# 審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ハーボニー配合錠[一 般 名] レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル

[申請者名] ギリアド・サイエンシズ株式会社 [申請年月日] 平成26年9月24日

# [審議結果]

平成27年5月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認し 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、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬のいずれ にも該当せず、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 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。

## 審查報告書

平成 27 年 5 月 14 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] ハーボニー配合錠

「一般名」 レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル

[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

「申請年月日 平成 26 年 9 月 24 日

[剤形・含量] 1 錠中にレジパスビル 90mg 及びソホスブビル 400mg を含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品及び(2)新医療用配合剤

[化学構造] <レジパスビル アセトン付加物>

分子式: C49H54F2N8O6 · C3H6O

分子量:947.08

化学名:

(日本名) {(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-5-アザスピロ[2.4]へプタ-6-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル]-9*H*-フルオレン-2-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]へプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチル 一アセトン付加物

(英 名) Methyl $\{(1S)$ -1-[(1R,3S,4S)-3- $(5-\{9,9\text{-difluoro-}7-[2-((6S)-5-\{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino}]-3\text{-methylbutanoyl}\}$ -5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-yl $\{-1H$ -benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1] heptane-2-carbonyl $\{-2\text{-methylpropyl}\}$  carbamate monoacetonate

<ソホスブビル>

$$\begin{array}{c|c} O & H_3C & O & CH_3 \\ \hline HN & N_{N_1} & O & O & CH_3 \\ \hline O & O & P & NH & O \\ \hline O & O & O & CH_3 \\ \hline O & O$$

分子式: C22H29FN3O9P

分子量:529.45

化学名:

(日本名) N-[(S)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-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)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1 (2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy} phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

[特 記 事 項] 優先審査(平成 26 年 10 月 8 日付け 薬食審査発 1008 第 2 号 厚生労働省医薬食品局 審査管理課長通知)

[審查担当部] 新薬審查第四部

# 審査結果

平成 27 年 5 月 14 日

[販売名] ハーボニー配合錠

[一般名] レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル

[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

[申請年月日] 平成26年9月24日

# [審査結果]

提出された資料から、ハーボニー配合錠のセログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型 代償性肝硬変に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] セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における ウイルス血症の改善

[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg)を 12 週間経口投与する。

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 審査報告(1)

平成 27 年 4 月 8 日

# I. 申請品目

[販売名] ハーボニー配合錠

[一般 名] レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル

[申請者名] ギリアド・サイエンシズ株式会社

「申請年月日 平成 26 年 9 月 24 日

[剤形・含量] 1 錠中にレジパスビル 90mg 及びソホスブビル 400mg を含有する錠剤

[申請時効能・効果] セログループ1(ジェノタイプ1)のC型代償性肝硬変を含む、慢性C型肝炎ウ

イルス(HCV)感染症

[申請時用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠(レジパスビル90mg及びソホスブビル400mgを

含有)を経口投与し、投与期間は12週間とする。

# 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、申請者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、ハーボニー配合錠(以下、「本剤」)の有効成分の一つであるソホスブビル(以下、「SOF」)について、原薬 SOF の品質に関する資料、並びに非臨床及び臨床に関する資料 [いずれもレジパスビル(以下、「LDV」)との併用の試験成績を除く] は、SOF を有効成分として含有する「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に本剤の申請者から提出済みである。

# 1. 起原又は発見の経緯等に関する資料

本剤は、LDV 90mg 及び SOF 400mg を有効成分として含有する配合剤である。LDV は、米国 Gilead Sciences, Inc.により見出された化合物であり、C 型肝炎ウイルス(以下、「HCV」)の複製に関わる NS5A を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。また、SOF は、平成 27 年 3 月 に HCV(genotype 2)感染症治療薬として承認された「ソバルディ錠 400mg」の有効成分であり、SOF の活性代謝物であるウリジン三リン酸体は 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と考えられている。海外では、本剤の臨床開発は米国 Gilead Sciences, Inc.により進められ、HCV 感染症治療薬として平成 27 年 2 月時点で米国及び欧州を含め 34 カ国で承認されている。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 8000 万人<sup>1)</sup>、本邦においては 130 万~240 万人(うち約 70%が genotype 1)  $^{2)}$  と推定されている。現在、本邦における C 型慢性肝炎患者(genotype 1)に対する治療薬として、インターフェロン製剤、リバビリン、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル、シメプレビルナトリウム、アスナプレビル及びバニプレビル、並びに HCV NS5A 阻害剤であるダクラタスビル塩酸塩が承認されている。

今般、C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者 (genotype 1) を対象とした本剤の国内臨床試験成績が得られたこと等から、本剤の製造販売承認申請が行われた。

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

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

## 2. 品質に関する資料

#### <提出された資料の概略>

レジパスビル(以下、「LDV」)の品質に関する試験として、以下の資料が提出された。なお、原薬ソホスブビル(以下、「SOF」)はソバルディ錠 400mg に用いられている原薬と同様であり、原薬 SOF の品質に関する試験については、ソバルディ錠 400mg の承認申請時に提出済みであることから、記載は省略する。

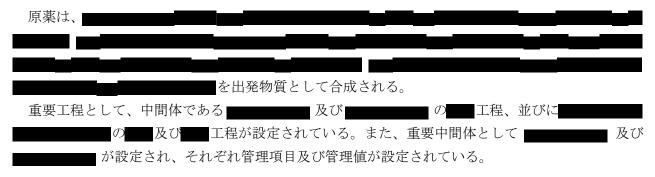
#### (1) 原薬 (レジパスビル アセトン付加物)

## 1) 特性

原薬は、白色~わずかに着色(微黄白色、黄褐色、黄色、だいだい色又は淡赤色)した粉末であり、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。原薬には、アセトン含量が異なる3種類の結晶形 [Form (約 分子のアセトンを含む結晶形)、Form ( (約 分子のアセトンを含む結晶形)及び Form ( ② アセトン付加物) ] が認められている。実生産における製造方法では、工程管理により Form が優位に生成するが、いずれの結晶形も が同様であることから、少量の Form 及び Form が混在する可能性がある。なお、いずれの結晶形も は同様であ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、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR 及び ¹⁰F-NMR)、質量スペクトル及び単結晶 X 線回折³)により検討されている。また、原薬レジパスビル アセトン付加物は 6 つの不斉炭素を有しているが、実生産における製造方法では、■ 種類の立体異性体のみが生成されるよう管理されている⁴)(なお、原薬 LDV をアセトン付加物として管理することについては「<審査の概略>原薬レジパスビル アセトン付加物の管理について」の項参照)。

#### 2) 製造方法



#### 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 [LDV:紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)、アセトン:ガスクロマトグラフィー(以下、「GC」)]、純度試験 [溶状、金属不純物(誘導結合プラズマ質量分析法)、類縁物質(HPLC)及び残留溶媒(GC)]、アセトン(GC)、水分及び定量法(HPLC)が設定されている。

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> の が用いられた。

<sup>4)</sup> 不斉炭素の立体化学は、 及び により管理されている。

## 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。光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

 表1
 原薬の安定性試験

 温度
 湿度
 保存期間

| 試験名    | 製造スケール    | 温度   | 湿度     | 保仔期间                      | 保仔形態               |
|--------|-----------|------|--------|---------------------------|--------------------|
| 長期保存試験 | パイロット4ロット | 25℃  | 60%RH  | 18 又は 24 カ月 <sup>a)</sup> | 二重ポリエチレン袋/         |
| 区别体行政被 | 実生産3ロット   | 23 C | 00%KH  | 12、18 又は24 カ月 b)          | - 単                |
| 加速試験   | パイロット4ロット | 40°C | 75%RH  | 6 カ月                      | 阿巴の同名及ホリエノ<br>レン容器 |
| 川坯砂凞   | 実生産3ロット   | 40 C | /370KI | 6 カ月                      |                    |

a) 18 カ月 2 ロット及び 24 カ月 2 ロット

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレン容器で遮光下、室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、パイロットスケールで製造されたロットを用いた長期保存試験は■ カ月まで、実生産ロットを用いた長期保存試験は■ カ月まで、それぞれ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 LDV 90mg 及び SOF 400mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及びオパドライ II オレンジが添加剤として含まれている。

#### 2) 製造方法

#### 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)、純度試験 [LDV の類縁物質 (HPLC) 及び SOF の類縁物質 (HPLC) ]、水分、製剤均一性(含量均一性試験)、溶出性及び定量法 (HPLC) 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    | 製造スケール      | 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 | 18 カ月 | 高密度ポリエチレン製容器              |
| 中間的試験  | パイロット3ロット   | 30°C | 75%RH | 18 カ月 | 同名及ホリエテレン製谷品<br>(シリカゲル入り) |
| 加速試験   | パイロット 3 ロット | 40°C | 75%RH | 6 カ月  | (2927)27(9)               |

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

b) 12 カ月 1 ロット、18 カ月 1 ロット及び 24 カ月 1 ロット

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 30 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、LDV 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。

## 原薬レジパスビル アセトン付加物の管理について

申請者は、原薬をレジパスビル アセトン付加物として管理することの適切性について、以下のように説明している。

開発初期は原薬 LDV を として製造していたが、 が得られる製造条件下では、 LDV に混入する不純物の が低く、また の LDV を することを目的とした 操作が必須であった。しかしながら、実生産スケールにおいては、当該 操作は技術的に困難であったこと等から、LDV を の原薬として管理することは現実的ではないと考えた。

不純物の 工程の効率性の向上を目的とし、結晶形について検討した結果、レジパスビル アセトン付加物 (Form ) は、製造工程において が可能であり、 保存及び輸送に適した品質を有することが確認された。また、製剤の製造方法の開発において、レジパスビル アセトン付加物及び を に溶解し、 した LDV 噴霧乾燥分散品5)を し打錠する方法が、製剤の製造方法として適切であった。

以上より、原薬をレジパスビル アセトン付加物として管理することは適切であると考える。

なお、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審発第 307 号)及び国内外臨床試験にて使用したロットにおけるアセトン含量 (■~■%) を踏まえ、原薬レジパスビル アセトン付加物中のアセトン含量については、■■%以下を規格値として設定している。

機構は、原薬レジパスビル アセトン付加物中のアセトン含量の規格値について、原薬レジパスビル アセトン付加物は 操作等の観点からアセトン分子を約 ● 分子含む溶媒付加物とされ ていることから、一定のアセトンを含む溶媒付加物であることを担保する必要があると考え、アセトン 含量の下限値についても規格及び試験方法として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬レジパスビル アセトン付加物のアセトン含量について、ロット分析等の結果に基づき、■~■%と設定すると説明した。

機構は、LDVの原薬をレジパスビルアセトン付加物として管理することに特段の問題はなく、アセトン含量の規格値に関する申請者の対応についても、受け入れ可能と判断した。

#### 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>

レジパスビル(以下、「LDV」)の効力を裏付ける試験として、C型肝炎ウイルス(以下、「HCV」)レ

<sup>5)</sup> により、アセトンが除去され、製剤中に残存しないことが確認されている。

プリコン複製阻害作用、LDV に対する耐性変異、LDV と他の抗 HCV 薬又は抗ヒト免疫不全ウイルス (以下、「HIV」)薬との薬力学的相互作用が検討された。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、HCV タンパクに対する作用、並びに受容体、イオンチャネル及び酵素反応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。

なお、ソホスブビル(以下、「SOF」)の薬理試験成績については、「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に提出済みであることから、記載は省略する。

#### (1) 効力を裏付ける試験

# 1) in vitro 抗ウイルス活性(4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4)

NS5A に対する LDV の阻害作用は検討されていない。申請者は、LDV が NS5A のドメイン 1 に結合することが報告されていること $^{\circ}$  、LDV 存在下で HCV レプリコン細胞を培養した際に NS5A 領域に耐性変異が検出されたこと(「2)  $in\ vitro$  耐性発現試験」の項参照)、及び NS3/4A プロテアーゼ等の他の HCV タンパクに対する阻害作用は示されなかったことから(「(2) 副次的薬理試験、4) HCV タンパクに対する作用」の項参照)、LDV は、NS5A に結合することで、その機能を阻害すると説明している。

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) $^{7)}$  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 LDV の抗ウイルス活性が検討された。50%効果濃度(以下、「 $EC_{50}$ 」)は表 3 のとおりである。

genotype (ウイルス株) EC<sub>50</sub> (nmol/L) 0.031 1a (H77) 1b (Con-1) 0.004 2a (JFH-1, L31 in NS5A a) 21 249 2a (J6, M31 in NS5A b) c) 16 2b (MD2b8-2, L31 in NS5A a) d) 2b (MD2b-1, M31 in NS5A b) e) 530 3a (S52) 168 4a (ED43) 0.39 5a (SA13) f) 0.15 6a (HK6a Consensus) 1.1 264 6e (D88) g)

表 3 HCV レプリコン細胞に対する LDV の抗ウイルス活性

#### 幾何平均

- a) NS5A 領域の 31 位がロイシン
- b) NS5A 領域の 31 位がメチオニン
- c) genotype 2a(J6)由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a(JFH-1)キメラレプリコン細胞
- d) genotype 2b (MD2b8-2) 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞
- e) genotype 2b (MD2b-1) 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞
- f) genotype 5a(SA13)の NS5A 領域における 9-184 位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
- g) genotype 6e (D88) の NS5A 領域における 9-184 位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

LDV の海外第Ⅱ相試験及び SOF の海外第Ⅲ相試験8) において、投与開始前に耐性変異が認められ

<sup>6)</sup> Ascher DB et al, Scientific reports, 4: 4765, 2014

<sup>7)</sup> Lohmann V et al, Science, 285(5424): 110-113, 1999

<sup>8)</sup> GS-US-256-0124 及び GS-US-334-0110 試験

なかった HCV genotype 1a (30 検体) 及び 1b (3 検体) の NS5A 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 LDV の抗ウイルス活性が検討され、EC50 は、それぞれ 0.022 及び 0.006nmol/L であった。

LDV の抗ウイルス活性に対するヒト血清の影響が検討され、HCV genotype 1a (H77) レプリコン細 胞に対する 40% (v/v) ヒト血清存在下での LDV の EC50 は、非存在下の 11.6 倍であった。

## 2) in vitro 耐性発現試験(4.2.1.1.6~4.2.1.1.8、参考 4.2.1.1.9)

れ 0.001、0.003 及び 120nmol/L。

HCV genotype 1b レプリコン細胞(1b-Rluc-2)を LDV 0.31、0.63 又は 1.25nmol/L(それぞれ EC<sub>50</sub> の 75、150 又は300 倍) の存在下で3週間培養し、LDV に対する耐性プロファイルが検討された。NS5A 領域において、Y93Hのアミノ酸変異は、全ての耐性コロニー15クローン及び残りのプールした耐性 コロニーで認められ、Q54H、P299T/Q は、それぞれ 2 クローンに認められた。F127L、T135N、R262Q、 N276S、S297P、A300E、A393T、S401Y、D430N 及び S437R は、それぞれ 1 クローンに認められた。 また、NS5A-5B 接合部におけるアミノ酸変異として、M2I 及び C446R がそれぞれ 1 クローンに認め

LDV<sup>9)</sup> 及びダクラタスビル塩酸塩<sup>10)</sup> (以下、「DCV」: NS5A 阻害剤)の *in vitro* 耐性発現試験で認 められている NS5A 領域のアミノ酸変異が組み込まれた HCV genotype 1b (PI-HRluc) レプリコン細胞 を用いて、LDV、DCV 及び 2'-C-Methyl-Adenosine (核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤、以下、「2'C-**Me-A**」) に対する感受性が検討された(表 4)。

| 表 4 发異 | 表 4 変異型 genotype 1b レブリコンの各化合物に対する感受性の比 a |     |           |  |  |  |  |  |
|--------|---|-----|-----------|--|--|--|--|--|
| アミノ酸変異 | LDV                                       | DCV | 2'-C-Me-A |  |  |  |  |  |
| M2I    | 2   | 1.6 | 1.3       |  |  |  |  |  |
| L31F   | 10  | 13  | 1.6       |  |  |  |  |  |
| L31M   | 12  | 11  | 1.5       |  |  |  |  |  |
| L31V   | 133                                       | 17  | 1.3       |  |  |  |  |  |
| Y93H   | 3,310                                     | 44  | 1.5       |  |  |  |  |  |
| P299Q  | 3.6                                       | 2.4 | 1.5       |  |  |  |  |  |
| P200T  | 2.2                                       | 1.3 | 1.6       |  |  |  |  |  |

HCV genotype 1a レプリコン細胞(1a-HRlucP)を LDV 10、20 又は 40nmol/L(それぞれ EC50の 50、 100 又は 200 倍) の存在下で 3 週間培養し、LDV に対する耐性プロファイルが検討された。NS5A 領 域において、認められたアミノ酸変異 $^{11}$  は Q30E 及び Y93H であった。Q30E 及び Y93H のアミノ酸 変異が組み込まれた HCV genotype 1a レプリコン細胞 (1a-HRlucP) の LDV に対する感受性の比<sup>12)</sup>は、 それぞれ 997 及び 3029 であり、SOF ではそれぞれ 1.0 及び 0.7 であった。これらの変異、及び DCV で認められているアミノ酸変異<sup>13)</sup> が組み込まれた HCV genotype 1a レプリコン細胞 (PI-HRluc) を用 いて、LDV 及び DCV に対する感受性が検討された(表 5)。

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 野生型 genotype 1b レプリコンに対する LDV、DCV 及び 2'-C-Me-A の EC50 は、それぞ

<sup>9)</sup> in vitro 耐性発現試験において、2 クローン以上で検出された NS5A 領域の変異 (Q54H、Y93H、P299T 及び P299Q) が組み込まれたが、 Q54H を含むレプリコンは複製されなかった。また、NS5A-5B 接合部の変異 (M2I 及び C446R) も組み込まれたが、C446R を含むレ プリコンは複製されなかった。

Gao M et al, New BMS HCV NS5A Inhibitor From Screen Hit to Clinic [Meeting Presentation], 15th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2008 October 5-9; San Antonio, Texas, USA.

<sup>11)</sup> LDV 20 及び 40nmol/L 存在下で得られたコロニーのうち、2 つ以上のコロニーで認められたアミノ酸変異。なお、プールした耐性コロ ニー (10nmol/L 群) でも Q30E 及び Y93H が認められている。

 $<sup>^{12)}</sup>$  変異型レプリコンに対する  $EC_{50}$ /野生型レプリコンに対する  $EC_{50}$ 

<sup>&</sup>lt;sup>13)</sup> Fridell RA et al, *Hepatology*, 54(6): 1924-1935, 2011

表 5 変異型 genotype 1a レプリコンの各化合物に対する感受性の比

| And National Property in the Hall has been and the same of the sam |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 感受性の比 a)   | アミノ酸変異   |  |  |  |  |  |  |
| 感文性の比  | LDV  | DCV  |  |  |  |  |  |
| 3以下  | K24Q、A25T、M28I/L/V、Q30V、<br>H58P/R、E62D/G、R81K/W | K24E/N/Q/R、A25T、M28I/L/V、<br>Q30L/V、H58L/P/R、E62D/G、R81K/W |  |  |  |  |  |
| 3 超 20 以下  | K24E/R、Q30L/T、H58L                               | K24G, Q30T   |  |  |  |  |  |
| 3 但 20 55 1  | K24E/K, Q30E/T, H36E                             | K240, Q301   |  |  |  |  |  |
| 20 超 100 未満  | K24G/N、M28T                                      | L31I   |  |  |  |  |  |
| 100以上  | M28A/G、Q30E/G/H/K/R、L31I/M/V、                    | M28A/G/T、Q30E/G/H/K/R、L31M/V、                              |  |  |  |  |  |
| 100 以上   | P32L、H58D、Y93C/H/N/S                             | P32L、H58D、Y93C/H/N/S                                       |  |  |  |  |  |

a) 変異型レプリコンに対する  $EC_{50}$  / 野生型レプリコンに対する  $EC_{50}$ 

# 3) 他の抗 HCV 薬との交差耐性(4.2.1.1.8、4.2.1.1.10)

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、並びに核酸系及び非核酸系 $^{14)}$  NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性に関連するアミノ酸変異 (表 6)  $^{15)}$  が、LDV の抗ウイルス活性に及ぼす影響について、HCV genotype  $^{12)}$  は全て  $^{12)}$  は全て  $^{12)}$  は全て  $^{13}$  表が  $^{14}$  下の  $^{15}$  が、 $^{15}$  が

表 6 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性に関連するアミノ酸変異

|             | HCV genotype | アミノ酸変異   |  |  |
|-------------|--------------|--|--|--|
|             | 1a           | Q80K、R155G/I/K/M/S/T/W、A156T、D168A/E/G/H/N/V/Y、I170  |  |  |
| NS3 関連耐性変異  | 1b           | V36A/M、T54A/S、R155C/G/K/L/Q/W、A156D/G/S/T/V、<br>D168A/E/G/H/N/T/V/Y  |  |  |
|             | 1a           | S282T、L419M/S、R422K、M423I/T/V、I482L、A486V、V494A  |  |  |
| NS5B 関連耐性変異 | 1b           | \$282T, M414T, L419M/S, R422K, M423I/T/V, Y448H, I482L, A486I/T/V, V494A, Y448H + Y452H, C316Y + C445F + Y452H |  |  |

#### 4) 他の抗 HCV 薬との併用効果(4.2.1.1.13、4.2.1.1.14、4.2.1.4.1~4.2.1.4.3)

HCV genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いて、LDV と他の抗 HCV 薬 [SOF、Boceprevir (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤)、シメプレビルナトリウム (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤)、テラプレビル (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤)、DCV (NS5A 阻害剤)、インターフェロン及びリバビリン] との併用効果が検討された。結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 LDV と他の抗 HCV 薬との併用効果

| HCV genotype | 被験薬             | Volume $[(\mu mol/L)^2\%]^{a}$   | 併用効果 b)  |
|--------------|-----------------|--|----------|
|              | LDV/SOF         | 3.3  | 相加効果     |
|              | LDV/Boceprevir  | 3.3 相<br>2.3 相<br>ルナトリウム 3.7 相<br>ル 0.7 相<br>4.3 相<br>9.25 相<br>エロン 32 弱い  | 相加効果     |
| genotype 1a  | LDV/シメプレビルナトリウム | 3.7  | 相加効果     |
|              | LDV/テラプレビル      | 0.7  | 相加効果     |
|              | LDV/DCV         | 4.3  | 相加効果     |
|              | LDV/SOF         | 9.25   | 相加効果     |
| genotype 1b  | LDV/インターフェロン    | 32   | 弱い相乗効果   |
|              | LDV/リバビリン       | 3.3     相加効果       evir     2.3     相加効果       レビルナトリウム     3.7     相加効果       レビル     0.7     相加効果       4.3     相加効果       9.25     相加効果       ーフェロン     32     弱い相乗効果 | 中程度の相乗効果 |

#### 平均値

a) Prichard MN et al 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。

# 5) 抗 HIV 薬との併用効果 (4.2.1.4.3)

HIV 感染症を合併している HCV 感染症患者も存在することから、HCV genotype 1a レプリコン細胞

野生型 genotype 1a レプリコンに対する LDV 及び DCV の EC50は、それぞれ 0.051 及び 0.023nmol/L。

b) Volume [(µmol/L)<sup>2</sup>%] : -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。

<sup>14)</sup> 核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性変異として S282T が、非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性変異として、M414T、L419M/S、R422K、M423l/T/V、Y448H、I482L、A486l/T/V、V494A、Y448H + Y452H、及びC316Y + C445F + Y452H が検討された(Nguyen TT et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47(11): 3525-3530, 2003、Shih IH et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55(9): 4196-4203, 2011、Dvory-Sobol H et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58(11): 6599-6606, 2014、Rupp D et al, *Semin Liver Dis*, 34(1): 9-21, 2014)。

<sup>15)</sup> Le Pogam S et al, J Virol, 80(12): 6146-6154, 2006, He Y et al, Antimicrob Agents Chemother, 52 (3): 1101-1110, 2008, Lenz O et al, Antimicrob Agents Chemother, 54(5): 1878-1887, 2010, Lam AM et al, Antimicrob Agents Chemother, 56(6): 3359-3368, 2012

を用いて、LDV の抗ウイルス活性に対する抗 HIV 薬 $^{16}$  の影響が検討された。各抗 HIV 薬  $0.15\sim 15\mu mol/L$  の存在下で、LDV の  $EC_{50}$  に特段の影響は認められなかった。また、HIV 1 型(以下、「HIV-1」)(IIIB)を感染させた成人 T 細胞白血病由来細胞株 MT-4 を用いて、抗 HIV 薬 $^{16}$  の抗ウイルス活性に対する LDV の影響が検討された。LDV の  $EC_{50}$  の  $1\sim 20$  倍の存在下で、いずれの抗 HIV 薬の  $EC_{50}$  に特段の影響は認められなかった。

#### (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、4.2.1.2.2)

ヒトライノウイルス、A及びB型インフルエンザウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、RSウイルス、B型肝炎ウイルス、HIV-1、並びにフラビウイルス属(ウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス2型及びバンジウイルス)に対するLDVの抗ウイルス活性が検討された(表8)。

表 8 HCV 以外のウイルスに対する LDV の抗ウイルス活性

| ウイルス           | EC <sub>50</sub> (µmol/L) |
|----------------|---------------------------|
| ヒトライノウイルス a)   | > 50                      |
| A型インフルエンザウイルス  | > 100                     |
| B 型インフルエンザウイルス | > 100                     |
| 牛ウイルス性下痢ウイルス   | 19.3                      |
| RS ウイルス        | > 10                      |
| B型肝炎ウイルス       | > 10                      |
| HIV-1          | > 2.8                     |
| ウエストナイルウイルス    | > 100                     |
| 黄熱ウイルス         | > 100                     |
| デングウイルス2型      | > 41                      |
| バンジウイルス        | > 100                     |

平均值

# 2) in vitro 細胞傷害活性 (4.2.1.2.1、4.2.1.2.3)

HCV レプリコン細胞 (1b-Rluc-2、Huh-luc、1a-HRlucP 及び SL-3) 及びヒト肝細胞癌由来細胞株 HepG2 を用いて LDV の細胞傷害活性が、50%細胞毒性濃度(以下、「 $CC_{50}$ 」)を算出することにより、検討された(表 9)。

表 9 各種細胞に対する LDV の細胞障害活性

|            |  | CC <sub>50</sub> (µmol/L) |       |      |      |  |  |  |
|------------|--|---------------------------|-------|------|------|--|--|--|
|            | 1b-Rluc-2 Huh-luc 1a-HRlucP SL-3 HepG2 |                           |       |      |      |  |  |  |
| LDV 3 日間処理 | 36.65                                  | > 50                      | 16.17 | > 50 | 5.91 |  |  |  |
| LDV 7 日間処理 | 19.75                                  | 27.96                     | 6.31  |      | 4.03 |  |  |  |

平均値

-:未検討

成人 T 細胞白血病由来株 MT-4 を用いて、LDV を 5 日間処理したときの細胞傷害活性が検討され、 $CC_{50}$  は  $2.79\mu mol/L$  であった。

HCV genotype 1b (Con-1)、2a (JFH-1)、3a (S52) 及び4a (ED43) レプリコン細胞を用いて、LDV (0.014~1,760nmol/L) 及びSOF (320nmol/L) を併用したときの細胞傷害活性が検討され、併用による細胞傷害活性の増大は認められなかった。

a) ヒトライノウイルス 1A、14 及び 16 型の混合ウイルス

<sup>&</sup>lt;sup>16)</sup> エファビレンツ、エルビテグラビル、テノホビル、ダルナビル、エムトリシタビン、アタザナビル、リルピビリン及びラルテグラビル

