

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] コペガス錠200mg
[一 般 名] リバビリン
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 9 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 3 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

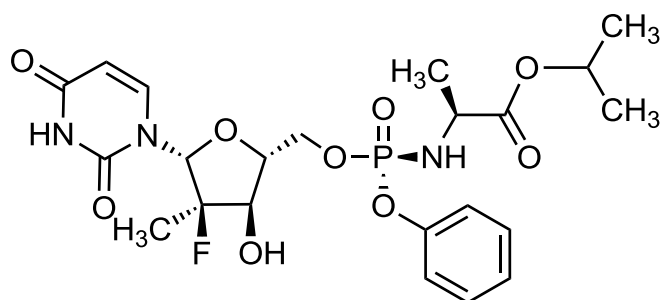
平成 27 年 2 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400mg
② コペガス錠 200mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
② リバビリן
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 26 年 6 月 27 日
② 平成 26 年 9 月 18 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にソホスブビル 400mg を含有する錠剤
② 1 錠中にリバビリן 200mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] ① 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [化 学 構 造] ① ソホスブビル



分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

化学名：

(日本名) *N*-[(*S*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-*L*-アラニン 1-メチルエチル

(英 名) 1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}

phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

- [特 記 事 項] ① 優先審査（平成 26 年 7 月 15 日付け 薬食審査発 0715 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ② 迅速審査（平成 27 年 1 月 14 日付け 薬食審査発 0114 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 2 月 23 日

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400mg
 ② コペガス錠 200mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
 ② リバビリン
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
 ② 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 26 年 6 月 27 日
 ② 平成 26 年 9 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg のセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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

- [効能・効果] ① ソバルディ錠 400mg
 セログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- ② コペガス錠 200mg（下線部追加）
1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- (1) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

- [用法・用量] ① ソバルディ錠 400mg
 リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。

② コペガス錠 200mg（下線部追加）

ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はソホスブビルと併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

[承認条件] ①② 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 22 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400mg
② コペガス錠 200mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
② リバビリン
- [申 請 者 名] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 26 年 6 月 27 日
② 平成 26 年 9 月 18 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にソホスブビル 400mg を含有する錠剤
② 1 錠中にリバビリン 200mg を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ① ソバルディ錠 400mg
セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型代償性肝硬変を含む、慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症
- ② コペガス錠 200mg (下線部追加)
1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者
(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. 抗 HCV 剤 (インターフェロンを除く) との併用による C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- [申請時用法・用量] ① ソバルディ錠 400mg
通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、リバビリンと併用すること。
- ② コペガス錠 200mg (取消線部削除)
~~ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) と併用すること。~~
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請においては、ソバルディ錠 400mg の申請者であるギリアド・サイエンシズ株式会社が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、コペガス錠 200mg の申請は新効能及び新用量に関するものであり、申請者である中外製薬株式会社からは、ギリアド・サイエンシズ株式会社から提出された臨床試験に関する資料の一部が提出され、品質及び非臨床に関する新たな資料は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯等に関する資料

ソホスブビル（以下、「SOF」）は、米国 Pharmasset Inc.により見出された核酸誘導体であり、SOF の活性代謝物であるウリジン三リン酸体は、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の複製に関わる NS5B ポリメラーゼを阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。海外では、SOF の臨床開発は米国 Gilead Sciences, Inc.により進められ、HCV 感染症治療薬として平成 26 年 12 月時点で米国、EU を含め 38 カ国で承認されている。また、SOF と併用されるリバビリン（以下、「RBV」）は、1970 年に米国 ICN Pharmaceuticals, Inc.により見出された DNA 及び RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を示す核酸誘導体であり、海外では吸入剤と経口剤が承認されている。本邦においては、複数の経口 RBV 製剤がインターフェロン製剤との併用における HCV 感染症治療薬として、承認されている。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 8000 万人¹⁾、本邦においては 130 万～240 万人と推定され、このうち約 30%が genotype 2 とされている²⁾。現在、本邦における C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する治療法として、ペグインターフェロン α 及び RBV 併用療法又はインターフェロン β 及び RBV 併用療法等が推奨されており^{3, 4)}、これらの治療法による持続的ウイルス陰性化（以下、「SVR」）率は、未治療患者では 70～90%^{5, 6, 7, 8, 9)}、初回治療で SVR が得られなかった既治療患者では 50%程度^{9, 10)}と報告されている。

今般、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）を対象とした国内臨床試験において、SOF を有効成分とするソバルディ錠 400mg と経口 RBV 製剤のコペガス錠 200mg との併用投与によって良好な成績が得られたこと等から、ソバルディ錠 400mg の製造販売承認申請、及びコペガス錠 200mg の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

¹⁾ Ghany MG et al, *Hepatology*, 49(4): 1335-1374, 2009

²⁾ Sievert W et al, *Liver Int*, 31 Suppl 2: 61-80, 2011

³⁾ 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）、平成 26 年 B 型 C 型肝炎・肝硬変治療のガイドライン

⁴⁾ 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 3.1 版）、2014

⁵⁾ フェロン注射用 600 万、レベトールカプセル 200mg 審査報告書（平成 21 年 8 月 20 日）

⁶⁾ 入潮 佳子 他, *肝臓*, 52: 236-243, 2011

⁷⁾ Iwasaki Y et al, *Hepatol Int*, 3: 468-479, 2009

⁸⁾ Inoue Y, et al, *J Viral Hepat*, 17(5): 336-344, 2010

⁹⁾ Kanda T et al, *Dig Dis Sci*, 56(11): 3335-3342, 2011

¹⁰⁾ Oze T et al, *J Gastroenterol*, 46: 1031-1037, 2011

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

ソホスブビル（以下、「SOF」）原薬は、白色～微黄白色の粉末であり、溶解性、融点、吸湿性、解離定数（pKa）、分配係数、結晶多形及び立体化学について検討されている。開発段階の原薬には、8種類の結晶形（結晶形■～■）が認められているが、結晶形■、■、■及び■は■では使用されていない■との■である。また、結晶形■及び■は■であり、■の製造方法では原薬中に混在しない¹¹⁾。■の製造方法で単離される主な結晶形は■に最も安定な結晶形■（■）であるが¹²⁾、化学的には■の結晶である結晶形■も原薬中に少量存在する可能性がある。なお、結晶形■は、■、■、■、■、■及び■において結晶形■と類似していることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR、³¹P-NMR 及び ¹⁹F-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線回折¹³⁾ により検討されている。

2) 製造方法

原薬は■及び■を出発物質として合成される。

重要工程として、■及び■工程、■工程が設定され、重要中間体として、■及び■が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔IR 及び液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）又は超高速液体クロマトグラフィー（以下、「UHPLC」）〕、融点、純度試験〔溶状、金属不純物（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、類縁物質（HPLC 又は UHPLC）、残留溶媒及び有機揮発性不純物〕、粒度及び定量法（HPLC 又は UHPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	パイロット 4 ロット ^{a)}	25℃	60%RH	12 カ月	二重ポリエチレン袋/ ポリエチレン容器
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

a) 1 ロットについては、24 カ月までの成績が得られている。

以上より、原薬のリテスト期間は「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3

¹¹⁾ 規格及び試験方法（融点）により管理されている。

¹²⁾ 製造販売用製剤に用いる原薬は、結晶形■が用いられた。

¹³⁾ 結晶形■の単結晶が用いられた。

日付け医薬審発第 0603004 号) に基づき、二重ポリエチレン袋及びポリエチレン容器に入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定とされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 400mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II イエローが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合・整粒・■、打錠、フィルムコーティング、包装、表示、及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、■が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の対応がされている¹⁴⁾。

- 重要品質特性 (CQA) として、■及び■、■及び■、■、■、■、■並びに■を特定
- 実験計画法に基づく重要工程パラメータ (CPP) の特定

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び HPLC 又は UHPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC 又は UHPLC）〕、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（HPLC 又は UHPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	12 カ月	高密度ポリエチレン製容器
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	(シリカゲル入り)

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号) に基づき、高密度ポリエチレン製容器（シリカゲル入り）で室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定とされている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

¹⁴⁾ 製造中は正常の稼働範囲内での操作が予定されていることから、本申請は QbD 申請を想定したものではないと説明されている。

(1) 原薬の結晶形について

申請者は、原薬に含まれる結晶形とその管理について、以下のように説明している。

実生産における製造方法で単離される原薬の結晶形は、主として■■■■■に最も安定な結晶形■■■であるが、化学的には■■■■■の結晶である結晶形■■■も原薬中に存在する可能性がある。結晶形■■■及び結晶形■■■の特性を解析した結果、■■■■■、■■■■■、■■■■■は類似しており、結晶形■■■及び結晶形■■■を用いて各々製造した製剤の■■■■■及び■■■■■も同様であった。以上の結果より、原薬中に存在する可能性のある結晶形■■■は、製造販売用 SOF 製剤の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考え、原薬中の結晶形■■■の■■■■■は規格及び試験方法では規定していない。

機構は、原薬の製造工程における結晶形の管理について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

原薬の製造方法の開発過程において、結晶形■■■の形成に影響を及ぼす工程条件を検討するため、SOF 中間体から SOF の単離工程に至るまでの工程パラメータについて検討を行った。その結果、■■■■■、■■■■■、■■■■■及び■■■■■が結晶形■■■の形成に影響を及ぼすことが明らかとなったことから、これら 3 つの工程パラメータの範囲を承認申請書に記載し、管理することとした。

機構は、以上の説明を踏まえ、原薬の結晶形は適切に管理されているものと判断した。

(2) 製剤の包装形態について

製剤の包装形態は 28 錠入り高密度ポリエチレン製容器包装（以下、「ボトル包装」）とされている。

機構は、本邦の医療現場では SOF は小分け処方される可能性もあることから、小分けされた製剤の安定性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ボトル包装から取り出した製剤を用いて、ガラスシャーレ上で 25℃/60%RH 及び 30℃/75%RH（45 日間）、並びに 40℃/75%RH（6 カ月間）の保存条件で製造販売用製剤の安定性を評価した。その結果、いずれの条件においてもわずかな水分増加が認められたが、規格の範囲内であったこと、並びにその他の項目についても規格及び試験方法からの逸脱は認められなかったことから、ボトル包装から小分けして処方された場合にも、少なくとも 45 日間は安定であると考ええる。

なお、PTP 包装の製剤については、安定性試験を実施中である。

機構は、小分け処方された製剤の安定性については、少なくとも 45 日間は安定であるとの説明は受け入れ可能と考える。

(3) 原薬及び製剤の不純物（類縁物質）の規格について

原薬と製剤の規格及び試験方法において、不純物又は分解生成物（以下、「類縁物質」）として設定されている類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C* 及び類縁物質D* の規格値は、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）で規定されている安全性確認の必要な閾値を超え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

て設定されているにもかかわらず、いずれの類縁物質についても、*in vitro* 遺伝毒性試験（Ames 試験及び染色体異常試験）が実施されていない。

機構は、原薬及び製剤に含まれる類縁物質の安全性について説明を求めた。

申請者は、原薬の類縁物質については、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」で規定されている 0.15%以下に、製剤の類縁物質については、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」で規定されている 0.20%以下に再設定すると説明した。

機構は、各類縁物質の規格値について、安全性確認の必要な閾値以下に再設定するとした対応を受け入れ可能と考え、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ソホスブビル（以下、「SOF」）の効力を裏付ける試験として、C型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）NS5B ポリメラーゼに対する阻害作用、HCV レプリコン複製阻害作用、他の抗 HCV 薬との薬力学的相互作用及び耐性に関する検討結果が提出された。副次的薬理試験として、HCV 以外のウイルスに対する作用、細胞傷害作用、ミトコンドリアに対する作用、ヒトポリメラーゼに対する作用、並びに受容体、酵素及びイオンチャネルに対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系の機能に対する影響が検討された。

（1）効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗ウイルス活性（4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4.1、4.2.1.1.4.2）

HCV Con-1 株 (genotype 1b)、JFH-1 株 (genotype 2a)、S52 株 (genotype 3a) 及び ED43 株 (genotype 4a) の NS5B ポリメラーゼに対する SOF 活性代謝物である GS-461203¹⁵⁾ の阻害活性が検討された。GS-461203 の 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は、それぞれ 3.3、0.36、1.4 及び 2.7 μmol/L であった。

HCV レプリコンアッセイ（ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法）¹⁶⁾ により、HCV レプリコン複製量を指標として、種々の genotype に対する SOF の抗ウイルス活性（50%効果濃度、以下、「EC₅₀」）が検討された（表 3）。

¹⁵⁾ SOF は肝癌細胞株（クローン A 細胞）及びヒト初代肝細胞内において、活性代謝物であるウリジン三リン酸体（GS-461203）に変換される（CTD4.2.1.1.1）。

¹⁶⁾ Lohmann V et al, *Science*, 285(5424): 110-113, 1999

表3 HCV レプリコン細胞に対する SOF の抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	EC ₅₀ (nmol/L)
1a (H77)	40
1b (Con-1)	110
2a (JFH-1)	50
2b ^{a)}	15
3a (S52)	50
4a (ED43)	40
5a ^{a)}	15
6a ^{a)}	14

平均値

a) HCV genotype 2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞が用いられた。

海外で実施された SOF の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験¹⁷⁾ に登録された 217 例から得られた HCV genotype 1a (67 検体)、1b (29 検体)、2 (15 検体) 及び 3a (106 検体) の NS5B 領域のアミノ酸配列が組み込まれたキメラレプリコンに対する SOF の抗ウイルス活性が検討され、EC₅₀ 値は、それぞれ 67.8、105.3、35.0 及び 84.6nmol/L であった。

SOF の主要血漿中代謝物である GS-331007 の HCV に対する抗ウイルス活性が、HCV レプリコン細胞 [genotype 1a (H77)、1b (Con-1)、2a (JFH-1)、3a (S52) 及び 4a (ED43)] を用いて検討された。その結果、GS-331007 は最高濃度 (89µmol/L) でも、いずれの genotype に対しても抗ウイルス活性を示さなかった。

2) *in vitro* 耐性発現試験 (4.2.1.1.2、4.2.1.1.5、5.3.5.4.1)

HCV レプリコン細胞 (genotype 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a) を SOF 存在下で培養し、SOF に対する耐性プロファイルが検討された (表 4)。SOF に対する主要な変異と報告されていた S282T 変異について¹⁸⁾、全ての genotype で S282T 変異が認められ、その割合が増加するとともに感受性は低下した。

表4 HCV レプリコン (genotype 1~6) の SOF に対する感受性変化及び NS5B 領域のアミノ酸変異

HCV genotype (ウイルス株)	培養開始後の日数	SOF 濃度 ^{a)} (nmol/L)	感受性変化 ^{b)}	NS5B 領域のアミノ酸変異 (Deep Sequencing 解析)	
				S282T (%)	15%以上発現した他の変異
1b (Con-1)	82	2000	2.0	15.4	T344A, C445F
	98	2000	3.4	53.6	T344A, C445F, S549N
	109	4000	4.1	98.4	T344A, S549N
2a (JFH-1)	6	200	1.7	<1.0	I178V
	56	1200	11.0	32.1	T286P, M289L, V421A, S549N
	66	1200	21.5	52.1	K100Q, T286P, M289L, T483M
	79	2000	24.3	98.5	K51R, T286P, M289L
2b ^{c)}	25	500	3.5	18.3	None
	39	500	6.6	90.8	R498K
	81	1000	99.5	99.8	R498K
3a (S52)	6	200	0.7	<1.0	None
	72	2000	6.7	57.4	None
	94	3000	21.2	99.6	None
4a (ED43)	6	200	1.0	<1.0	K531R, K544N
	85	3000	40.0	50.9	V67A, E237G, R304K, K544N
	108	3000	24.2	99.6	V67A, E237G, R304K, A324V, K544N, C575G
5a ^{c)}	25	500	2.4	<1.0	None
	56	1000	14.3	77.9	None
	70	1000	60.4	98.1	None
6a ^{c)}	25	500	1.9	<1.0	E375D
	64	1000	5.5	53.4	E375D
	89	1000	32.7	99.1	N237S, E375D, T580I

a) レプリコン細胞が増殖し、耐性変異が同定された時の SOF 濃度

b) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀

c) HCV genotype 2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b キメラレプリコン細胞が用いられた。

¹⁷⁾ P7977-0523、P7977-0724、P7977-0221、P2938-0721、P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-257-0102 試験

¹⁸⁾ Lam AM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(2): 3359-3368, 2012

S282T 変異を導入したレプリコン細胞を用いて、SOF 及びリバビリン（以下、「RBV」）の抗ウイルス活性が検討された（表 5）。

表 5 野生型及び S282T 変異型レプリコンに対する SOF 及び RBV の抗ウイルス活性

HCV genotype	SOF			RBV		
	EC ₅₀ (nmol/L)		感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (μmol/L)		感受性変化 ^{a)}
	野生型	S282T		野生型	S282T	
1a	30.2	253.5	8.4	26.1	3.8	0.1
1b	21.5	189.2	8.8	6.6	1.6	0.2
2a	146.8	346.1	2.4	8.3	0.6	0.1
2b ^{b)}	13.3	215.6	16.2	2.6	0.6	0.2

平均値

a) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀

b) HCV genotype 2b 由来の NS5B 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b キメラレプリコン細胞が用いられた。

in vitro 耐性発現試験で認められた S282T 変異以外の NS5B 領域のアミノ酸変異について、単独又は S282T 変異と組み合わせて導入した HCV レプリコン細胞を用いて、SOF に対する感受性の変化が検討された（表 6）。

表 6 変異型レプリコンの SOF に対する感受性の変化

HCV genotype	アミノ酸変異	感受性変化 ^{c)}
genotype 2a ^{a)}	K51R	0.88
	K100Q	1.00
	T286P	1.27
	M289L	1.94
	T483M	0.89
	S549N	0.78
	S282T	2.40
	M289L + S282T	3.35
genotype 2b ^{b)}	R498K	1.34
	S282T	10.04
	R498K + S282T	12.30

a) 野生型レプリコンに対する EC₅₀ : 55.8nmol/L

b) 野生型レプリコンに対する EC₅₀ : 28.1nmol/L

c) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀

S282T 変異を導入した HCV genotype 1b 及び 2a 由来の組換え型 NS5B ポリメラーゼに対する GS-461203 の IC₅₀ は、それぞれの genotype の野生型 NS5B ポリメラーゼに対する GS-461203 の IC₅₀（3.3 及び 0.36μmol/L）の、24.0 及び 22.7 倍であった。

HCV genotype 1a、1b、2a 及び 2b レプリコン細胞における HCV RNA 複製能に対する S282T 変異の影響が検討され、その複製能は、それぞれの genotype の野生型レプリコン細胞における HCV RNA 複製能の、1.3、8.4、11.2 及び 11.3%に低下した。

3) 他の抗 HCV 薬との交差耐性（4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7）

非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性に関連する NS5B 領域のアミノ酸変異¹⁹⁾又は RBV を含む投与レジメンで認められた NS5B 領域のアミノ酸変異（T390I 及び F415Y）²⁰⁾が、SOF、GS-9669（非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）及び RBV の抗ウイルス活性に及ぼす影響について、HCV genotype 1a 及び 1b の NS5B 変異型レプリコンを用いて検討された（表 7）。

¹⁹⁾ Kukulj G et al, *J Biol Chem*, 280(47): 39260-39267, 2005、Andersson T et al, *Clin Pharmacokinet*, 40(6): 411-426, 2001、Le Pogam S et al, *J Virol*, 80(12): 6146-6154, 2006、GS-9669 を用いた第 I 相試験（PC-257-2028 試験）、Shih I-h et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55(9): 4196-4203, 2011

²⁰⁾ Bartels DF et al, *6th International Workshop on Hepatitis C- Resistance & New Compounds*; 2011 June, 23-24; Boston, MA

表 7 NS5B 領域のアミノ酸変異が非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤又は RBV の抗ウイルス活性に及ぼす影響

HCV genotype	アミノ酸変異	感受性変化 ^{c)}		
		SOF	GS-9669	RBV
genotype 1a ^{a)}	T390I	0.9	NT	1.2
	F415Y	1.0	NT	1.2
	L419M	0.9	87.3	0.9
	L419S	0.5	197.1	0.2
	R422K	0.7	144.7	0.3
	M423I	0.9	10.6	0.8
	M423T	0.8	15.9	0.6
	M423V	0.8	8.5	0.7
	I482L	0.9	26.1	0.7
	A486V	0.9	39.6	0.7
	V494A	0.6	17.4	0.5
	P495L	0.9	1.7	1.1
genotype 1b ^{b)}	C316Y	1.2	0.9	0.9
	M414T	1.0	1.0	1.1
	L419M	0.9	123.4	0.9
	L419S	0.9	789.8	0.6
	R422K	0.8	814.6	0.9
	M423I	0.8	4.6	0.7
	M423T	1.0	19.3	0.7
	M423V	0.8	7.0	1.0
	Y448H	0.8	0.6	0.7
	I482L	1.0	51.4	1.1
	A486I	0.8	48.7	0.8
	A486T	0.8	31.1	0.9
	A486V	0.8	49.8	0.9
	V494A	1.0	18.1	1.1
	P495A	1.1	0.9	0.9
	P495L	0.9	1.7	1.1

平均値

a) 野生型レプリコンに対する EC₅₀ : SOF 142.3nmol/L、GS-9669 10.1nmol/L、RBV 36,000nmol/L

b) 野生型レプリコンに対する EC₅₀ : SOF 132.5nmol/L、GS-9669 3.4nmol/L、RBV 15,500nmol/L

c) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀

NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性に関連するアミノ酸変異²¹⁾ が、SOF 及び NS3 プロテアーゼ阻害剤 [テラプレビル、Boceprevir (本邦未承認) 及びシメプレビルナトリウム (以下、「シメプレビル」)] の抗ウイルス活性に及ぼす影響について、HCV genotype 1a 及び 1b の NS3 変異型レプリコン細胞を用いて検討された (表 8)。

表 8 NS3 領域のアミノ酸変異が SOF 及び NS3 プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性に及ぼす影響

HCV genotype	アミノ酸変異	感受性変化 ^{c)}			
		SOF	テラプレビル	Boceprevir	シメプレビル
genotype 1a ^{a)}	V36M	1.0	NT	NT	NT
	R155K	2.5	9.5	2.7	30.0
	R155T	1.4	> 55.0	> 27.0	17.0
	R155W	0.8	1.2	1.1	23.0
	D168A	1.9	0.9	1.4	> 50.0
	D168E	2.6	0.5	0.4	36.1
	D168G	0.8	0.9	0.7	8.1
	D168H	2.2	0.8	0.4	> 50.0
	D168N	1.1	0.9	1.1	> 43.0
	D168V	2.2	1.0	1.5	> 59.0
	D168Y	1.7	0.9	1.7	> 50.0

²¹⁾ He Y et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 52(3): 1101-1110, 2008、Summa V et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(8): 4161-4167, 2012

HCV genotype	アミノ酸変異	感受性変化 ^{c)}			
		SOF	テラプレビル	Boceprevir	シメプレビル
genotype 1b ^{b)}	V36A	1.5	4.3	NT	2.9
	V36M	1.0	10.1	2.6	2.8
	Q41R	1.7	2.5	NT	NT
	F43S	1.3	2.8	NT	NT
	T54A	0.8	9.1	4.6	2.5
	T54S	NT	12.6	6.9	1.9
	R155C	0.7	7.2	4.5	0.8
	R155K	1.4	16.1	5.9	18.8
	R155Q	0.3	2.1	1.2	1.2
	R155W	0.8	2.0	1.3	33.7
	A156D	2.6	> 13.0	3.1	14.6
	A156G	1.7	0.9	2.3	21.6
	A156S	1.0	NT	> 11.8	0.5
	A156T	1.2	> 542.0	> 68.0	31.5
	A156V	1.0	24.4	54.0	112.4
	D168A	1.8	0.6	1.0	> 249.0
	D168E	1.7	1.3	0.9	54.2
	D168G	1.4	0.9	1.0	8.4
	D168H	2.0	2.1	0.9	191.0
	D168N	1.6	1.2	1.3	13.0
	D168V	0.9	0.5	0.7	> 296.0
	D168Y	0.4	0.7	0.8	> 140.0

