験者からの分離株の薬剤感受性の要約	174

図目次

図 2.7.2 - 1	P7977-0312 試験：SOF、GS-9851 及び GS-491241 の細胞内代謝経路	28
図 2.7.2 - 2	P7977-0312 試験：SOF、GS-9851 及び GS-491241 の細胞内代謝経路	96
図 2.7.2 - 3	SOF 又は GS-9851 の 3 日間単剤投与時における GS-331007 (SOF 由来) の AUC_{tau} と HCV RNA のベースラインからの変化量との関係	123
図 2.7.2 - 4	SOF+Peg-IFN+RBV 3 日間投与時における GS-331007 の AUC_{tau} と HCV RNA の ベースラインからの変化量との関係	124
図 2.7.2 - 5	GS-331007 の AUC_{tau} の四分位別に示す SVR12 率 [HCV RNA < LLOQ (< 25 IU/mL)] (薬物動態／薬力学解析集団)	128
図 2.7.2 - 6	ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者における投与 1 週後 (Week 1) での HCV RNA 減少量 (対数) と GS-331007 の AUC_{tau}	130
図 2.7.2 - 7	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	133
図 2.7.2 - 8	SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	134
図 2.7.2 - 9	SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	135
図 2.7.2 - 10	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の 四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬 力学解析集団)	136
図 2.7.2 - 11	SOF+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別 に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析 集団)	137
図 2.7.2 - 12	SOF+RBV 16 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別 に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析 集団)	138
図 2.7.2 - 13	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	139
図 2.7.2 - 14	SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	140
図 2.7.2 - 15	SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ひげ図 (薬物動態／薬力学解析集団)	141

図 2.7.2 - 16	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の $C_{\max}$ (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	142
図 2.7.2 - 17	SOF+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の $C_{\max}$ (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	143
図 2.7.2 - 18	SOF+RBV 16 週間投与群における GS-331007 の $C_{\max}$ (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	144
図 2.7.2 - 19	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	145
図 2.7.2 - 20	SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	146
図 2.7.2 - 21	SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	147
図 2.7.2 - 22	SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	148
図 2.7.2 - 23	SOF+RBV 12 週間投与群における SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	149
図 2.7.2 - 24	SOF+RBV 16 週間投与群における SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ひげ図 (薬物動態/薬力学解析集団)	150
図 2.7.2 - 25	第 2 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC_{50} 及び EC_{90} のベースラインからの変化比及び参照レプリコンに対する変化比	155
図 2.7.2 - 26	P7977-0523 試験：S282T 変異体の HCV が検出され、SOF 単剤投与後に再燃した被験者における HCV RNA の推移	156
図 2.7.2 - 27	第 3 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC_{50} のベースラインからの変化比及び参照レプリコンに対する変化比	164
図 2.7.2 - 28	P7977-1231 試験：SVR12 を達成しなかった被験者集団での NS5B 配列の経時的解析	167

図 2.7.2 - 29 第 2 相及び第 3 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC ₅₀ 及び EC ₉₀ のベースラインからの変化比 及び参照レプリコンに対する変化比	175

略号一覧

略号	日本語	英語
[^{xx} C]-	放射性標識炭素 xx	radiolabeled carbon xx
AASLD	米国肝臓病学会	American Association for the Study of Liver Diseases
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
BCRP	乳癌耐性タンパク	breast cancer resistance protein
BCS	生物薬剤学的分類システム	Biopharmaceutics Classification System
BMI	体格指数	body mass index
BSEP	胆汁酸塩輸送ポンプ	bile salt export pump
CatA	カテプシン A	cathepsin A
CES1	カルボキシエステラーゼ 1	carboxyl esterase 1
CFR	(米国) 連邦規則集	Code of Federal Regulations
CHC	C 型慢性肝炎	chronic hepatitis C
CI	信頼区間	confidence interval
CPT	Child-Pugh-Turcotte	Child-Pugh-Turcotte
CsA	シクロスポリン A	cyclosporine (cyclosporin A)
CYP	チトクロム P450	cytochrome P450 enzyme(s)
DAA	直接作用型抗ウイルス薬	direct-acting antiviral
DDI	薬物相互作用	drug-drug interaction
DRV	ダルナビル	darunavir
EASL	欧州肝臓学会	European Association for the Study of the Liver
EC _{xx}	最大反応の XX%を示す推定薬物濃度	concentration of a compound inhibiting virus replication by xx%
EFV	エファビレンツ	efavirenz
eGFR	推算糸球体ろ過値	estimated glomerular filtration rate
eq	同等性	equivalent
ESRD	末期腎疾患、末期腎不全	end-stage renal disease
EU	欧州連合	European Union
FDA	米国食品医薬品局	(US) Food and Drug Administration
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ	flavin monooxygenase
FTC	エムトリシタビン	emtricitabine
Gilead	ギリアド・サイエンシズ	Gilead Sciences
GLSM	最小二乗幾何平均値	geometric least-squares mean

略号	日本語	英語
HCC	肝細胞癌	hepatocellular carcinoma
HCV	C型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HINT1	ヒスチジン三連構造ヌクレオチド結合タンパク 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
IC _{xx}	XX%阻害濃度	concentration that results in xx% inhibition
ICH	日米欧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
IL28B	IL28B 遺伝子	IL28B gene
LDV	レジパスビル（一般的名称届出申請中）	ledipasvir (GS-5885)
LLOQ	定量下限	lower limit of quantitation
m	モジュール	Module
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MELD	末期肝疾患モデル	model for end-stage liver disease
NA	適用せず	not applicable
NDP	ヌクレオシド二リン酸	nucleoside diphosphate
NI	ヌクレオシド阻害薬	nucleoside inhibitor
NNI	非ヌクレオシド阻害薬	nonnucleoside inhibitor
NS (3/4A/5A/5B)	非構造蛋白（3/4A/5A/5B）	nonstructural protein (3/4A/5A/5B)
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	organic cation transporter
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
Peg-IFN	ペグ化インターフェロン／ペグ化インターフェロンアルファ-2a	pegylated interferon or Peg-IFN-alfa-2a
Pgp	P 糖タンパク	p-glycoprotein
PI	プロテアーゼ阻害薬	protease inhibitor
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
pTVR	肝移植後 12 週でのウイルス学的陰性化	posttransplant virologic response 12 weeks after liver transplant
QT	心電図での Q 波の始めから T 波の終わりまでの間隔のことで、心室の脱分極から再分極までの時間を表す	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
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

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

略号	日本語	英語
RAL	ラルテグラビル	raltegravir
RAP	耐性解析集団	resistance analysis population
RBC	赤血球数	red blood cell
RBV	リバビリン	ribavirin
RNA	リボ核酸	ribonucleic acid
RPV	リルピビル	rilpivirine
RTV	リトナビル	ritonavir
SD	標準偏差	standard deviation
SMV	シメプレビル (TMC435)	simeprevir (TMC435)
SOF	ソホスブビル (GS-7977、旧 PSI-7977)	sofosbuvir (GS-7977; formerly PSI-7977)
SVR, SVRxx	持続的ウイルス陰性化、投与終了後 XX 週での持続的ウイルス陰性化	sustained virologic response, sustained virologic response at “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 (Viread®)
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	treatment-emergent adverse event
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移 酵素	uridine diphosphate glucuronosyltransferase
ULN	正常範囲上限	upper limit of the normal range
UMP-CMP	ウラシルーリン酸ーシチジンーリン 酸キナーゼ	uridine monophosphate-cytidine monophosphate
US	米国	United States
WBC	白血球	white blood cell

薬物動態用語略語一覧

略号	日本語	英語
λ_z	最終相の消失速度定数、血漿／血清／PBMC 中对数薬物濃度時間曲線の最終相の直線回帰により推定する	terminal elimination rate constant, estimated by linear regression of the terminal elimination phase of the log plasma/serum/PBMC concentration versus time curve of the drug
AUC	血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration-time curve
AUC _{0-last}	0 時間から最終測定可能時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC _{inf}	0 時間から無限時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as AUC _{0-last} + (C _{last} /λ _z)
AUC _{tau}	1 投与間隔当たりの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve over the dosing interval
AUC _{x-xx}	x 時間から xx 時間までの血漿／血清中濃度曲線下面積	partial area under the plasma/serum concentration versus time curve from time “x” to time “xx”
CL	全身クリアランス	systemic clearance of the drug after intravenous administration
C _{last}	最終測定可能時点での血漿／血清／PBMC 中薬物濃度	last observed quantifiable plasma/serum/PBMC concentration of the drug
CL/F	経口投与時の見かけの全身クリアランス	apparent oral clearance after administration of the drug: CL/F = Dose/AUC _{inf} , where “Dose” is the dose of the drug
CL _r	特定の間隔又は累積した全採取間隔における未変化体の腎クリアランス	renal clearance of unchanged drug in a specific interval (CL _r (interval)) or cumulatively over all collection intervals
C _{max}	血漿／血清／PBMC 中最高濃度	maximum observed plasma/serum/PBMC concentration of drug
PBMC	末梢血単核細胞	peripheral blood mononuclear cell
T _{max}	最高濃度到達時間	time (observed time point) of C _{max}

1. 背景及び概観

ソホスブビル [SOF、GS-7977 (旧 PSI-7977)] は、*in vitro* でジェノタイプ 1～6 の HCV RNA レプリコンを強力に阻害する新規ヌクレオチドプロドラッグであり、ジェノタイプ 2 及び 3 の慢性 HCV 感染被験者にリバビリン (RBV) と併用投与した場合、高い持続的ウイルス陰性化 (SVR) 率が得られることが示されている。

本臨床薬理試験の概要で考察する臨床試験には、以下のとおり、生物薬剤学試験及び臨床薬理試験、薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験並びに SOF の臨床開発プログラムの一環として実施された臨床薬物動態／薬力学 (PK/PD) 試験の計 26 試験が含まれる。

表 2.7.2 - 1 臨床薬理試験に含めた臨床試験

試験番号	第 5 部での治験総括 報告書の項目番号	注
健康被験者を対象としたマスバランス試験		
P7977-0312	第 5.3.3.1.2 項	
健康被験者を対象とした単回投与用量漸増 PK 試験		
P7851-1101	N.A.	当該試験で使用した治験薬は GS-9851[ヌクレオチドプロドラッグ：SOF 及びそのジアステレオマー (GS-491241) の混合物]であったため、当該試験は本申請の臨床データパッケージに含めなかった。
HCV 感染被験者に 3 又は 7 日間 SOF を単独投与した後の PK 及び/又は PK/PD を含む反復投与試験		
P7851-1102	第 5.3.3.2.1 項	当該試験で使用した治験薬は GS-9851[ヌクレオチドプロドラッグ：SOF 及びそのジアステレオマー (GS-491241) の混合物]であったため、当該試験は本申請の臨床データパッケージに含めなかった。 当該試験のデータは薬力学統合解析での図 (図 2.7.2 - 3) 及び表 (表 2.7.2 - 59) で用いられた。

試験番号	第 5 部での治験総括 報告書の項目番号	注
P2938-0212 (NUCLEAR)	第 5.3.4.2.3 項	当該試験の対象被験者はジェノタイプ 1 の HCV 感染患者であったため、当該試験は本申請の臨床データパッケージに含めなかった。 なお、本試験の薬物動態データを P2935-0515 試験、P7977-0814 試験及び P7977-1910 試験のヒストリカル対照として用いた。 また、薬物動態統合解析表（表 2.7.2 - 44）及び薬力学統合解析図（図 2.7.2 - 3）でも用いた。
未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に Peg-IFN+RBV との併用で SOF を 28 日間投与後、安全性、忍容性、薬物動態、及び PD を検証した第 2a 相用量設定試験		
P7977-0221	第 5.3.4.2.1 項	
健康被験者に治療用量及び治療用量を上回る用量の SOF を投与した場合の QT/QTc 間隔への影響を検証する単回投与試験		
P7977-0613	第 5.3.4.1.1 項	
重症度の異なる腎機能障害を有する被験者と健康対照被験者を対象とした単回投与薬物動態試験		
P7977-0915	第 5.3.3.3.2 項	
重症度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者を対象とした反復投与 PK/PD 試験		
P2938-0515	第 5.3.3.3.1 項	
健康被験者を対象とした薬物相互作用（DDI）試験		
P7977-0814	第 5.3.3.4.2 項	SOF とメサドンを用いた試験
P7977-1819	第 5.3.3.4.3 項	SOF とシクロスポリン [シクロスポリン A (CsA)] 及びタクロリムスを用いた試験
GS-US-334-0131 (Cohort 1 - 4)	第 5.3.3.4.1 項	SOF と抗レトロウイルス薬（ARV）を併用した試験
GS-US-334-0146	第 5.3.3.4.5 項	SOF とホルモン避妊薬（ノルエルゲストロミン、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）を併用した試験
GS-US-334-1344	第 5.3.3.4.6 項	SOF とリファンピシンを併用した試験
HCV/HIV 重複感染被験者を対象とした SOF と ARV の併用における DDI 試験		
P7977-1910	第 5.3.3.4.4 項	
バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する試験		
P7977-0111	第 5.3.1.2.1 項	
P7977-1318	第 5.3.1.2.2 項	

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

試験番号	第 5 部での治験総括 報告書の項目番号	注
生物学的同等性試験		
GS-US-334-0111	第 5.3.3.1.1 項	日本人健康被験者と白人健康被験者との比較
GS-US-334-0131 (Cohort 5)	第 5.3.3.4.1 項	SOF 錠 (Form I) と SOF 錠 (Form II) との比較
第 2 相臨床試験		
P7977-0422 (PROTON) P7977-0523 (ELECTRON)	第 5.3.5.1.5 項 第 5.3.5.1.6 項	本試験の対象がジェノタイプ 1 の HCV 感染患者のみであったことから、本試験は本申請の臨床データパッケージには含まなかった。 本試験の薬物動態及びウイルス学的検討結果のみそれぞれ、ポピュレーション PK 解析報告書及びウイルス学的統合解析報告書に含めた。
P7977-0724 (ATOMIC)	N.A.	
P2938-0721 (QUANTUM)	第 5.3.5.1.7 項	
第 3 相臨床試験		
GS-US-334-0118 (Japan Study) P7977-1231 (FISSION) GS-US-334-0107 (POSITRON) GS-US-334-0108 (FUSION)	第 5.3.5.2.1 項 第 5.3.5.1.1 項 第 5.3.5.1.2 項 第 5.3.5.1.3 項	本試験の対象がジェノタイプ 1 の HCV 感染患者のみであったことから、本試験は本申請の臨床データパッケージには含まなかった。 本試験の薬物動態及びウイルス学的検討結果のみそれぞれ、ポピュレーション PK 解析報告書及びウイルス学的統合解析報告書に含めた。
GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	N.A.	
SOF 及び GS-331007 のポピュレーション PK 及び PK/PD 解析報告書		
Population PK Analysis Report - Parent (SOF)	第 5.3.3.5.1 項	
Population PK Analysis Report (GS-331007)	第 5.3.3.5.2 項	
GS-US-334-0131		
P7977-0111		
P7977-0613		
P7977-0814		
P7977-0915		
P7977-1318		
P7977-1819		

試験番号	第 5 部での治験総括 報告書の項目番号	注
P2938-0212 (NUCLEAR) P2938-0515 P2938-0721 (QUANTUM) P7977-0221 P7977-0422 (PROTON) P7977-0523 (ELECTRON) P7977-0724 (ATOMIC)		
P7977-1231 (FISSION) GS-US-334-0107 (POSITRON) GS-US-334-0108 (FUSION) GS-US-334-0110 (NEUTRINO)		
ウイルス学的統合解析報告書		
Phase 2 Integrated Virology Study Report P7977-0221 P7977-0422 (PROTON) P7977-0724 (ATOMIC) P7977-0523 (ELECTRON) P2938-0721 (QUANTUM)	第 5.3.5.4.1 項	
Phase 3 Integrated Virology Study Report P7977-1231 (FISSION) GS-US-334-0107 (POSITRON) GS-US-334-0108 (FUSION) GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	第 5.3.5.4.2 項	
N.A.: 本申請の臨床データパッケージには含めなかった試験		

SOF 開発プログラムとして実施された非臨床及び臨床ウイルス学試験については、[第 2.6.2 項](#)及び本項、第 4.1.2 章にそれぞれまとめる。生物薬剤学関連の薬物動態試験は、生物薬剤学試験の概要（[第 2.7.1 項](#)）に記載し、本項では参照した。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた SOF の薬物動態に関する試験については、詳細に、また動物で得られた薬物動態データに照らし、非臨床薬物動態試験の概要文（[第 2.6.4 項](#)）において考察する。臨床薬物動態へのヒト生体試料の使用に関する参照についても、適宜本項に示す。

1.2 臨床薬理試験

SOF の分布に関する動物試験に基づく非臨床特性として、SOF が加水分解作用により広く代謝され、SOF の全身曝露量は低く、主として 2 種の代謝物、すなわち GS-566500 及び GS-331007 に全身曝露されることが示された。GS-331007 は、ヒトでの主要な血中代謝物である。これらの所見はマスバランス試験（P7977-0312 試験）で確認され、AUC で表した薬物関連物質の総全身曝露

量（SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分子量補正後の AUC の合計）において、SOF、GS-566500 及び GS-331007 がそれぞれ約 4%、約 7%、及び 90%超を占めた（表 2.7.2 - 2）。ヒトでの新規代謝物は特定されなかった。そのため、薬物動態解析及び結果の解釈という目的において、GS-331007 が主要な分析対象物質とみなされた。

表 2.7.2 - 2 P7977-0312 試験：¹⁴C マスバランス試験の AUC に基づく
薬物関連物質の全身曝露量

Dose (mg)	SOF		GS-566500			GS-331007			Total Drug-Rel ated Material AUC _{inf} (µg eq · h/g) ^b
	AUC _{inf} (µg·h/ mL)	Drug-Re lated Material (%)	AUC _{inf} (µg·h/m L)	AUC _{inf} (µg eq·h/mL) (GS-566 500 AUC × 1.29a)	Drug-Re lated Material (%)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg eq·h/mL) (GS-331 007 AUC × 2.03 ^a)	Drug-Re lated Material (%)	
400	0.999	4.0	1.36	1.76	7.0	11.2	22.7	90.8	25.0

eq = equivalent

a Represents ratio of formula weights of SOF over metabolite based upon formula weights of SOF, GS-566500, and GS-331007: 529.46, 410.4, and 260.8 g/mol, respectively.

b Total ¹⁴C Radioactivity AUC_{inf} in plasma.

Source: m5.3.3.1, P7977-0312, Section 15.1, Tables 14.2.2-1b — 14.2.2-1d

第 1 相臨床試験の包括的なプログラムにより、SOF 並びにその主要代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態プロファイルが明らかにされた。中間代謝物である GS-566500 の薬物動態プロファイルは SOF を反映しているため、本項の第 2 章では GS-566500 の薬物動態のみについて提示する。

薬物動態最適化のために、SOF の臨床開発を通じて複数の剤型を開発し、評価した。これらの製剤には、GS-9851 カプセル、SOF 錠（Form ■、100 及び 200 mg 錠）[7977-1231（FISSION）試験で使用]、SOF 錠（Form ■、400 mg 錠）[GS-US-334-0107（POSITRON）試験で使用]、及び SOF 錠（Form ■、400 mg 錠）[GS-US-334-0131（コホート 5）、GS-US-334-0108（FUSION）、GS-US-334-0133（VALENCE）試験及び GS-US-334-0118 試験で使用] が含まれた。GS-9851 カプセルに比して、SOF 錠（Form ■）では SOF 及び GS-331007 の曝露が高く、個体間変動が軽減された。SOF 錠（Form ■）では、吸湿性及び物理的安定性に関する物理的化学的性質が改良された。表 2.7.2 - 3 に各臨床試験で使用された SOF の剤型を示す。

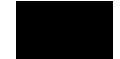
本臨床薬理試験の概要の情報源である SOF 及び/又は GS-9851（単独投与又は Peg-IFN 及び/又は RBV との併用投与として）を用いて実施された臨床試験 24 試験については表 2.7.2 - 3 に示し、SOF の剤型、ロット番号、用量、SOF を投与された被験者数、さらに併用薬又は対照薬がある場合にはそれらの剤型及び用量（2 試験、[P7851-1101 及び P7851-1102] はジアステレオマー混合物 GS-9851 のみを用いて実施され、1 試験 [P7977-0111] は SOF 200 mg 及び GS-9851 を用いて実施された）も示す。これらの試験に関する情報は、SOF の臨床薬理試験（本項、付録 5.1）、生物薬剤学試験（第 2.7.1 項、付録 4.3）、臨床有効性試験（第 2.7.3 項、付録 6.1）、及び臨床安全性試験（第 2.7.4.1.1 項、表 2.7.4 - 1～3）の概要を示す。

2.7.2 臨床薬理試験

ソバルディ®錠 400 mg

通常、臨床使用での定常状態の曝露域での内因性要因及び外因性要因の影響を評価するために、臨床薬理試験では単回投与及び反復投与が用いられる。そのため薬物相互作用試験では、実現可能な場合はランダム化クロスオーバーデザインを用い、また適切かつ頑健な統計比較を行い、所見の臨床的な意義を評価する上で十分な被験者数により実施した。第 1 相及び第 2 相臨床試験の全健康被験者、特定の集団、及び HCV 感染被験者に対し、集中的サンプリングによる薬物動態評価が実施された。さらに、第 2 相及び第 3 相臨床試験では通常サンプリングが実施され、本項、第 3.4.3 章で考察するとおり、関連する共変量による影響も含め、SOF 及び GS-331007 の両方に関してポピュレーションファーマコキネティクス（ポピュレーション PK）及び PK/PD 解析に使用された。

表 2.7.2 - 3 ソホスブビル臨床試験の概要（単独投与又は RBV 及び／又は Peg-IFN との併用）

Clinical Study/ Type of Study	SOF/GS-9851				Dosage Form of Coadministered or Control Drugs
	Dosage Form	Lot Number	Dose (mg)	n	
Comparative BA/BE Studies in Healthy Subjects					
GS-US-334-0131 Cohort 5 Phase 1 (本項、第 2.2.2 章)	SOF 400-mg tablet (Form )		400	16	Not applicable
P7977-0111 Phase 1 (第 2.7.1.2.1.1 項)	SOF 100-mg tablet (Form )		200	24	Not applicable
	GS-9851 100-mg capsule (Form )		200		
P7977-1318 Phase 1 (第 2.7.1.2.1.2 項)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	40	Not applicable
	SOF 400-mg tablet (Form )				
PK and Initial Tolerability Studies in Healthy Subjects					
Mass Balance Study					
P7977-0312 Phase 1 (本項、第 2.2.3 章)	SOF 400-mg capsule containing [¹² C]-SOF and [¹⁴ C]-SOF		400	7	Not applicable
Single-Dose Study					
P7851-1101 Phase 1 (N.A.)	GS-9851 300-mg bulk powder		25	42	Placebo capsule
			50		
			100		
			200		
			400		
			800		
PK and Initial Tolerability Study in HCV-Infected Subjects					
Multiple-Dose Study in Subjects with Genotype 1 HCV Infection					
P7851-1102 Phase 1 (N.A.)	GS-9851 25-mg capsule GS-9851 100-mg capsule	 	50	40	Placebo capsule
			100		
			200		
			400		

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Clinical Study/ Type of Study	SOF/GS-9851				Dosage Form of Coadministered or Control Drugs
	Dosage Form	Lot Number	Dose (mg)	n	
Intrinsic Factor PK Studies					
Renal-Impairment Study					
P7977-0915 Phase 1 (本項、第 2.2.4 章)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	30	Not applicable
Hepatic-Impairment Study					
P2938-0515 Phase 1 (本項、第 2.2.5 章)	SOF 200-mg tablet (Form )		400 300	25	Not applicable
Extrinsic Factor PK Studies					
Drug-Interaction Study Between SOF and ARVs in Healthy Subjects					
GS-US-334-0131 Cohorts 1-4 Phase 1 (本項、第 2.2.2 章)	SOF 400-mg tablet (Form )		400	72	ATR (1 × 600 mg EFV/200 mg FTC/300 mg TDF tablet) DRV/r: DRV (2 × 400-mg tablet) + RTV (1 × 100-mg tablet) RAL (1 × 400-mg tablet) RPV (1 × 25-mg tablet)
Drug-Interaction Study Between SOF and Methadone					
P7977-0814 Phase 1 (本項、第 2.2.6 章)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	15	Methadone (30–130 mg liquid or tablet formulation)
Drug-Interaction Study Between SOF and CsA or Tacrolimus in Healthy Subjects					
P7977-1819 Phase 1 (本項、第 2.2.7 章)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	40	CsA (Neoral® [6 × 100-mg capsules]) Tacrolimus (Prograf® [1 × 5-mg capsule])
Drug-Interaction Study Between SOF and ARVs in HCV/HIV Coinfected Subjects					
P7977-1910 Phase 1 (Part A) (本項、第 2.2.8 章)	SOF 200-mg tablet (Used in all subjects in Cohorts 1 and 3, and 2 subjects in Cohort 2) (Form ) SOF 400-mg tablet (Used in all subjects in Cohorts 4 and 5, and 2 subjects in Cohort 2) (Form )	 	400	34	EFV (1 × 600-mg tablet) FTC (1 × 200-mg tablet) TDF (1 × 300-mg tablet) ZDV (1 × 300-mg tablet) 3TC (1 × 150-mg tablet) RTV (1 × 100-mg tablet) DRV (1 × 800-mg tablet) RAL (1 × 400-mg tablet) ATV (1 × 400-mg tablet)
PK/PD and PD Studies in Healthy Subjects (QT/QTc Interval Study)					
P7977-0613 Phase 1 (本項、第 2.2.9 章)	SOF 200-mg tablet (Form )		400 1200	60	SOF placebo tablet Moxifloxacin (Avelox® [1 × 400-mg tablet]) Moxifloxacin placebo tablet

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Clinical Study/ Type of Study	SOF/GS-9851				Dosage Form of Coadministered or Control Drugs
	Dosage Form	Lot Number	Dose (mg)	n	
PK/PD and PD Studies in HCV-Infected Subjects					
Multiple-Dose and Combination Study in Subjects with Genotype 1 HCV Infection					
P2938-0212 NUCLEAR Phase 1 (N.A.)	SOF 200-mg tablet (Form )		400 100 200 300	80	SOF placebo tablet
Sofosbuvir in Combination with Peg-IFN+RBV Study in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 HCV Infection					
P7977-0221 Phase 2a (第 2.7.3.2.1.1 項)	SOF 100-mg tablet (Form )		100 200 400	63	SOF placebo tablet Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) Copegus (RBV; 1000–1200 mg/day)
Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication					
P7977-0422 PROTON Phase 2b (第 2.7.3.2.1.2 項)	SOF 100-mg tablet (Form )		200 400	146	SOF placebo tablet Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) Copegus (RBV; 1000–1200 mg/day)
P7977-0532 ELECTRON Phase 2a (第 2.7.3.2.2.1 項)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	120	SOF placebo tablet Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) Copegus (RBV; 1000–1200 mg/day)
P7977-0724 ATOMIC Phase 2b (N.A.)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	332	Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) Copegus (RBV; 1000–1200 mg/day)
P2938-0721 QUANTUM Phase 2 (第 2.7.3.2.2.2 項)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	239	SOF placebo tablet RBV (Ribasphere; 1000–1200 mg/day)
GS-US-334-0118 Phase 3 (第 2.7.3.2.3.1 項)	SOF 400-mg tablet (Form )		400	140	RBV (Ribasphere; 600, 800 or 1000 mg/day)
P7977-1231 FISSION Phase 3 (第 2.7.3.2.3.2 項)	SOF 200-mg tablet (Form )		400	499	Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) RBV (Ribasphere; 800–1200 mg/day)
GS-US-334-0107 POSITRON Phase 3 (第 2.7.3.2.3.3 項)	SOF 400-mg tablet (Form )		400	278	RBV (Ribasphere; 1000–1200 mg/day) SOF placebo tablet RBV placebo tablet
GS-US-334-0108 FUSION Phase 3 (第 2.7.3.2.3.4 項)	SOF 400-mg tablet (Form )		400	201	RBV (Ribasphere; 1000–1200 mg/day) SOF placebo tablet RBV placebo tablet

Clinical Study/ Type of Study	SOF/GS-9851				Dosage Form of Coadministered or Control Drugs
	Dosage Form	Lot Number	Dose (mg)	n	
GS-US-334-0133 VALENCE Phase 3 (第 2.7.3 .2.3.5 項)	SOF 400-mg tablet (Form ■)	■	400	419	RBV (Ribasphere; 1000–1200 mg/day) SOF placebo tablet RBV placebo tablet
GS-US-334-0110 NEUTRINO Phase 3 (N.A.)	SOF 400-mg tablet (Form ■)	■	400	327	Pegasys (180 µg/week subcutaneous injection) RBV (Ribasphere; 1000–1200 mg/day)

[¹²C]- = radiolabeled carbon 12; [¹⁴C]- = radiolabeled carbon 14; 3TC = lamivudine; API = active pharmaceutical ingredient; ATR = efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, coformulated (Atripla®); ATV = atazanavir; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; FTC = emtricitabine; QT = electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur; QTc = QT interval corrected for heart rate; /r = boosted with ritonavir; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; SOF = sofosbuvir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; ZDV = zidovudine

N.A.: 本申請の臨床データパッケージには含めなかった試験

Note: Only SOF and coadministered drugs relevant to this application are presented in this table.

1.3 生体試料分析法

SOF の臨床開発プログラムにおいて、SOF、GS-566500、及び GS-331007 濃度の測定に使用された生体試料分析法は、第 2.7.1.1.1.3 項に示す。各臨床試験における SOF 及びその他の全分析対象物質に関し、検証された分析法の概要は、第 2.7.1 項、付録 4.4 に示す。

1.4 吸収

SOF の吸収能を人工胃液及び腸液（それぞれ SGF 及び SIF）における安定性、並びに Caco-2 単層膜細胞を通じての透過性の測定により、*in vitro* で評価した。活性代謝物が肝臓に曝露された状態での吸収を評価するため、マウス、ラット、イヌを対象にした薬物動態試験を完了した（第 2.6.4.3.2 項）。SOF 及び GS-331007 と様々な膜トランスポーターとの相互作用があるかを判定するために、追加試験を実施した（第 2.6.4.7.3 項）。ヒトにおける SOF の絶対バイオアベイラビリティの評価は実施しなかった。健康被験者を対象に SOF の吸収プロファイルを検証する臨床試験を実施し、ヒトマスバランス試験（P7977-0312、本項、第 2.2.3 章）、食事の影響を評価する試験 [P7977-0111（第 2.7.1.2.1.1 項）及び P7977-1318（第 2.7.1.2.1.2 項）] を含めた。

SOF を経口投与した結果、SOF のピーク濃度は、HCV 感染患者及び健康被験者に対して投与した用量レベルを問わず、おおむね投与から約 0.5～2 時間後に認められた。GS-331007 の最大血漿中濃度は、おおむね SOF 投与から 2～4 時間後に認められた。健康男性被験者を対象として、[¹⁴C]-SOF を単回経口投与した結果、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（本項、第 2.2.3 章）]。投与量の約 80%が尿中から回収されたことから、投与量の 80%以上が全身血液循環中に吸収され、主な排泄経路は腎排泄であることが示された。

食事の影響試験の結果からは、高脂肪食摂取時は、空腹時と比べて、SOF の吸収速度が遅くなるが、曝露量は著明に変化しないことが示されている[P7977-0111 試験(第 2.7.1.2.1.1 項)、P7977-1318 試験(第 2.7.1.2.1.2 項)]。GS-331007 の評価では、 C_{max} がわずかに減少したが(最小二乗幾何平均比: 24%~30%低下)、AUC 値(AUC_{0-last} 、 AUC_{inf})に変化は認められなかった。第 2 相試験と第 3 相試験では、食事に関係なく SOF を投与することが推奨された。SOF の吸収については、本項、第 3.1 章にて詳細に考察した。SOF の吸収を検証した非臨床試験の結果に関しては、非臨床薬物動態試験の概要文(第 2.6.4.3 項)において詳細に考察した。

1.5 分布

限外ろ過試験によると、イヌ及びヒト血漿における *in vitro* での SOF の蛋白結合率は低く(70%未満)、ヒト血漿中濃度に関わらず、一定であった(第 2.6.4.4.2 項)。ex vivo での血漿中の SOF の蛋白結合率は、健康被験者及び末期腎疾患(ESRD)被験者でそれぞれ約 82%及び 85%であった(P7977-0915 試験、本項、第 2.2.4 章)。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 の蛋白結合率はわずかであった。健康な男性被験者に 400 mg の [^{14}C]-SOF を単回投与した結果、 ^{14}C -放射活性の血液血漿比は約 0.71 であり、SOF 及びその代謝物は、細胞性血液成分より主として血漿中に分布することが示唆された(P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章)。[^{14}C]-SOF を雄ラットに単回投与した結果、薬剤由来の放射能は吸収され、組織に広く分布した。放射能の濃度は、消化管、排出器官(肝臓、膀胱、腎皮質、及び腎髄質)、並びにリンパ系で高く、中枢神経系、骨、眼水晶体、及び白色脂肪組織で低かった(第 2.6.4.4.1 項)。

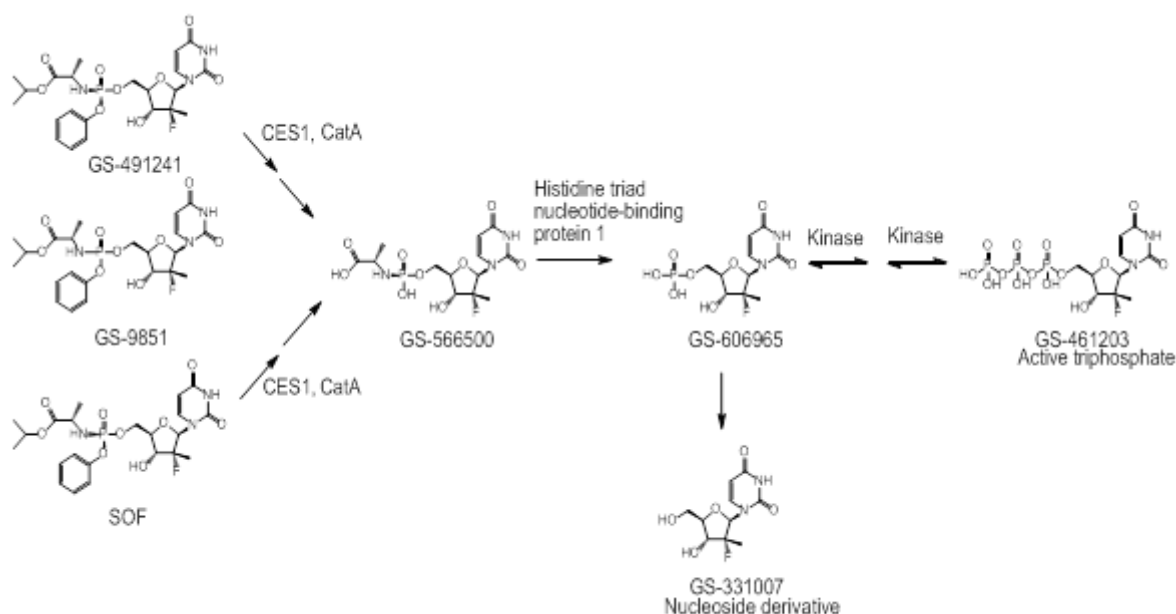
SOF の分布に関しては、本項、第 3.2 章においてさらに詳細に考察する。SOF の分布を検証した非臨床試験の結果に関しては、非臨床薬物動態試験の概要文(第 2.6.4.4 項)において詳細に考察する。

1.6 代謝及び排泄

排泄及び活性化に至る代謝経路を含め、SOF の代謝は、*in vitro* (血漿、血液、及び様々な肝抽出物、細胞、及び酵素調製物)及びヒトマスバランス薬物動態試験(P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章)において評価された。

様々なスクリーニング検査のデータから、SOF とその主要代謝物である GS-566500 及び GS-331007 のシトクロム P450 (CYP)、フラビンモノオキシゲナーゼ (FMO)、及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) による代謝量はわずかなため、SOF 及びその主要代謝物は、CYP、FMO、又は UGT の基質と併用投与しても影響を受けないことが示された(第 2.6.4.5.2 項)。

SOF の主要な代謝経路は加水分解酵素による開裂であり、最終的に GS-331007 が形成された。一般に親和性が低く、活性が高い加水分解酵素 (CES1、CatA、Hint1) による逐次活性化、及びヌクレオシドのリン酸化 (UMP-CMP キナーゼ、NDP キナーゼ) 経路により、ヌクレオシド誘導体三リン酸である活性代謝物 GS-461203 が形成された(図 2.7.2 - 1)。



Source: m2.6.4, Section 5.2.5, Figure 11

図 2.7.2 - 1 P7977-0312 試験：SOF、GS-9851 及び GS-491241 の細胞内代謝経路

[¹⁴C]-SOF を投与した後、液体シンチレーションカウンター及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分光分析計で測定した結果、放射能の平均全回収率は 92%超となり、尿、糞便、呼気中からそれぞれ約 80%、14%、2.5%回収された。尿中から回収された放射能の大半（77.7%）は GS-331007 であった（P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章）。尿中及び糞便中からの SOF（未変化体）の回収量は少なかった。GS-331007 の相当量が尿中へ排泄されたことから、重度の腎機能障害を伴う患者では GS-331007 の薬物動態が臨床的に重要な変化を受けることが確認されている [P7977-0915 試験、治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）本項、第 2.2.4 章]。

血漿中での主要な全身循環代謝物は GS-331007 (90%超)であり、残りの放射能として GS-566500 (約 7%) と SOF (約 4%) の占める割合は低かった。全放射能の AUC_{inf} の平均全血/血漿比率は約 0.71 であったことから、放射能の赤血球 (RBC) への移行は少ないことが示された (P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章)。

SOF の代謝及び排泄に関しては、本項、第 3.3 章にて詳細に考察する。SOF と薬物トランスポーター (Pgp など) との相互作用に関する結果は、本項、第 3.3.2 章に示す。SOF の代謝及び排泄を検証した非臨床試験の結果に関しては、非臨床薬物動態試験の概要文に詳細を示した (第 2.6.4.5 項及び第 2.6.4.6 項)。

1.7 臨床薬物動態試験

第 1 相及び第 2 相臨床試験での集中的サンプリングによる結果並びに第 3 相臨床試験集団に基づく結果から、健康被験者及び HCV 感染被験者での SOF 及びその代謝物の薬物動態を評価した。

SOF 及びその代謝物の薬物動態プロファイルは、主要パラメータとして AUC 及び $C_{\max}$ を用いて示した。

前述の通り、GS-331007 が総全身曝露量の大部分を占めているため、ポピュレーション PK 解析における主要な分析対象物質とみなした。第 1、2、3 相臨床試験において、健康被験者及び HCV 感染被験者（ジェノタイプ 1～6）から得られた集中的サンプリング及び通常サンプリングによる全ての薬物動態用検体を用いて、GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析を実施した（表 2.7.2 - 45）。集中的サンプリングでは規定した測定時点で採血することとし、通常サンプリング（1 回の検体採取）では全試験来院時で採血することとした。GS-331007 のポピュレーション PK での最終的なデータセットには、臨床試験 18 試験での計 2089 例の被験者（健康被験者 294 例及び HCV 感染被験者 1795 例）から収集された薬物動態所見を含めた。SOF での最終的なデータセットには、臨床試験 14 試験での計 1374 例の被験者（健康被験者 296 例及び HCV 感染被験者 1078 例）から収集された薬物動態所見を含めた。ポピュレーション PK 解析データの解釈での主要パラメータは、GS-331007 に関する AUC_{tau} 及び $C_{\max}$ 並びに SOF に関する AUC_{tau} とした。

ポピュレーション PK 解析の手法及び結果に関する詳細は、本項、第 3.4.3 章並びに SOF に関するポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.1 項）及び GS-331007 に関するポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.2 項）に示す。

1.7.1 健康被験者に単回及び反復投与したときの SOF の薬物動態

P7851-1101 試験（データは今回の申請に組み入れていない）では、健康被験者を対象に、GS-9851、すなわち SOF と GS-491241 のラセミ混合物 [25、50（カプセル剤及び液剤）、100、200、400、800 mg カプセル剤] を空腹時に単回漸増投与したときの薬物動態を評価した。GS-9851 による曝露量は総じて低く、医薬品への全身曝露の大部分は GS-331007 によるものであった。

P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）では、健康被験者に治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）の SOF を空腹時に単回投与した場合の薬物動態を評価した。P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）及び P7977-0111 試験（第 2.7.1.2.1.1 項）から得られた SOF 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ の併合解析により、試験で用いられた用量範囲（SOF 200～1200 mg）で、SOF 及び GS-331007 曝露に関する主要パラメータはおおむね用量直線性を示した。

メサドンとの薬物相互作用試験下で、健康被験者に反復投与したときの SOF 又は GS-331007 の薬物動態パラメータを集中的に評価した。メサドンとの相互作用は認められず、SOF の単回及び反復投与において、SOF と GS-331007 は同様の薬物動態を示し（Day 1 の AUC_{inf} が Day 7 の AUC_{tau} と同様）、SOF 又は GS-331007 の蓄積量はわずかであった。

健康被験者における SOF 及び GS-331007 の薬物動態については、本項、第 3.4.1 章において詳細に考察する。また、SOF を単回投与したときの SOF 並びにその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の薬物動態に関する日本人と白人との比較については、本項、第 3.4.1 章にて考察する。

1.7.2 HCV 感染被験者における SOF の薬物動態

第 2 相臨床試験 P7977-0221、P7977-0422 (PROTON)、P7977-0724 (ATOMIC)、P7977-0523 (ELECTRON)、及び P2938-0721 (QUANTUM) において、様々な投与法 (単独投与又は RBV±Peg-IFN との併用投与) を用いて、HCV 感染被験者に SOF (100~400 mg) を反復投与した後の薬物動態を集積的に評価した。SOF は、評価された用量において、時間に依存しない、直線性に近い薬物動態を示した。用量 400 mg の反復投与により、予測できない又は重要な SOF 又は GS-331007 の蓄積 (21%以上) は認められなかった。SOF と同様、GS-566500 及び GS-331007 も、用量の増加に伴い、用量比例性に近い曝露量の増加を示した。

第 3 相臨床試験全体の HCV 感染被験者において、GS-331007 及び SOF (AUC_{τ} 及び $C_{\max}$) の平均曝露量は、第 2 相臨床試験の曝露量値と類似していた。第 2 相及び第 3 相臨床試験を併合したポピュレーション PK 解析から推定されたとおり、HCV 感染被験者に SOF 400 mg を投与すると、GS-331007 の平均血漿中 AUC_{τ} 及び $C_{\max}$ は、それぞれ 6790 ng•h/mL 及び 543 ng/mL であった。SOF の血漿中 AUC_{τ} 及び $C_{\max}$ の幾何平均値はそれぞれ 969 ng•h/mL 及び 479 ng/mL であった。第 3 相臨床試験での GS-331007 及び SOF への曝露において、HCV のジェノタイプによる意味のある差は認められなかった (全平均値に対して 11%未満、表 2.7.2 - 4)。

表 2.7.2 - 4 第 2 相及び第 3 相臨床試験で SOF を 1 日 1 回 HCV 感染被験者に投与したときの定常状態での GS-331007 及びソホスブビル[®]の薬物動態パラメータ (ポピュレーション PK 解析)

Mean (%CV) PK Parameter ^a	HCV-Infected Subjects SOF 400 mg (Population PK Analysis)			
	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2	Genotype 3	All Genotypes
GS-331007	N = 957	N = 321	N = 417	N = 1695
AUC_{τ} (ng•h/mL)	6950 (31.3)	7440 (28.9)	7280 (30.1)	7120 (30.7)
$C_{\max}$ (ng/mL)	574 (37.1)	603 (34.2)	583 (36.2)	582 (36.3)
SOF	N = 326	N = 19	N = 320	N = 838
AUC_{τ} (ng•h/mL)	1140 (39.8)	922 (27.7)	972 (31.8)	1030 (36.5)
$C_{\max}$ (ng/mL)	524 (37.1)	499 (28.3)	506 (29.1)	511 (32.5)

a Pharmacokinetic parameters are presented as mean (percent coefficient of variation [%CV]) and are shown to 3 significant digits.

b HCV-infected subjects receiving SOF+RBV±Peg-IFN in the following Phase 2 and 3 studies: P2938-0721, P7977-0221, P7977-0422, P7977-0523, P7977-0724, P7977-1231, GS-US-334-0107, GS-US-334-0108, and GS-US-334-0110 with available and measurable GS-331007 (n=1695) or SOF (n=838) plasma concentrations were included in this analysis.

Source: adhoc analysis tables 6585.1, 6585.2, and 6585.3

HCV 感染被験者における SOF 及び GS-331007 の薬物動態に関する詳細は、本項、第 3.4.2 章に示す。

1.7.3 健康被験者と HCV 感染被験者への SOF 及び GS-331007 曝露の比較

ポピュレーション PK モデルに基づき、第 3 相臨床試験の HCV 感染被験者 (N=1695) におけ

る GS-331007 の曝露量の幾何平均値 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は、健康被験者 (N=272) よりも低値 (それぞれ 39% 及び 50%) であった。第 3 相臨床試験の HCV 感染被験者 (N=838) における SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値は、健康被験者 (N=272) より高かった (AUC_{tau} 及び C_{max} それぞれ、60% 及び 39%)。これらの結果に関しては、本項、第 3.4.3 章においてさらに詳細に考察する。

1.7.4 SOF 及び GS-331007 への曝露に対する内因性要因による影響

ポピュレーション PK モデル解析に基づき、HCV 感染の有無 (健康被験者 vs. HCV 感染サブグループ) とベースラインのクレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault 式から算出) が腎排泄される主要代謝物 GS-331007 の経口クリアランス (CL/F) の重要な共変量として特定されたが、腎排泄を受けない SOF の CL/F の重要な共変量としては特定されなかった。第 3 相臨床試験の HCV 感染患者での、クレアチニン・クリアランスの上位四分位範囲の中間点 (87.5 パーセンタイル) と、下位四分位範囲の中間点 (12.5 パーセンタイル) との GS-331007 曝露の平均差は、 AUC_{tau} では 31.6%、 C_{max} では 21.8% であった。GS-331007 の薬物動態 (用量反応関係、内在する被験者集団のバラツキを含む) を考慮した場合、クレアチニン・クリアランスに起因する GS-331007 の曝露の違いが、臨床的に問題になるとは考えられなかった。

これらの結果に関しては、本項、第 3.4.5 章においてさらに詳細に考察する。

1.7.4.1 腎機能障害を有する被験者

P7977-0915 試験 (本項、第 2.2.4 章) では、HCV に感染していない腎機能正常被験者、軽度、中等度、重度腎機能障害患者、又は末期腎不全 (ESRD) 患者を対象として、単回投与時の薬物動態を評価した。SOF と GS-331007 の血漿中曝露は、軽度・中等度腎機能障害患者群の方が、腎機能正常被験者群よりわずかに高値であった (薬物動態の比較は最小二乗幾何平均比として提示)。SOF の AUC_{inf} は、腎機能正常被験者群 [推定糸球体濾過率 (eGFR) > 80 mL/分/1.73m²) に比べ、軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 61%、107% 高値であり、GS-331007 の AUC_{inf} はそれぞれ 55%、88% 高値であった。GS-331007 は主に腎から排泄されるため、GS-331007 曝露は腎機能が低下するにつれて増大することが予測された (P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章)。しかし、SOF については、その主たる排泄経路は腎ではないことから、曝露増大が腎クリアランス (CL_r) 低下の結果である可能性は低いと考えられた (CL/F の範囲: 1.4%~3.3%) [P7977-0312 試験 (本項、第 2.2.3 章) 及び P7977-0915 試験 (本項、第 2.2.4 章)]。これらの結果は、HCV 感染患者を対象としたポピュレーション解析にて要約されており (第 3 相臨床試験)、ここではクレアチニン・クリアランスが GS-331007 の CL/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されているが、SOF では CL/F の統計学的に有意な共変量としては特定されていない。

薬物相互作用、詳細な QT、特別な患者集団についての他の臨床試験では、第 3 相臨床試験の腎機能の範囲の患者群や、軽度~中等度腎機能障害患者群と比べて、SOF と GS-331007 の曝露が同程度であるか又は高いことが認められているが、安全性上のシグナルは認められていない。毒性試験 (第 2.6.6.3.2.2 項、第 2.6.6.3.2.4 項、第 2.6.6.3.3.3 項及び第 2.6.6.3.3.4 項) の結果に基づいて

曝露に対する安全域を算出したところ、軽度・中等度腎機能障害患者の場合、SOF は 5.4～11.6、GS-331007 は 1.6～3.5 であったことから、軽度から中等度腎機能障害患者に対する SOF の用量調整は必要ないと考えられた。

軽度又は中等度腎機能障害患者とは異なり、重度腎機能障害又は ESRD 患者の場合、腎から排泄される GS-331007 の極めて高値の曝露が認められた。腎機能正常被験者と比べると、重度腎機能障害患者では、SOF の AUC_{inf} が 171%高く、GS-331007 の AUC_{inf} が 451%高かった。ESRD 患者では、SOF と GS-331007 の AUC_{inf} は、SOF を血液透析の 1 時間前に投与した場合、それぞれ 28%、1280%高くなり、SOF を血液透析の 1 時間後に投与した場合、それぞれ 60%、2070%高くなった。ESRD 患者には血液透析を行って、GS-331007 を排泄する必要がある、血液透析を 4 時間行くと、投与量の約 18%が除去される。重度腎機能障害又は ESRD 患者の GS-331007 の曝露を、軽度～中等度腎機能障害患者の曝露と同程度にするためには、SOF の減量（1/2～1/4 など）が必要と考えられたが、現時点では、本患者集団に対する SOF の減量投与の有効性は確認されていない。用量設定試験及び第 2 相臨床試験のデータから、作用部位に活性代謝物を提供するためには、SOF の 1 日 1 回投与が必要であると考えられることから（循環血液中では GS-331007 は活性代謝物にリン酸化されない）、これら患者に対する投与間隔の調整は適切でないと考えられる。

軽度又は中等度腎機能障害患者の場合、SOF 400 mg の用量調整は必要ないと考えられた。腎機能の低下した患者でも SOF による治療を必要とする患者が一部存在し（肝移植後又は治療開始前に活動性の HCV 感染により重度肝疾患のみられる患者など）、未だ満たされていない医療ニーズが存在する。一方、重度腎機能障害患者（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ ）又は血液透析を必要としている ESRD 患者に対する SOF（400 mg 又はより低用量）の有効性及び安全性は検討されていないことについては添付文書により情報提供を行う。

内因性要因としての腎機能障害による SOF 及び GS-331007 への影響に関しては、本項、第 3.4.5.8 章においてさらに詳細に考察する。

1.7.4.2 肝機能障害を有する被験者

P2938-0515 試験（本項、第 2.2.5 章）では、中等度肝機能障害〔Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類 B〕のある HCV 感染患者及び重度肝機能障害（CPT 分類 C）のある HCV 感染患者を対象に、SOF 400 mg を 7 日間投与して、反復投与時の GS-331007 及び SOF の薬物動態を評価した。本試験の結果、GS-331007 の血漿中曝露量は、中等度肝機能障害患者群又は重度肝機能障害患者群では、P2938-0212（NUCLEAR）試験（データは今回の申請に組み入れていない）の肝機能正常ヒストリカルコントロール群と類似していた（薬物動態は最小二乗幾何平均比を用いて比較）。

SOF の平均血漿曝露パラメータ（ AUC_{tau} 、 C_{max} ）は、中等度肝機能障害患者群（CPT 分類 B）と重度肝機能障害患者群（CPT 分類 C）とで同程度であり、これらの値は肝機能正常被験者群よりも若干高値であった（ AUC_{tau} ：126%～143%； C_{max} ：72%～85%）。

肝機能障害の程度が様々な HCV 感染患者での HCV RNA の減少について、SOF 投与から 7 日後に評価した。HCV RNA の減少量が $3.5 \log_{10}$ を超えていたことから明らかなように、SOF は肝機能障害患者に対して強力な抗ウイルス活性を発揮したことが注目に値する。中等度又は重度肝機能

障害患者群と比べて、対照被験者群の方が、HCV RNA のベースラインからの平均減少量が大きく、ベースラインからの減少が迅速であった。これらの SOF 短期単独投与時の HCV RNA の減少の差は、臨床的に意義があるとは考えられなかった。

中等度又は重度肝機能障害患者の SOF の薬物動態又は薬力学的影響がなかったことを示すこれらの結果に基づいて、軽度肝機能障害患者（CPT 分類 A）は、肝機能障害試験では特別に評価しなかったが、第 3 相臨床試験で評価した。

第 3 相臨床試験の結果、GS-331007 の平均曝露量（ AUC_{tau} : 7150 vs. 7210 ng•h/mL ; C_{max} : 582 vs. 581 ng/mL）と SOF の AUC_{tau} （816 vs. 871 ng•h/mL）は代償性肝硬変患者群〔CPT 分類 A : 202 例（試験対象患者の 20%）〕と肝硬変のない患者群とで同程度であった。ポピュレーション PK 解析では、肝硬変もまた重要な共変量として特定されなかった。SOF と GS-331007 に対する肝機能障害の影響については、ポピュレーション PK 解析及び PK/PD 解析に基づく開発プログラムでの HCV 感染患者でのデータを含め、本項、第 3.4.5.7 章において詳細に考察する。

以上より、薬物動態及び薬力学的結果に基づき、肝機能障害患者に対する SOF 400 mg の用量調整の必要はないと考えられた。

内因性要因としての肝機能障害による SOF 及び GS-331007 への影響は、本項、第 3.4.5.7 章に記載している。

1.7.5 外因性要因による影響

薬物相互作用試験又は非臨床薬物代謝プロファイルから予測される相互作用に基づく SOF の併用投与に関する推奨事項の概要は、本項、第 3.4.6.2 章に示す。

1.7.5.1 相互作用を及ぼす薬剤としての SOF

In vitro 試験では、SOF 及びその代謝物が、CYP、UGT1A1、又は薬物トランスポーターを阻害したり、誘導したりすることによって、薬物相互作用を惹起する可能性は低いことが示されている（第 2.6.4.7 項）。SOF とその代謝物は、CYP の重要な阻害薬ではなく（ $IC_{50} > 100 \mu M$ ）、UGT1A1 の重要な阻害薬でもない（ $IC_{50} > 50 \mu M$ ）（第 2.6.4.7.項）。SOF と GS-331007 は、薬物トランスポーターの P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、胆汁酸塩排泄ポンプ（BSEP）をほとんど（あるいはまったく）阻害しない（ IC_{50} 値：約 $100 \mu M$ 以上）（第 2.6.4.7.3 項）。さらに、主に腎から排泄される GS-331007 は、腎トランスポーター OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 をほとんど（あるいはまったく）阻害しない（ IC_{50} 値： $100 \mu M$ 超）。

In vitro 試験のデータと一致して、SOF 400 mg と併用投与しても、CsA やタクロリムス [P7977-1819 試験（本項、第 2.2.7 章）]、メサドン [P7977-0814 試験（本項、第 2.2.6 章）]、HIV ARV のエファビレンツ（EFV）、エムトリシタビン（FTC）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）、DRV、リトナビル（RTV）、ラルテグラビル（RAL）、リルピビルン（RPV）[GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）] の薬物動態に、臨床的に重要な変化は惹起されなかった。

相互作用を及ぼす薬剤としての SOF については、本項、第 3.3.2.1 章にて考察した。SOF に対す

る外因性要因の影響を検討している非臨床試験の結果は、非臨床薬物動態試験の概要文にて考察した（第 2.6.4.7 項）。

1.7.5.2 相互作用を受ける薬剤としての SOF

SOF の細胞内代謝活性化経路は、一般に低親和性／高活性である加水分解酵素（CES1、CatA、Hint1）及びヌクレオシドリン酸化反応（UMP-CMP キナーゼ、NDP キナーゼ）経路を介しているが、これらは HCV 感染患者によく併用投与される薬物の影響を受けないと思われる（第 2.6.4.9 項）。SOF、GS-566500、GS-331007 は、FMO、UGT、CYP による代謝の関与は少ないと考えられた。ギリアド社の開発段階の HCV 阻害薬（LDV、GS-5816、GS-9451、GS-9669、tegobuvir）、BMS 社の HCV 阻害薬である BMS790052 (daclatasvir)、並びに CYP3A 阻害薬であるリトナビル (RTV) 及びケトコナゾールは、GS-461203 の生成に対して著明な影響を及ぼさなかった（*In vitro* 試験での変化量は 30%未満）。

In vitro 試験からは以下の二つの事項が示唆されている：1) SOF は P-gp と BCRP の基質であるが、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、有機アニオントランスポータータンパク (OATP) 1B1、OATP1B3 の基質ではないこと、2) GS-331007 は P-gp、BCRP、腎トランスポーター OAT1、OAT3、OCT2、有機カチオン／H⁺交換トランスポーター (MATE) 1 の基質ではないこと（第 2.6.4.7.3 項）。SOF とその代謝物は、酵素介在性の薬物相互作用の影響を受けにくいと予測されている。SOF が P-gp と BCRP の基質であるという事実からは、SOF は P-gp 及び/又は BCRP トランスポーターに基づく薬物相互作用の影響を受ける可能性があることが示唆される。

In vitro 試験のデータと一致して、P7977-1819 試験（本項、第 2.2.7 章）[Pgp 及び BCRP の強力な阻害薬である CsA（600 mg の高用量投与）に関する薬物相互作用試験] により、SOF の曝露量が約 4 倍に増大することが判明しており、また GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）により、弱い Pgp 阻害薬である RTV でブーストしたダルナビル (DRV/r) によって、SOF の曝露量が 2 倍未満増大することが判明している。Pgp 及び/又は BCRP 阻害薬の存在下でも、循環血液中のヌクレオシド代謝物 GS-331007 の曝露に変化は認められなかった。

CsA 600 mg の高用量が併用投与された場合（「最悪のシナリオ」とみなされる）でも、SOF 曝露量の増大は臨床的に重要であるとは考えられなかった。その理由は、SOF 及びその代謝物を含めた全曝露量と比べれば、一過性の極めて低い曝露量であったためである。この計算に基づくと、SOF の AUC は、薬剤関連物質の AUC として、約 3%（SOF 単独投与）から約 10%（CsA+SOF の併用投与）の範囲で増大した。全身曝露についてみると、毒性試験の曝露と比べて、CsA 併用投与後の SOF（GS-566500、GS-331007）の安全域は 1.9～16.0 倍であった。これらの安全域は十分とみなされるため、SOF の用量調整は不要である [P7977-1819 試験（本項、第 2.2.7 章）]。

DRV/r を併用投与したときの SOF の曝露増大はごくわずかであり（2 倍未満）、SOF と CYP・Pgp 誘導薬で Atripla® (ATR) の一成分である EFV を併用投与したときの SOF と GS-331007 の C_{max} の減少は軽度であったが（それぞれ 19%、23%）、AUC の減少はみられなかった [GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）]。タクロリムス [P7977-1819 試験（本項、第 2.2.7 章）]、メサドン [P7977-0814 試験（本項、第 2.2.6 章）]、RAL 又は RPV [GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）] を併用投

与した結果、SOF と GS-331007 の曝露はほとんど（あるいはまったく）変化が認められなかった（表 2.7.2 - 57）。

したがって、SOF を CsA、タクロリムス、メサドン、EFV、FTC、TDF、DRV、RTV、RAL、又は RPV と併用投与する場合、用量調整を実施する必要はない。SOF 400 mg とジドブジン、ラミブジン、アタザナビルとの併用投与は、HCV/HIV 重複感染患者を対象とした進行中の試験（P7977-1910 試験）において併用規定を設けなかった。

相互作用を受ける薬剤としての SOF については、本項、第 3.3.2.2 章にて詳細に考察した。SOF に対する外因性要因の影響を検討した非臨床試験の結果は、非臨床薬物動態試験の概要文にて考察した（第 2.6.4.7 項）。

1.7.5.3 食事の影響

P7977-0111 試験（100 mg 錠×2）及び P7977-1318 試験（400 mg 錠×1）にて、SOF の吸収速度と吸収の程度に対する食事の影響を評価した。これら 2 試験から得られた所見は一致していた。空腹時に比べて、高脂肪食摂取時は SOF の吸収速度が遅延したが（ T_{max} の中央値：高脂肪食摂取時 1.5 時間、空腹時 0.5 時間）、吸収の程度に大幅な変化はなかった（高脂肪食摂取時と空腹時とを比較した AUC_{inf} の平均増加率：67%～91%）。GS-331007 に関しては、 T_{max} の延長（ T_{max} 中央値：高脂肪食摂取時 4 時間、空腹時 2 時間）及び C_{max} のわずかな低下（高脂肪食摂取時と空腹時とを比較した最小二乗幾何平均比：24%～30%の低下）が認められた。GS-331007 の AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} は、高脂肪食摂取により変化しなかった。 C_{max} に関しては、食事の影響がないとする同等性基準は満たされなかったが、临床上重要な低下とはみなされなかった。このことから、第 2 相及び第 3 相臨床試験では、食事に関係なく SOF を投与してもよいこととした。本申請に含まれる第 3 相の全臨床試験において、SOF は RBV と併用投与され、RBV の添付文書に従い、RBV は食後に投与された。

1.8 臨床薬力学的試験

1.8.1 健康被験者を対象とした試験

P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）では、健康被験者に治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）の SOF を単回投与した場合の QTc 間隔への影響を評価した。1200 mg 投与時は 400 mg を投与した場合に比して、SOF、GS-566500、及び GS-331007 の C_{max} はそれぞれ約 3.6、3.2、及び 1.9 倍増加し、 AUC_{inf} はそれぞれ 3.9、3.6、2.5 倍増加した。

本試験の結果から、モキシフロキサシン単回投与（陽性対照）での QTc 間隔（QTcF、QTcB、QTcN 及び QTcI）では予測された影響が示され、本試験の検定感度は適切であることが示された。両側 90%信頼区間下限値は、複数の時点で 5 msec を上回った。

ベースライン値で補正した治療用量 400 mg 又は治療用量を上回る 1200 mg の SOF とプラセボの平均差及び両側 90%信頼区間から、SOF は QTcF 間隔を延長させないことが示され（薬力学的

評価の主要評価項目)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 E14 (ICH E14) による「QT/QTc 試験」陰性の定義と一致した。90%信頼区間上限値は、投与後の全時点で 10 msec 未満であった。QTcF の補正式を用いた結果と一致して、他の補正法を用いた場合にも、治療用量及び治療用量を上回る SOF に関する両側 90%信頼区間の上限値は、全時点で 10 msec 未満であった。

SOF 400 mg 又は 1200 mg 又はプラセボの投与により、QTc 間隔の絶対値が 480 msec を上回った被験者及び全ての QTc 補正因子を用いたベースライン (投与前) からの QTc の変化量が 60 msec を上回った被験者はいなかった。SOF 400 mg 又は 1200 mg のいずれかの投与により、QTcF、QTcI、又は QTcN のベースラインからの変化量が 30 msec を上回った被験者はいなかった。また、SOF の投与を受けた被験者において、臨床的に意味のある心電図又は波形に変化は認められなかった。

QTcF と SOF、GS-566500 又は GS-331007 の血漿中濃度との間に相関性はなく、QTc は濃度と関連しないことが示された。

死亡又は重篤な有害事象は生じず、試験治療下で発現した有害事象又は臨床検査値異常による中止例も見られなかった。催不整脈作用を示すような有害事象も発現しなかった。

1.8.2 HCV 感染被験者を対象とした試験

1.8.2.1 有効性に関する薬物動態学的/薬力学的評価

第 3 相臨床試験の用量選択のために投与中の HCV RNA の抑制効果及び第 3 相臨床試験での SVR12 として評価された主要有効性評価項目について、SOF (GS-331007) の用量 (曝露量) 反応関係を評価した (本項、第 3.5 章)。

単独投与又は Peg-IFN+RBV との併用投与のいずれかで実施された開発プログラムでの用量設定試験から得られたデータから、第 3 相臨床試験の用量選択 (SOF 400 mg) を裏付ける曝露量反応関係が得られた (本項、第 3.5.2 章)。

第 3 相臨床試験である P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験で SOF+RBV を投与されたジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者及び SOF+Peg-IFN+RBV を投与されたジェノタイプ 1、4、5、6 の慢性 HCV 感染被験者を対象に、GS-331007 及び SOF の曝露量と有効性の関係に関する PK/PD 解析 (図示及び単変量ロジスティック回帰分析) を実施した。PK/PD 評価に関しては、GS-331007 の AUC_{0-24} を薬物動態の主要測定項目とし、治験薬投与終了後 12 週の SVR12 を有効性の主要評価項目とした [SVR12 : HCV RNA が LLOQ 未満 (25 IU/mL 未満) と定義]。

概して試験全体の GS-331007 の AUC_{0-24} (自然対数尺度の連続データ及び分類変数) 及び SVR12 率の単変量ロジスティック回帰分析により、統計的に有意な ($p<0.05$) PK/PD 関係が示された。ただし、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者に SOF 400 mg+RBV を 12 週間投与した場合は [GS-US-334-0108 (FUSION) 試験] 反応率が低く、明確な PK/PD 関係は示されなかった。データをさらに検証した結果、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では統計的に有意な ($p<0.05$) PK/PD 関係が示され、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では曝露量と有効性の関係は示されなかった。全ての第 3 相臨床試験での初回評価時点 (Week 1) での急性期ウイルス動態を

評価し、HCV RNA のウイルス量の減少量は、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者で同程度であることが示され、第 3 相臨床試験の用量選択の裏付けとして実施した投与期間中の PK/PD 解析結果と一致していた（本項、第 3.5.2 章）。これらのデータを併せると、投与中の抗ウイルス能は SOF 400 mg 投与で最適化され、HCV のジェノタイプ（すなわち、ジェノタイプ 3）及び投与期間が SVR12 の達成に関連する要因であることが示された。

HCV 感染被験者における有効性の（単変量ロジスティック回帰分析、薬物動態のみによる）PK/PD 関係に関しては、本項、第 3.5 章において詳細に考察する。

1.8.2.2 安全性に関する薬物動態学的/薬力学的評価

第 2a 相臨床試験である P7977-0221 試験（第 2.7.3.2.1.1 項）の試験対象とされた用量範囲（SOF 100、200、又は 400 mg+Peg-IFN+RBV を 28 日間投与）において、血漿中濃度と QTcF の変化との PK/PD 関係に直線関係は認められなかった（Pearson の相関係数=-0.2101）。

P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）では、治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）の SOF を健康被験者に単回投与し、QTc 間隔への影響を評価した。SOF は QTcF 間隔を延長させないことが示され（薬力学的評価の主要評価項目）、ICH E14 による「QT/QTc 試験」陰性の定義と一致した。また、SOF を投与された被験者で、臨床的に問題となる心電図又は波形に変化は認められなかった。SOF 又は GS-331007 の濃度と QTc 間隔との間に相関性は見られなかった。さらに、重篤な有害事象や死亡は生じず、有害事象、臨床検査値異常、又はバイタルサインや身体的診察所見の変化により試験を中止した被験者もいなかった。SOF 1200 mg のレベルでも好ましくない作用は認められず、有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ及び SOF 400 mg 投与群で同様であった。催不整脈作用を示すような有害事象は発現しなかった。

治療用量を上回る用量（SOF 1200 mg）での GS-331007（AUC_{tau} 及び C_{max}）及び SOF（AUC_{tau}）の平均曝露量は、第 3 相臨床試験の平均曝露量（ポピュレーション PK の曝露量）よりそれぞれ 3.8、3.6、及び 2.9 倍高く、過量投与や併用薬との薬物相互作用が生じた場合であっても GS-331007 及び SOF に関する QTc の安全域は十分確保されていることが示された。

SOF+RBV 及び SOF+Peg-IFN+RBV 投与による安全性プロファイルは、RBV 及び Peg-IFN+RBV 投与で予測される安全性プロファイルと一致していた。安全性データは、臨床安全性の概要（第 2.7.4 項）に要約する。

SOF+RBV 投与群のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の集積データで最も高頻度に報告された有害事象は疲労、頭痛、不眠症及び悪心であった（第 2.7.4.2.1.1.2 項、表 2.7.4-18）。RBV の溶血性貧血作用と一致して、最も高頻度に報告された臨床検査値異常はヘモグロビン減少であった（第 2.7.4.3.1.2 項、表 2.7.4-34）。

第 3 相臨床試験 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、及び GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] のデータのポピュレーション PK モデルから得られた GS-331007 及び SOF の曝露量と、選択された安全性パラメータを用い、GS-331007 及び SOF の曝露量-安全性に関する PK/PD 解析を実施した。当該結果は、本項、第 3.6 章で詳細に考察する。GS-331007 及び SOF の曝露量と安全性に関する PK/PD 解析に

より、GS-331007 (AUC_{tau} 及び C_{max}) 及び SOF (AUC_{tau}) の全四分位数において、曝露と安全性パラメータに関連のある傾向は示されなかった。

1.9 非臨床ウイルス学的試験

非臨床ウイルス学試験については、第 2.6.2 項に示した。

1.10 臨床ウイルス学的試験

1.10.1 第 2 相臨床試験のウイルス学的統合解析

第 2 相臨床試験 5 試験 [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験、P7977-0724 (ATOMIC) 試験、P7977-0523 (ELECTRON) 試験及び P2938-0721 (QUANTUM) 試験] を統合したウイルス学的解析を実施した (第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009)。

SOF を投与した 671 例の被験者 (ジェノタイプ 1 : 533 例、ジェノタイプ 2 : 44 例、ジェノタイプ 3 : 78 例、ジェノタイプ 4 : 11 例、ジェノタイプ 6 : 5 例) を含む第 2 相臨床試験 5 試験の全被験者においてベースライン時の試料で NS5B の集団シークエンシングを実施し、711 例中 702 例で塩基配列が得られた。S282T 変異は、ジェノタイプ 1~6 レプリコンで SOF の耐性発現に関連する主要な NS5B 変異 (RAM) として、これまでに *in vitro* で確認されていた (第 4.2.1.1.5 項、PC-334-2010)。集団シークエンシングにより塩基配列が得られた 702 例の被験者のうち、ベースラインで S282T 変異が検出された被験者はなかった。大半のレジメンで SOF は RBV と併用投与されていたため、SOF を投与した被験者において、これまで RBV を含むレジメン投与でウイルス学的治療不成功であった被験者から検出された NS5B 変異である T390I 及び F415Y の有無もベースラインで検討した¹。SOF を含むレジメンの投与を受けた被験者で塩基配列が得られた 662 例のうち、20 例においてベースラインで T390I 又は F415Y の完全変異体又は変異型と野生型の混合体が検出された。しかし、両変異が同時に認められた被験者はなかった。ジェノタイプ別の解析で、ベースライン時の T390I 又は F415Y 変異はジェノタイプ 4 又は 6 の HCV 感染群で最も多く検出された (16 例中 4 例 [25%])。ベースラインで T390I 又は F415Y 変異が検出された割合は、ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 又は 3 の被験者で同程度であった (それぞれベースラインで塩基配列が得られた被験者の 3.8% 及び 3.3%)。

耐性解析集団 (RAP) には、ウイルス学的治療不成功により SVR24 が得られなかった又は治験薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者が含まれた。第 2 相臨床試験で SOF を投与した被験者 671 例中 76 例が RAP として適格であった。76 例中 75 例で集団シークエンシングによりベースライン後の NS5B 塩基配列が得られた。RAP 被験者の 76 例中 73 例で大規模シークエンシングを実施し、73 例中 62 例でベースライン時及びベースライン後の塩基配列が得られた。RAP 被験者は主にジェノタイプ 1 HCV 感染者で (76 例中 61 例)、このうち 44% が RAP 解析に適格な SOF+RBV 投与群であった。RAP 被験者で集団シークエンシング又は大規模シークエンシング (アッセイカットオフ値 : 1%) により S282T 変異が検出されたのは 1 例

のみであり、残りの 74 例では検出されなかった。ベースライン後に S282T 変異が検出された 1 例はジェノタイプ 2b HCV 感染の SOF 単剤投与群被験者であった。また、ベースライン後の T390I 又は F415Y 変異の解析も実施した。RAP 被験者の 74 例中 3 例で、ベースライン後に T390I 又は F415Y 変異が検出された。いずれの被験者においても、同じ変異体又は変異型と野生型の混合体がベースライン時にも検出されており、これらの変異は薬剤投与による影響を受けていないことが示唆された。

RAP 被験者では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で、NS5B 領域にベースラインからの置換が検出された。これらの変異のうち、6 個の NS5B 変異が完全変異体又は変異型と野生型の混合体として各 3 例以上の被験者で認められた。これらの変異を含む被験者由来 NS5B 塩基配列の薬剤感受性を解析したところ、SOF に対する感受性低下は認められなかった。また、RBV に対する感受性を解析した結果、いずれの変異も RBV に対して十分な感受性を示した。しかし、プールした被験者由来 HCV では、これらの変異による SOF に対する感受性への影響が十分に観察されない可能性があったため、6 個のうち 5 個の変異をそれぞれレプリコン細胞に導入した。被験者由来 NS5B 塩基配列を用いた場合と同様に、変異導入レプリコン細胞を用いた場合でも SOF 又は RBV に対する感受性に変化は認められなかったことから、いずれの変異でも SOF 又は RBV に対する感受性は変化しないことが示された。

RAP 被験者においてウイルス学的治療不成功が確認された時点で認められるその他の変異が SOF に対する感受性に影響を与えるかを検討するため、一過性発現レプリコンを用いてベースライン後試料について NS5B 塩基配列の薬剤感受性解析を実施した。RAP 被験者の 75 例中 61 例でベースライン後のウイルス複製 50%阻害濃度 (EC₅₀ 値) とベースラインでの塩基配列が得られた。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の 1 例 (P7977-0523 試験の被験者 1030-5068) で SOF に対する感受性低下が認められたが、その他の被験者ではベースライン又は参照レプリコンと比較して SOF に対する感受性の明らかな低下は認められなかった。これらのデータにより、RAP 被験者で検出されたその他の変異は SOF に対する感受性に明らかな低下はもたらさないことが示唆された。

SOF 単剤投与後の再燃時に S282T 変異が検出された被験者 1030-5068 [P7977-0523 (ELECTRON) 試験] について、大規模シーケンシングを実施した。本被験者ではベースラインで大規模シーケンシング及び集団シーケンシングを実施した。大規模シーケンシングは再燃時 (投与 4 週後) 及び再燃確認時に加えて、投与 8、12、24 及び 48 週後の試料についても実施した。大規模シーケンシングにより、本被験者ではベースライン時に野生型 S282 をコードする 2 つのコドンが検出され、再燃時 (投与 4 週後) に 99%を上回る S282T 変異が検出された。また、その後の測定時点では、異なる 2 コドンの変化が異なる頻度で認められ、両コドンとも野生型 S282 アミノ酸をコードしていた。この野生型への復帰は、SOF に対する感受性低下が投与 4 週後には認められたが (EC₅₀ で 13.5 倍の変化)、これ以降のフォローアップ時点では S282T 変異はほとんど検出されなかったことと一致して、感受性低下も認められなかったことから支持される。さらに、被験者 1030-5068 由来のクローン株で S282T 変異が野生型へ復帰すると SOF に対する感受性が回復したことから、同被験者で検出された S282T 変異は SOF の活性低下をもたらす主要変異であり、この変異が復帰すると SOF に対する感受性も回復することが示された。

以上、複数のジェノタイプの S282T 変異レプリコンで複製能の低下が認められた。この結果は第 2 相臨床試験でウイルス量の増加（ウイルス学的ブレイクスルー）が認められなかったこと、及び再燃した被験者で S282T 変異がほとんど認められなかったことと一致する。SOF 単剤投与後に再燃し S282T 変異が検出された被験者 1 例は、投与 12 週後では大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）で S282T 変異は検出されなかったことから、S282T 変異の *in vivo* 適応性は低いことが示唆された。再燃した患者で SOF 耐性に関与する S282T 変異がほとんど認められなかった理由として、S282T 変異の *in vivo* での持続性欠如及び *in vitro* で認められた複製能低下が考えられる。

1.10.2 第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析

SVR12 までを評価した第 3 相 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] を統合したウイルス学的解析を実施した（第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024）。

第 3 相臨床試験で SOF を含むレジメン（991 例）、プラセボ又は Peg-IFN+RBV のいずれかを投与した被験者 1305 例中 1292 例でベースライン時の NS5B の集団シーケンシング結果が得られた。1305 例のうち、ベースラインで S282T 変異が検出された被験者はいなかった。SOF を投与した 19 例では、ベースラインで RBV 関連変異 T390I 又は F415Y が検出された。ジェノタイプ 2 と 3 を対象とした第 3 相臨床試験 3 試験（P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-334-0108 試験）の被験者を対象に統計学的解析を実施した。多重比較補正後、ベースラインでの変異の有無と治療成績との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。すなわち SOF を含むレジメンの治療成績に影響を及ぼす NS5B 変異は認められなかった。

第 3 相臨床試験でウイルス学的治療不成功により SVR12 が得られなかった又は治療薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者の血漿 HCV 試料について耐性解析を実施した。SOF+RBV 又は SOF+RBV+Peg-IFN を投与した 991 例中 226 例が SVR12 を達成しなかったため、RAP として適格であった。RAP 被験者 226 例中 225 例で NS5B 塩基配列が得られた。大規模シーケンシングで NS5B 282 位の読み深度が 1000 回超であった 215 例を含め、大規模シーケンシング又は集団シーケンシングではいずれも S282T 変異は検出されなかった。

第 3 相臨床試験 4 試験全体では、3 例以上で認められた NS5B 変異は 63 個であった。これらの全ての変異は、少なくとも一つのジェノタイプ又はサブタイプでの遺伝子多型部位と考えられるアミノ酸残基に検出された。薬剤感受性解析で、これらの変異による SOF 又は RBV に対する感受性低下は認められなかった。さらに、RAP 被験者の 110 例で薬剤感受性に関するデータが得られた。ベースライン又は参照レプリコンと比較して、SOF に対する感受性の明らかな低下は認められなかった。

第 3 相臨床試験 4 試験の 5 投与群から得た NS5B 塩基配列の系統発生解析では、SVR12 が得られた又は得られなかったジェノタイプ 2 又は 3 の被験者の HCV 配列は遺伝学的に混在しており、クラスタリングは認められなかった。

以上、SOF+RBV 又は SOF+RBV+Peg-IFN を投与した 991 例中 226 例が RAP に適格とされ、そ

のうち 225 例で塩基配列が得られた（大規模シーケンシング：221 例、集団シーケンシング：4 例）。第 3 相 4 試験で SVR12 が得られなかった被験者での大規模シーケンシング又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は認められなかった。

1.10.3 第 2 相及び第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析

SVR24 までを評価した第 2 相臨床試験 5 試験 [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験、P7977-0724 (ATOMIC) 試験、P7977-0523 (ELECTRON) 試験、P2938-0721 (QUANTUM) 試験]（第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009）及び SVR12 までを評価した第 3 相臨床試験 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験]（第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024）を統合したウイルス学的解析を実施した。

第 2 相臨床試験 5 試験及び第 3 相臨床試験 4 試験の被験者 2016 例中 1994 例で集団シーケンシングによりベースライン時の NS5B 塩基配列が得られた。1994 例のうち、ベースラインで SOF に関連する S282T 変異が検出された被験者はいなかった。SOF を投与した 39 例では、ベースラインで RBV に関連する T390I 又は F415Y 変異が検出された。多重比較補正後、ベースラインでの変異の有無と治療成績との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。

RAP には、ウイルス学的治療不成功により第 3 相臨床試験で SVR12 及び第 2 相臨床試験で SVR24 が得られなかった又は治験薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者が含まれた。第 2 相及び第 3 相臨床試験で SOF を投与した被験者 1662 例中 302 例（第 2 相臨床試験：671 例中 76 例、第 3 相臨床試験：991 例中 226 例）が RAP として適格とされ、302 例中 300 例で NS5B 塩基配列が得られた [大規模シーケンシング 294 例（272 例中 223 例で NS5B 282 位の読み深度 1000 回超）、集団シーケンシング：6 例]。RAP 被験者のうち SOF 単独投与を受けた 1 例のみで S282T 変異が検出され、残り 299 例では検出されなかった。

RAP 被験者の 174 例で薬剤感受性に関するデータが得られた。これらの被験者では、202 個のアミノ酸位で計 345 変異が検出された。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例（P7977-0523 試験の被験者 1030-5068）では、SOF に対する感受性低下が認められた。ベースライン後、各 3 例以上の被験者で検出された NS5B 変異は 95 個で、そのうち 94 変異が少なくとも一つのジェノタイプの遺伝子多型部位で認められた。残る 1 個は保存された部位で検出され、野生型アミノ酸への置換であった。SOF 又は RBV の感受性変化に関連する変異は認められなかった。

また、ベースライン後に 202 個の異なるアミノ酸位で計 344 個の変異が検出された 173 例の試料では、SOF 又は RBV に対する感受性の低下は認められなかった。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例の試料で、SOF に対する感受性低下及び複製能低下が認められた。

S282T 変異を検出したジェノタイプ 2b HCV 感染被験者から得られた NS5B 塩基配列を含むレプリコンクローン株で複製能の低下（野生型の 1.5%～2%）が認められたことと一致して、概して

複数のジェノタイプの S282T 変異レプリコンは *in vitro* 複製能が低下した。この結果は、第 2 相及び第 3 相臨床試験でウイルスの増加（ウイルス学的ブレイクスルー）が認められなかったこと、及び再燃した被験者で S282T 変異がほとんど認められなかったことと一致する。SOF 単独投与 4 週後に S282T 変異が検出された被験者 1 例は、投与終了後 12 週では大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）で S282T 変異は検出されなかったことから、S282T 変異株の *in vivo* 適応度は低いことが示唆された。

要約すると、第 2 相臨床試験 5 試験及び第 3 相臨床試験 4 試験で SOF±RBV±Peg-IFN を投与した被験者 1662 例中 302 例が RAP として適格であり、このうち 300 例で塩基配列が得られた [大規模シーケンシング：294 例（294 例中 272 例で NS5B 282 位の読み深度 1000 回超）、集団シーケンシング：6 例]。SOF を単独投与したジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例で、再燃時に S282T 変異が検出された。一方、SVR12 が得られなかった他の 299 例では、大規模シーケンシング又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は認められなかった。S282T 変異レプリコンは、SOF に対する感受性低下及び複製能低下を示した。

SOF の臨床試験結果の詳細は第 4.1.2 項に記載する。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験

ヒト生体検体を用いた SOF の臨床薬物動態に関する試験については、ここで適宜簡単に考察し、非臨床薬物動態試験の概要文（第 2.6.4 項）において詳細に考察する。GS-0938 試験の結果はここには示さないが、以下に詳述する各試験の試験総括報告書（CSR）においてさらに詳細に示す。

2.2 ヒト薬物動態試験

2.2.1 GS-US-334-0111 試験

試験課題名

日本人及び白人健康被験者を対象とした GS-7977（SOF）並びに GS-7977 及び GS-5885（LDV）配合剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する第 1 相単回投与試験

目的

本試験の目的は以下のとおりであった

- 日本人及び白人健康被験者に SOF を投与したときの SOF 及びその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の薬物動態を検討する
- 日本人及び白人健康被験者に SOF/LDV 配合剤を投与したときの SOF 及びその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）並びに LDV の薬物動態を検討する
- 日本人及び白人健康被験者での SOF 及び SOF/LDV 配合剤の安全性及び忍容性を検討する

試験デザイン

本試験は日本人及び白人健康被験者を対象として SOF（Group 1～3）及び SOF/LDV 配合剤（Group 4）の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検の単回投与第 1 相臨床試験である。以下の投与群 4 群のいずれかに被験者を組み入れた。

- Group 1：SOF 200 mg 単回投与
- Group 2：SOF 400 mg 単回投与
- Group 3：SOF 800 mg 単回投与
- Group 4：SOF/LDV 配合剤（400 mg/90 mg）単回投与

全投与群で投与は空腹時に実施した。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）に示した。

試験対象集団

スクリーニング時に年齢 18～45 歳、BMI 18～30 kg/m²、腎機能正常及び医師により全般的に健

康であると判定された日本人及び白人の健康被験者を適格例とした。

日本人被験者は第一世代の日本人を対象とした。出生地が日本であること、日本国外での居住期間が10年を超えていないこと、両親及び祖父母が日本人であることを父母の家系で確認できること、日本で居住している時から食生活が大きく変わっていないことを条件とした。

白人被験者は日本人又はアジア人の子孫ではないこととした。また、被験者の両親及び祖父母の出生地が日本又はアジア以外であることを条件とした。

計64例がGroup 1～4に各16例（日本人8例、白人8例）組み入れられた。全被験者が治験薬の単回投与を受け、1例以外は試験を完了した。Group 1に組み入れられた日本人被験者1例は、治験薬の投与及び薬物動態の検討を完了したが、追跡調査期間のDay 5に同意撤回のため試験を完了しなかった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

日本人及び白人健康被験者を対象にSOF 200、400、800 mg又はSOF/LDV配合剤(400 mg/90 mg)を空腹時に単回投与したときのSOF、GS-566500、GS-331007及びLDVの薬物動態を検討した。

SOFの単回投与（Group 1～3）

日本人及び白人健康被験者を対象にSOF 200、400又は800 mgを空腹時に単回投与したときのSOFの薬物動態パラメータを表2.7.2-5に示す。いずれの投与量でもSOFの曝露に関する血漿中パラメータ（ AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} ）の平均値、CL/Fの平均値及び T_{max} 及び $t_{1/2}$ の中央値は日本人及び白人間で類似していた。

SOF 200、400又は800 mg単回投与でのSOFの主要な薬物動態パラメータである AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} は、日本人と白人で同様であり、日本人と白人の各パラメータの最小二乗幾何平均比の範囲は約96%～123%であり、これらの90%信頼区間は100%を含んでいた（表2.7.2-8）。

日本人及び白人健康被験者を対象にSOF 200、400又は800 mgを単回投与したときのGS-566500の薬物動態パラメータを表2.7.2-6に示す。

SOF 200又は400 mg単回投与時でのGS-566500の曝露に関する血漿中パラメータ（ AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} ）の平均値は白人と比較して日本人でやや高値であった。

SOF 800 mg単回投与でのGS-566500の血漿中薬物動態パラメータは日本人及び白人間で類似していた。GS-566500単回投与時の T_{max} 及び $t_{1/2}$ の中央値はいずれの投与量でも日本人と白人間で同様であった。

SOF 200～400 mg投与時でGS-566500の主要な薬物動態パラメータである AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} は白人と比較して日本人でやや高値（39%～58%）であったが、当該投与量範囲でSOF及びGS-331007の曝露量が日本人と白人とで同様であったことを考慮すると、日本人でやや高値を示したことは臨床上意味のあるものではなかったと考えられた。GS-566500の曝露量の差はSOF

800 mg 投与では抑えられ、 C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均比（日本人／白人）の範囲は 118%～125%であり、これらの 90%信頼区間に AUC では 100%が含まれていなかったが、 C_{max} では含まれていた（表 2.7.2 - 8）。

日本人及び白人健康被験者を対象に SOF 200、400 又は 800 mg を単回投与したときの GS-331007 の薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 7 に示す。

いずれの投与量でも GS-331007 の曝露に関する血漿中パラメータ（ AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} ）の平均値は日本人と白人で類似していた。SOF 800 mg 投与時の T_{max} の中央値は白人（3.00 時間）と比較して日本人（2.5 時間）では短かったが、 $t_{1/2}$ の平均値は日本人と白人で類似していた。

SOF 400 mg 投与時の GS-331007 の主要な薬物動態パラメータは日本人と白人で同様であった（最小二乗幾何平均比の範囲は 94%～113%、90%信頼区間は 100%を含んでいた）。SOF 200 mg 投与時の AUC_{0-last} 及び C_{max} 並びに SOF 800 mg 投与時の AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} は白人と比較して日本人で若干低値であった（最小二乗幾何平均比の範囲は 73%～84%、90%信頼区間に 100%は含まれていなかった）。その他のパラメータは日本人と白人で同様であった（表 2.7.2 - 8）。

パワーモデルによる平均値直線及び 90%信頼区間から日本人及び白人ともに SOF 200～800 mg の用量範囲で、SOF の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 、及び C_{max} では用量直線性に近い反応が得られた。評価した用量範囲で、GS-331007（日本人及び白人被験者）の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 、及び C_{max} は用量直線性をやや下回る上昇を示した。当該結果は、P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）及び P7977-0111 試験（第 2.7.1.2.1.1 項）での結果と同様であった。

表 2.7.2 - 5 GS-US-334-0111 試験：SOF の薬物動態パラメータ（SOF 薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
AUC_{last} (ng•h/mL)	288.7 (48.2)	288.9 (41.6)	643.2 (47.0)	491.8 (16.9)	1205.2 (27.4)	1140.9 (30.2)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	297.0 (46.2)	300.0 (41.7)	648.7 (46.5)	499.0 (16.8)	1212.2 (27.1)	1146.9 (30.0)
AUC_{exp} (%)	3.85 (105.9)	3.63 (64.6)	0.97 (52.3)	1.49 (35.2)	0.64 (51.7)	0.57 (55.6)
C_{max} (ng/mL)	349.4 (51.3)	319.2 (47.4)	639.3 (28.6)	631.3 (39.1)	1148.5 (45.3)	1218.8 (35.2)
C_{last} (ng/mL)	14.4 (45.6)	19.7 (59.5)	9.1 (60.4)	13.3 (53.0)	12.4 (41.9)	10.2 (60.3)
T_{max} (h)	0.50 (0.50, 0.52)	1.00 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 0.50)	0.50 (0.50, 0.51)	0.55 (0.50, 0.85)	0.50 (0.50, 1.00)
T_{last} (h)	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (3.00, 4.25)	3.00 (2.00, 3.51)	3.00 (3.00, 4.25)	4.00 (3.00, 4.27)
$t_{1/2}$ (h)	0.37 (0.34, 0.48)	0.32 (0.29, 0.43)	0.43 (0.38, 0.53)	0.41 (0.29, 0.50)	0.39 (0.38, 0.42)	0.43 (0.38, 0.52)
CL/F (L/h)	821.8 (47.8)	788.5 (46.0)	709.9 (33.1)	828.8 (22.8)	704.1 (27.0)	751.5 (28.8)
CL _r (L/min)	0.189 (30.4)	0.161 (27.5)	0.230 (27.2)	0.227 (32.1)	0.205 (22.4)	0.201 (16.6)
% Excreted in Urine	1.60 (44.1)	1.42 (42.9)	2.08 (27.9)	1.71 (38.2)	1.82 (27.4)	1.73 (34.5)

Note: All parameters are reported as mean (%CV), except for T_{max} , T_{last} , and $t_{1/2}$, which are reported as median (Q1, Q3).
Source: GS-US-334-0111, CSR Table 10-1

表 2.7.2 - 6 GS-US-334-0111 試験 : GS-566500 の薬物動態パラメータ
(GS-566500 薬物動態解析集団)

GS-566500 PK Parameter	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
AUC _{last} (ng•h/mL)	731.6 (49.3)	440.3 (25.1)	1434.3 (24.2)	966.0 (28.1)	2340.3 (20.5)	1882.9 (24.0)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	767.7 (47.7)	476.8 (23.1)	1471.3 (23.7)	1003.7 (27.0)	2386.5 (20.4)	1931.0 (23.7)
AUC _{exp} (%)	5.12 (24.5)	8.00 (31.5)	2.64 (27.9)	4.04 (39.9)	1.95 (19.7)	2.55 (32.1)
C _{max} (ng/mL)	242.6 (39.1)	153.2 (28.8)	391.8 (22.5)	286.6 (28.7)	647.3 (20.8)	547.3 (18.1)
C _{last} (ng/mL)	13.5 (8.9)	13.4 (22.1)	13.1 (14.4)	13.0 (18.4)	16.3 (27.1)	16.5 (26.6)
T _{max} (h)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.75)	1.25 (1.00, 1.75)
T _{last} (h)	8.00 (8.00, 8.01)	8.00 (7.00, 8.12)	11.00 (10.00, 12.00)	10.00 (9.00, 11.00)	12.00 (12.00, 12.00)	12.00 (10.00, 12.01)
t _{1/2} (h)	1.78 (1.71, 1.85)	1.93 (1.78, 1.99)	1.99 (1.86, 2.01)	2.02 (1.94, 2.11)	1.96 (1.90, 2.04)	2.04 (1.85, 2.11)
CL _r (L/min)	0.111 (20.9)	0.128 (20.2)	0.127 (13.5)	0.133 (21.8)	0.109 (18.4)	0.126 (14.1)
% Excreted in Urine	3.23 (43.3)	2.39 (33.6)	3.59 (27.0)	2.55 (31.3)	2.51 (24.6)	2.35 (25.6)

Note: All parameters are reported as mean (%CV), except for T_{max}, T_{last}, and t_{1/2}, which are reported as median (Q1, Q3).
Source: GS-US-334-0111, CSR Table 10-3

表 2.7.2 - 7 GS-US-334-0111 試験 : GS-331007 の薬物動態パラメータ
(GS-331007 薬物動態解析対象集団)

GS-331007 PK Parameter	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
AUC _{last} (ng•h/mL)	5997.6 (28.7)	7285.5 (18.6)	10,410.9 (23.2)	11,038.3 (24.3)	16,398.0 (17.5)	19,769.9 (11.4)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	6462.0 (26.0)	7719.8 (17.5)	10,988.7 (21.9)	11,478.1 (23.3)	17,415.1 (14.6)	20,751.0 (11.4)
AUC _{exp} (%)	8.09 (43.0)	5.77 (28.8)	5.45 (21.7)	3.96 (30.1)	6.15 (73.2)	4.65 (73.8)
C _{max} (ng/mL)	736.3 (29.6)	988.2 (20.3)	1437.9 (32.2)	1232.1 (17.8)	1808.6 (34.1)	1747.9 (32.2)
C _{last} (ng/mL)	12.6 (14.6)	13.0 (11.4)	15.6 (14.6)	12.6 (21.0)	21.9 (37.9)	24.5 (51.4)
T _{max} (h)	2.00 (1.77, 2.50)	1.75 (1.25, 2.50)	2.09 (1.50, 3.00)	2.00 (1.75, 2.50)	2.50 (1.75, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)
T _{last} (h)	72.00 (48.00, 72.00)	48.00 (48.00, 72.00)	72.00 (72.00, 84.00)	84.00 (72.00, 96.01)	96.00 (96.00, 96.00)	96.00 (96.00, 96.02)
t _{1/2} (h)	24.38 (22.17, 27.51)	22.42 (19.41, 25.13)	24.94 (23.17, 28.22)	23.00 (20.45, 28.32)	26.45 (24.68, 37.04)	24.86 (23.54, 26.63)
CL _r (mL/h)	0.145 (28.0)	0.147 (23.4)	0.176 (12.8)	0.160 (25.2)	0.174 (16.1)	0.152 (26.7)
% Excreted in Urine	53.9 (15.9)	67.1 (14.8)	57.9 (13.4)	54.1 (18.3)	46.1 (20.7)	47.3 (23.9)

Note: All parameters are reported as mean (%CV), except for T_{max}, T_{last}, and t_{1/2}, which are reported as median (Q1, Q3).
Source: GS-US-334-0111, CSR Table 10-5

表 2.7.2 - 8 GS-US-334-0111 試験：SOF、GS-566500 及び GS-331007 の
主要薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比（日本人／白人）

	SOF 200 mg %GLSM Ratio (90% CI)	SOF 400 mg %GLSM Ratio (90% CI)	SOF 800 mg %GLSM Ratio (90% CI)
SOF PK Parameter			
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	97.02 (63.62, 147.96)	122.62 (92.54, 162.47)	106.20 (82.63, 136.49)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	97.30 (64.77, 146.16)	121.98 (92.30, 161.20)	106.27 (82.84, 136.33)
C _{max} (ng/mL)	101.56 (62.88, 164.02)	107.05 (76.31, 150.18)	96.37 (62.23, 149.23)
GS-566500 PK Parameter			
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	158.37 (119.80, 209.34)	149.64 (117.13, 191.17)	125.17 (103.74, 151.03)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	153.51 (117.65, 200.30)	147.47 (116.45, 186.74)	124.39 (103.30, 149.79)
C _{max} (ng/mL)	154.48 (116.12, 205.51)	138.62 (108.12, 177.72)	117.59 (98.72, 140.06)
GS-331007 PK Parameter			
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	80.29 (64.62, 99.77)	94.44 (78.30, 113.90)	82.32 (71.98, 94.16)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	82.37 (67.59, 100.36)	95.93 (80.14, 114.82)	83.68 (74.25, 94.30)
C _{max} (ng/mL)	72.72 (57.86, 91.40)	113.48 (91.12, 141.32)	102.44 (73.52, 142.73)

Source: m5.3.3.1, GS-US-334-0111, Section 15.1, Tables 5.1.1, 5.2.1, 5.3.1.

安全性の結果

本試験では死亡、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった。投与群間又は日本人及び白人間で有害事象発現に注目すべき違いは見られなかった。日本人 5 例及び白人 6 例にグレード 1 又は 2 の有害事象が発現した。各群又は全体 2 例以上の被験者に発現した有害事象は頭痛及び背部痛のみであった。その他の有害事象は 1 例の被験者のみで発現し、治験薬との因果関係が考えられた有害事象は 1 例（グレード 1 の腱炎）のみであった。グレード 4 の臨床検査値異常は見られず、2 例以上で見られたグレード 2 又は 3 の臨床検査値異常は尿中血陽性（5 例）のみであった。これらの被験者は全て日本人被験者であり、女性がほとんどで SOF/LDV FDC グループに組入れられた被験者で、投与中に改善した一過性の検査値又は最終検査時点のものであった。女性被験者での尿中血は尿検体に月経血が混入したものによる可能性があった。尿中血が見られた 1 例の月経困難症の被験者を除き、その他の臨床検査値異常には臨床徴候や症状は伴わず、有害事象として報告されたものはなかった。バイタルサインや心電図パラメータは経時的に比較的一定であり、日本人及び白人被験者間に大きな違いは見られなかった。臨床的に意味のある 12 誘導心電図異常所見は見られなかった。

結論

- SOF、代謝物の GS-566500 及び GS-331007、又は LDV の薬物動態には、日本人及び白人被験者間に臨床的に意味のある違いは見られなかった。このことから、日本人被験者での SOF 400 mg 又は SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg) の使用が支持される。
- 800 mg までの SOF の単回投与又は SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg) の単回投与の忍容性は良好であり、日本人及び白人被験者での安全性評価には特記すべき違いは見られなかった。

2.2.2 GS-US-334-0131 試験

試験課題名

GS-7977 (SOF) と抗レトロウイルス薬であるエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩 (EFV/FTC/TDF)、ブーストしたプロテアーゼ阻害薬であるダルナビル／リトナビル (DRV/r)、インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル (RAL)、及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬であるリルピビリン (RPV) との薬物相互作用を検討する第 1 相、非盲検、薬物動態臨床試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- SOF と EFV/FTC/TDF、DRV/r、RAL、及び RPV との併用投与時の SOF の薬物動態を SOF 単独投与時の薬物動態と比較する
- SOF と併用投与時の TFV、FTC、EFV、DRV、RTV、RAL 及び RPV の薬物動態をこれらの薬物の単独投与時の薬物動態と比較する
- SOF と抗 HIV 薬 ATR (ヌクレオシド、ヌクレオチド及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、EFV、FTC、TFV の配合剤)、DRV/r (ブーストしたプロテアーゼ阻害薬)、RAL (インテグラーゼ阻害薬)、及び RPV (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬) 併用投与時の安全性及び忍容性を評価する
- 新たに製剤化した SOF 錠 (Form■) を単回投与したときの薬物動態を評価する

注：TFV/FTC/EFV 及び DRV/RTV は、固定用量で併用投与された。

試験デザイン

本第 1 相臨床試験では、SOF を ATR、DRV/r、RAL、又は RPV と併用したときの安全性、忍容性及び薬物を評価した。また、新規 SOF 錠 (Form■) の薬物動態及び安全性も評価した。被験者を以下の 5 コホートの 1 つに組み入れた：

- コホート 1：被験者は SOF を単回投与され (Day 1；投与 A)、3 日間のウォッシュアウト期間 (Day 2～4) 後、ATR を 14 日間投与され (Day 5～18；投与 B)、その後 SOF+ATR の併用を単回投与された (Day 19；投与 C)。

- コホート 2：被験者は SOF を単回投与され（Day 1；投与 D）、3 日間のウォッシュアウト期間（Day 2～4）後、DRV/r を 10 日間投与され（Day 5～14；投与 E）、その後 SOF+DRV/r の併用を単回投与された（Day 15；投与 F）。
- コホート 3：被験者は SOF を単回投与され（Day 1；投与 G）、3 日間のウォッシュアウト期間（Day 2～4）後、RAL を 10 日間投与され（Day 5～14；投与 H）、その後 SOF+RAL の併用を単回投与された（Day 15；投与 I）。
- コホート 4：被験者は SOF を単回投与され（Day 1；投与 J）、3 日間のウォッシュアウト期間（Day 2～4）後、RPV を 10 日間投与され（Day 5～14；投与 K）、その後 SOF+RPV の併用を単回投与された（Day 15；投与 L）。
- コホート 5：被験者は新規 SOF 錠（Form ■）を単回投与され（Day 1；投与 M）、3 日間のウォッシュアウト後に評価された（Day 2～4）。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（第 5.3.3.4.1 項）に示した。

試験対象集団

合計 88 例の被験者が本試験にランダム割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された。コホート 1 及び 2 の被験者各 1 例が同意撤回により治験薬投与を中止し、残る 86 例が試験を完了した。

被験者の平均年齢は 33 歳、年齢範囲は 18～45 歳であった。被験者の大部分が男性 [88 例中 56 例 (63.6%)]、白人 [88 例中 56 例 (63.6%)]、ヒスパニック系 [88 例中 49 例 (55.7%)] であった。コホート 1～4 では、被験者は主に男性、白人、ヒスパニック系であった。コホート 5 では、性別の被験者の割合、白人及びアフリカ系アメリカ人であった被験者の割合は同程度であり、非ヒスパニック系の被験者の割合が高かった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

SOF 又は ARV を単独投与時と SOF と各 ARV との併用投与時の ARV と SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの差を表 2.7.2 - 9 に要約した。

Atripla、DRV/r、RAL、及び RPV の薬物動態パラメータは、治験総括報告書に示した（第 5.3.3.4.1 項）。

SOF と ATR（EFV、FTC 及び TFV の配合剤）、DRV、RTV、RAL 又は RPV の併用投与後、薬物動態パラメータに認められた変化はわずかであり、いずれも臨床的に意味のあるものではなかった。薬物動態評価及び比較結果から、ATR（又はその成分）、DRV、RTV、RAL 又は RPV を SOF と併用投与する場合、これらの薬剤の用量調整は不要であることが示された。同様に、評価された ARV（又はその成分）と併用投与する場合も SOF の用量調整は不要である。

以下の表に SOF 又は ARV を単独投与した場合と、SOF と各 ARV とを併用投与した場合の ARV 並びに SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの差を要約した。

表 2.7.2 - 9 GS-US-334-0131 試験：SOF の単剤投与及び ARV との併用投与時の SOF 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（SOF 薬物動態解析集団）

Analyte	SOF+ARV/ARV			Coadministered ARV	SOF+ARV/SOF								
	ARV PK Parameters				SOF PK Parameters			GS-566500 PK Parameters			GS-331007 PK Parameters		
	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}		AUC _{0-last}	AUC _{inf}	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{inf}	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{inf}	C _{max}
TFV	↔	↑25%	↔	ATR	↔	↔	↓19%	↓22%	↓21%	↓28%	↔	↔	↓23%
FTC	↔	↔	↔										
EFV	↔	↔	↔										
DRV	↔	↔	↔	DRV/r	↑37%	↑34%	↑45%	↑82%	↑80%	↑80%	↔	↔	↔
RTV	↔	↔	↔										
RAL	↓27%	↓43%	↔	RAL	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RPV	↔	↔	↔	RPV	↔	↔	↑21%	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Note: 90% CI of the GLSM ratio were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined equivalence boundaries of 70 to 143%.

Source: m5.3.3.4, GS-334-0131, Section 15.1, Tables 4.1–4.10, Tables 5.1–5.10

抗レトロウイルス薬の薬物動態パラメータ

SOF を ATR と併用したときの TFV の C_{max} の 25%増加並びに SOF 併用時の RAL の AUC_{tau} 及び C_{max} の 27%及び 43%の減少を除き、SOF と ATR、DRV/r、RAL、又は RPV 併用時の TFV、FTC、EFV、DRV、RTV、RAL、及び RPV の AUC_{tau}、C_{max}、及び C_{tau} の最小二乗幾何平均（GLSM）比の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。

SOF の薬物動態パラメータ

SOF と ATR、RAL、又は RPV 併用時の SOF の AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} の GLSM 比の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内であった。SOF の C_{max} は、ATR との併用時に 19%低下し、RPV との併用時に 21%増加した。SOF と DRV/r との併用時には、SOF の AUC_{0-last}、AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 37%、34%、及び 45%増加した。

GS-566500 の薬物動態パラメータ

SOF と RAL 又は RTV との併用時、GS-566500 の AUC_{0-last}、AUC_{inf}、及び C_{max} の GLSM 比の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。GS-566500 の AUC_{0-last}、AUC_{inf}、及び C_{max} は、SOF と ATR との併用時にそれぞれ 22%、21%及び 28%低下し、SOF と DRV/r との併用時にそれぞれ 82%、80%、及び 80%増加した。

GS-331007 の薬物動態パラメータ

SOF と ATR との併用時、GS-566500 の C_{max} が 23%減少したことを除き、SOF と ATR、DRV/r、RAL 又は RTV 併用時の GS-331007 の AUC_{0-last}、AUC_{inf}、及び C_{max} の GLSM 比の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。

SOF 錠 (Form ■) の薬物動態パラメータ

SOF 錠 (Form ■) と SOF 錠 (Form ■) の単回投与では、SOF 及びその代謝物の血漿中曝露量は同程度であった。SOF、GS-566500 及び GS-331007 の AUC_{0-last} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} の GLSM 比の範囲は 92%~107%、GLSM 比の 90%信頼区間は±30%以内であった。

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

中等度の頭痛 1 件と中等度の歯膿瘍 1 件を除き、全ての有害事象は軽度であった。試験全体で最も高頻度に報告された有害事象は、浮動性めまい、頭痛、悪心、下痢、便秘、斑状出血、腹痛、背部痛、月経困難症、悪夢、そう痒症及び発疹であった。2 例以上の被験者で見られた有害事象の大部分は、ATR 投与中のコホート 1 の被験者に発現したが、これは EFV の既知の副作用と一致していた。全コホートにおいて、以下の 6 件の有害事象が治験薬に関連があると考えられた：浮動性めまい 1 件、頭痛 2 件、便秘 3 件。Grade 2 及び 3 の臨床検査値異常は、血清リパーゼの一過性の増加 1 件及び尿中血 2 件のみであり、いずれも女性被験者に生じた。その他全ての臨床検査値異常は Grade 1 であり、臨床検査値異常に臨床徴候又は症状を伴った例はなく、また、有害事象と判定されたものもなかった。試験中、臨床的に意味のあるバイタルサインの変化又は理化学検査結果はなく、臨床的に問題となる心電図所見は報告されなかった。

結論

- SOF の単独投与及び各 ARV との併用投与における忍容性は良好であった。
- SOF 及びその主要代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) と EFV、FTC、TFV、DRV/r、RPV、又は RAL 間に、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。
- 本試験結果から、HCV/HIV 重複感染者に対する SOF 400 mg と様々な ARV レジメンとの併用投与が支持され、SOF 又は ARV の用量調整は不要であることが裏付けられた。
- SOF 錠 (Form ■) 及び SOF 錠 (Form ■) は、SOF 及びその代謝物の血漿中曝露量に関し、薬物動態上の同等性を示した。

2.2.3 P7977-0312 試験

試験課題名

健康成人被験者に $[^{14}C]$ PSI-7977 を単回経口投与したときの薬物動態、排泄及び回収を検討する非盲検、非ランダム化、単回投与、マスバランス試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- $[^{14}C]$ -SOF の消失経路及び消失速度を探索する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 治験薬に関連する全物質、SOF 及び必要に応じてその代謝物の薬物動態を検討する。
- 血漿中及び排泄物中の SOF の代謝プロファイルを検討し、SOF 単回投与後の主要な代謝物を特定する

試験デザイン

本試験は ^{14}C -SOF の薬物動態、排泄及び回収を検討するために、7 例の健康被験者を対象に実施した第 1 相、非盲検、非ランダム化、単回投与、マスバランス試験である。適格な被験者を一つのコホートに組み入れ、 ^{12}C -SOF 及び ^{14}C -SOF の混合物を含む SOF 400 mg を単回経口投与した。投与後、検体採取の中止基準に適合しない限り、最短 168 時間 (Day8)、最長 312 時間 (Day14) まで全血、血漿、尿及び糞便検体を経時的に採取した。呼気検体についても投与後、最初の 48 時間まで間歇的に採取した。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書 (第 5.3.3.1.2 項) に示した。

試験対象集団

合計 7 例の被験者が組み入れられ、試験を完了した。被験者の平均年齢は 24 歳、年齢範囲は 19～44 歳であった。全被験者が男性であり、大部分 [7 例中 6 例 (85.7%)] が白人であった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

^{12}C -SOF 及び ^{14}C -SOF の混合物を含む SOF 400 mg の単回経口投与後の SOF、GS-566500、GS-331007 の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 10 に示す。

^{14}C -SOF の単回経口投与後、SOF は迅速に吸収され、主として尿中に GS-331007 として排泄された。血漿中の総放射活性の大部分は SOF 代謝物に関わるものであり、主要代謝物は GS-331007 であった。全血中と血漿中との総放射活性 AUC_{inf} の平均比は約 0.708 であり、総放射活性と赤血球との関連性は高くはないことが示唆された。放射活性物の平均総回収率は 92.6%であり、尿、糞便、呼気中にそれぞれ 76.1%、14.0%、及び 2.5%回収された。SOF の CL/F 及び CL_r の平均値 (それぞれ 439 及び 14.3 L/h) から、SOF の排泄の大部分は代謝によるものであり、おそらく肝臓で発現する CES1、CatA、及び HINT1 を介することが示された。

表 2.7.2 - 10 P7977-0312 試験 : LC/MS/MS 法による SOF、GS-566500 及び GS-331007 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	LC/MS/MS Analysis Mean (%CV)		
	SOF	GS-566500	GS-331007
C _{max} (ng/mL)	1102 (39.3)	379 (31.2)	1167 (34.2)
T _{max} (h) ^a	0.50 (0.50, 0.50)	1.00 (1.00, 1.50)	2.00 (2.00, 3.00)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	990 (32.7)	1315 (37.5)	10,716 (22.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	999 (32.5)	1364 (36.6)	11,225 (21.5)
%AUC _{exp}	0.985 (38.4)	3.91 (35.3)	4.70 (24.5)
AUC _{inf} (ng eq SOF·h/mL)	—	1755 (36.6)	22,838 (21.5)
t _{1/2} (h) ^a	0.426 (0.36, 0.48)	2.21 (1.87, 2.39)	26.6 (21.1, 28.7)
CL/F (L/h)	439 (32.7)	—	—
V _d /F (L)	288 (48.1)	—	—
CL _r (L/h)	14.3 (25.0)	8.95 (22.0)	14.5 (25.4)

a Median (first quartile [Q1], third quartile [Q3])

Source: m5.3.3.1, P7977-0312, Section 15.1, Tables 14.2.2-1b to 14.2.2-1d, Tables 14.2.2-3 to 14.2.2-5

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

全ての有害事象は一過性であり、2 例以上の被験者で報告された事象はなかった。2 件を除き、全ての有害事象の程度は Grade 1 であった。被験者 1 例に見られた有害事象が、治験薬と関連する可能性があると判定された。これらの事象は浮動性めまい、悪寒、無力症、筋骨格硬直、下痢、及び筋肉痛であった。

Grade 2 の臨床検査値異常として総ビリルビン増加が 1 件報告されたが、他の全ての臨床検査値異常は Grade 1 と判定された。臨床徴候及び／又は症状を伴う臨床検査値異常はなかった。

結論

- SOF は迅速に吸収され、主として尿中に GS-331007 として排泄された。
- 血漿中で測定された循環血中総放射能の大部分は、主要な循環血液中代謝物である GS-331007 を中心とした SOF の代謝物に関連するものであった。新規の代謝物は同定されなかった。
- 放射能の総回収率の平均値は 92.6%であり、尿中、便中及び呼気中にそれぞれ 76.1%、14.0%、及び 2.50%回収された。試験期間中、健康被験者への [¹²C] -SOF 及び [¹⁴C] -SOF を含む治験薬の単回投与の忍容性はおおむね良好であった。

2.2.4 P7977-0915 試験

試験課題名

程度の異なる腎機能障害を有する被験者を対象に PSI-7977 (SOF) 単回経口投与時の薬物動態

を検証する非盲検試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 程度の異なる腎機能障害を有する被験者に SOF を単回投与したときの SOF 及び代謝物の薬物動態を健康被験者と比較して特定する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 程度の異なる腎機能障害を有する被験者に SOF を単回投与し、その安全性及び忍容性を評価する。
- 血液透析を受ける被験者での血液透析による SOF 及び代謝物の除去の程度及び薬物動態を特定する
- 該当する場合は、腎機能障害の程度に基づく用量調節のガイダンスを提示する

試験デザイン

本第 1 相、非盲検試験では、腎機能正常及び程度の異なる腎機能障害の男女被験者を対象に、SOF の薬物動態を評価した。腎疾患 MDRD (modification of diet in renal disease) の eGFR 計算式により算出された腎機能障害の程度に基づき、被験者を以下の 5 群のいずれかに割付けた：

- 腎機能正常群：eGFR が 80 mL/分/1.73 m² を超える被験者 (A 群)
- 軽度腎機能障害群：eGFR が 50 mL/分/1.73 m² 以上 80 mL/分/1.73 m² 以下である被験者 (B 群)
- 中等度腎機能障害群：eGFR が 30 mL/分/1.73 m² 以上 50 mL/分/1.73 m² 未満である被験者 (C 群)
- 重度腎機能障害群：重度慢性腎機能障害を有し (eGFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満)、透析を受けていない被験者 (D 群)
- 末期腎疾患群：透析を要する ESRD を有する被験者 (E 群)

腎機能正常群並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害群の被験者に、SOF 400 mg の単回経口投与を 1 回実施した。末期腎機能障害群の被験者へは、2 週間以上の間隔をあけて、SOF 400 mg の経口単回経口投与を 2 回実施した。初回投与期 (投与期 1) は当該週での最終透析実施前、第 2 回投与期 (投与期 2) は当該週の最終透析実施直後とした。SOF 並びに主要な代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態を解析するために、血液、尿及び透析液を適宜採取した。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書 (第 5.3.3.3.2 項) に示した。

試験対象集団

本試験に組み入れる被験者は、多様な程度の腎機能障害を有し、BMI 値 18~40 kg/m²、HBV、HCV、及び HIV の血清学的検査陰性であり、かつ試験の要件を遵守する能力と意思を有する 18~80 歳の男性及び妊娠していない女性とした。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

腎機能正常、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに ESRD 被験者（透析中及び透析後）での、SOF 400 mg の単回投与後の SOF、GS-331007、GS-566500 の血漿及び尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 11、表 2.7.2 - 12、表 2.7.2 - 13、表 2.7.2 - 14、表 2.7.2 - 15 及び表 2.7.2 - 16 に示す。腎機能正常被験者と比較したときの軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに ESRD 被験者（透析中及び透析後）に SOF を投与したときの SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの AUC_{inf} （GS-331007 の場合は適宜 AUC_{0-24} ）及び C_{max} の GLSM 比並びに対応する 90%信頼区間をそれぞれ表 2.7.2 - 17 及び表 2.7.2 - 18 に示す。GS-566500 の薬物動態パラメータである AUC_{inf} 及び C_{max} の GLSM 比及び対応する 90%信頼区間は、治験総括報告書に示した（[第 5.3.3.3.2 項](#)）。

腎機能障害は CL_r を低下させ、SOF 並びにその血中代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の血漿中曝露量を増加させた。SOF の AUC_{inf} は、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者に比して、それぞれ約 61%、107%、及び 171%高値であった。同様に、軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者の SOF の C_{max} は、それぞれ約 28%、54%、及び 77%高値であった。ESRD 被験者の SOF 曝露量は、腎機能が正常な被験者に比して、血液透析の 1 時間前に SOF を投与した場合、約 28%（ AUC_{inf} ）及び 21%（ C_{max} ）高く、血液透析後に SOF を投与した場合、 AUC_{inf} は 60%高く、 C_{max} は同程度であった。曝露量の差は、血液透析に対する投与のタイミングと一致していた。

GS-566500 の血漿及び尿中薬物動態の変化は（その大きさ及び傾向ともに）、SOF の薬物動態に変化と同程度であった。軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者と比較して、GS-566500 の AUC_{inf} はそれぞれ約 61%、135%及び 244%高値であった。同様に、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者では、GS-566500 の C_{max} もそれぞれ約 42%、66%及び 96%高値であった。ESRD 被験者の GS-566500 の曝露量は、腎機能が正常な被験者と比較して、血液透析の 1 時間前に SOF を投与した場合は約 87%（ AUC_{inf} ）及び 46%（ C_{max} ）高く、血液透析後に SOF を投与した場合は 259%（ AUC_{inf} ）及び 88%（ C_{max} ）高値であった。

GS-331007 の AUC_{inf} は軽度、中等度、及び重度腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者と比較して、それぞれ 55%、88%及び 451%高値であった。軽度、中等度、及び重度腎機能障害を有する被験者では、 C_{max} もそれぞれ約 28%、10%、及び 34%高かった。ESRD 被験者の GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} 値は、腎機能正常被験者と比較して、血液透析の 1 時間前に SOF を投与した場合は約 1280%及び 10%高く、血液透析後に SOF を投与した場合はそれぞれ、約 2070%及び 80%高値であった。

血液透析により、GS-331007 及び GS-566500 は効率的に除去され、除去率はそれぞれ 53%（投与量の約 18%）及び 68%（投与量の約 1.8%）であった。血液透析による SOF の除去率はわずか

であり（13%）、血漿中タンパクとの非結合率（ESRD 被験者で 15.3±2.1%）と一致していた。

CL_r と SOF の AUC_{inf}、GS-566500 の AUC_{inf} と C_{max} 及び GS-331007 の AUC₀₋₂₄ と C_{max} との間には、統計的に有意な負の相関性が認められ、CL_r の低下量 1 mL/分当たり各薬物動態パラメータでそれぞれ 6.65 ng•h/mL、25.87 ng•h/mL、2.60 ng/mL、345.49 ng•h/mL 及び 9.55 ng/mL の増加が示唆された。

全体として、軽度及び中等度の腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、SOF 及びその血中代謝物の血漿中曝露量の増加は約 2 倍以下であった。薬物総合作用、QT、安全性、有効性試験及び特別な集団を対象とした試験を含め、その他の臨床試験においても、SOF 及び代謝物の曝露量は同様であったが、安全性シグナルは認められなかった。軽度から中等度の腎機能障害患者において、毒性試験に基づく安全域が十分であるため、SOF の用量調整は不要である。

重度腎機能障害被験者又は ESRD 被験者では、腎機能正常被験者と比較して、SOF 及び GS-566500 の曝露量は大幅には変化しなかったが、GS-331007 の曝露量が顕著に高かった。これらの GS-331007 の曝露レベルを裏付ける臨床安全性データはなく、SOF の投与量を減少させることにより代謝物への曝露量が低下すると、作用部位における SOF 及びその活性代謝物の曝露量が不十分になる可能性がある。

表 2.7.2 - 11 P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における SOF の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	Mean (%CV)			
	Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)
Plasma PK Parameters				
AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	588.80 (29.86)	961.45 (36.67)	1303.56 (50.50)	1580.91 (27.86)
AUC _{0-last} (ng•h/mL)	583.68 (29.86)	956.70 (36.90)	1297.81 (50.67)	1571.04 (28.41)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	590.32 (29.93)	963.80 (36.55)	1305.10 (50.41)	1581.32 (28.14)
C _{max} (ng/mL)	715.41 (37.45)	896.21 (35.77)	1329.33 (84.03)	1305.03 (41.60)
T _{max} (h) ^a	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.25, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	0.58 (0.50, 1.00)
t _{1/2} (h) ^a	0.40 (0.39, 0.47)	0.51 (0.48, 0.56)	0.46 (0.43, 0.60)	0.68 (0.49, 0.88)
V _z /F (L)	461.84 (35.98)	330.29 (36.39)	302.81 (38.92)	286.04 (43.16)
CL/F (mL/min)	12,443.59 (37.23)	7792.63 (38.05)	6391.96 (50.77)	4516.90 (29.85)
Urine PK Parameters				
CL _r (mL/min)	159.85 (19.03)	87.55 (54.28)	72.13 (21.44)	13.13 (101.40)
CL _r /CL/F	0.014 (23.83)	0.012 (48.76)	0.014 (43.57)	0.003 (90.98)
% Urine ^b	1.35 (24.14)	1.15 (49.16)	1.36 (43.79)	0.29 (91.24)
Overall % Urine ^b	55.86 (5.70)	61.54 (8.98)	57.34 (13.85)	43.64 (15.69)

a Median (Q1, Q3)

b Overall % Urine is the sum percentages recovered for all 3 analytes (SOF, GS-566500, and GS-331007) corrected for molecular weights of metabolites.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.4 and 11.7

表 2.7.2 - 12 P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における
SOF の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	Mean (%CV)	
	ESRD, Period 1 (Prior to Hemodialysis) (N = 6)	ESRD, Period 2 (After Hemodialysis) (N = 6)
Plasma PK Parameters (N = 6)		
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	807.65 (37.86)	839.65 (45.16)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	798.15 (38.17)	833.07 (45.64)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	785.07 (42.66) ^a	947.54 (32.89) ^a
C _{max} (ng/mL)	957.78 (60.58)	832.69 (74.33)
T _{max} (h) ^b	0.50 (0.50, 1.00)	0.79 (0.50, 2.00)
t _{1/2} (h) ^b	0.60 (0.51, 0.60) ^a	0.63 (0.41, 0.88) ^a
CL/F (mL/min)	10,120.90 (48.05) ^a	7,778.81 (36.90) ^a
V _d /F (L)	568.50 (44.99) ^a	1062.37 (153.21) ^a
Urine PK Parameters (N = 4)		
CL _r (mL/min)	1.81 (70.43)	0.71 (113.79)
CL _r /CL/F	< 0.001 (76.34)	< 0.001 (110.59)
% Urine	0.03 (76.00)	0.01 (111.14)
Overall % Urine ^c	10.65 (69.09)	12.21 (58.40)
Hemodialysis PK Parameters (N = 6)		
AUC _{HD} (ng·h/mL)	330.51 (84.17)	—
CL _{HD} (mL/min)	22.96 (51.27)	—
ER	0.13 (44.95)	—
% Dialysate ^c	0.13 (101.25)	—
Overall % Dialysate ^c	19.44 (30.78)	—

a n = 5; PK concentration-time profile did not allow extrapolation of area.

b Median (Q1, Q3)

c Overall % Urine or % Dialysate are the sum percentages recovered for all 3 analytes (SOF, GS-566500, and GS-331007) in urine or dialysate, corrected for the molecular weights of metabolites.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.4, 11.7, and 11.10

表 2.7.2 - 13 P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における GS-331007 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)			
	Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)
Plasma PK Parameters				
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	9539.48 (24.21)	14,456.59 (10.53)	15,759.61 (26.24)	28,717.29 (35.45)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	11,865.85 (21.34)	18,573.25 (12.37)	23,063.94 (21.11)	74,414.98 (70.06)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	12,743.92 (19.05)	19,644.66 (14.25)	24,100.55 (23.33)	92,563.96 (85.89)
C _{max} (ng/mL)	1357.51 (42.29)	1643.74 (16.28)	1463.61 (33.20)	1736.74 (23.03)
T _{max} (h) ^a	2.00 (1.50, 3.00)	3.00 (3.00, 4.00)	4.00 (3.03, 4.00)	6.50 (4.00, 8.00)
t _{1/2} (h) ^a	33.42 (26.63, 45.12)	35.62 (33.94, 44.33)	29.36 (25.22, 33.49)	38.01 (26.70, 48.38)
Urine PK Parameters				
CL _r (mL/min)	150.79 (21.99)	103.01 (18.36)	78.48 (21.38)	28.92 (68.03)
% Urine ^b	52.51 (5.44)	57.98 (10.65)	53.68 (14.69)	42.05 (14.85)

a Median (Q1, Q3)

b % Urine is the percentage of dose recovered as GS-331007 in the urine corrected for molecular weight of GS-331007.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.5 and 11.8

表 2.7.2 - 14 P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における GS-331007 の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)	
	ESRD Period 1 (Prior to Hemodialysis) (N = 6)	ESRD Period 2 (After Hemodialysis) (N = 6)
Plasma PK Parameters (N = 6)		
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	26,349.78 (47.43)	49,572.77 (33.99)
AUC _(0-last) (ng·h/mL)	84,894.36 (53.44)	141,055.99 (41.18)
AUC _(0-inf) (ng·h/mL)	225,947.12 (78.60) ^a	358,352.14 (70.70) ^a
C _{max} (ng/mL)	1471.85 (39.53)	2419.18 (34.97)
T _{max} (h) ^b	30.00 (3.00, 48.00)	15.00 (6.00, 24.00)
t _{1/2} (h) ^b	84.20 (45.90, 338.58) ^a	88.18 (41.08, 199.08) ^a
Urine PK Parameters (N = 4)		
CL _r (mL/min)	4.60 (108.37)	5.53 (121.42)
% Urine ^c	10.48 (68.82)	12.05 (58.12)
Hemodialysis PK Parameters (N = 6)		
AUC _{HD} (ng·h/mL)	3181.59 (24.06)	—
CL _{HD} (mL/min)	178.68 (16.92)	—
ER	0.53 (5.18)	—
% Dialysate ^c	17.53 (33.70)	—

a n = 3; PK concentration-time profile in 3 subjects was flat and did not allow estimation of the extrapolated area or AUC_{inf}.

b Median (Q1, Q3)

c % Urine or % Dialysate are the percentages of dose recovered in urine or dialysate, corrected for molecular weight of GS-331007.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.5, 11.8, and 11.11

表 2.7.2 - 15 P7977-0915 試験：腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者に対する SOF 投与時における GS-566500 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-566500 PK Parameter	Mean (%CV)			
	Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)
Plasma PK Parameters				
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	869.33 (23.46)	1477.91 (32.16)	2115.24 (32.94)	3199.91 (41.32)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	832.83 (25.30)	1430.49 (32.67)	2067.99 (33.42)	3091.17 (41.68)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	887.93 (22.55)	1498.82 (32.07)	2135.79 (32.23)	3218.10 (40.91)
C _{max} (ng/mL)	248.44 (25.37)	370.46 (37.02)	426.11 (36.55)	507.59 (40.49)
T _{max} (h) ^a	1.25 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 2.00)	1.50 (1.50, 2.00)	2.00 (1.50, 2.00)
t _{1/2} (h) ^a	2.18 (1.90, 2.30)	2.08 (1.82, 2.30)	2.39 (2.25, 2.60)	3.02 (2.53, 3.43)
Urine PK Parameters				
CL _r (mL/min)	133.71 (38.71)	93.54 (26.29)	61.28 (30.07)	26.20 (71.31)
% Urine ^b	2.00 (15.43)	2.41 (23.71)	2.30 (22.10)	1.30 (50.33)

a Median (Q1, Q3)

b % Urine is the percentage of dose recovered as GS-566500 in the urine corrected for molecular weight of GS-566500.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.6 and 11.9

表 2.7.2 - 16 P7977-0915 試験：ESRD 被験者に対する血液透析前後での SOF 投与時における GS-566500 の血漿中、尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-566500 PK Parameter	Mean (%CV)	
	ESRD Period 1 (Prior to Hemodialysis) (N = 6)	ESRD Period 2 (After Hemodialysis) (N = 6)
Plasma PK Parameters (N = 6)		
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	1600.59 (18.50)	3237.87 (34.71)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	1527.09 (18.92)	3189.57 (36.16)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1647.47 (18.37)	3301.08 (35.24)
C _{max} (ng/mL)	379.67 (43.00)	484.14 (37.96)
T _{max} (h) ^a	1.00 (1.00, 1.00)	2.00 (1.50, 3.00)
t _{1/2} (h) ^a	3.73 (3.44, 3.79)	3.81 (3.38, 4.20)
Urine PK Parameters (N = 4)		
CL _r (mL/min)	4.27 (101.87)	2.83 (129.06)
% Urine	0.14 (92.73)	0.16 (119.04)
Hemodialysis PK Parameters (N = 6)		
AUC _{HD} (ng·h/mL)	635.38 (20.80)	—
CL _{HD} (mL/min)	144.79 (15.24)	—
ER	0.68 (10.24)	—
% Dialysate ^b	1.77 (23.03)	—

a Median (Q1, Q3)

b % Urine or Dialysate are the percentages of dose recovered in urine or dialysate, corrected for molecular weight of GS-566500.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.6, 11.9, and 11.12

表 2.7.2 - 17 P7977-0915 試験：腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに ESRD 被験者の透析前後での SOF 投与時の SOF の血漿中薬物動態パラメータに対する統計学的評価（薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	GLSM	%GLSM Ratio (Impaired/Normal)	90% Confidence Interval
Normal Renal Function (N = 6)			
C _{max}	666.4	—	—
AUC _{inf} (ng·h/mL)	564.4	—	—
Mild Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	852.0	127.9	(69.8, 234.2)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	908.8	161.0	(108.5, 238.9)
Moderate Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	1022.9	153.5	(83.8, 281.2)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1167.1	206.8	(139.4, 306.8)
Severe Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	1178.8	176.9	(96.6, 324.1)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1528.8	270.9	(182.6, 401.9)
ESRD Period 1 (Prior to Hemodialysis) (N = 6)			
C _{max}	805.5	120.9	(66.0, 221.4)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a	721.7	127.9	(84.5, 193.4)
ESRD Period 2 (After Hemodialysis) (N = 6)			
C _{max}	652.3	97.9	(53.4, 179.3)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a	902.9	160.0	(105.8, 242.0)

a n = 5; PK concentration-time profile did not allow extrapolation of area.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Table 11.13

表 2.7.2 - 18 P7977-0915 試験：腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに ESRD 被験者の透析前後での SOF 投与時の GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータに対する統計学的評価（薬物動態解析集団）

GS-331007 PK Parameter	GLSM	%GLSM Ratio (Impaired/Normal)	90% Confidence Interval
Normal Renal Function (N = 6)			
C _{max}	1267.3	—	—
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	9322.9	—	—
AUC _{inf} (ng·h/mL)	12,541.0	—	—
Mild Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	1627.3	128.4	(94.3, 174.9)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	14,387.0	154.3	(114.4, 208.2)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	19,482.3	155.3	(88.3, 273.2)
Moderate Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	1394.6	110.0	(80.8, 149.9)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	15,312.0	164.2	(121.7, 221.6)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	23,601.1	188.2	(107.0, 330.9)
Severe Renal Impairment (N = 6)			
C _{max}	1702.8	134.4	(98.6, 183.0)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	27,278.2	292.6	(216.8, 394.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	69,043.1	550.5	(313.1, 968.0)
ESRD Period 1 (Prior to Hemodialysis) (N = 6)			
C _{max}	1399.0	110.4	(81.0, 150.4)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	24,419.2	261.9	(194.1, 353.4)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a	173,461.0	1383.2	(692.9, 2761.0)
ESRD Period 2 (After Hemodialysis) (N = 6)			
C _{max}	2286.0	180.4	(132.4, 245.7)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	46,957.8	503.7	(373.3, 679.6)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a	272,336.2	2171.6	(1087.9, 4334.8)

a n = 3; PK concentration-time profile in 3 subjects was flat and did not allow estimation of the extrapolated area or AUC_{inf}.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Table 11.13

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2 例以上の被験者で見られた最も高頻度に報告された有害事象は、下痢、嘔吐、悪心、転倒、注入部位血管外漏出、四肢痛、味覚異常、頭痛及び浮動性めまいであった。全ての事象の程度は軽度又は中等度であった。最も高頻度に報告された治験薬に関連した有害事象（2 例以上の被験者に発現）は、下痢、味覚異常及び頭痛であった。本試験中、以下の 4 件の Grade 3 の臨床検査値異常が報告された：クレアチニン値の上昇 2 件（腎機能正常群 1 件及び重度腎機能障害群 1 件）、ブドウ糖値の上昇 1 件（重度腎機能障害群）及びリパーゼ増加 1 件（末期腎機能障害群）。また、2 例で Grade 4 のクレアチニン値の上昇が発現したが、両被験者ともに重度腎機能障害群であり、

スクリーニング及びベースライン時に上昇が認められていた（被験者識別番号 207 ではスクリーニング及びベースライン時に Grade 3 のクレアチニン値の上昇が認められ、被験者識別番号 105 ではスクリーニング及びベースライン時に Grade 4 及び 1 のクレアチニン値の上昇が認められていた）。血液学的検査又は尿検査パラメータに関しては、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は報告されなかった。リパーゼ及びブドウ糖増加を報告した被験者では、関連した臨床徴候又は症状は認められなかった。クレアチニン値の上昇を示した 4 例中 3 例は、基礎疾患として腎疾患を有していた。

結論

- 本短期試験における SOF の忍容性は腎機能障害の程度に関わらず、総じて良好であった
- 腎機能障害は CLr を低下させ、SOF 及びその 2 つの主要な血中代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の血漿中曝露量を増加させた。ESRD 被験者では、体内から GS-331007 を排泄するために、血液透析が不可欠であった。透析による SOF、GS-566500 及び GS-331007 の除去率は、それぞれ 13%、68%、及び 53%であった。
- 全体として、開発プログラムを通じて得られた臨床データから、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者では、用量を変更せずに SOF 400 mg を使用することが支持されている。これまで、重度の腎機能障害患者（eGFR < 30 mL/分/1.73m³）又は血液透析を要する ESRD 患者での、SOF の安全性は評価されていない。

2.2.5 P2938-0515 試験

試験課題名

程度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者を対象に、PSI-7977（SOF）又は PSI-352938（GS-0938）の経口反復投与時の薬物動態及び薬力学を評価する非盲検試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 程度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者に、GS-0938 を 7 日間投与したときの薬物動態を既存の薬物動態データと比較して特定する
- 程度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者に、SOF を 7 日間投与したときの SOF 及び代謝物の薬物動態を既存の薬物動態データと比較評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 程度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者に、GS-0938 又は SOF を 7 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 程度の異なる肝機能障害を有する HCV 感染被験者において、GS-0938 又は SOF の投与後から 7 日の HCV RNA の変化に基づき、ウイルス動態を評価する

- ベースライン時のウイルス分離株における遺伝子多型の有無並びにウイルスの遺伝子型及び表現型のベースラインからの変化を評価する
- 該当する場合は、肝機能障害の程度に基づく GS-0938 又は SOF の用量調節のガイダンスを提示する

試験デザイン

本第 1 相、非盲検試験では、程度の異なる肝機能障害を有する慢性 HCV 感染被験者での GS-0938 又は SOF の薬物動態、安全性及び抗ウイルス活性を評価した。投与期間中、被験者は GS-0938 300 mg 又は SOF 400 mg のいずれかの 1 日 1 回、7 日間投与を受けた。以下のとおり、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者（各群：8 例）が、GS-0938 又は SOF の投与を受けた：

- 軽度肝機能障害（CPT クラス A [スコア 5～6]、A 群）
- 中等度肝機能障害（CPT クラス B [スコア 7～9]、B 群）
- 重度肝機能障害（CPT クラス C [スコア 10～15]、C 群）

中等度の肝機能障害被験者（B 群）は、適格と判断された段階で GS-0938 又は SOF の投与群に組み入れられ、投与を受けた。軽度及び重度肝機能障害群（A 群及び C 群）の被験者は、治験責任医師及びメディカルモニター及び／又は指名された者による中等度肝機能障害群の安全性、薬物動態及び HCV RNA のデータの評価に基づき、推奨される場合に組み入れられた。

慢性 HCV に感染し、かつ肝機能が正常である、反復投与用量漸増試験[P2938-0212 (NUCLEAR) 試験、データは今回の申請に組み入れていない]に参加した被験者をヒストリカル対照群として用いた。ヒストリカルコントロール群の被験者と肝機能不全を有する被験者（A、B、及び C 群）との背景因子の照合には、年齢及び体重範囲を用いた。可能であれば、群間で性別分布が同様となるようにした。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（[第 5.3.3.3.1 項](#)）に示した。

試験対象集団

本試験に組み入れられた被験者は、HCV に慢性感染し、かつ CPT 分類に基づき軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する 18 歳以上の男性及び妊娠の可能性がない女性とした。また、被験者は、直接作用型の抗ウイルス薬による治療を受けておらず、これまでの生検により肝硬変であることが記録されている者とした。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

中等度又は重度の肝機能障害を有する慢性 HCV 感染被験者に SOF 400 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与したときの SOF、GS-331007 及び GS-566500 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータをそ

れぞれ表 2.7.2 - 19、表 2.7.2 - 20 及び表 2.7.2 - 21 に示す。

GS-0938 の薬物動態パラメータは、治験総括報告書内に示した（第 5.3.3.3.1 項）。

SOF の血漿中曝露パラメータ (AUC_{tau} 及び C_{max}) の平均値は、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者で同程度であり、肝機能が正常な被験者よりわずかに高値であった (AUC_{tau} : 126% ~143%、 C_{max} : 72%~85%)。同様に、肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な対照被験者と比較して、GS-566500 の C_{max} 及び AUC_{tau} がそれぞれ 49%~60%及び 66%~87%高値であった。GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} は、肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な対照被験者で同程度であった。不可解ではあるが、GS-331007 の C_{tau} の推定値は中等度の肝機能障害を有する被験者で最も高く（約 46%高値）、肝機能が正常な被験者で最も低かった。中等度肝機能障害群の C_{tau} が高かったという事実は、臨床的に意味がないものと考えられた。中等度肝機能障害群における結果から、CPT 分類 B の肝機能障害を有する被験者では SOF の用量調整が不要であると示されたことから、軽度の肝機能障害を有する被験者（CPT 分類 A）は組み入れなかった。

腎クリアランスは、SOF 又は GS-566500 の排泄でのマイナーな経路である。SOF の CL_r は、肝機能が正常な被験者では見かけのクリアランスの約 1.2%であり、肝機能障害被験者では見かけのクリアランスの約 3.2%であった。SOF の尿中排泄率は、両肝機能障害群で同様であり、肝機能正常群ではやや低かった。GS-566500 の CL_r 及び SOF 投与の尿中 GS-566500 回収率は、全ての肝機能障害群で同程度であった (CL_r の範囲 : 0.13~0.199 L/分、%Dose_{excreted} : 3.13~3.67%)。

予測通り、 CL_r は GS-331007 の主要排泄経路であり、薬物関連物質の総 AUC の 90%超を占めた。GS-331007 の CL_r は肝機能障害群間で同様であったが、肝機能正常群よりわずかに低かった。尿中 GS-331007 回収率は、肝機能の悪化に伴い低下した。

肝機能障害で SOF 及び GS-566500 の曝露量が高かったのは、初回通過による排泄減少及び／又は門脈シャント／バイパスの存在によるものと考えられた。SOF の血漿中曝露量が高いにもかかわらず、肝機能障害被験者では肝機能正常の被験者での成績と比較してウイルスの減少がやや遅く、ベースラインからの全体の HCV RNA の平均減少量が小さかったのは、この仮説に合致している。

米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス²⁾に従い、肝機能値と SOF の血漿中曝露量パラメータ (AUC_{tau} 及び C_{max}) との相関性並びに肝機能値と SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-0938 の血漿中曝露量パラメータ (AUC_{tau} 及び C_{max}) との相関性を探索的に検討した。検討した肝機能と血漿中パラメータの間に認められた関連性は、肝機能及び薬物動態の測定結果両方に及ぼす肝疾患進行の影響によるものであることから、臨床的には意味がないものと考えた。

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ® 錠 400 mg

表 2.7.2 - 19 P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における SOF の薬物動態パラメータ

(薬物動態解析集団)

SOF PK Parameter Mean (%CV) (N = 8)	Normal Hepatic Function (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) ^a	Moderate Hepatic Impairment	Severe Hepatic Impairment
Plasma PK Parameters			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	538.12 (38.97)	1349.71 (58.13)	1379.07 (52.00)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	NA	1340.85 (58.68)	1367.40 (52.41)
C _{max} (ng/mL)	602.59 (47.15)	1127.25 (60.97)	1125.12 (49.43)
C _{last} (ng/mL)	8.63 (31.12)	10.61 (52.41)	10.53 (54.41)
T _{max} (h) ^b	0.50 (0.50, 0.77)	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
t _{1/2} (h) ^b	0.48 (0.44, 0.52)	0.59 (0.49, 0.61)	0.67 (0.64, 0.83)
T _{last} (h) ^b	3.00 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 5.00)	5.00 (4.00, 6.00)
CL _{ss} /F (L/h)	871.64 (46.00)	332.40 (78.99)	280.93 (53.38)
V _z /F (L)	NA	308.89 (114.10)	300.77 (44.48)
Urine PK Parameters			
CL _r (L/min)	0.173 (32.2)	0.18 (62.2)	0.15 (73.4)
%Dose _{excreted}	1.28 (27.4)	2.74 (33.2)	2.34 (52.6)

NA = not available

a Historical control subjects with normal hepatic function from Cohort 3 (Part 2) of Study P2938-0212 (NUCLEAR); subjects received SOF 400 mg for 7 days.

b Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.3, P2938-0515, Section 15.1, Tables 14.1 and 16.1; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.3.3.

表 2.7.2 - 20 P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における GS-331007 の薬物動態パラメータ
(薬物動態解析集団)

GS-331007 PK Parameter Mean (%CV) (N = 8)	Normal Hepatic Function (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) ^a	Moderate Hepatic Impairment	Severe Hepatic Impairment
Plasma PK Parameters			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	9638.94 (18.72)	12560.72 (56.97)	12206.49 (63.07)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	NA	17139.60 (55.02)	16218.49 (68.48)
C _{max} (ng/mL)	1378.33 (19.16)	1441.27 (58.90)	1439.08 (59.45)
C _{tau} (ng/mL)	98.15 (23.44)	155.60 (49.74)	132.97 (71.98)
C _{last} (ng/mL)	NA	25.39 (49.61)	20.67 (54.16)
T _{max} (h) ^b	2.00 (1.75, 3.00)	3.00 (3.00, 4.00)	2.50 (1.75, 3.00)
t _{1/2} (h) ^b	10.09 (9.05, 11.75)	27.92 (21.76, 39.35)	28.10 (21.03, 37.45)
T _{last} (h) ^b	23.58 (22.73, 23.97)	96.00 (96.00, 96.00)	96.00 (84.00, 96.46)
Urine PK Parameters			
CL _r (L/min)	0.25 (22.37)	0.16 (36.2)	0.15 (78.5)
%Dose _{excreted}	72.6 (17.4)	54.92 (46.0)	44.14 (55.0)

NA = not available

a Historical control subjects with normal hepatic function from Cohort 3 (Part 2) of Study P2938-0212 (NUCLEAR); subjects received SOF 400 mg for 7 days.

b Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.3, P2938-0515, Section 15.1, Tables 14.2 and 16.2; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.3.2.

表 2.7.2 - 21 P2938-0515 試験：正常肝機能被験者並びに中等度及び重度肝機能障害被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の Day 7 における GS-566500 の薬物動態パラメータ
(薬物動態解析集団)

GS-566500 PK Parameter Mean (%CV) (N = 8)	Normal Hepatic Function (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) ^a	Moderate Hepatic Impairment	Severe Hepatic Impairment
Plasma PK Parameters			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	853.13 (45.69)	1425.18 (43.68)	1606.70 (42.18)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	NA	1364.70 (43.55)	1545.01 (43.03)
C _{max} (ng/mL)	235.16 (38.43)	349.43 (36.21)	379.00 (42.21)
C _{last} (ng/mL)	18.41 (34.81)	18.20 (50.91)	19.08 (32.02)
T _{max} (h) ^b	1.50 (1.00, 1.75)	1.50 (1.25, 1.75)	1.75 (1.25, 2.00)
t _{1/2} (h) ^b	2.17 (2.00, 2.31)	2.13 (2.01, 2.39)	2.68 (2.26, 2.98)
T _{last} (h) ^b	9.00 (9.00, 10.50)	12.00 (9.00, 12.00)	12.00 (11.93, 12.00)
Urine PK Parameters			
CL _r (L/min)	0.199 (54.2)	0.14 (23.9)	0.13 (68.0)
%Dose _{excreted}	3.43 (97.8)	3.67 (38.5)	3.13 (48.2)

NA = not available

a Historical control subjects with normal hepatic function from Cohort 3 (Part 2) of Study P2938-0212 (NUCLEAR); subjects received SOF 400 mg for 7 days.

b Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.3, P2938-0515, Section 15.1, Tables 14.3 and 16.3; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.3.4.

薬力学的検討結果

SOF の投与を受けた被験者に関して、P2938-0212 (NUCLEAR) 試験（データは今回の申請に組み入れていない）の肝機能正常のヒストリカルコントロール群では、本試験の肝機能障害被験者と比較して、ベースラインからの HCV RNA の平均減少量が大きく、速やかに減少した。ベースラインからの HCV RNA 量の平均変化量は Day 8 に最大に達し、中等度又は重度の肝機能障害被験者（それぞれ -3.597 及び -3.519 log₁₀ IU/mL）と比較して、ヒストリカルコントロール群（-4.536 log₁₀ IU/mL）で数値の上で高値であったものの、平均変化量は類似していた。また、ヒストリカルコントロール群では、中等度又は重度肝機能障害群と比較して、HCV RNA 量が検出限界値（LOD）（15 IU/mL）未満の被験者数が多かった（それぞれ 12.5% 及び 0% に対してヒストリカルコントロール群では 50.0%）。SOF の短期単独投与による HCV RNA 減少量のこれらの差は、臨床的に意味はないと考えた。

ベースライン時に SOF の投与を受けた被験者 17 例から、NS5B の集団シーケンシング結果を得た。ベースラインでは、SOF 関連の NS5B 耐性突然変異である S282T 変異は、いずれの被験者にも検出されなかった。Day 14 には、17 例中 15 例の被験者で大規模シーケンシング解析に十分なウイルス量が認められた。アッセイカットオフ値 1% での大規模シーケンシングでは、15 例中いずれの被験者でも S282T 変異は検出されなかった。

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

全体として、25 例中 7 例の被験者が 16 件の有害事象を報告し、2 例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。試験期間中、バイタルサインパラメータ（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）の平均値に顕著な変化が認められた被験者はなく、バイタルサインの測定結果が有害事象として記録された被験者もなかった。

SOF 投与群では、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者のそれぞれ 1 例（11.1%）及び 2 例（25.0%）で有害事象が報告された。重度肝機能障害群の被験者 1 例では、重度の有害事象として高ビリルビン血症 1 件が報告された。本事象は、治験薬と関連なしと判定され、後遺症なく回復した。中等度肝機能障害群の被験者 1 例で、中等度の有害事象として悪心 1 件が報告された。本事象は治験薬と関連する可能性があるかと判定されたが、後遺症なく回復した。その他全ての有害事象は軽度であった。Grade 4 の臨床検査値異常を報告した被験者はなく、17 例中 3 例（17.6%）の被験者に Grade 3 の臨床検査値異常が認められた。これらは血小板減少症（中等度肝機能障害群の 1 例）及び低アルブミン血症（重度肝機能障害群の 2 例）であった。中等度肝機能障害群の 1 例で心電図に臨床上意味のあるベースラインからの変化が認められた（ベースラインからの QTcF 値の 30 msec の変化、同被験者の試験中の QTcF 値は、全て正常限界内であった）。

結論

SOF 400 mg、1 日 1 回の 7 日間投与の結果以下のとおりであった：

- 薬物動態及び薬力学的検討結果に基づき、軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者において、SOF の用量調整を実施する必要はない。
- SOF 及び GS-566550 の血漿中曝露量は、肝機能が正常なヒストリカルコントロール被験者と比較して、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者ではやや高値であった。
- GS-331007 の血漿中曝露量は、肝機能に関わらず全群で同様であった。
- HCV RNA の $3.5 \log_{10}$ 超の減少によって示されたとおり、SOF は肝機能障害被験者において強力な抗ウイルス活性を示した。中等度又は重度肝機能障害被験者と比較してヒストリカルコントロール群の被験者では、HCV RNA のベースラインからの平均減少量は大きく、速やかに減少した。SOF の短期単独投与による HCV RNA 減少量のこれらの差は、臨床的には重要ではないと考えた。
- Day 14 の大規模シーケンシングにより、SOF に関連する耐性変異は検出されなかった。他の NS5B 領域での変異も一貫して認められなかった。
- 中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者における SOF 投与の忍容性は総じて良好であり、臨床上問題となる有害事象又は臨床検査値異常は認められなかった。

2.2.6 P7977-0814 試験

試験課題名

メサドンの安定維持療法実施中の健康被験者を対象に、定常状態時の PSI-7977 (SOF) 400 mg、1 日 1 回投与とメサドンの相互作用の有無を検討する第 1 相、非盲検、単一投与順序、薬物相互作用試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- R 体及び S 体メサドンの定常状態時の薬物動態に及ぼす定常状態時の SOF の影響を検討する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- メサドンの安定維持療法の薬力学的作用に対し、定常状態時の SOF 及び代謝物による影響の有無を検討する。
- メサドンの安定維持療法での定常状態時の SOF とメサドンの併用投与時の短期間の安全性及び忍容性を検討する。
- SOF 及び代謝物の薬物動態をヒストリカルコントロールと比較する。

試験デザイン

本第 1 相、非盲検、単一投与順序、薬物相互作用試験は、アヘン中毒に対するメサドンの安定維持療法を実施中の健康被験者 15 例を対象に、R 体及び S 体メサドンの定常状態時の薬物動態に対する定常状態時の SOF 400 mg による影響の有無を検討する目的で実施された。適格とされた被験者は単一のコホートに組み入れられた。被験者は Day 1～7 に 1 日 1 回の SOF 400 mg の投与を受け、4 日間の追跡期間後、治験薬の最終投与から 7～10 日後に追跡評価のための最終来院を行った。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（[第 5.3.3.4.2 項](#)）に示した。

試験対象集団

本試験に組み入れられた被験者は、18～60 歳の男性及び妊娠していない女性であり、アヘン中毒に対するメサドン維持プログラム内で処方されたメサドンの経口投与を毎日受け、BMI 値が 18～36 kg/m² で、問題となる既往歴がなく、かつスクリーニング評価時に全身の健康状態が良好であると治験責任医師により診断された者であった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態及び薬力学の結果

SOF 単独投与試験 (P7977-0613 試験、Day 1、[本項、第 2.2.9 項] 及び P2938-0212 [NUCLEAR] 試験、Day 7、[データは今回の申請に組み入れていない]) から得られた SOF の単回及び反復投与における薬物動態パラメータと比較した、SOF とメサドンを併用投与したときの SOF、GS-331007 及び GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2 - 22、表 2.7.2 - 23 及び表 2.7.2 - 24 に示す。

R 体メサドン及び S 体メサドンの血漿中薬物動態パラメータは、治験総括報告書に示した (第 5.3.3.4.2 項)。

メサドンの安定維持療法実施中の被験者に SOF を追加投与しても、R 体メサドン又は S 体メサドンの薬物動態に影響は見られず、R 体メサドン及び S 体メサドンの $AUC_{\tau 50}$ 、 $C_{\max 50}$ 及び $C_{\tau 50}$ (50 mg メサドン用量に標準化) の最小二乗幾何平均比 (SOF+メサドン併用/メサドン単独) の 90%信頼区間は、同等性の範囲内 (70%~143%) であった。薬物動態の結果と一致して、薬力学的測定項目 (SOWS [Short Opiate Withdrawal Scale] 及び DDQ [Desires for Drug Questionnaire]) 及び臨床観察で、アヘン関連の毒性やメサドンの安定維持療法実施中の被験者での SOF とメサドンの併用投与中のアヘン離脱症状を示唆する臨床的に意味のある所見は認められなかった。

SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態の結果を P7977-0613 試験 (本項、第 2.2.9 項) 及び P2938-0212 (NUCLEAR) 試験 (データは今回の申請に組み入れていない) から得られたヒストリカルデータと比較した。他の試験データと比較することで、メサドンの安定維持療法実施中の被験者のメサドン療法を中断せずに、SOF 及び代謝物へのメサドンの影響を評価することが可能であった。メサドン投与実施中の被験者の SOF、GS-566500 及び GS-331007 の AUC 及び $C_{\max}$ の最小二乗幾何平均比は、SOF を単独投与したときのヒストリカルデータと同様であった。本試験の結果から、メサドンとの併用投与は SOF、GS-566500 又は GS-331007 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2 - 22 P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンとの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の SOF の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	Mean (%CV)			
	Single Dose of SOF		Multiple Doses of SOF	
	SOF+Methadone (Day 1) (N = 14)	SOF (Study P7977-0613) (Day 1) (N = 60)	SOF+Methadone Steady State (Day 7) (N = 14)	SOF Steady State (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) (Day 7) (N = 8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	668.99 (32.7)	628.73 (44.9)	—	—
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	642.37 (33.5)	622.20 (45.0)	661.54 (27.7)	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	—	—	671.91 (27.9)	538.12 (39.0)
C _{max} (ng/mL)	541.97 (59.5)	621.76 (56.1)	560.84 (36.2)	602.59 (47.2)
C _{last} (ng/mL)	19.42 (100.6)	8.79 (47.7)	12.44 (40.6)	—
T _{last} (h) ^a	4.00 (3.00, 4.00)	3.50 (3.00, 4.00)	4.00(3.00, 4.00)	—
T _{max} (h) ^a	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)	0.50 (0.50, 0.77)
t _{1/2} (h) ^a	0.57 (0.35, 1.10)	0.45 (0.39, 0.54)	0.42 (0.40, 0.68)	0.48 (0.44, 0.52)

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Table 11.8; m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Table 11.2; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.2.3

表 2.7.2 - 23 P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンとの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の GS-331007 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)			
	Single Dose of SOF		Multiple Doses of SOF	
	SOF+Methadone (Day 1) (N = 14)	SOF (Study P7977-0613) (Day 1) (N = 60)	SOF+Methadone Steady State (Day 7) (N = 14)	SOF Steady State (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) (Day 7) (N = 8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	9153.85 (15.6)	11,097.29 (22.4)	—	—
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	7993.80 (14.8)	10,559.32 (23.2)	—	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	—	—	10,080.73 (22.4)	9638.94 (18.7)
C _{max} (ng/mL)	929.92 (20.6)	1113.34 (28.0)	1007.49 (15.4)	1378.33 (19.2)
C _{last} (ng/mL)	94.69 (29.5)	14.53 (22.9)	44.52 (68.1)	—
T _{last} (h) ^a	23.75 (23.75, 23.92)	72.00 (72.00, 96.00)	95.97 (95.95, 95.97)	—
T _{max} (h) ^a	3.00 (3.00, 3.00)	2.50 (2.00, 3.50)	3.00 (3.00, 4.00)	2.00 (1.75, 3.00)
t _{1/2} (h) ^a	8.20 (6.88, 8.94)	25.07 (20.35, 29.14)	33.35 (28.48, 37.15)	9.42 (8.84, 12.24)

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Table 11.9; m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Table 11.2; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.2.2

表 2.7.2 - 24 P7977-0814 試験：SOF の単剤投与（P7977-0613 及び P2938-0212 試験）及びメサドンの併用投与（P7977-0814 試験）における単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）の GS-566500 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

GS-566500 PK Parameter	Mean (%CV)			
	Single Dose of SOF		Multiple Doses of SOF	
	SOF+Methadone (Day 1) (N = 14)	SOF (Study P7977-0613) (Day 1) (N = 60)	SOF+Methadone Steady State (Day 7) (N = 14)	SOF Steady State (Study P2938-0212 [NUCLEAR]) (Day 7) (N = 8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1074.71 (28.4)	855.60 (31.0)	—	—
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	1024.36 (29.8)	815.45 (32.4)	979.26 (27.1)	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	—	—	1041.59 (28.5)	853.13 (45.7)
C _{max} (ng/mL)	244.31 (33.1)	232.31 (71.8)	228.85 (23.0)	235.16 (38.4)
C _{last} (ng/mL)	15.37 (16.2)	14.01 (22.5)	14.78 (21.5)	—
T _{last} (h) ^a	12.00 (12.00, 12.00)	10.00 (8.00, 10.00)	12.00 (10.00, 12.00)	—
T _{max} (h) ^a	1.50 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 1.50)	1.75 (1.50, 2.00)	1.50 (1.00, 1.75)
t _{1/2} (h) ^a	2.27 (2.10, 2.45)	1.99 (1.87, 2.10)	2.29 (2.11, 2.47)	2.14 (1.99, 2.24)

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Table 11.10; m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Table 11.2; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.2.4

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛（4 例）であり、2 例以上に報告された他の事象は悪心のみであった。中等度の背部痛 1 件を除き、全ての事象は一過性かつ軽度であった。全ての有害事象が治験薬と関連なしと判定された。クレアチンキナーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼに Grade 3 の臨床検査値異常が認められ、その他全ての臨床検査値異常は Grade 1 又は 2 であった。いずれの臨床検査値異常も、臨床徴候及び／又は症状を伴わなかった。

結論

- SOF とメサドンの併用投与は、メサドンの薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。
- メサドンの安定維持療法実施中の被験者への SOF とメサドンの併用投与は、SOF、GS-566500 又は GS-331007 の薬物動態に臨床的意味のある影響を及ぼさなかった。
- SOF とメサドンとの併用投与は、概して忍容性が良好であった。本試験の結果に基づき、SOF とメサドンの併用投与は安全であると考えられる。

2.2.7 P7977-1819 試験

試験課題名

健康被験者を対象に PSI-7977 (SOF) とシクロスポリン又はタクロリムスを併用投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、ランダム化、3 期、クロスオーバー、薬物相互作用試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者を対象に、単回投与時のシクロスポリン又はタクロリムスの薬物動態に及ぼす SOF の併用投与の影響を検討する。
- 健康被験者を対象に、単回投与時の SOF 及び代謝物の薬物動態に及ぼすシクロスポリン又はタクロリムス併用投与の影響を検討する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者に SOF をシクロスポリン又はタクロリムスと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本第 1 相臨床試験では、SOF と環状ポリペプチド免疫抑制剤シクロスポリン又はマクロライド系のカルシニューリン阻害性免疫抑制剤タクロリムスとを併用投与したときのこれらの各薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。被験者を以下の 2 群のいずれかに組み入れた：

- 投与群 1：被験者は、SOF 400 mg の単回投与（投与 1A）、シクロスポリン 600 mg の単回投与（投与 1B）及び SOF 400 mg とシクロスポリン 600 mg の併用投与（投与 1C）を受けた。
- 投与群 2：被験者は、SOF 400 mg の単回投与（投与 2A）、タクロリムス 5 mg の単回投与（投与 2B）及び SOF 400 mg とタクロリムス 5 mg の併用投与（投与 2C）を受けた。

各群内で被験者は、2 週間のウォッシュアウト期間を挟んだ 3 期、3 way のクロスオーバー投与のいずれかにランダム割り付けされた。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（[第 5.3.3.4.3 項](#)）に示した。

試験対象集団

本試験に組み入れられた被験者は、18～55 歳の男性及び妊娠していない女性であり、BMI 値が 19～30 kg/m² であり、問題となる既往歴がなく、かつ治験薬の初回投与予定日前 30 日以内に実施されたスクリーニング評価時に、全身の健康状態が良好であると治験責任医師により診断された者であった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

シクロスポリン 600 mg とタクロリムス 5 mg のみの併用投与後、又はそれらと SOF 400 mg の単回投与との併用後の SOF、GS-331007、及び GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2 - 25、表 2.7.2 - 26 及び表 2.7.2 - 27 に示す。

シクロスポリン及びタクロリムスの血漿中薬物動態パラメータは、治験総括報告書に示した(第 5.3.3.4.3 項)。

本試験は、SOF と薬剤トランスポーター（特に、SOF が弱い基質となる Pgp）を阻害する免疫抑制剤シクロスポリン又はタクロリムスとの薬物相互作用の有無を検討するために実施された。

SOF とシクロスポリンを併用投与しても、シクロスポリンの薬物動態は大きく変化しなかった。シクロスポリンの薬物動態パラメータ AUC_{0-last} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均比（SOF＋シクロスポリン併用／シクロスポリン単独）の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内（80%～125%）であり、SOF と併用投与した場合のシクロスポリンの薬物動態は、単独投与した場合のシクロスポリンの薬物動態と同等であることが示された。タクロリムスの薬物動態パラメータに関しては、 AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比（SOF＋タクロリムス併用／タクロリムス単独）の 90%信頼区間上限値はあらかじめ規定した同等性の範囲（80%～125%）から外れ、タクロリムスを SOF と併用投与した場合、タクロリムスを単独投与した場合と比較して、 C_{max} が 27.4%低値であった。タクロリムス曝露量のこれらの変化はわずかであり、臨床的に問題ないものと考えた。SOF とタクロリムス併用下では標準の診療手順に従い、タクロリムス曝露量をモニタリングすべきである。

シクロスポリンと SOF を併用投与した場合、SOF 及びその中間代謝物である GS-566500 の曝露量が大幅に増加した（SOF 及び GS-566500 の AUC_{inf} 値はそれぞれ 3.6 倍及び 3.0 倍増加し、 C_{max} 値はそれぞれ 2.2 倍及び 2.4 倍増加した）。GS-331007 の曝露量（AUC）は、シクロスポリンを併用投与しても、SOF 単独投与時と比較して変化しなかった。

シクロスポリン併用投与時の SOF 曝露量の増加は、薬物関連物質の総曝露量と比べて極めて小さく、一過性であることから、臨床的には重要ではないと考えられる。シクロスポリン併用投与時の SOF の AUC は、薬物関連物質全体の AUC のわずか約 10%であった。シクロスポリン併用投与時の SOF（及びその代謝物）の安全域は、毒性試験で得られた曝露量と比較して許容できる範囲であることから（表 2.7.2 - 25：AUC の安全域の範囲は 1.9～16.0）、SOF の用量変更は不要である。

表 2.7.2 - 25 P7977-1819 試験：シクロスポリン併用投与時の AUC に基づき算出した SOF、GS-566500 及び GS-331007 の安全域

Species	Duration	NOAEL (mg/kg/day)	AUC _{tau} (µg·h/mL) (M/F)			AUC Safety Margin (M/F)		
			SOF ^a	GS-566500	GS-331007	SOF ^b	GS-566500 ^c	GS-331007 ^d
Rat	Once Daily for 4 Weeks	500	NE ^e	42.5/43.2	55.0/59.3	NE	15.7/16.0	4.8/5.2
	Once Daily for 26 Weeks	500	ND	ND	66.5/65.5	NE	NE	5.8/5.7
Dog	Once Daily for 4 Weeks	100	7.0/11.2	5.2/8.7	39.7/68.6	2.3/3.7	1.9/3.2	3.5/6.0
	Once Daily for 39 Weeks	100	ND	ND	76.3/103.7	NE	NE	6.7/9.1

F = female; M = male; NE = not evaluated; ND = not determined

- a SOF AUC estimated from the GS-9851 AUC by assuming that SOF accounted for approximately half of the GS-9851 AUC.
- b Safety margins were obtained by dividing the mean SOF AUC_{tau} from the no observed adverse effect level (NOAEL) of a 4-week dog study at 100 mg/kg/day with the AUC_{inf} (3.0 µg·h/mL) determined in humans after administration of SOF 400 mg with CsA. Safety margins were not estimated for SOF in the rat.
- c Safety margins were obtained by dividing the mean GS-566500 AUC_{tau} from the NOAELs of a 4-week rat study at 500 mg/kg/day and a 4-week dog study at 100 mg/kg/day with the AUC_{inf} (2.7 µg·h/mL) determined in humans after administration of SOF 400 mg with CsA.
- d Safety margins were obtained by dividing the mean GS-331007 AUC_{tau} from the NOAELs of 4- and 26-week rat study at 500 mg/kg/day, and 4- and 39-week dog study at 100 mg/kg/day with the AUC_{inf} (11.4 µg·h/mL) determined in humans after administration of SOF 400 mg with CsA.
- e Due to instability of GS-9851 and SOF in rat plasma (high esterase activity), plasma exposure of GS-9851 and SOF in rats cannot be accurately measured.

