エプクルーサ® 配合錠
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 5
1 起原又は発見の経緯 6
2 開発の経緯 6
2.1 品質に関する試験 10
2.2 非臨床試験 11
2.3 海外における臨床開発 11
2.3.1 海外第 2 相試験の概要 12
2.3.2 海外第 3 相試験の概要 12
2.4 国内における臨床開発 13
2.4.1 非代償性肝硬変被験者 14
2.4.2 DAA による前治療歴のある HCV 感染被験者 14
2.5 臨床試験成績の概要 15
3 国内における本剤の臨床的位置付け 17
4 参考文献 19

表目次

頁

表 1. SOF/VEL の製造販売承認申請に用いた主な第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の概要 15

図目次

頁

図 1.　SOF/VEL 開発の経緯図（品質及び非臨床試験）.....7
図 2.　SOF/VEL 開発の経緯図（臨床試験）.....8

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ARV	anti-retroviral	抗レトロウイルス剤
ASV	asnaprevir	アスナプレビル
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BCV	beclabuvir	ベクラブビル
CPT	Child-Pugh-Turcotte	－
CYP	cytochrome P450 enzyme(s)	シトクローム P450
DAA	direct acting antivirals	（C 型肝炎ウイルス）直接作用型抗ウイルス薬
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	effective concentration 50%	50%効果濃度
EU	European Union	欧州連合
GLE	glecaprevir	グレカプレビル
GT	genotype	ジェノタイプ
HCC	hepatocellucer carcinoma	肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JSH	Japan Society of Hematology	日本肝臓学会
LDV	ledipasvir	レジパスビル
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
Peg-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PIB	pibrentasvir	ピブレンタスビル
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceutical Medical and Device Agency	医薬品医療機器総合機構
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
rBA	relative bioavailability	相対的生物学的利用率
RBV	ribavirin	リバビリン
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル（GS-7977、PSI-7977）
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
VEL	velpatasvir	ベルパタスビル（GS-5816）
VOX	voxilaprevir	－（国内未承認）

1　起原又は発見の経緯

ソホスブビル／ベルパタスビル（SOF/VEL）は、二つの有効成分ソホスブビル（SOF）400 mg及びベルパタスビル（VEL）100 mg を一剤に含有する配合錠である。SOF は活性代謝物のウリジン三リン酸型に変換され、C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須の非構造蛋白質 5B（NS5B）ポリメラーゼを阻害する。SOF は米国 Pharmasset, Inc 社により見出され（当時の治験成分記号 PSI-7977）、同社は 2012 年に米国 Gilead Sciences, Inc.社により合併され、以降、米国 Gilead Sciences, Inc.社が SOF の臨床開発を実施した。一方、VEL は HCV の複製に必須の NS5A 蛋白を阻害する。VEL は米国 Gilead Sciences, Inc.社により見出され、SOF との併用により臨床開発が進められた。米国 Gilead Sciences, Inc.社は、SOF/VEL を固定用量配合錠として開発し、本邦においてはギリアド・サイエンシズ株式会社が臨床開発を行った。

2　開発の経緯

米国 Gilead Sciences, Inc.社では、SOF/VEL 配合錠（以下、本剤）の臨床開発プログラムを、日本を含む世界各国で実施している。本剤は、米国で 2016 年 6 月に、欧州では 2016 年 7 月に、未治療又は既治療のジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者、並びに C 型非代償性肝硬変患者（CPT 分類 B 又は C）に対する抗ウイルス治療薬として承認されている{Epclusa 2017, EPCLUSA® 2017}。2018 年 9 月 30 日現在、本剤は 63 の国・地域で承認済みである。

国内では、ギリアド・サイエンシズ株式会社（以下、ギリアド社）が非代償性肝硬変及び HCV への直接作用型抗ウイルス薬（DAA）による前治療歴を有する被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験を実施した（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921 試験）。ギリアド社では、国内で実施したこれら 2 試験に加え、海外で実施された本剤の第 3 相試験成績に基づき、予定される効能・効果を「C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」として、本剤の承認申請を行う。

本剤の開発の経緯図を 図 1（品質及び非臨床試験）及び 図 2（臨床試験）に示す。

図 1.　SOF/VEL 開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

規格	物理的化学的性質、製剤設計
安定性	製剤
薬理 (VEL)	効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験
	安全性薬理試験
	薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態 (VEL)	吸収、分布、代謝、排泄
	薬物動態学的薬物相互作用
毒性 (VEL)	反復（マウス、ラット、イヌ）
	遺伝毒性（マウス、ラット）
	生殖発生毒性(マウス、ラット、ウサギ)
	がん原性（マウス、ラット）
	局所刺激性
	その他

[redacted]

図 2.　SOF/VEL 開発の経緯図（臨床試験）

VEL 単独投与	食事の影響	GS-US-281-0101
	抗ウイルス活性	GS-US-281-0102
	肝機能障害	GS-US-281-0112
	腎機能障害	GS-US-281-1056
	ADME	GS-US-281-1055
	PPI DDI	GS-US-281-0119
	CYP DDI	GS-US-281-0115
	経口避妊薬	GS-US-281-1058
	QT/QTc	GS-US-281-1054
SOF/VEL 投与	ARV DDI	GS-US-342-1167
	ARV DDI	GS-US-342-1326
	rBA/食事の影響	GS-US-342-0104
	rBA	GS-US-342-1346
	PPI DDI	GS-US-342-1709
	日本人 PK	**GS-US-367-1905**
	スタチンとの DDI	GS-US-342-4034

[redacted]

太字：評価試験

SOF/VEL 投与	未治療	GS-US-342-0102
	既治療	GS-US-342-0109
	用量検討	GS-US-337-0122
	DAA 前治療不成功	GS-US-342-1553
SOF/VEL 投与	**GS-US-342-3921 (DAA 前治療不成功)**	
	GS-US-342-4019 (非代償性肝硬変)	
SOF/VEL 投与	GT1, 2, 4, 5, 6 HCV	GS-US-342-1138 ASTRAL-1
	GT2 HCV	GS-US-342-1139 ASTRAL-2
	GT3 HCV	GS-US-342-1140 ASTRAL-3
	非代償性肝硬変	GS-US-342-1137 ASTRAL-4
	HIV 重複感染	GS-US-342-1202 ASTRAL-5

[redacted]

太字：評価試験

2.1 品質に関する試験

申請する市販用製剤は、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を含有する配合錠である。VEL は、固体分散品（非晶系 VEL 遊離塩基 [redacted] mg 及び [redacted] mg からなる VEL の噴霧乾燥分散品［VEL SDD］[redacted] mg）を形成するために [redacted] と [redacted] され、その後、[redacted] SOF 原薬及びその他の添加剤とともに [redacted] され、[redacted] 錠に加圧製錠される。[redacted] 錠は、錠剤の外観を改善し、光から VEL を保護するために、オパドライ II ピンク（[redacted]）を用いてフィルムコーティングされている。

VEL は、投与量に対して低溶解性及び低膜透過性の生物薬剤学分類システム（BCS）クラス 4 化合物である。VEL は非晶質の遊離塩基として単離される。[redacted] の開発も行われたものの、非晶質の VEL 遊離塩基がこれまでに知られている [redacted] である。非晶質の VEL 遊離塩基は光に感受性を示すが、遮光した際には多様な温度及び湿度条件下で [redacted] ヵ月間にわたり物理的及び化学的に安定である。VEL の物理的化学的性質及び化学構造の決定は 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月に終了した。

VEL と [redacted] の質量比 [redacted] が、VEL の望ましい非晶質固体分散製剤として選択された。VEL SDD は、VEL と [redacted]（質量比 [redacted]）を [redacted] することにより形成した非晶質固体分散品である。VEL SDD は、約 [redacted]°C の [redacted] の [redacted] を有し、多様な温度及び湿度条件下で最長 [redacted] ヵ月間、物理的及び化学的に安定である。[redacted] 性であるため、[redacted] と共に [redacted] に包装する。第 1 相～第 3 相試験の間に製造された VEL SDD のロットは全て化学的安定性が良好であり、同等の生物薬剤学的性能を示した。

SOF/VEL は固定用量配合錠として、国内外の第 3 相臨床試験において開発及び使用された。国内外の第 3 相臨床試験で使用された SOF/VEL 配合錠の製剤組成及び製造工程は、申請する市販用製剤と同一である。SOF/VEL 配合錠は、SOF、VEL SDD 及び添加剤の [redacted]、[redacted] 錠への加圧製錠された後、オパドライ II ピンク（[redacted]）を用いて [redacted] の標的重量増加となるまでフィルムコーティングを施し製造された。第 1 相相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験（GS-US-342-0104 試験）の結果から、SOF/VEL 配合錠の PK 特性は、SOF と VEL の各単剤併用の PK 特性と類似することが示された。

SOF/VEL 配合錠は、海外ではポリエステル製緩衝材が含まれる高密度ポリエチレン（HDPE）製ボトルに包装され供給されるが、国内ではブリスター包装を市販用包装に選択した。SOF 及び VEL 原薬並びに SOF/VEL 配合錠の安定性試験は海外で実施された。現在までに得られた安定性試験成績に基づき、VEL 原薬のリテスト期間を 48ヵ月* と設定した。SOF 及び VEL 原薬並びに SOF/VEL 配合錠の長期保存試験は共に現在継続中である。定性的及び定量的組成を含む SOF/VEL の製剤設計に関する詳細な情報は CTD 2.3 項に示した。

* 新薬承認情報提供時に修正

2.2 非臨床試験

本剤の非臨床薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験、安全性薬理試験）は、SOF 及び VEL それぞれの有効成分単独で、さらに SOF/VEL 併用下において実施した。本配合錠の非臨床薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用試験）及び毒性（反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、及び不純物に関する毒性試験）については、有効成分単独で実施した試験結果から考察、評価した。

VEL は、ジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコン細胞株に対して、in vitro で強い抗ウイルス活性を示し、その平均 50%効果濃度（EC_{50}）値は 0.002～0.13 nmol/L の範囲であった。交差耐性及び in vitro 耐性発現試験の結果、in vivo 耐性プロファイル及び HCV 関連酵素に対して阻害作用を示さないことから、VEL の作用機序として NS5A を標的とすることが裏付けられた。

SOF は HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬で、HCV RNA の複製に対する強い in vitro 阻害作用を示す。単剤としての SOF 及び VEL は、いずれも全ての HCV ジェノタイプに対して強い抗ウイルス活性を示した。SOF/VEL 併用により相加的な in vitro 抗ウイルス活性を示した。SOF/VEL 併用試験において、抗ウイルス作用に対する拮抗作用は認められず、細胞生存率にも有意な変化は認められなかった。In vitro 交差耐性試験で SOF と VEL の間に交差耐性は認められなかった。SOF に対する感受性低下を示す NS5B S282T 変異レプリコンは、VEL に対して十分な感受性を示した。同様に、SOF は VEL に対して感受性低下を示した一連の NS5A 変異体に対して十分な活性を示した。以上、両薬物間に in vitro 抗ウイルス活性に対する相加的な相互作用があること、及び in vitro 交差耐性がないことから、SOF 及び VEL を固定用量配合錠として併用することにより、臨床で相加的な抗 HCV 活性及び有益な耐性プロファイルを示すことが期待される。

これらの非臨床試験成績により、本剤の HCV 感染症の治療に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが支持されたと考えられる。本剤の非臨床試験成績の詳細は、CTD 2.4 項を参照のこと。

2.3 海外における臨床開発

本剤は、SOF 及び VEL の単味製剤及び単味製剤の併用投与、並びに配合錠の投与により包括的に検討された。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の詳細は、CTD 2.7.1 及び 2.7.2 を参照のこと。本剤の海外における臨床開発プログラムでは、本剤の 12 週間投与により、非代償性肝硬変を含む、ほとんど全ての慢性 HCV 感染被験者集団に対する有効性及び安全性を評価し、パンジェノタイプの高い有効性と好ましい忍容性を有する単一錠剤レジメンの確立を目標とした。これら臨床試験結果の詳細は、CTD 2.7.3 及び 2.7.4 項を参照のこと。

2.3.1 海外第 2 相試験の概要

SOF 及び VEL の各単味製剤の併用効果を探索するため、3 つの第 2 相試験［GS-US-337-0122（ELECTRON 2 ; Cohort 4）、 GS-US-342-0102 及び GS-US-342-0109］が 2013 年に開始された。これらの試験では、未治療及び既治療のジェノタイプ 1、2、3、4、5 及び 6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変被験者を対象に、SOF 400 mg と VEL の二つの異なる用量（25 mg 又は 100 mg）の組み合わせ、また、投与期間（8 週間又は 12 週間）の延長による用量反応、並びにリバビリン（RBV）の上乗せ効果が検討された。

第 2 相試験の結果、SOF 及び VEL 100 mg の併用により、ジェノタイプを問わず HCV 感染患者が治療出来る可能性が示唆され、RBV 非併用下による 12 週間投与で前治療歴や肝硬変の有無にかかわらず有効性を示した。これらの結果を踏まえ、第 3 相試験では、SOF/VEL（400 mg/100 mg）の固定用量配合錠が用いられた。

2.3.2 海外第 3 相試験の概要

ジェノタイプ 1-6 の慢性 HCV 感染被験者を対象とした 4 つの主要な第 3 相試験が海外で 2014 年に開始された：GS-US-342-1138 試験（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139 試験（ASTRAL-2）、GS-US-342-1140 試験（ASTRAL-3）及び GS-US-342-1137 試験（ASTRAL-4）。

GS-US-342-1138 試験（ASTRAL-1）では、未治療又は既治療のジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与を評価した。GS-US-342-1139 試験（ASTRAL-2）では、未治療又は既治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与を評価した。GS-US-342-1140 試験（ASTRAL-3）では、未治療又は既治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与を評価した。GS-US-342-1137 試験（ASTRAL-4）では、未治療又は既治療の CPT 分類 B の非代償性肝硬変被験者を対象に、本剤と RBV 併用又は非併用による 12 週間投与、並びに本剤単独による 24 週間投与を評価した。これに加えて、GS-US-342-1202 試験（ASTRAL-5）を実施し、HCV/HIV 重複感染被験者に対する本剤の 12 週間投与を評価した。

第 3 相試験の主要評価項目は SVR12 とした。GS-US-342-1138、GS-US-342-1139 及び GS-US-342-1140 試験の併合解析の結果、未治療及び既治療のジェノタイプ 1-6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者に対する本剤の 12 週間投与における全体の SVR12 率は 98.1%（1015/1035 例）であった。C 型非代償性肝硬変被験者を対象とした GS-US-342-1137 試験では、本剤と RBV の 12 週間併用投与を受けた被験者で、高い SVR12 率が認められた（94.3%、82/87 例）。これらの第 3 相試験成績は、本剤の海外における販売承認申請の主要な添付資料として用いられた。

なお、海外における本剤の臨床開発プログラムにおける「既治療」とは、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の併用又は非併用下での Peg-IFN+RBV による前治療歴を有する被験者を指しており、DAA による前治療歴を有する患者は含まれていない。DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 1-3

の慢性 HCV 感染被験者を対象とした海外第 2 相試験（GS-US-342-1553 試験）では、本剤と RBV の 24 週間併用投与を受けた被験者の全体の SVR12 率は 91.3%（63/69 例）であった。

したがって、本剤の海外臨床開発プログラムにおいて集積された臨床データに基づき、本剤の優れた安全性、忍容性、及び高い抗ウイルス活性が示されており、本製造販売承認申請の添付資料とした。

2.4 国内における臨床開発

ソホスブビルは、ソバルディ®錠 400 mg として 2015 年 3 月 26 日に国内で承認された。また、2017 年 3 月 24 日に効能追加に係る一部変更承認申請（以下、「一変申請」）が承認された。

レジパスビル／ソホスブビル配合剤は、ハーボニー®配合錠（レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg）として 2015 年 7 月 3 日に国内で承認された。また、2018 年 2 月 16 日に効能追加に係る一変申請が承認された。

国内における C 型慢性肝炎、及び HCV 感染患者に対する治療法については、CTD 2.5 項に記載した。本剤の国内臨床開発プログラムにおける目標は、C 型非代償性肝硬変並びに DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の二つの患者集団に存在するアンメット・メディカルニーズを充足することであった。

したがって、ギリアド社は国内で二つの第 3 相試験を実施した。GS-US-342-4019 試験では、ジェノタイプ 1-6 の C 型非代償性肝硬変被験者を対象に、本剤と RBV 併用又は非併用の 12 週間投与レジメンが検討された。GS-US-342-3921 試験では、試験開始当時に既承認薬であった DAA 含有レジメンによる前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者を対象に、本剤と RBV 併用による 12 又は 24 週間投与レジメンが検討された。2016 年に開始されたこれらの試験の概要を以下に示した。

なお、これらの国内第 3 相試験の開始に先立ち、ICH E5 ガイドラインに則って日本人及び非日本人健康被験者における薬物動態（PK）試験（GS-US-367-1905 試験）を米国で実施した。本試験では、本剤の単回投与後の安全性、忍容性及び PK プロファイルを比較した（本試験では SOF/VEL/VOX＋VOX を投与した。VOX（voxilaprevir）は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であり国内未承認）。その結果、本剤の単回投与における忍容性は良好であり、日本人及び非日本人健康被験者の安全性評価において明らかな違いは認められなかった。また、SOF 及びその代謝物並びに VEL の PK においても臨床的に意味のある差は認められず、日本人慢性 HCV 感染被験者に対する本剤投与に問題はないと考えられた。

2.4.1 非代償性肝硬変被験者

前述のとおり、本剤は、米国及び EU を含む諸外国において、GS-US-342-1137 試験（ASTRAL 4）の結果に基づき、C 型非代償性肝硬変患者に対する RBV との 12 週間併用投与レジメンで承認されている{Curry 2015}。

国内では、慢性 HCV 感染患者の多数は高齢者であり、前治療歴を伴い、進行肝疾患を有している。また、その多くは糖尿病や心血管疾患を合併し、RBV の投与が困難な患者も含まれる。したがって、国内ランダム化オープンラベル第 3 相試験（GS-US-342-4019 試験）では、C 型非代償性肝硬変被験者（CPT 分類 B 又は C）を対象に、本剤単独又は本剤と RBV の併用による 12 週間投与レジメンが検討された。

GS-US-342-4019 試験では、いずれの投与群も SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、SVR12 率はウイルス自然排除率 1%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。両治療群の SVR12 率は同一であり、本剤の 12 週間単独投与群で 92.2%（47/51 例）、本剤と RBV の 12 週間併用投与群で 92.2%（47/51 例）であった。本剤単独又は本剤と RBV 併用による 12 週間投与レジメンは、概して安全であり、忍容性に優れていた。進行肝疾患を有するこれらの被験者集団では、本剤への RBV の上乗せにより毒性の増強がみられた。

2.4.2 DAA による前治療歴のある HCV 感染被験者

海外で実施した GS-US-342-1553 試験では、本剤と RBV の 24 週間併用投与の高い安全性と忍容性が確認され、高い SVR12 率（91.3%）を認めた。したがって、本剤と RBV の 24 週間併用投与は、DAA による前治療歴を有する HCV 感染被験者に対する有効なレジメンであることが示唆された。

国内第 3 相試験（GS-US-342-3921 試験）では、事前に規定した主要有効性評価項目を達成した。NS5A 阻害剤含有レジメンによる前治療歴を有するジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者における SVR12 率は、本剤と RBV の 12 又は 24 週間併用投与でそれぞれ 85.1%、97.9%であり、ヒストリカルコントロールの 50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。本剤と RBV 併用による治療期間を 12 週間から 24 週間に延長することにより、SVR12 率の改善を認めた。本剤と RBV の 24 週間併用投与により、SVR12 率はジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者で 97.9%、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者で 91.7%であった。ベースライン時の NS5A 関連変異（RAV）の有無は、治療転帰に影響を及ぼさなかった。また、再燃を認めた被験者において試験治療下での新たな RAV の出現は認められなかった。本試験では、本剤と RBV の 12 又は 24 週間併用投与は概して安全であり、忍容性に優れていた。

2.5 臨床試験成績の概要

SOFで実施した臨床試験成績は、ソバルディ錠及びハーボニー配合錠の製造販売承認申請及び効能効果に係る一部変更承認申請時に、それら試験成績を要約したモジュール2.5/2.7と合わせて提出済みである。本添付資料では、新たに実施したVELの単味製剤又はSOFとVELの併用投与、若しくはSOF/VEL配合錠の投与による試験成績を記載した。既に評価済みのSOFの臨床試験成績は原則省略したが、VEL及びSOF/VELの記載内容に応じて適宜引用して説明した。

表1に本剤の製造販売承認申請に用いた、主な第1相、第2相及び第3相試験の概要を示した。本剤の臨床データパッケージの詳細はCTD 2.5項を参照のこと。

表 1. SOF/VEL の製造販売承認申請に用いた主な第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の概要

	試験番号	対象集団	目的・デザイン
国内第 3 相試験（評価資料）			
III	GS-US-342-4019	ジェノタイプ 1-6 未治療又は既治療の C 型非代償性肝硬変	第 3 相ランダム化多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL と RBV 併用又は非併用による 12 週間投与
	GS-US-342-3921	ジェノタイプ 1 又は 2 DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 3 相ランダム化多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL と RBV 併用の 12 又は 24 週間投与
海外第 3 相試験（参考資料）			
III	GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	ジェノタイプ 1, 2, 4, 5 又は 6 未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 SOF/VEL 又はプラセボの 12 週間投与
	GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	ジェノタイプ 2 未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 3 相ランダム化実薬対照多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL 又は SOF+RBV の 12 週間投与
	GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	ジェノタイプ 3 未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 3 相ランダム化実薬対照多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL の 12 週間投与、又は SOF+RBV の 24 週間投与
	GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	ジェノタイプ 1-6 未治療又は既治療の C 型非代償性肝硬変	第 3 相ランダム化多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL と RBV 併用又は非併用による 12 週間投与、又は SOF/VEL の 24 週間投与
	GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	ジェノタイプ 1-4 未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変（HIV 重複感染）	第 3 相多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL の 12 週間投与

	試験番号	対象集団	目的・デザイン
海外第 2 相試験（参考資料）			
SOF/VEL 有効性探索試験			
II	GS-US-342-1553	ジェノタイプ 1-3 DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 2 相多施設共同オープンラベル試験 SOF/VEL と RBV 併用の 24 週間投与
SOF/VEL 用量/投与期間検討及び有効性探索試験			
II	GS-US-337-0122 (ELECTRON 2; Cohort 4)	ジェノタイプ 3 未治療の C 型慢性肝炎	第 2 相多施設共同オープンラベル試験 SOF 400 mg 及び VEL（25 mg 又は 100 mg）と RBV 併用又は非併用による 8 週間投与
	GS-US-342-0102	ジェノタイプ 1-6 未治療の C 型慢性肝炎	第 2 相ランダム化多施設共同オープンラベル試験 SOF 400 mg 及び VEL（25 mg 又は 100 mg）の 12 週間投与、又は SOF 400 mg 及び VEL（25 mg 又は 100 mg）と RBV 併用又は非併用による 8 週間投与
	GS-US-342-0109	ジェノタイプ 1 又は 3 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変	第 2 相ランダム化多施設共同オープンラベル試験 SOF 400 mg 及び VEL（25 mg 又は 100 mg）と RBV 併用又は非併用による 12 週間投与
第 1 相試験（評価資料）			
I	GS-US-367-1905	健康成人（日本人及び非日本人）	日本人及び非日本人における本剤の定常状態における薬物動態を評価する第 1 相試験
海外第 1 相試験（評価資料）			
I	GS-US-281-1054	健康成人	QT/QTc 間隔に対する VEL の影響を評価する第 1 相プラセボ及び陽性対照試験

3　国内における本剤の臨床的位置付け

SOF/VEL の国内臨床開発における目標は、非代償性肝硬変及び、HCV DAA による前治療歴を有する患者集団におけるアンメット・メディカルニーズを充足することである。

現在、国内では、非代償期の肝硬変を伴う患者に対する抗 C 型肝炎ウイルス治療レジメンは承認されていない。既存の抗ウイルス治療は存在せず、肝移植実施例数も限られていることから、非代償性肝硬変を伴う日本人慢性 HCV 感染患者の予後は極めて不良である。したがって、非代償性肝硬変を有する患者においても投与可能な、慢性 HCV 感染症に対する安全かつ有効な DAA レジメンへの明白かつ喫緊のアンメット・メディカルニーズが存在する。また、海外臨床試験成績から、肝疾患進行例における SVR の達成が、死亡率{Kim 2017}や肝細胞癌（HCC）の発症率{Backus 2017}の有意な減少、肝機能の改善に寄与することが報告されている。非代償性肝硬変を有する被験者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-342-4019）では、本剤単独又は本剤と RBV 併用による 12 週間投与により、HCV ジェノタイプ又は CPT 分類を問わず、高い SVR12 率が達成された。ただし、両レジメンで概ね好ましい忍容性は得られたものの、本剤と RBV の併用投与では有害事象の増加を認めた。

現在、国内では、経口 DAA レジメンによる治療不成功例に対する再治療の選択肢は極めて限られている。国内で特に問題となっているのは、24 週間の DCV+ASV 治療で SVR を達成できなかった患者が存在しており、その多くで多剤耐性変異の獲得が認められていることである{Yoshimi 2015}。当該患者集団に対する既存の治療選択肢として、ベースラインで RAV が認められない場合に限り、現在 GLE/PIB が唯一利用可能である。なお、JSH ガイドラインで、LDV/SOF による治療不成功例に対して推奨される経口 DAA レジメンは現時点で存在しない。以上より、DAA 既治療の患者に対し、ジェノタイプや DAA による治療歴、ベースラインでの RAV の存在にかかわらず有効性を示す再治療の選択肢に対するアンメット・メディカルニーズが存在する。DAA 治療不成功例を対象とした本剤と RBV 併用による国内第 3 相試験（GS-US-342-3921）は、投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することでより高い SVR12 率が得られ、HCV ジェノタイプ、前治療の DAA の内容又はベースラインでの RAV の存在の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

本剤は、肝非代償期にある集団及び DAA による前治療不成功であった集団を含む、慢性 HCV 感染患者に対する有効かつ安全な HCV パンジェノ型の治療法として、生存期間の延長や HCC 発症率の低減、肝疾患進行抑制をはじめとする長期臨床ベネフィットに寄与するものと期待される。

以上のことから、ギリアド社は以下に示す効能・効果及び用法・用量により本剤の承認申請を行う。

申請効能・効果	C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
申請用法・用量	1. C 型非代償性肝硬変の場合：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。 2. C 型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合：リバビリンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与する。

4 参考文献

Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease [Accepted Article]. Hepatology 2017.

Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med 2015.

Epclusa, Gilead Sciences Ireland UC. Epclusa 400 mg/100 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised September. 2017:

EPCLUSA®, Gilead Sciences Inc. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November. 2017:

Kim WR, Mannalithara A, Lee H, Osinusi AO, Aguilar Schall RE, Brainard DM. Survival Benefit of Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Decompensated Cirrhosis [Poster LB-27]. The Liver Meeting® 2017 - The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2017 20-24 October; Washington, D. C.

Yoshimi S, Imamura M, Murakami E, Hiraga N, Tsuge M, Kawakami Y, et al. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. J Med Virol 2015;87 (11):1913-20.

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 4
1 外国における使用状況 5
2 外国における添付文書 6
3 参考文献 7

表目次

頁

表 1　SOF/VEL の外国における承認状況.....5

略号一覧表

略号	英語	日本語
CPT	Child-Pugh-Turcotte	－
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル（GS-7977、PSI-7977）
VEL	velpatasvir	ベルパタスビル（GS-5816）

1　外国における使用状況

米国 Gilead Sciences, Inc.社では、ソホスブビル／ベルパタスビル（SOF/VEL）配合錠（以下、本剤）の臨床開発プログラムを、日本を含む世界各国で実施している。本剤は、米国で 2016 年 6 月に、欧州では 2016 年 7 月に、未治療又は既治療のジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者、並びに C 型非代償性肝硬変患者（CPT 分類 B 又は C）に対する抗ウイルス治療薬として承認されている（販売名「Epclusa®」）[1,2]。2018 年 9 月 30 日現在、本剤は 63 の国・地域で承認済みである。なお、国際誕生日は米国の承認日である 2016 年 6 月 28 日である。本剤の諸外国における承認状況を表 1 に示す。

表 1　SOF/VEL の外国における承認状況

国・地域	効能・効果	推奨される用法・用量
米国	ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人慢性 HCV 感染症の治療 • 慢性肝炎又は代償性肝硬変 • 非代償性肝硬変に対しては RBV と併用する	• 未治療又は既治療[a]の慢性肝炎又は代償性肝硬変（CPT 分類 A）：EPCLUSA 12 週間投与 • 未治療又は既治療[a]の非代償性肝硬変（CPT 分類 B/C）：EPCLUSA と RBV[b] 12 週間併用投与
EU	成人慢性 HCV 感染症の治療[c]	• 慢性肝炎又は代償性肝硬変[d]：EPCLUSA 12 週間投与。ジェノタイプ 3 の C 型代償性肝硬変患者に対しては RBV の併用を考慮する。 • 非代償性肝硬変[d]：EPCLUSA と RBV 12 週間併用投与
カナダ	成人慢性 HCV 感染症の治療 • 慢性肝炎又は代償性肝硬変 • 非代償性肝硬変に対しては RBV と併用する	• 慢性肝炎又は代償性肝硬変：EPCLUSA 12 週間投与 • 非代償性肝硬変[e]：EPCLUSA と RBV[b] 12 週間併用投与
オーストラリア	成人慢性 HCV 感染症の治療	• 慢性肝炎又は代償性肝硬変：EPCLUSA 12 週間投与 • 非代償性肝硬変：EPCLUSA と RBV[b] 12 週間併用投与

a. 臨床試験では、Peg-IFNα/RBV±HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（boceprevir、シメプレビル又はテラプレビル）による治療歴のある患者
b. EPCLUSA 併用での RBV の推奨用量（1 日用量）は、体重 75 kg 未満の患者では 1000 mg/日、75 kg 以上の患者では 1200 mg/日とし、1 日 2 回に分けて投与する。RBV の用量調節については RBV の添付文書を参照のこと
c. NS5A 阻害薬含有レジメンによる治療歴のある患者に対しては、EPCLUSA と RBV の 24 週間併用投与を考慮する
d. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）重複感染患者及び肝移植後の HCV 再感染患者を含む
e. ジェノタイプ 2、4、5 及び 6 の C 型非代償性肝硬変に関するデータは限られている

2　　外国における添付文書

SOF/VEL の企業中核データシート（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂[redacted]原文）を以下に添付する。また、米国添付文書（2017 年 11 月 9 日改訂）、欧州製品概要（2018 年 6 月 14 日改訂）及びそれらの日本語訳を以下に添付する。

3　参考文献

1　Epclusa, Gilead Sciences Ireland UC. Epclusa 400 mg/100 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised June.　2018:

2　EPCLUSA®, Gilead Sciences Inc. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November.　2017:

EPCLUSA®
(sofosbuvir/velpatasvir)

Company Core Data Sheet (CCDS)
Version [redacted]

Gilead Sciences Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
USA

[redacted] 20[redacted]

[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use EPCLUSA safely and effectively. See full prescribing information for EPCLUSA.

EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2016

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV
See full prescribing information for complete boxed warning.

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. (5.1)

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------

Boxed Warning	02/2017
Dosage and Administration (2.1)	02/2017
Dosage and Administration (2.2)	08/2017
Warnings and Precautions (5.1)	02/2017
Warnings and Precautions (5.2)	08/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------

EPCLUSA is a fixed-dose combination of sofosbuvir, a hepatitis C virus (HCV) nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor, and velpatasvir, an HCV NS5A inhibitor, and is indicated for the treatment of adult patients with chronic HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection (1):

- without cirrhosis or with compensated cirrhosis
- with decompensated cirrhosis for use in combination with ribavirin

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Testing Prior to the Initiation of Therapy: Test all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc. (2.1)
- Recommended dosage: One tablet (400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir) taken orally once daily with or without food. (2.2)
- See recommended treatment regimen and duration in patients with genotypes 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV in table below: (2.2)

Patient Population	Regimen and Duration
Treatment-naïve and treatment-experienced[a], without cirrhosis and with compensated cirrhosis (Child-Pugh A)	EPCLUSA 12 weeks
Treatment-naïve and treatment-experienced[a], with decompensated cirrhosis (Child-Pugh B and C)	EPCLUSA + ribavirin 12 weeks

a. In clinical trials, regimens contained peginterferon alfa/ribavirin with or without an HCV NS3/4A protease inhibitor (boceprevir, simeprevir, or telaprevir).

- HCV/HIV-1 coinfection: For patients with HCV/HIV-1 coinfection, follow the dosage recommendations in the table above. (2.2)
- A dosage recommendation cannot be made for patients with severe renal impairment or end stage renal disease. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 400 mg sofosbuvir and 100 mg velpatasvir (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

EPCLUSA and ribavirin combination regimen is contraindicated in patients for whom ribavirin is contraindicated. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Risk of Hepatitis B Virus Reactivation: Test all patients for evidence of current or prior HBV infection before initiation of HCV treatment. Monitor HCV/HBV coinfected patients for HBV reactivation and hepatitis flare during HCV treatment and post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated. (5.1)
- Bradycardia with amiodarone coadministration: Serious symptomatic bradycardia may occur in patients taking amiodarone, particularly in patients also receiving beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease. Coadministration of amiodarone with EPCLUSA is not recommended. In patients without alternative viable treatment options, cardiac monitoring is recommended. (5.2, 7.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%, all grades) observed with treatment with EPCLUSA for 12 weeks are headache and fatigue. (6.1)
- The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%, all grades) observed with treatment with EPCLUSA and ribavirin for 12 weeks in patients with decompensated cirrhosis are fatigue, anemia, nausea, headache, insomnia, and diarrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Gilead Sciences, Inc. at 1-800-GILEAD-5 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- P-gp inducers and/or moderate to potent CYP inducers (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine): May decrease concentrations of sofosbuvir and/or velpatasvir. Use of EPCLUSA with P-gp inducers and/or moderate to potent CYP inducers is not recommended. (5.3, 7)
- Frequent monitoring of international normalized ratio (INR) values is recommended in patients receiving warfarin. (7.2)
- Consult the full prescribing information prior to use for potential drug interactions. (5.2, 5.3, 7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to the Initiation of Therapy
2.2 Recommended Dosage
2.3 No Dosage Recommendations in Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV
5.2 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone
5.3 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Concomitant Use of EPCLUSA with Inducers of P-gp and/or Moderate to Potent Inducers of CYP
5.4 Risks Associated with Ribavirin and EPCLUSA Combination Treatment
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential for Other Drugs to Affect EPCLUSA
7.2 Potential for EPCLUSA to Affect Other Drugs
7.3 Established and Potentially Significant Drug Interactions

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with EPCLUSA
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Description of Clinical Trials
14.2 Clinical Trials in Subjects without Cirrhosis and Subjects with Compensated Cirrhosis
14.3 Clinical Trial in Subjects Coinfected with HCV and HIV-1
14.4 Clinical Trials in Subjects with Decompensated Cirrhosis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV AND HBV

Test all patients for evidence of current or prior hepatitis B virus (HBV) infection before initiating treatment with EPCLUSA. HBV reactivation has been reported in HCV/HBV coinfected patients who were undergoing or had completed treatment with HCV direct acting antivirals and were not receiving HBV antiviral therapy. Some cases have resulted in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Monitor HCV/HBV coinfected patients for hepatitis flare or HBV reactivation during HCV treatment and post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

EPCLUSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14)]*:

- without cirrhosis or with compensated cirrhosis
- with decompensated cirrhosis for use in combination with ribavirin.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to the Initiation of Therapy

Test all patients for evidence of current or prior HBV infection by measuring hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antibody (anti-HBc) before initiating HCV treatment with EPCLUSA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of EPCLUSA is one tablet taken orally once daily with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. One tablet of EPCLUSA contains 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir. Table 1 shows the recommended treatment regimen and duration based on patient population.

For patients with HCV/HIV-1 coinfection, follow the dosage recommendations in Table 1 *[see Clinical Studies (14.3)].* Refer to *Drug Interactions (7)* for dosage recommendations for concomitant HIV-1 antiviral drugs.

Table 1 Recommended Treatment Regimen in Patients with Genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV

Patient Population	Treatment Regimen and Duration
Treatment-naïve and treatment-experienced[a], without cirrhosis and with compensated cirrhosis (Child-Pugh A)	EPCLUSA 12 weeks
Treatment-naïve and treatment-experienced[a], with decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C)	EPCLUSA + ribavirin[b] 12 weeks

a. In clinical trials, regimens contained peginterferon alfa/ribavirin with or without an HCV NS3/4A protease inhibitor (boceprevir, simeprevir, or telaprevir).
b. When administered with EPCLUSA, the recommended dosage of ribavirin is based on weight (administered with food): 1000 mg per day for patients less than 75 kg and 1200 mg for those weighing at least 75 kg, divided and administered twice daily. The starting dosage and on-treatment dosage of ribavirin can be decreased based on hemoglobin and creatinine clearance. For ribavirin dosage modifications, refer to the ribavirin prescribing information.

2.3 No Dosage Recommendations in Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] less than 30 mL/min/1.73 m^2) or with end stage renal disease (ESRD), due to higher exposures (up to 20-fold) of the predominant sofosbuvir metabolite *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each EPCLUSA tablet contains 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir. The tablets are pink, diamond-shaped, film-coated, and debossed with “GSI” on one side and “7916” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

EPCLUSA and ribavirin combination regimen is contraindicated in patients for whom ribavirin is contraindicated. Refer to the ribavirin prescribing information for a list of contraindications for ribavirin.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported in HCV/HBV coinfected patients who were undergoing or had completed treatment with HCV direct acting antivirals, and who were not receiving HBV antiviral therapy. Some cases have resulted in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Cases have been reported in patients who are HBsAg positive and also in patients with serologic evidence of resolved HBV infection (i.e., HBsAg negative and anti-HBc positive). HBV reactivation has also been reported in patients receiving certain immunosuppressants or chemotherapeutic agents; the risk

of HBV reactivation associated with treatment with HCV direct-acting antivirals may be increased in these patients.

HBV reactivation is characterized as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA level. In patients with resolved HBV infection, reappearance of HBsAg can occur. Reactivation of HBV replication may be accompanied by hepatitis, i.e., increases in aminotransferase levels and, in severe cases, increases in bilirubin levels, liver failure, and death can occur.

Test all patients for evidence of current or prior HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating HCV treatment with EPCLUSA. In patients with serologic evidence of HBV infection, monitor for clinical and laboratory signs of hepatitis flare or HBV reactivation during HCV treatment with EPCLUSA and during post-treatment follow-up. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated.

5.2 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone

Postmarketing cases of symptomatic bradycardia and cases requiring pacemaker intervention have been reported when amiodarone is coadministered with a sofosbuvir-containing regimen. A fatal cardiac arrest was reported in a patient taking amiodarone who was coadministered a sofosbuvir-containing regimen (HARVONI® [ledipasvir/sofosbuvir]). Bradycardia has generally occurred within hours to days, but cases have been observed up to 2 weeks after initiating HCV treatment. Patients also taking beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease may be at increased risk for symptomatic bradycardia with coadministration of amiodarone. Bradycardia generally resolved after discontinuation of HCV treatment. The mechanism for this effect is unknown.

Coadministration of amiodarone with EPCLUSA is not recommended. For patients taking amiodarone who have no other alternative viable treatment options and who will be coadministered EPCLUSA:

- Counsel patients about the risk of symptomatic bradycardia.
- Cardiac monitoring in an in-patient setting for the first 48 hours of coadministration is recommended, after which outpatient or self-monitoring of the heart rate should occur on a daily basis through at least the first 2 weeks of treatment.

Patients who are taking EPCLUSA who need to start amiodarone therapy due to no other alternative viable treatment options should undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Due to amiodarone’s long half-life, patients discontinuing amiodarone just prior to starting EPCLUSA should also undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Patients who develop signs or symptoms of bradycardia should seek medical evaluation immediately. Symptoms may include near-fainting or fainting, dizziness or lightheadedness, malaise, weakness, excessive tiredness, shortness of breath, chest

pains, confusion, or memory problems *[see Adverse Reactions (6.2) and Drug Interactions (7.3)]*.

5.3 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Concomitant Use of EPCLUSA with Inducers of P-gp and/or Moderate to Potent Inducers of CYP

Drugs that are inducers of P-gp and/or moderate to potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine) may significantly decrease plasma concentrations of sofosbuvir and/or velpatasvir, leading to potentially reduced therapeutic effect of EPCLUSA. The use of these agents with EPCLUSA is not recommended *[see Drug Interactions (7.3)]*.

5.4 Risks Associated with Ribavirin and EPCLUSA Combination Treatment

If EPCLUSA is administered with ribavirin, the warnings and precautions for ribavirin apply to this combination regimen. Refer to the ribavirin prescribing information for a full list of the warnings and precautions for ribavirin *[see Dosage and Administration (2.2)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in labeling:

- Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

If EPCLUSA is administered with ribavirin, refer to the prescribing information for ribavirin for a description of ribavirin-associated adverse reactions.

<u>Adverse Reactions in Subjects without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis</u>

The adverse reactions data for EPCLUSA in patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis were derived from three Phase 3 clinical trials (ASTRAL-1, ASTRAL-2, and ASTRAL-3) which evaluated a total of 1035 subjects infected with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV, without cirrhosis or with compensated cirrhosis, who received EPCLUSA for 12 weeks. EPCLUSA was studied in placebo- and active-controlled trials *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0.2% for subjects who received EPCLUSA for 12 weeks.

The most common adverse reactions (adverse events assessed as causally related by the investigator and at least 10%) were headache and fatigue in subjects treated with EPCLUSA for 12 weeks.

Adverse reactions, all grades, observed in greater than or equal to 5% of subjects receiving 12 weeks of treatment with EPCLUSA in ASTRAL-1 include headache (22%), fatigue (15%), nausea (9%), asthenia (5%), and insomnia (5%). Of subjects receiving

EPCLUSA who experienced these adverse reactions, 79% had an adverse reaction of mild severity (Grade 1). With the exception of asthenia, each of these adverse reactions occurred at a similar frequency or more frequently in subjects treated with placebo compared to subjects treated with EPCLUSA (asthenia: 3% versus 5% for the placebo and EPCLUSA groups, respectively).

The adverse reactions observed in subjects treated with EPCLUSA in ASTRAL-2 and ASTRAL-3 were consistent with those observed in ASTRAL-1. Irritability was also observed in greater than or equal to 5% of subjects treated with EPCLUSA in ASTRAL-3.

Adverse Reactions in Subjects Coinfected with HCV and HIV-1

The safety assessment of EPCLUSA in subjects with HCV/HIV-1 coinfection was based on an open-label clinical trial (ASTRAL-5) in 106 subjects who were on stable antiretroviral therapy *[see Clinical Studies (14.3)]*. The safety profile in HCV/HIV-1 coinfected subjects was similar to that observed in HCV mono-infected subjects. The most common adverse reactions occurring in at least 10% of subjects were fatigue (22%) and headache (10%).

Adverse Reactions in Subjects with Decompensated Cirrhosis

The safety assessment of EPCLUSA in subjects infected with genotype 1, 2, 3, 4, or 6 HCV with decompensated cirrhosis was based on one Phase 3 trial (ASTRAL-4) including 87 subjects who received EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks. All 87 subjects had Child-Pugh B cirrhosis at screening. On the first day of treatment with EPCLUSA with ribavirin, 6 subjects and 4 subjects were assessed to have Child-Pugh A and Child-Pugh C cirrhosis, respectively *[see Clinical Studies (14.4)]*.

The most common adverse reactions (adverse events assessed as causally related by the investigator, all grades with frequency of 10% or greater) in the 87 subjects who received EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks were fatigue (32%), anemia (26%), nausea (15%), headache (11%), insomnia (11%), and diarrhea (10%). Of subjects who experienced these adverse reactions, 98% had adverse reactions of mild to moderate severity.

A total of 4 (5%) subjects permanently discontinued EPCLUSA with ribavirin due to an adverse event; there was no adverse event leading to discontinuation that occurred in more than 1 subject.

Decreases in hemoglobin to less than 10 g/dL and 8.5 g/dL during treatment were observed in 23% and 7% of subjects treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks, respectively. Ribavirin was permanently discontinued in 17% of subjects treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks, due to adverse reactions.

Less Common Adverse Reactions Reported in Clinical Trials

The following adverse reactions occurred in less than 5% of subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis treated with EPCLUSA for 12 weeks and are included because of a potential causal relationship.

Rash: In the ASTRAL-1 study, rash occurred in 2% of subjects treated with EPCLUSA and in 1% of subjects treated with placebo. No serious adverse reactions of rash occurred and all rashes were mild or moderate in severity.

Depression: In the ASTRAL-1 study, depressed mood occurred in 1% of subjects treated with EPCLUSA and was not reported by any subject taking placebo. No serious adverse reactions of depressed mood occurred and all events were mild or moderate in severity.

The following adverse reactions occurred in less than 10% of subjects with decompensated cirrhosis (ASTRAL-4) treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks and are included because of a potential causal relationship.

Rash: Rash occurred in 5% of subjects treated with EPCLUSA with ribavirin. No serious adverse reactions of rash occurred and all rashes were mild or moderate in severity.

Laboratory Abnormalities

Lipase Elevations: In ASTRAL-1, isolated, asymptomatic lipase elevations of greater than 3xULN were observed in 3% and 1% of subjects treated with EPCLUSA and placebo for 12 weeks, respectively; and in 6% and 3% of subjects treated with EPCLUSA in ASTRAL-2 and ASTRAL-3, respectively.

In the Phase 3 trial of subjects with decompensated cirrhosis (ASTRAL-4), lipase was assessed when amylase values were greater than or equal to 1.5xULN. Isolated, asymptomatic lipase elevations of greater than 3xULN were observed in 2% of subjects treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks.

Creatine Kinase: In ASTRAL-1, isolated, asymptomatic creatine kinase elevations greater than or equal to 10xULN were reported in 1% and 0% of subjects treated with EPCLUSA and placebo for 12 weeks, respectively; and in 2% and 1% of subjects treated with EPCLUSA in ASTRAL-2 and ASTRAL-3, respectively.

In the Phase 3 trial with decompensated cirrhosis (ASTRAL-4), isolated, asymptomatic creatine kinase elevations greater than or equal to 10xULN were reported in 1% of subjects treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks.

Indirect Bilirubin: Increases in indirect bilirubin up to 3 mg/dL above baseline were noted among HIV-1/HCV coinfected subjects treated with EPCLUSA and an atazanavir/ritonavir-based antiretroviral regimen. The elevated indirect bilirubin values were not associated with clinical adverse events and all subjects completed

12 weeks of EPCLUSA without dose adjustment or treatment interruption of either EPCLUSA or HIV antiretroviral agents.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of sofosbuvir. Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiac Disorders

Serious symptomatic bradycardia has been reported in patients taking amiodarone who initiate treatment with a sofosbuvir-containing regimen *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.3)].*

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Skin rashes, sometimes with blisters or angioedema-like swelling
Angioedema

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect EPCLUSA

Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 (the predominant circulating metabolite of sofosbuvir) is not. In vitro, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 was observed.

Drugs that are inducers of P-gp and/or moderate to potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine) may decrease plasma concentrations of sofosbuvir and/or velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of EPCLUSA. The use of these agents with EPCLUSA is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. EPCLUSA may be coadministered with P-gp, BCRP, and CYP inhibitors.

7.2 Potential for EPCLUSA to Affect Other Drugs

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporters P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1. Coadministration of EPCLUSA with drugs that are substrates of these transporters may increase the exposure of such drugs.

Fluctuations in INR values may occur in patients receiving warfarin concomitant with HCV treatment, including treatment with EPCLUSA. Frequent monitoring of INR values is recommended during treatment and post-treatment follow-up.

7.3 Established and Potentially Significant Drug Interactions

Table 2 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with either EPCLUSA, the components of EPCLUSA (sofosbuvir and velpatasvir) as individual agents, or are predicted drug interactions that may occur with EPCLUSA *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 2 Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction[a]

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[b]	Clinical Effect/Recommendation
Acid Reducing Agents:	↓ velpatasvir	Velpatasvir solubility decreases as pH increases. Drugs that increase gastric pH are expected to decrease concentration of velpatasvir.
Antacids (e.g., aluminum and magnesium hydroxide)		Separate antacid and EPCLUSA administration by 4 hours.
H_2-receptor antagonists[c] (e.g., famotidine)		H_2-receptor antagonists may be administered simultaneously with or 12 hours apart from EPCLUSA at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Proton-pump inhibitors[c] (e.g., omeprazole)		Coadministration of omeprazole or other proton-pump inhibitors is not recommended. If it is considered medically necessary to coadminister, EPCLUSA should be administered with food and taken 4 hours before omeprazole 20 mg. Use with other proton-pump inhibitors has not been studied.
Antiarrhythmics: amiodarone	Effect on amiodarone, sofosbuvir, and velpatasvir concentrations unknown	Coadministration of amiodarone with a sofosbuvir-containing regimen may result in serious symptomatic bradycardia. The mechanism of this effect is unknown. Coadministration of amiodarone with EPCLUSA is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.2)].*
digoxin[c]	↑ digoxin	Therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when coadministered with EPCLUSA. Refer to digoxin prescribing information for monitoring and dose modification recommendations for concentration increases of less than 50%.
Anticancers: topotecan	↑ topotecan	Coadministration is not recommended.
Anticonvulsants: carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	Coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: rifabutin rifampin[c] rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	Coadministration is not recommended.
HIV Antiretrovirals: efavirenz[c]	↓ velpatasvir	Coadministration of EPCLUSA with efavirenz-containing regimens is not recommended.
Regimens containing tenofovir DF	↑ tenofovir	Monitor for tenofovir-associated adverse reactions in patients receiving EPCLUSA concomitantly with a regimen containing tenofovir DF. Refer to the prescribing information of the tenofovir DF-containing product for recommendations on renal monitoring.
tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir	Coadministration is not recommended.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[b]	Clinical Effect/Recommendation
	↓ velpatasvir	
Herbal Supplements: St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	Coadministration is not recommended.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: rosuvastatin[c]	↑ rosuvastatin	Coadministration of EPCLUSA with rosuvastatin may significantly increase the concentration of rosuvastatin, which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin may be administered with EPCLUSA at a dose that does not exceed 10 mg.
atorvastatin[c]	↑ atorvastatin	Coadministration of EPCLUSA with atorvastatin may be associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Monitor closely for HMG-CoA reductase inhibitor-associated adverse reactions, such as myopathy and rhabdomyolysis.

DF = disoproxil fumarate.
a. This table is not all inclusive.
b. ↓ = decrease, ↑ = increase.
c. These interactions have been studied in healthy adults.

