

審査報告書

平成 29 年 2 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400 mg
② レベトールカプセル 200 mg
③ コペガス錠 200 mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
②・③ リバビリル
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
③ 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 28 年 8 月 31 日
② 平成 28 年 9 月 27 日
③ 平成 28 年 11 月 18 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にソホスブビル 400 mg を含有する製剤
② 1 カプセル中にリバビリル 200 mg を含有するカプセル剤
③ 1 錠中にリバビリル 200 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] ① 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
③ 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特 記 事 項] 迅速審査 (平成 28 年 9 月 30 日付け薬生審査発 0930 第 5 号、平成 28 年 11 月 22 日付け薬生審査発 1122 第 1 号)
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、ソバルディ錠 400 mg 及びレベトールカプセル 200 mg 併用レジメン並びにソバルディ錠 400 mg 及びコペガス錠 200 mg 併用レジメンの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 3~6) に対する有効性は期待でき、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ① ソバルディ錠 400 mg (下線部追加・変更)

1. 次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者

(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者

② レベトールカプセル 200 mg (下線部追加・変更)

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスビルとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者

(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

③ コペガス錠 200 mg (下線部追加・変更)

1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスビルとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者

(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者

[用法及び用量] ① ソバルディ錠 400 mg (下線部追加)

1. セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の場合 : リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。
2. セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない場合 : リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

[承認条件] ① ソバルディ錠 400 mg

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29年1月6日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ① ソバルディ錠 400 mg
② レベトールカプセル 200 mg
③ コペガス錠 200 mg
- [一般名] ① ソホスブビル
②・③ リバビリン
- [申請者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
③ 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成28年8月31日
② 平成28年9月27日
③ 平成28年11月18日
- [剤形・含量] ① 1錠中にソホスブビル 400 mg を含有する製剤
② 1カプセル中にリバビリン 200 mg を含有するカプセル剤
③ 1錠中にリバビリン 200 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] ① ソバルディ錠 400 mg (下線部変更)
セログループ1 (ジェノタイプ1) を除く、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- ② レベトールカプセル 200 mg (下線部変更)
1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
 2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 1 (ジェノタイプ 1) を除く 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
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

③ コペガス錠 200 mg (下線部変更)

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

[申請時の用法及び用量] ① ソバルディ錠 400 mg (下線部追加)

1. セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。
2. セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 及びセログループ 2 (ジェノタイプ 2) に該当しない、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：リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

② レベトールカプセル 200 mg (変更なし)

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、インターフェロンベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

③ コペガス錠 200 mg（変更なし）

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

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

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

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略11	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
8. 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.....	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	29

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
Amio	Amiodarone	アミオダロン
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio index	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値と血小板数の比率
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time of administration up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DAA	Direct acting anti-virals	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ETR	Etravirine	エトラビルン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
LDV	Ledipasvir	レジパスビル
MVC	Maraviroc	マラビロク
PegIFN	Peginterferon	ペグインターフェロン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1日1回投与
RAL	Raltegravir	ラルテグラビル
RBV	Ribavirine	リバビルン
RTV	Ritonavir	リトナビル
SMV	Simeprevir	シメプレビル
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SOF/RBV 併用レジメン		ソホスブビル及びリバビルン併用レジメン
SVR	Sustained virologic response	HCV RNA 持続陰性化

SVR12	Sustained virologic response of week 12	投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化
SVR24	Sustained virologic response of week 24	投与終了後 24 週時点の HCV RNA 持続陰性化
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TVR	Telaprevir	テラプレビル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ソバルディ錠 400 mg の有効成分であるソホスブビル (SOF) は、活性体であるウリジン三リン酸体に代謝された後に、C 型肝炎ウイルス (HCV) の複製に関わる NS5B を阻害することにより、HCV の増殖を抑制する核酸誘導体である。また、レボトルカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の有効成分であるリバビリン (RBV) は、DNA 及び RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を示す核酸誘導体である。本邦での SOF 製剤/RBV 製剤の併用レジメンは、「セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果とし、12 週間の投与期間にて 2015 年 3 月に承認されている。

本邦における HCV 感染患者は 150 万～200 万人と推定されているが (C 型肝炎治療ガイドライン 第 5.2 版、日本肝臓学会 肝炎治療ガイドライン作成委員会編; 2016) 、このうち HCV genotype 3 感染患者は約 2,800 人、HCV genotype 4、5 又は 6 感染患者は極めて少数と推定されている (J Gastroenterol 1996; 31: 801-5、Hepatol Res 2009; 39: 657-63 等) 。

2016 年 8 月に開催された厚生労働省の第 28 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、SOF/RBV 併用レジメンは、「genotype 3 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」に対して医療上の必要性が高いと評価された。厚生労働省は、当該評価結果を踏まえて、SOF 製剤及び RBV 製剤の製造販売業者に対して、当該併用レジメンの開発要請を行った (「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」 (平成 28 年 8 月 30 日付け医政研発 0830 第 1 号、薬食審査発 0830 号 第 2 号)) 。

今般、開発要請を受けた各製造販売業者より、海外臨床試験成績及び国内臨床研究等に基づき、ソバルディ錠 400 mg、レボトルカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、genotype 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンは、2016 年 12 月時点において、欧米を含む 69 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、いずれの申請者からも新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、ソバルディ錠 400 mg の申請者から効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

変異株に対する SOF の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.1¹⁾)

SOF の抗ウイルス活性に及ぼす HCV NS5B 領域の遺伝子変異の影響を評価することを目的とし、過去に実施された SOF の臨床試験又は *in vitro* 耐性選択試験で報告された NS5B 領域の変異 (ソバルディ錠 400 mg 添付文書 第 6 版) を導入した各 HCV genotype (1a、1b、2a、2b²⁾、3a、4a、5a²⁾、6a²⁾) の HCV レプリコン細胞を用い、SOF の感受性変化が検討された。S282T 変異を導入した全ての HCV genotype レ

¹⁾ 以後、特段の記載のない限り、CTD 番号はソバルディ錠 400 mg の申請者から提出された資料。

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

プリコンに対する SOF の EC₅₀ 値は、野生株と比較して、2.4～18.1 倍高値であり、SOF の感受性の低下が認められた。一方、S282T 以外の NS5B 領域の変異 (L159F、V321A 等、154 種) を導入したレプリコンに対する SOF の EC₅₀ 値は、野生株の 2.5 倍未満であった。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4)

海外において、ソバルディ錠 400 mg の製造販売後、アミオダロン (Amio) と SOF 及び他の DAA³⁾ との併用時に症候性徐脈の発現例が報告されたことから、アミオダロン、SOF 及び他の DAA との併用時の心伝導系への影響等を目的として、新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、実施された安全性薬理試験成績が新たに提出された (表 1)。

表 1 安全性薬理試験成績の概略

試験系	評価項目・方法等	濃度 (µmol/L)	投与経路	特記所見
モルモット単離心臓 (各濃度 4 標本以上)	心房-ヒス束間隔 (A-H 間隔)	Amio : 2 µmol/L DCV : 3 µmol/L SMV : 1 µmol/L SOF : 1 µmol/L GS-331007 : 3 µmol/L	<i>ex vivo</i>	A-H 間隔のベースラインからの変化量 Amio : 13.8 ms Amio+DCV : 35.7 ms Amio+SMV : 24.7 ms Amio+SOF : 19.5 ms Amio+SOF+DCV : 47.0 ms (5 回中 2 回、房室ブロック発現) Amio+SOF+SMV : 26.8 ms Amio+GS-331007+DCV : 21.3 ms
ヒト L 型カルシウムチャンネル発現 CHO 細胞 (各濃度 3 標本以上)	hCav1.2 カルシウム電流	Amio : 0.07 µmol/L SOF : 1、10、30、100 µmol/L LDV : 0.3、1 µmol/L DCV : 1、3 µmol/L SMV : 0.3、1 µmol/L GS-331007 : 30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	Amio : 23%阻害 Amio+SOF (1、10、30、100 µmol/L) : それぞれ 39.5、67.4、42.2、81.8%阻害 Amio+LDV (0.3、1 µmol/L) : それぞれ 41.9、58.9%阻害 Amio + SOF (1 µmol/L) + LDV (0.3 µmol/L) : 44.1%阻害 Amio + SOF (1 µmol/L) + DCV (3 µmol/L) : 43.2%阻害 Amio と DCV、SMV 又は GS-331007 との併用時は、Amio の阻害作用に影響なし。
ヒト T 型カルシウムチャンネル発現 HEK-293 細胞 (各濃度 3 標本以上)	hCav3.2 カルシウム電流	Amio : 0.3 µmol/L DCV : 1、3 µmol/L SMV : 0.1、0.3 µmol/L SOF : 30、100 µmol/L LDV : 0.3、1 µmol/L GS-331007 : 30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	Amio (0.3 µmol/L) : 25.3%阻害 Amio (0.3 µmol/L) と DCV、SMV、SOF、LDV 又は GS-331007 との併用時は、Amio の阻害作用に影響なし
ヒト過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャンネル発現 HEK-293 細胞 (各濃度 3 標本以上)	hHCN4 カリウム電流	Amio : 0.3 µmol/L DCV : 1、3 µmol/L SMV : 0.3、1 µmol/L SOF : 1、10 µmol/L LDV : 0.3、1 µmol/L GS-331007 : 3、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	Amio (0.3 µmol/L) 単独添加時及び Amio (0.3 µmol/L) と各種 DAA の 2 成分添加時ともに影響なし

hCav1.2; ヒト L 型カルシウムチャンネル 1.2、hCav3.2; ヒト T 型カルシウムチャンネル 3.2、hHCN4; ヒト過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャンネル 4、Amio; アミオダロン、DCV; ダクラタスビル、SMV; シメプレビル、LDV; レジバスピル、GS-331007; SOF の主要血漿中代謝物

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、アミオダロンと SOF 又は他の各種 DAA との併用時の心伝導系への影響について、以下のように説明している。

³⁾ HCV のウイルス粒子に取り込まれない非構造領域である NS3/4A、NS5A、NS5B 領域を標的とする抗ウイルス薬。リバビリンは含まれない。

房室結節伝導の指標である心房-ヒス束（A-H）間隔（時間）に対する影響について、モルモット単離心臓を用いた *ex vivo* 試験⁴⁾ により検討した。その結果、アミオダロン単独添加時と比較して、アミオダロンとダクラタスビル、シメプレビル又は SOF との 2 成分添加では、A-H 間隔（時間）の延長が認められた。さらに、アミオダロン、SOF 及びダクラタスビルの 3 成分添加により、A-H 間隔（時間）の更なる延長が認められた。

A-H 間隔（時間）延長の機序を明らかにするために、3 種のイオンチャネルに対するアミオダロン及び各種 DAA の影響をパッチクランプ法により検討した。ヒト T 型カルシウムチャネル 3.2（hCav3.2）又はヒト過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル 4（hHCN4）は、アミオダロンと各種 DAA との 2 成分添加では、アミオダロン単独添加時と比較して、電流に変化は認められず、hCav3.2 及び hHCN4 は、A-H 間隔（時間）の延長に関与していないことが示唆された。ヒト L 型カルシウムチャネル（hCav1.2）では、アミオダロン単独添加時と比較して、アミオダロン及び SOF 又はレジパスビルとの 2 成分添加により hCav1.2 カルシウム電流に対する阻害作用が増強したが、アミオダロン及びその他の DAA の併用では影響は認められず、モルモット心臓を用いた *ex vivo* 試験と一致した成績は得られなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SOF 及び RBV の抗ウイルス活性について

