

審査報告書

平成 30 年 1 月 16 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 29 年 4 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[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、本品目のセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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]

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 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 29 年 11 月 28 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] 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 29 年 4 月 28 日
- [剤形・含量] 1 錠中にレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] 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
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
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビル
として 400 mg) を 12 週間経口投与する。
(変更なし)

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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
7. 臨床の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	6
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	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本剤は、LDV 90 mg 及び SOF 400 mg を有効成分として含有する配合剤であり、本邦において、「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」を効能・効果として平成 27 年 7 月に承認されている。LDV 及び SOF の活性代謝物であるウリジン三リン酸体は、C 型肝炎ウイルスの複製に関わる NS5A 及び NS5B ポリメラーゼをそれぞれ阻害することにより、C 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する。

C 型肝炎ウイルス感染者は、世界で推定 8,000 万～1 億 5,000 万人 [J Hepatol 2014; 61: S45-57、<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>（最終確認日：2017 年 9 月 20 日）]、本邦においては 130 万～240 万人（うち約 20～30%が genotype 2）（Intervirolgy 2010; 53: 39-43、Liver Int 2011; 31 Suppl 2: 61-80、J Gastroenterol Hepatol 1995; 10: 538-45）と推定されている。現在、本邦における genotype 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変に対する治療法として、IFN 製剤又は PegIFN 製剤を用いた治療レジメン、SOF 及び RBV の併用レジメン、オムビタスビル水和物／パリタプレビル水和物／リトナビル配合剤及び RBV の併用レジメン、並びにグレカプレビル水和物／ピブレンタスビル配合剤が承認されている。

今般、genotype 2 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者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、申請者により本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では、米国 Gilead Sciences, Inc.により本剤の開発が進められ、genotype 1 の C 型肝炎ウイルス感染症に対する治療薬として、平成 29 年 10 月時点で、79 カ国で承認されている。また、genotype 2 の C 型肝炎ウイルス感染症に対する治療薬として、平成 29 年 10 月時点で、カナダ及びニュージーランドで承認されている。

なお、本報告書においては、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤を DAA と総称して記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品としての本申請に際し、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

新効能医薬品としての本申請に際し、効力を裏付ける試験の成績が新たに提出された。なお、SOF の薬理作用については、「ソバルディ錠 400 mg」の承認申請時に評価済みである。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.1）

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ）により、臨床分離株由来の各 genotype の NS5A 領域を組み込んだレプリコン細胞に対する LDV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 1 のとおりであった。

表 1 臨床分離株由来の各 genotype に対する LDV の抗ウイルス活性

genotype	EC ₅₀ (nmol/L)
1	0.012 [0.0021-1]
2a ^{a)}	147.8 [8.3-1590]
2b (L31M 変異有) ^{b)}	834.3 [820.1-868.6]
2b (L31M 変異無) ^{c)}	6.2 [0.85-32]
2c、2e、2i、2j、2k ^{d)}	462 [1.9-1878]

genotype	EC ₅₀ (nmol/L)
3	21.5 [0.66-1527]
4	0.033 [0.00075-1799]
5	0.03 [0.008-0.081]
6	7.2 [0.011-1372]

中央値 [範囲]

a) すべての臨床分離株（9 株）に L31M の変異が認められた。

b) 4 株、c) 12 株、d) 12 株

3.1.2 LDV の耐性について

変異株に対する LDV の抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.2）

NS5A 領域にアミノ酸変異¹⁾を導入した HCV genotype 2a 及び 2b のレプリコン細胞に対する LDV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 変異型 genotype 2a 及び 2b レプリコンに対する LDV の感受性の比

感受性の比 ^{a)}	アミノ酸変異	
	genotype 2a	genotype 2b
2.5 以下	T24P、F28L/V、K30A/H/Q/R/S/T、P58A/T、C92T、Y93C/F/L/S/T	S24A/Y、L28F、K30H/M/N/R/S、M31I/L/V、S38F、P58A/S/T、C92A、Y93F/H、M31I + Y93H、M31V + Y93H
2.5 超 20 以下	T24A/S、F28C、C92A/K/S、Y93N	S24T、C92T、Y93N
20 超 100 以下	L31M/V、C92N、Y93H、L31M + P58S	C92S
100 超	F28S、C92R	—

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 2a 及び 2b レプリコンに対する LDV の EC₅₀ は、それぞれ 21 及び 76.8 nmol/L。

3.1.3 交差耐性について

NS5A 領域の耐性変異に対する LDV、DCV、■■■■、SOF 及び ■■■■ の抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

NS5A 領域に耐性変異（L31M、M31I、Y93H 又は M31V + Y93H）を導入した HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する NS5A 阻害剤である LDV、DCV 及び ■■■■、NS5B ポリメラーゼ阻害剤である SOF 並びに NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である ■■■■ の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 変異型 genotype 2a 及び 2b レプリコンの各化合物に対する感受性の比

genotype	NS5A 領域の アミノ酸変異	感受性の比 ^{a)}				
		LDV	DCV	■■■■	SOF	■■■■
genotype 2a	L31M	21.2	28.0	■■■■	0.9	■■■■
	Y93H	48.6	256.5	■■■■	0.7	■■■■
genotype 2b	M31I	2.2	0.03	■■■■	1.0	■■■■
	Y93H	2.5	> 400	■■■■	0.9	■■■■
	M31V + Y93H	2.3	ND	■■■■	0.6	■■■■

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 2a 及び 2b レプリコンに対する LDV、DCV、■■■■、SOF、■■■■ の EC₅₀ は、それぞれ 21 及び 76.8、0.052 及び 2.5、■■■■ 及び ■■■■、80.7 及び 57.8、■■■■ 及び ■■■■ nmol/L。

3.1.4 LDV 及び SOF の併用効果について（CTD 4.2.1.1.4）

HCV genotype 2a レプリコン細胞を用いて、LDV と SOF との併用効果が検討された。その結果、MacSynergy II プログラム（Antivir Ther 1996; 1: 9-20）により算出された相乗作用容量は 33.25 [(μmol/L)²] であり、弱い相乗効果²⁾が認められた。

¹⁾ 以下の①～③のいずれかに該当した NS5A 領域の耐性変異が対象とされた。

①未治療の genotype 2a 及び 2b の被験者において投与開始前時に検出された変異。②NS5A 阻害剤による治療が不成功であった genotype 2 以外の被験者で出現した変異。③genotype 1a 及び 1b のレプリコンを用いた検討において確認された変異。

²⁾ Volume [(μmol/L)²] : -100 以下は強い拮抗効果、-100 < ~ -50 は中程度の拮抗効果、-50 < ~ -25 は弱い拮抗効果、-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。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 LDV 及び SOF の抗ウイルス活性について

申請者は、LDV 及び SOF の抗ウイルス活性並びに併用効果について、以下のように説明している。

SOF の抗ウイルス活性について、*in vitro* において、HCV genotype 1～6 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。