## 3) 受容体及びイオンチャネルへのリガンド結合、又は酵素反応に対する作用(4.2.1.2.4)

68 種類の受容体又はイオンチャネルのリガンド結合及び酵素活性に対する LDV の *in vitro* 相互作用が検討された。その結果、ナトリウムチャネル及び L型カルシウムチャネル N 部位へのリガンド結合に対する LDV の  $IC_{50}$  は、それぞれ 0.21 及び  $3.47\mu mol/L$  であった。また、LDV( $10\mu mol/L$ )は、L型カルシウムチャネル D 部位及びアンドロゲン受容体へのリガンド結合を約 50%阻害したが、その他の酵素反応又はリガンド結合に対して、50%以上の阻害又は誘導作用は示されなかった。

## 4) HCV タンパクに対する作用(4.2.1.2.5、4.2.1.2.6)

HCV 関連酵素及び HCV 内部リボソーム進入部位(internal ribosome entry site、以下、「IRES」)に対する、LDV の阻害作用が検討された(表 10)。

表 10 HCV 関連酵素及び HCV IRES に対する LDV の阻害作用

| A 10 He / Machinaryo He / Habe (-)(1) / U 25 / 10 Imp   1/10 |                           |             |           |           |  |  |  |
|--|---------------------------|-------------|-----------|-----------|--|--|--|
| 加斯   | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |             |           |           |  |  |  |
| 被験薬  | NS3/4A プロテアーゼ             | NS5B ポリメラーゼ | NS3 ヘリカーゼ | IRES      |  |  |  |
| LDV  | > 20,000                  | > 2,700     | > 11,000  | > 100,000 |  |  |  |
| 陽性対照 a)  | 1.2                       | 62          | 1,430     | 393       |  |  |  |

亚均值

a) NS3/4A プロテアーゼには BILN-2061、NS5B ポリメラーゼには NS3 ヘリカーゼには 及び HCV IRES にはIIId Oligo が使用された。

NS5A のリン酸化状態が HCV 複製に影響を及ぼすことが報告されていることから $^{17)}$ 、タンパクリン酸化に関与する酵素に対する LDV の作用が、定量的 PCR 法を用いて検討された。検討した 442 種類のうち、Bruton's チロシンキナーゼ及びホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ-1 のリガンド結合に対して、LDV  $0.1\mu$ mol/L の濃度で競合的に阻害した。その他の酵素に対しては特段の結合阻害作用は認められなかった。

#### (3) 安全性薬理試験(4.2.1.3.1~4.2.1.3.4)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する LDV の影響が検討された(表 11)。なお、LDV  $0.5\mu mol/L$ (444.5ng/mL)は、臨床暴露量の約 1,200  $倍^{18}$  であった。

表 11 安全性薬理試験の概要

| 次 立   |            |                      |          |  |   |   |  |  |
|-------|------------|----------------------|----------|--|---|---|--|--|
| 評価器官  | 試験系        | 評価項目・方法等             | 投与<br>経路 | おり おり おり は は は は は は は は は は は は は は は は |   | 特記所見                                    |  |  |
| 中枢神経系 | SDラット      | Irwin 法              | 経口       | 0、10、30、100mg/kg                         | 6 | なし                                      |  |  |
| 心血管系  | HEK-293 細胞 | hERG 電流              | in vitro | 0.25、0.5μmol/L                           | 1 | 0.25μmol/L: 0.3%阻害<br>0.5μmol/L: 0.8%阻害 |  |  |
|       | ビーグル犬      | テレメトリー法              | 経口       | 0, 3, 10, 30mg/kg                        | 4 | なし                                      |  |  |
| 呼吸系   | SD ラット     | 1 回換気量、呼吸<br>数、分時換気量 | 経口       | 0、10、30、100mg/kg                         | 8 | なし                                      |  |  |

a) ラット及びイヌを用いた LDV 反復投与毒性試験において、性差が認められなかったため、安全性薬理試験では雄動物のみが 使用された。

<sup>17)</sup> Huang Y et al, Virology, 364(1): 1-9, 2007

<sup>18)</sup> 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者に、LDV/SOF (90mg/400mg:申請用法・用量) 1 日 1 回を反復経口投与したときの血漿中薬物 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された。LDV の C<sub>max</sub> (推定値) 0.364μg/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) 患者における検討、2) PPK 解析、①海外試験」の項参照)、及びヒト血漿中遊 離型分率 0.1% (「(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、1) タンパク結合」の項参照)に基づき算 出

#### <審査の概略>

## (1) LDV の抗ウイルス活性について

機構は、提出された資料から、HCV に対する LDV の抗ウイルス活性は期待できると考える。また、SOF の抗ウイルス活性については、「ソバルディ錠 400mg」の承認時に評価されており<sup>19)</sup>、LDV/SOF 併用時の HCV レプリコン細胞に対する抗ウイルス活性の検討結果から、SOF/LDV 併用により、各単独成分に比べて高い抗 HCV 活性は期待できると考える。なお、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/LDV 併用時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」の項に記載する。

## (2) SOF 及び LDV に対する耐性について

申請者は、SOF 及び LDV に対する 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。 SOF に対する耐性変異として、 $in\ vitro$  の検討において、 $genotype\ 1b$  で NS5B 領域の S282T 変異を特定した。 S282T 変異を導入した  $genotype\ 1a$  及び 1b の NS5B 変異型レプリコンでは、野生型と比較して、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  $^{19}$  。

LDV に対する耐性変異として、*in vitro* の検討において、genotype 1a では NS5A 領域の Q30E 及び Y93H 変異、genotype 1b では Y93H 変異を特定した。Q30E 又は Y93H 変異を導入した NS5A 変異型レプリコンでは、野生型と比較して、LDV に対する感受性が低下した。また、既承認の NS5A 阻害剤である DCV で認められている M28、Q30、L31、Y93 等のアミノ酸変異を導入したレプリコンでは、LDV に対する感受性が低下した。一方、核酸系及び非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤並びに NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を導入したレプリコンでは、LDV の抗ウイルス活性の低下は認められなかった(「<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、3)他の抗 HCV 薬との交差耐性」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

genotype 1a 及び 1b において、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、in vitro 耐性発現試験の結果から、NS5A 領域の Q30E 及び Y93H 変異により LDV に対する感受性が低下すること、及び既承認の NS5A 阻害剤である DCV と交差耐性を示すことを確認した(「<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)。臨床試験における耐性変異の出現と LDV/SOF 併用時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 及び LDV の有効性に関する重要な情報であると考える。したがって、SOF 及び LDV 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。

<sup>19)</sup> ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書(平成 27 年 2 月 23 日)

#### (ii)薬物動態試験成績の概要

## <提出された資料の概略>

LDV の薬物動態に関して、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対し、14C 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。血漿中の LDV 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(定量下限:2 又は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、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、代謝物分析に は放射能検出器を備えた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析が用いられた。

なお、SOF の薬物動態試験成績については、「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に提出済みである ことから、記載は省略する。

#### (1) 吸収

# 1) in vitro (4.2.2.2.1)

Caco-2 細胞単層膜における LDV 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、LDV 1µmol/L 添加時で 0.38 であった。なお、申請者は、 本試験において細胞がないウェルを用いた場合でも膜透過性が低いことが確認されたため、LDV の ウェル及び膜への吸着が示唆され、本試験結果は信頼性が低い可能性があると説明している。

#### 2) 単回投与(4.2.2.2.2~4.2.2.2.5、4.2.2.2.8、4.2.2.2.9)

ラット(雄各3例)にLDV 5mg/kg 単回経口投与又は1mg/kg 単回静脈内投与、イヌ(雄各3例)に LDV 0.5mg/kg 単回経口投与又は 0.2mg/kg 単回静脈内投与、及びサル(雄各 3 例)に LDV 1mg/kg 単 回経口投与又は 0.5mg/kg 単回静脈内投与したときの各動物種における LDV の絶対バイオアベイラビ リティは、それぞれ33、53及び42%であった。

マウス、ラット及びウサギに LDV を単回経口投与したときの最高血漿中濃度(以下、「Cmax」)及び 投与開始から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC<sub>0-24</sub>」)は、表 12 のとおりであ り、マウス及びラットでは用量比例又は用量比を下回って増加し、ウサギでは、10~100mg/kg の範囲 では用量比を上回る増加、100~300mg/kg では用量比を下回る増加が認められ、300 と 600mg/kg では 差は認められなかった。なお、マウス及びラットにおいて性差は認められなかった。

動物種 投与量(mg/kg) 例数 (ng/mL) AUC<sub>0-24</sub> (ng·h/mL) 30 雄3例/時点 2,740 33,900 78,800 100 雄3例/時点 5,210 マウス 100 雌 3 例/時点 5.860 64,900 11,000 151,000 300 雄 3 例/時点 571 5.430 10 雄 3 例 1,510 14,850 30 雄3例 100 雄3例 1,700 20,100 2,020 300 雄 3 例 29,800 ラット 1,900 26,400 100 雄 5 例 100 雌 5 例 1,350 17,500 300 雄 3 例 2,000 37,900 600 雄 3 例 1,850 32,600 10 雌 3 例 48.4 333 341 1,960 30 雌 3 例 ウサギ 100 1,390 8,990 雌 3 例 1,350 18,400 300 雌 3 例 1,060 15,400 600 雌 3 例

単回投与時の薬物動態パラメータ

平均値

## 3) 反復投与(トキシコキネティクス) (4.2.3.2.3、4.2.3.2.5)

ラット及びイヌに LDV を反復経口投与したときの血漿中  $AUC_{0.24}$  は、表 13 のとおりであり、蓄積性が認められた。また、ラットでは雌より雄で  $AUC_{0.24}$  が高く、イヌでは 39 週目において雄より雌で  $AUC_{0.24}$  が高かった。

| 弗 13         | 各投与時点での  | ATIC    |
|--------------|----------|---------|
| <b>3X 13</b> | 4女子 呼ぶしい | AUC0.24 |

|             | 2 10 H 22 1 1 1 1 1 1 0 0 1 2 4 |          |                               |        |                               |        |                               |        |  |
|-------------|---------------------------------|----------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--|
| 動物種         | 投与量                             |          | 投与1日目                         |        | 投与 13 週目                      |        | 投与終了時                         |        |  |
| ****        | 校子里<br>(mg/kg/日)                | 例数       | AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) |        | AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) |        | AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) |        |  |
| 仅分别间        | (IIIg/kg/ □ )                   |          | 雄                             | 雌      | 雄                             | 雌      | 雄                             | 雌      |  |
| ラット         | 10                              | 雌雄各 3/時点 | 4,667                         | 2,703  | 11,699                        | 5,256  | 16,067                        | 7,703  |  |
| 26 週間       | 30                              | 雌雄各 3/時点 | 12,561                        | 10,361 | 26,866                        | 16,835 | 36,189                        | 23,563 |  |
| 20 週间       | 100                             | 雌雄各 3/時点 | 26,807                        | 19,340 | 51,097                        | 43,728 | 60,842                        | 51,175 |  |
| イヌ          | 3                               | 雌雄各7     | 4,602                         | 4,259  | 5,239                         | 4,455  | 5,673                         | 8,249  |  |
| イメ<br>39 週間 | 10                              | 雌雄各 7    | 13,080                        | 16,772 | 15,142                        | 25,323 | 15,897                        | 32,178 |  |
| 39 週间       | 30                              | 雌雄各 9    | 25,178                        | 19,226 | 35,199                        | 45,685 | 41,318                        | 80,268 |  |

平均值

## (2) 分布

#### 1) タンパク結合(4.2.2.3.3)

LDV (2 及び 10μmol/L) の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトのいずれにおいても 99.9%以上であった。

#### 2) 組織分布(4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

マウス(雄 1 例/時点)に LDV の <sup>14</sup>C 標識体 20mg/kg を単回経口投与並びにアルビノラット及び有色ラット(雄 1 例/時点)に LDV の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの組織分布が検討された。マウスの組織中放射能濃度は、投与 3 又は 8 時間後に最高値を示し、副腎、骨髄、胸腺、肝臓、腎臓、腎髄質、腎皮質、脾臓、甲状腺、精巣、膵臓及び唾液腺を除き、投与 168 時間後に定量下限未満となった。消化管以外では胆嚢、肝臓、ハーダー腺及び腎臓で高値(最高値はそれぞれ 43,100、34,900、15,600 及び 15,100ng eq./g)を示した。ラットでは、投与 4 又は 8 時間後に最高値を示し、ほとんどの組織(アルビノラットでは腎臓、腎髄質、腎皮質、下垂体及び副腎を除き、有色ラットではブドウ膜を除き)で投与 168 時間後に定量下限未満となった。アルビノラット及び有色ラットともに消化管を除いて、肝臓、副腎、膀胱、腎臓及び脾臓で高値(アルビノラット:最高値はそれぞれ 9,720、3,920、3,700、3,330 及び 1,530ng eq./g、有色ラット:それぞれ 9,540、3,590、1,150、2,900 及び 1,270ng eq./g)を示した。なお、有色ラットにおいてブドウ膜で低値であるものの、放射能が持続的に検出されたが、皮膚への分布にアルビノラットと有色ラットで違いは認められなかったことから、ブドウ膜での放射能の検出はメラニン結合に関連するものではないと申請者は説明している。

投与 24 時間後までの各時点における血液/血漿中放射能濃度比は、マウスでは  $0.539\sim0.638$ 、ラットでは  $0.589\sim0.752$  であった。

# (3) 代謝

#### 1) 推定代謝経路

LDV 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、LDV の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。代謝物は、主に N-脱メチルカルボキシル化又は酸化により生成され、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

図1 LDV の推定代謝経路

or: 質量分析では構造を区別できないため、推定される構造式が複数記載されている。

#### 2) in vivo 代謝 (4.2.2.4.1~4.2.2.4.3)

マウス(雄 4 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では総放射能の 96.9%が未変化体であり、M9 が 1.1%検出された。尿中では未変化体、M1、M3、M4、M6、M19、M23 及び M31 が認められ、糞中では総放射能の 80.1%が未変化体であり、その他 M9 及び M19 が認められた。

胆管カニューレ挿入及び未処置ラット(雄各 3 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、未処置ラットにおいて、血漿中では総放射能の 87.1%が未変化体であり、その他 M1、M3及び M10 が認められ、糞中では総放射能の 85.8%が未変化体であり、その他 M1、M2、M9 が認められた。また、胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中では未変化体の他に 15 種類の代謝物が認められた。

胆管カニューレ挿入及び未処置イヌ(雄各 3 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、未処置イヌにおいて、血漿中では未変化体及び M15 が総放射能の 87.5 及び 5.29%であり、尿中では 7 種類の代謝物が認められ、未変化体は認められず、糞中では総放射能の 76.7%が未変化体であり、その他 M6 及び M15 が認められた。また、胆管カニューレ挿入イヌの胆汁中では未変化体の他に M8、M9、M15 が認められた。

ヒトの糞中では、未変化体及び M19 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) 外国人を対象とした第 I 相試験、②マスバランス」の項参照)。

## 3) in vitro 代謝 (4.2.2.4.4~4.2.2.4.6)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中に LDV 3μmol/L 並びにヒト肝細胞中に LDV 2μmol/L を添加したが、LDV は安定であった。また、ヒトシトクロム P450(以下、「CYP」)発現系 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)に LDV 5μmol/L を添加したが、LDV はほとんど代謝されず、検討された CYP 分子種の基質ではないと考えられた。

#### (4) 排泄

#### 1) 尿中、糞中排泄及び胆汁中排泄(4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

マウス(雄 4 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに総放射能の 77.9%が排泄され、168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 0.838 及び 93.9%であった。

胆管カニューレ挿入及び未処置ラット(雄各 3 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までにそれぞれ 69.4 及び 82.4%が排泄され、胆管カニューレ挿入ラットの 168 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 0.49、85.2 及び 3.01%であり、未処置ラットでの 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 0.29 及び 92.9%であった。

胆管カニューレ挿入及び未処置イヌ(雄各 3 例)に LDV の  $^{14}$ C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までにそれぞれ 81.7 及び 81.8%が排泄され、胆管カニューレ挿入イヌの 168 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 0.355、72.7 及び 18.8%であり、未処置イヌでの 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 0.357 及び 95.8%であった。

胆管カニューレ挿入イヌ(雄 3 例)に LDV 0.25 mg/kg 単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 0.23 及び 70.9%であった。

#### 2) 乳汁中排泄(トキシコキネティクス)(4.2.3.5.3.1)

ラット(雌 3 例/時点)に LDV 10、30 及び 100mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 10 日まで反復経口投与したとき、分娩後 10 日目のラット及び出生 10 日目の新生児ラットでの LDV の  $AUC_{0.24}$  は、それぞれ 2.62(10mg/kg/日群)~37.6(100mg/kg/日群) $\mu$ g·h/mL 及び 0.598(10mg/kg/日群)~9.77(100mg/kg/日群) $\mu$ g·h/mL であった。新生児ラットでの LDV の半減期が、母動物と同程度の 8 時間未満であると仮定した場合、出生 10 日目の新生児ラットの血漿中に LDV が認められたことは、LDV の乳汁中移行によるものと申請者は説明している。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

## 1) 酵素阻害及び酵素誘導作用(4.2.2.6.1~4.2.2.6.3、4.2.2.6.12、4.2.2.6.13)

ヒト肝ミクロソームに LDV を添加し、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び3A) に対する阻害作用が検討されたが、LDV はほとんど阻害作用を示さないと考えられた (CYP3A:

 $IC_{50}$  9.9 及び>25 $\mu$ mol/ $L^{20}$ 、その他の CYP 分子種:  $IC_{50}$ >25 $\mu$ mol/L)。また、ヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素(以下、「UGT」)1A1 発現系を用いた検討から、LDV は UGT1A1 に対する阻害作用を示さないと考えられた( $IC_{50}$  7.95 $\mu$ mol/L)。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A)、UGT1A1 及びヒト P-糖タンパク (以下、「P-gp」) に対する LDV の誘導作用が検討されたが、誘導作用は示されなかった $^{21}$ 。

また、ヒトプレグナン X 受容体(以下、「PXR」)の発現細胞及びヒト芳香族炭化水素受容体(以下、「AhR」)発現細胞を用いて、LDVの AhR 及び PXR の活性化による各種代謝酵素誘導作用を検討した結果、LDV 10μmol/L では、AhR に対して活性化作用を示さず、PXR に対しては弱い誘導作用を示すアンドロスタノロール以下の活性化作用であったことから、AhR (CYP1A2 等)又は PXR (CYP3A4等)を介して臨床的に意義のある誘導作用は示さないと、申請者は説明している。

#### 2) 薬物トランスポーターの基質性(4.2.2.6.4、4.2.2.6.5、4.2.2.6.7、4.2.2.6.9)

P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞における LDV (³H 標識体 0.5μmol/L) の細胞内蓄積性は、野生型 MDCK II 細胞の約 30%であり、P-gp 阻害作用を有するベラパミル及びシクロスポリンの存在下では野生型 MDCK II 細胞と同程度まで上昇したことから、LDV は P-gp の基質であることが示唆された。

乳癌耐性タンパク(以下、「BCRP」)を発現させた MDCK II 細胞への LDV( $^3$ H 標識体  $0.5\mu$ mol/L)の細胞内蓄積性は、野生型 MDCK II 細胞の 38.0%であり、BCRP 阻害作用を有するシクロスポリン存在下では野生型 MDCK II 細胞と同程度まで上昇したことから、LDV は BCRP の基質であることが示唆された。

有機アニオントランスポーターポリペプチド(以下、「OATP」)1B1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来(以下、「CHO」)細胞、OATP1B3 発現 CHO 細胞及び野生型 CHO 細胞への LDV  $(0.1\mu\text{mol/L})$ の取り込み速度は、それぞれ 1.5、1.3 及び 3.4pmol/min/ $10^{\circ}$ cells であり、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有するリファンピシン存在下でも取り込み速度に変化は見られなかったことから、LDV はOATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された。

有機カチオントランスポーター(以下、「OCT」)1 を発現させた CHO 細胞での LDV (1 及び  $5\mu$ mol/L) の細胞内蓄積性は野生型 CHO 細胞の  $1.25\sim1.33$  倍程度であったことから、LDV は OCT1 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(4.2.2.6.6、4.2.2.6.8~4.2.2.6.10)

P-gp、BCRP、多剤耐性関連タンパク質(以下、「MRP」)2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、胆汁酸トランスポーター(以下、「BSEP」)、MRP4、OCT2、OAT1、OAT3 及び有機カチオン/H<sup>+</sup>交換トランスポーター(以下、「MATE」)1に対する阻害作用が検討され、臨床での血漿中濃度(総濃度 409nmol/L:「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) 患者におけ

\_

<sup>20)</sup> CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>21)</sup> LDV (1~10µmol/L) の CYP 分子種、UGT1A1 及び P-gp 誘導作用について検討の結果、CYP1A2 の活性 1.10~1.13 倍、mRNA 発現量 0.55~1.40 倍、CYP2B6 の活性 1.50~2.47 倍、mRNA 発現量 1.87~2.23 倍、CYP3A の活性 1.33~4.87 倍、mRNA 発現量 2.57~14.4 倍、CYP2C9 の mRNA 発現量 1.41~1.70 倍、UGT1A1 の mRNA 発現量 1.27~1.57 倍、P-gp の mRNA 発現量 1.33~1.50 倍であった。CYP2B6 の活性、CYP3A の活性及び mRNA 量はわずかに増大しているが、陽性対照の 15%未満であった。

る検討、2) PPK 解析、①海外試験」の項参照)と各トランスポーターの  $IC_{50}$  を踏まえ、LDV は P-gp、 BCRP 及び BSEP に対する阻害作用があると申請者は説明している $^{22}$ 。

## 4) 膜透過性に対する影響 (4.2.2.6.11、4.2.2.6.14)

Caco-2 単層膜細胞を用いて、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(以下、「TDF」) $50\mu mol/L$  の膜透過性に対する SOF 1,000 $\mu mol/L$  又は LDV 1、5 及び  $25\mu mol/L$  の影響について検討された。TDF のefflux 比は約 18 であったが、SOF 存在下で 2.1、LDV 存在下で濃度依存的に 1.5 までにそれぞれ減少したことから、SOF 又は LDV の併用により TDF の消化管からの吸収が増加すると考えられると申請者は説明している。

Caco-2 単層膜細胞を用いて、SOF 10μmol/L の膜透過性に対する LDV 1μmol/L の影響について検討された。SOF の efflux 比は 43.6 であったが、LDV 存在下で 22.9 に減少したことから、LDV により SOF の消化管吸収が増加すると申請者は説明している。

### 5) SOF 活性代謝物に対する LDV の影響 (4.2.2.6.15)

ヒト初代培養肝細胞を用いて、SOF の活性代謝物である GS-461203 の細胞内濃度に対する LDV の影響について検討された。LDV 存在下及び非存在下での細胞内 GS-461203 濃度は、それぞれ 49.7 及び  $69.8 pmol/10^6 cell$  であり、LDV は、SOF の代謝に大きな影響を与えないことが示唆された。

#### <審査の概略>

機構は、Caco-2 細胞単層膜における LDV の透過係数の比を検討した *in vitro* 試験成績は評価が適切になされたとは言い難いものの、提出された LDV に関する他の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>

LDV の毒性に関する資料として、LDV、LDV D-酒石酸塩又は LDV アセトン付加物を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験<sup>23)</sup>、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験(皮膚感作性試験、不純物に関する試験、光毒性試験及び LDV と LDV D-酒石酸塩<sup>24)</sup> の比較毒性試験)の成績が提出された。なお、SOF の毒性試験成績については、「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に提出済みであることから、記載は省略する。

特に記載のない限り、被験物質の溶解液としては、45%プロピレングリコール(以下、「PG」)、15% Solutol HS-15 及び 40% 逆浸透(以下、「RO」)水が用いられた。

<sup>22)</sup> FDA Guidance for industry: Drug interaction studies- Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance, 2012 に基づき考察された。なお、P-gp 及び BCRP については、LDV 1μmol/L 添加時にそれぞれ 46.3 及び 38.1%の阻害率であり、BSEP については、LDV 6μmol/L 添加時に 51%の阻害率であったことから、P-gp 及び BCRP の IC<sub>50</sub> は約 1μmol/L、BSEP の IC<sub>50</sub> は約 6μmol/L として考察されている。

<sup>&</sup>lt;sup>23)</sup> 本剤の臨床における投与期間(12週間)及びがん原性試験ガイドライン等を踏まえると、がん原性の評価は必須ではないが、rasH2マウスの26週間経口投与がん原性試験成績が提出された。

<sup>&</sup>lt;sup>24)</sup> 原薬の製造工程の開発後期において、原薬の単離及び製剤性能向上のために物理的特性を改良した最終的な結晶形が必要とされ、結晶性の塩であるD-酒石酸塩及び結晶性のアセトン付加物が見出された。

## (1) 反復投与毒性試験

LDV について、マウス、ラット及びイヌの経口投与毒性試験が実施された。各試験において最高用量まで毒性所見は認められず、LDV の毒性学的標的器官は特定されなかった。

#### 1) マウス 4 週間投与毒性試験(4.2.3.2.1)

m rasH2 マウス (各群雌雄各 m 10 例) に LDV アセトン付加物 m 0 (溶解液m 26) 、 m 20、 m 60 及び m 300mg/kg/日 (遊離塩基換算) が m 29 日間経口投与された。いずれの検査でも異常は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに m 300mg/kg/日 と判断された。

#### 2) ラット2週間投与毒性試験(4.2.3.2.2)

SD ラット(各群雌雄各 10 例)に LDV 0(溶解液)、10、30 及び 100 mg/kg/日が 14 日間経口投与された。いずれの検査でも異常は認めらなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断された。

## 3) ラット 26 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.3)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に LDV 0 (溶解液)、10、30 及び 100mg/kg/日が 26 週間経口投与された $^{27)}$ 。また、LDV 0 及び 100mg/kg/日群(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。100mg/kg/日群では雌 4 例が死亡又は切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺となった 4 例中 3 例は投与手技との関連によるものであり、残りの 1 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。その他、いずれの検査においても異常は認められなかった。死亡 1 例の死因が特定されなかったものの、投与早期(投与 57 日)の 1 例のみの死亡であることから無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断された。

#### 4) イヌ 2 週間投与毒性試験(4.2.3.2.4)

ビーグル犬(各群雌雄各 3 例)に LDV 0(溶解液)、3、10 及び 30 mg/kg/日が 15日間経口投与された。30 mg/kg/日群で投与 1 週時に体重減少及び摂餌量低下が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断された。

### 5) イヌ 39 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.5)

ビーグル犬(各群雌雄各 4 例)に LDV 0(溶解液)、3、10 及び 30 mg/kg/日が 39 週間経口投与された<sup>28)</sup>。また、LDV 0 及び 30 mg/kg/日群(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

<sup>&</sup>lt;sup>25)</sup> 外国人健康成人及びC型慢性肝炎患者に、LDV/SOF (90mg/400mg:申請用法・用量) 1日1回を反復経口投与したときの血漿中薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析から得られた、LDV の AUC<sub>tau</sub>の推定値は 8.53μg·h/mL であった(「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) 患者における検討、2) PPK 解析、①海外試験」の項参照)。

<sup>&</sup>lt;sup>26)</sup> 0.2% ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.2% ポリソルベート 20 及び 0.9% ベンジルアルコール含有 RO 水

 $<sup>^{27)}</sup>$  SD ラット (各群雌雄各 10 例) に LDV 0 (溶解液)、10、30 及び 100mg/kg/日を 13 週間経口投与することによる中間評価もなされた。

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> ビーグル犬(各群雌雄各 3 例)に LDV 0(溶解液)、3、10 及び 30mg/kg/日を 13 週間経口投与することによる中間評価もなされた。