平均値

NT：検討されず

a) 野生型レプリコンに対する EC₅₀: SOF 142.3nmol/L、テラプレビル 942.6nmol/L、Boceprevir 906.4nmol/L、シメプレビル 18.8nmol/L

b) 野生型レプリコンに対する EC₅₀: SOF 132.5nmol/L、テラプレビル 414.3nmol/L、Boceprevir 264.1nmol/L、シメプレビル 16.6nmol/L

c) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀

核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性に関連した NS5B 領域のアミノ酸変異（L159F 及び L320F）²²⁾ について、L159F、L320F 又はその両方（L159 及び L320F）の変異を導入した HCV genotype 1a の NS5B 変異型レプリコンに対する SOF の EC₅₀（48、86 及び 92nmol/L）は、野生型レプリコンに対する EC₅₀（40nmol/L）の、それぞれ 1.2、1.8 及び 2.3 倍であり、L159F 変異を導入した HCV genotype 1b の NS5B 変異型レプリコンに対する SOF の EC₅₀（143nmol/L）は、野生型レプリコンに対する EC₅₀（110nmol/L）の 1.3 倍であった。

また、HCV genotype 1a の NS5A 変異型レプリコン²³⁾ に対する SOF 及び RBV の EC₅₀ は、いずれのレプリコンにおいても野生型レプリコンに対する EC₅₀ の 2 倍以下であった。

4) 他の抗 HCV 薬との併用（4.2.1.4.1、4.2.1.4.2）

HCV genotype 1a 及び 2a レプリコン細胞を用いて SOF と他の抗 HCV 薬〔Ledipasvir（NS5A 阻害剤、本邦未承認）、GS-5816（NS5A 阻害剤）、GS-9190（非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）、GS-9669（非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）、GS-9451（NS3 プロテアーゼ阻害剤）、テラプレビル、Boceprevir（本邦未承認）、RBV 及びインターフェロン（以下、「IFN」）α〕との併用効果が検討された。結果は表 9 のとおりであった。

²²⁾ Levin J et al, AASLD 2012, 2012; Boston

²³⁾ K24E、K24N、K24R、M28T、Q30H、Q30R、Q30E、L31M、Y93C、Y93H 及び Y93N 変異を導入した NS5A 変異型レプリコン

表 9 SOF と他の抗 HCV 薬との併用効果

HCV genotype	被験薬	Volume [(μmol/L) ² %] ^{a)}	併用効果 ^{b)}
genotype 1a	SOF 及び Ledipasvir	3.3	相加効果
	SOF 及び GS-5816	0	相加効果
	SOF 及び GS-9190	4.7	相加効果
	SOF 及び GS-9669	1.3	相加効果
	SOF 及び GS-9451	1.0	相加効果
	SOF 及び テラプレビル	4.7	相加効果
	SOF 及び Boceprevir	1.7	相加効果
	SOF 及び RBV	35.3	弱い相乗効果
	SOF 及び IFNα	12.0	相加効果
	SOF 及び GS-5816	36.75	弱い相乗効果
genotype 2a	SOF 及び GS-5816	36.75	弱い相乗効果

平均値

a) Prichard MN らの報告 (*Antivir Ther*, 1(1): 9-20, 1996) に基づき MacSynergy II プログラムにより算出。

b) Volume [(μmol/L)²%] : -25 以下は拮抗効果、-25<~25 は相加効果、25<~50 は弱い相乗効果、50<~100 は中程度の相乗効果、100< は強い相乗効果と判定。

(2) 副次的薬理試験

1) HCV 以外のウイルスに対する作用 (4.2.1.2.1)

ヒト免疫不全ウイルス 1 型、ヒトライノウイルス 10 型及び 14 型、RS ウイルス並びに A 型インフルエンザウイルスに対する SOF の抗ウイルス活性が検討された結果、いずれのウイルスに対しても SOF の EC₅₀ は 100μmol/L 超であった。

2) *in vitro* 細胞傷害活性 (4.2.1.2.3)

ヒト細胞株 [肝細胞癌由来株 (Huh-7 及び HepG2)、前立腺癌由来株 (PC-3)、肺線維芽細胞由来株 (MRC-5) 及び T 細胞白血病由来株 (MT-4)] 及びヒト初代培養細胞 [初代肝細胞及び末梢血単核細胞 (静止期及び活性化細胞)] を用いて SOF の細胞傷害活性が検討された。Huh-7 に対する SOF の 50%細胞毒性濃度 (以下、「CC₅₀」) は、66μmol/L であり、検討した他の細胞に対する SOF の CC₅₀ は、それぞれ 89 及び 100μmol/L 超であった。

3) ミトコンドリアに対する作用 (4.2.1.2.8、4.2.1.2.10)

HepG2 細胞を用いて、ミトコンドリア DNA 量に対する SOF の影響が検討された。SOF は検討した最高濃度 (20μmol/L) において、HepG2 細胞のミトコンドリア DNA 量を変化させなかった。また、PC-3 細胞を用いて、ミトコンドリアで生合成されるシトクロム c オキシダーゼ発現に対する SOF の影響が検討された。その結果、SOF は検討された最高濃度 (100μmol/L) においても、PC-3 細胞のシトクロム c オキシダーゼ発現を阻害しなかった。一方、SOF と同様に NS5B ポリメラーゼを阻害する BMS-986094 は、シトクロム c オキシダーゼ発現に対して阻害作用を示した (IC₅₀ : 0.82μmol/L)。

4) ヒトポリメラーゼに対する作用 (4.2.1.2.11)

GS-461203 のヒト DNA ポリメラーゼ及び RNA ポリメラーゼに対する阻害活性が検討された。ヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ 並びにヒト RNA ポリメラーゼ II に対する GS-461203 の IC₅₀ は 200μmol/L 超であった。また、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼに対する GS-461203 の IC₅₀ は、500μmol/L 超であった。

5) 受容体、酵素及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.2.12)

171 種類の受容体、酵素及びイオンチャネルに対する GS-9851 (SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物)²⁴⁾ の *in vitro* 相互作用が検討された。その結果、GS-9851 (10 μ mol/L) は、いずれの酵素反応又はリガンド結合に対しても 50%を超える阻害又は誘導作用は示されなかった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.4 参考、4.2.1.3.6、4.2.1.3.7)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物)²⁴⁾ 又は代謝物の影響が検討された (表 10)。

表 10 安全性薬理試験の概要

評価組織	動物種/ 細胞種	投与 方法	投与量又は濃度	性別及び 例数/群	特記所見
中枢神経系 (Irwin 法)	ラット (SD)	経口	0、100、300、 1000mg/kg	雄 5、雌 5	なし
心血管系	HEK-293 細胞 (hERG 試験)	<i>in vitro</i>	10、300 μ mol/L	—	hERG 電流：10 μ mol/L で 0.6%阻害、 300 μ mol/L で 12.7%阻害
			GS-331007：10、 100 μ mol/L	—	hERG 電流：10 μ mol/L で 0.8%阻害、 100 μ mol/L で 0.6%阻害
	ビーグル犬 (テレメトリー法)	経口	0、100、300 及び 1000mg/kg	雄 3、雌 3	なし
呼吸系	ラット (SD)	経口	0、100、300 及び 1000mg/kg	雄 5、雌 5	なし

hERG 電流を 12.7%阻害した GS-9851 濃度 300 μ mol/L (159 μ g/mL) は、臨床暴露量 [SOF の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」)：0.511 μ g/mL]²⁵⁾ の約 300 倍であった。主要血漿中代謝物である GS-331007 の最高濃度 [100 μ mol/L (26 μ g/mL)] は、臨床暴露量 (GS-331007 の C_{max} ：0.582 μ g/mL)²⁵⁾ の約 45 倍であった。

<審査の概略>

(1) SOF の抗ウイルス活性について

機構は、HCV に対する SOF の抗ウイルス活性について、以下のように考える。

SOF は細胞内で活性型であるウリジン三リン酸体 (GS-461203) に代謝され、HCV の NS5B ポリメラーゼを選択的に阻害しており、HCV レプリコン細胞を用いた抗ウイルス活性の検討において HCV レプリコンの複製を阻害したことを踏まえ、HCV に対する SOF の抗ウイルス活性は期待できるものと考ええる (「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗ウイルス活性並びに (2) 副次的薬理試験、1) HCV 以外のウイルスに対する作用及び 5) 受容体、酵素及びイオンチャネルに対する作用」の項参照)。ただし、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における SOF の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について」の項で議論する。

²⁴⁾ SOF 及び GS-9851 適用時の代謝物は同一であること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝、3) *in vitro* 代謝」の項参照)、SOF 及び GS-9851 を経口投与したときの GS-566500 及び GS-331007 の血漿中暴露量は類似していること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収、3) 反復投与試験 (トキシコキネティクス)」の項参照) から、GS-9851 を用いた試験成績は SOF の薬効及び安全性評価として利用可能と申請者は説明している。

²⁵⁾ 海外第 II 相試験及び第 III 相試験 (P2938-0721、P7977-0221、P7977-0422、P7977-0523、P7977-0724、P7977-1231、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108 及び GS-US-334-0110 試験) の母集団薬物動態解析により、C 型慢性肝炎患者に対する SOF 400mg 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が算出された (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) C 型慢性肝炎患者における検討、2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析」の項参照)。

(2) SOF に対する耐性について

申請者は、SOF 投与に伴う HCV の耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

in vitro における検討において、SOF に対する耐性変異として NS5B 領域の S282T 変異を特定した。S282T 変異を導入した NS5B 変異型レプリコンでは、野生型レプリコンと比較して、SOF に対する感受性が低下した。一方、非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤、NS3 プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤に対する耐性関連変異を導入したレプリコンでは、SOF の抗ウイルス活性の低下は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

in vitro 耐性発現試験の結果から（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、2）*in vitro* 耐性発現試験」の項参照）、SOF に対する耐性レプリコンが認められ、NS5B 領域の S282T 変異により SOF に対する感受性が低下することを確認した。臨床試験における耐性変異の出現と SOF/RBV 併用レジメンの有効性との関連については、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）有効性について」の項で検討するが、耐性変異の有無は SOF の有効性に関する重要な情報となることから、SOF に対する耐性に関する情報は製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

(3) 心毒性について

SOF と同様に NS5B ポリメラーゼ阻害作用を有する BMS-986094 は、C 型慢性肝炎患者において心毒性（心不全及びその他）等の副作用が認められ、臨床開発が中止されている²⁶⁾。

機構は、SOF 投与により心毒性が発現する可能性について、申請者に薬理学的観点から説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BMS-986094 で認められた心臓関連事象の発現機序は不明であるが、心不全及びその他の臨床所見²⁶⁾ 及び *in vitro* 試験においてミトコンドリア毒性が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（2）副次的薬理試験、3）ミトコンドリアに対する作用」の項参照）、別の抗ウイルス薬（fialuridine 及び zalcitabine）でミトコンドリア毒性と心臓関連事象を含む有害事象発現との関連が示唆されていること²⁷⁾ から、BMS-986094 で認められた心臓関連事象はミトコンドリアに対する影響に関連するものと考えられた。

in vitro 試験において、SOF 又は GS-461203 にミトコンドリア毒性に関連する所見は認められなかったが、BMS-986094 はミトコンドリアで生合成されるシトクロム c オキシダーゼの発現阻害作用を示した（「＜提出された資料の概略＞（2）副次的薬理試験、3）ミトコンドリアに対する作用」の項参照）。また、GS-461203 はミトコンドリア RNA ポリメラーゼの基質ではなく²⁸⁾、BMS-986094 の代謝により生成される三リン酸体はミトコンドリア RNA ポリメラーゼの基質であることが示唆されている²⁹⁾。これらのミトコンドリアへの影響の違いは、SOF 及び BMS-986094 の化学構造の違いに関連すると考え

²⁶⁾ Ahmad T et al, *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.27488, 2014

²⁷⁾ Lewis W et al, *Biochemistry*, 33(48): 14620-14624, 1994, Lewis W et al, *Lab Invest*, 76(1): 77-87, 1997, Lewis W et al, *Nat Rev Drug Discov*, 2(10): 812-822, 2003, Lee H et al, *Biochemistry*, 42(50): 14711-14719, 2003

²⁸⁾ ミトコンドリア RNA ポリメラーゼによる GS-461203 の取り込み率は UTP 取り込み率の 0.45%以下であった（CTD4.2.1.2.11）。

²⁹⁾ ミトコンドリア RNA ポリメラーゼによる BMS-986094 から生成される三リン酸体の取り込み率は GTP 取り込み率の 75%であった（Arnold JJ et al, *PLoS Pathog*, 8(11): e1003030, 2012）。

る。

以上より、*in vitro* の検討において、SOF によるミトコンドリア毒性の発現を示唆する所見は認められておらず、SOF 投与によって心毒性が発現する可能性は低いと考える。

機構は、*in vitro* 試験成績を踏まえ、薬理的観点から SOF 又は GS-461203 にミトコンドリア毒性に関連する所見は認められず、GS-461203 はミトコンドリア RNA ポリメラーゼの基質ではないことが示唆されていることを確認した。なお、毒性試験等を踏まえた SOF 投与による心臓への影響については、「(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 心臓への影響について」の項において記載する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

SOF の薬物動態に関して、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに対し、SOF 及び GS-9851 (SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) の ^{14}C 標識体又は非標識体を、静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。生体試料中の SOF 又は代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限 SOF : 5ng/mL、GS-566500 (SOF の代謝物) : マウス、ラット及びウサギ 10ng/mL、イヌ 9.322 又は 10ng/mL、GS-331007 (SOF の代謝物) : マウス、ラット、イヌ及びウサギ 20ng/mL、GS-606965 (SOF の代謝物) : ラット及びイヌ 50ng/mL]、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー (定量下限 : ラット 0.073 又は 0.04 $\mu\text{g eq./g}$) が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収

1) *in vitro* 試験 (4.2.2.2.1)

Caco-2 細胞単層膜における SOF の頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比 (以下、「efflux 比」) は、SOF 10、700 及び 2800 $\mu\text{mol/L}$ の添加時で、それぞれ 49.7、35.4 及び 7.3 であった。

2) 単回投与試験 (4.2.2.2.6、4.2.2.2.7)

イヌ (雄 2 例/時点) に SOF 5mg/kg を単回経口投与したときの SOF 及び代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) の血漿中薬物動態、並びに代謝物 (GS-331007、GS-566500、GS-606965、GS-607596 及び GS-461203) の肝臓中濃度が検討された。血漿中の SOF、GS-566500 及び GS-331007 は、それぞれ投与 0.38、0.75 及び 5.00 時間後に C_{max} (それぞれ 519、181 及び 827ng/mL) に達し、投与開始から無限時間までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{inf} 」) は、それぞれ 418、563 及び 7025ng $\cdot\text{h/mL}$ であった。また、肝臓中においては、活性代謝物である GS-461203 (「(i) 薬理試験成績の概要、(1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗ウイルス活性」の項において、HCV の NS5B ポリメラーゼを阻害することが確認されている) の濃度が最も高かった [C_{max} (投与 8 時間後) : 23760ng/mL、投与開始から最終測定時点までの AUC (以下、「 AUC_{0-t} 」) : 416767ng $\cdot\text{h/mL}$]。

イヌ (雄各 3 例) に SOF 0.5mg/kg を単回静脈内投与又は 5mg/kg を単回経口投与したときの SOF の血漿中 AUC_{0-t} から算出された絶対的バイオアベイラビリティは 9.89%であった。

3) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.3.2.2、4.2.3.2.6、4.2.3.2.10.2、4.2.3.5.2.4、4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2）

マウス、ラット、イヌ及び妊娠ウサギに SOF を反復経口投与したときの SOF 及び代謝物の投与開始から 12 又は 24 時間まで³⁰⁾ の AUC（以下、「AUC₀₋₁₂」又は「AUC₀₋₂₄」）は、表 11 のとおりであった。雌ラットの GS-331007 の AUC₀₋₂₄ 並びに妊娠ウサギの SOF 及び GS-331007 の AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目よりも反復投与後において増加し、雌雄マウス、雄ラット及び雌雄イヌでは、蓄積性は見られなかった。マウスでは、投与 1 日目及び反復投与後の GS-331007 の AUC₀₋₂₄ は、雄より雌で高く、GS-566500 の AUC₀₋₁₂ 又は AUC₀₋₂₄ は投与 1 日目に性差は認められなかったが、反復投与後は雄より雌で高かった。ラットでは、GS-331007 の AUC₀₋₂₄ は投与 1 日目で雌より雄で高かったが、反復投与時、性差は認められなかった。

表 11 投与 1 日目及び反復投与終了時の AUC₀₋₂₄

動物種 投与期間	SOF 又は 代謝物	投与量 (mg/kg/日)	例数	投与 1 日目 AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)		投与終了時 AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス ^{a)} 3 カ月間	GS-566500	100	雌雄各 3 例/時点	8549 ^{b)}	6274 ^{b)}	4349 ^{b)}	6838 ^{b)}
		300	雌雄各 3 例/時点	24600	20385 ^{b)}	11916 ^{b)}	20984 ^{b)}
		1000	雌雄各 3 例/時点	66611	65363	48065	67068
	GS-331007	100	雌雄各 3 例/時点	24740	64558	23706	84918
		300	雌雄各 3 例/時点	71264	145456	81530	161118
		1000	雌雄各 3 例/時点	136064	249880	224314	361242
ラット 6 カ月間	GS-331007	20	雌雄各 3 例/時点	3661	1920	3944	3503
		100	雌雄各 3 例/時点	15382	7407	18704	13128
		500	雌雄各 3 例/時点	58922	37211	66460	65508
イヌ 9 カ月間	GS-331007	20	雌雄各 6 例/時点	26860	23028	26623	26954
		100	雌雄各 6 例/時点	98169	103916	76284	103675
		500	雌雄各 6 例/時点	322892	188362	175387 ^{c)}	215155
妊娠ウサギ 14 日間 ^{d)}	SOF	30	雌 2 例	—	97.4	—	506
		90	雌 2 例	—	451	—	1417
		300	雌 3 例	—	1694	—	7258 ^{e)}
	GS-566500	30	雌 2 例	—	4661	—	4200
		90	雌 2 例	—	14919	—	11199
		300	雌 3 例	—	45375	—	45559 ^{e)}
	GS-331007	30	雌 2 例	—	6649	—	8717
		90	雌 2 例	—	21891	—	47434
		300	雌 3 例	—	85933	—	119964 ^{e)}

平均値

a) SOF の血漿中濃度も測定され、いずれの時点においても、定量下限未満であった。

b) AUC₀₋₁₂

c) 5 例/時点

d) 妊娠 6 日目から 19 日まで投与された。

e) 2 例

ラット（雌雄各 3 例/時点）及びイヌ（雌雄各 2 例/時点）に、SOF 又は GS-9851（SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物）500mg/kg/日を 14 日間経口投与したときの代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の薬物動態パラメータ（AUC₀₋₁₂ 又は AUC₀₋₂₄、最高血漿中濃度到達時間及び半減期）は同程度であった。

³⁰⁾ 最終測定時点まで。

(2) 分布

1) タンパク結合 (4.2.2.3.2)

SOF (イヌ：1～100µg/mL、ヒト：0.1～20µg/mL) の血漿タンパク結合率は、イヌでは 35～60%、ヒトでは 61～65%であった。GS-331007 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ：1～100µg/mL、ヒト：0.1～20µg/mL) の血漿タンパク結合率は、いずれにおいても 11%未満であった。

2) 組織分布 (4.2.2.3.1)

アルビノラット及び有色ラット (雄各 1 例/時点) に SOF の ¹⁴C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。アルビノラットの組織中放射能は、投与 1 又は 2 時間後に最高濃度を示し、ほとんどの組織で投与 48 時間後までに定量下限未満となった。組織中放射能は小腸 (396µg eq./g)、大腸 (158µg eq./g)、胃 (78µg eq./g)、肝臓 (24µg eq./g) で高く、脾臓、胸腺及びリンパ節で 10µg eq./g 以上の放射能が認められた。投与 24 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は 0.69～1.28 であった。有色ラットの放射能の組織分布はアルビノラットとほぼ同様であった。

3) 胎盤通過性 (4.2.2.3.3)

妊娠 13 日目のラット (1 例/時点) に SOF の ¹⁴C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、胎児の血液及び脳中の最高放射能濃度は、母動物のそれぞれの最高濃度よりも高かった [胎児血液：2.03µg eq./g (投与 4 時間後)、胎児脳：3.27µg eq./g (投与 4 時間後)、母動物血液：0.992µg eq./g (投与 1 時間後)、母動物大脳、小脳及び延髄：0.214、0.184 及び 0.151µg eq./g (いずれも投与 4 時間後)]。

(3) 代謝

1) 推定代謝経路

SOF の代謝について、「2) *in vivo* 代謝」及び「3) *in vitro* 代謝」の項での検討結果より、SOF の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

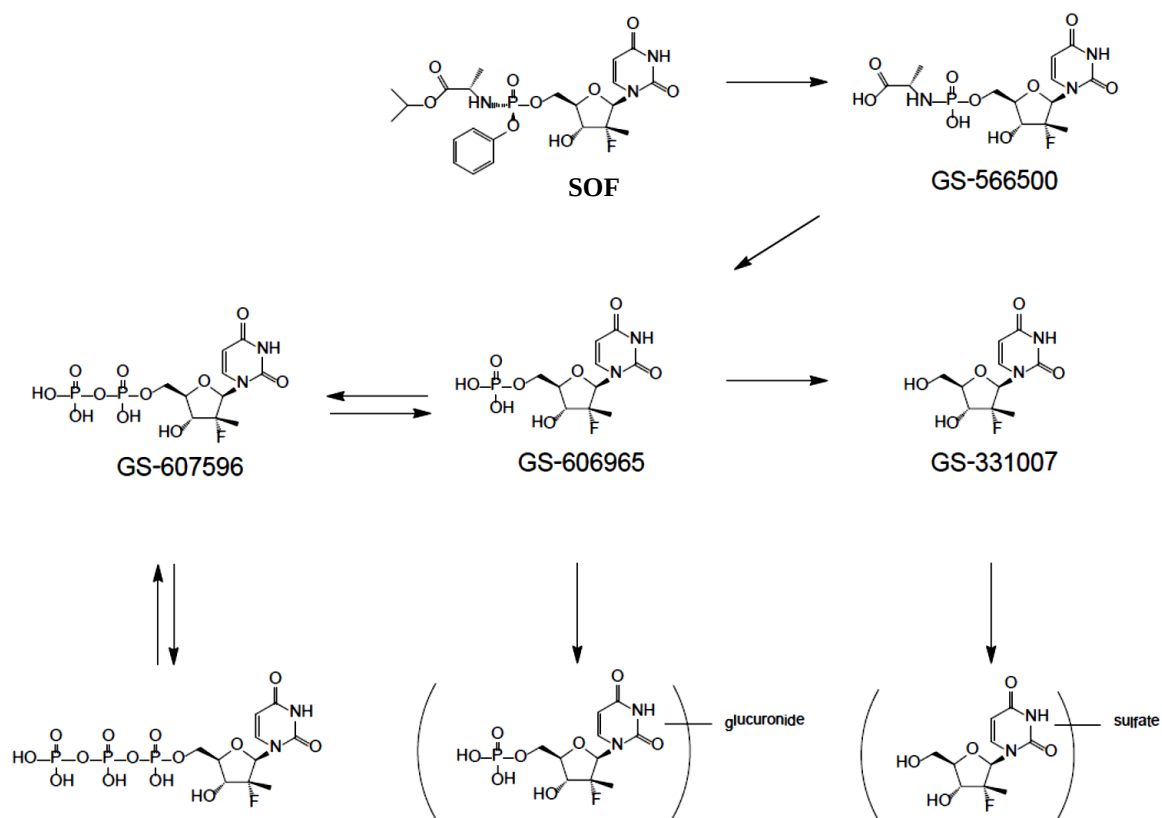


図1 SOF の推定代謝経路

2) *in vivo* 代謝 (4.2.2.4.1～4.2.2.4.4)

マウス（血漿採取：雄 8 例/時点、尿及び糞採取：雄 3 例/時点）、ラット（雄 3 例、雌 1 例/時点）及びイヌ（雄 3 例/時点）に SOF の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したときの SOF の代謝が検討された。マウスの血漿中、尿中及び糞中からは、GS-331007 及び GS-566500 が認められた。雄ラットの血漿中及び尿中からは、GS-331007 及び GS-566500 が認められ、糞中からは、GS-331007 が認められた。また、雄ラットの肝臓中からは、GS-331007、GS-566500 及び GS-606965 が認められた。雌ラットの血漿中及び乳汁中からは、GS-331007、GS-566500 及び GS-331007 の硫酸抱合体が認められた。イヌの血漿中からは、GS-331007、GS-566500 及び GS-606965 のグルクロン酸抱合体が認められ、尿中及び糞中からは GS-331007 及び GS-566500 が認められた。いずれの動物においても、主要代謝物は GS-331007 であった。

