ソホスブビル／ベルパタスビル

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 6
1 臨床試験一覧表 10
1.1 生物薬剤学試験報告書 10
1.2 臨床薬物動態（PK）試験報告書 11
1.3 臨床薬力学（PD）試験報告書 23
1.4 有効性及び安全性試験報告書 24
2 個々の試験の概要 31
2.1 GS-US-342-0104 試験 31
2.1.1 試験の概要 31
2.2 GS-US-281-0101 試験 39
2.2.1 試験の概要 39
2.3 GS-US-281-1055 試験 48
2.3.1 試験の概要 48
2.4 GS-US- 281-0102 試験 52
2.4.1 試験の概要 52
2.5 GS-US-281-0112 試験 59
2.5.1 試験の概要 59
2.6 GS-US- 281-1056 試験 65
2.6.1 試験の概要 65
2.7 GS-US-367-1905 試験 68
2.7.1 試験の概要 68
2.7.2 有害事象一覧 73
2.7.3 副作用一覧 75
2.8 GS-US-281-0115 試験 76
2.8.1 試験の概要 76
2.9 GS-US-281-0119 試験 85
2.9.1 試験の概要 85
2.10 GS-US-281-1058 試験 90
2.10.1 試験の概要 90
2.11 GS-US-342-1167 試験 95
2.11.1 試験の概要 95
2.12 GS-US-342-1326 試験 103
2.12.1 試験の概要 103
2.13 GS-US-342-1346 試験 114
2.13.1 試験の概要 114
2.14 GS-US-342-1709 試験 119
2.14.1 試験の概要 119

2.15 GS-US-342-4034 試験 125
2.15.1 試験の概要 125
2.16 GS-US-281-1054 試験 129
2.16.1 試験の概要 129
2.17 GS-US-337-0122 試験 136
2.17.1 試験の概要 136
2.18 GS-US-342-0102 試験 143
2.18.1 試験の概要 143
2.19 GS-US-342-0109 試験 152
2.19.1 試験の概要 152
2.20 GS-US-342-1553 試験 160
2.20.1 試験の概要 160
2.21 GS-US-342-1137 試験 165
2.21.1 試験の概要 165
2.22 GS-US-342-1138 試験 181
2.22.1 試験の概要 181
2.23 GS-US-342-1139 試験 191
2.23.1 試験の概要 191
2.24 GS-US-342-1140 試験 200
2.24.1 試験の概要 200
2.25 GS-US-342-1202 試験 210
2.25.1 試験の概要 210
2.26 GS-US-342-3921 試験 218
2.26.1 試験の概要 218
2.26.2 有害事象一覧 249
2.26.3 副作用一覧 254
2.26.4 重篤な有害事象発現例の叙述 256
2.27 GS-US-342-4019 試験 279
2.27.1 試験の概要 279
2.27.2 有害事象一覧 309
2.27.3 副作用一覧 314
2.27.4 重篤な有害事象発現例の叙述 316
3 参考文献 363

表目次

頁
表 1　GS-US-342-3921 試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者）.....222
表 2　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）224
表 3　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）.....226
表 4　GS-US-342-3921 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）.....228
表 5　GS-US-342-3921 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）.....229
表 6　GS-US-342-3921 試験：SVR4 率、SVR12 率及び SVR24 率（最大の解析対象集団）.....230
表 7　GS-US-342-3921 試験：SVR12 及び SVR24 の一致率（最大の解析対象集団）.....231
表 8　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率 （最大の解析対象集団）.....232
表 9　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）.....233
表 10　GS-US-342-3921 試験:投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（最大の解析対象集団）.....236
表 11　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの NS5A RAV の有無別（15%カットオフ） SVR12 率.....239
表 12　GS-US-342-3921 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....240
表 13　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象 （安全性解析対象集団）.....241
表 14　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告され、 治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）.....242
表 15　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された Grade 3 の有害事象（安全性解析対象集団）.....243
表 16　GS-US-342-3921 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....243
表 17　GS-US-342-3921 試験:全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....244
表 18　GS-US-342-3921 試験:いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象 （安全性解析対象集団）.....245
表 19　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）.....246
表 20　GS-US-342-3921 試験：投与開始後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満 又は 8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団）.....246
表 21　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血清生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）....247
表 22　GS-US-342-4019 試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者）.....283
表 23　GS-US-342-4019 試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）.....284
表 24　GS-US-342-4019 試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）.....285
表 25　GS-US-342-4019 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）.....288
表 26　GS-US-342-4019 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）.....289

表 27　GS-US-342-4019 試験：SVR4 率及び SVR12 率（最大の解析対象集団）.....289
表 28　GS-US-342-4019 試験：人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率 （最大の解析対象集団）.....291
表 29　GS-US-342-4019 試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）.....292
表 30　GS-US-342-4019 試験:投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（最大の解析対象集団）.....296
表 31　GS-US-342-4019 試験:ベースラインから投与終了後 Week 12 までの CPT 分類の変化 （最大の解析対象集団、SVR12 達成例）.....297
表 32　GS-US-342-4019 試験：MELD スコアが低下、不変又は増加した被験者の割合 （最大の解析対象集団、SVR12 達成例）.....298
表 33　GS-US-342-4019 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....299
表 34　GS-US-342-4019 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象 （安全性解析対象集団）.....300
表 35　GS-US-342-4019 試験：いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告され、 治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）.....301
表 36　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）.....302
表 37　GS-US-342-4019 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....304
表 38　GS-US-342-4019 試験：いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象 （安全性解析対象集団）.....305
表 39　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団） 306
表 40　GS-US-342-4019 試験：投与開始後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満 又は 8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団）.....306
表 41　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の血清生化学的検査値異常及び血液凝固異常 （安全性解析対象集団）.....307

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
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス薬
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
ATV	atazanavir	アタザナビル
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	twice daily	1 日 2 回
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
CD	cluster determinant	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLDQ-HCV	Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV	慢性肝疾患質問票-HCV
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
COBI	cobicistat	コビシスタット
CPT	Child-Pugh-Turcotte	－
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DRV	darunavir	ダルナビル
DTG	dolutegravir (Tivicay®)	ドルテグラビル
EC_{50}	50% effective inhibitory concentration	50%効果濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
EFV	efavirenz	エファビレンツ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EVG	elvitegravir	エルビテグラビル
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価-疲労
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略号	英語	日本語
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FTC	emtricitabine	エムトリシタビン
GGT	gamma glutamyltransferase	γーグルタミルトランスフェラーゼ
GLS	geometric least-squares	幾何最小二乗
GLSM	geometric least-squares mean	幾何最小二乗平均
H2RA	H2-receptor antagonist	H2 受容体拮抗薬
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	heart rate	心拍数
INR	international normalized ratio	国際標準化比
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDV	ledipasvir	レジパスビル
IFN	interferon	インターフェロン
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LPV	lopinavir	ロピナビル
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	Model for End Stage Liver Disease	末期肝疾患モデル
MRP2	multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白 2
NI	nucleoside inhibitor	核酸型阻害薬
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	oral contraceptives	経口避妊薬
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
PIVKA	protein induced by Vitamin K absence or antagonists	ー
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	proton-pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PR	electrocardiographic interval occurring between the onset of the P wave and the QRS complex, representing time for atrial and ventricular depolarization, respectively	心電図でP波の始まりからQRS群までの間隔のことで、心房脱分極から心室脱分極までの時間を表す
PTM	placebo-to-match	外観を一致させたプラセボ

略号	英語	日本語
Q1	first quartile	第 1 四分位
Q3	third quartile	第 3 四分位
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
QRS	electrocardiographic deflection between the beginning of the Q wave and termination of the S wave, representing the time for ventricular depolarization	心電図で Q 波の始まりから S 波の終わりまでの偏向のことで、心室脱分極の時間を表す
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
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula	Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
QTcN	QT interval corrected for heart rate using population-specific correction factor	母集団に特異的な補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RAL	raltegravir	ラルテグラビル
RAP	resistance associated polymorphism	耐性関連多型
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RPV	rilpivirine	リルピビリン
RR	electrocardiographic interval representing the time measurement between the R wave of one heartbeat and the R wave of the preceding heartbeat	心電図での R 波から次の R 波までの間隔
RTV	ritonavir	リトナビル
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	Short Form Health Survey	ショートフォーム健康調査
SMV	simeprevir	シメプレビル
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
SVRxx	sustained viral/virologic response (at) xx weeks after discontinuation/cessation of therapy	投与終了後 xx 週時点の持続的ウイルス陰性化
TAF	tenofovir alafenamide fumarate	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

略号	英語	日本語
TDF	tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TFV	tenofovir	テノホビル
ULN	upper limit of normal	正常範囲上限
VEL	velpatasvir (GS-5816)	ベルパタスビル
VOX	voxilaprevir (GS-9857)	－
WPAI: Hep C	Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C	仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎
ΔQTcF	change from predose baseline in QTcF	投与前のベースライン時からの QTcF の変化
ΔΔQTc	time matched, baseline adjusted, placebo-corrected QTc	時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボ補正した QTc
ΔΔQTcF	time matched, baseline adjusted, placebo-corrected QTcF	時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボ補正した QTcF

1 臨床試験一覧表

1.1 生物薬剤学試験報告書

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE	GS-US-342-0104	Evaluate the relative BA and effect of food on SOF/VEL FDC	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, single-center study	Part A (relative BA): Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (AB, BA; CD, DC) within their assigned cohort and received the following treatments in the fasted state: Cohort 1: • Single doses of SOF 400 mg + VEL 25 mg (A) • Single dose of SOF/VEL FDC (400/25 mg) (B) Cohort 2: • Single doses of SOF 400 mg + VEL 100 mg (C) • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) (D) Part B (food effect): Cohort 4: Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (HIJ, HJI, IJH, IHJ, JHI, JIH) and received the following treatments: • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) fasted (H) • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with moderate-fat meal (I) • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with high-calorie, high-fat meal (J)	Part A: 2 days (2 × single doses with a 9-day washout period in between treatments) Part B: 3 days (3 × single doses with 9-day washout periods in between treatments)	Randomized: 82 Treated: 82 Completed study treatment: 82 Cohort 1: Treated: 26 Completed: 26 Cohort 2: Treated: 26 Completed: 26 Cohort 4: Treated: 30 Completed: 30	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.1.2.1

1.2 臨床薬物動態（PK）試験報告書

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PK and Tolerability	GS-US-281-0101	Evaluate the safety, tolerability, and PK of VEL, the effect of food on VEL PK, and the PK interactions between VEL and SOF and its metabolites	Phase 1 study, single-center study **Part A (Cohorts 1-4):** randomized, double-blind, placebo-controlled, single-and multiple-ascending doses **Part B - Food Effect (Cohorts 5-6** : open-label, parallel cohort, single-dose, fed and fasted state **Part C - DDI (Cohort 7):** open-label, single- and multiple doses, fed state	**Part A (Cohorts 1-4):** Subjects were randomized to receive the following treatments as a single dose on Day 1 and QD dosing on Days 8-14 in the fasted state: • **Cohort 1:** VEL 50 mg (1 × 50-mg tablet) or placebo • **Cohort 2:** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) or placebo • **Cohort 3:** VEL 5 mg (1 × 5-mg tablet) or placebo • **Cohort 4:** VEL 450 mg (9 × 50-mg tablets) mg or placebo **Part B (Cohorts 5-6):** Subjects received the following treatments in the fasted state on Day 1 and the fed state on Day 8: • **Cohort 5:** VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) fasted/light breakfast • **Cohort 6:** VEL 100 mg (2× 50-mg tablets) fasted/ high-fat breakfast **Part C (Cohort 7):** Subjects received the following treatments under fed conditions with a light breakfast: • SOF 400 mg single dose on Day 1 • VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) Days 5-13 • SOF 400 mg + VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) single doses on Day 14	Part A (Cohorts 1-4): 8 days (1 single dose on Day 1, followed by a washout and once-daily doses on Days 8-14) Part B (Cohorts 5-6): 2 days (1 single dose on Day 1, followed by a washout and a single dose on Day 8) Part C (Cohort 7): 11 days (1 single dose on Day 1, followed by a washout, once-daily doses of study treatment on Days 5-13, and 1 single dose on Day 14)	**Overall:** 102 randomized 102 treated 102 completed study treatment **Part A (Cohorts 1-4):** 60 treated (12 active and 3 placebo per cohort) 60 completed **Part B (Cohorts 5-6):** 24 treated (12 subjects per cohort) 24 completed **Part C (Cohort 7):** 18 treated 18 completed	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR; CSR Erratum CTD 5.3.3.1.1

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PK and Tolerability	GS-US-281-1055	Determine the mass balance of VEL following administration of a single, oral dose of radiolabeled [^{14}C]VEL	Phase 1, open-label, mass-balance study	VEL 100 mg capsule (mixture of unlabeled VEL and [^{14}C]VEL)	Single dose	8 randomized 8 treated 8 completed study treatment	Healthy adult male subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.1.2
Patient PK and Initial Tolerability	GS-US-281-0102	Evaluate the safety, tolerability, PK, and antiviral activity of VEL	Phase 1b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, multicenter study	Subjects were randomized to receive VEL or placebo QD in the fasted state as follows: • **Cohort 1 (GT 1a):** VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) or placebo • **Cohort 2 (GT 1a):** VEL 50 mg (1 × 50-mg tablet) or placebo • **Cohort 3 (GT 1a):** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) or placebo • **Cohort 4 (GT 1a):** VEL 5 mg (1 × 5-mg tablet) or placebo • **Cohort 5 (GT 2):** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablet) or placebo • **Cohort 7 (GT 3):** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) or placebo • **Cohort 8 (GT 4):** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) • **Cohort 9 (GT 1b):** VEL 150 mg (3 × 50-mg tablets) or placebo • **Cohort 10 (GT 3):** VEL 50 mg (1 × 50-mg tablet) or placebo • **Cohort 11 (GT 1a):** VEL 25 mg (5 × 5-mg tablets) or placebo • **Cohort 12 (GT 3):** VEL 25 mg (5 × 5-mg tablets)	3 days	**Overall:** 103 randomized 87 treated 86 completed study treatment **Placebo:** 17 treated 17 completed **VEL 5 mg:** 4 treated 4 completed **VEL 25 mg:** 15 treated 15 completed **VEL 50 mg:** 12 treated 12 completed **VEL 100 mg:** 8 treated 8 completed **VEL 150 mg:** 31 treated 30 completed	Treatment-naive adult subjects with genotype 1a, 1b, 2, 3,4, 5, or 6 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.2.1

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Intrinsic Factor PK	GS-US-281-0112	Evaluate the single-dose PK of VEL in subjects with moderate or severe hepatic impairment and matched healthy control subjects	Phase 1, open-label, parallel-group, single-dose, multicenter study	Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) following a light breakfast	Single dose	**Overall:** 33 randomized 33 treated 33 completed study treatment (13 normal hepatic function; 10 moderate hepatic impairment, 10 severe hepatic impairment)	**Cohort 1:** Adult subjects with moderate hepatic impairment (CPT B) and healthy matched control subjects **Cohort 2:** Adult subjects with severe hepatic impairment (CPT C) and healthy matched control subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.3.1
Intrinsic Factor PK	GS-US-281-1056	Evaluate the PK of VEL in subjects with severe renal impairment and matched healthy control subjects	Phase 1, open-label, parallel-group, single-dose, multicenter study	Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) with a light breakfast	Single dose	19 randomized 19 treated 19 completed study treatment (10 severe renal impairment and 9 normal renal function)	Adult subjects with severe renal impairment (CL_{cr} < 30 mL/min) or healthy matched control subjects (CL_{cr} ≥ 90 mL/min)	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.3.2

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Intrinsic Factor PK	GS-US-367-1905	Investigate the steady-state PK of SOF/VEL/VOX+VOX in healthy Japanese and Caucasian subjects	Phase 1, open-label, multiple-dose study	SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) + VOX 100 mg administered with food on Days 1-10	10 days	Enrolled: 40 Treated: 40 Completed study treatment: 38 Japanese subjects: treated: 20 Completed: 18 Caucasian subjects: treated: 20 Completed: 20	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.3.3

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-281-0115	Evaluate effect and drug interaction potential of VEL on OATP/BCRP and P-gp substrates using phenotypic probes and evaluate the drug interaction potential of VEL with CYP/P-gp inducers or inhibitors, selective OATP inhibitors, and mixed OATP/ P-gp/MRP2 inhibitors	Phase 1, randomized, crossover, open-label, single and multiple-dose, multiple-cohort, multicenter study	**Cohort 1:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (AB, BA) and received the following treatments with a 5-day washout interval between treatments: • Single dose of pravastatin 40 mg, 3-day washout, single dose of rosuvastatin 10 mg (A) • VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) QD for 11 days with single dose of pravastatin 40 mg on Day 5, single dose of rosuvastatin 10 mg on Day 9 (B) **Cohort 2:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (CD, DC) and received the following treatments with a 10-day washout interval between treatments: • Single dose of digoxin 0.25 mg (C) • VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) QD for 4 days with a single dose of digoxin 0.25 mg on Day 1 (D) **Cohort 3:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (EF, FE) and received the following treatments with a 10-day washout interval between treatments: • Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) (E) • Rifampin 600 mg (2 × 300-mg capsules) QD for 7 days followed by a single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) on Day 8 (F) **Cohort 4:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (GH, HG) and received the following treatments with a 10-day washout interval between treatments: • Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) (G) • Ketoconazole 200 mg (1 × 200-mg tablet) BID for 4 days with a single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) on Day 1 (H)	**Cohort 1:** 21 days **Cohort 2:** 15 days **Cohort 3:** 19 days **Cohort 4:** 15 days **Cohort 5:** 25 days	76 randomized: 76 treated 75 completed study treatment **Cohort 1:** 18 treated 18 completed **Cohort 2:** 22 treated 21 completed **Cohort 3:** 12 treated 12 completed **Cohort 4:** 12 treated 12 completed **Cohort 5:** 12 treated 12 completed	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.1

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
				Cohort 5: Subjects were randomized to 1 of 4 sequences (IJKL, JLIK, KILJ, LKJI) and received the following treatments with a 7-day washout interval between treatments: • Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) (I) • Single dose of cyclosporine 600 mg (6 × 100-mg capsules) (J) • Single doses of cyclosporine 600 mg (6 × 100-mg capsules) + VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) (K) • Single doses of rifampin 600 mg (2 × 300-mg capsules) + VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) (L)				
Extrinsic Factor PK	GS-US-281-0119	Evaluate the relative BA and PK of VEL upon coadministration with a representative PPI (omeprazole) or an H2RA (famotidine)	Phase 1, randomized, open-label, single-center, multiple-dose study	Subjects were randomized to 1 of 4 treatment sequences (ABCD, BDAC, CADB, DCBA) and received the following treatments: • Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) in AM fasted (A) • Single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) + single dose of famotidine 20 mg in AM fasted (B) • Single dose of famotidine 20 mg in PM fed before single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) in AM fasted (C) • Omeprazole 20 mg QD in AM for 6 days fasted plus a single dose of VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) on Day 6 AM (D)	10 days (Treatment A: 1 day, Treatment B: 1 day, Treatment C: 2 days, Treatment D: 6 days, 7-day washout periods between treatments)	24 randomized: 24 treated 24 completed study treatment (6 subjects per each treatment sequence)	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.2

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-281-1058	Evaluate the effect of VEL on the PK of a representative hormonal contraceptive medication, norgestimate/ ethinyl estradiol (Ortho Tri-Cyclen® Lo [OC])	Phase 1, open-label, single-center, fixed-sequence, multiple-dose study	Subjects were enrolled into either: **Part A** (lead in period): 28 days of dosing with OC prior to cycle 1 or, **Part B** (subjects with history of taking OC): enrolled directly into cycle 1 Study design: **Cycle 1:** Norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/0.250 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg (OC) QD Days 1-28 in a fed state **Cycle 2:** Norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.250 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg (OC) QD Days 29-56 in a fed state + VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) Days 36-42	**Parts A + B: 84 days** **Part B: 56 days**	**Part A:** 18 randomized **Rollover to Part B, Cycle 1:** 15 treated 15 completed **Cycle 2:** 13 treated 13 completed	Healthy adult women subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.3

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-1167	Evaluate the PK of SOF, its metabolites GS-566500 and GS-331007, and VEL upon administration of SOV/VEL FDC with EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG, and E/C/F/TAF. Evaluate the PK of COBI, DTG, EFV, EVG, FTC, RPV, TAF, and/or TFV upon administration of EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG, and E/C/F/TAF with SOF/VEL FDC	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, 4-cohort, multicenter study	**Cohort 1:** Subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences (AC or BC) and received the following treatments in the fasted state: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD (B) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet QD + EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD (C) **Cohort 2:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (DEF, EFD, FDE, FED, DFE, EDF) and received the following 3 treatments with a moderate fat meal: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (D) • FTC/RPV/TDF (200/25/300 mg) QD (E) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet QD + FTC/RPV/TDF (200/25/300 mg) QD (F) **Cohort 3:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (GHI, HIG, IGH, IHG, GIH, HGI) and received the following 3 treatments with a moderate fat meal: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (G) • DTG 50 mg QD (H) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + DTG 50 mg QD (I) **Cohort 4:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (JKL, KLJ, LJK, LKJ, JLK, KJL) and received the following 3 treatments with a moderate fat meal: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (J) • EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) QD (K) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) QD (L)	**Cohort 1:** 28 days (14 days for each treatment with no washout period between treatments) **Cohorts 2-4:** 24 days (8 days for each treatment with a 4-day washout period between each treatment)	**Overall:** 102 randomized 102 treated 100 completed study treatment **Cohort 1:** 30 treated 29 completed **Cohort 2:** 24 treated 24 completed **Cohort 3:** 24 treated 24 completed **Cohort 4:** 24 treated 23 completed	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.4

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-1326	Evaluate the PK of SOF, its metabolites GS-566500 and GS-331007, and VEL upon administration of SOV/VEL FDC with EVG/COBI/ FTC/TDF, DRV+RTV+ FTC/TDF, ATV+RTV+ FTC/TDF, LPV/RTV+ FTC/TDF, or RAL+ FTC/TDF. Evaluate the PK of EVG, COBI, FTC, TFV, DRV, RTV, ATV, LPV, and RAL upon administration of EVG/COBI/ FTC/TDF, DRV+RTV+ FTC/TDF, ATV+RTV+ FTC/TDF, LPV/RTV+ FTC/TDF, or RAL+FTC/TDF with SOF/VEL FDC	Phase 1, randomized, open-label, 5-cohort, multiple-dose, multicenter study	**Cohort 1:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (ABC, ACB, BCA, BAC, CBA, CAB) and received the following 3 treatments with food: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) QD (B) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) + EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) QD (C) **Cohort 2:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (ADE, AED, DEA, DAE, EDA, EAD) and received the following 3 treatments with food: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • DRV 800 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/300 mg) QD (D) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) + DRV 800 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/300 mg) QD (E) **Cohort 3:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (AFG, AGF, FGA, FAG, GFA, GAF) and received the following 3 treatments with food: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/300 mg) QD (F) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) + ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/300 mg) QD (G) **Cohort 4:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (AHI, AIH, HIA, HAI, IHA, IAH) and received the following 3 treatments with food: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • LPV/RTV (4 × 200/50 mg) + FTC/TDF	**Cohorts 1-4:** 30 days (10 days for each treatment with no washout period between treatments) **Cohort 5:** 21 days (7 days for each treatment with no washout period between treatments)	135 randomized 134 treated 130 completed study treatment **Cohort 1:** 26 treated 24 completed **Cohort 2:** 31 treated 29 completed **Cohort 3:** 24 treated 24 completed **Cohort 4:** 24 treated 23 completed **Cohort 5:** 30 Treated 30 Completed	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.5

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
				(200/300 mg) QD (H) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + LPV/RTV (4 × 200/50 mg) + FTC/TDF (200/300 mg) QD (I) **Cohort 5:** Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (AJK, AKJ, JKA, JAK, KJA, KAJ) and received the following 3 treatments with food: • SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD (A) • RAL 400 mg BID + FTC/TDF (200/300 mg) QD (J) • SOF/VEL FDC (400/100 mg) + RAL 400 mg BID + FTC/TDF (200/300 mg) QD (K)				
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-1346	Evaluate the relative BA and PK of SOF/VEL FDC upon coadministration with a representative PPI (omeprazole) or an H2RA (famotidine)	Phase 1, randomized open-label, multiple-dose, single-center study	Subjects were randomized to 1 of 10 treatment sequences (ABECD, BCADE, CDBEA, DECAB, EADBC, DCEBA, EDACB, AEBDC, BACED, CBDAE) and received the following 5 treatments: • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) in AM fasted (A) • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) + single dose of famotidine 40 mg in AM fasted (B) • Single dose of famotidine 40 mg in PM with a meal 12 hours before single dose of SOF/VEL FDC (400/100) in AM fasted (C) • Omeprazole 20 mg QD for 6 days in AM fasted plus a single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with the omeprazole 20 mg on Day 6 AM (D) • Omeprazole 20 mg QD for 6 days in PM prior to food and 12 hours before single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) on Day 7 in AM fasted (E)	17 days (Treatment A: 1 day, Treatment B: 1 day, Treatment C: 2 days, Treatment D: 6 days, Treatment E: 7 days, with 5 day washout periods between each treatment)	60 randomized 60 treated 60 completed study treatment (6 subjects per each of 10 sequences)	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.6

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-1709	Evaluate the relative BA and PK of SOF/VEL FDC upon coadministration with a representative PPI (omeprazole) and food	Phase 1, randomized, open-label, 4-cohort, multiple-dose, single-center study	**Cohort 1:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (AB, BA) and received the following treatments: • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) in AM fasted (A) • Omeprazole 20 mg QD for 6 days in AM fasted plus a single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with food 2 hours after omeprazole dose on Day 6 (B) **Cohort 2:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (CD, DC) and received the following treatments: • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) in AM fasted (C) • Omeprazole 20 mg QD 1 hour before lunch for 6 days, plus a single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with food 4 hours before the omeprazole dose on Day 6 (D) **Cohort 4:** Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (GH, HG) and received the following treatments: • Single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) in AM fasted (G) • Omeprazole 40 mg QD 1 hour before lunch for 6 days, plus a single dose of SOF/VEL FDC (400/100 mg) with food 4 hours before the omeprazole dose on Day 6 (H)	7 days (Treatments A, C, and G for 1 day; Treatments B, D, and H for 6 days; with a 5-day washout period between treatments)	120 randomized 120 treated 117 completed study treatment **Cohort 1:** 40 treated 40 completed **Cohort 2:** 40 treated 37 completed **Cohort 3:** 40 treated 40 completed	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.7

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-4034	Evaluate the effect of SOF/VEL FDC on the PK of atorvastatin	Phase 1, open-label, randomized, 2-way crossover, multiple dose, single center study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences and received the following treatments in the fed state: • Treatment A: single dose atorvastatin 40 mg (1 × 40 mg tablet) • Treatment B: SOF/VEL FDC (1 × 400/100 mg tablet) QD for 7 days with a single dose of atorvastatin 40 mg (1 × 40 mg tablet) on the 5th day	8 days (single dose for Treatment A and doses for 7 days for Treatment B, with a 3-day washout period between treatments)	Enrolled: 26 Treated: 26 Completed study treatment: 25	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.3.4.8

3TC = lamivudine; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir boosted with ritonavir; BA = bioavailability; BCRP = breast cancer resistance protein; BE = bioequivalence; BID = twice daily; ^{12}C = radiolabeled carbon 12; ^{14}C = radiolabeled carbon 14; CL_{cr} = creatinine clearance; COBI = cobicistat; CPT = Child-Pugh-Turcotte; CsA = cyclosporine (cyclosporin A); CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450 enzyme; DAA = direct-acting antiviral; DDI = drug-drug interaction; DRV = darunavir; DRV/r = darunavir boosted with ritonavir; DTG = dolutegravir; E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); EFV = efavirenz; EFV/FTC/TDF = efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated); EVG = elvitegravir; EVG/COBI/FTC/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated); FDC = fixed-dose combination; FTC = emtricitabine; FTC/RPV/TDF = emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated); FTC/TDF = emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated); GT = genotype; H2RA = H2 receptor antagonist; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; LDV = ledipasvir; LPV = lopinavir; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; MRP-2 = multidrug resistance-associated protein 2; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OC = Ortho Tri-Cyclen® Lo; PD = pharmacodynamics(s); Peg-IFN = pegylated interferon; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic(s); PO = orally; PPI = proton pump inhibitor; PTM = placebo to match; QD = once daily; QTcF = QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula; RAL = raltegravir; RBV = ribavirin; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; SC = subcutaneous; SOF = sofosbuvir; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir; VDV = vedroprevir; VEL = velpatasvir; ZDV = zidovudine

a All study and control drug regimens were administered in tablet form and PO unless otherwise indicated.

1.3 臨床薬力学（PD）試験報告書

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PD and PK/PD	GS-US-281-1054	Evaluate the effects of VEL (at therapeutic and supratherapeutic doses) on time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QTcF	Phase 1, partially-blinded, placebo- and positive-controlled, 4-period, 8-treatment sequence, single-dose crossover, single-center study	Subjects were randomized to 1 of 8 treatment sequences (ABCD, BDAC, CADB, DCBA, BCAD, CDBA, ABDC, DACB) and received the following treatments in a fed state: • VEL 100 mg (2 × 50-mg tablets) + 8 × VEL PTM tablets QD (A) • VEL 500 mg (10 × 50-mg tablets) QD (B) • 10 × VEL PTM tablets (C) • Moxifloxacin 400 mg (1 tablet), administered open-label (D)	4 days (4 single doses with 5-day washout periods between treatments)	49 randomized: 49 treated 48 completed study treatment	Healthy adult subjects	Study completed; Final CSR CTD 5.3.4.1.1

CSR = clinical study report; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s); PTM = placebo to match; QD = once daily; QTcF = QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula; VEL = velpatasvir

a All study and control drug regimens were administered in tablet form and PO unless otherwise indicated.

1.4 有効性及び安全性試験報告書

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Phase 2 Studies								
Overseas Reference								
SOF+VEL Dose/Duration Evaluation and Efficacy Studies								
Other Clinical Study Reports	GS-US-337-0122 (ELECTRON-2, Cohort 4, Groups 1-4)	Evaluate the antiviral efficacy of combination therapy with SOF-containing regimens as measured by the proportion of subjects with SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	Phase 2, randomized, open-label, multicenter study	Subjects in Cohort 4 were randomized into 1 of 4 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Group 2: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Group 3: Group 1: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Group 4: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	8 weeks	Randomized: 104 Treated: 104 Completed Study Treatment: 102 Group 1: Treated: 27 Completed: 27 Group 2: Treated: 24 Completed: 23 Group 3: Treated: 27 Completed: 26 Group 4: Treated: 26 Completed: 26	Noncirrhotic, treatment-naive adult subjects with chronic GT 3 HCV infection	Study completed; Interim 2 CSR CTD 5.3.5.4.26

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Other Clinical Study Reports	GS-US-342-0102	Determine the antiviral efficacy of SOF+VEL±RBV as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	Phase 2, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized into 1 of 14 treatment groups and received the following treatments: • Groups 1, 3, 5: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Groups 2, 4, 6: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Groups 7, 11: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Groups 8, 12: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Groups 9, 13: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Groups 10, 14: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	Groups 1-6: 12 weeks Groups 7-14: 8 weeks	Randomized: 379 Treated: 377 Completed Study Treatment: 374 Groups 1, 3, 5 (GTs 1, 2, 3, 4, 5): Treated: 77 Completed: 76 Groups 2, 4, 6 (GTs 1, 2, 3, 4, 6): Treated: 77 Completed: 77 Groups 7, 11 (GTs 1, 2): Treated: 56 Completed: 55 Groups 8, 12 (GTs 1, 2): Treated: 55 Completed: 55 Groups 9, 13 (GTs 1, 2): Treated: 55 Completed: 55 Groups 10, 14 (GTs 1, 2): Treated: 57 Completed: 56	Treatment-naive, noncirrhotic subjects with chronic GT 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.27

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Other Clinical Study Reports	GS-US-342-0109	Determine the antiviral efficacy of SOF+VEL±RBV as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	Phase 2, randomized, open-label multicenter study	Noncirrhotic subjects with GT 3 HCV infection were randomized into 1 of 4 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Group 2: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Group 3: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Group 4: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) Cirrhotic subjects with GT 3 HCV infection were randomized into 1 of 4 treatment groups and received the following treatments: • Group 5: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Group 6: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Group 7: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Group 8: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	12 weeks	Randomized: 323 Treated: 321 Completed Study Treatment: 319 Noncirrhotic subjects with GT 3 HCV infection: Treated: 107 Completed: 106 Cirrhotic subjects with GT 3 HCV infection: Treated: 103 Completed: 102 Subjects with GT 1 HCV infection: Treated: 111 Completed: 111	Treatment-experienced subjects with chronic GT 1 or 3 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.28

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
				Subjects with GT 1 HCV infection were randomized into 1 of 4 treatment groups and received the following treatments: • Group 9: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD • Group 10: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Group 11: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD • Group 12: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)				
SOF/VEL Efficacy Study								
Un-controlled Clinical Studies	GS-US-342-1553	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL±RBV for 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of the treatment regimen.	Phase 2, open-label, multicenter study	Subjects received SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	24 weeks	Enrolled: 69 Treated: 69 Completed Study Treatment: 66	Subjects with chronic HCV infection who did not achieve SVR in a prior Gilead-sponsored HCV treatment study	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.2.1

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Phase 3 Studies								
Overseas Reference								
Other Clinical Study Reports	GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	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.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 3 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD • Group 2: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID) • Group 3: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD	Groups 1 and 2: 12 weeks Group 3: 24 weeks	Randomized: 268 Treated: 267 Completed Study Treatment: 255 Group 1: Treated: 90 Completed: 89 Group 2: Treated: 87 Completed: 82 Group 3: Treated: 90 Completed: 84	Subjects with chronic HCV infection and CPT class B cirrhosis	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.29
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of the treatment regimen.	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	Subjects with GT 1, 2, 4, or 6 HCV infection were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments. Subjects with GT 5 HCV infection were not randomized and were enrolled to Group 1: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD • Group 2: SOF/VEL PTM QD	12 weeks	Randomized: 741 Treated: 740 Completed Study Treatment: 735 Group 1: Treated: 624 Completed: 622 Group 2: Treated: 116 Completed: 113	Treatment-naive and treatment-experienced subjects with or without cirrhosis with chronic GT 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.30

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	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.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD • Group 2: SOF 400 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	12 weeks	Randomized: 269 Treated: 266 Completed Study Treatment: 264 Group 1: Treated: 134 Completed: 133 Group 2: Treated: 132 Completed: 131	Subjects with chronic GT 2 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.31
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	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.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD • Group 2: SOF 400 mg QD + RBV (1000 or 1200 mg/day divided BID)	Group 1: 12 weeks Group 2: 24 weeks	Randomized: 558 Treated: 552 Completed Study Treatment: 529 Group 1: Treated: 277 Completed: 275 Group 2: Treated: 275 Completed: 254	Subjects with chronic GT 3 HCV infection	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.32
Other Clinical Study Reports	GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 weeks in subjects with chronic HCV infection who are co-infected with HIV-1 as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of the treatment regimen.	Phase 3, open-label, multicenter study	Subjects received SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD	12 weeks	Enrolled: 107 Treated: 106 Completed Study Treatment: 102	Subjects with chronic HCV and HIV-1 coinfection on a stable, protocol-approved ARV regimen	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.4.33

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Japanese Evaluation								
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-3921	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 or 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) • Group 2: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID)	Group 1: 12 weeks Group 2: 24 weeks	Randomized: 117 Treated: 117 Completed Study Treatment: 114 Group 1: Treated: 57 Completed: 56 Group 2: Treated: 60 Completed: 58	Subjects with chronic GT1 or 2 HCV infection, who had previously failed a DAA-containing regimen	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.1.1
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-4019	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.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD • Group 2: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID)	12 weeks	Randomized: 102 Treated: 102 Completed Study Treatment: 100 Group 1: Treated: 51 Completed: 51 Group 2: Treated: 51 Completed: 49	Subjects with chronic HCV infection and decompensated cirrhosis	Study completed; Final CSR CTD 5.3.5.1.2

ARV = antiretroviral; BID = twice daily; CPT = Child-Pugh-Turcotte; CSR = clinical study report; FDC = fixed-dose combination; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HIV-1 = human immunodeficiency virus 1; PTM = placebo-to-match; QD = once daily; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; SVR12 = sustained virologic response at 12 weeks following completion of all treatment; VEL = velpatasvir

2 個々の試験の概要

2.1 GS-US-342-0104 試験

2.1.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-0104（CTD 5.3.1.2.1）
試験の標題	健康被験者を対象として、ソホスブビル（SOF）／GS-5816 配合錠の相対的バイオアベイラビリティ（BA）及び食事の影響を評価する、第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 健康被験者を対象とし、SOF/VEL 配合錠の SOF 及び VEL 各単剤の併用投与に対する相対的 BA を評価する ● 健康被験者を対象とし、SOF/GS-5816 配合錠の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 健康被験者を対象とし、SOF/GS-5816 配合錠を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本第 1 相試験では、健康被験者を対象として、SOF/GS-5816 配合錠の BA、安全性及び忍容性並びに PK に対する食事の影響を評価することを目的とした。試験は 2 つのパート（パート A 及び B）から構成され、順を追って実施した。 ● **パート A：SOF/GS-5816 配合錠の SOF 400 mg + GS-5816 25 mg 又は 100 mg（コホート 1 及び 2）に対する BA：**パート A は 2 つのランダム化コホートより構成された。コホート 1 の被験者は、ランダム割り付け後、空腹時に SOF 400 mg 及び GS-5816 25 mg を単回併用投与され、9 日間のウォッシュアウト後、空腹時に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を単回投与された（投与順序 AB）、又は空腹時に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を単回投与され、9 日間のウォッシュアウト後、空腹時に SOF 400 mg 及び GS-5816 25 mg を単回併用投与された（投与順序 BA）。コホート 2 の被験者は、ランダム割り付け後、空腹時に SOF 400 mg 及び GS-5816 100 mg を単回併用投与され、9 日間のウォッシュアウト後、空腹時に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を単回投与された（投与順序 CD）、又は空腹時に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を単回投与され、9 日間のウォッシュアウト後、空腹時に SOF 400 mg 及び

	GS-5816 100 mg を単回併用投与された（投与順序 DC）。 ● **パート B : 食事の影響（コホート 3 及び 4）:** パート B は 2 つのアダプティブランダム化コホート、コホート 3 及び 4 より構成された。コホート 3 は評価されなかった。コホート 4 の被験者は、それぞれが 9 日間のウォッシュアウト期間で区切られる、以下の 3 つの投与法から成る 6 つの投与順序（投与順序 HIJ、IJH、JHI、JIH、HJI 又は IHJ）のいずれかにランダム割り付けされた。 ● SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を空腹時に単回投与（投与 H） ● SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を中脂肪食（約 600 kcal、脂肪が約 30%）後に単回投与（投与 I） ● SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を高カロリー／高脂肪食（約 800 kcal、脂肪が約 50%）後に単回投与（投与 J）
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上、重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時 : 評価可能例として 96 例（4 つのコホートそれぞれに評価可能例 24 例）を確保するため、最大 112 例を登録することとした。 解析時 : 82 例（コホート 1 に 26 例、コホート 2 に 26 例及びコホート 4 に 30 例）を評価した。コホート 3 は実施しなかった。
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験薬は以下の用量で経口投与した。 ● コホート 1 : SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg 錠） ● コホート 2 : SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg 錠） ● コホート 4 : 中脂肪食後又は高カロリー／高脂肪食後に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg 錠） 被験薬のロット番号は [redacted]（SOF/GS-5816 配合錠［400 mg/25 mg］）及び [redacted]（SOF/GS-5816 配合錠［400 mg/100 mg］）であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	対照薬は以下の用量で経口投与した。 ● コホート 1 : SOF 400 mg 錠、GS-5816 25 mg 錠 ● コホート 2 : SOF 400 mg 錠、GS-5816 100 mg 錠 ● コホート 4 : 空腹時に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg 錠） 対照薬のロット番号は [redacted]（SOF 400 mg）、[redacted]（GS-5816 25 mg）及び [redacted]（GS-5816 100 mg）であった。

投与期間	コホート 1 及び 2： ● Day 1 及び 11 に各 1 回ずつ、治験薬を 2 回投与した。投与の間には 9 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 コホート 4： ● Day 1、11 及び 21 に各 1 回ずつ、治験薬を 3 回投与した。各投与の間には 9 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
評価基準	**薬物動態**：GS-5816、SOF 並びに SOF 代謝物 GS-566500 及び GS-331007 について、次の血漿中 PK パラメータを算出した：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、$\%AUC_{exp}$、T_{max}、T_{last}、C_{last}、CL/F 及び $t_{½}$。 **安全性**：安全性は、試験期間中の有害事象報告並びに各評価時点で実施した臨床検査、バイタルサイン測定、身体検査及び 12 誘導心電図（ECG）検査を基に評価した。前治療薬及び併用薬の評価も実施した。
統計手法	**薬物動態**：コホート別及び投与別に、GS-5816、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 パート A（コホート 1 及び 2）では、SOF/GS-5816 配合錠の BA 及び PK を SOF と GS-5816（各単剤）の併用投与と比較した。各投与について、各被検物質の自然対数変換した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} を評価した。混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析を、各被検物質の PK パラメータの自然対数変換値に適用した。混合効果モデルでは、固定効果として投与、期間及び投与順序を、変量効果として被験者を含めた。各被検物質及び対照投与について、PK パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を算出した。 パート B（コホート 4）では、パート A と同様の混合効果モデルを用いて、SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK に対する食事（中脂肪食又は高カロリー／高脂肪食）の影響を評価した。SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の主要な PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）について、幾何最小二乗平均（GLSM；高カロリー／高脂肪食 vs 空腹時；中脂肪食 vs 空腹時）比及び 90% CI を算出した。 **安全性**：安全性データ（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び併用薬）は、コホート及び投与別に一覧を作成し要約した。投与前期間のデータはデータ一覧表に含めた。ランダム割り付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。 臨床症状及び臨床検査に関する有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。 臨床検査値の基準値及び個々の被験者の臨床検査結果について、一覧を作成した。Grade 1 以上の臨床検査結果についても、一覧を作成した。

	この一覧表には、各パラメータについて試験期間中の臨床検査値を全てGrade も併せて記載した。 各バイタルサインの測定値は、コホート及び投与別に、投与前、投与後の絶対値及び投与前からの変化量について、記述統計量を用いて要約した。
試験実施期間	20■年■ 月■■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■■ 月■■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：スクリーニングされた 149 例の被験者のうち、82 例がランダム割り付けされた（67 例がスクリーニング不適格）：26 例は SOF 400 mg 及び GS-5816 25 mg 並びに SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を空腹時に投与され（コホート 1）、26 例は SOF 400 mg 及び GS-5816 100 mg 並びに SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を空腹時に投与され（コホート 2）、30 例は SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を空腹時、中脂肪食後又は高カロリー／高脂肪食後に投与された（コホート 4）。82 例全例が試験を完了した。

平均年齢は 35 歳（範囲：20～45 歳）であり、大部分の被験者は白人（84.1%）、ヒスパニック／ラテン系（95.1%）であった。

薬物動態の結果：コホート 1 において、SOF 400 mg + GS-5816 25 mg 及び SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を投与したときの PK パラメータの統計学的比較を下表に示す。SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）及び SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を投与したときの、SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007（主要な血中ヌクレオシド代謝物）の血漿中曝露量は同程度であった。SOF、GS-566500 及び GS-331007 の主要な PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）に関する GLSM 比の 90% CI の下限は 70%を上回った。SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を投与したときの GS-5816 の血漿中曝露量は、SOF 400 mg + GS-5816 25 mg の併用投与と比較して約 40%高かった。

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI)
	SOF 400 mg + GS-5816 25 mg (Reference) (N = 26)	SOF/GS-5816 (400 mg/25 mg, Test) (N = 26)	SOF/GS-5816 (400 mg/25 mg) vs SOF 400 mg + GS-5816 25 mg
SOF			
AUC_{last} (h•ng/mL)	1227.48	1394.75	113.63 (97.98, 131.78)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1235.14	1402.76	113.57 (98.01, 131.60)
C_{max} (ng/mL)	1074.81	1142.98	106.34 (87.32, 129.51)
GS-566500			
AUC_{last} (h•ng/mL)	1391.54	1491.26	107.17 (95.05, 120.82)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1452.63	1548.13	106.57 (95.43, 119.02)
C_{max} (ng/mL)	369.47	387.14	104.78 (95.14, 115.40)
GS-331007			
AUC_{last} (h•ng/mL)	10779.90	11073.50	102.72 (96.85, 108.95)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	11524.36	11797.25	102.37 (96.48, 108.62)
C_{max} (ng/mL)	1012.29	977.14	96.53 (90.10, 103.42)
GS-5816			
AUC_{last} (h•ng/mL)	793.24	1112.98	140.31 (115.04, 171.13)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	840.92	1165.54	138.60 (114.90, 167.19)
C_{max} (ng/mL)	110.78	153.09	138.19 (112.90, 169.14)

コホート 2 において、SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）及び SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を投与したときの PK パラメータの統計学的比較を下表に示す。SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を投与したとき、SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-331007 並びに GS-5816 の血漿中曝露量は、SOF 400 mg + GS-5816 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 GS-5816 の主要な PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）に関する GLSM 比の 90% CI の下限は 70%を上回った。

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI)
	SOF 400 mg + GS-5816 100 mg (Reference) (N = 26)[a]	SOF/GS-5816 (400 mg/100 mg) (Test) (N = 26)	SOF/GS-5816 (400 mg/100 mg) vs SOF 400 mg + GS-5816 100 mg
SOF			
AUC_{last} (h•ng/mL)	1585.90	1408.21	88.80 (78.09, 100.96)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1592.19	1425.58	89.54 (78.78, 101.76)
C_{max} (ng/mL)	1454.61	1309.21	90.00 (74.72, 108.42)
GS-566500			
AUC_{last} (h•ng/mL)	1717.90	1536.72	89.45 (79.36, 100.83)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1781.36	1603.08	89.99 (80.40, 100.73)
C_{max} (ng/mL)	446.61	412.05	92.26 (82.98, 102.58)
GS-331007			
AUC_{last} (h•ng/mL)	11138.53	11169.92	100.28 (95.79, 104.98)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	11949.15	11936.70	99.90 (95.42, 104.58)
C_{max} (ng/mL)	869.41	933.71	107.40 (101.12, 114.06)
GS-5816			
AUC_{last} (h•ng/mL)	3137.58	3263.13	104.00 (75.02, 144.18)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	3213.10	3326.48	103.53 (75.67, 141.65)
C_{max} (ng/mL)	404.57	416.57	102.97 (74.47, 142.37)

a N = 25; Subject 3648-2023 was excluded from the PK analyses for SOF, GS-566500, and GS-331007.

空腹時、中脂肪食後及び高カロリー／高脂肪食後に SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を投与したときの PK パラメータの統計学的比較を下表に示す。コホート 4 において、食事は SOF 及び GS-566500 の吸収速度を遅らせたが、SOF 及び GS-566500 の平均血漿中曝露量（AUC）の上昇は 2 倍未満であり、BA には大きな変化はみられなかった。GS-331007 に関して、SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を食後投与したときに、C_{max} は空腹時投与と比較して約 25%（中脂肪食後）～約 37%（高カロリー／高脂肪食後）低かったが、AUC に変化はみられなかった。GS-331007 の AUC に関する GLSM 比の 90% CI は、生物学的同等性の許容基準 80%～125%の範囲内であった。GS-331007 の C_{max} に大きな低下はみられず、AUC パラメータが PK の同等性基準を満たしたことから、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。これらの結果は、SOF 単剤又はレジパスビル（LDV）/SOF 配合錠（90 mg/400 mg）の一部として SOF が食事にかかわらず投与可能であることを示した過去の第 1 相試験（P7977-1318 試験、P7977-0111 試験及び GS-US-337-0101 試験）のデータとも一致していた。

GS-5816 の血漿中曝露量は、SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を高カロリー／高脂肪食（AUC 約 21%増加、C_{max} 約 5%増加）又は中脂肪食（AUC 約 34%増加、C_{max} 約 31%増加）後に投与したとき、空腹時と比較してやや増加した。

PK Parameter	GLSM			%GLSM Ratio (90% CI)	
	High-Calorie, High-Fat Meal (N = 30)	Moderate-Fat Meal (N = 30)	Fasted (N = 30)	High-Calorie, High-Fat Meal/Fasted	Moderate-Fat Meal/Fasted
SOF					
AUC_{last} (h•ng/mL)	2566.66	2312.04	1442.22	177.97 (157.32, 201.32)	160.31 (141.72, 181.35)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	2589.02	2324.73	1452.76	178.21 (157.87, 201.18)	160.02 (141.75, 180.65)
C_{max} (ng/mL)	1275.69	1367.09	1434.41	88.94 (75.26, 105.10)	95.31 (80.65, 112.63)
GS-566500					
AUC_{last} (h•ng/mL)	2713.48	2297.60	1492.73	181.78 (162.65, 203.16)	153.92 (137.72, 172.02)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	2786.88	2375.16	1568.54	177.67 (160.43, 196.78)	151.43 (136.73, 167.70)
C_{max} (ng/mL)	532.84	472.88	389.03	136.97 (123.85, 151.47)	121.55 (109.91, 134.42)
GS-331007					
AUC_{last} (h•ng/mL)	11846.01	11672.17	11993.94	98.77 (94.43, 103.30)	97.32 (93.05, 101.78)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	13155.93	12860.93	12875.58	102.18 (97.75, 106.80)	99.89 (95.56, 104.41)
C_{max} (ng/mL)	605.38	722.65	963.39	62.84 (58.35, 67.68)	75.01 (69.65, 80.79)
GS-5816					
AUC_{last} (h•ng/mL)	4574.49	5054.54	3758.60	121.71 (99.09, 149.49)	134.48 (109.49, 165.17)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	4637.86	5130.92	3827.71	121.17 (99.01, 148.28)	134.05 (109.53, 164.05)
C_{max} (ng/mL)	510.48	638.74	487.44	104.73 (86.61, 126.63)	131.04 (108.38, 158.44)

安全性の結果：死亡、重篤な有害事象、妊娠及び有害事象による試験中止は報告されなかった。最も多く報告された有害事象は便秘（4 例）であった。その他 2 例以上に報告された有害事象は、口唇のひび割れ、血管穿刺部位疼痛、背部痛、頭痛、上気道感染及び耳管機能障害であった。全ての有害事象の重症度は軽度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（2 例）及び下痢（1 例）であった。1 件の Grade 3 及び 2 件の Grade 2 の臨床検査値異常（尿中血陽性）が認められたが、その他全ての臨床検査値異常は Grade 1 であった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 又は臨床検査値異常に臨床的に重要な傾向はみられなかった。

結論：

本試験の結論を以下に示す。

- SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/25 mg）を投与したとき、SOF 400 mg + GS-5816 25 mg の併用投与と比較して、SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の血漿中曝露量は同程度であり、GS-5816 の血漿中曝露量はやや増加した。GS-5816 の用量調節は不要である。
- SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を投与したとき、SOF 400 mg + GS-5816 100 mg の併用投与と比較して、SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-331007 並びに GS-5816 の血漿中曝露量は同程度であった。
- SOF/GS-5816 配合錠（400 mg/100 mg）を中脂肪食又は高カロリー／高脂肪食後に投与したとき、SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-331007、又は GS-5816 の血漿中曝露量に大きな変化はみられなかった。
- SOF 及び GS-5816 を単剤として併用投与又は配合錠として投与したとき、忍容性は概して良好であった。

2.2 GS-US-281-0101 試験

2.2.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-0101（CTD 5.3.3.1.1）
試験の標題	健康被験者を対象として GS-5816 の安全性、忍容性及び薬物動態、GS-5816 の薬物動態に対する食事の影響、並びに GS-5816 とソホスブビル（GS-7977、SOF）及びその代謝物との薬物動態学的相互作用を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の目的は以下のとおりであった。 ● GS-5816 を用量漸増単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する ● GS-5816 を単回及び反復投与したときの薬物動態（PK）を評価する ● GS-5816 の PK に対する食事の影響を予備的に検討する ● SOF 及びその代謝物の PK に対する GS-5816 の影響、並びに GS-5816 の PK に対する SOF の影響を評価する
試験デザイン	本第 1 相試験は、健康被験者を対象として、GS-5816 の安全性、忍容性及び PK、GS-5816 の PK に対する食事の影響、並びに GS-5816 と SOF 及びその代謝物との薬物動態学的相互作用を評価することを目的にデザインされた。試験は 4 つのパート（パート A、B、C 及び D）から構成され、順を追って実施した。 パート A：単回及び反復用量漸増投与（コホート 1～4）：パート A は、2 つの事前に規定された交互コホート（コホート 1 及び 2）及び 2 つのアダプティブコホート（コホート 3 及び 4）から成る、GS-5816 の単回及び反復漸増投与を行う 4 つのランダム化二重盲検コホートより構成された。それぞれのコホートにおいて、被験者を GS-5816（N = 12）投与群又は対応するプラセボ（N = 3）投与群にランダム割付けした。被験者は Day 1 に空腹状態で GS-5816 又はプラセボを単回投与され、6 日間のウォッシュアウト後、Day 8～14 に空腹状態で GS-5816 又はプラセボを 1 日 1 回投与された。事前に規定されたコホートで評価された GS-5816 の用量は 50 mg（コホート 1）及び 150 mg（コホート 2）であった。コホート 1 及び 2 の安全性データ及び利用可能な PK データに基づき、コホート 3 及び 4 に対する GS-5816 の用量として、5～500 mg の範囲の 1 日 1 回投与を選択することとし、実際に選択された GS-5816 の用量は 5 mg（コホート 3）及び 450 mg（コホート 4）であった。 パート B：食事の影響（コホート 5 及び 6）：パート B は、空腹／軽い朝食コホート（コホート 5）及び空腹／高脂肪朝食コホート（コホート 6）を含む、2 つのオープンラベル並行コホートより構成された。パート A

	で得られたデータに基づき、パート B での GS-5816 の用量は 100 mg が選択された。それぞれのコホートにおいて、12 例の被験者が Day 1 に空腹状態で GS-5816 を単回投与され、6 日間のウォッシュアウト後、Day 8 にそれぞれの食事（コホート 5 及び 6 でそれぞれ軽い朝食又は高脂肪朝食）を摂取した後で GS-5816 の 2 回目の単回投与を受けた。 パート C：薬物相互作用（コホート 7 及び 8）：パート C は、GS-5816 と SOF との相互作用を評価することを目的とした、2 つのオープンラベル並行コホート（コホート 7 及び 8）より構成された。パート A 及び B より得られたデータに基づき GS-5816 の 2 種類の用量を検討することとした。また、GS-5816 及び SOF は、パート B で得られた安全性及び PK データに基づき、空腹時又は食後（軽い朝食又は高脂肪朝食）投与することとした。パート A 及び B のデータ評価後、パート C で検討すべき GS-5816 の用量は 150 mg のみと考えられたことから、コホート 8 は実施されなかった。また、パート B のデータを評価した結果、食後（軽い朝食）条件下における GS-5816 150 mg が選択された。パート C は 1 つのコホート（コホート 7）で進行し、18 例の被験者が割付けられた。被験者は、Day 1 に SOF 400 mg を単回投与され、3 日間のウォッシュアウト後、Day 5～13 に GS-5816 150 mg を 1 日 1 回反復投与された。その後、被験者は Day 14 に SOF 400 mg 及び GS-5816 150 mg を単回併用投与された。 パート D：1 日 2 回又は 1 日 1 回投与（コホート 9）：パート D は、GS-5816 の 1 日総用量を最大 600 mg とし、7 日間 1 日 2 回又は 1 日 1 回投与される、1 つのオープンラベルコホートより構成された。パート A、B 及び C より得られた安全性及び PK データに基づき、GS-5816 をパート B の結果により空腹時又は食後投与される予定であった。しかしながら、パート D（コホート 9）は実施されなかった。
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）が正常（又は臨床的に重要でないと判断された異常）、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上の腎機能正常、及び重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした
被験者数	計画時：9 つのコホートに対して、最大 132 例の被験者を割付けることとした。 ● パート A（コホート 1～4）：60 例（各コホート実薬 12 例及びプラセボ 3 例） ● パート B（コホート 5 及び 6）：24 例（各コホート 12 例） ● パート C（コホート 7 及び 8）：最大 36 例（各コホート最大 18 例） ● パート D（コホート 9）：12 例 解析時：7 つのコホートに対して、102 例の被験者を登録した。