各申請者は、SOF の抗ウイルス活性及び SOF と RBV の併用効果について、以下のように説明している。

in vitro において、HCV genotype 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a、6a のレプリコンに対する SOF の EC₅₀ は、14～110 nmol/L であり [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書（平成 27 年 2 月 23 日付け）]、いずれの HCV genotype に対しても SOF の抗ウイルス活性は期待できる。

また、HCV genotype 1～6 の野性型レプリコン細胞を用いて、SOF 又は RBV の抗ウイルス活性について検討した結果、RBV の HCV genotype 3～6 レプリコンに対する EC₅₀ 値は 1.5～7.1 μmol/L であり、HCV genotype 1 及び 2 と顕著な差異は認められなかった（表 2）。

表 2 野性型 HCV レプリコン細胞に対する SOF 又は RBV の抗ウイルス活性

HCV genotype (野性型)	EC ₅₀ (nmol/L)	EC ₅₀ (μmol/L)
	SOF	RBV
1a	30.2	26.1
1b	21.5	6.6
2a	146.8	8.3
2b	13.3	2.6
3a	33.9	6.7
4a	35.8	6.2
5a	21.9	1.5
6a	45.5	7.1

平均値

また、HCV genotype 1a レプリコン細胞を用いた検討では、SOF と RBV の併用により弱い相乗作用が認められている [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書（平成 27 年 2 月 23 日付け）]。

以上より、HCV genotype 3～6 に対する SOF 及び RBV の抗ウイルス活性は期待できると考えた。

機構は、HCV レプリコン細胞を用いた試験結果から、HCV genotype 3～6 に対する SOF 及び RBV の抗ウイルス活性は期待できると考える。なお、HCV genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメンの有効性について、7.R.2、7.R.4 項で評価する。

⁴⁾ 各試験で用いた被験物質濃度は、臨床用量における各被験物質の推定最高血漿中濃度に基づき設定された。

3.R.2 SOF に対する耐性について

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、各 HCV genotype の SOF に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

HCV genotype 1~6 のレプリコン細胞を用いた SOF の *in vitro* 耐性選択試験において、全ての HCV genotype レプリコン細胞株で NS5B 領域の S282T 変異が認められた。また、S282T 変異を導入した全ての HCV genotype のレプリコンで、SOF への感受性が低下し、野性型と比較して EC₅₀ は 2.4~18.1 倍に上昇した（ソバルディ錠 400 mg 添付文書 第 5 版）。これらの知見より、全ての HCV genotype において、S282T 変異が SOF の耐性関連変異と考えられた。ただし、S282T 変異の発現は極めて稀であり、SOF 投与開始前に当該変異が検出されたとのデータは報告されていない（*Clin Infect Dis* 2014; 59: 1666-74）。

S282T 変異以外では、L159F 変異及び V321A 変異は、SOF を含むレジメンで SVR が得られなかった患者のうち約 15% 及び約 5% で認められており、genotype 1~3 の患者におけるこれらの変異の発現割合は同程度であった（*J Infect Dis* 2016; 213: 1666-74）。L159F 変異は、genotype 1b の HCV 感染患者の約 10% で SOF 投与開始前に検出されたが、他の genotype では稀な変異である。Genotype 1b の患者で、投与開始前に L159F 変異が検出された場合にも、SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の SVR12 率に対する影響は認められなかった。V321A 変異が検出された患者は、いずれの genotype においても稀であり、SOF 投与前に検出されることはほとんど認められなかった。全ての genotype において、SOF を含むレジメンが適切に投与された患者において、ベースライン時の NS5B の変異と SOF/RBV 併用レジメンによる治療不成功との関連は認められなかった。

したがって、HCV genotype 1~6 の SOF に対する耐性発現について、全ての genotype で耐性は生じにくいと考える。

機構は、以下のように考える。

SOF の臨床試験又は *in vitro* 耐性選択試験で報告された NS5B 領域に変異を導入した HCV レプリコン細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、NS5B 領域の S282T 変異は、全ての genotype において、SOF の感受性の低下に寄与することを確認した（3.1 項）。耐性変異の発現の有無は、SOF/RBV 併用レジメンの有効性に関する重要な情報であり、SOF に対する耐性に関する情報は製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。なお、臨床試験における耐性変異の発現状況と SOF/RBV 併用レジメンとの有効性との関連は、7.R.2.2 項において評価する。

3.R.3 心毒性について

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、アミオダロンと SOF との併用時の心伝導系のリスクについて、以下のように説明している。

アミオダロンと SOF 及び他の DAA との併用により、症候性徐脈を発現した患者が海外で報告された。この臨床症状の発現機序の解明を目的として、非臨床試験を実施したものの、詳細の解明には至らなかった（3.2、4.1、5.1 参照）。また、ソバルディ錠 400 mg の製造販売後を含む安全性情報では、他の DAA 非併用下において、アミオダロン、SOF 及び RBV の併用投与と心伝導系有害事象との関連を示唆するエビデンスは確認されていない。本邦においては、ソバルディ錠 400 mg は RBV との併用投与のみ承認されており、ソバルディ錠 400 mg と他の DAA が併用されることはないと考ええる。以上より、現時点で

はソバルディ錠 400 mg の添付文書において、アミオダロンと SOF との併用による徐脈のリスクを新たに注意喚起する必要はないと考える。

機構は以下のように考える。

ソバルディ錠 400 mg とアミオダロンとの併用による徐脈のリスクに関する新たな注意喚起の必要性について、ソバルディ錠 400 mg の申請者の説明は理解可能である。ただし、心伝導系有害事象の発現状況は、引き続き情報収集することが重要である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、ソバルディ錠 400 mg の申請者から非臨床薬物動態試験の成績が新たに提出された。

4.1 アミオダロンとの薬物相互作用

4.1.1 血漿タンパク結合を介した薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6.3)

アミオダロン及びその活性代謝物 *N*-desethylamiodarone 各 10 µmol/L の血漿タンパク結合に及ぼす SOF 10 µmol/L の影響について、ヒト血漿を用いて検討された。その結果、SOF はアミオダロン及び *N*-desethylamiodarone の血漿タンパク結合に対する影響は認められなかった。

4.1.2 組織結合を介した薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6.4)

アミオダロン及び *N*-desethylamiodarone 各 20 µmol/L の心房組織への結合に及ぼす SOF 10 µmol/L の影響について、ヒト心房組織ホモジネートを用いて検討された。その結果、SOF はアミオダロン及び *N*-desethylamiodarone のヒト心房組織への結合に対する影響は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に関して、薬物動態の観点から特段の懸念はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、ソバルディ錠 400 mg の申請者から SOF の心毒性を検討する目的で新たに実施されたラット反復投与毒性試験の成績が新たに提出された。

5.1 ラット 7 日間経口投与試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2.1)

ラット (各群雌雄各 15 例) に SOF 0 (溶媒⁵⁾)、500 及び 1000 mg/kg が 1 日 2 回 7 日間経口投与された (4 週間休薬による回復性評価及び心臓組織における SOF の主要血漿中代謝物 GS-331007 濃度測定を含む)。全ての群で死亡例は認められず、また心臓における病理組織学的検査でも異常所見は認められなかった。500 mg/kg 以上の用量群では軟便等の発現頻度が増加する傾向が認められたが、体重増加量や全身状態への影響は認められず、毒性学的意義の低い所見であるとソバルディ錠 400 mg の申請者は説明している。休薬群 (雌雄各 5 例) を含め、他の検査項目にも異常は認められなかった。以上より、無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

⁵⁾ 95%ポリエチレングリコール 400 及び 5%ポリソルベート 80

なお、心臓組織からは GS-331007 が検出されたが、ラットに対する 2000 mg/kg/日投与時の GS-331007 の血漿中曝露量 (C_{max} : 雄 11.0 $\mu\text{g/mL}$ 及び雌 12.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} : 雄 193 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 223 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒトに対する臨床用量 (SOF400mg/日) 投与時の血漿中曝露量⁶⁾ (C_{max} : 0.582 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{tau} : 7.12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の C_{max} : 19~22 倍及び AUC : 27~31 倍であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に関して、SOF の臨床使用に際して毒性学的観点から特段の懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、生物薬剤学に関する新たな試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中の SOF 及びその主要血漿中代謝物 GS-331007 の濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限 SOF : 5 ng/mL、GS-331007 : 10 ng/mL] が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、ソバルディ錠 400 mg の申請者から C 型慢性肝炎又は代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験の成績が新たに提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績は非臨床薬物動態の項に記載した (4.1 参照)。なお、以下の記載においては、投与量は有効成分としての投与量として示し、PK パラメータは平均値として示す。

海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : GS-US-334-0123 試験<2012 年 7 月~2014 年 2 月>)

HIV に重複感染している C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1~3) を対象に、RBV [販売名 : RIBASPHERE Tablets (注 : REBETOL Capsules 200 mg を先発医薬品として開発された後発医薬品<国内未承認>)] 併用下で SOF 400 mg を 12 又は 24 週間、1 日 1 回経口投与したときの SOF 及び GS-331007 の血漿中濃度データ (221 例、2,172 測定点) を用いて、過去に実施された SOF の海外臨床試験成績から構築された PPK モデル [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)] により、SOF 及び GS-331007 の定常状態における PK パラメータが推定された。 C_{max} 及び AUC_{tau} の推定値は、SOF ではそれぞれ 480 ng/mL 及び 1,011 ng·h/mL、GS-331007 ではそれぞれ 1,015 ng/mL 及び 8,053 ng·h/mL であった。なお、SOF 及び GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{tau} の推定値は、HCV genotype、抗 HIV 薬併用の有無及び併用された抗 HIV 薬の種類⁷⁾ にかかわらず同程度であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

⁶⁾ SOF の海外臨床試験から構築された PPK モデル [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)] を用いて推定された、SOF400 mg 投与後の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1~6) における曝露量。

⁷⁾ エファビレンツ/FTC/TDF、リルピビリン/FTC/TDF、ラルテクラビル/FTC/TDF、ダルナビル/RTV/FTC/TDF、アタザナビル/RTV/FTC/TDF、その他の抗 HIV 薬

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

新効能医薬品又は新用量医薬品としての本申請に際し、ソバルディ錠 400 mg の申請者から有効性及び安全性に関する資料として、海外臨床試験及び国内臨床研究の成績が提出された。また、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の各申請者からも同一の資料が提出された。各申請者から提出された臨床試験及び臨床研究の概要は、表 3 のとおりである。

表 3 SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象	例数	用法・用量
海外臨床試験 (評価資料)			
GS-US-334-0133 (Ⅲ)	genotype 2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者	419	SOF 400 mg QD 及び RBV 併用又はプラセボ QD を 12 又は 24 週間 ^{a)} 投与
GS-US-334-0153 (Ⅲ)	genotype 2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者	592	SOF 400 mg QD 及び RBV を 16 若しくは 24 週間併用投与、 又は、 SOF 400 mg QD、RBV 及び PegIFN 180 µg/週を 12 週間併用投与
GS-US-334-0123 (Ⅲ)	genotype 1、2 又は 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (HIV 重複感染)	223	SOF 400 mg QD 及び RBV を 12 又は 24 週間併用投与
GS-US-334-0124 (Ⅲ)	genotype 1、2、3 又は 4 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (HIV 重複感染)	274	SOF 400 mg QD 及び RBV を 12 又は 24 週間併用投与
国内臨床研究 (参考資料)			
—	genotype 3 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (HIV 重複感染)	4	SOF 400 mg QD 及び RBV を 24 週間併用投与

a) 他の臨床試験成績 (GS-US-334-0108 試験) に基づき、治験期間中に genotype 3 の被験者に対する SOF 400 mg QD 及び RBV の投与期間が 12 週間から 24 週間に変更された。