また、ヒトにおけるマスバランス試験では、ヒトの血漿中及び尿中から、SOF、GS-331007 及び GS-566500 が認められた（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）健康成人における検討、2）外国人健康成人を対象としたマスバランス試験」の項参照）。

3) *in vitro* 代謝 (4.2.2.4.6、4.2.2.4.11～4.2.2.4.13、参考 4.2.2.4.14、4.2.2.4.19、4.2.2.4.20)

ヒト肝 S9 画分中及び血漿中における SOF の消失半減期はそれぞれ 0.23 時間及び 24 時間以上であった。

ヒト初代肝細胞及びヒト末梢血単核細胞における SOF の ^{14}C 標識体の代謝が検討された。初代肝細胞では、添加 48 時間後に GS-331007、GS-566500、GS-606965、GS-607596 及び GS-461203 が認めら

れ、主要代謝物は GS-461203 であった³¹⁾。末梢血単核細胞では、添加 48 時間後に GS-566500 及び GS-461203 が認められた。GS-461203 は末梢血単核細胞よりも、初代肝細胞で 10 倍以上高値であった。

ラット、イヌ、サル及びヒト初代肝細胞における GS-9851 (SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) の GS-461203 への代謝が検討され、GS-461203 は、ラットでは添加 4~8 時間後、イヌ及びヒトでは添加 24 時間後、サルでは添加 48 時間後に最高濃度を示した。

ヒト肝ミクロソームにおける SOF、GS-566500、GS-606965 及び GS-331007 の代謝が検討された。GS-566500 及び GS-331007 は、肝ミクロソームとのインキュベーションにより減少は認められなかったが、GS-606965 は、ウリジン二リン酸グルクロン酸添加により、残存率が約 70%となったことから、GS-606965 の代謝にはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) の関与が示唆された。

ヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 発現系 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を用いて、SOF 及び GS-331007 の代謝が検討されたが、SOF 及び GS-331007 とともに検討された CYP 分子種の基質ではなかった。

ヒトカタレプシン A (以下、「CatA」) 発現系、カルボキシエステラーゼ (以下、「CES」) 1 及び Histidine triad nucleotide binding protein 1 (以下、「Hint1」) 発現系を用いて、SOF 及び GS-566500 の代謝が検討された。その結果、SOF の GS-566500 への代謝には CatA 及び CES1 が関与し、GS-566500 から GS-606965 への代謝には、Hint1 が関与することが示唆された。

ヒトウリジン二リン酸-シチジン二リン酸キナーゼ及びヌクレオシド二リン酸キナーゼによる GS-606965 及び GS-607596 のリン酸化が検討され、GS-606965 及び GS-607596 のリン酸化には、これらの酵素が関与することが示唆された。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (4.2.2.5.1~4.2.2.5.3)

マウス、ラット、及びイヌ (雄各 3 例/時点) に SOF の ¹⁴C 標識体 (マウス及びラット : 20mg/kg、イヌ : 22.01mg/kg) を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率は、マウスでは 65.6 及び 14.2%、ラットでは 72.2 及び 18.4%、イヌでは 80.7 及び 1.8%であった。胆管カニューレが挿入されたラット (雄 3 例/時点) に SOF の ¹⁴C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したときの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 63.3、18.1 及び 5.6%であった。

2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3.3)

分娩後 2 日目のラット (雌 3 例/時点) に SOF の ¹⁴C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 24 時間後の乳汁中放射能濃度は 0.514 及び 0.030µg eq./g であり、母動物の血漿中放射能濃度に対する比は、0.1 及び 0.8 であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害及び酵素誘導作用 (in vitro) (4.2.2.6.1、4.2.2.6.3、4.2.2.6.6、4.2.2.6.7、4.2.2.6.8)

CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) 及び UGT1A1 活性に対する SOF 及び代謝物の阻害作用が CYP 発現系、UGT1A1 発現系及びヒト肝ミクロソームを用いて検討された。SOF は

³¹⁾ ヒト初代肝細胞における GS-9851 の ³H 標識体の代謝についても検討され、24 時間後に GS-331007、GS-566500、GS-606965、GS-607596 及び GS-461203 が認められ、主要代謝物は GS-461203 であった (CTD4.2.2.4.15)。

CYP 分子種に対して、ほとんど阻害作用を示さなかった（CYP3A：IC₅₀ 53.1 及び>100μmol/L³²⁾、その他の CYP 分子種：IC₅₀>100μmol/L）。代謝物（GS-607596、GS-606965、GS-566500、GS-461203 及び GS-331007）は、いずれの CYP 分子種に対しても、阻害作用を示さなかった（IC₅₀>100μmol/L）。また、SOF、GS-331007 及び GS-606965 は、UGT1A1 に対して、阻害作用を示さなかった（IC₅₀>50μmol/L）。

CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A）に対する SOF の誘導作用がヒト初代肝細胞を用いて検討された結果、SOF は CYP 分子種に対する誘導作用は示さないと考えられた³³⁾。

2) 薬物トランスポーターの基質性（4.2.2.6.9、4.2.2.6.11、4.2.2.6.13、4.2.2.6.16）

Caco-2 細胞単層膜において、SOF の ¹⁴C 標識体の efflux 比（12.4）は、ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を阻害するベラパミル及びシクロスポリン A の存在下でそれぞれ 3.66 及び 4.66 に低下し、GS-331007 の ¹⁴C 標識体の efflux 比は、P-gp 阻害剤の存在下で変化が認められなかった。以上より、SOF は P-gp の基質であるが、GS-331007 は P-gp の基質ではないことが示唆された。

乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）発現 MDCK II 細胞において、SOF の ¹⁴C 標識体及び GS-331007 の ¹⁴C 標識体の efflux 比は、それぞれ 3.33 及び 1.74 であり、野生型 MDCK II 細胞における efflux 比は、それぞれ 0.96 及び 0.30 であった。また、BCRP 発現 MDCK II 細胞における SOF の efflux 比は、Ko143（BCRP 阻害剤）存在下で低下した。以上より、SOF は BCRP の基質であるが、GS-331007 は BCRP の基質ではないことが示唆された。

有機アニオントランスポーターポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び 1B3 又は有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1 を発現させた細胞における SOF の細胞内蓄積性は、野生型細胞の 2 倍以下であり、SOF は OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質ではないことが示唆された。

有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3、OCT1、OCT2 又は有機カチオン/H⁺交換トランスポーター（以下、「MATE」）1 を発現させた細胞における GS-331007 の細胞内蓄積性は野生型細胞の 2 倍以下であり、GS-331007 は OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 又は MATE1 の基質ではないことが示唆された。

3) 薬物トランスポーター阻害作用（4.2.2.6.9、4.2.2.6.11～4.2.2.6.16）

P-gp、BCRP、多剤耐性関連タンパク質（MRP）2、胆汁酸トランスポーター（BSEP）、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び OAT1 に対する SOF 又は GS-331007 の阻害作用が検討された。SOF 又は GS-331007 の IC₅₀ は、いずれのトランスポーターに対しても 100μmol/L 超であった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

SOF の毒性に関する資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（局所刺激性試験、皮膚感作性試験、不純物に関する試験、

³²⁾ CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

³³⁾ SOF（1～100μmol/L）の CYP 誘導作用は、CYP1A2 の活性 1.0～1.1 倍、mRNA 発現量 1.3～1.4 倍、CYP2B6 の活性 1.1～2.7 倍、mRNA 発現量 1.5～2.0 倍、CYP3A の活性 1.0～1.2 倍、mRNA 発現量 1.2～2.7 倍であった。

及び SOF と GS-9851 の毒性所見の比較) の成績が提出された。単回投与毒性試験、ラット及びイヌ反復投与毒性試験 (7 日間及び 28 日間)、並びに遺伝毒性試験は、GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) を用いて検討された³⁴⁾。なお、特に記載のない限り、被験物質の媒体としては 95%ポリエチレングリコール 400、5%ポリソルベート 80 が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1)

ラット (各群雌雄各 3 例) に GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) 0 (媒体³⁵⁾)、50、300 及び 1800mg/kg 単回経口投与した試験において、死亡例は認められず、GS-9851 投与に関連する一般状態、体重及び臓器重量の変化、並びに剖検所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1800mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌにおける経口投与毒性試験が実施された。SOF の主な毒性学的標的器官は、ラットでは消化管及び心血管系、イヌでは消化管、肝胆道系及び造血 (赤血球) 系であった。

マウス 13 週間、ラット 26 週間及びイヌ 39 週間毒性試験の無毒性量 [マウス (雄/雌) : 100/300mg/kg/日、ラット : 500mg/kg/日、イヌ : 100mg/kg/日] における主要代謝物 GS-331007³⁶⁾ の血漿中暴露量 (AUC) は、臨床最大推奨用量 (400mg/日) におけるヒトの血漿中暴露量³⁷⁾ の 3.3/23 倍 (マウス : 雄/雌)、9 倍 (ラット : 雌雄合算) 及び 13 倍 (イヌ : 雌雄合算) であった。

1) マウス 14 日間投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.1)

CD-1 マウス (各群雌雄各 5 例) に SOF 0 (媒体)、50、150、500 及び 1500mg/kg/日が 14 日間経口投与された。1500mg/kg/日群の雄で死亡例 (1 例) が認められた。また、1500mg/kg/日群の雄では投与期間中に体重減少が認められた。以上より、無毒性量は雄で 500mg/kg/日、雌で 1500mg/kg/日と判断された。

2) マウス 13 週間投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

CD-1 マウス (各群雌雄各 20 例) に SOF 0 (媒体)、100、300 及び 1000mg/kg/日が 13 週間経口投与され、投与期間中に全ての投与群で死亡例 (媒体群 : 雄 2 例、100mg/kg/日群 : 雄 6 例及び雌 5 例、300mg/kg/日群 : 雄 6 例及び雌 1 例、1000mg/kg/日群 : 雄 4 例及び雌 3 例) が認められた³⁸⁾。死亡例 27 例中 6 例は投与過誤 (強制経口投与に関連する過誤及び誤嚥) によるものであり、残りの 21 例については、死因は特定できなかったと申請者は説明している。300mg/kg/日群の雄及び 1000mg/kg/日群の

³⁴⁾ SOF 及び GS-9851 適用時の代謝物は同一であること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝、3) *in vitro* 代謝」の項参照)、SOF 及び GS-9851 を経口投与したときの GS-566500 及び GS-331007 の血漿中暴露量は類似していること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収、3) 反復投与試験 (トキシコキネティクス)」の項参照)、並びに SOF 及び GS-9851 投与時に毒性学的な差異は認められなかったこと (「<提出された資料の概略> (6) その他の毒性試験、3) SOF と GS-9851 の毒性所見の比較」の項参照) から、GS-9851 を用いた試験成績は SOF の毒性評価に利用できると申請者は説明している。

³⁵⁾ 30%ポリエチレングリコール 400、30%ポリソルベート 20、20%トウモロコシ油及び 20%精製水

³⁶⁾ マウス及びラットの血漿中の GS-9851 及び SOF は、ほとんどの測定時点で定量下限未満であったため、主要代謝物の GS-331007 の暴露量が比較に用いられた。

³⁷⁾ C 型慢性肝炎患者における血漿中暴露量 [AUC₀₋₂₄ : 7.12µg·h/mL、(「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) C 型慢性肝炎患者における検討、2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析」の項参照)] との比較。

³⁸⁾ トキシコキネティクスの解析に用いられた動物を含む。

雌雄で体重増加抑制が認められ、1000mg/kg/日群では摂餌量の減少が認められた。以上より、無毒性量は雄で 100mg/kg/日、雌で 300mg/kg/日と判断された。

3) ラット 7 日間投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 (4.2.3.2.3)

SD ラット（各群雌雄各 13 例）に GS-9851（SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物）0（媒体³⁵⁾）、30、250 及び 2000mg/kg/日（15、125 及び 1000mg/kg を 6 時間間隔で 1 日 2 回投与）が 7 日間経口投与され、各群雌雄各 3 例について、14 日間休薬後の回復性が検討された。2000mg/kg/日群で死亡例（雄 3 例及び雌 6 例）が認められ、更に、軟便・水様便、体重減少及び心筋線維変性が認められた。心臓の病理学的所見は回復期間終了後も認められた。死亡例 9 例中 1 例は筋線維の鉍質沈着を伴う急性心筋炎による死亡であった。残り 8 例の死因は特定されなかったが、このうち 6 例で軽度の多発性心筋線維変性が認められた。2000mg/kg/日群への投与は、5 日目の 1 回目の投与後に中止された。以上より、無毒性量は雌雄ともに 250mg/kg/日と判断された。

4) ラット 28 日間投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 (4.2.3.2.4)

SD ラット（各群雌雄各 15 例）に GS-9851（SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物）0（媒体）、20、100 及び 500mg/kg/日が 28 日間経口投与され、各群雌雄各 5 例について、14 日間休薬後の回復性が検討された。媒体群（雌 2 例）及び 100mg/kg/日群（雄 1 例）で死亡例が認められた。媒体群 1 例の死因は、強制経口投与に伴う外傷であったが、残り 2 例の死因は特定されなかった。いずれの検査においても異常所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 500mg/kg/日と判断された。

5) ラット 13 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.5)

SD ラット（各群雌雄各 20 例）に SOF 0（媒体）、20、100 及び 500mg/kg/日が 13 週間経口投与され、各群雌雄各 5 例について、4 週間休薬後の回復性が検討された。各投与群で異常所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 500mg/kg/日と判断された。

6) ラット 26 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.6)

SD ラット（各群雌雄各 20 例）に SOF 0（媒体）、20、100 及び 500mg/kg/日が 26 週間経口投与され、各群雌雄各 5 例について、4 週間休薬後の回復性が検討された。各投与群で異常所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 500mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 7 日間投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 (4.2.3.2.7)

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に GS-9851（SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物）0（ゼラチンカプセル）、30、150 及び 1500mg/kg/日（15、75 及び 750mg/kg を 6 時間間隔で 1 日 2 回）が 7 日間経口投与され、各群雌雄各 1 例について、14 日間休薬後の回復性が検討された。1500mg/kg/日群の雌雄で軟便・水様便及び嘔吐、体重及び摂餌量の減少、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びビリルビンの増加、尿中ウロビリノーゲン及びビリルビン濃度の増加、並びに肝胆道系組織の病理組織学的所見の変化（肝細胞肥大、肝細胞質の微小胞形成及びアポトーシス、肝細胞内グリコーゲンの減少、クッパー細胞の色素沈着並びに

胆嚢への単核細胞浸潤)、雄で鎮静及び低体温、血中アルカリホスファターゼの増加、並びに QT/QTc 間隔の延長が認められた。また、全ての GS-9851 投与群で対照群と比較して、肝臓重量の高値が認められた。いずれの所見についても回復性が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 150mg/kg/日と判断された。

8) イヌ 28 日間投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 (4.2.3.2.8)

ビーグル犬 [各群雌雄各 5 例 (20mg/kg/日群のみ雌雄各 3 例)] に GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) 0 (ゼラチンカプセル)、20、100 及び 500mg/kg/日が 28 日間経口投与され、0、100 及び 500mg/kg/日群の各群雌雄各 2 例について、14 日間休薬後の回復性が検討された。500mg/kg/日群の雌雄で嘔吐、軟便及び体重減少、雄で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度) の減少が認められた。いずれの所見についても回復性が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断された。

9) イヌ 13 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.9)

ビーグル犬 [各群雌雄各 6 例 (20mg/kg/日群のみ雌雄各 4 例)] に SOF 0 (ゼラチンカプセル)、20、100 及び 500mg/kg/日が 13 週間経口投与され、0、100 及び 500mg/kg/日群の各群雌雄各 2 例について、4 週間休薬後の回復性が検討された。500mg/kg/日群の雄 1 例に胃粘膜の黒色巣及び胃幽門部の出血が観察された。以上より、無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断された。

10) イヌ 39 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.10.1、4.2.3.2.10.2)

ビーグル犬 [各群雌雄各 6 例 (26 週間投与の 100mg/kg/日群は雌雄各 4 例)] に SOF 0 (ゼラチンカプセル)、20、100 及び 500mg/kg/日が 39 週間経口投与、又は SOF 0、100 及び 500mg/kg/日が 26 週間経口投与³⁹⁾され、39 週間投与の 0、20、100 及び 500mg/kg/日群並びに 26 週間投与の 0 及び 500mg/kg/日群の各群雌雄各 2 例について、4 週間休薬後の回復性が検討された。500mg/kg/日群の雄 1 例が瀕死状態となったため安楽死させた。この個体で剖検により腸管出血が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1)

GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髓小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

ラット及びマウスにおいて、SOF のがん原性試験が実施された。いずれの試験でも SOF 投与はがん原性を示さず、最高用量 [マウス (雄/雌) : 200/600mg/kg/日、ラット : 750mg/kg/日] における主要代謝物 GS-331007 の血漿中暴露量 (AUC) は、臨床最大推奨用量 (400mg/日) におけるヒトの AUC³⁷⁾ の 7/30 倍 (マウス : 雄/雌) 及び 16 倍 (ラット : 雌雄合算) であった。

³⁹⁾ 39 週間経口投与毒性試験の中間評価のために、26 週間経口投与が実施された。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

CD-1 マウス（各群雌雄各 60 例）に SOF 0（媒体）、0（脱イオン水）、雄で 20、60 及び 200mg/kg/日、雌で 60、200 及び 600mg/kg/日を 2 年間経口投与した試験で、SOF は腫瘍病変に影響せず、がん原性は認められなかった。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

SD ラット（各群雌雄各 55 例）に SOF 0（媒体）、0（脱イオン水）、75、250 及び 750mg/kg/日を 2 年間経口投与した試験で、SOF は腫瘍病変に影響せず、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、いずれの試験においても投与に起因した異常所見は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：500mg/kg/日、ウサギ：300mg/kg/日）における主要代謝物 GS-331007 の血漿中暴露量（AUC）は、臨床最大推奨用量（400mg/日）におけるヒトの血漿中暴露量³⁷⁾に対して、それぞれ 10 及び 28 倍、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験における無毒性量（500mg/kg/日）で 12 倍であった。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

SD ラット（各群雌雄各 22 例）に SOF 0（媒体）、0（脱イオン水）、20、100 及び 500mg/kg/日が、雄には交配 28 日前から剖検日まで、雌には交配 14 日前から妊娠 7 日まで経口投与された。親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生への投与の影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生のいずれに対しても 500mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠 SD ラット（各群 24 例）に SOF 0（媒体）、0（脱イオン水）、20、100 及び 500mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。各投与群の母動物で投与に起因した異常所見は認められず、胎児の外観、内臓、骨格観察に投与に起因する変化は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生のいずれに対しても 500mg/kg/日と判断された。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠 NZW ウサギ（各群 20 例）に SOF 0（媒体⁴⁰⁾）、0（脱イオン水）、30、90 及び 300mg/kg/日が妊娠 6 日から 19 日まで経口投与された。各投与群の母動物で投与に起因した異常所見は認められず、胎児の外観、内臓、骨格観察に投与に起因する変化は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生のいずれに対しても 300mg/kg/日と判断された。

⁴⁰⁾ ポリエチレングリコール 400

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラット (各群 25 例) に SOF 0 (媒体)、50、250 及び 500mg/kg/日が妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与された。各投与群の母動物で投与に起因した異常は認められず、出生児 (F1) に対する影響も認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性及び F₁ 出生児の発達及び生殖能のいずれに対しても 500mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験及び皮膚感作性試験 (4.2.3.6.1、4.2.3.6.2、4.2.3.7.1.1)

眼刺激性試験として、ウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験、皮膚刺激性試験として、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、及び皮膚感作性試験として、マウスの局所リンパ節試験が実施された。その結果、SOF は眼及び皮膚に対する刺激性並びに皮膚感作性は認められなかった。

2) 不純物に関する試験 (4.2.3.7.6.1)

SOF の製造工程に由来する不純物の毒性を検討するため、SD ラット (各群雌雄各 10 例) に SOF (ロット番号 : 5364-84-9、純度 : 94.8%) 0 (媒体)、100 及び 500mg/kg/日を 28 日間経口投与したときの毒性所見が、対照ロット [SOF (ロット番号 : 40411001、純度 : 99.6%) 500mg/kg/日] を 28 日間経口投与した時の毒性所見と比較された。いずれの投与群でも投与に起因した異常は認められなかった。

3) SOF と GS-9851 の毒性所見の比較 (4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2)

単回投与毒性試験、ラット反復投与毒性試験 (7 日間及び 28 日間)、イヌ反復投与毒性試験 (7 日間及び 28 日間) 及び遺伝毒性試験は、GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) を用いて検討されていることから、これらの試験成績を SOF に適用するために、SOF と GS-9851 の毒性所見を比較することを目的として、ラット及びイヌの 14 日間経口投与毒性試験が実施された。

① SOF 又は GS-9851 のラット 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に媒体、SOF 又は GS-9851 500mg/kg/日が 14 日間経口投与された。GS-9851 群の雄 1 例で心臓に軽微な単核細胞浸潤、他の雄 1 例に心尖部に軽微な心筋線維変性が認められた。その他、いずれの群でも被験物質投与に起因した異常所見は認められなかった。以上の結果から、両化合物に毒性学的差異はないと判断された。

② SOF 又は GS-9851 のイヌ 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7.2)

ビーグル犬 (各群雌雄各 2 例) にゼラチンカプセル、SOF 又は GS-9851 500mg/kg/日が 14 日間経口投与された。いずれの群でも被験物質投与に起因した異常所見は認められなかった。以上の結果から、両化合物の毒性学的差異はないと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、SOF について、毒性学的観点から特段の懸念はないと判断した。

(1) 心臓への影響について

機構は、GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) のラット反復投与毒性試験において、被験物質投与により心臓への影響が認められたことから、SOF の臨床使用における心臓への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット 7 日間経口投与毒性試験では、GS-9851 2000mg/kg/日群に急性心筋炎 1 例及び多発性心筋線維変性 6 例が認められたが、当該所見は高い暴露量 (GS-331007 の暴露量は臨床暴露量³⁷⁾ の約 29 倍) のみで認められ、がん原性試験を含む他の毒性試験では認められなかった。

SOF 又は GS-9851 のラット 14 日間経口投与毒性試験では、GS-9851 500mg/kg/日群の雄 1 例に心臓の軽微な単核細胞浸潤及び心尖部の軽微な心筋線維変性が認められた。心臓の単核細胞浸潤は心筋症の初期病変であると考えるが、心筋症は、ラット (特に雄ラット) で高頻度に自然発生する所見であり⁴¹⁾、SOF の毒性試験が実施された施設において心筋症を認めた同系統の雄ラットの割合は、各試験で対照群の 0~33%の範囲であった。SOF 又は GS-9851 のラット 14 日間経口投与毒性試験で心筋線維変性が認められたのは GS-9851 群の 1/10 例のみであったことから、当該試験で認められた心筋線維変性は GS-9851 投与に関連するものではないと考えられた。

イヌ 7 日間経口投与毒性試験において、GS-9851 1500mg/kg/日群の雄 3/4 例に QTc 間隔の延長が認められたが、雌では心電図所見に異常は認められなかった。同試験における 1500mg/kg/日群の GS-331007 の C_{max} (雄 : 53.8µg/mL、雌 : 51.1µg/mL) は、臨床での 400mg 投与時の C_{max} (0.582µg/mL : 「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) C 型慢性肝炎患者における検討、2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析」の項参照)) と比較して、約 90 倍 (雄雌合算) であった。その他の SOF 又は GS-9851 のイヌ反復投与毒性試験では、検討された最高用量 (500mg/kg/日) で心電図所見への影響及び心血管系の異常所見は認められなかった。また、心血管系に対する安全性薬理試験で、イヌに GS-9851 1000mg/kg を経口投与した場合でも、心血管系の異常所見は認められなかった (「(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験」の項参照)。

国内外の第Ⅲ相試験において、SOF 投与群に心臓に関連した Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、SOF の臨床試験において、毒性試験で認められた心筋症を示唆する事象は認められなかった。

なお、SOF と同様に NS5B ポリメラーゼを阻害する BMS-986094 は C 型慢性肝炎患者において、ミトコンドリア毒性によると考えられる心毒性が報告されているが、*in vitro* 試験において、SOF 又は GS-461203 にミトコンドリア毒性に関連する所見は認められていない (「(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (3) 心毒性について」の項参照)。

以上より、毒性試験で認められた心臓への影響がヒトにおいて SOF 投与による安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

⁴¹⁾ Ruben Z et al, Non-proliferative Lesions of the Heart and Vasculature in Rats, *Guides for Toxicologic Pathology*, 2000