れた。10 mg/kg/日群の雄1 例及び 30 mg/kg/日群の雄2 例が切迫屠殺されたが、10 及び 30 mg/kg/日群の各1 例は投与過誤、残りの1 例は細菌性感染症によるものと申請者は説明している。その他、いずれの検査においても異常は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日 と判断された。

## (2) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1)

LDV 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ラットを用いた骨髄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。

#### (3) がん原性試験 (4.2.3.4.1)

rasH2マウス(各群雌雄各 25 例)に LDV アセトン付加物 0 (RO 水)、0 (溶解液 <sup>26)</sup>)、20、60 及 び 300mg/kg/日が 26 週間経口投与された。各群で生存率への影響は認められず、軽微な体重増加量の 高値が認められた。腫瘍性病変は認められず、非発がん量は 300mg/kg/日と判断された。非発がん量に おける LDV の血漿中暴露量 (AUC)は、臨床最大推奨用量 (90mg/日)におけるヒトの血漿中暴露量 <sup>25)</sup>に対して、26 倍超であった。

# (4) 生殖発生毒性試験

LDV について、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、並びに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た。LDV の投与に関連する主な所見として、ラット母動物では、体重増加抑制、摂餌量低下、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の低値、ラット出生児では体重増加抑制が認められた。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:100mg/kg/日、ウサギ:180mg/kg/日)におけるLDV の血漿中暴露量(AUC)は、臨床最大推奨用量(90mg/日)におけるヒトの血漿中暴露量  $^{25}$  に対して、それぞれ  $^{4.6}$  倍及び  $^{2.4}$  倍であり、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( $^{5}$  世代の発生・新生児: $^{5}$  30mg/kg/日、 $^{5}$  世代の発達: $^{5}$  100mg/kg/日、 $^{5}$  世代の生存: $^{5}$  100mg/kg/日)でそれぞれ  $^{5}$  1.3 倍、 $^{5}$  4.4 倍及び 4.4 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 LDV アセトン付加物 0(溶解液)、10、30 及び 100mg/kg/日(遊離塩基換算)が、雄には交配 28 日前から剖検日まで、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日まで経口投与された。親動物の一般毒性及び雄の生殖能に投与に起因した異常は認められなかった。雌の生殖能について、100mg/kg/日群で黄体数、着床数及び生存胚数の軽度な低値が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性及び雄の生殖能に対して 100mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚発生に対して 30mg/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(4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラット(各群 25 例)に LDV 0(溶解液)、10、30 及び 100mg/kg/日が妊娠 6 から 17 日まで経口投与された。母動物について、<math>100mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。胚・

胎児について投与に起因した異常は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 30mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 100mg/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 LDV 0 (溶解液<sup>29)</sup> )、30、60 及び 180mg/kg/日が妊娠 7 から 20 日まで経口投与された。対照群及び 60mg/kg/日群で各 2 例、180mg/kg/日群で 3 例が死亡又は切迫屠殺されたが、投与過誤又は妊娠転帰不良(早産/流産)に関連し、発現に用量との関連が認められなかったことから、LDV 投与による死亡ではないと申請者は説明している。その他、母動物及び胚・胎児について、投与に起因した異常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・胎児発生に対して 180mg/kg/日と判断された。

#### 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 LDV アセトン付加物 0(溶解液)、10、30 及び 100mg/kg/目(遊離基換算)が妊娠 6 から授乳 20 日まで経口投与された。100mg/kg/日群の1 例が妊娠 18 日に切迫屠殺された。母動物について、 $100mg/kg/日群で体重減少(投与初期)、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。出生児(<math>F_1$ )について、 $100mg/kg/日群で出生後 4~7 日及び 7~21 日に体重増加抑制が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び <math>F_1$  世代の発生・新生児に対して  $30mg/kg/日、<math>F_1$  世代の身体的発育、行動及び生殖能並びに  $F_2$  世代の生存に対して 100mg/kg/日と判断された。

#### (5) その他の毒性試験

#### 1) 眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験(4.2.3.6.1、4.2.3.6.2)

LDV について、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が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

# 2) マウス局所リンパ節試験(4.2.3.7.1.1)

雌性 CBA/Ca マウス(各群 5 例)の両耳介の背面に LDV アセトン付加物 0(溶媒:ジメチルホルムアミド)、10、25 及び 50%(w/v)(遊離塩基換算)の濃度で  $25\mu$ L を 3 日間塗布し、最終塗布 3 日後にメチルチミジンの  $^3H$  標識体を静脈内投与し、投与 5 時間後に耳介リンパ節の放射能が測定された。耳介に紅斑は観察されず、取り込まれた放射能を対照群と比較した結果、皮膚感作がないことが示唆された。

### 3) 不純物の毒性評価

# ラット2週間投与毒性試験(4.2.3.7.6.1)

LDV の製造工程に由来する不純物<sup>30)</sup> の毒性を検討するため、SD ラット(各群雄 10 例)に添加不純物を含む LDV (ロット番号: 、純度:98.3%)0(溶解液<sup>31)</sup>)、30 及び 100mg/kg/日を 2 週間経口投与したときの毒性所見が、対照ロット[LDV アセトン付加物(ロット番号: 、

<sup>&</sup>lt;sup>29)</sup> 75% PG 及び 25% Solutol HS-15

 $<sup>^{30)}</sup>$  類緣物質A \* 、類緣物質B \* 、類緣物質C \* 、類緣物質D \* 、類緣物質E \* 、類緣物質F \*  $\mathcal{D}$   $\mathcal{O}$  類緣物質G \*

<sup>&</sup>lt;sup>31)</sup> 45% PG、15% Kolliphor HS-15 及び 40% RO 水

純度:99.3%) 100mg/kg/日(遊離塩基換算)]を2週間経口投与したときの毒性所見と比較された。いずれの群でも投与に起因した異常は認められなかった。

## 4) ヘアレスマウス光毒性試験(4.2.3.7.7.1)

SKH1-hr ヘアレスマウス(各群雌 6 例)に LDV D-酒石酸塩 0(溶解液 $^{32)}$ )、22.3、74.5、224 及び 300mg/kg/日が経口投与され、投与 4 時間後に UVA( $^{100J/m^2}$ )が 0.5 時間照射された。いずれの群に おいても紅斑及び浮腫は認められなかった。

#### 5) ラット 2 週間投与による LDV と LDV D-酒石酸塩の比較毒性試験(4.2.3.7.7.2)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に LDV 0 (溶解液) 及び 100 mg/kg/H、並びに LDV D-酒石酸塩 0 (溶解液 32) )、30 及び 100 mg/kg/Hが 14 日間経口投与された。いずれの群でも投与に起因した異常は認められなかった。無毒性量はともに 100 mg/kg/Hであった。

#### <審査の概略>

機構は、LDV/SOF併用の毒性について、以下のように考える。

LDV の溶解性が低いことにより<sup>33)</sup>、最高投与量が制限されたことから、検討された毒性試験成績では、LDV の毒性プロファイルは把握できていないと考える。ただし、いずれの毒性試験においても、技術的に溶解可能な最高用量で試験が実施され、一定の安全域が得られていることから、毒性学的観点から必要最低限の安全性評価は可能と考えられ、LDV の安全性に関する注意すべき毒性所見は認められていないと考える。SOF については、「ソバルディ錠 400mg」の承認時に評価済みであり<sup>34)</sup>、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)系である。これら LDV 及び SOF の毒性試験成績を踏まえれば、臨床用量の範囲において、LDV/SOF 併用により SOFの毒性が増強される可能性は低いものと考える。また、現時点では、本剤の臨床試験において、特段懸念される有害事象は認められていないことも踏まえると(「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、<審査の概略>(3)安全性について」の項参照)、本剤について、毒性学的観点から特段の懸念はないと判断した。

#### 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>

レジパスビル(以下、「LDV」)の臨床開発においては、3 種類の製剤(製剤  $1\sim3$ ) $^{35)}$  が使用され、製剤 3 で用いた LDV SDD(LDV と と との噴霧乾燥分散品)とソホスブビル(以下、「SOF」)との配合錠が市販予定製剤とされている $^{36)}$ 。

本項では、ハーボニー配合錠(以下、「本剤」)(LDV 90mg/SOF 400mg) に関する外国人健康成人を対

象とした相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した1試験の成績について記載する。

ヒト血漿中及び尿中の LDV、SOF 及び SOF の代謝物 (GS-331007 及び GS-566500) 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 LDV:血漿中 1ng/mL、SOF:血漿中 5ng/mL、 SOF の代謝物:血漿中 10ng/mL) が用いられた。

なお、SOF 製剤の生物薬剤学試験成績については、「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に提出済み であることから、記載は省略する。

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。

# 相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験(参考 5.3.1.2.2:GS-US-337-0101 試験<2012 年 7 月 ~2012年10月>)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 28 例)を対象に、本剤(LDV 90mg/SOF 400mg) 又は LDV 90mg 製剤及び SOF 400mg 製剤併用レジメンを空腹時に単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリ ティが 2 処置 2 期クロスオーバー法 $^{37}$  により検討された $^{38}$ 。

投与開始から無限時間までの血漿中濃度ー時間曲線下面積(以下、「AUCinf」)、最高血漿中濃度(以 下、「Cmax」)及び最小二乗幾何平均比[90%信頼区間](本剤投与時/2剤併用投与時)は、表14のと おりであり、本剤投与時と2剤併用投与時の各成分のAUCinf及びCmax は同程度と判断され、本試験で 用いられた製剤である本剤が市販用製剤とされた。

| 表 14 本剤                      | 引又は2剤併用投与にお     | ける各成分の薬物動       | 態パラメータ            |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                              | 本剤              | 2 剤併用           | 最小二乗幾何平均比         |
|                              | (28 例)          | (28 例)          | [90%信頼区間] b)      |
| SOF                          |                 |                 |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 1,349.1 (37.6)  | 1,552.3 (38.7)  | 0.88 [0.78, 0.98] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 1,323.7 (68.3)  | 1,545.9 (46.1)  | 0.82 [0.71, 0.95] |
| GS-566500 a)                 |                 |                 |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 1,686.4 (29.9)  | 2,005.2 (27.7)  | 0.85 [0.77, 0.94] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 419.7 (31.7)    | 508.7 (28.7)    | 0.85 [0.74, 0.96] |
| GS-331007 a)                 |                 |                 |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 11,861.9 (23.3) | 12,475.6 (23.1) | 0.95 [0.90, 1.01] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 761.1 (30.6)    | 764.1 (27.3)    | 0.99 [0.91, 1.07] |
| LDV                          |                 |                 |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 9,529.5 (46.8)  | 9,533.3 (46.4)  | 0.96 [0.79, 1.17] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 313.9 (45.2)    | 313.9 (40.5)    | 0.98 [0.82, 1.18] |

外国人健康成人(薬物動熊評価例数 30 例39))を対象に、本剤を空腹時又は食後「高脂肪食(約 1,000kcal、 約50%脂肪)又は中脂肪食(約600kcal、約25~30%脂肪)]に単回経口投与したときの薬物動態が3 処置3期クロスオーバー法により検討された400。

本剤を空腹時又は食後投与したときの AUCinf、Cmax 及び最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (高脂 肪食摂取後投与/空腹時投与) は、表 15 のとおりであり、LDV の Cmax 及び AUCinf は食事の影響を受け なかった。SOF 及びその代謝物 GS-566500 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は食後投与で増加した。GS-331007 (SOF の主な代謝物)の C<sub>max</sub> は食後投与で低下し、AUC<sub>inf</sub> は同程度であった。本剤に含まれる SOF について、

平均值 (CV%)

a) SOF の代謝物、b) 本剤投与時/2 剤併用投与時

<sup>■</sup>錠の検討は行われていない。

<sup>39)</sup> 高脂肪食摂取後及び空腹投与時は29例

各投与期の間には9日間のウォッシュアウト期間が設定された。

未変化体及びその代謝物に関する食事の影響は、「ソバルディ錠 400 mg」の承認申請で提出された試験 結果 $^{41}$  と概ね一致しており、LDV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は食事の影響を受けなかったため、ソバルディ 錠 400 mg と同様、本剤の用法・用量についても投与時の食事に関する規定は必要ないと申請者は説明している。

表 15 本剤を空腹時又は食後に単回投与したときの各成分の薬物動態パラメータ

| 24.15 T                      | 711 C T 1844 / 16 18 18 |                 | > 11 1/2/27 -> 2/2 1/2 2/3/11 | m· // /           |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------|
|                              | 高脂肪食                    | 中脂肪食            | 空腹時                           | 最小二乗幾何平均比         |
|                              | (29 例)                  | (30 例)          | (29 例)                        | [90%信頼区間] b)      |
| SOF                          |                         |                 |                               |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 2,571.4 (34.0)          | 2,862.2 (33.4)  | 1,522.6 (39.5)                | 1.79 [1.62, 1.98] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 1,354.6 (42.5)          | 1,523.7 (39.8)  | 1,240.1 (49.6)                | 1.15 [0.99, 1.34] |
| GS-566500 a)                 |                         |                 |                               |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 2,833.1 (22.2)          | 2,791.9 (21.4)  | 1,676.7 (42.0)                | 1.81 [1.66, 1.96] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 555.1 (26.8)            | 549.3 (22.2)    | 390.4 (42.7)                  | 1.54 [1.39, 1.71] |
| GS-331007 a)                 |                         |                 |                               |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 12,946.5 (18.5)         | 13,841.9 (17.7) | 11,832.2 (23.0)               | 1.12 [1.07, 1.18] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 599.7 (22.9)            | 699.6 (19.5)    | 865.4 (26.6)                  | 0.70 [0.65, 0.76] |
| LDV                          |                         |                 |                               |                   |
| AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | 9,215.6 (36.1)          | 10,644.3 (35.6) | 10,567.0 (57.2)               | 1.03 [0.88, 1.19] |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 254.8 (25.9)            | 318.5 (24.8)    | 323.8 (44.8)                  | 0.88 [0.76, 1.03] |
| T 15 15 (CT 101)             |                         |                 |                               |                   |

平均值 (CV%)

## <審査の概略>

機構は、提出された生物薬剤学試験成績について、特段の問題はないと判断した。

#### (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(健康成人の薬物動態比較試験、肝機能障害者及び腎機能障害者を対象とした薬物動態試験、薬物相互作用試験等)並びに海外第 I 相、第Ⅲ相、第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験成績を用いた母集団薬物動態(以下、「PPK」)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)薬物動態学的薬物相互作用」の項に記載した。

なお、SOF 製剤の臨床薬理試験成績については、ソバルディ錠 400mg の承認申請時に提出済みであることから、記載は省略する。

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) 日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.3: 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 16 例 (日本人及び白人:各 8 例)] を対象に、本剤 (LDV 90mg/SOF 400mg) を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が米国 1 施設で検討された<sup>42)</sup>。

結果は表 16 のとおりであり、白人に対する日本人の  $C_{max}$  及び投与開始から無限時間までの薬物 AUC(以下、「AUC $_{inf}$ 」)の幾何平均比は、それぞれ、SOF で 0.94 及び 0.91、GS-566500 で 1.30 及び 1.13、GS-331007 で 0.94 及び 0.85、LDV で 1.26 及び 1.07 であった。

a) SOF の代謝物、b) 高脂肪食摂取後投与/空腹時投与

<sup>41)</sup> ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書(平成 27 年 2 月 23 日)

<sup>42)</sup> SOF 200mg~800mg についても検討されている (ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書 平成 27 年 2 月 23 日)

表 16 本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

| 女主の 行列と中国なりのだとといればかか ファッ |      |                    |         |                       |          |                     |            |               |        |  |
|--------------------------|------|--------------------|---------|-----------------------|----------|---------------------|------------|---------------|--------|--|
|                          | 例数   | C <sub>max</sub> ( | ng/mL)  | AUC <sub>inf</sub> (n | g·h/mL)  | $T_{\max}^{a)}$ (h) |            | $t_{1/2}$ (h) |        |  |
|                          | 沙门女人 | 日本人                | 白人      | 日本人                   | 白人       | 日本人                 | 白人         | 日本人           | 白人     |  |
| SOF                      | 8    | 1,316.0            | 1,412.0 | 1,576.0               | 1,615.7  | 0.5                 | 0.5        | 0.4           | 0.6    |  |
| SOF                      | 8    | (34.1)             | (33.8)  | (51.5)                | (46.3)   | [0.5, 2.1]          | [0.5, 2.0] | (25.2)        | (39.3) |  |
| CC 5((500)               | 8    | 606.0              | 472.2   | 2,151.9               | 1,916.5  | 1.5                 | 1.0        | 2.0           | 2.1    |  |
| GS-566500                | 8    | (32.4)             | (37.3)  | (37.9)                | (42.2)   | [0.5, 3.0]          | [1.0, 2.0] | (6.0)         | (8.6)  |  |
| GS-331007                | 8    | 876.9              | 904.3   | 12,074.2              | 14,269.2 | 2.5                 | 4.3        | 29.5          | 32.6   |  |
| GS-331007                | 0    | (35.8)             | (33.2)  | (29.8)                | (34.8)   | [1.0, 3.1]          | [1.5, 4.5] | (26.9)        | (20.4) |  |
| LDV                      | 8    | 420.7              | 308.1   | 13,958.9              | 12,427.8 | 5.0                 | 5.0        | 50.0          | 48.3   |  |
| LDV                      | 8    | (49.0)             | (29.0)  | (53.6)                | (39.8)   | [5.0, 5.0]          | [4.5, 5.0] | (17.6)        | (23.1) |  |

平均値(CV%)、 $T_{max}$ :最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ :半減期

### 2) 外国人を対象とした第 I 相試験

# ① 第 I 相試験(参考 5.3.3.1.1:GS-US-256-0101 試験<2010 年 4 月~2010 年 6 月>)

海外在住の健康成人 [薬物動態評価例数 43 例(各群 8 例<sup>43)</sup>) ] を対象に、 LDV から製造された LDV 製剤を空腹時 3~100mg 又は食後 30mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。 空腹時に単回経口投与したときの結果は表 17 のとおりであり、LDV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は 3~100mg の範囲で用量に比例して増加した。

表 17 LDV 錠 3~100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量   | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | $T_{max}^{a)}$ (h) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|-------|----|-----------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------|
| 3mg   | 8  | 6.0 (37.2)                  | 218.0 (60.6)                 | 6.0 [4.0, 6.0]     | 45.8 (53.9)          |
| 10mg  | 8  | 18.9 (36.4)                 | 618.0 (32.3)                 | 5.0 [4.0, 6.0]     | 46.1 (36.9)          |
| 30mg  | 8  | 73.1 (50.8)                 | 2,415.9 (60.3)               | 6.0 [4.0, 8.0]     | 39.1 (30.7)          |
| 60mg  | 8  | 118.3 (50.0)                | 4,711.1 (58.2)               | 6.0 [4.0, 6.0]     | 49.1 (20.6)          |
| 100mg | 8  | 215.5 (34.6)                | 7,697.1 (34.3)               | 6.0 [4.0, 6.1]     | 43.3 (24.0)          |

平均值(CV%)

#### ② マスバランス(参考 5.3.3.1.2:GS-US-256-0108 試験<2012 年 3 月~2012 年 5 月>)

海外在住の健康成人(薬物動態評価例数 8 例)を対象に、LDV の <sup>14</sup>C 標識体 90mg を標準食(400kcal、13g 脂肪) 摂食後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 216 時間後までに投与放射能の 86.1%(尿中 1.2%及び糞便中 84.9%)が回収された。尿中からは未変化体は認められなかったが、糞便中では主に未変化体が認められ(約 70%)、次いで M19 が認められた(2.2%)。また、投与 24 時間後までの血中/血漿濃度比は  $0.51\sim0.66$  であった。

#### ③ LDV と SOF の相互作用(参考 5.3.3.4.9: GS-US-334-0101 試験 < 2012 年 2 月 ~ 2012 年 5 月 > )

海外在住の健康成人(薬物動態評価例数 17 例)を対象に、LDV 90mg 製剤、SOF 400mg 製剤を単独 投与又は併用投与し<sup>44)</sup>、LDV と SOF との薬物動態学的相互作用が検討された。

 $C_{max}$ 及び  $AUC^{45)}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時投与) は、それぞれ、SOF では 2.21 [1.76, 2.78] 及び 2.29 [1.91, 2.76]、GS-566500 では 1.82 [1.54, 2.16] 及び 1.79 [1.55, 2.07]、GS-331007 では 0.81 [0.77, 0.86] 及び 1.19 [1.13, 1.26]、LDV では 0.97 [0.90, 1.04] 及び 0.96 [0.92, 1.00] であった。LDV の  $C_{max}$  及び投与間隔の AUC(以下、 $AUC_{tau}$ )は、併用による影響は認められず、SOF 並

a) 中央値[範囲]

a) 中央値[範囲]

<sup>43) 30</sup>mg 群では、空腹時投与及び食後 [高脂肪食 (784kcal、約 58%脂肪)] 投与での薬物動態が検討されており、30mg (食後) 群では 30mg (空腹時) 群で組み入れられた被験者が 5 例組み入れられた。

<sup>44)</sup> SOF 400mg を単回投与後3日間のウォッシュアウト期間を経た後、LDV 90mg を1日1回10日間投与し、その後LDV 90mg 及び SOF 400mg を単回併用投与された。

<sup>&</sup>lt;sup>45)</sup> SOFでは AUC<sub>inf</sub>、LDV では投与間隔の AUC (AUC<sub>tau</sub>) とされた。

びに GS-566500 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  が増加するが、安全性上問題になるものではないと申請者は説明している $^{46}$ 。

## (2) 患者における検討

## 1) 海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.2.1: GS-US-256-0102 試験 < 2010 年 7 月 ~ 2011 年 12 月 > )

未治療 C 型慢性肝炎患者(genotype 1)[薬物動態評価例数 59 例(各群 10 例 $^{47}$ )] を対象に、空腹時に LDV 製剤 1 $\sim$ 90mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は表 18 のとおりであった。

|        | 表 18 LDV 錠 1~90mg を単凹栓口投与したとさの条物剔態ハフメータ |                     |        |           |          |                     |             |                    |        |  |  |  |
|--------|---|---------------------|--------|-----------|----------|---------------------|-------------|--------------------|--------|--|--|--|
|        | 例数                                      | C <sub>max</sub> (n | g/mL)  | AUC a) (1 | ng·h/mL) | T <sub>max</sub> b) | (h)         | t <sub>1/2</sub> ( | (h)    |  |  |  |
|        | りり致く                                    | 第1日目                | 第3日目   | 第1日目      | 第3日目     | 第1日目                | 第3日目        | 第1日目               | 第3日目   |  |  |  |
| 1mg    | 10 c)                                   | 1.6                 | 2.2    | 30.9      | 34.0     | 4.0                 | 6.0         | 12.7               | 14.2   |  |  |  |
| (GT1a) | 10 -7                                   | (20.2)              | (39.7) | (51.8)    | (29.8)   | [4.0, 6.0]          | [4.0, 6.0]  | (81.3)             | (55.5) |  |  |  |
| 3mg    | 10                                      | 4.5                 | 6.1    | 103.1     | 89.7     | 5.0                 | 6.0         | 18.6               | 29.8   |  |  |  |
| (GT1a) | 10                                      | (33.3)              | (56.6) | (85.1)    | (54.6)   | [3.0, 8.0]          | [3.0, 8.0]  | (72.8)             | (86.5) |  |  |  |
| 10mg   | 9                                       | 18.1                | 22.2   | 359.8     | 323.6    | 6.0                 | 6.0         | 20.6               | 43.0   |  |  |  |
| (GT1a) | 9                                       | (49.6)              | (31.4) | (40.7)    | (27.9)   | [2.0, 16.0]         | [4.0, 12.0] | (57.5)             | (21.7) |  |  |  |
| 10mg   | 10                                      | 19.4                | 28.0   | 413.6     | 409.5    | 5.0                 | 6.0         | 16.1               | 34.9   |  |  |  |
| (GT1b) | 10                                      | (24.3)              | (42.7) | (38.4)    | (42.5)   | [4.0, 6.0]          | [3.0, 8.0]  | (25.5)             | (34.8) |  |  |  |
| 30mg   | 10                                      | 67.0                | 103.3  | 1,491.0   | 1,592.4  | 6.0                 | 5.0         | 16.9               | 40.4   |  |  |  |
| (GT1a) | 10                                      | (45.9)              | (57.5) | (57.0)    | (59.5)   | [4.0, 12.0]         | [0, 6.0]    | (47.4)             | (37.7) |  |  |  |
| 90mg   | 10                                      | 166.6               | 247.7  | 4,137.4   | 3,815.5  | 6.0                 | 6.0         | 21.0               | 54.2   |  |  |  |
| (GT1a) | 10                                      | (44.5)              | (45.4) | (67.1)    | (42.1)   | [2.0, 8.0]          | [2.0, 10.0] | (38.2)             | (42.4) |  |  |  |

表 18 LDV 錠 1~90mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

平均值(CV%)、GT1a: genotype 1a、GT1b: genotype 1b

C型慢性肝炎患者(genotype 1a)における LDV の AUC<sub>tau</sub> と C型肝炎ウイルス(以下、「HCV」) RNA 量の投与前からの変化量との関連について、シグモイド最大効果(Emax)モデルにより検討され、 LDV を 30mg 以上投与時、最大効果の 95%を超えることが推測された。

#### 2) PPK 解析

#### ① 海外試験 (5.3.3.5.1~5.3.3.5.3)

海外で実施された第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験480 から得られた健康成人又は C 型慢性肝炎患者(genotype  $1\sim3$ )の血漿中濃度データ(SOF: 1,455 例、7,602 測定点、GS-331007: 1,966 例、17,072 測定点、LDV: 2,150 例、20,146 測定点)を用いて、PPK 解析(NONMEM ver. 7.1.2)が実施された。最終モデルは、SOFでは、1 次吸収、1 次消失及び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 及び LDV では、1 次吸収、1 次消失及び吸収ラグタイムを伴う 2 コンパー

 $^{46)}$  SOF とシクロスポリンの薬物相互作用試験で認められた SOF 及び GS-566500 の  $C_{max}$  及び AUC の上昇について、安全性上問題はない と判断されており(ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書 平成 27 年 2 月 23 日)、本検討での  $C_{max}$  及び AUC の上昇は、その範囲内であった。

a) 第1日目はAUC<sub>inf</sub>、第3日目はAUC<sub>tau</sub>

b) 中央値 [範囲]、c) 第1日目の C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> 並びに第3日目の AUC 及び t<sub>1/2</sub> は8 例、第1日目の AUC 及び t<sub>1/2</sub> は6 例

 $<sup>^{47)}</sup>$  10mg 投与例として、genotype 1a 及び 1b 患者が組み入れられた(薬物動態評価例数は、それぞれ 9 例及び 10 例)。その他の投与量においては、全て genotype 1a 患者が組み入れられた。

<sup>&</sup>lt;sup>48)</sup> SOF 及び GS-331007 の PPK 解析には、第 I 相試験 5 試験(GS-US-334-0101、GS-US-334-0111、GS-US-344-0102、GS-US-337-0101 及 び GS-US-337-0127 試験)、第 II 相試験及び第 III 相試験 5 試験(GS-US-337-0118、P7977-0523、GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験)から得られた SOF 1,455 例(健康成人 209 例及び C 型慢性肝炎患者 1,246 例)並びに GS-331007 1,966 例(健康成人 207 例及び C 型慢性肝炎患者 1,759 例)のデータが用いられた。

LDV の PPK 解析には、第 I 相試験 9 試験 (GS-US-334-0101、GS-US-334-0111、GS-US-334-0146、GS-US-344-0101、GS-US-344-0102、GS-US-344-0108、GS-US-344-0109、GS-US-337-0101 及び GS-US-337-0127 試験)、第Ⅱ 相試験及び第Ⅲ相試験 5 試験 (GS-US-337-0118、P7977-0523、GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験)から得られた 2,150 例(健康成人 391 例及び C 型慢性肝炎患者 1,759 例)のデータが用いられた。