7.1 海外臨床試験

7.1.1 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : GS-US-334-0133 試験<2012 年 9 月~2014 年 1 月>)

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁸⁾ 患者 (いずれも genotype 2 又は 3) (目標例数 400 例 : SOF/RBV 群 320 例及びプラセボ群 80 例) を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験⁹⁾ がフランス、ドイツ、イタリア、英国等の 10 カ国、計 77 施設で実施された。

試験計画当初、SOF/RBV 群及びプラセボ群 (割付比 4:1) の投与期間は 12 週間と設定された。また、試験実施中に得られた海外臨床試験 (GS-US-334-0108 試験) の成績を踏まえ、genotype 3 の患者における SOF/RBV 群の投与期間は 24 週間に変更された¹⁰⁾。

変更後の用法・用量は、SOF/RBV 群は、SOF 400 mg QD 及び RBV [販売名 : RIBASPHERE Tablets (注 : REBETOL Capsules 200 mg を先発医薬品として開発された後発医薬品<国内未承認>)] [体重別に規定された用量 (体重 75 kg 以下 : 1000 mg/日、体重 75 kg 超 : 1200 mg/日) を 1 日 2 回に分割投与] を、12 週間 (genotype 2 又は 3) 又は 24 週間併用投与 (genotype 3)、プラセボ群では、SOF プラセボ QD 及び RBV プラセボを 12 週間併用投与することと設定された。

⁸⁾ ①肝生検病理所見、②フィブロスキャン (12.5 kPa 超) 又は③フィブロテストスコア>0.75 かつ APRI スコア>2 により診断。

⁹⁾ IFN 治療歴の有無及び肝硬変の有無を割付因子として無作為化された。

¹⁰⁾ 本試験の治験薬投与期間中に、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-334-0108 試験) において genotype 3 の患者の SVR12 率は、SOF/RBV の 12 週間併用レジメンで 30% (19/64 例)、16 週間併用レジメンで 62% (39/63 例) との成績が得られ、genotype 3 の患者においては 12 週間以上投与することで、ベネフィットが得られることが示唆された。当該成績を踏まえ、開鍵され SOF/RBV の 12 週間投与を完了していない又は中止していない genotype 3 の患者における SOF/RBV の投与期間は全て 24 週間に変更された。

治験薬が1回以上投与された419例〔SOF/RBV群334例（SOF/RBV12週投与例84例<genotype2:73例、genotype3:11例>、SOF/RBV24週投与例<genotype3>250例）、プラセボ群85例（genotype2:18例、genotype3:67例）〕全例が安全性解析対象集団であり、このうちSOF/RBV群334例〔SOF/RBV12週投与例84例（genotype2:73例、genotype3:11例）、SOF/RBV24週投与例（genotype3）250例〕全例がFASであり、有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるSVR12率¹¹⁾は、表4のとおりであった。また、SVR24率は、それぞれ、SOF/RBV12週投与例（genotype2）93.2%（68/73例）、SOF/RBV12週投与例（genotype3）27.3%（3/11例）及びSOF/RBV24週投与例（genotype3）85.2%（213/250例）であった。なお、プラセボ群ではHCV RNA量が定量下限未満に至った患者は認められなかった。

表4 SVR12率（FAS）

		SVR12率 [95%信頼区間] ^{a)}		
		genotype 2	genotype 3	
		SOF/RBV 12週	SOF/RBV 12週	SOF/RBV 24週
全体集団		93.2 [84.7, 97.7] % (68/73例)	27.3 [6.0, 61.0] % (3/11例)	85.2 [80.2, 89.4] % (213/250例)
前治療 (IFN レジメン)	有	90.2 [76.9, 97.3] % (37/41例)	33.3 [7.5, 70.1] % (3/9例)	78.6 [71.0, 85.0] % (114/145例)
	無	96.9 [83.8, 99.9] % (31/32例)	0% (0/2例)	94.3 [88.0, 97.9] % (99/105例)
C型慢性肝炎患者		95.2 [86.5, 99.0] % (59/62例)	33.3 [7.5, 70.1] % (3/9例)	90.5 [85.4, 94.3] % (172/190例)
C型代償性肝硬変患者		81.8 [48.2, 97.7] % (9/11例)	0% (0/2例)	68.3 [55.0, 79.7] % (41/60例)

% (例数)

a) 95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV12週投与例85.7%（72/84例）、SOF/RBV24週投与例91.6%（229/250例）、プラセボ群70.6%（60/85例）に認められ、副作用¹²⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV12週投与例72.6%（61/84例）、SOF/RBV24週投与例74.4%（186/250例）、プラセボ群42.4%（36/85例）に認められた。いずれかの投与例で発現割合10%以上の有害事象及び副作用は、表5のとおりであった。

表5 いずれかの群で発現割合10%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	SOF/RBV 12週 (84例)	SOF/RBV 24週 (250例)	プラセボ (85例)	SOF/RBV 12週 (84例)	SOF/RBV 24週 (250例)	プラセボ (85例)
全体	72 (85.7)	229 (91.6)	60 (70.6)	61 (72.6)	186 (74.4)	36 (42.4)
頭痛	24 (28.6)	74 (29.6)	23 (27.1)	17 (20.2)	51 (20.4)	13 (15.3)
疲労	19 (22.6)	75 (30.0)	16 (18.8)	19 (22.6)	63 (25.2)	13 (15.3)
そう痒症	20 (23.8)	67 (26.8)	8 (9.4)	16 (19.0)	52 (20.8)	8 (9.4)
無力症	21 (25.0)	53 (21.2)	4 (4.7)	17 (20.2)	50 (20.0)	2 (2.4)
悪心	26 (31.0)	33 (13.2)	9 (10.6)	22 (26.2)	27 (10.8)	7 (8.2)
不眠症	9 (10.7)	41 (16.4)	2 (2.4)	6 (7.1)	32 (12.8)	1 (1.2)
鼻咽頭炎	4 (4.8)	36 (14.4)	9 (10.6)	0	4 (1.6)	0
皮膚乾燥	8 (9.5)	31 (12.4)	5 (5.9)	8 (9.5)	23 (9.2)	4 (4.7)
呼吸困難	12 (14.3)	27 (10.8)	1 (1.2)	9 (10.7)	22 (8.8)	1 (1.2)
咳嗽	8 (9.5)	27 (10.8)	4 (4.7)	3 (3.6)	14 (5.6)	2 (2.4)
下痢	4 (4.8)	30 (12.0)	4 (4.7)	2 (2.4)	17 (6.8)	0
関節痛	3 (3.6)	25 (10.0)	6 (7.1)	1 (1.2)	12 (4.8)	3 (3.5)
易刺激性	4 (4.8)	26 (10.4)	3 (3.5)	4 (4.8)	26 (10.4)	2 (2.4)

例数 (%)

¹¹⁾ 投与終了後12週にHCV RNA量が定量下限未満であった患者の割合。

¹²⁾ 治験責任（分担）医師により治験薬投与との関連ありと判定された有害事象。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、SOF/RBV 24 週投与例 10 例 [アミラーゼ増加、リパーゼ増加、不整脈、胆道疝痛、交通事故、複合性局所疼痛症候群、痔出血、肝細胞癌、高血糖、浸潤性乳管癌、自殺企図各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 2 例 (結腸腺癌、胃腸炎各 1 例) に認められ、SOF/RBV 24 週投与例で認められた自殺企図の 1 例は治験薬投与との関連ありと判断され、転帰は、経過観察継続中の 3 例 (肝細胞癌、浸潤性乳管癌、結腸腺癌) 以外は回復であった。

SOF の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例 1 例 (倦怠感、頭痛 (重複あり))、SOF/RBV 24 週投与例 1 例 (自殺企図)、プラセボ群 1 例 (肝機能検査異常) に認められ、いずれも治験薬投与との関連ありと判断され、転帰は回復であった。

RBV の減量又は休薬に至った有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例で 6 例 [貧血 4 例、疲労、皮膚乾燥、胃腸炎各 1 例 (重複あり)]、SOF/RBV 24 週投与例で 14 例 [貧血 9 例、喘息 2 例、疲労、腹痛、呼吸困難、そう痒感、全身性皮疹 1 例 (重複あり)]、プラセボ群で 1 例 (貧血 1 例) であった。

7.1.2 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : GS-US-334-0153 試験<2013 年 9 月~2015 年 3 月>)

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 3) 並びに C 型代償性肝硬変¹³⁾ 患者 (genotype 2) [目標例数 600 例 (SOF/RBV 16 週群、SOF/RBV 24 週群及び SOF/PegIFN/RBV 12 週群 : 各群 200 例)] を対象に、SOF/RBV 併用レジメン及び SOF/PegIFN/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験¹⁴⁾ が英国、米国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランドの 5 カ国、計 80 施設で実施された。

用法・用量は、SOF/RBV 群では、SOF 400 mg QD 及び RBV [販売名 : RIBASPHERE Tablets (注 : REBETOL Capsules 200 mg を先発医薬品として開発された後発医薬品<国内未承認>)] [体重別に規定された用量 (体重 75 kg 以下 : 1000 mg/日、体重 75 kg 超 : 1200 mg/日) を 1 日 2 回に分割投与] を 16 又は 24 週間併用投与、SOF/PegIFN/RBV 12 週群では、SOF 400 mg QD 及び RBV [体重別に規定された用量 (体重 75 kg 以下 : 1000 mg/日、体重 75 kg 超 : 1200 mg/日) を 1 日 2 回に分割投与] 並びにペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 180 µg (週 1 回) を 12 週間併用投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 592 例 (SOF/RBV 16 週群 196 例、SOF/RBV 24 週群 199 例及び SOF/PegIFN/週群 197 例) が FAS であり、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率は表 6 のとおりであった。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 3) における SVR12 率の群間差は、IFN 治療歴の有無及び代償性肝硬変の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出された。SOF/RBV 16 週群と SOF/RBV 24 週群との群間差 [95%信頼区間] は、-13.1 [-21.5, -4.7] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定された値 (-12%) を下回ったことから、SOF/RBV 24 週投与レジメンに対する SOF/RBV 16 週投与レジメンの非劣性は検証されなかった¹⁵⁾。SOF/RBV 24 週群と SOF/PegIFN/RBV 12 週群との群間差 [95%信頼区間] は、-8.8 [-15.5, -2.1] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定された値 (-12%) を下回ったことから、SOF/PegIFN/RBV 12 週投与レジメンに対する SOF/RBV 24 週投与レジメンの非劣性は検証されなかった¹⁵⁾。

¹³⁾ ①肝生検病理所見又は②フィブロスキャン 12.5 kPa 超により診断。

¹⁴⁾ HCV genotype、肝硬変の有無、前治療の有無を割付因子として無作為化された。

¹⁵⁾ ①SOF/RBV 24 週投与レジメンに対する SOF/RBV 16 週投与レジメンの非劣性を検証すること又は②SOF/PegIFN/RBV 12 週投与レジメンに対する SOF/RBV 24 週投与レジメンの非劣性を検証することが計画された (非劣性マージン 12%)。第一種の過誤確率 (familywise error rate) を制御するために Gatekeeping 法が用いられた。