機構は、以下のように考える。

毒性試験で認められた SOF 関連物質投与による心臓への影響について、申請者の説明は受け入れ可能であり、現時点では、臨床試験において心臓への影響は特段認められていないことも踏まえると、SOF の心臓への影響について毒性学的観点からは特段の懸念はないと判断する。

(2) 消化管への影響について

機構は、SOF 又は GS-9851 のイヌ反復投与毒性試験で、消化管への影響（腸管出血等）が認められたことから、SOF の臨床使用における消化管への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

イヌ 39 週間経口投与毒性試験では、SOF 500mg/kg/日群の 1 例に腸管出血（投与 172 日）が認められた。この個体の一般症状並びに剖検及び病理組織学的所見は、特発性出血性胃腸炎と一致していた。当該所見は SOF との因果関係を否定できないが、特発性出血性胃腸炎は、若齢成犬に発現する原因不明の自然発生疾患であること⁴²⁾、及び他の個体では同様の所見は認められなかったことから、観察された所見は自然発生性病変と判断した。SOF 又は GS-9851 のイヌを用いた反復投与毒性試験において、軟便・下痢又は嘔吐の発現個体数及び発現頻度が増加したが、病理組織学的所見を伴うものではなかった。GS-9851 のイヌ 7 日間経口投与毒性試験では、1500mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例に胃粘膜における粘液分泌の増加（ストレス及び嘔吐や衰弱に起因）、SOF のイヌ 13 週間投与毒性試験では、500mg/kg/日群の雄 1 例に胃粘膜上の軽微な点状出血（局所刺激に起因）が認められた。

SOF 又は GS-9851 のラット反復投与毒性試験において、軟便・下痢を示した個体数及び発現頻度が増加したが、媒体対照群でも同様の消化管関連の所見が観察されたことから、これらの症状の発現には媒体投与の影響も含まれていると考えられた。また、多数のラットでこれらの消化管関連の一般症状は投与継続中に消失しており、関連した病理組織学的所見も認められなかった。

海外第Ⅲ相試験では、胃腸障害に関連する有害事象が、SOF/RBV 群で 42.8%⁴³⁾ に認められているものの、プラセボ群における発現割合 39.4%⁴⁴⁾ と差がないこと、及び RBV の副作用として消化器症状が知られている⁴⁵⁾ ことから、SOF と関連したものではないと考えた。

以上より、毒性試験で認められた消化管への影響が、ヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

毒性試験で認められた消化管への影響について、申請者の説明は受け入れ可能であり、現時点では、海外第Ⅲ相試験において胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は、SOF/RBV 群でプラセボ群と差がないこと、及び国内第Ⅲ相試験において重篤、死亡又は治験薬の投与中止に至った胃腸障害に関連する有害事象が認められていないこと（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、

⁴²⁾ Hemorrhagic Gastroenteritis – The Merck Veterinary Manual Whitehouse Station, NJ, USA Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc, 2011

⁴³⁾ 海外第Ⅲ相試験（P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-334-0108 試験）の SOF/RBV 群（566 例）において認められた器官別大分類が胃腸障害に分類される有害事象の発現割合

⁴⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験（GS-US-334-0107 試験）のプラセボ群（28 例）において認められた器官別大分類が胃腸障害に分類される有害事象の発現割合

⁴⁵⁾ コペガス錠 200mg 添付文書（第 14 版, 2013.11）

＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験、1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）を踏まえると、SOF の消化管への影響について毒性学的観点からは特段の懸念はないと判断する。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

ソホスブビル（以下、「SOF」）の臨床開発においては、4 種類の製剤（製剤 1～4）⁴⁶⁾ が使用された。主要な臨床試験においては、製剤 3 及び製剤 4 が用いられ⁴⁷⁾、製剤 4 が製造販売用製剤とされていることから、本項においては、製剤 3 及び製剤 4 に関する生物薬剤学試験（相対バイオアベイラビリティ比較試験及び食事の影響に関する試験）の成績について記載する。ヒト血漿中及び尿中の SOF とその代謝物の濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法〔定量下限 SOF : 5ng/mL、代謝物（GS-331007 及び GS-566500）: 10ng/mL〕が用いられた⁴⁸⁾。

（1）相対バイオアベイラビリティ比較試験（参考：5.3.3.4.1：GS-US-334-0131 試験＜2012 年 3 月～2012 年 5 月＞）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 製剤 3 投与群：36 例、製剤 4 投与群：16 例）を対象に、製剤 3 と製剤 4 の相対バイオアベイラビリティが検討された。最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から無限時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）の幾何平均比〔90%信頼区間〕（製剤 4 投与時/製剤 3 投与時）は、SOF でそれぞれ 0.99 [0.76, 1.28] 及び 0.92 [0.75, 1.13]、GS-566500 でそれぞれ 1.07 [0.89, 1.28] 及び 1.02 [0.87, 1.18]、GS-331007 でそれぞれ 1.00 [0.86, 1.17] 及び 1.03 [0.93, 1.14] であり、同程度であった。

（2）食事の影響に関する試験（参考：5.3.1.2.2：P7977-1318 試験＜2011 年 8 月～2011 年 9 月＞）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 39 例）を対象に、製剤 3（400mg 錠）⁴⁹⁾ を単回経口投与したときの食事の影響が検討された⁵⁰⁾。空腹時及び高脂肪食（800～1000kcal、脂肪 50%）摂取後 400mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比〔90%信頼区間〕（高脂肪食摂取後投与/空腹時投与）は、SOF ではそれぞれ 0.84 [0.67, 1.06] 及び 1.80 [1.60, 2.02]、GS-566500 ではそれぞれ 1.14 [1.01, 1.29] 及び 1.57 [1.44, 1.71]、GS-331007 ではそれぞれ 0.76 [0.70, 0.82] 及び 1.03 [0.99, 1.08] であった。また、SOF 及び GS-331007 の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）は高脂肪食摂取後投与において、1 時間

⁴⁶⁾ 製剤 1：GS-9851（SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物）カプセル、製剤 2：SOF（結晶形■）100mg 錠、製剤 3：SOF（結晶形■）200mg 及び 400mg 錠、製剤 4：SOF（結晶形■）400mg 錠

⁴⁷⁾ 製剤 3 及び 4 が用いられた主な臨床試験は以下のとおりである。

製剤 3：臨床薬理試験（P2938-0515、P7977-0613、P7977-0814、P7977-0915、P7977-1318、P7977-1819、P7977-1910 及び GS-US-334-0111 試験）及び海外第Ⅲ相試験（P7977-1231 及び GS-US-334-0107 試験）

製剤 4：臨床薬理試験（GS-US-334-0131 試験）、国内第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118 試験）及び海外第Ⅲ相試験（GS-US-334-0108 試験）

⁴⁸⁾ 薬理試験及び薬物動態試験成績より、SOF は種々の代謝を受け、肝細胞内で活性代謝物である GS-461203 に代謝されることが示唆されているが、GS-461203 は血漿中においては認められていない（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 抗ウイルス活性」及び「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）代謝」の項参照）。

⁴⁹⁾ 製造販売用製剤は製剤 4 であるが、製剤 3 を用いて食事の影響が検討されている。申請者は、製剤 3 及び製剤 4 の *in vitro* 溶出試験において、いずれも高溶解性であること、SOF は弱酸性（ pK_a 9.3）であり、溶解度は、生理学的範囲において pH 非依存性であることから、製剤 3 及び製剤 4 の生物薬剤学的特性は空腹時又は食後投与において、同様になると考えられると説明している。

⁵⁰⁾ 製剤 3 の 200mg 錠及び 400mg 錠の相対バイオアベイラビリティも本試験で検討されており、3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

延長した。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、食事の影響に関する試験において、空腹時投与と高脂肪食摂取後投与の薬物動態の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

製剤 3 (400mg 錠)⁴⁹⁾ の食後投与により、空腹時投与と比較して、吸収速度の延長及び GS-331007 の C_{max} の 24% の低下が認められているものの、GS-331007 の AUC は変化しなかった。この結果から、SOF の食後投与は、主に吸収速度に影響するが、吸収量には影響しないことが示唆され、臨床的に重要な変化とは考えていない。また、国内第Ⅲ相試験においては、併用する RBV が食後投与であることから、SOF も食後投与と設定し、食後投与における有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、SOF は食事に関係なく投与可能であると考ええる。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能であり、SOF 投与に関して、食事の規定は不要であると判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、海外第Ⅰ相試験 9 試験（日本人健康成人と外国人健康成人の薬物動態比較試験 1 試験及び薬物相互作用試験 4 試験を含む）、海外第Ⅱ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データを用いた母集団薬物動態解析結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布、(3) 代謝及び (5) 薬物動態学的相互作用」の項に記載した。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : GS-US-334-0111 試験 <2012 年 4 月～2012 年 11 月>)

健康成人〔薬物動態評価例数 64 例（日本人及び白人：各 32 例）〕を対象に、SOF 200～800mg を空腹時に単回経口投与したときの SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態が検討された（表 12）。SOF 200～800mg 投与時の白人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は、SOF でそれぞれ 0.96～1.07 及び 0.97～1.22、GS-566500 でそれぞれ 1.18～1.54 及び 1.24～1.54、GS-331007 でそれぞれ 0.73～1.13 及び 0.82～0.96 であった。

表 12 日本人及び外国人健康成人に SOF を単回経口投与した際の SOF 及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{inf} (ng·h/mL)		T _{max} ^{a)} (h)		t _{1/2} (h)	
		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
SOF									
200mg	8	349 (51.3)	319 (47.4)	297 (46.2)	300 (41.7)	0.5 [0.5, 1.0]	1.0 [0.5, 1.0]	0.4 (22.2)	0.4 (32.8)
400mg	8	639 (28.6)	631 (39.1)	649 (46.5)	499 (16.8)	0.5 [0.5, 1.0]	0.5 [0.5, 1.0]	0.5 (22.6)	0.4 (42.5)
800mg	8	1149 (45.3)	1219 (35.2)	1212 (27.1)	1147 (30.0)	0.6 [0.5, 1.0]	0.5 [0.5, 1.0]	0.4 (9.5)	0.4 (17.2)
GS-566500									
200mg	8	243 (39.1)	153 (28.8)	768 (47.7)	477 (23.1)	1.0 [1.0, 1.5]	1.0 [1.0, 1.5]	1.8 (12.1)	1.9 (7.9)
400mg	8	392 (22.5)	287 (28.7)	1471 (23.7)	1004 (27.0)	1.0 [0.5, 1.0]	1.0 [0.5, 1.5]	2.0 (8.3)	2.0 (11.7)
800mg	8	647.3 (20.8)	547 (18.1)	2387 (20.4)	1931 (23.7)	1.0 [0.7, 2.0]	1.3 [0.5, 3.0]	2.0 (4.3)	2.0 (7.0)
GS-331007									
200mg	8	736 (29.6)	988 (20.3)	6462 (26.0)	7720 (17.5)	2.0 [1.5, 3.0]	1.8 [1.0, 4.0]	26.6 (25.9)	23.2 (24.2)
400mg	8	1438 (32.2)	1232 (17.8)	10989 (21.9)	11478 (23.3)	2.1 [1.5, 3.0]	2.0 [1.5, 3.0]	26.1 (15.7)	24.1 (20.3)
800mg	8	1809 (34.1)	1748 (32.2)	17415 (14.6)	20751 (11.4)	2.5 [1.5, 4.0]	3.0 [1.5, 3.0]	30.0 (26.4)	25.9 (18.5)

平均値 (CV%)、t_{1/2} : 半減期

a) 中央値 [範囲]

2) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (参考 5.3.3.1.2 : P7977-0312 試験<2010 年 6 月～2010 年 7 月>)

健康成人 (薬物動態評価例数 7 例) を対象に SOF の ¹²C 標識体及び SOF の ¹⁴C 標識体の混合物 400mg を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 168 時間後までに投与放射能の 92.6% が回収された (尿中 76.1%、糞中 14.0% 及び呼気中 2.5%)。血漿中及び尿中には、SOF、GS-331007 及び GS-566500 が認められ、投与量の 77.7% が GS-331007 として尿中に排泄された。

(2) C 型慢性肝炎患者における検討

1) 海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.4.2.1 : P7977-0221 試験<2010 年 1 月～2011 年 8 月>)

C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) (薬物動態評価例数 48 例) を対象に、ペグインターフェロン (以下、「PegIFN」) α-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリン (以下、「RBV」) 併用下で、SOF 100、200 又は 400mg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 28 日間経口投与したときの SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態が検討された。結果は表 13 のとおりであった。

表 13 C 型慢性肝炎患者に SOF を反復経口投与した際の SOF 及び代謝物の薬物動態パラメータ（第 1 日及び第 28 日）

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{tau} (ng・h/mL)		T _{max} ^{a)} (h)		t _{1/2} (h)	
		第 1 日目	第 28 日目	第 1 日目	第 28 日目	第 1 日目	第 28 日目	第 1 日目	第 28 日目
SOF									
100mg	16	218 (83.3)	254 (67.5)	280 (71.2)	376 (54.1)	1.0 [0.5, 2.0]	0.5 [0.5, 3.0]	0.6 (44.7)	0.8 (57.6)
200mg	17 ^{b)}	332 (64.9)	475 (75.5)	585 (58.5)	732 (40.6)	1.0 [0.5, 3.0]	1.0 [0.5, 3.0]	0.8 (52.6)	0.8 (44.2)
400mg	15	1258 (58.6)	1356 (63.0)	1865 (51.4)	2011 (49.1)	1.0 [0.5, 3.0]	1.0 [0.5, 3.0]	0.8 (52.0)	0.9 (66.7)
GS-566500									
100mg	16	70.0 (51.4)	64.8 (59.5)	270 (45.1)	262 (46.1)	1.7 [0.5, 3.0]	1.5 [0.5, 4.0]	2.0 (34.0)	2.2 (37.1)
200mg	17 ^{b)}	146 (22.0)	133 (37.2)	645 (35.3)	572 (27.4)	1.5 [0.5, 4.0]	2.0 [1.0, 3.0]	2.1 (20.9)	2.1 (29.2)
400mg	15	294 (31.6)	238 (21.8)	1313 (47.0)	1073 (30.5)	1.5 [1.0, 4.0]	2.0 [0.9, 4.0]	2.4 (21.5)	2.2 (21.9)
GS-331007									
100mg	16	197 (44.9)	234 (44.9)	1767 (39.2)	2257 (43.5)	3.5 [1.5, 6.0]	3.0 [2.0, 6.0]	10.3 (49.1)	10.4 (27.8)
200mg	17 ^{b)}	357 (28.0)	357 (30.8)	3339 (22.9)	3389 (24.6)	4.0 [2.0, 8.0]	4.0 [1.0, 6.0]	9.4 (43.5)	13.5 (32.4)
400mg	15	662 (32.4)	717 (29.1)	6493 (39.4)	7399 (35.6)	4.0 [2.0, 8.0]	4.0 [1.5, 8.0]	8.1 (35.7)	13.5 (57.0)

平均値（CV%）、AUC_{tau}：投与間隔の AUC

a) 中央値〔範囲〕

b) 第 28 日は 16 例

2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析（5.3.3.5.1、5.3.3.5.2）

海外第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験⁵¹⁾ から得られた健康成人又は C 型慢性肝炎患者（genotype 1～6）の薬物動態データ（SOF：1374 例、8295 測定点、GS-331007：2089 例、24889 測定点）を用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析（NONMEM version 7.2）が実施された。最終モデルは、SOF では、0 次及び 1 次吸収過程並びに吸収ラグタイムを伴う 1 コンパートメントモデルで記述され、GS-331007 では、1 次吸収過程及び吸収ラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。SOF の経口クリアランス（以下、「CL/F」）及び吸収速度定数（以下、「KA」）に対しては、HCV 感染の有無が、GS-331007 の CL/F に対しては、HCV genotype 及びクレアチニンクリアランスのベースライン値がそれぞれ共変量として選択され⁵²⁾、これらが SOF の CL/F 及び KA 並びに GS-331007 の CL/F に影響を及ぼす因子として特定された。健康成人に SOF 400mg を経口投与したとき、及び C 型慢性肝炎患者に SOF 400mg（RBV 又は PegIFN/RBV 併用下）を経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された SOF の C_{max} 及び AUC_{tau} は、健康成人では 385ng/mL 及び 642ng・h/mL、C 型慢性肝炎患者では 511ng/mL 及び 1030ng・h/mL であり、C 型慢性肝炎患者でそれぞれ 39%及び 60%高値であった。また、最終モデルを用いて推定された GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{tau} は、健康成人では 1110ng/mL 及び 11400ng・h/mL、C 型慢性肝炎患者では 582ng/mL 及び 7120ng・h/mL であり、C 型慢性肝炎患者でそれぞれ 50%及び 39%低値であった。なお、C_{max} 及び AUC_{tau} は HCV genotype にかかわらず同程度であった。

⁵¹⁾ SOF の PPK 解析には、第 I 相試験 7 試験（P7977-0111、GS-US-334-0131、P7977-0613、P7977-0814、P7977-0915、P7977-1318 及び P7977-1819）、第 II 相試験及び第 III 相試験 7 試験（GS-US-334-0107、GS-US-334-0108、GS-US-334-0110、P2938-0212、P7977-0221、P2938-0515 及び P7977-1231）から得られた 1374 例（健康成人 296 例及び C 型慢性肝炎患者 1078 例）のデータが用いられた。GS-331007 の PPK 解析には、第 I 相試験 7 試験（P7977-0111、GS-US-334-0131、P7977-0613、P7977-0814、P7977-0915、P7977-1318 及び P7977-1819）、第 II 相試験及び第 III 相試験 11 試験（GS-US-334-0107、GS-US-334-0108、GS-US-334-0110、P2938-0212、P7977-0221、P7977-0422、P2938-0515、P7977-0523、P2938-0721、P7977-0724 及び P7977-1231）から得られた 2089 例（健康成人 294 例及び C 型慢性肝炎患者 1795 例）のデータが用いられた。

⁵²⁾ 年齢、性別、人種、体重、BMI、体表面積、剤形、併用薬（PegIFN/RBV 又は RBV）、投与期間、クレアチニンクリアランス、eGFR、腎機能障害、肝機能障害、肝硬変、HCV 感染の有無、HCV genotype、IL28B、その他の併用薬が共変量として検討された。

3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : GS-US-334-0118 試験<2013 年 6 月～2014 年 3 月>)

C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) を対象に、RBV 併用下で、SOF 400mg QD を反復経口投与したときの SOF 及び GS-331007 の薬物動態データ (SOF : 35 例、79 測定点、GS-331007 : 140 例、1331 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2) が実施された。最終モデルは、「2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析」において確立されたモデルが用いられており、SOF では、0 次及び 1 次吸収過程並びに吸収ラグタイムを伴う 1 コンパートメントモデルで記述され、GS-331007 では、1 次吸収過程及び吸収ラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。SOF 及び GS-331007 の CL/F に対する共変量として、年齢、性別、BMI、クレアチニンクリアランスのベースライン値、肝硬変の有無及び前治療の有無が検討され⁵³⁾、クレアチニンクリアランスのベースライン値が GS-331007 の CL/F に影響を及ぼす因子として特定された。最終モデルを用いて推定された C 型慢性肝炎患者に RBV 併用下で SOF 400mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{tau} は、SOF でそれぞれ 529ng/mL 及び 953ng·h/mL であり、GS-331007 でそれぞれ 824ng/mL 及び 10491ng·h/mL であった。

(3) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.3.1 : P2938-0515 試験<2011 年 5 月～2012 年 4 月>)

肝機能障害⁵⁴⁾ (薬物動態評価例数 : 中等度及び重度各 8 例) を伴う外国人 C 型慢性肝炎患者を対象に、SOF 400mg QD を 7 日間経口投与したときの SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態が検討された⁵⁵⁾。結果は表 14 のとおりであり、SOF 及び GS-566500 の C_{max} 及び AUC_{tau} は、肝機能正常被験者よりも肝機能障害被験者において高値であったが、GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{tau} は同程度であった。中等度及び重度の肝機能障害被験者における忍容性に特段問題は認められなかった⁵⁶⁾ ことから、肝機能障害を伴う患者において SOF の用量調整の必要はないと申請者は説明している。

⁵³⁾ 「2) 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者における PPK 解析」において検討された共変量を踏まえ、特定の集団における薬物動態学的変動を把握する場合に評価される変数であることを考慮して選択された。

⁵⁴⁾ Child-Pugh 分類法により分類 (クラス A : 軽度、クラス B : 中等度及びクラス C : 重度)。軽度肝機能障害被験者については、中等度肝機能障害被験者の結果から、用量調整は必要ないと判断されたことから、組み入れられなかった。

⁵⁵⁾ 肝機能が正常な C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) に、SOF 400mg QD を 7 日間経口投与したときの薬物動態パラメータ (P2938-0212 試験) と比較された。

⁵⁶⁾ 中等度肝機能障害被験者群で下痢及び悪心各 1 例、重度肝機能障害被験者群で腹部膨満、無力感、不快感、末梢性浮腫、高ビリルビン血症、体液貯留及びそう痒症各 1 例の有害事象が認められた。死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 14 肝機能障害被験者に SOF を反復経口投与した際の SOF 及び代謝物の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	肝機能障害被験者/肝機能正常被験者 幾何平均比 [90%信頼区間]	
				C _{max}	AUC _{tau}
SOF					
肝機能正常	8	602 (47.2)	538 (39.0)	—	—
中等度肝機能障害	8	1127 (61.0)	1350 (58.1)	1.72 [1.07, 2.76]	2.26 [1.39, 3.67]
重度肝機能障害	8	1125 (49.4)	1379 (52.0)	1.85 [1.15, 2.96]	2.43 [1.50, 3.96]
GS-566500					
肝機能正常	8	235 (38.4)	853 (45.7)	—	—
中等度肝機能障害	8	349 (36.2)	1425 (43.7)	1.49 [1.06, 2.11]	1.66 [1.08, 2.53]
重度肝機能障害	8	379 (42.2)	1607 (42.2)	1.60 [1.13, 2.26]	1.87 [1.22, 2.86]
GS-331007					
肝機能正常	8	1378 (19.2)	9639 (18.7)	—	—
中等度肝機能障害	8	1441 (58.9)	12561 (57.0)	0.94 [0.63, 1.40]	1.18 [0.78, 1.76]
重度肝機能障害	8	1439 (59.5)	12206 (63.1)	0.91 [0.61, 1.36]	1.09 [0.73, 1.63]

平均値 (CV%)

2) 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.3.2 : P7977-0915 試験<2011 年 3 月~2011 年 8 月>)

外国人腎機能障害被験者⁵⁷⁾ (薬物動態評価例数: 腎機能正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害並びに腎不全各 6 例) を対象に、SOF 400mg を単回経口投与したときの SOF、GS-566500 及び GS-331007 の薬物動態が検討され、結果は表 15 のとおりであった。SOF、GS-566500 及び GS-331007 の透析除去率は、それぞれ 13%、68%及び 53%であった。

表 15 腎機能障害被験者に SOF を単回経口投与した際の SOF 及び代謝物の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	腎機能障害被験者/腎機能正常被験者 幾何平均比 [90%信頼区間]	
				C _{max}	AUC _{inf}
SOF					
腎機能正常	6	715 (37.5)	590 (29.9)	—	—
軽度腎機能障害	6	896 (35.8)	964 (36.6)	1.28 [0.70, 2.34]	1.61 [1.09, 2.39]
中等度腎機能障害	6	1329 (84.0)	1305 (50.4)	1.54 [0.84, 2.81]	2.07 [1.39, 3.07]
重度腎機能障害	6	1305 (41.6)	1581 (28.1)	1.77 [0.97, 3.24]	2.71 [1.83, 4.02]
腎不全 (透析前投与)	6	958 (60.6)	785 (42.7) ^{a)}	1.21 [0.66, 2.21]	1.28 [0.85, 1.93]
腎不全 (透析後投与)	6	833 (74.3)	948 (32.9) ^{a)}	0.98 [0.53, 1.79]	1.60 [1.06, 2.42]
GS-566500					
腎機能正常	6	248 (25.4)	888 (22.6)	—	—
軽度腎機能障害	6	370 (37.0)	1499 (32.1)	1.42 [0.95, 2.10]	1.61 [1.13, 2.28]
中等度腎機能障害	6	426 (36.6)	2136 (32.2)	1.66 [1.12, 2.46]	2.35 [1.66, 3.34]
重度腎機能障害	6	508 (40.5)	3218 (40.9)	1.96 [1.32, 2.91]	3.44 [2.42, 4.89]
腎不全 (透析前投与)	6	380 (43.0)	1647 (18.4)	1.46 [0.99, 2.17]	1.87 [1.31, 2.65]
腎不全 (透析後投与)	6	484 (38.0)	3301 (35.2)	1.88 [1.27, 2.79]	3.59 [2.53, 5.10]
GS-331007					
腎機能正常	6	1358 (42.3)	12744 (19.1)	—	—
軽度腎機能障害	6	1644 (16.3)	19645 (14.3)	1.28 [0.94, 1.75]	1.55 [0.88, 2.73]
中等度腎機能障害	6	1464 (33.2)	24101 (23.3)	1.10 [0.81, 1.50]	1.88 [1.07, 3.31]
重度腎機能障害	6	1737 (23.0)	92564 (85.9)	1.34 [0.99, 1.83]	5.51 [3.13, 9.68]
腎不全 (透析前投与)	6	1472 (39.5)	225947 (78.6) ^{b)}	1.10 [0.81, 1.50]	13.8 [6.93, 27.6]
腎不全 (透析後投与)	6	2419 (35.0)	358352 (70.7) ^{b)}	1.80 [1.32, 2.46]	21.7 [10.9, 43.3]