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」)に対しては、HCV 感染の有無及びクレアチニンクリアランスが、吸収速度定数(以下、「Ka」)に対しては、食事の有無がそれぞれ共変量として選択された。GS-331007 の CL/F に対しては、クレアチニンクリアランス、性別、リバビリン(以下、「RBV」)併用の有無及び人種が、中心コンパートメントの分布容積(以下、「Vc/F」)に対しては、クレアチニンクリアランス、RBV 併用の有無及び HCV 感染の有無が、Ka に対しては、HCV 感染の有無及び食事の有無が、相対バイオアベイラビリティに対しては、食事の有無が、それぞれ共変量として選択された。また、LDV の CL/F に対しては、性別、体重、RBV 併用の有無及び HCV 感染の有無が、Vc/Fに対しては、体重が、相対バイオアベイラビリティに対しては、HCV 感染の有無が、それぞれ共変量として選択された49)。

C 型慢性肝炎患者に本剤を経口投与時、最終モデルを用いて推定された C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> は、それぞれ、SOF で 659ng/mL 及び 1,380ng・h/mL、GS-331007 で 736ng/mL 及び 12,500ng・h/mL、LDV で 364ng/mL 及び 8,530ng・h/mL であった。

# ② 国内試験(5.3.5.1.1:GS-US-337-0113 試験<2013年10月~2014年6月>)

C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象に、RBV 併用下又は非併用下で本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの SOF、GS-331007 及び LDV の血漿中濃度データ (SOF: 51 例、GS-331007: 318 例、LDV: 318 例)を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver. 7.1.2) が実施された。最終モデルとして、「2) PPK 解析、①海外臨床試験」において確立されたモデルが用いられており、C 型慢性肝炎患者に本剤を経口投与時、最終モデルを用いて推定された C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> は、それぞれ、SOF で 556ng/mL 及び 1,568ng・h/mL、GS-331007 で 716ng/mL 及び 12,516ng・h/mL、LDV で 488ng/mL 及び 11,684ng・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試験(参考 5.3.3.3.2 : GS-US-344-0101 試験<2012 年 10 月~2013 年 5 月>)

海外在住の健康成人及び重度肝機能障害被験者 (Child-Pugh C) (薬物動態評価例数:各 10 例)を対象に、LDV 90mg 製剤を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。

結果は表 19 のとおりであり、重度肝機能障害被験者では健康成人と比較して、 $C_{max}$  が約 35%減少し、 $t_{1/2}$  が延長したこと(健康成人及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 48.1 及び 94.6 時間)から、吸収の低下及び全身クリアランスの減少が示唆されたが、 $AUC_{inf}$  はほぼ同様であった。以上のことから、肝機能障害を伴う HCV 感染患者において LDV の用量調節の必要はないと申請者は説明している。なお、LDV のタンパク結合率は、それぞれ 99.9%及び 99.8%であり、肝機能障害の影響は認められなかった。

<sup>49)</sup> 年齢、性別、人種、体重、クレアチニンクリアランス、肝硬変、食事の有無、RBVの併用、HCV感染の有無、HCV genotype、IL28B 遺伝子型及びその他の併用薬の有無が共変量として検討された。

表 19 健康成人又は重度肝機能障害被験者に LDV 90mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| ~ ~ ~ . ~ | ****** | 41-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1- | _,,         |                         |                      |              |                       |
|-----------|--------|---|-------------|-------------------------|----------------------|--------------|-----------------------|
|           | 例数     | $C_{max}$                               | $AUC_{inf}$ | T <sub>max</sub> a) (h) | t <sub>1/2</sub> (h) | 幾何平均比[90     | )%信頼区間] <sup>b)</sup> |
|           | 7万寸安义  | (ng/mL)                                 | (ng·h/mL)   | I max (II)              | $t_{1/2}$ (n)        | $C_{max}$    | $AUC_{inf}$           |
| 健康成人      | 10     | 197.4                                   | 7,615.7     | 6.0                     | 48.1                 |              |                       |
| <b>使</b>  | 10     | (35.2)                                  | (30.9)      | [6.0, 10.0]             | (15.2)               | _            | _                     |
| 重度肝機能     | 10     | 134.3                                   | 9,567.2     | 6.0                     | 94.6                 | 0.65         | 1.08                  |
| 障害被験者     | 10     | (43.9)                                  | (67.7)      | [4.0, 8.0]              | (40.8)               | [0.45, 0.92] | [0.70, 1.65]          |

平均值 (CV%)

# 2) 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.3.3 : GS-US-344-0108 試験 < 2013 年 4 月 ~ 2013 年 7 月 > )

海外在住の健康成人及び重度腎機能障害被験者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) (薬物動態評価例数: それぞれ9及び10例) を対象に、LDV90mg 製剤を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。

結果は表 20 のとおりであり、重度腎機能障害被験者と健康成人の LDV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、ほぼ同様であり、腎機能障害を伴う HCV 感染患者において LDV の用量調節の必要はないと申請者は説明している。

表 20 健康成人又は重度腎機能障害被験者に LDV 90mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

|                | 例数                   | $C_{max}$       | $AUC_{inf}$        | T <sub>max</sub> a) (h) | t <sub>1/2</sub> (h) | 幾何平均比[90             | %信頼区間] b)            |
|----------------|----------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                | 例數 (ng/mL) (ng·h/mL) |                 | (ng·h/mL)          | 1 <sub>max</sub> (II)   | $t_{1/2}$ (n)        | $C_{max}$            | $AUC_{inf}$          |
| 健康成人           | 9                    | 341.7<br>(32.7) | 12,875.1<br>(40.0) | 6.0<br>[4.0, 8.0]       | 54.7<br>(17.4)       | _                    | _                    |
| 重度腎機能<br>障害被験者 | 10                   | 311.2<br>(30.2) | 13,162.0<br>(35.0) | 6.0<br>[3.0, 8.0]       | 60.6<br>(22.5)       | 0.92<br>[0.70, 1.21] | 1.06<br>[0.75, 1.48] |

平均值 (CV%)

(4) 薬物相互作用の検討(参考 5.3.3.4.6: GS-US-248-0125 試験<2011 年 8 月~2011 年 11 月>、参考 5.3.3.4.8: GS-US-256-0129 試験<2010 年 12 月~2011 年 2 月>、参考 5.3.3.4.10: GS-US-334-0146 試験<2012 年 11 月~2013 年 3 月>、参考 5.3.3.4.12: GS-US-337-0127 試験<2013 年 5 月~2013 年 6 月>、参考 5.3.3.4.13: GS-US-337-0128 試験<2013 年 6 月~2013 年 8 月>、参考 5.3.3.4.14: GS-US-344-0102 試験<2012 年 9 月~2013 年 2 月>、参考 5.3.3.4.16: GS-US-337-1306 試験<2014 年 2 月~2014 年 6 月>、参考 5.3.3.4.17: GS-US-337-1501 試験<2014 年 7 月~2014 年 9 月>)

LDV 製剤単独又は本剤と他の薬剤とを併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、8 試験が実施された。LDV 又は併用薬の $C_{max}$ 、AUC 及び $C_{min}$ の非併用時に対する幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 21 及び表 22 のとおりであった。

a) 中央値「範囲」、b) 重度肝機能障害被験者/健康成人

a) 中央値 [範囲]、b) 重度腎機能被験者/健康成人

表 21 LDV 又は LDV/SOF の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

| 併用薬   一方   |             | 表 21 LDV             | 又は LDV/ | の動態/  |          | タに及ぼす併用 |              |              |              |  |  |  |
|--|-------------|----------------------|---------|-------|----------|---------|--------------|--------------|--------------|--|--|--|
| ABC/3TC 600/300mg QD 90mg QD | 併用薬         | 用法・                  | 用量      |       | 例数       | LDV.    |              |              |              |  |  |  |
| ABC/3TC 600/300mg QD   |             | 併用薬                  | LDV     | SOF   |          |         | $C_{max}$    | AUC          | $C_{min}$    |  |  |  |
| ABC/STC 600/300mg QD 90mg QD 90mg ATV/RTV 300/100mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF 200/300mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF DF FTC/TDF 200/300mg QD 90mg Q |             |                      |         |       |          |         |              |              |              |  |  |  |
| ABC/STC   600/300mg QD   QD   QD   QD   QD   QD   QD   QD  |             |                      |         |       |          | LDV     | [1.01, 1.19] | [1.10, 1.28] | [1.17, 1.36] |  |  |  |
| ATV/RTV 300100mg QD  | A D.C./2TC  | (00/200 OD           | 90mg    | 400mg | 12       | COE     |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV 300/100mg QD 90mg QD 90mg AtV/RTV 300/100mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF 200/300mg QD 90mg PTC/TDF DF 200/300mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF DF 200/300mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF DF 200/300mg QD 90mg QD 90mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF DF 200/300mg QD 90mg QD 90mg QD 90mg QD 90mg PTC/TDF DF 200/300mg QD 90mg QD 90 | ABC/31C     | 600/300mg QD         |         | QD    | 13       | SOF     | [0.85, 1.35] | [1.09, 1.35] | _            |  |  |  |
| ATV/RTV 300/100mg QD   |             |                      |         |       |          | CC      | 1.00         |              | 1.08         |  |  |  |
| ATV/RTV 300/100mg QD   |             |                      |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV 300/100mg QD   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV  |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              | [2.08, 2.67] |  |  |  |
| ATV/RTV   ATV/RTV   300/100mg QD   90mg   400mg PTC/TDF   200/300mg QD   90mg QD   90mg QD   90mg PTC/TDF   200/300mg QD   90mg PTC/TDF   200/300mg QD   90mg QD   90mg QD   90mg PTC/TDF   200/300mg QD   90mg QD     | ATV/RTV     | 300/100mg OD         |         |       | 30       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| ATV/RTV  | 711 1/101 1 | 300/100mg QD         | QD      | QD    | 30       | 501     |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV   ATV/RTV   300100mg QD   90mg   400mg QD   PTC/TDF   FTC/TDF   PTC/TDF      |             |                      |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV  |             |                      |         |       |          |         |              |              |              |  |  |  |
| ATV/RTV  |             | ATV/RTV              |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| Procession   | ATV/RTV     |                      |         |       |          |         |              |              | [1.91, 2.50] |  |  |  |
| FTC/TDF  |             | 200/100mg <b>Q</b> 2 |         |       | 24       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| DRV/RTV   S00/100mg QD   OD   OD   OD   OD   OD   OD   OD  |             | FTC/TDF              | QD      | QD    |          |         |              |              | 1.10         |  |  |  |
| DRV/RTV   S00/100mg QD   QD   QD   CD   CD   CD   CD   CD  |             | 200/300mg QD         |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| DRV/RTV   DRV/RTV   S00/100mg QD   DRV/RTV   S00/100mg QD   Proceedings of the process of th   |             |                      | 00      |       |          |         |              | [1.25, 1.36] | [1.34, 1.49] |  |  |  |
| DRV/RTV   B00/100mg QD   PTC/TDF   FTC/TDF   PTC/TDF   | DRV/RTV     | 800/100mg QD         |         | _     | 23       | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| DRV/RTV   DRV/RTV   S00/100mg QD   PrtC/TDF   FTC/TDF   200/300mg QD   PrtC/TDF   200/300mg QD   PrtC/TDF   200/300mg QD   PrtC/TDF   Drug   PrtC/TDF    |             |                      | ДD      |       |          |         |              |              | 1.29, 1.31   |  |  |  |
| BOV/NTV   FTC/TDF   FTC/TDF   POmg QD   Po   |             | DRV/RTV              |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| FTC/TDF 200/300mg QD   | DRV/RTV     | 800/100mg QD         | 00      | 400ma |          |         |              |              | [1.04, 1.31] |  |  |  |
| FICTIDE  |             |                      |         |       | 23       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| EFV/FTC/T DF   | FTC/TDF     |                      | QD      | QD    |          |         |              |              | 1 26         |  |  |  |
| EFV/FTC/T DF         600/200/300mg QD         90mg QD         400mg QD         14         LDV         0.66 [0.59, 0.75] [0.59, 0.75] [0.57, 0.76]         0.66 [0.57, 0.76]         0.94         0.90         0.90         1.07         1.02         1.10]         1.02         1.13         1.10         1.05         1.13         1.33         1.44         1.53         1.14         1.53         1.14         1.15         1.14         1.15         1.14         1.16         1.17, 1.15         1.10         1.05         1.10         1.05         1.10         1.05         1.10         1.05         1.10         1.05         1.10         1.05         1.10         1.10         1.05         1.10         1.10 </td <td></td> <td>200/300mg QD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>GS</td> <td></td> <td></td> <td></td>  |             | 200/300mg QD         |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| EFV/FTC/T DF   |             |                      |         |       |          |         |              |              |              |  |  |  |
| EPV/FTC/T DF   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| BF   | EFV/FTC/T   |                      | 90mg    | 400mg |          |         |              | 0.94         | 20101, 01103 |  |  |  |
| EVG/COBI   |             | 600/200/300mg QD     |         |       | 14       | SOF     | [0.87, 1.23] | [0.81, 1.10] | _            |  |  |  |
| EVG/COBI   |             |                      |         |       |          |         |              |              | 1.07         |  |  |  |
| EVG/COBI   |             |                      |         |       |          | GS      |              | [0.83, 0.97] | [1.02, 1.13] |  |  |  |
| EVG/COBI         150/150mg QD         90mg QD         400mg QD         29         SOF         [1.51, 1.75]         [1.64, 1.94]         [1.76, 2.08]           FTC/RPV/TDF         200/25/300mg QD         90mg QD         400mg QD         15         GS         1.33 (1.44 (1.55))         [1.41, 1.48]         [1.47, 1.59]           FTC/RPV/TDF         200/25/300mg QD         90mg QD         400mg QD         15         SOF         1.05 (1.05, 1.07)         [1.02, 1.15]         [1.08, 1.25]           DTG 50mg QD DTG 50mg QD         90mg PTC/TDF 200/300mg QD         90mg QD         400mg QD         29         LDV         0.85 (0.81, 0.90)         [0.84, 0.95] <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>LDV</td><td></td><td></td><td></td></t<>   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| EVG/COBI       150/150mg QD       90mg QD       400mg QD       29       SOF       1.33 [1.14, 1.56] [1.21, 1.52] [1.41, 1.53] [1.47, 1.59]       —         FTC/RPV/ TDF       200/25/300mg QD       90mg QD       400mg QD       15       LDV       1.01 [1.02, 1.15] [1.02, 1.15] [1.08, 1.25]       —         FTC/RPV/ TDF       200/25/300mg QD       90mg QD       400mg QD       15       SOF       1.05 [1.01, 1.11] [1.11, 1.19] [1.13, 1.23]       —         DTG bord CT/TDF       90mg QD       400mg QD       29       LDV       0.85 [0.94, 0.95] [0.84, 0.95] [0.84, 0.95] [0.84, 0.95]       1.06 [0.92, 1.21] [1.00, 1.19] [1.03, 1.10]       —         FAM       40mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       400mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       400mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       400mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       12       LDV (0.83 [0.69, 1.00] [0.80, 1.20] [0.80, 1.20] [0.80, 1.20]       —         FAM       40mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       400mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)       400mg 単回 (0.80 [0.69, 1.00] [0.80, 1.20] [0.80, 1.20] [0.82, 1.10   |             |                      |         |       |          | LDV     | [1.51, 1.75] | [1.64, 1.94] | [1.76, 2.08] |  |  |  |
| FTC/RPV/ TDF   200/25/300mg QD   90mg QD   90mg QD   15   15   100   1.01   1.01   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.15   1.18   1.06   1.06   1.07   1.01   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.16   1.08   1.15   1.18   1.18   1.11   1.11   1.11   1.11   1.11   1.11   1.13   1.23   1.06   1.09   1.06   1.09   1.06   1.09   1.06   1.06   1.09   1.06     | EVC/CODI    | 150/150mg OD         | 90mg    | 400mg | 20       | SOE     |              | 1.36         |              |  |  |  |
| FTC/RPV/ TDF   200/25/300mg QD   90mg QD   90mg QD   15   LDV   1.01   1.08   1.16   1.08   1.08   1.06   1.09   1.06   | EVG/COB1    | 130/130mg QD         | QD      | QD    | 29       | SOF     | [1.14, 1.56] | [1.21, 1.52] | _            |  |  |  |
| FTC/RPV/<br>TDF         200/25/300mg QD         90mg<br>QD         400mg<br>QD         15         LDV         1.01<br>[0.95, 1.07]         1.02, 1.15<br>[1.02, 1.15]         [1.08, 1.25]           DTG PTC/TDF         DTG 50mg QD         90mg<br>QD         400mg<br>QD         29         LDV         0.85<br>[0.93, 1.20]         0.84, 0.95<br>[0.84, 0.95]         0.89<br>[0.84, 0.95]           BTC/TDF         90mg<br>200/300mg QD         400mg<br>QD         29         LDV         0.85<br>[0.92, 1.21]         0.89<br>[0.99, 1.03]         0.89<br>[0.99, 1.03]         0.89<br>[0.99, 1.06]         0.84, 0.95<br>[0.92, 1.21]         0.84, 0.95<br>[0.99, 1.03]         0.89<br>[0.99, 1.03]         0.89<br>[0.99, 1.03]         0.99<br>[0.99, 1.03]         0.99<br>[0.99, 1.03]         0.99<br>[0.99, 1.06]         0.99<br>[0.99, 1.03]         0.99<br>[0.99, 0.93]         0.76, 1.06]         0.99<br>[0.99, 1.14]         0.83<br>[0.89, 1.21]         0.83<br>[0.89, 1.00]         0.95<br>[0.80, 1.20]         0.83<br>[0.99, 1.00]         0.95<br>[0.99, 1.00] <td< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>CS</td><td></td><td>1.44</td><td></td></td<>  |             |                      |         |       |          | CS      |              | 1.44         |              |  |  |  |
| FTC/RPV/<br>TDF       200/25/300mg QD       90mg<br>QD       400mg<br>QD       15       LDV       [0.95, 1.07]       [1.02, 1.15]       [1.08, 1.25]         SOF       1.05<br>[0.93, 1.20]       1.10<br>[1.01, 1.21]       —         BOTG 50mg QD       90mg<br>PTC/TDF       400mg<br>QD       400mg<br>QD       29       LDV       [0.81, 0.90]       [0.84, 0.95]   |             |                      |         |       |          | OS      |              |              |              |  |  |  |
| FTC/RPV/<br>TDF     200/25/300mg QD     90mg<br>QD     400mg<br>QD     15     SOF     1.05     1.10     —       SOF     1.06     1.15     1.18       1.06     1.15     1.18       1.01,1.11     [1.11,1.19]     [1.13,1.23]       BOTG 50mg QD     90mg     400mg     29       FTC/TDF     90mg     400mg     29       ETC/TDF     90mg     400mg     29       GS     1.06     1.09     —       GS     1.06     1.09     —       GS     0.99     1.06     1.06       [0.92, 1.21]     [1.00, 1.19]     —       GS     1.05     [0.95, 1.03]     [1.03, 1.09]       GS     1.06     1.09     —       GS     1.15     [1.11     —       HEDV     0.80     0.89     0.89       GS     1.06     1.03, 1.09     [1.03, 1.10]       GS     1.15     1.11     —       GS     1.06     1.06     1.00       GS     1.06     1.00     0.95       GS     1.00     0.95     —       GS     1.10     0.95     —       GS     1.10     0.95     —       GS     1.10     0  |             |                      |         |       |          | IDV     |              |              |              |  |  |  |
| TDF   200/29/300mg QD   QD   QD   TS   SOF   [0.93, 1.20]   [1.01, 1.21]   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              | [1.08, 1.25] |  |  |  |
| DTG 50mg QD  |             | 200/25/300mg OD      |         |       | 15       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| DTG 50mg QD  | TDF         |                      | QD      | QD    |          |         |              |              |              |  |  |  |
| DTG 50mg QD  |             |                      |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| DTG と<br>FTC/TDF<br>200/300mg QD     90mg<br>QD     400mg<br>QD     29     LDV     [0.81, 0.90]     [0.84, 0.95]     [0.80, 1.06]     [0.97, 1.06]     [0.99, 1.06]     [0.80, 1.06]     [0.80, 1.20]     [0.84, 0.95]     [0.80, 1.20]     [0.84, 0.95]     [0.80, 1.20]     [0.84, 0.95]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20]     [0.80, 1.20] </td <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>  |             |                      |         |       |          |         |              |              |              |  |  |  |
| DTG と FTC/TDF 200/300mg QD   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              |              |  |  |  |
| FTC/TDF 200/300mg QD QD QD QD GS [0.92, 1.21] [1.00, 1.19] GS [0.95, 1.03] [1.03, 1.09] [1.03, 1.10] GS [0.95, 1.03] [1.03, 1.09] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] GS [0.95, 1.03] [1.03, 1.09] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.03, 1.10] [1.04, 1.11] [1.04, 1.14]  | DTC 1.      | DTG 50mg QD          | 00      | 400   |          |         |              |              | [0.84, 0.93] |  |  |  |
| Band    |             | FTC/TDF              |         |       | 29       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| A0mg 単回同時   90mg 単回   400mg 単回   12   LDV   0.80   0.89   -  | ric/ibr     |                      | QD      | QD    |          |         |              |              | 1.06         |  |  |  |
| Head of the part of the pa   |             | 200/300mg QD         |         |       |          | GS      |              |              |              |  |  |  |
| FAM     40mg 単回同時     90mg 単回     400mg 単回     12     LDV     [0.69, 0.93]     [0.76, 1.06]     —       GS     1.15     1.11     —       GS     1.06     1.06     —       [0.97, 1.14]     [1.02, 1.11]     —       40mg 単回     40mg 単回     400mg 単回     LDV     0.83     0.98     —       (本剤投与 12 時間後)     単回     400mg 単回     12     SOF     1.00     0.95     —       (0.76, 1.32)     [0.82, 1.10]     —       GS     1.13     1.06     —   |             |                      |         |       |          |         |              |              | [1.05, 1.10] |  |  |  |
| FAM     40mg 単回同時     90mg 単回     400mg 単回     12     SOF     1.15   |             |                      |         |       |          | LDV     |              |              | _            |  |  |  |
| FAM  40mg 単回同時  単回  単回  単回  12  SOF  [0.88, 1.50]  [1.00, 1.24]  GS  1.06  [0.97, 1.14]  [1.02, 1.11]  -  LDV  0.83  0.98  -  40mg 単回  (本剤投与 12 時間 後)  400mg 単回  400mg 単回  400mg 単回  12  SOF  [0.69, 1.00]  [0.80, 1.20]  SOF  [0.76, 1.32]  [0.82, 1.10]  -  GS  1.13  1.06   |             |                      | 90mg    | 400mg | l .      |         |              |              |              |  |  |  |
| FAM  GS 1.06 1.06  |             | 40mg 単回同時            |         |       | 12       | SOF     |              |              | _            |  |  |  |
| FAM  GS [0.97, 1.14] [1.02, 1.11] —  40mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)  400mg 単回 (本剤投与 12 時間 後)  GS [0.97, 1.14] [1.02, 1.11] —  LDV [0.83] [0.89] [0.80, 1.20] —  SOF [0.76, 1.32] [0.82, 1.10] —  GS [0.97, 1.14] [1.02, 1.11] —  LDV [0.83] [0.80, 1.20] —  SOF [0.76, 1.32] [0.82, 1.10] —  |             |                      | . –     |       |          | ~~      |              |              |              |  |  |  |
| 40mg 単回<br>(本剤投与 12 時間<br>後)     90mg<br>単回     400mg<br>単回     12     LDV     0.83<br>[0.69, 1.00]     0.98<br>[0.80, 1.20]     —       SOF     1.00<br>[0.76, 1.32]     0.95<br>[0.82, 1.10]     —   |             |                      |         |       |          | GS      |              |              | _            |  |  |  |
| 40mg 単回<br>(本剤投与 12 時間<br>後)     90mg<br>単回     400mg<br>単回     12     LDV [0.69, 1.00] [0.80, 1.20]     -       SOF     1.00 [0.76, 1.32] [0.82, 1.10]     -       GS     1.13     1.06     -   | FAM         |                      |         |       |          |         |              | 0.98         |              |  |  |  |
| 40mg 単回  |             | 40 141               |         |       |          | LDV     |              |              | _            |  |  |  |
| 後) 単四 単四 [0.76, 1.32] [0.82, 1.10] [0.82, 1.10]  |             |                      | 90mg    | 400mg | 12       | COL     |              |              |              |  |  |  |
| (g) 1.13 1.06  |             |                      |         | _     | 12       | SOF     | [0.76, 1.32] | [0.82, 1.10] | _            |  |  |  |
| GS [1.07, 1.20] [1.01, 1.12] —   |             | (皮)                  |         |       |          | CS      | 1.13         | 1.06         |              |  |  |  |
|  |             |                      |         |       | <u> </u> | GS      | [1.07, 1.20] | [1.01, 1.12] |              |  |  |  |

| 併用薬    | 用法・       | 用量         | 用量          |    | LDV、SOF及びGS-331007の薬物動態パラメータの           数         幾何平均比「90%信頼区間] |                      |                      |                      |  |
|--------|-----------|------------|-------------|----|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|        | 併用薬       | LDV        | SOF         |    |  | $C_{max}$            | AUC                  | $C_{min}$            |  |
|        |           |            |             |    | LDV  | 0.89<br>[0.61, 1.30] | 0.96<br>[0.66, 1.39] | _                    |  |
| OPZ    | 20mg QD   | 90mg<br>単回 | 400mg<br>単回 | 16 | SOF  | 1.12<br>[0.88, 1.42] | 1.00<br>[0.80, 1.25] | _                    |  |
|        |           |            |             |    | GS   | 1.14<br>[1.01, 1.29] | 1.03<br>[0.96, 1.12] | _                    |  |
| RAL    | 400mg BID | 90mg<br>QD | _           | 28 | LDV  | 0.92<br>[0.85, 1.00] | 0.91<br>[0.84, 1.00] | 0.89<br>[0.81, 0.98] |  |
| RFP a) | 600mg QD  | 90mg<br>単回 | _           | 31 | LDV  | 0.65<br>[0.56, 0.76] | 0.41<br>[0.36, 0.48] | _                    |  |
| SMV    | 150mg QD  | 30mg<br>QD | _           | 22 | LDV  | 1.81<br>[1.69, 2.94] | 1.92<br>[1.77, 2.07] | _                    |  |

QD:1日1回、BID:1日2回、GS:GS-331007、C<sub>min</sub>:血漿中トラフ濃度、GS:GS-331007、一:未検討 ABC:アバカビル、3TC:ラミブジン、ATV:アタザナビル、RTV:リトナビル、FTC:エムトリシタビン、DRV:ダルナビル、EFV:エファビレンツ、EVG:エルビテグラビル、COBI:コビシスタット、RPV:リルピビリン、FAM:ファモチジン、OPZ:オメプラゾール、RAL:ラルテグラビル、RFP:リファンピシン、SMV:シメプレビル a) LDV、vedroprevir 及び tegobuvir の 3 剤併用下での検討結果である。