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 13, Table 13-1

SOF 及び GS-566500 の曝露量に対するシクロスポリンの影響とは対照的に、タクロリムスとの併用投与による影響はわずかであった (SOF 及び GS-566500 の AUC_{inf} 値はそれぞれ 12.7%及び 9.5%増加し、C_{max} 値はそれぞれ 3.5%及び 5.4%低下した)。タクロリムスを SOF と併用投与しても、GS-331007 の薬物動態に影響を及ぼさず、GS-331007 の薬物動態パラメータである AUC_{0-last}、AUC_{inf}、及び C_{max} の最小二乗幾何平均比 (SOF+タクロリムス併用/SOF 単独) の 90%信頼区間は、あらかじめ規定した同等性の範囲内 (80%~125%) であった。

表 2.7.2 - 26 P7977-1819 試験 : SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における SOF の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

SOF PK Parameter	Mean (%CV)		Mean (%CV)	
	SOF Alone (Group 1) (N = 18)	SOF+CsA (Group 1) (N = 19)	SOF Alone (Group 2) (N = 15)	SOF+Tacrolimus (Group 2) (N = 16)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	696.52 (59.56)	3012.56 (35.51)	761.56 (62.41)	777.13 (46.68)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	849.15 (101.70)	3033.84 (35.36)	769.63 (62.25)	820.05 (43.52)
%AUC _{exp}	5.12 (298.81)	0.75 (79.99)	1.23 (76.31)	5.05 (222.42)
C _{max} (ng/mL)	675.69 (75.78)	1497.99 (39.70)	748.87 (51.88)	819.91 (76.44)
T _{max} (h) ^a	0.50 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
t _{1/2} (h) ^a	0.44 (0.39, 0.53)	0.65 (0.56, 1.06)	0.44 (0.39, 0.50)	0.57 (0.47, 0.75)
CL/F (mL/h)	762,740.48 (57.85)	157,138.93 (52.34)	760,381.28 (71.74)	572,862.95 (41.89)

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.8

表 2.7.2 - 27 P7977-1819 試験 : SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV)		Mean (%CV)	
	SOF Alone (Group 1) (N = 18)	SOF+CsA (Group 1) (N = 19)	SOF Alone (Group 2) (N = 15)	SOF+Tacrolimus (Group 2) (N = 16)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	10,597.38 (25.87)	10,063.16 (28.49)	10,774.81 (18.05)	10,775.14 (21.31)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	11,397.29 (26.73)	11,369.93 (29.59)	11,340.41 (18.68)	11,419.44 (20.59)
%AUC _{exp}	6.64 (75.90)	11.08 (33.37)	4.82 (56.46)	5.73 (63.88)
C _{max} (ng/mL)	1172.54 (26.67)	679.29 (27.18)	1132.25 (22.62)	1108.65 (23.62)
T _{max} (h) ^a	3.00 (2.00, 3.98)	3.00 (3.00, 4.00)	2.00 (1.50, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)
t _{1/2} (h) ^a	23.11 (20.16, 28.66)	24.85 (20.46, 27.69)	22.21 (19.62, 31.61)	22.55 (19.00, 25.22)

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.9

表 2.7.2 - 28 P7977-1819 試験 : SOF の単剤投与時及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

GS-566500 PK Parameters	Mean (%CV)		Mean (%CV)	
	SOF Alone (Group 1) (N = 18)	SOF+CsA (Group 1) (N = 19)	SOF Alone (Group 2) (N = 15)	SOF +Tacrolimus (Group 2) (N = 16)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	936.64 (46.42)	2698.92 (36.34)	1088.07 (38.33)	1183.78 (27.24)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	985.53 (44.35)	2832.05 (38.13)	1137.18 (37.00)	1231.26 (25.32)
%AUC _{exp}	5.62 (53.31)	4.24 (51.24)	4.82 (45.21)	4.36 (78.56)
C _{max} (ng/mL)	255.66 (43.72)	618.86 (34.33)	310.51 (33.46)	310.44 (38.07)
T _{max} (h) ^a	1.50 (1.00, 1.53)	2.00 (2.00, 3.00)	1.05 (1.00, 2.00)	1.80 (1.00, 2.03)
t _{1/2} (h) ^a	2.04 (2.00, 2.16)	2.16 (1.96, 2.51)	2.03 (1.84, 2.19)	2.10 (1.92, 2.19)

Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.10

安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象又は妊娠例は報告されなかった。被験者に SOF を単独投与した時に最も高頻度に報告された有害事象は、悪心 (2 例)、背部痛 (2 例)、頭痛 (2 例) 及び咳嗽 (2 例) であった。これらの有害事象の内 1 件 (軽度の悪心) は、治験薬と関連がありと判定されたが、治験薬の投与中止には至らなかった。有害事象を報告した被験者数は、SOF 投与期間中が最も少なかった。有害事象が生じた被験者数は、シクロスポリン又はタクロリムスの単独投与時と、シクロスポリン又はタクロリムスと SOF との併用投与時とで同程度であった。Grade 3 の有害事象 1 件は、SOF 単独投与時の被験者で報告され、同有害事象 (頭痛) は治験薬と関連なしと判定されたが、SOF の投与は中止された。SOF の単独投与時、被験者 3 例に有害事象が生じ、治験薬投与を中止したが (被験者識別番号 011 は頭痛、被験者識別番号 033 は貧血及び被験者識別番号 38 は ALT 上昇)、これら有害事象のいずれも治験薬と関連なしと判定された。Grade 2、3、又は 4 の臨床検査値異常は報告されなかった。

結論

- SOF とシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与は、概して忍容性が良好であった。
- 安全性及び薬物動態データに基づき、SOF との併用投与時のシクロスポリン又はタクロリムスの用量変更は不要と考えられた。シクロスポリンは SOF (AUC_{inf} : 3.6 倍) 及び GS-566500 (AUC_{inf} : 3.0 倍) の曝露量を増加させたが、GS-331007 の曝露量を増加させなかった。
- シクロスポリン併用投与時の SOF の曝露量の増加は、薬物関連物質の総曝露量と比して極めて小さく、一過性であることから、臨床的に重要ではないと考えられる。薬物関連物質は、各分析対象物質の AUC 実測値を未変化体に対する分子量でスケーリング補正し、SOF 等価量全体に対して求められた。

- 薬物関連物質の合計値は、SOF 換算 AUC の合計として算出された（表 2.7.2 - 29：各分析対象物質の AUC を未変化体に対する分子量に基づき補正して算出）。薬物関連物質の算出結果に基づき、CsA との併用投与されたときの SOF の AUC は、薬物関連物質の AUC の約 10%に過ぎなかった。CsA との併用投与による SOF（及びその代謝物）の安全域は十分である（表 2.7.2 - 25）。

表 2.7.2 - 29 SOF の AUC に換算した薬剤関連物質の合計量

	Sofosbuvir		GS-566500			GS-331007			Total Drug-Related Material (ug eq-h/mL)
	AUC _{inf} (ug-h/mL)	Drug-Related Material (%)	AUC _{inf} (ug-h/mL)	AUC _{inf} (ug eq-h/mL) (GS-566500 AUC x 1.29 ^a)	Drug-Related Material (%)	AUC _{inf} (ug-h/mL)	AUC _{inf} (ug eq-h/mL) (GS-331007 AUC x 2.03 ^a)	Drug-Related Material (%)	
SOF Alone	0.85	3.4	0.986	1.27	5.0	11.4	23.1	91.7	25.2
SOF+ CsA	3.01	10.1	2.83	3.65	12.2	11.4	23.1	77.5	29.8

eq = equivalent

a Represents ratio of formula weights of GS-7977 over metabolite based upon formula weights of GS-7977, GS-566500 and GS-331007: 529.46 g/mol, 410.4 g/mol and 260.8 g/mol respectively.

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.10

- タクロリムスにより、SOF 又はその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の薬物動態に臨床的に重要な変化は生じなかった。これらの結果に基づき、CsA 又はタクロリムスは移植後に SOF と併用投与可能である。SOF に用量調整は不要である。現在、移植後の被験者での SOF の試験が進行中であり、これらの治療が困難な集団における臨床的有用性がさらに検討されている。

2.2.8 P7977-1910 試験（Part A）

試験課題名

Part A：ヒト免疫不全ウイルス及び C 型肝炎ウイルス（HIV/HCV）重複感染患者を対象とした GS-7977（SOF）と抗レトロウイルス薬（ARV）併用療法（エファビレンツ、テノホビル及びエムトリシタビン：エファビレンツ、ジドブジン及びラミブジン：アタザナビル/リトナビル、テノホビル及びエムトリシタビン：ダルナビル/リトナビル、テノホビル及びエムトリシタビン：ラルテグラビル、テノホビル及びエムトリシタビン）との薬物相互作用試験

Part B：ヒト免疫不全ウイルス及び C 型肝炎ウイルス（HIV/HCV）に重複感染した未治療の被験者を対象に、GS-7977（SOF）とペグインターフェロン α-2a 及びリバビリンを 12 週間併用投与し、有効性及び安全性を検討する第 2 相非盲検試験

目的

本試験（Part A）の主要目的は以下のとおりであった：

- 健康な HCV/HIV 重複感染被験者において、アタザナビル/リトナビル(ATV/r)、EFV、TDF、FTC、ジドブジン（ZDV）、3TC、DRV/r、又は RAL の薬物動態パラメータに SOF が重要な影響を及ぼすか否かを評価する。

本試験（Part A）の副次目的は以下のとおりであった：

- 健康な HCV/HIV 重複感染被験者において、ATV/r、EFV、TDF、FTC、ZDV、3TC、DRV/r、又は RAL が SOF 及びその代謝物である GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータに重要な影響を及ぼすか否かを評価する。
- あらかじめ規定した ARV レジメンを7日間投与された HCV/HIV 重複感染被験者において、HCV RNA に対する SOF の効果であるウイルス動態を評価する。
- 健康な HCV/HIV 重複感染被験者を対象に、SOF と ATV/r、EFV、TDF、FTC、ZDV、3TC、DRV/r、又は RAL とを7日間併用投与し、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本第1相臨床試験の Part A は、非盲検、1系列の試験デザインであり、HCV/HIV 重複感染被験者の5コホートから構成され、5つの ARV 併用療法の1つを4週間以上用いた後に（中断又は用量変更なし）、SOF を7日間投与した。被験者は、HIV 治療薬のレジメンに基づき、来院時に以下に組み入れられた：

- コホート1：EFV/FTC/TDF（Atripla[®]、ATR）
- コホート2：EFV+ZDV/3TC
- コホート3：ATV/r+FTC/TDF（Truvada[®]、TVD）
- コホート4：DRV/r+TVD
- コホート5：RAL+TVD

被験者は、それまで HIV 感染治療に投与されていた ARV レジメンに対応するコホートにのみ組み入れられた。試験期間中、被験者の ARV レジメンは、試験前と同様のタイミング及び投与条件に維持された。スクリーニング期間、投与期間、及び追跡評価のための来院から構成された。スクリーニング期間は治験薬の初回投与前30日間で、投与期間は14日間とされた。投与期間の前半7日間、被験者は臨床ユニットに入院し、SOF 400 mg と上述の HIV 治療薬のレジメンのいずれか1つとの併用投与を受けた。被験者は、投与期間の後半7日間、それぞれの HIV 治療薬のレジメンを継続した。被験者は2回来院し（Day 9 及び 10）、SOF の最終投与後7日（Day 14）に追跡評価のために来院した。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書（第 5.3.3.4.4 項）に示した。

試験対象集団

本試験の Part A に組み入れられた被験者は、既往歴及び身体的診察に基づき（HCV 及び HIV の診断を除き）健康であり、スクリーニング中に少なくとも1回、HCV RNA 測定値 10,000 IU/mL

以上により慢性 HCV 感染であることが確認され、抗 HCV 抗体が陽性である 21 歳以上の男女であった。被験者は、CD (cluster determinant) 4 数が 200 cells/mm³ 以上かつ HIV-1 RNA 値が 200 copies/mL 未満の安定した HIV 感染者であり、スクリーニング 4 週間前の時点で治験実施計画書に認められた安定した ARV レジメンを受けていた。被験者は、投与前 3 ヶ月以内に日和見感染を示す所見がなかった。さらに、被験者は、慢性 HCV 感染に対する NS5B ポリメラーゼ阻害薬の投与の経験がなく、肝硬変を示す証拠はなかった。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

コホート 1～5 (Part A) での ARV との併用投与時及び P2938-0212 (NUCLEAR) 試験での SOF 単独投与時の SOF、GS-331007、及び GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2 - 30、表 2.7.2 - 31 及び表 2.7.2 - 32 に示す。

エファビレンツ、TFV、FTC、ZDV、3TC、ATV、DRV、RTV、及び RAL の血漿中薬物動態パラメータは、治験総括報告書に示した (第 5.3.3.4 項)。

SOF と ATR (すなわち、EFV/FTC/TDF)、EFV+ZDV/3TC、ATV/r+TVD、DRV/r+TVD 又は RAL+TVD との併用投与時に、評価の対象となった ARV の薬物動態パラメータに認められた変化はわずかであり、SOF と評価の対象となった ARV との併用を禁止するものではなかった。ARV の単独投与時 (Day 0) 及び SOF との併用投与時 (Day 7) の評価の対象となった ARV の薬物動態パラメータについて、統計比較を表 2.7.2 - 33 に要約する。SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態に及ぼす評価の対象となった ARV の影響については、表 2.7.2 - 34 に要約する。

SOF と ATV/r+TVD 及び DRV/r+TVD との併用投与時、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の曝露量が最も増加した。SOF の AUC 増加の一部は、食後に投与したことによる又は SOF は HIV プロテアーゼ阻害薬の基質であることが判明しており、HIV プロテアーゼ阻害薬により Pgp を介した排出が阻害されたことによるものと考えられた。多くの場合、GS-566500 の増加は SOF 曝露量の増加を反映していた。GS-331007 に関しては、SOF と HIV プロテアーゼ阻害薬併用投与時の C_{tau} の増加は予期しないものであり、増加の機序は判明していない。GS-331007 の曝露量パラメータ全体の増加及び特に C_{tau} の増加は、これまでに実施された試験 [P7977-1819 試験 (本項、第 2.2.7 項)] 又は進行中の薬物相互作用試験 (GS-US-334-0101 試験)] では報告されなかった。注目すべき点は、薬物相互作用により SOF の曝露量を変化させたが、GS-331007 の曝露量には影響を及ぼさなかった点である。本所見の関連性及びその解釈は不明である。

一般に、SOF と ARV との併用投与時に認められた SOF、GS-566500 及び GS-331007 の曝露量の増加は、P7977-1819 試験 (SOF とシクロスポリンの薬物相互作用試験) で認められたものと同程度以下であり、SOF の用量変更を必要とするものではなかった。SOF と ATR、DRV/r、RPV、及び RAL との併用投与については、これまでに健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 [GS-US-334-0131 試験 (本項、第 2.2.2 項)] で検討され、SOF、GS-566500 及び GS-331007 と EFV、

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

FTC、TFV、DRV、RTV、RPV、又は RAL との間に、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。本試験（及び GS-US-334-0131 試験）の薬物動態の結果を総合すると、SOF は ATR（EFV/FTC/TFV）、EFV+ZDV/3TC、TVD（FTC/TDF）、DRV/r、ATV/r、RPV、及び RAL などの ARV と併用投与可能であることが示された。

表 2.7.2 - 30 P7977-1910 試験 Part A : SOF の単剤投与時 [P2938-0212（NUCLEAR）試験] 及び ARV との併用投与時における SOF の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

SOF PK Parameter	Mean (%CV) (Day 7)					
	Cohort					
	Study P2938-0212 (NUCLEAR)	1	2	3	4	5
	SOF (N = 8)	SOF+ATR (N = 8)	SOF+EFV+ ZDV/3TC (N = 4)	SOF+ATVr+ TVD (N = 8)	SOF+DRVr+ TVD (N = 5)	SOF+RAL+ TVD (N = 5)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	538.1 (39.0)	867.5 (53.1)	627.6 (50.3)	2269.4 (25.0)	1338.0 (30.5)	1784.9 (37.6)
C _{max} (ng/mL)	602.6 (47.2)	635.0 (54.2)	285.1 (21.8)	1228.9 (38.6)	672.7 (40.0)	1305.6 (38.3)
C _{tau} (ng/mL)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
T _{max} (h) ^a	0.50 (0.50, 0.77)	1.25 (1.00, 2.25)	1.50 (1.00, 2.50)	2.00 (1.25, 2.00)	2.00 (1.50, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)
t _{1/2} (h) ^a	0.48 (0.44, 0.52)	0.54 (0.41, 0.68)	0.78 (0.51, 1.01)	0.71 (0.58, 0.86)	0.67 (0.58, 0.88)	0.52 (0.51, 0.63)
T _{last} (h) ^a	3.00 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 6.00)	5.00 (3.50, 7.00)	6.00 (5.00, 8.00)	6.00 (6.00, 6.00)	4.00 (4.00, 4.00)

BLQ = below the limit of quantitation

a Median (Q1, Q3)

Source: m5.3.3.4, P7977-1910 CSR, Section 15.1, Tables 4.1–4.6

表 2.7.2 - 31 P7977-1910 試験 Part A : SOF の単剤投与時 [P2938-0212 (NUCLEAR) 試験] 及び ARV との併用投与時における GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

GS-331007 PK Parameter	Mean (%CV) (Day 7)					
	Cohort					
	Study P2938-0212	1	2	3	4	5
	SOF (N = 8)	SOF+ATR (N = 8)	SOF+EFV+ ZDV/3TC (N = 4)	SOF+ATVr+ TVD (N = 8)	SOF+DRVr+ TVD (N = 5)	SOF+RAL+ TVD (N = 5)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	9638.9 (18.7)	10,805.7 (31.7)	10,542.1 (14.6)	13,561.0 (14.3)	19,068.8 (31.1) ^b	8465.8 (19.0)
C _{max} (ng/mL)	1378.3 (19.2)	1215.2 (37.6)	1465.2 (32.5)	1062.6 (16.6)	1381.2 (23.7)	878.0 (29.9)
C _{tau} (ng/mL)	98.2 (23.4)	146.9 (37.1)	96.9 (46.8)	363.6 (24.8)	463.3 (34.3)	176.9 (28.9)
T _{max} (h) ^a	2.00 (1.75, 3.00)	4.00 (3.00, 6.00)	4.50 (2.50, 6.00)	4.00 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 6.00)	3.00 (2.00, 3.00)
t _{1/2} (h) ^a	10.09 (9.05, 11.75)	7.83 (6.99, 10.09)	6.28 (5.54, 7.32)	20.26 (16.47, 25.81)	15.14 (13.91, 17.03)	16.75 (13.12, 21.93)
T _{last} (h) ^a	23.58 (22.73, 23.97)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)

a Median (Q1, Q3)

b Three subjects had values above 20,000; 1 subject had a value of 16,000 and 1 subject had a value of at 10,000.

Source: m5.3.3.4, P7977-1910, Section 15.1, Tables 4.1–4.6

表 2.7.2 - 32 P7977-1910 試験 Part A : SOF の単剤投与時 [P2938-0212 (NUCLEAR) 試験] 及び ARV との併用投与時における GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

GS-566500 PK Parameter	Mean (%CV) (Day 7)					
	Cohort					
	Study P2938-0212	1	2	3	4	5
	SOF (N = 8)	SOF+ATR (N = 8)	SOF+EFV+ ZDV/3TC (N = 4)	SOF+ATVr+ TVD (N = 8)	SOF+DRVr+ TVD (N = 5)	SOF+RAL+ TDV (N = 5)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	853.1 (45.7)	3267.2 (149.0) ^d	1888.9 (47.8)	4899.5 (68.1) ^e	3311.8 (33.0)	2209.5 (32.5)
C _{max} (ng/mL)	235.2 (38.4)	627.9 (146.0) ^f	393.8 (80.2)	901.9 (64.5) ^g	621.9 (25.1)	543.2 (44.8)
C _{tau} (ng/mL)	BLQ	4.8 (186.2) ^b	BLQ	5.8 (200.1) ^b	2.4 (223.6) ^c	BLQ
T _{max} (h) ^a	1.50 (1.00, 1.75)	2.00 (1.50, 3.50)	3.00 (1.75, 5.00)	2.50 (2.00, 3.50)	3.00 (3.00, 3.00)	1.50 (1.50, 2.00)
t _{1/2} (h) ^a	2.17 (2.00, 2.31)	2.98 (2.66, 3.16)	2.55 (2.29, 2.59)	2.81 (2.50, 3.60)	2.48 (2.48, 2.86)	2.56 (2.46, 2.57)
T _{last} (h) ^a	9.00 (9.00, 10.50)	12.00 (12.00, 20.00)	16.00 (14.00, 16.00)	16.00 (16.00, 20.00)	16.00 (16.00, 16.00)	12.00 (12.00, 16.00)

a Median (Q1, Q3)

b N = 2

c N = 1

d Skewed by 1 subject at 15,061

e Skewed by 1 subject at 12,802

f Skewed by 1 subject at 2879

g Skewed by 1 subject at 2236.3

Source: m5.3.3.4, P7977-1910, Section 15.1, Tables 4.1–4.6

表 2.7.2 - 33 P7977-1910 試験 Part A : ARV のみ投与時 (Day 0) 及び SOF と ARV 併用投与時 (Day 7) における ARV の薬物動態パラメータの統計学的比較 (薬物動態解析集団)

Analyte	SOF+ARV/ARV														
	Cohort 1 ATR (N = 8)			Cohort 2 EFV+ZDV/3TC (N = 4) ^a			Cohort 3 ATV/r+TVD (N = 8)			Cohort 4 DRV/r+TVD (N = 5) ^a			Cohort 5 RAL+TVD (N = 4) ^a		
	ARV PK Parameters			ARV PK Parameters			ARV PK Parameters			ARV PK Parameters			ARV PK Parameters		
	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}
EFV	↔	↔	↔	↔	↔	↔									
TFV	↔	↑35%	↔				↔	↑40%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔				↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑14%	↔
ZDV				↔	↔	↓37%									
3TC				↓11%	↓14%	↓20%									
ATV							↔	↔	↔						
DRV										↔	↓20%	↔			
RTV							↓21%	↓32%	↔	↓33%	↓53%	↔			
RAL													↔	↔	↔

Note: All values in Cohorts 2, 4, and 5 should be interpreted with caution due to the small sample sizes.

Note: 90% CIs of the %GLSM ratio encompassed 100% (↔), were above 100% (↑), or below 100% (↓). Values next to ↑ and ↓ represent the differences of %GLSM ratio from 100%.

Source: m5.3.3.4, P7977-1910, Section 10.2, Table 10-25

表 2.7.2 - 34 P7977-1910 試験 Part A : ARV が SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータへ及ぼす影響（薬物動態解析集団）

Coadministered ARV	SOF+ARV / SOF ^a						
	SOF PK Parameters		GS-566500 PK Parameters		GS-331007 PK Parameters		
	AUC _{tau}	C _{max}	AUC _{tau}	C _{max}	AUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}
ATR (N = 8)	↔	↔	↑138%	↔	↔	↔	↑44%
EFV+ZDV/3TC ^b (N = 4)	↔	↓49%	↑127%	↔	↔	↔	↔
ATV/r+TVD (N = 8)	↑342%	↑109%	↑448%	↑259%	↑42%	↓23%	↑268%
DRV/r+TVD ^b (N = 5)	↑157%	↔	↑307%	↑175%	↑91%	↔	↑357%
RAL+TVD ^b (N = 5)	↑234%	↑119%	↑174%	↑132%	↔	↓38%	↑78%

a Comparison was with historical data from Study P2938-0212 in which HCV-monoinfected subjects received SOF monotherapy for 7 days.

b Values should be interpreted with caution due to the small sample sizes.

Note: 90% CIs of the %GLSM ratio encompassed 100% (↔), were above 100% (↑), or below 100% (↓). Values next to ↑ and ↓ represent the differences of %GLSM ratio from 100%.

Source: m5.3.3.4, P7977-1910, Section 10.2, Table 10-26

薬力学的検討結果

試験対象集団に HCV RNA の速やかな減少が認められ、7 日間の SOF 投与による減少量の中央値は 4 log₁₀ を超えた。さらに、被験者の 50%では、投与後 Day 7 までに HCV RNA が検出不能となった。SOF の最終投与後 7 日（Day 14）に、HCV-1 RNA 量がベースライン時の値に戻った被験者はなく、34 例中 3 例を除く被験者が定量下限値未満（BLQ）を維持した。初期の HCV ウイルス動態は、HCV のジェノタイプ、サブタイプ、ARV レジメン、人種又は HIV の状態と関連しないと考えられた。SOF 投与中に、HCV ウイルスのブレイクスルーを示す証拠は認められなかった。さらに、主要な HIV のモニタリングパラメータ（HIV-1 RNA、CD4 絶対数、及び CD4%）は、試験期間中安定していた。

安全性の結果

本試験の Part A のデータ最終日の時点では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。Grade 2 の有害事象である痔核 1 件及び思考異常 1 件を除き、全ての有害事象の重症度は Grade 1 であった。2 例以上に報告された有害事象はなかった。Grade 2 の有害事象であった痔核のみが、治験薬と関連があると判定された。Grade 2 及び 3 の臨床検査値異常は、それぞれ 5 例の被験者で報告された。高血糖、尿中ブドウ糖、低ナトリウム血症、尿中血及び γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加の臨床検査値異常の大部分は、スクリーニング時及びベースライン時に異常が認められた被験者で見られた。コホート 3 の被験者 8 例全てが、スクリーニング時及びベースライン時に Grade 1 又は 2 の総ビリルビン増加を示した。これは ATV

投与による既知の作用であった。しかし、SOF を追加しても、Grade 2 を超える総ビリルビンの増加には至らなかった。他の全ての臨床検査値異常は Grade 1 であり、いずれも臨床徴候又は症状を伴わず、治験責任医師により有害事象ではないと判定された。さらに、主要な HIV のパラメータ（HIV-1 RNA、CD4 絶対数及び CD4%）は、試験期間中安定していた。顕著又は臨床的に意味のあるバイタルサインの変動はなく、臨床的に問題となる心電図所見は報告されなかった。

結論

- HCV/HIV 重複感染被験者に評価対象の全 ARV レジメンと SOF とを併用投与しても、SOF の忍容性は良好であった。
- SOF を TVD、EFV、DRV/r、及び RAL と併用投与した際に認められた薬物動態の変化は、臨床的に意味のあるものとは判断されなかった。したがって、これらの薬剤との併用投与を禁止するものではなかった。
- 7 日間の SOF 投与により、HCV/HIV 重複感染被験者の HCV RNA は速やかに減少した。
- 初期のウイルス動態は、HCV のジェノタイプ、サブタイプ、ARV レジメン、人種、及び HIV の状態と関連しないと考えられた。
- SOF 投与中に、HCV ウイルスのブレイクスルーを示す所見は認められなかった。
- HIV-1 RNA、CD4 絶対数、及び CD4%は、試験期間中安定していた。
- 安全性、薬物動態及びウイルス動態データは、HCV/HIV 重複感染者に対する SOF 400 mg と様々な ARV レジメンとの併用投与の評価を更に実施することを支持するものであった。

2.2.9 P7977-0613 試験

試験課題名

予定治療用量及び治療用量を上回る用量の PSI-7977 (SOF) が健康被験者の QT/QTc に及ぼす影響を検討する、単回投与、ランダム化、盲検化、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 治療用量及び治療用量を上回る用量での SOF 単回経口投与時のベースライン補正 QTcF に及ぼす SOF の各投与レジメンの影響をプラセボと比較して検討し、SOF 投与が心再分極に対して影響を与えないことを実証する

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 治療用量及び治療用量を上回る用量の SOF の単回経口投与後の SOF 及びその代謝物が心再分極に及ぼす影響を、QTcF、QTcB 及び QT 間隔並びに心拍数により検討する
- 必要に応じて、QT 間隔に対する SOF、GS-566500 及び GS-331007 薬物曝露との関係を探索的に検討する

- PR、RR、QRS、T波及びU波の波形に対するSOF及びその代謝物の影響を検討する
- SOF 400 mg 及び 1200 mg の単回投与の忍容性と安全性を比較検討する

試験デザイン

本試験は、SOFの影響を評価するための、成人男女健康被験者での第1相、単回投与、ランダム化、盲検化、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、4期クロスオーバー、QT評価（thorough QT）試験であった。試験は、3期（スクリーニング期、投与期、追跡調査期）に分けた。投与期は4通りの投与順序からなり、各シーケンスは4期構成となることから、本クロスオーバー試験の終了時には全被験者が全ての試験治療レジメンを受けたこととなる。

投与期1の1日目のスクリーニング評価が完了した後に全被験者にプラセボを投与し、薬物動態及び心電図評価用の二次ベースラインとして使用した。投与期1の1日目に、被験者を以下の4種の投与順序の1つにランダム割付した。

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 3
1	A	C	B	D
2	B	A	D	C
3	D	B	C	A
4	C	D	A	B

各投与期の1日目に（10時間にわたって一晩絶食した後）、各被験者に割り付けられた投与シーケンス順序に従って、以下のいずれか1種類の投与を行った。

- 投与A：400 mg（治療用量のSOF曝露）：
200 mg SOF錠、2錠
SOFプラセボ錠、4錠
モキシフロキサシンプラセボカプセル、1カプセル
- 投与B：1200 mg（治療用量を上回る用量のSOF曝露）：
200 mg SOF錠、6錠
モキシフロキサシンプラセボカプセル、1カプセル
- 投与C：プラセボ投与：
SOFプラセボ錠、6錠
モキシフロキサシン-プラセボカプセル、1カプセル
- 投与D：実比較対照薬投与：
400 mg モキシフロキサシンカプセル、1カプセル
SOFプラセボカプセル、6カプセル

本試験のデザイン及び結果の詳細は試験総括報告書（[第5.3.4.1.1項](#)）に示した。

試験対象集団

年齢 18～50 歳の健康な男性及び妊娠中でも授乳中でもない女性であり、重要な心伝導及び再分極の異常がなく、重要な心臓疾患又はトルサード・ド・ポアントの既往のない被験者。

有効性の結果

該当しない。

薬物動態の結果

SOF 400 又は 1200 mg の単回投与後の SOF、GS-331007 及び GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 35 に示す。

SOF の用量増量に伴い、SOF 及びその代謝物の曝露（AUC 及び C_{max} ）にはほぼ用量比例的な上昇が認められた。本試験で達成された曝露は、SOF の治療用量（400 mg）での曝露又は過量投与や薬物相互作用時の治療用量を上回る用量（1200 mg）での曝露の範囲を十分カバーしているものと考えられた。

本試験の結果から、QTc 間隔（QTcF、QTcB、QTcN 及び QTcI）に対するモキシフロキサシン（陽性対照）単回投与の予測される影響が示され、本試験には QT に対するわずかな影響を検出できる感度があることが示された。両側 90%信頼区間の下限は、4 種の QTc 補正方法いずれを用いる場合にも複数の時点で 5 msec を上回っていた。

治療用量である 400 mg の SOF 又は治療用量を上回る用量である 1200 mg の SOF とプラセボ間のベースラインで補正した差の平均値及びその両側 90%信頼区間の評価から、SOF が QTcF 間隔延長に対して影響を及ぼさないことが示された（薬力学の主要評価項目）。90%信頼区間の上限は、投与後の全時点で 10 msec を下回っていた。QTcF 補正式を用いた結果と同じく、QTcB、QTcN 又は QTcI 補正を用いた場合の治療用量及び治療用量を上回る用量の SOF での両側 90%信頼区間の上限は、全時点で 10 msec を下回っていた。

いずれの QTc 補正係数を用いる場合にも、SOF 400 mg 又は SOF 1200 mg 又はプラセボの投与後に、QTc 間隔の絶対値が 480 msec を上回る被験者又は QTc の投与前ベースラインからの変化が 60 msec を上回る患者はいなかった。SOF 400 mg 又は SOF 1200 mg の投与を受けた被験者において、QTcF、QTcI 又は QTcN のベースラインからの変化が 30 msec を上回る被験者はいなかった。1 例の被験者（被験者識別番号：046）で SOF 1200 mg 投与後の QTcB のベースラインからの変化が 30 msec を上回ったが、変化が生じたのは血漿中 SOF 濃度が定量限界未満（BLQ）となった投与後 22.5 時間の時点であり、この時点の GS-331007 濃度は総平均値の 1×標準偏差の範囲内にあった。

プラセボと比較して、SOF 400 mg 又は 1200 mg を被験者に投与したとき、PR 間隔、QRS 波の近接効果（deflection）、RR 又は心拍数の平均値に目立った変化は見られなかった。本試験では、試験治療下での U 波異常の発現は認められなかった。SOF 400 mg 投与を行った 2 例（3.4%）並びに SOF 1200 mg、プラセボ及びモキシフロキサシンを投与した各 1 例（1.7%又は 1.8%）の被験者に、非特異的な T 波異常が認められた。

全体として、その他の全ての波形上の ECG 異常の頻度は各投与とも同程度であり、SOF を投与した被験者に ECG 又は波形の臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態的／薬力学的解析から、4 種の補正式を使用した QTc 間隔 (QTcF、QTcB、QTcI 及び QTcN) のプラセボで補正したベースラインからの変化には SOF 血漿中濃度との関連性が認められないこと及び GS-566500 又は GS-331007 の血漿中濃度との非常に弱い負の線形関係 (直線関係) が認められることが示され、これらは臨床的に重要ではないとみなされた (Pearson 相関係数の値の範囲: -0.06~-0.10)。時間 $t_{\max}$ における SOF、GS-566500 及び GS-331007 の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTc}$ 間隔 (ΔQTc の被験薬投与群とプラセボ群の平均値の差) との間に関連性は認められなかった。

表 2.7.2 - 35 P7977-0613 試験 : SOF 単回投与時の SOF、GS-331007 及び GS-566500 の薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析集団)

Analyte	PK Parameter (units) ^a	SOF 400 mg (N = 59)	SOF 1200 mg (N = 59)
SOF	AUC _{inf} (ng·h/mL)	628.73 (44.85)	2482.31 (42.49)
	C _{max} (ng/mL)	621.76 (56.13)	2252.32 (47.47)
	T _{max} (h)	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
	t _{1/2} (h)	0.45 (0.39, 0.54)	0.49 (0.42, 0.57)
GS-566500	AUC _{inf} (ng·h/mL)	855.60 (30.96)	3091.50 (34.26)
	C _{max} (ng/mL)	232.31 (30.91)	747.09 (35.34)
	T _{max} (h)	1.50 (1.00, 1.50)	1.50 (1.00, 2.00)
	t _{1/2} (h)	1.99 (1.87, 2.10)	2.12 (2.01, 2.26)
GS-331007	AUC _{inf} (ng·h/mL)	11097.29 (22.61)	27634.59 (24.14)
	C _{max} (ng/mL)	1113.34 (28.04)	2098.93 (28.53)
	T _{max} (h)	2.50 (2.00, 3.50)	3.00 (2.50, 3.50)
	t _{1/2} (h)	25.07 (20.35, 29.14)	27.69 (23.52, 30.28)

a PK parameters are presented as mean (%CV) except for T_{max}, T_{last}, and t_{1/2} which are presented as median (Q1, Q3).
Source: m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Table 11.2

安全性の結果

SOF は全般的に忍容性良好であった。本治験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠例又は投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

SOF 群及びプラセボ群で最も高頻度 (2 例以上の被験者) に報告された有害事象は、接触性皮膚炎、インフルエンザ様疾患及び頭痛であった。モキシフロキサシン群で最も高頻度 (2 例以上の被験者) に報告された有害事象は、悪心及び接触性皮膚炎であった。全事象とも一過性であり、重症度は Grade 1 (軽度) であった。薬剤と関連のある有害事象の大半は、モキシフロキサシン投与被験者 [59 例中 5 例 (8.5%)] から報告された事象であった。SOF 1200 mg の投与後に 2 例以上の被験者で報告された薬剤と関連のある有害事象は頭痛のみであった [2 例 (3.4%)]。SOF 400 mg 投与後に報告された薬剤と関連のある有害事象は、1 件の悪寒のみであった。SOF 400 mg 投与群の各 1 例 (1.7%) の被験者で Grade 3 の臨床検査値異常 (リンパ球減少及び好中球減少) が報告され、その他グレード評価された臨床検査値異常の全てが Grade 1 又は 2 であ

った。臨床的な徴候や症状との関連性が認められた臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン又は安全上の ECG 所見の臨床的に重要な変動は見られなかった。

結論

- 治療用量である 400 mg の SOF 又は治療用量を上回る用量である 1200 mg の SOF とプラセボ間のベースラインで補正した差の平均値の評価から、SOF には健康成人被験者の QTcF 間隔に対する延長作用がないことが示された（投与後の全時点で両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった）。
- 陽性対照とプラセボ間の差の平均値の両側 90%信頼区間の下限は、投与後複数の時点で 5 msec を上回っており、これにより本測定法の分析感度が確認された。
- カテゴリカル変数である評価項目の解析からも、治療用量である 400 mg の SOF 及び治療用量を上回る用量である 1200 mg の SOF には、いずれも健康成人被験者の QTc 間隔に対する著明な影響がないことが示された。
- SOF の用量増量に伴って、SOF 及びその代謝物への曝露（AUC 及び C_{max}）のほぼ用量比例的な上昇が認められた。本治験で達成された曝露は、SOF の治療用量（400 mg）での曝露又は過量投与や薬物相互作用時の治療用量を上回る用量（1200 mg）による曝露を十分カバーしているものと考えられた。
- SOF は全般的に忍容性良好であった。死亡又は重篤な有害事象は認められず、試験薬投与下で発現した有害事象又は臨床検査値異常によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。催不整脈作用の可能性を示すシグナルと考えられる有害事象の発現も見られなかった。SOF の 2 用量いずれにおいても、これらに伴う ECG 又は波形の重要な変化はなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は、SOF の臨床薬理について述べた全ての関連データを統合した項である。したがって、本項には、主に本項に示したデータに加えて、「非臨床薬物動態試験の概要文」(第 2.6.4 項)、「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」(第 2.7.1 項)、「臨床的有効性試験の概要」(第 2.7.3 項)、及び「臨床的安全性試験の概要」(第 2.7.4 項) から抜粋したデータもに記載した。

3.1 吸収

3.1.1 *In Vitro*／非臨床試験

SOF の吸収に関する非臨床成績及び考察は第 2.6.4.3 項に記載した。

3.1.2 SOF の吸収に影響する因子を評価する臨床試験

SOF の絶対バイオアベイラビリティの評価は特に実施していないが、尿中回収率から、投与量の少なくとも 80%が全身循環へ吸収されていた (LC/MS/MS で測定)。 $[^{14}\text{C}]$ -SOF 単回経口投与での SOF は、速やかに吸収され、GS-331007 として尿中に排泄された (P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章)。総放射能回収率の平均値は 92%を上回り、尿中、便中及び呼気中に回収された放射能はそれぞれ、約 80% (LSC で 76%、LC/MS/MS で 85%)、14% (LSC) 及び 2.5% (LSC) であった。

健康被験者 (P7977-0613 試験、本項、第 2.2.9 章) 及び HCV 感染被験者 [P2938-0212 (NUCLEAR) 試験、データは今回の申請に組み入れていない] に SOF を経口投与すると、用量にかかわらず投与から約 0.5～2 時間後にピーク SOF 濃度が認められた。SOF 投与から 2～4 時間後に GS-331007 のピーク血漿中濃度が認められた。

P7977-0111 試験及び P7977-1318 試験の第 1 相臨床試験 2 試験で SOF の吸収速度及び吸収の程度に対する食事の影響を評価した。これら 2 試験で一致した所見が得られた。空腹時と比較して高脂肪食摂取時には、SOF の吸収速度が緩徐となったが (高脂肪食摂取時 vs 空腹時の比較で $t_{\max}$ は 1.5 時間 vs 0.5 時間であった)、吸収の程度には大きな変化はなかった (高脂肪食 vs 空腹時の比較で平均 AUC_{inf} 上昇は 67%～91%であった)。GS-331007 で評価すると、 $t_{\max}$ の延長 (高脂肪食 vs 空腹時の比較で 4.00 時間 vs 2.00 時間) 及び $C_{\max}$ のわずかな低下 (高脂肪食 vs 空腹時の比較で $C_{\max}$ の最小二乗幾何平均比が 24%～30%低下) が認められた。GS-331007 の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及び AUC_{inf} は高脂肪食摂取時に変化しなかった。食事の影響がないことを示す同等性基準は満たされなかったが、 $C_{\max}$ 低下は臨床上重要ではないと考えられた。このことから、第 2 相及び第 3 相臨床試験では、食事に関係なく SOF を投与してもよいこととした。

3.2 分布

限外ろ過試験によれば、イヌ及びヒトの血漿中での SOF の *in vitro* 蛋白結合能は低く (< 70%)、

濃度にかかわらず一定であった（第 2.6.4.4.2 項）。正常腎機能の健康被験者及び ESRD 被験者における SOF の *ex vivo* 血漿蛋白結合能は、それぞれ約 82%及び 85%であった（P7977-0915 試験、本項第 2.2.4 章）。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿中での GS-331007 の蛋白結合能は非常に低かった。健康男性被験者に¹⁴C]-SOF 400 mg の単回投与を行ったところ、血液及び血漿での ¹⁴C 放射能の比（血液：血漿比）は約 0.71 であり、SOF 及びその代謝物が血液の細胞成分よりも主として血漿中に分布することが示された（P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章）。雄ラットに¹⁴C]-SOF の単回投与を行ったところ、薬剤由来の放射能が吸収されて様々な組織へと広く分布し、消化管、排泄系組織（肝臓、膀胱、腎皮質、腎髄質）及びリンパ系に放射性炭素が高濃度に認められたが、一方で中枢神経系、骨組織、眼水晶体、及び白色脂肪組織に認められた放射能は低濃度であった（第 2.6.4.4.1.1 項）。

SOF の分布を検討した非臨床試験の結果を「非臨床薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4.4 項）で詳細に考察する。

3.3 代謝及び排泄

3.3.1 SOF の代謝及び排泄

in vitro（血漿、血液、様々な肝由来抽出物、細胞、酵素標品）及びヒトでのマスバランス薬物動態試験において、排出及び活性化に至る代謝経路を含めて、SOF の代謝の特性検討を行った。

SOF の一次代謝経路は加水分解酵素による切断であり、これによって最終的に GS-331007 が生成される（第 2.6.4.9 項）。SOF の代謝において CYP、FMO 又は UGT は重要でないことが示唆されている。

P7977-0312 試験（本項、第 2.2.3 章）において、¹²C]-SOF 及び¹⁴C]-SOF（100 µCi）の混合物を含む SOF の健康被験者への単回経口投与後に、SOF のマスバランス、薬物動態及び代謝物プロファイルを評価した。経時的に血液（全血、血漿）、尿、呼気及び便サンプルを正確な間隔で採取し、測定された放射能の回収率に基づいて分析を行った。サンプルの採取中は被験者を施設内拘束とした。全血中で 24 時間目、血漿中で 48 時間目に至るまで、定量化可能なレベルの ¹⁴C 放射能が認められた（第 5.3.3.1.2 項、Table 14.2.1-1a 及び Table 14.2.1-2）。

¹⁴C]-SOF 投与後の放射線量の総回収率の平均値は 92%を上回り、尿中、便中及び呼気中に回収された線量は、それぞれ約 80%（LSC で 76%、LC/MS/MS で 85%）、14%（LSC）及び 2.5%（LSC）であった。これらの結果から、投与量の少なくとも 80%が全身循環へと吸収されることが示された。¹⁴C]-SOF 投与後の全放射能の主要な排泄経路は、尿からの排泄であった（表 2.7.2 - 36）。SOF の平均尿中回収率は低かった（3.47%）。SOF の CL/F 及び CL_r の平均値はそれぞれ、7.32 及び 0.238 L/分であり、大半が腎臓以外の経路を介して排泄されている可能性があることが示された。

LC/MS/MS による測定で尿中に回収された線量の大半は GS-331007 であり（77.7%）、SOF として回収されたのは 3.5%であった。このことから、CL_r がヌクレオシドの主要な排泄経路であることが確認された。GS-331007 の腎クリアランスは、GFR（0.120 L/分）よりも約 2.0 倍高値の

0.242 L/分と推定され、GS-331007 の腎排泄における能動分泌の役割が示唆された（P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章）。尿中に相当量の GS-331007 が排泄されることとも一致するが、腎機能が低下するにつれて 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、本項、第 2.2.4 章）。

表 2.7.2 - 36 P7977-0312 試験：LC/MS/MS 法を用いて分析した SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ

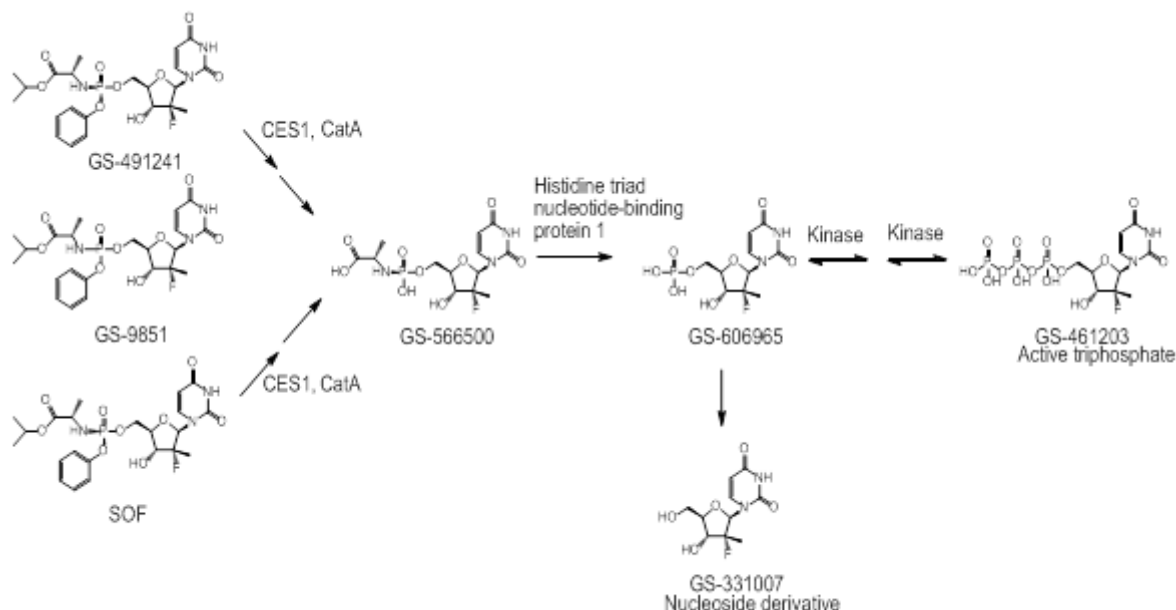
PK Parameter	LC/MS/MS Analysis Mean (%CV)		
	SOF	GS-566500	GS-331007
Ae _{U(0-t)} (mg)	13.9 (36.7)	11.4 (29.4)	153 (19.4)
%Dose _{excreted} (%)	3.47 (36.7)	3.67 (29.4)	77.7 (19.4)
CL _r (L/min)	0.238 (25.0)	0.149 (22.0)	0.242 (25.4)

Ae_{U(0-t)} = cumulative amount excreted in urine over each sampling interval and the total interval examined

Source: m5.3.3.1, P7977-0312, Section 15.1, Tables 14.2.2-3 to 14.2.2-5

血漿中での主要な分子種は GS-331007 であり（90%超）、残りの放射能を GS-566500（約 7%）及び SOF（約 4%）が占めていた。血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する血中総放射能の AUC_{inf} の比の平均値は約 0.71 であり、総放射能には赤血球との高い関連性は認められないことが示された（P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章）。SOF は速やかに GS-566500 に、引き続いて GS-331007 に代謝され、これらの代謝物が SOF 投与後の血中／血漿中循環物質であった。SOF 投与に起因する総全身薬物曝露を明らかにするため、各分析対象物の AUC の実測値を SOF に対して分子量で補正してスケーリングを行うことで、薬物関連物質に基づく計算を行った（SOF 等量）。薬物関連物質の総量は、SOF 等価 AUC の合計として計算した。

非臨床薬理試験及び薬物動態試験を統合した結果から、申請する SOF の細胞内代謝／活性化経路が導かれた（図 2.7.2 - 2）。SOF は、以下の連続的な細胞内活性化経路で活性化されて GS-461203 になると考えられる。1) CES1 及び CatA を介した加水分解の結果としてのイソプロパノールの放出、2) フェノール放出過程を経て Hint1 によるリン酸アミドの開裂に伴うアラニンの放出 3) UMP-CMPK 及び NDPK による GS-461203 への変換、という代謝経路で活性代謝物である GS-461203 へ代謝される。GS-606965 の脱リン酸化によってヌクレオシド誘導体である GS-331007 が生成されるが、この GS-331007 は効率的に再リン酸化されず、*in vitro* において抗 HCV 活性はみられない（第 2.6.2.2.7 項）。



Source: m2.6.4, Section 5.2.5, Figure 11

図 2.7.2 - 2 P7977-0312 試験：SOF、GS-9851 及び GS-491241 の細胞内代謝経路

3.3.2 SOF の薬物相互作用

3.3.2.1 相互作用を引き起こす薬剤としての SOF

GS-9851、その主要代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びにその他の代謝物 GS-607596、GS-606965 及び GS-461203 について算出した CYP の IC₅₀ 値は 100 µM を上回っており、GS-9851 及びその代謝物が CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8 及び CYP2D6 の阻害薬ではないことが示された (第 2.6.4.7.1 項)。SOF での同様の試験からも、CYP の阻害がないことが確認された。SOF、GS-606965 又は GS-331007 に、UGT1A1 の著明な阻害 (IC₅₀ > 50 µM) は認められなかった。濃度 100 µM の SOF による初代培養ヒト肝細胞での CYP 活性の誘導はほとんど又は全くなく、各 CYP の mRNA の増加はほとんど又は全くなかった (第 2.6.4.7.1.3 項)。

SOF 及び GS-331007 が、膜トランスポーター P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、BSEP 及び MATE1 と相互作用するか否かを明らかにするために試験を実施した (第 2.6.4.7.3 項)。SOF 及び GS-331007 は、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP によるプローブ基質輸送の阻害をほとんど又は全く示さなかった。GS-331007 は、腎トランスポーター OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の阻害をほとんど又は全く示さなかった (IC₅₀ 値 > 100 µM) (表 2.7.2 - 37)。

表 2.7.2 - 37 SOF 及び GS-331007 によるトランスポーター阻害

	IC ₅₀ (μM)									
	Pgp	BCRP	OATP-1B1	OATP-1B3	OCT1	BSEP	OAT1	OAT3	OCT2	MATE 1
SOF	> 100	> 300 (44%)	> 300 (23%)	~200	~100 (48%)	> 100 (18%)	ND	ND	ND	ND
GS-331007	> 100	> 300 (9%)	> 300 (20%)	> 300 (46%)	> 100	> 100	>300 (>100 : 33% >300: 8.4%)	> 100	> 100	> 100

ND = not determined

Note: When applicable, the percentage inhibition of probe substrate transport at the highest test concentration of SOF or GS-331007 tested is indicated in parentheses.

Source: m4.2.2.6, Study 8215026, AD-334-2004, AD-334-2005, PC-PSI-7977-11-0006, PC-PSI-7977-11-0007 and AD-334-2021

薬物相互作用を引き起こす薬剤としての SOF 及びその代謝物の *in vitro* 評価の詳細は第 2.6.4.7 項に示した。

これらのデータに基づき、SOF 及びその代謝物が、ヒトの CYP 又は薬物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ものと予測された。

3.3.2.2 相互作用を受ける薬剤としての SOF

SOF は HCV 感染をきたした被験者に投与される一般的な併用投与薬によって阻害されることはないと考えられる (第 2.6.4.7.1.2 項)。SOF 及びその代謝物 GS-566500 と GS-331007 の代謝に FMO、UGT 又は CYP の関与は少ないと考えられた。ヒト肝ミクロソームにおいて、SOF の消失に対する CYP 関連代謝の寄与は小さく、GS-606965 の消失に対する UGT の寄与も小さかった。初代培養ヒト肝細胞において、SOF インキュベーション後の GS-461203 生成に対する CYP 阻害薬及び抗 HCV 剤の影響を明らかにした。抗 HCV 薬剤である GS-5816、LDV、GS-9451、GS-9669、tegobuvir (Gilead 社の開発段階の DAA) 及び BMS790052 (daclatasvir)、並びに CYP 阻害薬である RTV 及びケトコナゾールとインキュベートしても、GS-461203 の生成に対する顕著な影響はなかった (*in vitro* で 30%未満の変化)。

ソホスブビルは CatA 及び CES1 で活性化されるが、おそらく CES1 は肝細胞内での SOF 活性化に主要な役割を果たしていると考えられる。

Caco-2 透過性試験で単独でインキュベートした SOF は、濃度依存的な透過及び排出を示した (第 2.6.4.3.1.1 項)。他の薬剤との併用投与が腸での SOF 吸収に与える影響を予測するために、Caco-2 細胞での SOF 10 μM の両方向の透過性に対する既知のトランスポーター阻害薬 CsA 又はその他の抗 HCV 薬剤の影響を明らかにした。各抗 HCV 薬の濃度は消化管での溶解性を考慮して設定した。CsA 又は抗 HCV 薬とインキュベーションすると SOF の透過性への影響があり、Apical 側から Basolateral 側へ (Forward) の透過性の上昇、Basolateral 側から Apical 側へ (Reverse) の透過性の低下、及び efflux ratio が低下する傾向が認められた (第 2.6.4.7.3.1 項、表 2.6.4-13)。LDV、tegobuvir

及び GS-9669 で efflux ratio が約 1/2、GS-5816 で約 1/4 に低下し、CsA 及び GS-9451 で efflux ratio が完全に阻害された。

SOF 及び GS-331007 が膜トランスポーター P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、BSEP 及び MATE1 を介して相互作用を受けるか否かを明らかにする試験を実施した（第 2.6.4.7.3 項）。ヒト BCRP を過剰発現する MDCKII 細胞に BCRP の阻害剤である Ko134 存在下、並びに Caco-2 細胞に P-gp の阻害剤である CsA 及びベラパミル存在下での膜透過性を算出した結果、SOF が P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 を過剰発現する細胞に SOF を添加しても、コントロールに比べて細胞内蓄積の変化は認められず、SOF がこれら肝トランスポーターの基質ではないことが示唆された。Caco-2 細胞及び MDCKII-BCRP 細胞に GS-331007 の流出が認められなかったことから、GS-331007 が P-gp 又は BCRP の基質ではないことが示唆された。GS-331007 は、腎トランスポーター OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の基質ではなかった。

相互作用を受ける薬剤としての SOF 及びその代謝物の *in vitro* 評価を第 2.6.4.7 項に詳細に示す。

これらのデータに基づき、SOF 及びその代謝物が、薬物相互作用の影響を受ける傾向は低いものと予測される。SOF が P-gp 及び BCRP の基質であることは、SOF が、P-gp や BCRP に基づく薬物相互作用の可能性が考えられた。*in vitro* データとも一致するが、Pgp 及び BCRP の強力な阻害薬である CsA を高用量で用いた DDI 試験である P7977-1819 試験（本項、第 2.2.7 章）では、SOF 曝露が約 4 倍に上昇する結果となり、GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）からは、より効力の弱い Pgp 阻害薬である RTV でブーストした DRV による SOF の曝露上昇が、2 倍未満であることが明らかとなった。

3.4 臨床薬物動態試験

第 1 相臨床試験 3 試験 [P7851-1101 試験（データは今回の申請に組み入れていない）、P7851-1102 試験（データは今回の申請に組み入れていない）及び P7977-0111 試験（第 2.7.1.2.1.1 項）] ではジアステレオマー混合物である GS-9851 を使用したが、最終的に将来の開発及び市販承認申請用として一方の単一ジアステレオマーである SOF を選択した。GS-9851 及び SOF から生成される代謝物及び活性部分は同様なので、初期の試験での GS-9851 使用から、SOF の臨床的薬物動態に関する情報を得ることができる。濃縮ジアステレオマーである SOF（ジアステレオマー比は 98：2 であり、単一アイソマーとみなされる）を市販承認申請の対象の薬剤とする。

3.4.1 健康被験者に単回投与及び反復投与した SOF の薬物動態

P7851-1101 試験（データは今回の申請に組み入れていない）では、用量を漸増した GS-9851 及び GS-491241 [25、50（カプセル及び液剤）、100、200、400 及び 800 mg カプセル] を絶食下の健康被験者に対して単回投与し、その薬物動態を評価した。GS-9851 の曝露は全般的に低く、全身薬物曝露の大半は GS-331007 による曝露であった。GS-9851 の腸内溶解度の低下又は吸収の飽和／低下を示す所見が認められ、100 mg を上回る用量では用量増量に伴う GS-9851 及び GS-331007

の曝露 (AUC_{inf} 及び C_{max}) 上昇が用量比例的なレベルを下回り、尿中回収率が低下するのが認められたが、 CL_r の変化は比較的小さかった。

SOF の用量線形的関係を検討するため、空腹時の健康被験者で 400 mg 及び 1200 mg の SOF の単回投与薬物動態を評価した P7977-0613 試験 (本項、第 2.2.9 章) 及び空腹時の健康被験者で 200 mg の SOF の単回投与を評価した P7977-0111 試験 (第 2.7.1.2.1.1 項) による SOF 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の併合解析 (クロス試験解析) をパワーモデル (べきモデル) 回帰を用いて評価した。パワーモデルの平均値直線及び 90%信頼区間 (表 2.7.2 - 38) から、SOF の AUC_{inf} と C_{max} 及び GS-331007 の AUC_{inf} では用量線形性に近い反応が示され、GS-331007 の C_{max} は用量直線性をやや下回る上昇を示した。

表 2.7.2 - 38 健康被験者における SOF 単回投与時の SOF 及び GS-331007 薬物動態パラメータの用量線形性

PK Parameters ^a		P7977-0111	P7977-0613		Power Model Mean Slope (90%CI)
		SOF 200 mg (N = 24)	SOF 400 mg (N = 59)	SOF 1200 mg (N = 59)	
SOF	AUC_{inf} (ng·h/mL)	263 (41.3)	629 (44.9)	2480 (42.5)	1.25 (1.16, 1.34)
	C_{max} (ng/mL)	267 (47.7)	622 (56.1)	2250 (47.5)	1.18 (1.08, 1.27)
GS-331007	AUC_{inf} (ng·h/mL)	6260 (25.3)	11,100 (22.6)	27,600 (24.1)	0.83 (0.78, 0.88)
	C_{max} (ng/mL)	781 (32.8)	1110 (28.0)	2100 (28.5)	0.56 (0.50, 0.62)

a Pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and are shown to 3 significant digits.

Source: m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Table 11.2; m5.3.1.2, P7977-0111, Section 15.1, Tables 14.2.11 and 14.2.17

GS-US-334-0111 試験では、日本人及び白人健康被験者に SOF を単回投与したときの 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 SOF 及びその代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) の薬物動態に臨床上有意味のある差は認められず、当該結果から日本人 HCV 患者にも SOF 400 mg を投与することが支持された。また、当該試験においても SOF 200~800 mg の用量範囲で、SOF の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} では用量直線性に近い反応が得られ、GS-331007 の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} は用量直線性をやや下回る上昇を示した (本項、第 2.2.1 章)。

この他、健康被験者において SOF とメサドンの間の相互作用の可能性を検討した第 1 相薬物相互作用試験である P7977-0814 試験 (本項、第 2.2.6 章) から、単回投与と反復投与を比較したデータが得られた (表 2.7.2 - 39)。メサドンとの相互作用は認められず、単回投与及び反復投与を行った SOF 及び GS-331007 は同様の薬物動態を示し (Day 1 の AUC_{inf} は Day 7 の AUC_{tau} と同程度)、SOF 又は GS-331007 の蓄積はごくわずかであった。

表 2.7.2 - 39 P7977-0814 試験：SOF 及びメサドンの単回（Day 1）又は反復（Day 7）併用投与時における SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ

	SOF+Methadone Single Dose (Day 1) (N = 14)	SOF+Methadone Steady State (Day 7) (N = 14)	Accumulation Ratio (90% CI)
SOF			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	662 (32.9)	672 (27.9)	1.03 (0.84, 1.27)
C _{max} (ng/mL)	542 (59.5)	561 (36.2)	1.10 (0.81, 1.50)
GS-331007			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	8000 (14.9)	10,100 (22.4)	1.24 (1.10, 1.40)
C _{max} (ng/mL)	930 (20.6)	1010 (15.4)	1.09 (0.98, 1.21)

Note: Pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and are shown to 3 significant digits.

Source: m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Tables 11.8 and 11.9

上述したメサドンとの薬物相互作用試験以外には、健康被験者における SOF 又は GS-331007 の反復投与薬物動態パラメータの測定は行われていない。SOF が示す半減期は 24 時間の投与と比較して短く、用量 1200 mg の投与から 24 時間目には血漿中に本剤は検出されなかった。したがって、400 mg 1 日 1 回投与後に SOF の蓄積はないものと予想された（表 2.7.2 - 40）。重ね合わせの原理によれば、用量 400 mg では C_{max} について 12%、AUC について 33% の GS-331007 の蓄積が予想され（表 2.7.2 - 41）、これは表 2.7.2 - 40 に示した蓄積比の実観察値と同程度であった。

表 2.7.2 - 40 健康被験者での反復投与における GS-331007 の予測薬物動態パラメータ及び蓄積率の要約

	PK Parameters ^a	P7977-0111	P7977-0613	
		SOF 200 mg (N = 24)	SOF 400 mg (N = 59)	SOF 1200 mg (N = 59)
Observed	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	5290 (25.9)	8500 (22.5)	18,100 (25.5)
	C _{max} (ng/mL)	780 (32.8)	1110 (28.0)	2100 (28.5)
Predicted by Super positioning	AUC _{tau} (ng·h/mL)	6320 (25.5)	11,300 (22.9)	28,100 (23.8)
	C _{max} (ng/mL)	831 (30.8)	1250 (26.2)	2570 (24.8)
Predicted Accumulation Ratio (90% CI)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	1.19 (1.05-1.36)	1.33 (1.24-1.43)	1.56 (1.44-1.68)
	C _{max} (ng/mL)	1.07 (0.92-1.24)	1.12 (1.03-1.23)	1.24 (1.14-1.35)

^a Pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and are shown to 3 significant digits.

Source: m5.3.4.1, P7977-0613, Section 15.1, Tables 11.1 and 11.2; m5.3.1.2, P7977-0111, Section 15.1, Tables 14.2.8 and 14.2.17

SOF の臨床開発をとおして、複数の製剤組成の開発を行い、薬物動態を最適化するべく評価を行ってきた。これらの製剤組成として、粉末化 GS-9851 カプセル、SOF 錠 (Form I) 100 mg 錠、SOF 錠 (Form II) 200 mg 錠 [7977-1231 (FISSION) 試験で使用]、SOF 錠 (Form III) 400 mg 錠 (GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験で使用) 及び SOF 錠 (Form IV) 400 mg 錠 [GS-US-334-0131 試験 (Cohort 5)、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、GS-US-334-0118 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験で使用] がある。GS-9851 カプセル組成と比較して SOF 錠 (Form I) の組成で

は、SOF 及び GS-331007 への曝露が高くなり、ばらつきが低下した (表 2.7.2 - 41)。SOF 錠 (Form ■) では、吸湿性及び物理的安定性に関する物理化学的特性の更なる改善が行われている。全臨床試験で使用した様々な SOF の剤型を表 2.7.2 - 3 に示した。

表 2.7.2 - 41 健康被験者での各 SOF 製剤の空腹時単回投与における薬物動態パラメータの要約

Study	Formulation	Dose (mg)	N	SOF or GS-9851		GS-331007	
				AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
P7977-0111	GS-9851 capsule	200	24	134 (79.0)	81.0 (92.1)	4330 (31.9)	388 (38.3)
P7977-0111	SOF Form ■ 100-mg tablet	200	24	263 (41.3)	267 (47.7)	6260 (25.3)	781 (32.8)
P7977-1318	SOF Form ■ 200-mg tablet	400	39	736 (38.9)	737 (48.2)	14,100 (24.0)	1250 (31.7)
P7977-1318	SOF Form ■ 400-mg tablet	400	39	646 (40.2)	675 (46.9)	13,500 (28.4)	1230 (32.1)
GS-US-334-0131	SOF Form ■ 400-mg tablet	400	16	765 (36.1)	994 (47.4)	11,600 (19.1)	1220 (37.8)

Note: Pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and are shown to 3 significant digits.

Source: m5.3.1.2, P7977-0111, Section 15.1, Tables 14.2.10–14.2.12, Tables 14.2.16–14.2.18, Tables 14.2.41–14.2.43, Tables 14.2.47–14.2.49; m5.3.1.2, P7977-1318, Section 15.1, Tables 11.4 and 11.5; m5.3.3.4, GS-US-334-0131, Section 15.1, Tables 4.1 and 4.3

3.4.2 HCV 感染被験者における SOF の薬物動態

3.4.2.1 日本人 HCV 患者を対象とした試験

SOF 及びその代謝物である GS-331007 のポピュレーション PK 解析をこれまでに確立していたポピュレーション PK モデルを用いて実施した。当該モデルは本試験で得られた全ての血漿中濃度データ (集中的サンプリング及び通常サンプリング) を用い、被験者全体での薬物動態パラメータを算出する際に用いた。ポピュレーション PK パラメータの概要を表 2.7.2 - 42 に示す。

表 2.7.2 - 42 GS-US-334-0118 試験: 日本人 HCV 感染被験者に SOF を 1 日 1 回投与した時の定常状態での GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ

PK Parameter	N	Mean (%CV)
GS-331007 AUC _{tau} (h*ng/mL)	140	10491.0 (26.9)
GS-331007 C _{max} (ng/mL)	140	824.2 (26.5)
SOF AUC _{tau} (h*ng/mL)	35	953.0 (27.8)
SOF C _{max} (ng/mL)	35	528.5 (34.2)

Source: CSR, Table 10-1

日本人患者において年齢、性別、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無又は SVR12 達成の有無により SOF 及び GS-331007 の曝露量 (AUC 及び C_{max}) に臨床上問題となる差は見られなかった。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、日本人 HCV 感染被験者で GS-331007 の曝露がやや増加したが、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。

3.4.2.2 外国人 HCV 患者を対象とした試験

治験 P7977-0221 (第 2.7.3.2.1.1 項) では、ジェノタイプ 1 HCV に感染した未治療被験者において、用量を漸増した SOF (100、200 及び 400 mg、28 日間投与 ; 100 mg 錠剤組成を使用) の単回投与及び反復投与の薬物動態を評価した。単回投与後及び反復投与後の SOF は速やかに吸収され、投与から 1 時間 (t_{max} 中央値) 以内に C_{max} に到達した。SOF は評価した用量範囲で、時間に非依存的でほぼ線形性の薬物動態を示した。また、漸増した SOF の用量の範囲で、GS-331007 の腎クリアランスには変化がなかった (表 2.7.2 - 43)。SOF の用量 400 mg では、SOF 又は GS-331007 の予想できない蓄積や顕著な蓄積は認められなかった ($\leq 21\%$) (蓄積比は 1 に近い値となった)。SOF と同様に、GS-566500 及び GS-331007 も漸増した SOF の用量の範囲で用量比例的レベルに近い曝露上昇を示し、上述の健康被験者での単回投与試験 (治験 P7977-0111 [第 2.7.1.2.1.1 項] 及び P7977-0613 [本項、第 2.2.9 章]) と同様の所見であった。

表 2.7.2 - 43 P7977-0221 試験: HCV 感染被験者に対する SOF 単回及び反復投与時における SOF 及び GS-331007 の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析集団)

Plasma PK Parameters ^a	SOF 100 mg (N = 16)		SOF 200 mg (N = 17) ^b		SOF 400 mg (N = 15)	
SOF	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
AUC (ng·h/mL) ^c	280.20 (71.21)	375.70 (54.07)	585.48 (58.51)	732.27 (40.58)	1864.84 (51.35)	2011.23 (49.14)
C _{max} (ng/mL)	218.08 (83.25)	253.54 (67.49)	332.26 (64.87)	475.14 (75.53)	1257.50 (58.56)	1355.65 (62.98)
T _{max} (h)	1.00 (0.5, 1.31)	0.53 (0.50, 1.01)	1.00 (0.5, 1.58)	1.00 (0.63, 1.27)	1.00 (0.5, 1.03)	1.00 (0.50, 1.50)
t _{1/2} (h)	0.54 (0.40, 0.73)	0.63 (0.49, 0.98)	0.73 (0.52, 1.08)	0.74 (0.47, 1.03)	0.75 (0.46, 1.10)	0.68 (0.53, 1.00)
CL _r (L/min)	0.081 (46.8)	0.104 (36.0)	0.083 (43.5)	0.085 (43.2)	0.082 (40.1)	0.072 (47.8)
GS-331007	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
AUC (ng·h/mL) ^c	1766.67 (39.17)	2256.81 (43.53)	3338.48 (22.89)	3389.23 (24.55)	6492.71 (39.37)	7398.99 (35.60)
C _{max} (ng/mL)	197.32 (44.94)	233.79 (44.92)	357.33 (27.95)	357.38 (30.75)	662.13 (32.43)	717.23 (29.09)
T _{max} (h)	3.50 (3.00, 4.00)	3.03 (3.00, 4.00)	4.00 (3.92, 4.25)	4.00 (2.55, 6.00)	4.00 (4.00, 4.25)	4.00 (1.58, 6.00)
t _{1/2} (h)	9.18 (6.30, 12.81)	9.93 (8.19, 12.70)	7.68 (6.51, 12.99)	12.23 (10.70, 15.67)	7.37 (6.26, 10.06)	13.00 (7.17, 16.34)
CL _r (L/min)	0.128 (35.8)	0.173 (33.4)	0.153 (27.7)	0.192 (22.9)	0.175 (27.9)	0.211 (29.7)

a All parameters are reported as mean (%CV) except T_{max}, t_{1/2}, and T_{last}, which are reported as median (Q1, Q3).

b Subject 1005-1043 was excluded from the PK analysis set due to an inadequate PK profile. Subject 1005-1085 was excluded from Day 27 summary statistics because this subject only received 15 days of SOF+Peg-IFN+RBV before being lost to follow-up.

c AUC represents AUC₀₋₂₄ for Day 1 and AUC_{tau} for Day 27.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Tables 11.4, 11.6, 11.7, and 11.9

P2938-0212 (NUCLEAR) 試験、P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験、P7977-0724 (ATOMIC) 試験、P7977-0523 (ELECTRON) 試験及び P2938-0721 (QUANTUM) 試験と広範な第 1 相及び第 2 相臨床試験にわたって、HCV 感染被験者での様々な投与方法 (単独療法又は RBV±Peg-IFN との併用) を用いて、SOF (100~400 mg) の反復投与後の SOF 及びその代謝物の薬物動態の評価を実施した。全 6 試験とも GS-331007 の血漿中濃度を評価したが、SOF の血漿中濃度を評価したのは P7977-0221 試験及び P2938-0212 (NUCLEAR) 試験のみであった (表 2.7.2 - 44)。

表 2.7.2 - 44 HCV 感染被験者を対象とした第 1 相及び第 2 相臨床試験における反復投与時の
SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータの要約

SOF Dose (mg)	N	Mean (%CV) GS-331007 Plasma PK Parameters ^a		N	Mean (%CV) SOF Plasma PK Parameters ^a	
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
100	16	2260 (43.5)	234 (44.9)	16	376 (54.1)	254 (67.5)
200	21	3120 (29.0)	315 (31.3)	16	732 (40.6)	475 (75.5)
400	140	7550 (29.5)	797 (33.9)	23	959 (44.1)	678 (55.1)

^a Pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and are shown to 3 significant digits.

Source: P2938-0212, Tables 11.2.2 and 11.2.3; m5.3.5.1, P2938-0721, Table 38.2; m5.3.4.2, P7977-0221, Tables 11.4 and 11.6; m5.3.5.1, P7977-0422, Table 36; m5.3.5.1, P7977-0523, Table 35; m5.3.5.1, P7977-0724, Table 37

3.4.3 HCV 感染被験者における GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析

全身曝露全体の大半は GS-331007 が占めていた。したがって、ポピュレーション PK 解析では、GS-331007 を主要な解析対象とした。第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験での健康被験者及び HCV 感染被験者（ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染）から採取した使用可能な全ての集中的サンプリング及び通常サンプリングによる薬物動態検体を使用して、GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析を実施した（表 2.7.2 - 45）。集中的サンプリングでは規定された時点に連続した血液サンプリングを行い、通常サンプリングでは全治験来院時に血液を 1 検体採取した。モデル構築過程には、3 段階のステージが含まれた。初期段階では、第 3 相試験が完了する前に、第 1 相及び第 2 相臨床試験での利用可能なデータを使用して様々な構造モデル、統計モデル及びエラーモデルの試験を行った。第 2 段階では、最初のデータセットに第 3 相臨床試験データを追加して、基本モデルパラメータの推定を改めて実施した。第 3 段階では、様々な被験者特性及びモデルパラメータに対する影響を評価し、最終的なモデルを確立した（ある変量がモデルの客観的機能の値を有意 [$p < 0.001$] に低下させる場合には、この変量を関連ある共変量 [重要な共変量] とみなした）。GS-331007 の最終データセットは、18 試験にわたる計 2089 例の被験者から得られた薬物動態観察所見を含めた（健康被験者 294 例、HCV 感染被験者 1795 例）。SOF の最終データセットは、14 試験にわたる計 1374 例の被験者から得られた薬物動態観察所見を含めた（健康被験者 296 例、HCV 感染被験者 1078 例）。第 3 相臨床試験のポピュレーション PK データセットには、評価可能な薬物動態パラメータが得られている全被験者を含めた。

表 2.7.2 - 45 SOF 及び GS-331007 のポピュレーション PK 解析に用いた試験

Study	Population	Phase	Sampling (Intensive/Sparse)
GS-US-334-0131	Healthy	1	Intensive
P7977-0111	Healthy	1	Intensive
P7977-0613	Healthy	1	Intensive
P7977-0814	Healthy	1	Intensive
P7977-0915	Healthy	1	Intensive
P7977-1318	Healthy	1	Intensive
P7977-1819	Healthy	1	Intensive
P2938-0212	HCV-Infected	1	Intensive
P2938-0515	HCV-Infected	1	Intensive
P2938-0721	HCV-Infected	2	Intensive + Sparse
P7977-0221	HCV-Infected	2	Intensive + Sparse
P7977-0422	HCV-Infected	2	Intensive + Sparse
P7977-0523	HCV-Infected	2	Intensive + Sparse
P7977-0724	HCV-Infected	2	Intensive + Sparse
P7977-1231	HCV-Infected	3	Sparse
GS-US-334-0107	HCV-Infected	3	Sparse
GS-US-334-0108	HCV-Infected	3	Sparse
GS-US-334-0110	HCV-Infected	3	Sparse

Source: m5.3.3.5, SOF Population PK Report and GS-331007 Population PK Report

GS-331007 の最終的なポピュレーション PK モデルは、一次の吸収速度定数 (KA) による 2-コンパートメント mammillary PK モデルに 0 次の吸収コンポーネント及び吸収ラグ時間、CL/F、KA 及び中心コンパートメント容積 (V_d/F) の被験者間変動の項を組み入れて、クレアチニン・クリアランス及び HCV 感染状態 (健康被験者 vs HCV 感染部分集団) が CL/F に及ぼす影響を組み入れることで、血漿中濃度のデータが最もよく示された[GS-331007 ポピュレーション PK 報告書(第 5.3.3.5.2 項)]。

GS-331007 の CL/F 及び V_d/F の標準値はそれぞれ 39.5 L/h 及び 218 L と推定され、一方で末梢コンパートメントの容積 (V_p/F) は 594 L と推定された。GS-331007 は 0.05 h^{-1} の典型的 KA で吸収され、0 次の吸収時間は 4.4 時間、ラグ時間は 0.28 時間であった。ポピュレーション PK 解析データの解釈のための主要パラメータは、GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} であった。

構築したポピュレーション PK モデルに基づき、腎排泄される GS-331007 代謝物の CL/F の重要な共変量として、HCV 感染状態 (健康被験者 vs HCV 感染部分集団) 及びクレアチニン・クリアランスのベースライン値 (Cockcroft-Gault 式で算出) が特定された。年齢、性別、人種、BMI 及び肝硬変を含めて、試験を行った他の全ての共変量は、GS-331007 のポピュレーション PK の重要な共変量ではないとみなされた。

SOF の最終的な PK モデルは、1 次の吸収速度定数及び吸収ラグ時間の 1 コンパートメント薬物動態モデルで、CL/F、KA 及び V/F の被験者間変動の項を組み入れて、HCV 感染の状態が CL/F 及び KA に及ぼす影響を組み入れることで血漿中濃度のデータが最もよく示された。広範囲にわ

たる過程を経てモデル構築を行ったが、集中サンプリング試験と比較して SOF の C_{max} のポピュレーション PK 推定値が約 40% 低く推定された。特に注目される点として、ポピュレーション PK 解析では AUC が良好に予測されたことがある。SOF の曝露が低く一過性であることから考え、第 1 相及び第 2 相臨床試験のデータから、SOF の C_{max} と安全性又は有効性評価項目との間の関連性を裏づけるエビデンスはほとんど示されなかった。したがって、SOF のポピュレーション PK 解析データの解釈のための主要パラメータは、 AUC_{tau} であった [SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項)]。

SOF の CL/F 及び V_d/F の標準値は、それぞれ 652 L/h 及び 127 L と推定された。SOF は 0.96 h^{-1} の KA 及び 0.1 時間のラグ時間で吸収された。

共変量解析から、HCV 感染状態（健康被験者 vs HCV 感染部分集団）が SOF の CL/F 及び KA に及ぼす重要な影響が示された。年齢、性別、人種、BMI 及び肝硬変を含めて、試験を行った他の全ての共変量は、SOF のポピュレーション PK の重要な共変量ではないとみなされた。

ポピュレーション PK モデル構築の詳細を SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項) に示した。

最初のポピュレーション PK モデルでは、定量限界未満の検体は欠測値として取り扱った。米国及び EU 規制当局の審査を受けた、SOF のポピュレーション PK モデルを SOF の検出限界未満の血漿中濃度データをハンドリングする M3 法を適用して最適化した。

SOF M3 モデルの詳細及び SOF の薬物動態への内因性要因が及ぼす影響は GS-US-334-0118 試験に添付するポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.5.2.1 項) に記載した。

3.4.4 健康被験者及び第 2 相及び第 3 相臨床試験の HCV 感染被験者間での GS-331007 及び SOF に対する曝露の比較

ポピュレーション PK から導いた SOF 400 mg の投与を受けた健康被験者及び SOF 400 mg の RBV±Peg-IFN との併用投与を受けた第 2 相及び第 3 相臨床試験の HCV 感染被験者での GS-331007 及び SOF の定常状態時の曝露を表 2.7.2 - 46 に示す。HCV 感染被験者で認められた GS-331007 の曝露 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は、健康被験者で認められる平均曝露よりも低く（それぞれ、39%及び 50%低値）、SOF の曝露 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は、健康被験者よりも HCV 感染被験者の方が高かった（それぞれ、60%及び 39%高値）。GS-331007 及び SOF の CL/F の重要な共変量として HCV 感染状態を特定したポピュレーション PK 解析所見があることから、これらの結果は十分に予想されるものであった [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 (第 5.3.3.5.2 項)]。

表 2.7.2 - 46 HCV 感染被験者（第 2 相及び第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析）又は健康被験者（第 1 相臨床試験のポピュレーション PK 解析）に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ

PK Parameter ^a	HCV-Infected Subjects ^b (Population PK)		Healthy Subjects ^c (Population PK)		HCV-Infected / Healthy Subjects %GMR (90% CI)
	Mean (%CV) [min,max]	Geometric Mean	Mean (%CV) [min,max]	Geometric Mean	
GS-331007	N = 1695		N = 272		
AUC _{tau} (ng·h/mL)	7120 (30.7) [1660, 18,800]	6790	11,400 (22.1) [5490, 22,200]	11,100	60.9 (59.0, 63.0)
C _{max} (ng/mL)	582 (36.3) [92.3, 1790]	543	1110 (23.4) [523, 1780]	1080	50.3 (48.3, 52.3)
SOF	N = 838		N = 272		
AUC _{tau} (ng·h/mL)	1030 (36.5) [247, 3630]	969	642 (35.7) [210, 1550]	606	160 (154, 166)
C _{max} (ng/mL)	511 (32.5) [58.4, 1390]	479	385 (46.5) [70.1, 1070]	344	139 (133, 146)

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b HCV-infected subjects receiving SOF+RBV±Peg-IFN in the following Phase 2 and 3 studies: P2938-0721, P7977-0221, P7977-0422, P7977-0523, P7977-0724, P7977-1231, GS-US-334-0107, GS-US-334-0108, and GS-US-334-0110 with available and measurable GS-331007 (n=1695) or SOF (n=838) plasma concentrations were included in this analysis.

c Healthy subjects from the following Phase I studies: P7977-0111, GS-US-334-0131, P7977-1318, P7977-1819, P7977-0613, P7977-0814, and P7977-0915 (normal renal function only) with available and measurable GS-331007 (n=272) or SOF (n=272) plasma concentrations were included in this analysis.

Source: adhoc analysis tables 6446.1, 6585.1

ポピュレーション PK から導出した GS-331007 及び SOF の平均曝露は、第 2 相及び第 3 相臨床試験の被験者集団の HCV ジェノタイプをとおして同程度であった（表 2.7.2 - 47）。

表 2.7.2 - 47 HCV 感染被験者に対する SOF 400 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における HCV ジェノタイプ別の GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ（ポピュレーション PK 解析）

Mean (%CV) PK Parameter ^a	HCV-Infected Subjects SOF 400 mg (Population PK Analysis)			
	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2	Genotype 3	All Genotypes
GS-331007	N = 957			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	6950 (31.3)	7440 (28.9)	7280 (30.1)	7120 (30.7)
C _{max} (ng/mL)	574 (37.1)	603 (34.2)	583 (36.2)	582 (36.3)
SOF	N = 326			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	1140 (39.8)	922 (27.7)	972 (31.8)	1030 (36.5)
C _{max} (ng/mL)	524 (37.1)	499 (28.3)	506 (29.1)	511 (32.5)

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b HCV-infected subjects receiving SOF+RBV±Peg-IFN in the following Phase 2 and 3 studies: P2938-0721, P7977-0221, P7977-0422, P7977-0523, P7977-0724, P7977-1231, GS-US-334-0107, GS-US-334-0108, and GS-US-334-0110 with available and measurable GS-331007 (n=1695) or SOF (n=838) plasma concentrations were included in this analysis.

Source: adhoc analysis tables 6585.1, 6585.2, and 6585.3

3.4.5 内因性要因による影響

海外第 2 相及び第 3 相臨床試験での HCV 感染成人被験者のデータに基づき、GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析における共変量として、内因性要因の影響を評価した。GS-331007 (18 試験) 及び SOF (14 試験) の最終的なポピュレーション PK モデルは、それぞれ計 2089 例及び 1374 例による実観察値を組み入れた最終データセットに基づくものとなった[SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項) 及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.2 項)]。

GS-331007 及び SOF の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響の可能性の評価には、クレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault 式で算出)、年齢、性別、BMI、種及び肝硬変を組み入れた。

クレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault 式で算出) のベースライン値が、腎排泄される代謝物である GS-331007 の CL/F に影響する唯一の重要な内因性共変量として特定されたが、腎排泄の対象ではない SOF の CL/F に影響する共変量ではなかった。

以下に述べる GS-331007 及び SOF の曝露に関する薬物動態パラメータに及ぼす内因性要因の影響には第 2 相及び第 3 相臨床試験[P2938-0721 試験、P7977-0221 試験、P7977-0422 試験、P7977-0523 試験、P7977-0724 試験、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験及び GS-US-334-0110 試験] で SOF と RBV±Peg-IFN との併用投与を受け、GS-331007 及び SOF の M3 ポピュレーション PK 解析法で用いた GS-331007 及び SOF の血漿中濃度が得られた HCV 感染被験者全例 (GS-331007 : 1695 例、SOF : 838 例) を含めた。

3.4.5.1 クレアチニン・クリアランスの影響

GS-331007 の CL/F (ただし、SOF の CL/F は異なる) の重要な共変量としてのクレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault 式で算出) のベースライン値の影響は、SOF 及びその代謝物の既知の薬物代謝・薬物動態プロファイルに基づいて予想されるものであり、腎機能障害試験の所見とも合致するものであった (P7977-0915 試験、第 2.2.4 章)。ポピュレーション PK 解析に使用した海外第 2 相及び第 3 相臨床試験の被験者集団において、クレアチニン・クリアランスの中央値 (第 1 四分位数、第 3 四分位数) は 112 mL/分 (92.3 mL/分、133 mL/分) であり、範囲は 45.1～255 mL/分であった。

したがって、表 2.7.2 - 48 に示すように、クレアチニン・クリアランスのベースライン値は GS-331007 の AUC_{τ} 及び $C_{\max}$ と逆相関したが、SOF の AUC_{τ} との相関性は認められなかった。GS-331007 の AUC_{τ} 及び $C_{\max}$ は、クレアチニン・クリアランスの最低四分位数及び最高四分位数の中間 (すなわち、12.5～87.5 パーセンタイル) でそれぞれ、31.6%及び 21.8%の平均差を示した。用量反応関係や被験者集団の基礎的な変動を含め、GS-331007 の薬物動態を考慮すると、クレアチニン・クリアランスによる GS-331007 曝露の差は、臨床的に重要とはみなされなかった。

表 2.7.2 - 48 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時におけるクレアチニン・クリアランス値の四分位別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	Creatinine Clearance Quartiles				Median Q4 - Q1 % Difference
	Q1	Q2	Q3	Q4	
GS-331007 (n=1694) ^b	N = 424	N = 423	N = 424	N = 423	
Creatinine Clearance (mL/min) (min, median, max)	45.1, 80.7, 92.3	92.3, 103, 112	112, 121, 133	133, 150, 255	88.2
AUC _{tau} (ng·h/mL)	8590 (25.6)	7350 (26.8)	6710 (26.0)	5810 (30.1)	-31.6
C _{max} (ng/mL)	660 (33.7)	591 (35.3)	564 (33.5)	511 (38.3)	-21.8
SOF (n=837) ^b	N = 210	N = 209	N=210	N=208	
Creatinine Clearance (mL/min) (min, median, max)	51.5, 79.4, 91.5	91.7, 101, 109	110, 119, 131	131, 149, 251	88.2
SOF AUC _{tau} (ng·h/mL)	1120 (38.0)	1030 (37.9)	962 (30.4)	993 (36.6)	-7.2
SOF C _{max} (ng/mL)	525 (31.5)	517 (32.6)	496 (31.3)	508 (34.3)	-4.0

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis tables 6585.12 and 6858.14

3.4.5.2 年齢の影響

第 2 相及び第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析に含めた被験者集団において、年齢の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）は 52 歳（45 歳、58 歳）、範囲は 18～75 歳であり、年齢が 65 歳以上の被験者は 77 例であった。GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} は 65 歳以上の被験者が 65 歳未満の被験者と比較してやや高値であった（それぞれ 19%及び 14%高値、表 2.7.2 - 49）。しかしながら、このことは両グループでのクレアチニン・クリアランスの差で説明することが可能であった。カテゴリーに分類した年齢群をとおして、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} は、幾何平均比の 90%信頼区間が 90.0%～123%の範囲内であったことから同等であった。これらの所見とも一致するが、ポピュレーション PK 解析によれば、年齢は SOF について重要な共変量ではなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書(第 5.3.3.5.1 項) 及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書(第 5.3.3.5.2 項)]。

表 2.7.2 - 49 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における年齢別の GS-331007 及び SOF の曝露量及び平均クレアチニン・クリアランス [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	≥ 65 years of age	< 65 years of age	≥65 / <65 years of age %GMR (90% CI)
GS-331007	N=77	N=1618	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	8240 (24.1)	7070 (30.8)	119 (112, 126)
C _{max} (ng/mL)	648 (31.7)	579 (36.5)	114 (106, 123)
Creatinine Clearance (ml/min)	88.0 (24.3)	116 (27.1) ^b	76.6 (72.8, 80.6)
SOF	N=45	N=793	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	1170 (45.5)	1020 (35.6)	113 (104, 123)
C _{max} (ng/mL)	510 (32.1)	512 (32.5)	99.4 (90.0, 110)
Creatinine Clearance (ml/min)	89 (28.2)	115 (27.2) ^b	77.0 (72.0, 82.4)

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis table 6585.5

3.4.5.3 性別の影響

第2相及び第3相臨床試験のポピュレーション PK 解析に含めた被験者集団では 36.5%が女性であった。

GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} はわずかに女性が高かった (23%) が (表 2.7.2 - 50)、これは男女間のクレアチニン・クリアランスの差で説明可能であった。幾何平均比の 90%信頼区間が 101%～113%の範囲内であったことから、SOF の曝露は男女間で類似していた。これらの所見とも一致するが、ポピュレーション PK 解析によれば、性別は SOF について重要な共変量ではなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項) 及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.2 項)]。

表 2.7.2 - 50 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における性別の GS-331007 及び SOF の曝露量及び平均クレアチニン・クリアランス [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	Female	Male	Female / Male %GMR (90% CI)
GS-331007	N=618	N=1077	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	8080 (28.6)	6570 (29.0)	123 (120, 126)
C _{max} (ng/mL)	659 (34.9)	537 (34.9)	123 (119, 127)
Creatinine Clearance (ml/min)	107 (30.2)	120 (25.4) ^b	88.0 (86.1, 90.0)
SOF	N=308	N=530	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	1070 (34.5)	1000 (37.6)	108 (104, 113)
C _{max} (ng/mL)	530 (32.3)	501 (32.4)	106 (101, 111)
Creatinine Clearance (ml/min)	105 (29.4)	119 (26.0) ^b	88.2 (85.5, 91.0)

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis table 6585.6

3.4.5.4 BMI の影響

第 2 相及び第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析に含めた被験者集団において、BMI の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）は 27.4 kg/m²（24.3 kg/m²、31.1 kg/m²）であり、範囲は 17.3 ～56.1 kg/m²であった。

BMI の最低四分位数及び最高四分位数の中間（すなわち、12.5～87.5 パーセンタイル）で分けたグループ間で GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値にわずかな差が認められた（それぞれ、15.3%及び 6.8%）（表 2.7.2 - 51）。これは、BMI の最低四分位数及び最高四分位数の中間で分けたグループ間でのクレアチニン・クリアランスの差で説明可能であった。SOF の曝露は BMI の最低四分位数及び最高四分位数の中間で分けたグループ間で類似していた。これらの所見とも一致するが、ポピュレーション PK 解析によれば、BMI は GS-331007（クレアチニン・クリアランスを共変量として組み入れた場合）又は SOF について重要な共変量ではなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.1 項）及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.2 項）]。

表 2.7.2 - 51 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における BMI の四分位別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	Body Mass Index (BMI) Quartiles				Median Q4 – Q1 % Difference
	Q1	Q2	Q3	Q4	
GS-331007 (n=1695)	N=424	N=424	N=424	N=423	
BMI (kg/m ²) (min, median, max)	17.3, 22.3, 24.3	24.3, 26.0, 27.4	27.4, 29.0, 31.1	31.1, 33.9, 56.1	52.1
Creatinine Clearance (mL/min)	93.8 (24.9)	108 (21.5) ^b	119 (21.3)	140 (24.1)	51.4
AUC _{tau} (ng·h/mL)	7760 (28.9)	7300 (30.4)	6760 (30.4)	6680 (30.8)	-15.3
C _{max} (ng/mL)	611 (34.9)	591 (36.2)	554 (37.4)	571 (36.3)	-6.8
SOF (n=838)	N=210	N=209	N=210	N=209	
BMI (kg/m ²) (min, median, max)	17.3, 22.7, 24.7	24.7, 26.1, 27.6	27.6, 29.4, 31.5	31.5, 34.4, 56.1	51.4
Creatinine Clearance (mL/min)	91.1 (23.7) ^b	104 (20.2)	118 (21.4)	142 (22.7)	56.1
SOF AUC _{tau} (ng·h/mL)	1020 (35.5)	1080 (36.3)	1000 (37.9)	1000 (36.1)	-4.7
SOF C _{max} (ng/mL)	522 (30.4)	519 (35.3)	492 (33.0)	513 (30.9)	-4.5

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis table 6585.13 and 6585.15

3.4.5.5 人種の影響

第 2 相及び第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析に含めた被験者集団での、白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人及びアメリカインディアン／アラスカ先住民／太平洋諸島先住民／その他の被験者の割合は、それぞれ 83.7%、9.0%、2.9%及び 4.4%であった。

HCV 感染被験者での GS-331007 又は SOF の曝露へ及ぼす人種による影響はなく (表 2.7.2 - 52)、ポピュレーション PK 解析によれば重要な共変量ではなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項) 及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.2 項)]。さらに、GS-331007 又は SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の白人グループに対する他の各人種グループの幾何平均比の 90%信頼区間は 87.2%～127%の範囲であった [ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.3 項)、adhoc Table 6585.7、6585.8、6585.9 及び 6585.10]。

表 2.7.2 - 52 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における人種別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	Race			
	White	Black or African American	Asian	American Indian, Alaska Native, Pacific Islander, or Other
GS-331007	N=1419	N=152	N=50	N=74
AUC _{tau} (ng·h/mL)	7140 (30.5)	6950 (34.6)	7230 (24.4)	6980 (29.6)
C _{max} (ng/mL)	583 (36.2)	572 (39.7)	594 (34.4)	571 (33.6)
Creatinine Clearance (ml/min)	116 (27.5) ^b	110 (29.0)	107 (25.3)	121 (25.4)
SOF	N=706	N=77	N=32	N=23
AUC _{tau} (ng·h/mL)	1010 (35.8)	1130 (42.1)	1170 (34.8)	970 (24.1)
C _{max} (ng/mL)	508 (31.9)	522 (36.6)	523 (36.1)	563 (28.5)
Creatinine Clearance (ml/min)	114 (27.6) ^b	112 (31.5)	107 (23.5)	118 (23.6)

a Pharmacokinetic parameters shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis tables 6585.7, 6585.8, and 6585.9

日本人及び白人健康被験者間で SOF 及びその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の薬物動態に臨床上意味のある差は認められなかった（本項、第 2.2.1 章）。また、日本人 HCV 患者を対象とした第 3 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）で得られた薬物動態結果も海外臨床試験で得られた薬物動態結果と類似していた（本項、第 3.4.2.1 章）。

3.4.5.6 肝硬変の影響

ポピュレーション PK 解析に含めた第 2 相及び第 3 相臨床試験での代償性肝硬変（CPT Class A [軽度肝機能障害]）の被験者の割合の平均値は 12.6%であった。

HCV 感染被験者において、肝硬変の有無が GS-331007 又は SOF の曝露に及ぼす影響は見られず（表 2.7.2 - 53）、ポピュレーション PK 解析によれば重要な共変量ではなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.1 項）及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5.2 項）]。これらの結果は、肝機能障害の所見とも一致している（P2938-0515 [本項、第 2.2.5 章] 及び本項、第 3.4.5.7 章）。

表 2.7.2 - 53 HCV 感染被験者に対する SOF 投与時における肝硬変の有無別の GS-331007 及び SOF の曝露量 [平均値 (%CV)]

Mean (%CV) PK Parameter ^a	Cirrhotic	Non-Cirrhotic	Cirrhotic / Non-Cirrhotic %GMR (90% CI)
GS-331007	N = 214	N = 1481	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	7180 (32.8)	7110 (30.4)	100 (96.5, 104)
C _{max} (ng/mL)	585 (38.8)	581 (36.0)	99.0 (94.5, 104)
Creatinine Clearance (ml/min)	116 (28.6)	115 (27.4) ^b	101 (97.5-1.04)
SOF	N = 160	N = 678	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	970 (44.2)	1040 (34.6)	92.2 (87.7, 96.8)
C _{max} (ng/mL)	521 (29.6)	509 (33.1)	104 (98.6, 111)
Creatinine Clearance (ml/min)	115 (29.0)	113 (27.5) ^b	102 (97.6, 106)

a Pharmacokinetic parameters are shown to 3 significant digits.

b One subject is missing baseline Creatinine Clearance

Source: adhoc analysis table 6585.11

3.4.5.7 肝機能障害の影響

治験 P2938-0515（本項、第 2.2.5 章）では、7 日間にわたって SOF 400 mg（200 mg 錠×2 錠）の投与を行った中等度（CPT 分類 B）及び重度（CPT 分類 C）の肝機能障害の HCV 感染被験者において、GS-331007 及び SOF の反復投与薬物動態を評価した。

中等度及び重度肝機能障害被験者の SOF の血漿中曝露パラメータ（AUC_{tau} 及び C_{max}）の平均値は同様であり、肝機能正常被験者と比較してやや高値であった（最小二乗幾何平均比は AUC_{tau} が 126%～143%高値であり、C_{max} が 72%～85%高値であった）。腎クリアランスは SOF 排泄の経路としては副次的な経路であり、肝機能正常被験者では CL/F の約 1.2%を占めていた。肝機能障害被験者では SOF の CL_rがやや高く、CL/F の約 3.2%を占めていた。

GS-331007 の血漿中曝露は、肝機能障害被験者及び肝機能正常のヒストリカルコントロールの被験者と同様であった[P2938-0212 (NUCLEAR) 試験、データは今回の申請に組み入れていない]。不可解ではあるが、GS-331007 の C_{tau} の推定値は中等度肝機能障害の被験者が最も高く（約 46% 高値）、正常肝機能の被験者が最も低かった。中等度肝機能障害被験者での C_{tau} 高値は、臨床的に意味がないものと考えられた。各肝機能障害群における GS-331007 の CL_rは同程度であったが、正常肝機能群で認められた CL_rよりもやや低値であった。SOF 投与量に対する GS-331007 の尿中回収率 (%) は、肝機能の悪化に伴って低下した（表 2.7.2 - 54）。中等度及び重度肝機能障害群での結果に基づき、軽度肝機能障害被験者（CPT 分類 A）の評価は行わなかった。

7 日間にわたって SOF を投与した後に、様々な程度の肝機能障害を有する HCV 感染被験者における HCV RNA の減少を評価した。注目される点として、HCV RNA の 3.5 log₁₀ を上回る減少で裏づけられるように、SOF は肝機能障害の被験者で強力な抗ウイルス活性を示した。中等度又は重度の肝機能障害被験者と比較してヒストリカルコントロールでは、より速やかな HCV RNA 量のベースラインからのより大幅な減少が認められたが、短期間の SOF 単独療法による HCV RNA 量のこれらの差は、臨床的に意味はないと考えた。

肝機能の測定と SOF 及び GS-331007 の血漿中曝露パラメータ (AUC_{tau} 及び C_{max}) との関連性について、探索的に検討した。検討した肝機能と血漿中パラメータの間に認められた関連性は、肝機能及び薬物動態の測定結果両方に及ぼす肝疾患進行の影響によるものであることから、臨床的には意味がないものと考えた。

薬物動態及び薬力学の結果に基づくと、肝機能障害の被験者で SOF の用量を調節する必要はないと考えた。

表 2.7.2 - 54 様々な程度の肝機能障害が GS-331007 及び SOF の薬物動態に及ぼす影響
(肝機能正常被験者との比較)

N = 8/Group	P2938-0212 [NUCLEAR] Normal Hepatic Function	Moderate Hepatic Impairment		Severe Hepatic Impairment	
	Mean (%CV)	Mean (%CV)	%GLSM Ratio (90%CI)	Mean (%CV)	%GLSM Ratio (90%CI)
SOF					
AUC_{tau} (ng·h/mL)	538 (39.0)	1350 (58.1)	226 (139, 367)	1380 (52.0)	243 (150, 396)
C_{max} (ng/mL)	603 (47.2)	1130 (61.0)	172 (107, 276)	1130 (49.4)	185 (115, 296)
GS-331007					
AUC_{tau} (ng·h/mL)	9640 (18.7)	12,600 (57.0)	118 (78.4, 176)	12,200 (63.1)	109 (72.5, 163)
C_{max} (ng/mL)	1380 (19.2)	1440 (58.9)	93.7 (62.6, 140)	1440 (59.5)	90.6 (60.6, 136)

Note: Data are presented as mean (%CV) and % GLSM (90% CI) are expressed as impaired/normal to 3 significant digits.
Source: m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Tables 11.2.2, 11.2.3, 11.3.2, and 11.3.3; m5.3.3.3, P2938-0515, Section 15.1, Tables 14.1, 14.2, 15.1.1, 16.1, and 16.2

第3相臨床試験での代償性肝硬変を有する被験者 (CPT 分類 A; N = 202 [試験対象集団の 20%]) 及び肝硬変を有さない被験者の GS-331007 の曝露 (それぞれ AUC_{tau} が 7150 vs 7210 ng·h/mL、 C_{max} が 582 vs 581 ng/mL) 及び SOF の AUC_{tau} (それぞれ 816 vs 871 ng·h/mL) は類似していた。ポピュレーション PK 解析によれば、肝硬変は重要な共変量とは認められなかった [SOF ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.1 項) 及び GS-331007 ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5.2 項)]。

3.4.5.8 腎機能障害の影響

ポピュレーション PK 解析による SOF 及び GS-331007 の薬物動態に対する腎機能障害の影響を、適宜本項で簡潔に考察する。

P7977-0915 試験 (本項、第 2.2.4 章) では、eGFR に基づき、多様な程度の腎機能障害を有する HCV 非感染被験者を対象に、SOF 単回投与時の SOF 及び GS-331007 の薬物動態を検討した。eGFR による分類は以下のとおりに行った。腎機能正常 (eGFR > 80 mL/分/1.73m²、A 群)、軽度腎機能障害 (eGFR ≥ 50 かつ ≤ 80 mL/分/1.73 m²、B 群)、中等度腎機能障害 (eGFR ≥ 30 かつ < 50 mL/分/1.73m²、C 群)、重度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²、D 群)、及び ESRD (透析を必要とす

る末期腎疾患の被験者、E 群)。E 群の被験者には少なくとも 2 週間の間隔を置いて SOF を 2 回投与し、初回投与期（投与期 1）での SOF の投与は当該週での最終透析実施前に実施し、第 2 回投与期（投与期 2）での SOF の投与は当該週の最終透析実施直後に実施した。

SOF 及び GS-331007 の血漿中曝露は、軽度及び中等度腎機能障害被験者の方が、腎機能正常被験者と比較してやや高値であった（薬物動態の比較は最小二乗幾何平均比として示した）。腎機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害被験者での SOF の AUC_{inf} はそれぞれ 61%及び 107%高値であった。その一方で GS-331007 の AUC_{inf} はそれぞれ 55%及び 88%高値であった（表 2.7.2 - 55）。GS-331007 は主に腎臓で排泄されることから、腎機能低下に伴う GS-331007 曝露の上昇は予想されたことであった（P7977-0312 試験、本項、第 2.2.3 章）。しかし、SOF の排泄における腎排泄は副次的な経路であることから [CL/F の 1.4%～3.3%の範囲；P7977-0312 試験（本項、第 2.2.3 章）及び P7977-0915 試験（本項、第 2.2.4 章）]、SOF の曝露上昇はおそらく CL_r 低下に起因するものではないと考えられた。これらの結果は、GS-331007 の CL/F の統計学的有意な決定因子としてクレアチニン・クリアランスが特定された（SOF では特定されなかった）HCV 感染被験者における集団ベースの解析（第 3 相臨床試験）の結果とも一致している。

薬物相互作用、QT 評価（thorough QT）試験、及び特別な患者集団の試験を含むその他の臨床試験では、第 3 相臨床試験での腎機能の範囲の被験者及び軽度から中等度の腎機能障害の被験者の両条件で認められたものと同等以上の SOF 及び GS-331007 の曝露が認められ、安全性シグナルは認められなかった。毒性試験（第 2.6.6.3.2.2 項、第 2.6.6.3.2.4 項、第 2.6.6.3.3.3 項及び第 2.6.6.3.3.4 項）の結果での曝露を基準に算出した軽度から中等度の腎機能障害の被験者での安全域は、SOF が 5.4～11.6 であり、GS-331007 が 1.6～3.5 であった。したがって、軽度から中等度腎機能障害患者に対する SOF の用量調整は必要ないと考えられた。

軽度から中等度の腎機能障害の被験者とは異なり、重度腎機能障害、すなわち ESRD の被験者では、腎で排泄される代謝物である GS-331007 の極めて高い曝露が認められた。腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害被験者では SOF の AUC_{inf} が 171%高値であり、その一方で GS-331007 の AUC_{inf} は 451%高値であった。ESRD の被験者で、血液透析の 1 時間前に SOF を投与したところ、SOF 及び GS-331007 の AUC_{inf} はそれぞれ 28%及び 1280%高値となった。これに対して、血液透析の 1 時間後に SOF を投与した場合にはそれぞれ 60%及び 2070%高値となった。ESRD の被験者は GS-331007 を排出するために血液透析を要するが、4 時間の血液透析によって投与量の約 18%が除去された。重度腎機能障害又は ESRD の被験者が軽度から中等度の腎機能障害の被験者と同様の GS-331007 曝露を得るには、かなりの SOF 用量の減量（1/2～1/4 など）が必要と考えられる。作用部位に活性代謝物を提供するためには SOF の 1 日 1 回投与が必要であることが用量設定試験及び第 2 相臨床試験のデータで示されていることから、これらの患者に対する投与間隔の変更は適切でないと考えられる（循環血中の GS-331007 は、活性代謝物にリン酸化されない）。本患者集団での大幅に用量を減量した SOF の有効性は、現時点では確立されていない。

軽度又は中等度腎機能障害の被験者での SOF 400 mg の用量調節は不要である。SOF 投与を要する腎機能障害を有する一部の被験者（肝移植後の被験者又は治療開始前の HCV 複製の進行に起因する重度肝疾患の被験者）でのアンメットメディカルニーズがあることから、重度腎機能障害（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）又は血液透析を要する ESRD の患者では、SOF（400 mg 以下）の安

全性及び有効性のいずれも評価されていないことについては添付文書により情報提供を行う。

表 2.7.2 - 55 様々な程度の腎機能障害が GS-331007 及び SOF の薬物動態に及ぼす影響
(腎機能正常被験者との比較)

N = 6/group	SOF PK Parameters		GS-331007 PK Parameters	
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Normal Renal Function (Group A)				
Mean (%CV)	590 (29.9)	715 (37.5)	12,700 (19.1)	1360 (42.3)
Mild Impairment (Group B)				
Mean (%CV)	964 (36.6)	896 (35.8)	19,600 (14.3)	1640 (16.3)
%GLSM Ratio (90%CI)	161 (109, 239)	128 (69.8, 234)	155 (88.3, 273)	128 (94.3, 175)
Moderate Impairment (Group C)				
Mean (%CV)	1310 (50.4)	1330 (84.0)	24,100 (23.3)	1460 (33.2)
%GLSM Ratio (90%CI)	207 (139, 307)	154 (83.8, 281)	188 (107, 331)	110 (80.8, 150)
Severe Impairment (Group D)				
Mean (%CV)	1580 (28.1)	1310 (41.6)	92,600 (85.9)	1740 (23.0)
%GLSM Ratio (90%CI)	271 (183, 402)	177 (96.6, 324)	551 (313, 968)	134 (98.6, 183)
ESRD (Group E): Period 1 (SOF Administered Prior to Dialysis)				
Mean (%CV)	785 (42.7) ^a	958 (60.6)	226, 000 (78.6) ^b	1470 (39.5)
%GLSM Ratio (90%CI)	128 (84.5, 193)	121 (66.0, 221)	1380 (693, 2760)	110 (81.0, 150)
ESRD (Group E): Period 2 (SOF Administered After Dialysis)				
Mean (%CV)	948 (32.9) ^a	833 (74.3)	358,000 (70.7) ^b	2420 (35.0)
%GLSM Ratio (90%CI)	160 (106, 242)	97.9 (53.4, 179)	2170 (1090, 4330)	180 (132, 246)

a n = 5; PK concentration-time profile did not allow extrapolation of area.

b n=3; PK concentration-time profile in 3 subjects was flat and did not allow extrapolation of area

Note: Data are presented as mean (%CV) and % GLSM (90% CI) are expressed as impaired/normal to 3 significant digits.

Source: m5.3.3.3, P7977-0915, Section 15.1, Tables 11.4, 11.5, 11.7, 11.8, 11.10, 11.11, and 11.13

3.4.5.9 小児での薬物動態

小児被験者における SOF の薬物動態は確立されていない。

3.4.6 外因性要因による影響

SOF の薬物動態に対する外因性因子の影響の可能性として、食事の影響及び薬物相互作用を検討した。

3.4.6.1 食事の影響

SOF 及び GS-331007 の薬物動態に対する食事の影響を以下に要約し、P7977-0111 試験（第 5.3.1.2.1 項）及び P7977-1318 試験（第 5.3.1.2.2 項）の治験総括報告書で詳細に考察した。

P7977-0111 試験（100 mg 錠を 2 錠投与）及び P7977-1318 試験（400 mg 錠を 1 錠投与）にて、SOF の吸収速度及び吸収の程度に対する食事の影響を評価した。これら 2 試験の所見は一致したものであった。空腹時と比較して、摂食時、具体的には高脂肪食摂取時には、SOF の吸収速度が緩徐となり（高脂肪食摂取時 vs 空腹時の比較で $t_{\max}$ 延長の中央値は 1.5 時間 vs 0.5 時間であった）、吸収の程度に大きな変化はなかった（高脂肪食摂取時 vs 空腹時の比較で AUC_{inf} 上昇の平均値の範囲は 67%～91%であった）。GS-331007 は、 $t_{\max}$ の延長（高脂肪食摂取時 vs 空腹時の比較で $t_{\max}$ 中央値は 4 時間 vs 2 時間であった）及び $C_{\max}$ のわずかな低下（高脂肪食摂取時 vs 空腹時の比較で最小二乗幾何平均比が 24%～30%低下）が認められた。GS-331007 の $AUC_{0-\text{last}}$ 及び AUC_{inf} は、高脂肪食摂取時も変化しなかった。 $C_{\max}$ では食事の影響がないとする同等性基準が満たされなかったが、 $C_{\max}$ の低下は臨床的に重要ではないと考えられた。このことから、第 2 相及び第 3 相臨床試験では、食事に関係なく SOF を投与してもよいこととした。本申請資料に含めた第 3 相臨床試験では、全試験で SOF を RBV と併用投与し、RBV は添付文書に従い、食後に投与された。

3.4.6.2 薬物相互作用の可能性

3.4.6.2.1 SOF による他の薬物の薬物動態への影響の可能性

SOF 並びに代謝物 GS-566500 及び GS-331007 がヒト CYP アイソザイム CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8 及び CYP2D6 の阻害薬ではないことが *in vitro* 試験から示された（第 2.6.4.7.1.1 項）。SOF 又は GS-331007 に UGT1A1 の著明な阻害（ $IC_{50} > 50 \mu\text{M}$ ）は認められなかった。初代培養ヒト肝細胞において、 $100 \mu\text{M}$ の SOF によって CYP 活性の誘導が引き起こされることはほとんど又は全くなく、CYP のメッセンジャーRNA の増加が引き起こされることもほとんど又は全くなかった（第 2.6.4.7.1.3 項）。SOF 及び GS-331007 は、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP によるプローブ基質輸送の阻害をほとんど又は全く示さなかった（ IC_{50} 値：約 $100 \mu\text{M}$ 超）（第 2.6.4.7.3 項）。GS-331007 は、腎トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の阻害をほとんど又は全く示さなかった（ IC_{50} 値： $100 \mu\text{M}$ 超）。

DDIを引き起こす薬剤としての SOF 及びその代謝物の *in vitro* 評価の詳細を第 2.6.4.7 項に示す。

in vitro のデータとも一致するが、SOF 400 mg を併用投与しても、CsA 又はタクロリムス（P7977-1819、本項、第 2.2.7 章）、メサドン（P7977-0814、本項、第 2.2.6 章）若しくは HIV 抗ウイルス薬 EFV、FTC、TDF、DRV、RTV、RAL 又は RPV の薬物動態に、臨床的に重要な変化が生じることはなかった[表 2.7.2 - 56; GS-US-334-0131 試験（本項、第 2.2.2 章）]。現在進行中の HCV/HIV 重複感染被験者の試験（P7977-1910 試験）では、SOF 400 mg と AZT、3TC 及び ATV との併用投与が認められている。これらのデータから、SOF 及びその代謝物が、ヒトの CYP、UGT1A1 又は薬物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傾向は低いものと予測された。

表 2.7.2 - 56 健康被験者における SOF 400 mg 投与が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

Change in PK Parameter	P7977-1819		P7977-0814	
	CsA	Tacrolimus	R-Methadone	S-Methadone
AUC _{inf or tau}	↔	↔	↔	↔
C _{max}	↔	↓27%	↔	↔

GS-US-334-0131							
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir	Darunavir	Ritonavir	Raltegravir	Rilpivirine
AUC _{tau}	↔	↔	↔	↔	↔	↓27%	↔
C _{max}	↔	↔	↑25%	↔	↔	↓43%	↔
C _{tau}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Note: 90% CI of the GLSM ratio were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined equivalence boundaries of 70% to 143% for Studies P7977-0814 and GS-US-334-0131, bioequivalence boundaries of 80%–125% were used for Study P7977-1819.

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.11; m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Table 11.11; m5.3.3.4, GS-US-334-0131, Section 15.1, Tables 5.4–5.10

3.4.6.2.2 他の薬物による SOF の薬物動態への影響の可能性

フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 又は CYP による SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の代謝はごくわずかであった。ヒト肝ミクロソームにおいて、それぞれ SOF 及び GS-606965 の消失に対する CYP 及び UGT が関連する代謝の寄与は小さい。HCV 阻害薬である GS-5816、ledipasvir (LDV)、tegobuvir、GS-9451、GS-9669 及び BMS790052 (daclatasvir)、並びに CYP 阻害薬 (リトナビル [RTV] 及びケトコナゾール) には、GS-461203 生成への著明な影響はなかった (*in vitro* での変化が 30%未満) (第 2.6.4.7.1.2 項)。

SOF が Pgp 及び BCRP の基質であるが OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないこと、及び GS-331007 が Pgp、BCRP、又は腎トランスポーターである OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の基質でないことが *in vitro* 試験で示唆されている (第 2.6.4.7.3 項)。

DDI を受ける対象としての SOF 及びその代謝物の *in vitro* 評価を第 2.6.4.7 項に詳細に示す。

in vitro データとも一致するが、Pgp 及び BCRP の強力な阻害薬である CsA を高用量で併用投与すると、SOF の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 353%及び 154%上昇した (表 2.7.2 - 57 ; P7977-1819 試験、本項、第 2.2.7 章)。

600 mg と高用量 CsA を併用投与した後 (「最悪条件下の設定」とみなされる) の SOF 曝露の上昇は、薬剤関連物質全体を基準にすれば非常に低く、一過性の曝露であるので、臨床的に重要ではないと考えられる。薬剤関連物質の算出によれば、SOF の AUC は薬剤関連物質の AUC の約 3% (SOF 単独投与時) から約 10% (SOF と CsA の併用投与時) へと上昇した。全身曝露に関しては、CsA 併用投与後の SOF (GS-566500 及び GS-331007) の安全域は、毒性試験で得られた曝露と比較して 1.9~16.0 倍であった。これらの安全域は十分と判断されるので、SOF の用量変更は不要である (P7977-1819 試験、本項、第 2.2.7 章)。現在進行中の臨床試験において、移植後の条件にお

ける CsA 併用下での SOF（臨床用量で投与）の臨床的安全性及び有効性を評価中である（GS-US-334-0126、本提出書類にデータは含まれず）。

ダルナビル/リトナビル（DRV/r）と SOF を併用投与すると SOF 曝露が小さく上昇し（2 倍未満）（GS-US-334-0131、本項、第 2.2.2 章）、CYP 及び Pgp の誘導剤であるエファビレンツ（EFV）を Atripla の一部として SOF と併用投与すると SOF 及び GS-331007 の C_{max} が小さく低下したが（それぞれ 19%及び 23%）、AUC は低下しなかった。タクロリムス（P7977-1819 試験、本項、第 2.2.7 章）、メサドン（P7977-1814 試験、本項、第 2.2.6 章）及び RAL 又は RPV（GS-US-334-0131 試験、本項、第 2.2.2 章）を併用投与しても、SOF 及び GS-331007 の曝露には変化ないかごく小さな変化であった。現在進行中の HCV/HIV 重複感染被験者の試験（P7977-1910、本項、第 2.2.8 章）では、SOF 400 mg と AZT、3TC 及び ATV との併用投与が認められている。

したがって、SOF を CsA、タクロリムス、メサドン、EFV、FTC、TDF、DRV、RTV、RAL 又は RPV と併用投与する場合に、SOF の用量変更は不要である。

表 2.7.2 - 57 健康被験者において併用薬が SOF 及び GS-331007 の薬物動態に及ぼす影響

Change in PK Parameter	P7977-1819				P7977-0814			
	CsA		Tacrolimus		Methadone			
	SOF	GS-331007	SOF	GS-331007	SOF		GS-331007	
					Single Dose	Multiple Dose	Single Dose	Multiple Dose
AUC _{inf or tau}	↑353%	↔	↑13%	↔	↔	↑30%	↔	↔
C _{max}	↑154%	↓40%	↓4%	↔	↓15%	↓5%	↔	↓27%
	GS-US-334-0131							
	Atripla (EFV/FTC/TDF)		Darunavir/ritonavir		Raltegravir		Rilpivirine	
	SOF	GS-331007	SOF	GS-331007	SOF	GS-331007	SOF	GS-331007
AUC _{inf}	↔	↔	↑34%	↔	↔	↔	↔	↔
C _{max}	↓19%	↓23%	↑45%	↔	↔	↔	↑21%	↔

Note: 90% CI of the GLSM ratio were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined equivalence boundaries of 70 to 143% for studies 7977-0814 and GS-US-334-0131, bioequivalence boundaries of 80–125% were used for Study P7977-1819.

Source: m5.3.3.4, P7977-1819, Section 15.1, Table 11.11; m5.3.3.4, P7977-0814, Section 15.1, Table 11.12; m5.3.3.4, GS-US-334-0131, Section 15.1, Tables 5.1–5.10

3.4.6.2.3 既知又は可能性のある薬物相互作用の管理

SOF は良好な吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイルを示し、P450 を含む代謝酵素で媒介される相互作用への関与はない。SOF は薬物トランスポーターPgp 及び BCRP の基質であるが、GS-331007 はこれらの基質ではない。腸管内に強力な Pgp 誘導剤である薬物（リファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワート）が存在すると、SOF の血漿中濃度が大きく低下して SOF の治療効果が低下する可能性がある^{3,4,5,6}。SOF と共にリファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワートを使用しないこと。

SOF をその他の既知の Pgp 誘導剤（例：カルバマゼピン及びフェニトイン）と共に投与するのは推奨しない。BCRP の基質及び誘導剤との臨床的薬物相互作用については検討されていない⁷。

SOF を Pgp や BCRP を阻害する薬剤と併用投与すると、SOF 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と考えられる。これらの結果に基づき、SOF は Pgp や BCRP の阻害薬と併用投与することができる。SOF 及び GS-331007 は Pgp 及び BCRP の阻害薬ではないので、これらトランスポーターの基質である薬剤の曝露が上昇することはないものと予想される。

SOF の細胞内代謝活性化経路は、一般的に低親和性であって高容量の加水分解酵素（CES1、CatA、HINT1）、及びおそらくは併用薬の影響を受けることはないと考えられるヌクレオチドリン酸化（UMP-CMP キナーゼ、NDP キナーゼ）経路によって媒介される。

SOF と併用される可能性のある薬との薬物相互作用の情報を表 2.7.2 - 58 に要約する。ここに記載した薬物相互作用は、SOF との間で発生する可能性のある薬物相互作用に基づくものであって、実際にヒトでの試験が行われたものではない。

表 2.7.2 - 58 可能性のある薬物相互作用

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^a	Clinical Comment
Analeptic: Modafinil	↓ SOF ↓ GS-331007	Coadministration of SOF with modafinil is expected to decrease the concentration of SOF, due to potential induction of Pgp. This may result in a reduced therapeutic effect. Such coadministration is not recommended.
Anticonvulsants: Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepine	↓ SOF ↓ GS-331007	Coadministration of SOF with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of SOF, due to potential induction of Pgp. This may result in a reduced therapeutic effect. Such coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: Rifampin Rifabutin Rifapentine	↓ SOF ↓ GS-331007	Coadministration of SOF with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of SOF, due to potential induction of Pgp. This may result in a reduced therapeutic effect. Such coadministration is not recommended. Sofosbuvir should not be used with rifampin, a potent intestinal Pgp inducer.
Herbal Supplements St John's Wort	↓ SOF ↓ GS-331007	Sofosbuvir should not be used with St John's Wort, a potent intestinal Pgp inducer.

Note: This table is not all inclusive.

a ↓ = decrease

表 2.7.2 - 58 に示した薬剤に加えて、SOF と以下の薬剤との相互作用の評価を臨床試験で行ったが、いずれの薬剤も用量調節は不要である。CsA、DRV/RTV（DRV/r）、FTC、EFV、メサドン、RAL、RPV、タクロリムス及び TDF。

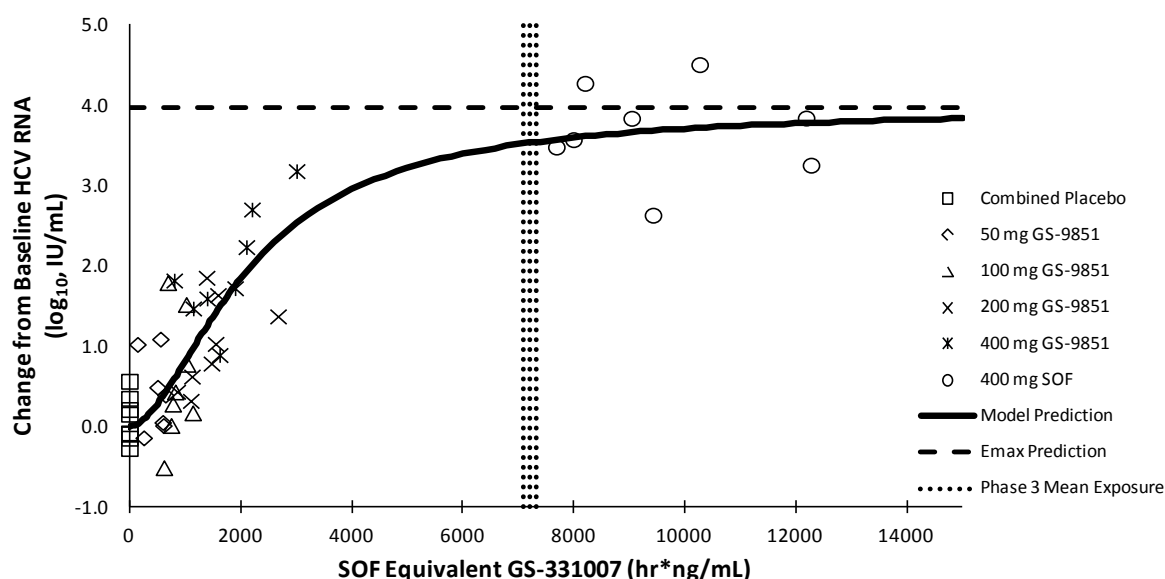
3.5 有効性評価項目についての薬物動態と薬力学の関係

3.5.1 投与中の HCV RNA の抑制として評価した有効性との用量反応関係

SOF 又はアイソマー混合物 GS-9851 (SOF 及び効力が 6～8 倍低いジアステレオマー GS-491241 を 1 : 1 に含有) の投与後は、一般的に認められる代謝物 GS-331007 が全身曝露の大半を占める。したがって、曝露とウイルス学的応答の間関係の探索にあたっては、GS-331007 を SOF の代用として使用した。GS-9851 を使用して実施した試験では、GS-331007 の AUC_{tau} 値を補正して SOF 等価曝露とした。

開発初期の第 1 相及び第 2 相臨床試験において、ジェノタイプ 1 HCV 感染被験者において次の 2 種類の投与法の下で、有効性についての薬物動態と薬力学の関係を検討した。すなわち、SOF/GS-9851 単独療法 (P7851-1102 試験では GS-9851 50、100、200 及び 400 mg を 1 日 1 回、P2938-0212 試験では SOF 400 mg を 1 日 1 回投与した) 及び SOF+Peg-IFN+RBV 併用療法 (P7977-0221 試験では Peg-IFN+RBV を対照として SOF+Peg-IFN+RBV 100、200 及び 400 mg を 1 日 1 回投与した) である。単独療法及び SOF+Peg-IFN+RBV 併用療法を 3 日間行った後に、HCV RNA のベースラインからの変化 ($\log_{10}$ IU/mL) を評価した。

図 2.7.2 - 3 に示すように GS-331007 の AUC_{tau} に曝露と応答との関係が認められ、この関係はシグモイド E_{max} モデルで最もよく示された。

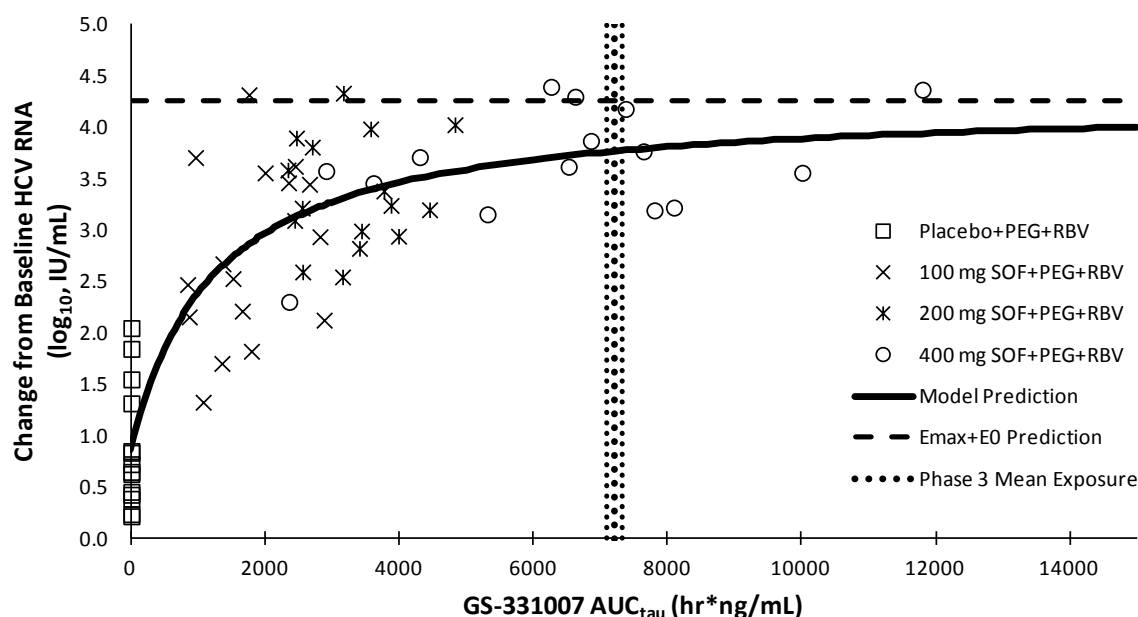


Note: Sofosbuvir equivalent GS-331007 AUC estimated as one half of GS-331007 AUC after administration of GS-9851 diastereoisomeric mixture (1:1) of SOF and GS-491241. SOF and GS-491241 exhibited differential antiviral potency; GS-491241 antiviral activity was 6 to 8-fold (m5.3.5.4, PC-PSI-7977-09-0006 and PC-PSI-7977-09-0008) lower than SOF; however, both resulted in formation of GS-331007 as the end metabolic product. For exploring GS-331007 exposure-response relationships it was assumed that GS-331007 derived from GS-491241 did not meaningfully contribute to antiviral activity; accordingly, GS-331007 exposure was corrected to reflect SOF dose administered with GS-9851. Model Prediction: $E = (E_{\max} \times AUC^{\gamma}) / (EC_{50}^{\gamma} + AUC^{\gamma}) = (3.96 \text{ IU/mL} \times AUC [\text{hr} \cdot \text{ng/mL}]^{1.75}) / (2170 [\text{hr} \cdot \text{ng/mL}]^{1.75} + AUC [\text{hr} \cdot \text{ng/mL}]^{1.75})$. Source: m5.3.3.2, P7851-1102, Appendix 16.2, Listings 16 and 32; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.2.2 and Appendix 16.2, Listing 20.2

図 2.7.2 - 3 SOF 又は GS-9851 の 3 日間単剤投与時における GS-331007 (SOF 由来) の AUC_{τ} と HCV RNA のベースラインからの変化量との関係

図 2.7.2 - 3 の縦の点線は第 3 相臨床試験のポピュレーション PK 解析による GS-331007 曝露の平均値 (90%信頼区間) であり、横の破線は $E_{\max}$ のモデル推定であり、実線は最良適合モデル (S 字状) で予測された曝露-応答曲線である。第 3 相臨床試験での GS-331007 の平均曝露量の条件で、本モデルによって予測されたウイルス量の最大低下率 ($E_{\max}$ の%) は約 90%であった。第 3 相臨床試験での GS-331007 の曝露はこの関係のプラトー範囲にあり、最大に近い抗ウイルス活性であることが示された (表 2.7.2 - 59)。

SOF+Peg-IFN+RBV (P7977-0221 試験、第 2.7.3.2.1.1 項) の 3 日間併用投与後の GS-331007 の AUC_{τ} と HCV RNA 量減少との間の曝露とウイルス学的応答の関係 (図 2.7.2 - 4) には、上述の単独投与によるモデル予測との良好な一致が認められた。図 2.7.2 - 4 の縦の点線はポピュレーション PK 解析による GS-331007 曝露の平均値 (90%信頼区間) であり、横の破線は $E_{\max}$ のモデル推定であり、実線は最良フィットモデル (双曲線; なお Peg-IFN+RBV 対照を考慮に入れているので、GS-331007 の曝露が 0 に等しい点にも曝露の効果が認められる) で予測された曝露-応答曲線である。第 3 相臨床試験での GS-331007 の曝露は併用療法での曝露のプラトー域にあり、本モデルでは最大応答の 88%と予測された (表 2.7.2 - 59)。



Note: Sofosbuvir (single isomer) was administered in combination with Peg-IFN+RBV.
Model Prediction: $E = E_0 + (E_{\max} \times AUC) / (EC_{50} + AUC) = 0.860 + (3.40 \text{ IU/mL} \times AUC [\text{ng} \cdot \text{h/mL}]) / (1230 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} + AUC [\text{ng} \cdot \text{h/mL}])$.
Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 11.6 and Appendix 16.2, Listing 24

図 2.7.2 - 4 SOF+Peg-IFN+RBV 3 日間投与時における GS-331007 の AUC_{τ} と HCV RNA のベースラインからの変化量との関係

表 2.7.2 - 59 GS-331007 の曝露量－反応関係モデルによるパラメータ推定値、及び第 3 相臨床試験で得られた効果の最大 HCV RNA 減少量 ($E_{\max}$) に対する予測割合

Exposure Parameter	Model Parameter Estimates				Phase 3 Mean Exposure (ng·h/mL)	Predicted % of $E_{\max}$ in Phase 3 Studies
	$E_{\max}$ (Log ₁₀ IU/mL)	EC_{50} (ng·h/mL)	Gamma	E_0		
GS-331007 from SOF AUC_{τ} (Monotherapy)	3.96	2170	1.75	NA	7200	89.1
GS-331007 AUC_{τ} (SOF+Peg-IFN+RBV)	3.40	1230	NA	0.860	7200	88.4

NA = not applicable

Note: Parameters are presented to 3 significant digits.

Source: m5.3.3.2, P7851-1102, Appendix 16.2, Listings 16 and 32; m5.3.4.2, P2938-0212, Section 15.1, Table 11.2.2 and Appendix 16.2, Listing 20.2; m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 11.6 and Appendix 16.2, Listing 24; m5.3.3.5, GS-331007 Population PK Report

上記で GS-331007 を用いた解析の他にも、単独投与及び併用投与の両条件下で同様の方法を使用して、SOF 曝露とウイルス学的応答の関係を探索的に検討した。一般的に、SOF 曝露と有効性反応の関係から、 $E_{\max}$ の曝露-応答について同等の予測が得られた（それぞれ単独投与及び SOF+Peg-IFN+RBV 併用投与での $E_{\max}$ は 80%及び 95%であった）。

早期ウイルス量抑制作用のジェノタイプ間の差を探索するために、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者で、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV を 2 日間併用投与したときの HCV RNA 量

のベースラインからの減少量の平均値を、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に 3 日間併用投与時に認められた減少量の平均値と比較した。比較結果を表 2.7.2 - 60 に示す。これらのデータから、ジェノタイプ 1 (85.4%)、2 (85.0%) 又は 3 (81.5%) の HCV 感染被験者間に同様の早期 HCV RNA 量抑制作用が示された。

表 2.7.2 - 60 未治療のジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 感染患者に対する SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法時の HCV RNA 減少量 (Log₁₀ IU/mL 及び E_{max} に対する割合)

Study	Days of Treatment	N	HCV Genotype	HCV RNA Reduction	
				Observed Mean (%CV) Decrease From Baseline (Log ₁₀ IU/mL)	Mean Response as % of Reference ^a
P7977-0221	3	15	Genotype 1	3.64 (15.3)	85.4
P7977-0523 Groups 2,3,4,6	2	11	Genotype 2	3.62 (9.26)	85.0
P7977-0523 Groups 2,3,4,6	2	29	Genotype 3	3.47 (15.0)	81.5

a Parameter estimates for maximum viral load reduction following treatment with SOF 400 mg +Peg-IFN+RBV (E_{max} + E₀ = 3.40 log₁₀ IU/mL + 0.860 = 4.26) was used as reference; observed mean response within genotypes was expressed as percent of reference.

Note: Parameters are presented to 3 significant digits.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 13 and m5.3.5.1, P7977-0523, Appendix 16.2, Listing 8.1

全体として、本開発プログラム内で単独療法又は Peg-IFN+RBV との併用療法として実施した用量設定試験データから、HCV 治療に 400 mg という SOF の用量選択を裏づける曝露と応答の関係が明らかにされた。

3.5.2 有効性を SVR12 として評価した場合の用量反応関係

第 2 相臨床試験において、SOF の Peg-IFN+RBV との併用投与は、プラセボの Peg-IFN+RBV との併用投与時と比較して、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で著明な抗ウイルス活性を示した (P7977-0221 試験、第 5.3.4.2.1 項)。Peg-IFN+RBV の 48 週投与と SOF を併用投与したところ、プラセボ+Peg-IFN+RBV を投与した場合と比較して、SVR12 率及び SVR24 率がより高値となった。SVR12 率及び SVR24 率は、SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 群 (それぞれ 56.3%及び 56.3%) 及びプラセボ+Peg-IFN+RBV 群 (それぞれ 50.0% 及び 42.9%) と比較して、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 群 (それぞれ 72.2%及び 83.3%) 及び SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 群 (それぞれ 86.7%及び 80.0%) で最も高値であった。SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 群は SVR12 率及び SVR24 率が最も低値であり、ブレイクスルーを認めた被験者の割合及び再燃率が最も高かったことから、投与期間がより長期間となる、以降に実施する臨床試験で評価する治療用量には SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 及び SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV を選択した (P7977-0422 (PROTON) 試験、第 5.3.5.1.5 項)。

P7977-0422 (PROTON) 試験 (第 2.7.3.2.1.2 項) では、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対して SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 又は SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV を 12 週間投与した後に

Peg-IFN+RBV を 12 週間投与した。SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群よりも SOF+Peg-IFN+RBV 投与後の Peg-IFN+RBV 投与期間中のウイルス学的ブレイクスルーが高頻度に認められ、用量 400 mg の SOF によってより高い抗ウイルス活性が得られることが示唆された。

P7977-0724 (ATOMIC) 試験（データは今回の申請に組み入れていない）では、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対して SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV を 12 又は 24 週間にわたって投与した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対し、12 週間の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与は 24 週間の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与と同程度に有効であり、これは SVR12 率及び SVR24 率が 90%を上回ることにより裏づけられた。これらのデータから、第 3 相臨床試験の投与期間を 12 週間として SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV の評価を行うこととした。

第 3 相臨床試験[P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] では、SOF+RBV を投与したジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者及び SOF+Peg-IFN/RBV を投与したジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象に、第 3 相臨床試験での GS-331007 及び SOF の曝露と有効性に関する PK/PD 解析（図示及び単変量ロジスティック回帰）を実施した。

有効性の主要評価項目は SVR12 であり、その定義は第 2.7.3.3.2.2.1 項で示すとおり、治験薬投与終了後 12 週時点で HCV RNA が定量下限未満（25 IU/mL 未満）であることと定義した。

ポピュレーション PK で導出した第 3 相臨床試験に組み入れた HCV 感染被験者から得られた曝露測定量は以下のとおりであった。

- GS-331007 : AUC_{tau} 及び C_{max}
- SOF : AUC_{tau}

被験者／投与群の内訳は以下のとおりであった。

- 未治療のジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者 : SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV、12 週間投与 (GS-US-334-0110 [NEUTRINO])
- 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 : SOF 400 mg+RBV、12 週間投与 (P7977-1231 [FISSION])
- インターフェロンに不適格、不耐容又は治療を受ける意思のないジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 : SOF 400 mg+RBV、12 週間投与 (GS-US-334-0107 [POSITRON])
- 前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 : SOF 400 mg+RBV、12 週間及び 16 週間投与 (GS-US-334-0108 [FUSION])

曝露測定量の四分位数（各治験別）ごとの SVR12 率の図示には以下の項目を含めた。

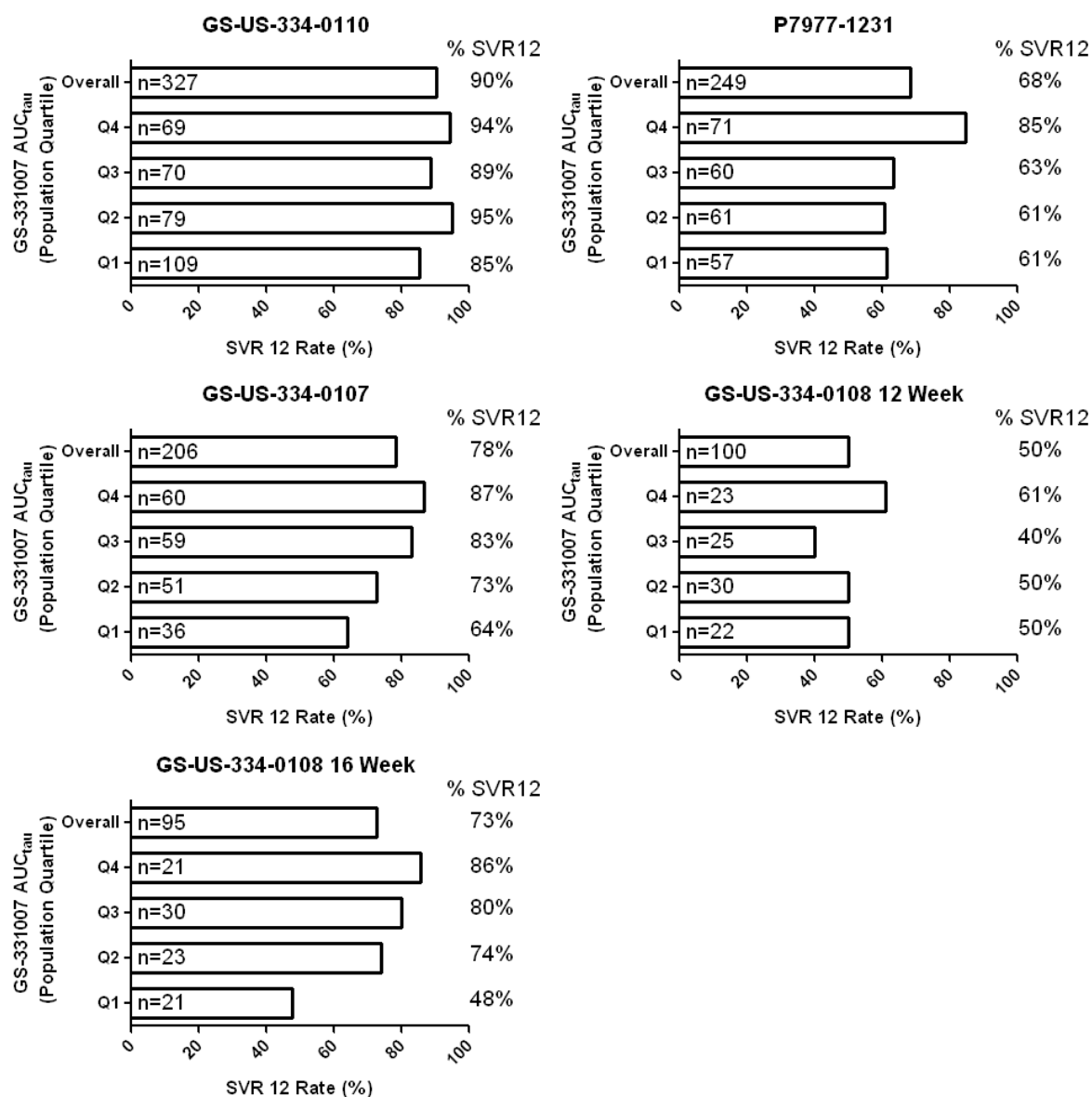
- 曝露測定量の八分位数及び四分位数ごとの被験者／投与群
- 曝露測定量の四分位数及び肝硬変ごとの被験者／投与群
- 曝露測定量の四分位数及び被験者／投与群ごとのジェノタイプ 2 HCV 感染被験者
- 曝露測定量の四分位数及び被験者／投与群ごとのジェノタイプ 3 HCV 感染被験者

ロジスティック回帰分析には以下の項目を組み入れた。

- 連続変数としての薬物動態（単変量）(GS-331007 の $\log AUC_{tau}$)

- カテゴリカル変数（集団を基盤とした曝露の四分位数）としての薬物動態（単変量）（曝露が高いほどウイルス学的不応答のリスクが低下するか否かを評価し、基準治療として Q1 を使用）

GS-331007 の AUC_{tau} を、認められた PK/PD 関係を示す主要な薬物動態測定量とみなした。PK/PD 解析対象集団には、最大の解析対象集団（ $n = 982$ ）のうち、ポピュレーション PK をベースとした GS-331007 の AUC_{tau} 推定値が得られている全被験者（ $n = 977$ ）を組み入れた（PK/PD 解析対象集団と最大の解析対象集団の唯一の差は、前者では GS-331007 の AUC_{tau} 推定値が得られていなかった 5 例を除外したことである）。



Source: Appendix 5.2, Ad Hoc Table 6.1

図 2.7.2 - 5 GS-331007 の AUC_{τ} の四分位別を示す SVR12 率 [HCV RNA < LLOQ (< 25 IU/mL)]
(薬物動態／薬力学解析集団)

各試験を通してジェノタイプ（単変量解析）ごとの HCV 感染被験者における GS-331007 の AUC_{τ} 及び SVR12 間の PK/PD 関係の統計解析を表 2.7.2 - 61 に示す。

表 2.7.2 - 61 多試験における GS-331007 の AUC_{tau} と SVR12 率との薬物動態／薬力学関係の単変量ロジスティック回帰分析

HCV Genotype	Study	N	Population	Statistical Analysis of PK/PD Relationship Between GS-331007 AUC _{tau} and SVR12 Rate	
				GS-331007 Log AUC _{tau} as Continuous Variable	GS-331007 AUC _{tau} as a Categorical Variable: Population Quartiles Significantly Different Than Q1 (p < 0.05) ^a
1,4,5 or 6	GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	327	Treatment Naive	0.046	Q2
2 or 3	P7977-1231 (FISSION)	249	Treatment Naive	p = 0.003	Q4
	GS-US-334-0107 (POSITRON)	206	IFN Ineligible/ Intolerant/ Unwilling	p = 0.002	Q3, Q4
	GS-US-334-0108 (FUSION) 12 Weeks	100	Treatment Experienced	Not Significant ^b	None
	GS-US-334-0108 (FUSION) 16 Weeks	95	Treatment Experienced	p = 0.008	Q3, Q4

Note: parameters are presented to 3 significant digits.

a Quartiles displayed exhibited significantly different SVR12 rates compared to the lowest population quartile (Q1) with p < 0.05.

b Indicates p ≥ 0.05.

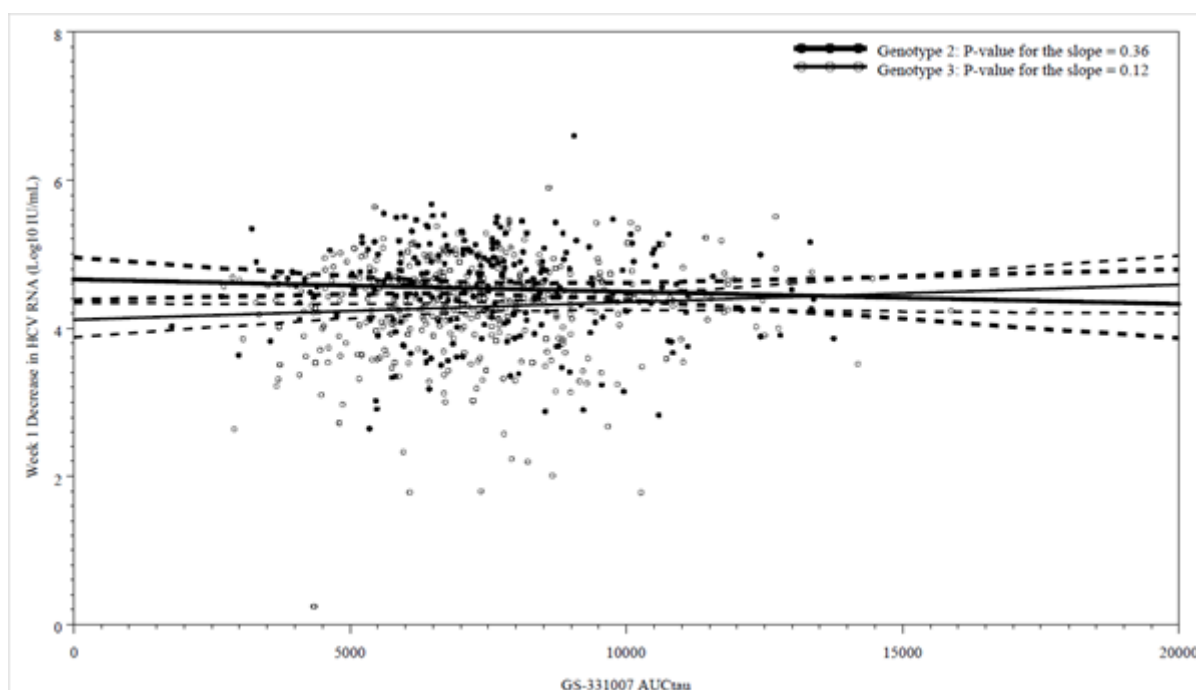
Source: Appendix 5.2, Ad Hoc Tables 2.1.1–2.1.5

試験全体で GS-331007 の AUC_{tau}（連続変数及びカテゴリー変数として解析）と SVR12 の間の関係性を評価した図及び単変量ロジスティック回帰分析で統計学的有意（p < 0.05）となり、PK/PD 関係が有意である可能性が示唆された。ただし、例外として前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者での SOF 400 mg+RBV の 12 週間投与〔GS-US-334-0108（FUSION）試験の 12 週間投与群〕では、有効性が低く、PK/PD 関係を裏づける明確な証拠は認められなかった。第 3 相臨床試験では前治療のあるジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で達成された SVR12 率が低かったことから、追加の探索的評価に次の項目を含めた。1) 治験レベルで使ったのと同一の図示及びロジスティック回帰分析法を用いて、ジェノタイプ 3 の HCV 感染した個々の被験者での曝露-有効性の関係について、更なる探索を実施する。2) ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染被験者での治験薬投与開始後早期の評価時点（Week 1）での HCV RNA 量の減少について検討する。

3.5.2.1 ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV RNA の減少

第 3 相臨床試験では前治療のあるジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で達成された SVR12 率が低値であったことから、投与開始後早期の評価時点（Week 1）での HCV RNA 量の減少を検討して、早期のウイルス動態の差を排除した。本項、第 3.5 章に反映されているように、第 2 相臨床

試験のデータから、SOF 400 mg によってジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 感染被験者をとおして同様の HCV RNA 量減少が得られることが示唆された（表 2.7.2 - 60）。全ての第 3 相臨床試験での投与開始後早期の評価時点（Week 1）での急性期のウイルス動態からは、ジェノタイプ 2 ($4.5 \log_{10}$ IU/mL) 又はジェノタイプ 3 ($4.3 \log_{10}$ IU/mL) の HCV 感染被験者に同様の HCV RNA 量減少が示され（図 2.7.2 - 6）、第 3 相臨床試験で前治療の有無を問わず同一の用量を選択する根拠となった治験薬投与中の PK/PD 解析結果と一致した（付録 5.2、Ad Hoc Table1）。全体として、これらのデータから治験薬投与中の抗ウイルス効果は用量 400 mg の SOF で最適化されること及び HCV のジェノタイプ（すなわち、ジェノタイプ 3）と投与期間によって SVR12 が決まることが示唆された。



Note: the solid lines are linear regression lines; the dashed lines indicate the 95% confidence limits.