	● パート A（コホート 1～4）：60 例（各コホート実薬 12 例及びプラセボ 3 例） ● パート B（コホート 5 及び 6）：24 例（各コホート 12 例） ● パート C（コホート 7）：18 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	コホート 1～4： GS-5816 を Day 1 の空腹時に単回経口投与し、Day 8～14 の 7 日間は空腹時に 1 日 1 回反復投与した。用量は以下のとおり： ● コホート 1：GS-5816 50 mg（50 mg 錠×1） ● コホート 2：GS-5816 150 mg（50 mg 錠×3） ● コホート 3：GS-5816 5 mg（5 mg 錠×1） ● コホート 4：GS-5816 450 mg（50 mg 錠×9） コホート 5 及び 6： GS-5816 を Day 1 の空腹時に単回経口投与し、Day 8 に食後（軽い朝食又は高脂肪朝食）単回投与した。用量は以下のとおり： ● コホート 5：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2） ● コホート 6：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2） コホート 7： SOF を Day 1 に単回経口投与し、GS-5816 を Day 5～13 の 9 日間 1 日 1 回経口投与した。Day 14 は SOF 及び GS-5816 を単回併用投与した。両治験薬とも食後（軽い朝食）投与した。用量は以下のとおり： ● コホート 7：SOF 400 mg（400 mg 錠×1）及び GS-5816 150 mg（50 mg 錠×3） GS-5816 5 mg 錠のロット番号は[redacted]、GS-5816 50 mg 錠のロット番号は[redacted]及び SOF 400 mg 錠のロット番号は[redacted]であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	コホート 1～4 において、GS-5816 錠に対応したプラセボ錠を単回及び反復経口投与した。 GS-5816 錠に対応したプラセボ錠のロット番号は[redacted]であった。
投与期間	14 日間以内
評価基準	**有効性**：本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態**：GS-5816、SOF、並びに SOF 代謝物 GS-566500 及び GS-331007 について、次の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}（反復投与）、λ_z、AUC_{last}、AUC_{inf}（単回投与）、$\%AUC_{exp}$（単回投与）、AUC_{tau}（反復投与）及び $t_{½}$。 **安全性**：安全性は、試験期間中の有害事象報告、並びに試験期間中の各評価時点で実施した臨床検査、バイタルサイン測定、身体検査及び 12 誘導 ECG 検査を基に評価した。試験期間を通して併用薬の評価も実施した。

統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：各コホートの投与別に GS-5816 の血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。コホート 7 では、投与ごとに SOF 並びにその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 パート A：単回及び反復用量漸増投与（コホート 1～4）：用量比例性について評価するため、GS-5816 の PK パラメータを検討した全ての投与量で比較した。蓄積係数及び定常状態到達時間等の追加の解析は必要に応じて実施した。 パート B：食事の影響（コホート 5 及び 6）： GS-5816 の PK に対する食事の影響の予備的な評価のため、コホート 5 及び 6 の Day 1 及び Day 8 の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を比較した。AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の生データを自然対数変換し、投与を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて評価した。コホート 5（軽い朝食後／空腹時）及びコホート 6（高脂肪朝食後／空腹時）について幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90%信頼区間（CI）も算出した。 パート C：薬物相互作用（コホート 7）：該当する PK パラメータ（SOF［及びその代謝物］の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} 又は GS-5816［及び適切な場合はその代謝物］の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）を自然対数変換し、投与を固定効果、被験者を変量効果として、混合効果線形モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を適用した。GS-5816 の PK に対する SOF の影響を検討するため、GS-5816 の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} に関する真の GLSM 比（SOF＋GS-5816／GS-5816 単剤）の両側 90%CI を算出した。SOF 及びその代謝物の PK に対する GS-5816 の影響を検討するため、SOF 及びその代謝物の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に関する真の GLSM 比（SOF＋GS-5816／SOF 単剤）の両側 90%CI を算出した。 **安全性**：安全性データの投与別及び被験者別一覧を作成し、各コホートの投与別に要約した。プラセボを投与された被験者のデータは全コホートを統合した。 試験期間中に発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 15.1 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象及び全ての治験薬と関連のある有害事象について、投与別及び被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合について、コホート内全体及び投与別に要約した。また、治験薬との関連性の有無別及び重症度別に要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。特定の臨床検査データについて、ベースライン（Day 0）から各来院時までの変化量を投与別に要約した。試験期間中に発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常

	の発現頻度について、コホート別及び投与別に要約した。 バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の個別データについては、投与別及び被験者別に一覧を作成し、該当する場合は、コホート別及び投与別に要約した。
試験実施期間	20■年 ■月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験では、102 例の被験者が 7 つのコホートに割付けられ、すべての被験者が試験を完了した。

単回及び反復用量漸増投与パート（コホート 1～4）では、大部分の被験者は男性（85.0%）、白人（53.3%）及び非ヒスパニック／ラテン系（58.3%）であり、平均年齢は 33 歳（範囲：19～45 歳）であった。食事の影響パート（コホート 5 及び 6）では、大部分の被験者は男性（それぞれ 58.3%及び 91.7%）、白人（それぞれ 50.0%及び 91.7%）及びヒスパニック又はラテン系（それぞれ 50.0%及び 91.7%）であり、平均年齢はそれぞれ 34 歳及び 33 歳（範囲：20～45 歳）であった。SOF＋GS-5816 薬物相互作用パート（コホート 7）では、大部分の被験者は白人（66.7%）及びヒスパニック又はラテン系（83.3%）であり、男女比は同じであった（それぞれ 50.0%）。平均年齢は 33 歳（範囲：19～45 歳）であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：

GS-5816 の単回及び反復経口投与後、血漿中濃度は 1.50～3.25 時間（T_{max} 中央値）の間に最高値を示した。GS-5816 は 5～450 mg の用量範囲では線形の薬物動態を示さなかった。AUC 及び C_{max} に基づき評価した曝露量の増加は、5～50 mg の用量範囲では用量比例性を上回り、50～450 mg の用量範囲では用量比例性を下回った。GS-5816 の半減期と一致して、わずかな蓄積性が認められた。5 mg を超える GS-5816 を 1 日 1 回反復投与することによって、投与後 24 時間の GS-5816 の平均血漿中濃度は、ジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコンで示された、ウイルス複製を阻害するタンパク結合能で調整した 50%効果濃度（EC_{50}）を上回った。

GS-5816 PK Parameter	GS-5816 5 mg (N = 12)	GS-5816 50 mg (N = 12)	GS-5816 100 mg (N = 24)	GS-5816 150 mg (N = 12)	GS-5816 450 mg (N = 12)
Single Dose (Cohorts 1–6[a])					
AUC_{last} (ng•h/mL)	134.2 (69.6)	2970.7 (40.1)	4985.6 (44.8)	4925.9 (48.0)	9503.8 (34.5)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	158.9 (64.0)	3017.2 (40.1)	5055.0 (45.3)	4978.3 (47.8)	9578.1 (34.3)
C_{max} (ng/mL)	22.4 (55.4)	371.3 (32.7)	574.9 (37.2)	608.4 (46.7)	1121.6 (31.7)
C_{last} (ng/mL)	1.40 (26.9)	2.34 (61.4)	2.85 (80.3)	2.23 (40.1)	3.28 (50.5)
T_{max} (h)	1.50 (1.50, 2.00)	2.50 (2.00, 3.00)	2.50 (2.50, 3.00)	2.75 (2.50, 3.50)	3.25 (2.50, 3.75)
T_{last} (h)	24.00 (14.00, 36.00)	72.00 (48.00, 96.00)	95.00 (71.50, 96.00)	96.00 (84.02, 96.00)	96.00 (96.00, 96.00)
$t_{1/2}$ (h)	11.20 (5.40, 16.89)	13.62 (10.62, 16.47)	15.73 (12.63, 17.11)	16.16 (14.55, 17.55)	14.97 (12.91, 16.73)
CL/F (mL/h)	58,398.0 (124.4)	19,188.4 (39.2)	24,617.9 (50.8)	72,185.5 (196.4)[b]	53,676.4 (42.5)
Multiple Dose (Cohorts 1–4[a])					
AUC_{tau}(ng•h/mL)	172.3 (51.7)	3032.6 (40.4)	—	4890.8 (45.4)	9511.2 (40.9)
C_{max} (ng/mL)	28.3 (49.3)	411.4 (40.7)	—	669.4 (48.1)	1195.7 (38.0)
C_{tau} (ng/mL)	2.2 (76.0)	37.9 (59.5)	—	63.4 (42.8)	127.7 (44.3)
T_{max} (h)	2.00 (1.25, 2.50)	2.50 (2.25, 3.00)	—	2.50 (2.50, 3.50)	3.00 (2.50, 4.25)
T_{last} (h)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	—	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)
$t_{1/2}$ (h)	13.73 (13.19, 15.88)	13.02 (11.43, 16.23)	—	15.15 (12.03, 15.63)	11.74 (10.64, 13.12)
CL_{ss}/F (mL/h)	36,095.7 (46.4)	19,593.0 (50.5)	—	45,082.3 (88.3)	58,804.6 (57.3)

Note: All PK parameters are reported as mean (%CV), except for T_{max}, T_{last}, and $t_{1/2}$, which are reported as median (Q1, Q3).
a GS-5816 dosing by cohort: Cohort 1 = 50 mg, Cohort 2 = 150 mg, Cohort 3 = 5 mg, Cohort 4 = 450 mg, Cohorts 5 and 6 (pooled in the fasted state) = 100 mg.
b Mean (%CV) CL/F for the GS-5816 150-mg group excluding Subject 2687-2004 was 31,403.8 (40.5) mL/h.

食事は、GS-5816 の吸収速度を遅らせたが、バイオアベイラビリティに大きな影響を与えなかった。GS-5816 を軽い朝食後に投与した結果、AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 25%及び約 35%増加した。GS-5816 を高脂肪／高カロリーの朝食後に投与した結果、AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 14%及び約 25%減少した。AUC に関する GLSM 比の 90%CI（食後／空腹時投与）は、いずれの食事に関しても、PK を同等とみなす範囲 70%～143%内であった。C_{max} に関する 90%CI は、いずれの食事に関しても、PK を同等とみなす範囲 70%～143%内に収まらなかった。観察されたこれらの変化の臨床的意義については、短期間の単剤での試験（GS-US-281-0102）のデータを用いて構築される最大効果（E_{max}）モデル、並びに HCV 感染被験者を対象とした第 2 相試験の安全性及び有

効性データに基づいて検討される予定である。

GS-5816 PK Parameter	GLSM		% GLSM Ratio (Fed/Fasted)	90% CI
	GS-5816 100 mg Fed (N = 12)	GS-5816 100 mg Fasted (N = 12)		
Light Breakfast				
AUC_{last} (ng•h/mL)	6728.66	5389.63	124.84	(110.02, 141.67)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6820.80	5469.11	124.72	(109.94, 141.48)
C_{max} (ng/mL)	784.70	581.72	134.89	(116.84, 155.74)
High-fat Breakfast				
AUC_{last} (ng•h/mL)	3222.57	3746.30	86.02	(73.17, 101.12)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	3267.75	3786.61	86.30	(73.43, 101.42)
C_{max} (ng/mL)	364.39	485.72	75.02	(62.56, 89.97)

Note: GS-5816 dosing by cohort: Cohort 5 = 100 mg in the fasted and light breakfast states; Cohort 6 = 100 mg in the fasted and high-fat breakfast states.

SOF と GS-5816 との薬物動態学的相互作用を評価した。GS-5816 の血漿中曝露量（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）は、SOF の併用によって影響を受けず、したがって、GS-5816 は用量調節を行う必要はない。SOF の血漿中曝露量は、GS-5816 の併用によって、約 1.8 倍（C_{max}）及び約 2.4 倍（AUC）増加した。GS-566500 の C_{max} 及び AUC は、SOF と GS-5816 との併用によって、それぞれ約 1.6 倍及び約 1.8 倍増加した。SOF と GS-5816 との併用によって、GS-331007（SOF の主要な血中ヌクレオシド代謝物）の C_{max} は約 36%減少したが、AUC は影響されなかった。

GS-5816			
GS-5816 PK Parameter	**GS-5816 150 mg (N = 18)**	**SOF 400 mg + GS-5816 150 mg (N = 18)**	**% GLSM Ratio (SOF+GS-5816/GS-5816) (90% CI)**
AUC_{tau}(ng•h/mL)	7284.95	8138.22	111.71 (107.54, 116.04)
C_{max} (ng/mL)	932.27	987.69	105.94 (101.86, 110.20)
C_{tau} (ng/mL)	101.09	118.90	117.61 (111.94, 123.57)
SOF			
SOF PK Parameter	**SOF 400 mg (N = 18)**	**SOF 400 mg + GS-5816 150 mg (N = 18)**	**% GLSM Ratio (SOF+GS-5816/SOF) (90% CI)**
AUC_{last}(ng•h/mL)	1154.59	2749.10	238.10 (214.62, 264.16)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1159.50	2756.96	237.77 (214.27, 263.85)
C_{max} (ng/mL)	880.28	1593.80	181.06 (149.43, 219.38)
GS-566500			
GS-566500 PK Parameter	**SOF 400 mg (N = 18)**	**SOF 400 mg + GS-5816 150 mg (N = 18)**	**% GLSM Ratio (SOF+GS-5816/SOF) (90% CI)**
AUC_{last}(ng•h/mL)	1861.41	3394.32	182.35 (167.52, 198.50)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1926.09	3455.70	179.42 (165.03, 195.06)
C_{max} (ng/mL)	455.77	736.88	161.68 (145.27, 179.94)
GS-331007			
GS-331007 PK Parameter	**SOF 400 mg (N = 18)**	**SOF 400 mg + GS-5816 150 mg (N = 18)**	**% GLSM Ratio (SOF+GS-5816/SOF) (90% CI)**
AUC_{last}(ng•h/mL)	11,173.87	12,610.86	112.86 (107.90, 118.05)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11,842.52	13,774.96	116.32 (110.99, 121.90)
C_{max} (ng/mL)	1080.97	693.62	64.17 (58.45, 70.44)

Note: Data are reported as GLSM.
Note: Cohort 7 = SOF 400 mg single dose (Day 1); GS-5816 150 mg multiple doses (Days 5–13); GS-5816 150 mg + SOF 400 mg single dose (Day 14).

SOF はトランスポーターの基質であることから、SOF（及び GS-566500）の曝露に対する GS-5816 の影響は、腸管の薬物排出トランスポーターP 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を GS-5816 が阻害することに起因する可能性がある。GS-5816 による SOF（及び GS-566500）の全身曝露量の増加は、これまでに P-gp 及び／又は BCRP 阻害剤で観察されていた全身曝露量の増加と類似しており、SOF の用量調節を行う必要はない。

安全性の結果：

単剤又は SOF との併用で空腹時又は食後に GS-5816 を単回及び反復投与したときの忍容性は総じて良好であった。本試験では、102 例中 29 例に有害事象が認められた。全被験者を通じて最も高頻度に報告された有害事象は、上気道感染（5 例）、悪心（5 例）及び便秘（5 例）であった。単回及び反復用量漸増投与パート（コホート 1～4）では、GS-5816 の用量増加に伴って発現率が

増加した有害事象は認められなかった。GS-5816 の空腹時又は食後（軽い朝食又は高脂肪朝食）投与（コホート 5 及び 6）で有害事象の発現率に変化は認められなかった。GS-5816 又は SOF の単独又は併用（コホート 7）投与で有害事象の発現率に変化は認められなかった。
大部分の有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。計 5 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した（プラセボ群 2 例、コホート 2 の GS-5816 150 mg 群 2 例及びコホート 7 の GS-5816 150 mg 群 1 例）。
死亡又は妊娠の報告はなかった。いずれのコホートにおいても、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象は認められなかった。
大部分の臨床検査値異常は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常として、尿潜血（血尿）が女性被験者 6 例（全例が生理中）に、低比重リポ蛋白（LDL）増加が 3 例（GS-5816 5 mg 群 2 例及び GS-5816 150 mg 群 1 例）に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常としてリパーゼ増加がプラセボ群の 1 例に認められたが、GS-5816 群では Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。
試験期間中、バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）に注目すべき変化はみられなかった。
試験期間中、臨床的に重要な ECG 異常は報告されなかった。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の絶対値が 450 ms を超えた被験者又はベースラインからの QTcF の増加が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。

結論：

- 臨床的有害事象、Grade 1 以上の臨床検査値異常、バイタルサイン及び ECG を基に評価した結果、単剤又は SOF との併用により空腹時又は食後に GS-5816 を単回及び反復投与したときの忍容性は総じて良好であった。
- GS-5816 は、評価した単回又は反復投与の用量範囲で線形の薬物動態を示さなかった。曝露量の増加は、50 mg までの用量範囲では用量比例性を上回り、50 mg を超える用量範囲では用量比例性を下回った。半減期と一致して、わずかな蓄積性が認められた。
- 5 mg を超える GS-5816 の全ての用量で、投与後 24 時間の GS-5816 の平均血漿中濃度は、ジェノタイプ 1～6 の HCV レプリコンに対する蛋白量で調整した EC_{50} を上回った。
- 食事は GS-5816 の曝露量を大きく変化させなかった。観察された PK 変化の臨床的意義は、GS-5816 の臨床開発プログラムにおいて評価される予定である。
- GS-5816 の PK は、SOF の併用による影響を受けなかった。したがって、いずれの薬剤についても用量調節を行わずに GS-5816 と SOF を併用可能と考えられる。

2.3 GS-US-281-1055 試験

2.3.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-1055（5.3.3.1.2）
試験の標題	GS-5816 の薬物動態、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 放射性標識[^{14}C]GS-5816 を単回投与したときの、GS-5816 のマスバランスを検討する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● [^{14}C]GS-5816 を投与したときの、GS-5816 及びその代謝物（測定可能な場合）の薬物動態（PK）を評価する。 ● [^{14}C]GS-5816 を投与したときの、ヒトでの GS-5816 の代謝物プロファイルを検討する。
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、マスバランス試験は、計 8 例の健康男性被験者を対象として、GS-5816（C 型肝炎ウイルス［HCV］非構造蛋白質 5A 阻害剤）の PK、代謝及び排泄を評価することを目的にデザインされた。 スクリーニング及び Day −1 の治験手順終了後、適格被験者は、実施医療機関に最短 6 日間から最長 22 日間入院した。一晩絶食後の Day 1 に軽い朝食を摂取した後、[^{14}C]GS-5816 100 μCi（GS-5816 1.45 mg に相当）及び非放射性標識 GS-5816 98.55 mg を含有する GS-5816 100 mg を 1 カプセルとして、各被験者に単回経口投与した。全血及び血漿検体、蓄尿並びに糞便全量を事前に規定した間隔で経時的に採取し保存した。検体を少なくとも 5 日間採取した後、液体シンチレーション計測（LSC）での放射能測定による検体中の ^{14}C 放射能回収量のリアルタイムモニタリングの結果に基づき、必要に応じて検体採取期間を延長した。 検体採取期間を延長した場合、追加検体は、最長 21 日間（Day 22［504 時間後］の評価後）若しくは 2 回連続して測定した全血及び／又は血漿検体中の放射能レベルがバックグラウンド放射能レベルの 2 倍以下に減少したことが LSC で確認されるまで、又は尿及び糞便採取がともに中止（24 時間の採取間隔で 2 回連続して測定した検体中の放射能レベルが投与量の 1%以下となり、かつ、尿及び糞便中の累積 ^{14}C 放射能回収率が投与量の 90%以上になった場合）されるまで採取した。 安全性は、有害事象報告、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体検査所見及び併用薬を基に評価した。被験者には、有害事象及び併用薬の使用状況を追跡調査するために、退院から 7（± 1）日以内に電話

	連絡を行った。
診断及び主な選択基準	年齢 18 歳以上 45 歳以下の非喫煙者（治験薬投与前少なくとも 90 日間）の男性を適格とした。それに加え、被験者は、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、重大な病歴なし、腎機能正常（実際の体重を用いて Cockcroft-Gault 法により算出したクレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/min 以上）及び治験薬投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価時に治験責任医師により健康状態良好と判断された者とした。
被験者数	計画時：8 例 解析時：PK 解析対象集団：8 例 安全性解析対象集団：8 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 100 mg は、[^{14}C]GS-5816 100 µCi（GS-5816 1.45 mg に相当）及び非放射性標識 GS-5816 98.55 mg を含有する 1 カプセルとして、各被験者に単回投与した。カプセルは、一晩絶食（朝食前少なくとも 10 時間）後、標準食による朝食（約 400 kcal、脂肪分 30%）の開始から 30 分以内かつ終了後 5 分以内に、240 mL（8 液量オンス）の水とともに経口投与した。 本試験で用いた被験薬のロット番号は [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	単回投与
評価基準	**有効性**：有効性の評価は実施しなかった。 **薬物動態**：本試験の主要評価項目は、総 ^{14}C 放射能の尿及び糞便中回収率であった。副次的評価項目は以下のとおりであった。 ● [^{14}C]GS-5816 及びその代謝物（測定可能な場合）の尿及び糞便中回収率 ● 総 ^{14}C 放射能の血漿及び血中濃度並びに PK パラメータ、^{14}C 放射能の血液／血漿比 ● 非放射性標識 GS-5816 及びその代謝物（測定可能な場合）の血漿中濃度及び PK パラメータ ● [^{14}C]GS-5816 及びその代謝物（測定可能な場合）の血漿中濃度及び PK パラメータ **安全性**：安全性は、有害事象報告、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体検査所見及び併用薬を基に評価した。

統計手法	**有効性**：有効性の評価は実施しなかった。 **薬物動態**：総 ^{14}C 放射能の回収率は、尿、糞便及び両検体中に回収された総 ^{14}C 放射能量の割合及び累積割合を要約することにより評価した。また、尿、糞便及び両検体中に回収された総 ^{14}C 放射能量の平均（± 標準偏差［SD］）累積割合について、プロット図を作成した。 可能な限り多くの血漿、尿及び／又は糞便中の[^{14}C]GS-5816 代謝物について、適切な分析法を用いて定性分析を行った。尿、糞便及び両検体中に未変化体及び主要代謝物として回収された[^{14}C]GS-5816 放射能量の割合及び累積割合を、検体採取時点ごとに個々の被験者について示し、記述統計量を用いて要約した。 PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、T_{lag}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）は、標準的なノンコンパートメント法（Phoenix WinNonlin® v6.3 ソフトウェア）を用いた非線形モデルを適用することにより推定した。PK パラメータは PK 解析対象集団の個々の被験者について要約し、要約統計量を本試験で評価した各被検物質（可能な場合）について示した。 血漿及び全血検体中の総 ^{14}C 放射能、非放射性標識 GS-5816 及びその主要代謝物の濃度 - 時間プロファイル並びに PK パラメータを、検体採取時点ごとに個々の被験者について示し、記述統計量を用いて要約した。 総 ^{14}C 放射能、非放射性標識 GS-5816 及びその主要代謝物の平均 (± SD) 血漿中濃度 - 時間プロファイルについて、プロット図を作成した。同様に、総 ^{14}C 放射能の平均（± SD）全血中濃度 - 時間プロファイルについて、プロット図を作成した。^{14}C 放射能の血液／血漿比は、検体採取時点ごとに各被験者について算出し、記述統計量を用いて要約した。 **安全性**：安全性データ（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び併用薬）は、安全性解析対象集団を対象として一覧を作成し、要約した。安全性データの解析には、治験薬投与日及び投与後 30 日以内に収集した全データを含めた。投与前の期間のデータはデータ一覧に含めた。
試験実施期間	20■■ 年■ 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■■ 年■ 月■■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：計 16 例の被験者をスクリーニングし、8 例を本試験に組み入れた。8 例全例が Day 1 に治験薬を投与され、計画どおりに本試験を完了した。組み入れられた 8 例全例を PK 及び安全性解析対象集団とした。

選択基準に従い、組み入れられた全被験者が男性であった。被験者の平均（SD）年齢は 33（6.7）歳、主に黒人又はアフリカ系アメリカ人（62.5% ; 5/8 例）であり、平均（SD）体重は 75.2（5.14）kg、平均（SD）BMI は 25.1（2.32）kg/m^2 であった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスの平均値（SD）は 109.93（18.22）mL/min であった。

有効性の結果：
有効性の評価は実施しなかった。

薬物動態の結果：本試験の結果、[^{14}C]GS-5816 単回経口投与後の糞便及び尿中の総 ^{14}C 放射能の平均回収率は約 95%であり、投与された放射能のほとんど（約 94%）が糞便中に回収された。非臨床動物種と同様に、GS-5816 の腎排泄はマイナーな消失経路であり、投与量の約 0.4%が未変化体及び代謝物として尿中へと排出された。[^{14}C]GS-5816 投与による全身曝露はほぼ全てが未変化体（約 98.9%）であった。投与後 12 時間における血液／血漿中濃度比は 0.517～0.670 であり、総放射能は赤血球外に分布することが示された。全体として、これらヒトでのデータは、GS-5816 の既に確立された非臨床プロファイルと一致した。
GS-5816 は糞便中で同定された主要化合物であり、投与量に対して平均 76.6%を占め、次いで検出されたのは既知の酸化代謝物 M18（ヒドロキシ-GS-5816-1、5.9%）及び既知の脱アルキル化代謝物 M19（デスメチル-GS-5816、3.0%）であった。総合すると、これらの結果より、ヒトにおいては、GS-5816 はほとんど代謝されず、主に未変化体のまま糞便中に排泄され、未変化体である GS-5816 が血漿中のほぼ全ての曝露量に寄与することが示された。

安全性の結果：本試験では、組み入れられた 8 例中 4 例（50.0%）に有害事象が発現した。これらの事象の重症度は全て Grade 1 であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。最も高頻度に報告された有害事象は頭痛及び血管穿刺部位出血であり、いずれも 2 例に報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡の報告はなかった。また、臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められず、バイタルサイン測定値又は ECG に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：本試験の結論は以下のとおりであった。

- GS-5816 は主に糞便中に排泄され、腎排泄はマイナーな排泄経路であった。
- 血漿中での主要化合物は GS-5816（約 99%）であった。
- GS-5816 はほとんど代謝を受けなかった。
- [^{14}C]GS-5816 単回投与の忍容性は概ね良好であった。

2.4 GS-US- 281-0102 試験

2.4.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-0102（CTD 5.3.3.2.1）
試験の標題	慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象に、GS-5816 の安全性、忍容性、薬物動態及び抗ウイルス活性を評価する、第 1b 相、ランダム化、二重盲検、反復投与、用量範囲探索試験
開発相	第 1b 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● C 型肝炎ウイルス（HCV）感染被験者を対象に、GS-5816 の用量漸増反復経口投与の安全性及び忍容性を評価する ● ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者に対する GS-5816 の抗ウイルス活性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● GS-5816 のウイルス動態、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の特性を評価する ● GS-5816 の反復投与時及び投与終了から最長 48 週間後の HCV 非構造蛋白質 5A（NS5A）コード領域における変異を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、HCV 疾患の自然経過、治療へのウイルス学的応答性及び HCV 薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する
試験デザイン	本試験は、HCV 感染被験者を対象とした GS-5816 の第 1b 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験であった。以下に示した最大 12 の投与コホートが計画された。 ● **コホート 1**（10 例、ジェノタイプ 1a）: GS-5816 最大 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回（QD）空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 2**（10 例、ジェノタイプ 1a）: GS-5816 最大 150 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 3**（10 例、ジェノタイプ 1a）: GS-5816 最大 150 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 4**（10 例、ジェノタイプ 1a）: GS-5816 最大 150 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 5**（10 例、ジェノタイプ 2）: GS-5816 最大 400 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与

	● **コホート 6**（10 例、ジェノタイプ 2）：GS-5816 最大 400 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与（ただし、実際にはこのコホートに被験者は組入れられなかった） ● **コホート 7**（10 例、ジェノタイプ 3）：GS-5816 最大 400 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 8**（10 例、ジェノタイプ 4、5 又は 6）：GS-5816 最大 400 mg を QD 空腹時に 3 日間投与 ● **コホート 9～12**（10 例、ジェノタイプ 1a、1b、2 若しくは 3、又は 4、5 若しくは 6）：GS-5816 最大 400 mg 又はプラセボを QD 空腹時に 3 日間投与 コホート 1～4 は並行して実施した。コホート 1～4 で評価した用量は、GS-US-281-0101 試験から得られた安全性の結果及び利用可能な PK データに基づいて決定した。以降のコホートでの投与は並行して実施し、コホート 1～4 での Day 10 までの安全性データ並びにそれまでに得られた HCV リボ核酸（RNA）及び PK データのレビュー後に開始した。 以前に投与された最高用量を上回る用量が 1 コホートで 1 回投与された。以降のコホートでの投与は、Day 10 までの安全性データ並びにそれまでに得られた HCV RNA 及び PK データのレビュー後に行った。 治験依頼者は、特定のコホートでの組入れの中止や、コホートのスキップを選択することを可能とした。また、組入れコホートの順序は任意とし、特定のコホートへの組入れを行わないことも可能とした。米国でのジェノタイプ 4、5 又は 6 の HCV 感染患者数は少ないことから、コホート 8 にはプラセボ投与群を含めなかった。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 1a、1b、2、3、4、5 又は 6 の慢性 HCV 感染症で、スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 5 $\log_{10}$ IU/mL 以上、HCV 抗ウイルス薬による治療歴及び肝硬変のない、体格指数（BMI）が 19～34 kg/m^2 の 18～65 歳の男性及び妊娠中ではない女性とした。
被験者数	計画時：合計で最大 120 例（コホートあたり 10 例） 解析時：安全性及び有効性解析対象集団：87 例 PK 解析対象集団：70 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 は全て一晩絶食（水以外は 10 時間以上摂取しない）後、空腹時に投与した。GS-5816 は 5 mg 錠及び／又は 50 mg 錠を無炭酸水 240 mL とともに経口投与した（必要に応じて、治験薬を服用するための追加の水の飲用は可とした）。 GS-5816 5 mg 錠のロット番号は[redacted]、GS-5816 50 mg 錠のロット番号は[redacted] であった。

対照薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 錠に外観を一致させた GS-5816 プラセボ錠を、上記の GS-5816 と同一条件下で、プラセボ群にランダム割付けされた被験者に経口投与した。 GS-5816 プラセボ錠のロット番号は[redacted] であった。
投与期間	GS-5816 又は外観を一致させたプラセボを各コホートの各被験者に 3 日間投与
評価基準	**有効性：**GS-5816 反復経口投与の抗ウイルス活性は、血漿中 HCV RNA 量の定期的測定に基づき評価した。GS-5816 の抗 HCV 活性の用量-反応関係を探索的に評価した。GS-5816 の PK パラメータと抗ウイルス活性の相関を評価した。 主要有効性評価項目は HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからの変化量とした。副次有効性評価項目は以下のとおりであった。 ● Day 17 までの各検体採取時点における HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）の絶対値 ● Day 17 までの各検体採取時点における、HCV RNA 量のベースラインからの減少量に関するカテゴリー（ベースラインからの減少量：1 $\log_{10}$ IU/mL 未満、1 $\log_{10}$ IU/mL 以上 2 $\log_{10}$ IU/mL 未満、2 $\log_{10}$ IU/mL 以上 3 $\log_{10}$ IU/mL 未満、3 $\log_{10}$ IU/mL 以上）別評価、及び Day 17 までの最大減少量 ● 投与後の各評価時点での HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満、LLOQ 未満かつ検出（< LLOQ detected）、及び検出限界未満（< LLOQ target not detected [TND]）であった被験者の数及び割合 ● 投与量群別及び IL28B 遺伝子型（CC 及び non CC）別にみたベースライン時の HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）及びベースラインからの経時的な変化量（$\log_{10}$ IU/mL） **薬物動態：**バリデートされた生物分析法を用いて血漿中 GS-5816 濃度を測定した。GS-5816 の Day 1 及び Day 3 投与後の血漿中 PK パラメータとして C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、$t_{1/2}$、λ_z 及び AUC_{last} を評価した。また、可能な場合は、Day 1 の AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、CL/F、V_z/F 及び C_{24} を推定した。反復投与後の Day 3 では追加で AUC_{tau}、C_{tau} 及び CL_{ss}/F の PK パラメータについても推定した。これら推定には、標準的なノンコンパートメントモデルを用いた。 **安全性：**安全性は、有害事象の報告、追跡調査終了時点まで定期的な間隔で評価した身体検査、臨床検査所見、心電図（ECG）及びバイタルサイン測定により評価した。また、併用薬の服用状況を記録した。併用薬の評価は本試験の Day 17 まで継続した。 **その他：**該当せず

統計手法	**有効性**：抗ウイルス活性データは、HCV RNA 量のベースラインからの連続量での変化（log_{10} IU/mL）に加え、HCV RNA 量のベースラインからの変化量に関するカテゴリー（減少量［log_{10} IU/mL］が 1 未満、1 以上 2 未満、2 以上 3 未満、3 以上）別の評価を行った。これらのデータは被験者別に一覧を作成し、投与量別に各評価時点で要約した。 **薬物動態**：血漿中 GS-5816 濃度の記述統計量（被験者数、算術平均値、幾何最小二乗平均［GLSM］値、%変動係数［%CV］、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を提示し、各検体採取時点で算出した。治験薬の血漿中濃度の経時的推移について片対数グラフを作成した。PK パラメータは標準的なノンコンパートメント法（Phoenix WinNonlin® version 6.3）を用いて推定した。吸収相では線形、消失相では対数線形台形法を適用する適切なノンコンパートメントモデルにより、用量、投与時刻、血漿中濃度、及び可能な場合は投与時刻に対応するリアルタイムの実測値を入力値として推定した。 用量比例性に関する情報は、評価した全ての 1 日用量（5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 150 mg）間での血漿中 GS-5816 濃度を比較することにより得た。用量比例性の評価には 2 種類の方法を用いた。1 つめは、単回投与時の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}（Day 1）並びに反復投与時の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}（Day 3）に基づくものであり、パワーモデルを用いた。2 つめの方法は、用量で正規化した PK パラメータ、単回投与時の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}（Day 1）並びに反復投与時の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}（Day 3）、に対して分散分析（ANOVA）を用いた。この解析は自然対数変換値に対して行った。 **安全性**：安全性データは、投与量別に、有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度を記述的に要約した。スクリーニングから Day 17 評価 2 日後（Day 17 の評価が未実施の場合は Day 19）までに発現した全ての有害事象を有害事象として記録した。また、重篤な有害事象は、最終投与 30 日後又は治験責任医師により試験手順と関連ありと判断された場合は Week 48 まで報告対象とした。
試験実施期間	20■年■ 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■ 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：ランダム割付けされ、治験薬を投与された 87 例のうち、1 例を除く全例が治験薬の投与を完了した。コホート 9（GS-5816 150 mg）に組み入れられたジェノタイプ 1b の HCV 感染被験者 1 例が治験薬を 1 回投与された当日に、有害事象（Grade 1 の悪心）により投与を中止した。計 84 例が Day 17 を完了し、3 例が Day 17 より前に中止した（有害事象 1 例［上述］、追跡不能 1 例及び同意撤回 1 例）。安全性解析対象集団には 87 例、PK 解析対象集団には 70 例を含めた。

Day 17 を完了した 84 例のうち、61 例が長期追跡調査のための来院（Week 48）を完了した。Day 17 を完了したが Week 48 まで完了しなかった 23 例のうち、3 例は治験責任医師の判断による試験中止、11 例はこの期間中の追跡不能、9 例は同意撤回であった。
計 68 例（78.2%）が男性、59 例（67.8%）が白人、27 例（31.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。平均年齢は 47.3 歳（範囲 21.0～65.0 歳）であった。被験者の約半数（45/87 例[51.7%]）がジェノタイプ 1a の HCV 感染症であり、ウイルス量は全ての投与量群で同程度、ベースライン時の HCV RNA 量中央値は 6.47 $\log_{10}$ IU/mL であった。

有効性の結果：

抗ウイルス効果：GS-5816 の 3 日間連日投与の結果、全用量（5～150 mg）で HCV RNA 量の速やかな減少が認められ、全 HCV ジェノタイプを通じ、中央値で 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上の減少が 12 時間以内にみられた。各投与量群における HCV RNA 量のベースラインからの最大変化（中央値）は概ね 54 時間後までに認められ、GS-5816 の全用量で 2 $\log_{10}$ IU/mL を上回った。最大 HCV RNA 減少量（中央値）は、全 HCV ジェノタイプを通じて、GS-5816 の全ての用量で 3 $\log_{10}$ IU/mL を上回った。全ジェノタイプ及び GS-5816 の全ての用量で、HCV RNA 量中央値はベースライン時の約 6 $\log_{10}$ IU/mL から投与後 54 時間時点の約 2～3 $\log_{10}$ IU/mL まで減少した。抗ウイルス活性は、GS-5816 150 mg を投与されたジェノタイプ 1a と 1b の HCV 感染被験者で同程度であった。プラセボ群では、HCV RNA 量中央値のベースラインからの有意な変化は投与後のいずれの評価時点でも認められなかった。
全被験者のうち 6 例で HCV RNA 量が LLOQ 未満まで減少した。カテゴリカル解析の結果に基づくと、GS-5816 を投与された被験者の大部分が、初回投与後 48～72 時間以内に、ベースラインから 3 $\log_{10}$ IU/mL 以上の HCV RNA 量の減少を達成した。
各投与量群の被験者数が少なかったために、ウイルス量減少に対する IL28B 遺伝子型の影響に関する結論は得られなかった。
曝露-反応モデリング（薬力学）：単純な E_{max} モデルを、HCV RNA 量のベースラインからの変化量と GS-5816 の血漿中曝露量の PK パラメータとの関係を調べるために適用した。この E_{max} モデルにより、GS-5816 曝露量（Day 3 の AUC_{tau} により評価）と HCV RNA の最大減少量の関係が適切に示された。本 E_{max} モデルによると、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者で GS-5816 を 5 mg 以上投与したときの曝露量は、最大抗ウイルス効果に対して 95%超の効果を示す曝露量に相当すると予測された。また、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者での GS-5816 の全身曝露量は、25 mg 以上の用量で最大抗ウイルス効果の 80%以上に達する曝露量に相当すると予測された。

NS5A 配列解析：ディープシークエンス解析により、NS5A 耐性変異（RAV）が GS-5816 を投与された 70 例中 22 例で投与前に検出された。内訳は、ジェノタイプ 1a では 35 例中 10 例（28.6%）、ジェノタイプ 1b では 8 例中 1 例（12.5%）、ジェノタイプ 2 では 8 例中 4 例（50.0%）、ジェノタイプ 3 では 17 例中 5 例（29.4%）及びジェノタイプ 4 では 2 例中 2 例（100.0%）であった。
ジェノタイプ 1a 及び 3 の HCV 感染被験者で投与前に NS5A RAV が検出された被験者は、ベースライン時に NS5A RAV が検出されなかった被験者と比べて、HCV RNA 減少量がわずかに小さかった。しかし、ジェノタイプ 1b、2 及び 4 の HCV 感染被験者では、ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者と検出されなかった被験者の間で抗ウイルス効果に顕著な差は認められなかった。

投与後、ジェノタイプ 1a ウイルスでは NS5A RAV が他のジェノタイプと比べて多くの部位で出現したのに対し、ジェノタイプ 1b、2、3 及び 4 ウイルスではそれぞれ 2 つの NS5A 部位でのみ RAV が検出された。ジェノタイプ 1a ウイルスでは、NS5A の M28、Q30、L31、P32、H58 及び Y93 で RAV が検出され、Y93、M28 及び L31 の RAV が最も多かった。ジェノタイプ 1b 及び 2b の HCV 感染被験者では、L31M/V 及び Y93H 変異が最も多くみられた RAV であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、E92K 及び Y93H/N 変異が GS-5816 投与後に検出された唯一の RAV であった。また、2 例のジェノタイプ 4 の HCV 感染被験者では、いずれの被験者でもベースライン時点以降に Y93H 及び L30H RAV が検出された。

長期持続性については、投与前から存在した NS5A RAV は 48 週間の追跡調査期間を通じて持続するが、投与中に出現した NS5A RAV は追跡調査期間中に消失する可能性が高いことが示された。

シークエンスデータが得られ、投与前に NS5A RAV が検出されなかった 33 例中 22 例（66.7%）では、投与終了後の Week 48 時点で NS5A RAV は検出されなかった。RAV は、投与終了後の Week 48 時点で、ジェノタイプ 1a、1b 及び 3 の HCV 感染被験者に低頻度（29%～50%）で検出された。それに対して、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の全例並びにジェノタイプ 1a、1b 及び 3 の HCV 感染被験者の残り 50%～71%では、分析感度 1%でも試験治療下で NS5A RAV は検出されなかった。

薬物動態の結果：GS-5816 は単回及び反復経口投与後に速やかに吸収され、1.50～3.0 時間後（T_{max} 中央値）に最高血漿中濃度に到達した。GS-5816 は、25 mg～150 mg の用量範囲で曝露量（AUC 及び C_{max}）のほぼ用量比例的な増加を示した。GS-5816 曝露量の増加は、5 mg～25 mg の用量範囲で用量比例性を上回った。わずかな蓄積（1.5 倍未満）が 3 日間投与後に認められ、GS-5816 の $t_{1/2}$ の中央値（14～20 時間）と一致した。GS-5816 の血漿中 PK はジェノタイプ 1a、1b、2、3 又は 4 の HCV 感染被験者間で類似していた。25 mg 以上の用量での反復投与による Day 3 の平均血漿中 GS-5816 C_{tau} は、ジェノタイプ 1～4 の HCV レプリコンのウイルス複製に対する平均 50%効果濃度（EC_{50}；蛋白結合率で調整済）の予測値と比較して少なくとも 15 倍高値であった。

安全性の結果：GS-5816 を 5～150 mg の用量で HCV 感染症の男性及び女性被験者に 1 日 1 回 3 日間投与したときの忍容性は概して良好であった。計 21 例で、Day 1 から追跡調査期間の Day 17 の間に有害事象が発現した。

GS-5816 を投与された 70 例のうち、18 例（25.7%）で少なくとも 1 件の有害事象が報告され、7 例（10.0%）で少なくとも 1 件の治験薬と関連のある有害事象が報告された。プラセボを投与された 17 例のうち、3 例（17.6%）で少なくとも 1 件の有害事象が報告され、治験薬と関連のある有害事象が報告された被験者はいなかった。本試験において最も高頻度に報告された有害事象は頭痛（6/87 例［6.9%］）であった。頭痛は GS-5816 を投与された全被験者のうち 2 例以上で報告された（4/70 例［5.7%］）治験薬と関連ありと判断された唯一の有害事象であった。

有害事象の重症度は全て Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。重篤な有害事象又は死亡は、Day 1 から追跡調査時の Week 48 までに報告されなかった。コホート 9 の GS-5816 150 mg を投与された 1 例で治験薬の投与中止に至った有害事象（Grade 1 の悪心）が発現した。

報告された臨床検査値異常の重症度の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった。87 例中 8 例（9.3%）で Grade 3 の臨床検査値異常が試験期間中に報告されたが、これらの異常の大部分が一過性であ

り、臨床的に重要であると判断されたものはなかった。GS-5816 を投与された被験者でみられた Grade 3 の臨床検査値異常は、赤血球数増加（1 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（1 例）、ブドウ糖増加（1 例）、尿潜血（血尿）（女性被験者 1 例）並びに低比重リポ蛋白（LDL）増加（2 例）であった。1 例で報告された Grade 3 の AST 及び ALT 増加は Day 17 に発現した。GS-5816 25 mg 投与中にいったん減少した後、HCV RNA 量の増加に伴って発現した。なお、ビリルビン又はアルカリホスファターゼに関連した変化はみられなかった。プラセボ群の 2 例で Grade 3 のアミラーゼ増加が認められた。

Day 1 から追跡調査時（Day 17）までに、Grade 4 の臨床検査値異常の報告はなかった。Day 1 から追跡調査時（Day 17）までに報告されたバイタルサイン又は ECG パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論：

本試験の結論を以下に示す。

- GS-5816 は強力な抗ウイルス活性を示し、最大ウイルス減少量の中央値は全ての HCV ジェノタイプを通じて、GS-5816 の全ての用量（5～150 mg）で 3 $\log_{10}$ IU/mL を上回った。
- NS5A RAV の出現が GS-5816 を単独投与された被験者で認められ、Y93H 変異が検討した全ての HCV ジェノタイプを通じて最もよくみられた RAV であった。
- 新たに出現した全ての NS5A RAV で、投与終了後 48 週時点には RAV が検出された被験者数及び RAV のレベルの緩徐な減少が認められた。
- GS-5816 の曝露量は、25 mg～150 mg の用量範囲でほぼ用量比例的に増加し、5 mg～25 mg の範囲では用量比例性を上回る曝露量の増加が認められた。
- 3 日間の反復投与により GS-5816 のわずかな蓄積（1.5 倍未満）が認められ、$t_{1/2}$ の中央値（14～20 時間）と一致していた。
- GS-5816 の血漿中 PK は HCV ジェノタイプ 1a、1b、2、3 又は 4 の被験者間で類似していた。
- 25 mg 以上の用量での反復投与による Day 3 の平均血漿中 GS-5816 C_{tau} は、ジェノタイプ 1～4 の HCV レプリコンのウイルス複製に対する平均 EC_{50} 値（蛋白結合率で調整済）の予測値と比較して少なくとも 15 倍以上高値であった。
- GS-5816 を 5～150 mg の用量で HCV 感染症の男性及び女性被験者に 1 日 1 回 3 日間投与したときの忍容性は概して良好であった。

2.5 GS-US-281-0112 試験

2.5.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-0112（CTD 5.3.3.3.1）
試験の標題	正常肝機能及び中等度又は重度肝機能障害を有する被験者を対象として GS-5816 の薬物動態を評価する、第 1 相、オープンラベル、並行群間、単回投与試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 正常肝機能、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者を対象として、GS-5816 を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 正常肝機能、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者を対象として、GS-5816 を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクスなど）を通じて、疾患の自然経過、治療に対する反応性及び／又は薬物療法に対する忍容性の予測に役立つ可能性のある遺伝子マーカーを特定又は検証する
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、多施設共同、単回投与、並行群間試験では、正常肝機能及び中等度又は重度肝機能障害を有する被験者を対象として、GS-5816 の安全性、忍容性及び PK を評価した。男性及び妊娠／授乳中でない女性の成人被験者約 40 例を組み入れた。 スクリーニング及び Day -1 評価の実施後、適格被験者をコホート 1（中等度肝機能障害）、コホート 2（重度肝機能障害）、又はそれぞれのコホート内に被験者背景を一致させた正常肝機能対照被験者として割り付け、各コホートに対応する以下の用法・用量の GS-5816 を投与した： ● **コホート 1**：GS-5816 100 mg を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 ● **コホート 2**：GS-5816 100 mg を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 GS-5816 100 mg の投与は、コホート 1 の中等度肝機能障害被験者から開始した。それぞれの中等度肝機能障害被験者が Day 6 まで完了した後に、年齢（±10 歳）、性別及び体格指数（BMI、±15%）を一致させた正常肝機能被験者に GS-5816 100 mg を投与した。 コホート 2 の重度肝機能障害被験者への投与は、コホート 1 の全ての中等度肝機能障害被験者の安全性及び利用可能な PK データを検討した後

	に開始することとした。この検討に基づいて、コホート 2 の GS-5816 の用量を 100 mg とした。 重度肝機能障害被験者が Day 6 まで完了した後に、年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±15%）を一致させた正常肝機能被験者を割り付けた。コホート 2 で選択された用量がコホート 1 の用量（GS-5816 100 mg）と同じであったことより、一部の正常肝機能被験者はコホート 1 及び 2 の両方の肝機能障害被験者に対する対照被験者となった。
診断及び主な選択基準	**コホート 1**：適格症例は、正常肝機能又は Child-Pugh-Turcotte 分類 B に相当する中等度肝機能障害を有する、18～70 歳の男性又は妊娠可能ではない女性とした。正常肝機能対照群の各被験者は、中等度肝機能障害群（BMI が 18 kg/m^2 以上 36 kg/m^2 以下）の各被験者に、年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±15%）を一致させた。 **コホート 2**：適格症例は、正常肝機能又は Child-Pugh-Turcotte 分類 C に相当する重度肝機能障害を有する、18～70 歳の男性又は妊娠可能ではない女性とした。正常肝機能対照群の各被験者は、重度肝機能障害群（BMI が 18 kg/m^2 以上 38 kg/m^2 以下）の各被験者に、年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±15%）を一致させた。
被験者数	計画時：評価可能例を 32 例確保するため、約 40 例を登録することとした。 ● コホート 1 では、評価可能例を 16 例（中等度肝機能障害 8 例及び対照被験者 8 例）確保するために、20 例（中等度肝機能障害 10 例及び対照被験者 10 例）に GS-5816 を投与することとした。 ● コホート 2 では、評価可能例を 16 例（重度肝機能障害 8 例及び対照被験者 8 例）確保するために、20 例（重度肝機能障害 10 例及び対照被験者 10 例）に GS-5816 を投与することとした。 解析時：計 33 例に治験薬を投与し、安全性及び PK 解析対象集団とした。被験者の内訳を以下に示す。 ● 正常肝機能 13 例 ● 中等度肝機能障害 10 例 ● 重度肝機能障害 10 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	本試験で肝機能障害被験者に投与された被験薬は以下のとおりであった。 ● コホート 1：GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 ● コホート 2：GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 GS-5816 50 mg 錠のロット番号は[redacted] 及び GS-5816 5 mg 錠のロッ

	ト番号は[redacted] であったが、本試験では 5 mg 錠は使用しなかった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	本試験で正常肝機能被験者に投与された対照薬は以下のとおりであった： ● コホート 1：GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 ● コホート 2：GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を Day 1 の午前中の軽い朝食後に投与 GS-5816 50 mg 錠のロット番号は [redacted] 及び GS-5816 5 mg 錠のロット番号は [redacted] であったが、本試験では 5 mg 錠は使用しなかった。
投与期間	投与期間は 1 日、試験期間は最長 15 日間（スクリーニング期間は含まず）であった。
評価基準	**有効性**：本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態**：主要 PK パラメータは、GS-5816 の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} であった。本試験で推定を行ったその他の PK パラメータは T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$\%AUC_{exp}$、$t_{½}$、V/F 及び CL/F であった。 **安全性**：安全性の評価は、各評価時点での臨床検査、身体検査（バイタルサイン測定及び心電図［ECG］検査を含む）並びに試験期間中の有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：GS-5816 の血漿中濃度及び PK パラメータについては、PK 解析対象集団の全被験者を対象として一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 PK パラメータについては、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）に加え、自然対数変換値の平均値と標準偏差（SD）も示した。 中等度又は重度肝機能障害を有する被験者では、血漿中 PK 曝露パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）と全体での Child-Pugh-Turcotte スコアとの相関を、Spearman の順位相関係数を用いて解析し、グラフで示した。 肝機能障害被験者及び全被験者を対象として、PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）とベースライン時の臨床検査値（アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間及び国際標準比）との相関についても Spearman の順位相関係数を用いて解析し、グラフで示した。 重度肝機能障害での PK 作用が GS-5816 に及ぼす影響を評価するために、PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）の自然対数変換値について、中等度又は重度肝機能障害被験者（被験群）と正常肝機能被験者（対照群）間の比較を行った。 PK パラメータの自然対数変換値に対し、肝機能群を固定効果として、パラメトリック分散分析（ANOVA）を適用した。それぞれのコホートで GS-5816 の各 PK パラメータに対して、被験群及び対照群の幾何最小

	二乗平均（GLSM）比の 90% CI を算出した。中等度又は重度肝機能障害被験者は、正常肝機能被験者と比較して、GS-5816 の主要な曝露パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）において、少なくとも 100%の増加を示すという仮説は、GLSM 比の両側 90% CI の上限が 2.0 未満の場合に棄却されるものとした。 **安全性**：安全性データは、被験者別に一覧を作成し、肝機能群別に要約した。 試験期間中に発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合は肝機能群別に要約し、有害事象は治験薬との関連性の有無別及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験期間中に発現した臨床検査値異常の発現頻度について、Grade 別及び肝機能群別に要約した。 バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常及び臨床的に重要な異常）の個別データについては、被験者別に要約した。
試験実施期間	20■年■月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験では、3 つの肝機能群に計 33 例（正常肝機能 13 例、中等度肝機能障害 10 例及び重度肝機能障害 10 例）の被験者が割り付けられた。

大部分の被験者は白人（87.9%、29 例）、男性（69.7%、23 例）、ヒスパニック又はラテン系（57.6%、19 例）であり、年齢の中央値は 3 つの肝機能群で同様であった（正常肝機能、中等度肝機能障害及び重度肝機能障害でそれぞれ 53、52 及び 53 歳）。

重度肝機能障害被験者の BMI 中央値（30.7 kg/m^2）は、正常肝機能被験者又は中等度肝機能障害被験者（それぞれ 27.4 kg/m^2 又は 27.6 kg/m^2）よりもわずかに高かった。

正常肝機能被験者のクレアチニンクリアランス中央値（104.17 mL/min）は、中等度又は重度肝機能障害被験者（それぞれ 121.84 又は 136.49 mL/min）よりも低かった。中等度又は重度肝機能障害被験者の Child-Pugh-Turcotte スコア中央値は、それぞれ 8 及び 11 であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：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の平均 GS-5816 血漿中 PK パラメータ及び GLSM 比の 90% CI を下表に示す。

GS-5816 PK Parameter	Geometric Least-Squares Mean (GLSM)		%GLSM Ratio (90% CI) Hepatic Impairment/ Normal Function
	Hepatic Impairment	Normal Hepatic Function	
Moderate Hepatic Impairment, N	10	10	
AUC_{last} (ng•h/mL)	3763.77	4588.70	82.02 (56.80, 118.45)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	3857.61	4646.00	83.03 (57.53, 119.83)
C_{max} (ng/mL)	311.71	524.71	59.41 (39.78, 88.71)
Severe Hepatic Impairment, N	10	10	
AUC_{last} (ng•h/mL)	4313.85	4119.12	104.73 (68.71, 159.63)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4746. 85	4177.17	113.64 (74.72, 172.82)
C_{max} (ng/mL)	224.78	476.36	47.19 (29.32, 75.96)

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の対照被験者に GS-5816 100 mg を単回投与したところ、GS-5816 血漿中曝露パラメータ（AUC_{inf}及び AUC_{last}）は 3 つの肝機能群で同様であった。GS-5816 C_{max}は、中等度及び重度肝機能障害被験者の方が正常肝機能被験者よりもそれぞれ約 41%及び約 53%低かった。終末相 $t_{1/2}$の中央値は、中等度肝機能障害被験者（約 23 時間）及び重度肝機能障害被験者（約 31 時間）では、正常肝機能被験者（約 18 時間）と比較して延長していた。これらのデータは、肝機能障害被験者での GS-5816 のバイオアベイラビリティの低下及び GS-5816 の全身クリアランスの低下を示しており、その結果として肝機能障害被験者では正常肝機能被験者と比較して全体的な全身曝露量（AUC）に変化はみられなかった。GS-5816 の遊離分画の割合は、被験者での肝機能障害の有無にかかわらず同様であった。GS-5816 の全体的な全身曝露量（AUC）と肝機能障害の指標との間に有意な相関は認められなかった。探索的な解析では、GS-5816 C_{max}減少と肝機能障害の指標（アルブミン減少、総ビリルビン増加、プロトロンビン時間延長及び国際標準比増加）との間に有意な相関が認められたが、これらの相関は臨床的に重要であるとは考えられなかった。

安全性の結果：死亡、Grade 3 若しくは Grade 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象又は妊娠は認められなかった。1 件の重篤な有害事象（腹水、Grade 3）が認められたが、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。その他全ての有害事象の重症度は Grade 1（軽度）であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、正常肝機能群で 0 例、中等度肝機能障害群で 3 例（30.0%）及び重度肝機能障害群で 2 例（20.0%）に認められた。中等度肝機能障害群では、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された、4 種類の有害事象が 3 例（30.0%）に認められ、内訳は悪心が 2 例、並びに消化不良、頭痛及び浮動性めまいが各 1 例であった。重度肝機能障害群では、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 2 例（20.0%）に認められ、嘔吐及び頭痛が各 1 例であった。

試験期間中、計 21 例に Grade 1 以上の臨床検査値異常が発現し、内訳は正常肝機能群で 3 例（23.1%）、中等度肝機能障害群で 8 例（80.0%）及び重度肝機能障害群で 10 例（100.0%）であった。大部分の臨床検査値異常は重症度が Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は中等度肝機能障害群では 2 例（20.0%）及び重度肝機能障害群では 4 例（40.0%）に発現した。これらの臨床検査値異常は臨床的に重要であるとはみなされなかった。

試験期間中、バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）に顕著な変化はみられず、有害事象として報告されたバイタルサイン測定値は認められなかった。

試験期間中、新たに臨床的に問題となる ECG の異常は認められなかった。

その他：

本試験では他のアウトカム指標は評価されなかった。

結論：

GS-US-281-0112 試験の結論を以下に示す。

- 全体的な曝露量は正常肝機能被験者と肝機能障害被験者との間で同様であったことより、肝機能障害患者における GS-5816 の用量調節は不要である。
- GS-5816 の忍容性は中等度又は重度肝機能障害被験者において総じて良好であった。

2.6 GS-US- 281-1056 試験

2.6.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-1056（CTD 5.3.3.3.2）
試験の標題	正常腎機能及び重度腎機能障害を有する被験者を対象としてGS-5816の薬物動態を評価する、第1相、オープンラベル、並行群間、単回投与試験
開発相	第1相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 重度腎機能障害を有する被験者及び被験者背景を一致させた正常腎機能対照被験者を対象として、GS-5816 を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 重度腎機能障害を有する被験者及び被験者背景を一致させた正常腎機能対照被験者を対象として、GS-5816 を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本第1相試験では、重度腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス［CLcr］推定値＜30 mL/min）及び被験者背景を一致させた正常腎機能対照被験者（CLcr ≥ 90 mL/min）を対象として、GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価した。
診断及び主な選択基準	重度腎機能障害を有する被験者には、スクリーニング来院時の CLcr 推定値（Cockcroft-Gault 式）が 30 mL/min 未満の被験者を選択した。登録後 90 日以内の透析が必要又は見込まれる重度腎機能障害を有する被験者は不適格とした。正常腎機能対照群は、CLcr 推定値が 90 mL/min 以上であり、重度腎機能障害群の被験者に年齢、性別及び体格指数（BMI）を一致させた健康被験者とした。
被験者数	計画時：評価可能例を 16 例（重度腎機能障害群 8 例及び正常腎機能対照群 8 例）確保するため、計 20 例（重度腎機能障害群 10 例及び正常腎機能対照群 10 例）を登録することとした。 解析時： ● 安全性解析対象集団：19 例（重度腎機能障害群 10 例及び正常腎機能対照群 9 例） ● PK 解析対象集団：19 例（重度腎機能障害群 10 例及び正常腎機能対照群 9 例）

被験薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を軽い朝食後に経口投与した。 GS-5816 50 mg 錠のロット番号は [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	1 日間（単回投与）
評価基準	**有効性**：本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態**：GS-5816 の以下の血漿中 PK パラメータを算出した：AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、CL/F、$t_{1/2}$ 及び V_z/F。予備的な血漿中 PK の解析結果に基づき、腎クリアランス及び尿中排泄率（%）の解析は行わなかった。 **安全性**：安全性の評価は、臨床検査、バイタルサイン測定を含む定期的な身体検査、12 誘導心電図（ECG）、有害事象及び併用薬の評価を基に行った。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：GS-5816 の血漿中濃度及び PK パラメータについては、腎機能群（正常腎機能又は重度腎機能障害）別に、記述統計量（症例数、算術平均、幾何平均、%変動係数、標準偏差、中央値、最小値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］及び最大値）を用いて要約した。並行群間デザインに適切な分散分析（ANOVA）を GS-5816 の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max} 及び C_{last}）の自然対数変換値に対して適用した。重度腎機能障害群と正常腎機能対照群の GS-5816 の PK パラメータの幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90%信頼区間（CI）を算出した。 **安全性**：組み入れられた全被験者に、治験薬が少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査が含まれた。安全性データは腎機能群別に解析し、治験薬投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17 でコード化した。
試験実施期間	20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

本試験では、計 19 例（重度腎機能障害群 10 例及び正常腎機能対照群 9 例）の被験者が組み入れられた。全被験者が治験を完遂した。平均年齢は 68 歳（範囲：58～76 歳）であった。大半の被験者は女性（52.6%、10 例）、非ヒスパニック／ラテン系（63.2%、12 例）、白人（84.2%、16 例）であった。

薬物動態の結果：

GS-5816 の血漿中曝露量（AUC）は、GS-5816 100 mg を単回投与したとき、重度腎機能障害群で

は正常腎機能群と比べて約 50%高かったが、C_{max} は同程度であった。GS-5816 のタンパク結合率は両群間で同程度であり、体重で調整した経口クリアランス及び見かけの分布容積について両群間で有意な差は認められなかった。探索的解析の結果、腎機能の指標と GS-5816 の主要 PK パラメータの間で統計学的に有意な相関は認められなかった。

GS-5816 PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (Impaired/Normal)	90% CI
	Severe Renal Impairment (N = 9)	Normal Renal Function (N = 9)		
C_{max} (ng/mL)	752.5	678.8	110.9	90.8, 135.4
AUC_{inf} (ng•h/mL)	8148.2	5435.6	149.9	117.0, 192.1
AUC_{last} (ng•h/mL)	8023.5	5383.3	149.1	116.6, 190.5

GLSM = geometric least-squares mean
Matched pairs only were used in the comparison analyses.