LDV の抗ウイルス活性について、*in vitro* において、HCV genotype 1a、1b、2a（L31 in NS5A）、2a（M31 in NS5A）、2b（L31 in NS5A）、2b（M31 in NS5A）、3a、4a、5a、6a 及び 6e のレプリコンに対する LDV の EC₅₀ は、それぞれ 0.031、0.004、21、249、16、530、168、0.39、0.15、1.1 及び 264 nmol/L であった〔ハーボニー配合錠審査報告書（平成 27 年 5 月 14 日付け）〕。また、臨床分離株由来の NS5A 領域を組み込んだ HCV genotype 1～6 のレプリコンに対する LDV の EC₅₀（中央値）は、0.012～834.3 nmol/L であった（3.1.1 参照）。HCV genotype 2 に対する LDV の抗ウイルス活性は HCV genotype 1 に対する抗ウイルス活性と比較すると低く、特にその傾向は NS5A 領域の L31M 変異を有するレプリコンで顕著であるが、一定の抗ウイルス活性は期待されると考えている。

HCV genotype 2a（JFH-1 株）レプリコン細胞を用いて SOF と LDV の併用効果を検討した試験において、SOF と LDV の併用により、抗ウイルス活性に弱い相乗効果が認められた（3.1.4 参照）。また、HCV genotype 2a レプリコン細胞を用いた検討において、NS5A 領域の L31M 変異を有するレプリコンの LDV に対する感受性は野生型と比較して約 21 倍低下したものの、SOF に対する感受性は、野生型と比較して明らかな変化は認められなかった（3.1.3 参照）。

以上より、HCV genotype 2 に対する SOF と LDV の併用による抗ウイルス活性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

HCV genotype 2 レプリコンに対する LDV の抗ウイルス活性は HCV genotype 1 レプリコンに対する抗ウイルス活性と比較すると低く、特にその低下傾向は NS5A 領域の L31M 変異のレプリコンで顕著であることを確認した。一方、HCV genotype 2a（JFH-1 株）レプリコン細胞を用いて LDV と SOF の併用効果を検討した試験において、LDV と SOF の併用により相乗効果が認められたこと、及び LDV の感受性の低下に關与する NS5A 領域の耐性変異（L31M 等）を有するレプリコンにおいて、SOF の感受性の低下は認められていないことを確認した。なお、SOF の HCV genotype 2 に対する抗ウイルス活性については、「ソバルディ錠 400 mg」の承認時に既に評価済みである。HCV genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における LDV/SOF 併用時の有効性については、7.R.2 に記載する。

3.R.2 SOF 及び LDV に対する耐性について

申請者は、HCV genotype 2 の SOF 及び LDV 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。

SOF に対する耐性変異として、*in vitro* の検討において、HCV genotype 2a 及び 2b で NS5B 領域の S282T 変異が認められ、NS5B 領域に S282T を導入したレプリコンアッセイにおいて、HCV genotype 2a 及び 2b に対する SOF の抗ウイルス活性はそれぞれ、2.4 倍及び 16.2 倍低下した（Antivir Ther 2017; DOI: 10.3851/IMP3149）。

LDV に対する NS5A 領域にアミノ酸変異を導入した HCV genotype 2a 及び 2b レプリコン細胞を用いた *in vitro* の検討において、HCV genotype 2a 及び 2b で NS5A 領域の L31M 等の変異により LDV の感受性の低下が認められた。また、HCV genotype 2a で NS5A 領域の F28S 及び C92R 変異により LDV の感受性は 100 倍を超えて低下した (3.1.2 参照)。

NS5A 領域の耐性変異 (L31M、Y93H 又は M31V+Y93H) に対する NS5A 阻害剤である LDV、DCV 及び █████、NS5B ポリメラーゼ阻害剤である SOF 並びに NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である █████ の検討において、LDV、DCV 及び █████ では抗ウイルス活性が低下し、SOF 及び █████ では抗ウイルス活性の低下は認められなかった (3.1.3 参照)。

国内臨床試験 (1903 試験) において、本剤が投与された HCV genotype 2 の被験者の 90.7% (117/129 例) に投与開始前に L31M 変異が認められたものの、SVR12 率は genotype 2a の被験者では 98.8% (82/83 例)、genotype 2b の被験者では 90.9% (30/33 例) であった。また、ウイルス学的治療不成功に至った被験者³⁾ 4 例において、本剤投与後、1 例で NS5B 領域に S282T の変異が認められたが、NS5A 領域では変異は認められなかった。以上より、投与開始前での L31M 変異の存在は、本剤の有効性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。

in vitro の検討では、HCV genotype 2a 及び 2b 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、NS5A 領域 (F28R、C92R 及び L31M 等) の変異により LDV に対する感受性が低下すること、並びに LDV と NS5A 阻害剤である DCV 及び █████ とは交差耐性を示すことを確認した。

国内臨床試験 (1903 試験) において、本剤が投与された HCV genotype 2 の被験者の多くで投与開始前に NS5A 領域の L31M 等の変異が認められたこと、またウイルス学的治療不成功に至った被験者において、1 例で再燃時に新たに NS5B 領域に S282T 変異を認めたことを確認した。耐性変異の発現の有無は SOF 及び LDV の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、SOF 及び LDV に対する耐性に関する情報は、公表文献も含めて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出現と LDV/SOF 併用時の有効性との関連については、7.R.2 に記載する。

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

新効能医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、新たな資料として、LDV を用いたラットがん原性試験の成績が提出された。なお、SOF のがん原性試験に関する資料については「ソバルディ錠 400 mg」の承認申請時に本剤の申請者から提出済みであり、記載は省略する。

5.1 がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1)

ラット (各群雌雄各 60 例) に水、LDV 0 (溶媒⁴⁾)、雄で 10、30 及び 100 mg/kg/日、並びに雌で 3、10 及び 30 mg/kg/日が経口投与された。溶媒群の生存動物数が 20 匹まで減少した時点 (雄 95 週、雌 90

³⁾ 4 例の被験者には、投与開始前及び再燃時に L31M 変異又は L31M+L28F 二重変異のいずれかが認められた。

⁴⁾ 45%プロピレングリコール及び 15% Kolliphor HS-15

週) で生存していた全例を剖検した。その結果、LDV の腫瘍性病変に対する影響は認められなかった。非腫瘍性病変として、雄の 10 mg/kg/日以上 の群及び雌の 3 mg/kg/日以上 の群で、胆管過形成の発現頻度の上昇又は重症化、雄の 100 mg/kg/日群及び雌の 3 mg/kg/日以上 の群で局所的胆管嚢胞の発現頻度の上昇、並びに雄の 100 mg/kg/日群で肝細胞の嚢胞様変性の発現頻度の上昇が認められた。LDV 投与で認められたこれらの非腫瘍性病変は、ラットの加齢に伴う自然発生病変であること、本剤を投与した臨床試験において肝毒性又は胆管への障害性を示唆する所見は認められていないこと、及び本剤の投与期間は通常 12 週間であることから、当該所見の臨床的意義は低いと申請者は説明している。また、雄の 30 mg/kg/日以上 の群で前立腺の混合細胞炎症の重症化が認められたが、当該所見はラットで一般的に認められる前立腺の加齢に伴う変化であり、ヒトへの外挿性は低いと申請者は説明している。LDV の無発がん量(雄 100 mg/kg/日、雌 30 mg/kg/日)における投与 26 週後の AUC_{0-t}の平均値は 71.3 µg・h/mL (雄)、26.0 µg・h/mL (雌) であり、本剤の臨床用量 (LDV/SOF 90 mg/400 mg を 1 日 1 回) 投与時の LDV の AUC_{tau}の推定値 (8.53 µg・h/mL)⁵⁾ の約 8 倍 (雄) 及び 3 倍 (雌) であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験成績について、特段の問題はないと判断した。