また、SVR24率は、それぞれ、SOF/RBV 16週投与例 (genotype 2) 86.7% (13/15例)、SOF/RBV 16週投与例 (genotype 3) 70.7% (128/181例)、SOF/RBV 24週投与例 (genotype 2) 100.0% (17/17例)、SOF/RBV 24週投与例 (genotype 3) 83.0% (151/182例)、SOF/PegIFN/RBV 12週投与例 (genotype 2) 93.8% (15/16例)、SOF/PegIFN/RBV 12週投与例 (genotype 3) 93.4% (169/181例)であった。

表6 SVR12率 (FAS)

		SVR12率 [95%信頼区間] ^{a)}			
		SOF/RBV 16週群	SOF/RBV 24週群	SOF/Peg-IFN/RBV 12週群	
genotype 2	全体集団	86.7 [59.5, 98.3] % (13/15例)	100 [80.5, 100] % (17/17例)	93.8 [69.8, 99.8] % (15/16例)	
	前治療 (IFN レジメン)	有	86.7 [59.5, 98.3] % (13/15例)	100 [80.5, 100] % (17/17例)	93.8 [69.8, 99.8] % (15/16例)
		無	—	—	—
	C型慢性肝炎患者	—	—	—	
	C型代償性肝硬変患者	86.7 [59.5, 98.3] % (13/15例)	100 [80.5, 100] % (17/17例)	93.8 [69.8, 99.8] % (15/16例)	
genotype 3	全体集団	70.7 [63.5, 77.2] % (128/181例)	84.1 [77.9, 89.1] % (153/182例)	92.8 [88.0, 96.1] % (168/181例)	
	前治療 (IFN レジメン)	有	64.4 [53.7, 74.3] % (58/90例)	79.5 [69.6, 87.4] % (70/88例)	90.8 [82.7, 95.9] % (79/87例)
		無	76.9 [66.9, 85.1] % (70/91例)	88.3 [80.0, 94.0] % (83/94例)	94.7 [88.0, 98.3] % (89/94例)
	C型慢性肝炎患者	79.8 [71.7, 86.5] % (99/124例)	86.5 [79.3, 91.9] % (109/126例)	95.1 [89.7, 98.2] % (117/123例)	
	C型代償性肝硬変患者	50.9 [37.3, 64.4] % (29/57例)	78.6 [65.6, 88.4] % (44/56例)	87.9 [76.7, 95.0] % (51/58例)	

% (例数) —: 算出されず

a) 95%信頼区間は、Clopper-Pearson法により算出。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、SOF/RBV 16週群 94.4% (185/196例)、SOF/RBV 24週群 94.5% (188/199例)、SOF/PegIFN/RBV 12週群 99.0% (195/197例) に認められ、副作用 ¹²⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は、SOF/RBV 16週群 79.1% (155/196例)、SOF/RBV 24週群 78.4% (156/199例)、SOF/PegIFN/RBV 12週群で 95.9% (189/197例) に認められた。いずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象及び副作用は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	SOF/RBV 16週群 (196例)	SOF/RBV 24週群 (199例)	SOF/PegIFN/RBV 12週群 (197例)	SOF/RBV 16週群 (196例)	SOF/RBV 24週群 (199例)	SOF/PegIFN/RBV 12週群 (197例)
全体	185 (94.4)	188 (94.5)	195 (99.0)	155 (79.1)	156 (78.4)	189 (95.9)
疲労	74 (37.8)	83 (41.7)	92 (46.7)	64 (32.7)	77 (38.7)	89 (45.2)
頭痛	61 (31.1)	72 (36.2)	70 (35.5)	46 (23.5)	54 (27.1)	61 (31.0)
不眠症	47 (24.0)	56 (28.1)	50 (25.4)	40 (20.4)	47 (23.6)	47 (23.9)
悪心	32 (16.3)	34 (17.1)	50 (25.4)	24 (12.2)	29 (14.6)	42 (21.3)
発疹	24 (12.2)	27 (13.6)	39 (19.8)	17 (8.7)	19 (9.5)	31 (15.7)
労作性呼吸困難	22 (11.2)	22 (11.1)	30 (15.2)	19 (9.7)	19 (9.5)	27 (13.7)
そう痒症	21 (10.7)	24 (12.1)	22 (11.2)	19 (9.7)	20 (10.1)	16 (8.1)
下痢	21 (10.7)	18 (9.0)	27 (13.7)	11 (5.6)	8 (4.0)	20 (10.2)
食欲減退	13 (6.6)	16 (8.0)	35 (17.8)	11 (5.6)	12 (6.0)	32 (16.2)
筋肉痛	12 (6.1)	19 (9.5)	33 (16.8)	8 (4.1)	14 (7.0)	31 (15.7)
易刺激性	17 (8.7)	25 (12.6)	21 (10.7)	13 (6.6)	21 (10.6)	21 (10.7)
皮膚乾燥	15 (7.7)	22 (11.1)	25 (12.7)	12 (6.1)	20 (10.1)	22 (11.2)
咳	10 (5.1)	19 (9.5)	28 (14.2)	3 (1.5)	12 (6.0)	21 (10.7)
インフルエンザ様疾患	7 (3.6)	8 (4.0)	39 (19.8)	2 (1.0)	3 (1.5)	35 (17.8)
関節痛	10 (5.1)	15 (7.5)	25 (12.7)	5 (2.6)	8 (4.0)	20 (10.2)
嘔吐	10 (5.1)	21 (10.6)	19 (9.6)	5 (2.6)	9 (4.5)	15 (7.6)

事象名	有害事象			副作用		
	SOF/RBV 16 週群 (196 例)	SOF/RBV 24 週群 (199 例)	SOF/PegIFN/RBV 12 週群 (197 例)	SOF/RBV 16 週群 (196 例)	SOF/RBV 24 週群 (199 例)	SOF/PegIFN/RBV 12 週群 (197 例)
骨格筋痛	9 (4.6)	22 (11.1)	11 (5.6)	4 (2.0)	9 (4.5)	9 (4.6)
発熱	5 (2.6)	7 (3.5)	29 (14.7)	2 (1.0)	8 (4.0)	27 (13.7)
悪寒	3 (1.5)	4 (2.0)	21 (10.7)	3 (1.5)	2 (1.0)	18 (9.1)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、SOF/RBV 16 週群 8 例 [うつ病、自殺念慮、膵炎、急性冠動脈症候群、結腸腺癌、関節炎、蜂巣炎、胸痛、起立性低血圧各 1 例 (重複あり)]、SOF/RBV 24 週群 10 例 [心房細動、皮下膿瘍、膵炎、失神、腹痛、アルコール乱用、薬物乱用、側腹部痛、肝細胞癌、パートナーの自然流産、筋骨格系胸痛、過量投与各 1 例 (重複あり)]、SOF/PegIFN/RBV 12 週群 12 例 [心房細動、うつ病、失神、アルコール離脱症候群、ヘモグロビン減少、幻覚、意識消失、胸膜痛、肺炎、呼吸器感染、蛇咬傷、悪心、嘔吐各 1 例 (重複あり)] に認められ、治験薬投与との関連ありと判断された事象は、SOF/RBV 16 週群 1 例 [うつ病、自殺念慮 (重複あり)]、SOF/RBV 24 週群 1 例 (パートナーの自然流産)、SOF/PegIFN/RBV 12 週群 5 例 (肺炎、呼吸器感染症、ヘモグロビン減少、うつ病、幻覚各 1 例) であった。転帰は、アルコール乱用以外は回復が認められた。

SOF の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 16 週群 3 例 [急性冠動脈症候群、狭心症、睡眠障害、うつ病、自殺念慮各 1 例 (重複あり)]、SOF/RBV 24 週群 2 例 [アルコール乱用、薬物乱用各 1 例]、SOF/PegIFN/RBV 12 週群 1 例 (うつ病) であった。これらのうち、SOF/PegIFN/RBV 12 週群 1 例 (うつ病)、SOF/RBV 16 週群 2 例 [うつ病、自殺念慮、睡眠障害各 1 例 (重複あり)] は治験薬投与との関連ありと判断され、転帰は、睡眠障害、アルコール乱用を除いて回復が認められた。

RBV の減量又は休薬に至った主な有害事象は、SOF/RBV 16 週群 8 例 [貧血、疲労各 3 例、悪心 2 例、ヘモグロビン減少、呼吸器感染症、腹痛、発熱各 1 例 (重複あり)]、SOF/RBV 24 週群 17 例 (貧血 6 例、ヘモグロビン減少、疲労各 4 例、浮動性めまい、うつ病、薬物乱用、易刺激性、発疹各 1 例) SOF/PegIFN/RBV 12 週群 26 例 [ヘモグロビン減少 10 例、貧血 9 例、疲労、浮動性めまい、無力症、体位性めまい、呼吸困難、労作性呼吸困難、頭痛各 2 例、うつ病、呼吸器感染症、アルコール離脱症候群、心不快感、失見当識、嗜眠、気分動揺、耳鳴 1 例 (重複あり)] であった。

7.1.3 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : GS-US-334-0123 試験<2012 年 7 月~2014 年 2 月>)

HIV に重複感染している C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変¹⁶⁾ 患者 [目標例数 230 例 (未治療の genotype 1 : 115 例、未治療又は IFN 既治療の genotype 2 又は 3 : 115 例)] を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が米国及びプエルトリコの 34 施設で実施された。

用法・用量は、SOF 400 mg QD 及び RBV [販売名 : RIBASPHERE Tablets (注 : REBETOL Capsules 200 mg を先発医薬品として開発された後発医薬品<国内未承認>)] [体重別に規定された用量 (体重 75 kg 以下 : 1000 mg/日、体重 75 kg 超 : 1200 mg/日) を 1 日 2 回に分割投与] を、未治療の genotype 2 及び 3 では 12 週間、未治療の genotype 1 並びに、IFN 既治療の genotype 2 及び 3 の患者では 24 週間、併用投与することと設定された。

¹⁶⁾ ①肝生検病理所見、②フィブロスキャン 12.5 kPa 超又は③フィブロテストスコア>0.75 かつ APRI>2 により診断。

治験薬が1回以上投与された223例〔genotype 1：未治療例114例、genotype 2：未治療例26例及び既治療例24例、genotype 3：未治療例42例及び既治療例17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。

有効性について、主要評価項目であるSVR12率は表8のとおりであった。

また、SVR24率は、それぞれ、SOF/RBV 24週投与例（genotype 1）75.4%（86/114例）、SOF/RBV 12週投与例（genotype 2）88.5%（23/26例）、SOF/RBV 24週投与例（genotype 2）91.7%（22/24例）、SOF/RBV 12週投与例（genotype 3）66.7%（28/42例）、SOF/RBV 24週投与例（genotype 3）88.2%（15/17例）であった。

表8 SVR12率（FAS）

		SVR12率 [95%信頼区間] ^{a)}				
		genotype 1		genotype 2		genotype 3
		SOF/RBV 24週投与	SOF/RBV 12週投与	SOF/RBV 24週投与	SOF/RBV 12週投与	SOF/RBV 24週投与
全体集団		76.3 [67.4, 83.8] % (87/114例)	88.5 [69.8, 97.6] % (23/26例)	91.7 [73.0, 99.0] % (22/24例)	66.7 [50.5, 80.4] % (28/42例)	94.1 [71.3, 99.9] % (16/17例)
前治療 (IFN レジメン)	有	—	—	91.7 [73.0, 99.0] % (22/24例)	—	94.1 [71.3, 99.9] % (16/17例)
	無	76.3 [67.4, 83.8] % (87/114例)	88.5 [69.8, 97.6] % (23/26例)	—	66.7 [50.5, 80.4] % (28/42例)	—
C型慢性肝炎患者		77.1 [68.0, 84.6] % (84/109例)	88.0 [68.8, 97.5] % (22/25例)	90.0 [68.3, 98.8] % (18/20例)	66.7 [49.0, 81.4] % (24/36例)	100 [71.5, 100.0] % (11/11例)
C型代償性肝硬変患者		60.0 [14.7, 94.7] % (3/5例)	100 [2.5, 100.0] % (1/1例)	100 [39.8, 100.0] % (4/4例)	66.7 [22.3, 95.7] % (4/6例)	83.3 [35.9, 99.6] % (5/6例)