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with EPCLUSA

Based on drug interaction studies conducted with the components of EPCLUSA (sofosbuvir or velpatasvir) or EPCLUSA, no clinically significant drug interactions have been observed with the following drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]:*

- EPCLUSA: atazanavir/ritonavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, emtricitabine, raltegravir, or rilpivirine
- Sofosbuvir: ethinyl estradiol/norgestimate, methadone, or tacrolimus
- Velpatasvir: ethinyl estradiol/norgestimate, ketoconazole, or pravastatin. See Table 2 for use of EPCLUSA with certain HIV antiretroviral regimens *[see Drug Interactions (7.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

If EPCLUSA is administered with ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on ribavirin-associated risks of use during pregnancy.

No adequate human data are available to establish whether or not EPCLUSA poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of EPCLUSA (sofosbuvir or velpatasvir) at exposures greater than those in humans at the recommended human dose (RHD) *[see Data]*. During organogenesis in the mouse, rat, and rabbit, systemic exposures (AUC) to velpatasvir were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, while exposures to the predominant

circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In rat pre/postnatal development studies, maternal systemic exposures (AUC) to velpatasvir and GS-331007 were approximately 5 times the exposures of each component in humans at the RHD.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Data

Sofosbuvir: Sofosbuvir was administered orally to pregnant rats (up to 500 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 18 and 6 to 19, respectively, and also to rats (oral doses up to 500 mg/kg/day) on gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) during gestation were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.

Velpatasvir: Velpatasvir was administered orally to pregnant mice (up to 1000 mg/kg/day), rats (up to 200 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 15, 6 to 17, and 7 to 20, respectively, and also to rats (oral doses up to 200 mg/kg) on gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (mice, rats, and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of velpatasvir during gestation were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether the components of EPCLUSA and its metabolites are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was the primary component observed in the milk of lactating rats administered sofosbuvir, without effect on nursing pups. When administered to lactating rats, velpatasvir was detected in the milk of lactating rats and in the plasma of nursing pups without effects on the nursing pups *[see Data]*.

The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EPCLUSA and any potential adverse effects on the breastfed child from EPCLUSA or from the underlying maternal condition.

If EPCLUSA is administered with ribavirin, the nursing mother's information for ribavirin also applies to this combination regimen. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on use during lactation.

Data

Sofosbuvir: No effects of sofosbuvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was approximately 5 times the exposure in humans at the RHD, with exposure of approximately 2% that of maternal exposure observed in nursing pups on lactation day 10. In a lactation study, sofosbuvir metabolites (primarily GS-331007) were excreted into the milk of lactating rats following administration of a single oral dose of sofosbuvir (20 mg/kg) on lactation day 2, with milk concentrations of approximately 10% that of maternal plasma concentrations observed 1 hour post-dose.

Velpatasvir: No effects of velpatasvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to velpatasvir was approximately 5 times the exposure in humans at the RHD. Velpatasvir was present in the milk (approximately 173% that of maternal plasma concentrations) of lactating rats following a single oral dose of velpatasvir (30 mg/kg), and systemic exposure (AUC) in nursing pups was approximately 4% that of maternal exposure on lactation day 10.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

If EPCLUSA is administered with ribavirin, the information for ribavirin with regard to pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to this combination regimen. Refer to ribavirin prescribing information for additional information.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of EPCLUSA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of EPCLUSA included 156 subjects aged 65 and over (12% of total number of subjects in the Phase 3 clinical trials). No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. No dosage adjustment of EPCLUSA is warranted in geriatric patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of EPCLUSA is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of EPCLUSA have not been established in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2) or ESRD requiring hemodialysis. No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment or ESRD *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Refer to ribavirin prescribing information regarding use of ribavirin in patients with renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of EPCLUSA is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C) *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)].*

Clinical and hepatic laboratory monitoring (including direct bilirubin), as clinically indicated, is recommended for patients with decompensated cirrhosis receiving treatment with EPCLUSA and ribavirin *[see Adverse Reactions (6.1)].*

10 OVERDOSAGE

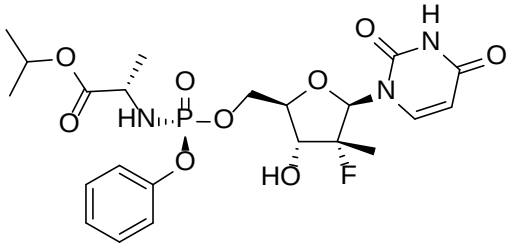
No specific antidote is available for overdose with EPCLUSA. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with EPCLUSA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Hemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%. Hemodialysis is unlikely to result in significant removal of velpatasvir since velpatasvir is highly bound to plasma protein.

11 DESCRIPTION

EPCLUSA is a fixed-dose combination tablet containing sofosbuvir and velpatasvir for oral administration. Sofosbuvir is a nucleotide analog HCV NS5B polymerase inhibitor and velpatasvir is an NS5A inhibitor.

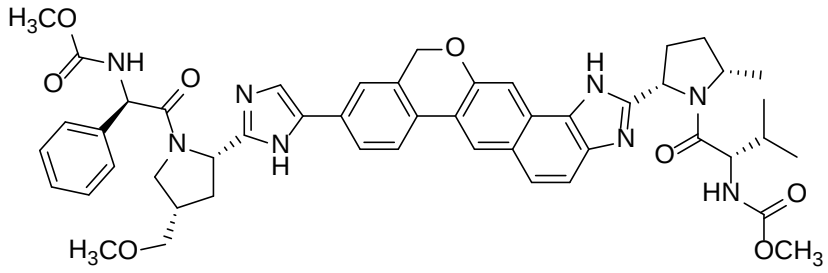
Each tablet contains 400 mg sofosbuvir and 100 mg velpatasvir. The tablets include the following inactive ingredients: copovidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing the following inactive ingredients: iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

Sofosbuvir: The IUPAC name for sofosbuvir is (*S*)-Isopropyl 2-((*S*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate. It has a molecular formula of $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ and a molecular weight of 529.45. It has the following structural formula:



Sofosbuvir is a white to off-white crystalline solid with a solubility of at least 2 mg/mL across the pH range of 2–7.7 at 37 ^{o}C and is slightly soluble in water.

Velpatasvir: The IUPAC name for velpatasvir is Methyl {(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate. It has a molecular formula of $C_{49}H_{54}N_8O_8$ and a molecular weight of 883.0. It has the following structural formula:



Velpatasvir is practically insoluble (less than 0.1 mg/mL) above pH 5, slightly soluble (3.6 mg/mL) at pH 2, and soluble (greater than 36 mg/mL) at pH 1.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

EPCLUSA is a fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir which are direct-acting antiviral agents against the hepatitis C virus *[see Microbiology (12.4)].*

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of sofosbuvir 400 mg (recommended dosage) and 1200 mg (3 times the recommended dosage) on QTc interval was evaluated in an active-controlled (moxifloxacin 400 mg) thorough QT trial. At a dose 3 times the recommended dose, sofosbuvir does not prolong QTc to any clinically relevant extent.

The effect of velpatasvir 500 mg (5 times the recommended dosage) was evaluated in an active-controlled (moxifloxacin 400 mg) thorough QT trial. At a dose 5 times the recommended dose, velpatasvir does not prolong QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the components of EPCLUSA are provided in Table 3. The multiple dose pharmacokinetic parameters of sofosbuvir and its metabolite, GS-331007, and velpatasvir are provided in Table 4.

Table 3 Pharmacokinetic Properties of the Components of EPCLUSA

	Sofosbuvir	Velpatasvir
Absorption		
T_{max} (h)	0.5–1	3
Effect of moderate meal (relative to fasting)[a]	↑ 60%	↑ 34%
Effect of high fat meal (relative to fasting)[a]	↑ 78%	↑ 21%
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	61–65	>99.5
Blood-to-plasma ratio	0.7	0.52–0.67
Metabolism		
Metabolism	Cathepsin A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4
Elimination		
Major route of elimination	SOF: metabolism GS-331007[b]: glomerular filtration and active tubular secretion	Biliary excretion as parent (77%)
$t_{1/2}$ (h)[c]	SOF: 0.5 GS-331007[b]: 25	15
% Of dose excreted in urine[d]	80[e]	0.4
% Of dose excreted in feces[d]	14	94

CES1 = carboxylesterase 1; HINT1 = histidine triad nucleotide-binding protein 1.
a. Values refer to mean systemic exposure. Moderate meal = ~600 kcal, 30% fat; high fat meal = ~800 kcal, 50% fat. EPCLUSA can be taken with or without food.
b. GS-331007 is the primary circulating nucleoside metabolite of SOF.
c. $t_{1/2}$ values refer to median terminal plasma half-life.
d. Single dose administration of [^{14}C] SOF or [^{14}C] VEL in mass balance studies.
e. Predominantly as GS-331007.

Table 4 Multiple Dose Pharmacokinetic Parameters of Sofosbuvir and its Metabolite, GS-331007, and Velpatasvir Following Oral Administration of EPCLUSA in HCV-Infected Adults

Parameter Mean (%CV)	Sofosbuvir[a]	GS-331007[b]	Velpatasvir[c]
C_{max} (nanogram per mL)	567 (30.7)	898 (26.7)	259 (54.3)
AUC_{tau} (nanogram•hr per mL)	1268 (38.5)	14372 (28.0)	2980 (51.3)
C_{trough} (nanogram per mL)	NA	NA	42 (67.3)

CV = coefficient of variation; NA = not applicable.
a. From Population PK analysis, N = 666
b. From Population PK analysis, N = 1029
c. From Population PK analysis, N = 1025

Sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-24} and C_{max} were similar in healthy adult subjects and subjects with HCV infection. Relative to healthy subjects (N=331), velpatasvir AUC_{0-24} and C_{max} were 37% lower and 42% lower, respectively, in HCV-infected subjects.

Velpatasvir AUC increases in a greater than proportional manner from 5 to 50 mg and in a less than proportional manner from 50 to 450 mg in healthy volunteers. However, velpatasvir exhibited more than or near dose-proportional increase in exposures 25 mg to 150 mg in HCV-infected patients when coadministered with sofosbuvir. Sofosbuvir

and GS-331007 AUCs are near dose-proportional over the dose range of 200 mg to 1200 mg.

Specific Populations

Pediatric Patients: The pharmacokinetics of sofosbuvir or velpatasvir in pediatric patients has not been established *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Geriatric Patients: Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects showed that within the age range (18 to 82 years) analyzed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Patients with Renal Impairment:
The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative subjects with mild (eGFR between 50 to less than 80 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR between 30 to less than 50 mL/min/1.73 m^2), severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2), and subjects with ESRD requiring hemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to subjects with normal renal function (eGFR greater than 80 mL/min/1.73 m^2), the sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$ was 61%, 107%, and 171% higher in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, while the GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$ was 55%, 88%, and 451% higher, respectively.

In subjects with ESRD, relative to subjects with normal renal function, sofosbuvir and GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$ was 28% and 1280% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before hemodialysis compared with 60% and 2070% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after hemodialysis, respectively. A 4 hour hemodialysis session removed approximately 18% of administered dose *[see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.6)].*

The pharmacokinetics of velpatasvir were studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative subjects with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min by Cockcroft-Gault). No clinically relevant differences in velpatasvir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and subjects with severe renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment:
The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C, respectively). Relative to subjects with normal hepatic function, the sofosbuvir $AUC_{0\text{-}24}$ were 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 $AUC_{0\text{-}24}$ were 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir and GS-331007 *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

The pharmacokinetics of velpatasvir were studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C). Velpatasvir plasma exposure (AUC_{inf}) was similar in subjects with moderate hepatic impairment, severe hepatic impairment, and control subjects with normal hepatic function. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure of velpatasvir *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Race: Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that race had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir.

Gender: Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that gender had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir.

Drug Interaction Studies

After oral administration of EPCLUSA, sofosbuvir is rapidly absorbed and subject to extensive first-pass hepatic extraction (hydrolysis followed by sequential phosphorylation) to form the pharmacologically active triphosphate. In clinical pharmacology studies, both sofosbuvir and the primary circulating metabolite GS-331007 (dephosphorylated nucleotide metabolite) were monitored for purposes of pharmacokinetic analyses.

Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Velpatasvir is also transported by OATP1B1 and OATP1B3. In vitro, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 was observed. Inducers of P-gp and/or moderate to potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine) may decrease plasma concentrations of sofosbuvir and/or velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of EPCLUSA *[see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7.3)]*. Coadministration with drugs that inhibit P-gp and/or BCRP may increase sofosbuvir and/or velpatasvir plasma concentrations without increasing GS-331007 plasma concentration. Drugs that inhibit CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 may increase plasma concentration of velpatasvir.

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1, and its involvement in drug interactions with these transporters is primarily limited to the process of absorption. At clinically relevant concentration, velpatasvir is not an inhibitor of hepatic transporters OATP1A2 or OCT1, renal transporters OCT2, OAT1, OAT3 or MATE1, or CYP or UGT1A1 enzymes.

Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OCT1 and GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OAT3,

OCT2, and MATE1. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors or inducers of CYP or UGT1A1 enzymes.

The effects of coadministered drugs on the exposure of sofosbuvir, GS-331007, and velpatasvir are shown in Table 5. The effects of sofosbuvir, velpatasvir, or EPCLUSA on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 6.

Table 5 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Sofosbuvir, GS-331007, and Velpatasvir in the Presence of the Coadministered Drug[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Sofosbuvir, GS-331007, and Velpatasvir PK With/Without Coadministered Drug No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	300/100 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.12 (0.97, 1.29)	1.22 (1.12, 1.33)	NA
					GS-331007	1.21 (1.12, 1.29)	1.32 (1.27, 1.36)	1.42 (1.37, 1.49)
					velpatasvir	1.55 (1.41, 1.71)	2.42 (2.23, 2.64)	4.01 (3.57, 4.50)
Cyclosporine	600 single dose	400 single dose	ND	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	800/100 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	29	sofosbuvir	0.62 (0.54, 0.71)	0.72 (0.66, 0.80)	NA
					GS-331007	1.04 (0.99, 1.08)	1.13 (1.08, 1.18)	1.13 (1.06, 1.19)
					velpatasvir	0.76 (0.65, 0.89)	0.84 (0.72, 0.98)	1.01 (0.87, 1.18)
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[b]	600/200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	14	sofosbuvir	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS-331007	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					velpatasvir	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Sofosbuvir, GS-331007, and Velpatasvir PK With/Without Coadministered Drug No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide[c]	150/150/200/10 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NA
					GS-331007	1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
					velpatasvir	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir DF[d]	150/150/200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.01 (0.85, 1.19)	1.24 (1.13, 1.37)	NA
					GS-331007	1.13 (1.07, 1.18)	1.35 (1.30, 1.40)	1.45 (1.38, 1.52)
					velpatasvir	1.05 (0.93, 1.19)	1.19 (1.07, 1.34)	1.37 (1.22, 1.54)
Famotidine	40 single dose simultaneously with EPCLUSA	400 single dose	100 single dose	60	sofosbuvir	0.92 (0.82, 1.05)	0.82 (0.74, 0.91)	NA
					GS-331007	0.84 (0.78, 0.89)	0.94 (0.91, 0.98)	NA
					velpatasvir	0.80 (0.70, 0.91)	0.81 (0.71, 0.91)	NA
	40 single dose 12 hours prior to EPCLUSA			60	sofosbuvir	0.77 (0.68, 0.87)	0.80 (0.73, 0.88)	NA
					GS-331007	1.20 (1.13, 1.28)	1.04 (1.01, 1.08)	NA
					velpatasvir	0.87 (0.76, 1.00)	0.85 (0.74, 0.97)	NA
Ketoconazole	200 twice daily	ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
Lopinavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	4x200/50 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	0.59 (0.49, 0.71)	0.71 (0.64, 0.78)	NA
					GS-331007	1.01 (0.98, 1.05)	1.15 (1.09, 1.21)	1.15 (1.07, 1.25)
					velpatasvir	0.70 (0.59, 0.83)	1.02 (0.89, 1.17)	1.63 (1.43, 1.85)
Methadone	30 to 130 daily	400 once daily	ND	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Sofosbuvir, GS-331007, and Velpatasvir PK With/Without Coadministered Drug No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Omeprazole	20 once daily simultaneously with EPCLUSA	400 single dose fasted	100 single dose fasted	60	sofosbuvir	0.66 (0.55, 0.78)	0.71 (0.60, 0.83)	NA
					GS-331007	1.18 (1.10, 1.26)	1.00 (0.95, 1.05)	NA
					velpatasvir	0.63 (0.50, 0.78)	0.64 (0.52, 0.79)	NA
	20 once daily 12 hours prior to EPCLUSA	400 single dose fasted	100 single dose fasted	60	sofosbuvir	0.55 (0.47, 0.64)	0.56 (0.49, 0.65)	NA
					GS-331007	1.26 (1.18, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.43 (0.35, 0.54)	0.45 (0.37, 0.55)	NA
	20 once daily 2 hours prior to EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	40	sofosbuvir	0.84 (0.68, 1.03)	1.08 (0.94, 1.25)	NA
					GS-331007	0.94 (0.88, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)	NA
					velpatasvir	0.52 (0.43, 0.64)	0.62 (0.51, 0.75)	NA
	20 once daily 4 hours after EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	38	sofosbuvir	0.79 (0.68, 0.92)	1.05 (0.94, 1.16)	NA
					GS-331007	0.91 (0.85, 0.98)	0.99 (0.95, 1.02)	NA
					velpatasvir	0.67 (0.58, 0.78)	0.74 (0.63, 0.86)	NA
	40 once daily 4 hours after EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	40	sofosbuvir	0.70 (0.57, 0.87)	0.91 (0.76, 1.08)	NA
					GS-331007	1.01 (0.96, 1.07)	0.99 (0.94, 1.03)	NA
					velpatasvir	0.44 (0.34, 0.57)	0.47 (0.37, 0.60)	NA
Rifampin	600 once daily	400 single dose	ND	17	sofosbuvir	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS-331007	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
		ND	100 single dose	12	velpatasvir	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
	600 single dose	ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.28 (1.05, 1.56)	1.46 (1.17, 1.83)	NA
Tacrolimus	5 single dose	400 single dose	ND	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA = not available/not applicable, ND = not dosed, DF = disoproxil fumarate.
a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Administered as ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
c. Administered as GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide fixed-dose combination).
d. Administered as STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
e. EPCLUSA was administered under fasted conditions in the reference arms.

No effect on the pharmacokinetic parameters of sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir was observed with dolutegravir; the combination of emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir DF; emtricitabine; raltegravir; or tenofovir DF.

Table 6 Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Sofosbuvir, Velpatasvir, or EPCLUSA[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK With/Without Sofosbuvir, Velpatasvir, or EPCLUSA No Effect=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b]	atazanavir 300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	1.09 (1.00, 1.19)	1.20 (1.10, 1.31)	1.39 (1.20, 1.61)
	ritonavir 100 once daily				0.89 (0.82, 0.97)	0.97 (0.89, 1.05)	1.29 (1.15, 1.44)
	emtricitabine 200 once daily				1.01 (0.96, 1.06)	1.02 (0.99, 1.04)	1.06 (1.02, 1.11)
	tenofovir DF 300 once daily				1.55 (1.43, 1.68)	1.30 (1.24, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)
Atorvastatin	40 single dose	400 once daily	100 once daily	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[c]	darunavir 800 once daily	400 once daily	100 once daily	29	0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)
	ritonavir 100 once daily				1.07 (0.97, 1.17)	1.12 (1.05, 1.19)	1.09 (1.02, 1.15)
	emtricitabine 200 once daily				1.05 (1.01, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.04 (0.98, 1.09)
	tenofovir DF 300 once daily				1.55 (1.45, 1.66)	1.39 (1.33, 1.44)	1.52 (1.45, 1.59)
Digoxin	0.25 single dose	ND	100	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[d]	efavirenz 600 once daily	400 once daily	100 once daily	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	emtricitabine 200 once daily				1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)
	tenofovir DF 300 once daily				1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.00, 2.43)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide[e]	elvitegravir 150 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
	cobicistat 150 once daily				1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
	emtricitabine 200 once daily				1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
	tenofovir alafenamide 10 once daily				0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NA

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK With/Without Sofosbuvir, Velpatasvir, or EPCLUSA No Effect=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir DF[f]	elvitegravir 150 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.93 (0.86, 1.00)	0.93 (0.87, 0.99)	0.97 (0.91, 1.04)
	cobicistat 150 once daily				1.11 (1.06, 1.17)	1.23 (1.17, 1.29)	1.71 (1.54, 1.90)
	emtricitabine 200 once daily				1.02 (0.97, 1.08)	1.01 (0.98, 1.04)	1.06 (1.01, 1.11)
	tenofovir DF 300 once daily				1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir DF[g]	emtricitabine 200 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.95 (0.90, 1.00)	0.99 (0.97, 1.02)	1.05 (0.99, 1.11)
	rilpivirine 25 once daily				0.93 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)
	tenofovir DF 300 once daily				1.44 (1.33, 1.55)	1.40 (1.34, 1.46)	1.84 (1.76, 1.92)
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.25/ ethinyl estradiol 0.025 once daily	ND	100 once daily	13	0.97 (0.88, 1.07)	0.90 (0.82, 0.98)	0.92 (0.83, 1.03)
		400 once daily	ND	15	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel		ND	100 once daily	13	0.96 (0.78, 1.19)	0.91 (0.73, 1.15)	0.92 (0.73, 1.18)
		400 once daily	ND	15	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol		ND	100 once daily	12	1.39 (1.17, 1.66)	1.04 (0.87, 1.24)	0.83 (0.65, 1.06)
		400 once daily	ND	15	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Pravastatin	40 single dose	ND	100 once daily	18	1.28 (1.08, 1.52)	1.35 (1.18, 1.54)	NA
Rosuvastatin	10 single dose	ND	100 once daily	18	2.61 (2.32, 2.92)	2.69 (2.46, 2.94)	NA
Raltegravir + emtricitabine/ tenofovir DF	emtricitabine 200 once daily	400 once daily	100 once daily	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	tenofovir DF 300 once daily				1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
	raltegravir 400 twice daily				1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)
Tacrolimus	5 single dose	400 single	ND	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	SOF Dose (mg)	VEL Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK With/Without Sofosbuvir, Velpatasvir, or EPCLUSA No Effect=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
		dose					

NA = not available/not applicable, ND = not dosed, DF = disoproxil fumarate.
a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. Comparison based on exposures when administered as atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
c. Comparison based on exposures when administered as darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
d. Administered as ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
e. Administered as GENVOYA (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide fixed-dose combination).
f. Administered as STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
g. Administered as COMPLERA® (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir DF fixed-dose combination).

No effect on the pharmacokinetic parameters of the following coadministered drugs was observed with EPCLUSA (dolutegravir or lopinavir/ritonavir) or its components sofosbuvir (cyclosporine or methadone) or velpatasvir (cyclosporine).

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Sofosbuvir is an inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is required for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotype 1b, 2a, 3a, and 4a with an IC_{50} value ranging from 0.36 to 3.3 micromolar. GS-461203 is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Velpatasvir is an inhibitor of the HCV NS5A protein, which is required for viral replication. Resistance selection in cell culture and cross-resistance studies indicate velpatasvir targets NS5A as its mode of action.

Antiviral Activity

The EC_{50} values of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5B and NS5A sequences from the laboratory strains are presented in Table 7. The EC_{50} values of sofosbuvir and velpatasvir against clinical isolates are presented in Table 8.

Table 7 Activity of Sofosbuvir and Velpatasvir Against Full Length or Chimeric Laboratory Replicons

Replicon Genotype	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005–0.016[c]
2b	15[b]	0.002–0.006[c]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	33.4	0.004
5a	15[b]	0.021–0.054[d]
6a	14–25[b]	0.006–0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = not available.
a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.
b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a, or 6a were used for testing.
c. Data from various strains of full-length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.
d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 8 Activity of Sofosbuvir and Velpatasvir Against Transient Replicons Containing NS5A or NS5B from Clinical Isolates

	Replicons Containing NS5B from Clinical Isolates		Replicons Containing NS5A from Clinical Isolates	
Replicon Genotype	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
1a	67	62 (29–128)	23	0.019 (0.011–0.078)
1b	29	102 (45–170)	34	0.012 (0.005–0.500)
2a	1	28	8	0.011 (0.006–0.364)
2b	14	30 (14–81)	16	0.002 (0.0003–0.007)
3a	106	81 (24–181)	38	0.005 (0.002–1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001–0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004–0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002–0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001–0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005–0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005–0.433)

NA = not available.

Velpatasvir was not antagonistic in reducing HCV RNA levels in replicon cells when combined with sofosbuvir or interferon-α, ribavirin, an HCV NS3/4A protease inhibitor, or HCV NS5B non-nucleoside inhibitors.

Resistance

In Cell Culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. An M289L substitution developed along with the S282T substitution in genotype 2a, 5, and 6 replicons. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of genotypes 1 to 6 conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir.

HCV genotype 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, and 6a replicon variants with reduced susceptibility to velpatasvir were selected in cell culture. Variants developed amino acid substitutions at NS5A resistance-associated positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92, and 93. Phenotypic analysis of site-directed mutant replicons of the selected NS5A substitutions showed that single and double combinations of L31V and Y93H/N in genotype 1a, the combination of L31V + Y93H in genotype 1b, Y93H/S in genotype 3a, and L31V and P32A/L/Q/R in genotype 6 conferred greater than 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility. In the genotype 2a replicon, the single mutants F28S and Y93H showed 91-fold and 46-fold reduced susceptibility to velpatasvir, respectively. The single mutant Y93H conferred 3-fold reduced susceptibility to velpatasvir in genotype 4a replicons. Combinations of these NS5A substitutions often showed greater reductions in susceptibility to velpatasvir than single substitutions alone.

In Clinical Trials

Studies in Subjects without Cirrhosis and Subjects with Compensated Cirrhosis

In a pooled analysis of subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis who received EPCLUSA for 12 weeks in Phase 3 trials (ASTRAL-1, ASTRAL-2, and ASTRAL-3), 12 subjects (2 with genotype 1 [1a, 1c/h] and 10 with genotype 3a) qualified for resistance analysis due to virologic failure. No subjects with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Of the 2 genotype 1 virologic failure subjects, 1 subject had virus with emergent NS5A resistance substitution Y93N and the other had virus with emergent NS5A resistance substitutions Y93H and low-level K24M/T and L31I/V at virologic failure. The latter subject had genotype 1c/h virus at baseline harboring NS5A resistance polymorphisms (Q30R, L31M, H58P) relative to genotype 1a. No sofosbuvir NS5B nucleoside analog resistance-associated substitutions were observed at failure in the 2 subjects.

Of the 10 genotype 3a virologic failure subjects, NS5A resistance substitution Y93H was observed in all 10 subjects at failure (7 subjects had Y93H emerge post-treatment and 3 subjects had Y93H at baseline and post-treatment). Treatment-emergent sofosbuvir NS5B substitutions L314F (n=2) and L314I (n=1) were observed at high frequency (greater than or equal to 15%) in the NS5B polymerase in 3 genotype 3a subjects who relapsed: one in the EPCLUSA group and two in the sofosbuvir plus ribavirin 24-week group. In addition, low frequency (less than 4%) treatment-emergent L314P was detected in 2 genotype 3a subjects who relapsed, including one subject in

the sofosbuvir plus ribavirin 24-week group in ASTRAL-3 and one in the EPCLUSA group in ASTRAL-4. The clinical significance of this substitution is unknown.

Studies in Subjects with Decompensated Cirrhosis
In the ASTRAL-4 trial in subjects with decompensated cirrhosis who received EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks, 3 subjects (1 with genotype 1a and 2 with genotype 3a) qualified for resistance analysis due to virologic failure. No subjects with genotype 2 or 4 HCV infection who received EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks experienced virologic failure.

The genotype 1 virologic failure subject had no NS5A or NS5B resistance substitutions at failure.

The 2 genotype 3a virologic failure subjects had the NS5A resistance substitutions Y93H and either low-level M28V or S38P emerge at failure. One of these subjects also developed low levels (less than 5%) of NS5B nucleoside analog inhibitor resistance substitutions N142T and E237G at failure.

In the ASTRAL-4 trial, 2 subjects treated with EPCLUSA for 12 or 24 weeks without ribavirin had emergent sofosbuvir NS5B resistance-associated substitutions S282T at low levels (less than 5%) along with L159F. EPCLUSA for 12 or 24 weeks without ribavirin is not recommended in patients with decompensated cirrhosis.

Persistence of Resistance-Associated Substitutions
No data are available on the persistence of sofosbuvir or velpatasvir resistance-associated substitutions. NS5A resistance-associated substitutions observed with administration of other NS5A inhibitors have been found to persist for longer than 1 year in most patients. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of virus containing sofosbuvir or velpatasvir resistance-associated substitutions is unknown.

Effect of Baseline HCV Polymorphisms on Treatment Response
Analyses were conducted to explore the association between relapse rates and pre-existing baseline NS5A resistance-associated polymorphisms (RAPs) (any change from reference at NS5A amino acid positions 24, 28, 30, 31, 58, 92, or 93) identified by population or deep sequencing analysis at a sensitivity threshold of 15% or higher for subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis in ASTRAL-1, ASTRAL-2, and ASTRAL-3 and subjects with decompensated cirrhosis in ASTRAL-4.

Studies in Subjects without Cirrhosis and Subjects with Compensated Cirrhosis
Among the subjects who received treatment with EPCLUSA for 12 weeks, 18% (37/209), 32% (38/117), 64% (149/232), 20% (56/274), 63% (73/115), 9% (3/34), and 83% (35/42) of subjects with genotype 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, and 6 HCV, respectively, had baseline virus with NS5A RAPs.

Genotype 1: Among the 75 genotype 1 subjects who had baseline NS5A RAPs, one subject (1%) with Q30R, L31M and H58P polymorphisms at baseline and compensated cirrhosis relapsed.

Genotype 3: Among the 56 genotype 3 subjects who had baseline NS5A RAPs, 4 subjects (7%) relapsed (3 with baseline Y93H and 1 with baseline A30K). Overall, 20% (3/15) of genotype 3 subjects with the Y93H polymorphism at baseline relapsed.

For genotype 3 subjects with compensated cirrhosis, relapse rates were 33% (3/9) for subjects with baseline NS5A RAPs compared to 6% (4/71) for subjects without baseline NS5A RAPs.

Genotypes 2, 4, 5, and 6: The presence of baseline NS5A RAPs did not affect relapse rates for subjects with genotypes 2, 4, 5, and 6, because all achieved SVR12.

SVR12 was achieved in all 77 subjects who had baseline NS5B nucleoside analog inhibitor resistance polymorphisms including N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, and S282G + V321I. The sofosbuvir NS5B nucleoside analog inhibitor resistance substitution S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any subject using 1% deep sequencing cutoff in Phase 3 trials.

Studies in Subjects with Decompensated Cirrhosis
In ASTRAL-4, the prevalence of NS5A RAPs at baseline was 24% (48/198), 60% (6/10), 11% (4/37), and 63% (5/8) in GT1, GT2, GT3, and GT4 HCV subjects, respectively. No subjects with genotypes 2, 4 and 6 relapsed. There were no subjects with genotype 5 in this trial.

For genotype 1 subjects, the overall relapse rates were numerically lower for the 12-week EPCLUSA with ribavirin group (2%; 1/66) compared to EPCLUSA 12-week and 24-week treatment groups. For subjects with NS5A RAPs, relapse rates were 0% (0/17) compared to 2% (1/49) for subjects without NS5A RAPs in the 12-week EPCLUSA with ribavirin containing group.

For genotype 3 subjects, overall virologic failure rates were numerically lower for the 12-week EPCLUSA with ribavirin group (15%; 2/13) compared to EPCLUSA 12-week and 24-week treatment groups. There are insufficient data to determine the impact of HCV NS5A RAPs in genotype 3 subjects with decompensated cirrhosis.

Three subjects in the EPCLUSA with ribavirin 12-week group had baseline NS5B nucleoside analog inhibitor polymorphisms (N142T and L159F) using 1% deep sequencing cutoff and all 3 subjects achieved SVR12.

Cross Resistance
Both sofosbuvir and velpatasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct-acting antivirals with different mechanisms of action, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. The

efficacy of EPCLUSA has not been established in patients who have previously failed treatment with other regimens that include an NS5A inhibitor.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Sofosbuvir: Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of in vitro or in vivo assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and in vivo mouse micronucleus assays.

Sofosbuvir was not carcinogenic in a 2-year mouse study (up to 200 mg/kg/day in males and 600 mg/kg/day in females) and in a 2-year rat study (up to 750 mg/kg/day), resulting in exposures of the predominant circulating metabolite GS-331007 of approximately 3 and 15 times (in mice) and 7 and 9 times (in rats), in males and females, respectively, the exposure in humans at the recommended human dose (RHD).

Velpatasvir: Velpatasvir was not genotoxic in a battery of in vitro or in vivo assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes, and in vivo rat micronucleus assays.

Velpatasvir was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study (up to 1000 mg/kg/day). A 2-year rat carcinogenicity study with velpatasvir is ongoing.

Impairment of Fertility

Sofosbuvir: Sofosbuvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats. At the highest dose tested, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 was approximately 4 times the exposure in humans at the RHD.

Velpatasvir: Velpatasvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats. At the highest dose tested, velpatasvir exposure was approximately 6 times the exposure in humans at the RHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

Table 9 presents the clinical trial design including different treatment groups that were conducted with EPCLUSA with and without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 infection. For detailed description of trial design and recommended regimen and duration *[see Dosage and Administration (2) and Clinical Studies (14.2, 14.3, and 14.4)]*.

Table 9 Trials Conducted with EPCLUSA in Subjects with Genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV Infection

Trial	Population	EPCLUSA and Comparator Groups (Number of Subjects Treated)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (134) SOF + RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (277) SOF + RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 TN and TE, with CP class B decompensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (90) EPCLUSA + RBV 12 weeks (87) EPCLUSA 24 weeks (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 HCV/HIV-1 coinfected TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (106)

TN = treatment-naïve subjects; TE = treatment-experienced subjects are those who have failed a peginterferon alfa/ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor (boceprevir, simeprevir, or telaprevir); SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin; CP = Child-Pugh.

The ribavirin dosage was weight-based (1000 mg daily administered in two divided doses for subjects less than 75 kg and 1200 mg for those greater than or equal to 75 kg) and administered in two divided doses when used in combination with sofosbuvir in the ASTRAL-2 and ASTRAL-3 trials or in combination with EPCLUSA in the ASTRAL-4 trial. Ribavirin dosage adjustments were performed according to the ribavirin prescribing information. Serum HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL. Sustained virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment, was the primary endpoint in all the trials. Relapse is defined as HCV RNA greater than or equal to LLOQ during the post-treatment period after having achieved HCV RNA less than LLOQ at the end of treatment. On-treatment virologic failure is defined as breakthrough, rebound, or non-response.

14.2 Clinical Trials in Subjects without Cirrhosis and Subjects with Compensated Cirrhosis

Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 HCV Infected Adults (ASTRAL-1)

ASTRAL-1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that evaluated 12 weeks of treatment with EPCLUSA compared with 12 weeks of placebo in subjects with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis. Subjects with genotype 1, 2, 4, or 6 HCV infection were randomized in a 5:1 ratio to treatment with EPCLUSA or placebo for 12 weeks. Subjects with genotype 5 HCV infection were enrolled to the EPCLUSA group. Randomization was stratified by HCV genotype (1, 2, 4, 6, and indeterminate) and the presence or absence of compensated cirrhosis.

Demographics and baseline characteristics were balanced between the EPCLUSA and placebo group. Of the 740 treated subjects, the median age was 56 years (range: 18 to 82); 60% of the subjects were male; 79% were White, 9% were Black; 21% had a baseline body mass index at least 30 kg/m^2; the proportions of subjects with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection were 53%, 17%, 19%, 5%, and 7%, respectively; 69% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 74% had baseline HCV RNA levels at least 800,000 IU/mL; 19% had compensated cirrhosis; and 32% were treatment-experienced.

Table 10 presents SVR12 and other virologic outcomes in EPCLUSA-treated subjects in the ASTRAL-1 trial by HCV genotype. No subjects in the placebo group achieved SVR12.

Table 10 Study ASTRAL-1: Virologic Outcomes by HCV Genotype in EPCLUSA-Treated Subjects without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis (12 Weeks After Treatment)

	EPCLUSA 12 Weeks (N=624)							
	Total (all GTs) (N=624)	**GT-1**			**GT-2 (N=104)**	**GT-4 (N=116)**	**GT-5 (N=35)**	**GT-6 (N=41)**
		GT-1a (N=210)	**GT-1b (N=118)**	**Total (N=328)**				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Outcome for Subjects without SVR								
On-Treatment Virologic Failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse[a]	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Other[b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype; no subjects in the placebo group achieved SVR12.
a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

Genotype 2 HCV Infected Adults (ASTRAL-2)

ASTRAL-2 was a randomized, open-label trial that evaluated 12 weeks of treatment with EPCLUSA compared with 12 weeks of treatment with SOF with ribavirin in subjects with genotype 2 HCV infection. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to the treatment groups. Randomization was stratified by the presence or absence of compensated cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve vs treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 266 treated subjects, the median age was 58 years (range: 23 to 81); 59% of the subjects were male; 88% were White; 7% were Black; 33% had a baseline body mass index at least 30 kg/m^2; 62% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 80% had

baseline HCV RNA levels at least 800,000 IU/mL; 14% had compensated cirrhosis; and 15% were treatment-experienced.

Table 11 presents SVR12 and other virologic outcomes from the ASTRAL-2 trial.

Table 11 Study ASTRAL-2: Virologic Outcomes in Subjects with Genotype 2 HCV without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis (12 Weeks After Treatment)

	EPCLUSA 12 Weeks (N=134)	**SOF + RBV 12 Weeks (N=132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
	Treatment difference +5.2%; 95% confidence interval (+0.2% to +10.3%)	
Outcome for subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/134	0/132
Relapse[a]	0/133	5% (6/132)
Other[b]	1% (1/134)	2% (2/132)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.
a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at the last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Genotype 3 HCV Infected Adults (ASTRAL-3)

ASTRAL-3 was a randomized, open-label trial that evaluated 12 weeks of treatment with EPCLUSA compared with 24 weeks of treatment with SOF with ribavirin in subjects with genotype 3 HCV infection. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to the treatment groups. Randomization was stratified by the presence or absence of compensated cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve vs treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 552 treated subjects, the median age was 52 years (range: 19 to 76); 62% of the subjects were male; 89% were White; 9% were Asian; 20% had a baseline body mass index at least 30 kg/m^2; 61% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 70% had baseline HCV RNA levels at least 800,000 IU/mL; 30% had compensated cirrhosis; and 26% were treatment-experienced.

Table 12 presents SVR12 and other virologic outcomes from the ASTRAL-3 trial.

Table 12 Study ASTRAL-3: Virologic Outcomes in Subjects with Genotype 3 HCV without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis (12 Weeks After Treatment)

	EPCLUSA 12 Weeks (N=277)	**SOF + RBV 24 Weeks (N=275)**
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
	Treatment difference +14.8%; 95% confidence interval (+9.6% to +20.0%)	

	EPCLUSA 12 Weeks (N=277)	SOF + RBV 24 Weeks (N=275)
Outcome for subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/277	<1% (1/275)
Relapse[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Other[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at the last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

SVR12 for selected subgroups are presented in Table 13.

Table 13 Study ASTRAL-3: SVR12 by Prior Treatment and Presence/Absence of Compensated Cirrhosis in Subjects with Genotype 3 HCV

	EPCLUSA 12 Weeks		SOF + RBV 24 Weeks[a]	
	Treatment-Naïve (N=206)	Treatment-Experienced (N=71)	Treatment-Naïve (N=201)	Treatment-Experienced (N=69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	94% (31/33)[b]	90% (141/156)	71% (22/31)
With compensated cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.

a. Five subjects with missing cirrhosis status in the SOF + RBV 24-week group were excluded from this subgroup analysis.

b. One treatment-experienced subject without cirrhosis treated with EPCLUSA had genotype 1a HCV infection at failure, indicating HCV re-infection, and is therefore excluded from this analysis.

14.3 Clinical Trial in Subjects Coinfected with HCV and HIV-1

ASTRAL-5 was an open-label trial that evaluated 12 weeks of treatment with EPCLUSA in subjects with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection who were coinfected with HIV-1. Subjects were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy that included emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or abacavir/lamivudine administered with atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirine, raltegravir or elvitegravir/cobicistat.

Of the 106 treated subjects, the median age was 57 years (range: 25 to 72); 86% of the subjects were male; 51% were White; 45% were Black; 22% had a baseline body mass index at least 30 kg/m^2; the proportions of patients with genotype 1, 2, 3, or 4 HCV infection were 74%; 10%; 11%, and 5% respectively; no subjects with genotype 5 or 6 HCV were treated with EPCLUSA; 77% had non- CC IL28B alleles (CT or TT); 74% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 18% had compensated cirrhosis; and 29% were treatment experienced. The overall mean CD4+ count was 598 cells/µL (range: 183−1513 cells/µL) and 57% of subjects had CD4+ counts > 500 cells/µL.

Table 14 presents the SVR12 for the ASTRAL-5 trial by HCV genotype.

Table 14 Study ASTRAL-5: Virologic Outcomes by HCV Genotype in Subjects Coinfected with HIV-1 without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis (12 Weeks After Treatment)

	EPCLUSA 12 Weeks (N=106)						
	Total (all GTs) (N=106)	GT-1			GT-2 (N=11)	GT-3 (N=12)	GT-4 (N=5)
		GT-1a (N=66)	GT-1b (N=12)	Total (N=78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Outcome for Subjects without SVR							
On-Treatment Virologic Failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapse[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Other[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	(0/5)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

No subject had HIV-1 rebound during treatment and CD4+ counts were stable during treatment.

14. 4 Clinical Trials in Subjects with Decompensated Cirrhosis

ASTRAL-4 was a randomized, open-label trial in subjects with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV infection and Child-Pugh B cirrhosis at screening. Subjects were randomized in a 1:1:1 ratio to treatment with EPCLUSA for 12 weeks (N=90), EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks (N=87), or EPCLUSA for 24 weeks (N=90). Randomization was stratified by HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6, and indeterminate).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 267 treated subjects, the median age was 59 years (range: 40 to 73); 70% of the subjects were male; 90% were White, 6% were Black; 42% had a baseline body mass index at least 30 kg/m^2. The proportions of subjects with genotype 1, 2, 3, 4, or 6 HCV were 78%, 4%, 15%, 3%, and less than 1% (1 subject), respectively. No subjects with genotype 5 HCV infection were enrolled. 76% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 56% had baseline HCV RNA levels at least 800,000 IU/mL; 55% were treatment-experienced; and 95% of subjects had Model for End Stage Liver Disease (MELD) score less than or equal to 15 at baseline. Although all subjects had Child-Pugh B cirrhosis at screening, 6% and 4% of subjects were assessed to have Child-Pugh A and Child-Pugh C cirrhosis, respectively, on the first day of treatment.

Treatment with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks resulted in numerically higher SVR12 rates than treatment with EPCLUSA for 12 weeks or 24 weeks. Because

EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks is the recommended dosage regimen, the results of the 12- and 24-week EPCLUSA treatment groups are not presented.

Table 15 presents the SVR12 for subjects treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks in the ASTRAL-4 trial by HCV genotype. No subjects with genotype 5 or 6 HCV were treated with EPCLUSA with ribavirin for 12 weeks.

Table 15 Study ASTRAL-4: Virologic Outcomes in Subjects with Decompensated Cirrhosis After 12 Weeks of Treatment by HCV Genotype

	EPCLUSA + RBV 12 Weeks (N=87)	
	SVR12	Virologic Failure (relapse and on-treatment failure)
Overall SVR12[a]	94% (82/87)	3% (3/87)
Genotype 1	96% (65/68)	1% (1/68)[b]
Genotype 1a	94% (51/54)	2% (1/54)[b]
Genotype 1b	100% (14/14)	0% (0/14)
Genotype 3	85% (11/13)	15% (2/13)[c]

RBV = ribavirin.
a. Includes subjects with baseline CPT C cirrhosis: all 4 subjects achieved SVR12.
b. This subject with genotype 1a experienced relapse.
c. One subject had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this subject was consistent with non- adherence.

All subjects with genotype 2 (N=4) and genotype 4 (N=2) HCV infection treated with EPCLUSA and ribavirin achieved SVR12.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each EPCLUSA tablet contains 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir, is pink, diamond-shaped, film-coated, debossed with “GSI” on one side and “7916” on the other. Each bottle contains 28 tablets (NDC 61958-2201-1), polyester coil, and is closed with a child-resistant closure.

Store below 30 °C (86 ºF). Dispense only in original container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV
Inform patients that HBV reactivation can occur in patients coinfected with HBV during or after treatment of HCV infection. Advise patients to tell their healthcare provider if they have a history of HBV infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone
Advise patients to seek medical evaluation immediately for symptoms of bradycardia such as near-fainting or fainting, dizziness or lightheadedness, malaise, weakness, excessive tiredness, shortness of breath, chest pain, confusion or memory problems *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.2), and Drug Interactions (7.3)].*

Drug Interactions
Inform patients that EPCLUSA may interact with other drugs. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products including St. John's wort *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Drug Interactions (7)].*

Administration
Advise patients to take EPCLUSA once daily on a regular dosing schedule with or without food. Inform patients that it is important not to miss or skip doses and to take EPCLUSA for the duration that is recommended by the physician.

Pregnancy
Advise patients to avoid pregnancy during combination treatment with EPCLUSA and ribavirin and for 6 months after completion of treatment. Inform patients to notify their healthcare provider immediately in the event of a pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

EPCLUSA, COMPLERA, GENVOYA, HARVONI, and STRIBILD are trademarks of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. ATRIPLA is a trademark of Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.
208341-GS-004

Patient Information
EPCLUSA® (ep-KLOO-suh)
(sofosbuvir and velpatasvir)
tablets

Important: If you take EPCLUSA with ribavirin, you should also read the Medication Guide for ribavirin.

What is the most important information I should know about EPCLUSA?

EPCLUSA can cause serious side effects, including,

Hepatitis B virus reactivation: Before starting treatment with EPCLUSA, your healthcare provider will do blood tests to check for hepatitis B virus infection. If you have ever had hepatitis B virus infection, the hepatitis B virus could become active again during or after treatment of hepatitis C virus with EPCLUSA. Hepatitis B virus becoming active again (called reactivation) may cause serious liver problems including liver failure and death. Your healthcare provider will monitor you if you are at risk for hepatitis B virus reactivation during treatment and after you stop taking EPCLUSA.

For more information about side effects, see the section "What are the possible side effects of EPCLUSA?"

What is EPCLUSA?

- EPCLUSA is a prescription medicine used to treat adults with chronic (lasting a long time) hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection:
  - without cirrhosis or with compensated cirrhosis
  - with advanced cirrhosis (decompensated) in combination with ribavirin

It is not known if EPCLUSA is safe and effective in children under 18 years of age.

Before taking EPCLUSA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have ever had hepatitis B virus infection
- have liver problems other than hepatitis C infection
- have severe kidney problems or you are on dialysis
- have HIV-1 infection
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if EPCLUSA will harm your unborn baby.
  - Females who take EPCLUSA in combination with ribavirin should avoid becoming pregnant during treatment and for 6 months after stopping treatment. Call your healthcare provider right away if you think you may be pregnant or become pregnant during treatment with EPCLUSA in combination with ribavirin.
  - **Males and females who take EPCLUSA in combination with ribavirin should also read the ribavirin Medication Guide for important pregnancy, contraception, and infertility information.**
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EPCLUSA passes into your breast milk.
  - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with EPCLUSA.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. EPCLUSA and other medicines may affect each other. This can cause you to have too much or not enough EPCLUSA or other medicines in your body. This may affect the way EPCLUSA or your other medicines work, or may cause side effects.

Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with EPCLUSA.

Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider. Your healthcare provider can tell you if it is safe to take EPCLUSA with other medicines.

How should I take EPCLUSA?

- Take EPCLUSA exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose unless your healthcare provider tells you to.
- Do not stop taking EPCLUSA without first talking with your healthcare provider.
- Take 1 EPCLUSA tablet each day.
- Take EPCLUSA with or without food.
- It is important that you do not miss or skip doses of EPCLUSA during treatment.
- If you take too much EPCLUSA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of EPCLUSA?

EPCLUSA can cause serious side effects, including:

- **Hepatitis B virus reactivation.** See "What is the most important information I should know about EPCLUSA?"
- **Slow heart rate (bradycardia).** EPCLUSA treatment may result in slowing of the heart rate along with other symptoms when taken with amiodarone (Cordarone®, Nexterone®, Pacerone®), a medicine used to treat certain heart problems. In some cases bradycardia has led to death or the need for a heart pacemaker when amiodarone is taken with medicines similar to EPCLUSA that contain sofosbuvir. Get medical help right away if you take amiodarone with EPCLUSA and get any of the following symptoms:
    - fainting or near-fainting
    - dizziness or lightheadedness
    - not feeling well
    - weakness
    - extreme tiredness
    - shortness of breath
    - chest pains
    - confusion
    - memory problems
- The most common side effects of EPCLUSA include headache and tiredness.
- Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.
- These are not all the possible side effects of EPCLUSA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store EPCLUSA?

- Store EPCLUSA at room temperature below 86 ^{o}F (30 ^{o}C).
- Keep EPCLUSA in its original container.
- Do not use EPCLUSA if the seal over the bottle opening is broken or missing.

Keep EPCLUSA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of EPCLUSA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use EPCLUSA for a condition for which it was not prescribed. Do not give EPCLUSA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about EPCLUSA that is written for health professionals.

What are the ingredients in EPCLUSA?

Active ingredients: sofosbuvir and velpatasvir

Inactive ingredients: copovidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

The tablet film-coat contains: iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404

EPCLUSA is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.
©2017 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.epclusa.com.