平均値 (CV%)

a) 5 例、b) 3 例

⁵⁷⁾ MDRD 式による eGFR により腎機能障害の程度が分類された (腎機能正常: eGFR > 80 mL/min/1.73 cm²、軽度: 80 mL/min/1.73 cm² ≥ eGFR ≥ 50 mL/min/1.73 cm²、中等度: 50 mL/min/1.73 cm² > eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 cm²、重度: 30 mL/min/1.73 cm² > eGFR であるが、透析は行っていない被験者、腎不全: 透析を必要とする腎不全の被験者)。腎不全を伴う被験者は、2 週間以上の間隔をあけて SOF 400mg を 2 回単回経口投与された。初回投与では、透析実施の約 1 時間前、2 回目の投与では、透析実施直後に SOF が投与された。

- (4) 薬物相互作用の検討（参考 5.3.3.4.1 : GS-US-334-0131 試験<2012 年 3 月～2012 年 5 月>、参考 5.3.3.4.2 : P7977-0814 試験<2010 年 12 月～2011 年 5 月>、参考 5.3.3.4.3 : P7977-1819 試験<2011 年 10 月～2012 年 2 月>、参考 : 5.3.3.4.6 : GS-US-334-1344 試験<2014 年 3 月～2014 年 4 月>、参考 : 5.3.3.4.5 : GS-US-334-0146 試験<2012 年 11 月～2013 年 3 月>）

SOF 及び代謝物と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、6 試験が実施された。SOF、GS-566500 及び GS-331007 又は併用薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の非併用時に対する幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 SOF 及び代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	投与方法		例数 (併用/ 非併用)	併用時/非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]					
				SOF		GS-566500		GS-331007	
	併用薬	SOF		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{max}	AUC ^{a)}	C _{max}	AUC ^{a)}
EFV/3TC/TDF	600/200/300mg QD	400mg 単回	16/16	0.81 [0.60, 1.10]	0.94 [0.76, 1.16]	0.72 [0.62, 0.84]	0.79 [0.69, 0.90]	0.77 [0.70, 0.84]	0.84 [0.76, 0.92]
DRV/r	800/100mg QD	400mg 単回	18/18	1.45 [1.10, 1.92]	1.34 [1.12, 1.59]	1.80 [1.56, 2.08]	1.80 [1.64, 1.98]	0.97 [0.90, 1.05]	1.24 [1.18, 1.30]
RAL	400mg BID	400mg 単回	19/19	0.87 [0.71, 1.08]	0.95 [0.82, 1.09]	0.89 [0.79, 1.00]	0.94 [0.85, 1.04]	1.09 [0.99, 1.20]	1.03 [0.97, 1.08]
RPV	25mg QD	400mg 単回	17/17	1.21 [0.90, 1.62]	1.09 [0.94, 1.27]	1.03 [0.88, 1.21]	0.98 [0.88, 1.08]	1.06 [0.99, 1.14]	1.01 [0.97, 1.04]
メサドン	30～130mg (1日量)	400mg QD	14/14	0.95 [0.68, 1.33]	1.30 [1.00, 1.69]	1.02 [0.81, 1.28]	1.29 [0.98, 1.69]	0.73 [0.65, 0.83]	1.04 [0.89, 1.22]
シクロスポリン	600mg 単回	400mg 単回	19/18	2.54 [1.87, 3.45]	4.53 [3.26, 6.30]	2.54 [2.07, 3.13]	2.99 [2.45, 3.64]	0.60 [0.53, 0.69]	1.04 [0.90, 1.20]
タクロリムス	5mg 単回	400mg 単回	16/15	0.97 [0.65, 1.43]	1.13 [0.81, 1.57]	0.95 [0.76, 1.17]	1.10 [0.89, 1.35]	0.97 [0.83, 1.14]	1.00 [0.87, 1.13]
リファンピシン	600mg 単回	400mg 単回	17/17	0.23 [0.19, 0.29]	0.28 [0.24, 0.32]	0.56 [0.50, 0.61]	0.55 [0.50, 0.61]	1.23 [1.14, 1.34]	0.95 [0.88, 1.03]

EFV : エファビレンツ、3TC : エムトリシタビン、TDF : テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

DRV/r : ダルナビル/リトナビル、RAL : ラルテグラビル、RPV : リルピビリン

a) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : AUC_{tau}

表 17 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす SOF の影響

併用薬 (薬物動態が評価された薬物)	投与方法		例数 (併用/非併用)	併用時/非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	SOF		C _{max}	AUC ^{e)}
3TC ^{a)}	600mg QD	400mg 単回	16/16	0.97 [0.88, 1.07]	0.99 [0.94, 1.05]
EFV ^{a)}	200mg QD			0.95 [0.85, 1.06]	0.96 [0.91, 1.03]
TFV ^{a)}	300mg QD			1.25 [1.08, 1.45]	0.98 [0.91, 1.05]
DRV ^{b)}	800/100mg QD	400mg 単回	18/18	0.97 [0.94, 1.01]	0.97 [0.94, 1.00]
RAL	400mg BID	400mg 単回	19/19	0.57 [0.44, 0.75] ^{f)}	0.73 [0.59, 0.91]
RPV	25mg QD	400mg 単回	17/17	1.05 [0.97, 1.15]	1.06 [1.02, 1.09]
R-メサドン	30～130mg (1 日量)	400mg QD	14/14	0.99 [0.85, 1.16]	1.01 [0.85, 1.21]
S-メサドン				0.95 [0.79, 1.13]	0.95 [0.77, 1.17]
シクロスポリン	600mg 単回	400mg 単回	19/19	1.06 [0.94, 1.18]	0.98 [0.85, 1.14]
タクロリムス	5mg 単回	400mg 単回	16/16	0.73 [0.59, 0.90] ^{g)}	1.09 [0.84, 1.40]
ノルエルゲストロミン ^{c)}	0.180/0.215/0.250mg ^{d)} QD	400mg 単回	16/16	1.07 [0.94, 1.22]	1.06 [0.92, 1.21]
ノルゲステレル ^{c)}				1.18 [0.99, 1.41]	1.19 [0.98, 1.45]
エチニルエストラジオール ^{c)}				1.15 [0.97, 1.36]	1.09 [0.94, 1.26]

TFV : テノホビル、BID : 1 日 2 回

a) 3TC、EFV 及び TDF 配合剤として投与。b) リトナビル併用。

c) ノルゲスチメート及びエチニルエストラジオール配合剤として投与。d) ノルゲスチメートの用量

e) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : AUC_{tau}

f) トラフ濃度の併用時/非併用時の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.95 [0.81, 1.12] であった。

g) トラフ濃度の併用時/非併用時の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.22 [1.02, 1.45] であった。

(5) QT/QTc 試験 (5.3.4.1.1 : P7977-0613 試験<2011 年 1 月～2011 年 4 月>)

外国人健康成人 (60 例) を対象に、SOF 400mg 若しくは 1200mg、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された⁵⁸⁾。SOF 400mg 又は 1200mg 投与後における Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔 (以下、「QTcF」) のベースラインからの変化量の平均値について、プラセボ群との差 [両側 90%信頼区間] の上限の最大値は 4.34msec であり、10msec を下回ったことから、QTc 間隔の延長作用はないと判断された。モキシフロキサシン投与群における QTcF のベースラインからの変化量の平均値について、プラセボとの差 [90%信頼区間] の下限は、5msec を上回った。なお、SOF 1200mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、SOF でそれぞれ 2252ng/mL 及び 2482ng・h/mL、GS-566500 でそれぞれ 747ng/mL 及び 3092ng・h/mL、GS-331007 でそれぞれ 2099ng/mL 及び 27635ng・h/mL であった。

(6) 暴露一応答解析

C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした海外第 I 相及び第 II 相試験 (P7851-1102⁵⁹⁾、P2938-0212⁶⁰⁾ 及び P7977-0221⁶¹⁾ 試験) から得られたデータを用いて、SOF 又は GS-331007 の AUC と HCV RNA 量のベースラインからの変化量との関連について、シグモイド最大効果 (E_{max}) モデルにより検討された⁶²⁾。その結果、GS-331007 の AUC_{tau} と HCV RNA 量のベースラインからの変化量に関連が認められ、海外第 III 相試験の SOF 400mg 投与時の GS-331007 の AUC_{tau} の平均値 (7120ng・h/mL) における HCV RNA 量のベースラインからの変化量として、最大効果の約 90%が得られることが推測された。また、genotype 1 と genotype 2 の C 型慢性肝炎患者で、HCV RNA 量のベースラインからの変化量を比較したが、genotype 間に差異は認められなかった⁶³⁾。なお、海外第 III 相試験⁶⁴⁾ において、SOF 400mg と RBV 又は PegIFN/RBV 併用投与により得られた SOF 及び GS-331007 の暴露量の範囲 (AUC_{tau} の範囲は、それぞれ 247～3630ng・h/mL 及び 1780～17400ng・h/mL) において、C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) に対する投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化 (以下、「SVR12」) 率と AUC_{tau} との間に、特段の関連は認められなかった。

<審査の概略>

腎機能障害を伴う患者への使用について

機構は、腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (P7977-0915 試験) において、腎機能正常被験者と比較して、GS-331007 の AUC が重度腎機能障害被験者で約 5 倍、腎不全被験者で約 14 倍 (SOF 透析前投与) 及び約 22 倍 (SOF 透析後投与) に上昇することが示されたことから (「<提出された資料

⁵⁸⁾ 各投与期の間には少なくとも 1 週間のウォッシュアウト期間が設定された。

⁵⁹⁾ プラセボ又は GS-9851 50、100、200 及び 400mg QD を 3 日間単独投与、計 39 例の暴露量及び HCV RNA データ (CTD5.3.3.2.1)

⁶⁰⁾ SOF 400mg QD を 3 日間単独投与、8 例の暴露量及び HCV RNA データ (CTD5.3.4.2.3)

⁶¹⁾ プラセボ又は SOF 100、200 及び 400mg QD を PegIFN 及び RBV と 3 日間併用投与、計 61 例の暴露量及び HCV RNA データ (CTD5.3.4.2.1)

⁶²⁾ 活性代謝物である GS-461203 の暴露量と有効性との関連を検討していない理由について、*in vitro* 代謝試験 (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝、3) *in vitro* 代謝」の項参照) の結果から、GS-461203 は肝臓中に存在すると考えられるが、ヒトの血中からは検出されておらず、GS-461203 の暴露量と有効性の関連を検討することは困難であると申請者は説明している。

⁶³⁾ 未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1、2 及び 3) に、SOF 400mg 及び PegIFN/RBV を併用投与したときの HCV RNA 量のベースラインからの変化量を genotype 別に比較したところ、genotype 1 で 3.64Log₁₀IU/mL、genotype 2 で 3.62Log₁₀IU/mL 及び genotype 3 で 3.47Log₁₀IU/mL であった [P7977-0523 試験 (CTD5.3.5.1.6) 及び P7977-0221 試験 (CTD5.3.4.2.1)]。

⁶⁴⁾ P7977-1231 試験、GS-US-334-0107 試験、GS-US-334-0108 試験及び GS-US-334-0110 試験

の概略> (3) 内因性要因の検討、2) 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験」の項参照)、重度腎機能障害及び腎不全を伴う患者への SOF の投与に関する注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害被験者及び腎不全被験者において GS-331007 の暴露量の増加が認められているが、被験者群ごとの有害事象の発現割合は、腎機能正常 66.7% (4/6 例)、軽度腎機能障害 66.7% (4/6 例)、中等度腎機能障害 50.0% (3/6 例)、重度腎機能障害 50.0% (3/6 例) 及び腎不全 66.7% (4/6 例) と差異は認められていない。Grade 3 以上の臨床検査値異常が 4 例 [血中クレアチニン増加 4 例 (腎機能正常被験者 1 例、重度腎機能障害被験者 3 例)、血中ブドウ糖増加 1 例 (重度腎機能障害被験者) 及びリパーゼ増加 1 例 (腎不全被験者) (重複含む)] に認められたが、重度腎機能障害被験者で認められた血中クレアチニン増加 3 例については、いずれもスクリーニング時に Grade 3 又は 4 の血中クレアチニン増加が認められており、血中ブドウ糖増加及びリパーゼ増加が認められた被験者については、いずれも臨床的症状は伴わなかった。また、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの被験者群でも認められなかった。以上より、SOF 400mg の単回投与においては、腎機能障害の重症度別の安全性及び忍容性に差異はないと考える。

また、海外の製造販売後 (2013 年 12 月 6 日～2014 年 12 月 10 日) において、SOF 400mg を投与された重度腎機能障害又は腎不全を伴う患者で、有害事象は 70 例報告されている (SOF、RBV 及び PegIFN の 3 剤併用レジメンの投与患者⁶⁵⁾ 等を含む)。3 例以上に認められた有害事象は、貧血 10 例、腎不全 7 例、血中クレアチニン増加及び肝性脳症各 6 例、急性腎不全 5 例、脳症、敗血症各 4 例、汎血球減少症、肺炎及び腎機能障害各 3 例 (重複含む) であった。重篤な有害事象は 65 例に認められ、死亡例は 12 例 [敗血症 3 例、腎不全、菌血症、急性腎不全、肝硬変各 2 例、肝不全、C 型肝炎、心停止、急性骨髄性白血病、多臓器障害、脳症、窒息、嘔吐、浮腫、腎機能障害、乳酸アシドーシス、循環虚脱、自殺既遂、心不全及び肝性脳症各 1 例 (重複含む)] であった。報告された事象は基礎疾患である腎機能障害や合併症に起因すると考えられる事象や併用の PegIFN 又は RBV の既知の有害事象であると考ええる。ただし、現時点で重度腎機能障害及び腎不全を伴う患者における SOF の投与経験は少なく、これらの患者に対して、SOF の投与は推奨されないと考える。

一方で、腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎患者は、クレアチニンクリアランスの低下により、インターフェロン (以下、「IFN」) を含む治療で好中球数減少等の血液毒性が発現することがあり、既存治療では治療困難なため、SOF/RBV 併用レジメンが必要となる場合もあり得ると考える。こうした点を踏まえると、重度腎機能障害及び腎不全を伴う患者への SOF の投与は可能とするものの、これらの患者に対して SOF が慎重に使用されるよう、添付文書において注意喚起することが適切と考える。なお、重度腎機能障害又は腎不全を伴う C 型慢性肝炎又は肝硬変患者 (genotype 1) を対象とした SOF/RBV 併用投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした臨床試験⁶⁶⁾ を現在実施中であり、試験成績が得られた後に、これらの患者に対する更なる注意喚起の要否及び推奨用法・用量につい

⁶⁵⁾ 海外では、HCV genotype 1 感染患者に対する SOF、RBV 及び PegIFN の 3 剤併用レジメンが承認されている。

⁶⁶⁾ 以下のコホートが設定された (目標例数各コホート 10 例)。

コホート 1: 透析を必要としない重度腎機能障害 (eGFR<30mL/min) の C 型慢性肝炎又は肝硬変患者に SOF 200mg 及び RBV 200mg QD を 24 週併用投与

コホート 2: 透析を必要としない重度腎機能障害 (eGFR<30mL/min) の C 型慢性肝炎又は肝硬変患者に SOF 400mg 及び RBV 200mg QD を 24 週併用投与

コホート 3: 透析を必要とする腎不全の C 型慢性肝炎又は肝硬変患者に SOF 200mg 及び RBV 200mg QD を 24 週併用投与

コホート 4: 透析を必要とする腎不全の C 型慢性肝炎又は肝硬変患者に SOF 400mg 及び RBV 200mg QD を 24 週併用投与

て、検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

海外の製造販売後の安全性情報では、SOF を含む投与レジメンが施行された重度腎機能障害又は腎不全を伴う患者において、重篤な有害事象及び死亡例が複数報告されている。これらの患者で認められた有害事象について、PegIFN 又は RBV 等の併用薬による影響は否定できないものの、重度腎機能障害又は腎不全を伴う患者に SOF を投与したとき、GS-331007 の暴露が増加し、安全性に影響を及ぼす可能性がある。このことを踏まえると、重度腎機能障害及び腎不全を伴う患者に SOF 400mg を投与したときの安全性については、現時点では担保できないと考えることから、これらの患者に対しては、SOF の投与は禁忌とすべきと考える。

なお、SOF と併用する RBV についても、慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者への投与は禁忌とされている。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として計 6 試験（海外第 I 相試験 2 試験、国内第 III 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 3 試験）、参考資料として計 13 試験（海外第 I 相試験 6 試験、海外第 II 相試験 5 試験及び海外第 III 相試験 2 試験）の成績が提出された。評価資料として提出された臨床試験の概要は、表 18 のとおりである。

表 18 臨床試験（評価資料）

	相	試験番号	対象	主な目的	例数	用法・用量
海外	I	GS-US-334-0111	日本人及び白人健康成人	薬物動態 安全性 忍容性	64	SOF 200、400 又は 800mg を単回投与
海外	I	P7977-0613	健康成人	QT/QTc	60	SOF 400 又は 1200mg を単回投与
国内	III	GS-US-334-0118	genotype 2 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (未治療又は既治療患者)	有効性 安全性	153	SOF 400mg QD を 12 週間、RBV と併用投与
海外	III	P7977-1231	genotype 2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (未治療患者)	有効性 安全性	499	SOF 400mg QD を 12 週間、RBV と併用投与
海外	III	GS-US-334-0107	genotype 2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (IFN 治療不耐容、不適格又は IFN 治療を受ける意思のない患者)	有効性 安全性	278	SOF 400mg QD を 12 週間、RBV と併用投与
海外	III	GS-US-334-0108	genotype 2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (IFN 治療無効患者)	有効性 安全性	201	SOF 400mg QD を 12 又は 16 週間、RBV と併用投与

(1) 第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : GS-US-334-0111 試験<2012 年 4 月～2012 年 11 月>)

健康成人（目標例数：日本人及び白人各 32 例）を対象に、SOF 並びに SOF 及び Ledipasvir (NS5A 阻害剤、本邦未承認) の配合錠（以下、「FDC 錠」）を投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検試験が、米国 1 施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討、1) 日本人及び外国人健康成人を対

象とした海外第Ⅰ相単回投与試験」の項参照）。

用法・用量は、SOF 200、400、800mg 又は SOF 400mg 及び Ledipasvir 90mg の FDC 錠を空腹時に単回経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 64 例（各群、日本人及び白人各 8 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象は、200mg 群 2 例〔日本人 0 例、白人 2 例：肉離れ、頭痛及び月経前症候群各 1 例（重複含む）〕、400mg 群 5 例（日本人 3 例：背部痛、腱炎及び紅斑各 1 例、白人 2 例：歯感染及び挫傷各 1 例）、800mg 群 1 例（日本人 0 例、白人 1 例：背部痛）及び FDC 錠群 3 例〔日本人 2 例：失神寸前の状態及び月経困難症各 1 例、白人 1 例：筋痙縮及び頭痛各 1 例（重複含む）〕に認められ、腱炎は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は軽快であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1：GS-US-334-0118 試験＜2013 年 6 月～2014 年 3 月＞）

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁶⁷⁾ 患者（いずれも genotype 2）（目標例数：未治療⁶⁸⁾ 84 例及び既治療⁶⁹⁾ 50 例）を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、SOF は 400mg QD 及び RBV（販売名：コペガス錠 200mg）は体重別に規定された用量〔600mg/日（体重 60kg 以下）、800mg/日（体重 60kg 超 80kg 以下）又は 1000mg/日（体重 80kg 超）を 1 日 2 回に分割投与〕を食後にそれぞれ 12 週間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 153 例（未治療 90 例及び既治療 63 例）が FAS（Full Analysis Set）であり、GCP 実地調査において治験担当モニターの GCP 不遵守が確認された 2 施設（XXXXXXXXXX病院及び XXXXXXXXXX病院）で登録された 13 例⁷⁰⁾を除いた 140 例（未治療 83 例及び既治療 57 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である SVR12⁷¹⁾率は、全体集団 96.4%（135/140 例）、未治療 97.6%（81/83 例）及び既治療 94.7%（54/57 例）であった。未治療の C 型慢性肝炎患者の SVR12 率〔95%信頼区間〕は 97.3〔90.7, 99.7〕%（73/75 例）であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値 SVR12 率（69%⁷²⁾）を上回り、有効性が示された。また、FAS における SVR12 率は、全体集団 96.7%（148/153 例）、未治療 97.8%（88/90 例）及び既治療 95.2%（60/63 例）であった。

⁶⁷⁾ 肝生検所見（Metavir スコア=4、Ishak スコア≥5 等）又はフィブロスキャン（12.5kPa 超）のいずれかにより診断された。

⁶⁸⁾ IFN、RBV 及びその他の抗 HCV 薬による治療歴のない患者。

⁶⁹⁾ IFN の治療歴があり、以下の①～③のいずれかに該当する患者。

①副作用等により IFN 治療の治療期間が 12 週間以下で投与中止とされた患者。

②IFN 治療により HCV RNA 量が検出不能とならなかった患者。

③IFN 治療中又は治療終了後 4 週間以内に HCV RNA 量が検出不能となったが、SVR を達成しなかった患者。

⁷⁰⁾ 治験実施施設 2 施設に対して、治験薬概要書（改訂版）及び治験実施計画書（改訂版）の治験責任医師及び医療機関の長への提出の遅延が認められたため、これら 2 施設で組み入れられた 13 例は、解析対象集団から除外された。

⁷¹⁾ 投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満であった被験者の割合。

SVR12 率と SVR24 率は高い一致性が報告されていること（Chen J et al, *Gastroenterology*, 144: 1450-1455, 2013）から、SVR12 率が主要評価項目と設定された。なお、試験開始後、公表された米国食品医薬品局のガイダンス（案）で、SVR12 率を主要評価項目とすることが推奨されている（FDA Guidance for industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance, 2013）。

⁷²⁾ 未治療の日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 2）を対象に、PegIFN/RBV を 24 週間併用投与時の SVR 率の予測値（Watanabe T et al. *Hepatol Res*, 41(8): 722-730, 2011、Inoue Y et al, *J Viral Hepat*, 17(5): 336-344, 2010、Kanda T et al, *Dig Dis Sci*, 56(11): 3335-3342, 2011）を基に、予測される安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮して、補正した外部対照の成績として設定された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 75.0%（105/140 例）に認められ、副作用⁷³⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 43.6%（61/140 例）に認められた。発現割合 5%以上の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、鼻咽頭炎 43 例（30.7%）、貧血 16 例（11.4%）、頭痛 14 例（10.0%）、倦怠感 11 例（7.9%）、そう痒症 9 例（6.4%）、便秘 7 例（5.0%）及び悪心 7 例（5.0%）であり、発現割合 5%以上の副作用は、貧血 16 例（11.4%）及び頭痛 7 例（5.0%）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（節足動物刺傷アレルギー及び貧血各 1 例）に認められ、貧血は治験薬との関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、安全性解析対象集団から除外された 13 例の有害事象は 54%（7/13 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、高尿酸血症及び貧血各 2 例であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：P7977-1231 試験＜2011 年 12 月～2013 年 4 月＞）

未治療⁷⁴⁾ の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁷⁵⁾ 患者（genotype 2 又は 3）（目標例数 500 例：SOF/RBV 群及び PegIFN/RBV 群各 250 例）を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、PegIFN α -2a/RBV を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験⁷⁶⁾ が、米国、オーストラリア、ニュージーランド等の 7 カ国、計 90 施設で実施された。

用法・用量は、SOF/RBV 群では、SOF 400mg QD 及び RBV（販売名：RIBASPHERE）は体重別に規定された用量 [1000mg/日（体重 75kg 以下）又は 1200mg/日（体重 75kg 超）を 1 日 2 回に分割投与] を、12 週間併用経口投与し、PegIFN/RBV 群では、PegIFN α -2a⁷⁷⁾ 及び RBV 400mg BID を、24 週間併用投与することと設定された。