Source: Appendix 5.2, Ad Hoc Figure 1

図 2.7.2 - 6 ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者における投与 1 週後（Week 1）での HCV RNA 減少量（対数）と GS-331007 の AUC_{τ}

追加での有効性の PK/PD 解析及び臨時の単変量ロジスティック回帰分析を実施した。結果を付録 5.2 に示す。

3.6 安全性評価項目での薬物動態-薬力学の関係

P7977-0221 試験（第 2.7.3.2.1.1 項）において、検討した用量範囲（SOF 100、200、400 mg+Peg-IFN+RBV、28 日間投与）での血漿中濃度と QTcF の変動との間の PK/PD 関係に、線形的な関係は認められなかった（Pearson の相関係数=-0.2101）。

P7977-0613 試験（本項、第 2.2.9 章）では、治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）

の SOF を健康被験者に単回投与したときの QTc 間隔に対する影響を評価した。400 mg 投与と比較して、1200 mg 投与では、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の C_{max} はそれぞれ、約 3.6、3.2 及び 1.9 倍に増加し、 AUC_{inf} はそれぞれ、3.9、3.6 及び 2.5 倍に増加した。本試験の結果から、モキシフロキサシン（陽性対照）の単回投与によって QTc 間隔（QTcF、QTcB、QTcN 及び QTcI）に予想された効果が示され、本試験には十分な測定感度があることが示され、両側 90%信頼区間の下限は複数時点で 5 msec を上回った。

治療用量である SOF 400 mg 又は治療用量を上回る用量である SOF 1200 mg とプラセボとの間のベースラインで補正した差の平均値及びその両側 90%信頼区間の評価から、SOF には QTcF 間隔延長に対する影響（薬力学的な主要評価項目）がないことが示され、ICH E14 による「QT/QTc 評価試験」における陰性の定義に合致した。90%信頼区間の上限は、投与後の全時点で 10 msec を下回っていた。他の補正方法を用いた場合にも、QTcF 補正式を用いた結果と一致し、治療用量の SOF 及び治療用量を上回る用量の SOF での両側 90%信頼区間の上限は全時点とも 10 msec を下回っていた。

SOF 400 mg、SOF 1200 mg 又はプラセボの投与時、QTc 間隔の絶対値が 480 msec を上回る被験者や、いずれの QTc 補正係数を用いる場合にも投与前ベースライン QTc からの変化が 60 msec を上回る被験者はいなかった。SOF 400 mg 又は SOF 1200 mg の投与を受けた被験者に、QTcF、QTcI 又は QTcN のベースラインからの変化が 30 msec を上回る被験者はいなかった。本結果からは、SOF を投与された被験者での ECG 又は波形の臨床的に重要な変化は示されなかった。QTcF と SOF、GS-566500 又は GS-331007 の血漿中濃度との間に相関性は認められず、QTc 値が濃度に非依存的であることが示された。これに加えて、重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常又はバイタルサインや身体検査所見の変化は認められなかった。SOF 1200 mg に有害な作用は認められず、有害事象の頻度及び重症度はプラセボ群及び SOF 400 mg 投与群で報告された有害事象と同様であった。潜在的催不整脈作用のシグナルとなる有害事象の発現はなかった。

治療用量を上回る用量（SOF 1200 mg）での GS-331007（ AUC_{tau} 、 C_{max} ）及び SOF（ AUC_{tau} ）の平均曝露は、第 3 相臨床試験で得られた平均曝露（ポピュレーション PK での曝露）よりもそれぞれ 3.8、3.6 及び 2.9 倍高値であり、過量投与や薬物相互作用の場合であっても QTc に関する GS-331007 及び SOF の安全域は十分であることが示された。

SOF+RBV 及び SOF+Peg-IFN+RBV の安全性プロファイルは、それぞれ RBV 及び Peg-IFN+RBV の予想される安全性プロファイルと一致した。安全性データを「臨床的安全性の概要」（第 2.7.4 項）に要約した。

海外第 3 相臨床試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験] の SOF+RBV 12 週間投与群及び SOF+RBV 16 週間投与群のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の併合集団で最も高頻度に報告された有害事象は、疲労（SOF+RBV 12 週間投与：40.5%、SOF+RBV 16 週間投与：46.9%）、頭痛（SOF+RBV 12 週間投与：23.3%、SOF+RBV 16 週間投与：32.7%）、不眠症（SOF+RBV 12 週間投与：16.1%、SOF+RBV 16 週間投与：28.6%）及び悪心（SOF+RBV 12 週間投与：20.1%、SOF+RBV 16 週間投与：20.4%）であった（第 2.7.4.2.1.1.1.2 項、表 2.7.4 - 18）。RBV の溶血性貧血作用と一致して、SOF+RBV 投与で

最も高頻度に報告された臨床検査値異常はヘモグロビン減少であった（第 2.7.4.3.1.2 項、表 2.7.4-34）。SOF+RBV 投与（ジェノタイプ 2 又は 3）で高頻度に報告された有害事象及び臨床検査値異常の詳細はそれぞれ第 2.7.4.2.1.1.1 項並びに第 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.3.2 項に示す。

海外第 3 相臨床試験 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] のデータによるポピュレーション PK モデル構築から導いた GS-331007 及び SOF 曝露量と、第 2.7.4.2.1.1.2 項及び第 2.7.4.3.1.2 項で述べた比較的良好に見られる有害事象又は臨床検査値異常を含む安全性パラメータとの対比から、GS-331007 及び SOF の曝露量と安全性の関係に関する PK/PD 解析を実施した。

ポピュレーション PK から導出した第 3 相臨床試験に組み入れた HCV 感染被験者から得られた曝露測定量は以下のとおりであった。

- GS-331007 : AUC_{tau} 及び C_{max}
- SOF : AUC_{tau}

安全性の測定量は以下のとおりであった。

- 疲労、頭痛、悪心、不眠症又は易刺激性の有無
- ヘモグロビンのベースラインからの減少の最大値

対象とした投与群は以下のとおりであった。

- SOF+Peg-IFN+RBV、12 週間投与 (GS-US-334-0110 [NEUTRINO])
- SOF+RBV、12 週間投与 (P7977-1231 [FISSION]、GS-US-334-0107 [POSITRON] 及び GS-US-334-0108 [FUSION] の Group 1)
- SOF+RBV、16 週間投与 (GS-US-334-0108 [FUSION] の Group 2)

曝露と安全性の関係の図示には以下の項目を含めた。

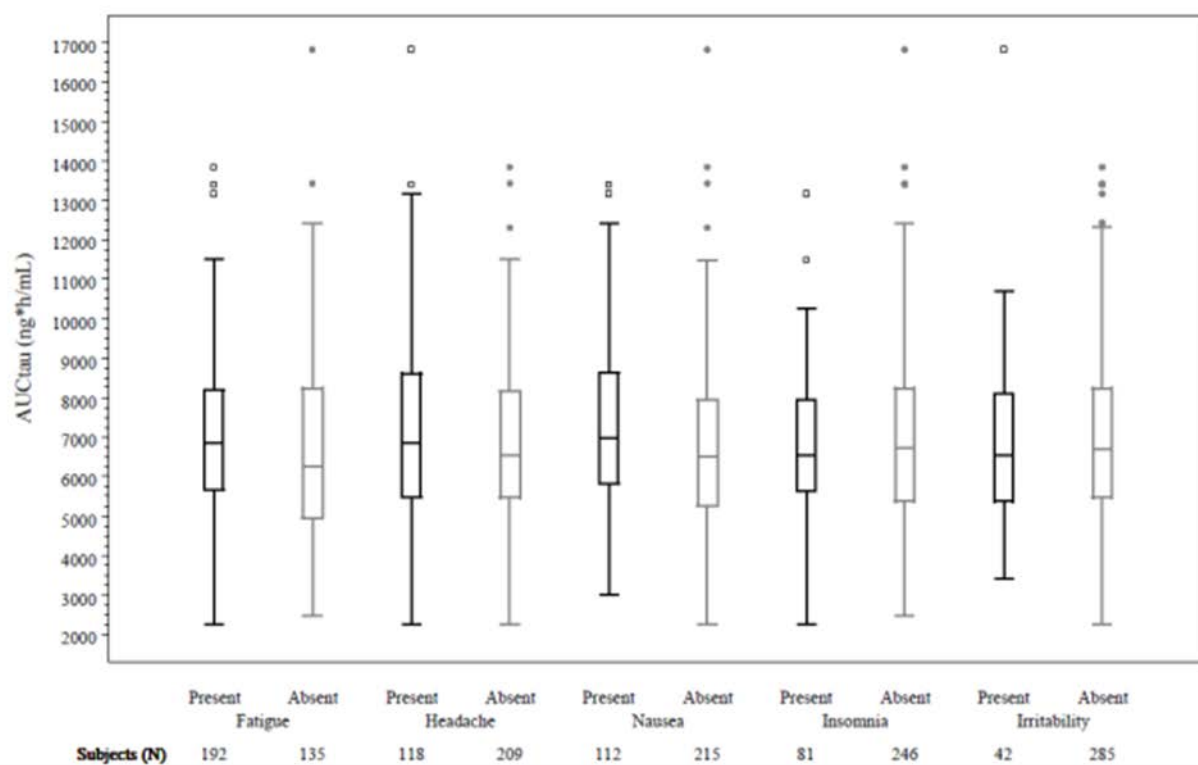
- 投与群別に安全性測定量の有無別で示した曝露の箱ヒゲ図（ボックスプロット）
- 投与群別に曝露測定量の四分位数ごとにヘモグロビン減少量最大値を示した箱ヒゲ図

3.6.1 GS-331007 の AUC_{tau} と安全性測定量との間の関連性

SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での GS-331007 の AUC_{tau} と有害事象発現率（有無）との関連性を、それぞれ図 2.7.2 - 7、図 2.7.2 - 8 及び図 2.7.2 - 9 に示す。GS-331007 の AUC_{tau} は、疲労、頭痛、悪心、不眠症又は易刺激性の発現の有無を問わず同程度で、曝露と有害事象と間に問題となる発現傾向は認められなかった。

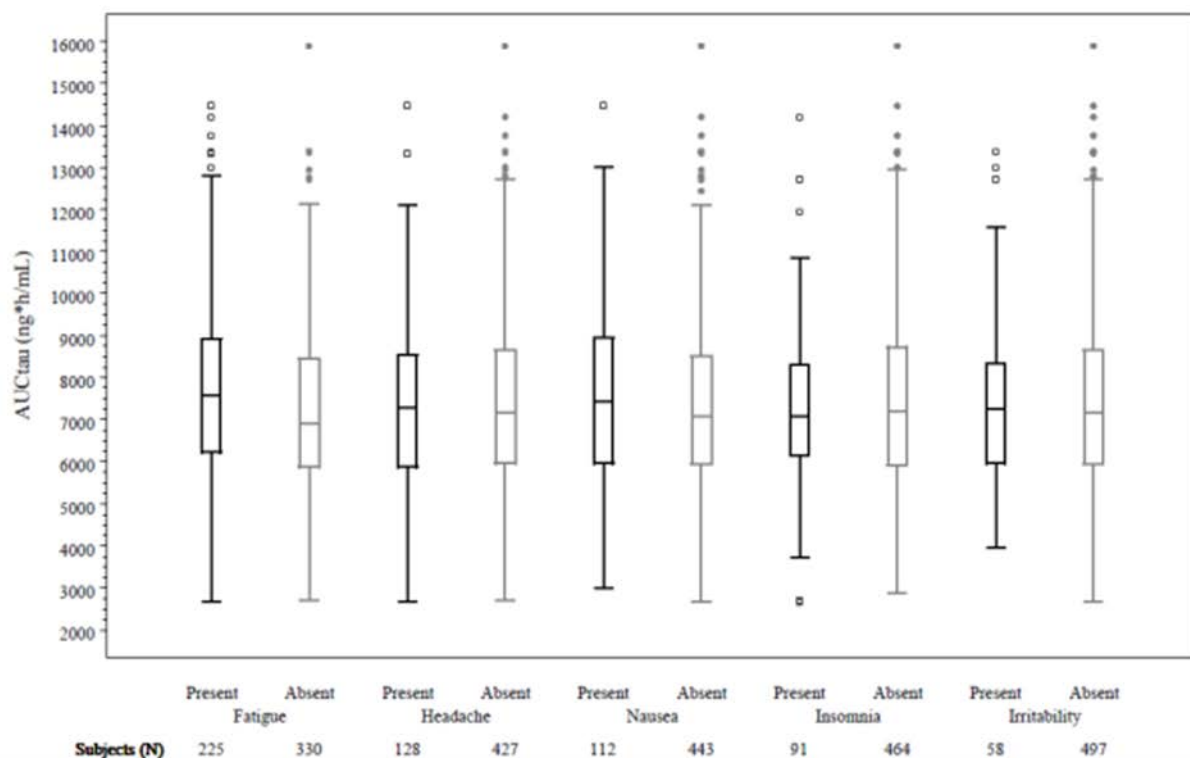
SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での GS-331007 の AUC_{tau} の四分位数ごとに、ヘモグロビンのベースラインからの減少量の最大値との間の関連性も検討した。検討をそれぞれ図 2.7.2 - 10、図 2.7.2 - 11 及び図 2.7.2 - 12 に示す。GS-331007 の AUC_{tau} の全ての四分位数にわたって、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の最大値は同程度で、曝露と臨床検査項目の変動との間にも問題となる傾向は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg



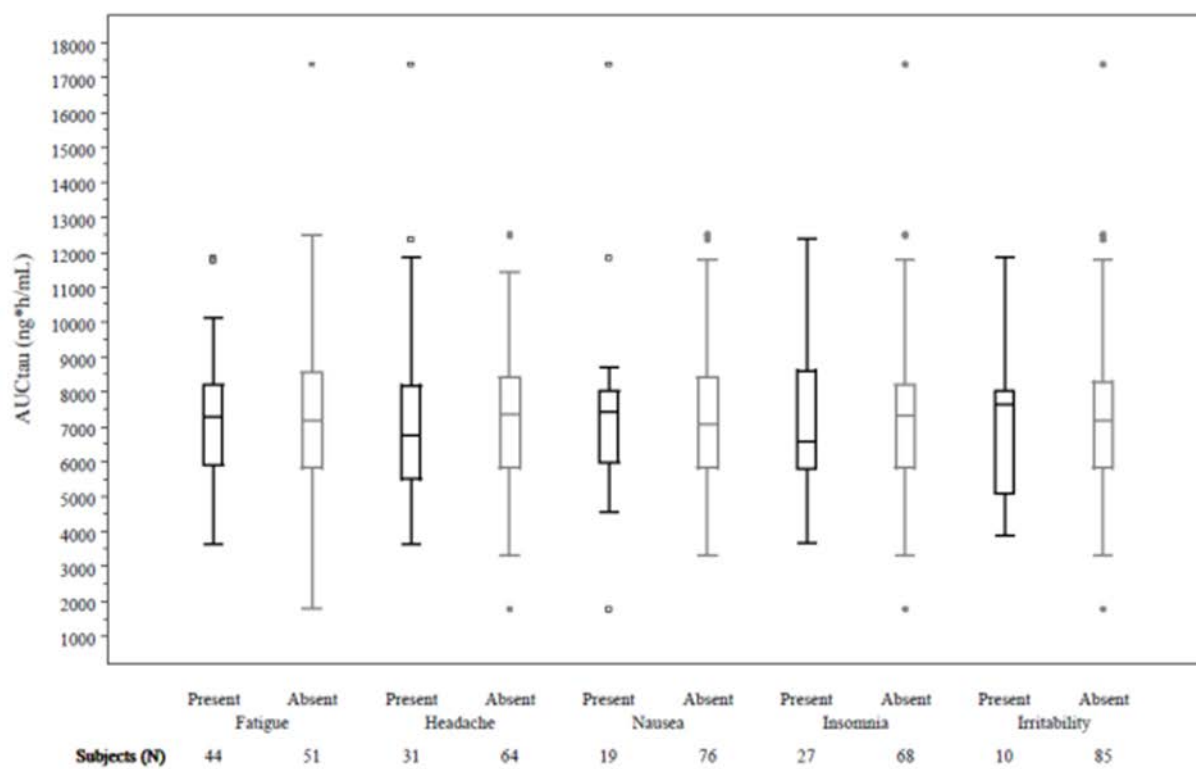
Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.1

図 2.7.2 - 7 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す
GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



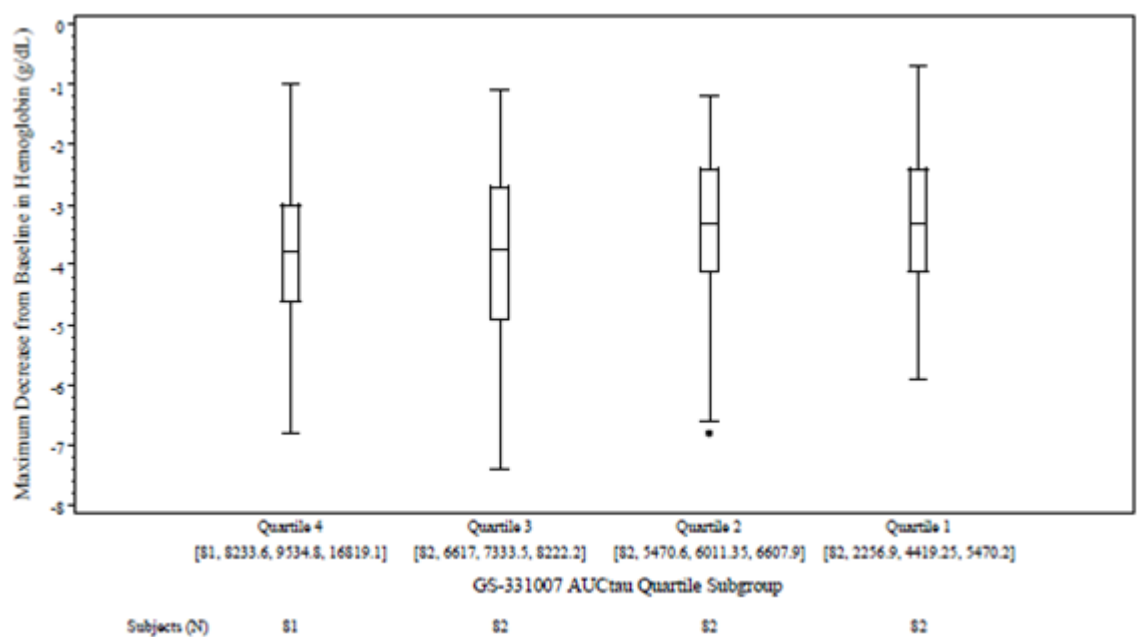
Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.1

図 2.7.2 - 8 SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



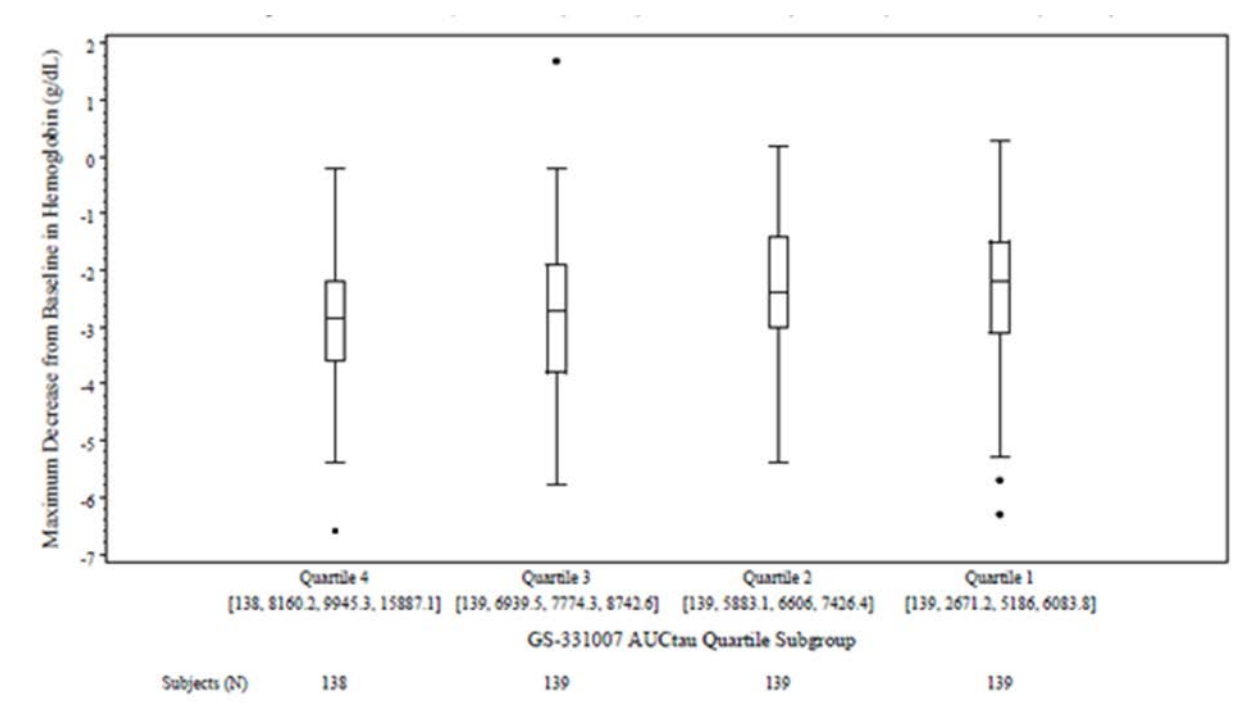
Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.1

図 2.7.2 - 9 SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).
Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.1

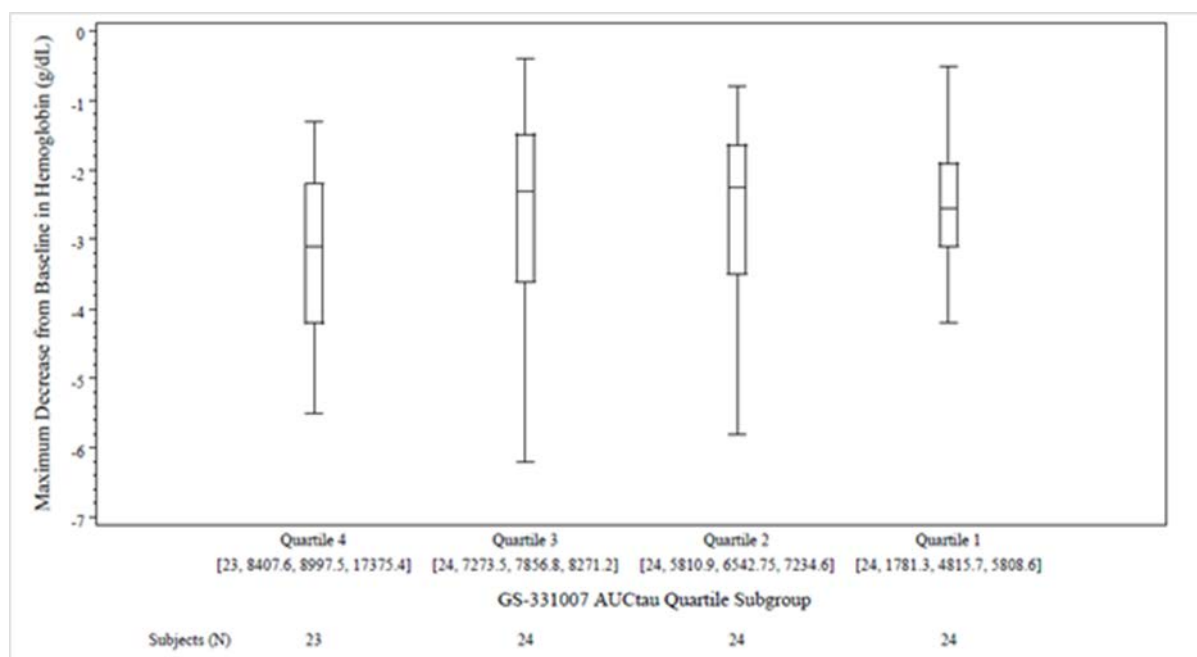
図 2.7.2 - 10 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.1

図 2.7.2 - 11 SOF+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.1

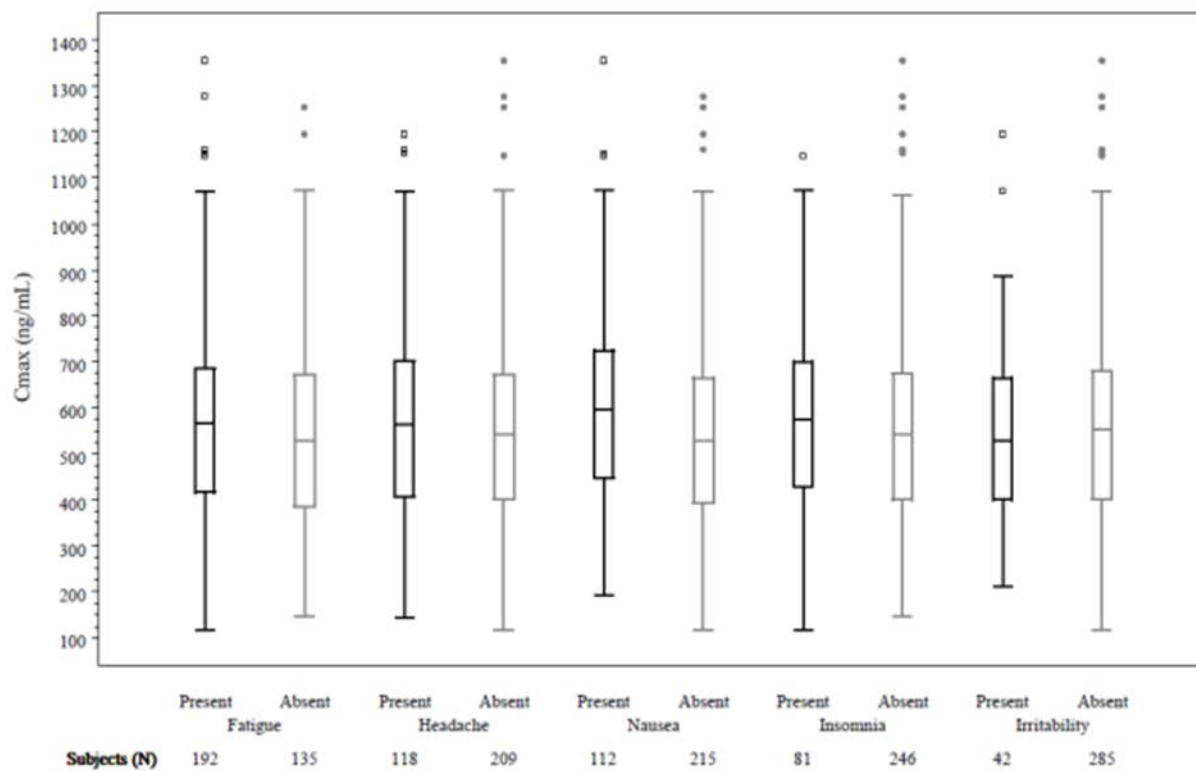
図 2.7.2 - 12 SOF+RBV 16 週間投与群における GS-331007 の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)

3.6.2 GS-331007 の C_{max} と安全性測定量との間の関連性

SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での GS-331007 の C_{max} と有害事象発現率（有無）との関連性を、それぞれ図 2.7.2 - 13、図 2.7.2 - 14 及び図 2.7.2 - 15 に示す。GS-331007 の C_{max} は、疲労、頭痛、悪心、不眠症又は易刺激性の発現率と関係なく類似しており、曝露と有害事象との間に問題となる発現傾向は認められなかった。

SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での GS-331007 の C_{max} の四分位数とヘモグロビンのベースラインからの減少量の最大値との間の関連性も検討した。検討結果をそれぞれ図 2.7.2 - 16、図 2.7.2 - 17 及び図 2.7.2 - 18 に示す。GS-331007 の C_{max} の全ての四分位数にわたって、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の最大値は類似しており、曝露と臨床検査項目の変動との間にも問題となる傾向は認められなかった。

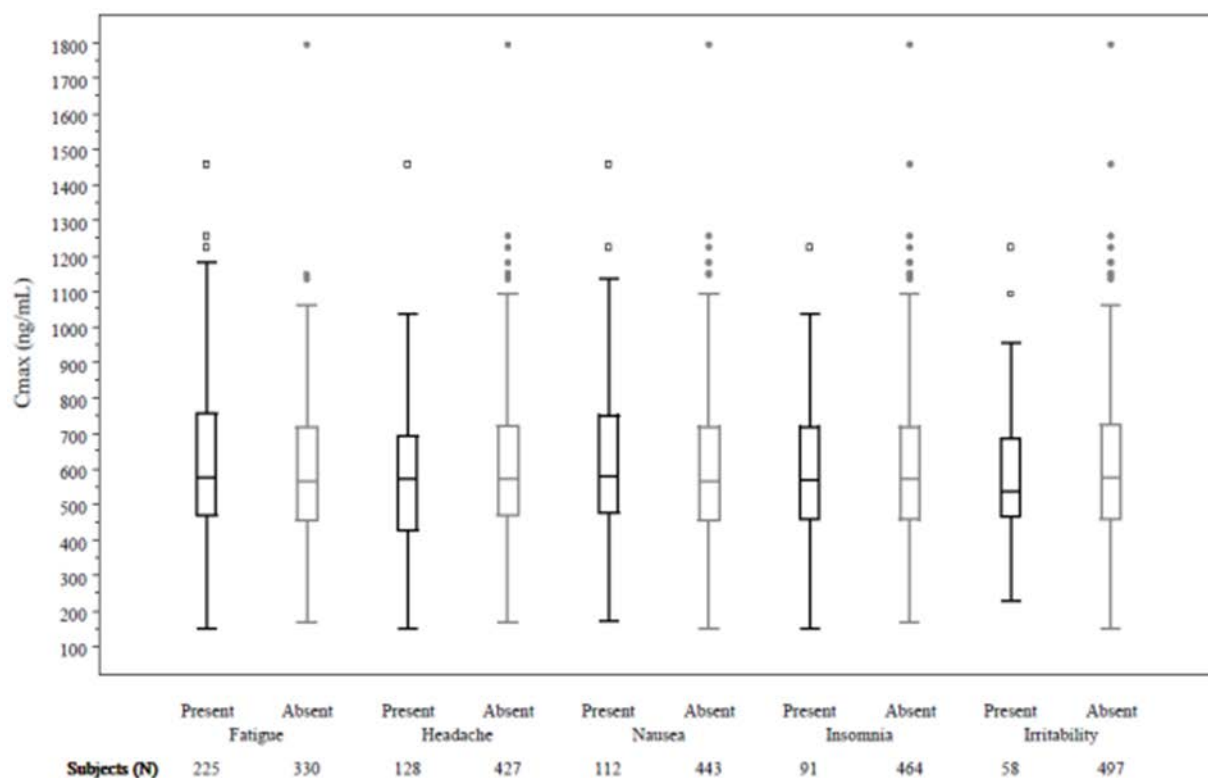
2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg



Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.2

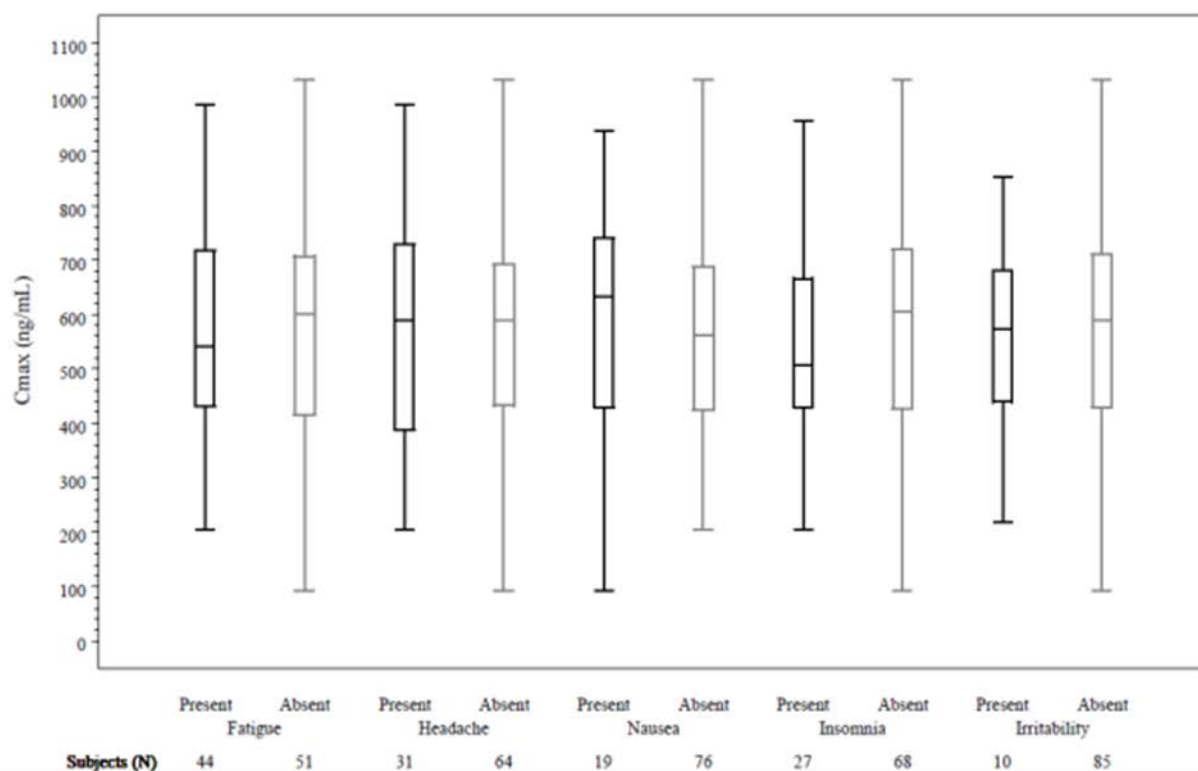
図 2.7.2 - 13 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す
GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ® 錠 400 mg



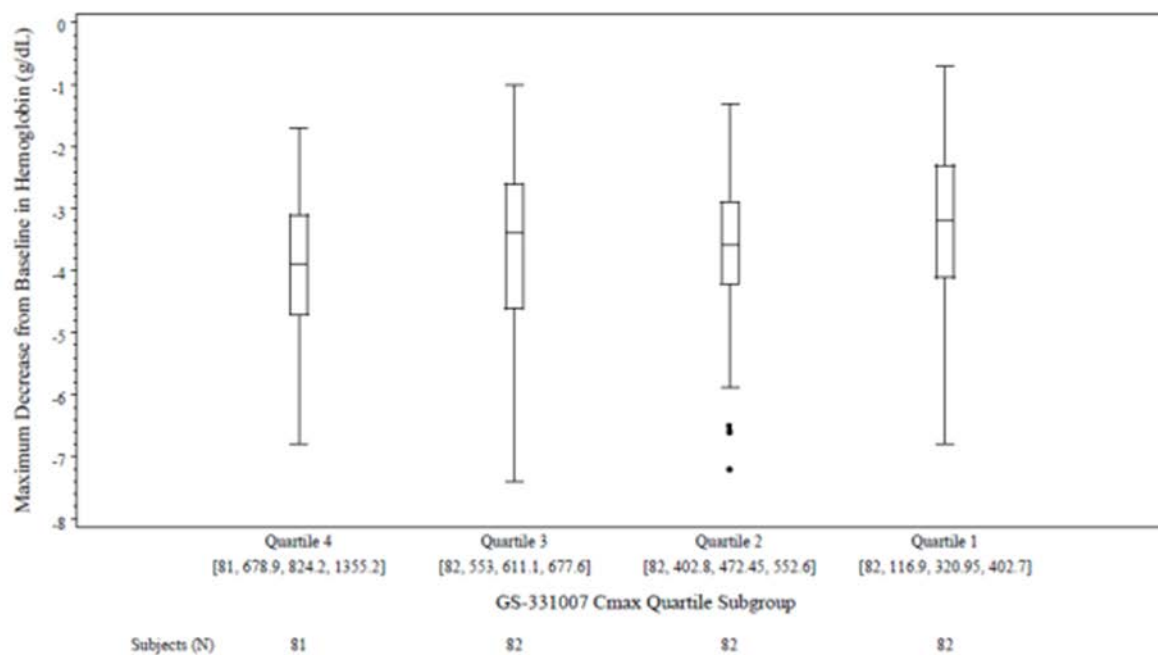
Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.2

図 2.7.2 - 14 SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.2

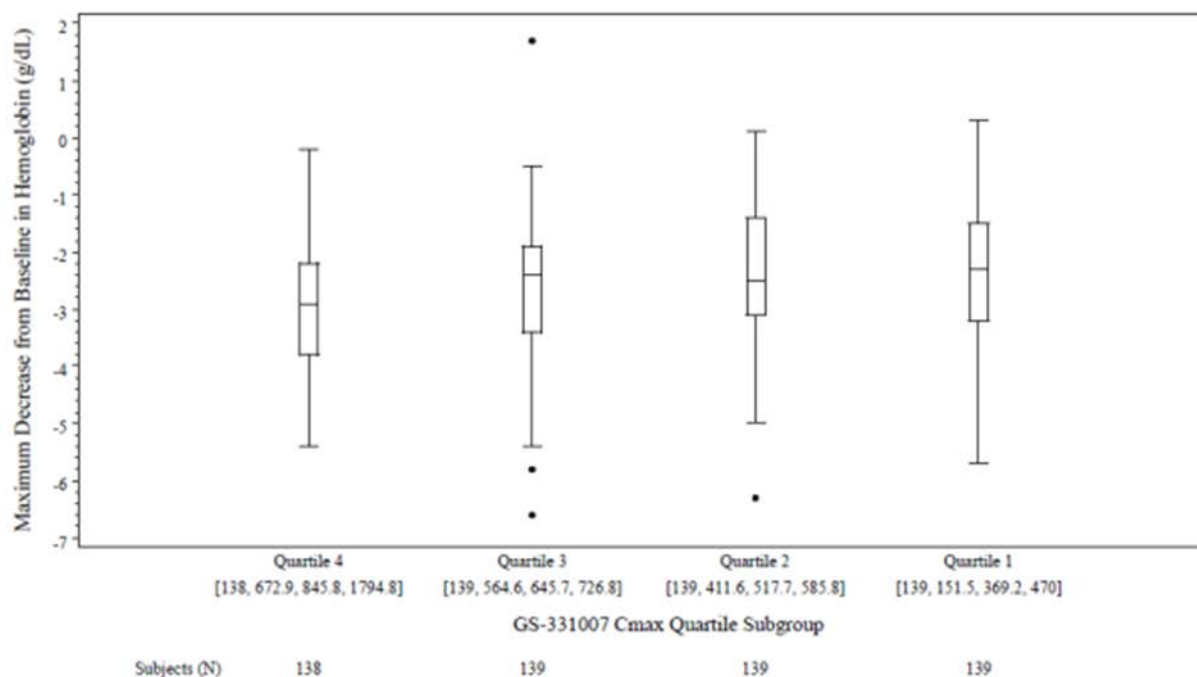
図 2.7.2 - 15 SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.2

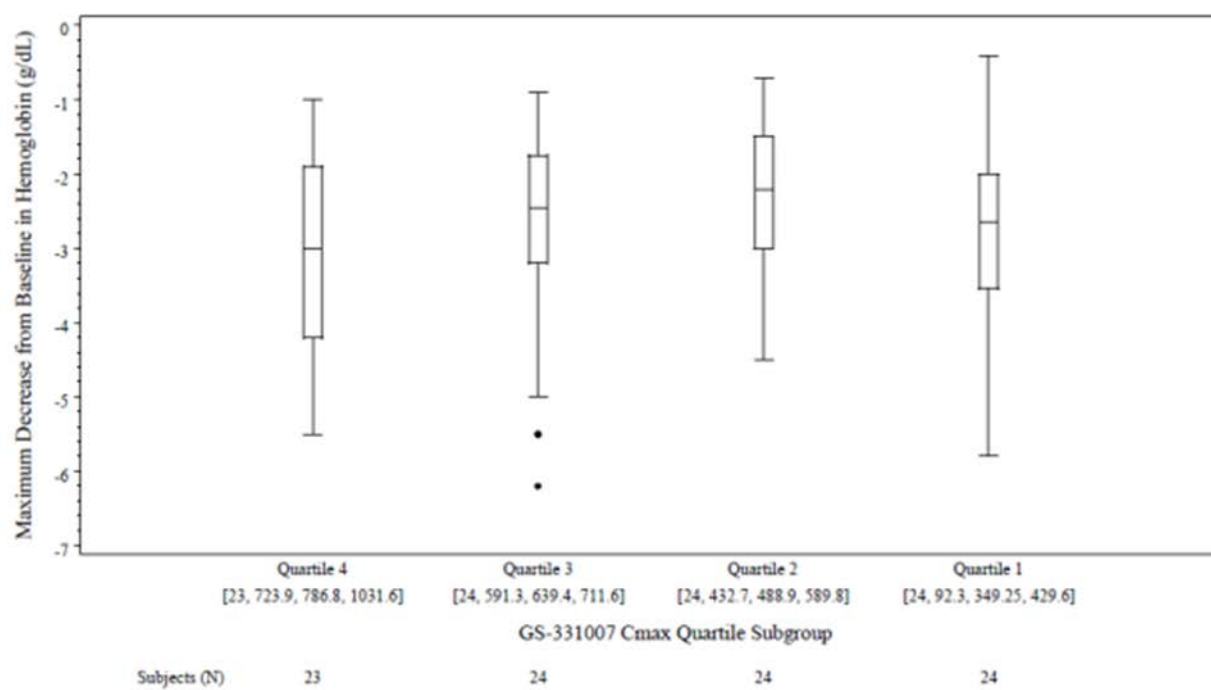
図 2.7.2 - 16 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.2

図 2.7.2 - 17 SOF+RBV 12 週間投与群における GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.1.2

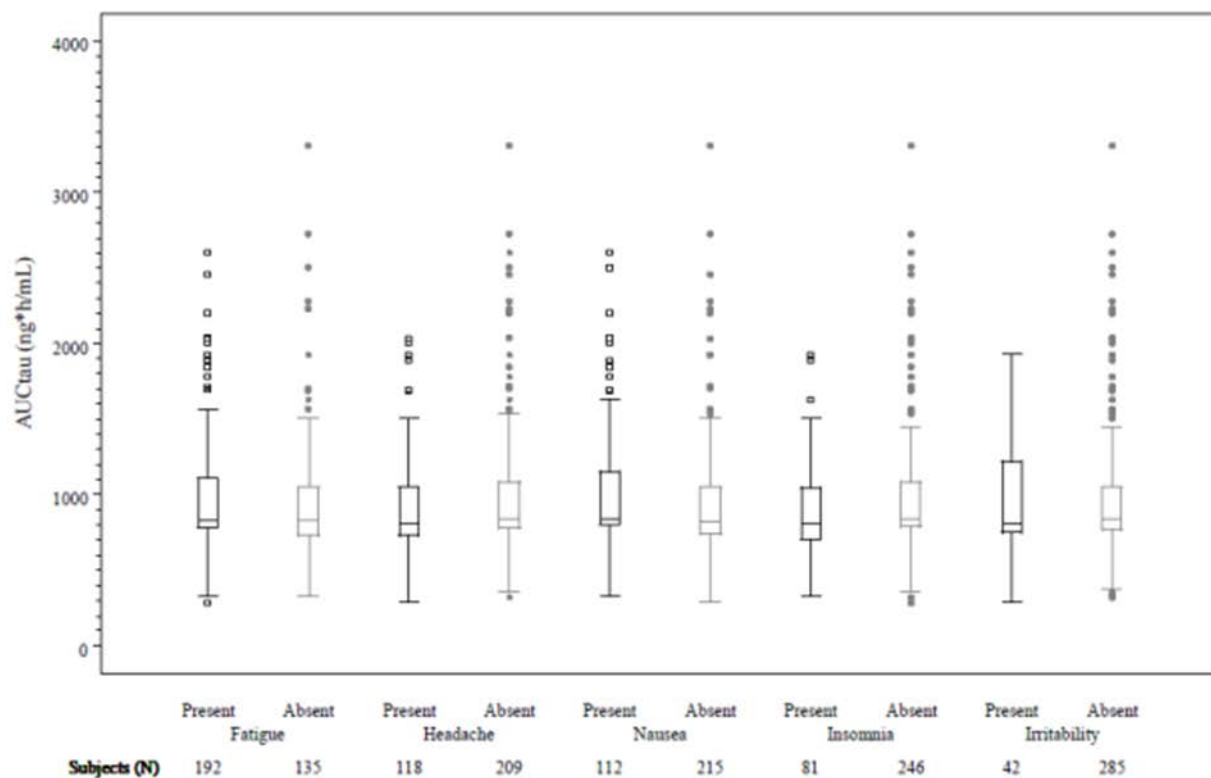
図 2.7.2 - 18 SOF+RBV 16 週間投与群における GS-331007 の C_{max} (ng/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)

3.6.3 SOF の AUC_{tau} と安全性測定量との間の関連性

SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での SOF の AUC_{tau} と有害事象発現率（有無）との関連性を、それぞれ図 2.7.2 - 19、図 2.7.2 - 20 及び図 2.7.2 - 21 に示す。SOF の AUC_{tau} は、疲労、頭痛、悪心、不眠症又は易刺激性の発現率と関係なく類似しており、曝露と有害事象と間に問題となる発現傾向は認められなかった。

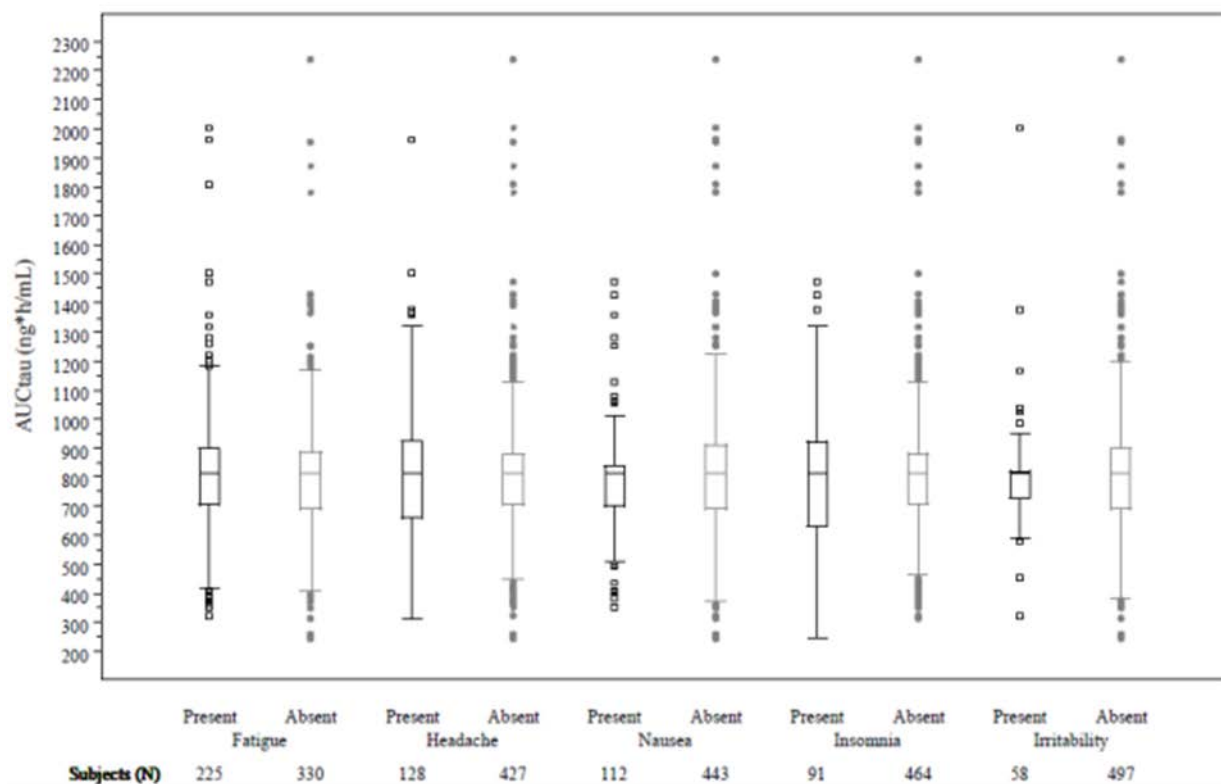
SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与、SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 16 週間投与での SOF の AUC_{tau} の四分位数とヘモグロビンのベースラインからの減少量の最大値との間の関連性も検討した。検討結果をそれぞれ図 2.7.2 - 22、図 2.7.2 - 23 及び図 2.7.2 - 24 に示す。SOF の AUC_{tau} の全ての四分位数にわたって、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の最大値は類似しており、曝露と臨床検査項目の変動との間にも問題となる傾向は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg



Source: Appendix 5.2, Figure 2.2.1

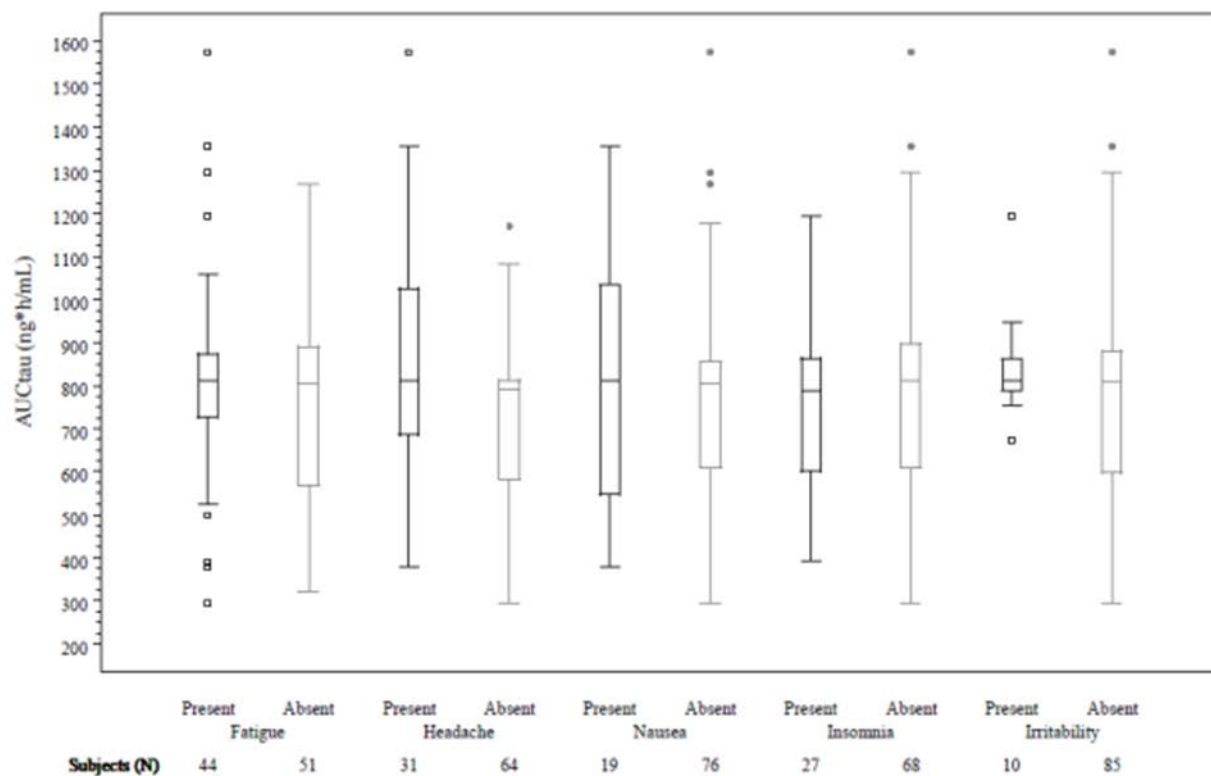
図 2.7.2 - 19 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別を示す SOF の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Source: Appendix 5.2, Figure 2.1.1

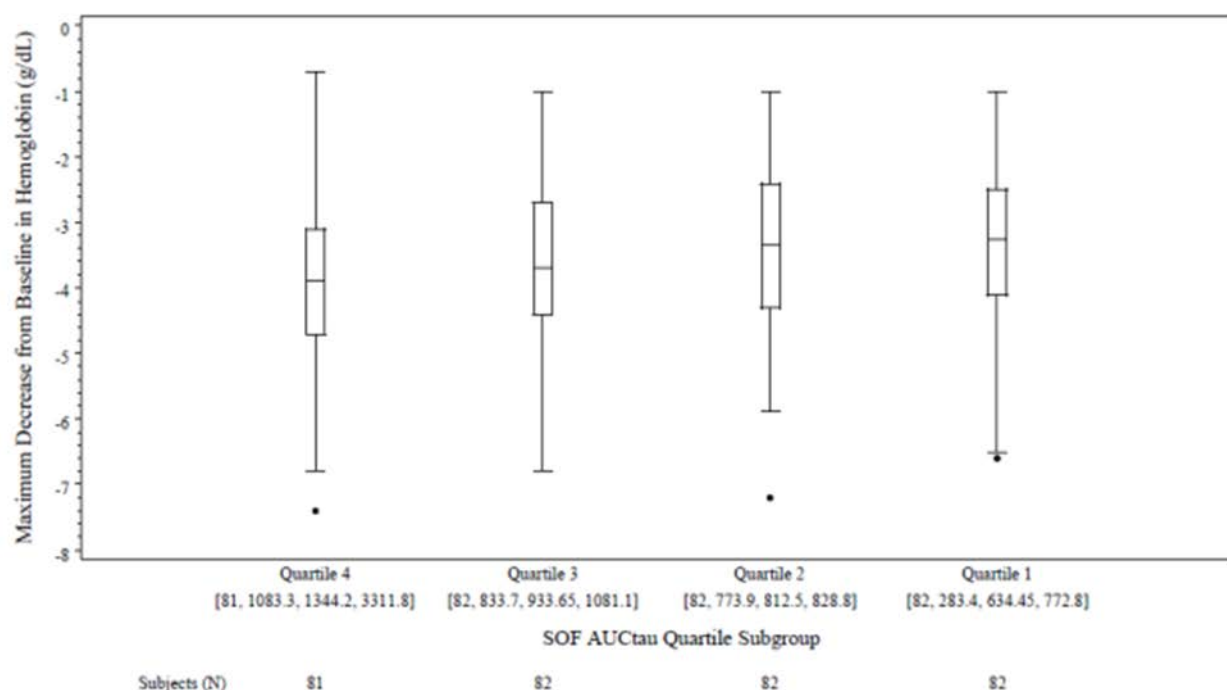
図 2.7.2 - 20 SOF+RBV 12 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す SOF の AUC_{τ} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg



Source: Appendix 5.2, Figure 2.2.1

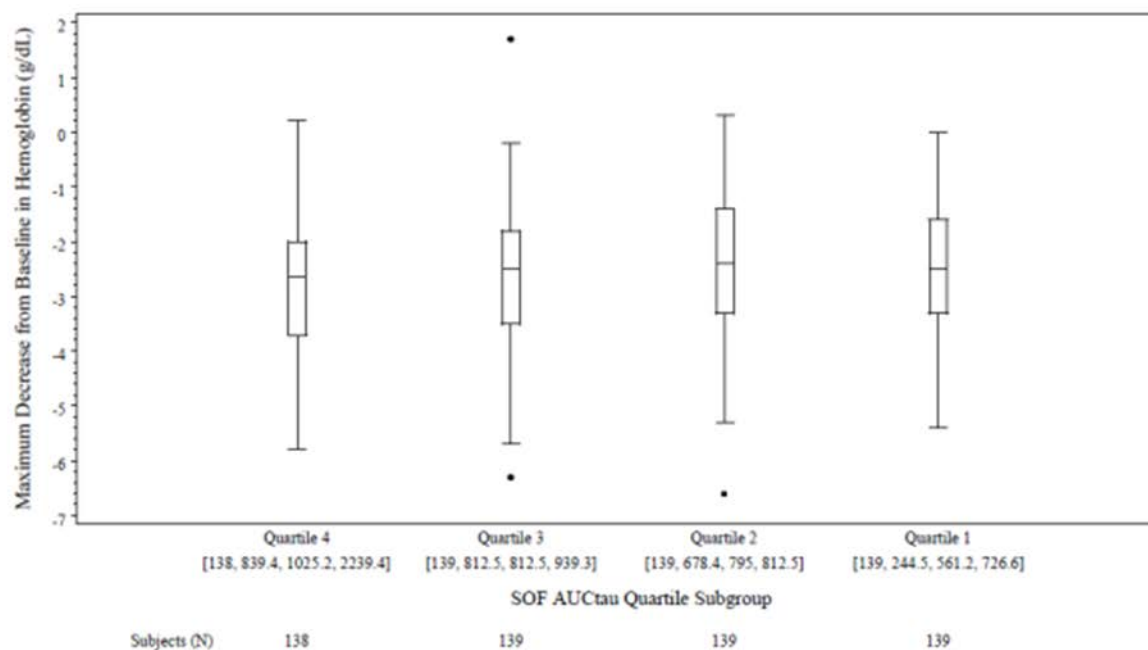
図 2.7.2 - 21 SOF+RBV 16 週間投与群における特定の有害事象の有無別に示す SOF の AUC_{tau} (ng·h/mL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.2.1

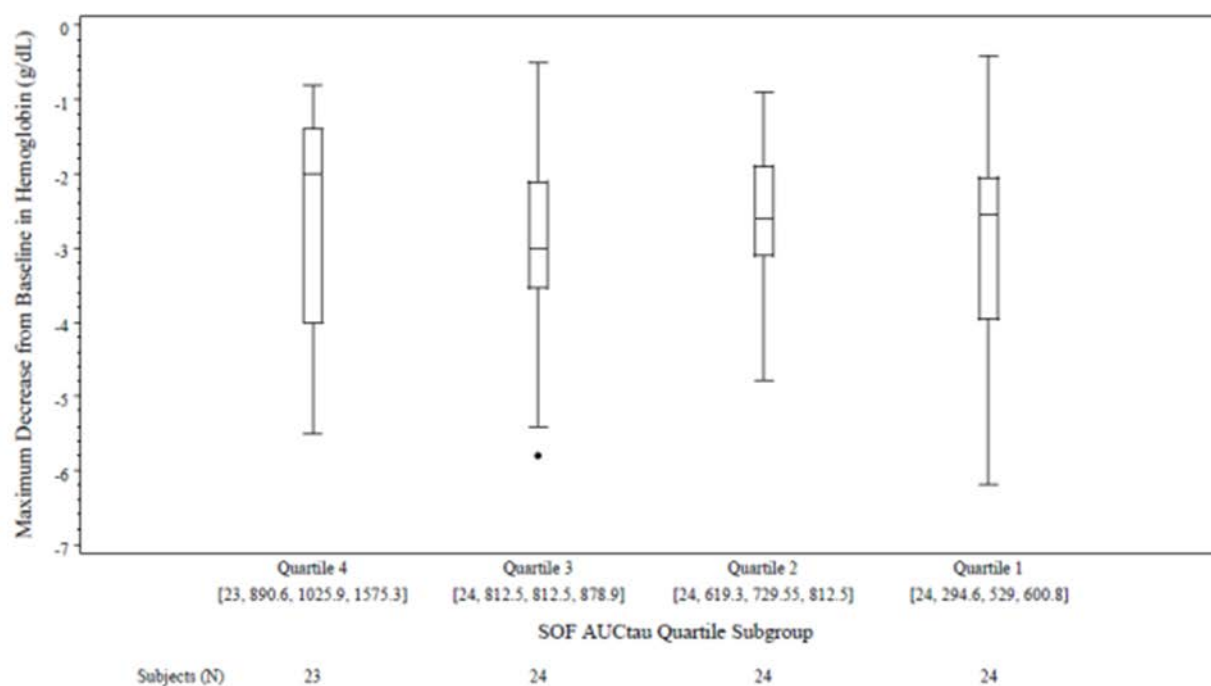
図 2.7.2 - 22 SOF+Peg-IFN+RBV 12 週間投与群における SOF の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.2.1

図 2.7.2 - 23 SOF+RBV 12 週間投与群における SOF の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態／薬力学解析集団)



Note: Values in brackets are (N, minimum, median, maximum).

Source: Appendix 5.2, Figure 3.2.1

図 2.7.2 - 24 SOF+RBV 16 間投与群における SOF の AUC_{tau} (ng·h/mL) の四分位別に示す最大ヘモグロビン減少量 (g/dL) の箱ヒゲ図 (薬物動態/薬力学解析集団)

追加の安全性の PK/PD 解析及び臨時の単変量ロジスティック回帰分析を実施した。結果を付録 5.2 に示す。

4. 特別な試験

4.1 ウイルス学的試験の概要

4.1.1 非臨床ウイルス学的試験

非臨床ウイルス学試験については、第 2.6.2 項に示した。

4.1.2 臨床ウイルス学的試験

臨床ウイルス学的統合解析結果の詳細は、第 2 相統合ウイルス学的試験報告書（第 2 相 iVSR）（第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009）及び第 2/3 相統合ウイルス学的試験報告書（第 2/3 相 iVSR）（第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024）に記載している。

4.1.2.1 第 2 相臨床試験 5 試験のウイルス学的統合解析

第 2 相臨床試験の 5 試験 [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験、P7977-0724 (ATOMIC) 試験、P7977-0523 (ELECTRON) 試験及び P2938-0721 (QUANTUM) 試験] を統合したウイルス学的解析を実施した。耐性解析は、ウイルス学的治療不成功により SVR24 が得られなかった又は治験薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者の血漿 HCV 試料について実施した。

4.1.2.1.1 ベースライン時の耐性データ

第 2 相臨床試験 5 試験で SOF を投与した 671 例の被験者（ジェノタイプ 1 : 533 例、ジェノタイプ 2 : 44 例、ジェノタイプ 3 : 78 例、ジェノタイプ 4 : 11 例、ジェノタイプ 6 : 5 例）を含む 711 例の全被験者でベースライン時の NS5B の集団シークエンシングを実施し、702 例で塩基配列が得られた。S282T 変異はジェノタイプ 1~6 レプリコンで SOF の主要な NS5B RAM として、これまでに *in vitro* で確認されていた [PC-334-2010 報告書（第 4.2.1.1.2 項）]。集団シークエンシングにより塩基配列が得られた 702 例の被験者のうち、ベースラインで S282T 変異が検出された例はなかった。大半のレジメンで SOF は RBV と併用投与されていたため、SOF を投与した被験者において、RBV を含むレジメン投与でウイルス学的治療不成功であった被験者からこれまでに検出された NS5B 変異である T390I 及び F415Y 変異の有無もベースラインで検討した¹。SOF を含むレジメンの投与を受けた被験者で塩基配列が得られた 662 例のうち、20 例においてベースラインで T390I 又は F415Y の完全変異体又は変異型と野生型の混合体が検出された。両変異体が同時に認められた例はなく、この 20 例のうち 17 例が SVR24 を達成した（本項、第 4.1.2.1.2 章）。

4.1.2.1.2 耐性解析集団のシーケンス解析

第2相臨床試験でSOFを投与した被験者671例中76例がRAPとして適格であった。76例中75例で集団シーケンシングによりベースライン後のNS5B塩基配列が得られた。RAPの76例中73例で大規模シーケンシングを実施した。集団シーケンシング又は大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）によりS282T変異が検出されたのは1例のみであり、残りの被験者では検出されなかった。ベースライン後にS282T変異が検出された1例はジェノタイプ2b HCV感染のSOF単独投与の被験者であった。

また、RBVのウイルス学的治療不成功と関連するNS5B変異のT390I又はF415Y変異の有無もベースライン後の試料で検討した。ベースライン後にT390I又はF415Y変異が検出されたのは、3例のみであった。いずれの被験者においても、同じ変異体又は変異型と野生型の混合体がベースライン時にも検出されており、これらの変異は薬剤投与による影響を受けていないことが示唆された。さらに、ベースライン時に20例の被験者でT390I又はF415Y変異が検出されたが、3例のみがRAP解析に組入れ可能であった。これらの被験者において、ベースライン時に検出されたこれらの変異が、SOF+RBV又はSOF+RBV+Peg-IFN投与でのウイルス応答に影響を与えた可能性はないと考えられた。具体的には、これらの変異はベースライン時にジェノタイプ4又は6のHCV感染群の16例中4例（25%）で検出されたが、これらの被験者のうちRAPと判定された被験者はなく（いずれもSVRを達成）、この被験者集団におけるT390I又はF415Y変異の高い保有率がSOF+RBV又はSOF+RBV+Peg-IFN投与での治療成績に影響することはないことが示唆された。

4.1.2.1.3 耐性解析集団の薬剤感受性解析

RAP被験者では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で、NS5B領域にベースラインからの置換が検出された。これらの変異のうち、6個のNS5B変異が完全変異体又は変異型と野生型の混合体として各3例以上の被験者で認められた（表2.7.2-62）。これらの変異を含む被験者由来NS5B塩基配列の薬剤感受性を解析したところ、SOF又はRBVに対する感受性低下は認められなかった。これらの変異体の薬剤感受性をさらに確認するために、6個中5個の変異をそれぞれレプリコン細胞に導入した。被験者由来のNS5B塩基配列を用いた場合と同様に、変異導入レプリコンを用いた場合でもSOF又はRBVに対する感受性に変化は認められなかったことから、いずれの変異でもSOF又はRBVに対する感受性は変化しないことが示された（表2.7.2-63）。

表 2.7.2 - 62 第 2 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた
NS5B アミノ酸置換及び薬剤感受性

NS5B Amino Acid Position	Amino Acid Changed	Number of Subjects with Developed Substitution	Phenotyped Subjects with Developed Substitution	Substitution Observed	Genotype	Reference Amino Acid	SOF EC ₅₀ FC vs Ref	SOF EC ₅₀ FC vs BL	RBV EC ₅₀ FC vs Ref	RBV EC ₅₀ FC vs BL
11	11I	4	1125	V11V/I	1a	V11	0.71	0.91	0.62	0.93
			7397	V/I11I	1a	V12	0.13	0.62	0.03	0.23
62	62N	5	1170	S/N62N	1a	S62	0.78	1.3	ND	ND
			20100	S62S/N	1a	S62	0.63	1.3	1.8	1.8
			1107	S/N62N	1a	S62	0.77	0.97	0.83	1
110	110S	5	7335	C/S110S	1a	C110	0.43	1.2	0.81	1
			20220	N/S110S	1b	N110	0.67	1.2	0.74	1.2
			5093	N/S110S	1b	N110	0.77	1.1	0.89	1.3
			1184	N/S110S	1b	N110	0.58	1.1	ND	ND
			20319	C/S110S	1a	C110	0.33	0.69	0.76	0.81
130	130N	3	20100	S130S/N	1a	S130	0.63	1.3	1.8	1.8
			7294	T130N	1b	T130	0.94	1.1	0.87	0.99
			20154	T/N130N	3a	T130	1.9	1.1	0.58	0.62
300	300Q	4	20362	R/Q300Q	1a	R300	0.68	1.2	1.4	1.2
			1125	R300R/Q	1a	R300	0.71	0.91	0.62	0.93
206	206K	3	1089	Q206Q/K/R	1a	Q206	0.87	0.88	1.6	0.89
			1170	Q/K206K	1a	Q206	0.78	1.3	ND	ND
			20159	Q/K206K	1a	Q206	0.52	1.0	1.1	1.3

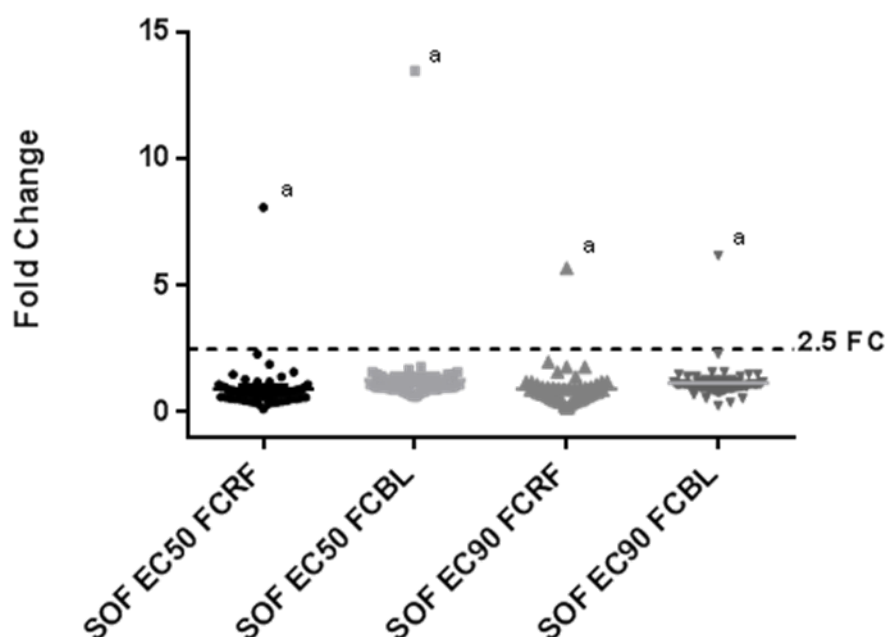
ND = not determined; FC = fold change; Ref = reference; BL = baseline
Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

表 2.7.2 - 63 第 2 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた NS5B 部位特異的アミノ酸置換の
薬剤感受性解析

Genotype	Substitution	Amino Acid Position	Fitness (% Relative to Wild Type)	EC ₅₀ (nM)		Fold Change EC ₅₀ vs Wild Type	
				SOF	RBV	SOF	RBV
1a	Wild Type	—	100 ± 8.36	38.34 ± 6.4	17.11 ± 3.1	—	—
	V11I	11	215 ± 15	22.80 ± 5.3	18.99 ± 2.6	0.59	1.11
	S62N	62	214 ± 12.7	36.35 ± 2.2	15.76 ± 0.6	0.95	0.92
	C110S	110	292 ± 26	42.70 ± 10	20.29 ± 4.4	1.11	1.19
	R300Q	300	146 ± 2.15	40.28 ± 6.2	16.79 ± 0.2	1.05	0.98
1b	Wild Type	—	100 ± 0.60	38.29 ± 5.4	9.90 ± 0.7	—	—
	N110S	110	166 ± 2.90	35.83 ± 3.8	8.61 ± 0.2	0.94	0.87
	T130N	130	71 ± 2.73	37.8 ± 3.8	8.70 ± 0.6	0.99	0.88
3a	Wild Type	—	100 ± 0.5	30.89 ± 4.5	5.98 ± 1.0	—	—
	T130N	130	138 ± 5.85	32.59 ± 0.2	7.53 ± 0.2	1.06	1.26

Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

RAP 被験者においてウイルス学的治療不成功が確認された時点で認められたその他の変異が、SOF に対する感受性に影響を与えるかを検討するため、一過性発現レプリコン細胞を用いてベースライン時及びベースライン後試料について NS5B 塩基配列の薬剤感受性解析を実施した。76 例中 64 例で EC₅₀ 値が得られた (図 2.7.2 - 25)。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例 (P7977-0523 試験[ELECTRON]の被験者 1030-5068) で、SOF に対する感受性低下が認められた。その他の被験者では、ベースライン時と比較して SOF に対する明らかな感受性低下は認められず、参照レプリコンのベースライン時と比較した際の平均及び中央値 SOF EC₅₀ 又は EC₉₀、及び参照レプリコンと比較した際の SOF EC₅₀ の変化比率は、ジェノタイプを問わず、いずれの試料でも同様であった (図 2.7.2 - 25)。これらのデータにより、RAP 被験者で検出されたその他の変異は SOF に対する感受性に明らかな低下はもたらさないことが示唆された。



FC = fold change; FCRF = fold change from reference; FCBL = fold change from baseline

a Subject 1030-5068 from Study P7977-0523 [ELECTRON] receiving SOF monotherapy had S282T detectable at relapse.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

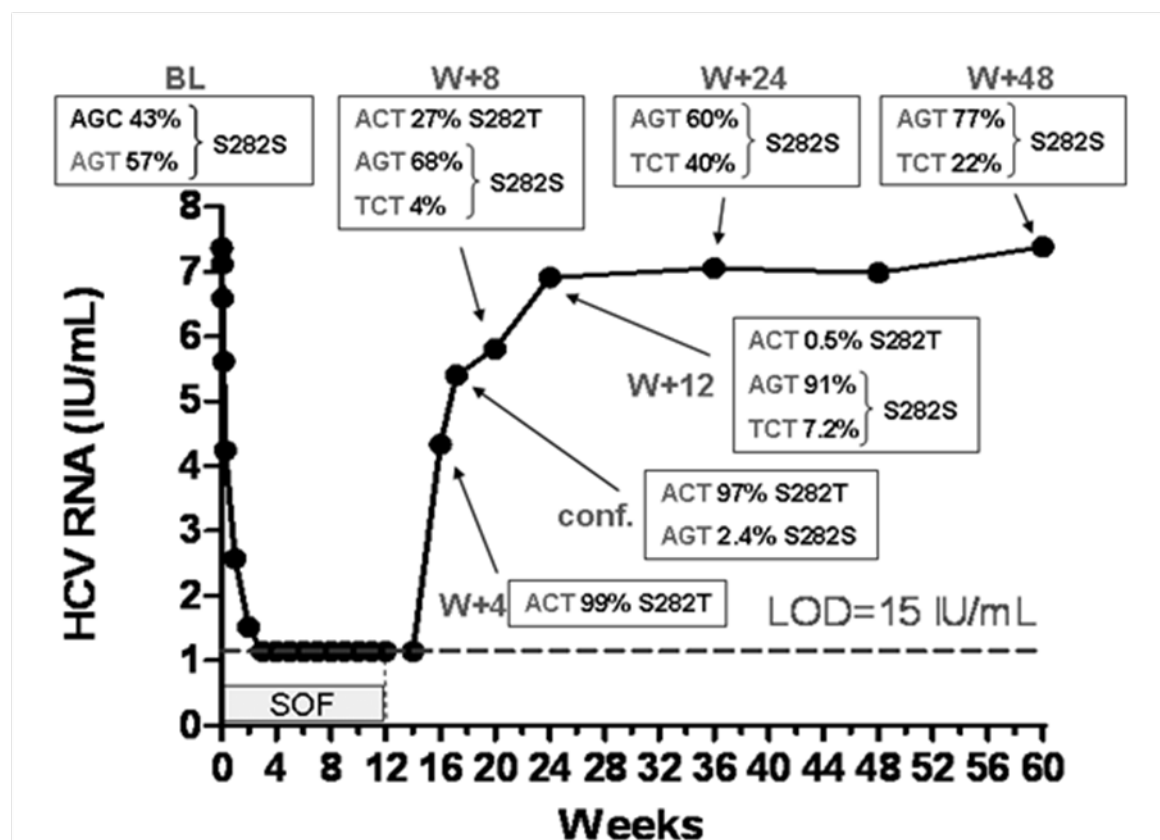
図 2.7.2 - 25 第 2 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC₅₀ 及び EC₉₀ のベースラインからの変化比及び参照レプリコンに対する変化比

4.1.2.1.4 第 2 相臨床試験の統合ウイルス学的追加解析

1) 再燃時に S282T 変異を検出した被験者での縦断的解析

SOF 単剤投与後の再燃時に S282T 変異が検出された被験者 1030-5068 (P7977-0523 試験) について、さらに追加解析を実施した (図 2.7.2 - 26)。本被験者ではベースライン時に、大規模シーケンシング及び集団シーケンシングを実施した。大規模シーケンシングは再燃時 (投与 4 週後)、再燃確認時並びに投与終了後 8、12、24 及び 48 週の試料についても実施した (表 2.7.2 - 64)。大規模シーケンシングにより、本被験者ではベースライン時に野生型 S282 をコードする 2 つのコドンが検出され、再燃時 (投与 4 週後) に 99%を上回る S282T 変異が検出された。また、その後の測定時点では、異なる 2 コドンの変化が異なる頻度で認められ、両コドンとも野生型 S282 アミノ酸をコードしていた。この野生型への復帰は、SOF に対する感受性低下が投与 4 週後には認められたが (EC₅₀ で 13.5 倍の変化)、これ以降のフォローアップ時点では感受性の低下は認められず、このことは以降の時点では S282T 変異がほとんど検出されなかったことと一致している。さらに、被験者 1030-5068 由来のクローン株で S282T 変異が野生型へ復帰すると SOF に対する感受性が回復したことから、同被験者で検出された S282T 変異は SOF の活性低下をもたらす主要変異

であり、この変異が復帰すると SOF に対する感受性も回復することが示された。また興味深いことには、各 S282T 変異クローン株の複製能は野生型と比較して著しく低下していた。全ての復帰変異体クローン株は、いずれも対応する S282T 変異体クローン株と比較して 5~9 倍の複製能増加を示し、ウイルス複製能に対する S282T 変異の影響が明らかになった。これらのデータは、これまでに観察された S282T 変異レプリコンの複製能の著しい低下と一致するものである[第 2.6.2.2.5 項、Table 2.6.2- 7、第 2 相統合ウイルス学的試験報告書（第 5.3.5.4.1 項）]。



BL = baseline; W+ = weeks posttreatment; conf. = confirmation; LOD = limit of detection; IU = International Units
Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

図 2.7.2 - 26 P7977-0523 試験：S282T 変異体の HCV が検出され、SOF 単剤投与後に再燃した被験者における HCV RNA の推移

表 2.7.2 - 64 P7977-0523 試験：SOF 単剤投与後に再燃し、S282T 変異体の HCV が検出された被験者における経時的な集団シーケンシング及び薬剤感受性解析

Visit	Population Sequence Change From Baseline: NS5B	Replication Capacity	SOF EC ₅₀ FCRF	SOF EC ₅₀ FCBL	RBV EC ₅₀ FCRF
FU-4	S79N V/I147I S282T I/T309T T/A/I/V312T	1.7 ± 0.8	8.1	13.5	0.27
FU-12	S79N V/I147I I/T309T T/A/I/V312T	ND	0.91	1.5	1.2
FU-24	S79N V/I147I I/T309T T/A/I/V312T S543G/S	ND	0.95	1.6	1.3
FU-48	S79N V/I147I I/T309T T/A/I/V312T	ND	1.1	1.8	0.92
FU-4 Clone-1	T53T/P, V67A/V, S79N, V/I147I, S282T, T/I309T, T/I/A/V312T, V405A/V	1.4 ± 0.5	8.7	14.5	0.31
FU-4 Clone-1 Revertant	T53T/P, V67A/V, S79N, V/I147I, T/I309T, T/I/A/V312T, V405A/V	9.8 ± 0.3	1.2	2.0	2.9
FU-4 Clone-2	S79N, V/I147I, S282T, T/I309T, T/I/A/V312T	2.0 ± 0.1	10.2	17.0	0.28
FU-4 Clone-2 Revertant	S79N, V/I147I, T/I309T, T/I/A/V312T	9.6 ± 0.03	1.0	1.7	2.3
FU-4 Clone-3	S79N, V/I147I, S282T, T/I309T, T/I/A/V312T, T438A/T	1.9 ± 1.3	11.7	19.5	0.30
FU-4 Clone-3 Revertant	S79N, V/I147I, T/I309T, T/I/A/V312T, T438A/T	16.5 ± 1.6	1.1	1.8	2.1
FU-4 Clone-4	S79N, V/I147I, S282T, T/I309T, T/I/A/V312T	2.1 ± 0.1	9.0	15.0	0.24

FU = follow-up; ND = not determined; FCRF = fold change from reference; FCBL = fold change from baseline
Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

2) 治療効果への HCV ジェノタイプ及びサブタイプの影響

第 2 相臨床試験被験者 710 例のうち、SOF 投与レジメンで投与を完了した 616 例のウイルス学的治療不成功率をジェノタイプ及びサブタイプ別に解析した。治験薬の投与を中止した被験者は、解析に含めなかった。ジェノタイプ 3a 及びジェノタイプ 2b HCV 感染被験者での SOF 及び

SOF+RBV 投与後のウイルス学的治療不成功率は、それぞれ 16.9% (13/77 例) 及び 8.6% (3/35 例) であった (表 2.7.2 - 65)。ジェノタイプ 2a の HCV 感染被験者は 6 例、ジェノタイプ 2c の HCV 感染被験者は 2 例で、全例とも SOF+RBV 療法で SVR12 を達成していた。

ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SOF+RBV 及び SOF+RBV+Peg-IFN 投与でのウイルス学的治療不成功率は 10% であった。ジェノタイプ 4 及び 6 の HCV 感染被験者の SOF+RBV+Peg-IFN 投与では、ウイルス学的治療不成功例はなかった。稀な HCV サブタイプ (ジェノタイプ 4n、6e、6o) の少数の被験者でも、SVR24 を達成していた。

表 2.7.2 - 65 第 2 相臨床試験：SOF 含有レジメンの治療を完了した被験者におけるジェノタイプ別の治療転帰

Genotype	Total Number of Subjects Analyzed	Number of Subjects with SVR24	Number of Subjects Not Meeting SVR24	% Subjects with SVR24	% Virologic Failure
1a	371	337	34	90.8	9.2
1b	111	96	15	86.5	13.5
2a	6	6	0	100	0
2b	35	32	3	91.4	8.6
2c	2	2	0	100	0
3a	77	64	13	83.1	16.9
4a	8	8	0	100	0
4n	1	1	0	100	0
6e	4	4	0	100	0
6o	1	1	0	100	0

Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

3) 治療成績への NS5B 変異の影響

被験者の投与前 NS5B 塩基配列変異 (多型性) と治療成績との相関性の有無を検討した。両特異的塩基配列変異 (L159F 及び L320F) はともに、NS5B 阻害薬に対する感受性を低下させることがすでに報告されている。また、NS5B 塩基配列における変化の影響もすでに解析されている。P7977-0724 試験及び P7977-0422 試験の被験者について、Hochberg 検定法により解析した。被験者をジェノタイプ及び治療成績別に層別化し、ベースラインでの集団シーケンシングによる塩基配列を評価して、NS5B 変異と SVR4 又は SVR12 時点の再燃との相関性を検討した。ベースライン時の NS5B 変異と治療成績間で統計学的に有意な相関は認められず、ベースライン時の多型性からの治療成績の予測はできないことが示された。

4) Inno-LiPA と NS5B シークエンシングでのジェノタイプの不一致

Inno-LiPA ではジェノタイプのサブタイプを正確に判定できないことが多く、特にジェノタイプ 1 以外の場合に顕著であった。サブタイプの判定を改善するために、ベースライン時の試料に関する LiPA によるジェノタイプ判定結果と NS5B の塩基配列を評価する Basic local alignment search tool (BLAST) の判定結果を比較した (表 2.7.2 - 66)。NS5B シークエンシングにより 702 例の被

験者のうち 43 例で、サブタイプの特特定又は修正が生じた。これらの被験者の大多数（43 例中 25 例）は、Inno-LiPA によりジェノタイプは正確に判定されていたが、サブタイプの特特定に NS5B シークエンシングを要した。Inno-LiPA でジェノタイプが判定できなかった 43 例中 14 例のジェノタイプ及びサブタイプは NS5B シークエンシングによって判定可能であった。少数の被験者（43 例中 4 例）で、Inno-LiPA と NS5B シークエンシングで、HCV サブタイプの判定が異なっていた。被験者のジェノタイプの最終判定は、NS5B シークエンシング法で行った。

表 2.7.2 - 66 第 2 相臨床試験：Inno-LiPA と NS5B シークエンシング間のジェノタイプ不一致

Number of Subjects	Genotype by LiPA	Genotype by NS5B Sequencing
2	1a	1b
1	1b	1a
6	2	2a
1	2	2b
2	2	2c
1	3	3a
1	3b	3a
10	4	4a
1	4	4n
3	6	6e
1	6	6o
10	Indeterminate	1a
3	Indeterminate	1b
1	Indeterminate	6e

Source: m5.3.5.4, PC-334-2009

4.1.2.1.5 第 2 相臨床試験のウイルス学的統合解析の要約

集団シークエンシングによりベースライン時の NS5B 塩基配列が、SOF を投与した被験者 671 例中 662 例から得られた。この 662 例の被験者で、ベースライン時に SOF に関連する S282T 変異は検出されなかった。ベースライン時に計 20 例で RBV に関連する T390I 又は F415Y 変異を検出したが、この 20 例中 17 例は SVR12 及び SVR24 を達成した。また、ベースライン時の多型性の統計学的解析においても、ベースライン時の変異で治療成績を予測することはできないことが示された。

第 2 相臨床試験で SOF を投与した被験者 671 例中 76 例（11.3%）が RAP として適格であった。RAP の被験者では、76 例中 75 例（98.7%）で集団シークエンシングによりベースライン後の NS5B 塩基配列が得られた。S282T 変異が検出されたのは、ジェノタイプ 2b HCV 感染で SOF の単独投与を受けた 1 例の被験者のみであった。一方、残り 74 例では S282T 変異が検出された被験者はなく、また、76 例中大規模シークエンシングを行った残り 72 例では、検出感度 1%で S282T 変異が検出された被験者はいなかった。また、ベースライン後の塩基配列についても、RBV に関連する T390I 又は F415Y 変異の解析を実施した。塩基配列が得られた 75 例中、ベースライン後に T390I

又は F415Y 変異が検出されたのは 3 例のみであった。いずれの被験者でも、同じ変異体又は変異型と野生型の混合体がベースライン時にも検出されており、これらの変異は薬剤投与による影響を受けていないことが示唆された。

第 2 相臨床試験 5 試験の全被験者において、6 個の NS5B 変異が各 3 例以上の被験者で認められた。薬剤感受性の解析では、これらの変異体による SOF 又は RBV に対する感受性低下は認められなかった。

RAP 被験者 76 例中 61 例でベースライン後の薬剤感受性データが得られた。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例（P7977-0523 試験の被験者 1030-5068）で、SOF に対する感受性低下が認められた。その他の被験者では、ベースライン又は参照レプリコンと比較して、SOF に対する感受性に明らかな低下は認められなかった。

以上、複数のジェノタイプの S282T 変異レプリコンで複製能の低下が認められた。この結果は第 2 相臨床試験でウイルスの増加（ウイルス学的ブレイクスルー）が認められなかったこと、及び再燃した例で S282T 変異がほとんど認められなかったことと一致する。SOF 単独投与後に再燃し S282T 変異が検出された 1 例は、投与終了後 12 週では大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）による S282T 変異は検出されなかったが、他 4 個の変異は持続しており、S282T 変異の *in vivo* 適応性は低いことが示唆された。SOF 耐性に関与する S282T 変異がほとんど認められなかった理由として、S282T 変異の *in vivo* での持続性欠如及び *in vitro* で認められた複製能低下が考えられる。

4.1.2.1.6 第 2 相臨床試験のウイルス学的統合解析の結論

SOF±RBV±Peg-IFN を投与した被験者 671 例中 76 例が RAP として適格で、76 例中 75 例で塩基配列が得られた（大規模シーケンシング：73 例、集団シーケンシング：2 例）。第 2 相臨床試験 5 試験で SVR24 に達しなかった被験者の大規模シーケンシング又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は認められなかった。

4.1.2.2 第 3 相臨床試験 4 試験の統合ウイルス解析結果

第 3 相臨床試験の 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] を統合したウイルス学的解析を実施した。耐性解析は、ウイルス学的治療不成功により SVR12 が得られなかった又は治療薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者の血漿 HCV 試料について実施した。

4.1.2.2.1 ベースライン時の耐性データ

第 3 相臨床試験の被験者 1305 例でベースライン時の NS5B の集団シーケンシングを実施し、1292 例で塩基配列が得られた。S282T 変異は、ジェノタイプ 1～6 レプリコンで SOF の主要な NS5B

RAMとしてこれまでに *in vitro* で確認されていた [PC-334-2010 報告書 (第 4.2.1.1.2 項)]、⁸。集団シーケンシングにより塩基配列が得られた 1292 例の被験者うち、ベースラインで S282T 変異が検出された例はなかった。大半のレジメンで SOF と RBV が併用されていたため、ベースラインでの T390I 及び F415Y 変異の有無を解析した。これらはいずれも RBV を含むレジメンの投与を受け、ウイルス学的治療不成功とされた被験者に認められていたものである¹。計 19 例の被験者でベースライン時に、T390I (n=11) 又は F415Y (n=8) の完全変異体又は変異型と野生型の混合体が検出された。3 例の被験者でベースライン時に NI に関連する L159F 変異を検出したが、3 例中 2 例は SVR12 を達成した。*In vitro* での NI 耐性変異体である N142T、M289I 又は M289L が 24 例で検出されたが、24 例中 23 例は SVR12 を達成した。さらに、NNI に対する感受性低下を示す部位に変異を有する被験者が 27 例認められた。この 27 例中 25 例は SVR12 を達成した。SOF を含むレジメンの投与を受けた被験者において、ベースライン時のこれらの変異体の存在と治療成績間で統計学的に有意な相関性は認められなかった。

4.1.2.2.2 治療成績へのベースラインでの NS5B 変異の影響

被験者の投与前 NS5B 塩基配列変異 (多型性) と治療成績との相関性の有無を検討した。両特異的塩基配列変異 (L159F 及び L320F) はともに、NS5B 阻害薬に対する感受性を低下させること、又は RBV 耐性と強い関連性を有することがすでに報告されている。また、NS5B 塩基配列における変化の影響もすでに解析されている。第 3 相臨床試験の各試験の被験者を統合して、また 3 試験 (P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-334-0108) のジェノタイプ 2 又は 3 の被験者を統合して、Hochberg 検定法による解析を実施した。被験者をジェノタイプ別及び治療成績別に層別化し、ベースラインでの集団シーケンシングによる塩基配列を評価して、NS5B 変異と SVR4 又は SVR12 時点の再燃との相関性を検討した。多重比較補正後に、ベースライン時の NS5B 変異と治療成績間で統計学的に有意な相関性は認められなかった。

4.1.2.2.3 耐性解析集団のシーケンス解析

第 3 相臨床試験 4 試験で SOF を投与した被験者において、投与中のウイルス学的治療不成功例は 1 例のみであった (P7977-1231 試験の被験者 1224-310357)。本被験者は薬物動態判定で治験薬服用不遵守と考えられた。

第 3 相臨床試験では SOF 投与の被験者 991 例中 226 例 (22.8%) が RAP として適格であった (表 2.7.2 - 67)。この RAP 被験者全 226 例で、ベースライン時及びベースライン後に大規模シーケンシングを実施し、208 例で投与終了後 4 週、12 週及び 16 週の NS5B 全領域の塩基配列が得られた。また、大規模シーケンシングにより 14 例で、集団シーケンシングによりさらに 3 例で NS5B フラグメントのアミノ酸位 282 が同定された。

したがって、RAP 被験者 226 例中 225 例で NS5B の塩基配列が得られた [大規模シーケンシング 221 例 (221 例中 215 例で NS5B 282 位の読み深度 > 1000 回)、集団シーケンシング: 4 例]。これら 225 例の被験者では、大規模シーケンシング又は集団シーケンシングで S282T 変異は

検出されなかった。

また、RBV のウイルス学的治療不成功と関連する T390I 又は F415Y 変異の有無もベースライン後に検討した。ベースライン後に T390I 又は F415Y 変異が検出されたのは、3 例のみであった (T390I 変異 2 例、F415Y 変異 1 例)。また、SOF 投与の 19 例の被験者でベースライン時に T390I 又は F415Y 変異が検出されたが、ベースライン後にこれらの変異を認めた被験者は 3 例のみであった。ベースライン時に検出されたこれらの変異が、SOF+RBV 又は SOF+RBV+Peg-IFN 投与に対するウイルス応答に影響を与えた可能性はないと考えられた。

表 2.7.2 - 67 第 3 相臨床試験：試験ごとの耐性変異の要約

	P7977-1231 (FISSION) N = 256 ^a	GS-US-334-0107 (POSITRON) N = 207 ^a	GS-US-334-0108 (FUSION) N = 201 ^a	GS-US-334-0110 (NEUTRINO) N = 327 ^a	Total N = 991
Resistance Analysis Population ^b	79	41	77	29	226
Subjects with Sequencing Data	79 (4 short NS5B) (78 deep, 1 population)	40 (6 short NS5B) (39 deep, 1 population)	77 (7 short NS5B) (75 deep, 2 population)	29 (29 deep)	225 (17 short NS5B) (221 deep, 4 population)
Subjects with SOF Mutation ^c	0	0	0	0	0
Subjects with T390I or F415Y Mutation	0	1	2	0	3

a Number of subjects received SOF+RBV (Studies P7977-1231, GS-US-334-0107, GS-US-334-0108) or SOF+Peg-IFN+RBV (Study GS-US-334-0110).

b The RAP included subjects who did not achieve SVR12, had HCV RNA > 1000 IU/mL at the virologic failure, and had plasma samples available for analysis.

c Sofosbuvir mutation = S282T in NS5B.

d NS5B sequences were successfully obtained from 225 of 226 subjects in the RAP. Of these 225 subjects (deep sequencing for 221 subjects with > 1000× coverage at NS5B 282 position in 215 of 221 subjects, population sequencing for 4 subjects).

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

4.1.2.2.4 耐性解析集団の薬剤感受性解析

RAP 被験者では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で、NS5B 領域にベースラインからの置換が検出された。これらの変異のうち、63 個の NS5B 変異が完全変異体又は変異型と野生型の混合体として各 3 例以上の被験者で認められた (表 2.7.2 - 68)。これらの変異 63 個中 60 個を含む被験者由来 NS5B 塩基配列の薬剤感受性を解析したところ、SOF 又は RBV に対する感受性低下は認められなかった。63 個の変異中残り 3 個については、SOF と RBV に対する感受性を第 2 相薬剤感受性解析の一環として (n=2) 又は変異導入法 (n=1) により検討した。全 63 個の変異については、対応するベースライン又は参照レプリコン対照と比較して、SOF 又は RBV に対する感受性低下は認められなかった。これらの変異体の薬剤感受性をさらに確認するため、63 個中 10 個の変異体について、レプリコン細胞を用いた変異導入法により検討した。被験者由来の NS5B 塩基配列を用いた場合と同様に、変異導入による SOF 又は RBV 感受性に明らかな変化はなく、

これらの変異で SOF 又は RBV に対する感受性は変化しないことが示された（表 2.7.2 - 69）。

表 2.7.2 - 68 第 3 相臨床試験：集団シーケンシングで 3 例以上の被験者に認められた NS5B
アミノ酸置換及び薬剤感受性の要約

Number of Subjects Where Substitution Was Present Postbaseline	Amino Acid Variant	Fold-Change SOF EC ₅₀ vs Baseline (Average ± SD)	Fold-Change RBV EC ₅₀ vs Baseline (Average ± SD)
≥ 10	11I, 116I, 150T, 150V, 543S	1.06 (± 0.27)	0.98 (± 0.37)
≥ 5, < 10	77K, 79R, 114R, 114K, 116V, 147V, 148N, 150A, 159F, 244D, 304K, 304R, 335T, 517K, 517R, 519R, 520I, 543G, 571H, 571Y	1.06 (± 0.34)	0.98 (± 0.046)
≥ 3, < 5	16V, 65R, 66T, 66I, 67V, 71I, 106R, 113S, 130N, 156P, 184T, 189P, 189S, 212R, 212K, 244N, 247L, 250R, 250K, 270R, 300Q, 321A, 327G, 333K, 335N, 357I, 374L, 374Q, 376D, 379R, 424I, 438I, 473M, 480I, 480V, 520T, 535K, 544R	1.02 (± 0.32)	0.98 (± 0.46)

Note: No phenotypic data available for substitutions at amino acid positions 67 and 250. Change from reference values used in calculation for Subjects 310429, 7476, 310518, 310130, 7328, 310130, 7328, 310470, 7294, and 7328.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

表 2.7.2 - 69 第 3 相臨床試験：集団シーケンシング耐性解析集団のうち 3 例以上に認められた
NS5B 部位特異的アミノ酸置換の薬剤感受性解析

Genotype	Mutations	Position	Replication Capacity (% Relative to Wild Type)	Fold Change EC ₅₀ vs Wild Type	
				SOF	RBV
1a	V11I	11	215 ± 15	0.59	1.11
	L159F	159	8.92 ± 1.0	1.09	0.68
	R300Q	300	146 ± 2.15	1.05	0.98
	I520T	520	309 ± 190	1.29	1.16
	G543S	543	159 ± 6.22	0.94	0.88
1b	T130N	130	71 ± 2.73	0.99	0.88
	L159F	159	24.1 ± 6.3	1.43	1.02
	S189P	189	113 ± 7.04	1.20	0.99
	K212R	212	71 ± 4.02	1.01	0.99
	T520I	520	76 ± 2	0.85	1.16
3a	T130N	130	138 ± 5.85	1.06	1.26
	L159F	159	10.19 ± 2.7	1.27	1.3
	D327G	327	104 ± 1.42	1.33	1.56
	A335T	335	90 ± 1.4	1.03	1.12
	G543S	543	73 ± 2.00	1.01	1.42

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

RAP 被験者においてウイルス学的治療不成功が確認された時点で認められたその他の変異が

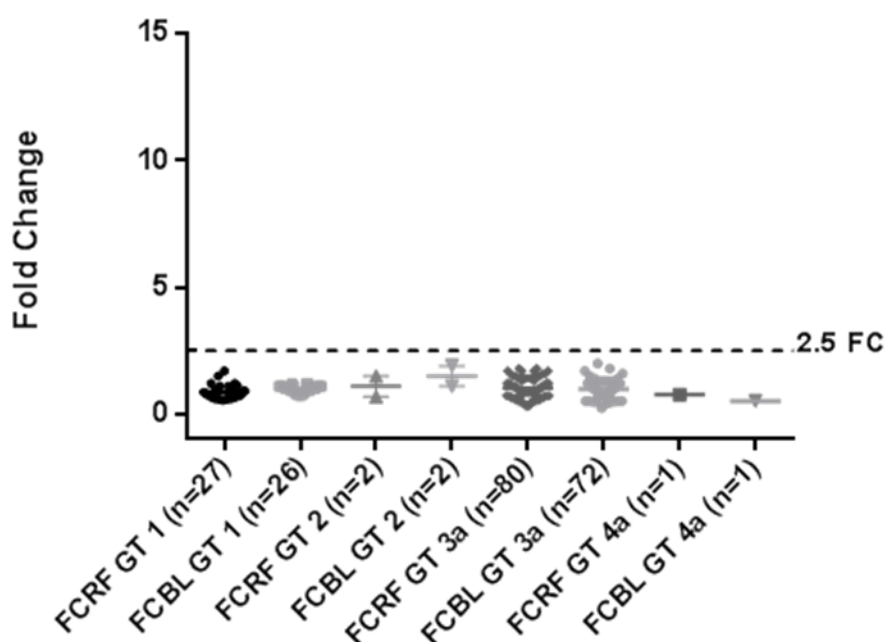
SOF に対する感受性に影響を与えるかを検討するため、一過性発現レプリコン細胞を用いてベースライン後試料について NS5B 塩基配列の薬剤感受性解析を実施した。135 例の被験者について薬剤感受性解析を実施し、110 例で結果が得られた。この薬剤感受性結果が得られた 110 例の被験者では、153 個のアミノ酸残基で 240 個の変異が検出された。ベースライン時と比較して SOF に対する明らかな感受性低下は認められず、また、参照レプリコンの平均 SOF EC₅₀ 変化量及び参照レプリコンと比較した際の SOF EC₅₀ の変化比率も、ジェノタイプを問わず、いずれの試料でも同様であった（表 2.7.2 - 70、図 2.7.2 - 27）。これらのデータにより、これらの被験者で検出された 240 個の変異は、いずれも SOF に対する感受性低下をもたらさないことが示唆された。

表 2.7.2 - 70 第 3 相臨床試験：被験者からの分離株の薬剤感受性解析の要約

Number of Subjects Tested/Total ^a	Amino Acid Change at Posttreatment from Baseline in NS5B	Mean (Range) SOF EC ₅₀ Fold Change from Baseline
75/110	Substitutions Detected at Positions Other Than 282	0.99 ± 0.31 (0.23–2.0)
24/110	No Change	1.00 ± 0.31 (0.44–1.8)
11/110	Other	1.12 ± 0.39 (0.51–1.7)

a For subjects without corresponding baseline phenotypic or sequence data available, change from reference was calculated.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024



FC = fold change; FCRF = fold change from reference; FCBL = fold change from baseline
Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

図 2.7.2 - 27 第 3 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC₅₀ のベースラインからの変化比及び参照レプリコンに対する変化比

4.1.2.2.5 第3相臨床試験のウイルス学的追加統合解析

1) Inno-LiPA と NS5B シークエンシングでのジェノタイプの不一致

Inno-LiPA ではジェノタイプのサブタイプを正確に判定できないことが多く、特にジェノタイプ 1 以外の場合に顕著であった。サブタイプの判定を改善するために、ベースライン時の試料に関する Inno-LiPA によるジェノタイプ判定結果と NS5B の塩基配列を評価する BLAST の判定結果を比較した。NS5B シークエンシングにより 1292 例の被験者のうち 164 例で、サブタイプの特定又は修正が生じた。164 例中 78 例で、Inno-LiPA によりジェノタイプは正確に判定されたが、サブタイプの特定には NS5B シークエンシングを要した。164 例中 70 例で、Inno-LiPA と NS5B シークエンシングで異なる HCV サブタイプが同定され、8 例ではジェノタイプ及びサブタイプ共に異なっていた。Inno-LiPA でジェノタイプが判定されなかった被験者（7 例）又は Inno-LiPA のデータが入手不可能であった被験者（1 例）については、NS5B シークエンシングによりサブタイプを判定した（表 2.7.2 - 71）。

表 2.7.2 - 71 第 3 相臨床試験：Inno-LiPA と NS5B シークエンシング間のジェノタイプ不一致

Number of Subjects (Total N = 164/1292) ^a	Genotype by LiPA	Genotype by NS5B Sequencing
1	1	1a and 1b
26	2	2a
12	2	2b
1	2	2j
19	2a or 2c	2a
1	2a/2c	1b
22	2a/2c	2a
1	2a/2c	2b
2	2a/2c	2c
1	2a/2c	2i
1	2a/2c	2j
1	2a/2c	2r
4	2b	1a
3	2b	1b
23	3	3a
1	3a	3b
2	3a	3i
1	3b	3a
13	4	4a
1	4	4d
1	4	4k
13	4a/4c/4d	4a
3	6a/6b	6a
1	6c-l	6e
1	6c-l	6j
1	6c-l	6q
1	Indeterminate	1a
1	Indeterminate	2a
4	Indeterminate	3a
1	Indeterminate	3g
1	NA	2b

NA = not applicable

a Of 1305 subjects who participated in the Phase 3 studies, NS5B sequences were successfully obtained for 1292 subjects (1292/1305 = 99.0% success rate).

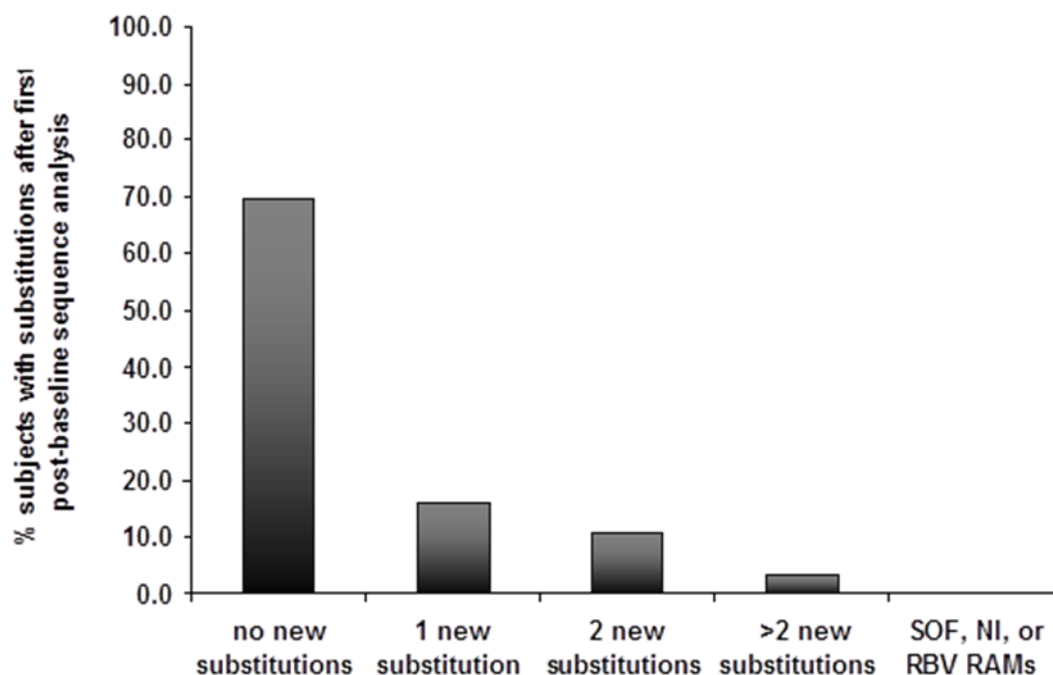
Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

2) 第 3 相臨床試験被験者での縦断的解析

ベースライン後に 2 時点以上で大規模シークエンシングを行った被験者について、さらに縦断的解析を実施した。P7977-1231 試験において RAP 被験者 79 例のうち、ベースライン後に 2 時点以上で試料を入手した 56 例、計 139 のベースライン後試料を解析した。解析被験者の初回ベースライン後試料とその後の時点での試料の NS5B 塩基配列を比較し、ウイルス学的治療不成功後の

新たな NS5B 変異の発現について検討した (図 2.7.2 - 28)。その後の時点での解析で、56 例の被験者の大多数 (39/56 例) では新規の変異発現はなく、9 例で 1 個、6 例で 2 個、2 例で >2 個の新規変異が認められた。

解析した 139 試料で S282T 変異の検出はなかった。また、ウイルス学的治療不成功後、既に知られている NI 又は RBV RAM の発現もなかった。さらに、17 例で観察された変異のうち、3 例以上の被験者で認められたものはなかった。



Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

図 2.7.2 - 28 P7977-1231 試験 : SVR12 を達成しなかった被験者集団での NS5B 配列の経時的解析

3) ウイルス学的治療不成功例での NS3/4A 及び NS5A のベースライン時及びベースライン後のシーケンス解析並びに薬剤感受性解析

再燃被験者における SOF に対する感受性低下への他のウイルスタンパク質変異の関与を検討するため、GS-US-334-0110 試験でウイルス学的治療不成功例であったジェノタイプ 1a HCV 感染の被験者 3 例及びジェノタイプ 1b HCV 感染の被験者 5 例のベースライン時及びベースライン後試料について NS3/4A 及び NS5A シーケンシング並びに薬剤感受性解析を実施した。いずれのベースライン後試料においても、ベースラインからの NS3/4A 及び NS5A コード領域でのアミノ酸変異が多数認められたが、これらの被験者で一貫して認められた変異はなかった。試料の NS3/4A 又は NS5A の全長をコードするキメラレプリコン細胞を用いた薬剤感受性解析では、対応するベースライン試料や参照レプリコンと比較して、SOF の両者に対する感受性は十分に維持されていた。

た。RBV に対する感受性も十分に維持されていた。これらの結果により、SOF 投与後のウイルス学的治療不成功例で認められた NS3/4A 及び NS5A 配列変異は、SOF 又は RBV に対する感受性低下をもたらすものではないことが示された。

4) 第 3 相臨床試験のサブセットの系統発生解析

系統発生解析法の詳細については、第 2/3 相統合ウイルス学的試験報告書（第 2/3 相 iVSR）で考察する（第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024、Appendix 3）。

SVR12 が得られた被験者及び得られなかった被験者の系統発生解析を実施し、これらの被験者が各系統発生学的集団に属するか否かを解析した。本解析は、第 3 相臨床試験である GS-US-334-0107、GS-US-334-0108 及び P7977-1231 試験の 5 投与群被験者のベースライン時の試料に由来する全長 NS5B 塩基配列を用いて実施した。これらの各解析で検証した対照ジェノタイプ及びサブタイプは、被験者試料に割り当てたジェノタイプ及びサブタイプと明らかに異なっていた。SVR12 が得られた又は得られなかった被験者は、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV ジェノタイプ／サブタイプ内に分散し、明確なクラスタリングを形成しなかった。このことは、検討した全 3 試験を通じ、また全投与群 5 群を通じて一貫していた。

4.1.2.2.6 第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析の要約

集団シーケンシングによりベースライン時の NS5B 塩基配列が、被験者 1305 例中 1292 例から得られた。1305 例の被験者で、ベースライン時に SOF に関連する S282T 変異は検出されなかった。SOF 投与被験者の 19 例で、ベースライン時に RBV に関連する T390I 又は F415Y 変異が検出された。各第 3 相臨床試験及びジェノタイプ 2 と 3 の複合試験（P7977-1231、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108）の被験者について、統計学的解析を実施した。多重比較補正後、ベースラインでの変異の有無と治療成績との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。したがって、NS5B 塩基配列の自然変異による SOF 投与レジメンの治療成績に対する影響は認められなかった。

第 3 相臨床試験で SOF を投与した被験者 991 例中 226 例が SVR12 を達成しなかったため、RAP として適格であった。226 例中 208 例で大規模シーケンシングにより投与終了後 4 週、12 週及び 16 週の全長 NS5B 塩基配列が得られた。さらに、大規模シーケンシングにより 14 例で、集団シーケンシングにより 3 例で NS5B フラグメントのアミノ酸位 282 が同定された。したがって、RAP 被験者 226 例中 225 例で NS5B 塩基配列が得られた（大規模シーケンシング：225 例中 221 例、集団シーケンシング：225 例中 4 例）。大規模シーケンシングで NS5B 282 位の読み深度が > 1000 回であった 215 例を含むこれら 225 例の被験者では、S282T 変位は検出されなかった。また、ベースライン後の塩基配列については、RBV と関連する T390I 又は F415Y 変異の有無を解析した。

第 3 相臨床試験 4 試験の集団シーケンシングにより、63 個の NS5B 変異が各 3 例以上の被験者で検出された。これらアミノ酸残基の変異は全て多型性であると考えられた。薬剤感受性の解析では、これらの変異による SOF 又は RBV に対する感受性低下は認められなかった。

さらに、RAP 被験者の 110 例で薬剤感受性データが得られた。ベースライン試料又は参照レプリコンと比較して、SOF に対する感受性低下は認められなかった。

第 3 相臨床試験 4 試験の 5 投与群被験者での NS5B 塩基配列の系統発生解析では、SVR12 が得られた又は得られなかったジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の HCV 配列は遺伝学的に混在しており、クラスタリングは認められなかった。

以上、第 3 相臨床試験 4 試験で SVR12 が得られなかった被験者の大規模シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は認められなかった。

4.1.2.2.7 第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析の結論

SOF±RBV±Peg-IFN を投与した被験者 991 例中 226 例が RAP として適格で、226 例中 225 例で NS5B 塩基配列が得られた（大規模シーケンシング：221 例、集団シーケンシング：4 例）。第 3 相臨床試験 4 試験で SVR12 が得られなかった被験者の大規模シーケンシング又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は認められなかった。

4.1.2.3 第 2 相臨床試験 5 試験及び第 3 相臨床試験 4 試験のウイルス学的統合解析

SVR24 までを評価した第 2 相臨床試験 5 試験 [P7977-0221 試験、P7977-0422 (PROTON) 試験、P7977-0724 (ATOMIC) 試験、P7977-0523 (ELECTRON) 試験、P2938-0721 (QUANTUM) 試験] 及び SVR12 までを評価した第 3 相臨床試験 4 試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験、GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] について、統合したウイルス学的解析を実施した。ウイルス学的治療不成功により第 3 相臨床試験で SVR12 及び第 2 相臨床試験で SVR24 が得られなかった又は治験薬の投与を中止した被験者で、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全被験者の血漿 HCV 試料について、耐性解析を実施した。

4.1.2.3.1 ベースライン時の耐性データ

第 2 相及び第 3 相臨床試験の全被験者 2016 例のベースライン時の試料について、NS5B 集団シーケンシングを実施し、1994 例で NS5B 塩基配列が得られた。2016 例中 1662 例の被験者が SOF を含むレジメンの投与を受けた。S282T 変異はジェノタイプ 1～6 レプリコンで SOF の主要な NS5B RAM として、これまでに *in vitro* で確認されていた [PC-334-2010 報告書(第 4.2.1.1.2 項)]。塩基配列が得られた被験者 1994 例のうち、集団シーケンシングによりベースライン時に S282T 変異が検出された被験者はなかった。

大半のレジメンで SOF と RBV が併用投与されていたため、ベースライン時の T390I 及び F415Y 変異の有無についても解析した。これらはいずれも RBV を含むレジメンの投与を受け、ウイルス学的治療不成功とされた被験者に認められていたものである¹。SOF を投与した被験者では、合計 39 例でベースライン時に T390I 又は F415Y の完全変異体又は変異型と野生型の混合体が検出され

た。SOF を含むレジメンの投与を受けた被験者において、ベースライン時のこれらの変異体の存在と治療成績間で統計学的に有意な相関性は認められなかった（本項、第 4.1.2.2.2 章）。

4.1.2.3.2 治療成績へのベースライン での NS5B 変異の影響

被験者の投与前 NS5B 塩基配列変異と治療成績との相関性の有無を検討した。両特異的塩基配列変異体とも、NS5B 阻害薬に対する感受性を低下させること、又は RBV 耐性と強い関連性を有することがすでに報告されている。また、NS5B 塩基配列における変化の影響もすでに解析されている。P7977-0422、P7977-0724 及び GS-US-334-0110 試験のジェノタイプ 1 被験者を統合して、また GS-US-334-0107、GS-US-334-0108 及び P7977-1231 試験のジェノタイプ 2 又は 3 の被験者を統合して統計解析を実施した。被験者をジェノタイプ別及び治療成績別に層別化し、ベースラインでの集団シーケンシングによる塩基配列を評価して、NS5B 変異と SVR4 又は SVR12 時点の再燃との相関性を検討した。多重比較補正後に、ベースライン時の NS5B 変異と治療成績間で統計学的に有意な相関性は認められなかった。

4.1.2.3.3 耐性解析集団のシーケンス解析

第 2 相及び第 3 相臨床試験で SOF を投与した全被験者 1662 例中 302 例（第 2 相臨床試験：671 例中 76 例、第 3 相臨床試験：991 例中 226 例）が RAP として適格であった（表 2.7.2 - 72）。RAP 被験者の 300 例でベースライン後の NS5B 塩基配列が得られた。282 例は大規模シーケンシングにより全長 NS5B 塩基配列が得られた〔逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）／大規模シーケンシング成功率は 93.4%、282/302 例〕。さらに、大規模シーケンシングにより 12 例で、また、集団シーケンシングによりさらに 6 例で NS5B フラグメントのアミノ酸位 282 が同定された。S282T 変異が検出されたのは RAP 被験者の 1 例のみで、残りの塩基配列が得られた 299 例の被験者からは検出されなかった。ベースライン後に S282T 変異が検出された 1 例は、ジェノタイプ 2b HCV 感染で、第 2 相臨床試験（P7977-0523 試験）で SOF 単剤投与を受けていた。

また、RBV のウイルス学的治療不成功と関連する NS5B の T390I 又は F415Y 変異の有無もベースライン後に検討した。RAP で塩基配列が得られた被験者のうち、ベースライン後に T390I 又は F415Y 変異が検出されたのは 6 例のみであった。また、39 例の被験者でベースライン時に T390I 又は F415Y 変異が検出されたが、このうち耐性解析に組入れ可能であったのは 3 例のみであった。統計解析では、ベースライン時のこれらの変異の存在と SOF 投与を含むレジメンの治療成績間での相関性は示されなかった。さらに、薬剤感受性の解析で、T390I 又は F415Y 変異レプリコン細胞の SOF 又は RBV に対する感受性の変化は示されなかった。

表 2.7.2 - 72 第 2 相及び第 3 相臨床試験：耐性解析の要約

	Phase 2 SOF Studies	Phase 3 SOF Studies	Total
Number of SOF-Treated Subjects in the RAP ^a /Total Number of SOF-treated Subjects ^b	76/671	226/991	302/1662
Number of SOF Subjects in the RAP with Postbaseline Sequencing Data	75 (1 short NS5B) (73 deep, 2 population)	225 (17 short NS5B) (221 deep, 4 population)	300 (18 short NS5B) (294 deep, 6 population)
Number of SOF Subjects in the RAP with S282T Postbaseline	1	0	1
Number of SOF Subjects in the RAP with F415Y or T390I Postbaseline	3	3	6
Number of Subjects with Phenotype Data	64	110	174
Number of Subjects with a Reduced Susceptibility to SOF	1	0	1

a The RAP included the subjects who did not achieve SVR12, had HCV RNA > 1000 IU/mL at the failure, and had plasma samples available for analysis.

b NS5B sequences were successfully obtained from 300 of 302 subjects in the RAP (deep sequencing data available for 294 of 300 subjects with > 1000× coverage at NS5B 282 position in 272 of 294 subjects).

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

4.1.2.3.4 耐性解析集団の薬剤感受性解析

RAP 被験者では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で、NS5B 領域にベースラインからの置換が検出された。これらの変異のうち、集団シーケンシングにより 95 個の NS5B 変異が完全変異体又は変異型と野生型の混合体として各 3 例以上の被験者で認められた（表 2.7.2 - 73）。これらの変異は、1 個（481E）を除いて全て遺伝子多型配列で認められた。

481E 変異は、保存型部位で発現していたが、グルタミン酸は野生型アミノ酸であり、この変異の薬剤感受性を評価する必要性はなかった。残り 94 個の変異の薬剤感受性解析では、SOF 又は RBV に対する感受性低下は示されなかった。さらに、94 個の変異のうち、23 個（被験者分離株の薬剤感受性解析で同定されなかった変異 1 個を含む）についてもレプリコン細胞を用いた変異導入法により検討したが、SOF 又は RBV に対する感受性に変化はなかった（表 2.7.2 - 74）。

表 2.7.2 - 73 第 2 相及び第 3 相臨床試験：3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換及び薬剤感受性の要約

Number of Subjects Where Substitution Was Present Postbaseline (Number of Variants)	Amino Acid Position	Fold Change SOF EC ₅₀ vs Baseline (Average ± SD) ^{a,c}	Fold Change RBV EC ₅₀ vs Baseline (Average ± SD) ^{a,b}
≥ 10 (n = 7)	11I, 116I, 116V, 150V, 150T, 517K, 543S	1.05 ± 0.25	0.97 ± 0.38
≥ 5, < 10 (n = 31)	62N, 67V, 77K, 79R, 110S, 114R, 114K, 130N, 147V, 148N, 150A, 159F, 189P, 212R, 244D, 270R, 300Q, 304R, 304K, 335T, 335N, 376D, 517R, 519R, 520I, 520T, 535K, 543G, 571H, 571Y, 580A	1.10 ± 0.33	1.04 ± 0.46
≥ 3, < 5 (n = 57)	11V, 16V, 63Y, 65R, 66T, 66I, 66A, 71I, 81K, 84S, 106R, 113S, 117S, 124K, 130S, 151K, 156P, 178V, 184T, 189S, 206K, 206E, 212K, 213T, 244N, 247L, 250R, 250K, 254R, 310D, 311S, 321A, 327G, 327E, 333K, 333E, 334A, 357I, 374Q, 374L, 377A, 379K, 379R, 390I, 424I, 431T, 438I, 473M, 480I, 480V, 481E, 523R, 531K, 531R, 544R, 553I, 564V	1.00 ± 0.26	1.00 ± 0.28

a. No phenotypic data available for position 481 as this substitution was the wild type amino acid.

b. No RBV data available for Subject 1057. SDM change from reference data used for position 335T.

c. Change from reference values used for Subjects 310429, 7476, 310518, 310130, 310130, 7328, 310343, 7294, 7328, 1015, 7328, 310470, and 7390.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

表 2.7.2 - 74 第 2 相及び第 3 相臨床試験：集団シーケンシングにより耐性解析集団のうち 3 例以上の被験者に認められた NS5B アミノ酸置換の薬剤感受性解析

Genotype	Mutation	Position	Replication Capacity (% Relative to Wild Type)	Fold Change EC ₅₀ vs Wild Type	
				SOF	RBV
1a	V11I	11	215 ± 15	0.59	1.11
	C110S	110	292 ± 26	1.11	1.19
	A117S	117	257 ± 10	1.14	1.66
	L159F	159	8.92 ± 1.0	1.09	0.68
	Q206K	206	106 ± 14	1.09	1.09
	K254R	254	88 ± 1.14	1.14	1.05
	R300Q	300	146 ± 2.15	1.05	0.98
	S335N	335	186 ± 16	1.16	1.34
	T390I	390	192 ± 11	0.89	1.17
	I520T	520	309 ± 190	1.29	1.16
	R531K	531	121 ± 3.27	1.05	1.05
	G543S	543	159 ± 6.22	0.94	0.88
1b	N110S	110	166 ± 2.90	0.94	0.87
	T130N	130	71 ± 2.73	0.99	0.88
	L159F	159	24.1 ± 6.3	1.43	1.02
	S189P	189	113 ± 7.04	1.20	0.99
	K212R	212	71 ± 4.02	1.01	0.99
	S335N	335	66 ± 8	0.74	0.99
	T520I	520	76 ± 2	0.85	1.16
	L564V	564	0.04 ± 0.01	NA	NA
2a	H254R	254	90 ± 5.36	0.90	0.65
3a	T130N	130	138 ± 5.85	1.06	1.26
	A150T	150	90 ± 0.88	1.14	1.15
	A150V	150	133 ± 9.69	1.06	1.18
	L159F	159	10.19 ± 2.7	1.27	1.3
	K206E	206	115 ± 3.7	0.94	1.07
	K212R	212	0.04 ± 0.00	NA	NA
	A335T	335	90 ± 1.4	1.03	1.12
	G543S	543	73 ± 2.00	1.01	1.42
	V553I	553	88 ± 2.79	1.05	1.07

NA = not applicable (no dose response curve observed)

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

耐性解析集団の被験者においてウイルス学的治療不成功が確認された時点で認められるその他の変異が SOF に対する感受性に影響を与えるかを検討するため、一過性発現レプリコン細胞を用いてベースライン後試料について NS5B 塩基配列の薬剤感受性解析を実施した。205 例の被験者について薬剤感受性解析を実施し、174 例で結果が得られた (表 2.7.2 - 75)。これらの被験者の塩

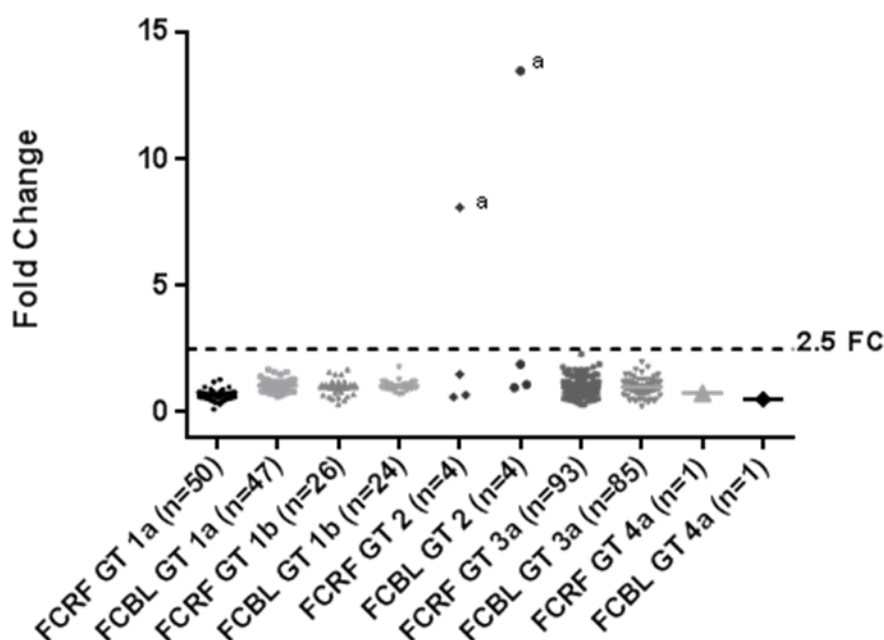
基配列で、合計 345 個の変異が 202 個のアミノ酸位で検出された。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例（P7977-0523 試験の被験者 1030-5068）の試料で、SOF に対する感受性低下が認められた。他の被験者では、ベースライン時と比較して SOF に対する明らかな感受性低下は認められず、ベースライン時と比較した際の平均及び中央値 SOF EC₅₀ 又は EC₉₀、及び参照レプリコンと比較した際の SOF EC₅₀ の変化倍数は、ジェノタイプを問わず、いずれの試料でも同様であった（図 2.7.2 - 29）。これらのデータにより、RAP 被験者で検出されたその他の 344 個の変異は、1 例に認められた S282T 変異を除き、SOF に対する感受性の明らかな低下を招くものではないことが示唆された。

表 2.7.2 - 75 第 2 相及び第 3 相臨床試験：被験者からの分離株の薬剤感受性の要約

Number of Subjects Tested/Total ^a	Amino Acid Change at Posttreatment from Baseline in NS5B	Mean (range) SOF EC ₅₀ Fold Change from Baseline
124/174	Substitutions Detected at Positions Other Than 282	1.03 ± 0.30 (0.23–2.0)
1/174	Substitutions Detected at Position 282	13.5 ± 5.6 (8.99–19.77)
31/174	No Change	1.00 ± 0.29 (0.44–1.8)
18/174 ^a	Other	1.00 ± 0.40 (0.51–1.7)

a For subjects without corresponding baseline phenotypic or sequence data available, change from reference was calculated.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024



FC = fold change; FCRF = fold change from reference; FCBL = fold change from baseline

Note: Subject 1030-5068 from Study P7977-0523 (ELECTRON) receiving SOF monotherapy had S282T detectable at relapse.

Note: Fold-change values from subjects with EC₅₀/EC₉₀ data from multiple time points were averaged except for Subject 1030-5068.

Source: m5.3.5.4, PC-334-2024

図 2.7.2 - 29 第 2 相及び第 3 相臨床試験：未治療被験者から分離したジェノタイプ 1、2 及び 3 の HCV 株に対する SOF の EC₅₀ 及び EC₉₀ のベースラインからの変化比及び参照レプリコンに対する変化比

4.1.2.3.5 S282T 変異体レプリコンの複製能及び感受性

ジェノタイプ 1～6 レプリコンを用いて、S282T 変異体の複製能について評価した。S282T 変異体の複製は全ジェノタイプで不良であり、その複製能は対応する野生型レプリコンと比較して 1%～11%の範囲であった。また、S282T 変異が検出された被験者から得られた NS5B 塩基配列を含むレプリコンクローン株では複製能が明らかに低下した（野生型の 1.5%～1.8%）。これらの *in vitro* データは、SOF 投与後にこの S282T 変異が検出された 1 例の被験者でこの変異体の存在が持続しなかったことと一致する（第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009）。

4.1.2.3.6 第 2 相及び第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析の要約

第 2 相臨床試験 5 試験と第 3 相臨床試験 4 試験の被験者計 2016 例中 1994 例から集団シーケンシングによりベースライン時の NS5B 塩基配列が得られた。この 1994 例の被験者のうち、ベースライン時に SOF に関連する S282T 変異が検出された例はなかった。SOF を投与した 39 例にお

いて、ベースラインで RBV に関連する T390I 又は F415Y 変異が検出された。多重比較補正後、ベースラインでの変異の有無と治療成績との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。

第 2 相及び第 3 相臨床試験で SOF を投与した 1662 例中 302 例（第 2 相臨床試験：671 例中 76 例、第 3 相臨床試験：991 例中 226 例）が RAP として適格であった。RAP 被験者 302 例中 300 例でベースライン後の NS5B 塩基配列が得られた〔大規模シーケンシング：294 例（294 例中 223 例で NS5B 282 位の読み深度> 1000 回）、集団シーケンシング：6 例〕。

RAP 被験者のうち、S282T 変異が検出されたのは SOF 単独投与を受けた 1 例のみで、残り 299 例では検出されなかった。ベースライン後に 3 例以上の被験者で検出された NS5B 変異は 95 個で、このうち 94 個は遺伝子多型配列で認められた。これらの変異のうち 1 個は保存型部位で検出され、野生型アミノ酸への置換であった。SOF 又は RBV の感受性変化に関連する変異は認められなかった。また、ベースライン後に 202 個の異なるアミノ酸位で計 344 個の変異が検出された 173 例では、SOF 又は RBV に対する感受性低下はいずれも認められなかった。S282T 変異が検出されたジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者 1 例で、SOF に対する感受性低下が認められた。

以上のように、複数のジェノタイプの S282T 変異レプリコンは、*in vitro* で複製能の低下を示した。同様に、S282T 変異を検出したジェノタイプ 2b HCV 感染の被験者から得られた NS5B 塩基配列を含むレプリコンクローン株で、複製能の低下（野生型の 1.5%～2%）が認められた。この結果は、第 2 相及び第 3 相臨床試験でウイルス学的ブレイクスルーが認められなかったことや、再燃した例で S282T 変異がほとんど認められなかったことと一致する。SOF 単独投与後に再燃し、S282T 変異が検出された被験者 1 例は、投与終了後 12 週では大規模シーケンシング（アッセイカットオフ値：1%）で S282T 変異は検出されなかったことから、S282T 変異の *in vivo* 適応性は低いことが示唆された。

4.1.2.3.7 第 2 相及び第 3 相臨床試験のウイルス学的統合解析の結論

SOF+RBV 又は SOF+RBV+Peg-IFN の投与を受けた被験者 1662 例中 302 例が RAP として適格で、302 例中 300 例から NS5B の塩基配列が得られた（大規模シーケンシング：294 例、集団シーケンシング：6 例）。SOF 単独投与を受けたジェノタイプ 2b の HCV 感染被験者 1 例で S282T 変異が検出された。一方、SVR12 又は SVR24 が得られなかった他の被験者 299 例では、大規模シーケンシング又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析による SOF 又は RBV 耐性関連変異又は薬剤耐性は認められなかった。S282T 変異レプリコンは、SOF に対する感受性の低下及び複製能の低下を示した。

5. 付録

Appendix Number	Appendix Title
5.1	Tabular Summary of Clinical Pharmacology Studies
5.2	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses

5.1 臨床薬理試験の概要

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PK Bridging Study	GS-US-334-0111	Investigate the PK of SOF and metabolites (GS 566500 and GS 331007) following administration of SOF in healthy Japanese and Caucasian subjects Investigate the PK of SOF, metabolites (GS 566500 and GS 331007), and LDV following administration of SOF/LDV FDC tablet in healthy Japanese and Caucasian subjects Assess the safety and tolerability of SOF and SOF/LDV in healthy Japanese and Caucasian subjects	Phase 1, open label, single dose study	Group 1: Single dose of SOF 200 mg Group 2: Single dose of SOF 400 mg Group 3: Single dose of SOF 800 mg Group 4: Single dose of SOF/LDV FDC 400 mg/90 mg	1 day	Overall 64 treated 63 completed Group 1 8 treated 7 completed Group 2 8 treated 8 completed Group 3 8 treated 8 completed Group 4: 16 treated 16 completed	Healthy adult subjects (Japanses and Caucasian)	Study completed; m5.3.3.1.1 , Final CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE (Cohort 5) Extrinsic Factor PK (Cohorts 1–4)	GS-US-334-0131	Evaluate the PK of SOF on coadministration with EFV/FTC/TDF, DRV/r, RAL, and RPV relative to SOF alone; the PK of TFV, FTC, EFV, DRV, RTV, RAL, RPV on coadministration with SOF relative to administration of these agents alone; the safety and tolerability of coadministration of SOF and HIV medications; and the single-dose PK of a tablet containing SOF Form ■	Phase 1, open-label, multiple-dose, fixed-sequence, single-center, PK, DDI study	Cohort 1: Fasted, single dose of SOF 400 mg PO on Day 1, EFV 600 mg/ FTC 200 mg/ TDF 300 mg QD PO on Days 5–18, and single doses of SOF 400 mg + EFV 600 mg/ FTC 200 mg/TDF 300 mg PO on Day 19 Cohort 2: Fed, single dose of SOF 400 mg PO on Day 1, DRV/r 800/100 mg QD PO on Days 5–14, and single doses of SOF 400 mg PO + DRV/r 800/100 mg PO on Day 15 Cohort 3: Fasted, single dose of SOF 400 mg PO on Day 1, RAL 400 mg BID PO on Days 5–14, and single doses of SOF 400 mg + RAL 400 mg PO on Day 15 Cohort 4: Fed, single dose of SOF 400 mg PO on Day 1, RPV 25 mg QD PO on Days 5–14, and single doses of SOF 400 mg PO + RPV 25 mg PO on Day 15 Cohort 5: Fasted, single dose of SOF Form ■ 400 mg PO on Day 1	Cohort 1: 19 days Cohorts 2–4: 15 days Cohort 5: 1 day	Overall: 88 treated 86 completed treatment Cohort 1: 17 treated 16 completed Cohort 2: 19 treated 18 completed Cohort 3: 19 treated 19 completed Cohort 4: 17 treated 17 completed Cohort 5: 16 treated 16 completed	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.1 , Final CSR
Healthy Subject PK and Initial Tolerability	P7977-0312	Explore the routes and rates of elimination of [¹⁴ C]SOF	Phase 1, nonrandomized, open-label, single-dose, mass balance study	Single PO dose of SOF (1 × 400-mg capsule) containing a mixture of [¹² C]SOF and [¹⁴ C]SOF with approximately 100 µCi of radioactivity.	Single dose	Overall: 7 treated 7 completed treatment	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.1.2 , Final CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Intrinsic Factor PK	P7977-0915	Characterize the PK of SOF and metabolites following single doses of SOF in subjects with varying degrees of renal impairment compared to matched healthy subjects	Phase 1, open-label, single-dose study	Group A (normal renal function): Single dose of SOF 400 mg PO Group B (mild chronic renal impairment): Single dose of SOF 400 mg PO Group C (moderate chronic renal impairment): Single dose of SOF 400 mg PO Group D (severe chronic renal impairment and not on dialysis): Single dose of SOF 400 mg PO Group E (end-stage renal impairment disease requiring dialysis): SOF 400 mg PO (a single dose prior to dialysis during Period 1 and a single dose following dialysis during Period 2)	Normal and mild, moderate, and several renal function groups: Single dose End-stage renal impairment group: 2 single doses separated by a washout period of at least 2 weeks	Overall: 30 treated 30 completed treatment Groups A–E: 6 treated 6 completed	Adult subjects with normal renal function and varying degrees of renal impairment	Study completed; m5.3.3.3.2 , Final CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Intrinsic Factor PK	P2938-0515 (SOF-specific data)	Characterize the PK of SOF and metabolites over 7 days of dosing in HCV-infected subjects with varying degrees of hepatic impairment compared to historical PK data	Phase 1, open-label PK/PD study	Child-Pugh Class B group (moderate hepatic impairment): SOF 400 mg QD PO on Days 1–7 Child-Pugh Class C group (severe hepatic impairment): SOF 400 mg QD PO on Days 1–7	7 days	Overall: 17 treated 16 completed treatment Class B group: 9 treated 8 completed Class C group: 8 treated 8 completed	Adult subjects with chronic HCV infection and mild, moderate, or severe hepatic impairment according to Child-Pugh classification Subjects were naive to DAA treatment and had cirrhosis documented by historical biopsy	Study completed; m5.3.3.3.1 , Final CSR
Extrinsic Factor PK	P7977-0814	Evaluate the effect of steady-state SOF 400 mg on the steady-state PK of (R)- and (S)-methadone	Phase 1, open-label, single-sequence, DDI study	Subjects on stable methadone therapy received methadone 30- to 130-mg QD PO on Days –1 through 11 and SOF 400 mg QD PO on Days 1–7	Methadone alone for 5 days and SOF+methadone for 7 days during the in-clinic portion of the study	Overall: 15 treated 15 completed treatment	Healthy adult subjects on daily oral methadone prescribed for opiate addiction	Study completed; m5.3.3.4.2 , Final CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	P7977-1819	Evaluate the effect of SOF coadministration on single-dose PK of CsA and tacrolimus and the effect of CsA and tacrolimus coadministration on single-dose PK of SOF and its metabolites	Phase 1, randomized, open-label, 3-period crossover, DDI study	Group 1 (SOF+CsA): Single dose of SOF 400 mg PO, single dose of CsA 600 mg PO, and single dose of SOF 400 mg PO + CsA 600 mg PO, according to randomized treatment sequence, with doses separated by a 2-week washout period Group 2 (SOF+tacrolimus): Single dose of SOF 400 mg PO, single dose of tacrolimus 5 mg PO, and single dose of SOF 400 mg PO + tacrolimus 5 mg PO, according to randomized treatment sequence, with doses separated by a 2-week washout period	Single doses of SOF, SOF+CsA/tacrolimus, and CsA/tacrolimus, each separated by a 2-week washout period	Overall: 40 treated 34 completed treatment Group 1: 20 treated 19 completed Group 2: 20 treated 15 completed	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.3 , Final CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	P7977-1910 (As of the 12 September 2012 interim data cut)	Evaluate whether SOF significantly influences the PK parameters of ATV/r, DRV/r, EFV, TFV, FTC, RAL, ZDV, and 3TC	Phase 1, open-label, single-sequence, DDI study	Cohort 1: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO Cohort 2: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg QD PO + ZDV 300 mg/3TC 150 mg BID PO Cohort 3: SOF 400 mg QD PO + ATV/r 400/100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO Cohort 4: SOF 400 mg QD PO + DRV/r 800/100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO Cohort 5: SOF 400 mg QD PO + RAL 400 mg BID PO + FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO	7 days	Overall: 34 treated 33 completed treatment Cohort 1 12 treated 11 completed Cohort 2 4 treated 4 completed Cohort 3 8 treated 8 completed Cohort 4 5 treated 5 completed Cohort 5 5 treated 5 completed	HCV/HIV-coinfected adult subjects	Study ongoing; m5.3.3.4.4 , Interim CSR

2.7.2 臨床薬理試験
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PD and PK/PD	P7977-0613	Demonstrate lack of effect of SOF administration on cardiac repolarization as determined by the baseline-adjusted QTcF effect of each active regimen relative to placebo following a single oral dose targeting therapeutic and supratherapeutic exposures	Phase 1, single-dose, randomized, blinded, placebo- and positive-controlled, 4-period crossover study	Subjects were randomized to 1 of 4 treatment sequences and received the following 4 treatments: Treatment A: SOF 400 mg PO, SOF placebo PO, moxifloxacin placebo PO Treatment B: SOF 1200 mg PO, moxifloxacin placebo PO Treatment C: SOF placebo PO, moxifloxacin placebo PO Treatment D: moxifloxacin 400 mg PO, SOF placebo	5 days (single dose of placebo on Day -1 and study treatment on Day 1 of each of 4 treatment periods)	Overall: 60 treated 54 completed treatment Treatment A: 60 treated 59 completed Treatment B: 59 treated 57 completed Treatment C: 57 treated 57 completed Treatment D: 59 treated 59 completed	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.4.1.1 , Final CSR

[¹²C]- = radiolabeled carbon 12; [¹⁴C]- = radiolabeled carbon 14; 3TC = lamivudine; API = active pharmaceutical ingredient; ART = antiretroviral therapy; ATV = atazanavir; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; BID = twice daily; CPT = Child-Pugh-Turcotte; CsA = cyclosporine (cyclosporin A); CSR = clinical study report; DAA = direct acting antivirals; DDI = drug-drug interaction; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; FDC = fixed-dose combination; FTC = emtricitabine; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; Peg-IFN = pegylated interferon or Peg-IFN-alfa-2a; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; QTcF = QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula; /r = boosted with ritonavir; RAL = raltegravir; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; SOF = sofosbuvir, TDF = tenofovir disoproxil fumarate; ZDV = zidovudine.

a For subjects who weighed < 75 kg, the RBV dose was 1000 mg/day in 2 divided doses and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the RBV dose was 1200 mg/day in 2 divided doses.

5.2 PK/PD 解析

以下に PK/PD 解析結果データの一覧を示す。これらの PK/PD 結果は第 5.3.4.2.2 項に含めた。

Table 1.1.1	Summary for GS-331007 AUC _{tau} (C _{max}) by Octile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 1.1.1.1	Summary for GS-331007 AUC _{tau} (C _{max}) by Quartile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 1.1.2	Summary for SOF AUC _{tau} by Octile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Table 1.1.2.1	Summary for SOF AUC _{tau} by Quartile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Table 1.1.3	Summary for SOF AUC _{tau} by Octile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 1.1.3.1	Summary for SOF AUC _{tau} by Quartile Subgroup and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 1.2	Summary for GS-331007 AUC _{tau} , C _{max} and SOF AUC _{tau} by Genotype, GS-331007 and SOF PK/PD Analysis Set
Table 2.1.1	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 2.1.2	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 2.1.3	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 2.1.4	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 2.2.1	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Table 2.2.2	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Table 2.3.1	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 2.3.2	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations

Table 3.1.1	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.2	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.3	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.4	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.5	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Cirrhotic Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.6	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Cirrhotic Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.7	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Non-Cirrhotic Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.1.8	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Non-Cirrhotic Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 3.2.1	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Table 3.2.2	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Table 3.2.3	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Cirrhotic Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Table 3.2.4	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Non-Cirrhotic Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Table 3.3.1	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 3.3.2	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 3.3.3	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Cirrhotic Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations

Table 3.3.4	SVR12 Rate by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Non-Cirrhotic Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Table 4.1	Summary for GS-331007 AUC _{tau} (C _{max}) by Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 4.2	Summary for SOF AUC _{tau} by Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, SOF PK/PD Analysis Set
Table 5.1	Summary of GS-331007 PK Parameters by Selected Adverse Event and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 5.2	Summary of SOF PK Parameters by Selected Adverse Event and by Combined Treatment Group, SOF PK/PD Analysis Set
Table 6.1	Summary of Maximum Decrease from Baseline in Hemoglobin by GS-331007 AUC _{tau} and C _{max} Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Table 6.2	Summary of Maximum Decrease from Baseline in Hemoglobin by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.1	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.2	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.3	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.4	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.5	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.6	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.7	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.8	SVR12 Rate by GS-331007 C _{max} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.1.9	SVR12 Rate by GS-331007 AUC _{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm (Forest Plot), for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set

Figure 1.1.10	SVR12 Rate by GS-331007 C_{max} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm (Forest Plot), for Genotype 3 Subjects, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 1.2.1	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.2.2	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.2.3	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.2.4	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.2.5	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm (Forest Plot), for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 1.3.1	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Octile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Figure 1.3.2	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Genotype, Prior Treatment Experience and Treatment Arm, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Figure 1.3.3	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 2 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Figure 1.3.4	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm, for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Figure 1.3.5	SVR12 Rate by SOF AUC_{tau} Quartile Subgroup, and by Prior Treatment Experience and Treatment Arm (Forest Plot), for Genotype 3 Subjects, SOF PK/PD Analysis Set Excluding Subjects with All BQL Concentrations
Figure 2.1.1	Box Plot of GS-331007 AUC_{tau} by Selected Adverse Events Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 2.1.2	Box Plot of GS-331007 C_{max} by Selected Adverse Events Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 2.2.1	Box Plot of SOF AUC_{tau} by Selected Adverse Events Subgroup and by Combined Treatment Group, SOF PK/PD Analysis Set
Figure 3.1.1	Box Plot of Maximum Decrease from Baseline in Hemoglobin by GS-331007 AUC_{tau} Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set
Figure 3.1.2	Box Plot of Maximum Decrease from Baseline in Hemoglobin by GS-331007 C_{max} Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, GS-331007 PK/PD Analysis Set

Figure 3.2.1	Box Plot of Maximum Decrease from Baseline in Hemoglobin by SOF AUC _{tau} Quartile Subgroup and by Combined Treatment Group, SOF PK/PD Analysis Set
Listing 1.1	List of GS-331007 and SOF PK Parameters and Selected Efficacy Endpoints, GS-331007 and SOF PK/PD Analysis Set
Listing 1.2	List of GS-331007 and SOF PK Parameters and Selected Safety Endpoints, GS-331007 and SOF PK/PD Analysis Set
Ad Hoc Table 1	Summary of Week 1 Log Decrease in HCV RNA in Genotype 2 or 3 Subjects, GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Figure 1	Week 1 Log Decrease in HCV RNA vs. GS-331007 AUC _{tau} in Genotype 2 or 3 Subjects, GS-331007 PKPD Analysis Set

以下に Ad hoc 単一ロジスティック回帰 PK/PD 解析結果データの一覧を示す。これらの PK/PD 結果は第 5.3.4.2.2 項に含めた。

Ad Hoc Table 2.1.1	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0110 (Neutrino), SOF+Peg-IFN+RBV 12 Weeks, All Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.1.2	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study P7977-1231 (Fission), SOF+RBV 12 Weeks, All Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.1.3	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0107 (Positron), SOF+RBV 12 Weeks, All Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.1.4	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0108 (Fusion), SOF+RBV 12 Weeks, All Subjects in 12 Weeks of SOF+RBV Arm in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.1.5	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0108 (Fusion), SOF+RBV 16 Weeks, All Subjects in 16 Weeks of SOF+RBV Arm in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.2.1	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study P7977-1231 (Fission), SOF+RBV 12 Weeks, Genotype 3 Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.2.2	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0107 (Positron), SOF+RBV 12 Weeks, Genotype 3 Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.2.3	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0108 (Fusion), SOF+RBV 12 Weeks, Genotype 3 Subjects in 12 Weeks of SOF+RBV Arm in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 2.2.4	Univariate Logistic Regression to Assess Association of GS-331007 AUC _{tau} with SVR12, Study GS-US-334-0108 (Fusion), SOF+RBV 16 Weeks, Genotype 3 Subjects in 16 Weeks of SOF+RBV Arm in GS-331007 PKPD Analysis Set

2.7.2 臨床薬理試験

ソバルディ®錠 400 mg

[Ad Hoc Table 6.1](#) Number(%) of Subjects by GS-331007 AUC_{tau} (categorical) and SVR12 by Study, Study GS-US-334-0110 (Neutrino), P7977-1231 (Fission), GS-US-334-0107 (Positron), GS-US-334-0108 (Fusion), All Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set

[Ad Hoc Table 6.2](#) Number(%) of Subjects by GS-331007 AUC_{tau} (categorical) and SVR12 by Study, Study P7977-1231 (Fission), GS-US-334-0107 (Positron), GS-US-334-0108 (Fusion), Genotype 3 Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set

引用文献

- 1 Bartels DJ, Tigges AM, Sullivan JC, Henshaw J, Jiang M, Zhang EZ, et al. Enrichment of the NS5B Polymerase Variant F415Y Following Failure of Ribavirin Containing Regimens in Patients with Subtype 1a HCV. 6th International Workshop on Hepatitis C- Resistance & New Compounds; 2011 June 23-24; Boston, MA.
- 2 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. May, 2003.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and Subtype Profiling of PSI-7977 as a Nucleotide Inhibitor of Hepatitis C Virus. Antimicrob Agents Chemother 2012.

ソバルディ® 錠 400 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性の概要

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

1.	背景及び概観.....	13
1.1	臨床的有効性の概観.....	13
1.1.1	用量設定試験の概要	15
1.1.2	SOF レジメンの有効性を評価するために行った試験	16
1.1.3	特別な HCV 感染患者集団の試験	21
1.2	有効性評価項目	22
2.	個々の試験結果の要約.....	23
2.1	第 2 相用量設定試験.....	23
2.1.1	P7977-0221 試験.....	23
2.1.2	P7977-0422 (PROTON) 試験	32
2.2	第 2 相有効性試験.....	43
2.2.1	P7977-0523 (ELECTRON) 試験	43
2.2.2	P2938-0721 (QUANTUM) 試験	57
2.3	SOF+RBV 投与の第 3 相臨床試験	65
2.3.1	GS-US-334-0118 試験	65
2.3.2	P7977-1231 試験 (FISSION)	72
2.3.3	GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験.....	82
2.3.4	GS-US-334-0108 (FUSION) 試験.....	91
2.3.5	GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験	101
2.4	特別な HCV 患者集団の試験	106
2.4.1	P7977-2025 試験.....	106
2.4.2	GS-US-334-0123 (PHOTON-1) 試験.....	115
3.	全試験を通しての結果の比較と解析.....	124
3.1	試験対象集団.....	124
3.1.1	試験の対象被験者	124
3.2	全有効性試験の結果の比較検討.....	134

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

3.2.1	第 2 相臨床試験での有効性	134
3.2.2	ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象とした SOF+RBV の第 3 相臨床試験での有効性	135
3.2.3	海外の有効性データを日本人集団に外挿する根拠.....	148
3.2.4	特別な HCV 患者集団における有効性	149
3.3	部分集団での結果の比較.....	149
3.3.1	解析対象サブグループ	149
3.3.2	サブグループ解析方法	151
3.3.3	ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者における SOF+RBV の第 3 相臨床試験の部分集団での試験結果の比較	151
3.3.4	全試験をとおしての有効性の概要.....	160
4.	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	164
4.1	用法・用量の選択.....	164
5.	効果の持続性、許容差.....	167
6.	付録.....	172
6.1	有効性評価での臨床試験の概要.....	173
6.2	現在進行中の SOF を含めたレジメンを用いた第 2 相及び第 3 相臨床試験	181
6.3	有効性追加解析.....	185

表目次

表 2.7.3 - 1	有効性の根拠となる臨床試験.....	13
表 2.7.3 - 2	P7977-0221 試験：解析対象集団別の被験者数（最終解析）	24
表 2.7.3 - 3	P7977-0221 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）	25
表 2.7.3 - 4	P7977-0221 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）	26
表 2.7.3 - 5	P7977-0221 試験：RVR、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合（安全性解析対象集団）	27
表 2.7.3 - 6	P7977-0221 試験：SOF 漸増投与時の SOF、GS-331007、GS-566500 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）	29
表 2.7.3 - 7	P7977-0221 試験：いずれかの投与群で SOF 投与期間中の発現率が 10%以上であつた有害事象（安全性解析対象集団）	30
表 2.7.3 - 8	P7977-0422 試験：解析対象集団別の被験者数（最終解析）	34
表 2.7.3 - 9	P7977-0422 試験：被験者の内訳（全登録被験者）	35
表 2.7.3 - 10	P7977-0422 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）	36
表 2.7.3 - 11	P7977-0422 試験：SVR4、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合（安全性解析対象集団）	38
表 2.7.3 - 12	P7977-0422 試験：いずれかの投与群で 15%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）	40
表 2.7.3 - 13	P7977-0523 試験：解析対象集団別の被験者数（SVR12 解析）	46
表 2.7.3 - 14	P7977-0523 試験：被験者の内訳（全登録被験者）	47
表 2.7.3 - 15	P7977-0523 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）	49
表 2.7.3 - 16	P7977-0523 試験：未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者に対する SOF 単独投与、又は SOF と Peg-IFN 又は RBV との併用投与後の SVR4 率及び SVR12 率（安全性解析対象集団）	51
表 2.7.3 - 17	P7977-0523 試験：異なる被験者集団に対する SOF+RBV 12 週間併用投与後の SVR4 率及び SVR12 率（安全性解析対象集団）	51
表 2.7.3 - 18	P7977-0523 (ELECTRON) 試験：SOF の Peg-IFN 及び RBV との併用投与時に 25%以上の被験者で見られた有害事象の概要（安全性解析対象集団）	53
表 2.7.3 - 19	P7977-0523 (ELECTRON) 試験：SOF の単独投与時又は RBV との併用投与時	

	に 25%以上の被験者で見られた有害事象の概要（安全性解析対象集団）	55
表 2.7.3 - 20	P2938-0721 試験：解析対象集団別の被験者数（SVR12 評価時の解析）	58
表 2.7.3 - 21	P2938-0721 試験：被験者の内訳（全ランダム割付け被験者）	59
表 2.7.3 - 22	P2938-0721 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象 集団）	60
表 2.7.3 - 23	P2938-0721 試験：SVR12 率（有効性解析対象集団）	61
表 2.7.3 - 24	P2938-0721 試験：ウイルス学的治療不成功（有効性解析対象集団）	62
表 2.7.3 - 25	P2938-0721 試験：いずれかの投与群で発現率 10%以上であった有害事象（安 全性解析対象集団）	63
表 2.7.3 - 26	GS-US-334-0118 試験：被験者の内訳（スクリーニングされた被験者）	66
表 2.7.3 - 27	GS-US-334-0118 試験：SVR12（有効性解析対象集団）	67
表 2.7.3 - 28	GS-US-334-0118 試験：肝硬変のない未治療被験者での SVR12（有効性解析 対象集団）	68
表 2.7.3 - 29	GS-US-334-0118 試験：ウイルス学的転帰（有効性解析対象集団）	68
表 2.7.3 - 30	GS-US-334-0118 試験：日本人 HCV 感染被験者に対する SOF 1 日 1 回投与時 の定常状態における GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ	69
表 2.7.3 - 31	GS-US-334-0118 試験：被験者の 5%以上に見られた有害事象（安全性解析対 象集団）	70
表 2.7.3 - 32	P7977-1231 試験：解析対象集団別の未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感 染被験者数（SVR12 評価対象集団）	74
表 2.7.3 - 33	P7977-1231 試験：被験者内訳（スクリーニング例）	75
表 2.7.3 - 34	P7977-1231 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安 全性解析対象集団）	77
表 2.7.3 - 35	P7977-1231 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）	78
表 2.7.3 - 36	P7977-1231 試験：各投与群の 5%以上の被験者でみられた有害事象（安全性 解析対象集団）	80
表 2.7.3 - 37	GS-US-334-0107 試験：解析対象集団別のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染 被験者数（SVR12 評価対象集団）	84
表 2.7.3 - 38	GS-US-334-0107 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）	85
表 2.7.3 - 39	GS-US-334-0107 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性 解析対象集団）	86

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 40	GS-US-334-0107 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）	87
表 2.7.3 - 41	GS-US-334-0107 試験：被験者の 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）	89
表 2.7.3 - 42	GS-US-334-0108 試験：解析対象集団別のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者数（SVR12 評価対象集団）	93
表 2.7.3 - 43	GS-US-334-0108 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）	94
表 2.7.3 - 44	GS-US-334-0108 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）	95
表 2.7.3 - 45	GS-US-334-0108 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）	96
表 2.7.3 - 46	GS-US-334-0108 試験：いずれかの群で 5%以上の被験者で見られた有害事象（安全性解析対象集団）	98
表 2.7.3 - 47	GS-US-334-0133 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）	103
表 2.7.3 - 48	GS-US-334-0133 試験：部分集団別の SVR12（最大の解析対象集団）	104
表 2.7.3 - 49	P7977-2025 試験：解析対象集団別の被験者数	108
表 2.7.3 - 50	P7977-2025 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）	109
表 2.7.3 - 51	P7977-2025 試験：肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者の割合（最大の解析対象集団での肝移植例）	111
表 2.7.3 - 52	P7977-2025 試験：肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者での移植後のウイルス学的応答（最大の解析対象集団で治療期間が 12 週間以上の被験者）	112
表 2.7.3 - 53	P7977-2025 試験：肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者での移植後のウイルス学的応答 [最大の解析対象集団（投与期間を問わない）]	113
表 2.7.3 - 54	GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：解析対象集団別の未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV と HIV-1 の重複感染被験者数	116
表 2.7.3 - 55	GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：被験者の内訳（試験に組入れられた全被験者）	117
表 2.7.3 - 56	GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）	119
表 2.7.3 - 57	GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）	120
表 2.7.3 - 58	GS-US-334-0118 試験、P7977-1231（FISSION）試験、GS-US-334-0107（POSITRON）	

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の内訳	126
表 2.7.3 - 59	GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の人口統計学的特性及びベースラ イン時の特性（最大の解析対象集団*）	129
表 2.7.3 - 60	GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のベースライン時の疾患特性（最 大の解析対象集団*）	132
表 2.7.3 - 61	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験 者での SVR12（最大の解析対象集団）	136
表 2.7.3 - 62	GS-US-334-0133 試験：SVR12 を達成した被験者の割合（最大の解析対象集団）	137
表 2.7.3 - 63	GS-US-334-0118 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12（有効 性解析対象集団）	138
表 2.7.3 - 64	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12（最大の解析対象集団）	139
表 2.7.3 - 65	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での サブタイプ別 SVR12 を達成した被験者の割合〔最大の解析対象集団（ウイ ルス学的転帰評価例）〕	140
表 2.7.3 - 66	GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団*）	142
表 2.7.3 - 67	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12 のサブグループ解析（最大の解析対象集団）	152
表 2.7.3 - 68	P7977-1231 (FISSION) 試験及び GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：ジェノ タイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者での SOF+RBV 12 週間投与での SVR12 及び SVR24〔最大の解析対象集団（ウイルス学的転帰評価例）〕	168
表 2.7.3 - 69	GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：SVR12 及び SVR24（最大の解析対象集	

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

図)	170
表 2.7.3 - 70 GS-US-334-0118 試験：SVR12 及び SVR24（有効性解析対象集団）	170

図目次

図 2.7.3 - 1	P7977-0523 (ELECTRON) 試験：試験デザイン	17
図 2.7.3 - 2	P7977-1231 試験：試験デザイン	73
図 2.7.3 - 3	GS-US-334-0107 試験：試験デザイン	83
図 2.7.3 - 4	GS-US-334-0108 試験：試験デザイン	92
図 2.7.3 - 5	GS-US-334-0133 試験：開始当初の試験デザイン	102
図 2.7.3 - 6	GS-US-334-0133 試験：変更後の試験デザイン	102
図 2.7.3 - 7	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：各来院時 (Week 8 まで) の HCV RNA の ベースライン時からの変化	146
図 2.7.3 - 8	P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12 のフォレストプロットーサブグループ別ー (最大の解析対象集団)	159
図 2.7.3 - 9	Day 3 におけるベースラインからの HCV RNA 変化量と SOF 又は GS-9851 単独 投与時の GS-331007 の AUC_{tau}	165

略号一覧

略号	日本語	英語
AASLD	米国肝臓病学会	American Association for the Study of Liver Diseases
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
BMI	体格指数	body mass index
CI	信頼区間	confidence interval
CPT	Child-Pugh-Turcotte	Child-Pugh-Turcotte
DAA	直接作用型抗ウイルス薬	direct-acting antiviral
EASL	欧州肝臓学会	European Association for the Study of the Liver
eRVR	早期ウイルス陰性化	extended rapid virologic response
HCC	肝細胞癌	hepatocellular carcinoma
HCV	C型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HIV, HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス、1型	human immunodeficiency virus, type 1
ICH	日米欧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
IL28B	IL28B	IL28B gene
LLOQ	定量下限	lower limit of quantitation
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MELD	末期肝疾患モデル	model for end-stage liver disease
NA	適用せず	not applicable
NS (3/4A/5A/5B)	非構造蛋白 (3/4A/5A/5B)	nonstructural protein (3/4A/5A/5B)
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
Peg-IFN/Peg-IFN α	ペグ化インターフェロン／ペグ化インターフェロンアルファ-2a	pegylated interferon or Peg-IFN-alfa-2a
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
pTVR	肝移植後 12 週でのウイルス学的陰性化	posttransplant virologic response 12 weeks after liver transplantation
Q1, Q3	第 1 四分位数、第 3 四分位数	first quartile, third quartile
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
RAP	耐性解析集団	resistance analysis population
RBV	リバビリン	ribavirin
RNA	リボ核酸	ribonucleic acid
RVR	迅速なウイルス学的応答	rapid virologic response

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

略号	日本語	英語
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event
SAP	統計解析計画書	statistical analysis plan
SD	標準偏差	standard deviation
SOF	ソホスブビル（GS-7977、旧 PSI-7977）	sofosbuvir (GS-7977; formerly PSI-7977)
SVR, SVR _{xx}	持続的ウイルス陰性化、投与終了後 XX 週での持続的ウイルス陰性化	sustained virologic response, sustained virologic response at “xx” weeks following completion of all treatment
ULN	基準値上限	upper limit of the normal range
US	米国	United States
WBC	白血球数	white blood cell
WHO	世界保健機構	World Health Organization

薬物動態用語略語一覧

略号	日本語	英語
λ_z	最終相の消失速度定数、血漿／血清／PBMC 中对数薬物濃度時間曲線の最終相の直線回帰により推定する	terminal elimination rate constant, estimated by linear regression of the terminal elimination phase of the log plasma/serum/PBMC concentration versus time curve of the drug
AUC	血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration-time curve
AUC _{0-last}	0 時間から最終測定可能時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC _{inf}	0 時間から無限時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as AUC _{0-last} + (C _{last} /λ _z)
AUC _{tau}	1 投与間隔当たりの血漿／血清／PBMC 中濃度曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve over the dosing interval
AUC _{x-xx}	x 時間から xx 時間までの血漿／血清中濃度曲線下面積	partial area under the plasma/serum concentration versus time curve from time “x” to time “xx”
CL	全身クリアランス	systemic clearance of the drug after intravenous administration
C _{last}	最終測定可能時点での血漿／血清／PBMC 中薬物濃度	last observed quantifiable plasma/serum/PBMC concentration of the drug
CL/F	経口投与時の見かけの全身クリアランス	apparent oral clearance after administration of the drug; CL/F = Dose/AUC _{inf} , where “Dose” is the dose of the drug
CL _r	特定の間隔又は累積した全採取間隔における未変化体の腎クリアランス	renal clearance of unchanged drug in a specific interval (CL _r (interval)) or cumulatively over all collection intervals
C _{max}	血漿／血清／PBMC 中最高濃度	maximum observed plasma/serum/PBMC concentration of drug
PBMC	末梢血単核細胞	peripheral blood mononuclear cell
T _{max}	最高濃度到達時間	time (observed time point) of C _{max}

1. 背景及び概観

1.1 臨床的有効性の概観

表 2.7.3 - 1 にソホスブビル（SOF）の臨床開発における第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験 14 試験の治験実施計画書番号、治療レジメン、対象集団を示した。本申請資料の第 5 部に治験総括報告書（CSR）を示した全試験の試験デザインの概要表を本項、第 6.1 章に示した。

表 2.7.3 - 1 有効性の根拠となる臨床試験

Study Number	Treatment Regimens ^a	Subject Population		
		Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Phase 2 Studies				
P7977-0221	SOF 100, 200, or 400 mg or placebo once daily +Peg-IFN+RBV for 28 days followed by Peg-IFN+RBV for 44 weeks	1	Treatment-naïve	No subjects had cirrhosis.
P7977-0422 (PROTON)	SOF 200 or 400 mg or placebo once daily +Peg-IFN+RBV for 12 weeks followed by Peg-IFN+RBV for 0 to 36 weeks	1, 2, or 3	Treatment-naïve	No subjects had cirrhosis.
P7977-0523 (ELECTRON)	SOF+RBV for 12 weeks with and without Peg-IFN (0, 4, 8, or 12 weeks); SOF for 12 weeks; or SOF+Peg-IFN+RBV for 8 weeks	1, 2, or 3	Treatment-naïve and treatment-experienced	No subjects had cirrhosis.
P2938-0721 (QUANTUM)	SOF+RBV for 12 or 24 weeks	1, 2, 3, 4, 5, 6	Treatment-naïve	Up to 10% of subjects may have had cirrhosis.
Phase 3 Studies				
GS-US-334-0118 (JAPAN)	SOF+RBV or placebo for 12 weeks	2	Treatment-naïve and Treatment-experienced	Up to 40% of subjects may have had cirrhosis.
P7977-1231 (FISSION)	SOF+RBV for 12 weeks or Peg-IFN+RBV 800 mg/day (2 divided doses) for 24 weeks	2, 3	Treatment-naïve	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
GS-US-334-0107 (POSITRON)	SOF+RBV or placebo for 12 weeks	2, 3	IFN intolerant, IFN ineligible, or unwilling to take IFN	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
GS-US-334-0108 (FUSION)	SOF+RBV for 12 or 16 weeks	2, 3	Treatment-experienced	Up to 30% of subjects may have had cirrhosis.
GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	SOF+Peg-IFN+RBV for 12 weeks	1, 4, 5, 6	Treatment-naïve	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Study Number	Treatment Regimens ^a	Subject Population		
		Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
GS-US-334-0133 (VALENCE)	SOF+RBV for 12 or 16 weeks	2, 3	Treatment-naïve and Treatment-experienced	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
Special HCV Population Studies				
P7977-2025	SOF+RBV up to 24 weeks	Any Genotype	Treatment-naïve and treatment-experienced	Subjects met the Milan criteria and were expected to undergo liver transplant for HCC.
GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	SOF+RBV for 12 weeks	2 or 3	Treatment-naïve subjects who were coinfectd with HIV	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.

NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Note: Only treatment regimens and subject populations in the Phase 2 and 3 studies that are included to the submission are included.

Note: Unless otherwise indicated, the dose of SOF was 400 mg once daily, the dose of RBV was 1000 or 1200 mg/day (for subjects who weighed < 75 kg, the dose of RBV was 1000 mg/day in 2 divided doses and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the RBV dose was 1200 mg/day in 2 divided doses), and the dose of Peg-IFN was 180 µg weekly.