208341-GS-004
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 08/2017

添付文書ハイライト情報
ここに挙げるハイライト情報は EPCLUSA を安全かつ効果的に使用するための情報を全て網羅したものではない。添付文書を参照すること。

EPCLUSA®（ソホスブビル及びベルパタスビル）配合錠、経口
米国における承認：2016 年

警告：HCV/HBV 重複感染患者における
B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク
添付文書「警告」の項を参照すること。

B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が報告されている。劇症肝炎、肝不全、死亡に至った例もある（5.1）。

----------最近の主要な変更----------

警告	02/2017
用法及び用量（2.1）	02/2017
用法及び用量（2.2）	08/2017
警告及び使用上の注意（5.1）	02/2017
警告及び使用上の注意（5.2）	08/2017

----------効能又は効果----------

EPCLUSA（以下「本剤」）は、C 型肝炎ウイルス（HCV）ヌクレオチドアナログ NS5B ポリメラーゼ阻害剤ソホスブビル及び HCV NS5A 阻害剤ベルパタスビルを含有する固定用量配合剤であり、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の慢性 HCV 感染成人患者の治療を適応とする（1）：

- C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変
- C 型非代償性肝硬変に対してはリバビリンと併用する

----------用法及び用量----------

- 投与開始前の検査： HBV 感染の有無を確認するため、全例に対して HBs 抗原及び HBc 抗体の検査を行うこと（2.1）。
- 推奨用量：1 日 1 回 1 錠（ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg 含有）を空腹時又は食後に経口投与する（2.2）。
- 下表に示すジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 患者に対する推奨治療レジメン及び投与期間を参照すること：（2.2）

対象集団	レジメン及び投与期間
未治療又は前治療のある [a] C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 A）	本剤 12 週間投与
未治療又は前治療のある [a] C 型非代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）	本剤とリバビリン [b] 12 週間併用投与

a. 臨床試験では、前治療としてペグインターフェロンアルファとリバビリン併用、もしくはペグインターフェロンアルファ、リバビリン、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（ボセプレビル、シメプレビル、又はテラプレビル）の 3 剤併用レジメンが含まれた。

- HCV/HIV-1 重複感染：HCV/HIV-1 重複患者への投与に際しては、上表に示す推奨用量を確認すること（2.2）
- 重度の腎機能障害又は末期腎不全の患者に対する投与は推奨されない（2.3）。

----------剤形及び含量----------

錠剤：1 錠中ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg 含有（3）

----------禁忌----------

本剤とリバビリンの併用レジメンは、リバビリンの投与禁忌の対象となる患者に対して禁忌である（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク：HCV 治療開始前に全例に対して HBV 感染又は感染既往の有無を確認すること。HCV 治療中及び治療後の観察期間には、HBV 再活性化の徴候及び肝炎のフレアがないか、HCV/HBV 重複感染患者を観察すること。症状が発現した場合は、HBV 感染患者に対する適切な処置を行うこと（5.1）。
- アミオダロン投与時の徐脈：アミオダロン投与中の患者で、特に β-遮断剤を使用している患者、もしくは心疾患又は重度肝疾患を有する患者で重篤な症候性徐脈が発現するおそれがある。本剤とアミオダロンの併用は推奨されない。代替となる治療選択肢がない患者にやむを得ず併用する場合は、心電図モニタリングを実施すること（5.2、7.3）。

----------副作用----------

- 本剤の 12 週間投与で最も多くみられた副作用（発現率 10%以上、全グレード）は頭痛及び疲労であった（6.1）。
- 本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた非代償性肝硬変患者で最も多くみられた副作用（発現率 10%以上、全グレード）は、疲労、貧血、悪心、頭痛、不眠及び下痢であった（6.1）。

副作用と疑われる事象が発現した場合は、Gilead Sciences, Inc.（1-800-GILEAD-5）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- P-gp 誘導剤及び中等度又は強力な CYP 誘導剤（rifampin、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン等）：ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させるおそれがある。本剤と P-gp 誘導剤もしくは中等度又は強力な CYP 誘導剤の併用は推奨されない（5.3、7）。
- ワルファリン投与中の患者では、INR のモニタリングを頻回に行うことが望ましい（7.2）。
- 本剤の投与開始前には添付文書を参照し、予想される薬物相互作用について確認すること（5.2、5.3、7）。

17. 患者への説明事項及び FDA に承認された患者向け説明文書を参照すること。

改訂：2017 年 11 月

添付文書： 目次*

警告：HCV/HBV 重複感染患者における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク
1 効能又は効果
2 用法及び用量
2.1 投与開始前の検査
2.2 推奨用量
2.3 重度の腎機能障害及び末期腎不全患者に対しては投与しないこと
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 HCV/HBV 重複感染患者における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク
5.2 アミオダロン併用時の重篤な症候性徐脈の発現
5.3 P-gp 誘導剤もしくは中等度又は強力な CYP 誘導剤との併用による治療効果減弱のリスク
5.4 本剤をリバビリンと併用する場合のリスク

6 副作用
6.1 臨床試験で発現した副作用
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす薬物相互作用の可能性
7.2 本剤が他の薬剤に及ぼす薬物相互作用の可能性
7.3 本剤で確認されている、発現の可能性の高い重要な薬物相互作用
7.4 本剤と臨床的に重要な相互作用を生じることが確認されなかった併用薬
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能力のある女性及び男性
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 微生物学
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖能に対する影響
14 臨床成績
14.1 臨床試験の概要
14.2 慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験
14.3 HCV/HIV-1 重複感染被験者を対象とした臨床試験
14.4 非代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験
16 包装・保管及び取扱い上の注意
17 患者への説明事項

***** 省略された項目及び小項目は記載していない。

以下に米国添付文書 2～36 ページ（FULL PRESCRIBING INFORMATION）の和訳を示す。

添付文書全文

警告： HCV/HBV 重複感染患者における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク

EPCLUSA（以下「本剤」）の投与に先立って、B 型肝炎ウイルス（HBV）に現在感染しているか又は既往感染の有無を全例で確認すること。C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与中又は投与を終了した HCV/HBV 重複感染患者で、B 型肝炎抗ウイルス薬による治療を受けていない患者において、HBV の再活性化が報告されている。劇症肝炎、肝不全、死亡に至った例もある。HCV 治療中及び治療終了後の観察期間には、肝炎のフレア又は HBV 再活性化の徴候がないか、HCV/HBV 重複感染患者を観察すること。症状が発現した場合は、HBV 感染患者に対する適切な処置を行うこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

1 効能又は効果

ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の慢性 HCV 感染成人患者の治療［用法及び用量（2.2）、臨床成績（14）参照］：

- C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変
- C 型非代償性肝硬変に対してはリバビリンと併用する

2 用法及び用量

2.1 投与開始前の検査

本剤の投与に先立って、HBV に現在感染しているか又は既往感染の有無を確認するため、B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）及び B 型肝炎コア抗体（HBc 抗体）の検査を行うこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

2.2 推奨用量

本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 錠を空腹時又は食後に経口投与する［臨床薬理（12.3）参照］。本剤は 1 錠中ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有する。本剤の推奨される治療レジメンと投与期間を対象集団毎に示す（Table 1）。

HCV/HIV-1 重複感染患者への投与に際しては、Table 1 に示す用量が推奨される［臨床成績（14.3）参照］。抗 HIV-1 薬を併用する場合には、「薬物相互作用（7）」の項を参照のこと。

Table 1 ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 患者に対する推奨治療レジメン

対象集団	治療レジメン及び投与期間
未治療又は前治療のある[a] C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 A）	本剤 12 週間投与
未治療又は前治療のある[a] C 型非代償性肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）	本剤とリバビリン[b] 12 週間併用投与

a. 臨床試験では、前治療としてペグインターフェロンアルファとリバビリン併用、もしくはペグインターフェロンアルファ、リバビリン、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（ボセプレビル、シメプレビル、又はテラプレビル）の 3 剤併用レジメンが含まれた。

b. 本剤と併用するリバビリンの 1 日推奨用量は体重に基づき、75 kg 未満の患者には 1000 mg、75 kg 以上の患者には 1200 mg を 2 回に分割して食後に経口投与する。リバビリンの初回投与量及び治療中の投与量は、ヘモグロビン量及びクレアチニン・クリアランス値に応じて減量可能である。リバビリンの用量調節については、リバビリンの添付文書を参照すること。

2.3 重度の腎機能障害及び末期腎不全患者に対しては投与しないこと

重度の腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は末期腎不全の患者では、ソホスブビルの主要代謝物の曝露量が高くなる（最大 20 倍）ことから本剤の投与は推奨されない［特別な集団への投与（8.6）、臨床薬理（12.3）参照）］。

3　剤形及び含量

本剤は 1 錠中ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有する。本剤は、ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠であり、表面に「GSI」、裏面に「7916」の刻印を有する。

4　禁忌

本剤とリバビリンの併用レジメンは、リバビリンの投与禁忌の対象となる患者に対して禁忌である。リバビリンの投与禁忌の対象患者については、リバビリンの添付文書を参照すること。

5　警告及び使用上の注意

5.1　HCV/HBV 重複感染患者における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与中又は投与を終了した HCV/HBV 重複感染患者で、B 型肝炎抗ウイルス薬による治療を受けていない患者において、HBV の再活性化が報告されている。劇症肝炎、肝不全、死亡に至った症例もある。HBs 抗原陽性の患者及び HBV 感染治癒後の血清学的エビデンスが認められる患者（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性）においても HBV 再活性化が報告されている。さらに、特定の免疫抑制剤又は化学療法剤を使用している患者でも報告されており、これらの患者に C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与すると HBV 再活性化のリスクが増大するおそれがある。

HBV の再活性化は、血清中の HBV DNA 量の急激な増加により、HBV 複製量が突然増加するという特徴がみられる。HBV 感染が治癒した患者においても HBs 抗原の再出現は起こり得る。HBV 複製の再活性化は、肝炎（すなわちアミノトランスフェラーゼ値の上昇）を伴うことがあり、重度の患者ではビリルビン値の上昇、肝不全をきたし、さらに死亡に至ることもある。

本剤の投与に先立って、HBV に現在感染しているか又は既往感染の有無を確認するため、HBs 抗原及び HBc 抗体の検査を行うこと。HBV 感染の血清学的エビデンスが認められる患者には、本剤による HCV 治療中及び治療終了後の観察期間に肝炎のフレア又は HBV 再活性化の症状や徴候がないか観察すること。症状が発現した場合は、HBV 感染患者に対する適切な処置を行うこと。

5.2　アミオダロン併用時の重篤な症候性徐脈の発現

市販後症例報告として、ソホスブビルを含有するレジメンとアミオダロンの併用により、症候性徐脈の他、ペースメーカー植え込みを要した症例が報告されている。アミオダロン投与中の患者がソホスブビル含有レジメン（ハーボニー）を投与開始した際に致死的な心停止も一例報告されている。徐脈は一般に投与後数時間から数日以内に発現したが、最長で HCV 治療開始 2 週間後に発現した症例もある。特に β-遮断剤を使用している患者、もしくは心疾患又は重度肝疾患を有している患者では、アミオダロンと併用した場合、徐脈の発現リスクが増加するおそれがある。徐脈は一般的に HCV 治療中止後に消失した。なお、徐脈の発現機序は不明である。

本剤とアミオダロンの併用は推奨されない。アミオダロンを投与中の患者で、アミオダロンの代替となる治療選択肢がなく、本剤の併用が必要な患者に対しては、

- 症候性徐脈の発現リスクについて患者に説明すること。
- 併用投与開始から最初の 48 時間は入院による心電図モニタリングが推奨される。退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認すること。

本剤を使用している患者で、他の代替となる治療選択肢がないためにアミオダロン療法を開始する必要がある患者の場合も、上述と同様に心電図モニタリングを実施すること。

アミオダロンの半減期は長いことから、本剤の投与開始前にアミオダロンを中止した患者に対しても、上記と同様に心電図モニタリングを実施すること。

患者に対し、徐脈の徴候又は症状を認めた場合には、直ちに担当医師に連絡するよう指導すること。症状として、失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度

の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等が認められる［副作用（6.2）、薬物相互作用（7.3）参照］。

5.3 P-糖タンパク（P-gp）誘導剤もしくは中等度又は強力な CYP 誘導剤との併用による治療効果減弱のリスク

P-糖タンパク（P-gp）誘導作用もしくは中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（rifampin、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を有意に低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤とこれらの薬剤（rifampin、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン等）の併用は推奨されない［薬物相互作用（7.3）参照］。

5.4 本剤をリバビリンと併用する場合のリスク

本剤とリバビリンを併用する場合は、リバビリンの警告及び使用上の注意が適用される。リバビリンの添付文書に記載されている、警告及び使用上の注意を必ず参照すること［用法及び用量（2.2）参照］。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の他の項に詳細を記載した。

- アミオダロン併用時の重篤な症候性徐脈の発現［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。

6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率は他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない上に、実際の医療現場での発現率を反映していない場合がある。

本剤をリバビリンと併用する場合は、リバビリンの添付文書に記載されている副作用を参照すること。

慢性肝炎又は代償性肝硬変被験者でみられた副作用

本剤の慢性肝炎又は代償性肝硬変患者に対する副作用のデータは、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者 1035 例に本剤を 12 週間投与した 3 つの第 3 相試験成績（ASTRAL-1、ASTRAL-2、ASTRAL-3 試験）から得られた。本剤の安全性は、プラセボ対照及び実薬対象試験で評価した［臨床成績（14.2）参照］。

有害事象発現のために治療を完全に中止した被験者の割合は、本剤の 12 週間投与で 0.2%であった。

本剤の 12 週間投与で最も多く見られた副作用（治験担当医師により関連ありと評価された 10%以上の被験者にみられた有害事象）は、頭痛及び疲労であった。

ASTRAL-1 試験において本剤を 12 週間投与された被験者の 5%以上で発現した副作用（全グレード）は、頭痛（22%）、疲労（15%）、悪心（9%）、無力症（5%）、不眠（5%）であった。本剤の投与により副作用を発現した被験者の 79%は、軽度（グレード 1）の副作用であった。無力症を除き、これらの副作用の発現率はプラセボ群と本薬群で同様か、プラセボ群の方が高かった（無力症：プラセボ群 3%、本薬群 5%）。

ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験で本剤が投与された被験者でみられた副作用は、ASTRAL-1 試験と同様であった。ASTRAL-3 試験では、本剤が投与された被験者の 5%以上で易刺激性が認められた。

HCV/HIV-1 重複感染被験者でみられた副作用

本剤の HCV/HIV-1 重複感染被験者における安全性は、抗レトロウイルス剤による治療を継続中の 106 例を対象としたオープン試験（ASTRAL-5 試験）に基づき評価した［臨床成績（14.3）参

照］。HCV/HIV-1 重複感染被験者の安全性プロファイルは、HCV 単独感染被験者と同様であった。最も多く認められた副作用（10%以上）は、疲労（22%）及び頭痛（10%）であった。

非代償性肝硬変被験者でみられた副作用

ジェノタイプ 1、2、3、4 又は 6 の HCV 感染非代償性肝硬変被験者における安全性は、本剤とリバビリンが 12 週間併用投与された 87 例を対象とした第 3 相試験（ASTRAL-4 試験）に基づき評価した［臨床成績（14.3）参照］。87 例の被験者全例がスクリーニング時には Child-Pugh 分類 B であったが、治療開始時点で 6 例が Child-Pugh 分類 A、4 例が Child-Pugh 分類 C であった［臨床成績（14.4）参照］。

本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた 87 例の被験者で最も多く見られた副作用（治験担当医師により関連ありと評価された 10%以上の被験者にみられた全グレードの有害事象）は、疲労（32%）、貧血（26%）、悪心（15%）、頭痛（11%）、不眠（11%）及び下痢（10%）であった。副作用を発現した被験者の 98%は、軽度から中等度の副作用であった。

4 例（5%）の被験者が、有害事象発現のために本剤とリバビリンの投与を完全に中止した。同じ有害事象により 2 例以上の複数の被験者で投与中止に至った事象はなかった。

本剤とリバビリンの 12 週間併用投与中にヘモグロビン量の減少を認めた被験者は、10 g/dL 未満が 23%、8.5 g/dL 未満が 7%であった。有害事象発現のために 17%の被験者がリバビリンの投与を完全に中止した。

臨床試験で報告された頻度の低い副作用

本剤の 12 週間投与を受けた慢性肝炎又は代償性肝硬変患者の 5%未満で発現した副作用のうち、関連する可能性がある副作用を以下に示す。

発疹: ASTRAL-1 試験で、発疹は本剤群で 2%、プラセボ群で 1%に認められた。発疹は重篤な副作用ではなく、全て軽度又は中等度であった。

うつ病：ASTRAL-1 試験で、うつ状態は本剤群で 1%に認められ、プラセボ群では認められなかった。うつ状態は重篤な副作用ではなく、全て軽度又は中等度であった。

本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた非代償性肝硬変患者（ASTRAL-4 試験）の 10%未満で発現した副作用のうち、関連する可能性がある副作用を以下に示す。

発疹：発疹は本剤とリバビリン併用投与群で 5%に認められた。発疹は重篤な副作用ではなく、全て軽度又は中等度であった。

臨床検査値異常

リパーゼ上昇：ASTRAL-1 試験で本剤又はプラセボの 12 週間投与を受けた被験者において、基準値上限の 3 倍を超える一過性の無症候性リパーゼ上昇が本剤群で 3%、プラセボ群で 1%に認められた。ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験で本剤の 12 週間投与を受けた被験者での発現率はそれぞれ 6%、3%であった。

非代償性肝硬変被験者を対象とした第 3 相試験（ASTRAL-4 試験）では、アミラーゼ値が基準値上限の 1.5 倍以上の場合にリパーゼの異常変動の有無を判定した。基準値上限の 3 倍を超える一過性の無症候性リパーゼ上昇は、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた被験者の 2%に認められた。

クレアチンキナーゼ：ASTRAL-1 試験で本剤又はプラセボの 12 週間投与を受けた被験者において、基準値上限の 10 倍以上のクレアチンキナーゼ上昇は本剤群で 1%、プラセボ群で 0%であった。ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験で本剤の 12 週間投与を受けた被験者での発現率はそれぞれ 2%、1%であった。

非代償性肝硬変被験者を対象とした第 3 相試験（ASTRAL-4 試験）では、一過性の無症候性クレアチンキナーゼ上昇は、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた被験者の 1%に認められた。

間接ビリルビン：間接ビリルビンのベースラインから 3 mg/dL までの上昇が、本剤の投与を受けた HIV-1/HCV 重複感染被験者及びアタザナビル／リトナビルを含む抗レトロウイルスレジメンで認められた。間接ビリルビン値の上昇は、副作用症状を伴うものではなく、全ての被験者が本剤又は抗レトロウイルス剤の用量変更や中断することなく、本剤の 12 週間投与を終了した。

6.2 市販後の使用経験

ソホスブビルの承認後に以下のような副作用が確認されている。市販後に報告される副作用は、母数が特定できない自発的な報告に基づくため、発現頻度を正確に推定することや薬剤との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

心臓障害

アミオダロン投与中に、ソホスブビルを含有するレジメンによる治療を開始した患者で重篤な症候性徐脈が報告されている［警告及び使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.3）参照］。

皮膚及び皮下組織障害

皮疹、水疱又は血管浮腫様の腫脹を伴うこともある
血管性浮腫

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす薬物相互作用の可能性

ソホスブビル及びベルパタスビルは薬物トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるが GS-331007（ソホスブビルの主要代謝物）はこれらの基質ではない。*In vitro* では、ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により徐々に代謝されることが確認されている。

P-gp 誘導作用もしくは中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（rifampin、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない［警告及び使用上の注意（5.3）、臨床薬理（12.3）参照］。本剤と P-gp、BCRP 及び CYP 阻害剤の併用は可能である。

7.2 本剤が他の薬剤に及ぼす薬物相互作用の可能性

ベルパタスビルは、薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 の阻害剤である。これらトランスポーターの基質となる薬剤と併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

本剤の治療を含む HCV 感染症の治療において、ワルファリンが併用投与される患者では血液凝固能に変動を生じるおそれがあるため、本剤投与中及び治療後の観察期間には INR のモニタリングを頻回に行うことが望ましい。

7.3 本剤で確認されている、発現の可能性の高い重要な薬物相互作用

本剤で確認されている、又は発現する可能性の高い臨床的に重要な薬物相互作用を Table 2 に示す。一覧に示す薬物相互作用は、本剤又は個々の有効成分（ソホスブビル又はベルパタスビル）を用いて実施された試験に基づくほか、本剤との併用により生じることが予測される薬物相互作用を含む［警告及び使用上の注意（5.2、5.3）、臨床薬理（12.3）参照］。

Table 2　　発現の可能性の高い重要な薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予測される相互作用により用量変更又は治療レジメン変更が推奨される a

薬効分類： 薬剤名	血中濃度 への影響 [b]	臨床症状/措置方法
胃酸分泌抑制剤:	↓ベルパタスビル	ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血中濃度が低下する。
制酸剤（水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等）		本剤と併用する場合は、4 時間の間隔をあけて制酸剤を投与すること。
H_2受容体拮抗剤 [c]（ファモチジン等）		本剤と併用する場合は、H2 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与から 12 時間の間隔をあけてファモチジン換算量として 40 mg 1 日 2 回を超えない範囲で投与すること。
プロトンポンプ阻害剤 [c]（オメプラゾール等）		オメプラゾール又は他のプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。治療のため本剤との併用が必要な場合は、オメプラゾール 20 mg の服用 4 時間前に本剤を食後に投与すること。オメプラゾール以外の他のプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験は実施していない。
抗不整脈剤： アミオダロン	アミオダロン、ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度に及ぼす影響は不明である。	アミオダロンとソホスブビルを含有するレジメンの併用により、重篤な症候性徐脈があらわれるおそれがある。徐脈の発現機序は不明である。本剤とアミオダロンの併用は推奨されない。本剤との併用が必要な場合は、心電図モニタリングを実施すること［警告及び使用上の注意（5.2）、副作用（6.2）参照］。
ジゴキシン [c]	↑ジゴキシン	本剤と併用する場合は、ジゴキシンの治療血中濃度のモニタリングを実施すること。ジゴキシンの添付文書に記載されている血中濃度モニタリング及び用量調節を参照し、ジゴキシンの血中濃度上昇を 50%未満で管理すること。
抗悪性腫瘍用剤： トポテカン	↑トポテカン	本剤との併用は推奨されない。
抗痙攣剤： カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール oxcarbazepine	↓ソホスブビル ↓ベルパタスビル	本剤との併用は推奨されない。
抗酸菌症治療剤： リファブチン rifampin[c] rifapentine	↓ソホスブビル ↓ベルパタスビル	本剤との併用は推奨されない。

薬効分類： 薬剤名	血中濃度 への影響[b]	臨床症状/措置方法
抗レトロウイルス剤： エファビレンツ[c]	↓ベルパタスビル	本剤とエファビレンツを含有するレジメンの併用は推奨されない。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有するレジメン	↑テノホビル	本剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有するレジメンを併用する場合は、テノホビルの投与に伴う副作用の発現に注意すること。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の添付文書に記載されている腎機能モニタリングを参照すること。
tipranavir／リトナビル	↓ソホスブビル ↓ベルパタスビル	本剤との併用は推奨されない。
ハーブ系サプリメント: セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）	↓ソホスブビル ↓ベルパタスビル	本剤との併用は推奨されない。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤： ロスバスタチン[c]	↑ ロスバスタチン	本剤との併用によりロスバスタチンの血中濃度が有意に上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。ロスバスタチンを本剤と併用する場合の用量は 10 mg を超えないこと。
アトルバスタチン[c]	↑アトルバスタチン	本剤とアトルバスタチンの併用により横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。ミオパチーや横紋筋融解症など HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与に伴う副作用の発現に十分注意すること。

a. 予測される全ての薬物相互作用が記載されているわけではない。
b. ↓= 血中濃度低下、↑= 血中濃度上昇
c. 健康成人での臨床薬物相互作用試験成績

7.4 本剤と臨床的に重要な相互作用を生じることが確認されなかった併用薬

本剤又は個々の有効成分（ソホスブビル又はベルパタスビル）を用いて実施した薬物相互作用試験の結果、次の薬剤との併用では臨床的に重要な薬物相互作用は確認されなかった［臨床薬理（12.3）参照］。

- 本剤：アタザナビル/リトナビル、シクロスポリン、ダルナビル/リトナビル、ドルテグラビル、エルテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、エムトリシタビン、ラルテグラビル、リルピビリン
- ソホスブビル：エチニルエストラジオール/ノルゲストレル、メサドン、タクロリムス
- ベルパタスビル：エチニルエストラジオール/ノルゲストレル、ケトコナゾール、プラバスタチン。

  本剤と抗レトロウイルス剤を併用する場合は Table 2 を確認すること［薬物相互作用（7.3）参照］。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

<u>リスクの概要</u>
本剤をリバビリンと併用する場合は、妊婦及びパートナーが妊婦である男性患者には投与しないこと。妊娠中の投与に対するリバビリンに伴うリスクの詳細は、リバビリンの添付文書を参照すること。

本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすかどうか確認するための十分なデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、本剤の個々の有効成分（ソホスブビル又はベ

ルパタスビル）のいずれも、臨床推奨用量（RHD）でのヒト曝露量を上回る曝露量で生殖発生に対する有害所見は認められなかった［次のデータの項参照］。マウス、ラット及びウサギの器官形成期におけるベルパタスビルの全身曝露量（AUC）は、臨床推奨用量でのヒト曝露量のそれぞれ約 31 倍、約 6 倍及び約 0.4 倍であり、ソホスブビルの血中主要代謝物（GS-331007）の曝露量は、ヒト曝露量の約 4 倍（ラット）、約 10 倍（ウサギ）であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、ベルパタスビル及び GS-331007 の母体全身曝露量（AUC）は、ともにヒト曝露量の約 5 倍であった。

本剤の投与対象集団で見られる主な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。なお、米国の一般集団における妊婦の主な先天異常及び流産の背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定されている。

データ

ソホスブビル：妊娠ラット及び妊娠ウサギのそれぞれ妊娠 6～18 日目及び 6～19 日目に、最大 500 mg/kg/day 及び最大 300 mg/kg/day の用量のソホスブビルをそれぞれ経口投与した。また、ラットには妊娠 6 日目～授乳／出生後の 20 日目まで最大 500 mg/kg/day の用量のソホスブビルを経口投与した。最大用量で、ラット及びウサギの胚・胎児又はラットの出生前及び出生後の発生に重大な影響は認められなかった。妊娠期間中のソホスブビルの血中主要代謝物（GS-331007）の全身曝露量（AUC）は、ラットで臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 4 倍、ウサギでは約 10 倍であった。

ベルパタスビル：妊娠マウス、妊娠ラット及び妊娠ウサギのそれぞれ妊娠 6～15 日目、6～17 日目及び 7～20 日目に、最大 1000 mg/kg/day、最大 200 mg/kg/day 及び 300 mg/kg/day の用量のベルパタスビルをそれぞれ経口投与した。また、ラットには妊娠 6 日目～授乳／出生後の 20 日目まで最大 200 mg/kg/day の用量のベルパタスビルを経口投与した。最大用量で、マウス、ラット及びウサギの胚・胎児又はラットの出生前及び出生後の発生に重大な影響は認められなかった。妊娠期間中のベルパタスビルの全身曝露量（AUC）は、マウスで臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 31 倍、ラットで約 6 倍、ウサギでは約 0.4 倍であった。

8.2　授乳婦

リスク概要

本剤の成分とその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明であり、また、乳汁産生や乳児に対する影響の有無も不明である。ソホスブビルの血中主要代謝物（GS-331007）は、ソホスブビルが投与された授乳ラットの乳汁中に主にみられた成分であったが、哺乳期ラットに対する影響は認められなかった。授乳ラットへの投与により、授乳ラットの乳汁中及び哺乳期ラットの血漿中にベルパタスビルが検出されたが、哺乳期ラットに対する影響は認められなかった［次のデータの項参照］。

母乳育児による乳児及び母体側のベネフィットについては、本剤による母体治療の必要性と本剤の移行又は妊娠母体の環境の悪化が乳児に及ぼす有害反応の可能性を比較考慮すべきである。

本剤をリバビリンと併用する場合は、授乳婦に関するリバビリンの情報も適用される。リバビリンの授乳中の投与に伴うリスクの詳細は、リバビリンの添付文書を参照すること。

データ

ソホスブビル： ラットを用いた試験では、最大用量で哺乳期ラットの成長及び出生後の発生への影響はみられなかった。ソホスブビルの血中主要代謝物（GS-331007）の母体曝露量（AUC）は、臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 5 倍であり、授乳 10 日目の哺乳期ラットでは母体曝露量の約 2%であった。授乳期投与試験で、授乳 2 日目にソホスブビル（20 mg/kg）を単回経口投与したところ、ソホスブビルの代謝物（主に GS-331007）の授乳ラットの乳汁中への移行が認められた。投与 1 時間後の乳汁中濃度は母体血漿中濃度の約 10%であった。

ベルパタスビル：ラットを用いた試験では、最大用量で哺乳期ラットの成長及び出生後の発生への影響はみられなかった。ベルパタスビルの母体曝露量（AUC）は、臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 5 倍であった。授乳ラットにベルパタスビル（30 mg/kg）を単回経口投与したところ、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められた（乳汁中濃度は母体血漿中濃度の約 173%）。哺乳期ラットの全身曝露量（AUC）は、授乳 10 日目の授乳期ラットの母体血漿中濃度の約 4%であった。

8.3　生殖能力のある女性及び男性

本剤をリバビリンと併用する場合は、妊娠検査の実施、避妊及び不妊に関するリバビリンの情報も適用される。詳細はリバビリンの添付文書を参照のこと。

8.4　小児への投与

小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験には 65 歳以上の高齢被験者が 156 例含まれていた（総被験者数の 12%）。これら高齢被験者と若年被験者の間で、安全性及び有効性に総じて違いは認められなかった。これまでの臨床経験を踏まえると、高齢被験者と若年被験者の間で反応性の違いは確認されていないが、高齢被験者で高い感受性を認める例もあることに留意すること。高齢者での本剤の用量調節は不要である［臨床薬理（12.3）参照］。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は血液透析が必要な末期腎不全患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対する本剤の投与は推奨されない［用法・用量（2.3）、臨床薬理（12.3）参照］。腎機能障害患者に対してリバビリンを投与する場合は、リバビリンの添付文書を参照すること。

8.7　肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）に対する本剤の用量調節は不要である［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床成績（14）参照］。

本剤とリバビリンの併用投与を受けている非代償性肝硬変患者では、必要に応じて、臨床症状及び臨床検査値（間接ビリルビンを含む）の観察を行うこと［副作用（6.1）参照］。

10　過量投与

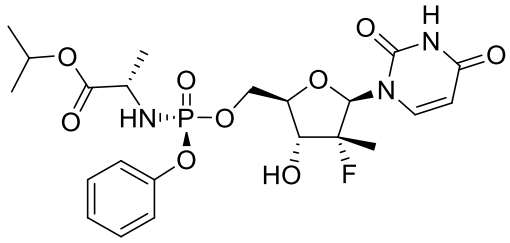
本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、毒性の兆候がないか患者を注意深く観察すること。本剤による過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルはヒト血漿タンパク結合率が高いため、血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が効果的に除去される。

11　組成・性状

本剤はソホスブビル及びベルパタスビルを含有する固定用量配合錠である。ヌクレオチドアナログであるソホスブビルは HCV NS5B ポリメラーゼ阻害剤、ベルパタスビルは NS5A 阻害剤に分類される。

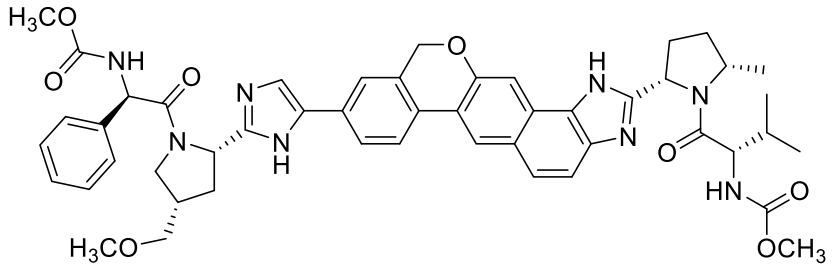
本剤は 1 錠中に有効成分としてソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg を含有する。また、錠剤には次の添加物を含有する：コポリビドン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム。なお、本剤はフィルムコーティング錠であり、コーティング材料として次の添加物を含有する：ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、赤色酸化鉄。

ソホスブビル：IUPAC 名は、(*S*)-Isopropyl 2-((*S*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate である。分子式は $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ である、分子量は 529.45 である。構造式は次のとおりである。



ソホスブビルは白色から微黄白色の結晶性の粉末であり、種々の pH の水溶液に対する溶解性（37 ℃）は最低 2 mg/mL（pH 範囲 2～7.7）であり、水に溶けにくい。

ベルパタスビル：IUPAC 名は、Methyl {(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate である。分子式は $C_{49}H_{54}N_8O_8$ であり、分子量は 883.0 である。構造式は次のとおりである。



ベルパタスビルは pH5 を超える溶液にほとんど溶けず（溶解性 0.1 mg/mL 未満）、pH2 の溶液に溶けにくく（溶解性 3.6 mg/mL）、pH1.2 の溶液に溶けやすい（溶解性 36 mg/mL 以上）。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

本剤は C 型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス剤であるソホスブビルとベルパタスビルを含有する固定用量配合剤である［微生物学（12.4）参照］。

12.2　薬力学

心臓電気生理学

ソホスブビル 400 mg（推奨用量）及び 1200 mg（推奨用量の 3 倍量）を投与したときの QTc 間隔に対する影響について、陽性対照にモキシフロキサシン 400 mg を用いて QT 試験で検討した。推奨用量の 3 倍量でソホスブビルは QTc 間隔の臨床的に有意な延長を示さなかった。

陽性対照にモキシフロキサシン 400 mg を用いて、QT 試験でベルパタスビル 500 mg（推奨用量の 5 倍量）の影響を検討した。推奨用量の 5 倍量でベルパタスビルは QTc 間隔の臨床的に有意な延長を示さなかった。

12.3 薬物動態

本剤の成分であるソホスブビル及びベルパタスビルの薬物動態特性を Table 3 に示す。また、ソホスブビルとその代謝物である GS-331007、並びにベルパタスビルの反復投与時の薬物動態パラメータを Table 4 に示す。

Table 3　　ソホスブビル及びベルパタスビルの薬物動態特性

	Sofosbuvir	**Velpatasvir**
Absorption		
T_{max} (h)	0.5–1	3
Effect of moderate meal (relative to fasting)[a]	↑ 60%	↑ 34%
Effect of high fat meal (relative to fasting)[a]	↑ 78%	↑ 21%
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	61–65	>99.5
Blood-to-plasma ratio	0.7	0.52–0.67
Metabolism		
Metabolism	Cathepsin A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4
Elimination		
Major route of elimination	SOF: metabolism GS-331007[b]: glomerular filtration and active tubular secretion	Biliary excretion as parent (77%)
$t_{1/2}$ (h)[c]	SOF: 0.5 GS-331007[b]: 25	15
% Of dose excreted in urine[d]	80[e]	0.4
% Of dose excreted in feces[d]	14	94

CES1 = carboxylesterase 1; HINT1 = histidine triad nucleotide-binding protein 1.
a. Values refer to mean systemic exposure. Moderate meal = ~600 kcal, 30% fat; high fat meal = ~800 kcal, 50% fat. EPCLUSA can be taken with or without food.
b. GS-331007 is the primary circulating nucleoside metabolite of SOF.
c. $t_{1/2}$ values refer to median terminal plasma half-life.
d. Single dose administration of [^{14}C] SOF or [^{14}C] VEL in mass balance studies.
e. Predominantly as GS-331007.

Table 4　　ソホスブビルとその代謝物である GS-331007、ベルパタスビルの反復投与時の薬物動態パラメータ（HCV 感染被験者に対する経口投与）

Parameter Mean (%CV)	**Sofosbuvir[a]**	**GS-331007[b]**	**Velpatasvir[c]**
C_{max} (nanogram per mL)	567 (30.7)	898 (26.7)	259 (54.3)
AUC_{tau} (nanogram•hr per mL)	1268 (38.5)	14372 (28.0)	2980 (51.3)
C_{trough} (nanogram per mL)	NA	NA	42 (67.3)

CV = coefficient of variation; NA = not applicable.
a. From Population PK analysis, N = 666
b. From Population PK analysis, N = 1029
c. From Population PK analysis, N = 1025

健康成人被験者及び HCV 感染被験者の間で、ソホスブビルと GS-331007 の AUC_{0-24}、C_{max} は同等であった。健康成人被験者（331 例）に比べ、HCV 感染被験者におけるベルパタスビルの AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 37%、42% 低値であった。

健康成人被験者におけるベルパタスビルの AUC は、用量範囲が 5～50 mg では線形性を上回る増加を示したが、50～450 mg の用量範囲では線形性を下回った。しかし、ベルパタスビルをソ

ホスブビルと併用投与したとき、HCV 感染患者 でベルパタスビルは用量範囲 25～150 mg で用量依存的以上かそれに近似する増加を示した。ソホスブビル及び GS-331007 の AUC は、用量範囲 200～1200 mg でほぼ用量線形性を示した。

特別な集団

小児患者：ソホスブビル又はベルパタスビルの小児患者における薬物動態は確立していない［特別な集団への投与（8.4）参照］。

高齢患者：HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（範囲：18～82 歳）はソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた［特別な集団への投与（8.5）参照］。

腎機能障害患者：

HCV 感染を伴わない軽度（eGFR≧50 かつ≦80mL/分/1.73m^2）、中等度（eGFR≧30 かつ＜50mL/分/1.73m^2）又は重度（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）の腎機能障害の被験者、もしくは血液透析を要する末期腎不全の被験者にソホスブビル 400 mg を投与したときの薬物動態を検討した。腎機能正常被験者（eGFR＞80mL/分/1.73 m^2）に比して、軽度、中等度又は重度の腎機能障害のある被験者では、ソホスブビルの $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 61%、107%、171%高く、GS-331007 の $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 55%、88%、451%高かった。

また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、ソホスブビル及び GS-331007 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、透析の 1 時間前に投与したとき、腎機能正常被験者に比してそれぞれ 28%、1280%高かったのに対し、透析後 1 時間後に投与した場合ではそれぞれ 60%、2070%高い値を示した。4 時間の血液透析で投与量の約 18%が除去された［用法及び用量（2.3）、特別な集団への投与（8.6）参照］

HCV 感染を伴わない重度（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）の腎機能障害のある被験者にベルパタスビル 100 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。その結果、健康被験者と重度腎機能障害のある被験者の間でベルパタスビルの薬物動態に臨床的に有意な相違はみられなかった。

肝機能障害患者：

中等度又は重度（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害を有する HCV 感染被験者に対し、ソホスブビル 400 mg を 7 日間投与したときの薬物動態を検討した。肝機能正常被験者に比し、中等度又は重度の肝機能障害のある被験者では、ソホスブビルの AUC_{tau} はそれぞれ 126%、143%高く、GS-331007 の AUC_{tau} はそれぞれ 18%、9%高かった。HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、代償性肝硬変の有無（非代償性肝硬変を含む）はソホスブビル及び GS-331007 の曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。［特別な集団への投与（8.7）参照］。

HCV 感染を伴わない中等度又は重度（Child-Pugh 分類 B 又は C）の肝機能障害のある被験者に対し、ベルパタスビル 100 mg を 7 日間投与したときの薬物動態を検討した。ベルパタスビルの血漿中濃度（AUC_{inf}）は中等度及び重度の肝機能障害のある被験者並びに肝機能正常被験者で同等であった。HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、代償性肝硬変の有無（非代償性肝硬変を含む）はベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。［特別な集団への投与（8.7）参照］。

人種： HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、人種の違いはソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

性別：HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、性別はソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

薬物相互作用試験

本剤を経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに吸収され、大部分は肝初回通過効果での代謝（加水分解に続く連続したリン酸化）により薬理活性を示す三リン酸型に変換される。臨床薬理試験では、ソホスブビルとその血中活性代謝物である GS-331007（脱リン酸化ヌクレオチド代謝物）を測定し薬物動態解析を実施した。

ソホスブビル及びベルパタスビルは薬物トランスポーターP-gp 及び BCRP の基質であるが、GS-331007 はこれらの基質ではない。ベルパタスビルは OATP1B1 及び OATP1B3 によっても輸送される。In vitro では、ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により徐々に代謝されることが確認されている。P-gp 誘導作用もしくは中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（rifampin、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある［警告及び使用上の注意（5.3）、薬物相互作用（7.3）参照］。本剤と P-gp 又は BCRP 阻害剤の併用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、GS-331007 の血漿中濃度の上昇はみられない。CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 の阻害剤により、ベルパタスビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

ベルパタスビルは、薬物トランスポーターP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の阻害剤であり、これらトランスポーターを介した薬物相互作用への関与は吸収過程に主に限定される。臨床用量では、ベルパタスビルは肝臓の取り込みトランスポーターである OATP1A2、OCT1、又は腎臓の取り込みトランスポーターである OCT2、OAT1、OAT3 や MATE1、並びに CYP もしくは UGT1A1 代謝酵素の阻害剤ではない。

ソホスブビル及び GS-331007 は、薬物トランスポーターP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の阻害剤ではない。また、GS-331007 は、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 の阻害剤ではない。ソホスブビル及び GS-331007 は、CYP 及び UGT1A1 代謝酵素の阻害剤又は誘導剤ではない。

ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの曝露に及ぼす併用薬の影響について Table 5 に示した。また、 併用薬の曝露に及ぼすソホスブビル、ベルパタスビル又は本剤の影響について Table 6 に示した。

Table 5　　薬物相互作用：ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響 [a]

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	SOF 投与量 (mg)	VEL 投与量 (mg)	例数	ソホスブビル、GS-331007、ベルパタスビルの薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	300/100 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.12 (0.97, 1.29)	1.22 (1.12, 1.33)	NA
					GS-331007	1.21 (1.12, 1.29)	1.32 (1.27, 1.36)	1.42 (1.37, 1.49)
					velpatasvir	1.55 (1.41, 1.71)	2.42 (2.23, 2.64)	4.01 (3.57, 4.50)
Cyclosporine	600 single dose	400 single dose	ND	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	SOF 投与量 (mg)	VEL 投与量 (mg)	例数	ソホスブビル、GS-331007、ベルパタスビルの薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	800/100 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	29	sofosbuvir	0.62 (0.54, 0.71)	0.72 (0.66, 0.80)	NA
					GS-331007	1.04 (0.99, 1.08)	1.13 (1.08, 1.18)	1.13 (1.06, 1.19)
					velpatasvir	0.76 (0.65, 0.89)	0.84 (0.72, 0.98)	1.01 (0.87, 1.18)
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[b]	600/200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	14	sofosbuvir	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS-331007	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					velpatasvir	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide[c]	150/150/200/10 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NA
					GS-331007	1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
					velpatasvir	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir DF[d]	150/150/200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	1.01 (0.85, 1.19)	1.24 (1.13, 1.37)	NA
					GS-331007	1.13 (1.07, 1.18)	1.35 (1.30, 1.40)	1.45 (1.38, 1.52)
					velpatasvir	1.05 (0.93, 1.19)	1.19 (1.07, 1.34)	1.37 (1.22, 1.54)
Famotidine	40 single dose simultaneously with EPCLUSA	400 single dose	100 single dose	60	sofosbuvir	0.92 (0.82, 1.05)	0.82 (0.74, 0.91)	NA
					GS-331007	0.84 (0.78, 0.89)	0.94 (0.91, 0.98)	NA
					velpatasvir	0.80 (0.70, 0.91)	0.81 (0.71, 0.91)	NA
	40 single dose 12 hours prior to EPCLUSA			60	sofosbuvir	0.77 (0.68, 0.87)	0.80 (0.73, 0.88)	NA
					GS-331007	1.20 (1.13, 1.28)	1.04 (1.01, 1.08)	NA
					velpatasvir	0.87 (0.76, 1.00)	0.85 (0.74, 0.97)	NA
Ketoconazole	200 twice daily	ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
Lopinavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	4x200/50 + 200/300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	sofosbuvir	0.59 (0.49, 0.71)	0.71 (0.64, 0.78)	NA
					GS-331007	1.01 (0.98, 1.05)	1.15 (1.09, 1.21)	1.15 (1.07, 1.25)
					velpatasvir	0.70 (0.59, 0.83)	1.02 (0.89, 1.17)	1.63 (1.43, 1.85)
Methadone	30 to 130 daily	400 once daily	ND	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	SOF 投与量 (mg)	VEL 投与量 (mg)	例数	ソホスブビル、GS-331007、ベルパタスビルの薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） No Effect=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Omeprazole	20 once daily simultaneously with EPCLUSA	400 single dose fasted	100 single dose fasted	60	sofosbuvir	0.66 (0.55, 0.78)	0.71 (0.60, 0.83)	NA
					GS-331007	1.18 (1.10, 1.26)	1.00 (0.95, 1.05)	NA
					velpatasvir	0.63 (0.50, 0.78)	0.64 (0.52, 0.79)	NA
	20 once daily 12 hours prior to EPCLUSA	400 single dose fasted	100 single dose fasted	60	sofosbuvir	0.55 (0.47, 0.64)	0.56 (0.49, 0.65)	NA
					GS-331007	1.26 (1.18, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.43 (0.35, 0.54)	0.45 (0.37, 0.55)	NA
	20 once daily 2 hours prior to EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	40	sofosbuvir	0.84 (0.68, 1.03)	1.08 (0.94, 1.25)	NA
					GS-331007	0.94 (0.88, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)	NA
					velpatasvir	0.52 (0.43, 0.64)	0.62 (0.51, 0.75)	NA
	20 once daily 4 hours after EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	38	sofosbuvir	0.79 (0.68, 0.92)	1.05 (0.94, 1.16)	NA
					GS-331007	0.91 (0.85, 0.98)	0.99 (0.95, 1.02)	NA
					velpatasvir	0.67 (0.58, 0.78)	0.74 (0.63, 0.86)	NA
	40 once daily 4 hours after EPCLUSA	400 single dose fed[e]	100 single dose fed[e]	40	sofosbuvir	0.70 (0.57, 0.87)	0.91 (0.76, 1.08)	NA
					GS-331007	1.01 (0.96, 1.07)	0.99 (0.94, 1.03)	NA
					velpatasvir	0.44 (0.34, 0.57)	0.47 (0.37, 0.60)	NA
Rifampin	600 once daily	400 single dose	ND	17	sofosbuvir	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS-331007	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
		ND	100 single dose	12	velpatasvir	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
	600 single dose	ND	100 single dose	12	velpatasvir	1.28 (1.05, 1.56)	1.46 (1.17, 1.83)	NA
Tacrolimus	5 single dose	400 single dose	ND	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA = not available/not applicable, ND = not dosed, DF = disoproxil fumarate.

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. Administered as ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
c. Administered as GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide fixed-dose combination).
d. Administered as STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
e. EPCLUSA was administered under fasted conditions in the reference arms.

ドルテグラビル、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン、ラルテグラビル、又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用したとき、ソホスブビル、GS-331007 又はベルパタスビルの薬物動態パラメータに影響は認めなかった。

Table 6　　併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすソホスブビル、ベルパタスビル又は本剤の影響 [a]

併用薬	併用薬の投与量(mg)	SOF 投与量 (mg)	VEL 投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） No Effect=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b]	atazanavir 300 once daily	400 once daily	100 once daily	24	1.09 (1.00, 1.19)	1.20 (1.10, 1.31)	1.39 (1.20, 1.61)
	ritonavir 100 once daily				0.89 (0.82, 0.97)	0.97 (0.89, 1.05)	1.29 (1.15, 1.44)
	emtricitabine 200 once daily				1.01 (0.96, 1.06)	1.02 (0.99, 1.04)	1.06 (1.02, 1.11)
	tenofovir DF 300 once daily				1.55 (1.43, 1.68)	1.30 (1.24, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)
Atorvastatin	40 single dose	400 once daily	100 once daily	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[c]	darunavir 800 once daily	400 once daily	100 once daily	29	0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)
	ritonavir 100 once daily				1.07 (0.97, 1.17)	1.12 (1.05, 1.19)	1.09 (1.02, 1.15)
	emtricitabine 200 once daily				1.05 (1.01, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.04 (0.98, 1.09)
	tenofovir DF 300 once daily				1.55 (1.45, 1.66)	1.39 (1.33, 1.44)	1.52 (1.45, 1.59)
Digoxin	0.25 single dose	ND	100	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[d]	efavirenz 600 once daily	400 once daily	100 once daily	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	emtricitabine 200 once daily				1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)
	tenofovir DF 300 once daily				1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.00, 2.43)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide[e]	elvitegravir 150 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
	cobicistat 150 once daily				1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
	emtricitabine 200 once daily				1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
	tenofovir alafenamide 10 once daily				0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NA
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir DF[f]	elvitegravir 150 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.93 (0.86, 1.00)	0.93 (0.87, 0.99)	0.97 (0.91, 1.04)
	cobicistat 150 once daily				1.11 (1.06, 1.17)	1.23 (1.17, 1.29)	1.71 (1.54, 1.90)
	emtricitabine 200 once daily				1.02 (0.97, 1.08)	1.01 (0.98, 1.04)	1.06 (1.01, 1.11)
	tenofovir DF 300 once daily				1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)

併用薬	併用薬の投与量(mg)	SOF 投与量 (mg)	VEL 投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） No Effect=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir DF[g]	emtricitabine 200 once daily	400 once daily	100 once daily	24	0.95 (0.90, 1.00)	0.99 (0.97, 1.02)	1.05 (0.99, 1.11)
	rilpivirine 25 once daily				0.93 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)
	tenofovir DF 300 once daily				1.44 (1.33, 1.55)	1.40 (1.34, 1.46)	1.84 (1.76, 1.92)
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.25/ethinyl estradiol 0.025 once daily	ND	100 once daily	13	0.97 (0.88, 1.07)	0.90 (0.82, 0.98)	0.92 (0.83, 1.03)
		400 once daily	ND	15	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel		ND	100 once daily	13	0.96 (0.78, 1.19)	0.91 (0.73, 1.15)	0.92 (0.73, 1.18)
		400 once daily	ND	15	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol		ND	100 once daily	12	1.39 (1.17, 1.66)	1.04 (0.87, 1.24)	0.83 (0.65, 1.06)
		400 once daily	ND	15	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Pravastatin	40 single dose	ND	100 once daily	18	1.28 (1.08, 1.52)	1.35 (1.18, 1.54)	NA
Rosuvastatin	10 single dose	ND	100 once daily	18	2.61 (2.32, 2.92)	2.69 (2.46, 2.94)	NA
Raltegravir + emtricitabine/ tenofovir DF	emtricitabine 200 once daily	400 once daily	100 once daily	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	tenofovir DF 300 once daily				1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
	raltegravir 400 twice daily				1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)
Tacrolimus	5 single dose	400 single dose	ND	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

NA = not available/not applicable, ND = not dosed, DF = disoproxil fumarate.
a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. Comparison based on exposures when administered as atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
c. Comparison based on exposures when administered as darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
d. Administered as ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
e. Administered as GENVOYA (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide fixed-dose combination).
f. Administered as STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF fixed-dose combination).
g. Administered as COMPLERA® (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir DF fixed-dose combination).

