ソホスブビル／ベルパタスビル

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 7
1 製品開発の根拠 10
1.1 科学的根拠 11
1.1.1 C 型肝炎ウイルス感染症 11
1.1.2 本邦における HCV 感染症に対する既存の治療選択肢 11
1.1.3 本邦における SOF/VEL 開発の根拠 13
1.1.3.1 非代償性肝硬変を有する患者 13
1.1.3.2 DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する患者 14
1.2 臨床開発プログラムの概要 15
1.2.1 臨床薬理開発プログラム 15
1.2.2 用量の選択 18
1.2.3 臨床的有効性及び安全性開発プログラム 18
1.3 規制当局のガイドライン及び助言 22
1.3.1 国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921） 22
1.3.2 海外第 3 相試験 23
2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1 製剤 25
2.2 溶出性 26
2.3 バイオアベイラビリティ 26
2.4 曝露量に対する食事の影響 26
3 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 薬理学／ウイルス学 27
3.1.1 作用機序及び in vitro での活性 27
3.1.1.1 VEL 27
3.1.1.2 SOF 27
3.1.1.3 SOF/VEL 27
3.2 臨床薬物動態 28
3.2.1 吸収 28
3.2.2 分布 29
3.2.3 代謝 29
3.2.4 排泄 29
3.2.5 内因性要因の影響 29
3.2.6 外因性要因の影響 30
3.2.7 臨床薬物動態／薬力学 31
4 有効性の概括評価 32
4.1 有効性評価のための試験対象集団 32
4.1.1 国内第 3 相試験（評価資料）の被験者集団 32

4.1.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者 32
4.1.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 33
4.1.2 海外第 3 相試験（参考資料）の被験者集団 33
4.2 臨床的有効性データを提供した試験の概要 34
4.3 主要有効性評価項目の設定根拠 37
4.4 国内第 3 相試験（評価資料）における有効性 38
4.4.1 非代償性肝硬変を有する被験者 38
4.4.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 40
4.4.3 SVR の一致率 41
4.5 海外第 3 相試験（参考資料）における有効性 41
4.6 耐性解析 44
4.6.1 In vitro 耐性プロファイル 44
4.6.2 国内第 3 相試験（評価資料）における耐性解析 45
4.6.2.1 非代償性肝硬変を有する被験者 45
4.6.2.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 45
4.6.3 海外第 3 相試験（参考資料）における耐性解析 45
4.7 有効性に関する考察及び結論 46
4.7.1 考察 46
4.7.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者 46
4.7.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 47
4.7.2 有効性の結論 48
5 安全性の概括評価 50
5.1 はじめに 50
5.2 国内第 3 相試験（評価資料）における安全性 51
5.2.1 曝露状況及び試験対象集団 51
5.2.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者 51
5.2.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 51
5.2.2 国内第 3 相試験（評価資料）における有害事象 52
5.2.2.1 非代償性肝硬変を有する被験者 52
5.2.2.1.1 有害事象の分析 52
5.2.2.1.2 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止 52
5.2.2.1.3 注目すべき有害事象 53
5.2.2.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 53
5.2.2.2.1 有害事象の分析 53
5.2.2.2.2 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止 54
5.2.2.2.3 注目すべき有害事象 54
5.2.3 国内第 3 相試験（評価資料）における臨床検査値異常 55
5.2.3.1 非代償性肝硬変を有する被験者 55
5.2.3.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 55
5.3 第 3 相海外参考試験における安全性 55

5.4 **特別な患者集団における安全性** 56
5.4.1 国内第 3 相試験（評価資料）における人口統計学的特性及びベースライン特性別の安全性 56
5.4.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者 57
5.4.1.1.1 人種 57
5.4.1.1.2 年齢 57
5.4.1.1.3 肝機能障害 57
5.4.1.1.4 推算糸球体濾過量 57
5.4.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 58
5.4.1.2.1 人種 58
5.4.1.2.2 年齢 58
5.4.1.2.3 肝機能障害 58
5.4.1.2.4 推算糸球体濾過量 58
5.4.2 腎機能障害被験者における安全性 58
5.4.3 HCV/HIV 重複感染被験者における安全性 59
5.4.4 過量投与 59
5.4.5 小児における安全性 60
5.4.6 妊婦及び授乳婦での安全性 60
5.5 市販後の使用経験 61
5.6 安全性に関する考察及び結論 61
5.6.1 非代償性肝硬変を有する被験者 61
5.6.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 62
6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
6.1 治療の背景 63
6.1.1 疾患又は症状、及び既存の治療選択肢 63
6.2 ベネフィット 63
6.2.1 SVR 63
6.2.2 SVR を達成した非代償性肝硬変患者に対する長期間にわたる臨床ベネフィット 64
6.2.2.1 生存期間 64
6.2.2.2 肝細胞癌 66
6.2.2.3 肝機能、肝移植、その他臨床イベントに対する影響 68
6.3 リスク 71
6.4 ベネフィットリスク評価 72
6.5 用法及び用量設定の根拠 73
7 参考文献 74
8 付録 78
8.1 追加解析 78

表目次

頁

表 1　SOF/VEL 配合錠：予定される用法・用量.....10
表 2　本邦におけるジェノタイプ 1、2、3、4、5 及び 6 の HCV 感染症に対する 既存の IFN フリーDAA 含有レジメン.....12
表 3　臨床薬理試験の概要に含まれる SOF 及び VEL の臨床試験の一覧.....16
表 4　臨床薬理試験の概要に含まれる SOF/VEL の臨床試験の一覧.....17
表 5　SOF/VEL の臨床開発プログラムに含まれる第 2 相及び第 3 相試験の試験デザイン.....19
表 6　GS-US-342-4019 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）.....21
表 7　GS-US-342-3921 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）.....22
表 8　SOF/VEL の臨床開発プログラムを裏付ける国内第 3 相試験に関する相談内容.....23
表 9　本申請を裏付ける第 2 相及び第 3 相臨床試験に組み入れられ、 SOF/VEL 又は SOF + VEL が投与された地域別の被験者数.....32
表 10　SOF/VEL 臨床開発プログラムにおける有効性を裏付ける第 3 相臨床試験.....36
表 11　GS-US-342-4019 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）.....38
表 12　GS-US-342-3921 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）.....40
表 13　GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2） 及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）.....42
表 14　GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験：ジェノタイプ別の SVR12 率 （最大の解析対象集団）.....43
表 15　GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験：ジェノタイプ別の SVR12 率 （最大の解析対象集団）.....44
表 16　本申請を裏付ける主要安全性データを提供する臨床試験.....50
表 17　曝露期間で調整した死亡率.....65
表 18　ギリアド社の臨床試験に登録された非代償性肝硬変の被験者における 曝露期間で調整した死亡率.....66
表 19　ギリアド社の臨床試験に登録された被験者における 曝露期間で調整した肝細胞癌の発現率.....67
表 20　GS-US-342-1137 試験：ベースラインから投与終了後 24 週時点までの CPT 分類の変化（最大の解析対象集団、SVR24 達成例）.....69
表 21　GS-US-337-1431 試験：被験者の内訳 （ベースラインで肝硬変を有する登録された全被験者）.....70
表 22　GS-US-337-1431 試験：治療開始前と各評価時点における CPT 分類及びその変化.....71
表 23　SOF/VEL 配合錠：予定される用法・用量.....73

図目次

頁

図 1　日本人患者における SVR 達成の有無別の肝細胞癌発現率 68

略号一覧表

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	asunaprevir	アスナプレビル
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BCV	beclabuvir	ベクラブビル
BMI	body mass index	体格指数
CFR	Code of Federal Regulations	連邦規則集
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CPT	Child-Pugh-Turcotte	－
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DAA	direct-acting antiviral	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
EAP	English Early Access Programme	－
EBR	elbasvir	エルバスビル
ECxx	concentration of a compound inhibiting virus replication by xx%	化合物がウイルス複製を XX%阻害する濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
FDA	(US) Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLE	glecaprevir	グレカプレビル
GLSM	geometric least-squares mean	幾何最小二乗平均
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GZR	grasoprevir	グラゾプレビル
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
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

略号	英語	日本語
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonization (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IND	Investigational New Drug (Application)	治験用新薬（許可申請）
INR	international normalized ratio	国際標準化比
JSH	Japan Society of Hepatology	日本肝臓学会
LDV	ledipasvir	レジパスビル
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤毒素排出タンパク
MELD	Model for End Stage Liver Disease	末期肝疾患モデル
NI	nucleoside inhibitor	核酸型阻害薬
NOEL	no observed effect level	無影響量
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV	ombitasvir	オムビタスビル
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
Peg-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
P-gp	p-glycoprotein	P 糖蛋白
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害薬
PIB	pibrentasvir	ピブレンタスビル
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PTV	paritaprevir	パリタプレビル
QT	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur	心電図での Q 波の始まりから T 波の終わりまでの間隔のことで、心室の脱分極から再分極までの時間を表す
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔

略号	英語	日本語
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTV	ritonavir	リトナビル
SD	standard deviation	標準偏差
SDD	spray-dried dispersion	噴霧乾燥分散品
SMV	simeprevir	シメプレビル
SOF	sofosbuvir (GS-7977)	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
SVRxx	sustained virologic response xx weeks after cessation of treatment	投与終了後 xx 週時点の持続的ウイルス陰性化
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UNOS	United Network of Organ Sharing	－
ULN	upper limit of the normal range	正常範囲上限
VEL	velpatasvir (GS-5816)	ベルパタスビル
VOX	voxilaprevir	－

1　製品開発の根拠

ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社は、今般、慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症の治療薬としてソホスブビル（SOF、GS-7977）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠（400/100 mg）の新薬製造販売承認申請を行い、その裏付けとなる本臨床概括評価資料を提出する。

SOF は、ヌクレオチド誘導体の HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬であり、米国及び欧州連合（EU）をはじめとする複数の国・地域において、成人の慢性 HCV 感染症に対する治療薬として他の抗ウイルス剤との併用により承認されている（販売名「Sovaldi®」）。本邦においては、販売名を「ソバルディ®錠 400 mg」として 2015 年 3 月 26 日に製造販売承認され、その後、2017 年 3 月 24 日に効能追加に係る一部変更承認申請について承認されている。また、SOF とレジパスビル（LDV）の固定用量配合錠は、販売名を「ハーボニー®配合錠」として、2015 年 7 月 3 日に製造販売承認された後、2018 年 2 月 16 日に効能追加に係る一部変更承認申請について承認されている。VEL は、新規の HCV NS5A 阻害剤であり、慢性 HCV 感染症の治療薬として SOF との併用により開発が進められてきた。SOF 及び VEL の 2 つの成分を一剤に含有する SOF/VEL 配合錠は、高い有効性と優れた忍容性を有するパンジェノタイプ型単一錠剤レジメンであり、米国及び EU をはじめとする複数の国・地域では、成人の慢性 HCV 感染症の治療薬として承認済みである（販売名「Epclusa®」）。2018 年 9 月 30 日現在、SOF/VEL は 63 の国・地域で承認されている。

SOF/VEL の本邦での申請効能・効果は、「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、推奨用法・用量は、SOF/VEL 400/100 mg 錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与とし、食事の有無にかかわらず投与可能である。申請レジメン及び投与期間は、成人の C 型非代償性肝硬変患者に対しては本剤単独による 12 週間投与、HCV 直接作用型抗ウイルス薬（DAA）による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対しては本剤とリバビリン（RBV）との併用による 24 週間投与とする（表 1）。

表 1　SOF/VEL 配合錠：予定される用法・用量

患者集団	推奨レジメン	投与期間
成人の C 型非代償性肝硬変患者	SOF/VEL 配合錠 [a] 1 錠を 1 日 1 回経口投与	12 週間
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、成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者	リバビリン [b] との併用において、SOF/VEL 配合錠 [a] 1 錠を 1 日 1 回経口投与	24 週間

a　本剤はソホスブビルとして 400 mg、ベルパタスビルとして 100 mg を含有する配合錠である。
b　リバビリンの添付文書を参照すること。

C 型非代償性肝硬変患者における SOF/VEL の使用に関する推奨内容は、国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）及び海外第 3 相試験 GS-US-342-1137（ASTRAL-4）（参考資料）のデータに基づいて設定した。また、DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する患者における SOF/VEL + RBV の使用に関する推奨内容は、国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）及び海外第 2 相試験 GS-US-342-1553（参考資料）のデータに基づいて設定した。なお、SOF/VEL の

臨床開発プログラムでは、慢性 HCV 感染症治療における本剤の使用は、上記臨床試験に加え、海外第 3 相試験 4 試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］及び GS-US-342-1202［ASTRAL-5］）の臨床データが主要な根拠とされており、これら試験成績を参考資料として添付する。

本臨床概括評価資料では、VEL 単剤、SOF + VEL の併用、及び SOF/VEL 配合錠により新たに実施された試験成績の概要を提供するとともに、提出済みの SOF の臨床試験成績についても適宜引用して説明した。本資料では、SOF/VEL 開発の臨床的根拠を示し、慢性 HCV 感染症治療における SOF/VEL 療法のベネフィットリスク評価に関連する情報を概括する。また、本剤の添付文書の内容を裏付ける生物薬剤学、臨床薬理、有効性及び安全性に関するデータについても本資料内で要約する。

1.1 科学的根拠

1.1.1 C 型肝炎ウイルス感染症

本邦では、約 130～240 万人が HCV への持続感染下にあると推定され[40]、そのほとんどが HCV ジェノタイプ 1 及び 2 の感染症であり、それぞれ約 70%及び 30%を占める[6]。また、ジェノタイプ 1 及び 2 以外の HCV ジェノタイプも一部確認されており、ジェノタイプ 3 の HCV が主に輸入血液製剤を介して[15,19,21,36,46]、ジェノタイプ 4、5 及び 6 の HCV がおそらく海外での感染等を介して本邦でも確認されている。

これら本邦における HCV 感染患者のうち、約 50,000 人が非代償性肝硬変を合併すると推定される。この HCV 感染症に関連した非代償性肝硬変の推定患者数は、本邦における HCV 感染者数（約 130～240 万人）[40]及び HCV 感染症の疾患経過から推定された非代償性肝硬変を有する患者数の割合（4.4%）[41]に基づいている。当該患者集団に関する公表文献は限られているが、最近実施された医療費等の実態調査[25]では、2015 年の本邦における C 型非代償性肝硬変患者数は約 35,000 人と示され、上記推定患者数とほぼ一致する。

また、本邦で承認済みの DAA ベースの治療法について、それぞれのレジメンによる国内臨床成績の投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）率を基に推定すると、本邦では最大で約 5000 人の DAA 治療不成功例が存在したと推定されている[20,24,28,34,44]。

本邦においては、他国に比べて約 20 年早く HCV のまん延がみられたことから、特有のアンメット・メディカルニーズを有する独特な患者集団が形成されており、患者は概して高齢で合併症を有しており、HCV に対する前治療歴のある患者が多く、肝疾患の進行がみられる。これらの患者特性により特有の治療上の困難が生じており、これら患者集団で使用可能な安全かつ有効な新規治療レジメンの開発が必要とされている。

1.1.2 本邦における HCV 感染症に対する既存の治療選択肢

HCV 感染症の治療は、ウイルス複製に必須のウイルス蛋白及び細胞過程を標的とする DAA の開発により、ここ数年で大きく変貌した。これら DAA ベースの治療レジメンは概して忍容性に優れ、様々な患者集団に対して高い SVR12 率を示す[3,7,33]。本邦では、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療薬として、ウイルス複製を阻害する DAA が既に複数承認されている（表 2）。これらはいずれもインターフェロン（IFN）を必要とせず、ウイルス排除をもたらす高い有効性を

示し、SVR 率は 95%以上に達している。しかしながら、本邦におけるこれら HCV 感染症治療の急速な進展にもかかわらず、非代償性肝硬変及び DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団においては、既存の治療法によって充足することのできない重大なメディカルニーズが依然として存在している。

表 2　本邦におけるジェノタイプ 1、2、3、4、5 及び 6 の HCV 感染症に対する既存の IFN フリーDAA 含有レジメン

レジメン	承認月	治療期間	SVR
HCV ジェノタイプ 1			
DCV + ASV	2014 年 7 月 2015 年 3 月	24 週間	SVR24: 81%～91%
LDV/SOF	2015 年 7 月	12 週間	SVR12: 100%
OBV/PTV/ RTV	2015 年 9 月	12 週間	SVR12: 94%～95%
EBR + GZR	2016 年 9 月	12 週間	SVR12: 96%～97%
DCV/ASV/BCV	2016 年 12 月	12 週間	SVR12: 75%～100%
GLE/PIB	2017 年 9 月	8 又は 12 週間	SVR12: 75%～100%
HCV ジェノタイプ 2			
SOF + RBV	2015 年 3 月	12 週間	SVR12: 95%～98%
OBV/PTV/ RTV + RBV	2016 年 9 月	16 週間	SVR12: 76%～92%
GLE/PIB	2017 年 9 月	8 又は 12 週間	SVR12: 98%～100%
LDV/SOF	2018 年 2 月	12 週間	SVR12: 96%
ジェノタイプ 1 及び 2 以外の HCV ジェノタイプ			
SOF + RBV	2017 年 3 月	24 週間	SVR12: 79%～100%
GLE/PIB	2017 年 9 月	12 週間	SVR12: 80%～100%

ASV = アスナプレビル; BCV = ベクラブビル; DCV = ダクラタスビル; EBR = エルバスビル; GLE = グレカプレビル; GZR = グラゾプレビル; LDV = レジパスビル; OBV = オムビタスビル; PIB = ピブレンタスビル; PTV = パリタプレビル; RBV = リバビリン; RTV = リトナビル; SOF = ソホスブビル; SVRxx = 投与終了後 xx 週時での持続的ウイルス陰性化

日本肝臓学会（JSH）の C 型肝炎治療ガイドラインでは、それぞれの患者に最適な治療レジメンを選択するために、HCV ジェノタイプ、HCV 耐性変異（RAV）の有無、肝硬変の重症度及び前治療歴等、患者のベースラインの疾患特性に基づいて治療法を決定することが推奨されている[42]。DAA 含有レジメンによる前治療歴のないジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対しては、LDV/SOF、エルバスビル（EBR）+グラゾプレビル（GZR）及びグレカプレビル（GLE）／ピブレンタスビル（PIB）が第一選択とされている。ダクラタスビル（DCV）／アスナプレビル（ASV）／ベクラブビル（BCV）は、肝機能障害や肝不全の発現リスクが報告されていることから、第二選択とされている。DCV+ASV 又はオムビタスビル（OBV）／パリタプレビル（PTV）／リトナビル（RTV）による治療は、ベースラインの耐性変異に関して制限があることから推奨されていない。DAA 含有レジメンによる前治療歴のないジェノタイプ 2 の C 型

慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対しては、SOF + RBV、GLE/PIB 又は LDV/SOF が推奨されている。ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対しては SOF + RBV 及び GLE/PIB が承認済みであるが、GLE/PIB が推奨されている。ジェノタイプ 4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変については、治療によるベネフィット／リスクを考慮したうえで、SOF+RBV 又は GLE/PIB が選択される。

重要な点として、本邦においては非代償性肝硬変を伴う慢性 HCV 感染患者に対する使用が承認された DAA ベースの治療法は依然存在しない。

本邦で承認済みの多くのレジメンは、NS3/4 プロテアーゼ阻害薬（PI）1 剤を含む IFN ベースの前治療に不成功であった患者の再治療にも使用されているが、これら患者集団に対し、JSH のガイドラインでは LDV/SOF、GLE/PIB 及び SOF+RBV が治療選択肢として推奨されている。一方、経口 DAA のみで構成されたレジメンで治療不成功となった患者に対する使用が認められているのは GLE/PIB のみであり、これら患者集団への使用は難易度が高い総合的な判断を要するため、肝臓専門医による十分な検討が必要とされている。DAA 治療不成功例に対する GLE/PIB の推奨内容は、日本人被験者を対象として GLE/PIB の 12 週間投与が検討された国内第 3 相試験 CERTAIN-1 のサブグループでの治療成績[29]に基づいている。DAA 既治療の被験者 33 例における前治療の内訳は、30 例が DCV + ASV、2 例がシメプレビル（SMV）+ Peg-IFN + RBV、1 例が SOF + RBV であり、これら被験者における SVR12 率は 94%（31/33 例）であった。ウイルス学的治療不成功に至った 2 例はいずれもジェノタイプ 1b の HCV 感染症で、NS5A 領域の P32 欠損がベースラインで検出されていた。そのうち 1 例ではベースラインで NS3 RAV の D168V が検出された他、治療不成功時に A156D/V の出現が認められた。したがって JSH ガイドラインは、DCV + ASV で治療不成功となった患者のうち投与前に NS3/4 又は NS5A RAV が検出されなかった場合に GLE/PIB を推奨している。また、LDV/SOF で治療不成功となった患者には、IFN への適格性に応じて、投与可能な場合は IFN ベースレジメンによる再治療が可能であるが、IFN 不適格／不耐容の患者に対する治療推奨は現時点で存在しない。

1.1.3 本邦における SOF/VEL 開発の根拠

1.1.3.1 非代償性肝硬変を有する患者

現在、本邦において、非代償期の肝硬変を伴う患者に対する既存の抗ウイルス治療レジメンは存在しない。薬物療法以外では肝移植が治療選択肢となり得るものの、国内での移植例数は限られており、2016 年の移植実績は 438 例のみである[43]。非代償期の肝疾患を有する患者での SVR の達成が死亡率や肝細胞癌発症率の有意な減少、肝疾患の進行抑制に寄与することが報告されており、6.2.2 項で詳細を示した。既存の抗ウイルス治療は存在せず、肝移植例数も限られていることから、非代償性肝硬変を伴う慢性 HCV 感染症の日本人患者における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。

SOF/VEL 配合錠は、米国、EU 及びその他の地域では Epclusa の販売名で承認されており、海外第 3 相試験 GS-US-342-1137（ASTRAL-4）の成績に基づき、非代償性肝硬変を伴う HCV 感染症の治療においては、RBV との併用による 12 週間投与が推奨されている[7]。

SOF/VEL の開発により、今後も増大が見込まれる、非代償性肝硬変を有し既存の治療選択肢を

持たないHCV感染患者に対して、IFNフリー、パンジェノタイプのDAAベースレジメンを提供することができ、本邦における HCV 感染症に伴う疾患負担及び死亡率の軽減に大きく寄与する可能性がある。

1.1.3.2 DAA含有レジメンに対する前治療歴を有する患者

本邦において最初に承認されたIFNフリーの経口DAA含有レジメンはDCV＋ASVの2剤併用レジメンであり、ジェノタイプ1のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の治療薬として2014年7月に承認された。DCV＋ASV の国内第 3 相試験では、全体でのウイルス学的治療不成功率は15.3%であったが、ベースライン時に NS5A RAV L31M/V 又は Y93H が検出された被験者では59.4%まで増加した[28]。実臨床下で実施された他の試験では、DCV＋ASV治療が不成功であった患者の 90%超において、ウイルス学的治療不成功となった時点で新たな RAV が検出され、その多くが多重変異等、複雑な薬剤耐性プロファイルを獲得していた[20,45]。