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

新効能医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

新効能医薬品としての本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する資料として 2 試験の成績が提出された。臨床試験の概要は表 4 のとおりである。

表 4 本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象患者	有効性解析 評価例数	用法・用量の概略	主な評価 項目
GS-US-337-1468 (海外第Ⅱ相) 【参考資料】	・コホート 2 genotype 2 の C 型慢性肝炎 又は C 型代償性肝硬変	・コホート 2 12 週投与例: 26 例 8 週投与例: 27 例	・コホート 2 12 週投与例: LDV/SOF 90/400 mg QD (12 週間) 8 週投与例: LDV/SOF 90/400 mg QD (8 週間)	有効性 安全性 忍容性
GS-US-337-1903 (国内第Ⅲ相) 【評価資料】	genotype 2 の C 型慢性肝炎 又は C 型代償性肝硬変 ・コホート 1: 未治療又は既 治療 ・コホート 2: RBV 不適格 ／不耐容	・コホート 1 本剤群: 106 例 SOF/RBV 群: 108 例 ・コホート 2 本剤投与例: 25 例	・コホート 1 本剤群: LDV/SOF 90/400 mg QD (12 週間) SOF+RBV 群: SOF 400 mg QD 及び RBV ^{a)} 併用 (12 週間) ・コホート 2 本剤投与例: LDV/SOF 90/400 mg QD (12 週間)	有効性 安全性 忍容性

a) 体重 60 kg 以下で 600 mg、体重 60 kg 超 80 kg 以下で 800 mg、体重 80 kg 超で 1,000 mg を 1 日 2 回に分割して投与。

7.1 海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.4.2.1 : GS-US-337-1468 試験<2014 年 8 月～2016 年 5 月>)

GS-US-337-1468 試験はコホート 1～5 で構成され、コホート 2 において、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者⁶⁾ [目標例数 50 例⁷⁾ (12 週投与例 25 例、8 週投与例⁸⁾ 25 例)] を対象に、

⁵⁾ 外国人健康成人及び C 型慢性肝炎患者に反復投与した時の母集団薬物動態解析から得られた推定値 [ハーボニー配合錠審査報告書 (平成 27 年 5 月 14 日付け)]。

⁶⁾ ①肝生検病理所見、②超音波エラストグラフィで 12.5 kPa 超、③フィブロテストスコアが 0.75 超かつ APRI が 2 超により診断された。

⁷⁾ 肝硬変を有する被験者は 25%まで組入れ可能と設定された。

⁸⁾ 12 週投与例の治験薬投与終了後 4 週後に HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者の割合 (SVR4 率) が 90%超の結果が得られた場合のみ組入れを開始することとされた。

本剤の有効性及び安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照試験がニュージーランドの2施設で実施された。

用法・用量は、本剤1錠（LDV/SOF 90/400 mg）をQD、8又は12週間経口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53例〔12週投与例26例（C型慢性肝炎患者24例、C型代償性肝硬変患者2例）、8週投与例（C型慢性肝炎患者27例）〕がFAS及び安全性解析対象集団であり、FASが有効性解析集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与終了後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）は、12週投与例96.2%（25/26例）〔C型慢性肝炎患者95.8%（23/24例）、C型代償性肝硬変患者100%（2/2例）〕及び8週投与例74.1%（20/27例）であった。またSVR12とSVR24は全例で一致した。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、12週投与例65.4%（17/26例）〔C型慢性肝炎患者66.7%（16/24例）、C型代償性肝硬変患者50.0%（1/2例）〕、8週投与例85.2%（23/27例）に認められ、副作用⁹⁾は、12週投与例34.6%（9/26例）〔C型慢性肝炎患者33.3%（8/24例）、C型代償性肝硬変患者50.0%（1/2例）〕、8週投与例44.4%（12/27例）に認められた。いずれかの投与例で発現割合が5%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 いずれかの投与例で5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	12週投与例 (26例)		8週投与例 (27例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	17 (65.4)	9 (34.6)	23 (85.2)	12 (44.4)
頭痛	6 (23.1)	5 (19.2)	7 (25.9)	5 (18.5)
疲労	6 (23.1)	4 (15.4)	5 (18.5)	4 (14.8)
悪心	4 (15.4)	3 (11.5)	5 (18.5)	4 (14.8)
上気道感染	4 (15.4)	0	0	0
発疹	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	0
多汗症	2 (7.7)	2 (7.7)	0	0
嘔吐	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
下痢	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	0
胃腸炎	2 (7.7)	0	2 (7.4)	0
背部痛	1 (3.8)	0	2 (7.4)	0
消化不良	0	0	2 (7.4)	2 (7.4)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は8週投与例で2例（双極I型障害及び心房細動各1例）及び12週投与例で1例（胃食道逆流性疾患）であり、治験薬投与との関連なしと判断され、転帰は双極I型障害は未回復で、他2例は回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：GS-US-337-1903試験＜2016年4月～2017年5月＞）

genotype 2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者¹⁰⁾〔目標例数225例¹¹⁾（コホート1：200例、コホート2（RBV不適格¹²⁾／不耐容¹³⁾）：25例〕を対象に、本剤の有効性及び安全性及び忍容性

⁹⁾ 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。

¹⁰⁾ ①フィブロテストスコア0.75以上かつAPRI2超、②肝生検病理所見、③フィブロスキャンで12.5 kPa超により診断された。

¹¹⁾ Child-Pugh分類クラスAの代償性肝硬変を有する被験者を20例以上と設定された。

¹²⁾ コントロール不良な心疾患、低ヘモグロビン値（男性11 g/dL未満、女性12 g/dL未満）、異常ヘモグロビン症、ポルフィリン症、クレアチニンクリアランス50 mL/min以下等

¹³⁾ 用量調整を行ってもRBVの中止が必要な有害事象（臨床検査値異常変動を含む）が発現した被験者

を検討することを目的として、コホート 1 では無作為化非盲検並行群間比較試験¹⁴⁾ が、コホート 2 では非盲検非対照試験が国内 40 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 において、本剤群では本剤 1 錠（LDV/SOF 90/400 mg）を QD、12 週間経口投与、SOF/RBV 群では SOF 400 mg QD 及び RBV（販売名：レベトールカプセル 200 mg）を 1 日 600 mg（体重 60 kg 以下）、800 mg（体重 60 kg 超 80 kg 以下）又は 1,000 mg（体重 80 kg 超）として 1 日 2 回に分割し、12 週間経口投与することと設定された。SOF/RBV 群では朝食後に SOF 及び RBV、夕食後に RBV を投与することと設定された。コホート 2 では、本剤 1 錠（LDV/SOF 90/400 mg）を QD、12 週間経口投与することと設定された。