第2相臨床試験 [P7977-0221、P7977-0422 (PROTON)、P7977-0523 (ELECTRON)、P2938-0721 (QUANTUM)] では、SOF の用量、治療期間、レジメンを検討した。用量設定試験 (P7977-0221、P7977-0422) に基づき、第3相臨床試験での評価に用いる用量として SOF 400 mg、1 日 1 回投与を選択した。

ジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者の治療については、未治療の患者に対して、12 週間の SOF+リバビリン (RBV) 療法を行い、治療完了から 12 週間後の SVR (SVR12) を評価したところ、SVR12 を達成した被験者の割合は 100.0% [95%信頼区間 (CI) : 69.2-100.0%] であることが P7977-0523 試験によって示された。SOF 単独投与の有効性はやや低かったが、それでも未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の場合、SVR 率 60.0% (95% 信頼区間 : 26.2-87.8%) を達成した。したがって、ウイルス学的応答を管理するにはレジメンに RBV を取り入れる必要があることが示された。前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者 (治療選択肢が限られている患者集団) に対して、SOF+RBV 療法を行ったところ、好ましい SVR12 率 [68.0% (95%信頼区間 : 46.5-85.1%)] が得られた。これらの結果に基づいて、第3相臨床試験を3試験行い、様々なジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者集団を対象として、SOF+RBV 療法を評価した。これらの各第3相臨床試験には、代償性肝硬変患者の部分集団を組み入れた。P7977-1231 試験では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間の SOF+RBV 療法と、24 週間のペグ化インターフェロン (Peg-IFN) +RBV 療法 (ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者に対して試験実施時点の標準療法) との間で、有効性と安全性を比較検討した。GS-US-334-0107 試験では、インターフェロン (IFN) に不耐容、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思がないジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間

の SOF+RBV 療法とプラセボ投与との間で、有効性と安全性を比較検討した。GS-US-334-0108 試験では、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間又は 16 週間の SOF+RBV 療法の有効性と安全性を評価した。さらに、欧州では GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験で、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、SOF+RBV 投与の有効性及び安全性を検討した。本試験では、ジェノタイプ 2 の被験者には SOF+RBV を 12 週間、ジェノタイプ 3 の被験者には SOF+RBV を 24 週間投与した。

これら主要第 3 相臨床試験と並行して、高いアンメットメディカルニーズが存在する他の特別な HCV 感染患者集団を対象とした検討も実施されている。P7977-2025 試験では、ジェノタイプ 1 ～6 の HCV 感染患者を対象として、肝移植後の HCV 再発予防のために、移植前に SOF+RBV 療法を行い、その有効性と安全性を評価している。GS-US-334-0123 (PHOTON-1) 試験では、ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV/ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 重複感染患者を対象として、12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 療法を行い、その有効性と安全性を評価している。今回の申請にあたっては、これらの試験の解析データを提出する。

今回の承認申請に含まれない、SOF 含有レジメンによる進行中の第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験の表を本項、第 6.2 章に示した。

SOF 錠 (Form ) は P7977-1231 試験と GS-US-334-0107 試験で、SOF 錠 (Form ) は GS-US-334-0108 試験と GS-US-334-0110 で使用された。結晶形が異なる SOF 錠の同等性は、第 3 相臨床試験の薬物動態の結果に基づいて確認されている (第 2.7.1 項、表 2.7.1-1)。

1.1.1 用量設定試験の概要

第 2 相及び第 3 相臨床試験に用いた SOF の用量は、ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象とした 2 試験 (P7977-0221、P7977-0422) の成績に基づき選択した。これらの試験デザインを以下に示し、概観を本項第 2.1 章及び第 4 章に示す。

P7977-0221 試験

本第 2a 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験では、未治療のジェノタイプ 1 の肝硬変のない HCV 感染患者を対象として、SOF+Peg-IFN+RBV 療法の安全性を評価した。

スクリーニングの後、IL28B ジェノタイプの層別化に基づいて (CC 遺伝子型又は non-CC 遺伝子型)、被験者 64 例を並行投与群にランダムに割り付け、3 種類のいずれかの用量の SOF (100、200 又は 400 mg)、又は外観を一致させたプラセボを 1 日 1 回投与した。被験者には SOF 100、200 又は 400 mg、あるいはプラセボを Day 0～27 に 1 日 1 回投与した。さらに、Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 又は 1200 mg/日投与 (分割投与) も試験の Day 0 に開始して、48 週間継続して行った。その後、投与終了から 24 週間にわたって追跡調査して、Week 12 と Week 24 時点の SVR (SVR12、SVR24) を評価した。

P7977-0422 (PROTON) 試験

本第 2b 相多施設共同二重盲検試験では、未治療のジェノタイプ 1、2、3 の肝硬変を発症していない HCV 感染患者を対象として、SOF+Peg-IFN+RBV 療法の安全性を評価した。スクリーニング

の後、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 122 例を対象として、IL28B ジェノタイプ（CC 遺伝子型又は non-CC 遺伝子型）及びベースラインの HCV RNA 値（<800000 又は ≥800000 IU/mL）で層別化し、1 日 1 回の SOF 200 mg 投与群、SOF 400 mg 投与群、又は外観を一致させたプラセボ投与群にランダムに割り付け、Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 又は 1200 mg/日（分割投与）と 12 週間にわたって併用投与した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は、2 : 2 : 1 の比率でランダムに割り付けた。早期ウイルス陰性化 [eRVR ; Week 4~12 の HCV RNA < 検出下限 (LOD)] が認められたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対しては、Peg-IFN+RBV 療法を 12 週間追加した。eRVR が認められなかったジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対しては、Peg-IFN+RBV 療法を 36 週間追加した。プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法を受け、eRVR が認められたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対しては、Peg-IFN+RBV 療法を 36 週間追加した。

さらに、未治療のジェノタイプ 2（15 例）又はジェノタイプ 3（10 例）の HCV 感染被験者 25 例に対しては、SOF 400 mg、1 日 1 回非盲検投与を行うと共に、Peg-IFN+RBV 療法を 12 週間併用した。Peg-IFN+RBV 療法については追加投与しなかった。

投与終了から 24 週間にわたって追跡調査して、Week 12 と Week 24 時点の SVR (SVR12、SVR24) を評価した。

1.1.2 SOF レジメンの有効性を評価するために行った試験

1.1.2.1 第 2 相有効性試験

第 2 相臨床試験（P7977-0523、P2938-0721）では、SOF+RBV 療法及び/又は SOF+Peg-IFN+RBV 療法を支持する臨床的有効性データが得られた。

未治療及び前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の治療について、SOF+RBV 療法の臨床的有効性を裏付けているデータは、P7977-0523 試験及び P2938-0721 試験（個々の試験の要約は、それぞれ本項、第 2.2.1 項及び第 2.2.2 項に記載）から得られた。P7977-0422 試験では、少数（25 例）のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF+Peg-IFN+RBV 療法を 12 週間行った。P7977-0523 試験では、少数（40 例）のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF+Peg-IFN+RBV 療法を 8 週間行う、若しくは SOF+RBV 療法を 12 週間行うと共に Peg-IFN 療法を 4、8、又は 12 週間併用投与した。

P7977-0523（ELECTRON）試験

本第 2a 相非盲検試験では、SOF 単独投与及び SOF+RBV 併用投与（Peg-IFN 投与下又は非投与下）の様々な投与レジメンを評価した。本申請では、パート 1、2、3（投与群 1~9）のデータを提出した。本試験のパート 1（投与群 1~4）及びパート 2（投与群 6）では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の肝硬変を有さない HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日（分割投与）を短期 Peg-IFN 療法（180 µg/週）と共に（または Peg-IFN 非投与下に）行った後に SVR を達成する可能性を評価した（図 2.7.3 - 1）。パート 2（投与群 5）では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の肝硬変を発症していない HCV 感染被験者を対象として、SOF 単独療法（400 mg、1 日 1 回投与）を評価した。パート 2（投与群 7）では、前治療（Peg-IFN+RBV

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

療法) 無効 (定義: HCV RNA のベースラインからの減少量が $< 2 \log_{10}$ IU/mL) であることが示された、肝硬変を発症していないジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日 (分割投与) を評価した。パート 3 では、2 つの投与群を追加して、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者、及び未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日 (分割投与) を 12 週間投与して評価した。この試験では、投与群の割付けに従って、SOF 400 mg を 1 日 1 回、8 週間又は 12 週間経口投与した。本試験は、正式な統計学的仮説を評価するようデザインしなかった。

Part 1

	Baseline	W4	W8	W12	W20/W24	W56/W60
Group 1	SOF+RBV			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3
Group 2	SOF+PEG+RBV	SOF+RBV		Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3
Group 3	SOF+PEG+RBV		SOF+RBV	Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3
Group 4	SOF+PEG+RBV			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3

Part 2

Group 5	SOF			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3
Group 6	SOF+PEG+RBV		Follow up for SVR12		Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 2/3
Group 7	SOF+RBV			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Prior Null Responder Genotype 1

Part 3

Group 8	SOF+RBV			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-naïve Genotype 1
Group 9	SOF+RBV			Follow up for SVR12	Follow up for SVR48	Treatment-experienced Genotype 2/3

Source: P7977-0523 (ELECTRON) CSR Figure 7-1

図 2.7.3 - 1 P7977-0523 (ELECTRON) 試験: 試験デザイン

P2938-0721 (QUANTUM) 試験

本第 2 相盲検試験では、慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF+RBV 療法の有効性、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、安全性、忍容性を評価した。本申請では、追跡調査の Week 12 までの SOF 400 mg+RBV 療法 (C 群、G 群) のデータのみを組み入れた。スクリーニングの後、未治療のジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者 50 例 (ジェノタイプ 1: 38 例、ジェノタイプ 2 又は 3: 12 例) を C 群と G 群に 1:1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム割付けは、ジェノタイプ (即ちジェノタイプ 1a vs. ジェノタイプ 1b vs. その他)、ベースラインの HCV RNA ($< 6 \log_{10}$

又は $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL)、肝硬変（あり又はなし）で層別化した。スクリーニング時点で肝硬変を発症していた被験者は3例であり、その内訳はC群25例中1例（4.0%）、G群25例中2例（8.0%）であった。C群にはSOF 400 mg、1日1回投与+RBV 1000 mg又は1200 mg（分割投与）を12週間投与し、G群にはSOF 400 mg、1日1回投与+RBV 1000 mg又は1200 mg（分割投与）を24週間投与した。有効性の主要評価項目はSVR12とした。12週間又は24週間のSOF+RBV療法にランダムに割り付けられた被験者群（C群、G群）においてSVR12を達成した被験者の割合を両側95%正確信頼区間と共に提示した。

1.1.2.2 SOF+RBV療法の第3相臨床試験

未治療及び前治療のあるジェノタイプ2の日本人慢性HCV感染患者でのSOF+RBV療法の有効性データは国内第3b相臨床試験（GS-US-334-0118試験）から得られた（本項、第2.3.1項）。未治療及び前治療のあるジェノタイプ2又は3のHCV感染患者でのSOF+RBV療法の主要な有効性データは、海外で実施された主要臨床試験3試験、P7977-1231試験、GS-US-334-0107試験及びGS-US-334-0108試験（個々の試験の要約は、それぞれ本項、第2.3.2項、第2.3.3項及び第2.3.4項に記載）並びにGS-US-334-0133試験（試験の要約は、本項、第2.3.5項に記載）から得られた。

GS-US-334-0118試験（国内臨床試験）

国内で実施した本第3相多施設共同非盲検試験では、未治療及び前治療のあるジェノタイプ2のHCV感染患者を対象として、12週間のSOF+RBV療法（体重に基づきRBVの1日用量600～1000 mgを決定）の抗ウイルス作用に関する有効性、安全性及び忍容性を評価した。

未治療被験者約84例及び前治療のある被験者約50例を本試験に組み入れることとした。本試験では全ての被験者がSOF+RBVの経口投与を12週間受けることとした。比較対照にはヒストリカルデータを用いることとした。全体で153例の被験者が組み入れられ、その内訳は未治療被験者90例、前治療のある被験者63例であった。本試験のGCP調査において、一部実施医療機関に重大なGCP上の懸念が認められたため、当該施設に組入れられた13例を試験の対象から除外した。試験の対象となった140例全例がジェノタイプ2のHCV感染被験者であり、1回以上の治験薬投与を受けた。試験の対象となった140例のうち、15例（10.7%）ではスクリーニング時に肝硬変のエビデンスが認められた。

有効性の主要評価項目はSVR12とした。各投与群のSVR12率について、Clopper-Pearson法を用いて両側正確95%信頼区間を算出した。

P7977-1231（FISSION）試験

本第3相多施設共同非盲検実薬対照ランダム化比較試験では、未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染患者を対象として、12週間のSOF+RBV療法群と、24週間のPeg-IFN+RBV療法群との間で、有効性（SVR12率）と安全性を比較検討した。本試験では、対照群としてジェノタイプ2又は3のHCV感染患者に対して現時点で推奨されている第一選択療法である、24週間のPeg-IFN+RBV療法を選択した。スクリーニングの後、被験者527例をSOF 400 mg、1日1回投与+RBV 1000 mg又は1200 mg/日（分割投与）を12週間行う群と、Peg-IFN 180 µg/週+RBV 800 mg BID

を 24 週間行う群に 1 : 1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム割付けスケジュールは、ジェノタイプ (2 又は 3)、ベースラインの HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ 又は $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL)、肝硬変 (あり又はなし) で層別化した。治験薬を 1 回以上投与された被験者 499 例のうち、スクリーニング時点で肝硬変のエビデンスが認められた被験者は 100 例 (20.2%) であった。有効性の主要評価項目は SVR12 とした。SVR12 率に関する SOF+RBV 療法群と Peg-IFN+RBV 療法群との差の 95%信頼区間は、Mantel-Haenszel (MH) 法で層別因子を調整した SVR 率に基づいて算出し、非劣性を評価した。SVR12 の非劣性域は 15%を採用した。この値は、Peg-IFN を治療レジメンから除外し、治療期間を 24 週間から 12 週間に短縮すると、患者が多大な恩恵を被り、非劣性域 15%が正当化されたという臨床評価に基づいている。HCV ジェノタイプ、スクリーニング時点の HCV RNA、肝硬変の状態を層別化した両側層別化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定によって、両側 p 値が 0.05 未満であった場合に優越性が認められるとした。

GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験

本第 3 相多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験では、IFN に不耐容、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思がなかったジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、SOF+RBV 療法を 12 週間行い、その有効性と安全性を評価した。本試験では、プラセボ対照群を選択した。その理由は、IFN に不耐容、IFN が医学的に不適格、又は IFN 療法を受ける意思のない慢性 HCV 感染患者 (ジェノタイプに関わらず) に対する治療法が現時点で存在しないからである。スクリーニングの後、被験者 280 例を SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日 (分割投与) 群とプラセボ投与群に 3 : 1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム割付けスケジュールは、スクリーニング時点の肝硬変の有無で層別化した。治験薬を 1 回以上投与された被験者 278 例のうち、スクリーニング時点で肝硬変のエビデンスが認められた被験者は 44 例 (15.8%) であった。有効性の主要評価項目は SVR12 とした。SVR12 率に関する投与群間差及びその 95%信頼区間は、MH 法で層別因子を調整した SVR 率に基づいて算出した。CMH 検定によって、両側 p 値が 0.05 未満であった場合に優越性が認められるとした。

GS-US-334-0108 (FUSION) 試験

本第 3 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験では、IFN による前治療が不成功に終わったジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間又は 16 週間の SOF+RBV 療法の有効性と安全性を評価した。本試験では、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の患者集団を選択した。その理由は、本患者集団に対する治療選択肢が限られているからである。米国肝臓病学会 (AASLD) の治療ガイドラインでは、Peg-IFN+RBV 投与による前治療を完全に行っても、SVR が得られなかった患者の場合、たとえ別の種類の Peg-IFN であっても、Peg-IFN+RBV 療法を再度実施しないよう推奨されている¹。欧州肝臓学会 (EASL) の臨床診療ガイドラインには、Peg-IFN 投与 (RBV 投与下又は非投与下) による前治療を完全に行っても、SVR が得られなかったジェノタイプ 1 以外の HCV 感染患者に対する代替治療が存在しないことを考慮すると、緊急の治療が必要な場合、及び/又は最初の治療中の Peg-IFN 及び/又は RBV の曝露が不十分であったとのエビデ

ンスが存在した場合、Peg-IFN+RBV 投与による再治療を行ってもかまわないことが明記されている。しかし、Peg-IFN+RBV 療法が不成功に終わった患者は、可能な限り新規薬剤を使用している臨床試験に登録するようにすることも、ガイドラインで推奨されている²。16 週間の SOF+RBV 療法を検討して、より長期の治療期間によって応答率が改善するか否かを判定した。スクリーニングの後、被験者 202 例を SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日（分割投与）を 12 週間行う群と 16 週間行う群に 1:1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム割付けスケジュールは、スクリーニング時点の肝硬変の有無、及び HCV のジェノタイプ（2 又は 3）で層別化した。治験薬を 1 回以上投与された被験者 201 例のうち、スクリーニング時点で肝硬変のエビデンスが認められた被験者は 68 例（34.0%）であった。

有効性の主要評価項目は SVR12 とした。本試験の 2 つの主要な統計学的仮説は、双方の投与群の SVR12 率が、NULL 値（25%）よりも高値であるというものである。この SVR 率 25%という NULL 値は以下の仮定に基づいて導いた：（1）本患者集団は再燃/ブレイクスルーの既往歴のある患者 76.4%、前治療に無効の既往歴のある患者 23.6%から構成されると思われること、（2）本患者集団の約 50%が IFN 不耐容、IFN 不適格又は IFN 療法を受ける意思のない患者に分類され、これらの患者集団の SVR 率は 5%で有効と思われること（理由：本患者集団には治療選択肢が存在しないため）、（3）残り 50%の患者集団の応答率は、Peg-IFN+RBV 投与による前治療を受けていたジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象とした EPIC 試験で報告されている応答率と同程度と思われること（再燃の既往歴のある患者の SVR 率：57%、前治療無効の既往歴のある患者の SVR 率：36%）、（4）安全性プロファイルの改善が予測され、また治療期間が短くなっているため（48 週間 vs. 12 又は 16 週間）、有効性の 10%減少を見込んでいること³。これらの仮定の結果、当初ヒストリカル NULL 値は 18.5%になった。ヒストリカル対照値 18.5%の妥当性の評価にあたって、ギリアド・サイエンシズ社内で科学的評価を行った結果、前治療のある患者集団の場合、ヒストリカル値 25%の改善が臨床的に意味があると考えられるとの結論に至った。双方の仮説は、Bonferroni の補正を行って多重検定用に調整し、有意水準 0.025 で検証した。2 つの各投与群において、SVR12 率の両側正確 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

GS-US-334-0133（VALENCE）試験

本第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験では、欧州の未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、SOF+RBV 療法の安全性、忍容性及び抗ウイルス効果に関する有効性を両剤のプラセボと比較検討した。

本試験は当初、適格被験者を、SOF の 1 日 1 回 400 mg 投与及び RBV の 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を分 2 投与群とプラセボ群（SOF のプラセボ 1 日 1 回及び RBV のプラセボ 1 日 2 回投与）に 4:1 の割合で割り付けた。本試験では Arm 1（SOF+RBV 投与）に 320 例、Arm 2（SOF プラセボ+RBV プラセボ投与）に 80 例の計 400 例を組み入れる予定であった。本試験の治験薬投与期間中に、ジェノタイプ 3 の HCV 感染へはより長期投与することで治療のベネフィットが得られるという GS-US-334-0108（FUSION）試験での成績が得られたことに基づき、治験実施計画書を改訂した。治験実施計画書の改訂では、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者には SOF+RBV 投与を 12 週から 24 週に延長することとし、SOF+RBV の 12 週投与を完了していない被験者に適用した。

ジェノタイプ2のHCV感染被験者は当初の予定どおりSOF+RBVの12週投与及び追跡調査を完了した。ジェノタイプ3のHCV感染被験者については、既にSOF+RBVの12週投与群に割り付けられた被験者の投与期間は、24週投与実施時点での投与状況により決定した。SOF+RBVの12週間投与を既に完了又は中止していた被験者は当初予定どおり追跡調査を完了した（11例）。SOF+RBVの12週間投与を完了していなかったジェノタイプ3のHCV感染被験者は投与期間を24週に延長した（250例）。プラセボ投与群に割り付けられた被験者に対しては試験を中止し、別試験（GS-US-334-0109試験）にてSOF+RBV投与へ移行することを提案した。

有効性は以下の3つのグループについて解析した；

- ジェノタイプ2のSOF+RBV 12週間投与グループ：SOF 1日1回400 mg及びRBV 1日1000 mg又は1200 mg（分2）の12週間投与（73例）
- ジェノタイプ3のSOF+RBV 12週間投与グループ：SOF 1日1回400 mg及びRBV 1日1000 mg又は1200 mg（分2）の12週間投与（11例）
- ジェノタイプ3のSOF+RBV 24週間投与グループ：SOF 1日1回400 mg及びRBV 1日1000 mg又は1200 mg（分2）の24週間投与（250例）

治験薬を1回以上投与した被験者419例のうち88例（21.0%）がスクリーニング時点で代償性肝硬変（CPT 分類A）のエビデンスが認められた。

Clopper-Pearson法を用いてSVR4率及びSVR12率の点推定値及びその両側95%正確信頼区間をグループ別に算出した。SVR12の解析について、SVR12を達成した被験者数及び割合、ウイルス学的無効及びその他のSVRを達成しなかった理由を表に要約した（表2.7.3 - 47）。ウイルス学的無効は治療中の無効と再燃とに分けて要約した。SVR12を達成せず、ウイルス学的無効の基準にも該当しなかった被験者を「その他」とした。再燃については治療期間中における最終HCV RNA測定で定量下限未満であった被験者数を分母とし、それ以外については最大解析対象集団（FAS）の被験者数を分母とした。

1.1.3 特別なHCV感染患者集団の試験

2つの特別なHCV感染患者集団〔P7977-2025試験（HCV再燃を予防するために移植前投与を行った患者集団）、GS-US-334-0123試験（HCV/HIV重複感染患者集団）〕での有効性データは本項第2.4項に示した。

P7977-2025 試験

本第2相非盲検試験では、肝移植前にミラノ基準を満たす肝細胞癌が発現しており、移植までの期間が1年以内と予測されたジェノタイプ1～6のHCV感染患者を対象として、肝移植後のHCV再発を予防するため、移植前にSOF+RBV療法を行い、その有効性を評価した。本試験は以下の2つの期間に分かれていた：1）移植前投与期間、2）移植後追跡調査期間。スクリーニングの後に被験者を登録して、SOF 400 mg、1日1回投与+RBV 1000 mg又は1200 mg/日（分割投与）を最長24週間又は移植時点まで（いずれか早い方まで）行った。

本申請には、来院のカットオフ日（2012年12月17日）時点で、治験薬を1回以上投与された被験者61例の安全性データ、及び肝移植を受けた被験者28例の有効性データを含めた。有効性

の主要評価項目は、肝移植から 12 週間後の移植後ウイルス陰性化（pTVR）とした。治験薬を 1 回以上投与された全被験者を移植後追跡調査期間中に追跡調査し、pTVR が得られたか否かを判定した。点推定値と両側正確 90%信頼区間は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験

本第 3 相非盲検試験では、未治療の及び/又は前治療のあるジェノタイプ 1、2 又は 3 の慢性 HCV/1 型 HIV（HIV-1）重複感染患者を対象として、SOF+RBV 療法を 12 週間又は 24 週間行い、その有効性、安全性、忍容性を評価した。

本申請の有効性評価では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者のみを対象として、追跡調査期間の Week 4 までの評価を行った。本申請には、来院のカットオフ日（2013 年 1 月 24 日）までの被験者 31 例の解析結果を組み入れた。これらの被験者 31 例には、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与（分割投与）を 12 週間行った。これらの被験者のうち、スクリーニング時点で肝硬変のエビデンスが認められた被験者は 3 例（9.7%）であった。本試験の主要評価項目は SVR12 であったが、本申請では SVR4 のデータのみ提出した。SVR4 の点推定値と両側正確 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

1.2 有効性評価項目

第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験において、SOF と RBV 又は Peg-IFN+RBV 療法の有効性を裏付ける有効性主要評価項目は SVR であった。SVR24 の達成は、Peg-IFN+RBV 療法時の HCV RNA の長期的排除の予測因子として信頼性が高いことは既に示されており、感染の治癒として一般的に受け入れられている⁴。第 2 相臨床試験（P7977-0724）では、SVR24 を主要有効性評価項目として選択した。ごく最近のデータセット分析の結果、SVR12 と SVR24 がかなり一致していることが示されている^{5, 6, 7}。したがって、第 2 相臨床試験（P2938-0721）及び第 3 相臨床試験（GS-US-334-0118、GS-US-334-0110、P7977-1231、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108、GS-US-334-0123、GS-US-334-0133）では、各国の規制当局と合意を得た上で SVR12 を主要評価項目として選択した。P7977-2025 試験の有効性主要評価項目は、pTVR を達成した被験者の割合とした。

第 2 相臨床試験（P7977-0221、P7977-0422、P7977-0523）では、Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® HCV TaqMan®アッセイ（研究目的用）を利用して、HCV RNA の結果を判定した。本アッセイで確立した LOD は 15 HCV IU/mL であった [世界保健機関（WHO）の基準によるヒット率 95%に基づいて定義]。P2938-0721 試験中に（治験実施計画書の改訂 3 で）、HCV RNA アッセイを Roche COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan アッセイから、High Pure System を備えた COBAS® Taqman® HCV Test v2.0 に変更した。この変更により、治験実施計画書で規定した全ての HCV RNA 関連の LOD を用いたカテゴリー基準を定量下限（LLOQ）（25 IU/mL）未満へ切替えた。GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 試験、P7977-2025 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験、GS-US-334-0123 試験、GS-US-334-0133 試験では、High Pure System を備えた COBAS Taqman HCV Test v2.0 アッセイを利用して、HCV RNA 値を評価した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 第2相用量設定試験

2.1.1 P7977-0221 試験

試験の標題

未治療のジェノタイプ1の慢性HCV感染患者を対象として、PSI-7977（SOF）経口投与+標準療法（Peg-IFN+RBV療法）を行い、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する多施設共同二重盲検、並行群間、プラセボ対照、用量設定、ランダム化、比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ1のHCV感染患者を対象として、標準療法（Peg-IFN+RBV療法）と併用したときのSOF28日間投与の安全性と忍容性を評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ1のHCV感染患者を対象として、SOFの28日間投与を標準療法と併用して行い、循環血液中のHCV RNA値の変化を評価する。
- SOFの28日間投与を標準療法と併用して行った後の迅速なウイルス学的応答（RVR; Week 4のHCV RNA量が検出限界未満）を評価する。
- 48週間の治療（SOF+標準療法を4週間行った後に標準療法を44週間実施）完了後のSVR12とSVR24を評価すること。
- SOFとその代謝物の定常状態の血漿中薬物動態を明らかにすること。
- SOFに対する耐性HCVの発現を評価すること。

注釈：本試験をデザイン・実施した時点では、HCV感染患者の標準療法はPeg-IFN+RBV療法であった。

試験デザイン

本第2a相二重盲検ランダム化比較試験では、未治療のジェノタイプ1のHCV感染患者を対象として、主にSOF+Peg-IFN+RBV療法の安全性を評価した。

IL28Bジェノタイプ（CC遺伝子型又はnon-CC遺伝子型）の層別化に基づいて、被験者64例をランダムに割り付け、3種類のいずれかの用量のSOF（100、200又は400 mg）、又は外観を一致させたプラセボを1日1回投与した。SOF又はプラセボはDay 0～27に投与した。さらに、Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 mg又は1200 mg投与（分割投与）も試験のDay 0に開始して、48週間継続して行った。その後、投与終了から24週間にわたって追跡調査して、SVR12とSVR24を評価した。

本試験のデザインと結果は、治験総括報告書に本試験のデザインと結果の詳細を示した（[第5.3.4.2.1項、P7977-0221試験](#)）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

試験対象集団

本試験の登録被験者は以下のとおりである：1) 未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者（せ 18～65 歳の男女）、2) 体格指数（BMI）が 18 kg/m² 以上（ただし 36 kg/m² を超えてはならない）、 3) 過去 3 年以内の生検又は本試験での生検にて肝硬変を発症していないことが明らかになっている患者、4) HCV 感染を除き、他の面では健康であることがスクリーニング評価中に明らかになっている患者。計 60 例の被験者の登録を予定した。被験者は米国（プエルトリコを含む）の計 7 ヲ所の治験実施施設で登録した。表 2.7.3 - 2 に解析対象集団別に被験者数を示した。

表 2.7.3 - 2 P7977-0221 試験：解析対象集団別の被験者数（最終解析）

Analysis Set	Description	SOF 100 mg ^a +Peg-IFN+ RBV (N = 16)	SOF 200 mg ^a +Peg-IFN+ RBV (N = 18)	SOF 400 mg ^a +Peg-IFN+R BV (N = 15)	Placebo ^a +Peg-IFN+ RBV (N = 14)	Total (N = 63)
PK Analysis Set	All subjects with PK samples adequate for the calculation of PK parameters	16 (100.0%)	17 (94.4%)	15 (100.0%)	0	48 (76.2%)
Safety Analysis Set	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug	16 (100.0%)	18 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	63 (100.0%)

a Subjects received SOF or placebo on Days 0 to 27 and Peg-IFN+RBV Day 0 to Week 48.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 9.2

表 2.7.3 - 3 に被験者の内訳を示した。計 64 例の被験者をランダムに割り付け、63 例に治験薬を 1 回以上投与した。SOF 100 mg（16 例）、SOF 200 mg（18 例）、SOF 400 mg（15 例）、又はプラセボ（14 例）を Peg-IFN+RBV 療法と併用して投与した。ランダムに割り付けて投薬した被験者 63 例のうち、48 週間の Peg-IFN+RBV 療法を完了しなかった被験者は 17 例であった。試験の中止理由は、4 つの投与群を通じて概ね同じであり、同様に分布していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 3 P7977-0221 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	SOF 100 mg ^a +Peg-IFN+R BV (N = 16)	SOF 200 mg ^a +Peg-IFN+R BV (N = 19)	SOF 400 mg ^a +Peg-IFN+R BV (N = 15)	Placebo ^a +Peg-IFN+R BV (N = 14)	Total (N = 64)
Number of Subjects Randomized	16	19	15	14	64
Number of Subjects in Safety Population	16	18	15	14	63
Completed SOF Treatment Period, n (%)					
Yes	16 (100.0)	17 (94.4%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	62 (98.4%)
No	0	1 (5.6%)	0	0	1 (1.6%)
Reasons for Not Completing SOF Treatment Period, n (%)					
Lost to Follow-Up	0	1 (5.6%)	0	0	1 (1.6%)
Completed 48 Weeks of Peg-IFN+RBV, n (%)					
Yes	12 (75.0%)	14 (77.8%)	9 (60.0%)	11 (78.6%)	46 (73.0%)
No	4 (25.0%)	4 (22.2%)	6 (40.0%)	3 (21.4%)	17 (27.0%)
Primary Reasons for Study Withdrawal, n (%)					
Adverse Event	1 (6.3%)	1 (5.6%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	5 (7.9%)
Consent Withdrawn	1 (6.3%)	0	1 (6.7%)	0	2 (3.2%)
Lost to Follow-Up	0	1 (5.6%)	0	0	1 (1.6%)
Other	2 (12.5%)	2 (11.1%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)	9 (14.3%)

a Subjects received SOF or placebo on Days 0 to 27 and Peg-IFN+RBV Day 0 to Week 48.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 9.1

人口統計学的特性と一般ベースライン特性を表 2.7.3 - 4 に示した。全体的にみると、人口統計学的特性と一般ベースライン特性は、4 つの投与群を通じて類似していた。いずれのベースラインの疾患特性に関しても、4 つの投与群間に顕著な差はなかった。大半の被験者では、ベースラインの HCV RNA 値が 800000 IU/mL 超（82.5%）、ジェノタイプ 1a 感染（81.0%）、IL28B ジェノタイプ non-CC 遺伝子型（73.0%）であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 4 P7977-0221 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	SOF 100 mg ^a +Peg-IFN+RBV V (N = 16)	SOF 200 mg ^a +Peg-IFN+RBV V (N = 19)	SOF 400 mg ^a +Peg-IFN+RBV V (N = 15)	Placebo ^a +Peg-IFN+RBV V (N = 14)	Total (N = 63)
Age (years)					
N	16	18	15	14	63
Mean (SD)	44.4 (10.10)	44.4 (8.34)	44.9 (8.43)	46.6 (11.44)	45.0 (9.38)
Median	45.0	44.0	45.0	48.5	45.0
Q1, Q3	36, 54	39, 50	39, 51	41, 53	39, 52
Min, Max	23, 57	30, 57	29, 62	27, 62	23, 62
Gender, n (%)					
Female	5 (31.3%)	8 (44.4%)	4 (26.7%)	3 (21.4%)	20 (31.7%)
Male	11 (68.8%)	10 (55.6%)	11 (73.3%)	11 (78.6%)	43 (68.3%)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (6.7%)	0	1 (1.6%)
Black or African American	1 (6.3%)	2 (11.1%)	2 (13.3%)	0	5 (7.9%)
White	15 (93.8%)	16 (88.9%)	12 (80.0%)	14 (100.0%)	57 (90.5%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic Or Latino	7 (43.8%)	9 (50.0%)	8 (53.3%)	4 (28.6%)	28 (44.4%)
Not Hispanic Or Latino	9 (56.3%)	9 (50.0%)	7 (46.7%)	10 (71.4%)	35 (55.6%)
Weight (kg)					
N	16	18	15	14	63
Mean (SD)	80.41 (13.658)	76.42 (15.662)	76.31 (15.581)	91.23 (14.974)	80.70 (15.787)
Median	82.05	74.40	75.50	95.35	81.00
Q1, Q3	71.1, 87.6	60.3, 92.1	61.2, 90.5	78.5, 103.0	69.4, 94.3
Min, Max	57.3, 105.0	56.7, 102.5	51.1, 104.0	59.7, 109.0	51.1, 109.0
Body Mass Index (kg/m ²)					
N	16	18	15	14	63
Mean (SD)	28.18 (4.689)	26.79 (4.727)	27.38 (5.281)	30.73 (3.969)	28.16 (4.819)
Median	26.85	26.15	26.60	31.45	28.20
Q1, Q3	25.1, 32.4	23.6, 31.0	22.5, 31.8	28.3, 34.4	24.2, 32.0
Min, Max	20.5, 35.1	19.3, 35.5	19.7, 35.6	23.3, 35.6	19.3, 35.6

^a Subjects received SOF or placebo on Days 0 to 27 and Peg-IFN+RBV Day 0 to Week 48.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 9.3

有効性の結果

RVR、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合を表 2.7.3 - 5 に示した。SVR12 率と SVR24 率は、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 療法群及び SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法群の方が、SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群やプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群よりも高値であった。

表 2.7.3 - 5 P7977-0221 試験：RVR、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合
(安全性解析対象集団)

Visit	SOF 100 mg +Peg-IFN+RBV (N = 16)	SOF 200 mg +Peg-IFN+RBV (N = 18)	SOF 400 mg +Peg-IFN+RBV (N = 15)	Placebo +Peg-IFN+RBV (N = 14)
RVR (HCV RNA < LOD [15 IU/mL] at Day 28)	14 (87.5%)	17 (94.4%)	14 (93.3%)	3 (21.4%)
SVR12 (HCV RNA < LOD [15 IU/mL] at 12 weeks after EOT)	9 (56.3%)	13 (72.2%)	13 (86.7%)	7 (50.0%)
SVR24 (HCV RNA < LOD [15 IU/mL] at 24 weeks after EOT)	9 (56.3%)	15 (83.3%)	12 (80.0%)	6 (42.9%)

EOT = end of treatment; LOD = limit of detection; RVR = rapid virologic response

Note: Subject 1005-1057 randomized to SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV actually received 400 mg+Peg-IFN+RBV for the last weeks of the SOF treatment period. This subject achieved RVR, SVR12, and SVR24.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 13.4

サブグループ解析の結果、性別、人種、民族、HCV ジェノタイプ、IL28B ジェノタイプ、ベースラインの RNA 値、ホメオスタシスモデルによるインスリン抵抗性評価 (HOMA-IR) スコアは、SOF 含有レジメンの抗ウイルス活性に対して影響を及ぼさないことが示された。BMI サブグループ解析 (30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上) の結果、ある程度の影響があるようであり、SOF+Peg-IFN+RBV 療法群の場合、SVR12 率と SVR24 率は、BMI 30 kg/m² 以上の被験者の方が 30 kg/m² 未満の被験者よりも低値であった。しかし、各サブグループの被験者数が少なかったこと、またプラセボ投与群では反対の影響が認められたことを踏まえると、本所見の解釈は定かではない。

SOF の 28 日間投与を通じて、いずれの SOF 投与群のいずれの被験者にも、ブレイクスルーは認められなかった。Peg-IFN+RBV 投与期間中にブレイクスルーが認められた被験者は 8 例 (SOF+Peg-IFN+RBV 療法群：6 例、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群：2 例) であった。この SOF+Peg-IFN+RBV 療法群の 6 例では、ブレイクスルーは SOF を中止してから比較的すぐ (Week 6 又は 8) 発現した。SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者 4 例の場合、治療終了 (EOT) 来院までに、HCV RNA < LOD (15 IU/mL) が得られた。これらの被験者 4 例中 2 例は、引き続き SVR12 と SVR24 を達成した。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与を受け、SOF 投与期間中に HCV RNA 量が定量下限未満に達した被験者 2 例の場合、SOF+Peg-IFN+RBV 投与中止後のいずれの来院時点では、HCV RNA 量は定量下限未満ではなかった。

追跡調査期間中の来院時に再燃した被験者は 10 例 (SOF+Peg-IFN+RBV 療法群：7 例、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群：3 例) であった。SOF+Peg-IFN+RBV 療法を受けて再燃した被験者 7 例の内訳は、SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群 5 例、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 療法群 1 例、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法群 1 例であった。SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者 2 例は、Peg-IFN+RBV 投与期間中に一過性のブレイクスルーを発現した。SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者 2 例は、治療を 12 週間又は 24 週間受けた後に再燃した。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV

療法群の被験者 1 例は、治療をわずか 28 日間受けた後に試験から脱落した。この被験者は SVR24 の来院時に再燃し、HCV RNA 量は定量下限未満であった（43 IU/mL）。

ウイルス学的結果

Peg-IFN+RBV 投与中にブレイクスルー又は再燃が認められた SOF+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者 11 例から得た 13 の HCV 試料を利用して、NS5B シークエンス解析を行った。ブレイクスルー又は再燃が認められた被験者では、集団シークエンシング法と大規模シークエンシング法によって、S282T 変異は検出されなかった。さらに、薬剤感受性解析の結果、SOF に対する感受性低下が認められなかったことから、ブレイクスルー又は再燃が認められた被験者では、SOF に対するウイルス感受性は、他のアミノ酸のベースラインからの変化によって低下しないことが示された。

SVR24 を達成しなかった被験者を対象として、シークエンシング解析と薬剤感受性解析を行った結果、RBV に対する抵抗性関連の突然変異は特定されなかった [第 2 相統合ウイルス学的試験報告書（第 2 相 iVSR、第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009）、第 2/3 相統合ウイルス学的試験報告書（第 2/3 相 iVSR、第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024）]。

薬物動態の結果

SOF を用量漸増反復投与した後の SOF、GS-331007、GS-566500 の血漿中薬物動態パラメータ（Day 27）を表 2.7.3 - 6 に示した。

SOF は単回経口投与及び反復経口投与後に速やかに吸収され、投与から 1 時間以内（ T_{max} の中央値）に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達した。SOF の薬物動態は、評価した用量を通じて、時間非依存性かつほぼ線形であった。親プロドラッグと同様に、主要代謝物 GS-566500 及び GS-331007 もまた、SOF の用量が増えるにつれて、曝露もほぼ用量比例性に増大することが示された。GS-331007（主として腎から排泄される代謝物）の腎クリアランスは、SOF の用量が増えても変化が認められなかった。

SOF、GS-331007、GS-566500 の著明な経時的蓄積は認められず、この結果はそれぞれの半減期と一致していた。検証した用量の範囲において、血漿中濃度と QTcF（Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔）の変化との PK/PD 相関関係は直線性ではないことが判明した（Pearson の相関係数=-0.2101）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 6 P7977-0221 試験：SOF 漸増投与時の SOF、GS-331007、GS-566500 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Day 27 Steady- State Parameter	SOF 100 mg (N = 16)	SOF 200 mg (N = 18)	SOF 400 mg (N = 15)
SOF	C _{max} (ng/mL)	253.54	475.14	1355.65
	AUC _{tau} (ng·h/mL)	375.70	732.27	2011.23
	t _{1/2} (h)	0.63	0.74	0.68
GS-566500	C _{max} (ng/mL)	64.75	132.72	237.46
	AUC _{tau} (ng·h/mL)	262.06	571.95	1072.91
	t _{1/2} (h)	1.92	1.87	2.26
GS-331007	C _{max} (ng/mL)	233.79	357.38	717.23
	AUC _{tau} (ng·h/mL)	2256.81	3389.23	7398.99
	t _{1/2} (h)	9.93	12.23	13.00

a All parameters are reported as Mean (%CV) except t_{1/2} which are reported as Median (Q1, Q3).

b Subject 1005-1043 was excluded from the PK analysis set due to an inadequate PK profile. Subject 1005-1085 was excluded from Day 27 summary statistics because this subject only received 15 days of SOF+Peg-IFN+RBV before being lost to follow-up.

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Tables 11.4–11.9

安全性の結果

SOF 投与期間中の安全性及び忍容性は、いずれの用量の SOF+Peg-IFN+RBV 療法群でも類似しており、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群とも同程度であった。本試験の SOF 投与期間中に、死亡、重篤な有害事象（SAE）、妊娠、有害事象（AE）による治験薬投与中止は報告されなかった。

SOF 投与期間中に、いずれかの投与群で 10%以上の被験者から報告された有害事象を表 2.7.3 - 7 に示した。有害事象の重症度は全て Grade 1(軽度)又は2(中等度)であり、有害事象は Peg-IFN+RBV 投与時に予測される安全性プロファイルの特徴をよく表していた。有害事象は SOF 投与期間中及び全治療期間中に、投与群を通じて概して同じ頻度で報告された。全治療期間中、インフルエンザ様症状（疲労、頭痛、悪寒など）又は精神的反応（不眠症など）に関連する有害事象、及び悪心、関節痛、貧血、及びそう痒症が頻繁に報告されており（いずれかの投与群の 30%超）、Peg-IFN+RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 7 P7977-0221 試験：いずれかの投与群で SOF 投与期間中の発現率が 10%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term ^a	SOF 100 mg +Peg-IFN+RBV (N = 16)	SOF 200 mg +Peg-IFN+RBV (N = 18)	SOF 400 mg +Peg-IFN+RBV (N = 15)	Placebo +Peg-IFN+RBV (N = 14)
Number of Subjects Experiencing Any Adverse Event	14 (87.5%)	15 (83.3%)	13 (86.7%)	12 (85.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3%)	6 (33.3%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)
貧血	0	6 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
胃腸障害	4 (25.0%)	6 (33.3%)	9 (60.0%)	8 (57.1%)
悪心	4 (25.0%)	5 (27.8%)	8 (53.3%)	5 (35.7%)
腹痛	1 (6.3%)	0	2 (13.3%)	2 (14.3%)
嘔吐	0	0	3 (20.0%)	0
全身障害および投与局所様態	10 (62.5%)	11 (61.1%)	11 (73.3%)	8 (57.1%)
疲労	7 (43.8%)	7 (38.9%)	8 (53.3%)	6 (42.9%)
悪寒	7 (43.8%)	6 (33.3%)	4 (26.7%)	2 (14.3%)
発熱	2 (12.5%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
注射部位紅斑	1 (6.3%)	2 (11.1%)	0	1 (7.1%)
疼痛	1 (6.3%)	2 (11.1%)	1 (6.7%)	3 (21.4%)
注射部位反応	1 (6.3%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)
代謝および栄養障害	3 (18.8%)	1 (5.6%)	3 (20.0%)	1 (7.1%)
食欲減退	3 (18.8%)	1 (5.6%)	3 (20.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (62.5%)	5 (27.8%)	6 (40.0%)	2 (14.3%)
関節痛	7 (43.8%)	2 (11.1%)	3 (20.0%)	0
筋肉痛	4 (25.0%)	1 (5.6%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)
神経系障害	6 (37.5%)	7 (38.9%)	7 (46.7%)	4 (28.6%)
頭痛	4 (25.0%)	6 (33.3%)	5 (33.3%)	2 (14.3%)
浮動性めまい	2 (12.5%)	1 (5.6%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)
精神障害	6 (37.5%)	4 (22.2%)	7 (46.7%)	4 (28.6%)
不眠症	3 (18.8%)	2 (11.1%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)
感情不安定	1 (6.3%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)
不安	1 (6.3%)	1 (5.6%)	3 (20.0%)	0
うつ病	1 (6.3%)	1 (5.6%)	2 (13.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	5 (27.8%)	3 (20.0%)	1 (7.1%)
口腔咽頭痛	0	3 (16.7%)	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (37.5%)	2 (11.1%)	6 (40.0%)	3 (21.4%)
そう痒症	3 (18.8%)	1 (5.6%)	5 (33.3%)	1 (7.1%)
皮膚炎	2 (12.5%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)	0

a Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 13.0

Source: m5.3.4.2, P7977-0221, Section 15.1, Table 10.2

SOF 投与期間中には、Grade 4 の血液学的臨床検査値異常も、生化学的臨床検査値異常も認められなかった。SOF 投与期間中の Grade 3 の血液学的異常は、好中球減少症 6 件のみであり、この 6

件中 5 件は 3 つの SOF+Peg-IFN+RBV 療法群全てに分布しており、残りの 1 件はプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群で発現した。SOF 投与期間中の Grade 3 の生化学的検査値異常は、一過性リン酸塩減少 2 件のみであり、この 2 件中 1 件は SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者に、もう 1 件はプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群の被験者に発現した。

試験全体を通じて、試験治療下で発現した、臨床検査値異常は全ての投与群に分布しており、SOF の用量依存性は認められなかった。SOF+Peg-IFN+RBV 療法群とプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群の双方に認められた全般的な血液学的変化としては、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の減少が挙げられ、ベースライン値からの網状赤血球増加を伴っていた。これらの所見は、Peg-IFN+RBV 投与時に予測される臨床検査値異常（貧血、好中球減少症を含む）と一致していた。

生化学的検査パラメータの変化は、概ね Peg-IFN+RBV 投与時に予測される副作用によるものであった。血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の変化を除いて、概して生化学的検査パラメータの SOF の用量関連性変化は認められなかった。ベースラインと比べて、SOF の用量依存性の ALT 及び AST の平均血清中濃度減少が認められ、この減少量は SOF+Peg-IFN+RBV 療法群の方がプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群よりも大きかった。ベースラインで ALT 異常値（即ち Grade 1 以上）が認められた被験者の場合、SOF+Peg-IFN+RBV 療法群とプラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群の大半において、ALT は正常化した。これは HCV 排除時に予測される作用であった。バイタルサインにも、心電図（ECG）パラメータにも、著明な変化は認められなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象として、SOF の 28 日間投与を Peg-IFN+RBV 療法と併用して行ったところ、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法と比べて、著明な抗ウイルス作用が発揮され、HCV RNA 量は速やかに減少することが示された。SOF 投与を 48 週間の Peg-IFN+RBV 療法と併用して行ったところ、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法と比べて、高い SVR12 率と SVR24 率を達成した。
- SVR12 率と SVR24 率は、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 療法群（それぞれ 72.2%、83.3%）、及び SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法群（それぞれ 86.7%、80.0%）で高値であったのに対し、SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群ではそれぞれ 56.3%、56.3%、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群ではそれぞれ 50.0%、42.9%であった。SOF 100 mg+Peg-IFN+RBV 療法群では、SVR12 率と SVR24 率が最も低く、ブレイクスルー率と再燃率が最も高かったことから、より治療期間が長い P7977-0422 試験での評価にあたっては、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 療法と SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 療法を治療用量とした。
- SOF 投与期間中、ブレイクスルーが発現した被験者は認められなかった。
- いずれの HCV 試料においても、S282T 変異（*in vitro* で選択された SOF に対する主要な NS5B 抵抗性関連突然変異）は、集団シークエンシング法及び大規模シークエンシング法によって検出されなかった。イソロイシンへのアミノ酸変化（390 位）が被験者 2 例に認められたが、この突然変異は RBV 含有レジメン投与時に多く存在するものとして既に認

められている。この突然変異は、他の NS5B 突然変異と同様に、治験薬投与中に得られた HCV 試料から検出されたが、薬剤感受性解析の結果、この突然変異による SOF に対する感受性低下は見られなかった。

- SOF は速やかに吸収され（1 時間以内に C_{max} に到達）、評価した用量範囲で、ほぼ線形の時間非依存性薬物動態が認められた。主要代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の曝露は、SOF の用量が増えるにつれて、ほぼ用量比例性に増大することが示された。SOF、GS-331007、GS-566500 の臨床上意味のある経時的蓄積は認められなかった。
- 未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者に対する SOF+Peg-IFN+RBV 療法の忍容性は概ね良好であった。SOF+Peg-IFN+RBV 療法群では、プラセボ+Peg-IFN+RBV 療法群で認められなかった毒性は特定されなかった。SOF 投与期間中の有害事象の重症度は、全て Grade 1（軽度）又は 2（中等度）であり、Peg-IFN+RBV 投与時に予測される安全性プロファイル（インフルエンザ様症状など）をよく示していた。SOF 投与期間中には、重篤な有害事象や治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。ALT と AST の血清中濃度減少を除いて、SOF に関連した臨床検査パラメータの変動は認められなかった。
- SOF+Peg-IFN+RBV 療法を 28 日間行った結果、顕著な抗ウイルス活性及び高い SVR 率が認められたことから、SOF は HCV 感染被験者の治療レジメンの構成因子として有益であることが示唆された。更なる研究を行って、SOF の最適な用量、治療期間、他のジェノタイプ（ジェノタイプ 2～6）の HCV 感染に対する SOF の有効性、SOF が IFN 非含有治療レジメンにおいて役割を果たし得るか否かについて明らかにする必要があると考えられた。

2.1.2 P7977-0422（PROTON）試験

治験の標題

P7977-0422 試験：未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象として、PSI-7977（SOF）の経口投与+Peg-IFN+リバビリン投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討するための多施設共同プラセボ対照用量設定試験、及びジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象とした PSI-7977（SOF）の非盲検評価。

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、標準療法（Peg-IFN+RBV 投与）と併用した際の SOF の 12 週間投与の安全性と忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- SOF の 12 週間投与を標準療法と併用して行い、循環血液中の HCV RNA 値の変化を評価すること。
- SOF の 28 日間投与を標準療法と併用して行った後の RVR（Week 4 の HCV RNA が LOD 未満）を評価すること。

- 完全早期ウイルス陰性化（cEVR）（定義：Week 12 の HCV RNA が LOD 未満）が得られた被験者の割合を評価すること、及び eRVR（定義：RVR が得られ、Week 12 まで HCV RNA が LOD 未満）が得られた被験者の割合を評価すること。
- Peg-IFN+RBV 投与の EOT 時点で、ウイルス量が LOD 未満であった被験者の割合を評価すること。
- 全治療完了後の Week 12 の SVR (SVR12) 及び Week 24 の SVR (SVR24) を評価すること。
- SOF の代謝物である GS-331007 の定常状態の血漿中薬物動態を明らかにすること。
- SOF に対する耐性 HCV の発現を評価すること。

注釈：本試験をデザイン・実施した時点では、HCV 感染患者の標準療法は Peg-IFN+RBV 投与であった。

注釈：HCV RNA の検査にあたって、今回の試験で採用した Roche COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan アッセイの LOD は 15 IU/mL であった。

試験デザイン

本第 2b 相二重盲検試験では、未治療のジェノタイプ 1、2、3 の HCV 感染被験者を対象として、主に SOF+Peg-IFN+RBV 投与の安全性を評価した。全体として、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 122 例を、IL28B ジェノタイプ（CC 遺伝子型又は non-CC 遺伝子型）、及びベースラインの HCV RNA 値（< 800000 又は $\geq$ 800000 IU/mL）で層別化して、12 週間の 1 日 1 回、SOF 200 mg 投与群、SOF 400 mg 投与群、外観を一致させたプラセボ投与群にランダムに割り付け、Peg-IFN+RBV 投与と併用した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を 2 : 2 : 1 の比率でランダムに割り付けた。eRVR（Week 4～12 の HCV RNA が LOD 未満）が得られたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、Peg-IFN+RBV 投与を 12 週間追加した。eRVR が得られなかったジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、Peg-IFN+RBV 投与を 36 週間追加した。プラセボを投与され、eRVR が得られたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、Peg-IFN+RBV 投与を 36 週間追加した。

さらに、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 25 例を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+Peg-IFN+RBV 投与を非盲検で 12 週間行ったが、Peg-IFN+RBV 療法は追加しなかった。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.5 項）。

試験対象集団

本試験の登録被験者は以下のとおりである：1) 未治療のジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染男女被験者（18～70 歳）、2) BMI が 18 kg/m² 以上（ただし 36 kg/m² を超えてはならない）、3) 過去 3 年以内の生検又は試験の適格性を判定する生検にて肝硬変を発症していないことが明らかになっている被験者、4) HCV 感染を除き、他の面では健康であることがスクリーニング評価中に明らかになっている被験者。スクリーニング時点の被験者の HCV RNA 値が 50000 IU/mL 以上であることとした。ランダム割付けは、IL28B ジェノタイプ（CC 遺伝子型又は non-CC 遺伝子型）、及びベースラインの HCV RNA 値（< 800000 又は $\geq$ 800000 IU/mL）で層別化した。計 150 例の被験者登録を予定した。被験者は米国（プエルトリコを含む）の計 22 ヲ所の治験実施施設で登録した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 8 に解析対象集団別の被験者数を示した

表 2.7.3 - 8 P7977-0422 試験：解析対象集団別の被験者数（最終解析）

Analysis Set	Description	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo + Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)	Total (N = 147)
PK ^a Analysis Set	All subjects with PK samples adequate for the calculation of PK parameters					
Day 8		5	3	0	5	13
Day 15		5	3	0	6	14
Day 29		5	2	0	6	13
Safety Analysis Set	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug	48	47	26	25	146

a Subjects in the PK analysis set had intensive PK sampling following multiple doses of SOF.

Source: m5.3.5.1, P7977-0422, Section 15.1, Table 37

表 2.7.3 - 9 に被験者の内訳を示した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者計 122 例をランダムに割り付け、121 例に対して治験薬を 1 回以上投与した。SOF 200 mg 投与（48 例）、SOF 400 mg 投与（47 例）又はプラセボ投与（26 例）を Peg-IFN+RBV 投与と共に行った。さらに、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者計 25 例を登録し、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与を非盲検で行った。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 9 P7977-0422 試験：被験者の内訳（全登録被験者）

	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)	Total (N = 147)
Number of Subjects Randomized/Enrolled	48	48	26	25	147
Number of Subjects in Safety Population	48	47	26	25	146
Completed the Overall Study Treatment Period ^a , n (%)					
Yes	45 (93.8%)	42 (89.4%)	15 (57.7%)	24 (96.0%)	126 (86.3%)
No	3 (6.3%)	5 (10.6%)	11 (42.3%)	1 (4.0%)	20 (13.7%)
Reasons for Not Completing the Overall Study Treatment Period ^a , n (%)					
Adverse Event	2 (4.2%)	3 (6.4%)	2 (7.7%)	0	7 (4.8%)
Consent Withdrawn	0	0	2 (7.7%)	0	2 (1.4%)
Lost to Follow-Up	0	1 (2.1%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (2.1%)
Termination by Sponsor	0	0	0	0	0
Other	1 (2.1%)	1 (2.1%)	6 (23.1%)	0	8 (5.5%)
Completed the Study, n (%)					
Yes	43 (89.6%)	45 (95.7%)	15 (57.7%)	24 (96.0%)	127 (87.0%)
No	5 (10.4%)	2 (4.3%)	11 (42.3%)	1 (4.0%)	19 (13.0%)
Primary Reasons for Study Withdrawal, n (%)					
Adverse Event	0	1 (2.1%)	2 (7.7%)	0	3 (2.1%)
Consent Withdrawn	0	0	2 (7.7%)	0	2 (1.4%)
Lost to Follow-Up	4 (8.3%)	1 (2.1%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	7 (4.8%)
Termination by Sponsor	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.7%)
Other	1 (2.1%)	0	5 (19.2%)	0	6 (4.1%)

a Overall study treatment period includes SOF/placebo treatment (for all genotypes) and any follow-up Peg-IFN+RBV treatment (for genotype 1 HCV-infected subjects only).

Source: m5.3.5.1, P7977-0422, Section 15.1, Table 3

被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を表 2.7.3 - 10 に示した。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の方が他の群よりも女性が多かったが、全体として人口統計学的特性は 4 つの投与群間で類似していた。いずれのベースラインの疾患特性に関しても、4 つの投与群間に顕著な差はなかった。全被験者のベースライン HCV RNA 値の平均値（標準偏差）は 6.40 (0.760) log₁₀ IU/mL であり、大半の被験者はベースラインの HCV RNA が 800000 IU/mL 以上であり（76.0%）、ジェノタイプ 1a の HCV 感染であり（63.0%）、IL28B non-CC 遺伝子型が認められた。肝生検の結果に基づくと、大半の被験者（76.7%）に門脈線維症が認められた。肝硬変を有する被験者は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 10 P7977-0422 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性
(安全性解析対象集団)

	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)	Total (N = 146)
Age (years)					
N	48	47	26	25	146
Mean (SD)	48.4 (11.49)	51.4 (9.37)	48.6 (9.35)	47.2 (11.07)	49.2 (10.41)
Median	50.5	53.0	48.0	50.0	51.0
Q1, Q3	45, 57	46, 57	44, 55	38, 56	44, 57
Min, Max	24, 65	24, 66	25, 64	23, 64	23, 66
Sex, n (%)					
Female	15 (31.3%)	26 (55.3%)	7 (26.9%)	9 (36.0%)	57 (39.0%)
Male	33 (68.8%)	21 (44.7%)	19 (73.1%)	16 (64.0%)	89 (61.0%)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)
Asian	1 (2.1%)	0	0	0	1 (0.7%)
Black or African American	6 (12.5%)	7 (14.9%)	5 (19.2%)	4 (16.0%)	22 (15.1%)
Other	2 (4.2%)	2 (4.3%)	0	1 (4.0%)	5 (3.4%)
White	39 (81.3%)	37 (78.7%)	21 (80.8%)	20 (80.0%)	117 (80.1%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	5 (10.4%)	6 (12.8%)	1 (3.8%)	8 (32.0%)	20 (13.7%)
Not Hispanic or Latino	43 (89.6%)	41 (87.2%)	24 (92.3%)	17 (68.0%)	125 (85.6%)
Not reported	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.7%)
Body Mass Index (kg/m ²)					
N	48	47	26	25	146
Mean (SD)	26.57 (3.448)	26.79 (4.514)	28.58 (4.132)	28.58 (4.751)	27.34 (4.223)
Median	27.35	25.86	28.79	28.16	27.14
Q1, Q3	24.4, 28.7	23.4, 29.9	26.6, 30.8	25.2, 33.1	24.4, 30.2
Min, Max	19.3, 32.7	19.5, 36.3	18.9, 35.4	19.4, 35.3	18.9, 36.3
Body Mass Index Category, n (%)					
< 30 kg/m ²	40 (83.3%)	36 (76.6%)	18 (69.2%)	14 (56.0%)	108 (74.0%)
≥ 30 kg/m ²	8 (16.7%)	11 (23.4%)	8 (30.8%)	11 (44.0%)	38 (26.0%)
HOMA-IR ^a					
N	48	47	26	25	146
Mean (SD)	3.22 (2.602)	4.09 (5.132)	5.41 (6.386)	3.85 (4.661)	4.00 (4.663)
Median	2.64	2.64	3.13	2.04	2.64
Q1, Q3	1.3, 4.4	1.3, 4.7	1.8, 4.3	1.3, 4.0	1.4, 4.4
Min, Max	0.3, 13.1	0.5, 31.4	0.3, 25.6	0.6, 22.3	0.3, 31.4

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)	Total (N = 146)
HOMA-IR Category ^a , n (%)					
≤ 2	18 (37.5%)	15 (31.9%)	9 (34.6%)	11 (44.0%)	53 (36.3%)
> 2	30 (62.5%)	32 (68.1%)	17 (65.4%)	14 (56.0%)	93 (63.7%)

HOMA-IR = homeostasis model of assessment-insulin resistance

a HOMA-IR was calculated as fasting serum glucose (mg/dL) multiplied by fasting serum insulin [mU/L] divided by 405.

Source: m5.3.5.1, P7977-0422, Section 15.1, Table 4

有効性の結果

ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、Day 29 (Week 4) の RVR 率は、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群及び SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の方が、プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群よりも極めて高値であった。Day 29 の RVR 率は、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では 97.9%、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では 97.9%であったのに対し、プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群では 19.2%であった。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者では、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の RVR 率は 96.0%であった。被験者 1 例（被験者番号 ████████、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群）には治験薬を 1 回以上投与したが、追跡不能となり、ベースライン後にまったく来院せず、臨床検査結果が得られなかった。

表 2.7.3 - 11 に SVR4、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合を示した。SVR12 に関して、SOF 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められた（SOF 200 mg 投与群と 400 mg 投与群でそれぞれ $p = 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、SVR12 率（92.0%）と SVR24 率（92.0%）は高く、ウイルス学的無効の被験者は認められなかった。

表 2.7.3 - 11 P7977-0422 試験：SVR4、SVR12、SVR24 を達成した被験者の割合
(安全性解析対象集団)

	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)	SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 vs Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 Prop Diff (95% CI)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 vs Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 Prop Diff (95% CI)
SVR 4						
HCV RNA < 15 IU/mL	44/48 (91.7%)	42/47 (89.4%)	14/26 (53.8%)	24/25 (96.0%)	36.0% (17.4% to 54.5%)	34.5% (15.7% to 53.2%)
95% CI	80.0% to 97.7%	76.9% to 96.5%	33.4% to 73.4%	79.6% to 99.9%	—	—
SVR 12						
HCV RNA < 15 IU/mL	43/48 (89.6%)	43/47 (91.5%)	15/26 (57.7%)	23/25 (92.0%)	30.4% (11.6% to 49.1%)	31.9% (13.3% to 50.5%)
95% CI	77.3% to 96.5%	79.6% to 97.6%	36.9% to 76.6%	74.0% to 99.0%	—	—
SVR 24						
HCV RNA < 15 IU/mL	43/48 (89.6%)	43/47 (91.5%)	15/26 (57.7%)	23/25 (92.0%)	30.4% (11.6% to 49.1%)	31.9% (13.3% to 50.5%)
95% CI	77.3% to 96.5%	79.6% to 97.6%	36.9% to 76.6%	74.0% to 99.0%	—	—

Prop Diff = difference in proportions

Note: HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan assay, Research Use Only version, with limit of detection of 15 IU/mL.

Note: Difference in proportions and its 95% CI are calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

Note: The 95% CI on the proportion in each treatment group is based on the exact method.

Source: m5.3.5.1, P7977-0422, Section 15.1, Table 11

SOF 投与中にブレイクスルーは認められず、SOF 200 mg 投与中止後（Peg-IFN+RBV 投与継続期間中）にブレイクスルーが認められたが、このことは SOF 400 mg 投与によって、より強力かつ確実なウイルス抑制がもたらされたことを示唆していると考えられる。

ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群には、試験中にブレイクスルーが発現した被験者は認められなかったが、Peg-IFN+RBV 投与期間中にブレイクスルーが発現した被験者は 4 例（SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群：3 例、プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群：1 例）存在した。SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の被験者 2 例は、SOF の中止から間もない Week 16 に、ブレイクスルーを発現した。Week 20 でのブレイクスルーは、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群 1 例、及びプラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群 1 例に認められた。これらの被験者 4 例全てが、リバウンドであり、治療後にウイルス検出可能な状態が持続した。SOF+Peg-IFN+RBV 投与を実施した 3 投与群では、試験中にウイルス学的無効となった被験者は認められなかった。プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群では、ウイルス学的無効となった被験者は 9 例であった。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、試験中にブレイクスルーが発現した被験者は認められなかった。

治療後の追跡調査期間中に再燃した被験者は 4 例（SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群：1 例、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群：3 例）であった。この 4 例は全て、ベースラインの HCV RNA が 800000 IU/mL 超であり、IL28B ジェノタイプが CT 遺伝子型であった。

SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の被験者 1 例は、Day 15 の来院から追跡調査期間の Week 4 の来院まで、HCV RNA は 15 IU/mL 未満であった。この被験者の HCV RNA は追跡調査期間の Week 8 の来院時に上昇しており、本被験者は試験を中止した。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の被験者 3 例中 2 例は、治療を完了できず、有害事象のためにそれぞれ Day 15、Day 39 に中止し、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与中止直後に再燃した。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の別の 1 例は、Day 29 の来院から追跡調査期間の Week 4 の来院まで、HCV RNA は 15 IU/mL 未満であった。本被験者の HCV RNA は、以後の全来院時に上昇していた。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、試験中に再燃した被験者は認められなかった。

以上のことから、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者において、SOF+Peg-IFN+RBV 投与を 12 週間行った後に、Peg-IFN+RBV 投与のみを 12 週間行った結果、プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与と比べて、SVR 率が改善した。さらに、SOF 200 mg 投与中止後にブレイクスルーが認められたことは、より強力かつ確実なウイルス抑制が、SOF 400 mg 投与によって得られることを示唆していると考えられる。

ウイルス学的結果

ウイルス学的無効であったジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 7 例の内訳は、Peg-IFN+RBV 投与のみの実施期間中のブレイクスルー 3 例、治療後の追跡調査期間中のブレイクスルー 2 例、早期中止後のブレイクスルー 2 例であった。SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、SOF+Peg-IFN+RBV 投与を完了した後にウイルス学的無効となった被験者は 1 例のみであった。HCV NS5B を集団シーケンシング法と大規模シーケンシング法で分析した結果、既に特定されている 282 位と 289 位の突然変異（S282T、M289L）は、ウイルス学的無効が認められた時点で、いずれの被験者からも検出されなかった。試験を完了した被験者 7 例中 5 例に対して薬剤感受性解析を行ったところ、いずれの被験者においても、対応するベースライン又は 1b Con-1 野生型レプリコンと比べて、ウイルス学的無効が認められた時点で、SOF に対する感受性の変化は認められなかった。

薬物動態及び PK/PD の結果

GS-331007 の薬物動態は線形であり、SOF の用量が増えるにつれて、平均曝露 (AUC_{tau} 又は C_{max}) はほぼ比例性に増大した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の T_{max} の中央値 (2.00~4.01 時間) 及び血漿半減期の中央値 (9.53~11.79 時間) は、既に行われている第 2 相臨床試験 (P7977-0221 試験) の結果と類似していた。Day 8 の薬物動態パラメータ推定値は、以後の時点 (Day 15 又は Day 29) の値と同程度であったことから、Day 8 までに定常状態に到達することが示唆された。

ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者集団と比べると、少数のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者集団の方が、GS-331007 曝露が低値で (AUC_{tau} 、 C_{max} 、 C_{tau} として評価)、血漿消失半減期が長かった。SVR12 率及び SVR24 率が用量及びジェノタイプとは無関係に SOF 投与群を通じて同程度であったことから、この差は臨床的に重要であるとは考えられなかった。

安全性の結果

いずれかの投与群で 15%以上の被験者に報告された有害事象を表 2.7.3 - 12 に示した。全ての投与群において、大半の被験者が有害事象を 1 件以上発現しており、この発現率は投与群を通じて同程度であった。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であり、Peg-IFN+RBV 投与時に

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

予測される安全性プロファイルに典型的なものであり、有害事象の発現率は投与群を通じておおむね同程度であった。SOF/プラセボ投与期間まで（すなわち Week 12 まで）に報告された有害事象と、SOF 又はプラセボの最終投与+30 日間までに報告された有害事象（治験薬投与下で発現した有害事象）との間に、著明な差は認められなかった。さらに、この差の大半はジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者群で認められ、Peg-IFN+RBV 投与の継続に起因していると考えられた（ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者群では、Peg-IFN+RBV 投与を Week 12 に終了）。

表 2.7.3 - 12 P7977-0422 試験：いずれかの投与群で 15%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term		SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event		47 (97.9%)	46 (97.9%)	26 (100.0%)	24 (96.0%)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	17 (35.4%)	20 (42.6%)	10 (38.5%)	8 (32.0%)
Neutropenia	好中球減少症	9 (18.8%)	14 (29.8%)	5 (19.2%)	6 (24.0%)
Anaemia	貧血	11 (22.9%)	8 (17.0%)	7 (26.9%)	3 (12.0%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	27 (56.3%)	33 (70.2%)	15 (57.7%)	15 (60.0%)
Nausea	悪心	17 (35.4%)	21 (44.7%)	9 (34.6%)	12 (48.0%)
Diarrhoea	下痢	7 (14.6%)	11 (23.4%)	2 (7.7%)	1 (4.0%)
Vomiting	嘔吐	5 (10.4%)	7 (14.9%)	2 (7.7%)	5 (20.0%)
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所状態	38 (79.2%)	40 (85.1%)	22 (84.6%)	15 (60.0%)
Fatigue	疲労	32 (66.7%)	32 (68.1%)	16 (61.5%)	9 (36.0%)
Chills	悪寒	18 (37.5%)	19 (40.4%)	10 (38.5%)	9 (36.0%)
Pain	疼痛	14 (29.2%)	12 (25.5%)	8 (30.8%)	4 (16.0%)
Pyrexia	発熱	12 (25.0%)	10 (21.3%)	2 (7.7%)	4 (16.0%)
Irritability	易刺激性	8 (16.7%)	7 (14.9%)	5 (19.2%)	3 (12.0%)
Asthenia	無力症	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (3.8%)	4 (16.0%)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	5 (10.4%)	11 (23.4%)	5 (19.2%)	3 (12.0%)
Decreased Appetite	食欲減退	5 (10.4%)	6 (12.8%)	4 (15.4%)	3 (12.0%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (31.3%)	21 (44.7%)	15 (57.7%)	17 (68.0%)
Myalgia	筋肉痛	6 (12.5%)	11 (23.4%)	6 (23.1%)	5 (20.0%)
Arthralgia	関節痛	5 (10.4%)	5 (10.6%)	5 (19.2%)	8 (32.0%)
Back Pain	背部痛	3 (6.3%)	2 (4.3%)	5 (19.2%)	3 (12.0%)
Nervous System Disorders	神経系障害	26 (54.2%)	28 (59.6%)	18 (69.2%)	16 (64.0%)
Headache	頭痛	17 (35.4%)	20 (42.6%)	15 (57.7%)	11 (44.0%)
Dizziness	浮動性めまい	6 (12.5%)	5 (10.6%)	3 (11.5%)	5 (20.0%)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term		SOF 200 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 48)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 47)	Placebo+ Peg-IFN+RBV genotype 1 (N = 26)	SOF 400 mg+ Peg-IFN+RBV genotype 2/3 (N = 25)
Psychiatric Disorders	精神障害	23 (47.9%)	29 (61.7%)	15 (57.7%)	8 (32.0%)
Insomnia	不眠症	9 (18.8%)	15 (31.9%)	9 (34.6%)	4 (16.0%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (45.8%)	21 (44.7%)	8 (30.8%)	9 (36.0%)
Cough	咳嗽	8 (16.7%)	6 (12.8%)	3 (11.5%)	4 (16.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (12.5%)	5 (10.6%)	4 (15.4%)	2 (8.0%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	29 (60.4%)	26 (55.3%)	15 (57.7%)	10 (40.0%)
Rash	発疹	14 (29.2%)	15 (31.9%)	4 (15.4%)	3 (12.0%)
Pruritus	そう痒症	8 (16.7%)	5 (10.6%)	3 (11.5%)	3 (12.0%)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, Version 13.0.

Note: Subjects were counted once for each system organ class and AE preferred term.

Note: Treatment-emergent AEs included AEs that began on or after the date of the first dose and on or before the last dose of SOF/placebo plus 30 days.

Source: m5.3.5.1, P7977-0422, Section 15.1, Table 15

本試験の SOF/プラセボ投与期間中、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象が被験者 5 例に 7 件報告された。この 7 件の内訳は網膜静脈閉塞（SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群）、リンパ管炎（SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群）、急性心筋梗塞（SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群）、うつ病及び自殺念慮（SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群）、胸痛及び ECG ST 部分上昇（プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群）であった。重篤な有害事象 1 件（リンパ管炎）は、全ての薬剤と「関連なし」と判定されたが、このリンパ管炎を除く全ての重篤な有害事象は Peg-IFN 及び/又は RBV と「関連あり」、SOF ともプラセボとも「関連なし」と判定された。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。治験薬投与下で発現した重篤な有害事象のうち、回復しなかったものは網膜静脈閉塞のみであった。

薬剤（種類不問）の投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象は被験者 8 例に 17 件報告された。SOF の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 3 例であり、全て SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の被験者であった。これらの有害事象の内訳は、急性心筋梗塞（重篤な有害事象、非定型胸痛の病歴が持続中）、うつ病と自殺念慮（重篤な有害事象、うつ病の病歴が持続中）、アフタ性口内炎であった。治験責任医師は、これら 4 件の有害事象は SOF 及びプラセボと「関連なし」と判定したが、Peg-IFN 及び/又は RBV と「関連あり」と判定した。

本試験では死亡は報告されなかった。本試験中に妊娠中であることが確認された被験者が 1 例（プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群）認められた。

SOF 又はプラセボ投与期間中（Week 12 まで）、ほとんどの被験者において臨床検査値異常が 1 件以上報告された。全ての投与群において、臨床検査値異常の大半の重症度は Grade 2 又は 3 であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が発現したのは、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の 26 例（54.2%）、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の 28 例（59.6%）、プラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群

の 11 例 (42.3%) であった。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群では、14 例 (58.3%) に Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が報告された。

SOF 又はプラセボ投与期間中 (Week 12 まで)、全群で最も多く認められた Grade 3 又は 4 の血液学的臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少と好中球減少であった。Peg-IFN+RBV 投与時に予測される血液学的臨床検査値異常に対して、SOF による明らかな相加作用は認められなかった。Week 12 の血液学的パラメータの平均値は、全ての投与群を通じて同程度であった。

SOF 又はプラセボ投与期間中 (Week 12 まで)、以下のパラメータの Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が発現した：AST、総ビリルビン、ブドウ糖、リパーゼ、リン酸塩。SOF/プラセボ投与期間中、Grade 3 の AST 増加 (総ビリルビンと直接ビリルビンは正常) が 1 例 (被験者番号 [REDACTED]、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群) に発現した。この被験者の ALT と AST は、Week 16 まで増加し続け、以後の来院で減少し始めた。Grade 3 の総ビリルビン値 (同時測定した ALT 値は正常) は 2 例 [SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の 1 例 (被験者番号 [REDACTED])、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の 1 例 (被験者識別番号 [REDACTED])] に認められた。被験者 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) は、Day 8 に Grade 3 の総ビリルビン値が認められ、以後治療期間を通じて上昇したままであり (Grade 1、2)、Week 12 の Grade は 2 であった。Week 12 までに Grade 3 又は 4 の ALT が見られた被験者は認められなかった。

SOF 又はプラセボ投与期間中 (Week 12 まで)、3 例に Grade 3 又は 4 の凝固臨床検査値異常が発現したが、全て試験終了時点までに基準値に回復した。

上記の被験者 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) に加えて、全試験期間中に Grade 3 又は 4 の血清 AST 増加が発現した被験者は 2 例であった。被験者 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) では、Grade 3 及び 4 の AST 増加が Week 12~24 に認められ、被験者 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) では、Grade 2 の ALT 値と Grade 3 の AST 値が Week 24 (EOT 来院) に認められた。全試験期間中に Grade 3 又は 4 の ALT 値が発現した被験者は認められなかった。上記の被験者 2 例 (被験者番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) を除き、全試験期間中に Grade 3 又は 4 の総ビリルビン値が見られた被験者は認められなかった。

全ての試験期間と投与群において、SOF+Peg-IFN+RBV 投与群とプラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群の双方に概して認められた血液学的変化は、ヘモグロビン、白血球 (WBC)、好中球、リンパ球、血小板の減少であり、これらはベースラインからの網状赤血球増加を伴っていた。これらの所見は、Peg-IFN+RBV 投与時に予測される臨床検査値異常と一致していた。

全ての試験期間と投与群において、臨床生化学パラメータの変化は、おおむね Peg-IFN+RBV 投与時に予測される副作用によるものであり、SOF+Peg-IFN+RBV 投与群とプラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群において、程度及び重症度は類似していた。血清 ALT 及び AST の減少を除いて、生化学パラメータに対する SOF の影響はおおむね認められなかった。全ての投与群において、血清 ALT の平均値はベースラインから減少していた。ベースラインで ALT > 60 IU/L であった被験者では、ALT は SOF+Peg-IFN+RBV 投与群とプラセボ+Peg-IFN+RBV 投与群の大半の被験者で正常化した。

全ての試験期間と投与群において、バイタルサイン、尿検査、ECG のパラメータの著明な変化は認められなかった。

全体として、SOF 200 mg 及び 400 mg の安全性プロファイルは同等であった。SOF は、

Peg-IFN+RBV 投与に追加投与した場合でも、安全かつ忍容性が良好であり、Peg-IFN+RBV 投与時に予測される安全性プロファイルに影響を与えないと考えられる。

結論

本試験の結論は以下のとおりであった：

- ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者に対して、SOF 200 mg 及び 400 mg 投与を Peg-IFN+RBV 投与と併用した結果、高いウイルス学的応答率（即ち SVR12 率：90～92%）が得られた。
- 全ての SOF 投与群において、全治療コースを完了した被験者の再燃はまれ（2 例）であり、この再燃は全治療中止から 4 週間以内に認められた。
- 集団シーケンシング法と大規模シーケンシング法の結果、ウイルス学的無効後に臨床的に重要な抵抗性突然変異（S282T や M289L の突然変異など）は検出されなかったことから、SOF は耐性に対する障壁が高いことが示唆された。
- ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者において、SOF+Peg-IFN+RBV 投与後の Peg-IFN+RBV 投与中のブレイクスルーは、SOF 200 mg+Peg-IFN+RBV 投与群の方が、SOF 400 mg+Peg-IFN+RBV 投与群よりも多かったことから、ウイルス活性抑制は SOF 400 mg の方が強力であることが示唆された。
- 検討した用量では、GS-331007（循環血液中の主要不活性代謝物）の薬物動態は、全てのジェノタイプで線形であった。
- SOF の忍容性は良好であり、SOF を原因とした投与中止はなかった。観測された有害事象及び臨床検査値のプロファイルは、既報の Peg-IFN 及び RBV のプロファイルと一致しており、SOF 投与時に肝毒性（すなわち重度 ALT 増加又は持続性直接ビリルビン増加）は認められなかった。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者集団と、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者集団との差の大半は、Peg-IFN+RBV 投与期間によるものであった。

2.2 第 2 相有効性試験

2.2.1 P7977-0523（ELECTRON）試験

試験の標題

未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象として、PSI-7977（SOF）400 mg の経口投与+リバビリン投与（Peg-IFN 投与下又は非投与下）を 12 週間行い、その安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する多施設共同非盲検探索的試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、SOF 400 mg を 8 週間又は 12 週間投与し（RBV 及び/又は Peg-IFN 投与下又は非投与下）、その安全性と忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- SOF の 8 週間又は 12 週間投与（RBV 及び/又は Peg-IFN 投与下又は非投与下）を行った被験者を対象として、循環血液中の HCV RNA の変化を評価すること。
- 本試験の様々な時点で、HCV RNA が定量下限未満及び検出限界未満になった被験者の割合を評価すること。
- 全治療完了後の SVR12 を評価すること。
- SOF に対する HCV 抵抗性の発現を評価すること。
- 安全性、忍容性、抵抗性発現、ウイルス動態、SVR12 に対する Peg-IFN 投与の期間の影響を検討すること。
- SOF の代謝物である GS-331007 の定常状態の血漿中薬物動態を明らかにすること。

試験デザイン

本第 2a 相反復投与非盲検試験では、SOF 単独投与及び SOF+RBV 併用投与（Peg-IFN 投与下又は非投与下）の様々な治療レジメンを評価した。中間 CSR には試験に登録したパート 1、2、3（投与群 1～9）のデータを提示し、治療完了から 12 週間後の来院までの全有効性・安全性データ（2012 年 8 月 31 日時点）を組み入れた。本申請では、治験実施計画書の投与群 1～9 に対する試験の実施に関連しない部分は提出しない。

本試験のパート 1 では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者約 40 例を登録した。被験者 40 例をベースラインで 4 つの投与群のひとつにランダムに割り付けた（10 例/群）。

- **12 週間の SOF+RBV 投与：**未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 12 週間実施（投与群 1）。
- **4 週間の SOF+Peg-IFN+RBV 投与/8 週間の SOF+RBV 投与：**未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 4 週間行った後、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 8 週間実施（投与群 2）。
- **8 週間の SOF+Peg-IFN+RBV 投与/4 週間の SOF+RBV 投与：**未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 8 週間行った後、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 4 週間実施（投与群 3）。
- **12 週間の SOF+Peg-IFN+RBV 投与：**未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 12 週間実施（投与群 4）。

最初の 40 例の登録が完了した後、本試験のパート 2 に被験者 30 例を追加登録した。未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 20 例を、以下の 2 つの投与群のうちひとつに登録した（10 例/群）：

- **12 週間の SOF 単独投与：**未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与を 12 週間実施（投与群 5）。

- **8 週間の SOF+Peg-IFN+RBV 投与**：未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+Peg-IFN 180 µg/週+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 8 週間実施（投与群 6）。

さらに、Peg-IFN+RBV レジメンによる前治療が無効（定義：HCV RNA のベースラインからの減少量が $<2 \log_{10}$ IU/mL）であることが示されたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 10 例を以下の投与群に登録した：

- **12 週間の SOF+RBV 投与**：ジェノタイプ 1 の HCV に感染している前治療無効例を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 12 週間実施（投与群 7）。

本試験のパート 3 では、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 25 例、及び前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 25 例を以下の 2 つの投与群のうちひとつに登録した（25 例/群）：

- **12 週間の SOF+RBV 投与**：未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を対象として、12 週間の SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を実施（投与群 8）。
- **12 週間の SOF+RBV 投与（前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者）**：前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV 1000 mg 又は 1200 mg/日投与を 12 週間実施（投与群 9）。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.6 項）。

試験対象集団

本試験には、未治療及び前治療のあるジェノタイプ 1（投与群 7、投与群 8）、又はジェノタイプ 2 又は 3（投与群 1～6、9）の男性及び妊娠していない女性の慢性 HCV 感染患者に登録した。被験者は 18 歳以上であり（投与群 1～4 の登録被験者は最高年齢制限を 70 歳とした）、BMI が 18 kg/m² 以上であることとした。また、スクリーニング時点の HCV RNA が 50000 IU/mL 以上であることとした。肝硬変を発症している患者は登録しなかった。パート 1 では、ランダム割付け手順の最中に、被験者を IL28B ジェノタイプ（CC 遺伝子型又は non-CC 遺伝子型）で層別化した。パート 2、3 では、被験者を IL28B ジェノタイプで層別化しなかった。計 120 例の被験者を予定した。被験者はニュージーランドの 2 カ所の治験実施施設で登録した。

表 2.7.3 - 13 に解析対象集団別に被験者数を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 13 P7977-0523 試験：解析対象集団別の被験者数（SVR12 解析）

Group	Treatment	Safety Analysis Set ^a
1	SOF+RBV 12 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	10
2	SOF+Peg-IFN+RBV 4 weeks/SOF+RBV 8 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	9
3	SOF+Peg-IFN+RBV 8 weeks/SOF+RBV 4 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	10
4	SOF+Peg-IFN+ RBV 12 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	11
5	SOF 12 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	10
6	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 weeks (treatment-naïve genotype 2/3)	10
7	SOF+RBV 12 weeks (null responder genotype 1)	10
8	SOF+RBV 12 weeks (treatment-naïve genotype 1)	25
9	SOF+RBV 12 weeks (treatment-experienced genotype 2/3)	25

a Safety analysis set included all subjects who were enrolled or randomized and received at least 1 dose of study drug.
Source: m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 14 に被験者の内訳を示した。登録／ランダム割付けされた被験者全てが治療を完了した。

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 14 P7977-0523 試験：被験者の内訳（全登録被験者）

	Treatment-Naive Genotype 2/3						Null Responder Genotype 1	Treatment-Naive Genotype 1	Treatment-Experienced Genotype 2/3
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9
	SOF+RBV 12 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 4 week/ SOF+RBV 8 week (N = 9) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 week/ SOF+RBV 4 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 12 week (N = 11) n (%)	SOF 12 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 week (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 25) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 25) n (%)
Subjects Randomized/Enrolled	10	9	10	11	10	10	10	25	25
Subjects Who Completed Treatment	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)
Completed FU-12 Visit	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)	23 (92.0)
Did Not Complete FU-12 Visit	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)

FU-x = follow-up at x time

Note: Subject with HCV RNA measurement after last dose date plus 70 days was considered to complete FU-12 visit.

Note: Subject 1030-5047 (Group 4) was considered to have completed study treatment, even though Peg-IFN was prematurely discontinued.

Source: m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Table 3

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 15 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。全体として、人口統計学的特性は9つの群を通じて類似していた。未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者群、前治療のあるジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者群、未治療のジェノタイプ1のHCV感染被験者群（それぞれ投与群1～6、投与群9、投与群8）では、IL28BジェノタイプがCC遺伝子型とCT遺伝子型の被験者分布は概ね均等であった。ただし、SOF単独投与群（投与群5）は例外であり、IL28BのCTアレルが認められた被験者〔10例中6例（60.0%）〕が多かった。ジェノタイプ1のHCVに感染していた前治療無効例群（投与群7）では、多数の被験者にIL28BジェノタイプがCT遺伝子型又はTT遺伝子型であった被験者が認められた〔それぞれ10例中5例（50.0%）、10例中3例（30.0%）〕。

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 15 P7977-0523 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Treatment-Naive Genotype 2/3						Null Responder Genotype 1	Treatment-Naive Genotype 1	Treatment- Experienced Genotype 2/3
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9
	SOF+RBV 12 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN+ RBV 4 weeks/ SOF+RBV 8 week (N = 9)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 weeks/ SOF+RBV 4 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN+ RBV 12 week (N = 11)	SOF 12 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN + RBV 8 week (N = 10)	SOF+RBV 12 week (N = 10)	SOF+RBV 12 week (N = 25)	SOF+RBV 12 week (N = 25)
Sex, n (%)									
Male	8 (80.0)	5 (55.6)	5 (50.0)	9 (81.8)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	15 (60.0)	19 (76.0)
Female	2 (20.0)	4 (44.4)	5 (50.0)	2 (18.2)	6 (60.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	10 (40.0)	6 (24.0)
Age, years									
Mean (SD)	47 (6.0)	47 (10.2)	49 (9.9)	46 (6.3)	43 (13.5)	39 (12.2)	48 (10.4)	48 (11.4)	53 (7.9)
Median	50	48	52	46	49	41	52	50	54
Min, Max	35, 53	29, 66	29, 62	36, 57	22, 57	19, 54	29, 57	21, 68	29, 64
Race, n (%)									
White	7 (70.0)	4 (44.4)	8 (80.0)	9 (81.8)	10 (100.0)	7 (70.0)	9 (90.0)	20 (80.0)	17 (68.0)
Asian	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	2 (8.0)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Other	3 (30.0)	4 (44.4)	0	2 (18.2)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (12.0)	6 (24.0)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Characteristic	Treatment-Naive Genotype 2/3						Null Responder Genotype 1	Treatment-Naive Genotype 1	Treatment- Experienced Genotype 2/3
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9
	SOF+RBV 12 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN+ RBV 4 weeks/ SOF+RBV 8 week (N = 9)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 weeks/ SOF+RBV 4 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN+ RBV 12 week (N = 11)	SOF 12 week (N = 10)	SOF+Peg-IFN + RBV 8 week (N = 10)	SOF+RBV 12 week (N = 10)	SOF+RBV 12 week (N = 25)	SOF+RBV 12 week (N = 25)
Body Mass Index, kg/m ²									
Mean (SD)	28.2 (4.17)	26.3 (4.11)	25.2 (4.43)	23.7 (2.95)	26.2 (7.14)	24.9 (4.12)	28.1 (4.78)	25.7 (4.15)	27.0 (5.02)
Median	28.3	27.3	24.9	23.3	23.9	23.8	28.2	25.8	27.1
Min, Max	23.7, 36.1	21.3, 33.1	18.1, 32.8	20.3, 28.7	18.0, 39.9	21.3, 35.2	19.5, 36.2	19.6, 37.9	19.2, 40.4
Body Mass Index Category, kg/m ²									
< 30 kg/m ²	8 (80.0)	8 (88.9)	9 (90.0)	11 (100.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	6 (60.0)	22 (88.0)	19 (76.0)
≥ 30 kg/m ²	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	3 (12.0)	6 (24.0)

Source: m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Table 4

有効性の結果

SVR4 と SVR12 を達成した被験者の割合を表 2.7.3 - 16 と表 2.7.3 - 17 に示した。

表 2.7.3 - 16 P7977-0523 試験: 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者に対する SOF 単独投与、又は SOF と Peg-IFN 又は RBV との併用投与後の SVR4 率及び SVR12 率
(安全性解析対象集団)

	Treatment-Naive Genotype 2/3					
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
	SOF+RBV 12 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 4 week/ SOF+RBV 8 week (N = 9) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 week/ SOF+RBV 4 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 12 week (N = 11) n (%)	SOF 12 week (N = 10) n (%)	SOF+Peg-IFN+ RBV 8 week (N = 10) n (%)
SVR4	10/10 (100.0)	9/9 (100.0)	10/10 (100.0)	11/11 (100.0)	6/10 (60.0)	10/10 (100.0)
95% CI	69.2–100.0	66.4–100.0	69.2–100.0	71.5–100.0	26.2–87.8	69.2–100.0
SVR12	10/10 (100.0)	9/9 (100.0)	10/10 (100.0)	11/11 (100.0)	6/10 (60.0)	10/10 (100.0)
95% CI	69.2–100.0	66.4–100.0	69.2–100.0	71.5–100.0	26.2–87.8	69.2–100.0

Note: HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan assay, Research Use Only version, with limit of detection of 15 IU/mL.

Note: A missing value was imputed as a success (ie, HCV RNA < 15 IU/mL) if it was preceded and followed by values that were termed successes. Otherwise, the missing value was imputed as a failure (ie, HCV RNA ≥ 15 IU/mL).

Note: The 95% CI on the proportion in each treatment group was based on the exact method.

Source: m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Tables 6.1 and 9

表 2.7.3 - 17 P7977-0523 試験: 異なる被験者集団に対する SOF+RBV 12 週間併用投与後の SVR4 率及び SVR12 率 (安全性解析対象集団)

	Genotype 1		Genotype 2/3	
	Group 8	Group 7	Group 1	Group 9
	Treatment-Naive	Null Responders	Treatment-Naive	Treatment-Experienced
	SOF+RBV 12 week (N = 25) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 week (N = 25) n (%)
SVR4	22/25 (88.0)	1/10 (10.0)	10/10 (100.0)	19/25 (76.0)
95% CI	68.8–97.5	0.3–44.5	69.2–100.0	54.9–90.6
SVR12	21/25 (84.0)	1/10 (10.0)	10/10 (100.0)	17/25 (68.0)
95% CI	63.9–95.5	0.3–44.5	69.2–100.0	46.5–85.1

Note: HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan assay, Research Use Only version, with limit of detection of 15 IU/mL.

Note: A missing value was imputed as a success (ie, HCV RNA < 15 IU/mL) if it was preceded and followed by values that were termed successes. Otherwise, the missing value was imputed as a failure (ie, HCV RNA ≥ 15 IU/mL).

Note: The 95% CI on the proportion in each treatment group was based on the exact method.

Source: m5.3.5.1, P7977-0523, Section 15.1, Tables 6.1 and 9

投与群 2～6 のサブグループ解析は、症例数が少なかったため提示しない。また、投与群 1～4 と投与群 6 では全例が SVR12 を達成したため、サブグループ間の差は特定できなかった。投与群 5、7、8、9 は症例数が少なかったため、サブグループ解析の解釈ができなかったが、有効性に関する明確な傾向は見られなかった。

ブレイクスルーが発現した被験者は、いずれの投与群にも認められなかった。SOF 投与を中止した後、全例が再燃した。

ALT の正常化の評価は、治療レジメンの有効性を評価するためのもうひとつの手法である。ベースラインでは、約半数の被験者で ALT が基準値上限超であった。これらの被験者の大半では、HCV RNA が抑制されると同時に ALT も減少し、ほとんどが Week 1 までに正常化した。

ウイルス学的結果

パート 1、2、3 にて、SOF 投与後に再燃した投与群 1～9 の 25 例のうち 24 例について、完全長 NS5B を集団シークエンシング法と大規模シークエンシング法で分析した。被験者 1 例の HCV RNA は低値であったため (162 IU/mL)、NS5B の断片を集団シークエンシング法で解析した。SOF の主要抵抗性突然変異 (S282T) は、再燃時点で 25 例中 24 例から検出されなかった。S282T が検出された 1 例は、ジェノタイプ 2b の HCV 感染被験者であり、SOF 単独投与後の追跡調査の Week 4 (FU-4) で検出された。集団シークエンシング法で S282T が検出されたジェノタイプ 2b の HCV 感染被験者 1 例 (被験者識別番号 [REDACTED]) は、大規模シークエンシング法でも 99%超の S282T となった。薬剤感受性解析の結果、SOF に対する感受性低下がクロンウイルスによって示された。本被験者の S282T の割合は 8 週間の追跡調査期間にわたって減少し (FU-8 の S282T: 27.59%)、FU-12 では S282T が検出されなくなったことから、S282T 突然変異体の適応度減少が示唆された。

薬剤感受性解析を試みた 24 例のうち、解析に成功した被験者は 18 例であった。S282T 突然変異が検出された 1 例の感受性が低下していたこととは対照的に、薬剤感受性解析し得た 18 例中 17 例では、SOF に対する感受性低下は認められなかったことから、再燃時に認められたベースラインからの他のアミノ酸変化は、SOF に対するウイルス感受性に影響を及ぼさなかったことが示された。

SVR24 を達成しなかった被験者を対象として、配列分析と薬剤感受性解析を行った結果、RBV に対する薬剤耐性は特定されなかった (第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009、第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024)。

薬物動態の結果

投与群 1～4、6、7 の GS-331007 の薬物動態パラメータは、投与群を通じて類似しており、既に行われている第 2 相臨床試験 (P7977-0221、P7977-0422) の曝露とも類似していた。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 、 C_{tau} は、SOF 単独投与群 (投与群 5) (51～129%) の方が、投与群 1～4、6、7 よりも高値であった。SOF 単独投与を 7 日間行った P2938-0212 試験での GS-331007 の C_{max} (1378.3 ng/mL) は、本試験の投与群 5 の GS-331007 の C_{max} と同程度であったが、 AUC_{tau} は投与群 5 の AUC_{tau} (9638.9 ng·h/mL) の約 40%以下であった。

安全性の結果

表 2.7.3 - 18 に SOF+Peg-IFN+RBV 投与後にいずれかの投与群において 25%以上の被験者に発現した有害事象を示した。有害事象が発現した被験者数に関して、投与群間に傾向は認められな

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

ったが、Peg-IFN 投与を受けていない期間中の方が、概して有害事象が少ないという傾向が認められた。観察された有害事象は、Peg-IFN 及び RBV 投与時に予測される有害事象プロファイルと一致していた。

表 2.7.3 - 18 P7977-0523 (ELECTRON) 試験：SOF の Peg-IFN 及び RBV との併用投与時に 25%以上の被験者で見られた有害事象の概要（安全性解析対象集団）

		Treatment-naïve Genotype 2/3			
		Group 2	Group 3	Group 4	Group 6
System Organ Class	Preferred Term	SOF+Peg-IFN+RBV 4 weeks SOF+RBV 8 weeks (N = 9) n (%)	SOF+Peg-IFN+RBV 8 weeks SOF+RBV 4 weeks (N = 10) n (%)	SOF+RBV+Peg-IFN 12 weeks (N = 11) n (%)	SOF+Peg-IFN+RBV 8 weeks (N = 10) n (%)
Subjects Experiencing at Least 1 Adverse Event		9 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	2 (20.0)	4 (36.4)	3 (30.0)
Anaemia	貧血	3 (33.3)	0	2 (18.2)	3 (30.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5 (55.6)	7 (70.0)	5 (45.5)	7 (70.0)
Nausea	悪心	3 (33.3)	4 (40.0)	2 (18.2)	2 (20.0)
Diarrhea	下痢	0	2 (20.0)	2 (18.2)	3 (30.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (55.6)	8 (80.0)	9 (81.8)	10 (100.0)
Fatigue	疲労	3 (33.3)	3 (30.0)	5 (45.5)	7 (70.0)
Pyrexia	発熱	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (50.0)
Irritability	易刺激性	0	1 (10.0)	4 (36.4)	2 (20.0)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	4 (44.4)	3 (30.0)	4 (36.4)	5 (50.0)
Decreased Appetite	食欲減退	2 (22.2)	0	3 (27.3)	5 (50.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (55.6)	7 (70.0)	7 (63.6)	7 (70.0)
Myalgia	筋肉痛	3 (33.3)	3 (30.0)	3 (27.3)	4 (40.0)
Arthralgia	関節痛	1 (11.1)	3 (30.0)	1 (9.1)	1 (10.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	8 (88.9)	9 (90.0)	9 (81.8)	7 (70.0)
Headache	頭痛	7 (77.8)	9 (90.0)	8 (72.7)	6 (60.0)
Dizziness	浮動性めまい	4 (44.4)	2 (20.0)	3 (27.3)	1 (10.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	9 (100.0)	5 (50.0)	9 (81.8)	5 (50.0)
Insomnia	不眠症	6 (66.7)	5 (50.0)	5 (45.5)	1 (10.0)
Depression	うつ病	1 (11.1)	0	3 (27.3)	1 (10.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)	6 (60.0)	6 (54.5)	5 (50.0)
Dyspnea	呼吸困難	0	1 (10.0)	4 (36.4)	1 (10.0)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

System Organ Class Preferred Term		Treatment-naïve Genotype 2/3			
		Group 2	Group 3	Group 4	Group 6
		SOF+Peg-I FN+ RBV 4 weeks SOF+RBV 8 weeks (N = 9) n (%)	SOF+Peg-I FN+ RBV 8 weeks SOF+RBV 4 weeks (N = 10) n (%)	SOF+RBV+ Peg-IFN 12 weeks (N = 11) n (%)	SOF+Peg-I FN+ RBV 8 weeks (N = 10) n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (77.8)	9 (90.0)	9 (81.8)	9 (90.0)
Rash	発疹	3 (33.3)	3 (30.0)	3 (27.3)	6 (60.0)
Pruritus	そう痒症	3 (33.3)	3 (30.0)	2 (18.2)	2 (20.0)
Dry Skin	皮膚乾燥	1 (11.1)	4 (40.0)	0	2 (20.0)
Alopecia	脱毛症	0	5 (50.0)	0	1 (10.0)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA Version 15. Subjects were counted once for each system organ class and preferred term.

Source: Section 15.1, Table 15

Source: CSR Table 11-3

表 2.7.3 - 19 に SOF 単独投与又は SOF+RBV 投与後にいずれかの投与群において 25%以上の被験者に発現した有害事象を示した。有害事象が発現した被験者数に関して、投与群間に観測可能な傾向は認められなかった。有害事象は RBV 投与時に予測される有害事象プロファイルと一致していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 19 P7977-0523 (ELECTRON) 試験：SOF の単独投与時又は RBV との併用投与時に 25%以上の被験者で見られた有害事象の概要（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment-naïve Genotype 2/3		Null Responders Genotype 1	Treatment- naïve Genotype 1	Treatment- experienced Genotype 2/3	Groups 1, 7, 8, and 9
		Group 5	Group 1	Group 7	Group 8	Group 9	
		SOF 12 weeks (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 weeks (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 weeks (N = 10) n (%)	SOF+RBV 12 weeks (N = 25) n (%)	SOF+RBV 12 weeks (N = 25) n (%)	
Subjects Experiencing Any Adverse Event		10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)	24 (96.0)	69 (98.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障 害	0	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	10 (14.3)
Anemia	貧血	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	3 (4.3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	8 (80.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	15 (60.0)	8 (32.0)	32 (45.7)
Nausea	悪心	3 (30.0)	0	2 (20.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	18 (25.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投 与部位の状態	8 (80.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	15 (60.0)	14 (56.0)	43 (61.4)
Fatigue	疲労	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	12 (48.0)	10 (40.0)	27 (38.6)
Nervous System Disorders	神経系障害	9 (90.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	15 (60.0)	13 (52.0)	40 (57.1)
Headache	頭痛	8 (80.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (32.0)	12 (48.0)	28 (40.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	7 (10.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	6 (60.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	6 (24.0)	8 (32.0)	26 (37.1)
Insomnia	不眠症	6 (60.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	15 (21.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障 害	3 (30.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	10 (40.0)	10 (40.0)	30 (42.9)
Rash	発疹	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	16 (22.9)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA Version 15. Subjects were counted once for each system organ class and preferred term.

Source: Section 15.1, Table 15

Source: CSR Table 11-4

1 例を除いて全例が、割り付けられた投与群の治療を完了した。被験者 1 例（被験者識別番号 [REDACTED]）は、有害事象（うつ病）のために Day 29 に Peg-IFN を中止したが、12 週間の SOF+RBV 投与（投与群 4）を完了した。本事象は Peg-IFN と「おそらく関連あり」、SOF と「おそらく関連なし」、RBV と「関連なし」とみなされた。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は 3 件報告され、その内訳は狭心症（被験者識別番号 [REDACTED]）、尿道損傷（被験者識別番号 [REDACTED]）、せつ（被験者識別番号 [REDACTED]）であった。治療中に発現した重篤な有害事象は尿道損傷のみであり、12 週間の SOF+RBV 投与を受けた未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者（投与群 8）に発現した。他の 2 件の重篤な有害事象が発現したのは追跡調査中であった。重篤な有害事象は全て SOF と「関連なし」とみなされた。

血液学的臨床検査値異常は、Peg-IFN を投与されていた被験者群の方が、Peg-IFN を投与されていなかった被験者群よりも多く認められた。SOF+Peg-IFN+RBV 投与を受けていた被験者群（投与群 2~4、6）において、最も多く報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン

減少と好中球数減少であった。Grade 4 のヘモグロビン減少は報告されなかった。Grade 3 のヘモグロビン減少は 10 件、Grade 3 の好中球数減少は 7 件、Grade 4 の好中球数減少は 5 件報告された。好中球数とヘモグロビン値は SOF+Peg-IFN+RBV 投与開始と共に速やかに減少し、それぞれ投与開始から 1 週間又は 4 週間にはおおむね一定になった。好中球数とヘモグロビン値は共に、投与終了後にベースライン値に向けて増加していた。これらの結果は、ヘモグロビン値と好中球数に対して予測される Peg-IFN+RBV 投与の作用と一致している。SOF+Peg-IFN+RBV 投与を受けていた被験者では、Grade 3 や 4 の生化学的臨床検査値異常は報告されなかった。AST と ALT は SOF+Peg-IFN+RBV 投与開始後に速やかに減少した。

SOF 単独投与群、及び SOF+RBV 投与群（投与群 1、5、7～9）では、Grade 4 の臨床検査値異常として、リンパ球数減少 1 件が SOF 単独投与群（投与群 5）の 1 例に発現した。最も多く報告された Grade 3 の血液学的臨床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 8 件報告された。ヘモグロビン値は SOF+RBV 投与開始と共に速やかに減少し、投与開始から 4 週間にはおおむね一定になった。ヘモグロビン値は治療完了後にベースライン値に向けて増加した。これらの結果は、ヘモグロビン値に対して予測される RBV 投与の作用と一致している。SOF 単独投与群、又は SOF+RBV 投与群では、Grade 3 の生化学的臨床検査値異常は 3 件報告され、その内訳はクレアチンキナーゼ増加 1 件、ALT 増加 1 件、総ビリルビン増加 1 件であった。いずれの有害事象も、これらの臨床検査値異常と関連していなかった。AST と ALT は SOF 単独投与及び SOF+RBV 投与開始後に速やかに減少した。

バイタルサイン平均値と ECG パラメータの顕著な変化は、全投与群を通じて認められなかった。バイタルサインのパラメータや ECG の変化は、いずれも臨床的に意義があるとはみなされず、また有害事象として報告されなかった。

結論

本第 2a 相臨床試験にて SOF+RBV 投与を行ったところ、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の全 HCV 感染被験者、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の大半の HCV 感染被験者、及び未治療のジェノタイプ 1 の大半の HCV 感染被験者において SVR が達成された。SOF+RBV 投与は、Peg-IFN 非含有レジメンとして成功を収め、幾つかのアンメットメディカルニーズに応えられる可能性がある（特に Peg-IFN 非含有の経口剤のみによる短期治療レジメンの恩恵を被ると考えられる HCV 感染患者集団の場合）ことが、これらの結果から示唆される。ジェノタイプ 1、2、3 の HCV に対する SOF の広範囲に及ぶ抗ウイルス作用、及びその安全性プロファイルによって、様々な HCV 感染患者集団を対象として、SOF+RBV 投与のみ又は SOF+RBV 投与と他の直接作用型抗ウイルス薬（DAA）投与との併用を継続して検討することが支持された。P7977-0523 試験のパート 1、2、3 の結論は以下のとおりである：

- SOF の忍容性はおおむね良好であり、SOF の中止は生じなかった。観察された有害事象及び臨床検査値の安全性プロファイルは、Peg-IFN 及び/又は RBV 投与時の既報のプロファイルと一致していた。本試験の結果、新たな安全性上のシグナルも毒性も観察されなかった。

- 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者では、SOF+RBV 投与と SOF+Peg-IFN+RBV 投与によって極めて高いウイルス学的応答率（SVR12 率：100%）が得られたことから、上記の被験者群が SVR を永続的に達成するにあたって、Peg-IFN は不要であったことが示された。
- 前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者（治療選択肢が限られている患者集団）では、SOF+RBV 投与によって、高いウイルス学的応答率（SVR12 率：68%）が得られた。
- 未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、SOF+RBV 投与によって、高いウイルス学的応答率（SVR12 率：84%）が得られた。
- ジェノタイプ 1 の HCV 感染を有する前治療無効例では、SOF+RBV 投与のみでは不十分であり、再燃率 90%であった。これらの被験者において高い SVR 率を達成するには、より長期にわたる治療期間の設定及び/又は他の DAA の追加投与が必要であると考えられる。
- 概して、治療抵抗性変異も薬剤耐性も検出されなかったが、SOF 単独投与を受けたジェノタイプ 2b の HCV 感染被験者 1 例は例外であり、追跡調査の Week 4 のウイルス再燃中に S282T 変異が検出された。このジェノタイプ 2b の HCV 感染被験者の S282T 変異は、追跡調査の Week 12 以降に検出不能レベルにまで減少した。
- GS-331007（SOF の主要循環血液中代謝物）の血漿曝露は、既に行われている第 2 相臨床試験で観察された血漿曝露と同程度であった。

2.2.2 P2938-0721（QUANTUM）試験

試験の標題

慢性 HCV 感染患者を対象として、PSI-352938、PSI-7977（SOF）、RBV 含有レジメンの投与を行い、その安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する国際多施設共同盲検ランダム化比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 未治療の慢性 HCV 感染患者を対象として、検討した投与レジメンの有効性（SVR12）を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 投与レジメンの安全性（定義：重篤な有害事象、有害事象による中止、Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常）を評価すること。
- 投与開始から 12～24 週間にわたる HCV RNA の変化（HCV RNA が 25 IU/mL 未満となった被験者の割合を含む）を試験中の様々な時点で評価すること。
- Day 1 から投与終了時にかけて ALT が正常化した被験者の割合を評価すること。
- 投与完了後 Week 4 の SVR（SVR4）、Week 24 の SVR（SVR24）、Week 48 の SVR（SVR48）を達成した被験者の割合を評価すること。

- 薬剤耐性変異の発現を調査すること。

試験デザイン

今回の申請では、SOF+RBV 投与レジメンのデータ（C 群、G 群）のみ提出した。本試験の全デザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.7 項）。

未治療の慢性 HCV 感染被験者約 50 例を、ジェノタイプ（即ちジェノタイプ 1a vs. ジェノタイプ 1b vs. その他）、HCV RNA ($6 \log_{10}$ IU/mL 未満又は $6 \log_{10}$ IU/mL 以上)、肝硬変（あり又はなし）で層別化して、等しい比率でランダムに割り付けた。全被験者の 50%以上がジェノタイプ 1a、25%以上がジェノタイプ 1b であり、肝硬変被験者 [Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 A] は最大 10%までとした。

投与群は以下のとおりである：

- **C 群**：12 週間の SOF 400 mg+RBV 1000 mg 又は 1200 mg 投与群
- **G 群**：24 週間の SOF 400 mg+RBV 1000 mg 又は 1200 mg 投与群

SOF+RBV 投与群（C 群、G 群）にランダムに割り付けられた被験者は、予定どおり 12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 投与レジメンを受けた。被験者は治験薬中止から 4、8、12、24、48 週間後に評価し、抗ウイルス反応の持続性を評価した。C 群と G 群の安全性の追跡調査（すなわち有害事象の収集、安全性に関する臨床検査パラメータの評価）は追跡調査の Week 4 までしか行わなかった。

試験対象集団

本試験には未治療のジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の男女の HCV 感染被験者（妊婦・授乳婦を除く）を登録した。被験者は 18 歳以上で、BMI が 18 kg/m^2 以上であることとした。スクリーニング時点で、HCV RNA が 50000 IU/mL 以上であることとした。スクリーニング時点で肝硬変（CPT 分類 A のみ）のエビデンスがある被験者は全体の 10%まで組入れ可能した。さらに、好中球数 $\geq 1500 \text{ cells/mm}^3$ （アフリカ系米国人/黒人又は肝硬変被験者： 1250 cells/mm^3 以上）、ヘモグロビンが女性 11 g/dL 以上、男性 12 g/dL 以上、血小板数は 50000 cells/mm^3 以上とした。米国の 29 ヲ所の治験実施施設で計 50 例の被験者を C 群と G 群に登録することを予定した。

表 2.7.3 - 20 に解析対象集団別に被験者数を示した。

表 2.7.3 - 20 P2938-0721 試験：解析対象集団別の被験者数（SVR12 評価時の解析）

Analysis Set	Description	Group C	Group G
		SOF+RBV 12 week	SOF+RBV 24 week
Efficacy Analysis Set	All subjects who were randomized to Groups C and G and received at least 1 dose of study drug	25	25
Safety Analysis Set	All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug	25	25

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 21 に被験者の内訳を示した。計 50 例の被験者に治験薬を 1 回以上投与した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 21 P2938-0721 試験：被験者の内訳（全ランダム割付け被験者）

	Group C	Group G
	SOF+RBV 12 week	SOF+RBV 24 week
Subjects Randomized	25	27
Subjects in Safety Analysis Set	25	25
Subjects Who Completed Study Treatment	23 (92.0%)	25 (100.0%)
Subjects Who Did Not Complete Study Treatment ^a	2 (8.0%)	0
Reasons for Not Completing Study Treatment		
Adverse Event	1 (4.0%)	0
Lost To Follow-Up	0	0
Other	1 (4.0%)	0
Study Terminated by Sponsor	0	0
Withdrawal by Subject	0	0
Subjects Who Did Not Complete Study	1 (4.0%)	1 (4.0%)
Reasons for Not Completing Study		
Lost To Follow-Up	1 (4.0%)	0
Protocol Violation	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0
Withdrawal by Subject	0	1 (4.0%)

a Subjects who did not complete study were subjects who terminated from study at the time of this interim CSR.

Percentages were based on the number of subjects randomized in safety analysis set.

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 22 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。全体的にみると、人口統計学的特性は 2 つの SOF+RBV 投与群（C 群、G 群）で類似していたが、BMI が 30 kg/m² 以上の被験者の割合は G 群（32%）の方が C 群（16%）よりも高かった。ベースラインの平均 HCV RNA 値は 6.3 log₁₀ IU/mL（両群）、ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者は 50 例中 30 例（各群 60%）、ジェノタイプ 1 以外の HCV 感染被験者は 50 例中 12 例（各群 24%）、被験者の大半は IL28B ジェノタイプが non-CC 遺伝子型であった（50 例中 38 例、各群 76%）。肝硬変被験者は 3 例であり、その内訳は C 群 25 例中 1 例（4%）（ジェノタイプ 1a）、G 群 25 例中 2 例（8%）（ジェノタイプ 1a、2b）であった。ジェノタイプ 4、5、6 の HCV 感染被験者は C 群にも G 群にも登録されなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 22 P2938-0721 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性
(安全性解析対象集団)

	Group C	Group G
	SOF+RBV 12 week (N = 25)	SOF+RBV 24 week (N = 25)
Age (years)		
N	25	25
Mean (SD)	50 (6.7)	51 (10.4)
Median	51	52
Q1, Q3	47, 55	48, 59
Min, Max	36, 60	22, 69
Sex		
Male	13 (52.0%)	15 (60.0%)
Female	12 (48.0%)	10 (40.0%)
Race		
Black or African American	6 (24.0%)	3 (12.0%)
White	19 (76.0%)	21 (84.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0
Other	0	1 (4.0%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	2 (8.0%)	2 (8.0%)
Not Hispanic or Latino	23 (92.0%)	23 (92.0%)
Weight (kg)		
N	25	25
Mean (SD)	78.0 (15.03)	81.9 (19.46)
Median	78.6	84.3
Q1, Q3	67.3, 91.3	70.3, 93.3
Min, Max	43.5, 103.5	52.6, 130.0
Height (cm)		
N	25	25
Mean (SD)	170.2 (10.15)	170.7 (9.36)
Median	170.0	170.0
Q1, Q3	166.0, 178.0	164.0, 175.0
Min, Max	144.0, 185.0	158.0, 191.0
Body Mass Index (kg/m ²)		
N	25	25
Mean (SD)	26.8 (3.95)	27.8 (5.00)
Median	26.5	28.3
Q1, Q3	24.3, 27.9	24.3, 30.3
Min, Max	18.7, 36.7	19.9, 39.5

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	Group C	Group G
	SOF+RBV 12 week (N = 25)	SOF+RBV 24 week (N = 25)
Body Mass Index Category (kg/m ²)		
< 30	21 (84.0%)	17 (68.0%)
≥ 30	4 (16.0%)	8 (32.0%)

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 4

有効性の結果

表 2.7.3 - 23 に SVR12 を達成した被験者の割合を示した。SVR12 率に関して、12 週間及び 24 週間の治療を行った C 群と G 群との間に有意差はなく、SVR12 を達成した被験者は C 群では 25 例中 14 例 (56%) であったのに対し、G 群では 25 例中 13 例 (52%) であった ($p = 0.79$)。24 週間の治療を受けた 1 例は、治療中止後の追跡調査期間中のデータが得られなかった。治療中の最終時点では、全例で RVR を達成し、全例とも HCV RNA が定量下限未満 (< 25 IU/mL) であった。

表 2.7.3 - 23 P2938-0721 試験：SVR12 率（有効性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 week (Group C) (N = 25)	SOF+RBV 24 week (Group G) (N = 25)	SOF+RBV 12 week (Group C) vs SOF+RBV 24 week (Group G)	
			p-value ^a	Prop Diff (95% CI) ^b
SVR12	14/25 (56.0%)	13/25 (52.0%)	0.79	4.0% (-24.5% to 32.1%)
95% CI	34.9% to 75.6%	31.3% to 72.2%		

Prop Diff = difference in proportions

a P-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization stratification factors.

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

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 7

表 2.7.3 - 24 にウイルス学的治療不成功となった被験者の割合を示した。ウイルス学的治療不成功となった被験者は各投与群 11 例 (44%) であり、これら全ての被験者は治療中止後に再燃した。12 週間投与群の 11 例中 2 例は、早期治療中止後に再燃した。全ての再燃 (1 例を除く) は追跡調査の Week 4 に発現した。

表 2.7.3 - 24 P2938-0721 試験：ウイルス学的治療不成功（有効性解析対象集団）

	Group C	Group G
	SOF+RBV 12 week	SOF+RBV 24 week
Overall Virologic Failure	11/25 (44.0%)	11/25 (44.0%)
Relapse	11/25 (44.0%)	11/25 (44.0%)
Study Drug Completer	9/23 (39.1%)	11/25 (44.0%)
Study Drug Not-Completer	2/2 (100.0%)	0/0
On-Treatment Virologic Failure	0/25	0/25
Other ^a	0/25	1/25 (4.0%)

a Other = Subject who did not achieve SVR12 and did not have protocol-defined virologic failure.

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 9

サブグループ解析の結果、2つの SOF+RBV 投与群間に差がないことが判明した。しかし、双方の投与群の応答率は以下の被験者集団でより低値であった：50 歳以上 (vs. 50 歳未満)、黒人 (vs. 黒人以外の人種)、HCV RNA が $6 \log_{10}$ IU/mL 以上 (vs. $6 \log_{10}$ IU/mL 未満)、IL28B ジェノタイプが non-CC 遺伝子型 (vs. CC 遺伝子型)、ジェノタイプ 1 (vs. その他のジェノタイプ)。治療を 12 週間又は 24 週間行った結果、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12 率はそれぞれ 52.6%、47.4%であった。肝硬変被験者 3 例は、いずれも SVR12 を達成せず、このうち 2 例は治療中止後に再燃し、残り 1 例は追跡調査データが得られなかった。しかし、各サブグループの被験者数が少ないこと、及び 12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 投与群のみのデータであることを踏まえると、データの解釈には注意が必要である。

全体的として、SOF+RBV 投与レジメンにランダムに割り付けられた被験者 50 例中 36 例 (72%) の ALT は、ベースライン時に基準値上限 (ULN) よりも高値であった。12 週間又は 24 週間の治療を受けた投与群では、EOT までに ALT が正常化した被験者の割合は、それぞれ 93.3%、93.8% であった。Week 12 又は Week 24 時点で ALT が異常値であった被験者は各群 1 例のみであった。

ウイルス学的結果

ベースラインで NS5B の集団シーケンシング法の結果が得られた被験者は 50 例中 48 例 (C 群、G 群) であり、残りの 2 例の NS5B は配列分析をすることができなかった。ベースラインでは、いずれの被験者からも SOF 関連 NS5B 抵抗性突然変異 (S282T) は検出されなかった。

C 群と G 群において、再燃又は早期中止となった被験者 22 例のうち、大規模シーケンシング法の結果が得られた被験者は 21 例であり、残り 1 例は NS5B 増幅に失敗した。大規模シーケンシング法 (アッセイのカットオフ値：1%) の結果、21 例のいずれの被験者からも S282T は検出されなかった。ウイルス学的治療不成功となった被験者の NS5B に認められた他のアミノ酸変化は、SOF に対する薬剤耐性と関連しておらず、HCV サブタイプを含む多様性によるものであると考えられた。

SVR24 を達成しなかった被験者を対象として、シーケンシング解析及び薬剤感受性解析を行った結果、RBV に対する耐性関連の突然変異は特定されなかった (第 5.3.5.4.1 項、PC-334-2009、第 5.3.5.4.2 項、PC-334-2024)

薬物動態の結果

SOF+RBV 投与統合群の GS-331007 の全薬物動態パラメータは、平均 AUC_{tau} (8257.9 ng•h/mL)、平均 C_{max} (705.8 ng/mL)、平均 C_{tau} (191.9 ng/mL)、 T_{max} の中央値 (3.00 時間)、 $t_{1/2}$ の中央値 (12.53 時間) であった。

安全性の結果

両群の被験者の大半は、1 件以上の有害事象及び 1 件以上の臨床検査値異常を発現したが、重症度は概して Grade 1 又は 2 であった。表 2.7.3 - 25 に SOF+RBV 投与後にいずれかの投与群において 10%以上の被験者に発現した有害事象を示した。

表 2.7.3 - 25 P2938-0721 試験：いずれかの投与群で発現率 10%以上であった有害事象
(安全性解析対象集団)

Adverse Event by System Order Class and Preferred Term	Group C	Group G
	SOF+RBV 12 week (N = 25)	SOF+RBV 24 week (N = 25)
Subjects Experiencing Any AE	21 (84.0%)	22 (88.0%)
血液およびリンパ系障害	2 (8.0%)	3 (12.0%)
貧血	2 (8.0%)	3 (12.0%)
胃腸障害	13 (52.0%)	15 (60.0%)
悪心	6 (24.0%)	7 (28.0%)
下痢	4 (16.0%)	4 (16.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (44.0%)	8 (32.0%)
疲労	9 (36.0%)	6 (24.0%)
無力症	3 (12.0%)	0
感染症および寄生虫症	5 (20.0%)	14 (56.0%)
気管支炎	0	4 (16.0%)
尿路感染	0	3 (12.0%)
神経系障害	7 (28.0%)	6 (24.0%)
頭痛	4 (16.0%)	5 (20.0%)
精神障害	7 (28.0%)	8 (32.0%)
不眠症	4 (16.0%)	6 (24.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (16.0%)	6 (24.0%)
呼吸困難	1 (4.0%)	3 (12.0%)
皮膚および皮下組織障害	10 (40.0%)	7 (28.0%)
そう痒症	4 (16.0%)	3 (12.0%)
発疹	2 (8.0%)	4 (16.0%)

Note: Events through safety follow-up included events from the date of first dose to the date of last dose plus 30 days for Groups C and G; and events from the date of first dose to the date retreatment started (if retreated) or all events from the date of first dose (if not retreated) for all the other treatment groups.

Source: m5.3.5.1, P2938-0721, Section 15.1, Table 15.1

24 週間の SOF+RBV 投与群では、25 例中 2 例（8%）が Grade 3 の有害事象を 4 件発現した。これらの事象のうち 2 件（気管支炎、胸痛）は重篤な有害事象であり、治験薬とは「関連なし」と考えられた。その他の Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は SOF+RBV 投与群で報告されなかった。治験薬（SOF+RBV）の投与中止に至った有害事象は 12 週間の投与群で報告された食欲減退（Grade 2、1 例）であった。本試験では死亡及び妊娠は報告されなかった。

SOF+RBV 投与群では、臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。全体的にみると、SOF+RBV 投与群の被験者 9 例（12 週間投与群：4 例、24 週間投与群：5 例）が Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を発現した。複数の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン（3 件、全て RBV 誘発性貧血に一致）、及びリパーゼ（2 例、1 例は一過性であったが、もう 1 例は組入れ時から Grade 2 のリパーゼ値が認められ、試験中もリパーゼ高値が持続し、治療中及び治療後の最終値は Grade 1 のリパーゼであった）のみであった。予測された Week 1 の ALT と AST の血清中濃度減少、及びビリルビン値の一過性上昇を除いて、概して血清生化学検査への影響は認められなかった。RBV 曝露に関連して予測される臨床検査値異常と一致して、血液学的パラメータに対する顕著な作用は貧血のみであり、両群共に網状赤血球増加と共にヘモグロビンが減少した。治療中止後に HCV RNA 増加を伴う ALT/AST に関する中止基準に該当する ALT 値が認められた被験者は、SOF+RBV 投与群（C 群、G 群）の 2 例であった。この 2 例のいずれの被験者の ALT 値も、ベースライン値付近まで上昇した（Grade 1）。SOF+RBV 投与群では、HCV RNA が抑制されている状態で ALT/AST に関する中止基準に該当した被験者は認められなかった。双方の投与群において、バイタルサインや ECG パラメータの著明な変化は認められなかった。

結論

本第 2 相臨床試験で、12 週間及び 24 週間の経口剤のみによる SOF+RBV 投与を行ったところ、ジェノタイプ 1～3 の HCV 感染被験者全てにおいて、速やかなウイルス抑制が得られた。SOF+RBV 投与群の半数を超えた被験者で、持続的なウイルス抑制が得られた。今回の中間報告での結論は以下のとおりであった：

- SOF 400 mg+RBV 投与を行った結果、HCV RNA が速やかに抑制され、全被験者が RVR を達成した。
- ジェノタイプ 1～3 の HCV 感染被験者が SVR を達成するにあたって、12 週間の SOF 400 mg+RBV 投与（SVR 率：56%）と 24 週間の SOF 400 mg+RBV 投与（SVR 率：52%）の有効性は同程度であった。
- ウイルス再燃が発現した被験者の割合は、12 週間の SOF+RBV 投与群（39%）と 24 週間の SOF+RBV 投与群（44%）とで同程度であった。
- S282T 突然変異（既に特定されている NS5B の SOF 関連の耐性突然変異）はベースライン、ウイルス再燃時、早期中止時点のいずれにおいても検出されなかった。NS5B の他のアミノ酸変化は、SOF に対する耐性とは関連していなかった。
- SOF+RBV 投与の忍容性は 24 週間まで良好であり、その安全性プロファイルは 12 週間投与群と 24 週間投与群とで類似していた。重大な安全性上のシグナルは認められず、臨床検査パラメータの変化は、RBV 投与時に予測される変化のみであった。

2.3 SOF+RBV 投与の第 3 相臨床試験

2.3.1 GS-US-334-0118 試験

試験の標題

日本人の未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染患者を対象として、ソホスブビル+リバビリン投与の有効性及び安全性を検討する第 3b 相多施設共同非盲検試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 治療終了 12 週間後の持続的ウイルス陰性化（HCV RNA が定量下限未満）（SVR12）を達成した割合に基づき SOF+RBV 投与の有効性を評価すること。
- 集積した安全性データに基づき SOF+RBV 投与の安全性及び忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 治療終了 4 週間後及び 24 週後に SVR を達成した被験者（SVR4 及び SVR24）の割合を評価すること。
- 治療中及び治療終了後の循環血液中の HCV RNA を評価すること
- 治療中及び治療終了後の SOF に対するウイルス学的抵抗性の発現を評価すること。

本試験の探索的目的は以下のとおりであった：

- 別途同意を取得した被験者を対象に、遺伝学的研究（ファーマコゲノミクス等）により、治療への応答、治療の忍容性を予測し得る遺伝学的マーカーを特定又はバリデーションすること。
- SOF+RBV 投与による健康関連の生活の質（QoL）への影響を評価すること。

試験デザイン

国内で進行中の本第 3b 相多施設共同非盲検試験では、未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染患者を対象に、12 週間の SOF+RBV 投与の抗ウイルス作用に関する有効性、安全性及び忍容性を評価した。

未治療被験者約 84 例及び前治療のある被験者約 50 例を本試験に組み入れることとした。本試験では全ての被験者が SOF 400 mg+RBV（体重に基づき投与量を決定）の経口投与を 12 週間受けることとした。IFN、RBV、又は既承認又は試験中の DAA による HCV 治療を受けたことが無い被験者を未治療被験者と定義し、IFN 不耐容、無効又は再燃／ブレイクスルーを前治療のある被験者と定義した。

スクリーニング時に代償性肝硬変のエビデンスを有する被験者は各グループ（即ち未治療又は前治療のある被験者）の最大 40%まで組入れ可能とした。

本試験のデザイン及び結果の詳細は試験総括報告書に記載した（第 5.3.5.2.1 項）。

試験対象集団

本試験には 20 歳以上（年齢の上限は設定しなかった）の男性又は妊娠中／授乳中でない女性の

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

ジェノタイプ2の慢性HCV患者を登録した。被験者はスクリーニング時のHCV RNA が 10^4 IU/mL以上であり、未治療又は前治療があり、肝硬変の有無が確認でき、体重 40 kg 以上であることとした。肝硬変を有する被験者の組入りに合わせ、組入れ時の血小板数は50000 / μ L 以上とした。

日本国内の20施設から全体で約134例（未治療84例、前治療あり50例）の被験者を組み入れることとした。表 2.7.3 - 26 に被験者の内訳を示した。

表 2.7.3 - 26 GS-US-334-0118 試験：被験者の内訳（スクリーニングされた被験者）

	SOF+RBV 12 Weeks		Total
	Treatment-Naive	Treatment-Experienced	
Subjects Screened	114	74	188
Screen Failure Subjects	24	11	35
Subjects Enrolled	90	63	153
Subjects Enrolled but Never Treated	0	0	0
Subjects in Full Analysis Set	90	63	153
Subjects in Safety Analysis Set	83	57	140
Subjects in Efficacy Analysis Set	83	57	140
Subjects in PK Substudy Analysis Set	3	6	9
Study Treatment Status			
On Study Treatment	0	0	0
Completed Study Treatment	83 (100.0%)	57 (100.0%)	140 (100.0%)
No HCV FU-4 Assessment	0	0	0
With HCV FU-4 but No FU-12 Assessment	62	47	109
Discontinued Study Treatment	0	0	0
Study Status			
On Study	0	0	0
Completed Study	83 (100.0%)	57 (100.0%)	140 (100.0%)
Discontinued Study	0	0	0

FU-4 = follow up Week 4, FU12 = follow up Week 12

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

Note: Safety analysis set includes subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study drug.

Note: Full analysis set includes subjects who were enrolled, received at least 1 dose of study drug, and had chronic genotype 2 HCV infection.

Note: PK substudy analysis set includes all subjects who were enrolled in the PK substudy, received at least 1 dose of study drug, and for whom at least 1 non-missing PK concentration data are reported during the intensive sampling period for SOF or its metabolites (as appropriate).

Programming Details: .../s3340118/svr4/version1/prog/t-disposit.sas v9.2 21NOV2014:10:12

Source:SVR24 CSR Table 2

有効性の結果

SOF+RBV 投与を 12 週間受けた後の SVR12 率を表 2.7.3 - 27 に示した。

有効性の主要評価項目は SVR12（治療終了 12 週後の HCV RNA が定量下限未満）であった。

SVR12 率は：

- 全体：96.4%（95%信頼区間：91.9%～98.8%）（135/140 例）
- 未治療被験者：97.6%（95%信頼区間：91.6%～99.7%）（81/83 例）
- 肝硬変のない未治療被験者：97.3%（95%信頼区間：90.7%～99.7%）（73/75 例）。肝硬変のない未治療被験者集団での SVR12 率は事前に規定した調整ヒストリカル NULL 値である 69%に対して優越性を示した（ $p < 0.001$ 、表 2.7.3 - 28）。
- 前治療のある被験者：94.7%（95%信頼区間：85.4% ～98.9%）（60/63 例）

表 2.7.3 - 27 GS-US-334-0118 試験：SVR12（有効性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
SVR12	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	135/140 (96.4%)
95% CI	91.6% to 99.7%	85.4% to 98.9%	91.9% to 98.8%

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.

Programming Details: .../s3340118/svr12/version1/prog/t-rna-svr.sas v9.2 Output file: t-rna-svr12.out 13NOV2014:09:40
Source: CSR, Table 9-1

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 28 GS-US-334-0118 試験：肝硬変のない未治療被験者での SVR12
(有効性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks
	Treatment Naive with No Cirrhosis (N = 75)
SVR12	73/75 (97.3%)
95% CI	90.7% to 99.7%
P-value (compared to 69%)	< 0.001

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-value for the comparison over adjusted historical null rate (69%) is based on a 2-sided 1-sample binomial test.

Programming Details: .../s3340118/svr12/version1/prog/t-rna-svr.sas v9.2 Output file: t-rna-svr12-cir.out

13NOV2014:09:40

Source: CSR, Table 9-2

ウイルス学的転帰を表 2.7.3 - 29 に示した。

ウイルス学的無効は 5 例 (3.6%) に見られ、全て再燃であった。4 例が治療終了後の 4 週の来院時まで再燃し、1 例は治療終了後の Week 4 と Week 12 の来院の間で再燃した。再燃した被験者のベースライン特性に傾向は認められなかった。

表 2.7.3 - 29 GS-US-334-0118 試験：ウイルス学的転帰 (有効性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
SVR12	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	135/140 (96.4%)
Overall Virologic Failure	2/83 (2.4%)	3/57 (5.3%)	5/140 (3.6%)
On-Treatment Virologic Failure	0/83	0/57	0/140
Relapse	2/83 (2.4%)	3/57 (5.3%)	5/140 (3.6%)

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: Relapse = confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit.

Note: On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed > 1 log₁₀IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Non-response (HCV RNA persistently $\geq$ LLOQ through 8 weeks of treatment).

Programming Details: .../s3340118/svr12/version1/prog/t-rna-outcome.sas v9.2 13NOV2014:09:40

Source: CSR, Table 9-3

ウイルス学的結果

ウイルス学的治療不成功となった全被験者のベースライン及び治療不成功が観察された時点の HCV 試料に対して大規模シーケンシングを行い、NS5B 全領域の解析を実施した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

本試験では、投与期間中のブレイクスルーは見られなかった。合計で5例の再燃が認められ、2例が未治療被験者、3例が治療歴のある被験者であった。これら5例の被験者のベースライン及び治療不成功となった時点のHCV試料を用いてNS5B領域のシーケンシングを行った。その結果、再燃が認められたいずれのHCV試料からもS282T変異又はNS5Bヌクレオシド阻害薬への抵抗性に関連する変異は認められなかった。全ての治療不成功の被験者について、NS5Bの薬剤感受性解析によりSOF又はRBVへの感受性の変化は認められなかった。

薬物動態の結果

既に構築されているポピュレーションPKモデルを用いて、GS-331007及びSOFのポピュレーションPK解析を実施した。ポピュレーションPK解析では、本試験で得られた全ての血漿中濃度データ（集中的サンプリング及びまばらなサンプリング）を用いて全体集団の薬物動態パラメータを求めた。全体集団の薬物動態パラメータを表2.7.3-30に示した。

表 2.7.3 - 30 GS-US-334-0118 試験：日本人 HCV 感染被験者に対する SOF 1 日 1 回投与時の定常状態における GS-331007 及び SOF の薬物動態パラメータ

PK Parameter	N	Mean (%CV)
GS-331007 AUC _{tau} (h*ng/mL)	140	10491.0 (26.9)
GS-331007 C _{max} (ng/mL)	140	824.2 (26.5)
SOF AUC _{tau} (h*ng/mL)	35	953.0 (27.8)
SOF C _{max} (ng/mL)	35	528.5 (34.2)

Source: CSR, Table 10-1

日本人被験者において年齢、性別、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無又はSVR12達成の有無によりGS-331007の薬物動態に臨床問題となる差は見られなかった。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、日本人HCV感染被験者でGS-331007の曝露がやや増加したが、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、临床上重要なものではないと考えられた。

安全性の結果

試験全体として、SOF+RBV投与は安全であり、忍容性は良好であった。被験者の75.0%（105例）が1件以上の有害事象を発現した。5%以上の被験者に見られた有害事象を表2.7.3-31に示す。最も多く報告された有害事象（上位3事象）は、鼻咽頭炎（30.7%、43例）、貧血（11.4%、16例）及び頭痛（10.0%、14例）であった。

表 2.7.3 - 31 GS-US-334-0118 試験：被験者の 5%以上に見られた有害事象
(安全性解析対象集団)

		SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
		Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		79 (73.1%)	26 (81.3%)	105 (75.0%)
NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	31 (28.7%)	12 (37.5%)	43 (30.7%)
ANAEMIA	貧血	7 (6.5%)	9 (28.1%)	16 (11.4%)
HEADACHE	頭痛	11 (10.2%)	3 (9.4%)	14 (10.0%)
MALAISE	倦怠感	8 (7.4%)	3 (9.4%)	11 (7.9%)
PRURITUS	そう痒症	5 (4.6%)	4 (12.5%)	9 (6.4%)
CONSTIPATION	便秘	5 (4.6%)	2 (6.3%)	7 (5.0%)
NAUSEA	悪心	7 (6.5%)	0	7 (5.0%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 16.1.

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: .../s3340118/svr12/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-ae5pct-pt.out 13NOV2014:09:35

Source: CSR, Table 11-5

全体として 43.6% (61 例) の被験者が 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象を発現した。被験者の 5%以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は貧血及び頭痛のみであった。本試験全体で被験者の 15.0% (21/140 例) が治験薬の投与変更又は中断に至った有害事象を発現した。これらのうち 1 例は鼻咽頭炎発現により 1 日間 SOF の投与を中断したが、その他の全ての被験者は RBV 投与の変更又は中断例であった。最も多く報告された治験薬の投与変更又は中断に至った有害事象は貧血又はヘモグロビン減少 (13.6%、19 例) であった。鼻咽頭炎、貧血及び頭痛は RBV の添付文書に記載されている事象であった。

発現した有害事象の大半が Grade 1 (軽度) 又は 2 (中等度) の事象であった。Grade 3 (重度) の有害事象を発現した被験者は 3 例 (2.1%) であり、その内訳は節足動物刺傷アレルギー、貧血及び高ビリルビン血症であった。これらのうち貧血及び高ビリルビン血症は治験薬と関連ありと判定された。Grade 4 の有害事象、死亡例又は妊娠例は見られなかった。重篤な有害事象の発現は少なく (1.4%、2/140 例)、1 件の貧血のみが治験薬と関連ありと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

65 歳未満及び 65 歳以上の年齢層別により有害事象を検討したところ、65 歳以上の被験者で有害事象の発現率が高かった。この差は、加齢に伴う被験者の状態の悪化に関連していると考えられた。肝硬変を発症している被験者での有害事象の発現率と程度は、肝硬変を発症していない被験者と同様であった。

血液学的検査値で臨床上意味のあるベースライン時からの変動は見られなかった。RBV の安全性プロファイルと一致して、ベースライン時からのヘモグロビン値の減少並びに網状赤血球数及び血小板数の増加が治験薬投与期間中に見られた。ヘモグロビン値、網状赤血球数及び血小板数の中央値は治験薬投与終了後 4 週以内にベースライン値へ回復した。また、リンパ球数の中央値

のベースライン時からの減少（RBV による影響として知られている）も見られたが、リンパ球数の中央値についても治験薬投与終了後 4 週以内にベースライン値へ回復した。好中球数については臨床上有意味のあるベースライン時からの変動は見られなかった。被験者の 12.1%（17 例）でベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった（1 例を除き治験薬投与期間中）。これらのうち 1 例（0.7%）で治験薬投与期間中のヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満となった。当該被験者では SOF 投与の変更は行われず、継続したが、RBV の用量を減少し、その後一時中断することでヘモグロビン値は増加した。輸血又はエリスロポエチンの投与を要した被験者はいなかった。

本試験では Grade 4 の血液凝固系及び血液生化学検査値異常は見られなかった。最も多く報告された Grade 3 の血液凝固系及び血液生化学検査値異常はブドウ糖増加であった。Grade 3 のブドウ糖増加は 3 例（2.1%）に見られた。Grade 3 のブドウ糖増加を発現した被験者全例がスクリーニング時に糖尿病又はブドウ糖不耐性の既往を有していた〔ヘモグロビン A_{1c}（HbA_{1c}）が 6.0%超〕。RBV による溶血反応と一致して、Grade 3 の総ビリルビン増加は Week 1 に最高となり、その後減少した。ウイルス抑制と同時期に、ALT（中央値）のベースライン時からの減少が治験薬投与期間中及び投与終了後 4 週の来院時に見られた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の結果は ALT の結果と同様であった。

本試験期間中、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍）に特記すべき変動は見られなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりであった。

- ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者への SOF+RBV による 12 週間投与により高い SVR 率（全体の SVR12 率：96.4%）が得られ、前治療歴の有無、肝硬変の有無による差はみられなかった。
- 肝硬変を発症していない未治療被験者での SVR12 率は 97.3%であり、補正したヒストリカルコントロールの SVR 率である 69%を有意に上回った（P<0.001）。
- 本試験で得られたジェノタイプ 2 の未治療又は前治療のある慢性 HCV 感染被験者での高い SVR 率は海外で実施された第 3 相臨床試験成績と類似していた。
- SVR 率が低くなることで知られている宿主の特性やウイルス学的特性のいくつかの因子（例：年齢 65 歳以上、肝硬変あり、BMI 高値、高ウイルス量、IL28B ジェノタイプ non-CC 遺伝子型）による SVR12 率への影響はなかった。
- SOF 及びその代謝物である GS-331007 の薬物動態は海外で実施された臨床試験成績と同様であり、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者での安全性又は有効性に関連する曝露-応答関係は見られなかった。
- 再燃した被験者 5 例で、HCV 変異種に SOF 又は RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性は検出されなかった。
- 投与中止に至った有害事象又は臨床検査値異常は見られず、SOF+RBV 投与は概して安全で、忍容性は良好であった。

- SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは海外で実施された第3相臨床試験と一致しており、RBV 投与で予測されるものであった。

2.3.2 P7977-1231 試験 (FISSION)

試験の標題

未治療のジェノタイプ2又は3の慢性HCV感染患者を対象として、12週間のPSI-7977 (SOF) +リバビリン投与と、24週間のPeg-IFN+リバビリン投与との間で安全性と有効性を比較検討する第3相多施設共同実薬対照ランダム化比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染患者を対象として、24週間のPeg-IFN+RBV投与に対する12週間のSOF+RBV投与の有効性〔SVR12（治療終了から12週間後のHCV RNAが定量下限未満）によって評価〕を明らかにすること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 12週間のSOF+RBV投与の安全性と忍容性を評価すること（死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、Grade3又は4の臨床検査値異常の各発現率によって評価）。
- 治療完了後の各投与群のSVR24（治療終了から24週間後のHCV RNAが定量下限未満）を明らかにすること。
- 12週間又は24週間投与中の循環血液中のHCV RNAの変化を評価すること。
- 試験中の様々な時点において、HCV RNAが定量下限未満及び検出限界未満になった被験者の割合を評価すること。
- ALTが治療中に正常化した被験者の割合を明らかにすること。
- ウイルス学的治療不成功率を報告すること。
- HCV薬剤抵抗性置換をベースライン、SOF投与中、SOF投与後に特性解析すること。

さらに、健康関連QoLに対する治療の影響を評価した。

試験デザイン

現在継続中の第3相多施設共同非盲検実薬対照ランダム化比較試験では、未治療のHCV感染患者を対象として、12週間のSOF+RBV投与群と、24週間のPeg-IFN+RBV投与群との間で、SVR12率を比較検討している。試験デザインを図2.7.3-2に示した。

適格被験者を以下の2つの投与群に1：1の比率でランダムに割り付けた：

- **SOF+RBV 投与群**：12週間のSOF 400 mg、1日1回投与+RBV（総1日投与量1000 mg又は1200 mg、分割投与）投与
- **Peg-IFN+RBV 投与群**：24週間のPeg-IFN 180 µg/週+RBV 800 mg、BID投与

未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染患者を、ジェノタイプ（2又は3）、スクリーニング時点のHCV RNA（6 log₁₀ IU/mL未満又は6 log₁₀ IU/mL以上）、肝硬変（あり又はなし）で層別化して、2つの投与群のひとつに1：1の比率でランダムに割り付けた。ジェノタイプ2又は3の

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

HCV 感染患者は約 1 : 3 の比率で登録した。

スクリーニング来院は治療前 42 日以内に実施し、その後に 12 週間の SOF+RBV 投与又は 24 週間の Peg-IFN+RBV 投与を行った。治験薬を 1 回以上投与した全被験者を対象として、治療完了後 24 週間にわたって追跡調査した。

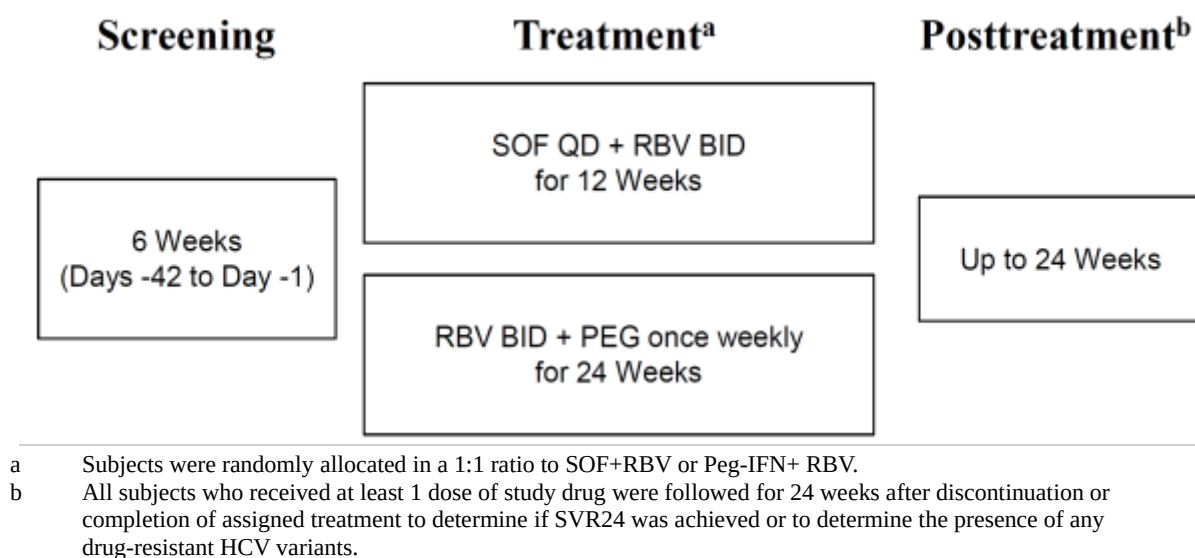


図 2.7.3 - 2 P7977-1231 試験：試験デザイン

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.1 項）。

試験対象集団

P7977-1231 試験には、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者を登録した。被験者は HCV 抗ウイルス薬による治療経験がなく、BMI が 18 kg/m² 以上の 18 歳以上の男女（妊婦・授乳婦を除く）とした。スクリーニング時点では、HCV RNA が 10⁴ IU/mL 以上であることとした。スクリーニング時点で代償性肝硬変のエビデンスが認められた被験者は最大 20%まで組入れを許可した。ランダム割付けは、HCV のジェノタイプ（2 又は 3）、スクリーニング時点の HCV RNA（6 log₁₀ IU/mL 未満又は 6 log₁₀ IU/mL 以上）、肝硬変（有／無）で層別化した。

計 500 例の被験者登録を予定し、米国、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、スウェーデン、イタリア、オランダの試験施設計 90 ヲ所で登録した。表 2.7.3 - 32 に解析対象集団別に解析患者数を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 32 P7977-1231 試験：解析対象集団別の未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染
被験者数（SVR12 評価対象集団）

Analysis Set	Description	Number of Subjects Analyzed		
		SOF+RBV	Peg-IFN+RBV	Total
Randomized Analysis Set	All subjects who were randomized into the study	263	264	527
Full Analysis Set ^a	All subjects with genotype 2, 3, or mixed 2/3 HCV infection who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug. Subjects with baseline NS5B sequencing that determined the HCV infection was of a genotype other than genotype 2 or 3 were excluded from the full analysis set.	253	243	496
Safety Analysis Set	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug	256	243	499
Per Protocol	All subjects in the full analysis set who met all eligibility criteria and who had no major protocol deviations during the study	246	231	477

a Full analysis set includes subjects with genotype 2 or 3 (or mixed genotype 2/3) HCV infection who were randomized and treated with study drug.

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 33 に被験者の内訳を示した。本試験では計 527 例の被験者をランダムに割り付けた（SOF+RBV 投与群：263 例、Peg-IFN+RBV 投与群：264 例）。ランダム割付けから治験薬投与開始までの 7 日間で、527 例中 28 例が試験を中止し、治験薬投与を全く受けなかった。この 28 例の内訳は SOF+RBV 投与群 7 例（2.7%）、Peg-IFN+RBV 投与群 21 例（8.0%）であった。したがって、本試験で治療を受けたランダム割付け被験者は計 499 例（SOF+RBV 投与群：256 例、Peg-IFN+RBV 投与群：243 例）であった。ベースラインでの配列分析の結果、3 例がジェノタイプ 1 の HCV と判明したため、この 3 例を最大の解析対象集団から除外した（SOF+RBV 投与群：253 例、Peg-IFN+RBV 投与群：243 例）。安全性解析対象集団 499 例のうち、予定どおり治験薬投与を完了した被験者は 434 例（87.0%）であった〔SOF+RBV 投与群：245 例（95.7%）、Peg-IFN+RBV 投与群：189 例（77.8%）〕。治験薬投与完了率の差は、主に SOF+RBV 投与群の方が Peg-IFN+RBV 投与群よりも、有害事象による中止率が低く（1.2% vs. 10.7%）、ウイルス学的治療不成功率が低かったこと（0.4% vs. 7.0%）に起因していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 33 P7977-1231 試験：被験者内訳（スクリーニング例）

Subject Disposition	SOF+RBV	Peg-IFN+RBV	Total
Subjects Screened			666
Subjects Rescreened			11
Screen Failure Subjects Who Were Not Randomized			139
Subjects Randomized	263	264	527
Subjects Randomized but Never Treated	7	21	28
Subjects in Safety Analysis Set ^a	256	243	499
Subjects in Full Analysis Set ^b	253	243	496
Subjects in Per Protocol Analysis Set	246	231	477
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	245 (95.7%)	189 (77.8%)	434 (87.0%)
Discontinued Study Treatment	11 (4.3%)	54 (22.2%)	65 (13.0%)
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment			
Adverse Event(s)	3 (1.2%)	26 (10.7%)	29 (5.8%)
Virologic Failure	1 (0.4%)	17 (7.0%)	18 (3.6%)
Lost to Follow-up	2 (0.8%)	5 (2.1%)	7 (1.4%)
Other	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
Consent Withdrawn	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
Death	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Study Status ^c			
On Study	216 (84.4%)	164 (67.5%)	380 (76.2%)
Completed Study	20 (7.8%)	31 (12.8%)	51 (10.2%)
Discontinued Study	20 (7.8%)	48 (19.8%)	68 (13.6%)
Reason for Premature Discontinuation of Study			
Virologic Failure	0	28 (11.5%)	28 (5.6%)
Lost to Follow-up	6 (2.3%)	9 (3.7%)	15 (3.0%)
Consent Withdrawn	4 (1.6%)	6 (2.5%)	10 (2.0%)
Other	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
Initiated Non-protocol HCV Treatment	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
Death	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

Note: Study completion summarized through last patient last 12 week post-treatment follow-up visit (23 October 2012 SOF+RBV; 15 January 2013 Peg-IFN+RBV).

Note: Subjects 310119 and 310132 at site 1239 were re-randomized as 310373 (SOF+RBV) and 310417 (Peg-IFN+RBV), respectively.

Note: Subjects 1239-310114, 1004-310079 and 1019-310006 are excluded from Full Analysis Set (HCV genotype 1 by NS5B sequencing).

a Safety analysis set includes subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.

b Full analysis set includes subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

c On study = subject still in post-treatment follow-up. Completed Study = Subject completed the 24-week posttreatment visit. Discontinued Study = subject stopped study prior to the 24-week post-treatment visit.

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 34 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。地理的地域とランダム割付け層（HCV のジェノタイプ、肝硬変の状態、スクリーニング時点の HCV RNA）に基づくと、

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

ランダム割付けは投与群を通じてバランスが取れていた。全体的にみると、安全性解析対象集団の大半の被験者（71.9%）がジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者であり、試験組入れ時点で肝硬変が認められた被験者は 20.2%、ベースラインで HCV RNA が $6 \log_{10}$ IU/mL 以上であった被験者は 57.1%であった。その他の人口統計学的特性とベースライン特性は両群間でバランスが取れていた。平均年齢は 48 歳（範囲：19～77 歳）であった。被験者の多数（65.5%）は男性であり、白人が大半を占め（87.2%）、ヒスパニック又はラテンアメリカ人以外の人種（85.6%）であった。アジア人と黒人/アフリカ系米国人は、それぞれ 5.8%、3.4%を占めた。ベースラインの平均 BMI は 28.0 kg/m^2 であり、大半の被験者（70.3%）はベースラインで $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ であった。IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型であった被験者は半数近かった（43.1%）。人口統計学的特性とベースライン疾患特性は、ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染被験者の投与群を通じて、概ねバランスが取れていた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 34 P7977-1231 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	SOF+RBV (N = 256)	Peg-IFN+RBV (N = 243)	Total (N = 499)
Age at Baseline (years)			
N	256	243	499
Mean (SD)	48 (10.8)	48 (11.4)	48 (11.0)
Median	50	50	50
Q1, Q3	41, 56	40, 56	40, 56
Min, Max	20, 72	19, 77	19, 77
Sex			
Male	171 (66.8%)	156 (64.2%)	327 (65.5%)
Female	85 (33.2%)	87 (35.8%)	172 (34.5%)
Race			
Black or African American	12 (4.7%)	5 (2.1%)	17 (3.4%)
White	223 (87.1%)	212 (87.2%)	435 (87.2%)
Asian	14 (5.5%)	15 (6.2%)	29 (5.8%)
American Indian/ Alaska Native/ First Nations	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
Hawaiian or Pacific Islander	2 (0.8%)	6 (2.5%)	8 (1.6%)
Other	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Other Race, Specify			
Black and White	1 (100%)	0	1 (50%)
South American	0	1 (100%)	1 (50%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	41 (16.0%)	31 (12.8%)	72 (14.4%)
Not Hispanic or Latino	215 (84.0%)	212 (87.2%)	427 (85.6%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²) ^a			
N	256	243	499
Mean (SD)	28.0 (5.49)	28.0 (5.81)	28.0 (5.64)
Median	27.1	27.3	27.2
Q1, Q3	24.1, 30.7	23.7, 31.0	23.9, 31.0
Min, Max	17.3, 50.8	18.8, 52.1	17.3, 52.1
Baseline Body Mass Index Category ^a			
< 30 kg/m ²	179 (69.9%)	172 (70.8%)	351 (70.3%)
≥ 30 kg/m ²	77 (30.1%)	71 (29.2%)	148 (29.7%)

Note: Baseline value is the last available value on or prior to the first dose date of study regimen.

a Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg)]/(Height (m)²].

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 4.1

有効性の結果

表 2.7.3 - 35 にウイルス学的転帰を示した。SOF+RBV 投与群の SVR12 率は 67.2%（95%信頼区間：61.0%～72.9%）であり、Peg-IFN+RBV 投与群の SVR12 率（66.7%、95%信頼区間：60.4%～72.6%）に対して非劣性であった。層で調整した SVR12 率の差（95%信頼区間）は 0.3%（-7.5%～8.0%）であった。この群間差（すなわち SOF+RBV 投与群 - Peg-IFN+RBV 投与群）の両側 95%

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

信頼区間下限は、事前に規定した非劣性域（-15%）よりも高値であった。

ウイルス学的治療不成功が認められた被験者は、SOF+RBV 投与群の被験者計 75 例（29.6%）であり、ほとんど（75 例中 74 例）がウイルス再燃によるもので、主に治療後 Week 4 の来院までに認められた。SOF+RBV 投与群の 1 例では、Week 8 に治療中のウイルス学的治療不成功が認められたが、薬物動態の結果で薬物濃度が検出不能であったことから、Week 8 及び EOT（すなわち治療中の Week 12）時点又は前後での SOF の服薬不遵守が示唆された。

Peg-IFN+RBV 投与群では、64 例（26.3%）が全般的ウイルス学的治療不成功に陥り、Peg-IFN+RBV 投与群のウイルス学的治療不成功事象の大半（64 例中 46 例）はウイルス再燃によるものであり、主に治療後 Week 4 又は 8 の来院時に発現していた。治療中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合は、Peg-IFN+RBV 投与群（7.4%、18 例）の方が、SOF+RBV 投与群（0.4%、1 例；上記）よりも高かった。

表 2.7.3 - 35 P7977-1231 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	SOF+RBV (N = 253)	Peg-IFN+RBV (N = 243)	SOF+RBV vs Peg-IFN+RBV Prop Diff (95% CI) ^{b,c}
SVR12	170/253 (67.2%)	162/243 (66.7%)	0.3% (-7.5% to 8.0%)
Overall Virologic Failure	75/253 (29.6%)	64/243 (26.3%)	3.3% (-4.6% to 11.2%)
Relapse ^a	74/249 (29.7%)	46/217 (21.2%)	
On-Treatment Virologic Failure ^c	1/253 (0.4%)	18/243 (7.4%)	
Other ^d	8/253 (3.2%)	17/243 (7.0%)	

Prop Diff = difference in proportions

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

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

b For SVR12, difference in proportions and associated 95% CI are calculated based on stratum-adjusted MH proportions.

c For virologic failure, the 95% CI on the difference is based on the exact method (standardized statistic and inverting two 1-sided tests).

d Other = Subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 10

ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、SVR12 率は SOF+RBV 投与群（97.1%）の方が Peg-IFN+RBV 投与群（77.6%）よりも高値であり、層で調整した SVR12 率の差は 19.1%（95%信頼区間：7.4%～30.7%）であった。その他の全てのサブグループについてみると、SVR12 率に関する投与群間差の 95%信頼区間は 0 を越えていた。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、SVR12 率は SOF+RBV 投与群（55.7%）と Peg-IFN+RBV 投与群（62.5%）とで同程度であり、層で調整した SVR12 率の差は-6.9%（95%信頼区間：-16.6%～2.9%）であった。

双方の投与群を対象として、被験者報告評価項目（QoL）に対する治療効果を SF-36 健康調査票によって Day 1、Week 12、治療終了時点、治療後 Week 12 の各来院時に評価した。Peg-IFN+RBV 投与群に対してのみ、Week 24 にも SF-36 による治療中評価を行った。複合身体成分スコアのベースライン平均値は、SOF+RBV 投与群 98 例（47.3）と Peg-IFN+RBV 投与群 97 例（49.0）とで同程度であった。Week 12 に群間差が認められ、身体成分スコアの平均値は、SOF+RBV 投与群 83

例 (47.9)の方が Peg-IFN+RBV 投与群 89 例 (43.8) よりも高かった [ベースラインからの変化量の群間差について $p < 0.001$ (Wilcoxon の順位和検定)]。EOT 来院時に評価しても、この差は一貫していた (SOF+RBV 投与群 85 例 : 47.7、Peg-IFN+RBV 投与群 73 例 : 44.1、ベースラインからの変化量の群間差について $p < 0.001$)。治療後 Week 12 の来院時では、差は認められなかった (ベースラインからの変化量の群間差について $p = 0.11$)。

複合精神成分スコアのベースライン平均値は、SOF+RBV 投与群 98 例 (49.5) と Peg-IFN+RBV 投与群 97 例 (49.0) とで同程度であった。Week 12 に群間差が認められ、精神成分スコアの平均値は、SOF+RBV 投与群 83 例 (47.1) の方が Peg-IFN+RBV 投与群 89 例 (42.9) よりも高かった (ベースラインからの変化量の群間差について $p = 0.041$)。EOT 来院時に評価しても、この差は一貫していた (SOF+RBV 投与群 85 例 : 46.6、Peg-IFN+RBV 投与群 73 例 : 41.6、ベースラインからの変化量の群間差について $p = 0.012$)。治療後 Week 12 の来院時では、差は認められなかった (ベースラインからの変化量の群間差について $p = 0.43$)。

ウイルス学的結果

SOF+RBV 投与を受けたが、ウイルス学的治療不成功又は早期中止のために SVR12 を達成しなかった被験者 79 例を耐性解析集団 (RAP) に組み入れ、この 79 例中 75 例から NS5B の全配列データを入手し、残り 4 例からは NS5B の部分的配列データを入手した。NS5B における SOF 関連突然変異 S282T は、大規模シーケンシング法によっても、集団シーケンシング法によっても検出されなかった。被験者 3 例以上から検出された他の NS5B 置換は 29 個であった。しかし、検討したこれらの置換のいずれもが、SOF や RBV に対する感受性変化とは相関していなかった。さらに、NS5B のアミノ酸置換計 129 個を評価した被験者 59 例を対象として、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で HCV 試料を採取したところ、SOF や RBV に対する感受性低下は認められなかった。したがって、今回の試験で SVR12 を達成しなかった被験者を対象として、大規模シーケンシング法、集団シーケンシング法、薬剤感受性解析を行った結果、SOF や RBV に対する薬剤耐性は特定されなかった。

安全性の結果

本試験での SOF+RBV 投与の忍容性は良好であり、SOF+RBV 投与の全般的安全性プロファイルは Peg-IFN+RBV 投与よりも好ましいものであった。具体的には、有害事象 (SOF+RBV 群 85.9%、Peg-IFN+RBV 群 95.9%)、Grade 3 以上の有害事象 (SOF+RBV 群 7.0%、Peg-IFN+RBV 群 18.5%)、Grade 2 以上の有害事象 (SOF+RBV 群 40.2%、Peg-IFN+RBV 群 68.7%)、治療薬と関連のある有害事象 (SOF+RBV 群 71.5%、Peg-IFN+RBV 群 93.8%)、治験薬の完全中止をもたらした有害事象 (SOF+RBV 群 1.2%、Peg-IFN+RBV 群 11.9%)、及び治験薬の休薬又は用量変更をもたらした有害事象 (SOF+RBV 群 9.8%、Peg-IFN+RBV 群 26.7%) の発現率は、SOF+RBV 群の方が Peg-IFN+RBV 群よりも低値であった。表 2.7.3 - 36 に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を示した。両投与群で最も多く認められた有害事象は疲労であり、SOF+RBV 投与群 92 例 (35.9%)、Peg-IFN+RBV 投与群 134 例 (55.1%) であった。その他の最も多く認められた有害事象 (すなわち、いずれかの投与群の被験者の 10%以上に発現した有害事象) の発現率は全て、SOF+RBV 投与群の方が Peg-IFN+RBV 投与群よりも低値であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 36 P7977-1231 試験：各投与群の 5%以上の被験者でみられた有害事象
(安全性解析対象集団)

Adverse Events by Preferred Term	SOF+RBV (N = 256)	Peg-IFN+RBV (N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any AE	220 (85.9%)	233 (95.9%)
Fatigue 疲労	92 (35.9%)	134 (55.1%)
Headache 頭痛	64 (25.0%)	108 (44.4%)
Nausea 悪心	46 (18.0%)	70 (28.8%)
Insomnia 不眠症	31 (12.1%)	70 (28.8%)
Rash 発疹	23 (9.0%)	43 (17.7%)
Diarrhoea 下痢	23 (9.0%)	42 (17.3%)
Irritability 易刺激性	25 (9.8%)	40 (16.5%)
Decreased Appetite 食欲減退	17 (6.6%)	44 (18.1%)
Myalgia 筋肉痛	21 (8.2%)	40 (16.5%)
Pruritus そう痒症	19 (7.4%)	42 (17.3%)
Dizziness 浮動性めまい	27 (10.5%)	33 (13.6%)
Influenza Like Illness インフルエンザ様疾患	7 (2.7%)	44 (18.1%)
Arthralgia 関節痛	15 (5.9%)	35 (14.4%)
Chills 悪寒	7 (2.7%)	43 (17.7%)
Anaemia 貧血	20 (7.8%)	28 (11.5%)
Depression うつ病	14 (5.5%)	34 (14.0%)
Cough 咳嗽	19 (7.4%)	21 (8.6%)
Vomiting 嘔吐	17 (6.6%)	23 (9.5%)
Pyrexia 発熱	6 (2.3%)	33 (13.6%)
Dyspnoea 呼吸困難	18 (7.0%)	20 (8.2%)
Pain 疼痛	5 (2.0%)	30 (12.3%)
Alopecia 脱毛症	12 (4.7%)	21 (8.6%)
Dry Skin 皮膚乾燥	11 (4.3%)	22 (9.1%)
Neutropenia 好中球減少症	0	30 (12.3%)
Back Pain 背部痛	9 (3.5%)	20 (8.2%)
Anxiety 不安	11 (4.3%)	16 (6.6%)
Dry Mouth 口内乾燥	10 (3.9%)	14 (5.8%)
Oropharyngeal Pain 口腔咽頭痛	14 (5.5%)	10 (4.1%)
Thrombocytopenia 血小板減少症	0	23 (9.5%)
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	13 (5.1%)	5 (2.1%)
Injection Site Reaction 注射部位反応	0	17 (7.0%)
Injection Site Erythema 注射部位紅斑	0	14 (5.8%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class, and once for each AE preferred term.