米国食品医薬品局（FDA）の腎機能障害患者に関する PK ガイダンスに基づくと、重度腎機能障害による GS-5816 の曝露量の有意な変化は認められないことから、軽度又は中等度の腎機能障害被験者を対象とした GS-5816 の PK 評価は不要であると判断し、実施しなかった。本試験の結果に基づき、GS-5816 の用量調節は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者に対して不要であると考えられた。

安全性の結果：

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠、Grade 3 若しくは Grade 4 の有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重度腎機能障害群では 10 例中 2 例（20.0%）に計 2 件の有害事象（浮動性めまい及び血管穿刺部位出血）が認められた。両事象共に重症度は Grade 1 であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。正常腎機能対照群では有害事象は認められなかった。

大部分の臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。試験期間中、重度腎機能障害群の大部分（9/10 例）及び正常腎機能対照群の 3 例（3/9 例）に少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められた。正常腎機能対照群に Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。重度腎機能障害対照群では、4 例に Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常が認められ、Grade 4 のクレアチニン増加が 1 例、Grade 3 のクレアチニン増加が 2 例及び Grade 3 の尿酸増加が 1 例に認められた。これらの臨床検査値異常は当該被験者の病歴と一致した。

試験期間中、バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期及び拡張期血圧、並びに呼吸数）又は ECG に顕著な変化は認められなかった。

結論：

本試験の結論を以下に示す。

- 重度腎機能障害被験者における GS-5816 の PK は、正常腎機能被験者と比べて有意な変化を示さなかった。
- 軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者に対する GS-5816 の用量調節は不要である。
- GS-5816 単回投与の忍容性は、被験者の腎機能にかかわらず、概して良好であった。

2.7 GS-US-367-1905 試験

2.7.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-367-1905（CTD 5.3.3.3.3）
試験の標題	日本人及び白人健康被験者を対象としてソホスブビル／ベルパタスビル／voxilaprevir 配合錠の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する、第 1 相反復投与試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 日本人及び白人健康被験者を対象として、ソホスブビル（SOF；GS-7977）／ベルパタスビル（VEL ; GS-5816）／voxilaprevir（VOX；GS-9857）配合錠と VOX を併用投与したときの定常状態での薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 日本人及び白人健康被験者を対象として、SOF/VEL/VOX 配合錠と VOX を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、反復投与試験では、日本人及び白人健康被験者を対象として、SOF/VEL/VOX と VOX を併用投与したときの定常状態での PK、安全性及び忍容性を評価した。計 40 例の被験者を 2 つの投与群のいずれかに組み入れた：日本人被験者群 20 例及び白人被験者群 20 例。 治験薬投与開始前 28 日以内にスクリーニングを実施した。スクリーニング実施後、適格被験者は実施医療機関にて入院時評価を受けた。被験者は Day -1 から Day 15 の評価完了まで実施医療機関に入院した。Day 1 の投与前に、治験責任医師は各被験者が適格性を保っているかを再度確認した。 被験者は SOF/VEL/VOX（400/100/100 mg 配合錠 × 1）と VOX（100 mg 錠 × 1）を Day 1～10 の朝食後に経口投与された。 多数回採血による PK 血液検体の採取は午前中の SOF/VEL/VOX + VOX の投与を基準として、Day 1（投与前から投与後 24 時間まで）及び Day 10（投与前から投与後 120 時間まで）に行った。トラフ PK 用血液検体の採取は Day 3～9 の投与前に行った。血漿中被検物質は SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、VEL 並びに VOX とした。 被験者は Day 15 まで実施医療機関に入院し、午前中の評価後に退院した。安全性評価のため、全被験者に Day 17～20 に電話にて追跡調査を行った。

診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、腎機能正常、スクリーニング時に治験責任医師により全体的に健康と判断された、18 歳以上 45 歳以下の健康な日本人及び白人とした。 日本人被験者は一世とした。日本で出生し、5 年を超える期間日本国外に居住しておらず、両親及び祖父母が日本人であることを父系及び母系で確認できることとした。食事を含めた生活習慣が日本を離れてから大きく変わっていないこととした。 白人被験者は日系又はアジア系ではなく、両親及び祖父母の出生地が日本又はアジア以外であることとした。
被験者数	計画時： 40 例：日本人被験者 20 例及び白人被験者 20 例 解析時： 40 例：日本人被験者 20 例及び白人被験者 20 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験薬は SOF/VEL/VOX（400/100/100 mg 配合錠 × 1）及び VOX（100 mg 錠 × 1）であり、Day 1～10 の朝食後に経口併用投与された。 SOF/VEL/VOX 配合錠のロット番号は[redacted]、VOX 錠のロット番号は[redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	SOF/VEL/VOX + VOX の投与期間は 10 日間であった。
評価基準	**有効性**：本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態**：SOF、GS-566500、GS-331007、VEL 及び VOX について、Day 1 のデータより、単回投与時の以下の血漿中 PK パラメータを算出した：AUC_{last}、AUC_{0-24}、C_{max}、C_{last}、C_{24}、T_{max}、T_{last}、λ_z、CL/F 及び $t_{½}$（該当する場合）。 SOF、GS-566500、GS-331007、VEL 及び VOX について、Day 10 のデータより、反復投与時の以下の血漿中 PK パラメータを算出した：AUC_{last}、AUC_{tau}、C_{max}、C_{last}、C_{tau}、T_{max}、T_{last}、λ_z、CL_{ss}/F 及び $t_{½}$（該当する場合）。 有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）遺伝子型を解析するため、全被験者から Day -1 に血液検体を採取した。 **安全性**：本試験の主要安全性評価項目は、臨床検査、心電図（ECG）検査、身体検査（バイタルサイン測定を含む）及び有害事象であった。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：PK パラメータは標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した。各被検物質（SOF、GS-566500、GS-331007、VEL 及び VOX）の単回投与時及び反復投与時の PK パラメータを、日本人及び白人別に記述統計量を用いて要約した。VEL 及び VOX に関して、単回投与時の

	主要 PK パラメータは AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24}、反復投与時の主要 PK パラメータは AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} とした。SOF 並びにその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 に関しては、単回投与時の主要 PK パラメータは AUC_{0-24} 及び C_{max}、反復投与時の主要 PK パラメータは AUC_{tau} 及び C_{max} とした。 各被検物質及び各 PK パラメータに関して、評価対象の PK パラメータの自然対数変換値に対し、パラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）モデルを適用した。この統計モデルでは、民族集団（日本人又は白人）を固定効果とした。日本人／白人（被験集団／対照集団）比及びその 90%信頼区間（CI）は、点推定値及び対応する下限及び上限の指数変換により算出した。 **安全性**：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は、記述統計量を用いて、日本人及び白人別並びに全体で要約した。試験期間中に発現した臨床検査値異常及び ECG の異常についても、日本人及び白人別並びに全体で要約した。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験では、40 例の被験者が組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された（日本人被験者 20 例及び白人被験者 20 例）。日本人被験者 2 例を除く、全被験者が試験を完了した。試験を完了しなかった 2 例（被験者 04507-2005 及び 04507-2009）は、各々10 回の治験薬投与のうち 6 回を受けた後に、同意を撤回した。治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

治験実施計画書の規定どおり、被験者の半分が日本人及び残り半分が白人であった。全体として、他の人口統計学的特性及びベースラインの特性に関して、これら 2 群間に大きな差はみられなかった。男性及び女性被験者数は同数であった（各 20 例）。全被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 36（6.7）歳（範囲：22～45 歳）、BMI 平均値（SD）は 23.8（2.35）kg/m^2 であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：日本人及び白人健康被験者を対象として、SOF/VEL/VOX + VOX を食後に単回及び反復投与したときの、VOX、VEL、SOF 及び SOF の代謝物の PK を評価した。相対的 PK 曝露量（日本人／白人）は、主要 PK パラメータ（AUC、C_{max}、C_{24} 及び C_{tau}［該当する場合］）の幾何最小二乗平均（GLSM）比（90% CI）によって、各被検物質について評価した。

SOF/VEL/VOX + VOX を投与したとき、VOX の PK 曝露量は日本人被験者の方が白人被験者に比べて約 2 倍高かった。Day 1 の VOX の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、日本人被験者の方が白人被験者に比べてそれぞれ約 108%及び約 194%高かった。定常状態（Day 10）の VOX の AUC_{tau} 及び C_{max} は、日本人被験者の方が白人被験者に比べてそれぞれ約 75%及び約 123%高かった。VOX の C_{24} 及び C_{tau} もまた、Day 1（C_{24} が約 27%高）及び Day 10（C_{tau} が約 49%高）ともに日本人被験者でやや高かった。

SOF/VEL/VOX + VOX を投与したとき、VEL の PK 曝露量は日本人被験者と白人被験者と同様であった。Day 1 における VEL の AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} は日本人被験者の方が白人被験者に比べてわずかに高く、平均比で約 11%～29%高かった。定常状態では、全体的な平均 VEL 曝露量は日本人被験者と白人被験者で同様であった。
SOF/VEL/VOX + VOX を投与したとき、SOF 及びその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の PK 曝露量は日本人被験者と白人被験者で同様であった。単回又は反復投与したとき、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の AUC は日本人被験者と白人被験者で同様であった。単回投与したときの SOF の C_{max} は日本人被験者の方が白人被験者よりやや高かった（約 56%）が、定常状態での SOF の C_{max} は日本人被験者と白人被験者で同様であった。単回及び反復投与したときの GS-566500 の C_{max} は、日本人被験者の方が白人被験者に比べてそれぞれ約 46%及び約 28%高かった。単回又は反復投与したときの GS-331007 の C_{max} は、日本人被験者と白人被験者で同様であった。

Day 1 PK Parameter	%GLSM Ratio (90%CI)	Day 10 PK Parameter	% GLSM Ratio (90%CI)
VOX			
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	208.40 (142.52, 304.73)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	174.66 (110.15, 276.96)
C_{max} (ng/mL)	294.40 (191.01, 453.76)	C_{max} (ng/mL)	222.82 (151.86, 326.93)
C_{24} (ng/mL)	127.24 (92.89, 174.29)	C_{tau} (ng/mL)	148.58 (85.16, 259.23)
VEL			
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	116.02 (94.06, 143.11)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	103.81 (78.01, 138.14)
C_{max} (ng/mL)	129.36 (108.89, 153.68)	C_{max} (ng/mL)	115.71 (92.40, 144.90)
C_{24} (ng/mL)	110.84 (84.55, 145.32)	C_{tau} (ng/mL)	95.49 (67.24, 135.62)
SOF			
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	113.69 (99.23, 130.26)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	90.38 (76.34, 107.00)
C_{max} (ng/mL)	156.44 (121.62, 201.24)	C_{max} (ng/mL)	94.49 (73.49, 121.51)
GS-566500			
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	125.05 (109.99, 142.17)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	118.37 (104.60, 133.96)
C_{max} (ng/mL)	146.42 (122.56, 174.92)	C_{max} (ng/mL)	128.07 (112.45, 145.86)
GS-331007			
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	91.27 (81.08, 102.74)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	86.89 (76.87, 98.21)
C_{max} (ng/mL)	92.85 (77.87, 110.70)	C_{max} (ng/mL)	89.70 (79.48, 101.23)

安全性の結果：試験期間中、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象又は妊娠の報告はなかった。40 例中 22 例（55.0%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。大部分の有害事象は重症度が Grade 1 であった。全体では、下痢が有害事象（30.0%、12/40 例）及び治験薬と関連のある有害事象（22.5%、9/40 例）として最も高頻度に認められた。40 例中 23 例（57.5%）に Grade 1 以上の臨床検査値異常が認められた。大部

分の臨床検査値異常は重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。全体として、バイタルサイン測定値又は ECG 所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

本試験の結論は次のとおりであった。

- SOF/VEL/VOX（400/100/100 mg）と VOX（100 mg）を併用投与したとき、VOX の PK 曝露量は日本人被験者の方が白人被験者に比べて約 2 倍高かった。
- SOF/VEL/VOX と VOX を併用投与したとき、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認められなかった。
- 日本人及び白人健康被験者に対する SOF/VEL/VOX 及び VOX の 1 日 1 回併用投与は概して安全で、忍容性は良好であった。

2.7.2 有害事象一覧

		Japanese	Caucasian	Overall
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		10 (50.0%)	12 (60.0%)	22 (55.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term				
Cardiac disorders	心臓障害	1 (5.0%)	2 (10.0%)	3 (7.5%)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Tachycardia	頻脈	1 (5.0%)	0	1 (2.5%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (35.0%)	11 (55.0%)	18 (45.0%)
Diarrhoea	下痢	6 (30.0%)	6 (30.0%)	12 (30.0%)
Nausea	悪心	0	5 (25.0%)	5 (12.5%)
Flatulence	鼓腸	2 (10.0%)	2 (10.0%)	4 (10.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (10.0%)	2 (5.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Oral pruritus	口腔そう痒症	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)	2 (10.0%)	3 (7.5%)
Chills	悪寒	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Fatigue	疲労	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Medical device site irritation	医療機器使用部位刺激感	1 (5.0%)	0	1 (2.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0%)	0	2 (5.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.0%)	0	1 (2.5%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.0%)	0	1 (2.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ソホスブビル／ベルパタスビル

		Japanese	Caucasian	Overall
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0%)	5 (25.0%)	7 (17.5%)
Headache	頭痛	1 (5.0%)	5 (25.0%)	6 (15.0%)
Somnolence	傾眠	1 (5.0%)	3 (15.0%)	4 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.0%)	0	1 (2.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Cough	咳嗽	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)

2.7.3 副作用一覧

		Japanese	Caucasian	Overall
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug		5 (25.0%)	9 (45.0%)	14 (35.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug by System Organ Class And Preferred Term				
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (25.0%)	7 (35.0%)	12 (30.0%)
Diarrhoea	下痢	4 (20.0%)	5 (25.0%)	9 (22.5%)
Flatulence	鼓腸	2 (10.0%)	2 (10.0%)	4 (10.0%)
Nausea	悪心	0	2 (10.0%)	2 (5.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Chills	悪寒	0	1 (5.0%)	1 (2.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	4 (20.0%)	4 (10.0%)
Headache	頭痛	0	3 (15.0%)	3 (7.5%)
Somnolence	傾眠	0	2 (10.0%)	2 (5.0%)

2.8 GS-US-281-0115 試験

2.8.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-0115（CTD 5.3.3.4.1）
試験の標題	トランスポーター及びシトクロム P450（CYP）を介した GS-5816 とプローブ薬との薬物相互作用を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 パート A： ● GS-5816 が有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）、乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P 糖蛋白（P-gp）の基質に及ぼす影響について、表現型プローブを用いて評価する ● CYP3A/CYP2C8/P-gp 誘導薬又は阻害薬が GS-5816 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する ● OATP1B1/1B3 選択的阻害薬及び OATP/P-gp/多剤耐性蛋白 2（MRP2）混合阻害薬が GS-5816 の PK に及ぼす影響を評価する パート B： ● 強力な CYP3A 又は CYP2C8 選択的阻害薬が GS-5816 の PK に及ぼす影響を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● GS-5816 をプローブ薬と併用投与したときの安全性を評価する コホート 4 から得られた PK データに基づき、コホート 6 及び 7 への被験者の登録は行わなかったため、コホート 6 及び 7 については記述していない。したがって、パート B の主要目的については評価されなかった。
試験デザイン	本第 1 相試験は、ランダム化、クロスオーバー、オープンラベル、単回及び反復投与、複数コホート試験であり、トランスポーター及び CYP を介した GS-5816 とプローブ薬との薬物相互作用を評価した。スクリーニング及びベースライン評価の実施後、適格被験者を 5 つのコホートに割り付け、各コホート内のいずれかの投与順序にランダムに割り付けた。コホート 1～5 の概要を以下に示す。 コホート 1（OATP 基質のプラバスタチン及び OATP/BCRP 基質のロスバスタチン）：被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、投与 A 及び投与 B を行った。両投与間には 5 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 A：プラバスタチン 40 mg の単回投与後、3 日間の休薬期間を経てロスバスタチン 10 mg の単回投与 ● 投与 B：GS-5816 100 mg を 11 日間連日投与し、5 日目にプラバスタチン 40 mg の単回投与、9 日目にロスバスタチン 10 mg の単回投与

	を実施 コホート 2（P-gp 基質のジゴキシン）：被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、投与 C 及び投与 D を行った。両投与間には 10 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 C：ジゴキシン 0.25 mg の単回投与 ● 投与 D：GS-5816 100 mg を 4 日間連日投与し、1 日目にジゴキシン 0.25 mg の単回投与を実施 コホート 3（CYP3A/CYP2C8/P-gp 誘導薬のリファンピシン）：被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、投与 E 及び投与 F を行った。両投与間には 10 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 E：GS-5816 100 mg の単回投与 ● 投与 F：リファンピシン 600 mg を 7 日間連日投与し、8 日目に GS-5816 100 mg の単回投与を実施 コホート 4（CYP3A/CYP2C8/P-gp 阻害薬のケトコナゾール）：被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、投与 G 及び投与 H を行った。両投与間には 10 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 G：GS-5816 100 mg の単回投与 ● 投与 H：ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を 4 日間行い、1 日目に GS-5816 100 mg を単回投与した。ケトコナゾールの最終投与は、投与順序が GH の場合は Day 15 の夜、投与順序が HG の場合は Day 4 の夜に行った。 コホート 5（OATP/P-gp/MRP2 混合阻害薬のシクロスポリン及び OATP1B1/1B3 阻害薬のリファンピシン）：被験者を 4 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、投与 I、投与 J、投与 K 及び投与 L を行った。各投与間には 7 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 I：GS-5816 100 mg の単回投与 ● 投与 J：シクロスポリン 600 mg の単回投与 ● 投与 K：シクロスポリン 600 mg＋GS-5816 100 mg の単回投与 ● 投与 L：リファンピシン 600 mg＋GS-5816 100 mg の単回投与
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）に臨床的に重要な異常がみられず、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上の腎機能正常、及び重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。

被験者数	計画時：計 100 例の被験者を以下の 7 つのコホートに割り付けるように計画した： ● コホート 1：評価可能例を 17 例確保するため、18 例を登録 ● コホート 2：評価可能例を 20 例確保するため、22 例を登録 ● コホート 3：評価可能例を 10 例確保するため、12 例を登録 ● コホート 4：評価可能例を 10 例確保するため、12 例を登録 ● コホート 5：評価可能例を 10 例確保するため、12 例を登録 ● コホート 6：評価可能例を 10 例確保するため、12 例を登録 ● コホート 7：評価可能例を 10 例確保するため、12 例を登録 解析時：計 76 例の被験者を割り付け、以下の 5 つのコホートの登録集団及び安全性解析対象集団とした： ● コホート 1：18 例 ● コホート 2：22 例 ● コホート 3：12 例 ● コホート 4：12 例 ● コホート 5：12 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	本試験の被験薬を各コホートで以下のように経口投与した。 ● コホート 1：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を 11 日間連日投与し、5 日目にプラバスタチン 40 mg（40 mg 錠×1）を単回投与、9 日目にロスバスタチン 10 mg（10 mg 錠×1）を単回投与（投与 B） ● コホート 2：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を 4 日間連日投与し、1 日目にジゴキシン 0.25 mg（0.25 mg 錠×1）を単回投与（投与 D） ● コホート 3：リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）を 7 日間連日投与し、8 日目に GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を単回投与（投与 F） ● コホート 4：ケトコナゾール 200 mg（200 mg 錠×1）の 1 日 2 回投与を 4 日間行い、1 日目に GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を単回投与（投与 H） ● コホート 5：シクロスポリン 600 mg（100 mg カプセル×6）＋GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を単回投与（投与 K）； リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）＋GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）を単回投与（投与 L） GS-5816 錠のロット番号は [redacted]、プラバスタチン錠のロット番号は [redacted]、ロスバスタチン錠のロット番号は [redacted]、ジゴキシン錠のロット番号は [redacted]、リファンピシンカプセルのロット番号は [redacted]、ケトコナゾール錠のロット番号は [redacted] 及びシクロスポリンカプセルのロット番号は [redacted] であった。

対照薬、用量、用法及びロット番号	本試験の対照薬を各コホートで以下のように経口投与した。 ● コホート 1：プラバスタチン 40 mg（40 mg 錠×1）の単回投与後、3 日間の休薬期間を経てロスバスタチン 10 mg（10 mg 錠×1）の単回投与（投与 A） ● コホート 2：ジゴキシン 0.25 mg（0.25 mg 錠×1）の単回投与（投与 C） ● コホート 3：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）の単回投与（投与 E） ● コホート 4：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）の単回投与（投与 G） ● コホート 5：GS-5816 100 mg（50 mg 錠×2）の単回投与（投与 I）；シクロスポリン 600 mg（100 mg カプセル×6）の単回投与（投与 J） GS-5816 錠のロット番号は [redacted]、プラバスタチン錠のロット番号は [redacted]、ロスバスタチン錠のロット番号は [redacted]、ジゴキシン錠のロット番号は [redacted] 及びシクロスポリンカプセルのロット番号は [redacted] であった。
投与期間	各コホートの治験薬投与期間及び試験期間（スクリーニング期間を含めず）を以下に示す： ● コホート 1：21 日間（投与期間）及び 35 日間（試験期間） ● コホート 2：15 日間（投与期間）及び 25 日間（試験期間） ● コホート 3：19 日間（投与期間）及び 29 日間（試験期間） ● コホート 4：15 日間（投与期間）及び 25 日間（試験期間） ● コホート 5：25 日間（投与期間）及び 35 日間（試験期間）
評価基準	**有効性**：本試験では有効性を評価しなかった。 **薬物動態**：以下の血漿中 PK パラメータを算出した： ● プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン、リファンピシン（コホート 5）、ケトコナゾール、シクロスポリン及び GS-5816（コホート 2、3、4、5）：AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、CL/F、体重調整した CL/F、及び $t_{1/2}$ ● GS-5816（コホート 1）：AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、λ_z、定常状態の CL/F、体重調整した CL/F、及び $t_{1/2}$ **安全性**：試験期間中の安全性の評価は、臨床検査、試験期間中の各評価時点での身体検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）、試験を通しての有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：PK 解析対象集団の全被験者を対象に、GS-5816、プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン、リファンピシン、ケトコナゾール及びシクロスポリンの血漿中濃度の一覧を作成し、記述統計量を用いて PK パラメータを要約した。 PK パラメータについては、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）

	及び自然対数変換値の平均値と標準偏差（SD）も示した。 GS-5816 が各プローブ薬に及ぼす影響を評価するために、各プローブ薬（プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン及びシクロスポリン）の PK パラメータ（自然対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} 又は該当した場合は AUC_{tau}、C_{max}）について、GS-5816 と併用したとき（被験薬投与：B、D 又は K）と単剤投与したとき（対照薬投与：A、C 又は J）を比較した。 リファンピシン、ケトコナゾール又はシクロスポリンが GS-5816 に及ぼす影響を評価するために、GS-5816 の PK パラメータ（自然対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} 又は該当した場合は AUC_{tau}、及び C_{max}）について、プローブ薬と併用したとき（被験薬投与：F、H、K 又は L）と単剤投与したとき（対照薬投与：E、G 又は I）を比較した。 混合効果線形モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を、GS-5816 の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の自然対数変換値に適用した。また、各被験物質、各パラメータ及び対照の各投与の組み合わせについて、被験薬の対照薬に対する幾何最小二乗平均値の比の 90%CI を、2 つの片側検定法に基づき算出した。AUC_{inf}、AUC_{last} 又は該当した場合は AUC_{tau}、及び C_{max} に関して 90%CI が予め定めた同等とみなす範囲内に収まった場合は、その被験物質について同等であると結論づけた。 **安全性**：安全性データは、被験者別に一覧を作成し、各コホートについては投与別に要約した。 試験治療下で発現した有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16 を用い、器官別大分類別及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合について、コホート別及び投与別に要約を行った。有害事象は治験薬との関連性の有無別及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現頻度について、コホート別及び投与順序別に要約した。 ECG の結果は、各パラメータ（PR、QRS、QT 及び心拍数）の記述統計量を用いて、コホート別及び投与順序別に要約した。各投与後来院時の安全性 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常、及び臨床的に重要な異常）は、各コホート及び投与順序別に投与前の安全性 ECG の結果別に要約した。バイタルサインの各測定値（すなわち、体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）は、投与前評価、投与後評価及び投与前評価からの変化量について記述統計量を用いて、コホートの投与別に要約した。
試験実施期間	20■年 ■月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験では、計 76 例の被験者を組み入れ、5 つのコホートに割り付けた（コホート 1 に 18 例、コホート 2 に 22 例、コホート 3～5 に各 12 例）。全 76 例に治験薬を少なくとも 1 回投与した。計 75 例が全ての投与を受け、試験を完了した。コホート 2 の 1 例は、ジゴキシン 0.25 mg の単回投与（投与 C）後 2 日目の GS-5816 の投与前に有害事象（パニック発作）により治験薬の投与を早期に中止した。

大部分の被験者は白人（71.1%、54 例）及びヒスパニック又はラテン系（78.9%、60 例）であり、女性よりも男性が多かった（男性 59.2%、45 例）。被験者の平均（SD）年齢は 34（6.8）歳（範囲：18～45 歳）、平均（SD）BMI は 26.0（2.83）kg/m^2 であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

薬物動態の結果：

プラバスタチン、ロスバスタチン、ジゴキシン、GS-5816 及びシクロスポリンの PK パラメータを下表に要約する。

PK Parameter	Geometric Least-Squares Mean (GLSM)		%GLSM Ratio (90% CI) Test / Reference
	Reference Treatment	Test Treatment	
Pravastatin PK: Pravastatin (reference) versus Pravastatin + GS-5816 (test) (N = 18)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	181.09	243.58	134.51 (117.30, 154.25)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	183.59	247.26	134.68 (117.52, 154.35)
C_{max} (ng/mL)	81.22	103.92	127.94 (107.61, 152.12)
Rosuvastatin PK: Rosuvastatin (reference) versus Rosuvastatin + GS-5816 (test) (N = 18)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	54.10	149.42	276.20 (252.26, 302.42)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	57.13	153.77	269.15 (246.31, 294.11)
C_{max} (ng/mL)	5.70	14.86	260.57 (232.28, 292.30)
Digoxin PK: Digoxin (reference) versus Digoxin + GS-5816 (test) (N = 21)			
AUC_{last} (pg•h/mL)	9187.94	14690.33	159.89 (140.68, 181.72)
AUC_{inf} (pg•h/mL)	15,880.69 (N = 20)	21,335.82 (N = 20)	134.35 (112.78, 160.05)
C_{max} (pg/mL)	1103.43	2077.33	188.26 (170.55, 207.81)
GS-5816 PK: GS-5816 (reference) versus GS-5816 + Multiple-Dose Rifampin (test) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	4845.77	879.41	18.15 (15.09, 21.82)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4905.43	907.23	18.49 (15.41, 22.20)
C_{max} (ng/mL)	658.37	192.04	29.17 (23.08, 36.86)
GS-5816 PK: GS-5816 (reference) versus GS-5816 + Ketoconazole (test) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	4574.47	7659.90	167.45 (131.21, 213.70)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4647.44	7962.80	171.34 (134.70, 217.94)
C_{max} (ng/mL)	543.33	702.36	129.27 (101.76, 164.22)
GS-5816 PK: GS-5816 (reference) versus GS-5816 + Single-Dose Rifampin (test) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	4153.01	6108.64	147.09 (117.52, 184.10)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4219.46	6166.16	146.14 (116.93, 182.64)
C_{max} (ng/mL)	528.80	676.76	127.98 (104.93, 156.10)
GS-5816 PK: GS-5816 (reference) versus GS-5816 + Cyclosporine (test) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	4153.01	8425.92	202.89 (151.33, 272.00)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4219.46	8553.59	202.72 (151.46, 271.32)
C_{max} (ng/mL)	528.80	826.36	156.27 (121.69, 200.67)
Cyclosporine PK: Cyclosporine (reference) versus Cyclosporine + GS-5816 (test) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	11,708.02	10,369.34	88.57 (78.18, 100.34)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12,726.49	11,245.24	88.36 (77.90, 100.23)
C_{max} (ng/mL)	1905.21	1745.42	91.61 (82.20, 102.10)

GS-5816 が OATP、BCRP 及び P-gp の基質に及ぼす影響についての表現型プローブによる評価

GS-5816 が OATP、BCRP 及び P-gp の基質に及ぼす影響について、表現型プローブであるプラバ

スタチン（OATP 基質）、ロスバスタチン（OATP/BCRP 基質）、ジゴキシン（P-gp 基質）及びシクロスポリン（P-gp/CYP3A 基質）を用いて評価した。
プラバスタチンと GS-5816 との併用により、プラバスタチン単剤投与と比較して、プラバスタチンの AUC は約 35%、C_{max} は約 28%高かった。この相互作用の程度はベラパミルで観察された相互作用と同程度であり、GS-5816 による肝薬物トランスポーターOATP の初回通過阻害によって惹起されている可能性が高く、プラバスタチンの用量調節を要するものではない。
ロスバスタチンと GS-5816 との併用により、ロスバスタチン単剤投与と比較して、ロスバスタチンの AUC は約 2.8 倍、C_{max} は約 2.6 倍高かった。この相互作用の程度はアタザナビル／リトナビル及びロピナビル／リトナビルで観察された相互作用と同程度であり、GS-5816 による肝薬物トランスポーターOATP に加え、腸管の薬物トランスポーターBCRP の初回通過阻害によって惹起されている可能性が高い。ロスバスタチンとアタザナビル／リトナビルとの併用及びロスバスタチンとロピナビル／リトナビルとの併用に関する添付文書の情報に従い、GS-5816 と併用する際のロスバスタチンの用量は 10 mg 1 日 1 回までに制限すべきである。ロスバスタチンと GS-5816 を併用する際には、筋力低下又は横紋筋融解症などのミオパチーの徴候及び症状のモニタリングを行う必要がある。
ジゴキシンと GS-5816 との併用により、ジゴキシン単剤投与と比較して、ジゴキシンの AUC_{last} は約 60%、AUC_{inf} は約 34%、C_{max} は約 88%高かった。ジゴキシンの曝露量の増加は、P-gp の全身循環前の阻害（presystemic 阻害）による可能性が高い。この結果は P-gp 基質と GS-5816 との併用を不可とするものではないが、ジゴキシンは治療域が狭い薬剤であるため、GS-5816 の併用時には治療モニタリングを行うことが推奨される。
シクロスポリンと GS-5816 との併用により、シクロスポリンの単剤投与と比較して、シクロスポリンの AUC 及び C_{max} の顕著な変化はみられなかった。シクロスポリンは P-gp 及び CYP3A の基質及び阻害薬である。In vitro では、GS-5816 は CYP3A を誘導及び阻害しないが、P-gp をわずかながら阻害することが示されているが、GS-5816 とシクロスポリンとの併用によりシクロスポリンの PK に顕著な影響はみられなかった。GS-5816 と併用したときに観察されたシクロスポリンの曝露量の減少はごくわずかであったため、GS-5816 との併用の際にシクロスポリンの用量調節は不要である。

<u>薬物トランスポーター及び薬物代謝酵素の阻害薬及び誘導薬が GS-5816 に及ぼす影響</u>
GS-5816 と、関連する CYP 酵素及び薬物トランスポーターの誘導薬及び阻害薬との薬物相互作用を評価した。
リファンピシン（CYP3A4/2C8 及び P-gp の強力な誘導薬）を反復投与したとき、GS-5816 単剤投与と比較して、GS-5816 の AUC（約 82%）及び C_{max}（約 71%）は大幅に減少した。したがって、GS-5816 は CYP3A4/2C8 及び P-gp の強力な誘導薬と併用すべきではない。
ケトコナゾール（CYP3A4/2C8 及び P-gp の強力な阻害薬）と GS-5816 との併用により、GS-5816 単剤投与と比較して、GS-5816 の AUC は約 70%、C_{max} は約 29%高かった。ケトコナゾールとの併用時の GS-5816 濃度の上昇はわずかであったこと及びこれまでの臨床的安全性プロファイルは良好であったことから、CYP3A4/2C8 及び P-gp 阻害薬は GS-5816 と併用可能である。
リファンピシン（OATP 阻害薬）を GS-5816 との併用で単回投与したとき、GS-5816 単剤投与と比較して、GS-5816 の AUC は約 47%、C_{max} は約 28%増加し、GS-5816 は OATP の弱い基質であ

ることが示された。リファンピシン（OATP 阻害薬）を GS-5816 との併用で単回投与したときの GS-5816 濃度の上昇はわずかであったことから、OATP 阻害薬は GS-5816 と併用可能である。
シクロスポリン（OATP/P-gp/MRP2 の強力な阻害薬）と GS-5816 との併用により、GS-5816 単剤投与と比較して、GS-5816 の AUC は約 2 倍、C_{max} は約 56%増加した。シクロスポリンと併用したときの GS-5816 濃度の上昇はわずかであったこと及びこれまでの臨床的安全性プロファイルは良好であったことから、OATP/P-gp/MRP2 阻害薬は GS-5816 と併用可能である。

安全性の結果：

死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 1 例で、ジゴキシン 0.25 mg の単回投与（投与 C）後 2 日目の GS-5816 の投与前に Grade 3 の有害事象（パニック発作、治験薬との関連なしと判断された）が発現したため、治験薬の投与を早期に中止した。本事象を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、有害事象の重症度は全て Grade 1 であった。計 14 例（18.4%）の被験者に有害事象が認められ、2 例以上に発現した有害事象は頭痛及び月経困難症のみであった。治験薬と関連のある有害事象（頭痛及び消化不良）は 4 例（5.3%）に発現した。Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常は認められなかった。また、試験期間中にバイタルサインの顕著な変化及び臨床的に重要な ECG 異常は認められなかった。

結論：

GS-US-281-0115 試験の結論を以下に示す：

- プローブ基質であるプラバスタチン、ジゴキシン及びロスバスタチンで評価した結果、GS-5816 の投与により、OATP 及び P-gp は弱く阻害され、BCRP は中程度に阻害された。GS-5816 は OATP、P-gp 及び／又は BCRP の基質と併用可能である。
- プラバスタチンは用量調節せずに GS-5816 と併用投与可能である。
- ロスバスタチンは 10 mg までの用量で GS-5816 と併用投与可能である。ロスバスタチンと GS-5816 を併用する際には、筋力低下又は横紋筋融解症などのミオパチーの徴候及び症状のモニタリングを行う必要がある。
- GS-5816 と併用の際、ジゴキシンの治療モニタリングを行うことが推奨される。
- シクロスポリンと GS-5816 は、用量調節せずに併用投与可能である。
- GS-5816 と、OATP、P-gp、MRP2 及び CYP3A4/2C8 の阻害薬は、用量調節せずに併用投与可能である。
- GS-5816 は、CYP3A4/2C8 及び P-gp の強力な誘導薬と併用すべきではない。
- 健康な男女成人被験者に GS-5816 とプローブ薬を併用投与したとき、GS-5816 の忍容性は概ね良好であった。

2.9 GS-US-281-0119 試験

2.9.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-0119（CTD 5.3.3.4.2）
試験の標題	代表的なプロトンポンプ阻害薬又は H2 受容体拮抗薬を併用投与したときの GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 代表的なプロトンポンプ阻害薬（PPI；オメプラゾール［Prilosec® 又は Prilosec OTC™］）又は H2 受容体拮抗薬（H2RA；ファモチジン［PEPCID®］）を併用投与したときの GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● PPI 又は H2RA を併用投与したときの GS-5816 の安全性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単施設、反復投与試験では、健康被験者を対象として、代表的な H2RA 又は PPI を併用投与したときの GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。 評価可能な被験者 20 例を集積するため、計 24 例が登録された。スクリーニング及びベースライン評価の実施後、適格被験者は 4 つの投与順序のいずれかにランダム割付けされ、Day 1 より以下の 4 種類の投与を順次受けた。 ● **GS-5816 単剤（投与 A）**：GS-5816 100 mg を空腹状態で午前中に単回投与 ● **H2RA＋GS-5816 同時（投与 B）**：GS-5816 100 mg 及びファモチジン 20 mg を空腹状態で午前中に単回併用投与 ● **H2RA 12 時間前＋GS-5816（投与 C）**：GS-5816 100 mg を空腹状態で午前中に単回投与する 12 時間前に、ファモチジン 20 mg を標準食による夕食後に単回投与 ● **PPI＋GS-5816 同時（投与 D）**：オメプラゾール 20 mg を空腹状態で午前中に 1 日 1 回 6 日間投与し､6 日目の投与日の午前中に GS-5816 100 mg をオメプラゾールと単回併用投与
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）が正常（又は臨床的に重要でないと判断された異常）、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上の腎機能正常、及び重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。

被験者数	計画時：被験者 24 例を 4 つの投与順序のいずれかに均等にランダム割付けすることとした。 解析時：24 例の被験者をランダム割付けした（4 つの投与順序に 6 例ずつ）。24 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 錠のロット番号は [redacted]、ファモチジン錠のロット番号は [redacted] 及びオメプラゾールカプセルのロット番号は [redacted] であった。 本試験で投与された被験薬は以下のとおりであった。 ● **H2RA＋GS-5816 同時：**ファモチジン 20 mg 錠及び GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を空腹状態で午前中に同時経口投与 ● **H2RA 12 時間前＋GS-5816：**GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を空腹状態で午前中に単回投与する 12 時間前に、ファモチジン 20 mg 錠を夕食後経口投与（H2RA 12 時間前） ● **PPI＋GS-5816 同時：**オメプラゾール 20 mg 錠を空腹状態で午前中に 1 日 1 回 6 日間経口投与し、6 日目に GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）をオメプラゾールと同時投与
対照薬、用量、用法及びロット番号	GS-5816 錠のロット番号は [redacted] であった。 本試験で投与された対照薬は以下のとおりであった。 ● **GS-5816 単剤：**GS-5816 100 mg（50 mg 錠 × 2）を空腹状態で午前中に経口投与
投与期間	被験者は、Day 1～28 まで、割り付けられた投与順序に従って 4 種類の投与を受けた。スクリーニング期間を除くと、計画された試験期間は最長 38 日間であった。
評価基準	**有効性：**本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態：**GS-5816 について、次の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、AUC_{inf}、AUC_{last}、$\%AUC_{exp}$、CL/F 及び $t_{½}$ **安全性：**試験期間中の安全性の評価は、臨床検査、試験期間中の各評価時点での身体検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）、試験を通しての有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態**：GS-5816 の血漿中濃度及び PK パラメータについて、PK 解析対象集団の全ての被験者の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 PK パラメータについては、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）及び自然対数変換値の平均値と標準偏差（SD）も示した。 代表的な PPI 又は H2RA を併用したときの GS-5816 の相対的バイオアベ

	イラビリティ及び PK を評価するために、GS-5816 の主要な PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の自然対数変換値に対し、投与、期間及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いる分散分析（ANOVA）を適用した。以下の 3 つの各被験投与に関する GS-5816 の主要な PK パラメータの幾何最小二乗（GLS）平均比の 90% CI を算出した：対照投与（すなわち、GS-5816 単剤）に対する (1) H2RA 同時投与、(2) H2RA 12 時間前投与、及び (3) PPI 同時投与。 **安全性**：安全性データは、被験者別に一覧を作成し、投与別に要約した。試験期間中に発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 15.1 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合は投与別に要約した。有害事象は治験薬との関連性の有無別及び重症度別に要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験期間中に発現した臨床検査値異常の発現頻度について、Grade 別及び投与順序別に要約した。 バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常、及び臨床的に重要な異常）の個別データについては、被験者別に一覧を作成した。試験期間中に測定された個々の ECG データ（PR、QRS、QT、QTcF 及び心拍数）についても、一覧を作成した。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験では、4 つの投与順序のそれぞれに 6 例ずつ、計 24 例の被験者がランダム割付けされた。全ての被験者が治験薬の全投与を受け、試験を完了した。

大部分の被験者は白人（58.3%、14 例）、ヒスパニック又はラテン系（66.7%、16 例）であり、男女比は同じであった（それぞれ 50.0%、各 12 例）。平均（SD）年齢は 34（8.1）歳（範囲：19～44 歳）、平均（SD）BMI は 24.9（2.54）kg/m^2、平均（SD）CL_{cr} は 112.90（22.938）mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：

代表的な H2RA であるファモチジンの同時併用投与は、AUC_{last} 及び AUC_{inf} を指標とした GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。GS-5816 の AUC に関する GLS 平均比の 90% CI の下限は 70%を上回った。しかしながら、ファモチジンの同時併用投与により、GS-5816 の C_{max} はわずかに減少し（約 14%）、GLS 平均比の 90% CI の下限は、予め規定した下限である 70%を下回った（約 68%）。この C_{max} 減少の臨床的意義は、HCV 感染被験者を対象とした

進行中の第 2 相試験の安全性及び有効性データに基づいて検討される予定である。

GS-5816 PK Parameter	GLS Mean		GLS Mean Ratio (%) (90% CI)
	Simultaneous GS-5816+Famotidine (N = 24)	GS-5816 Alone (N = 24)	GS-5816+Famotidine/GS-5816
AUC_{last} (ng•h/mL)	4107.21	4510.66	91.06 (70.47, 117.65)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4208.99	4617.80	91.15 (70.92, 117.14)
C_{max} (ng/mL)	516.34	601.73	85.81 (67.55, 109.01)

ファモチジンの時間差投与は、GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。全ての曝露パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max}）に関して、GLS 平均比の 90% CI の下限は 70%を上回った。したがって、GS-5816 は、12 時間の時間差をもって投与した場合には、ファモチジン 20 mg 相当量までの H2RA と併用可能である。

GS-5816 PK Parameter	GLS Mean		GLS Mean Ratio (%) (90% CI)
	Staggered GS-5816+Famotidine (N = 24)	GS-5816 Alone (N = 24)	GS-5816+Famotidine/ GS-5816
AUC_{last} (ng•h/mL)	4155.16	4510.66	92.12 (71.29, 119.03)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4265.25	4617.80	92.37 (71.87, 117.14)
C_{max} (ng/mL)	540.58	601.73	89.84 (70.72, 114.12)

代表的な PPI であるオメプラゾールの同時併用投与により、GS-5816 の単剤投与と比較して、GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティは大幅に減少した。主要な曝露パラメータ AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max} に関する全ての GLS 平均比の 90% CI の下限が 70%を下回ったことから、オメプラゾールの共存下では GS-5816 の曝露量が大幅に減少するため、GS-5816 は PPI と併用するべきではないことが示された。

GS-5816 PK Parameter	GLS Mean		GLS Mean Ratio (%) (90% CI)
	Simultaneous GS-5816+Omeprazole (N = 24)	GS-5816 Alone (N = 24)	GS-5816+Omeprazole/ GS-5816
AUC_{last} (ng•h/mL)	2100.72	4510.66	46.57 (36.04, 60.18)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	2185.78	4617.80	47.33 (36.83, 60.83)
C_{max} (ng/mL)	270.88	601.73	45.02 (35.44, 57.19)

安全性の結果：

GS-5816 を空腹状態で単剤投与又はファモチジン若しくはオメプラゾールと併用投与したとき、忍容性は総じて良好であった。本試験では、24 例中 7 例の被験者に有害事象が認められた。試験期間に最も多く発現した有害事象は、便秘（3 例）及び月経困難症（2 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現した被験者はいなかった。

死亡又は妊娠の報告はなかった。重篤な有害事象、Grade 3 若しくは 4 の有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。1 件（中等度の関節損傷）を除き、全ての有害事象は重症度が Grade 1（軽度）であった。

試験期間中に Grade 1 以上の臨床検査値異常が 12 例（50%）に認められた。大部分の臨床検査値異常は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は 1 例 1 件に認められた、運動に伴うクレアチンキナーゼ増加であった。Grade 2 の臨床検査値異常は 3 例に認められ、その内訳は低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール増加、尿酸増加及び尿中血陽性であった。試験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

試験期間中、バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）に顕著な変化はみられず、有害事象として報告されたバイタルサイン測定値はなかった。

試験期間中、臨床的に重要な ECG 異常は認められず、QTcF 間隔の絶対値が 450 ms を超える被験者はいなかった。

その他：

本試験では他のアウトカム指標は評価されなかった。

結論：

GS-US-281-0119 試験の結論を以下に示す。

- GS-5816 と H2RA の同時投与又は時間差投与は、AUC を指標とした全体的なバイオアベイラビリティを有意に変化させなかった。GS-5816 の臨床試験では、ファモチジン 20 mg 相当量までの H2RA との併用投与が検討可能である。
- オメプラゾールの共存下で GS-5816 の曝露量が大幅に減少したことから、GS-5816 は PPI と併用するべきではない。
- GS-5816 を空腹状態で単剤投与又は代表的な PPI 若しくは H2RA と併用投与したとき、忍容性は総じて良好であった。

2.10 GS-US-281-1058 試験

2.10.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-1058（CTD 5.3.3.4.3）
試験の標題	代表的なホルモン避妊薬である norgestimate／エチニルエストラジオールの薬物動態に対する GS-5816 の影響を評価する、第 1 相、オープンラベル、薬物相互作用試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 代表的なホルモン避妊薬である norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg／エチニルエストラジオール 0.025 mg（Ortho Tri-Cyclen® Lo［OC］）の薬物動態（PK）に対する GS-5816 の影響を検討する ● GS-5816 の PK に対する OC の影響を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● GS-5816 を代表的なホルモン避妊薬 OC と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、単一施設、固定順序、反復投与試験では、妊娠可能年齢の健康女性を対象として、GS-5816 を代表的なホルモン避妊薬と併用投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価した。スクリーニングの実施後、適格被験者を 28 日間の導入期間（パート A）に組み入れ、サイクル 1（パート B）の Day 1 の評価前に経口ホルモン避妊薬である OC の投与を完了した。OC の服用歴が少なくとも 28 日月経周期 × 1 ある被験者については、スクリーニングから 28 日以内にサイクル 1（パート B）に直接組み入れた。 導入期間（パート A）に組み入れられた被験者は、実施医療機関に Day L –1 から一晩入院し、Day L1 の OC 投与を受けた。退院後 OC 投与を 28 日間継続した（Day L28 まで）。パート B では、被験者は Day –1（パート A に組み入れられた被験者は Day L28）に実施医療機関に入院し、Day 1 の投与を受けてから退院した。被験者は試験の残り期間（28 日月経周期 × 2）に 1 日 1 回の OC 投与を Day 56 まで継続した。GS-5816 は Day 36 ～42（サイクル 2）に投与した。被験者は Day 13（サイクル 1）及び Day 41（サイクル 2）に実施医療機関を受診し、それぞれ Day 15 及び Day 43 の手順が完了するまで入院した。被験者は追跡調査のために Day 56 に実施医療機関を受診し、OC の最終投与から 10～14 日後に電話による追跡調査を行った。 治験薬の投与スケジュールを以下の表に示す。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Part A</th><th colspan="4">Part B</th></tr>
<tr><th></th><th>Lead-in</th><th>Cycle 1</th><th colspan="3">Cycle 2</th></tr>
<tr><td>Study Day</td><td>L1–L28</td><td>1-28</td><td>29-35</td><td>36-42</td><td>43-56</td></tr>
<tr><td>Cycle Day</td><td>1-28</td><td>1-28</td><td>1-7</td><td>8-14</td><td>15-28</td></tr>
<tr><td>Ortho Tri-Cyclen Lo</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>GS-5816</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>適格症例は、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、12 誘導心電図（ECG）に臨床的に重要な異常がみられず、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上の腎機能正常、重大な病歴がない、全身状態が良好な、18 歳以上 45 歳以下の非喫煙、妊娠／授乳中ではない閉経前健康女性とした。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：評価可能例を 12 例確保するため、15 例を組み入れた
解析時：
● パート A（導入期間）の解析対象集団に 18 例を含めた
● 安全性解析対象集団に 15 例を含めた
● 各 PK 解析対象集団に 15 例を含めた（2 例が GS-5816 の投与を受けなかったため、13 例とした GS-5816 の PK 解析対象集団を除く）
● 薬力学（PD）解析対象集団に 15 例を含めた</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>サイクル 2： GS-5816 100 mg（50 mg 錠 ×2）＋ norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg／エチニルエストラジオール 0.025 mg（OC）を 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。
本試験で投与した治験薬のロット番号は [redacted]（GS-5816）及び [redacted]（OC）であった。</td></tr>
<tr><td>対照薬、用量、用法及びロット番号</td><td>サイクル 1：Norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg／エチニルエストラジオール 0.025 mg（OC）を 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。
本試験で投与した対照薬のロット番号は [redacted]（OC）であった。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>最長 84 日間（投与期間）及び 98 日間（試験期間）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：本試験では有効性を評価しなかった。
薬物動態：Day 14 の午前中の OC 投与を起点として、以下の時点で血液検体を連続採取した：投与前（5 分以内）並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、14、16、20 及び 24 時間。Day 42 の午前中の OC + GS-5816 投与を起点として、以下の時点で血液検体を連続採取した：投与前（5 分以内）並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、14、16、20 及び 24 時間。Day 14 及び Day 42 に採取した検体を用いて、norgestimate、ノルエルゲストロミン（norgestimate の代謝物）、ノルゲストレル（norgestimate の代謝物）及びエチニルエストラジオールの血漿中濃度の測定及び PK パラメータの推</td></tr>
</table>

	定を行った。Day 42（サイクル 2）に採取した検体を用いて、GS-5816 の血漿中濃度の測定及び PK パラメータの推定を行った。 Day 14 及び Day 42 の投与前に、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）測定用の血液検体を採取した。Day 21 及び Day 49 の投与前に、プロゲステロン測定用の血液検体を採取した。 **安全性：**安全性評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、試験期間中の各評価時点での臨床検査、ECG、バイタルサインの測定並びに身体検査を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態：**ノルエルゲストロミン、ノルゲストレル、エチニルエストラジオール及び GS-5816 について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、λ_z、AUC_{tau}、CL/F（該当する場合）及び $t_{1/2}$。 各被検物質の薬物動態濃度及び PK パラメータについては、一覧を作成し、記述統計量（被験者数、算術平均、幾何平均、変動係数［%CV］、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。さらに、各被検物質及び PK パラメータについて、本試験に適切な分散分析（ANOVA）による混合効果モデルを norgestimate（測定可能な場合）、ノルエルゲストロミン、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）の自然対数変換値に適用した。対照投与に対する PK パラメータ（OC 単剤投与に対する OC + GS-5816 併用投与）の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を算出し、真の幾何平均比（OC + GS-5816／OC 単剤）が PK を同等とみなす範囲内（0.70、1.43）に収まっているか否かについて、norgestimate（可能な場合）、ノルエルゲストロミン、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの 90% CI により評価した。GS-5816 の PK パラメータは、ヒストリカルデータと比較した。 探索的解析として、対照投与（OC）及び被験投与（OC + GS-5816）におけるプロゲステロン、LH 及び FSH の絶対値を記述統計量を用いて要約した。 **安全性：**安全性解析対象集団の被験者を対象に、安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG 及び併用薬を含む）の一覧を作成し要約した。安全性解析対象集団は、パート B において治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした。治験薬初回投与時から治験薬最終投与の 30 日後までに収集した全ての安全性データについて、各サイクル内の投与別に要約した。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：本試験の導入期間（パート A）には計 18 例の被験者を組み入れ、OC 単剤を投与した。パート B には 15 例を組み入れ、15 例がサイクル 1 を完了し、13 例がサイクル 2 を完了した。GS-5816 の初回投与前日の Day 35 に、2 例が本試験を早期に中止した（被験者 7159-1008［Grade 1 の高血糖による］及び被験者 7159-1016［治験責任医師の判断による］）。
15 例全例が女性であり、大半は白人（93.3%、14 例）、ヒスパニック又はラテン系（93.3%、14 例）であった。平均年齢（SD）は 34（6.8）歳（範囲：21～43 歳）であり、BMI の平均値（SD）は 24.9（2.67）kg/m^2（範囲：20.6～29.5 kg/m^2）であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態／薬力学の結果：

OC と GS-5816 との併用投与時のノルエルゲストロミン（norgestimate の主要な活性代謝物）及びノルゲストレル（norgestimate のマイナーな活性代謝物）の全身曝露量は、OC 単剤投与時と同程度であった。また、GS-5816 を OC と併用投与したとき、OC の単剤投与と比較して、エチニルエストラジオールの C_{max} は約 39%増加し、C_{tau} は約 17%低下したが、AUC_{tau} には影響はみられなかった。

Norelgestromin PK Parameter	**Mean (%CV)**		**% GLSM Ratio (90% CI)**
	OC Alone (N=15)	**OC+GS-5816 (N=13)**	**OC+GS-5816 versus OC (N=13)**
AUC_{tau} (hr*pg/mL)	17689.6 (16.7)	15736.4 (11.2)	89.59 (81.73, 98.22)
C_{max} (pg/mL)	1654.7 (16.8)	1595.4 (13.7)	96.71 (87.63, 106.72)
C_{tau} (pg/mL)	453.6 (18.5)	416.0 (14.3)	92.29 (82.68, 103.01)
Norgestrel PK Parameter	**Mean (%CV)**		**% GLSM Ratio (90% CI)**
	OC Alone (N=15)	**OC+GS-5816 (N=13)**	**OC+GS-5816 versus OC (N=13)**
AUC_{tau} (hr*pg/mL)	46974.8 (34.4)	43021.8 (32.4)	91.46 (72.62, 115.19)
C_{max} (pg/mL)	2408.7 (30.6)	2332.3 (31.5)	96.33 (78.20, 118.66)
C_{tau} (pg/mL)	1755.9 (34.4)	1641.5 (35.7)	92.38 (72.50, 117.72)
Ethinyl Estradiol PK Parameter	**Mean (%CV)**		**% GLSM Ratio (90% CI)**
	OC Alone (N=15)	**OC+GS-5816 (N=12)**	**OC+GS-5816 versus OC (N=12)**
AUC_{tau} (hr*pg/mL)	665.8 (30.7)	686.4 (27.3)	104.12 (87.16, 124.37)
C_{max} (pg/mL)	57.5 (27.3)	79.9 (28.4)	139.00 (116.75, 165.50)
C_{tau} (pg/mL)	14.8 (39.3)	12.4 (43.9)	83.15 (65.27, 105.95)