コホート 1 において、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 214 例（本剤群 106 例、SOF/RBV 群 108 例）、及びコホート 2 において治験薬が 1 回以上投与された 25 例が、各コホートにおける 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、コホート 1 において、主要評価項目である SVR12 率は、本剤群 96.2%（102/106 例）〔C 型慢性肝炎患者 96.7%（89/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 92.9%（13/14 例）〕、SOF/RBV 群 95.4%（103/108 例）〔C 型慢性肝炎患者 94.6%（87/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 100%（16/16 例）〕であった。群間差〔95%信頼区間〕は 0.9 [−5.3, 7.1] %（肝硬変の有無及び HCV の治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 法）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（−10%）を上回ったことから、SOF/RBV 12 週投与レジメンに対する本剤 12 週投与レジメンの非劣性が検証された。また、コホート 2 において、主要評価項目である SVR12 率は 96.0%（24/25 例）〔C 型慢性肝炎患者 100%（21/21 例）、C 型代償性肝硬変患者 75.0%（3/4 例）〕〔RBV 不適格患者 92.3%（12/13 例）、RBV 不耐容患者 100%（12/12 例）〕であった。また、コホート 1 及びコホート 2 において SVR12 と SVR24 は全例で一致した。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、コホート 1 では本剤群 56.6%（60/106 例）〔C 型慢性肝炎患者 62.0%（57/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 21.4%（3/14 例）〕、SOF/RBV 群 71.3%（77/108 例）〔C 型慢性肝炎患者 69.6%（64/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 81.3%（13/16 例）〕、コホート 2 では本剤投与例 72.0%（18/25 例）〔C 型慢性肝炎患者 76.2%（16/21 例）、C 型代償性肝硬変患者 50.0%（2/4 例）〕〔RBV 不適格患者 84.6%（11/13 例）、RBV 不耐容患者 58.3%（7/12 例）〕に認められ、副作用⁹⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、コホート 1 では本剤群 16.0%（17/106 例）〔C 型慢性肝炎患者 17.4%（16/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 7.1%（1/14 例）〕、SOF/RBV 群 40.7%（44/108 例）〔C 型慢性肝炎患者 39.1%（36/92 例）、C 型代償性肝硬変患者 50.0%（8/16 例）〕、コホート 2 では本剤投与例 16.0%（4/25 例）〔C 型慢性肝炎患者 19.0%（4/21 例）、C 型代償性肝硬変患者 0%（0/4 例）〕〔RBV 不適格患者 30.8%（4/13 例）、RBV 不耐容患者 0%（0/12 例）〕に認められた。いずれかの群又はコホート 2 で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は、表 6 のとおりであった。

¹⁴⁾ 肝硬変の有無及び治療歴（未治療又は既治療）が割付因子とされた。

表 6 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた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		
	コホート 1		コホート 2	コホート 1		コホート 2
	本剤群 (106 例)	SOF/RBV 群 (108 例)	本剤投与例 (25 例)	本剤群 (106 例)	SOF/RBV 群 (108 例)	本剤投与例 (25 例)
全体	60 (56.6)	77 (71.3)	18 (72.0)	17 (16.0)	44 (40.7)	4 (16.0)
鼻咽頭炎	12 (11.3)	24 (22.2)	1 (4.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	0
貧血	0	24 (22.2)	0	0	23 (21.3)	0
頭痛	10 (9.4)	9 (8.3)	2 (8.0)	5 (4.7)	5 (4.6)	1 (4.0)
口内炎	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (8.0)	1 (0.9)	0	0
発熱	0	0	2 (8.0)	0	0	0

例数 (%)

死亡は、コホート 1 の本剤群 1 例（転倒に伴う致死的多発外傷）に認められ、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、コホート 1 の本剤群 2 例（マロリー・ワイス症候群及び両側白内障各 1 例）、SOF/RBV 群 1 例（股関節部骨折）及びコホート 2 の本剤投与例 1 例（脳梗塞）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は、マロリー・ワイス症候群、股関節部骨折及び脳梗塞は未回復であったが、両側白内障は回復であった。

中止に至った有害事象は、コホート 1 の本剤群 1 例（関節リウマチの悪化）、SOF/RBV 群 2 例（鼻咽頭炎）であり、関節リウマチの悪化は治験薬との関連ありとされたが、鼻咽頭炎 2 例は治験薬との関連は否定され、転帰はいずれも回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 配合意義について

申請者は、genotype 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に対する本剤の配合意義について、以下のように説明している。

RNA ウイルスである HCV は、ウイルス複製の過程で変異を起こしやすく（Science 1998; 282: 103-7）、ウイルスタンパク質を標的とする薬物によりウイルス複製を阻害すると標的タンパク質にアミノ酸変異を持つ耐性ウイルスの選択が惹起されると考えられる。そのため、LDV 及び SOF のように異なるウイルスタンパク質を標的とする薬物を同時に使用することが抗ウイルス効果を最大化する上で望ましいと考えられていることから（Antivir Ther 2012; 17: 1201-10）、LDV 及び SOF を配合することについて、臨床的な意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

LDV 及び SOF はそれぞれ NS5A 阻害作用及び NS5B ポリメラーゼ阻害作用を有し、異なる作用機序及び耐性プロファイル（3.R.2 参照）を有するため、仮に一方の薬剤に対する耐性変異が HCV に出現した場合であっても、もう一方の薬剤による抗ウイルス活性により治療不成功を回避することが期待される。また、非臨床試験において、NS5A 領域の耐性変異（L31M、Y93H 又は M31V+Y93H）に対する SOF の抗ウイルス活性の低下は認められず（3.1.3 参照）、国内第Ⅲ相試験（1903 試験）の genotype 2 の HCV 感染被験者において、高い SVR12 率を達成することが示された。

以上の検討、HCV 感染に対する治療において、機序の異なる複数の有効成分を組み合わせた本剤を含む配合剤によるレジメンが既に承認されていること等を踏まえ、genotype 2 の HCV 感染症患者に対する効能・効果の追加に際して、LDV/SOF 配合剤として開発したとの説明に一定の合理性があると判断することは可能である。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する本剤 12 週間投与時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、専門協議で議論する。

7.R.2.1 試験計画について

申請者は、国内試験（1903 試験）において、SOF/RBV 12 週間投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験であるコホート 1 を設定し、RBV の投与が不適格又は不耐容の患者を対象とした非対照試験であるコホート 2 を設定した経緯・理由について、以下のように説明している。

国内試験の開始時までには得られていた海外第Ⅱ相試験（GS-US-337-1468 試験、コホート 2 グループ 1）において、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者では、本剤 12 週間投与例の SVR12 率は 96.2%（25/26 例）であり、良好な安全性及び忍容性プロファイルであることが示されていた。また、国内診療ガイドラインにおいて第一選択とされている SOF/RBV 12 週間投与レジメンについて、SOF/RBV 12 週間投与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実施した国内第Ⅲ相試験（GS-US-334-0118 試験）において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率は、それぞれ 96.8%（121/125 例）、93.3%（14/15 例）であり、肝硬変の有無による顕著な差は認められなかった。以上を踏まえ、国内試験（1903 試験）のコホート 1 では、肝硬変を有する被験者の登録を可能とし、肝硬変の有無及び治療歴の有無を割付因子とし、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）において、国内診療ガイドラインで第一選択とされていた SOF/RBV 12 週間投与レジメンに対する本剤の 12 週間投与レジメンの非劣性を検証すること及び安全性を検討することを目的として試験を計画した。

また、試験計画当時の国内診療ガイドラインでは、RBV 投与に不適格な患者に対して使用可能な唯一の治療は最長 48 週間の PegIFN 単独投与とされていたが、PegIFN 療法の忍容性は低く、ウイルス陰性化率も十分ではないことから、コホート 2 では RBV に不適格又は不耐容の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）において、非対照試験として本剤 12 週間投与の有効性及び安全性を検討することを目的として試験を計画した。