現在、本邦において、経口 DAA のみで構成されたレジメンで治療不成功となった患者に対する治療選択肢は極めて限られており、DCV＋ASVで治療不成功となった患者のうち、ベースラインでRAVが認められない場合にはGLE/PIBが唯一推奨されているものの、DAA既治療の患者におけるGLE/PIBのデータ、特にジェノタイプ2のHCV感染症の患者やNS5B阻害薬による前治療歴を有する患者でのデータは限られている[29,38]。また、LDV/SOF又はSOF ＋ RBVで治療不成功となった患者に対して、JSH ガイドラインで推奨される経口 DAA レジメンは現時点で存在しない。以上より、DAAによる前治療不成功例に対し、ジェノタイプやDAAに対する過去の曝露状況､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。

これまでに、SOF＋VELによる前治療が不成功であった被験者（大部分がVEL 25 mgを投与され、投与期間は 12 週間未満）を対象として第 2 相臨床試験が実施され、SOF/VEL＋RBV の 24週間投与による再治療が評価されており、これら被験者全体での SVR12 率は 91%であった。そのうち、ジェノタイプ1のHCV感染被験者のSVR12率は97%（36/37例*）、ジェノタイプ2では93%（13/14 例）であった[16]。

HCV感染症に対するDAAベースの新たな治療法を使用する患者が増えるにつれ、それらの治療で効果が得られなかった患者に対する有効な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今後さらに増大していくものと予想される。DAA レジメンの有効性が向上するにつれ、治療が不成功となった患者では､初回レジメンによるSVR達成の妨げとなった内因性の宿主因子によりウイルス排除がますます困難となる可能性がある。安全かつ高い有効性を併せ持った救済治療の開発により､DAA含有レジメンによる前治療が不成功となり､現在も増加中の本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が可能となる。高頻度にみられるRAVに対して活性を有する、極めて強力な DAA を組み合わせた併用レジメンは、これら患者に対しても有用な治療法となり得る。以上より、SOF/VEL＋RBV の開発は、DAA 含有レジメンによって治療不成功となった HCV 感染患者集団がさらに増加しつつある今日の状況下に、救済治療の選択肢を提供するもので、本邦における HCV 感染症による疾患負担の軽減に大きく貢献できる可能性がある。

* 新薬承認情報提供時に修正

1.2 臨床開発プログラムの概要

SOF は、本邦では販売名を「ソバルディ®錠 400 mg」、RBV との併用により、効能・効果をジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善として、2015 年 3 月 26 日に製造販売承認された。その後、ジェノタイプ 3～6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する効能追加の一部変更承認申請についても、同じく RBV との併用により、2017 年 3 月 24 日に承認されている。また、SOF は LDV と配合され、販売名を「ハーボニー®配合錠」、効能・効果をジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善として、2015 年 7 月 3 日に製造販売承認された後、ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する効能追加の一部変更承認申請について、2018 年 2 月 16 日に承認されている。

SOF 単剤の臨床試験成績は、上記、ソバルディ錠及びハーボニー配合錠の初回及び一部変更承認申請時に提出済みであり、それら試験成績の概要を製造販売承認申請及び一部変更承認申請時の申請資料（臨床概括評価等）中に要約した。今般提出する本臨床概括評価資料では、VEL 単剤、SOF + VEL の併用、及び SOF/VEL 配合錠により新たに実施された試験成績の概要を提供するとともに、提出済みの SOF の臨床試験成績についても適宜引用して説明した。

1.2.1 臨床薬理開発プログラム

臨床試験 45 試験からなる包括的プログラムにより、SOF/VEL 並びにその成分 VEL 及び SOF の薬物動態学的（PK）特性が明らかとされた。これらの試験は、SOF/VEL、又は個々の単剤による単独若しくは併用により実施され、開発段階及び試験目的に応じて適宜他の薬剤との併用により評価された。SOF 及び VEL の臨床試験の一覧を表 3 に、SOF/VEL の臨床試験の一覧を表 4 に示す。

表 3　臨床薬理試験の概要に含まれる SOF 及び VEL の臨床試験の一覧

Type of Clinical Study	SOF Clinical Studies[a] (SOF Alone or in Combination with Peg-IFN and/or RBV and/or Other Compounds)	VEL Clinical Studies (VEL Alone or in Combination with SOF or Other Compounds)
Comparative Bioavailability/Bioequivalence Studies in Healthy Subjects	P7977-0111 P7977-1318 GS-US-334-0131 (Cohort 5)	None
PK and Initial Tolerability Studies in Healthy Subjects		
Mass Balance Study	P7977-0312	GS-US-281-1055 (CTD 2.7.2, Section 2.2.2.3)
Single-Dose Study	P7851-1101 GS-US-334-0111	None
Single-Dose and Multiple-Dose Study	None	GS-US-281-0101 (CTD 2.7.2, Section 2.2.2.1)
PK and Initial Tolerability Studies in HCV-Infected Subjects		
Multiple-Dose Study in Subjects with Chronic HCV Infection	P7851-1102	GS-US-281-0102 (CTD 2.7.2, Section 2.3.1.1)
Intrinsic Factor PK Studies		
Renal Impairment Studies	P7977-0915	GS-US-281-1056 (CTD 2.7.2, Section 2.4.1.1)
Hepatic Impairment Studies	P2938-0515	GS-US-281-0112 (CTD 2.7.2, Section 2.4.1.2)
Extrinsic Factor PK Studies		
Drug-Interaction Studies	P7977-0814 P7977-1819 P7977-1910 GS-US-334-0101 GS-US-334-0131 (Cohorts 1−4) GS-US-334-0146 GS-US-334-0148 GS-US-334-1344	GS-US-281-0115 (CTD 2.7.2, Section 2.5.2.1) GS-US-281-0119 (CTD 2.7.2, Section 2.5.2.2) GS-US-281-1058 (CTD 2.7.2, Section 2.5.2.3)
PK/PD and PD Studies in Healthy Subjects (QT/QTc Interval Study)	P7977-0613	GS-US-281-1054 (CTD 2.7.2, Section 2.2.2.2)
PK/PD and PD Studies in HCV-Infected Subjects	P2938-0212 (NUCLEAR) P7977-0221	None

PD = pharmacodynamic(s)

a Clinical studies with SOF were previously submitted in the JNDAs and PAAs for Sovaldi and Harvoni.

表 4　臨床薬理試験の概要に含まれる SOF/VEL の臨床試験の一覧

Type of Clinical Study	SOF/VEL Clinical Studies (SOF/VEL, SOF/VEL/VOX, or SOF+VEL Alone or in Combination with RBV)
Comparative Bioavailability/Bioequivalence Studies in Healthy Subjects	GS-US-342-0104 (CTD 2.7.1, Section 2.2.1)
Intrinsic Factor PK Studies	
Japanese Ethnic Sensitivity Study	GS-US-367-1905 (CTD 2.7.2, Section 2.2.1.1)
Extrinsic Factor PK Studies	
Drug-Interaction Studies	GS-US-342-1167 (CTD 2.7.2, Section 2.5.1.1) GS-US-342-1326 (CTD 2.7.2, Section 2.5.1.2) GS-US-342-1346 (CTD 2.7.2, Section 2.5.1.3) GS-US-342-1709 (CTD 2.7.2, Section 2.5.1.4) GS-US-342-4034 (CTD 2.7.2, Section 2.5.1.5)
Phase 3 Controlled Clinical Studies in Japanese Subjects Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-3921 (CTD 2.7.3, Section 2.1.1.2) GS-US-342-4019 (CTD 2.7.3, Section 2.1.1.1)
Other Phase 2 and 3 Overseas Clinical Studies	GS-US-337-0122 (ELECTRON-2, Cohort 4) (CTD 2.7.3,Section 2.2.1.1) GS-US-342-0102 (CTD 2.7.3, Section 2.2.1.2) GS-US-342-0109 (CTD 2.7.3, Section 2.2.1.3) GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) (CTD 2.7.3, Section 2.1.2.1) GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) (CTD 2.7.3, Section 2.1.2.2) GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) (CTD 2.7.3, Section 2.1.2.3) GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) (CTD 2.7.3, Section 2.1.2.4) GS-US-342-1202 (ASTRAL-5) (CTD 2.7.3, Section 2.1.2.5)

VOX = voxilaprevir (an NS3/4A PI approved in an FDC with SOF/VEL for treatment of HCV infection in the US, Europe, and other regions)

1.2.2 用量の選択

SOF 400 mg の用量を選択した根拠は、ソバルディ®錠の承認申請資料に含めて提出済みである。

第 Ib 相試験 GS-US-281-0102 では、ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の HCV 感染被験者を対象として、VEL 5～150 mg を 3 日間投与したときの抗ウイルス効果及び安全性を評価した。いずれの HCV ジェノタイプでも、HCV RNA 量の最大減少量の中央値は、検討した VEL の全用量で 3 $\log_{10}$ IU/mL を上回った。第 2 相試験（GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 及び GS-US-337-0122［ELECTRON-2、コホート 4］）では、ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者を対象として、SOF 及び VEL を併用投与したときの有効性及び安全性を評価し、2 つの投与期間（8 及び 12 週間）、VEL の 2 つの用量レベル（25 及び 100 mg）、並びに有効性及び安全性に対する RBV の寄与を評価した。これら第 2 相試験の結果、前治療不成功例及び代償性肝硬変を有する被験者を含むジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者において、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg の 12 週間投与レジメンにより、良好な忍容性と最大の SVR12 率が認められたことより、本レジメンが選択された。SOF/VEL（400/100 mg）配合錠が第 3 相開発プログラムのために開発され、相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験（GS-US-342-0104）の結果から SOF/VEL（400/100 mg）配合錠による SOF、SOF の代謝物及び VEL の曝露量は、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を単剤で投与したときの曝露量と同程度であることが示された。

日本人を対象とした第 1 相試験 GS-US-367-1905（評価資料）では、日本人及び白人被験者での PK が比較検討され、両集団間で反復経口投与（SOF 400 mg 及び VEL 100 mg と voxilaprevir［VOX］との併用）後の SOF、SOF 代謝物又は VEL の曝露量に臨床的に顕著な差がないことが示された。なお、VOX は NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であり、米国及び EU をはじめとする諸外国では SOF/VEL との配合錠（SOF/VEL/VOX；VOSEVI®）として HCV 感染症治療薬として承認されている。

用量選択に関する詳細については、CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要、4.1 項に記載した。

1.2.3 臨床的有効性及び安全性開発プログラム

SOF/VEL の臨床開発プログラムに含まれる第 2 相及び第 3 相臨床的有効性及び安全性試験の試験デザインの概要を表 5 に示す。

本邦において実施された SOF/VEL の第 3 相臨床開発プログラムには、国内第 3 相試験 2 試験（評価資料）、すなわち、C 型非代償性肝硬変の日本人被験者に RBV 併用下又は非併用下で SOF/VEL を 12 週間投与した GS-US-342-4019 試験、及び DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の日本人被験者に SOF/VEL + RBV を 12 又は 24 週間投与した GS-US-342-3921 試験が含まれる

海外において実施された SOF/VEL の第 3 相臨床開発プログラムには、以下の海外第 3 相試験 5 試験（参考資料）が含まれる：GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）、GS-US-342-1140（ASTRAL-3）、GS-US-342-1137（ASTRAL-4）及び GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験。これらの第 3 相試験は、それぞれ以下の HCV 感染被験者を対象として実施された。GS-US-342-1138 試験では、ジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL の 12 週間投与を評価した。GS-US-342-1139 試験では、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL と SOF + RBV 12 週間投与を比較した。GS-US-342-1140 試験で

は、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL 12 週間投与と SOF + RBV 24 週間投与を比較した。GS-US-342-1137 試験では、CPT 分類 B の肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL 12 週間投与、SOF/VEL + RBV 12 週間投与、及び SOF/VEL 24 週間投与を評価した。GS-US-342-1202 試験では、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て、SOF/VEL 12 週間投与を評価した。なお、海外臨床試験では、第 2 相臨床試験 GS-US-342-1553 で DAA 既治療の被験者集団を対象としたことを除いて、「既治療」被験者とは、NS3/4A PI 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、NS5B 阻害薬又は NS5A 阻害薬による前治療歴を有する被験者は含まれていない。

SOF/VEL ± RBV の有効性及び安全性は、ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者を対象とした、第 2 相海外臨床試験 3 試験（GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 及び GS-US-337-0122［ELECTRON-2、コホート 4］；参考資料）において評価した。これら第 2 相試験の結果、第 3 相試験で評価すべき最も有効かつ適切な VEL の用量及び投与期間として、VEL 100 mg 及び 12 週間が選択された。また、第 2 相海外臨床試験 GS-US-342-1553（参考資料）では、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1、2 又は 3 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL + RBV の 24 週間投与を評価した。

表 5　SOF/VEL の臨床開発プログラムに含まれる第 2 相及び第 3 相試験の試験デザイン

Study Number	Phase	Treatment Regimen	Subject Population		
			HCV Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Japanese Evaluation					
GS-US-342-4019	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) for 12 weeks	1 or non-1	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	CPT class B and CPT class C cirrhotic
GS-US-342-3921	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) for 12 weeks • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) for 24 weeks	1 or 2	DAA-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic
Overseas Reference					
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks • Placebo-to-match SOF/VEL QD for 12 weeks	1, 2, 4, 5, or 6	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic
GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks • SOF 400 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 12 weeks	2	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic
GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks • SOF 400 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 24 weeks	3	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic

Study Number	Phase	Treatment Regimen	Subject Population		
			HCV Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 12 weeks • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 24 weeks	1, 2, 3, 4, 5, or 6	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	CPT class B cirrhotic
GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	3	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD for 12 weeks	1, 2, 3, 4, 5, or 6	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic
GS-US-337-0122 (ELECTRON-2; Cohort 4)	2	• SOF 400 mg + VEL 25 mg QD for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 8 weeks	3	Treatment-naive subjects	Noncirrhotic
GS-US-342-0102	2	• SOF 400 mg + VEL 25 mg QD for 12 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD for 12 weeks • SOF 400 mg + VEL 25 mg QD for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD for 8 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 8 weeks	1, 2, 3, 4, 5, or 6	Treatment-naive subjects	Noncirrhotic
GS-US-342-0109	2	• SOF 400 mg + VEL 25 mg QD for 12 weeks • SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 12 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD for 12 weeks • SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 12 weeks	1 or 3	Treatment-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic
GS-US-342-1553	2	• SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD +RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) for 24 weeks	1, 2, or 3	DAA-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic

BID = twice daily; QD = once daily

第 3 相試験はいずれも投与終了後 12 週時点まで追跡評価され、主要評価項目（SVR12、4.3 項）を達成した。未治療及び治療歴のあるジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者を組み入れた第 3 相海外臨床試験 5 試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］、GS-US-342-1137［ASTRAL-4］及び GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）の有効性及び安全性データは、本剤の海外での承認申請において、効能・効果を裏付ける根拠データとされた。

本臨床概括評価資料では、非代償性肝硬変を有する患者及び DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する患者に対する、本邦における SOF/VEL の申請効能・効果を裏付ける、国内第 3 相試験 2 試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921；評価資料）の有効性及び安全性データに主に焦点を当てる。

GS-US-342-4019 試験では、非代償性肝硬変を有する日本人慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL ± RBV の 12 週間投与を評価した。被験者に SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与した国内第 3 相試験 GS-US-342-4019 におけるウイルス学的治療転帰を表 6 に要約する。本試験の結果から、非代償性肝硬変を有する患者における SOF/VEL 12 週間投与の申請用法・用量が裏付けられた。

表 6　GS-US-342-4019 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			**SOF/VEL+RBV 12 Weeks**		
	Genotype 1 (N=41)	**Nongenotype 1 (N=10)**	**Total (N=51)**	**Genotype 1 (N=39)**	**Nongenotype 1 (N=12)**	**Total (N=51)**
SVR12	39/41 (95.1%)	8/10 (80.0%)	47/51 (92.2%)	35/39 (89.7%)	12/12 (100.0%)	47/51 (92.2%)
Overall Virologic Failure	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)	4/51 (7.8%)	2/39 (5.1%)	0/12	2/51 (3.9%)
Relapse	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)	4/51 (7.8%)	2/39 (5.1%)	0/12	2/51 (3.9%)
Completed Study Treatment	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)	4/51 (7.8%)	2/37 (5.4%)	0/12	2/49 (4.1%)
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2
On-Treatment Virologic Failure	0/41	0/10	0/51	0/39	0/12	0/51
Other	0/41	0/10	0/51	2/39 (5.1%)	0/12	2/51 (3.9%)

LLOQ = lower limit of quantitation
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Relapse = confirmed HCV RNA ≥ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit.
On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA ≥ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed > 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Nonresponse (HCV RNA persistently ≥ LLOQ through 8 weeks of treatment).
Other = subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Source: GS-US-342-4019 Interim, Table 15.9.2.1.1

GS-US-342-3921 試験では、代償性肝硬変の有無を問わず、DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する日本人慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与を評価した。被験者に SOF/VEL + RBV をそれぞれ 12 又は 24 週間投与した国内第 3 相試験 GS-US-342-3921 におけるウイルス学的治療転帰を表 7 に要約する。本試験の結果から、DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する患者における SOF/VEL + RBV 24 週間投与の申請用法・用量が裏付けられた。

表 7　GS-US-342-3921 試験：ウイルス学的転帰（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%)
Overall Virologic Failure	6/47 (12.8%)	3/10 (30.0%)	9/57 (15.8%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Relapse	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Completed Study Treatment	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/46 (2.2%)	1/12 (8.3%)	2/58 (3.4%)
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2
On-Treatment Virologic Failure	0/47	0/10	0/57	0/48	0/12	0/60
Other	1/47 (2.1%)	0/10	1/57 (1.8%)	0/48	0/12	0/60

LLOQ = lower limit of quantitation
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Relapse = confirmed HCV RNA ≥ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on-treatment visit.
On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA ≥ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed > 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Nonresponse (HCV RNA persistently ≥ LLOQ through 8 weeks of treatment).
Other = subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Source: GS-US-342-3921, Table 15.9.2.1.1

1.3　規制当局のガイドライン及び助言

SOF/VEL の臨床開発プログラムにおいて実施された試験は、全て医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインの要件を満たして実施され、得られたデータは地域間で相互に利用可能と考えられる。また、治験責任医師に対し、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の基本原則及び各国／地域の規制要件を遵守することを求めており、これら基準は省令 GCP（厚生省令第 28 号、1997 年 3 月 27 日）の要件とも一致する。

1.3.1　国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921）

国内第 3 相試験の開始に先立ち、試験デザインに関する医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言を得るため、非代償性肝硬変を有する被験者を対象とする試験については医薬品第 2 相試験終了後相談（受付番号：[redacted]、GS-US-342-4019 試験）において、及び DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であった被験者を対象とする試験については医薬品第 2 相試験終了後相談（受付番号：[redacted]、GS-US-342-3921 試験）において、機構との協議を行った。

これら機構との対面助言で得られた機構からの助言（表 8）に基づき、国内第 3 相試験 2 試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921）が開始された。本対面助言の議事録は CTD 1.13 に示す。

表 8　SOF/VEL の臨床開発プログラムを裏付ける国内第 3 相試験に関する相談内容

相談事項	機構見解	ギリアド社の回答／対応
GS-US-342-4019 試験		
試験デザイン	GS-US-342-4019 試験の対象となる非代償性肝硬変を有する患者では [redacted]、これら患者での安全性確保の観点から、GS-US-342-4019 試験の [redacted] GS-US-342-3921 試験の規定に準じて設定することが適切と考える。	非代償性肝硬変を有する日本人被験者で使用する [redacted] とも整合する、GS-US-342-3921 試験の規定に準じて設定した。
主要評価項目	現時点において、非代償性肝硬変患者における [redacted]、本試験における主要評価項目を SVR12 率と設定することについては否定するものではない。	ギリアド社は本剤の承認申請に先立ち、医薬品優先審査該当性相談を申請し、[redacted] に関するデータを提出した。これらデータについては、本資料 6.2.2 項に示した。
GS-US-342-3921 試験		
サンプルサイズ	計画されたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の目標例数及び解析計画は受入れ可能である。 ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者については、[redacted]、申請者はさらなる調査を実施し、最低例数を再検討した上で可能な限り多くの被験者を登録するよう努力する必要があると考える。 代償性肝硬変を有する被験者の目標例数については受入れ可能と考える。	ギリアド社は実地調査の結果に基づき、[redacted] 目標例数を再検討し、[redacted] と設定した。

20[redacted]年[redacted]月、ギリアド社は国内第 3 相試験 2 試験（GS-US-342-3921 及び GS-US-342-4019）並びに海外第 3 相試験 4 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］）の試験成績に基づいて、SOF/VEL 配合錠に関する医薬品優先審査品目該当性相談を実施した。現在、機構により、本剤に関する優先審査の該当性に関する評価が行われている。

1.3.2　海外第 3 相試験

SOF/VEL 配合錠の海外での初回承認申請の裏付けとなった海外第 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］）の試験デザインについては、試験実施国の各規制当局により評価済みである。また、HCV 感染症治療薬としての SOF/VEL の全体的な開発戦略について、欧州医薬品委員会（CHMP）／EU 加盟国及び米国食品医薬品局（FDA）からの助言に基づき、本剤の臨床開発プログラムが

計画され、実施された。

ギリアド社では、FDA からの助言に基づき、海外第 3 相試験プログラムに関して、以下の対応を行った。

- ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL の 12 週間投与と SOF＋RBV の 12 週間投与の有効性及び安全性を比較検討する試験（GS-US-342-1139［ASTRAL-2］）を実施した。
- GS-US-342-1138（ASTRAL-1）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験の治験実施計画書において、当初、既治療被験者及び肝硬変を有する被験者の登録目標をそれぞれ[redacted]と設定したが、計画を変更し、これらの被験者集団の割合を[redacted]に限定しないこととした。
- GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験のサンプルサイズを、[redacted]に増加した。

米国では FDA により、本剤は重篤な疾病を治療対象としており、かつ、アンメット・メディカルニーズを満たす可能性が高いと判断され、2013 年 9 月 30 日に「Fast Track（迅速審査対象）」に指定され、次いで、予備的な臨床試験成績から、本剤がジェノタイプ 3、4、5 及び 6 の慢性 HCV 感染症に対する治療薬として既存の治療法を上回る有効性を示す可能性が示唆されたことから、2015 年 5 月 18 日に「Breakthrough Therapy（画期的治療薬）」に指定されている。その後、米国では 2016 年 6 月 28 日に「Epclusa tablets 400/100 mg」として承認された。

EU では、欧州医薬品庁 CHMP により、ギリアド社による本剤の迅速審査の指定申請が 2015 年 10 月 22 日の販売承認申請に先立ち了承されている。この迅速審査の指定は、公衆衛生上の大幅な利益が期待される新規治療薬に対して供与されるものである。その後、EU では 2016 年 7 月 6 日に「Epclusa tablets 400/100 mg」として承認された。

2　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤

SOF 錠、VEL 錠及び SOF/VEL 配合錠の製剤設計について CTD 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、1.1 項で考察する。