#### 表 22 併用薬の薬物動能パラメータに及ぼす LDV 又は LDV/SOF の影響

|             | 女 22 川川来り来物勤感パノケーケに及ば |            |             | í ı    | 併用薬の薬物動態パラメータの        |                      |                      |  |
|-------------|-----------------------|------------|-------------|--------|-----------------------|----------------------|----------------------|--|
| (4) 田本      | 用法・                   | 用量         |             | 17:144 |                       |                      |                      |  |
| 併用薬         |                       |            | COE         | 例数     |                       | 均比 [90%信頼            |                      |  |
|             | 併用薬                   | LDV        | SOF         |        | C <sub>max</sub> 0.92 | AUC<br>0.90          | $C_{min}$            |  |
|             | ABC 600mg QD          | 00         | 400         |        |                       |                      | _                    |  |
| ABC/3TC     | <u> </u>              | 90mg<br>QD | 400mg<br>QD | 15     | [0.87, 0.97]          | [0.85, 0.94]         | 1.12                 |  |
|             | 3TC 300mg QD          | U.D        | U.V         |        | [0.87, 1.00]          | [0.90, 0.98]         | [1.05, 1.20]         |  |
|             | ATTV 200 OD           |            |             |        | 1.07                  | 1.33                 | 1.75                 |  |
| ATV/RTV     | ATV 300 mg QD         | 90mg       | 400mg       | 30     | [1.00, 1.15]          | [1.25, 1.42]         | [1.58, 1.93]         |  |
| AI V/IXI V  | RTV 100mg QD          | QD         | QD          | 30     | 0.93                  | 1.05                 | 1.56                 |  |
|             | KI V TOOING QD        |            |             |        | [0.84, 1.02]          | [0.98, 1.11]         | [1.42, 1.71]         |  |
|             | ATV 300mg QD          |            |             |        | 1.07                  | 1.27                 | 1.63                 |  |
|             |                       | 4          |             |        | [0.99, 1.14]          | [1.18, 1.37]         | [1.45, 1.84]         |  |
| ATV/RTV と   | RTV 100mg QD          | 00ms       | 400m =      |        | 0.86<br>[0.79, 0.93]  | 0.97<br>[0.89, 1.05] | 1.45<br>[1.27, 1.64] |  |
| FTC/TDF     |                       | 90mg<br>QD | 400mg<br>QD | 24     | 0.98                  | 1.00                 | 1.04                 |  |
| T TC/TDI    | FTC 200mg QD          | QD         | עט          |        | [0.94, 1.02]          | [0.97, 1.04]         | [0.96, 1.12]         |  |
|             | FDF 200               | 1          |             |        | 1.47                  | 1.35                 | 1.47                 |  |
|             | TDF 300mg QD          |            |             |        | [1.37, 1.58]          | [1.29, 1.42]         | [1.38, 1.57]         |  |
|             | DRV 800mg QD          | 90mg       |             |        | 1.02                  | 0.96                 | 0.97                 |  |
| DRV/RTV     | DK v 900ilig QD       |            | _           | 23     | [0.88, 1.19]          | [0.84, 1.11]         | [0.86, 1.10]         |  |
| DKY/KI Y    | RTV 100mg QD          | QD         |             | 23     | 1.33                  | 1.37                 | 1.33                 |  |
|             | mi i roomg QD         |            |             |        | [1.20, 1.47]          | [1.22, 1.55]         | [1.07, 1.66]         |  |
|             | DRV 800mg QD          |            |             | -      | 1.01                  | 1.04                 | 1.08                 |  |
|             |                       | 4          |             |        | [0.96, 1.06]          | [0.99, 1.08]         | [0.98, 1.20]<br>1.48 |  |
| DRV/RTV と   | RTV 100mg QD          | 90mg       | 400mg       |        | [1.01, 1.35]          | [1.15, 1.36]         | [1.34, 1.63]         |  |
| FTC/TDF     |                       | QD         | QD 400ling  | 23     | 1.02                  | 1.04                 | 1.03                 |  |
| 110,101     | FTC 200mg QD          | <u> </u>   | <b>~</b> -  |        | [0.96, 1.08]          | [1.00, 1.08]         | [0.97, 1.10]         |  |
|             | TDF 200 OF            | 1          |             |        | 1.64                  | 1.50                 | 1.59                 |  |
|             | TDF 300mg QD          |            |             |        | [1.54, 1.74]          | [1.42, 1.59]         | [1.49, 1.70]         |  |
|             | EFV 600mg QD          |            |             |        | 0.87                  | 0.90                 | 0.91                 |  |
|             | Er v dooring QD       |            |             |        | [0.79, 0.97]          | [0.84, 0.96]         | [0.83, 0.99]         |  |
| EFV/FTC/TDF | FTC 200mg QD          | 90mg       | 400mg       | 15     | 1.08                  | 1.05                 | 1.04                 |  |
| EFV/FIC/IDF | - 10 200mg QD         | QD         | QD          |        | [0.97, 1.21]          | [0.98, 1.11]         | [0.98, 1.11]         |  |
|             | TDF 300mg QD          |            |             |        | 1.79                  | 1.98                 | 2.63                 |  |
|             |                       |            |             |        | [1.56, 2.04]          | [1.77, 2.23]         | [2.37, 2.97]         |  |
|             | EVG 150mg QD          | 90mg       | 400mg       |        | [0.88, 0.95]          | [0.95, 1.09]         | [1.23, 1.49]         |  |
| EVG/COBI    |                       | QD         | QD          | 29     | 1.25                  | 1.59                 | 4.25                 |  |
|             | COBI 150mg QD         | ξ.         | ξ.          |        | [1.18, 1.32]          | [1.49, 1.70]         | [3.47, 5.22]         |  |
|             | <u> </u>              | 1          | l .         |        | [2.10, 1.52]          | [1.17, 1.70]         | [3.17, 3.22]         |  |

| 併用薬                       | 用法・月  | 用量         |             | 例数 |  | 薬物動態パラ)<br>均比[90%信頼                          |  |
|---------------------------|---|------------|-------------|----|--|--|--|
|                           | 併用薬   | LDV        | SOF         |    | C <sub>max</sub>                             | AUC  | C <sub>min</sub>                             |
|                           | FTC 200mg QD                                  |            |             |    | 1.02<br>[0.98, 1.06]                         | 1.05<br>[1.02, 1.08]                         | 1.06<br>[0.97, 1.15]                         |
| FTC/RPV/TDF               | RPV 25mg QD                                   | 90mg<br>QD | 400mg<br>QD | 14 | 0.97<br>[0.88, 1.07]                         | 1.02<br>[0.94, 1.11]                         | 1.12<br>[1.03, 1.21]                         |
|                           | TDF 300mg QD                                  |            |             |    | 1.32<br>[1.25, 1.39]                         | 1.40<br>[1.31, 1.50]                         | 1.91<br>[1.74, 2.10]                         |
|                           | DTG 50mg QD                                   |            |             |    | 1.15<br>[1.07, 1.23]                         | 1.13<br>[1.06, 1.20]                         | 1.13<br>[1.06, 1.21]                         |
| DTG と FTC/TDF             | FTC 200mg QD                                  | 90mg<br>QD | 400mg<br>QD | 29 | 1.02<br>[0.95, 1.08]                         | 1.07<br>[1.04, 1.10]                         | 1.05<br>[1.02, 1.09]                         |
|                           | TDF 300mg QD                                  |            |             |    | 1.61<br>[1.51, 1.72]                         | 1.65<br>[1.59, 1.71]                         | 2.15<br>[2.05, 2.26]                         |
| ノルエルゲストロ<br>ミン<br>ノルゲストレル | ノルゲスチメート<br>0.180/0.215/0.250mg<br>/エチニルエストラジ | 90mg<br>QD |             | 15 | 1.02<br>[0.89, 1.16]<br>1.03<br>[0.87, 1.23] | 1.03<br>[0.90, 1.18]<br>0.99<br>[0.82, 1.20] | 1.09<br>[0.91, 1.31]<br>1.00<br>[0.81, 1.23] |
| エチニルエストラ<br>ジオール          | オール 0.025mg<br>QD                             |            |             |    | 1.40<br>[1.18, 1.66]                         | 1.20<br>[1.04, 1.39]                         | 0.98<br>[0.79, 1.22]                         |
| RAL                       | 400mg BID                                     | 90mg<br>QD | _           | 28 | 0.82<br>[0.66, 1.02]                         | 0.85<br>[0.70, 1.02]                         | 1.15<br>[0.90, 1.46]                         |
| SMV                       | 150mg QD                                      | 30mg<br>QD |             | 22 | 2.61<br>[2.39, 2.86]                         | 2.69<br>[2.44, 2.96]                         | _  |

QD:1日1回、BID:1日2回、一:未検討

ABC: アバカビル、3TC: ラミブジン、ATV: アタザナビル、RTV: リトナビル、FTC: エムトリシタビン、DRV: ダルナビル、EFV: エファビレンツ、EVG: エルビテグラビル、COBI: コビシスタット、RPV: リルピビリン、RAL: ラルテグラビル、SMV: シメプレビル

#### (5) QT/QTc 試験 (5.3.4.1.1:GS-US-344-0109 試験 < 2013 年 2 月 ~ 2013 年 5 月 > )

海外在住の健康成人 60 例を対象に、モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ又は LDV 120mg を単回又は 1 日 2 回 10 日間反復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、6 処置 3 期クロスオーバー試験が実施された。

Fridericia 補正法による補正 QT 間隔(以下、「QTcF」)の治験薬初回投与前からの変化量は、プラセボ群との群間比較において、投与 12 時間後に最大値を示し、その群間差 [90%信頼区間] は、1.5 [-0.5, 3.5] ms であり、90%信頼区間の上限値は、10ms を下回ったことから、LDV 120mg の用量までは QTcF 間隔の延長作用はないと申請者は説明している $^{50}$  。なお、LDV 120mg を 1 日 2 回反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は、1,519.5ng/mL 及び 15,932.9ng·h/mL であった。

## <審査の概略>

(1) プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン及びシクロスポリンの薬物動態パラメータに及ぼす LDV の影響について

申請者は、プラバスタチンナトリウム(以下、「プラバスタチン」)、ロスバスタチンカルシウム(以下、「ロスバスタチン」)、ジゴキシン及びシクロスポリンの薬物動態パラメータに及ぼすLDVの影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (GS-US-248-0125 試験) において、LDV、vedroprevir (以下、「VDV」) 及び tegobuvir (以下、「TGV」) の 3 成分併用下でプラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン又はシクロスポリンを投与したときの、各成分の  $C_{max}$  及び AUC の単独投与時に対する幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 23 のとおりであった。

50) 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について、プラセボ群との群間差は、投与 3.5 時間後に最大値を示し、その群間差 [両側 96.67%信頼区間] は 9.1 [6.5, 11.7] ms であった。

表 23 併用薬の薬物動能パラメータに及ぼす LDV、VDV 及び TGV の影響

| び =     |           |       |       |      |    |                                   |                      |  |  |  |
|---------|-----------|-------|-------|------|----|-----------------------------------|----------------------|--|--|--|
| 併用薬     |           | 用法・月  | 用量    |      | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの<br>幾何平均比 [90%信頼区間] |                      |  |  |  |
|         | 併用薬       | LDV   | VDV   | TGV  |    | $C_{max}$                         | $AUC_{inf}$          |  |  |  |
| プラバスタチン | 40mg 単回   |       |       |      | 23 | 2.66<br>[2.23, 3.18]              | 2.68<br>[2.32, 3.09] |  |  |  |
| ロスバスタチン | 10mg 単回   | 90mg  | 200mg | 30mg | 23 | 17.69<br>[14.09, 22.23]           | 7.99<br>[6.97, 9.16] |  |  |  |
| ジゴキシン   | 0.25mg 単回 | QD QD |       | BID  | 10 | 1.25<br>[0.84, 1.86]              | 1.34<br>[1.17, 1.52] |  |  |  |
| シクロスポリン | 300mg 単回  |       |       |      | 32 | 0.95<br>[0.89, 1.02]              | 1.00<br>[0.91, 1.11] |  |  |  |

QD:1日1回、BID:1日2回

ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC は、3 成分併用下で単独投与時よりもそれぞれ 17.7 及び 8.0 倍上昇した。ロスバスタチンは OATP、BCRP 及びナトリウムータウロコール酸共輸送ポリペプチド(以下、「NTCP」)の基質であることから、この上昇には、これらのトランスポーターが関与している可能性が考えられた。LDV は BCRP 阻害作用を有するが(「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>(5)薬物動態学的薬物相互作用、3)薬物トランスポーター阻害作用」の項参照)、VDV も OATP、BCRP 及び NTCP に対する阻害作用を有するため、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC の上昇に LDV がどの程度影響するかは明確ではないものの、臨床試験において著しい上昇が認められていることから、本剤の添付文書において併用注意として注意喚起する。

また、ジゴキシンの  $C_{max}$  及び AUC は、3 成分併用下で単独投与時よりも、いずれも 1.3 倍程度の上昇であったものの、ジゴキシンは P-gp の基質であり、LDV 及び VDV は P-gp に対する阻害作用を有すること(「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> (5)薬物動態学的薬物相互作用、3)薬物トランスポーター阻害作用」の項参照)、及びジゴキシンの治療域は狭く、ジゴキシンの暴露量の増加は臨床的に重要とされていることを踏まえると、本剤の添付文書において併用注意として注意喚起する。

機構は、海外第 I 相試験(GS-US-248-0125 試験)における検討では、LDV 以外に VDV 及び TGV が 併用されているため、プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン及びシクロスポリンの薬物動態パラメータ変化に及ぼす LDV の寄与は、現時点では明確でないものの、ロスバスタチンの暴露が著しく上昇していること及びジゴキシンは治療域が狭いことを踏まえると、本剤においてロスバスタチンと ジゴキシンとの併用について注意喚起することは受け入れ可能と考える。

## (2) 腎機能障害を伴う患者への使用について

海外製造販売後において SOF 400mg を投与された重度の腎機能障害又は腎不全を伴う患者で重篤な有害事象や死亡例が複数報告されていること、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の被験者において SOF の主要代謝物である GS-331007 の暴露量が高くなることが示されたことから、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の患者に対するソバルディ錠 400mg の使用は禁忌とされている。

機構は、腎機能障害を伴う患者への本剤の使用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。

LDV は主として糞中に未変化体として排泄され、ほとんど腎排泄されないことから(「<提出され

た資料の概略>(1)健康成人における検討、2)外国人を対象とした第 I 相試験、②マスバランス」の項参照)、重度の腎機能障害被験者における LDV の薬物動態は腎機能正常被験者とほぼ同様であった(「<提出された資料の概略>(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)。しかしながら、「ソバルディ錠 400mg」では、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の患者に対する使用は禁忌としていることから、SOF を含む配合剤である本剤においても、重度の腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の患者に対する本剤の使用は禁忌と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (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、国内試験 1 試験及び海外試験 5 試験の成績が提出された。参考資料として海外試験 37 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 24 のとおりである。なお、第 I 相試験(GS-US-334-0111 試験)成績については、「ソバルディ錠 400mg」の承認申請時に提出済みであることから、記載は省略する。

試験番号 対象 主な目的 例数 用法・用量 GS-US-海外 I 健康成人 QT/QTc 60 LDV 120mg BID を 10 日間投与 344-0109 薬物動態 GS-US-SOF 200、400、800mg 又は本剤 海外 Ι 日本人及び白人健康成人 安全性 64 334-0111 を単回投与 忍容性 genotype 1 GS-US-有効性 本剤 QD、又は本剤 QD 及び RBV 国内 Ш C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 341 337-0113 BID 併用で 12 週間投与 安全性 (未治療又は既治療) genotype 1 GS-US-有効性 本剤 QD、又は本剤 QD 及び RBV C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 海外 Ш 865 337-0102 BID 併用で 12 又は 24 週間投与 安全性 (未治療) 本剤 QD を 8 又は 12 週間投与、 GS-USgenotype 1 有効性 海外 又は本剤 QD 及び RBV BID 併用 Ш 647 337-0108 C型慢性肝炎患者 (未治療) 安全性 で8週間投与 genotype 1 本剤 QD、又は本剤 QD 及び RBV GS-US-有効性 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 海外 Ш 440 337-0109 BID 併用で 12 又は 24 週間投与 安全性 (既治療)

表 24 臨床試験の概要 (評価資料)

QD:1 日 1 回、BID:1 日 2 回

## (1) 第 I 相試験 (5.3.4.1.1:GS-US-344-0109 試験 < 2013 年 2 月 ~ 2013 年 5 月 > )

健康成人(目標例数 60 例:各処置群 10 例)を対象に、LDV 120mg の QT/QTc 間隔に対する影響を評価することを目的として、無作為化 6 処置 3 期クロスオーバー比較試験が、米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、LDV 120mg 若しくはプラセボを 1 日 2 回(以下、「BID」)、10 日間反復経口投与(10 日間)、又はモキシフロキサシン 400mg 1 日 1 回(以下、「QD」)を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 LDV 群 59 例、プラセボ群及びモキシフロキサシン群各 60 例が安全性解析対象 集団であった。

いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、上気道感染(LDV 群:0/59 例、プラセボ群:2/60 例及びモキシフロキサシン群:0/60 例)、頭痛(LDV 群:1/59 例、プラセボ群:3/60 例及びモキシフロキサシン群:1/60 例)であり、このうち頭痛(LDV 群 1 例、プラセボ群 2 例及びモキシフロキサシ

ン群1例)は治験薬との因果関係はありと判断され、転帰はいずれも回復であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、モキシフロキサシン群の血 尿の増悪1例であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

#### (2) 第Ⅲ相試験

# 1) 国内試験(5.3.5.1.1:GS-US-337-0113 試験<2013年10月~2014年6月>)

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変<sup>51)</sup> 患者 (genotype 1) (目標例数:未治療<sup>52)</sup> 及び既治療<sup>53)</sup> 各 150 例) を対象に、本剤単独投与及び本剤とRBV (販売名:コペガス錠 200mg) 併用投与(以下、「本剤/RBV」) 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、無作為化非盲検並行群間比較試験<sup>54)</sup> が国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、本剤は本剤群及び本剤/RBV 群ともに QD 経口投与、RBV は BID 経口投与することと設定され、投与期間はいずれも 12 週間と設定された。RBV の用法・用量は、600mg/日(体重 60kg 以下)、800mg/日(体重 60kg 以下)、又は 1,000mg/日(体重 80kg 超)を 1 日 2 回に分割投与することとされ、本剤群では 1 日 1 回、食事に関係なく服用することとされたが、本剤/RBV 群では、朝食後に本剤及び RBV、夕食後に RBV を服用することと設定された。

無作為化され治験薬が投与された 341 例 [未治療 166 例 (本剤群、本剤/RBV 群各 83 例)、既治療 175 例 (本剤群 88 例、本剤/RBV 群 87 例)] 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、治験担当モニターの GCP 不遵守が確認された 病院で登録された 23 例<sup>55)</sup> を除いた 318 例 [未治療 159 例 (本剤群 78 例、本剤/RBV 群 81 例)、既治療 159 例 (本剤群 79 例及び本剤/RBV 群 80 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投与終了 12 週後までウイルス陰性化が持続した患者割合(以下、「SVR12 率」 56) は、本剤群 100%(157/157 例) [未治療 100%(78/78 例)、既治療 100%(79/79 例)] [genotype 1a:100%(6/6 例)、genotype 1b:100%(151/151 例)] 、本剤/RBV 群 98.1%(158/161 例) [未治療 96.3%(78/81 例)、既治療 100%(80/80 例)] [genotype 1a:100%(4/4 例)、genotype 1b:98.1%(154/157 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、本剤群 100 [94.5,100] %(65/65 例)、本剤/RBV 群 97.1 [90.1,99.7] %(68/70 例)であり、いずれの群においても 95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値 SVR12 率(63%<sup>57)</sup>)を上回り、有効性が示され

・IFN 治療により HCV RNA 量が検出不能とならなかった患者。

<sup>51)</sup> 肝生検所見 (Metavir スコア=4、Ishak スコア 5 以上等) 又はフィブロスキャン (12.5kPa 超) により診断された。

<sup>52)</sup> インターフェロン (IFN)、RBV 及びその他の抗 HCV 薬による治療歴のない患者

<sup>&</sup>lt;sup>53)</sup> IFN の治療歴があり、以下のいずれかに該当する患者。ただし、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤以外の抗 HCV 薬による既治療患者は除外された。

<sup>・</sup>IFN による副作用等により IFN を中止した患者。

<sup>・</sup>IFN 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。

<sup>54)</sup> 未治療患者ではスクリーニング時の代償性肝硬変の有無が、既治療患者ではスクリーニング時の肝硬変の有無及び前治療への応答(無効、再燃/ブレークスルー又は IFN 不耐容) が割付因子と設定され、本剤群又は本剤/RBV 群(割付比:1:1) に無作為化された。

<sup>55)</sup> 治験実施施設に対して、治験薬概要書(改訂版)及び安全性情報の一部について治験責任医師及び医療機関の長への提出の遅延並びにモニタリング報告書への虚偽記載が認められたため、当該施設で組み入れられた 23 例は解析対象集団から除外された。

<sup>56)</sup> 投与終了 12 週後に HCV RNA 量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、試験開始時に公表された米 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)。

<sup>57)</sup> 未治療の日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) に対するテラプレビルとペグインターフェロン (PegIFN) /RBV との 3 剤併用投与レジメンの臨床試験成績 (Kumada et al, *J Hepatol*, 56: 78-84, 2012) に基づき、外部対照の SVR 率は 73% と算出され、安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮し、63% と設定された。

た。また、FAS における SVR12 率は、本剤群 100%(171/171 例) [未治療 100%(83/83 例)、既治療 100%(88/88 例)]、本剤/RBV 群 98.2%(167/170 例) [未治療 96.4%(80/83 例)、既治療 100%(87/87 例)]であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 66.2% (104/157 例)、本剤/RBV 群 76.4% (123/161 例) に認められ、副作用<sup>58)</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は本剤群 21.7% (34/157 例)、本剤/RBV 群 50.3% (81/161 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は、表 25 のとおりであった。

|  | 表 25 | いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象及び副作用 |
|--|------|----------------------------|
|--|------|----------------------------|

| 7 12 1 7 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 |            |            |           |           |  |  |  |
|--|------------|------------|-----------|-----------|--|--|--|
| 事象名                                      | 有害         | 事象         | 副作用       |           |  |  |  |
|  | 本剤群        | 本剤/RBV 群   | 本剤群       | 本剤/RBV 群  |  |  |  |
| 例数                                       | 157        | 161        | 157       | 161       |  |  |  |
| 全体                                       | 104 (66.2) | 123 (76.4) | 34 (21.7) | 81 (50.3) |  |  |  |
| 鼻咽頭炎                                     | 45 (28.7)  | 39 (24.2)  | 0         | 1 (0.6)   |  |  |  |
| 貧血                                       | 3 (1.9)    | 23 (14.3)  | 2 (1.3)   | 23 (14.3) |  |  |  |
| 頭痛                                       | 11 (7.0)   | 14 (8.7)   | 3 (1.9)   | 7 (4.3)   |  |  |  |
| そう痒症                                     | 6 (3.8)    | 13 (8.1)   | 5 (3.2)   | 7 (4.3)   |  |  |  |
| 発疹                                       | 4 (2.5)    | 11 (6.8)   | 2 (1.3)   | 11 (6.8)  |  |  |  |
| 倦怠感                                      | 9 (5.7)    | 9 (5.6)    | 1 (0.6)   | 5 (3.1)   |  |  |  |
| 口内炎                                      | 6 (3.8)    | 10 (6.2)   | 4 (2.5)   | 3 (1.9)   |  |  |  |
| 悪心                                       | 5 (3.2)    | 9 (5.6)    | 4 (2.5)   | 5 (3.1)   |  |  |  |

例数 (%)

死亡は、本剤/RBV 群で心停止 1 例が認められ、治験薬との因果関係はありと判断された。その他の重篤な有害事象は、本剤群 2 例(肝細胞癌及び食道静脈瘤出血各 1 例)及び本剤/RBV 群 1 例(急性心筋梗塞)に認められ、急性心筋梗塞は治験薬との因果関係はありと判断され、この事象の転帰は回復であった。全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/RBV 群の 1 例(麻疹様発疹 1 例)であり、治験薬との因果関係はありと判断され、転帰は回復であった。

なお、安全性解析対象集団から除外された 23 例の有害事象は、本剤群 35.7%(5/14 例)、本剤/RBV 群 44.4%(4/9 例)に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 [本剤群 21.4%(3/14 例)、本剤/RBV 群 0%(0/9 例)] 及び発疹 [本剤群 7.1%(1/14 例)、本剤/RBV 群 33.3%(3/9 例)] であった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例(手首関節骨折)に認められ、治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡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) 海外試験(5.3.5.1.2:GS-US-337-0102 試験<2012 年 9 月~2014 年 4 月>)

未治療  $^{52)}$  C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変 $^{59)}$  患者(genotype 1)(目標例数 800 例:本剤 12 及び 24 週群、並びに本剤/RBV(販売名:RIBASPHERE) 12 及び 24 週群各 200 例)を対象に、本剤及び本剤/RBV 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、無作為化非盲検並行群間比較試験 $^{60)}$  が、米国、ドイツ、フランス等の 6 カ国、100 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤 QD 経口投与、本剤/RBV 群では、本剤 QD 及び RBV BID<sup>61)</sup> を併用経口投与することと設定され、投与期間はいずれも 12 及び 24 週間と設定された。

<sup>58)</sup> 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。

<sup>59)</sup> 肝生検所見 (Metavir スコア=4、Ishak スコア 5 以上等)、フィブロスキャン (12.5kPa 超) 又は FibroTest®スコア 0.75 超、かつ APRI スコア 2 超により診断された。

<sup>&</sup>lt;sup>60)</sup> スクリーニング時の genotype (1a、1b 及び 1a/b 混合型) 及び肝硬変の有無が割付因子と設定され、本剤 12、24 週群、本剤/RBV 12、24 週群 (割付比:1:1:1:1) に無作為化された。

<sup>61)</sup> RBV の用法・用量は、1,000mg/日(体重 75kg 未満)又は 1,200mg/日(体重 75kg 以上)を 1 日 2 回に分割投与。