機構は、以下のように考える。

国内試験（1903 試験）の計画時に、C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する SOF/RBV 併用レジメンは国内診療ガイドラインで第一選択として位置付けられており、1903 試験のコホート 1 において SOF/RBV 12 週間投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として計画・実施したことは適切と判断した。また、コホート 2 では PegIFN 療法と比べて本剤 12 週間投与の忍容性及び SVR12 率が高い可能性が臨床現場では期待されており、非対照試験としてコホート 2 を計画・実施したことは受入れ可能である。

7.R.2.2 有効性について

申請者は、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者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（1903 試験）において主要評価項目と設定された SVR12 率について、本剤群と SOF/RBV 群との群間差 [95%信頼区間] は 0.9 [−5.3, 7.1] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（−10%）を上回り、SOF/RBV に対する本剤の非劣性が検証された。

また、国内試験（1903 試験）における部分集団別の SVR12 率は表 7 のとおりであった。コホート 1 では、事前に規定した部分集団における SVR12 率は投与群間で概ね同程度であった。またコホート 2 では、評価例数が少ない部分集団では評価に限界があるものの、どの部分集団においても一定の SVR12 率が認められた。

国内試験（1903 試験）のコホート 1 において、本剤群の SVR12 率はそれぞれ、C 型慢性肝炎患者で 96.7%（89/92 例）、及び C 型代償性肝硬変患者で 92.9%（13/14 例）であった。また、コホート 2 において、本剤投与例の SVR12 率はそれぞれ、C 型慢性肝炎患者で 100%（21/21 例）、及び C 型代償性肝硬変患者で 75.0%（3/4 例）であり、genotype 2 の C 型代償性肝硬変患者に対して、本剤の一定の有効性が示唆された。

以上より、genotype 2 の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 7 国内試験（1903 試験）における部分集団別の SVR12 率

背景因子		コホート 1				コホート 2	
		本剤群		SOF/RBV 群		本剤投与例	
		慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変
全体		96.7 (89/92)	92.9 (13/14)	94.6 (87/92)	100 (16/16)	100 (21/21)	75.0 (3/4)
年齢	65 歳未満	94.7 (54/57)	90.9 (10/11)	94.6 (53/56)	100 (9/9)	100 (3/3)	0
	65 歳以上	100 (35/35)	100 (3/3)	94.4 (34/36)	100 (7/7)	100 (18/18)	75.0 (3/4)
subtype ^{a)}	2a/2c	100 (31/31)	100 (5/5)	90.9 (30/33)	100 (4/4)	100 (8/8)	0
	2b	93.1 (27/29)	75.0 (3/4)	100 (33/33)	100 (8/8)	100 (3/3)	100 (1/1)
	不明	96.9 (31/32)	100 (5/5)	92.3 (24/26)	100 (4/4)	100 (10/10)	66.7 (2/3)
HCV RNA 量 ^{b)}	800,000 IU/ml 未満	92.6 (25/27)	100 (3/3)	100 (26/26)	100 (10/10)	100 (6/6)	75.0 (3/4)
	800,000 IU/ml 以上	98.5 (64/65)	90.9 (10/11)	92.4 (61/66)	100 (6/6)	100 (15/15)	0
前治療歴	未治療	96.8 (60/62)	100 (10/10)	100 (62/62)	100 (12/12)	100 (11/11)	50.0 (1/2)
	PegIFN（又は IFN）	100 (13/13)	66.7 (2/3)	85.7 (12/14)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (1/1)
	PegIFN（又は IFN）/RBV	94.1 (16/17)	100 (1/1)	81.3 (13/16)	100 (2/2)	100 (7/7)	100 (1/1)
IL28B 遺伝子多型 rs12979860	CC	97.4 (74/76)	91.7 (11/12)	93.2 (68/73)	100 (13/13)	100 (14/14)	100 (1/1)
	Non CC	93.8 (15/16)	100 (2/2)	100 (19/19)	100 (3/3)	100 (7/7)	66.7 (2/3)
RBV 不適格／不耐容	不適格	—	—	—	—	100 (11/11)	50.0 (1/2)
	不耐容	—	—	—	—	100 (10/10)	100 (2/2)

%（例数）

—：該当せず

a) line probe assay 又は TRUGENE を用いて測定、b) COBAS Ampliprep／COBAS Taq Man HCV Quantitive Test v2.0 で計測

機構は、以下のように考える。

国内試験（1903 試験）において主要評価項目と設定された SVR12 率について、本剤群と SOF/RBV 群との群間差 [95%信頼区間] は、0.9 [－5.3, 7.1] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（－10%）を上回り、SOF/RBV に対する本剤の非劣性が検証されたこと、本剤群の genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における各部分集団に対する本剤の有効性について一定の SVR12 率が示されており、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 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発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。

国内試験（1903 試験）における、投与開始前の NS5A 及び NS5B 領域の耐性関連変異の有無別の SVR12 率は表 8 のとおりであった。投与開始前の耐性関連変異は、コホート 1 の本剤群において、NS5A 領域では 90.4%（94/104 例）及び NS5B 領域では 5.7%（6/105 例）の被験者に認められ、コホート 2 の本剤投与例において、NS5A 領域では 96.0%（24/25 例）の被験者に認められた。また、本剤投与例の 90.7%（117/129 例）で投与開始前に自然発生的なアミノ酸置換である NS5A 領域の L31M 変異が検出されたが、L31M 変異ありの SVR12 率は、genotype 2a 及び 2b でそれぞれ 98.8%（82/83 例）及び 90.9%（30/33 例）であった。以上より、コホート 1 及び 2 において、本剤が投与された genotype 2a の被験者及びコホート 2 の genotype 2b の被験者では、NS5A 耐性関連変異の有無による SVR12 率に対する影響は認められなかった。また、コホート 1 でいずれか 1 つ以上の NS5A 領域の耐性関連変異が検出された genotype 2b の患者における SVR12 率は、89.7%（26/29 例）であった。

表 8 本剤投与開始前の NS5A 及び NS5B 領域の耐性関連変異の有無別の SVR12 率

領域	subtype	治験薬投与開始前の耐性関連変異	コホート 1 本剤群		コホート 2 本剤投与例	
			慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変
NS5A	2a ^{a)}	なし	100 (2/2)	100 (1/1)	—	—
		いずれか 1 つ以上	100 (58/58)	100 (7/7)	100 (17/17)	66.7 (2/3)
		T24A	100 (1/1)	0	—	—
		L31M	100 (49/49)	100 (6/6)	100 (17/17)	66.7 (2/3)
		2 つ以上	100 (8/8)	100 (1/1)	—	—
	2b	なし	100 (7/7)	0	100 (1/1)	0
		いずれか 1 つ以上	91.7 (21/23)	83.3 (5/6)	100 (3/3)	100 (1/1)
		L28F	—	—	—	—
		L31M	100 (18/18)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (1/1)
		2 つ以上	60.0 (3/5)	50.0 (1/2)	—	—
NS5B	1b ^{b)}	V321I	100 (1/1)	0	—	—
	2a	M289I	100 (3/3)	0	—	—
	2b	M289I	0 (0/1)	0	—	—
		M289L	100 (1/1)	0	—	—