%（例数） —：算出されず

a) 95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV 12週投与例（未治療のgenotype 2又は3）83.8%（57/68例）、SOF/RBV 24週投与例（genotype 1若しくは既治療のgenotype 2又は3）92.3%（143/155例）に認められ、副作用¹²⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV 12週投与例（未治療のgenotype 2又は3）60.3%（41/68例）、SOF/RBV 24週投与例（genotype 1若しくは既治療のgenotype 2又は3）66.5%（103/155例）に認められた。いずれかの集団で発現割合10%以上の有害事象及び副作用は、表9のとおりであった。

表9 いずれかのコホートで発現割合10%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	SOF/RBV 12週投与 (genotype 2/3) (68例)	SOF/RBV 24週投与 (genotype 1/2/3) (155例)	SOF/RBV 12週投与 (genotype 2/3) (68例)	SOF/RBV 24週投与 (genotype 1/2/3) (155例)
全体	57 (83.8)	143 (92.3)	41 (60.3)	103 (66.5)
疲労	24 (35.3)	60 (38.7)	22 (32.4)	55 (35.5)
不眠症	14 (20.6)	23 (14.8)	14 (20.6)	12 (7.7)
悪心	12 (17.6)	24 (15.5)	9 (13.2)	15 (9.7)
頭痛	9 (13.2)	21 (13.5)	7 (10.3)	17 (11.0)
上気道感染	8 (11.8)	18 (11.6)	0	1 (0.6)
下痢	6 (8.8)	17 (11.0)	2 (2.9)	4 (2.6)
咳嗽	4 (5.9)	18 (11.6)	0	4 (2.6)
易刺激性	7 (10.3)	16 (10.3)	7 (10.3)	12 (7.7)
貧血	6 (8.8)	16 (10.3)	6 (8.8)	15 (9.7)

例数 (%)

死亡はSOF/RBV 12週投与例（未治療のgenotype 3）の1例（自殺既遂）に認められ、治験薬投与との因果関係はなしと判断された。

重篤な有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2 又は 3）5 例 [薬物乱用、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、肺炎、ブドウ球菌性敗血症、脳炎、急性腎不全、呼吸不全、企図的過量投与、自殺企図、骨折、切開部位感染、自殺既遂、肺塞栓各 1 例（重複あり）]、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3）1 例 [肺炎、慢性閉塞性肺障害、白血球破碎性血管炎 1 例（重複あり）]、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 1）8 例 [蜂巣炎、急性腎不全各 2 例、企図的過量投与、白血球増加症、心房細動、心房粗動、糖尿病性ケトアシドーシス、意識変容状態、貧血、大腸炎、腸炎、サルモネラ菌性胃腸炎、腹痛、双極性障害、気道感染、胸痛各 1 例（重複あり）] に認められ、いずれも治験薬投与との関連なしと判断された。肺塞栓 1 例を除き、転帰は回復であった。

SOF の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2 又は 3）3 例 [異常体重減少、食欲減退、頭痛、薬物乱用、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、脳症、急性腎不全、呼吸不全、企図的過量投与、自殺企図各 1 例（重複あり）]、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3）1 例（呼吸困難）、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 1）3 例 [異物感、不安、不眠症、激越各 1 例（重複あり）] であった。これらのうち、SOF/RBV 12 週投与例の 2 例 [異常体重減少、食欲減退、頭痛各 1 例（重複あり）]、及び SOF/RBV 24 週投与例の 5 例（不眠症、異物感、激越、不安、呼吸困難各 1 例）は治験薬投与との関連ありと判断され、転帰は、頭痛以外は回復が認められた。

RBV の減量又は休薬に至った主な有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2 又は 3）4 例 [貧血 3 例、疲労 1 例、ヘモグロビン減少 1 例（重複あり）]、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 1 若しくは既治療の genotype 2 又は 3）19 例（貧血 12 例、疲労 4 例、浮動性めまい 3 例等）であった。

7.1.4 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : GS-US-334-0124 試験<2013 年 1 月～2014 年 7 月>）

HIV に重複感染している C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変¹⁷⁾ 患者 [目標例数 270 例（genotype 1 : 100 例、genotype 2 又は 3 : 150 例、genotype 4 : 20 例）] を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験がオーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国の 39 施設で実施された。

用法・用量は、SOF 400 mg QD 及び RBV [販売名 : RIBASPHERE Tablets (注 : REBETOL Capsules 200 mg を先発医薬品として開発された後発医薬品<国内未承認>)] [体重別に規定された用量 (体重 75 kg 以下 : 1000 mg/日、体重 75 kg 超 : 1200 mg/日) を 1 日 2 回に分割投与] を、未治療の genotype 2 の患者では 12 週間、未治療の genotype 1、3 及び 4、並びに IFN 既治療の genotype 2 及び 3 の患者では、24 週間、併用投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 274 例 [genotype 1 : 112 例（未治療例）、genotype 2 : 19 例（未治療例）及び 6 例（IFN 既治療例）、genotype 3 : 57 例（未治療例）及び 49 例（IFN 既治療例）、genotype 4 : 31 例（未治療例）] 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。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率は表 10 のとおりであった。

また、SVR24 率は、それぞれ、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 1）83.0%（93/112 例）、SOF/RBV 12 週投与例（genotype 2）89.5%（17/19 例）、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 2）83.3%（5/6 例）、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 3）87.7%（93/106 例）、SOF/RBV 24 週投与例（genotype 4）80.6%（25/31 例）であった。

¹⁷⁾ ①肝生検病理所見、②フィブロスキャン 12.5 kPa 超又は③フィブロテストスコア>0.75 かつ APRI>2 により診断。

表 10 SVR12 率 (FAS)

		SVR12 率 [95%信頼区間] ^{a)}				
		genotype 1	genotype 2		genotype 3	genotype 4
		SOF/RBV 24 週投与	SOF/RBV 12 週投与	SOF/RBV 24 週投与	SOF/RBV 24 週投与	SOF/RBV 24 週投与
全体集団		84.8 [76.8, 90.9] % (95/112 例)	89.5 [66.9, 98.7] % (17/19 例)	83.3 [35.9, 99.6] % (5/6 例)	88.7 [81.1, 94.0] % (94/106 例)	83.9 [66.3, 94.5] % (26/31 例)
前治療 (IFN レジメン)	有	—	—	83.3 [35.9, 99.6] % (5/6 例)	85.7 [72.8, 94.1] % (42/49 例)	—
	無	84.8 [76.8, 90.9] % (95/112 例)	89.5 [66.9, 98.7] % (17/19 例)	—	91.2 [80.7, 97.1] % (52/57 例)	83.9 [66.3, 94.5] % (26/31 例)
C 型慢性肝炎患者		88.4 [80.2, 94.1] % (84/95 例)	88.9 [65.3, 98.6] % (16/18 例)	75.0 [19.4, 99.4] % (3/4 例)	91.3 [82.8, 96.4] % (73/80 例)	82.6 [61.2, 95.0] % (19/23 例)
C 型代償性肝硬変患者		64.7 [38.3, 85.8] % (11/17 例)	100 [2.5, 100.0] % (1/1 例)	100 [15.8, 100.0] % (2/2 例)	80.8 [60.6, 93.4] % (21/26 例)	87.5 [47.3, 99.7] % (7/8 例)

% (例数) — : 算出されず

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2）で 89.5%（17/19 例）、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3）で 85.5%（47/55 例）、SOF/RBV 24 週投与例（未治療の genotype 1、3 又は 4）で 91.0%（182/200 例）に認められ、副作用¹²⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2）で 73.7%（14/19 例）、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3）で 54.5%（30/55 例）、SOF/RBV 24 週投与例（未治療の genotype 1、3 又は 4）で 67.5%（135/200 例）に認められた。いずれかの投与例で発現割合 10%以上の有害事象及び副作用は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかのコホートで発現割合 10%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	SOF/RBV 12 週投与 未治療 (genotype 2) (19 例)	SOF/RBV 24 週投与 未治療 (genotype 1/2/3/4) (255 例)	SOF/RBV 12 週投与 未治療 (genotype 2) (19 例)	SOF/RBV 24 週投与 未治療 (genotype 1/2/3/4) (255 例)
全体	17 (89.5)	229 (89.8)	14 (73.7)	165 (64.7)
疲労	5 (26.5)	51 (20.0)	5 (26.3)	42 (16.5)
無力症	1 (5.3)	43 (16.9)	1 (5.3)	26 (10.2)
不眠症	3 (15.8)	41 (16.1)	3 (15.8)	22 (8.6)
頭痛	1 (5.3)	42 (16.5)	1 (5.3)	23 (9.0)
悪心	3 (15.8)	36 (14.1)	1 (5.3)	27 (10.6)
下痢	1 (5.3)	29 (11.4)	1 (5.3)	9 (3.5)
易刺激性	1 (5.3)	26 (10.2)	1 (5.3)	15 (5.9)
呼吸困難	2 (10.5)	18 (7.1)	2 (10.5)	11 (4.3)
発疹	2 (10.5)	18 (7.1)	1 (5.3)	12 (4.7)
鼻咽頭炎	3 (15.8)	16 (6.3)	0	0
労作性呼吸困難	2 (10.5)	16 (6.3)	1 (5.3)	12 (4.7)
上腹部痛	3 (15.8)	10 (3.9)	1 (5.3)	4 (1.6)
皮膚炎	2 (10.5)	5 (2.0)	1 (5.3)	3 (1.2)
抑うつ気分	2 (10.5)	4 (1.6)	2 (10.5)	2 (0.8)

例数 (%)

死亡は有害事象の評価期間（投与終了後 4 週間）では認められず、評価期間以降に SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 3）1 例（肝癌）に認められた。治験薬投与との因果関係はないと判断された¹⁸⁾。

¹⁸⁾ 肝癌（50 歳男性）：24 週間の投与を完了し、投与終了後 221 日目に肝細胞癌により死亡した。投与開始後 1 日目に実施した核磁気共鳴画像検査で肝細胞癌が報告された。

重篤な有害事象は、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3）5 例（貧血、アルコール症、胆管結石、頭痛、肝癌各 1 例）、SOF/RBV 24 週投与例（未治療の genotype 1、3 又は 4）10 例〔貧血、胆嚢炎、異型肺炎、薬物乱用、横紋筋融解症、急性腎不全、胃腸炎、躁病、血小板減少症、点状出血、精神病性障害、発熱、上室性頻脈、歯膿瘍各 1 例（重複含む）〕に認められ、貧血 2 例、躁病、血小板減少症及び点状出血が治験薬投与との関連ありと判断された。肝癌 1 例（死亡）を除き転帰は回復であった。

SOF の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3 若しくは未治療の genotype 1、3 又は 4）6 例〔上室性頻脈、躁病、頭痛、熱感、嗜眠、腹部膨満、胸痛、そう痒症、血小板減少症、点状出血及び羞明各 1 例（重複含む）〕であった。