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

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 16

重篤な有害事象はいずれの投与群でもまれであったが、その発現率は SOF+RBV 投与群 (2.7%、7 例/8 件)の方が Peg-IFN+RBV 群 (1.2%、3 例/6 件)よりも高かった。全ての重篤な有害事象はそれぞれ被験者 1 例のみから報告されており、事象の種類についての明確なパターンは認められなかった。本試験の被験者のうち、死亡は 2 例報告された。1 例は SOF+RBV 投与群の被験者であり、試験 Day 1 にコカイン・ヘロイン中毒のために死亡した。治験薬の投与の有無は不明であった。もう 1 例は Peg-IFN+RBV 投与群の被験者であり、治療後 Day 62 (すなわち試験治療下での発現として集計する期間外)に脳新生物 (治験薬の最終投与から 41 日後に診断)のために死亡した。

双方の投与群の臨床検査値異常は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。全体的にみると、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、SOF+RBV 投与群 (それぞれ 13.0%、1.2%)の方が Peg-IFN+RBV 投与群 (それぞれ 32.2%、8.7%)よりも低値であった。具体的に記すと、以下の Grade 3 又は 4 の異常の発現率は SOF+RBV 投与群の方が低値であった: 好中球数 (SOF+RBV 投与群: 0%、Peg-IFN+RBV 投与群: 14.9%)、リンパ球数 (SOF+RBV 投与群: 0%、Peg-IFN+RBV 投与群: 11.2%)、血小板数 (SOF+RBV 投与群: 0%、Peg-IFN+RBV 投与群: 7.4%)、総 WBC (SOF+RBV 投与群: 0%、Peg-IFN+RBV 投与群: 4.5%)。RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン減少と網状赤血球数増加が双方の投与群に認められた。いずれかのグレード (すなわち Grade 1~4) のヘモグロビン異常の発現率は、SOF+RBV 投与群 (55.5%)の方が Peg-IFN+RBV 投与群 (63.6%)よりも低値であった。試験中、ベースライン後にヘモグロビン値が < 10 g/dL になった被験者の割合は、SOF+RBV 投与群 (9.1%)の方が Peg-IFN+RBV 投与群 (14.5%)よりも低値であり、ベースライン後にヘモグロビン値が < 8.5 g/dL になった被験者は両群共にほとんど認められなかった (SOF+RBV 投与群: 0.4%、Peg-IFN+RBV 投与群: 1.7%)。

総ビリルビン増加は、SOF+RBV 投与群 (2.4%)で最も多く報告された Grade 3 の血清生化学異常であったが、Peg-IFN+RBV 投与群 (0.8%)からはあまり多く報告されなかった。このことは Peg-IFN+RBV 投与群の方が、RBV の総投与量 (800 mg/日)が少ないことに起因していると考えられる。Peg-IFN+RBV 投与群において、最も多く報告された Grade 3 の生化学異常は ALT 増加 (3.7%)であったが、SOF+RBV 投与群において、Grade 3 又は 4 の ALT 増加が発現した被験者は認められなかった。Grade 4 の血清生化学パラメータの結果は両群共にまれであった。Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加が発現した被験者は、SOF+RBV 投与群 2 例 (0.8%)、Peg-IFN+RBV 投与群 1 例 (0.4%)であった。これらの SOF+RBV 投与群 2 例中 1 例は、クレアチンキナーゼ増加のために治療を中止した。本被験者のクレアチンキナーゼ値は試験組入れ前から高値であり、治療後期間中も散発的に増加した (治療後 Week 24 のもう 1 件の Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加など)。Grade 4 のリパーゼが発現した被験者は、Peg-IFN+RBV 投与群 2 例 (0.8%)、SOF+RBV 投与群 1 例 (0.4%)であり、これらの異常は症状と関連しておらず、臨床的に重要であるとはみなされなかった。

本試験中にバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の著明な変化は認められなかった。治療中の BMI 減少量は、Peg-IFN+RBV 投与群 (-1.3)の方が SOF+RBV 投与群 (-0.2)よりも大きかった。

結論

SVR12 のデータを反映している中間解析試験報告書に基づく結論は以下のとおりである：

- 本試験は事前に規定した有効性の主要評価項目を満たしていることから、12 週間の SOF+RBV 投与時の全 SVR12 率（67.2%）は、24 週間の Peg-IFN+RBV 投与時の全 SVR12 率（66.7%）に対して非劣性であることが示された [層で調整した全 SVR12 率の差（95% 信頼区間）：0.3（-7.5-8.0%）]。
- 24 週間の Peg-IFN+RBV 投与（標準療法）と比べて、12 週間の SOF+RBV 投与での投与期間が短かったが、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、応答率は SOF+RBV 投与群の方が高く、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、応答率は Peg-IFN+RBV 投与群と SOF+RBV 投与群とで同程度であった。
- ウイルス抑制作用は SOF+RBV 投与群の方が Peg-IFN+RBV 投与群よりも速やかであった。
- SVR12 を達成しなかった被験者の HCV 変種を検査したところ、SOF や RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性も検出されなかった。
- 12 週間の SOF+RBV 投与の忍容性は概ね良好であり、その安全性プロファイルは、有害事象（グレード不問）、Grade 3 以上の有害事象、治療薬と関連のある有害事象、治験薬の完全中止、休薬又は投与量の変更をもたらした有害事象、の総発現率の観点から見て、24 週間の Peg-IFN+RBV 投与よりも優れていた。
- SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは、RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと類似しており、SOF は更なる安全性上のシグナルも、特殊な安全性上のシグナルももらさないと考えられる。

2.3.3 GS-US-334-0107（POSITRON）試験

治験の標題

IFN に忍容性なし、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思のないジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象として、GS-7977（SOF）+リバビリン投与を 12 週間行い、その有効性と安全性を検討する第 3 相多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりである：

- SOF+RBV 投与群と SOF プラセボ+RBV プラセボ投与群の有効性を SVR12 率によって比較検討すること。
- 集計した安全性データを検討することによって、SOF+RBV 投与群とプラセボ対照群との間で、安全性と忍容性を比較検討すること。

本試験の副次目的は以下のとおりである：

- SVR4 と SVR24 を達成した被験者の割合を明らかにすること。
- 治療中及び治療中止後の循環血液中の HCV RNA の動態を評価すること。
- 治療中及び治療中止後の SOF に対するウイルス抵抗性の発現を評価すること。

さらに、健康関連 QoL での治療効果を評価した。

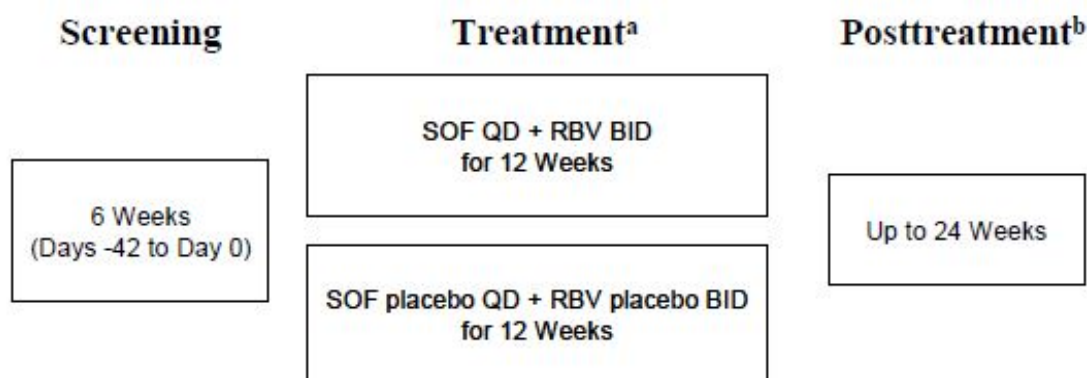
試験デザイン

進行中の本第 3 相多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験では、IFN に忍容性なし、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思がなかったジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象として、SOF+RBV 投与を 12 週間行い、その有効性と安全性を評価した。

図 2.7.3 - 3 に試験デザインを示した。適格被験者を以下の 2 つの群のひとつに 3 : 1 の比率でランダムに割り付けた：

- SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV（総 1 日投与量 1000 mg 又は 1200 mg、分割投与）投与（SOF+RBV）
- SOF プラセボ、1 日 1 回投与+RBV プラセボ分割投与

ランダム割付けはスクリーニング時点の肝硬変の有無で層別化した。計 240 例の被験者をランダムに割り付ける予定とした（SOF+RBV 投与群：180 例、プラセボ投与群：60 例）。治療期間は 12 週間とした。全例が治療後 Week 4 の来院を完了した（治療期間不問）。治療後 Week 4 の来院時点で、HCV RNA が定量下限未満であった被験者の場合、ウイルス再燃が確認されなければ、治療後 Week 12 と Week 24 の来院を予定した。



a Subjects were randomly allocated in a 3:1 ratio to SOF+RBV or matching placebo.

b All subjects completed a posttreatment Week 4 visit regardless of treatment duration. Subjects with HCV RNA < LLOQ at posttreatment Week 4 completed posttreatment Week 12 and posttreatment Week 24 visits unless a confirmed viral relapse occurred.

図 2.7.3 - 3 GS-US-334-0107 試験：試験デザイン

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.2 項）。

試験対象集団

今回の試験では、IFN に忍容性なし（IFN 投与期間が 12 週間以内で、1 件以上の有害事象のために IFN を中止）、内科合併症のために IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思なし（本試験の同意署名の 3 ヶ月超前に IFN 中心レジメンを辞退）のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者を登録した。被験者は BMI が 18 kg/m² 以上で 18 歳以上の男女（妊婦・授乳婦を除く）とした。スクリーニング時点で HCV RNA が 10⁴ IU/mL 以上とした。スクリーニング時点で代償性肝硬変のエビデンスが認められた被験者は最大 20%まで組入れを許可した。ランダム割付けは肝

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

硬変の有無で層別化した。

計 240 例の被験者登録を予定し（SOF+RBV 投与群：180 例、SOF プラセボ+RBV プラセボ投与群：60 例）、米国（プエルトリコを含む）、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドの試験施設 54 ヲ所で登録した。表 2.7.3 - 37 に解析対象集団別に解析対象被験者数を示した。

表 2.7.3 - 37 GS-US-334-0107 試験：解析対象集団別のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者数（SVR12 評価対象集団）

Analysis Set	Description	Number of Subjects Analyzed		
		SOF+RBV	Placebo	Total
Randomized Analysis Set	All subjects who were randomized into the study	209	71	280
Full Analysis Set	All subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug	207	71	278
Safety Analysis Set	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug	207	71	278

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 38 に被験者の内訳を示した。ランダム割付け被験者 280 例のうち、安全性解析対象集団と最大の解析対象集団に組み入れた被験者は 278 例（SOF+RBV 投与群：207 例、プラセボ投与群：71 例）であり、残り 2 例は誤って SOF+RBV 投与群にランダム割り付けされたが、治験薬は投与されなかった。安全性解析対象集団 278 例のうち、治験薬を中止した被験者は 9 例（3.2%）であり、その内訳は SOF+RBV 投与群 6 例（2.9%）、プラセボ投与群 3 例（4.2%）であった。治験薬の中止理由は、有害事象 [SOF+RBV 投与群 4 例（1.9%）、プラセボ投与群 3 例（4.2%）]、追跡不能 [SOF+RBV 投与群 2 例（1.0%）] であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 38 GS-US-334-0107 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Subject Disposition	SOF+RBV	Placebo	Total
Subjects Randomized	209	71	280
Subjects Randomized but Never Treated	2	0	2
Subjects in Safety Analysis Set ^a	207	71	278
Subjects in Full Analysis Set ^b	207	71	278
Study Treatment Status			
Completed Study Drug	201 (97.1%)	68 (95.8%)	269 (96.8%)
Discontinued Study Drug	6 (2.9%)	3 (4.2%)	9 (3.2%)
Reason for Premature Discontinuation of Study Drug			
Adverse Event	4 (1.9%)	3 (4.2%)	7 (2.5%)
Lost to Follow-Up	2 (1.0%)	0	2 (0.7%)
Study Status			
On Study ^c	164 (79.2%)	0	164 (59.0%)
Discontinued Study ^d	43 (20.8%)	71 (100.0%)	114 (41.0%)
Reason for Premature Discontinuation of Study			
Efficacy Failure	38 (18.4%)	71 (100.0%)	109 (39.2%)
Death	2 (1.0%)	0	2 (0.7%)
Lost to Follow-Up	2 (1.0%)	0	2 (0.7%)
Subject Withdrew Consent	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

a Safety analysis set included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

b Full analysis set included subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

c On Study = Subject still in posttreatment follow-up.

d Discontinued Study = Subject stopped study prior to the 24-week posttreatment visit.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 39 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。人口統計学的特性は両群類似していた。安全性解析対象集団の被験者の大半は白人（91.4%）、ヒスパニック/ラテンアメリカ人以外の人種（89.2%）であり、平均年齢は 52 歳（範囲：21～75 歳）であった。約 2/3（66.5%）の被験者が BMI < 30 kg/m² であった。ベースラインの疾患特性も両群類似していた。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合（51.4%）とジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の割合（48.6%）は同程度であった。ベースラインの全体の HCV RNA の平均値（標準偏差）は 6.3 (0.77) log₁₀ IU/mL で、ベースラインでは大半の被験者（69.8%）が HCV RNA が 6 log₁₀ IU/mL 以上であり、ほとんどの被験者（81.3%）には HCV に対する前治療歴がなかった。IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型であった被験者は、ほぼ半数（45.3%）であった。IFN 療法を受ける意思なし、IFN が不適格、IFN に忍容性なしの被験者の割合は、それぞれ 47.5%、43.5%、9.0%であった。ベースラインで ALT が基準値上限の 1.5 倍超であった被験者は半数超（57.2%）であった。肝硬変被験者は約 16% であった。人口統計学的特性は、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者群とジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者群とで概ね類似していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 39 GS-US-334-0107 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の特性
(安全性解析対象集団)

Characteristic	SOF+RBV (N = 207)	Placebo (N = 71)	Total (N = 278)
Age at Baseline (years)			
N	207	71	278
Mean (SD)	52 (9.9)	52 (8.2)	52 (9.5)
Median	53	54	54
Q1, Q3	47, 58	49, 57	47, 58
Min, Max	21, 75	28, 67	21, 75
Sex			
Male	117 (56.5%)	34 (47.9%)	151 (54.3%)
Female	90 (43.5%)	37 (52.1%)	127 (45.7%)
Race			
Black or African American	9 (4.3%)	4 (5.6%)	13 (4.7%)
White	188 (90.8%)	66 (93.0%)	254 (91.4%)
Asian	7 (3.4%)	1 (1.4%)	8 (2.9%)
American Indian/Alaska Native/First Nations	2 (1.0%)	0	2 (0.7%)
Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	19 (9.2%)	11 (15.5%)	30 (10.8%)
Not Hispanic or Latino	188 (90.8%)	60 (84.5%)	248 (89.2%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²)			
N	207	71	278
Mean (SD)	28.2 (5.51)	28.0 (5.60)	28.2 (5.52)
Median	27.8	27.3	27.6
Q1, Q3	24.4, 31.1	23.2, 32.0	24.2, 31.1
Min, Max	18.2, 52.9	19.7, 43.0	18.2, 52.9
Baseline Body Mass Index Category			
< 30 kg/m ²	136 (65.7%)	49 (69.0%)	185 (66.5%)
≥ 30 kg/m ²	71 (34.3%)	22 (31.0%)	93 (33.5%)

Note: Body Mass Index = [Weight (kg)/(Height (m)²)].

Note: Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 4

有効性の結果

表 2.7.3 - 40 にウイルス学的転帰を示した。SVR12 を達成した被験者の割合は、SOF+RBV 投与群（77.8%、95%信頼区間：71.5%～83.2%）の方がプラセボ投与群（0%、95%信頼区間：0.0%～5.1%）よりも統計学的に有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。さらに、SVR4 を達成した被験者の割合も、SOF+RBV 投与群（83.1%）の方がプラセボ投与群（0%）よりも高値であった。SOF+RBV 投与群で再燃した被験者は計 42 例（20.3%）であり、ほとんどの再燃（42 例中 32 例）は治療後 Week 4 の来院までに発現していた。治療中のウイルス学的治療不成功が発現した被験者は SOF+RBV 投与群には認められなかった。プラセボ投与群 71 例では、SVR4 や SVR12 を達成した

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

被験者は認められなかった。サブグループ解析の結果、SVR12率はジェノタイプ2のHCV感染被験者群（92.7%）の方が、ジェノタイプ3のHCV感染被験者群（61.2%）よりも高値であり、肝硬変を発症していない被験者群（80.7%）の方が、肝硬変被験者群（61.3%）よりも高値であることが示された。肝硬変被験者群のSVR12率に差が認められたのは、ジェノタイプ3のHCV感染被験者のみであり、ジェノタイプ2のHCV感染被験者では、SVR12率は肝硬変被験者群（94.1%）と肝硬変を発症していない被験者群（92.4%）とで同程度に高かった。

表 2.7.3 - 40 GS-US-334-0107 試験：ウイルス学的転帰
(最大の解析対象集団)

			SOF+RBV vs Placebo
	SOF+RBV (N = 207)	Placebo (N = 71)	Proportion Difference Adjusted for Stratum (95% CI)
SVR12	161/207 (77.8%)	0/71	77.3% (71.0% to 83.6%)
Overall Virologic Failure ^a	42/207 (20.3%)	69/71 (97.2%)	-76.9% (-83.1% to -68.4)
Relapse ^b	42/205 (20.5%)	0/0	—
Study Drug Completer	40/201 (19.9%)	0/0	—
Study Drug Noncompleter	2/4 (50.0%)	0/0	—
On-Treatment Virologic Failure ^c	0/207	69/71 (97.2%)	—
Other ^d	4/207 (1.9%)	2/71 (2.8%)	—

Note: For SVR12, difference in proportions and associated 95% CI were calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

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

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

a Overall Virologic Failure = subjects who did not achieve SVR12

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

c On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed $> 1 \log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Nonresponse (HCV RNA persistently $\geq$ LLOQ through 8 weeks of treatment).

d Other = Subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 10

被験者報告評価項目（QoL）に対する治療効果を SF-36 健康調査票で評価した。投与期間中（ベースラインから Week 12）、SF-36 の 8 つの評価尺度、精神成分スコア、身体成分スコアが双方の投与群で減少した。SOF+RBV 投与群についてみると、身体機能評価尺度、日常役割機能（身体）、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康評価尺度に関して、ベースラインと Week 12 の間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。ほとんどの評価尺度のスコアは、Week 12 から治療後 Week 4 にかけて両群で改善した。しかし、日常役割機能（身体）と社会生活機能の評価尺度は、ベースラインから治療後 Week 4 にかけて統計学的有意に減少した（それぞれ $p = 0.004$, $p = 0.002$ ）。この統計学的有意性は臨床的重大性と相関していないと考えられ、多重比較の対照が存在していないことを踏まえると、注意深く解釈する必要があるが、一部の評価尺度のスコアが治

療後 Week 4 まで継続的に低値であったことには、SOF+RBV 投与群の有害事象（疲労、不眠症、貧血、呼吸困難、易刺激性、関節痛、うつ病など）の負担が関与している可能性がある。

ウイルス学的結果

RAP には SVR12 を達成しなかった被験者 41 例を組み入れ、このうち 40 例から配列データ入手することができた。大規模シーケンシング法又は集団シーケンシング法の結果、いずれの被験者からも NS5B における SOF 関連突然変異及び RBV 関連突然変異は特定されなかった。被験者 3 例以上に認められた他の NS5B 置換は 5 個であった。これらの 5 件の置換のいずれも、SOF や RBV に対する感受性の変化とは関係していなかった。さらに、NS5B の他のアミノ酸変化が認められた被験者 19 例を対象として、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で HCV 試料を採取したところ、SOF や RBV に対する感受性低下は認められなかった。したがって、今回の試験において、SVR12 を達成しなかった被験者を対象とした大規模シーケンシング法、集団シーケンシング解析、薬剤感受性解析からは、SOF や RBV に対する抵抗性関連突然変異は特定されなかった。

安全性の結果

表 2.7.3 - 41 にいずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した有害事象を示した。双方の投与群の大半の被験者に有害事象が 1 件以上発現した。SOF+RBV 投与群では、発現率が最も高かった有害事象の多く（疲労、不眠症、貧血など）は、RBV 投与時に既に観測されているものであった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 41 GS-US-334-0107 試験：被験者の 5%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

Adverse Events by Preferred Term		SOF+RBV (N = 207)	Placebo (N = 71)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event		185 (89.4%)	55 (77.5%)
Fatigue	疲労	91 (44.0%)	17 (23.9%)
Nausea	悪心	46 (22.2%)	13 (18.3%)
Headache	頭痛	43 (20.8%)	14 (19.7%)
Insomnia	不眠症	39 (18.8%)	3 (4.2%)
Pruritus	そう痒症	23 (11.1%)	6 (8.5%)
Rash	発疹	18 (8.7%)	6 (8.5%)
Dizziness	浮動性めまい	19 (9.2%)	5 (7.0%)
Diarrhoea	下痢	19 (9.2%)	4 (5.6%)
Decreased Appetite	食欲減退	7 (3.4%)	7 (9.9%)
Anaemia	貧血	27 (13.0%)	0
Vomiting	嘔吐	11 (5.3%)	5 (7.0%)
Anxiety	不安	13 (6.3%)	4 (5.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	19 (9.2%)	1 (1.4%)
Irritability	易刺激性	19 (9.2%)	1 (1.4%)
Arthralgia	関節痛	16 (7.7%)	1 (1.4%)
Depression	うつ病	15 (7.2%)	1 (1.4%)
Abdominal Pain	腹痛	6 (2.9%)	4 (5.6%)
Cough	咳嗽	11 (5.3%)	2 (2.8%)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	5 (2.4%)	4 (5.6%)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	5 (2.4%)	4 (5.6%)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, Version 15.0.

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

Note: Data included to last dose date of study regimen plus 30 days.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 16

ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象はまれであり、いずれの基本語の有害事象も 2 例以下の被験者に孤発していた。Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は、SOF+RBV 投与群から報告されなかった。

試験治療下での死亡は報告されなかった。重篤な有害事象の種類又は発現時間に特定の傾向は認められなかった。試験治療下で発現した重篤な有害事象 20 件は、いずれかの投与群の被験者 13 例から報告され、このうち治験薬と「関連あり」と治験責任医師がみなした重篤な有害事象は 2 件（SOF+RBV 投与群の被験者 1 例の末梢性浮腫と湿疹）のみであった。この 2 件の重篤な有害事象は共に治験薬の最終投与から 28 日後に報告された。

治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象は、SOF+RBV 投与群の 5 例（2.4%）で 8 件、プラセボ投与群の 3 例（4%）で 4 件報告された。治験薬の投与中止に至った個々の有害事象のうち、2 例以上に発現した有害事象はなかった。中止に至った有害事象のほとんどは、治験薬と「関

連なし」とみなされており、重症度は Grade 2 又は 3 であった。治験薬中止に至り、治験薬と「関連あり」とみなされた有害事象は、SOF+RBV 投与群の被験者 2 例がそれぞれ 1 件 [不眠症と貧血（本有害事象は RBV の中止のみもたらし、SOF 投与は継続され、SVR12 を達成した）] 発現した。プラセボ投与群の 1 例は、中止に至った有害事象が 2 件発現し、この 2 件の有害事象は共に治験薬と「関連あり」とみなされた。治験薬の休薬又は投与量の変更をもたらした有害事象が発現した被験者は、SOF+RBV 投与群では 29 例 (14.0%)、プラセボ投与群では 0 例であった。SOF+RBV 投与群では、治験薬の休薬又は投与量の変更をもたらした有害事象のうち、最も多く報告されたものは貧血、ヘモグロビン減少、疲労であった。

ほとんどの臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群 (22.5%、主に ALT 増加と AST 増加) の方が SOF+RBV 投与群 (14.1%、主にヘモグロビン減少) よりも高値であった。Grade 4 の臨床検査値異常が認められた被験者は 3 例 (SOF+RBV 投与群：2 例、プラセボ投与群：1 例) であったが、いずれも一過性であり、試験治療の完了に影響を及ぼすことなく、治療後 Week 4 の来院までにベースライン値に回復していた。

RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン減少と網状赤血球数増加が SOF+RBV 投与群の治療中に認められた。SOF+RBV 投与群において、Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者は計 20 例 (9.7%) であり、ヘモグロビン < 10 g/dL の被験者は 15 例 (7.3%)、ヘモグロビン < 8.5 g/dL の被験者は 2 例 (1.0%) であった。ヘモグロビンと網状赤血球の中央値は、治療後 Week 4 の来院までにベースライン値に回復した。SOF+RBV 投与群では、リンパ球数の中央値がベースラインから緩徐に減少し、治療後 Week 4 の来院時点でもベースライン値未満であった。SOF+RBV 投与群では、血小板数の中央値がベースラインから緩徐に増加したが、治療後 Week 4 の来院までにベースライン値に回復した。リンパ球数減少と血小板数増加は RBV 投与と関連している^{8, 9, 10}。プラセボ投与群では、血液学的パラメータの問題となる変化は認められなかった。

SOF+RBV 投与は、プラセボ投与と比べて、生化学パラメータに影響を及ぼさなかったが、予測されていた総ビリルビン増加は例外である。その理由は、総ビリルビン値の上昇は、RBV 関連の溶血性貧血の予測される作用だからである。SOF+RBV 投与群において、最も多く報告された Grade 3 の臨床検査値異常は、総ビリルビン増加とリパーゼ増加（共に 2.4%）、血清ブドウ糖増加 (1.5%) であった。プラセボ投与群において、最も多く報告された Grade 3 の臨床検査値異常は、血清ブドウ糖増加 (5.6%)、リパーゼ増加 (1.4%) であった。SOF+RBV 投与群において、Grade 4 の臨床検査値異常は血清ブドウ糖増加と血清ナトリウム減少であった。Grade 4 の血清ナトリウム減少は、Grade 3 の有害事象として報告されたが、治験責任医師の考えによると、治験薬と「関連なし」、被験者の併用薬と「関連あり」であった。Grade 4 の臨床検査値異常は全て（プラセボ投与群の 1 例の Grade 4 の AST 増加を含む）一過性であり、治療後 Week 4 の来院までにベースライン値に回復した。全被験者が治験薬投与を完了した。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、BMI）の著明な変化は試験中に報告されなかった。

結論

SVR12 のデータを反映している中間解析試験報告書に基づく結論は以下のとおりである：

- INF に忍容性なし、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思なしのジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF+RBV 投与を 12 週間行ったところ、77.8%の SVR12 率を達成した。プラセボ投与群と比較した結果、これらの結果は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。
- IFN に忍容性なし、IFN が不適格、又は IFN 療法を受ける意思なしであるため、他の治療選択肢がないジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の治療法として、SOF+RBV 投与は有効であった。
- ウイルス学的治療不成功に陥った被験者の HCV 試料からは、SOF や RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性も検出されなかった。
- SOF+RBV 投与の忍容性は概ね良好であり、試験治療下での死亡はなく、治療関連重篤な有害事象、有害事象による中止、Grade 3 又は 4 の有害事象、臨床検査値異常はほとんど認められなかった。双方の群から最も多く報告された有害事象は疲労であった。ほとんどの有害事象及び臨床検査値異常は、重症度が軽度又は中等度であった。RBV 投与に関連して予測される有害事象及び臨床検査値異常を除くと、SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは、プラセボの安全性プロファイルと類似している。
- SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは、RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと類似しており、SOF 投与は更なる安全性上のシグナルも、特殊な安全性上のシグナルももたらさないと考えられる。

2.3.4 GS-US-334-0108 (FUSION) 試験

試験の標題

前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象として、12 週間又は 16 週間の GS-7977 (SOF) +リバビリン投与を行い、その有効性と安全性を検討する第 3 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりである：

- SVR12 を達成した被験者の割合を評価することによって、各投与群における SOF+RBV 投与の有効性を検討すること。
- 集積した安全性データを検討することによって、各投与群における SOF+RBV 投与の安全性と忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりである：

- Week 4 の SVR (SVR4) 及び Week 24 の SVR (SVR24) を達成した被験者の割合を各投与群で検討すること。
- 治療中及び治療中止後の循環血液中の HCV RNA 動態を各投与群で評価すること。

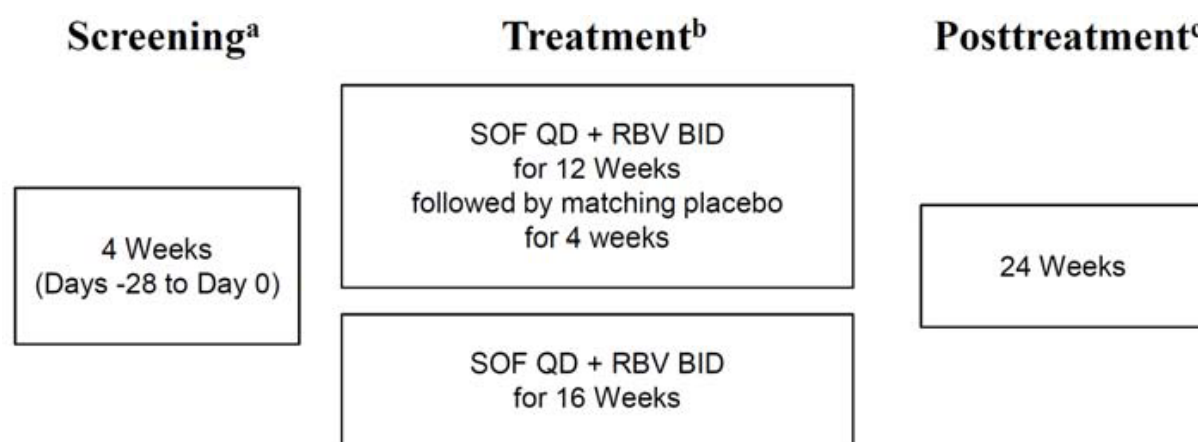
- 治療中及び治療中止後の SOF に対するウイルス抵抗性の発現を各投与群で評価すること。さらに、健康関連 QoL での治療効果を評価した。

試験デザイン

本試験は進行中の第 3 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験であり、IFN 中心レジメンによる前治療が不成功に終わったジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間又は 16 週間の SOF+RBV 投与の有効性と安全性を評価している。適格被験者を以下の 2 つの投与群のひとつに 1:1 の比率でランダムに割り付けた：

- 12 週間の SOF+RBV 投与群：**12 週間の SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV（総 1 日投与量 1000 mg 又は 1200 mg、分割投与）投与後、4 週間の SOF プラセボ、1 日 1 回投与+RBV プラセボ（分割投与）投与を実施。
- 16 週間の SOF+RBV 投与群：**16 週間の SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV（総 1 日投与量 1000 mg 又は 1200 mg、分割投与）投与を実施。

図 2.7.3 - 4 に試験デザインを示した。ランダム割付けは、スクリーニング時点の肝硬変の有無、及び HCV のジェノタイプ（2 又は 3）で層別化した。ランダム化された被験者の約 30%が肝硬変被験者となるように登録を管理した。治療期間は 16 週間とした。全例が治療後 Week 4 の来院を完了した（治療期間不問）。治療後 Week 4 の来院時点で、HCV RNA が定量下限未満であった被験者の場合、ウイルス再燃が確認されなければ、治療後來院の全てを完了するよう義務付けた。



- a The screening window could have been extended to 42 days for subjects requiring biopsy or in extenuating circumstances.
- b Subjects were randomly allocated in a 1:1 ratio to SOF+RBV for 12 weeks followed by a matching placebo for 4 weeks or SOF+RBV for 16 weeks.
- c All subjects completed a posttreatment Week 4 visit regardless of treatment duration. Subjects with HCV RNA < LLOQ at the posttreatment Week 4 visits completed posttreatment visits at Weeks 8, 12, 20, and 24 unless a confirmed relapse was determined.

図 2.7.3 - 4 GS-US-334-0108 試験：試験デザイン

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.3 項）。

試験対象集団

本試験には前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者を登録した。被験者は

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

12 週間以上の IFN 投与 (RBV 投与下又は非投与下) による前治療が不成功に終わった (前治療無効又は再燃/ブレイクスルーに分類)、BMI が 18 kg/m^2 以上の 18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦は除く) とした。スクリーニング時点では、HCV RNA が 10^4 IU/mL 以上であることとした。スクリーニング時点で代償性肝硬変のエビデンスが認められた被験者は最大 30%まで組入れを許可した。ランダム割付けは HCV のジェノタイプ (2 又は 3)、及び肝硬変 (あり又はなし) で層別化した。

計 200 例の被験者を予定し (12 週間の SOF+RBV 投与群: 100 例、16 週間の SOF+RBV 投与群: 100 例)、米国 (プエルトリコを含む)、カナダ、ニュージーランドの試験施設計 57 ヲ所で登録した。表 2.7.3 - 42 に解析対象集団別に解析被験者数を示した。

表 2.7.3 - 42 GS-US-334-0108 試験: 解析対象集団別のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者数 (SVR12 評価対象集団)

Analysis Set	Description	Number of Subjects Analyzed		
		SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 16 Week	Total
Randomized Analysis Set	All subjects who were randomized into the study	103	99	202
Full Analysis Set	All subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug.	100	95	195
Safety Analysis Set	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug	103	98	201

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 43 に被験者の内訳を示した。ランダム割付け被験者 202 例のうち、治験薬を全く投与されなかった被験者 1 例は安全性解析対象集団と最大の解析対象集団から除外した。安全性解析対象集団の被験者 6 例は最大の解析対象集団から除外した。その理由は、その後の NS5B の配列分析の結果、ジェノタイプ 1 の HCV 感染と判明し、スクリーニング時点の LiPA によってジェノタイプ 2 の HCV 感染ではないことが判明したからである。治療を行ったランダム割付け被験者 201 例のうち、有害事象のために治験薬が完全中止された被験者は 1 例 (0.5%) (12 週間の SOF+RBV 投与群のプラセボ投与中) のみであった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 43 GS-US-334-0108 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Subject Disposition	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Total
Subjects Screened			277
Screen Failure Subjects			75
Subjects Randomized	103	99	202
Subjects Randomized but Never Treated ^a	0	1	1
Subjects in Safety Analysis Set ^b	103	98	201
Subjects in Full Analysis Set ^{c,d}	100	95	195
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	102 (99.0%)	98 (100.0%)	200 (99.5%)
Discontinued Study Treatment	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment			
Adverse Event	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Study Status ^e			
On Study	51 (49.5%)	70 (71.4%)	121 (60.2%)
Discontinued Study	52 (50.5%)	28 (28.6%)	80 (39.8%)
Reason for Premature Discontinuation of Study			
Efficacy Failure	49 (47.6%)	28 (28.6%)	77 (38.3%)
Lost To Follow-Up	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
Subject Withdrew Consent	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

a One subject was randomized but not treated and was excluded from both the safety and full analysis set.

b Safety analysis set includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

c Full analysis set includes subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

d Six subjects had HCV RNA genotype 1 according to NS5B sequencing result and were excluded from the full analysis set.

e Discontinued Study = Subject stopped study prior to the 24-week post-treatment visit; On Study = Subject still in posttreatment follow up.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 3

表 2.7.3 - 44 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。その他の人口統計学的特性とベースライン疾患特性は両群間で概ねバランスが取れていた。安全性解析対象集団の被験者の大半（63.2%）はジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者であり、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者は 33.8%、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は 3.0%であった。ベースラインの全体の HCV RNA の平均値（標準偏差）は 6.5（0.65）log₁₀ IU/mL であり、ベースラインではほとんどの被験者（72.6%）が HCV RNA が 6 log₁₀ IU/mL 以上であった。IFN 中心レジメンによる前治療不成功の内訳は、再燃/ブレイクスルーが 75.1%、無効が 24.9%であった。大半（69.7%）の被験者の IL28B ジェノタイプは non-CC 遺伝子型（CT 又は TT）であり、IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型の被験者は 30.3%であった。全体的に見ると、肝硬変被験者は 34.0%であった。被験者の大半（59.2%）はベースラインで ALT 値が基準値上限の 1.5 倍超であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 44 GS-US-334-0108 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）

Characteristics	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks (N = 103)	SOF+RBV 16 Weeks (N = 98)	Total (N = 201)
Age at Baseline (Years)			
N	103	98	201
Mean (SD)	54 (7.7)	54 (7.8)	54 (7.8)
Median	56	55	56
Q1, Q3	51, 59	50, 58	51, 59
Min, Max	30, 69	24, 70	24, 70
Sex			
Male	73 (70.9%)	67 (68.4%)	140 (69.7%)
Female	30 (29.1%)	31 (31.6%)	61 (30.3%)
Race			
Black or African American	5 (4.9%)	1 (1.0%)	6 (3.0%)
White	88 (85.4%)	86 (87.8%)	174 (86.6%)
Asian	7 (6.8%)	5 (5.1%)	12 (6.0%)
American Indian/ Alaska Native/ First Nations	1 (1.0%)	3 (3.1%)	4 (2.0%)
Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Other	2 (1.9%)	2 (2.0%)	4 (2.0%)
Race, Other Specify			
Aboriginal/White	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Half White, Half Black	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
North African and White	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Patient Declines to Disclose Ethnicity Details	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	10 (9.7%)	8 (8.2%)	18 (9.0%)
Not Hispanic or Latino	93 (90.3%)	89 (90.8%)	182 (90.5%)
Declined to Disclose	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²) ^a			
N	103	98	201
Mean (SD)	28.1 (4.73)	28.8 (4.62)	28.5 (4.68)
Median	27.1	28.5	27.8
Q1, Q3	24.5, 30.7	26.2, 31.8	25.3, 31.2
Min, Max	19.2, 43.4	19.5, 44.0	19.2, 44.0
Baseline Body Mass Index Category ^a			
< 30 kg/m ²	74 (71.8%)	62 (63.3%)	136 (67.7%)
≥ 30 kg/m ²	29 (28.2%)	36 (36.7%)	65 (32.3%)

Note: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

^a Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg)/(Height (m)²].

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 4

有効性の結果

表 2.7.3 - 45 にウイルス学的転帰を示した。全体的にみると、SVR12 を達成した被験者の割合は、

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

12 週間の SOF+RBV 投与群では 50.0% (100 例中 50 例)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 72.6% (95 例中 69 例) であった。12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群の SVR12 率は共に、NULL 値 (25%) よりも統計学的に有意に高値であった ($p < 0.001$)。SVR12 率は 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が、より短い期間である 12 週間の SOF+RBV 投与群よりも高値であった。SVR12 に到達した被験者の割合に関する群間差 (12 週間の SOF+RBV 投与群 - 16 週間の SOF+RBV 投与群) は -23.4% (95%信頼区間: -35.4% ~ -11.4%) であり、16 週間の SOF+RBV 投与が支持される結果となった。この差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。

治療中のウイルス学的治療不成功は、いずれの投与群の被験者にも認められなかった。12 週間の SOF+RBV 投与群において、再燃が見られた被験者は 47 例 (47.0%) であり、その内訳は実薬投与中止から 4 週間以内の再燃 43 例、治療後 Week 4~12 の再燃 4 例であった。同様に、16 週間の SOF+RBV 投与群において、再燃が見られた被験者は 26 例 (27.4%) であり、その内訳は治療後 Week 4 までの再燃 22 例、治療後 Week 4~12 の再燃 4 例であった。

表 2.7.3 - 45 GS-US-334-0108 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks (N=100)	SOF+RBV 16 Weeks (N=95)	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks vs. SOF+RBV 16 Weeks Prop Diff (95% CI)
SVR12 ^a	50/100 (50.0%)	69/95 (72.6%)	-23.4% (-35.4% to -11.4%)
Overall Virologic Failure ^b	47/100 (47.0%)	26/95 (27.4%)	19.6% (6.0% to 32.9%)
Relapse ^c	47/100 (47.0%)	26/95 (27.4%)	
Study Drug Completer	46/99 (46.5%)	26/95 (27.4%)	
Study Drug Non-Completer	1/1 (100.0%)	0/0	
On-Treatment Virologic Failure ^d	0/100	0/95	
Other ^e	3/100 (3.0%)	0/95	

Prop Diff = difference in proportions

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

a For SVR12, difference in proportions and associated 95% CI are calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

b For virologic failure, the 95% CI on the difference is based on the exact method (standardized statistic and inverting two 1-sided tests).

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

d On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed $>1 \log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Non-response (HCV RNA persistently $\geq$ LLOQ through 8 weeks of treatment).

e Other = Subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 10

事前に規定したサブグループ解析の結果、SVR12 率に関する 12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群との差は、全被験者集団で認められた差と一致しており、ほとんど（全てではないが）のサブグループにおいて、12 週間の SOF+RBV 投与よりも 16 週間の SOF+RBV 投与が支持されていることが示された。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者において、SVR12 率は 12 週間の SOF+RBV 投与群 (86.1%) と 16 週間の SOF+RBV 投与群 (93.8%) とで同程度であっ

たが、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者において、SVR12 率は 16 週間の SOF+RBV 投与群 (61.9%) の方が、12 週間の SOF+RBV 投与群 (29.7%) よりも高値であった。SVR12 に関するサブグループ解析 (年齢、人種、ベースラインの BMI、IL28B ジェノタイプ、HCV 前治療に対する反応) を各投与群で行った結果、SVR12 率は概ね同程度と判明した。12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群の双方において、SVR12 率はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者群の方が、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者群よりも高値であり、また女性群の方が男性群よりも高値であった。12 週間の SOF+RBV 投与群において、SVR12 率は肝硬変を発症していない被験者群 (60.9%) の方が肝硬変被験者群 (30.6%) よりも高値であったが、この差は 16 週間の SOF+RBV 投与群では顕著ではなかった (76.2% vs. 65.6%)。

本試験で採用した健康関連 QoL の質問票 (SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F、WPAI : C 型肝炎) では、被験者報告評価項目 (QoL) に対する治療効果を以下の時点で評価した : ベースライン、Week 4、Week 12、Week 16、治療後 Week 4、治療後 Week 8、治療後 Week 12 の各来院。実薬投与期間中、SF-36 の 8 つのドメインスコア、精神成分スコア、身体成分スコアのベースラインからの減少が概して両群で認められた。概して、CLDQ-HCV、FACIT-F、WPAI : C 型肝炎に関して、2 つの投与群間に有意差は認められなかった。

ウイルス学的結果

RAP には SVR12 を達成しなかった被験者 77 例 (ジェノタイプ 3 : 66 例、ジェノタイプ 2 : 7 例、ジェノタイプ 1 : 4 例) を組み入れた。大規模シーケンシングの結果は NS5B 全領域の塩基配列データとして 77 例中 70 例から、282 部位近傍の断片データとして 77 例中 5 例から得られたさらに、集団シーケンシング法により NS5B の 282 部位近傍の断片データが他の 2 例からも得られた。したがって、RAP では、計 77 例の被験者から NS5B 配列が得られた。NS5B における SOF 関連突然変異 (S282T) は、大規模シーケンシング法によっても (77 例中 75 例)、集団シーケンシング法によっても (77 例中 2 例)、いずれの被験者からも検出されなかった。被験者 3 例以上に認められた NS5B 変異は 11 個であった。しかし、これらの変異を示した分離株を分析した結果、SOF や RBV に対する感受性変化は認められなかった。したがって、今回の試験で SVR12 を達成しなかった被験者を対象とした、大規模シーケンシング法、集団シーケンシング法、薬剤感受性解析からは、SOF や RBV に対する耐性変異は特定されなかった。

安全性の結果

12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群の双方の大半の被験者において有害事象が 1 件以上報告された。有害事象 (種類不問)、Grade 3 又は 4 の有害事象、治療関連有害事象の発現率は両群同程度であった。

表 2.7.3 - 46 にいずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した有害事象を示した。12 週間の SOF+RBV 投与群において、全有害事象及び治療薬と関連のある有害事象のうち、最も多く報告された 3 種類の有害事象は疲労、頭痛、悪心であった。16 週間の SOF+RBV 投与群において、全有害事象及び治療薬と関連のある有害事象のうち、最も多く報告された 3 種類の有害事象は疲労、頭痛、不眠症であった。疲労、悪心、不眠症は、RBV 投与時に既に観測されている。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 46 GS-US-334-0108 試験：いずれかの群で 5%以上の被験者で見られた有害事象
(安全性解析対象集団)

Adverse Event by Preferred Term	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks (N = 103)	SOF+RBV 16 Weeks (N= 98)
Number (%) of Subjects Experiencing Any AE	92 (89.3%)	86 (87.8%)
疲労	46 (44.7%)	46 (46.9%)
頭痛	26 (25.2%)	32 (32.7%)
不眠症	21 (20.4%)	28 (28.6%)
悪心	22 (21.4%)	20 (20.4%)
易刺激性	15 (14.6%)	11 (11.2%)
咳嗽	10 (9.7%)	13 (13.3%)
下痢	15 (14.6%)	6 (6.1%)
関節痛	11 (10.7%)	9 (9.2%)
発疹	7 (6.8%)	12 (12.2%)
そう痒症	12 (11.7%)	7 (7.1%)
不安	8 (7.8%)	9 (9.2%)
筋肉痛	8 (7.8%)	9 (9.2%)
筋痙縮	8 (7.8%)	8 (8.2%)
貧血	11 (10.7%)	4 (4.1%)
食欲減退	9 (8.7%)	5 (5.1%)
呼吸困難	8 (7.8%)	5 (5.1%)
挫傷	4 (3.9%)	8 (8.2%)
うつ病	6 (5.8%)	6 (6.1%)
皮膚乾燥	7 (6.8%)	5 (5.1%)
腹痛	6 (5.8%)	5 (5.1%)
浮動性めまい	6 (5.8%)	5 (5.1%)
上気道感染	6 (5.8%)	5 (5.1%)
背部痛	5 (4.9%)	5 (5.1%)
味覚異常	3 (2.9%)	6 (6.1%)
疼痛	4 (3.9%)	5 (5.1%)
消化不良	6 (5.8%)	3 (3.1%)
便秘	2 (1.9%)	5 (5.1%)
注意力障害	6 (5.8%)	1 (1.0%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

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

Note: Data included to last dose date of study regimen (including placebo) + 30 days.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 16

ほとんどの有害事象の重症度は、Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 8 例（7.8%）、16 週間の SOF+RBV 投与群では 3 例（3.1%）であった。複数の被験者から報告された Grade 3 の有害事象は、悪性肝新生物と貧血のみであった。Grade 3 の悪性肝新生物が報告された被験者は、12 週間の

SOF+RBV 投与群では 3 例 (2.9%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 0 例であった。Grade 3 の貧血が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 2 例 (1.9%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 0 例であった。Grade 4 (生命を脅かす) の有害事象が発現した被験者は、16 週間の SOF+RBV 投与群の 1 例のみであった。この有害事象はアヘンの過量投与であり、重篤であると報告された。

本試験中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 5 例 (4.9%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 3 例 (3.1%) であった。複数の被験者から報告された重篤な有害事象は悪性肝新生物のみであった。治験責任医師の考えによると、重篤な有害事象は全て治験薬と「関連なし」であった。本試験で治療を早期に中止した被験者は 1 例のみであった。本被験者は 12 週間の SOF+RBV 投与群の 1 例であり、12 週間の実薬投与を完了した後、発熱と腹痛のために Day 87 (プラセボ投与中) に投与を中止した。これらの有害事象は重篤な有害事象 (入院、悪性肝新生物の診断) でもあったが、治験責任医師は、治験薬と「関連なし」と考えた。

臨床検査値異常の大半の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (19.4%、20 例) と 16 週間の SOF+RBV 投与群 (19.4%、19 例) とで同程度であった。Grade 4 の臨床検査値異常はほとんど認められず、その発現率は 12 週間の SOF+RBV 投与群 (3.9%、4 例) と 16 週間の SOF+RBV 投与群 (1.0%、1 例) とで同程度であった。Grade 4 の臨床検査値異常は一過性であり、試験治療の完了に影響を及ぼすことなく、治療後 Week 4 の来院までにベースライン値に回復していた。

双方の投与群の実薬投与期間に、ヘモグロビン減少と網状赤血球数増加が認められたが、これらは RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致していた。Grade 3 のヘモグロビン減少が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 10 例 (9.7%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 11 例 (11.2%)、ヘモグロビン値 < 10 g/dL が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 11 例 (10.7%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 5 例 (5.1%)、ヘモグロビン値 < 8.5 g/dL が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 2 例 (1.9%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 0 例であった。ヘモグロビンと網状赤血球の中央値は、治験薬 (実薬) の最終投与から 4 週間以内にベースライン値に回復した。リンパ球数の中央値は両群共にベースラインから緩徐に減少し、治験薬 (実薬) の最終投与から 4 週間以内にベースライン値に回復した。血小板数の中央値は両群共にベースラインから緩徐に増加したが、治験薬 (実薬) の最終投与から 4 週間以内にベースライン値に回復した。

ALT、リパーゼ、血清ブドウ糖 (高血糖)、総ビリルビン (高ビリルビン血症) の Grade 3 の生化学臨床検査値異常が報告され、国際標準化比 (INR) 及びリパーゼの Grade 4 の凝固・生化学臨床検査値異常が報告された。双方の投与群から最も多く報告された Grade 3 又は 4 の凝固・生化学臨床検査値異常は血清ブドウ糖増加であった。Grade 3 の血清ブドウ糖増加が報告された被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 6 例 (5.8%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 5 例 (5.1%) であった。

Grade 3 の ALT 増加が発現した被験者は、16 週間の SOF+RBV 投与群の 2 例のみであり、それぞれ治験薬の最終投与から 26 日後、28 日後に発現し、ウイルス再燃と関連していた。HCV RNA

の減少と一致して、ALT の中央値のベースラインからの減少が双方の投与群の治療期間中及び治療後 Week 4 の来院時に認められた。ALT のベースラインからの変化量の中央値は、12 週間の SOF+RBV 投与群では-27~-50 U/L、16 週間の SOF+RBV 投与群では-30~-54 U/L であった。AST の臨床検査の結果は、ALT の結果と類似していた。Grade 3 の総ビリルビン増加が発現した被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群 2 例、及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 2 例であり、それぞれ Week 1 に発現した。その後、総ビリルビン値は Week 2 (3 例) 又は Week 8 (1 例) までに Grade 3 未満に減少した。RBV 関連の溶血と一致して、総ビリルビンの中央値が双方の投与群でベースラインから増加し、Week 1 にピーク値をとった (12 週間の SOF+RBV 投与群の中央値 : 1.0 mg/dL、16 週間の SOF+RBV 投与群の中央値 : 1.0 mg/dL)。総ビリルビンの中央値は Week 4 までにベースライン値に減少し (12 週間の SOF+RBV 投与群の中央値 : 0.7 mg/dL、16 週間の SOF+RBV 投与群の中央値 : 0.8 mg/dL)、実薬投与期間中は概ねベースライン値を維持した。

本試験中にバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数) の著明な変化は報告されなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりである：

- 前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象として、12 週間又は 16 週間の SOF+RBV 投与を行ったところ、SVR12 率はそれぞれ 50.0%、72.6% となった。SVR 率のヒストリカルコントロール (25%) と比較検討したところ、これらの結果は統計学的に有意であった (両群共に $p < 0.001$)。
- SOF+RBV 投与の結果、強力かつ迅速な HCV RNA 抑制が認められた。治療中のウイルス学的治療不成功が発現した被験者は認められなかった。
- SOF+RBV 投与の治療期間を 12 週間から 16 週間に延長した結果、SVR12 率が上昇したが ($p < 0.001$)、これは主にジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に対する効果によるものであり、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者に対する効果はあまり顕著ではなかった。
- SVR12 を達成しなかった被験者の HCV 株を解析したところ、SOF や RBV に対する耐性変異又は薬剤耐性も検出されなかった。
- 本試験の SOF+RBV 投与の忍容性は概ね良好であり、死亡は認められず、SOF+RBV 投与中の中止もなく、重篤な有害事象はほとんど発現せず、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常もほとんど認められなかった。治療期間を 16 週間に延長しても、有害事象や臨床検査値異常の全発現率及び重症度の観点から見て、本レジメンの安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。
- SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは、RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと類似しており、SOF 投与は更なる安全性上のシグナルも、特殊な安全性上のシグナルももたらさないと考えられる。

2.3.5 GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験

試験の標題

未治療及び前治療を有するジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象として、12 週間の GS-7977 (SOF) +リバビリン投与の有効性及び安全性を検討する第 3 相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 治療終了 12 週間後の持続的なウイルス陰性化 (SVR12) を達成した割合に基づき SOF+RBV 投与の有効性を検討すること。
- 集積した安全性データに基づき SOF+RBV 投与の安全性及び忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった：

- 治療終了 4 週間後及び 24 週後に SVR を達成した被験者 (SVR4 及び SVR24) の割合を評価すること。
- 過去の治療歴に基づく SOF+RBV 投与の有効性を評価すること。
- 治療中及び治療終了後の循環血液中の HCV RNA を評価すること
- 治療中及び治療終了後の SOF に対するウイルス学的抵抗性の発現を評価すること。

本試験の探索的目的は以下のとおりであった：

- 別途同意を取得した被験者を対象に、遺伝学的研究 (ファーマコゲノミクス等) により、病態、治療への応答、治療の忍容性を予測し得る遺伝学的マーカーを特定又はバリデーションすること。
- 治療による生活の質 (QoL) への影響を評価すること。

試験デザイン

本第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験では、欧州での未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象として、SOF+RBV 投与の安全性、忍容性及び抗ウイルス作用に関する有効性を両剤のプラセボ投与と比較検討した。

本試験は当初、適格被験者を、SOF の 1 日 1 回 400 mg 投与及び RBV の 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を分 2 投与群とプラセボ群 (SOF のプラセボ 1 日 1 回及び RBV のプラセボ 1 日 2 回投与) に 4 : 1 の割合で割り付けた。

本試験の治療薬投与期間中に、ジェノタイプ 3 の HCV 感染へはより長期投与することで治療のベネフィットが得られるという GS-US-334-0108 (FUSION) 試験での成績が得られたことに基づき、試験実施計画書を改訂した (試験実施計画書 改訂 2)。試験実施計画書の改訂では、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者には SOF+RBV 投与を 12 週から 24 週に延長することとし、SOF+RBV の 12 週投与を完了していない被験者に適用した。開始当初の試験デザインを図 2.7.3 - 5 に、改訂後の試験デザインを GT = genotype; PBO = placebo; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE = treatment experienced; TN = treatment naive

図 2.7.3 - 6 に示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

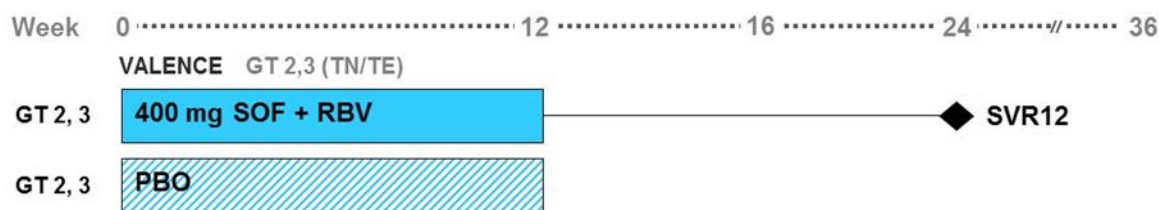
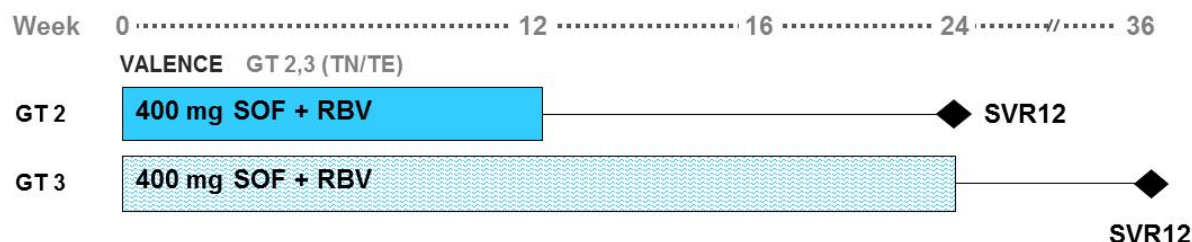


図 2.7.3 - 5 GS-US-334-0133 試験：開始当初の試験デザイン



GT = genotype; PBO = placebo; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE = treatment experienced; TN = treatment naive

図 2.7.3 - 6 GS-US-334-0133 試験：変更後の試験デザイン

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第 5.3.5.1.4 項）。

試験対象集団

本試験には未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 患者を登録した。被験者は 18 歳以上の男女、スクリーニング時の HCV RNA が 10^4 IU/mL 以上であることとした。また、HCV に対して未治療（IFN による治療歴なし）又は前治療があり（IFN 不耐容又は治療無効）、肝硬変の有無が確認でき、BMI が 18 kg/m^2 以上であることとした。IFN 不耐容は、スクリーニングの 3 ヶ月以上前に、治験実施計画書に規定した IFN 毒性に関連する状態のうち 1 つ以上の発現又は明らかな悪化のために、IFN 含有レジメンによる治療を 12 週間以内に中止した被験者と定義した。

有効性の結果

表 2.7.3 - 47 にウイルス学的転帰を示した。SOF+RBV 投与を 12 週間受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、SVR12 率は全体集団及び全ての部分集団において高かった（表 2.7.3 - 48）。この結果は主要第 3 相臨床試験で 12 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者に見られた応答率と一致した。SOF+RBV 投与を 12 週間受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での再燃率は低かった（6.8%）。SOF+RBV 投与を 12 週間受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では治療中のウイルス学的無効は認められなかった。

12 週間の SOF+RBV 投与を受けた少数のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者での SVR12 率は低く（27.3%）、第 3 相臨床試験の結果と一致した。

投与期間を 24 週間まで延長することで、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者における SVR12 率は 84.0%と著明に改善し、これまでに SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

における最も高い SVR12 率となった。24 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の再燃率は 13.7%であり、第 3 相臨床試験で同レジメンの 12 週間又は 16 週間投与を受けた被験者での再燃率（全体で 37.8%～68.9%の範囲）と比べて低かった。SVR4 評価時と SVR12 評価時との間での再燃率の関係は、主要第 3 相臨床試験で見られたものと同様であった。これらの結果はジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では SOF+RBV 治療期間を 24 週間とすべきであることを示唆するものであった。

表 2.7.3 - 47 GS-US-334-0133 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	GT2 SOF+RBV 12 wks (N=73)	GT3 SOF+RBV 12 wks (N=11)	GT3 SOF+RBV 24 wks (N=250)
SVR12	68/73 (93.2%)	3/11 (27.3%)	210/250 (84.0%)
Overall Virologic Failure	5/73 (6.8%)	6/11 (54.5%)	35/250 (14.0%)
Relapse	5/73 (6.8%)	6/11 (54.5%)	34/249 (13.7%)
Study Drug Completer	5/73 (6.8%)	5/8 (62.5%)	33/245 (13.5%)
Study Drug Non-Completer	0/0	1/3 (33.3%)	1/4 (25.0%)
On-Treatment Virologic Failure	0/73	0/11	1/250 (0.4%)
Other	0/73	2/11 (18.2%)	5/250 (2.0%)

GT = genotype

Source: Synoptic CSR, Table 4

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 48 GS-US-334-0133 試験：部分集団別の SVR12（最大の解析対象集団）

	GT2 SOF+RBV 12 wks (N=73)	GT3 SOF+RBV 12 wks (N=11)	GT3 SOF+RBV 24 wks (N=250)
Overall	68/73 (93.2%)	3/11 (27.3%)	210/250 (84.0%)
95% CI	84.7% to 97.7%	6.0% to 61.0%	78.9% to 88.3%
Sex			
Male	37/40 (92.5%)	1/6 (16.7%)	122/155 (78.7%)
95% CI	79.6% to 98.4%	0.4% to 64.1%	71.4% to 84.9%
Female	31/33 (93.9%)	2/5 (40.0%)	88/95 (92.6%)
95% CI	79.8% to 99.3%	5.3% to 85.3%	85.4% to 97.0%
Baseline HCV RNA			
< 6 log ₁₀ IU/mL	13/16 (81.3%)	2/4 (50.0%)	69/72 (95.8%)
95% CI	54.4% to 96.0%	6.8% to 93.2%	88.3% to 99.1%
≥ 6 log ₁₀ IU/mL	55/57 (96.5%)	1/7 (14.3%)	141/178 (79.2%)
95% CI	87.9% to 99.6%	0.4% to 57.9%	72.5% to 84.9%
IL28B			
CC	24/24 (100.0%)	2/4 (50.0%)	75/86 (87.2%)
95% CI	85.8% to 100.0%	6.8% to 93.2%	78.3% to 93.4%
Non-CC	44/49 (89.8%)	1/7 (14.3%)	135/164 (82.3%)
95% CI	77.8% to 96.6%	0.4% to 57.9%	75.6% to 87.8%
Prior HCV Treatment Experience			
Naive	31/32 (96.9%)	0/2	98/105 (93.3%)
95% CI	83.8% to 99.9%	0.0% to 84.2%	86.7% to 97.3%
Experienced	37/41 (90.2%)	3/9 (33.3%)	112/145 (77.2%)
95% CI	76.9% to 97.3%	7.5% to 70.1%	69.5% to 83.8%
Prior HCV Treatment Experience and Cirrhosis Status			
Naive, Non-Cirrhotic	29/30 (96.7%)	0/2	86/92 (93.5%)
95% CI	82.8% to 99.9%	0.0% to 84.2%	86.3% to 97.6%
Naive, Cirrhotic	2/2 (100.0%)	0/0	12/13 (92.3%)
95% CI	15.8% to 100.0%		64.0% to 99.8%
Experienced, Non-Cirrhotic	30/33 (90.9%)	3/7 (42.9%)	85/100 (85.0%)
95% CI	75.7% to 98.1%	9.9% to 81.6%	76.5% to 91.4%
Experienced, Cirrhotic	7/8 (87.5%)	0/2	27/45 (60.0%)
95% CI	47.3% to 99.7%	0.0% to 84.2%	44.3% to 74.3%
Treatment Experience Classification			
IFN Intolerant	3/3 (100.0%)	0/0	10/10 (100.0%)
95% CI	29.2% to 100.0%		69.2% to 100.0%
Non-Response	9/10 (90.0%)	2/4 (50.0%)	30/41 (73.2%)
95% CI	55.5% to 99.7%	6.8% to 93.2%	57.1% to 85.8%
Relapse/Breakthrough	25/28 (89.3%)	1/5 (20.0%)	72/94 (76.6%)
95% CI	71.8% to 97.7%	0.5% to 71.6%	66.7% to 84.7%

GT = genotype

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

Source: Synoptic CSR, Table 5

安全性の結果

未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者に対する 12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 投与は概して安全で、忍容性は良好であった。治療期間を 12 週から 24 週へ延長することによる SOF+RBV 投与の安全性プロファイルの変化は見られなかった。各投与群の大部分の被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、発現率は実薬投与群（85.7%～91.2%）でプラセボ群（71.8%）より高かった。Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は投与群間で同様であり、SOF+RBV 12 週間投与群で最も低かった（それぞれ 3.6%及び 0%）。いずれの投与群でも投与中止に至る有害事象の発現率は低く（0.4%～1.2%）、本試験で死亡は認められなかった。本試験で 12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 投与を受けた被験者に発現した有害事象及び発現率は、第 3 相臨床試験で 12 週間又は 16 週間の同レジメン投与を受けた被験者集団と同程度であった。

有害事象の発現率は概して実薬群でプラセボ群より高かったが、頭痛、疲労、鼻咽頭炎の発現率は両群間で同程度であった。そう痒症、無力症、不眠症、皮膚乾燥、呼吸困難及び咳嗽の発現率は SOF+RBV 12 週間投与群と SOF+RBV 24 週間投与群で同程度であった。SOF+RBV 24 週間投与群での下痢及び易刺激性の発現率は SOF+RBV 12 週間投与群の約 2 倍であった。悪心の発現率は SOF+RBV 12 週間投与群（31.0%）でプラセボ群（10.6%）及び SOF+RBV 24 週間投与群（12.8%）より高かった。

大部分の有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であった。実薬群で 2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は貧血と疲労のみであり、それぞれ 3 例（1.3%）及び 2 例（0.9%）であった。Grade 4 の有害事象は SOF+RBV 24 週間投与群で報告された投与 Day 144 の自殺企図 1 件であった。当該被験者は不眠症治療用に処方されていた lorazepam を 40 mg 服用して自殺を図った。当該被験者は精神医学的病歴として、入院を要する多物質乱用の既往及びストレスを有していた。本事象は重篤な有害事象に該当した。

重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（2.4%）、SOF+RBV 24 週間投与群の 10 例（4.0%）に発現し、SOF+RBV 12 週間投与群では見られなかった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。全体で 3 例（0.72%）が有害事象のため治験薬投与を中止し、その内訳はプラセボ群の 1 例に発現した Grade 3 の肝機能検査異常、SOF+RBV 12 週間投与群の 1 例に発現した Grade 2 の倦怠感及び頭痛、及び SOF+RBV 24 週間投与群の 1 例に発現した Grade 4 の自殺企図であった。

発現した臨床検査値異常の大部分は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常の発現率は SOF+RBV 12 週間又は 24 週間投与群（それぞれ 19.0%及び 17.2%）でプラセボ群（8.2%）より高かった。最もよく見られた Grade 3 の臨床検査値異常はヘモグロビン減少（定義：7.0～<9.0 g/dL 又は 4.5 g/dL 以上の減少）であり、プラセボ群の 1 例（1.2%）、SOF+RBV 12 週間投与群の 7 例（8.3%）及び SOF+RBV 24 週間投与群の 28 例（11.2%）に認められた。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は SOF+RBV 24 週間投与群で SOF+RBV 12 週間投与群よりやや高かったものの、ベースラインから投与終了時までのヘモグロビン値の平均変化量は SOF+RBV 24 週間投与群で-2.1 g/dL、SOF+RBV 12 週間投与群で-2.3 g/dL であったことから、治療期間を 24 週間へ延長することによる SOF+RBV 投与の血液学的毒性の明らかな増加は示唆されなかった。SOF+RBV の治療期間を 24 週間へ延長することによる血液生化学検査異常の増加も認められなかった。Grade 4

の生化学検査異常は SOF+RBV 投与を受けた 3 例 (0.9%) に見られた。1 例 (5528-2236) では治療終了後の Week 4 でのウイルス学的再燃発現時に Grade 4 の ALT 上昇及び Grade 3 の AST 上昇が認められた。SOF+RBV 24 週間投与群の 2 例 (0.9%) では、Grade 4 のリパーゼ上昇が認められ、うち 1 例は投与中の Week 6、他の 1 例は投与中の Week 16 で発現した。いずれの被験者もベースライン時よりリパーゼ高値を認め、Grade 4 の上昇は膵炎の症状を伴うものではなかった。いずれの被験者も治療を中断又は減量することなく継続し、治験実施計画書通りの治療を完了した。

結論

SVR12 及びウイルス学的転帰のデータより、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に対する IFN 非含有レジメンである SOF+RBV 24 週間投与は、12 週間又は 16 週間投与のレジメンより再燃率が低く、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者に対する最も有効なレジメンであることを支持するものであった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で見られた SVR12 率は、これまで SOF+RBV 投与に関して報告されている SVR 率の中で最も高かった。未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者に対する 12 週間の SOF+RBV 投与の SVR 率は高く、ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者に対する 12 週間投与の妥当性が裏付けられた。投与期間を 24 週間に延長することによる本レジメンの安全性プロファイルへの悪影響は認められなかった。

2.4 特別な HCV 患者集団の試験

2.4.1 P7977-2025 試験

治験の標題

肝移植後の HCV の再発予防における GS 7977 (SOF) +リバビリンによる移植前投与の臨床的有効性を検討する非盲検試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりである：

- 肝移植前にミラノ基準を満たしていた肝細胞癌合併 HCV 感染患者に対して、SOF+RBV 療法（最長 24 週間）を行うと、移植後再感染を予防し得るか否かを検討すること [移植後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化 (HCV RNA が定量下限未満) によって判定]。

本試験の副次目的は以下のとおりである：

- 肝移植前にミラノ基準を満たしていた肝細胞癌合併 HCV 感染患者に対して、SOF+RBV 投与を行うと、SVR12 を達成するか否かを検討すること。
- HCV 感染患者を対象として、肝移植前に SOF+RBV 投与を行い、その安全性と忍容性を評価すること。
- 治療中及び肝移植後の HCV RNA ウイルス動態を評価し、その結果と移植前投与期間との相関関係を検討すること。

- 摘出肝における HCV RNA の有無を評価し、治療中の HCV RNA ウイルス動態、SOF と代謝物（可能であれば GS-566500 と GS-331007）の血漿曝露、治療期間、及び HCV RNA が血漿中から検出されない期間との相関関係を検討すること。
- 試験中の非腫瘍性末期肝疾患モデル（MELD）スコアの動力学を検討すること。
- 肝移植から 24 時間以内に SOF 投与を終了した被験者を対象として、摘出肝における SOF と代謝物の濃度を測定すること（適切な分析方法が開発されている場合）。

試験デザイン

SOF+RBV 投与を実施した本第 2 相非盲検試験は、肝移植までの期間が 1 年以内と予測され、肝移植前にミラノ基準を満たしていた肝細胞癌合併 HCV 感染被験者 61 例を対象として行った。本試験は以下の 2 つの期間に分かれている：1) 移植前投与期間、2) 移植後追跡調査期間。今回の試験には、全ての試験組入れ基準及び除外基準を満たし、移植順番待ちリストに記載され、（死亡したドナーからの）肝移植が予測されている慢性 HCV 感染被験者（登録に際してジェノタイプは不問とした）を登録した。

被験者を移植前期間に登録し、SOF 400 mg、1 日 1 回投与+RBV1000 mg 又は 1200 mg/日（分 2 投与）投与を最長 24 週間又は肝移植時点まで行った（いずれか早い方まで実施）。24 週間の治療を完了した被験者を対象として、SVR 又はウイルス再燃を評価した。24 週間の移植前投与期間に治験薬の投与中止後再燃が見られた被験者は別途、最長 24 週間の追加治療を受けることができることとした。

移植前に治験薬の投与を中止した被験者は移植時までの追加治療期間 4 週ごとに来院し投与後追跡調査を受けた。

Week 24 以前に肝移植を受けた被験者の場合、肝移植前 24 時間以内に全治験薬を中止した。死体臓器移植を受けた後、被験者を最長 48 週間の移植後追跡調査期間に登録し、肝移植から 12 週間後又はそれ以前で HCV RNA が定量下限以上であることによる再発性 HCV 感染のエビデンスを綿密に追跡調査した。追跡調査は肝移植から 48 週間にわたって継続した。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（[第 5.3.5.1.9 項](#)）。

試験対象集団

計 40 例の被験者登録を予定した。最低限の被験者数で十分な治療期間（12 週間以上）を確保するため、治験実施計画書の許可によって、被験者 21 例を追加登録して計 61 例とした。表 2.7.3 - 49 に解析対象集団別に解析対象被験者数を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 49 P7977-2025 試験：解析対象集団別の被験者数

Analysis Set	Description	Number of Subjects Analyzed
		Total
Full analysis set with ≥ 12 weeks treatment	All subjects who had at least 12 weeks of SOF+RBV treatment and HCV RNA < LLOQ at last measurement prior to liver transplantation	15
Full analysis set with any treatment duration	All subjects who had any duration of SOF+RBV treatment and HCV RNA < LLOQ at last measurement prior to liver transplantation	25
Safety analysis set	All subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study drug	61

Source: m5.3.5.1, P7977-2025, Appendix 5, Table 1

本試験には慢性 HCV 感染被験者（ジェノタイプ不問）を登録した。今回の申請には、被験者 61 例の解析データを組み入れた。被験者は BMI が 18 kg/m^2 以上の 18 歳以上の男女とした。スクリーニング時点で、HCV RNA が 10^4 IU/mL 以上であることとした。被験者は肝移植前にミラノ基準を満たしており、移植までの期間が 1 年以内と予測されていた。本試験は単一群試験であるため、層別ランダム割付けは行わなかった。被験者は米国、ニュージーランド、スペインの計 16 カ所の試験施設で登録した。

スクリーニングを行った被験者 92 例のうち、63 例を本試験に登録した。治験薬を 1 回以上投与した 61 例を安全性解析対象集団に組み入れた。被験者 2 例は登録番号が割り付けられたが、それぞれ感染症と登録ミスのために投薬を受けなかった。

今回の治験総括報告書での安全性解析に組み入れた被験者 61 例の内訳は、治験薬投与期間中（移植前）の被験者 18 例（29.5%）、24 週間の治験薬投与を完了し、治療後追跡調査を継続していた被験者 14 例（23.0%）（これらの被験者のうち 4 例は以後移植を受けた）、治験薬投与期間中に移植を受けた被験者 24 例（39.3%）、治験薬投与を早期中止した被験者 5 例（8.2%）であった。

治験薬投与を早期中止した被験者 5 例のうち、有害事象のために治験薬を中止した被験者は 1 例であり、残り 4 例の中止理由は有効性の欠如であった。ブレイクスルーが見られた 2 例は、治験薬の投与をせずに試験を継続したが、非応答例の 2 例はその後試験を中止した。

データ打ち切り時点では、継続中の被験者は 57 例（93.4%）であり、試験を早期中止した被験者は 4 例（6.6%）であった。この 4 例の内訳は、死亡 1 例、非応答例 1 例、有効性の欠如 1 例（HCV に感染した肝臓の移植を実施）、進行性疾患 1 例（肝細胞癌が進行し、肝移植候補ではなくなった）であった。

表 2.7.3 - 50 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。試験デザインによって、ジェノタイプ 1~6 の HCV 感染被験者の組入れが可能であったが、登録被験者はジェノタイプ 1~4 の HCV 感染患者のみであった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 50 P7977-2025 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性
(安全性解析対象集団)

	SOF+RBV (N = 61)
Age at Baseline (Years)	
N	61
Mean (SD)	59 (5.5)
Min, Max	46, 73
Sex	
Male	49 (80.3%)
Female	12 (19.7%)
Race	
White	55 (90.2%)
Black of African American	6 (9.8%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	12 (19.7%)
Not Hispanic or Latino	49 (80.3%)
Baseline Body Mass Index Category	
< 30 kg/m ²	43 (70.5%)
≥ 30 kg/m ²	18 (29.5%)
Prior HCV Treatment	
Yes	46 (75.4%)
No	15 (24.6%)
Baseline HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)	
Mean (SD)	6.14 (0.633)
Min, Max	4.06, 7.23
Baseline HCV RNA Category (log ₁₀ IU/mL)	
< 6	20 (32.8%)
≥ 6 and < 7	38 (62.3%)
≥ 7	3 (4.9%)
HCV Genotype	
1a	24 (39.3%)
1b	21 (34.4%)
2	2 (3.3%)
2b	6 (9.8%)
3a	7 (11.5%)
4	1 (1.6%)
IL28B Genotype	
CC	13 (21.7%)
CT	39 (65.0%)
TT	8 (13.3%)
Missing	1

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	SOF+RBV (N = 61)
Baseline ALT (IU/L)	
Mean (SD)	81 (39.1)
Min, Max	22, 202
Baseline ALT Category	
≤ 1.5 × ULN	35 (57.4%)
> 1.5 × ULN	26 (42.6%)
Baseline CPT Score	
5	26 (42.6%)
6	18 (29.5%)
7	14 (23.0%)
8	3 (4.9%)
Baseline MELD Score	
6	5 (8.2%)
7	18 (29.5%)
8	12 (19.7%)
9	9 (14.8%)
10	6 (9.8%)
11	8 (13.1%)
13	2 (3.3%)
14	1 (1.6%)

CPT = Child-Pugh-Turcotte; MELD = model for end-stage liver disease

Source: m5.3.5.1, P7977-2025, Appendix 5, Table 2.1

有効性の結果

SOF+RBV 投与を開始後、最大の解析対象集団では HCV RNA の強力かつ迅速なウイルス抑制が認められ、治療開始から 1 週間後の HCV RNA の平均減少量は $3.87 \log_{10}$ IU/mL であり、SOF+RBV 投与の Week 4 までに HCV RNA が定量下限未満となった被験者は 58 例中 54 例（93.1%）であった。治療中のウイルス学的治療不成功を示した被験者 5 例（移植前の評価時点で確認した 1 例を含む）を除いて、治療期間中又は肝移植時点まで全例が HCV RNA が定量下限未満であった。

24 週間の治療を完了し、Week 4 に治療後追跡調査来院した被験者 12 例中 8 例が移植前期間に再発したため、これら 8 例を再治療試験の治療再開適格被験者とした。

表 2.7.3 - 51 に肝移植前の HCV RNA 最終測定時点で HCV RNA が定量下限未満であった被験者の割合を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 51 P7977-2025 試験: 肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者の割合 (最大の解析対象集団での肝移植例)

	SOF+RBV
Number of Subjects Transplanted	28
Number of Subjects with ≥ 12 Weeks of Treatment and Received a Liver Transplantation ^a	17
< LLOQ at Last HCV RNA Measurement Prior to Liver Transplantation	
Yes	15/17 (88.2%)
No	2/17 (11.8%)
Number of Subjects with Any Treatment Duration and Received a Liver Transplantation ^b	28
< LLOQ at Last HCV RNA Measurement Prior to Liver Transplantation	
Yes	26/28 (92.9%)
No	2/28 (7.1%)

a The denominator includes all subjects who received a liver transplantation and had ≥ 12 weeks of study treatment for the primary efficacy analysis set.

b The denominator includes all subjects who received a liver transplantation and had ≥ 1 dose of study treatment for the secondary efficacy analysis set.

Source: m5.3.5.1, P7977-2025, Appendix 5, Table 18

今回の解析でのデータ打ち切り時点では、症例数が少なかったものの、肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であり、12 週間以上の SOF+RBV 投与を受けた被験者群と、肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であり、SOF+RBV 投与（治療期間不問）を受けた被験者群との間に、再発率に関して差がほとんどないと考えられる。表 2.7.3 - 52 に治療を 12 週間以上受け、肝移植前の最終測定時点で HCV RNA が定量下限未満であった最大の解析対象集団の移植後ウイルス陰性化を来院別に示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 52 P7977-2025 試験：肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者での移植後のウイルス学的応答（最大の解析対象集団で治療期間が 12 週間以上の被験者）

	SOF+RBV (N = 15)
Posttransplant Week 1	
< LLOQ	13/15 (86.7%)
90% CI	63.7–97.6%
Posttransplant Week 2	
< LLOQ	12/15 (80.0%)
90% CI	56.0–94.3%
Posttransplant Week 4	
< LLOQ	9/12 (75.0%)
90% CI	47.3–92.8%
Posttransplant Week 8	
< LLOQ	3/5 (60.0%)
90% CI	18.9–92.4%
Posttransplant Week 12	
< LLOQ	2/4 (50.0%)
90% CI	9.8–90.2%

TND = target not detected

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

Note: A missing value at a visit was imputed as '< LLOQ' if it was bracketed by values of '< LLOQ detected' or '< LLOQ TND', otherwise, imputed as $\geq$ LLOQ. Subjects discontinued from study with HCV recurrence imputed to $\geq$ LLOQ at a visit if (extract date – transplantation date + 1) greater than the upper bound of the visit window.

Note: Subjects with last HCV RNA prior to transplantation $\geq$ LLOQ or transplanted with an HCV-infected liver were excluded from the posttransplant endpoints.

Note: The 90% CI for the proportion of subjects with HCV RNA < LLOQ was based on the Clopper-Pearson method.

Source: m5.3.5.1, P7977-2025, Appendix 5, Table 19.1

表 2.7.3 - 53 に治療（治療期間不問）を受け、肝移植前の最終測定時点で HCV RNA が定量下限未満であった最大の解析対象集団の移植後ウイルス陰性化を来院別に示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 53 P7977-2025 試験：肝移植前に HCV RNA が定量下限未満となった被験者での移植後のウイルス学的応答 [最大の解析対象集団（投与期間を問わない）]

	SOF+RBV (N = 25)
Posttransplant Week 1	
< LLOQ	21/25 (84.0%)
90% CI	67.0–94.3%
Posttransplant Week 2	
< LLOQ	20/25 (80.0%)
90% CI	62.5–91.8%
Posttransplant Week 4	
< LLOQ	16/22 (72.7%)
90% CI	53.2–87.4%
Posttransplant Week 8	
< LLOQ	10/15 (66.7%)
90% CI	42.3–85.8%
Posttransplant Week 12	
< LLOQ	8/13 (61.5%)
90% CI	35.5–83.4%
Posttransplant Week 24	
< LLOQ	1/1 (100%)
90% CI	5.0–100.0%

TND = target not detected

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

Note: A missing value at a visit was imputed as '< LLOQ' if it was bracketed by values of '< LLOQ detected' or '< LLOQ TND', otherwise, imputed as $\geq$ LLOQ. Subjects discontinued from study with HCV recurrence imputed to $\geq$ LLOQ at a visit if (extract date – transplantation date + 1) greater than the upper bound of the visit window.

Note: Subjects with last HCV RNA prior to transplantation $\geq$ LLOQ or transplanted with an HCV-infected liver were excluded from the posttransplant endpoints.

Note: The 90% CI for the proportion of subjects with HCV RNA < LLOQ was based on the Clopper-Pearson method.

Source: m5.3.5.1, P7977-2025, Appendix 5, Table 19.2

治験総括報告書作成時点までに移植を受けた被験者は計 28 例である。これら 28 例のうち、肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であった 25 例を最大の解析対象集団（治療期間不問）の一部とし、残り 3 例は本解析集団に組み入れなかった。その理由は肝移植時点で HCV RNA が定量下限超であったからである（治療中のブレイクスルー 1 例、治療後の再燃 1 例、HCV 陽性肝移植 1 例）。

肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であった最大の解析対象集団の被験者 25 例のうち、1 例は移植後に死亡したため（一次・二次移植肝の急性機能不全）、Week 12 まで不成功として補完し、6 例は移植後に HCV 感染が再発し、18 例は HCV RNA が定量下限未満であり、移植後追跡調査期間で追跡調査を継続した。

移植後に HCV 感染が再発した 6 例の治療期間は、それぞれ 4、5、13、15、17、20 週間であった。移植後に HCV 感染が再発した被験者では、肝移植から 4 週間以内にウイルス再燃が発現したことが示された。HCV の前治療を 4 コース受けていたジェノタイプ 1a の被験者 1 例を除いて、

HCV 感染再発被験者は全てジェノタイプ 1b であった。HCV 感染再発被験者 6 例中 4 例は同一試験施設に所属していた。

データ打ち切り時点では、主要評価項目（移植後の SVR12）を達成していた被験者は、HCV RNA が定量下限未満で、治療期間不問の最大の解析対象集団の被験者 13 例中 8 例（61.5%）であった。

安全性の結果

本試験の治療の忍容性は概ね良好であった。被験者の大半（61 例中 52 例、85.2%）に有害事象が 1 件以上発現した。最も多く報告された有害事象は、疲労（36.1%）、貧血（23.0%）、頭痛（21.3%）であった。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は 6 例（9.8%）に発現し、複数の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は貧血のみであった。Grade 4 の有害事象〔悪性肝新生物（肝細胞癌の顕著かつ迅速な進行）、腫瘍性血栓症〕は 1 例に発現し、Grade 5（死亡）の有害事象（肺臓炎）は別の 1 例に発現した。治験責任医師が治験薬と「関連あり」とみなした有害事象が発現した被験者は計 46 例（75.4%）であり、疲労、貧血、頭痛は被験者の 15% 超に認められた。

本試験中に死亡は 2 件報告されたが、いずれも試験治療下での発現とはみなされなかった。1 例は 2 次肝移植から 4 日後（一次肝移植から 7 日後）に肝生着不全のために死亡した。この死亡は移植後に認められたため、試験治療下での発現とはみなされなかった。もう 1 例は治験薬の最終投与から 38 日後に肺臓炎（重篤な有害事象、治験薬と「関連あり」とはみなされず）のために死亡した。この死亡は治験薬の最終投与から 30 日を超えて認められたため、試験治療下での発現とはみなされなかった。この被験者は本重篤な有害事象のために SOF と RBV の双方を中止した。

重篤な有害事象の種類にも発現までの時間にも特定の傾向は認められなかった。被験者 8 例に報告された重篤な有害事象 13 件のうち、治験責任医師が治験薬と「関連あり」とみなしたものは 1 件のみであり、この重篤な有害事象は治験薬の初回投与から 87 日後に報告された貧血であった。有害事象（肺臓炎）が発現した被験者 1 例は治験薬を中止した。

Grade 4 の臨床検査値異常が発現した被験者は計 3 例（4.9%）であり、その内訳は治験薬の初回投与からそれぞれ 1 週間後、8 週間後の Grade 4 のリンパ球数 2 例、治験薬の最終投与から 4 週間後の Grade 4 の AST 1 例であった。これらの異常は有害事象として報告されず、試験完了に影響を及ぼさなかった。

Grade 3 の臨床検査値異常が 1 件以上発現した被験者は計 22 例（36.1%）であった。複数の被験者に発現した Grade 3 の臨床検査値異常は以下のとおりである：血清ブドウ糖（高血糖 7 例、低血糖 2 例）、ヘモグロビン減少 8 例、総ビリルビン増加 4 例、リンパ球数減少 4 例、血小板数減少 2 例、プロトロンビン時間延長 2 例、国際標準化比 2 例。他の Grade 3 の臨床検査値異常は全て 1 例のみに発現していた。Grade 2、Grade 1 の臨床検査値異常が発現した被験者は、それぞれ 19 例（31.1%）、17 例（27.9%）であった。

RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン減少、総ビリルビン増加（RBV 関連の溶血性貧血時に予測される作用）、血小板増加症が治療期間中に認められた。ALT の中央値は治療期間中に減少したが、治療終了後 4 週間後の追跡調査来院までにベースライン値

に回復した。MELD スコアの中央値は治療期間中及び治療終了後 4 週間後の追跡調査来院時に 8 ～9 の一定値をとった。

データ打ち切り時点では、有害事象として報告された心電図、理学的検査、バイタルサインの治療薬に起因する著明な変化は存在しなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりである：

- HCV 感染被験者に対して肝移植前に SOF+RBV 投与（最長 24 週間）を行い、移植から 12 週間後に評価したところ、肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であれば治療期間とは無関係に、肝移植時点で HCV RNA が定量下限未満であった被験者の 61.5%において移植後再感染を予防できた。
- SOF+RBV 投与を行った結果、HCV RNA が強力かつ速やかに抑制され、治療開始から 1 週間後の HCV RNA の平均減少量は $3.87 \log_{10}$ IU/mL であった。SOF+RBV 投与の Week 4 までに HCV RNA が定量下限未満となった被験者は 93.1%であった。大半の被験者が EOT 又は肝移植までに HCV RNA が定量下限未満となった。
- 肝移植前の HCV 感染被験者において、SOF+RBV 投与の忍容性は概ね良好であった。試験中に死亡が 2 件認められたが、いずれも治療とは無関係であり、試験治療下での発現ではなかった。治療関連の重篤な有害事象は 1 件（貧血）発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象はほとんど発現しなかった。最も多く報告された有害事象は、疲労、貧血、頭痛であった。ほとんどの臨床検査値異常は、重症度が Grade 1、2、又は 3 であり、RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致していた。

2.4.2 GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験

試験の標題

ジェノタイプ 1、2 及び 3 の慢性 HCV/HIV 重複感染患者を対象として、GS-7977（SOF）+リバビリン投与の有効性と安全性を検討する第 3 相非盲検試験

目的

本試験の主要目的は以下のとおりである：

- SVR12 を達成した被験者の割合を評価することによって、SOF+RBV 投与の有効性を検討すること。
- 集積した安全性データ [HIV RNA、白血球分化抗原（CD）4 の割合など] を評価することによって、SOF+RBV 投与の安全性と忍容性を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりである：

- 投与終了後 4 週の SVR（SVR4）及び 24 週の SVR（SVR24）を達成した被験者の割合を検討すること。
- 治療中及び治療中止後の循環血液中の HCV RNA の動態を評価すること。
- 治療中及び治療中止後の SOF に対する耐性ウイルスの発現を評価すること。

試験デザイン

本試験は第3相施設共同非盲検試験であり、ジェノタイプ1、2、又は3の慢性HCV感染とHIV-1重複感染患者を対象として、SOF+RBV投与の有効性と安全性を評価した。中間解析には、2012年9月28日までに登録した未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者から収集した全有効性・安全性データ（データカットオフ日：2013年1月24日）を組み入れた。

治験実施計画書で認めたHIV-1抗レトロウイルス（ARV）療法の継続を併用療法として許可した。登録目標は以下のとおりとした：1）ジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者のバランスのとれた登録、2）HIV感染に対してARV療法を受けた経験のない被験者を約10%登録すること、3）肝硬変被験者を約20%登録すること。

適格被験者に対して、SOF 400 mg、1日1回投与+RBV 1000 mg又は1200 mg/日（分2投与）投与を12週間行った。未治療の被験者は、IFN適格又はIFN不適格のいずれかに分類した。

全被験者の治療後追跡調査来院は、治験薬の最終投与から4週間後とした。投与終了後Week4の時点で、HCV RNAが定量下限未満であった被験者は、ウイルス再燃が確認されなければ、投与終了後Week12及びWeek24に来院することとした。

本試験のデザイン及び結果の詳細は治験総括報告書に記載した（第5.3.5.1.8項）。

試験対象集団

今回の申請には、2012年9月28日までに登録した未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者から収集した全有効性・安全性データ（データカットオフ日：2013年1月24日）を組み入れた。表2.7.3-54に解析対象集団別に解析対象被験者数を示した。

表 2.7.3 - 54 GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：解析対象集団別の未治療のジェノタイプ2又は3のHCVとHIV-1の重複感染被験者数

Analysis Set	Description	Number of Subjects Analyzed
		SOF+RBV 12 Weeks
Full Analysis Set	All treatment-naïve subjects with genotype2 or 3 HCV infection who were enrolled into Group 1 on or before 28 September 2012 and received at least 1 dose of study drug	31
Safety Analysis Set	All treatment-naïve subjects who were enrolled into Group 1 on or before 28 September 2012 and received at least 1 dose of study drug	31

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0123, Appendix 5, Table 1

本試験にはジェノタイプ1、2又は3の慢性HCV感染/HIV重複感染被験者を登録した。今回の申請には、未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者の解析データを組み入れた。今回の申請の組入れ被験者は、HCV抗ウイルス薬による治療の経験がなく、BMIが18 kg/m²以上で18歳以上の男女（妊婦・授乳婦を除く）とした。スクリーニング時点では、HCV RNAが10⁴ IU/mL以上であった。被験者はスクリーニング前8週間以上にわたってARV療法を受けておらず、CD4数> 500 cells/mm³であったか、あるいはスクリーニング前8週間超にわたって治験実施計画書で

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

承認した ARV 療法を受けており、CD4 数 > 200 cells/mm³ であり、スクリーニング前 8 週間以上にわたって血漿 HIV-1 RNA が検出されていなかった。スクリーニング時点で代償性肝硬変のエビデンスが認められた被験者は、登録被験者の約 20% 組み入れる予定とした。本試験は単一群試験であるため、層別ランダム割付けは行わなかった。GS-US-334-0123 試験の被験者は、米国（プエルトリコを含む）の計 34 カ所の試験施設で登録した。

表 2.7.3 - 55 に被験者の内訳を示した。試験を完了した被験者は 27 例（87.1%）、早期中止した被験者は 4 例（12.9%）であった。治験薬投与を早期中止した理由は、有害事象（ジェノタイプ 3）、治験責任医師の決定（ジェノタイプ 3）、追跡不能（ジェノタイプ 2）、同意の撤回（ジェノタイプ 2）であった。

表 2.7.3 - 55 GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：被験者の内訳
（試験に組み入れられた全被験者）

Subject Disposition	SOF+RBV 12 Weeks (N = 31)
Subjects Enrolled	31
Subjects in Safety Analysis Set	31
Subjects in Full Analysis Set	31
Study Treatment Status	
Completed Study Drug	26 (83.9%)
Discontinued Study Drug	5 (16.1%)
Reason for Premature Discontinuation of Study Drug	
AE	1 (3.2%)
Death	1 (3.2%)
Investigator Decision	1 (3.2%)
Lost to Follow-Up	1 (3.2%)
Subject Withdrew Consent	1 (3.2%)
Study Status	
On Study	23 (74.2%)
Discontinued Study	8 (25.8%)
Reason for Premature Discontinuation of Study	
Efficacy Failure	5 (16.1%)
Death	1 (3.2%)
Lost to Follow-Up	1 (3.2%)
Subject Withdrew Consent	1 (3.2%)

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

Note: Safety analysis set included subjects who were enrolled into Group 1 on or before 28 September 2013 and received at least 1 dose of study drug.

Note: Full analysis set included subjects who had genotype 2 or 3 HCV infection and enrolled into Group 1 on or before 28 September 2013 and received at least 1 dose of study drug.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0123, Appendix 5, Table 1

表 2.7.3 - 56 に被験者の人口統計学的特性とベースライン特性を示した。被験者の大半（61.3%）はジェノタイプ 3 の HCV 感染患者であり、肝硬変を発症していない被験者は 90.3%、ベースライ

ンで HCV RNA が $6 \log_{10}$ IU/mL 以上であった被験者は 74.2%であった。ベースラインの HCV RNA の平均値は $6.4 \log_{10}$ IU/mL であった。IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型であった被験者は 12 例 (38.7%) であった。ベースラインで ALT 値が基準値上限の 1.5 倍超であった被験者は計 19 例 (61.3%) であった。ベースラインの ALT の平均値は 89 U/L であった。IFN 適格被験者は計 23 例 (74.2%) であった。IFN 不適格被験者のうち、不適格の理由として重大な精神疾患が挙げられた被験者は 8 例 (25.8%) であり、このうち 1 例は自己免疫疾患にも罹患しており、別の 1 例は発作障害にも罹患していた。CD4 T リンパ球数が 500 cells/mm^3 以上であった被験者は半数超 (61.3%) であった。安全性解析対象集団のベースラインの CD4 T リンパ球数の平均値は 601 cells/mm^3 であった。ほとんどの被験者 (87.1%) は試験登録時点で ARV 療法を受けていた。治療期間中に ARV 療法を受けていた被験者 27 例は、全例がエムトリシタビン/テノホビルを中心としたレジメンによる治療を受けており、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、ブーストしたプロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬を併用していた被験者はそれぞれ 13 例、9 例、5 例であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 56 GS-US-334-0123 (PHOTON-1) 試験：被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）

Characteristics	SOF+RBV 12 Weeks (N = 31)
Age at Baseline ^a (years)	
N	31
Mean (SD)	46 (10.0)
Median	48
Q1, Q3	40, 52
Min, Max	24, 66
Sex	
Male	24 (77.4%)
Female	7 (22.6%)
Race	
Black or African American	3 (9.7%)
White	26 (83.9%)
Asian	0
American Indian/ Alaska Native/ First Nations	0
Hawaiian or Pacific Islander	1 (3.2%)
Other	1 (3.2%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	8 (25.8%)
Not Hispanic or Latino	23 (74.2%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²) ^{a, b}	
N	31
Mean (SD)	27.7 (4.81)
Median	27.2
Q1, Q3	24.4, 30.3
Min, Max	20.2, 43.5
Baseline Body Mass Index Category ^{a, b}	
< 30 kg/m ²	22 (71.0%)
≥ 30 kg/m ²	9 (29.0%)

a Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

b Body Mass Index = [Weight (kg)]/(Height (m)²].

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0123, Appendix 5, Table 2

有効性の結果

表 2.7.3 - 57 にウイルス学的転帰を示した。SVR4 を達成した被験者は 21 例（67.7%、95%信頼区間：48.6%～83.3%）であった。SVR4 を達成しなかった被験者は計 10 例（32.3%）であり、このうち 7 例はウイルス学的治療不成功、3 例（追跡不能 1 例、死亡 1 例、同意撤回 1 例）は SVR4 の評価ができなかった。ウイルス学的転帰の割合を HCV のジェノタイプ別に見てみると、SVR4 を達成した被験者の割合は、ジェノタイプ 2 では 75.0% (12 例中 9 例)、ジェノタイプ 3 では 63.2% (19 例中 12 例) であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の場合、SVR4 を達成しなかった

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

主な理由は、ウイルス再燃であり、7 例中 6 例（残りの 1 例は評価不能）を占めた。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の場合、SVR4 を達成しなかった理由は、追跡不能、同意の撤回、おそらくは治験薬の服薬不遵守による治療中のウイルス学的治療不成功であった。

ウイルス学的治療不成功が認められた被験者 7 例のうち、6 例は再燃し（全例ジェノタイプ 3 の HCV 感染であり、IL28B ジェノタイプは non-CC 遺伝子型であった）、1 例は Week 10 の治療中のウイルス学的治療不成功であった。この治療中のウイルス学的治療不成功の 1 例は、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者であり、ベースラインの HCV RNA は $6.9 \log_{10}$ IU/mL であった。本被験者は治験薬を治験実施計画書どおりの投与を遵守していない可能性があった。本被験者の血漿中薬物動態評価用検体における治験薬（SOF）の濃度を予備的に評価したところ、投与期間中に SOF 及び GS-331007（SOF の主要代謝物）の異常な血漿中濃度プロファイルが示された。特に、GS-331007 の濃度は投与期間中におおむね低いか又は検出不能であり（定量下限: 10 ng/mL 未満）、GS-331007 の半減期の中央値が約 12~18 時間であると立証されていることを踏まえると、これらの試験来院時又は前後に治験薬の服薬が不遵守であったことを示していた。RBV の服薬不遵守もまた、試験期間中にヘモグロビン減少が認められなかったこと及び網状赤血球増加が認められなかったことによって裏付けられた（ヘモグロビン減少と網状赤血球増加は共に RBV の服薬遵守の指標になり得る）。ウイルス学的治療不成功に陥った全被験者の耐性解析は（治験総括報告書作成時）進行中であった。

治療を早期中止した被験者 4 例中 2 例に対して、治療後 Week 4 に HCV RNA 評価を行った。この 2 例中 1 例は約 6 週間の治験薬投与を受けた後（治験責任医師の判定により中止）再燃し、もう 1 例は約 10 週間の治験薬投与を受けた後（有害事象による中止）に SVR4 が認められた。

表 2.7.3 - 57 GS-US-334-0123（PHOTON-1）試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	Group 1: Genotype 2 or 3 Treatment-Naive SOF+RBV 12 Weeks (N = 31)
SVR4 [95% CI]	21/31 (67.7%) [48.6% to 83.3%]
Overall Virologic Failure	7/31 (22.6%)
Relapse ^a	6/30 (20.0%)
On-Treatment Virologic Failure ^b	1/31 (3.2%)
Other ^c	3/31 (9.7%)

Note: HCV RNA analyzed using Roche Taqman Version 2.0 assay for use with High Pure system with LLOQ of 25 IU/mL.

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

a Relapse = confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit.

b On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed $> 1 \log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Non-response (HCV RNA persistently $\geq$ LLOQ through 8 weeks of treatment).

c Other = Subject who did not achieve SVR4 and did not meet virologic failure criteria.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0123, Appendix 5, Table 5

安全性の結果

解析に組み入れた被験者での、最長 12 週間の SOF+RBV 投与の忍容性は概ね良好であった。

被験者の大半（31 例中 23 例、74.2%）で有害事象が 1 件以上発現した。最も多く報告された有害事象は、疲労（38.7%）、不眠症（22.6%）、悪心、易刺激性、上気道感染、頭痛（各 16.1%）であった。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象が 1 件以上発現した被験者は 2 例（6.5%）、Grade 4 の有害事象が 1 件以上発現した被験者は 2 例（6.5%）であり、複数の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は疲労（2 例、Grade 3）のみであった。Grade 4 の有害事象は全て重篤な有害事象でもあった。

重篤な有害事象の種類にも発現までの時間にも特定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者は 3 例（9.7%）であり、このうち治験責任医師が治験薬と「関連あり」と判定した重篤な有害事象はなかった。1 例目の被験者に下肢骨折が発現し、入院を必要とした。その後、手術部位感染が発現し、再入院を必要とした。2 例目の被験者 1 例は重篤な有害事象が 8 件発現した。この重篤な有害事象 8 件（心房細動、心房粗動、敗血症性ショック、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、脳症、急性腎不全、呼吸不全）は全て同一日（試験の Day 68）に発現しており、入院を要した。本被験者は重篤な有害事象のために治験薬を中止したが、約 10 週間の治療後に SVR4 が認められた。重篤な有害事象が発現した 3 例目の被験者は、本試験の唯一の死亡例であった。本被験者は治験薬の最終投与から 9 日後に自殺した。HCV/HIV-1 重複感染の他に、本被験者の病歴には注意欠陥多動性障害と不眠症が記載されていた。

報告された臨床検査値異常のほとんどの重症度は、Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 4 の臨床検査値異常は報告されなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は 2 例（6.5%）に発現した。被験者 No. [REDACTED] は Week 10 と Week 12 にそれぞれ Grade 3 の ALT 値（193 U/L 及び 194 U/L）が発現した（基準値：6～34 U/L）。本被験者の場合、ALT はベースラインで高値であり（77 U/L）、Week 6 より緩徐に上昇し始めた。本被験者の ALT は、治療後 Week 4 までにベースライン値付近まで減少した。被験者 1 例（被験者識別番号 [REDACTED]）は Week 4 に Grade 3 のブドウ糖値（258 mg/dL）が発現したが（基準値：70～100 mg/dL）、Week 10 までに基準値内に緩徐に減少した。本被験者は糖尿病の現病歴を有していた。これらの異常は治験薬の投与中止をもたらず、有害事象として報告されなかった。

RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン減少、総ビリルビン増加（RBV 関連の溶血性貧血時に予測される作用）、血小板増加症が治療期間中に認められた。ALT の中央値の減少が、治療期間中と治療後 Week 4 に認められた。

総リンパ球数の中央値は治療期間中に緩徐に減少し、ベースラインでは $1.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ であったが、Week 12 までに $1.38 \times 10^3/\mu\text{L}$ に減少した。同様に、CD4 T リンパ球数の中央値も治療期間中に緩徐に減少し、ベースラインでは 530 cells/mm³ であったが、Week 12 までに 410 cells/mm³ に減少した。しかし、CD4 T リンパ球数の中央値は、治療後 Week 4 までにベースライン値付近（528 cells/mm³）に回復した。CD4 T リンパ球数減少関連の有害事象は報告されなかった。総 CD4 T リンパ球数が治療期間中に減少したものの、CD4 T リンパ球の割合の中央値は 31.6～35.9%と一定であった（ベースライン値：32.5%）。

CD4 T リンパ球数が治療中に $< 200 \text{ cells/mm}^3$ に減少した被験者が 2 例存在したことに注目すべきである。この 2 例中 1 例は、ベースラインの CD4 T リンパ球数が 209 cells/mm³（CD4 T リンパ球の割合：11.2%）であり、Week 10 に 185 cells/mm³（CD4 T リンパ球の割合：13.0%）に、治療

後 Week 4 に 170 cells/mm³ (CD4 T リンパ球の割合：10.4%) に減少した。もう 1 例はベースラインの CD4 T リンパ球数が 337 cells/mm³ (CD4 T リンパ球の割合：31.9%) であり、全治療期間を通じて一定であった（ただし、Week 12 に絶対 CD4 T リンパ球数が 141 cells/mm³ (CD4 T リンパ球の割合：28.1%) に一過性に減少したこと、及び治療後 Week 4 に 407 cells/mm³ (CD4 T リンパ球の割合：37.8%) に増加したことを除く）。双方の被験者共に、HIV-1 RNA は検出不能又は定量下限未満 (20 copies/mL 未満) であった。

全体的にみると、1 例を除いて（下記参照）、CD4 T リンパ球数とその割合、及び HIV-1 RNA は一定であり、試験治療期間中に抗 HIV-1 療法は変更されなかった。総リンパ球数と CD4 数の減少は、総リンパ球数に対する RBV の作用に関する公表文献、及び慢性 HCV 感染に対する Peg-IFN+RBV 投与の集計解析と一致していた。

ラルテグラビルとエムトリシタビン/テノホビル DF による ARV 療法を受けていた被験者 1 例（被験者識別番号 [REDACTED]、ジェノタイプ 3 の HCV）において、試験中に HIV-1 のウイルス学的リバウンドが発現した。本被験者において、HIV-1 RNA はベースラインから Week 8 までは検出されなかったが、Week 12 に検出された（Week 10 は未評価）。治験責任医師によると、本被験者は HIV のウイルス学的リバウンド時点で、HIV 治療薬の服薬遵守が不良であった。さらに、本被験者は HCV のウイルス再燃が発現した。治療期間中にヘモグロビン減少が認められなかったこと、及び網状赤血球増加が認められなかったことから、治験薬を服薬遵守していないと考えられた。

ランダム割付け時点で ARV 療法を受けていなかった被験者 4 例のうち、ベースラインで HIV-1 RNA が検出された被験者は 3 例であった。これら 3 例中 2 例は試験期間中に HIV-1 RNA が増加し、残り 1 例は HIV-1 RNA が減少したことから、これら 3 例には治験薬による HIV-1 特異的な抗ウイルス作用の明確なエビデンスは認められなかった。

理学的検査及びバイタルサインの著明な変化は報告されなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりであった：

- 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染/HIV-1 重複感染被験者に対して、SOF+RBV 投与を 12 週間行ったところ、SVR4 率が 67.7% (31 例中 21 例) であった。
- この予備的データに基づくと、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染/HIV-1 重複感染被験者での SOF+RBV 投与によって得られる HCV ウイルス抑制及び SVR4 率は、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 単独感染被験者と同程度であった。
- 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染/HIV-1 重複感染被験者において、SOF+RBV 投与の忍容性はおおむね良好であった。SOF+RBV 投与の安全性プロファイルは RBV 投与時に予測される安全性プロファイルと一致しており、本試験の HCV/HIV 重複感染被験者集団では特殊な安全性上のシグナルは認められなかった。
- SOF+RBV 投与によって総リンパ球数及び CD4 T リンパ球数は減少し、治療後 Week 4 までにベースライン値に回復した。しかし、CD4 T リンパ球の割合の重要な変化は、いずれの試験来院でも認められなかった。これらの結果は、RBV 投与時に予測される治療効果と一致している。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

HCV/HIV-1 重複感染被験者集団に対する、12 週間 SOF+RBV 投与は、HIV-1 RNA 値及び ARV 療法の有効性に影響を及ぼさなかったと考えられる。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、SOF 開発プログラムにおける有効性データを概括して示す。SOF を含む慢性 HCV 感染の治療レジメンの有効性を裏づけるため、本項内で以下の各試験について個別に考察する。

- 第 2 相用量設定試験：P7977-0422 (PROTON)
- 第 2 相有効性試験：P7977-0523 (ELECTRON)、P2938-0721 (QUANTUM)
- 特別な HCV 被験者集団における試験：P7977-2025 (肝移植前後の被験者) 及び GS-US-334-0123 (PHOTON-1、HCV/HIV 重複感染被験者)
- 第 3 相臨床試験：GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION)、GS-US-334-0107 (POSITRON)、GS-US-334-0108 (FUSION)、GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験

第 3 相臨床試験は、各試験に登録されている様々な治療及び被験者集団に差があるので、第 3 相臨床試験の有効性データの統合又はグループ分けは行わなかった。重要な第 3 相臨床試験 5 試験の結果を以下の項で述べる。

3.1 試験対象集団

3.1.1 試験の対象被験者

3.1.1.1 第 2 相用量設定試験

第 2 相臨床試験 P7977-0422 試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性を本項、第 2.1.2 章に示す。

3.1.1.2 第 2 相有効性試験

第 2 相有効性試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性をそれぞれ以下の項に示す。

- P7977-0523 試験：本項、第 2.2.1 章
- P2938-0721 試験：本項、第 2.2.2 章

3.1.1.3 ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象とした SOF+RBV の第 3 相臨床試験

3.1.1.3.1 被験者の内訳

GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-344-0108 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験の被験者内訳を表 2.7.3 - 58 に示す。12、16 又は 24 週間にわたって SOF+RBV の投与を受けた被験者のうち、95%を超える被験者が試験治療（治験薬投与）を完了した。総合的にいずれの SOF+RBV 投与群も試験治療の早期中止率は低かった (<5%)。投与

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

期間によらず第 3 相臨床試験をとおして SOF+RBV 併用投与を受けた被験者で最もよく認められた試験治療の早期中止の理由は有害事象であったが、いずれの試験でも有害事象により試験治療を中止した被験者は 2%未満であった [GS-US-334-0118 試験：0 例、P7977-1231 試験：1.2% (3 例)、GS-US-334-0107 試験：1.9% (4 例)、GS-US-334-0108 試験：0.5% (1 例、この被験者はプラセボ投与中に中止した)、GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：0.7% (3 例)] (第 5.3.5.2.1 項、Table 8-2、第 5.3.5.1.1 項、Table 3、第 5.3.5.1.2 項、Table 3、第 5.3.5.1.3 項、Table 3、第 5.3.5.1.4 項、Table 1)。Peg-IFN+RBV 投与を受けた被験者の計 22.2% (P7977-1231) が治療を早期に中止し、最もよく認められた試験治療の早期中止の理由は、有害事象 (10.7%、26 例) 及びウイルス学的治療不成功 (7.0%、17 例) であった。プラセボ投与を受けた被験者 [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験] において最もよく認められた試験治療の早期中止の理由は有害事象であり (4.2%、3 例)、この中止率は同試験における SOF+RBV 投与群での中止率 (1.9%、4 例) より高率であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 58 GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験
及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の内訳

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)		GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)		
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling		Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	Peg-IFN+RBV 24 Week	SOF+RBV 12 Week	Placebo	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 16 Week	GT2 SOF+RBV 12 Week	GT3 SOF+RBV 24 Week	GT2/3 Placebo
Subjects Randomized, n	83	57	263	264	209	71	103	99	84	250	85
Subjects in Safety Analysis Set ^a , n	83	57	256	243	207	71	103	98	84	250	85
Subjects in Full Analysis Set ^b , n	83	57	253	243	207	71	100	95	84	250	85
Study Treatment Status, n (%)											
Completed Study Drug	83 (100.0%)	57 (100.0%)	245 (95.7%)	189 (77.8%)	201 (97.1%)	68 (95.8%)	103 (100.0%) ^c	98 (100.0%)	81 (96.4%)	246 (98.4%)	4 (4.7%)
Discontinued Study Drug	0	0	11 (4.3%)	54 (22.2%)	6 (2.9%)	3 (4.2%)	0	0	3 (3.6%)	4 (1.6%)	81 (95.3%)

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

Note: In Study P7977-1231, 3 subjects in the SOF+RBV group had genotype 1 HCV infection. In Study GS-US-334-0108, 3 subjects in the SOF+RBV 12 Week and 16 Week groups had genotype 1 HCV infection. These subjects were included in the safety analysis set, but excluded from the full analysis set.

a Safety analysis set included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

b Full analysis set included subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

c One subject discontinued study drug after 12 week during the placebo treatment period.

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 3; GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 3; GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 3

3.1.1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

SOF+RBV 投与レジメンの評価を行った海外主要第 3 相臨床試験 3 試験（P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験）をとおして、被験者間での疾患特性の重要な差は HCV のジェノタイプであった。したがってベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、本申請で予定される効能・効果に含めたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者について示す。

国内第 3b 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）で治験薬の投与を 1 回以上受けた試験対象被験者 140 例は全てジェノタイプ 2 の HCV 感染患者であった（第 5.3.5.2.1 項、Table 8-5）。

P7977-1231 において治験薬の投与を 1 回以上受けた 499 例中 137 例（27.5%）の被験者がジェノタイプ 2 の HCV に感染しており、359 例（71.9%）がジェノタイプ 3 の HCV に感染しており、3 例がジェノタイプ 1 の HCV に感染していた（集団シーケンシング法での評価による）（第 5.3.5.1.1 項、Table 4.2）。GS-US-334-0107 で治験薬の投与を 1 回以上受けた 278 例中 143 例（51.4%）の被験者がジェノタイプ 2 の HCV に感染しており、135 例（48.6%）がジェノタイプ 3 の HCV に感染していた（第 5.3.5.1.2 項、Table 4）。GS-US-334-0108 で治験薬の投与を 1 回以上受けた 201 例中 68 例（33.8%）の被験者がジェノタイプ 2 の HCV に感染しており、127 例（63.2%）がジェノタイプ 3 の HCV に感染しており、6 例がジェノタイプ 1 の HCV に感染していた（集団シーケンシング法での評価による）（第 5.3.5.1.3 項、Table 4）。海外で実施された第 3 相臨床試験（GS-US-334-0133 試験）で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 419 例のうち、ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者は 91 例（21.7%）、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者は 328 例（78.3%）であった（第 5.3.5.1.4 項、Table 2）。

これら第 3 相臨床試験においてジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は、安全性解析には組み入れたが、最大の解析対象集団からは除外した。

GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験及び GS-US-334-0133 試験でのジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3 - 59 に示す。

国内第 3b 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）での被験者の人口統計学的特性は海外主要第 3 相臨床試験と概ね類似していた。本試験の被験者の BMI は海外主要第 3 相臨床試験と比較して低値であった（未治療被験者及び治療歴のある被験者での BMI の平均値はそれぞれ 23.9 及び 24.0 kg/m²であった）。

海外主要第 3 相臨床試験では、SOF+RBV 投与レジメンの評価を行った第 3 相臨床試験をとおして、被験者の人口統計学的特性は全般的に類似していた。注目される点として、SOF+RBV 16 週間投与群での BMI が 30 kg/m²以上の被験者の割合（50.0%）が、他の全 SOF+RBV 投与群での割合（範囲：28.6%～39.4%）よりも高かった。また、SOF+RBV 16 週間投与群には黒人の被験者がいなかったが、他の全ての SOF+RBV 投与群は被験者の 3.0%～11.1%が黒人であった。

GS-US-334-0133 試験での被験者の人口統計学的特性は海外主要第 3 相臨床試験と概ね類似していた。

GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験及び GS-US-334-0133 試験におけるジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のベースライン疾患特性を表

2.7.3 - 60 に示す。

GS-US-334-0118 試験では肝硬変を有する被験者の割合が未治療の被験者で低値であった (9.6%)。本試験では IL28B が CC 遺伝子型である被験者の割合が、未治療及び治療歴のある被験者いずれも高かった (それぞれ、83.1%及び 75.4%)。

海外主要第 3 相臨床試験では、肝硬変、IL28B ジェノタイプ及びベースライン HCV RNA について、第 3 相臨床試験間でのベースライン疾患特性のばらつきが認められた。被験者の 30%までを肝硬変の被験者とすることを認めた GS-US-334-0108 試験 (SOF+RBV 12 週間投与群、27.8%、SOF+RBV 16 週間投与群、28.1%) は、被験者の 20%までを肝硬変の被験者とすることを認めた P7977-1231 試験 (SOF+RBV 投与群 : 15.7%、Peg-IFN+RBV 投与群 : 19.4%) 及び GS-US-334-0107 試験 (15.6%) よりも、肝硬変の被験者の割合が高かった。P7977-1231 (SOF+RBV 投与群 : 44.3%、Peg-IFN+RBV 投与群 : 50.7%) 及び GS-US-334-0107 試験 (41.3%) は、GS-US-334-0108 試験 (SOF+RBV 12 週間投与群 : 19.4%、SOF+RBV 16 週間投与群 : 34.4%) よりも、IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型であった被験者の割合が高かった。GS-US-334-0108 試験の前治療のある被験者は、過去に IFN を含む治療レジメンに無効であった被験者であり、したがって CC 遺伝子型以外の遺伝子型を保有する被験者が多くなったので、試験間で IL28B ジェノタイプが CC 遺伝子型であった被験者の割合に差があるのは予想されたことであった。ベースラインの HCV RNA が 6 log₁₀ IU/mL 未満である被験者の割合は、GS-US-334-0108 試験 (SOF+RBV 12 週間投与群 : 25.0%、SOF+RBV 16 週間投与群 : 9.4%) よりも P7977-1231 試験 (SOF+RBV 投与群及び Peg-IFN+RBV 投与群、いずれも 34.3%) 及び GS-US-334-0107 試験 (30.3%) が高かった。

GS-US-334-0133 試験のベースライン疾患特性は概ね海外主要第 3 相臨床試験と類似していた。

総合的に SOF+RBV 投与レジメンの評価を行った第 3 相をとおして、これらベースライン疾患特性の差は、登録された被験者集団に予想される差と概して一致していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 59 GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験
及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性
(最大の解析対象集団*)

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	SOF+RBV 12 Week
	N =83	N =57	N =70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32	N = 73
Age at Baseline (years)								
N	83	57	70	67	109	36	32	73
Mean (SD)	55 (10.0)	60 (8.9)	52 (10.1)	54 (10.7)	54 (9.8)	55 (8.5)	56 (6.1)	58 (10.1)
Median	57	61	54	56	56	57	57	60
Q1, Q3	48, 63	54, 66	46, 58	49, 60	49, 60	52, 60	53, 60	53, 65
Min, Max	34, 73	34, 74	20, 69	19, 69	21, 75	30, 68	42, 70	28, 74
Sex, n (%)								
Male	27 (32.5%)	34 (59.6%)	43 (61.4%)	39 (58.2%)	64 (58.7%)	23 (63.9%)	22 (68.8%)	40 (54.8%)
Female	56 (67.5%)	23 (40.4%)	27 (38.6%)	28 (41.8%)	45 (41.3%)	13 (36.1%)	10 (31.3%)	33 (45.2%)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	SOF+RBV 12 Week
	N =83	N =57	N =70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32	N = 73
Race, n (%)								
Black or African American	0	0	4 (5.7%)	2 (3.0%)	9 (8.3%)	4 (11.1%)	0	5 (6.8%)
White	0	0	62 (88.6%)	62 (92.5%)	97 (89.0%)	30 (83.3%)	30 (93.8%)	65 (89.0%)
Asian	83 (100.0%)	57 (100.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.8%)	0	1 (3.1%)	1 (1.4%)
American Indian/ Alaska Native/First Nations	0	0	3 (4.3%)	2 (3.0%)	1 (0.9%)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	2 (5.6%)	1 (3.1%)	0
Not Permitted	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)
Ethnicity, n (%)								
Hispanic or Latino	0	0	16 (22.9%)	9 (13.4%)	11 (10.1%)	5 (13.9%)	1 (3.1%)	6 (8.2%)
Not Hispanic or Latino	83 (100.0%)	57 (100.0%)	54 (77.1%)	58 (86.6%)	98 (89.9%)	31 (86.1%)	31 (96.9%)	65 (89.0%)
Not Permitted	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²)								
N	83	57	70	67	109	36	32	73
Mean (SD)	23.9 (3.37)	24.0 (3.39)	28.4 (5.35)	28.4 (5.53)	28.6 (6.08)	28.0 (4.47)	30.8 (5.33)	26.1 (3.76)
Median	23.4	23.9	27.5	27.2	28.1	26.5	30.2	25.5
Q1, Q3	21.7, 25.9	21.4, 26.5	24.0, 31.4	24.3, 31.6	23.8, 32.0	24.3, 31.1	27.6, 33.2	22.9, 29.1
Min, Max	17.2, 34.4	16.5, 34.0	18.9, 41.6	19.5, 52.1	18.7, 52.9	22.0, 38.4	19.8, 44.0	19.9, 35.0

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	SOF+RBV 12 Week
	N =83	N =57	N =70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32	N = 73
Baseline Body Mass Index Category, n (%)								
< 25 kg/m ²	56 (67.5%)	35 (61.4%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
>= 25 kg/m ²	27 (32.5%)	22 (38.6%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
< 30 kg/m ²	NA	NA	50 (71.4%)	45 (67.2%)	66 (60.6%)	25 (69.4%)	16 (50.0%)	61 (83.6%)
≥ 30 kg/m ²	NA	NA	20 (28.6%)	22 (32.8%)	43 (39.4%)	11 (30.6%)	16 (50.0%)	12 (16.4%)

Note: Only treatment groups receiving active treatment in Studies P7977-1231, GS-US-334-0107, and GS-US-334-0108 were included.

Source: m5.3.5.1, GS-US-334-0118, P7977-1231, Section 15.1, Table 4.2; GS-US-334-0107, Section 15.1, Ad Hoc Table 4.1; GS-US-334-0108, Section 15.1, Ad Hoc Table 4.1, GS-US-334-0133, Appendix 2, Table 3

*: The number of subjects in efficacy analysis set is presented for Study GS-US-334-0118.

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 60 GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験
及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のベースライン時の疾患特性（最大の解析対象集団*）

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	SOF+RBV 12 Week
	N =83	N =57	N =70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32	N =73
Cirrhosis, n (%)								
No	75 (90.4%)	50 (87.7%)	59 (84.3%)	54 (80.6%)	92 (84.4%)	26 (72.2%)	23 (71.9%)	63 (86.3%)
Yes	8 (9.6%)	7 (12.3%)	11 (15.7%)	13 (19.4%)	17 (15.6%)	10 (27.8%)	9 (28.1%)	10 (13.7%)
IL28B Genotype, n (%)								
CC	69 (83.1%)	43 (75.4%)	31 (44.3%)	34 (50.7%)	45 (41.3%)	7 (19.4%)	11 (34.4%)	24 (32.9%)
CT	14 (16.9%)	10 (17.5%)	31 (44.3%)	22 (32.8%)	50 (45.9%)	18 (50.0%)	19 (59.4%)	41 (56.2%)
TT	0	4 (7.0%)	8 (11.4%)	11 (16.4%)	14 (2.8%)	11 (30.6%)	2 (6.3%)	8 (11.0%)
Baseline HCV RNA Category, n (%)								
< 5 log ₁₀ IU/mL	12 (14.5%)	1 (1.8%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
≥5 log ₁₀ IU/mL	71 (85.5%)	56 (98.2%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
< 6 log ₁₀ IU/mL	NA	NA	24 (34.3%)	23 (34.3%)	33 (30.3%)	9 (25.0%)	3 (9.4%)	16 (21.9%)
≥ 6 log ₁₀ IU/mL	NA	NA	46 (65.7%)	44 (65.7%)	76 (69.7%)	27 (75.0%)	29 (90.6%)	57 (78.1%)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

	GS-US-334-0118 (Japanese Study)		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced		Treatment Naïve / Treatment Experienced
	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Week	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	SOF+RBV 12 Week
	N =83	N =57	N =70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32	N = 73
Response to Prior HCV Treatment, n (%)								
Nonresponse	NA	13 (22.8%)	NA	NA	NA	10 (27.8%)	8 (25.0%)	10 (24.4%) ¹
Relapse/Breakthrough	NA	41 (71.9%)	NA	NA	NA	26 (72.2%)	24 (75.0%)	28 (68.3%) ¹
IFN Intolerant	NA	3 (5.3%)	NA	NA	NA	0	0	3 (7.3%) ¹

Note: Only treatment groups receiving active treatment in Studies P7977-1231, GS-US-334-0107, and GS-US-334-0108 were included.

1. Treatment Naïve subjects: 32, Treatment experienced subjects: 41

Source: m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 4.2; GS-US-334-0107, Section 15.1, Ad Hoc Table 4.1; GS-US-334-0108, Section 15.1, Ad Hoc Table 4.1

*: The number of subjects in efficacy analysis set is presented for Study GS-US-334-0118.

3.1.1.4 特別な HCV 患者集団の試験

特別な HCV 患者集団の試験の被験者内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性を以下の項に示す。

- P7977-2025 試験：本項、第 2.4.1 章
- GS-US-334-0123 試験：本項、第 2.4.2 章

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

SOF+RBV 投与レジメンを評価した第 3 相臨床試験 5 試験 [GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験] の結果を本項、第 3.2.2 章に示した。これらの試験では、ジェノタイプ 2 又はジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者を合わせて試験を行った。このような方法は、これら 2 種類のジェノタイプに対する従来からの治療方法と一致した方法である。しかし、これらの第 3 相臨床試験における SVR12 のデータによると、これら 2 種類のジェノタイプ間には治療への応答が大きく異なる場合があることが判明した。このことをふまえ、結果をジェノタイプごとに分けて再検討することが適切であると考えた。国内の申請での目標とする効能・効果はジェノタイプ 2 の HCV 感染であることから、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での結果を GS-US-334-0118 試験の結果を含め、本項、第 3.2.2.1.2 章に示す。またジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での主要評価項目 (SVR12) のサブグループ解析の結果を、本項、第 3.2.2.1.2.1 章に示す。

全第 3 相臨床試験とも最大の解析対象集団には、試験にランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を組み入れた。被験者の解析はランダム割付けされた治療ごとに行った。全ての有効性解析には最大の解析対象集団を使用した (GS-US-334-0118 試験のみ有効性解析対象集団を使用した)。統計学的手法は、個々の試験の統計解析計画 (SAP) に示されている (第 5.3.5.2.1 項、Appendix 16.1.9、SAP、第 5.3.5.1.1 項、SAP、第 5.3.5.1.2 項、Appendix 16.1.9、SAP、第 5.3.5.1.3 項、Appendix 16.1.9、SAP、第 5.3.5.1.4 項、SAP)。

3.2.1 第 2 相臨床試験での有効性

第 2 相臨床試験の SOF を含む投与レジメンの有効性を以下の項に示す。

- P7977-0221 試験 (ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SOF 用量設定試験)：本項、第 2.1.1 章
- P7977-0422 試験 (ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者における SOF 用量設定試験)：本項、第 2.1.2 章
- P7977-0523 試験 (ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者における SOF+RBV 及び SOF+Peg-IFN+RBV)：本項、第 2.2.1 章

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

- P2938-0721 試験（ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者における SOF+RBV）：本項、第 2.2.2 章

3.2.2 ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者を対象とした SOF+RBV の第 3 相臨床試験での有効性

3.2.2.1 主要評価項目

3.2.2.1.1 ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者での SVR12

主要有効性評価項目は、投与中止から 12 週後に HCV RNA が定量下限未満であることと定義される SVR12 であった。

P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、及び GS-US-334-0108 試験での SOF+RBV 投与後に SVR12 を達成したジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の割合を表 2.7.3 - 61 に示す。GS-US-334-0133 試験での SVR12 率は別途表 2.7.3 - 62 に示す。GS-US-334-0118 試験はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のみ組入れたことから、本試験での SVR12 率は、本項、第 3.2.2.1.2 章（ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12）に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 61 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者での SVR12（最大の解析対象集団）

	P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)	
	Treatment Naive		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced	
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks
	N = 253	N = 243	N = 207	N = 100	N = 95
SVR12	170/253 (67.2%)	162/243 (66.7%)	161/207 (77.8%)	50/100 (50.0%)	69/95 (72.6%)
95% CI	61.0% to 72.9%	60.4% to 72.6%	71.5% to 83.2%	39.8% to 60.2%	62.5% to 81.3%
Adjusted Proportion Differences (95% CI)	0.3% (-7.5% to 8.0%)	—	77.3% (71.0% to 83.6%)	-23.4% (-35.4% to -11.4%)	—
p-value (between groups) ^a	0.94 ^c	—	< 0.001 ^d	< 0.001	—
p-value (within groups) ^b	—	—	—	< 0.001	< 0.001

TND = target not detected

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: 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.

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

Note: Difference in proportions between treatment groups and associated 95% CI were calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

a P-value for between group comparison was from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization stratification factor(s).

b Within group p-value was from the exact 1-sample binomial test comparing to the null rate (25% for FUSION).

c If the lower bound of 95% CI on the difference was > -15%, the p-value (from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by HCV genotype, screening HCV RNA, and cirrhosis) tests for the superiority of SOF+RBV over Peg-IFN+RBV.

d The response rate for the placebo group in Study GS-US-334-0107 was zero and was not included in this table. The between group comparison for the SOF+RBV and placebo groups is presented.

Source: m5.3.5.3, Integrated Summary of Effectiveness (ISE), Table 1; m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 8.1, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 8.1; GS-US-334-0108, Section 15.1, Table 8.1

P7977-1231 試験では SOF+RBV 投与群のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者 170 例 (67.2%、95%信頼区間: 61.0%~72.9%) が SVR12 を達成した。Peg-IFN+RBV 投与群の場合は 162 例 (66.7%、95%信頼区間: 60.4%~72.6%) が SVR12 を達成した。SVR12 を達成した被験者の割合の差 (95%信頼区間) は 0.3% (-7.5~8.0%) であり、SOF+RBV 投与群が上回っていた。投与群間差 (すなわち SOF+RBV - Peg-IFN+RBV) の両側 95%信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性域である -15%を上回っており、SOF+RBV 12 週間投与の有効性が Peg-IFN+RBV 24 週間投与に対して非劣性であることが示され、結果は試験の主要評価項目を満たした。Peg-IFN+RBV に対する SOF+RBV の優越性は示されなかった ($p = 0.94$ 、HCV のジェノタイプ、スクリーニング時の HCV RNA 及び

肝硬変の状態で層別化した CMH 検定による)。

GS-US-334-0107 試験において、プラセボに対する SOF+RBV の優越性が確証された。SOF+RBV 投与群の 161 例 (77.8%) の被験者で SVR12 が認められたのに対し、プラセボ群で SVR12 が認められた被験者はいなかった ($p < 0.001$)。

GS-US-334-0108 試験において SOF+RBV 12 週間投与群の 50 例 (50.0%) 及び SOF+RBV 16 週間投与群の 69 例 (72.6%) の被験者が SVR12 を達成した。両投与群とも NULL 値である 25% との比較で SVR12 率に統計学的有意性が認められた ($p < 0.001$)。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の場合に、より短期間の 12 週間投与と比較して SOF+RBV 16 週間投与では SVR12 率がより高率になった。SVR12 を達成した被験者の割合の両投与群間での差 (SOF+RBV 12 週間投与群 - SOF+RBV 16 週間投与群) は -23.4% (95%信頼区間: -35.4% ~ -11.4%) であった。この差は統計学的有意であった ($p < 0.001$)。

GS-US-334-0133 試験において SOF+RBV 12 週間投与を受けたジェノタイプ 2 の被験者で、SVR12 は 68 例 (93.2%、95%信頼区間: 84.7% ~ 97.7%) で達成された。SOF+RBV 12 週間投与及び SOF+RBV 24 週間投与を受けたジェノタイプ 3 の被験者で、SVR12 を達成した被験者はそれぞれ、3 例 (27.3%、95%信頼区間: 6.0% ~ 61.0%) 及び 68 例 (84.0%、95%信頼区間: 78.9% ~ 88.3%) であった (表 2.7.3 - 62)。

表 2.7.3 - 62 GS-US-334-0133 試験: SVR12 を達成した被験者の割合 (最大の解析対象集団)

	GT2 SOF+RBV 12 wks (N=73)	GT3 SOF+RBV 12 wks (N=11)	GT3 SOF+RBV 24 wks (N=250)
Number of Subjects Who Were < LLOQ at Their Last Observed On-Treatment HCV RNA Value	73	11	249
SVR12	68/73 (93.2%)	3/11 (27.3%)	210/250 (84.0%)
95% CI	84.7% to 97.7%	6.0% to 61.0%	78.9% to 88.3%

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

Source: Table 3

3.2.2.1.2 ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12

GS-US-334-0118 試験において SOF+RBV 12 週間投与を受けたジェノタイプ 2 の被験者で SVR12 を達成した被験者の割合を表 2.7.3 - 63 に示す。SVR12 は 135 例 (96.4%、95%信頼区間: 91.9% ~ 98.8%) の被験者で達成された。ジェノタイプ 2 の未治療又は前治療のある慢性 HCV 感染被験者での高い SVR 率は海外主要第 3 相臨床試験成績と類似していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 63 GS-US-334-0118 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12（有効性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
SVR12	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	135/140 (96.4%)
95% CI	91.6% to 99.7%	85.4% to 98.9%	91.9% to 98.8%

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.

Programming Details: .../s3340118/svr12/version1/prog/t-rna-svr.sas v9.2 Output file: t-rna-svr12.out 13NOV2014:09:40

Source: CSR, Table 9-1

P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、及び GS-US-334-0108 試験において SOF+RBV 投与後に SVR12 を達成したジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合を表 2.7.3 - 64 に示す。SOF+RBV 投与レジメンを評価したこれらの第 3 相臨床試験をとおして SVR 率は高く、86.1%～97.1%の範囲にあった。

表 2.7.3 - 64 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12（最大の解析対象集団）

	P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)	
	Treatment Naive		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced	
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks
	N = 70	N = 67	N = 109	N = 36	N = 32
SVR12	68/70 (97.1%)	52/67 (77.6%)	101/109 (92.7%)	31/36 (86.1%)	30/32 (93.8%)
95% CI	90.1% to 99.7%	65.8% to 86.9%	86.0% to 96.8%	70.5% to 95.3%	79.2% to 99.2%
Adjusted Proportion Differences ^a (95% CI)	19.1% (7.4% to 30.7%)	—	—	-7.7% (-22.3% to 6.8%)	—

TND = target not detected.

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: 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.

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

Note: The response rate for the placebo group in Study GS-US-334-0107 was zero and was not included in this table.

a The difference in proportions and associated 95% CI were calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

Source: m5.3.5.3, ISE, Table 3; m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 8.5, GS-US-334-0107, Section 15.1, Table 8.2

P7977-1231 試験において SOF+RBV 投与群の 68 例（97.1%）のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者が SVR12 を達成したが、Peg-IFN+RBV 群では 52 例（77.6%）であった。SVR12 を達成したジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合の両投与群間での差（SOF+RBV – Peg-IFN+RBV）は 19.1%（95%信頼区間：7.4%～30.7%）であり、SOF+RBV 投与群が上回っていた。両投与群のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者間に、人口統計学的特性又はベースライン特性の臨床的に意味のある差はないと考えられた（第 5.3.5.1.1 項、Table 4.2）。したがってジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者で認められた投与群間の SVR12 の差は、評価を行った人口統計学的特性又はベースライン疾患特性が投与群間で不均衡であったことが原因ではないと考えられた。

GS-US-334-0107 試験において SOF+RBV 投与群ではジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者 101 例（92.7%）が SVR12 を達成し、これに対してプラセボ群で SVR12 を達成したジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者はいなかった。

GS-US-334-0108 試験において SOF+RBV 12 週間投与群のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者 31 例（86.1%）が SVR12 を達成し、これに対して SOF+RBV 16 週間投与群は 30 例（93.8%）であった。SVR12 を達成した被験者の割合の両投与群間での差（SOF+RBV 12 週間投与群 – SOF+RBV 16 週間投与群）は -7.7%（95%信頼区間：-22.3%～6.8%）であり、SOF+RBV 16 週間投与群が上回っ

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

ていた。この不一致は、肝硬変の被験者と肝硬変でない被験者間の SVR12 率の差に基づく差であると考えられるが、肝硬変の被験者は例数が少なかったため、この数値上の差の解釈は困難である。これらの差については本項、第 3.3.3.3 章でも考察する。

GS-US-334-0133 試験において SOF+RBV 12 週間投与を受けたジェノタイプ 2 の被験者で、SVR12 は 68 例 (93.2%、95%信頼区間：84.7%~97.7%) で達成された (表 2.7.3 - 62)。

3.2.2.1.2.1 ジェノタイプ 2 のサブタイプ別の SVR12

SVR12 を達成した被験者の割合をジェノタイプ及びサブタイプごとに表 2.7.3 - 65 に示す。ジェノタイプ 2 内ではサブタイプ 2a 及び 2b が最もよく認められるサブタイプであり、2c、2i、2j 及び 2r は少なかった。これらのサブタイプをとおして、応答率の明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3 - 65 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者でのサブタイプ別 SVR12 を達成した被験者の割合 [最大の解析対象集団 (ウイルス学的転帰評価例)]

	P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)	GS-US-334-0108 (FUSION)	
	Treatment Naive		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling	Treatment Experienced	
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks
	N = 253	N = 243	N = 207	N = 100	N = 95
Subjects with Confirmed Virologic Outcome	245	226	203	97	95
Overall	170/245 (69.4%)	162/226 (71.7%)	161/203 (79.3%)	50/97 (51.5%)	69/95 (72.6%)
Genotype 2	68/70 (97.1%)	52/64 (81.3%)	101/106 (95.3%)	31/36 (86.1%)	30/32 (93.8%)
2a	15/15 (100.0%)	9/13 (69.2%)	18/20 (90.0%)	4/6 (66.7%)	6/6 (100.0%)
2b	53/55 (96.4%)	43/51 (84.3%)	79/82 (96.3%)	26/29 (89.7%)	24/26 (92.3%)
2c	0	0	2/2 (100.0%)	0	0
2i	0	0	0	1/1 (100.0%)	0
2j	0	0	1/1 (100.0%)	0	0
2r	0	0	1/1 (100.0%)	0	0

Note: For this genotype subtype analysis, only subjects with confirmed virologic outcomes were included. Confirmed virologic outcomes were defined as subjects who had either SVR12, on-treatment virologic failure, or relapse.

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: HCV genotype determined using Siemens VERSANT HCV genotype Assay, Version 2 (LiPA 2.0). If subsequent sequencing of the HCV at screening indicated a different genotype/subtype, genotype determined by sequencing superseded that determined by LiPA for the purposes of analysis.

Source: m5.3.5.3, ISE, Table 4

3.2.2.2 副次評価項目

GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0113 (VALENCE) 試験の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与中及び投与終了後にウイルス学的治療不成功を示した被験者の割合（投与中のウイルス学的治療不成功及び再燃の定義は、各試験の CSR に示されている）
 - SVR4 及び SVR24 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験でのデータは SOF+RBV 投与群について得られており、これについては本項、第 5 章で考察する]
 - HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) 及びベースラインから Week 8 まで [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験] 又は Week 12 まで [P7977-1231 (FISSION) 試験] の HCV RNA の変化 ($\log_{10}$ IU/mL)
 - 治験来院ごとの HCV RNA が定量下限未満であった被験者の割合
 - ベースライン時、SOF 投与中及び SOF 投与終了後の HCV の薬剤耐性の特性解析
- これらの副次評価項目の結果について本項、第 3.2.2.2.1 章～第 3.2.2.2.3 章で考察する。

なお、GS-US-334-0133 試験の副次評価項目についてはウイルス学的治療不成功を示した被験者の割合の結果のみが中間報告書内で得られている。

他の副次評価項目の結果は各試験の治験総括報告書に記載した。

この他 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験において、健康関連 QoL に対する投与の影響を評価する探索的評価項目について評価を行った（本項、第 2.3.2 章、第 2.3.3 章及び第 2.3.4 章）。

3.2.2.2.1 ウイルス学的治療不成功

P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、及び GS-US-334-0108 試験におけるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV に感染した被験者でのウイルス学的転帰を表 2.7.3 - 66 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 66 GS-US-334-0118 試験、P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験
及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団*）

	GS-US-334-0118		P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON)		GS-US-334-0108 (FUSION)		GS-US-334-0133 (VALENCE)		
	Treatment Naïve	Treatment Experienced	Treatment Naïve		Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling		Treatment Experienced		Treatment Naïve/ Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+R BV 24 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	Placebo	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	GT2 SOF+ RBV 12 w	GT3 SOF+ RBV 12 wks	GT3 SOF+ RBV 24 wks
	N=83	N=57	N = 253	N = 243	N = 207	N = 71	N = 100	N = 95	N=73	N=11	N=250
SVR4	82/83 (98.8%)	54/57 (94.7%)	187/253 (73.9%)	181/243 (74.5%)	172/207 (83.1%)	0/71	56/100 (56.0%)	73/95 (76.8%)	68/73 (93.2%)	5/11 (45.5%)	218/250 (87.2%)
SVR12	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	170/253 (67.2%)	162/243 (66.7%)	161/207 (77.8%)	0/71	50/100 (50.0%)	69/95 (72.6%)	68/73 (93.2%)	3/11 (27.3%)	210/250 (84.0%)
Overall Virologic Failure ^a	2/83 (2.4%)	3/57 (5.3%)	75/253 (29.6%)	64/243 (26.3%)	42/207 (20.3%)	69/71 (97.2%)	47/100 (47.0%)	26/95 (27.4%)	5/73 (6.8%)	6/11 (54.5%)	35/250 (14.0%)
Relapse ^b	2/83 (2.4%)	3/57 (5.3%)	74/249 (29.7%)	46/217 (21.2%)	42/205 (20.5%)	0/0	47/100 (47.0%)	26/95 (27.4%)	5/73 (6.8%)	6/11 (54.5%)	34/249 (13.7%)
Study Drug Completer	2/83 (2.4%)	3/57 (5.3%)	71/242 (29.3%)	37/188 (19.7%)	40/201 (19.9%)	0/0	46/99 (46.5%)	26/95 (27.4%)	5/73 (6.8%)	5/8 (62.5%)	33/245 (13.5%)
Study Drug Noncompleter	0/0	0/0	3/7 (42.9%)	9/29 (31.0%)	2/4 (50.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	0/0	0/0	1/3 (33.3%)	1/4 (25.0%)
On-Treatment Virologic Failure ^c	0/83	0/57	1/253 (0.4%) ^d	18/243 (7.4%)	0/207	69/71 (97.2%)	0/100	0/95	0/73	0/11	1/250 (0.4%)
Other ^e	0/83	0/57	8/253 (3.2%)	17/243 (7.0%)	4/207 (1.9%)	2/71 (2.8%)	3/100 (3.0%)	0/95	0/73	2/11 (18.2%)	5/250 (2.0%)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

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

- a Overall Virologic Failure = subjects who did not achieve SVR12
- b The denominator for relapse was the number of subjects with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment. Relapse = confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit.
- c On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA $\geq$ LLOQ after having HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed $> 1 \log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Nonresponse (HCV RNA persistently $\geq$ LLOQ through 8 weeks [Studies GS-US-334-0107 and GS-US-334-0108] or 12 weeks [Study P7977-1231] of treatment).
- d In Study P7977-1231, Subject 1224-310357 had on-treatment virologic failure at Week 8. At the Week 1 and 4 visits, the subject exhibited plasma concentrations of SOF and GS-331007, the predominant metabolite of SOF, as expected based on recorded dosing information (Week 1 and 4 GS-331007 plasma concentrations: 257.3 and 305.7 ng/mL, respectively, from samples drawn 26–29 hours postdose). However, at the Week 8 and EOT visits, GS-331007 plasma concentrations were below the quantitation limit (ie, < 10 ng/mL), which was indicative of noncompliance with study drug at or around these study visits given the established GS-331007 half life.
- e Other = Subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Source: m5.3.5.2, GS-US-334-0118, Section 9.1, Table 9-1 and Section 9.2.1, Table 9-2, m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Tables 10 and 12; GS-US-334-0107, Section 15.1, Tables 10 and 12; GS-US-334-0108, Section 15.1, Tables 10 and 12; GS-US-334-0133, Section 4.1 Table 3 and 4.

*: The number of subjects in efficacy analysis set is presented for Study GS-US-334-0118.

GS-US-334-0118 試験において、ウイルス学的無効は5例 (3.6%) に見られ、全て再燃であった。4例が治療終了後の4週の来院時まで再燃し、1例は治療終了後の Week 4 と Week 12 の来院の間に再燃した。再燃した被験者のベースライン特性に傾向は認められなかった。

P7977-1231 試験において SOF+RBV 投与群の75例 (29.6%) がウイルス学的治療不成功となった。SOF+RBV 投与群でウイルス学的治療不成功となった被験者の原因は75例中1例を除く全例がウイルス再燃に起因し、これらの再燃のほとんど (74例中60例) は治験薬最終投与から4週後の来院時まで発生した (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.2)。SOF+RBV 投与群の1例の被験者 (1224-310357) は、投与中の Week 8 にウイルス学的治療不成功となった。この被験者はジェノタイプ3のHCVに感染しており、ベースライン時のHCV RNA が $7.00 \log_{10}$ IU/mL であった (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.4、Listing 4.1)。記録された投与情報から予想されるとおりに、Week 1 及び Week 4 来院時の被験者血漿中に SOF 及び SOF の主要代謝物である GS-331007 が検出された (Week 1 及び 4 の GS-331007 の血漿中濃度はそれぞれ 257.3 ng/mL 及び 305.7 ng/mL。サンプルの採血は投与後 26 時間目及び 29 時間目に実施)。しかし Week 8 及び EOT 来院時に GS-331007 の血漿中濃度が定量限界未満となり (< 10 ng/mL)、確認されている GS-331007 の半減期 (見かけの半減期の中央値が約 12~18 時間) から考えて、これらの治験来院時又はその付近で治験薬服薬遵守違反があったことを示していた。

SOF+RBV 投与群の8例 (3.2%) の被験者で SVR12 の達成が確認されず、ウイルス学的治療不成功の基準を満たすことも確認されなかったため、「その他」に分類された (うち3例は、HCV RNA が定量下限未満又はウイルス学的治療不成功の基準を満たすには、試験治療 (治験薬投与) 期間が不十分であった。残る5例は、投与中の最終評価時の HCV RNA が定量下限未満であったが、追跡不能となり、それ以上の HCV RNA の評価を行えなかった) (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listings 8.1)。

Peg-IFN+RBV 投与群全体で64例 (26.3%) がウイルス学的治療不成功となった。Peg-IFN+RBV 投与群のほとんど (64例中48例) のウイルス学的治療不成功はウイルス再燃によるものであり、ほとんどの再燃は治験薬投与終了から4週間又は8週後の来院時に生じていた (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.2)。Peg-IFN+RBV 投与群 (243例中18例、7.4%) は SOF+RBV 投与群 (253例中1例、0.4%) と比較して、投与中にウイルス学的治療不成功となる被験者の割合が高かった。同様に Peg-IFN+RBV 投与群 (243例中17例、7.0%) は SOF+RBV 投与群 (253例中8例、3.2%) と比較して、「その他」に分類される被験者の割合が高かった (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.1)。Peg-IFN+RBV 投与を受けて「その他」に分類された17例中9例の被験者は、HCV RNA の定量下限未満への抑制又はウイルス学的治療不成功の基準を満たすには治験薬投与期間が不十分であり、8例の被験者は治験薬投与中の最終評価時に HCV RNA が定量下限未満となったが、追跡不能となってそれ以上の HCV RNA 値の評価を行えなかった。

GS-US-334-0107 試験では SOF+RBV 投与群の161例 (77.8%) の被験者が SVR12 を達成し、これに対してプラセボ群で SVR12 を達成した被験者はいなかった。SVR4 を達成した SOF+RBV 投与群の計11例のうち SVR12 を達成した被験者はいなかった (第 5.3.5.1.2 項、Appendix 16.2、Listing 8.2)。これら11例中10例の被験者はウイルス学的治療不成功となり、1例は投与期間終了後4週目から投与期間終了後12週目の間に死亡した。

GS-US-334-0108 試験の SOF+RBV 12 週間投与群の 50 例 (50.0%) の被験者が SVR12 を達成しなかった。47 例は再燃をきたし、3 例は SVR12 を評価できなかった。これら 3 例の被験者の内訳は、追跡不能が 2 例 (いずれも SRV8 を達成)、同意撤回が 1 例であった (治験薬投与中の最終評価である Day 84 に HCV RNA が定量下限未満) (第 5.3.5.1.3 項、Appendix 16.2、Listing 3 及び Listing 8.1)。SOF+RBV 12 週間投与群の 100 例中 1 例の被験者が治験薬投与未完了とみなされた (12 週間の実薬投与を完了し [Day 85 に最終投与]、その後 Day 87 にプラセボ投与を早期中止し、その後再燃) (第 5.3.5.1.3 項、Appendix 16.2、Listing 6.1 及び Listing 8.1)。

SOF+RBV 16 週間投与群の 26 例 (27.4%) の被験者が SVR12 を達成しなかった。これら 26 例中 26 例が再燃をきたした。両投与群合わせて 73 件中 65 件の再燃が治験薬投与期間終了から 4 週目の来院時に発生した (第 5.3.5.1.3 項、Appendix 16.2、Listing 8.1)。SOF+RBV 12 週間投与群の 43 例が実薬投与中止から 4 週間以内に再燃をきたし、4 例が治験薬投与終了後 4 週目から治験薬投与終了後 12 週目の間に再燃をきたした。同様に SOF+RBV 16 週間投与群では 22 例の被験者が治験薬投与終了後 4 週目までに再燃をきたし、4 例の被験者が治験薬投与終了後 4 週目から治験薬投与終了後 12 週目の間に再燃をきたした。いずれの投与群にも、治験薬投与中にウイルス学的治療不成功 (すなわちブレイクスルー、リバウンド又は無効) となった被験者はいなかった。

GS-US-334-0133 試験において、SOF+RBV 投与を 12 週間受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では治療中のウイルス学的無効は認められなかった。SVR12 を達成できなかった被験者 5 例 (6.8%) で治験薬投与終了後 4 週の来院時に再燃が見られた。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では SVR4 評価時と SVR12 評価時の間で再燃が見られた被験者はいなかった。

3.2.2.2.2 SOF+RBV 投与中の HCV RNA の変化

3.2.2.2.2.1 HCV RNA のベースラインからの平均変化

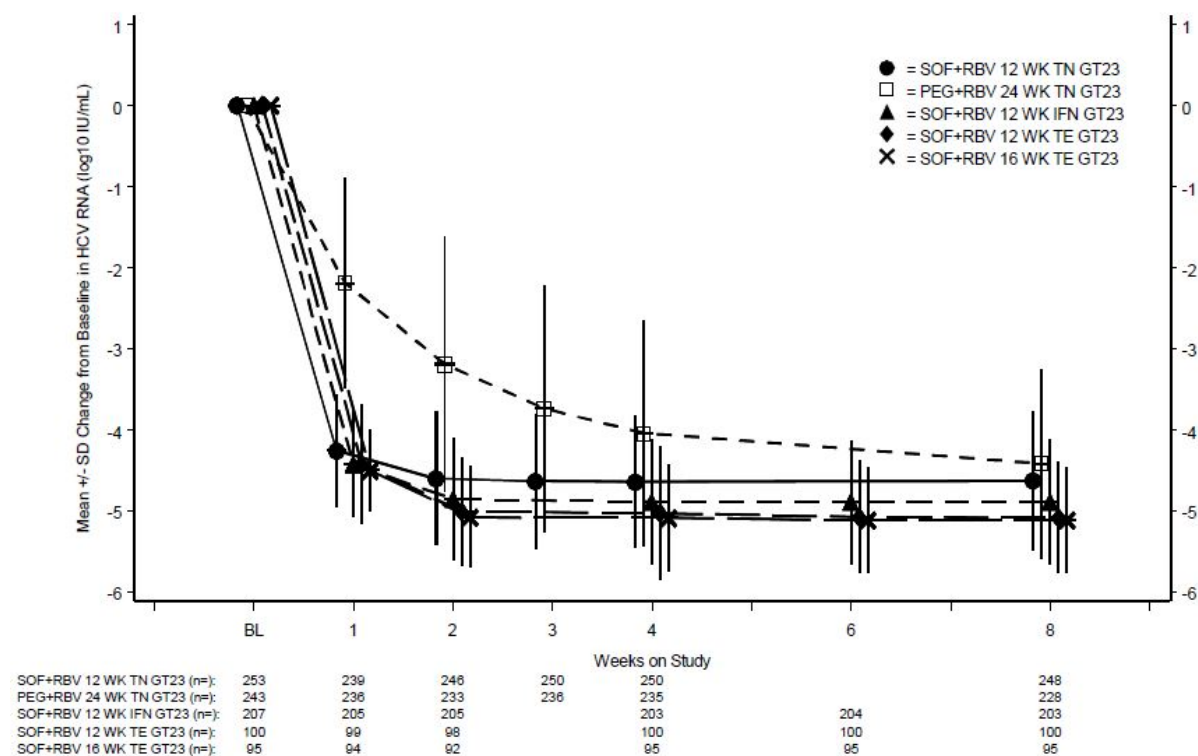
GS-US-334-0118 試験において、未治療被験者及び前治療のある被験者ともに HCV RNA は急速に低下した。

治験薬投与開始後 1 週時点の HCV RNA のベースラインからの変化の平均値 (標準偏差) は、試験全体で -4.54 (0.686) $\log_{10}$ IU/mL、未治療被験者で -4.43 (0.761) $\log_{10}$ IU/mL、前治療のある被験者で -4.71 (0.525) $\log_{10}$ IU/mL であった。治験薬投与終了時 (Week 12) での HCV RNA のベースラインからの変化の平均値 (標準偏差) は、試験全体で -4.90 (0.844) $\log_{10}$ IU/mL、未治療被験者で -4.74 (0.913) $\log_{10}$ IU/mL、前治療のある被験者で -5.13 (0.672) $\log_{10}$ IU/mL であった。HCV 治療歴や肝硬変の有無に関係なく、全被験者が治験薬投与開始後 4 週から投与終了時 (Week 12) まで HCV RNA は定量下限未満となった。

海外主要第 3 相臨床試験 P7977-1231、GS-US-334-0107、及び GS-US-334-0108 では、少なくとも投与の Week 8 まで最初のウイルス減少について検討し、SOF+RBV 投与被験者の 99.7%がこの時点までに HCV RNA が定量下限未満となった (第 5.3.5.1.1 項、Table 11.1、第 5.3.5.1.2 項、Table 11、第 5.3.5.1.3 項、Table 11)。P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、及び GS-US-334-0108 試験での HCV RNA のベースラインから Week 8 までの来院ごとの変化を図 2.7.3 - 7 に示す。全ての SOF+RBV 投与被験者で強力かつ速やかな HCV RNA の抑制が認められた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg



GT23 = Genotype 2 or 3; IFN = interferon ineligible, intolerant, and unwilling; TE = treatment experienced; TN = treatment native; TND = target not detected

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: Missing value bracketed by values of '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected' was set to '24 IU/mL'; otherwise the missing value was not imputed.

Note: Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

Note: Offsets were applied to different treatment groups.