%（例数）、—：該当なし

a) 2a/2k を含む、b) スクリーニング時の検査では 2b と判定されたが、BLAST 解析の結果、1b と判定された被験者

国内試験（1903 試験）においてウイルス学的治療不成功であった 8 例の被験者で投与開始前及びウイルス学的再燃後に検出された NS5A 及び NS5B 領域の耐性変異は表 9 のとおりであった。

表 9 ウイルス学的再燃に至った被験者において検出された NS5A 及び NS5B 領域の RAV

被験者	subtype	肝硬変	前治療	NS5A 領域		NS5B 領域	
				投与開始前	再燃時	投与開始前	再燃時
コホート 1、本剤群							
A	2b	なし	PegIFN/RBV	L28F L31M	L28F L31M	S289I	S282T M289I
B	2b	なし	なし	L28L/F L31M	L28F L31M	—	—
C	2b	あり	IFN	L28L/F L31M	L28F L31M	—	—
コホート 1、SOF/RBV 群							
D	2a	なし	PegIFN/RBV	L31M	L31M	—	—
E	2a	なし	PegIFN/RBV	L31M	L31M	—	—
F	2a	なし	IFN	L31M	L31M	—	—
G	2a	なし	IFN/RBV	—	—	—	—
コホート 2、本剤投与例							
H	2a	あり	なし	L31M	L31M	—	—

—：該当なし

また、申請者は、DAA 既治療の genotype 2 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

DAA 既治療の genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性に係る臨床試験成績は得られていない。しかし、以下の理由から、DAA 既治療の genotype 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する本剤 12 週間投与レジメンは、適切な選択肢となるプロファイルを有していると考えられる。

- genotype 1a 及び 1b の NS3 耐性関連変異について、検討したいずれの変異株でも LDV と SOF との交叉耐性は認められず、全ての変異株が LDV 及び SOF に対する感受性を保持していたこと。
- 国内試験（1903 試験）において、本剤投与開始前に NS5A 領域での耐性関連変異を有する被験者において、一定の SVR12 率が示されたこと。
- ウイルス学的治療不成功に至った genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者では、NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異の出現が希であること（Infect Dis 2016; 213: 1240-7）。

機構は、以下のように考える。

NS5A 領域の L31M 変異の有無にかかわらず、本剤は genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して一定の有効性を示しており、L31M 変異の有無は本剤の有効性に影響を及ぼさないという申請者の見解は受け入れられる。一方、国内試験（1903 試験）で複数の NS5A 耐性関連変異が投与開始前に検出された DAA 未治療の genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は 57.1%（4/7 例）と低い傾向を示したこと、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者のうち、DAA 治療歴を有し複数の NS5A 耐性関連変異が投与開始前に検出された被験者の情報が得られていないことから、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により、DAA による前治療歴の有無を含む患者の状態等を踏まえて、本剤使用の適否について慎重に判断されることが重要である。また、製造販売後に、本剤の耐性関連変異や DAA の前治療歴を有する患者における有効性及び安全性に関する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.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 2）に対する本剤 12 週間投与の安全性は許容可能であると判断した。ただし、現行の注意喚起は継続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する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者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。

国内外臨床試験での genotype 2 (GS-US-337-1468 試験のコホート 2 グループ 1 及び 1903 試験併合) 及び genotype 1 (GS-US-337-0113、GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験併合¹⁵⁾) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における安全性の概要は表 10 のとおりであった。また、いずれかの集団で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は表 11 のとおりであった。

表 10 国内外臨床試験（併合）における genotype 別の安全性概要

	genotype 2 ^{a)}			genotype 1 ^{b)}		
	慢性肝炎 (137 例)	代償性肝硬変 (20 例)	全体 (157 例)	慢性肝炎 (600 例)	代償性肝硬変 (96 例)	全体 (696 例)
有害事象	89 (65.0)	6 (30.0)	95 (60.5)	430 (71.7)	64 (66.7)	494 (71.0)
副作用 ^{c)}	28 (20.4)	2 (10.0)	30 (19.1)	239 (39.8)	32 (33.3)	271 (38.9)
Grade 3 ^{d)} 以上の有害事象	3 (2.2)	1 (5.0)	4 (2.5)	13 (2.2)	3 (3.1)	16 (2.3)
重篤な有害事象	3 (2.2)	1 (5.0)	4 (2.5)	7 (1.2)	1 (1.0)	8 (1.1)
中止に至った有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (5.0)	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (0.1)

例数 (%)

a) GS-US-337-1468 試験のコホート 2 グループ 1 及び 1903 試験併合、b) GS-US-337-0113、GS-US-337-0102、GS-US-337-0108 及び GS-US-337-0109 試験併合、c) 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありとされた有害事象、d) 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に関する基準を用いて評価された（J Viral Hepat 2014; 21: 762-8）。

表 11 いずれかの集団で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用

事象名 (PT)	有害事象				副作用 ^{a)}			
	genotype 2		genotype 1		genotype 2		genotype 1	
	慢性肝炎 (137 例)	代償性肝硬変 (20 例)	慢性肝炎 (600 例)	代償性肝硬変 (96 例)	慢性肝炎 (137 例)	代償性肝硬変 (20 例)	慢性肝炎 (600 例)	代償性肝硬変 (96 例)
頭痛	16 (11.7)	2 (10.0)	111 (18.5)	13 (13.5)	9 (6.6)	2 (10.0)	70 (11.7)	9 (9.4)
疲労	6 (4.4)	1 (5.0)	101 (16.8)	15 (15.6)	4 (2.9)	0	61 (10.2)	9 (9.4)
鼻咽頭炎	13 (9.5)	0	55 (9.2)	9 (9.4)	2 (1.5)	0	2 (0.3)	0
悪心	9 (6.6)	0	60 (10.0)	6 (6.3)	6 (4.4)	0	41 (6.8)	2 (2.1)
下痢	4 (2.9)	0	37 (6.2)	6 (6.3)	1 (0.7)	0	15 (2.5)	1 (1.0)
不眠症	2 (1.5)	0	40 (6.7)	4 (4.2)	0	0	26 (4.3)	4 (4.2)
関節痛	4 (2.9)	0	25 (4.2)	7 (7.3)	0	0	8 (1.3)	3 (3.1)
発疹	8 (5.8)	0	24 (4.0)	3 (3.1)	3 (2.2)	0	12 (2.0)	1 (1.0)
背部痛	5 (3.6)	0	20 (3.3)	6 (6.3)	0	0	3 (0.5)	0
そう痒症	2 (1.5)	2 (10.0)	25 (4.2)	2 (2.1)	1 (0.7)	1 (5.0)	20 (3.3)	1 (1.0)
口内炎	4 (2.9)	2 (10.0)	5 (0.8)	2 (2.1)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	2 (2.1)

例 (%)

a) 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありとされた有害事象

国内外臨床試験における安全性プロファイルについて、genotype 1 と genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者間でほぼ同様であった。また、いずれかの集団で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち、genotype 1 の被験者で認められず、genotype 2 の被験者で新たに認められた事象は認められなかった。以上より、本剤の安全性プロファイルに対する HCV の genotype の影響は認められないと考える。

また、海外において、ソバルディ錠 400 mg の製造販売後、アミオダロンと SOF 及び他の DAA との併用時に症候性徐脈の発現例が報告されているが、国内試験（1903 試験）において、心不全／心筋症及び