SOF は、ヌクレオチド誘導体非構造タンパク質 5B ポリメラーゼ阻害薬であり、併用抗ウイルス治療レジメン中の一剤として本邦では C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療を効能・効果として承認されている。

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 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 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を VEL 噴霧乾燥分散品（SDD）とする。VEL SDD は、約[redacted]℃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。

VEL は当初、初期の臨床開発から第 2 相臨床試験まで、単剤錠として製剤化された。即放性 VEL 錠が、一般的に使用される添加剤及び[redacted]工程を用いて開発された。VEL SDD は、添加剤と混合され、[redacted]で造粒され、錠剤に加圧製錠され、フィルムコーティングされた。フィルムコーティング後の[redacted]重量増加が、最終製剤の光安定性を保証するために必要であった。錠剤は、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）製ボトルに包装した。各ボトルは、[redacted]した[redacted]付きのポリプロピレン製[redacted]を用いて閉栓した。

SOF/VEL 配合錠は、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]錠へと加圧製錠された後、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。錠剤は、ポリエステル製緩衝材が含まれる HDPE 製ボトルに包装した。各ボトルは、[redacted]した[redacted]付きのポリプロピレン製[redacted]を用いて閉栓した。

申請する市販用 SOF/VEL 配合錠は、国内外の第 3 相試験で使用されたものと同一である。SOF/VEL 配合錠は、SOF 400 mg 及び VEL SDD として VEL 100 mg 含有する。SOF/VEL 配合錠は、SOF、VEL SDD 及び添加剤の乾式造粒、単層錠へと加圧製錠された後、オパドライ II ピンク（[redacted]）を用いてフィルムコーティングを施し製造される。

2.2 溶出性

SOF/VEL の溶出性については CTD 2.7.1、1.2 項で考察する。

申請する市販用 SOF/VEL（400/100 mg）配合錠は、即放性の経口投与用固形製剤である。BCS によれば、SOF は高溶解性、低膜透過性（BCS 3）の化合物、VEL は低溶解性、低膜透過性（BCS 4）の化合物である。

2.3 バイオアベイラビリティ

SOF/VEL 配合錠（400/100 mg）の各成分の相対的 BA は、GS-US-342-0104 試験において評価された。SOF/VEL（400/100 mg）を投与したときの SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに VEL の血漿中曝露量は、SOF 400 mg + VEL 100 mg の併用投与と比較して同程度であった。SOF、GS-566500、GS-331007 及び VEL の主要な PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）に関する幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間（CI）の下限は 70%を上回った。これらの PK 結果から、申請する市販用 SOF/VEL 製剤の国内外の第 3 相臨床試験における使用が裏付けられた。本剤投与時のバイオアベイラビリティに関する詳細は CTD 2.7.1、3.1 項に示した。

2.4 曝露量に対する食事の影響

単剤として投与したときの VEL 及び SOF の PK に対する食事の影響は、CTD 2.7.1、3.2 項で考察した。

SOF/VEL 配合錠として投与したときの VEL 及び SOF の PK に対する食事の影響は、SOF/VEL の BA に対する中脂肪食（約 600 kcal、脂肪約 30%）又は高脂肪／高カロリー食（約 800 kcal、脂肪約 50%）の影響を評価した GS-US-342-0104 試験の結果に基づいて検討している。

SOF/VEL を高脂肪／高カロリー食又は中脂肪／中カロリー食後に投与したとき、VEL の AUC はそれぞれ 21%及び 34%増加し、VEL の C_{max} はそれぞれ変化なし及び 31%増加した。また、SOF/VEL として投与したときの SOF の吸収速度は食事により遅延し、BA にわずかな変化がみられたものの、平均 AUC の増加は 2 倍未満であり、平均 C_{max} の変化はほぼみられなかった。これらの結果は、ソバルディ錠の承認申請資料に含めて提出された、P7977-0111 試験の結果と一致していた。GS-331007 については、SOF/VEL を食後に投与したとき、C_{max} が約 25%～37%低下したが、AUC の変化はみられなかった。GS-331007 の C_{max} に大きな低下はみられず、AUC パラメータが PK に関する同等性基準を満たしたため、GS-331007 の PK に対する食事の影響は臨床的に重要でないと判断された。したがって、国内開発を含む SOF/VEL の臨床開発プログラムにおいて、本剤は食事条件にかかわらず投与可能とされた。

海外第 3 相試験の母集団 PK 解析の結果から、SOF/VEL を常に又はときどき食後投与した場合（常に空腹時投与した場合と比較して）、VEL、SOF 又は GS-331007 の BA に変化はみられず、VEL、SOF 及び GS-331007 の幾何平均比は全ての曝露パラメータを通じて約 85%～110%の範囲であった。VEL、SOF 及び GS-331007 の PK に対する食事の影響、並びに食事条件（SOF/VEL を常に若しくはときどき食後投与、又は常に空腹時投与）が SVR12 率に及ぼす影響を評価することにより、これら食事に関する条件を問わず、一貫して高い SVR 率が示された。以上より、これらの PK 及び PK/PD 解析の結果からも、SOF/VEL は食事条件にかかわらず投与可能であることが裏付けられた。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬理学／ウイルス学

非臨床試験及び臨床試験から構成された包括的プログラムにより、SOF/VEL 及びその個々の成分の抗ウイルス活性の特性が明らかにされた。非臨床ウイルス学的試験を実施し、生化学的及び細胞ベースの in vitro 試験系において VEL 及び SOF それぞれ単独及び併用時の活性を評価した。SOF、VEL 及び SOF/VEL に対するこれらの非臨床及び臨床ウイルス学的解析の結果をそれぞれ CTD 2.7.2 臨床薬理試験の概要、4.1 及び 4.2 項に示す。

3.1.1 作用機序及び in vitro での活性

3.1.1.1 VEL

VEL は新規 HCV NS5A 阻害薬であり、in vitro においてジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコンに対する強力な抗ウイルス活性を示し、ウイルス複製を 50%阻害する平均濃度（EC_{50} 値）は 0.002～0.130 nM の範囲であった（CTD 2.7.2、4.1.1.1 項）。また、ジェノタイプ 1～6 の臨床分離株の種々のサブタイプにおいて VEL の広範な効力が示されており、各ジェノタイプに対する EC_{50} 値の中央値はレプリコン実験室株に対する結果と同様であった。VEL の効力はヒト血清 40%存在下で 1/13.3 に低下し、ジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコンに対する蛋白結合率で調整した EC_{50} 値の範囲は 0.027～1.7 nM であった。In vitro 耐性発現試験及び交差耐性試験において、VEL はその作用機序として HCV NS5A 蛋白質を標的とすることが示された。

VEL は NS5A RAV をコードする HCV レプリコンパネルに対し、抗ウイルス活性の低下を示すとともに、第一世代の NS5A 阻害薬と比べ、改善された耐性プロファイルを示した。

VEL は、SOF、IFN-α 及び RBV を含む他の薬剤クラスとの併用により、相加的な抗ウイルス作用を示した。さらに、HIV 治療でよく用いられる抗レトロウイルス薬との併用により VEL の活性に変化は認められなかった。これらのデータから、VEL と他の抗 HCV 薬との併用による評価、及び HCV/HIV 重複感染被験者での VEL の使用が裏付けられた。

VEL の主要及び副次的 PD 試験に関する詳細については、それぞれ CTD 2.7.2、4.1.1.1 及び 4.1.2.1 項に示す。

3.1.1.2 SOF

SOF はウイルスの複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対するパンジェノタイプ型阻害薬である。交差耐性試験及び薬物併用試験の結果から、HCV 感染症の治療における SOF と他の抗ウイルス薬との併用の妥当性が裏付けられた。

SOF の主要 PD 試験に関する詳細については CTD 2.7.2、4.1.1.2 項に示す。

3.1.1.3 SOF/VEL

SOF 及び VEL はそれぞれ HCV NS5B 及び NS5A 蛋白質を標的とすることにより、SOF 及び VEL が個々に HCV ジェノタイプ 1～6 に対して高い効力及び選択性を示す。

SOF 及び VEL による in vitro 併用試験では、ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a の HCV レプリコンを用いた細胞ベースの in vitro 試験の結果に基づき相加的～相乗的作用が示された。これらの試験において、その他の細胞毒性又は拮抗作用は認められなかった。

SOF 及び VEL の活性は既知の NS3、NS5A 及び NS5B RAV の広範なパネルにより検討されており、これらの試験において交差耐性は認められず、SOF 及び VEL は、他のクラスの阻害薬に影響を及ぼす RAV に対して高い効力を保持していた。

以上、相加的な相互作用が認められ、交差耐性がないことから、配合錠として SOF 及び VEL を投与することにより強力な抗ウイルス活性と望ましい耐性プロファイルを示すことが期待される。

SOF/VEL の主要及び副次的 PD 試験に関する詳細については、それぞれ CTD 2.7.2、4.1.1.3 及び 4.1.2.2 項に示す。

3.2 臨床薬物動態

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921（評価資料）で SOF、GS-331007 及び VEL の PK を検討した結果、過去に実施された SOF/VEL の海外臨床試験、並びに日本人及び白人健康被験者を対象とした第 1 相試験 GS-US-367-1905（評価資料）で観察された結果と比較して、臨床的に有意な差は認められなかった。

HCV 感染症の治療に対する SOF/VEL の使用を裏付けるため、包括的な臨床薬理プログラムが実施されており、第 1 相、第 2 相又は第 3 相試験を通じて、SOF 及び／又は VEL の単剤又は配合錠としての投与が検討された。本臨床薬理プログラムの第 1 相試験には、単回及び反復用量漸増試験の他、健康被験者及び HCV 感染被験者を対象とした PK の評価、吸収、分布、代謝及び排泄の評価、SOF/VEL が他の薬剤に影響を及ぼす可能性の評価、並びに食事、他の薬剤、肝機能若しくは腎機能障害、又は他の人口統計学的要因が SOF/VEL に影響を及ぼす可能性の評価が含まれた。SOF/VEL の定常状態での PK は、第 2 相及び第 3 相試験において、HCV 感染被験者を対象として評価された。また、母集団 PK 解析により、HCV 感染被験者での SOF/VEL の PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を評価し、SOF 及び VEL 曝露量と有効性及び安全性アウトカムとの関係が確立された。これらのデータを以下に要約し、詳細については CTD 2.7.2、3 章で考察する。

3.2.1 吸収

健康成人被験者及び慢性 HCV 感染被験者における SOF、GS-331007 及び VEL の PK の特性を評価した。SOF/VEL として経口投与したときの SOF の吸収は速やかで、SOF の最高血漿中濃度は、中央値で投与 1 時間後に観察され、GS-331007 及び VEL の最高血漿中濃度は、いずれも中央値で投与 3 時間後に観察された。SOF 及び GS-331007 の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）は健康成人被験者と HCV 感染被験者で同程度であった。健康被験者と比べて、VEL の曝露量は HCV 感染被験者で約 40%低かった。SOF 及び GS-331007 の AUC は、200～1200 mg の用量範囲で概ね用量比例性を示した。VEL の AUC の増加は、5～50 mg の範囲では用量比例性を上回ったが、50～450 mg の範囲では用量比例性を下回り、VEL の吸収は溶解度に制限されることを示している。

3.2.2 分布

SOF のヒト血漿蛋白結合率は約 61%～65%であり、その結合は 1～20 μg/mL の範囲では薬物濃度に依存しない。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]-SOF 400 mg を単回投与したときの[^{14}C]-放射能の全血／血漿比は約 0.7 であった。VEL のヒト血漿蛋白結合率は 99%超であり、その結合は 0.09～1.8 μg/mL の範囲では薬物濃度に依存しない。健康被験者に[^{14}C]-VEL 100 mg を単回投与したときの[^{14}C]-放射能の全血／血漿比は 0.5～0.7 の範囲であった。

3.2.3 代謝

SOF は肝臓で高度に代謝され、薬理活性のあるヌクレオシド三リン酸誘導体 GS-461203 に変換される。この代謝活性化経路には、ヒトカテプシン A 又はカルボキシルエステラーゼ 1 によるカルボン酸エステル部位の連続した加水分解、ヒスチジントライアドヌクレオチド結合蛋白 1 によるホスホロアミダートの開裂に続いて、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。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 では抗 HCV 活性を示さない。[^{14}C]-SOF 400 mg を単回経口投与したとき、GS-331007 が総全身曝露量の約 90%超を占める。

VEL は主に CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 の基質であり、その代謝は遅い。[^{14}C]-VEL 100 mg を単回投与したとき、血漿中放射能の大部分（98%超）は未変化体に由来していた。モノヒドロキシル VEL 及び脱メチル VEL が、ヒト血漿中で同定された代謝物であった。VEL の未変化体が糞中の主要な化合物種であった。

3.2.4 排泄

[^{14}C]-SOF 400 mg を単回経口投与したとき、[^{14}C]放射能の平均総回収率は 92%超であり、尿中、糞中及び呼気中の回収率はそれぞれ約 80%、14%及び 2.5%であった。尿中に回収された SOF 投与量の大部分は GS-331007（78%）として回収され、3.5%が SOF として回収された。これらのデータは、GS-331007 の主な排泄経路が腎クリアランスに基づくことを示す。SOF/VEL を投与したときの SOF 及び GS-331007 の半減期の中央値はそれぞれ 0.5 及び 25 時間であった。

[^{14}C]-VEL 100 mg を単回経口投与したとき、[^{14}C]放射能の平均総回収率は 95%であり、糞中及び尿中の回収率はそれぞれ約 94%及び 0.4%であった。VEL の未変化体が糞中の主要な化合物種であり、投与量の平均 77%を占め、次いでモノヒドロキシ VEL（5.9%）及び脱メチル VEL（3.0%）であった。これらのデータにより、VEL は主に未変化体として胆汁中に排泄されることが示された。SOF/VEL を投与したときの VEL の半減期の中央値は約 15 時間であった。

3.2.5 内因性要因の影響

SOF、GS-331007 及び VEL の PK に対する内因性要因の影響を、国内第 3 相試験で SOF/VEL を投与された HCV 感染被験者、並びに海外第 2 相及び第 3 相試験において SOF + VEL 又は SOF/VEL を投与された HCV 感染被験者を対象に行った母集団 PK 解析における共変量の検討により評価した（CTD 2.7.2、3.2.2 項）。検討した内因性要因には、年齢、性別、体重、体格指数（BMI）、人種、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）、肝硬変、前治療歴、並びに腎及び肝機能障害が含まれ

た。日本人及び非日本人被験者集団のいずれにおいても、年齢、性別、体重、BMI、人種、ベースラインの CL_{cr}、代償性肝硬変、又は前治療歴により、SOF、GS-331007 又は VEL の PK に臨床的に重要な差は認められなかった。

SOF の PK は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する非 HCV 感染被験者、及び血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）被験者を対象として検討された。正常腎機能被験者と比較して、腎排泄される SOF の代謝物 GS-331007 の AUC_{inf} は、ESRD 被験者で最大 20 倍高かった。GS-331007 は血液透析により効率的に除去され、除去率は 53%である。SOF 400 mg を単回投与したとき、4 時間の血液透析により投与量の 18%が除去された。VEL の PK については、健康被験者と重度腎機能障害被験者の間で臨床的に重要な差は認められなかった。

腎機能障害被験者での SOF/VEL 投与時の注意事項は、SOF で得られた情報に基づいて設定された。SOF/VEL の安全性プロファイルを考慮すると、軽度又は中等度腎機能障害被験者での GS-331007 曝露量のわずかな増加は、臨床的に重要と判断されなかった。したがって、SOF/VEL の用量調節は、軽度又は中等度腎機能障害患者に対しては不要である。SOF/VEL の安全性及び有効性は、重度腎機能障害患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者において確立していない。

SOF の PK は、中等度及び重度の肝機能障害（CPT 分類 B 及び C の肝硬変）を有する HCV 感染被験者を対象として検討された。正常肝機能被験者と比較して、SOF の AUC_{tau} 値は、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 126%及び 143%高く、GS-331007 の AUC_{tau} はそれぞれ 18%及び 9%高かった。軽度、中等度又は重度肝機能障害患者に対し、SOF の用量調節は不要である。

VEL の AUC_{inf} 値は、中等度肝機能障害被験者、重度肝機能障害被験者、及び正常肝機能を有する対照被験者において同程度であった。また、HCV 感染被験者の母集団 PK 解析の結果、代償性肝硬変は VEL の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。軽度、中等度又は重度肝機能障害患者に対し、VEL の用量調節は不要である。

以上より、SOF/VEL は患者の肝機能障害の程度を問わず、使用することができる。

3.2.6 外因性要因の影響

SOF、GS-331007 及び VEL の PK に対する外因性要因の影響を、食事の影響及び薬物相互作用に関する第 1 相試験、並びに国内及び海外臨床試験の母集団 PK 解析の一部として評価した（CTD 2.7.2、3.4.6 項）。SOF 及び VEL の曝露量は、SOF/VEL の空腹時投与と比べて、SOF/VEL の食後投与でわずかに高かった。海外第 3 相試験における SVR 率は、食事条件にかかわらず、SOF/VEL が投与された HCV 感染被験者において同程度であった。安全性、有効性及び PK データ全体から、SOF/VEL は食事条件を問わず投与することが可能であることが裏付けられる。

薬物相互作用に関して、SOF 及び VEL は薬物トランスポーターである P 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるが、GS-331007 はこれらの基質ではない。VEL は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 によりほとんど輸送されない。In vitro では、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 による VEL の代謝回転は遅かった。P-gp の強力な誘導薬及び／又は CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の中等度～強力な誘導薬（リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート等）は、SOF 又は VEL の曝露量を減少させ、治療効果が減弱する可能性がある。SOF/VEL とこれら薬物との併用は推奨されない。P-gp 及び／又は BCRP の阻害薬との併用により、SOF 及び／又は VEL の曝露量を増加させる可能性があるものの、GS-331007 の曝露量の増加はみられない。CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の阻害薬は、VEL の曝露量を増加させる可能性があ

る。これらのデータから、SOF 及び／又は VEL の曝露量に臨床的に重要な変化が生じないことより、SOF/VEL は P-gp、BCRP、OATP 及び CYP 阻害薬と併用可能であることが示唆される。

SOF 及び GS-331007 は薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）1 の阻害薬ではなく、GS-331007 は有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OCT2 及び多剤毒素排出タンパク（MATE）1 の阻害薬ではない。SOF 及び GS-331007 は CYP 又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 の阻害薬でも誘導薬でもない。VEL は薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の阻害薬であり、これらのトランスポーターとの薬物相互作用への関与は主に吸収過程に限られる。臨床的に有意な濃度において、VEL は肝トランスポーターである OATP1A2 若しくは OCT1、腎トランスポーターである OCT2、OAT1、OAT3 若しくは MATE1、又は CYP 若しくは UGT1A1 の阻害薬ではない。

SOF/VEL が他の薬物に影響を及ぼす可能性は、全身循環に入る前の過程（腸管での排出及び肝臓での取込み）に限られ、全身循環中での臨床的に重要な相互作用は予想されない。

3.2.7 臨床薬物動態／薬力学

SOF（400 mg）及び VEL（100 mg）の用量は、まず、それぞれの第 1 相試験での抗ウイルス活性及び PK データ、並びに第 2 相試験での安全性及び有効性に基づき選択された。海外第 3 相試験で観察された曝露量は、各被検物質の最大効果（E_{max}）モデルによりほぼ最大の抗ウイルス活性（83%以上）が予測される曝露量に相当した。国内第 3 相試験における曝露-有効性関係の検討では、GS-US-342-4019 試験で SOF/VEL を 12 週間投与された非代償性肝硬変を有する HCV 感染被験者又は GS-US-342-3921 試験で SOF/VEL + RBV を 24 週間投与された DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する HCV 感染被験者を対象に、SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）について中央値超の集団又は中央値以下の集団それぞれにおける SVR12 率を検討した。その結果、いずれの曝露パラメータに関する解析でも、両投与群で SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量にかかわらず高い SVR12 率が示され、曝露量と SVR12 率との間に一貫した傾向は認められなかった。また、これらの結果は海外第 3 相試験における同解析結果とも一致していた。

SOF/VEL の全体的な安全性プロファイルは CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要に提示した。SOF 及び VEL の QTc 間隔に対する影響を評価した第 1 相試験では、SOF 及び VEL の治療用量又は治療用量を上回る用量を投与したときの曝露量において影響は認められなかった。国内第 3 相試験における曝露-安全性関係を検討した結果、GS-US-342-4019 試験で SOF/VEL を 12 週間投与された非代償性肝硬変を有する HCV 感染被験者又は GS-US-342-3921 試験で SOF/VEL + RBV を 24 週間投与された DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する HCV 感染被験者において、SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）は検討された有害事象の発現の有無によらず同程度であり、曝露-安全性関係は認められなかった。RBV に伴う溶血性貧血に一致して、ヘモグロビンのベースラインからの低下量（中央値）は、SOF/VEL + RBV 投与群の方が SOF/VEL 投与群よりも大きかったものの、いずれの投与レジメンにおいても曝露-安全性関係は認められなかった。これらの結果は海外第 3 相試験における同解析結果とも一致していた。

4 有効性の概括評価

本項では、SOF/VEL 又は SOF + VEL の有効性試験の概要を示す。これら試験の有効性データに関するより詳細な要約は、CTD 2.7.3 に示す。本申請に含めた全ての有効性試験の試験デザインの概要表を CTD 2.7.3、付録 7.1 に示す。

4.1 有効性評価のための試験対象集団

慢性 HCV 感染被験者に対する SOF 及び VEL の併用（SOF + VEL 又は SOF/VEL として）による有効性が、第 3 相臨床試験 7 試験及び第 2 相臨床試験 4 試験において評価されている。全体として、日本、米国、EU、カナダ、香港、オーストラリア及びニュージーランドで実施されたこれらの第 2 相及び第 3 相試験において、2400 例を超える被験者に対し SOF + VEL 又は SOF/VEL が投与された（表 9）。SOF/VEL 開発プログラムに含まれるギリアド社の臨床試験は全て ICH ガイドラインの要件を満たしており、データは地域間で相互に適用可能である。

表 9 本申請を裏付ける第 2 相及び第 3 相臨床試験に組み入れられ、SOF/VEL 又は SOF + VEL が投与された地域別の被験者数

	Japan	US	Europe	Rest of World	Total Enrolled
Phase 3 Studies[a]	219	801	460	147	1627
Phase 2 Studies[b]	0	642	0	229	871
TOTAL	219	1443	460	376	2498

a Phase 3 studies included Studies GS-US-342-3921, GS-US-342-4019, GS-US-342-1138 (ASTRAL-1), GS-US-342-1139 (ASTRAL-2), GS-US-342-1140 (ASTRAL-3), GS-US-342-1137 (ASTRAL-4), and GS-US-342-1202 (ASTRAL-5).
b Phase 2 studies included Studies GS-US-342-0102, GS-US-342-0109, GS-US-342-1553, and GS-US-337-0122 (ELECTRON-2, Cohort 4).
Source: m2.7.4, Table 10