RBV の減量又は休薬に至った主な有害事象は、SOF/RBV 12 週投与例（未治療の genotype 2）1 例（ヘモグロビン減少）、SOF/RBV 24 週投与例（既治療の genotype 2 又は 3 若しくは未治療の genotype 1、3 又は 4）21 例（貧血 12 例、ヘモグロビン減少 4 例、無力症 3 例、呼吸困難 2 例、疲労 2 例）であった。

7.2 国内臨床研究（参考 CTD 5.3.5.4.1<20 年 月～20 年 月>）

HIV に重複感染している genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 4 例を対象に、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が [redacted] で実施された。

用法・用量は、SOF 400 mg QD 及び RBV（コペガス錠 200 mg）〔体重別に規定された用量（体重 60 kg 未満：600 mg/日、体重 60 kg 超 80 kg 以下：800 mg/日、80 kg 超：1000 mg/kg）を 1 日 2 回に分割投与〕を 24 週間併用投与することと設定された。また、RBV の減量又は休薬はコペガス錠 200 mg の添付文書の記載に準じて行うこととされた。

各患者の背景データは表 12 のとおりであった。

表 12 日本人の genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の背景データ

	患者 A	患者 B	患者 C	患者 D
年齢	4 歳	5 歳	3 歳	5 歳
性別	男	男	男	男
CD4 (cell/ μ L)	337	497	536	474
代償性肝硬変	あり	あり	あり	なし
HIV 感染期間	35 年超	35 年超	35 年超	35 年超
History of AIDS defining illness	なし	なし	なし	なし
HIV 治療	RAL/FTC/TDF	ETR/RAL/MVC	ETR/RAL/3TC	ETR/RAL/FTC/TDF
血友病型	A	A	A	A
HCV 前治療	PegIFN/RBV	PegIFN/RBV	PegIFN/RBV/TVR	なし
HCV 前治療に対する反応性	無反応	部分反応	無反応	—
ベースライン時の HCV RNA 量	5.5 log ₁₀ IU/mL	6.8 log ₁₀ IU/mL	6.7 log ₁₀ IU/mL	5.1 log ₁₀ IU/mL

RAL：ラルテグラビル、ETR：エトラピリン、MVC：マラピロク、3TC：ラミブジン、TVR：テラプレビル、FTC：エムトリシタビン、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

SVR12 を達成した患者は 3/4 例であり、1 例（患者 C）では投与終了後 4 週時に再燃が認められた。なお、薬剤耐性関連変異については検討されていない。

試験薬投与期間中に有害事象は認められず、試験薬の中止又は用量調節に至った患者は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

現在、国内において、genotype 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者には IFN を含む治療法が使用可能である。しかし、IFN はうつ病、インフルエンザ様症状等の特徴的な有害事象が発現することが知られており、当該患者に対する IFN を含まない新たな治療法が望まれている。今回の承認申請で提出された臨床データパッケージには、国内で実施された臨床試験成績は含まれていない。

機構は、国内において genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者数は極めて限られており、臨床試験を実施する場合、長期間を要すると想定されることから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での評価結果を踏まえて、以下の理由等に基づき、genotype 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変における SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性について、海外試験成績を中心に評価することは可能と考える。

- 日本人と外国人における SOF の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないこと [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)]
- genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内外臨床試験において、SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性が確認されていること [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)]
- 非臨床試験成績における野生型 HCV レプリコン細胞に対する抗ウイルス活性について、genotype の影響は認められておらず、subtype 別の有効性についても subtype 2a 及び 2b の SVR12 率は、国内臨床試験において、それぞれ 95.3% (82/86 例) 及び 98.1% (53/54 例) と差異は認められなかったこと [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)]
- genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンに係る国内臨床研究において、海外臨床試験で示された有効性及び安全性と矛盾する結果は得られていないこと (7.2 参照)

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討より、genotype 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.1 有効性について

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメンの有効性について、以下のように説明している。

海外臨床試験 (GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験、GS-US-334-0124 試験) における全体集団及び部分集団別の SVR12 率は、表 13 のとおりであった。C 型慢性肝炎患者における SOF/RBV 併用レジメンの投与期間別の SVR12 率は、24 週間投与では 81.5~100% であり、12 又は 16 週投与 (0~82.9%) と比較して高かった。また、C 型代償性肝硬変患者における投与期間別の SVR12 率は、24 週間では 61.7~100% であり、12 又は 16 週投与 (0~66.7%) と比較して高かった。また、国内臨床研究では、24 週間投与で HCV (genotype 3) 及び HIV の重複感染患者 3/4 例において SVR12 を達成した。

以上の海外試験成績及び国内臨床研究の結果から、genotype 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の一定の有効性は示唆されたと考える。

表 13 genotype 3 における SVR12 率 (FAS)

		全体		慢性肝炎	代償性肝硬変
GS-US-334-0133 試験 ^{a)}	SOF/RBV 12 週	未治療	0% (0/2 例)	0% (0/2 例)	0% (0/0 例)
		既治療	33.3% (3/9 例)	42.9% (3/7 例)	0% (0/2 例)
	SOF/RBV 24 週	未治療	94.3% (99/105 例)	94.6% (87/92 例)	92.3% (12/13 例)
		既治療	78.6% (114/145 例)	86.7% (85/98 例)	61.7% (29/47 例)
GS-US-334-0153 試験	SOF/RBV 16 週	未治療	76.9% (70/91 例)	82.9% (58/70 例)	57.1% (12/21 例)
		既治療	64.4% (58/90 例)	75.9% (41/54 例)	47.2% (17/36 例)
	SOF/RBV 24 週	未治療	88.3% (83/94 例)	90.3% (65/72 例)	81.8% (18/22 例)
		既治療	79.5% (70/88 例)	81.5% (44/54 例)	76.5% (26/34 例)
GS-US-334-0123 試験	SOF/RBV 12 週	未治療	66.7% (28/42 例)	66.7% (24/36 例)	66.7% (4/6 例)
		既治療	—	—	—
	SOF/RBV 24 週	未治療	—	—	—
		既治療	94.1% (16/17 例)	100% (11/11 例)	83.3% (5/6 例)
GS-US-334-0124 試験	SOF/RBV 24 週	未治療	91.2% (52/57 例)	90.7% (49/54 例)	100.0% (3/3 例)
		既治療	85.7% (42/49 例)	92.3% (24/26 例)	78.3% (18/23 例)

% (例数)

a) 治験薬投与中に、12 週間投与を完了していない又は中止していない genotype 3 の患者は 24 週間投与に計画が変更された。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験 (GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験) での genotype 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用投与レジメン (24 週間) の SVR12 率はそれぞれ、81.5~100%及び 61.7~100%であり、12 又は 16 週間投与レジメンと比較して高く、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の一定の有効性は期待できる。

7.R.2.2 ウイルス耐性変異について

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

NS5B 領域に変異を有する HCV レプリコンに対する SOF の抗ウイルス活性について検討することを目的とした非臨床試験の成績において、NS5B 領域の S282T 変異は、検討した全ての genotype で SOF の感受性の低下に関与し、検討した他の NS5B 領域の変異 (S96T、N142T、L159F/V321A 等) は、SOF の抗ウイルス活性に影響を及ぼさないことが示唆された (3.1 参照)。海外臨床試験 (GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験) に登録された genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者において、ベースライン時に NS5B 領域の遺伝子解析¹⁹⁾ が実施 (302 例) されたが、ベースライン時に NS5B 領域の変異²⁰⁾ は検出されなかった。このうち、ウイルス学的治療不成功例²¹⁾ (77 例) では、ウイルス学的治療不成功が確認された時点で NS5B 領域変異は 17 例 [L159F 変異 13 例及び V321A 変異 5 例 (重複あり)] に認められた。しかし、非臨床試験において、これらの NS5B 領域変異による SOF 感受性について顕著な変化は認められておらず、これらの変異による SOF/RBV 併用レジメンの有効性への影響は不明であった。なお、NS5B 領域の S282T 変異は、臨床試験において認められなかった。

¹⁹⁾ ディープシーケンシング解析のアッセイカットオフ値は 1%とされた。

²⁰⁾ S96T、N142T、L159F、S282T 又はその他、M289L/I、L320F、V321A。

²¹⁾ SOF/RBV 併用 24 週投与の被験者において、治験薬投与中にブレイクスルーがあった患者、並びに投与終了後に再燃及び無反応であった患者。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において SOF に対する感受性低下に関連する NS5B 領域の S282T 変異は認められなかったこと、ウイルス学的治療不成功例における SOF/RBV 併用レジメンの影響は不明であるが、NS5B 領域に HCV 遺伝子変異が認められたことを確認した。臨床試験で得られた情報は限定的であることから、SOF/RBV 併用レジメンの施行開始前における HCV 遺伝子変異の発現状況、SOF/RBV 併用レジメンの施行によるウイルス学的治療不成功となった患者における HCV 遺伝子変異等については、製造販売後も文献等を含めて情報収集を行い、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である。

7.R.3 安全性について

機構は、SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性について、以下の検討を行った結果、SOF 及び RBV 製剤の現行添付文書で既に注意喚起されている貧血関連事象等の発現には、引き続き注意が必要と考えるものの、現行の SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）と同様、ウイルス性肝疾患に対する治療の知識と経験を有する医師の管理下にて有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされれば、SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性は管理可能と判断した。ただし、日本人に対する SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の投与経験は極めて限定的であることから、製造販売後も SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性情報を収集し、得られた情報は速やかに医療現場に提供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。

7.R.3.1 投与期間と安全性について

各申請者は、SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性について以下のように説明している。

海外臨床試験（GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験）の併合データにおける SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）と SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）の安全性（概要）は表 14 のとおりであった。

表 14 SOF/RBV 併用レジメンの安全性プロファイル（海外第Ⅲ相試験 4 試験併合解析）

	SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）			SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）		
	慢性肝炎	代償性肝硬変	合計	慢性肝炎	代償性肝硬変	合計
例数	150 例	21 例	171 例	658 例	201 例	859 例
全有害事象	126 (84.0)	20 (95.2)	146 (85.4)	602 (91.5)	187 (93.0)	789 (91.9)
治験薬投与との関連有の有害事象	98 (65.3)	18 (85.7)	116 (67.8)	470 (71.4)	140 (69.7)	610 (71.0)
グレード 3 ^{a)} 以上の有害事象	11 (7.3)	0	11 (6.4)	37 (6.1)	19 (9.5)	56 (6.5)
重篤な有害事象	5 (3.3)	0	5 (2.9)	26 (4.0)	18 (9.0)	44 (5.1)
死亡	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
中止に至った有害事象	4 (2.7)	0	4 (2.3)	14 (2.1)	2 (1.0)	16 (1.9)

例数 (%)

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

投与期間別の全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）と比較して SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）で高かった。一方、グレード 3 以上の有害事象及び投与中止

に至った有害事象の発現割合は SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) と SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) で大きな違いは認められなかった。

海外臨床試験において主に認められた有害事象は、SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) では、疲労 (28.0%)、悪心 (23.9%)、頭痛 (19.9%)、不眠症 (15.2%) 及びそう痒感 (15.2%)、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) では、疲労 (31.3%)、頭痛 (24.3%)、不眠症 (18.7%) 悪心 (14.8%) 及びそう痒症 (13.9%) であり、投与期間の延長に伴う安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) 及び SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) で認められた有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であった。いずれかのレジメンにおいて 2 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象は、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) では、貧血及び疲労 (各 3 例)、胸痛、高ビリルビン血症及び急性腎不全 (各 2 例)、SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) では疲労 (2 例) であった。