無作為化された 527 例のうち、治験薬が投与された 499 例（SOF/RBV 群 256 例及び PegIFN/RBV 群 243 例）全例が安全性解析対象集団であり、スクリーニング時に genotype 1 と判定された 3 例を除いた 496 例（SOF/RBV 群 253 例及び PegIFN/RBV 群 243 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である SVR12 率は、表 19 のとおりであった。両群の SVR12 率の群間差 [95%信頼区間] は 0.3[-7.5, 8.0]% であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージン (-15%⁷⁸⁾) を上回ったことから、PegIFN/RBV 併用レジメンに対する SOF/RBV 併用レジメンの非劣性が検証された。

⁷³⁾ 治験責任（分担）医師により治験薬投与と関連ありと判定された有害事象

⁷⁴⁾ 免疫療法、核酸誘導体治療等を含む抗 HCV 療法を受けたことがない患者。

⁷⁵⁾ 肝生検所見、transient elastography（12.5kPa 超）又は Fibrosure スコア>0.75 かつ APRI スコア>2 のいずれかにより診断された。

⁷⁶⁾ HCV genotype <genotype 2・genotype 3>、スクリーニング時の HCV RNA 量<6 log₁₀ IU/mL 未満・6 log₁₀ IU/mL 以上>及びスクリーニング時の代償性肝硬変の有無が割付因子と設定され、SOF/RBV 群又は PegIFN/RBV 群（割付比：1:1）に無作為化された。

⁷⁷⁾ PegIFN α -2a（遺伝子組換え）180 μ g を週 1 回皮下投与することと設定された。

⁷⁸⁾ C 型慢性肝炎患者（genotype 2 及び 3）を対象とした PegIFN/RBV 24 週間併用投与時の SVR 率の予測値（Shiffman ML et al, *N Eng J Med*, 357(2): 124-134, 2007、Lagging M et al, *Hepatology*, 47(6): 1837-1845, 2008、Nelson DR et al, *Gastroenterology*, 139(4): 1267-1276, 2010）と RBV 単独投与時の SVR 率の予測値（Brok J et al, *Am J Gastroenterol*, 101(4): 842-847, 2006）の差から PegIFN に関連する治療ベネフィット（M1：70%）が推定され、M1 の少なくとも 50%を維持する非劣性マージンとして、15%が設定された。

表 19 SVR12 率 (FAS)

	SOF/RBV 群	PegIFN/RBV 群
SVR12 率	67.2 (170/253) ^{b)}	66.7 (162/243) ^{c)}
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.3 [-7.5, 8.0]	

% (例数)

a) HCV genotype < genotype 2・genotype 3>、スクリーニング時の HCV RNA 量 < 6 log₁₀ IU/mL 未満・6 log₁₀ IU/mL 以上> 及び代償性肝硬変の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

b) genotype 別の SVR12 率：genotype 2 97.1% (68/70 例) 及び genotype 3 55.7% (102/183 例)

c) genotype 別の SVR12 率：genotype 2 77.6% (52/67 例) 及び genotype 3 62.5% (110/176 例)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は SOF/RBV 群で 85.9%（220/256 例）及び PegIFN/RBV 群で 95.9%（233/243 例）に認められ、副作用 ⁷³⁾（臨床検査値異常変動を含む）は SOF/RBV 群 71.5%（183/256 例）及び PegIFN/RBV 群 93.8%（228/243 例）に認められた。いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	SOF/RBV 群 (256 例)	PegIFN/RBV 群 (243 例)	SOF/RBV 群 (256 例)	PegIFN/RBV 群 (243 例)
全体	220 (85.9)	233 (95.9)	183 (71.5)	228 (93.8)
疲労	92 (35.9)	134 (55.1)	86 (33.6)	131 (53.9)
頭痛	64 (25.0)	108 (44.4)	54 (21.1)	102 (42.0)
悪心	46 (18.0)	70 (28.8)	42 (16.4)	65 (26.7)
不眠症	31 (12.1)	70 (28.8)	28 (10.9)	65 (26.7)
発疹	23 (9.0)	43 (17.7)	21 (8.2)	39 (16.0)
下痢	23 (9.0)	42 (17.3)	15 (5.9)	32 (13.2)
易刺激性	25 (9.8)	40 (16.5)	20 (7.8)	39 (16.0)
食欲減退	17 (6.6)	44 (18.1)	16 (6.3)	40 (16.5)
筋肉痛	21 (8.2)	40 (16.5)	14 (5.5)	36 (14.8)
そう痒症	19 (7.4)	42 (17.3)	18 (7.0)	40 (16.5)
浮動性めまい	27 (10.5)	33 (13.6)	25 (9.8)	29 (11.9)
インフルエンザ様疾患	7 (2.7)	44 (18.1)	5 (2.0)	44 (18.1)
関節痛	15 (5.9)	35 (14.4)	9 (3.5)	31 (12.8)
悪寒	7 (2.7)	43 (17.7)	4 (1.6)	39 (16.0)
貧血	20 (7.8)	28 (11.5)	20 (7.8)	28 (11.5)
うつ病	14 (5.5)	34 (14.0)	9 (3.5)	32 (13.2)
咳嗽	19 (7.4)	21 (8.6)	12 (4.7)	15 (6.2)
嘔吐	17 (6.6)	23 (9.5)	8 (3.1)	17 (7.0)
発熱	6 (2.3)	33 (13.6)	1 (0.4)	30 (12.3)
呼吸困難	18 (7.0)	20 (8.2)	17 (6.6)	18 (7.4)
疼痛	5 (2.0)	30 (12.3)	5 (2.0)	28 (11.5)
脱毛症	12 (4.7)	21 (8.6)	8 (3.1)	21 (8.6)
皮膚乾燥	11 (4.3)	22 (9.1)	11 (4.3)	21 (8.6)
好中球減少症	0	30 (12.3)	0	30 (12.3)
背部痛	9 (3.5)	20 (8.2)	4 (1.6)	10 (4.1)
不安	11 (4.3)	16 (6.6)	9 (3.5)	13 (5.3)
口内乾燥	10 (3.9)	14 (5.8)	10 (3.9)	13 (5.3)
口腔咽頭痛	14 (5.5)	10 (4.1)	3 (1.2)	3 (1.2)
血小板減少症	0	23 (9.5)	0	23 (9.5)
鼻咽頭炎	13 (5.1)	5 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.8)
注射部位反応	0	17 (7.0)	0	17 (7.0)
注射部位紅斑	0	14 (5.8)	0	14 (5.8)

例数 (%)

死亡例は SOF/RBV 群の 1 例 [各種物質毒性 (コカイン及びヘロイン中毒)] に認められたが、治験薬との関連はおそくないと判断された。重篤な有害事象は、SOF/RBV 群 7 例 [節足動物刺傷アレルギー、貧血、蜂巣炎、胸痛、慢性閉塞性肺疾患、慢性骨髓炎、各種物質毒性及び尿路感染各 1 例 (重複含む)]、PegIFN/RBV 群 3 例 [房室ブロック、乳房の上皮内癌、鎖骨骨折、感染、気胸及び肋骨骨折各 1 例 (重複含む)] に認められ、貧血は治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 群で 3 例 [うつ病、異常な夢、激越、無感情、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、食欲減退及び体重減少各 1 例（重複含む）]、PegIFN/RBV 群で 29 例 [疲労 6 例、うつ病及び貧血各 4 例、不眠症及び悪心各 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、不安、ヘモグロビン減少、易刺激性、意識消失、好中球減少症、疼痛及び血小板数減少各 2 例、怒り、関節痛、関節障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、無力症、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加、異常感、白血球減少症、倦怠感、気分変化、気分動揺、筋肉痛、末梢性ニューロパチー、好中球数減少、口腔咽頭不快感、皮膚疼痛、動悸、発疹、網膜滲出物、網膜出血、皮膚灼熱感、皮膚反応、頻脈及び白血球数減少各 1 例（重複含む）] に認められ、SOF/RBV 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胸痛各 1 例、並びに PegIFN/RBV 群の不眠症、関節障害及び AST 増加各 1 例を除く全ての事象は治験薬との関連ありと判断され、そのうち、SOF/RBV 群の食欲減退及び体重減少各 1 例並びに PegIFN/RBV 群の疲労及びうつ病各 2 例、不安及び末梢性ニューロパチー各 1 例（重複含む）を除いて、転帰は回復であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：GS-US-334-0107 試験＜2012 年 3 月～2013 年 2 月＞）

IFN 治療不耐容⁷⁹⁾、IFN 治療不適格⁸⁰⁾ 又は IFN 治療を受ける意思のない⁸¹⁾ C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁷⁵⁾ 患者（genotype 2 又は 3）（目標例数 240 例：SOF/RBV 群 180 例、プラセボ群 60 例）を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁸²⁾ が、米国、カナダ、オーストラリア等の 4 カ国、計 54 施設で実施された。

用法・用量は、SOF/RBV 群では、SOF 400mg QD 及び RBV（販売名：RIBASPHERE）は体重別に規定された用量 [1000mg/日（体重 75kg 以下）又は 1200mg/日（体重 75kg 超）を 1 日 2 回に分割投与] を 12 週間併用経口投与し、プラセボ群では、SOF のプラセボ及び RBV のプラセボを 12 週間併用経口投与することと設定された。

無作為化された 280 例のうち、治験薬が投与された 278 例（SOF/RBV 群 207 例及びプラセボ群 71 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である SVR12 率は、表 21 のとおりで、群間差 [95%信頼区間] は 77.3 [71.0, 83.6] % であり、SOF/RBV 併用レジメンのプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、代償性肝硬変の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法）。

表 21 SVR12 率 (FAS)

	SOF/RBV 群	プラセボ群
SVR12 率	77.8 (161/207) ^{b)}	0 (0/71)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	77.3 [71.0, 83.6]	
p 値 ^{a)}	<0.001	

% (例数)

a) 代償性肝硬変の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

b) genotype 別の SVR12 率：genotype 2 92.7% (101/109 例) 及び genotype 3 61.2% (60/98 例)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は SOF/RBV 群で 89.4% (185/207 例)、プラセボ群で 77.5%

⁷⁹⁾ 副作用等により IFN 治療の治療期間 12 週間以下で投与中止とされた患者

⁸⁰⁾ 高齢、自己免疫疾患、精神疾患、てんかん、甲状腺疾患、網膜疾患、糖尿病等の医学的理由により、IFN 治療を受けることができない患者

⁸¹⁾ 試験への参加の同意取得 3 カ月以上前に、IFN 治療を拒否した旨の医療記録がある患者。

⁸²⁾ スクリーニング時の代償性肝硬変の有無が割付因子と設定され、SOF/RBV 群又はプラセボ群（割付比：3:1）に無作為化された。

(55/71 例) に認められ、副作用⁷³⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は SOF/RBV 群 72.5% (150/207 例)、プラセボ群 56.3% (40/71 例) に認められた。いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用は、表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	SOF/RBV 群 (207 例)	プラセボ群 (71 例)	SOF/RBV 群 (207 例)	プラセボ群 (71 例)
全体	185 (89.4)	55 (77.5)	150 (72.5)	40 (56.3)
疲労	91 (44.0)	17 (23.9)	82 (39.6)	12 (16.9)
悪心	46 (22.2)	13 (18.3)	37 (17.9)	10 (14.1)
頭痛	43 (20.8)	14 (19.7)	30 (14.5)	12 (16.9)
不眠症	39 (18.8)	3 (4.2)	33 (15.9)	3 (4.2)
そう痒症	23 (11.1)	6 (8.5)	15 (7.2)	6 (8.5)
発疹	18 (8.7)	6 (8.5)	14 (6.8)	5 (7.0)
浮動性めまい	19 (9.2)	5 (7.0)	13 (6.3)	5 (7.0)
下痢	19 (9.2)	4 (5.6)	13 (6.3)	1 (1.4)
食欲減退	7 (3.4)	7 (9.9)	7 (3.4)	6 (8.5)
貧血	27 (13.0)	0	26 (12.6)	0
嘔吐	11 (5.3)	5 (7.0)	8 (3.9)	2 (2.8)
不安	13 (6.3)	4 (5.6)	8 (3.9)	1 (1.4)
呼吸困難	19 (9.2)	1 (1.4)	14 (6.8)	1 (1.4)
易刺激性	19 (9.2)	1 (1.4)	14 (6.8)	1 (1.4)
関節痛	16 (7.7)	1 (1.4)	10 (4.8)	0
うつ病	15 (7.2)	1 (1.4)	9 (4.3)	1 (1.4)
腹痛	6 (2.9)	4 (5.6)	3 (1.4)	1 (1.4)
咳嗽	11 (5.3)	2 (2.8)	7 (3.4)	1 (1.4)
末梢性浮腫	5 (2.4)	4 (5.6)	2 (1.0)	1 (1.4)
口腔咽頭痛	5 (2.4)	4 (5.6)	2 (1.0)	1 (1.4)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、SOF/RBV 群で 11 例 [腹部膿瘍、異常行動、蜂巣炎、薬剤離脱症候群、湿疹、転倒、肝の悪性新生物、過敏症、低血糖症、損傷、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、過量投与、発熱、交通事故及び脊椎圧迫骨折各 1 例 (重複含む)]、プラセボ群で 2 例 [胆管結石、気管支炎及び肺炎各 1 例 (重複含む)] に認められ、SOF/RBV 群の末梢性浮腫及び湿疹各 1 例は治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 群で 5 例 [上腹部痛、貧血、不安、胸部不快感、損傷、不眠症、筋痙縮及び交通事故各 1 例 (重複含む)]、プラセボ群で 3 例 [ALT 増加、末梢性浮腫、発疹及び肺炎各 1 例 (重複含む)] に認められ、SOF/RBV 群の貧血及び不眠症各 1 例並びにプラセボ群の末梢性浮腫及び発疹各 1 例 (重複含む) は、治験薬との関連ありと判断され、SOF/RBV 群の不眠症 1 例、プラセボ群の末梢性浮腫及び発疹各 1 例 (重複含む) を除いて、転帰は、回復であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : GS-US-334-0108 試験<2012 年 6 月～2013 年 5 月>)

IFN 無効⁸³⁾ の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁸⁴⁾ 患者 (genotype 2 又は 3) (目標例数 200 例 : 12 週投与群及び 16 週投与群各 100 例) を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験⁸⁵⁾ が、米国、カナダ及びニュージーランドの 3 カ国、計 57 施設で実施された。

⁸³⁾ 12 週間以上の IFN 治療で、HCV RNA が検出不能とならなかった又は一旦 HCV RNA が検出不能となったが、再度検出された患者。

⁸⁴⁾ ①肝生検所見、②フィブロスキャン (12.5kPa 超) 又は③Fibrosure スコア>0.75 かつ APRI スコア>2 により診断された。

⁸⁵⁾ スクリーニング時の代償性肝硬変の有無及び HCV genotype<genotype 2・genotype 3>が割付因子と設定され、12 週投与群又は 16 週投与群 (割付比 : 1:1) に無作為化された。

用法・用量は、12 週投与群では、SOF 400mg QD 及び RBV（販売名：RIBASPHERE）は体重別に規定された用量 [1000mg/日（体重 75kg 以下）又は 1200mg/日（体重 75kg 超）を 1 日 2 回に分割投与] を 12 週間併用経口投与後、SOF のプラセボ及び RBV のプラセボを 4 週間併用経口投与することと設定され、16 週投与群では、SOF 400mg QD 及び RBV を 16 週間併用経口投与することと設定された。

無作為化された 202 例のうち、治験薬が投与された 201 例（12 週投与群 103 例及び 16 週投与群 98 例）全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に genotype 1 であると判明した 6 例を除いた 195 例（12 週投与群 100 例及び 16 週投与群 95 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である SVR12 率は、表 23 のとおりであり、いずれの投与群においても、95%信頼区間の下限値が、事前に設定した閾値 SVR12 率（25%⁸⁶⁾）を上回り、有効性が示された。また、12 週投与群と 16 週投与群との群間差は、-23.4 [-35.4, -11.4] %であった。

表 23 SVR12 率 (FAS)

	12 週投与群	16 週投与群
SVR12 率	50.0 (50/100) ^{b)}	72.6 (69/95) ^{c)}
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-23.4 [-35.4, -11.4]	

% (例数)

a) HCV genotype < genotype 2・genotype 3> 及び代償性肝硬変の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

b) genotype 別の SVR12 率：genotype 2 86.1% (31/36 例) 及び genotype 3：29.7% (19/64 例)

c) genotype 別の SVR12 率：genotype 2 93.8% (30/32 例) 及び genotype 3：61.9% (39/63 例)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 12 週投与群で 89.3% (92/103 例)、16 週投与群で 87.8% (86/98 例) に認められ、副作用 ⁷³⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 12 週投与群 72.8% (75/103 例)、16 週投与群 76.5% (75/98 例) に認められた。いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	12 週投与群 (103 例)	16 週投与群 (98 例)	12 週投与群 (103 例)	16 週投与群 (98 例)
例数				
全体	92 (89.3)	86 (87.8)	75 (72.8)	75 (76.5)
疲労	46 (44.7)	46 (46.9)	39 (37.9)	39 (39.8)
頭痛	26 (25.2)	32 (32.7)	20 (19.4)	25 (25.5)
不眠症	21 (20.4)	28 (28.6)	16 (15.5)	24 (24.5)
悪心	22 (21.4)	20 (20.4)	17 (16.5)	17 (17.3)
易刺激性	15 (14.6)	11 (11.2)	12 (11.7)	7 (7.1)
咳嗽	10 (9.7)	13 (13.3)	5 (4.9)	11 (11.2)
下痢	15 (14.6)	6 (6.1)	7 (6.8)	3 (3.1)
関節痛	11 (10.7)	9 (9.2)	8 (7.8)	7 (7.1)
発疹	7 (6.8)	12 (12.2)	5 (4.9)	11 (11.2)
そう痒症	12 (11.7)	7 (7.1)	10 (9.7)	7 (7.1)
不安	8 (7.8)	9 (9.2)	1 (1.0)	4 (4.1)
筋肉痛	8 (7.8)	9 (9.2)	7 (6.8)	7 (7.1)
筋痙縮	8 (7.8)	8 (8.2)	5 (4.9)	5 (5.1)
貧血	11 (10.7)	4 (4.1)	11 (10.7)	4 (4.1)
食欲減退	9 (8.7)	5 (5.1)	7 (6.8)	2 (2.0)
呼吸困難	8 (7.8)	5 (5.1)	8 (7.8)	5 (5.1)
挫傷	4 (3.9)	8 (8.2)	0	0
うつ病	6 (5.8)	6 (6.1)	4 (3.9)	2 (2.0)
皮膚乾燥	7 (6.8)	5 (5.1)	6 (5.8)	3 (3.1)
腹痛	6 (5.8)	5 (5.1)	2 (1.9)	1 (1.0)
浮動性めまい	6 (5.8)	5 (5.1)	3 (2.9)	4 (4.1)
上気道感染	6 (5.8)	5 (5.1)	1 (1.0)	1 (1.0)

⁸⁶⁾ IFN 治療に無効であった C 型慢性肝炎患者（genotype 2 又は 3）における PegIFN/RBV 48 週間併用投与時の SVR 率（Poynard T, et al, *Gastroenterology*, 136(5): 1618-28 e2, 2009）に基づき設定された。

事象名 例数	有害事象		副作用	
	12 週投与群 (103 例)	16 週投与群 (98 例)	12 週投与群 (103 例)	16 週投与群 (98 例)
全体	92 (89.3)	86 (87.8)	75 (72.8)	75 (76.5)
背部痛	5 (4.9)	5 (5.1)	1 (1.0)	0
味覚異常	3 (2.9)	6 (6.1)	3 (2.9)	6 (6.1)
疼痛	4 (3.9)	5 (5.1)	3 (2.9)	2 (2.0)
消化不良	6 (5.8)	3 (3.1)	4 (3.9)	3 (3.1)
便秘	2 (1.9)	5 (5.1)	0	1 (1.0)
注意力障害	6 (5.8)	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (1.0)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12 週投与群で 5 例〔肝の悪性新生物 3 例、腹痛、基底細胞癌、食道静脈瘤出血、門脈血栓症、発熱及び上肢骨折各 1 例（重複含む）〕、16 週投与群で 3 例（非心臓性胸痛、過量投与及び自殺企図各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連はないと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、12 週投与群で 1 例（腹痛及び発熱）に認められ、治験薬との関連はないと判断された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された臨床試験で検討された SOF/RBV 併用レジメンの RBV の用法・用量は、国内と海外で異なっており、当該レジメンの有効性及び安全性については、国内で承認されている RBV の用法・用量が規定された国内第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118 試験）を中心に評価することとした。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討より、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験で得られた耐性変異の情報は限られていることから、製造販売後も SOF/RBV 併用レジメンの耐性変異に関して、投与終了後の経過も含め情報収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 試験デザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118 試験）を非対照試験として実施したことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験開始時点（2013 年 6 月）において、C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する治療の選択肢として、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用等の IFN を含むレジメンが国内では推奨されていたが⁸⁷⁾、以下の理由からこれらのレジメンを対照として設定することは適切ではないと判断した。

- 日本人 C 型慢性肝炎患者の大半は高齢者のため、IFN に対する不適格患者⁸⁰⁾が多く、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用等の IFN を含むレジメンを対照と設定した場合、実施可能性の観点から、患者の組み入れが遅延すると考えたこと。

⁸⁷⁾ 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 1 版), 2012

- 国内第Ⅲ相試験開始時に得られていた海外第Ⅲ相試験成績（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験」の項参照）及び PegIFN/RBV レジメンを対照とした臨床試験^{88, 89)}より、SOF/RBV 併用レジメンの試験成績が示されていたことから、PegIFN/RBV 併用レジメン等の IFN を含む治療法を対照として設定して比較試験を計画・実施することは困難と考えたこと。

なお、既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対して、PegIFN/RBV 併用レジメンの有効性を検討した国内臨床試験は報告されておらず、既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する再治療方法は確立されていない。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験開始時に、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）を対象とした PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用レジメンの国内外臨床試験成績、並びに SOF/RBV 併用レジメンの海外臨床試験成績が得られており、安全性については、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用レジメンと比較して SOF/RBV 併用レジメンの忍容性が良好である可能性が示唆されていたこと、有効性については、PegIFN 単独又は PegIFN/RBV 併用レジメンと比較して SOF/RBV 併用レジメンの SVR12 率が高いことが期待されていた。これらのことを考慮すると、実施可能性の観点から、PegIFN/RBV 併用等の IFN を含むレジメンを対照と設定した比較試験ではなく、非対照試験として国内第Ⅲ相試験を実施したことはやむを得なかったものとする。

2) 有効性について

申請者は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験において、未治療の C 型慢性肝炎患者の SVR12 率 [95%信頼区間] は、97.3 [90.7, 99.7] % (73/75 例) であり、95%信頼区間の下限値が、PegIFN/RBV 併用の 24 週間投与の成績を参考として事前に設定された閾値 SVR12 率 (69%) を上回り、本剤の有効性が示されたこと、並びに C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）全体集団における SVR12 率は 96.4% (135/140 例) [未治療患者 97.6% (81/83 例) 及び既治療患者 94.7% (54/57 例)] であったことから（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験、1) 国内第Ⅲ相試験」の項参照）、これらの患者に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性は示されたと考える。なお、全体集団における SVR24 率は、96.4% (135/140 例) であった。

また、部分集団解析結果は、表 25 のとおりであり、ほとんどの部分集団において、SVR12 率は 90% 以上であった。

⁸⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験（P7977-1231 試験）において、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する SOF/RBV 群の SVR12 率は、97.1%、PegIFN/RBV 群の SVR12 率は、77.6%であった。また、既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 2）に対する PegIFN/RBV 併用療法での SVR24 率は、50%程度と報告されている（Oze T et al, *J Gastroenterol*, 46(8): 1031-1037, 2011、Kanda T et al. *Dig Dis Sci*, 56(11): 3335-3342, 2011）。

⁸⁹⁾ P7977-1231 試験において、全有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は SOF/RBV 群で 85.9%、PegIFN/RBV 群で 95.9%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SOF/RBV 群で 1.2%、PegIFN/RBV 群で 11.9%であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常の発現割合は、SOF/RBV 群で 14.2%、PegIFN/RBV 群で 40.9%であった。