GS-5816 の全身曝露量はヒストリカルデータと一致した。
LH、FSH 及びプロゲステロンの濃度は、両投与サイクルで同程度であった。LH 及び FSH の濃度の中央値は、排卵期に予測される値の下限値であった。プロゲステロンの濃度の中央値は、黄体

期に予測される範囲よりも低値であった。これらの結果は、各サイクルの 21 日目でのプロゲステロン濃度が極めて低値であったように、経口ホルモン避妊薬及び無排卵により LH と FSH の血清中濃度が低下することと一致していた。

安全性の結果：

死亡、重篤な有害事象又は GS-5816 に関連した有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。全体で、有害事象は被験者の 66.7%（10/15 例）に発現した。最もよくみられた（2 例以上の被験者で発現した）有害事象は、傾眠、頭痛、高血糖及び灼熱感であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象を 1 件以上発現した被験者は、全体で 53.3%（8 例）であった。最もよくみられた（2 例以上の被験者で発現した）治験薬と関連ありと判定された有害事象は、傾眠、高血糖及び灼熱感であった。

大部分の臨床検査値異常（11/15 例）の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。OC 単剤投与中の 1 例に、未確定の Grade 3 の臨床検査値異常（リンパ球減少）が認められた。臨床検査値異常、バイタルサインの測定値又は ECG の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：GS-US-281-1058 試験の結論を以下に示す。

- GS-5816 と norgestimate／エチニルエストラジオールとの併用投与時に、臨床的に重要な PK 相互作用は認められなかった。
- GS-5816 の PK はヒストリカルデータと一致した。
- PK 及び PD（FSH、LH 及びプロゲステロン）解析により示されたように、norgestimate／エチニルエストラジオールを GS-5816 又はソホスブビル/GS-5816 配合錠と併用投与しても、避妊薬の有効性の欠如は起きないと予測される。
- GS-5816 と norgestimate／エチニルエストラジオールとの併用投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。

2.11 GS-US-342-1167 試験

2.11.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1167（CTD 5.3.3.4.4）
試験の標題	健康被験者を対象として、ソホスブビル／GS-5816 配合錠と、抗レトロウイルス剤であるエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（Atripla®）、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（Complera®）、ドルテグラビル（Tivicay®）又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（EVG/COBI/FTC/TAF）との薬物動態学的薬物相互作用を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● ソホスブビル（SOF）／GS-5816 配合錠をエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV/FTC/TDF ; Atripla®）、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（FTC/RPV/TDF ; Complera®）、ドルテグラビル（DTG ; Tivicay®）又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（EVG/COBI/FTC/TAF）と併用投与したときの、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに GS-5816 の薬物動態（PK）を評価する ● EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF と SOF/GS-5816 配合錠を併用投与したときの、COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び／又はテノホビル（TFV）の PK を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF と SOF/GS-5816 配合錠を併用投与したときの、COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び／又は TFV の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、反復投与、4 コホート試験では、健康被験者を対象として、SOF/GS-5816 と EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF との薬物相互作用を評価した。治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。スクリーニング及びベースライン（Day -1）評価終了後、適格被験者を 4 つのコホートのいずれかに割り付け、治験薬を投与した。被験者は Day -1 から Day 29（コホート 1）又は Day 33（コホート 2～4）の午前中まで実施医療機関に入院した。治験薬の最終投与後 7～10 日間に電話にて追跡調査を行った。

	適格被験者を以下の 4 つのコホートのいずれかに割り付けた。 コホート 1： 被験者を 2 つの投与順序（AC 又は BC）のいずれかにランダム割付けし、投与間にウォッシュアウト期を設けずに、下記の 3 つの投与のうち 2 つを投与した。 ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に 14 日間投与 ● 投与 B：EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に 14 日間投与 ● 投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に 14 日間投与 コホート 2： 被験者を 6 つの投与順序（DEF、EFD、FDE、FED、DFE 又は EDF）のいずれかにランダム割付けし、各投与間に 4 日間のウォッシュアウト期を設け、下記の 3 つの投与を行った。 ● 投与 D：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 E：FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 F：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 コホート 3： 被験者を 6 つの投与順序（GHI、HIG、IGH、IHG、GIH 又は HGI）のいずれかにランダム割付けし、各投与間に 4 日間のウォッシュアウト期を設け、下記の 3 つの投与を行った。 ● 投与 G：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 H：DTG（1 × DTG 50 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ DTG（1 × DTG 50 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 コホート 4： 被験者を 6 つの投与順序（JKL、KLJ、LJK、LKJ、JLK 又は KJL）のいずれかにランダム割付けし、各投与間に 4 日間のウォッシュアウト期を設け、下記の 3 つの投与を行った。

	● 投与 J：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 K：EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与 ● 投与 L：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回） + EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に 8 日間投与
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）が正常（又は臨床的に重要でないと判断された異常）、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上の腎機能正常、及び重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：102 例 解析時：102 例をランダム割付けした：コホート 1 に 30 例、コホート 2～4 に各 24 例；101 例を PK 解析対象集団とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	コホート 1： ● 投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に投与した コホート 2： ● 投与 F：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した コホート 3： ● 投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）+ DTG（1 × DTG 50 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した コホート 4： ● 投与 L：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回） + EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した 本試験で投与した治験薬のロット番号は [redacted]（SOF/GS-5816）、[redacted]（FTC/RPV/TDF）、[redacted]（EFV/FTC/TDF）、[redacted]（DTG）及

	び [redacted]（EVG/COBI/FTC/TAF）であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	コホート 1： ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に投与した ● 投与 B : EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を午前中の空腹時に投与した コホート 2： ● 投与 D : SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した ● 投与 E：FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した コホート 3： ● 投与 G : SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した ● 投与 H：DTG（1 × DTG 50 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した コホート 4： ● 投与 J : SOF/GS-5816（1 × 400 mg/100 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した ● 投与 K：EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 錠、1 日 1 回）を朝食（中脂肪食）後に投与した 本試験で投与した治験薬のロット番号は [redacted]（SOF/GS-5816）、[redacted]（FTC/RPV/TDF）、[redacted]（EFV/FTC/TDF）、[redacted]（DTG）及び [redacted]（EVG/COBI/FTC/TAF）であった。
投与期間	コホート 1 は 28 日間 コホート 2～4 は 24 日間
評価基準	**有効性：**本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態：**主要 PK 評価項目は、SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816、COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び TFV に関する AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} であった。 **安全性：**安全性の評価は、試験期間中の各評価時点での臨床検査、身体検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）及び試験期間中の有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。

統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態：**コホート 1 では投与順序及び投与別に、コホート 2～4 ではコホート及び投与別に、各被検物質に関する個々の被験者の濃度データ及び PK パラメータの一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 抗レトロウイルス薬による SOF/GS-5816 の PK に対する影響及び SOF/GS-5816 による抗レトロウイルス薬の PK に対する影響を評価するために、各被検物質の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} を自然対数に変換し、併用時（被験投与）と単独投与時（対照投与）で比較した。 混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を、解析対象の各被検物質に関する PK パラメータの自然対数変換値に適用した。解析対象の各被検物質及び投与の組み合わせについて、PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）を算出した。 コホート 1 では、該当する PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）を自然対数に変換し、投与順序ごとに投与及び順序を固定効果、被験者を変量効果として、混合効果線形モデルを用いたパラメトリック（正規理論）ANOVA を適用した。 コホート 2～4 では、該当する PK パラメータを自然対数に変換し、投与、投与期間及び順序を固定効果、被験者を変量効果として、混合効果モデルを用いた ANOVA を同様に適用した。 被験投与の対照投与に対する比及び関連する 90% CI は、自然対数スケール点推定値並びに対応する下限値及び上限値の累乗法により算出した。コホート別に各 PK パラメータについて、被験投与の対照投与に対する幾何最小二乗平均値の比の 90% CI を、2 つの片側検定法に基づき算出した。AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} に関して、90% CI が同等とみなす範囲 70%～143%内であった場合は、その被検物質について PK が同等であると結論づけた。 **安全性：**安全性データは被験者別に一覧を作成し、コホート及び投与別に要約した。 試験期間中に発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合について、コホート及び投与別に要約した。有害事象は治験薬との関連性の有無及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験期間中に発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現頻度について、コホート別及び投与別に要約した。 個々のバイタルサイン測定値及び 12 誘導 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常、及び臨床的に重要な異常）は、コホート及び投与別に要約し、被験者別に一覧を作成した。

試験実施期間	20■年 ■月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年 ■月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：本試験では、計 102 例の被験者を登録し、コホート 1 に 30 例、コホート 2～4 に各 24 例をランダムに割り付けた。ランダム割付けされた全 102 例が安全性解析対象集団とされた。これらの被験者のうち、2 例（2.0%）が試験を早期に中止した（コホート 1 の 1 例［1.0%］、コホート 4 の 1 例［1.0%］）。1 例は SOF/GS-5816 400 mg/100 mg（コホート 1、投与 A）の投与を受けた被験者で、Grade 1 の蕁麻疹により治験薬の投与を早期に中止した。本事象は、発現後 5 日間の治療によって消失し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。もう 1 例は、SOF/GS-5816 400 mg/100 mg と EVG/COBI/FTC/TAF 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg（コホート 4、投与 L）を 8 日間投与された後の Day 8 に、個人的理由により同意を撤回した。

大部分の被験者は白人（83.3%、85 例）、ヒスパニック／ラテン系（88.2%、90 例）であり、女性よりも男性が多かった（男性 59.8%、61 例）。これらの患者背景は各コホート間で同様であった。被験者の平均（標準偏差［SD］）年齢は 35（7.4）歳（範囲：19～45 歳）、平均（SD）BMI は 26.3（2.49）kg/m^2 であった。

有効性の結果：本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：

SOF/GS-5816 及び各抗レトロウイルス薬（ARV）の併用投与と SOF/GS-5816 又は各 ARV の単剤投与を比較したときの ARV、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに GS-5816 の PK パラメータの差を下表に示す。

	SOF/GS-5816+ARV / ARV				**SOF/GS-5816+ARV / SOF/GS-5816**									
	ARV PK Parameters				**SOF PK Parameters**		**GS-566500 PK Parameters**		**GS-331007 PK Parameters**			**GS-5816 PK Parameters**		
Analyte	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**	**ARVs**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**
EFV/FTC/TDF														
EFV	↔	↔	↔	**EFV/FTC/TDF**	↔	**↑38%**	↔	↔	↔	↔	↔	**↓53%**	**↓47%**	**↓57%**
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑81%**	**↑77%**	**↑121%**											
FTC/RPV/TDF														
RPV	↔	↔	↔	**FTC/RPV/TDF**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑40%**	**↑44%**	**↑84%**											
DTG				**DTG**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DTG	↔	↔	↔											
EVG/COBI/FTC/TAF														
EVG	↔	↔	↔	**EVG/ COBI/ FTC/TAF**	**↑37%**	↔	↔	↔	**↑48%**	↔	**↑58%**	**↑50%**	**↑30%**	**↑60%**
COBI	↔	↔	**↑103%**											
FTC	↔	↔	↔											
TAF	↔	**↓20%**	NC											
TFV	↔	↔	↔											

NC = not calculable

Note: 90% CIs of the %GLSM ratios were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined alteration boundaries of 70% to 143%.

SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK に対する、EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF の影響

SOF/GS-5816 を EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF 又は DTG と併用投与したとき、SOF、GS-566500 及び GS-331007 の全体での曝露量に変化はみられなかった。EFV/FTC/TDF と併用投与したときに SOF の C_{max} がわずかに高かったことを除いては、全ての主要な PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}［測定可能な場合］）に関する幾何最小二乗平均（%GLSM）比の 90% CI は、事前に定めた PK を同等とみなす範囲 70%～143%内であり、SOF 及びその代謝物の PK に対し EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF 又は DTG が影響を及ぼさないことが確認された。EVG/COBI/FTC/TAF と併用投与したときに、SOF の AUC（37%）、並びに GS-331007 の AUC（48%）及び C_{tau}（58%）の増加が認められた。ただし、EVG/COBI/FTC/TAF と併用投与したときの GS-331007 の曝露量は、レジパスビル（LDV）／SOF の第 3 相試験で観察された GS-331007 の曝露量の範囲内であり、また、用量調節なしに SOF を投与することが許容されている軽度腎機能障害被験者でみられた曝露量とも同様であった。

FTC/RPV/TDF 又は DTG と併用投与したとき、GS-5816 の PK に変化はみられなかった。SOF/GS-5816 を EFV/FTC/TDF と併用投与したとき、GS-5816 の全身曝露量は SOF/GS-5816 の単剤投与と比較して約 50%低かった。SOF/GS-5816 を EVG/COBI/FTC/TAF と併用投与したとき、GS-5816 の全身曝露量は SOF/GS-5816 の単剤投与と比較してやや（約 50%）高かった。

EFV、RPV、DTG、EVG、COBI、FTC、TFV 及び TAF の PK に対する、SOF/GS-5816 の影響

EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、EFV、RPV、DTG、EVG 及び FTC の PK に変化はみられなかった。EFV、RPV、DTG、EVG 及び FTC の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} に関する%GLSM 比の 90% CI は、事前に治験実施計画書で規定した PK を同等とみなす範囲（70%～143%）内であった。COBI については EVG/COBI/FTC/TAF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、C_{tau} は増加（103%）し、AUC_{tau} 又は C_{max} は増加しなかった。TAF については EVG/COBI/FTC/TAF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、C_{max} はわずかに減少（20%）し、AUC_{tau} は減少しなかった。

EVG/COBI/FTC/TAF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、TFV の PK に変化はみられなかった。TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} に関する%GLSM 比の 90% CI は、事前に治験実施計画書で規定した PK を同等とみなす範囲（70%～143%）内であった。EFV/FTC/TDF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} はそれぞれ約 81%、約 77%及び約 121%高かった。同様に、FTC/RPV/TDF を SOF/GS-5816 と併用投与したとき、TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} はそれぞれ約 40%、約 44%及び約 84%高かった。SOF/GS-5816＋EFV/FTC/TDF 及び SOF/GS-5816＋FTC/RPV/TDF の併用投与による TFV 血漿中曝露量の絶対値は同程度であった。さらに、TFV の曝露量は、TDF と HIV プロテアーゼ阻害薬（PI）との併用投与でみられる、用量調節を必要としなかった曝露量と同程度であった。したがって、SOF/GS-5816 との併用時に、FTC/RPV/TDF 又は FTC/TDF の一部として投与される TDF については、用量調節の必要性はない。

安全性の結果：本試験では、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されなかった。全被験者のうち、42 例（41.2%）に有害事象が認められた。最も高頻度に報告された有害事象は頭痛（11.8%、12 例）及び便秘（9.8%、10 例）であった。被験者 3648-3010（コホート 3、投与順序 IGH）の DTG 50 mg 投与中（投与 H）に発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 2 の浮動性めまいを除いて、有害事象の重症度は全て Grade 1 であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 11 例（10.8%）に認められた。最も高頻度に報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は頭痛（5.9%、6 例）、悪心（3.9%、4 例）、下痢（2.9%、3 例）、腹痛（2.0%、2 例）及び嘔吐（2.0%、2 例）であった。

計 2 例（2.0%）が試験を早期に中止した。1 例は個人的理由により同意を撤回し、もう 1 例（被験者 3648-1016［コホート 1、投与順序 AC］の SOF/GS-5816 投与［投与 A］）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 1 の蕁麻疹により中止した。

大半の臨床検査値異常は Grade 1 であった。全被験者のうち、Grade 2 の臨床検査値異常は 9 例に認められた。唯一の Grade 3 の臨床検査値異常は血尿で、7 例（6.9%）に認められた。7 例中 6 例は来院時に月経中の女性であり、断続的に血尿が持続していた男性被験者は精密検査のために泌尿器科医に紹介された。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

臨床検査値異常、バイタルサイン測定値又は ECG 所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

GS-US-342-1167 試験の結論を以下に示す。

- 安全性及び PK データに基づくと、SOF/GS-5816 は FTC/RPV/TDF、DTG、FTC/TDF 又は EVG/COBI/FTC/TAF と、いずれの薬剤も用量調節することなく併用投与可能である。
- GS-5816 の曝露量の減少が認められたことから、SOF/GS-5816 は EFV/FTC/TDF 又は他の ARV レジメンの一部としての EFV と併用投与するべきではない。
- SOF/GS-5816 を単剤投与及び EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF と併用投与したとき、忍容性は概して良好であった。

2.12 GS-US-342-1326 試験

2.12.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1326（CTD 5.3.3.4.5）
試験の標題	ソホスブビル／GS-5816 配合錠と、HIV 抗レトロウイルスレジメンであるエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、リトナビルでブーストしたダルナビル＋エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、リトナビルでブーストしたアタザナビル＋エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、リトナビル（ブースター）配合ロピナビル＋エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、又はラルテグラビル＋エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩との薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価する、第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● ソホスブビル（SOF）／GS-5816 をエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EVG/COBI/FTC/TDF）、リトナビルでブーストしたダルナビル（DRV＋RTV）＋エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（FTC/TDF）、リトナビル（ブースター）配合アタザナビル（ATV＋RTV）＋FTC/TDF、リトナビルでブーストしたロピナビル（LPV/RTV）＋FTC/TDF、又はラルテグラビル（RAL）＋FTC/TDF と併用投与したときの SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに GS-5816 の薬物動態（PK）を評価する ● SOF/GS-5816 を EVG/COBI/FTC/TDF、DRV＋RTV＋FTC/TDF、ATV＋RTV＋FTC/TDF、LPV/RTV＋FTC/TDF 又は RAL＋FTC/TDF と併用投与したときの EVG、COBI、FTC、テノホビル（TFV）、DRV、RTV、ATV、LPV 及び RAL の PK を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● SOF/GS-5816 を EVG/COBI/FTC/TDF、DRV＋RTV＋FTC/TDF、ATV＋RTV＋FTC/TDF、LPV/RTV＋FTC/TDF 又は RAL＋FTC/TDF と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する

試験デザイン

本第 1 相、ランダム化、オープンラベル、5 コホート、反復投与試験では、健康被験者を対象に、SOF/GS-5816 と EVG/COBI/FTC/TDF、DRV + RTV + FTC/TDF、ATV + RTV + FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 又は RAL + FTC/TDF の薬物相互作用の可能性を評価した。治験薬投与開始前 28 日以内にスクリーニング来院を行った。スクリーニング及びベースライン（Day -1）手順の終了後、適格被験者を 6 投与順序のいずれかにランダム割り付けし、以下の各コホートに示す 3 種類の投与を行った。被験者は、Day -1 から Day 31（コホート 1～4）又は Day 22（コホート 5）の午前中まで実施医療機関に入院した。治験薬の最終投与後 7～10 日間に電話にて追跡調査を行った。

コホート 1

投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

投与 B：EVG/COBI/FTC/TDF（1 × 150/150/200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋EVG/COBI/FTC/TDF（1 × 150/150/200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

Treatment Sequence	Days 1-10	Days 11-20	Days 21-30
I	A	B	C
II	A	C	B
III	B	C	A
IV	B	A	C
V	C	B	A
VI	C	A	B

コホート 2

投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

投与 D：DRV（1 × 800 mg 錠）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

投与 E：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋DRV（1 × 800 mg 錠）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

Treatment Sequence	Days 1-10	Days 11-20	Days 21-30
I	A	D	E
II	A	E	D
III	D	E	A
IV	D	A	E
V	E	D	A
VI	E	A	D

コホート 3

投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与
投与 F：ATV（1 × 300 mg カプセル）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与
投与 G：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋ATV（1 × 300 mg カプセル）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

Treatment Sequence	Days 1-10	Days 11-20	Days 21-30
I	A	F	G
II	A	G	F
III	F	G	A
IV	F	A	G
V	G	F	A
VI	G	A	F

コホート 4

投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与
投与 H：LPV/RTV（4 × 200/50 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与
投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋LPV/RTV（4 × 200/50 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与

	<table><tr><th>Treatment Sequence</th><th>Days 1-10</th><th>Days 11-20</th><th>Days 21-30</th></tr><tr><td>I</td><td>A</td><td>H</td><td>I</td></tr><tr><td>II</td><td>A</td><td>I</td><td>H</td></tr><tr><td>III</td><td>H</td><td>I</td><td>A</td></tr><tr><td>IV</td><td>H</td><td>A</td><td>I</td></tr><tr><td>V</td><td>I</td><td>H</td><td>A</td></tr><tr><td>VI</td><td>I</td><td>A</td><td>H</td></tr></table> **コホート 5** **投与 A：**SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **投与 J：**RAL（1 × 400 mg 錠、1 日 2 回［BID］、約 12 時間間隔）を食後に投与、及び FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食後に投与 **投与 K：**SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与、及び RAL（1 × 400 mg 錠、BID、約 12 時間間隔）を食後に投与 <table><tr><th>Treatment Sequence</th><th>Days 1-7</th><th>Days 8-14</th><th>Days 15-21</th></tr><tr><td>I</td><td>A</td><td>J</td><td>K</td></tr><tr><td>II</td><td>A</td><td>K</td><td>J</td></tr><tr><td>III</td><td>J</td><td>K</td><td>A</td></tr><tr><td>IV</td><td>J</td><td>A</td><td>K</td></tr><tr><td>V</td><td>K</td><td>J</td><td>A</td></tr><tr><td>VI</td><td>K</td><td>A</td><td>J</td></tr></table>
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）が正常かつ臨床的に重要な異常を認めず（又は臨床的に重要でないと判断された異常）、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）90 mL/min 以上の腎機能正常、及び重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時： 評価可能例 102 例を得るために計 132 例（コホート 1、3 及び 4 では評価可能例各 18 例を得るために各 24 例を組み入れ、コホート 2 及び 5 では評価可能例各 24 例を得るために各 30 例）を組み入れる。

	解析時： ● 安全性解析対象集団：135 例 ● PK 解析対象集団（SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816）：各被検物質 131 例 ● PK 解析対象集団（ATV、EVG、COBI 及び LPV）：各被検物質 24 例 ● PK 解析対象集団（RTV）：78 例 ● PK 解析対象集団（FTC 及び TFV）：各被検物質 132 例 ● PK 解析対象集団（DRV 及び RAL）：各被検物質 30 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	**コホート 1：** ● 投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋EVG/COBI/FTC/TDF（1 × 150/150/200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 2：** ● 投与 E：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋DRV（1 × 800 mg 錠）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 3：** ● 投与 G：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋ATV（1 × 300 mg カプセル）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 4：** ● 投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋LPV/RTV（4 × 200/50 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 5：** ● 投与 K：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与、及び RAL（1 × 400 mg 錠、BID、約 12 時間間隔）を食後に投与 本試験で投与した SOF/GS-5816 のロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。 本試験で投与した抗レトロウイルス（ARV）薬のロット番号を以下に示す。 ● EVG/COBI/FTC/TDF：[redacted] ● DRV：[redacted] 及び [redacted] ● RTV：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

	● FTC/TDF：[redacted] ● ATV：[redacted] ● LPV/RTV：[redacted] ● RAL：[redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	**コホート 1：** ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 ● 投与 B：EVG/COBI/FTC/TDF（1 × 150/150/200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 2：** ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 ● 投与 D：DRV（1 × 800 mg 錠）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 3：** ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 ● 投与 F：ATV（1 × 300 mg カプセル）＋RTV（1 × 100 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 4：** ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 ● 投与 H：LPV/RTV（4 × 200/50 mg 錠）＋FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 **コホート 5：** ● 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400/100 mg 錠）を 1 日 1 回、朝食後に投与 ● 投与 J：RAL（1 × 400 mg 錠、BID、約 12 時間間隔）を食後に投与、及び FTC/TDF（1 × 200/300 mg 錠、1 日 1 回）を朝食後に投与 本試験で投与した SOF/GS-5816 のロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。 本試験で投与した ARV 薬のロット番号を以下に示す。 ● EVG/COBI/FTC/TDF：[redacted] ● DRV：[redacted] 及び [redacted] ● RTV：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

	● FTC/TDF：[redacted] ● ATV：[redacted] ● LPV/RTV：[redacted] ● RAL：[redacted]
投与期間	投与期間は、コホート 1～4 では 30 日間、コホート 5 では 21 日間であった。試験期間（スクリーニングの許容期間は除く）はコホート 1～4 では 41 日間、コホート 5 では 32 日間であった。
評価基準	**有効性：**本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態：**主要 PK 評価項目は、SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816、ATV、COBI、DRV、EVG、FTC、LPV、RAL、RTV 及び TFV の AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}、T_{last}、C_{tau}、λ_z、CL/F（該当する場合）及び $t_{1/2}$ であった。さらに、該当する場合、TFV、SOF、GS-566500 及び GS-331007 については CL_{renal} を算出した。 **安全性：**安全性の評価は、試験期間中の各評価時点での臨床検査、身体検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）並びに試験期間中の有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は実施しなかった。 **薬物動態：**SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816、EVG、COBI、FTC、TFV、DRV、RTV、ATV、LPV 及び RAL の血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を作成し、各コホートでの投与別に、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、%変動係数［%CV］、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて要約した。さらに、投与、投与期間及び投与順序を固定効果、並びに投与順序内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた分散分析（ANOVA）を各被検物質の PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）の自然対数変換値に適用した。SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816、EVG、COBI、FTC、TFV、DRV、RTV、ATV、LPV 及び RAL の主要 PK パラメータに関して、被験投与の対照投与に対する幾何最小二乗平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を算出し、RAL 以外では 70%～143%に含まれる場合に、RAL では 50%～200%に含まれる場合に PK を同等とみなした。 **安全性：**安全性データは被験者別に一覧を作成し、各コホートでの投与別に要約した。試験期間中に発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用い、コホート、投与、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合について、各コホートでの投与別に全有害事象を要約した。また、有害事象は治験薬との関連性の有無及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。一部の臨床検査

	データについては、来院日ごとに測定値及び投与前からの変化量を投与別に要約した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について、投与別に要約した。 個々のバイタルサイン測定値及び ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常、臨床的に重要な異常及び欠測）は、投与別に要約し、被験者別に一覧を作成した。妊娠及び併用薬の被験者別一覧を作成した。
試験実施期間	20■年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：本試験では、計 135 例の被験者を登録し、コホート 1 に 26 例、コホート 2 に 31 例、コホート 3 及びコホート 4 に各 24 例、並びにコホート 5 に 30 例をランダムに割付けた。ランダム割付けされた全 135 例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とした。これらの被験者のうち、5 例（3.7%）が試験を早期に中止した（コホート 1：2 例、コホート 2：2 例、コホート 4：1 例）。コホート 1 では、1 例が SOF/GS-5816 + EVG/COBI/FTC/TDF の 6 日間投与完了後の Day 6 に同意を撤回した。もう 1 例は SOF/GS-5816 の 6 日間投与完了後の Day 6 に同意を撤回した。コホート 2 では、1 例が DRV + RTV + FTC/TDF の 10 日間投与及び SOF/GS-5816 の 9 日間投与完了後の Day 19 に同意を撤回した。もう 1 例は DRV + RTV + FTC/TDF の 5 日間投与完了後の Day 5 に妊娠により試験を中止した。コホート 4 では、1 例が SOF/GS-5816 + LPV/RTV + FTC/TDF の 10 日間投与、LPV/RTV + FTC/TDF の 10 日間投与及び SOF/GS-5816 の 5 日間投与完了後の Day 25 に同意を撤回した。

大部分の被験者は白人（84.4%、114 例）、ヒスパニック／ラテン系（87.4%、118 例）、男性（57.8%、78 例）であった。被験者の平均（SD）年齢は 34（6.6）歳（範囲：20～45 歳）、平均（SD）BMI は 25.9（2.67）kg/m^2、及び平均（SD）クレアチニンクリアランスは 124.602（21.7052）mL/min であった。

有効性の結果：本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、GS-5816、並びに検討した ARV（EVG、COBI、DRV、ATV、LPV、RTV、RAL、FTC 及び TFV）の PK パラメータに関して、SOF/GS-5816 + ARV の併用投与時と SOF/GS-5816 又は ARV の単独投与時を比較したときの差について要約し、下表に示す。

	SOF/GS-5816+ARV / ARV			ARVs	SOF/GS-5816+ARV / SOF/GS-5816									
	ARV PK Parameters				SOF PK Parameters		GS-566500 PK Parameters		GS-331007 PK Parameters			GS-5816 PK Parameters		
Analyte	AUC_{tau}	C_{max}	C_{tau}		AUC_{tau}	C_{max}	AUC_{tau}	C_{max}	AUC_{tau}	C_{max}	C_{tau}	AUC_{tau}	C_{max}	C_{tau}
EVG/COBI/FTC/TDF														
EVG	↔	↔	↔	**EVG/ COBI/ FTC/ TDF**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	**↑45%**	↔	↔	**↑37%**
COBI	↔	↔	**↑71%**											
FTC	↔	↔	↔											
TFV	↔	**↑36%**	**↑45%**											
DRV+RTV+FTC/TDF														
DRV	↔	↔	↔	**DRV+ RTV+ FTC/ TDF**	**↓28%**	**↓38%**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	**↓24%**	↔
RTV	↔	↔	↔											
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑39%**	**↑55%**	**↑52%**											
ATV+RTV+FTC/TDF														
ATV	↔	↔	**↑39%**	**ATV+ RTV+ FTC/ TDF**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	**↑42%**	**↑142%**	**↑55%**	**↑301%**
RTV	↔	↔	**↑29%**											
FTC	↔	↔	↔											
TFV	↔	**↑55%**	**↑39%**											
LPV/RTV+FTC/TDF														
LPV	↔	↔	↔	**LPV/ RTV+ FTC/ TDF**	**↓29%**	**↓41%**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	**↓30%**	**↑63%**
RTV	↔	↔	↔											
FTC	↔	↔	↔											
TFV	↔	**↑42%**	↔											
RAL+FTC/TDF														
RAL	↔	↔	**↓21%**	**RAL+ FTC/ TDF**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑40%**	**↑46%**	**↑70%**											

90% CIs of the %GLSM ratios were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined alteration boundaries of 70% to 143% for all analytes except RAL (50% to 200%).

SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の予備的な PK に対する、EVG/COBI/FTC/TDF、DRV + RTV + FTC/TDF、ATV + RTV + FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 又は RAL + FTC/TDF の影響

SOF/GS-5816 を RAL + FTC/TDF と併用投与したとき、SOF、GS-566500、GS-331007 又は GS-5816 の曝露量（AUC_{tau}、C_{max} 又は C_{tau}［該当する場合］）に変化はみられなかった。SOF/GS-5816 を EVG/COBI/FTC/TDF と併用投与したとき、SOF、GS-566500、GS-331007 又は GS-5816 の全体曝露量に変化はみられなかった。SOF/GS-5816 を DRV + RTV + FTC/TDF 又は LPV/RTV + FTC/TDF

と併用投与したとき、SOF の全体曝露量にわずかな減少（それぞれ約 28%及び約 29%）が認められたが、GS-566500、GS-331007 又は GS-5816 の全体曝露量の変化はみられなかった。SOF/GS-5816 を ATV + RTV + FTC/TDF と併用投与したとき、GS-5816 の AUC_{tau}（約 142%）、C_{max}（約 55%）及び C_{tau}（約 301%）の増加が認められたが、SOF 又はその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）の全体曝露量に変化はみられなかった。

EVG、COBI、FTC、TFV、DRV、RTV、ATV、LPV 及び RAL の予備的な PK に対する、SOF/GS-5816 の影響

SOF/GS-5816 と併用投与したときに、EVG、COBI、DRV、ATV、LPV、RTV 及び FTC の全体曝露量（AUC_{tau}）及び最大曝露量（C_{max}）に変化はみられず、AUC_{tau} の%GLSM 比の 90% CI は、治験実施計画書で事前に定めた PK を同等とみなす範囲 70%～143%内であった。SOF/GS-5816 と併用投与したときに、ATV + RTV + FTC/TDF の成分として投与した ATV の C_{tau} の増加（約 39%）及び RTV の C_{tau} の増加（約 29%）、並びに EVG/COBI/FTC/TDF の成分として投与した COBI の C_{tau} の増加（約 71%）が認められた。SOF/GS-5816 と併用投与したときに、RAL の C_{tau} のわずかな減少（約 21%）が認められたが、RAL（PK を同等とみなす範囲：50%～200%）の全体曝露量又は最大曝露量の変化はみられなかった。

EVG/COBI/FTC/TDF、DRV + RTV + FTC/TDF 又は RAL + FTC/TDF を SOF/GS-5816 と併用投与したときに、TFV の AUC_{tau} の増加（範囲：39%～40%）、C_{max} の増加（範囲：36%～55%）及び C_{tau} の増加（範囲：45%～70%）が認められた。ATV + RTV + FTC/TDF を SOF/GS-5816 と併用投与したときに、TFV の C_{max} 及び C_{tau} のわずかな増加（それぞれ約 55%及び約 39%）が認められたが、TFV の AUC_{tau} に変化はみられなかった。LPV/RTV + FTC/TDF を SOF/GS-5816 と併用投与したときに、TFV の C_{max} のわずかな増加（約 42%）が認められたが、TFV の AUC_{tau} 又は C_{tau} に変化はみられなかった。

安全性の結果：本試験では、Grade 3 若しくは Grade 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。全体で 51 例（37.8%）に有害事象が認められ、最も高頻度に報告された有害事象は頭痛（11.9%、16 例）、悪心（5.9%、8 例）及び嘔吐（5.2%、7 例）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 19 例（14.1%）に認められた。最も高頻度に報告された治験薬と関連のある有害事象は悪心（4.4%、6 例）、頭痛（3.0%、4 例）及び嘔吐（3.0%、4 例）であった。

大部分の臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常で尿中血陽性が女性被験者 14 例で報告されたが、いずれも一過性であった。Grade 3 の低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール増加が 1 例で報告された。Grade 3 又は Grade 4 の高ビリルビン血症が ATV を投与された被験者で報告されたが、この事象はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素の阻害による ATV の副作用であることが知られている。その他の Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

1 例で妊娠が報告され、その後、当該被験者は試験を中止した。

バイタルサイン測定値又は ECG 所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

GS-US-342-1326 試験の結論を以下に示す。

- 検討した ARV レジメンとの併用投与時にみられた SOF、並びに SOF 代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の PK 変化は、臨床的に重要なものではなく、併用投与可能である。
- ATV ベースの ARV レジメンと併用投与したときの GS-5816 曝露量の増加は、用量調節を必要とするものではない。
- COBI、ATV 及び RTV（ATV + RTV + FTC/TDF の成分として）のトラフ濃度のわずかな変化が、SOF/GS-5816 との併用投与により認められたが、用量調節を必要とするものではない。
- TFV の曝露量が、SOF/GS-5816 との併用投与により最大 40%増加した。SOF/GS-5816 投与期間中の TFV 高曝露の安全性については、今後の臨床試験において検討する。
- SOF/GS-5816 を ARV レジメンと併用投与したとき、安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 短期の安全性及び PK データに基づくと、SOF/GS-5816 は EVG/COBI/FTC/TDF、DRV + RTV + FTC/TDF、ATV + RTV + FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 及び RAL + FTC/TDF と併用投与可能であるが、HIV/HCV 重複感染患者における SOF/GS-5816 及び ARV 併用投与の長期安全性及び有効性については、今後の臨床試験における検討が必要である。

2.13 GS-US-342-1346 試験

2.13.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1346（CTD 5.3.3.4.6）
試験の標題	代表的な H2 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬と併用投与したときのソホスブビル／GS-5816 配合錠の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 代表的な H2 受容体拮抗薬（H2RA）又はプロトンポンプ阻害薬（PPI）と併用投与したときのソホスブビル（SOF）／GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● H2RA 又は PPI を SOF/GS-5816 と併用投与したときの安全性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単施設、反復投与試験では、健康被験者を対象として、代表的な H2RA（ファモチジン）又は PPI（オメプラゾール）と併用投与したときの SOF/GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。 評価可能な被験者 50 例を集積することを目的に、計 60 例が登録された。スクリーニング手順及びベースライン評価の実施後、適格被験者は 10 種類の投与順序のいずれかにランダム割付けされ、Day 1 より以下の 5 種類の試験投与を受けた。 ● **対照（投与 A）：**SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に単回投与 ● **H2RA 同時（投与 B）：**SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）及びファモチジン 40 mg を空腹状態で午前中に単回併用投与 ● **H2RA 12 時間差（投与 C）：**ファモチジン 40 mg を標準食による夕食後に単回投与し、12 時間後に SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に単回投与 ● **PPI 同時（投与 D）：**オメプラゾール 20 mg を空腹状態で午前中に 1 日 1 回 6 日間投与し、6 日目の投与日の午前中に SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）をオメプラゾールと単回併用投与 ● **PPI 12 時間差（投与 E）：**オメプラゾール 20 mg を標準食による夕食前に 1 日 1 回 6 日間投与し、6 日目の投与の 12 時間後に SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に単回投与

診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）で臨床的に重要な異常を認めず、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上、重大な病歴がない、18 歳以上 45 歳以下の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：被験者 60 例を 10 種類の投与順序のいずれかに均等にランダム割付けすることとした。 解析時 : 60 例の被験者をランダム割付けした（10 種類の投与順序に各 6 例ずつ）。60 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	SOF/GS-5816 錠のロット番号は [redacted]、ファモチジン錠のロット番号は [redacted] 及びオメプラゾールカプセルのロット番号は [redacted] であった。 本試験で投与された被験薬は以下のとおりであった。 ● **H2RA 同時 :** ファモチジン 40 mg 及び SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に同時に経口投与 ● **H2RA 12 時間差 :** ファモチジン 40 mg を標準食による夕食後に経口投与した 12 時間後、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に経口投与 ● **PPI 同時 :** オメプラゾール 20 mg を空腹状態で午前中に 1 日 1 回 6 日間経口投与し、6 日目の投与日に SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）をオメプラゾールと同時投与 ● **PPI 12 時間差 :** オメプラゾール 20 mg を標準食による夕食前に 1 日 1 回 6 日間経口投与し、6 日目の投与の 12 時間後、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に経口投与
対照薬、用量、用法及びロット番号	SOF/GS-5816 錠のロット番号は [redacted] であった。 本試験で投与された対照薬は以下のとおりであった。 ● **対照 :** SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）を空腹状態で午前中に経口投与
投与期間	被験者は、Day 1～41 まで割り付けられた投与順序に従って 5 種類の治験投与を受けた。スクリーニング許容期間を除くと、計画された試験期間は最長 51 日間であった。
評価基準	**有効性 :** 本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態 :** SOF、SOF の主要な代謝物（GS-566500 及び GS-331007）、並びに GS-5816 について、以下の PK パラメータを算出した：C_{max}、C_{last}、T_{max}、T_{last}、λ_z、AUC_{inf}、AUC_{last}、$\%AUC_{exp}$、CL/F（該当する場合）及び $t_{1/2}$。 **安全性 :** 安全性の評価は、試験期間中の各評価時点での臨床検査、身体

	検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）、試験期間中に報告された有害事象を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態：**SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の血漿中濃度並びに PK パラメータについて、投与別の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 対象の各被検物質（SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816）の PK パラメータは、対応する PK 解析対象集団の全被験者について算出した。特定の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max} 等）については、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）、並びに自然対数変換値の平均値及び標準偏差（SD）を示した。 代表的な H2RA 又は PPI と併用投与したときの SOF/GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価するために、SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max}）の自然対数変換値に対し、投与、投与期間及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いる分散分析（ANOVA）を適用した。以下の 4 つの各被験投与に関して、各被検物質の主要な PK パラメータの幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90% CI を算出した：対照投与（すなわち、SOF/GS-5816 単剤）に対する（1）H2RA 同時投与、（2）H2RA 12 時間差投与、（3）PPI 同時投与及び（4）PPI 12 時間差投与。 **安全性：**安全性データは、被験者別に一覧を作成し、投与別に要約した。試験治療下で発現した有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合は投与別に要約した。有害事象は治験薬との関連性の有無別及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現頻度について、投与順序別に要約した。 バイタルサイン測定のデータについては、投与順序別に要約した。バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常及び臨床的に重要な異常）の個別データについては、被験者別に一覧を作成した。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：本試験では、10 種類の投与順序のそれぞれに 6 例ずつ、計 60 例の被験者がランダム割付けされた。全 60 例が治験薬の全投与を受け、試験を完了した。

大部分の被験者は男性（44/60 例、73.3%）、白人（42 例、70.0%）、ヒスパニック／ラテン系（46 例、76.7%）であった。平均（SD）年齢は 35（6.4）歳（範囲：21～45 歳）、平均（SD）BMI は 25.6（2.65）kg/m^2、平均（SD）CL_{cr} は 116.30（19.630）mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：

SOF/GS-5816 単剤投与及びファモチジン若しくはオメプラゾールとの同時投与又は 12 時間差投与時の SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の主要な PK パラメータの変化について、下表に要約する。

Acid Reducing Agent	SOF PK Parameters			GS-566500 PK Parameters			GS-331007 PK Parameters			GS-5816 PK Parameters		
	AUC_{last}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	C_{max}
Famotidine Simultaneous	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Famotidine Staggered	↔	↔	↓23%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Omeprazole Simultaneous	↓29%	↓29%	↓34%	↓30%	↔	↓27%	↔	↔	↔	↓37%	↓36%	↓37%
Omeprazole Staggered	↓44%	↓44%	↓45%	↓43%	↓37%	↓43%	↔	↔	↔	↓56%	↓55%	↓57%

GLSM = geometric least squares mean
Note: 90% CIs of the %GLSM ratios were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined equivalence boundaries of 70% to 143%.

SOF/GS-5816 とファモチジン 40 mg の併用投与（同時又は 12 時間差）は、SOF、GS-566500、GS-331007 又は GS-5816 の全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさず、GLSM 比の 90% CI は治験実施計画書で予め規定した PK を同等とみなす範囲 70～143%内であった。SOF/GS-5816 とファモチジンの時間差投与により、SOF の C_{max} はわずかに減少（23%）したが、臨床的に重要ではないと判断された。

SOF/GS-5816 とオメプラゾール 20 mg の併用投与（同時又は 12 時間差）により、SOF、GS-566500 及び GS-5816 の曝露量は減少したが、GS-331007 の PK に変化はみられなかった。

安全性の結果：

SOF/GS-5816 は空腹状態で、単剤で投与した場合、ファモチジン若しくはオメプラゾールと同時併用投与した場合、又は標準食による夕食及びファモチジン若しくはオメプラゾールの投与から 12 時間後に投与した場合、いずれも忍容性は良好であった。試験期間中、60 例中 21 例（35.0%）に有害事象が認められた。最も多く発現した有害事象は、頭痛（9 例［15.0%］）、便秘（3 例［5.0%］）、背部痛（2 例［3.3%］）及び腹痛（2 例［3.3%］）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛、浮動性めまい及び筋肉痛のみであり、それぞれ 1 例で認められた。

死亡、重篤な有害事象、Grade 3 若しくは Grade 4 の有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。1 例で認められた Grade 2（中等度）の頭痛を除き、有害事象の重症度は全て Grade 1（軽度）であった。

試験期間中、Grade 1 以上の臨床検査値異常が 23 例（38.3%）に認められた。大部分の臨床検査値異常は重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。試験期間中、2 例（3.3%）に Grade 3 の臨床検査値異常（尿中血陽性）が認められた。5 例（8.3%）に Grade 2 の臨床検査値異常（尿中蛋白、尿中血陽性、高血糖及びヘモグロビン減少）が認められた。試験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常の傾向は認められなかった。
試験期間中、バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）に顕著な変化はみられず、有害事象として報告されたバイタルサイン測定値はなかった。
試験期間中、臨床的に重要な ECG 異常は認められなかった。

結論：

GS-US-342-1346 試験の結論を以下に示す。

- SOF/GS-5816 はファモチジン 40 mg 相当量と併用投与可能である。
- SOF/GS-5816 は PPI と併用するべきではない。
- SOF/GS-5816 は、代表的な PPI であるオメプラゾール又は代表的な H2RA であるファモチジンと併用投与したとき、忍容性は概して良好であった。

2.14 GS-US-342-1709 試験

2.14.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1709（CTD 5.3.3.4.7）
試験の標題	代表的なプロトンポンプ阻害薬を併用投与したときのソホスブビル／GS-5816 配合錠の薬物動態を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 代表的なプロトンポンプ阻害薬（PPI）を食後併用投与したときのソホスブビル（SOF）／GS-5816 配合錠の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態（PK）を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● PPI を併用投与したときの SOF/GS-5816 の安全性を評価する
試験デザイン	本第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単施設、4 コホート、反復投与試験では、健康被験者を対象として、PPI（オメプラゾール及び食事）を併用投与したときの SOF/GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。本試験には最大 4 つのコホート（コホート 1～4）が設定され、各コホートは 2 つの投与順序を有し、計 8 つの投与順序（AB 及び BA［コホート 1］、CD 及び DC［コホート 2］、EF 及び FE［コホート 3］並びに GH 及び HG［コホート 4］）から構成された。コホート 1 より得られた安全性及び PK データに基づき、治験依頼者による評価の結果、アダプティブコホート（コホート 2 及び 4）が開始された。アダプティブコホート 3 は、コホート 1 の結果を検討した結果、実施されなかった。 スクリーニング手順及び Day −1 評価の実施後、各コホートの適格被験者は 2 種類の投与順序のいずれかにランダム割付けされ、以下の 2 種類の投与を受けた。各投与順序での投与内容は、被験薬及び対照薬に関する項に後述した。被験者は Day −1 から Day 16 の評価完了まで実施医療機関に入院し、治験薬の最終投与後 7～10 日の間に電話にて追跡調査を行った。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th colspan="4">Cohort 1</th></tr>
<tr><th>Period</th><th>1</th><th></th><th>2</th></tr>
<tr><td></td><td>Treatment</td><td>Washout</td><td>Treatment</td></tr>
<tr><td>Sequence AB (N = 20)</td><td>A (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>B (Days 8-13)</td></tr>
<tr><td>Sequence BA (N = 20)</td><td>B (Days 1-6)</td><td>Days 7-12</td><td>A (Day 13)</td></tr>
<tr><th colspan="4">Cohort 2</th></tr>
<tr><th>Period</th><th>1</th><th></th><th>2</th></tr>
<tr><td></td><td>Treatment</td><td>Washout</td><td>Treatment</td></tr>
<tr><td>Sequence CD (N = 20)</td><td>C (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>D (Days 8-13)</td></tr>
<tr><td>Sequence DC (N = 20)</td><td>D (Days 1-6)</td><td>Days 7-12</td><td>C (Day 13)</td></tr>
<tr><th colspan="4">Cohort 3 (Not Conducted)</th></tr>
<tr><th>Period</th><th>1</th><th></th><th>2</th></tr>
<tr><td></td><td>Treatment</td><td>Washout</td><td>Treatment</td></tr>
<tr><td>Sequence EF (N = 20)</td><td>E (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>F (Days 8-13)</td></tr>
<tr><td>Sequence FE (N = 20)</td><td>F (Days 1-6)</td><td>Days 7-12</td><td>E (Day 13)</td></tr>
<tr><th colspan="4">Cohort 4</th></tr>
<tr><th>Period</th><th>1</th><th></th><th>2</th></tr>
<tr><td></td><td>Treatment</td><td>Washout</td><td>Treatment</td></tr>
<tr><td>Sequence GH (N = 20)</td><td>G (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>H (Days 8-13)</td></tr>
<tr><td>Sequence HG (N = 20)</td><td>H (Days 1-6)</td><td>Days 7-12</td><td>G (Day 13)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>適格症例は、予定された治験薬の初回投与前 28 日以内に実施されたスクリーニング検査で、体格指数（BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）で臨床的に重要な異常を認めず、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値（Cockcroft-Gault 式）80 mL/min 以上、重大な病歴がなく、治験責任医師により全体的に健康状態良好と判断された、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠／授乳中でない女性とした。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：最大 160 例の被験者を、各コホートに 40 例、各投与順序に 20 例をランダム割付けすることとした。

解析時：
● 全ランダム割付け解析対象集団：120 例
● 安全性解析対象集団：120 例
● SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 に対する PK 解析対象集団：120 例</td></tr>
</table>

被験薬、用量、用法及びロット番号	本試験で投与された被験薬は以下のとおりであった。 **コホート 1：** 投与 B（PPI 2 時間後）：オメプラゾール 20 mg 1 カプセルを 1 日 1 回、空腹状態で午前中に 6 日間経口投与した。Day 6 に、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）配合錠をオメプラゾール投与の 2 時間後に食後単回経口投与した。 **コホート 2：** 投与 D（PPI 4 時間前）：オメプラゾール 20 mg 1 カプセルを 1 日 1 回、空腹状態で昼食 1 時間前に 6 日間経口投与した。Day 6 に、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）配合錠をオメプラゾール投与の 4 時間前に食後単回経口投与した。 **コホート 3（未実施）：** 投与 F（PPI 2 時間後）：オメプラゾール 40 mg 1 カプセルを 1 日 1 回、空腹状態で午前中に 6 日間経口投与することとした。Day 6 に、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）配合錠をオメプラゾール投与の 2 時間後に食後単回経口投与することとした。 **コホート 4：** 投与 H（PPI 4 時間前）：オメプラゾール 40 mg 1 カプセルを 1 日 1 回、空腹状態で昼食 1 時間前に 6 日間経口投与した。Day 6 に、SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）配合錠をオメプラゾール投与の 4 時間前に食後単回経口投与した。 オメプラゾールカプセルのロット番号は [redacted]（20 mg）及び [redacted]（40 mg）、並びに SOF/GS-5816 配合錠のロット番号は [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	投与 A（コホート 1）、投与 C（コホート 2）、投与 E（コホート 3、未実施）及び投与 G（コホート 4）：SOF/GS-5816（400 mg/100 mg）配合錠を空腹状態で午前中に単回経口投与した。 SOF/GS-5816 配合錠のロット番号は [redacted] であった。
投与期間	被験者は、Day 1～13 まで、割り付けられた投与順序に従って 2 種の治験薬を投与され、Day 16 まで実施医療機関に入院し、治験薬の最終投与後 7～10 日の間に電話にて追跡調査を受けた。スクリーニング許容期間を除くと、計画された試験期間は最長 23 日間であった。
評価基準	**有効性：**本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態：**SOF、SOF の代謝物（GS-566500 及び GS-331007）並びに GS-5816 について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、T_{last}、λ_z、AUC_{inf}、AUC_{last}、$\%AUC_{exp}$、CL/F 及び $t_{1/2}$。

	安全性：安全性の評価は、各評価時点での臨床検査、身体検査（バイタルサイン測定及び ECG 検査を含む）並びに試験期間中の有害事象及び併用薬に関する報告を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態：**試験対象の各被検物質（SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816）の血漿中濃度及び PK パラメータについて、PK 解析対象集団の全被験者を対象として、一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。特定の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} 等）については、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）及び自然対数変換値の平均値と標準偏差（SD）も示した。各被検物質の血漿中濃度の経時的推移について、投与別に、平均値 ± SD 及び中央値（第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］）について、片対数グラフを作成した。 代表的な PPI を併用したときの SOF/GS-5816 の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価するために、SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の自然対数変換値に対し、投与、投与期間及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いる分散分析（ANOVA）を適用した。 主要 PK パラメータでは、各被検物質について、各コホート内の対照投与に対する、幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90% CI を算出した。 **安全性：**安全性データは、被験者別に一覧を作成し、有害事象に対しては投与別及び臨床検査及びバイタルサインに対しては投与順序別に要約した。 試験期間中に発現した有害事象（以後、有害事象と称する）については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18 を用い、器官別大分類及び基本語別に要約した。全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、被験者別に一覧を作成した。有害事象発現例の割合は投与別に要約した。有害事象は治験薬との関連性の有無別及び重症度別にも要約した。 個々の被験者の臨床検査結果について一覧を作成した。試験期間中に発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現頻度について、投与順序別及び全被験者で要約した。 バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の結果（すなわち、正常、臨床的に重要でない異常及び臨床的に重要な異常）の個別データについては、被験者別に一覧を作成した。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：計 120 例の被験者がランダム割付けされた（コホート 1、2 及び 4 に各 40 例）。ランダム割付けした全 120 例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。コホート 2 の 40 例のうち 3 例（7.5%）が治験薬の投与及び試験を早期に中止した。そのうち 2 例は 6

日間の治験薬投与後に治験責任医師の判断により試験を中止し、1 例は 11 日間の治験薬投与後に 2 件の有害事象により試験を中止した。また、コホート 4 で 1 例が 13 日間の治験薬投与を完了後に本試験の同意を撤回した。
大部分の被験者は白人（48.3%、58 例）又は黒人（43.3%、52 例）、男性（67.5%、81 例）であった。Day 1 時の平均（SD）年齢は 32（7.0）歳（範囲：18～45 歳）、Day −1（ベースライン）時の平均（SD）BMI は 25.4（2.77）kg/m^2 及び平均（SD）CL_{cr} は 118.09（20.161）mL/min であった。

有効性の結果：
本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：SOF/GS-5816 単剤を空腹状態で単回投与したとき（対照投与）及び SOF/GS-5816 単剤をオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回投与の 2 時間後（被験投与）、オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回投与の 4 時間前（被験投与）又はオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回投与の 4 時間前（被験投与）のいずれかに食後単回投与したときの SOF、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK パラメータの変化について下表に要約する。

	SOF PK Parameters			GS-566500 PK Parameters			GS-331007 PK Parameters			GS-5816 PK Parameters		
Dosing Scheme	**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**	**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**	**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**	**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**
SOF/GS-5816 2 hours After OME 20 mg	↔	↔	↓16%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓38%	↓38%	↓48%
SOF/GS-5816 4 hours Before OME 20 mg	↔	↔	↓21%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓26%	↓26%	↓33%
SOF/GS-5816 4 hours Before OME 40 mg	↔	↔	↓30%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓53%	↓53%	↓56%

OME = omeprazole
The 90% CIs of the %GLSM ratios were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined equivalence boundary of 70%.