本臨床概括評価資料では、主として、非代償性肝硬変を有する患者集団及び DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団に対する SOF/VEL の申請効能・効果を裏付ける国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921；評価資料）2 試験で得られた有効性データの解析に焦点を当てる。

海外第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］、GS-US-342-1137［ASTRAL-4］及び GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）5 試験の有効性データについては、4.5 項に簡潔に記載するとともに、CTD 2.7.3、2.1.2 項、及び各試験の CSR でより詳細に示した。

海外第 2 相試験（GS-US-337-0122、GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 及び GS-US-342-1553；参考資料）4 試験の有効性データは、CTD 2.7.3、2.2 項、及び各試験の CSR に示した。

4.1.1 国内第 3 相試験（評価資料）の被験者集団

4.1.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）は、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験

者を対象として実施した。GS-US-342-4019 試験において SOF/VEL ± RBV を投与された非代償性肝硬変を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、本邦における非代償性肝硬変を有する HCV 感染患者集団の特性を代表していた。平均年齢は 66 歳（範囲：41～83 歳）、被験者の 57.8%が 65 歳以上であり、高齢化が進み、肝疾患進行のみられる被験者集団の特性が反映されていた。また、被験者の大部分（60.8%）が女性で、ベースライン時の BMI 平均値は 26.1 kg/m^2（範囲：18.3～58.6 kg/m^2）、被験者の 52.9%は BMI 25 kg/m^2 以上であった。全体のうち、78.4%がジェノタイプ 1 の HCV 感染症、20.6%がジェノタイプ 1 以外の HCV 感染症であった。被験者の大部分（77.5%）がベースライン時に CPT 分類 B の肝硬変、19.6%が CPT 分類 C の肝硬変を有していた。ベースライン時に被験者の 65.7%で腹水、及び 55.9%で肝性脳症が認められた。ほとんどの被験者が IL28B 遺伝子型 CC（68.6%）及び未治療（56.9%）であった。

GS-US-342-4019 試験において SOF/VEL の投与を受けた非代償性肝硬変を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は CTD 2.7.3、3.1.1.1.2 項に示した。

4.1.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）は、DAA 含有レジメンに対する前治療に不成功となったジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染被験者を対象として実施した。GS-US-342-3921 試験において SOF/VEL を投与された DAA 既治療被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、本邦における DAA 前治療不成功の HCV 感染患者集団の特性を代表していた。平均年齢は 63 歳（範囲：21～81 歳）、被験者の 46.2%が 65 歳以上であり、高齢化の進行する HCV 感染被験者集団の特性が反映されていた。被験者の大部分（57.3%）が女性で、ベースライン時の BMI 平均値は 23.8 kg/m^2（範囲：18.0～35.9 kg/m^2）、被験者の 35.0%は BMI 25 kg/m^2 以上であった。HCV ジェノタイプ 1 の割合は 81.2%、ジェノタイプ 2 の割合は 18.8%であった。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者全例が NS5A 阻害薬による前治療歴を有しており、内訳は、NS5A 阻害薬 + NS3 阻害薬（82.1%）、NS5A 阻害薬 + NS5B 阻害薬（8.4%）、又は NS5A 阻害薬 + NS5B 阻害薬 + NS3 阻害薬（7.4%）と、複数クラスの DAA を投与され治療不成功となった被験者であった。具体的な前治療の DAA の組合せとして、ジェノタイプ 1 の被験者の 86.3%が DCV + ASV、14.7%が LDV/SOF の前治療歴を有していた。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、大部分（90.9%）が NS5B 阻害薬による前治療歴を有しており、その前治療の DAA は全て SOF であった。また、被験者の 33.3%がスクリーニング時に代償性肝硬変を有しており、大半の被験者（57.3%）が IL28B 遺伝子型 non-CC であった。

GS-US-342-3921 試験において SOF/VEL の投与を受けた DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は CTD 2.7.3、3.2.1.1.2 項に示した。

4.1.2 海外第 3 相試験（参考資料）の被験者集団

海外第 3 相試験 GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）（いずれも参考資料）は、ジェノタイプ 1～6 の慢性 HCV 感染被験者を対象として実施した。GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験において SOF/VEL を投与された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は CTD 2.7.3、付録 7.2.1.2 に示した。SOF/VEL を投与された被験者の平均年齢は 53 歳（範囲：18～82 歳）、11.9%が 65 歳以上であった。被験者の大部分（83.8%）が白人、8.3%がア

ジア人、5.9%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。SOF/VEL が投与された被験者は、全ての主な HCV ジェノタイプ及び多数の異なる HCV サブタイプに感染した集団であった。

海外試験（参考資料）GS-US-342-1137（ASTRAL-4）では非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験者を対象とした。GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験における CPT 分類 B の非代償性肝硬変を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は CTD 2.7.3、2.1.2.4 項に示した。被験者の平均年齢は 58 歳（範囲：40～73 歳）、12.4%が 65 歳以上であった。被験者の大部分（89.5%）が白人、6.4%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1.9%がアジア人であった。ベースライン時に、被験者の大部分（89.9%）が CPT 分類 B の肝硬変を有し、4.1%が CPT 分類 C の肝硬変を有し、80.1%で腹水、61.8%で肝性脳症が認められた。

海外第 3 相試験 GS-US-342-1202（ASTRAL-5；参考資料）は、HIV-1 に重複感染した慢性 HCV 感染被験者を対象として実施した。GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験における HCV/HIV 重複感染被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は CTD 2.7.3、2.1.2.5 項、及び CSR に示した。全体として、被験者の 7.5%が 65 歳以上であり、50.9%が白人、45.3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、2.8%がアジア人であった。

4.2 臨床的有効性データを提供した試験の概要

第 2 相試験の結果から、ジェノタイプ 1～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の治療のための至適な SOF + VEL レジメンとして、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg の 12 週間併用投与が確立された（GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 及び GS-US-337-0122［ELECTRON-2、コホート 4］試験；CTD 2.7.3、2.2.1 項）。

GS-US-342-0104 試験（CTD 2.7.1、2.2.1 項）の結果、SOF/VEL（400/100 mg）を配合錠として投与したときの SOF、SOF 代謝物（GS-566500、GS-331007）、及び VEL の曝露量は、各単剤として SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を併用投与したときの曝露量と同程度であることが確認された。GS-US-367-1905 試験（CTD 2.7.2、2.2.1.1 項）の結果、SOF、SOF の代謝物、又は VEL の PK に関して、日本人被験者と白人被験者の間で臨床的に重要な差はないことが示された。第 3 相試験は全て SOF/VEL を用いて実施された。

未治療及び既治療のジェノタイプ 1～6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の被験者を組み入れた海外第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］及び GS-US-342-1140［ASTRAL-3］；参考資料）3 試験の有効性データを CTD 2.7.3、2.1.2 項に示す。また、海外における SOF/VEL の承認申請を裏付けるため、これら第 3 相試験 3 試験の有効性データを用いて併合解析を行った。本併合解析の結果を 4.5 項に簡潔に記載するとともに、HCV ジェノタイプ別のより詳細な結果を CTD 2.7.3、付録 7.2.2 に示した。

非代償性肝硬変を有する被験者を組み入れた海外第 3 相試験（GS-US-342-1137［ASTRAL-4］；参考資料）の有効性データの簡潔な要約を 4.5 項に、より詳細な結果を CTD 2.7.3、2.1.2.4 項及び CSR に示した。

HCV/HIV 重複感染被験者を組み入れた海外第 3 相試験（GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）の有効性データの簡潔な要約を 4.5 項に、より詳細な結果を CTD 2.7.3、2.1.2.5 項及び CSR に示した。

非代償性肝硬変を有する被験者における SOF/VEL の有効性は、国内第 3 相試験（GS-US-342-4019；評価資料）1 試験において評価された。本国内第 3 相試験 GS-US-342-4019 の

概要を以下に記載し、本試験の有効性データを 4.4.1 項に要約する。本邦における C 型非代償性肝硬変患者の多くが高齢（平均年齢約 70 歳）で、糖尿病や心血管疾患等の併存疾患がみられることから、これら患者の多くでは RBV の投与が困難である。このため、本試験では RBV の併用下及び非併用下で SOF/VEL の評価を行った。

- **GS-US-342-4019 試験：**現在実施中の第 3 相、ランダム化、オープンラベル試験では、CPT 分類 B 又は C の肝硬変を有する日本人慢性 HCV 感染被験者に SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価する。適格被験者を SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV の 12 週間投与のいずれかにランダム割付け（1:1）した。ジェノタイプ 1 以外の HCV 感染被験者約 15 例を組み入れることとした。約 10%の CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者の組入れを目標とした。主要有効性解析では、2 つの投与群それぞれの被験者の SVR12 率を、ウイルスの自然排除率として設定した 1%と、Bonferroni 補正（それぞれ有意水準 0.025）を適用した両側正確 1 標本二項検定を用いて比較した。

DAA 含有レジメン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における SOF/VEL の有効性は、国内第 3 相試験（GS-US-342-3921；評価資料）1 試験及び海外第 2 相試験（GS-US-342-1553；参考資料）1 試験において評価された。本国内第 3 相試験 GS-US-342-3921 の概要を以下に記載し、本試験の有効性データを 4.4.2 項に要約する。海外第 2 相試験 GS-US-342-1553 の有効性データについては、CTD 2.7.3、2.2.2.1 項及び CSR に示した。

- **GS-US-342-3921 試験：**第 3 相、ランダム化、オープンラベル試験では、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の日本人被験者を対象に SOF/VEL + RBV を 12 又は 24 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は NS5A 阻害薬を含むレジメンに対する前治療不成功例、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者は少なくとも 1 種類の DAA 含有レジメンに対する前治療不成功例とした。適格被験者を SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与のいずれかにランダム割付け（1:1）した。約 90 例のジェノタイプ 1、約 20 例のジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の組入れを目標とした。また、約 20 例の代償性肝硬変を有する被験者の組入れを目標とした。主要有効性解析では、2 つの投与群それぞれのジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SVR12 率を、ヒストリカルコントロールの SVR 率 50%と、有意水準を 0.025 とする両側正確 1 標本二項検定を用いて比較した。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者については、統計学的仮説検定は実施しなかった。

SOF/VEL の第 3 相試験の概要を表 10 に示す。

表 10　SOF/VEL 臨床開発プログラムにおける有効性を裏付ける第 3 相臨床試験

Study Number	Study Design	Primary Study Objective	Treatment Regimen and Duration[a]	Subject Population		
				HCV Genotype (N)[b]	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Japanese Evaluation						
GS-US-342-4019	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL±RBV for 12 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen	SOF/VEL with or without RBV for 12 weeks	1, 2, 3, 4, 5, or 6 (Genotype 1: 80; Genotype 2: 20; Genotype 3: 1; Missing: 1)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	At screening, all subjects had decompensated cirrhosis (CPT class B or C). At baseline: CPT class A: 3 CPT class B: 79 CPT class C: 20
GS-US-342-3921	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL+RBV for 12 or 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	SOF/VEL+RBV for 12 or 24 weeks	1 or 2 (Genotype 1: 95; Genotype 2: 22)	DAA-experienced subjects	Approximately 33% of subjects had cirrhosis
Overseas Reference						
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of the treatment regimen.	SOF/VEL or placebo for 12 weeks	1, 2, 4, 5, or 6 (Genotype 1: 393; Genotype 2: 125; Genotype 4: 138; Genotype 5: 35; Genotype 6: 49)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Approximately 19% of subjects had cirrhosis
GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	Phase 3, randomized, active-controlled, open-label, multicenter study	Compare the efficacy of SOF/VEL with SOF+RBV for 12 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	SOF/VEL or SOF+RBV for 12 weeks	2 (266)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Approximately 14% of subjects had cirrhosis

Study Number	Study Design	Primary Study Objective	Treatment Regimen and Duration[a]	Subject Population		
				HCV Genotype (N)[b]	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	Phase 3, randomized, active-controlled, open-label, multicenter study	Compare the efficacy of SOF/VEL for 12 weeks with SOF+RBV for 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	SOF/VEL for 12 weeks or SOF+RBV for 24 weeks	3 (552)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Approximately 30% of subjects had cirrhosis
GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL±RBV for 12 weeks and SOF/VEL for 24 weeks. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	SOF/VEL for 12 weeks with or without RBV, or SOF/VEL for 24 weeks	1, 2, 3, 4, or 6 (Genotype 1: 207; Genotype 2: 12; Genotype 3: 39; Genotype 4: 8; Genotype 6: 1)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	At screening, all subjects had decompensated cirrhosis (CPT class B). At baseline: CPT class A: 16 CPT class B: 240 CPT class C: 11
GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	Phase 3, open-label, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 weeks in subjects with chronic HCV infection who are coinfected with HIV-1 as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of the treatment regimen	SOF/VEL for 12 weeks	1, 2, 3, or 4 (Genotype 1: 78; Genotype 2: 11; Genotype 3: 12; Genotype 4: 5)	Treatment-naive and treatment-experienced subjects	Approximately 18% of subjects had cirrhosis

a The dose for SOF/VEL FDC was 400/100 mg once daily. The RBV dose was based on weight and was divided and administered twice daily with food: for the Japanese evaluation studies, the RBV dose was 600 to 1000 mg per day; and for the overseas reference studies, the RBV dose was 1000 to 1200 mg per day.
b N = Subjects who received at least 1 dose of study drug, unless otherwise specified.
Source: m2.7.3, Table 1

4.3 主要有効性評価項目の設定根拠

SVR12 は、投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満と定義し、SOF/VEL を評価した全ての第 3 相臨床試験、及び SOF/VEL 又は SOF + VEL により実施された全ての第 2 相臨床試験において主要有効性評価項目とされた。

従来、SVR は投与終了後 24 週時点の持続的ウイルス陰性化を指標として評価されてきたが、近年、集積された多くのデータから SVR12 と SVR24 の間の高い一致性が示されている[14,31,32]。このため、HCV 感染症治療での有効性の主要評価項目として SVR12 が各規制当局でも適用され、非代償性肝硬変患者に対する適応を含め、近年の HCV 感染症治療薬開発の評価指標として受け入れられている[11,12,17,18]。

4.4 国内第 3 相試験（評価資料）における有効性

本項では、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（評価資料）、及び DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者を対象とした国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）の有効性データの概要を示す。各被験者集団から得られた有効性データをそれぞれ 4.4.1 及び 4.4.2 項に示す。副次的有効性評価項目に関する有効性データは CTD 2.7.3、3.1.1.2.2 及び 3.2.1.2.2 項に示した。GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921 試験の被験者における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はそれぞれ CTD 2.7.3、3.1.1.1.2 及び 3.2.1.1.2 項に示した。

4.4.1 非代償性肝硬変を有する被験者

SVR12 率及びウイルス学的転帰

GS-US-342-4019 試験において、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV の 12 週間投与により SVR12 を達成した非代償性肝硬変を有する被験者の割合を表 11 に示す。

表 11 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 spontaneous clearance rate of 1%.
Source: GS-US-342-4019 Interim, Table 15.9.1

いずれの投与群においても 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。

SOF/VEL 12 週間投与群では、51 例中 4 例（7.8%）が SVR12 を達成せず、これら 4 例全例が再燃であった（CTD 2.7.3、3.1.1.2.2.1 項）。再燃例 4 例の内訳は、1 例がジェノタイプ 1 の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 C の肝硬変、1 例がジェノタイプ 1 の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 B の肝硬変、1 例がジェノタイプ 2b の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 C の肝硬変、及び 1 例がジェノタイプ 3b の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者であった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、51 例のうち 4 例（7.8%）が SVR12 を達成しなかった。このうち、2 例が再燃、2 例が「その他」の治療不成功に分類された。再燃例 2 例の内訳は、1 例がジェノタイプ 1 の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 C の肝硬変、及び 1 例がジェノタイプ 1 の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者であった。「その他」に分類された 2 例は、いずれもジェノタイプ 1 の HCV 感染症でベースライン時に CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者であった。これら 2 例はいずれも治験薬の投与を早期に中止し、その後死

亡した。

SOF/VEL 12 週間投与群における SVR12 率は、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で 95.1%（39/41 例）、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者で 88.9%（8/9 例）であり、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 1 例は SVR12 を達成しなかった（0%［0/1 例］）（CTD 2.7.3、3.1.1.3.2 項）。ベースラインの CPT 分類別の SVR12 率は、CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者で 95.0%（38/40 例）、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者で 80.0%（8/10 例）であった。SVR12 率は、高齢被験者（65 歳以上）の方が非高齢被験者（65 歳未満）よりも（96.6% vs 86.4%）、低 BMI（25 kg/m^2 未満）被験者の方が高 BMI（25 kg/m^2 以上）被験者よりも（100.0% vs 87.1%）、未治療被験者の方が既治療被験者よりも（96.3% vs 87.5%）それぞれ高かった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群における SVR12 率は、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で 89.7%（35/39 例）、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者で 100.0%（11/11 例）であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の組入れはなかった。ベースラインの CPT 分類別での SVR12 率は、CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者で 97.4%（38/39 例）、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者で 70.0%（7/10 例）であった。また、年齢、ベースラインの BMI 分類及び前治療歴の有無別の SVR12 率は同程度であった。

CPT 及び MELD スコアの変化

CPT 及び末期肝疾患モデル（MELD）スコアは末期肝疾患患者の病期分類で使用されている。CPT スコアは、1973 年に開発されて以降、日本を含む全世界で肝硬変患者の臨床的重症度を数値化する手法として臨床医及び研究者の間で使用されてきた[8,39]。MELD スコアはより新しい手法であり、肝臓専門医及び移植専門医が移植適応の判断や移植待機者の優先順位を数値化して判定することを目的として使用されている[8,26]。通常、MELD スコア 15 以上で肝移植の適応となる[35]。

SVR12 を達成した被験者について、ベースラインから投与終了後 12 週時までに観察された CPT 及び MELD スコアの変化は、ウイルス複製の抑制に伴う二次的な肝機能の改善を反映する。これらのデータは治療に伴う付加的な臨床ベネフィット反映しており、予後にも影響を及ぼし得る。

全体では、ベースラインで CPT 分類 B の肝硬変を有し、SVR12 を達成した被験者 76 例のうち、投与終了後 12 週時点で 55 例（72.4%）が CPT 分類 B を維持し、19 例（25.0%）が CPT 分類 A に改善、2 例（2.6%）が CPT 分類 C へと悪化した（CTD 2.7.3、3.1.1.2.2.4 項）。

全体では、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変を有し、SVR12 を達成した被験者 15 例のうち、5 例（33.3%）が CPT 分類 B に改善、10 例（66.7%）が CPT 分類 C で不変であった。

注目すべき点として、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV が 12 週間投与され、SVR12 を達成した被験者の 26.4%（24/91 例）で、ベースラインから投与終了後 12 週時点にかけて CPT 分類の改善がみられた。また、SVR12 を達成し、CPT 分類の悪化がみられた被験者は 2.2%（2/91 例）のみであった。

全体では、SVR12 を達成し、かつ、ベースライン及び投与終了後 12 週時点の両 MELD データが利用可能であった被験者のうち、26.6%（25/94 例）では MELD スコアの改善（低下）が、58.5%（55/94 例）では不変、14.9%（14/94 例）では悪化（増加）がみられた。

4.4.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

SVR12 率及びウイルス学的転帰

GS-US-342-3921 試験において、SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与により SVR12 を達成した DAA 前治療歴を有する被験者の割合を表 12 に示す。

表 12 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

いずれの投与群においても、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は、SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、ヒストリカルコントロールの SVR 率 50%と比べて統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。

ジェノタイプ 1 及び 2 の両集団、並びに全体集団において、SOF/VEL + RBV の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することにより、より高い SVR12 率が得られた。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、57 例中 10 例（17.5%）が SVR12 を達成しなかった（CTD 2.7.3、3.2.1.2.2.1 項）。そのうち、投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、9 例が再燃、1 例が「その他」に分類される治療不成功であった。再燃例 9 例のうち、6 例がジェノタイプ 1 及び 3 例がジェノタイプ 2 の HCV 感染症であった。「その他」に分類された治療不成功例はジェノタイプ 1 の HCV 感染症の被験者で、発疹の有害事象により Day 8 に治験薬の投与中止に至った。

SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では、60 例中 2 例（3.3%）が SVR12 を達成しなかった。投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、2 例はいずれも再燃であった。これら再燃例 2 例のうち、1 例はジェノタイプ 1 の HCV 感染症、残る 1 例はジェノタイプ 2 の HCV 感染症であった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群での SVR12 率は、肝硬変を有する被験者で 83.3%（15/18 例）、肝硬変のない被験者で 82.1%（32/39 例）であった（CTD 2.7.3、3.2.1.3.2 項）。SVR12 率を前治療の DAA クラス別に要約すると、NS5B 阻害薬の併用を含む NS5A 阻害薬 + NS3 阻害薬（NS5A 阻害薬 + NS3 阻害薬 ± NS5B 阻害薬）で 86.7%（39/45 例）、NS5B 阻害薬で 66.7%（6/9 例）、NS5A 阻害薬 + NS5B 阻害薬で 100.0%（1/1 例）であった。また、特定の DAA の組合せ別では、DCV + ASV で 85.7%（36/42 例）、SOF で 75.0%（9/12 例）、LDV/SOF で 100.0%（3/3 例）であった。

SOF/VEL + RBV 24 週間投与群での SVR12 率は、全サブグループを通じて概ね同程度であり、全体での高い SVR12 率との一貫性がみられた。ベースラインの肝硬変の有無別での SVR12 率は、肝硬変を有する被験者で 100.0%（21/21 例）、肝硬変のない被験者で 94.9%（37/39 例）であった。SVR12 率は前治療の DAA クラスにかかわらず一貫して高く、NS5A 阻害薬 + NS3 阻害薬 ± NS5B 阻害薬で 97.7%（42/43 例）、NS5B 阻害薬で 100.0%（8/8 例）、NS5A 阻害薬 + NS5B 阻害薬で 100.0%（8/8 例）であった。また、特定の DAA の組合せ別では、DCV + ASV で 97.6%（40/41 例）、SOF で 95.5%（21/22 例）、LDV/SOF で 100.0%（12/12 例）であった。

4.4.3 SVR の一致率

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；評価資料）における中間解析時の SVR12 率は、SVR24 の解析においても維持されており、一致率は 100%であった。。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者を対象とした国内第 3 相試験（GS-US-342-3921；評価資料）における SVR12 と SVR24 の一致率は、SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群ともに 100.0%であった（CTD 2.7.3、3.2.1.2.2.3 項）。

4.5 海外第 3 相試験（参考資料）における有効性

本項では、海外第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］、GS-US-342-1137［ASTRAL-4］及び GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）5 試験の有効性データの概要を示す。これら試験の詳細な有効性データは CTD 2.7.3、2.1.2 項、及び付録 7.2.2 に示した。

GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験は、未治療及び既治療のジェノタイプ 1～6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の被験者を対象として実施した。これら試験の併合有効性解析の結果から、SOF/VEL の 12 週間投与により、全ての HCV ジェノタイプ及び多様な HCV サブタイプを通じて高い SVR12 率が達成され、全ての HCV ジェノタイプに対し、同一レジメンで治療可能であることが示された（表 13）。また、SOF/VEL の 12 週間投与により、肝硬変を有する被験者、前治療不成功例又はベースラインで NS5A RAV が検出された被験者を含む、従来、低い著効率との関連を認めるベースラインの因子を有する被験者のサブグループにおいても高い SVR12 率が達成された。全体での高い SVR12 率と一致して、ウイルス学的治療不成功率は低く、いずれもジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染被験者で認められた再燃例のみに起因していた。これらのウイルス学的治療不成功は全ての被験者で投与前から存在した又は治療不成功時に出現した NS5A RAV（主に Y93H）と関連していた。NS5B 領域の S282T 変異が検出された被験者は認められなかった。

表 13　GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks						
	Genotype 1 (N = 328)	**Genotype 2 (N = 238)**	**Genotype 3 (N = 277)**	**Genotype 4 (N = 116)**	**Genotype 5 (N = 35)**	**Genotype 6 (N = 41)**	**Total (N = 1035)**
SVR12	323/328 (98.5%)	237/238 (99.6%)	264/277 (95.3%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)	1015/1035 (98.1%)
95% CI	96.5% to 99.5%	97.7% to 100.0%	92.1% to 97.5%	96.9% to 100.0%	85.1% to 99.9%	91.4% to 100.0%	97.0% to 98.8%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
SVR12 is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.
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 each group is based on the Clopper-Pearson method.
Source: m2.7.3, Table 27

GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験は、CPT 分類 B の肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験者を対象として実施した。本試験の有効性の結果から、SOF/VEL + RBV 12 週間投与は全ての HCV ジェノタイプ及び被験者のベースラインの背景因子に基づくサブグループを通じて高い有効性を示し、HCV 感染症に対するパンジェノタイプ型治療レジメンであることが示唆された（表 14）。SOF/VEL + RBV の 12 週間投与により、これら非代償性肝硬変を有する被験者集団に対し、代償性肝硬変を有する被験者における SOF/VEL 12 週間投与と同程度の有効性が認められた。また、SVR12 を達成した多数の被験者において CPT 及び MELD スコアの改善が認められた。

表 14　GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験：ジェノタイプ別の SVR12 率
（最大の解析対象集団）

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	**Genotype 1a**	**Genotype 1b**	**Genotype 1 Total**	**Genotype 2**	**Genotype 3**	**Genotype 4**	**Genotype 6**
SOF/VEL 12 Weeks								
SVR12	75/90 (83.3%)	44/50 (88.0%)	16/18 (88.9%)	60/68 (88.2%)	4/4 (100.0%)	7/14 (50.0%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	74.0% to 90.4%	75.7% to 95.5%	65.3% to 98.6%	78.1% to 94.8%	39.8% to 100.0%	23.0% to 77.0%	39.8% to 100.0%	—
SOF/VEL+RBV 12 Weeks								
SVR12	82/87 (94.3%)	51/54 (94.4%)	14/14 (100.0%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
95% CI	87.1% to 98.1%	84.6% to 98.8%	76.8% to 100.0%	87.6% to 99.1%	39.8% to 100.0%	54.6% to 98.1%	15.8% to 100.0%	—
SOF/VEL 24 Weeks								
SVR12	77/90 (85.6%)	51/55 (92.7%)	14/16 (87.5%)	65/71 (91.5%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	76.6% to 92.1%	82.4% to 98.0%	61.7% to 98.4%	82.5% to 96.8%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
SVR12 was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.
A missing SVR 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 SVR 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.
Source: GS-US-342-1137 (ASTRAL-4), Table 15.9.2.2

GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験は、HIV に重複感染した慢性 HCV 感染被験者を対象として実施した。本試験の有効性の結果から、SOF/VEL の 12 週間投与により、未治療及び前治療歴を有する HCV/HIV 重複感染被験者に対し、ベースラインでの肝硬変の有無を問わず、高い SVR12 率が達成された（表 15）。また、HCV ジェノタイプ及び被験者のベースラインの背景因子に基づくサブグループを通じて高い SVR12 率が達成された。ウイルス学的治療不成功率は低く（1.9%）、他の ASTRAL 試験において SOF/VEL を投与された HCV 単独感染被験者で観察された SVR12 率と同程度であった。ベースライン時の NS5A 又は NS5B RAV の存在は治療効果に影響を及ぼさなかった。ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者 2 例がウイルス学的再燃に至り、そのうち 1 例では治療不成功時に低レベルの NS5B N142D/S 及び C289R 変異の新たな出現が認められた。

表 15　GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験：ジェノタイプ別の SVR12 率
（最大の解析対象集団）

	Overall Study Total (N = 106)	SOF/VEL 12 Weeks					
		Genotype 1a (N = 66)	Genotype 1b (N = 12)	Genotype 1 Total (N = 78)	Genotype 2 (N = 11)	Genotype 3 (N = 12)	Genotype 4 (N = 5)
SVR12	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
95% CI	89.3% to 98.5%	87.3% to 99.1%	61.5% to 99.8%	87.4% to 98.6%	71.5% to 100.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
HCV RNA at posttreatment Week 12 for Subject 05518-67245 was analyzed using Abbott RealTime HCV viral load assay.
SVR12 was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) 12 weeks after stopping study treatment.
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.
Source: GS-US-342-1202 (ASTRAL-5), Table 15.9.1

4.6　耐性解析

4.6.1　In vitro 耐性プロファイル

SOF 及び VEL ともに in vitro での耐性プロファイルは既に確立されている（CTD 2.7.2、4.1 項）。

ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a の HCV 全長レプリコン、並びにジェノタイプ 2b、5a 及び 6a 由来 NS5B をコードしたジェノタイプ 1b の HCV キメラレプリコンを用いた SOF の in vitro 耐性発現試験において、in vitro で SOF に対する感受性を低下させる主要な変異として NS5B S282T 変異が特定された。

VEL の in vitro 耐性発現試験は、ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコンにより実施された。全体では、24、28、30、31、32、58、92 及び 93 位の変異が選択され、3 種以上のレプリコンで出現した RAV は、F28S、L31I/V 及び Y93H であった。既知の NS5A RAV の部位特異的遺伝子変異導入の結果、VEL に対する感受性を 100 倍超低下させた変異として、ジェノタイプ 1a では M28G、A92K 及び Y93H/N/R/W、ジェノタイプ 1b では A92K、ジェノタイプ 2b では C92T 及び Y93H/N、ジェノタイプ 3 では Y93H、並びにジェノタイプ 6 では L31V 及び P32A/L/Q/R が特定された。ジェノタイプ 2a、4a 又は 5a では VEL 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。これらの変異を複数組み合わせた場合、一部の組合せでは、単一の RAV に比べて VEL に対する感受性がさらに低下した。全体として、VEL は第一世代の NS5A 阻害薬（LDV 及び DCV）に比べて改善された耐性プロファイルを示した。それに対して、SOF 又は RBV に対する EC_{50} 値の有意な変化はいずれの NS5A 変異種でも認められなかった。

SOF 及び VEL はいずれも、HCV NS3/4A PI に影響を及ぼす NS3 RAV、NS5A RAV、核酸型（NI）、非核酸型（NNI）及び RBV に影響を及ぼす NS5B RAV を含む、既知の RAV の広範なパネルを用いて耐性プロファイルの検討が行われている。これらの試験において交差耐性は認められず、SOF 及び VEL は、それぞれ他の異なるクラスの阻害薬に影響を及ぼす RAV に対して、高い活性を保

持していた。以上より、SOF と VEL との間に相加的な作用が認められ、交差耐性がないため、SOF 及び VEL を配合錠として投与することにより、強力な抗ウイルス活性と望ましい耐性プロファイルを示すことが期待できる。

4.6.2 国内第 3 相試験（評価資料）における耐性解析

本項では、国内第 3 相試験（評価資料）の HCV 感染被験者を対象とした耐性解析の結果を要約する。全ての臨床ウイルス学的データはアッセイカットオフ 15%を用いた。国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921）において、ベースライン時、SOF/VEL 投与中及び投与後に検出された HCV 薬剤耐性変異に関する詳細な解析結果は CTD 2.7.2、4.2 項に示した。

4.6.2.1 非代償性肝硬変を有する被験者

GS-US-342-4019 試験では、非代償性肝硬変を有する被験者の 41.0%（41/100 例）でベースライン時に NS5A RAV が検出された。SOF/VEL 12 週間投与群では、ベースライン時に NS5A RAV が検出されなかった被験者の 97.1%（33/34 例）及びベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者の 82.4%（14/17 例）が SVR12 を達成した。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、ベースライン時に NS5A RAV が検出されなかった被験者の 96.0%（24/25 例）及びベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者の 95.8%（23/24 例）が SVR12 を達成した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、各投与群においてベースライン時に NS5A RAV が検出されなかった被験者 1 例及びベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者 1 例が SVR12 を達成しなかった。両投与群を通じてウイルス学的再燃に至った 6 例のうち、4 例に試験治療下での新たな NS5A RAV が出現した。いずれの投与群においても再燃時に新たな NS5B NI RAV の出現を認めた被験者はいなかった。

4.6.2.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

GS-US-342-3921 試験では、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者の大部分（94.8%、110/116 例）でベースライン時に NS5A RAV が検出され、前治療としての NS5A 阻害薬への曝露歴を反映していた。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の大部分（90.4%）で、NS5A 阻害薬に対する in vitro 又は臨床での耐性と関連する NS5A RAV（L31 RAV、P32 欠損、Y93 RAV）が検出された。ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者のうち、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 85.2%（46/54 例）及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 96.4%（54/56 例）が SVR12 を達成した。ベースライン時に複数の RAV 及び／又は NS5A 阻害薬に対する高度耐性と関連する特定の RAV が存在した場合にも、24 週間投与群での SVR12 率に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、ベースライン時に NS5A RAV が検出される既治療患者に対して、SOF/VEL + RBV が有効な再治療の選択肢となり得ることが示唆された。なお、12 又は 24 週間投与群のいずれにおいても、SOF/VEL + RBV の投与によってウイルス学的治療不成功となった被験者において、試験治療下で新たに出現した RAV は認められなかった。

4.6.3 海外第 3 相試験（参考資料）における耐性解析

SOF/VEL の海外第 3 相試験（参考資料）において、ベースライン時、治験薬の投与中及び投与後に検出された耐性変異を含む、HCV 感染被験者を対象に行った耐性解析のより詳細な結果は各試験の CSR に示した。第 3 相試験 GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）

及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）において、SOF/VEL を 12 週間投与された C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の被験者を対象とした併合耐性解析を CTD 2.7.2、付録 6.2、及び第 3 相併合ウイルス学的解析報告書（iVSR）（CTD 5.3.5.3.3、PC-342-2003）に示す。要約すると、海外第 3 相試験全体では、SOF/VEL を投与したときのウイルス学的治療不成功率は低かったが、被験者における NS5A RAV（主に Y93H）の新たな出現又は投与前からの持続と関連していた。アッセイカットオフ 15%を用いた場合、NS5B に S282T 変異が出現した被験者は認められなかった。

4.7 有効性に関する考察及び結論

4.7.1 考察

4.7.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者

CPT 分類 B 又は C の肝硬変を有する HCV 感染被験者に SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与したときの抗ウイルス有効性、安全性及び忍容性が、国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）において評価された。組み入れられた被験者集団の特性は、主に HCV ジェノタイプ 1b に感染し、高齢で肝疾患の進行を認める本邦の患者集団の特性と一致していた。

全体での SVR12 率は、SOF/VEL 12 週間投与群で 92.2%、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 92.2%であった。いずれの投与群においても 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。両投与群における SVR12 率は同一であったことより、SOF/VEL に RBV を上乗せしても非代償性肝硬変を有する日本人被験者においては有効性のさらなる改善はみられなかった。

非代償性肝硬変を有する本患者集団において、SVR12 を達成できなかった被験者はわずかで、ウイルス学的再燃又は死亡によるものであった。両投与群を通じて SVR12 率は高く、同程度であった。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群でそれぞれ 95.1%及び 89.7%であった。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、それぞれ 88.9%及び 100.0%であった。

組み入れられた被験者は少数であったものの、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者の SVR12 率は、CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者に比べ低かった（SOF/VEL 12 週間投与群では 80.0% vs 95.0%、及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 70.0% vs 97.4%）。この結果は非代償性肝硬変を有する被験者を対象とした過去の試験で観察された傾向と一致しており、肝疾患の進行した患者では治癒がより困難となることを示唆している [3,33]。進行中の本試験において、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者における SVR12 率は両投与群間で同程度であり（SOF/VEL 12 週間投与群 80.0% vs SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 70.0%）、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者での有効性に関して、RBV による上乗せ効果は示唆されなかった。

非代償期の肝疾患を有する患者における HCV 持続感染の排除は、疾患の進行抑制に寄与するだけでなく、疾患の軽快をもたらす場合もある。SVR12 を達成した被験者について、ベースラインから投与終了後 12 週時点までに観察された CPT 及び MELD スコアの変化は、ウイルス複製の抑制に伴う二次的な肝機能の改善を反映する。本試験においても、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV が 12 週間投与され、SVR12 を達成した被験者の 26.4%で、ベースラインから投与終了後 12 週時点にかけて CPT 分類の改善がみられた。また、SVR12 を達成し、CPT 分類の悪化がみられた被

験者は 2.2%のみであった。これらの結果は、非代償性肝硬変を有する患者において、投与終了後の比較的短い追跡期間内であっても、SVR 達成による臨床的ベネフィットがみられる可能性を示している。追跡中の早期データに基づく結果ではあるものの、このことは、HCV への持続感染及び進行性肝疾患に伴う肝細胞癌発症リスクの軽減や、HCV 感染症に伴う死亡率の減少等、長期間にわたる臨床的ベネフィットへと帰結する可能性を示唆している。

非代償性肝硬変を有する患者における、SOF/VEL による HCV 感染症治療のベネフィットについては、6.2 項でさらに詳しく考察する。

4.7.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の日本人被験者に SOF/VEL + RBV を 12 又は 24 週間投与したときの抗ウイルス有効性、安全性及び忍容性が、国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）において評価された。

全体での SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 82.5%、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で 96.7%であった。本試験は SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、両投与群において、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、ヒストリカルコントロールの SVR 率 50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 85.1%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で 97.9%であった。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 70.0%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で 91.7%であった。全体集団及び全てのサブグループを通じて、SOF/VEL + RBV の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することでより高い SVR12 率が得られた。

本試験における被験者の特性は、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する本邦の患者集団の特性と一致していた。全体として、被験者の 33.3%が代償性肝硬変を有し、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の大半が DCV + ASV（86.3%）又は LDV/SOF（14.7%）による前治療歴を有し、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、大半（90.9%）が SOF による前治療歴を有していた。SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では、肝硬変の有無及び前治療の DAA の内容を問わず、高い SVR12 率が認められた。特定のサブグループにおける SVR12 率は、肝硬変を有する被験者で 100.0%、DCV + ASV による前治療歴を有するジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で 97.5%、LDV/SOF による前治療歴を有するジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で 100.0%、及び SOF による前治療歴を有するジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者で 90.9%であった。

SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群では、それぞれ 56 例及び 60 例で投与終了後 12 週及び 24 週時点の HCV RNA 量に関するデータが得られ、両投与群における SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

前治療としての NS5A 阻害薬への曝露歴を反映して、本試験の被験者の大部分（94.8%）でベースライン時に NS5A RAV が認められ、ベースライン時に NS5A RAV が検出されたこれらの被験者のうち、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 85.2%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 96.4%が SVR12 を達成した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、大部分の被験者（90.4%）で NS5A 阻害薬に対する in vitro 又は臨床での耐性に関連する NS5A RAV（L31 RAV、P32 欠損、Y93 RAV）が検出された。L31 位に変異が検出された被験者のうち、SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群のそれぞれ 84.2%及び 97.6%が SVR12 を達成した。P32 欠損が検出された被験者のうち、

SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群のそれぞれ 2/2 例及び 2/3 例が SVR12 を達成した。Y93 位に変異が認められた被験者では、SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群のそれぞれ 85.4%及び 100.0%が SVR12 を達成した。これらの結果は、複数の前治療歴を有し、ベースライン時に NS5A RAV が認められる患者に対し、SOF/VEL + RBV が有効な再治療の選択肢となり得ることを示している。また、重要な点として、SOF/VEL + RBV の投与によるウイルス学的治療不成功例において、試験治療下で新たに出現した RAV は検出されなかった。

これらの国内第 3 相試験の結果は、海外第 2 相試験 GS-US-342-1553（参考資料）の結果と一致しており、GS-US-342-1553 試験で SOF/VEL + RBV を 24 週間投与したときの SVR12 率は、DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染被験者でそれぞれ 97.3%及び 92.9%であった。

これらの結果は、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染患者において、SOF/VEL + RBV の 24 週間投与が、肝硬変の有無にかかわらず、高い有効性を示す再治療の選択肢となり得ることを示している。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者における、SOF/VEL による HCV 感染症治療のベネフィットについては、6.2 項でさらに詳しく考察する。

4.7.2 有効性の結論

非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染症の日本人被験者を対象とした GS-US-342-4019 試験の有効性の結論は以下のとおりである。

- いずれの投与群においても SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、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。
  - SOF/VEL 12 週間投与群の SVR12 率は 92.2%であった。
  - SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の SVR12 率は 92.2%であった。
- 要約すると、これらの結果は、SOF/VEL 単独による 12 週間投与の治療法は、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染症の日本人患者に対し、極めて有効な治療選択肢となり得ることを示す。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する慢性 HCV 感染症の日本人被験者を対象とした GS-US-342-3921 試験の有効性の結論は以下のとおりである。

- 本試験は事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、NS5A 阻害薬含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群でそれぞれ 85.1%及び 97.9%であり、ヒストリカルコントロールの SVR 率 50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。
- SOF/VEL + RBV の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することでより高い SVR12 率が得られた。SOF/VEL + RBV の 24 週間投与による結果は以下の通りであった。
  - 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 RAV は治療転帰に影響を及ぼさず、再燃が認められた被験者の

うち、試験治療下で新たに RAV が出現した被験者は認められなかった。

- 要約すると、これらの結果は、SOF/VEL と RBV の併用による 24 週間投与の治療法は、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の日本人患者に対し、極めて有効な再治療の選択肢となり得ることを示す。

5 安全性の概括評価

本項では、SOF/VEL 又は SOF + VEL の安全性試験の概要を示す。これら試験の安全性データに関するより詳細な要約は、CTD 2.7.4 に示す。本申請に含めた全ての安全性試験の試験デザインの一覧表を CTD 2.7.1、付録 5.1、CTD 2.7.2、付録 6.3、及び CTD 2.7.3、付録 7.1 に示す。

5.1 はじめに

本申請に含まれる安全性データを提供した臨床試験の概要を表 16 に示す。これには、国内第 3 相試験（評価資料）2 試験、海外第 3 相試験（参考資料）5 試験、海外第 2 相試験（参考資料）4 試験、日本人被験者を対象とした第 1 相臨床薬理試験（評価資料）1 試験、VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（評価資料）1 試験、SOF/VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（参考資料）6 試験、及び VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（参考資料）8 試験が含まれる。

表 16 本申請を裏付ける主要安全性データを提供する臨床試験

Study Drug	Safety Population	Studies Included in Population
Safety Data from Japanese Evaluation Studies		
SOF/VEL	SOF/VEL Phase 3	GS-US-342-4019
	SOF/VEL Phase 3	GS-US-342-3921
SOF/VEL/VOX	SOF/VEL/VOX Phase 1	GS-US-367-1905
Supportive Safety Data from Overseas Evaluation Study		
VEL	VEL Phase 1	GS-US-281-1054
Supportive Safety Data from Overseas Reference Studies		
SOF/VEL, SOF+VEL, or VEL	SOF/VEL Phase 3	GS-US-342-1138 (ASTRAL-1), GS-US-342-1139 (ASTRAL-2), GS-US-342-1140 (ASTRAL-3), GS-US-342-1137 (ASTRAL-4), GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)
	SOF/VEL or SOF+VEL Phase 2	GS-US-342-0102, GS-US-342-0109, GS-US-337-0122 (ELECTRON-2, Cohort 4), GS-US-342-1553
	SOF/VEL Phase 1	GS-US-342-0104, GS-US-342-1167, GS-US-342-1326, GS-US-342-1346, GS-US-342-1709, GS-US-342-4034
	VEL Phase 1	GS-US-281-0101, GS-US-281-1055, GS-US-281-0102, GS-US-281-0112, GS-US-281-1056, GS-US-281-0115, GS-US-281-0119, GS-US-281-1058

Source: m2.7.4, Table 1

本臨床概括評価資料では、主として、非代償性肝硬変及び DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団に対する SOF/VEL の申請効能・効果を裏付ける国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921 ; 評価資料）2 試験で得られた安全性データの解析に焦点を当てる。被験者集団が異なるため、これら 2 試験から得られた安全性データは 5.2.1～5.2.3 項で別々に提示する。

日本人被験者を対象とした第 1 相臨床薬理試験（GS-US-367-1905；評価資料）1 試験の安全性データは、CTD 2.7.4、2.1.3、3.1.3 及び 4.1.3 項、並びに CSR に示す。

海外第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］、GS-US-342-1137［ASTRAL-4］及び GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）5 試験の安全性データは、以下の 5.4 項で簡潔に記載するとともに、CTD 2.7.4、付録 9.2、及び各試験の CSR でより詳細に考察する。

海外第 2 相試験（GS-US-337-0122、GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 及び GS-US-342-1553；参考資料）4 試験の安全性データは、CTD 2.7.3、2.2 項で要約するとともに、各試験の CSR に示す。SOF/VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（参考資料）6 試験、VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（GS-US-281-1054；評価資料）1 試験、及び VEL により実施された海外第 1 相臨床薬理試験（参考資料）8 試験の安全性データは、CTD 2.7.1、2.2.1 項及び CTD 2.7.2、2 項で要約するとともに、各試験の CSR に示す。

5.2 国内第 3 相試験（評価資料）における安全性

5.2.1 曝露状況及び試験対象集団

本臨床概括評価資料に提示した臨床開発プログラム全体を通じて、計 3063 例の被験者に対し SOF/VEL、SOF + VEL 又は SOF/VEL/VOX が少なくとも 1 回投与された（CTD 2.7.4、表 10）。国内第 3 相試験（評価資料）2 試験では、159 例の被験者に対し SOF/VEL（400/100 mg）± RBV の 12 週間投与が、60 例の被験者に対し SOF/VEL（400/100 mg）+ RBV の 24 週間投与が行われた。

5.2.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）では、非代償性肝硬変を有する被験者 51 例に対し SOF/VEL の 12 週間投与が、51 例に対し SOF/VEL + RBV の 12 週間投与が行われた（CTD 2.7.4、1.2.1.1 項）。試験レジメンに対する平均（標準偏差［SD］）曝露期間は、SOF/VEL 12 週間投与群で 12.0（0.00）週間及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 11.8（1.07）週間であった。被験者の大部分（SOF/VEL 12 週間投与群 100.0%及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 96.1%）が割り付けられた投与期間を完了した。2 例（2.0%）のみがいずれも有害事象により治験薬の投与を早期に中止した（いずれも SOF/VEL + RBV 12 週間投与群）。

