ソホスブビル／ベルパタスビル

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 3
1　緒言 4
2　参考文献 6

略号一覧表

略号	英語	日本語
ASV	asnaprevir	アスナプレビル
CPT	Child-Pugh-Turcotte classification	ー
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
GLE	glecaprevir	グレカプレビル
HCC	hepatocellucer carcinoma	肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LDV	ledipasvir	レジパスビル
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
PIB	pibrentasvir	ピブレンタスビル
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
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　緒言

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（NS）5B ポリメラーゼを阻害する。一方、VEL は HCV の複製に必須の NS5A を標的とし、ウイルス複製を阻害する。

海外では、ジェノタイプ 1～6 の慢性 HCV 感染症患者を対象に実施された第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］及び GS-US-342-1137［ASTRAL-4］）において、本剤は良好な忍容性と高い持続的ウイルス陰性化（SVR）率を示した。当該第 3 相試験に基づき、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®」）[2,3]。その後、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に重複感染した慢性 HCV 感染被験者を対象とした海外第 3 相試験（GS-US-342-1202［ASTRAL-5］）の成績に基づき、HCV/HIV 重複感染患者の HCV 感染症治療の効能が追加承認されている。2018 年 9 月 30 日現在、本剤は 63 の国・地域で承認済みである。

現在、国内では、非代償期の肝硬変を伴う患者に対する抗 HCV 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治療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[4]や肝細胞癌（HCC）の発症率[1,7,8]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。今般、ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社では、非代償性肝硬変（CPT 分類 B 又は C）を有する日本人被験者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-342-4019）を実施し、本剤単独又は本剤とリバビリン（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、経口直接作用型抗ウイルス薬（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 週間のダクラタスビル（DCV）とアスナプレビル（ASV）による 2 剤併用レジメンで 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[6]。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 HCV に耐性変異（RAV）が認められない場合に限り、現在グレカプレビル（GLE）／ピブレンタスビル（PIB）配合錠が唯一利用可能である。なお、日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドライン[5]で、レジパスビル（LDV）／SOF 配合錠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、HCV 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。ギリアド社が実施した 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）では、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。

2　参考文献

1 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.

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

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

4 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.

5 The Japan Society of Hepatology (JSH). Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: Edition 6.1, Full version [Japanese]. March. 2018.

6 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.

7 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.

8 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.