死亡は SOF/RBV 併用レジメン (12 週) 1 例 (自殺既遂) に認められたが、治験薬投与との関連は否定されている。また、治験薬投与との関連ありと判定された重篤な有害事象は、SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) では認められなかったが、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) では 6 例 [貧血 2 例、自殺企図、パートナーの自然流産、躁病、血小板減少症及び点状出血各 1 例 (重複を含む)] に認められ、転帰はいずれも回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) 4 例 [頭痛、異常体重減少、食欲減退、薬物乱用、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、企図的過量投与、倦怠感、頭痛各 1 例 (重複あり)] に認められ、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) 16 例 [不安 2 例、薬物乱用、アルコール乱用、自殺企図、不眠症、激越、異物感、呼吸困難、異型肺炎、上室性頻脈、躁病、熱感、頭痛、下痢、悪心、発熱、嗜眠、胸痛、腹部膨満、そう痒症、血小板減少症、点状出血、羞明各 1 例 (重複あり)] に認められた。転帰は、継続中のアルコール乱用以外は回復であった。

以上より、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の安全性プロファイルは既承認の SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) と同様と考える。

また、高齢者 (65 歳以上) における安全性については、海外臨床試験の 65 歳以上の患者における有害事象の発現割合は、HCV 単独感染患者 100% (15/15 例)、HCV と HIV の重複感染患者 87.5% (7/8 例) であり、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。評価例数が少なく、高齢者の安全性について結論付けることは困難であるが、現時点で高齢者に対する新たな注意喚起は必要ないと考える。

機構は以下のように考える。

海外臨床試験におけるグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現状況を踏まえると、SOF/RBV 併用レジメンの投与期間別安全性プロファイルは、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) と既承認の SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) で概ね同様であったことを確認し、投与期間の延長に伴う新たな懸念は検出されていない。SOF 及び RBV 製剤の現行添付文書で注意喚起されている貧血関連事象等については、引き続き注意が必要と考えるものの、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) は既承認の SOF/RBV 併用レジメン (12 週間) と同様、ウイルス性肝疾患に対する治療の知識と経験を有する医師の管理下にて有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされれば、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の安全性は管理可能と判断した。

なお、肝機能障害については、以下に記載する。

7.R.3.2 肝機能障害について

機構は、HCV 及び HIV の重複感染患者を対象とした海外臨床試験において、SOF/RBV とアタザナビルが投与された患者において、グレード3のビリルビン値の上昇が高頻度に認められたことから、アタザナビルとの併用時における肝機能障害のリスクについて説明を求めた。

各申請者は、以下のように説明した。

HCV 及び HIV の重複感染患者を対象とした海外臨床試験において、アタザナビル併用時にはグレード3以上のビリルビン増加は78.9% (60/76例) に認められ、アタザナビル非併用時 [3.0% (10/334例)] よりも発現割合が高かった。一方、グレード3以上のビリルビン値の上昇が発現した時期と同時期 (前後2週間) にグレード3以上の他の肝機能障害関連事象を発現した患者は認められなかった。アタザナビル併用時にグレード3以上の総ビリルビン上昇が認められた患者は、直接ビリルビン上昇とトランスアミナーゼの上昇は伴わず、投与終了後に総ビリルビン値の回復が認められたことから、この総ビリルビン値の上昇は肝機能障害を示唆するものではない。一般的に、RBV 投与下では RBV による溶血性貧血に伴い、血中ビリルビン値の上昇が認められる。また、アタザナビルはウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1 (UGT1A1) を阻害するため、ビリルビン抱合を阻害する。したがって、アタザナビル併用時に認められたビリルビン値の上昇は、RBV による溶血性貧血に伴い増加した血中ビリルビンが、更に排泄遅延を起こしたことによるものと考えられる。

以上より、アタザナビル併用の有無を問わず、SOF/RBV 併用レジメン (24週間) 施行患者に対して肝機能障害に関する新たな注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。

HCV 及び HIV の重複感染患者を対象とした海外臨床試験において、アタザナビル併用時にはグレード3以上のビリルビン値の上昇が78.9% (60/76例) と高頻度に認められたことを確認した。しかしながら、ビリルビン値の上昇と同時にグレード3以上の肝機能検査値異常を発現した患者は認められなかったこと、間接ビリルビン値の上昇が主体で直接ビリルビン値の上昇が認められなかったことから、認められたビリルビン値の上昇は、SOF/RBV 併用レジメンによる肝機能障害の発現リスクを必ずしも示唆するものではなく、SOF/RBV 併用レジメン (24週間) 施行患者に対して肝機能障害に関する新たな注意喚起は不要とする各申請者の説明は受入れ可能である。ただし、アタザナビル併用時には、アタザナビルの添付文書において注意喚起されているビリルビン上昇について注意するとともに、日本人の HCV 及び HIV の重複感染患者に対する SOF/RBV 併用レジメン (24週間) の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.4 効能又は効果、用法及び用量について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 の項での検討、並びに以下の検討を踏まえ、ソバルディ錠 400 mg、レボトーカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の効能・効果に、セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者について設定することは可能であり、ソバルディ錠 400 mg の用法・用量は、RBV との併用において SOF 400 mg QD を 24 週間経口投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.1 ソバルディ錠 400 mg の用法・用量について

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、SOF の用法・用量について、以下のように説明している。

海外における SOF の用量設定試験（P7977-0221 試験及び P7977-0422 試験）及び日本人と白人の健康成人を対象とした薬物動態試験（GS-US-334-0111 試験）の結果等から [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書（平成 27 年 2 月 23 日付け）]、genotype 2 に対する用法・用量と同じ SOF 400 mg QD と設定した。

投与期間は、genotype 2 又は 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験（GS-US-334-0107 試験及び P7977-1231 試験）において、SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）の有効性について、genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率（それぞれ 61.2% 及び 55.7%）が genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率（それぞれ 92.7% 及び 97.1%）と比較して低かったことから、以降の臨床試験では、SOF/RBV の投与期間をより長期に設定することとした。海外臨床試験（GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験）において、genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上より、ソバルディ錠 400 mg の申請用法・用量は、「リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。」と設定した。

機構は、海外臨床試験及び国内臨床研究の結果から、genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量として、RBV との併用において SOF 400 mg QD を 24 週間経口投与と設定することは可能と考える。

7.R.4.2 コペガス錠 200mg 及びレベトールカプセル 200 mg の用法・用量について

機構は、RBV の用法・用量について、以下のように考える。

海外臨床試験では、RBV の用法・用量及び用量調整法は、RBV 製剤の海外添付文書に準じて設定されており、国内における RBV 製剤の用法・用量及び添付文書に記載されている用量調整法に係る規定とは異なっている。一方、国内臨床研究では、コペガス錠 200 mg は SOF との併用時の 1 回投与量及び国内添付文書の用法・用量に関する使用上の注意に記載されている用量調整法に準じ、ソバルディ錠 400 mg とコペガス錠 200 mg が 24 週間併用投与され、投与例数は極めて限られているものの、日本人の genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者において海外臨床試験成績と矛盾しない結果が得られている。また、国内において、海外の RBV 製剤の添付文書に準じて投与された使用実績はない。

以上より、SOF/RBV 併用レジメンにおけるコペガス錠 200 mg の用法・用量及び用量調整法について、国内の添付文書における SOF との併用時の用法・用量及び用量調整法を設定することが適切である。

また、国内におけるソバルディ錠 400 mg とレベトールカプセル 200 mg 併用レジメンの 24 週間投与時の情報は得られていないが、レベトールカプセル 200 mg の SOF/RBV 併用レジメン（12 週間）における用法・用量及び用量調整法は、コペガス錠 200 mg と同様に規定されていることから、SOF との併用時の用法・用量及び用量調整法をレベトールカプセル 200 mg にも同一に設定することは妥当である。

なお、SOF 製剤と併用する RBV 製剤の投与期間については、併用するソバルディ錠 400 mg の用法・用量で投与期間が明記されていることから、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の用法・用量は現行から変更する必要はない。

7.R.4.3 効能・効果について

HCV の genotype として genotype 1～6 が知られている。今回の承認申請時の効能又は効果は「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) を除く、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」と設定されている。

機構は、genotype 3 以外の genotype 4～6 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメンの有効性等について、以下の検討を行った。

genotype 4 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験 (GS-US-334-0124 試験) において、表 15 のとおりの SVR12 率が得られることが報告されている。また、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の安全性は管理可能と考えることから、genotype 4 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対して SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) を使用可能な状況とすることは可能と考える。

表 15 genotype 4 における SVR12 率

試験	併用レジメン	治療状況	全体	慢性肝炎	代償性肝硬変
			割合 (例数)	割合 (例数)	割合 (例数)
GS-US-334-0124 試験	SOF/RBV 24 週	未治療	83.9% (26/31 例)	82.6% (19/23 例)	87.5% (7/8 例)
		既治療	—	—	—
GS-US-334-0114 試験 ^{a)}	SOF/RBV 12 週	未治療	78.6% (11/14 例)	90.9% (10/11 例)	33.3% (1/3 例)
		既治療	58.8% (10/17 例)	61.5% (8/13 例)	50.0% (2/4 例)
	SOF/RBV 24 週	未治療	100% (14/14 例)	100% (11/11 例)	100% (3/3 例)
		既治療	86.7% (13/15 例)	81.8% (9/11 例)	100% (4/4 例)
GS-US-334-0138 試験 ^{b)}	SOF/RBV 12 週	未治療	84.0% (21/25 例)	86.4% (19/22 例)	66.7% (2/3 例)
		既治療	70.4% (19/27 例)	72.7% (16/22 例)	60.0% (3/5 例)
	SOF/RBV 24 週	未治療	91.7% (22/24 例)	90.5% (19/21 例)	100% (3/3 例)
		既治療	88.9% (24/27 例)	95.2% (20/21 例)	66.7% (4/6 例)

% (例数)

a) エジプト人 genotype 4 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化並行群間比較試験 (CTD 5.3.4.2.1 参照)。

b) エジプト人 genotype 4 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化並行群間比較試験 (CTD 5.3.5.1.5 参照)。

genotype 5 及び 6 の HCV 感染患者は、それぞれ南アフリカ地域及び東アジア・東南アジア地域を中心として分布しているが、日本及び欧米においては稀な genotype である (Hepatology 2015; 61: 77-87)。これまでに、これらの患者を対象とした SOF/RBV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。しかし、国際化の進展に伴い国境を超えるヒトの移動が活発化している現状等を踏まえると、以下の理由から、SOF/RBV 併用レジメンの臨床試験の対象とされた患者の genotype を含む背景情報等が医療現場や患者に適切に情報提供され、かつ SOF/RBV 併用レジメンの有効性を医師や患者が理解して選択することを前提として、genotype 3 の患者と同様、IFN を含まない SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) をこれらの genotype 5 又は 6 の患者に対して国内の日常診療で使用可能な状況とすることは保健衛生上の観点から許容されるものとする。

- SOF/RBV 併用レジメンは、ウイルス性肝疾患に対する治療の知識と経験を有する医師により患者選択が行われ、使用されること
- SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の安全性は管理可能と考えること
- 非臨床試験において、genotype にかかわらず、SOF 又は RBV の抗ウイルス活性は示されていること

なお、日本人における SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の投与経験は極めて限られていることから、

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対するSOF/RBV併用レジメン（24週間）の安全性及び有効性に関する情報（genotypeの情報含む）を収集し、得られた情報は、速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.4.4 代償性肝硬変患者への投与について