本剤との併用により、次に示す併用薬の薬物動態パラメータに影響は認めなかった：ドルテグラビル又はロピナビル／リトナビル（本剤）、シクロスポリン又はメサドン（ソホスブビル）、シクロスポリン（ベルパタスビル）。

12.4 微生物学

作用機序

ソホスブビルは、ウイルス複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する阻害剤である。ソホスブビルは、ヌクレオチドプロドラッグであり、細胞内代謝を受けて薬理学的に活性なウリジン三リン酸型（GS-461203）に変換される。GS-461203 は、NS5B ポリメラーゼにより HCV RNA に取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。生化学的手法を用いたアッセイにおいて、GS-461203 は HCV ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a の組換え NS5B ポリメラーゼ活性を IC50 値 0.36～3.3 μM で阻害した。GS-461203 は、ヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼ阻害剤ではなく、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ阻害剤でもない。

ベルパタスビルは、ウイルス複製に必須である HCV NS5A 蛋白の阻害剤である。培養細胞を用いた耐性発現試験、及び交差耐性試験の結果から、ベルパタスビルの効果発現は NS5A 蛋白を標的とすることが示唆されている。

抗ウイルス活性

HCV 株から作製した NS5B 及び NS5A 配列をコードする全長レプリコン又はキメラレプリコン細胞に対するソホスブビル及びベルパタスビルの EC_{50} 値を Table 7 に示す。また、臨床分離株から得たソホスブビル及びベルパタスビルの EC_{50} 値を Table 8 に示す。

Table 7　HCV 株から作製した全長又はキメラレプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの抗ウイルス活性

Replicon Genotype	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005–0.016[c]
2b	15[b]	0.002–0.006[c]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	33.4	0.004
5a	15[b]	0.021–0.054[d]
6a	14–25[b]	0.006–0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = not available.

a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.
b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a, or 6a were used for testing.
c. Data from various strains of full-length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.
d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 8　　臨床分離株から得た NS5A 又は NS5B 配列をコードした一過性レプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの抗ウイルス活性

Replicon Genotype	Replicons Containing NS5B from Clinical Isolates		Replicons Containing NS5A from Clinical Isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
1a	67	62 (29–128)	23	0.019 (0.011–0.078)
1b	29	102 (45–170)	34	0.012 (0.005–0.500)
2a	1	28	8	0.011 (0.006–0.364)
2b	14	30 (14–81)	16	0.002 (0.0003–0.007)
3a	106	81 (24–181)	38	0.005 (0.002–1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001–0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004–0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002–0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001–0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005–0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005–0.433)

NA = not available.

ベルパタスビルを、ソホスブビル又はインターフェロンアルファ、リバビリン、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、もしくは非核酸型 NS5B 阻害剤と併用したとき、レプリコン細胞の HCV RNA 阻害に対し拮抗作用を示さなかった。

薬剤耐性

培養細胞

ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン細胞を培養し、ソホスブビルに対する感受性の低下を検討した。検討された全てのジェノタイプのレプリコンにおいて、ソホスブビルの感受性の低下は NS5B 領域の S282T 変異と関連しており、ジェノタイプ 2a、5 及び 6 のレプリコン細胞では S282T 変異以外に M289L 変異が認められた。S282T 変異を部位特異的に導入したジェノタイプ 1~6 のレプリコンにおいて、ソホスブビルに対する感受性は 2～18 倍低下した。

ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン細胞を培養し、ベルパタスビルに対する感受性の低下を示す変異の発現を検討した。変異株では、NS5A 領域の耐性関連変異である 24、28、30、31、32，58、92 及び 93 番のアミノ酸に変異が発現した。NS5A 領域の部位特異的変異の表現型解析により、ジェノタイプ 1a の L31V の単一変異と Y93H/N の二重変異の組み合わせ、ジェノタイプ 1b の L31V と Y93H の組み合わせ、ジェノタイプ 3a の Y93H/S の二重変異、また、ジェノタイプ 6 の L31V と P32A/L/Q/R の組み合わせにより、ベルパタスビルに対する感受性が 100 倍以上低下することが確認された。ジェノタイプ 2a レプリコンでは、F28S と Y93H の単一変異によりベルパタスビルに対する感受性がそれぞれ 91 倍、46 倍低下した。ジェノタイプ 4a レプリコンでは、Y93H の単一変異によりベルパタスビルに対する感受性が 3 倍低下した。これら NS5A 領域の変異部位が組み合わさることで、単一変異のみに比べて、ベルパタスビルに対する感受性が大きく低下することが示されている。

臨床試験

慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした試験

慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者に対し本剤が 12 週間投与された第 3 相試験（ASTRAL-1、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験）の併合解析では、12 例の被験者（ジェノタイプ 1 が 2 例［1a、

1c/h］、ジェノタイプ 3a が 10 例）がウイルス学的治療不成功となり耐性解析の対象とされた。ジェノタイプ 2、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者ではウイルス学的治療不成功例はなかった。

ジェノタイプ 1 の 2 例の治療不成功被験者では、1 例で治療下に NS5A 耐性変異 Y93N を認め、もう 1 例には治療下で NS5A 耐性変異 Y93H と治療不成功時に低発現であるが K24M/T と L31I/V を認めた。後者の 1 例は、ベースライン時にジェノタイプ 1c/h と確認されたが、ジェノタイプ 1a の NS5A 領域の多形耐性（Q30R、L31M、H58P）と考えられた。これら 2 例では、治療不成功時に NS5B 核酸アナログに対する耐性関連変異は検出されなかった。

10 例のジェノタイプ 3a の治療不成功被験者では、治療不成功時に全例で NS5A 耐性変異 Y93H を検出した（7 例では治療終了後に Y93H を検出し、3 例ではベースライン時及び治療終了後に Y93H を検出）。3 例の再燃したジェノタイプ 3a の被験者で、治療下にソホスブビルに対する NS5B ポリメラーゼ領域の変異である L314F （2 例）及び L314I（1 例）を高発現（15%以上）に検出した：1 例は本剤群、2 例はソホスブビル及びリバビリン 24 週間併用投与群であった。また、再燃したジェノタイプ 3a 被験者 2 例で、治療下に低発現（4%未満）の L314P 変異を検出した：1 例は ASTRAL-3 試験でソホスブビル及びリバビリンの 24 週間併用投与を受けた被験者であり、もう 1 例は ASTRAL-4 試験で本剤投与を受けた被験者であったが、この変異が臨床に及ぼす影響については不明である。

非代償性肝硬変被験者を対象とした試験
非代償性肝硬変被験者に対し本剤とリバビリンが 12 週間併用投与された ASTRAL-4 試験では、3 例の被験者（ジェノタイプ 1a が 1 例、ジェノタイプ 3a が 2 例）がウイルス学的治療不成功となり耐性解析の対象とされた。本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けたジェノタイプ 2 又は 4 の HCV 感染被験者ではウイルス学的治療不成功例はなかった。

ジェノタイプ 1 のウイルス学的治療不成功被験者では、治療不成功時に NS5A 又は NS5B 耐性変異は検出されなかった。

2 例のジェノタイプ 3a の治療不成功被験者では、治療不成功時に NS5A 耐性変異 Y93H を検出し、低発現の M28V 又は S38P を治療不成功時にそれぞれ検出した。このうち 1 例では、治療不成功時に NS5B 核酸アナログ阻害剤に対する耐性変異 N142T 及び E237G を低発現（5%未満）であるが検出した。

ASTRAL-4 試験では、本剤の 12 週間又は 24 週間単独投与（リバビリン非併用）を受けた 2 例の被験者に、治療下でソホスブビルに対する NS5B 耐性関連変異 S282T（低発現 5%未満）を L159F とともに認めた。リバビリンの併用無しで、非代償性肝硬変患者に対する本剤の 12 週間又は 24 週間投与は推奨されない。

耐性関連変異の持続性
ソホスブビル又はベルパタスビルの耐性関連変異の持続に関するデータはない。多くの患者で他の NS5A 阻害薬の投与により、NS5A に対する耐性関連変異が 1 年を超えて持続した例が報告されている。ソホスブビル又はベルパタスビルへの耐性関連変異を示すウイルスが発現することによる、又はその変異が持続することによる長期的な疾患への影響は不明である。

治療効果に対するベースライン時の HCV 遺伝子多形の影響
ベースライン時に既に存在する NS5A 耐性関連多形（NS5A 領域のアミノ酸 24、28、30、31、58、92 又は 93 番に生じる遺伝子多形）と再燃率との関連性を検討するための解析を実施した。変異解析は、慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした ASTRAL-1、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験、並びに非代償性肝硬変被験者を対象とした ASTRAL-4 試験に基づき、ポピュレーションシークエンス又はディープシークエンス法により変異を特定した（検出感度 15%以上）。

慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした試験
本剤の 12 週間投与を受けた被験者のうち、18%（37/209 例）、32%（38/117 例）、64%（149/232 例）、20%（56/274 例）、63%（73/115 例）、9%（3/34 例）及び 83%（35/42 例）の被験者が、ベースライン時にそれぞれ HCV ジェノタイプ 1a、1b、2、3、4、5 及び 6 の NS5A 耐性関連多形を有していた。

ジェノタイプ 1：ベースライン時に NS5A 耐性関連多形が検出されたジェノタイプ 1 の 75 例の被験者のうち、Q30R、L31M 及び H58P の遺伝子多形をベースラインで認めた代償性肝硬変被験者 1 例はのちに再発を認めた。

ジェノタイプ 3：ベースライン時に NS5A 耐性関連多形が検出されたジェノタイプ 3 の 56 例の被験者のうち、4 例（7%）に再発を認めた（ベースライン時に 3 例は Y93H、1 例は A30K を認めた）。ベースラインで Y93H の遺伝子多形を認めたジェノタイプ 3 の被験者の 20%（3/15 例）に再発を認めた。

ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変被験者では、ベースライン時に NS5A 耐性関連多形のない被験者（6%、4/71 例）に比し、ベースライン時に NS5A 耐性関連多形のある被験者の再燃率は 33%（3/9 例）であった。

ジェノタイプ 2、4、5 及び 6：ジェノタイプ 2、4、5 及び 6 の被験者では、全例が SVR12 率を達成したことから、ベースライン時の NS5A 耐性関連多形は再燃率に影響を及ぼさないものと考えられた。

ベースライン時に N142T、L159F、E/N237G、C/M289L/I、L320F/I/V、V321A/I 及び S282G + V321I を含む、NS5B 核酸アナログ阻害剤に対する多形耐性を検出した 77 例の被験者全例が SVR12 率を達成した。第 3 相試験のディープシークエンス解析（カットオフ値 1%）では、ソホスブビルの NS5B 核酸アナログ阻害剤に対する耐性変異 S282T は、ベースライン時の NS5B 配列では検出されなかった。

非代償性肝硬変被験者を対象とした試験
ASTRAL-4 試験では、ベースライン時の NS5A 耐性関連多形の出現率は、HCV ジェノタイプ 1、2、3 及び 4 の被験者で、それぞれ 24%（48/198 例）、60%（6/10 例）、11%（4/37 例）及び 63%（5/8 例）であった。ジェノタイプ 2、4 及び 6 の被験者で再燃は認めなかった。また、ジェノタイプ 5 の被験者の本試験への参加はなかった。

ジェノタイプ 1 の被験者では、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与群の再燃率（2%、1/66 例）は、本剤の 12 週間又は 24 週間単独投与群に比べて概して低かった。NS5A 耐性関連多形のある被験者の再燃率は 0%（0/17 例）であったのに対し、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与群で NS5A 耐性関連多形を認めなかった被験者での再燃率 2%（1/49 例）であった。

ジェノタイプ 3 の被験者では、ウイルス学的治療不成功率は、本剤の 12 週間又は 24 週間単独投与群に比べて、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与群で低かった（15%、2/13 例）。ジェノタイプ 3 の非代償性肝硬変に対する NS5A 耐性関連多形の影響を結論づけるためのデータは十分には得られていない。

ディープシークエンス解析（カットオフ値 1%）により、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた 3 例の被験者で、ベースライン時に NS5B 核酸アナログ阻害剤に対する遺伝子多形（N142T 及び L159F）を認めたが、これら 3 例の被験者は全例が SVR12 率を達成した。

交差耐性
ソホスブビル及びベルパタスビルは、いずれも NS5B 非核酸阻害剤や NS3 プロテアーゼ阻害剤など異なる作用機序を有する他の直接作用型抗ウイルス薬の耐性関連変異に対して十分な活性を示した。NS5A 阻害剤を含む他のレジメンで治療不成功であった患者に対する本剤の有効性は確立されていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能に対する影響

がん原性、変異原性
ソホスブビル：ソホスブビルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験からなる *in vitro* 及び *in vivo* バッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。

ソホスブビルは、2 年間のマウス試験（雄で最大 200 mg/kg/day、雌で最大 600 mg/kg/day）及び 2 年間のラット試験（最大 750 mg/kg/day）においてがん原性を示さなかった。主要代謝物である GS-331007 の曝露量は、臨床推奨用量でのヒト曝露量に比し、マウスの雌雄でそれぞれ約 3 倍及び約 15 倍、ラットの雌雄でそれぞれ約 7 倍及び約 9 倍であった。

ベルパタスビル：ベルパタスビルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験からなる *in vitro* 及び *in vivo* バッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。

ベルパタスビルは、6 ヵ月間の rasH2 遺伝子導入マウス試験（最大 1000 mg/kg/day）でがん原性を示さなかった。また、2 年間のラットがん原性試験を実施中である。

受胎能障害

ソホスブビル：ソホスブビルは、ラット胚・胎児の交配及び受胎能に悪影響を及ぼさなかった。最大用量では、主要代謝物である GS-331007 の曝露量は、臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 4 倍であった。

ベルパタスビル：ベルパタスビルは、ラット胚・胎児の交配及び受胎能に悪影響を及ぼさなかった。最大用量では、ベルパタスビルの曝露量は、臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 6 倍であった。

14 臨床成績

14.1 臨床試験の概要

ジェノタイプ 1、2、3、4、5 及び 6 の慢性 HCV 感染被験者を対象に、本剤がリバビリン併用又は非併用で種々の治療対象集団に投与された臨床試験のデザインを Table 9 に示す。試験デザインの詳細及び推奨レジメン並びに投与期間については、用法及び用量（2）、臨床成績（14.2、14.3 及び 14.4）を参照すること。

Table 9　ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象に実施された本剤の臨床試験

Trial	Population	EPCLUSA and Comparator Groups (Number of Subjects Treated)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (134) SOF + RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (277) SOF + RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 TN and TE, with CP class B decompensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (90) EPCLUSA + RBV 12 weeks (87) EPCLUSA 24 weeks (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5, and 6 HCV/HIV-1 coinfected TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	EPCLUSA 12 weeks (106)

TN = treatment-naïve subjects; TE = treatment-experienced subjects are those who have failed a peginterferon alfa/ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor (boceprevir, simeprevir, or telaprevir); SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin; CP = Child-Pugh.

リバビリンは、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験ではソホスブビルと併用し、また、ASTRAL-4 試験では本剤と併用したが、用量は体重に基づき 2 回に分けて投与した（75 kg 未満の被験者では 1000 mg を 2 回に分割し、75 kg 以上の被験者では 1200 mg を 2 回に分割投与）。リバビリンの用量調節は、リバビリンの添付文書に基づき実施した。本試験の HCV RNA 量の測定には

COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test（バージョン 2.0）を用い、定量下限値は 15 IU/mL とした。本試験の主要評価項目は、投与終了後 12 週での HCV RNA 量が定量下限値未満の割合（持続的ウイルス陰性化率、SVR12 率）とした。再燃は、投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満に達したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合と定義した。投与期間中のウイルス学的不成功は、ブレイクスルー、リバウンド又は無効と定義した。

14.2 慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験

ジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 の成人 HCV 感染被験者（ASTRAL-1 試験）

ASTRAL-1 試験は、HCV ジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者を対象とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、本剤とプラセボの 12 週間投与を比較する試験である。

ASTRAL-1 試験は、ジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の慢性肝炎もしくは代償性肝硬変被験者を対象に、本剤の 12 週間投与群とプラセボの 12 週間併用投与群を比較する、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。ジェノタイプ 1、2、4 又は 6 の HCV 感染被験者は、本剤 12 週間投与群又はプラセボ 12 週間投与群のいずれかの群に 5:1 の比率でランダム割付けされた。ジェノタイプ 5 の HCV 感染被験者は本剤群に登録された。HCV ジェノタイプ（1、2、4、6 及び未確定）及び代償性肝硬変の有無による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に本剤群とプラセボ群の間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 740 例の年齢中央値は 56 歳（範囲：18～82 歳）、被験者の 60%が男性、79%が白人、9%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 21%であった。ジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 の HCV 感染被験者の割合は、それぞれ 53%、17%、19%、5%及び 7%であった。69%の被験者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、74%の被験者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、19%の被験者は代償性肝硬変であり、32%の被験者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-1 試験で本剤の投与を受けた被験者の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率及びウイルス学的転帰を Table 10 に示す。プラセボ群では SVR12 率を達成した被験者はいなかった。

Table 10 ASTRAL-1 試験： 本剤投与を受けた慢性肝炎又は代償性肝硬変被験者の HCV ジェノタイプ別のウイルス学的転帰（投与終了から 12 週間後）

	EPCLUSA 12 Weeks (N=624)							
	Total (all GTs) (N=624)	GT-1			GT-2 (N=104)	GT-4 (N=116)	GT-5 (N=35)	GT-6 (N=41)
		GT-1a (N=210)	GT-1b (N=118)	Total (N=328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Outcome for Subjects without SVR								
On-Treatment Virologic Failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse[a]	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Other[b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype; no subjects in the placebo group achieved SVR12.
a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

ジェノタイプ 2 の成人 HCV 感染被験者（ASTRAL-2 試験）

ASTRAL-2 試験は、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与群とソホスブビル及びリバビリンの 12 週間併用投与群を比較する、ランダム化オープンラベル試験である。被験者はいずれかの群に 1:1 の比率でランダム割付けされた。代償性肝硬変の有無及び前治療の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 226 例の年齢中央値は 58 歳（範囲：23～81 歳）、被験者の 59%が男性、88%が白人、7%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 33%であった。62%の被験者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、80%の被験者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、14%の被験者は代償性肝硬変であり、15%の被験者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-2 試験の SVR12 率及びウイルス学的転帰を Table 11 に示す。

Table 11　ASTRAL-2 試験：ジェノタイプ 2 の慢性肝炎又は代償性肝硬変被験者のウイルス学的転帰（投与終了から 12 週間後）

	EPCLUSA 12 Weeks (N=134)	**SOF + RBV 12 Weeks (N=132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
	Treatment difference +5.2%; 95% confidence interval (+0.2% to +10.3%)	
Outcome for subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/134	0/132
Relapse[a]	0/133	5% (6/132)
Other[b]	1% (1/134)	2% (2/132)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.
a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at the last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

ジェノタイプ 3 の成人 HCV 感染被験者（ASTRAL-3 試験）

ASTRAL-3 試験は、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与群とソホスブビル及びリバビリンの 24 週間併用投与群を比較する、ランダム化オープンラベル試験である。被験者はいずれかの群に 1:1 の比率でランダム割付けされた。代償性肝硬変の有無及び前治療の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 552 例の年齢中央値は 52 歳（範囲：19～76 歳）、被験者の 62%が男性、89%が白人、9%がアジア人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 20%であった。61%の被験者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、70%の被験者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、30%の被験者は代償性肝硬変であり、26%の被験者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-3 試験の SVR12 率及びウイルス学的転帰を Table 12 に示す。

Table 12　ASTRAL-3 試験：ジェノタイプ 3 の慢性肝炎又は代償性肝硬変被験者のウイルス学的転帰（投与終了から 12 週間後）

	EPCLUSA 12 Weeks (N=277)	SOF + RBV 24 Weeks (N=275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
	Treatment difference +14.8%; 95% confidence interval (+9.6% to +20.0%)	
Outcome for subjects without SVR		
On-Treatment Virologic Failure	0/277	<1% (1/275)
Relapse[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Other[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at the last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

Table 13 に各サブグループの SVR12 率を示す。

Table 13　ASTRAL-3 試験：ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の前治療又は代償性肝硬変の有無別の SVR12 率

	EPCLUSA 12 Weeks		SOF + RBV 24 Weeks[a]	
	Treatment-Naïve (N=206)	Treatment-Experienced (N=71)	Treatment-Naïve (N=201)	Treatment-Experienced (N=69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	94% (31/33)[b]	90% (141/156)	71% (22/31)
With compensated cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin.

a. Five subjects with missing cirrhosis status in the SOF + RBV 24-week group were excluded from this subgroup analysis.

b. One treatment-experienced subject without cirrhosis treated with EPCLUSA had genotype 1a HCV infection at failure, indicating HCV re-infection, and is therefore excluded from this analysis.

14.3　HCV/HIV-1 重複感染被験者を対象とした臨床試験

ASTRAL-5 試験は、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV/HIV-1 重複感染被験者を対象に、本剤の 12 週間投与群を検討するオープンラベル試験である。被験者は、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル/ラミブジンとアタザナビル/リトナビルの併用、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビル、リルピビリン、ラルテグラビルもしくはエルビテグラビル/コビシスタットを含む抗レトロウイルス剤による治療により病状は安定していた。

試験薬が投与された 106 例の年齢中央値は 57 歳（範囲：25～72 歳）、被験者の 86%が男性、51%が白人、45%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 22%であった。ジェノタイプ 1、2、3 及び 4 の HCV 感染被験者の割合は、それぞれ 74%、10%、11%及び 5%であった。ジェノタイプ 5 又は 6 で本剤の投与を受けた HCV 感染被験者はいなかった。77%の被験者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、74%の被験者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、18%の被験者は代償性肝硬変であり、29%の被験者は前治療有であった。平均 CD4 リンパ球数は 598 cells/μL（範囲：183～1513 cells/μL）であり、57%の被験者は CD4 リンパ球数が 500 cells/μL を超えていた。

ASTRAL-5 試験の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率を Table 14 に示す。

Table 14　ASTRAL-5 試験：慢性肝炎又は代償性肝硬変のある HCV/HIV-1 重複被験者の HCV ジェノタイプ別のウイルス学的転帰（投与終了から 12 週間後）

	EPCLUSA 12 Weeks (N=106)						
	Total (all GTs) (N=106)	GT-1			GT-2 (N=11)	GT-3 (N=12)	GT-4 (N=5)
		GT-1a (N=66)	GT-1b (N=12)	Total (N=78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Outcome for Subjects without SVR							
On-Treatment Virologic Failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapse[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Other[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	(0/5)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects wh+o did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria.

投与中の HIV-1 ウイルス量のリバウンドを認めた被験者はおらず、CD4 リンパ球数は安定していた。

14. 4　非代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験

ASTRAL-4 試験は、スクリーニング時に Child-Pugh 分類 B の肝硬変を有するジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象としたランダム化オープンラベル試験である。被験者は本剤 12 週間投与群（90 例）、本剤とリバビリン 12 週間投与群（87 例）、又は本剤 24 週間投与群（90 例）のいずれかに 1:1:1 の比率でランダム割付けされた。HCV ジェノタイプ（1、2、3、4、5、6 及び未確定）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 267 例の年齢中央値は 59 歳（範囲：40～73 歳）、被験者の 70%が男性、90%が白人であり 6%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 42%であった。ジェノタイプ 1、2、3、4 及び 6 の HCV 感染被験者の割合は、それぞれ 78%、4%、15%、3%及び 1%未満（1 例）であった。ジェノタイプ 5 の HCV 感染被験者の登録はなかった。76%の被験者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、56%の被験者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、55%の被験者は前治療あり、また、95%の被験者ではベースライン時の MELD スコアが 15 以下であった。全例がスクリーニング時には Child-Pugh 分類 B であったが、投与開始時に 6 例及び 4 例の被験者が Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 C と評価された。

本剤とリバビリン 12 週間投与群では、本剤の 12 週間又は 24 週間投与群に比べ高い SVR12 率が認められた。本剤とリバビリンの 12 週間投与が推奨用量であることから、本剤の 12 週間又は 24 週間投与群の成績は割愛した。

ASTRAL-4 試験で本剤とリバビリンの 12 週間投与を受けた被験者の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率を Table 15 に示す。ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染被験者は、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けなかった。

Table 15　　ASTRAL-4 試験：非代償性肝硬変被験者の HCV ジェノタイプ別のウイルス学的転帰（投与終了から 12 週間後）

	EPCLUSA + RBV 12 Weeks (N=87)	
	SVR12	Virologic Failure (relapse and on-treatment failure)
Overall SVR12[a]	94% (82/87)	3% (3/87)
Genotype 1	96% (65/68)	1% (1/68)[b]
Genotype 1a	94% (51/54)	2% (1/54)[b]
Genotype 1b	100% (14/14)	0% (0/14)
Genotype 3	85% (11/13)	15% (2/13)[c]

RBV = ribavirin.

a. Includes subjects with baseline CPT C cirrhosis: all 4 subjects achieved SVR12.
b. This subject with genotype 1a experienced relapse.
c. One subject had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this subject was consistent with non- adherence.

本剤とリバビリンの併用投与を受けたジェノタイプ 2（4 例）及びジェノタイプ 4（2 例）の全ての HCV 感染被験者が SVR12 率を達成した。

16　　包装・保管及び取扱い上の注意

本剤は、ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有する、ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠であり、表面に「GSI」、裏面に「7916」の刻印を有する。1 ボトルに 28 錠（NDC 61958-2201-1）とポリエステルコイルが封入され、ボトルにはチャイルドレジスタンス機能が付いている。

30°C（86°F）以下で保存すること。薬剤はもとの容器から出さず調剤すること

17　　患者への説明事項

FDA に承認された患者向け説明文書（Patient Information）を読むよう患者に説明すること。

HCV/HBV 重複感染患者での B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスク
HBV 重複感染患者に対し、HCV 感染症の治療中又は治療後に HBV の再活性化が起こるおそれがあることを説明すること。患者に対し、HBV 感染の既往がある場合は担当医師に伝えるように指導すること［警告及び使用上の注意（5.1）］。

アミオダロン併用投与時の重篤な症候性徐脈の発現
患者に対し、失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等の徐脈症状が生じた場合は直ちに担当医師に連絡するよう指導すること［警告及び使用上の注意（5.2）、副作用（6.2）及び薬物相互作用（7.3）参照］。

薬物相互作用
患者に対し、本剤は他の併用薬と薬物相互作用の可能性があることを説明すること。また、他に処方箋薬、非処方箋薬、又はセント・ジョーンズ・ワートを含むハーブ系サプリメントを服用している場合は、担当医師に連絡するよう指導すること［警告及び使用上の注意（5.2、5.3）、薬物相互作用（7）参照］。

服用方法
本剤は、1 日 1 回空腹時又は食後に定期的に服用するように説明すること。患者に対し、本剤の服用を忘れないこと、また、担当医師により指示された期間服用することの重要性を説明すること。

妊婦
患者に対し、本剤とリバビリンの併用投与中及び治療終了後も 6 ヵ月は妊娠を避けるように指導すること。妊娠した場合には、担当医師に直ちに連絡するよう指導すること［特別な集団への投与（8.1）］。

製造販売：
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

EPCLUSA、COMPLERA、GENVOYA、HARVONI、及び STRIBILD は、Gilead Sciences, Inc. 及びその関連会社の登録商標です。 ATRIPLA は Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC の登録商標です。本文書に含まれるその他全ての登録商標は、それぞれの権利者に帰属します。

© 2017 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.
208341-GS-004

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Epclusa 400 mg/100 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 400 mg sofosbuvir and 100 mg velpatasvir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, diamond-shaped, film-coated tablet of dimensions 20 mm x 10 mm, debossed on one side with "GSI" and "7916" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Epclusa treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with HCV infection.

Posology
The recommended dose of Epclusa is one tablet, taken orally, once daily with or without food (see section 5.2).

Table 1: Recommended treatment and duration for all HCV genotypes

Patient population[a]	Treatment and duration
Patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis	Epclusa for 12 weeks Addition of ribavirin may be considered for genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (see section 5.1.)
Patients with decompensated cirrhosis	Epclusa + ribavirin for 12 weeks

a. Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and patients with recurrent HCV post-liver transplant (see section 4.4.).

When used in combination with ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics of the medicinal product containing ribavirin.

The following dosing is recommended where ribavirin is divided in two daily doses and given with food:

Table 2: Guidance for ribavirin dosing when administered with Epclusa to patients with decompensated cirrhosis

Patient	Ribavirin Dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Class B cirrhosis pre-transplant	1,000 mg per day for patients < 75 kg and 1,200 mg for those weighing ≥ 75 kg
CPT Class C cirrhosis pre-transplant CPT Class B or C post-transplant	Starting dose of 600 mg, which can be titrated up to a maximum of 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg) if well tolerated. If the starting dose is not well tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated based on haemoglobin levels

If ribavirin is used in genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (pre- or post-transplant) the recommended dose of ribavirin is 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg).

For ribavirin dose modifications, refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal product containing ribavirin.

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 3 hours of dosing an additional tablet of Epclusa should be taken. If vomiting occurs more than 3 hours after dosing, no further dose of Epclusa is needed (see section 5.1).

If a dose of Epclusa is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose of Epclusa at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose of Epclusa.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen
Epclusa + ribavirin for 24 weeks may be considered (see section 4.4).

Elderly
No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of Epclusa is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of Epclusa has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of Epclusa is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (CPT Class A, B, or C) (see section 5.2). Safety and efficacy of Epclusa have been assessed in patients with CPT Class B cirrhosis, but not in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Paediatric population
The safety and efficacy of Epclusa in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration
For oral use.

Patients should be instructed to swallow the tablet whole with or without food (see section 5.2). Due to the bitter taste, it is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use with potent P-gp and potent CYP inducers
Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) or potent cytochrome P450 (CYP) inducers (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [Hypericum perforatum], carbamazepine, phenobarbital and phenytoin). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations and could result in loss of efficacy of Epclusa (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Epclusa should not be administered concurrently with other medicinal products containing sofosbuvir.

Severe bradycardia and heart block
Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral (DAA), is used with concomitant amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus DAAs. Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Epclusa when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary, it is recommended that patients are closely monitored when initiating Epclusa. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Epclusa.

All patients receiving Epclusa in combination with amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen
There are no clinical data to support the efficacy of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of patients who have failed treatment with a regimen containing another NS5A inhibitor. However, on the basis of NS5A resistance associated variants (RAVs) typically seen in patients who have failed therapy with other NS5A inhibitor containing regimens, the *in vitro* pharmacology of velpatasvir, and the outcomes of sofosbuvir/velpatasvir treatment in NS5A-naïve patients with baseline NS5A RAVs enrolled into the ASTRAL-studies, treatment with Epclusa + RBV for 24 weeks can be considered for patients who have failed therapy on an NS5A-containing regimen and who are deemed at high risk for clinical disease progression and who do not have alternative treatment options.

Renal impairment
No dose adjustment of Epclusa is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Epclusa has not been assessed in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) or ESRD requiring haemodialysis. When Epclusa is used in combination with ribavirin refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance < 50 mL/min (see section 5.2).

Use with moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers
Medicinal products that are moderate P-gp or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration of such medicinal products with Epclusa is not recommended (see section 4.5).

Use with certain HIV antiretroviral regimens
Epclusa has been shown to increase tenofovir exposure, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil fumarate and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Epclusa and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of Epclusa with the fixed-dose combination tablet containing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir disoproxil fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving Epclusa concomitantly with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or with tenofovir disoproxil fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for tenofovir-associated adverse reactions. Refer to tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring.

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection
Cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation, some of them fatal, have been reported during or after treatment with direct-acting antiviral agents. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment. HBV/HCV co-infected patients are at risk of HBV reactivation, and should therefore be monitored and managed according to current clinical guidelines.

CPT Class C cirrhosis
Safety and efficacy of Epclusa has not been assessed in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.8 and 5.1).

Liver transplant patients
The safety and efficacy of Epclusa in the treatment of HCV infection in patients who are post-liver transplant have not been assessed. Treatment with Epclusa in accordance with the recommended posology (see section 4.2) should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As Epclusa contains sofosbuvir and velpatasvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Epclusa.

Potential for Epclusa to affect other medicinal products
Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3. Co-administration of Epclusa with medicinal products that are substrates of these transporters may increase the exposure of such medicinal products. See Table 3 for examples of interactions with sensitive substrates of P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), and OATP (pravastatin).

Potential for other medicinal products to affect Epclusa
Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP. Velpatasvir is also a substrate of drug transporter OATP1B. *In vitro,* slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8 and CYP3A4 was observed. Medicinal products that are potent inducers of P-gp or potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g. rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin) may decrease plasma concentrations of sofosbuvir or velpatasvir leading to reduced therapeutic effect of sofosbuvir/velpatasvir. The use of such medicinal products with Epclusa is contraindicated (see section 4.3). Medicinal products that are moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration with such medicinal products is not recommended with Epclusa (see section 4.4). Co-administration with medicinal products that inhibit P-gp or BCRP may increase sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations. Medicinal products that inhibit OATP, CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 may increase plasma concentration of velpatasvir. Clinically significant medicinal product

interactions with Epclusa mediated by P-gp, BCRP, OATP, or CYP450 inhibitors are not expected; Epclusa may be co-administered with P-gp, BCRP, OATP and CYP inhibitors.

Patients treated with vitamin K antagonists
As liver function may change during treatment with Epclusa, a close monitoring of International Normalised Ratio (INR) values is recommended.

Interactions between Epclusa and other medicinal products
Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions (where 90% confidence interval [CI] of the geometric least-squares mean [GLSM] ratio were within "↔", extended above "↑", or extended below "↓" the predetermined interaction boundaries). The medicinal product interactions described are based on studies conducted with either sofosbuvir/velpatasvir or velpatasvir and sofosbuvir as individual agents, or are predicted medicinal product interactions that may occur with sofosbuvir/velpatasvir. The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Epclusa and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ACID REDUCING AGENTS					
					Velpatasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease the concentration of velpatasvir.
Antacids					
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate (Increase in gastric pH)	Interaction not studied. *Expected.* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				It is recommended to separate antacid and Epclusa administration by 4 hours.
H_2-receptor antagonists					
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c] Famotidine dosed simultaneously with Epclusa[d] Cimetidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↔	↔		H_2-receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Epclusa at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c] Famotidine dosed 12 hours prior to Epclusa[d] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Proton pump inhibitors					
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fasted)[c] Omeprazole dosed simultaneously with Epclusa[d] Lansoprazole[e] Rabeprazole[e] Pantoprazole[e] Esomeprazole[e] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		Co-administration with proton pump inhibitors is not recommended. If it is considered necessary to co-administer, then Epclusa should be administered with food and taken 4 hours before proton pump inhibitor at max doses comparable to omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fed)[c] Omeprazole dosed 4 hours after Epclusa[d] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		
ANTIARRHYTHMICS					
Amiodarone	Interaction not studied. Effect on amiodarone, velpatasvir, and sofosbuvir concentrations unknown.				Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Epclusa (see sections 4.4 and 4.8).
Digoxin	Interaction only studied with velpatasvir. *Expected:* ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Epclusa with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Epclusa.
Digoxin (0.25 mg single dose)[f]/ velpatasvir (100 mg single dose) (Inhibition of P-gp)	Effect on velpatasvir exposure-not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
	Observed: Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran etexilate (Inhibition of P-gp)	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Epclusa. A coagulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dabigatran exposure.
Vitamin K antagonists	Interaction not studied				Close monitoring of INR is recommended with all vitamin K antagonists. This is due to liver function changes during treatment with Epclusa.
ANTICONVULSANTS					
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent P-gp and CYP inducers (see section 4.3).
Oxcarbazepine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Co-administration of Epclusa with oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4).

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANTIFUNGALS					
Ketoconazole	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Epclusa or ketoconazole is required.
Ketoconazole (200 mg twice daily)/ velpatasvir (100 mg single dose)[d] (Inhibition of P-gp and CYPs) Itraconazole[e] Voriconazole[e] Posaconazole[e] Isavuconazole[e]	Effect on ketoconazole exposure not studied. *Expected:* ↔ Ketoconazole				
	Observed: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		
ANTIMYCOBACTERIALS					
Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d] (Induction of P-gp and CYPs)	Effect on rifampicin exposure not studied. *Expected:* ↔ Rifampicin				Epclusa is contraindicated with rifampicin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
	Observed: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg once daily)/ velpatasvir (100 mg single dose) (Induction of P-gp and CYPs)	Effect on rifampicin exposure not studied. *Expected:* ↔ Rifampicin				
	Observed: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin Rifapentine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with rifabutin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). Co-administration of Epclusa with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4).

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS					
Tenofovir disoproxil fumarate	Epclusa has been shown to increase tenofovir exposure (P-gp-inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C_{max}) was around 40-80% during co-treatment with Epclusa and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as part of various HIV regimens. Patients receiving tenofovir disoproxil fumarate and Epclusa concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate. Refer to the tenofovir disoproxil fumarate-containing product's Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring (see section 4.4).				
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration of Epclusa with efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is expected to decrease the concentration of velpatasvir. Co-administration of Epclusa with efavirenz-containing regimens is not recommended (see section 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/ **rilpivirine**/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Rilpivirine	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS					
Atazanavir boosted with ritonavir (300/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	No dose adjustment of Epclusa, atazanavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Darunavir boosted with ritonavir (800 / 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Darunavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa, darunavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir boosted with ritonavir (4x200 mg/ 50 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Lopinavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa, lopinavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS					
Raltegravir (400 mg twice daily)[g] + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	No dose adjustment of Epclusa, raltegravir or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or dolutegravir is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HERBAL SUPPLEMENTS					
St. John's wort (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with St. John's wort a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS					
Rosuvastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Epclusa with rosuvastatin increases the concentration of rosuvastatin, which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin, at a dose that does not exceed 10 mg, may be administered with Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B and BCRP)	*Observed:* Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Epclusa or pravastatin is required.
Pravastatin (40 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B)	*Observed:* Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Other statins	*Expected:* ↑ Statins				Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Epclusa, careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken and a reduced dose of statins should be considered if required.
NARCOTIC ANALGESICS					
Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	R-methadone	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or methadone is required.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	Interaction only studied with sofosbuvir *Expected:* ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSANTS					
Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[f]	Ciclosporin	↔	↔		No dose adjustment of Epclusa or ciclosporin is required.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg single dose)[f]/ velpatasvir (100 mg single dose)[d]	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg single dose)[f]/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d]	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		No dose adjustment of Epclusa or tacrolimus is required.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	Effect on velpatasvir exposure not studied. *Expected:* ↔ Velpatasvir				
ORAL CONTRACEPTIVES					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl	↔	↔	↔	

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]				Recommendation concerning co-administration with Epclusa
	Active	C_{max}	AUC	C_{min}	
	estradiol				
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.
b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
c. Administered as Epclusa.
d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.
e. These are medicinal products within class where similar interactions could be predicted.
f. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.
g. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 50-200%.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir, velpatasvir or Epclusa in pregnant women.

Sofosbuvir
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

It has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

Velpatasvir
Animal studies have shown a possible link to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, Epclusa use is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether sofosbuvir, metabolites of sofosbuvir or velpatasvir are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of velpatasvir and metabolites of sofosbuvir in milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Epclusa should not be used during breast-feeding.

Fertility
No human data on the effect of Epclusa on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of sofosbuvir or velpatasvir on fertility.

If ribavirin is co-administered with Epclusa, refer to the Summary of Product Characterisitics for ribavirin for detailed recommendations regarding pregnancy, contraception, and breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Epclusa has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety assessment of Epclusa was based on pooled Phase 3 clinical study data from patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection (with or without compensated cirrhosis) including 1,035 patients who received Epclusa for 12 weeks.

The proportion of patients who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0.2% and the proportion of patients who experienced any severe adverse events was 3.2% for patients receiving Epclusa for 12 weeks. In clinical studies, headache, fatigue and nausea were the most common (incidence ≥ 10%) treatment emergent adverse events reported in patients treated with 12 weeks of Epclusa. These and other adverse events were reported at a similar frequency in placebo treated patients compared with Epclusa treated patients.

Patients with decompensated cirrhosis
The safety profile of Epclusa has been evaluated in one open-label study in which patients with CPT Class B cirrhosis received Epclusa for 12 weeks (n = 90), Epclusa + RBV for 12 weeks (n = 87) or Epclusa for 24 weeks (n = 90). The adverse events observed were consistent with expected clinical sequelae of decompensated liver disease, or the known toxicity profile of ribavirin for patients receiving Epclusa in combination with ribavirin.

Among the 87 patients who were treated with Epclusa + RBV for 12 weeks, decreases in haemoglobin to less than 10 g/dL and 8.5 g/dL during treatment were experienced by 23% and 7% patients, respectively. Ribavirin was discontinued in 15% of patients treated with Epclusa + RBV for 12 weeks due to adverse events.

Description of selected adverse reactions
Cardiac arrhythmias
Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral, is used with concomitant amiodarone and/or other medicinal products that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest documented doses of sofosbuvir and velpatasvir were a single dose of 1,200 mg and a single dose of 500 mg, respectively. In these healthy volunteer studies, there were no untoward effects observed at these dose levels, and adverse events were similar in frequency and severity to those reported in the placebo groups. The effects of higher doses/exposures are not known.

No specific antidote is available for overdose with Epclusa. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Epclusa consists of general supportive measures including monitoring of vital signs, as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%. Haemodialysis is unlikely to result in significant removal of velpatasvir, since velpatasvir is highly bound to plasma protein.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct acting antiviral, ATC code: J05AP55

Mechanism of action
Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analogue triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Velpatasvir is a HCV inhibitor targeting the HCV NS5A protein, which is essential for both RNA replication and the assembly of HCV virions. *In vitro* resistance selection and cross-resistance studies indicate velpatasvir targets NS5A as its mode of action.

Antiviral activity
The 50% effective concentration (EC_{50}) values of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5B and NS5A sequences from the laboratory strains are presented in Table 4. The EC_{50} values of sofosbuvir and velpatasvir against clinical isolates are presented in Table 5.

Table 4: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric laboratory replicons

Replicon genotype	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016[c]
2b	15[b]	0.002-0.006[c]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15[b]	0.021-0.054[d]
6a	14[b]	0.006-0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = Not available
a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.
b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing.
c. Data from various strains of full length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.
d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 5: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against transient replicons containing NS5A or NS5B from clinical isolates

Replicon genotype	Replicons containing NS5B from clinical isolates		Replicons containing NS5A from clinical isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	15	29 (14-81)	8	0.011 (0.006-0.364)
2b	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)

Replicon genotype	Replicons containing NS5B from clinical isolates		Replicons containing NS5A from clinical isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433))

NA = Not available

The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir but reduced the anti-HCV activity of velpatasvir by 13-fold against genotype 1a HCV replicons.

Evaluation of sofosbuvir in combination with velpatasvir showed no antagonistic effect in reducing HCV RNA levels in replicon cells.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of genotype 1 to 6 conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, the ability of the active triphosphate of sofosbuvir (GS-461203) to inhibit recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution was reduced compared to its ability to inhibit wild-type recombinant NS5B polymerase, as indicated by a 8.5- to 24-fold increase in the 50% inhibitory concentration (IC_{50}).

In vitro selection of HCV replicons with reduced susceptibility to velpatasvir was performed in cell culture for multiple genotypes including 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a and 6a. Variants were selected at NS5A resistance associated positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 and 93. The resistance associated variants (RAVs) selected in 2 or more genotypes were F28S, L31I/V and Y93H. Site-directed mutagenesis of known NS5A RAVs showed that substitutions conferring a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility are M28G, A92K and Y93H/N/R/W in genotype 1a, A92K in genotype 1b, C92T and Y93H/N in genotype 2b, Y93H in genotype 3, and L31V and P32A/L/Q/R in genotype 6. No individual substitutions tested in genotypes 2a, 4a, or 5a conferred a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility. Combinations of these variants often showed greater reductions in susceptibility to velpatasvir than single RAVs alone.

In clinical studies

Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis

In a pooled analysis of patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis who received Epclusa for 12 weeks in three Phase 3 studies, 12 patients (2 with genotype 1 and 10 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. One additional patient with genotype 3 HCV infection at baseline was reinfected with genotype 1a HCV at virologic failure and was excluded from the virological analysis. No patients with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Of the 2 genotype 1 virologic failure patients, one patient had virus with emergent NS5A RAV Y93N and the other patient had virus with emergent NS5A RAVs L31I/V and Y93H at virologic failure. Both patients had virus at baseline harboring NS5A RAVs. No NS5B nucleoside inhibitor (NI) RAVs were observed at failure in the 2 patients.

Of the 10 genotype 3 virologic failure patients, Y93H was observed in all 10 patients at failure (6 had Y93H emerge post-treatment and 4 patients had Y93H at baseline and post-treatment). No NS5B NI RAVs were observed at failure in the 10 patients.

Studies in patients with decompensated cirrhosis
In one Phase 3 study in patients with decompensated cirrhosis who received Epclusa + RBV for 12 weeks, 3 patients (1 with genotype 1 and 2 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. No patients with genotype 2 or 4 HCV infection in the Epclusa + RBV 12 weeks group experienced virologic failure.

The 1 virologic failure patient with genotype 1 HCV had no NS5A or NS5B RAVs at failure.

Of the 2 genotype 3 virologic failure patients, one had NS5A RAV Y93H emerge at failure. Another patient had virus with Y93H at baseline and virologic failure and also developed low levels (< 5%) of NS5B NI RAVs N142T and E237G at failure. Pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.

In this study, 2 patients treated with Epclusa for 12 or 24 weeks without ribavirin had emergent NS5B S282T at low levels (< 5%) along with L159F.

Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome
Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis in three Phase 3 clinical studies (ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3). Of the 1,035 patients treated with sofosbuvir/velpatasvir in the three Phase 3 clinical studies, 1,023 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 7 patients were excluded as they neither achieved sustained virologic response (SVR12) nor had virologic failure and 5 additional patients were excluded as NS5A gene sequencing failed. In the pooled analysis of the Phase 3 studies, 380/1,023 (37%) patients' virus had baseline NS5A RAVs. Genotype 2, 4, and 6 HCV-infected patients had a higher prevalence of NS5A RAVs (70%, 63% and 52%, respectively) compared to genotype 1 (23%), genotype 3 (16%), and genotype 5 (18%) HCV-infected patients.

Baseline RAVs had no relevant impact on SVR12 rates in patients infected with genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV, as summarised in Table 6. Genotype 3 infected patients with the NS5A RAV Y93H at baseline had a lower SVR12 rate than patients without Y93H after treatment with Epclusa for 12 weeks, as summarised in Table 7. In the ASTRAL-3 study, the Y93H RAV was detected at baseline in 9% of patients treated with Epclusa.

Table 6: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (studies ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3)

	Epclusa 12 weeks			
	Genotype 1	**Genotype 3**	**Genotypes 2, 4, 5 or 6**	**Total**
With any baseline NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Without baseline NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Table 7: SVR12 in patients with and without baseline Y93H, 1% Cut-off (Resistance Analysis Population Set) ASTRAL 3

	Epclusa 12 Weeks		
	All Subjects (n=274)	**Cirrhotic (n=80)**	**Non-Cirrhotic (n=197)**
Overall 95% CI	95.3% (263/274) 92.9% to 98.0%	91.3% (73/80) 82.8% to 96.4%	97.9% (190/194) 92.8% to 98.6%
SVR with Y93H 95% CI	84.0% (21/25) 63.9% to 95.5%	50.0% (2/4) 6.8% to 93.2%	90.5% (19/21) 69.6% to 98.8%
SVR without Y93H 95% CI	96.4% (242/249) 94.3% to 98.9%	93.4% (71/76) 85.3% to 97.8%	98.8% (171/173) 95.9% to 99.9%

The NS5B NI RAV S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any patient in Phase 3 studies. SVR12 was achieved in all 77 patients who had baseline NS5B NI RAVs including N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, and S282G+V321I.

Studies in patients with decompensated cirrhosis (CPT Class B)
Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients with decompensated cirrhosis in one Phase 3 study (ASTRAL-4). Of the 87 patients treated with Epclusa + RBV, 85 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 2 patients were excluded as they neither achieved SVR12 nor had virologic failure. Among the patients who received treatment with Epclusa + RBV for 12 weeks, 29% (25/85) of patients had baseline virus with NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), and 50% (1/2) for patients with genotype 1, 2, 3 and 4 HCV, respectively.

SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs in the Epclusa + RBV 12 week group for this study is shown in Table 8.

Table 8: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (study ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 weeks			
	Genotype 1	**Genotype 3**	**Genotypes 2 or 4**	**Total**
With any baseline NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Without baseline NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

The single genotype 3 patient who had baseline NS5A RAVs and failed to achieve SVR12 had NS5A substitution Y93H at baseline; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.

Three patients in the Epclusa + RBV 12 week group had baseline NS5B NI RAVs (N142T and L159F) and all three patients achieved SVR12.

Cross-resistance
In vitro data suggests that the majority of NS5A RAVs that confer resistance to ledipasvir and daclatasvir remained susceptible to velpatasvir. Velpatasvir was fully active against the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all velpatasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to sofosbuvir. Both sofosbuvir and velpatasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. The efficacy of Epclusa has not been assessed in patients who have previously failed treatment with other regimens that include an NS5A inhibitor.

Clinical efficacy and safety
The efficacy of Epclusa was evaluated in three Phase 3 studies in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with or without compensated cirrhosis, one Phase 3 study in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with decompensated cirrhosis, and one Phase 3 study in HCV/HIV-1 co-infected patients with genotype 1 to 6 HCV infection, as summarised in Table 9.

Table 9: Studies conducted with Epclusa in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection

Study	**Population**	**Study arms (Number of patients treated)**
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)

Study	Population	Study arms (Number of patients treated)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (134) SOF+RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (277) SOF+RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, with CPT Class B decompensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (90) Epclusa + RBV 12 weeks (87) Epclusa 24 weeks (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis, with HCV/HIV-1 co-infection	Epclusa 12 weeks (106)

TN = treatment-naïve patients; TE = treatment-experienced patients (including those who have failed a peginterferon alfa + ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor)

The ribavirin dose was weight-based (1,000 mg daily administered in two divided doses for patients < 75 kg and 1,200 mg for those ≥ 75 kg) and administered in two divided doses when used in combination with sofosbuvir in the ASTRAL-2 and ASTRAL-3 studies or in combination with Epclusa in the ASTRAL-4 study. Ribavirin dose adjustments were performed according to the ribavirin prescribing information. Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL. Sustained virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment, was the primary endpoint to determine the HCV cure rate.

Clinical studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV-infected adults – ASTRAL-1 (study 1138)
ASTRAL-1 was a randomised, double-blind, placebo-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with Epclusa compared with 12 weeks of placebo in patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection. Patients with genotype 1, 2, 4 or 6 HCV infection were randomised in a 5:1 ratio to treatment with Epclusa for 12 weeks or placebo for 12 weeks. Patients with genotype 5 HCV infection were enrolled to the Epclusa group. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 4, 6, and indeterminate) and the presence or absence of cirrhosis.

Demographics and baseline characteristics were balanced between the Epclusa and placebo group. Of the 740 treated patients, the median age was 56 years (range: 18 to 82); 60% of the patients were male; 79% were White, 9% were Black; 21% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m^2; the proportions of patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection were 53%, 17%, 19%, 5% and 7%, respectively; 69% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 74% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 19% had compensated cirrhosis; and 32% were treatment-experienced.

Table 10 presents the SVR12 for the ASTRAL-1 study by HCV genotypes. No patients in the placebo group achieved SVR12.

Table 10: SVR12 in study ASTRAL-1 by HCV genotype

	Epclusa 12 weeks (n = 624)							
	Total (all GTs) (n = 624)	**GT-1**			**GT-2 (n = 104)**	**GT-4 (n = 116)**	**GT-5 (n = 35)**	**GT-6 (n = 41)**
		GT-1a (n = 210)	**GT-1b (n = 118)**	**Total (n = 328)**				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)

	Epclusa 12 weeks (n = 624)							
	Total (all GTs) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)				
Outcome for patients without SVR12								
On-treatment virologic failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse[a]	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Other[b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Genotype 2 HCV-infected adults – ASTRAL-2 (study 1139)
ASTRAL-2 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Epclusa compared with 12 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 2 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Epclusa for 12 weeks or SOF+RBV for 12 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve *versus* treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 266 treated patients, the median age was 58 years (range: 23 to 81); 59% of the patients were male; 88% were White, 7% were Black; 33% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m^2; 62% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 80% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 14% had compensated cirrhosis and 15% were treatment-experienced.