Source: m5.3.5.3, ISE, Ad Hoc Table 2

図 2.7.3 - 7 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：各来院時（Week 8 まで）の HCV RNA のベースライン時からの変化

P7977-1231 (FISSION) 試験において SOF+RBV 投与群では Peg-IFN+RBV 投与群よりも速やかに HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) が低下し、SOF+RBV 投与群及び Peg-IFN+RBV 投与群での 1 週間投与後のベースラインからの変化の平均値（標準偏差）はそれぞれ -4.26 (0.689) 及び -2.19 (1.287) $\log_{10}$ IU/mL であった（第 5.3.5.1.1 項、Table 13）。SOF+RBV 投与群における HCV RNA の減少は、Week 2 から Week 8 に至るまで持続した。Peg-IFN+RBV 投与群では Week 8 に至るまで HCV RNA が低下し続け、Week 8 でのベースラインからの平均変化は $-4.42 \log_{10}$ IU/mL であった。

GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験の SOF+RBV 投与群では HCV RNA が速やかに低下し、1 週間投与後のベースラインからの変化の平均値（標準偏差）は -4.43 (0.650) $\log_{10}$ IU/mL であった（第 5.3.5.1.2 項、Table 13）。この HCV RNA の減少は、Week 2 から Week 8 に至るまで持続した。プラセボ群には、HCV RNA の顕著な減少又はベースラインからの変化は認められなかった。

GS-US-334-0108 (FUSION) 試験では両投与群とも前治療のある被験者での HCV RNA が速やかに低下した (第 5.3.5.1.3 項、Table 13)。SOF+RBV 12 週間投与群での 1 週間投与後のベースラインからの変化の平均値 (標準偏差) は $-4.42 (0.731) \log_{10} \text{ IU/mL}$ であった。この HCV 減少は、Week 2 から Week 8 に至るまで持続した。SOF+RBV 16 週間投与群での 1 週間投与後の HCV RNA のベースラインからの変化の平均値 (標準偏差) は $-4.51 (0.503) \log_{10} \text{ IU/mL}$ であった。この HCV 減少は、Week 2 から Week 8 に至るまで持続した。両投与群とも HCV RNA のこれらのベースラインからの変化は、P7977-1231 (FISSION) 試験の未治療の被験者で認められた減少と同様であった。

3.2.2.2.2 HCV RNA が定量下限未満となった被験者の割合

GS-US-334-0118 試験において、試験の対象となった 140 例全例が治験薬投与期間中に HCV RNA が定量下限未満となり、治験薬投与終了時 (Week 12) までその状態を維持した。

海外主要第 3 相臨床試験において、SOF+RBV 投与を受けた全被験者に HCV RNA の強力かつ速やかな抑制が認められた (第 5.3.5.1.1 項、Table 11.1、第 5.3.5.1.2 項、Table 11、第 5.3.5.1.3 項、Table 11)。全 SOF+RBV 投与群の 97%を上回る被験者が Week 4 までに HCV RNA が定量下限未満となった。

P7977-1231 試験の Week 4 までに、SOF+RBV 投与を受けた 250 例中 249 例の被験者 (99.6%) が HCV RNA が定量下限未満となった (第 5.3.5.1.1 項、Table 11.1)。この HCV RNA の抑制は、SOF+RBV 投与群 (Week 4 及び Week 8 で 99.6%、Week 12 で 99.2%) の方が Peg-IFN+RBV 投与群 (Week 4 で 66.9%、Week 8 で 85.7%、Week 12 で 92.4%) よりも速やかであった。

GS-US-334-0107 試験の Week 4 までに、204 例中 202 例 (99.0%) の被験者が HCV RNA が定量下限未満となり、その後の各評価では、HCV RNA が定量下限未満となった被験者の割合がより高くなった (Week 6 で 99.5%、Week 8、10 及び 12 で 100.0%) (第 5.3.5.1.2 項、Table 11)。プラセボ群には治験中のいずれの時点にも HCV RNA が定量下限未満となった被験者はいなかった。

GS-US-334-0108 試験の Week 4 までに、195 例中 190 例 (97.4%) の被験者が HCV RNA が定量下限未満となり、その後の各評価では、HCV RNA が定量下限未満となった被験者の割合がより高くなった (Week 6 及び 8 で 99.5%、Week 10 及び 12 で 100.0%、Week 16 で 100.0% [SOF+RBV 16 週間投与群のみ]) (第 5.3.5.1.3 項、Table 11)。

3.2.2.2.3 耐性解析

GS-US-334-0118 試験では、投与期間中のブレイクスルーは見られなかった。合計で 5 例の再燃が認められ、2 例が未治療被験者、3 例が治療歴のある被験者であった。これら 5 例の被験者のベースライン及び治療不成功となった時点の HCV 試料を用いて NS5B 領域のシーケンシングを行った。その結果、再燃が認められたいずれの HCV 試料からも S282T 変異又は NS5B スクレオシド阻害薬抵抗性に関連する変異は認められなかった。全ての治療不成功の被験者について、NS5B の薬剤感受性解析により SOF 又は RBV への感受性の変化は認められなかった。

海外第3相臨床試験 P7977-1231、GS-US-334-0107、及び GS-US-334-0108 の SOF+RBV 群の 665 例中 197 例の被験者が耐性解析の基準に該当し、うち 196 例の被験者からベースライン後シーケンシングデータが得られた（192 例で大規模シーケンシングデータが得られ、4 例で集団シーケンシングデータが得られた）。問題なく検査が行われた 196 例のいずれの被験者サンプルにも、大規模シーケンシング又は集団シーケンシングによって NS5B の SOF 関連変異 S282T が検出されたものはなかった。3 例以上の被験者で認められた NS5B アミノ酸置換のいずれにも SOF 又は RBV に対する感受性の低下は示されなかった。また様々な置換を含む 83 の被験者サンプルに SOF 又は RBV に対する感受性の低下は認められず、これらの被験者で認められた NS5B のアミノ酸変化が SOF 又は RBV に対するウイルスの感受性を低下させるものではないことが示された。したがってこれらの試験で SVR12 を達成しなかった被験者での大規模又は集団シーケンシング及び薬剤感受性解析では、SOF 又は RBV への耐性に関連する変異は認められなかった。P7977-1231（FISSION）試験、GS-US-334-0107（POSITRON）試験、GS-US-334-0108（FUSION）試験、GS-US-334-0110（NEUTRINO）試験のベースライン時、SOF 投与中、及び SOF 投与終了後に HCV 薬剤耐性置換の特性検討を行った第3相統合ウイルス解析結果を、[第 2.7.2.4.1.2.2 項](#)及び第 2/3 相ウイルス学的統合解析報告書に示す（[第 5.3.5.4.2 項](#)、[PC-334-2024](#)）。

3.2.3 海外の有効性データを日本人集団に外挿する根拠

[第 2.7.2.2.1 項](#)で述べたとおり、薬物動態ブリッジング試験（GS-US-334-0111 試験）において、SOF を 200～800 mg の範囲で単回投与したときの SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態は日本人及び白人健康被験者で同様であった。パワーモデルによる平均値直線及び 90%信頼区間から日本人及び白人ともに SOF 200～800 mg の用量範囲で、SOF の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 、及び C_{max} では用量直線性に近い反応が得られた。評価した投与量の範囲で、GS-331007 の AUC_{inf} 、 AUC_{0-last} 、及び C_{max} は用量直線性をやや下回る上昇を示した。さらに、800 mg までの SOF 単回投与時の忍容性は概ね良好であり、日本人及び白人被験者間で安全性上問題となるような差は見られなかった。

国内第 3b 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）でのジェノタイプ 2 の日本人 HCV 感染被験者における SOF+RBV 12 週間投与の有効性（SVR12）は海外主要第3相臨床試験（P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験）成績と同様であった。また、SOF+RBV 12 週間投与は忍容性が良好であり、安全性評価に問題となる差は見られなかった（本項、第 2.3.1 章）。

ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者に対しては、24 週間の Peg-IFN+RBV 併用療法が、日本での現在の標準治療（SOC）となっている。この治療法は、厚生労働省の「肝硬変を含むウイルス性肝炎の治療の標準化を目指す研究班」及び日本肝臓学会（JSH）が発行する現行の C 型肝炎治療ガイドラインで推奨されている^{11, 12}。日本でのジェノタイプ 2 の HCV 感染患者に対する推奨治療法は試験実施当時の米国及び EU での推奨治療法と概ね一致している。

SOF 及びその代謝物の薬物動態、ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者での SOF+RBV 投与時の有効性及び安全性並びにこれらの患者に対する治療法が日本と海外とで類似していることを考慮すると、ICH-E5 ガイドラインに基づき、海外臨床試験成績をジェノタイプ 2 の日本人患者集団に外挿

することは可能であると考えた。

3.2.4 特別な HCV 患者集団における有効性

特別な HCV 患者集団における SOF 投与レジメンの有効性を以下の項に示す。

- P7977-2025 試験（肝移植前の SOF+RBV 投与）：本項、第 2.4.1 章
- GS-US-334-0123 試験（未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV と HIV の重複感染被験者での SOF+RBV 投与）：本項、第 2.4.2 章

3.3 部分集団での結果の比較

第 2 相臨床試験のサブグループ解析結果は各試験の治験総括報告書に示す。

海外第 3 相臨床試験 [P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験、GS-US-334-0108 (FUSION) 試験及び GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験] のサブグループ解析は、海外申請用の有効性の統合解析においても実施された。ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者でのサブグループ解析での図表を本項に示す。なお、GS-US-334-0118 試験及び GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験の成績は本統合解析には含まれていない。GS-US-334-0110 (NEUTRINO) 試験は、試験の対象がジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者であったことから、本項ではその結果を示さない。

3.3.1 解析対象サブグループ

最大の解析対象集団を使用して、事前に規定した以下の各人口統計学的サブグループについて SVR12 の解析を行った：年齢、性別、人種、及びベースライン BMI（第 5.3.5.3.1 項の SOF の有効性統合解析の SAP の規定）。事前に規定した人口統計学的特性は、以下の根拠に基づいて選んだ。

- 年齢（< 50 歳 及び ≥ 50 歳又は < 65 歳 及び ≥ 65 歳）：医薬品規制調和国際会議（ICH）M4E ガイダンスに従って、全ての第 3 相臨床試験をととしてのサブグループ解析に年齢を選んだ。また Peg-IFN+RBV 投与では、年齢が応答の予測因子であることも示されている。より若い年齢であることには、Peg-IFN+RBV 投与後のより高い SVR 率との関連性が認められている^{13, 14, 15}。
- 性別（男性及び女性）：ICH M4E ガイダンスに従って全ての第 3 相臨床試験をととしてのサブグループ解析に性別を選んだ。また性別が女性であることには、IFN を基礎とした治療後のより高い SVR 率との関連性が認められている^{15, 16}。
- 人種（黒人及び黒人以外）：ICH M4E ガイダンスに従って全ての第 3 相臨床試験をととしてのサブグループ解析に人種を選んだ。また Peg-IFN+RBV 投与では、人種が応答の予測因子であることも示されている。白人はアフリカ系アメリカ人よりも応答率が高い¹⁷。これらの応答率の差の一部は、IL28B ジェノタイプの違いに起因すると考えられる¹⁸。

- ベースライン BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$ 及び $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) : ICH M4E ガイダンスに従って全ての第 3 相臨床試験をとおしてのサブグループ解析に体格指数を選んだ。また Peg-IFN+RBV 投与では、体格指数が応答の予測因子であることも示されている^{15, 19}。BMI が高い患者 ($> 30 \text{ kg/m}^2$) では BMI が低い患者 ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$) よりも Peg-IFN+RBV 投与後により低い応答率が認められる¹⁹。

また事前に規定したベースライン疾患特性(肝硬変の状態、ベースライン HCV RNA、及び IL28B ジェノタイプ) は、Peg-IFN+RBV 又は PI+Peg-IFN+RBV 投与での応答の予測因子であることが示されており、全ての第 3 相臨床試験をとおしてのサブグループ解析に選んだ。最大の解析対象集団を使用して、これら事前に規定したベースライン疾患特性のサブグループについて SVR12 を解析した(第 5.3.5.3.1 項の SOF の有効性統合解析の SAP)。事前に規定したベースライン疾患特性は、以下の根拠に基づいて選んだ。

- 肝硬変 (有/無) : 橋状線維化又は肝硬変の存在には、全ジェノタイプをとおしての Peg-IFN+RBV 投与及びジェノタイプ 1 の HCV 感染での PI+Peg-IFN+RBV 投与でのより低い応答率との関連性が認められている^{14, 20, 21, 22}。
- ベースライン HCV RNA ($6 \log_{10} \text{ IU/mL}$ 未満 及び $6 \log_{10} \text{ IU/mL}$ 以上、 800000 IU/mL 未満 及び 800000 IU/mL 以上) : ベースライン HCV RNA がより低い被験者 (600000 IU/mL 以下 $\sim 800000 \text{ IU/mL}$) では、より高い応答が認められた^{14, 15}。 800000 IU/mL とのカットオフ値は過去の試験での応答率に基づくものであり、 $6 \log_{10} \text{ IU/mL}$ とのカットオフ値は、より強力な治療レジメンでの差が引き出される可能性があることから選んだ。
- IL28B ジェノタイプ (CC 遺伝子型及び non-CC 遺伝子型) : IL28B ジェノタイプ別による応答も Peg-IFN+RBV 投与後の SVR の重要な予測因子であることが示されている。試験から、rs12979860 多型部位が CC アレルである被験者は、CT 遺伝子型又は TT 遺伝子型である被験者よりも SVR 率が高いことが示されている^{14, 18, 23, 24, 25, 26}。
- 前治療 (無効及び再燃/ブレイクスルー [GS-US-334-0108 試験のみ]) : Peg-IFN+RBV による再治療の有効性を明らかにするためにいくつかの試験が実施されてきたが、再治療試験の多くではジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の数が相対的に少なく、このことがデータを解釈する際の限界になっている。しかしジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者の再治療に対する応答の予測因子は、より研究が進んでいるジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者と同じと思われる。ジェノタイプ 1 の HCV の場合は、過去に再燃した被験者の方が過去に不応答であった被験者よりも再治療に対して良好に応答する^{27, 28, 29}。この差が示されたのは EPIC 試験であるが、この試験には IFN 及び RBV を用いた前治療に対して応答が欠如であり著明な線維化/肝硬変を有するジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染被験者 (それぞれ 75 例及び 294 例) が組み入れられた。EPIC 試験ではジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者への 48 週間にわたる Peg-IFN+RBV 投与によって、過去に再燃した被験者では 57% の SVR 率となり、過去に不応答であった被験者では 36% の SVR 率となった³。

3.3.2 サブグループ解析方法

第3相臨床試験の各サブグループ及び投与群でのSVR12率と正確な95%信頼区間を計算した。計算は、ジェノタイプ2又は3の統合ジェノタイプ、ジェノタイプ2及びジェノタイプ3について行った。ジェノタイプ2及びジェノタイプ3についてのフォレストプロットも示す。

各サブグループでのSVR12率と正確な95%信頼区間の結果をジェノタイプ2又は3を統合した投与群ごとに第5.3.5.3.1項、SOFの有効性統合解析報告書、Table 2に示す。ジェノタイプ2について、各サブグループ及び投与群でのSVR12率と正確な95%信頼区間及びフォレストプロットを本項、第3.3.3章に示す。

3.3.3 ジェノタイプ2のHCV感染被験者におけるSOF+RBVの第3相臨床試験の部分集団での試験結果の比較

SOF+RBV投与後にSVR12を達成したジェノタイプ2のHCV感染被験者の割合を表2.7.3 - 67に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 67 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12 のサブグループ解析（最大の解析対象集団）

	P7977-1231 (FISSION) Treatment Naive			GS-US-334-0107 (POSITRON) IFN Ineligible, Intolerant, Unwilling	GS-US-334-0108 (FUSION) Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	Prop Diff (95% CI)	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Prop Diff (95% CI)
	N = 70	N = 67		N = 109	N = 36	N = 32	
Overall	68/70 (97.1%)	52/67 (77.6%)	19.1% (7.4% to 30.7%)	101/109 (92.7%)	31/36 (86.1%)	30/32 (93.8%)	-7.7% (-22.3% to 6.8%)
95% CI	90.1% to 99.7%	65.8% to 86.9%		86.0% to 96.8%	70.5% to 95.3%	79.2% to 99.2%	
Age							
< 50 years	22/22 (100.0%)	14/18 (77.8%)	22.2% (2.9% to 47.6%)	27/29 (93.1%)	5/6 (83.3%)	3/4 (75.0%)	8.3% (-50.2% to 66.8%)
95% CI	84.6% to 100.0%	52.4% to 93.6%		77.2% to 99.2%	35.9% to 99.6%	19.4% to 99.4%	
≥ 50 years	46/48 (95.8%)	38/49 (77.6%)	18.3% (5.0% to 33.3%)	74/80 (92.5%)	26/30 (86.7%)	27/28 (96.4%)	-9.8% (-27.1% to 6.7%)
95% CI	85.7% to 99.5%	63.4% to 88.2%		84.4% to 97.2%	69.3% to 96.2%	81.7% to 99.9%	
< 65 years	64/66 (97.0%)	46/60 (76.7%)	20.3% (8.2% to 33.1%)	91/96 (94.8%)	29/34 (85.3%)	28/30 (93.3%)	-8.0% (-25.8% to 9.1%)
95% CI	89.5% to 99.6%	64.0% to 86.6%		88.3% to 98.3%	68.9% to 95.0%	77.9% to 99.2%	
≥ 65 years	4/4 (100.0%)	6/7 (85.7%)	14.3% (-47.1% to 58.5%)	10/13 (76.9%)	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)	0.0% (-84.2% to 84.2%)
95% CI	39.8% to 100.0%	42.1% to 99.6%		46.2% to 95.0%	15.8% to 100.0%	15.8% to 100.0%	
Sex							
Male	42/43 (97.7%)	27/39 (69.2%)	28.4% (12.6% to 45.8%)	59/64 (92.2%)	18/23 (78.3%)	20/22 (90.9%)	-12.6% (-36.8% to 11.4%)
95% CI	87.7% to 99.9%	52.4% to 83.0%		82.7% to 97.4%	56.3% to 92.5%	70.8% to 98.9%	
Female	26/27 (96.3%)	25/28 (89.3%)	7.0% (-9.5% to 25.8%)	42/45 (93.3%)	13/13 (100.0%)	10/10 (100.0%)	0.0% (-24.9% to 32.8%)
95% CI	81.0% to 99.9%	71.8% to 97.7%		81.7% to 98.6%	75.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%	

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

	P7977-1231 (FISSION) Treatment Naive			GS-US-334-0107 (POSITRON) IFN Ineligible, Intolerant, Unwilling	GS-US-334-0108 (FUSION) Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	Prop Diff (95% CI)	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Prop Diff (95% CI)
	N = 70	N = 67		N = 109	N = 36	N = 32	
Race							
Black	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	25.0% (−56.9% to 89.0%)	8/9 (88.9%)	4/4 (100.0%)	0/0	NA
95% CI	19.4% to 99.4%	1.3% to 98.7%		51.8% to 99.7%	39.8% to 100.0%	NA	
Non-Black	65/66 (98.5%)	51/65 (78.5%)	20.0% (8.7% to 31.9%)	93/100 (93.0%)	27/32 (84.4%)	30/32 (93.8%)	−9.4% (−27.4% to 7.3%)
95% CI	91.8% to 100.0%	66.5% to 87.7%		86.1% to 97.1%	67.2% to 94.7%	79.2% to 99.2%	
Baseline Body Mass Index							
< 30 kg/m²	50/50 (100.0%)	35/45 (77.8%)	22.2% (11.1% to 37.1%)	61/66 (92.4%)	23/25 (92.0%)	15/16 (93.8%)	−1.7% (−20.9% to 21.8%)
95% CI	92.9% to 100.0%	62.9% to 88.8%		83.2% to 97.5%	74.0% to 99.0%	69.8% to 99.8%	
≥ 30 kg/m²	18/20 (90.0%)	17/22 (77.3%)	12.7% (−12.2% to 36.5%)	40/43 (93.0%)	8/11 (72.7%)	15/16 (93.8%)	−21.0% (−54.2% to 8.7%)
95% CI	68.3% to 98.8%	54.6% to 92.2%		80.9% to 98.5%	39.0% to 94.0%	69.8% to 99.8%	
Cirrhosis							
No	58/59 (98.3%)	44/54 (81.5%)	16.8% (5.9% to 29.6%)	85/92 (92.4%)	25/26 (96.2%)	23/23 (100.0%)	−3.8% (−20.2% to 11.3%)
95% CI	90.9% to 100.0%	68.6% to 90.7%		84.9% to 96.9%	80.4% to 99.9%	85.2% to 100.0%	
Yes	10/11 (90.9%)	8/13 (61.5%)	29.4% (−8.7% to 61.6%)	16/17 (94.1%)	6/10 (60.0%)	7/9 (77.8%)	−17.8% (−58.0% to 26.8%)
95% CI	58.7% to 99.8%	31.6% to 86.1%		71.3% to 99.9%	26.2% to 87.8%	40.0% to 97.2%	

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

	P7977-1231 (FISSION) Treatment Naive			GS-US-334-0107 (POSITRON) IFN Ineligible, Intolerant, Unwilling	GS-US-334-0108 (FUSION) Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	Prop Diff (95% CI)	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Prop Diff (95% CI)
	N = 70	N = 67		N = 109	N = 36	N = 32	
Baseline HCV RNA							
< 6 log ₁₀ IU/mL	24/24 (100.0%)	17/23 (73.9%)	26.1% (8.4% to 48.4%)	29/33 (87.9%)	8/9 (88.9%)	3/3 (100.0%)	−11.1% (−48.2% to 56.5%)
95% CI	85.8% to 100.0%	51.6% to 89.8%		71.8% to 96.6%	51.8% to 99.7%	29.2% to 100.0%	
≥ 6 log ₁₀ IU/mL	44/46 (95.7%)	35/44 (79.5%)	16.1% (2.3% to 31.5%)	72/76 (94.7%)	23/27 (85.2%)	27/29 (93.1%)	−7.9% (−27.6% to 10.3%)
95% CI	85.2% to 99.5%	64.7% to 90.2%		87.1% to 98.5%	66.3% to 95.8%	77.2% to 99.2%	
< 800,000 IU/mL	23/23 (100.0%)	15/21 (71.4%)	28.6% (9.7% to 52.2%)	26/28 (92.9%)	8/9 (88.9%)	2/2 (100.0%)	−11.1% (−52.1% to 70.9%)
95% CI	85.2% to 100.0%	47.8% to 88.7%		76.5% to 99.1%	51.8% to 99.7%	15.8% to 100.0%	
≥ 800,000 IU/mL	45/47 (95.7%)	37/46 (80.4%)	15.3% (2.1% to 30.4%)	75/81 (92.6%)	23/27 (85.2%)	28/30 (93.3%)	−8.1% (−27.9% to 9.3%)
95% CI	85.5% to 99.5%	66.1% to 90.6%		84.6% to 97.2%	66.3% to 95.8%	77.9% to 99.2%	
IL28B genotype							
CC	31/31 (100.0%)	28/34 (82.4%)	17.6% (4.7% to 34.5%)	40/45 (88.9%)	6/7 (85.7%)	9/11 (81.8%)	3.9% (−43.0% to 43.0%)
95% CI	88.8% to 100.0%	65.5% to 93.2%		75.9% to 96.3%	42.1% to 99.6%	48.2% to 97.7%	
Non-CC	37/39 (94.9%)	24/33 (72.7%)	22.1% (5.1% to 41.0%)	61/64 (95.3%)	25/29 (86.2%)	21/21 (100.0%)	−13.8% (−31.7% to 2.9%)
95% CI	82.7% to 99.4%	54.5% to 86.7%		86.9% to 99.0%	68.3% to 96.1%	83.9% to 100.0%	
Response to Prior HCV Treatment							
Nonresponse	NA	NA	NA	NA	7/10 (70.0%)	7/8 (87.5%)	NA
95% CI	NA	NA		NA	34.8% to 93.3%	47.3% to 99.7%	
Relapse/Breakthrough	NA	NA	NA	NA	24/26 (92.3%)	23/24 (95.8%)	NA
95% CI	NA	NA		NA	74.9% to 99.1%	78.9% to 99.9%	

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

	P7977-1231 (FISSION) Treatment Naive			GS-US-334-0107 (POSITRON) IFN Ineligible, Intolerant, Unwilling	GS-US-334-0108 (FUSION) Treatment Experienced		
	SOF+RBV 12 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks	Prop Diff (95% CI)	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Prop Diff (95% CI)
	N = 70	N = 67		N = 109	N = 36	N = 32	
Duration of Prior HCV Treatment							
None	NA	NA	NA	86/93 (92.5%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		85.1% to 96.9%	NA	NA	
≤ 12 Weeks	NA	NA	NA	11/11 (100.0%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		71.5% to 100.0%	NA	NA	
> 12 weeks	NA	NA	NA	4/5 (80.0%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		28.4% to 99.5%	NA	NA	
IFN Status							
Ineligible	NA	NA	NA	36/41 (87.8%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		73.8% to 95.9%	NA	NA	
Intolerant	NA	NA	NA	9/9 (100.0%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		66.4% to 100.0%	NA	NA	
Unwilling	NA	NA	NA	56/59 (94.9%)	NA	NA	NA
95% CI	NA	NA		85.9% to 98.9%	NA	NA	

Prop Diff = difference in proportions; TND = target not detected

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: If cirrhosis status was missing, then CIRRHOSIS=NO for purposes of analysis unless cirrhosis was documented postbaseline.

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

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

Note: For the overall results, the difference in proportions and associated 95% CI were calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

Note: For the subgroup results, the 95% CI on the difference was based on the exact method (standardized statistic and inverting two 1-sided tests).

Source: m5.3.5.3, ISE, Table 3; m5.3.5.1, P7977-1231, Section 15.1, Table 8.5, GS-US-334-0107, Section 15.1, Ad Hoc Table 8.2.1; GS-US-334-0108, Section 15.1, Ad Hoc Tables 38.1 and 38.2

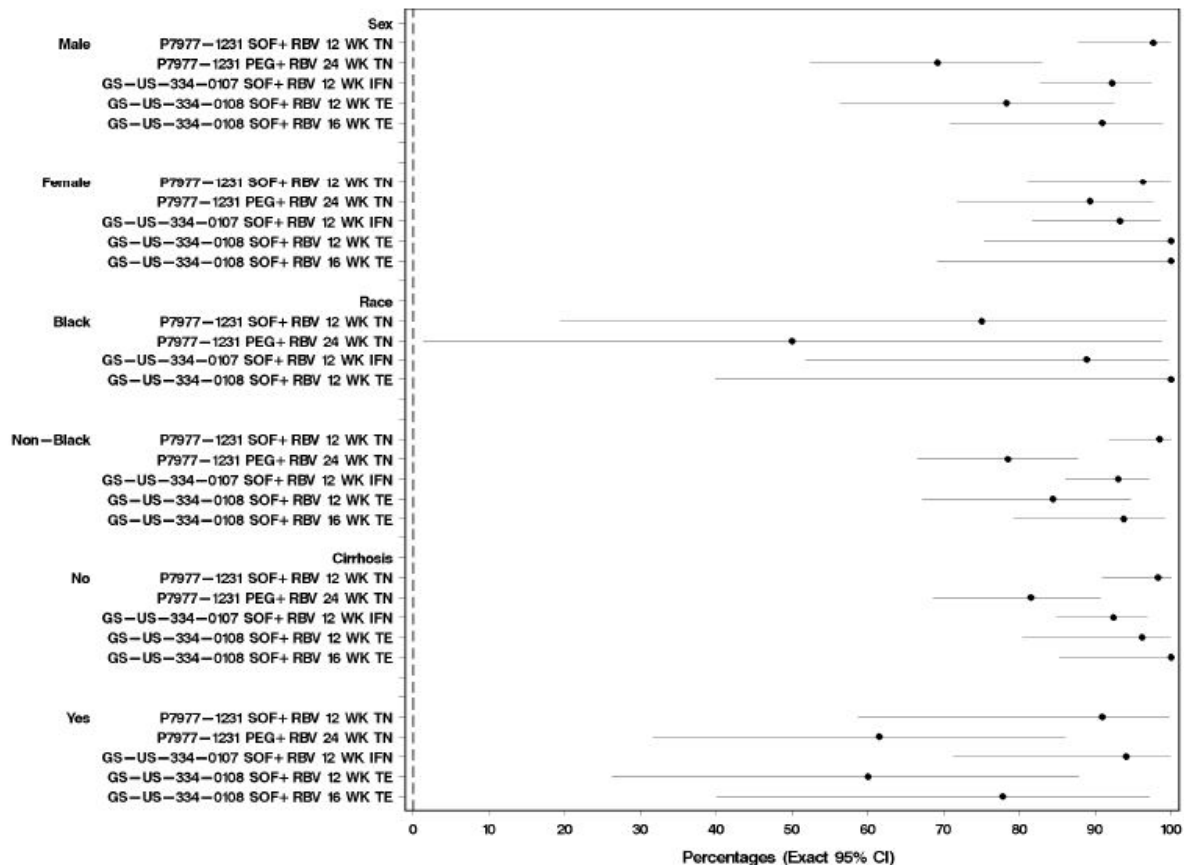
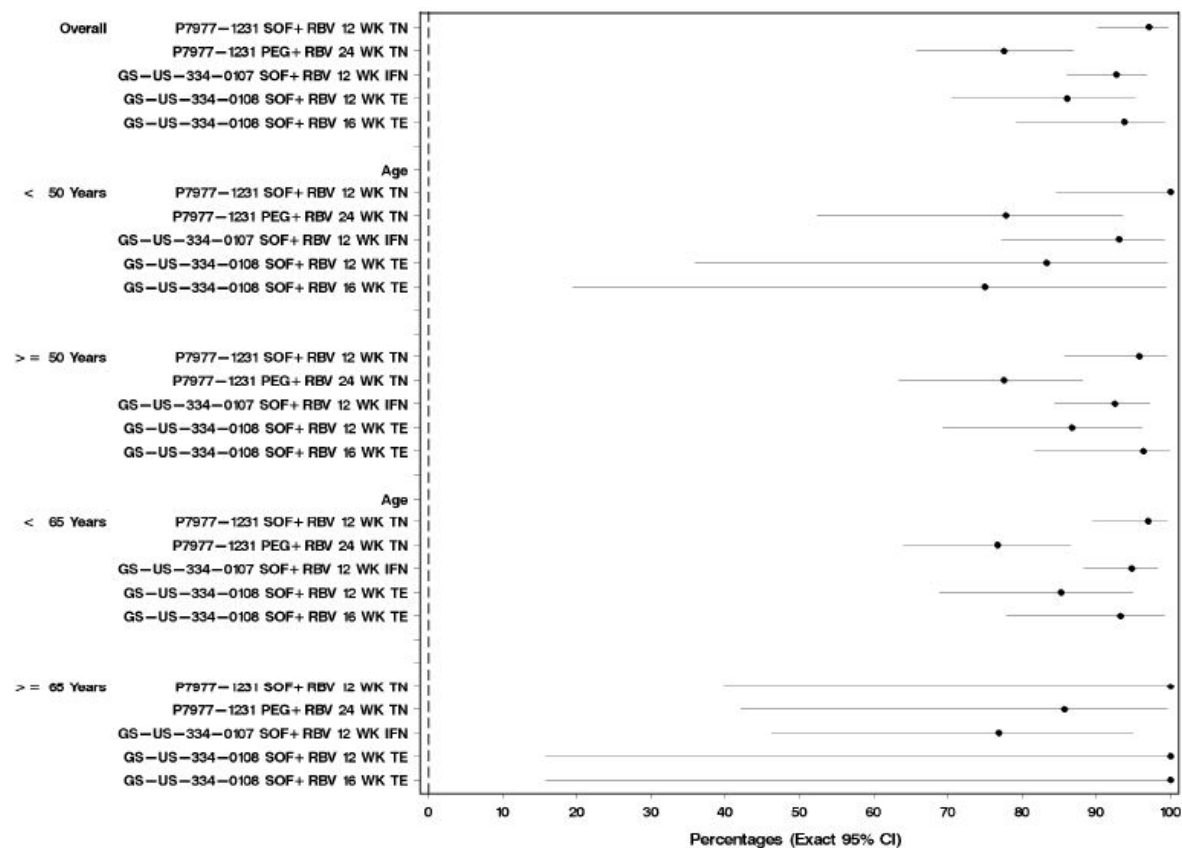
2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

SOF+RBV 投与後のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のサブグループごとの SVR12 率の点推定及び Clopper-Pearson 法による正確な 95%信頼区間を、各投与について図 2.7.3 - 8 に示す。

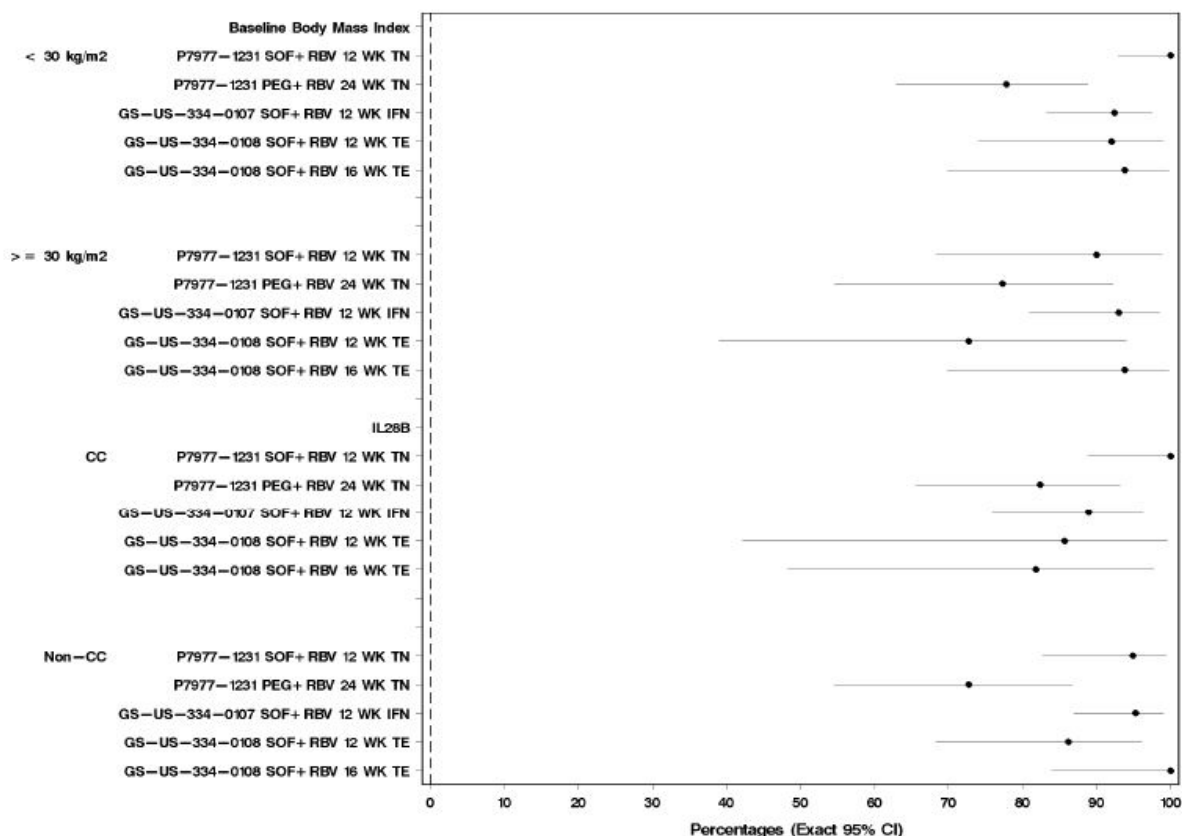
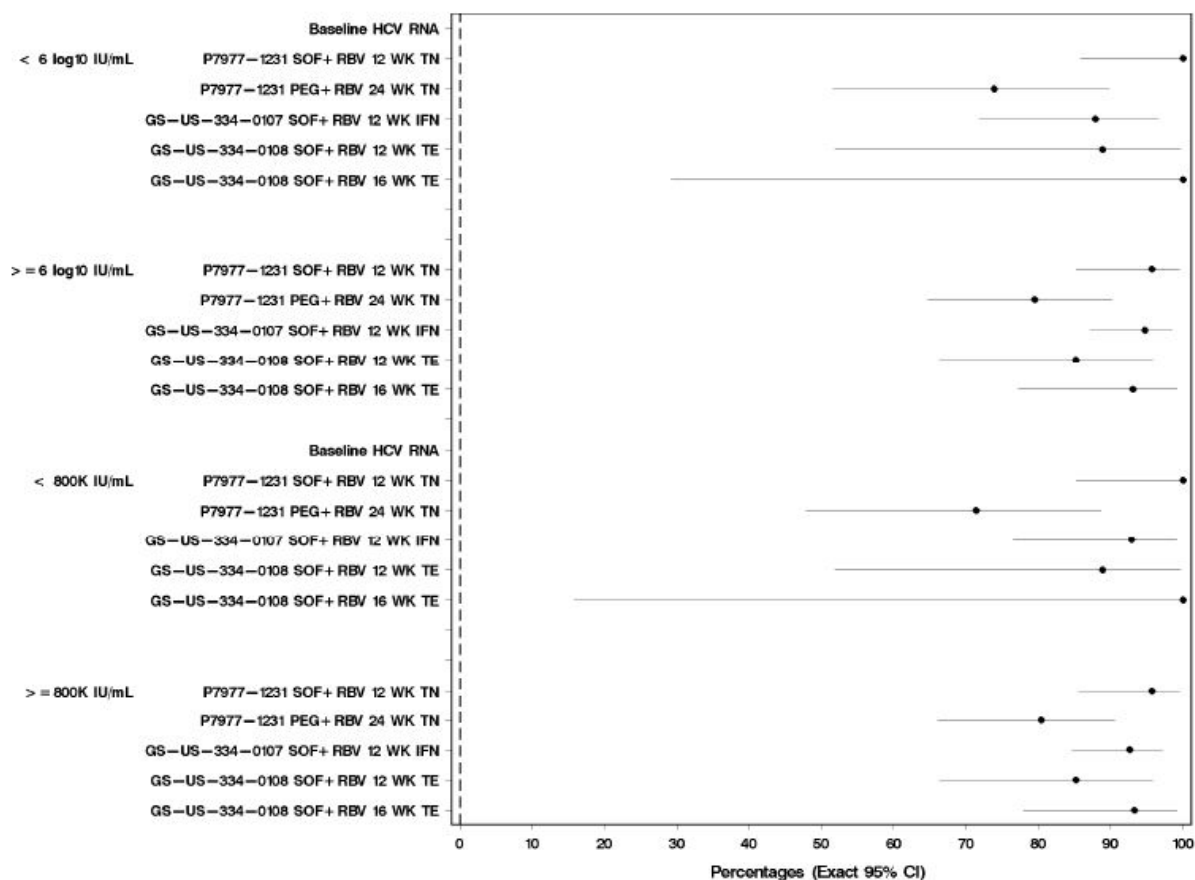
2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg



2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg



2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

IFN = interferon ineligible, intolerant, and unwilling; TE = treatment experienced; TN = treatment naive

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

Note: If cirrhosis status was missing, then CIRRHOIS=NO for purposes of analysis unless cirrhosis was documented postbaseline.

Source: m5.3.5.3, ISE, Figure 1

図 2.7.3 - 8 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者での SVR12 のフォレストプロット—サブグループ別—（最大の解析対象集団）

3.3.3.1 試験ごとの総合的な応答

本項、第 3.2.2.1.2 章で述べたように P7977-1231 試験では SOF+RBV 投与群のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の 68 例 (97.1%) 及び Peg-IFN+RBV 投与群の同被験者の 52 例 (77.6%) で SVR12 率を達成した。SVR12 を達成した未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合には、両投与群間 (SOF+RBV 投与群 – Peg-IFN+RBV 投与群) に 19.1%の差があり (95%信頼区間：7.4%～30.7%)、SOF+RBV 投与群が上回っていた。GS-US-334-0107 試験では、IFN 不適格、IFN 不耐性又は IFN 投与を希望しない SOF+RBV 投与群のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者 101 例 (92.7%) が SVR12 を達成し、これに対してプラセボ群で SVR12 を達成した被験者はいなかった。GS-US-334-0108 試験で SVR12 を達成したジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合には、投与群間 (SOF+RBV 12 週間投与群 – SOF+RBV 16 週間投与群) に-7.7%の差があり (95%信頼区間：-22.3～6.8%)、SOF+RBV 16 週間投与群が上回っていた。

3.3.3.2 人口統計学的特性ごとの応答

第 3 相臨床試験をととして、事前に規定した人口統計学的特性（年齢、性別、人種、及び BMI）ごとの応答を、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者について解析した（表 2.7.3 - 67）。

P7977-1231 試験及び GS-US-334-0108 試験をととして SOF+RBV 投与群で評価した全人口統計学的特性ごとの SVR12 率は、全体の SVR12 の投与群間の結果と全般的によく一致しており、その理由はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の応答率が高かったからである。GS-US-334-0107 試験ではプラセボ群の SVR12 率が 0.0%であったので、SOF+RBV 投与群とプラセボ群の比較を行うことができなかった。

第 3 相臨床試験をととして SOF+RBV 群の範囲内では、人種、性別、及び BMI ごとの SVR12 率の値の小さな差があったが、解析対象症例数が少なく、これらの差を解釈するには不十分であり、差は全ての SOF+RBV 群をととして一貫して認められたものではなかった。

3.3.3.3 ベースライン疾患特性ごとの応答

第 3 相臨床試験をととして、事前に規定したベースライン疾患特性（肝硬変の状態、ベースライン HCV RNA、及び IL28B ジェノタイプ）ごとの応答を、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者に

について解析した（表 2.7.3 - 67）。

P7977-1231 試験及び GS-US-334-0108 試験をとおして、SOF+RBV 投与で評価を行った全ベースライン疾患特性ごとの SVR12 率は、全体の SVR12 の投与群間の結果と全般的によく一致しており、その理由はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の応答率が高かったからであった。GS-US-334-0107 試験ではプラセボ群の SVR12 率が 0.0%であったので、SOF+RBV 投与群とプラセボ群の比較を行うことができなかった。

第3相臨床試験をとおして SOF+RBV 群の範囲内では、SOF+RBV 群間のベースライン HCV RNA 及び IL28B ジェノタイプごとの応答は同様であった。しかし前治療のある肝硬変の被験者（GS-US-334-0108 試験）は、未治療の被験者又は IFN 不適格、IFN 不耐性若しくは IFN 投与を希望しない肝硬変の被験者（P7977-1231 試験及び GS-US-334-0107 試験）よりも SVR12 率が低かった。これら肝硬変の状態ごとの SVR12 率の差が、SOF+RBV 12 週間投与群とその他の SOF+RBV 投与群との間の全体の SVR12 率の差の一因をなしていた。しかし解析対象症例数が少なく、これらの差を解釈するには不十分であった。

3.3.3.4 HCV 前治療及び IFN に対する適格性ごとの応答

GS-US-334-0108 試験のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者について、前治療への反応性別の応答について解析した（表 2.7.3 - 67）。

GS-US-334-0108 試験の SOF+RBV 12 週間投与群及び SOF+RBV 16 週間投与群において、前治療への反応性（試験前の IFN 治療無効、再燃又はブレイクスルーとなった被験者）ごとの応答は同様であった。

GS-US-334-0107 試験において、以下のとおり 3 分類の IFN 治療に対する適格性別の応答は同様であった：IFN 不適格な被験者が 87.8%（95%信頼区間：73.8%～95.9%）、IFN 不耐性の被験者が 100.0%（95%信頼区間：66.4%～100.0%）、IFN 投与を希望しない被験者が 94.9%（95%信頼区間：85.9%～98.9%）。HCV 前治療期間ごとの応答も、以下の 3 分類について同様であった：前治療なしの場合が 92.5%（95%信頼区間：85.1%～96.9%）、前治療期間 12 ヶ月間以下の場合が 100.0%（95%信頼区間：71.5%～100.0%）、前治療期間が 12 ヶ月間を超える場合が 80.0%（95%信頼区間：28.4%～99.5%）。

3.3.4 全試験をとおしての有効性の概要

SOF は、*in vitro* でジェノタイプ 1 から 6 までの HCV RNA の複製を阻害する新たなヌクレオチドプロドラッグである。SOF は第 1 相及び第 2 相臨床試験において、RBV との併用又は RBV 及び Peg-IFN との併用により、全ジェノタイプの HCV 感染被験者で HCV RNA を速やかに抑制し、ジェノタイプ 1、2、3、4 又は 6 の慢性 HCV 感染被験者で高い SVR 率を示した。また SOF は、耐性ウイルスの出現及び薬物-薬物相互作用に好ましいプロファイルを示した。

第 1 相及び第 2 相臨床試験の臨床データに基づいて、SOF の第 3 相プログラムではジェノタイ

プ2又は3のHCV感染被験者において12週間又は16週間のSOF+RBV投与レジメンを評価した。

SOF+RBV投与レジメンについては、ジェノタイプ2及び3の異なるHCV患者集団で3試験を実施した。すなわちP7977-1231 (FISSION) 試験では未治療の被験者、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験ではIFN不耐容、IFN不適格又はIFN投与を受ける意思のない被験者及びGS-US-334-0108 試験 (FUSION) では前治療のある被験者を対象とした試験であった。全試験の被験者に、代償性肝硬変の部分集団を組み入れた。これらの被験者が投与群に占める割合は、15.8%～34.0%であった。

国内第3b相臨床試験では未治療及び治療歴のあるジェノタイプ2の日本人慢性HCV感染被験者において高いSVR12率が得られた。本成績は米国及びEUで実施された第3相臨床試験成績と一致するものであった。

またHIV-1に重複感染したジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者でもSOF+RBV投与レジメンの評価を行い (GS-US-334-0123 試験 [PHOTON-1])、さらにジェノタイプ1～6のHCV感染と肝細胞癌をきたした肝移植ミラノ基準を満たす被験者であって、肝移植までに想定される時間が1年以内である移植前被験者での評価も行った (P7977-2025 試験)。GS-US-334-0123 試験では、大半の被験者がジェノタイプ3のHCVに感染し (61.3%)、被験者の9.7%が肝硬変をきたしていた。P7977-2025 試験では、大半の被験者がジェノタイプ1a又は1bのHCVに感染し (約75%)、大半の被験者のベースラインCPTスコアが5又は6であった (72.1%)。

3.3.4.1 ジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者におけるSOF+RBV投与レジメン

ジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者での全第3相臨床試験で有効性が示され、各試験の主要評価項目を達成した。P7977-1231 試験では、現行標準治療であるPeg-IFN+RBV 24週間投与との比較でSOF+RBV 12週間投与の非劣性が認められるとの有効性の主要評価項目が満たされた (両投与とも約67%の被験者がSVR12を達成した)。SVR12達成被験者の割合の差は0.3%であった (差の95%信頼区間: -7.5%～8.0%)。SVR12率の差 (SOF+RBV - Peg-IFN+RBV) の両側95%信頼区間の下限は、事前に規定された-15%の非劣性域を上回っており、SOF+RBV 12週間投与はPeg-IFN+RBV 24週間投与に対して非劣性であることが明らかとなった。GS-US-334-0107 試験では、プラセボと比較してSOF+RBV 12週間投与の優越性が認められるとの有効性の主要評価項目が満たされた (SOF+RBV投与群で被験者の77.8%がSVR12を達成したのに対し、プラセボ群では0% [$p < 0.001$])。GS-US-334-0108 試験では、ヒストリカルコントロールのSVR12率である25%との比較により12週間及び16週間の両方のSOF+RBV投与の優越性が認められるとの有効性の主要評価項目が満たされた (SOF+RBVの12週間投与及び16週間投与により、それぞれ50.0%及び72.6%の被験者がSVR12を達成した [両群とも $p < 0.001$])。包括的な解析から、これらの第3相臨床試験3試験でSVR12を達成しなかったいずれの被験者にも、SOF又はRBVに対する耐性変異又は薬剤耐性は認められないことが示された。

SOFの第3相臨床プログラムでは、ジェノタイプ2又は3のHCV感染被験者をまとめて試験を行った。このような方法は、これら2種類のジェノタイプの従来からの治療方法と一致した方法である。しかしこれらの第3相臨床試験のSVR12のデータによれば、これら2種類のジェノタ

イブ間では治療に対する応答が大きく異なる場合があることが明らかであり、したがって結果をジェノタイプごとに分けて再検討することが適切であった。

ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者において、SOF+RBV 12 週間投与で高レベルの有効性が示された。未治療の被験者 (P7977-1231 試験) での SVR12 率は、Peg-IFN+RBV 投与後に得られる SVR12 率を上回っていた (SOF+RBV 投与群が 97.1%に対し Peg-IFN+RBV 投与群が 77.6%)。このほかにも GS-US-334-0107 試験では SOF+RBV 12 週間投与レジメンに対する更なる支持が得られ、本試験では未治療の被験者で 92.5% の SVR12 率が得られた。全体として、GS-US-334-0107 試験での IFN 不耐性、IFN 不適格又は IFN 投与を希望しない全被験者での SVR 率は高く (92.7%)、未治療の被験者の SVR 率と同様であった。ジェノタイプ 2 の HCV に感染した前治療のある被験者 (GS-US-334-0108 試験) の場合も SOF+RBV の 12 週間及び 16 週間投与後の SVR 率は高く (それぞれ 86.1%及び 93.8%)、12 週間投与群での SVR12 率は未治療の被験者での SVR12 率をやや下回るに過ぎなかった。肝硬変のあるジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者は数が少なかったが (P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験でそれぞれ 11 例、17 例、及び 19 例)、未治療の肝硬変の被験者 (IFN 不耐性、INF 不適格又は IFN 投与を希望しない被験者) 及び前治療のある被験者において高レベルの有効性が得られ、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、及び GS-US-334-0108 試験における SVR12 率はそれぞれ 90.9%、94.1%、及び 68.4%であった。全体としてジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者全体及びサブグループで高い有効性反応が示され、全てのサブグループ及び全体をとおして SVR12 を達成した被験者は 70%を上回っていた。国内第 3b 相臨床試験 (GS-US-334-0118 試験) においても未治療及び治療歴のあるジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者への SOF+RBV による 12 週間投与により優れた有効性成績 (未治療及び治療歴のある被験者での SVR12 率はそれぞれ、97.6%及び 94.7%であった) が得られた。

3.3.4.2 特別な HCV 患者集団における SOF+RBV 投与レジメン

GS-US-334-0123 試験において 21 例 (67.7%) の被験者が SVR4 を達成した。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者では、それぞれ 12 例中 9 例 (75.0%) 及び 19 例中 12 例 (63.2%) が SVR4 を達成した。これらの限定的データによれば、HIV と HCV に重複感染した被験者での応答率は、HCV 単独感染した被験者での応答率と同程度であった。

P7977-2025 試験では、ジェノタイプ 1~4 の HCV 感染の肝移植待機被験者に SOF+RBV (24 週間まで) を投与することで、移植時に HCV RNA が定量下限未満であった大半の被験者の移植後の再感染を移植後 12 週目まで防ぐことが可能であった (61.5%、13 例中 8 例)。

3.3.4.3 全体的な有効性

SOF の第 3 相臨床プログラムでは、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者で 12 週間又は 16 週間にわたる SOF+RBV 投与レジメンを評価した。

様々な患者集団での HCV 感染被験者の全ジェノタイプにおいて、Peg-IFN 併用下又は非併用下で RBV と併用した SOF は、現在使用可能な治療法と同程度以上の有効性を示した。ジェノタイ

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

プ2のHCV感染被験者にはSOF+RBVを12週間投与することが推奨される。

第3相臨床試験5試験をととして、SVR12を達成しなかった被験者から得たHCV試料に、SOF又はRBVに対する耐性変異又は薬剤耐性は検出されなかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 用法・用量の選択

ジェノタイプ2の慢性HCV感染患者に対してSOF 400 mgとRBVを12週間併用投与する用法・用量は、以下に基づき選択した。

1. 初期のウイルス学的データ及びヒトでの曝露データによる $E_{\max}$ モデリング
2. 第2相臨床試験の有効性及び安全性データ

$E_{\max}$ モデリング

標準的な薬力学モデルを適用し、GS- 9851（SOF のジアステレオマー混合物及びその鏡像異性体）又はSOFの3日間の単独投与後、HCV RNAのベースラインからの変化と、GS-9851及びSOFの主要な血漿代謝物であるGS-331007の定常状態における薬物動態パラメータとの関係を検討した。このモデルでは、400 mg投与時のGS-331007の平均 AUC_{τ} は、モデルから予測される到達可能なHCV RNAのベースラインからの最大変化量の約77%相当となる。これは、S字型の曝露量－反応曲線の変曲点上の値である。さらに、最大効果の20～80%の範囲において、比較的直線状の曝露量－反応関係が認められる。SOFは、1200 mgまでの用量において用量に比例した曝露量の増加を示すことから、400 mg未満の用量でも、HCV RNAのベースラインからの変化量に著しい減少が認められることが予測される。また、曝露量－反応曲線のプラトー付近である77%の予測有効性を更に改善し、抗ウイルス効果を著しく増加させるためには、相当な曝露量（すなわちSOF投与量）の増加が必要と考えられる（図2.7.3 - 9）。

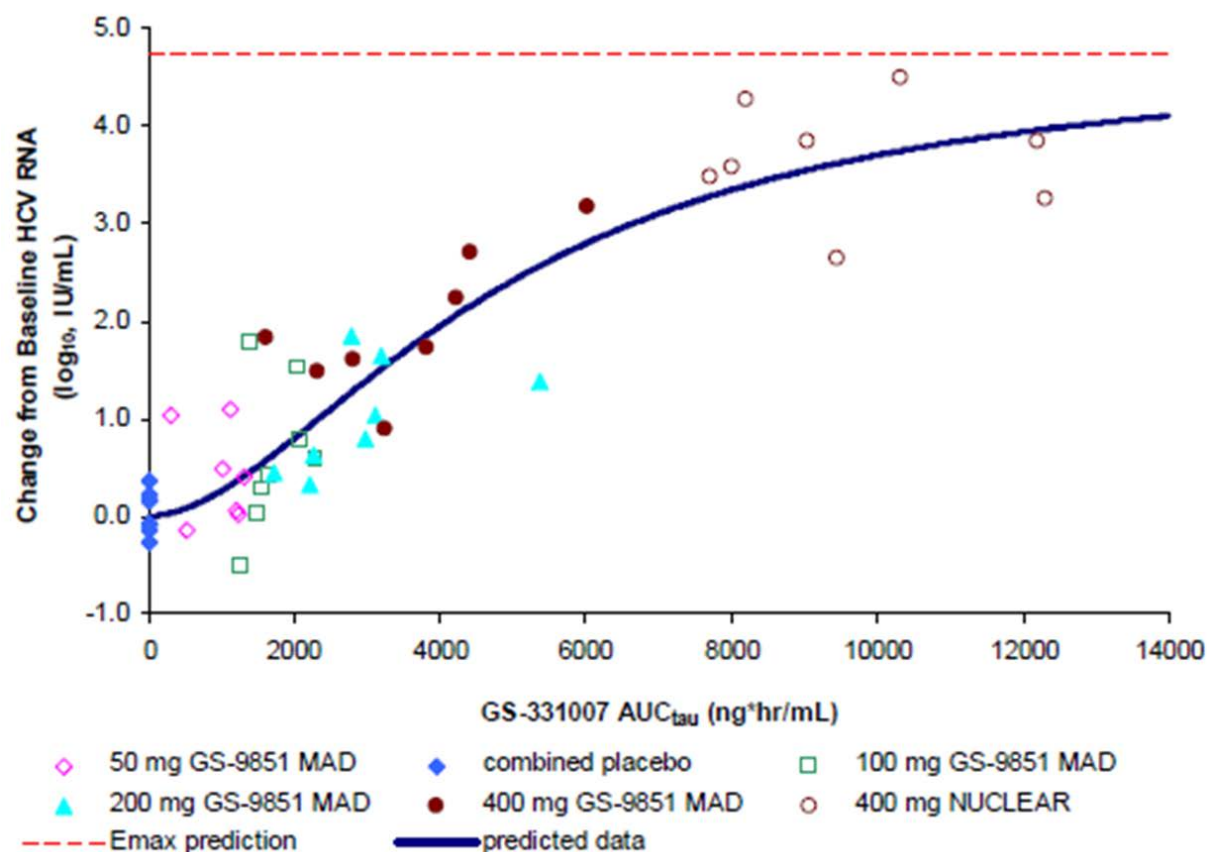


図 2.7.3 - 9 Day 3 におけるベースラインからの HCV RNA 変化量と SOF 又は GS-9851 単独投与時の GS-331007 の AUC_{tau}

E_{max} モデリングより sofosbuvir 400 mg を選択し、第 2 相用量探索試験は sofosbuvir 200 mg 及び 400 mg の 2 用量で検討を実施した。

第 2 相臨床試験の有効性及び安全性データ

SOF 400 mg の選択

SOF 200 又は 400 mg を Peg-IFN+RBV と 12 週間併用した後、Peg-IFNα+RBV を 12 週間投与し、安全性及び有効性を評価した試験 [P7977-0422 (PROTON) 試験] では、ジェノタイプ 1 の未治療 HCV 感染被験者において、400 mg 投与群の方が高い SVR 率を示し、SOF+Peg-IFNα+RBV 投与終了後の Peg-IFNα+RBV 投与中のブレイクスルーの発現率は低かった。

P7977-0422 (PROTON) 試験では SOF 200 mg と 400 mg の安全性及び忍容性は同程度であった。さらに、他の第 2 相臨床試験も含め SOF 400 mg は単独投与、RBV との併用及び Peg-IFNα+RBV との併用のいずれにおいても安全性及び忍容性が認められた。これらの安全性の結果も踏まえ、SOF 400 mg を第 3 相臨床試験の用量として選択した。

日本人被験者における SOF 400 mg の使用

日本人慢性 C 型肝炎患者での SOF 400 mg の開発の妥当性を検討するため、日本人と白人の健康被験者を対象とし、ICH-E5 に準拠した薬物動態ブリッジング試験（GS-US-334-0111 試験）を実施した。本試験では SOF 200、400（予定する治療用量）及び 800 mg の 3 用量を検討した。SOF 及び GS-331007 のいずれについても、日本人と白人との主要薬物動態パラメータの幾何平均比は約 1 であったことから、人種間で薬物動態に明らかな差は認められず、日本人における SOF 400 mg 投与の妥当性が支持された。

投与期間

P7977-0724（ATOMIC）試験では、未治療慢性 HCV 感染（ジェノタイプ 1、4、5 及び 6）患者に対する SOF と Peg-IFN α +RBV との 12 週間併用投与と 24 週間併用投与の安全性及び有効性を比較した。P7977-0724 試験では、ジェノタイプ 1 の未治療慢性 HCV 感染被験者に対して SOF+Peg-IFN α +RBV の 12 週間投与が最適な投与期間であることが示された。SOF 400 mg + Peg-IFN α +RBV の 12 週間投与と 24 週間投与の SVR 率（それぞれ 90.4%及び 92.7%）に明らかな差が認められなかったことから、SOF+Peg-IFN α +RBV の投与を 12 週間を超えて継続することによる追加的な有益性はないことが示唆された。治験薬の投与中止に至る有害事象や治験薬の投与変更に至った有害事象の発現率は SOF+Peg-IFN α +RBV 24 週間投与群で最も高かったが、これは Peg-IFN α +RBV への曝露期間が長いことが原因であると考えられた。

Peg-IFN α 及び RBV 併用の必要性

これまでに、未治療のジェノタイプ 1、4、5、6 の HCV 感染被験者に対する SOF 400 mg と Peg-IFN α +RBV の 12 週間併用投与の安全性、忍容性及び高い抗ウイルス作用が示されたことから、P7977-0523（ELECTRON）試験ではジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染患者において本レジメンを検討し、Peg-IFN α と RBV を治療レジメンに含める必要性を評価した。

P7977-0523（ELECTRON）試験では、SOF+RBV の 12 週間投与を受けた未治療のジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者における SVR 率は 100%であり、この集団では Peg-IFN α の併用が不要であることが示唆された。本試験では、SOF 400 mg の 12 週間単独投与の有効性はやや低く、未治療のジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者での SVR 率は 60%であった。したがって、投与後の再燃率を下げるためには RBV の併用が必要であることが示された。P7977-0523（ELECTRON）試験では、前治療のあるジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者における SOF+RBV 12 週間投与の SVR 率は 100%（6/6 例）であった。

5. 効果の持続、耐薬性

C 型慢性肝炎感染の既知の合併症としては肝硬変、肝不全、肝細胞癌、及び死亡がある。C 型慢性肝炎の治療目標は、治癒に対する信頼性の高い代用マーカーであることが示されている SVR を達成することである^{30, 31, 32}。重要な点として SVR には、線維化の組織学的改善、線維化の進行抑制、肝細胞癌のリスク低下、及び死亡率全体の低下との関連性が認められている^{33, 34, 35, 36}。また SVR の達成には、生活の質の改善との関連性も認められている^{37, 38}。さらに SVR12 は、慢性 HCV 感染の治癒に伴う死亡率低下、線維化進行の抑制、及び肝細胞癌の発生率低下という長期的ベネフィットとも関連すると考えるのが適切である³⁹。

従来 SVR は、投与完了後 24 週間で規定されてきた。より最近ではデータセットの解析から、SVR12 と SVR24 がよく一致することが示されている^{5, 6, 7}。テラプレビル+Peg-IFN+RBV の第 3 相臨床試験 3 試験をとおして SVR12 及び SVR24 の一致率は 98%~99%であり、サブグループをとおして一致しており、不一致のほとんどは被験者が追跡不能となったことに関係するものであった⁷。様々な治療レジメン（Peg-IFN、RBV、テラプレビル、及びボセプレビルを含む）に関する第 2 相・第 2 相臨床試験 15 試験における 10062 例の被験者のデータを統合し、SVR12 と SVR24 の一致度を評価した。SVR12 及び SVR24 間の陽性適中率は 98%であり、陰性適中率は 99%であった⁵。

SOF 開発プログラム内では、第 2 相臨床試験 P7977-0724 (ATOMIC)、P7977-0523 (ELECTRON)、及び P7977-0422 (PROTON)の SOF 400 mg 投与被験者の解析を行って、SVR4 と SVR12、及び SVR24 の一致度を評価した。SOF 単独又は SOF+RBV 併用又は SOF+Peg-IFN+RBV 併用により 12 週間以上の SOF 400 mg 投与を受けた未治療のジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染被験者の HCV RNA データを評価した。SVR4 と SVR12 の両方又は SVR4 と SVR24 の両方のデータが得られた被験者のみを解析に組み入れ、データの補完は行わなかった。これらの第 2 相臨床試験の被験者のうち 590 例で投与終了から 4 週後及び 12 週後に HCV RNA が測定され、538 例で投与終了から 4 週後及び 24 週後に HCV RNA が測定され、547 例で投与終了から 12 週後及び 24 週後に HCV RNA が測定された⁴⁰。SVR4 達成後に再燃をみた被験者は 9 例のみであり、再燃の時期は 8 例が投与終了から 12 週目まで、1 例が投与終了から 24 週目までであった。SVR4 と SVR12 の間の陽性適中率は 98.5%であり、SVR12 と SVR24 の間が 99.8%、SVR4 と SVR24 の間が 99.0%であった。SVR4 と SVR12 の間の陰性適中率は 96.2%であり、SVR12 と SVR24 の間が 97.5%、SVR4 と SVR24 の間が 94.6%であった。これらの結果から、SVR4 及び SVR12 で認められた応答には持続性があることが示唆された。

Peg-IFN 併用下及び非併用下の HCV 試験の SVR12 と SVR24 の間に高い一致度が示されることから、第 3 相臨床試験 P7977-1231、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108、GS-US-334-0110、及び GS-US-334-0123.の主要評価項目として SVR12 を選ぶ妥当性が裏づけられた。

第 3 相臨床試験に関しては、P7977-1231 試験の SOF+RBV 投与群の被験者及び GS-US-334-0107 試験において完全な SVR24 データが得られている。

ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者における 12 週間にわたる SOF+RBV 投与後の SVR12

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

と SVR24 の一致度を表 2.7.3 - 68 に示す。全体での SVR12 と SVR24 の陽性適中率は 99.4% であり、陰性適中率は 99.1% であった。

表 2.7.3 - 68 P7977-1231 (FISSION) 試験及び GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染被験者での SOF+RBV 12 週間投与での SVR12 及び SVR24 [最大の解析対象集団 (ウイルス学的転帰評価例)]

	P7977-1231 (FISSION) Treatment Naive		GS-US-334-0107 (POSITRON) Interferon Ineligible, Intolerant, Unwilling		Overall	
	SVR24		SVR24		SVR24	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
	(N = 162)	(N = 76)	(N = 153)	(N = 42)	(N = 315)	(N = 118)
SVR12						
Yes	161	2	153	0	314	2
No	1	74	0	42	1	116
Sensitivity	99.4%	—	100%	—	99.7%	—
Specificity	97.4%	—	100%	—	98.3%	—
Positive Predictive Value	98.8%	—	100%	—	99.4%	—
Negative Predictive Value	98.7%	—	100%	—	99.1%	—

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: Subjects having confirmed virologic outcome are included in the analysis which is defined as subjects who had SVR (SVR12 or SVR24, respectively), on-treatment virologic failure, or relapse.

Source: m5.3.5.3, ISE, Ad Hoc Table 3

P7977-1231 試験の SOF+RBV 投与群において SVR12 を達成した 170 例中 2 例の被験者で投与終了から 12 週後の来院時以降に再燃が認められた (投与終了から 16 週後及び 20 週後) (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.1)。両被験者 (被験者番号：[REDACTED] 及び [REDACTED]) はジェノタイプ 3a の HCV に感染しており、1 例 (被験者番号：[REDACTED]) は試験参加時に肝硬変を有していた (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.4、Listing 4.1)。両被験者とも再燃後の HCV RNA のウイルス動態が非定型であった (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.1)。被験者 [REDACTED] は投与終了から 4 週後の来院時に再燃を認めた後に、投与終了から 12 週後の来院時の最終評価では HCV RNA が検出不能となり、その後に投与終了から 16 週後及び 24 週後の来院時に一過性に陽性になった。被験者 [REDACTED] は投与終了から 20 週後の来院時に再燃を認めたが、投与終了から 24 週後の再試験では HCV RNA が低下していた。

このほかにも SVR12 を達成しなかった SOF+RBV 投与群の 1 例 (被験者番号：[REDACTED]) の HCV RNA が SVR24 評価時点に検出不能となった (第 5.3.5.1.1 項、Appendix 16.2.6、Listing 8.1)。この被験者のベースライン時の HCV RNA は 1029651 IU/mL であり、Week 1 来院時から投与終了後 4 週目の来院時に至るまで HCV RNA が定量下限未満又は HCV RNA 未検出で推移した。投与終了から 8 週後の来院時にこの被験者の HCV RNA が 766859 IU/mL になり、投与終了から 12 週

後の来院時の HCV RNA は 50267 IU/mL であった。投与終了から 16 週後、20 週後、及び 24 週後の来院時には、HCV RNA は検出されなかった。

GS-US-334-0107 試験では SOF+RBV 投与群の 161 例の被験者が SVR12 を達成した（第 5.3.5.1.2 項、Section 15.1、Table 8.1）。これら 161 例中 153 例が SVR24 を達成し、7 例が投与終了から 24 週後の来院を完了せず、その内訳は、1 例が双極性障害治療薬の過量投与の疑いにより死亡し、2 例が投獄され、3 例が追跡不能となり、1 例が治験責任医師の判断により試験を完了しなかった（被験者は健康上の理由により SVR24 評価の来院を完了できず）。さらに 1 例の被験者が投与終了から 24 週後の来院時に HCV RNA が定量下限未満となったが、この来院が行われたのは投与終了から 194 日後であり、事前に規定した解析時間枠の上限（投与終了から 190 日後）を超えていたもので、本解析に含めなかった。

GS-US-334-0108 試験においても SVR24 評価データが得られた（表 2.7.3 - 69）。

SOF+RBV 12 週投与群の 50.0% (50/100 例)、SOF+RBV 16 週投与群の 71.6% (68/95 例) が SVR12 を達成した。SOF+RBV 12 週投与群及び SOF+RBV 16 週投与群の SVR24 率は NULL 値 (25%) と比較して有意に高かった ($P<0.001$)。より投与期間が長かった SOF+RBV 16 週投与群では SOF+RBV 12 週投与群と比較して SVR24 率が高かった。SVR24 を達成した被験者の割合の両群間の差 (SOF+RBV 12 週投与群 - SOF+RBV 16 週投与群) は -22.3% (95%信頼区間: -34.4% ~ -10.3%) であり、SOF+RBV 16 週投与群が優っていた。この差は統計学的に有意であった ($p<0.001$)。なお、SVR12 での解析で追跡不能によりウイルス学的治療不成功と判定されていた SOF+RBV 12 週投与群の 1 例が SVR24 評価時に来院し HCV RNA が定量下限未満であったことから、SVR24 では治療成功例として計上した。

SVR12 を達成した被験者のうち、計 2 例 (両群各 1 例) が SVR24 を達成しなかった。SOF+RBV 16 週投与群の 1 例は、SVR12 を達成したが、投与後 20 週時点で HCV RNA が検出され (95 IU/mL)、投与後 20 週時点 (614 IU/mL) 及び 24 週時点 (59500 IU/mL) に確認された。SOF+RBV 12 週投与群の 1 例は SVR12 及び SVR16 を達成したが、投与後 24 週時点で HCV RNA が検出され (49 IU/mL)、その後、投与後 24 週の異なる 2 時点で確認された (1150 及び 2620 IU/mL)。いずれの被験者もジェノタイプ 3a の HCV 感染患者であり、試験前の Peg-IFN+RBV 投与での再燃／ブレイクスルー例であった。本試験においても SVR24 率は SVR12 率と一致していた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.3 - 69 GS-US-334-0108 (FUSION) 試験 : SVR12 及び SVR24
(最大の解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks (N=100)	SOF+RBV 16 Weeks (N=95)	SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks vs. SOF+RBV 16 Weeks	
			p-value ^a	Prop Diff (95% CI) ^b
SVR12	51/100 (51.0%)	69/95 (72.6%)	<.001	-22.4% (-34.4% to -10.3%)
95% CI	40.8% to 61.1%	62.5% to 81.3%		
p-value (Compared to 25%) ^c	<.001	<.001		
SVR24	50/100 (50.0%)	68/95 (71.6%)	<.001	-22.3% (-34.4% to -10.3%)
95% CI	39.8% to 60.2%	61.4% to 80.4%		
p-value (Compared to 25%) ^c	<.001	<.001		

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 active 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.

a Between treatment group p-value is from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization stratification factors.

b Difference in proportions between treatment groups and associated 95% CI are calculated based on stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions.

c Within treatment group the exact 95% CI is based on the Clopper-Pearson method and the p-value is from the exact 1-sample binomial test.

Source: Final Synoptic CSR, Table 8.1 and Table 9

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0118 試験) での SVR24 の結果をに示す。未治療及び前治療のある被験者ともに SVR12 及び SVR24 の一致率は 100%であり、海外第 3 相臨床試験成績と一致した。

表 2.7.3 - 70 GS-US-334-0118 試験 : SVR12 及び SVR24 (有効性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
SVR12	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	135/140 (96.4%)
95% CI	91.6% to 99.7%	85.4% to 98.9%	91.9% to 98.8%
SVR24	81/83 (97.6%)	54/57 (94.7%)	135/140 (96.4%)
95% CI	91.6% to 99.7%	85.4% to 98.9%	91.9% to 98.8%

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: 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 (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: Section SVR24 CSR, Section 15.1, Table 8.2 and Table 12

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

ギリアド社は米国及び欧州連合のガイドラインに従って、各被験者の最初の試験後 3 年間にわたって被験者の追跡調査を行う臨床試験 2 試験を実施中である^{41, 42}。SVR を達成しなかった被験者をシーケンス試験（GS-US-248-0123 試験）へ登録対象とし、薬剤耐性変異を 3 年間まで観察することとしている。SVR を達成した被験者を SVR 調査試験（GS-US-248-0122 試験）へ登録対象とし、SVR の持続性を投与終了後 3 年間評価することとしている。

6. 付録

- 6.1 有効性評価での臨床試験の概要
- 6.2 現在進行中の SOF を含めたレジメンを用いた第 2 相及び第 3 相臨床試験
- 6.3 有効性追加解析

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

6.1 有効性評価での臨床試験の概要

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Patient PD and PK/PD	P7977-0221	Assess the PK, PD, safety, and tolerability of SOF administered in combination with Peg-IFN+RBV for 28 days	Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging, multicenter study	SOF 100 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 100 mg QD PO on Days 0–27 and Peg-IFN+RBV Weeks 1–48 SOF 200 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 200 mg QD PO on Days 0–27 and Peg-IFN+RBV Weeks 1–48 SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 400 mg QD PO on Days 0–27 and Peg-IFN+RBV Weeks 1–48 Placebo+Peg-IFN+RBV group: SOF-matching placebo QD PO on Days 0–27 and Peg-IFN+RBV Weeks 1–48 For all groups, Peg-IFN dose was 180 µg/week SC and RBV dose was 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose)^a PO. If a subject had detectable HCV RNA at Week 12, Peg-IFN+RBV treatment was continued to Week 24. If a subject had detectable HCV RNA at Week 24, Peg-IFN+RBV treatment was discontinued.	48 weeks (SOF or matching placebo + Peg-IFN+RBV for 4 weeks followed by an additional 44 weeks of Peg-IFN+RBV alone)	Overall: 63 treated 48 completed SOF treatment period (Days 0–27) SOF 100 mg +Peg-IFN+RBV group: 16 treated 16 completed SOF 200 mg +Peg-IFN+RBV group: 18 treated 17 completed SOF 400 mg +Peg-IFN+RBV group: 15 treated 15 completed Placebo +Peg-IFN+RBV group: 14 treated 14 completed	Noncirrhotic, treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 1 HCV infection	Study completed; m5.3.4.2.1 , Final CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	P7977-0422 (PROTON)	Assess the safety and tolerability of SOF administered with Peg-IFN+RBV for 12 weeks	Phase 2b, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection and an open-label assessment in patients with genotype 2 or 3 HCV infection	Randomized, Double-Blind Groups (Genotype 1): SOF 200 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 200 mg QD PO + Peg-IFN+RBV SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 400 mg QD PO + Peg-IFN+RBV Placebo+Peg-IFN+RBV group: SOF-matching placebo QD PO + Peg-IFN+RBV Open-Label Group (Genotype 2/3): SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV group: SOF 400 mg QD PO + Peg-IFN+RBV For genotype 1 subjects, Peg-IFN dose was 180 µg/week SC, and RBV dose was 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose)^a PO. For genotype 2/3 subjects, Peg-IFN dose was 180 µg/week SC and RBV dose was 800 mg/day (divided daily dose).	Randomized, Double-Blind Groups: SOF or matching placebo+ Peg-IFN+RBV for 12 weeks, followed by Peg-IFN+RBV for an additional 0–36 weeks (depending on treatment group and response)^b Open-Label Group: 12 weeks	Overall (genotype 1): 121 treated 102 completed study SOF 200 mg + Peg-IFN+RBV group: 48 treated 45 completed SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV group: 47 treated 42 completed Placebo +Peg-IFN+RBV group: 26 treated 15 completed Overall (genotype 2/3) SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV Group: 25 treated 24 completed	Noncirrhotic, treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 1, 2, or 3 HCV infection	Study completed; m5.3.5.1.5 , Final CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	P7977-0523 (ELECTRON) (Parts 1–3)	Assess the safety and tolerability of SOF 400 mg for 8 or 12 weeks administered with and without RBV and/or Peg-IFN in subjects with genotype 1, 2, or 3 HCV infection	Phase 2a, open-label, multicenter study	Part 1 (treatment-naïve subjects with genotype 2/3 HCV): Group 1: SOF+RBV 12 weeks Group 2: SOF+Peg-IFN+RBV for 4 weeks then SOF+RBV for 8 weeks Group 3: SOF+Peg-IFN+RBV for 8 weeks then SOF+RBV for 4 weeks Group 4: SOF+Peg-IFN+RBV for 12 weeks Part 2 (treatment-naïve subjects with genotype 2/3 HCV in Groups 5 and 6 and null responders with genotype 1 HCV in Group 7): Group 5: SOF for 12 weeks Group 6: SOF+Peg-IFN+RBV for 8 weeks Group 7: SOF+RBV for 12 weeks Part 3 (treatment-naïve subjects with genotype 1 HCV in Group 8 and treatment-experienced subjects with genotype 2/3 in Group 9) Groups 8 and 9: SOF+RBV for 12 weeks For all groups, SOF dose was 400 mg QD PO, Peg-IFN dose was 180 µg/week SC, and RBV dose was 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose)^a PO.	Groups 1–5 and 7–9: 12 weeks Group 6: 8 weeks	Overall: 120 treated 118 completed through SVR12 assessment Group 1: 10 treated 10 completed Group 2: 9 treated 9 completed Group 3: 10 treated 10 completed Group 4: 11 treated 11 completed Group 5: 10 treated 10 completed Group 6: 10 treated 10 completed Group 7: 10 treated 10 completed Group 8: 25 treated 25 completed Group 9: 25 treated 23 completed	Noncirrhotic, treatment-naïve and treatment-experienced adult subjects with chronic genotype 1, 2, or 3 HCV infection	Study ongoing; m5.3.5.1.6 , Interim CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	P2938-0721 (QUANTUM) (SOF-specific data)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12), PK, PD, safety, and tolerability of regimens containing SOF and RBV in subjects with chronic HCV infection	Phase 2, randomized, double-blind, multicenter study	Group C: SOF 400 mg QD PO + RBV PO for 12 weeks Group G: SOF 400 mg QD PO + RBV PO for 24 weeks For all subjects, RBV dose was 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a .	Group C: 12 weeks Group G: 24 weeks	Overall: 50 treated 48 completed through the SVR12 assessment Group C: 25 treated 23 completed Group G: 25 treated 25 completed	Treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 1–6 HCV infection; up to 10% of subjects may have the presence of cirrhosis	Study completed; m5.3.5.1.7 , Interim CSR
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	P7977-2025 (As of the 24 January 2013 interim data cut)	Assess if the administration of SOF+RBV (for up to 24 weeks) to HCV-infected subjects with HCC meeting the Milan criteria prior to undergoing liver transplant could prevent reinfection 12 weeks posttransplant	Phase 2, open-label, multicenter study	SOF 400 mg QD PO + RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a PO	Up to 24 weeks depending on time to liver transplant	61 treated 28 received study treatment and underwent liver transplant	Adult subjects with chronic HCV infection (any genotype) who met the Milan criteria and were undergoing liver transplant for HCC secondary to HCV-related cirrhosis with a MELD score of < 22 and a HCC-weighted MELD score of ≥ 22 and a Child-Pugh score ≤ 7	Study ongoing; m5.3.5.1.9 , Interim synoptic CSR
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR4) and safety of SOF+RBV administered for 12 weeks in treatment-naïve genotype 2 or 3 HCV subjects who are coinfecting with HIV	Phase 3, open-label, multicenter study	SOF 400 mg QD PO + RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a PO	12 weeks	31 treated 23 completed through SVR4 assessment	Treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV and coinfecting with HIV; up to 20% of subjects may have the presence of cirrhosis	Study ongoing; m5.3.5.1.8 , Interim synoptic CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Open-Label Study Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-334-0118	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12) and safety of SOF+RBV administered for 12 weeks in subjects with genotype 2 HCV infection.	Phase 3, open-label, historical controlled, multicenter study	SOF 400 mg QD PO + RBV 600, 800 or 1000 mg/day (divided daily dose) ^a PO	SOF+RBV group: 12 weeks	Overall: 140 treated 140 completed through SVR12 assessment	Treatment-naïve and treatment experienced adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection; up to 40% of subjects may have the presence of cirrhosis.	Study ongoing; m5.3.5.2.1 , Interim CSR
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	P7977-1231 (FISSION)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12) and safety of SOF+RBV administered for 12 weeks compared with Peg-IFN+RBV administered for 24 weeks in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection	Phase 3, randomized, active-controlled, open-label, multicenter study	SOF+RBV group: SOF 400 mg QD PO + RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a PO Peg-IFN+RBV group: Peg-IFN 180 µg/week SC + RBV 800 mg/day (divided daily dose) PO	SOF+RBV group: 12 weeks Peg-IFN+RBV group: 24 weeks	Overall: 499 treated 464 completed through SVR12 assessment SOF+RBV group: 256 treated 239 completed Peg-IFN+RBV group: 243 treated 225 completed	Treatment-naïve adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection; up to 20% of subjects may have the presence of cirrhosis.	Study completed; m5.3.5.1.1 , Interim CSR and synoptic CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-334-0107 (POSITRON)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12) and safety of SOF+RBV compared with placebo administered for 12 weeks in subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who are IFN intolerant, IFN ineligible, or unwilling to take IFN	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	SOF+RBV group: SOF 400 mg QD PO + RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a PO Placebo group: SOF placebo QD PO + RBV placebo (divided daily dose) PO	12 weeks	Overall: 278 treated 171 completed through SVR12 assessment SOF+RBV group: 207 treated 171 completed Placebo group: 71 treated 0 completed	Adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection who were IFN intolerant, IFN ineligible, or unwilling to take IFN; up to 20% of subjects may have the presence of cirrhosis	Study completed; m5.3.5.1.2 , Interim CSR and synoptic CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-334-0108 (FUSION)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12) and safety of SOF+RBV administered for 12 weeks compared with 16 weeks in subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who failed prior treatment with IFN	Phase 3, randomized, double-blind, multicenter study	SOF+RBV 12-week group: SOF 400 mg + RBV 1000 or 1200 mg (divided daily dose) ^a QD PO for 12 weeks followed by SOF placebo + RBV placebo (divided daily dose) QD PO for 4 weeks SOF+RBV 16-week group: SOF 400 mg + RBV 1000 or 1200 mg (divided daily dose) ^a QD PO for 16 weeks	SOF+RBV 12-week group: 12 weeks SOF+RBV 16-week group: 16 weeks	Overall: 201 treated 127 completed through SVR12 assessment SOF+RBV 12-week group: 103 treated 54 completed SOF+RBV 16-week group: 98 treated 73 completed	Treatment-experienced adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection; up to 30% of subjects may have the presence of cirrhosis	Study completed; m5.3.5.1.3 , Interim CSR and synoptic CSR

2.7.3 臨床的有効性の概要
ソバルディ®錠 400 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-334-0133 (VALENCE)	Assess the efficacy (proportion of subjects with SVR12) and safety of SOF+RBV administered for 12 weeks or 24 weeks in subjects with genotype 2 or 3 HCV infection	Phase 3, randomized, double-blind, multicenter study	SOF+RBV 12 Week genotype 2 group: Subjects with genotype 2 HCV infection received SOF 400 mg administered once daily+RBV total daily dose of 1000 or 1200 mg administered in a divided daily dose for 12 weeks SOF+RBV 12 Weeks genotype 3 group: Subjects with genotype 3 HCV infection received SOF 400 mg administered once daily + RBV total daily dose of 1000 or 1200 mg administered in a divided daily dose for 12 weeks SOF + RBV 24 Weeks genotype 3 group: Subjects with genotype 3 HCV infection received SOF 400 mg administered once daily + RBV total daily dose of 1000 or 1200 mg administered in a divided daily dose for 24 weeks Placebo group: Subjects with genotype 2 or 3 HCV infection received SOF placebo administered once daily + RBV placebo BID for 12 weeks.	SOF+RBV 12-week group: 12 weeks SOF+RBV 24-week group: 24 weeks	Overall: 419 treated 331 completed GT2 SOF+RBV 12 wks: 73 treated 73 completed GT3 SOF+RBV 12 wks 11 treated 8 completed GT3 SOF+RBV 24 wks 250 treated 246 completed GT 2/3 Placebo 85 treated 4 completed	Treatment-naïve and treatment experienced adult subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection; up to 40% of subjects may have the presence of cirrhosis.	Study ongoing; m5.3.5.1.4 , Interim CSR

MELD = model for end-stage liver disease

- a For subjects who weighed < 75 kg, the RBV dose was 1000 mg/day divided into 2 doses, and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the RBV dose was 1200 mg/day divided into 2 doses.
- b For Study P7977-0422, genotype 1 HCV-infected subjects with HCV RNA below the limit of detection on Day 28 through Week 12 (ie, extended rapid virologic response) received an additional 12 weeks of Peg-IFN+RBV after the SOF/placebo treatment period. Genotype 1 HCV-infected subjects with HCV RNA not below the LOD on Day 28 or with HCV RNA above the LOD at any time from Day 28 through Week 12 received an additional 36 weeks of Peg-IFN+RBV after treatment with SOF and Peg-IFN+RBV. Genotype 1 HCV-infected subjects who received placebo and achieved an eRVR received an additional 36 weeks of Peg-IFN+RBV.

6.2 現在進行中の SOF を含めたレジメンを用いた第 2 相及び第 3 相臨床試験

Study Number	Study Title	Date of Last Subject First Dose
GS-US-334-0109	An Open-Label Study of GS-7977 + Ribavirin with or without Peginterferon Alfa-2a in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Gilead HCV Studies	Jul 2014 (Est)
GS-US-334-0114	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults with Chronic Genotype 4 HCV Infection	Mar 2013
GS-US-334-0115	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 2, 3 and 6 HCV Infection and in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 Infection. (China regional study)	Mar 2015 (Est)
GS-US-334-0116	A Phase 3b, Multi Center, Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment Naïve Adults with Chronic Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection (India)	Jul 2014 (Est)
GS-US-334-0118	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 2 HCV Infection (Japan)	Sep 2013
GS-US-334-0119	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1, 2 and 3 Chronic HCV Infection (Russia)	Jul 2013
GS-US-334-0124 (PHOTON-2)	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects	Jul 2013
GS-US-334-0125	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis and Portal Hypertension with or without Liver Decompensation	Jun 2013
GS-US-334-0126	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant	May 2013
GS-US-334-0133 (VALENCE)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection	Feb 2013
GS-US-334-0138	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults with Chronic Genotype 4 HCV Infection	Sep 2013

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Study Number	Study Title	Date of Last Subject First Dose
GS-US-334-0139	An Expanded Access Phase 2 Study of Sofosbuvir with Ribavirin and with or without Pegylated Interferon for 24 weeks in Subjects who have undergone Liver Transplantation and Who Have Aggressive, Recurrent Hepatitis C infection	Jan 2014
GS-US-334-0152	A Compassionate Use Program for Sofosbuvir with Ribavirin and with or without Pegylated Interferon in Patients who have undergone Liver Transplantation and Who Have Aggressive, Recurrent Hepatitis C infection in Germany	Aug 2013
GS-US-334-0153 (BOSON)	A Randomized, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Genotype 2 or 3 Subjects with Chronic HCV Infection	Apr 2014 (Est)
GS-US-334-0154	A Phase 2b Randomized, Open-Label Study of 200mg or 400mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency	4Q 2017 (Est)
GS-US-334-0157	Cohort Temporary Authorisation for Use of Sofosbuvir in France	Jan 2014
GS-US-334-1274	A Phase 2b, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders	Aug 2014 (Est)
P7977-2025	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS 7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant	Oct 2013
GS-US-337-0102 (ION-1)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	May 2013
GS-US-337-0108 (ION-3)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Sep 2013
GS-US-337-0109 (ION-2)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Mar 2013
GS-US-337-0113	A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Oct 2013
GS-US-337-0115 (ION-4)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection	2Q 2014 (Est)

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Study Number	Study Title	Date of Last Subject First Dose
CO-US-337-0116 (ERADICATE)	An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-7977 and GS-5885 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV	Feb 2014
CO-US-337-0117 (SYNERGY)	A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple Anti-HCV Combination Therapy in Chronically Infected Hepatitis C Genotype 1 who are Naïve or Null Responders to Peg-interferon Alpha Based Therapy	2Q 2014 (Est)
GS-US-337-0121 (SIRIUS)	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Nov 2013
GS-US-337-0122 (ELECTRON-2)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection	2Q 2014 (Est)
GS-US-337-0123 (SOLAR-1)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Transplant	2Q 2014 (Est)
GS-US-337-0124 (SOLAR-2)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant	3Q 2014 (Est)
GS-US-337-0125	<i>An Open-Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Nosocomial Genotype 1 HCV Infection</i>	Oct 2013
GS-US-337-0131	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Korean and Taiwanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Feb 2014
GS-US-337-0133 (LONESTAR-3)	A Phase 2, Randomized, Open Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed Dose Combination with Ribavirin or GS-9669 250 mg or GS-9669 500 mg in Naïve or Treatment Experienced Cirrhotic Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	Dec 2013
GS-US-337-1118	Open-Label, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin For 12 or 24 Weeks In Chronic Genotype 1 HCV Infected Subjects Who Participated In A Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study	3Q 2014 (Est)
GS-US-337-1119	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection	2Q 2014 (Est)
GS-US-342-0102	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV Infection	Dec 2013

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

Study Number	Study Title	Date of Last Subject First Dose
GS-US-342-0109	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic HCV Infection	Dec 2013

6.3 有効性追加解析

海外臨床試験 P7977-1231 (FISSION) 試験、GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験及び GS-US-334-0108 (FUSION) 試験の統合解析から得られた以下の図表は有効性の統合解析報告書(第 5.3.5.3.1 項)に記載されている。

Table 1	SVR12 - Phase 3 Studies, Full Analysis Set
Table 2	SVR12 by Subgroup - Phase 3 Studies, Full Analysis Set
Table 3	SVR12 by HCV Genotype 2/3 and Subgroup - Phase 3 Studies, Full Analysis Set
Table 4	SVR12 by HCV Genotype 2/3 Subtypes - Phase 3 Studies, Full Analysis Set
Figure 1	Forest Plot of SVR12 by Subgroup for HCV Genotype 2 - Phase 3 Studies, Full Analysis Set
Figure 2	Forest Plot of SVR12 by Subgroup for HCV Genotype 3 - Phase 3 Studies, Full Analysis Set

以下の表は統計解析計画書に規定していなかったが、有効性の統合解析報告書(第 5.3.5.3.1 項)及び PK/PD 解析図表(第 5.3.4.2.2 項)に記載されている。

Ad Hoc Table 2 (第 5.3.5.3.1 項)	HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) by Visit Through Week 8, Genotype 2, 3, Full Analysis Set
Ad Hoc Table 3 (第 5.3.5.3.1 項)	Concordance Between SVR12 and SVR24 for SOF+RBV 12 Weeks Group in Studies P7977-1231 and GS-US-334-0107, Full Analysis Set
Ad Hoc Table 6.1 (第 5.3.4.2.2 項)	Number (%) of Subjects by GS-331007 AUC _{tau} (categorical) and SVR12 by Study, Study GS-US-334-0110 (Neutrino), P7977-1231 (Fission), GS-US-334-0107 (Positron), GS-US-334-0108 (Fusion), All Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set
Ad Hoc Table 6.2 (第 5.3.4.2.2 項)	Number (%) of Subjects by GS-331007 AUC _{tau} (categorical) and SVR12 by Study, Study P7977-1231 (Fission), GS-US-334-0107 (Positron), GS-US-334-0108 (Fusion), Genotype 3 Subjects in GS-331007 PKPD Analysis Set

引用文献

- 1 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49 (4):1335-74.
- 2 Craxi A. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, European association for the study of the liver. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
- 3 Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136 (5):1618-28 e2.
- 4 Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139 (5):1593-601.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: second edition, Nov 2013, The Japan Society of Hepatology. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c
- 13 Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. *J Viral Hepat* 2009;16 (10):724-31.
- 14 Di Bisceglie AM. Predictors of a sustained virologic response following treatment with peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. UpToDate Database Topic 15783 Version 21.0. 2012.
- 15 Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49 (4):634-51.
- 16 Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31 (1):211-8.
- 17 Pearlman BL. Hepatitis C virus infection in African Americans. *Clin Infect Dis* 2006;42 (1):82-91
- 18 Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 Hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139 (1):120-9 e18.
- 19 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38 (3):639-44.

- 20 Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9 (7):602-8 e1.
- 21 INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets for oral use. US Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Cambridge, MA. May 2011 Revised December 2012.
- 22 Victrelis® (boceprevir) Capsules. US Prescribing Information. Schering Corporation, Whitehouse Station, NJ, USA. Revised December 2012.
- 23 McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;138 (7):2307-14.
- 24 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461 (7262):399-401.
- 25 Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139 (3):821-7, 7 e1.
- 26 Asselah T, De Muynck S, Broet P, Masliah-Planchon J, Blanluet M, Bieche I, et al. IL28B polymorphism is associated with treatment response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012;56 (3):527-32.
- 27 Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126 (4):1015-23; discussion 947.
- 28 Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol* 2011;46 (8):1031-7.
- 29 Goncales FL, Jr, Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Goncales ES, Tozzo R, et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *BMC Infect Dis* 2010;10:212.
- 30 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.
- 31 Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23 (4):507-11.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med* 2013;158 (5 (Part I)).

2.7.3 臨床的有効性の概要

ソバルディ®錠 400 mg

- 40 Lawitz E, Gane EJ, Lalezari J, Hyland RH, Ma J, Symonds WT, et al. HIGH CONCORDANCE OF SVR4, SVR12, AND SVR24 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION WHO HAVE RECEIVED TREATMENT WITH SOFOSBUVIR [Abstract A-533-0022-02503 Draft]. The International Liver CongressTM 2013, 48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013 April 24 - 28; Amsterdam, Netherlands.
- 41 European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011:
- 42 FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct - Acting Antiviral Agents for Treatment. September, 2010.

ソバルディ® 錠 400 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

1.	医薬品への曝露.....	12
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	12
1.1.1	日本人被験者の安全性解析集団	12
1.1.2	海外試験の主要安全性解析対象集団.....	14
1.1.3	特別な HCV 感染患者集団	17
1.1.4	安全性試験の叙述	17
1.2	全般的な曝露状況.....	18
1.2.1	日本人被験者の安全性解析対象集団.....	18
1.2.2	海外試験の主要安全性解析対象集団.....	21
1.2.3	海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133(VALENCE)試験：第 5.3.5.1.4 項] における曝露状況	24
1.2.4	特別な HCV 感染患者集団	25
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	25
1.3.1	日本人被験者を対象とした試験	25
1.3.2	海外試験の主要安全性解析対象集団.....	30
1.3.3	海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験 第 5.3.5.1.4 項]	37
1.3.4	特別な HCV 感染患者集団	37
2.	有害事象.....	38
2.1	有害事象の解析.....	38
2.1.1	比較的良好に見られる有害事象	38
2.1.2	死亡	60
2.1.3	その他の重篤な有害事象	67
2.1.4	他の重要な有害事象	68
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析.....	72
2.2	個別有害事象の文章による説明	76
3.	臨床検査値の評価.....	77

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

3.1	血液学的パラメータ	77
3.1.1	日本人被験者を対象とした試験	77
3.1.2	海外試験の主要安全性解析対象集団（SOF+RBV 療法）	78
3.1.3	海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験 第 5.3.5.1.4 項]	79
3.1.4	ヘモグロビン	79
3.1.5	好中球	83
3.1.6	血小板	85
3.2	生化学的パラメータ	88
3.2.1	日本人を対象とした試験	88
3.2.2	海外試験の主要安全性解析対象集団.....	88
3.2.3	海外の進行中第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133 試験 (VALENCE)] （第 5.3.5.1.4 項）	91
3.2.4	アラニンアミノトランスフェラーゼ.....	91
3.2.5	総ビリルビン	94
3.3	治療中の肝機能関連の異常	97
4.	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	100
4.1	バイタルサイン	100
4.1.1	血圧	100
4.1.2	心拍数	100
4.1.3	BMI.....	101
4.2	心電図.....	101
4.2.1	QTc 間隔を検討した第 1 相臨床試験（P7977-0613 試験）	102
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	103
5.1	内因性要因.....	103
5.1.1	人口統計学的特性	103
5.1.2	肝機能障害	106
5.1.3	腎機能障害	110

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

5.1.4	HCV/HIV-1 重複感染.....	111
5.2	外因性要因.....	113
5.2.1	用量設定試験 P7977-0221 の安全性評価.....	113
5.2.2	用量設定試験 P7977-0422 試験の安全性評価.....	114
5.3	薬物相互作用.....	115
5.4	妊娠及び授乳時の使用.....	118
5.5	過量投与.....	119
5.6	薬物乱用.....	119
5.7	離脱症状及び反跳現象.....	119
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	119
6.	市販後データ.....	120
7.	付録.....	123
7.1	重篤な有害事象発現症例一覧.....	123
7.2	中止に至った有害事象発現例一覧.....	178

表目次

表 2.7.4- 1	日本人被験者を対象とした試験概要	13
表 2.7.4- 2	海外の第 3 相臨床試験概要	16
表 2.7.4- 3	特別な HCV 感染患者集団で実施された試験の概要	17
表 2.7.4- 4	GS-US-334-0111 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）	19
表 2.7.4- 5	GS-US-334-0118 試験：被験者の内訳（スクリーニングされた被験者）	20
表 2.7.4- 6	GS-US-334-0118 試験：曝露期間（安全性解析対象集団）	21
表 2.7.4- 7	海外試験の主要安全性解析対象集団の曝露期間（安全性解析対象集団）	23
表 2.7.4- 8	海外試験の主要安全性解析対象集団の内訳（ランダム化された被験者）	24
表 2.7.4- 9.	GS-US-334-0111 試験：人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象 集団）	26
表 2.7.4- 10	GS-US-334-0118 試験：人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対 象集団）	27
表 2.7.4- 11	GS-US-334-0118 試験：被験者のベースライン時の疾患特性（安全性解析対 象集団）	28
表 2.7.4- 12	海外の主要な第 3 相臨床試験における人口統計学的特性（安全性解析対象集 団）	32
表 2.7.4- 13	海外の主要 3 試験における疾患の特性（安全性解析対象集団）	34
表 2.7.4- 14	GS-US-334-0111 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）	39
表 2.7.4- 15	GS-US-334-0111 試験：複数例に報告された有害事象（安全性解析対象集団）	40
表 2.7.4- 16	GS-US-334-0118 試験：有害事象概要（安全性解析対象集団）	41
表 2.7.4- 17	GS-US-334-0118 試験：被験者の 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対 象集団）	42
表 2.7.4- 18	海外主要 3 試験における有害事象概要（安全性解析対象集団）	44
表 2.7.4- 19	いずれかの投与群における発現率が 10%以上の有害事象（海外の主要安全 性解析対象集団）	47
表 2.7.4- 20	GS-US-334-0133 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）	49
表 2.7.4- 21	GS-US-334-0133 試験：有害事象（安全性解析対象集団：いずれかの投与群 で発現率 10%以上）	50

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 22	GS-US-334-0118 試験: Grade 3 の有害事象（安全性解析対象集団）	51
表 2.7.4- 23	いずれかの投与群で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）	53
表 2.7.4- 24	GS-US-334-0118 試験: 被験者の 5%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）	56
表 2.7.4- 25	いずれかの投与群に 10%以上発現した治験薬と関連のある有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）	58
表 2.7.4- 26	死亡例一覧（P7977-1231 試験：評価資料）	62
表 2.7.4- 27	死亡例一覧（GS-US-334-0107 試験：評価資料）	63
表 2.7.4- 28	死亡例一覧（GS-US-334-0123 試験：参考資料）	65
表 2.7.4- 29	死亡例一覧（P7977-2025 試験：参考資料）	66
表 2.7.4- 30	GS-US-334-0118 試験: 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）	67
表 2.7.4- 31	いずれかの投与群に複数例に見られた投与中止に至った有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）	71
表 2.7.4- 32	有害事象概要（海外の主要安全性解析対象集団）	74
表 2.7.4- 33	GS-US-334-0118 試験：Grade 3 の血液学検査異常（安全性解析対象集団）	77
表 2.7.4- 34	海外主要 3 試験における Grade 3 又は 4 の血液学検査値異常の概要（海外の主要安全性解析対象集団）	78
表 2.7.4- 35	GS-US-334-0133 試験: Grade 3 又は 4 の血液学的検査異常（安全性解析対象集団）	79
表 2.7.4- 36	GS-US-334-0118 試験: ベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又は 8.5 g/dL 未満となった被験者（安全性解析対象集団）	80
表 2.7.4- 37	GS-US-334-0118 試験: Grade 3 の血液凝固系異常及び血液生化学検査異常（安全性解析対象集団）	88
表 2.7.4- 38	Grade 3 又は 4 の血液凝固系及び血液生化学検査異常（海外の主要安全性解析対象集団）	89
表 2.7.4- 39	肝機能検査異常を示した被験者	98
表 2.7.4- 40	GS-US-334-0118 試験：年齢別有害事象概要（安全性解析対象集団）	104
表 2.7.4- 41	重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0118 試験 (国内試験) : 評価資料]	124
表 2.7.4- 42	重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-1231 (FISSION) 試験：評価資料]	125

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 43	重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：評価資料]	135
表 2.7.4- 44	重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：評価資料]	143
表 2.7.4- 45	重篤な有害事象発現症例一覧 (P7977-0221 試験：参考資料)	149
表 2.7.4- 46	重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：参考資料]	153
表 2.7.4- 47	重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-0422 (PROTON) 試験：参考資料]	161
表 2.7.4- 48	重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-0523 (ELECTRON) 試験：参考資料]	164
表 2.7.4- 49	重篤な有害事象発現症例一覧 [P2938-0721 (QUANTUM) 試験：参考資料]	167
表 2.7.4- 50	重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0123 (PHOTON-1) 試験：参考資料]	170
表 2.7.4- 51	重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-2025 試験：参考資料]	173
表 2.7.4- 52	中止に至った有害事象発現症例一覧 [P7977-1231 (FISSION) 試験：評価資料]	178
表 2.7.4- 53	投与中止に至った有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：評価資料]	197
表 2.7.4- 54	投与中止に至った有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：評価資料]	200

図目次

図 2.7.4- 1	GS-US-334-0118 試験: ヘモグロビン中央値 (Q1, Q3) (安全性解析対象集団)	81
図 2.7.4- 2	投与群別 Visit ごとのヘモグロビン中央値(海外の主要安全性解析対象集団*)	83
図 2.7.4- 3	投与群別 Visit ごとの好中球数中央値 (海外の主要安全性解析対象集団*)	85
図 2.7.4- 4	GS-US-334-0118 試験: Visit ごとの血小板数中央値 (Q1, Q3) (安全性解析対象集団)	86
図 2.7.4- 5	投与群別 Visit ごとの血小板数中央値 (海外の主要安全性解析対象集団*)	87
図 2.7.4- 6	GS-US-334-0118 試験: Visit ごとの ALT (U/L)中央値(Q1, Q3) (安全性解析対象集団)	92
図 2.7.4- 7	投与群別 Visit ごとの ALT 中央値 (海外の主要安全性解析対象集団*)	94
図 2.7.4- 8	GS-US-334-0118 試験 : Visit ごとの総ビリルビン中央値 (Q1、Q3) (安全性解析対象集団)	95
図 2.7.4- 9	海外主要 3 試験における Visit ごとの投与群別総ビリルビン中央値 (海外試験の主要安全性解析対象集団*)	97

略号一覧

略号	日本語	英語
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間	activated partial thromboplastin time
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
ATR	エファビレンツ/エムトリシタビン/デノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤	efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, coformulated (Atripla®)
BCRP	乳癌耐性蛋白	breast cancer resistance protein
BID	1 日 2 回	twice a day (<i>bis in die</i>)
BMI	体格指数	body mass index
bpm	拍/分	beats per minute
CLcr	クレアチニン・クリアランス	creatinine clearance
CsA	シクロスポリン A	cyclosporine (cyclosporin A)
CSR	治験総括報告書	clinical study report
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450 enzyme(s)
DRV	ダルナビル	darunavir
EFV	エファビレンツ	efavirenz
eGFR	推定糸球体濾過量	estimated glomerular filtration rate
EPO	エポエチンアルファ	epoetin alfa
FTC	エムトリシタビン	emtricitabine
GSI	ギリアド・サイエンシズ株式会社	Gilead Sciences
GT	ジェノタイプ (遺伝子型)	genotype
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HIV, HIV-1	後天性免疫不全症候群	human immunodeficiency virus, type 1
IFN	インターフェロン	interferon
IL28B	IL28B 遺伝子	IL28B gene
ISS	統合概括安全性情報	Integrated Summary of Safety
LLOQ	定量下限値	lower limit of quantitation
m	モジュール	Module
MATE	毒素排出蛋白質	multidrug and toxin extrusion protein
N or n	被験者数	number of subjects in a population (N) or subset (n)
NA	該当なし	not available
NS (3/4A/5A/5B)	非構造タンパク質 (3/4A/5A/5B)	nonstructural protein (3/4A/5A/5B)
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	PEG 化インターフェロン	pegylated interferon or PEG-IFN-alfa-2a

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

略号	日本語	英語
Pgp	p-糖蛋白	p-glycoprotein
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PO	経口	oral
QD	1 日 1 回	once daily
RAL	ラルテグラビル	raltegravir
RBV	リバビリン	ribavirin
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RTV	リトナビル	ritonavir
SD	標準偏差	standard deviation
SOF	ソホスブビル	sofosbuvir (GS-7977; formerly PSI-7977)
SVR	持続的ウイルス陰性化	sustained virologic response, sustained virologic response at “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 (Viread®)
TFV	テノホビル	tenofovir
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ	uridine diphosphate glucuronosyltransferase
ULN	基準値下限	upper limit of the normal range
vs	対	versus
ZDV	ジドブジン	zidovudine

PHARMACOKINETIC ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS

略号	日本語	英語
AUC	血中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration-time curve
CL/F	みかけのクリアランス	apparent oral clearance after administration of the drug: $CL/F = \text{Dose}/AUC_{inf}$, where “Dose” is the dose of the drug
C _{max}	最高血中濃度	maximum observed plasma/serum/PBMC concentration of drug

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

慢性の C 型肝炎ウイルス（HCV）感染に対するソホスブビル（SOF）の臨床評価を裏付けるために、包括的な非臨床薬理試験、ウイルス試験、薬物動態試験、毒性試験を実施した。現時点までに、臨床開発計画における重要な安全性事象として、非臨床計画由来の SOF 関連の特別な所見は特定されていない（第 2.4.5 項）。また、リバビリン（RBV）療法や PEG 化インターフェロン（Peg-IFN）+RBV 療法で予測される毒性が、SOF との併用投与によって、頻度が増えたり重症度が重くなったりするとは考えられない。SOF は広範に代謝され、全身循環血液中の主要代謝物は GS-331007 であることが臨床試験で確認された（第 2.7.2.1.2 項）。非臨床試験における SOF とその循環血液中の主要代謝物 GS-331007 の血漿中濃度の曝露安全域及び主要結果を第 2.4 項 表 2.4-1 に示した。

SOF の申請適応症である慢性 HCV 感染の治療に対する安全性データを、22 臨床試験（日本人被験者を対象とした第 3 相 1 試験、日本人被験者と白人被験者の薬物動態を比較した 1 試験、海外で実施された主要第 3 相 3 試験、その他海外で実施された 17 試験）から提示する。

検討した治療レジメン、治療期間、被験者集団が異なっているため、日本人に関する安全性データは試験別に提示し、海外で実施された安全性データの集計は主要第 3 相 3 試験に限定し、データは治療レジメンごとに提示した。

1.1.1 日本人被験者の安全性解析集団

日本人を対象とした試験は、米国で実施した薬物動態試験（GS-US-334-0111 試験）及び日本で実施した第 3 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）の 2 試験であり、日本人被験者 172 例（GS-US-334-0111 試験：32 例、GS-US-334-0118 試験：140 例）の SOF 投与時の安全性データが得られている。

日本人被験者を対象とした試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 1 日本人被験者を対象とした試験概要

Study	SOF Regimen	Design	Treatment and Duration	Study Status and Data
GS-US-334-0111	SOF	Phase 1, open-label, single-dose study investigated the PK, safety, and tolerability of SOF (Groups 1–3) and the SOF/LDV FDC (Group 4) in healthy Japanese and Caucasian subjects. A total of 64 subjects were enrolled into 1 of 4 treatment groups of 16 subjects each (8 Japanese and 8 Caucasian subjects per group).	Treatment duration was 1 day (Groups 1, 2, and 3: single oral dose of SOF 200 mg, 400 mg, or 800 mg, respectively; Group 4: single oral dose of SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg). - Group 1: SOF 200 mg (1 × 200-mg tablet) - Group 2: SOF 400 mg (1 × 400-mg tablet) - Group 3: SOF 800 mg (2 × 400-mg tablets) - Group 4: SOF/LDV 400 mg/90 mg (1 × 400-mg/90-mg FDC tablet)	Complete
GS-US-334-0118	SOF+RBV	Multicenter, open-label study in treatment-naïve and treatment-experienced adults with chronic genotype 2 HCV infection. Approximately 84 treatment-naïve and approximately 50 treatment-experienced subjects will receive treatment with SOF 400 mg plus RBV (weight-based dosing) for 12 weeks.	1. SOF is manufactured as a 400-mg tablet for oral administration. Subjects took 1 tablet for a total dose of 400 mg orally once daily in the morning. 2. Ribavirin 200-mg tablet. Subjects took weight-based RBV every day in a divided daily dose in accordance with the approved product labeling. The morning dose of RBV was taken with the SOF tablet and with food. The evening dose of RBV was taken alone with food. Duration: 12 weeks	Complete

1.1.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団として、主要第 3 相臨床試験 3 試験（P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験）の安全性データを提示する。

P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験から、ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者を対象とした SOF+RBV 療法の安全性データを提示する。

ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者の 12 週間の SOF+RBV 投与群は、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験で同療法の投与を受けた被験者の集積データから構成された [第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety (ISS)、Statistical Analysis Plan (SAP)]。他の全投与療法（すなわち、16 週間の SOF+RBV 投与群、プラセボ群、Peg-IFN+RBV 投与群）については併合しなかった。

海外の SOF 開発プログラムから現在得られているデータからは HCV のジェノタイプが異なっても、安全性プロファイルは異ならないことが示されているので、上記に述べた海外試験から得られた併合データにはジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎被験者が含まれている。HCV ジェノタイプの種類が安全性に影響しないことを示す追加のエビデンスが海外の第 3 相臨床試験 GS-US-334-0133（VALENCE）試験によって示されている。GS-US-334-0133 試験は SOF をジェノタイプ 2 の被験者には 12 週間、ジェノタイプ 3 の被験者には 24 週間投与した際の有効性及び安全性を示した試験である。GS-US-334-0133 試験の安全性データは P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験を併合した安全性データと一致していた。GS-US-334-0133 試験は参考資料として本申請データパッケージ含めた。

海外試験の主要安全性解析対象集団の治療群を以下のように並列提示した：

- **プラセボ投与群**：GS-US-334-0107（POSITRON）試験でプラセボを 12 週間投与した被験者
- **12 週間の SOF+RBV 投与群**：P7977-1231（FISSION）試験、GS-US-334-0107（POSITRON）試験及び GS-US-334-0108（FUSION）試験で SOF+RBV を 12 週間投与した被験者
- **16 週間の SOF+RBV 投与群**：GS-US-334-0108（FUSION）試験で SOF+RBV を 16 週間投与した被験者
- **24 週間の Peg-IFN+RBV 投与群**：P7977-1231（FUSION）試験で Peg-IFN+RBV を 24 週間投与した被験者

GS-US-334-0133（VALENCE）試験の安全性は、被験者を以下の 3 投与群で解析した。

- **12 週間の SOF+RBV 投与群**：SOF 400 mg 1 日 1 回、RBV 1 日 1000 又は 1200 mg を 12 週間投与したジェノタイプ 2 又は 3 の被験者
- **SOF+RBV ジェノタイプ 3 (24 週) 投与群**：SOF 400 mg 1 日 1 回、RBV 1 日 1000 又は 1200 mg を 24 週間投与したジェノタイプ 3 の被験者

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

- プラセボ投与群: SOF プラセボ 1 日 1 回、RBV プラセボ 1 日 2 回を投与したジェノタイプ 2 又は 3 の被験者

安全性データの定義、使用された評価尺度及び統計手法の更なる詳細については、[第 5.3.5.3.2 項 ISS SAP](#) を参照。海外の主要安全性解析対象とする試験概要を表 2.7.4- 2 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 2 海外の第 3 相臨床試験概要

Study	SOF Regimen	Design	Treatment and Duration	Study Status
P7977-1231 (FISSION)	SOF+RBV	Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of 12 weeks of SOF+RBV or 24 weeks of Peg-IFN+RBV in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection (enrolled in approximately a 1:3 ratio of genotype 2 to genotype 3). Up to 20% of subjects may have had the presence of cirrhosis	SOF+RBV group: SOF 400 mg QD PO+RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose)* PO for 12 weeks Peg-IFN+RBV group: Peg-IFN 180 µg/week SC+RBV 800 mg/day (divided daily dose) PO for 24 weeks	Completed Study.
GS-US-334-0107 (POSITRON)	SOF+RBV	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 12 weeks of SOF+RBV in subjects with genotype 2 or 3 HCV infection who are IFN-intolerant, IFN-ineligible, or unwilling to take IFN Up to 20% of subjects may have had the presence of cirrhosis	SOF+RBV group: SOF 400 mg QD PO+RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose)* PO for 12 weeks Placebo group: SOF placebo QD PO+RBV placebo (divided daily dose) PO for 12 weeks	Completed Study.
GS-US-334-0108 (FUSION)	SOF+RBV	Phase 3, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of 12 or 16 weeks of SOF+RBV treatment in subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection who had failed prior treatment with an IFN-based regimen Up to 30% of subjects may have had the presence of cirrhosis	SOF+RBV 12-week group: SOF 400 mg QD PO+RBV 1000 or 1200 mg (divided daily dose)* QD PO for 12 weeks followed by SOF placebo+RBV placebo (divided daily dose) QD PO for 4 weeks SOF+RBV 16-week group: SOF 400 mg QD PO+RBV 1000 or 1200 mg (divided daily dose)* QD PO for 16 weeks	Completed Study.
GS-US-334-0133 (VALENCE)	SOF+RBV	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection.	• SOF+RBV 12 Week group: Subjects with genotype 2 or 3 HCV infection received SOF 400 mg administered once daily + RBV total daily dose of 1000 or 1200 mg administered in a divided daily dose for 12 weeks • SOF+RBV 24 Week genotype 3 group: Subjects with genotype 3 HCV infection received SOF 400 mg administered once daily + RBV total daily dose of 1000 or 1200 mg administered in a divided daily dose for 24 weeks • Placebo group: Subjects with genotype 2 or 3 HCV infection received SOF placebo administered once daily + RBV placebo BID for 12 weeks	Ongoing Study

a For subjects who weighed < 75 kg, the RBV dose was 1000 mg/day divided into 2 doses, and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the RBV dose was 1200 mg/day divided into 2 doses.

1.1.3 特別な HCV 感染患者集団

特別な HCV 感染患者集団として、特別な HCV 感染患者集団を対象とした 2 試験のデータ（対象が異なるため併合せず）を使用した。ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染患者を対象とした肝移植後の HCV 再発予防のため肝移植前に SOF+RBV 療法を実施した P7977-2025 試験の中間解析安全性データ（本項第 5.1.2.4 章）及びジェノタイプ 2 又は 3 の HCV/HIV 重複感染患者を対象として、SOF+RBV 療法を 12 週間行った GS-US-334-0123 試験の中間解析安全性データを提示する（本項第 5.1.4 章）。特別な HCV 感染患者集団で実施された試験の概要を表 2.7.4- 3 に示す。

表 2.7.4- 3 特別な HCV 感染患者集団で実施された試験の概要

Study	Design	Study Status
P7977-2025	Phase 2, open-label, multicenter study in HCV-infected subjects with HCC meeting the Milan criteria to assess whether SOF 400 mg+RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a SOF+RBV (for up to 24 weeks) given prior to undergoing liver transplant could prevent reinfection 12 weeks posttransplant	Ongoing study.
GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	Phase 3, open-label, multicenter study to assess the efficacy (proportion of subjects with SVR4) and safety of SOF 400 mg+RBV 1000 or 1200 mg/day (divided daily dose) ^a administered for 12 weeks in treatment-naïve genotype 2 or 3 HCV subjects who are coinfectd with HIV. Up to 20% of subjects may have had the presence of cirrhosis	Ongoing study.

a For subjects who weighed < 75 kg, the RBV dose was 1000 mg/day divided into 2 doses, and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the RBV dose was 1200 mg/day divided into 2 doses.

1.1.4 安全性試験の叙述

1.1.4.1 日本人被験者を対象とした試験

日本人被験者集団を構成する試験の叙述を以下の項に提示する：

- GS-US-334-0111 試験：第 2.7.2.2.1 項
- GS-US-334-0118 試験：第 2.7.3.2.3.1 項

1.1.4.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団を構成する主要第 3 相臨床試験の叙述を以下の項に提示する：

- P7977-1231 試験：第 2.7.3.2.3.2 項
- GS-US-334-0107 試験：第 2.7.3.2.3.3 項
- GS-US-334-0108 試験：第 2.7.3.2.3.4 項

1.1.4.3 特別な HCV 感染患者集団

特別な HCV 感染患者集団を構成する試験の叙述を以下の項に提示する：

- P7977-2025 試験：第 2.7.3.2.4.1 項
- GS-US-334-0123 試験：第 2.7.3.2.4.2 項

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 日本人被験者の安全性解析対象集団

1.2.1.1 GS-US-334-0111 試験（第 5.3.3.1.1 項）

GS-US-334-0111 試験の被験者の内訳を表 2.7.4- 4 に示した。

被験者は 4 投与群の各群に 16 例（日本人 8 例、白人 8 例）ずつ、計 64 例が登録された。全被験者が治験薬の経口単回投与を受け、1 例を除き全例が治験を完了した。治験を完了しなかった 1 例は日本人被験者（被験者番号 █████）であり、SOF 200 mg 群に組み入れられた。投与は終了し、全ての薬物動態測定も受けたが、追跡調査期間中である Day 5 に同意を撤回した。

登録された 64 例の内訳は、SOF 200 mg 群 16 例、SOF 400 mg 群 16 例、SOF 800 mg 群 16 例及び SOF/LDV（400 mg/90 mg）群 16 例であった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 4 GS-US-334-0111 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg		SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg)	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
Enrolled to Treatment	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Received at Least 1 Dose of Study Drug	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Included in PK Analysis Set								
SOF	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
GS-331007	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
GS-566500	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
LDV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8 (100%)	8 (100%)
Completed the Study Drug?								
Yes	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Completed the Study?								
Yes	7 (87.5%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
No	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
Reason for Premature Termination of Study								
Subject Withdrew Consent	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0

NA = not applicable

Source : GS-US-334-0111 治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）Table 8-2

1.2.1.2 GS-US-334-0118 試験（第 5.3.5.2.1 項）

登録被験者数は 153 例（未治療被験者：90 例、前治療のある被験者：63 例）であった（表 2.7.4-5）。しかし、本試験の GCP 調査において、一部実施医療機関に重大な GCP 上の懸念が認められたため、当該 2 施設に組入れられた 13 例を試験の対象から除外した。

試験の対象となった 140 例全例がジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎（HCV）患者であり、治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含まれた。全被験者（100%）が投与を完了した。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 5 GS-US-334-0118 試験: 被験者の内訳 (スクリーニングされた被験者)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total
	Treatment Naive	Treatment Experienced	
Subjects Screened	114	74	188
Screen Failure Subjects	24	11	35
Subjects Enrolled	90	63	153
Subjects in Safety Analysis Set	83	57	140
Subjects in Full Analysis Set	83	57	140
Subjects in PK Analysis Set	83	57	140
Subjects in PK Substudy Analysis Set	3	6	9
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	83 (100.0%)	57 (100.0%)	140 (100.0%)
Study Status			
On Study	0	0	0
Completed Study	83 (100.0%)	57 (100.0%)	140 (100.0%)
Discontinued Study	0	0	0

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

Note: Safety analysis set includes subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study drug.

Note: Full analysis set includes subjects who were enrolled, received at least 1 dose of study drug, and had chronic genotype 2 HCV infection.

Note: PK analysis set includes all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug, and for whom at least 1 non-missing PK concentration is reported for SOF or its metabolites (as appropriate).

Note: PK substudy analysis set includes all subjects who were enrolled in the PK substudy, received at least 1 dose of study drug, and for whom at least 1 non-missing PK concentration is reported during the intensive sampling period for SOF or its metabolites (as appropriate).

Source: .../s3340118/svr24_wo2sites/version1/prog/t-disposit.sas v9.2 21NOV2014:10:12

Source: GS-US-334-0118 SVR 24 CSR(m5.3.5.2.1) Section 15.1, Table 2

表 2.7.4- 6 に SOF+RBV の曝露期間を示す。平均曝露期間 (±標準偏差) は 12.0±0.08 週であった。

被験者の 100%が治験担当医師により「投与を完了した」に分類された (表 2.7.4- 5)。大半の被験者 (95.7%) が治験薬を 84 日以上投与していた。未治療の 6 例は治験薬の最終投与が Day 84 以前 (猶予期間: ±3 日) であるが、12 週間の投与を完了したとして分類された。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 6 GS-US-334-0118 試験: 曝露期間 (安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
Duration of Exposure to Study Regimen (Weeks)			
Mean (SD)	12.0 (0.09)	12.0 (0.05)	12.0 (0.08)
Median	12.0	12.0	12.0
Q1, Q3	12.0, 12.0	12.0, 12.0	12.0, 12.0
Min, Max	11.6, 12.3	12.0, 12.3	11.6, 12.3
Cumulative N (%) of Subjects Exposed Through Week 12 (Day 84)	77 (92.8%)	57 (100.0%)	134 (95.7%)

Note: Weeks on Study Regimen = (last dose date of any study drug - first dose date of any study drug + 1) divided by 7.

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-sdadm.sas v9.2 13NOV2014:09:41

Source: Section 15.1, Table 5

Source: GS-US-334-0118 CSR (m5.3.5.2.1) Table 11-1

1.2.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団の曝露状況と被験者の内訳を表 2.7.4- 7 及び表 2.7.4- 8 にそれぞれまとめる。

SOF+RBV

P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験で 12 週間の SOF+RBV 療法に無作為割付けされた被験者 575 例のうち、566 例 (98.4%) に治験薬を投与した (表 2.7.4- 8)。残る 9 例は、治験薬が投与されなかった。これら 9 例のうち、7 例は P7977-1231 試験の被験者であり、同試験ではランダム化から治験薬投与開始までに 7 日間の期間があった (第 5.3.5.1.1 項、P7977-1231 総括報告書 8.1 項)。12 週間の SOF+RBV 投与群の平均投与期間 (±標準偏差) は 12.0 ±1.32 週間であった。12 週間の SOF+RBV 投与終了後、4 週間のプラセボ投与を受ける群に無作為割付けされた 2 例は、Week 12 に SOF をプラセボ投与に切り換えたが、RBV 投与は Week 16 まですべて継続された (第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108 総括報告書 8.2 項)。12 週間の SOF+RBV 投与群の大部分の被験者 (96.8%、548 例) は、試験療法を完了した (表 2.7.4- 8)。

16 週間の SOF+RBV 投与群 98 例の平均投与期間 (±標準偏差) は、16.1 ±0.18 週間であった (表 2.7.4- 7)。16 週間の SOF+RBV 投与群の全被験者 98 例は、試験療法を完了した (表 2.7.4- 8)。

対照群 (プラセボ及び Peg-IFN+RBV)

GS-US-334-0107 試験でプラセボ投与を受けた 71 例の平均投与期間 (±標準偏差) は、11.8 ±1.60 週間であった (表 2.7.4- 7)。プラセボ群の大部分の被験者 (95.8%、68 例) は、試験療法を完了した (表 2.7.4- 8)。

Peg-IFN+RBV 投与群に無作為割付けされた被験者 264 例のうち、243 例に治験薬を投与した（表 2.7.4- 8）。残る 21 例は、ランダム化から治験薬投与開始までの 7 日の間に試験を中止し、治験薬を投与されなかった（第 5.3.5.1.1 項、P7977-1231 総括報告書 8.1 項）。Peg-IFN+RBV 投与群の平均投与期間（±標準偏差）は、 21.3 ± 5.82 週間であった（表 2.7.4- 7）。Peg-IFN+RBV 療法を受けた大部分の被験者（77.8%、189 例）は、24 週間の試験療法を完了した（表 2.7.4- 8）。

Peg-IFN+RBV 投与群は、SOF 含有群やプラセボ投与群（範囲：95.8～100.0%）と比べて、試験療法完了率（77.8%）が最も低値であった。この試験療法完了率の差は、主に Peg-IFN+RBV 投与群の方が他の群よりも、有害事象による中止率（10.7%、26 例）及びウイルス学的治療不成功率（7.0%、17 例）が高かったことによる（表 2.7.4- 8）。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 7 海外試験の主要安全性解析対象集団の曝露期間（安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Duration of Exposure to Study Regimen (Weeks)				
Mean (SD)	11.8 (1.60)	12.0 (1.32)	16.1 (0.18)	21.3 (5.82)
Median	12.1	12.1	16.1	24.0
Q1, Q3	12.0, 12.1	12.0, 12.1	16.0, 16.1	23.3, 24.1
Min, Max	1.1, 12.9	0.1, 16.1	15.6, 16.6	1.1, 25.3
Cumulative N (%) of Subjects Exposed Through:				
Baseline [Day 1]	71 (100.0%)	566 (100.0%)	98 (100.0%)	243 (100.0%)
Week 1 [Day 7]	71 (100.0%)	563 (99.5%)	98 (100.0%)	243 (100.0%)
Week 2 [Day 14]	70 (98.6%)	562 (99.3%)	98 (100.0%)	239 (98.4%)
Week 4 [Day 28]	70 (98.6%)	560 (98.9%)	98 (100.0%)	236 (97.1%)
Week 6 [Day 42]	69 (97.2%)	558 (98.6%)	98 (100.0%)	231 (95.1%)
Week 8 [Day 56]	69 (97.2%)	555 (98.1%)	98 (100.0%)	228 (93.8%)
Week 10 [Day 70]	68 (95.8%)	553 (97.7%)	98 (100.0%)	225 (92.6%)
Week 12 [Day 84]	65 (91.5%)	511 (90.3%)	98 (100.0%)	221 (90.9%)
Week 16 [Day 112]		2 (0.4%) ^a	87 (88.8%)	202 (83.1%)
Week 20 [Day 140]				196 (80.7%)
Week 24 [Day 168]				158 (65.0%)

Note: Weeks on Study Regimen = (last dose date of study regimen - first dose date of study regimen +1) divided by 7.

Note: The last dose date of active treatment is used in GS-US-334-0108.

a Two subjects (0380-1519, 0380-1549) in GS-US-334-0108 SOF+RBV 12 Week+Placebo 4 Weeks group erroneously continued RBV treatment through Week 16.

Programming Details: .../version1/prog/t-sdadm.sas v9.2 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 3

表 2.7.4- 8 海外試験の主要安全性解析対象集団の内訳（ランダム化された被験者）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RB V 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Subjects Randomized	71	575	99	264
Subjects Randomized but Never Treated	0	9	1	21
Subjects in Safety Analysis Set	71	566	98	243
Subjects in Full Analysis Set	71	560	95	243
Study Treatment Status				
Completed Study Treatment	68 (95.8%)	548 (96.8%)	98 (100.0%)	189 (77.8%)
Discontinued Study Treatment	3 (4.2%)	18 (3.2%)	0	54 (22.2%)
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment				
Adverse Event	3 (4.2%)	8 (1.4%)	0	26 (10.7%)
Virologic Failure	0	1 (0.2%)	0	17 (7.0%)
Lost to Follow-Up	0	4 (0.7%)	0	5 (2.1%)
Other	0	3 (0.5%)	0	4 (1.6%)
Consent Withdrawn	0	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)
Death	0	1 (0.2%)	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

Note: Safety analysis set includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

Note: Full analysis set includes subjects with genotypes stipulated for each study who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

Note: 9 subjects (3 in P7977-1231 and 6 in GS-US-334-0108) had HCV RNA genotype 1 by NS5B sequencing and were excluded from the full analysis set.

Programming Details: .../version1/prog/t-disposit.sas v9.2 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 1

1.2.3 海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133(VALENCE)試験：第 5.3.5.1.4 項] における曝露状況

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験では 419 例の未治療患者及び前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者を無作為割付けし、全例が治験薬（プラセボ含む）を 1 回以上投与された。中間報告（2013 年 10 月 8 日）時点で、全被験者が試験を完了又は中止していた。

ジェノタイプ 2 の被験者は SOF+RBV 療法を 12 週間受ける計画であった（第 5.3.5.1.4 項 GS-US-334-0133 治験総括報告書 第 2.1 項）。ジェノタイプ 3 の被験者のうち、12 週間の投与完了又は早期中止した被験者は SOF+RBV 12 週間投与群として治療終了後の追跡調査を受け、治療完了前の被験者は治療期間を 24 週間に延長し、SOF+RBV 24 週間投与群として治療終了後の追跡調査を受けた。

本試験における 4 投与群の曝露状況は以下のとおりである。

- SOF+RBV ジェノタイプ 2 群は 73 例であり、投与期間（平均±標準偏差）は 12.0 ± 0.17 週であった。
- SOF+RBV ジェノタイプ 3（12 週）群は 11 例であり、投与期間（平均±標準偏差）は 10.5 ± 2.91 週であった。
- SOF+RBV ジェノタイプ 3（24 週）群は 250 例であり、投与期間（平均±標準偏差）は 24.0 ± 1.04 週であった。
- プラセボ群は 85 例（ジェノタイプ 2 又は 3）であり、投与期間（平均±標準偏差）は 7.3 ± 3.04 週であった。

1.2.4 特別な HCV 感染患者集団

P7977-2025 試験及び GS-US-334-0123 試験での治験薬への曝露について、第 2.7.3.2.4.1 項及び第 2.7.3.2.4.2 項にそれぞれまとめる。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 日本人被験者を対象とした試験

1.3.1.1 GS-US-334-0111 試験（第 5.3.3.1.1 項）

表 2.7.4- 9 に被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の概要を示す。

年齢、民族、身長及びクレアチニンクリアランスは各群の日本人と白人で同様であった。しかし、性別、体重及び BMI には差が見られた。被験者の多くが男性であったが、SOF/LDV 群では、日本人女性の割合が高かった（女性が日本人では 8 例中 7 例に対し、白人では 8 例中 1 例であった）。全投与群で日本人の体重及び BMI が白人に比べて低値であった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 9. GS-US-334-0111 試験：人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg		SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg)	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
Age (years)								
Mean (SD)	31 (7.7)	35 (6.3)	33 (6.5)	33 (8.5)	27 (7.1)	29 (5.3)	27 (4.1)	34 (7.8)
Median	29	33	31	29	24	30	27	33
Min, Max	22,45	27,43	27,44	24,45	21,41	22,37	22,35	25,44
Sex								
Male	5 (62.5%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)
Female	3 (37.5%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)
Ethnicity								
Not Hispanic or Latino	8 (100%)	5 (62.5%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (87.5%)
Hispanic or Latino	0	3 (37.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Race								
Caucasian	0	8 (100%)	0	8 (100%)	0	8 (100%)	0	8 (100%)
Japanese	8 (100%)	0	8 (100%)	0	8 (100%)	0	8 (100%)	0
Weight (kg)								
Mean (SD)	66.1 (9.77)	75.9 (18.07)	68.6 (7.26)	76.0 (10.43)	66.8 (12.05)	76.2 (4.09)	57.7 (5.00)	76.9 (16.59)
Median	64.9	74.1	66.6	75.4	63.8	75.1	57.2	77.4
Min, Max	55.4, 86.0	53.0, 103.6	60.8, 82.7	61.9, 89.9	50.9, 84.1	71.1, 82.8	52.1, 67.6	54.3, 99.9
Height (cm)								
Mean (SD)	168.8 (5.83)	167.5 (10.83)	171.3 (8.99)	175.6 (4.82)	167.9 (10.63)	178.1 (4.16)	164.3 (5.88)	175.3 (10.41)
Median	168.4	164.6	172.7	176.7	172.1	179.9	163.7	176.3
Min, Max	160.1, 178.5	157.6, 186.8	155.5, 181.2	169.4, 182.4	151.2, 177.2	173.0, 182.5	158.1, 177.5	159.1, 187.8
BMI (kg/m ²)								
Mean (SD)	23.1 (2.18)	26.7 (3.63)	23.4 (2.17)	24.6 (2.98)	23.6 (2.74)	24.0 (1.52)	21.4 (1.13)	24.7 (3.04)
Median	23.6	27.9	24.5	23.6	23.3	23.6	21.5	24.6
Min, Max	19.9, 27.0	20.9, 29.7	19.6, 25.2	21.4, 28.6	19.9, 27.0	22.7, 27.5	19.6, 23.2	20.3, 28.7
Creatinine Clearance (mL/min)								
Mean (SD)	108.25 (17.985)	121.66 (18.391)	120.43 (15.592)	109.55 (6.526)	112.35 (17.633)	113.92 (12.615)	105.25 (6.372)	117.16 (26.966)
Median	104.72	117.12	120.06	108.73	105.65	120.55	104.72	114.00
Min, Max	85.76, 144.63	102.20, 150.62	100.53, 144.36	100.96, 118.62	88.63, 138.13	93.23, 125.50	96.75, 113.90	82.96, 168.23

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Note: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.

Note: Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / (Height (m)²)].

Source: : GS-US-334-0111CSR (第 5.3.3.1.1 項) Table 8-4

1.3.1.2 GS-US-334-0118 試験 (第 5.3.5.2.1 項)

表 2.7.4- 10 に被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の概要を示す。被験者の多く (56.4%) が女性であり、全例が日本人であった。平均年齢は 57 歳 (範囲 : 34~74 歳) であり、65 歳以上の被験者は 22.9%であった。平均 BMI (±標準偏差) は 23.9±3.37 kg/m² であり、被験者の 65.0%は、BMI が 25 kg/m² 未満であった。

表 2.7.4- 10 GS-US-334-0118 試験: 人口統計学的特性及びその他の特性
(安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
Age at Baseline (Years)			
Mean (SD)	55 (10.0)	60 (8.9)	57 (9.8)
Median	57	61	59
Q1, Q3	48, 63	54, 66	52, 64
Min, Max	34, 73	34, 74	34, 74
Baseline Age Category			
< 65 years	69 (83.1%)	39 (68.4%)	108 (77.1%)
≥ 65 years	14 (16.9%)	18 (31.6%)	32 (22.9%)
Sex			
Male	27 (32.5%)	34 (59.6%)	61 (43.6%)
Female	56 (67.5%)	23 (40.4%)	79 (56.4%)
Race			
Japanese	83 (100.0%)	57 (100.0%)	140 (100.0%)
Baseline Body Mass Index (kg/m ²)			
Mean (SD)	23.9 (3.37)	24.0 (3.39)	23.9 (3.37)
Median	23.4	23.9	23.6
Q1, Q3	21.7, 25.9	21.4, 26.5	21.5, 26.1
Min, Max	17.2, 34.4	16.5, 34.0	16.5, 34.4
Baseline Body Mass Index Category			
< 25 kg/m ²	56 (67.5%)	35 (61.4%)	91 (65.0%)
≥ 25 kg/m ²	27 (32.5%)	22 (38.6%)	49 (35.0%)

Note: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.

Note: Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / (Height (m)²)].

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-demog.sas v9.2 13NOV2014:09:36

Source: Section 15.1, Table 4

Source: GS-US-334-0118 CSR (m5.3.5.2.1) Table 8-4

表 2.7.4- 11 にベースライン時の疾患特性の概要を示す。

VERSANT HCV Genotype Assay (Version 2 [LiPA 2.0])にて分析したところ、C型肝炎ウイルスのジェノタイプは、ジェノタイプ 2b が 37.1% (52/140 例)、ジェノタイプ 2 (サブタイプ不明) が 36.4% (51/140 例)、ジェノタイプ 2a 又は 2c (LiPA 解析では区別できなかった) が 25.7% (36/140 例)、ジェノタイプ 2a が 0.7% (1/140) であった。

VERSANT HCV Genotype Assay (Version 2 [LiPA 2.0])によりジェノタイプ 2 のサブタイプが不明瞭な被験者は、ベースラインのサンプルでシーケンス分析をした。これら 2 種の分析結果を統合した結果、本試験ではジェノタイプ 2a の被験者が 61.4% (86/140 例)、ジェノタイプ 2b の被験者が 38.6% (54/140 例) であった[GS-US-334-0118 治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項)Section 9.3.2.1, Table 9-8]。

被験者の 89.3% (125 例) は肝硬変を有していなかった。未治療の被験者の 90.4% (75 例) 及び前治療のある被験者の 87.7% (50 例) が肝硬変を有していなかった。多くの被験者 (80.0%) が IL28B CC 遺伝子型であった。HCV RNA (平均値±標準偏差) は $6.3 \pm 0.84 \log_{10}$ IU/mL であり、ほとんどの被験者 (90.7%) はベースラインの HCV RNA 値が $5 \log_{10}$ IU/mL 以上であり、多くの被験者 (72.1%) はベースラインの ALT が $1.5 \times \text{ULN}$ (基準値上限) 以下であった。Cockcroft Gault の式を使用したベースラインの推定糸球体濾過量 (eGFR) は 90.5 ± 27.09 mL/min であった。

未治療被験者では、85.5% (71 例) が IFN 治療適格例、8.4% (7 例) が IFN 治療を受ける意思がない被験者であり、6.0% (5 例) が IFN 治療不適格例であった。前治療のある被験者では、試験前の HCV 治療不成功の理由について、71.9% (41 例) が再燃／ブレイクスルー、22.8% (13 例) が無効例及び 5.3% (3 例) が IFN 不耐容であった。

表 2.7.4- 11 GS-US-334-0118 試験: 被験者のベースライン時の疾患特性
(安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
HCV Genotype			
Genotype 2	28 (33.7%)	23 (40.4%)	51 (36.4%)
Genotype 2a	0	1 (1.8%)	1 (0.7%)
Genotype 2b	32 (38.6%)	20 (35.1%)	52 (37.1%)
Genotype 2a/2c	23 (27.7%)	13 (22.8%)	36 (25.7%)
Cirrhosis			
No	75 (90.4%)	50 (87.7%)	125 (89.3%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
Yes	8 (9.6%)	7 (12.3%)	15 (10.7%)
IL28B			
CC	69 (83.1%)	43 (75.4%)	112 (80.0%)
CT	14 (16.9%)	10 (17.5%)	24 (17.1%)
TT	0	4 (7.0%)	4 (2.9%)
Baseline HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)			
Mean (SD)	6.1 (0.91)	6.5 (0.67)	6.3 (0.84)
Median	6.3	6.8	6.5
Q1, Q3	5.7, 6.8	6.1, 7.0	5.9, 6.9
Min, Max	3.6, 7.4	4.8, 7.4	3.6, 7.4
Baseline HCV RNA Category			
< 800,000 IU/mL	25 (30.1%)	11 (19.3%)	36 (25.7%)
≥ 800,000 IU/mL	58 (69.9%)	46 (80.7%)	104 (74.3%)
Baseline HCV RNA Category			
< 5 log ₁₀ IU/mL	12 (14.5%)	1 (1.8%)	13 (9.3%)
≥ 5 log ₁₀ IU/mL	71 (85.5%)	56 (98.2%)	127 (90.7%)
Baseline ALT (U/L)			
Mean (SD)	63 (71.9)	51 (43.8)	58 (62.1)
Median	31	36	34
Q1, Q3	23, 73	26, 62	24, 66
Min, Max	12, 412	12, 232	12, 412
Baseline ALT Category			
≤ 1.5 x ULN	57 (68.7%)	44 (77.2%)	101 (72.1%)
> 1.5 x ULN	26 (31.3%)	13 (22.8%)	39 (27.9%)
Interferon Eligibility			
IFN-eligible	71 (85.5%)	N/A	N/A
IFN-ineligible	5 (6.0%)	N/A	N/A
IFN-unwilling	7 (8.4%)	N/A	N/A
Response to Prior HCV Treatment			
Non-Response Treatment Failure	N/A	13 (22.8%)	N/A
Relapse/Breakthrough Treatment Failure	N/A	41 (71.9%)	N/A
IFN Intolerant	N/A	3 (5.3%)	N/A
Estimated Glomerular Filtration Rate Using the Cockcroft-Gault Equation (mL/min)			
Mean (SD)	91.4 (27.19)	89.1 (27.14)	90.5 (27.09)
Median	84.8	84.4	84.7
Q1, Q3	71.7, 105.7	70.7, 98.6	71.6, 102.0

2.7.4 臨床的安全性 ソバルディ®錠 400 mg

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Treatment Naive (N = 83)	Treatment Experienced (N = 57)	
Min, Max	52.4, 175.1	51.1, 209.3	51.1, 209.3

Note: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.

Note: HCV genotype is determined by central lab () using Siemens VERSANT HCV Genotype Assay, Version 2 (LiPA 2.0).

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

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-demog.sas v9.2 13NOV2014:09:36

Source: Section 15.1, Table 4

Source: GS-US-334-0118 CSR (m5.3.5.2.1) Table 8-5

1.3.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.4- 12 及び表 2.7.4- 13 に示す。

全体的にみると、人口統計学的特性は、海外試験の主要安全性解析対象集団の 2 つの SOF+RBV 投与群（すなわち、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群）でおおむね一致していた（表 2.7.4- 12）。平均年齢は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 50 歳（範囲：20～75 歳）、16 週間の SOF+RBV 投与群では 54 歳（範囲：24～70 歳）であった。50 歳を超えた被験者の割合は、12 週間の SOF+RBV 投与群（61.1%、346 例）より 16 週間の SOF+RBV 投与群（76.5%、75 例）で高かった。16 週間の SOF+RBV 投与群で被験者の平均年齢がわずかに高く、50 歳を超えた被験者の割合が高かった理由は、GS-US-334-0108 試験に組み入れられた前治療のある HCV 感染患者集団の年齢がわずかに高かったことによる。SOF+RBV 療法の両群では、被験者の約 5%が 65 歳以上であった。SOF+RBV 投与群間で人口統計学的特性は類似しており、被験者の約 3 分の 2 は男性、大部分（約 88%）は白人、主として非ヒスパニック系（87%超）であり、BMI の平均値はそれぞれ 28.1 kg/m² 及び 28.8 kg/m² であった。

人口統計学的特性は、プラセボ投与群と Peg-IFN+RBV 投与群間で互いにおおむね一致し、また 12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群とも一致していた。他の群に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群被験者の平均年齢は 48 歳（範囲：19～77 歳）と最も低く、50 歳を超えた被験者の割合も最も低かった（51.4%、125 例）。プラセボ群では、男性被験者の割合は最も低く（47.9%、34 例）、白人被験者の割合は最も高かった（93.0%、66 例）。

SOF+RBV 投与群間のベースラインの疾患特性は、おおむね一致していた（表 2.7.4- 13）。12 週間の SOF+RBV 療法及び 16 週間の SOF+RBV 療法の両群被験者の約 3 分の 2 は、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者であった（それぞれ 61.0%、345 例及び 64.3%、63 例）。P7977-1231 試験ではジェノタイプ 2 とジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の比を 1 : 3 としたため、12 週間の SOF+RBV 投与群におけるジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の割合は、そのランダム化比の影響を受けた。更に、GS-US-334-0108 試験（すなわち、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与

群)には、前治療のある HCV 感染患者を組み入れた。これらの患者はジェノタイプ 3 の HCV に感染している可能性が高く、ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者より Peg-IFN+RBV 療法への反応性が低い [1]。SOF+RBV 投与群の 9 例では、スクリーニング時の Lipa アッセイによるジェノタイプが不正確であった (表 2.7.4- 13、第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 総括報告書 第 8.3 項、第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 総括報告書 第 8.1 項)。これらの 9 例 (12 週間の SOF+RBV 投与群、6 例：16 週間の SOF+RBV 投与群、3 例) は、組み入れ後のポピュレーションシーケンシング評価によりジェノタイプ 1 の HCV 感染であることが判明したため、有効性解析からは除外されたが、安全性解析の対象とされた。

12 週間の SOF+RBV 投与群の肝硬変を有する被験者の割合 (20.7%、117 例) は、16 週間の SOF+RBV 投与群 (32.7%、32 例) に比べて低かった (表 2.7.4- 13)。SOF+RBV 療法両群の大部分の被験者は非 CC IL28B 対立遺伝子を有した (12 週間の SOF+RBV 投与群：58.0%、328 例、16 週間の SOF+RBV 投与群：69.4%、68 例)。SOF+RBV 療法両群の大部分の被験者は、ベースラインの HCV RNA が $6.0 \log_{10}$ IU/mL 以上であった (12 週間の SOF+RBV 投与群：64.5%、365 例、16 週間の SOF+RBV 投与群：70.4%、69 例)。ベースラインの HCV RNA の平均 (標準偏差) 値は、12 週間の SOF+RBV 投与群では $6.2 (0.79) \log_{10}$ IU/mL、16 週間の SOF+RBV 投与群では $6.5 (0.63) \log_{10}$ IU/mL であった。

プラセボ投与群と Peg-IFN+RBV 投与群では、SOF+RBV 投与群に比して、ベースラインの疾患特性の一部に差が認められた。SOF+RBV 投与群 (上述) に比べ、プラセボ群ではジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の割合が最も低く (52.1%、37 例)、Peg-IFN+RBV 投与群ではジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の割合が最も高かった (72.4%、176 例)。これらの差の一因は、治験デザイン、被験者集団、被験者群を構成する 3 試験の地域による参加率の違いであった可能性が高い。P7977-1231 試験では、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者が約 1:3 の比率で登録されており、これが、Peg-IFN+RBV 投与群のジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の割合が若干高くなった原因と思われる。

HCV RNA が $6.0 \log_{10}$ IU/mL 以上である被験者の割合は、プラセボ群が最も高く、Peg-IFN+RBV 投与群が最も低かった (プラセボ群：76.1%、54 例、Peg-IFN+RBV 投与群：56.4%、137 例)。その他のベースラインの疾患特性は、SOF+RBV 投与群とおおむね一致し、大部分の被験者 (約 60%) は非 CC (CT 又は TT) IL28B 対立遺伝子を有し、大部分の被験者 (約 80%) は肝硬変を有さなかった。

海外試験の主要安全性解析対象集団の肝硬変を有する被験者の割合は、他の投与群 (範囲：16.7～20.9%) に比べ、16 週間の SOF+RBV 投与群で最も高かった (32.7%、32 例)。P7977-1231 試験及び GS-US-334-0107 試験の治験実施計画書では最大 20%までの肝硬変を有する被験者の組入れが認められていたが、GS-US-334-0108 試験の治験実施計画書では最大 30%まで認められていた。現在又は過去に肝代償不全歴がある被験者は、全試験で除外された。

GS-US-334-0107 試験の被験者のベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性 (IFN 不耐容、IFN 不適格又は IFN 療法を受ける意思がない) は、P7977-1231 試験 (未治療の被験者) 及び GS-US-334-0108 試験 (IFN を用いた療法による前治療が不成功に終わった被験者) と類似していた。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 12 海外の主要な第 3 相臨床試験における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	N = 71	N = 566	N = 98	N = 243
Age at Baseline (Years)				
N	71	566	98	243
Mean (SD)	52 (8.2)	50 (10.3)	54 (7.8)	48 (11.4)
Median	54	52	55	50
Q1, Q3	49, 57	45, 58	50, 58	40, 56
Min, Max	28, 67	20, 75	24, 70	19, 77
< 50 Years	20 (28.2%)	220 (38.9%)	23 (23.5%)	118 (48.6%)
> = 50 Years	51 (71.8%)	346 (61.1%)	75 (76.5%)	125 (51.4%)
< 65 Years	68 (95.8%)	539 (95.2%)	93 (94.9%)	232 (95.5%)
> = 65 Years	3 (4.2%)	27 (4.8%)	5 (5.1%)	11 (4.5%)
Sex				
Male	34 (47.9%)	361 (63.8%)	67 (68.4%)	156 (64.2%)
Female	37 (52.1%)	205 (36.2%)	31 (31.6%)	87 (35.8%)
Race				
Black or African American	4 (5.6%)	26 (4.6%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
White	66 (93.0%)	499 (88.2%)	86 (87.8%)	212 (87.2%)
Asian	1 (1.4%)	28 (4.9%)	5 (5.1%)	15 (6.2%)
American Indian/ Alaska Native/ First Nations	0	7 (1.2%)	3 (3.1%)	4 (1.6%)
Hawaiian or Pacific Islander	0	3 (0.5%)	1 (1.0%)	6 (2.5%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	N = 71	N = 566	N = 98	N = 243
Other	0	3 (0.5%)	2 (2.0%)	1 (0.4%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	11 (15.5%)	70 (12.4%)	8 (8.2%)	31 (12.8%)
Not Hispanic or Latino	60 (84.5%)	496 (87.6%)	89 (90.8%)	212 (87.2%)
Declined to Disclose	0	0	1 (1.0%)	0
Baseline Body Mass Index (kg/m ²)				
N	71	566	98	243
Mean (SD)	28.0 (5.60)	28.1 (5.36)	28.8 (4.62)	28.0 (5.81)
Median	27.3	27.4	28.5	27.3
Q1, Q3	23.2, 32.0	24.2, 31.0	26.2, 31.8	23.7, 31.0
Min, Max	19.7, 43.0	17.3, 52.9	19.5, 44.0	18.8, 52.1
Baseline Body Mass Index Category				
< 30 kg/m ²	49 (69.0%)	389 (68.7%)	62 (63.3%)	172 (70.8%)
> = 30 kg/m ²	22 (31.0%)	177 (31.3%)	36 (36.7%)	71 (29.2%)

Note: Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / (Height (m)²)].

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: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

Programming Details: .../version1/prog/t-demog.sas v9.2 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 13 海外の主要 3 試験における疾患の特性（安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
Disease Characteristic	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	N = 71	N = 566	N = 98	N = 243
HCV Genotype				
Genotype 1	0	6 (1.1%)	3 (3.1%)	0
Genotype 1a/1b	0	0	0	0
Genotype 1a	0	3	2	0
Genotype 1b	0	3	1	0
Genotype 2	34 (47.9%)	215 (38.0%)	32 (32.7%)	67 (27.6%)
Genotype 3	37 (52.1%)	345 (61.0%)	63 (64.3%)	176 (72.4%)
Genotype 4	0	0	0	0
Genotype 5	0	0	0	0
Genotype 6	0	0	0	0
Cirrhosis				
No	58 (81.7%)	447 (79.3%)	66 (67.3%)	189 (79.1%)
Yes	13 (18.3%)	117 (20.7%)	32 (32.7%)	50 (20.9%)
Missing	0	2	0	4
IL28B				
CC	29 (40.8%)	236 (41.8%)	30 (30.6%)	106 (43.8%)
CT	36 (50.7%)	258 (45.7%)	56 (57.1%)	98 (40.5%)
TT	6 (8.5%)	70 (12.4%)	12 (12.2%)	38 (15.7%)
Missing	0	2	0	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
Disease Characteristic	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	N = 71	N = 566	N = 98	N = 243
Baseline HCV RNA (log10 IU/mL)				
N	71	566	98	243
Mean (SD)	6.3 (0.76)	6.2 (0.79)	6.5 (0.63)	6.0 (0.78)
Median	6.5	6.4	6.6	6.2
Q1, Q3	6.1, 6.8	5.7, 6.8	5.9, 7.1	5.5, 6.7
Min, Max	3.7, 7.6	3.2, 8.3	5.1, 7.6	3.2, 7.6
Baseline HCV RNA Category				
< 6 log10 IU/mL	17 (23.9%)	201 (35.5%)	29 (29.6%)	106 (43.6%)
> = 6 log10 IU/mL	54 (76.1%)	365 (64.5%)	69 (70.4%)	137 (56.4%)
< 800K IU/mL	16 (22.5%)	177 (31.3%)	21 (21.4%)	98 (40.3%)
> = 800K IU/mL	55 (77.5%)	389 (68.7%)	77 (78.6%)	145 (59.7%)
Baseline ALT (U/L)				
N	71	566	98	243
Mean (SD)	87 (62.4)	91 (68.2)	97 (69.2)	112 (84.7)
Median	65	72	75	86
Q1, Q3	43, 110	43, 119	42, 138	50, 151
Min, Max	17, 272	9, 554	20, 345	13, 466
Baseline ALT Category				
< = 1.5 x ULN	29 (40.8%)	248 (43.8%)	42 (42.9%)	97 (39.9%)
> 1.5 x ULN	42 (59.2%)	318 (56.2%)	56 (57.1%)	146 (60.1%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
Disease Characteristic	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	N = 71	N = 566	N = 98	N = 243
Estimated Glomerular Filtration Rate Using the Cockcroft-Gault Equation (mL/min)				
N	71	566	98	242
Mean (SD)	105.8 (27.88)	114.7 (31.27)	119.0 (31.01)	122.0 (35.75)
Median	100.5	110.4	115.0	118.7
Q1, Q3	83.0, 123.3	92.9, 131.2	99.7, 140.3	97.1, 139.4
Min, Max	54.6, 201.3	54.4, 251.2	62.4, 220.0	56.1, 264.6

Note: Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / (Height (m)²)].

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: Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of study regimen.

Note: 9 subjects (3 in P7977-1231 and 6 in GS-US-334-0108) had HCV RNA genotype 1 by NS5B sequencing.

Programming Details: .../version1/prog/t-demog.sas v9.2 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table2

1.3.3 海外の進行中の第 3 相臨床試験

[GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験 [第 5.3.5.1.4 項](#)]

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験の安全性解析対象例における平均年齢は 51 歳（範囲 19～74 歳）であった。女性の割合は 40.3%であり、ほとんどの被験者が白人（93.8%）であった。平均 BMI は 25.8 kg/m²（範囲：16.8～44.1）であった。被験者のほとんど（78.3%）がジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者であった。

1.3.4 特別な HCV 感染患者集団

P7977-2025 試験及び GS-US-334-0123 試験で SOF+RBV 療法を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性について、[第 2.7.3.2.4.1 項](#)及び[第 2.7.3.2.4.2 項](#)にそれぞれ示す。

2. 有害事象

本項では、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）について考察するが、その定義は ISS SAP（第 5.3.5.3.2 項 ISS、SAP、7.1 項）又は各試験の SAP に示された、以下の基準の 1 つを満たす事象とする：

- 投与開始以降かつ投与中止後 30 日以内に発現した事象、並びに投与開始前より存在し、投与開始以降に重症度が悪化した有害事象
- 投与開始前より存在し、投与開始以降に重篤となった又は投与中止に至った有害事象

本項では、海外試験の主要安全性解析対象集団から得られる安全性データに主に焦点を当て、海外試験の主要安全性解析対象集団を構成する各試験についての考察を適宜行う（各試験の結果については、第 2.7.3.2.3 項に示す）。GS-US-334-0108 試験では、実薬（すなわち、SOF 及び RBV）の最終投与後 30 日以内に生じた有害事象を ISS の表に含める（第 5.3.5.3.2 項 ISS SAP、7.1 項）。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.1.1 比較的良好に見られる有害事象（全事象）

2.1.1.1.1 日本人被験者を対象とした試験

1) GS-US-334-0111 試験（第 5.3.3.1.1 項）

表 2.7.4-14 に有害事象の概要を示す。

有害事象は 11 例（日本人 5 例、白人 6 例）に 13 件見られ、うち 1 例が治験薬と関連のある有害事象を発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。各投与群の日本人と白人で大きな違いは見られなかった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 14 GS-US-334-0111 試験: 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Subjects Experiencing	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg		SOF/LDV FDC (400 mg/90 mg)	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
Any Treatment-Emergent AE	0	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent AE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Treatment-Emergent AE Related to Study Drug	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
Any Treatment-Emergent SAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Treatment-Emergent SAE Related to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Treatment-Emergent AE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, Version 15.

Note: Treatment-emergent AEs were defined as events that began on or up to 30 days after the date of that treatment.

Source: : GS-US-334-0111 CSR (第 5.3.3.1.1 項) Table 11-1

表 2.7.4- 15 に複数例に発現した有害事象を示す。

複数例に発現した有害事象は頭痛 (Grade 1 及び 2) 及び背部痛 (Grade 1) であった。1 例にのみ発現した有害事象は、葉感染、挫傷、肉離れ、筋痙縮、腱炎、失神寸前の状態、月経困難症、月経前症候群であった。本試験で見られた全有害事象表は第 5.3.3.1.1 項 GS-US-334-0111 治験総括報告書 第 15.1 章 Table 8 に示した。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 15 GS-US-334-0111 試験：複数例に報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (Number of Subjects, n[%])	SOF 200 mg		SOF 400 mg		SOF 800 mg		SOF/LDV (400 mg/90 mg)	
	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)	Japanese (N=8)	Caucasian (N=8)
筋骨格系 および結 合組織障 害	0	0	2 (25.0%)	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
背部痛	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0	0
神経系障 害	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
頭痛	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (12.5%)

Source: : GS-US-334-0111（第 5.3.3.1.1 項）Table 11-2

2) GS-US-334-0118 試験（第 5.3.5.2.1 項）

表 2.7.4- 16 に有害事象概要を示す。

本試験中では治験薬の投与中止に至る有害事象は見られなかった。被験者の 75.0% (105/140 例) が有害事象を発現し、被験者の 43.6% (61/140 例) は治験薬と関連のある有害事象を発現した。被験者の 15.0% (21/140 例) が有害事象のために治験薬を休薬又は投与量変更をしたが、鼻咽頭炎のために SOF 投与を 1 日中断した 1 例を除き、全て RBV の投与量変更又は一時中止であった [GS-US-334-0118 治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）第 15.1 章 Table 25.2]。Grade 3 の有害事象は被験者の 2.1% (3/140 例) に見られた。Grade 4 の有害事象又は死亡例は見られなかった [GS-US-334-0118 治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Appendix 16.2, Listing 12 及び Listing 16]。重篤な有害事象は被験者の 1.4% (2/140 例) に発現した。このうち 1 件（貧血）は治験薬と関連ありと判定された [GS-US-334-0118 治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Appendix 16.2, Listing 14]。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 16 GS-US-334-0118 試験:有害事象概要（安全性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks (N = 140)
Number (%) of Subjects Experiencing Any	
Adverse Event	105 (75.0%)
Grade 3 Adverse Event	3 (2.1%)
Grade 2 or 3 Adverse Event	17 (12.1%)
Treatment-Related Adverse Event	61 (43.6%)
Grade 3 Treatment-Related Adverse Event	2 (1.4%)
Grade 2, or 3 Treatment-Related Adverse Event	6 (4.3%)
Serious Adverse Event	2 (1.4%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	1 (0.7%)
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from Any Study Drug	0
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	21 (15.0%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF	1 (0.7%)
Death	0

Note: No Grade 4 AEs or Labs were reported during study GS-US-334-0118.

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.

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aebrief.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 15

Source: GS-US-334-0118(m5.3.5.2.1) CSR Table 11-2

表 2.7.4- 17 に被験者の 5%以上に発現した有害事象を示す。

被験者の 75.0%（105 例）が本試験中に有害事象を発現した。最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎（30.7%、43 例）、貧血（11.4%、16 例）及び頭痛（10.0%、14 例）であった。これら 3 事象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 [2、5、3]。

65 歳以上の被験者における発現率が 65 歳未満の被験者での発現率よりも 5%以上高かった有害事象は鼻咽頭炎（37.5%、28.7%）、貧血（28.1%、6.5%）、ヘモグロビン減少（15.6%、0.9%）、腹部不快感（15.6%、0%）、そう痒症（12.5%、4.6%）、高ビリルビン血症（9.4%、0.9%）及び低カリウム血症（6.3%、0%）であった [GS-US-334-0118 治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Section 15.1, Table 16]。

65 歳未満の被験者における発現率が 65 歳以上の被験者での発現率よりも 5%以上高かった有害事象は悪心（6.5%、0%）であった。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 17 GS-US-334-0118 試験: 被験者の 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	79 (73.1%)	26 (81.3%)	105 (75.0%)
鼻咽頭炎	31 (28.7%)	12 (37.5%)	43 (30.7%)
貧血	7 (6.5%)	9 (28.1%)	16 (11.4%)
頭痛	11 (10.2%)	3 (9.4%)	14 (10.0%)
倦怠感	8 (7.4%)	3 (9.4%)	11 (7.9%)
そう痒症	5 (4.6%)	4 (12.5%)	9 (6.4%)
便秘	5 (4.6%)	2 (6.3%)	7 (5.0%)
悪心	7 (6.5%)	0	7 (5.0%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 16.1.

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

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

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-ae5pct-pt.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 27

Source: GS-US-334-0118(m5.3.5.2.1) CSR Table 11-5

2.1.1.1.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

主要安全性解析対象集団から報告された有害事象の総括を表 2.7.4- 18 に示す。

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の大部分で (それぞれ約 88%)、1 件以上の有害事象が生じた (表 2.7.4- 18)。12 週間の SOF+RBV 投与群の 566 例のうち、1 例で死亡が報告された (Day 1 のコカイン及びヘロイン過量投与) (本項 2.1.2 章)。16 週間の SOF+RBV 投与群では、死亡は報告されなかった (表 2.7.4- 18)。重篤な有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で低かった (4%未満) (本項 2.1.4.2 章)。12 週間の SOF+RBV 投与群被験者では、Grade 4 の有害事象は報告されなかった (本項 2.1.2.2 章)。16 週間の SOF+RBV 投与群の 1 例では、Grade 4 の有害事象 (アヘン過量投与) が発現した (第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108、11.2 項)。12 週間の SOF+RBV 投与群では、16 週間の SOF+RBV 投与群に比して、Grade 3 又は 4 の有害事象が生じた被験者の割合がわずかに高かったが (4.1%、4 例に対して 7.2%、41 例)、Grade 2 以上の有害事象の発現率は、SOF+RBV 投与群間で同程度であった (41.8%、41 例に対して 42.0%、238 例) (表 2.7.4- 18)。

治験薬 (種類不問) の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 9 例 (1.6%)、16 週間の SOF+RBV 投与群では 0 例 (0.0%) であった。治験薬 (種類不問) の用量変更又は休薬に至った有害事象の報告率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (11.1%、63 例) と 16 週間の SOF+RBV 投与群 (7.1%、7 例) で類似していた。用量調節又は休薬は、治験実

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

施計画書に従い、RBV 投与群又は RBV プラセボ投与群にのみ認められ、SOF 投与に関しては、用量調節は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 18 海外主要 3 試験における有害事象概要（安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any				
Any AE	55 (77.5%)	496 (87.6%)	86 (87.8%)	233 (95.9%)
Grade 3 or 4 AE	1 (1.4%)	41 (7.2%)	4 (4.1%)	45 (18.5%)
Grade 2 and Higher AE	21 (29.6%)	238 (42.0%)	41 (41.8%)	167 (68.7%)
Treatment-Related AE	40 (56.3%)	408 (72.1%)	75 (76.5%)	228 (93.8%)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AE	0	15 (2.7%)	2 (2.0%)	39 (16.0%)
Grade 2 and Higher Treatment-Related AE	12 (16.9%)	161 (28.4%)	22 (22.4%)	149 (61.3%)
Any SAE	2 (2.8%)	22 (3.9%)	3 (3.1%)	3 (1.2%)
Treatment-Related SAE	0	2 (0.4%)	0	0
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from Any of the Study Drugs	3 (4.2%)	9 (1.6%)	0	29 (11.9%)
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from SOF/SOF Placebo	3 (4.2%)	8 (1.4%)	0	N/A
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Study Drug	0	63 (11.1%)	7 (7.1%)	65 (26.7%)
Death	0	1 (0.2%)	0	0

Note: Data included to last dose date of study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety analysis set.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aebrief.out 18FEB2013:20:55

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 4

海外試験の主要安全性解析対象集団のいずれかの群の被験者の 10%以上から報告された有害事象について、表 2.7.4- 19 にまとめる。

海外試験の主要安全性解析対象集団における Peg-IFN+RBV 療法の安全性プロファイル及び Peg-IFN+RBV 療法に予測される有害事象の発現率の要約を本項 2.1.5.2 章に示す。

12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群の被験者で最も多く報告された有害事象は以下のとおりである（表 2.7.4- 19）：

- 疲労（12 週間の SOF+RBV 投与群：40.5%、229 例；16 週間の SOF+RBV 投与群：46.9%、46 例）
- 頭痛（12 週間の SOF+RBV 投与群：23.3%、132 例；16 週間の SOF+RBV 投与群：32.7%、32 例）
- 不眠症（12 週間の SOF+RBV 投与群：16.1%、91 例；16 週間の SOF+RBV 投与群：28.6%、28 例）
- 悪心（12 週間の SOF+RBV 投与群：20.1%、114 例；16 週間の SOF+RBV 投与群：20.4%、20 例）

疲労及び悪心の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群と、16 週間の SOF+RBV 投与群とで同程度であった（表 2.7.4- 19）。頭痛及び不眠症の発現率が 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が高くなった原因が、投与期間の長さである可能性は低い。その理由は、16 週間の SOF+RBV 投与群で、有害事象として Day 84 以降に発現した頭痛は 3 件、不眠症は 0 件であったからである（[第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 治験総括報告書 第 11.2.1 項](#)）。

被験者の 10%以上で生じた大部分の有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群とで類似していた（表 2.7.4- 19）。咳嗽の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（6.9%、39 例）に比べ、16 週間の SOF+RBV 投与群（13.3%、13 例）で高かった。咳嗽の発現率が 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が高くなった原因が、投与期間の長さである可能性は低い。その理由は、16 週間の SOF+RBV 投与群で、有害事象として Day 84（Week 12）以降に発現した咳嗽が 2 件であったからである（[第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 治験総括報告書 Appendix 16.2.7Listing 10](#)）。

有害事象の総発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群や 16 週間の SOF+RBV 投与群よりも、プラセボ投与群の方が総じて低かった（表 2.7.4- 19）。プラセボ投与群よりも、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が特に発現率が高かった有害事象は、疲労、不眠症、貧血、呼吸困難、易刺激性、咳嗽、関節痛、筋肉痛、うつ病であった。これらの各有害事象は、RBV 療法時に既に観測されている（ただし、関節痛を除く）[4、5、6、7、8、9]。咳嗽は HCV 療法に RBV を追加投与した際に報告されており、SOF+RBV 投与群の方がプラセボ投与群よりも咳嗽の発現率が高い一因と考えられる [4、5]。

悪心、発疹、そう痒症、下痢、浮動性めまい及び嘔吐の発現率は、プラセボ群、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で同程度であった（表 2.7.4- 19）。

有害事象の発現率は、プラセボ投与群、12 週間の SOF+RBV 投与群、16 週間の SOF+RBV 投与群よりも、Peg-IFN+RBV 投与群の方が総じて高かった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.1)。Peg-IFN+RBV 投与群で多く報告された有害事象(すなわち、患者の 10%以上に発現したもの)の大部分の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が低かった(表 2.7.4- 19)。これらの有害事象は、頭痛、悪心、発疹、そう痒症、食欲減退、易刺激性、下痢、筋肉痛、浮動性めまい、インフルエンザ様疾患、関節痛、悪寒、うつ病、発熱、疼痛、好中球減少症などであり、これら全てが Peg-IFN+RBV 療法時に既に報告されている [10、4]。

疲労、頭痛、悪心の発現率は、Peg-IFN+RBV 投与群で最も高く、Peg-IFN+RBV 療法の予測される安全性プロファイルと一致していた [10、11]。プラセボ群におけるこれらの有害事象の発現率(18~24%)から、またプラセボ投与群、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の間で発疹、そう痒症、食欲減退、浮動性めまい、下痢の発現率が同程度であったことから(表 2.7.4- 19)、HCV 感染患者ではこれらの有害事象の背景率が比較的高いことが示唆される。

RBV 投与時に予測されるとおり、貧血は SOF+RBV 投与群の方がプラセボ投与群よりも多く認められた。貧血の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群[10.2% (58 例)]の方が 16 週間の SOF+RBV 投与群 [4.1% (4 例)] よりも高かったが、Grade 2~4 の貧血の有害事象発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 [4.8% (27 例)] と 16 週間の SOF+RBV 投与群 [3.1% (3 例)] とで同程度であった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 9)。更に、治療終了時点のヘモグロビンの平均減少量もまた、12 週間の SOF+RBV 投与群 (-2.1 g/dL) と、16 週間の SOF+RBV 投与群 (-2.0 g/dL) とで同程度であった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.4)。

SOF+RBV 投与群での貧血の有害事象発現率は、Peg-IFN+RBV 投与群 (11.5%、28 例) と同程度であり、Peg-IFN の骨髄抑制作用が RBV の低用量である点を相殺していた (800 mg、本項第 3.1.4.2 章)。貧血は、RBV の添付文書及び治験実施計画書に明記されているように、主として RBV の用量減量によって管理した。

12 週間の SOF+RBV 投与群の被験者 3 例は、貧血のために輸血を受けた(被験者番号 [REDACTED]、第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 11.4 項及び 11.7.1 項)(被験者番号 [REDACTED]、第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 Appendix 16.2.4、Listing 7 及び Appendix 16.2.7、Listing 10)(被験者番号 [REDACTED]、第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108 治験総括報告書 第 11.7.1 項)。被験者番号 [REDACTED] は、Day 57 に発現した Grade 2 の貧血の有害事象により、投与終了後 Day 31 に輸血を受けた(第 5.3.5.1.2 項、GS-US-334-0107 治験総括報告書 Appendix 16.2.4、Listing 7 及び Appendix 16.2.7、Listing 10)。

全ての第 3 相臨床試験において、貧血治療に使用されるエポエチンアルファ (EPO) などの赤血球造血刺激因子製剤は、Day 1 (ベースライン) 来院の 28 日前から治療終了まで投与禁止とされた。しかし、12 週間の SOF+RBV 投与群の同一施設の 2 例の被験者 (1543-1552 及び 1543-1584) は、貧血治療のために EPO の単回投与を受けた(第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108 治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 7 及び Appendix 16.2.7、Listing 10)。EPO 投与前来院時の被験者のヘモグロビン濃度は、被験者 1534-1552 では 11.5 g/dL、被験者 1543-1584 では 10.7 g/dL であった(第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108 治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 7 及び Appendix 16.2.8、Listing 19.3)。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 19 いずれかの投与群における発現率が 10%以上の有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any AE	55 (77.5%)	496 (87.6%)	86 (87.8%)	233 (95.9%)
疲労	17 (23.9%)	229 (40.5%)	46 (46.9%)	134 (55.1%)
頭痛	14 (19.7%)	132 (23.3%)	32 (32.7%)	108 (44.4%)
悪心	13 (18.3%)	114 (20.1%)	20 (20.4%)	70 (28.8%)
不眠症	3 (4.2%)	91 (16.1%)	28 (28.6%)	70 (28.8%)
発疹	6 (8.5%)	48 (8.5%)	12 (12.2%)	43 (17.7%)
そう痒症	6 (8.5%)	53 (9.4%)	7 (7.1%)	42 (17.3%)
食欲減退	7 (9.9%)	33 (5.8%)	5 (5.1%)	44 (18.1%)
易刺激性	1 (1.4%)	58 (10.2%)	11 (11.2%)	40 (16.5%)
下痢	4 (5.6%)	57 (10.1%)	6 (6.1%)	42 (17.3%)
浮動性めまい	5 (7.0%)	52 (9.2%)	5 (5.1%)	33 (13.6%)
関節痛	1 (1.4%)	42 (7.4%)	9 (9.2%)	35 (14.4%)
貧血	0	58 (10.2%)	4 (4.1%)	28 (11.5%)
筋肉痛	0	35 (6.2%)	9 (9.2%)	40 (16.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (2.8%)	16 (2.8%)	3 (3.1%)	44 (18.1%)
咳嗽	2 (2.8%)	39 (6.9%)	13 (13.3%)	21 (8.6%)
悪寒	1 (1.4%)	16 (2.8%)	0	43 (17.7%)
嘔吐	5 (7.0%)	33 (5.8%)	4 (4.1%)	23 (9.5%)
発熱	0	19 (3.4%)	3 (3.1%)	33 (13.6%)
うつ病	1 (1.4%)	34 (6.0%)	6 (6.1%)	34 (14.0%)
呼吸困難	1 (1.4%)	45 (8.0%)	5 (5.1%)	20 (8.2%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
疼痛	2 (2.8%)	17 (3.0%)	5 (5.1%)	30 (12.3%)
好中球減少症	0	0	0	30 (12.3%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class (SOC), and once for each AE preferred term (PT).