SOF/GS-5816 を食事及びオメプラゾールと投与した場合、オメプラゾール投与のタイミング及び用量にかかわらず、SOF 又は SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007 の全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさず、%GLSM 比の 90% CI は治験実施計画書で予め規定した PK を同等とみなす範囲の下限 70%を上回った。SOF の C_{max} のわずかな減少（16%～30%）がみられたが、臨床的に重要ではないと考えられた。
SOF/GS-5816 と食事及びオメプラゾールとの投与により、GS-5816 の曝露量は減少した。GS-5816 の曝露量の減少は、SOF/GS-5816 をオメプラゾール 20 mg の投与 4 時間前に食後投与したときに最も小さく（AUC：26%、C_{max}：33%）、オメプラゾール 20 mg の投与 2 時間後に食後投与したときにやや大きく（AUC：38%、C_{max}：48%）、オメプラゾール 40 mg の投与 4 時間前に食後投与したときに最も大きかった（AUC：53%、C_{max}：56%）。

安全性の結果：試験期間中、120 例中 21 例（17.5%）の被験者に有害事象が認められた。最も多く発現した有害事象は、頭痛（3.3%、4 例）及び四肢痛（2.5%、3 例）であった。7 例（5.8%）に治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。浮動性めまい及び頭痛のみが、いずれかのコホートで少なくとも 2 例（1.7%）に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象であった。

死亡、重篤な有害事象又は Grade 4 の有害事象は報告されなかった。1 例に発現した Grade 2 の眼刺激及び Grade 2 の顔面浮腫、並びに他の 1 例に発現した Grade 3 の高アミラーゼ血症を除き、有害事象の重症度は全て Grade 1 であった。Grade 2 の眼刺激及び Grade 2 の顔面浮腫を発現した被験者は治験薬の投与を早期に中止した。

大部分の臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。全被験者のうち、Grade 3 の臨床検査値異常が 6 例に認められ、2 例が空腹時低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール高値、2 例が好中球数低値、1 例（女性）が空腹時 LDL コレステロール高値及び尿中血陽性、1 例（女性）が尿中血陽性であった。これらの異常は全て一過性であった。試験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）について、顕著な変化はみられず、臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった。

結論：

本試験の結論を以下に示す。

- 食事は、SOF/GS-5816 として投与したときの GS-5816 の PK に対するオメプラゾールの影響を低下させた。
- SOF 及び SOF の代謝物の全身曝露量は、SOF/GS-5816 を食後に投与したとき、オメプラゾールの影響を受けなかった。
- オメプラゾール 20 mg の時間差投与は、SOF/GS-5816 の食後投与の GS-5816 曝露量をわずかに減少させたが、SOF 又は GS-331007 の曝露量は減少させなかった。
- オメプラゾール 40 mg は、投与間隔又は SOF/GS-5816 の食後投与にかかわらず、GS-5816 の曝露量を顕著に減少させた。
- 健康成人被験者において、SOF/GS-5816 とオメプラゾールの時間差での併用投与の忍容性は良好であった。

2.15 GS-US-342-4034 試験

2.15.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-4034（CTD 5.3.3.4.8）
試験の標題	アトルバスタチンの薬物動態に対するソホスブビル／ベルパタスビル配合錠の影響を評価する第 1 相試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● アトルバスタチンの薬物動態（PK）に対するソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL）配合錠の影響を検討する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● アトルバスタチンを併用投与したときの SOF/VEL 配合錠の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象に、アトルバスタチンの PK に対する SOF/VEL の影響を検討するための、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、2 期クロスオーバー、反復投与、単施設試験であった。 スクリーニング及び適格性評価の完了後、適格被験者は 2 種類の投与順序（AB 又は BA）のいずれかにランダム割付けされた。 ● 投与 A：アトルバスタチン 40 mg（40 mg 錠 × 1）を食後に単回経口投与する ● 投与 B：SOF/VEL（400/100 mg 錠 × 1）を 1 日 1 回、食後に 7 日間経口投与し、5 日目にはアトルバスタチン 40 mg（40 mg 錠 × 1）の単回投与を併用する 被験者は Day −1 から、投与順序 AB に対しては Day 12 及び投与順序 BA に対しては Day 14 の評価完了まで、実施医療機関に入院した。全ての被験者には、治験薬の最終投与後 7～10 日間に、有害事象及び併用薬を評価するための電話連絡を行った。
診断及び主な選択基準	適格症例は、体格指数（BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）に臨床的に重要な異常がなく、正常な腎機能を有し、重大な病歴がなく、全体的に健康状態良好な、18 歳以上 45 歳以下の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：26 例 解析時：26 例（投与順序 AB 及び BA に各 13 例） PK 解析対象集団：各被検物質に対して 26 例

被験薬、用量、用法及びロット番号	SOF/VEL（400/100 mg 錠 × 1）を食後に経口投与 アトルバスタチン 40 mg（40 mg 錠 × 1）を食後に経口投与 本試験で使用された SOF/VEL のロット番号は[redacted] であった。 本試験で使用されたアトルバスタチンのロット番号は[redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	本試験で使用されたアトルバスタチンのロット番号は [redacted] であった。
投与期間	11 日間の投与期間及び投与終了後最長 10 日間の追跡調査期間
評価基準	**有効性：**本試験では有効性は評価しなかった。 **薬物動態：**Day 1 及び 9（投与順序 AB）並びに Day 5 及び 11（投与順序 BA）の投与前から投与後 72 時間までの間の事前に規定した時点で血液検体を連続採取した。アトルバスタチン及びその代謝物（アトルバスタチンラクトン、2-OH-アトルバスタチン及び 4-OH-アトルバスタチン）、SOF 及びその代謝物（GS-566500 及び GS-331007）並びに VEL の血漿中濃度を測定し、PK パラメータを推定した。アトルバスタチン及びその代謝物、SOF 及びその代謝物並びに VEL について、測定可能な場合、血漿中 PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{tau}、C_{max}、$\%AUC_{exp}$、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）を算出した。 **安全性：**安全性の評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサイン測定、ECG 並びに身体検査を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬物動態：**アトルバスタチンを単回投与又は SOF/VEL 反復投与と併用投与したときのアトルバスタチン及びその代謝物、SOF 及びその代謝物、並びに VEL の PK パラメータについて、測定可能な場合、投与別に記述統計量を用いて要約した。 被験投与と対照投与の幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90%信頼区間（CI）を、2 回の片側検定により算出した。主要な PK パラメータ（アトルバスタチンの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）について、90% CI が予め規定した範囲（AUC_{inf} 及び AUC_{last} に対しては 0.70～1.43 並びに C_{max} に対しては 0.50～2.00）内であった場合に同等とみなした。 **安全性：**治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日間（試験治療下）に収集した全ての安全性データを安全性解析対象とした。有害事象名のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.1 を用いた。
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者における主要評価項目の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：計 26 例の被験者がランダム割付けされた（投与順序 AB 及び BA に各 13 例）。26 例全例（100.0%）が、割り付けられた投与順序及びレジメンに従って、治験薬の投与を完遂した。全被験者の平均年齢は 31 歳（範囲：24～44 歳）であった。大部分の被験者は男性（57.7%、15 例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（53.8%、14 例）、非ヒスパニック／ラテン系（80.8%、21 例）であった。被験者のベースライン時の平均（標準偏差［SD］）BMI は 25.8（2.27）kg/m^2、平均（SD）クレアチニンクリアランスは 124（24.7）mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態の結果：アトルバスタチンを SOF/VEL と併用投与したとき、アトルバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} にわずかな（それぞれ 54%及び 68%）増加が認められた。

Atorvastatin PK Parameter	Mean (%CV)		B/A %GLSM Ratio (90% CI)
	A Atorvastatin 40 mg (N = 26)	B Atorvastatin 40 mg + SOF/VEL 400/100 mg (N = 26)	
AUC_{inf} (ng•h/mL)	60.7 (35.9)	93.7 (42.6)	154.15 (144.77, 164.14)
AUC_{last} (ng•h/mL)	55.6 (37.8)	88.6 (45.0)	158.98 (147.63, 171.21)
C_{max} (ng/mL)	11.5 (54.9)	19.8 (71.5)	168.22 (149.36, 189.46)

CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least-squares mean

探索的解析の結果、アトルバスタチンを SOF/VEL と併用投与したときのアトルバスタチン代謝物の曝露量もアトルバスタチンと同様に増加することが示された。アトルバスタチンラクトンは 60%（AUC）及び 82%（C_{max}）増加し、2-OH-アトルバスタチンは 37%（AUC）及び 11%（C_{max}）増加し、4-OH-アトルバスタチンは 77%（AUC）及び 42%（C_{max}）増加した。これらの結果は、VEL による有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）及び P 糖蛋白（P-gp）の阻害と一致する。SOF、SOF の代謝物及び VEL の曝露量は過去のデータと一致した。

安全性の結果：アトルバスタチン及び SOF/VEL の併用投与の健康被験者における忍容性は良好であった。有害事象は、アトルバスタチン単剤投与中に 3 例（11.5%）及びアトルバスタチン + SOF/VEL 投与中に 4 例（15.4%）に認められた。有害事象の重症度は全て Grade 1 又 Grade 2 であった。計 3 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、それら全てが同じ 1 例（投与順序 AB）に認められた。内訳は、Grade 1 の悪心が 2 件（1 件はアトルバスタチン単剤投与中、1 件はアトルバスタチン + SOF/VEL 投与中）及びアトルバスタチン単剤投与中の Grade 2 の筋肉痛であった。試験期間中、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の早期投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された Grade 3 の尿潜血 1 件を除き、臨床検査値異常の重症度は全て Grade 1 又 Grade 2 であった。Grade 3 の尿潜血は女性被験者に発現し、当該被験者では、試験期間中に症状又は有害事象は報告されておらず、同日の再検査で回復した。バイタルサインに顕著な変化はみられず、臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった。

結論：

本試験の結論を以下に示す。

- アトルバスタチンを SOF/VEL と併用投与したとき、アトルバスタチンの曝露量がやや増加し、VEL による OATP 及び P-gp の阻害によるものと考えられた。アトルバスタチンは用量調節せずに SOF/VEL と併用可能である。
- アトルバスタチン 40 mg を SOF/VEL 400/100 mg と併用投与したとき、忍容性は良好であった。

2.16 GS-US-281-1054 試験

2.16.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-281-1054（CTD 5.3.4.1.1）
試験の標題	健康被験者を対象として、QT/QTc 間隔に対する GS-5816 の影響を評価する、第 1 相、部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照試験
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF 間隔（Fridericia の補正式を用いて算出した補正 QT 間隔）に対する GS-5816 の影響を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● QTcN（試験集団データに基づく補正法により算出した QTc）を用いた補正 QT 間隔に対する GS-5816 の影響を探索的に検討する ● GS-5816 の薬物動態（PK）を検討する ● ΔΔQTc（時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTc 間隔）と血漿中 GS-5816 濃度の関係を探索的に検討する ● 他の心電図（ECG）パラメータに対する GS-5816 の影響を探索的に検討する ● GS-5816 の安全性及び忍容性を検討する
試験デザイン	本第 1 相、部分盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期、8 投与順序、単回投与クロスオーバー試験では、QTcF（主要評価項目）及び QTcN（副次的評価項目）の補正式を用いた QTc 間隔についての時間を一致させたベースライン値からの変化量に対し、GS-5816 が及ぼす影響を評価した。また、健康被験者の ECG パラメータに対する GS-5816 の影響、GS-5816 の PK、ΔΔQTc と血漿中 GS-5816 濃度の関係、GS-5816 の安全性及び忍容性についても探索的に検討した。 4 投与（治療用量の被験薬への曝露、治療用量を上回る用量の被験薬への曝露、プラセボ対照、陽性対照）について、投与順序を変えて検討した。適格被験者を 2 つの Williams ラテン方格のいずれかにランダム割付けした後、Williams ラテン方格に従って 4 投与順序のいずれかに割り付けた（投与順序あたり 6 例）。被験者及び治験薬投与に関与する治験スタッフは投与 A、B 及び C に対して盲検化した。治験薬の投与順序は以下のとおりとした。

Williams 方格 I

Period	**1**		**2**		**3**		**4**
Study Days	1	2-7	8	9-14	15	16-21	22
Sequence 1	A	Washout	B	Washout	C	Washout	D
Sequence 2	B		D		A		C
Sequence 3	C		A		D		B
Sequence 4	D		C		B		A

Williams 方格 II

Period	**1**		**2**		**3**		**4**
Study Days	1	2-7	8	9-14	15	16-21	22
Sequence 1	B	Washout	C	Washout	A	Washout	D
Sequence 2	C		D		B		A
Sequence 3	A		B		D		C
Sequence 4	D		A		C		B

A = GS-5816 100 mg + GS-5816 placebo; B = GS-5816 500 mg; C = GS-5816 placebo; D = moxifloxacin 400 mg

投与 A（治療用量の被験薬への曝露）

以下の単回投与：

- GS-5816 100 mg（GS-5816 50 mg 錠 × 2）
- GS-5816 のプラセボ（PTM）錠 × 8（GS-5816 錠と識別不能）

投与 B（治療用量を上回る用量の被験薬への曝露）

以下の単回投与：

- GS-5816 500 mg（GS-5816 50 mg 錠 × 10）

投与 C（プラセボ対照）

以下の単回投与：

- GS-5816 PTM 錠 × 10

投与 D（陽性対照）

以下の単回投与：

- モキシフロキサシン 400 mg 錠 × 1

被験者を一晩絶食させた後、標準化された低脂肪朝食の摂取開始後 30 分以内かつ終了後 5 分以内に各治験薬を単回投与した。
12 誘導 ECG は 24 時間にわたって 3 回反復測定し、GS-5816 及びモキシフロキサシン濃度が既知の PK プロファイルに基づき最高濃度に達する

	と予想される時点を含めて測定した。 ● 投与前のベースライン時：Day 1、8、15 及び 22 の朝食前 1.5、1 及び 0.5 時間に各 3 回 ECG 測定 ● 投与後：Day 1、8、15 及び 22 の治験薬投与後 0.5、1、2、2.5、3、4、6、8、12 及び 24 時間 上記に加えて、安全性モニタリングを目的として、ベッドサイドモニターを用いて ECG を単回測定した。
診断及び主な選択基準	適格症例は、治験薬の初回投与予定日前 28 日以内に実施したスクリーニング評価時点で、年齢 18～45 歳、体格指数（BMI）19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、12 誘導 ECG 正常、推定クレアチニンクリアランス（Cockcroft Gault 式を用いて算出）80 mL/min 以上、重大な病歴はなく、治験責任医師により全体的に健康状態良好と判断された男性及び女性（妊婦及び授乳婦は除く）とし、男女比はほぼ均等とした。 心血管特有の除外基準は以下のとおりであった。 ● 安静時心拍数 50 回/分（bpm）未満又は 90 bpm 超 ● 心血管疾患、心筋症及び／又は心伝導異常の合併又は既往 ● スクリーニング時の電解質障害（低カリウム血症、低カルシウム血症又は高マグネシウム血症等）又は電解質障害に至る可能性のある状態（摂食障害等） ● PR 間隔 120 msec 以下又は 200 msec 以上 ● QRS 間隔 100 msec 以上 ● QTcF 間隔 450 msec 超 ● 失神、動悸又は原因不明の浮動性めまいの病歴 ● QT 延長症候群、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の病歴若しくは家族歴、又は心臓突然死若しくは年齢 1～40 歳で健康であったにもかかわらず原因不明の死に至った家族歴
被験者数	計画時：組入れ 48 例（評価可能例 40 例以上）：投与順序あたり 6 例 解析時： 安全性解析対象集団：49 例 薬力学（PD）解析対象集団：48 例 PK 解析対象集団：49 例 PK/PD 解析対象集団：48 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● GS-5816 100 mg（GS-5816 50 mg 錠 × 2） ● GS-5816 500 mg（GS-5816 50 mg 錠 × 10） 本試験で投与した GS-5816 のロット番号は [redacted] であった。

対照薬、用量、用法及びロット番号	（プラセボ対照）： ● GS-5816 PTM 錠 × 10 （陽性対照）： ● モキシフロキサシン 400 mg 錠 × 1 本試験で投与した GS-5816 PTM 錠のロット番号は[redacted] であった。本試験で投与したモキシフロキサシンは市販品（ロット番号 [redacted]）であった。
投与期間	22 日間
評価基準	**有効性**：本試験では有効性は評価しなかった。 **薬力学**：PD 評価項目はデジタル ECG（各評価時点において 5 分以内の間隔で 3 回測定）とした。 **薬物動態**：本試験で推定した PK パラメータは C_{max}、C_{last}、T_{max}、T_{last}、AUC_{inf}、AUC_{last}、$\%AUC_{exp}$、CL/F、λ_z 及び $t_{1/2}$ であった。 **安全性**：安全性解析対象集団の被験者について、安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン測定及び安全性 ECG）の一覧を作成し、要約した。
統計手法	**有効性**：本試験では有効性の評価は行わなかった。 **薬力学**：PD 解析対象集団には、ランダム割付けされ、治験薬を投与され、投与後のいずれかの時点で、プラセボ投与と 2 種類の被験薬投与（GS-5816 100 mg 又は 500 mg）のうち少なくとも 1 つ又は陽性対照投与における QTcF（主要評価項目）について、投与前のベースラインからの変化量が評価可能な全被験者を含めた。各 ECG 評価では、心拍数に基づいて QT 間隔を補正し、QTc に関する全ての解析で Fridericia 補正法による QTc 間隔（QTcF = QT/RR 間隔 $^{1/3}$）及び試験集団データに基づく補正法による QTc 間隔（QTcN）を用いた。 主要解析では、12 誘導デジタル ECG の中央測定機関から提供された QTcF 間隔を用いた。QTcN 間隔は線形回帰法で算出した。解析には 3 回の QTc 間隔の平均値を用いた。 主要解析では、被験薬（GS-5816 100 mg 又は 500 mg）のプラセボに対する非劣性比較を行い、片側 95%信頼区間（CI）（両側 90% CI の上限と等しい）を用いた。 主要評価項目は QTcF 間隔の投与前のベースラインからの変化量とした。被験薬とプラセボの平均差（ベースライン値で調整）の両側 90% CI の上限が投与後の全評価時点で 10 msec を下回った場合に、GS-5816 には QTcF 延長作用がないと結論付けた。 QTc 間隔のカテゴリカル解析では、QTc 間隔が投与前のベースラインから（i）30 msec 超及び（ii）60 msec 超延長した被験者数及び割合、並び

	に投与前の評価時点では延長がみられなかったが、投与後のいずれかの評価時点で QTc 間隔の絶対値が（i）450 msec 超、（ii）480 msec 超及び（iii）500 msec 超に延長した被験者数及び割合を投与別に集計した。 上記に加えて、他の ECG パラメータ（心拍数［HR］、PR、QRS 等）を投与別に記述統計量を用いて要約した。 ECG の形態的所見について、投与前及び投与後の各カテゴリー及び各所見を投与別に要約（被験者数及び割合）した。ECG の形態的所見のカテゴリー別の一覧も作成した。 副次的評価項目（QTcN 間隔の投与前のベースラインからの変化量）についても、同様の解析を実施した。 **薬物動態：**PK 解析対象集団には、ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、欠測以外の PK 濃度データが PK 測定機関から少なくとも 1 つ報告された全被験者を含めた。PK パラメータの推定には、標準的なノンコンパートメント法（WinNonlin Phoenix®ソフトウェア v6.3）を用いた。吸収相では線形、消失相では対数線形（linear up/log down）台形法を適用する適切なノンコンパートメントモデル（経口投与用の Model 200 を使用）により、用量、投与時刻、血漿中濃度、及び可能な場合は投与時刻に対応するリアルタイムの実測値を入力値として推定した。 全被験者を対象に、個々の被験者における GS-5816 の濃度データ及び PK パラメータの一覧を作成し、PK 解析対象集団については投与別に要約した。個々の被験者の濃度データ及び PK パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数、最小値、中央値、最大値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］）を投与別に提示した。さらに、一部の PK パラメータについては、個々の被験者の PK パラメータデータの自然対数変換値の幾何平均値及び SD を提示した。 血漿中 GS-5816 濃度の経時的推移について、平均値±SD 及び中央値（Q1、Q3）の片対数グラフを作成した。 **薬物動態／薬力学：**PK/PD 解析対象集団には、ランダム割付けされ、治験薬を投与され、投与後のいずれかの時点で評価可能なΔΔQTcF（時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF）と血漿中 GS-5816 濃度が少なくとも 1 組得られた全被験者を含めた。この PK/PD 解析対象集団を、ΔΔQTc 間隔と血漿中 GS-5816 濃度の関係を探索的に検討するための主要解析対象集団とした。性別を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、血漿中 GS-5816 濃度とΔΔQTcF の関係を定量化した。 上記に加えて、血漿中 GS-5816 濃度と他の従属変数（ΔQTcF、QTcF）の関係についても、同様の解析を実施した。 T_{max} でのΔΔQTcF、ΔQTcF 又は QTcF と GS-5816 の PK パラメータ C_{max} の関係を探索的に検討した。ΔΔQTcF、ΔQTcF 又は QTcF と C_{max} が対と

	なるデータを得られなかった被験者はこの解析から除外した。 **安全性：**安全性解析対象集団は、ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者とした。治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日までに収集した全ての安全性データを解析対象とし、投与別に要約した。安全性評価には、有害事象のモニタリング、臨床検査値の解析、バイタルサイン測定、安全性 ECG、身体検査を含めた。有害事象名のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17 を用いた。
試験実施期間	20■年■月■日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

本試験では、計 49 例が組み入れられ、48 例が試験を完了した。

全被験者の平均年齢は 32 歳（範囲：20～45 歳）であった。被験者の大半が女性（51.0%、25 例）、非ヒスパニック／ラテン系（85.7%、42 例）、黒人（57.1%、28 例）であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

薬物動態／薬力学の結果：

GS-5816 500 mg の投与によって治療用量を上回る曝露量が達成され、C 型肝炎ウイルス感染被験者に治療用量の GS-5816 100 mg をソホスブビル（SOF）と併用投与したとき（GS-US-342-0102 試験、GS-US-342-0109 試験、GS-US-337-0122 試験のコホート 4［SOF 400 mg + GS-5816 100 mg］）と比較して、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3.1 及び約 4.4 倍高かった。これらの曝露量は、治療用量並びに過量投与又は追加の／予期しない薬物相互作用が生じた場合の治療用量を上回る GS-5816 の曝露量を十分にカバーしていると考えられた。

本試験での薬力学的検討の結果、モキシフロキサシン（陽性対照）単回投与は QTc（QTcF 及び QTcN）間隔に対して予期された作用を示し、本試験は QT 間隔に対するわずかな影響を検出する分析感度を有することが示された。いずれの補正法を用いた場合も、事前に選択した全 3 時点で両側 96.67% CI の下限が 5 msec を上回った。

GS-5816 100 mg 又は 500 mg とプラセボの間のベースライン値で調整した平均差及びその両側 90% CI を検討した結果、GS-5816 は QTcF 間隔（主要薬力学的評価項目）を延長しないことが示された。90% CI 上限は投与後の全時点で 10 msec を下回った。QTcF 補正式を用いた結果と同様に、試験集団データに基づく QTcN 補正法を用いた場合にも治療用量及び治療用量を上回る用量の GS-5816 を投与したとき、両側 90% CI 上限は全時点で 10 msec を下回った。

GS-5816 又はプラセボ投与中に、QTcF 間隔の絶対値が 450 msec、480 msec 又は 500 msec を上回った被験者はいなかった。また、GS-5816 投与中に QTcN 間隔の絶対値が 450 msec、480 msec 又は 500 msec を上回った被験者はいなかったが、1 例でプラセボ投与後の QTcN 間隔の絶対値が 450 msec を上回った（ベースライン時：447.8 msec、ベースライン 24 時間後：450.7 msec）。いずれの QTc 補正式（QTcF 又は QTcN）を用いた場合でも、GS-5816 又はプラセボ投与中に QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 又は 60 msec を上回った被験者はいなかった。

GS-5816 を投与したときの PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔又は HR について、プラセボと比較してベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。U 波又は T 波の顕著な異常は認められなかった。濃度 - ΔΔQTc 作用モデルに基づく薬物動態／薬力学的解析の結果、いずれの補正法を用いた場合であっても、GS-5816 濃度と QTc 間隔の間には関連がないことが確認された。

安全性の結果：

本試験期間中に、重篤な有害事象又は死亡はなく、Grade 3 又は 4 の有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。GS-5816 を投与された被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象の発現率は、プラセボを投与された被験者と同程度であった。GS-5816 を投与された被験者において、用量依存性の有害事象発現率の増加や、プラセボ又はモキシフロキサシンを投与された被験者と比較して有害事象の重症度の増加は認められなかった。有害事象の重症度は大部分が Grade 1 であった。

Grade 4 の臨床検査値異常の報告はなかった。試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常が 4 件報告された : GS-5816 100 mg を投与された 1 例（好中球数低値）、モキシフロキサシン 400 mg を投与された 1 例（好中球数低値）及びプラセボを投与された 2 例（尿潜血増加）。これらの臨床検査値異常のうち、治験責任医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。

バイタルサイン又は 12 誘導 ECG において臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：本試験の結論は以下のとおりである。

- ベースライン値で調整した平均差及びカテゴリカル解析の結果、健康成人被験者において、プラセボ、治療用量及び治療用量を上回る用量の GS-5816 を投与したとき、主要薬力学的評価項目（QTcF）に影響を及ぼさないことが示された。
- モキシフロキサシンを陽性対照として用い、本試験の分析感度が証明された。
- 本試験で観察された GS-5816 の全身曝露量は、治療用量並びに過量投与又は追加の／予期しない薬物相互作用が生じた場合の治療用量を上回る GS-5816 の曝露量の範囲を十分にカバーしていた。
- 本試験での健康被験者における GS-5816 100 及び 500 mg の忍容性は概ね良好であった。本試験期間中に、重篤な有害事象、死亡、又は Grade 3 若しくは 4 の有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は大部分が Grade 1 であった。臨床検査値、バイタルサイン又は ECG において臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.17 GS-US-337-0122 試験

2.17.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-337-0122（ELECTRON-2）（CTD 5.3.5.4.26）
試験の標題	慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症の治療におけるソホスブビル含有レジメンの有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、オープンラベル試験
開発相	第 2 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 12 週での持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、慢性 HCV 感染症の治療におけるソホスブビル（SOF）含有レジメンの抗ウイルス効果を評価する ● 最長 24 週間の SOF 含有レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 4 週及び 24 週での SVR（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を検討する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF、レジパスビル（LDV）、GS-5816 及び GS-9669 に対するウイルスの耐性発現を評価する ● 投与期間中及び投与終了後のウイルス動態を評価する ● 定常状態における治験薬の薬物動態（PK）を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象とし、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクスなど）を通じて、疾患の自然経過、治療に対するウイルス学的応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性の予測に役立つ可能性のある遺伝子マーカーを特定又は検証する
試験デザイン	本第 2 相、多施設共同、オープンラベル試験では、慢性 HCV 感染症の被験者を対象として、SOF 含有治療レジメンの最長 24 週間投与の安全性、忍容性及び抗ウイルス効果を評価した。本試験は、パート A（コホート 1、2 及び 3）、パート B（コホート 4）及びパート C（コホート 5 及び 6）の 3 つのパートで実施した。 本文書では、SOF と GS-5816 の併用投与について検討したコホート 4 の方法及び結果について記述する。 コホート 4 は 4 つの投与群で構成され、リバビリン（RBV）の併用の有無別に、SOF 及び GS-5816（25 mg 又は 100 mg）の併用投与の安全性及び有効性を評価した。肝硬変のない未治療の HCV 感染被験者約 100 例を、以下の 4 つの投与群のいずれかに、1:1:1:1 の割合でランダム割付け

	する計画とした。 ● **コホート 4、グループ 1（SOF + GS-5816 25 mg の 8 週間投与）:** SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回、肝硬変のない未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に 8 週間投与 ● **コホート 4、グループ 2（SOF + GS-5816 25 mg + RBV の 8 週間投与）:** SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回及び RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（1 日 2 回［BID］に分割）を肝硬変のない未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に 8 週間投与 ● **コホート 4、グループ 3（SOF + GS-5816 100 mg の 8 週間投与）:** SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回、肝硬変のない未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に 8 週間投与 ● **コホート 4、グループ 4（SOF + GS-5816 100 mg + RBV の 8 週間投与）:** SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回及び RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（BID）を肝硬変のない未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に 8 週間投与
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 1、2、3 又は 6 の慢性 HCV 感染症（コホート 4 はジェノタイプ 3 対象）を有し、スクリーニング時の HCV リボ核酸（RNA）量が 10^4 IU/mL 以上、肝硬変の有無の記録があり、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上である、18 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：410 例 解析時：安全性解析対象集団：358 例（うち、コホート 4：104 例） 最大の解析対象集団：358 例（うち、コホート 4：104 例）
被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF 400 mg** は、400 mg 錠 × 1 として 1 日 1 回経口投与した ● **GS-5816 25 mg 又は 100 mg** は、それぞれ 25 mg 錠 × 1 又は 100 mg 錠 × 1 として 1 日 1 回経口投与した ● **RBV 1000 mg 又は 1200 mg**（ジェネリック）は、それぞれ 200 mg 錠 × 5 又は 200 mg 錠 × 6（BID）として経口投与した 本試験のコホート 4 で用いた治験薬のロット番号を以下に示す。 ● **ソホスブビル**：[redacted] 及び [redacted] ● **GS-5816 25 mg**：[redacted] ● **GS-5816 100 mg**：[redacted] ● **RBV**：[redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	コホート 4 のグループ 1、2、3 及び 4 の投与期間は 8 週間とした。

評価基準	**有効性：**コホート 4 では、血清中 HCV RNA 量測定用の血液検体を、スクリーニング時及び Day 1（投与前）、並びに投与期間中（又は早期中止時）の Week 1、2、4、6、8 及び投与終了後の Week 2、4、8、12、24 に採取した。本試験では HCV RNA 量の定量に COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の定量下限（LLOQ）は 15 IU/mL であった。 **薬物動態：**投与期間中の各来院時、全被験者から PK 用血液検体を 1 回採取した。一部の被験者を対象に、投与期間中の Week 2 若しくは 4 来院時、又は Week 2 から 4 までの任意の時点で、任意の PK サブスタディを実施した。コホート 2、3、4 及び 6 の被験者のみを参加に適格とし、PK 用血液検体を投与後 24 時間にわたり連続採取した。SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、GS-5816、並びに RBV（該当する場合）の PK を評価した。 **安全性：**安全性の評価は、有害事象のモニタリング、試験期間中の事前に定めた間隔で実施した臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の絶対値及び経時的な変化量）、心電図（ECG）、及びバイタルサインの測定を基に行った。
統計手法	**有効性：**本試験は、正式な統計学的仮説検定を評価するデザインとはせず、統計学的推定は行わなかった。有効性の主要評価項目は、最大の解析対象集団を対象とした SVR12（全治験薬の投与終了後 12 週での HCV RNA 量が LLOQ 未満）とした。各投与群の SVR12 率に対し、Clopper-Pearson 法に基づき、両側 95%正確信頼区間（CI）を算出した。有効性の副次的評価項目は、SVR4、SVR24、HCV RNA 量が LLOQ 未満となった被験者の来院日別の割合、ベースラインから Week 8 までの HCV RNA 量の絶対値及び変化量、ウイルス学的治療不成功となった被験者の割合並びにベースライン時、投与期間中及び投与終了後の HCV 薬剤耐性変異の検討とした。投与期間中及び投与終了後の追跡期間中の来院ごとに、カテゴリカルデータの補完ルールに基づき、HCV RNA 量が LLOQ 未満（すなわち、15 IU/mL 未満）の被験者の割合を要約した。Week 8 までの来院ごとに、ベースラインからの HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）の絶対値及び変化量を要約した。連続データに対する補完は行わなかった。Week 8 までの HCV RNA 量のベースラインからの変化量について、平均値±標準偏差（SD）及び中央値（第一四分位［Q1］、第三四分位［Q3］）を図で示した。 ウイルス学的治療不成功については、カテゴリー（投与期間中のウイルス学的治療不成功及び再燃）別に記述統計量を用いて要約した。 **薬物動態：**WinNonlin®Version 6.3 等によりノンコンパートメント解析により SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに GS-5816 の PK パラメータを算出した。被験者ごとに次のパラメータを算出した：AUC_{tau}、C_{max}、C_{tau}、CL/F、$t_{1/2}$、T_{last}、T_{max}、V_z/F 及びλ_z。PK パラメータ

	ごとに、被験者数、平均値、SD、パーセント変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、Q1、Q3 及び幾何平均とその 95% CI を要約した。濃度値が定量下限未満（BLQ）であった被験者数及び数値を示した。 **安全性：**ランダム割り付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサインの測定、ECG 並びに身体検査を基に行った。安全性データは投与群別に解析し、いずれかの治験薬の初回投与時から最終投与の 30 日後までに収集した全データを対象とした。有害事象のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用いた。
試験実施期間	2013 年 4 月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2014 年 12 月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：

コホート 4：コホート 4 全体で、計 104 例の被験者を組み入れ、ランダム割り付けした。27 例に SOF + GS-5816 25 mg を 8 週間、24 例に SOF + GS-5816 25 mg + RBV を 8 週間、27 例に SOF + GS-5816 100 mg を 8 週間、及び 26 例に SOF + GS-5816 100 mg + RBV を 8 週間投与した。全投与群を通じて、2 例を除く全被験者（95.8～100.0%）が治験薬投与を完了した。1 例は有害事象による投与中止、1 例は同意撤回であった。

各投与群で大部分の被験者（63.0～75.0%）は男性であったが、SOF + GS-5816 100 mg + RBV 投与群においてのみ女性が多かった（57.7%）。各投与群で被験者は主に白人（73.1～83.3%）で、全例が非ヒスパニック／ラテン系であった。各投与群での平均年齢は 47～50 歳（範囲：20～64 歳）であった。各投与群でのベースライン時の BMI の平均値（SD）は 25.1（3.41）～26.4（4.68）kg/m^2 であり、被験者の 11.1～23.1%は BMI が 30 kg/m^2 以上であった。各投与群で、大部分の被験者（91.7～100.0%）はジェノタイプ 3a であった。いずれの投与群でも肝硬変を有する被験者はみられず、各投与群の被験者の 25.0～55.6%が IL28B 遺伝子型 CC であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 5.9（0.86）～6.3（0.69）log_{10} IU/mL であった。各投与群で、大部分の被験者（58.3～73.1%）はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であったが、SOF + GS-5816 25 mg 投与群では 800,000 IU/mL 未満の被験者が多かった（51.9%）。投与群を通じて、大部分の被験者（51.9～63.0%）はベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が 1.5 × 正常範囲上限（ULN）以下であったが、SOF + GS-5816 25 mg + RBV 投与群では 1.5 × ULN 超の被験者が多かった（58.3%）。各投与群での Cockcroft-Gault 式を用いて計算したベースライン時の推定糸球体濾過量（eGFR）平均値（SD）は 109.8（22.13）～118.7（36.61）mL/min であった。選択基準により、コホート 4 に割り付けられた全被験者は未治療であった。

有効性の結果：

コホート 4：SOF + GS-5816 25 mg を 8 週間投与された未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染症の被験者では、全例（100.0%、27/27 例）が SVR12 を達成した。SOF + GS-5816 25 mg + RBV の 8 週間投与では、24 例のうち 21 例（87.5%）が SVR12 を達成した。SOF + GS-5816 100 mg の 8 週間投与では、27 例のうち 26 例（96.3%）が SVR12 を達成した。SOF + GS-5816 100 mg + RBV の

8 週間投与では、全例（100.0%、26/26 例）が SVR12 を達成した。
SVR12 を達成しなかった被験者は 4 例であった。このうち 2 例は SOF + GS-5816 25 mg + RBV 群の被験者であり、投与終了後の Week 4 に再燃が確認された。別の 2 例は治験薬投与を早期に中止し、投与終了後評価を完了しなかった。投与終了後の Week 24 での再燃は確認されず、SVR4、SVR12 及び SVR24 の結果は一致していた。
投与期間中、HCV RNA の強力かつ速やかな抑制が SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与された未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染症の全被験者でみられた。治験薬投与を早期に中止した 2 例を除き、全ての被験者で投与期間中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。Week 8 の時点では、投与を完了した全被験者で HCV RNA 量は LLOQ 未満であった。
HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は、SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与された未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染症の全被験者で速やかに減少した。投与開始後 Week 1 時点のベースラインからの平均（SD）変化量は、各投与群で−4.20（0.675）〜−4.08（0.601）$\log_{10}$ IU/mL の範囲であった。この HCV RNA の減少は、Week 2 から Week 8 にかけて維持され、Week 2 から Week 8 の HCV RNA 量の平均値は 1.15〜1.31 $\log_{10}$ IU/mL、ベースラインからの平均変化量は−5.13〜−4.65 $\log_{10}$ IU/mL であった。
高い SVR12 率のため、部分集団解析の有意な解釈は困難である。

ウイルス学的耐性の結果：

コホート 4：被験者 104 例のうち、104 例で HCV 非構造蛋白質（NS）5A のシークエンシングデータが、97 例で NS5B のシークエンシングデータが得られた。投与前の NS5A 耐性関連多型（RAP）の検出率は 20.2%（21/104 例）であった。再燃に至った 2 例のうち、SOF + GS-5816 25 mg + RBV の 8 週間投与群の 1 例では、投与前に検出された NS5A RAP Y93H 変異が投与終了後にさらに選択を受けていた。投与前に Y93H 変異が検出された被験者は 8 例いたが、うち 7 例は SVR12 を達成し、再燃が見られたのは上述の 1 例であった。いずれのウイルス学的治療不成功例においても、投与終了後の NS5A RAP の新たな出現は認められなかった。投与前の NS5B RAP の検出率は 1.0%（1/97 例）であった。この被験者は、投与前に NS5B RAP（N142S 変異）が検出されたが、SOF + GS-5816 25 mg + RBV の投与により SVR12 を達成した。

薬物動態の結果：

コホート 4：コホート 4 では、未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者を対象として SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV のレジメンを評価した。SOF + GS-5816 100 mg ± RBV の投与では、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV の投与と比較して、SOF 及び GS-566500 の曝露量は約 65%高かった。SOF を GS-5816 25 mg 又は 100 mg と併用したとき、GS-331007 の曝露量に顕著な差は認められなかった。GS-5816 の曝露量は GS-5816 25 mg と 100 mg の間で用量比例的に増加せず、曝露量の範囲は約 10 倍であった。GS-5816 100 mg 投与後の血漿中曝露量は、第 1 相及び第 2 相試験を通じ、同程度であった。

安全性の結果：

コホート 4: SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与された未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の大半において、有害事象が少なくとも 1 件発現した。各投与群で 10%を超える被験者で発現した有害事象は、疲労及び頭痛のみであった。報告された有害事象の重症度は大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は 2 例で報告された。このうち 1 例は

SOF + GS-5816 25 mg 投与群、他の 1 例は SOF + GS-5816 100 mg + RBV 投与群であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。有害事象の発現率及び種類は、全投与群を通じて類似しており、GS-5816 の用量に関連した毒性は認められなかった。

SOF + GS-5816 25 mg + RBV 投与群のうちの 1 例で、全ての治験薬の投与を中止した（有害事象［感染性湿疹、眼の炎症］による）。これらの有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

SOF + GS-5816 25 mg 投与群において、1 件の重篤な有害事象（痙攣）が報告された。この重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。投与終了後の追跡期間中、SOF + GS-5816 100 mg 投与群の 1 例に妊娠が認められた。死亡は認められなかった。

SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与された被験者の大部分で、少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められた。全ての投与群を通じて大部分の臨床検査値異常は Grade 1 又は 2 であった。各投与群の 1～3 例の被験者で Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた。全投与群を通じて最もよくみられた Grade 3 の血液学的検査値異常はヘモグロビン減少であり、いずれも RBV 併用群（SOF + GS-5816 25 mg + RBV 投与群［4.3%］及び SOF + GS-5816 100 mg + RBV 投与群［3.8%］）で認められた。投与開始後、被験者 5 例でベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満、1 例で 8.5 g/dL 未満となった。これら被験者はいずれも RBV 併用群であった。SOF + GS-5816 25 mg 投与群の 1 例（3.7%）において、Week 1 に Grade 4 のリンパ球数減少が確認されたが、その他の評価時点の数値はいずれも正常であった。

Grade 3 の血液生化学的検査値異常は、ALT、リパーゼ及び血清ブドウ糖（低血糖症）について認められた。Grade 4 の血液生化学的検査値異常は、リパーゼについて認められた。いずれの被験者においても、リパーゼ増加は一過性であり、膵炎は確認されなかった。SOF + GS-5816 25 mg 投与群の 1 例で、投与終了後の Week 2 に Grade 3 の ALT 増加及び Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められた。1 週間後の反復測定時には ALT は正常化していた。これらのトランスアミナーゼの増加は、当該被験者で認められた重篤な有害事象（発作）に続発する急性の筋損傷と一致していた。全投与群を通じて、ベースラインからの Grade 3 又は 4 の AST の変化（増加）及び Grade 1 以上の総ビリルビンの変化（増加）は認められなかった。試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍）にベースラインからの顕著な変化はみられなかった。また、臨床的に重要な 12 誘導 ECG の異常はみられなかった。

結論：GS-US-337-0122 試験の結論を以下に示す。

コホート 4、グループ 1～4

- 肝硬変のない未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染症の被験者を対象に、SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与したところ、全ての投与群において高い SVR12 率が達成された。GS-5816 の用量及び RBV の併用に関連する SVR12 での傾向は確認されなかった。
- 投与前の NS5A RAP は、SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を投与された未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者における治療転帰に対し、負の影響を及ぼさなかった。SOF + GS-5816 25 mg + RBV の 8 週間投与群で再燃に至った 2 例のうち 1 例において、NS5A 領域のみで RAP（Y93H 変異）が検出された。
- SOF + GS-5816 100 mg ± RBV の投与では、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV の投与と比較して、SOF 及び GS-566500 の曝露量は約 65%高かった。GS-331007 の曝露量は GS-5816 の用量にかかわらず同程度であった。GS-5816 の曝露量は、GS-5816 25 mg と 100 mg の間で用量比例的

な増加は認められなかった。

- 未治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者に対する SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV の 8 週間投与は安全であり、忍容性は良好であった。

2.18 GS-US-342-0102 試験

2.18.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-0102（CTD 5.3.5.4.27）
試験の標題	未治療の慢性 HCV 感染被験者を対象として、ソホスブビル＋GS-5816 を 12 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第 2 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 治験薬投与終了後 12 週での持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、リバビリン（RBV）併用又は非併用下でのソホスブビル（SOF）＋GS-5816 の抗ウイルス効果を検討する ● 集積した安全性データのレビュー結果を基に各治療レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 治験薬投与終了後 4 週及び 24 週での SVR（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を検討する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）の動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び GS-5816 に対するウイルスの耐性発現を評価する ● 定常状態における治験薬の薬物動態（PK）を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象とし、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクスなど）を通じて、疾患の自然経過、治療に対する反応性及び／又は薬物療法に対する忍容性の予測に役立つ可能性のある遺伝子マーカーを特定又は検証する
試験デザイン	本第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験では、肝硬変のない未治療の慢性 HCV 感染被験者を対象として、RBV 併用又は非併用下で SOF＋GS-5816 を 8 週間又は 12 週間投与したときの安全性、忍容性及び抗ウイルス効果を評価した。約 340 例の被験者を以下の 14 投与群のいずれかにランダムに割り付けた。 ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者約 50 例を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた： ● グループ 1：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与

	● グループ 2：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者約 50 例を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた： ● グループ 3：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 ● グループ 4：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 ジェノタイプ 2、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者約 40 例を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた： ● グループ 5：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 ● グループ 6：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者約 100 例を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた： ● グループ 7：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 8 週間投与 ● グループ 8：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 + RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（1 日 2 回［BID］に分割）を 8 週間投与 ● グループ 9：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 8 週間投与 ● グループ 10：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 + RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（BID）を 8 週間投与 ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者約 100 例を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた： ● グループ 11：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 8 週間投与 ● グループ 12：SOF 400 mg + GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 + RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（BID）を 8 週間投与 ● グループ 13：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 8 週間投与 ● グループ 14：SOF 400 mg + GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 + RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（BID）を 8 週間投与 HCV ジェノタイプ（グループ 1、2 及び 7～10 はジェノタイプ 1a 又は 1b、グループ 5 及び 6 はジェノタイプ 2、4、5 又は 6）による層別ランダム化を行った。層別化の目的上、ジェノタイプ 1a/1b 混合型又はジェノタイプ 1 はジェノタイプ 1a とみなした。 投与期間の違いにかかわらず、全ての被験者は投与終了後の Week 4、Week 8 及び Week 12 に来院するものとした。ウイルス学的再燃が確認された場合を除き、投与終了後の Week 12 の来院時に HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満であった被験者は、投与終了後の Week 24 に来院するものとした。 全ての被験者は、文書にて同意した場合、PK サブスタディに適格とし

	た。適格被験者には、投与中の Week 2 又は 4 の来院時、24 時間にわたり多数回採血による PK 検体の採取を行い、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、GS-5816 並びに RBV（該当する場合）の定常状態における PK を解析した。別途同意した被験者は、ファーマコゲノミクス・サブスタディの対象とした。適格被験者には、ベースライン／Day 1 の来院時又は試験期間中の任意の時点で血液検体の採取を行った。 SVR を達成しなかった被験者は、耐性に関連した変異の持続性を最長 3 年間モニタリングするシークエンスレジストリ試験（GS-US-248-0123）の対象とした。SVR24 を達成した全ての被験者は、SVR の持続性について投与終了後最長 3 年間評価する SVR レジストリ試験（GS-US-248-0122）の対象とした。
診断及び主な選択基準	適格被験者は、慢性 HCV 感染症を有し、スクリーニング時の HCV RNA 量が 10^4 IU/mL 以上、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上、肝硬変を有していない旨の記録があり、HCV に対して未治療で、スクリーニング時に治験責任医師により HCV 感染症以外は全体的に健康状態良好と判断された、18 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：340 例 解析時： ● 全ランダム割付け例数：379 例 ● 最大の解析対象集団：377 例 ● 安全性解析対象集団：377 例 ● PK 解析対象集団：208 例 ● PK サブスタディ解析対象集団：37 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● SOF は全ての被験者に経口投与し、その用量は 400 mg とした（400 mg 錠 × 1、1 日 1 回）。 ● GS-5816 は全ての被験者に経口投与し、その用量は 25 mg（グループ 1、3、5、7、8、11、12）又は 100 mg（グループ 2、4、6、9、10、13、14）とした（25 mg 錠又は 100 mg 錠 × 1、1 日 1 回）。 ● RBV はグループ 8、10、12 及び 14 の被験者に経口投与し、総 1 日用量は 1000 mg/日又は 1200 mg/日とした（200 mg 錠 × 5 又は 6、BID）。 本試験で用いた治験薬のロット番号を以下に示す。 ● SOF：[redacted] ● GS-5816：[redacted] 及び [redacted] ● RBV：[redacted]

対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	グループ 1～6 の投与期間は 12 週間、グループ 7～14 の投与期間は 8 週間とした。
評価基準	**有効性：**血清中 HCV RNA 量測定用の血液検体を、スクリーニング時、Day 1（投与前）並びに投与中及び投与終了後の各来院時に採取した。本試験では HCV RNA の定量に COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 及び High Pure System アッセイを用いた。本分析法の LLOQ は 25 IU/mL であった。 **薬物動態：**投与中の各来院時に全ての被験者から PK 用血液検体を 1 回採取した。任意の PK サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に、投与中の Week 2 又は 4 来院時に多数回採血による連続的な PK 検体の採取を行った。SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816 及び RBV（該当する場合）の PK を評価した。 **安全性：**安全性の評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサインの測定、心電図（ECG）並びに身体検査を基に行った。
統計手法	**有効性：**有効性の主要評価項目は、最大の解析対象集団における SVR12（全治験薬の投与終了後 12 週での HCV RNA 量が LLOQ 未満）とした。各投与群の SVR12 率に対し、Clopper-Pearson 法に基づき、両側 95%正確信頼区間（CI）を算出した。有効性の副次評価項目は、SVR4、SVR24、各来院時での HCV RNA 量 LLOQ 未満の被験者の割合、ベースラインから Week 12 又は 8 までの HCV RNA 量の絶対値及び変化量、並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合とした。 連続変数による評価項目については全て、投与群別及び各投与群の層別因子別（該当する場合）に、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカル変数による評価項目については全て、評価項目の定義に合致した被験者数及びその割合により要約した。 **薬物動態**：投与中の Week 2 又は 4 来院時、PK サブスタディに参加した被験者を対象に、投与間隔 24 時間での定常状態における PK を解析した。SOF（及びその代謝物 GS-566500 及び GS-331007）、GS-5816 及び RBV（該当する場合）の血漿中濃度は、バリデーション済の生物分析アッセイを用いて測定した。PK プロファイルが評価可能な全ての被験者を対象に、これら被験物質の PK パラメータを算出した。PK 濃度及び PK パラメータについて、記述統計量（被験者数、平均値、SD、変動係数［CV］、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値及び幾何平均とその 95% CI）を示した。 **安全性：**ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価は、有害事象及び

	併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサインの測定、ECG 並びに身体検査を基に行った。安全性データは、いずれかの治験薬の初回投与時から治験薬最終投与の 30 日後までに収集した全データとした。安全性評価項目の解析は、カテゴリカル変数については、有害事象又は検査値異常が発現した被験者数及びその割合を用い、連続変数については、GS-5816 の用量、投与期間及び RBV 併用の有無別に記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値）を用いて行った。有害事象のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17 を用いた。
試験実施期間	2013 年 4 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2014 年 8 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には計 379 例の被験者をランダム割付けした（2 例はランダム割付けしたが、治験薬の投与を行わなかった）。全ての被験者を米国内 48 施設のいずれかに登録し、ランダム割付け後に治験薬の投与を行った。ランダム割付けした被験者 379 例のうち 377 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団とされた。2 例の被験者は本試験にランダム割付けされたが、治験薬は投与されず治験実施計画書逸脱となり、安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団から除外された。

被験者の大半（99.2%、374/377 例）が治験薬の投与を完了した。377 例のうち、3 例（0.8%）は治験薬の投与を早期に中止した。内訳は SOF + GS-5816 25 mg 12 週間投与群のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 27 例中の 1 例（3.7%）、SOF + GS-5816 25 mg 8 週間投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 30 例中の 1 例（3.3%）、SOF + GS-5816 100 mg + RBV 8 週間投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 31 例中の 1 例（3.2%）であった。治験薬投与の早期中止の理由は、効果不十分（ウイルス学的治療不成功）、有害事象（Day 6 に発現した腹痛、動悸及び浮動性めまい）及び治験薬服用不遵守であった。

全投与群を通じて、被験者の大半は男性（57.8%）、白人（86.5%）、非ヒスパニック／ラテン系（89.7%）及び平均年齢は 52 歳（範囲 : 18～78 歳）であった。ベースライン時の BMI 平均値（SD）は 28.0（5.92）kg/m^2 であり、被験者の 30.2%は BMI 30 kg/m^2 以上であった。

全投与群における 377 例の被験者のうち、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は 175 例（46.4%）（サブタイプ 1a 感染被験者 142 例［37.7%］、サブタイプ 1b 感染被験者 32 例［8.5%］及びサブタイプ 1g 感染被験者 1 例［0.3%］）、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者は 124 例（32.9%）、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者は 54 例（14.3%）、ジェノタイプ 4 の HCV 感染被験者は 14 例（3.7%）、ジェノタイプ 5 の HCV 感染被験者は 1 例（0.3%）及びジェノタイプ 6 の HCV 感染被験者は 9 例（2.4%）であった。被験者の大半（99.5%）は肝硬変を有しておらず、被験者の 35.8%が IL28B 遺伝子型 CC であった。ベースライン時の HCV RNA 量の全体平均値（SD）は 6.5（0.75）$\log_{10}$ IU/mL であった。被験者の大半（80.4%）のベースライン時の HCV RNA 量は 800,000 IU/mL 以上であり、被験者の 51.2%はベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が正常範囲上限（ULN）の 1.5 倍を上回っていた。Cockcroft-Gault 式を用いて計算したベースライン時の推定

糸球体濾過量（eGFR）の全体平均値（SD）は 108.3（35.56）mL/min であった。

有効性の結果：

12 週間投与群において、1 例を除く全ての被験者で投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。この 1 例は SOF + GS-5816 25 mg 投与を 12 週間受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者であり、投与中の Week 8 にウイルス学的中止基準に該当した。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与された、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、それぞれ 96.3%又は 100.0%であった。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与された、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、それぞれ 90.9%又は 100.0%であった。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与された、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、いずれも 92.6%であった。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与され、投与終了後の評価を完了したジェノタイプ 4、5 及び 6 の HCV 感染被験者は、全て SVR12 を達成した。SOF + GS-5816 100 mg を 12 週間投与された、ジェノタイプ 4 の HCV 感染被験者 1 例は、投与終了後の評価に来院しなかったため、追跡不能とみなされた。

8 週間投与群において、全ての被験者で投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。8 週間投与群全体のジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染被験者 223 例のうち 190 例（85.2%）が SVR12 を達成した。個々の投与群では、SVR12 を達成したジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の割合は、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV 8 週間投与群で 83.3～86.7%、SOF + GS-5816 100 mg ± RBV 8 週間投与群で 80.6～89.7%であった。SVR12 を達成したジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の割合は、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV 8 週間投与群で 76.9～88.0%、SOF + GS-5816 100 mg ± RBV 8 週間投与群で 88.5%（両投与群）であった。

ウイルス学的再燃は、大部分の被験者で投与終了後の Week 4 の来院時までに認められた。12 週間投与群では、ウイルス学的再燃の認められた 4 例中 2 例（50.0%）が投与終了後の Week 4 の来院時までに再燃した。8 週間投与群では、ウイルス学的再燃の認められた 30 例中 24 例（80.0%）が投与終了後の Week 4 の来院時までに再燃した。SVR12 達成後の再燃はまれであった。SOF + GS-5816 25 mg 12 週間投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者のうち 1 例は、SVR12 を達成したが、投与終了後の Week 24 での HCV RNA 量が LLOQ を上回っていた。当該被験者では、ウイルス検査により再感染が認められた。

投与中の HCV RNA の強力かつ速やかな抑制が、SOF + GS-5816 25 mg 若しくは 100 mg の 12 週間投与、又は SOF + GS-5816 25 mg 若しくは 100 mg ± RBV の 8 週間投与の全被験者で認められた。SOF + GS-5816 25 mg を投与されたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 1 例を除く全ての被験者で、投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。この被験者（4262-60091）については、投与中の Week 2 の HCV RNA 量は約 5 $\log_{10}$ IU/mL 減少したが、Week 8 までウイルス血症が持続したため、ウイルス学的中止基準に従って投与を中止した。

SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与されたジェノタイプ 1、2、3、4 又は 6 の HCV 感染被験者における HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は速やかに低下した。全体として、被験者が SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を投与された場合の HCV RNA 低下量にジェノタイプ間での差は観察されなかった。投与開始後 Week 1 のベースラインからの平均（SD）変化量は、25 mg 投与群全体を通じて−4.71（0.892）～−4.45（0.770）$\log_{10}$ IU/mL 及び 100 mg 投与群全体を通じて−4.84（0.659）～−4.25（0.537）$\log_{10}$ IU/mL であった。この HCV RNA の低下は、Week 2 から Week 12 にかけて維持された。

SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染被験者における HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）は速やかに低下した。投与開始後 Week 1 のベースラインからの平均（SD）変化量は、25 mg 及び 100 mg 投与群全体を通じて−4.99（0.564）～−4.45（0.708）log_{10} IU/mL であり、治療レジメンへの RBV 併用の有無にかかわらず、全ての投与群で HCV RNA の低下が同程度であることを示した。
いずれの投与群でも高い SVR12 率のため、部分集団解析の有意な解釈は困難である。

ウイルス学的耐性の結果：

全投与群における被験者 377 例のうち、375 例で HCV 非構造蛋白質（NS）5A のシークエンシングデータが、372 例で NS5B のシークエンシングデータが得られた。投与前の NS5A 耐性関連多型（RAP）の検出率は、全体で 38.1%（143/375 例）、ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者で 22.5%（32/142 例）、ジェノタイプ 1b の HCV 感染被験者で 29.0%（9/31 例）、ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者で 50.8%（62/122 例）及びジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で 27.8%（15/54 例）であった。

SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg を 12 週間投与されたジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、投与前に RAP が検出された被験者と検出されなかった被験者で類似していた。12 週間投与では 6 例の被験者がウイルス学的治療不成功となり、その内訳は、1 例が無効、3 例が再燃、2 例が HCV 再感染であった。HCV 再感染例を除き、ウイルス学的治療不成功例 4 例全例（3 例は SOF + GS-5816 25 mg の 12 週間投与、1 例は SOF + GS-5816 100 mg の 12 週間投与）において投与前及び投与終了後に NS5A RAP が検出されており、1 例では投与前及び投与終了後に NS5B N142T が検出された。試験対象集団において RAP の検出率が高かったことを考慮すると、SOF + GS-5816 100 mg 12 週間投与でのウイルス学的治療不成功例は 1 例であり、この治療レジメンの耐性に対する障壁は高いことが示唆される。

SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、投与前に RAP が検出された被験者と検出されなかった被験者で類似していた。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者のうち、16 例がウイルス学的治療不成功となり、16 例のうち 7 例が投与前に RAP が検出された被験者、4 例が NS5A RAP が試験治療下で出現した被験者、1 例が投与終了後に NS5B S282G が出現（18.2%）した被験者であった。

SOF + GS-5816 25 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、投与前に RAP が検出された被験者の方が、RAP が検出されなかった被験者よりも低い傾向にあった。しかし、SOF + GS-5816 100 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、投与前に RAP が検出された被験者と検出されなかった被験者で類似していた。SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV を 8 週間投与されたジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者のうち、14 例がウイルス学的治療不成功となったが、試験治療下で NS5A RAP が出現した被験者はいなかった。2 例において再燃時に低レベル（1.7%及び 2.5%）の NS5B V321A が出現した。

NS5B のシークエンシングデータが得られた 372 例の被験者のうち 17 例（4.6%）で投与前に NS5B RAP が検出されたが、このうち 15 例は SVR12 を達成した。本試験において、S282T が検出された被験者はいなかった。

薬物動態の結果：

SOF + GS-5816 100 mg ± RBV 投与では、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV 投与と比較して、SOF 及び GS-566500 の曝露量は約 50%高かった。SOF を GS-5816 25 mg 又は 100 mg と併用したとき、GS-331007 の曝露量に顕著な差は認められなかった。GS-5816 の曝露量は GS-5816 25 mg と 100 mg の間で用量比例的な増加は認められず、曝露量の範囲は 6～8 倍であった。

安全性の結果：

全体として、有害事象の発現率は、RBV 併用群（SOF + GS-5816 25 mg + RBV 8 週間投与群で 81.8% 及び SOF + GS-5816 100 mg + RBV 8 週間投与群で 73.7%）の方が、RBV 非併用群（60.0～70.1%）と比べて高かった。この差は主に、疲労、頭痛、不眠症及び発疹のような RBV と関連する有害事象の発現率が高いことに起因した。さらに、治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、RBV 併用群のみで報告された（SOF + GS-5816 25 mg + RBV 8 週間投与群で 5.5%及び SOF + GS-5816 100 mg + RBV 8 週間投与群で 8.8%）。

各投与群で発現率がいずれも 10%を超えていた有害事象は頭痛のみであった。有害事象の種類及び発現率は、GS-5816 25 mg 及び 100 mg を投与された被験者で類似しており、用量依存的な毒性は認められなかった。