Table 11 presents the SVR12 for the ASTRAL-2 study.

Table 11: SVR12 in study ASTRAL-2 (HCV genotype 2)

	Epclusa 12 weeks (n = 134)	SOF+RBV 12 weeks (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/134	0/132
Relapse[a]	0/133	5% (6/132)
Other[b]	1% (1/134)	2% (2/132)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Treatment with Epclusa for 12 weeks demonstrated the statistical superiority (p = 0.018) over treatment with SOF+RBV for 12 weeks (treatment difference +5.2%; 95% confidence interval: +0.2% to +10.3%).

Genotype 3 HCV-infected adults – ASTRAL-3 (study 1140)
ASTRAL-3 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Epclusa compared with 24 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 3 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Epclusa for 12 weeks or SOF+RBV for 24 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve *versus* treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 552 treated patients, the median age was 52 years (range: 19 to 76); 62% of the patients were male; 89%

were White, 9% were Asian; 1% were Black; 20% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m^2; 61% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 70% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 30% had compensated cirrhosis and 26% were treatment-experienced.

Table 12 presents the SVR12 for the ASTRAL-3 study.

Table 12: SVR12 in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Epclusa 12 weeks (n = 277)	**SOF+RBV 24 weeks (n = 275)**
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/277	< 1% (1/275)
Relapse[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Other[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Treatment with Epclusa for 12 weeks demonstrated the statistical superiority ($p < 0.001$) compared to treatment with SOF+RBV for 24 weeks (treatment difference +14.8%; 95% confidence interval: +9.6% to +20.0%).

SVR12 for selected subgroups are presented in Table 13.

Table 13: SVR12 for selected subgroups in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Epclusa 12 weeks		**SOF+RBV 24 weeks[a]**	
SVR12	Treatment-naïve (n = 206)	Treatment-experienced (n = 71)	Treatment-naïve (n = 201)	Treatment-experienced (n = 69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
With cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Five patients with missing cirrhosis status in the SOF+RBV 24 week group were excluded from this subgroup analysis.

Clinical studies in patients with decompensated cirrhosis– ASTRAL-4 (study 1137)
ASTRAL-4 was a randomised, open-label study in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection and CPT Class B cirrhosis. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to treatment with Epclusa for 12 weeks, Epclusa + RBV for 12 weeks or Epclusa for 24 weeks. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 and indeterminate).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 267 treated patients, the median age was 59 years (range: 40 to 73); 70% of the patients were male; 90% were White, 6% were Black; 42% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m^2. The proportions of patients with genotype 1, 2, 3, 4 or 6 HCV were 78%, 4%, 15%, 3%, and < 1% (1 patient), respectively. No patients with genotype 5 HCV infection were enrolled. 76% of the patients had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 56% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 55% were treatment-experienced; 90% and 95% of patients had CPT Class B cirrhosis and Model for End Stage Liver Disease (MELD) score ≤ 15 at baseline, respectively.

Table 14 presents the SVR12 for the ASTRAL-4 study by HCV genotype.

Table 14: SVR12 in study ASTRAL-4 by HCV genotype

	Epclusa 12 weeks (n = 90)	**Epclusa + RBV 12 weeks (n = 87)**	**Epclusa 24 weeks (n = 90)**
Overall SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotype 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)

	Epclusa 12 weeks (n = 90)	Epclusa + RBV 12 weeks (n = 87)	Epclusa 24 weeks (n = 90)
Genotype 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotype 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotype 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotype 2, 4 and 6	100% (8/8)[a]	100% (6/6)[b]	86% (6/7)[c]

a. n = 4 for genotype 2 and n = 4 for genotype 4
b. n = 4 for genotype 2 and n = 2 for genotype 4
c. n = 4 for genotype 2, n = 2 for genotype 4 and n = 1 for genotype 6.

Table 15 presents the virologic outcome for patients with genotype 1 or 3 HCV infection in the ASTRAL-4 study.

No patients with genotype 2, 4 or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Table 15: Virologic outcome for patients with genotype 1 and 3 HCV infection in study ASTRAL-4

	Epclusa 12 weeks	Epclusa + RBV 12 weeks	Epclusa 24 weeks
Virologic failure (relapse and on-treatment failure)			
Genotype 1[a]	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotype 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotype 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotype 3	43% (6/14)	15% (2[b]/13)	42% (5[c]/12)
Other[d]	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. No patients with genotype 1 HCV had on-treatment virologic failure.
b. One patient had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.
c. One patient had on-treatment virologic failure.
d. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Changes in the parameters found in the CPT score system in patients achieving SVR12 in ASTRAL-4 (all 3 regimens) are shown in Table 16.

Table 16: Changes in CPT score parameters from baseline to week 12 and 24 post-treatment in patients achieving SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathy
Post-treatment Week 12 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
No change	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Increased score (Worsening)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
No assessment	7	7	7	7	7
Post-treatment Week 24 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
No change	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Increased score (Worsening)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
No assessment	23	23	23	23	23

Note: Baseline frequency of ascites was: 20% none, 77% mild/moderate, 3% severe
Baseline frequency of encephalopathy was: 38% none, 62 % grade 1-2.

Clinical studies in patients with HCV/HIV-1 Co-infection – ASTRAL-5 (study 1202)
ASTRAL-5 evaluated 12 weeks of treatment with Epclusa in patients with genotype 1, 2, 3, or 4 HCV infection who were co-infected with HIV-1 (HCV genotype 5 and 6 allowed, but no such patients were included). Patients were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy that included emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or abacavir/lamivudine administered with a ritonavir boosted protease inhibitor (atazanavir, darunavir, or lopinavir), rilpivirine, raltegravir or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate /elvitegravir/cobicistat.

Of the 106 treated patients, the median age was 57 years (range: 25 to 72); 86% of the patients were male; 51% were white; 45% were black; 22% had a baseline body mass index ≥ 30 kg/m^2; 19 patients (18%) had compensated cirrhosis; and 29% were treatment experienced. The overall mean CD4+ count was 598 cells/μL (range: 183−1513 cells/μL).

Table 17 presents the SVR12 for the ASTRAL-5 study by HCV genotype.

Table 17: SVR12 in study ASTRAL-5 by HCV genotype

	Epclusa 12 weeks (n = 106)						
	Total (all GTs) (n = 106)	**GT-1**			**GT-2 (n = 11)**	**GT-3 (n = 12)**	**GT-4 (n = 5)**
		GT-1a (n = 66)	**GT-1b (n = 12)**	**Total (n = 78)**			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Outcome for patients without SVR							
On-treatment virologic failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapse[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Other[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

SVR12 was achieved by 19/19 patients with cirrhosis. No patient had HIV-1 rebound during the study, and CD4+ counts were stable during treatment.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Epclusa in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

Elderly
Clinical studies of Epclusa included 156 patients aged 65 and over (12% of total number of patients in the Phase 3 clinical studies). The response rates observed for patients ≥ 65 years of age were similar to that of patients < 65 years of age, across treatment groups.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The pharmacokinetic properties of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir have been evaluated in healthy adult subjects and in patients with chronic hepatitis C. Following oral administration of Epclusa, sofosbuvir was absorbed quickly and the peak median plasma concentration was observed 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed 3 hours post-dose. Velpatasvir median peak concentrations were observed at 3 hours post-dose.

Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients, mean steady-state AUC_{0-24} for sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1,428) and velpatasvir (n = 1,425) were 1,260, 13,970 and 2,970 ng•h/mL, respectively. Steady-state C_{max} for sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir were 566, 868 and 259 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-24} and C_{max} were similar in healthy adult subjects and patients with HCV infection. Relative to healthy subjects (n = 331), velpatasvir AUC_{0-24} and C_{max} were 37% lower and 41% lower, respectively in HCV-infected patients.

Effects of food
Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of Epclusa with a moderate fat (~600 kcal, 30% fat) or high fat (~800 kcal, 50% fat) meal resulted in a 34% and 21% increase in velpatasvir AUC_{0-inf}, respectively, and a 31% and 5% increase in velpatasvir C_{max}, respectively. The moderate or high fat meal increased sofosbuvir AUC_{0-inf} by 60% and 78%, respectively, but did not substantially affect the sofosbuvir C_{max}. The moderate or high fat meal did not alter GS-331007 AUC_{0-inf}, but resulted in a 25% and 37% decrease in its C_{max}, respectively. The response rates in Phase 3 studies were similar in HCV-infected patients who received Epclusa with food or without food. Epclusa can be administered without regard to food.

Distribution
Sofosbuvir is approximately 61-65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [^{14}C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [^{14}C]-radioactivity was approximately 0.7.

Velpatasvir is > 99.5% bound to human plasma proteins and binding is independent of drug concentration over the range of 0.09 µg/mL to 1.8 µg/mL. After a single 100 mg dose of [^{14}C]-velpatasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [^{14}C]-radioactivity ranged between 0.52 and 0.67.

Biotransformation
Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Sofosbuvir and GS-331007 are not substrates or inhibitors of UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 enzymes. After a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, GS-331007 accounted for approximately > 90% of total systemic exposure.

Velpatasvir is a substrate of CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 with slow turnover. Following a single dose of 100 mg [^{14}C]-velpatasvir, the majority (> 98%) of radioactivity in plasma was parent drug. The monohydroxylated and desmethylated velpatasvir were the metabolites identified in human plasma. Unchanged velpatasvir is the major species present in faeces.

Elimination
Following a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, mean total recovery of the [^{14}C]-radioactivity was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. These data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of Epclusa were 0.5 and 25 hours, respectively.

Following a single 100 mg oral dose of [^{14}C]-velpatasvir, mean total recovery of the [^{14}C]-radioactivity was 95%, consisting of approximately 94% and 0.4% recovered from the faeces and urine, respectively. Unchanged velpatasvir was the major species in faeces accounting for a mean

of 77% of the administered dose, followed by monohydroxylated velpatasvir (5.9%) and desmethylated velpatasvir (3.0%). These data indicate that biliary excretion of parent drug was a major route of elimination for velpatasvir. The median terminal half-life of velpatasvir following administration of Epclusa was approximately 15 hours.

Linearity/non-linearity
Velpatasvir AUC increases in a nearly dose proportional manner over the dose range of 25 mg to 150 mg. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose-proportional over the dose range of 200 mg to 1,200 mg.

In vitro potential for sofosbuvir/velpatasvir drug-drug interactions
Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Velpatasvir is also a substrate of OATP1B. *In vitro,* slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 was observed.

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 and its involvement in drug interactions with these transporters is primarily limited to the process of absorption. At clinically relevant plasma concentration, velpatasvir is not an inhibitor of hepatic transporters bile salt export pump (BSEP), sodium taurocholate cotransporter protein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 or organic cation transporter (OCT) 1, renal transporters OCT2, OAT1, OAT3, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) or multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1, or CYP or uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.

Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P--gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1. GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1.

Pharmacokinetics in special populations
Race and gender
No clinically relevant pharmacokinetic differences due to race or gender have been identified for sofosbuvir, GS-331007 or velpatasvir.

Elderly
Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients showed that within the age range (18 to 82 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir.

Renal impairment
The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied in HCV negative patients with mild (eGFR ≥ 50 and < 80 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR ≥ 30 and < 50 mL/min/1.73 m^2), severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) and patients with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to patients with normal renal function (eGFR > 80 mL/min/1.73 m^2), the sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$ was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$ was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In patients with ESRD, sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$ was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when dosed 1 hour after haemodialysis, respectively. The $AUC_{0\text{-}inf}$ of GS-331007 in patients with ESRD administered with sofosbuvir 1 hour before or 1 hour after haemodialysis was at least 10-fold and 20-fold higher, respectively. GS-331007 is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 53%. Following a single 400 mg dose of sofosbuvir, a 4 hour haemodialysis removed 18% of administered dose (see section 4.2).

The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min by Cockcroft-Gault). Relative to subjects with normal renal function, velpatasvir AUC_{inf} was 50% higher in subjects with severe renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Relative to patients with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC_{0-24} was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC_{0-24} was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007.

The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Compared to subjects with normal hepatic function velpatasvir total plasma exposure (AUC_{inf}) was similar in patients with moderate or severe hepatic impairment. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to velpatasvir (see section 4.2).

Body weight
Body weight did not have a clinically significant effect on sofosbuvir or velpatasvir exposure according to a population pharmacokinetic analysis.

Paediatric population
The pharmacokinetics of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir in paediatric patients have not been established (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Sofosbuvir
Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity and exposure to the major metabolite GS-331007 was instead used to estimate exposure margins.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays. No teratogenic effects were observed in the rat and rabbit developmental toxicity studies with sofosbuvir. Sofosbuvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study.

Sofosbuvir was not a carcinogen in the 2-year mouse and rat carcinogenicity studies at GS-331007 exposures up to 15 and 9 times, respectively, higher than human exposure.

Velpatasvir
Velpatasvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Velpatasvir was not carcinogenic in the 6-month rasH2 transgenic mouse and 2-year rat carcinogenicity studies at exposures at least 50-times and 5-times higher than human exposure, respectively.

Velpatasvir had no adverse effects on mating and fertility. No teratogenic effects were observed in the mouse and rat developmental toxicity studies with velpatasvir at AUC exposures approximately 31- and 6--fold higher, respectively, than the human exposure at the recommended clinical dose. However, a possible teratogenic effect was indicated in rabbits where an increase in total visceral malformations was seen in exposed animals at AUC exposures up to 0.7 fold the human exposure at recommended clinical dose. The human relevance of this finding is not known. Velpatasvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study at AUC exposures approximately 5-fold higher than the human exposure at the recommended clinical dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Copovidone
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film-coating
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Polyethylene glycol
Talc
Iron oxide red

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Epclusa tablets are supplied in high density polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene child-resistant closure containing 28 film-coated tablets with polyester coil.

The following pack sizes are available: outer cartons containing 1 bottle of 28 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1116/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 06 July 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼本医薬品は引き続きモニタリングの対象となる。それにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われる全ての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

Epclusa 400 mg/100 mg フィルムコート錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠中にソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有する。
添加物の一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤型

フィルムコーティング錠
長径 20 mm、短径 10 mm のピンク色、ひし形のフィルムコーティング錠であり、表面に「GSI」、裏面に「7916」の刻印を有する。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能又は効果

成人慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者の治療（4.2、4.4 及び 5.1 項参照）。

4.2 用法及び用量

Epclusa（以下「本剤」）による治療は、HCV 感染患者の治療経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。

用量
本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 錠を空腹時又は食後に経口投与する（5.2 項参照）。

Table 1：全 HCV ジェノタイプに推奨される治療レジメン及び投与期間

対象集団 [a]	治療及び投与期間
慢性肝炎又は代償性肝硬変患者	本剤 12 週間投与 ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変患者には、リバビリンとの併用を考慮すること（5.1 項参照）。
非代償性肝硬変患者	本剤とリバビリン 12 週間併用投与

a. Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and patients with recurrent HCV post-liver transplant (see section 4.4.).

リバビリンと併用するときは、リバビリン含有製品の欧州製品概要を参照すること。

リバビリンの投与は、以下の用量を 1 日 2 回に分割し食後投与が推奨される：

Table 2：非代償性肝硬変患者に対して本剤と併用投与する場合のリバビリンの投与ガイダンス

対象患者	リバビリンの用量
Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類 B の肝移植施行前の肝硬変患者	75 kg 未満の患者には 1 日 1000 mg、75 kg 以上の患者には 1 日 1200 mg
CPT 分類 C の肝移植施行前の肝硬変患者 CPT 分類 B 又は C の肝移植施行患者	開始用量として 600 mg から投与し、忍容可能であれば最大 1000 mg 又は 1200 mg まで漸増出来る（75 kg 未満の患者には 1000 mg、75 kg 以上の患者には 1200 mg）。開始用量で忍容出来ない場合は、臨床症状に応じてヘモグロビン量に基づき用量を減量すること。

ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変患者（肝移植施行前・後）に対してリバビリンを投与する場合のリバビリンの推奨用量は 1000 mg 又は 1200 mg である（75 kg 未満の患者には 1000 mg、75 kg 以上の患者には 1200 mg）。

リバビリンの用量調節が必要な場合は、リバビリン含有製品の欧州製品概要を参照すること。

患者には本剤服用後 3 時間以内に嘔吐した場合は、新たに 1 錠服用するよう指示すること。服用後 3 時間以降に嘔吐した場合は、追加の服用はしないこと（5.1 項参照）。

服用を忘れた場合、通常の服用時間の 18 時間以内ならば、できるだけ早く服用し、次は通常の時間に服用するよう患者に指示すること。18 時間を超えていた場合は、服用せずに次の通常の時間に服用するよう患者に指示すること。また、2 回分を一度に服用しないよう患者に指示すること。

NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の患者
本剤とリバビリン 24 週間併用投与を考慮すること（4.4 項参照）。

高齢者
高齢者での本剤の用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害
軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は血液透析が必要な末期腎不全患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない（5.2 項参照）。

肝機能障害
軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者（CPT 分類 A、B 及び C）に対する本剤の用量調節は不要である（5.2 項参照）。CPT 分類 B の肝硬変患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されたが、CPT 分類 C の肝硬変患者に対する検討は実施されていない（4.4、4.8 及び 5.1 項参照）。

小児集団
本剤の18歳未満の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。データがない。

投与方法
経口投与用。

空腹時又は食後に錠剤をそのまま飲みこむよう患者に指示すること（5.2項参照）。有効成分には苦味があるため、フィルムコーティング錠をかんだり、つぶしたりしないこと。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載されたいずれかの添加物に対し過敏症がある場合。

強力な P-gp 誘導剤及び強力な CYP 誘導剤との併用
強力な P 糖タンパク（P-gp）又は強力なシトクローム（CYP）P450 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）、カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトイン等）。併用によりソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が有意に低下し、本剤の治療効果が減弱することがある（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

本剤はソホスブビルを含有する製品と併用しないこと。

高度の徐脈及び心ブロック
ソホスブビルと他の直接型抗ウイルス薬（DAA）を服用中の患者に対し、アミオダロンが併用された場合、又はアミオダロンと心拍数低下作用のある薬剤が併用された場合に、高度の徐脈及び心ブロックの発現が認められている。発現機序は不明である。

ソホスブビルと DAA 併用を検討した臨床開発を通じ、アミオダロンの併用投与例は限られていた。発現する事象は生命を脅かす可能性が高く、本剤投与中の患者に対するアミオダロンの投与は、他の代替となる抗不整脈治療に対して忍容出来ない場合、又は投与禁忌に該当する場合に限って行うこと。

やむを得ずアミオダロンを併用する場合は、本剤による治療開始時に患者を十分観察することが望ましい。徐脈を発現するリスクが高いと判断される患者に対しては、適切な医療体制下で投与開始後 48 時間観察すること。

アミオダロンの半減期は長いことから、本剤の投与開始数ヵ月前にアミオダロンを中止した患者に対しても、適切なモニタリングを実施すること。

本剤とアミオダロンの併用投与を受けた患者、又は本剤とアミオダロンに加え心拍数を低下させるその他薬剤の併用投与を受けた患者には、全例に対して徐脈及び心ブロックの徴候に注意し、それらの徴候を認めた場合は直ちに担当医を受診するよう指導すること。

NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の患者
NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の患者に対する本剤の投与経験はなく、これら患者に対する本剤の有効性は確認されていない。しかし、NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の患者でよく見られる NS5A 領域の耐性関連変異の状況や in vitro のベルパタスビルの薬効薬理、及び ASTRAL 試験に登録されたベースライン時に NS5A 領域の耐性関連変異を有していた NS5A 未治療患者における本剤治療の転帰を考慮すると、NS5A を含むレジメンに治療不成功の患者及び疾患増悪のリスクが高く代替となる治療選択肢のない患者に対しては、本剤とリバビリンの 24 週間併用投与が望ましい。

腎機能障害患者
軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFR＜30 mL/分/1.73m^2）又は血液透析が必要な末期腎不全患者に対する本剤の安全性は確立されていない。本剤をリバビリンと併用する場合は、リバビリンの欧州製品概要に記載されているクレアチニン・クリアランス値＜50 mL/分の患者に対する投与を参照すること（5.2 項参照）。

中等度の P-gp 誘導剤又は中等度の CYP 誘導剤との併用
中等度の P-gp 又は中等度の CYP 誘導剤（oxacarbazepine、モダフィニル又はエファビレンツ等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない（4.5 項参照）。

特定の抗レトロウイルス剤との併用
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及び薬物動態学的エンハンサー（リトナビル又はコビシスタット）を含有する抗 HIV レジメンと本剤を併用したとき、テノホビルの血中濃度の上昇が認められている。本剤と薬物動態学的エンハンサーの併用下でのテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の安全性は確立していない。本剤をエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する固定用量配合剤と併用する場合、又は本剤をテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びブーストした HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル又はダルナビル等）と併用する場合、特に腎障害のリスクが高い患者では、本剤治療のリスク・ベネフィットを考慮すること。本剤をエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用する場合、又は本剤をテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びブーストされた HIV プロテアーゼ阻害剤と併用する場合は、テノホビル投与に伴う有害事象の発現を観察すること。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン

/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の欧州製品概要で記載されている腎モニタリングの実施を参照すること。

HCV/HBV 重複感染患者
直接型抗ウイルス薬の投与中又は投与後に B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が報告されており、死亡に至った例も報告されている。患者全例に対して、本剤の投与開始前に HBV のスクリーニングを実施すること。HCV/HBV 重複感染患者は HBV 再活性化のリスクが高く、最新の HBV 治療ガイドラインに従い観察・管理すること。

CPT 分類 C の肝硬変患者
CPT 分類 C の肝硬変患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない（4.8 及び 5.1 項参照）。

肝移植施行患者
肝移植が施行された HCV 感染患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。推奨用法及び用量に従って本剤を投与する場合は（4.2 項参照）、個々の患者に対する治療のベネフィット・リスクを比較考量すること。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

本剤はソホスブビル及びベルパタスビルを含有するため、これらの個々の有効成分で同定されている相互作用は本剤でも生じ得る。

本剤が他の薬剤に及ぼす相互作用の可能性
ベルパタスビルは、薬物トランスポーターP-gp、乳癌耐性蛋白、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の阻害剤である。本剤をこれらのトランスポーターの基質となる薬剤と併用した場合、併用薬の曝露が上昇するおそれがある。感受性の高い基質であるP-gp（ジゴキシン）、BCRP（ロスバスタチン）及びOATP（プラバスタチン）との代表的な相互作用はTable 3を参照すること。

他の薬剤が本剤に及ぼす相互作用の可能性
ソホスブビル及びベルパタスビルは、薬物トランスポーターP-gp 及び BCRP の基質である。ベルパタスビルは薬物トランスポーターOATP1B の基質でもある。*In vitro* では、ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により徐々に代謝されることが確認されている。

強力な P-gp 誘導剤もしくは強力な CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトイン等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤とこれらの薬剤の併用はしないこと（4.3 項参照）。中等度の P-gp 誘導剤又は中等度の CYP 誘導剤（oxacarbazepine、モダフィニル又はエファビレンツ等）は、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない（4.4 項参照）。本剤と P-gp 又は BCRP 阻害作用を有する薬剤との併用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。OATP、CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 を阻害する薬剤は、ベルパタスビルの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。本剤により、P-gp、BCRP、OATP 又は CYP450 を介した臨床上重要な薬物相互作用が生じることは想定されておらず、本剤は P-gp、BCRP、OATP 及び CYP 阻害剤と併用しても良い。

ビタミン K 拮抗剤投与中の患者
本剤投与中の患者では肝機能が変動するおそれがあるため、INR 値のモニタリングを行うことが望ましい。

本剤と他の薬剤の相互作用

本剤で確認されている、又は発現する可能性の高い臨床的に重要な薬物相互作用を Table 3 に示す（最小二乗幾何平均（GLSM）比の 90%信頼区間が事前に規定した同等性の範囲内（↔）、上限を超える（↑）、又は下限未満（↓））。一覧に示す薬物相互作用は、本剤又は個々の有効成分（ソホスブビル又はベルパタスビル）を用いて実施された試験に基づくほか、本剤との併用により生じることが予測される薬物相互作用を含む。予測される全ての薬物相互作用が記載されているわけではない。

Table 3：本剤と他の薬剤の相互作用

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ACID REDUCING AGENTS					
					Velpatasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease the concentration of velpatasvir.
Antacids					
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate (Increase in gastric pH)	Interaction not studied. *Expected.* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				It is recommended to separate antacid and Epclusa administration by 4 hours.
H_2-receptor antagonists					
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c]	Sofosbuvir	↔	↔		H_2-receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Epclusa at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Famotidine dosed simultaneously with Epclusa[d] Cimetidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c]	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
Famotidine dosed 12 hours prior to Epclusa[d] (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↔	↔		

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Proton pump inhibitors					
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fasted)[c] Omeprazole dosed simultaneously with Epclusa[d] Lansoprazole[e] Rabeprazole[e] Pantoprazole[e] Esomeprazole[e] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		Co-administration with proton pump inhibitors is not recommended. If it is considered necessary to co-administer, then Epclusa should be administered with food and taken 4 hours before proton pump inhibitor at max doses comparable to omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fed)[c] Omeprazole dosed 4 hours after Epclusa[d] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		
ANTIARRHYTHMICS					
Amiodarone	Interaction not studied. Effect on amiodarone, velpatasvir, and sofosbuvir concentrations unknown.				Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Epclusa (see sections 4.4 and 4.8).
Digoxin	Interaction only studied with velpatasvir. *Expected:* ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Epclusa with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Epclusa.
Digoxin (0.25 mg single dose)[f]/ velpatasvir (100 mg single dose) (Inhibition of P-gp)	Effect on velpatasvir exposure-not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
	Observed: Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran etexilate (Inhibition of P-gp)	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Epclusa. A coagulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dabigatran exposure.
Vitamin K antagonists	Interaction not studied				Close monitoring of INR is recommended with all vitamin K antagonists. This is due to liver function changes during treatment with Epclusa.
ANTICONVULSANTS					
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent P-gp and CYP inducers (see section 4.3).
Oxcarbazepine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Co-administration of Epclusa with oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTIFUNGALS					
Ketoconazole	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Epclusa or ketoconazole is required.
Ketoconazole (200 mg twice daily)/ velpatasvir (100 mg single dose)[d] (Inhibition of P-gp and CYPs) Itraconazole[e] Voriconazole[e] Posaconazole[e] Isavuconazole[e]	Effect on ketoconazole exposure not studied. *Expected:* ↔ Ketoconazole				
	Observed: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANTIMYCOBACTERIALS					
Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d] (Induction of P-gp and CYPs)	Effect on rifampicin exposure not studied. *Expected:* ↔ Rifampicin				Epclusa is contraindicated with rifampicin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
	Observed: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg once daily)/ velpatasvir (100 mg single dose) (Induction of P-gp and CYPs)	Effect on rifampicin exposure not studied. *Expected:* ↔ Rifampicin				
	Observed: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin Rifapentine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with rifabutin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). Co-administration of Epclusa with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4).
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS					
Tenofovir disoproxil fumarate	Epclusa has been shown to increase tenofovir exposure (P-gp-inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C_{max}) was around 40-80% during co-treatment with Epclusa and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as part of various HIV regimens. Patients receiving tenofovir disoproxil fumarate and Epclusa concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate. Refer to the tenofovir disoproxil fumarate-containing product's Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring (see section 4.4).				
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration of Epclusa with efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is expected to decrease the concentration of velpatasvir. Co-administration of Epclusa with efavirenz-containing regimens is not recommended (see section 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.2 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Emtricitabine/ **rilpivirine**/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Rilpivirine	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS					
Atazanavir boosted with ritonavir (300/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	No dose adjustment of Epclusa, atazanavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir boosted with ritonavir (800 / 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Darunavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa, darunavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir boosted with ritonavir (4x200 mg/ 50 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Lopinavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa, lopinavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS					
Raltegravir (400 mg twice daily)[g] + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	No dose adjustment of Epclusa, raltegravir or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↑ 1.2 (1.2, 1.3)	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or dolutegravir is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HERBAL SUPPLEMENTS					
St. John's wort (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is contraindicated with St. John's wort a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS					
Rosuvastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Epclusa with rosuvastatin increases the concentration of rosuvastatin, which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin, at a dose that does not exceed 10 mg, may be administered with Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B and BCRP)	*Observed:* Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Epclusa or pravastatin is required.
Pravastatin (40 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B)	*Observed:* Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
Other statins	*Expected:* ↑ Statins				Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Epclusa, careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken and a reduced dose of statins should be considered if required.
NARCOTIC ANALGESICS					
Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	R-methadone	↔	↔	↔	No dose adjustment of Epclusa or methadone is required.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	Interaction only studied with sofosbuvir *Expected:* ↔ Velpatasvir				

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
IMMUNOSUPPRESSANTS					
Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[f]	Ciclosporin	↔	↔		No dose adjustment of Epclusa or ciclosporin is required.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg single dose)[f]/ velpatasvir (100 mg single dose)[d]	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg single dose)[f]/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d]	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		No dose adjustment of Epclusa or tacrolimus is required.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	Effect on velpatasvir exposure not studied. *Expected:* ↔ Velpatasvir				

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]**				**Recommendation concerning co-administration with Epclusa**
	Active	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ORAL CONTRACEPTIVES					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.
b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
c. Administered as Epclusa.
d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.
e. These are medicinal products within class where similar interactions could be predicted.
f. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.
g. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 50-200%.

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠
妊娠している女性に対するソホスブビル、ベルパタスビル又は本剤の使用経験はないか、限られている（妊娠の転帰が確認された例は 300 例未満）。

ソホスブビル
生殖発生毒性に関して、動物試験では直接的にも間接的にも有害作用は確認されていない（5.3 項参照）。

臨床推奨用量でのヒト曝露量に対する、ソホスブビルのラットでの曝露マージンの推定は出来ていない（5.3 項参照）。

ベルパタスビル
動物試験で生殖発生毒性への関連の可能性が示されている（5.3 項参照）。

本剤は妊婦に対して投与しないこと。

授乳
ソホスブビルとその代謝物、又はベルパタスビルのヒト乳汁中へ移行の有無は不明である。

これまでに得られている動物での薬物動態試験で、ベルパタスビル、ソホスブビルの代謝物の乳汁中への移行が確認されている。

新生児及び乳児に対するリスクは否定出来ない。本剤は授乳中の婦人には投与しないこと。

受胎能
本剤の受胎能に対する影響についてヒトでのデータはない。動物試験では、ソホスブビル又はベルパタスビルの受胎能への有害作用は示されていない。

リバビリンを本剤と併用する場合は、妊娠、避妊及び授乳時に必要な詳細情報についてリバビリンの欧州製品概要を参照すること。

4.7　自動車の運転及び機械の操作に及ぼす影響

本剤の自動車の運転及び機械の操作に及ぼす影響はないか、又は無視出来る。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要
本剤の安全性評価は、本剤の 12 週間投与を受けた、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者（慢性肝炎及び代償性肝硬変）を対象とした第 3 相試験の 1035 例の併合解析に基づく。

本剤の 12 週間投与を受けた患者のうち、有害事象により本剤の投与を中止した患者の割合は 0.2%、重度の有害事象を認めた患者の割合は 3.2%であった。臨床試験で本剤の 12 週間投与を受けた患者で最も多く見られた試験治療下での有害事象（発現率 10%以上）は、頭痛、疲労及び悪心であった。これらを含む有害事象の発現頻度は、本剤投与群とプラセボ投与群で同様であった。

非代償性肝硬変患者
本剤の安全性プロファイルは、CPT 分類 B の肝硬変患者を対象に、本剤 12 週間投与群（90 例）、本剤及びリバビリン 12 週間併用投与群（87 例）、又は本剤 24 週間投与群（90 例）を比較するオープンラベル試験 1 試験で評価された。認められた有害事象は、非代償性肝疾患で想定される臨床所見と一致しており、本剤とリバビリンの併用投与を受けた患者ではリバビリンで知られている毒性プロファイルに合致していた。

本剤とリバビリンの 12 週間投与を受けた 87 例の患者で、投与中のヘモグロビン量の減少を認めた患者は、10 g/dL 未満が 23%、8.5 g/dL 未満が 7%であった。有害事象発現のために、本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けていた患者の 17%がリバビリンの投与を中止した。

特記すべき副作用
心臓不整脈
ソホスブビルと他の直接型抗ウイルス薬を服用中の患者に対し、アミオダロンが併用された場合、又はアミオダロンと心拍数低下作用のある薬剤が併用された場合に、高度の徐脈及び心ブロックの発現が認められている（4.4 及び 4.5 項参照）。

副作用と疑われる事象の報告方法
本医薬品の承認後には、副作用と疑われる事象の報告が重要である。それにより、医薬品のベネフィット・リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は副作用と疑われる全ての事象について、付録Vに示す国が定める方法に沿って報告することが求められる。

4.9　過量投与

ソホスブビル及びベルパタスビルの最大用量は、それぞれ 1200mg 単回投与及び 500mg 単回投与であった。これらの健康成人を対象とした試験では、最大用量レベルで有害な作用は確認されず、有害事象の発現頻度及び重症度はプラセボ投与時に報告されたものと同様であった。過量投与又は過量曝露による効果は不明である。

本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、毒性の兆候がないか患者を注意深く観察すること。本剤による過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルはヒト血漿タンパク結合率が高いため、血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が効果的に除去される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物治療グループ：直接型抗ウイルス薬、ATC コード：J05AP55

作用機序

ソホスブビルは、ウイルス複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する汎ジェノタイプ型の阻害剤である。ソホスブビルは、ヌクレオチドプロドラッグであり、細胞内代謝を受けて薬理学的に活性な三リン酸型（GS-461203）に変換される。GS-461203 は、NS5B ポリメラーゼにより HCV RNA に取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。GS-461203（ソホスブビルの活性代謝物）は、ヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼ阻害剤ではなく、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ阻害剤でもない。

ベルパタスビルは、RNA 複製及び HCV 粒子の会合に必須である HCV NS5A 蛋白を標的とする HCV 阻害剤である。*In vitro* 耐性発現試験及び交差耐性発現試験の結果から、ベルパタスビルの効果発現は NS5A 蛋白を標的とすることが示唆されている

抗ウイルス活性

HCV株のNS5B及びNS5A配列をコードする完全長レプリコン又はキメラレプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの50%有効濃度（EC_{50}値）をTable 4に示す。また、臨床分離株に対するソホスブビル及びベルパタスビルのEC_{50}値をTable 5に示す。

Table 4：完全長又はキメラ培養レプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの抗ウイルス活性

Replicon genotype	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016[c]
2b	15[b]	0.002-0.006[c]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15[b]	0.021-0.054[d]
6a	14[b]	0.006-0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = Not available
a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.
b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing.
c. Data from various strains of full length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.
d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 5：臨床分離株由来の NS5A 又は NS5B 配列をコードする一過性レプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの抗ウイルス活性

Replicon genotype	Replicons containing NS5B from clinical isolates		Replicons containing NS5A from clinical isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	15	29 (14-81)	8	0.011 (0.006-0.364)
2b	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433))

NA = Not available

40%ヒト血清存在下で、ソホスブビルの抗 HCV 活性の低下は認められなかったが、ジェノタイプ 1aHCV レプリコン細胞に対するベルパタスビルの活性は 1/13 に低下した。

ベルパタスビルとソホスブビルの併用により、レプリコン細胞での HCV RNA 量の阻害効果に対し拮抗作用は認められなかった。

耐性

培養細胞

ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン細胞を培養し、ソホスブビルに対する感受性の低下を検討した。検討された全てのジェノタイプのレプリコンにおいて、ソホスブビルの感受性の低下は NS5B 領域の S282T 変異と関連していた。S282T 変異を部位特異的に導入したジェノタイプ 1~6 のレプリコンにおいて、ソホスブビルに対する感受性は 2～18 倍低下し、野生型に対してウイルス複製能力は 89%から 99%に低下した。生化学的手法を用いたアッセイでは、S282T 変異を発現したジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a 由来の NS5B ポリメラーゼに対するソホスブビルの活性三リン酸体（GS-461203）の阻害作用は、野生型に比べると減少し、50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 8.5～24 倍増加した。

ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン細胞を培養し、ベルパタスビルに対する感受性の低下を示す変異の発現を検討した。変異株では、NS5A 領域の耐性関連変異である 24、28、30、31、32，58、92 及び 93 番のアミノ酸に変異が発現した。二つ以上のジェノタイプに発現した耐性関連変異は、F28S、L31I/V 及び Y93H であった。
既知の NS5A 領域の変異を部位特異的に導入したところ、ジェノタイプ 1a の M28G、A92K 及び Y93H/N/R/W、ジェノタイプ 1b の A92K、ジェノタイプ 2b の C92T 及び Y93H/N、ジェノタイプ 3 の Y93H、そしてジェノタイプ 6 の L31V 及び P32A/L/Q/R の組み合わせにより、ベルパタスビルに対する感受性が 100 倍を超えて低下することが確認された。ジェノタイプ 2a、4a 又は 5a では、検討した個々の変異導入により、ベルパタスビルに対する感受性が 100 倍を超えて低下することはなかった。これらの変異が組み合わさることで、単一変異のみに比べて、ベルパタスビルに対する感受性が大きく低下することが示されている。

臨床試験

慢性肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験

慢性肝炎及び代償性肝硬変患者に対し本剤が 12 週間投与された第 3 相試験 3 試験の併合解析では、12 例の患者（ジェノタイプ 1 が 2 例、ジェノタイプ 3 が 10 例）がウイルス学的治療不成功となり耐性解析の対象とされた。1 例の患者はベースライン時にジェノタイプ 3 の HCV 感染と判定されたが、治療不成功時にジェノタイプ 1a に再感染したため耐性解析から除外した。ジェノタイプ 2、4、5 又は 6 の HCV 感染患者ではウイルス学的治療不成功例はなかった。

ジェノタイプ 1 の 2 例の治療不成功患者では、1 例で治療下に NS5A 耐性関連変異 Y93N を認め、もう 1 例には治療下で NS5A 耐性関連変異 L31I/V と治療不成功時に Y93H を認めた。2 例の患者ともにベースラインでウイルス変異があり、NS5A 領域の耐性関連変異と考えられた。これら 2 例では、治療不成功時に NS5B 核酸アナログに対する耐性関連変異は検出されなかった。

10 例のジェノタイプ 3 の治療不成功患者では、治療不成功時に全例で Y93H 変異を検出した（6 例では治療終了後に Y93H を検出し、4 例ではベースライン時及び治療終了後に Y93H を検出）。これら 10 例の治療不成功時には、NS5B 領域の核酸アナログに対する耐性関連変異は認めなかった。

非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験
非代償性肝硬変患者に対し本剤とリバビリンが 12 週間併用投与された第 3 相試験 1 試験では、3 例の患者（ジェノタイプ 1 が 1 例、ジェノタイプ 3 が 2 例）がウイルス学的治療不成功となり耐性解析の対象とされた。本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けたジェノタイプ 2 又は 4 の HCV 感染患者では、ウイルス学的治療不成功例はなかった。

ジェノタイプ 1 のウイルス学的治療不成功患者では、治療不成功時に NS5A 又は NS5B 領域の耐性関連変異は検出されなかった。

2 例のジェノタイプ 3 の治療不成功患者のうち、1 例で治療不成功時に NS5A 耐性関連変異 Y93H を検出した。もう 1 例はベースライン時及び治療不成功時に Y93H を発現し、また、治療不成功時に NS5B 核酸アナログ阻害剤に対する耐性変異 N142T 及び E237G を低発現（5%未満）であるが検出した。この患者は薬物動態データから、治療に対するアドヒアランスがないことが確認された。

本試験では、本剤の 12 週間又は 24 週間投与（リバビリン非併用）を受けた 2 例の被験者に、治療下で NS5B 耐性関連変異 S282T（低発現 5%未満）を L159F とともに認めた。

治療効果に対するベースライン時の HCV 耐性関連変異の影響
慢性肝炎及び代償性肝硬変を対象とした臨床試験
第 3 相試験 3 試験（ASTRAL-1、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験）において、慢性肝炎及び代償性肝硬変患者に対して、投与前から存在するベースライン時の NS5A 耐性関連変異と治療効果の関連を検討する解析が実施された。第 3 相試験で本剤の投与を受けた 1035 例から、1023 例が NS5A 領域の耐性関連変異の解析集団に含まれた。除外された患者のうち 7 例は、SVR12 率を達成しなかったか、又はウイルス学的治療不成功であった。残りの 5 例は、NS5A 遺伝子配列の決定が出来なかった。第 3 相試験の併合解析により、380/1,023 例（37%）の患者のウイルスにベースライン時点で NS5A 耐性関連変異が検出された。ジェノタイプ 2（70%）、4（63%）及び 6（52%）の HCV 感染患者では、ジェノタイプ 1（23%）、ジェノタイプ 3（16%）又はジェノタイプ 5（18%）の患者に比べて、NS5A 耐性関連変異の検出率が高かった。

Table 6 に示すとおり、ジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 の HCV 感染患者では、ベースライン時の耐性関連変異の有無は SVR12 率に影響しなかった。Table 7 に示すとおり、ベースライン時に NS5A 耐性関連変異である Y93H を検出したジェノタイプ 3 の HCV 感染患者では、Y93H 変異のない患者に比べ本剤 12 週間投与後の SVR12 率が低かった。ASTRAL-3 試験では、本剤が投与された患者の 9%にベースライン時に Y93H 耐性関連変異を検出した。

Table 6：ベースライン時の NS5A 耐性関連変異の有無別、HCV ジェノタイプ別の SVR12 率（ASTRAL-1、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験）

	Epclusa 12 weeks			
	Genotype 1	**Genotype 3**	**Genotypes 2, 4, 5 or 6**	**Total**
With any baseline NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Without baseline NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Table 7：ASTRAL-3 試験のベースライン時 Y93H 変異の有無別 SVR12 率（1%カットオフ値、耐性解析集団）

	Epclusa 12 Weeks		
	All Subjects (n=274)	**Cirrhotic (n=80)**	**Non-Cirrhotic (n=197)**
Overall 95% CI	95.3% (263/274) 92.9% to 98.0%	91.3% (73/80) 82.8% to 96.4%	97.9% (190/194) 92.8% to 98.6%
SVR with Y93H 95% CI	84.0% (21/25) 63.9% to 95.5%	50.0% (2/4) 6.8% to 93.2%	90.5% (19/21) 69.6% to 98.8%
SVR without Y93H 95% CI	96.4% (242/249) 94.3% to 98.9%	93.4% (71/76) 85.3% to 97.8%	98.8% (171/173) 95.9% to 99.9%

第 3 相試験では、NS5B 核酸アナログの耐性関連変異である S282T はベースライン時に検出されなかった。SVR12 率を達成した 77 例の患者全例で、ベースライン時に N142T、L159F、E/N237G、C/M289L/I、L320F/I/V、V321A/I 及び S282G+V321I を含む、NS5B 核酸アナログに対する耐性関連変異を検出した。

非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験（CPT 分類 B）
第 3 相試験 1 試験（ASTRAL-4 試験）において、非代償性肝硬変患者に対して、投与前から存在するベースライン時の NS5A 耐性関連変異と治療効果の関連を検討する解析が実施された。本剤とリバビリンの併用投与を受けた 87 例から、85 例が NS5A 領域の耐性関連変異の解析集団に含まれた。除外された 2 例は、SVR12 率を達成しなかったか、又はウイルス学的治療不成功であった。本剤とリバビリンの 12 週間併用投与を受けた患者では、29%（25/85 例）の患者にベースライン時点で NS5A 耐性関連変異を持つウイルスが検出された：ジェノタイプ 1 が 29%（19/66 例）、ジェノタイプ 2 が 75%（3/4 例）、ジェノタイプ 3 が 15%（2/13 例）、ジェノタイプ 4 が 50%（1/2 例）。

本試験の本剤とリバビリンの 12 週間併用投与群における、ベースライン時 NS5A 耐性関連変異の有無別の SVR12 率を Table 8 に示す。

Table 8：ベースライン時の NS5A 耐性関連変異の有無別、HCV ジェノタイプ別の SVR12 率（ASTRAL-4 試験）

	Epclusa + RBV 12 weeks			
	Genotype 1	**Genotype 3**	**Genotypes 2 or 4**	**Total**
With any baseline NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Without baseline NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

ベースライン時に NS5A 耐性関連変異を検出し、SVR12 率を達成しなかった 1 例のジェノタイプ 3 の患者では、ベースライン時に Y93H 変異を認めた。この患者は薬物動態データから、治療に対するアドヒアランスがないことが確認された。

本剤とリバビリンの 12 週間併用投与群の 3 例の患者でベースライン時に NS5A 耐性関連変異（N142T 及び L159F）が検出されたが、これら 3 例は全例 SVR12 率を達成した。

交差耐性

In vitro データから、レジパスビル及びダクラタスビルに耐性を示す NS5A 領域の耐性関連変異の大部分はベルパタスビルには感受性を示すことが示唆されている。ベルパタスビルは、ソホスブビルの耐性関連変異である NS5B 領域の S282T 変異に対し十分な活性を示した。また、ベルパタスビルの NS5A 領域の耐性関連変異は全て、ソホスブビルに対する高い感受性を示した。ソホスブビル及びベルパタスビルは、いずれも NS5B 非核酸阻害剤や NS3 プロテアーゼ阻害剤など異なる作用機序を有する他の直接型抗ウイルス薬の耐性関連変異に対して十分な活性を示した。
NS5A 阻害剤を含む他のレジメンで治療不成功であった患者に対する本剤の有効性は確立されていない。

臨床有効性及び安全性

本剤の有効性は、Table 9に示すジェノタイプ1～6の慢性肝炎又は代償性肝硬変患者を対象とした第3相試験3試験、ジェノタイプ1～6の非代償性肝硬変患者を対象とした第3相試験1試験、及びジェノタイプ1～6のHCV/HIV-1重複感染患者を対象とした第3相試験1試験により評価された。

Table 9：ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者を対象に実施された本剤の臨床試験

Study	**Population**	**Study arms (Number of patients treated)**
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (134) SOF+RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (277) SOF+RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, with CPT Class B decompensated cirrhosis	Epclusa 12 weeks (90) Epclusa + RBV 12 weeks (87) Epclusa 24 weeks (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis, with HCV/HIV-1 co-infection	Epclusa 12 weeks (106)

TN = treatment-naïve patients; TE = treatment-experienced patients (including those who have failed a peginterferon alfa + ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor)

リバビリンの用量は体重に基づき（75 kg 未満の患者では 1000 mg を 2 回に分割投与、75 kg 以上の患者では 1200 mg を 2 回に分割投与）、ASTRAL-2 及び ASTRAL-3 試験ではソホスブビルと併用し、また、ASTRAL-4 試験では本剤と併用し、2 回に分けて投与した。リバビリンの用量調節は、リバビリンの添付文書に基づき実施した。本試験の血清 HCV RNA 量の測定には COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test（バージョン 2.0）を用い、定量下限値は 15 IU/mL とした。HCV の駆逐率を判定するための本試験の主要評価項目は、投与終了後 12 週での HCV RNA 量が定量下限値未満の割合（持続的ウイルス陰性化率、SVR12 率）とした。

慢性肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験

ジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 の成人 HCV 感染患者– ASTRAL-1（1138 試験）

ASTRAL-1試験は、ジェノタイプ1、2、4、5又は6のHCV感染患者を対象に、本剤の12週間投与群とプラセボの12週間併用投与群を比較する、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。ジェノタイプ1、2、4又は6のHCV感染患者は、本剤12週間投与群又はプラセボ12週間投与群のいずれかの群に5:1の比率でランダム割付けされた。ジェノタイプ5のHCV感染患者は本剤群に登録された。HCVジェノタイプ（1、2、4、6及び未確定）及び代償性肝硬変の有無による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に本剤群とプラセボ群の間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された740例の年齢中央値は56歳（範囲：18～82歳）、患者の60%が男性、79%が白人、9%が黒人、ベースライン時のBMI≧30 kg/m^{2}は21%であった。ジェノタイプ1、2、4、5及び6のHCV感染患者の割合は、それぞれ53%、17%、19%、5%及び7%であった。69%の患者はIL28B遺伝子多形非CC型（CT又はTT）を有しており、74%の患者はベースライン時のHCV RNA量が800,000 IU/mL以上、19%の患者は代償性肝硬変であり、32%の被験者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-1試験におけるHCVジェノタイプ別のSVR12率をTable 10に示す。プラセボ群ではSVR12率を達成した患者はいなかった。

Table 10：ASTRAL-1 試験の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率

	Epclusa 12 weeks (n = 624)							
	Total (all GTs) (n = 624)	**GT-1**			**GT-2 (n = 104)**	**GT-4 (n = 116)**	**GT-5 (n = 35)**	**GT-6 (n = 41)**
		GT-1a (n = 210)	**GT-1b (n = 118)**	**Total (n = 328)**				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Outcome for patients without SVR12								
On-treatment virologic failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse[a]	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Other[b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

ジェノタイプ2 の成人 HCV 感染患者 – ASTRAL-2 (study 1139)
ASTRAL-2試験は、ジェノタイプ2のHCV感染患者を対象に、本剤の12週間投与群とソホスブビル及びリバビリンの12週間併用投与群を比較する、ランダム化オープンラベル試験である。患者は、本剤12週間投与群又はソホスブビル及びリバビリン12週間併用投与群のいずれかの群に1:1の比率でランダム割付けされた。代償性肝硬変の有無及び前治療の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された226例の年齢中央値は58歳（範囲：23～81歳）、患者の59%が男性、88%が白人、7%が黒人、ベースライン時のBMI≧30 kg/m^{2}は33%であった。62%の患者はIL28B遺伝子多形非CC型（CT又はTT）を有しており、80%の患者はベースライン時のHCV RNA量が800,000 IU/mL以上、14%の患者は代償性肝硬変であり、15%の患者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-2 試験の SVR12 率を Table 11 に示す。

Table 11：ASTRAL-2 試験の SVR12 率（ジェノタイプ 2 HCV 感染患者)

	Epclusa 12 weeks (n = 134)	**SOF+RBV 12 weeks (n = 132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/134	0/132
Relapse[a]	0/133	5% (6/132)
Other[b]	1% (1/134)	2% (2/132)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

本剤の12週間投与は、ソホスブビルとリバビリン12週間投与に比べて統計学的に有意であった（p = 0.018、治療群間差5.2%、95%信頼区間：0.2%～10.3%）。

ジェノタイプ3 の成人 HCV 感染患者 – ASTRAL-3 (study 1140)
ASTRAL-3 試験は、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者を対象に、本剤の 12 週間投与群とソホスブビル及びリバビリンの 24 週間併用投与群を比較する、ランダム化オープンラベル試験である。患者は本剤 12 週間投与群又はソホスブビル及びリバビリン 24 週間併用投与群のいずれかの群に 1:1 の比率でランダム割付けされた。代償性肝硬変の有無及び前治療の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 552 例の年齢中央値は 52 歳（範囲：19～76 歳）、患者の 62%が男性、89%が白人、9%がアジア人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 20%であった。61%の患者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、70%の患者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、30%の患者は代償性肝硬変であり、26%の患者は前治療歴を有していた。

ASTRAL-3 試験の SVR12 率を Table 12 に示す。

Table 12：ASTRAL-3 試験の SVR12 率（ジェノタイプ 3 HCV 感染患者)

	Epclusa 12 weeks (n = 277)	**SOF+RBV 24 weeks (n = 275)**
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/277	< 1% (1/275)
Relapse[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Other[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

本剤の 12 週間投与は、ソホスブビルとリバビリン 24 週間投与に比べて統計学的に有意であった（p < 0.001、治療群間差 14.8%、95%信頼区間：9.6%～20.0%）。

層別因子別の SVR12 率を Table 13 に示す。

Table 13：ASTRAL-3 試験のサブグループ別の SVR12 率（ジェノタイプ 3 HCV 感染患者）

	Epclusa 12 weeks		**SOF+RBV 24 weeks[a]**	
SVR12	Treatment-naïve (n = 206)	Treatment-experienced (n = 71)	Treatment-naïve (n = 201)	Treatment-experienced (n = 69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
With cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Five patients with missing cirrhosis status in the SOF+RBV 24 week group were excluded from this subgroup analysis.