Note: Data included to last dose date of study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae.sas v9.2 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.1

2.1.1.1.3 海外の進行中の第3相臨床試験

[GS-US-334-0133(VALENCE)試験 第5.3.5.1.4項]

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験の有害事象概要を表 2.7.4- 20 に示す。

ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者（未治療及び前治療あり）に対して、SOF+RBV 療法は安全であり、忍容性は良好であった。各群の被験者の多くが有害事象を発現しており、有害事象発現率は実薬群（85.7～91.2%）がプラセボ群（71.8%）に比べて高かった。Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群でも同様であり、最も低かったのは SOF+RBV12 週投与群（3.6%及び 0%）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率はいずれの投与群でも低く（0.4～1.2%）、死亡例は見られなかった。本試験の SOF+RBV 投与群で見られた有害事象及びその発現率は他の第3相臨床試験の SOF+RBV 投与群と同様であった。

表 2.7.4- 20 GS-US-334-0133 試験: 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects Experiencing	GT 2/3 Placebo (N = 85)	GT 2/3 SOF+RBV 12 Weeks (N = 84)	GT 3 SOF+RBV 24 Weeks (N = 250)
Any AE	61 (71.8%)	72 (85.7%)	228 (91.2%)
Grade 3 or 4 AE	4 (4.7%)	3 (3.6%)	17 (6.8%)
SAE	2 (2.4%)	0	10 (4.0%)
AE Leading to Discontinuation	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.4%)
Death	0	0	0

Source: Appendix 2, Table 13

Source: Synoptic CSR Table 6

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験のいずれかの投与群で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4- 21 に示す。SOF+RBV 投与群の有害事象発現率は、プラセボ群と同様の発現率であった頭痛、疲労及び鼻咽頭炎を除いて、プラセボ群よりも高かった。

表 2.7.4- 21 GS-US-334-0133 試験：有害事象
(安全性解析対象集団：いずれかの投与群で発現率 10%以上)

Preferred Term	GT 2/3 Placebo (N = 85)	GT 2/3 SOF+RBV 12 Weeks (N = 84)	GT 3 SOF+RBV 24 Weeks (N = 250)
Number (%) of Subjects who Experienced Any Treatment-Emergent AE	61 (71.8%)	72 (85.7%)	228 (91.2%)
頭痛	23 (27.1%)	24 (28.6%)	74 (29.6%)
疲労	16 (18.8%)	19 (22.6%)	75 (30.0%)
そう痒症	8 (9.4%)	20 (23.8%)	67 (26.8%)
無力症	5 (5.9%)	21 (25.0%)	53 (21.2%)
悪心	9 (10.6%)	26 (31.0%)	32 (12.8%)
不眠症	2 (2.4%)	9 (10.7%)	41 (16.4%)
鼻咽頭炎	9 (10.6%)	4 (4.8%)	36 (14.4%)
皮膚乾燥	5 (5.9%)	7 (8.3%)	31 (12.4%)
呼吸困難	1 (1.2%)	12 (14.3%)	27 (10.8%)
咳嗽	4 (4.7%)	8 (9.5%)	26 (10.4%)
下痢	4 (4.7%)	4 (4.8%)	30 (12.0%)
易刺激性	3 (3.5%)	4 (4.8%)	26 (10.4%)

Source: Appendix 2, Table 25 and Listing 9

Source: 第 5.3.5.1.4 項 GS-US-334-0133 Synoptic CSR Table 6

2.1.1.2 重症度別の有害事象

2.1.1.2.1 日本人被験者を対象とした試験

1) GS-US-334-0111 試験 (第 5.3.3.1.1 項)

本試験で報告された有害事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった (GS-US-334-0111 治験総括報告書 第 5.3.3.1.1 項 Section 15.1, Table 9)。Grade 2 の有害事象は歯感染、挫傷、頭痛であり、それぞれ 1 例に認められた。

2) GS-US-334-0118 試験 (第 5.3.5.2.1 項)

有害事象の重症度は、大半が Grade 1 又は Grade 2 であった (GS-US-334-0118 治験総括報告書 第 5.3.5.2.1 項 Appendix 16.2, Listing 10)。Grade 4 の有害事象は報告されなかった (GS-US-334-0118 治験総括報告書 第 5.3.5.2.1 項 Section 15.1, Table 30)。

表 2.7.4- 22 に Grade 3 の有害事象を示す。Grade 3 の有害事象は 3 例 (2.1%) に認められた (節足動物刺傷アレルギー、貧血、高ビリルビン血症)。これらのうち、貧血と高ビリルビン血症は治験薬と関連有と判定された (GS-US-334-0118 治験総括報告書 第 5.3.5.2.1 項 Section 15.1, Table 19)。

表 2.7.4- 22 GS-US-334-0118 試験: Grade 3 の有害事象 (安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 Adverse Event	1 (0.9%)	2 (6.3%)	3 (2.1%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
貧血	0	1 (3.1%)	1 (0.7%)
高ビリルビン血症	0	1 (3.1%)	1 (0.7%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 16.1.

Note: Subjects are counted once at the most severe grade and AE preferred term.

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

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-ae3g-pt.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 30

Source: m5.3.5.2.1 GS-US-334-0118 CSR Table 11-6

2.1.1.2.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団の全ての投与群で報告された大部分の有害事象 (81%以上) は、Grade 1 (軽度) 又は 2 (中等度) であった。

海外試験の主要安全性解析対象集団で報告された Grade 2 以上及び Grade 3 以上の有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 7 及び Table 9 にまとめる。

海外試験の主要安全性解析対象集団で報告された治験薬と関連のある Grade 2 以上及び Grade 3 以上の有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 8 及び Table 10 にまとめる。

12 週間の SOF+RBV 投与群で Grade 5 の有害事象が 1 件報告され、同被験者はコカイン及びヘロイン中毒により死亡した (本項第 2.1.2 章)。12 週間の SOF+RBV 投与群被験者では、Grade 4 の有害事象は報告されなかった (表 2.7.4- 23)。16 週間の SOF+RBV 投与群の 1 例にのみ、Grade 4 の有害事象 (アヘン過量投与の重篤な有害事象) が発現した (第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 治験総括報告書 第 11.2.2 項)。

Grade 3 の有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (7.1%、40 例) でも、16 週間の SOF+RBV 投与群 (3.1%、3 例) でも低かった (表 2.7.4- 23) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 7)。12 週間の SOF+RBV 投与群被験者の 3 例以上で報告された Grade 3 の有害事象は、疲労 (0.7%、4 例)、貧血、悪性肝新生物及び発熱 (それぞれ 0.5%、3 例) であった。16 週間の SOF+RBV 投与群では、Grade 3 の有害事象の報告は稀であった (1 例以下)。Grade 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (2.7%、15 例) でも、16 週間の SOF+RBV 投与群 (2.0%、2

例)でも低かった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 8)。12 週間の SOF+RBV 投与群被験者の 2 例以上で報告された治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象は、疲労 (0.7%、4 例)、貧血 (0.5%、3 例) 及び頭痛 (0.4%、2 例) のみであった。16 週間の SOF+RBV 投与群では、2 例以上で報告された治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象はなかった。

Grade 2 以上の有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群とで同程度であった(それぞれ 42.0%、238 例及び 41.8%、41 例)(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 9)。12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で報告された治験薬と関連のある Grade 2 以上の有害事象の大部分の器官別大分類(SOC)は、一般・全身障害および投与部位の状態であった(それぞれ 10.1%、57 例及び 8.2%、8 例)(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 10)。

プラセボ群の 1 例で肺炎の Grade 4 の有害事象が生じ、入院を要した。これについては、重篤な有害事象としても報告されている(第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 11.2.2 項)。

Peg-IFN+RBV の投与を受けた被験者 4 例 (1.6%) に Grade 4 の有害事象 (好中球減少症、血小板減少症、房室ブロック及び気胸) が生じ、そのうち、2 例は重篤な有害事象 (房室ブロック及び気胸) としても報告された(第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 11.4 項)。Grade 3 の有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群、16 週間の SOF+RBV 投与群及びプラセボ群 (0.0～7.1%) に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群 (16.9%、41 例) で高かった(表 2.7.4- 23)。Peg-IFN+RBV 投与群では、Grade 3 又 4 の有害事象の約 3 分の 1 は血液およびリンパ系障害の SOC であり、Grade 3 又 4 の有害事象である好中球減少症の発現率が最も高かった (3.3%、8 例)。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、Peg-IFN+RBV 投与群 (18.5%) に比べ、12 週間の SOF+RBV 投与群、16 週間の SOF+RBV 投与群及びプラセボ群 (1.4～7.2%) で低かった(表 2.7.4- 23)。Grade 2 以上の有害事象についても同様の傾向が認められ、Peg-IFN+RBV 投与群 (68.7%、167 例) に比べ、12 週間の SOF+RBV 投与群 (42.0%、238 例)、16 週間の SOF+RBV 投与群 (41.8%、41 例) 及びプラセボ群 (29.6%、21 例) で発現率が低かった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 9)。

有害事象グレードに分類されたうつ病 (うつ病及び抑うつ気分) の発現率は、Peg-IFN+RBV 投与群 (17.3%、42 例) に比べ、12 週間及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (それぞれ 7.2%、41 例及び 6.1%、6 例) で低かった(第 5.3.5.3.2 項 ISS、Ad Hoc Table 1)。Grade 3 のうつ病の有害事象を発現した被験者は、12 週間の SOF+RBV 投与群の 1 例 (0.2%) 及び Peg-IFN+RBV 投与群の 1 例 (0.4%) のみであったが、Peg-IFN+RBV 投与群の Grade 1 及び Grade 2 のうつ病の有害事象 (うつ病及び抑うつ気分) の発現率は、12 週間及び 16 週間の SOF+RBV 投与群より 2 倍以上高かった。うつ病の治療を必要とした患者は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (2.5%、14 例) 及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (2.0%、2 例) の方が Peg-IFN+RBV 投与群 (11.5%、28 例) より少なかった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 23 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（海外の主要な安全性解析対象集団）

Adverse Events by Preferred Term and Highest Grade	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 and Higher AE	1 (1.4%)	41 (7.2%)	4 (4.1%)	45 (18.5%)
Highest Grade				
Grade 3 (Severe)	0	40 (7.1%)	3 (3.1%)	41 (16.9%)
Grade 4 (Life-Threatening)	1 (1.4%)	0	1 (1.0%)	4 (1.6%)
Grade 5 (Fatal)	0	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	0	0	0	8 (3.3%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	7 (2.9%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	0	0	1 (0.4%)
疲労	0	4 (0.7%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
Grade 3 (Severe)	0	4 (0.7%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
貧血	0	3 (0.5%)	0	2 (0.8%)
Grade 3 (Severe)	0	3 (0.5%)	0	2 (0.8%)
頭痛	0	2 (0.4%)	0	2 (0.8%)
Grade 3 (Severe)	0	2 (0.4%)	0	2 (0.8%)
血小板減少症	0	1 (0.2%)	0	5 (2.1%)
Grade 3 (Severe)	0	1 (0.2%)	0	4 (1.6%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	0	0	1 (0.4%)
不眠症	0	0	1 (1.0%)	3 (1.2%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
Adverse Events by Preferred Term and Highest Grade	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Grade 3 (Severe)	0	0	1 (1.0%)	3 (1.2%)
肝の悪性新生物	0	3 (0.5%)	0	0
Grade 3 (Severe)	0	3 (0.5%)	0	0
発熱	0	3 (0.5%)	0	0
Grade 3 (Severe)	0	3 (0.5%)	0	0

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, Version 15.0.

Note: Subjects were counted once at the most severe grade for treatment group, and AE preferred term.

Note: Data included to last dose date of study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) plus 30 days.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-ae3g.out 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS Table 7

2.1.1.2.3 海外の進行中の第3相臨床試験

[GS-US-334-0133(VALENCE)試験 第5.3.5.1.4項]

有害事象の重症度の多くは Grade 1 又は 2 であった。実薬群で複数例に認められた Grade 3 の事象は貧血 3 例 (1.3%) 及び疲労 2 例 (0.9%) であった (第 5.3.5.1.4 項、GS-US-334-0133 治験総括報告書 Appendix 2, Table 16 及び Listing 10)。Grade 4 の有害事象が 1 件報告された。本事象は Day 144 に SOF+RBV 24 週投与群の被験者による自殺企図であった。

2.1.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象

海外試験の主要安全性解析対象集団における治験薬と関連のある有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 6 にまとめる。

2.1.1.3.1 日本人被験者を対象とした試験

1) GS-US-334-0111 試験 (第 5.3.3.1.1 項)

腱炎 1 件は治験薬との関連ありと判定された (第 5.3.3.1.1 項 GS-US-334-0111 治験総括報告書 Section 15.1, Table 11)。腱炎は Grade 1 であり、SOF 400 mg 群の日本人被験者に発現した。腱炎は Day 6 に発現し、5 日以内 (Day 11) に回復した。

2) GS-US-334-0118 試験 (第 5.3.5.2.1 項)

表 2.7.4-24 に被験者の 5%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象を示す。治験薬と関連のある有害事象は 61 例 (43.6%) に認められた。発現率が 5%以上であったのは貧血と頭痛であった。これらの有害事象は RBV の添付文書の内容に一致している [2]。

Grade 2 又は 3 の治験薬と関連があると判定された有害事象は 6 例 (4.3%) に認められた (第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Section 15.1, Table 21)。これらのうち 2 例 (1.4%) は Grade 3 の有害事象 (貧血、高ビリルビン血症) であった (第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Section 15.1, Table 19)。

65 歳以上の被験者における発現率が 65 歳未満の被験者での発現率よりも 5%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は貧血 (28.1%、6.5%)、ヘモグロビン減少 (12.5%、0.9%)、高ビリルビン血症 (9.4%、0.9%)、腹部不快感 (9.4%、0%) であった [GS-US-334-0118 治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Section 15.1, Table 17.1]。

65 歳未満の被験者における発現率が 65 歳以上の被験者での発現率よりも 5%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は悪心 (5.6%、0%) であった。

表 2.7.4- 24 GS-US-334-0118 試験: 被験者の 5%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象

(安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event	42 (38.9%)	19 (59.4%)	61 (43.6%)
貧血	7 (6.5%)	9 (28.1%)	16 (11.4%)
頭痛	6 (5.6%)	1 (3.1%)	7 (5.0%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 16.1.

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.

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aerel-pt.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 17.1

Source: m5.3.5.2.1, GS-US-334-0118 CSR Table 11-7

2.1.1.3.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

12 週間の SOF+RBV 投与群又は 16 週間の SOF+RBV 投与群の被験者で最も多く報告された治験薬と関連のある有害事象は以下 4 事象であった：

- 疲労（12 週間の SOF+RBV 投与群：36.6%、207 例：16 週間の SOF+RBV 投与群：39.8%、39 例）
- 頭痛（12 週間の SOF+RBV 投与群：18.4%、104 例：16 週間の SOF+RBV 投与群：25.5%、25 例）
- 不眠症（12 週間の SOF+RBV 投与群：13.6%、77 例：16 週間の SOF+RBV 投与群：24.5%、24 例）
- 悪心（12 週間の SOF+RBV 投与群：17.0%、96 例：16 週間の SOF+RBV 投与群：17.3%、17 例、表 2.7.4- 25）

治験薬と関連のある頭痛及び不眠症の発現率が 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が高くなった原因は、治療期間の長さにある可能性は低い。その理由は、16 週間の SOF+RBV 投与群で、治験薬と関連のある有害事象として Day 84 以降に発現した頭痛はわずか 3 件、不眠症は 0 件であったからである（第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108、Appendix 16.2.7、Listing 10）。

被験者の 10%以上で生じた治験薬と関連のある大部分の有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群とで類似していた（表 2.7.4- 25）。16 週間の SOF+RBV 投与群（11.2%、11 例）では、12 週間の SOF+RBV 投与群（4.2%、24 例）より咳嗽の発現率が高かった。16 週間の SOF+RBV 投与群で治験薬と関連のある有害事象として Day 84 以降に発現した咳嗽はわずか 2 件であったため、治療期間が長いことがこの原因である可能性は低い（第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108、11.2.3 項）。

概して、治験薬と関連のある有害事象の総発現率は、プラセボ投与群の方が、12 週間の SOF+RBV 投与群や 16 週間の SOF+RBV 投与群よりも低値であった（表 2.7.4- 25）。プラセボ投与群よりも、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が、特に発現率が高かった治験薬と関連のある有害事象は疲労、不眠症、貧血、易刺激性、関節痛、筋肉痛、咳嗽、下痢、呼吸困難であった。これらの各有害事象は、RBV 療法時に既に観測されている（ただし、関節痛を除く）[4、5、6、7、8、9]。

治験薬と関連のある有害事象である悪心、発疹、そう痒症及び浮動性めまいの発現率は、プラセボ群と 12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の被験者とで同程度であった（表 2.7.4- 25）。注目すべきは、悪心、発疹及びそう痒症は全て、先行する試験で RBV 療法に伴い生じていた点である [5、6、7]。

概して、治験薬と関連のある有害事象の総発現率は、プラセボ投与群、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群で最も高かった（表 2.7.4- 25）。Peg-IFN+RBV 投与群で多く報告された有害事象（すなわち、被験者の 10%以上に発現したもの）の大部分の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の方が低かった（表 2.7.4- 25）。これらの有害事象は疲労、頭痛、悪心、発疹、そう痒症、食欲減退、易刺激性、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、関節痛、悪寒、下痢、発熱、好中球減少症、うつ病、疼痛などであり、これら全てが Peg-IFN+RBV 療法時に既に報告されている [10、4]。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 25 いずれかの投与群に 10%以上発現した治験薬と関連のある有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Adverse Events by Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related AE	40 (56.3%)	408 (72.1%)	75 (76.5%)	228 (93.8%)
疲労	12 (16.9%)	207 (36.6%)	39 (39.8%)	131 (53.9%)
頭痛	12 (16.9%)	104 (18.4%)	25 (25.5%)	102 (42.0%)
悪心	10 (14.1%)	96 (17.0%)	17 (17.3%)	65 (26.7%)
不眠症	3 (4.2%)	77 (13.6%)	24 (24.5%)	65 (26.7%)
発疹	5 (7.0%)	40 (7.1%)	11 (11.2%)	39 (16.0%)
そう痒症	6 (8.5%)	42 (7.4%)	7 (7.1%)	40 (16.5%)
食欲減退	6 (8.5%)	30 (5.3%)	2 (2.0%)	40 (16.5%)
貧血	0	57 (10.1%)	4 (4.1%)	28 (11.5%)
易刺激性	1 (1.4%)	46 (8.1%)	7 (7.1%)	39 (16.0%)
浮動性めまい	5 (7.0%)	41 (7.2%)	4 (4.1%)	29 (11.9%)
筋肉痛	0	26 (4.6%)	7 (7.1%)	36 (14.8%)
関節痛	0	27 (4.8%)	7 (7.1%)	31 (12.8%)
インフルエンザ様疾患	2 (2.8%)	11 (1.9%)	0	44 (18.1%)
悪寒	1 (1.4%)	9 (1.6%)	0	39 (16.0%)
咳嗽	1 (1.4%)	24 (4.2%)	11 (11.2%)	15 (6.2%)
呼吸困難	1 (1.4%)	39 (6.9%)	5 (5.1%)	18 (7.4%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Adverse Events by Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
下痢	1 (1.4%)	35 (6.2%)	3 (3.1%)	32 (13.2%)
発熱	0	4 (0.7%)	1 (1.0%)	30 (12.3%)
好中球減少症	0	0	0	30 (12.3%)
うつ病	1 (1.4%)	21 (3.7%)	2 (2.0%)	32 (13.2%)
嘔吐	2 (2.8%)	18 (3.2%)	3 (3.1%)	17 (7.0%)
疼痛	0	12 (2.1%)	2 (2.0%)	28 (11.5%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class (SOC), and once for each AE preferred term (PT).

Note: AEs are related to treatment if "Related to any of the Study Drugs" = 'Yes' on the AE CRF.

Note: Data included to last dose date of study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aerel.out 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 6

2.1.2 死亡

本申請データパッケージに含めた試験で報告された死亡例一覧を表 2.7.4- 26～表 2.7.4- 29 に示す。

2.1.2.1 日本人被験者を対象とした試験

GS-US-334-0111 試験及び GS-US-334-0118 試験では死亡例は報告されなかった。

2.1.2.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

12 週間の SOF+RBV 投与群の被験者 566 例において、1 件の死亡が生じた。

P7977-1231 試験の被験者番号 [REDACTED] は、試験の Day 1 にコカイン及びヘロイン中毒（基本語は「各種物質毒性」）により死亡した。同被験者は 52 歳の白人（ヒスパニック系）男性であり、静脈注射薬使用及び双極性障害の既往歴があった。死亡は試験の Day 1 に生じ、治験薬と関連がある可能性は低いと判断された。本被験者が治験薬を服用していたか否かは不明であった。その理由は、本被験者が試験実施施設にて治験薬の初回投与を受けているのを目撃されておらず、治験薬が回収されなかったからである（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 15.2 項）。

試験治療下での発現ではない死亡が 3 件生じた（試験の追跡期間中ではあるが、治験薬の最終投与後 30 日を超えていた）。P7977-1231 試験において、Peg-IFN+RBV 投与群の被験者番号 [REDACTED] は、治験薬中止後 41 日目に発現した脳新生物により、投与後の Day 62 に死亡した（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 11.3 項：第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 1）。GS-US-334-0107 試験において、SOF+RBV 投与群の被験者番号 [REDACTED] は、治験薬の最終投与後 47 日目に大動脈狭窄に続く心原性ショックにより死亡し、SOF+RBV 投与群の被験者番号 [REDACTED] は、治験薬の最終投与後 63 日目に転移性肺癌により死亡した（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 11.3 項：第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 1）。

試験治療下での発現ではない死亡 3 件のいずれも、治験薬と関連がないと判断された。

2.1.2.3 海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133(VALENCE)試験 第 5.3.5.1.4 項]

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験では死亡例は見られなかった。

上記の試験以外の本申請データパッケージに含めた試験では 3 例の死亡例が認められた。

GS-US-334-0123 試験の被験者番号 [REDACTED] (SOF+RBV 12 週群) は、治験薬投与終了 9 日後に自殺した。自殺既遂の重症度は Grade 4 で、重篤な有害事象と判定された。また、治験手技、治験薬及び ARV 治療との関連は否定された（GS-US-334-0123 第 5.3.5.1.8 項 Listing 2 及び Listing 4）。P7977-2025 試験の被験者番号 [REDACTED] (SOF+RBV 群) は治験薬投与終了 38 日後に肺臓炎

により死亡した。肺臓炎の発現日は Day 54 であり、同日に SOF 及び RBV の投与を中止した。肺臓炎はの重症度は Grade 5、重篤な有害事象であり、治験薬との関連は否定された（P7977-2025 第 5.3.5.1.9 項 Listing 2.1）。P7977-2025 試験の被験者番号 [REDACTED] は治験薬投与終了（初回移植実施）6 日後で 2 回目の移植実施 3 日後（移植後 Day 7）に肝移植不成功で死亡した（P7977-2025 第 5.3.5.1.9 項 Listing 6）。本被験者は治験薬最終投与（初回移植実施）1 日後（移植後 Day 2）に Grade 4 の急性肝不全及び Grade 5 の肝壊死を、治験薬最終投与（初回移植実施）4 日後（移植後 Day 5）に Grade 5 の急性腎不全を発現した。これらの有害事象は重篤な有害事象とされ、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 26 死亡例一覧（P7977-1231 試験：評価資料）

Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End Day*	Death Day*	Death Cause	基本語	Treatment Emergent?	AE Start Day**	Resolution Day (Study**/FU* Day)	Outcome	Related To			Action Taken			Treated for AE	Serious	Severe
														SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
[REDACTED]	SOF+RBV	52	M	WH	2011/5/3	Day 1	Day 1	COCAINE & HEROIN INTOXICATION	口腔咽頭痛	Y	Day 1		3	1	1		1	1			N	1
									各種物質毒性	Y	Day 1		3	2	2		1	1			Y	5
[REDACTED]	Peg-IFN+RBV	56	F	WH	2011/3/14	Day 37	Day 99	BRAIN TUMOR	疲労	Y	Day 6		3		4	4		2	2	N	N	1
									舌障害	Y	Day 6	Day 9	1		3	3		1	1	N	N	1
									うつ病	Y	Day 17		3		3	3		2	2	Y	N	1
									悪心	Y	Day 17	Day 42*	1		3	3		2	2	Y	N	1
									失神	Y	Day 17	Day 17	1		2	2		1	1	N	N	2
									不眠症	Y	Day 21	Day 31*	1		3	3		1	1	Y	N	2
									鼻炎	Y	Day 28		3		3	3		1	1	Y	N	2
									口腔カンジダ症	Y	Day 8*	Day 27*	1		3	3		1	1	Y	N	1
									脳新生物	N	Day 41*		3		1	1		1	1	N	Y	5

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 1=None; 2=Discontinued; 3=Interrupted; 4=Dose Decreased; 99=Other. TE = Treatment Emergent.

Related to Drug: 1=Unrelated; 2=Unlikely; 3=Possible; 4=Probable.

Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

Outcome of AE: 1=Resolved; 2=Resolved w/ sequelae; 3=Ongoing; 4=Fatal/Death.

Data Extracted: 25Jan2013

Source: ../adhoc/req6381/p79771231/prog/l-p79771231-ae.sas v9.2 Output file: l-p79771231-death.out 28JAN2014:11:40

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 27 死亡例一覧（GS-US-334-0107 試験：評価資料）

Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Death Day **	Cause of Death	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-334-0107- [REDACTED]	SOF+RBV	55	M	WH	20[REDACTED]/5/8	Day 84	Day 131	CARDIOGENIC SHOCK SECONDARY TO AORTIC STENOSIS.	貧血	Day 14		Y	Y	0	2	N	2
									大動脈狭窄	Day 129		N	N	0	1,2,3	Y	4
									関節痛	Day 7	Day 93	Y	Y	0	0	N	1
									疲労	Day 7	Day 93	Y	Y	0	0	N	1
									頭痛	Day 7	Day 93	Y	Y	0	0	N	1
									低血糖症	Day 25	Day 93	Y	N	0	0	N	1
									低血圧	Day 129		N	N	0	1	Y	4
									季肋下肝触知	Day 1	Day 28	Y	N	0	0	N	1
									発熱	Day 129		N	N	0	1	N	2
									敗血症	Day 129		N	N	0	1,2	Y	4
									体重減少	Day 5	Day 57	Y	Y	0	0	N	2
GS-US-334-0107- [REDACTED]	SOF+RBV	40	M	WH	20[REDACTED]/5/21	Day 85	Day 241	UNKNOWN	異常行動	Day 32	Day 36	Y	N	0	1,3	Y	3
									過量投与	Day 32	Day 36	Y	N	0	3	Y	3
									過量投与	Day 241	Day 241	N	N	0	0	Y	4
									歯痛	Day 75	Day 116	Y	N	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Death Day **	Cause of Death	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-334-0107- [REDACTED]	SOF+RBV	66	M	WH	20[REDACTED]/5/3	Day 84	Day 147	METASTATIC LUNG CANCER (ADENOCARCINOMA)	転移性肺腺癌	Day 125		N	N	0	0	Y	4
									末梢性浮腫	Day 110		Y	N	0	1	N	3
									肺塞栓症	Day 125		N	N	0	1,3	Y	4

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 0=DOSE NOT CHANGED; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Related to Drug: Y=Yes; N=No. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening

Source: .../adhoc/req6381/s3340107/prog/l-s3340107-death.sas v9.2 03MAR2014:16:19

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 28 死亡例一覧（GS-US-334-0123 試験：参考資料）

Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Death Day**	Cause of Death	基本語	AE Start Day*	AE End Day*	Treatment Emergent?	Relationship to			Action Taken		Other Action Taken	Serious?	Severity
													Study Procedures	Study Drug	HIV Drugs	for SOF	for RBV			
GS-US-334-0123- [REDACTED]	SOF + RBV	40	M	WH	20[REDACTED]/9/28	Day 85	Day 94	SUICIDE	自殺既遂	Day 94	Day 94	Y	N	N	N	0	0	0	Y	4
									咳嗽	Day 23	Day 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
									咳嗽	Day 30	Day 35	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
									寝汗	Day 30	Day 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
									副鼻腔うっ血	Day 23	Day 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
									副鼻腔うっ血	Day 30	Day 35	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
									副鼻腔炎に伴う頭痛	Day 23	Day 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Related to: Y=RELATED, N=NOT RELATED

Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

Note: Data included to last dose date of study regimen + 30 days and collected up to data cut off date for the interim analysis.

Source: ../adhoc/req6381/s3340123/prog/l-s3340123-death.sas v9.2 05MAR2014:18:44

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 29 死亡例一覧（P7977-2025 試験：参考資料）

Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day **	Death Day **	Cause of Death	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
													Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
P7977-2025- [REDACTED]	SOF + RBV	67	M	BL	2011/10/1	Day 54	Day 92	Pneumonitis	貧血	Day 22	Day 92	Y	N	Y	0	3	N	1
									血圧上昇	Day 8	Day 22	Y	N	N	0	0	N	1
									耳不快感	Day 22	Day 27	Y	N	N	0	0	N	1
									耳漏	Day 22	Day 27	Y	N	N	0	0	N	1
									肺臓炎	Day 54	Day 92	Y	N	N	2	2	Y	5
									発疹	Day 8	Day 15	Y	N	N	0	0	N	1
P7977-2025- [REDACTED]	SOF + RBV	60	M	WH	2013/5/23	Day 64	Day 70	Liver Graft Failure	急性肝不全	Day 65		N	N	N	0	0	Y	4
									眼乾燥	Day 21	Day 64	Y	N	N	0	0	N	1
									疲労	Day 15	Day 64	Y	N	Y	0	0	N	1
									頭痛	Day 15	Day 21	Y	N	Y	0	0	N	1
									肝壊死	Day 65		N	N	N	0	0	Y	5
									発疹	Day 5	Day 15	Y	N	N	0	0	N	1
									急性腎不全	Day 68		N	N	N	0	0	Y	5

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Study day **is days from first dose date of study drug. *FU Day is days from last dose date of any study drug. #PT Day is days from transplant.

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA version 15.0. TE = Treatment Emergent.

Note: Action Taken on SOF or RBV: 0=None; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Decreased.

Note: Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

Note: Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Procedure Required; 3=Hospitalization/Prolonged Hospitalization.

Source: .../adhoc/req6381/p79772025/prog/l-p79772025-death.sas v9.2 05MAR2014:18:30

2.1.3 その他の重篤な有害事象

本申請データパッケージに含めた試験で報告された重篤な有害事象発現例一覧を表 2.7.4- 41～表 2.7.4- 51 に示す。

2.1.3.1 日本人被験者を対象とした試験

GS-US-334-0111 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4- 30 に GS-US-334-0118 試験で認められた重篤な有害事象を示す。重篤な有害事象は 2 例（1.4%）に認められた。貧血（被験者番号 ████████）は治験薬との関連ありと判定された唯一の重篤な有害事象であった。重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述は第 5.3.5.2.1 項 [GS-US-334-0118 治験総括報告書 Section 15.2](#) に示した。

表 2.7.4- 30 GS-US-334-0118 試験: 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
貧血	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 16.1.

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

Note: Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF are included.

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

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aeser-pt.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 29

Source: m5.3.5.2.1, GS-US-334-0118 CSR Table 11-8

2.1.3.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団では、重篤な有害事象が生じた被験者は全ての投与群でほとんどいなかった（4%以下）。海外試験の主要安全性解析対象集団における重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 [ISS](#)、[Table 12](#) 及び [Table 13](#) にまとめる。

重篤な有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（3.9%、22 例）と 16 週間の SOF+RBV 投与群（3.1%、3 例）とで同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 [ISS](#)、[Table 12](#)）。12 週間の SOF+RBV 投与群で、2 例以上から報告された重篤な有害事象は、悪性肝新生物（0.5%、3 例）、発熱（0.4%、

2 例)、蜂巣炎 (0.4%、2 例) のみであった。肝細胞癌が肝硬変の合併症であることを考慮すると、肝新生物の報告は予想外ではなかった [12]。悪性肝新生物が発現した被験者番号 [REDACTED] 及び 5586-1449 は、それぞれ GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験で肝硬変を有していた (第 5.3.5.1.2 項、GS-US-334-0107、Appendix 16.2.7、Listing 13 及び Appendix 16.2.8、Listing 24: 第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108、Appendix 16.2.7、Listing 13 及び Appendix 16.2.8、Listing 24)。GS-US-334-0108 試験では、悪性肝新生物を発現した被験者番号 [REDACTED] は、スクリーニング時の生検によると肝硬変を有していなかった (スコアは F3)。しかし、同被験者の肝細胞癌評価の一環として実施されたコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンで「結節性輪郭を伴う肝硬変形状」と報告されていたことから、検体が典型的でなかった可能性がある。

12 週間の SOF+RBV 投与群で、複数の被験者から報告された重篤な有害事象は、他にはなかった。特定の SOC への重篤な有害事象の明確な集積 (5 例以上の被験者による重篤な有害事象の報告) はなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 12)。報告された事象の種類に関しても、観測された発現時点に関しても、明確な傾向は認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 1)。16 週間の SOF+RBV 投与群で、複数の被験者から報告された重篤な有害事象はなかった。

12 週間の SOF+RBV 投与群の 2 例 (0.4%) で、治験薬と関連のある重篤な有害事象 2 件が報告された。GS-US-334-0107 試験の被験者番号 [REDACTED] に Day 20 に生じた貧血及び GS-US-334-0108 試験の被験者番号 [REDACTED] に投与後の Day 28 に生じた末梢性浮腫と湿疹であった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 2)。各重篤な有害事象の詳細な説明を治験総括報告書に示す (第 5.3.5.1.2 項、GS-US-334-0107、15.2 項: 第 5.3.5.1.3 項、GS-US-334-0108、15.2 項)。

プラセボ群 (2.8%、2 例) 及び Peg-IFN+RBV 投与群 (1.2%、3 例) では、重篤な有害事象を生じた被験者はほとんどいなかった (表 2.7.4- 18)。これらの群で治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した患者はいなかった。

重篤な有害事象の発現率は、他の群に比べ、12 週間の SOF+RBV 投与群 (3.9%、22 例) 及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (3.1%、3 例) で高かったが、これらの事象の評価に基づき、ここでの小さな差は臨床的に重要ではないと判断された。

2.1.3.3 海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133(VALENCE)試験 第 5.3.5.1.4 項]

重篤な有害事象がプラセボ群に 2 例 (2.4%)、SOF+RBV24 週投与群に 10 例 (4.0%) 認められた。SOF+RBV12 週投与群では重篤な有害事象発現例は見られなかった。いずれの投与群も複数例に発現した重篤な有害事象は存在しなかった。

2.1.4 他の重要な有害事象

本項では、治験薬の投与中止や治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象について考察する。

2.1.4.1 日本人被験者を対象とした試験

GS-US-334-0111 試験及び GS-US-334-0118 試験では中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.1.4.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団で報告された有害事象により中止に至った症例一覧を表 2.7.4- 52～表 2.7.4- 54 に示す。海外試験の主要安全性解析対象集団において、治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 11.1 にまとめる。海外試験の主要安全性解析対象集団で SOF/SOF プラセボの投与中止に至った有害事象について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 11.7 にまとめる。

12 週間の SOF+RBV 投与群では、治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（1.6%、9 例）（表 2.7.4- 31）。16 週間の SOF+RBV 投与群では、治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

12 週間の SOF+RBV 投与群で治験薬（種類不問）の投与中止に至った各有害事象は、全て 1 例（0.2%）のみに生じた（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 11.1）。12 週間の SOF+RBV 投与群で治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象の SOC は、主として一般・全身障害および投与部位の状態（0.5%、3 例）及び精神障害（0.5%、3 例）であった。報告された事象の種類に関して、明確な傾向は認められなかった。12 週間の SOF+RBV 投与群では、治験薬（種類不問）の中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、不眠症（被験者番号 [REDACTED]）と貧血（被験者番号 [REDACTED]）のみであった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3）。

12 週間の SOF+RBV 投与群で治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象が報告された 9 例（1.6%）のうち 8 例（1.4%）が全ての治験薬を中止した（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3）。被験者番号 [REDACTED] は、貧血により RBV のみ投与を中止した。SOF のみ投与を中止した被験者はなかった。被験者 1 例は、GS-US-334-0108 試験で SOF の実薬投与を完了した後に、SOF プラセボ投与を中止した。同被験者（[REDACTED]）は、12 週間の実薬投与（SOF+RBV）後の Day 87 に、発熱及び腹痛の Grade 3 の有害事象により、SOF プラセボ+RBV プラセボの投与を中止した（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 4）。

用量調節又は休薬は、治験実施計画書に従い、RBV 又は RBV プラセボにのみ認められ、SOF に関しては、用量調節は認められなかった。治験薬の休薬又は用量調節に至った有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（11.1%、63 例）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（7.1%、7 例）で低かった（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 11.6 項：第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 11.6 項：第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 治験総括報告書 11.6 項）。SOF+RBV 投与群では、治験薬の休薬又は用量調節に至った有害事象として、貧血が最も多く報告された（12 週間の SOF+RBV 投与群：6.5%、37 例；16 週間の SOF+RBV 投与群：3.1%、3 例）。

プラセボ群では、3 例（4.2%）に治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象が報告された（表 2.7.4- 31）。全 3 例（4.2%）が、全ての治験薬を中止した（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3）。

Peg-IFN+RBV 投与群では、29 例（11.9%）に治験薬（種類不問）の投与中止に至った有害事象が報告された（表 2.7.4- 31）。Peg-IFN+RBV 投与群で、治験薬（種類不問）の投与中止に至った有

害事象として最も多く報告された有害事象は、疲労 (2.5%、6 例)、貧血 (1.6%、4 例)、うつ病 (1.6%、4 例) であった。これらの事象は、Peg-IFN+RBV 療法に予測される安全性プロファイルと一致している [10、11]。Peg-IFN+RBV 投与群の 15 例 (6.2%) は、Day 84 以降に有害事象により治験薬 (種類不問) を中止した (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3 : 第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 Appendix 16.2.5、Listing 6.1)。これらの被験者 15 例のうち、半数超 (8 例) の有害事象は Week 12 より前に発現し、治験薬の投与中止に至った。Peg-IFN+RBV 投与群被験者の約 4 分の 1 (26.7%) で、治験薬の休薬又は用量調節に至った有害事象が報告された (第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 11.6 項)。最も多く報告された治験薬の休薬又は用量調節に至った有害事象は、貧血 (7.8%、19 例)、好中球減少症 (7.8%、19 例)、血小板減少症 (5.3%、13 例) であった。

Peg-IFN+RBV 投与群では、26 例 (10.7%) が Peg-IFN+RBV の両治験薬を、3 例が Peg-IFN 又は RBV のいずれかを中止した。被験者番号 [REDACTED] 及び被験者番号 [REDACTED] は、有害事象により RBV を中止したが、Peg-IFN は継続した。被験者番号 [REDACTED] は、有害事象により Peg-IFN を中止したが、RBV は継続した (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3)。Peg-IFN+RBV の両方を中止した被験者 26 名のうち、12 例は Day 84 以降に有害事象により Peg-IFN+RBV を中止した。

治験薬 (種類不問) の投与中止に至った有害事象の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (1.6%、9 例)、16 週間の SOF+RBV 投与群 (0 例)、プラセボ投与群 (4.2%、3 例) に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群 (11.9%、29 例) が最も高かった。この結果と一致して、治験薬中止に至った有害事象の多くは、Peg-IFN+RBV 投与群では被験者 2 例以上から報告されていた (表 2.7.4- 31)。Peg-IFN+RBV 投与群の 15 例 (6.2%) は、Day 84 以降に有害事象により治験薬 (種類不問) を中止した (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 3 : 第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 Appendix 16.2.5、Listing 6.1)。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 31 いずれかの投与群に複数例に見られた投与中止に至った有害事象（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Number (%) of Subjects Experiencing Any AE Leading to Permanent Discontinuation from Any of the Study Drugs	3 (4.2%)	9 (1.6%)	0	29 (11.9%)
疲労	0	0	0	6 (2.5%)
貧血	0	1 (0.2%)	0	4 (1.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0	0	2 (0.8%)
うつ病	0	1 (0.2%)	0	4 (1.6%)
不眠症	0	1 (0.2%)	0	3 (1.2%)
悪心	0	0	0	3 (1.2%)
好中球減少症	0	0	0	2 (0.8%)
不安	0	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (0.8%)
易刺激性	0	0	0	2 (0.8%)
意識消失	0	0	0	2 (0.8%)
疼痛	0	0	0	2 (0.8%)
血小板数減少	0	0	0	2 (0.8%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class (SOC), and once for each AE preferred term (PT).

Note: Subjects with at least one adverse event with action taken on any of the study drugs = discontinued (on AE CRF) are included.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aedisc.out 18FEB2013:20:55

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS, Table 11.1

2.1.4.3 海外の進行中の第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133(VALENCE)試験 第 5.3.5.1.4 項]

投与中止に至った有害事象は 3 例 (0.72%) に認められた。その内訳は、プラセボ群 1 例 (Grade 3 の肝機能検査異常)、SOF+RBV 12 週投与群 1 例 (Grade 2 の倦怠感及び頭痛) 及び SOF+RBV 24 週投与群 1 例 (Grade 4 の自殺企図) であった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 汎血球減少症

汎血球減少症は、直接作用型抗ウイルス剤+Peg-IFN+RBV 療法を評価する試験で報告されている。しかし、直接的な因果関係の評価を妨げる交絡因子が多数あるため、これらの事象の発現率が Peg-IFN+RBV のみの投与に予測されるものより高いか否かは不明である [13]。汎血球減少症は、Peg-IFN 及び RBV の添付文書に副作用として記載されている [10、6、7]。

汎血球減少症の解析は、ギリアド社が治験依頼者である全ての第 2 相及び第 3 相臨床試験で実施された。この解析のための汎血球減少症は、医薬品規制用語集 (MedDRA) の基本語により定義された。

2.1.5.1.1 日本人被験者を対象とした試験

日本人を対象とした試験 (GS-US-334-0111 試験及び GS-US-334-0118 試験) で汎血球減少症は認められなかった。

2.1.5.1.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団では、汎血球減少症は報告されなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.1)。

2.1.5.2 Peg-IFN+RBV 関連の安全性プロファイル

Peg-IFN と RBV は共に、HCV 感染の治療薬として長年にわたって使用されており、観測される安全性プロファイルは製品の添付文書及び文献で十分に特性を解析されており、有害事象は様々な器官で予測されている。

Peg-IFN 療法関連の有害事象は、以下の二つのカテゴリーに分類される：1) 治療開始に対する体質反応、2) 反復投与後の反応 [14]。Peg-IFN 療法に伴う当初の体質反応としては、インフルエンザ様症状 (悪寒、発熱、疲労、悪心、嘔吐、筋/関節痛、倦怠感など) が挙げられる。反復投与を数週間行くと、胃腸毒性、血液学的毒性 (好中球減少症、血小板減少症など)、神経精神・認知反応 (うつ病、不眠症、錯乱など)、代謝異常 (体重減少など) といった副作用が生じる [10、

6]。

最もよく知られている RBV 療法に伴う副作用は、貧血である [6、7]。RBV は、赤芽球に蓄積して溶血を惹起する [15]。ヘモグロビンの異化亢進のため、ビリルビンの血清中濃度が上昇することが多い。損失した RBC を補充するため、代償性網状赤血球増加症が発現する。RBV 療法時に観測される他の副作用としては、疲労、不眠症、貧血、呼吸困難、咳嗽、易刺激性などが挙げられる [4、5、6、7、8、9]。

2.1.5.2.1 海外試験の主要安全性解析対象集団

海外試験の主要安全性解析対象集団に関し、Peg-IFN+RBV の添付文書情報に基づき、最も多く報告された有害事象の解析を行った。

好中球減少症、白血球減少症、注射部位反応及び注射部位紅斑は、Peg-IFN+RBV 投与群の被験者でのみ報告された (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.1)。

Peg-IFN 含有療法では、その他の治療群 (プラセボ群を除く) に比べ、発疹、そう痒症、貧血、食欲減退、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、発熱、悪寒、嘔吐、好中球減少症、脱毛症及び白血球減少症の報告が顕著に多かった (最大 2 倍以上)。

RBV 含有療法とプラセボ療法とを比較すると、疲労、不眠症、詳細不明の疼痛、貧血、易刺激性、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、咳嗽及びうつ病の報告が顕著に (約 2 倍以上) 多かった。咳嗽を除き、これらの事象は全て、Peg-IFN+RBV 含有療法で発現頻度が高かった。

プラセボ群被験者では、疲労、頭痛、悪心、発疹、そう痒症、食欲減退、浮動性めまい、嘔吐、腹痛及び不安が多く報告され (10%以上)、その発現率は Peg-IFN+RBV 含有療法又は RBV 含有療法と同程度であった。この結果は、臨床試験に参加した HCV 感染患者集団におけるこれらの事象の背景有病率を示唆するものであった。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 32 有害事象概要（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
疲労	17 (23.9%)	229 (40.5%)	46 (46.9%)	134 (55.1%)
頭痛	14 (19.7%)	132 (23.3%)	32 (32.7%)	108 (44.4%)
悪心	13 (18.3%)	114 (20.1%)	20 (20.4%)	70 (28.8%)
不眠症	3 (4.2%)	91 (16.1%)	28 (28.6%)	70 (28.8%)
発疹	10 (14.1%)	60 (10.6%)	15 (15.3%)	60 (24.7%)
疼痛	3 (4.2%)	53 (9.4%)	15 (15.3%)	54 (22.2%)
そう痒症	6 (8.5%)	62 (11.0%)	9 (9.2%)	47 (19.3%)
貧血	0	58 (10.2%)	4 (4.1%)	28 (11.5%)
易刺激性	1 (1.4%)	58 (10.2%)	11 (11.2%)	40 (16.5%)
食欲減退	7 (9.9%)	33 (5.8%)	5 (5.1%)	44 (18.1%)
下痢	4 (5.6%)	57 (10.1%)	6 (6.1%)	42 (17.3%)
浮動性めまい	5 (7.0%)	52 (9.2%)	5 (5.1%)	33 (13.6%)
関節痛	1 (1.4%)	42 (7.4%)	9 (9.2%)	35 (14.4%)
筋肉痛	0	35 (6.2%)	9 (9.2%)	40 (16.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (2.8%)	16 (2.8%)	3 (3.1%)	44 (18.1%)
悪寒	1 (1.4%)	16 (2.8%)	0	43 (17.7%)
発熱	0	19 (3.4%)	3 (3.1%)	33 (13.6%)
呼吸困難	1 (1.4%)	45 (8.0%)	5 (5.1%)	20 (8.2%)
咳嗽	2 (2.8%)	39 (6.9%)	13 (13.3%)	21 (8.6%)
うつ病	1 (1.4%)	34 (6.0%)	6 (6.1%)	34 (14.0%)
嘔吐	5 (7.0%)	33 (5.8%)	4 (4.1%)	23 (9.5%)

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Preferred Term	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
腹痛	6 (8.5%)	37 (6.5%)	7 (7.1%)	20 (8.2%)
不安	4 (5.6%)	31 (5.5%)	9 (9.2%)	16 (6.6%)
好中球減少症	0	0	0	30 (12.3%)
皮膚乾燥	0	28 (4.9%)	5 (5.1%)	22 (9.1%)
脱毛症	1 (1.4%)	19 (3.4%)	2 (2.0%)	21 (8.6%)
体重減少	0	5 (0.9%)	2 (2.0%)	8 (3.3%)
白血球減少症	0	0	0	5 (2.1%)

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

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

Note: Data included to last dose date of study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Note: 'Rash' includes following preferred terms of rash, rash pustular, rash pruritic, rash maculo-papular, rash macular, rash generalised, rash papular, rash erythematous, exfoliative rash.

'Pruritus' includes following preferred terms of pruritus and pruritus generalised. 'Unspecified pain' includes following preferred terms: back pain, chest pain, facial pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, non-cardiac chest pain, and pain. 'Abdominal pain' includes following preferred terms of abdominal pain, abdominal pain lower, and abdominal pain upper.

Programming Details: .../version1/prog/t-ae-peg.sas v9.2 18FEB2013:20:57

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 14

2.2 個別有害事象の文章による説明

ギリアド社が治験依頼者である全試験について、死亡、重篤な有害事象、有害事象による試験中止、また該当する場合は妊娠に関する説明をモジュール 5 の当該治験総括報告書に示す。

汎血球減少症及び治療中の肝機能関連の異常に関する説明を[第 5.3.5.3.2 項](#)に示す。

3. 臨床検査値の評価

3.1 血液学的パラメータ

3.1.1 日本人被験者を対象とした試験

1) GS-US-334-0111 試験 (第 5.3.3.1.1 項)

本試験では血液学的検査で明らかな異常は見られなかった。

2) GS-US-334-0118 試験 (第 5.3.5.2.1 項)

本試験で報告された Grade 3 の血液学的検査異常を表 2.7.4- 33 に示す。Grade 3 の血液学的検査異常はヘモグロビン (5 例) と好中球 (1 例) が報告された。Grade 4 の検査値異常は見られなかった。

RBV の安全性プロファイルに一致して、ヘモグロビンとリンパ球の減少及び網状赤血球と血小板の増加が投与中に認められた。

治験実施計画書に述べたとおり (第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.1.1, Appendix 3)、Grade 3 のヘモグロビン異常は、ヘモグロビン値が 7.0~9.0 g/dL 未満である又はベースラインからの減少が 4.5 g/dL 以上である場合と定義した。また、ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の場合は RBV の用量を減少すること、ヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満の場合は、RBV を中止することと定めた。

Grade 3 のヘモグロビン減少が 5 例 (3.6%) に認められた (第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listings 6.1 及び 18)。

表 2.7.4- 33 GS-US-334-0118 試験 : Grade 3 の血液学検査異常 (安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks (N = 140)
Grade 3 Hemoglobin	5 (3.6%)
Grade 3 Neutrophils, Segmented	1 (0.7%)

Note: Subject safety managed using Gilead Sciences, Inc. (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: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-labtox.sas v9.2 Output file: t-labtox34.out 13NOV2014:09:37

Source: Section 15.1, Table 33

Source: GS-US-334-0118 CSR (m5.3.5.2.1) Table 11-10

3.1.2 海外試験の主要安全性解析対象集団（SOF+RBV 療法）

RBV 療法に関連して溶血性貧血が予測されることと一致して、海外試験の主要安全性解析対象集団の 12 週間及び 16 週間の SOF+RBV 投与群全体にわたり、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として最も多く報告されたものはヘモグロビン減少であった（表 2.7.4- 34）。Grade 3 の臨床検査値異常とされたヘモグロビン減少は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 563 例中 51 例（9.1%）、16 週間の SOF+RBV 投与群では 98 例中 11 例（11.2%）で観察された。いずれの SOF+RBV 投与群においても、Grade 4 のヘモグロビン減少はみられなかった。

Peg-IFN+RBV 投与群における RBV の用量（800 mg）は、SOF+RBV 投与群における体重に基づく RBV の用量（1000 mg 又は 1200 mg）より低かったが、グレード分類されたヘモグロビン減少の発現頻度は群間で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17）。これらの減少は、網状赤血球増加症の抑制と非赤血球新生性の骨髄抑制（すなわち、好中球及びリンパ球の減少）による貧血に対して Peg-IFN に関連した骨髄抑制の相加作用が生じることと一致している。

表 2.7.4- 34 海外主要 3 試験における Grade 3 又は 4 の血液学検査値異常の概要
（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Parameter	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Hemoglobin	71	563	98	242
Grade 3	0	51 (9.1%)	11 (11.2%)	24 (9.9%)
Grade 4	0	0	0	0
Lymphocytes	71	563	98	242
Grade 3	0	5 (0.9%)	0	15 (6.2%)
Grade 4	0	2 (0.4%)	0	12 (5.0%)
Neutrophils	71	563	98	242
Grade 3	1 (1.4%)	0	0	30 (12.4%)
Grade 4	0	1 (0.2%)	0	6 (2.5%)
Platelets	71	563	98	242
Grade 3	2 (2.8%)	2 (0.4%)	0	18 (7.4%)
Grade 4	0	0	0	0
WBC	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	10 (4.1%)
Grade 4	0	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)

Note: Subject safety managed using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, September 2011.

Note: Toxicity grade must increase at least one 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 study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Programming Details: .../version1/prog/t-labtox.sas v9.2 Output file: t-labtox34.out 18FEB2013:20:58

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS Table 18.1

3.1.3 海外の進行中の第3相臨床試験

[GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験 第5.3.5.1.4項]

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験で、最も多く見られた Grade 3 の臨床検査値異常はヘモグロビン減少 (ヘモグロビン値: 7.0~9.0 g/dL 未満又はベースラインから 4.5 g/dL 以上の減少と定義) であった。Grade 3 のヘモグロビン減少は、プラセボ群 1 例 (1.2%)、SOF+RBV 12 週投与群 7 例 (8.3%)、SOF+RBV 24 週投与群 28 例 (11.2%) であった (表 2.7.4- 35)。この傾向は海外の主要3試験と同様であった。

表 2.7.4- 35 GS-US-334-0133 試験: Grade 3 又は 4 の血液学的検査異常 (安全性解析対象集団)

Laboratory Parameter	GT 2/3 Placebo (N = 85)	GT 2/3 SOF+RBV 12 Weeks (N = 84)	GT 3 SOF+RBV 24 Weeks (N = 250)
Hemoglobin	85	84	250
Grade 3	1 (1.2%)	7 (8.3%)	28 (11.2%)
Lymphocytes	85	84	250
Grade 3	0	1 (1.2%)	5 (2.0%)
Neutrophils	85	84	250
Grade 3	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
Platelets	84	84	250
Grade 3	0	0	3 (1.2%)

Source: Appendix 2, Table 31 and Listing 16

Source: 第 5.3.5.1.4 項 GS-US-334-0133 Synoptic CSR Table 8 modified

3.1.4 ヘモグロビン

3.1.4.1 国内第3相臨床試験 [GS-US-334-0118 試験 (第5.3.5.2.1項)]

ベースライン後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった被験者は 17 例 (12.1%) であった。投与終了 4 週後に 10 g/dL 未満となった被験者番号 [REDACTED] を除いて、全例投与中にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった [表 2.7.4- 36、第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 20.1]。このうち 1 例 (0.7%) は 8.5 g/dL 未満になった (被験者番号 [REDACTED])。輸血やエリスロポエチンが必要となった被験者は認められなかった。

RBV の投与によるヘモグロビン減少が生じること、高齢者でよりその影響があることが知られているので、年齢別にベースラインからのヘモグロビンの変化量解析を実施した [2、16、17、18、19]。予想どおり、65 歳以上の被験者はベースラインからのヘモグロビン変化量の中央値 (最大変化量-1.9 g/dL) が 65 歳未満の被験者 (最大変化量-1.3 g/dL) よりも大きかった [第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Figure 11-4 及び第 15.1 章 Table 31.6]。しかし

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

本試験で RBV 投与を中止した被験者はなく、いずれの貧血も RBV の添付文書に従って、管理された。

表 2.7.4- 36 GS-US-334-0118 試験: ベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又は 8.5 g/dL 未満となった被験者 (安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks		Total (N = 140)
	Age < 65 yrs (N = 108)	Age ≥ 65 yrs (N = 32)	
Number (%) of Subjects with Any Postbaseline Hemoglobin Value	108 (100.0%)	32 (100.0%)	140 (100.0%)
Number (%) of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 10 g/dL	9 (8.3%)	8 (25.0%)	17 (12.1%)
Number (%) of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 8.5 g/dL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

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

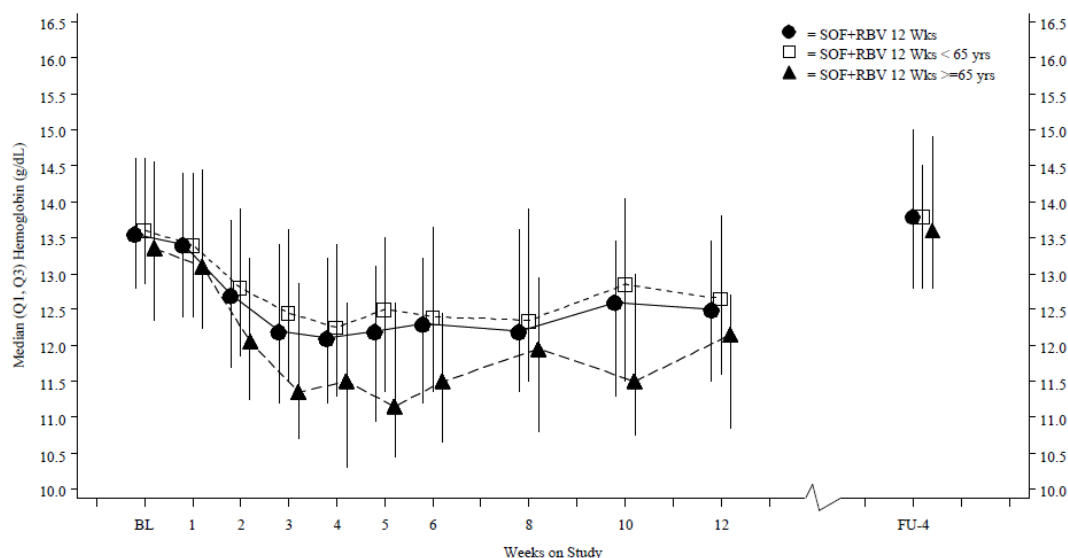
Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-hgb.sas v9.2 13NOV2014:09:36

Source: Section 15.1, Table 31.7

Source: GS-US-334-0118 CSR Table 11-11

ヘモグロビン減少は投与期間をとおして認められ、ベースラインから Week 12 までの各来院日での変化量の中央値は-1.4~-0.3 g/dL の範囲であった。ベースラインからの変化量の中央値が最も大きかったのは Week 4、5 及び 6 であった。ヘモグロビン (中央値) は治験薬投与終了 4 週以内にベースライン値へ回復した (図 2.7.4- 1)。

2.7.4 臨床的安全性 ソバルディ®錠 400 mg



SOF+RBV 12 Wks (n=):
SOF+RBV 12 Wks < 65 yrs (n=):
SOF+RBV 12 Wks ≥ 65 yrs (n=):

140
108
32

140
108
32

140
108
32

140
108
32

140
108
32

140
108
32

136
104
32

Note: Baseline value is the last available value on or prior to the first dose date of any study drug.

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

Note: Offsets have been applied to different groups, since curve are overlapping.

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-lab.sas v9.2 Output file: g-lab-hgb.out 13NOV2014:09:36

Source: Section 15.1, Figure 5.6

Source: GS-US-334-0118 CSR Figure 11-4

図 2.7.4- 1 GS-US-334-0118 試験: ヘモグロビン中央値 (Q1, Q3) (安全性解析対象集団)

3.1.4.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

RBV の用量減量の理由として最も多かったものは貧血であった。RBV の用量減量のガイダンスは、RBV の添付文書に基づいて、各試験の治験実施計画書に定めた [6、7]。いずれかのベースライン後来院時に、ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満 (治験実施計画書で RBV の用量減量が推奨されるレベル) 及び 8.5 g/dL 未満 (治験実施計画書で RBV の投与中止が推奨されるレベル) であった被験者数を第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 16 に要約した。全ての第 3 相臨床試験を通じて、造血成長因子の使用は禁じられていたことに注目すべきである。

海外試験の主要安全性解析対象集団のヘモグロビンの絶対値及びベースラインからの変化量の要約を第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.4 に示す。

上述の通り、かつ RBV 療法に関連して溶血性貧血が予測されることと一致して、12 週間の SOF+RBV 投与群 (9.1%、563 例中 51 例) 及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (11.2%、98 例中 11 例) の Grade 3 の血液学的臨床検査値異常のうち、最も多く報告されたものはヘモグロビン減少であった (表 2.7.4- 34)。12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群では、Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。

ベースライン後にヘモグロビン値が1回以上10 g/dL未満になった被験者の割合は、12週間のSOF+RBV投与群（8.5%、48例）と、16週間のSOF+RBV投与群（5.1%、5例）とで同程度であった（第5.3.5.3.2項ISS、Table 16）。ベースライン後にヘモグロビン値が1回以上8.5 g/dL未満になった被験者は、12週間のSOF+RBV投与群ではほとんどなく（0.9%、5例）、16週間のSOF+RBV投与群ではみられなかった。

12週間のSOF+RBV投与群と16週間のSOF+RBV投与群では、ヘモグロビンの中央値はWeek 4まで大きく減少したが、ベースラインからWeek 4までの変化量の中央値は、12週間のSOF+RBV投与群（-1.8 g/dL）と16週間のSOF+RBV投与群（-1.7 g/dL）とで同程度であった（図2.7.4-2）（第5.3.5.3.2項ISS、Table 15.4）。その後、両SOF+RBV投与群のヘモグロビン値は、残りの治療期間を通じて一定であり、各群のベースラインからWeek 12までの最大変化量の中央値は-2.1 g/dLであった。双方のSOF+RBV投与群共に、ヘモグロビンの中央値は、投与終了後4週来院時にほぼベースライン値まで回復していた。

RBV非投与下では、プラセボ群にGrade 3の臨床検査値異常としてヘモグロビン減少は報告されず、ベースライン後のヘモグロビン値が10 g/dL未満の被験者はなかった（表2.7.4-34）（第5.3.5.3.2項ISS、Table 16）。プラセボ群のヘモグロビンの中央値に、意味のある変化は観察されなかった（図2.7.4-2）。

Peg-IFN+RBV投与群で、Grade 4の臨床検査値異常としてヘモグロビン減少が発現した被験者はなく、Grade 3の臨床検査値異常としてヘモグロビン減少が発現した患者は9.9%（24例）であった（表2.7.4-34）。ベースライン後にヘモグロビン値が1回以上10 g/dL未満になった被験者は、35例（14.5%）であった（第5.3.5.3.2項ISS、Table 16）。ベースライン後にヘモグロビン値が1回以上8.5 g/dL未満になった被験者は、ほとんどいなかった（1.7%、4例）。Peg-IFN+RBV投与群で、ヘモグロビンの中央値はWeek 4まで著明に減少し、ベースラインからWeek 4までの変化量の中央値は-1.5 g/dLであった（図2.7.4-2）（第5.3.5.3.2項ISS、Table 15.4）。ヘモグロビン値は、残りの治療期間を通じて一定であり、ベースラインからWeek 12までの最大変化量の中央値は-2.1 g/dLであった。ヘモグロビンの中央値は、投与終了後4週来院時点でベースライン値に回復しつつあった。

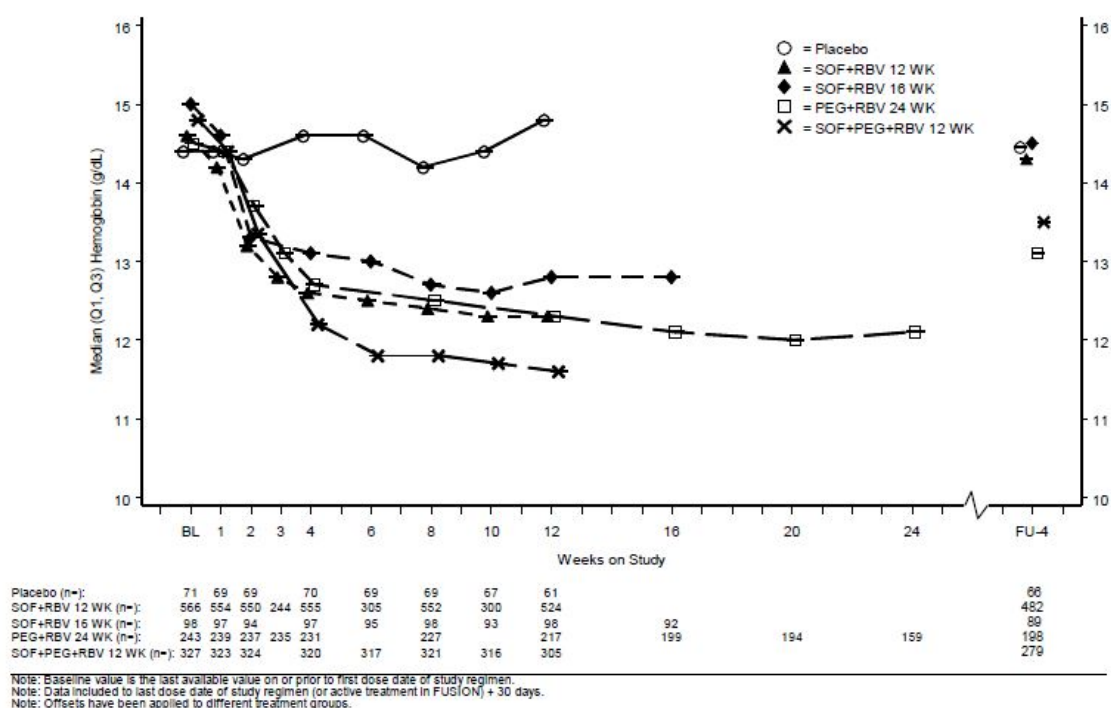
Peg-IFN+RBV療法ではRBV低用量投与（800 mg）が採用されていたのに対し、SOF+RBV投与群では体重に基づくRBV療法（1000 mg又は1200 mg）が採用されていたが、ベースライン後にヘモグロビン値が1回以上10 g/dL未満になった被験者の割合は、12週間のSOF+RBV投与群（8.5%、48例）及び16週間のSOF+RBV投与群（5.1%、5例）と比べて、Peg-IFN+RBV投与群（14.5%、35例）が最も高かった（第5.3.5.3.2項ISS、Table 16）。この観測された差は、Peg-IFNの作用が、Peg-IFN+RBV投与群でRBVを低用量（800 mg）とした有益な効果を相殺したことによって説明できると思われる。

Peg-IFN投与下では、RBV誘発性溶血に対する骨髄反応が弱まり、RBV関連の貧血が増悪する（すなわち、RBC数減少を補充するために生じる代償性網状赤血球増加症が減少する）。このことを裏付けるエビデンスは、網状赤血球濃度の中央値の変化量によって提供されている（第5.3.5.3.2項ISS、Figure 1.6）。12週間のSOF+RBV投与群及び16週間のSOF+RBV投与群では、ベースラインからWeek 4にわたり、網状赤血球濃度の中央値はヘモグロビン中央値の減少と並行

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

して増加した。ベースラインから Week 4 の網状赤血球濃度の変化量の中央値は、12 週間の SOF+RBV 投与群では $0.098 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、16 週間の SOF+RBV 投与群では $0.131 \times 10^6/\mu\text{L}$ であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.6）。Week 4 の Peg-IFN+RBV 投与群（ -1.5 g/dL ）のヘモグロビン減少量の中央値は、12 週間の SOF+RBV 投与群（ -1.8 g/dL ）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（ -1.7 g/dL ）と同程度であったこととは対照的に、Peg-IFN+RBV 投与群での網状赤血球濃度の中央値はわずかに増加したのみであった（ $0.033 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.4）。



Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Figure 1.4

* : GS US 334 0110 (NEUTRINO)試験 [今回の申請データバック時には含まれない] のデータを含む

図 2.7.4- 2 投与群別 Visit ごとのヘモグロビン中央値（海外の主要安全性解析対象集団*）

3.1.5 好中球

3.1.5.1 国内第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0118 試験（第 5.3.5.2.1 項）]

Grade 3 の好中球数減少が 1 例（0.7%、被験者番号 [REDACTED]）に認められた。本被験者はスクリーニング時の好中球数が Grade 2 であった [第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 18]。

ベースラインからの変化は臨床的に意味のあるものではなかった。

3.1.5.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で、好中球数減少（全 Grade）を発現した被験者はほとんどいなかった（それぞれ 3.0%、17 例及び 1.0%、1 例）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17）。Grade 4 の好中球数減少は、12 週間の SOF+RBV 投与群被験者では 1 例（0.2%）で報告されたが、16 週間の SOF+RBV 投与群では報告されなかった（表 2.7.4- 34）。12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で、Grade 3 の好中球数減少は報告されなかった。

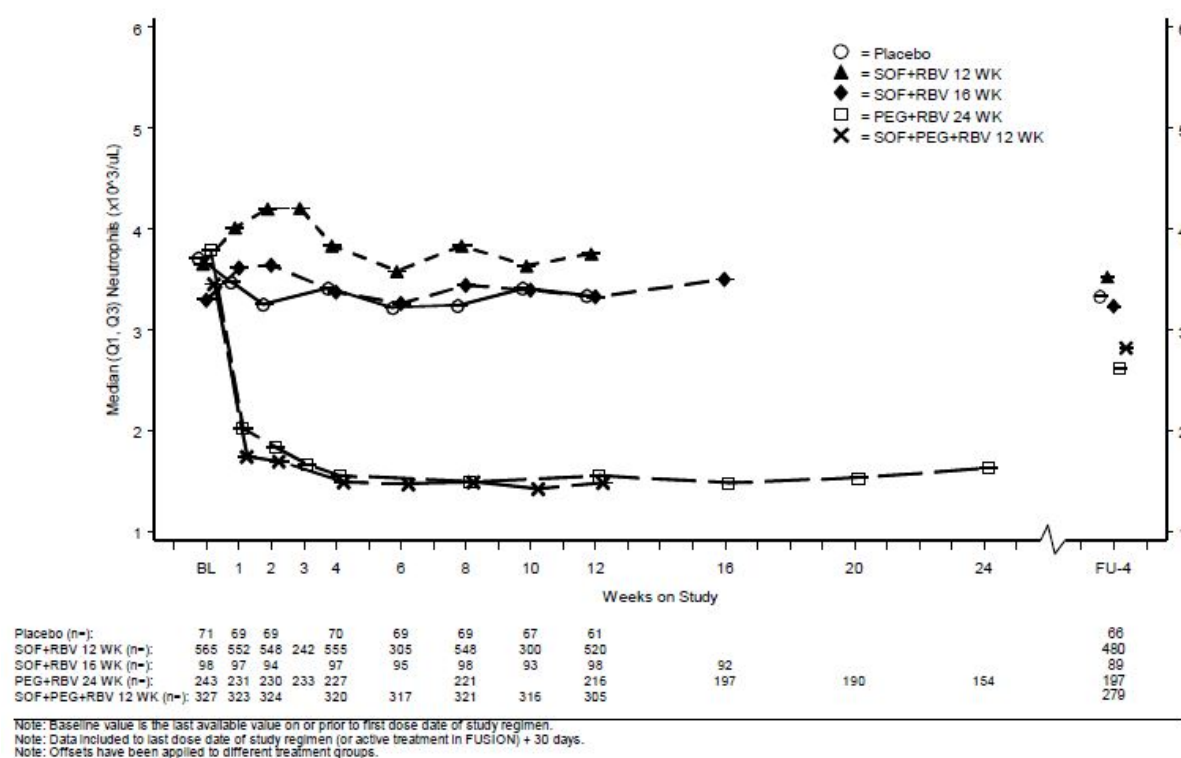
Week 1 及び Week 2 に、12 週間の SOF+RBV 投与群（ $0.35 \times 10^3/\mu\text{L}$ 及び $0.54 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（ $0.18 \times 10^3/\mu\text{L}$ 及び $0.43 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）のいずれにおいても、好中球数中央値のベースラインからの一過性の増加が認められた（図 2.7.4- 3）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.3）。これらの増加は、Week 4 までに正常値に回復したため、臨床的に重要であるとは判断されなかった。その後は、全投与期間中一定に留まった。本所見について明確に説明することはできないが、HIV ウイルス除去に関連する免疫調節性の事象によると考えられる。

プラセボ群被験者 1 例（1.4%）で Grade 3 の好中球数減少が生じた（表 2.7.4- 34）。プラセボ群の 5 例（7.0%）は、いずれかの Grade の好中球数減少を発現した（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17）。プラセボ療法において、Week 1 及び Week 2 に好中球数中央値のベースラインからの一過性の減少が認められ（Week 1 の変化量： $-0.10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 及び Week 2 の変化量： $-0.22 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、その後、好中球数は全投与期間中一定に留まった（図 2.7.4- 3）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.3）。

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群ではグレード分類した好中球異常の発現率は最も高く、好中球数中央値の変化量（減少量）は最も大きかった（図 2.7.4- 3）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.3 及び Table 17）。この変化は、Peg-IFN+RBV 療法に予測されていた骨髄抑制作用及び臨床検査値異常と一致していた [10、11]。Peg-IFN+RBV 投与群では、36 例（14.9%）に Grade 3 又は 4 の好中球数減少が生じた（表 2.7.4- 34）。好中球数中央値は Week 1 までに迅速に減少し、ベースラインからの変化量の中央値は $-1.75 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった（図 2.7.4- 3）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.3）。好中球数中央値はその後、全投与期間中一定に留まり、投与終了後 4 週の来院時にはベースライン値に回復しつつあった。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg



Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS Figure 1.3

* : GS US 334 0110 (NEUTRINO)試験 [今回の申請データパック時には含まれない] のデータを含む

図 2.7.4- 3 投与群別 Visit ごとの好中球数中央値（海外の主要安全性解析対象集団*）

3.1.6 血小板

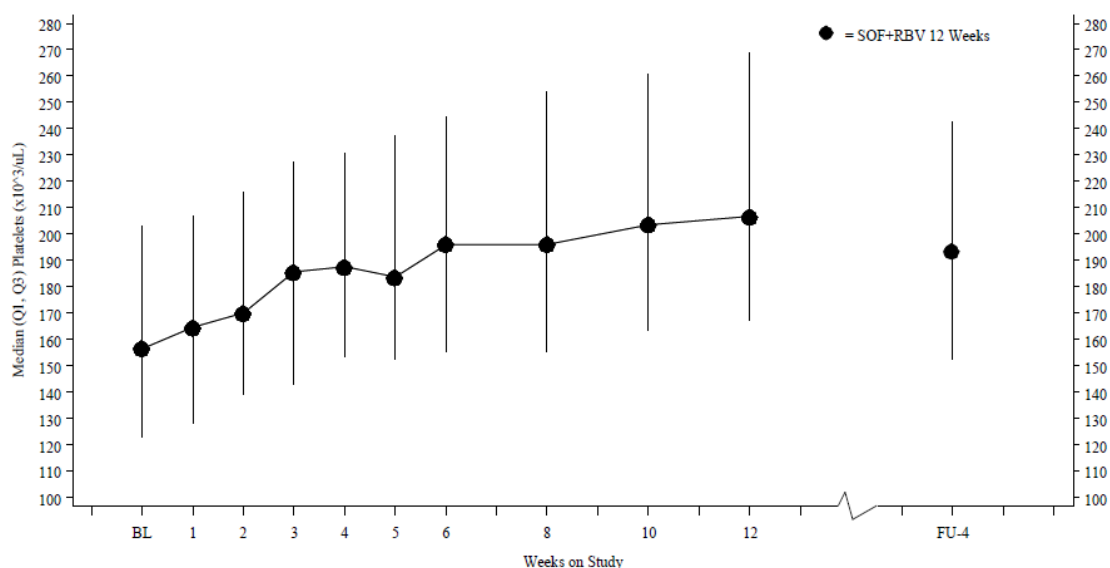
3.1.6.1 国内第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0118 試験（第 5.3.5.2.1 項）]

血小板数のベースラインからの増加が投与期間中に認められた。これは RBV の毒性プロファイルから予想されるものである。

血小板数の増加は投与期間をとおして認められ、ベースラインから Week 12 までの各来院日での変化量の中央値は $3 \sim 49 \times 10^3/\mu\text{L}$ の範囲であった。ベースラインからの最も大きな変化は Week 12 で認められた。血小板数の中央値は治験薬投与終了後 4 週時に減少しつつあった [図 2.7.4- 4、GS-US-334-0118 治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Section 15.1, Table 31.12]。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg



Note: Baseline value is the last available value on or prior to the first dose date of any study drug.
 Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
 Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-lab.sas v9.2 Output file: g-lab-plat.out 13NOV2014:09:36
 Source: Section 15.1, Figure 5.11
 Source: GS-US-334-0118CSR Figure 11-6

図 2.7.4- 4 GS-US-334-0118 試験: Visit ごとの血小板数中央値 (Q1, Q3)
 (安全性解析対象集団)

3.1.6.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

SOF+RBV 療法

12 週間の SOF+RBV 投与群又は 16 週間の SOF+RBV 投与群では、血小板数の Grade 4 の臨床検査値異常はみられなかった (表 2.7.4- 34)。血小板数の Grade 3 の臨床検査値異常は、12 週間の SOF+RBV 投与群では 2 例 (0.4%) でみられた。グレード分類された血小板数の臨床検査値異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (4.4%、25 例) 及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (5.1%、5 例) で低かった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17)。

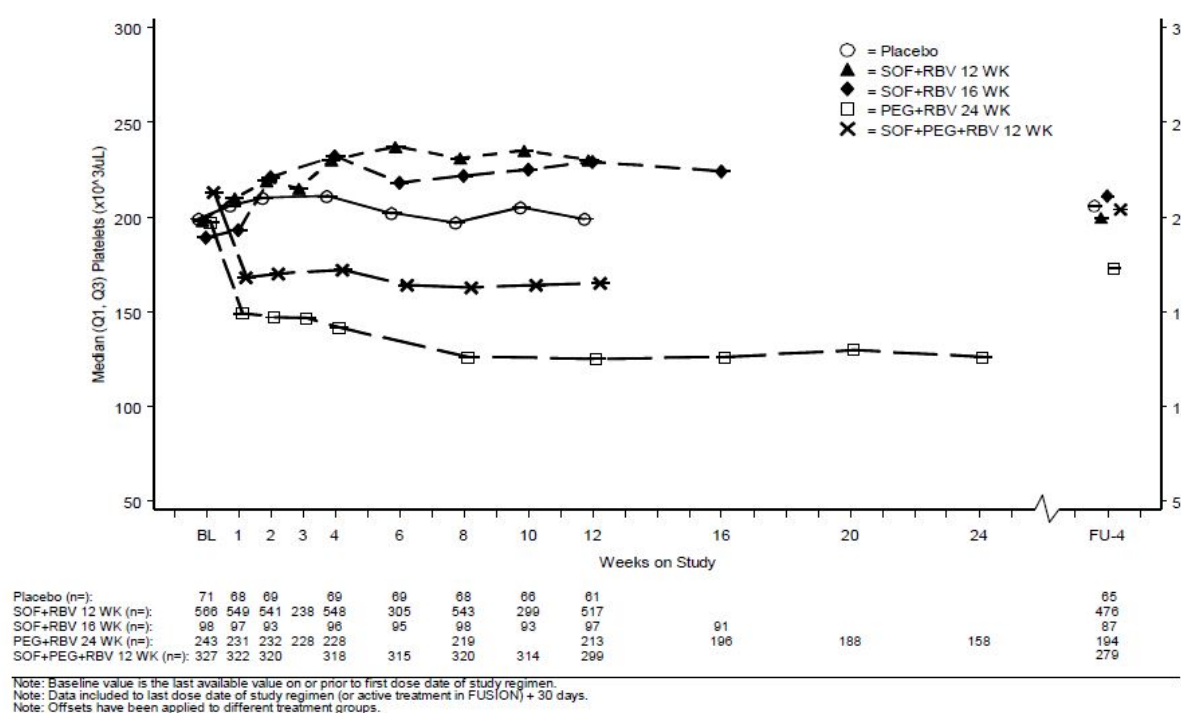
12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で、血小板数中央値は、投与開始から 4 週間でベースライン値から増加し、ベースラインから Week 4 までの変化量の中央値は、12 週間の SOF+RBV 投与群で $34 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、16 週間の SOF+RBV 投与群で $28 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった (図 2.7.4- 5) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.5)。血小板数の中央値は残りの投与期間中一定に留まり、投与終了後 4 週の来院時にはほぼベースライン値まで回復した。

プラセボ群の被験者 2 例 (2.8%) に、Grade 3 の血小板数減少が生じた。プラセボ群被験者 12 例 (16.9%) に、グレード分類された血小板数の異常が生じた。これは、根底にある HCV 感染の経過において生じる血小板数の変動を示唆していると考えられる (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17)。プラセボ群の血小板数の中央値は、投与期間中ほぼ一定であった (図 2.7.4- 5)。

Peg-IFN+RBV 投与群では、18 例（7.4%）に Grade 3 の血小板数異常が生じた。血小板数中央値は、投与開始から 1 週間で急速に低下し、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、 $-40 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった（図 2.7.4- 5）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.5）。血小板数の中央値は残りの投与期間中一定に留まり、投与終了後 4 週の来院時にはベースライン値に戻りつつあった。

グレード分類された血小板数異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（4.4%、25 例）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（5.1%、5 例）より、Peg-IFN+RBV 投与群（56.2%、136 例）で高かった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17）。可逆的な骨髄抑制は、Peg-IFN 療法に予測されていた有害作用であり、血小板数の変化は、Peg-IFN+RBV 療法に予測されていた血液学的臨床検査値異常と一致していた [10、11]。

SOF+RBV 投与群、Peg-IFN+RBV 投与群及びプラセボ群を比較すると、血小板数の増加は 12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群のみで生じているため、RBV 誘発性貧血への反応として、何らかの反応性血小板増加症が生じている可能性が示唆された（図 2.7.4- 5）[20]。Peg-IFN 療法による骨髄抑制作用により、Peg-IFN+RBV 投与群では反応性血小板増加症の発現は予測されなかった。



Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS Figure 1.5

* : GS US 334 0110 (NEUTRINO)試験 [今回の申請データパック時には含まれない] のデータを含む

図 2.7.4- 5 投与群別 Visit ごとの血小板数中央値（海外の主要安全性解析対象集団*）

3.2 生化学的パラメータ

3.2.1 日本人を対象とした試験

1) GS-US-334-0111 試験(第 5.3.3.1.1 項)

本試験では血液生化学検査で明確な臨床検査値異常は見られなかった。

2) GS-US-334-0118 試験(第 5.3.5.2.1 項)

表 2.7.4- 37 に Grade 3 の血液凝固系異常及び血液生化学検査異常を示す。Grade 4 の凝固系異常及び血液生化学検査異常は見られなかった。

本試験で比較的良好に見られた Grade 3 の血液生化学異常はグルコース上昇であり、3 例 (2.1%) で報告された。Grade 3 の血清グルコース上昇を示した被験者は全例が糖尿病の既往歴又は耐糖能異常 ($\text{HbA}_{1c} > 6.0\%$) があった (第 5.3.5.2.1 項, GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listings 5, 18 及び 19)。

その他の Grade 3 の血液生化学異常は一過性の総ビリルビン上昇 (0.7%、1 例) であった。RBV 誘発性の溶血に一致して、Grade 3 の総ビリルビン上昇が Week 1 に見られた (被験者番号 [REDACTED]) が、Week 1 をピークにビリルビン値は減少し、治験薬の投与を中断することはなかった (第 5.3.5.2.1 項, GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 6.1)。

その他、ナトリウム、カリウム、血清クレアチニン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、アルブミン及びリパーゼには目立った変化は見られなかった (第 5.3.5.2.1 項, GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listings 21.1 及び 21.2)。

表 2.7.4- 37 GS-US-334-0118 試験: Grade 3 の血液凝固系異常及び血液生化学検査異常
(安全性解析対象集団)

	SOF+RBV 12 Weeks (N = 140)
Grade 3 Serum Glucose (Hyperglycemia)	3 (2.1%)
Grade 3 Total Bilirubin (Hyperbilirubinemia)	1 (0.7%)

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: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-labtox.sas v9.2 Output file: t-labtox34.out 13NOV2014:09:37

Source: Section 15.1, Table 33

Source: GS-US-334-0118 CSR Table 11-12

3.2.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

全てのグレード分類された臨床検査値異常について、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17 にまとめる。

12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群の場合、最も多く報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は高血糖であった（12 週間の SOF+RBV 投与群：2.5%、14 例、16 週間の SOF+RBV 投与群：5.1%、5 例）（表 2.7.4- 38）。Grade 3 又は 4 の凝固に関する臨床検査値異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（0.4%、2 例）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（1.0%、1 例）で極めて低かった（1.0%以下）。

プラセボ群では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として、AST 増加が最も多く報告された（14.1%、10 例）。高血糖の発現率は、上述の SOF+RBV 投与群（5.6%、4 例）と同程度であった。

Peg-IFN+RBV 投与群で最も多く報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ALT 増加であった（3.7%、9 例）。被験者 1 例（0.4%）では、Grade 3 の凝固に関する臨床検査値異常（プロトロンビン時間）が報告された。

Grade 3 の ALT 及び AST 増加の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（ALT：0.2%、1 例、AST：0 例）、16 週間の SOF+RBV 投与群（ALT：2.0%、2 例、AST：0 例）及び Peg-IFN+RBV 投与群（ALT：3.7%、9 例、AST：1.2%、3 例）に比べ、プラセボ群（ALT：8.5%、6 例、AST：12.7%、9 例）で最も高く、実薬投与群ではウイルスが抑制されている事実と一致していた。プラセボ群被験者では、Grade 3 又は 4 の凝固に関する臨床検査値異常は報告されなかった。

表 2.7.4- 38 Grade 3 又は 4 の血液凝固系及び血液生化学検査異常
（海外の主要安全性解析対象集団）

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Parameter	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Coagulation				
APTT	69	549	98	235
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
INR	69	551	98	235
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (1.0%)	0
PT	69	551	98	235
Grade 3	0	2 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Grade 4	0	0	0	0
Chemistry				
ALT	71	563	98	242
Grade 3	6 (8.5%)	1 (0.2%)	2 (2.0%)	9 (3.7%)
Grade 4	0	0	0	0
AST	71	563	98	242
Grade 3	9 (12.7%)	0	0	3 (1.2%)

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Parameter	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
	GS-US-334-0107	P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Grade 4	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)
Albumin	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	1 (0.4%)
Grade 4	0	0	0	0
Creatine Kinase	N/A	254	N/A	242
Grade 3		3 (1.2%)		0
Grade 4		2 (0.8%)		1 (0.4%)
Creatinine	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Direct Bilirubin	6	172	39	29
Grade 3	0	0	0	1 (3.4%)
Grade 4	0	0	0	0
Lipase	71	562	98	242
Grade 3	1 (1.4%)	7 (1.2%)	0	3 (1.2%)
Grade 4	0	2 (0.4%)	0	2 (0.8%)
Serum Glucose (Hyperglycemia)	71	563	98	242
Grade 3	4 (5.6%)	13 (2.3%)	5 (5.1%)	4 (1.7%)
Grade 4	0	1 (0.2%)	0	0
Serum Glucose (Hypoglycemia)	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Serum Potassium (Hyperkalemia)	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Serum Potassium (Hypokalemia)	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Serum Sodium (Hypernatremia)	71	563	98	242
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	1 (0.4%)
Serum Sodium (Hyponatremia)	71	563	98	242

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

	Placebo 12 Weeks	SOF+RBV 12 Weeks	SOF+RBV 16 Weeks	Peg-IFN+RBV 24 Weeks
		P7977-1231 GS-US-334-0107 GS-US-334-0108	GS-US-334-0108	P7977-1231
Parameter	(N = 71)	(N = 566)	(N = 98)	(N = 243)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	1 (0.2%)	0	0
Total Bilirubin (Hyperbilirubinemia)	71	563	98	242
Grade 3	0	13 (2.3%)	2 (2.0%)	2 (0.8%)
Grade 4	0	0	0	0

Note: Subject safety managed using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, September 2011.

Note: Toxicity grade must increase at least one 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 study regimen (or active treatment in GS-US-334-0108) + 30 days.

Note: Direct bilirubin was measured only if total bilirubin was greater than the upper limit of normal.

Programming Details: .../version1/prog/t-labtox.sas v9.2 Output file: t-labtox34.out 18FEB2013:20:58

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 18.1

3.2.3 海外の進行中第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0133 試験 (VALENCE)]

(第 5.3.5.1.4 項)

GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験でウイルス学的再燃が認められた投与終了後 4 週の来院時に Grade 4 の ALT 上昇及び同時に Grade 3 の AST 上昇を示した被験者が 1 例見られた。SOF+RBV 24 週投与群の 2 例 (0.8%) に Grade 4 のリパーゼ上昇が、1 例は投与 6 週時、もう 1 例は投与 16 週時に見られた。両被験者ともにベースライン時のリパーゼが上昇しており、Grade 4 の上昇時にも膵炎の症状は見られなかった。また両被験者とも治験薬の休薬や減量することなく投与を継続し、試験を完了した。

3.2.4 アラニンアミノトランスフェラーゼ

3.2.4.1 国内第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0118 試験 (第 5.3.5.2.1 項)]

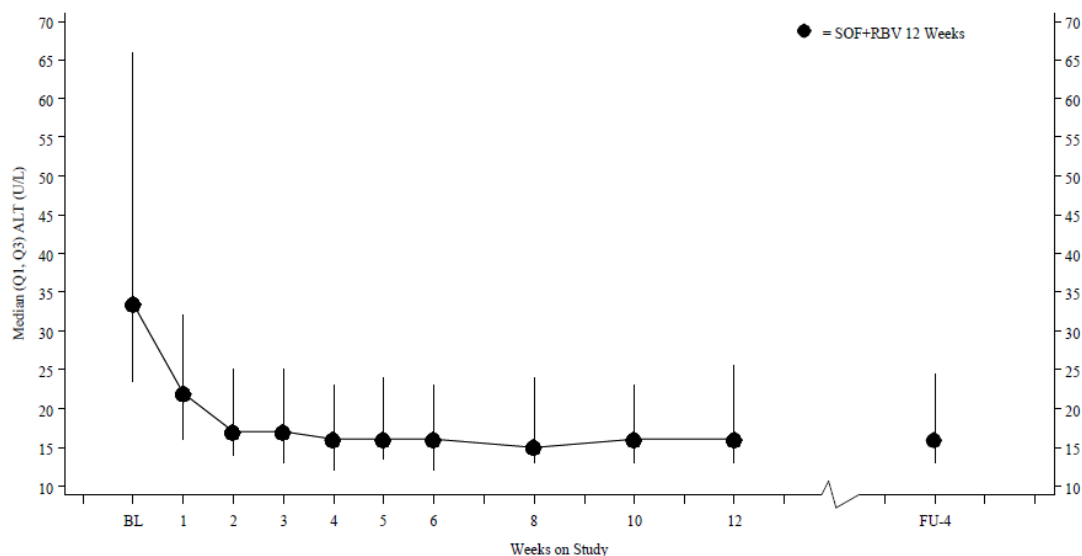
Grade 3 又は 4 の ALT 上昇は見られなかった (第 5.3.5.2.1 項、GS-US-334-0118 治験総括報告書 Section 15.1, Table 33)。

ALT の中央値 (Q1、Q3) を図 2.7.4-6 に示した。

ウイルス複製の抑制に一致して、ALT 中央値のベースラインからの減少が投与期間中及び投与終了 4 週後にも見られた。中央値の変化の範囲は -17 ~ -13 U/L であった。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg



Note: Baseline value is the last available value on or prior to the first dose date of any study drug.
 Note: Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
 Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-lab.sas v9.2 Output file: g-lab-alt.out 13NOV2014:09:36
 Source: Section 15.1, Figure 5.1
 Source: 第 5.3.5.2.1 項、GS-US-334-0118 CSR Figure 11-7

図 2.7.4- 6 GS-US-334-0118 試験: Visit ごとの ALT (U/L)中央値(Q1, Q3)
 (安全性解析対象集団)

3.2.4.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

組み入れ基準により、ALT が正常範囲上限 (ULN) の 10 倍以下であれば、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験への組み入れが認められた。ALT の血清中濃度低下は、ウイルス複製の抑制に伴い発現することが予測されていた。ALT 値の変化は、治療上の有益性に関する短期間の代理評価尺度のひとつとして認められている [21]。

12 週間の SOF+RBV 投与群又は 16 週間の SOF+RBV 投与群では、ALT の Grade 4 の臨床検査値異常は生じなかった (表 2.7.4- 38)。12 週間の SOF+RBV 投与群被験者の 1 例 (0.2%) に、Grade 3 の ALT 臨床検査値異常が生じた。ALT 臨床検査値異常 (グレード不問) の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (2.8%、16 例) でも、16 週間の SOF+RBV 投与群 (3.1%、3 例) でも低かった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17)。

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群では、ALT の中央値は投与開始後 4 週間で減少し、ベースラインから Week 4 までの変化量の中央値は、それぞれ $-49 \times \text{U/L}$ 、 $-51 \times \text{U/L}$ であった (図 2.7.4- 7) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.1)。その後、ALT の中央値は投与期間中及び投与終了後 4 週の来院時まで減少し続け、ベースラインからの減少量は、12 週間の SOF+RBV 投

与群で-40 U/L、16 週間の SOF+RBV 投与群で-32 U/L であった。

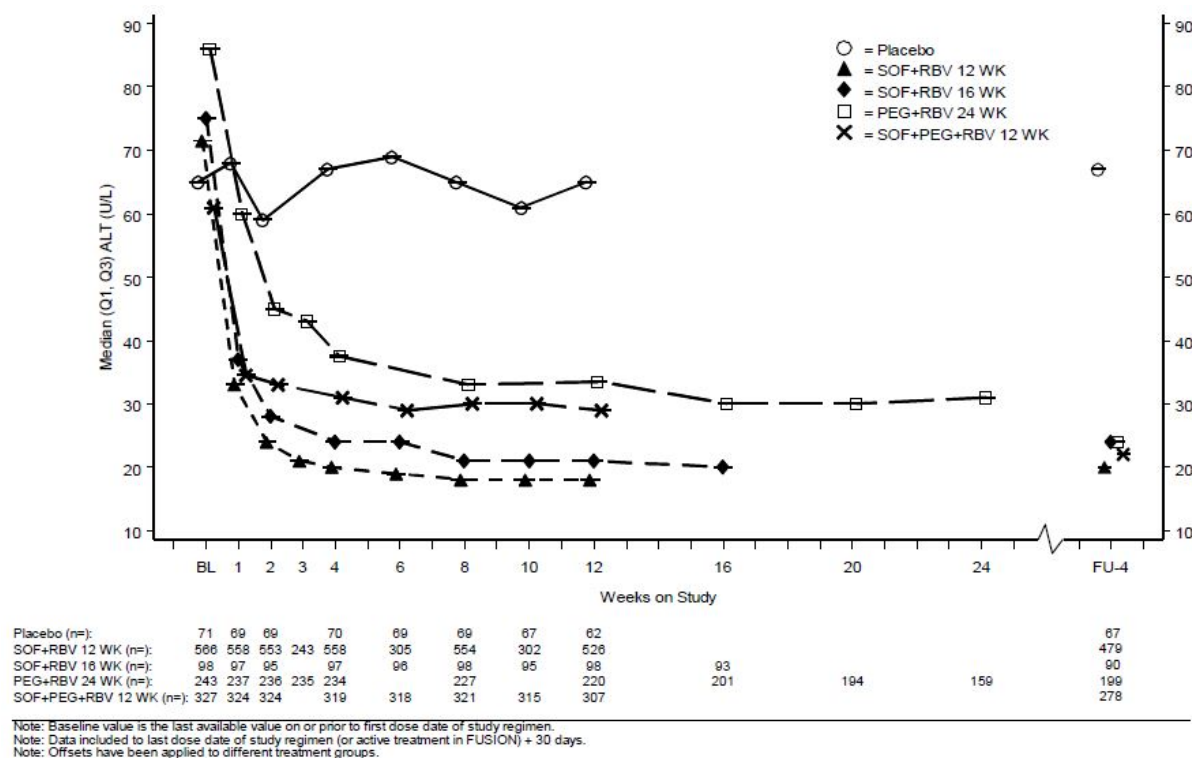
プラセボ投与群では、Grade 4 の ALT 臨床検査値異常が生じた被験者はなく、Grade 3 の ALT 臨床検査値異常が生じた被験者は 6 例 (8.5%) であった (表 2.7.4- 38)。プラセボ投与群被験者の ALT の中央値は、投与期間中比較的一定に留まった (図 2.7.4- 7)。プラセボ群では、投与終了後 4 週の来院時の ALT の中央値は 67 U/L であり、ベースラインからの顕著な変化はなく (-2 U/L)、プラセボ療法ではウイルスが抑制されていない事実と一致していた (第 2.7.3.2.3.3 項)。

Peg-IFN+RBV 投与群では、Grade 4 の ALT 臨床検査値異常が生じた被験者はなく、Grade 3 の ALT 臨床検査値異常が生じた被験者は 9 例 (3.7%) であった (表 2.7.4- 38)。Peg-IFN+RBV 投与群では、ALT の中央値は投与開始後 4 週間で減少し、ベースラインから Week 4 までの変化量の中央値は-34 U/L であった (図 2.7.4- 7) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.1)。ALT の中央値は投与期間中及び投与終了後 4 週の来院時まで減少し続け、ベースラインからの減少量は-51 U/L であった。

グレード分類された ALT 異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群 (2.8%、16 例)、16 週間の SOF+RBV 投与群 (3.1%、3 例) 及び Peg-IFN+RBV 投与群 (10.7%、26 例) に比べ、プラセボ群 (33.8%、24 例) で高かった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17)。このような差が生じたことから、実薬投与を受けていない又はウイルスが抑制されていないプラセボ群の HCV 感染患者では、ALT の変動が自然経過として生じた可能性が示唆された。

ALT の中央値の減少は、Peg-IFN+RBV 投与群に比べ、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で迅速かつ顕著であった (図 2.7.4- 7)。P7977-1231 試験は、12 週間の SOF+RBV 療法と Peg-IFN+RBV 療法とを直接比較した唯一の試験である。同試験の各投与時点で ALT 値が正常 (すなわち、ALT が ULN 以下) な被験者の割合は、Peg-IFN+RBV 投与群より 12 週間の SOF+RBV 投与群で大きかった (第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 試験 11.7.2 項)。

2.7.4 臨床的安全性 ソバルディ®錠 400 mg



Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS Figure 1.1

* : GS US 334 0110 (NEUTRINO)試験 [今回の申請データパック時には含まれない] のデータを含む

図 2.7.4- 7 投与群別 Visit ごとの ALT 中央値（海外の主要安全性解析対象集団*）

3.2.5 総ビリルビン

一過性のビリルビン増加（高ビリルビン血症）は、RBV 誘発性溶血と一致している [6、7]。

3.2.5.1 国内第 3 相臨床試験 [GS-US-334-0118 試験（第 5.3.5.2.1 項）]

Grade 3 の総ビリルビン上昇が 1 例に見られた（被験者番号 [REDACTED]、第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 18）。RBV 誘発性の溶血に一致して、Grade 3 の総ビリルビン上昇は Week 1 でピークとなり、その後減少した。Grade 4 の総ビリルビン上昇及び黄疸は本試験で見られなかった（第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 治験総括報告書 Appendix 16.2, Listing 10）。

総ビリルビンの中央値（Q1、Q3）を visit ごとに図 2.7.4- 8 に示す。

総ビリルビン中央値のベースラインからの上昇は Week 1 及び Week 2 にピークが見られ、Week 3 までにベースライン値に向かって減少し始めた。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

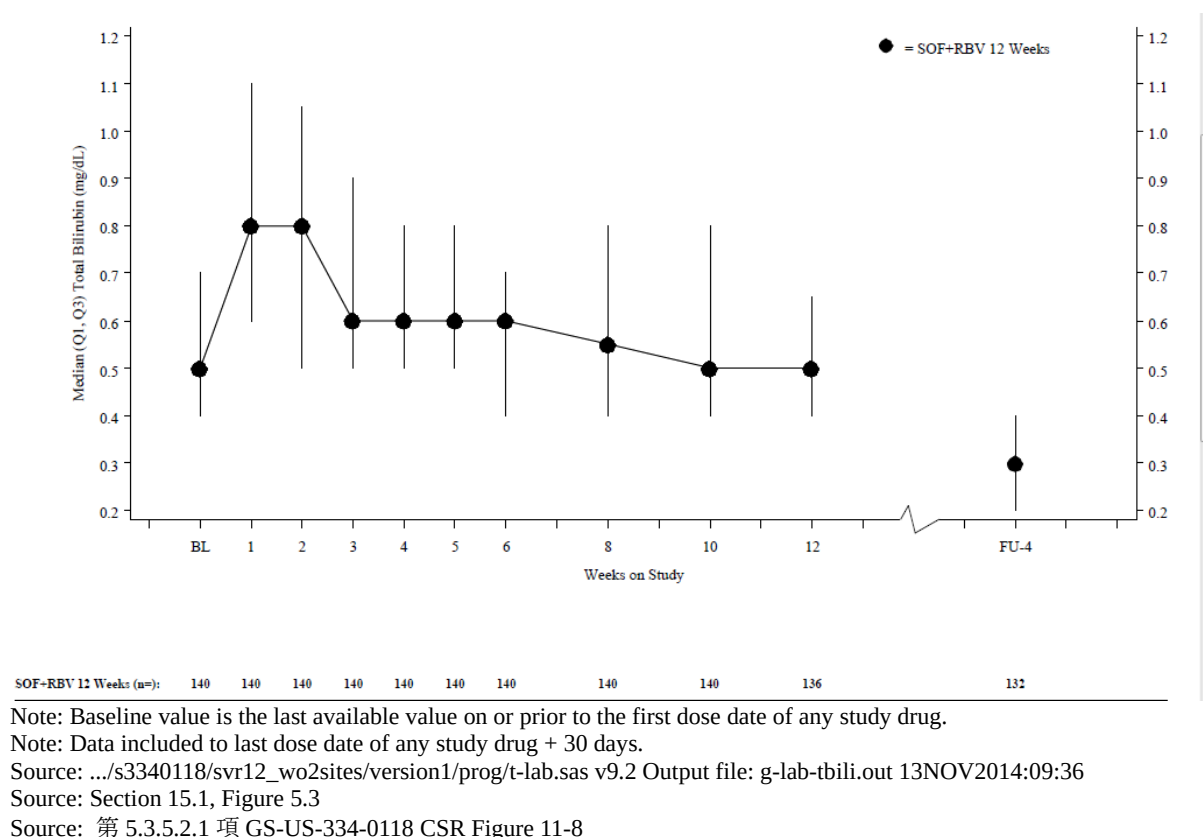


図 2.7.4- 8 GS-US-334-0118 試験：Visit ごとの総ビリルビン中央値（Q1、Q3）
（安全性解析対象集団）

3.2.5.2 海外試験の主要安全性解析対象集団

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の被験者では、Grade 4 の総ビリルビン臨床検査値異常はみられなかった（表 2.7.4- 38）。Grade 3 の総ビリルビン臨床検査値異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群（2.3%、13 例）及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（2.0%、2 例）で低かった。

SOF+RBV 療法の両群において、総ビリルビンの中央値にベースラインからの増加が認められ、ピークに達したのは 12 週間の SOF+RBV 投与群では Week 1（ベースラインからの変化量：0.4 mg/dL）、16 週間の SOF+RBV 投与群では Week 2（ベースラインからの変化量：0.4 mg/dL）であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.2）。その後、総ビリルビンの中央値は減少し、試験療法終了までにベースライン値近傍に回復した（図 2.7.4- 9）。

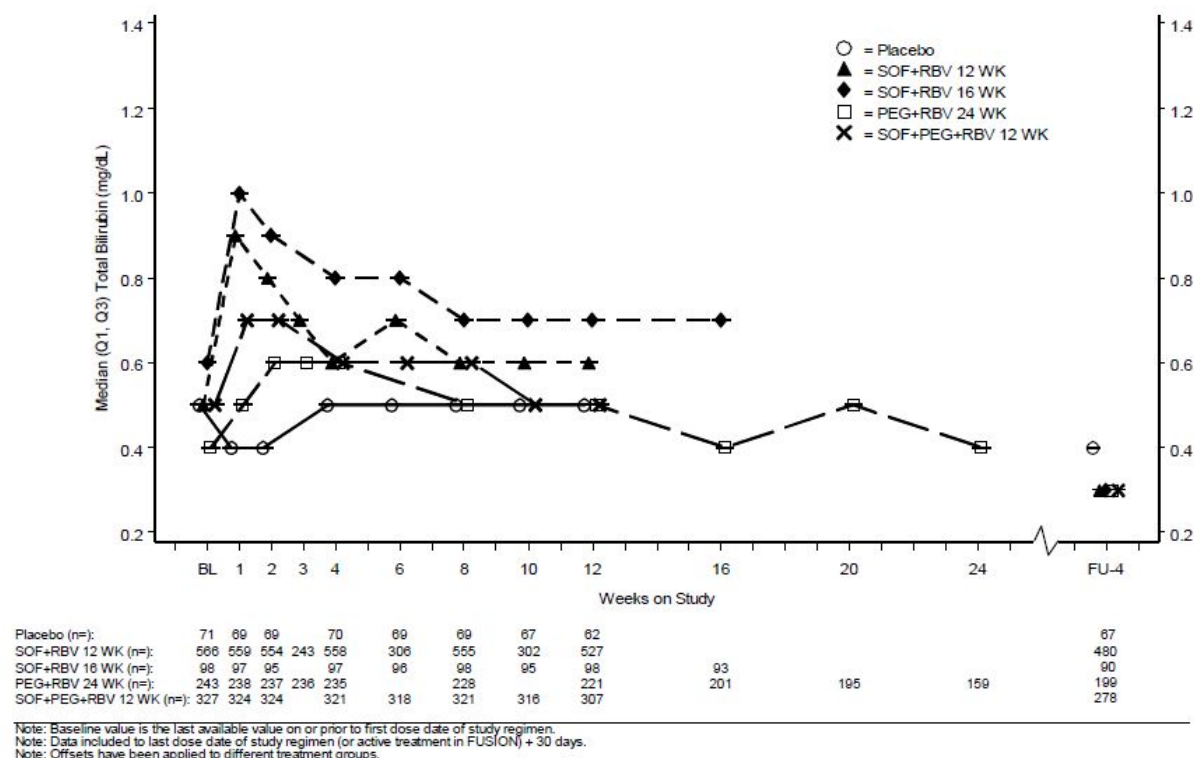
プラセボ投与群の被験者では、Grade 3 又は 4 の総ビリルビン臨床検査値異常は生じなかった（表 2.7.4- 38）。グレード分類された総ビリルビン異常の発現率は、プラセボ群で最も低かった（5.6%、4 例）。この事実は、他の群で RBV 誘発性溶血により高ビリルビン血症が生じた機序と一致していた。プラセボ群では、総ビリルビンの中央値に意味のある変化は観察されなかった（図 2.7.4- 9）。

Peg-IFN+RBV 投与群では、Grade 4 の総ビリルビン臨床検査値異常が生じた被験者はなく、

Grade 3 の総ビリルビン臨床検査値異常が発現した被験者は 2 例 (0.8%) であった (表 2.7.4- 38)。Peg-IFN+RBV 投与群では、総ビリルビンの中央値にベースラインからの増加が認められ、投与期間中のベースラインからの断続的な最大変化量は 0.1 mg/dL であった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.2)。その後、総ビリルビンの中央値は減少し、試験療法来院終了時点 (Week 24) では、ベースライン値に回復していた (図 2.7.4- 9)。

SOF 含有群と Peg-IFN+RBV 投与群の高ビリルビン血症は、RBV 誘発性溶血と一致していた (本項 2.1.5.2 章)。投与後 12 週間までのヘモグロビン減少量が、SOF+RBV 投与群と Peg-IFN+RBV 投与群とで類似していたことから、ビリルビン増加量も同程度であったと予測される。しかし、グレード分類された総ビリルビン異常の総発現率は、Peg-IFN+RBV 投与群 (11.2%、27 例) に比べ、12 週間の SOF+RBV 投与群 (29.6%、167 例) 及び 16 週間の SOF+RBV 投与群 (37.8%、37 例) のほうが高かった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 17)。この差は、異なる 2 つの療法では貧血の原因となる機序が異なることにより説明できる。SOF+RBV 療法では、貧血は RBV 誘発性溶血により生じた。Peg-IFN+RBV 療法では、RBV 誘発性溶血と同時に、Peg-IFN の骨髄抑制作用も貧血の原因となった。体重に基づく用量の RBV (1000 mg 又は 1200 mg) を投与する SOF+RBV 投与群に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群では RBV が低用量であったため (800 mg)、溶血の発現率は低かった。これは、SOF+RBV 投与群に比べ、Peg-IFN+RBV 投与群で網状赤血球濃度が低かったことから裏付けられる (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 15.6)。Peg-IFN 関連の骨髄抑制がヘモグロビン濃度低下の一因であるにも関わらず、Peg-IFN+RBV 投与群では溶血の発現率が低かったため、高ビリルビン血症の発現率も低かった。

2.7.4 臨床的安全性 ソバルディ®錠 400 mg



Source: m5.3.5.3, ISS, Figure 1.2

* : GS US 334 0110 (NEUTRINO)試験 [今回の申請データパック時には含まれない] のデータを含む

図 2.7.4- 9 海外主要 3 試験における Visit ごとの投与群別総ビリルビン中央値
(海外試験の主要安全性解析対象集団*)

3.3 治療中の肝機能関連の異常

HCV 感染患者では、肝臓の基礎疾患、Peg-IFN 関連の肝毒性、RBV 関連の溶血、薬物性肝障害又はその他の原因により、治療中に肝機能関連の臨床検査値（ビリルビン、ALT、AST など）の上昇が生じることがある。ギリアド社が治験依頼者である全ての第 2 相及び第 3 相臨床試験では、以下に定義された肝機能関連の異常の基準 3 項目のうち、1 項目以上に適合した被験者の解析を実施した。

- 基準 1 : AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが 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

今回の申請に組み入れたギリアド社が治験依頼者である全ての第 2 相及び第 3 相臨床試験に関し、説明をモジュール 5.3.5.3 に提示し、安全性集団別に表 2.7.4- 39 にまとめる。

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 39 肝機能検査異常を示した被験者

		Criterion 1: AST/ALT > 3 × ULN and Total Bilirubin > 2 × ULN	Criterion 2: ALT > 5 × ULN	Criterion 3: Total Bilirubin > 2 × ULN
Primary Safety Population	Placebo (N = 71)	0/71	9/71 (12.7%)	0/71
	SOF+RBV ^a (N = 664)	1/659 (0.2%)	1/659 (0.2%)	35/659 (5.3%)
	Peg-IFN+RBV (N = 243)	0/242	15/242 (6.2%)	3/242 (1.2%)
Secondary Safety Population	P7977-0523 (N = 120)	0/120	1/120 (0.8%)	2/120 (1.7%)
	P2938-0721 (N = 50)	0/50	0/50	1/50 (2.0%)
	P7977-0221 (N = 63)	0/63	2/63 (3.2%)	0/63
	P7977-0422 (N = 146)	0/146	0/146	4/146 (2.7%)
	P7977-0724 (N = 332) ^b	2/332 (0.6%)	6/332 (1.8%)	7/332 (2.1%)
Special HCV Population	GS-US-334-0123 (N = 31)	0/31	1/31 (3.2%)	1/31 (3.2%)
	P7977-2025 (N = 61)	0/61	0/61	7/61 (11.5%)

a 12 and 16 week groups combined

b Subject ██████ experienced Criteria 1–3 concurrently and Subject ██████ experienced Criteria 1 and 3 concurrently

Source: 第 5.3.5.3.2 項 ISS、, Table 20; Table 2, Table 3 and Appendix 8.3.2

溶血性貧血は、RBV 投与で予測される有害な作用であり、RBC 溶血及びヘムからビリルビンへの変換により、高ビリルビン血症に至る [6、7]。

海外試験の主要安全性解析対象集団内の 12 週間の SOF+ RBV 投与群では、治療中の肝機能関連の異常の大部分が、基準 3（総ビリルビンが ULN の 2 倍超、5.5%、31 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 20）。多くの場合、総ビリルビン増加は単発性かつ一過性であり、1～2 回の来院時に生じ、主として Week 1 又は 2 の来院時に生じた（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 10）。その他の生化学的肝パラメータ（ALT、AST 及びアルカリホスファターゼ及び直接ビリルビン）は、概して正常範囲内（又は Grade 1 以下）であった。これらの 31 例に生じた全事象は、RBV 関連の溶血性貧血と一致していると思われた。被験者 1 例（0.2%）に、基準 1 の治療中の肝機能関連の異常が生じた。本被験者（2493-1426）では、Day 57 に基準 1 の治療中の肝機能関連の異常が生じた〔（AST が ULN の 3.1 倍（110 U/L）及び総ビリルビンが ULN の 2.2 倍超（2.6 mg/dL、ULN の 2.2 倍）〕。ALT 及びアルカリホスファターゼの値は、ULN の 2 倍未満まで上昇し、直接ビリルビンは ULN の 1.5 倍へとわずかに上昇した。Day 57 以降、AST 増加は投与終了まで持続し（範囲：ULN の 3.1～3.3 倍）、総ビリルビン上昇は、軽度（すなわち、ULN の 2 倍未満）ではあるが、Day 86 まで持続した（範囲：2.0～2.6 mg/dL）。黄疸などの肝疾患の兆候又は症状は、報告されなかった。

同様に、16 週間の SOF+RBV 投与群でも、治療中の肝機能関連の異常の大部分が基準 3（総ビリルビンが ULN の 2 倍超：4.1%、4 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 20）。多くの場合（3 例）、総ビリルビン増加は単発性かつ一過性であり、1～2 回の来院時に生じた（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 10）。4 事象は全て、RBV 関連の溶血性貧血と一致していると思われた。1 例のみに、基準

2 の治療中の肝機能関連の異常 (ALT が ULN の 5 倍超) が生じた。同被験者 (0530-1419) の Day 10 の ALT 値は ULN の 7.6 倍 (328 U/L) であったが、ベースラインの ALT 値も ULN の 5 倍を超えていた (308 U/L)。また、AST も ULN の 4.6 倍 (164 U/L) まで上昇し、アルカリホスファターゼと総ビリルビンは正常範囲内であった。ALT と AST は経時的な減少を続け、Day 58 までにはいずれも正常範囲内に回復した。

プラセボ群では、治療中の肝機能関連の異常は全て基準 2 であった (ALT が ULN の 5 倍超: 12.7%、9 例) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 20)。全 9 例ともベースラインの ALT 値は ULN の 4 倍を超えており、ベースライン後の ALT も少なくとも 1 回は ULN の 5 倍を超え、試験期間中の残りの来院時の ALT も ULN の 3 倍を超えていた (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Listing 10)。また、AST も、全来院時に同様に上昇した。ALT 及び AST の変動は、実薬投与を受けていない又はウイルスが抑制されていない被験者では予測されていた。血清 ALT 減少は、ウイルス複製の抑制に伴い発現することが予測されていた。ALT 値の変化は、治療上の有益性に関する短期間の代理評価尺度のひとつとして容認された [22、21]。

Peg-IFN+RBV 投与群でも、治療中の肝機能関連の異常の大部分は基準 2 であった (ALT が ULN の 5 倍超: 6.2%、15 例) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 20)。説明に示された通り、2 例 (1008-310103 及び 1218-310624) の ALT 増加は、Grade 3 の有害事象として報告された。また、両被験者は、治験実施計画書に規定された中止基準を満たしていたため (すなわち、ALT 又は AST 増加がベースライン値又は最低値の 5 倍を超えていることが確認されている)、Peg-IFN+RBV 投与を中止した。ALT 増加は、Peg-IFN 療法に予測された臨床検査値異常であった。Peg-IFN の添付文書には、ALT 増加をモニタリングし、Peg-IFN 投与を減量又は中止するよう、ガイダンスが示されている [10]。被験者 3 例に基準 3 の治療中の肝機能関連の異常 (総ビリルビンが ULN の 2 倍超) が生じ、2 例の単発性のビリルビン増加は、RBV 関連の溶血性貧血と一致していると思われた。被験者 1 例 (1071-310383) で、総ビリルビン値が Day 15 には ULN の 4.2 倍 (5.0 mg/dL)、Day 22 には ULN の 2.8 倍 (3.4 mg/dL) と報告された。注目すべきは、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼは正常範囲内であり、Day 22 には直接ビリルビンがわずかに増加した (ULN の 1.67 倍、0.5 mg/dL) ことである。Grade 2 の黄疸の臨床症状 (Day 18~32) に加え、Grade 2 の有害事象として、総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が報告された (血中非結合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加)。総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加により、Peg-IFN+RBV 投与は中断された。臨床検査用検体採取のための静脈穿刺不良により、治験責任医師は Day 32 に Peg-IFN+RB 投与を中止した。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

日本人を対象とした試験で血圧、脈拍に明らかなベースラインからの変化は見られなかったの
で、本項は海外の主要安全性解析対象集団の結果に基づいて述べる。

4.1.1 血圧

主要及び副次安全性解析対象集団において、SOF+RBV 投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血
圧の平均値と中央値は、一定を維持した。

海外試験の主要安全性解析対象集団において、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び
GS-US-334-0108 試験のいずれの治療群でも、臨床的に意味のある収縮期血圧及び拡張期血圧の変
化は認められなかった。投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値のベースラインからの
最大変化量は同等であり、P7977-1231 試験の 12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ-1 mm Hg、
GS-US-334-0107 試験の 12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ-3 mm Hg、GS-US-334-0108 試験
の 12 週間及び 16 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ-2 mm Hg 及び-3 mm Hg であった（第
5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 38.1 及び 38.2；第 5.3.5.1.2 項
GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.1 及び 35.2；第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108
治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.1 及び 35.2）。

GS-US-334-0107 試験では、プラセボ投与群における投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧の
平均値の、ベースラインからの最大変化量はそれぞれ-6 mmHg 及び-2 mmHg であった（第 5.3.5.1.2
項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.1 及び 35.2）。P7977-1231 試験では、
Peg-IFN+RBV 投与群における投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の、ベースライン
からの最大変化量はそれぞれ-5 mmHg 及び-3 mmHg であった（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総
括報告書 第 15.1 項、Table 38.1 及び 38.2）。

第 3 相臨床試験の SOF+RBV、プラセボ及び Peg-IFN+RBV 投与群の全てにおいて、収縮期血圧
及び拡張期血圧の最大変化量は非常に類似していた。

4.1.2 心拍数

海外試験の主要安全性解析対象集団において、SOF+RBV 投与群の心拍数の平均値は全般的に
ベースラインからわずかに上昇し、投与終了後 4 週の時点でベースライン値に戻る傾向を示した。

海外試験の主要安全性解析対象集団において、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び
GS-US-334-0108 試験で臨床的に意味のある心拍数の変化は認められなかった。心拍数の平均値の
ベースラインからの最大変化量（増加）は、P7977-1231 試験の 12 週間の SOF+RBV 投与群（5 bpm）、
GS-US-334-0107 試験の 12 週間の SOF+RBV 投与群（3 bpm）、並びに GS-US-334-0108 試験の 12
週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群（それぞれ 5 bpm 及び 4 bpm）で同等で

あった（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 38.3；第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.3；第 5.3.5.1.3 項 GS-US-334-0108 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.3）。

GS-US-334-0107 試験では、プラセボ投与群の心拍数の平均値のベースラインからの最大変化量（増加）は 1 bpm であった（第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 35.3）。P7977-1231 試験では、24 週間の Peg-IFN+RBV 投与群の心拍数の平均値は投与期間中一定を維持した（ベースラインからの最大変化量 [増加] は 5 bpm）（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 11.8 項）。

第 3 相臨床試験の SOF+RBV、Peg-IFN+RBV 及びプラセボ投与群の全てにおいて、心拍数の最大変化量は非常に類似していた。

4.1.3 BMI

海外試験の主要安全性解析対象集団において、SOF+RBV 投与群の BMI の平均値のベースラインからの変動は全般的に非常に小さく、この変動は安全性解析対象集団の被験者の正常な体重の変化としても説明できるものであった。

海外試験の主要安全性解析対象集団では、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群において、Week 12 の時点で BMI の平均値の同様の低下がみられた（それぞれ -0.2 kg/m^2 ）（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 21）。Week 16 の時点で、16 週間の SOF+RBV 投与群に BMI の平均値の変化は認められなかった (0.0 kg/m^2)。投与終了後 4 週の時点で、12 週間の SOF+RBV 投与群の BMI の平均値にほとんど変化はみられなかった（ベースラインからの変化量は -0.2 kg/m^2 ）。GS-US-334-0108 試験では、16 週間の SOF+RBV 投与群については、投与終了後 4 週の来院時に BMI の評価を実施しなかった。

プラセボ投与群では、Week 12 に BMI の平均値のわずかな低下が認められた (-0.1 kg/m^2)（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 21）。BMI の平均値の変化量は Peg-IFN+RBV 投与群が最も多く、ベースラインからの変化量は Week 12 では -0.7 kg/m^2 、Week 24 では -1.3 kg/m^2 、投与終了後 4 週では -0.9 kg/m^2 であった。

4.2 心電図

治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）の SOF を用いて、QT/QTc 間隔を詳細に検討した試験（P7977-0613 試験）では、QTc 間隔に対する SOF 投与の影響は認められず、心電図パラメータや波形に関して臨床的に意味のある変化もなかった。第 2 相臨床試験と一部の第 3 相臨床試験（P7977-1231 試験）では、治験実施計画書で規定したスケジュールに従い 12 誘導心電図を測定した。

海外試験の主要安全性解析対象集団に関して、心電図は GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験のスクリーニング時にのみ測定した。P7977-1231 試験では、12 週間の

SOF+RBV 投与群及び Peg-IFN+RBV 投与群ともに、ベースライン時及び Week 12（投与終了時）に臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった（第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 36）。

4.2.1 QTc 間隔を検討した第 1 相臨床試験（P7977-0613 試験）

P7977-0613 試験は、第 1 相、単一施設、単回投与、ランダム化、盲検化、プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン）、4 投与期クロスオーバー試験であり、健康被験者 60 例の QT/QTc 間隔を測定することによって、SOF が心室再分極を遅延させるかどうかを明らかにすることを目的とした。この試験は、QT/QTc 間隔延長の評価に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインの勧告に従ってデザインされ、健康被験者を対象として治療用量（400 mg）及び治療用量を上回る用量（1200 mg）の SOF をそれぞれ単回投与し、ベースライン補正した QTc 間隔に対する SOF の影響を評価した。ホルター心電図による心臓電気生理検査を行った。この試験の詳細は第 2.7.2.2.9 項に記す。

SOF の用量の増加に伴い、SOF 及び代謝物の曝露量（AUC 及び C_{max} ）のほぼ用量比例的な増加が認められた。この試験で到達した濃度は、SOF の治療用量（400 mg）又は過量投与や薬物相互作用が生じた場合の治療用量を上回る用量（1200 mg）での曝露量を十分にカバーすると考えられた。

PK-PD 関係の解析の結果、心室再分極及び QTcF 間隔延長に対する SOF の影響は認められなかった。SOF の忍容性はおおむね良好であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、試験治療下で発現した有害事象又は臨床検査値異常のために試験を中止した被験者もなかった。潜在的な催不整脈作用を示すと思われる有害事象は発現しなかった。SOF 投与群とプラセボ投与群において最も多く報告された（2 例以上）有害事象は、接触性皮膚炎、インフルエンザ様疾患及び頭痛であった。モキシフロキサシン投与群において最も多く報告された（2 例以上）有害事象は、悪心及び接触性皮膚炎であった。これらの有害事象は全て一過性かつ軽度（Grade 1）であった。SOF 1200 mg の投与後に 2 例以上で報告された治験薬に関連した有害事象は頭痛のみであった（2 例 [3.4%]）。Grade 3 の臨床検査値異常として、リンパ球数減少及び好中球数減少がそれぞれ SOF 400 mg 投与群の 1 例（1.7%）で報告された。その他の臨床検査値異常は全て Grade 1 又は 2 であった。いずれかの Grade に該当する臨床検査値異常のうち、臨床徴候や臨床症状と関連のあるものはなかった。SOF の 2 用量の投与はいずれも、心電図のパラメータ及び波形の有意な変化を伴わなかった。

この試験の結果は、PK-PD 関係の解析又は安全性評価により、SOF が房室伝導に影響を及ぼさないことを示した。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

統計解析計画書に基づいてサブグループ解析を実施した（第 5.3.5.3.2 項 ISS SAP、2.3 項）。海外試験の主要安全性解析対象集団では、12 週間の SOF+RBV 投与群、16 週間の SOF+RBV 投与群のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が低く（それぞれ本項 2.1.3.2 章及び本項 2.1.4.2 章）、SOF 投与の影響に関する結論を導くことは不可能であるため、これらの解析結果についてはこれ以上記載しない。

このほか、特別な HCV 感染患者集団の 2 試験からの予備データを本項 5.1.4 章（HCV/HIV-1 重複感染患者を対象とした GS-US-334-0123 試験）及び本項 5.1.2.4 章（肝移植を待つ患者を対象とした P7977-2025 試験）に記載する。

5.1.1 人口統計学的特性

5.1.1.1 年齢

1) 国内第 3 相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）

被験者を 65 歳以上及び 65 歳未満に分類し、有害事象を解析したところ、高齢者での発現率が高かった（表 2.7.4- 40）。この発現率の差は、加齢による被験者背景に起因するものと考えられた。特に 65 歳以上の被験者の発現率が 65 歳未満と比べて高かったのは、全有害事象（81.3%、73.1%）、Grade 2 又は 3 の有害事象（21.9%、9.3%）、治験薬と関連のある有害事象（59.4%、38.9%）Grade 2 又は 3 の治験薬と関連のある有害事象（9.4%、2.8%）及び休薬又は用量変更に至った有害事象（37.5% vs 8.3%）であった。

65 歳以上の被験者の発現率が 65 歳未満と比べて 5%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（37.5%、28.7%）、貧血（28.1%、6.5%）、ヘモグロビン減少（15.6%、0.9%）、腹部不快感（15.6%、0）、そう痒症（12.5%、4.6%）高ビリルビン血症（9.4%、0.9%）、低カリウム血症（6.3%、0）であった（第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 総括報告書 Section 15.1, Table 16）。一方、65 歳未満の被験者の発現率が 65 歳以上と比べて 5%以上高かった有害事象は、悪心（6.5%、0）であった。

65 歳以上の被験者の発現率が 65 歳未満と比べて 5%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、貧血（28.1%、6.5%）、ヘモグロビン減少（12.5%、0.9%）、高ビリルビン血症（9.4%、0.9%）及び腹部不快感（9.4%、0）であった（第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118 総括報告書 Section 15.1, Table 17.1）。一方、65 歳未満の被験者の発現率が 65 歳以上と比べて 5%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、悪心（5.6%、0）であった。

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 40 GS-US-334-0118 試験：年齢別有害事象概要（安全性解析対象集団）

	SOF+RBV 12 Weeks Age < 65 yrs (N = 108)	SOF+RBV 12 Weeks Age ≥ 65 yrs (N = 32)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Adverse Event	79 (73.1%)	26 (81.3%)
Grade 3 Adverse Event	1 (0.9%)	2 (6.3%)
Grade 2 or 3 Adverse Event	10 (9.3%)	7 (21.9%)
Treatment-Related Adverse Event	42 (38.9%)	19 (59.4%)
Grade 3 Treatment-Related Adverse Event	0	2 (6.3%)
Grade 2 or 3 Treatment-Related Adverse Event	3 (2.8%)	3 (9.4%)
Serious Adverse Event	2 (1.9%)	0
Treatment-Related Serious Adverse Event	1 (0.9%)	0
Adverse Event Leading to Permanent Discontinuation from Any Study Drug	0	0
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	9 (8.3%)	12 (37.5%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF	1 (0.9%)	0
Death	0	0

Note: No Grade 4 AEs or Labs were reported during study GS-US-334-0118.

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 each subcategory in the safety analysis set.

Source: .../s3340118/svr12_wo2sites/version1/prog/t-ae.sas v9.2 Output file: t-aebrief-age.out 13NOV2014:09:35

Source: Section 15.1, Table 15.1

Source: 第 5.3.5.2.1 項 GS-US-334-0118CSR Table 11-3

2) 海外の主要安全性解析対象集団

SOF の第 3 相臨床試験では、組み入れ基準に年齢の上限を設けなかった。

解析では 2 つのカットオフ値を設定した。一つは 50 歳未満と 50 歳以上であり、第 2 相臨床試験からの人口統計学的データに基づき、第 3 相臨床試験の被験者の年齢の予想されるおよその中央値として設定した。もう一つは 65 歳未満と 65 歳以上であり、高齢者を評価するために設定した。海外試験の主要安全性解析対象集団の 5 治療群全体で、50 歳以上の被験者は 814 例 (62.4%)、65 歳以上の被験者は 66 例 (5.1%) であった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 2)。5 治療群の年齢の平均値 (標準偏差) は 51 (10.3) 歳であった。

SOF 及び GS-331007 のポピュレーション薬物動態解析の結果、年齢は重要な共変量ではなく、GS-331007 及び SOF の薬物動態には影響を及ぼさないことが示されている (第 2.7.2.3.4.5.2 項)。

海外試験の主要安全性解析対象集団の SOF+RBV 投与群において、50 歳以上及び 65 歳以上の被験者での発現率がそれぞれ 50 歳未満及び 65 歳未満の被験者の 2 倍以上であった有害事象は貧血のみであった。その他の有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象に関しては、SOF を含む療法の影響を示す差は認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.2, 5.3 及び 5.7)。

12 週間の SOF+RBV 投与群では、貧血の発現率は 50 歳以上の被験者で 50 歳未満の 2 倍以上 (それぞれ 13.3% [46 例] 及び 5.5% [12 例])、65 歳以上の被験者で 65 歳未満の約 2 倍であった (そ

れぞれ 18.5% [5 例] 及び 9.8% [53 例]) (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.2 及び 5.3)。

16 週間の SOF+RBV 投与群では、貧血の有害事象が認められたのはわずか 4 例 (4.1%) であった。4 例とも 50 歳以上であり、1 例は 65 歳以上であった。

同様に、Peg-IFN+RBV 投与群の貧血の発現率は、50 歳以上の被験者で 50 歳未満の 2 倍以上 (それぞれ 14.4% [18 例] 及び 8.5% [10 例])、65 歳以上の被験者でも 65 歳未満の 2 倍以上であった (それぞれ 45.5% [5 例] 及び 9.9% [23 例])。このことは、一般に高齢の患者の方が RBV 誘発性の貧血を発症しやすく、貧血は必ずしも SOF の影響によるものではないことを示している。

海外試験の主要安全性解析対象集団では、概して高齢患者 (50 歳以上及び 65 歳以上) の方が、治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現率が高かった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.7)。用量変更及び休薬は、治験実施計画書の規定により RBV と RBV のプラセボについてのみ実施し、SOF については、用量変更は行わなかった。

SOF+RBV 投与群の年齢別の評価 (50 歳未満と 50 歳以上、65 歳未満と 65 歳以上) では、Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率の差を例外として、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群で認められたいずれかの Grade に該当する臨床検査値異常の発現率に関して、SOF を含む療法の影響を示す差は全体的に認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 18.2 及び 18.3)。

Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群ともに、50 歳以上の被験者と 50 歳未満の被験者とで類似していた。また、Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は 65 歳以上の方が 65 歳未満よりも高く、12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 18.5% (5 例) 及び 8.6% (46 例)、16 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 60.0% (3 例) 及び 8.6% (8 例) であった。

Peg-IFN+RBV 投与群において、Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は、50 歳以上の方が 50 歳未満よりも高く (それぞれ 12.8% [16 例] 及び 6.8% [8 例])、65 歳以上の方が 65 歳未満よりも高かった (それぞれ 27.3% [3 例] 及び 9.1% [21 例])。このことは、一般に高齢の患者の方が RBV 誘発性のヘモグロビン減少を発症しやすく、ヘモグロビン減少は必ずしも SOF の影響によるものではないことを示している。

5.1.1.2 性別

SOF 及び GS-331007 のポピュレーション PK 解析の結果、性別は重要な共変量ではなく、GS-331007 及び SOF の薬物動態には影響を及ぼさないことが示されている (第 2.7.2.3.4.5.3 項)。

12 週間の SOF+RBV 投与群では、有害事象全体の発現率は女性の方が男性よりもやや高かったが (女性では 92.7% [190 例]、男性では 84.8% [306 例])、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は男性と女性ではほぼ等しかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.7)。16 週間の SOF+RBV 投与群においても、有害事象全体の発現率は女性の方が男性よりもやや高かったが (女性では 93.5% [29 例]、男性では 85.1% [57 例])、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は男性と女性ではほぼ等しかった。

貧血の発現率は女性の方が男性よりも 2 倍以上高く、12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ

19.0% [39 例] 及び 5.3% [19 例]、16 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 12.9% [4 例] 及び 0 であった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.4)。全体的に見て、この差の一因は、女性の方が治療前のヘモグロビン値が全般的に低い傾向にあったことであると思われる。更に、女性の方が BMI の中央値が低かったことに基づくと、第 3 相臨床試験の体重に基づく用量の RBV の投与により、RBV の総曝露量は女性の方が高かった可能性がある (表 2.7.4- 2、第 5.3.5.3.2 項 ISS、Ad Hoc Table 2)。

治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現率は女性の方が男性よりも高く、12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 22.0% [45 例] 及び 5.0% [18 例]、16 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 19.4% [6 例] 及び 1.5% [1 例] であった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.7)。用量変更及び休薬は、治験実施計画書の規定により RBV と RBV のプラセボについてのみ実施し、SOF については、用量変更は行わなかった。

Peg-IFN+RBV 投与群では、用量変更又は休薬の頻度は女性の方が男性よりも高かった (それぞれ 33.3% [29 例] 及び 23.1% [36 例])。Peg-IFN 及び RBV の用量変更又は休薬は、治験実施計画書の規定により認めた。

SOF+RBV 投与群において、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の性別による評価では、いくつかの Grade の臨床検査値異常の発現率にある程度の差が認められたものの、いずれかの Grade に該当する臨床検査値異常の発現率に関して SOF を含む療法の影響を示す差は全体的に認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 18.4)。いずれかの Grade に該当するヘモグロビン異常の発現率は、12 週間の SOF+RBV 投与群と 16 週間の SOF+RBV 投与群とで類似していた。

5.1.1.3 人種

SOF 及び GS-331007 のポピュレーション PK 解析の結果、人種は重要な共変量ではなく、GS-331007 及び SOF の薬物動態には影響を及ぼさないことが示されている (第 2.7.2.3.4.5.5 項)。

SOF+RBV 療法

ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染の疫学的特徴と一致して、P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験及び GS-US-334-0108 試験の各試験ともに、黒人被験者は非常に少なかった (表 2.7.4- 12)。

12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群では、有害事象が認められた黒人被験者 (それぞれ 15 例及び 1 例) 及びいずれかの Grade に該当する臨床検査値異常が認められた黒人被験者 (それぞれ 23 例及び 1 例) が非常に少なかったため、結論を導くことができなかった (第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.5, 5.7 及び 18.5)。

5.1.2 肝機能障害

非代償性肝硬変を有する者は、第 3 相臨床試験から除外した。GS-US-334-0108 試験では肝硬変を有する被験者の組み入れを最大 30%まで認めたが、その他の試験 (P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験) では最大 20%であった。肝移植前に SOF+PBV 療法を行う P7977-2025 試験

では、主として肝硬変を有する被験者を組み入れた（本項 5.1.2.4 章）。

5.1.2.1 海外試験の主要安全性解析対象集団

ポピュレーション PK 解析に基づく、肝硬変は HCV 感染患者[CPT 分類 A (軽度肝機能障害)] の GS-331007 及び SOF の曝露量に影響を及ぼしておらず、重要な共変量ではなかった（第 2.7.2.3.4.5.6 項）。これらの結果は、HCV 感染患者[CPT 分類 B 及び C（それぞれ中等度及び重度肝機能障害）]を対象とした肝機能障害に関する第 1 相臨床試験の結果と一致している。

海外試験の主要安全性解析対象集団の 12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群において、肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者を比較した評価では、特定の有害事象の発現率に関して若干の差が認められたが、有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率に関して SOF を含む療法の影響を示す差は全体的に認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.6 及び 5.7）。

治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現率に関して、12 週間の SOF+RBV 投与群及び 16 週間の SOF+RBV 投与群の肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者との間に明らかな差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.7）。

SOF+RBV 投与群において、肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者を比較した評価では、総ビリルビン異常の発現率の差を例外として、いずれかの Grade に該当する臨床検査値異常の発現率に関して SOF を含む療法の影響を示す差は全体的に認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 18.6）。

総ビリルビン異常の大半は Grade 1 であった。いずれかの Grade に該当する総ビリルビン異常の全体の発現率は肝硬変を有する被験者の方が肝硬変のない被験者よりも高く、12 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 39.7%（46 例）及び 27.1%（121 例）、16 週間の SOF+RBV 投与群ではそれぞれ 50.0%（16 例）及び 31.8%（21 例）であった。同様の傾向は Peg-IFN+RBV 投与群でも認められたことから（それぞれ 20.0% [10 例] 及び 8.9% [17 例]）、一般に肝硬変患者は、RBV 療法関連の溶血性貧血に反応して高ビリルビン血症を発症しやすいことが示唆された。SOF+RBV 療法及び Peg-IFN+RBV 療法における貧血の原因となる様々なメカニズムに関しては、本項 3.2.5.2 章で詳述した。

5.1.2.2 P2938-0721 試験

P2938-0721 試験では、肝硬変を有する被験者[Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 A のみ]を最大 10%まで登録できることとした。しかし、SOF+RBV 療法を受けた肝硬変を有する被験者は C 群及び G 群全体で合計 5 例のみであったため、この試験では肝硬変を有する被験者と肝硬変のない被験者の比較解析を行わなかった。

5.1.2.3 P2938-0515 試験

P2938-0515 試験は第 1 相、オープンラベル試験であり、様々な重症度の肝機能障害を有する HCV 感染患者を対象に、複数用量の SOF 及び GS-02938 の薬物動態及び PD を明らかにすることを目的とした。試験に組み入れた 25 例のうち、中等度の肝機能障害患者 9 例及び重度の肝機能障害患者 8 例が SOF 400 mg の投与を受けた（第 5.3.3.3.1 項 P2938-0515 治験総括報告書 第 8.1 項）。

中等度及び重度の肝機能障害患者における SOF の忍容性はおおむね良好であり、臨床的に意味のある有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。SOF の投与を受けた 17 例のうちの 3 例 (17.6%) に有害事象が発現したが、2 例以上に認められた有害事象はなかった（第 5.3.3.3.1 項 P2938-0515 治験総括報告書 第 11.2 項）。Grade 4 の臨床検査値異常が認められた被験者はなかったが、17 例中 3 例に Grade 3 の臨床検査値異常が発現した（中等度の肝機能障害患者 1 例での血小板減少症及び重度の肝機能障害患者 2 例での低アルブミン血症）。この試験では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）の平均値に顕著な変動がみられた被験者はおらず、有害事象と記録されたバイタルサインの異常もなかった。中等度の肝機能障害患者 1 例において、心電図パラメータの臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた（QTcF 間隔のベースラインからの 30 msec の変化。この被験者の QTcF 間隔は、試験期間を通じて正常範囲内であった）。

全体として、開発プログラムで得られた臨床データは、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に対し、SOF 400 mg を用量変更せずに投与することを支持するものである（第 2.7.2.3.4.5.7 項）。

5.1.2.4 P7977-2025 試験における肝移植前の SOF 投与の安全性評価

P7977-2025 試験は第 2 相、オープンラベル試験であり、1 年以内に肝移植を受ける予定の肝細胞癌を有する HCV 感染患者（全てのジェノタイプ）及び患者 61 例を対象に SOF+RBV 療法を検討した。この試験では、HCV 関連肝硬変 [末期肝疾患モデル (MELD) スコア：22 点未満、肝細胞癌重み付け MELD スコア：22 点以上、CPT スコア 7 点以下] に起因する肝細胞癌に対する肝移植のリストに記載されている（MILAN 基準を満たしている）ことを組み入れの条件とした（第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書）。この試験で得られた安全性に関する予備データを本承認申請のために評価した。その概要を以下に述べる。この試験で得られたデータの概要は、第 2.7.3.2.4.1 項に記載する。

この試験は移植前治療期間と移植後追跡調査期間からなり、移植後追跡調査期間には、移植後 12 週間以内に予定した免疫抑制療法を行うこととした。移植前治療期間には、SOF 400 mg の 1 日 1 回投与及び体重に基づく RBV (1000 mg 又は 1200 mg) の 1 日 2 回投与を、最長 24 週間又は肝移植までのいずれか早い方の時点まで行った。血清中 HCV RNA の測定を、24 週間の投与期間中の全ての来院時、投与期間から肝移植までの間の投与期間外の来院時、肝移植時及び移植後最長 48 週間まで実施し、反応が認められた場合はその持続期間を測定した。24 週間の投与期間を完了した被験者を対象に、持続的ウイルス陰性化 (SVR) 又は再燃の有無について評価した。移植前治療期間中に治験薬投与を中止した後で再燃が認められた被験者を、再治療サブスタディに

おける追加の 24 週間の治療に適格とした。肝移植前に投与を中止した被験者については、投与終了後の追跡調査期間の来院を、肝移植の時点まで 4 週間に 1 回継続して実施した。移植を受けた被験者は最長 48 週間の移植後追跡調査期間に移行させ、HCV 再燃の有無を綿密に追跡するために、肝移植後の Week 12 の時点又はその前の HCV RNA が定量下限値 (LLOQ) 以上であるかどうかを測定した。追跡調査は肝移植後 48 週間実施した。

本承認申請に含めた予備評価のためのデータ抽出の時点 (2013 年 1 月 24 日) までに、61 例が 1 回以上の治験薬投与を受けて安全性解析対象集団に組み入れられ、中間解析の対象とされた (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 1)。61 例のうち、18 例 (29.5%) が試験治療 (移植前) を受け、14 例 (23.0%) が 24 週間の試験治療を完了して投与終了後追跡調査期間に移行し (このうち 4 例はその後肝移植を受けた)、24 例 (39.3%) が試験治療中に肝移植を受け、他の 5 例 (8.2%) は試験治療を中止した。中止した 5 例のうち 1 例は有害事象のために試験を中止し、4 例が有効性の欠如のために試験を中止した。P7977-2025 試験の被験者の内訳については、第 2.7.3.2.4.1 項に要約する。

P7977-2025 試験での SOF+RBV 療法の忍容性はおおむね良好であった。大半の被験者 (85.2%) に 1 件以上の有害事象が発現したが、ほとんどは Grade 1 (軽度) 又は 2 (中等度) であった (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 5)。この試験で最も多く認められた有害事象は、疲労 (36.1%)、貧血 (23.0%) 及び頭痛 (21.3%) であった。8 例の被験者に 13 件の重篤な有害事象が認められた (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 9 及び Listing 10)。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく、発現した重篤な有害事象の種類及び発現までの期間に関して、傾向は認められなかった。8 例 (13.1%) に Grade 3 以上の有害事象が発現したが、複数の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は貧血のみであった (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 7)。この試験では、試験治療下以外で発現した死亡が 2 件報告された (肝移植不全による死亡 1 件、肺臓炎による死亡 1 件) (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 12)。治験薬の投与中止に至った有害事象は、この肺臓炎のみであった。

RBV を治療レジメンの一部に取り入れている他の試験と一致して、ヘモグロビンの中央値は治療開始から 4 週間にわたって急速に低下し、残りの治療期間を通じて更に若干減少した後、追跡調査期間中にほぼベースライン値まで回復した (ベースラインから Week 4 までの変化量: -1.4 g/dL) (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 14.3)。Grade 3 のヘモグロビン減少が 8 例 (13.1%) に認められた (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 13)。HCV RNA 抑制効果に伴い、ALT の中央値は治療期間中に減少した (最大変化量: -63.0 U/L) (第 5.3.5.1.9 項 P7977-2025 治験総括報告書 Appendix 5、Table 14.1)。その他の臨床検査所見は、RBV の予測される安全性プロファイルと一致していた。

全体的にみると、P7977-2025 試験の予備的結果から、肝移植前の HCV 患者において、SOF+RBV 療法の忍容性はおおむね良好であることが示された。

5.1.3 腎機能障害

5.1.3.1 海外試験の主要安全性解析対象集団

第3相臨床試験での HCV 感染成人患者からのデータに基づき、内因性要因の影響を、GS-331007 及び SOF のポピュレーション PK 解析で共変量として評価した。(第 2.7.2.3.4.3 項)。ポピュレーション PK 解析では、GS-331007 の見かけのクリアランス (CL/F) の重要な共変量はベースライン時のクレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault の式により算出) であることが予想され、確認された。これは、以下に要約する腎機能障害患者を対象とした第1相臨床試験の所見と一致した (本項 5.1.3.2 章、第 2.7.2.3.4.5.1 項)。

海外試験の主要安全性解析対象集団を構成する第3相臨床試験では、クレアチニン・クリアランス (Cl_{cr}) が 60 mL/分未満の被験者 (GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験) 及び推定糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/分/1.73 m² 以上の被験者 (P7977-1231 試験) を除外することとした。

海外試験の主要安全性解析対象集団において、 Cl_{cr} が 60 mL/分未満の被験者は合計 11 例であった。

12 週間の SOF+RBV 投与群で、ベースライン時の Cl_{cr} が 60 mL/分未満であった被験者は 5 例であった (GS-US-334-0107 試験の被験者 2493-7340[59.41 mL/分]、4238-7457[54.89 mL/分]、4323-7290 [54.89 mL/分] 及び P7977-1231 試験の被験者 1077-310361[57.0397 mL/分]、1240-310468[58.77 mL/分])。これらの被験者に SOC「腎および尿路障害」の有害事象は認められなかった (第 5.3.5.1.2 項 GS-US-334-0107 治験総括報告書 Appendix 16.2.7、Listing 10；第 5.3.5.1.1 項 P7977-1231 治験総括報告書 Appendix 16.2.7、Listing 10)。

プラセボ投与群では GS-US-334-0107 試験の 1 例 (4007-7297；54.59 mL/分) 及び Peg-IFN+RBV 投与群では P7977-1231 試験の 1 例 (1260-310672；56.07 mL/分) で、ベースライン時の Cl_{cr} が 60 mL/分未満であった。これらの被験者に SOC「腎および尿路障害」の有害事象は認められなかった。

5.1.3.2 P7977-0915 試験

P7977-0915 試験は第1相臨床試験であり、様々な重症度の腎機能障害を有する患者に SOF を単回投与したときの SOF とその代謝物の薬物動態及び PD を、健康被験者と比較し、明らかにすることを目的とした。30 例を腎機能別に 5 治療群に組み入れた (正常；軽度、中等度、重度腎機能障害；末期腎疾患) (第 5.3.3.3.2 項 P7977-0915 治験総括報告書 第 8.3 項)。

SOF の忍容性は、腎機能に関係なくおおむね良好であった。この試験では死亡、重篤な有害事象、妊娠は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もなかった。発現した事象は、全て軽度又は中等度であった。最も多く報告された (2 例以上) 治験薬と関連のある有害事象は、下痢、味覚異常及び頭痛であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のほとんど (6 例中 4 例) は、クレアチニン増加であった。クレアチニン増加が認められた 4 例のうち 3 例は、基礎疾患として腎疾患 (重度腎機能障害) を有していた。

全体として、開発プログラムで得られた臨床データは、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対し、SOF 400 mg を用量変更せずに投与することを支持するものである (第 2.7.2.3.4.5.8 項)。重度

腎機能障害患者（eGFR < 30 mL/分/1.73 m²）及び血液透析を必要とする末期腎疾患患者における SOF の安全性の評価は、実施していない。

5.1.4 HCV/HIV-1 重複感染

HIV-1 と HCV は共通の感染経路（経静脈）をもつことから、HCV に重複感染している HIV-1 感染患者の割合が比較的高い。HIV の治療と SOF の主要要素の薬物相互作用については、二つの第 1 相臨床試験において、健康被験者（第 5.3.3.4.1 項 GS-US-334-0131 試験）と HCV/HIV 重複感染患者（第 5.3.3.4.4 項、P7977-1910 試験）を対象として検討されている。

本項では、HIV-1 重複感染が確認されたジェノタイプ 1、2 又は 3 の慢性 HCV 患者を対象として SOF+RBV 療法の有効性及び安全性を検討する進行中の第 3 相、オープンラベル、多施設共同試験（GS-US-334-0123 試験）について要約する。GS-US-334-0123 試験では、HIV-1 重複感染が確認されたジェノタイプ 1、2 又は 3 の慢性 HCV 患者を組み入れた。HIV-1 感染症の治療で抗レトロウイルス（ARV）療法を受けている患者については、スクリーニング前の 8 週間、安定した治療を受けていることを組み入れの条件とした。このほかに、スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満かつ白血球分化抗原（CD）4 陽性 T リンパ球数が 200/mm³を超えていることを条件とした。適格な被験者に、SOF 400 mg の 1 日 1 回経口投与と併用して、体重に基づく用量の RBV（1000 mg 又は 1200 mg）の連日投与（分割投与）を 12 週間行った。組入れはジェノタイプ 2 とジェノタイプ 3 の HCV 感染患者のバランスが取れるように計画し、登録数の約 10%は HIV 感染の治療で ARV を受けていない患者、約 20%は肝硬変を有する被験者とすることを目標とした。

本承認申請のために、2012 年 9 月 28 日までに登録した未治療の HCV ジェノタイプ 2 及び 3 の患者（投与群 1）について、データカットオフ（2013 年 1 月 24 日）時までに収集した全ての安全性及び有効性のデータを予備解析に含めた。この試験の主要評価項目は SVR12 であるが、本申請では SVR4 のデータのみを記載した。入手可能な安全性及び有効性のデータについて、治験総括報告書の要約をこの試験のために示した（第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 試験）。

本申請のための登録の打ち切りまでに、31 例を投与群 1 に組み入れた。このうち、3 例（9.7%）に肝硬変がスクリーニング時に確認された（第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 2）。平均投薬期間は 11.6 週間であり、31 例全てが治験薬投与を 6 週間以上受けた（第 5.3.5.1.8 項、GS-US-334-0123 試験、Appendix 5、Table 4）。ここではこの試験から得られた安全性データに主眼を置き、有効性の結果については第 2.7.3.2.4.2 項に要約する。簡潔に述べれば、有効性の結果から、HIV-1 重複感染のある未治療のジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者において、12 週間の SOF+RBV 療法によって SVR4 を達成した患者の割合は 67.7%（31 例中 21 例）であることが示された。

中間解析の対象とした被験者において、最長 12 週間の SOF+RBV 療法の忍容性はおおむね良好であった。大半の被験者（31 例中 23 例 [74.2%]）に 1 件以上の有害事象が認められた（第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 6）。最も多く報告された有害事象は、疲労（38.7%）、不眠症（22.6%）、悪心、易刺激性、上気道感染、頭痛（各 16.1%）であった（第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 7）。ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2

であった。Grade 3 の有害事象が 1 件以上発現した被験者は 2 例 (6.5%)、Grade 4 の有害事象が 1 件以上発現した被験者は 2 例 (6.5%) で、複数の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は疲労 (2 例、Grade 3) のみであった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 9)。この試験では 1 例が治験薬最終投与から 9 日後に自殺により死亡したが、この死亡は治験薬とは関連なしと判断された (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 12 及び 14)。重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者は 3 例 (9.7%) で、このうち治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 12 及び Listing 12)。治験薬投与の中止に至った非重篤な有害事象はなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 11)。

Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 17)。2 例 (6.5%) にそれぞれ 1 件の Grade 3 の臨床検査値異常が発現した。このうち、ベースライン時に ALT 増加 (77 U/L) が認められた 1 例では Week 10 と Week 12 に Grade 3 の ALT 値異常が発現し、糖尿病の既往をもつ 1 例では Grade 3 の血清グルコース増加が発現した (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 4 及び 16)。これらの異常所見は臨床的に重要ではなく、治験薬投与の中止には至らず、有害事象として報告されなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 8)。

RBV 療法の予測される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン減少、総ビリルビン増加 (RBV 関連の溶血性貧血に伴い予測される作用)、血小板増加が治療期間中に認められた (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 14.3、14.8、14.9)。ALT の中央値の低下が治療期間中と投与終了後 4 週に認められた (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 14.1)。全体的に、CD4 陽性 T リンパ球比率の中央値は投与期間中徐々に低下したが (ベースライン : 530/mm³、Week 12 : 410/mm³)、T リンパ球数の中央値の割合は一定を維持し、T リンパ球数の中央値は投与終了後 4 週までにほぼベースライン値に回復した (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Table 14.11 及び 14.12)。HIV-1 RNA 量はほとんどの患者で一定を維持し、治験薬投与期間中 HIV-1 療法の変更は行われなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 6 及び 20)。

試験期間中、ARV 療法 (RAL) 及びエムトリシタビン (FTC) / テノホビル (TFV) の投与を受けている 1 例に、HIV-1 のウイルス学的リバウンドが認められた。当該施設の治験責任医師によると、ウイルス学的リバウンドが認められた当時、この被験者は HIV 治療薬の服薬遵守が不良であり、服薬遵守を改善すると HIV-1 RNA が減少した。更に、この被験者には、HCV のウイルス学的再燃も認められた (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 7.2 及び 22)。

身体的検査所見及びバイタルサインに関して顕著な変化は認められなかった (第 5.3.5.1.8 項 GS-US-334-0123 治験総括報告書 Appendix 5、Listing 23)。

全体的にみると、GS-US-334-0123 試験の予備的結果から、HIV-1 重複感染のある未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者において、SOF+RBV 療法の忍容性はおおむね良好であることが裏付けられた。SOF+RBV 療法の安全性プロファイルは RBV の予測される安全性プロファ

イルと一致しており、この試験の HCV/HIV 重複感染患者集団では特別な安全性上のシグナルは認められなかった。

5.2 外因性要因

海外試験の主要安全性解析対象集団の大部分（86%）は北米の治験実施施設に組み入れられた被験者であり、全体的に重篤な有害事象と中止に至った有害事象の発現率が低かったことから、が低かったことから、重篤な有害事象の発現率及び有害事象による中止率を実施国間で比較することは困難であった（第 5.3.5.3.2 項 ISS、Table 5.7）。欧州（2%）及びオーストラリア／ニュージーランド（14%）からの被験者の割合が比較的低かったことを踏まえると、Grade 3 以上の有害事象の発現率は実施国間で同等であると考えられた。

第 2 相臨床 2 試験において、SOF の各用量の安全性を評価した。これらの試験で得られた安全性に関する所見を、本項 5.2.1 章（P7977-0221 試験）及び 5.2.2 章（P7977-0422 試験）で述べる。

5.2.1 用量設定試験 P7977-0221 の安全性評価

P7977-0221 試験は第 2a 相ランダム化二重盲検試験であり、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象として、Peg-IFN+RBV 療法と併用したときの SOF の有効性及び安全性を検討した（第 5.3.4.2.1 項 P7977-0221 試験）。この試験の概要は、第 2.7.3.2.1.1 項に述べる。

P7977-0221 試験では、IL28B ジェノタイプの層別化に基づいて（CC 又は CT/TT）64 例を並行投与群に無作為に割り付け、3 種類の用量の SOF（100、200 又は 400 mg）のいずれか又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間投与した（第 5.3.4.2.1 項 P7977-0221 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 9.1 及び 9.3）。これに併用して Peg-IFN+RBV 療法を Day 0 に開始し、48 週間継続した。投与終了後、24 週間にわたって追跡調査し、SVR12 と SVR24 を評価した。ランダム化した 64 例のうち、63 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。28 日間の SOF 投与を完了しなかった被験者は 1 例、48 週間の Peg-IFN+RBV 療法を完了しなかった被験者は 17 例であった。

安全性評価に関しては、この未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者集団において、Peg-IFN+RBV 療法と併用した SOF の 3 用量の忍容性はおおむね良好であった。SOF 療法期間中に認められた有害事象の重症度は全て Grade 1（軽度）又は 2（中等度）であり、Peg-IFN+RBV 療法の予測される安全性プロファイルの特徴（インフルエンザ様症状など）をよく示していた（第 5.3.4.2.1 項 P7977-0221 治験総括報告書 15.1 項、Table 10.4）。SOF 療法期間中、重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もなかった（第 5.3.4.2.1 項 P7977-0221 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 10.1 及び 10.8）。いずれかの Grade に該当する臨床検査値異常は全投与群で分散して認められたが、SOF に対する用量依存性はみられなかった（第 5.3.4.2.1 項 P7977-0221 治験総括報告書 第 11.6 項）。同様に、SOF の投与に関連した、経時的な血液学的検査値に対する作用も認められなかった。血清生化学検査値（ビリルビンなど）の変化の大きさと重症度は SOF 投与群とプラセボ投与群でほぼ等しく、Peg-IFN+RBV 療法の予測される安全性プロファイルと一致していた。ビリルビン増加は RBV 療法の予測される作用で、ヘモグロビン及び赤