本試験で認められた有害事象の重症度は大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は、SOF + GS-5816 25 mg 12 週間投与群の 1 例（1.3%）、SOF + GS-5816 25 mg 8 週間投与群の 3 例（5.4%）及び SOF + GS-5816 25 mg + RBV 8 週間投与群の 1 例（1.8%）で確認された。いずれの投与群でも、2 例以上で発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は認められなかった。SOF + GS-5816 25 mg 12 週間投与群で 1 例の死亡（Grade 4 の自殺既遂の有害事象）が報告され、重篤及び治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は、様々な精神病歴を有すること及び投与終了後の追跡期間中に日常生活で大きなストレスを抱えていたことにより、自殺既遂に至ったと考えられた。

投与終了後の追跡期間中、女性被験者 1 例に妊娠が認められた（SOF + GS-5816 100 mg 12 週間投与群）。当該被験者は、投与終了後 Day 351 に満期で健康な女児を出産した。

全体として、重篤な有害事象の発現はまれ（1.9%、7/377 例）であり、投与群全体をとおして発現率は類似していた。2 例以上で報告された重篤な有害事象は認められなかったため、重篤な有害事象の種類及び発現時期に傾向は確認されなかった。全ての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また、治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。

SOF + GS-5816 25 mg 8 週間投与群の 1 例のみが有害事象により全ての治験薬の投与を早期に中止した。当該被験者は、投与中 Day 6 に Grade 1 の腹痛、Grade 1 の動悸及び Grade 2 の浮動性めまいを発現し、投与中 Day 7 に治験薬の投与を中止した。同日に身体検査及び ECG 検査を実施し、結果は正常であった。動悸及び浮動性めまいは、投与終了後 Day 2 に回復した。当該事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

大部分の被験者に 1 件以上の臨床検査値異常が認められたが、その重症度は大半が Grade 1（164/377 例、43.5%）又は Grade 2（65/377 例、17.2%）であった。Grade 3 の臨床検査値異常は、RBV 併用群（SOF + GS-5816 25 mg + RBV 8 週間投与群で 10.9%及び SOF + GS-5816 100 mg + RBV 8 週間投与群で 15.8%）の方が、RBV 非併用群（1.8～5.2%）と比べて高い割合で発現した。この差は、主に RBV 投与で認められるヘモグロビン減少に起因していた。Grade 3 のヘモグロビン減

少は全て RBV 併用群で確認された（SOF + GS-5816 25 mg + RBV 8 週間投与群で 10.9%及び SOF + GS-5816 100 mg + RBV 8 週間投与群で 12.3%）。Grade 3 の生化学的検査値異常は、リパーゼ（全て無症候性）、クレアチニン、血清ブドウ糖（高血糖症）及び総ビリルビン（高ビリルビン血症）について報告された。Grade 3 の高ビリルビン血症は RBV 併用群でのみ認められ、RBV 関連性の溶血と一致していた。1 例（0.3%）に、Grade 4 の臨床検査値異常として無症候性で一過性のリパーゼ増加が認められた。

試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍）のベースラインからの顕著な変化はみられなかった。また、臨床的に重要な 12 誘導 ECG の異常は認められなかった。

結論：GS-US-342-0102 試験の結論を以下に示す。

- SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg の 12 週間投与により、肝硬変のない未治療のジェノタイプ 1～6 の HCV 感染被験者で高い SVR12 率が達成された。
- SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg ± RBV の 8 週間投与では、肝硬変のない未治療のジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染被験者における SVR12 率は、SOF + GS-5816 25 mg 又は 100 mg の 12 週間投与と比較して、低かった。
- SOF + GS-5816 100 mg ± RBV 投与では、SOF + GS-5816 25 mg ± RBV 投与と比較して、SOF 及び GS-566500 の曝露量は約 50%多く、GS-5816 の曝露量は 6～8 倍高かった。GS-331007 の曝露量は GS-5816 の用量にかかわらず同程度であった。
- SOF + GS-5816 の 12 週間投与により、ベースライン時の NS5A RAP の有無にかかわらず高い SVR12 率が達成された。12 週間投与でウイルス学的治療不成功となった全ての被験者で治療不成功の時点に NS5A RAP が検出された。
- SOF + GS-5816 の 8 週間投与又は 12 週間投与の忍容性は概して良好であった。治療レジメンに RBV を追加することによって、有害事象及び臨床検査値異常の発現率は上昇したが、全体での高い投与完遂率には影響を及ぼさなかった。

2.19 GS-US-342-0109 試験

2.19.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-0109（CTD 5.3.5.4.28）
試験の標題	前治療歴のある慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル（SOF）＋GS-5816 を 12 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第 2 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 治験薬投与終了後 12 週での持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、リバビリン（RBV）併用又は非併用下での SOF＋GS-5816 の併用投与の抗ウイルス効果を検討する ● 集積した安全性データのレビューを基に各治療レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 治験薬投与終了後 4 週及び 24 週での SVR（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を検討する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）の動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び GS-5816 に対するウイルスの耐性発現を評価する ● 定常状態における治験薬の薬物動態（PK）を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象とし、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクスなど）を通じて、疾患の自然経過、治療に対するウイルス学的応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性の予測に役立つ可能性のある遺伝子マーカーを特定又は検証する
試験デザイン	本第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験では、前治療歴のある慢性 HCV 感染被験者を対象として、RBV 併用又は非併用下で SOF＋GS-5816 を 12 週間投与したときの安全性、忍容性及び抗ウイルス効果を評価した。計 323 例の被験者を、以下に示す 12 の投与群のいずれかにランダムに割り付けた。 肝硬変のないジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者計 107 例を、以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた： グループ 1：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 2：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は

	1200 mg/日を 1 日 2 回［BID］に分割）を 12 週間投与 グループ 3：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 4：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は 1200 mg/日 BID）を 12 週間投与 肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者計 104 例を、以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた： グループ 5：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 6：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は 1200 mg/日 BID）を 12 週間投与 グループ 7：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 8：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は 1200 mg/日 BID）を 12 週間投与 ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者計 112 例を、以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた： グループ 9：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 10：SOF 400 mg＋GS-5816 25 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は 1200 mg/日 BID）を 12 週間投与 グループ 11：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与 グループ 12：SOF 400 mg＋GS-5816 100 mg 1 日 1 回＋RBV（1000 又は 1200 mg/日 BID）を 12 週間投与 グループ 9～12 への割付けに際し、HCV ジェノタイプ（ジェノタイプ 1a 又は 1b）及び肝硬変（有無）による層別ランダム化を実施した。層別の際、ジェノタイプ 1a/1b 混合型又はジェノタイプ 1 はジェノタイプ 1a とみなした。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の約 50%は代償性肝硬変を有するものとした。 投与期間の違いにかかわらず、全ての被験者は投与終了後 Week 4、8 及び 12 の来院を実施するものとした。ウイルス学的再燃が確認された場合を除き、投与終了後 Week 12 の来院時に HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満であった被験者は、投与終了後 Week 24 の来院を実施するものとした。 全ての被験者は、文書にて同意した場合、PK サブスタディへの対象とした。適格被験者には、投与中の Week 2 又は 4 の来院時、24 時間にわたり多数回採血による PK 検体の採取を行い、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、GS-5816 並びに RBV（該当する場合）の定常状態における PK を測定した。別途同意した被験者は、ファーマコゲノミクス・サブスタディへの対象とした。ベースライン／Day 1 の来院時又は試験期間中の任意の時点で血液検体の採取を行った。

	SVR を達成しなかった被験者は、変異による耐性の持続性を最長 3 年間モニタリングするシークエンスレジストリ試験（GS-US-248-0123）への組入れ対象とした。SVR24 を達成した全ての被験者は、SVR の持続性について投与終了後最長 3 年間評価する SVR レジストリ試験（GS-US-248-0122）への組入れ対象とした。
診断及び主な選択基準	適格症例は、慢性 HCV 感染症を有する、スクリーニング時の HCV RNA 量が 10^4 IU/mL 以上、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上、前治療歴があり、スクリーニング時に治験責任医師より HCV 感染症以外は全体的に健康状態良好と判断されている、18 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。肝硬変の有無に関わらず適格とした。
被験者数	計画時：300 例 解析時： ● 全ランダム割付け例数：323 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：321 例 ● 安全性解析対象集団：321 例 ● PK 解析対象集団：174 例 ● PK サブスタディ解析対象集団：34 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● SOF を全ての被験者に経口投与し、その用量は 400 mg とした（400 mg 錠 × 1、1 日 1 回）。 ● GS-5816 を全ての被験者に経口投与し、その用量は 25 mg（グループ 1、2、5、6、9、10）又は 100 mg（グループ 3、4、7、8、11、12）とした（25 mg 錠 × 1 又は 100 mg 錠 × 1、1 日 1 回）。 ● RBV をグループ 2、4、6、8、10 及び 12 の被験者に経口投与し、総 1 日用量は 1000 mg/日又は 1200 mg/日とした（200 mg 錠 × 5 又は 6、BID）。 本試験で用いた治験薬のロット番号を以下に示す。 ● SOF：[redacted]、[redacted] 及び [redacted] ● GS-5816：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] ● RBV：[redacted] 及び [redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	投与期間は 12 週間とした。
評価基準	**有効性：**スクリーニング時、Day 1（投与前）並びに投与中及び投与終了後の各来院時に、血清中の HCV RNA 量測定用の血液検体を採取した。本試験では HCV RNA の定量に COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 及び High Pure System アッセイを用いた。本分析法の LLOQ は 25 IU/mL であった。

	薬物動態：投与中の各来院時、全ての被験者から PK 用血液検体を 1 回採取した。任意の PK サブスタディへの参加に同意した一部の被験者を対象に、投与中の Week 2 又は 4 の来院時、多数回採血による連続的な PK 検体の採取を行った。SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816 及び RBV（該当する場合）の PK を評価した。 **安全性：**安全性の評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサインの測定、心電図（ECG）及び身体検査を基に行った。
統計手法	**有効性：**有効性の主要評価項目は、FAS を対象とした SVR12（全治験薬の投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が LLOQ 未満）とした。各有効性評価対象の SVR12 率に対し、Clopper-Pearson 法に基づき、両側 95%正確信頼区間（CI）を算出した。有効性の副次評価項目は、SVR4、SVR24、HCV RNA 量が LLOQ 未満となった被験者の来院別の割合、HCV RNA 量の絶対値及びベースラインから Week 12 までの変化量並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合とした。 連続変数による評価項目については全て、投与群別及び各投与群の層別（適切な場合）に、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカル変数による評価項目については全て、評価項目の定義に合致した被験者の数及びその割合により要約した。 **薬物動態：**投与中の Week 2 又は 4 の来院時、PK サブスタディに参加した被験者を対象に、投与間隔 24 時間での定常状態における PK を検討した。バリデーション済の生物分析アッセイを用い、SOF（及びその代謝物 GS-566500 及び GS-331007）、GS-5816 及び RBV（該当する場合）の血漿中濃度を測定した。PK プロファイルが評価可能な全ての被験者を対象に、これら被験物質の PK パラメータを算出した。PK 濃度及び PK パラメータについて、記述統計量（被験者数、平均値、SD、変動係数［%CV］、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値及び幾何平均とその 95% CI）を示した。 **安全性：**治験薬を少なくとも 1 回投与された全てのランダム割付けされた被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価は、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査を基に行った。安全性データは、いずれかの治験薬の初回投与時から治験薬最終投与の 30 日後までに収集した全データとした。安全性評価項目の解析は、カテゴリカルデータについては、事象又は異常が発現した被験者の数及びその割合に基づいて行い、連続データについては、GS-5816 の用量別及び RBV の併用の有無別に記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値）を用いて行った。有害事象のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17 を用いた。

試験実施期間	2013 年 6 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2014 年 8 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：本試験には計 323 例の被験者をランダム割り付けした：肝硬変のないジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 107 例、肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 104 例及びジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 112 例。全ての被験者をオーストラリア、ニュージーランド及び米国の 58 の施設のうち 1 施設に登録し、ランダム割り付け後に治験薬を投与した。ランダム割り付けされた被験者のうち、321 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。2 例の被験者は、本試験にランダム割り付けされたが、治験薬投与を受けずに治験実施計画書逸脱となったため、安全性解析対象集団及び FAS から除外した。

被験者の大半（99.4%、319/321 例）は治験薬投与を完了した。これら 321 例のうち、2 例（0.6%）は治験薬投与を早期に中止した。SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群の肝硬変のないジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 28 例中の 1 例（3.6%）は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加により治験薬投与を中止した。SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群の肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 25 例中の 1 例（4.0%）は、治験責任医師によって治験薬服用不順守と判断されたことにより治験薬投与を中止した。

全投与群を通じて、大部分の被験者は男性（68.8%）、白人（89.7%）、非ヒスパニック／ラテン系（93.8%）、平均年齢は 55 歳（範囲：22～72 歳）であった。ベースライン時の平均 BMI（SD）は 28.3（5.06）kg/m^2 であり、被験者の 31.2%が BMI 30 kg/m^2 以上であった。

全投与群における 321 例のうち、111 例はジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者（84 例［26.2%］は HCV ジェノタイプ 1a サブタイプ、26 例［8.1%］はジェノタイプ 1b サブタイプ、1 例［0.3%］はジェノタイプ 1 でサブタイプが未確定）であり、210 例（65.4%）はジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者であった。被験者の大半（54.5%）は肝硬変を有しておらず、被験者の 26.5%の IL28B 遺伝子型は CC であった。ベースライン時の HCV RNA 量の全体平均値（SD）は 6.6（0.60）$\log_{10}$ IU/mL であった。被験者の大半（85.7%）のベースライン時の HCV RNA 量は 800,000 IU/mL 以上であり、被験者の 62.6%ではベースライン時の ALT 値が正常範囲上限の 1.5 倍を上回っていた。Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量の全体平均値（SD）は 113.0（30.26）mL/min であった。有害事象により HCV に対する前治療を中止した被験者については、本試験への組入れ対象外とした。したがって、本試験の全ての被験者は、前治療に対するウイルス学的治療不成功例であり、再燃／ブレイクスルー（71.7%）又は無効（28.3%）に分類された。

有効性の結果：

肝硬変のないジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、SOF＋GS-5816 25 mg 又は SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV の投与を受けた被験者の SVR12 率は、それぞれ 84.6%及び 96.4%であった。肝硬変のないジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、SOF＋GS-5816 100 mg 又は SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV の投与を受けた被験者の SVR12 率は、両投与群ともに 100.0%であった。肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、SOF＋GS-5816 25 mg 又は SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV の投与を受けた被験者の SVR12 率は、それぞれ 57.7%及び 84.0%であった。肝硬変を有するジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、SOF＋GS-5816 100 mg 又は SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV の投与

を受けた被験者の SVR12 率は、それぞれ 88.5%及び 96.2%であった。
ウイルス学的再燃に至ったジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者のほとんどにおいて、再燃は投与終了後 Week 4 の来院までにみられた。SOF＋GS-5816 25 mg 又は SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV の投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、ウイルス学的再燃に至った 19 例のうち 17 例（89.5%）において、再燃は投与終了後 Week 4 の来院までにみられた。SOF＋GS-5816 100 mg 又は SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV の投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、ウイルス学的再燃に至った 4 例のうち 4 例全例（100.0%）において、再燃は投与終了後 Week 4 の来院までにみられた。
肝硬変の有無を問わず、SVR12 を達成したジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の全例が SVR24 を達成し、いずれの投与群でも陽性予測値は 100.0%となった。
投与群を通じ、全例において投与中に HCV RNA の強力かつ速やかな抑制がみられた。全ての被験者で、投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。
肝硬変の有無を問わず、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の全ての投与群で、HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は速やかに低下した。投与開始後 1 週時点のベースラインからの平均（SD）変化量は、全ての投与群で−4.74（0.324）～−4.36（0.518）$\log_{10}$ IU/mL の範囲であり、肝硬変の有無又は治療レジメン中の RBV の有無にかかわらず、全ての投与群で HCV RNA の低下量は同程度であった。HCV RNA 量の低下は、Week 2 から Week 12 まで維持された。
ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者では、SOF＋GS-5816 25 mg 又は SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV の投与を受けた被験者の SVR12 率は、それぞれ 100.0%及び 96.6%であった。また、SOF＋GS-5816 100 mg 又は SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV の投与を受けた被験者の SVR12 率は、それぞれ 100.0%及び 96.4%であった。
ウイルス学的再燃に至ったジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 2 例はいずれも投与終了後 Week 4 の来院までに再燃した。
全投与群において、SVR12 を達成したジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は SVR24 も達成し、陽性予測値は 100.0%となった。
ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者については、全ての投与群で HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は速やかに低下した。投与開始後 1 週時点のベースラインからの平均（SD）変化量は、全ての投与群で−4.66（0.450）～−4.48（0.644）$\log_{10}$ IU/mL の範囲であった。HCV RNA 量の低下は、Week 2 から Week 12 まで維持された。
いずれの投与群でも SVR12 率は高かったため、部分集団解析の有意な解釈は困難である。

ウイルス学的耐性の結果：SOF＋GS-5816 25 mg 又は 100 mg±RBV の投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 210 例のうち、210 例及び 207 例でそれぞれ HCV 非構造蛋白質（NS）5A 及び NS5B のシークエンシングデータが得られた。ウイルスシークエンス 15%以上の投与前に NS5A 耐性関連多型（RAP）が検出された被験者の割合は 17.1%（36/210 例）であり、投与前の NS5B RAP については 3.9%（8/207 例）であった。
ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、全投与群を通じて、投与前に NS5A RAP が検出された被験者と RAP が検出されなかった被験者の SVR12 率は同様であった。
カットオフ値を 1%としたところ、ウイルス学的再燃に至ったジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 23 例のうち 7 例で投与前に NS5A RAP が検出されていた。この 7 例はいずれもウイルス学的治療不成功の時点でも依然として NS5A RAP が 1 種以上検出されていた。投与前に NS5A RAP が検出

されなかった 16 例では、全例で再燃時に Y93H が認められ、1 例には Y93N も認められた。
SOF＋GS-5816 25 mg 又は 100 mg±RBV の投与を受けたジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 111 例のうち、111 例及び 110 例の被験者でそれぞれ HCV NS5A 及び NS5B のシークエンシングデータが得られた。ウイルスシークエンス 15%以上の投与前に NS5A RAP が検出された被験者の割合は 15.3%（17/111 例）であり、投与前の NS5B RAP については 2.7%（3/110 例）であった。NS5A RAP が検出された 17 例のうち、16 例は SVR を達成した。
ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者 2 例において、SOF＋GS-5816 25 mg 又は 100mg＋RBV 投与後にウイルス学的再燃が確認された。両被験者ともに 1%を超える NS5A RAP が投与前から検出されており、それらの一部の RAP が投与後にさらに選択を受けていた。
再燃に至ったジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染被験者のいずれにおいても、S282T、L159F 又は V321A 変異は検出されなかった。

薬物動態の結果：SOF＋GS-5816 100 mg±RBV 投与では、SOF＋GS-5816 25 mg±RBV 投与と比較して、SOF（約 20%）及び GS-566500（約 26%）の全曝露量（AUC）はやや高かった。SOF と GS-5816 25 mg 又は 100 mg との併用により、GS-331007 の曝露量に顕著な差は認められなかった。GS-5816 の曝露量は、GS-5816 25 mg と GS-5816 100 mg との間で用量に比例して増加せず、曝露量の範囲は 6～8 倍であった（AUC、C_{max} 及び C_{tau}）。

安全性の結果：4 つの投与群それぞれにおいて、被験者の大部分に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、有害事象の発現率は投与群を通じて類似していた（SOF＋GS-5816 25 mg 群で 82.3%、SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群で 80.5%、SOF＋GS-5816 100 mg 群で 78.8%、SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV 群で 86.3%）。
投与群を通じて、発現率がそれぞれ 10%を超えていた有害事象は頭痛及び疲労のみであった。有害事象の種類及び発現率は、GS-5816 25 mg を投与された被験者と GS-5816 100 mg を投与された被験者で類似し、用量依存的な毒性は確認されなかった。
本試験で報告された大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群の 1 例（1.2%）、SOF＋GS-5816 100 mg 群の 2 例（2.5%）及び SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV 群の 4 例（5.0%）で認められた。いずれの投与群でも、2 例以上で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。2 例（共に SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV 群）で発現した Grade 3 の有害事象（貧血 1 例及びリパーゼ増加 1 例）は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。
重篤な有害事象の発現はまれ（2.5%、8/321 例）であり、SOF＋GS-5816 25 mg 群の 1 例（1.3%）、SOF＋GS-5816 100 mg 群の 4 例（5.0%）及び SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV 群の 3 例（3.8%）で認められた。2 例以上で発現した重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象の種類及び発現時期に傾向は確認されなかった。全ての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。また、投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。
有害事象により全ての治験薬の投与を完全に中止した被験者は、SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群の 1 例のみであった。当該被験者は、Day 74 に GGT 増加及び Day 80 に ALT 増加を発現したため、Day 81 に治験薬の投与を中止した。GGT 及び ALT の増加は、投与後 Day 33 までに正常値まで回復した。これらの事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。
大半の臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常の発現率は、

RBV 併用群（SOF＋GS-5816 25 mg＋RBV 群で 11.0%、SOF＋GS-5816 100 mg＋RBV 群で 10.0%）の方が、RBV 非併用群（SOF＋GS-5816 25 mg 群で 3.8%、SOF＋GS-5816 100 mg 群で 8.8%）よりも高かった。この差は、主に RBV 投与で予期されるヘモグロビン減少に起因しており、Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は、RBV を併用した被験者でより高かった。Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。Grade 3 の生化学的検査値異常は、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT、リパーゼ（全て一過性で無症候性）、血清ブドウ糖（高血糖症）、血清ナトリウム（高ナトリウム血症）及び総ビリルビン（高ビリルビン血症）について報告された。Grade 4 の生化学的検査値異常は、ALT、リパーゼ（無症候性）及び総ビリルビン（高ビリルビン血症）について報告された。Grade 3 又は 4 の高ビリルビン血症は RBV 併用群でのみ確認され、RBV 関連性の溶血と一致していた。
試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍）について、ベースラインからの顕著な変化は確認されなかった。また、臨床的に重要な 12 誘導 ECG の異常はみられなかった。

結論：GS-US-342-0109 試験の結論を以下に示す。

- RBV 併用下又は非併用下での SOF＋GS-5816 100 mg の 12 週間投与により、肝硬変の有無にかかわらず、前治療のあるジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染被験者において高い SVR12 率が達成された。前治療のあるジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者において、ウイルス学的治療不成功例は、SOF＋GS-5816 100 mg±RBV 群の方が SOF＋GS-5816 25 mg±RBV 群よりも少なかった。
- SOF＋GS-5816 100 mg±RBV の投与により、SOF（約 20%）及び GS-566500（約 26%）の曝露量は、SOF＋GS-5816 25 mg±RBV の投与と比較してやや高かった。GS-331007 の曝露量は、GS-5816 の用量にかかわらず同程度であった。GS-5816 の曝露量は、GS-5816 25 mg と GS-5816 100 mg との間で用量に比例しなかった。
- SOF＋GS-5816 ±RBV の 12 週間投与により、NS5A RAP の有無にかかわらず、前治療のある肝硬変のない及び肝硬変を有するジェノタイプ 1 又は 3 の HCV 感染被験者において高い SVR12 率が達成された。ウイルス学的再燃に至った被験者は NS5A RAP が検出されたが、再燃時に SOF に対する耐性変異は検出されなかった。
- SOF＋GS-5816±RBV の 12 週間投与の忍容性は概ね良好であった。投与レジメンに RBV を追加すると有害事象及び臨床検査値異常の発現率は上昇したが、全体での高い投与完遂率には影響を及ぼさなかった。

2.20 GS-US-342-1553 試験

2.20.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1553（CTD 5.3.5.2.1）
試験の標題	過去にギリアド社の臨床試験に参加した慢性 HCV 感染被験者を対象として、ソホスブビル／GS-5816 配合錠とリバビリンを 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価するオープンラベル試験
開発相	第 2 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった： ● 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症の被験者を対象として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL ; GS-5816）配合錠とリバビリン（RBV）を 24 週間併用投与したときの有効性を、投与終了後 12 週での持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として評価する ● 治療の安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった： ● 投与終了後 4 週及び 24 週での SVR（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を算出する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の血中 HCV RNA 動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する
試験デザイン	本第 2 相オープンラベル多施設共同試験では、過去にギリアド社が実施した HCV 感染被験者を対象とした試験で直接作用型抗ウイルス薬（DAA）レジメンによる治療により SVR を達成できなかった慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL+RBV を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価した。組み入れられた全被験者には、SOF/VEL（400/100 mg）配合錠及び RBV（1000 又は 1200 mg）を 24 週間連日投与した。
診断及び主な選択基準	適格症例は、過去にギリアド社が実施した HCV 感染被験者を対象とした試験で SVR を達成できなかった慢性 HCV 感染被験者で、男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：150 例 組入れ時：69 例 解析時：69 例 ● 安全性解析対象集団：69 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：69 例

被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF/VEL** を 400/100 mg の用量（1 日 1 回 1 錠）で食事の有無にかかわらず経口投与した。 ● **RBV** を 1000 mg/日又は 1200 mg/日（RBV 200 mg を 5 又は 6 錠、1 日 2 回に分けて投与）の用量で食後経口投与した。 被験薬のロット番号は以下のとおりであった： **SOF/VEL**：[redacted]、[redacted] **RBV**：[redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	24 週間の投与期間及び最長 24 週間の観察期間
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、ベースライン／Day 1（投与前）、Week 1、2、4、6、8、12、16、20 及び 24（早期投与中止例に関しては中止時）、並びに投与終了後 Week 4、12 及び 24（該当した場合）の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の定量には COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の定量下限（LLOQ）は 15 IU/mL であった。 ウイルス学的耐性 全被験者を対象として、ベースライン時に HCV 非構造（NS）蛋白 3（NS3）、NS5A 及び NS5B のコード領域のディープシークエンス解析を行った。ウイルス学的治療不成功となった全被験者を対象として、ウイルス学的治療不成功が初めて確認された時点の血漿／血清検体が得られ、HCV RNA 量が 1000 IU/mL を超えていた場合、NS5A 及び NS5B 遺伝子のディープシークエンス解析を行った。 **薬物動態**：薬物動態の評価は実施しなかった。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値の評価、バイタルサインの測定、心電図及び身体検査が含まれた。
統計手法	**有効性**：主要評価項目は、FAS を対象とし、全治験薬の投与終了後 12 週での HCV RNA が LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。全体での SVR12 率に対し、Clopper-Pearson 法に基づき、HCV ジェノタイプ（1［1a、1b］、2 及び 3）別に、両側 95%正確信頼区間（CI）を算出した。 **薬物動態**：薬物動態の評価は実施しなかった。 **安全性**：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日まで（すなわち、試験治療下での発現）に収集された全てのデータを安全性の解析対象とした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いてコード化した。

試験実施期間	2014 年 12 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2016 年 9 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：本試験には計 69 例の被験者を組み入れた。組み入れられた全被験者に治験薬が少なくとも 1 回投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。全体として、66 例（95.7%）が治験薬の投与を完遂した。3 例が治験薬の投与を早期に中止した。中止理由は 1 例が易刺激性の有害事象、1 例が効果不十分及び 1 例が治験実施計画書からの逸脱であった。

被験者の大半は男性（76.8%）、白人（88.4%）及び非ヒスパニック／ラテン系（92.8%）であり、平均年齢は 57 歳（範囲：31～74 歳）であった。ベースライン時の体格指数（BMI）平均値は 28.0 kg/m^2（範囲：19.2～43.7 kg/m^2）であり、被験者の 29.0%が BMI 30 kg/m^2 以上であった。計 32 例（46.4%）が HCV ジェノタイプ 1a、5 例（7.2%）が HCV ジェノタイプ 1b、14 例（20.3%）が HCV ジェノタイプ 2 及び 18 例（26.1%）が HCV ジェノタイプ 3 であった。被験者の大半は、IL28B 遺伝子型が non-CC（CT 又は TT）であった（66.7%、46 例）。全体として、18 例（26.1%）が肝硬変を有していた。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（標準偏差）は 6.4（0.67）log$_{10}$ IU/mL であり、被験者の大半（78.3%）は、ベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった。全被験者が、ギリアド社が実施した試験における DAA レジメンによる治療歴を有していた。前治療の終了から本試験のベースライン／Day 1 までの期間の中央値は 356 日（範囲：101～600 日）であった。全被験者の 40.6%（28 例）に SOF/VEL+voxilaprevir (VOX)（NS5A/5B 阻害剤＋NS3/4A プロテアーゼ阻害剤）、39.1%（27 例）に SOF/VEL 及び 20.3%（14 例）に SOF/VEL+RBV の治療歴があった。なお、治療期間はそれぞれで異なっていた。

有効性の結果：

SOF/VEL+RBV を 24 週間投与したところ、全被験者の 91.3%が SVR12 を達成した。ジェノタイプ別での SVR12 率は、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の 77.8 %からジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の 97.3%の範囲であった。

全被験者のうち 6 例（8.7%）が SVR12 を達成しなかった。このうち 5 例（7.2%）にウイルス学的治療不成功が認められ、残りの 1 例（1.4%）は SVR4 達成後に同意を撤回した。この 5 例のウイルス学的治療不成功の内訳は、3 例が再燃、1 例が無効及び 1 例がウイルス学的リバウンドであった。SVR12 を達成した 1 例において、投与終了後 Week 24 にウイルス学的再燃が認められたが、ウイルス学的治療不成功となった時点で、当該被験者ではベースライン時のウイルスとは別のウイルスが検出された。

HCV RNA（log$_{10}$ IU/mL）は急速に減少し、全ての HCV ジェノタイプで同様に減少した。HCV RNA の急速で持続的な減少と整合して、被験者の 90%以上において、Week 4 時点での HCV RNA が LLOQ 未満であった。ウイルス学的抑制までの時間と全体での治療転帰又はジェノタイプとの間に関連性はみられなかった。

<u>ウイルス学的耐性</u>

アッセイカットオフ値を 15%としたところ、被験者の 39.7%でベースライン時に NS5A 耐性変異（RAV）が認められた。ジェノタイプ 1 については、NS5A RAV が検出された被験者 5 例中 5 例（100.0%）が SVR12 を達成した。ジェノタイプ 2 については、NS5A RAV が検出された被験者 9 例中 8 例（88.9%）が SVR12 を達成した。ジェノタイプ 3 については、RAV が検出されなかった

被験者の SVR12 率が 100.0%（4/4 例）であったのに対して、RAV が検出された被験者の SVR12 率は 76.9%（10/13 例）であった。また、ジェノタイプ 3 で Y93H が検出された被験者 11 例中 9 例（81.9%）が SVR12 を達成した。

投与期間中にウイルス学的治療不成功となった被験者 2 例において、試験治療下での NS5A RAV 及び NS5B RAV の出現が認められた。このうち 1 例は無効例のジェノタイプ 3a 感染被験者であり、NS5A RAV A30R（4.1%）、L31F（3.1%）及び Y93H（72.1%）が認められた。別の 1 例はウイルス学的リバウンド例のジェノタイプ 1a 感染被験者であり、NS5A P32L（1.6%）が認められた。両被験者には、核酸型 NS5B 阻害剤（NI）に対する RAV が低レベル（2.5%未満）で認められた。再燃した 3 例のうち、2 例はジェノタイプ 3a の被験者であり、NS5A RAV Y93H がさらに選択を受けていた。この 2 例のうち 1 例には再燃時に NS5A RAV L31M が低レベルで認められた。ジェノタイプ 2b の被験者 1 例には、ベースライン時及び再燃時に L31M が認められたが、試験治療下での NS5A RAV の出現はなかった。

薬物動態／薬力学の結果：

薬物動態の評価は実施しなかった。

安全性の結果：

SOF/VEL+RBV 投与の忍容性は概ね良好であった。計 61 例（88.4%）の被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。大半の有害事象（95.7%）の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。治験薬と関連のある有害事象は 52 例（75.4%）で認められた。Grade 3（重度）の有害事象はまれ（4.3%）であり、Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象（Grade 3 の腎結石症）が 1 例（1.4%）に発現した。全被験者のうち SOF/VEL の投与を早期に中止した被験者は 1 例（1.4%）であり、Day 11 に発現した Grade 2 の易刺激性の事象による投与中止であった。RBV の投与を早期に中止した被験者は 3 例（4.3%）であり、咳嗽（Day 15）、嘔吐（Day 54）及び抑うつ気分（Day 55）の有害事象（各 1 例）による投与中止であった。RBV の用量調節及び／又は休薬に至った有害事象を発現した被験者は 9 例（13.0%）であった。このうち 2 例以上で発現した、RBV の用量調節及び／又は休薬に至った有害事象は、溶血性貧血及び悪心（4.3%、各 3 例）並びに疲労（2.9%、2 例）のみであった。試験期間中に死亡及び妊娠は報告されなかった。

大半の臨床検査値異常の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。ほとんどの被験者に少なくとも 1 件の臨床検査値異常が発現したが、その大半は Grade 1（39.1%、27 例）又は Grade 2（40.6%、28 例）であった。Grade 3（11.6%、8 例）及び Grade 4（4.3%、3 例）の臨床検査値異常を発現した被験者の割合は低かった。最もよくみられた Grade 3 及び Grade 4 の血液学的及び血液生化学的検査値異常（ヘモグロビン減少及び総ビリルビン増加）は RBV 関連性の溶血と一致していた。Grade 3 のヘモグロビン減少は 7.2%（5 例）の被験者で発現し、治験薬の投与終了後に回復した。その他に発現した Grade 3 の血液学的検査値異常は、Grade 3 のリンパ球数減少であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は報告されなかった。最もよくみられた Grade 3 及び Grade 4 の生化学的検査値異常は Grade 3 のブドウ糖増加（2.9%；2 例、いずれも糖尿病の病歴を有する）、Grade 3 又は Grade 4 のリパーゼ増加（2.9%；各 1 例、臨床徴候又は膵炎は認められていない）及び Grade 3 及び Grade 4 の総ビリルビン増加（5.8%、各 2 例）であった。

試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍）又は心電図に注目すべき変化

はみられなかった。

結論：本試験の結論を以下に示す：

- 過去に SOF+VEL ± VOX ± RBV による治療が不成功であった被験者に、SOF/VEL+RBV を 24 週間投与した結果、高い SVR12 率（91.3%）が認められた。
  - ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者の SVR12 率は 97.3%であった。
  - ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の SVR12 率は 92.9%であった。
  - ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の SVR12 率は 77.8%であった。
- ベースライン時の RAV の存在は、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者の SVR12 率に影響を及ぼし、RAV が検出されなかった被験者の SVR12 率が 100.0%であったのに対して、RAV が検出された被験者の SVR12 率は 76.9%であった。ジェノタイプ 3 の被験者におけるウイルス学的再燃と、NS5A RAV の選択及び出現との間に関連性がみられた。
- SOF/VEL+RBV の 24 週間投与は安全であり、忍容性は良好であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現率は低かった。Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常の大半は、RBV の既知の作用と一致していた。

2.21 GS-US-342-1137 試験

2.21.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1137（ASTRAL-4）（CTD 5.3.5.4.29）
試験の標題	Child-Pugh 分類 B の肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠を投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、オープンラベル試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類 B の肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染被験者を対象として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠をリバビリン（RBV）併用・非併用下で 12 週間又は SOF/VEL 配合錠を単剤で 24 週間投与したときの有効性を、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として検討する ● 治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● CPT スコア及び末期肝疾患モデル（MELD）スコアの変化を指標として治療の有効性を評価する ● 投与期間中及び各治療レジメン終了後の血液中 HCV リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する ● 治験薬の定常状態での薬物動態（PK）を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する治療効果を評価する
試験デザイン	本第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、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±RBV を 12 週間又は SOF/VEL を 24 週間投与したときの抗ウイルス有効

	性、安全性及び忍容性を比較評価した。 約 225 例の被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 1:1:1 の比率でランダム割付けした。 ● **SOF/VEL 12 週間投与群（グループ 1）:** SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 12 週間投与 ● **SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（グループ 2）:** SOF/VEL 配合錠（400/100 mg）1 日 1 回 + RBV（1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回）錠を 12 週間投与 ● **SOF/VEL 24 週間投与群（グループ 3）:** SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 24 週間投与 HCV ジェノタイプ（1、2、3、4、5、6 及び未確定）による層別ランダム化を実施した。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後 Week 4 及び Week 12 に来院することとした。投与終了後 Week 12 来院時の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満の被験者は、ウイルス学的再燃が確認されない限り投与終了後 Week 24 にも来院することとした。 別途同意が得られた被験者については、ファーマコゲノミクスサブスタディへの参加対象とし、血液検体をベースライン／Day 1 来院時又は試験期間中のいずれかの時点で採取した。 各投与群最大 15 例を目標に、別途同意が得られた全被験者を PK サブスタディへの参加対象とした。24 時間にわたる多数回 PK 検体採取を投与期間中の Week 2 又は Week 4 来院時に実施し、SOF、SOF の代謝物である GS-566500 及び GS-331007、VEL 並びに RBV（該当した場合）の定常状態での PK を算出した。 規定した全ての来院を完了後、SVR を達成した被験者は肝硬変 SVR レジストリー試験に、SVR を達成しなかった被験者はシークエンスレジストリー試験に登録可能とした。
診断及び主な選択基準	適格症例は、肝移植未施行で CPT 分類 B の肝硬変を有する慢性 HCV 感染症の、18 歳以上の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：約 225 例 解析時： ● 最大の解析対象集団（FAS）：267 例 ● 安全性解析対象集団：267 例 ● PK 解析対象集団：267 例 ● PK サブスタディ解析対象集団：37 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF/VEL** を 400/100 mg の用量（配合錠 1 錠を 1 日 1 回）で全被験者に経口投与した。

	● **RBV** を 1000 mg/日又は 1200 mg/日の用量（200 mg 錠× 5 又は× 6 を 1 日 2 回に分けて投与）で SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した治験薬のロット番号は以下のとおりであった。 ● **SOF/VEL**：[redacted] 及び [redacted] ● **RBV**：[redacted] 及び [redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	12 週間（SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群）又は 24 週間（SOF/VEL 24 週間投与群）とし、投与終了後に最長 24 週間の経過観察期間を設けた。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するための血液検体採取を、全投与群に対してスクリーニング時、ベースライン／Day 1（投与前）、投与期間中の Week 1、Week 2、Week 4、Week 6、Week 8、Week 10 及び Week 12 に実施し、SOF/VEL 24 週間投与群に対しては投与期間中の Week 16、Week 20 及び Week 24 にも実施した（早期投与中止例に関しては中止時に実施）。投与終了後については、Week 4、Week 12 及び Week 24（該当した場合）に実施した。本試験の HCV RNA 量の測定には COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 を用いた。本分析法の LLOQ は 15 IU/mL であった。 MELD スコア及び CPT スコアの測定はスクリーニング時及び全ての来院時に実施した。 **薬物動態**：PK 解析用の血液検体を投与期間中の各来院時に全被験者より採取した。任意の PK サブスタディへの参加に同意した一部の被験者を対象に、24 時間にわたる多数回 PK 用血液検体採取を投与期間中の Week 2 又は Week 4 来院時に実施し、SOF、GS-566500、GS-331007、VEL 及び RBV（該当した場合）の PK を評価した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、心電図（ECG）及び身体検査が含まれた。治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した重篤な有害事象は試験治療下外で発現した事象とみなした。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。 中間治験総括報告書（CSR）のデータカットオフから最終 CSR のデータカットオフまでの間に中間 CSR で報告されたデータに対する変更があった場合はその内容を含めて要約した。

統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において全ての治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。各投与群の SVR12 率については、有意水準を 0.0167 とする両側正確 1 標本二項検定により、推定される自然消失率 1%と比較検討した。自然消失率 1%に対する SOF/VEL の優越性の評価に用いた帰無仮説（H0）及び対立仮説（H1）は以下のとおりであった。 H0：SVR12 率 = 1% H1：SVR12 率 ≠ 1% 両側 1 標本二項検定により統計仮説を検証した。Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側 95%信頼区間（CI）を全ての投与群の SVR12 率について算出した。 副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA の絶対量及びベースラインからの変化量、SVR12 を達成した被験者及び達成しなかった被験者における CPT スコア及び MELD スコアの変化、並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について、投与群別及び必要に応じて投与群内の層別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合を要約した。 SVR24 率は、SVR12 率と同様の方法を用いて算出した。SVR12 を達成し、その後 HCV RNA 量を測定していない被験者については、両評価項目の高い相関性を考慮して SVR24 を達成したとみなした[1]。さらに、投与終了後の Week 12 及び Week 24 の来院期間枠に HCV RNA 量を測定できた被験者について、SVR12 の SVR24 との一致率を評価する解析を実施した。 **薬物動態**：投与間隔 24 時間での定常状態における PK を、投与期間中の Week 2 又は Week 4 来院時に、任意の PK サブスタディに参加した被験者を対象として検討した。SOF、GS-566500、GS-331007、VEL 及び RBV（該当した場合）の血漿中濃度をバリデートされた生物分析アッセイを用いて測定した。これらの被検物質に対する PK パラメータを PK プロファイルが評価可能な全被験者を対象として算出した。記述統計量（被験者数、平均値、SD、変動係数［%CV］、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値、並びに幾何平均値及び 95% CI）を PK 濃度及び PK パラメータについて記載した。 **安全性**：ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者は全て安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投

	与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 でコード化した。 **QoL：**健康関連 QoL 調査（SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C）は、全投与群に対して投与期間中のベースライン／Day 1、Week 4、Week 8 及び Week 12 に実施し、SOF/VEL 24 週間投与群に対しては Week 16、Week 20 及び Week 24 にも実施した（早期投与中止例に関しては中止時に実施）。投与終了後については、Week 4、Week 12 及び Week 24（該当する場合）に実施した。投与群別にベースラインから各評価時点までの変化及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2014 年 7 月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2015 年 11 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：ランダム割付けした被験者 268 例のうち、267 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。ランダム割付けされ治験薬を投与された 267 例のうち、12 例（4.5%）が治験薬の投与を早期に中止した（SOF/VEL 12 週間投与群では 1 例、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 5 例、SOF/VEL 24 週間投与群では 6 例）。これらの被験者のうち、9 例（3.4%）は有害事象により、2 例（0.7%）は効果不十分により、1 例（0.4%）は服薬コンプライアンス不良により治験薬の投与を中止した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群の間で大きな違いはなかった。全体として、被験者の大半は男性（69.7%）、白人（89.5%）、非ヒスパニック／ラテン系（85.4%）であり、平均年齢は 58 歳（範囲：40～73 歳）であった。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値（SD）は 30.4（6.74）kg/m^2 であり、被験者の 42.3%は BMI 30 kg/m^2 以上であった。

ランダム割付けされ治験薬を投与された 267 例のうち、207 例（77.5%）がジェノタイプ 1（159 例［59.6%］がジェノタイプ 1a、48 例［18.0%］がジェノタイプ 1b）、12 例（4.5%）がジェノタイプ 2、39 例（14.6%）がジェノタイプ 3、8 例（3.0%）がジェノタイプ 4、及び 1 例（0.4%）がジェノタイプ 6 の HCV 感染被験者であった。全体として、Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）中央値（範囲）は 84.7（15.4～197.9）mL/min であった。被験者の大半（55.1%、147 例）に治療歴があり、そのうち 57.8%（85/147 例）はペグインターフェロン（Peg-IFN）+ RBV に対する前治療不成功例であり、19.0%（28/147 例）は直接作用型抗ウイルス薬 + Peg-IFN + RBV に対する前治療不成功例であった。ベースライン時の CPT スコア中央値は 8（範囲：5～10）であり、ベースライン時の MELD スコア中央値は 10（範囲：6～24）であった。大部分の被験者（95.1%、254 例）でベースライン時の MELD スコアは 15 以下であった。

有効性の結果：

主要評価項目

SVR12 率は以下のとおりであった。

- SOF/VEL 12 週間投与群：83.3%（75/90 例、95% CI：74.0%～90.4%）の被験者が SVR12 を達成
- SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：94.3%（82/87 例、95% CI：87.1%～98.1%)の被験者が SVR12 を達成
- SOF/VEL 24 週間投与群：87.8%（79/90 例、95% CI：79.2%～93.7%）の被験者が SVR12 を達成

SOF/VEL 24 週間投与群の SVR12 率については、投与終了後の Week 12 に来院せず中間データカットオフの時点で「来院保留」とされた被験者 2 例（HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b がそれぞれ 1 例）が SVR12 を達成していたことから、最終解析において中間解析データが更新された。これらの被験者（被験者番号：01516-64077 及び 01589-64150）は投与終了後の Week 24 に来院し、HCV RNA 量が LLOQ 未満であったため、SVR24 を達成した。これにより、SVR12 についても達成したものとして補完した。

HCV ジェノタイプ別の最終的な SVR12 率及びウイルス学的転帰を以下の表に示す。

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	**GT-1a**	**GT-1b**	**GT-1 Total**	**GT-2**	**GT-3**	**GT-4**	**GT-6**
SOF/VEL 12 Week Group, n	90	50	18	68	4	14	4	0
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
Overall Virologic Failure	11/90 (12.2%)	3/50 (6.0%)	2/18 (11.1%)	5/68 (7.4%)	0/4	6/14 (42.9%)	0/4	0
Other	4/90 (4.4%)	3/50 (6.0%)	0/18	3/68 (4.4%)	0/4	1/14 (7.1%)	0/4	0
SOF/VEL+RBV 12 Week Group, n	87	54	14	68	4	13	2	0
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
Overall Virologic Failure	3/87 (3.4%)	1/54 (1.9%)	0/14	1/68 (1.5%)	0/4	2/13 (15.4%)	0/2	0
Other	2/87 (2.3%)	2/54 (3.7%)	0/14	2/68 (2.9%)	0/4	0/13	0/2	0
SOF/VEL 24 Week Group, n	90	55	16	71	4	12	2	1
SVR12	79/90 (87.8%)	52/55 (94.5%)	15/16 (93.8%)	67/71 (94.4%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
Overall Virologic Failure	8/90 (8.9%)	2/55 (3.6%)	1/16 (6.3%)	3/71 (4.2%)	0/4	5/12 (41.7%)	0/2	0/1
Other	3/90 (3.3%)	1/55 (1.8%)	0/16	1/71 (1.4%)	1/4 (25.0%)	1/12 (8.3%)	0/2	0/1

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation

of 15 IU/mL.
Other = subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Source: Table 15.9.2.1.1

3 投与群全てで、SVR12 率に関する主要有効性評価項目が達成され、仮定した自然消失率 1%に対する統計学的有意性が示された（$p < 0.001$）。
ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者での SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（95.6%、65/68 例）の方が SOF/VEL 12 週間投与群（88.2%、60/68 例）又は SOF/VEL 24 週間投与群（94.4%、67/71 例）よりも高かった。ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者では、SVR12 率は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（94.4%、51/54 例）及び SOF/VEL 24 週間投与群（94.5%, 52/55 例）の方が SOF/VEL 12 週間投与群（88.0%、44/50 例）よりも高かった。ジェノタイプ 1b の被験者では、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の SVR12 率は 100.0%（14/14 例）であったのに対し、SOF/VEL 12 週間投与群では 88.9%（16/18 例）、SOF/VEL 24 週間投与群では 93.8%（15/16 例）であった。ジェノタイプ 3 の被験者の SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（84.6%、11/13 例）の方が SOF/VEL 12 週間投与群（50.0%、7/14 例）又は SOF/VEL 24 週間投与群（50.0%、6/12 例）よりも高かった。
ジェノタイプ 2、4 又は 6 の HCV 感染被験者では、SOF/VEL 24 週間投与群のジェノタイプ 2 の被験者 1 例で投与開始から 28 日後に重篤な有害事象（嵌頓臍ヘルニア、SOF/VEL と関連なしと判断された）により治験薬投与を中止し、39 日後に死亡したのを除き、全投与群を通じて全例が SVR12 を達成した。

<u>ウイルス学的転帰</u>
被験者 267 例のうち計 31 例（11.6%）が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。これら 31 例中 9 例が「その他」のウイルス学的転帰に該当する治療不成功と判断され、その内訳は 7 例が死亡、2 例が追跡不能であった。死亡した 7 例の詳細については、中間 CSR の Section 11.4 に記載した。追跡不能の 2 例は、1 例が SOF/VEL 12 週間投与群、もう 1 例が SOF/VEL 24 週間投与群の被験者であった。SOF/VEL 12 週間投与群の被験者は投与完了後に追跡不能となり、SOF/VEL 24 週間投与群の被験者は服薬コンプライアンス不良で、Week 10 に治験薬の投与を中止した後に追跡不能となった。
ウイルス学的治療不成功に至った被験者はわずかであり、SOF/VEL 12 週間投与群では 90 例中 11 例（12.2%）、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 87 例中 3 例（3.4%）、SOF/VEL 24 週間投与群では 90 例中 8 例（8.9%）であった。これら被験者におけるウイルス学的治療不成功は、2 例を除き、再燃であった。2 例のうち 1 例は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、治療中にブレイクスルーに至ったが、PK データでは血漿中薬物濃度が検出されず、治験薬の服薬コンプライアンス不良と考えられた。残りの 1 例は SOF/VEL 24 週間投与群のジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者で、治療中にブレイクスルーに至った。投与終了後 Week 12 から Week 24 の間に再燃した被験者はいなかった。
ジェノタイプ 1 の被験者でのウイルス学的治療不成功は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 1 例（1.5%）であったのに対し、SOF/VEL 12 週間投与群では 5 例（7.4%）、SOF/VEL 24 週間投与群では 3 例（4.2%）であった。SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF/VEL 24 週間投与群のウイルス学的治療不成功率は、ジェノタイプ 1a の被験者よりもジェノタイプ 1b の被験者で高かった。SOF/VEL の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することで、ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験

者でのウイルス学的治療不成功率はやや低下した。ジェノタイプ 1 のウイルス学的治療不成功は全て再燃であった。
ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者でのウイルス学的治療不成功率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 15.4%（2/13 例）と最も低く、SOF/VEL 12 週間投与群で 42.9%（6/14 例）、SOF/VEL 24 週間投与群で 41.7%（5/12 例）であった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群のウイルス学的治療不成功例のうち 1 例は PK データでウイルス学的治療不成功時に治験薬の服薬コンプライアンス不良が確認された被験者、もう 1 例は Week 4 に貧血により RBV 投与を中止した被験者であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者では、SOF/VEL の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することによるウイルス学的転帰の改善は確認されなかった。ジェノタイプ 3 のウイルス学的治療不成功は 2 例を除き、再燃であった。これら 2 例のうち 1 例は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で治験薬の服薬コンプライアンス不良による治療中のブレイクスルーに至った被験者、もう 1 例は SOF/VEL 24 週間投与群で治療中のブレイクスルーに至った被験者であった。
ジェノタイプ 2、4 又は 6 の HCV 感染被験者では、いずれの治療レジメンでもウイルス学的治療不成功は認められなかった。

SVR4、SVR12 及び SVR24 の比較

SVR4、SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合を、投与群及びジェノタイプ別に以下の表に示す。SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の中間解析で示された SVR12 率は、SVR24 の解析時にも維持され、その後再燃はみられなかった。SOF/VEL 24 週間投与群の SVR12 率については、投与終了後の Week 12 に来院せず中間解析の時点で「来院保留」とされた被験者 2 例での SVR12 の達成が確認されたことから、SVR24 の解析で更新された。最終解析では、SVR12 率と SVR24 率は全投与群で一致した。

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	**GT-1a**	**GT-1b**	**GT-1 Total**	**GT-2**	**GT-3**	**GT-4**	**GT-6**
SOF/VEL 12 Week Group, n	90	50	18	68	4	14	4	0
SVR4	83/90 (92.2%)	48/50 (96.0%)	17/18 (94.4%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	10/14 (71.4%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	84.6% to 96.8%	86.3% to 99.5%	72.7% to 99.9%	87.6% to 99.1%	39.8% to 100.0%	41.9% to 91.6%	39.8% to 100.0%	−
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%	−
SVR24	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%	−

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	**GT-1a**	**GT-1b**	**GT-1 Total**	**GT-2**	**GT-3**	**GT-4**	**GT-6**
SOF/VEL+RBV 12 Week Group, n	87	54	14	68	4	13	2	0
SVR4	83/87 (95.4%)	52/54 (96.3%)	14/14 (100.0%)	66/68 (97.1%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
95% CI	88.6% to 98.7%	87.3% to 99.5%	76.8% to 100.0%	89.8% to 99.6%	39.8% to 100.0%	54.6% to 98.1%	15.8% to 100.0%	−
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%	−
SVR24	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 Week Group, n	90	55	16	71	4	12	2	1
SVR4	81/90 (90.0%)	53/55 (96.4%)	16/16 (100.0%)	69/71 (97.2%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	81.9% to 95.3%	87.5% to 99.6%	79.4% to 100.0%	90.2% to 99.7%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%
SVR12	79/90 (87.8%)	52/55 (94.5%)	15/16 (93.8%)	67/71 (94.4%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	79.2% to 93.7%	84.9% to 98.9%	69.8% to 99.8%	86.2% to 98.4%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%
SVR24	79/90 (87.8%)	52/55 (94.5%)	15/16 (93.8%)	67/71 (94.4%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	79.2% to 93.7%	84.9% to 98.9%	69.8% to 99.8%	86.2% to 98.4%	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 of 15 IU/mL.
SVRx was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x weeks after stopping study treatment.
A missing SVR value was imputed as a success if it is bracketed by values that are 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: Table 15.9.2.2

SVR12 及び SVR24 の一致性について

SOF/VEL 12 週間投与群では、74 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA を測定し、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、77 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA を測定し、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。また、SOF/VEL 24 週間投与群では、74 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA を測定し、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

	SOF/VEL 12 Weeks SVR24		SOF/VEL+RBV 12 Weeks SVR24		SOF/VEL 24 Weeks SVR24		Overall SVR24	
	Yes (N = 71)	No (N = 3)	Yes (N = 76)	No (N = 1)	Yes (N = 73)	No (N = 1)	Yes (N=220)	No (N = 5)
SVR12								
Yes	71	0	76	0	73	0	220	0
No	0	3	0	1	0	1	0	5
Positive Predictive Value	100%		100%		100%		100%	

HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with a limit of quantitation of 15 IU/mL.
Only subjects that had both posttreatment Week 12 and posttreatment Week 24 data were included in the analysis.
Source: Table 15.9.2.3

肝機能の変化

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 Week 12 までの CPT スコアの変化について、減少（改善）、不変又は増加（増悪）に分類し、その割合を算出したものを以下の表に示す。全体では、108 例（47.2%）の被験者で CPT スコアが改善（範囲：1～5 点）したのに対し、99 例（43.2%）では不変であった。ベースラインから投与終了後 Week 12 までに CPT スコアが増加（増悪）した被験者は少数（9.6%、22 例）であった。ベースラインから投与終了後 Week 12 までに CPT スコアの改善がみられた被験者の割合は、SOF/VEL を 24 週間投与された被験者（54.7%）の方が SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与された被験者（40.7%～46.6%）よりも高かった。この差は HCV RNA が抑制された状態での観察期間がより長かったことに起因すると考えられる。CPT スコアの改善は主にビリルビン値及びアルブミン値の改善によるものであった。

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 75)	SOF/VEL +RBV 12 Weeks (N = 82)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 77)	Overall (N = 234)
CPT Score Between Baseline and Posttreatment Week 12				
Decrease (Improvement)	34/73 (46.6%)	33/81 (40.7%)	41/75 (54.7%)	108/229 (47.2%)
No Change	29/73 (39.7%)	40/81 (49.4%)	30/75 (40.0%)	99/229 (43.2%)
Increase (Worsening)	10/73 (13.7%)	8/81 (9.9%)	4/75 (5.3%)	22/229 (9.6%)
No Assessment	2	1	2	5

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
No change was assigned for differences (posttreatment visits minus baseline score) of 0, decrease was assigned for differences that were less than 0, and increase was assigned for values that were greater than 0.
Source: Table 15.9.5.3.2

SVR24 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 Week 24 までの CPT スコアの変化について、減少（改善）、不変又は増加（増悪）に分類し、その割合を算出したものを以下の表に示す。全体では、115 例（54.0%）の被験者で CPT スコアが改善したのに対し、77 例（36.2%）の被験者では不変であった。CPT スコアが改善した被験者の割合は SVR12 評価時よりも SVR24 評価時で高く、この違いは HCV 排除後の観察期間がより長かったことに起因すると考えられる。

ベースラインから投与終了後 Week 24 までに CPT スコアが増加（増悪）した被験者は少数（9.9%、21 例）であった。ベースラインから投与終了後 Week 24 までに CPT スコアの改善がみられた被験者の割合は、SOF/VEL を 24 週間投与された被験者（63.8%）の方が SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与された被験者（44.9%～53.3%）よりも高かった。この差はより長い観察期間に起因すると考えられる。

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 75)	**SOF/VEL +RBV 12 Weeks (N = 82)**	**SOF/VEL 24 Weeks (N = 79)**	**Overall (N = 236)**
CPT Score Between Baseline and Posttreatment Week 24				
Decrease (Improvement)	31/69 (44.9%)	40/75 (53.3%)	44/69 (63.8%)	115/213 (54.0%)
No Change	30/69 (43.5%)	28/75 (37.3%)	19/69 (27.5%)	77/213 (36.2%)
Increase (Worsening)	8/69 (11.6%)	7/75 (9.3%)	6/69 (8.7%)	21/213 (9.9%)
No Assessment	6	7	10	23