非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験– ASTRAL-4 (study 1137)
ASTRAL-4 試験は、CPT 分類 B の肝硬変を有するジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者を対象としたランダム化オープンラベル試験である。患者は本剤 12 週間投与群、本剤とリバビリン 12 週間投与群、又は本剤 24 週間投与群のいずれかに 1:1:1 の比率でランダム割付けされた。HCV ジェノタイプ（1、2、3、4、5、6 及び未確定）による層別ランダム化を行った。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に治療群間で偏りは認められなかった。試験薬が投与された 267 例の年齢中央値は 59 歳（範囲：40～73 歳）、患者の 70%が男性、90%が白人であり 6%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m^2 は 42%であった。ジェノタイプ 1、2、3、4 及び 6 の HCV 感染患者の割合は、それぞれ 78%、4%、15%、3%及び 1%未満（1 例）であった。ジェノタイプ 5 の HCV 感染患者の登録はなかった。76%の患者は IL28B 遺伝子多形非 CC 型（CT 又は TT）を有しており、56%の患者はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上、55%の患者は前治療あり、また、90%の患者が CPT 分類 B の判定であり、95%の患者ではベースライン時の MELD スコアが 15 以下であった。

ASTRAL-4 試験における HCV ジェノタイプ別の SVR12 率を Table 14 に示す。

Table 14：ASTRAL-4 試験の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率

	Epclusa 12 weeks (n = 90)	**Epclusa + RBV 12 weeks (n = 87)**	**Epclusa 24 weeks (n = 90)**
Overall SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotype 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Genotype 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotype 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotype 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotype 2, 4 and 6	100% (8/8)[a]	100% (6/6)[b]	86% (6/7)[c]

a. n = 4 for genotype 2 and n = 4 for genotype 4
b. n = 4 for genotype 2 and n = 2 for genotype 4
c. n = 4 for genotype 2, n = 2 for genotype 4 and n = 1 for genotype 6.

ASTRAL-4 試験におけるジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染患者のウイルス学的転帰を Table 15 に示す。

ジェノタイプ 2、4 又は 6 の HCV 感染患者では、ウイルス学的治療不成功はなかった。

Table 15：ASTRAL-4 試験におけるジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染患者のウイルス学的転帰

	Epclusa 12 weeks	**Epclusa + RBV 12 weeks**	**Epclusa 24 weeks**
Virologic failure (relapse and on-treatment failure)			
Genotype 1[a]	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotype 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotype 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotype 3	43% (6/14)	15% (2[b]/13)	42% (5[c]/12)
Other[d]	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. No patients with genotype 1 HCV had on-treatment virologic failure.
b. One patient had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.
c. One patient had on-treatment virologic failure.
d. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

ASTRAL-4 試験で SVR12 率を達成した患者の CPT 分類に用いられた各スコアパラメータの変化を Table 16 に示す（3 レジメン全て）。

Table 16：ASTRAL-4 試験で SVR12 率を達成した患者の CPT 分類の各スコアパラメータのベースラインからの変化（投与終了から 12 週間後及び 24 週間後）

	Albumin	**Bilirubin**	**INR**	**Ascites**	**Encephalopathy**
Post-treatment Week 12 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
No change	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Increased score (Worsening)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
No assessment	7	7	7	7	7
Post-treatment Week 24 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
No change	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Increased score (Worsening)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
No assessment	23	23	23	23	23

Note: Baseline frequency of ascites was: 20% none, 77% mild/moderate, 3% severe
Baseline frequency of encephalopathy was: 38% none, 62 % grade 1-2.

HCV/HIV-1 重複感染患者を対象とした臨床試験 – ASTRAL-5 (study 1202)
ASTRAL-5 試験では、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV/HIV-1 重複感染患者を対象に、本剤の 12 週間投与群を検討した（HCV ジェノタイプ 5 及び 6 の患者登録も可能とされたが登録はなかった）。患者は、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、又はアバカビル/ラミブジンとリトナビルでブースとしたプロテアーゼ阻害剤併用（アタザナビル、ダルナビル、又はロピナビル）、リルピビリン、ラルテグラビルもしくはエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エルビテグラビル/コビシスタットを含む抗レトロウイルス剤による治療により病状は安定していた。

試験薬が投与された 106 例の年齢中央値は 57 歳（範囲：25～72 歳）、患者の 86%が男性、51%が白人、45%が黒人、ベースライン時の BMI≧30 kg/m2 は 22%であった。19 例の患者（18%）が代償性肝硬変であり、29%の患者は前治療有であった。平均 CD4 リンパ球数は 598 cells/μL（範囲：183～1513 cells/μL）であった。

ASTRAL-5 試験の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率を Table 17 に示す。

Table 17：ASTRAL-5 試験の HCV ジェノタイプ別の SVR12 率

	Epclusa 12 weeks (n = 106)						
	Total (all GTs) (n = 106)	**GT-1**			**GT-2 (n = 11)**	**GT-3 (n = 12)**	**GT-4 (n = 5)**
		GT-1a (n = 66)	**GT-1b (n = 12)**	**Total (n = 78)**			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Outcome for patients without SVR							
On-treatment virologic failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapse[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Other[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

肝硬変例全例（19/19）が SVR12 率を達成した。投与中の HIV-1 ウイルス量のリバウンドを認めた患者はおらず、CD4 リンパ球数は安定していた。

小児集団
欧州医薬品庁により、本剤の小児の C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験成績の提出義務は猶予されている（小児への投与に関する情報は 4.2 項参照）。

高齢者
本剤の臨床試験には 65 歳以上の患者 156 例が登録された（第 3 相試験に登録された患者数合計の 12%）。65 歳以上の患者での奏効率は、65 歳未満の患者と同様であり、治療軍艦でも類似していた。

5.2 薬物動態学的特性

吸収
ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態特性は、健康成人被験者及び C 型慢性肝炎患者で検討された。本剤を経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに吸収され、最高血漿中濃度（中央値）は投与後 1 時間に得られた。GS-331007 の最高血漿中濃度（中央値）は投与後 3 時間に得られた。ベルパタスビルの最高血漿中濃度（中央値）は投与後 3 時間に得られた。

HCV 感染患者の母集団薬物動態解析に基づき、ソホスブビル（982 例）、GS-331007（1,428 例）及びベルパタスビル（1,425 例）の平均定常状態 AUC_{0-24} は、それぞれ 1,260 ng•h/mL、13,970 ng•h/mL 及び 2,970 ng•h/mL であった。ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの定常状態 C_{max} は、それぞれ 566 ng/mL、868 ng/mL 及び 259 ng/mL であった。ソホスブビル及び GS-331007 の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、健康成人及び HCV 感染患者で類似していた。一方、HCV 感染患者におけるベルパタスビルの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、健康成人（331 例）に比べて、それぞれ 37%及び 41%低かった。

食事の影響
絶食下で、本剤を中程度脂肪食（~600 kcal、脂肪分 30%）又は高脂肪食（~800 kcal、脂肪分 50%）とともに単回投与したとき、ベルパタスビルの AUC_{0-inf} はそれぞれ 34%及び 21%上昇し、C_{max} はそれぞれ 31%及び 5%上昇した。中程度又は高脂肪食により、ソホスブビルの AUC_{0-inf} はそれぞれ 60%及び 78%上昇したが、ソホスブビルの C_{max} に対する明らかな影響は見られなかっ

た。中程度又は高脂肪食により、GS-331007 の $AUC_{0\text{-}inf}$ に変化は見られなかったが、C_{max} はそれぞれ 25%及び 37%低下した。第 3 相試験では、HCV 感染患者は食後又は空腹時に本剤の投与を受けたが、その奏効率は類似していた。本剤は食事に関係なく投与することが可能である。

分布
ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は約 61～65%であり、1 μg/mL～20 μg/mL の範囲で結合に薬物濃度依存性は認められなかった。GS-331007 のヒト血漿蛋白結合率はわずかであった。健康被験者に[^{14}C]-ソホスブビル 400 mg を単回経口投与後の[^{14}C]-放射能の全血／血漿中比は約 0.7 であった。

ベルパタスビルのヒト血漿蛋白結合率は99.5%を超え、0.09 μg/mL～1.8 μg/mLの範囲で結合に薬物濃度依存性は認められなかった。健康被験者に[^{14}C]-ベルパタスビル100 mgを単回経口投与後の[^{14}C]-放射能の全血／血漿中比は0.52～0.67であった。

代謝
ソホスブビルは肝臓で薬理活性をもつヌクレオシドアナログ三リン酸（GS-461203）に代謝される。細胞内活性化経路には、ヒトカテプシン A（CatA）又はカルボキシエステラーゼ（CES1）により触媒されるカルボキシル基の連続的加水分解、及びヒスチジン三連構造ヌクレオチド結合タンパク 1（HINT 1）によるホスホロアミド酸の開裂に続いて、ピリミジンヌクレオチド生合成経路を介したリン酸化が含まれる。また、脱リン酸化によりヌクレオシド代謝物である GS-331007 が生成するが、GS-331007 は効率的に再リン酸化されず、*in vitro* で抗 HCV 活性を持たない。ソホスブビル及び GS-331007 は、UGT1A1 又は CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 酵素の基質又は阻害剤ではない。[^{14}C]-ソホスブビル 400 mg の単回経口投与後、GS-331007 は全身曝露量の 90%超を占めた。

ベルパタスビルは、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 の基質であり、これらにより徐々に代謝される。[^{14}C]-ベルパタスビル 100 mg の単回経口投与後、血漿中放射能の大部分（> 98%）は未変化体由来であった。ヒト血漿中で確認された代謝物はベルパタスビルの一酸化体と脱メチル体であった。糞中では大部分が、ベルパタスビルの未変化体として存在した。

排泄
[^{14}C]-ソホスブビル 400 mg 単回経口投与後の[^{14}C]-放射能の平均総回収率は 92%超であり、尿中、糞中及び呼気中からそれぞれ約 80%、14%及び 2.5%が回収された。尿中では大部分（78%）が GS-331007 として回収され、ソホスブビルとしての回収率は 3.5%であった。このことは、GS-331007 の主な排泄経路が腎であることを示している。本剤を投与したとき、ソホスブビル及び GS-331007 の終末半減期の中央値はそれぞれ 0.5 時間及び 25 時間であった。

[^{14}C]-ベルパタスビル 100 mg 単回経口投与後の[^{14}C]-放射能の平均総回収率は 95%であり、糞中及び尿中からそれぞれ約 94%及び 0.4%が回収された。糞中では大部分（77%）がベルパタスビルの未変化体として回収され、続いて一水酸化ベルパタスビル（5.9%）及び脱メチル化ベルパタスビル（3.0%）が回収された。このことは、未変化体の胆管排泄がベルパタスビルの主な排泄経路であることを示している。本剤を投与したときのベルパタスビルの終末半減期の中央値は約 15 時間であった。

線形性/非線形性
ベルパタスビルの AUC は 25 mg～150 mg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。ソホスブビル及び GS-331007 の AUC は 200 mg～1200 mg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。

In vitro データを踏まえたソホスブビル/ベルパタスビルの薬物間相互作用の可能性
ソホスブビル及びベルパタスビルは、薬物トランスポーターP-gp 及び BCRP の基質であるが、GS-331007 は基質ではない。ベルパタスビルは OATP1B の基質でもある。*In vitro* では、ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により徐々に代謝されることが確認されている。

ベルパタスビルは、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であり、これらのトランスポーターとの相互作用は主に吸収過程で生じる。臨床血漿中濃度では、ベルパタスビルは肝トランスポーターである胆汁酸塩排泄ポンプ（BSEP）、タウロコール酸ナトリウム共輸送体（NTCP）、OATP2B1、OATP1A2 又は有機カチオントランスポーター（OCT1）、腎トランスポーターである OCT2、OAT1、OAT3、多剤耐性関連蛋白質 2（MRP2）、又は多剤・毒性化合物排出蛋白質（MATE）1、もしくは CYP 又は UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 の阻害剤ではない。

ソホスブビル及び GS-331007 は、薬物トランスポーターP-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の阻害剤ではない。GS-331007 は、OAT1、OCT2 及び MATE1 の阻害剤ではない。

特別な患者集団における薬物動態

人種及び性別

人種及び性別は、ソホスブビル、GS-331007 又はベルパタスビルの薬物動態に臨床上重要な相違を及ぼす要因ではないと考えられた

高齢者

HCV 感染患者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（範囲：18～82 歳）は、ソホスブビル、GS-331007 又はベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

腎機能障害

HCV 感染を伴わない軽度（eGFR≧50 かつ≦80mL/分/1.73m^2）、中等度（eGFR≧30 かつ＜50mL/分/1.73m^2）又は重度（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）の腎機能障害の患者、もしくは血液透析を要する末期腎不全の被験者にソホスブビル 400 mg を投与したときの薬物動態を検討した。腎機能正常被験者（eGFR＞80mL/分/1.73 m^2）に比して、軽度、中等度又は重度の腎機能障害のある被験者では、ソホスブビルの $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 61%、107%、171%高く、GS-331007 の $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 55%、88%、451%高かった。血液透析を要する末期腎不全の被験者では、ソホスブビルの $AUC_{0\text{-}inf}$ は、透析の 1 時間前に投与したとき、腎機能正常被験者に比して 28％高かったのに対し、透析後 1 時間後に投与した場合では 60%高い値を示した。血液透析を要する末期腎不全患者の GS-331007 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、透析の 1 時間前に投与したとき、又は透析後 1 時間後に投与したときではそれぞれ 10 倍以上又は 20 倍以上高かった。GS-331007 は血液透析により効果的に投与量の約 53%が除去された。ソホスブビルを 400mg 単回投与したとき、4 時間の血液透析で投与量の約 18%が除去された（4.2 項参照）。

HCV 感染を伴わない重度（eGFR＜30mL/分/1.73m^2、Cockcroft-Gault モデル）の腎機能障害のある患者にベルパタスビル 100 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。その結果、腎機能正常被験者に比べて、重度腎機能障害のある被験者ではベルパタスビルの AUC_{inf} は 50%高かった（4.2 項参照）。

肝機能障害

中等度又は重度（CPT 分類 B 又は C）の肝機能障害を有する HCV 感染被験者に対し、ソホスブビル 400 mg を 7 日間投与したときの薬物動態を検討した。肝機能正常被験者に比し、中等度又は重度の肝機能障害のある被験者では、ソホスブビルの $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 126%、143%高く、GS-331007 の $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 18%、9%高かった。HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、肝硬変の有無（非代償性肝硬変を含む）はソホスブビル及び GS-331007 の曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

HCV 感染を伴わない中等度又は重度（CPT 分類 B 又は C）の肝機能障害のある被験者に対し、ベルパタスビル 100 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。ベルパタスビルの血漿中濃度（AUC_{inf}）は、中等度及び重度の肝機能障害のある被験者並びに肝機能正常被験者で同等であった。HCV 感染被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、肝硬変の有無（非代償性肝硬変を含む）はベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた（4.2 項参照）。

体重
母集団薬物動態解析の結果、体重は、ソホスブビル又はベルパタスビルの曝露に臨床上重要な影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

小児集団
ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの小児患者における薬物動態は確立していない（4.2 項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

ソホスブビル
ソホスブビルはエステラーゼにより高度に代謝を受け、げっ歯類では体内動態での検出が困難のため、主要代謝物であるGS-331007が暴露マージンを推察するために用いられた。

ソホスブビルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及びin vivoラット小核試験からなるin vitro及びin vivoバッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。ラット及びウサギの生殖発生毒性試験でソホスブビルの催奇形性作用は認められなかった。ソホスブビルは、ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験において、行動、生殖能及び出生児の発達に影響を示さなかった。

ソホスブビルは、2年間のマウス試験及び2年間のラット試験においてがん原性を示さなかった。主要代謝物であるGS-331007の曝露量は、臨床推奨用量でのヒト曝露量に比し、マウス及びラットでそれぞれ最大15倍、9倍であった。

ベルパタスビル
ベルパタスビルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及び*in vivo*ラット小核試験からなる*in vitro*及び*in vivo*バッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。

ベルパタスビルは、6ヵ月間のrasH2遺伝子導入マウス試験及び2年間のラットがん原性試験で、それぞれヒト曝露量の少なくとも50倍及び5倍の用量でがん原性を示さなかった。

ベルパタスビルは、交配及び受胎能に対し有害な作用を示さなかった。マウス及びラットの生殖発生毒性試験において、臨床推奨用量でのヒト曝露量に比し、約 31 倍及び約 6 倍高い AUC の曝露量でベルパタスビルの催奇形性作用は認められなかった。しかし、ウサギで臨床推奨用量でのヒト曝露量に比し 0.7 倍の AUC 曝露量の投与により内臓奇形の増加が見られ、催奇形性作用の可能性が示唆された。本所見のヒトでの関連性は不明である。ベルパタスビルは、ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験において、臨床推奨用量でのヒト曝露量に比し、約 5 倍高い AUC 曝露量で、行動、生殖能及び出生児の発達に影響を示さなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠剤の構成成分：
コポリビドン
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング部分：
ポリビニルアルコール
酸化チタン
ポリエチレングリコール
タルク
赤色酸化鉄

6.2　配合禁忌
該当しない。

6.3　有効期間
3 年

6.4　保管上の注意
本医薬品は特別な保管条件を必要としない。

6.5　容器の材質及び内容量
本剤は、ポリエステルコイルが入った高密度ポリエチレン（HDPE）製容器にフィルムコーティング錠 28 錠を充填し、ポリプロピレン製チャイルドレジスタンス機能が付いた施栓系により供給される。

次の包装容器が入手可能である：フィルムコーティング錠（28 錠）瓶入り外箱容器.

6.6　廃棄時の注意
未使用の医薬品又は廃棄物は現地の要件に従い廃棄すること。

7.　製造販売承認取得者
Gilead Sciences Ireland UC.
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8.　承認番号
EU/1/16/1116/001

9.　承認日/承認更新日
初回承認日：2016 年 7 月 6 日

10.　改訂年月

本製品の詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトでご覧頂けます（http://www.ema.europa.eu.）。

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

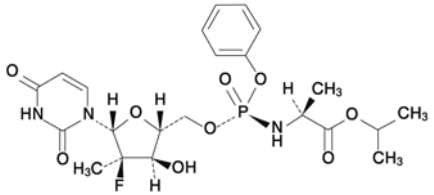
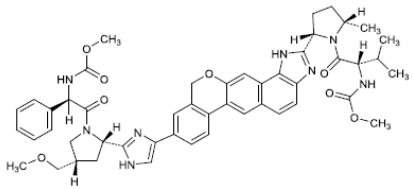
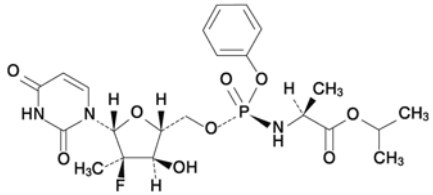
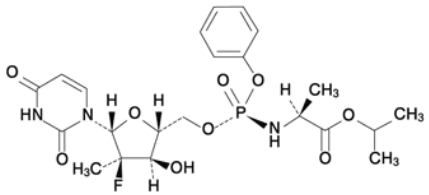
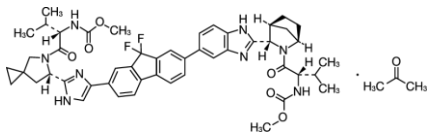
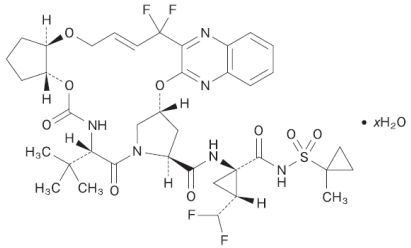
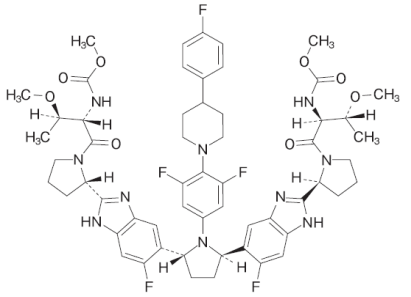
目次

頁
1　同種同効品一覧表 3

1　　同種同効品一覧表

同種同効品として、ソホスブビル（ソバルディ錠 400 mg)、ソホスブビル・レジパスビル（ハーボニー配合錠)、グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル（マヴィレット配合錠）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を**表 1** に示した。

表 1　SOF/VEL 同種同効品一覧表

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
販売名	エプクルーサ配合錠	ソバルディ錠 400 mg	ハーボニー配合錠	マヴィレット配合錠
会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	アッヴィ合同会社
承認年月日	－	2015 年 3 月 26 日	2015 年 7 月 3 日	2017 年 9 月 27 日
規制区分	－	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	ソホスブビル：  ベルパタスビル： 	ソホスブビル： 	ソホスブビル：  レジパスビル　アセトン付加物： 	グレカプレビル水和物：  ピブレンタスビル： 

1.7 同種同効品一覧表
ソホスブビル／ベルパタスビル

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中ソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg	フィルムコーティング錠 1 錠中ソホスブビル 400 mg	フィルムコーティング錠 1 錠中ソホスブビル 400 mg、レジパスビル 90 mg	フィルムコーティング錠 1 錠中グレカプレビル水和物（無水物として）100 mg、ピブレンタスビル 40 mg
効能・効果	前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	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	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	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
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉	＜効能効果共通＞ 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。 ＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞ 国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4 プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性を指標として実施された（【臨床成績】の項参照）。	1. 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。 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の場合、【臨床成績】及び【薬効薬理】の項の内容を理解した上で、投与すること。	本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。	本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また，肝予備能，臨床症状等により，非代償性肝硬変でないことを確認すること．
用法・用量	1. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用において、通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与する。	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）	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。	○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 型慢性肝炎の場合 通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する．

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
	2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。	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。		投与期間は 8 週間とする．なお，C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる． ○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 型代償性肝硬変の場合 ○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 型代償性肝硬変の場合 通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300mg 及びピブレンタスビルとして 120mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する．投与期間は 12 週間とする．
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉	1. 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること（【臨床成績】の項参照）。 2. 本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。	本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。		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 型慢性肝炎患者に対しては，前治療の有無により投与期間を考慮すること．国内臨床試験において，NS3/4A プロテアーゼ阻害剤，NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は 12 週間であった．（「臨床成績」の項参照）

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉（続き）	3. 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。		本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。	
使用上の注意【警告】	本剤は、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こと.	本剤は、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こと。	本剤は、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こと。	本剤は，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こと.
【禁忌】	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎機能障害（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3) 次の薬剤を投与中の患者:カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎機能障害（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎機能障害（eGFR＜30mL/分/1.73m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者 3. アタザナビル硫酸塩，アトルバスタチンカルシウム水和物，リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
慎重投与	B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者［再活性化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）	B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）	B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）	B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者［再活性化するおそれがある.］（「重要な基本的注意」の項参照）
重要な基本的注意	(1) 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。	(1) 本剤はリバビリンと併用投与するため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。		

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
重要な基本的注意（続き）	(2) 本剤及びアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施す		(1) 本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対	

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
	ること。 注：β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。		応を実施すること。 注：β 遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。	
重要な基本的注意 （続き）	(3) B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	(2) B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	(2) B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性，かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において，C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後，C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている．本剤投与に先立って，B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ソホスブビル・ベルパタスビル</th><th>ソホスブビル</th><th>ソホスブビル・レジパスビル</th><th>グレカプレビル水和物・
ピブレンタスビル</th></tr>
<tr><td>相互作用</td>
<td>ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp)、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である。ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝される。ベルパタスビルは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する（【薬物動態】の項参照)。
(1)　併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リファジン）
カルバマゼピン（テグレトール）
フェニトイン（アレビアチン）
フェノバルビタール　（フェノバール）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照)。</td><td>これらの薬剤の強力な P-gp 又は CYP の誘導作用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table></td>
<td>ソホスブビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp)、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照)。
(1)　併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リファジン）
カルバマゼピン（テグレトール）
フェニトイン（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table></td>
<td>レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P 糖蛋白（P-gp)、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である（【薬物動態】の項参照)。
(1)　併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リファジン）
カルバマゼピン（テグレトール）
フェニトイン（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table></td>
<td>グレカプレビルは P 糖蛋白（P-gp)，乳癌耐性蛋白（BCRP)，有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3 の基質であり，阻害剤である．ピブレンタスビルは P-gp の基質であり，P-gp, BCRP, OATP1B1 の阻害剤である．(「薬物動態」の項参照)
(1)　併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等
（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>アタザナビル硫酸塩［レイアタッツ］</td><td>グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある．(「薬物動態」の項参照)
ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある．</td><td>アタザナビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられる．ALT（GPT）上昇の機序は不明．</td></tr>
<tr><td>アトルバスタチンカルシウム水和物［リピトール等］</td><td>アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある．(「薬物動態」の項参照）アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある．</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用による．</td></tr>
<tr><td>リファンピシン［リファジン等］</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある．(「薬物動態」の項参照)</td><td>リファンピシンの P-gp 誘導作用による．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ソホスブビル・ベルパタスビル</th><th>ソホスブビル</th><th>ソホスブビル・レジパスビル</th><th>グレカプレビル水和物・
ピブレンタスビル</th></tr>
<tr><td>相互作用
（続き）</td>
<td>(2)　併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸剤
水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="3">ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>H_2 受容体拮抗剤
ファモチジン等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H2 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
オメプラゾール等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20 mg を投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
</table></td>
<td>(2)　併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファブチン
フェノバルビタール</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の P-gp の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table></td>
<td>(3)　併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸剤
水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="3">レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>H_2 受容体拮抗剤
ファモチジン等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H_2受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
オメプラゾール等</td><td>レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
</table></td>
<td>(2)　併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>ジゴキシン
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの P-gp 阻害作用による.</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
エファビレンツ
フェニトイン
フェノバルビタール
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）</td><td>これら薬剤の P-gp 誘導作用による.</td></tr>
<tr><td>エチニルエストラジオール含有製剤</td><td>ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある.</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ロスバスタチンカルシウム</td><td>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）
ロスバスタチンによる副作用の</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用によ</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル			ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル			グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル		
	アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。		アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。		発現リスクが高くなるおそれがある.	る.
	ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。		ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。		シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） シンバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある.	
	リファブチン	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。		リファブチン	レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。		プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照） プラバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある.	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 阻害作用による.
	エファビレンツ	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。		フェノバルビタール				フルバスタチンナトリウム ピタバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある. これらスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある.	
					テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇す	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる		シクロスポリン	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある.（「薬物動態」の項参照）	シクロスポリンの OATP1B，P-gp 及び BCRP 阻害作用によるものと考えられる.
									ロピナビル・	グレカプレビル	これら薬剤

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th colspan="3">ソホスブビル・ベルパタスビル</th><th>ソホスブビル</th><th colspan="3">ソホスブビル・レジパスビル</th><th colspan="3">グレカプレビル水和物・
ピブレンタスビル</th></tr>
<tr><td></td><td>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤</td><td>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する(【薬物動態】の項参照)。</td><td>作用機序は不明であるが、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩が基質となるP-gp 及びBCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。</td><td></td><td></td><td>る(【薬物動態】の項参照)。</td><td>P-gp 及びBCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。</td><td>リトナビル</td><td>及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)</td><td>のOATP1B ,P-gp 又はBCRP 阻害作用によるものと考えられる.</td></tr>
<tr><td>ロスバスタチン</td><td>ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。</td><td>ベルパタスビルのBCRP 及びOATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。</td><td></td><td>ロスバスタチン</td><td>ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。</td><td>レジパスビルのBCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。</td><td>ダルナビルエタノール付加物/リトナビル
ダルナビルエタノール付加物・コビシスタット</td><td>グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.(「薬物動態」の項参照)</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>アトルバスタチン</td><td>アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。</td><td>ベルパタスビルのP-gp 、BCRP 及びOATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>ダビガトラン</td><td>本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。</td><td>ベルパタスビルのP-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

1.7 同種同効品一覧表
ソホスブビル／ベルパタスビル

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
副作用	前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを24週間併用投与した国内第3相臨床試験において、60例中21例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 13 例（21.7%）、倦怠感3例（5.0%）、そう痒症2例（3.3%）等であった。 C型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を12週間単独投与した国内第3相臨床試験において、51例中9例（17.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹2例（3.9%）及び頭痛 1 例（2.0%）等であった。（承認時）	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を対象に本剤とリバビリンを併用した国内第3相臨床試験において、140例中61例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少 21 例（15.0%）、頭痛 7 例（5.0%）、倦怠感 6 例（4.3%）、悪心 6 例（4.3%）、そう痒症6例（4.3%）等であった。（承認時） ジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを併用（24週間投与）した4つの海外第3相臨床試験において、555例中403例（72.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労158例（28.5%）、頭痛110例（19.8%）、不眠86例（15.5%）、そう痒症77例（13.9%）、無力症63例（11.4%）、悪心 63 例（11.4%）等であった。（効能追加承認時）	C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験 2 試験において、288 例中 55 例（19.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 9 例（3.1%）、悪心、便秘及びそう痒症各7例（2.4%）並びに口内炎 5 例（1.7%）等であった。（効能追加承認時）	国内第III相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は332例中80例（24.1%）に認められた．主な副作用としてそう痒16例（4.8%），頭痛14例（4.2%），倦怠感10例（3.0%），血中ビリルビン増加8例（2.4%）が認められた．（承認時）

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
副作用 （続き）	(1)　重大な副作用 ＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞ 1) 貧血（21.7%） リバビリンとの併用により貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節すること。 ＜効能効果共通＞ 1) 高血圧（頻度不明[注]） 高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 2) 脳血管障害（頻度不明[注]） 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注）ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。	(1)　重大な副作用 1)　貧血（11.4%） 貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。 2)　高血圧（1.4%） 高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3)　脳血管障害（頻度不明） 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	(1)　重大な副作用 1) 高血圧（頻度不明） 高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 2) 脳血管障害（頻度不明） 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ソホスブビル・ベルパタスビル</th><th>ソホスブビル</th><th>ソホスブビル・レジパスビル</th><th>グレカプレビル水和物・
ピブレンタスビル</th></tr>
<tr><td>副作用
（続き）</td>
<td>(2)　その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>5%以上
10%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>感染</td><td>咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、口内炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症、発疹</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td></td><td></td></tr>
</table>
＜C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td></tr>
</table>
注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。</td>
<td>(2)　その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%以上</th><th>1%以上
5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>感染</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神系</td><td></td><td>うつ病、不眠症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>傾眠、めまい</td><td></td><td>注意力障害</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>徐脈、頻脈、上室性期外収縮</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎</td><td></td><td>消化不良</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>高ビリルビン血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹、脱毛症</td><td></td><td>皮膚乾燥</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>関節痛</td><td>背部痛、筋痙縮</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、疲労</td><td>易刺激性、発熱</td><td>無力症</td></tr>
</table>
注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。</td>
<td>(2)　その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染</td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>徐脈、房室ブロック、心房細動</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織</td><td>そう痒症、発疹</td><td>血管性浮腫</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>疲労</td></tr>
</table>
注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。</td>
<td>本剤の副作用を下表に示す．このような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒，発疹，薬疹</td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>倦怠感，疲労</td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中ビリルビン増加，ALT（GPT）増加</td><td></td></tr>
</table>
※海外臨床試験で認められている副作用</td></tr>
</table>

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	国内第 3 相臨床試験では、本剤とリバビリンを併用したときに貧血、一過性の高ビリルビン血症等の発現率が非高齢者に比べ高い傾向であった。一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	（項目なし）
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2) 本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。］	(1) 本剤はリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。］	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］	(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.］

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
妊婦、産婦、授乳婦等への投与（続き）	(3) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている。］	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。］	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。］	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている．］
小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等における安全性及び有効性は確立していない．［使用経験がない．］
過量投与	徴候、症状：健康成人にソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）又はベルパタスビル 500 mg を単回投与（48 例）したときの有害事象の発現頻度、重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。	徴候、症状：健康成人 59 例に本剤 1200 mg を単回投与したときの有害事象の発現頻度、重症度は、本剤 400 mg 又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法も考慮すること。なお、循環血液中の主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去されるとの報告がある（4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）。（【薬物動態】の項参照）	徴候、症状：健康成人にレジパスビル 120 mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与による有害な作用は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。	本剤に特定の解毒薬はない．過量投与の場合は，副作用の徴候や症状を注意深く観察し，適切な対症療法を行うこと．グレカプレビル及びピブレンタスビルは血液透析ではほとんど除去されない．

一般的名称	ソホスブビル・ベルパタスビル	ソホスブビル	ソホスブビル・レジパスビル	グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル
適用上の注意	薬剤交付時:PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時:PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
備考	申請製剤	2017 年（平成 29 年）3 月改訂 （効能追加、第 7 版）	2018 年（平成 30 年）2 月改訂 （効能追加、第 7 版）	2017（平成 29 年）11 月改訂 （第 2 版）

（同種同効品の記載内容は 2018 年 10 月 15 日現在）

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 4
1 添付文書（案） 5
2 効能・効果及び設定根拠 16
2.1 効能・効果 16
2.2 効能・効果の設定根拠 16
2.2.1 GS-US-342-3921 試験 16
2.2.2 GS-US-342-4019 試験 17
3 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠 19
3.1 効能・効果に関連する使用上の注意 19
3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 19
4 用法・用量及び設定根拠 20
4.1 用法・用量 20
4.2 用法・用量の設定根拠 20
4.2.1 SOF 20
4.2.2 VEL 20
4.2.3 SOF/VEL 配合錠 20
5 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠 22
5.1 用法・用量に関連する使用上の注意 22
5.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 22
6 使用上の注意の設定根拠 23

表目次

頁
表 1　GS-US-342-3921 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団） 16
表 2　GS-US-342-4019 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団） 17

略号一覧表

略号	英語	日本語
CPT	Child-Pugh-Turcotte	－
CYP	cytochrome P450 enzyme(s)	シトクローム P450
DAA	direct acting antivirals	（C 型肝炎ウイルス）直接作用型抗ウイルス薬
EC_{50}	effective concentration 50%	50%効果濃度
GT	genotype	ジェノタイプ
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
PTP	Press-through package	プレススルー包装
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
rBA	relative bioavailability	相対的生物学的利用率
RBV	ribavirin	リバビリン
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル（GS-7977、PSI-7977）
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
VEL	velpatasvir	ベルパタスビル（GS-5816）

1　　添付文書（案）

以下に本剤の添付文書（案）を示す。

2018 年 5 月作成（第 1 版）

規制区分	処方箋医薬品[注)]
貯　法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2016 年 6 月

抗ウイルス剤

エプクルーサ® 配合錠

EPCLUSA® Combination Tablets

（ソホスブビル/ベルパタスビル配合剤）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤は、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こと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 重度の腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m²）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照）

(3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	エプクルーサ配合錠
有効成分・含量（1 錠中）	ソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg
添加物	結晶セルロース、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、三二酸化鉄
色・剤形	ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20 mm、短径 10 mm、厚さ 6.6 mm、重さ 1030 mg
識別コード	GSI・7916

【効能・効果】

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

＜効能効果共通＞

本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。

＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞

国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4 プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性を指標として実施された（【臨床成績】の項参照）。

【用法・用量】

1. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

リバビリンとの併用において、通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与する。

2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。
3. 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1)本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

(2)本剤及びアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整

脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。

注：β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。

(3) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である。ベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により代謝される。ベルパタスビルは P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する（【薬物動態】の項参照）。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン）	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	これらの薬剤の強力なP-gp又はCYP の誘導作用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン（テグレトール） フェニトイン（アレビアチン） フェノバルビタール（フェノバール）		
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。	ベルパタスビルの溶解性は胃内pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。
H_2受容体拮抗剤 ファモチジン等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H_2受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を4時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として20 mgを投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。
リファブチン	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	リファブチンのP-gp及びCYP誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	エファビレンツのP-gp及びCYP誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		度が低下するおそれがある。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。
ダビガトラン	本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。	ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。

4. 副作用

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを 24 週間併用投与した国内第 3 相臨床試験において、60 例中 21 例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 13 例（21.7%）、倦怠感 3 例（5.0%）、そう痒症 2 例（3.3%）等であった。C 型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を 12 週間単独投与した国内第3相臨床試験において、51例中9例（17.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 2 例（3.9%）及び頭痛 1 例（2.0%）等であった。（承認時）

（1）重大な副作用

＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞

1) 貧血（21.7%）

リバビリンとの併用により貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節すること。

＜効能効果共通＞

1) 高血圧（頻度不明 注）

高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) 脳血管障害（頻度不明 注）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注）ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。

（2）その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞

器官分類	5%未満	5%以上 10%未満	頻度不明[注)]
感染	咽頭炎		
神経系		頭痛	
循環器			徐脈
消化器	悪心、口内炎		
皮膚	そう痒症、発疹		
その他	倦怠感		

＜C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞

器官分類	5%未満	頻度不明[注)]
神経系	頭痛	
循環器		徐脈
皮膚	発疹	

注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

（2）本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが[1, 2]、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。］

（3）授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており[3]、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている[4]。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：健康成人にソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）又はベルパタスビル 500 mg を単回投与（48 例）したときの有害事象の発現頻度、重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。[5, 6]

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）[7, 8]（【薬物動態】の項参照）。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬物動態】

本剤の有効成分であるベルパタスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分であるソホスブビルは、経口投与後、速やかに代謝を受け、大部分が主要代謝物 GS-331007 として血中に存在する。ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されるヌクレオチドプロドラッグであり、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。臨床薬理試験では、薬物動態の解析にソホスブビル及び GS-331007 をモニターした。

1. 血中濃度

（1） 健康成人における薬物動態 [9]

日本人健康成人被験者 20 例に、本剤を食後経口投与[注]したときのソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す。日本人の薬物動態は、外国人と類似していた。

表 1 日本人健康成人被験者に本剤を食後投与したときの薬物動態パラメータ（定常状態）

	ソホスブビル（18 例）	GS-331007（18 例）	ベルパタスビル（18 例）
C_{max} (ng/mL)[a]	1266.4 (31.1)	840.2 (17.7)	766.0 (28.8)
t_{max} (h)[b]	2.50 (1.50, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	5.00 (3.00, 5.00)
AUC_{tau} (ng•h/mL)[a]	2335.7 (28.3)	10206.5 (17.7)	6501.7 (41.5)
$t_{1/2}$ (h)[b]	0.52 (0.46, 0.63)	31.70 (30.05, 32.97)	18.06 (16.85, 19.20)

注）本剤と voxilaprevir（国内未承認）の併用投与
a：平均値（変動係数）、b：中央値（範囲）

（2） HCV 感染症患者における薬物動態 [10]

C 型非代償性肝硬変被験者（Child-Pugh 分類 B 又は C）における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC_{0-24} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（79 例）でそれぞれ 3474 ng・h/mL（33.0%）、1082 ng/mL（38.9%）、GS-331007（102 例）でそれぞれ 13947 ng・h/mL（24.5%）、971 ng/mL（31.4%）、ベルパタスビル（102 例）でそれぞれ 3013 ng・h/mL（75.6%）、193 ng/mL（90.5%）であった。

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変被験者における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC_{0-24} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（88 例）でそれぞれ 2028 ng・h/mL（43.3%）、802 ng/mL（50.6%）、GS-331007（117 例）でそれぞれ 13702 ng・h/mL（23.3%）、850 ng/mL（26.4%）、ベルパタスビル（117 例）でそれぞれ 4873 ng・h/mL（55.8%）、473 ng/mL（67.9%）であった。いずれの集団においても、ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無又は前治療の影響は認められなかった。

（3） 食事の影響（外国人のデータ）[11]

外国人健康成人被験者 30 例に、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを表 2 に示す。

表 2 外国人健康成人被験者に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブビル		GS-331007		ベルパタスビル	
	空腹時（30 例）	食後（30 例）	空腹時（30 例）	食後（30 例）	空腹時（30 例）	食後（30 例）
C_{max} (ng/mL)[a]	1628.5 (44.7)	1402.5 (50.3)	1020.7 (31.5)	622.2 (23.6)	562.1 (44.6)	543.9 (35.9)
t_{max} (h)[b]	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	3.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 4.00)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)[a]	1612.5 (38.5)	2678.4 (26.8)	13,102.9 (19.1)	13,322.9 (16.5)	4513.7 (47.6)	5062.2 (43.4)
$t_{1/2}$ (h)[b]	0.41 (0.36, 0.45)	0.58 (0.47, 0.80)	27.25 (25.53, 29.82)	30.28 (28.54, 32.65)	17.08 (14.64, 18.63)	16.62 (15.10, 17.72)

高脂肪食（約 800kcal、約 50%脂肪）摂取時の結果
a：平均値（変動係数）、b：中央値（範囲）

（4） 腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[7, 12]

HCV 感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル 400 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR＞80 mL/分/1.73 m^2）に比して、軽度（eGFR≧50 かつ≦80 mL/分/1.73 m^2）、中等度（eGFR≧30 かつ＜50 mL/分/1.73m^2）又は重度（eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2）の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルの AUC_{0-inf} はそれぞれ 61%、107%、171%高く、GS-331007 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルの AUC_{0-inf} は、透析 1 時間前投与で 28%、透析 1 時間後投与で 60%高かったのに対し、GS-331007 の AUC_{0-inf} は、透析 1 時間前投与で 1280%、透析 1 時間後投与で 2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者では GS-331007 の除去には血液透析が必要であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18%の GS-331007 が除去された。

HCV 感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者（eGFR＜30 mL/分）に、ベルパタスビル 100 mg を単回経口投与したときのベルパタスビルの薬物動態は、腎機能正常被験者（eGFR≧90 mL/分）に比し、臨床的に重要な差は認められなかった（AUC_{0-inf}：約 50%増加）。。

（5） 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[13,14]

中等度又は重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）を有する HCV 感染症被験者に対し、ソホスブビル 400 mg を 7 日間投与したとき、肝機能正常被験者に比し、ソホスブビルの AUC_{0-24} はそれぞれ 126%、143%高く、GS-331007 の AUC_{0-24} はそれぞれ 18%、9%高かった。

HCV 感染を伴わない中等度又は重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B 又は C）に対し、ベルパタスビル 100 mg を単回投与したとき、ベルパタスビルの AUC_{inf} は肝機能正常被験者に比し、中等度肝機能障害被験者で 17%低く、重度肝機能障害被験者で 13%高かった。

2. 分布、代謝、排泄（外国人のデータ）[15-17)]

^{14}C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに吸収され、ヌクレオシド誘導体である GS-331007 として主に尿中に排泄され、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ 80%、14%及び 2.5%排泄された。また、ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は 61～65%、GS-331007 のヒト血漿蛋白結合率は 3.1～7.2%であった。

^{14}C 標識ベルパタスビル 100 mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、糞中及び尿中にそれぞれ 94%及び 0.4%排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。また、ベルパタスビルのヒト血漿蛋白結合率は 99.5%を上回った。

3. 薬物相互作用

（1）*In vitro* 試験成績 [18-20)]

ソホスブビル及びベルパタスビルはともにトランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質である。*In vitro* でベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により弱い代謝を受ける。P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用によりソホスブビル及びベルパタスビルの腸管内での吸収が増加し、強力な P-gp 及び BCRP 誘導剤、並びに中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の誘導剤との併用により減少する可能性がある。さらに、ベルパタスビルは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。ソホスブビル及びベルパタスビルは CYP 又は UGT1A1 に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。

（2）臨床成績（外国人のデータ）

表 3 ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 [a 19, 21-27)]

併用薬	併用薬の投与量（mg）	VEL の投与量（mg）	SOF の投与量（mg）	例数	SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時（90%信頼区間）			
						C_{max}	AUC	C_{min}
ｴﾙﾋﾞﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ/ｺﾋﾞｼｽﾀｯﾄ/ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	150/150/200/ 300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	1.01 (0.85, 1.19)	1.24 (1.13, 1.37)	NA
					GS	1.13 (1.07, 1.18)	1.35 (1.30, 1.40)	1.45 (1.38, 1.52)
					VEL	1.05 (0.93, 1.19)	1.19 (1.07, 1.34)	1.37 (1.22, 1.54)
ﾀﾞﾙﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	800/100 + 200/300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	SOF	0.62 (0.54, 0.71)	0.72 (0.66, 0.80)	NA
					GS	1.04 (0.99, 1.08)	1.13 (1.08, 1.18)	1.13 (1.06, 1.19)
					VEL	0.76 (0.65, 0.89)	0.84 (0.72, 0.98)	1.01 (0.87, 1.18)
ｱﾀﾋﾞﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ +ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	300/100 + 200/300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	1.12 (0.97, 1.29)	1.22 (1.12, 1.33)	NA
					GS	1.21 (1.12, 1.29)	1.32 (1.27, 1.36)	1.42 (1.37, 1.49)
					VEL	1.55 (1.41, 1.71)	2.42 (2.23, 2.64)	4.01 (3.57, 4.50)
ﾛﾋﾟﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	4 × 200/50 + 200/300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	0.59 (0.49, 0.71)	0.71 (0.64, 0.78)	NA
					GS	1.01 (0.98, 1.05)	1.15 (1.09, 1.21)	1.15 (1.07, 1.25)
					VEL	0.70 (0.59, 0.83)	1.02 (0.89, 1.17)	1.63 (1.43, 1.85)
ﾃﾙﾃﾞｸﾞﾗﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	400 1 日 2 回 +200/300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	30	SOF	1.09 (0.97, 1.23)	1.16 (1.07, 1.25)	NA
					GS	0.95 (0.91, 0.98)	1.03 (1.00, 1.06)	1.08 (1.04, 1.13)
					VEL	0.97 (0.87, 1.08)	0.98 (0.88, 1.10)	0.97 (0.87, 1.07)
ｴﾌｧﾋﾞﾚﾝﾂ/ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	600/200 /300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	14	SOF	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					VEL	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)
ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ ﾘﾙﾋﾞﾋﾞﾘﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌｧﾏﾙ酸塩	200/25 /300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	1.09 (0.95, 1.25)	1.16 (1.09, 1.24)	NA
					GS	0.96 (0.90, 1.01)	1.04 (1.00, 1.07)	1.12 (1.07, 1.17)
					VEL	0.96 (0.85, 1.10)	0.99 (0.88, 1.11)	1.02 (0.91, 1.15)
ﾄﾞﾙﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ	50 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
					GS	1.01 (0.93, 1.10)	0.99 (0.97, 1.01)	0.99 (0.97, 1.01)
					VEL	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)
ｴﾙﾋﾞﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ/ｺﾋﾞｼｽﾀｯﾄ/ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙｱﾗﾌｪﾅﾐﾄﾞ	150/150/200/ 10 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	SOF	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NA
					GS	1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
					VEL	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ	300 1 日 2 回	—	400 単回	24	SOF	0.52 (0.43, 0.62	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS	1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
ﾘﾌｧﾌﾟﾁﾝ	300 1 日 1 回	—	400 単回	20	SOF	0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA
					GS	1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
ｼｸﾛｽﾎﾟﾘﾝ	600 単回	—	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		100 単回	—	12	VEL	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
ﾀｸﾛﾘﾑｽ	5 単回	—	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

併用薬	併用薬の投与量（mg）	VEL の投与量（mg）	SOF の投与量（mg）	例数		SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時（90%信頼区間）		
						C_{max}	AUC	C_{min}
ﾌｧﾓﾁｼﾞﾝ	40 単回 本剤と同時投与	100 単回	400 単回	60	SOF	0.92 (0.82, 1.05)	0.82 (0.74, 0.91)	NA
					GS	0.84 (0.78, 0.89)	0.94 (0.91, 0.98)	NA
					VEL	0.80 (0.70, 0.91)	0.81 (0.71, 0.91)	NA
	40 単回 本剤投与 12 時間前			60	SOF	0.77 (0.68, 0.87)	0.80 (0.73, 0.88)	NA
					GS	1.20 (1.13, 1.28)	1.04 (1.01, 1.08)	NA
					VEL	0.87 (0.76, 1.00)	0.85 (0.74, 0.97)	NA
ｵﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ	20 1 日 1 回 本剤と同時投与	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.66 (0.55, 0.78)	0.71 (0.60, 0.83)	NA
					GS	1.18 (1.10, 1.26)	1.00 (0.95, 1.05)	NA
					VEL	0.63 (0.50, 0.78)	0.64 (0.52, 0.79)	NA
	20 1 日 1 回 本剤投与 12 時間前	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.55 (0.47, 0.64)	0.56 (0.49, 0.65)	NA
					GS	1.26 (1.18, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					VEL	0.43 (0.35, 0.54)	0.45 (0.37, 0.55)	NA
	20 1 日 1 回 本剤投与 2 時間前	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.84 (0.68, 1.03)	1.08 (0.94, 1.25)	NA
					GS	0.94 (0.88, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)	NA
					VEL	0.52 (0.43, 0.64)	0.62 (0.51, 0.75)	NA
	20 1 日 1 回 本剤投与 4 時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	38	SOF	0.79 (0.68, 0.92)	1.05 (0.94, 1.16)	NA
					GS	0.91 (0.85, 0.98)	0.99 (0.95, 1.02)	NA
					VEL	0.67 (0.58, 0.78)	0.74 (0.63, 0.86)	NA
	40 1 日 1 回 本剤投与 4 時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.70 (0.57, 0.87)	0.91 (0.76, 1.08)	NA
					GS	1.01 (0.96, 1.07)	0.99 (0.94, 1.03)	NA
					VEL	0.44 (0.34, 0.57)	0.47 (0.37, 0.60)	NA
ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ	200 1 日 2 回	100 単回	－	12	VEL	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
ﾘﾌｧﾝﾋﾟｼﾝ	600 1 日 1 回	－	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
		100 単回	－	12	VEL	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
	600 単回	100 単回	－	12	VEL	1.28 (1.05, 1.56)	1.46 (1.17, 1.83)	NA
ﾒｻﾄﾞﾝ	30～130 1 日量	－	400 1 日 1 回	14	SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA

SOF：ソホスブビル、GS:GS-331007、VEL：ベルパタスビル、NA：該当なし、－：投与せず

a 薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

表 4　併用薬の薬物動態に及ぼすソホスブビル、ベルパタスビル及び本剤の影響 a [19, 21, 22, 24, 26, 28, 29]

併用薬	併用薬の投与量（mg）	VEL の投与量（mg）	SOF の投与量（mg）	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL 又は本剤投与時（90%信頼区間）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
ｴﾙﾋﾞﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ/ｺﾋﾞｼｽﾀｯﾄ/ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩	ｴﾙﾋﾞﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ 150 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	0.93 (0.86, 1.00)	0.93 (0.87, 0.99)	0.97 (0.91, 1.04)
	ｺﾋﾞｼｽﾀｯﾄ 150 1 日 1 回				1.11 (1.06, 1.17)	1.23 (1.17, 1.29)	1.71 (1.54, 1.90)
	ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ 200 1 日 1 回				1.02 (0.97, 1.08)	1.01 (0.98, 1.04)	1.06 (1.01, 1.11)
	ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩 300 1 日 1 回				テノホビル		
					1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)
ﾀﾞﾙﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩	ﾀﾞﾙﾅﾋﾞﾙ 800 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	29	0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)
	ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ 100 1 日 1 回				1.07 (0.97, 1.17)	1.12 (1.05, 1.19)	1.09 (1.02, 1.15)
	ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ 200 1 日 1 回				1.05 (1.01, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.04 (0.98, 1.09)
	ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩 300 1 日 1 回				テノホビル		
					1.55 (1.45, 1.66)	1.39 (1.33, 1.44)	1.52 (1.45, 1.59)
ｱﾀｻﾞﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩	ｱﾀｻﾞﾅﾋﾞﾙ 300 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	1.09 (1.00, 1.19)	1.20 (1.10, 1.31)	1.39 (1.20, 1.61)
	ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ 100 1 日 1 回				0.89 (0.82, 0.97)	0.97 (0.89, 1.05)	1.29 (1.15, 1.44)
	ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ 200 1 日 1 回				1.01 (0.96, 1.06)	1.02 (0.99, 1.04)	1.06 (1.02, 1.11)
	ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩 300 1 日 1 回				テノホビル		
					1.55 (1.43, 1.68)	1.30 (1.24, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)
ﾛﾋﾟﾅﾋﾞﾙ/ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ + ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩	ﾛﾋﾟﾅﾋﾞﾙ 200 × 4 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	24	0.97 (0.92, 1.02)	1.00 (0.93, 1.06)	1.11 (0.96, 1.30)
	ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ 50 × 4 1 日 1 回				0.94 (0.83, 1.07)	0.97 (0.89, 1.05)	1.07 (0.95, 1.20)
	ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ 200 1 日 1 回				1.02 (0.93, 1.12)	1.00 (0.94, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)
	ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩 300 1 日 1 回				テノホビル		
					1.42 (1.27, 1.57)	1.22 (1.14, 1.31)	1.28 (1.20, 1.37)
ﾗﾙﾃｸﾞﾗﾋﾞﾙ +ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ/ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩	ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ 200 1 日 1 回	100 1 日 1 回	400 1 日 1 回	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	ﾃﾉﾎﾋﾞﾙ ｼﾞｿﾌﾟﾛｷｼﾙﾌﾏﾙ酸塩 300 1 日 1 回				テノホビル		
					1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
	ﾗﾙﾃﾞﾗﾋﾞﾙ 400 1 日 2 回				1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)

併用薬	併用薬の投与量（mg）	VELの投与量（mg）	SOFの投与量（mg）	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL又は本剤投与時（90%信頼区間）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	エファビレンツ 600 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	エムトリシタビン 200 1日1回				1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)
	テノホビル ジソプロキシルフマル 酸塩 300 1日1回				テノホビル		
					1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.00, 2.43)
エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	エムトリシタビン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.95 (0.90, 1.00)	0.99 (0.97, 1.02)	1.05 (0.99, 1.11)
	リルピビリン 25 1日1回				0.93 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)
	テノホビル ジソプロキシルフマル 酸塩 300 1日1回				テノホビル		
					1.44 (1.33, 1.55)	1.40 (1.34, 1.46)	1.84 (1.76, 1.92)
ドルテグラビル	50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.06 (1.01, 1.11)	1.06 (1.01, 1.13)	1.04 (0.98, 1.10)
エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド	エルビテグラビル 150 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
	コビシスタット 150 1日1回				1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
	エムトリシタビン 200 1日1回				1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
	テノホビル アラフェナミド 10 1日1回				0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NA
シクロスポリン	600 単回	100 単回	―	12	0.92 (0.82, 1.02)	0.88 (0.78, 1.00)	NA
		―	400 単回	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
タクロリムス	5 単回	―	400 単回	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
ジゴキシン	0.25 単回	100	―	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
R-メサドン	30～130 1日量	―	400 1日1回	14	0.99 (0.85, 1.16)	1.01 (0.85, 1.21)	0.94 (0.77, 1.14)
S-メサドン					0.95 (0.79, 1.13)	0.95 (0.77, 1.17)	0.95 (0.74, 1.22)
ノルエルゲストロミン	ノルゲスチメート 0.180/0.215/0.250/エチニルエストラジオール 0.025 1日1回	100 1日1回	―	13	0.97 (0.88, 1.07)	0.90 (0.82, 0.98)	0.92 (0.83, 1.03)
		―	400 1日1回	15	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
ノルゲストレル		100 1日1回	―	13	0.96 (0.78, 1.19)	0.91 (0.73, 1.15)	0.92 (0.73, 1.18)
		―	400 1日1回	15	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
エチニルエストラジオール		100 1日1回	―	12	1.39 (1.17, 1.66)	1.04 (0.87, 1.24)	0.83 (0.65, 1.06)
		―	400 1日1回	15	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
アトルバスタチン	40 単回	100 1日1回	400 1日1回	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA
プラバスタチン	40 単回	100 1日1回	―	18	1.28 (1.08, 1.52)	1.35 (1.18, 1.54)	NA
ロスバスタチン	10 単回	100 1日1回	―	18	2.61 (2.32, 2.92)	2.69 (2.46, 2.94)	NA

SOF：ソホスブビル、VEL：ベルパタスビル、NA：該当なし、―：投与せず

a 薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

4. 心電図に対する影響（外国人のデータ）[5, 6]

外国人健康成人被験者 59 例を対象にソホスブビル 400 mg 及び 1200 mg 単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。外国人健康成人被験者 48 例を対象にベルパタスビル 500 mg 単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。

【臨床成績】

日本人における試験成績（第 3 相試験）

1. DAA による治療歴を有する患者に対する試験成績 [30]

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬（DAA）による治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 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て、本剤とリバビリン併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 3 相臨床試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）を実施した（12 週間又は 24 週間投与）。主要評価項目とした、投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満である被験者の割合（SVR12 率）について、本剤及びリバビリンの 24 週間併用投与群の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 全体及び部分集団における SVR12 率
（GS-US-342-3921 試験における本剤及びリバビリンの 24 週間併用投与群）

対象		SVR12 率
全体		96.7%（58/60 例）
年齢	65 歳未満	96.8%（30/31 例）
	65 歳以上	96.6%（28/29 例）
HCV ジェノタイプ	ジェノタイプ 1	97.9%（47/48 例）
	ジェノタイプ 2	91.7%（11/12 例）
代償性肝硬変[注)]	なし	94.9%（37/39 例）
	あり	100.0%（21/21 例）
DAA 治療歴	NS5A 阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	97.4%（37/38 例）
	NS5A 阻害剤 + NS5B ポリメラーゼ阻害剤	100.0%（8/8 例）
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤単独	100.0%（8/8 例）
	NS5A 阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 + NS5B ポリメラーゼ阻害剤	100.0%（5/5 例）
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	0%（0/1 例）

DAA：NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤）
注） 肝硬変の判定基準には、肝生検又は Fibroscan の結果（＞12.5kPa）を用いた。

2. 非代償性肝硬変患者に対する試験成績 [31]

C 型非代償性肝硬変患者を対象として、リバビリン併用下／非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 3 相臨床試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）を実施した（12 週間投与）。主要評価項目とした SVR12 率について、本剤 12 週間投与群の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 全体及び部分集団における SVR12 率
（GS-US-342-4019 試験における本剤 12 週間投与群）

対象		SVR12 率
全体		92.2%（47/51 例）
年齢	65 歳未満	86.4%（19/22 例）
	65 歳以上	96.6%（28/29 例）
HCV ジェノタイプ	ジェノタイプ 1	95.1%（39/41 例）
	ジェノタイプ 2	88.9%（8/9 例）
	ジェノタイプ 3	0%（0/1 例）
投与開始前の CPT 分類[スコア]*	A [5-6]	100.0%（1/1 例）
	B [7-9]	95.0%（38/40 例）
	C [10-12]	80.0%（8/10 例）
治療歴の有無別	なし	96.3%（26/27 例）
	あり**	87.5%（21/24 例）

CPT: Child-Pugh-Turcotte
*CPT 分類は、凝固検査値としてプロトロンビン時間活性度（%）を用いて算出した。
** IFN 含有レジメン

【薬効薬理】

1. 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須である HCV 非構造タンパク質 5B（NS5B）RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害する。活性代謝物の HCV ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a 由来 NS5B ポリメラーゼに対する 50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 0.36～3.3 μmol/L であった [32]。活性代謝物はヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない [33, 34]。
In vitro 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、ベルパタスビルは、HCV RNA の複製及び HCV ウイルス粒子の会合に必須である非構造タンパク質 5A（NS5A）を標的とする抗 HCV 剤であると考えられる。

2. *In vitro* 抗 HCV 活性

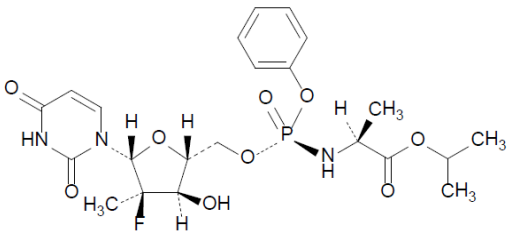
ソホスブビルは HCV ジェノタイプ 1～6 レプリコン細胞の RNA 複製を阻害する。NS5B 領域含有 HCV ジェノタイプ 1～6 レプリコン細胞に対するソホスブビルの EC_{50} 値（平均値）は 0.014～0.11 μmol/L であった [35]。また、HCV ジェノタイプ 1a（67 例）、1b（29 例）、2（15 例）及び 3a（106 例）臨床分離株由来の NS5B 領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルの EC_{50} 値（中央値）は、それぞれ 0.062、0.10、0.029 及び 0.081 μmol/L であった [36]。
NS5A 領域含有 HCV ジェノタイプ 1～6 レプリコン細胞に対するベルパタスビルの EC_{50} 値（平均値）は 0.002～0.13 nmol/L であった。HCV ジェノタイプ 1a（23 例）、1b（34 例）、2a（8 例）、2b（16 例）、3a（38 例）、4a（5 例）、4d（9 例）、4r（7 例）、5a（35 例）、6a（26 例）及び 6e（10 例）臨床分離株由来の NS5A 領域含有レプリコン細胞に対するベルパタスビルの EC_{50} 値（中央値）は、0.002～0.024 nmol/L であった。40%ヒト血清存在下で、HCV ジェノタイプ 1a レプリコン細胞に対するベルパタスビルの活性は約 1/13 に低下した。[37] ソホスブビル及びベルパタスビルの併用により、HCV レプリコン細胞における抗ウイルス作用の拮抗は認められなかった。

3. 薬剤耐性

HCV ジェノタイプ 1～6 レプリコン細胞を用いたソホスブビルの *in vitro* 耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株で NS5B 領域の S282T 変異が認められた。[32] S282T 変異を導入した全てのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T 変異型に対する EC_{50} 値は 2.4～18.1 倍増加した。[38] また、リバビリン、非核酸型 NS5B 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された。[39]
HCV ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及び 6a のレプリコン細胞を用いて、*in vitro* でベルパタスビルに対する感受性の低下を示す変異の発現を検討した結果、NS5A 領域の 24、28、30、31、32，58、92 及び 93 位の関連耐性変異が選択され、二つ以上のジェノタイプで出現のみられた耐性変異として F28S、L31I/V 及び Y93H を特定した。[40] 既知の NS5A 耐性変異の部位特異的遺伝子変異導入の結果、ジェノタイプ 1a の M28G、A92K 及び Y93H/N/R/W、ジェノタイプ 1b の A92K、ジェノタイプ 2b の C92T 及び Y93H/N、ジェノタイプ 3 の Y93H/S、並びにジェノタイプ 6 の L31V 及び P32A/L/Q/R が、ベルパタスビルに対する感受性を 100 倍超低下させることが確認された。ジェノタイプ 2a、4a 又は 5a では、ベルパタスビルに対する感受性を 100 倍超低下させる変異は特定されなかった。これらの変異を組み合わせた場合、一部の組合せでは、単一変異に比べて、ベルパタスビルに対する感受性が大きく低下した。[41]
In vitro データにより、レジパスビル及びダクラタスビルに耐性を示す NS5A 変異の大部分は、ベルパタスビルへの感受性を保持することが示唆された。ベルパタスビルは、ソホスブビルの NS5B 領域耐性変異である S282T に対し完全な活性を保持し、一方、ベルパタスビルの NS5A 領域耐性変異はソホスブビルに対し感受性を示した。ソホスブビル及びベルパタスビルは、いずれも NS5B 非核酸型阻害剤や NS3/4A プロテアーゼ阻害剤など異なる作用機序を有する他の薬剤クラスの DAA 関連耐性変異に対して十分な活性を示した。
DAA による治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者を対象とした国内第 3 相臨床試験で本剤とリバビリンの 24 週間併用投与を受けた 93.3%（56/60 例）の被験者でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出されたが、そのうち 96.4%（54/56 例）が SVR12 を達成した。本剤とリバビリンの 24 週間併用投与により再燃を認めた 2 例では、NS5A 又は NS5B 領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった。[30]
C 型非代償性肝硬変被験者（Child-Pugh 分類 B 又は C）を対象とした国内第 3 相臨床試験で本剤の 12 週間投与を受けた 33.3%（17/51 例）の被験者でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出されたが、そのうち 82.4%（14/17 例）が SVR12 を達成した。本剤の 12 週間投与により再燃を認めた 4 例中 3 例において試験治療下で新たに出現した耐性変異として NS5A 領域の L31I 及び／又は Y93H/N を認めたが、NS5B 領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった。[31]

【有効成分に関する理化学的知見】

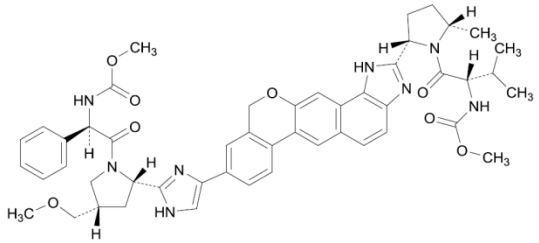
一般名： ソホスブビル
Sofosbuvir（JAN）
化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-L-alaninate
分子式：$C_{22}H_{29}FN_3O_9P$
分子量：529.45
構造式：



性　状：白色から微黄白色の粉末
溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノ

ール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。
融　点：約 125℃
分配係数：log P＝1.62 (1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/0.15 mol/L 塩化カリウム溶液)

一般名： ベルパタスビル
Velpatasvir（JAN）
化学名：Methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate
分子式：$C_{49}H_{54}N_8O_8$
分子量：883.0
構造式：



性　状：白色～黄褐色又は黄色の固体
溶解性：アセトン又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル又はメタノールにやや溶けやすい。
融　点：非晶質であり特定の融点はない。
分配係数：測定していない。

【包装】
エプクルーサ配合錠：14 錠（7 錠×2）PTP

【主要文献及び文献請求先】
主要文献：
1) 社内資料：ソホスブビルのラット及びウサギの生殖発生毒性試験（SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006）
2) 社内資料：ベルパタスビルの胚・胎児発生毒性試験（TX-281-2032（マウス）、TX-281-2013（ラット）、TX-281-2014（ウサギ））
3) 社内資料：ソホスブビルのラット乳汁移行性に関する試験（SA-PSI-7977-11-0009）
4) 社内資料：ベルパタスビルのラット乳汁移行性に関する試験（AD-281-2031）
5) 社内資料：ソホスブビルの QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験（P7977-0613）
6) 社内資料：ベルパタスビルの QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験（GS-US-281-1054）
7) 社内資料：ソホスブビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験（P7977-0915）
8) 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験（AD-281-2001）
9) 社内資料：健康成人における薬物動態試験（GS-US-367-1905）
10) 社内資料：HCV 感染症患者における母集団薬物動態解析 : CTD M2.7.2.3.2.2.2.3（Ad Hoc Tables 9577.6、9577.13）
11) 社内資料：食事の影響に関する試験（GS-US-342-0104）
12) 社内資料：ベルパタスビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験（GS-US-281-1056）
13) 社内資料：ソホスブビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験（P2938-0515）
14) 社内資料：ベルパタスビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験（GS-US-281-0112）
15) 社内資料 : ソホスブビルのマスバランス試験（P7977-0312）
16) 社内資料：ソホスブビルの血漿蛋白結合に関する試験（PC-PSI-7977-11-0001）
17) 社内資料：ベルパタスビルのマスバランス試験（GS-US-281-1055）
18) 社内資料：ソホスブビルのトランスポーターに関する試験（8215026、AD-334-2002, PC-PSI-7977-11-0006）
19) 社内資料：トランスポーター及び CYP450 を介した薬物相互作用試験（GS-US-281-0115）
20) 社内資料：ベルパタスビルのトランスポーター及び CYP450 に関する試験（AD-281-2007、AD-281-2041）
21) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験（EVG/COBI/FTC/TDF、RTV/DRV + FTC/TDF、RTV/ATV + FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 及び RAL + FTC/TDF: GS-US-342-1326）
22) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験（EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 及び EVG/COBI/FTC/TAF: GS-US-342-1167）
23) 社内資料：カルバマゼピン及びリファブチンとの薬物相互作用試験（GS-US-334-2130）
24) 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験（P7977-1819）
25) 社内資料：ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験（GS-US-342-1346、GS-US-342-1709）
26) 社内資料 : メサドンとの薬物相互作用試験（P7977-0814）
27) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（GS-US-334-1344）
28) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（GS-US-342-4034）
29) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（GS-US-334-0146、GS-US-281-1058）
30) 社内資料：国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-3921）
31) 社内資料：国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-4019）
32) 社内資料：ソホスブビルのレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験（PC-334-2010）
33) 社内資料：ソホスブビルのヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験（PC-334-2013）
34) 社内資料：ソホスブビルのミトコンドリアに対する作用を検討した試験（PC-334-2012、PC-334-2015）
35) 社内資料 : ソホスブビルの HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験（PC-334-2005、PC-334-2009）
36) 社内資料：ソホスブビルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験（PC-334-2016）
37) 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性を検討した試験（PC-281-2007、PC-281-2024、PC-281-2026）
38) 社内資料：ソホスブビルの NS5A/NS5B 変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験（PC-334-2006）
39) 社内資料：（ソホスブビルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験（PC-334-2017、PC-334-2020）
40) 社内資料 : ベルパタスビルの HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験（PC-281-2013、PC-281-2027）
41) 社内資料：ベルパタスビルのジェノタイプ 1-6 の NS5A 耐性変異に対する *in vitro* 活性検討試験（PC-281-2023、PC-281-2030）

文献請求先：
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：
ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616

Ⓡ：登録商標

01-GS

2　効能・効果及び設定根拠

SOF/VEL 配合錠（以下、本剤）の効能・効果及び設定根拠について以下に示す。

2.1　効能・効果

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

2.2　効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬（DAA）による前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者、及び C 型非代償性肝硬変被験者（スクリーニング時の Child-Pugh 分類 B 又は C）を対象とした二つの国内第 3 相試験成績（GS-US-342-3921 及び GS-US-342-4019 試験）に基づき設定した。

2.2.1　GS-US-342-3921 試験

DAA による前治療を有する被験者を対象とした本剤の国内第 3 相試験（GS-US-342-3921 試験）では、本剤とリバビリン（RBV）を 12 又は 24 週間併用投与したときの抗ウイルス効果について、SVR12 を達成した被験者の割合を指標として評価した。本剤と RBV の 12 又は 24 週間併用投与により SVR12 を達成した被験者の割合を表 1 に示す。

表 1　GS-US-342-3921 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	Genotype 1 (N=47)	Genotype 2 (N=10)	Total (N=57)	Genotype 1 (N=48)	Genotype 2 (N=12)	Total (N=60)
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
p-value (Compared to 50%)	< 0.001	—[a]	—[a]	< 0.001	—[a]	—[a]

a　No statistical comparisons were performed for subjects with genotype 2 HCV infection.
A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
The p-value is obtained from the 2-sided exact 1-sample binomial test for the superiority over the performance goal of 50%.
Source: GS-US-342-3921, Table 15.9.1

NS5A 阻害剤含有レジメンによる前治療歴を有するジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者における SVR12 率は、本剤と RBV の 12 又は 24 週間併用投与でそれぞれ 85.1%（40/47 例）、97.9%（47/48

例）であり、ヒストリカルコントロールの 50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。本剤と RBV 併用による治療期間を 12 週間から 24 週間に延長することにより、SVR12 率の改善を認めた。本剤と RBV の 24 週間併用投与により、SVR12 率はジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者で 97.9%、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者で 91.7%であった。ベースライン時の NS5A 関連変異（RAV）の有無は、治療転帰に影響を及ぼさなかった。また、再燃を認めた被験者に試験治療下で新たな RAV は認められなかった。本試験では、本剤と RBV の 12 又は 24 週間併用投与は概して安全であり、忍容性に優れていた。

海外第 2 相試験（GS-US-337-0122（ELECTRON 2；Cohort 4）、GS-US-342-0102 及び GS-US-342-0109 試験）の結果、SOF 及び VEL 100 mg の併用により、ジェノタイプを問わず HCV 感染患者が治療出来る可能性が示唆され、RBV 非併用下による 12 週間投与で前治療歴や肝硬変の有無にかかわらず有効性を示した。また、DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 1-3 の慢性 HCV 感染被験者を対象とした海外第 2 相試験（GS-US-342-1553 試験）では、本剤と RBV の 24 週間併用投与を受けた被験者の全体の SVR12 率は 91.3%（63/69 例）であった。本剤はベースラインで RAV が検出されなかった DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染被験者に対して高い SVR12 を示した。

2.2.2 GS-US-342-4019 試験

C 型非代償性肝硬変被験者を対象とした本剤の国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 試験）では、本剤を RBV 併用・非併用下で 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として評価した。本剤又は本剤と RBV の 12 週間投与により SVR12 を達成した被験者の割合を表 2 に示す。

表 2 GS-US-342-4019 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	**SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)**
SVR12	47/51 (92.2%)	47/51 (92.2%)
95% CI	81.1% to 97.8%	81.1% to 97.8%
p-value (Compared to 1%)	<0.001	<0.001

A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value was imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.
The p-value was from the 2-sided exact 1-sample binomial test for the superiority of each treatment group over pre-specified rate of 1%.
Source: GS-US-342-4019, Table 15.9.1

C 型非代償性肝硬変患者（スクリーニング時の Child-Pugh 分類 B 又は C）における SVR12 率は、

本剤単独投与及び本剤と RBV 併用投与でともに 92.2%（47/51 例）であり、ウイルス自然排除率 1%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。本剤単独又は本剤と RBV 併用による 12 週間投与レジメンは、概して安全であり、忍容性に優れていた。進行肝疾患を有するこれらの被験者集団では、本剤への RBV の上乗せにより毒性の増強がみられた。

NS5B 領域含有 HCV ジェノタイプ 1～6 レプリコン細胞に対する SOF の EC_{50} 値は 0.014～0.11 μmol/L（PC-334-2005）であり、NS5A 領域含有ジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコン細胞に対する VEL の EC_{50} 値は 0.002～0.13 nmol/L の範囲（PC-281-2024、PC-281-2026）といずれもジェノタイプにかかわらず *in vitro* で強い抗ウイルス活性を示した。

以上より、SOF 及び VEL はいずれも、ジェノタイプ 1～6 の HCV に対して強力な抗ウイルス活性を示すことが裏付けられたことから、本剤の効能・効果は以下のとおり設定した。

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3　効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

3.1　効能・効果に関連する使用上の注意

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
＜効能効果共通＞
本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。
＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4 プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性を指標として実施された（【臨床成績】の項参照）。

3.2　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変被験者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-342-3921 試験）では、ベースラインの HCV RNA 量として HCV RNA 4 $\log_{10}$ IU/mL 以上の被験者を対象とした。また、GS-US-342-3921 試験は、DAA 製剤による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者を対象に本剤の 24 週間投与時の有効性及び安全性が検討された。

C 型非代償性肝硬変被験者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 試験）では、ベースライン時に HCV RNA が定量可能な被験者を対象とした。なお、本剤の臨床試験では、肝生検、フィブロスキャン検査又はエラストグラフィーによる肝硬変の有無について確認し、Child-Pugh A の代償性肝硬変被験者に加え、Child-Pugh B 又は C の非代償性肝硬変被験者を組み入れた（GS-US-342-4019 試験）。これまでの既承認薬では国内で非代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性が確立していないことから、当項に DAA 製剤の使用前に、肝予備能､臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認する旨注意喚起が設定されていた。本剤では非代償性肝硬変被験者を対象とした臨床試験を国内外で実施したことから当規定は不要とした。

4　用法・用量及び設定根拠

4.1　用法・用量

1.　前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg及びベルパタスビルとして100 mg）を24週間経口投与する。
2.　C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg及びベルパタスビルとして100 mg）を12週間経口投与する。

4.2　用法・用量の設定根拠

4.2.1　SOF

SOF 400 mgの用量設定の根拠は、ソバルディ錠の本邦での承認申請資料として提出し評価済みである。

4.2.2　VEL

VEL単剤での有効性に関するVELのPK／薬力学（PD）関係が、HCV感染被験者にVEL単剤を3日間投与した第1相試験において検討されている。VELを単独投与したときのPK及び抗ウイルス効果のデータを用いて、最大効果（E_{max}）モデルに基づき予測した結果、100 mg 用量でのVELの曝露量により抗ウイルス効果はほぼ最大（99.5%）に達し、100 mgを上回る用量を投与してもHCV RNA量がさらに有意に低下する可能性は低いことが示唆された（CTD 2.7.2 臨床薬理試験の概要、6.1.2.1.1項）。第2相試験では、SOF 400 mgをVEL 25 mg又は100 mgと併用投与したときの抗ウイルス効果（SVR12）が検討された。また、SOF 400 mgとVEL 100 mgの併用により、投与期間（8 週間又は 12 週間）の延長による用量反応も検討され、その結果、SOF 400 mg + VEL 100 mgを12週間投与された被験者では、HCVジェノタイプを通じて高いSVR12率が達成された。これらの結果から、第3相試験ではSOF/VEL 400/100 mgによる12週間投与を評価することが支持された。

4.2.3　SOF/VEL 配合錠

第1相試験GS-US-342-0104により、SOF/VEL 400/100 mg配合錠のPKは、各単剤を同時投与したときのPKと同程度であることが示された（CTD 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、3.1.3項）。第3相試験では、全試験でSOF/VEL配合錠がHCV感染被験者に投与された。SOF、GS-331007

及び VEL の母集団 PK に基づき、SOF/VEL の第 3 相試験での HCV RNA 量の抑制について、モデルから予測された E_{max} に対する割合は、各被検物質の曝露-反応曲線上でほぼ最大に位置しており、予測された最大 HCV RNA 抑制率（E_{max} に対する%）の平均値（SD）は、SOF で 83.8%（4.70%）、GS-331007 で 95.9%（1.93%）、及び VEL で 99.4%（0.31%）と推定された（CTD 2.7.2、6.1.2.1.2 項）。これらのデータは、SOF/VEL 配合錠の有効成分である SOF 400 mg 及び VEL 100 mg の用量の妥当性をさらに裏付けている。また、日本人及び白人健康被験者に SOF/VEL/VOX + VOX を投与したときの SOF 及び VEL の曝露量は、両被験者集団で同程度であった（CTD 2.7.2、3.2.2.2.3 項）。

これらの結果を踏まえ、国内でも SOF/VEL（400 mg/100 mg）の固定用量配合錠を用いて以下の二つの第 3 相試験を実施し、用法・用量を設定した。

前治療を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者

国内第 3 相試験（GS-US-342-3921 試験）において、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者に SOF/VEL + RBV を 24 週間投与したときの SVR12 率は 96.7%であった。一方、SOF/VEL + RBV の 12 週間投与による SVR12 率はそれよりも低く、82.5%であった。SOF/VEL + RBV の 24 週間投与により、HCV ジェノタイプ、前治療の DAA の種類、及びベースラインでの薬剤耐性変異の有無にかかわらず高い SVR12 率が示され、この結果は、同一のレジメン及び投与期間を評価した海外第 2 相試験 GS-US-342-1553 の SVR12 率（全体で 91.3%）と同様であった。
以上から、SOF/VEL + RBV の 24 週間投与が、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

C 型非代償性肝硬変患者

国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 試験）において、スクリーニング時の CPT 分類 B 及び C の非代償性肝硬変を有する被験者に SOF/VEL を 12 週間投与したときの SVR12 率は 92.2%であった。HCV ジェノタイプ及び CPT 分類にかかわらず、高い SVR12 率が示された。また、SOF/VEL 単独及び RBV との併用による 12 週間投与で SVR12 率に差はみられず、SOF/VEL + RBV の 12 週間投与では、RBV の既知の毒性が認められた（CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要）。
以上から、SOF/VEL 単独による 12 週間投与が、非代償性肝硬変を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

5　用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠

5.1　用法・用量に関連する使用上の注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法･用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。
3. 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

5.2　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. CPT スコアの高い非代償性肝硬変患者への投与に際しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師により、CPT スコアの変動や患者の肝臓の状態等を踏まえて本剤投与の適否が慎重に判断される必要があることから設定した。国内臨床試験（GS-US-342-4019 試験）では、スクリーニング時の CPT 分類 B 又は C の被験者を対象としたが、投与開始前の CPT 分類別の有効性は、CPT 分類 A で 100%（1/1 例）、B で 95.0%（38/40 例）、C で 80.0%（8/10 例）であった（【臨床成績】の項参照）。
2. リバビリン（RBV）に関する注意喚起
   1.1　国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921 試験）では、ベースライン時のヘモグロビン量が女性被験者の場合は 11 g/dL 未満、男性被験者の場合は 12 g/dL 未満を除外していたことから、本剤の使用に際しヘモグロビン量が 12 g/dL であることを確認する旨注意喚起を設定した。
   1.2　国内外の臨床試験では、有害事象発現時の RBV の用量調節、投与中止基準を RBV の添付文書に準じて実施したため、RBV の添付文書を参照する旨設定した。なお、国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921 試験）では、RBV に関連する有害事象等により RBV のみ減量又は投与中止する場合でも、本剤単独の 24 週間投与が継続され SVR を達成し、有害事象の管理が可能であった。したがって、本剤投与を継続しながら RBV の添付文書に従った減量及び投与中止することで有害事象等の安全性を管理することが可能である。
3. ソホスブビルを含有する製剤との併用により、ソホスブビルの過量投与となるおそれがあることから、当該製剤との併用を避けるために設定した。

6　使用上の注意の設定根拠

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠
【警告】 本剤は、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こと。	本剤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適切に診断された患者に対して使用する必要があるために設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/分/1.73 m^2）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照） (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の投与により、重篤な過敏症状を発現するおそれがあることから設定した。 (2) 腎障害患者に本剤を単回投与したところ、重度の腎障害患者では未変化体及び本剤の主要代謝物（GS-331007）の曝露量が増大し、末期腎不全患者でも GS-331007 の曝露量が増大した。したがって、重度の腎障害及び血液透析を要する末期腎不全患者における安全性は確認されていないことから設定した。 (3) これらの薬剤の強力な P-gp 又は CYP の誘導作用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が低下し十分な臨床効果が得られないおそれがあるため設定した。
【使用上の注意】1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）	他の C 型肝炎直接型抗ウイルス薬（DAA）を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスが増殖し、B 型肝炎ウイルスが再活性化した症例が報告されており注意を喚起するため設定した。

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠
【使用上の注意】2. 重要な基本的注意 (1) 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (2) 本剤及びアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。 なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53 日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。注：β 遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。 (3) B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	(1) 本剤とリバビリンを併用する場合は、リバビリンの使用上の注意も十分理解する必要があるため設定した。 (2) 海外の製造販売後に、アミオダロンがソホスブビルと他の DAA と併用された場合に、症候性の徐脈やペースメーカーの植込みを要した症例が報告されている。したがって、ソホスブビルを含有する製剤とアミオダロンとの併用に関する注意を促すため設定した。 (3) 他の DAA を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスが増殖し、B 型肝炎ウイルスが再活性化した症例が報告されており注意を喚起するため設定した。

<table>
<tr><th>警告、禁忌及び使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
【使用上の注意】3. 相互作用
ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である。ベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により代謝される。ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する（【薬物動態】の項参照）。

（1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td rowspan="3">ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。</td><td rowspan="3">これらの薬剤の強力なP-gp 又は CYP の誘導作用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン（テグレトール）
フェニトイン（アレビアチン）
フェノバルビタール （フェノバール）</td></tr>
<tr><td>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td></tr>
</table>
（2）併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸剤
水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="3">ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>H_2受容体拮抗剤
ファモチジン等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H_2受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
オメプラゾール等</td><td>ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20 mg を投与すること（【薬物動態】の項参照）。</td></tr>
</table>
</td><td>
これら薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため併用禁忌を設定した。

また、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある併用薬、又は本剤との併用により薬物動態に影響を受ける可能性のある併用薬について併用注意に設定した。
</td></tr>
</table>

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠

【使用上の注意】3. 相互作用（続き）
(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。
リファブチン	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。

<table>
<tr><th>警告、禁忌及び使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【使用上の注意】3. 相互作用（続き）
（2）併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アトルバスタチン</td><td>アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある（【薬物動態】の項参照）。</td><td>ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。</td></tr>
<tr><td>ダビガトラン</td><td>本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。</td><td>ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】4. 副作用
前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを24週間併用投与した国内第3相臨床試験において、60例中21例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血13例（21.7%）、倦怠感3例（5.0%）、そう痒症2例（3.3%）等であった。
C型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を12週間単独投与した国内第3相臨床試験において、51例中9例（17.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹2例（3.9%）及び頭痛1例（2.0%）等であった。（承認時）

（1）重大な副作用
＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
1) 貧血（21.7%）
リバビリンとの併用により貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節すること。
＜効能効果共通＞
1) 高血圧（頻度不明 注）
高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧180 mmHg以上又は拡張期血圧110 mmHg以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
2) 脳血管障害（頻度不明 注）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
注） ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。</td><td>重大な副作用のうち、貧血はリバビリンの添付文書に重大な副作用として記載されており、DAA による前治療歴のあるジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者を対象に、本剤とリバビリンを 12 週間又は 24 週間併用投与した国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-3921 試験）で発現を認めたことから設定した。

また、ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において、因果関係は特定できないものの本剤投与後に高血圧及び脳血管障害が報告されていることから、重大な副作用として「高血圧」及び「脳血管障害」を注意喚起した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>警告、禁忌及び使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>（2）その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>5%以上10%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>感染</td><td>咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、口内炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症、発疹</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td></td><td></td></tr>
</table>
＜C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td></tr>
</table>
注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験又は自発報告において報告された副作用は頻度不明とした。</td><td>その他の副作用については、国内第3相臨床試験（GS-US-342-3921 及びGS-US-342-4019試験）で発現した副作用に基づき設定した。副作用については、リバビリン併用の有無によって副作用の発現プロファイルが異なることから、試験毎に分けて一覧を示した。

＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞に示す副作用一覧では、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変被験者を対象に、本剤とリバビリンを12週間又は24週間併用投与した国内第3相臨床試験（GS-US-342-3921試験）で認められた副作用を記載した。
＜C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞に示す副作用一覧では、C型非代償性肝硬変被験者を対象に、本剤を12週間単独投与した国内第3相臨床試験（GS-US-342-4019試験）で認められた副作用を記載した。

海外の製造販売後に報告された、アミオダロンがソホスブビルと他のDAA（シメプレビル又はダクラタスビル）、又はレジパスビル・ソホスブビルと併用された場合の症候性の徐脈は頻度不明として記載した。</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>高齢者における一般的な注意を設定した。</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。［ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。］
(3) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められており、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている。］</td><td>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないことから設定した。
(2) リバビリンの添付文書に基づき設定した。また、本剤の動物実験の結果に基づき設定した。
(3) 本剤の動物実験の結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠
【使用上の注意】7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	国内外において小児等への使用経験がないため設定した。
【使用上の注意】8. 過量投与 徴候、症状：健康成人にソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）又はベルパタスビル 500 mg を単回投与（48 例）したときの有害事象の発現頻度、重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。 処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53%が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。	海外臨床試験成績に基づき設定した。また、血液透析により GS-331007 の除去が可能であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18%の GS-331007 が除去されたことから、本項で情報提供するため設定した。
【使用上の注意】9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	PTP 包装シートの誤飲防止のための注意を喚起するため設定した。

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　一般的名称（JAN）.....3
2　国際一般的名称（INN）.....4

1　　一般的名称（JAN）

ソホスブビルは、平成 26 年 11 月 26 日薬食審査発 1126 第 1 号により、以下のとおり JAN が通知された。

JAN：

（日本名）ソホスブビル

（英　名）Sofosbuvir

化学名：

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

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

また、ベルパタスビルは、平成 29 年 5 月 9 日薬生薬審発 0509 第 4 号により、以下のとおり JAN が通知された。

JAN：

（日本名）ベルパタスビル

（英　名）Velpatasvir

化学名：

（日本名）{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

（英　名）Methyl{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

2　　国際一般的名称（INN）

sofosbuvir（WHO Drug Information, Vol.27, 2013: r-INN List70）

velpatasvir（WHO Drug Information, Vol.29, 2015: r-INN List73）

薬食審査発 1126 第 1 号
平 成 26 年 11 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 24 年 11 月 2 日薬食審査発 1102 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。）の別添中、登録番号 22-4-A1 及び 22-4-A3 の記載内容について、国際一般名（INN）との整合性を図り、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

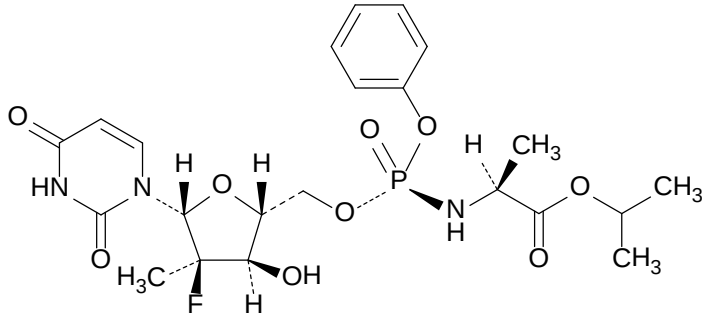
さらに、「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 1 月 9 日薬食審査発 0109 第 1 号及び平成 26 年 4 月 25 日薬食審査発 0425 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 24-5-B7 及び 25-1-A3 の記載内容について、別添 3 のとおり変更するので、併せて御留意願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　25-2-B1

JAN（日本名）：ソホスブビル

JAN（英　名）：Sofosbuvir



$C_{22}H_{29}FN_3O_9P$

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

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

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

薬生薬審発 0509 第 4 号
平 成 29 年 5 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

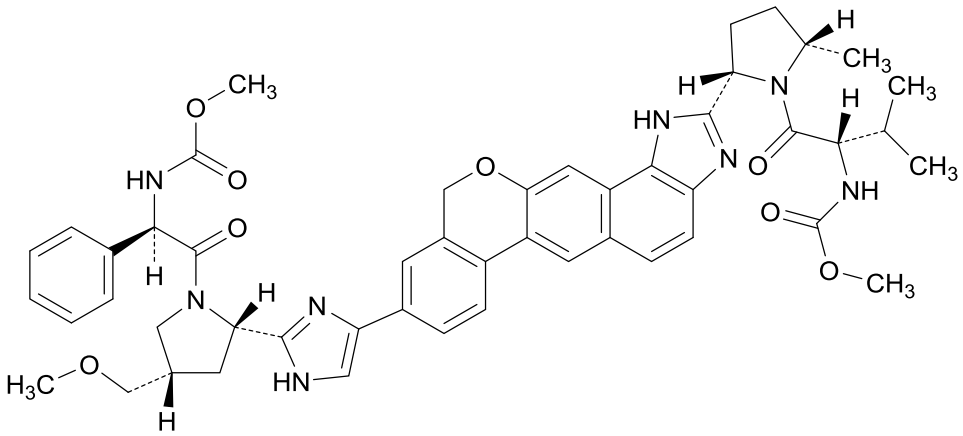
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　28-5-B1

JAN（日本名）：ベルパタスビル

JAN（英　名）：Velpatasvir



$C_{49}H_{54}N_8O_8$

{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

Methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

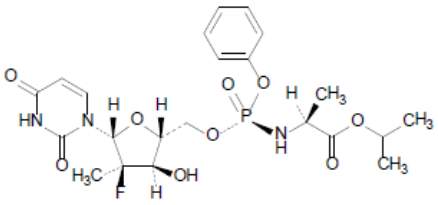
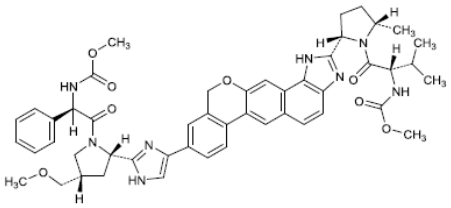
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-[(S)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-L-アラニン　1-メチルエチル
（別名：ソホスブビル）</td><td>{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル
（別名：ベルパタスビル）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1.　前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg及びベルパタスビルとして100 mg）を24週間経口投与する。
2.　C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg及びベルパタスビルとして100 mg）を12週間経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2">該当しない</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="2">原体：ソホスブビル／ベルパタスビル
製剤：エプクルーサ®配合錠
1錠中にソホスブビル400 mg及びベルパタスビル100 mgを含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="2">＜ソホスブビル＞*
単回投与毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>1800 mg/kg</td><td>なし</td></tr>
</table>
反復投与毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13週間</td><td>経口</td><td>100、300及び</td><td>雄：100</td><td>300：体重増加抑制</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

			1000	雌：300	（雄） 1000：体重増加抑制、摂餌量低下
ラット	28 日間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
ラット	13 週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
ラット	26 週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：500	なし
イヌ	28 日間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟便、体重減少、赤血球パラメーター低下及び骨髄赤血球生成能低下（雄）
イヌ	13 週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟便、体重増加抑制、赤血球パラメーター低下及び骨髄赤血球生成能低下、関連する病理所見を伴う胃粘膜上の黒色病巣（雄 1 匹）
イヌ	39 週間	経口	20、100 及び 500	雌雄：100	500：嘔吐及び軟便、腸管出血による切迫屠殺（雄 1 匹）

＊ソバルディ錠 400 mg（ソホスブビル製剤）の初回申請時（平成 26 年 6 月 27 日）に提出した資料を用いた。

＜ベルパタスビル＞

単回投与毒性：

独立した単回投与毒性試験は実施していない。安全性薬理試験では、ラット（200 mg/kg）及びイヌ（100 mg/kg）で死亡は認められなかった。

反復投与毒性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	4 週間	経口	100、300 及び 1500	雄雌：1500	なし
ラット	2 週間	経口	20、60 及び 200	雌雄：200	なし
ラット	26 週間	経口	20、60 及び 200	雌雄：200	なし
イヌ	2 週間	経口	5、20 及び 100	雌雄：100	なし
イヌ	39 週間	経口	5、20 及び 100	雌雄：100	なし

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国内第 3 相臨床試験で認めた主な副作用：
＜前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者：
GS-US-342-3921 試験＞
副作用発現率（本剤とリバビリンを 12 週間又は 24 週間併用投与）：40.2%（47/117 例）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>貧血</td><td>27</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>7</td></tr><tr><td>悪心</td><td>4</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>4</td></tr><tr><td>咽頭炎</td><td>3</td></tr><tr><td>口内炎</td><td>3</td></tr><tr><td>そう痒症</td><td>3</td></tr><tr><td>発疹</td><td>3</td></tr></table>
＜C 型非代償性肝硬変被験者:GS-US-342-4019 試験＞
副作用発現率（本剤 12 週間単独投与）：17.6%（9/51 例）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>発疹</td><td>2</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>1</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ギリアド・サイエンシズ 株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ソホスブビル／ベルパタスビル

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書 3
2　第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書 20
3　第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書 31

1　第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.1　第 3 部（モジュール 3）目次

3.2.S　原薬（ソホスブビル）

3.2.S.1　一般情報（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	－	名称（ソホスブビル）	評価
3.2.S.1.2	－	構造（ソホスブビル）	評価
3.2.S.1.3	－	一般特性（ソホスブビル）	評価

3.2.S.2　製造（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	－	製造業者（ソホスブビル）	評価
3.2.S.2.2	－	製造方法及びプロセス・コントロール（ソホスブビル）	評価
3.2.S.2.3	－	原材料の管理（ソホスブビル）	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R002.02	SPEC-R002.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R357.00	SPEC-R357.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R079.00	SPEC-R079.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R019.01	SPEC-R019.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R276.01	SPEC-R276.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R259.01	SPEC-R259.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R034.01	SPEC-R034.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R118.00	SPEC-R118.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R243.01	SPEC-R243.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R370.00	SPEC-R370.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R040.02	SPEC-R040.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R230.00	SPEC-R230.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R042.00	SPEC-R042.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R355.02	SPEC-R355.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R367.00	SPEC-R367.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R052.00	SPEC-R052.00	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.3	SPEC-R054.00	SPEC-R054.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R285.03	SPEC-R285.03	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R067.01	SPEC-R067.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R346.04	SPEC-R346.04	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R338.04	SPEC-R338.04	評価
3.2.S.2.4	－	重要工程及び重要中間体の管理（ソホスブビル）	評価
3.2.S.2.4	SPEC-R348	SPEC-R348	評価
3.2.S.2.4	SPEC-R360	SPEC-R360	評価
3.2.S.2.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ソホスブビル）	評価
3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯（ソホスブビル）	評価

3.2.S.3　特性（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明（ソホスブビル）	評価
3.2.S.3.2	－	不純物（ソホスブビル）	評価

3.2.S.4　原薬の管理(ソホスブビル)

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法（ソホスブビル）	評価
3.2.S.4.1	GSPEC-203-81	GSPEC-203-81	評価
3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）（ソホスブビル）	評価
3.2.S.4.2	TM-004	TM-004	評価
3.2.S.4.2	TM-007	TM-007	評価
3.2.S.4.2	TM-191	TM-191	評価
3.2.S.4.2	TM-192	TM-192	評価
3.2.S.4.2	TM-193	TM-193	評価
3.2.S.4.2	TM-194	TM-194	評価
3.2.S.4.2	TM-197	TM-197	評価
3.2.S.4.2	TM-198	TM-198	評価
3.2.S.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（ソホスブビル）	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-0871R	QAVAL-0871R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-0927R	QAVAL-0927R	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.3	QAVAL-0891R	QAVAL-0891R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-0932R	QAVAL-0932R	評価
3.2.S.4.4	－	ロット分析（ソホスブビル）	評価
3.2.S.4.5	－	規格及び試験方法の妥当性（ソホスブビル）	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	－	標準品又は標準物質（ソホスブビル）	評価
3.2.S.5	SPEC-0383	SPEC-0383	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	－	容器及び施栓系（ソホスブビル）	評価

3.2.S.7　安定性（ソホスブビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	－	安定性のまとめ及び結論（ソホスブビル）	評価
3.2.S.7.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ソホスブビル）	評価
3.2.S.7.3	－	安定性データ（ソホスブビル）	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 25C 60RH	[redacted] 25C 60RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 25C 60RH	[redacted] 25C 60RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] stress study frozen -20C	[redacted] stress study frozen -20C	評価
3.2.S.7.3	[redacted] stress study 5C	[redacted] stress study 5C	評価
3.2.S.7.3	[redacted] stress study 50C	[redacted] stress study 50C	評価
3.2.S.7.3	[redacted] photostability	[redacted] photostability	評価

3.2.S　原薬（ベルパタスビル）

3.2.S.1　一般情報（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	－	名称（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.1.2	－	構造（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.1.3	－	一般特性（ベルパタスビル）	評価

3.2.S.2　製造（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	－	製造業者（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.2	－	製造方法及びプロセス・コントロール（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.3	－	原材料の管理（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R001.01	SPEC-R001.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R204.00	SPEC-R204.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R007.00	SPEC-R007.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R373.00	SPEC-R373.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R487 (1.0)	SPEC-R487 (1.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R431 (1.0)	SPEC-R431 (1.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R124.00	SPEC-R124.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R433 (1.0)	SPEC-R433 (1.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R432 (1.0)	SPEC-R432 (1.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R018.01	SPEC-R018.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R430 (1.0)	SPEC-R430 (1.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R019.01	SPEC-R019.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R082.02	SPEC-R082.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R026.01	SPEC-R026.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R034.01	SPEC-R034.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R118.00	SPEC-R118.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R243.01	SPEC-R243.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R274.01	SPEC-R274.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R301.02	SPEC-R301.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R042.00	SPEC-R042.00	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.3	SPEC-R387.00	SPEC-R387.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R089.02	SPEC-R089.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R355.02	SPEC-R355.02	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R090.00	SPEC-R090.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R135.01	SPEC-R135.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R324.00	SPEC-R324.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R111.00	SPEC-R111.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R261.01	SPEC-R261.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R114.01	SPEC-R114.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R049.01	SPEC-R049.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R367.00	SPEC-R367.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R052.00	SPEC-R052.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R059.00	SPEC-R059.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R361.00	SPEC-R361.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R057.00	SPEC-R057.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R375.00	SPEC-R375.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R125.00	SPEC-R125.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R058.01	SPEC-R058.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R172.00	SPEC-R172.00	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R117.01	SPEC-R117.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R061.01	SPEC-R061.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R285.03	SPEC-R285.03	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R062.03	SPEC-R062.03	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R067.01	SPEC-R067.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R069.01	SPEC-R069.01	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R425 (2.0)	SPEC-R425 (2.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R423 (3.0)	SPEC-R423 (3.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R424 (2.0)	SPEC-R424 (2.0)	評価
3.2.S.2.3	SPEC-R428 (2.0)	SPEC-R428 (2.0)	評価
3.2.S.2.4	－	重要工程及び重要中間体の管理（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.4	SPEC-R426	SPEC-R426	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.4	SPEC-R427	SPEC-R427	評価
3.2.S.2.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.2.6	PDM Report 2162.	PDM Report 2162.	評価