機構は、代償性肝硬変患者への投与について以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験において、C型代償性肝硬変患者におけるSOF/RBV併用レジメン（24週間）のSVR12率は61.7～100%で、安全性については管理可能であり（7.R.3参照）、C型代償性肝硬変患者に対しても、SOF/RBV併用レジメン（24週間）を使用可能とすることは臨床的に意義がある。ただし、日本人の代償性肝硬変患者に対するSOF/RBV併用レジメン（24週間）の使用経験は限られていることから、製造販売後においてC型代償性肝硬変患者における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要がある。

7.R.5 臨床的位置付けについて

各申請者は、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対するSOF/RBV併用レジメン（24週間）の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、genotype 3～6のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する治療選択肢はIFNを含む治療のみであり、忍容性等の懸念から、当該治療を選択できない患者も存在している。SOF/RBV併用レジメン（24週間）は、海外臨床試験、国内臨床研究等の結果、有効性と良好な安全性が確認されたことから、これらの患者における新たな治療選択肢の一つとなり得ると考えられる。

機構は、以下のように考える。

7.R.2及び7.R.3に記載したとおり、genotype 3のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者に対するSOF/RBVの24週併用レジメンの有効性は期待でき、安全性は管理可能であり、7.R.4.3に記載したとおり、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が、臨床試験成績、非臨床試験成績等を熟知した上で、SOF/RBV併用レジメンの対象となる患者が適切に選択されることを前提とすれば、SOF/RBV併用レジメン（24週間）は、genotype 3～6のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得る。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 SOFについて

ソバルディ錠400mgの申請者は、SOF/RBV併用レジメンの製造販売後調査について、以下のように計画している。

<特定使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における、SOF/RBV併用レジメン（24週間）の安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：50例

【設定根拠】国内におけるgenotype 3～6のC型慢性肝炎及びgenotype 3～6のC型代償性肝硬変患者数は極めて限られており、実施可能性の観点から、50例と設定する。

- 観察期間：安全性については、SOF/RBV 併用レジメン開始から投与終了（又は投与中止）後 4 週まで（最長約 28 週間）、有効性については、SOF/RBV 併用レジメン施行開始から終了（又は中止）後 24 週まで（最長約 48 週間）。
- 実施期間：3 年間（登録期間 2 年間）

機構は、製造販売後において、ソバルディ錠 400 mg の申請者が提案した内容に加え、genotype 別の安全性及び有効性について、情報収集する必要があると考える。

なお、SOF の耐性変異に関する情報は、公表文献等も含め、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6.2 RBV について

レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の申請者は、SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性及び有効性については、SOF で計画されている特定使用成績調査で情報収集が可能であること、RBV の安全性については、IFN 又は PegIFN との併用により、24 週間以上の投与期間における安全性が確認されていること、ソバルディ錠 400 mg の申請者が実施した海外臨床試験において、RBV の安全性プロファイルについて、新たなリスクの懸念は認められなかったことから、製造販売後調査は実施せず、ソバルディ錠 400 mg の申請者が実施する特定使用成績調査で収集された情報を入手・評価すると説明している。

機構は、7.R.3 における検討及び医療現場における RBV の使用経験を踏まえると、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の申請者の説明は受入れ可能であり、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動は不要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 3～6）における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の有効性は期待でき、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 3～6）における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて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。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 22 日

申請品目

- [販 売 名] ① ソバルディ錠 400 mg
② レベトールカプセル 200 mg
③ コペガス錠 200 mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル
②・③ リバビリン
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
③ 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ① 平成 28 年 8 月 31 日
② 平成 28 年 9 月 27 日
③ 平成 28 年 11 月 18 日

1. 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 肝細胞癌について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」における機構の判断は、専門委員から支持されたが、インターフェロン（以下、IFN）製剤を含まない直接作用型抗ウイルス薬（以下、DAA）レジメンによる肝細胞癌の発症リスクについて、以下のような意見が出された。

- IFN 製剤を含まない DAA レジメンと肝細胞癌の発症リスクとの関連を示唆するデータが、近年報告されていることから、今後、継続して検討されるべき課題であると考えられる。

機構は、IFN 製剤を含まない DAA レジメンによる肝細胞癌の発症リスクについて、申請者に説明を求めた。

ソバルディ錠 400 mg の申請者は、以下のように説明した。

IFN 製剤を含まない DAA レジメンが医療現場で使用されて以降、DAA レジメンによる SVR の達成と肝疾患の進行抑止及び肝細胞癌発症率の低下との間に関連が認められたことが報告されているが（J Hepatol. 2016; 65: 741-7、Gastroenterology 2016; 152: 142-56 等）、IFN 製剤を含まない DAA レジメンと治

療後の肝細胞癌発症率の上昇との関連を示すデータも報告（J Hepatol 2016; 65: 1070-1）されていることから、現時点では、肝細胞癌の新規発症率について、IFN 製剤を含まない DAA レジメンで増加することを示唆する科学的根拠は十分でないと考える。

機構は、以下のように考える。

IFN 製剤を含まない DAA レジメンによる SVR 達成後の長期予後に関する情報は現時点では限定的であることから、IFN 製剤を含まない DAA レジメンと肝細胞癌の発症リスクとの関連について、結論付けることは困難である。そのため、DAA レジメンと肝細胞癌発症リスクについては、引き続き、国内外における IFN 製剤を含まない DAA レジメン施行後の長期観察に基づく臨床研究報告等の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

1.2 効能又は効果、用法及び用量について

専門協議において、審査報告（1）の効能又は効果、用法及び用量に関する機構の判断（「7.R.4 効能又は効果、用法及び用量について」）は、専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、genotype 4～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の有効性及び安全性に関する情報を医療現場に提供した上で、ソバルディ錠 400 mg、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の効能又は効果、用法及び用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【効能・効果】（下線部追加・変更）

ソバルディ錠 400 mg	次のいずれかの 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 <u>(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者</u> <u>(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者</u>
レベトールカプセル 200 mg	1.～2. (省略) 3. ソホスブビルとの併用による <u>次のいずれかの 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</u> <u>(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者</u> <u>(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者</u> 4. (省略)
コペガス錠 200 mg	1.～2. (省略) 3. ソホスブビルとの併用による <u>以下のいずれかの 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</u> <u>(1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者</u> <u>(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者</u>

【用法・用量】

<p>ソバルディ錠 400 mg</p>	<p>(下線部追加・変更)</p> <p>1. <u>セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の場合：</u> リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、12 週経口投与する。</p> <p>2. <u>セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない場合：</u> リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。</p>																																																									
<p>レベトールカプセル 200 mg</p>	<p>(変更なし)</p> <p>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>・インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合</p> <table border="1" data-bbox="512 956 1366 1137"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合</p> <p>(1) C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1" data-bbox="512 1370 1366 1552"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1" data-bbox="512 1644 1366 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>400 mg</td> <td>200 mg</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え80 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
患者の体重	リバビリンの投与量																																																									
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																							
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																							
患者の体重	リバビリンの投与量																																																									
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																							
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																							
患者の体重	リバビリンの投与量																																																									
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																							
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																							
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																							

コペガス錠 200 mg	(変更なし) ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はソホスブビルと併用すること。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 <table border="1" data-bbox="512 477 1366 674"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え 80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	1日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg
体重	1日投与量	朝食後	夕食後														
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg														
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg														
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg														

また、機構は日本人の genotype 4～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対しては SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の投与経験はないことから、これらの患者に SOF/RBV 併用レジメンを投与する場合には、ウイルス性肝疾患の治療に十分に知識・経験を持つ医師が、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の臨床試験成績等を熟知し、SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与する必要があると考える。

以上の検討を踏まえ、ソバルディ錠 400 mg の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者の場合、SOF/RBV 併用レジメンの非臨床試験及び臨床試験成績を理解した上で投与するよう注意喚起するとともに、現時点までに得られている、genotype 4 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の海外臨床試験成績や genotype 別の *in vitro* 抗ウイルス活性等の情報をソバルディ錠 400mg 及びリバビリン製剤の各添付文書により適切に情報提供するよう、各申請者に指示し、各申請者は了承した。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

1) SOF について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員から支持された。専門協議では国内の genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の患者の情報を積極的に収集するための方策について、専門委員から、以下のような意見が出された。

- 国内の genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後に安全性や有効性 (genotype の情報を含む) に関する情報を積極的に収集し、医療現場に提供することは極めて重要である。ただし、genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者については、国内の患者数が極めて少なく、これらの患者に関する情報を通常の製造販売後調査のみで収集することは困難であることが想定される。SOF/RBV 併用レジメン (24 週間) の有効性・安全性に関する情報を積極的かつ効率よく収集するため、関連学会や各医療機関との連携を図り、これらの患者が肝炎又は肝硬変を治療する医療機関を把握することが重要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

国内の genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の使用経験は極めて限られており、また genotype 4～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の使用経験はないことから、製造販売後にこれらの患者における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の有効性及び安全性に関する情報を可能な限り早期に収集し、医療現場に適切に情報提供することは重要と考える。国内の genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の患者数は極めて限られていることから、製造販売後調査では、関連学会や各医療機関等と連携してこれらの患者が肝炎又は肝硬変を治療する医療機関の把握に努め、国内の genotype 3～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の有効性及び安全性に関する情報を確実かつ速やかに収集可能な体制を整備する必要があると考える。

機構は、以上の点について、製造販売後調査で検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるソバルディ錠 400 mg の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 17 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、表 18 に示す特定使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 16 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者における B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 高血圧 ・ 脳血管障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 貧血 ・ 重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 ・ 薬剤耐性 		

表 17 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 [セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者] ・ 特定使用成績調査 [セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者] 	該当なし

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における使用実態下における SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	SOF/RBV 併用レジメン（24 週間）の投与を受けた患者を登録する
対象患者	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者
調査期間 [観察期間]	3 年間 [48 週間 (投与終了後 24 週間)]
予定症例数	50 例
主な調査項目	貧血、重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与、B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者における B 型肝炎ウイルスの再活性化、高血圧、脳血管障害及び有効性

2) RBV について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.3²²⁾)に対してGCP実地調査を実施した。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。

3. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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、本申請は、ソバルディ錠 400 mg については新効能医薬品及び新用量医薬品、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg については新効能医薬品としての申請であるものの、既にソバルディ錠 400 mg に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であること、ソバルディ錠 400 mg はレベトールカプセル 200 mg 又はコペガス錠 200 mg と併用されることから、ソバルディ錠 400 mg の再審査期間は残余期間(平成35年3月25日まで)、レベトールカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の再審査期間はソバルディ錠 400 mg と同じ平成35年3月25日までと設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

<ソバルディ錠 400 mg> (下線部追加、取消部削除)

1. セログループ1 (ジェノタイプ1) を除く、次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ2 (ジェノタイプ2) の患者
 - (2) セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のいずれにも該当しない患者

<レベトールカプセル 200 mg> (下線部追加、取消部削除)

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

²²⁾ 各申請者から提出された資料

- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 3. ソホスブビルとの併用による~~セログループ 1 (ジェノタイプ 1)~~を除く次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者
 - (2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者
 4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

<コペガス錠 200 mg> (下線部追加、取消部削除)

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

[用法及び用量]

<ソバルディ錠 400 mg> (下線部追加、取消部削除)

1. セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の ~~C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善~~場合：リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。
2. セログループ 1 (ジェノタイプ 1) ~~又は及び~~セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の ~~いずれにも該当しない、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~~場合：リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

[承認条件]

<ソバルディ錠 400 mg>

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上