表 25 SVR12 率に関する部分集団解析結果（有効性解析対象集団）

背景因子		SVR12		
		未治療（83 例）	既治療（57 例）	合計（140 例）
全体		81/83（97.6）	54/57（94.7）	135/140（96.4）
年齢	65 歳未満	68/69（98.6）	37/39（94.9）	105/108（97.2）
	65 歳以上	13/14（92.9）	17/18（94.4）	30/32（93.8）
肝硬変	なし	73/75（97.3）	48/50（96.0）	121/125（96.8）
	あり	8/8（100）	6/7（85.7）	14/15（93.3）
IFN 適格性	IFN 適格	69/71（97.2）	—	—
	IFN 不適格	5/5（100）	—	—
	IFN 望まず ^a	7/7（100）	—	—
前治療に対する反応性	無効 ^{a)}	—	13/13（100）	—
	再燃/ブレイクスルー ^{b)}	—	38/41（92.7）	—
	IFN 不耐容 ^{c)}	—	3/3（100）	—
HCV RNA 量	5Log ₁₀ IU/ml 未満	12/12（100）	1/1（100）	13/13（100）
	5Log ₁₀ IU/ml 以上	69/71（97.2）	53/56（94.6）	122/127（96.1）
IL28B	CC	68/69（98.6）	41/43（95.3）	109/112（97.3）
	Non CC	13/14（92.9）	13/14（92.9）	26/28（92.9）

例数（%）

a) IFN 治療により HCV RNA が検出不能とならなかった。

b) IFN 治療中又は治療終了後 4 週間以内に HCV RNA が検出不能となったが、SVR を達成しなかった。

c) 副作用等により 12 週間以下で IFN 投与を中止した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験では、未治療の C 型慢性肝炎患者に対する SVR12 率 [95%信頼区間] は、97.3 [90.7, 99.7] %（73/75 例）であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定された閾値（69%）を上回ったことから（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験、1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）、SOF/RBV 併用レジメンの有効性が示されたと判断することは可能と考える。また、既治療患者及び C 型代償性肝硬変患者において、SOF/RBV 併用レジメンの SVR12 率 [95%信頼区間] は、それぞれ 94.7 [85.4, 98.9] %（54/57 例）及び 93.3 [68.1, 99.8] %（14/15 例）であったことから、これらの患者に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性は期待できると判断した。

3) ウイルス耐性変異について

申請者は、SOF に対する耐性ウイルスの出現状況及び耐性ウイルスが SOF/RBV 併用レジメンの有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

レプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験の結果、検討した全ての genotype において、NS5B 領域の S282T 変異が検出され、S282T 変異を導入したレプリコン細胞を用いた試験の結果、S282T 変異が SOF に対する感受性低下に関与することが示唆された（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、2）*in vitro* 耐性発現試験」の項参照）。

国内第Ⅲ相試験における非奏効例⁹⁰⁾（5 例）について、ベースライン及び非奏効時点の NS5B 領域のディープシーケンシス解析を行った結果、S282T 変異又は核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に関連するアミノ酸変異（L159F 及び L320F）⁹¹⁾ は認められなかった。

⁹⁰⁾ 以下の基準のいずれかに該当した被験者。

- 無効：投与開始 8 週まで持続的に HCV RNA 量が定量下限（25IU/mL）以上である場合
- ブレイクスルー：投与期間中に HCV RNA が定量下限未満になった後に、投与期間中に再度 HCV RNA 量が定量下限以上となった場合
- リバウンド：投与期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して、1Log₁₀ IU/mL を超える増加が認められた場合
- 再燃：投与終了時に HCV RNA が定量下限未満であったが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限以上となった場合

⁹¹⁾ Levin J et al, AASLD 2012, 2012; Boston

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹²⁾では、非奏効例のうち、NS5B 塩基配列が得られた 1/300 例⁹³⁾で治療開始後に S282T 変異が検出された。治療開始後に新たに認められた S282T 変異以外のアミノ酸変異について、SOF 及び RBV に対する感受性低下は認められなかった。また、ベースライン時の NS5B 領域のアミノ酸変異と治療成績との関連について検討⁹⁴⁾を行ったところ、ベースライン時に S282T 変異が検出された被験者は認められず、その他のベースライン時の NS5B 領域のアミノ酸変異について、SOF を含む投与レジメンの有効性との間に関連は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者において、SOF に対する感受性低下が示唆されている S282T 変異が 1 例に認められたことを確認した。国内第Ⅲ相試験では S282T 変異又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤に関連するアミノ酸変異は認められなかったが、臨床試験で得られた情報は限られたものであることから、製造販売後も SOF/RBV 併用レジメンの非奏効患者における耐性変異に対して、投与終了後の経過も含め情報収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

(3) 安全性について

機構は、SOF/RBV 併用レジメンの安全性について、以下の 1)～4) の検討を行ったところ、貧血関連事象の発現について注意喚起が必要であると判断した。また、日本人の IFN 治療不適格患者、IFN 治療不耐容患者及び高齢者における投与経験は限られていることから、製造販売後にも引き続きこれらの患者に関する情報を収集すべきと考える。

ただし、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって、定期的に血液検査が行われ、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 2) に対する SOF/RBV 併用レジメンは忍容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 安全性プロファイルについて

申請者は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 2) に対する SOF/RBV 併用投与の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験において、有害事象は 75.0% (105/140 例) に認められた。Grade 3⁹⁵⁾ 以上の有害事象は 2.1% (3/140 例)、重篤な有害事象は 1.4% (2/140 例)、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象はそれぞれ 13.6% (19/140 例) 又は 1.4% (2/140 例) に認められ、死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

発現割合 5%以上の有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、鼻咽頭炎 43 例 (30.7%)、貧血 16

⁹²⁾ 海外第Ⅱ相試験 5 試験 (P7977-0221、P7977-0422、P7977-0724、P7977-0523 及び P2938-0721 試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 4 試験 (P7977-1231、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108 及び GS-US-334-0110 試験)

⁹³⁾ SOF が単独投与された C 型慢性肝炎患者 (genotype 2b)。治療終了後 4 週時に再燃し、S282T 変異が検出されたが、治療終了 12 週時には、ディープシーケンス解析で S282T 変異は検出されなかった。

⁹⁴⁾ 海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 (P7977-0422、P7977-0724 及び GS-US-334-0110、GS-US-334-0107、GS-US-334-0108 及び P7977-1231 試験) の被験者のベースライン時の NS5B 領域について、ポピュレーションシーケンス解析を行い、NS5B 変異と SVR4 又は SVR12 時点の再燃との関連について検討された。

⁹⁵⁾ 有害事象の重症度は、Gilead Sciences, Inc. が設定した有害事象及び臨床検査値異常の重症度に関する評価尺度を用いて評価された (Omata M et al, *J Viral Hepat*, 21(11): 762-768, 2014)。

例（11.4%）、頭痛 14 例（10.0%）、倦怠感 11 例（7.9%）、そう痒症 9 例（6.4%）、便秘 7 例（5.0%）及び悪心 7 例（5.0%）であった。RBV の減量に至った有害事象は、貧血 14 例、ヘモグロビン減少 4 例、浮動性めまい及び悪心各 1 例（重複あり）であり、RBV 休薬に至った有害事象は、貧血及び鼻咽頭炎各 1 例であった。SOF の休薬に至った有害事象は 1 例（鼻咽頭炎）であった。なお、IFN 治療不適格患者（5 例）では、全例に有害事象〔貧血及び倦怠感各 2 例、鼻咽頭炎、便秘、頭痛、関節痛、背部痛、そう痒症、ほてり、皮脂欠乏症、ざ瘡及び脊椎圧迫骨折各 1 例（重複含む）〕が認められ、貧血を認めた 2 例で RBV の減量に至ったが、いずれの有害事象も非重篤であった。また、IFN 治療不耐容患者（3 例）では、1 例に有害事象（腹部不快感及び貧血）が認められ、貧血により RBV の減量に至ったが、いずれの有害事象も非重篤であった。

海外第Ⅲ相試験（P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-334-0108 試験）の SOF/RBV の 12 週間併用レジメンにおいて、有害事象は 87.6%（496/566 例）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 7.2%（41/566 例）、重篤な有害事象は 3.9%（22/566 例）、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 11.1%（63/566 例）、投与中止に至った有害事象は 1.6%（9/566 例）、死亡に至った有害事象は 0.2%（1/566 例）に認められた。

発現割合 5%以上の有害事象は、疲労 229 例（40.5%）、頭痛 132 例（23.3%）、悪心 114 例（20.1%）、不眠症 91 例（16.1%）、そう痒症 53 例（9.4%）、発疹 48 例（8.5%）、貧血 58 例（10.2%）、易刺激性 58 例（10.2%）、下痢 57 例（10.1%）、浮動性めまい 52 例（9.2%）、呼吸困難 45 例（8.0%）、関節痛 42 例（7.4%）、咳嗽 39 例（6.9%）、筋肉痛 35 例（6.2%）、うつ病 34 例（6.0%）、食欲減退 33 例（5.8%）、嘔吐 33 例（5.8%）及び不安 31 例（5.5%）であった。RBV の減量又は休薬に至った主な有害事象は、貧血 37 例（6.5%）であった。SOF の休薬に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（9 例）は、貧血、腹痛、上腹部痛、胸部不快感、胸痛、発熱、損傷、交通事故、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重減少、食欲減退、筋痙攣、うつ病、不眠症、不安、異常な夢、激越及び無感情各 1 例（重複含む）であった。死亡に至った有害事象（1 例）は各種物質毒性（コカイン及びヘロイン中毒）であったが、治験薬との関連はないと判断された。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験において認められた Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況を踏まえると、SOF/RBV 併用レジメンは忍容可能と考える。ただし、貧血及びヘモグロビン減少によって、RBV の減量又は休薬に至った被験者が認められたことから、以下の項で詳細を確認することとした。また、他の抗 HCV 薬において特徴的に認められる肝機能障害の発現状況、及び高齢者に対する安全性について、以下の項で詳細を検討することとした。なお、IFN 治療不適格患者及び IFN 治療不耐容患者については、これらの日本人患者における投与経験は限られていることから、製造販売後にも引き続きこれらの患者に関する情報を収集すべきと考える。

2) 貧血関連事象について

機構は、SOF/RBV 併用レジメンによる貧血関連事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験において、貧血関連事象⁹⁶⁾は 15.7%（22/140 例：貧血 16 例及びヘモグロビン減少 6

⁹⁶⁾ MedDRA 基本語の「貧血」及び「ヘモグロビン減少」が貧血関連事象として検討された。なお、「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」の有害事象は認められなかった。

例、赤血球数減少、ヘマトクリット減少各 0 例) に認められた。重症度別では、Grade 1 は 19 例 (貧血 15 例及びヘモグロビン減少 4 例)、Grade 2 は 2 例 (貧血及びヘモグロビン減少各 1 例) 及び Grade 3 は 1 例 (貧血) であり、Grade 4 は認められなかった。ヘモグロビンの臨床検査値異常⁹⁷⁾ は、40.7% (57/140 例) に認められ、重症度別では、Grade 1 は 32 例、Grade 2 は 20 例及び Grade 3 は 5 例であり、Grade 4 は認められなかった。

ヘモグロビン値の推移は、図 2 のとおりであり、ヘモグロビン値は、投与開始後から減少が認められ、その後投与期間を通して低値を維持したが、投与終了後 4 週時点ではベースライン値まで回復した。また、年齢別のヘモグロビン値のベースラインからの最大変化量は、65 歳未満の非高齢者 (-1.3g/dL) よりも、65 歳以上の高齢者 (-1.9g/dL) で大きかった。

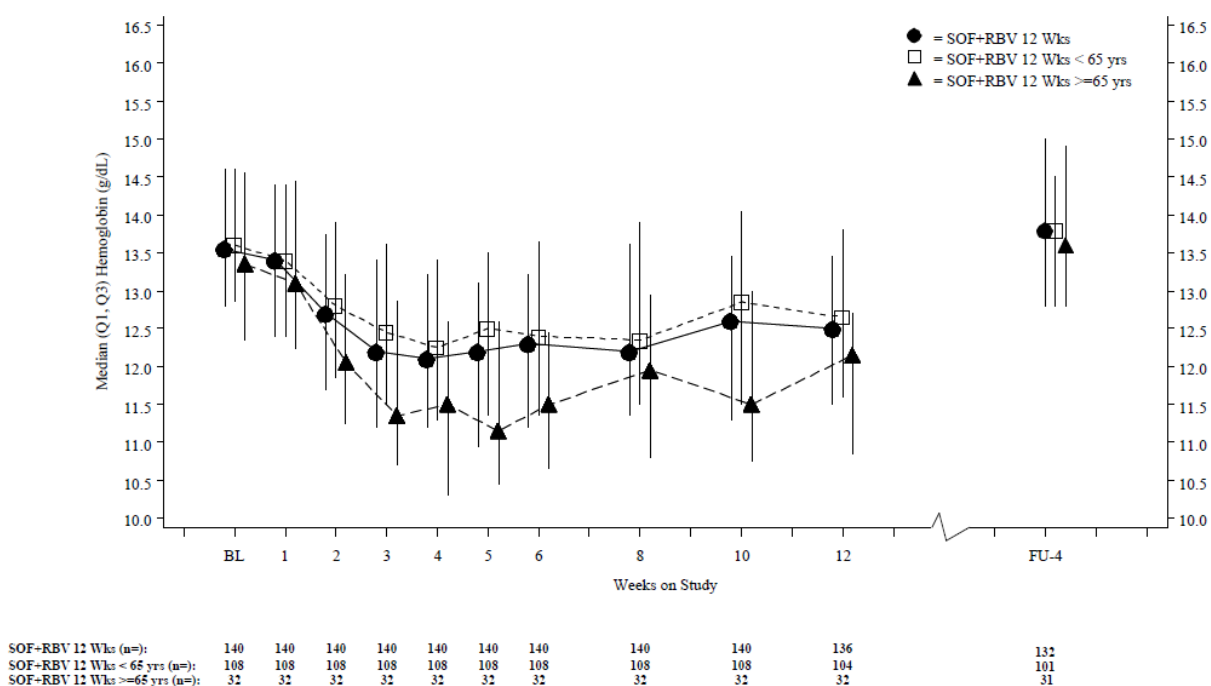


図 2 ヘモグロビン値 (中央値) の推移 (国内第Ⅲ相試験)
エラーバーは 25~75 パーセンタイルの範囲を示す。

Grade 1 及び 2 のヘモグロビン減少を発現したそれぞれ 32 例及び 20 例のうち、Grade 1 の 2 例及び Grade 2 の 8 例において RBV が減量⁹⁸⁾ されたが、RBV の休薬に至った患者は認められなかった。また、Grade 3 のヘモグロビン減少を発現した 5 例のうち、4 例において RBV が減量され、1 例が RBV の休薬に至った。RBV の減量又は休薬により、全ての患者で SOF/RBV 併用レジメンの完遂が可能であった。

機構は、RBV の減量又は休薬が、SOF/RBV 併用レジメンの有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

⁹⁷⁾ 臨床検査値データベースのヘモグロビン値について、予め規定した以下の臨床検査値異常の重症度判定基準に合致した被験者がヘモグロビンの臨床検査値異常とされた。

Grade 1 : ヘモグロビン (g/dL) 10.0 以上 10.9 以下への減少、又はベースラインから 2.5 以上 3.5 未満の減少、Grade 2 : ヘモグロビン (g/dL) 9.0 以上 10.0 未満への減少、又はベースラインから 3.5 以上 4.5 未満の減少、Grade 3 : ヘモグロビン (g/dL) 7.0 以上 9.0 未満への減少、又はベースラインから 4.5 以上の減少、Grade 4 : ヘモグロビン (g/dL) 7.0 未満への減少。

⁹⁸⁾ 国内第Ⅲ相試験では、貧血関連事象を発現した患者への対応として、RBV の国内添付文書 [コペガス錠 200mg 添付文書 (第 14 版, 2013.11)] の規定に従い、RBV を減量又は休薬することと規定された。

申請者は、以下のように説明した。

RBV のアドヒアランス⁹⁹⁾ 別の SVR12 率は、80%未満では 100% (7/7 例)、80%以上 90%未満では 100% (9/9 例) 及び 90%以上では 96% (119/124 例) であった。SVR12 を達成しなかった 5 例の RBV のアドヒアランス (範囲) は 93.7~100%であり、アドヒアランス 90%未満の患者においても SVR12 が達成されていることから、RBV の減量又は休薬は、SOF/RBV 併用レジメンの有効性に影響しないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において、貧血関連事象の発現時には、RBV の減量又は休薬の対応が行われた結果、SOF/RBV 併用レジメンが継続可能であり、RBV の減量又は休薬が SOF/RBV 併用レジメンの SVR に大きな影響を及ぼさないことを確認した。貧血関連事象への対応として、医療現場において、定期的に血液検査を行い、ヘモグロビン値等を経過観察した上で、貧血関連事象の発現時に減量、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、SOF/RBV 併用レジメンによる貧血関連事象は管理可能と考える。

なお、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって、適切な経過観察及び対応が行われるよう、これらの事象に関する安全性について適切に情報提供するとともに、RBV (コペガス錠 200mg) の添付文書も参照しながら治療が行われるよう注意喚起する必要があると考える。

3) 肝機能障害について

機構は、他の抗 HCV 薬において肝機能障害が認められていることから、SOF/RBV 併用投与時の肝機能障害の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験における肝機能障害として、高ビリルビン血症 2.9% (4/140 例) が認められた以外は、肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

高ビリルビン血症が認められた 4 例は、いずれも投与開始 8 日後から 15 日後までの期間に発現し、治験薬と関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。また、いずれの被験者も、肝機能障害を示唆する臨床検査値異常 (ALT 増加、AST 増加等) や有害事象 (出血の増加、黄疸、脳症等) は伴わなかった。

肝機能検査値異常について、ベースラインと比較して 1 以上の Grade 悪化が認められた血中 ALT 増加¹⁰⁰⁾、血中 AST 増加¹⁰¹⁾、血中 ALP 増加¹⁰²⁾及び血中総ビリルビン増加¹⁰³⁾ は、それぞれ 3.6% (5/140 例)、1.4% (2/140 例)、1.4% (2/140 例) 及び 23.6% (33/140 例) であり、そのうち、Grade 3 以上の肝機能検査値異常が認められたのは、血中総ビリルビン増加 1 例 (Grade 3) であった。

血中総ビリルビンは、投与開始 1 週~2 週後で最大値を示し、3 週後にはベースライン付近まで回復した。Grade 3 以上の血中総ビリルビン増加は、投与開始 8 日後に発現し、治験薬投与終了後に回復

⁹⁹⁾ 実内服量/治療開始時の予定投与量

¹⁰⁰⁾ Grade 1: 血中 ALT 値 (IU/L) >1.25~2.50×ULN、Grade 2: 血中 ALT 値>2.50~5.00×ULN、Grade 3: 血中 ALT 値>5.00~10.00×ULN、Grade 4: 血中 ALT 値>10.00×ULN

¹⁰¹⁾ Grade 1: 血中 AST 値 (IU/L) >1.25~2.50×ULN、Grade 2: 血中 AST 値>2.50~5.00×ULN、Grade 3: 血中 AST 値>5.00~10.00×ULN、Grade 4: 血中 AST 値>10.00×ULN

¹⁰²⁾ Grade 1: 血中 ALP 値 (IU/L) >1.25~2.50×ULN、Grade 2: 血中 ALP 値>2.50~5.00×ULN、Grade 3: 血中 ALP 値>5.00~10.00×ULN、Grade 4: 血中 ALP 値>10.00×ULN

¹⁰³⁾ Grade 1: 総ビリルビン値 (mg/dL) >1.0~1.5×ULN、Grade 2: 総ビリルビン値>1.5~2.5×ULN、Grade 3: 総ビリルビン値>2.5~5.0×ULN、Grade 4: 総ビリルビン値>5.0×ULN

した。また、血中総ビリルビンは増加したが、その他の肝機能検査値異常変動（ALT 又は AST 増加等）は認められなかった。

以上のように、肝機能障害関連の有害事象が認められた被験者は高ビリルビン血症 4 例であり、主な肝機能検査値異常は血中総ビリルビン増加であった。高ビリルビン血症及び血中総ビリルビン増加が認められた被験者では、他の肝機能障害を示唆する事象や臨床検査値の悪化は認められず、SOF 又は RBV の用量調節や処置は不要であり、治験薬投与中又は投与終了後に回復が認められた。

SOF/RBV 併用投与によりこれらの肝機能障害が認められた要因について、RBV による溶血性貧血に関連して、高ビリルビン血症が発現することが報告されている¹⁰⁴⁾。国内第Ⅲ相試験における高ビリルビン血症 4 例のうち 3 例に貧血関連事象（貧血 1 例及びヘモグロビン減少 2 例）が認められており、Grade 3 以上の血中総ビリルビン増加が認められた 1 例では、Grade 3 の血中ヘモグロビン減少が認められている。以上より、SOF/RBV 併用レジメンで認められた高ビリルビン血症及び血中総ビリルビン増加は RBV による溶血性貧血と関連するものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

高ビリルビン血症は RBV の溶血性貧血に伴う事象として報告されている¹⁰⁴⁾ことから、国内第Ⅲ相試験で認められた高ビリルビン血症及び血中総ビリルビン増加は、SOF/RBV 併用による直接的な肝機能障害を必ずしも示唆するものではないと考えられる。また、国内第Ⅲ相試験で認められた SOF/RBV 併用レジメンにおける肝機能障害は、軽度で回復も認められていることから忍容可能である。したがって、血中ビリルビン値の推移に留意しながら SOF/RBV 併用レジメンを行うことは可能であると考ええる。

4) 高齢者について

機構は、SOF/RBV 併用レジメンの高齢者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験において、65 歳以上の患者は 32 例（被験者の 22.9%）組み入れられた¹⁰⁵⁾。65 歳以上の高齢患者と 65 歳未満の非高齢患者の安全性の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 高齢患者及び非高齢患者における安全性の概要（国内第Ⅲ相試験）

事象名	65 歳未満	65 歳以上	計
	108 例	32 例	140 例
全有害事象	79 (73.1)	26 (81.3)	95 (75.0)
Grade 3 以上の有害事象	1 (0.9)	2 (6.3)	3 (2.1)
重篤な有害事象	2 (1.9)	0	2 (1.4)
治験薬の減量に至った有害事象	7 (6.5)	12 (37.5)	19 (13.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	2 (1.9)	0	2 (1.4)

例数 (%)

高齢者で発現割合 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎〔高齢者 37.5% (12/32 例)、非高齢者 28.7% (31/108 例)〕、貧血〔高齢者 28.1% (9/32 例)、非高齢者 6.5% (7/108 例)〕、ヘモグロビン減少〔高齢者 15.6% (5/32 例)、非高齢者 0.9% (1/108 例)〕、腹部不快感〔高齢者 15.6% (5/32 例)、非高齢者 0% (0/108 例)〕、そう痒症〔高齢者 12.5% (4/32 例)、非高齢者 4.6% (5/108 例)〕、頭痛〔高齢者 9.4%

¹⁰⁴⁾ Dusheiko G et al, *J Hepatol*, 25(5): 591-598, 1996、Bodenheimer HC et al, *Hepatology*, 26(2): 473-477, 1997、Reichard O et al, *Lancet*, 337(8749): 1058-1061, 1991、Di Bisceglie AM et al, *Hepatology*, 16(3): 649-654, 1992

¹⁰⁵⁾ 20 歳以上の患者を対象に試験が計画され、34 歳～74 歳（ベースラインの年齢）の被験者が組み入れられた。

(3/32 例)、非高齢者 10.2% (11/108 例)]、倦怠感 [高齢者 9.4% (3/32 例)、非高齢者 7.4% (8/108 例)]、高ビリルビン血症 [高齢者 9.4% (3/32 例)、非高齢者 0.9% (1/108 例)]、便秘 [高齢者 6.3% (2/32 例)、非高齢者 4.6% (5/108 例)]、疲労 [高齢者 6.3% (2/32 例)、非高齢者 1.9% (2/108 例)]、浮動性めまい [高齢者 6.3% (2/32 例)、非高齢者 1.9% (2/108 例)] 及び低カリウム血症 [高齢者 6.3% (2/32 例)、非高齢者 0% (0/108 例)] であった。非高齢者よりも高齢者で 5%以上発現が高かった事象 (鼻咽頭炎、貧血、ヘモグロビン減少、腹部不快感、そう痒症、高ビリルビン血症及び低カリウム血症) に関して、貧血関連事象 (貧血及びヘモグロビン減少) 及び高ビリルビン血症を除き、高齢者集団の被験者数が少ないために差が生じた可能性が高く、臨床的に重要な差異を示すものではないと考える。貧血関連事象 (貧血及びヘモグロビン減少) については、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量が大きく (「2) 貧血関連事象について」の項参照)、一般的に高齢は、RBV による貧血のリスクファクターであると報告されていることから¹⁰⁶⁾、貧血の発現に注意が必要であるものの、非高齢者と同様にヘモグロビン値に基づく RBV の減量又は休薬の対応を行うことにより管理可能と考える (「2) 貧血関連事象について」の項参照)。高ビリルビン血症については、貧血に関連した事象と考える (「3) 肝機能障害について」の項参照)。

なお、医療現場における高齢者に対する SOF/RBV 併用投与の安全性プロファイルについては、製造販売後調査において引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において、非高齢者と比較して、高齢者で発現割合が高い有害事象が認められたが、貧血関連事象 (貧血及びヘモグロビン減少) 及び高ビリルビン血症以外の事象については、臨床的に重要な差異を示すものではないとの申請者の説明は理解できる。貧血関連事象及び高ビリルビン血症については、「2) 貧血関連事象について」及び「3) 肝機能障害について」の項で検討したように、RBV の減量又は休薬により、SOF/RBV 併用レジメンが継続可能であったことを確認しており、高齢者においても、非高齢者と同様に定期的な血液検査による経過観察を行った上で、事象発現時に適切な対応がなされることを前提として、SOF/RBV 併用レジメンは忍容可能であると判断する。ただし、日本人高齢者における投与経験は限られており、一般的に高齢者においては生理機能の低下等により、有害事象が発現する可能性は否定できないことから、製造販売後にも引き続き高齢者に関する情報を収集すべきと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験において、SOF/RBV 併用レジメンによる C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 2) の有効性及び安全性が示されていること (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照)、類薬における効能・効果、並びに以下の検討を踏まえ、SOF の効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。また、コペガス錠 200mg の効能・効果について、抗 HCV 剤のうち、SOF との併用時の有効性及び安全性が確認されていることから、「抗 HCV 剤 (インターフェロンを除く) との併用」 (申請時効能・効果) ではなく「ソホスブビルとの併用」とすることが適切と考える。

¹⁰⁶⁾ Borroni G, et.al. J Viral Hepat 2013;20 (4):e90-5.