¹⁵⁾ ハーボニー配合錠審査報告書（平成 27 年 5 月 14 日付け）

不整脈／徐脈の有害事象は認められず、当該試験において、アミオダロンを併用した被験者は認められなかった。しかしながら、本剤とアミオダロンの併用に関して引き続き注意喚起を行い、製造販売後に新たな情報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、genotype 1 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製造販売後調査（本剤 12 週間投与時）における中間結果（データカットオフ日：平成 29 年 4 月 9 日、登録例数 3,296 例）において、安全性報告対象症例 2,632 例のうち 159 例 221 件に副作用が認められた。発現が多かった主な事象は、便秘 25 件、頭痛 22 件、口内炎 15 件等であり、本剤の安全性プロファイルは概ね承認時迄の状況と類似していた。重篤な事象は 51 例 60 件に認められ、主な事象は、肝細胞癌 5 件、腹水及び肺炎が各 3 件等であった。主な事象であった 11 件のすべてが医師により本剤との因果関係なしと判断され、genotype 1 の患者において安全性の措置が必要となる重大な症例はこれまで報告されていない。

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験及び genotype 1 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製造販売後調査における本剤 12 週間投与時の安全性情報を踏まえると、本剤 12 週間投与の安全性は許容可能である。また、現行添付文書では、ウイルス性肝疾患に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下で本剤を使用することが既に明記されており、これと同様の条件下では、C 型代償性肝硬変患者における本剤の安全性については管理可能である。ただし、類薬で報告されている腎関連イベント及び肝細胞癌の発現状況については、以下の項で詳細を記載する。

7.R.3.2 腎関連事象及び腎機能障害患者における有害事象の発現状況について

申請者は、本剤投与時の腎関連事象及び腎機能障害患者における有害事象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（1903 試験）の本剤投与例で腎機能障害が 2 例（コホート 1 及び 2、各 1 例）に認められた。コホート 1 の症例は病歴として糖尿病があり、投与開始前から投与終了後 29 日目にかけて尿中蛋白の増加（1+から 3+）を認め、腎機能障害と診断されたが、治験薬との関連は否定され、転帰は未回復であった。また、コホート 2 の被験者は投与 24 日目に気管支肺炎が認められた後、投与 42 日目に Grade 2¹⁶⁾ の非重篤な有害事象として腎機能障害が認められ、治験薬との関連ありとされたが、転帰は回復であった。

国内試験（1903 試験）のコホート 2 において、中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73 m² 以上 50 mL/分/1.73 m² 未満）を有する被験者及び eGFR が 50 mL/分/1.73 m² 以上の被験者での有害事象の発現割合は、それぞれ 73.3%（11/15 例）及び 70.0%（7/10 例）であった。重篤な有害事象として 1 例に脳梗塞を認め、治験薬との関連は否定され、転帰は未回復であった。

機構は、国内試験における腎関連事象の発現状況等を確認し、以下のように考える。

腎関連事象について新たな臨床上的懸念は示されておらず、中等度の腎機能障害を有する genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して本剤を 12 週間投与した時に認められた有害事象は忍容可能である。しかしながら、中等度の腎機能障害を有する genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償

¹⁶⁾ 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に関する尺度（GSI Grading Scale, April 2015 version）を用いて評価された（J Viral Hepat 2014; 21: 762-8）。

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、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供することが重要である。

7.R.3.3 肝細胞癌について

申請者は、本剤投与後の肝細胞癌の発現状況について、以下のように説明している。

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした本剤の国内外臨床試験¹⁷⁾では5,600例を超える被験者に本剤が投与され、本剤投与後に認められた有害事象として肝細胞癌が認められた被験者は11例であり、日本人の被験者は1例であった（表12）。

表12 本剤投与後に肝細胞癌が認められた症例

試験	有害事象	年齢 性別	投与期間	肝硬変	genotype	前治療	治験薬投与開始 から発現日までの 日数 (投与終了後)	本剤との 関連	処置	転帰
国内	肝細胞癌	71歳 男性	84日間	あり	1b	なし	85日目 (1日目)	なし	なし	—
海外	肝細胞癌	61歳 男性	84日間	あり	1b	PegIFN/RBV	206日目 (122日目)	なし	なし	—
	肝細胞癌	61歳 男性	84日間	あり	1a	PegIFN/RBV	53日目	なし	なし	—
	肝細胞癌	61歳 男性	85日間	あり	1b	PegIFN/RBV	90日目 (5日目)	なし	なし	—
	肝細胞癌	51歳 男性	169日間	あり	1a	なし	165日目	なし	なし	継続
	肝細胞癌	71歳 男性	170日間	あり	1b	なし	255日目 (85日目)	なし	なし	継続
	肝細胞癌	71歳 男性	163日間	あり	1a	なし	302日目 (139日目)	なし	なし	継続
	肝細胞癌	51歳 男性	130日間	あり	1a	なし	130日目	なし	中止	死亡
	肝細胞癌	61歳 男性	168日間	あり	1a	LDV/SOF/RBV	96日目 及び160日目	なし	なし	—
	肝癌	61歳 女性	79日間	あり	3	なし	80日目 (1日)	なし	中止	死亡
	肝細胞癌	51歳 男性	84日間	あり	1a	SOF/SMV	233日目 (149日)	なし	なし	継続

—：データ無し、SMV：シメプレビル

申請者がこれまでに実施した臨床試験で治験薬が投与されたC型肝炎ウイルス感染被験者に関するデータベースに基づくと、SVRを達成した被験者における肝硬変の有無別による新たな肝細胞癌の発症率は表13のとおりであり、肝硬変の有無によらずIFN含有レジメンとIFNを含まないDAAレジメン¹⁸⁾の間で同程度の発症率であった。

表13 SVRを達成した被験者における肝硬変の有無別の新たな肝細胞癌の発症率

	非肝硬変患者	肝硬変患者
IFN含有レジメン	1/1,342 (0.09)	0/214 (0)
IFNを含まないDAAレジメン	2/7,728 (0.03)	9/2,098 (0.055)

例数(100人・年当たりの発症率)

以上のこれまでに得られているデータを踏まえると、本剤投与後、肝細胞癌の発症リスクが増大する又は肝細胞癌が再発するようなエビデンスは認められていないと考える。

¹⁷⁾ 国内試験：GS-US-337-0113試験、海外試験：GS-US-337-0109、GS-US-337-0115、GS-US-337-0121、GS-US-337-0122、GS-US-337-1118、GS-US-337-1701及びGS-US-337-1746試験

¹⁸⁾ 本剤、SOF又はSOF/■が投与された。

機構は、以下のように考える。

現時点では、DAA レジメンが投与された C 型肝炎ウイルス感染者の長期予後に関する情報は限定的であることから、DAA 投与と肝細胞癌発症との関連を結論付けることは困難である。引き続き、本剤を含む DAA 投与と肝細胞癌発症との関連について、国内外の情報を収集し、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。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の効能・効果に申請のとおり、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追加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、専門協議で協議する。

7.R.5 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。

海外第Ⅱ相試験（GS-US-337-1468 試験）のコホート 2、グループ 1 では、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して本剤（LDV 90 mg 及び SOF 400 mg）1 日 1 回 1 錠が 12 週間投与され、SVR12 率は 96.2%（25/26 例）で、良好な安全性及び忍容性が示された。また、海外第Ⅰ相試験（GS-US-334-0111 試験）において薬物動態に係る民族差について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〔ハーボニー配合錠審査報告書（平成 27 年 5 月 14 日付け）〕。