無作為化された 870 例のうち、治験薬が投与された 865 例(本剤 12 週群 214 例、本剤 24 週群、本剤/RBV 12 週群及び本剤/RBV 24 週群各 217 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  $^{56)}$  [95%信頼区間] は、本剤 12 週群 97.7 [94.6, 99.2] %(209/214 例) [genotype 1a: 96.5%(139/144 例)、genotype 1b: 100%(66/66 例)、その他 $^{62)}$ : 100%(4/4 例)]、本剤/RBV 12 週群 97.2 [94.1, 99.0] %(211/217 例) [genotype 1a: 96.6%(143/148 例)、genotype 1b: 98.5%(67/68 例)、その他 $^{63)}$ : 100%(1/1 例)] であり、いずれの群においても 95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値 SVR12 率( $60\%^{64)}$ )を上回り、有効性が示された。また、24 週群の SVR12 率は、本剤 24 週群 98.2 [95.3, 99.5] %(213/217 例)、本剤/RBV 24 週群 99.1 [96.7, 99.9] %(215/217 例)であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤 12 週群 78.5%(168/214 例)、本剤/RBV 12 週群 84.8%(184/217 例)、本剤 24 週群 81.6%(177/217 例)、本剤/RBV 24 週群 92.2%(200/217 例)に認められ、副作用 58)(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤 12 週群 49.5%(106/214 例)、本剤/RBV 12 週群 70.0%(152/217 例)、本剤 24 週群 53.0%(115/217 例)、本剤/RBV 24 週群 78.3%(170/217 例)に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は、表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

|           |           | 有害        | 手事象       |           | 副作用       |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 事象名       | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV    |
|           | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群     | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群     |
| 例数        | 214       | 217       | 217       | 217       | 214       | 217       | 217       | 217       |
| 全体        | 168       | 184       | 177       | 200       | 106       | 152       | 115       | 170       |
| 土件        | (78.5)    | (84.8)    | (81.6)    | (92.2)    | (49.5)    | (70.0)    | (53.0)    | (78.3)    |
| 疲労        | 44 (20.6) | 79 (36.4) | 53 (24.4) | 82 (37.8) | 32 (15.0) | 70 (32.3) | 38 (17.5) | 69 (31.8) |
| 頭痛        | 52 (24.3) | 49 (22.6) | 54 (24.9) | 64 (29.5) | 36 (16.8) | 36 (16.6) | 39 (18.0) | 42 (19.4) |
| 不眠症       | 16 (7.5)  | 45 (20.7) | 26 (12.0) | 47 (21.7) | 11 (5.1)  | 39 (18.0) | 14 (6.5)  | 39 (18.0) |
| 悪心        | 24 (11.2) | 37 (17.1) | 29 (13.4) | 32 (14.7) | 17 (7.9)  | 28 (12.9) | 24 (11.1) | 26 (12.0) |
| 無力症       | 14 (6.5)  | 23 (10.6) | 20 (9.2)  | 26 (12.0) | 13 (6.1)  | 21 (9.7)  | 15 (6.9)  | 22 (10.1) |
| 下痢        | 24 (11.2) | 18 (8.3)  | 24 (11.1) | 14 (6.5)  | 10 (4.7)  | 16 (7.4)  | 16 (7.4)  | 7 (3.2)   |
| 発疹        | 16 (7.5)  | 21 (9.7)  | 15 (6.9)  | 27 (12.4) | 7 (3.3)   | 16 (7.4)  | 12 (5.5)  | 24 (11.1) |
| 易刺激性      | 11 (5.1)  | 17 (7.8)  | 17 (7.8)  | 24 (11.1) | 7 (3.3)   | 14 (6.5)  | 11 (5.1)  | 19 (8.8)  |
| 咳嗽        | 6 (2.8)   | 21 (9.7)  | 16 (7.4)  | 25 (11.5) | 3 (1.4)   | 12 (5.5)  | 4 (1.8)   | 14 (6.5)  |
| そう痒症      | 11 (5.1)  | 22 (10.1) | 8 (3.7)   | 20 (9.2)  | 7 (3.3)   | 21 (9.7)  | 6 (2.8)   | 14 (6.5)  |
| 関節痛       | 9 (4.2)   | 14 (6.5)  | 20 (9.2)  | 11 (5.1)  | 2 (0.9)   | 6 (2.8)   | 8 (3.7)   | 4 (1.8)   |
| 鼻咽頭炎      | 14 (6.5)  | 9 (4.1)   | 13 (6.0)  | 17 (7.8)  | 2 (0.9)   | 0         | 1 (0.5)   | 1 (0.5)   |
| 便秘        | 13 (6.1)  | 12 (5.5)  | 15 (6.9)  | 10 (4.6)  | 8 (3.7)   | 8 (3.7)   | 7 (3.2)   | 6 (2.8)   |
| 浮動性めまい    | 9 (4.2)   | 10 (4.6)  | 13 (6.0)  | 18 (8.3)  | 7 (3.3)   | 7 (3.2)   | 6 (2.8)   | 10 (4.6)  |
| 不安        | 6 (2.8)   | 9 (4.1)   | 12 (5.5)  | 20 (9.2)  | 5 (2.3)   | 3 (1.4)   | 5 (2.3)   | 8 (3.7)   |
| <b>貧血</b> | 0         | 25 (11.5) | 0         | 21 (9.7)  | 0         | 24 (11.1) | 0         | 21 (9.7)  |
| 筋肉痛       | 9 (4.2)   | 12 (5.5)  | 12 (5.5)  | 12 (5.5)  | 6 (2.8)   | 5 (2.3)   | 6 (2.8)   | 3 (1.4)   |
| 消化不良      | 7 (3.3)   | 11 (5.1)  | 14 (6.5)  | 12 (5.5)  | 5 (2.3)   | 4 (1.8)   | 8 (3.7)   | 9 (4.1)   |
| 背部痛       | 12 (5.6)  | 5 (2.3)   | 12 (5.5)  | 14 (6.5)  | 3 (1.4)   | 1 (0.5)   | 1 (0.5)   | 2 (0.9)   |
| 筋痙縮       | 7 (3.3)   | 14 (6.5)  | 9 (4.1)   | 12 (5.5)  | 4 (1.9)   | 5 (2.3)   | 2 (0.9)   | 2 (0.9)   |
| 呼吸困難      | 3 (1.4)   | 18 (8.3)  | 5 (2.3)   | 15 (6.9)  | 3 (1.4)   | 16 (7.4)  | 3 (1.4)   | 14 (6.5)  |
| 食欲減退      | 10 (4.7)  | 12 (5.5)  | 8 (3.7)   | 9 (4.1)   | 9 (4.2)   | 7 (3.2)   | 4 (1.8)   | 7 (3.2)   |
| 腹痛        | 12 (5.6)  | 9 (4.1)   | 7 (3.2)   | 8 (3.7)   | 7 (3.3)   | 4 (1.8)   | 4 (1.8)   | 3 (1.4)   |

<sup>62)</sup> genotype 1(subtype 不明):1 例、genotype 4:1 例、genotype 不明:2 例。

<sup>63)</sup> genotype 1 (subtype 不明) : 1 例。

<sup>64)</sup> 未治療 C型慢性肝炎患者 (genotype 1) に対するテラプレビルと PegIFN/RBV との 3 剤併用投与レジメン (Jacobson IM et al, N Engl J Med, 361(25): 2405-2416, 2011) 、並びに boceprevir と PegIFN/RBV との 3 剤併用投与レジメン (Poordad F et al, N Engl J Med, 364(13): 1195-1206, 2011) の臨床試験成績に基づき、予想される肝硬変患者の組み入れ率 (約 20%) で調整を行い、外部対照の SVR 率は 65% と算出され、安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮し、60%と設定された。

|          |         | 有害       | 事象      |          |         | 副作       | ≡用      |          |
|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 事象名      | 本剤      | 本剤/RBV   | 本剤      | 本剤/RBV   | 本剤      | 本剤/RBV   | 本剤      | 本剤/RBV   |
|          | 12 週群   | 12 週群    | 24 週群   | 24 週群    | 12 週群   | 12 週群    | 24 週群   | 24 週群    |
| 例数       | 214     | 217      | 217     | 217      | 214     | 217      | 217     | 217      |
| 全体       | 168     | 184      | 177     | 200      | 106     | 152      | 115     | 170      |
| 土件       | (78.5)  | (84.8)   | (81.6)  | (92.2)   | (49.5)  | (70.0)   | (53.0)  | (78.3)   |
| 嘔吐       | 7 (3.3) | 9 (4.1)  | 6 (2.8) | 12 (5.5) | 1 (0.5) | 4 (1.8)  | 5 (2.3) | 6 (2.8)  |
| 皮膚乾燥     | 2 (0.9) | 14 (6.5) | 3 (1.4) | 12 (5.5) | 1 (0.5) | 12 (5.5) | 1 (0.5) | 11 (5.1) |
| 上腹部痛     | 5 (2.3) | 11 (5.1) | 6 (2.8) | 8 (3.7)  | 3 (1.4) | 7 (3.2)  | 3 (1.4) | 6 (2.8)  |
| うつ病      | 5 (2.3) | 6 (2.8)  | 5 (2.3) | 11 (5.1) | 3 (1.4) | 4 (1.8)  | 2 (0.9) | 6 (2.8)  |
| 労作性呼吸困難  | 3 (1.4) | 9 (4.1)  | 2 (0.9) | 11 (5.1) | 1 (0.5) | 8 (3.7)  | 0       | 11 (5.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 4 (1.9) | 7 (3.2)  | 3 (1.4) | 11 (5.1) | 1 (0.5) | 2 (0.9)  | 1 (0.5) | 8 (3.7)  |

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 12 週群 1 例(胸痛)、本剤/RBV 12 週群 7 例(非心臓性胸痛、肺炎、貧血、高血圧、椎間板突出、片頭痛及び脛骨骨折各 1 例)、本剤 24 週群 18 例 [胃腸炎及び手骨折各 2 例、胸痛、非心臓性胸痛、腹部不快感、乳房腫瘤、蜂巣炎、大腸炎、第VII 因子抑制、転倒、足骨折、頭痛、下肢骨折、腰部脊柱管狭窄症、腸間膜静脈血栓症、進行性多巣性白質脳症、卵管炎及び尿路感染各 1 例、(重複含む)〕、本剤/RBV 24 週群 6 例 [肺炎、アルコール中毒、アルコール離脱症候群、尿管結石、頚動脈狭窄、脳振盪、うつ病、肋骨骨折、扁平上皮癌及び物質乱用各 1 例(重複含む)〕に認められ、本剤 24 週群の卵管炎、頭痛、貧血、第VII 因子抑制及び腸間膜静脈血栓症は治験薬との因果関係はありと判断され、このうち、頭痛及び第VII 因子抑制を除いて、転帰は回復であった。

全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 12 週群及び本剤/RBV 12 週群では認められなかった。本剤 24 週群で 4 例 [動悸、胸痛、浮動性めまい、第VIII因子抑制、出血及び咽喉絞扼感各 1 例 (重複含む)]、本剤/RBV 24 週群で 5 例 [不安 1 例、動悸、呼吸困難、耳痛、眼瞼浮腫、疲労、ウイルス性消化管感染、頭痛、感覚障害及び回転性めまい各 1 例 (重複含む)]に認められ、本剤 24 週群の動悸、第VIII因子抑制、出血及び咽喉絞扼感並びに本剤/RBV24 週群の呼吸困難、眼瞼浮腫、疲労、頭痛及び感覚障害は、治験薬との因果関係はありと判断され、このうち、第VIII因子抑制、出血、眼瞼浮腫、頭痛及び感覚障害を除いて、転帰は回復であった。

#### 3) 海外試験(5.3.5.1.3:GS-US-337-0108 試験<2013 年 5 月~2014 年 3 月>)

未治療 <sup>52)</sup> C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) (目標例数 600 例:本剤 8 及び 12 週群、並びに本剤/RBV (販売名: RIBASPHERE) 8 週群各 200 例)を対象に、本剤及び本剤/RBV 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、無作為化非盲検並行群間比較試験<sup>65)</sup> が、米国 59 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤 QD を 8 又は 12 週間経口投与し、本剤/RBV 群では、本剤 QD 及び RBV  $BID^{61}$  を 8 週間併用経口投与することと設定された。

無作為化され治験薬が投与された 647 例(本剤 8 週群 215 例、本剤 12 週投与群及び本剤/RBV 8 週投与群各 216 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 56 は、表 27 のとおりであり、いずれの群においても 95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値 SVR12 率 (60% 66) を上回り、有効性が示された。SVR12 率の群間

65) スクリーニング時の genotype ([1a 及び 1b (1a/b 混合型は 1a として層化)] が割付因子と設定され、本剤 8、12 週群、本剤/RBV 群 (割付比:1:1:1) に無作為化された。

<sup>66)</sup> 未治療 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) に対するテラプレビルと PegIFN/RBV との 3 剤併用投与 (Jacobson IM et al, N Engl J Med, 361(25): 2405-2416, 2011) 並びに boceprevir と PegIFN/RBV との 3 剤併用投与 (Poordad F et al, N Engl J Med, 364(13): 1195-1206, 2011) の臨床試験成績に基づき、予想される IFN 不適格例の組み入れ率 (約 8%) で調整を行い、外部対照の SVR 率として 65%が算出され、安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮し、60%と設定された。

差 [95%信頼区間] は、本剤 8 週群と本剤/RBV 8 週群で 0.9 [-3.9, 5.7] %、本剤 8 週群と本剤 12 週 群で-1.4[-6.4,3.6]%であった。

表 27 SVR12 率 (FAS)

|                               | 本剤8週群             | 本剤/RBV 8 週群                  | 本剤 12 週群          |
|-------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| SVR12 率                       | 94.0 (202/215) b) | 93.1 (201/216) <sup>c)</sup> | 95.4 (206/216) d) |
| 本剤/RBV 8 週群との群間差 [95%信頼区間] a) | 0.9[-3.9, 5.7]    |                              |                   |
| 本剤 12 週群との群間差 [95%信頼区間] a)    | -1.4 [-6.4, 3.6]  |                              |                   |
| 本剤 12 週群との群間差 [95%信頼区間] a)    |                   | -2.3 [-7.5, 2.9]             |                   |

% (例数)

- a) HCV genotype < genotype 1a・1b > を層とした Maantel-Haenszel 法
- b) genotype 1a:93.0% (159/171 例) 、genotype 1b:97.7% (42/43 例) 及び genotype 1 (subtype 不明) :100% (1/1 例) c) genotype 1a:92.4% (159/172 例) 、genotype 1b:95.5% (42/44 例)
- d) genotype 1a: 94.8%(163/172 例)、genotype 1b: 97.7%(43/44 例)

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤 8 週群 67.4% (145/215 例) 、本剤/RBV 8 週群 76.4% (165/216 例)、本剤 12 週群 69.0% (149/216 例) に認められ、副作用 58) (臨床検査値異常変動を含 む) は本剤 8 週群 38.1% (82/215 例)、本剤/RBV 8 週群 61.6% (133/216 例)及び本剤 12 週群 43.1% (93/216 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象及び副作用は、表28のと おりであった。

表 28 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

|        | 3X 20 V 7  |            | 141 H W C 700712 |           |            |           |
|--------|------------|------------|------------------|-----------|------------|-----------|
|        |            | 有害事象       |                  |           | 副作用        |           |
| 事象名    | 本剤         | 本剤/RBV     | 本剤               | 本剤        | 本剤/RBV     | 本剤        |
|        | 8週群        | 8週群        | 12 週群            | 8週群       | 8週群        | 12 週群     |
| 例数     | 215        | 216        | 216              | 215       | 216        | 216       |
| 全体     | 145 (67.4) | 165 (76.4) | 149 (69.0)       | 82 (38.1) | 133 (61.6) | 93 (43.1) |
| 疲労     | 45 (20.9)  | 75 (34.7)  | 49 (22.7)        | 34 (15.8) | 70 (32.4)  | 27 (12.5) |
| 頭痛     | 30 (14.0)  | 54 (25.0)  | 33 (15.3)        | 23 (10.7) | 42 (19.4)  | 21 (9.7)  |
| 悪心     | 15 (7.0)   | 38 (17.6)  | 24 (11.1)        | 13 (6.0)  | 33 (15.3)  | 16 (7.4)  |
| 不眠症    | 11 (5.1)   | 26 (12.0)  | 15 (6.9)         | 7 (3.3)   | 21 (9.7)   | 10 (4.6)  |
| 易刺激性   | 3 (1.4)    | 29 (13.4)  | 9 (4.2)          | 2 (0.9)   | 23 (10.6)  | 4 (1.9)   |
| 下痢     | 15 (7.0)   | 13 (6.0)   | 9 (4.2)          | 9 (4.2)   | 8 (3.7)    | 2 (0.9)   |
| 関節痛    | 9 (4.2)    | 11 (5.1)   | 16 (7.4)         | 8 (3.7)   | 8 (3.7)    | 7 (3.2)   |
| 便秘     | 9 (4.2)    | 13 (6.0)   | 8 (3.7)          | 4 (1.9)   | 8 (3.7)    | 3 (1.4)   |
| 浮動性めまい | 6 (2.8)    | 13 (6.0)   | 9 (4.2)          | 5 (2.3)   | 11 (5.1)   | 5 (2.3)   |
| 発疹     | 3 (1.4)    | 19 (8.8)   | 5 (2.3)          | 2 (0.9)   | 17 (7.9)   | 2 (0.9)   |
| そう痒症   | 2 (0.9)    | 16 (7.4)   | 5 (2.3)          | 2 (0.9)   | 15 (6.9)   | 5 (2.3)   |
| 咳嗽     | 3 (1.4)    | 12 (5.6)   | 7 (3.2)          | 0         | 8 (3.7)    | 1 (0.5)   |
| 貧血     | 2 (0.9)    | 17 (7.9)   | 2 (0.9)          | 0         | 17 (7.9)   | 0         |
| 筋痙縮    | 3 (1.4)    | 11 (5.1)   | 6 (2.8)          | 0         | 7 (3.2)    | 2 (0.9)   |
| 呼吸困難   | 0          | 11 (5.1)   | 1 (0.5)          | 0         | 11 (5.1)   | 0         |

例数(%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤8週群4例[アナフィラキシー反応、大腸炎、コ ントロール不良の糖尿病、高血圧及び下部消化管出血各1例(重複含む)]、本剤/RBV8週群1例(下 垂体腫瘍)、本剤 12 週群 5 例 [腹痛、胆管結石、血胸、低血糖症、腸管穿孔、黄疸、精神状態変化、 呼吸不全、横紋筋融解症、交通事故、骨格損傷及び肺扁平上皮癌各1例(重複含む)]に認められ、い ずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断され、骨格損傷及び腸管穿孔を除いて、転帰は回復で あった。全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤8週群0例、本剤/RBV8週群1例(交通 事故)、本剤 12 週群 2 例(関節痛及び肺扁平上皮癌各 1 例)に認められ、関節痛は治験薬との因果関 係はありと判断され、この事象の転帰は回復であった。

## 4) 海外試験 (5.3.5.1.4: GS-US-337-0109 試験 < 2013 年 1 月 ~ 2014 年 2 月 > )

既治療<sup>67)</sup> C型慢性肝炎又は C型代償性肝硬変<sup>59)</sup> 患者(genotype 1)(目標例数 400 例:本剤 12 及び 24 週群、並びに本剤/RBV(販売名: RIBASPHERE)12 及び 24 週群各 100 例)を対象に、本剤及び本剤/RBV 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、無作為化非盲検並行群間比較試験<sup>68)</sup> が、米国 64 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤 QD 経口投与、本剤/RBV 群では、本剤 QD 及び RBV BID<sup>61)</sup> を併用経口投与することと設定され、投与期間は 12 及び 24 週間と設定された。

無作為化された 441 例のうち、治験薬が投与された 440 例(本剤 12 週群及び 24 週群各 109 例、本剤/RBV 12 週群及び本剤/RBV 24 週群各 111 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 <sup>56)</sup> [95%信頼区間] は、本剤 12 週群 93.6 [87.2, 97.4] %(102/109 例) [genotype 1a: 95.3%(82/86 例)、genotype 1b: 87.0%(20/23 例)]、本剤/RBV 12 週群 96.4 [91.0, 99.0] %(107/111 例) [genotype 1a: 95.5%(84/88 例)、genotype 1b: 100%(23/23 例)] 、本剤 24 週群 99.1 [95.0, 100.0] %(108/109 例) [genotype 1a: 98.8%(84/85 例)、genotype 1b: 100%(24/24 例)]、本剤/RBV 24 週群 99.1 [95.1, 100.0] %(110/111 例) [genotype 1a: 98.9%(87/88 例)、genotype 1b: 100%(23/23 例)] であり、いずれの群においても 95%信頼区間の下限値は、事前に設定された 関値 SVR12 率(25%<sup>69)</sup>)を上回り、有効性が示された。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は本剤 12 週群 67.0% (73/109 例)、本剤/RBV 12 週群 86.5% (96/111 例)、本剤 24 週群 80.7% (88/109 例)、本剤/RBV 24 週群 90.1% (100/111 例)に認められ、副作用 58) (臨床検査値異常変動を含む)は本剤 12 週群 34.9% (38/109 例)、本剤/RBV 12 週群 69.4% (77/111 例)、本剤 24 週群 45.9% (50/109 例)、本剤/RBV 24 週群 76.6% (85/111 例)に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は、表 29 のとおりであった。

|     |           | 有害事象      |           |            | 副作用       |           |           |           |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 事象名 | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV     | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV    |
|     | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群      | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群     |
| 例数  | 109       | 111       | 109       | 111        | 109       | 111       | 109       | 111       |
| 全体  | 73 (67.0) | 96 (86.5) | 88 (80.7) | 100 (90.1) | 38 (34.9) | 77 (69.4) | 50 (45.9) | 85 (76.6) |
| 疲労  | 23 (21.1) | 45 (40.5) | 26 (23.9) | 50 (45.0)  | 11 (10.1) | 42 (37.8) | 20 (18.3) | 46 (41.4) |
| 頭痛  | 28 (25.7) | 26 (23.4) | 25 (22.9) | 35 (31.5)  | 19 (17.4) | 23 (20.7) | 18 (16.5) | 27 (24.3) |
| 悪心  | 13 (11.9) | 20 (18.0) | 7 (6.4)   | 25 (22.5)  | 6 (5.5)   | 15 (13.5) | 5 (4.6)   | 22 (19.8) |
| 不眠症 | 10 (9.2)  | 18 (16.2) | 4 (3.7)   | 19 (17.1)  | 8 (7.3)   | 16 (14.4) | 4 (3.7)   | 16 (14.4) |
| 関節痛 | 7 (6.4)   | 13 (11.7) | 7 (6.4)   | 17 (15.3)  | 2 (1.8)   | 9 (8.1)   | 3 (2.8)   | 13 (11.7) |
| 咳嗽  | 5 (4.6)   | 16 (14.4) | 5 (4.6)   | 16 (14.4)  | 0         | 11 (9.9)  | 2 (1.8)   | 9 (8.1)   |
| 下痢  | 7 (6.4)   | 5 (4.5)   | 9 (8.3)   | 17 (15.3)  | 3 (2.8)   | 3 (2.7)   | 6 (5.5)   | 11 (9.9)  |

表 29 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

・再燃/ブレークスルー:治療中又は治療終了後4週間以内にHCVRNA量が検出限界以下であったが、SVRを達成しなかった患者。

 <sup>&</sup>lt;sup>67)</sup> PegIFN/RBV 併用投与又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び PegIFN/RBV の3剤併用投与レジメンの治療歴があり、以下のいずれかに該当する患者。
 ・無効:治療により HCV RNA 量が検出不能とならなかった患者。

<sup>68)</sup> スクリーニング時の genotype [1a 及び 1b (1a/b 混合型は 1a として層化)]、肝硬変の有無及び前治療に対する反応性(再燃/ブレークスルー又は無効)が割付因子と設定され、本剤 12、24 週群、本剤/RBV 12、24 週群(割付比:1:1:1:1)に無作為化された。

<sup>69)</sup> ① 既治療 C型慢性肝炎及び C型代償性肝硬変患者 (genotype 1) (前治療 PegIFN/RBV 併用投与等) に対するテラプレビルと PegIFN/RBV との 3 剤併用投与 (Zeuzem S et al, N Engl J Med, 364(25): 2417-2428, 2011) 並びに boceprevir と PegIFN/RBV の 3 剤併用投与 (Bacon BR et al, N Engl J Med, 364(13): 1207-1217, 2011) の臨床試験成績に基づき、予想される肝硬変患者の組入れ率 (約 20%) で調整を行い、前治療 PegIFN/RBV 併用投与による治療非奏効例における外部対照の SVR 率として 65%と算出された。② 既治療 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) (前治療 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV との 3 剤併用投与) に対する治療選択肢はないことから、前治療 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV との 3 剤併用投与 に対する治療選択肢はないことから、前治療 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV との 3 剤併用投与レジメンによる治療無効例における外部対照の SVR率は 5%と設定された。①及び②を踏まえ、予想される前治療が NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の投与歴のある患者の組入れ率 (約 50%)で調整を行い、安全性プロファイルの改善及び治療期間の短縮を考慮し、25%と設定された。

|         |           | 有害        | 手事象       |            |           | 副作        | 乍用        |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 事象名     | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV     | 本剤        | 本剤/RBV    | 本剤        | 本剤/RBV    |
|         | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群      | 12 週群     | 12 週群     | 24 週群     | 24 週群     |
| 例数      | 109       | 111       | 109       | 111        | 109       | 111       | 109       | 111       |
| 全体      | 73 (67.0) | 96 (86.5) | 88 (80.7) | 100 (90.1) | 38 (34.9) | 77 (69.4) | 50 (45.9) | 85 (76.6) |
| 発疹      | 2 (1.8)   | 11 (9.9)  | 6 (5.5)   | 16 (14.4)  | 2 (1.8)   | 9 (8.1)   | 1 (0.9)   | 10 (9.0)  |
| 易刺激性    | 2 (1.8)   | 13 (11.7) | 4 (3.7)   | 12 (10.8)  | 2 (1.8)   | 11 (9.9)  | 3 (2.8)   | 10 (9.0)  |
| 浮動性めまい  | 3 (2.8)   | 8 (7.2)   | 7 (6.4)   | 12 (10.8)  | 1 (0.9)   | 5 (4.5)   | 5 (4.6)   | 7 (6.3)   |
| 筋肉痛     | 5 (4.6)   | 6 (5.4)   | 8 (7.3)   | 10 (9.0)   | 3 (2.8)   | 3 (2.7)   | 5 (4.6)   | 9 (8.1)   |
| 呼吸困難    | 0         | 16 (14.4) | 3 (2.8)   | 9 (8.1)    | 0         | 15 (13.5) | 1 (0.9)   | 7 (6.3)   |
| 上気道感染   | 4 (3.7)   | 6 (5.4)   | 7 (6.4)   | 11 (9.9)   | 0         | 0         | 0         | 1 (0.9)   |
| そう痒症    | 5 (4.6)   | 10 (9.0)  | 2 (1.8)   | 10 (9.0)   | 4 (3.7)   | 10 (9.0)  | 2 (1.8)   | 9 (8.1)   |
| 筋痙縮     | 1 (0.9)   | 8 (7.2)   | 2 (1.8)   | 12 (10.8)  | 1 (0.9)   | 5 (4.5)   | 1 (0.9)   | 8 (7.2)   |
| 貧血      | 0         | 9 (8.1)   | 1 (0.9)   | 12 (10.8)  | 0         | 9 (8.1)   | 1 (0.9)   | 12 (10.8) |
| 背部痛     | 3 (2.8)   | 3 (2.7)   | 4 (3.7)   | 9 (8.1)    | 0         | 0         | 0         | 3 (2.7)   |
| 皮膚乾燥    | 0         | 3 (2.7)   | 3 (2.8)   | 11 (9.9)   | 0         | 3 (2.7)   | 2 (1.8)   | 9 (8.1)   |
| 鼻咽頭炎    | 3 (2.8)   | 5 (4.5)   | 3 (2.8)   | 6 (5.4)    | 0         | 0         | 0         | 0         |
| 副鼻腔炎    | 1 (0.9)   | 6 (5.4)   | 3 (2.8)   | 7 (6.3)    | 1 (0.9)   | 0         | 0         | 1 (0.9)   |
| 不安      | 2 (1.8)   | 7 (6.3)   | 4 (3.7)   | 3 (2.7)    | 1 (0.9)   | 2 (1.8)   | 3 (2.8)   | 2 (1.8)   |
| 気管支炎    | 2 (1.8)   | 3 (2.7)   | 3 (2.8)   | 8 (7.2)    | 0         | 0         | 0         | 2 (1.8)   |
| 便秘      | 2 (1.8)   | 4 (3.6)   | 6 (5.5)   | 3 (2.7)    | 0         | 3 (2.7)   | 3 (2.8)   | 1 (0.9)   |
| 嘔吐      | 2 (1.8)   | 3 (2.7)   | 0         | 9 (8.1)    | 1 (0.9)   | 1 (0.9)   | 0         | 5 (4.5)   |
| 腹痛      | 6 (5.5)   | 2 (1.8)   | 0         | 5 (4.5)    | 2 (1.8)   | 0         | 0         | 1 (0.9)   |
| 鼻閉      | 6 (5.5)   | 3 (2.7)   | 1 (0.9)   | 3 (2.7)    | 0         | 1 (0.9)   | 0         | 1 (0.9)   |
| 労作性呼吸困難 | 0         | 5 (4.5)   | 0         | 6 (5.4)    | 0         | 4 (3.6)   | 0         | 6 (5.4)   |
| 口腔咽頭痛   | 1 (0.9)   | 3 (2.7)   | 0         | 6 (5.4)    | 0         | 0         | 0         | 2 (1.8)   |

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 24 週群 6 例 [不安定狭心症、痙攣、肝性脳症、椎間板突出、非心臓性胸痛、脊椎すべり症及び上部消化管出血各 1 例(重複含む)]、本剤/RBV 24 週群 3 例(急性胆嚢炎、膣脱及び創傷感染各 1 例)に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は回復であった。