GS-US-342-4019 試験において SOF/VEL ± RBV を投与された非代償性肝硬変を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を 4.1.1.1 項に要約し、詳細は CTD 2.7.4、1.3.1.1 項に示す。

5.2.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）では、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者 57 例に対し SOF/VEL + RBV の 12 週間投与が、60 例に対し SOF/VEL + RBV の 24 週間投与が行われた（CTD 2.7.4、1.2.1.2 項）。試験レジメンに対する平均（SD）曝露期間は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 11.8（1.44）週間、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で 23.6（2.34）週間であった。被験者の大部分（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 98.2%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群 96.7%）が割り付けられた投与期間を完了した。3 例（2.6%）のみが、いずれも有害

事象により治験薬の投与を早期に中止した（SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群 1 例及び SOF/VEL＋RBV 24 週間投与群 2 例）。

GS-US-342-3921 試験において SOF/VEL を投与された DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を 4.1.1.2 項に要約し、詳細は CTD 2.7.4、1.3.1.2 項に示した。

5.2.2 国内第 3 相試験（評価資料）における有害事象

安全性評価方法の詳細は CTD 2.7.4、1.1 項に記載する。本臨床概括評価資料で考察する有害事象は、全て試験治療下で発現したものであり、特に記載のない限り、有害事象と称する。全ての臨床的有害事象（非重篤及び重篤）について、治験薬との因果関係は、治験実施医療機関の治験責任医師の判定に基づいて評価された。

5.2.2.1 非代償性肝硬変を有する被験者

5.2.2.1.1 有害事象の分析

全体として、GS-US-342-4019 試験で認められた有害事象は、非代償性肝硬変で予期される臨床的続発症（肝性脳症、消化管出血、及び感染症等）と一致しており、また、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、RBV の既知の毒性（溶血性貧血等）と一致していた（CTD 2.7.4、2.1.1 項）。

SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群では、SOF/VEL 12 週間投与群と比較して、有害事象（86.3% vs 68.6%）及び治験薬と関連のある有害事象（62.7% vs 17.6%）の発現率が高く、これらの差は主として RBV の投与で予期された貧血の有害事象に起因していた。試験対象集団における肝疾患の重症度にもかかわらず、本試験で報告された有害事象のほとんどは Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。本試験で発現した重篤な有害事象、及び Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）の有害事象の大部分は治験薬と関連なしと判断された。Grade 3 の有害事象は、SOF/VEL 12 週間投与群の 2 例（3.9%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 3 例（5.9%）に認められた。2 例以上の被験者で報告された Grade 3 の有害事象はなかった。

SOF/VEL 12 週間投与群では、有害事象に高齢と関連した臨床的に重要な傾向はみられなかったが、SOF/VEL＋RBV の 12 週間投与群では、高齢被験者における有害事象の発現率は非高齢被験者よりも高く、65 歳以上の被験者で 90.0%、65 歳未満の被験者で 81.0%であった。また、CPT 分類別の評価は、非代償期の肝疾患を有する試験対象集団における安全性を評価するうえで、臨床的に最も重要と考えられるが、投与群及びベースラインの CPT 分類別の安全性解析により臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

5.2.2.1.2 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止

重篤な有害事象は、SOF/VEL 12 週間投与群の 4 例（7.8%）及び SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群の 7 例（13.7%）で発現した。2 例以上に報告された重篤な有害事象は肝性脳症及び大腿骨骨折のみであった（いずれも SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群）。

有害事象による SOF/VEL の投与中止率は低く、SOF/VEL 12 週間投与群では、有害事象により SOF/VEL の投与中止に至った被験者は認められなかった。SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群では、2 例が SOF/VEL の投与中止に至り、いずれも CPT 分類 C の被験者であった。これら 2 例の被験者

は Grade 4 の有害事象（細菌性敗血症及び胃静脈瘤出血）を発現し、死亡（試験治療下）した。その他、試験治療下外の死亡例として、投与終了後 Day 158 の肝細胞癌による死亡が 1 例報告された。これらの死亡は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定され、末期肝疾患の進行によるものと判断された。

本試験対象集団において RBV に対する忍容性は比較的低く、RBV の服薬遵守率が 90%以上であった被験者は全体で 58.8%であった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、大部分（54.9%）の被験者が投与期間中に RBV の大幅な用量調節を必要とし、15.7%は RBV の投与中止、39.2%は RBV の減量又は 3 日間以上連続する休薬を要した。これらの RBV の用量調節には、RBV の既知の毒性に一致した低い忍容性が影響しており、主に貧血の有害事象に起因していた。

5.2.2.1.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象に関する解析を実施した。検索語を含む本解析の詳細については、GS-US-342-4019 試験の Statistical Specification for Adhoc Analyses（CTD 5.3.5.3.1）に示す。

GS-US-342-4019 試験において SOF/VEL を投与された全ての被験者において、心不全又は心筋症の有害事象、不整脈／徐脈の有害事象は報告されなかった（CTD 2.7.4、2.1.1.9.1 項）。治験薬投与中にβ遮断薬若しくはカルシウム拮抗薬が併用された被験者に注目すべき有害事象は報告されなかった。投与期間中にβ遮断薬又はカルシウム拮抗薬のいずれの併用もなかった SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 2 例において、注目すべき有害事象が報告された（Grade 1 の頻脈及び Grade 1 の浮動性めまい各 1 例）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された事象はなく、いずれの被験者も治験薬の投与を完遂した。市販後症例報告において、徐脈性不整脈の重篤例が、アミオダロンと SOF 及び他の DAA との併用で報告されている。本試験において、スクリーニング時及び試験期間中にアミオダロンを使用した被験者は認められなかった。

腎不全が 2 例に報告された（CTD 2.7.4、2.1.1.9.2 項）。SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例は、高血圧及び前立腺肥大の病歴が報告されており、Day 57 から Day 71 に Grade 1 の腎機能障害が発現した。本被験者は Day 82 に直腸腺癌と診断され、12 週間の治験薬の投与を完遂した。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 1 例は、食道静脈瘤出血（Grade 3 の重篤な有害事象）により入院し、RBV（Day 2 に中止）及び SOF/VEL（Day 43 に中止）の投与が中止された後、入院継続中の投与終了後 Day 2 に Grade 2 の重篤な有害事象として急性腎障害が発現した。本被験者は死亡した。治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された事象はなかった。

本試験において、肝関連事象、横紋筋融解症／ミオパチー、膵炎、汎血球減少症、皮膚又は皮下軟部組織関連事象、及び精神障害に関連する有害事象は報告されなかった（CTD 2.7.4、2.1.1.9.3 項）。

5.2.2.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

5.2.2.2.1 有害事象の分析

全体として、GS-US-342-3921 試験で認められた有害事象は、試験対象集団で予期される有害事象及び RBV に伴う安全性プロファイル（貧血等）と一致していた（CTD 2.7.4、2.1.2 項）。12 週間投与群と 24 週間投与群での安全性の比較では、投与期間の延長に伴う臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

被験者の大部分で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 80.7%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群 75.0%）。治験薬と関連のある有害事象は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 45.6%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 35.0%で発現した。全体的に、最もよくみられた有害事象（ウイルス性上気道感染、貧血及び頭痛）の発現率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群と比較して、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の方が低かった。65 歳未満の非高齢被験者と 65 歳以上の高齢被験者における有害事象を比較した結果、有害事象の発現率は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では同程度（81.3% vs 80.0%）であったのに対し、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では高齢被験者の方で発現率が高かった（67.7% vs 82.8%）。

多くの有害事象は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）の重症度であり、Grade 4（生命を脅かす）の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。Grade 3（重度）の有害事象は 4 例で発現し、いずれも SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で報告された。これら Grade 3 の有害事象については 5.2.2.2.2 項で考察する。

5.2.2.2.2 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、Grade 3 の有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では、4 例（6.7%）に Grade 3 の有害事象が発現し、これら Grade 3 の有害事象 4 件のみが本投与群における重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象の種類又は発現時期に特定の傾向は認められなかった。肝細胞癌（2 例）が 2 例以上に発現した唯一の Grade 3 の有害事象及び重篤な有害事象であった。Grade 3 の有害事象及び重篤な有害事象は全て治験薬と関連なしと判断され、いずれも高齢被験者（65 歳以上）で発現した。計 3 例（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 1 例及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群 2 例）が有害事象（発疹、肝血管肉腫、及びうつ病）により全ての治験薬の投与中止に至った。本試験において死亡は認められなかった。

本試験対象集団において RBV に対する忍容性は比較的良好であり、全体で 89.7%の被験者が RBV の服薬遵守率 90%以上であった（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 86.0%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群 93.3%）。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 5 例（8.8%）及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 8 例（13.3%）のみが、有害事象により RBV の用量調節、休薬又は投与中止に至り、いずれの投与群においても主に貧血の有害事象に起因していた。

5.2.2.2.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象に関する解析を実施した。検索語を含む本解析の詳細については、GS-US-342-3921 試験の Statistical Specification for Adhoc Analyses（CTD 5.3.5.3.1）に示す。

GS-US-342-3921 試験において SOF/VEL を投与された全ての被験者において、心不全又は心筋症の有害事象、不整脈又は徐脈の有害事象は認められなかった（CTD 2.7.4、2.1.2.9.1 項）。治験薬投与中にβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、又は両方を使用していた被験者に、注目すべき有害事象は認められなかった。本試験において、スクリーニング時及び試験期間中にアミオダロンを使用した被験者は認められなかった。

本試験において、肝関連事象、腎不全、横紋筋融解症／ミオパチー、膵炎、又は精神障害に関連する有害事象は報告されなかった（CTD 2.7.4、2.1.2.9.2 項）。治験薬の投与中止に至った皮膚関連事象（Grade 2 の発疹）が 1 例に認められた。

5.2.3 国内第 3 相試験（評価資料）における臨床検査値異常

臨床検査値異常の重症度判定（Grade 0、1、2、3 及び 4）には Gilead Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities（2015 年 4 月版）を用いた。本臨床概括評価資料で考察する臨床検査値異常は、全て試験治療下で発現したものであり、臨床検査値異常と称する。

5.2.3.1 非代償性肝硬変を有する被験者

GS-US-342-4019 試験では、大半の被験者で少なくとも 1 件の臨床検査値異常が報告された。臨床検査値異常の大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった（CTD 2.7.4、3.1.1 項）。RBV の既知の毒性又は基礎疾患の非代償期の肝疾患に一致して、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ビリルビン増加（23.5%）、血小板数減少（11.8%）、リンパ球数減少（9.8%）及びヘモグロビン減少（2.0%）であった。Grade 3 又は 4 の血清ブドウ糖増加（1 例を除き、糖尿病の病歴又はベースラインにおける Grade 1 以上の血清ブドウ糖高値であった被験者）及び総ビリルビン増加（非代償期の肝疾患を有する本試験対象集団で予期される臨床検査値異常）は、SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の両方で認められた（血清ブドウ糖増加：それぞれ 9.8%及び 17.6%、総ビリルビン増加：11.8%及び 23.5%）。

5.2.3.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

GS-US-342-3921 試験では、臨床検査値異常の多くが Grade 1 又は Grade 2 であった（CTD 2.7.4、3.1.2 項）。いずれの投与群においても Grade 4 の臨床検査値異常を発現した被験者は認められなかった。RBV の既知の毒性プロファイルと一致して、最もよくみられた Grade 3 の血液学的検査値異常はリンパ球減少（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群及び 24 週間投与群のそれぞれ 1.8%及び 11.7%）並びにヘモグロビン減少（それぞれ 3.5%及び 6.7%）であった。最もよくみられた Grade 3 の血清生化学検査値異常は血清ブドウ糖増加（それぞれ 5.3%及び 8.3%）であり、糖尿病の病歴が報告された被験者に認められた。

5.3 第 3 相海外参考試験における安全性

本項では、海外第 3 相試験（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］、GS-US-342-1139［ASTRAL-2］、GS-US-342-1140［ASTRAL-3］、GS-US-342-1137［ASTRAL-4］、及び GS-US-342-1202（ASTRAL-5］；参考資料）5 試験の安全性データの概要を示す。これら試験のより詳細な安全性データは、CTD 2.7.4、付録 9.2、及び各試験の CSR に示す。

海外臨床試験では、2804 例の被験者に対し SOF/VEL 又は SOF + VEL が少なくとも 1 回投与され、その内訳は SOF/VEL による第 3 相試験 5 試験 1408 例、SOF + VEL 又は SOF/VEL による第 2 相試験 4 試験 871 例、及び SOF/VEL による第 1 相試験 6 試験 525 例であった。海外臨床試験では、被験者の大部分（61.1%、1714/2804 例）が SOF/VEL（400/100 mg）又は SOF 400 mg + VEL 100 mg を 12 週間以上投与された。また、計 159 例（GS-US-342-1137［ASTRAL-4］試験 90 例及び GS-US-342-1553 試験 69 例）に対し SOF/VEL（400/100 mg）が RBV の併用下又は非併用下で 24 週間投与された。

GS-US-342-1138（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139（ASTRAL-2）及び GS-US-342-1140（ASTRAL-3）試験では、未治療及び既治療のジェノタイプ 1～6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の被験

者を組み入れた。これら試験の併合安全性解析の結果から、SOF/VEL 12 週間投与の忍容性は、年齢、性別、人種又は肝硬変の有無を問わず概して良好であり、治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められず、有害事象による SOF/VEL の投与中止はほとんど認められなかった（0.8%）。SOF/VEL に特異的な副作用は特定されなかった。SOF/VEL を投与された被験者で最もよくみられた有害事象（発現率 10%以上）は、頭痛（28.6%）、疲労（21.0%）、悪心（13.0%）及び上咽頭炎（11.7%）で、プラセボを投与された被験者での発現率（それぞれ 28.4%、19.8%、11.2%及び 10.3%）と同程度であった。SOF + RBV の 12 又は 24 週間投与と比べて、SOF/VEL の投与では、貧血、不眠症、易刺激性、不安、及び労作性呼吸困難等の、RBV 含有レジメンで典型的にみられる有害事象の発現率がより低かった。プラセボを投与された被験者と比べて、SOF/VEL を投与された被験者ではクレアチンキナーゼ増加及びリパーゼ増加の発現率が高かった。SOF/VEL を投与された被験者の 0.8%で Grade 3 又は Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加が認められたが、いずれも一過性の発現で、かつ、運動又は肉体労作に関連しており、横紋筋融解症は認められなかった。SOF/VEL を投与された被験者の 3.2%で Grade 3 又は Grade 4 のリパーゼ増加が認められたが、いずれも無症候性かつ一過性であり、膵炎又はその他腹部の徴候又は症状が示唆された症例は認められなかった。これらの所見は一過性で、治験薬の投与継続中に消失し、無症候性であったことから、臨床的に重要ではないと考えられる。

GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験は、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験者を対象とした。本試験の安全性成績から、SOF/VEL に RBV を追加することにより、被験者当たりの有害事象数が増加し、主に血液学的有害事象及び精神障害に関連する有害事象に起因していた。RBV の用量調節又は休薬は被験者の 36.8%で行われたが、有害事象により全ての治験薬を中止した被験者は少なく、SOF/VEL + RBV を投与された被験者の 4.6%のみであった。海外第 3 相試験の併合安全性解析の結果と比較したところ、全ての投与群を通じて有害事象の発現頻度が高く、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現率も高かった。また、これらの事象は、肝性脳症、胃腸出血及び感染症等の肝疾患進行例で予期される臨床的続発症と一致していた。SOF/VEL に特異的な安全性の問題は、非代償期の肝疾患を有する被験者 267 例を対象とした本臨床試験において特定されなかった。

GS-US-342-1202（ASTRAL-5）試験は、HIV に重複感染した慢性 HCV 感染被験者を対象とした。本試験の安全性成績から、HCV/HIV 重複感染症の成人被験者において、SOF/VEL の投与は安全で、忍容性は良好であり、SOF/VEL に特異的な新たな副作用は特定されなかった。SOF/VEL 12 週間投与の安全性プロファイルは、SOF/VEL を投与された HCV 単独感染被験者における安全性プロファイルと一致していた。GS-US-342-1202 試験の結果から、成人の HCV/HIV 重複感染被験者における SOF/VEL のベネフィット／リスクプロファイルは、成人の HCV 単独感染被験者と同様であることが示唆される。

5.4 特別な患者集団における安全性

5.4.1 国内第 3 相試験（評価資料）における人口統計学的特性及びベースライン特性別の安全性

国内第 3 相試験（GS-US-342-4019 及び GS-US-342-3921；評価資料）2 試験で認められた有害事象について、人口統計学的特性及びベースライン特性別に評価した（CTD 2.7.4、5.1.1 項）。

SOF/VEL の安全性プロファイルは、これらの人口統計学的特性に基づいて分類されたサブグループ間で一貫しており、SOF/VEL による有害事象のリスクが特定のサブグループで高くなることを示唆する、臨床的に重要な差は認められなかった。

5.4.1.1 非代償性肝硬変を有する被験者

5.4.1.1.1 人種

全被験者が日本人であったため、試験内での民族又は人種別の安全性解析は実施しなかった。

5.4.1.1.2 年齢

GS-US-342-4019 試験で認められた有害事象について、年齢分類（65 未満又は 65 歳以上［高齢者］）別の解析を行った。その結果、SOF/VEL 12 週間投与群では、有害事象に年齢分類に伴う臨床的に重要な傾向は認められなかった。有害事象を発現した 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の割合は、それぞれ 72.7%及び 65.5%であった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群における有害事象の発現割合は、65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも高かった。有害事象を発現した 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の割合は、それぞれ 81.0%及び 90.0%であり、高齢による RBV への忍容性低下が示唆された。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 3 例（5.9%）の死亡が報告された（65 歳未満 2 例及び 65 歳以上 1 例）。

5.4.1.1.3 肝機能障害

GS-US-342-4019 試験で認められた有害事象について、ベースライン時の CPT 分類別の解析を行った。その結果、SOF/VEL 12 週間投与群における有害事象の発現割合は、CPT 分類 B と C の被験者で同程度であった（68.3% vs 70.0%）。一方、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群における有害事象の発現割合は、CPT 分類 B の被験者の方が CPT 分類 C の被験者よりも低かった（82.9% vs 100.0%）。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、3 例（5.9%）の死亡が報告され、いずれも CPT 分類 C の被験者であった。

CPT 分類は、非代償期の肝疾患を有する試験対象集団における安全性を評価するうえで、臨床的に重要なサブグループであるが、投与群及びベースラインの CPT 分類別の安全性解析では、臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

5.4.1.1.4 推算糸球体濾過量

GS-US-342-4019 試験では、RBV 併用群が設定されていたため、スクリーニング時に推算糸球体濾過量（eGFR）が 50 mL/min 未満であった患者は登録対象から除外した。ベースライン時において eGFR が 50 mL/min 未満であった被験者は 6 例のみであり、当該サブグループに含まれる被験者が少数であり、有意な解釈は困難と考えられることから、試験内での eGFR 別の安全性解析は実施しなかった。これら 6 例の被験者において、当該患者集団における安全性プロファイルに影響を及ぼすような重要な有害事象は認められなかった。

5.4.1.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

5.4.1.2.1 人種

全被験者が日本人であったため、試験内での民族又は人種別の安全性解析は実施しなかった。

5.4.1.2.2 年齢

GS-US-342-3921 試験で認められた有害事象について、年齢分類（65 未満又は 65 歳以上［高齢者］）別の解析を行った。その結果、有害事象の発現率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群ではこれらサブグループ間で同程度（81.3% vs 80.0%）であったが、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では高齢被験者の方が高く（67.7% vs 82.8%）、65 歳以上の集団では、頭痛、皮膚乾燥及び胃腸炎（サブグループ間で 2 例以上の差がみられた有害事象）の発現頻度が高かったことに起因していた。

5.4.1.2.3 肝機能障害

GS-US-342-3921 試験で認められた有害事象について、ベースライン時の肝硬変の有無別の解析を行った。その結果、有害事象の発現率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では肝硬変を有する被験者の方が肝硬変のない被験者よりも低かった（72.2% vs 84.6%）が、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では肝硬変を有する被験者の方が高かった（85.7% vs 69.2%）。全体として、肝硬変を有する被験者において、肝硬変のない被験者と比べ、臨床的に重要な有害事象のリスクが高くなる傾向は認められなかった。

5.4.1.2.4 推算糸球体濾過量

GS-US-342-3921 試験では、いずれの投与群でも RBV が併用されることから、スクリーニング時に eGFR が 50 mL/min 未満であった患者は登録対象から除外した。ベースライン時において eGFR が 50 mL/min 未満であった被験者は 5 例のみであり、当該サブグループに含まれる被験者が少数であり、有意な解釈は困難と考えられることから、試験内での eGFR 別の安全性解析は実施しなかった。これら 5 例の被験者において、当該患者集団における安全性プロファイルに影響を及ぼすような重要な有害事象は認められなかった。

5.4.2 腎機能障害被験者における安全性

SOF 及び VEL をそれぞれ単剤として投与した場合の PK に対する腎機能障害の影響は、それぞれ P7977-0915 及び GS-US-281-1056 試験で評価された（CTD 2.7.2、3.2.2.1.1 項）。SOF は、経口投与後、速やかに吸収され、ヌクレオシド代謝物 GS-331007 として尿中に排泄される。GS-331007 は全身薬物曝露量の 90%超を占め、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者での AUC_{inf} は、正常腎機能被験者（eGFR > 80 mL/min/1.73 m^2）と比べて、それぞれ 55%、88%及び 451%高かった。ESRD 被験者における GS-331007 の AUC_{inf} は、正常腎機能被験者と比べ、透析 1 時間前の投与で 1280%、透析 1 時間後の投与で 2070%高い値を示した。SOF の有効性及び安全性は、重度の腎機能障害又は ESRD の患者において確立されていない。

VEL を単剤として投与したとき、腎排泄は VEL のマイナーな消失経路であり、VEL の大部分が未変化体として糞中に排泄される。GS-US-281-1056 試験では、腎機能障害を有する非 HCV 感染被験者及び被験者背景を一致させた正常腎機能被験者に VEL 100 mg を単回投与し、VEL の PK

に対する重度腎機能障害（eGFR < 30 mL/min）の影響を評価した。本試験の結果に基づき、軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する患者に対し、VEL の用量調節は推奨されない。それぞれの単剤又は配合錠として投与した場合の SOF 及び VEL の PK に対する腎機能障害の影響は類似していると予想される。

以上より、軽度又は中等度腎機能障害を有する患者に対し、SOF/VEL 配合錠を投与することは可能である。SOF/VEL の有効性及び安全性は、重度腎機能障害（eGFR < 30 mL/min）又は透析を要する ESRD 患者において確立されていない。