以上より、国内第Ⅲ相試験（1903 試験）における用法・用量は、本剤（LDV 90 mg 及び SOF 400 mg）1 日 1 回 1 錠を 12 週間投与と設定した。その結果、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する良好な有効性と安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、当該患者に対して本剤（LDV 90 mg 及び SOF 400 mg）1 日 1 回 1 錠を 12 週間経口投与することと設定した。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 における検討及び海外第Ⅱ相試験（GS-US-337-1468 試験）において、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 8 及び 12 週間投与時の SVR12 率は、それぞれ 74.1%（20/27 例）及び 96.2%（25/26 例）であったことを踏まえ、用法・用量は、本剤（LDV 90 mg 及び SOF 400 mg）1 日 1 回 1 錠を 12 週間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、専門協議で議論する。

7.R.6 臨床的位置付けについて

申請者は、genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者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。

現在、本邦において genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して推奨されている治療レジメンは表 14 のとおりである（C 型肝炎治療ガイドライン第 5.4 版）。

表 14 本邦で genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して推奨されている治療レジメン

			治療レジメン
C 型慢性肝炎	初回治療	第一選択	SOF/RBV ^{a)}
			OBV/PTV/r/RBV ^{b)}
		第二選択	PegIFN/RBV ^{c)}
			PegIFNα-2a 又は IFN
	再治療	第一選択	SOF/RBV ^{a)}
			OBV/PTV/r/RBV ^{b)}
		第二選択	TVR/PegIFN/RBV ^{d)}
			TVR/PegIFN/RBV ^{d)}
C 型代償性肝硬変	初回治療、再治療	第一選択	SOF/RBV ^{a) e)}
		第二選択	PegIFN (IFN) 少量

OBV/PTV/r：オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル、TVR：テラプレビル

a) 重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/分/1.73m² 未満) 又は透析を必要とする腎不全のない患者、b) genotype 2a の患者、c) IFN 未治療、高ウイルス量の保険適応は Peg-IFNα-2b/RBV のみ、d) PegIFN (IFN) 単独療法及び RBV 併用療法の再燃例、e) 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する患者に対する安全性は確認されていない

いずれの治療レジメンも PegIFN (IFN) 又は RBV が含まれており、副作用や忍容性が問題となることが多い。また、RBV に関連した血液毒性等により、高齢者や合併症を有する患者では RBV 不適格の患者も存在する。国内試験 (1903 試験) において、本剤の 12 週間投与は RBV 不適格／不耐容を含む genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して、良好な有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の 12 週間投与は、本邦の genotype 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する RBV を含まない治療レジメンの一つとして、使用することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、DAA 既治療例に対する本剤の有効性に関する情報は限定的であるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、DAA による前治療歴の有無を含む患者の状態等を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされ、有害事象に対して適切な対応がなされるのであれば、本剤は genotype 2 の C 型慢性肝炎又は 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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

以下の点から、genotype 2 の C 型慢性肝硬変又は代償性肝硬変患者を対象とした、新たな追加の安全性監視活動 (使用成績調査等) は実施せず、通常の安全性監視活動として情報収集を行い、新たな安全性に関する懸念が確認された場合には、医薬品リスク管理計画の改訂を検討するとともに、適切な安全性監視活動を実施する (7.R.3.1 参照)。

- 国内第Ⅲ相試験において、本剤 12 週間投与の良好な安全性及び忍容性が示されたこと
- 国内外臨床試験において、日本人 C 型肝炎ウイルス感染患者における本剤 12 週間投与の安全性プロファイルは、genotype 1 と genotype 2 との被験者間で類似していること
- genotype 1 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製造販売後調査の中間結果より、genotype 1 の患者において安全性の措置が必要となる症例はこれまで報告されていないこと

機構は、以下のように考える。

本剤について、製造販売後の調査等を直ちに実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点で不要と判断した。ただし、本剤及び類薬に対する耐性変異に関する情報については、製造販売後においても引き続き文献・学会報告等から情報収集を行う必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

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。

8.2 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 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。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に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 説明文書に記載すべき事項の一部不備。
- 治験審査委員会は説明文書の記載事項に一部不備が認められたまま治験の実施の可否にかかる審査を実施していた。

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、genotype 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者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。本剤は、genotype 2 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の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 30 年 1 月 16 日

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 29 年 4 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」、「7.R.6 臨床的位置付けについて」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）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。

有効性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- DAA 既治療の genotype 2 の患者における本剤の投与経験はないことから、当該患者に対する有効性は現時点で明らかではない。本剤の現行添付文書では、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与する旨が既に注意喚起されているが、本剤投与の適否は慎重に判断する必要がある。

機構は、DAA 治療歴のある genotype 2 の患者では本剤の投与経験がないこと、及び国内試験（1903 試験）の本剤群で再燃に至った 4 例で認められたウイルス耐性変異等の情報を、資材等を用いて医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

2. その他

審査報告 (1) の下記の点について、国内第Ⅲ相試験（1903 試験）の総括報告書の更新等に伴い以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを機構は確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	18	F28R	F28S
8	28	40.7% (44/108 例)	41.7% (45/108 例)
8	29	39.1% (36/92 例)	40.2% (37/92 例)
9	表 6	副作用、コホート 1、SOF/RBV 群、全体：44 (40.7)	副作用、コホート 1、SOF/RBV 群、全体：45 (41.7)
9	表 6	有害事象、コホート 1、SOF/RBV 群、貧血：24 (22.2)	有害事象、コホート 1、SOF/RBV 群、貧血：25 (23.1)
9	表 6	副作用、コホート 1、SOF/RBV 群、貧血：23 (21.3)	副作用、コホート 1、SOF/RBV 群、貧血：24 (22.2)
9	2	2 例 (マロリー・ワイス症候群及び両側白内障各 1 例)	1 例 (マロリー・ワイス症候群)
9	4	転帰は、マロリー・ワイス症候群、股関節部骨折及び脳梗塞は未回復であったが、両側白内障は回復であった。	転帰は未回復であった。
13	表 9	被験者 A、NS5B 領域、投与開始前：S289I	被験者 A、NS5B 領域、投与開始前：M289I
13	17	genotype 2	genotype 2b
14	表 10	genotype 2、慢性肝炎、重篤な有害事象：3 (2.2)	genotype 2、慢性肝炎、重篤な有害事象：2 (1.5)
14	表 10	genotype 2、全体、重篤な有害事象：4 (2.5)	genotype 2、全体、重篤な有害事象：3 (1.9)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。
なお、再審査期間は残余期間（平成 35 年 7 月 2 日まで）と設定する。

[効能・効果]

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 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

(下線部追加、申請時から変更なし)

[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 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg）を 12 週間経口投与する。

(変更なし)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
DAA	Direct acting antivirals	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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
LDV	Ledipasvir	レジパスビル
NS	Nonstructural protein	非構造タンパク質
QD	quaque die	1日1回
RAV	Resistance associated variant	耐性関連変異
RBV	Ribavirin	リバビリン
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
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
■■■	■■■■■	■■■■■■■
■■■	■■■■■	
1903 試験		GS-US-337-1903 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ハーボニー配合錠