全ての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。

#### <審査の概略>

# (1) 本剤の配合意義について

申請者は、LDV 及び SOF の配合意義について、以下のように説明している。

RNA ウイルスの HCV は、ウイルス複製過程において高頻度に変異を起こす<sup>70)</sup>。ウイルスタンパク質を標的とする薬剤の投与によりウイルス複製が阻害されることで、標的タンパク質に対するアミノ酸変異を有する耐性ウイルスが選択されると考えられるため、異なるウイルスタンパク質を標的とする薬剤を併用することが望ましいと考えられている<sup>71)</sup>。LDV と SOF は、耐性プロファイルが異なることから(「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、3)他の抗 HCV 薬との交差耐性」の項参照)、LDV と SOF を併用投与することにより、各有効成分に対する耐性変異を有する HCV への活性を補完すると考える。また、C型慢性肝炎患者(genotype 1)を対象とした海外臨床試験において、SOF/RBV 併用投与に比べて LDV/SOF/RBV 併用投与の高い有効性が示され、作用機序の異なる LDV と SOF を含むレジメンとすることで抗ウイルス効果が増強し、安全性についても、特段の問題がないことが確認された。

また、HIV 感染患者に対する治療では、作用機序が異なる複数の薬剤による併用レジメンが推奨さ

<sup>&</sup>lt;sup>70)</sup> Neumann AD et al, *Science*, 282: 103-107, 1998

<sup>&</sup>lt;sup>71)</sup> Gene E et al, *Antivir Ther*, 17: 1201-1210, 2012

れており<sup>72)</sup>、各有効成分を配合剤とすることで、服薬アドヒアランスが向上することが示唆されている<sup>73)</sup>。同様に、HCV 感染患者に対する治療においても、作用機序が異なる複数の薬剤による併用レジメンが推奨されているため<sup>74)</sup>、服薬アドヒアランスの向上に意義があると考える。

以上より、本剤を LDV 及び SOF を有効成分とする配合錠とすることは臨床的に意義があると考える。

機構は、配合剤とすることで本剤の服薬アドヒアランスが向上する可能性については、投与期間等が異なる疾患における情報に基づいていること等を踏まえると、配合剤とする臨床的な意義が他の疾患と同様であるかどうかの判断は困難である。一方、HCV 感染患者に対する治療において作用機序が異なる複数の薬剤による併用レジメンが推奨されている 74) こと等を踏まえると、LDV/SOF 配合剤として開発したことに、一定の合理性があると判断することは可能であり、臨床的に意義があるとする申請者の主張は理解できる。なお、臨床試験においては、有害事象による本剤の減量は規定されておらず、有害事象発現時に LDV 又は SOF を減量することの必要性及びその治療成績は不明であること等から、LDV/SOF 配合剤に加えて、LDV 製剤及び既承認の SOF 製剤の併用投与レジメンを開発する医療上の必要性は現時点までに見出されていないと考える。

### (2) 有効性について

機構は、以下の 1)  $\sim$ 2) の項での検討より、本剤の HCV 感染症に対する有効性は期待できると判断 1.5

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、製造販売後も投与開始前における耐性変異の有無と本剤の有効性との関連、及び本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異の状況について、情報収集を行い、得られた知見は速やかに医療現場へ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) 有効性について

機構は、国内試験(GS-US-337-0113 試験)において、対照を設定せず、臨床試験を計画・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。

国内試験の開始時点(2013 年 10 月)において、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する治療の選択肢として、ペグインターフェロン(以下、「PegIFN」)/RBV とテラプレビル(以下、「TVR」)との 2 剤又は 3 剤併用投与、PegIFN/RBV 併用投与等の IFN を含む治療法が国内では推奨されていた $^{75}$ 。しかしながら、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。

<sup>&</sup>lt;sup>72)</sup> 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班, *抗 HIV 治療ガイドライン*, 2014 年 3 月版

<sup>&</sup>lt;sup>73)</sup> Bangsberg DR et al, *AIDS*, 24(18): 2835-2840, 2010

<sup>74)</sup> 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3.2版), 2014

<sup>75)</sup> 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

- 国内での C 型慢性肝炎患者に占める高齢者の割合は海外より高いため<sup>76)</sup>、IFN に対する不適格 患者<sup>77)</sup>の割合も高く、TVR と PegIFN/RBV の 3 剤併用投与等の IFN を含むレジメンを対照と して設定した場合には、患者の組入れが遅延すると考えたこと。
- 国内試験の開始時までに得られていた海外第Ⅱ相試験(GS-US-337-0118 試験)において、未治療 C型慢性肝炎患者(genotype 1)の SVR12 率は、本剤 8 週群 95.0%、本剤 12 週群 94.7%、本剤/RBV 8 週群 100%であり、既治療患者(genotype 1) 78)では、本剤 12 週群 94.7%、本剤/RBV12 週群 100%であった。全有害事象の発現割合は、未治療例では本剤 8 週群 45.0%、本剤 12 週群 42.1%、本剤/RBV 8 週群 57.1%、既治療例では本剤 12 週群 36.8%、本剤/RBV 12 週群 57.1%であり、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。一方、国内の C型慢性肝炎患者(genotype 1)に対する、TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用投与レジメンの SVR24 率は、未治療例 73.0% 79)、前治療再燃例 88.1%、前治療無効例 34.1% 80)であった。有害事象は全ての患者で認められ、貧血、皮膚障害(発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群及び薬剤過敏症症候群)、腎機能障害、腎不全等の重篤な有害事象が認められた。これらの成績を踏まえ、IFN を含むレジメンを対照と設定したプロトコルを受け入れない治験実施予定施設が大半と考えたこと。

また、申請者は、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内試験において、未治療 C 型慢性肝炎患者における本剤群の SVR12 率の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された閾値を上回った(「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相試験、1) 国内試験」の項参照)。また、国内試験における本剤群の部分集団解析結果は、表 30 のとおりであり、いずれの部分集団においても、SVR12 率は 100%であった。また、未治療及び既治療の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)の全体集団における本剤群の投与終了 24 週間後までウイルス陰性化が持続した患者割合(以下、「SVR24 率」)はいずれも 100%(157/157 例)であった。

以上より、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤の有効性は期待できると考える。

| 表 30 SVR12 | 中に関する即刀乗四牌が              | 和米(有效性解析对象集型) |             |  |  |
|------------|--------------------------|---------------|-------------|--|--|
|            |                          | 本系            | <b>刹群</b>   |  |  |
| 背景         | ·因子                      | 未治療           | 既治療         |  |  |
|            |                          | (78 例)        | (79 例)      |  |  |
| 全体         |                          | 78/78 (100)   | 79/79 (100) |  |  |
| ganatyma   | 1a                       | 1/1 (100)     | 5/5 (100)   |  |  |
| genotype   | 1b                       | 77/77 (100)   | 74/74 (100) |  |  |
| 年齢         | 65 歳未満                   | 56/56 (100)   | 44/44 (100) |  |  |
| 十四         | 65 歳以上                   | 22/22 (100)   | 35/35 (100) |  |  |
| 圧剣無仏の租産    | 慢性肝炎                     | 65/65 (100)   | 52/52 (100) |  |  |
| 肝線維化の程度    | 代償性肝硬変                   | 13/13 (100)   | 27/27 (100) |  |  |
| IFN 適格性    | IFN 適格                   | 74/74 (100)   | _           |  |  |
| IFN 適俗生    | IFN 不適格                  | 4/4 (100)     | _           |  |  |
|            | 無効 a)                    | _             | 25/25 (100) |  |  |
| 前治療に対する反応性 | 再燃/ブレークスルー <sup>b)</sup> | _             | 39/39 (100) |  |  |
|            | IFN 不耐容 c)               | _             | 15/15 (100) |  |  |

表 30 SVR12 率に関する部分集団解析結果(有効性解析対象集団)

<sup>&</sup>lt;sup>76)</sup> Tanaka J et al, *Intervirilogy*, 47(1): 32-40, 2004

<sup>77)</sup> 高齢、自己免疫疾患、精神疾患、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

<sup>78) 50%</sup>が代償性肝硬変患者であり、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤既治療例を含む。

<sup>&</sup>lt;sup>79)</sup> Kumada H et al, *J Hepatol*, 56(1): 78-84, 2012

<sup>80)</sup> Hayashi N et al, *J Viral Hepat*, 19(2): e134-e142, 2012

|              |                  | 本剤群         |             |  |  |
|--------------|------------------|-------------|-------------|--|--|
| 背            | 景因子              | 未治療         | 既治療         |  |  |
|              |                  | (78 例)      | (79 例)      |  |  |
| 全体           |                  | 78/78 (100) | 79/79 (100) |  |  |
| HCV RNA 量    | 800,000 IU/ml 未満 | 6/6 (100)   | 9/9 (100)   |  |  |
| ICV KNA 里    | 800,000 IU/ml 以上 | 72/72 (100) | 70/70 (100) |  |  |
| IL-28B 遺伝子多型 | CC               | 50/50 (100) | 31/31 (100) |  |  |
| rs12979860   | Non CC           | 28/28 (100) | 48/48 (100) |  |  |

例数(%)、一:該当なし

- 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 IFN 投与が中止された。

機構は、以下のように考える。

国内試験の開始時に、C型慢性肝炎患者(genotype 1)を対象とした TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用投与レジメンの国内臨床試験成績、並びに C型慢性肝炎及び C型代償性肝硬変患者(genotype 1)を対象とした本剤の海外第 II 相試験成績が得られており、TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用投与レジメンと比較して、本剤及び本剤/RBV レジメンの SVR12 率が高く、忍容性も良好であることが示唆されており、治験の実施可能性の観点から、TVR/PegIFN/RBV 等の IFN を含むレジメンを対照と設定した比較試験を計画しなかったという申請者の説明には理解できる部分もある。

また、国内試験において、未治療 C 型慢性肝炎患者における本剤群の SVR12 率の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された閾値を上回ったことに加えて、評価例数が少なく、明確な結論を得ることは困難と考えるが、いずれの部分集団においても、本剤群の SVR12 率は 100%であったことから、未治療及び既治療の日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、IFN を含む治療が不適格又は不耐容であった患者、C 型代償性肝硬変患者等で得られている情報は限られていることから、製造販売後もこれらの患者に関して情報収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

### 2) ウイルス耐性変異について

申請者は、本剤に対する耐性ウイルスの出現状況及び耐性ウイルスが本剤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。

LDV について、 $in\ vitro$  耐性発現試験の結果、NS5A 領域の主要な耐性変異として、 $genotype\ 1a\ \nu J$  リコン細胞では Y93H 及び Q30E が、 $genotype\ 1b\ \nu J$  リコン細胞では Y93H が検出され、これらの変異をもつ HCV は LDV に対する感受性低下を示した(「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>(i)効力を裏付ける試験、 $in\ vitro$  耐性発現試験」の項参照)。また、SOF については、検討された全ての genotype( $in\ vitro$  耐性発現試験」の項参照)。領域の S282T が主要な耐性変異であった $in\ vitro$  の  $in\ vitro$  が主要な耐性変異であった $in\ vitro$  の  $in\ vitro$  が主要な耐性変異であった $in\ vitro$  の  $in\ vitro$   $in\ vitro$  の  $in\ vitro$  の  $in\ vitro$   $in\ vit$ 

本剤の国内試験では、治験薬投与開始前に 23.3%の患者 [74/318 例:本剤群 26.1%(41/157 例)及 び本剤/RBV 群 20.5%(33/161 例)] から NS5A 領域の耐性変異 $^{82)}$  が検出された $^{83)}$  ものの、これらの 患者の SVR12 率は、本剤群 100%(41/41 例)、本剤/RBV 群 97.0%(32/33 例)であった。当該試験に

<sup>81)</sup> ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書(平成 27 年 2 月 23 日)

genotype 1a における NS5A 領域の耐性変異は、K24G/N/R、M28A/G/T、Q30E/G/H/L/K/R/T、L31I/F/M/V、P32L、S38F、H58D、A92K/T 及び Y93C/F/H/N/S、genotype 1b における NS5A 領域の耐性変異は、L31I/F/M/V、P32L、P58D、A92K 及び Y93C/H/N/S と定義された。
 ディープシークエンス解析。

おける治験薬投与開始前の NS5A 領域の耐性変異別の SVR12 率は表 31 のとおりであった。また、治験薬投与開始前において 2.5%の患者  $[8/318 \, \text{例}: 本剤群 3.2\% \, (5/157 \, \text{例})$ 、本剤/RBV 群 1.9%( $3/161 \, \text{例}$ )] から NS5B 領域の耐性変異 $^{84}$  が検出された  $^{83}$  ものの、全例が SVR12 を達成した。なお、当該試験では治験薬投与開始前において S282T 変異は検出されなかった  $^{83}$  。SVR12 が得られなかった症  $^{85}$  は本剤/RBV 群の  $1 \, \text{例}^{86}$  のみであり、当該患者は治験薬投与開始前及び再燃時ともに NS5A 領域に Y93H 変異が認められ、NS5B 領域の耐性変異は認められなかった。

表 31 治験事投与開始前の NS5A 耐性変異別の SVR12 率 (国内第III相試験)

| 衣 31    | 宿駅乗及与用炉削の NS:  | 3A 删1工发来办 | O SAKIZ #P (F | 可以2000年11日時 | <b>时代</b> /  |
|---------|----------------|-----------|---------------|-------------|--------------|
|         | 治験薬投与開始前の      | 本         | 剤群            | 本斉          | 引/RBV 群      |
|         | NS5A 領域の耐性変異   | genotype  | SVR12 率       | genotype    | SVR12 率      |
|         | L31M           | 1b        | 5/5 (100)     | 1b          | 3/3 (100)    |
|         | L31I           | 1b        | 1/1 (100)     |             | _            |
| 単独変異    | L31F           | 1b        | 1/1 (100)     | _           | _            |
| 半烟发共    | L31V           | 1b        | 1/1 (100)     |             | _            |
|         | Y93H           | 1b        | 30/30 (100)   | 1b          | 26/27 (96.3) |
|         | Q30R           | 1a        | 1/1 (100)     |             | _            |
|         | L31I、Y93N、Y93C | l         | l             | 1a          | 1/1 (100)    |
| 多重・混合変異 | L31I、Y93H      | l         | l             | 1b          | 1/1 (100)    |
|         | Y93S、Y93N、Y93H |           |               | 1b          | 1/1 (100)    |
|         | Y93F、Y93H      | 1b        | 2/2 (100)     |             | _            |
|         | 合計             | 41/41     | (100)         | 32/3        | 3 (97.0)     |
|         |                |           |               |             |              |

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験(GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験)の統合解析では、治験薬投与開始前に 15.8%の患者[256/1,618 例 $^{87)}$ :genotype 1a 15.6%(192/1,233 例)、genotype 1b 15.8%(60/380 例)]から NS5A 領域の耐性変異  $^{82)}$  が検出された $^{88)}$ 。治験薬投与開始前の NS5A 領域の耐性変異別の SVR12 率は表 32 のとおりであった。

<sup>84)</sup> NS5B 関連耐性変異は、S96T、N142T、L159F、S282T、M289L、L320F 及び V321A と定義された。

<sup>&</sup>lt;sup>85)</sup> 以下の基準のいずれかに該当した被験者。

<sup>・</sup>無効:投与開始8週まで持続的に HCV RNA 量が定量下限 (25 IU/mL) 以上である場合。

<sup>・</sup>ブレークスルー: 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。

<sup>・</sup>リバウンド: 投与期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して、 $1 Log_{10} IU/mL$  を超える増加が認められた場合。

<sup>・</sup>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。

<sup>86)</sup> 本剤/RBV 群の未治療患者 (genotype 1b) であり、治験薬投与終了後4週時点で再燃が認められた。

<sup>&</sup>lt;sup>87)</sup> 海外第Ⅲ相試験 3 試験 (GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験) の被験者 1,621 例に対してディープシークエン シングを実施し、1,618 例で投与開始前の NS5A 領域の塩基配列が得られた。

<sup>88)</sup> ポピュレーションシークエンス解析及びディープシークエンス解析。

表 32 治験薬投与開始前の NS5A 耐性変異別の SVR12 率 (海外第Ⅲ相試験統合)

|                          | ACCE THACK         | The a bushing a ruperr | 1011111111111111111111111111111111111 | 1 (14×1) 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | н/                  |
|--------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|
|                          |                    | 未                      | 治療                                    | 既  | 治療                  |
|                          |                    | 本剤群<br>(697 例)         | 本剤/RBV 群<br>(483 例)                   | 本剤群<br>(218 例)                                 | 本剤/RBV 群<br>(221 例) |
|                          | 始前にいずれか<br>の耐性変異あり | 109/116 (94.0)         | 71/78 (91.0)                          | 26/30 (86.7)                                   | 29/32 (90.6)        |
| 105 \ \\                 | >2.5-10            | 28/28 (100)            | 14/15 (93.3)                          | 7/7 (100)                                      | 10/10 (100)         |
| NS5A 領域<br>の耐性変異         | >10-50             | 1/1 (100)              | 1/1 (100)                             | 2/2 (100)                                      | 2/2 (100)           |
| による感受                    | >50-100            | 10/10 (100)            | 5/5 (100)                             | 2/2 (100)                                      | 1/1 (100)           |
| 性の比 a, b)                | >100-1,000         | 29/32 (90.6)           | 29/30 (96.7)                          | 8/9 (88.9)                                     | 4/6 (66.7)          |
| 圧のル                      | >1,000             | 41/45 (91.1)           | 22/27 (81.5)                          | 7/10 (70.0)                                    | 12/13 (92.3)        |
| 治験薬投与開始前に NS5A 領域の耐性変異なし |                    | 564/581 (97.1)         | 391/405 (96.5)                        | 184/188 (97.9)                                 | 187/189 (98.9)      |

例数 (%)

- a) 変異型レプリコンに対する 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) /野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>
- b) 各 NS5A 領域の耐性変異と感受性の比は以下のとおり

genotype 1a: 感受性の比>2.5-10: K24R、Q30I/L/T、>10-50: Y93F、Q30S、>50-100: M28T、K24G、>100-1,000:

L31I/M、Q30H/R、Y93T、>1,000: M28A、Q30E、H58D、Y93C/N/S/H

genotype 1b: 感受性の比>2.5-10: L31M、>10-50: L31I/V、>100-1,000: Y93S、>1,000: Y93H

LDV に対する感受性の比が 100 倍を超える NS5A 領域の耐性変異が検出された患者集団においては、SVR12 が得られなった症例が 11.6%(20/172 例)に認められたが、LDV に対する感受性の比が 100 倍以下の NS5A 領域の耐性変異が検出された被験者(84 例)は全例 SVR12 を達成した。また、治験薬投与開始前に 2.0%の患者  $[26^{89)}/1,285$  例 $^{90}$ : genotype 1a 0.4%(4/994 例)、genotype 1b 7.6%(22/288 例)及びその他 $^{91}$  0%(0/3 例)]から NS5B 領域の耐性変異が検出されたが、いずれの患者でも SVR12 を達成した。なお、これらの海外試験において、治験薬投与開始前に S282T 変異は検出されなかった。

一方、海外第Ⅲ相試験(GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験)において SVR12 が得られなった症例 (37 例) <sup>85)</sup> のうち、治験薬投与開始前に NS5A 耐性変異が検出されなかった患者では、治験薬投与後に LDV に対する感受性の比が 100 倍を超える NS5A 耐性変異(Y93H 及び Q30H)が 19 例で検出された。治験薬投与後の NS5B 変異については、S282T 変異は検出されず、本剤群のgenotype 1a の再燃例 2 例において SOF に対する感受性の比が 2 倍未満の耐性変異である V321A 及び L159F<sup>92)</sup> が各 1 例で検出されたが、例数が少ないため本剤の有効性に及ぼす影響についての評価は困難と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内外の臨床試験において、治験薬投与開始前に NS5B 領域の S282T 変異を有する患者は認められておらず、その他の NS5B 領域の耐性変異が検出された患者では SVR12 が達成されていることを確認した。一方、NS5A 領域の耐性変異について、国内試験において治験薬投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が検出された患者の SVR12 率は 98.7%(73/74 例)であったものの、海外第Ⅲ相試験の統合解析では、治験薬投与開始前に LDV に対する感受性の比が 100 倍を超える NS5A 領域の耐性変異が検出された患者において、本剤投与時の SVR12 率が低い傾向にあり、投与終了時の耐性検査では NS5A 領域の耐性変異が 78.4%(29/37 例)と高い割合で認められた。これらの国内外の臨床試験成

<sup>89)</sup> L159F + C316N 20 例、N142T 3 例、L159F、S282G 及び L320S 各 1 例。

<sup>90)</sup> 海外第Ⅲ相試験(GS-US-337-0102 試験)の一部の被験者並びに海外第Ⅲ相試験(GS-US337-0108 及び GS-US-337-0109 試験)の全被験者に対しディープシークエンシングを実施し、1,285 例で NS5B 領域の塩基配列が得られた。

<sup>91)</sup> genotype 1c、genotype 4d、genotype 1a/b 混合型各 1 例。

<sup>92)</sup> V321A 変異を導入された HCV レプリコンの感受性の比 (変異レプリコンに対する EC<sub>50</sub>/ 野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>) は、genotype 1aで1.2、1bで1.4であった。また、L159F 変異を導入された HCV レプリコンの感受性の比は、genotype 1aで1.2 倍、1bで1.3 倍であった。

績では、耐性変異と本剤の有効性との関連について得られている情報は限られており、製造販売後も本剤投与開始前における耐性変異、本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異等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ことが重要と考える。

## (3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の1)~4)の項での検討を行った結果、日本人C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者(genotype1)に対する本剤の安全性は、許容可能であると判断した。

ただし、IFN を含む治療に不適格な患者、IFN を含む治療に不耐容であった患者及び高齢患者における本剤の国内投与経験例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。また、海外製造販売後安全性情報ではアミオダロンとの併用例で徐脈等の不整脈の発現が報告されていることから、製造販売後にも引き続き不整脈を含む心毒性に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

# 1) 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 1)に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内試験の本剤群において、有害事象は 66.2% (104/157 例) に認められた。Grade 3<sup>93)</sup> 以上の有害事象は 1.9% (3/157 例)、重篤な有害事象は 1.3% (2/157 例)、本剤の休薬に至った有害事象は 0.6% (1/157 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。

本剤群で、5%以上発現した有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、鼻咽頭炎 28.7%(45/157例)、 頭痛 7.0%(11/157例)及び倦怠感 5.7%(9/157例)であり、頭痛 3 例及び倦怠感 1 例が治験薬との因 果関係はありと判断された。

IFN 不適格患者及び IFN 不耐容患者における有害事象は、それぞれ、本剤群 100% (4/4 例) 及び 80.0% (12/15 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。また、IFN 不適格患者の本剤/RBV 群 1 例で心停止による死亡が認められ、治験薬との因果関係はありと判断された94)。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験) では、本剤 12 週群 において有害事象は 72.4% (390/539 例) に認められた。Grade  $3^{93}$ 以上の有害事象は 2.4% (13/539 例)、重篤な有害事象は 1.1% (6/539 例)、本剤の休薬に至った有害事象は 0.4% (2/539 例)、投与中止に至った有害事象は 0.4% (2/539 例) に認められ、死亡は認められなかった。

本剤 12 週群で 5%以上発現した有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、疲労 21.5%(116/539 例)、頭痛 21.0%(113/539 例)、悪心 11.3%(61/539 例)、不眠症 7.6%(41/539 例)、下痢 7.4%(40/539 例)及び関節痛 5.9%(32/539 例)であった。

93) 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。

<sup>94)</sup> この被験者は、肝硬変、サルコイドーシス、糖尿病及び肺線維症を有していた。また、脾摘の病歴を有しており、有害事象発現時に発熱、悪心、嘔吐及び下痢を併発していたことから、重篤な感染症が心停止の一因となっていたことが示唆されると申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験における本剤単独投与群の 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、本剤は忍容可能と考える。なお、他の抗 HCV 治療薬において認められている肝機能障害の発現状況、及び高齢患者における安全性については、以下の項で詳細を記載する。また、IFNを含む治療に不適格な患者及び IFN を含む治療に不耐容であった患者については、国内での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る必要があると考える。

### 2) 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

国内試験の本剤群において、肝機能障害関連事象95) は1例(食道静脈瘤及び食道静脈瘤出血)認められた。食道静脈瘤出血は、重篤な有害事象とされ、本剤の休薬に至ったが、本剤との因果関係は否定された。Grade 3以上の肝機能検査値異常は1例[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加、Grade 3]、また治験薬投与前と比較してGradeが悪化した血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加96)、血中AST増加97)、血中アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)増加98)及び血中総ビリルビン増加99)は、それぞれ2.5%(4/157例)、5.1%(8/157例)、0.6%(1/157例)及び1.3%(2/157例)に認められた。いずれも治験薬の中止や用量変更は行われず、転帰は回復であった。

機構は、以下のように考える。

国内試験の本剤群において、本剤投与と関連した臨床上問題となる肝機能障害は認められていないことから、本剤投与による肝機能障害の発現リスクは忍容可能な範囲であると考えるが、製造販売後も肝機能障害の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

### 3) 高齢患者の安全性について

申請者は、高齢患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

本剤の国内試験において、65歳以上の患者(高齢患者)は、107例(本剤群 57例、本剤/RBV 群 50例)組み入れられた<sup>100)</sup>。本剤群における高齢患者及び65歳未満の患者(非高齢患者)の安全性の概要は表33のとおりである。

<sup>95)</sup> MedDRA の器官別大分類で「肝胆道系障害」、「胃腸障害」及び「臨床検査」に含まれる肝機能異常に関連すると考えた全ての MedDRA 基本語について集計された。

<sup>96)</sup> Grade 1:血中 ALT 値(IU/L) >1.25~2.50×施設基準値上限(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

<sup>97)</sup> 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

<sup>98)</sup> 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

<sup>99)</sup> 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

<sup>100) 20</sup> 歳以上の患者を対象に試験が計画され、28 歳~80 歳(登録時年齢)の被験者が組み入れられた。

表 33 高齢患者及び非高齢患者における本剤群の安全性の概要 (国内第Ⅲ相試験)

|                 | 65 歳未満    | 65 歳以上    |
|-----------------|-----------|-----------|
|                 | 100 例     | 57 例      |
| 全有害事象           | 62 (62.0) | 42 (73.7) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 1 (1.0)   | 2 (3.5)   |
| 重篤な有害事象         | 0         | 2 (3.5)   |
| 本剤の休薬に至った有害事象   | 0         | 1 (1.8)   |

例数(%)

高齢患者で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎[高齢患者29.8%(17/57例)、非高齢患者28.0%(28/100例)]、倦怠感[高齢患者10.5%(6/57例)、非高齢患者3.0%(3/100例)]、頭痛[高齢患者8.8%(5/57例)、非高齢患者6.0%(6/100例)]、口内炎[高齢患者7.0%(4/57例)、非高齢患者2.0%(2/100例)]、悪心[高齢患者7.0%(4/57例)、非高齢患者1.0%(1/100例)]及び貧血[高齢患者5.3%(3/57例)、非高齢患者0%]であった。非高齢患者よりも高齢患者で5%以上発現割合が高かった有害事象(貧血、倦怠感、悪心及び口内炎)については、いずれも非重篤であり、本剤の投与中止に至った事象は認められていない。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内試験において、非高齢患者と比較して、高齢患者で発現割合が高い有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、本剤の投与中止に至った患者は認められなかったことから、非高齢患者と比較して高齢患者に対する本剤の安全性に特段の問題はないと考える。ただし、高齢患者における投与経験は限られており、一般的に高齢患者においては生理機能の低下等の理由により、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患者における本剤の安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