母集団 PK モデリングの結果、Cockcroft-Gault 式で算出したベースライン時の CL_{cr} は、GS-331007 の AUC 及び C_{max} の変動に最も大きく寄与するが、SOF の PK に対する影響は認められず、既知の薬物代謝／排泄プロファイル及び SOF 及び GS-331007 の PK プロファイルに一致した。また、母集団 PK モデリングの結果、CL_{cr} は VEL の PK に対する臨床的に重要な共変量ではなく、VEL の腎排泄がわずかであることと一致していた。SOF 及び VEL の PK 曝露量に対する腎機能障害の影響については、CTD 2.7.2、3.2.2.1.1 項で詳細に考察した。

海外第 3 相試験の併合安全性解析対象集団では、スクリーニング時に eGFR が 60 mL/min 未満であった被験者は含まれておらず、これらの被験者での臨床データはほとんど得られていない。軽度腎機能障害を有する被験者は本安全性解析対象集団に含まれており、27.3%がベースライン時の eGFR 90 mL/min 未満の被験者であった（CTD 2.7.4、付録 9.2.7.1.1.5）。ベースライン時の eGFR が 90 mL/min 未満（軽度の腎機能障害）の被験者での有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率は、ベースライン時の eGFR が 90 mL/min 以上の被験者と同程度であった。GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験において、対象とされた非代償期の肝疾患を有する被験者での eGFR のカットオフ値は 50 mL/min であった。計 116 例（43.4%）が正常 eGFR 値（90 mL/min 以上）、119 例（44.6%）が eGFR 値 60～90 mL/min（軽度腎機能障害）、及び 32 例（12.0%）が eGFR 値 60 mL/min 未満（中等度腎機能障害）であった。全体として、SOF/VEL を 12 又は 24 週間投与された、正常、軽度又は中等度腎機能障害被験者における有害事象プロファイルは互いに類似していた。しかし、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、軽度又は中等度腎機能障害被験者の方が正常腎機能の被験者に比べ、有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、及び重篤な有害事象の発現率が高く、主に RBV の毒性が起因していた。加えて、軽度又は中等度腎機能障害被験者の大部分で RBV の早期投与中止に至る有害事象が認められた。

5.4.3 HCV/HIV 重複感染被験者における安全性

海外第 3 相試験（GS-US-342-1202［ASTRAL-5］；参考資料）では、慢性 HCV/HIV-1 重複感染被験者を対象として、SOF/VEL を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。SOF/VEL 12 週間投与の忍容性は良好であり、全ての抗レトロウイルス薬レジメンを通じて安全性プロファイルは類似しており、HCV 単独感染被験者で観察された安全性プロファイルと同様であった。詳細については、CTD 2.7.3、2.1.2.5 項、及び各試験の CSR に示す。

5.4.4 過量投与

臨床試験で検討された SOF の最高用量は、P7977-0613 試験の健康被験者 59 例に対する治療用量を上回る用量 1200 mg の単回投与である（ソバルディ錠の承認申請資料として提出済み）。本用量で望ましくない作用は認められず、有害事象の頻度及び重症度は、プラセボ投与群及び SOF

400 mg 投与群と類似していた。さらに高用量での作用については不明である。

現時点までに臨床試験で検討された VEL の最高用量は、GS-US-281-1054 試験の健康被験者 48 例に対する治療用量を上回る用量 500 mg の単回投与である。本試験における VEL の高用量投与で望ましくない作用は認められず、有害事象の頻度及び重症度はプラセボ投与群及び VEL 100 mg 投与群と類似していた。

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。血液透析により、血中の SOF の主要代謝物 GS-331007 を効率的に除去（除去率 53%）することが可能である。VEL は血漿蛋白結合率が高いため、血液透析により VEL を効率的に除去できる可能性は低い。

5.4.5 小児における安全性

ギリアド社は、慢性 HCV 感染症の青年及び小児（3 歳～18 歳未満）を対象として、SOF/VEL の PK、安全性及び抗ウイルス活性を評価する第 2 相試験（GS-US-342-1143）を開始済みである。進行中の本試験に関する利用可能なデータはなく、本申請資料に GS-US-342-1143 試験は含まれていない。

5.4.6 妊婦及び授乳婦での安全性

これまでに妊婦及び授乳婦での本剤の安全性は検討されていない。

ラット及びウサギの胎児発生に対する影響は、SOF 及び VEL 単独で検討した最高用量において認められなかった（CTD 2.6.6、6 項）。VEL について、胚・胎児毒性試験におけるマウス、ラット及びウサギでの胚・胎児の無影響量（NOEL）に基づく安全域は、SOF/VEL の臨床曝露量と比べて、それぞれ約 31 倍、6 倍及び 0.7 倍であった。ラットの出生前及び出生後の発生試験では、母動物及び F1 仔動物の NOEL における授乳 Day 10 の母動物での VEL 曝露量は、SOF/VEL の平均臨床曝露量の約 5 倍であった。

SOF 及び VEL を併用投与したとき、配合錠での投与と比較して、妊娠又は授乳中にいずれかの成分の作用が変化することは予想されないことから、SOF/VEL 配合錠による非臨床試験は実施しなかった。SOF/VEL の使用は SOF 及び VEL を用いた試験により支持されると考えられる。

妊婦を対象とした適切な対照試験は実施されていない。これまでに実施された SOF、VEL 又は SOF/VEL の全ての臨床試験において、妊婦及び授乳婦は試験対象から除外されていた。国内第 3 相試験（評価資料）では、妊娠可能な女性被験者に対し、男性パートナーがコンドームを正しく使用することに加えて、完全な禁欲又は極めて有効な避妊法の使用を求めた。また、万が一、妊娠した場合には、被験者の試験への参加を中止することとした。なお、いずれの国内試験においても妊娠の報告はなかった。

非臨床試験及び限られた臨床経験において、妊娠に対する SOF/VEL の直接的及び間接的な有害作用は認められていない。

血中の SOF の主要代謝物である GS-331007 が、授乳中のラットの乳汁中で認められた主要成分であり、SOF は主要成分として認められなかった。授乳中のラットに VEL を経口投与したとき、VEL は乳汁中及び仔動物で検出され、母動物／仔動物比は 24 であった（CTD 2.4、3.4.3 及び 5.1 項）。SOF 又は VEL 及びその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明であるため、授乳中の婦人に本剤を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。

5.5 市販後の使用経験

海外における市販後での SOF/VEL 曝露患者数は Epclusa®の販売データから推定した。2017 年 12 月 27 日までの累積販売ボトル数に 28 を乗じて、販売錠数を算出した。SOF/VEL は 1 日 1 回服用されるため、この数字を 365.25 で除し、患者-年を算出した。その結果、米国での初回販売承認日 2016 年 6 月 28 日以降 2017 年 12 月 27 日までの SOF/VEL 累積曝露患者数は 31,354 患者-年と推定された。

SOF/VEL 及び SOF 含有レジメンの市販後安全性データは、ギリアド社のシグナル検出及び評価プロセスに基づき、新たな安全性の問題に対する慎重な評価が継続的に行われている。ギリアド社により当該製品との因果関係が確認された潜在的安全性シグナルは、SOF/VEL の企業中核データシートに含まれており、それらの副作用及び注意事項を本剤の申請添付文書に記載した。これら副作用には、B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化、及び SOF と他の DAA を併用中にアミオダロンを投与したときの症候性徐脈が含まれる。また、国内での市販後安全性報告として認められた SOF 含有レジメンによる高血圧及び脳血管障害についても本剤の申請添付文書中で注意喚起を行った。

5.6 安全性に関する考察及び結論

5.6.1 非代償性肝硬変を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）では、CPT 分類 B 又は C の肝硬変を有する HCV 感染被験者を対象として、RBV 併用下又は非併用下で SOF/VEL を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。

本試験に登録された被験者集団は、肝疾患の進行した本邦における当該患者集団の特性と一致し、大部分の被験者にベースラインで軽度又は中等度の腹水及び治療により管理中の脳症が認められた。試験対象集団における肝疾患の重症度にもかかわらず、本試験で報告された有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。本試験において、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、及び SOF/VEL の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。

全体として、本試験で認められた安全性プロファイルは、非代償性肝硬変で予期される臨床的続発症の他、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では RBV の既知の毒性と一致していた。本試験では肝性脳症、消化管出血、感染症の有害事象が発現し、それらは特に、わずかに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象及び／又は重篤な有害事象の大半を占め、試験治療下で死亡した 2 例も治験責任医師により治験薬と関連なしと判定され、末期肝疾患の進行によるものと判断された。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、RBV の投与で予期される毒性として、溶血性貧血に伴う有害事象やヘモグロビン減少及び総ビリルビン増加の臨床検査値異常が認められ、それらほとんどの被験者で RBV の大幅な用量調節が必要であった。

SOF/VEL の安全性に、RBV 併用の有無、被験者の年齢、又は肝機能障害の程度による臨床的に重要な差は認められなかった。SOF/VEL の投与と注目すべき有害事象との関連性を示すエビデンスは認められず、本試験の非代償性肝疾患を有する 102 例の被験者において、SOF/VEL に特異的な安全性の問題は特定されなかった。

結論として、非代償性肝硬変を有する日本人被験者において SOF/VEL の 12 週間投与は概して

安全であり、忍容性は良好であった。進行した肝疾患を有する当該被験者集団において、SOF/VEL への RBV の上乗せにより、治療に対する忍容性はやや低下した。これらの結果は、海外第 3 相試験 GS-US-342-1137（ASTRAL-4）における非代償性肝硬変を有する HCV 感染被験者で観察された SOF/VEL の安全性と一致していた。

非代償性肝硬変を有する患者における、SOF/VEL による HCV 感染症治療のリスクについては、6.3 項でさらに考察する。

5.6.2 DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者

国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）では、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の日本人被験者を対象に SOF/VEL + RBV を 12 又は 24 週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。

本試験に登録された被験者集団は、高齢で治療歴を有する、本邦の当該患者集団の特性を反映しており、33.3%の被験者が代償性肝硬変を有していた。本試験で認められた安全性プロファイルは、当該試験対象集団で予期される有害事象、及び RBV の既知の安全性プロファイルと一致していた。

全体として、最もよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染、貧血及び頭痛であり、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群と比較して、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で発現率が低かった。本試験において、Grade 3 の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、及び Grade 3 の臨床検査値異常の発現頻度は低かった。Grade 3 の臨床検査値異常の多くは、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少であり、RBV の既知の作用に起因するものと考えられた。血清ブドウ糖増加は、糖尿病の病歴が報告された被験者で発現した。本試験において、死亡、Grade 4 の有害事象、又は Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

被験者の 3 例（2.6%）のみが有害事象により治験薬の投与を全て中止した。本試験対象集団では、RBV への忍容性は比較的良好であり、全体で 89.7%の被験者が RBV の服薬遵守率 90%以上であった。

SOF/VEL の安全性に、投与期間、被験者の年齢、又は肝機能障害の程度による臨床的に重要な差は認められなかった。SOF/VEL の投与と注目すべき有害事象との関連性を示すエビデンスは認められず、本試験に組み入れられた DAA 既治療例 117 例において、SOF/VEL に特異的な安全性の問題は特定されなかった。

結論として、GS-US-342-3921 試験の DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する日本人被験者において、SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。また、本試験で観察された安全性プロファイルは、海外第 3 相試験の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の被験者で観察された安全性プロファイル、及び RBV の既知の毒性と一致していた。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者における、SOF/VEL による HCV 感染症治療のリスクについては、6.3 項でさらに考察する。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状、及び既存の治療選択肢

HCV への持続感染により肝炎が引き起こされ、さらに線維化や肝硬変に特徴付けられる進行性の肝疾患へと移行する。有効な治療なく放置した場合、一部の患者ではさらに非代償性肝硬変へと進展する。非代償性肝硬変へと進展した場合、腹水、静脈瘤又は門脈圧亢進症性胃症に続発する上部消化管出血、黄疸、肝性脳症、肝細胞癌、肝不全、敗血症等の症状又は発現を認める[9]。

非代償性肝硬変を有する患者は肝細胞癌、出血性素因及び劇症感染発現の高いリスクに曝される。CPT 分類 B 及び CPT 分類 C の肝硬変患者における 1 年生存率は、それぞれ 80%及び 45%と報告されており[1,22]、これら患者では、肝移植を除いて疾患進行を妨げる手段は存在しない[8]。

本邦での HCV 感染者数は約 130～240 万人と報告されており[40]、このうち約 35,000 人～50,000 人が非代償性肝硬変を合併する患者であると推定されている[25,41]。現在、本邦においては、非代償性肝硬変を伴う慢性 HCV 感染患者に対する抗ウイルス治療の選択肢は存在しない。

本邦において既承認の DAA ベースの治療法について、それぞれのレジメンによる国内臨床成績の SVR12 率を基に推定すると、本邦では最大で約 5000 人の DAA 治療不成功例が存在したと推定されている[20,24,28,34,44]。本邦において特に重要なのは、IFN フリー経口 DAA レジメンとして初めて承認された DCV＋ASV により SVR を達成できなかった患者集団の存在である。DCV＋ASV による治療効果は不十分で、特にベースラインで RAV を有する患者は治療不成功に至る可能性が高く、それら治療不成功例の多くが複数の RAV の新たな出現により、さらに複雑な薬剤耐性プロファイルを獲得する。1.1 項で述べたように、現在、DCV＋ASV をはじめとする DAA 含有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限られており、ウイルス排除に失敗した患者では、非代償性肝硬変の疾患経過として説明したように、持続感染により肝疾患はさらに進展し、致死的転帰に至る可能性もある。

6.2 ベネフィット

6.2.1 SVR

C 型肝炎の治療目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、すなわち、肝発癌並びに肝疾患関連死の抑止である。この治療目標を達成するため抗ウイルス治療を行い、HCV の排除を目指す。臨床試験における DAA 治療の有効性は、治療終了後の SVR を指標として評価されている。

非代償性肝硬変を有する被験者に SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与したときの有効性は、国内第 3 相試験 GS-US-342-4019（評価資料）において検討された。全体として、SVR12 率は RBV の併用下及び非併用下で同一であり、SOF/VEL 12 週間投与群で 92.2%、SOF/VEL＋RBV 12 週間投与群で 92.2%であった。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。

DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であった被験者に SOF/VEL＋RBV を 12 又は 24 週間

投与したときの有効性が、国内第 3 相試験 GS-US-342-3921（評価資料）において検討された。全体集団及び HCV ジェノタイプを通じて、SOF/VEL + RBV の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することでより高い SVR12 率が得られた。全体での SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 82.5%、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群で 96.7%であった。本試験ではいずれの投与群においても事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、NS5A 阻害薬含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群でそれぞれ 85.1%及び 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。

要約すると、これらの結果から、非代償性肝硬変を有する日本人被験者に対する SOF/VEL 単独による 12 週間投与、及び DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する日本人被験者に対する SOF/VEL と RBV の併用による 24 週間投与は極めて有効な治療レジメンであり、高率にウイルス排除を達成可能であることが示された。

6.2.2 SVR を達成した非代償性肝硬変患者に対する長期間にわたる臨床ベネフィット

近年、DAA ベースのレジメンにより SVR を達成しウイルス排除に成功した HCV 感染患者、特に非代償性肝硬変を有する患者での臨床ベネフィットが複数報告されている。ギリアド社の臨床試験データや文献報告からも、非代償期の肝疾患を有する HCV 感染患者に対する DAA 治療により、生存期間の延長や肝細胞癌発症率の減少、疾患進行の抑制等、長期間にわたるベネフィットをもたらす可能性が示唆されている。本項では、これら所見について要約する。

6.2.2.1 生存期間

非代償性肝硬変患者に対する DAA 治療の生存期間延長効果を検討するため、過去のギリアド社の臨床試験で SOF ベースのレジメンが少なくとも 1 回投与された非代償性肝硬変の被験者及び現在実施中の肝硬変レジストリ（GS-US-337-1431 試験）に登録された非代償性肝硬変の被験者を対象とする解析を行い、曝露期間で調整した死亡率（exposure-adjusted death rate）を算出した（表 17）。本解析のため、SOF、LDV/SOF 及び SOF/VEL の臨床開発プログラムで、非代償期の肝疾患を有する被験者が登録された全臨床試験のデータを使用した：GS-US-334-0125、GS-US-337-0123 (SOLAR-1)、GS-US-337-0124 (SOLAR-2)、GS-US-337-1428、及び GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) 試験。GS-US-337-1431 試験は、進行中の肝硬変レジストリであり、SOF ベースのレジメンで SVR を達成した代償性肝硬変又は非代償性肝硬変患者の長期予後を評価する試験である。主要な適格性基準は、ギリアド社の臨床試験又は実臨床下で SOF ベースのレジメンにより SVR を達成した患者、SOF ベースの治療の開始前に肝硬変であったことが診断されている患者、及び SOF ベースの治療後に肝移植を受けていない患者とした。登録された被験者は 5 年間にわたり追跡調査を受けることとした。主要な中止基準は、ウイルス学的再燃若しくは再感染、又は肝移植の施行とした。試験を中止した被験者からはそれ以降追加データを収集しないこととした。

これらの解析ではいずれも対象集団で発現したイベント数を総曝露期間（年）で除し、100 人年当たりの死亡率を求めた。なお、ギリアド社の臨床試験に登録された被験者 618 例（CPT 分類 B が 484 例、CPT 分類 C が 134 例）については治験薬の投与開始日を起点とし、肝硬変レジストリ試験の被験者 227 例（CPT 分類 B が 201 例、CPT 分類 C が 26 例）については SVR12 を達成し

た時点を起点とした。

予想されたとおり、曝露期間で調整した死亡率は、CPT 分類 C の被験者で CPT 分類 B の被験者に比し高かった（約 3 倍）。また、これら集団で観察された死亡率は、非代償性肝硬変患者でこれまでに報告されている死亡率を顕著に下回っていた。計 118 の試験成績に関する系統的レビューでは、非代償性肝硬変患者における 1 年死亡率は、CPT 分類 B で約 20%、CPT 分類 C で 50%超であったと報告されている [8]。重要な点として、レジストリ試験に登録された被験者での死亡率は臨床試験の死亡率よりも低く、SVR 達成を起点とした死亡率に対するベネフィットを反映したものと考えられる。

表 17　曝露期間で調整した死亡率

	Subjects with Decompensated Cirrhosis Enrolled in Gilead Clinical Studies (N=618)[a]	**Subjects with Decompensated Cirrhosis Enrolled in Cirrhosis Registry Study GS-US-337-1431 (N=227)[b]**
CPT Class	**Time (Days): Median 257 (Range 7 to 728)**	**Time (Days): Median 520 (Range 1 to 858)**
B	20/384.4 (5.2)	9/446.7 (2.0)
C	15/94.6 (15.9)	4/64.1 (6.2)

Data shown are the number of events divided by the total years of exposure for those at risk, and the death rate in parentheses is per 100 person-years.
a Includes Studies GS-US-334-0125, GS-US-337-0123 (SOLAR-1), GS-US-337-0124 (SOLAR-2), GS-US-337-1428, and GS-US-342-1137 (ASTRAL-4).
b Study GS-US-337-1431 is ongoing as of submission of this document. Data extracted 09 November 2017.
Source: GS-US-337-1431, Tables 15.8.3.1.1 and 15.9.2.8.1; HCC Japan Tables 4 and 5

さらに、ギリアド社の臨床試験に登録された非代償性肝硬変の被験者における曝露期間で調整した死亡率を、SVR12 達成の有無別に検討した結果を表 18 に示す。本解析の結果、SVR12 を達成できなかった被験者における曝露量で調整した死亡率は、SVR12 を達成した被験者よりも高く、肝疾患進行例においても DAA ベースのレジメンでウイルス排除に成功した場合、生存期間へのベネフィットが得られることが示唆された。なお、試験中の投与終了後 12 週時点よりも以前に死亡した被験者については SVR12 を達成しなかった集団に含めているため、本集団での追跡期間及び曝露期間はより短い。

表 18　ギリアド社の臨床試験に登録された非代償性肝硬変の被験者における曝露期間で調整した死亡率

CPT Class	Subjects with SVR12 (N=534) Time (Days): Median 261 (Range 111 to 728)	Subjects without SVR12 (N=84) Time (Days): Median 167 (Range 7 to 624)
B	4/352.6 (1.1)	16/31.8 (50.4)
C	3/86.1 (3.5)	12/8.6 (140.0)

Data shown are the number of events divided by the total years of exposure for those at risk, and the death rate in parentheses is per 100 person-years.
Includes Studies GS-US-334-0125, GS-US-337-0123 (SOLAR-1), GS-US-337-0124 (SOLAR-2), GS-US-337-1428, and GS-US-342-1137 (ASTRAL-4).
Source: HCC Japan Tables 4, 6, and 7

上記に加え、幾つかの公表文献でも、非代償性肝硬変患者における DAA 治療が生存期間の延長に寄与することが報告されている。Dong らは、臨床試験で SOF ベースのレジメンが投与された非代償性肝硬変被験者 623 例を被験コホートとし、United Network of Organ Sharing（UNOS）のデータベース中の 1857 例から成る対照コホート(ベースライン患者背景及び肝機能を一致させた集団）との比較分析を実施した [10]。モデリングアプローチによる検討の結果、SVR 達成により死亡リスクが 50 分の 1 に減少することが認められた。

Kim らにより、生存モデルを用いて非代償性肝硬変患者に対するベネフィットが推定された [27]。本モデルは、SOLAR-1 及び SOLAR-2 試験で LDV/SOF+RBV の 12 週間又は 24 週間投与を受けた CPT 分類 B 及び C の非代償性肝硬変を有する被験者 212 例の臨床データ [4,33]、並びに Organ Procurement and Transplantation Network（OPTN）のデータを使用した。その結果、DAA 治療は非代償性肝硬変患者における死亡リスクの有意な低下と関連しており、治療後 1 年以内に最大 60%の低下がみられた。

Kwong らは、OPTN のデータを用いて、3 つの期間（コホート 1：2004~2008 年、コホート 2：2009~2013 年、コホート 3：2014～2016 年）における肝移植待機リスト内の HCV 感染患者及び非感染患者について比較分析を行った [30]。その結果、年齢及びベースライン時の肝機能で調整したとき、コホート 3 の HCV 感染患者の肝移植待機死亡率は、コホート 2 に比し 21%低下していた。この相違は HCV 非感染患者ではみられなかった。これらのデータから、HCV 感染に対する近年の DAA 治療の導入が死亡率の低下に寄与している可能性が示唆された。

以上要約すると、ギリアド社の臨床データベース及び肝硬変レジストリの結果に加え、複数の文献報告からも、非代償期の肝硬変を有する HCV 感染患者での SVR の達成が生存期間延長に寄与することが示唆された。

6.2.2.2　肝細胞癌

非代償性肝硬変患者に対する DAA 治療が de novo 肝細胞癌の発現に及ぼす影響を評価するため、ギリアド社では、臨床試験に登録された被験者における曝露期間で調整した肝細胞癌の発現率を算出した。本解析では、ギリアド社の臨床試験に登録され、SOF ベースの IFN フリーレジメンが少なくとも 1 回投与された被験者を対象とした（表 19）。

これらの解析では、対象集団で発現したイベント数を総曝露期間（年）で除し、100 人年当た

りの発現率を求めた。これらデータは、臨床試験に登録された非代償性肝硬変の被験者（CPT 分類 B 479 例、CPT 分類 C 128 例を含む）について、治験薬の投与開始日を起点として算出し、さらに SVR 達成の有無別に提示した。その結果、SVR 達成例における肝細胞癌の発現率は、治療不成功例に比べて 3 倍超低かった。