[SOF]

セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

[コペガス錠 200mg] (下線部追加)

1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) genotype について

機構は、genotype 2 の subtype 別の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験に組み入れられた subtype 2a 及び 2b の SVR12 率は、それぞれ 95.3% (82/86 例) 及び 98.1% (53/54 例) であった。その他の subtype について、海外第Ⅲ相試験に組み入れられた subtype 別の SVR12 率は 2c : 100% (2/2 例)¹⁰⁷⁾、2i : 100% (1/1 例)¹⁰⁸⁾、2j : 100% (1/1 例)¹⁰⁷⁾ 及び 2r : 100% (1/1 例)¹⁰⁷⁾ であった。以上より、subtype 間で SOF/RBV 併用レジメンの有効性に差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における subtype 2a 及び 2b で SOF/RBV 併用レジメンの SVR12 率に差異は認められていないこと、並びに subtype 2a 及び 2b 以外の情報は限定的であるものの、海外第Ⅲ相試験成績において subtype 2a 及び 2b 以外の subtype における SOF/RBV 併用レジメンの SVR 達成が確認されていることから、SOF/RBV 併用レジメンの投与対象を「セログループ 2 (ジェノタイプ 2)」とすることは可能と考える。

2) 肝硬変患者への投与について

申請者は、肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性について、以下のよう

に説明している。

国内外の第Ⅲ相試験において、C 型代償性肝硬変患者及び C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) の SVR12 率は、表 27 のとおりであった。

¹⁰⁷⁾ GS-US-334-0107 試験 (CTD5.3.5.1.2)

¹⁰⁸⁾ GS-US-334-0108 試験 (CTD5.3.5.1.3)

表 27 C 型代償性肝硬変患者及び C 型慢性肝炎患者の SVR12 率

		対象患者	全体	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎
国内	GS-US-334-0118	未治療及び既治療患者	96.4 (135/140)	93.3 (14/15) ^{a)}	96.8 (121/125) ^{b)}
	P7977-1231	未治療患者	97.1 (68/70)	90.9 (10/11)	98.3 (58/59)
海外	GS-US-334-0107	IFN 不耐容、不適格又は IFN 治療を受ける意思のない患者	95.3 (101/106)	94.1 (16/17)	92.4 (85/92)
	GS-US-334-0108	IFN 治療無効患者	86.1 (31/36)	60.0 (6/10)	96.2 (25/26)

% (例数)

a) 未治療患者の SVR12 率 100% (8/8 例)、既治療患者の SVR12 率 85.7% (6/7 例)

b) 未治療患者の SVR12 率 97.3% (73/75 例)、既治療患者の SVR12 率 96.0% (48/50 例)

また、国内第Ⅲ相試験において C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで、発現割合 5%以上の有害事象（臨床検査値異常を含む）は表 28 のとおりであり、C 型代償性肝硬変患者における安全性プロファイル及び有害事象の発現割合は C 型慢性肝炎患者と同様であった。

表 28 C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで 5%以上に発現が認められた有害事象（国内第Ⅲ相試験）

事象名	C 型代償性肝硬変患者 (15 例)	C 型慢性肝炎患者 (125 例)
全体	11 (75.2)	94 (73.3)
貧血	0	16 (12.8)
上室性期外収縮	1 (6.7)	0
便秘	0	7 (5.6)
悪心	0	7 (5.6)
下痢	1 (6.7)	3 (2.4)
上腹部痛	1 (6.7)	3 (2.4)
口内炎	1 (6.7)	4 (3.2)
倦怠感	0	10 (8.0)
高ビリルビン血症	1 (6.7)	3 (2.4)
鼻咽頭炎	4 (26.7)	39 (31.2)
膀胱炎	1 (6.7)	3 (2.4)
ヘモグロビン減少	1 (6.7)	5 (4.0)
筋肉痛	1 (6.7)	4 (3.2)
背部痛	2 (13.3)	4 (3.2)
筋骨格硬直	1 (6.7)	0
頭痛	0	14 (11.2)
咳嗽	1 (6.7)	3 (2.4)
そう痒症	1 (6.7)	8 (6.4)
脱毛	1 (6.7)	2 (1.6)
接触性皮膚炎	1 (6.7)	1 (0.8)

例数 (%)

以上より、SOF/RBV 併用レジメンは、C 型代償性肝硬変患者においても C 型慢性肝炎患者と同様の安全性及び忍容性を示し、C 型慢性肝炎患者と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において、C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンにおける SVR12 率は、C 型慢性肝炎患者とほぼ同様であり、安全性に特段の問題は認められなかったことから、C 型代償性肝硬変患者に対して SOF/RBV 併用レジメンを投与することは可能であると考え。ただし、SOF/RBV 併用レジメンが検討された C 型代償性肝硬変患者は限られていることから、製造販売後調査において C 型代償性肝硬変患者における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の検討を踏まえ、SOF 及びコペガス錠 200mg の用法・用量を下記のとおり設定するこ

とが適切と判断した。なお、SOF 及びコペガス錠 200mg の添付文書において、それぞれ併用薬の添付文書を確認する旨及び SOF の情報提供資材等において、RBV の投与量、減量・中止基準等について情報提供することが適切であるとする。

[SOF]

リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。

[コペガス錠 200mg] (下線部追加)

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はソホスブビルと併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) SOF の用法・用量について

申請者は、SOF の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした海外第 I 相及び第 II 相試験から得られたデータを用いた暴露－応答解析の結果、SOF 400mg 投与時に高い抗ウイルス効果が得られることが示唆された (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (6) 暴露－応答解析」の項参照)。

海外第 II 相試験 (P7977-0422 試験)¹⁰⁹⁾ において、未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) に対し、SOF 200mg 又は 400mg (12 週間投与) と PegIFN/RBV (24 週又は 48 週間投与) の 3 剤併用レジメンの有効性及び安全性¹¹⁰⁾ を検討した。SVR12 率は 200mg 群で 89.6% (43/48 例)、400mg 群で 91.5% (43/47 例) であった。SOF 投与終了後、PegIFN/RBV 併用投与期間中に、200mg 群では 3 例のブレイクスルー¹¹¹⁾ が認められたが、400mg 群では認められず、安全性及び忍容性は 200mg 群と 400mg 群で同程度であったことから、第 III 相試験の用量として SOF 400mg を選択した。なお、genotype 1、2 及び 3 の未治療の C 型慢性肝炎患者に、SOF 400mg 及び PegIFN/RBV を併用投与したときの、早期の HCV RNA 量のベースラインからの変化量¹¹²⁾ について、genotype 間で差異は認められていない。

また、海外第 II 相試験 (P7977-0523 試験)¹¹³⁾ において、未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2 又

¹⁰⁹⁾ CTD5.3.5.1.5

¹¹⁰⁾ 有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 200mg 群で 97.9% (47/48 例)、400mg 群で 97.9% (46/47 例) に認められ、重篤な有害事象は、200mg 群で 1 例、400mg 群で 3 例に認められた。全ての治験薬投与中止に至った有害事象は、200mg 群 2 例、400mg 群 3 例であり、いずれも SOF との因果関係はなしと判断された。

¹¹¹⁾ 投与期間中に HCV RNA が定量下限未満になった後に、投与期間中に再度 HCV RNA 量が定量可能となった被験者。

¹¹²⁾ genotype 1、2 及び 3 の未治療 C 型慢性肝炎患者に、SOF 400mg 及び PegIFN/RBV を併用投与したときの HCV RNA 量のベースラインからの変化量を比較したところ、変化量の平均値 (推定最大減少率) は genotype 1 : 3.64Log₁₀IU/mL (85.4%)、genotype 2 : 3.62Log₁₀IU/mL (85.0%) 及び genotype 3 : 3.47Log₁₀IU/mL (81.5%) であった [P7977-0523 試験 (CTD5.3.5.1.6) 及び P7977-0221 試験 (CTD5.3.4.2.1)]。

¹¹³⁾ CTD5.3.5.1.6

は 3) に対して、SOF 単独投与、SOF/RBV 併用投与及び SOF/PegIFN/RBV 併用投与時（12 週間）の SVR12 率は、それぞれ 60%（6/10 例）、100%（10/10 例）及び 100%（11/11 例）であった。この結果から、PegIFN 併用の必要性は低く、SOF/RBV 併用レジメンの有効性が期待できると考えた。

上記の結果及び日本人と白人とで SOF の薬物動態に明らかな差異は認められていないこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）健康成人における検討、1）日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験」の項参照）から、国内外の第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118、P7977-1231、GS-US-334-0107 及び GS-US-334-0108 試験）の用法・用量として、SOF 400mg 及び RBV の 12 週間併用投与が選択され、これらの試験において高い SVR12 率が得られ、安全性に特段問題は認められなかった。

以上より、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）の治療における SOF の申請用法・用量として、SOF 400mg を RBV と 12 週間併用投与することと設定した。

機構は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する SOF の用法・用量について、RBV との併用において、SOF 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与と設定することは、可能と考える。

2) コペガス錠 200mg の用法・用量について

申請者である中外製薬株式会社及びギリアド・サイエンシズ株式会社は、コペガス錠の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

SOF/RBV 併用レジメンにおける RBV の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準は、国内外第Ⅲ相試験のいずれにおいても、PegIFN/RBV 併用レジメンにおいて承認されている国内外の添付文書に準じて設定された。

国内第Ⅲ相試験において、RBV の減量又は休薬に至った有害事象はそれぞれ 19 例（13.6%）又は 2 例（1.4%）であり、そのうち 19 例（13.6%）が貧血又はヘモグロビン減少によるものであったが、国内添付文書の減量又は休薬の規定に従った対応により、全ての患者で SOF/RBV 併用レジメンは完遂し、高い SVR12 率が得られている。また、安全性に特段の問題は認められなかった。

以上より、コペガス錠 200mg の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準は現行のとおりとし、RBV の投与期間については、併用する SOF の添付文書を確認することとした。

機構は、SOF/RBV 併用レジメンにおける RBV の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準は、国内外第Ⅲ相試験成績を踏まえて、現行の添付文書に準じることで特段の問題はないと考える。また、国内第Ⅲ相試験において 12 週間投与での SOF/RBV 併用投与の有効性が示されていること、国内臨床試験では 12 週間を超えて SOF/RBV 併用投与が検討された経験はないこと等から、SOF との併用における RBV の推奨投与期間を 12 週間とすることが適切であると考ええる。

(6) 臨床的位置付けについて

申請者は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する SOF/RBV 併用レジメンの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内診療ガイドライン¹¹⁴⁾における C 型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する治療として、PegIFN/RBV 併用療法（24～48 週間）等が推奨されている。PegIFN は週 1 回皮下投与が必要であること、及び副作用や忍容性が問題となることがあることから、国内における未治療患者の多くは IFN をベースとする治療法に不適格又は IFN 治療を希望しない患者であり^{115, 116)}、現在これらの患者に対する治療選択肢はない。また、IFN 不耐容の患者、又は IFN をベースとする前治療に非奏効であった患者についても、治療選択肢は限定的である。

国内第Ⅲ相試験の結果、治療歴の有無及び代償性肝硬変の有無を問わず C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対して、SOF/RBV 併用レジメンの高い SVR12 率が示されており、安全性についても、国内第Ⅲ相試験では治験薬の投与中止に至った症例は認められず、忍容性に特段の問題はないと考えられる（「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 効能・効果について」の項参照）。SOF/RBV 併用レジメンは、IFN 非併用の経口剤のみの投与レジメンであり、12 週間での治療が可能である。

以上より、SOF/RBV 併用レジメンは、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する第一選択治療となる可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験として実施されており、既存治療法との厳密な比較評価は困難であると考えられるものの、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性は期待できると判断した（「(2) 有効性について」参照）。また、貧血関連事象等の安全性に留意すべき点はあるものの、忍容性に特段の問題はないと考えることから、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって、定期的に血液検査が行われ、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされることを前提とすれば、SOF/RBV 併用レジメンは、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する新たな治療選択肢の一つとなり得ると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

1) SOF について

申請者は、SOF の製造販売後調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 調査目的：日常診療下における安全性及び有効性に関する情報収集、検討
- 調査例数：1,000 例（C 型代償性肝硬変患者 200 例を含む）

【設定根拠】発現率 0.3%の副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出することが可能な症例数として、1,000 例を設定した。国内医療機関において、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者のうち、約 20%が C 型代償性肝硬変患者であったことから、本調査においても 20%の 200 例を目標に C 型代償性肝硬変患者の登録を行う。

- 観察期間：安全性に関する観察期間は、SOF 及び RBV 併用投与開始から投与終了（又は投与中止）後 4 週までとし、有効性に関する観察期間は、SOF 及び RBV 併用投与の開始後最長 36 週

¹¹⁴⁾ 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 3.1 版）、2014

¹¹⁵⁾ Tanaka J et al, *Intervirology*, 47(1): 32-40, 2004

¹¹⁶⁾ Asahina Y et al, *Hepatology*, 52(2): 518-527, 2010

間（投与終了後の追跡期間 24 週間を含む）とする。

- 実施期間：調査期間として 3 年間

また、SOF に対する耐性変異に関する情報は、自発報告、文献・学会報告等から情報収集を行う予定である。

機構は、申請者の提案した調査内容に加えて以下の点についても、製造販売後において、情報収集する必要があると考える。

- IFN 治療に不適格の患者及び不耐容の患者における安全性及び有効性について
- 高齢者に対する安全性及び有効性について
- 代償性肝硬変患者における安全性及び有効性について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2) コペガス錠 200mg について

申請者である中外製薬株式会社は、コペガス錠 200mg に関して、SOF との併用において、PegIFN α -2a との併用の場合におけるリスクを上回るような新たなリスクは認められていないと説明している。

機構は、「(3) 安全性について」における検討を踏まえると、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、SOF/RBV 併用レジメンの C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後において以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- IFN 治療に不適格の患者及び不耐容の患者における安全性及び有効性について
- 高齢者に対する安全性及び有効性について
- 代償性肝硬変患者における安全性及び有効性について

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 2）に対する SOF/RBV の併用レジメンを承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 23 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400mg
 ② コペガス錠 200mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
 ② リバビリン
- [申 請 者 名] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
 ② 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 26 年 6 月 27 日
 ② 平成 26 年 9 月 18 日

II. 審査内容

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

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持された。

(1) 医薬品リスク管理計画（案）について

1) ソホスブビルについて

ソホスブビル（以下、「SOF」）に関する製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について、1) SOF について」の項参照）は、専門委員から支持された。

機構は、製造販売後調査において、以下の点について情報収集し、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- インターフェロン（以下、「IFN」）治療に不適格の患者及び不耐容の患者における安全性及び有効性について
- 高齢者における安全性及び有効性について
- 代償性肝硬変患者における安全性及び有効性について

なお、耐性変異に関する情報については、製造販売後も文献等により、情報収集すべきと考える。また、SOF/リバビリン（以下、「RBV」）併用レジメンの非奏効例については、可能な限り、投与終了後の経過も含め、耐性変異について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者（ギリアド・サイエンシズ株式会社）に求めたところ、申請者は了解し、適切に対応した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子（案）は表 31 のとおり提出された。

表 29 SOF の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・貧血 ・重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性		

表 30 SOF の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表 31 SOF の使用成績調査計画の骨子（案）

目的	SOF/RBV 併用レジメンの使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者
調査期間（観察期間）	3 年（投与終了後 24 週）
予定症例数	1000 例（C 型代償性肝硬変患者 200 例を含む）
主な調査項目	IFN 治療に不適格の患者及び不耐容の患者における安全性及び有効性、高齢者に対する安全性及び有効性、代償性肝硬変患者における安全性及び有効性等

2) コペガス錠 200mg について

コペガス錠 200mg に関する製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について、2) コペガス錠 200mg について」の項参照）について、専門委員から以下のような意見が出された。

- RBV の安全性について、SOF と併用した国内外の臨床試験において、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用の場合におけるリスクを上回るような新たなリスクは認められていないとする申請者の説明は理解できるものの、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンの使用経験は必ずしも十分ではないと考える。したがって、SOF 併用時の RBV の安全性について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、コペガス錠 200mg についても、製造販売後調査を実施し、SOF 併用時の RBV の安全性について、情報収集するよう、申請者（中外製薬株式会社）に求めたところ、申請者は了解し、適切に対応した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、使用成績調査は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンを対象とするため、SOF の使用成績調査と共同で実施される予定であるが、その具体的な調査の方法等は中外製薬株式会社とギリアド・サイ

エンシズ株式会社で協議中である。

表 32 コペガス錠 200mg の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血球減少 ・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS） ・再生不良性貧血、赤芽球癆 ・間質性肺疾患 ・精神神経症状 ・肝機能障害 ・自己免疫現象 ・乾癬 ・循環器系障害 ・感染症 ・脳血管障害 ・糖尿病 ・甲状腺機能異常 ・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚障害 ・過敏症 ・眼障害 ・催奇形性 ・急性腎不全、ネフローゼ症候群 ・消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎	・小児の成長障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・SOF との併用の患者における使用実態下の有効性		

表 33 コペガス錠 200mg の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

(2) その他

申請者（ギリアド・サイエンシズ株式会社）より、国内第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118 試験）実施中に、海外における市販後の安全性情報の一部について、薬事法施行規則〔（改正後の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則を含む。）昭和 36 年厚生省令第 1 号：以下、「規則」〕第 273 条に基づく厚生労働大臣への報告、並びに医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号：以下、「GCP 省令」）第 20 条に基づく治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が適切になされていなかった旨の報告があった。なお、未報告であった安全性情報については、本事項発覚後、厚生労働大臣への報告、治験責任医師及び実施医療機関の長への通知、治験審査委員会への報告がなされた。

機構は、SOF の安全性について、未報告であった未知の副作用の有無等を含め検討した結果、「審査報告（1）、Ⅱ. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）安全性について」の項で検討した以外の新たな安全性に関する特段の懸念はなく、現時点で、添付文書における追加の注意喚起は必要ないと判断した。また、機構は、SOF の安全性情報の報告等が適切に行われなかった原因及び今後の改善策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治験依頼者である Gilead Sciences, Inc. の規則第 273 条及び GCP 省令第 20 条の理解が十分でなく、国内第Ⅲ相試験の国内管理人と共同で作成した「臨床試験実施時の安全性報告の手順」（以下、「CTSRP」）では、海外における市販後の安全性情報については、報告等の義務の対象としていなかったことから、

海外における市販後の安全性情報の一部について、厚生労働大臣への報告並びに治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が適切に行われなかった。本事案に対する今後の改善策として、以下の是正措置、予防措置等を迅速かつ適切に実施することとする。

- 日本の規制の把握及び組織内への周知徹底のための部門を速やかに設置する。
- 各国の規制要件等に準じた適切な CTSRP 作成のため、CTSRP のレビュー手順を改訂する。
- CRO と安全性に関して、適切な情報交換を確保するためのガイダンスを作成する。
- 日本の規制に対する不遵守等が疑われた場合は、機構に速やかに報告する手順を確立する。
- 措置・対応が適切に遂行されているかを定期的に確認し、必要に応じ再発防止策の見直し、修正等を行う。

機構は、本邦での医薬品開発に当たって、SOF の安全性情報の一部が、法令に基づき適切に報告等されなかったことは、治験における被験者の安全性確保等の観点からも改善すべきであると考えている。現時点で上記の申請者の改善策については受け入れ可能と考えるものの、今後、申請者が、改善策に従い適切に対応し、同様の事案を再発させないように社内体制の整備等速やかに取り組む必要があると考えている。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

評価結果：条件付適合

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。

その結果、治験依頼者（治験国内管理人）において、医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外するなどの措置を講じる必要があるものの、除外される症例以外のデータを用いた資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者（治験国内管理人）において以下の改善すべき事項が認められたため、当該実施医療機関の長、申請者及び治験依頼者（治験国内管理人）に各々通知した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

治験依頼者である Gilead Sciences, Inc.から治験国内管理人として選任されたパレクセル・インターナショナル株式会社は、モニタリング等の治験の準備及び管理に関する業務を実施していた。[REDACTED]病院及び[REDACTED]病院を担当したモニターは、治験実施計画書の改訂版、治験薬概要書の改訂版及び安全性情報の一部を、治験責任医師及び実施医療機関の長に対し、治験期間中の適切な時期に提供しておらず、当該事項についてモニタリング報告書に虚偽の記載を行っていた。また、上記のモニ

タリング報告書に関して行った点検とフォローアップが十分に実施されたとは言い難いものであった。治験依頼者（治験国内管理人）は、当該事項を把握し、防止し得ていなかったことから、本治験の実施が GCP で定める基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、適切な手順書を作成し、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持しているとは言い難いものであった。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 原資料と症例報告書の不整合（採血前の最終服薬日時等の不整合、有害事象の未記載）。
- 一部の被験者において、再採血にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていない。

治験依頼者（治験国内管理人）

- 外国で収集された重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知されていない。

本件については、以下の内容を確認した。

治験依頼者である Gilead Sciences, Inc.は、被験薬について薬事法施行規則（改正後の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則を含む。）第 273 条第 1 項に掲げる事項（外国で使用されている物であって当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるものの副作用によるものと疑われる症例等）を知っていたにもかかわらず、厚生労働省令で定める期間内にその旨を、厚生労働大臣に報告していなかった。また、治験責任医師及び実施医療機関の長にも通知していなかった。当該事項発覚後、厚生労働大臣に対し、未報告であった副作用等の情報が報告された。実施医療機関に対しては、治験責任医師及び実施医療機関の長に通知され、すべての治験責任医師より治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要であり、治験継続は可能であったことが判断されている。また、治験審査委員会に報告され、了承された。なお、治験依頼者は、未知の有害事象に関する解析から、SOF に関する新たな安全性の問題は認められなかったと判断している。

- 原資料と症例報告書の不整合（採血前の最終服薬日時等の不整合）に関し、モニタリングで適切に把握していない。
- 原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）に関し、モニタリングが適切に実施されていない。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう整備し、承認して差し支えないと判断する。SOF は新有効成分含有医薬品であること、SOF はコペガス錠 200mg と併用されることから、ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg の再審査期間はいずれも 8 年、ソバルディ錠 400mg の原体及び製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] <ソバルディ錠 400mg>
 セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- <コペガス錠 200mg> (下線部追加)
1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
 2. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

- [用法・用量] <ソバルディ錠 400mg>
 リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。
- <コペガス錠 200mg> (下線部追加)
 ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はソホスブビルと併用すること。
 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

- [承認条件] <ソバルディ錠 400mg><コペガス錠 200mg>
 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。