血球の破壊に起因すると考えられ、ヘモグロビンと赤血球が減少した所見と一致した。ALT 及び AST の減少を例外として、血液生化学的検査値に対する SOF の明らかな有害作用や、SOF の投与に関連した血液生化学的検査値の変化は認められなかった。HCV RNA 値の低下及び HCV の除去と一致して、ALT と AST の値の用量依存的な低下（すなわち、改善）が認められた。

全体として、P7977-0221 試験の結果から、SOF を Peg-IFN+RBV 療法と併用して 100、200 又は 400 mg の用量で 1 日 1 回投与した場合、特に SOF に関連した新たな安全性上の懸念は認められないことが示された。

5.2.2 用量設定試験 P7977-0422 試験の安全性評価

P7977-0422 試験は第 2b 相二重盲検試験であり、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を対象に SOF+Peg-IFN+RBV 療法の安全性を検討するとともに、ジェノタイプ 2 及び 3 の HCV 感染患者を対象に非盲検下での評価を実施した。この試験では、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者 122 例を、SOF 200 mg、400 mg の 1 日 1 回投与又はプラセボに 2 : 2 : 1 の比率で無作為に割り付け、Peg-IFN+RBV との併用療法を 12 週間実施した。SOF 投与群で Week 4~12 に検出下限未満の HCV RNA を達成したジェノタイプ 1 の HCV 感染患者には Peg-IFN+RBV 療法を 12 週間追加して実施し、達成しなかった被験者には Peg-IFN+RBV 療法を 36 週間追加して実施した。プラセボ投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に対しては、反応に関係なく、Peg-IFN+RBV 療法を 36 週間追加して実施した。このほか、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者 25 例に対し、Peg-IFN+RBV 療法と併用して非盲検下で SOF 400 mg を 1 日 1 回 12 週間投与し、追加の Peg-IFN+RBV 療法は実施しなかった（第 5.3.5.1.5 項 P7977-0422 試験）。この試験の概要は、第 2.7.3.2.1.2 項に述べる。

ランダム化したジェノタイプ 1 の HCV 感染患者 122 例のうち、121 例が Peg-IFN+RBV 療法と併用して治験薬の投与を 1 回以上受けた。48 例が SOF 200 mg、47 例が SOF 400 mg、26 例がプラセボの投与を受けた。121 例中 19 例は、全投与期間を完了しなかった。ランダム化したジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者 25 例のうち、24 例が Peg-IFN+RBV 療法と併用して治験薬の投与を 1 回以上受け、1 例は SOF 投与期間を完了しなかった。

安全性評価に関しては、Peg-IFN+RBV 療法と併用した SOF の 3 用量の忍容性はおおむね良好であり、SOF 投与に起因する治験薬投与中止はなかった（第 5.3.5.1.5 項 P7977-0422 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 22 及び 15.2 項 [叙述的説明]）。全ての投与群において、SOF 又はプラセボの投与期間中（Week 12 まで）に認められた有害事象と、最終投与から 30 日後までの期間中に認められた有害事象（「試験治療下で発現した」有害事象）の間に顕著な差は認められなかった（第 5.3.5.1.5 項 P7977-0422 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 15.1 及び Table 14）。認められた有害事象と臨床検査値のプロファイルは Peg-IFN+RBV 療法に関してこれまでに報告されたものと一致し、SOF 投与による肝毒性（重度の ALT 増加又は持続的な直接ビリルビン増加）は認められなかった（第 5.3.5.1.5 項 P7977-0422 治験総括報告書 第 15.1 項、Table 15 及び 29）。ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者とジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者の間で認められた差のほとんどは、Peg-IFN+RBV 療法の期間に起因するものであった。この試験では、SOF 又はプラセボの投与期間

中、5例に7件の重篤な有害事象が発現したが、これらはSOF又はプラセボではなく、Peg-IFN+RBV療法によるものであった(第5.3.5.1.5項 P7977-0422 治験総括報告書 Appendix 16.2.7、Listing 12)。この試験では、死亡例は報告されなかった(第5.3.5.1.5項 P7977-0422 治験総括報告書 Appendix 16.2.7、Listing 14)。いずれかのGradeに該当する臨床検査値異常は全投与群で分散して認められたが、SOFに対する用量依存性はみられなかった(第5.3.5.1.5項 P7977-0422 治験総括報告書 第11.6項)。同様に、SOFの投与に関連した、経時的な血液学的検査値に対する作用も認められなかった。血清生化学検査値(ビリルビンなど)の変化の大きさと重症度はSOF投与群とプラセボ投与群ではほぼ等しく、Peg-IFN+RBV療法の予測される安全性プロファイルと一致していた。ビリルビン増加はRBV療法の予測される作用で、ヘモグロビン及び赤血球の破壊に起因すると考えられ、ヘモグロビンと赤血球が減少した所見と一致した。ALT及びASTの減少を例外として、血液生化学的検査値に対するSOFの明らかな有害作用や、SOFの投与に関連した血液生化学的検査値の変化は認められなかった。HCV RNA値の低下及びHCVの除去と一致して、ALTとASTの値の用量依存的な低下(すなわち、改善)が認められた。

全体として、P7977-0422試験の結果から、SOFをPeg-IFN+RBV療法と併用して200又は400mgの用量で1日1回投与した場合、特にSOFに関連した新たな安全性上の懸念は認められないことが示された。

5.3 薬物相互作用

*In vitro*試験では、GS-9851、SOF及びその代謝物は、CYP酵素、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1又は薬物輸送体の阻害又は誘導による薬物相互作用を引き起こしにくいことが示されている(第2.7.2.1.7.5.1項)。同様に、SOF及びGS-331007は、薬物輸送体であるp-糖蛋白(Pgp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター(OCT)1及び胆汁塩輸出ポンプに対する阻害作用をほとんど又は全く示さなかった(50%阻害濃度[IC₅₀] ≥100 µM)。更に、主に腎臓を介して排泄されるGS-331007は、腎臓トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2及び多剤/毒素排出蛋白質(MATE)1に対する阻害作用をほとんど又は全く示さなかった(IC₅₀ > 約100 µM)。

以上のデータから、SOFとその代謝物が、ヒトCYP、UGT1A1及び薬物輸送体を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は非常に低いと予想される(第2.7.2.3.4.6.2項)。

SOF及びその代謝物のGS-566500とGS-331007は、フラビンモノオキシゲナーゼ、UGT及びCYPによる代謝をほとんど受けない。開発中のHCV阻害薬(GS-5816、GS-5885、BMS790052 [daclatasvir]、tegobuvir、GS-9451、GS-9669)及びCYP阻害薬(リトナビル [RTV]、ケトコナゾール)は、GS-461203の生成に対して顕著な作用を示さなかった(*in vitro*での変化は30%未満)(第2.7.2.1.7.5.2項)。*In vitro*試験では、SOFはPgpとBCRPの基質となるが、OCT1、OATP1B1、OATP1B3の基質とはならず、またGS-331007はPgp、BCRP、腎臓トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2及びMATE1の基質とはならないことが示唆された。

以上のデータから、SOFとその代謝物は、酵素を介した薬物相互作用の影響を非常に受けにくいと予想される(第2.7.2.3.3.2.2項)。SOFはPgp及びBCRPの基質であるという事実から、SOF

は Pgp や BCRP の輸送体による薬物相互作用を介した薬物動態のわずかな変化の影響を受けやすい可能性があることが示唆される。

SOF の臨床開発プログラムでは、4 つの薬物相互作用試験が実施されている。腸内で強力な Pgp 誘導体となる薬剤（リファンピシン、セントジョーンズワートなど）は、SOF の血漿中濃度を著しく減少させ、治療効果を弱める可能性があるため、SOF と併用してはならない。

P7977-0814 試験

メサドンは HCV 血清陽性率の高い患者集団のアヘン代替療法において広く使用されていることから、SOF とメサドンは安全に併用することができ、両薬剤の薬物動態、安全性及び忍容性に影響を及ぼす相互作用の恐れがないこと、また用量の調節の必要がないことを証明することは重要であった [23]。P7977-0814 試験では、18～60 歳の健康な男女を対象とし、安定したメサドン維持療法を 30 日以上受け、かつ Day 1 前の 14 日間以上安定した用量と処方での投与を受けた被験者において、R-メサドン及び S-メサドン (30～105 mg) の定常状態の薬物動態に対する SOF 400 mg の定常状態投与の影響を評価した。薬物動態及び安全性の結果は第 2.7.2.2.2.6 項で述べる。

この試験では死亡、重篤な有害事象、妊娠は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もなく、メサドンと併用投与したときの SOF の忍容性は良好であると考えられた（第 5.3.3.4.2 項 P7977-0814 試験）。最も多く報告された（2 例以上）有害事象は、頭痛（4 例）及び悪心（2 例）であった（第 5.3.3.4.2 項 P7977-0814 治験総括報告書 第 11.2.1 項）。治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。臨床検査値異常の大部分は Grade 1 又は 2 であり、いずれかの Grade に該当する臨床検査値異常で臨床的な徴候又は症状を伴うものはなかった。以上から、SOF とメサドンは安全に併用投与できると結論付けられた。

P7977-1819 試験

シクロスポリンとタクロリムスは、肝移植後の臓器拒絶反応の予防に適用される。肝移植の理由として最も多いものは慢性 HCV 感染の合併症であることから、肝移植時の薬物治療の一部として、これらの薬剤は抗ウイルス療法と併用投与されることが考えられる。P7977-1819 試験は、SOF をシクロスポリン A (CsA) 又はタクロリムスと併用した場合に、薬物相互作用が起こるかどうかを評価することを目的としてデザインされた。薬物動態及び安全性の結果は第 2.7.2.2.2.7 項で述べる。

この試験では死亡、重篤な有害事象、妊娠は認められなかった（第 5.3.3.4.3 項 P7977-1819 治験総括報告書）。SOF の単剤投与で最も多く報告された有害事象は、悪心、背部痛、頭痛及び咳嗽（各 2 例）であった。このうち、悪心は SOF の投与と関連ありと判断されたが、治験薬投与の中止には至らなかった。有害事象が認められた被験者の数は、SOF の投与期間中が最も少なかった。CsA 又はタクロリムスの単剤投与と、それぞれを SOF と併用投与した場合とを比較すると、有害事象が発現した被験者の数はほぼ等しかった。SOF の単剤投与を受けた被験者 1 例に Grade 3 の有害事象（頭痛）が 1 件発現し、治験薬とは関連なしと判断されたが、この有害事象のために SOF の投与は中止された。また、SOF の単剤投与を受けた被験者 3 例が有害事象（頭痛、貧血、ALT 増

加) のために治験薬投与の中止に至ったが、これらの有害事象はいずれも治験薬とは関連なしと判断された。Grade 2、3 及び 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

安全性及び薬物動態のデータに基づくと、移植後の治療において CsA とタクロリムスを SOF と併用投与することは可能である (第 2.7.2.2.7 項)。SOF の用量を調節する必要はない。

GS-US-334-0131 試験

現行の治療ガイドラインでは、HCV/HIV 重複感染患者においては HCV の治療を早期に行い、急速な進行から末期肝疾患に至ることを予防するとともに、ARV 関連の肝毒性のリスクを低減することが推奨されている [24]。第 1 相臨床試験の GS-US-334-0131 試験では、EFV/FTC/TVD ジソプロキシルフマル酸塩配合剤 (ATR ; Atripla®)、RTV ブーストプロテアーゼ阻害薬 (リトナビル [RTV] でブーストしたダルナビル [DRV/r])、インテグラーゼ阻害薬 (ラルテグラビル [RAL]) 又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の rilpivirine (RPV) と併用投与したときの SOF の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

SOF は、単剤投与においても、ARV との併用投与においても、忍容性良好であった (第 5.3.3.4.1 項 GS-US-334-0131 試験)。この試験では死亡、重篤な有害事象、妊娠は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もなかった。Grade 2 (中等度) の頭痛 1 件と Grade 2 (中等度) の歯膿瘍 1 件を例外として、全ての有害事象は Grade 1 (軽度) であった。全体的に報告頻度の高かった有害事象は、浮動性めまい、頭痛、悪心、下痢、便秘、斑状出血、腹痛、背部痛、月経困難症、悪夢、そう痒症及び発疹であった。2 例以上の被験者で認められた有害事象の大半は、コホート 1 での ATR の投与中に発現し、EFV の予想される副作用と一致した。全コホートにおいて、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、浮動性めまい 1 件、頭痛 2 件、便秘 3 件の計 6 件であった。Grade 2 及び 3 の臨床検査値異常は一過性の血清リパーゼ増加 1 件及び尿中血陽性 2 件のみであり、いずれも女性被験者に認められた。このほかの臨床検査値異常は全て Grade 1 であり、臨床的な徴候又は症状を伴うものではなく、有害事象と判断されたものはなかった。試験期間中、バイタルサイン及び身体的検査所見に関して顕著な又は臨床的に重要な変化は認められず、臨床的に問題のある心電図所見も認められなかった。この試験の結果は、HCV/HIV 重複感染患者において SOF 400 mg は様々な ARV 療法と併用投与でき、SOF 及び評価した ARV 薬の用量調節の必要がないことを裏付けるものである。

P7977-1910 試験

現行の治療ガイドラインでは、HCV/HIV 重複感染患者においては HCV の治療を早期に行い、急速な進行から末期肝疾患に至ることを予防するとともに、ARV 関連の肝毒性のリスクを低減することが推奨されている [24]。第 1 相臨床試験 P7977-1910 試験のパート A では、HCV/HIV 重複感染患者を対象として、SOF 及びその代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) と ARV (ATV/r, EFV, TDF, FTC, ZDV, 3TC, DRV/r, RAL) との薬物相互作用によって薬物動態に影響があるかどうかを評価した。

データカットオフ日の時点で、この試験のパート A での死亡、重篤な有害事象、妊娠の報告は

なく、有害事象による治験薬の投与中止も報告されていない（第 5.3.3.4.4 項 P7977-1910 治験総括報告書）。Grade 2 の痔核及び思考異常（各 1 件）を例外として、全ての有害事象は Grade 1 であった。複数の被験者に発現した有害事象はなかった。治験薬と関連ありと報告された有害事象は、Grade 2 の痔核のみであった。Grade 2 及び 3 の臨床検査値異常は、それぞれ 5 例に認められた。臨床検査値異常（高血糖、尿中グルコース、低ナトリウム血症、尿中血陽性、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ増加）の大部分は、スクリーニング時及びベースライン時に異常が認められた被験者に発現した。コホート 3 の全被験者 8 例にはスクリーニング及びベースラインの時点で Grade 1 又は 2 の総ビリルビン増加が認められたが、これはアタザナビル（ATV）の予想される副作用である。しかし、これらの被験者に SOF を追加投与しても、Grade 2 を上回る総ビリルビン増加は発現しなかった。このほかの臨床検査値異常は全て Grade 1 であり、臨床的な徴候又は症状を伴うものではなく、有害事象と判断されたものはなかった。臨床的に重要な HIV 関連の検査値（HIV-1 RNA、CD4 陽性細胞絶対数、CD4 陽性率）は、試験期間中一定を維持した。バイタルサインに関して顕著な又は臨床的に重要な変化は認められず、臨床的に問題のある心電図所見も認められなかった。HCV/HIV 重複感染患者における SOF の忍容性は良好であり、SOF と検討の対象とした ARV 薬との併用に問題は認められなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

SOF 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、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が、ヒトにおける本剤及び代謝物の乳汁移行については不明であり、また妊婦に対する本剤の使用から得られたデータも非常に限られている。

RBV は、試験を実施した全ての動物種において、ヒトでの推奨用量をはるかに下回る用量で、胚毒性もしくは催奇形性又はその両方を示すことが認められていることから、RBV の添付文書には、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」「授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。」と記載されている。また、RBV は、ヒトでの治療用量で達成される曝露量をはるかに下回る全身曝露量で、精巣及び精子に影響を及ぼす。遺伝毒性試験では、RBV にある程度の遺伝毒性作用があることが示されている [6、7]。

非臨床試験及び限られた臨床経験からは、妊娠に関して SOF の直接的又は間接的な有害作用は示されていないが、妊娠中の RBV の使用は禁忌であり、SOF と RBV を併用中の女性患者及び男性患者の女性パートナーは、細心の注意を払って避妊しなければならない。SOF と RBV の併用投与中は、RBV の添付文書の記載に従い、適切に避妊を行うことが推奨される。

ラットでは、循環血中の主要代謝物 GS-331007 は乳汁中に移行するが、SOF は移行しない。SOF 及びその代謝物がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明であるため、授乳中の女性は治療を開始する前に授乳を中止するべきである。

5.5 過量投与

SOF の過量投与の事例は限られている。

第 1 相臨床 2 試験で治療用量 (400 mg) を上回る用量の SOF が投与されているが、安全性上の問題は認められていない。これまでに臨床試験で投与された SOF の最高用量は治療用量を上回る 1200 mg であり、P7977-0613 試験で健康被験者 59 例が投与を受けた (第 2.7.2.2.2.9 項)。この用量では好ましくない作用は認められず、有害事象の発現頻度と重症度は、プラセボ投与群及び SOF 400 mg 投与群で報告されたものと類似していた。

SOF 錠の過量投与に対する特定の解毒剤はない。SOF の過量投与が生じた場合は、毒性が認められないか患者をモニタリングし、患者の臨床状態の観察及びバイタルサインのモニタリングなど、標準的なサポート療法を必要に応じて実施するべきである。循環血中の主要代謝物 GS-331007 は血液透析によって効果的に除去することができ、除去率は 53% である (P7977-0915 試験 [第 2.7.2.2.2.4 項])。

5.6 薬物乱用

SOF は、薬物乱用の可能性がある薬剤とは薬理的にも構造的にも関連がないことから、SOF の薬物乱用の可能性は低い。臨床試験において SOF に対する依存は報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は、通常は薬物乱用の可能性及び離脱反応が知られている薬物群 (鎮静剤／催眠薬、抗不安薬など) に発現する。その他の薬物群では、投与中止後に有害事象が発現した場合は、離脱症状の徴候であるか否かを評価する。

SOF の離脱症状及び反跳現象に関する正式な臨床試験は実施されていない。しかし、SOF を含む療法で投与中止後に発現した有害事象に特定のパターンは認められない (本項 2.1.4 章)。ウイルス学的再燃は HCV RNA の検出に伴ってみられる ALT 値の上昇に関連すると考えられ、ALT 値は通常はベースライン値に戻る。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する SOF の影響を評価する試験は実施されていない。SOF を含む治療を受けた被験者の安全性プロファイルからは、RBV の併用で予想されるような、精神機能に障害をもたらす好ましくない神経学的作用の増大は示唆されない。しかし、SOF+RBV 療法に関連する一部の有害作用 (疲労、注意力障害、浮動性めまいなど) は、感覚及び協調運動に障害をもたらす可能性があるため、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす恐れがある。このような症状が現れた患者には、自動車運転及び機械操作を避けるように注意する必要がある。

6. 市販後データ

SOF は 2013 年 12 月 6 日（国際誕生日）に米国で承認された。以下の情報は、2013 年 12 月 6 日～2014 年 3 月 5 日までの 3 ヶ月間に得られた安全性情報である。

上記の期間に 187 報（445 事象）の安全性情報が報告され、post-NDA Periodic Adverse Drug Experience Report（PADER：20■年■月■日発行）にまとめられている。

結論として、本期間に本剤のベネフィット／リスクに影響するような新たな安全性情報は報告されず、添付文書の変更は必要ないと判断された。

考察及び結論

国内第3相臨床試験（GS-US-334-0118 試験）の結果から、SOF+RBV の12週間投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。この結果はRBVの安全性プロファイルからで予想されるものと一致しており、日本人患者に対してRBVを含むレジメンを投与した過去の臨床試験とも一致していた。国内第3相臨床試験で報告された有害事象の重症度はほとんどGrade 1又は2であった。また、投与中止に至った有害事象は見られなかった。

Grade 4の有害事象、死亡例、妊娠も本試験では見られなかった。比較的よく見られる有害事象は鼻咽頭炎、貧血及び頭痛であった。治験薬と関連のある比較的よく見られる有害事象は、貧血及び頭痛であり、これはRBVの添付文書と一致している。治験薬と関連のあるGrade 3の有害事象が2例に見られた（貧血、高ビリルビン血症：各1例）。重篤な有害事象は2例にみられ、うち1例（貧血）は治験薬との関連ありと判定された。SOF+RBV投与の安全性プロファイルは先に米国及び欧州で実施された第3相臨床試験で得られた知見と同様であった。

ジェノタイプ2又は3の慢性HCV感染患者に対する現在の標準療法は、24週間のPeg-IFN+RBV療法である。これらの患者の多くでは、内科的な合併症があること、過去の投与で不耐容であったこと又は個人的な選択を理由として、Peg-IFNを中心とした治療法は実行可能な選択肢となっていない。SOF+RBV療法は、未治療の慢性HCV感染による過剰な疾病の進行及び死亡率を低下させる新たな機会を提供するものである。海外で実施された試験結果を考え合わせると、Peg-IFN+RBV療法が可能なジェノタイプ2のHCV感染患者にとっても、SOF+RBV療法は大幅に短期かつ安全な代替治療法となる。特に、24週間のPeg-IFN+RBV療法と比較すると、12週間のSOF+RBV療法では以下のような特性が認められた。

- **投与中止に至った有害事象が少ない**:全ての治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は、Peg-IFN+RBV投与群では26例（10.7%）であったのに対し、12週間のSOF+RBV投与群では8例（1.4%）と少なかった。
- **有害事象の重症度が低い**: Grade 2以上の有害事象の発現率は、12週間のSOF+RBV投与群（42.0%）が、Peg-IFN+RBV投与群（68.7%）よりも低かった。Grade 3又は4の有害事象の発現率についても、12週間のSOF+RBV投与群（7.2%）が、Peg-IFN+RBV投与群（18.5%）よりも低かった。
- **試験治療下で発現したうつ病（特に、治療を必要とするうつ病）の発現率が低い**: うつ病（うつ病又は抑うつ気分の有害事象）の発現率は、12週間のSOF+RBV投与群（7.2%、41例）が、Peg-IFN+RBV投与群（17.3%、43例）よりも低かった。HCV感染患者の合併症として精神疾患の罹患率が高いことを踏まえると、気分障害の患者又は気分障害の既往歴がある患者にとって、SOF+RBV療法はPeg-IFN+RBV療法よりも利点があると思われる。
- **RBV療法関連の溶血性貧血と一致した臨床検査値異常が認められた**: 12週間のSOF+RBV投与群において、最も多く報告されたGrade 3又は4の臨床検査値異常はヘモグロビン減少であった（9.1%）。Peg-IFN+RBV療法とは異なり、好中球数及び血小板数の減少は認められなかった。

結論として、SOF+RBV療法の安全性プロファイルは、慢性HCV感染患者の治療を目的とした

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

承認申請を裏付けるものである。Peg-IFN+RBV 又は RBV の投与に関連して予測される有害事象及び臨床検査値異常を除くと、12 週間の SOF+RBV 療法の安全性プロファイルは、プラセボ投与群の安全性プロファイルと類似していた。SOF の作用として、これまでに報告した Peg-IFN+RBV 療法及び RBV 療法の安全性プロファイルに影響を及ぼすものは認められなかった [10、11、25、5、6、8、9]。

7. 付録

7.1 重篤な有害事象発現症例一覧

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 41 重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0118 試験（国内試験）：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Serious?	Severity
													SOF	RBV	Other		
SOF+RBV 12 Weeks	GS-US-334-0118- [REDACTED]	63	F	AS	20[REDACTED]/8/7	DAY 84	CHROMATURIA	着色尿	DAY 3	DAY 85	Y	Y	2	2	0	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 15	DAY 113	Y	Y	2	4	1	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 19	DAY 23	Y	Y	2	5	3	Y	2
							GASTRIC POLYPS	胃ポリープ	DAY 22		Y	N	2	2	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 35	DAY 85	Y	Y	2	2	0	N	1
	GS-US-334-0118- [REDACTED]	55	M	AS	20[REDACTED]/8/19	DAY 84	COUGH	咳嗽	DAY 53	DAY 71	Y	N	2	2	0	N	1
							DENTAL CARIES	齲歯	DAY 78	DAY 113	Y	N	2	2	0	N	1
							NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	DAY 84	DAY 88	Y	N	2	2	1	N	1
							LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	DAY 211	DAY 213	N	N	2	2	3	Y	1
	GS-US-334-0118- [REDACTED]	36	F	AS	20[REDACTED]/9/3	DAY 84	STOMATITIS	口内炎	DAY 58	DAY 67	Y	Y	2	2	0	N	1
							OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	DAY 62	DAY 64	Y	Y	2	2	0	N	1
							ALLERGY TO ARTHROPOD STING	節足動物刺傷アレルギー	DAY 90	DAY 91	Y	N	2	2	1,3	Y	3
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 91	DAY 169	Y	N	2	2	1	N	1

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 16.1. Study day** relative to first dose date of any study drug; FU* day relative to last dose date of any study drug.

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Al. Native, PI=Ha./Pac. Islander, OT=Other; (N)H=(Not)Hispanic, ND=not disclosed

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

Note: Action Taken on Drug: 2 = dose not changed; 4 = dose reduced; 5 = drug interrupted; 6 = drug withdrawn. TE = treatment emergent.

Other Action Taken: 0 = none; 1 = medication required; 2 = other treatment required; 3 = hospitalized/prolonged hospitalization.

Severity (Sev): 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe; 4 = life-threatening. Ser = serious.

Related to Drug: Y= RELATED; N= NOT RELATED.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 42 重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-1231 (FISSION) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
Peg-IFN+ RBV	[REDACTED]	54	F	WH	20[REDACTED]/4/26	DAY 173	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 5*	Y		1	4		1	1	N	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 7		Y		3	3		1	1	N	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 8	DAY 56*	Y		1	4		1	1	N	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 8	DAY 33	Y		1	3		1	1	Y	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 11		Y		1	3		1	1	N	N	1
							BREAST CANCER IN SITU	乳房の上皮内癌	DAY 29		Y		1	1		1	1	N	Y	2
							ANXIETY	不安	DAY 67	DAY 56*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
							EPISTAXIS	鼻出血	DAY 81		Y		3	1		1	1	N	N	1
							DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	DAY 86		Y		3	3		1	1	N	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 125		Y		3	3		1	1	Y	N	1
							PRURITUS GENERALISED	全身性そう痒症	DAY 158		Y		3	3		1	1	N	N	1
							VOMITING	嘔吐	DAY 10*	DAY 61*	Y		3	3		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	60	M	WH	20[REDACTED]/3/8	DAY 167	FATIGUE	疲労	DAY 1		Y		3	3		1	1	N	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 11*	Y		2	2		1	1	Y	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							CATARACT	白内障	DAY 5		Y		2	2		1	1	N	N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 13	DAY 72*	Y		2	2		1	1	N	N	1
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 14	DAY 72*	Y		1	1		1	1	N	N	1
							EYE IRRITATION	眼刺激	DAY 14	DAY 4*	Y		2	2		1	1	Y	N	1
							HAEMATOCRIT DECREASED	ヘマトクリット減少	DAY 14	DAY 60*	Y		3	3		1	1	N	N	1
							NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	DAY 14	DAY 29*	Y		3	3		1	1	N	N	1
							WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	DAY 14		Y		2	3		1	1	N	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 17		Y		2	3		1	1	Y	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 17	DAY 25	Y		2	3		1	1	N	N	1
							TINNITUS	耳鳴	DAY 19		Y		2	2		1	1	N	N	1
							PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	DAY 21	DAY 2*	Y		2	3		1	1	N	N	1
							ATRIOVENTRICULAR BLOCK	房室ブロック	DAY 106	DAY 112	Y		1	1		3	3	N	Y	4
							SYNCOPE	失神	DAY 106	DAY 106	Y		1	1		1	1	N	N	1
							ATRIOVENTRICULAR BLOCK	房室ブロック	DAY 107	DAY 110	Y		1	1		3	3	N	N	4

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							RASH	発疹	DAY 138	DAY 72*	Y		4	1		1	1	Y	N	2
		55	M	WH	20/2/2	DAY 169	BACK PAIN	背部痛	DAY 1	DAY 12*	Y		1	1		1	1	Y	N	1
							CHILLS	悪寒	DAY 1	DAY 4	Y		3	3		1	1	N	N	1
							PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	DAY 6		Y		1	1		1	1	N	N	1
							BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	DAY 8		Y		2	3		1	1	N	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 8		Y		3	3		1	1	N	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 15	DAY 15	Y		3	3		1	1	N	N	1
							DYSPEPSIA	消化不良	DAY 32		Y		3	3		1	1	Y	N	1
							PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	DAY 86		Y		1	1		1	1	Y	N	1
							SINUSITIS	副鼻腔炎	DAY 86		Y		1	1		1	1	Y	N	1
							EAR INFECTION	耳感染	DAY 87	DAY 12*	Y		1	1		1	1	Y	N	1
							NASAL CONGESTION	鼻閉	DAY 169		Y		1	1		1	1	Y	N	1
							ABDOMINAL ABSCESS	腹部膿瘍	DAY 43*	DAY 49*	N		1	1		1	1	Y	Y	3
		45	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20/4/3	DAY 165	HAEMOPTYSIS	咯血	DAY 1	DAY 3	Y		3	3		1	1	N	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 1		Y		3	3		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							PAIN	疼痛	DAY 2		Y		3	3		1	1	Y	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 18		Y		3	3		1	1	N	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 25		Y		3	3		1	1	Y	N	1
							SOMNOLENCE	傾眠	DAY 46		Y		1	1		1	1	N	N	1
							ANXIETY	不安	DAY 58*		N		1	1		1	1	Y	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 58*	DAY 58*	N		1	1		1	1	Y	N	1
							NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	DAY 58*	DAY 61*	N		1	1		1	1	Y	Y	3
	[REDACTED]	53	M	WH	20[REDACTED]/2/2	DAY 137	FATIGUE	疲労	DAY 19	DAY 28	Y		3	3		1	1	N	N	2
							EAR PAIN	耳痛	DAY 23	DAY 91	Y		1	1		1	1	N	N	1
							DIARRHOEA	下痢			Y		3	3		1	1	N	N	1
							RASH	発疹			Y		3	3		1	1	Y	N	2
							DEPRESSIVE SYMPTOM	抑うつ症状	DAY 29	DAY 30	Y		3	3		1	1	N	N	1
							INJECTION SITE RASH	注射部位発疹	DAY 54		Y		3	3		1	1	N	N	1
							DECREASED APPETITE	食欲減退			Y		3	3		1	1	N	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 89		Y		3	3		1	1	N	N	1
							EAR INFECTION	耳感染	DAY 92		Y		2	2		1	1	Y	N	2
							MASTOIDITIS	乳様突起炎	DAY 41*		N		1	1		1	1	Y	Y	2
	[REDACTED]	40	F	WH	20[REDACTED]/4/30	DAY 169	VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	DAY 26	DAY 26	Y		2	3		1	1	N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							HEADACHE	頭痛	DAY 27	DAY 27	Y		3	3		1	1	Y	N	2
							CLAVICLE FRACTURE	鎖骨骨折	DAY 60	DAY 116	Y		1	1		1	1	Y	Y	2
							PNEUMOTHORAX	気胸	DAY 60	DAY 116	Y		1	1		1	1	Y	Y	4
							RIB FRACTURE	肋骨骨折	DAY 60	DAY 116	Y		1	1		1	1	Y	Y	3
							INFECTION	感染	DAY 67	DAY 116	Y		1	1		1	1	Y	Y	3
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 82	DAY 84	Y		2	3		1	1	Y	N	2
							VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	DAY 115	DAY 143	Y		2	3		1	1	N	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 144		Y		2	4		1	1	Y	N	2
	[REDACTED]	56	F	WH	2014/3/14	DAY 37	FATIGUE	疲労	DAY 6		Y		4	4		2	2	N	N	1
							TONGUE DISORDER	舌障害	DAY 6	DAY 9	Y		3	3		1	1	N	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 17		Y		3	3		2	2	Y	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 17	DAY 42*	Y		3	3		2	2	Y	N	1
							SYNCOPE	失神	DAY 17	DAY 17	Y		2	2		1	1	N	N	2
							INSOMNIA	不眠症	DAY 21	DAY 31*	Y		3	3		1	1	Y	N	2
							RHINITIS	鼻炎	DAY 28		Y		3	3		1	1	Y	N	2
							ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	DAY 8*	DAY 27*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
							BRAIN NEOPLASM	脳新生物	DAY 41*		N		1	1		1	1	N	Y	5
SOF+RBV	[REDACTED]	36	M	WH	2011/3/21	DAY 85	NEPHROLITHIASIS	腎結石症	DAY 69*	DAY 86*	N	1	1		1	1		Y	Y	3
	[REDACTED]	62	M	WH	2018/4/18	DAY 83	ANAEMIA	貧血	DAY 14	DAY 19	Y	3	4		1	1		N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							ASTHENIA	無力症	DAY 14	DAY 65	Y	3	4		1	4		N	N	2
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 14	DAY 65	Y	3	3		1	4		N	N	2
							DYSPOEA	呼吸困難	DAY 14	DAY 65	Y	3	3		1	4		N	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 14	DAY 35*	Y	3	4		1	4		N	N	2
							ANAEMIA	貧血	DAY 20	DAY 25	Y	3	4		1	3		Y	Y	3
							PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	DAY 23	DAY 32	Y	2	3		1	1		Y	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 26	DAY 84*	Y	3	4		1	4		Y	N	3
							VOMITING	嘔吐	DAY 46	DAY 54	Y	3	3		1	1		N	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 48	DAY 59	Y	1	1		1	3		Y	Y	3
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 52	DAY 62	Y	3	3		1	1		N	N	2
							MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	DAY 52	DAY 35*	Y	3	3		1	1		N	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 52	DAY 59	Y	3	3		1	1		Y	N	2
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 76	DAY 13*	Y	1	1		1	1		Y	N	1
	[REDACTED]	65	M	WH	20[REDACTED]/4/17	DAY 84	DEHYDRATION	脱水	DAY 1	DAY 15*	Y	1	1		1	1		N	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 1	DAY 15*	Y	3	3		1	1		N	N	1
							LIBIDO DECREASED	リビドー減退	DAY 1		Y	3	3		1	1		N	N	1
							INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 24	DAY 63	Y	1	1		1	1		N	N	1
							FEELING ABNORMAL	異常感	DAY 28		Y	3	4		1	1		N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	DAY 46		Y	2	2		1	1		Y	N	2
							BACK PAIN	背部痛	DAY 81	DAY 32*	Y	1	1		1	1		N	N	2
							ANXIETY	不安	DAY 24*	DAY 31*	Y	1	1		1	1		N	N	2
							ANXIETY	不安	DAY 32*	DAY 34*	N	1	1		1	1		Y	Y	2
							BACK PAIN	背部痛	DAY 32*	DAY 32*	N	1	1		1	1		Y	N	2
							CHEST PAIN	胸痛	DAY 32*	DAY 34*	N	1	1		1	1		N	Y	2
							HYPERTENSIVE CRISIS	高血圧クライゼ	DAY 32*	DAY 34*	N	1	1		1	1		Y	Y	2
							NAUSEA	悪心	DAY 1		Y	3	3		1	1		N	N	1
							TREMOR	振戦	DAY 3		Y	3	3		1	1		N	N	1
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 17	DAY 38*	Y	3	3		1	1		N	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 17	DAY 21*	Y	3	3		1	1		N	N	1
							DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	DAY 29	DAY 21*	Y	3	3		1	1		N	N	1
							ANXIETY	不安	DAY 43	DAY 21*	Y	3	3		1	1		N	N	2
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 43	DAY 38*	Y	3	3		1	1		Y	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 47	DAY 43*	Y	3	3		1	1		N	N	2
							HEART RATE INCREASED	心拍数増加	DAY 50	DAY 50	Y	2	2		1	1		N	N	1
							CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	慢性閉塞性肺疾患	DAY 63	DAY 66	Y	2	2		1	1		Y	Y	3
							SUICIDAL	自殺念慮	DAY 63	DAY 64	Y	3	3		1	1		N	N	3

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							IDEATION													
							PARAESTHESIA	錯感覚	DAY 3*		Y	2	2		1	1		N	N	2
	■	34	F	WH	2016/4/26	DAY 85	DIARRHOEA	下痢	DAY 8	DAY 21	Y	3	3		1	1		N	N	1
							ALOPECIA	脱毛症	DAY 27*		Y	2	2		1	1		N	N	1
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 27*	DAY 74*	Y	1	1		1	1		N	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 27*		Y	3	2		1	1		N	N	1
							HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	DAY 60*	DAY 139*	N	2	2		1	1		Y	Y	3
							RASH	発疹	DAY 88*	DAY 92*	N	1	1		1	1		N	N	1
	■	36	M	BL	2016/5/3	DAY 83	OSTEOMYELITIS CHRONIC	慢性骨髓炎	DAY 14	DAY 23	Y	1	1		1	1		Y	Y	3
	■	38	M	WH	2016/4/24	DAY 85	BACK PAIN	背部痛	DAY 1	DAY 12	Y	3	1		1	1		Y	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 112*	Y	3	2		1	1		Y	N	1
							DERMATITIS CONTACT	接触性皮膚炎	DAY 58	DAY 12*	Y	1	1		1	1		Y	N	2
							OTITIS MEDIA	中耳炎	DAY 62		Y	1	1		1	1		Y	N	1
							OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	DAY 83	DAY 12*	Y	1	1		1	1		Y	N	1
							ALLERGY TO ARTHROPOD STING	節足動物刺傷アレルギー	DAY 17*	DAY 17*	Y	1	1		1	1		Y	Y	3
	■	39	M	WH	2016/4/13	DAY 85	NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 12	Y	3	4		1	1		N	N	1
							PHOTOSENS	光線過敏性	DAY 2	DAY 13	Y	3	3		1	1		N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							ITIVITY REACTION	反応												
							FATIGUE	疲労	DAY 5	DAY 24	Y	3	3		1	1		N	N	1
							PSORIASIS	乾癬	DAY 5	DAY 31	Y	3	3		1	1		Y	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 6	DAY 6	Y	3	3		1	1		Y	N	1
							HEAD INJURY	頭部損傷	DAY 14	DAY 14	Y	1	1		1	1		N	N	3
							LACERATION	裂傷	DAY 14	DAY 38	Y	1	1		1	1		Y	N	1
							LACERATION	裂傷	DAY 14	DAY 22	Y	1	1		1	1		N	N	1
							BURN INFECTION	熱傷部感染	DAY 19	DAY 38	Y	1	1		1	1		Y	N	3
							INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 39	DAY 46	Y	3	3		1	1		N	N	1
							SINUS CONGESTION	副鼻腔うっ血	DAY 50		Y	2	2		1	1		N	N	1
							BURN INFECTION	熱傷部感染	DAY 53	DAY 63	Y	1	1		1	1		Y	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 61	DAY 61	Y	3	3		1	1		Y	N	1
							LACERATION	裂傷	DAY 69	DAY 4*	Y	1	1		1	1		N	N	1
							TOOTHACHE	歯痛	DAY 6*		Y	1	1		1	1		Y	N	1
							LACERATION	裂傷	DAY 89*	DAY 111*	N	1	1		1	1		Y	Y	3
	[REDACTED]	49	F	WH	2017/5/1	DAY 84	INSOMNIA	不眠症	DAY 8	DAY 37*	Y	1	3		1	1		Y	N	1
							INFLUENZA	インフルエンザ	DAY 9	DAY 15	Y	1	1		1	1		Y	N	2
							HAEMOGLOBIN DECREASE	ヘモグロビン減少	DAY 22	DAY 37	Y	1	4		1	4		N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							D													
							CELLULITIS	蜂巣炎	DAY 38	DAY 54	Y	1	1		1	1		Y	Y	3
							DEPRESSION	うつ病	DAY 64	DAY 37*	Y	2	2		1	1		Y	N	2
							SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	DAY 64	DAY 37*	Y	2	2		1	1		N	N	2
							ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 36*	DAY 37*	N	1	1		1	1		N	N	1
	[REDACTED]	35	M	WH	20[REDACTED]/4/24	DAY 88	CONSTIPATION	便秘	DAY 3	DAY 11	Y	3	3		1	1		Y	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 5		Y	3	3		1	1		Y	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 25		Y	3	3		1	1		N	N	1
							CHEST PAIN	胸痛	DAY 22*	DAY 23*	Y	1	1		1	1		Y	Y	3
							ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 84*		N	1	1		1	1		N	N	2
	[REDACTED]	52	M	WH	20[REDACTED]/5/3	DAY 1	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	DAY 1		Y	1	1		1	1			N	1
							TOXICITY TO VARIOUS AGENTS	各種物質毒性	DAY 1		Y	2	2		1	1			Y	5

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 1=None; 2=Discontinued; 3=Interrupted; 4=Dose Decreased; 99=Other. TE = Treatment Emergent.

Note: Related to Drug: 1=Unrelated; 2=Unlikely; 3=Possible; 4=Probable. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 43 重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
Placebo	GS-US-334-0107- 7- [REDACTED]	63	M	WH	20[REDACTED]/4/26	DAY 8	ASTHENIA	無力症	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							BILE DUCT STONE	胆管結石	DAY 9		Y	N	0	3	Y	3
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							PANCREATITIS	膵炎	DAY 1	DAY 9	Y	N	2	3	Y	4
							PANCREATITIS	膵炎	DAY 48		N	N	0	0	N	2
	GS-US-334-0107- 7- [REDACTED]	49	F	WH	20[REDACTED]/5/23	DAY 85	BRONCHITIS	気管支炎	DAY 79	DAY 81	Y	N	0	1,3	Y	2
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 38		Y	Y	0	0	N	1
							EAR INFECTION	耳感染	DAY 62	DAY 69	Y	N	0	1	N	1
							LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	DAY 62	DAY 81	Y	N	0	1	N	1
							NIGHT SWEATS	寝汗	DAY 4	DAY 19	Y	N	0	0	N	1
							SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	DAY 2	DAY 19	Y	N	0	0	N	1
SOF+RBV	GS-US-334-0107- 7- [REDACTED]	67	F	WH	20[REDACTED]/4/11	DAY 85	ANXIETY	不安	DAY 2		Y	N	0	0	N	2
							CONSTIPATION	便秘	DAY 93		Y	N	0	1	N	1
							DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	DAY 20		Y	N	0	0	N	1
							FUNGAL INFECTION	真菌感染	DAY 31		Y	Y	0	1	N	2
							INSOMNIA	不眠症	DAY 2		Y	N	0	0	N	1
							INTERVERTEBRAL DISC	椎間板突	DAY 89		Y	N	0	1	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							PROTRUSION	出								
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 29		Y	Y	0	0	N	2
							MOOD ALTERED	気分変化	DAY 29		Y	Y	0	0	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 77		Y	N	0	1	N	2
							PAIN	疼痛	DAY 2		Y	N	0	0	N	1
							PANCREATITIS ACUTE	急性膵炎	DAY 128	DAY 131	N	N	0	1	Y	3
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	60	M	WH	20[REDACTED]/4/26	DAY 82	ASTHENIA	無力症	DAY 106		Y	Y	0	0	N	1
							DEPRESSION	うつ病	DAY 65		Y	N	0	1	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 5	DAY 37	Y	Y	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 43		Y	Y	0	0	N	1
							HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	DAY 57		Y	N	0	1	Y	3
							INSOMNIA	不眠症	DAY 14		Y	Y	0	1	N	1
							LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	DAY 30		Y	Y	0	2	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	55	M	WH	20[REDACTED]/5/8	DAY 86	AGITATION	激越	DAY 29	DAY 171	Y	Y	0	0	N	1
							BACK PAIN	背部痛	DAY 13	DAY 115	Y	N	0	1	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 13	DAY 13	Y	N	0	0	N	1
							HYPERTENSION	高血圧	DAY 45	DAY 171	Y	N	0	0	N	1
							HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	DAY 12	DAY 13	Y	N	0	2	N	2
							HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	DAY 43	DAY 43	Y	N	0	0	N	1
							HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	DAY 44	DAY 45	Y	N	0	3	Y	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 29		Y	Y	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							NIGHT SWEATS	寝汗	DAY 54	DAY 176	Y	N	0	0	N	1
							OSTEOMYELITIS	骨髓炎	DAY 170	DAY 176	N	N	0	1,2,3	Y	3
							THERMAL BURN	熱傷	DAY 105	DAY 171	Y	N	0	0	N	1
							VOMITING	嘔吐	DAY 13	DAY 13	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	40	M	WH	20[REDACTED]/5/10	DAY 84	FATIGUE	疲労	DAY 14	DAY 271	Y	Y	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 12	DAY 169	Y	N	0	0	N	1
							HYPERSENSITIVITY	過敏症	DAY 22	DAY 23	Y	N	0	1,3	Y	2
							NERVE INJURY	神経損傷	DAY 22		Y	N	0	0	N	1
							UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	DAY 21	DAY 169	Y	N	0	0	N	2
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	55	M	WH	20[REDACTED]/5/8	DAY 84	ANAEMIA	貧血	DAY 14		Y	Y	0	2	N	2
							AORTIC STENOSIS	大動脈狭窄	DAY 129		N	N	0	1,2,3	Y	4
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 7	DAY 93	Y	Y	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 7	DAY 93	Y	Y	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 7	DAY 93	Y	Y	0	0	N	1
							HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	DAY 25	DAY 93	Y	N	0	0	N	1
							HYPOTENSION	低血圧	DAY 129		N	N	0	1	Y	4
							LIVER PALPABLE SUBCOSTAL	季肋下肝触知	DAY 1	DAY 28	Y	N	0	0	N	1
							PYREXIA	発熱	DAY 129		N	N	0	1	N	2
							SEPSIS	敗血症	DAY 129		N	N	0	1,2	Y	4
							WEIGHT	体重減少	DAY 5	DAY 57	Y	Y	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							DECREASED									
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	33	M	WH	20 XXXX /5/15	DAY 84	CONSTIPATION	便秘	DAY 16	DAY 116	Y	Y	0	0	N	1
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 4	DAY 116	Y	Y	0	0	N	1
							ECZEMA	湿疹	DAY 16		Y	Y	0	0	N	2
							ECZEMA	湿疹	DAY 112	DAY 119	Y	Y	0	1,3	Y	3
							INSOMNIA	不眠症	DAY 8	DAY 116	Y	Y	0	0	N	1
							LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	DAY 16	DAY 84	Y	Y	0	0	N	1
							LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	DAY 16	DAY 84	Y	Y	0	0	N	1
							LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	DAY 16	DAY 84	Y	Y	0	0	N	1
							NIGHT SWEATS	寝汗	DAY 16	DAY 116	Y	Y	0	0	N	1
							OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	DAY 112	DAY 119	Y	Y	0	1,3	Y	3
							PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	DAY 112	DAY 119	Y	N	0	1	N	2
							PYREXIA	発熱	DAY 112	DAY 112	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	47	F	WH	20 XXXX /5/4	DAY 84	CYSTITIS	膀胱炎	DAY 46	DAY 56	Y	N	0	1	N	1
							DRUG WITHDRAWAL SYNDROME	薬剤離脱症候群	DAY 20	DAY 27	Y	N	0	3	Y	1
							OVERDOSE	過量投与	DAY 20	DAY 27	Y	N	0	3	Y	2
							TOOTH FRACTURE	歯牙破折	DAY 60	DAY 60	Y	N	0	1	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	54	F	WH	20 XXXX /5/10	DAY 85	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 20	DAY 115	Y	Y	0	1	N	2
							BREAST MASS	乳房腫瘤	-DAY 2	DAY 54	N	N	0	0	N	1
							NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	DAY 104	DAY 107	Y	N	0	3	Y	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 42	DAY 52	Y	N	0	1	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	34	F	WH	20 XXXX /5/23	DAY 85	HYPERTENSION	高血圧	DAY 109		Y	N	0	1	N	1
							PANCREATITIS	膵炎	DAY 236	DAY 242	N	N	0	3	Y	3
							SINUSITIS	副鼻腔炎	DAY 111	DAY 127	Y	N	0	1	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	57	F	WH	20 XXXX /5/24	DAY 85	ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 9	DAY 30	Y	Y	0	0	N	1
							ASTHMA	喘息	-DAY 13	-DAY 9	N	N	0	1	N	2
							BREAST CANCER IN SITU	乳房の上皮内癌	DAY 61	DAY 155	Y	N	0	0	N	3
							BREAST CANCER IN SITU	乳房の上皮内癌	DAY 156	DAY 158	N	N	0	3	Y	3
							BREAST HYPERPLASIA	乳房過形成	DAY 112	DAY 155	Y	N	0	0	N	1
							BREAST HYPERPLASIA	乳房過形成	DAY 156	DAY 158	N	N	0	3	Y	3
							BRONCHITIS CHRONIC	慢性気管支炎	-DAY 10		N	N	0	0	N	1
							PNEUMONIA	肺炎	-DAY 24	-DAY 11	N	N	0	1	N	2
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	56	F	WH	20 XXXX /4/26	DAY 84	DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 1	DAY 64	Y	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 23	DAY 98	Y	Y	0	1	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 3	DAY 4	Y	N	0	0	N	1
							MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	DAY 60	DAY 98	Y	Y	0	0	N	1
							STILL'S DISEASE ADULT ONSET	成人発症スチル病	DAY 215		N	Y	0	1,3	Y	3
							VOMITING	嘔吐	DAY 80	DAY 80	Y	N	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	51	M	WH	2017/5/2	DAY 85	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	慢性閉塞性肺疾患	DAY 223	DAY 225	N	N	0	3	Y	3
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 65	DAY 67	Y	Y	0	0	N	1
							PERICARDIAL EFFUSION	心嚢液貯留	DAY 122	DAY 132	N	N	0	0	Y	3
							PNEUMONIA	肺炎	DAY 111	DAY 121	Y	N	0	1	N	2
							PNEUMONIA VIRAL	ウイルス性肺炎	DAY 122	DAY 153	N	N	0	1,3	Y	3
							PYREXIA	発熱	DAY 10	DAY 17	Y	Y	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	50	M	WH	2017/5/1	DAY 72	DIABETES MELLITUS	糖尿病	DAY 1		Y	N	0	1	N	3
							INJURY	損傷	DAY 72	DAY 88	Y	N	2	3	Y	3
							ROAD TRAFFIC ACCIDENT	交通事故	DAY 72	DAY 72	Y	N	2	3	Y	3
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	54	M	WH	2017/4/24	DAY 87	FALL	転倒	DAY 38	DAY 39	Y	N	0	3	Y	3
							SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	DAY 38	DAY 39	Y	N	0	1,3	Y	3
							SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	DAY 53	DAY 55	Y	N	0	1,2,3	Y	3
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	51	F	WH	2017/5/2	DAY 85	ABDOMINAL ABSCESS	腹部膿瘍	DAY 68	DAY 121	Y	N	1	1,3	Y	3
							ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	DAY 1	DAY 43	Y	Y	0	1	N	1
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 4	DAY 4	Y	N	0	0	N	1
							CONSTIPATION	便秘	DAY 1	DAY 4	Y	Y	0	0	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 67	DAY 115	Y	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 9	DAY 89	Y	Y	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							GASTROINTESTINAL DISORDER	胃腸障害	DAY 68	DAY 121	Y	N	0	0	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 6	DAY 50	Y	Y	0	0	N	1
							PAIN	疼痛	DAY 6	DAY 35	Y	Y	0	1	N	2
							PYREXIA	発熱	DAY 58	DAY 83	Y	N	1	0	N	3
							VOMITING	嘔吐	DAY 86	DAY 86	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	57	F	WH	20[REDACTED]/5/18	DAY 83	CELLULITIS	蜂巣炎	DAY 96	DAY 99	Y	N	0	1,3	Y	3
							CHILLS	悪寒	DAY 10	DAY 26	Y	Y	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 10		Y	Y	0	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 35	DAY 78	Y	Y	0	1	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 2	DAY 34	Y	Y	0	0	N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 2	DAY 81	Y	Y	0	0	N	1
							PYREXIA	発熱	DAY 96	DAY 99	Y	N	0	3	Y	3
							RASH	発疹	DAY 12	DAY 81	Y	Y	0	0	N	1
							TOOTH INFECTION	歯感染	DAY 40	DAY 82	Y	N	0	1	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	40	M	WH	20[REDACTED]/5/21	DAY 85	ABNORMAL BEHAVIOUR	異常行動	DAY 32	DAY 36	Y	N	0	1,3	Y	3
							OVERDOSE	過量投与	DAY 32	DAY 36	Y	N	0	3	Y	3
							OVERDOSE	過量投与	DAY 241	DAY 241	N	N	0	0	Y	4
							TOOTHACHE	歯痛	DAY 75	DAY 116	Y	N	0	0	N	2
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	60	F	WH	20[REDACTED]/5/11	DAY 84	ABDOMINAL PAIN	腹痛	-DAY 18	-DAY 14	N	N	0	1	N	2
							ALOPECIA	脱毛症	DAY 85		Y	Y	0	0	N	1
							ANXIETY	不安	-DAY 18	-DAY 14	N	N	0	1	N	2
							DIARRHOEA	下痢	DAY 66	DAY 69	Y	N	0	1	N	1
							DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	DAY 52	DAY 97	Y	Y	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							FATIGUE	疲労	-DAY 14		N	N	0	0	N	2
							HAEMORRHAGIC ANAEMIA	出血性貧血	-DAY 18	-DAY 14	N	N	0	2	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 58	DAY 143	Y	N	0	0	N	1
							POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	-DAY 18	-DAY 18	N	N	0	2,3	Y	3
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	66	M	WH	2017/5/3	DAY 84	LUNG ADENOCARCINOMA METASTATIC	転移性肺腺癌	DAY 125		N	N	0	0	Y	4
							OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	DAY 110		Y	N	0	1	N	3
							PULMONARY EMBOLISM	肺塞栓症	DAY 125		N	N	0	1,3	Y	4
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	67	M	WH	2017/5/17	DAY 84	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 70	DAY 70	Y	N	0	0	N	1
							CONSTIPATION	便秘	DAY 122	DAY 126	N	N	0	1,2,3	Y	3
							CONSTIPATION	便秘	DAY 122	DAY 126	N	N	0	2,3	Y	3
							FATIGUE	疲労	DAY 3	DAY 101	Y	Y	0	0	N	1

Note: Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF are included.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Related to Drug: 1=Yes; 2=No. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 44 重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks	GS-US-334-0108 [REDACTED]	56	F	WH	20██/7/5	DAY 113	DAY 85	GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	20██/7/16	DAY 12	DAY 14	Y	N	0	0	N	1
								NAUSEA	悪心	20██/7/30	DAY 26	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								FATIGUE	疲労	20██/7/30	DAY 26	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								PRURITUS	そう痒症	20██/8/3	DAY 30	DAY 85	Y	N	0	0	N	1
								ANAEMIA	貧血	20██/8/30	DAY 57	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	2
								LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	20██/8/30	DAY 57	DAY 65	Y	Y	0	0	N	1
								OESOPHAGEAL VARICES HAEMORRHAGE	食道静脈瘤出血	20██/11/24	DAY 143	DAY 145	Y	N	0	1,2,3	Y	3
	GS-US-334-0108 [REDACTED]	54	M	WH	20██/6/28	DAY 112	DAY 85	ACTINIC KERATOSIS	日光性角化症	20██/8/24	DAY 58	DAY 58	Y	N	0	2	N	2
								BASAL CELL CARCINOMA	基底細胞癌	20██/8/24	DAY 58	DAY 121	Y	N	0	1	Y	2
								SKIN EROSION	皮膚びらん	20██/8/24	DAY 58	DAY 121	Y	N	0	1	N	1
								HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	20██/11/5	DAY 131	(Cont.)	Y	N	0	0	Y	3
	GS-US-334-0108 [REDACTED]	60	M	AS	20██/7/5	DAY 87	DAY 85	EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	20██/7/6	DAY 2	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								DIARRHOEA	下痢	20██/7/6	DAY 2	DAY 61	Y	Y	0	1	N	1
								DECREASED APPETITE	食欲減退	20██/7/9	DAY 5	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								RASH	発疹	20██/7/9	DAY 5	DAY 87	Y	Y	0	1	N	1
								DIARRHOEA	下痢	20██/9/4	DAY 62	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								DRY SKIN	皮膚乾燥	20██/9/13	DAY 71	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								CONJUNCTIVAL DISORDER	結膜障害	20██/9/21	DAY 79	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								ABDOMINAL PAIN	腹痛	20██/9/22	DAY 80	DAY 86	Y	N	0	0	N	2
								COLITIS	大腸炎	20██/9/26	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								CHOLELITHIASIS	胆石症	20██/9/26	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PORTAL VEIN THROMBOSIS	門脈血栓症	20██/9/26	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	2
								HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	20██/9/29	DAY 87	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PYREXIA	発熱	20██/9/29	DAY 87	DAY 91	Y	N	2	1,3	Y	3
								ABDOMINAL PAIN	腹痛	20██/9/29	DAY 87	DAY 139	Y	N	2	1,3	Y	3
								ASCITES	腹水	20██/10/2	DAY 90	DAY 110	Y	N	0	1	N	1
								HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	20██/10/4	DAY 92	(Cont.)	Y	N	0	3	Y	3
	GS-US-334-0108-██	61	M	WH	20██/7/5	DAY 114	DAY 83	WHEEZING	喘鳴	20██/6/21	-DAY 14	DAY 83	N	N	0	0	N	1
								NAUSEA	悪心	20██/7/12	DAY 8	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								FATIGUE	疲労	20██/7/12	DAY 8	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	20██/8/12	DAY 39	(Cont.)	Y	N	0	1	N	1
								ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	20██/8/13	DAY 40	DAY 43	Y	Y	0	0	N	1
								INSOMNIA	不眠症	20██/8/13	DAY 40	DAY 43	Y	N	0	0	N	1
								PAIN	疼痛	20██/10/20	DAY 108	(Cont.)	Y	N	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								CONTUSION	挫傷	20██/10/20	DAY 108	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PERIORBITAL HAEMATOMA	眼窩周囲血腫	20██/10/20	DAY 108	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								FALL	転倒	20██/10/20	DAY 108	DAY 108	Y	N	0	0	N	2
								UPPER LIMB FRACTURE	上肢骨折	20██/10/20	DAY 108	DAY 110	Y	N	0	1,3	Y	1
	GS-US-334-0108-██████	59	M	WH	20██/6/29	DAY 112	DAY 83	FATIGUE	疲労	20██/7/2	DAY 4	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								ARTHRALGIA	関節痛	20██/7/2	DAY 4	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								AMNESIA	健忘	20██/7/4	DAY 6	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								ANAEMIA	貧血	20██/7/6	DAY 8	DAY 15	Y	Y	0	0	N	1
								ANAEMIA	貧血	20██/7/13	DAY 15	DAY 29	Y	Y	0	0	N	2
								ANAEMIA	貧血	20██/7/27	DAY 29	DAY 57	Y	Y	0	2	N	3
								ANAEMIA	貧血	20██/8/24	DAY 57	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								PORTAL VEIN THROMBOSIS	門脈血栓症	20██/10/19	DAY 113	(Cont.)	Y	N	0	3	Y	3
								HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	20██/10/19	DAY 113	(Cont.)	Y	N	0	3	Y	3
SOF+RBV 16 Weeks	GS-US-334-0108-██████	51	M	WH	20██/7/12	DAY 111		INSOMNIA	不眠症	20██/7/18	DAY 7	DAY 15	Y	Y	0	1	N	2
								INSOMNIA	不眠症	20██/7/27	DAY 16	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								OVERDOSE	過量投与	20██/11/14	DAY 126	DAY 127	Y	N	0	3	Y	4
	GS-US-334-0108-██████	44	F	WH	20██/7/23	DAY 115		ORAL HERPES	口腔ヘルペス	20██/7/29	DAY 7	DAY 43	Y	N	0	1	N	1
								PAIN	疼痛	20██/8/15	DAY 24	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								NECK PAIN	頸部痛	20██/8/15	DAY 24	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PSYCHOTIC	精神病	20██/8/15	DAY 24	(Cont.)	Y	N	0	1	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								DISORDER	性障害									
								ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	20██/8/15	DAY 24	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								CONTUSION	挫傷	20██/8/15	DAY 24	DAY 43	Y	N	0	0	N	1
								SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	20██/8/15	DAY 24	DAY 43	Y	N	0	0	Y	3
								OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	20██/8/15	DAY 24	DAY 194	Y	N	0	0	N	1
								VOMITING	嘔吐	20██/8/23	DAY 32	DAY 38	Y	Y	0	1	N	1
								VOMITING	嘔吐	20██/9/6	DAY 46	DAY 48	Y	Y	0	0	N	1
								NAUSEA	悪心	20██/9/9	DAY 49	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								FALL	転倒	20██/9/26	DAY 66	DAY 66	Y	N	0	0	N	1
								HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	20██/9/30	DAY 70	DAY 115	Y	N	0	1	N	1
								MYALGIA	筋肉痛	20██/10/1	DAY 71	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								VOMITING	嘔吐	20██/10/2	DAY 72	DAY 76	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0108 ██████	46	F	WH	20██/7/24	DAY 116		INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	20██/8/27	DAY 35	DAY 53	Y	N	0	0	N	2
								NECK PAIN	頸部痛	20██/2/16	DAY 208	DAY 210	N	N	0	1,3	Y	3
	GS-US-334-0108 ██████	61	M	WH	20██/6/27	DAY 114		FATIGUE	疲労	20██/7/3	DAY 7	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								HEADACHE	頭痛	20██/7/3	DAY 7	DAY 8	Y	Y	0	0	N	1
								NAUSEA	悪心	20██/7/5	DAY 9	DAY 30	Y	Y	0	0	N	1
								ABSCCESS LIMB	四肢膿瘍	20██/7/9	DAY 13	DAY 30	Y	N	0	1	N	2
								INSOMNIA	不眠症	20██/8/1	DAY 36	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								LIMB INJURY	四肢損	20██/8/1	DAY 36	DAY 44	Y	N	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
									傷									
								NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	20██/8/9	DAY 44	DAY 45	Y	N	0	3	Y	2
								GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	20██/8/20	DAY 55	(Cont.)	Y	N	0	0	N	2
								NAUSEA	悪心	20██/8/20	DAY 55	DAY 142	Y	N	0	0	N	1
								ESOPHAGEAL ULCER	食道潰瘍	20██/9/18	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	2
								GASTRIC ULCER HELICOBACTER	ヘリコバクター胃潰瘍	20██/9/18	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	2	N	2
								BLISTER	水疱	20██/9/20	DAY 86	DAY 114	Y	N	0	1	N	1
								PYREXIA	発熱	20██/10/20	DAY 116	DAY 120	Y	N	0	0	N	1
								NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	20██/10/20	DAY 116	DAY 120	Y	N	0	0	N	1
								UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	20██/11/15	DAY 142	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0108 ██████	54	M	WH	20██/7/25	DAY 114		PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	20██/7/13	-DAY 12	-DAY 11	N	N	0	3	Y	3
								NAUSEA	悪心	20██/7/25	DAY 1	DAY 6	Y	Y	0	1	N	2
								HEADACHE	頭痛	20██/7/25	DAY 1	DAY 6	Y	Y	0	1	N	2
								VOMITING	嘔吐	20██/7/27	DAY 3	DAY 3	Y	Y	0	1	N	1
								ARTHRITIS	関節炎	20██/9/27	DAY 65	(Cont.)	Y	N	0	1	N	2
								RASH	発疹	20██/10/4	DAY 72	DAY 74	Y	Y	0	1	N	1
								NAUSEA	悪心	20██/11/19	DAY 118	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt**	AE Prefer Term	基本語	AE Start date	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								GASTROENTERITIS	胃腸炎	2022/12/12	DAY 141	DAY 144	Y	N	0	0	N	1

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF are included.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose of study drug; FU* day relative to last dose date (including placebo).

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Related to Drug: Y=RELATED; N=NOT RELATED. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 45 重篤な有害事象発現症例一覧（P7977-0221 試験：参考資料）

Treatment Sequence	Subject ID	Age	Sex	Race	Period 1 Start Dose Date	Period 1 End Dose Day (Study day)	Period 2 Start Dose Date (Study day)	Period 2 End Dose Day (Study day)	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Serious?	Severity
100 mg SOF + Peg-IFN + RBV (period 1) followed by Peg-IFN + RBV (period 2)	P7977-0221- [REDACTED]	52	M	WH	2011/3/2	DAY 28	DAY 29	DAY 337	Upper respiratory tract infection	上気道感染	DAY 6	DAY 17	Y	1	1	N	1
									Arthralgia	関節痛	DAY 16	DAY 379	Y	1	1	N	1
									Nausea	悪心	DAY 37	DAY 350	Y	1	1	N	1
									Peripheral ischaemia	末梢性虚血	DAY 220	DAY 222	Y	1	1	Y	3
400 mg SOF + Peg-IFN + RBV (period 1) followed by Peg-IFN + RBV (period 2)	P7977-0221- [REDACTED]	43	F	BL	2011/3/2	DAY 28	DAY 29	DAY 337	Chills	悪寒	DAY 1	DAY 357	Y	1	1	N	1
									Arthralgia	関節痛	DAY 1	DAY 426	Y	1	1	N	1
									Nausea	悪心	DAY 3	DAY 4	Y	3	1	N	1
									Affect lability	感情不安定	DAY 14	DAY 426	Y	2	1	N	1
									Sinusitis	副鼻腔炎	DAY 18	DAY 32	Y	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment Sequence	Subject ID	Age	Sex	Race	Period 1 Start Dose Date	Period 1 End Dose Day (Study day)	Period 2 Start Dose Date (Study day)	Period 2 End Dose Day (Study day)	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Serious?	Severity
									Visual acuity reduced	視力低下	DAY 37	DAY 50	Y	1	1	N	2
									Muscle spasms	筋痙縮	DAY 41	DAY 71	Y	1	1	N	1
									Retinal vasculitis	網膜血管炎	DAY 51	DAY 380	Y	1	1	N	1
									Pancreatitis acute	急性膵炎	DAY 354	DAY 373	Y	1	1	Y	2
	P7977-0221- [REDACTED]	47	M	WH	20/3/16	DAY 28	DAY 29	DAY 336	Nausea	悪心	DAY 2	DAY 44	Y	3	1	N	1
									Anaemia	貧血	DAY 28	DAY 276	Y	1	1	N	2
									Visual acuity reduced	視力低下	DAY 44	DAY 65	Y	1	1	N	1
									Anaemia	貧血	DAY 278	DAY 281	Y	1	1	Y	3
	P7977-0221- [REDACTED]	41	M	WH	20/3/10	DAY 28	DAY 29	DAY 84	Chills	悪寒	DAY 1	DAY 50	Y	1	1	N	1
									Pain	疼痛	DAY 1	DAY 84	Y	1	1	N	1
									Pruritus	そう痒症	DAY 2	DAY 4	Y	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment Sequence	Subject ID	Age	Sex	Race	Period 1 Start Dose Date	Period 1 End Dose Day (Study day)	Period 2 Start Dose Date (Study day)	Period 2 End Dose Day (Study day)	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Serious?	Severity
									Fatigue	疲労	DAY 4	DAY 230	Y	1	1	N	1
									Dizziness	浮動性めまい	DAY 11	DAY 230	Y	1	1	N	1
									Constipation	便秘	DAY 11	DAY 84	Y	1	1	N	1
									Arthralgia	関節痛	DAY 11	DAY 84	Y	1	1	N	1
									Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	DAY 12	DAY 84	Y	1	1	N	1
									Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	DAY 12	DAY 230	Y	1	1	N	1
									Flatulence	鼓腸	DAY 12	DAY 84	Y	1	1	N	1
									Decreased appetite	食欲減退	DAY 15	DAY 84	Y	1	1	N	2
									Nausea	悪心	DAY 16	DAY 230	Y	1	1	N	1
									Back pain	背部痛	DAY 45	DAY 230	Y	1	1	N	1
									Depression	うつ病	DAY 78	DAY 81	Y	1	1	Y	3
placebo + Peg-IFN + RBV (period 1) followed by	P7977-0221- [REDACTED]	53	M	WH	20[REDACTED]/2/16	DAY 28	DAY 29	DAY 337	Nausea	悪心	DAY 1	DAY 247	Y	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment Sequence	Subject ID	Age	Sex	Race	Period 1 Start Dose Date	Period 1 End Dose Day (Study day)	Period 2 Start Dose Date (Study day)	Period 2 End Dose Day (Study day)	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Serious?	Severity
Peg-IFN + RBV (period 2)																	
									Pain	疼痛	DAY 1		Y	1	1	N	1
									Headache	頭痛	DAY 1		Y	1	1	N	1
									Fatigue	疲労	DAY 4		Y	1	1	N	1
									Irritability	易刺激性	DAY 30	DAY 106	Y	1	1	N	1
									Haemorrhoids	痔核	DAY 53	DAY 53	Y	1	1	N	1
									Abdominal pain	腹痛	DAY 99	DAY 197	Y	1	1	Y	3

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 13.0.

Note: Study day** is relative to the first dose of study drug.

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Action taken: 1=Dose not Changed, 2=Dose Changed. AE related to any study drug: 1= Unrelated; 2 = Unlikely; 3 = Possible, 4 = Probable.

Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 46 重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0133 (VALENCE) 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
SOF Placebo + RBV Placebo	GS-US-334-0133- [REDACTED]	70	F	WH	20[REDACTED]/12/13	DAY 56	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 9	(Cont.)	Y	1	1	N	2
							DIARRHOEA	下痢	-DAY 1	DAY 1	N	2	0	N	2
							FEELING HOT	熱感	DAY 1	DAY 55	Y	1	0	N	1
							GASTROENTERITIS	胃腸炎	DAY 62	DAY 63	Y	2	1,3	Y	3
							NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	DAY 2	DAY 13	Y	2	0	N	1
							OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	DAY 7	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							POLYURIA	多尿	DAY 3	DAY 55	Y	1	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	58	M	WH	20[REDACTED]/1/15	DAY 22	ANGINA PECTORIS	狭心症	DAY 58	DAY 94	N	2	1	Y	3
							ADENOCARCINOMA OF COLON	結腸腺癌	DAY 64	(Cont.)	Y	2	2	Y	3
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 1	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							COUGH	咳嗽	DAY 1	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 8	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							MUSCLE CONTRACTURE	筋拘縮	DAY 1	(Cont.)	Y	2	0	N	1
							TOOTH FRACTURE	歯牙破折	DAY 42	DAY 49	Y	2	1	N	1
SOF+RBV 12 Wks	GS-US-334-0133- [REDACTED]	28	M	WH	20[REDACTED]/12/4	DAY 84	HEADACHE	頭痛	DAY 24	(Cont.)	Y	1	1	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 24	DAY 77	Y	1	0	N	1
							SUBCUTANEOUS ABSCESS	皮下組織膿瘍	-DAY 6	-DAY 5	N	2	3	Y	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	65	F	BL	20[REDACTED]/12/6	DAY 84	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 22	DAY 61	Y	1	0	N	1
							ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 70	DAY 136	Y	1	0	N	2
							ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	DAY 70	DAY 136	Y	1	1	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
							ANAEMIA	貧血	DAY 43	DAY 113	Y	1	0	N	1
							ANXIETY	不安	DAY 141	(Cont.)	N	2	1	N	1
							CONJUNCTIVITIS	結膜炎	DAY 141	DAY 197	N	2	1	N	1
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 71	(Cont.)	Y	1	0	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 43	(Cont.)	Y	1	0	N	2
							MICROCYTIC ANAEMIA	小球性貧血	DAY 137	DAY 267	N	2	1	N	1
							MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	DAY 137	DAY 148	N	2	1,3	Y	3
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	38	M	WH	20[REDACTED]/1/10	DAY 85	DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	DAY 75	DAY 100	Y	1	0	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 210	DAY 244	N	2	0	N	3
							FATIGUE	疲労	DAY 244	(Cont.)	N	2	0	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 19	DAY 97	Y	1	0	N	2
							MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	DAY 61	DAY 97	Y	1	0	N	2
							MOOD ALTERED	気分変化	DAY 33	DAY 97	Y	1	0	N	2
							PNEUMONIA	肺炎	DAY 210	DAY 231	N	2	1,2,3	Y	3
							RETICULOCYTOSIS	網状赤血球増加症	DAY 57	DAY 113	Y	1	0	N	1
SOF+RBV 24 Wks	GS-US-334-0133- [REDACTED]	38	F	WH	20[REDACTED]/12/26	DAY 169	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 183	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							ABNORMAL SENSATION IN EYE	眼の異常感	DAY 36	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 36	(Cont.)	Y	1	1	N	2
							ARTHRALGIA	関節痛	DAY 20	DAY 21	Y	2	1	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 36	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 70	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							PHARYNGITIS	咽頭炎	DAY 181	DAY 186	Y	2	1	N	1
							SPONDYLOARTHROPATHY	脊椎関節障害	DAY 213	DAY 220	N	2	1,3	Y	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	57	F	WH	20[REDACTED]/12/12	DAY 169	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 252	(Cont.)	N	2	0	N	1
							ALOPECIA	脱毛症	DAY 35	DAY 181	Y	1	0	N	1
							BACK PAIN	背部痛	-DAY 9	-DAY 5	N	2	1,3	Y	2
							DEPRESSION	うつ病	DAY 68	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							DRY MOUTH	口内乾燥	DAY 2	DAY 23	Y	1	0	N	1
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 52	DAY 181	Y	1	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 17	(Cont.)	Y	1	1	N	1
							FEELING COLD	冷感	DAY 52	DAY 233	Y	1	0	N	1
							GINGIVITIS	歯肉炎	DAY 66	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 3	DAY 27	Y	1	0	N	1
							MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	DAY 52	DAY 181	Y	1	0	N	1
							ONYCHOMYCOSIS	爪真菌症	DAY 72	(Cont.)	Y	1	1	N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 28	DAY 181	Y	2	0	N	1
							RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	DAY 99	DAY 111	Y	2	0	N	2
							RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	DAY 202	DAY 216	N	2	0	N	1
							RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	DAY 44	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 1	DAY 65	Y	2	0	N	1
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 66	DAY 233	Y	1	0	N	2
							TINNITUS	耳鳴	DAY 162	DAY 163	Y	2	1	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	-DAY 9	-DAY 5	N	2	1,3	Y	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	51	F	WH	20[REDACTED]/12/19	DAY 169	ARRHYTHMIA	不整脈	DAY 37	DAY 38	Y	2	1,3	Y	3
							BACK PAIN	背部痛	DAY 165	DAY 165	Y	2	0	N	1
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 37	DAY 38	Y	2	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 4	(Cont.)	Y	2	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
							HYPERHIDROSIS	多汗症	DAY 226	(Cont.)	N	2	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 1	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	DAY 165	DAY 165	Y	2	0	N	1
							NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	DAY 4	DAY 73	Y	2	1	N	1
							NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	DAY 165	DAY 165	Y	2	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 2	DAY 25	Y	2	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	55	M	WH	20[REDACTED]/11/20	DAY 170	ASTHENIA	無力症	DAY 15	DAY 45	Y	2	0	N	1
							ASTHENIA	無力症	DAY 171	(Cont.)	Y	1	0	N	2
							BILIARY COLIC	胆道仙痛	DAY 194	DAY 196	Y	2	1	Y	2
							DERMATITIS	皮膚炎	DAY 191	(Cont.)	Y	2	0	N	1
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 191	(Cont.)	Y	2	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	45	M	WH	20[REDACTED]/11/21	DAY 167	HYPERGLYCAEMIA	高血糖	DAY 21	DAY 23	Y	2	3	Y	3
							VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	DAY 55	(Cont.)	Y	1	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	53	M	NP	20[REDACTED]/12/13	DAY 170	AGGRESSION	攻撃性	DAY 61	DAY 202	Y	1	1	N	2
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 2	DAY 117	Y	1	0	N	1
							DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	DAY 2	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 90	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							FAECAL INCONTINENCE	便失禁	DAY 79	DAY 110	Y	2	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 9	DAY 258	Y	1	0	N	1
							GASTRIC VARICES	胃静脈瘤	DAY 44	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	DAY 165	DAY 166	Y	2	1,3	Y	2
							HAEMORRHOIDS	痔核	DAY 79	(Cont.)	Y	1	1	N	1
							HALLUCINATION, AUDITORY	幻聴	DAY 117	DAY 145	Y	2	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
							HYPOGEUSIA	味覚減退	DAY 89	DAY 117	Y	2	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 45	DAY 202	Y	1	0	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 16	DAY 202	Y	1	0	N	2
							MYALGIA	筋肉痛	DAY 30	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 89	DAY 117	Y	1	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	55	M	WH	20[REDACTED]/12/14	DAY 169	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 9	DAY 10	Y	2	0	N	1
							ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 95	DAY 96	Y	1	1	N	1
							DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	DAY 253	(Cont.)	N	2	0	N	1
							DRY THROAT	咽喉乾燥	DAY 138	DAY 197	Y	1	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 9	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							FLUSHING	潮紅	DAY 153	DAY 169	Y	2	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 4	DAY 4	Y	2	1	N	1
							HEPATOCELLULAR CARCINOMA	肝細胞癌	DAY 63	DAY 98	Y	2	3	Y	3
							INSOMNIA	不眠症	DAY 4	DAY 5	Y	1	0	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 15	DAY 169	Y	2	0	N	1
							IRRITABILITY	易刺激性	DAY 4	DAY 5	Y	2	0	N	1
							MYALGIA	筋肉痛	DAY 9	DAY 10	Y	2	0	N	1
							ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	DAY 138	DAY 197	Y	1	0	N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 29	DAY 36	Y	1	1	N	1
							PURPURA	紫斑	DAY 141	DAY 253	Y	1	0	N	1
							RHINITIS	鼻炎	DAY 85	DAY 90	Y	2	0	N	1
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 16	DAY 141	Y	1	0	N	1
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 142	DAY 253	Y	1	1	N	2
							SUNBURN	サンバーン	DAY 226	DAY 226	N	2	0	N	1
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	49	M	NP	20[REDACTED]/12/19	DAY 169	COUGH	咳嗽	DAY 52	DAY 56	Y	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
							FATIGUE	疲労	DAY 9	DAY 30	Y	1	0	N	1
							JAW CYST	顎骨嚢胞	DAY 44	DAY 113	Y	2	0	N	1
							MUSCLE STRAIN	肉離れ	DAY 21	DAY 43	Y	2	1	N	1
							RIB FRACTURE	肋骨骨折	DAY 21	DAY 86	Y	2	1	N	2
							ROAD TRAFFIC ACCIDENT	交通事故	DAY 21	(Cont.)	Y	2	0	Y	3
							TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	-DAY 16	-DAY 10	N	2	1	N	1
							WRIST FRACTURE	手首関節骨折	DAY 21	(Cont.)	Y	2	1	N	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	54	M	WH	20[REDACTED]/12/4	DAY 169	AMYLASE INCREASED	アミラーゼ増加	DAY 18	DAY 19	Y	2	3	Y	3
	[REDACTED]						ANAEMIA	貧血	DAY 31	DAY 196	Y	1	0	N	2
							ANXIETY	不安	DAY 8	DAY 196	Y	2	1	N	2
							ANXIETY	不安	DAY 197	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	DAY 20	(Cont.)	Y	2	0	N	2
							LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	DAY 18	DAY 19	Y	2	3	Y	3
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	54	M	WH	20[REDACTED]/11/21	DAY 143	DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 88	DAY 153	Y	1	0	N	2
	[REDACTED]						DYSGEUSIA	味覚異常	DAY 82	DAY 153	Y	1		N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 1	(Cont.)	Y	1	0	N	2
							SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	DAY 144	DAY 149	Y	1	3	Y	4
							VERTIGO	回転性めまい	DAY 85	(Cont.)	Y	1	0	N	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	46	M	WH	20[REDACTED]/11/21	DAY 169	EPISTAXIS	鼻出血	-DAY 5	-DAY 5	N	2	1,2,3	Y	1
	[REDACTED]						TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	DAY 66	(Cont.)	Y	2	1	N	1
							HEPATOCELLULAR CARCINOMA	肝細胞癌	DAY 232	(Cont.)	N	2	0	Y	3

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	50	F	WH	20[REDACTED]/12/6	DAY 169	HYPERTENSION	高血圧	DAY 227	(Cont.)	N	2	0	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 57	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							CONSTIPATION	便秘	DAY 27	DAY 132	Y	2	0	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 188	DAY 189	Y	2	1	N	1
							DRY SKIN	皮膚乾燥	-DAY 5	DAY 170	Y	2	0	N	1
							EPISTAXIS	鼻出血	DAY 113	DAY 113	Y	1	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 97	(Cont.)	Y	1	0	N	3
							FLUSHING	潮紅	DAY 205	(Cont.)	N	2	0	N	3
							INSOMNIA	不眠症	DAY 8	(Cont.)	Y	1	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 27	(Cont.)	Y	1	0	N	2
							INVASIVE DUCTAL BREAST CARCINOMA	浸潤性乳管癌	DAY 28	(Cont.)	Y	2	2	Y	3
							MUSCLE SPASMS	筋痙攣	DAY 205	(Cont.)	N	2	0	N	2
							PRURITUS	そう痒症	-DAY 5	DAY 170	Y	2	0	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 170	DAY 171	Y	1	1	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 158	DAY 162	Y	1	1	N	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	52	M	WH	20[REDACTED]/1/11	DAY 168	ANGINA UNSTABLE	不安定狭心症	DAY 227	DAY 229	N	2	1,2,3	Y	3
							ARTHRITIS	関節炎	DAY 223	DAY 245	N	2	0	N	3
							ARTHRITIS	関節炎	DAY 245	(Cont.)	N	2	0	N	2
							CHEST PAIN	胸痛	DAY 133	DAY 134	Y	1	0	N	1
							HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症	DAY 7	DAY 196	Y	1	0	N	1
							HYPERCHOLESTEROL AEMIA	高コレステロール血症	DAY 42	(Cont.)	Y	1	1	N	1
							INFLUENZA	インフルエンザ	-DAY 1	DAY 14	N	2	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship	Action Taken	Serious ?	Severity
							INSOMNIA	不眠症	DAY 52	DAY 189	Y	1	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 189	DAY 227	Y	1	1	N	3
							MYALGIA	筋肉痛	DAY 194	DAY 245	Y	2	0	N	1
							NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	DAY 83	DAY 88	Y	1	0	N	1
							VERTIGO	回転性めまい	DAY 223	DAY 247	N	2	2	N	2
	GS-US-334-0133- [REDACTED]	42	F	WH	20/12/14	DAY 168	COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME	複合性局所疼痛症候群	DAY 61	DAY 62	Y	2	1,3	Y	2
							EPISTAXIS	鼻出血	DAY 31	DAY 165	Y	1	0	N	1
							FEELING OF BODY TEMPERATURE CHANGE	体温変動感	DAY 1	DAY 3	Y	1	0	N	1
							PAROSMIA	嗅覚錯誤	DAY 2	DAY 98	Y	1	0	N	1
							RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	DAY 194	DAY 215	Y	2	1	N	2
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 19	DAY 56	Y	2	0	N	2
							SLEEP DISORDER	睡眠障害	DAY 57	DAY 98	Y	2	0	N	1

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic, NP=Not permitted.

Note: Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF are included.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 16.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Related to Drug: Y= RELATED; N= NOT RELATED. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 47 重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-0422 (PROTON) 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious ?	Severity
												SOF	SOC	SOF	SOC		
200mg GS-7977+Peg-IFN+RBV GT 1	P7977-0422- [REDACTED]	63	F	OT	20[REDACTED]/9/29	DAY 169	Diarrhoea	下痢	DAY 1	DAY 3	Y	1	4	1	1	N	1
							Weight decreased	体重減少	DAY 1	DAY 57	Y	1	4	1	4	N	1
							Fatigue	疲労	DAY 2	DAY 102	Y	1	4	1	1	N	1
							Back pain	背部痛	DAY 2	DAY 9	Y	1	4	1	1	N	1
							Headache	頭痛	DAY 8	DAY 16	Y	1	4	1	1	N	1
							Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	DAY 8	DAY 16	Y	1	4	1	1	N	1
							Diarrhoea	下痢	DAY 22	DAY 30	Y	1	4	1	1	N	1
							Depression	うつ病	DAY 34	DAY 102	Y	1	4	1	1	N	1
							Tinnitus	耳鳴	DAY 34	DAY 163	Y	1	2	1	1	N	1
							Oral herpes	口腔ヘルペス	DAY 37	DAY 56	Y	1	1	1	1	N	1
							Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	DAY 52	DAY 70	Y	1	4	1	1	N	1
							Anaemia	貧血	DAY 83	DAY 169	Y	1	4	1	4	N	2
							Visual impairment	視力障害	DAY 90		Y	1	3	1	4	N	1
							Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	DAY 97		Y	1	3	1	4	Y	1
P7977-0422- [REDACTED]	P7977-0422- [REDACTED]	51	M	BL	20[REDACTED]/10/25	DAY 131	Depression	うつ病	DAY 131		N	1	4	1	6	Y	3
							Fatigue	疲労	DAY 69	DAY 225	Y	3	3	1	1	N	1
							Folliculitis	毛包炎	DAY 114	DAY 139	Y	2	2	1	1	N	1
P7977-0422- [REDACTED]	P7977-0422- [REDACTED]	26	M	WH	20[REDACTED]/10/18	DAY 172	Dysgeusia	味覚異常	DAY 1	DAY 64	Y	3	3	1	1	N	1
							Pain	疼痛	DAY 1	DAY 80	Y	2	4	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious ?	Severity
												SOF	SOC	SOF	SOC		
							Insomnia	不眠症	DAY 2	DAY 227	Y	2	3	1	1	N	1
							Fatigue	疲労	DAY 2	DAY 227	Y	2	4	1	1	N	1
							Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	DAY 15	DAY 166	Y	3	3	1	1	N	1
							Pulmonary embolism	肺塞栓症	DAY 189	DAY 197	N	2	3	1	1	Y	3
							Pulmonary embolism	肺塞栓症	DAY 198		N	2	2	1	1	N	1
							Weight decreased	体重減少	DAY 115		Y	1	3	1	1	N	1
	P7977-0422- [REDACTED]	53	M	WH	20/10/13	DAY 169	Myalgia	筋肉痛	DAY 1	DAY 171	Y	1	4	1	1	N	1
							Depression	うつ病	DAY 9	DAY 74	Y	1	4	1	1	N	1
							Fatigue	疲労	DAY 20	DAY 171	Y	1	4	1	1	N	1
							Decreased appetite	食欲減退	DAY 22	DAY 34	Y	1	4	1	1	N	1
							Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	DAY 25	DAY 305	Y	1	4	1	1	N	1
							Toothache	歯痛	DAY 52	DAY 81	Y	1	1	1	1	N	1
							Neutropenia	好中球減少症	DAY 56	DAY 85	Y	1	4	1	2	N	2
							Headache	頭痛	DAY 85	DAY 171	Y	1	4	1	1	N	1
							Lymphangitis	リンパ管炎	DAY 110	DAY 114	Y	1	1	1	1	Y	2
	P7977-0422- [REDACTED]	58	M	WH	20/11/17	DAY 76	Chills	悪寒	DAY 1	DAY 77	Y	3	3	1	1	N	1
							Chest pain	胸痛	DAY 1	DAY 23	Y	3	3	1	1	N	1
							Dry mouth	口内乾燥	DAY 11	DAY 140	Y	3	3	1	1	N	1
							Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	DAY 14	DAY 146	Y	3	3	1	1	N	2
							Memory impairment	記憶障害	DAY 15		Y	3	3	1	1	N	2
							Anger	怒り	DAY 64		Y	3	3	1	1	N	2
							Acute	急性心筋梗塞	DAY 72	DAY 83	Y	2	4	5	5	Y	4

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious ?	Severity
												SOF	SOC	SOF	SOC		
							myocardial infarction										
	P7977-0422- [REDACTED]	54	F	WH	20[REDACTED]/12/6	DAY 15	Chills	悪寒	DAY 2	DAY 19	Y	1	4	1	1	N	1
							Fatigue	疲労	DAY 2	DAY 19	Y	1	4	1	1	N	1
							Myalgia	筋肉痛	DAY 2	DAY 19	Y	1	4	1	1	N	1
							Rhinorrhoea	鼻漏	DAY 7		Y	1	2	1	1	N	1
							Depression	うつ病	DAY 15	DAY 39	Y	1	4	5	5	Y	3
							Suicidal ideation	自殺念慮	DAY 15	DAY 39	Y	1	4	5	5	Y	3
Placebo+Peg-IFN +RBV GT1	P7977-0422- [REDACTED]	61	M	BL	20[REDACTED]/12/7	DAY 189	Myalgia	筋肉痛	DAY 1	DAY 44	Y	2	3	1	1	N	1
							Nausea	悪心	DAY 1	DAY 187	Y	2	3	1	1	N	1
							Rash	発疹	DAY 5	DAY 188	Y	1	4	1	1	N	1
							Headache	頭痛	DAY 5	DAY 44	Y	1	3	1	1	N	1
							Decreased appetite	食欲減退	DAY 44	DAY 188	Y	2	3	1	1	N	1
							Abdominal distension	腹部膨満	DAY 56	DAY 78	Y	2	1	1	1	N	1
							Anaemia	貧血	DAY 71		Y	3	4	1	3	N	1
							Nasal congestion	鼻閉	DAY 76	DAY 188	Y	2	3	1	1	N	1
							Chest pain	胸痛	DAY 99		Y	1	1	1	1	N	1
							Chest pain	胸痛	DAY 113	DAY 114	Y	1	1	1	4	Y	2
							Electrocardiogram ST segment elevation	心電図 ST 部分上昇	DAY 113	DAY 114	Y	1	4	1	4	Y	1

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA 13.0. SOC=Standard of Care. Study day** relative to first dose date of study regimen

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: AE related to any study drug: 1= Unrelated; 2 = Unlikely; 3 = Possible, 4 = Probable.

Note: Action taken SOC: 1=None, 2=dose reduced, 3=dose reduced to 600 mg, 4=Study drug interrupted, 5=Study drug discontinued, 6=SOC interrupted.

Note: Severity: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 48 重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-0523 (ELECTRON) 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to			Action taken with			Serious?	Severity
												SOF	RBV	Peg-IFN	Sofosbuvir	RBV	Peg-IFN		
12W PSI+RBV	P7977-0523- [REDACTED]	52	M	WH	20██/4/9	DAY 84	ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 2	DAY 2	Y	1	1		1	1		N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 27	DAY 32	Y	1	1		1	1		N	1
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 1	DAY 28	Y	2	1		1	1		N	1
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 85	DAY 269	Y	2	1		1	1		N	1
							FACIAL PAIN	顔面痛	DAY 43	DAY 60	Y	1	1		1	1		N	1
							FURUNCLE	せつ	DAY 97	DAY 124	Y	1	1		1	1		Y	1
							MYALGIA	筋肉痛	DAY 79	DAY 85	Y	1	2		1	1		N	2
							OTITIS MEDIA	中耳炎	DAY 44	DAY 78	Y	1	1		1	1		N	1
							PYREXIA	発熱	DAY 79	DAY 85	Y	1	2		1	1		N	2
							RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	DAY 24	DAY 78	Y	1	1		1	1		N	1
							RHINITIS	鼻炎	DAY 79	DAY 85	Y	1	2		1	1		N	2
12W PSI+RBV (Part 3 - GT1)	P7977-0523- [REDACTED]	65	M	WH	20██/12/20	DAY 84	DYSURIA	排尿困難	DAY 72		Y	1	1		1	1		N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 3	DAY 148	Y	2	3		1	1		N	1
							SYNCOPE	失神	DAY 72	DAY 72	Y	1	1		1	1		N	3
							URETHRAL INJURY	尿道損傷	DAY 73	DAY 82	Y	1	1		1	1		Y	3
12W PSI+RBV (Part 3 - GT2/3)	P7977-0523- [REDACTED]	54	F	OT	20██/11/14	DAY 84	CATHETER SITE PHLEBITIS	カテーテル留置部位静脈炎	DAY 1	DAY 41	Y	1	1		1	1		N	1
							DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 45	DAY 92	Y	3	4		1	1		N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 61	DAY 61	Y	2	2		1	1		N	1
							LETHARGY	嗜眠	DAY 1		Y	3	3		1	1		N	1
							MALAISE	倦怠感	DAY 4		Y	2	3		1	1		N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to			Action taken with			Serious?	Severity
												SOF	RBV	Peg-IFN	Sofosbuvir	RBV	Peg-IFN		
							MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	DAY 3	DAY 55	Y	1	1		1	1		N	1
							MYALGIA	筋肉痛	DAY 26	DAY 138	Y	2	3		1	1		N	1
							PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	DAY 88		Y	1	1		1	1		N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 2	DAY 3	Y	1	1		1	1		N	1
							VIIITH NERVE PARALYSIS	第7脳神経麻痺	DAY 122		N	1	1		1	1		Y	4
8 W PSI+RBV+Peg-IFN (Part 2)	P7977-0523- [REDACTED]	54	F	WH	20[REDACTED]/7/19	DAY 56	ALOPECIA	脱毛症	DAY 3	DAY 23	Y	3	3	3	1	1	1	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 50	DAY 85	Y	2	3	2	1	4	1	N	2
							ANGINA PECTORIS	狭心症	DAY 80	DAY 81	Y	1	2	2	1	1	1	Y	3
							ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	DAY 15	DAY 22	Y	1	1	1	1	1	1	N	1
							BACK PAIN	背部痛	DAY 36	DAY 37	Y	1	1	1	1	1	1	N	1
							DERMATITIS CONTACT	接触性皮膚炎	DAY 15	DAY 29	Y	2	2	2	1	1	1	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 20	DAY 80	Y	3	3	3	1	1	1	N	1
							DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	DAY 44	DAY 139	Y	3	3	3	1	1	1	N	1
							GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	DAY 13	DAY 13	Y	2	2	2	1	1	1	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 29	DAY 29	Y	3	3	3	1	1	1	N	1
							INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 25	DAY 27	Y	3	3	3	1	1	1	N	1
							PRESYNCOPE	失神寸前の状態	DAY 80	DAY 81	Y	1	1	1	1	1	1	N	2
							PRURITUS	そう痒症	DAY 37	DAY 93	Y	3	3	3	1	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Study day** is relative to the first dose of study drug.

Note: GT = Genotype, TN = Treatment-Naive, TEx = Treatment-Experienced.

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: AE related to any study drug: 1= Unrelated; 2 = Unlikely; 3 = Possible, 4 = Probable. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

Note: Action taken to any study drug for AE: 1= None; 2= Study drug discontinued ; 3=Study drug interrupted; 4: Ribavirin reduced.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 49 重篤な有害事象発現症例一覧 [P2938-0721 (QUANTUM) 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date/time	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to		Action taken with		Serious?	Severity
												SOF/G S-0938	RBV	Sofosbuvir	RBV/G S-0938		
Placebo for 24 weeks	P2938-0721- [REDACTED]	59	F	BL	20[REDACTED]/11/22	DAY 50	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 15	DAY 57	Y	3	3	1	1	N	2
							ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 50	DAY 57	Y	3	3	1	1	N	2
							ALCOHOLISM	アルコール症	DAY 108	DAY 128	N	2	1	1	1	Y	3
							DIARRHOEA	下痢	DAY 15	DAY 17	Y	3	3	1	1	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 93	DAY 100	N	1	1	1	1	N	1
							HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	DAY 15	DAY 57	Y	3	3	1	1	N	2
							HYPERHIDROSIS	多汗症	DAY 15	DAY 17	Y	3	3	1	1	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 15	DAY 17	Y	3	3	1	1	N	2
							PAIN	疼痛	DAY 93	DAY 93	N	1	1	1	1	N	2
							PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	DAY 87	DAY 93	N	1	1	1	1	N	2
							PYREXIA	発熱	DAY 87	DAY 93	N	1	1	1	1	N	2
PSI-352938 and PSI-7977 and ribavirin for 24 weeks	P2938-0721- [REDACTED]	52	M	WH	20[REDACTED]/11/10	DAY 37	CHEST PAIN	胸痛	DAY 32	DAY 113	Y	1	1	1	1	N	1
							COUGH	咳嗽	DAY 26	DAY 95	Y	3	3	1	1	N	2
							COUGH	咳嗽	DAY 96		N	1	1	1	1	N	1
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 4	DAY 96	Y	3	3	1	1	N	1
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 26	DAY 113	Y	1	1	1	1	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 3	DAY 96	Y	3	3	1	2	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date/time	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to		Action taken with		Serious?	Severity
												SOF/G S-0938	RBV	Sofosbuvir	RBV/G S-0938		
							PNEUMONIA	肺炎	DAY 26	DAY 113	Y	1	1	1	1	Y	3
PSI-352938 and PSI-7977 for 24 weeks	P2938-0721- [REDACTED]	57	M	WH	20[REDACTED]/10/26	DAY 51	ALCOHOL DETOXIFICATION	アルコールの解毒	DAY 25	DAY 57	Y	1	1	4	1	Y	3
							ANXIETY	不安	DAY 25	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	2
							DIARRHOEA	下痢	DAY 31	DAY 44	Y	3	1	4	1	N	3
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 15	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 15	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 31	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	2
							HEADACHE	頭痛	DAY 45	DAY 61	Y	3	1	1	1	N	1
							HOT FLUSH	ほてり	DAY 31	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	1
							HYPERHIDROSIS	多汗症	DAY 31	DAY 44	Y	3	1	1	1	N	1
							MENTAL STATUS CHANGES	精神状態変化	DAY 31	DAY 44	Y	3	1	4	1	N	3
							NAUSEA	悪心	DAY 15	DAY 24	Y	4	1	1	1	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 25	DAY 43	Y	3	1	4	1	N	3
							NAUSEA	悪心	DAY 45	DAY 51	Y	3	1	1	1	N	1
							SINUSITIS	副鼻腔炎	DAY 8	DAY 12	Y	1	1	1	1	N	1
PSI-7977 and ribavirin for 24 weeks	P2938-0721- [REDACTED]	60	F	WH	20[REDACTED]/11/1	DAY 169	BRONCHITIS	気管支炎	DAY 22	DAY 122	Y	2	3	1	1	N	1
							BRONCHITIS	気管支炎	DAY 152	DAY 157	Y	2	2	4	3	Y	3
							AGITATION	激越	DAY 4	DAY 95	Y	2	2	1	1	N	2
							ANXIETY	不安	DAY 26	DAY 26	Y	2	3	1	1	N	2
							CHEST PAIN	胸痛	DAY 197	DAY 198	Y	1	1	1	1	Y	3
							DIARRHOEA	下痢	DAY 192	DAY 220	Y	1	1	1	1	N	3
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 1		Y	3	1	1	1	N	1

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date/time	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to		Action taken with		Serious?	Severity
												SOF/G S-0938	RBV	Sofosbuvir	RBV/G S-0938		
							FLANK PAIN	側腹部痛	DAY 136	DAY 156	Y	1	1	1	1	N	1
							FURUNCLE	せつ	DAY 10		Y	1	1	1	1	N	2
							HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	DAY 198		Y	1	1	1	1	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 35	Y	3	1	1	1	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 195	DAY 198	Y	1	1	1	1	N	2
							TREMOR	振戦	DAY 140	DAY 156	Y	3	2	1	1	N	1
							VOMITING	嘔吐	DAY 195	DAY 198	Y	1	1	1	1	N	3

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA Version 15.0.

Note: Study day** is relative to the first dose of study drug.

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

AE related to any study drug: 1= Unrelated; 2 = Unlikely; 3 = Possible, 4 = Probable. Action Taken on Drug: 1=None; 2=Dose Reduced; 3=RBV interrupted; 4=Study drug interrupted.

Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 50 重篤な有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0123 (PHOTON-1) 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to			Action Taken for		Other Action Taken	Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	HIV Drugs	SOF	RBV			
SOF + RBV	GS-US-334-0123- [REDACTED]	44	M	WH	20[REDACTED]/9/19	DAY 68	ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	DAY 68	DAY 71	Y	N	N	N	2	2	1,3	Y	4
							ATRIAL FLUTTER	心房粗動	DAY 68	DAY 71	Y	N	N	N	2	2	1,3	Y	4
							ENCEPHALOPATHY	脳症	DAY 68	DAY 79	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
							ENURESIS	遺尿	DAY 9	DAY 16	Y	N	N	N	0	0	0	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 12		Y	N	Y	N	0	0	0	N	1
							PNEUMONIA	肺炎	DAY 68	DAY 100	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
							RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	DAY 68	DAY 71	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
							RESPIRATORY FAILURE	呼吸不全	DAY 68	DAY 79	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
							SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	DAY 68	DAY 70	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
							SOMNOLENCE	傾眠	DAY 12	DAY 57	Y	N	Y	N	0	0	0	N	1
							STAPHYLOCOCCAL BACTERAEMIA	ブドウ球菌性菌血症	DAY 68	DAY 100	Y	N	N	N	2	2	1,2,3	Y	4
	GS-US-334-0123- [REDACTED]	46	M	WH	20[REDACTED]/9/27	DAY 44	CELLULITIS	蜂巣炎	DAY 43	DAY 44	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							DEHYDRATION	脱水	DAY 54	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							EXCORIATION	擦過傷	DAY 19	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 14	DAY 28	Y	N	Y	N	0	0	0	N	2
							FATIGUE	疲労	DAY 28	DAY 66	Y	N	N	N	0	0	0	N	3
							FRACTURE	骨折	DAY 20	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	1,2,3	Y	3

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship to			Action Taken for		Other Action Taken	Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	HIV Drugs	SOF	RBV			
							FRACTURE PAIN	骨折痛	DAY 19	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	3
							INCISION SITE INFECTION	切開部位感染	DAY 43	DAY 56	Y	N	N	N	0	0	1	Y	2
							LOWER LIMB FRACTURE	下肢骨折	DAY 35	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	2
							LOWER LIMB FRACTURE	下肢骨折	DAY 19	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	3
							LOWER LIMB FRACTURE	下肢骨折	DAY 19	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	3
							LOWER LIMB FRACTURE	下肢骨折	DAY 19	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	0	N	3
							MENTAL STATUS CHANGES	精神状態変化	DAY 54	DAY 54	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 2	DAY 4	Y	N	Y	N	0	0	0	N	2
							PURULENT DISCHARGE	化膿性分泌物	DAY 36	DAY 43	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							VOMITING	嘔吐	DAY 2	DAY 4	Y	N	Y	N	0	0	0	N	1
	GS-US-334-0123- [REDACTED]	40	M	WH	20[REDACTED]/9/28	DAY 85	COMPLETED SUICIDE	自殺既遂	DAY 94	DAY 94	Y	N	N	N	0	0	0	Y	4
							COUGH	咳嗽	DAY 23	DAY 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
							COUGH	咳嗽	DAY 30	DAY 35	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							NIGHT SWEATS	寝汗	DAY 30	DAY 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
							SINUS CONGESTION	副鼻腔うっ血	DAY 23	DAY 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1
							SINUS CONGESTION	副鼻腔うっ血	DAY 30	DAY 35	Y	N	N	N	0	0	1	N	2
							SINUS HEADACHE	副鼻腔炎に伴う頭痛	DAY 23	DAY 30	Y	N	N	N	0	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF are included.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization. Related to Drug: Y= RELATED; N= NOT RELATED. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 51 重篤な有害事象発現症例一覧 [P7977-2025 試験：参考資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
SOF + RBV	P7977-2025- [REDACTED]	59	F	WH	20██/8/22	DAY 154	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 29	DAY 30	Y	N	N	0	0	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 85		Y	N	Y	0	3	N	2
							ANAEMIA	貧血	DAY 87		Y	N	Y	0	1	Y	3
							FATIGUE	疲労	DAY 7		Y	N	N	0	0	N	2
							HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	DAY 85	DAY 89	Y	N	N	0	0	Y	1
							NAUSEA	悪心	DAY 1		Y	N	Y	0	0	N	1
							PYREXIA	発熱	DAY 86	DAY 89	Y	N	N	0	0	Y	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	-DAY 6	DAY 7	N	N	N	0	0	N	1
	P7977-2025- [REDACTED]	61	M	WH	20██/9/27	DAY 71	ANXIETY	不安	DAY 12	DAY 15	Y	N	N	0	0	N	1
							EPISTAXIS	鼻出血	DAY 6	DAY 8	Y	N	N	0	0	N	1
							INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION	椎間板変性症	DAY 20		Y	N	N	0	0	Y	2
							OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	DAY 20		Y	N	N	0	0	Y	3
	P7977-2025- [REDACTED]	67	M	BL	20██/10/1	DAY 54	ANAEMIA	貧血	DAY 22	DAY 92	Y	N	Y	0	3	N	1
							BLOOD PRESSURE INCREASED	血圧上昇	DAY 8	DAY 22	Y	N	N	0	0	N	1
							EAR DISCOMFORT	耳不快感	DAY 22	DAY 27	Y	N	N	0	0	N	1
							OTORRHOEA	耳漏	DAY 22	DAY 27	Y	N	N	0	0	N	1
							PNEUMONITIS	肺臓炎	DAY 54	DAY 92	Y	N	N	2	2	Y	5
							RASH	発疹	DAY 8	DAY 15	Y	N	N	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
	P7977-2025- [REDACTED]	63	M	WH	2022/6/22	DAY 175	ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	DAY 55	DAY 56	Y	N	N	0	0	Y	2
							COAGULOPATHY	凝血異常	DAY 21	DAY 28	Y	N	N	0	0	N	1
							CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	DAY 67	DAY 70	Y	N	N	0	0	Y	2
							CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	DAY 95	DAY 97	Y	N	N	0	0	Y	2
							DYSпноEA	呼吸困難	DAY 55	DAY 55	Y	N	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 18		Y	N	Y	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 10	DAY 10	Y	N	N	0	0	N	1
							HYPOALBUMINAE MIA	低アルブミン血症	DAY 21	DAY 56	Y	N	N	0	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 10	DAY 10	Y	N	N	0	0	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 7	DAY 14	Y	N	N	0	0	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 21	DAY 28	Y	N	N	0	0	N	1
	P7977-2025- [REDACTED]	60	M	WH	2023/5/23	DAY 64	ACUTE HEPATIC FAILURE	急性肝不全	DAY 65		N	N	N	0	0	Y	4
							DRY EYE	眼乾燥	DAY 21	DAY 64	Y	N	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 15	DAY 64	Y	N	Y	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 15	DAY 21	Y	N	Y	0	0	N	1
							HEPATIC NECROSIS	肝壊死	DAY 65		N	N	N	0	0	Y	5
							RASH	発疹	DAY 5	DAY 15	Y	N	N	0	0	N	1
							RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	DAY 68		N	N	N	0	0	Y	5
	P7977-2025- [REDACTED]	58	F	WH	2023/8/17	DAY 105	CONSTIPATION	便秘	DAY 55	DAY 61	Y	N	N	0	0	N	2
							COUGH	咳嗽	DAY 11	DAY 116	Y	N	Y	0	0	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 53	DAY 55	Y	N	N	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
							DYSпноEA	呼吸困難	DAY 21	DAY 116	Y	N	N	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 14	Y	N	Y	0	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 1	DAY 3	Y	N	N	0	0	N	1
							JOINT SWELLING	関節腫脹	DAY 51	DAY 53	Y	N	N	0	0	N	1
							LYMPH NODE PAIN	リンパ節痛	DAY 1	DAY 14	Y	N	N	0	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 116	Y	N	Y	0	0	N	1
							PLEURAL EFFUSION	胸水	DAY 27		Y	N	N	0	0	N	2
							PYREXIA	発熱	DAY 16	DAY 18	Y	N	N	0	0	Y	2
							UMBILICAL HERNIA, OBSTRUCTIVE	閉塞性臍ヘルニア	DAY 57	DAY 57	Y	N	N	1	1	Y	3
							UMBILICAL HERNIA, OBSTRUCTIVE	閉塞性臍ヘルニア	DAY 57	DAY 57	Y	N	N	0	0	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 44	DAY 47	Y	N	N	0	0	N	1
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 88	DAY 93	Y	N	N	0	0	N	1
							VOMITING	嘔吐	DAY 94	DAY 95	Y	N	N	0	0	N	1
	P7977-2025- [REDACTED]	54	M	WH	20[REDACTED]/7/6	DAY 154	ANAEMIA	貧血	DAY 22	DAY 28	Y	N	Y	0	3	N	2
							ANAEMIA	貧血	DAY 29	DAY 57	Y	N	Y	0	3	N	3
							ANAEMIA	貧血	DAY 84	DAY 112	Y	N	Y	0	3	N	1
							ANAEMIA	貧血	DAY 141		Y	N	N	0	0	N	1
							BILIARY TRACT DISORDER	胆道障害	DAY 158	DAY 161	N	N	N	0	0	N	1
							CELLULITIS	蜂巣炎	DAY 16	DAY 33	Y	N	N	0	0	Y	3
							DIABETES MELLITUS	糖尿病	DAY 160		N	N	N	0	0	N	1
							HEPATIC	肝の悪性新	DAY 109	DAY 112	Y	N	N	0	0	Y	3

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
							NEOPLASM MALIGNANT	生物									
	P7977-2025- [REDACTED]	55	M	BL	20[REDACTED]/6/8	DAY 172	CONSTIPATION	便秘	DAY 11	DAY 14	Y	N	N	0	0	N	1
							COUGH	咳嗽	DAY 59		Y	N	Y	0	0	N	1
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 11	DAY 14	Y	N	N	0	0	N	1
							HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	DAY 184		Y	N	N	0	0	Y	4
							HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT RECURRENT	再発肝臓悪性新生物	DAY 55		Y	N	N	0	0	N	2
							HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT RECURRENT	再発肝臓悪性新生物	DAY 144	DAY 145	Y	N	N	0	0	N	2
							INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION	椎間板変性症	DAY 19	DAY 43	Y	N	N	0	0	N	2
							TUMOUR THROMBOSIS	腫瘍性血栓症	DAY 184		Y	N	N	0	0	Y	4
	P7977-2025- [REDACTED]	56	F	WH	20[REDACTED]/6/8	DAY 68	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	DAY 9	DAY 20	Y	N	N	0	0	N	1
							DIARRHOEA	下痢	DAY 72		N	N	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 69	DAY 116	N	N	N	0	0	N	3
							GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	DAY 9		Y	N	Y	0	0	N	1
							HEPATIC ENCEPHALOPATHY	肝性脳症	DAY 63	DAY 67	Y	N	N	0	0	Y	3
							NAUSEA	悪心	DAY 9	DAY 20	Y	N	Y	0	0	N	1
							PULMONARY VENOUS	肺静脈血栓症	DAY 65		Y	N	N	0	0	N	2

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent ?	Relationship to		Action Taken		Serious?	Severity
												Study Procedures	Study Drug	SOF	RBV		
							THROMBOSIS	症									
							URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 85	DAY 99	N	N	N	0	0	N	2
							VOMITING	嘔吐	DAY 9		Y	N	Y	0	0	N	1

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Study day **is days from first dose date of study drug. *FU Day is days from last dose date of any study drug. #PT Day is days from transplant.

Note: Adverse events are mapped according to MedDRA version 15.0. TE = Treatment Emergent.

Note: Action Taken on SOF or RBV: 0=None; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Decreased.

Note: Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

7.2 中止に至った有害事象発現例一覧

表 2.7.4- 52 中止に至った有害事象発現症例一覧 [P7977-1231 (FISSION) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
Peg-IFN+RBV	[REDACTED]	56	M	BL	20[REDACTED]/2/8	DAY 82	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 8	DAY 9*	Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 82	THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	DAY 15	DAY 9*	Y		1	4		1	1	N	N	2
						DAY 82	FATIGUE	疲労	DAY 57	DAY 71	Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 82	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 57	DAY 71	Y		4	1		2	2	N	N	1
						DAY 82	LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	DAY 57	DAY 9*	Y		1	4		1	1	N	N	2
						DAY 82	MOOD ALTERED	気分変化	DAY 57	DAY 71	Y		4	1		2	2	N	N	1
						DAY 82	MYALGIA	筋肉痛	DAY 57	DAY 71	Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 82	TACHYCARDIA	頻脈	DAY 64	DAY 16*	Y		3	3		2	2	N	N	1
	[REDACTED]	63	M	WH	20[REDACTED]/3/2	DAY 82	PULMONARY VALVE INCOMPETENCE	肺動脈弁閉鎖不全症	DAY 5*		Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 165	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 1	DAY 49*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	ASTHENIA	無力症	DAY 1	DAY 15*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 165	BLOOD PRESSURE INCREASED	血圧上昇	DAY 1	DAY 3	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 1	DAY 31	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	FLATULENCE	鼓腸	DAY 1	DAY 49*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 21*	Y		2	3		1	1	Y	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 165	HEART RATE INCREASED	心拍数増加	DAY 1	DAY 3	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	INSOMNIA	不眠症	DAY 1		Y		2	3		1	1	Y	N	1
						DAY 165	NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 30*	Y		2	3		1	1	Y	N	1
						DAY 165	PAIN	疼痛	DAY 1	DAY 145	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 165	PYREXIA	発熱	DAY 1	DAY 82	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 165	CHROMATURIA	着色尿	DAY 8	DAY 21*	Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 165	HYPERHIDROSIS	多汗症	DAY 8	DAY 11	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 8	DAY 79*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 165	RASH MACULAR	斑状皮疹	DAY 9	DAY 38*	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	RASH	発疹	DAY 10	DAY 13	Y		4	1		1	1	Y	N	1
						DAY 165	DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 22	DAY 15*	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 22	DAY 15*	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	DYSPEPSIA	消化不良	DAY 26	DAY 39	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	LEUKOPENIA	白血球減少症	DAY 29	DAY 29*	Y		3	2		1	2	N	N	2
						DAY 165	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 29	DAY 161	Y		4	4		1	1	N	N	2
						DAY 165	FLUSHING	潮紅	DAY 32	DAY 15*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	DAY 53	DAY 60*	Y		2	1		1	1	N	N	1
						DAY 165	THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	DAY 53	DAY 29*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 165	DRY EYE	眼乾燥	DAY 90	DAY 49*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下			Y		1	3		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 165	ALOPECIA	脱毛症	DAY 92	DAY 49*	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 165	MONOCYTE COUNT INCREASED	単球数増加	DAY 126	DAY 29*	Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 165	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 162	DAY 29*	Y		1	4		1	2	N	N	3
						DAY 165	DYSURIA	排尿困難	DAY 2*	DAY 15*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 165	POLLAKIURIA	頻尿	DAY 2*	DAY 26*	Y		2	2		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	53	M	AI	2009/2/2	DAY 121	CHILLS	悪寒	DAY 1	DAY 1	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 121	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 2	DAY 1*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 121	DYSPEPSIA	消化不良	DAY 2	DAY 1*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 121	HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	DAY 3	DAY 9	Y		3	1		1	1	N	N	1
						DAY 121	PYREXIA	発熱	DAY 3	DAY 2*	Y		1	4		1	1	Y	N	1
						DAY 121	DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 7		Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	INSOMNIA	不眠症	DAY 7	DAY 2*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	INCREASED UPPER AIRWAY SECRETION	上気道分泌増加	DAY 8		Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 121	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	DAY 8	DAY 17*	Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	FATIGUE	疲労	DAY 9	DAY 43*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	AFFECT LABILITY	感情不安定	DAY 14	DAY 17*	Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	DIARRHOEA	下痢	DAY 15	DAY 58	Y		2	3		1	1	Y	N	1
						DAY 121	PAIN	疼痛	DAY 15	DAY 17*	Y		3	4		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 121	ANIMAL BITE	動物咬傷	DAY 22	DAY 24	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 121	ANIMAL BITE	動物咬傷	DAY 22	DAY 22	Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 121	DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 23	DAY 2*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	DIARRHOEA	下痢	DAY 24	DAY 43	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 121	TOOTH FRACTURE	歯牙破折	DAY 65	DAY 70	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 121	TOOTH IMPACTED	埋伏歯	DAY 65	DAY 70	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 121	VOMITING	嘔吐	DAY 67	DAY 76	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 121	TONGUE ULCERATION	舌潰瘍	DAY 92	DAY 17*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 121	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	DAY 113	DAY 34*	Y		3	3		2	2	N	N	3
						DAY 121	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	DAY 113	DAY 119	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 121	RENAL PAIN	腎臓痛	DAY 113	DAY 17*	Y		1	3		1	1	N	N	1
						DAY 121	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	DAY 120	DAY 34*	Y		3	3		2	2	N	N	3
						DAY 121	ABDOMINAL TENDERNESS	腹部圧痛	DAY 3*		Y		1	1		1	1	N	N	1
		52	M	WH	2019/2/2	DAY 96	HEADACHE	頭痛	DAY 9 1		Y		3	3		1	1	Y	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 96	DIARRHOEA	下痢	DAY 7 8		Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 96	FATIGUE	疲労	DAY 15		Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 96	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	DAY 15		Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 96	BREAST PAIN	乳房痛	DAY 22		Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 96	BREAST ENLARGEMENT	乳房腫大	DAY 55		Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 96	ANXIETY	不安	DAY 94		Y		3	4		2	2	Y	N	2
	[REDACTED]	43	M	WH	2011/3/9	DAY 96	DEPRESSION	うつ病	DAY 94		Y		3	4		2	2	Y	N	2
						DAY 64	CHILLS	悪寒	DAY 1	DAY 3	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 64	PAIN	疼痛	DAY 1	DAY 24	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 64	PYREXIA	発熱	DAY 1	DAY 3	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 64	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 2	DAY 54	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 64	PRURITUS	そう痒症	DAY 8	DAY 26*	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 64	RHINORRHOEA	鼻漏	DAY 8	DAY 26*	Y		2	2		1	1	Y	N	1
						DAY 64	ANXIETY	不安	DAY 29	DAY 57	Y		3	4		2	2	N	N	2
						DAY 64	MOOD SWINGS	気分動揺		DAY 193*	Y		1	1		1	1	Y	N	2
						DAY 141	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 2	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 141	HEADACHE	頭痛	DAY 4	DAY 22*	Y		2	4		1	1	Y	N	1
						DAY 141	PRURITUS	そう痒症	DAY 6	DAY 45*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 141	FATIGUE	疲労	DAY 8		Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 141	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 8	DAY 29	Y		2	4		1	4	N	N	3
						DAY 141	INSOMNIA	不眠症	DAY 9	DAY 50*	Y		2	4		1	1	Y	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 141	DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	DAY 15		Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 141	MIGRAINE	片頭痛	DAY 23	DAY 24	Y		2	2		1	1	Y	N	2
						DAY 141	RASH	発疹	DAY 43		Y		4	3		1	1	Y	N	2
						DAY 141	ARTHROPATHY	関節障害	DAY 47		Y		1	1		2	2	N	N	2
						DAY 141	PSORIASIS	乾癬	DAY 112	DAY 43*	Y		4	3		1	1	Y	N	3
						DAY 141	RASH	発疹	DAY 12*	DAY 70*	Y		3	3		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	28	F	WH	2013/2/23	DAY 145	FATIGUE	疲労	DAY 3	DAY 97	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 145	NAUSEA	悪心	DAY 3	DAY 113*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 145	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	DAY 16	DAY 113*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 145	INSOMNIA	不眠症	DAY 16	DAY 113*	Y		3	3		2	2	Y	N	1
						DAY 145	FATIGUE	疲労	DAY 98	DAY 113*	Y		3	3		2	2	Y	N	3
	[REDACTED]	69	M	WH	2011/4/1	DAY 155	FATIGUE	疲労	DAY 1	DAY 3	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 155	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 3	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 155	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 8	DAY 14*	Y		1	4		1	2	N	N	2
						DAY 155	ANAEMIA	貧血	DAY 153	DAY 42*	Y		4	1		2	1	N	N	2
	[REDACTED]	63	M	WH	2013/3/9	DAY 127	DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 1	DAY 8*	Y		4	4		1	1	N	N	2
						DAY 127	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 1	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 127	NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 8*	Y		3	3		2	2	Y	N	2
						DAY 127	FATIGUE	疲労	DAY 24		Y		4	4		2	2	N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 127	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 28		Y		4	4		1	1	N	N	2
						DAY 127	RASH	発疹	DAY 54		Y		4	1		1	1	Y	N	2
						DAY 127	DYSPEPSIA	消化不良	DAY 77		Y		3	1		1	1	Y	N	2
						DAY 127	ANAEMIA	貧血	DAY 84	DAY 89*	Y		4	3		2	2	N	N	2
						DAY 127	THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	DAY 84		Y		2	4		1	1	N	N	2
	[REDACTED]	67	F	WH	2000/2/20	DAY 148	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 1	Y		1	4		1	1	Y	N	2
						DAY 148	CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	DAY 16	DAY 84	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 148	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 17	DAY 16*	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 148	INJECTION SITE IRRITATION	注射部位刺激感	DAY 50	DAY 16*	Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 148	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 65		Y		1	4		1	4	N	N	2
						DAY 148	ALOPECIA	脱毛症	DAY 121	DAY 16*	Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 148	FATIGUE	疲労	DAY 121	DAY 16*	Y		4	4		4	1	N	N	1
						DAY 148	NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	DAY 121		Y		1	4		2	2	N	N	1
						DAY 148	PRURITUS	そう痒症	DAY 121	DAY 142	Y		4	1		1	1	Y	N	1
						DAY 148	VISION BLURRED	霧視	DAY 131	DAY 16*	Y		2	2		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	55	M	WH	2009/4/19	DAY 64	FATIGUE	疲労	DAY 1	DAY 98*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 64	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 20*	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 64	SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	DAY 1		Y		1	1		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 64	NAUSEA	悪心	DAY 12	DAY 20*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 64	HEADACHE	頭痛	DAY 27	DAY 98*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 64	VOMITING	嘔吐	DAY 29	DAY 20*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 64	LOSS OF CONSCIOUSNESS	意識消失	DAY 61	DAY 61	Y		3	3		2	2	N	N	3
	[REDACTED]	51	M	#N/A	2014/1/24	DAY 70	HEADACHE	頭痛	DAY 2	DAY 20*	Y		4	4		1	1	Y	N	1
						DAY 70	FATIGUE	疲労	DAY 48	DAY 33*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 70	GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	DAY 48	DAY 6*	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 70	VITREOUS FLOATERS	硝子体浮遊物	DAY 49	DAY 74*	Y		1	1		1	1	N	N	1
						DAY 70	HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	DAY 59	DAY 43*	Y		4	1		4	1	Y	N	1
						DAY 70	RETINAL EXUDATES	網膜渗出物	DAY 70	DAY 60*	Y		1	4		2	2	N	N	1
	[REDACTED]	53	M	WH	2014/2/14	DAY 105	VISION BLURRED	霧視	DAY 1	DAY 3	Y		2	3		1	1	N	N	1
						DAY 105	LIBIDO INCREASED	リビドー亢進	DAY 2		Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 105	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 18	DAY 32	Y		1	1		1	1	N	N	2
						DAY 105	HEADACHE	頭痛	DAY 82	DAY 3*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 105	PHOTOPHOBIA	羞明	DAY 82	DAY 4*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 105	FATIGUE	疲労	DAY 92		Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 105	RETINAL HAEMORRHAGE	網膜出血	DAY 1*	DAY 29*	Y		2	4		2	2	N	N	2
						DAY 105	UVEITIS	ブドウ膜炎	DAY 1*	DAY 82*	Y		2	2		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
	[REDACTED]	57	M	WH	2014/4	DAY 24	AMNESIA	健忘	DAY 1		Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 24	CHILLS	悪寒	DAY 1	DAY 1	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 24	HYPERHIDROSIS	多汗症	DAY 1	DAY 1	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 24	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	DAY 8	DAY 10*	Y		3	4		2	2	N	N	3
						DAY 24	PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	DAY 8	DAY 10*	Y		3	4		2	2	N	N	3
						DAY 24	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	DAY 8	DAY 10*	Y		3	4		2	2	N	N	3
						DAY 24	LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	DAY 1*	DAY 31*	Y		1	1		1	1	N	N	2
						DAY 24	LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	DAY 1*	DAY 31*	Y		1	1		1	1	N	N	2
						DAY 24	HAEMATOCRIT DECREASED	ヘマトクリット減少	DAY 10*	DAY 32*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 24	HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	DAY 10*	DAY 32*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 24	RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	DAY 10*	DAY 32*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 24	PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	DAY 112*	DAY 123*	N		3	3		1	1	N	N	2
	[REDACTED]	59	M	WH	2013/3/2	DAY 85	DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 1	DAY 16*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	DIARRHOEA	下痢	DAY 1	DAY 76	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	FATIGUE	疲労	DAY 1	DAY 43	Y		3	4		1	1	N	N	2
						DAY 85	NAUSEA	悪心	DAY 22	DAY 16*	Y		3	3		1	1	N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 85	PRESYNCOPE	失神寸前の状態	DAY 29	DAY 29	Y		2	2		1	1	N	N	2
						DAY 85	NEUTROPENIA	好中球減少症	DAY 36	DAY 56*	Y		2	4		1	1	N	N	2
						DAY 85	THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	DAY 36		Y		2	4		1	4	N	N	3
						DAY 85	INSOMNIA	不眠症	DAY 39	DAY 16*	Y		4	3		1	1	Y	N	3
						DAY 85	DEPRESSION	うつ病	DAY 41	DAY 16*	Y		4	4		1	1	Y	N	2
						DAY 85	FATIGUE	疲労	DAY 44	DAY 16*	Y		4	3		1	1	Y	N	3
						DAY 85	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 59	DAY 16*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	LOSS OF CONSCIOUSNESS	意識消失	DAY 83	DAY 83	Y		3	3		2	2	N	N	3
	[REDACTED]	27	M	WH	20[REDACTED]/4/16	DAY 148	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 143	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 148	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 147	Y		1	4		1	1	Y	N	1
						DAY 148	INSOMNIA	不眠症	DAY 6		Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 148	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 6	DAY 46	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 148	LIP DRY	口唇乾燥	DAY 6	DAY 45	Y		4	1		1	1	N	N	1
						DAY 148	MOOD SWINGS	気分動揺	DAY 6		Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 148	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 20	DAY 42*	Y		1	3		1	1	N	N	1
						DAY 148	DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 21	DAY 39*	Y		4	3		1	1	N	N	1
						DAY 148	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 47	DAY 84	Y		3	3		1	4	N	N	2
						DAY 148	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 85	DAY 16*	Y		3	3		2	2	N	N	3
						DAY 148	ANAEMIA	貧血	DAY 115	DAY 56*	Y		4	3		2	2	N	N	1
	[REDACTED]	54	M	WH	20[REDACTED]/5/2	DAY 12	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 2	Y		3	3		1	1	Y	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 12	MOOD SWINGS	気分動揺	DAY 2	DAY 12	Y		2	4		2	2	N	N	1
						DAY 12	PALPITATIONS	動悸	DAY 2	DAY 12	Y		3	3		2	2	N	N	1
						DAY 12	SKIN REACTION	皮膚反応	DAY 2	DAY 19*	Y		3	4		2	2	N	N	1
						DAY 12	OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	口腔咽頭不快感	DAY 5	DAY 12	Y		3	3		2	2	N	N	1
	[REDACTED]	38	M	WH	2015/5/4	DAY 13	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 1	DAY 2*	Y		2	4		1	1	Y	N	1
						DAY 13	EYE PAIN	眼痛	DAY 1	DAY 4*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 13	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 4*	Y		3	4		1	1	Y	N	1
						DAY 13	MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	DAY 1	DAY 27*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 13	MYALGIA	筋肉痛	DAY 1	DAY 2*	Y		2	4		1	1	Y	N	1
						DAY 13	PYREXIA	発熱	DAY 1	DAY 3	Y		2	4		1	1	Y	N	1
						DAY 13	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 7	DAY 13	Y		2	4		1	1	Y	N	1
						DAY 13	NECK PAIN	頸部痛	DAY 8	DAY 2*	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 13	RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	DAY 9	DAY 7*	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 13	PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	DAY 10	DAY 7*	Y		2	4		2	2	N	N	2
						DAY 13	SKIN BURNING SENSATION	皮膚灼熱感	DAY 10	DAY 7*	Y		2	4		2	2	N	N	2
	[REDACTED]	50	M	WH	2015/5/1	DAY 161	AFFECT LABILITY	感情不安定	DAY 1	DAY 56	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	APPETITE DISORDER	食欲障害	DAY 1	DAY 21*	Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	FATIGUE	疲労	DAY 1		Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 54	Y		3	2		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 161	PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	DAY 1	DAY 84	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	RASH	発疹	DAY 1	DAY 134	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 161	NECK PAIN	頸部痛	DAY 8	DAY 112	Y		1	1		1	1	N	N	2
						DAY 161	CHILLS	悪寒	DAY 13	DAY 21*	Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	GASTROENTERITIS	胃腸炎	DAY 24	DAY 27	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 161	TOOTHACHE	歯痛	DAY 78	DAY 81	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 161	AFFECT LABILITY	感情不安定	DAY 84	DAY 111	Y		1	4		1	1	Y	N	2
						DAY 161	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 84		Y		1	4		1	1	N	N	2
						DAY 161	INSOMNIA	不眠症	DAY 84		Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 161	RASH PAPULAR	丘疹性皮膚疹	DAY 102	DAY 134	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 161	AFFECT LABILITY	感情不安定	DAY 112		Y		1	4		1	1	Y	N	1
						DAY 161	RASH	発疹	DAY 135	DAY 21*	Y		4	2		2	1	Y	N	2
	[REDACTED]	30	F	WH	20[REDACTED]/4/27	DAY 91	FATIGUE	疲労	DAY 1		Y		2	4		1	1	N	N	1
						DAY 91	INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	DAY 1	DAY 1*	Y		3	4		1	1	Y	N	1
						DAY 91	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	DAY 57		Y		2	2		2	2	N	N	3
						DAY 91	INSOMNIA	不眠症	DAY 58		Y		2	3		1	1	Y	N	1
						DAY 91	DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 85		Y		1	1		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	61	F	WH	20[REDACTED]/3/14	DAY 96	PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	DAY 3	DAY 5	Y		3	2		1	1	N	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg ent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 96	HEADACHE	頭痛	DAY 6	DAY 7*	Y		4	3		1	1	N	N	1
						DAY 96	NAUSEA	悪心	DAY 6	DAY 15*	Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 96	PAIN	疼痛	DAY 6	DAY 15*	Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 96	INSOMNIA	不眠症	DAY 14	DAY 18*	Y		4	3		2	2	Y	N	1
						DAY 96	DEPRESSION	うつ病	DAY 19	DAY 79	Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 96	DRY EYE	眼乾燥	DAY 49	DAY 7*	Y		3	2		1	1	N	N	1
						DAY 96	DEPRESSION	うつ病	DAY 80	DAY 15*	Y		4	4		2	2	Y	N	2
	[REDACTED]	56	F	WH	2014/3/14	DAY 37	FATIGUE	疲労	DAY 6		Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 37	TONGUE DISORDER	舌障害	DAY 6	DAY 9	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 37	DEPRESSION	うつ病	DAY 17		Y		3	3		2	2	Y	N	1
						DAY 37	NAUSEA	悪心	DAY 17	DAY 42*	Y		3	3		2	2	Y	N	1
						DAY 37	SYNCOPE	失神	DAY 17	DAY 17	Y		2	2		1	1	N	N	2
						DAY 37	INSOMNIA	不眠症	DAY 21	DAY 31*	Y		3	3		1	1	Y	N	2
						DAY 37	RHINITIS	鼻炎	DAY 28		Y		3	3		1	1	Y	N	2
						DAY 37	ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	DAY 8*	DAY 27*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 37	BRAIN NEOPLASM	脳新生物	DAY 41*		N		1	1		1	1	N	Y	5
	[REDACTED]	65	M	WH	2014/3/14	DAY 136	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 1	DAY 1	Y		1	3		1	1	N	N	2
						DAY 136	FATIGUE	疲労	DAY 1	DAY 28*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 136	FEELING ABNORMAL	異常感	DAY 1	DAY 166*	Y		2	4		2	2	N	N	3
						DAY 136	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 110	Y		1	4		1	1	Y	N	1
						DAY 136	PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	DAY 3	DAY 28*	Y		2	4		1	1	N	N	2
						DAY 136	AGEUSIA	味覚消失	DAY 9	DAY 28*	Y		2	1		1	1	N	N	1
						DAY 136	OROPHARYNG	口腔咽頭	DAY 9	DAY 20	Y		1	2		1	1	Y	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							EAL PAIN	痛												
						DAY 136	PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	DAY 9	DAY 20	Y		1	2		1	1	Y	N	2
						DAY 136	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 14	DAY 28*	Y		2	4		1	1	Y	N	2
						DAY 136	COLD SWEAT	冷汗	DAY 21	DAY 21	Y		2	4		1	1	N	N	2
						DAY 136	DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 21	DAY 21	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 136	DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 45	DAY 28*	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 136	PARAESTHESIA	錯感覚	DAY 82	DAY 28*	Y		1	2		1	1	N	N	1
						DAY 136	ALOPECIA	脱毛症	DAY 9*		Y		1	4		1	1	N	N	1
						DAY 136	ANGIOEDEMA	血管浮腫	DAY 27*	DAY 28*	Y		1	3		1	1	Y	N	1
						DAY 136	RASH	発疹	DAY 36*		N		2	2		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	48	M	WH	2014/4/24	DAY 163	INSOMNIA	不眠症	DAY 3		Y		4	4		1	1	Y	N	1
						DAY 163	IRRITABILITY	易刺激性	DAY 4	DAY 14*	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 163	DIARRHOEA	下痢	DAY 5	DAY 5	Y		2	2		1	1	Y	N	1
						DAY 163	VOMITING	嘔吐	DAY 5	DAY 5	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 163	RHINORRHOEA	鼻漏	DAY 8		Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 163	NOCTURIA	夜間頻尿	DAY 9	DAY 14*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 163	HEADACHE	頭痛	DAY 20	DAY 20	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	COUGH	咳嗽	DAY 22	DAY 27	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 163	HAEMOPTYSIS	咯血	DAY 22	DAY 27	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 163	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	DAY 22	DAY 27	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	ANAEMIA	貧血	DAY 23	DAY 148	Y		4	2		4	1	N	N	2
						DAY 163	ABDOMINAL	腹部不快	DAY 54	DAY 55	Y		3	3		1	1	Y	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							DISCOMFORT	感												
						DAY 163	PERIODONTAL DISEASE	歯周病	DAY 69		Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	HEADACHE	頭痛	DAY 72	DAY 72	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	HEADACHE	頭痛	DAY 80	DAY 80	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	HEADACHE	頭痛	DAY 83	DAY 83	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	DAY 127	DAY 146	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	ANAEMIA	貧血	DAY 149	DAY 162	Y		4	2		2	1	N	N	3
						DAY 163	BLOOD PRESSURE SYSTOLIC INCREASED	収縮期血圧上昇	DAY 149	DAY 7*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 163	FATIGUE	疲労	DAY 152	DAY 153	Y		4	3		2	1	N	N	2
						DAY 163	FATIGUE	疲労	DAY 154		Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 163	ANAEMIA	貧血	DAY 163		Y		3	1		1	1	N	N	1
						DAY 163	LOOSE TOOTH	弛緩歯	DAY 15*	DAY 15*	Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 163	PAIN IN JAW	顎痛	DAY 15*		Y		1	1		1	1	Y	N	1
						DAY 163	BLOOD PRESSURE INCREASED	血圧上昇	DAY 35*		N		1	1		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	40	M	WH	2011/4/1	DAY 36	HEADACHE	頭痛	DAY 2	DAY 13*	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 36	EPISTAXIS	鼻出血	DAY 15	DAY 15	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 36	NAUSEA	悪心	DAY 15	DAY 30	Y		3	3		1	1	Y	N	1
						DAY 36	VOMITING	嘔吐	DAY 15	DAY 24	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 36	PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	DAY 28	DAY 167*	Y		1	4		1	2	N	N	1
						DAY 36	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE	血中アルカリホスファター	DAY 30	DAY 84*	Y		3	3		2	2	N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							INCREASED	ゼ増加												
						DAY 36	HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	DAY 30	DAY 34*	Y		4	1		2	1	N	N	1
						DAY 36	BLOOD URINE PRESENT	尿中血陽性	DAY 4*	DAY 4*	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 36	URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	DAY 7*	DAY 12*	Y		3	3		1	1	Y	N	2
	[REDACTED]	46	M	WH	2012/4/1	DAY 85	HEADACHE	頭痛	DAY 7	DAY 12*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 85	VOMITING	嘔吐	DAY 8	DAY 8	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 85	FATIGUE	疲労	DAY 50		Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 85	ANGER	怒り	DAY 65	DAY 12*	Y		4	4		1	1	Y	N	2
						DAY 85	NAUSEA	悪心	DAY 65	DAY 12*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 85	ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 71	DAY 75	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	ASTHENIA	無力症	DAY 71	DAY 40*	Y		3	4		2	2	N	N	2
						DAY 85	CHROMATURIA	着色尿	DAY 73	DAY 75	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	HAEMOPTYSIS	咯血	DAY 75	DAY 76	Y		3	3		1	1	N	N	2
						DAY 85	DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 77	DAY 40*	Y		4	2		1	1	N	N	1
						DAY 85	NAIL PIGMENTATION	爪色素沈着	DAY 77	DAY 40*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 85	HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	DAY 79	DAY 40*	Y		4	2		2	1	N	N	2
						DAY 85	DEPRESSION	うつ病	DAY 5*	DAY 40*	Y		3	3		1	2	N	N	2
						DAY 85	TEARFULNESS	涙ぐむ	DAY 5*	DAY 12*	Y		4	4		1	1	N	N	1
	[REDACTED]	60	M	WH	2017/4/2	DAY 20	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 146*	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 20	ANGER	怒り	DAY 13	DAY	Y		4	4		2	2	N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
	[REDACTED]	39	M	WH	2015/5/1					146*										
						DAY 60	HOT FLUSH	ほてり	DAY 1	DAY 12	Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 60	PAIN	疼痛	DAY 1		Y		4	4		2	2	Y	N	1
						DAY 60	DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 2	DAY 10	Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 60	DIARRHOEA	下痢	DAY 2	DAY 10	Y		4	4		1	1	N	N	1
						DAY 60	FATIGUE	疲労	DAY 2	DAY 108*	Y		4	4		2	2	N	N	1
						DAY 60	NAUSEA	悪心	DAY 2	DAY 12	Y		4	4		1	1	Y	N	1
						DAY 60	DYSPEPSIA	消化不良	DAY 5	DAY 8	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 60	INSOMNIA	不眠症	DAY 29		Y		2	2		2	2	Y	N	1
						DAY 60	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 57		Y		4	3		2	2	Y	N	1
	[REDACTED]	54	M	WH	2012/4/1	DAY 29	FATIGUE	疲労	DAY 4	DAY 19	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 29	MOOD SWINGS	気分動揺	DAY 4	DAY 20	Y		2	2		1	1	N	N	1
						DAY 29	CHILLS	悪寒	DAY 10	DAY 19	Y		3	4		1	1	N	N	1
						DAY 29	DIARRHOEA	下痢	DAY 10	DAY 19	Y		3	3		1	1	N	N	1
						DAY 29	OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	DAY 27	DAY 39*	Y		2	3		1	1	Y	N	2
						DAY 29	MALAISE	倦怠感	DAY 7*	DAY 39*	Y		4	4		2	2	N	N	2
SOF+RBV	[REDACTED]	42	M	PI	2017/2/1	DAY 29	INSOMNIA	不眠症	DAY 2	DAY 2*	Y	1	2		1	1		Y	N	1
						DAY 29	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 3		Y	3	3		1	1		N	N	1
						DAY 29	DRY MOUTH	口内乾燥	DAY 3	DAY 21*	Y	2	3		1	1		N	N	1
						DAY 29	MYALGIA	筋肉痛	DAY 3	DAY 14*	Y	2	2		1	1		N	N	1
						DAY 29	MUSCLE TWITCHING	筋攣縮	DAY 13	DAY 4*	Y	3	3		1	1		N	N	2
						DAY 29	NOCTURIA	夜間頻尿		DAY 154*	Y	2	2		1	1		N	N	2

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emerg?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
						DAY 29	BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	DAY 21	DAY 28*	Y	2	2		2	2		N	N	3
						DAY 29	NERVE ROOT COMPRESSION	神経根圧迫	DAY 25		Y	3	3		1	1		N	N	2
						DAY 29	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	DAY 1*	DAY 11*	Y	1	1		1	1		N	N	1
						DAY 29	INFLUENZA	インフルエンザ	DAY 110*	DAY 129*	N	1	1		1	1		Y	N	2
	[REDACTED]	57	F	WH	2012/3/2	DAY 44	ARTHRALGIA	関節痛	DAY 1	DAY 6*	Y	2	2		1	1		Y	N	1
						DAY 44	HEADACHE	頭痛	DAY 1	DAY 40	Y	2	2		1	1		N	N	1
						DAY 44	INSOMNIA	不眠症	DAY 1	DAY 58*	Y	2	3		1	1		Y	N	1
						DAY 44	NAUSEA	悪心	DAY 1	DAY 6*	Y	2	3		1	1		N	N	1
						DAY 44	CHEST PAIN	胸痛	DAY 2	DAY 6*	Y	2	2		2	2		N	N	1
						DAY 44	DEHYDRATION	脱水	DAY 2	DAY 6*	Y	2	2		1	1		N	N	1
						DAY 44	DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 2	DAY 5*	Y	2	3		1	1		N	N	1
						DAY 44	MUSCLE SPASMS	筋痙縮	DAY 2	DAY 6*	Y	2	2		1	1		Y	N	1
						DAY 44	PRURITUS	そう痒症	DAY 2	DAY 5*	Y	2	3		1	1		N	N	1
						DAY 44	HEADACHE	頭痛	DAY 41		Y	2	3		1	4		Y	N	3
						DAY 44	VOMITING	嘔吐	DAY 1*	DAY 7*	Y	2	3		1	1		Y	N	2
	[REDACTED]	44	M	WH	2012/3/2	DAY 16	ABNORMAL DREAMS	異常な夢	DAY 2	DAY 4*	Y	3	3		2	2		N	N	2
						DAY 16	AGITATION	激越	DAY 2	DAY 5	Y	2	3		3	3		N	N	2
						DAY 16	APATHY	無感情	DAY 2	DAY 5	Y	2	3		3	3		N	N	2
						DAY 16	DECREASED	食欲減退	DAY 2		Y	3	3		2	2		N	N	2

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	Trt Start	Trt End (Study** day)	Preferred Term	基本語	AE Start Day**	Resolution Date (Study**/FU* Day)	Treatment Emergent?	Related			Action			Treated for AE	Serious	Severe
												SOF	RBV	Peg-IFN	SOF	RBV	Peg-IFN			
							APPETITE													
						DAY 16	DEPRESSION	うつ病	DAY 2	DAY 5	Y	2	3		3	3		N	N	2
						DAY 16	WEIGHT DECREASED	体重減少	DAY 2		Y	3	3		2	2		N	N	2
						DAY 16	AGITATION	激越	DAY 12	DAY 16	Y	2	3		2	2		N	N	2
						DAY 16	APATHY	無感情	DAY 12	DAY 16	Y	2	3		2	2		N	N	2
						DAY 16	DEPRESSION	うつ病	DAY 12	DAY 16	Y	2	3		2	2		N	N	2

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date.

Action Taken on Drug: 1=None; 2=Discontinued; 3=Interrupted; 4=Dose Decreased; 99=Other. TE = Treatment Emergent.

Related to Drug: 1=Unrelated; 2=Unlikely; 3=Possible; 4=Probable. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening; 5=Fatal.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 53 投与中止に至った有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0107 (POSITRON) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
Placebo	GS-US-334-0107- [REDACTED]	57	M	WH	20██/5/18	DAY 34	FATIGUE	疲労	DAY 8		Y	N	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 17		Y	Y	0	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 8	DAY 26	Y	Y	0	0	N	1
							OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	DAY 33		Y	Y	2	0	N	2
							RASH	発疹	DAY 33		Y	Y	2	0	N	2
							SINUSITIS	副鼻腔炎	DAY 8	DAY 26	Y	N	0	1	N	1
							WEIGHT INCREASED	体重増加	DAY 27		Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	67	M	WH	20██/5/23	DAY 63	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	DAY 57	DAY 86	Y	N	2	0	N	2
							ASTHENIA	無力症	-DAY 1	DAY 69	N	N	0	0	N	1
							ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	DAY 59		Y	N	0	0	N	2
							BACK PAIN	背部痛	DAY 64		Y	N	0	1	N	1
							FATIGUE	疲労	-DAY 2	DAY 44	N	N	0	0	N	1
							MYALGIA	筋肉痛	-DAY 1	DAY 8	N	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- [REDACTED]	63	M	WH	20██/4/26	DAY 8	ASTHENIA	無力症	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							BILE DUCT STONE	胆管結石	DAY 9		Y	N	0	3	Y	3
							DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							NAUSEA	悪心	DAY 5		Y	N	0	0	N	1
							PANCREATITIS	膵炎	DAY 1	DAY 9	Y	N	2	3	Y	4
							PANCREATITIS	膵炎	DAY 48		N	N	0	0	N	2
SOF+RBV	GS-US-334-010	48	F	WH	20██/5/15	DAY 19	DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 2		Y	Y	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
	7-██████															
							INSOMNIA	不眠症	DAY 13		Y	Y	2	1	N	2
							PAIN	疼痛	DAY 13		Y	Y	0	1	N	1
							PRURITUS	そう痒症	DAY 42		Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-010 7-██████	58	M	WH	20██/4/26	DAY 79	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	DAY 12	DAY 28	Y	N	0	0	N	1
							DIZZINESS	浮動性めまい	DAY 15	DAY 98	Y	N	0	0	N	1
							DRY THROAT	咽喉乾燥	DAY 15	DAY 100	Y	N	0	0	N	1
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 79	DAY 79	Y	N	0	0	N	1
							FATIGUE	疲労	DAY 12		Y	N	0	0	N	1
							HEADACHE	頭痛	DAY 7	DAY 15	Y	N	0	1	N	1
							HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	DAY 43	DAY 82	Y	N	0	0	N	1
							INSOMNIA	不眠症	DAY 4	DAY 82	Y	Y	0	1	N	1
							MUSCLE SPASMS	筋痙縮	DAY 76	DAY 82	Y	N	2	0	N	2
							MUSCLE TWITCHING	筋攣縮	DAY 15	DAY 71	Y	N	0	0	N	1
							MUSCLE TWITCHING	筋攣縮	DAY 19	DAY 71	Y	N	0	0	N	1
							MUSCLE TWITCHING	筋攣縮	DAY 71	DAY 76	Y	N	0	0	N	2
							NAUSEA	悪心	DAY 7	DAY 19	Y	N	0	0	N	1
							PAIN	疼痛	DAY 79	DAY 79	Y	N	0	0	N	1
							PARAESTHESIA	錯感覚	DAY 83		Y	N	0	0	N	1
							SCAR	瘢痕	DAY 75	DAY 82	Y	N	0	0	N	1
							VOMITING	嘔吐	DAY 12	DAY 13	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-010 7-██████	75	M	WH	20██/5/10	DAY 84	ANAEMIA	貧血	DAY 68	DAY 169	Y	Y	0	0	N	2
							DYSPNOEA	呼吸困難	DAY 55	DAY 78	Y	N	0	0	N	1
							HAEMATOMA	血腫	DAY 85		Y	Y	0	0	N	1

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
							OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	DAY 55	DAY 78	Y	N	0	0	N	1
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	50	M	WH	20 XXXX /5/1	DAY 72	DIABETES MELLITUS	糖尿病	DAY 1		Y	N	0	1	N	3
							INJURY	損傷	DAY 72	DAY 88	Y	N	2	3	Y	3
							ROAD TRAFFIC ACCIDENT	交通事故	DAY 72	DAY 72	Y	N	2	3	Y	3
	GS-US-334-0107- XXXXXXXXXX	60	F	WH	20 XXXX /5/15	DAY 6	ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	DAY 3		Y	N	2	1,2	N	3
							ANXIETY	不安	DAY 6		Y	N	2	2	N	3
							CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	DAY 6		Y	N	2	2	N	2

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen.

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Related to Drug: Y=Yes; N=No. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe; 4=Life-Threatening.

2.7.4 臨床的安全性
ソバルディ®錠 400 mg

表 2.7.4- 54 投与中止に至った有害事象発現症例一覧 [GS-US-334-0108 (FUSION) 試験：評価資料]

Treatment	Subject ID	Age	Sex	Race	First Dose Date	Last Dose Day**	Last Dose of Active Trt	AE Prefer Term	基本語	AE Start Day**	AE End Day**	Treatment Emergent?	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Serious ?	Severity
SOF+RBV 12 Weeks + Placebo 4 Weeks	GS-US-334-0108 [REDACTED]	60	M	AS	2017/7/5	DAY 87	DAY 85	EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	DAY 2	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								DIARRHOEA	下痢	DAY 2	DAY 61	Y	Y	0	1	N	1
								DECREASED APPETITE	食欲減退	DAY 5	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								RASH	発疹	DAY 5	DAY 87	Y	Y	0	1	N	1
								DIARRHOEA	下痢	DAY 62	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	2
								DRY SKIN	皮膚乾燥	DAY 71	(Cont.)	Y	Y	0	0	N	1
								CONJUNCTIVAL DISORDER	結膜障害	DAY 79	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 80	DAY 86	Y	N	0	0	N	2
								COLITIS	大腸炎	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								CHOLELITHIASIS	胆石症	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PORTAL VEIN THROMBOSIS	門脈血栓症	DAY 84	(Cont.)	Y	N	0	0	N	2
								HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	DAY 87	(Cont.)	Y	N	0	0	N	1
								PYREXIA	発熱	DAY 87	DAY 91	Y	N	2	1,3	Y	3
								ABDOMINAL PAIN	腹痛	DAY 87	DAY 139	Y	N	2	1,3	Y	3
								ASCITES	腹水	DAY 90	DAY 110	Y	N	0	1	N	1
								HEPATIC NEOPLASM MALIGNANT	肝の悪性新生物	DAY 92	(Cont.)	Y	N	0	3	Y	3

2.7.4 臨床的安全性

ソバルディ®錠 400 mg

Note: M=Male, F=Female; AS=Asian, BL=Black, WH=White, AI=Am. Indian/Alaska Native, PI=Hawaiian/Pac. Islander, OT=Other; H=Hispanic, NH=Non-Hispanic.

Note: Adverse events mapped according to MedDRA Version 15.0. Study day** relative to first dose date of study regimen; FU* day relative to last dose date (including placebo).

Note: Subjects with at least one adverse event with action taken on any of the study drugs = discontinued (on AE CRF) are included.

Note: Action Taken on Drug: 0=No change; 1=Interrupted; 2=Discontinued; 3=Dose Reduced. TE = Treatment Emergent.

Other Action Taken: 0=None; 1=Medication Required; 2=Other Treatment Required; 3=Hospitalized/Prolonged Hospitalization.

Related to Drug: Y=Yes; N=No. Severity (Sev): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening.

参考文献

- 1 Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40 (6):993-9.
- 2 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.
- 3 Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26 (2):473-7.
- 4 Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillion A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25 (5):591-8.
- 5 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.
- 6 COPEGUS® (ribavirin, USP) TABLETS. US Prescribing Information. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ. Revised: August 2011.
- 7 Copegus 200mg and 400mg Film-coated Tablets. Summary of Product Characteristics. Roche Products Limited, Welwyn Garden City, United Kingdom. Revised: 24 September 2012.
- 8 Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123 (12):897-903.
- 9 Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1):CD005445.
- 10 PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) Injection for Subcutaneous Use. US Prescribing Information. Roche Pharmaceuticals. Nutley, NJ. Revised September 2011.
- 11 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
- 12 Naggie S, Patel K, McHutchison J. Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 (10):2063-9.
- 13 Fleischer R. Telaprevir FDA Clinical Review. 2011:1-106.
- 14 Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol* 2000;18 (11):2316-26.
- 15 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.
- 16 Borroni G, Cazzaniga M, Andreoletti M, Ceriani R, Guerzoni P, Omazzi B, et al. Low glomerular filtration rate is a risk factor for ribavirin-associated anaemia in old patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013;20 (4):e90-5.
- 17 Russmann S, Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Curr Med Chem* 2006;13 (27):3351-7.
- 18 Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41 (11):1606-12.
- 19 Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2010;201 (5):751-9.
- 20 Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (9):917-29.
- 21 Craxi A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Fornis X, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, European association for the study of the liver. *J Hepatol* 2011; Aug;55(2):245-64
- 22 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49 (4):1335-74.
- 23 Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 5:S330-5.

- 24 Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21 (9):1073-89.
- 25 Fattovich G, Ribero ML, Pantalena M, Diodati G, Almasio P, Nevens F, et al. Hepatitis C virus genotypes: distribution and clinical significance in patients with cirrhosis type C seen at tertiary referral centres in Europe. *J Viral Hepat* 2001;8 (3):206-16.

ソバルディ® 錠 400 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

ギリアド・サイエンシズ株式会社

2.7.5. 参考文献

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2004;20 (9):917-29.	第 5.4.4 項
Asselah T, De Muynck S, Broet P, Masliah-Planchon J, Blanluet M, Bieche I, et al. IL28B polymorphism is associated with treatment response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. <i>J Hepatol</i> 2012;56 (3):527-32.	第 5.4.5 項
Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment. <i>Clin Infect Dis</i> 2005;40 Suppl 5:S330-5.	第 5.4.6 項
Bartels DJ, Tigges AM, Sullivan JC, Henshaw J, Jiang M, Zhang EZ, et al. Enrichment of the NS5B Polymerase Variant F415Y Following Failure of Ribavirin Containing Regimens in Patients with Subtype 1a HCV. 6th International Workshop on Hepatitis C- Resistance & New Compounds; 2011 June 23-24; Boston, MA.	第 5.4.8 項
Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfectd with HIV and Hepatitis C virus. <i>Clin Infect Dis</i> 2012;55 (5):728-36.	第 5.4.9 項
Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. <i>Hepatology</i> 1997;26 (2):473-7.	第 5.4.10 項
Borroni G, Cazzaniga M, Andreoletti M, Ceriani R, Guerzoni P, Omazzi B, et al. Low glomerular filtration rate is a risk factor for ribavirin-associated anaemia in old patients with chronic hepatitis C. <i>J Viral Hepat</i> 2013;20 (4):e90-5.	第 5.4.11 項
Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2003;38 (3):639-44.	第 5.4.12 項
Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010 (1):CD005445.	第 5.4.13 項
Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. <i>J Gastroenterol</i> 2013;48 (1):1-12.	第 5.4.16 項
Copegus 200mg and 400mg Film-coated Tablets. Summary of Product Characteristics. Roche Products Limited, Welwyn Garden City, United Kingdom. Revised: 24 September 2012.	第 5.4.18 項
COPEGUS® (ribavirin, USP) TABLETS. US Prescribing Information. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ. Revised: August 2011.	第 5.4.19 項
Craxi A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Fornis X, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, European association for the study of the liver. <i>J Hepatol</i> 2011; Aug;55(2):245-64	第 5.4.20 項
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. <i>N Engl J Med</i> 1998;339 (21):1493-9.	第 5.4.21 項
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. <i>J Viral Hepat</i> 2006;13 (5):311-5.	第 5.4.22 項

2.7.5 参考文献

ソバルディ®錠 400 mg

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Ann Intern Med</i> 1995;123 (12):897-903.	第 5.4.23 項
Di Bisceglie AM. Predictors of a sustained virologic response following treatment with peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. UpToDate Database Topic 15783 Version 21.0. 2012.	第 5.4.24 項
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. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2000;68 (6):598-604.	第 5.4.25 項
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. <i>J Hepatol</i> 1996;25 (5):591-8.	第 5.4.26 項
European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011:	第 5.4.29 項
Fattovich G, Ribero ML, Pantalena M, Diodati G, Almasio P, Nevens F, et al. Hepatitis C virus genotypes: distribution and clinical significance in patients with cirrhosis type C seen at tertiary referral centres in Europe. <i>J Viral Hepat</i> 2001;8 (3):206-16.	第 5.4.32 項
FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct - Acting Antiviral Agents for Treatment. September, 2010.	第 5.4.33 項
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 5.4.34 項
Fleischer R. Telaprevir FDA Clinical Review. 2011:1-106.	第 5.4.35 項
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]. <i>Hepatology</i> 2011:1444A.	第 5.4.36 項
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. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2006;23 (4):507-11.	第 5.4.37 項
Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. <i>Nature</i> 2009;461 (7262):399-401.	第 5.4.39 項
Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. <i>Hepatology</i> 2009;49 (4):1335-74.	第 5.4.40 項
Goncales FL, Jr., Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Goncales ES, Tozzo R, et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? <i>BMC Infect Dis</i> 2010;10:212.	第 5.4.41 項
Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. <i>J Clin Invest</i> 1999;104 (2):147-53.	第 5.4.43 項
Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 BP	第 5.4.44 項

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. <i>Molecular nutrition & food research</i> 2008;52 (7):772-9.	第 5.4.46 項
Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. <i>J Infect Dis</i> 2010;201 (5):751-9.	第 5.4.47 項
INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets for oral use. US Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Cambridge, MA. May 2011 Revised December 2012.	第 5.4.49 項
Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. <i>J Hepatol</i> 2008;49 (4):634-51.	第 5.4.54 項
Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and Subtype Profiling of PSI-7977 as a Nucleotide Inhibitor of Hepatitis C Virus. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2012.	第 5.4.56 項
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. <i>J Hepatol</i> 2012;56:S4.	第 5.4.57 項
Lawitz E, Gane EJ, Lalezari J, Hyland RH, Ma J, Symonds WT, et al. HIGH CONCORDANCE OF SVR4, SVR12, AND SVR24 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION WHO HAVE RECEIVED TREATMENT WITH SOFOSBUVIR [Abstract A-533-0022-02503 Draft]. The International Liver Congress™ 2013, 48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013 April 24 - 28; Amsterdam, Netherlands.	第 5.4.58 項
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]. <i>J Hepatol</i> 2012;56:S446.	第 5.4.61 項
Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. <i>Gastroenterology</i> 2010;139 (3):821-7, 7 e1.	第 5.4.62 項
Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. <i>Clin Infect Dis</i> 2005;41 (11):1606-12.	第 5.4.63 項
McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. <i>Gastroenterology</i> 2010;138 (7):2307-14.	第 5.4.64 項
McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. <i>N Engl J Med</i> 1998;339 (21):1485-92.	第 5.4.66 項
Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. <i>Ann Intern Med</i> . 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329-37.	第 5.4.67 項
Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszyńska J, Hehl EM, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2004;75 (6):546-57.	第 5.4.68 項

2.7.5 参考文献

ソバルディ®錠 400 mg

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Naggie S, Patel K, McHutchison J. Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors. J Antimicrob Chemother 2010;65 (10):2063-9.	第 5.4.70 項
Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. J Gastroenterol 2011Aug;46 (8):1031-7	第 5.4.72 項
Pearlman BL. Hepatitis C virus infection in African Americans. Clin Infect Dis 2006;42 (1):82-91	第 5.4.73 項
PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) Injection for Subcutaneous Use. US Prescribing Information. Roche Pharmaceuticals. Nutley, NJ. Revised September 2011.	第 5.4.74 項
Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology 2009;136 (5):1618-28 e2.	第 5.4.75 項
Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. Hepatology 2000;31 (1):211-8.	第 5.4.76 項
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 5.4.77 項
Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. J Viral Hepat 2009;16 (10):724-31.	第 5.4.78 項
Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9 (7):602-8 e1.	第 5.4.79 項
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
Russmann S, Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. Curr Med Chem 2006;13 (27):3351-7.	第 5.4.81 項
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 5.4.82 項
Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004;126 (4):1015-23; discussion 947.	第 5.4.84 項
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 5.4.86 項
Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007;21 (9):1073-89.	第 5.4.88 項
Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology 2010;139 (5):1593-601.	第 5.4.91 項

2.7.5 参考文献

ソバルディ®錠 400 mg

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 Hepatitis C virus. <i>Gastroenterology</i> 2010;139 (1):120-9 e18.	第 5.4.96 項
Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18 (11):2316-26.	第 5.4.98 項
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. <i>J Med Virol</i> 2004;74 (3):406-13.	第 5.4.99 項
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. May, 2003.	第 5.4.100 項
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. <i>Ann Intern Med</i> 2007;147 (10):677-84.	第 5.4.102 項
Victrelis® (boceprevir) Capsules. US Prescribing Information. Schering Corporation, Whitehouse Station, NJ, USA. Revised December 2012.	第 5.4.103 項
Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. <i>Hepatology</i> 2007;45 (3):806-16.	第 5.4.104 項
Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. <i>J Hepatol</i> 2004;40 (6):993-9.	第 5.4.105 項
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 5.4.110 項
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_guidelines/hepatitis_c	第 5.4.112 項