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
No change was assigned for differences (posttreatment visits minus baseline score) of 0, decrease was assigned for differences that were less than 0, and increase was assigned for values that were greater than 0.
Source: Table 15.9.5.3.2

CPT スコアの数値の変化に伴い、CPT 分類が変動した例を以下の表に示す。
全体として、ベースラインで CPT 分類 B の肝硬変を有し SVR24 を達成した被験者 191 例のうち、投与終了後 Week 24 時点では 138 例（72.3%）が CPT 分類 B を維持し、50 例（26.2%）が CPT 分類 A に改善し、3 例（1.6%）が CPT 分類 C に悪化した。
ベースラインで CPT 分類 A の肝硬変を有し SVR24 を達成した被験者 13 例のうち、投与終了後 Week 24 時点では 12 例（92.3%）が CPT 分類 A を維持していた。ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変を有し SVR24 を達成した被験者 9 例のうち、投与終了後 Week 24 時点では 2 例（22.2%）が CPT 分類 A に、5 例（55.6%）が CPT 分類 B に改善し、2 例（22.2%）が CPT 分類 C のままであった。注目すべき点として、SOF/VEL を 24 週間投与され SVR24 を達成した CPT 分類 C の被験者 5 例全例（100.0%）で、ベースラインから投与終了後 Week 24 までに CPT 分類の改善が認められた。この違いは、HCV RNA 量が抑制された状態での観察期間がより長かったことを反映した結果と考えられる。
SOF/VEL + RBV を 12 週間投与され SVR24 を達成した被験者 75 例のうち、CPT 分類が B から C に悪化した被験者は 1 例（1.3%）のみであった。

Baseline CPT Class	Posttreatment Week 24 CPT Class			
	CPT A (5-6)	CPT B (7-9)	CPT C (10-15)	No Assessment
SOF/VEL 12 Week Group				
CPT A (5-6)	1/1 (100.0%)	0/1	0/1	2
CPT B (7-9)	14/67 (20.9%)	52/67 (77.6%)	1/67 (1.5%)	4
CPT C (10-12)	1/1 (100.0%)	0/1	0/1	0
SOF/VEL+RBV 12 Week Group				
CPT A (5-6)	6/6 (100.0%)	0/6	0/6	0
CPT B (7-9)	15/66 (22.7%)	50/66 (75.8%)	1/66 (1.5%)	6
CPT C (10-12)	0/3	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)	1
SOF/VEL 24 Week Group				
CPT A (5-6)	5/6 (83.3%)	1/6 (16.7%)	0/6	1
CPT B (7-9)	21/58 (36.2%)	36/58 (62.1%)	1/58 (1.7%)	9
CPT C (10-12)	1/5 (20.0%)	4/5 (80.0%)	0/5	0
Overall				
CPT A (5-6)	12/13 (92.3%)	1/13 (7.7%)	0/13	3
CPT B (7-9)	50/191 (26.2%)	138/191 (72.3%)	3/191 (1.6%)	19
CPT C (10-12)	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: Table 15.9.5.5

SVR24 を達成し CPT スコアが改善した被験者全例についてさらに解析を行い、CPT スコアの構成要素（アルブミン値、ビリルビン値、国際標準化比［INR］、腹水又は脳症）のうち改善がみられた項目、変化がみられなかった項目又は悪化した項目を特定した。SVR24 を達成し CPT スコアが改善した被験者 115 例のうち、総アルブミン値は 79 例（68.7%）で、ビリルビン値は 29 例（25.2%）で、腹水は 30 例（26.1%）で改善が認められた。INR の変化はわずかであった。また、20 例（17.4%）では脳症の改善がみられた。臨床パラメータ（腹水及び脳症）の改善がみられた被験者の割合は、SVR24 評価時の方が SVR12 評価時よりも高かった。
SVR24 を達成し CPT スコアが改善した SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の被験者 40 例のうち、アルブミン値、ビリルビン値及び腹水で改善がみられた割合はそれぞれ 75.0%、17.5%及び 17.5%であったのに対し、脳症及び INR で改善が認められた割合はそれぞれ 12.5%及び 5.0%であった。

全体として、SVR12 を達成した被験者の大半で、ベースラインから投与終了後 Week 12 までに MELD スコアが減少（改善）した（55.5%、127/229 例、範囲 : 1～11 点）。ベースライン時の MELD スコアが 15 未満で SVR12 を達成した被験者では、203 例中 197 例（97.0%）が投与終了後 Week 12 時点で 15 未満を維持していた。ベースライン時の MELD スコアが 15 以上で SVR12 を達成した被験者では 26 例中 16 例（61.5%）が 15 未満に改善した。MELD スコアの改善は主に総ビリルビン値の改善によるものであった。
SVR24 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 Week 24 までの MELD スコアの変化について、減少、不変又は増加のいずれかに被験者を分類し、その割合を算出したものを以下の表に示す。全体として、SVR24 を達成した被験者の大半で、ベースラインから投与終了後

Week 24 までに MELD スコアは減少（改善）した（51.6%、110/213 例）。SOF/VEL + RBV を 12 週間投与され SVR24 を達成した被験者では、49.3%（37/75 例）で MELD スコアの減少（改善）がみられた。

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 75)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N = 82)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 79)	Overall (N = 236)
MELD Score Between Baseline and Posttreatment Week 24				
Decrease (Improvement)	38/69 (55.1%)	37/75 (49.3%)	35/69 (50.7%)	110/213 (51.6%)
No Change	14/69 (20.3%)	19/75 (25.3%)	15/69 (21.7%)	48/213 (22.5%)
Increase (Worsening)	17/69 (24.6%)	19/75 (25.3%)	19/69 (27.5%)	55/213 (25.8%)
No Assessment	6	7	10	23

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
No change was assigned for differences (posttreatment visits minus baseline score) of 0, decrease was assigned for differences that were less than 0, and increase was assigned for values that were greater than 0.
Source: Table 15.9.5.9

MELD スコアの改善は総ビリルビン値の改善によるものであった。クレアチニン及び INR の変化はわずかであった。

ウイルス学的耐性

投与前の非構造蛋白質 5A（NS5A）耐性変異（RAV）が全投与群の 26%～29%の被験者に認められた。投与前の NS5A RAV は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の治療転帰に影響を与えなかった。SOF/VEL の 12 週間又は 24 週間投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者において、投与前に NS5A RAV が検出された被験者での SVR 率は、検出されなかった被験者と比べ、わずかに低かった。ジェノタイプ 2、4 又は 6 の HCV 感染被験者ではウイルス学的治療不成功は認められなかった。投与前に NS5A RAV が検出されたジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者は少なかったため、部分集団で有意な解析は困難であった。投与前の NS5B RAV は全投与群を通じて治療転帰に影響を与えなかった。

大部分の被験者でウイルス学的治療不成功時に NS5A RAV が検出され、Y93H 変異が最も高頻度に検出された。NS5B 核酸型阻害剤（NI）に対する RAV はほとんどみられず、主に低レベルでの検出であった。ウイルス学的治療不成功となったジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 9 例のうち、6 例ではウイルス学的治療不成功時に NS5A RAV が検出された（5 例は試験治療下で出現し、1 例は投与前から維持していた）。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 2 例において、ウイルス学的治療不成功時に NS5B NI RAV である L159F 及び S282T 変異が検出された。両被験者では、VEL に対する感受性が低下する複数の NS5A RAV が投与前に検出されていた。ウイルス学的治療不成功となったジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者 13 例全例で、ウイルス学的治療不成功時に Y93H 変異が検出され（10 例は試験治療下で出現した）、うち 3 例では、ウイルス学的治療不成功時に低レベルの NS5B NI RAV が検出された。

投与終了後の Week 12 から Week 24 に再燃した被験者はいなかったため、SVR24 の最終解析時に新たな耐性解析は実施しなかった。

薬物動態の結果：多数回採血による PK サブスタディの対象となった被験者の PK 解析の結果、SOF、GS-566500、GS-331007 及び VEL の曝露は全投与群で同様であった。非代償性肝硬変の被験者では、肝硬変のない被験者又は代償性肝硬変の被験者（GS-US-342-1138［ASTRAL-1］試験等）と比較して、VEL の全体曝露量（AUC_{tau}）は同様であり、C_{tau} はわずかに高かった。非代償性肝硬変の被験者では、肝硬変のない被験者又は代償性肝硬変の被験者と比較して、SOF の曝露量は総じて高かったが、GS-331007 の曝露量は同様であった。これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

安全性の結果：

本文書に示した全ての有害事象及び臨床検査値異常は試験治療下で発現した事象であり、別段の指定がない限り有害事象及び臨床検査値異常として記載する。治験薬の最終投与から 30 日後までの安全性データを評価し、要約した。

全体として、SOF/VEL ± RBV の 12 週間投与又は SOF/VEL の 24 週間投与は総じて安全で、忍容性は良好であった。発現した有害事象は、非代償性肝硬変で予期される臨床経過、さらに 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。

SVR12 の中間解析時点で試験は進行中であったこと及び進行した肝硬変を有する集団を対象とするデータ照合による修正の結果、報告済みの有害事象データにいくつかの変更が生じた。これらの変更点は主に有害事象の回復日又は有害事象用語の軽微な変更及び Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が新たに報告されたことに起因していた。これらの変更により、本試験の SOF/VEL 及び SOF/VEL + RBV の安全性プロファイルの全体的な解釈及び結論に影響が及ぶことはなかった。

以下に、最終解析時の安全性データに基づき、有害事象の結果を示す。また、投与終了後 Week 24 の来院時には、臨床検査値の解析のための血液検体の採取は行っていない。

<u>有害事象</u>

有害事象の発現率は、SOF/VEL 12 週間投与群（81.1%）及び SOF/VEL 24 週間投与群（81.1%）の方が SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（90.8%）よりも低かった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で発現率が高かった事象は、主に RBV に関連する毒性と一致する有害事象に起因していた。いずれの投与群でも、2 例以上で発現した治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象はなかった。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。全体で、最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は肝性脳症（5 例）及び敗血症（5 例）であり、これらは非代償性肝疾患を有する集団における疾患進行の自然経過と一致する。

<u>治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

9 例が有害事象により全ての治験薬の投与を中止した（SOF/VEL 12 週間投与群：1.1%、1 例；SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：4.6%、4 例；SOF/VEL 24 週間投与群：4.4%、4 例）。いずれかの投与群の 2 例以上で発現した全ての治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。計 31.0%（27/87 例）の被験者が有害事象により RBV の用量調節又は休薬を行い、11.5%（10/87 例）の被験者は有害事象により RBV の投与を永続的に中止したが、SOF/VEL の投与は継続した。

重篤な有害事象及び死亡

重篤な有害事象は 17.6%（47/267 例）の被験者に認められ、各投与群で同様の割合であった。1 例（0.4%）のみに SOF/VEL に関連ありと判断された重篤な有害事象が認められた。最も高頻度に発現した重篤な有害事象は肝性脳症（5 例）及び敗血症（5 例）であった。

試験期間中、10 例が死亡し、そのうち 2 例は試験治療下で発現した。治験薬と関連ありと判断された死亡例はなかった。

SOF/VEL 24 週間投与群の 1 例は、35 日間治療を受けた後、投与中止となり、投与終了後 Day 8 に肝移植を受けた。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の初回投与から本試験終了（SVR24 の来院時）までに認められた死亡例について、全ての個別症例の詳細を最終 CSR Section 15.2 に記載した。本試験で被験者の妊娠は報告されなかった。

臨床検査結果

大部分の被験者は少なくとも 1 件の Grade 3（42.7%）又は Grade 4（12.4%）の臨床検査値異常を発現し、血液学的検査値異常が高頻度に発現した SOF/VEL + RBV 投与群（Grade 3：43.7%、Grade 4：18.4%）での頻度が最も高かった。最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常はリンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少であり、これらは全て RBV の既知の作用又は非代償性肝疾患を有する被験者集団に予期されるものであった。

最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の生化学的検査値異常はブドウ糖増加及び総ビリルビン増加であった。全ての Grade 3 又は Grade 4 のブドウ糖増加は、糖尿病の病歴を有する被験者又はベースライン時若しくは投与終了後の期間を通してブドウ糖増加がみられた被験者での発現であった。Grade 3 又は Grade 4 の総ビリルビン増加が認められた被験者の大部分（71.7%、22/31 例）は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群であり、主に RBV 関連性の溶血と一致していた。

全体として、臨床検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン測定及び ECG

試験期間中、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍）に顕著な変化はみられなかった。ECG 所見に心毒性を示唆する傾向は認められなかった。

バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧、脈拍、呼吸数、並びに体温）は投与終了後 Week 24 来院時にも測定したが、顕著な変化は認められなかった。

QoL：全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C の QoL 質問票の結果より、SOF/VEL 12 週間投与群又は SOF/VEL 24 週間投与群の被験者では、投与期間中に QoL の悪化はみられなかった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、投与期間中、SF-36 の 8 つの領域スコアのうち 4 つ（活力、社会生活機能、日常役割機能［精神］及び心の健康）及び精神的側面スコアがベースラインから低下（悪化）した。身体機能、日常役割機能［身体］及び体の痛みに関しては、ベースラインから改善と悪化の両方が認められた。

大半の評価尺度の平均スコアは、投与終了時から投与終了後 Week 4 及び Week 12 までに改善した。投与終了後 Week 12～Week 24 の QoL 調査結果は概ね一貫していた。

複数の評価項目について検討を行ったことからこれらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本

試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：

本試験の全体的な結論を以下に示す。

- SOF/VEL ± RBV を 12 週間又は SOF/VEL を 24 週間投与された非代償性肝硬変の被験者で、高い SVR12 率が認められた。
  - SOF/VEL 12 週間投与群の SVR12 率は 83.3%（75/90 例）であった。
  - SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の SVR12 率は 94.3%（82/87 例）であった。
  - SOF/VEL 24 週間投与群の SVR12 率は 87.8%（79/90 例）であった。
- SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で最も高く、ウイルス学的治療不成功率は低かった。
  - ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者でのウイルス学的治療不成功率は 1.5%（1/68 例）であった。
  - ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者でのウイルス学的治療不成功率は 15.4%（2/13 例）であり、そのうち 1 例で治療中のブレイクスルーが認められたが、PK データで血漿中薬物濃度が検出されなかったことから、治験薬の服薬コンプライアンス不良と考えられた。
- 全体として、ジェノタイプ 2、4 及び 6 の HCV 感染被験者でのウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- 投与開始前の NS5A RAV 及び NS5B RAV は SOF/VEL + RBV 12 週間投与の治療成績に影響を及ぼさなかった。
- 投与終了後 Week 12 から Week 24 の間に再燃が認められた被験者はなかった。
- SVR24 を達成した被験者の約半数で、CPT スコア及び MELD スコアが早期に改善したが、主に肝の合成機能（アルブミン）の改善及びビリルビンの減少によるものであった。
- 本試験の非代償性肝硬変の被験者で観察された薬物動態学的曝露量を他の試験の肝代償性を有する被験者と比較した結果、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 非代償性肝疾患を有する被験者での SOF/VEL の忍容性は概ね良好であり、治験薬の投与中止率は低く、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象、重篤な有害事象及び臨床検査値異常の大半が進行した肝疾患及び RBV 毒性による臨床経過と一致していた。

2.22 GS-US-342-1138 試験

2.22.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1138（ASTRAL-1）（CTD 5.3.5.4.30）
試験の標題	慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／GS-5816 配合錠を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症の被験者を対象として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠を 12 週間投与したときの有効性を、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として評価する ● SOF/VEL を 12 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中 HCV リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する ● 治験薬の定常状態での薬物動態（PK）を評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する治療効果を評価する
試験デザイン	本第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同試験では、ジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の慢性 HCV 感染症の被験者を対象として、SOF/VEL を 12 週間又はプラセボを 12 週間投与し、抗ウイルス有効性、安全性及び忍容性を比較評価した。 約 600 例の被験者を二重盲検下で以下の 2 つの投与群のいずれかに 5:1 の比率で組み入れた。

	● **SOF/VEL 12 週間投与群（グループ 1）:** SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回、12 週間投与 ● **プラセボ 12 週間投与群（グループ 2）:** SOF/VEL プラセボ錠を 1 日 1 回、12 週間投与 HCV ジェノタイプ（1、2、4、6 及び未確定）及びスクリーニング時の肝硬変の有無による層別ランダム化を行った。ジェノタイプ 5 の HCV 感染被験者についてはランダム化せずに SOF/VEL 12 週間投与群に組み入れた。既治療及び肝硬変を有する被験者の割合はそれぞれ約 20%とした。目標症例数は、HCV ジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 のそれぞれで 360、120、60、20 及び 40 例とした。少数の被験者では LiPA 法で HCV ジェノタイプが判定できない（HCV ジェノタイプ未確定）ことが予想されたが、これら被験者についても組入れを行うものとした。 投与期間にかかわらず全被験者が投与終了後 Week 4 及び Week 12 に来院することとした。投与終了後 Week 12 の来院時の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満の被験者は、ウイルス学的再燃が確認されない限り投与終了後 Week 24 にも来院することとした。 別途同意が得られた全被験者を PK サブスタディへの参加対象とし、24 時間にわたる多数回 PK 検体採取を投与期間中の Week 2 又は Week 4 の来院時に実施し、SOF、SOF の代謝物である GS-566500 及び GS-331007、並びに VEL の定常状態での PK を算出した。別途、同意が得られた被験者については、ファーマコゲノミクスサブスタディへの参加対象とし、血液検体をベースライン／Day 1 の来院時又は試験期間中のいずれかの時点で採取した。 規定した全ての来院を完了後、SOF/VEL 12 週間投与群の被験者は、SVR を達成した場合には SVR レジストリー試験に、SVR を達成しなかった場合にはシーケンスレジストリー試験に登録可能とした。 プラセボ 12 週間投与群に登録され、投与終了後 Week 12 の来院時（又は投与終了後 Week 24 の来院時）に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった被験者に対し、繰延べ治療試験に参加する選択肢が提供された。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 1、2、4、5、6 及び未確定の慢性 HCV 感染症で、HCV に対する前治療の有無は問わないが、肝硬変の有無が診断されている、18 歳以上の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：約 600 例 解析時： ● ランダム化解析対象集団：741 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：740 例 ● 安全性解析対象集団：740 例

	● PK 解析対象集団：623 例 ● PK サブスタディ解析対象集団：70 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● SOF/VEL を 400/100 mg の用量(配合錠 1 錠を 1 日 1 回)で SOF/VEL 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した SOF/VEL 配合錠のロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	● SOF/VEL 配合錠（400/100 mg）のプラセボ（SOF/VEL プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回）をプラセボ 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した SOF/VEL プラセボ錠のロット番号は [redacted] であった。
投与期間	12 週間とし、投与終了後最大 24 週間の経過観察期間を設けた。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、Day 1（投与前)、投与期間中 Week 1、2、4、6、8、10 及び 12（早期投与中止例に関しては中止時)、並びに投与終了後 Week 4、12 及び 24（該当した場合）の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の測定には COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の LLOQ は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：PK 解析用の血液検体を Week 1、2、4、6、8、10 及び 12 の時点で全被験者より採取した。任意の PK サブスタディへの同意が得られた一部の被験者に対し、24 時間にわたる多数回 PK 検体採取を投与期間中の Week 2 又は Week 4 の来院時に実施し、SOF、GS-566500、GS-331007 及び VEL の PK を評価した。 **安全性**：安全性の評価には、投与終了後の Week 24 の来院時までの有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、心電図（ECG）及び身体検査が含まれた。治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した重篤な有害事象は試験治療下外で発現した事象とみなした。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36)、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV)、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票及び仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。SOF/VEL 12 週間投与群の SVR12 率については、有意水準を 0.05 とする両側正確 1 標本二項検定により、達成目標値として設定した 85%と比較した。目標値 85%に対する SOF/VEL の優越性の評価に用いた帰無仮説（H0）及び対立仮説（H1）は以下のとおりであった：

	H0：SVR12 率 = 85% H1：SVR12 率 ≠ 85% SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）を SOF/VEL 12 週間投与群及びプラセボ 12 週間投与群のそれぞれに対して算出した。 副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA の絶対量及びベースラインからの変化量、並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について、投与群別及び必要に応じて投与群内の層別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合を要約した。 SVR24 率は、SVR12 率と同様の方法を用いて算出した。SVR12 を達成し、その後 HCV RNA 量を測定していない被験者については、両評価項目の高い相関性を考慮して SVR24 を達成したとみなした[1]。さらに、投与終了後 Week 12 及び Week 24 の来院期間枠に HCV RNA 量を測定できた被験者について、SVR12 と SVR24 との一致率を評価する解析を実施した。 **薬物動態**：投与期間中の Week 2 又は Week 4 の来院時の任意の PK サブスタディに参加した被験者を対象として、24 時間にわたる定常状態での PK を検討した。また、母集団 PK モデルを構築し、VEL、SOF 及び SOF の主要代謝物である GS-331007 の PK の特性を検討した。全ての PK 解析結果は別途母集団 PK 解析報告書に示す。 **安全性**：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 でコード化した。 **その他：**健康関連 QoL 調査（SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C）は、ベースライン／Day 1、Week 4、Week 8、Week 12、早期投与中止時（該当する場合）、並びに投与終了後の Week 4、Week 12 及び Week 24（該当する場合）に実施した。投与群ごとのベースラインから各評価時点までの変化量及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化量について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化量の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。

試験実施期間	2014 年 7 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2015 年 9 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：ランダム割付けされた 741 例の被験者のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者 740 例を安全性解析対象集団及び FAS とした。治験薬が投与された 740 例のうち、624 例が SOF/VEL 12 週間投与群、116 例がプラセボ 12 週間投与群であった。5 例（0.7%）が治験薬の投与を早期に中止し、3 例はプラセボ 12 週間投与群、2 例は SOF/VEL 12 週間投与群の被験者であった。SOF/VEL 12 週間投与群の投与中止は有害事象（1 例）及び追跡不能（1 例）によるものであり、プラセボ 12 週間投与群の投与中止は有害事象（2 例）及び治験責任医師の判断（1 例）によるものであった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、SOF/VEL 12 週間投与群とプラセボ 12 週間投与群の間で大きな違いはなかった。被験者の大半は男性（59.7%）、白人（78.8%）、非ヒスパニック／ラテン系（94.6%）であり、平均年齢は 54 歳（範囲：18～82 歳）であった。ベースライン時の体格指数（BMI）平均値（SD）は 26.6（4.93）kg/m^2 であり、被験者の 21.4%が BMI 30 kg/m^2 以上であった。

SOF/VEL 12 週間投与群の 624 例のうち、328 例（52.6%）がジェノタイプ 1（210 例が HCV ジェノタイプ 1a、118 例が HCV ジェノタイプ 1b）、104 例（16.7%）がジェノタイプ 2、116 例（18.6%）がジェノタイプ 4、35 例（5.6%）がジェノタイプ 5、及び 41 例（6.6%）がジェノタイプ 6 の HCV 感染被験者であった。

SOF/VEL 12 週間投与群の 624 例のうち、121 例（19.4%）が肝硬変を有し、69.4%が IL28B 遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。SOF/VEL 12 週間投与群のベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.3（0.66）$\log_{10}$ IU/mL であり、被験者の大半（73.9%）はベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった。

SOF/VEL 12 週間投与群の 32.2%（201 例）に治療歴があり、それらの大半（60.7%、122/201 例）はペグ化インターフェロン（Peg-IFN）とリバビリン（RBV）併用レジメンに対する前治療不成功例であった。SOF/VEL 12 週間投与群のジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者 328 例では、110 例に治療歴があり、46.4%（51/110 例）が Peg-IFN + RBV に対する前治療不成功例、43.6%（48/110 例）が直接作用型抗ウイルス薬（DAA）+ Peg-IFN + RBV に対する前治療不成功例であった。

有効性の結果：

主要評価項目

SOF/VEL 12 週間投与群は SVR12 率に関する主要評価項目を達成し、あらかじめ規定した 85%の達成目標に対する統計学的有意性が示された（$p < 0.001$）。SVR12 率は下記のとおりであった。

- SOF/VEL 12 週間投与群：99.0%（618/624 例、95% CI：97.9%～99.6%）の被験者が SVR12 を達成

プラセボ群で SVR12 を達成した被験者はいなかった。

高い SVR12 率が全ての HCV ジェノタイプ及びサブタイプで達成され、肝硬変を有する被験者では 99.2%（120/121 例）、前治療が不成功であった被験者では 99.5%（200/201 例）、及びベースライン時に非構造蛋白質（NS）5A 耐性変異（RAV）が検出された被験者では 99.2%（255/257 例）

であった。

ウイルス学的転帰

SOF/VEL 12 週間投与群の 624 例中 6 例（1.0%）が SVR12 を達成しなかった。これらの被験者については、投与終了後 Week 24 時点の評価は実施しなかった。2 例で投与終了後 Week 4 に再燃が認められ、そのうち 1 例は肝硬変のない HCV ジェノタイプ 1a の未治療被験者であり、もう 1 例は肝硬変を有するジェノタイプ 1b の既治療被験者であった。残りの 4 例（3 例は HCV ジェノタイプ 1、1 例はジェノタイプ 5）は、ウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった（1 例は同意撤回、2 例は投与終了後 Week 12 に来院せず、1 例は投与終了後 Week 4 の来院時までに死亡）。投与終了後 Week 12 から Week 24 の間に再燃を認めた被験者はいなかった。投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

投与終了後 Week 12 及び Week 24 の来院時のウイルス学的転帰に差はみられなかった。本試験におけるウイルス学的治療不成功例はわずかであったことから、SVR の部分集団解析の有意な解釈は困難であった。

HCV RNA 量の継時的変化

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は急速に減少し、SOF/VEL 12 週間投与群の全ての HCV ジェノタイプにわたって同様に推移した。HCV RNA の急速で持続的な減少と一致して、SOF/VEL 12 週間投与群の 88.5%を超える被験者では、Week 4 時点での HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。ウイルス動態のウイルス学的転帰に対する予測性はみられなかった。

SVR4、SVR12 及び SVR24 の比較

SVR4、SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合を以下の表に示す。SVR4 を達成したにもかかわらず、投与終了後 Week 12 に来院しなかった HCV ジェノタイプ 1a の 1 例を除き、ジェノタイプ 1、2、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者における SVR4 率は SVR12 率と同一であった。中間解析で示された SVR 率は SVR24 の解析時にも維持され、その後再燃例はみられなかった。両投与群で SVR12 率と SVR24 率は同一であった。

	Placebo 12 Weeks (N = 116)	SOF/VEL 12 Weeks			
		Total (All Genotypes) (N = 624)	Genotype 1a (N = 210)	Genotype 1b (N = 118)	Genotype 1 Total (N = 328)
SVR4	0/116	619/624 (99.2%)	207/210 (98.6%)	117/118 (99.2%)	324/328 (98.8%)
95% CI	0.0% to 3.1%	98.1% to 99.7%	95.9% to 99.7%	95.4% to 100.0%	96.9% to 99.7%
SVR12	0/116	618/624 (99.0%)	206/210 (98.1%)	117/118 (99.2%)	323/328 (98.5%)
95% CI	0.0% to 3.1%	97.9% to 99.6%	95.2% to 99.5%	95.4% to 100.0%	96.5% to 99.5%
SVR24	0/116	618/624 (99.0%)	206/210 (98.1%)	117/118 (99.2%)	323/328 (98.5%)
95% CI	0.0% to 3.1%	97.9% to 99.6%	95.2% to 99.5%	95.4% to 100.0%	96.5% to 99.5%

	Genotype 2 (N = 104)	Genotype 4 (N = 116)	Genotype 5 (N = 35)	Genotype 6 (N = 41)
SVR4	104/104 (100.0%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)
95% CI	96.5% to 100.0%	96.9% to 100.0%	85.1% to 99.9%	91.4% to 100.0%
SVR12	104/104 (100.0%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)
95% CI	96.5% to 100.0%	96.9% to 100.0%	85.1% to 99.9%	91.4% to 100.0%
SVR24	104/104 (100.0%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)
95% CI	96.5% to 100.0%	96.9% to 100.0%	85.1% to 99.9%	91.4% to 100.0%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with an LLOQ of 15 IU/mL.
SVRx was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x 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.
A missing SVR24 was imputed as a success if SVR12 was achieved with no follow-up values or by bracketed success.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

SVR12 及び SVR24 の一致性について

SOF/VEL を 12 週間投与され、投与終了後 Week 12 及び Week 24 の両時点で HCV RNA 量を測定した被験者計 610 例において、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

	SOF/VEL 12 Weeks SVR24							
	Total (All Genotypes)		Genotype 1a		Genotype 1b		Genotype 1 Total	
	Yes (N = 610)	No (N = 0)	Yes (N = 205)	No (N = 0)	Yes (N = 115)	No (N = 0)	Yes (N = 320)	No (N = 0)
SVR12								
Yes	610	0	205	0	115	0	320	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive Predictive Value	100%	0	100%	0	100%	0	100%	0

	Genotype 2		Genotype 4		Genotype 5		Genotype 6	
	Yes (N = 100)	No (N = 0)	Yes (N = 115)	No (N = 0)	Yes (N = 34)	No (N = 0)	Yes (N = 41)	No (N = 0)
SVR12								
Yes	100	0	115	0	34	0	41	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive Predictive Value	100%	0	100%	0	100%	0	100%	0

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with an LLOQ of 15 IU/mL.
Only subjects that had both posttreatment Week 12 and posttreatment Week 24 data were included in the analysis.

ウイルス学的耐性

ディープシークエンス解析によって、SOF/VEL 12 週間投与群の被験者の HCV ジェノタイプ／サブタイプを検討した結果、ジェノタイプ 1、2、4、5、6 及び 7 にわたり 30 以上の多様な HCV サブタイプが検出された。

SOF/VEL 12 週間投与群の約 42%及び約 9%でベースライン時にそれぞれ NS5A RAV 及び NS5B RAV が検出された。ベースライン時の NS5A RAV 又は NS5B RAV は SVR12 率に影響を及ぼさず、NS5A RAV 又は NS5B RAV の有無にかかわらず全てのジェノタイプ／サブタイプにわたって高い SVR12 率が達成された。ウイルス学的治療不成功となった 2 例では、いずれの被験者でもベースライン時に NS5A RAV が検出されていた。ウイルス学的治療不成功時点で両被験者に新たな NS5A RAV（Y93N 及び Y93H 変異）が検出され、これらはいずれも VEL の 50%効果濃度（EC_{50}）を変化させる（700 倍超高値）RAV であった。ウイルス学的治療不成功に至ったいずれの被験者においても、ベースライン時又は投与終了後に NS5B RAV は検出されなかった。

投与終了後 Week 12 及び Week 24 の間に再燃した被験者はいなかったため、SVR24 の最終解析時に新たな耐性解析は実施しなかった。

薬物動態の結果：

多数回採血の PK サブスタディの対象となった被験者の PK 解析の結果、SOF、GS-566500、GS-331007 及び VEL の曝露量は、SOF + VEL で実施された第 2 相試験の結果と同様であった。母集団 PK 解析の結果については、別途母集団 PK 解析報告書に示す。

安全性の結果：

本文書に示した全ての有害事象及び臨床検査値異常は試験治療下で発現した事象であり、別段の指定がない限り有害事象及び臨床検査値異常として記載する。治験薬の最終投与から 30 日後までの安全性データを評価し、要約した。

SVR12 の中間解析時点で試験は進行中であり、最終解析時までにデータ照合による修正が行われた結果、報告済みの有害事象データにわずかな変更が生じた。これらの変更点は主に有害事象の回復日又は有害事象用語の軽微な変更及び Grade 1 又は 2 の有害事象が新たに報告されたことに起因していた。試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象の追加報告はなかった。これらの変更により、中間治験総括報告書（CSR ; 2015 年 9 月 8 日付）に記載した、本試験の SOF/VEL の安全性プロファイルの全体的な解釈及び結論に影響が及ぶことはなかった。投与終了後 Week 12 のデータカットオフ後から Week 24 のデータカットオフまでに新たに報告された有害事象、及び報告された用語又は基本語、発現日、実施した処置に変更があった有害事象の詳細を記した一覧を最終 CSR Ad Hoc Listing 7748.1 に示す。

試験治療下での重篤な有害事象及び試験期間中の死亡については、新たに報告された事象はなかった。治験薬の初回投与から本試験終了までに認められた全ての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例について、個別症例の詳細を最終 CSR Section 15.2 に記載した。本試験で被験者の妊娠は報告されなかった。

以下、最終解析時の安全性データに基づき、有害事象の結果を示す。また、投与終了後 Week 24 の来院時には、臨床検査のための血液検体の採取は行っていない。

有害事象及び重篤な有害事象

SOF/VEL 投与の忍容性は概ね良好であった。有害事象の種類、発現率及び重症度は、SOF/VEL 12 週間投与群とプラセボ 12 週間投与群で同様であった。

Grade 3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）の有害事象の発現はまれであり、SOF/VEL 12 週間投与群 624 例中 18 例（2.9%）に、プラセボ 12 週間投与群 116 例中 1 例（0.9%）に報告された。SOF/VEL 12 週間投与群の 2 例（0.3%）に Grade 4 の有害事象が発現し、1 例は Grade 4 の肺の悪性新生物、もう 1 例は Grade 4 の突然死であった。これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

重篤な有害事象の発現はまれであり、SOF/VEL 12 週間投与群の 15 例（2.4%）に報告された。全ての重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。プラセボ群では重篤な有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象の種類又は発現時期に傾向は認められず、2 例以上で報告された重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。本試験で 1 例の死亡が報告された。当該被験者は SOF/VEL 12 週間投与を完了し、投与終了後 Day 8 に睡眠中に死亡した。本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た。SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例（0.2%）が Grade 3 の不安により治験薬の投与を中止し、プラセボ 12 週間投与群の 2 例（1.7%）が事前に規定した中止基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が最低値より 5 倍以上増加）に該当したため治験薬の投与を中止した。

臨床検査結果

臨床検査値異常の大半の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。SOF/VEL 12 週間投与群で Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学的検査値異常として AST 増加（Grade 3；1 例［0.2%］）、クレアチンキナーゼ増加（Grade 3；2 例［0.3%］、Grade 4；2 例［0.3%］）、高血糖（Grade 3；15 例［2.4%］）及びリパーゼ増加（Grade 3；14 例［2.2%］、Grade 4；2 例［0.3%］）が認められた。SOF/VEL 12 週間投与群で発現した全ての Grade 3 又は Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加は一過性であり、全ての Grade 3 又は Grade 4 のリパーゼ増加は無症候性かつ総じて一過性であり、また、Grade 3 又は Grade 4 の高血糖は糖尿病の病歴を有する被験者での発現であった。プラセボ 12 週間投与群で最もよくみられた Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は、ALT 増加（Grade 3；6 例［5.2%］、Grade 4；2 例［1.7%］）であり、HCV 感染状態と一貫していた。

全体として、臨床検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン測定及び ECG

試験期間中、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、又は脈拍）のベースラインからの顕著な変化はみられなかった。ECG 所見で心毒性を示唆する傾向は認められなかった。

バイタルサイン測定値（拡張期及び収縮期血圧、脈拍、呼吸数、並びに体温）を投与終了後 Week 24 の来院時に測定したものの、注目すべき変化は認められなかった。

QoL：

SOF/VEL 12 週間投与群での健康関連 QoL に統計学的に有意（$p < 0.05$）な改善が認められた。ベースラインと投与終了後 Week 12 を比較して、SF-36（日常役割機能［身体］、体の痛み、全体的

健康感、活力、社会生活機能、心の健康、身体的側面スコア及び精神的側面スコア)、CLDQ-HCV（全体スコア)、FACIT-F（トライアル・アウトカム・インデックス及び総スコア）及び WPAI（活動障害割合）は改善した。ただし、複数の評価項目について検討したことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

投与終了後 Week 12 及び Week 24 時点の QoL 調査結果は概ね一貫していた。投与終了後 Week 24 での全ての評価尺度の平均スコアは、投与終了時と比較して改善していた。ただし、複数の評価項目について検討したことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：

本試験の全体的な結論を以下に示す。

- 本試験は主要有効性評価項目を達成し、SOF/VEL を 12 週間投与されたジェノタイプ 1、2、4、5 及び 6 の HCV 感染被験者の SVR12 率は 99.0%（95% CI : 97.9%～99.6%）であり、事前に設定した SVR12 率の達成目標 85%に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。
- SOF/VEL の 12 週間投与により、全ての HCV ジェノタイプ及び部分集団で高い SVR12 率が達成された。
  - 肝硬変を有する被験者における SVR12 率は 99.2%であった。
  - 前治療が不成功であった被験者における SVR12 率は 99.5%であった。
  - ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者における SVR12 率は 99.2%であった。
- 投与終了後 Week 12 から Week 24 までの間に再燃に至った被験者は認められなかった。
- SOF/VEL 12 週間投与の忍容性は概ね良好であり、安全性プロファイルはプラセボ群と同様であった。重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例の発現率は低く、臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2.23 GS-US-342-1139 試験

2.23.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1139（ASTRAL-2）（CTD 5.3.5.4.31）
試験の標題	ジェノタイプ 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠の 12 週間投与の有効性及び安全性をソホスブビル及びリバビリンの 12 週間併用投与と比較する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠の 12 週間投与の有効性を SOF 及びリバビリン（RBV）の 12 週間投与と比較する ● それぞれの投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● それぞれの投与レジメンに関して、投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● それぞれの投与レジメンに関して、投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する治療効果を評価する
試験デザイン	本第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染症の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有効性、安全性及び忍容性を SOF + RBV の 12 週間投与と比較評価した。 約 240 例の被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けした。

	● **SOF/VEL 12 週間投与群（グループ 1）：**SOF/VEL（400/100 mg）配合錠の 1 日 1 回 12 週間投与 ● **SOF + RBV 12 週間投与群（グループ 2）：**SOF（400 mg）錠 1 日 1 回 + RBV（1000 又は 1200 mg/日を 1 日 2 回に分割投与）錠の 12 週間投与 スクリーニング時の肝硬変の有無及び治療歴の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。既治療及び肝硬変を有する被験者の割合はそれぞれ約 20%とした。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後 Week 4 及び Week 12 に来院することとした。投与終了後 Week 12 来院時の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満の被験者は、ウイルス学的再燃が確認されない限り投与終了後 Week 24 にも来院することとした。 別途、同意が得られた被験者については、ファーマコゲノミクスサブスタディへの参加対象とした。本サブスタディでは、ベースライン／Day 1 来院時又は試験期間中のいずれかの時点で血液検体を採取した。 規定した全ての来院を完了後、SOF/VEL 12 週間投与群の被験者は、SVR を達成した場合には SVR レジストリー試験に、SVR を達成しなかった場合にはシークエンスレジストリー試験に登録可能とした。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染症で、HCV に対する前治療の有無は問わないが、肝硬変の有無が診断されている、18 歳以上の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：約 240 例 解析時： ● ランダム化解析対象集団：269 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：266 例 ● 安全性解析対象集団：266 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● SOF/VEL を 400/100 mg の用量(配合錠 1 錠を 1 日 1 回)で SOF/VEL 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した SOF/VEL 配合錠のロット番号は[redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	● SOF を 400 mg の用量（1 × 400 mg 錠を 1 日 1 回）で SOF + RBV 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 ● RBV を 1000 又は 1200 mg/日の用量（5 又は 6 × 200 mg 錠を 1 日 2 回に分割投与）で SOF + RBV 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した対照薬のロット番号は以下のとおりであった。

	● SOF：[redacted] ● RBV：[redacted]
投与期間	12 週間とし、投与終了後最大 24 週間の経過観察期間を設けた。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、ベースライン／Day 1（投与前）、投与期間中 Week 1、2、4、6、8、10 及び 12（早期投与中止例に関しては中止時）、並びに投与終了後 Week 4、12 及び 24（該当した場合）の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の定量には COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の LLOQ は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：薬物動態（PK）解析用の血液検体を Week 1、2、4、6、8、10 及び 12 の時点で全被験者より 1 回ずつ採取した。PK 解析用検体は、該当する場合には、早期投与中止来院時にも採取した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、心電図（ECG）及び身体検査が含まれた。治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した重篤な有害事象は試験治療下外で発現した事象とみなした。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）をそれぞれの投与群に対して算出した。主要有効性解析ではまず、閉検定手順を用いて、SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 12 週間投与に対する非劣性を検討した。非劣性は、SVR12 率の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回った場合に示されるものとした。当該 CI の下限が−10%を上回った（すなわち、非劣性に関する帰無仮説が棄却された）場合には、有意水準を 0.05 とする両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により、SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 12 週間投与に対する優越性を検討した。 副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA 量の絶対値及びベースラインからの変化量、並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について、投与群別及び必要に応じて投与群内の層別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく全ての評価項目は、その

	定義を満たした被験者の数及び割合を要約した。 SVR24 率は、SVR12 率と同様の方法を用いて算出した。SVR12 を達成し、その後 HCV RNA 量を測定しなかった被験者については、両評価項目の高い相関性を考慮して SVR24 を達成したものとみなした[1]。さらに、投与終了後 Week 12 及び Week 24 の来院期間枠に HCV RNA 量を測定できた被験者について、SVR12 と SVR24 との一致率を評価する解析を実施した。 **薬物動態**：本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、他試験で得られたデータと統合して別途報告する予定である。 **安全性**：ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 でコード化した。 **QoL：**健康関連 QoL 調査（SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C）は、ベースライン／Day 1、Week 4、Week 8、Week 12、投与終了時、早期投与中止時（該当する場合）、並びに投与終了後の Week 4、Week 12 及び Week 24（該当する場合）に実施した。投与群別のベースラインから各評価時点までの変化量及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化量について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化量の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2014 年 9 月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2015 年 9 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：ランダム割付けされた 269 例の被験者のうち、266 例に治験薬が少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とした。ランダム割付けされ、治験薬を投与された 266 例のうち、各投与群 1 例ずつ計 2 例（0.8%）が治験薬の投与を早期に中止した。SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例は、注意力障害、頭痛及び不安の有害事象により、Day 1（1 回投与後）に治験薬の投与を中止した。SOF + RBV 12 週間投与群の 1 例は Week 10 の来院を完了したが、その後のいずれの来院日にも来院せず、追跡不能と判断され、確認された最終投与日は Day 71 であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。全体として、被験者の大半は男性（59.4%）、白人（88.3%）、非ヒスパニック／ラテン系（79.3%）であり、平均年齢は 57 歳（範囲：23～81 歳）であった。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値（SD）は 28.6（6.08）kg/m^2 であり、32.7%の被験者が BMI 30 kg/m^2 以上であった。

全被験者がジェノタイプ 2 の HCV 感染症であった。安全性解析対象集団の大半がジェノタイプ

2b の HCV 感染症（77.8%）、non-CC（CT 又は TT）の IL28B 遺伝子型（62.0%）、HCV RNA 量 800,000 IU/mL 以上（79.7%）であり、ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.4（0.76）$\log_{10}$ IU/mL であった。計 38 例（14.3%）がスクリーニング時に肝硬変を有していた。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の平均値（SD）は 69（61.8）U/L であり、被験者の 39.1%ではベースライン時の ALT 値が正常範囲上限（ULN）の 1.5 倍を上回っていた。Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）の全体平均値（SD）は 109.8（35.74）mL/min であった。
全被験者の 14.7%（39 例）に治療歴が報告されており、これら被験者の大半（79.5%、31/39 例）はペグインターフェロン＋RBV レジメンに対する前治療不成功であった。

有効性の結果：

主要評価項目

SOF/VEL 12 週間投与群は SVR12 率に関する主要評価項目を達成し、SOF＋RBV 12 週間投与群に対する非劣性が示された。SVR12 率は下記のとおりであった。

- SOF/VEL 12 週間投与群：99.3%（133/134 例、95% CI：95.9%～100.0%）の被験者が SVR12 を達成
- SOF＋RBV 12 週間投与群：93.9%（124/132 例、95% CI：88.4%～97.3%）の被験者が SVR12 を達成

層別因子で調整した SVR12 率の差（95% CI）は 5.2%（0.2%～10.3%）であった。投与群間の差の両側 95% CI の下限が事前に定めた非劣性マージン−10%を上回ったことより、SOF/VEL 12 週間投与の有効性は SOF＋RBV 12 週間投与に対し、統計学的に非劣性であることが示された。また、SVR12 に関して、SOF/VEL 12 週間投与の SOF＋RBV 12 週間投与に対する統計学的な優越性が示された（p = 0.018；肝硬変及び前治療歴の有無で層別化した CMH 検定）。

ウイルス学的転帰

被験者 266 例中 9 例（3.4%）が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。1 例は SOF/VEL 12 週間投与群で、注意力障害、頭痛及び不安の有害事象により Day 1（1 回投与後）に治験薬の投与を中止した。8 例は SOF＋RBV 12 週間投与群で、その内訳は 6 例が再燃、2 例が追跡不能であった。再燃例のうち、4 例は投与終了後 Week 4 の来院時までの再燃、2 例は投与終了後 Week 4 と Week 12 の来院間での再燃であった。いずれの投与群においても投与終了後 Week 12 から Week 24 の間に再燃を認めた被験者はいなかった。投与中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
いずれの投与群においても、投与終了後 Week 12 と Week 24 来院時でウイルス学的転帰に差はみられなかった。本試験におけるウイルス学的治療不成功例はわずかであったことから、SVR の部分集団での解析について意味のある解釈は困難であった。

HCV RNA 量の継時的変化

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は急速に減少し、両投与群で同様に推移した。投与開始後 Week 1 での HCV RNA 量のベースラインからの平均変化量は両投与群で−4.51 $\log_{10}$ IU/mL であった。HCV RNA 量の減少は Week 2 から Week 12 まで維持された。HCV RNA 量の急速で持続的な減少と一致して、Week 4 時点では両投与群の被験者の 90.2%が HCV RNA 量 LLOQ 未満となった。SOF/VEL

12 週間投与群のウイルス学的転帰とウイルス抑制までの時間との間に関連性はみられず、治験薬の投与を完遂した全被験者がウイルス抑制までの時間にかかわらず SVR を達成した。

SVR4、SVR12 及び SVR24 の比較

SVR4、SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合を以下の表に示す。

SOF + RBV 12 週間投与群の 3 例（1 例は投与終了後 Week 4 後に追跡不能、2 例は投与終了後 Week 4 と Week 12 の来院間に再燃）を除き、SVR4 の結果は SVR12 の結果と同様であった。

中間解析で示された SVR12 率は SVR24 の解析時にも維持され、その後再燃した例はみられなかった。両投与群で SVR12 率と SVR24 率は一致していた。

	SOF/VEL 12 Weeks (N=134)	**SOF+RBV 12 Weeks (N=132)**
SVR4	133/134 (99.3%)	127/132 (96.2%)
95% CI	95.9% to 100.0%	91.4% to 98.8%
SVR12	133/134 (99.3%)	124/132 (93.9%)
95% CI	95.9% to 100.0%	88.4% to 97.3%
SVR24	133/134 (99.3%)	124/132 (93.9%)
95% CI	95.9% to 100.0%	88.4% to 97.3%

HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with an LLOQ of 15 IU/mL.
SVRx was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x 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');
A missing SVR24 was imputed as a success if SVR12 was a success; otherwise, the missing SVR value was imputed as a failure.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.

SVR12 及び SVR24 の一致性

SOF/VEL 12 週間投与群のうち、投与終了後 Week 12 及び Week 24 に HCV RNA 量を測定した被験者 127 例において、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。SOF + RBV 12 週間投与群で、投与終了後 Week 12 及び Week 24 に HCV RNA 量を測定した被験者 122 例においても、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

	SOF/VEL 12 Weeks SVR24		**SOF+RBV 12 Weeks SVR24**		**Overall SVR24**	
	Yes (N = 127)	No (N = 0)	Yes (N = 122)	No (N = 0)	Yes (N = 249)	No (N = 2)
SVR12						
Yes	127	0	122	0	249	0
No	0	0	0	2	0	2
Positive Predictive Value	100%		100%		100%	

HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with an LLOQ of 15 IU/mL.
Only subjects that had both posttreatment Week 12 and posttreatment Week 24 data were included in the analysis.

ウイルス耐性解析

ディープシークエンス解析の結果、本試験にランダム割付けされ治験薬を投与された被験者に検出された主要な HCV サブタイプはジェノタイプ 2a 及び 2b であった。投与前、SOF/VEL 12 週間投与群では、非構造蛋白質 5A（NS5A）及び 5B（NS5B）の耐性変異（RAV）がそれぞれ約 60%及び 10%の被験者で検出された。最も高頻度に検出された NS5A RAV は L31M 変異であり、被験者の 51%に検出された。投与前に NS5A RAV 及び NS5B RAV が認められたにもかかわらず、本試験の SOF/VEL 12 週間投与群ではウイルス学的治療不成功例は認められなかった。SOF + RBV 12 週間投与群の再燃例 6 例のうち 2 例では、ウイルス学的治療不成功時に核酸型 NS5B 阻害剤に対する RAV の L159F 変異が低レベルで検出された。

投与終了後 Week 12 及び Week 24 の間に再燃した被験者はいなかったため、SVR24 の最終解析時に新たな耐性解析は実施しなかった。

薬物動態の結果：

本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、他試験で得られたデータと統合して別途報告する予定である。

安全性の結果：

本文書に示した全ての有害事象及び臨床検査値異常は試験治療下で発現した事象であり、別段の指定がない限り有害事象及び臨床検査値異常として記載する。治験薬の最終投与から 30 日後までの安全性データを評価し、要約した。

SVR12 の中間解析時点で試験は進行中であり、最終解析時までにデータ照合による修正が行われた結果、報告済みの有害事象データにわずかな変更が生じた。これらの変更点は主に有害事象の回復日又は有害事象用語の軽微な変更、及び Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が新たに報告されたことに起因していた。試験治療下での Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の追加報告はなかった。これらの変更により、中間治験総括報告書（CSR；2015 年 8 月 11 日付）に記載した、本試験の SOF/VEL 又は SOF + RBV の安全性プロファイルの全体的な解釈及び結論に影響が及ぶことはなかった。

投与終了後 Week 12 のデータカットオフ後から Week 24 のデータカットオフまでに新たに報告された有害事象及び報告された用語又は基本語、発現日、実施した処置に変更があった有害事象の詳細を記した一覧を最終 CSR Ad Hoc Listing 7748.1 に示す。

試験治療下で発現した重篤な有害事象について、新たに報告された事象はなかった。新たな死亡は報告されなかった。治験薬の初回投与から本試験終了までに認められた全ての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例について、個別症例の詳細を最終 CSR Section 15.2 に記載した。

以下に、最終解析時の安全性データに基づき、有害事象の結果を示す。また、投与終了後 Week 24 の来院時には、臨床検査値の解析のための血液検体の採取は行っていない。

有害事象及び重篤な有害事象

全体として、SOF/VEL 又は SOF + RBV の 12 週間投与は概して安全で、忍容性は良好であった。SOF/VEL 12 週間投与群の有害事象の発現率（69.4%、93/134 例）は、SOF + RBV 12 週間投与群（76.5%、101/132 例）よりも低く、治験薬と関連のある有害事象（SOF/VEL 12 週間投与群 33.6% vs SOF + RBV 12 週間投与群 57.6%）及び治験薬の用量調節又は休薬を要する有害事象（SOF/VEL

12 週間投与群 0 vs SOF + RBV 12 週間投与群 9.8%）についても同様であった。
SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF + RBV 12 週間投与群において、最も高頻度に発現した有害事象（いずれかの投与群で被験者の 10%超に発現した有害事象）は、疲労（14.9% vs 35.6%）、頭痛（17.9% vs 22.0%）、悪心（10.4% vs 14.4%）及び不眠症（4.5% vs 14.4%）であり、いずれも SOF/VEL 12 週間投与群の発現率の方が低かった。
有害事象の重症度は大部分が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象の発現はまれ（SOF/VEL 12 週間投与群 2.2% vs SOF + RBV 12 週間投与群 2.3%）であり、Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった。不安（2 例、1.5%）が SOF/VEL 12 週間投与群で 2 例以上に認められた唯一の Grade 3 の有害事象であった。
重篤な有害事象の発現もまれ（1.5%、4/266 例［各投与群に 2 例ずつ］）であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。すべての重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。試験期間中に試験治療下外での死亡が 2 件認められた（投与完了後の遠隔転移を伴う肺癌及び心停止）。試験期間中に妊娠は報告されなかった。有害事象により治験薬（SOF/VEL）の投与中止に至った被験者は 1 例のみであった。当該被験者はうつ病、不眠症及び心的外傷後ストレス障害の病歴を有し、SOF/VEL の投与を 1 回受けた後、注意力障害、頭痛及び不安の Grade 3 の有害事象により Day 1 に治験薬の投与中止に至り、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

臨床検査結果
大部分の被験者で少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められ、その大半の重症度は Grade 1（104/266 例、39.1%）又は Grade 2（70/266 例、26.3%）であった。Grade 3 の臨床検査値異常の発現率は、SOF/VEL 12 週間投与群（7.5%、10 例）の方が SOF + RBV 12 週間投与群（13.6%、18 例）よりも低かった。この差は、主に RBV 投与で予期されるヘモグロビン減少に起因していた。SOF/VEL 12 週間投与群では Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。SOF + RBV 12 週間投与群では Grade 3 の血液学的検査値異常として、ヘモグロビン減少（5.3%、7 例）及びリンパ球増加（0.8%、1 例）が認められた。両投与群で最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の生化学的検査値異常は、血清ブドウ糖増加（高血糖）及びリパーゼ増加であった。Grade 3 のリパーゼ増加は、SOF/VEL 12 週間投与群の 7 例（5.3%）及び SOF + RBV 12 週間投与群の 2 例（1.5%）に認められた。Grade 4 のリパーゼ増加は各投与群の 1 例（0.8%）に認められた。Grade 3 のリパーゼ増加は全て一過性かつ無症候性であり、臨床的膵炎を呈する症例は認められなかった。SOF/VEL 12 週間投与群において、Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加が各 1 例に認められ、いずれも運動後の発現であった。Grade 3 の高ビリルビン血症が SOF + RBV 12 週間投与群でのみ確認され、RBV 関連性の溶血と一致していた。Grade 4 の生化学的検査値異常はリパーゼ及びクレアチンキナーゼについて報告された。
全体として、臨床検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン測定及び ECG
試験期間中、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、又は脈拍）又は ECG に顕著な変化はみられなかった。
バイタルサイン測定値（収縮期及び拡張期血圧、脈拍、呼吸数並びに体温）を投与終了後 Week 24

来院時に測定したものの、注目すべき変化は認められなかった。

QoL：

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI : Hep C の QoL 質問票の結果より、SOF/VEL 12 週間投与群では投与期間中の QoL の悪化はみられなかった。RBV を含まない投与群（SOF/VEL）ではベースラインから投与終了時まで QoL に低下（悪化）は認められなかったこととは対照的に、RBV を含有する投与群（SOF + RBV）ではベースラインから投与終了時にかけて統計学的に有意（$p < 0.05$）な QoL の悪化が FACIT-F トライアル・アウトカム・インデックス及び WPAI：Hep C の C 型肝炎による活動障害について認められた。

大半の評価尺度の平均スコアは、投与終了時から投与終了後 Week 4 及び Week 12 までに改善した。投与終了後 Week 12 及び Week 24 時点の QoL 調査結果は概ね一致しており、投与終了後 Week 24 には、大半の評価尺度の平均スコアが投与終了時と比較して改善していた。ただし、複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：

本試験の全体的な結論を以下に示す。

- 本試験は事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、SOF/VEL の 12 週間投与による SVR12 率は 99.3%で、SOF + RBV の 12 週間投与による SVR12 率の 93.9%に対して非劣性を示した。
- SOF/VEL 12 週間投与は、SOF + RBV 12 週間投与と比較して、統計学的に有意（$p = 0.018$）に高い SVR12 率を示した。
- SOF/VEL を投与された被験者では、肝硬変を有する被験者（14%）、前治療不成功例（14%）及びベースラインで NS5A RAV が検出された被験者（60%）を含め、ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
- SOF/VEL 又は SOF + RBV を投与された被験者において、投与終了後 Week 12 から Week 24 までの間に再燃は認められなかった。
- SOF/VEL の忍容性は概ね良好であり、SOF + RBV と比較して、RBV に関連する毒性は認められなかった。試験治療下での死亡、Grade 4 の有害事象又は臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2.24 GS-US-342-1140 試験

2.24.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1140（ASTRAL-3）（CTD 5.3.5.4.32）
試験の標題	ジェノタイプ 3 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をソホスブビルとリバビリンの 24 週間併用投与と比較する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠を 12 週間投与したときの有効性を SOF＋リバビリン（RBV）の 24 週間投与と比較する ● 各投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 各投与レジメンに関して、投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● 各投与レジメンに関して、投与期間中及び投与終了後の血液中 HCV リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する治療効果を評価する
試験デザイン	本第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症の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有効性、安全性及び忍容性を SOF＋RBV の 24 週間投与と比較した。 約 500 例の被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けすることとした。