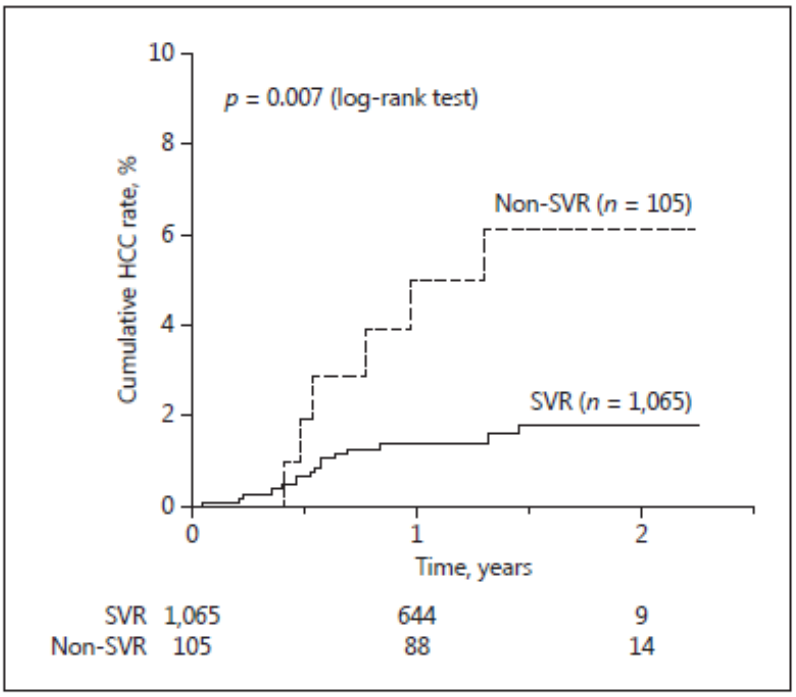
表 19　ギリアド社の臨床試験に登録された被験者における曝露期間で調整した肝細胞癌の発現率

CPT Class	Overall (N= 607) Time (Days): Median 257 (Range 7 to 728)	Subjects with SVR (N=523) Time (Days): Median 261 (Range 77 to 728)	Subjects without SVR (N=84) Time (Days): Median 167 (Range 7 to 624)
B	8/380.3 (2.1)	6/348.6 (1.7)	2/36.0 (5.6)
C	2/92.2 (2.2)	1/83.6 (1.2)	1/8.8 (11.4)

Data shown are the number of events divided by the total years of exposure for those at risk, and the death rate in parentheses is per 100 person-years.
Includes Studies GS-US-334-0125, GS-US-337-0123 (SOLAR-1), GS-US-337-0124 (SOLAR-2), and GS-US-342-1137 (ASTRAL-4).
Source: HCC Japan Tables 1, 2, 3, 10, 11.1, and 11.2

上記以外でも、IFN で認められたように、DAA 治療により SVR を達成した HCV 感染患者で de novo 肝細胞癌のリスクが低下することを示す文献報告が増加している。Ogata らにより、DAA が投与された 1000 例を超える日本人被験者でのレトロスペクティブ多変量解析が報告されており、その結果、肝細胞癌の発現は SVR 不成功と関連していた（図 1）[37]。

図 1　日本人患者における SVR 達成の有無別の肝細胞癌発現率



Source: 37

Ioannou らは、米国ヘルスケアシステムに登録された 62,000 人超の患者データについて解析し、そのうち 16.8%が代償性肝硬変、4.7%が非代償性肝硬変を有する患者であった[23]。その結果、DAA 治療による SVR の達成は、de novo 肝細胞癌のリスクを全体で 71%軽減していた。また、SVR 達成によるこれらベネフィットは、疾患進行例で最大となった。肝硬変を有する患者における肝細胞癌の発現率は、SVR 不成功例で 3.25/100 人年、SVR 達成例で 1.97/100 人年であった。また、肝硬変のない患者での肝細胞癌の発現率は、SVR 不成功例で 0.87/100 人年、SVR 達成例で 0.24/100 人年であった。

Cheung らの報告では、English Early Access Programme（EAP）で DAA が投与された肝非代償期の HCV 感染患者のデータをレビューした結果、15 ヵ月間の観察期間における肝細胞癌の発現率は SVR 達成により低下し、SVR 達成例で 5.4%（17/317 例）、SVR 不成功例で 11.2%（10/89 例）であった（p = 0.049）[5]。

以上要約すると、ギリアド社の臨床データベース及び複数の文献報告からも、非代償期の肝硬変を有する HCV 感染患者での SVR の達成が肝細胞癌の発現率の低下に寄与することが示唆されている。

6.2.2.3　　肝機能、肝移植、その他臨床イベントに対する影響

SVR 達成による生存期間の延長及び肝細胞癌の発現率の低下以外の臨床ベネフィットとして、肝機能の経時的改善が CPT スコアの変化を指標とした定量的評価により示されている。

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019 では、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV の 12 週間投与により SVR12 を達成した被験者の 26.4%（24/91 例）で、ベースラインから投与終了後 12 週時点にかけて CPT 分類の改善がみられた。また、SVR12 を達成し、CPT 分類の悪化がみられた被験者は 2

例のみであった。これらの結果の詳細は 4.4.1 項に示した。

ギリアド社では、これまでに複数の臨床試験で肝疾患進行例を対象として様々な DAA レジメンの安全性を検討してきた。GS-US-337-0123（SOLAR-1）及び GS-US-337-0124（SOLAR-2）試験では、CPT 分類 B 及び C の肝硬変を含む肝疾患進行例を対象として LDV/SOF+RBV の 12 又は 24 週間投与を検討した [4,33]。GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験では、CPT 分類 B の被験者を対象として SOF/VEL の 12 又は 24 週間投与並びに SOF/VEL + RBV の 12 週間投与を検討した [7]。これら全ての臨床試験で、HCV の排除に伴う CPT スコアの改善が大多数の非代償性肝硬変の被験者で認められている。ほとんどの SVR 達成例で CPT スコアの改善がみられたことから、これら被験者では治療成功を契機に臨床状態が改善し始めたことを示している。GS-US-342-1137（ASTRAL-4）試験では、SVR24 を達成した 213 例のうち、115 例（54.0%）で CPT スコアが改善し、77 例（36.2%）では不変であった。SVR24 時点では SVR12 時点と比べてより多くの被験者で CPT スコアの改善がみられたが、HCV 排除後の観察期間がより長期に及んだことを反映した結果であると考えられる。一部の被験者では、CPT スコアの変化により CPT 分類も変化しており、これら推移を以下にシフトテーブルで示す（表 20）。ベースライン時に CPT 分類 B の肝硬変を有し、SVR24 を達成した 191 例の被験者のうち、138 例（72.3%）は投与終了後 24 週時点でも CPT 分類 B のままであったが、50 例（26.2%）は CPT 分類 A へと改善し、3 例（1.6%）は CPT 分類 C へと悪化した。

表 20　GS-US-342-1137 試験：ベースラインから投与終了後 24 週時点までの CPT 分類の変化（最大の解析対象集団、SVR24 達成例）

	Posttreatment Week 24 CPT Class			
Baseline CPT Class	**CPT A**	**CPT B**	**CPT C**	**No Assessment**
CPT A	12/13 (92.3%)	1/13 (7.7%)	0/13	3
CPT B	50/191 (26.2%)	138/191 (72.3%)	3/191 (1.6%)	19
CPT C	2/9 (22.2%)	5/9 (55.6%)	2/9 (22.2%)	1

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
Source: GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) Final, Table 15.9.5.5

現在実施中の肝硬変レジストリ（GS-US-337-1431）では、登録した全被験者を対象に、それぞれの主試験完了後も継続して 240 週間にわたり肝機能を評価するとともに、臨床転帰、及び疾患進行／改善に関連する臨床検査値について評価を行っている。2017 年 11 月 9 日のデータカットオフ時点で、1568 例が本肝硬変レジストリに登録され、そのうち肝硬変を有する 1543 例（99.5%）が適格性基準を満たし、安全性解析対象とされた。治療開始前では、85.3%（1316 例）が CPT 分類 A、13.0%（201 例）が CPT 分類 B、1.7%（26 例）が CPT 分類 C であった。観察期間は、全体で 1854 人年（CPT 分類 A が 1554 人年、CPT 分類 B が 266 人年、CPT 分類 C が 33 人年）であった。レジストリでの観察期間は中央値（範囲）で 69 週間（範囲：1 週間未満～146 週間）であった。

GS-US-337-1431 試験に登録された被験者の内訳を、治療開始前の CPT 分類別及び全体集団で表 21 に示した。全体では、89.5%（1381 例）の被験者が試験継続中、10.5%（162 例）が中止済みで、規定された 240 週間の観察期間を完了した被験者はいなかった。試験中止に至った主な理

由は、被験者の同意撤回（4.1%、63 例）、追跡不能（2.7%、41 例）であった。また、これまでに 19 例（1.2%）が死亡し、20 例（1.3%）に肝移植が行われた。

データカットオフ時点で 99%超（1539/1542 例）の被験者が SVR を維持していた（GS-US-337-1431 試験、Tables 15.9.3.1.1 及び 15.9.3.2.1）。ウイルス学的治療不成功に至った 3 例の内訳は、1 例が再感染、2 例が臨床試験以外からの被験者の登録であり、再感染／再燃を区別するベースライン時の情報が欠測していた。

表 21　GS-US-337-1431 試験：被験者の内訳
（ベースラインで肝硬変を有する登録された全被験者）

	CPT A	CPT B	CPT C	Overall
Subjects Enrolled	1324	201	26	1551
Subjects in Safety Analysis Set	1316	201	26	1643
Study Status				
On Study	1208 (91.8%)	155 (77.1%)	18 (69.2%)	1381 (89.5%)
Discontinued Study	108 (8.2%)	46 (22.9%)	8 (30.8%)	162 (10.5%)
Reason for Premature Discontinuation of Study				
Withdrawal of Consent	47 (3.6%)	15 (7.5%)	1 (3.8%)	63 (4.1%)
Lost to Follow-Up	35 (2.7%)	5 (2.5%)	1 (3.8%)	41 (2.7%)
Liver Transplant	5 (0.4%)	13 (6.5%)	2 (7.7%)	20 (1.4%)
Death	6 (0.5%)	9 (4.5%)	4 (15.4%)	19 (1.2%)
Other	15 (1.1%)	4 (2.0%)	0	19 (1.2%)

The denominator for percentages is based on the number of subjects in each treatment group of the Safety Analysis Set.
Safety Analysis Set includes subjects who have previously participated in a Gilead-sponsored HCV study and received at least 1 Gilead oral antiviral, or have received an all-oral SOF-based regimen outside a clinical study, have achieved SVR12, and who did not have any HCC event prior to the start of the most recent HCV treatment.
Data Extracted: 09 November 2017
Source: GS-US-337-1431, Table 15.8.1.3.1.1

本肝硬変レジストリにおける治療開始前からの CPT 分類の変化を表 22 に示した。全体的に、治療開始前に CPT 分類 A であった被験者は CPT 分類 A を維持しており（レジストリ Week 96 時点で 98.7%）、治療開始前に CPT 分類 B 又は C の肝硬変であった被験者は改善傾向を示した（CPT 分類 B の 70.3%、CPT 分類 C の 63.6%の被験者が、レジストリ Week 96 時点で CPT 分類 A に移行していた）。

表 22　GS-US-337-1431 試験：治療開始前と各評価時点における CPT 分類及びその変化

Pretreatment Baseline CPT Class, n/n (%)	Registry Baseline			Registry Week 48			Registry Week 96		
	CPT A	CPT B	CPT C	CPT A	CPT B	CPT C	CPT A	CPT B	CPT C
CPT A, n=1316	1210/1249 (96.9)	37/1249 (3)	2/1250 (0.2)	827/852 (97.1)	24/852 (2.8)	1/852 (0.1)	314/318 (98.7)	4/318 (1.3)	0/318
CPT B, n=201	126/185 (68.1)	59/185 (31.9)	0/185	94/150 (62.7)	55/150 (36.7)	1/150 (0.7)	45/64 (70.3)	19/64 (29.7)	0/64
CPT C, n=26	10/21 (47.6)	11/21 (52.4)	0/21	13/19 (68.4)	6/19 (31.6)	0/19	7/11 (63.6)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)

Cirrhosis status is based on data collected from the parent studies.
Baseline value is the nearest nonmissing value on or within 30 days of the Registry start date.
Data Extracted: 09 November 2017
Source: GS-US-337-1431, Table 15.9.5.4.1

肝移植が行われている国・地域では、これまで慢性 HCV 感染症が肝移植の主要な適応疾患であったが、DAA 治療が出現して以降、肝移植待機リストにも変化がみられ始めている。SOF のほとんどの臨床試験で肝移植歴のある患者は試験対象から除外されており、本肝硬変レジストリでも肝移植施行に伴い試験中止としていることから、DAA 治療の肝移植への影響については主に文献報告に基づくが、最近の報告から、肝移植待機リスト中の HCV 感染患者の登録が減少する一方で、待機リストから除外される例も増加していることが示唆されている。

例えば、米国 OPTN に加盟する 127 の医療機関で 2003 年 1 月から 2015 年 12 月の間に待機リストに登録された 47,591 例を対象としたコホート試験では、DAA 登場後の 2014 年から 2015 年では、IFN 時代の 2003 年から 2013 年に比べ、HCV 感染症の患者が 8%減少した [13]。また、欧州の 1 の医療機関で 2014 年 2 月から 2015 年 2 月の間に待機リストに登録された 103 例の HCV 感染患者のうち、DAA 治療後に肝機能が改善し、肝移植待機リストから削除された患者は、治療開始後 60 週の時点で 19.2%であったと報告されている [2]。

Dong らはモデリングアプローチに基づいて、SVR の達成により死亡リスクが 50 分の 1 に減少し、また、非代償性肝硬変患者の 80%超は SOF ベースの治療開始後 1 年以内に肝移植が不要となると推計している [10]。

以上要約すると、肝移植データベースに集積されたこれらデータから、DAA 治療により SVR を達成した非代償性肝硬変患者では、その後肝機能が改善し、肝移植に至る割合が低下することが示唆されている。

6.3　リスク

本臨床概括資料の 5 章で述べたように、これまでのところ、検討された日本人及び非日本人被験者集団において、SOF/VEL の投与による臨床的に重要な安全性シグナルは特定されていない。GS-US-342-4019 試験に組み入れられた非代償性肝硬変を有する日本人被験者において、SOF/VEL の 12 週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。SOF/VEL の 12 週間投与の安全性は、肝疾患進行例で予期される臨床的続発症に一致しており、SOF/VEL への RBV の上乗せにより、治療に対する忍容性はやや低下した。GS-US-342-3921 試験に組み入れられた DAA 含有レジメン

による前治療歴を有する日本人被験者において、SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。

SOF/VEL 投与上の既知のリスクは、重度腎機能障害を有する患者をはじめとする、これまでに評価が行われていない患者集団での有効性及び安全性データが得られていないことである。

重度腎機能障害を有する患者に対する SOF/VEL 投与の可否は、進行中の GS-US-334-0154 及び GS-US-342-4062 試験（本申請資料中には含まれていない）において重度腎機能障害を有する被験者を対象として検討されており、これらの試験成績が得られ次第、当該患者集団での評価結果及び推奨事項を適宜更新する予定である。

SOF/VEL と他の薬剤との併用により、薬物相互作用が生じる可能性がある。アミオダロン併用時の症候性徐脈のリスクをはじめ、確立された又は潜在的に起こり得る重要な薬物相互作用及び関連する推奨事項の一覧を、本剤の添付文書（案）に示した。

また、本剤の添付文書（案）の使用上の注意において、SOF 含有レジメンの市販後の使用経験として報告されたその他リスク、すなわち、B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化、高血圧、及び脳血管障害のリスクについても注意喚起を行う。また、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者に対しては本剤と RBV の併用が推奨されることから、貧血をはじめとする、RBV の投与に伴うリスクについても本剤の添付文書（案）に明記することした。

6.4 ベネフィットリスク評価

SOF/VEL は、本邦の非代償性肝硬変及び DAA による前治療歴を有する HCV 感染患者に依然として存在するアンメット・メディカルニーズを充足する可能性がある。これらの患者集団を対象とした 2 つの国内第 3 相試験で、SOF/VEL による治療上のベネフィットが確認され、以下に説明する申請レジメンにより全体集団及び全てのサブグループで高い SVR 率を示した。また、臨床的に有意と考えられる一定数の非代償性肝硬変被験者において、CPT 分類の変化を指標とした肝機能の改善がみられた。

国内第 3 相試験で観察された安全性プロファイルに基づくと、本剤による治療上のリスクは、試験対象集団の肝疾患で予期される臨床経過、及び RBV 併用群では RBV の既知の毒性に一致していた。非代償期の肝疾患を有する患者に対しては、6.5 項で説明するように、RBV を併用せず本剤単独で使用することにより、これらリスクを最小化することが可能と考えられた。一方、DAA による前治療歴を有する患者に対しては、RBV の忍容性は比較的良好であった（非代償性肝硬変を有する被験者との比較）ことから、より高い有効性を得るためにも RBV 併用下での 24 週間の投与期間は必須と考えられる。国内第 3 相試験において、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV に関連した新たな副作用は特定されず、SOF/VEL の投与に関連した臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

本剤は、非代償期の肝疾患及び DAA による前治療歴を有する HCV 感染患者に対する有効かつ安全なパンジェノタイプの治療法として、生存期間の延長や肝細胞癌発症率の低減、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。本申請資料に提示した臨床データから、6.5 項に示すとおり、SOF/VEL（400/100 mg）配合錠の HCV 感染症治療に対する使用が支持される。

6.5 用法及び用量設定の根拠

C 型非代償性肝硬変患者、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者におけるウイルス血症の改善を目的に本剤を投与する場合の予定される用法・用量を表 23 に要約する。

表 23 SOF/VEL 配合錠：予定される用法・用量

患者集団	推奨レジメン	投与期間
成人の C 型非代償性肝硬変患者	SOF/VEL 配合錠 [a]1 錠を 1 日 1 回経口投与	12 週間
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、成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者	リバビリン [b] との併用において、SOF/VEL 配合錠 [a]1 錠を 1 日 1 回経口投与	24 週間

a 本剤はソホスブビルとして 400 mg、ベルパタスビルとして 100 mg を含有する配合錠である。
b リバビリンの添付文書を参照すること。

第 2 相及び第 3 相試験プログラムによって集積された以下の有効性及び安全性データに基づき、上記の申請用法・用量を設定した。

C 型非代償性肝硬変患者

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る。

国内第 3 相試験 GS-US-342-4019 において、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、本剤単独及び本剤と RBV との併用による 12 週間投与で SVR12 率に差はみられず（いずれも SVR12 率 92.2%）、SOF/VEL + RBV の 12 週間投与では、RBV の既知の毒性が認められた。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者

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る。

国内第 3 相試験 GS-US-342-3921 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。

7 参考文献

1 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.

2 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.

3 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.

4 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.

5 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.

6 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.

7 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.

8 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.

9 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.

10 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.

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

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

13 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.

14 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.

15 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.

16 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.

17 Harvoni, Gilead Sciences Ireland UC. Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised December. 2017:

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

19 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.

20 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.

21 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.

22 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.

23 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.

24 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.

25 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 [Japanese], 2016.

26 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.

27 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.

28 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.

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.

30 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.

31 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.

32 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.

33 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.

34 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.

35 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.

36 Ministry of Health Labour and Welfare. Guideline for co-infected patients with HIV-HCV. March 2005.

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.

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.

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.

40 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.

41 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.

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

43 The Japanese Liver Transplantation Society. Liver transplantation in Japan. Transplant Journal 2017;52 (2).

44 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.

45 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.

46 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.

8 付録

8.1 追加解析

本臨床概括評価資料で考察を行うため、生存期間及び肝細胞癌の発現に関する以下の追加解析を行った。これら帳票類については、CTD 5.3.5.3.4 に収載した。

Table 1	Exposure Summary Statistics Overall, CPT B and C Subjects Included in the HCC Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 2	Exposure Summary Statistics for Subjects who Achieved SVR12, CPT B and C Subjects Included in the HCC Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 3	Exposure Summary Statistics for Subjects who did not Achieve SVR12, CPT B and C Subjects Included in the HCC Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 4	Death Incidence Rates by CPT Status and SVR12 Result, All Subjects on a SOF-based Regimen, Safety Analysis Set
Table 5	Exposure Summary Statistics Overall, CPT B and C Subjects Included in the Death Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 6	Exposure Summary Statistics for Subjects achieving SVR12, CPT B and C Subjects Included in the Death Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 7	Exposure Summary Statistics for Subjects not achieving SVR12, CPT B and C Subjects Included in the Death Analyses for Japan, Safety Analysis Set
Table 10	Exposure-adjusted Incidence Rate for All Adverse Events of Worsening of Hepatic Disease by Cirrhosis Status, IFN free (PEG/RBV, SOF+RBV+PEG) and IFN containing (SOF+RBV, SOF±Other, LDV/SOF±RBV, SOF/VEL±RBV) SMQ, Safety Analysis Set
Table 11.1	Exposure-adjusted Incidence Rate for Adverse Events of Worsening of Hepatic Disease by Cirrhosis Status for Subjects Achieving SVR12, IFN free (PEG/RBV, SOF+RBV+PEG) and IFN containing (SOF+RBV, SOF±Other, LDV/SOF±RBV, SOF/VEL±RBV) SMQ, Safety Analysis Set
Table 11.2	Exposure-adjusted Incidence Rate for Adverse Events of Worsening of Hepatic Disease by Cirrhosis Status for Subjects Not Achieving SVR12, IFN free (PEG/RBV, SOF+RBV+PEG) and IFN containing (SOF+RBV, SOF±Other, LDV/SOF±RBV, SOF/VEL±RBV) SMQ, Safety Analysis Set

以下に、GS-US-337-1431 試験の中間解析により作表した帳票類を示す。これら帳票類については CTD 5.3.5.3.4 に収載した。

Table 15.8.1.3.1.1	Subject Disposition, All Enrolled Subjects
Table 15.8.3.1.1	Demographics and Baseline Characteristics, Safety Analysis Set
Table 15.9.2.7.3	Death Exposure Adjusted Incidence Rates (100 Person-Years) Since the Start of the Registry, Full Analysis Set
Table 15.9.2.8.1	Death Exposure Adjusted Incidence Rates (100 Person-Years) Since the Date of Achieving SVR12, Full Analysis Set
Table 15.9.3.1.1	Proportion of Subjects Maintaining SVR by Time Points Since the End of the Most Recent HCV Treatment, Full Analysis Set
Table 15.9.3.2.1	Virologic Failure Cumulative Incidence by Time Points Since the End of the Most Recent HCV Treatment, Full Analysis Set
Table 15.9.5.4.1	Child-Turcotte-Pugh Class and Shift from Pretreatment Baseline by Visit, Full Analysis Set