3.2.S.3　特性（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.3.2	－	不純物（ベルパタスビル）	評価

3.2.S.4　原薬の管理(ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.4.1	GSPEC-272-81	GSPEC-272-81	評価
3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.4.2	TM-004	TM-004	評価
3.2.S.4.2	TM-007	TM-007	評価
3.2.S.4.2	TM-246	TM-246	評価
3.2.S.4.2	TM-255	TM-255	評価
3.2.S.4.2	TM-247	TM-247	評価
3.2.S.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-1704R	QAVAL-1704R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-2185R	QAVAL-2185R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-2048R	QAVAL-2048R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-2559R	QAVAL-2559R	評価
3.2.S.4.3	QAVAL-2542R	QAVAL-2542R	評価
3.2.S.4.4	－	ロット分析（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.4.5	－	規格及び試験方法の妥当性（ベルパタスビル）	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	－	標準品又は標準物質（ベルパタスビル）	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	3001790	3001790	評価
3.2.S.5	3133864	3133864	評価
3.2.S.5	3017477	3017477	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	－	容器及び施栓系（ベルパタスビル）	評価

3.2.S.7　安定性（ベルパタスビル）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	－	安定性のまとめ及び結論（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.7.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.7.3	－	安定性データ（ベルパタスビル）	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted]30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] -20C stress	[redacted] -20C stress	評価
3.2.S.7.3	[redacted] 50C stress	[redacted] 50C stress	評価
3.2.S.7.3	[redacted] photostability	[redacted] photostability	評価

3.2.P　製剤(エプクルーサ配合錠)

3.2.P.1　製剤及び処方(エプクルーサ配合錠)

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	－	製剤及び処方（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯(エプクルーサ配合錠)

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	－	製剤成分	評価
3.2.P.2.2	－	製剤	評価
3.2.P.2.3	－	製造工程の開発の経緯	評価
3.2.P.2.4	－	容器及び施栓系	評価
3.2.P.2.5	－	微生物学的観点からみた特徴	評価
3.2.P.2.6	－	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	評価

3.2.P.3　製造(エプクルーサ配合錠)

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	－	製造業者（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.3.2	－	製造処方（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.3.3	－	製造工程及びプロセス・コントロール（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.3.4	－	重要工程及び重要中間体の管理(エプクルーサ配合錠)	評価
3.2.P.3.4	GSPEC-273-81	GSPEC-273-81	評価
3.2.P.3.4	－	VEL SDD-analytical-summary	参考
3.2.P.3.4	－	VEL SDD-stability-data	参考
3.2.P.3.4	－	VEL SDD-stability-summary	参考
3.2.P.3.4	－	VEL SDD-postapproval-stability	参考
3.2.P.3.4	TM-004	TM-004	参考
3.2.P.3.4	TM-249	TM-249	参考
3.2.P.3.4	TM-251	TM-251	参考
3.2.P.3.4	TM-248	TM-248	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-2577R	QAVAL-2577R	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-2146R	QAVAL-2146R	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-2160R	QAVAL-2160R	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.4	QAVAL-2022R	QAVAL-2022R	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-1919R	QAVAL-1919R	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-1569R	QAVAL-1569R	参考
3.2.P.3.4	QAVAL-2147R	QAVAL-2147R	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.3.4	[redacted] photostability	[redacted] photostability	参考
3.2.P.3.4	[redacted] stress -20C	[redacted] stress -20C	参考
3.2.P.3.4	[redacted] stress 50C	[redacted] stress 50C	参考
3.2.P.3.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.P.4　添加剤の管理（エプクルーサ配合錠）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	－	規格及び試験方法（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.4.1	GSPEC-280-00	GSPEC-280-00	評価
3.2.P.4.2	－	試験方法（分析方法）（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.4.4	－	規格及び試験方法の妥当性（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.4.5	－	ヒト又は動物起源の添加剤（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.4.5	－	magnesium stearate	評価
3.2.P.4.5	－	Opadry II Pink [redacted]	評価
3.2.P.4.6	－	新規添加剤（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.P.5　製剤の管理（エプクルーサ配合錠）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	－	規格及び試験方法（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.5.1	GSPEC-274-81	GSPEC-274-81	評価
3.2.P.5.2	－	試験方法（分析方法）（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.5.2	TM-004	TM-004	評価
3.2.P.5.2	TM-256	TM-256	評価
3.2.P.5.2	TM-254	TM-254	評価
3.2.P.5.2	TM-253	TM-253	評価
3.2.P.5.2	TM-252	TM-252	評価
3.2.P.5.2	PDM-2143	PDM-2143	評価
3.2.P.5.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-1701R	QAVAL-1701R	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-1865R	QAVAL-1865R	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-2161R	QAVAL-2161R	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-2197R	QAVAL-2197R	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-1653R	QAVAL-1653R	評価
3.2.P.5.3	QAVAL-1863R	QAVAL-1863R	評価
3.2.P.5.4	－	ロット分析（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.5.5	－	不純物の特性（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.5.6	－	規格及び試験方法の妥当性（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.P.6　標準品及び標準物質（エプクルーサ配合錠）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	－	標準品又は標準物質（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.6	3010682	3010682	評価
3.2.P.6	3056831	3056831	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系（エプクルーサ配合錠）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	－	容器及び施栓系（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.P.8　安定性（エプクルーサ配合錠）

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.8.3	－	安定性データ（エプクルーサ配合錠）	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH blisters	[redacted] 30C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH blisters	[redacted] 30C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH blisters	[redacted] 30C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 30C 75RH	[redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH blisters	[redacted] 40C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted]40C 75RH blisters	[redacted]40C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH blisters	[redacted] 40C 75RH blisters	評価
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	参考
3.2.P.8.3	[redacted] 40C 75RH	[redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] stress -20C	[redacted] stress -20C	評価
3.2.P.8.3	[redacted] stress 60C	[redacted] stress 60C	評価
3.2.P.8.3	[redacted] photostability	[redacted] photostability	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.1	－	製造施設及び設備（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.2	－	外来性感染性物質の安全性評価（エプクルーサ配合錠）	評価

3.2.A.3　添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.3	－	添加剤	評価

3.2.R　各極の要求資料

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.R	－	各極の要求資料	評価

3.3　参考文献

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.1	Andersen A. Final report on the safety assessment of benzaldehyde. Int J Toxicol 2006;26 (Suppl 1):11-27.	参考
3.3.2	Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP, et al. Toxicological Assessment of 2-Methyltetrahydrofuran and Cyclopentyl Methyl Ether in Support of Their Use in Pharmaceutical Chemical Process Development. Org Process Res Dev 2011;15:939-41.	参考
3.3.3	Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. Pharmacol Rev 2002;54 (4):589-98.	参考
3.3.4	Environmental Protection Agency (EPA). Bromomethane (CASRN 74-83-9). Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=15. Accessed: 18 April 2018:	参考
3.3.5	European Chemicals Agency, Committee for Risk Assessment RAC. Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Iodomethane. EC number: 200-819-5. CAS number: 74-88-4. Adopted: 12 September 2014.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.6	European Chemicals Agency (ECHA). 2-methylpropan-2-ol.	参考
3.3.7	European Food Safety Authority (EFSA). Reasoned opinion on the setting of MRLs for saflufenacil in various crops, considering the risk related to the metabolite trifluoroacetic acid (TFA). EFSA Journal 2014;12 (2):3585.	参考
3.3.8	Ho TL, Gopalan B, Nestor JJ. An Asymmetric Synthesis of cis-5-Alkylproline Derivatives. J Org Chem 1986;51 (13):2405-8.	参考
3.3.9	International Agency for Research on Cancer (IARC). Methyl Bromide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Supplement 7. 1987.	参考
3.3.10	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Assesment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (M7). Current Step 4 version dated 31 May 2017.	参考
3.3.11	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Impurities: Guideline for Residual Solvents PDE for Triethylamine and PDE of Methylisobutylketone. Current Step 4 of the ICH Process and incorperated in the core guideline on 9 November 2016.	参考
3.3.12	International Uniform Chemical Database (IUCLID). Data Sheet, ID 108-20-3. 2005:1-47.	参考
3.3.13	Mohite AR, Bhat RG. Enantiopure synthesis of side chain-modified alpha-amino acids and 5-cis-alkylprolines. J Org Chem 2012;77 (12):5423-8.	参考
3.3.14	National Toxicology Program U.S. Department of Health and Human Services. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Bromide (CAS No. 74-83-9) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). March 1992.	参考
3.3.15	Pei Z, Li X, Longenecker K, von Geldern TW, Wiedeman PE, Lubben TH, et al. Discovery, structure-activity relationship, and pharmacological evaluation of (5-substituted-pyrrolidinyl-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidines as potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors. J Med Chem 2006;49 (12):3520-35.	参考
3.3.16	Queen A. Kinetics of the hydrolysis of acyl chlorides in pure water. Canadian Journal of Chemistry 1966;45:1619-29.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.17	Snodin DJ, McCrossen SD. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critique of the derivation of the cancer TTC (Threshold of Toxicological Concern) and recommendations for structural-class-based limits. Regul Toxicol Pharmacol 2013;67 (2):299-316.	参考
3.3.18	The Carcinogenic Potency Project. Methyl bromide (CAS 74-83-9). Rats and Mice: Cancer Test Summary. Available at: http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/METHYL%20BROMIDE.html. Accessed: 19 April 2018:	参考
3.3.19	Tominaga T, Ando Y, Nagai N, Sato J, Kondo T. Balancing societal needs and regulatory certainty: the case study of peramivir in Japan. Clin Pharmacol Ther 2013;93 (4):342-4.	参考
3.3.20	Wilson NH, Newton PE, Rahi M, Bolte HF, Suber RL. Methyl bromide: 1-year dietary study in dogs. Food Chem Toxicol 1998;36 (7):575-84.	参考
3.3.21	Bruni P, Tosi G, Valle G. An Unexpected Complex from the Reaction between 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Amidopyridines. J Chem Soc Chem Commun 1988:1022-3.	参考
3.3.22	Campeau LC, Parisien M, Leblanc M, Fagnou K. Biaryl synthesis via direct arylation: establishment of an efficient catalyst for intramolecular processes. J Am Chem Soc 2004;126 (30):9186-7.	参考
3.3.23	Kunishima M, Kawachi C, Morita J, Terao K, Iwasaki F, Tani S. 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium Chloride: An Efficient Condensing Agent Leading to the Formation of Amide and Esters. Tetrahedron 1999;55 (1999):13159-70.	参考
3.3.24	Lafrance M, Lapointe D, Fagnou K. Mild and efficient palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions. Tetrahedron 2008;64 (2008):6015-20.	参考
3.3.25	Moloney MG, Panchal T, Pike R. trans-2,5-Disubstituted pyrrolidines: Rapid stereocontrolled access from sulfones. Organic & biomolecular chemistry 2006;4 (21):3894-7.	参考
3.3.26	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, Wang S, Thompson R, Benz N, et al. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. Organic Process Research & Development 2013;17:221-30.	参考
3.3.27	Yamada M, Hagi Y, Han G, Hruby VJ, Tamaki M. γ-Functional Prolines Based on Naturally Occurring Hydroxyproline. II. In: Aoyagi H, ed. Proceedings of the 38th Japanese Peptide Symposium; 2001 03-05 October; Nagasaki, Japan.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.28	Yoshioka R, Hiramatsu H, Okamura K, Tsujioka I, Yamada S. Crystal structure–solubility relationships in optical resolution by diastereomeric salt formation of DL-phenylglycine with (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid. Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 2000;2 (10):2121-8.	参考
3.3.29	Muller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, Antonis DD, Beels C, et al. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Regul Toxicol Pharmacol 2006;44 (3):198-211.	参考
3.3.30	European Chemicals Agency (ECHA). 4-methylmorpholine.	参考
3.3.31	Japan Existing Chemical Data Base (JECDB). 4-Ethylmorpholine [CAS No. 100-74-3]. Available at: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp. Last Updated: March 2015. Accessed: 20 August 2015:	参考
3.3.32	Sitarek K. Maternal and fetal toxicity of N-methylmorpholine by oral administration in rats. Teratog Carcinog Mutagen 1999;19 (6):369-76.	参考
3.3.33	Aluminium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003:	参考
3.3.34	Triethylamine; CASRN 121-44-8. United States Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System, 2012:	参考
3.3.35	Blake DA, Cascorbi HF, Rozman RS, Meyer FJ. Animal toxicity of 2,2,2-trifluoroethanol. Toxicol Appl Pharmacol 1969;15 (1):83-91.	参考
3.3.36	Supplemental TSCA Section 8(e) Submission; Results of a 2-Week Whole-Body lnhalation Toxicity Range-Finder Study of Trimethylsilanol in Albino Rats and 28-Day Whole-Body Repeated Dose lnhalation Toxicity Study with Reproductive/Developmental Screening of Trimethylsilanol in Albino Rats. 2008 16 December.	参考
3.3.37	Concise International Chemical Assessment Document 65 TIN AND INORGANIC TIN COMPOUNDS. Geneva, Switzerland: World Health Organization; United Nations Environment Programme; International Labour Organization; Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2005:	参考
3.3.38	Nadkarni RA, Ledesma RR, Via GH. Sulfated Ash Test Method: Limitations of Reliability and Reproducability. Society of Automotive Engineers, Inc. 1995:129-34.	参考
3.3.39	Standard Test Method for Sulfated Ash from Lubricating Oils and Additives. West Conshohocken, PA: ASTM International, 2012:	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.40	Monograph for “Copovidone (Copolyvidone)”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 212-214 (2012).	参考
3.3.41	Monograph for “Microcrystalline Cellulose”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 140-143 (2012).	参考
3.3.42	Monograph for “Croscarmellose Sodium” Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 224-226 (2012).	参考
3.3.43	Monograph for “Magnesium Stearate”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 457-462 (2012).	参考

2　第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.1　第 4 部（モジュール 4）目次

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	PC-281-2026	Antiviral Activity of Velpatasvir Against HCV Genotypes 2a, 2b, 4d, 5a and 6a	評価
4.2.1.1.2	PC-281-2023	In Vitro Potency of GS-5816 against Genotype 1a NS5A Resistance Associated Variants	評価
4.2.1.1.3	PC-281-2024	Antiviral Activity of GS-5816 against Genotype 1 to 6 HCV	評価
4.2.1.1.4	PC-281-2007	Antiviral Activity and Selectivity of GS-5816 Against HCV Genotypes 1 to 6	評価
4.2.1.1.5	PC-256-2032	Susceptibility of HCV Genotype 1 Clinical Isolates from Treatment-naive Patients to Ledipasvir and GS-5816	評価
4.2.1.1.6	PC-281-2029	Susceptibility of Treatment-naive HCV Genotypes 1 – 6 Clinical Isolates to Velpatasvir (GS-5816)	評価
4.2.1.1.7	PC-281-2028	Susceptibility of Rare Subtypes of Genotypes 2-6 Clinical Isolates to Velpatasvir	評価
4.2.1.1.8	PC-281-2013	In Vitro Selection and Characterization of Resistance to GS-5816 in HCV Genotype 1a and 1b Replicon Cells	評価
4.2.1.1.9	PC-281-2027	In Vitro Selection and Characterization of Resistance to Velpatasvir in HCV Genotype 2-6 Replicon Cells	評価
4.2.1.1.10	PC-281-2030	In Vitro Potency of Velpatasvir Against Genotype 1-6 NS5A Resistance-Associated Variants	評価
4.2.1.1.11	PC-281-2008	Antiviral Activity of GS-5816 Against a Panel of Genotype 2a, 2b, 3a and 4a Clinical Isolate NS5A Chimeric Replicons	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.12	PC-281-2011	Cross Resistance Profile of GS-5816 to Known Resistance Mutations of Other Classes of HCV Inhibitors	評価
4.2.1.1.13	PC-281-2010	Activity of GS-5816 Against Recombinant HCV Enzymes and the HCV IRES	評価
4.2.1.1.14	PC-281-2012	In Vitro Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-5816 in Combination with Other Classes of HCV Inhibitors	評価
4.2.1.1.15	PC-281-2015	Resistance Barrier Evaluation of GS-5816 in Genotype 1a, 1b, 2a, 2b, 3a and 4a Replicon Cells	評価
4.2.1.1.16	PC-338-2017	In Vitro Potency of Voxilaprevir and Other Protease Inhibitors Against Genotype 1 Through 6 NS3 Resistance-Associated Variants	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.1	PC-256-2036	In Vitro Antiviral Specificity of Ledipasvir	評価
4.2.1.2.2	PC-281-2014	Cellular Cytotoxicity Evaluation of VEL in Multiple Cell Lines	評価
4.2.1.2.3	PC-334-2014	Combination Activity of Sofosbuvir and GS-5885 or GS-5816 In Vitro in Genotype 1-4 Replicons	評価
4.2.1.2.4	PC-281-2001	Lead Profiling Screen Study of GS-589916	参考
4.2.1.2.5	PC-281-2009	Antiviral Specificity of GS-5816 for HCV	評価
4.2.1.2.6	PC-334-2004	Combination Activity of GS-7977 and GS-5885, GS-5816, GS-9190, GS-9669, GS-9451, or Ribavirin In Vitro	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.1	PC-281-2003	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of GS-5816 Administered by Oral Gavage to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	評価
4.2.1.3.2	PC-281-2004	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of GS-5816 following Oral Administration to Male Rats	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.3	PC-281-2005	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of GS-5816 following Oral Administration to Male Rats	評価
4.2.1.3.4	PC-281-2006	Effect of GS-5816 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.4.1	PC-256-2034	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with Common HIV Inhibitors	評価
4.2.1.4.2	PC-256-2035	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with Other HCV Inhibitors	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.1	BA-281-2007	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.2	BA-281-2002	Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.3	BA-281-2004	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.4	BA-281-2003	Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.1	AD-281-2028	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses to CD-1 Mice	評価
4.2.2.2.2	AD-281-2034	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses to 001178-W (wild type) Mice	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.3	AD-281-2002	Pharmacokinetics of GS-5816 in Sprague Dawley Rats	評価
4.2.2.2.4	AD-281-2014	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.5	AD-281-2020	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Oral Doses in Various Formulations in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.6	AD-281-2032	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses in Female New Zealand White Rabbits	評価
4.2.2.2.7	AD-281-2035	Pharmacokinetics of GS-5816 Following a Single Oral Dose in Various Formulations to Rabbits	評価
4.2.2.2.8	AD-281-2036	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses in Solution to Rabbits	評価
4.2.2.2.9	AD-281-2003	Pharmacokinetics of GS-5816 in Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.10	AD-281-2013	Pharmacokinetics of GS-5816 Following Single Ascending Oral Doses in Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.11	AD-281-2004	Pharmacokinetics of GS-5816 in Cynomolgus Monkeys	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.1	AD-281-2037	In Vitro CD-1 Mouse Plasma Protein Binding Determination of GS-5816 by Equilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.2	AD-281-2001	In Vitro Protein Binding Determination of GS-5816 by Equilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.3	AD-281-2029	In Vitro Human Plasma Protein Binding Determination of GS-5816 by Equilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.4	AD-281-2021	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of 14C-GS-5816 Following Oral Administration to Mice	評価
4.2.2.3.5	AD-281-2018	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of 14C-GS-5816 following Oral Administration to Rats	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.6	AD-281-2031	Placental Transfer and Lacteal Excretion of 14C-GS-5816 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant and Lactating Rats	評価
4.2.2.3.7	AD-281-2038	Pharmacokinetics of GS-5816 in Female New Zealand White Rabbits	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.4.1	AD-281-2039	In Vitro Metabolic Stability of GS-5816 in Hepatic Microsomal Fraction from CD-1 Mouse	評価
4.2.2.4.2	AD-281-2006	In Vitro Metabolic Stability of GS-5816 in Hepatic Subcellular Fractions from Human, Dog, Rat and Monkey and in Cryopreserved Human Hepatocytes	評価
4.2.2.4.3	AD-281-2007	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-5816	評価
4.2.2.4.4	AD-281-2022	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples from Mice After Oral Administration of 14C-GS-5816	評価
4.2.2.4.5	AD-281-2019	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats After Oral Administration of 14C-GS-5816	評価
4.2.2.4.6	AD-281-2024	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Dogs After Oral Administration of 14C-GS-5816	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.5.1	AD-281-2021	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of 14C-GS-5816 Following Oral Administration to Mice	評価
4.2.2.5.2	AD-281-2018	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of 14C-GS-5816 following Oral Administration to Rats	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.5.3	AD-281-2023	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-5816 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	評価
4.2.2.5.4	AD-281-2005	Pharmacokinetics of GS-5816 in Bile-Duct Cannulated Rats	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.1	AD-281-2008	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-5816	評価
4.2.2.6.2	AD-281-2016	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-5816	評価
4.2.2.6.3	AD-281-2009	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-5816 in Humans	評価
4.2.2.6.4	AD-281-2025	Evaluation of Induction Potential of GS-5816 in Cultured Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.5	AD-281-2010	In Vitro Assessment of GS-5816 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	評価
4.2.2.6.6	AD-281-2040	In Vitro Inhibition Studies of GS-5816 with Human OATP1A2 and OATP2B1 Transporters	評価
4.2.2.6.7	AD-281-2011	In Vitro Assessment of GS-5816 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.8	AD-281-2041	Effect of P-glycoprotein and BCRP Expression on GS-5816 Accumulation In Vitro	評価
4.2.2.6.9	AD-281-2012	In Vitro Assessment of GS-5816 Inhibition of Human MRP2, BSEP, and NTCP	評価
4.2.2.6.10	AD-281-2026	Studies to Determine if GS-5816 is an Inhibitor of OCT1, OCT2, MATE1, OAT1, and OAT3 or Substrate for OCT1	評価
4.2.2.6.11	AD-334-2023	In Vitro Inhibition of Human Pgp by High Concentrations of Sofosbuvir	評価
4.2.2.6.12	AD-334-2024	In Vitro Inhibition Studies of Pgp, OCT1, OCT2, MATE1, OAT3, BSEP and MRP2 Transporters by High Concentrations of GS-331007 (Nucleoside Metabolite of Sofosbuvir)	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.13	AD-334-2025	Metabolism of Irinotecan Following Co-Incubation with Either Sofosbuvir or GS-331007 in Primary Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.14	AD-334-2026	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7977	評価
4.2.2.6.15	AD-334-2002	Effect of HCV Inhibitors from Different Classes GS-5885, GS-9451, GS-9190, GS-5816 and GS-9669 on the Bidirectional Permeability of GS-7977 Through Monlayers of Caco-2 Cells	評価
4.2.2.6.16	AD-334-2010	Effect of either cytochrome P450 or HCV inhibitors on Triphosphate Formation in Primary Human Hepatocytes Following Incubation with GS-7977	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

提出資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	TX-281-2003	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Rats with a 1-Week Recovery and a Micronucleus Assessment	評価
4.2.3.2.2	TX-281-2004	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Dogs with a 1-Week Recovery	評価
4.2.3.2.3	TX-281-2007	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and a 4-Week Recovery Phase	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.4	TX-281-2008	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Dogs with a 13-Week Interim Necropsy and a 4-Week Recovery	評価
4.2.3.2.5	TX-281-2028	4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Model 001178-W (Wild Type) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.1.1	TX-281-2005	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-5816	評価
4.2.3.3.1.2	TX-281-2006	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with GS-5816	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

提出資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.4.1.1	TX-281-2043	26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with GS-5816 in 001178-T (Hemizygous) RasH2 Mice	評価
4.2.3.4.1.2	TX-281-2030	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Sprague-Dawley Rats	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.1.1	TX-281-2012	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-5816 in Rats	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.2.1	TX-281-2009	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetics Study with GS-5816 in Rats	評価
4.2.3.5.2.2	TX-281-2010	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.3	TX-281-2013	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development with GS-5816 in Rats	評価
4.2.3.5.2.4	TX-281-2014	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with GS-5816 in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.5	TX-281-2032	An Oral (Gavage) Study of the Effects of GS-5816 on Embryo-Fetal Development in CD-1 Mice	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.3.1	TX-281-2027	An Oral (Gavage) Study of the Effects of GS-5816 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.6.1	TX-281-2039	GS-5816: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	評価
4.2.3.6.2	TX-281-2040	GS-5816: Skin Irritation to the Rabbit	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

提出資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

提出資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.6.1	TX-281-2033	Bacterial Reverse Mutation Assay Plate Incorporation Method with [redacted]	評価
4.2.3.7.6.2	TX-281-2042	14-Day Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Male Sprague-Dawley Rats	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.7.1	TX-281-2041	GS-5816: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	評価
4.2.3.7.7.2	TX-281-2015	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of GS-5816 in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	評価
4.2.3.7.7.3	TX-281-2016	A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of GS-5816 on Skin in Pigmented Rats	評価
4.2.3.7.7.4	TX-281-2001	5-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-5816 in Male Rats	参考

4.3 参考文献

資料番号	報告書の表題	評価/参考
4.3.1	Brix AE, Nyska A, Haseman JK, Sells DM, Jokinen MP, Walker NJ. Incidences of selected lesions in control female Harlan Sprague-Dawley rats from two-year studies performed by the National Toxicology Program. Toxicol Pathol 2005;33 (4):477-83.	参考
4.3.2	Freundt EC, Lenardo MJ. Interfering with interferons: Hepatitis C virus counters innate immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102 (49):17539-40.	参考
4.3.3	Hughes M, Griffin S, Harris M. Domain III of NS5A contributes to both RNA replication and assembly of hepatitis C virus particles. J Gen Virol 2009;90 (Pt 6):1329-34.	参考
4.3.4	Macdonald A, Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. J Gen Virol 2004;85 (Pt 9):2485-502.	参考
4.3.5	Oishi Y, Yoshizawa K, Suzuki J, Makino N, Hase K, Yamauchi K, et al. Spontaneously occurring mammary adenocarcinoma in a 10-wk-old female rat. Toxicol Pathol 1995;23 (6):696-700.	参考
4.3.6	Pietschmann T, Lohmann V, Rutter G, Kurpanek K, Bartenschlager R. Characterization of cell lines carrying self-replicating hepatitis C virus RNAs. J Virol 2001;75 (3):1252-64.	参考
4.3.7	Tellinghuisen TL, Foss KL, Treadaway J. Regulation of hepatitis C virion production via phosphorylation of the NS5A protein. PLoS pathogens 2008;4 (3):e1000032.	参考

3　第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.1　第 5 部（モジュール 5）目次

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.2.1	GS-US-342-0104	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Effect of Food on Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination Tablets in Healthy Volunteers	参考

5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	[redacted] 11193.012517	[redacted] 11193.012517　PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE LC/MS/MS QUANTITATION OF ATORVASTATIN, O-HYDROXY ATORVASTATIN, P-HYDROXY ATORVASTATIN AND ATORVASTATIN LACTONE FROM 0.250 TO 100 ng/mL IN K2EDTA HUMAN PLASMA	参考
5.3.1.4.2	[redacted] 8109.123113.1	[redacted] 8109.123113.1　VALIDATION OF A METHOD FOR THE LC/MS/MS QUANTITATION OF GS-9857 IN HUMAN PLASMA BETWEEN 0.500 AND 1000 ng/mL	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.3	[redacted] 42-0728	[redacted] 42-0728 Validation of a Method for the Determination of 17-Desacetyl Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.4	[redacted] 42-0830 Amendment 5	[redacted] 42-0830 Amendment 5 Validation of a Method for the Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS (Amendment 5)	参考
5.3.1.4.5	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 42-0831 Amendment 5 Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS (Amendment 5)	参考
5.3.1.4.6	[redacted] 42-0902 Amendment 4	[redacted] 42-0902 Amendment 4 Validation of a Method for the Determination of Darunavir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.7	[redacted] 42-0931 Amendment 1	[redacted] 42-0931 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.8	[redacted] 42-1016	[redacted] 42-1016 Partial Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.9	[redacted] 42-1043 Amendment 3	[redacted] 42-1043 Amendment 3 Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.10	[redacted] 42-1102 Amendment 3	[redacted] 42-1102 Amendment 3 Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS (Amendment 3)	参考
5.3.1.4.11	[redacted] 42-1117 Amendment 2	[redacted] 42-1117 Amendment 2 Validation of a Method for the Determination of Ketoconazole in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.12	[redacted] 42-1216 Amendment 1	[redacted] 42-1216 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.13	[redacted] 42-1219	[redacted] 42-1219 Validation of a Method for the Determination of Rifampicin in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.14	[redacted] 42-1226 Amendment 1	[redacted] 42-1226 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Norgestrel and Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.15	[redacted] 42-1231 Amendment 1	[redacted] 42-1231 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Raltegravir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.16	[redacted] 42-1301 Amendment 1	[redacted] 42-1301 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Cyclosporin A in Lithium Heparin Human Whole Blood by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.17	[redacted] 42-1328	[redacted] 42-1328 Validation of a Method for the Determination of Pravastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.18	[redacted] 42-1359 Amendment 1	[redacted] 42-1359 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.19	[redacted] 42-1369 Amendment 2	[redacted] 42-1369 Amendment 2 Validation of a Method for the Determination of Dolutegravir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.20	[redacted] 42-1410 Amendment 1	[redacted] 42-1410 Amendment 1 Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine (FTC) and Tenofovir (TFV) in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.21	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1115 Amendment 6 Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.22	[redacted] 60-1323 Amendment 5	[redacted] 60-1323 Amendment 5 Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.23	[redacted] 60-1343 Amendment 2	[redacted] 60-1343 Amendment 2 Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.24	[redacted] 60-1368 Amendment 2	[redacted] 60-1368 Amendment 2 Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.25	[redacted] 60-1393 Amendment 3	[redacted] 60-1393 Amendment 3 Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Human Plasma by HPLC-MS/MS	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.26	[redacted] 60-1437 A-C Amendment 1	[redacted] 60-1437 A-C Amendment 1　Long-term Storage Stability of Combination Drugs (GS-7977 + GS-566500 + GS-331007 + Ribavirin + GS-5816) in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.27	[redacted] 60-13101 Amendment 1	[redacted] 60-13101 Amendment 1　Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Human Urine by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.28	[redacted]12-102TRA1 Amendment 1	[redacted]12-102TRA1 Amendment 1　Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-5816 in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.29	[redacted]12-103TRA3 Amendment 3	[redacted]12-103TRA3 Amendment 3　Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-7977, GS-566500 and GS-331007 in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	参考

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.2.1.1	AD-281-2001	In Vitro Protein Binding Determination of GS-5816 by Equilibrium Dialysis	評価
5.3.2.1.2	AD-281-2029	In Vitro Human Plasma Protein Binding Determination of GS-5816 by Equilibrium Dialysis	評価

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.2.2.1	AD-281-2006	In Vitro Metabolic Stability of GS-5816 in Hepatic Subcellular Fractions from Human, Dog, Rat and Monkey and in Cryopreserved Human Hepatocytes	評価
5.3.2.2.2	AD-281-2007	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-5816	評価
5.3.2.2.3	AD-281-2008	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-5816	評価
5.3.2.2.4	AD-281-2009	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-5816 in Humans	評価
5.3.2.2.5	AD-281-2010	In Vitro Assessment of GS-5816 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.2.2.6	AD-281-2011	In Vitro Assessment of GS-5816 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
5.3.2.2.7	AD-281-2012	In Vitro Assessment of GS-5816 Inhibition of Human MRP2, BSEP, and NTCP	評価
5.3.2.2.8	AD-281-2016	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-5816	評価
5.3.2.2.9	AD-281-2025	Evaluation of Induction Potential of GS-5816 in Cultured Human Hepatocytes	評価
5.3.2.2.10	AD-281-2026	Studies to Determine if GS-5816 is an Inhibitor of OCT1, OCT2, MATE1, OAT1, and OAT3 or Substrate for OCT1	評価
5.3.2.2.11	AD-281-2040	In Vitro Inhibition Studies of GS-5816 with Human OATP1A2 and OATP2B1 Transporters	評価
5.3.2.2.12	AD-281-2041	Effect of P-glycoprotein and BCRP Expression on GS-5816 Accumulation In Vitro	評価
5.3.2.2.13	AD-334-2023	In Vitro Inhibition of Human Pgp by High Concentrations of Sofosbuvir	評価
5.3.2.2.14	AD-334-2024	In Vitro Inhibition Studies of Pgp, OCT1, OCT2, MATE1, OAT3, BSEP and MRP2 Transporters by High Concentrations of GS-331007 (Nucleoside Metabolite of Sofosbuvir)	評価
5.3.2.2.15	AD-334-2025	Metabolism of Irinotecan Following Co-Incubation with Either Sofosbuvir or GS-331007 in Primary Human Hepatocytes	評価
5.3.2.2.16	AD-334-2026	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7977	評価
5.3.2.2.17	AD-334-2002	Effect of HCV Inhibitors from Different Classes GS-5885, GS-9451, GS-9190, GS-5816 and GS-9669 on the Bidirectional Permeability of GS-7977 Through Monlayers of Caco-2 Cells	評価
5.3.2.2.18	AD-334-2010	Effect of either cytochrome P450 or HCV inhibitors on Triphosphate Formation in Primary Human Hepatocytes Following Incubation with GS-7977	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.1.1	GS-US-281-0101	A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-5816, the Effect of Food on GS-5816 Pharmacokinetics, and the Pharmacokinetic Interactions between GS-5816 and Sofosbuvir (GS-7977) and its Metabolites	参考
5.3.3.1.2	GS-US-281-1055	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of GS-5816	参考

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.2.1	GS-US-281-0102	Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Multiple-Dose Ranging Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.3.1	GS-US-281-0112	GS-US-281-0112 Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects with Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment	参考
5.3.3.3.2	GS-US-281-1056	GS-US-281-1056　A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment	参考
5.3.3.3.3	GS-US-367-1905	GS-US-367-1905　A Phase 1 Multiple Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.1	GS-US-281-0115	A Phase 1 Study to Evaluate Transporter and Cytochrome P (CYP) 450-Mediated Drug-Drug Interactions Between GS-5816 and Probe Drugs	参考
5.3.3.4.2	GS-US-281-0119	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of GS-5816 upon Co-administration with a Representative Proton Pump Inhibitor or an H2-Receptor Antagonist	参考
5.3.3.4.3	GS-US-281-1058	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of GS-5816 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol	参考
5.3.3.4.4	GS-US-342-1167	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and Antiretrovirals Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF; Atripla®), Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF; Complera®), Dolutegravir (DTG; Tivicay®), or Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafemamide Fumarate (EVG/COBI/FTC/TAF) in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.5	GS-US-342-1326	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between Sofosbuvir/GS-5816 (SOF/GS-5816) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and HIV Antiretroviral Regimens Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EVG/COBI/FTC/TDF), Ritonavir-boosted Darunavir (DRV plus RTV) plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF), Ritonavir-boosted Atazanavir (ATV plus RTV) plus FTC/TDF, Ritonavir-boosted Lopinavir (LPV/RTV) plus FTC/TDF, or Raltegravir (RAL) plus FTC/TDF	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.6	GS-US-342-1346	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination upon Administration with a Representative H2-Receptor Antagonist or Proton Pump Inhibitor	参考
5.3.3.4.7	GS-US-342-1709	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination (FDC) upon Administration with a Representative Proton Pump Inhibitor	参考
5.3.3.4.8	GS-US-342-4034	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination on the Pharmacokinetics of Atorvastatin	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.1	QP-2018-1022	Population Pharmacokinetic Analysis for Sofosbuvir, GS-331007, and Velpatasvir after administration of Sofosbuvir/ Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Japanese HCV Infected Adult Subjects who have Decompensated Cirrhosis or who have previously failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen	参考
5.3.3.5.2	－	Population Pharmacokinetic Analysis of GS-5816, SOF and GS-331007 (15-0001, 15-0002, 15-0003)	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.1.1	GS-US-281-1054	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of GS-5816 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	評価

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	－	SOF/GS-5816 PK/PD TFLs	参考
5.3.4.2.2	－	SOF/GS-5816 Japan PK/PD Listings	参考
5.3.4.2.3	－	SOF/GS-5816 Japan PK/PD Tables Figures	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	GS-US-342-3921	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 1 or 2 HCV Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen	評価
5.3.5.1.2	GS-US-342-4019	A Multicenter, Randomized, Phase 3, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.2.1	GS-US-342-1553	An Open Label Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination With Ribavirin For 24 Weeks In Chronic HCV Infected Subjects Who Participated In A Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	－	Integrated Summary of Effectiveness (ISE) TFLs	参考
5.3.5.3.1	－	ISE statistical-methods	参考
5.3.5.3.1	－	Integrated Summary of Safety (ISS) TFLs	参考
5.3.5.3.1	－	ISS statistical-methods	参考
5.3.5.3.1	－	Adhoc Listings (AEs of Interest) for GS-US-342-3921 & GS-US-342-4019	参考
5.3.5.3.1	－	Adhoc Tables (AEs of Interest) for GS-US-342-3921 & GS-US-342-4019	参考
5.3.5.3.1	－	ISS eDISH GS-US-342-3921 narratives	参考
5.3.5.3.1	－	ISS eDISH GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) narratives	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	－	ISS eDISH GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) narratives	参考
5.3.5.3.1	－	ISS eDISH GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) narratives	参考
5.3.5.3.2	PC-342-2003	Integrated Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Studies of Sofosbuvir/Velpatasvir	参考
5.3.5.3.3	－	Additional Analysis (supporting m2.5, Appendix 8.1), Ad Hoc Tables	参考

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	PC-256-2032	Susceptibility of Treatment-naïve HCV Genotype 1 Clinical Isolates to Ledipasvir and GS-5816	評価
5.3.5.4.2	PC-256-2033	Cross Resistance and Fitness of HCV NS3, NS5A, and NS5B Single, Double and Triple Class Mutants with Sofosbuvir and other anti-HCV Agents	参考
5.3.5.4.3	PC-256-2034	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with Common HIV Inhibitors	評価
5.3.5.4.4	PC-256-2035	In Vitro Combination Activity of Ledipasvir with other HCV Inhibitors	評価
5.3.5.4.5	PC-256-2036	In Vitro Antiviral Specificity of Ledipasvir	評価
5.3.5.4.6	PC-281-2007	Antiviral Activity and Selectivity of GS-5816 Against HCV Genotypes 1 to 6	評価
5.3.5.4.7	PC-281-2008	Antiviral Activity of GS-5816 Against a Panel of Genotype 2a, 2b, 3a and 4a Clinical Isolate NS5A Chimeric Replicons	評価
5.3.5.4.8	PC-281-2009	Antiviral Specificity of GS-5816 for HCV	評価
5.3.5.4.9	PC-281-2010	Activity of GS-5816 Against Recombinant HCV Enzymes and the HCV IRES	評価
5.3.5.4.10	PC-281-2011	Cross Resistance Profile of GS-5816 to Known Resistance Mutations of Other Classes of HCV Inhibitors	評価
5.3.5.4.11	PC-281-2012	In Vitro Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-5816 in Combination with Other Classes of HCV Inhibitors	評価
5.3.5.4.12	PC-281-2013	In Vitro Selection and Characterization of Resistance to GS-5816 in HCV Genotype 1a and 1b Replicon Cells	評価
5.3.5.4.13	PC-281-2015	Resistance Barrier Evaluation of GS-5816 in Genotype 1a, 1b, 2a, 2b, 3a and 4a Replicon Cells	評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.14	PC-281-2023	In Vitro Potency of GS-5816 against Genotype 1a NS5A Resistance Associated Variants	評価
5.3.5.4.15	PC-281-2024	Antiviral Activity of GS-5816 against Genotype 1 to 6 HCV	評価
5.3.5.4.16	PC-281-2026	Antiviral Activity of Velpatasvir Against HCV Genotypes 2a, 2b, 4d, 5a and 6a	評価
5.3.5.4.17	PC-281-2027	In Vitro Selection and Characterization of Resistance to Velpatasvir in HCV Genotype 2-6 Replicon Cells	評価
5.3.5.4.18	PC-281-2028	Susceptibility of Rare Subtypes of Genotypes 2-6 Clinical Isolates to Velpatasvir	評価
5.3.5.4.19	PC-281-2029	Susceptibility of Treatment-naïve HCV Genotypes 1 – 6 Clinical Isolates to Velpatasvir	評価
5.3.5.4.20	PC-281-2030	In Vitro Potency of Velpatasvir Against Genotype 1-6 NS5A Resistance-Associated Variants	評価
5.3.5.4.21	PC-334-2004	Combination Activity of GS-7977 and GS-5885, GS-5816, GS-9190, GS-9669, GS-9451, or Ribavirin In Vitro	参考
5.3.5.4.22	PC-334-2006	Activity of GS-7977 against NS5A and NS5B Mutant Replicons	参考
5.3.5.4.23	PC-334-2010	In Vitro Selection of Resistance to Sofosbuvir in Genotype 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a Replicons	参考
5.3.5.4.24	PC-334-2014	Combination Activity of Sofosbuvir and GS-5885 or GS-5816 In Vitro in Genotype 1-4 Replicons	評価
5.3.5.4.25	PC-338-2017	In Vitro Potency of Voxilaprevir and Other Protease Inhibitors Against Genotype 1 Through 6 NS3 Resistance-Associated Variants	評価
5.3.5.4.26	GS-US-337-0122 (ELECTRON-2)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection	参考
5.3.5.4.27	GS-US-342-0102	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV Infection	参考

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.28	GS-US-342-0109	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic HCV Infection	参考
5.3.5.4.29	GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis	参考
5.3.5.4.30	GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV	参考
5.3.5.4.31	GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 HCV Infection	参考
5.3.5.4.32	GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 3 HCV Infection	参考
5.3.5.4.33	GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	A Phase 3, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

提出資料なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.7.1	－	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	参考
5.3.7.2	－	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.3	－	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.4	－	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.5	－	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	参考

5.4 参考文献

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.1	Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, et al. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. J Med Virol 2016.	参考
5.4.2	Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1989;24 (3):269-76.	参考
5.4.3	Albilllos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. Disease markers 2011;31 (3):121-8.	参考
5.4.4	Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. J Hepatol 2016;65 (3):524-31.	参考
5.4.5	Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Gastroenterol 2006;101 (4):842-7.	参考
5.4.6	Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2002;16 (9):1623-32.	参考
5.4.7	Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology 2015a;149 (3):649-59.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.8	Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Jr., Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology 2015b;148 (1):108-17.	参考
5.4.9	Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:741-7.	参考
5.4.10	Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. Intervirology 2010;53 (1):39-43.	参考
5.4.11	Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med 2015.	参考
5.4.12	D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31 (5):468-75.	参考
5.4.13	D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44 (1):217-31.	参考
5.4.14	Dong L, Liese M, Krong J, Gilroy R, Osinusi A, Curry A, et al. Impact of Treating vs. Not Treating HCV in Patients With Decompensated Cirrhosis - Analysis of Clinical Trials Database and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) [Presentation]. Joint International Congress of ILTS, Elita & Licage (ILTS); 2017 24-27 May; Prague, Czech Republic.	参考
5.4.15	Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in Liver Transplant Wait-Listing in the Era of Direct-Acting Antiviral Therapy. Hepatology 2017;65 (3):804-12.	参考
5.4.16	Florian J, Chen J, Jadhav PR, Murray J, Birnkrant D. Consideration of New Endpoints for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies [Abstract LB-28]. Hepatology 2011:1444A.	参考
5.4.17	Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study [Presentation PS-024]. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 13-17 April; Barcelona, Spain.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.18	Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis [Author Manuscript]. Hepatology 2010;51 (4):1445-9.	参考
5.4.19	Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, et al. Efficacy of Daclatasvir/Asunaprevir According to Resistance-Associated Variants in Chronic Hepatitis C with Genotype 1. J Gastroenterol 2017;52 (1):94-103.	参考
5.4.20	Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology 1987;7 (4):660-4.	参考
5.4.21	Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;68:25-32.	参考
5.4.22	Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, et al. Complex Pattern of Resistance-Associated Substitutions of Hepatitis C Virus after Daclatasvir/Asunaprevir Treatment Failure. PLoS ONE 2016;11 (10):e0165339.	参考
5.4.23	Ito S, Kanto T, Yatsuhashi H, Tanaka J, Sato Y, et al. Investigation of actual condition of medical costs in liver cirrhosis and liver cancer patients due to hepatitis B or C infection. MHLW Research Report, 2016.	参考
5.4.24	The Japanese Liver Transplantation Society. Liver transplantation in Japan. Transplant Journal 2017;52 (2).	参考
5.4.25	The Japan Society of Hepatology (JSH). Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: Edition 6.1, Full version [Japanese]. March. 2018.	参考
5.4.26	Kadmon Pharmaceuticals LLC. Ribasphere ® (ribavirin, USP) Tablets for oral use. US Prescribing Information. Revised August 2014.	参考
5.4.27	Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33 (2):464-70.	参考
5.4.28	Kim WR, Mannalithara A, Lee H, Osinusi AO, Aguilar Schall RE, Brainard DM. Survival Benefit of Direct‐Acting Antiviral Therapy in Patients with Decompensated Cirrhosis [Poster LB-27]. The Liver Meeting® 2017 - The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2017 20-24 October; Washington, D. C.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.29	Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. J Gastroenterol 2017.	参考
5.4.30	Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014;59 (6):2083-91.	参考
5.4.31	Kwong A, Kim WR, Mannalithara A, Heo NY, Udompap P, Kim D. Decreasing Mortality and Disease Severity in Hepatitis C Patients Awaiting Liver Transplantation in the United States [Accepted Article]. Liver Transpl 2017.	参考
5.4.32	Lawitz E, Gane E, Stedman C, Lalezari J, Hassanein T, et al. PSI-7977 proton and electron: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in HCV GT1, GT2, & GT3 [Abstract 7]. Presented at: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2012 April 18 - 22; Barcelona, Spain. J Hepatol 2012;56:S4.	参考
5.4.33	Luo D, Zeuzem S, Jacobson IM, Sherman K, Adda N, Wright CI, et al. High Concordance Between SVR12 and SVR24 in Patients Receiving Telaprevir Plus Peginterferon and Ribavirin in Three Phase III Clinical Trials: Advance, Illuminate and Realize [Abstract 1132]. J Hepatol 2012;56:S446.	参考
5.4.34	Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2016;16:685-97.	参考
5.4.35	McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. Hepatology 2013;58 (3):902-11.	参考
5.4.36	Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. Am J Transplant 2005;5 (2):307-13.	参考
5.4.37	Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, Osawa M, Fujiyama S, Kawamura Y, et al. Outcome of All-Oral Direct-Acting Antiviral Regimens on the Rate of Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1-Related Chronic Liver Disease. Oncology 2017;93:92-8.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.38	Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. Hepatology 2017.	参考
5.4.39	Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. Br J Surg 1973;60 (8):646-9.	参考
5.4.40	Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7 (6):689-95.	参考
5.4.41	REBETOL®, MSD K.K. Kudan-kita Chiyoda-ku. REBETOL® (ribavirin) Capsules 200 mg. Japan Prescribing Information [Amendment]. Version 24 [Japanese]. Tokyo, Japan. Revised March 2017.	参考
5.4.42	Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133 (2):481-8.	参考
5.4.43	Romo EM, Munoz-Robles JA, Castillo-Rama M, Meneu JC, Moreno-Elola A, Perez-Saborido B, et al. Peripheral blood lymphocyte populations in end-stage liver diseases. J Clin Gastroenterol 2007;41 (7):713-21.	参考
5.4.44	Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Liver Int 2011;31 Suppl 2:61-80.	参考
5.4.45	Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. Clin Mol Hepatol 2014;20 (1):6-14.	参考
5.4.46	Tanaka J, Estes C, Razavi H. An Estimate of Hepatitis C virus (HCV) Disease Burden in Japan [Presentation]. The Japanese Society of Hematology (JSH); 2015 21 May; Kumamoto, Japan.	参考
5.4.47	Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, et al. Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. J Viral Hepat 2017;24 (6):472-6.	参考
5.4.48	Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54 (5):718-25.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.49	Yoshimi S, Imamura M, Murakami E, Hiraga N, Tsuge M, Kawakami Y, et al. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. J Med Virol 2015;87 (11):1913-20.	参考
5.4.50	Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15 (3):421-30 e6	参考
5.4.51	Roche Products Limited. Copegus 200mg and 400mg Film-coated Tablets. Summary of Product Characteristics. Welwyn Garden City, United Kingdom. Revised: 24 September 2012.	参考
5.4.52	Genentech Inc. COPEGUS® (ribavirin, USP) TABLETS. US Prescribing Information. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ. Revised: February. 2013.	参考
5.4.53	Ditah I, Ditah F, Devaki P, Ewelukwa O, Ditah C, Njei B, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. J Hepatol 2014;60 (4):691-8.	参考
5.4.54	Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. J Hepatol 1996;25 (5):591-8.	参考
5.4.55	EPCLUSA®, Gilead Sciences Inc. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November 2017.	参考
5.4.56	Epclusa, Gilead Sciences Ireland UC. Epclusa 400 mg/100 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised September 2017.	参考
5.4.57	Maviret®, AbbVie GK. Maviret® (glecaprevir hydrate/pibrentasvir) Combination Tablets. Japan Package Insert [Japanese]. Version 1. Tokyo, Japan. Revised: September 2017.	参考
5.4.58	COPEGUS®, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. COPEGUS® (ribavirin) Tablets 200 mg. Japan Package Insert [Japanese]. Version 19. Tokyo, Japan. Revised: March 2017.	参考
5.4.59	European Medicines Agency (EMEA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C 2011.	参考
5.4.60	Food & Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct - Acting Antiviral Agents for Treatment. Rockville, MD. September, 2010.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.61	Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014.	参考
5.4.62	Mahajan R, Xing J, Liu SJ, Ly KN, Moorman AC, Rupp L, et al. Mortality among persons in care with hepatitis C virus infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006-2010. Clin Infect Dis 2014;58 (8):1055-61.	参考
5.4.63	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment [Draft Guidance]. Revision 1. October 2013.	参考
5.4.64	Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies. Gastroenterology 2013;144 (7):1450-5.	参考
5.4.65	Fujimura Y, Ishimoto S, Shimoyama T, Narita N, Kuze Y, Yoshioka A, et al. Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan. J Viral Hepat 1996;3 (2):79-84.	参考
5.4.66	Harvoni, Gilead Sciences Ireland UC. Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised December 2017.	参考
5.4.67	HARVONI®, Gilead Sciences Inc. HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November 2017.	参考
5.4.68	Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. Hepatol Res 2003;25 (4):409-14.	参考
5.4.69	Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, Koida I, Suzuki Y, Tsubota A, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. J Gastroenterol 1996;31 (6):801-5.	参考
5.4.70	Ministry of Health Labour and Welfare. Guideline for co-infected patients with HIV-HCV. March 2005.	参考
5.4.71	Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. Am J Kidney Dis 1986;8 (1):7-17.	参考
5.4.72	Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and Subtype Profiling of PSI-7977 as a Nucleotide Inhibitor of Hepatitis C Virus. Antimicrob Agents Chemother 2012.	参考

資料番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
5.4.73	Gilead Sciences Limited. SOVALDI® 400 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Cambridge, United Kingdom. June 2015.	参考
5.4.74	Gilead Sciences Inc. SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised August 2015.	参考
5.4.75	Sun H, Frassetto L, Benet LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. Pharmacol Ther 2006;109 (1-2):1-11.	参考
5.4.76	Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, et al. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. Hepatol Res 2009;39 (7):657-63.	参考