# 4) 徐脈を含む心不整脈イベントに関する海外安全性情報について

機構は、海外製造販売後安全性情報において、SOFを含むレジメンで徐脈を含む心不整脈イベントが報告されたことから、心不整脈イベントに関する安全性情報の概要及び国内におけ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。

SOF を含むレジメンにおいて、他の要因(敗血症、胃腸出血等)が原因として説明できない心不整脈イベントの発現状況について調査した結果、平成 27 年 3 月 4 日までに、本剤が投与された患者の海外製造販売後症例報告として、3 例 [徐脈/失神 2 例及び心停止(転帰は死亡)1 例] の心不整脈イベントが認められ、これらの患者はアミオダロン及び  $\beta$  受容体遮断薬が併用されていた。また、SOFと他の直接作用型抗ウイルス剤(以下、「DAA」)の併用では 8 例(徐脈 3 例、徐脈/失神 2 例、失神/洞結節機能不全、心停止/失神、洞房ブロック/QT 延長各 1 例)で心不整脈イベントが認められており、このうち 6 例はアミオダロンが使用されていた(4/6 例が  $\beta$  受容体遮断薬を併用)。

SOF 又は LDV を各々単独投与して、PR 及び RR 間隔の変化を検討した綿密な QTc 試験 (P7977-0613 及び GS-US-344-0109 試験) において懸念される所見は認められていない。また、徐脈はアミオダロンの薬理学的作用に起因した事象として知られていること、並びにアミオダロン投与例において SOF と他の DAA の併用開始後に心不整脈イベントが認められた。以上から、SOF と他の DAA の併用条件下でアミオダロンによる心不整脈イベントが発現したことが示唆された。これらの発現機序は 現時点では不明であるため、引き続き検討を行う予定である。なお、これまでに得られたエビデンス

からは、SOF/RBV 又は SOF と PegIFN/RBV と心不整脈イベント発現との関連は認められていない。 以上より、本剤の米国添付文書では、アミオダロンの併用に関しては推奨されない旨及び併用せざるを得ない場合は、心モニタリングを実施する旨を注意喚起することとされたことを踏まえ、国内においても同様の注意喚起を行う必要があると考えている。また、実施中の臨床試験及び製造販売後において、引き続きこれらの事象の発現について注視し、新たな非臨床及び臨床データが得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する予定である。

なお、SOFを含むレジメンに関する国内外臨床試験におけるアミオダロン併用例<sup>101)</sup>6例において、 懸念となる事象は認められなかった。本剤の国内試験においては、本剤群1例に臨床的に意味のある 12誘導心電図異常(Grade 1 の心室性期外収縮)が認められ、治験薬との関連ありと判定されたが、 本剤投与は継続され、転帰は回復であった。

機構は、海外製造販売後の安全性情報として、アミオダロンを併用している患者において、徐脈を含む心不整脈の発現が報告されており、死亡例も認められていることから、本剤の添付文書において、注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後にも引き続き心毒性に関する情報を収集するとともに、新たな安全性情報が得られた場合には、迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

## (4) 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験において、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤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1)~4)の項での検討を踏まえ、本剤の効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

申請者は、genotype 1 の subtype 別の本剤の有効性について、以下のように説明している。 *in vitro* の検討において、LDV 及び SOF<sup>81)</sup> は genotype 1a 及び 1b に対して抗ウイルス活性を有することが示されている(「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」の項参照)。

国内試験の本剤群における genotype 1a 及び 1b 患者の SVR12 率は、いずれも 100%(genotype 1a: 6/6 例、genotype 1b: 151/151 例)であった。また、海外第Ⅲ相試験(GS-US-337-0102、GS-US-337-0109 及び GS-US-337-0108 試験)の統合解析における本剤 12 週投与時の subtype 別の SVR12 率は、未治療患者では genotype 1a 95.6%(302/316 例)、genotype 1b 99.1%(109/110 例)、既治療患者では genotype 1a 95.3%(82/86 例)、genotype 1b 87.0%(20/23 例)であった。

101)計 9,740 例の被験者のうち、SOF を含むレジメンの投与期間中にアミオダロンの併用が 1 日超であった 6 例 (いずれも外国人被験者) を対象に詳細が検討された。

以上より、genotype 1の subtype 間で本剤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。

*in vitro* の検討の結果、genotype 1a 及び 1b に対する LDV 及び  $SOF^{81)}$  の抗ウイルス活性が示されていることを確認した(「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 > (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗ウイルス活性」の項参照)。国内試験では genotype 1a 患者に対する本剤の有効性データは限られているものの、日本人 genotype 1a 患者に対する本剤の有効性は示されており、海外第Ⅲ相試験においても、genotype 1a 及び 1b で本剤の有効性に大きな差異は認められていない。

以上より、genotype 1a 及び 1b 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

### 2) 肝硬変患者について

申請者は、代償性肝硬変患者における本剤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。

国内外の臨床試験において、本剤を12週間投与された代償性肝硬変及び慢性肝炎患者(genotype1)の SVR12率は、表34のとおりであった。

| 及 34 【VIELTING及及UID 医压力炎 |                |          |                   |                |                  |
|--------------------------|----------------|----------|-------------------|----------------|------------------|
|                          |                | 前治療歴     | 全体                | 代償性肝硬変患者       | 慢性肝炎患者           |
| 国内                       | GS-US-337-0113 | 未治療及び既治療 | 100<br>(157/157)  | 100 (40/40) a) | 100 (117/117) b) |
|                          | GS-US-337-0102 | 未治療      | 97.7<br>(209/214) | 94.1 (32/34)   | 98.3 (177/180)   |
| 海外                       | GS-US-337-0108 | 未治療      | 95.4<br>(206/216) | _              | 95.4 (206/216)   |
|                          | GS-US-337-0109 | 既治療      | 93.6<br>(102/109) | 86.4 (19/22)   | 95.4 (83/87)     |

表 34 代償性肝硬変及び慢性肝炎患者の SVR12 率 (本剤 12 调投与)

また、国内試験の本剤群における代償性肝硬変及び慢性肝炎患者の安全性の概要は、表 35 のとおりであった。

表 35 代償性肝硬変及び慢性肝炎患者の本剤群の安全性の概要 (国内第Ⅲ相試験)

|                  | 代償性肝硬変患者  | 慢性肝炎患者    |
|------------------|-----------|-----------|
|                  | (40 例)    | (117 例)   |
| 全有害事象            | 25 (62.5) | 79 (67.5) |
| Grade 3 以上の有害事象  | 2 (5.0)   | 1 (0.9)   |
| 重篤な有害事象          | 1 (2.5)   | 1 (0.9)   |
| 死亡に至った有害事象       | 0         | 0         |
| 治験薬の休薬に至った有害事象   | 0         | 1 (0.9)   |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0         | 0         |

例数 (%)

慢性肝炎患者と比較して代償性肝硬変患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、背部痛 [代償性肝硬変患者 7.5% (3/40 例)、慢性肝炎患者 1.7% (2/117 例)]及び高脂血症 [代償性肝硬変患者 5.0% (2/40 例)、慢性肝炎患者 0 例]であった。これらの有害事象の発現割合が代償性肝硬変患者において高かった理由は不明であるが、いずれの事象も Grade 1 であり、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象の発現状況を考慮すると、代償性肝硬変患者における本剤の忍容性は良好であると考える。以上より、本剤は、C型代償性肝硬変患者においても有効性が期待でき、安全性は許容可能と考え

<sup>% (</sup>例数)

a) 未治療患者の SVR12 率 100%(13/13 例)、既治療患者の SVR12 率 100%(27/27 例)

b)未治療患者の SVR12 率 100%(65/65 例)、既治療患者の SVR12 率 100%(52/52 例)

る。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において、本剤を 12 週間投与された既治療の代償性肝硬変患者の SVR12 率は、未治療の代償性肝硬変患者及び慢性肝炎患者と比べ低い傾向にあるものの、国内試験では前治療歴の有無を問わず代償性肝硬変患者の SVR12 率は慢性肝炎患者と同様であり、安全性上の問題は認められていないことから、現時点では、C 型代償性肝硬変患者に対して本剤を投与することに特段の懸念は認められていないと考える。ただし、日本人 C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査において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し、新たな情報が得られた場合には、迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 3) NS5A 阻害剤既治療患者への投与について

機構は、NS5A 阻害剤の治療歴のある患者に対する本剤の投与について、申請者に説明を求めた。 申請者は、以下のように説明した。

現在、国内で C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して承認されている NS5A 阻害剤は、ダクラタスビル塩酸塩(以下、「DCV」)のみである。DCV を含む治療レジメン既治療患者における耐性変異の解析により、NS5A 領域の主な耐性変異として、genotype 1a では Q30E/R、L31M/V 及び Y93C/N<sup>102)</sup>、genotype 1b では L31I/M/V 及び Y93H<sup>103)</sup>が検出された。非臨床試験において、これらの変異型レプリコンに対する LDV の抗ウイルス活性を検討した結果、いずれの変異型レプリコンに対する感受性低下が認められた(「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)。一方、genotype 1a の NS5A 領域の変異型レプリコンにおいては、SOF に対する感受性低下は特に認められなかった 81)。

国内外の臨床試験成績から、本剤投与開始前に NS5A 領域の耐性変異を有する患者に対して、本剤投与により一定の SVR12 率が得られているものの(「(2) 有効性について、2) ウイルス耐性変異について」の項参照)、NS5A 阻害剤を含む前治療歴を有する患者に対して本剤の有効性を検討した臨床試験は実施していないこと、及び LDV と DCV で交差耐性が認められていることを踏まえると、NS5A 阻害剤を含む治療が無効であった患者に対する本剤投与は推奨できないと考える。

機構は、以下のように考える。

NS5A 阻害剤を含む前治療歴を有する患者に対して、本剤を投与した際の有効性及び安全性は検討されておらず、LDV と DCV で交差耐性が認められていることも踏まえると、NS5A 阻害剤を含むレジメンが無効であった患者に対する本剤投与は推奨できないと考える。ただし、他の NS5A 阻害剤に不耐容等の理由により、NS5A 阻害剤を含むレジメンを中止された患者においては、NS5A 領域の耐性変異に関して十分に検討した上で、本剤投与を考慮する場合もあると考える。

以上より、NS5A 阻害剤の前治療歴のある患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に知識及び経験を持つ医師により、耐性変異の有無や患者の状態を踏まえて、本剤投与の適否を慎重に判断してい

<sup>&</sup>lt;sup>102)</sup> McPhee F et al, *Hepatology*, 58(3): 902-911, 2013

<sup>103)</sup> Karino Y et al, *J Hepatol*, 58(4): 646-654, 2013

くことが重要と考える。また、現在までに得られている耐性変異に関する情報は医療現場に情報提供した上で、製造販売後調査において、NS5A 阻害剤の前治療歴を有する患者に対して本剤が投与された際には、耐性変異、本剤の有効性等に関する情報を収集し、得られた結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 4) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤既治療患者への投与について

機構は、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者に対する本剤の投与について、申請者に 説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床試験の結果からは、SOF 又は LDV のいずれにおいても NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性変異に対する交差耐性は認められなかった(「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、3)他の抗 HCV薬との交差耐性」の項参照)。

国内試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメン施行後の患者は 36 例(本剤群 14 例:内訳は TVR 4 例、シメプレビルナトリウム(以下、「SMV」)6 例、バニプレビル 3 例及び faldaprevir 1 例、本剤/RBV 群 22 例:内訳は TVR 10 例、SMV 6 例、バニプレビル 4 例及び faldaprevir 2 例)であり、全ての患者が SVR12 を達成した。また、海外第Ⅲ相試験(GS-US-337-0109 試験)において、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメン施行後の患者の SVR12 率は、本剤 12 週群 93.9%(62/66 例)、本剤/RBV 12 週群 96.9%(62/64 例)であった。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-337-0109 試験) における耐性変異の解析により、本剤投与開始前に HCV NS3/4A 領域の耐性変異<sup>104)</sup> を有する患者の SVR12 率は、本剤 12 週群 94.4% (34/36 例) 、本剤/RBV 12 週群 97.6% (40/41 例) であり、本剤投与開始前における NS3/4A 領域の変異の有無と SVR12 達成との間に関連性は認められなかった。

以上より、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の3剤併用レジメン施行後の患者に対して、 本剤の投与は推奨できると考える。

機構は、以下のように考える。

SOF 又は LDV と NS3/4A プロテアーゼ阻害剤との間で交差耐性は認められていないこと、及び国内外の臨床試験成績から、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメン施行後の患者に対して、本剤投与による有効性は期待できると考える。ただし、これらの 3 剤併用レジメン施行後の日本人患者に対する本剤の投与例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続きこれらの患者に対して本剤が投与された際の耐性変異、本剤の有効性等に関する情報を収集し、得られた結果を医療現場に適切に情報提供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、本剤の用法・用量を下記のとおり設定することが適切と判断した。

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg)を 12 週間経口投与する。

<sup>&</sup>lt;sup>104)</sup> NS3/4A 領域の耐性変異は、V36A/G/M/L/M、F43S、T54A/C/G/S、V55A/I、Q80K/R/L、S122R、R155C/G/K/M/T/Q/S、A156F/G/N/T/V/S、D168A/E/F/G/H/I/N/K/L/P/V/T/Y、I/V170A/T/L 及び M175L と定義された。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

SOF については、C 型慢性肝炎患者(genotype 1)を対象とした暴露 - 応答解析の成績、及び PegIFN/RBV 併用下における SOF の用量設定試験 (P7977-0422 及び P7977-0221 試験) 成績から、400mg を選択した 810。

選択された LDV 90mg と SOF 400mg を配合錠とすることに関して、LDV と SOF を併用投与した際の薬物相互作用を検討する第 I 相試験 (GS-US-334-0111 試験)の結果、SOFの暴露量は増大したものの、この暴露量の上昇は既に実施された臨床試験で安全性が確認されていた範囲内であったことから、安全性に問題はないと判断し(「(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)外国人を対象とした第 I 相試験、③ LDV と SOF の相互作用」の項参照)、本剤中の含有量を LDV 90mg 及び SOF 400mg とすることとした。なお、海外第 I 相試験(GS-US-334-0111 試験)において薬物動態の民族差を健康成人で検討した結果、日本人と白人では、本剤投与時のLDV 及び SOF の薬物動態に明らかな差異は認められなかった(「(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)日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験」の項参照)。

投与期間については、国内試験の計画時点までに得られていた海外第 II 相試験 (GS-US-337-0118 試験) <sup>107)</sup> 成績より、本剤 1 日 1 回、12 週間投与時の投与終了 4 週後までウイルス陰性化が持続した患者割合は、未治療患者 100% (19/19 例)、既治療患者 94.7% (18/19 例) であり、本剤 12 週間投与により、治療歴の有無に関わらず有効性が期待できると考えた。これらの試験成績を踏まえ、国内試験において、本剤 (LDV 90mg 及び SOF 400mg) を 1 日 1 回、12 週間投与した結果、高い SVR12 率が示

<sup>105)</sup> vedroprevir (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤)、tegobuvir (非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤)及び RBV と併用することとされた。

<sup>106)</sup> 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。

 $<sup>^{107)}</sup>$  未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)を対象に本剤又は本剤/RBV 併用を 8 週又は 12 週間投与したときの 安全性、忍容性及び抗ウイルス効果の検討を目的とされた(CTD5.3.5.1.5)。

され、安全性についても特段問題は認められなかった。

なお、本剤と RBV との併用について、国内試験における本剤群及び本剤/RBV 群の SVR12 率に関 する部分集団解析結果は表 36 のとおりであり、いずれの部分集団においても、本剤/RBV 群の SVR12 率は本剤群と比較して同程度であった。

表 36 SVR12 率に関する部分集団解析結果(国内第III相試験) 既治療 本剤/RBV 群 背景因子 本剤群 本剤群 本剤/RBV 群 (78例) (81例) (79 例) (80例) 全体 80/80 (100) 78/78 (100) 78/81 (96.3) 79/79 (100) 65 歳未満 56/56 (100) 52/54 (96.3) 44/44 (100) 57/57 (100) 年齢 65 歳以上 22/22 (100) 23/23 (100) 26/27 (96.3) 35/35 (100) 男性 31/31 (100) 32/33 (97.0) 29/29 (100) 33/33 (100) 性別 女性 47/47 (100) 46/48 (95.8) 50/50 (100) 47/47 (100) 68/70 (97.1) 52/52 (100) 59/59 (100) なし 65/65 (100) 肝硬変 あり 13/13 (100) 10/11 (90.9) 27/27 (100) 21/21 (100) 69/71 (97.2) IFN 適格 74/74 (100) IFN 適格性 IFN 不適格 4/4 (100) 9/10 (90.0) 無効a 25/25 (100) 26/26 (100) 前治療に対す 再燃/ブレークスルー<sup>b</sup> 39/39 (100) 39/39 (100) る反応性 IFN 不耐容 c) 15/15 (100) 15/15 (100) 800,000 IU/ml 未満 6/6 (100) 8/8 (100) 9/9 (100) 13/13 (100) HCV RNA 量 70/70 (100) 67/67 (100) 800,000 IU/ml 以上 72/72 (100) 70/73 (95.9) 50/50 (100) 44/45 (97.8) 31/31 (100) CC 29/29 (100) IL28B Non CC 28/28 (100) 34/36 (94.4) 48/48 (100) 51/51 (100)

例数(%)、一:該当なし

- 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 IFN 投与が中止された。

国内試験における安全性の概要は表 37 のとおりであり、RBV 併用群では非併用群と比べ、全有害 事象並びに RBV の用量調節又は休薬に至った有害事象の発現割合が高かったことから、安全性及び 忍容性の観点から、本剤単独投与が望ましいと考えた。

国内第Ⅲ相試験 本剤群 本剤/RBV 群 157 例 161 例 全有害事象 104 (66.2) 123 (76.4) Grade 3 以上の有害事象 3 (1.9) 2 (1.2) 重篤な有害事象 2 (1.3) 2 (1.2) 死亡に至った有害事象 0 1 (0.6) 本剤の休薬に至った有害事象 1 (0.6) 1 (0.6) 本剤の投与中止に至った有害事象 0 2 (1.2) 治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象 (0.6)20 (12.4)

表 37 安全性の概要(国内第Ⅲ相試験)

例数 (%)

治験薬の投与中止に至った有害事象

以上より、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)の治療における本剤の申請用法・ 用量として、LDV 90mg 及び SOF 400mg を 1 日 1 回 12 週間投与することと設定した。

3 (1.9)

0

機構は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤の用法・用量につい て、本剤単独投与で1日1回12週間投与と設定することは、可能と判断した。

### (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 1)に対する本剤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 <sup>74)</sup> では、C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 適格で未治療の高ウイルス量患者及び IFN 適格の前治療再燃患者は、SMV 又はバニプレビルと PegIFN/RBV との 3 剤併用レジメン、IFN 適格の前治療無効患者は、SMV 又はバニプレビルと PegIFN/RBV との 3 剤併用レジメン、若しくは DCV/ASV 併用レジメン、IFN 適格の前治療無効患者並びに IFN 不適格の未治療及び不耐容患者では、DCV/ASV 併用レジメンが推奨されている<sup>108)</sup>。一方、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメンの既治療患者は、現時点で推奨されている治療法はない。また、代償性肝硬変患者に対しては、前治療歴及び IFN 適格性に応じて、PegIFN/RBV 併用レジメン又は DCV/ASV 併用レジメンが推奨されている。

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメンは、IFN 及び RBV の副作用や忍容性が問題となることがある。DCV/ASV 併用は、IFN 及び RBV を含まないレジメンであり、SVR24 率は 84.7%(188/222 例) $^{109}$  と高いが、genotype 1a 患者及び投与開始前に NS5A 領域の耐性変異を有する患者における SVR24 率は低く $^{110}$ 、肝機能障害等の有害事象が報告されている。

本剤は、IFN 及び RBV を含まない 12 週間の治療法であり、投与開始前における患者因子及びウイルス因子を問わず、C型慢性肝炎及び C型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して、高い有効性が示され、安全性は許容可能であった(「(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)。

以上より、本剤は、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する第一選択薬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。

国内外試験では実薬が対照として設定されていないことから、既存治療法との厳密な比較は困難であるものの、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する本剤の一定の有効性は期待できると判断した(「(2)有効性について」の項参照)。また、忍容性においても特段の問題は認められていない。これらの結果から、本剤はC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対する新たな治療選択肢の一つとなり得るものと考える。

### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤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>

- 動査目的: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、評価
- 調査例数: 3,000 例(C型代償性肝硬変患者 1,000 例を含む)

【設定根拠】発現割合 0.1%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、3,000 例を設定した。また、申請者の調査結果、文献等の情報に基づくと、本使用成績調査に登録される患者全体のうち、約 30%が C 型代償性肝硬変患者であると予想されることから、全症例数 3,000 例のうち約 1,000 例を目標に C 型代償性肝硬変患者の登録を行う。

<sup>&</sup>lt;sup>108)</sup> IFN 適格性及び発癌リスクの程度に応じて治療待機も推奨されている患者集団が存在する。

<sup>&</sup>lt;sup>109)</sup> Kumada H et al, *Hepatology*, 59: 2083-2091, 2014

<sup>110)</sup> IFN 不適格の未治療/不耐容患者及び前治療無効の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対し、DCV/ASV 併 用レジメンの有効性及び安全性を検討した国内臨床試験において、NS5A 領域の Y93H 及び L31M/V に変異がある患者における SVR24 率は、それぞれ 43.3% (13/30 例) 及び 25.0% (2/8 例) であった (ダクルインザ錠 60mg 添付文書 第 2 版)。

- 観察期間:安全性に関する観察期間は、本剤投与開始から投与終了(又は投与中止)後4週間までとし、有効性に関する観察期間は、本剤投与開始後36週間(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(2年間の症例登録期間を含む)

また、LDV 及び SOF に対する耐性変異に関する情報は、自発報告、文献・学会報告等から継続して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、IFN 治療に不耐容の患者における安全性及び有効性について
- 高齢患者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 心毒性に関連する事象の発現状況について
- NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者に対して本剤が投与された際の耐性変異、有効性等について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### (8) その他

申請者より、国内試験(GS-US-337-0113 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<sup>111)</sup>。未報告であった安全性情報については、本事案発覚後、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ている。

機構は、本剤の安全性について、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、「(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いと判断した。

なお、本邦での医薬品開発に当たって、本剤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る。現時点で申請者の改善策<sup>81)</sup> 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に速やかに取り組む必要があると考える。

### 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

現在、調査中であり、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、本剤の C型慢性肝炎及び C型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対する有効性

<sup>111)</sup> 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は、「ソバルディ錠 400mg」の審査報告書を参照(ソバルディ錠 400mg 及びコペガス錠 200mg 審査報告書 平成 27 年 2 月 23 日)。

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 IFN 治療に不耐容の患者における安全性及び有効性について
- 高齢患者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 心毒性に関連する事象の発現状況について
- NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者に対して本剤が投与された際 の耐性変異、有効性等について

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告(2)

平成 27 年 5 月 14 日

#### I. 申請品目

[販売名] ハーボニー配合錠

[一般名] レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル

[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

「申請年月日」 平成 26 年 9 月 24 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) 安全性について

安全性に関する機構の判断は(「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」の項参照)、専門委員から支持された。また、ハーボニー配合錠(以下、「本剤」)とアミオダロンとの併用に関する注意喚起の内容について、以下の意見が出された。

- 本剤とアミオダロンとの併用について、海外では死亡例が報告されていることから、市販後の安全性確認をより慎重に行うに当たり、禁忌や警告としての記載も含め、添付文書において適切に注意喚起することが適切であると考える。
- アミオダロンの消失半減期は極めて長いことから、消失半減期の具体的な期間を記載して注意 喚起することがより適切であると考える。

機構は、専門委員の意見に加え、米国及び欧州において、アミオダロンの併用に関しては推奨されない旨及び併用せざるを得ない場合は、心電図モニタリングを実施すべき旨が注意喚起されていること、アミオダロンが、他の抗不整脈薬が無効、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用される位置付けの薬剤であること、またアミオダロンは心伝導系に影響を及ぼすことが知られているのに対して、ソホスブビル及びレジパスビルでは心伝導系に対する直接的な影響は認められていないこと等を踏まえ、本剤とアミオダロンとの併用については、本剤の添付文書の重要な基本的注意の項に以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ◆ 本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。
- 本剤とアミオダロンを併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の 重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明し、不整脈の徴候又は症状が認められ た場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。

- 併用投与開始から少なくとも 3 日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。
- アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19~53 日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。

また、これらの情報に加えて、海外でこれまでに報告されている徐脈等の不整脈の発現状況の詳細及び本剤とアミオダロンとの併用時における患者又はその家族に対する注意喚起の内容について、医療関係者用及び患者用の情報提供用資材で適切に情報提供するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

# (2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

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」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 IFN 治療に不耐容の患者における 安全性及び有効性について
- 高齢患者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 心毒性に関連する事象の発現状況について
- NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者に対して本剤が投与された際の耐性変異の発現状況、有効性等について

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、本剤の投与により HCV RNA 持続陰性化が得られなかった患者については、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に求めたところ、申請者は了解した。

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 38 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 39 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、使用成績調査計画の骨子 (案) は表 40 のとおり提出された。

#### 表 38 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 |
| ・アミオダロンとの併用              | ・重度腎機能障害患者又は透析を必要<br>とする腎不全の患者への投与 | 該当なし    |
|                          | こりの自作主の応行・の以子                      |         |
| 有効性に関する検討事項              |                                    |         |
| ・使用実態下における有効性            |                                    |         |
| <ul> <li>薬剤耐性</li> </ul> |                                    |         |

#### 表 39 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      | ・市販直後調査                          |
| • 使用成績調査      | ・アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資材の作成と情報提供 |
|               | ・アミオダロンとの併用に関する患者向け資材の作成と情報提供    |

### 表 40 使用成績調査計画の骨子(案)

| 目的         | 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      | 3,000 例 (C型代償性肝硬変患者 1,000 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、高齢者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性、アミオダロンとの併用時も含めた心毒性に関連する事象の発現状況、NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者に対して本剤が投与された際の耐性変異の発現状況及び有効性等 |

### 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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。申請者から承認申請された「ソバルディ錠 400mg」の国内治験において、医薬品 GCP に対する不遵守事項が認められたため、同様の体制で同時期に実施されていた当該資料 (5.3.5.1.1) に係る治験について調査に先立ち自己点検するよう申請者に求めたところ、「ソバルディ錠 400mg」の国内治験と同様に一部の実施医療機関を担当していたモニターによる医薬品 GCP 不遵守事項として、治験薬概要書(改訂版)及び安全性情報の一部の治験責任医師及び実施医療機関の長への提供遅延並びにモニタリング報告書への虚偽記載が認められた。この取扱いにつき確認を求めたところ、申請者は当該実施医療機関で収集された全症例のデータを削除する旨を回答した。

調査の結果、全般的には治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、上記実施医療機関で収集された全症例のデータが申請者によって自主的に削除された後の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。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)に改善すべき事項として各々通知した。

〈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(採血時刻及び採血前の最終服薬日時等の不整合、有害事象の因果関係判定の不整合)
- 一部の被験者において、説明文書に記載のない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、同項に掲げる事項のうち治験薬概要書から予測できないものを治験責任医師及び実施医療機関の長に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、本剤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。

- 治験期間中に外国臨床試験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、担当モニターの失念により一部の実施医療機関の長に直ちに通知されていない
- 原資料と症例報告書の不整合(採血時刻及び採血前の最終服薬日時等の不整合、有害事象の因果関係判定の不整合)に関し、モニタリングで把握していない

## 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・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は8年とし、原体レジパスビルアセトン付加物及び製剤は毒薬、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] セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における ウイルス血症の改善

[用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠(レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg)を12週間経口投与する。

[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。