	● **SOF/VEL 12 週間投与群（グループ 1）：**SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 12 週間投与 ● **SOF + RBV 24 週間投与群（グループ 2）：**SOF（400 mg）錠 1 日 1 回 + RBV（1000 又は 1200 mg/日を 1 日 2 回に分けて投与）錠を 24 週間投与 スクリーニング時の肝硬変の有無及び治療歴の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。既治療及び肝硬変を有する被験者の割合はそれぞれ約 20%とした。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後の Week 4 及び Week 12 に来院することとした。投与終了後 Week 12 来院時の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満であった被験者は、ウイルス学的再燃が確認されない限り投与終了後 Week 24 にも来院することとした。 別途同意が得られた被験者については、ファーマコゲノミクスサブスタディへの参加対象とした。本サブスタディでは、血液検体をベースライン／Day 1 来院時又は試験期間中のいずれかの時点で採取した。 規定した全ての来院を完了後、SOF/VEL 12 週間投与群の被験者は、SVR を達成した場合には SVR レジストリー試験に、SVR を達成しなかった場合にはシークエンスレジストリー試験に登録可能とした。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症で、HCV に対する前治療の有無は問わないが、肝硬変の有無が診断されている 18 歳以上の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：約 500 例 解析時： ● ランダム化解析対象集団：558 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：552 例 ● 安全性解析対象集団：552 例 ● 薬物動態（PK）解析対象集団：551 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF/VEL** を 400/100 mg の用量(配合錠 1 錠を 1 日 1 回)で SOF/VEL 12 週間投与群の被験者に経口投与した。 本試験で使用した SOF/VEL のロット番号は [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF** を 400 mg の用量（1 × 400 mg 錠を 1 日 1 回）で SOF + RBV 24 週間投与群の被験者に経口投与した。 ● **RBV** を 1000 又は 1200 mg/日の用量（5 又は 6 × 200 mg 錠を 1 日 2 回に分けて投与）で SOF + RBV 24 週間投与群の被験者に経口投与した。

	本試験で使用した対照薬のロット番号は以下のとおりであった。 ● SOF：[redacted] ● RBV：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
投与期間	SOF/VEL 12 週間投与群（グループ 1）の投与期間は 12 週間、SOF + RBV 24 週間投与群（グループ 2）の投与期間は 24 週間とし、両投与群に対し投与終了後最大 24 週間の経過観察期間を設けた。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、ベースライン／Day 1（投与前）、投与期間中の Week 1、2、4、6、8、10 及び 12（両グループ）、Week 16、20 及び 24（グループ 2 のみ）（早期投与中止例に関しては中止時）、並びに投与終了後の Week 4、12 及び 24（該当した場合）の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の測定には COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の LLOQ は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：PK 解析用の血液検体をベースライン／Day 1 後の投与期間中の各来院時に全被験者より採取した。PK 解析用検体は、該当する場合には、早期投与中止来院時にも採取した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、心電図（ECG）及び身体検査が含まれた。治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した重篤な有害事象は試験治療下外で発現した事象とみなした。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）をそれぞれの投与群に対して算出した。主要有効性解析ではまず、閉検定手順を用いて、SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 24 週間投与に対する非劣性を検討した。非劣性は、SVR12 率の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回った場合に示されるものとした。当該 CI の下限が−10%を上回った（すなわち、非劣性に関する帰無仮説が棄却された）場合には、有意水準を 0.05 とする両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により、SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 24 週間投与に対する優越性を検討した。 副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功及び投与期間中の各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA 量の絶対値及びベースラインからの変化量、並びにベースライン時、SOF/VEL 又は SOF + RBV による治療中

	及び治療後の HCV 薬剤耐性変異の特徴を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について、投与群別及び必要に応じて投与群内の層別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合に基づいて要約した。 SVR24 率は、SVR12 率と同様の方法を用いて算出した。SVR12 を達成し、その後 HCV RNA 量を測定していない被験者については、両評価項目の高い相関性を考慮して SVR24 を達成したものとみなした[1]。さらに、投与終了後 Week 12 及び Week 24 の来院期間枠に HCV RNA 量を測定できた被験者について、SVR12 と SVR24 との一致率を評価する解析を実施した。 **薬物動態**：本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、他試験で得られたデータと統合して別途報告する予定である。 **安全性**：ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、ECG 及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 でコード化した。 **QoL：**健康関連 QoL 調査（SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C）は、ベースライン／Day 1、Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 24（グループ 2 のみ）、投与終了時、早期投与中止時（該当する場合）、並びに投与終了後の Week 4、Week 12 及び Week 24（該当する場合）に被験者別に実施した。投与群別のベースラインから各評価時点までの変化及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2014 年 7 月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2015 年 12 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

ランダム割付けした被験者 558 例のうち、552 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた（SOF/VEL 12 週間投与群 277 例及び SOF + RBV 24 週間投与群 275 例）。ランダム割付けされ、治験薬を投与された 552 例のうち、23 例（4.2%）が治験薬の投与を早期に中止した（SOF/VEL 12 週間投与群 2 例及び SOF + RBV 24 週間投与群 21 例）。SOF/VEL 12 週間投与群において、治験薬の投与を早期に中止した理由は、服薬コンプライアンス不良（1 例）

及び効果不十分（その後、SVR12 を達成した 1 例）であった。SOF + RBV 24 週間投与群において、治験薬の投与を早期に中止した理由は、有害事象（9 例）、追跡不能（4 例）、同意撤回（3 例）、服薬コンプライアンス不良（2 例）、死亡（2 例）及び効果不十分（1 例）であった。
人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群間で大きな違いはなかった。全体として、被験者の大半は男性（62.3%）、白人（88.6%）、非ヒスパニック／ラテン系（95.8%）であり、平均年齢は 50 歳（範囲：19～76 歳）であった。大部分の被験者（78.3%）は米国以外の国から参加した。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値（SD）は 26.5（5.21）kg/m^2 であり、20.3%は BMI 30 kg/m^2 以上であった。
全被験者がジェノタイプ 3 の HCV 感染症であり、93.3%（515 例）はジェノタイプ 3a の HCV 感染症であった。全体として、被験者の大半が non-CC（CT 又は TT）の IL28B 遺伝子型（60.9%）、HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上（69.7%）であり、ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.3（0.72）$\log_{10}$ IU/mL であった。計 163 例（29.5%）がスクリーニング時に肝硬変を有していた。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の平均値（SD）は 103（73.3）U/L であり、被験者の 67.0%ではベースライン時の ALT 値が正常範囲上限（ULN）の 1.5 倍を上回っていた。Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）の全体平均値（SD）は 115.9（32.13）mL/min であった。
全被験者の 25.7%（142 例）が治療歴を有していた。これらの被験者の大半（90.8%、129/142 例）はペグインターフェロン（Peg-IFN）+ RBV に対する前治療不成功例であった。

有効性の結果：

主要評価項目

SOF/VEL 12 週間投与群は SVR12 率に関する主要評価項目を達成し、SOF + RBV 24 週間投与群に対する統計学的非劣性が示された。SVR12 率は下記のとおりであった。

- SOF/VEL 12 週間投与群：95.3%（264/277 例、95% CI：92.1%～97.5%）の被験者が SVR12 を達成
- SOF + RBV 24 週間投与群：80.7%（222/275 例、95% CI：75.6%～85.2%）の被験者が SVR12 を達成

層別因子で調整した SVR12 率の差（95% CI）は 14.4%（9.2%～19.6%）であった。投与群間の差の両側 95% CI の下限が事前に定めた非劣性マージン−10%を上回ったことより、SOF/VEL 12 週間投与の有効性は SOF + RBV 24 週間投与に対し統計学的に非劣性であることが示された。また、SVR12 に関して、SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 24 週間投与に対する統計学的な優越性が示された（$p < 0.001$、肝硬変及び前治療歴の有無で層別化した CMH 検定）。
各部分集団での有効性を検討した結果、SOF/VEL 12 週間投与群での SVR12 率は一貫して SOF + RBV 24 週間投与群よりも高かった。それぞれの投与群内において、部分集団での SVR12 率は概して全体集団での SVR12 率と一致していた。SOF/VEL 12 週間投与群での肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者の SVR12 率はそれぞれ 91.3%（73/80 例）及び 97.0%（191/197 例）、未治療及び既治療被験者の SVR12 率はそれぞれ 97.1%（200/206 例）及び 90.1%（64/71 例）であった。SOF + RBV 24 週間投与群では、肝硬変を有する被験者の SVR12 率（66.3%、55/83 例）は肝硬変のない被験者（87.7%、164/187 例）に比べて顕著に低く、既治療被験者の SVR12 率（63.4%、45/71 例）は未治療被験者（86.8%、177/204 例）に比べて顕著に低かった。

ウイルス学的転帰

SOF/VEL 12 週間投与群では、被験者 277 例中 13 例（4.7%）が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。こ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、11 例は再燃、2 例は追跡不能であった。SOF + RBV 24 週間投与群では、被験者 275 例中 53 例（19.3%）が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。このうち 1 例は投与期間中のウイルス学的治療不成功（無効）、38 例は再燃、14 例はウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった。SOF + RBV 24 週間投与群の 1 例（被験者 01257-62499）は中間データカットオフの時点で追跡不能とされたが、投与終了後 Week 24 に来院し、HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。そのため、本被験者は SVR24 の達成により、最終解析時には SVR12 についても達成したものとして補完した。

大部分の再燃は投与終了後 Week 4 来院時までに認められた。SOF/VEL 12 週間投与群では、再燃例 11 例中 8 例が投与終了後 Week 4 までに再燃に至り、3 例が投与終了後 Week 4 と Week 12 の間で再燃に至った。両投与群を通じて投与終了後 Week 12 から Week 24 の間に再燃に至った被験者は認められなかった。

HCV RNA 量の継時的変化

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は両投与群で同様に急速に減少した。HCV RNA の急速で持続的な減少と一致し、SOF/VEL 12 週間投与群の 91.7%及び SOF + RBV 24 週間投与群の 88.2%において、Week 4 時点での HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。ウイルス学的抑制までの時間は、SOF/VEL 12 週間投与群でのウイルス学的転帰に影響を及ぼさず、Week 4 時点で HCV RNA 量 LLOQ 未満であった被験者及び LLOQ 以上であった被験者の SVR12 率はそれぞれ 96.0%及び 95.7%であった。

SVR4、SVR12 及び SVR24 の比較

SVR4、SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合を以下の表に示す。

SOF/VEL 12 週間投与群では、中間解析で示された SVR 率が SVR24 の解析時にも維持され、その後再燃例はみられなかった。SOF + RBV 24 週間投与群では、中間解析後の再燃例はみられなかったが、中間データカットオフの時点で追跡不能とされた 1 例が SVR24 を達成したため、SVR12 の達成例として補完を行った。最終解析の時点では、両投与群で SVR12 率と SVR24 率が一致していた。

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 277)	SOF+RBV 24 Weeks (N = 275)
SVR4	268/277 (96.8%)	226/275 (82.2%)
95% CI	93.9% to 98.5%	77.1% to 86.5%
SVR12	264/277 (95.3%)	222/275 (80.7%)
95% CI	92.1% to 97.5%	75.6% to 85.2%
SVR24	264/277 (95.3%)	222/275 (80.7%)
95% CI	92.1% to 97.5%	75.6% to 85.2%

HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with a limit of quantitation of 15 IU/mL.
SVRx was sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x 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 is 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: Table 15.9.2.2

SVR12 及び SVR24 の一致性について

SOF/VEL 12 週間投与群では、254 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA 量を測定し、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。SOF + RBV 24 週間投与群では、215 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA 量を測定し、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

	SOF/VEL 12 Weeks SVR24		SOF+RBV 24 Weeks SVR24		Overall SVR24	
	Yes (N = 254)	No (N = 2)	Yes (N = 215)	No (N = 5)	Yes (N = 469)	No (N = 7)
SVR12						
Yes	254	0	215	0	469	0
No	0	2	0	5	0	7
Positive Predictive Value	100%		100%		100%	

HCV RNA was analyzed using the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with a limit of quantitation of 15 IU/mL.
Only subjects that had both Posttreatment Week 12 and Posttreatment Week 24 data were included in the analysis.
Source: Table 15.9.2.3

ウイルス学的耐性

SOF/VEL 12 週間投与群では、投与前の非構造蛋白質（NS）5A の耐性変異（RAV）及び NS5B の核酸型阻害剤（NI）への RAV がそれぞれ被験者の 16%及び 4%に認められた。SOF/VEL 12 週間投与群において、ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者の SVR12 率（88%）は、NS5A RAV が検出されなかった被験者の SVR12 率（97%）に比べ数値的に低かった。SOF/VEL 12 週間投与群で NS5B NI RAV が検出された全ての被験者が SVR12 を達成した。
シークエンス解析の結果、SOF/VEL 12 週間投与群のウイルス学的治療不成功 11 例のうち再燃は

10 例で、残る 1 例は再感染であった（ベースライン時：ジェノタイプ 3a の HCV 感染症、治療不成功時：ジェノタイプ 1a の HCV 感染症）。10 例全例で再燃時に NS5A RAV Y93H 変異が検出された。SOF/VEL 12 週間投与群では再燃時に NS5B NI RAV の出現は認められなかった。SOF + RBV 24 週間投与群では、NS5B NI RAV（N142T、L159F 又は V321A 変異）の出現がウイルス学的治療不成功例 39 例のうち 7 例に認められた。
投与終了後の Week 12 及び Week 24 の間に再燃した被験者はいなかったため、最終解析時に新たな耐性解析は実施しなかった。

薬物動態の結果：
本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、他試験で得られたデータと統合して別途報告する予定である。

安全性の結果：
本文書に示した全ての有害事象及び臨床検査値異常は試験治療下で発現した事象であり、別段の指定がない限り有害事象及び臨床検査値異常として記載する。治験薬の最終投与から 30 日後までの安全性データを評価し、要約した。

SVR12 の中間解析時点で試験は実施中であり、最終解析時までにデータ照合による修正が行われた結果、報告済みの有害事象データにわずかな変更が生じた。これらの変更には有害事象に対する処置（すなわち、投薬）、有害事象の発現日又は回復日の変更、有害事象用語の軽微な変更、試験治療下で発現した Grade 1、Grade 2 及び Grade 3 の有害事象の新たな報告、並びに試験治療下外で発現した有害事象の新たな報告が含まれた。試験治療下での重篤な有害事象及び試験期間中の死亡について、新たな報告はなかった。
これらの変更により、中間治験総括報告書（CSR；2015 年 10 月 8 日付）に記載した、本試験の SOF/VEL 又は SOF + RBV の投与における安全性プロファイルの全体的な解釈及び結論に影響が及ぶことはなかった。投与終了後 Week 12 のデータカットオフから Week 24 のデータカットオフまでの間に新たに報告された有害事象、及び報告用語若しくは基本語、発現日又は処置に変更があった有害事象の詳細を最終 CSR Ad Hoc Listing 7823.1 に示した。
治験薬の初回投与から本試験終了までに認められた全ての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例について、個別症例の詳細を最終 CSR Section 15.2 に記載した。また、本試験で被験者の妊娠は報告されなかった。
以下に、最終解析時の安全性データに基づき、有害事象の結果を示す。また、投与終了後 Week 24 の来院時には、臨床検査のための血液検体の採取は行っていない。

<u>有害事象及び重篤な有害事象</u>
全体として、SOF/VEL の 12 週間投与又は SOF + RBV の 24 週間投与は概して安全で、忍容性は良好であった。SOF/VEL 12 週間投与群の有害事象の発現率（88.8%、246/277 例）は、SOF + RBV 24 週間投与群（94.2%、259/275 例）よりも低かった。
有害事象の重症度は大部分が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象は SOF/VEL 12 週間投与群の 4.3%（12 例）及び SOF + RBV 24 週間投与群の 7.6%（21 例）に認められた。Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は SOF/VEL 12 週間投与群では認められ

ず、SOF + RBV 24 週間投与群の 1.1%（3 例）に認められた（自然死 1 例、脳血管発作 1 例及び複数の銃創 1 例）。
最も高頻度に発現した有害事象（いずれかの投与群で被験者の 10%以上に発現した有害事象）のうち、SOF/VEL 12 週間投与群での発現頻度が SOF + RBV 24 週間投与群に比べて低かったのは、疲労（25.6% vs 38.2%）、不眠症（11.6% vs 26.9%）、悪心（17.0% vs 21.1%）、易刺激性（8.3% vs 14.5%）、咳嗽（5.1% vs 12.7%）、そう痒症（2.9% vs 12.7%）及び消化不良（3.2% vs 10.9%）であった。
重篤な有害事象は SOF/VEL 12 週間投与群の 2.2%（6 例）及び SOF + RBV 24 週間投与群の 5.5%（15 例）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められず、SOF/VEL 12 週間投与群では治験薬に関連した重篤な有害事象は認められなかった。試験期間中に 3 例が死亡し（試験治療下で発現した自然死が 1 例、試験治療下で発現した複数の銃創による死亡が 1 例、及び試験治療下外で発現した原因不明の死亡が 1 例）、いずれも SOF + RBV 24 週間投与群での発現であった。計 9 例（いずれも SOF + RBV 24 週間投与群）が有害事象により早期に治験薬の投与を中止した。SOF + RBV 24 週間投与群において、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは不眠症（1.1%、3 例）であった。

臨床検査結果
大部分の被験者に少なくとも 1 件の臨床検査値異常が発現し、その大半の重症度は Grade 1（36.3%、200/551 例）又は Grade 2（29.6%、163/551 例）であった。Grade 3 の臨床検査値異常の発現割合は、SOF/VEL 12 週間投与群（5.8%、16/276 例）の方が SOF + RBV 24 週間投与群（14.2%、39/275 例）よりも低かった。この差は、主に RBV 投与で予期されるヘモグロビン減少に起因していた。同様に、Grade 4 の臨床検査値異常の発現割合は、SOF/VEL 12 週間投与群（1.4%、4/276 例）の方が SOF + RBV 24 週間投与群（2.9%、8/275 例）よりも低かった。
SOF/VEL 12 週間投与群で 2 例以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常はリンパ球減少（1.1%、3/276 例）のみであった。1 例は投与中のリンパ球数は正常であり、投与終了後の Week 4 来院時に Grade 3 のリンパ球減少が認められた。他の 2 例はベースライン時に Grade 2 又は Grade 3 のリンパ球減少が認められ、試験期間中に一時的に 1 Grade 減少した。
両投与群で最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の生化学的検査値異常は、リパーゼ増加、血清ブドウ糖増加（高血糖）及びクレアチンキナーゼ増加であった。Grade 3 又は Grade 4 のリパーゼ増加は、SOF/VEL 12 週間投与群の 9 例（3.3%）及び SOF + RBV 24 週間投与群の 5 例（1.8%）に認められた。Grade 3 又は Grade 4 のリパーゼ増加は全て無症候性であり、臨床的膵炎の症状は認められなかった。Grade 3 の血清ブドウ糖増加（高血糖）は、SOF/VEL 12 週間投与群の 4 例（1.4%）及び SOF + RBV 24 週間投与群の 5 例（1.8%）に認められた。Grade 3 の血清ブドウ糖増加が認められた全ての被験者が、糖尿病の病歴を有するか、ベースライン時のヘモグロビン A1c（HbA1c）が 6.0%以上であった。Grade 3 又は Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加は、SOF/VEL 12 週間投与群の 2 例（0.7%）及び SOF + RBV 24 週間投与群の 4 例（1.5%）に認められた。Grade 3 又は Grade 4 のクレアチンキナーゼ増加は全て一過性かつ無症候性であり、大部分は運動と関連していた。
Grade 3 又は Grade 4 の総ビリルビン増加（高ビリルビン血症）は SOF + RBV 24 週間投与群でのみ確認された（Grade 3：2 例、0.7%；Grade 4：1 例、0.4%）。総ビリルビン増加の発現時期及び程度は RBV 関連の溶血と一致していた。
全体として、臨床検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン測定及び ECG

試験期間中、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍）の顕著な変化はみられなかった。

バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧、脈拍、呼吸数、並びに体温）は投与終了後 Week 24 来院時にも測定したが、顕著な変化は認められなかった。

QoL：

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI : Hep C の QoL 質問票の結果より、SOF/VEL 12 週間投与群の被験者に投与期間中の QoL の悪化はみられなかった。一方、SOF + RBV 24 週間投与群では、ベースラインから投与終了時にかけて、SF-36（日常役割機能［身体］、社会生活機能、心の健康及び精神的側面スコア）並びに WPAI：Hep C（HCV による仕事の生産性への影響度）に関して統計学的に有意（$p < 0.05$）な QoL の悪化がみられた。評価尺度の多くで、投与終了時から投与終了後 Week 4 及び Week 12 までに平均スコアが改善した。

投与終了後の Week 12 及び Week 24 時点の QoL 調査結果は概ね一致していた。評価尺度の多くで、投与終了時から投与終了後 Week 24 までに平均スコアが改善した。

複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：

本試験の全体的な結論を以下に示す。

- 本試験は事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、ジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者における SOF/VEL 12 週間投与群の SVR12 率は 95.3%であり、SOF + RBV 24 週間投与群の SVR12 率 80.7%に対して統計学的非劣性を示した。
  - SOF/VEL 12 週間投与の SOF + RBV 24 週間投与に対する優越性（$p < 0.001$）も示された。
- 各部分集団での有効性について 2 つの投与群間で SVR12 率を比較したところ、SOF/VEL 12 週間投与群の方が SOF + RBV 24 週間投与群に比べ、一貫して高かった。
  - 肝硬変を有する被験者での SVR12 率は、SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF + RBV 24 週間投与群でそれぞれ 91.3%及び 66.3%であった。
  - 既治療被験者での SVR12 率は、SOF/VEL 12 週間投与群及び SOF + RBV 24 週間投与群でそれぞれ 90.1%及び 63.4%であった。
- SOF/VEL 12 週間投与群又は SOF + RBV 24 週間投与群において、投与終了後 Week 12 から Week 24 までの間に再燃は認められなかった。
- SOF/VEL 12 週間投与群のうち、ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者（16%）の SVR12 率（88%）は、NS5A RAV が検出されなかった被験者の SVR12 率（97%）に比べ数値的に低かった。
- SOF/VEL 12 週間投与の忍容性は概ね良好であり、SOF + RBV 24 週間投与と比較して、RBV に関連する毒性は認められなかった。SOF/VEL 12 週間投与群では、試験治療下での死亡、Grade 4 の有害事象、治験薬に関連した重篤な有害事象、有害事象による治験薬の投与中止、又は臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2.25 GS-US-342-1202 試験

2.25.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-1202（ASTRAL-5）（CTD 5.3.5.4.33）
試験の標題	慢性C型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルス-1重複感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、第3相、オープンラベル試験
開発相	第3相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 慢性C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1重複感染被験者を対象とし、投与終了後12週時点のHCVの持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL、GS-5816）配合錠を12週間投与したときの有効性を評価する ● SOF/VELを12週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後4週時点及び24週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4及びSVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中HCVリボ核酸（RNA）動態を評価する ● HCV治療中及び投与終了後Week 4時点のHIV-1 RNA量50 copies/mL未満を維持した被験者の割合を評価する ● 投与終了時及び投与終了後Week 4時点のCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量を評価する ● 投与期間中及び投与終了後のSOF及びVELに対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する治療効果を評価する
試験デザイン	本第3相、多施設共同、オープンラベル試験では、慢性HCV及びHIV-1重複感染症を有するHCV未治療及び既治療（治療不耐性を含む）の被験者を対象として、SOF/VELを12週間投与したときのHCVの抗ウイルス有効性、安全性及び忍容性を評価した。

	約 100 例の被験者を登録し、SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 12 週間投与することとした。既治療及び肝硬変を有する被験者の割合はそれぞれ約 30%とした。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後 Week 4 及び Week 12 に来院することとした。投与終了後 Week 12 来院時の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満の被験者は、ウイルス学的再燃が確認されない限り投与終了後 Week 24 にも来院することとした。 別途同意が得られた被験者については、ファーマコゲノミクスサブスタディへの参加対象とした。本サブスタディでは、血液検体をベースライン／Day 1 来院時又は試験期間中のいずれかの時点で採取した。 SVR が達成されなかった被験者は、シークエンスレジストリー試験に登録可能とした。SVR を達成した被験者は、SVR レジストリー試験又は肝硬変 SVR レジストリー試験に登録可能とした。
診断及び主な選択基準	適格症例は、慢性 HCV 及び HIV-1 重複感染症で、18 歳以上の男性及び妊娠／授乳中ではない女性とした。被験者は HCV に対して未治療又は既治療（治療不耐性を含む）、肝硬変の有無が診断され、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上とした。 被験者は、治験実施計画書で許容された抗レトロウイルス（ARV）レジメンをスクリーニング前に 8 週間以上安定して継続使用しており、試験期間中も同じ ARV レジメンを継続使用することが見込まれることを必須とした。被験者は、スクリーニング時の CD4 陽性 T 細胞数が 100 $cells/mm^3$ 超であり、スクリーニング前 6 ヵ月以内に日和見感染に罹患してしないこととした。
被験者数	計画時：約 100 例 解析時： ● 全登録被験者：107 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：106 例 ● 安全性解析対象集団：106 例 ● 薬物動態（PK）解析対象集団：106 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● SOF/VEL を、食事に関係なく、400/100 mg の用量（配合錠 1 錠）で 1 日 1 回経口投与した。 本試験で使用した SOF/VEL 配合錠のロット番号は [redacted] であった。
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	12 週間とし、投与終了後最大 24 週間の経過観察期間を設けた。
評価基準	**有効性**：血清 HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、ベースライン／Day 1（投与前）、投与期間中 Week 1、2、4、6、8、

	10 及び 12（早期投与中止例に関しては中止時）、並びに投与終了後 Week 4、12 及び 24（該当した場合）の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の測定には COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の LLOQ は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：PK 解析用の血液検体を投与期間中の各来院時に全被験者より採取した。SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、VEL 並びにテノホビル（TFV）の血漿中濃度を評価した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、HIV RNA の定量、CD4 陽性 T 細胞数、心電図（ECG）、バイタルサインの測定及び身体検査が含まれた。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。評価は、ベースライン／Day 1、Week 4、Week 8、Week 12、投与終了後の Week 4、Week 12 及び早期投与中止来院時（該当する場合）に実施した。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において SVR12（全治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満）を達成した被験者の割合とした。主要有効性評価項目の解析は、全ての被験者が投与終了後 Week 12 の来院を完了したとき又は試験を早期に中止したときに実施した。SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95% 信頼区間（CI）を算出した。副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、来院日別の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA 量の絶対値及びベースラインからの変化量、並びにウイルス学的治療不成功となった被験者の割合を評価した。 部分集団での解析を、SVR12 と人口統計学的特性及び疾患特性の関係を評価するために実施した。SVR12 率の点推定値及び正確な 95% CI を、HCV ジェノタイプ（1［1a、1b］、2、3、4）別に各部分集団及び全被験者に対して算出した。 連続データに基づく全ての評価項目について、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合を要約した。 **薬物動態**：SOF、GS-331007、VEL 及び TFV の母集団 PK モデルより導出された PK パラメータは、ベースライン時に規定された HIV ARV レジメン別、治療転帰（SVR12 達成及び治療不成功）別、HCV ジェノタイプ別及び全被験者で要約した。幾何平均比及びその 90% CI を、再燃又は SVR12 を達成した被験者間で PK 曝露量を比較するために示した。また、各被検物質の母集団 PK モデルより導出された PK パラメータについて、本試験の被験者集団と関連する被験者集団（第 2 相及び第 3 相試

	験より得られた母集団 PK モデルより導出された PK 曝露量データを含む）間で比較し、HCV/HIV 重複感染被験者と HCV 単独感染被験者間の PK 曝露量を比較した。 **安全性**：登録され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価は以下の部分集団を用いて実施した。 ● ブーストされたテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）含有レジメンによる治療を受けている被験者：TDF 及びリトナビル（RTV）若しくはコビシスタット（COBI）でブーストしたプロテアーゼ阻害薬（PI）又は他の薬物（エルビテグラビル［EVG］／COBI 等）を含むレジメンと定義する ● ブーストされていない TDF 含有レジメンによる治療を受けている被験者：TDF 及び RTV 若しくは COBI でブーストしていない PI 又は他の薬物を含むレジメンと定義する ● TDF 非含有レジメンによる治療を受けている被験者 安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、HIV RNA の定量、CD4 陽性 T 細胞数、ECG、バイタルサインの測定及び身体検査が含まれた。安全性データとして、いずれかの治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 でコード化した。 **QoL：**健康関連 QoL 調査（SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C）は、ベースライン／Day 1、Week 4、Week 8 及び Week 12（又は早期投与中止時）並びに投与終了後の Week 4 及び Week 12 に実施した。ベースラインからベースライン後の各評価時点までの変化及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2015 年 7 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2016 年 6 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

計 107 例の被験者が組み入れられ、そのうち 106 例に治験薬が少なくとも 1 回投与された。組み入れられ、治験薬を投与された 106 例のうち、4 例（3.8%）が治験薬の投与を早期に中止した。2 例（1.9%）は追跡不能であり、2 例（1.9%）は有害事象による早期中止であった。

大部分の被験者は男性（85.8%）、白人（50.9%）又は黒人（45.3%）、非ヒスパニック／ラテン系（85.8%）であり、平均年齢は 54 歳（範囲：25～72 歳）であった。被験者のベースライン時の BMI 平均値（SD）は 27.2（4.70）kg/m^2 であり、被験者の 21.7%が BMI 30 kg/m^2 以上であった。

計 66 例（62.3%）がジェノタイプ 1a、12 例（11.3%）がジェノタイプ 1b、11 例（10.4%）がジェ

ノタイプ 2、12 例（11.3%）がジェノタイプ 3、5 例（4.7%）がジェノタイプ 4 の HCV 感染被験者であった。大部分の被験者（77.4%、82 例）が IL28B 遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。全体で 19 例（17.9%）が肝硬変を有していた。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値は 6.3 $\log_{10}$ IU/mL（範囲 : 5.0～7.4 $\log_{10}$ IU/mL）であり、大部分の被験者（73.6%、78 例）が HCV RNA 量 800,000 IU/mL 以上であった。

31 例（29.2%）に HCV に対する治療歴があり、これらの被験者の大半（67.7%、21/31 例）はペグインターフェロン（Peg-IFN）+ リバビリン（RBV）レジメンに対する前治療不成功例であった。8 例（25.8%）は IFN ± RBV 治療への不成功例であり、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）+ Peg-IFN + RBV 及び DAA のみの治療による不成功例が各 1 例（3.2%）であった。組入れ時において、被験者が使用中の ARV レジメンは、ブーストされた TDF 含有レジメン（52.8%、56 例）、ブーストされていない TDF 含有レジメン（33.0%、35 例）及び TDF 非含有レジメン（14.2%、15 例）であった。全体での CD4 陽性 T 細胞数の平均値は 598 cells/μL（範囲：183～1513 cells/μL）、被験者の 56.6%が CD4 陽性 T 細胞数 500 cells/μL 超であった。

有効性の結果：

主要有効性評価項目は、FAS における SVR12（全治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満）を達成した被験者の割合とした。全体の SVR12 率は 95.3%（95% CI : 89.3%～98.5%）であった。ジェノタイプ別での SVR12 率は、ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 3 の HCV 感染被験者での 91.7%からジェノタイプ 2 又はジェノタイプ 4 の HCV 感染被験者での 100.0%の範囲であった。SVR12 を達成しなかった 5 例のうち、2 例（1.9%）が再燃、2 例（1.9%）が追跡不能、1 例（0.9%）が同意撤回であった。

SVR4 及び SVR24 の結果は SVR12 の結果と同じであった。SVR12 を達成した全被験者が SVR24 も達成した。

高い SVR12 率が、HCV ジェノタイプ、HCV に対する前治療歴又は肝硬変の有無にかかわらず達成された。肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者での SVR12 率はそれぞれ 100.0%及び 94.3%であった。前治療不成功例の SVR12 率は 96.8%であり、未治療例では 94.7%であった。

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は全ての HCV ジェノタイプにわたって急速に減少し、同様に推移した。HCV RNA の急速で持続的な減少と一致し、被験者の 80%以上で Week 4 時点での HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。Week 8 時点では、全被験者で HCV RNA 量が LLOQ 未満となり、Week 12 まで維持された。全被験者においても、各ジェノタイプにおいても、ウイルス抑制までの時間と治療転帰との間に関連性はみられなかった。

ウイルス学的耐性：

アッセイカットオフ値 1%では、SOF/VEL を 12 週間投与された被験者のそれぞれ約 19%及び 4%で、投与前に非構造蛋白質（NS）5A 耐性変異（RAV）及び NS5B 核酸型阻害剤（NI）への RAV が検出された。本試験では、ベースライン時に RAV が検出された被験者にウイルス学的治療不成功は認められなかった。ジェノタイプ 1a の HCV 感染被験者 2 例が再燃し、1 例では投与終了後に低レベルの N142D/S 及び C289R の NS5B NI 耐性多型（RAP）の出現が認められた。

薬物動態の結果：

母集団 PK モデルより導出された、SOF、GS-331007、VEL 及び TFV の曝露量のパラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）を、該当する場合は、血漿中濃度データが得られた全被験者について算出した。

SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量は、ブーストされていないレジメン並びに RTV 及び COBI でブーストしたレジメンを含め、様々な ARV による治療下においても概して同様であった。特に、RTV でブーストしたアタザナビル（ATV）含有レジメンによる治療下での VEL の曝露量に関し、HCV/HIV 重複感染被験者での差は認められなかった。このことは、RTV でブーストした ATV + FTC/TDF を健康被験者に投与し、VEL の曝露量が 142%増加した GS-US-342-1326 試験の結果とは異なっていた。ウイルス学的再燃に至った 2 例における SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量は、SVR12 を達成した被験者の曝露量と比べて、同程度（1 例）又はやや高かった（1 例）。HCV/HIV 重複感染被験者における SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量は、米国での承認申請を目的とした臨床第 2 相及び第 3 相試験における HCV 単独感染被験者集団での曝露量と比較して、有意な差は認められなかった。TFV の曝露量は、TDF をブーストされたレジメン（RTV 又は COBI 含有レジメンでの AUC : 3740 h•ng/mL）又はブーストされていないレジメン（AUC : 3590 h•ng/mL）の一部として投与した場合で同程度であった。また、ブーストされた又はブーストされていない TDF 含有レジメンを SOF/VEL と併用したときの TFV の曝露量は、SOF/VEL の非併用下でブーストされた ARV レジメンが投与された HIV 単独感染被験者で観察された曝露量（TFV の平均 AUC 範囲：3110～4630 h•ng/mL）の範囲内であった。

安全性の結果：

HCV/HIV 重複感染被験者において、SOF/VEL の投与は概して安全で、忍容性は良好であった。有害事象発現率は、ブーストされた TDF 含有レジメン、ブーストされていない TDF 含有レジメン又は TDF 非含有レジメンによる治療を受けていた被験者で同程度であった。計 75 例（70.8%）の被験者に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度は大部分（91.5%）が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。治験薬に関連した有害事象は 50 例（47.2%）に認められた。

全体として、9 例（8.5%）が Grade 3（重度）の有害事象を発現し、そのうち 2 例は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった。2 例（1.9%）に重篤な有害事象が認められ、1 例は Grade 2 の橈骨神経麻痺、他の 1 例は限局性感染、敗血症及び尿路感染（全て Grade 3）であった。全ての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。全体では、2 例（1.9%）が有害事象により SOF/VEL の投与を早期に中止した。このうち 1 例は Grade 1 の嘔吐により Day 4 に早期中止、他の 1 例は感染症に対する抗生物質治療のための入院下で発現した Grade 3 の肝酵素上昇により Day 47 に早期中止に至った。

1 例が投与終了後の Day 162 に原因不明の理由により死亡した。本試験では妊娠は報告されなかった。

臨床検査値異常の重症度は大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。ブーストされた TDF 含有レジメンによる治療中の被験者での Grade 3 の臨床検査値異常発現率（20.4%、11 例）は、ブーストされていない TDF 含有レジメン（11.4%、4 例）又は TDF 非含有レジメンによる治療中の被験者（13.3%、2 例）よりも高かった。RTV でブーストされた ATV による治療中の被験者は高い確率でブーストされた TDF 含有レジメンによる治療を受けており（85.0%、17/20 例）、その結果、Grade 3 の臨床検査値異常（ビリルビン増加）の発現率はブーストされた TDF 含有レジメンで治療中の集団で高かった。全体として、Grade 4 の臨床検査値異常が認められた被験者は少なかった（1.9%、2 例）。最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は総ビリルビン

増加であり、全て RTV でブーストされた ATV の投与に起因する二次的なものであった。
腎臓に対する安全性を検討した結果、「腎および尿路障害」の器官別大分類下の Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。5 例（4 例はブーストされた TDF 含有レジメンによる治療中の被験者）が投与中に腎機能の変化に一致する臨床検査値異常を発現したが、いずれの ARV レジメンにも変更は行われなかった。これらの大部分（80%、4 例）で、異常は一過性かつ無症候性であった。持続的な異常のみられた 1 例は、試験治療の開始前から慢性腎疾患を有しており、腎臓専門医による治療中であった。この被験者は、割り付けられた ARV レジメンを調節することなく、治験薬の投与を完遂した。
HIV に特有の安全性に関して、いずれの被験者においても HIV のウイルス学的リバウンドは認められず、投与期間中の CD4 陽性 T 細胞数は安定していた。
試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍）の顕著な変化はみられなかった。ベースライン後に臨床的に重要な 12 誘導 ECG の異常は認められなかった。
要約すると、SOF/VEL の 12 週間投与は、ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の HCV と HIV の重複感染症の被験者において、HCV に対する未治療又は既治療を問わず、安全で、忍容性は良好であった。これらの HCV/HIV 重複感染被験者における SOF/VEL の安全性プロファイルは、SOF/VEL の米国での初回承認申請に際し、代償性肝硬変を有する被験者を含む、HCV 単独感染被験者を対象として SOF/VEL を検討した第 3 相試験プログラム（ASTRAL）で観察された安全性プロファイルと同様であった。

QoL：
全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI: Hep C の QoL 質問票の結果から、SOF/VEL の 12 週間投与を受けた被験者で、投与期間中の QoL の低下は認められなかった。投与期間中、SF-36 の 8 つの領域スコア全て及び身体的側面スコアでベースラインからの増加（改善）がみられた。大半の評価尺度の平均スコアは、投与終了時から投与終了後 Week 4 及び Week 12 までに改善した。ただし、複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：
GS-US-342-1202 試験の結論を以下に示す。

- HCV に対して未治療及び既治療の HCV/HIV 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、肝硬変の有無にかかわらず、高い SVR12 率（95.3%）が達成された。
- 全ての HCV ジェノタイプ及び部分集団を通じて、高い SVR12 率が達成された。
  - 肝硬変を有する被験者における SVR12 率は 100.0%であった。
  - 前治療不成功例における SVR12 率は 96.8%であった。
  - ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者における SVR12 率は 100.0%であった。
- HCV に対するウイルス学的治療不成功率は低く（1.9%）、他の ASTRAL 試験で SOF/VEL を投与された HCV 単独感染被験者で観察された治療不成功率と同程度であった。
- ベースライン時の NS5A 又は NS5B RAV は治療転帰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 例が再燃し、そのうち 1 例で投与終了後に低レベルの N142D/S 及び C289R の NS5B NI RAP の出現が認められた。

- SOF/VEL と様々な ARV レジメンの併用投与において、SOF/VEL 又は TFV の PK に、臨床的に重要な差は認められなかった。HCV/HIV 重複感染被験者における SOF/VEL 及び TFV の曝露量は、HCV 及び HIV 単独感染被験者集団と同程度であった。
- HCV/HIV 重複感染被験者に対する SOF/VEL 12 週間投与の忍容性は、併用された全 ARV レジメンを通じて良好であり、HCV 単独感染被験者において観察された安全性プロファイルと同様であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は低く、臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。
- SOF/VEL の投与は、CD4 陽性 T 細胞数、CD4 陽性細胞の割合又は HIV RNA 量に影響を及ぼさなかった。

2.26 GS-US-342-3921 試験

2.26.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-3921（CTD 5.3.5.1.1）
試験の標題	直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ1又は2の慢性C型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL）配合錠とリバビリン（RBV）を 12 又は 24 週間併用投与したときの抗ウイルス効果を評価する ● 集積された安全性データをレビューすることにより、それぞれの投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療へのウイルス学的応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する SOF/VEL + RBV の治療効果を評価する

試験デザイン	国内で実施した、本第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染被験者を対象として、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、安全性及び忍容性を評価した。ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者は非構造蛋白質（NS）5A 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。 約 110 例の被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割付けすることとした： ● **SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：**SOF/VEL（400/100 mg）配合錠 1 日 1 回 + 体重別用量の RBV カプセルを 12 週間投与 ● **SOF/VEL + RBV 24 週間投与群：**SOF/VEL（400/100 mg）配合錠 1 日 1 回 + 体重別用量の RBV カプセルを 24 週間投与 スクリーニング時の肝硬変の有無及び HCV ジェノタイプ（ジェノタイプ 1 又は 2）による層別ランダム化を行った。約 20 例は、スクリーニング時に Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変を有する被験者を登録することとした。約 90 例はジェノタイプ 1、約 20 例はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者が登録されるよう計画した。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後の Week 4、12 及び 24 に来院することとした。 別途、同意が得られた被験者については、ゲノミクスサブスタディへの参加に適格とした。ゲノミクスサブスタディの血液検体は Day 1 来院時又は試験中のいずれかの時点で採取した。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染症で、DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有し、肝硬変の有無が診断されている、20 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。 **<u>前治療歴に関する選択・除外基準</u>：** ● DAA 含有レジメンによる治療期間が少なくとも 4 週間あること ● ジェノタイプ 1 の被験者は、NS5A 阻害薬による治療歴を有すること ● ジェノタイプ 2 の被験者は、少なくとも 1 種類の DAA による治療歴を有すること ● 服薬不順守によるウイルス学的治療不成功を理由として直前の治療を中止していないこと ● 過去に SOF + RBV を不耐容により中止していないこと
被験者数	計画時：約 110 例

	解析時： ● ランダム化解析対象集団：117 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：117 例 ● 安全性解析対象集団：117 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF/VEL** を 400/100 mg の用量（配合錠 1 錠を 1 日 1 回）で経口投与した。 ● **RBV**（レベトール®）を被験者の体重に基づき、1 日用量として 600、800 又は 1000 mg/日（3、4 又は 5 × 200 mg カプセルを 1 日 2 回に分けて投与）で経口投与した。 本試験で使用した治験薬のロット番号は以下であった。 ● **SOF/VEL：** [redacted] ● **RBV：** [redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	投与期間は 12 又は 24 週間であった。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、Day 1（投与前）、投与期間中の Week 1、2、3、4、5、6、8、10 及び 12（全被験者）、Week 16、20 及び 24（24 週間投与群のみ）、早期中止時（該当した場合）、並びに投与終了後の Week 4、12 及び 24 の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の定量には COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の定量下限（LLOQ）は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：薬物動態（PK）解析用の血液検体を投与期間中の各来院時に全被験者より採取した。別途同意が得られた一部の被験者（目標：約 20 例）は、投与期間中の Week 2、3 又は 4 来院時に多数回採血を行う任意の PK サブスタディへ参加した。投与後 24 時間にわたり連続的に PK 検体を採取し、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、VEL、並びに RBV の血漿中濃度を測定した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、並びに身体検査が含まれた。 **QoL：**健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）をそれぞれの投与群に対して算出した。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 感染被験者の SVR12 率を、ヒストリカルコントロールの SVR12 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 感染被験者においては、統計的仮説検定は実施しなかった。副次的有効性評価項目として、SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功及び投与期間中の各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA の絶対量及びベースラインからの変化量、並びにベースライン時、SOF/VEL + RBV による治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性変異の特徴を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について、投与群別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合に基づいて要約した。 **薬物動態**：本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、PK 解析及び結果については別途報告する予定である。 **安全性**：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 でコード化した。 **QoL：**健康関連 QoL は SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：C 型肝炎質問票を用いて評価した。投与群ごとに、ベースラインから各評価時点までの変化量及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化量について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化量の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2016 年 7 月■ 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2017 年 8 月■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

本試験における被験者の内訳を表 1 に示す。

ランダム割付けした被験者 117 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 57 例及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群 60 例）。大部分の被験者（97.4%、114/117 例）が治験薬の投与を完遂した。3 例（2.6%）が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）。3 例はいずれも有害事象による治験薬の投与中止であった。

表 1　GS-US-342-3921 試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks	SOF/VEL+RBV 24 Weeks	Total
Subjects Screened			132
Subjects Not Randomized			15
Subjects Randomized	57	60	117
Subjects Randomized but Never Treated	0	0	0
Subjects in Safety Analysis Set	57	60	117
Subjects in Full Analysis Set	57	60	117
Subjects in PK Analysis Set	57	60	117
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	56 (98.2%)	58 (96.7%)	114 (97.4%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and Thereafter	1	0	1
Discontinued Study Treatment	1 (1.8%)	2 (3.3%)	3 (2.6%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment			
Adverse Event	1 (1.8%)	2 (3.3%)	3 (2.6%)

FU-x = follow-up visit at x weeks after discontinuing treatment
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Safety Analysis Set includes subjects who received at least 1 dose of study drug.
Full Analysis Set includes subjects who were randomized into the study, and received at least 1 dose of study drug.
PK Analysis Set includes subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drug, and for whom concentration data of analytes SOF (and its metabolites GS-566500 and GS-331007) and VEL are available.
Source: Table 15.8.1.3

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。全体として、被験者の大半（57.3%）は女性であった。平均年齢は 63 歳（範囲：21～81 歳）であり、被験

者の 46.2%は 65 歳以上であった。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値は 23.8 kg/m^2（範囲：18.0～35.9）であり、被験者の 35.0%は BMI 25 kg/m^2 以上であった。

表 2　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			
	GT-1 (N=47)	GT-2 (N=10)	Total (N=57)	GT-1 (N=48)	GT-2 (N=12)	Total (N=60)	Total (N=117)
Age at Baseline (Years)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	63 (9.7)	59 (15.7)	62 (11.0)	64 (10.1)	61 (7.2)	63 (9.6)	63 (10.3)
Median	64	63	64	66	62	64	64
Q1, Q3	55, 70	55, 68	55, 70	58, 72	59, 65	59, 71	57, 70
Min, Max	38, 81	21, 76	21, 81	35, 79	46, 70	35, 79	21, 81
Age at Baseline Category							
< 65 Years	25 (53.2%)	7 (70.0%)	32 (56.1%)	23 (47.9%)	8 (66.7%)	31 (51.7%)	63 (53.8%)
≥ 65 Years	22 (46.8%)	3 (30.0%)	25 (43.9%)	25 (52.1%)	4 (33.3%)	29 (48.3%)	54 (46.2%)
Sex at Birth							
Male	18 (38.3%)	5 (50.0%)	23 (40.4%)	20 (41.7%)	7 (58.3%)	27 (45.0%)	50 (42.7%)
Female	29 (61.7%)	5 (50.0%)	34 (59.6%)	28 (58.3%)	5 (41.7%)	33 (55.0%)	67 (57.3%)
Race							
Asian (Japanese)	47 (100.0%)	10 (100.0%)	57 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)	117 (100.0%)
Baseline Body Mass Index (kg/m2)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	24.1 (3.73)	23.8 (2.39)	24.1 (3.52)	23.2 (3.35)	24.7 (4.88)	23.5 (3.70)	23.8 (3.61)
Median	23.7	23.1	23.5	22.8	23.7	23.1	23.4
Q1, Q3	21.4, 26.5	22.3, 25.1	21.9, 26.1	20.8, 25.5	22.1, 26.0	20.9, 25.5	21.2, 25.7
Min, Max	18.2, 32.5	20.6, 29.0	18.2, 32.5	18.0, 30.1	18.3, 35.9	18.0, 35.9	18.0, 35.9
Baseline Body Mass Index Category							
< 25 kg/m^2	29 (61.7%)	7 (70.0%)	36 (63.2%)	33 (68.8%)	7 (58.3%)	40 (66.7%)	76 (65.0%)
≥ 25 kg/m^2	18 (38.3%)	3 (30.0%)	21 (36.8%)	15 (31.3%)	5 (41.7%)	20 (33.3%)	41 (35.0%)

GT = genotype, Body Mass Index (BMI) = [weight (kg) / (height $(m)^2$)]
Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
Source: Table 15.8.3.1

被験者のベースラインの疾患特性を表 3 に示す。

大部分の被験者（81.2%［1a が 2.6%、1b が 78.6%］）がジェノタイプ 1 の HCV 感染症であり、被験者の 18.8%（2a/2c が 6.0%、2b が 5.1%、サブタイプ未確定が 7.7%）はジェノタイプ 2 の HCV 感染症であった。被験者の大半（57.3%）が IL28B 遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。計 39 例（33.3%）がスクリーニング時に肝硬変を有していた。全被験者でのベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.2（0.54）$\log_{10}$ IU/mL であり、被験者の大半はベースライン時の HCV RNA 量 5 $\log_{10}$ IU/mL 以上（95.7%）、800,000 IU/mL 以上（78.6%）であった。

ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者全例が NS5A 阻害薬による治療歴があり、被験者の大半が、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%）を含む複数のクラスの DAA を用いた治療に不成功であった。具体的な前治療での DAA の組合せは、ジェノタイプ 1 の被験者の 86.3%がダクラタスビル塩酸塩（DCV）+アスナプレビル（ASV）、14.7%がレジパスビル（LDV）／SOF であった。ジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者では、大半（90.9%）が NS5B 阻害薬である SOF による前治療歴を有していた。

表 3　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**	**Total (N=117)**
HCV Genotype							
Genotype 1	47 (100.0%)	0	47 (82.5%)	48 (100.0%)	0	48 (80.0%)	95 (81.2%)
Genotype 1a	2 (4.3%)	0	2 (3.5%)	1 (2.1%)	0	1 (1.7%)	3 (2.6%)
Genotype 1b	45 (95.7%)	0	45 (78.9%)	47 (97.9%)	0	47 (78.3%)	92 (78.6%)
Genotype 2	0	10 (100.0%)	10 (17.5%)	0	12 (100.0%)	12 (20.0%)	22 (18.8%)
Genotype 2 (No Confirmed Subtype)	0	5 (50.0%)	5 (8.8%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	9 (7.7%)
Genotype 2a/2c	0	3 (30.0%)	3 (5.3%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	7 (6.0%)
Genotype 2b	0	2 (20.0%)	2 (3.5%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	6 (5.1%)
Cirrhosis							
Yes	16 (34.0%)	2 (20.0%)	18 (31.6%)	18 (37.5%)	3 (25.0%)	21 (35.0%)	39 (33.3%)
No	31 (66.0%)	8 (80.0%)	39 (68.4%)	30 (62.5%)	9 (75.0%)	39 (65.0%)	78 (66.7%)
IL28B							
CC	15 (31.9%)	8 (80.0%)	23 (40.4%)	21 (43.8%)	6 (50.0%)	27 (45.0%)	50 (42.7%)
Non-CC	32 (68.1%)	2 (20.0%)	34 (59.6%)	27 (56.3%)	6 (50.0%)	33 (55.0%)	67 (57.3%)
CT	28 (59.6%)	1 (10.0%)	29 (50.9%)	20 (41.7%)	6 (50.0%)	26 (43.3%)	55 (47.0%)
TT	4 (8.5%)	1 (10.0%)	5 (8.8%)	7 (14.6%)	0	7 (11.7%)	12 (10.3%)
Baseline HCV RNA (log_{10} IU/mL)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	6.2 (0.47)	6.6 (0.46)	6.3 (0.49)	6.2 (0.51)	6.2 (0.86)	6.2 (0.58)	6.2 (0.54)
Median	6.3	6.6	6.4	6.3	6.6	6.3	6.3
Q1, Q3	6.0, 6.5	6.4, 7.0	6.1, 6.6	6.0, 6.5	5.7, 6.9	5.9, 6.7	6.0, 6.6
Min, Max	4.8, 7.1	5.5, 7.1	4.8, 7.1	4.3, 7.1	4.6, 6.9	4.3, 7.1	4.3, 7.1

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**	**Total (N=117)**
Baseline HCV RNA Category							
< 800,000 IU/mL	10 (21.3%)	1 (10.0%)	11 (19.3%)	10 (20.8%)	4 (33.3%)	14 (23.3%)	25 (21.4%)
≥ 800,000 IU/mL	37 (78.7%)	9 (90.0%)	46 (80.7%)	38 (79.2%)	8 (66.7%)	46 (76.7%)	92 (78.6%)
Baseline HCV RNA Log Category							
< 5 $\log_{10}$ IU/mL	2 (4.3%)	0	2 (3.5%)	1 (2.1%)	2 (16.7%)	3 (5.0%)	5 (4.3%)
≥ 5 $\log_{10}$ IU/mL	45 (95.7%)	10 (100.0%)	55 (96.5%)	47 (97.9%)	10 (83.3%)	57 (95.0%)	112 (95.7%)
Baseline ALT (U/L)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	42 (26.4)	26 (16.0)	39 (25.5)	42 (28.9)	49 (37.3)	43 (30.6)	41 (28.2)
Median	30	20	29	32	42	33	30
Q1, Q3	23, 56	13, 28	21, 51	18, 53	15, 76	18, 58	20, 54
Min, Max	11, 128	13, 57	11, 128	10, 112	11, 120	10, 120	10, 128
Baseline ALT Category							
≤ 1.5 × ULN	35 (74.5%)	9 (90.0%)	44 (77.2%)	36 (75.0%)	7 (58.3%)	43 (71.7%)	87 (74.4%)
> 1.5 × ULN	12 (25.5%)	1 (10.0%)	13 (22.8%)	12 (25.0%)	5 (41.7%)	17 (28.3%)	30 (25.6%)
Estimated Glomerular Filtration Rate Using the Cockcroft-Gault Equation (mL/min)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	82.0 (22.19)	83.2 (25.64)	82.2 (22.59)	80.5 (25.48)	90.1 (33.87)	82.4 (27.32)	82.3 (25.02)
Median	79.2	74.1	78.0	74.7	76.2	75.3	76.8
Q1, Q3	67.8, 93.6	70.8, 94.8	67.8, 93.6	64.8, 87.3	71.1, 97.8	65.4, 87.3	66.6, 90.6
Min, Max	45.0, 144.6	55.2, 136.2	45.0, 144.6	48.6, 193.8	61.2, 167.4	48.6, 193.8	45.0, 193.8

GT = genotype
Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
HCV genotype was determined by [redacted] lab using LiPA 2.0 or NS5B Sanger.
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Source: Table 15.8.3.1

有効性の結果：

本試験は SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、両投与群のジェノタイプ 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 SVR12 率 50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した（表 4）。

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で SVR12 率は増加した。患者集団別の SVR12 率は以下のとおりであった。

ジェノタイプ 1 の被験者

- SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：85.1%（40/47 例、95% CI：71.7%～93.8%）
- SOF/VEL + RBV 24 週間投与群：97.9%（47/48 例、95% CI：88.9%～99.9%）

ジェノタイプ 2 の被験者

- SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：70.0%（7/10 例、95% CI：34.8%～93.3%）
- SOF/VEL + RBV 24 週間投与群：91.7%（11/12 例、95% CI：61.5%～99.8%）

全体

- SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：82.5%（47/57 例、95% CI：70.1%～91.3%）
- SOF/VEL + RBV 24 週間投与群：96.7%（58/60 例、95% CI：88.5%～99.6%）

表 4　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		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-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]

GT = genotype

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: Table 15.9.1

本試験における被験者のウイルス学的転帰を表 5 に示す。

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。こ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 例は再燃、1 例は“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 例はジェノタイプ 1、3 例はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者であった。“その他”に分類された被験者はジェノタイプ 1 の HCV 感染症であり、発疹の有害事象により Day 8 に治験薬の投与を早期に中止した。

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。このう

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、2 例はいずれも再燃であった。再燃例 2 例のうち、1 例はジェノタイプ 1、他の 1 例はジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者であった。

表 5　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		
	GT-1 (N=47)	GT-2 (N=10)	Total (N=57)	GT-1 (N=48)	GT-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

GT = genotype
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: Table 15.9.2.1.1

投与終了後の各評価時点における SVR 率を表 6 に示す。

大部分の再燃は投与終了後の Week 4 来院時までに認められた。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、9 例中 7 例が投与終了後の Week 4 までに、残る 2 例が投与終了後の Week 4 と Week 12 の間に再燃に至り、投与終了後の Week 12 から Week 24 の間に再燃は認められなかった。SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では、2 例中 1 例が投与終了後の Week 4 までに、残る 1 例が投与終了後の Week 4 と Week 12 の間に再燃に至り、投与終了後の Week 12 から Week 24 の間に再燃は認められなかった。

表 6　GS-US-342-3921 試験：SVR4 率、SVR12 率及び SVR24 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
SVR4	42/47 (89.4%)	7/10 (70.0%)	49/57 (86.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	76.9% to 96.5%	34.8% to 93.3%	74.2% to 93.7%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
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%
SVR24	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%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
SVRx is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x weeks after stopping study treatment.
A missing SVR 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 SVR 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.
Source: Table 15.9.2.2

本試験における SVR12 及び SVR24 の一致率を表 7 に示す。

SOF/VEL + RBV 12 及び 24 週間投与群では、それぞれ 56 例及び 60 例が投与終了後の Week 12 及び Week 24 に HCV RNA 量を測定した。その結果、両投与群における SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

表 7　GS-US-342-3921 試験：SVR12 及び SVR24 の一致率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks						SOF/VEL+RBV 24 Weeks					
	GT-1		GT-2		Total		GT-1		GT-2		Total	
	SVR24		SVR24		SVR24		SVR24		SVR24		SVR24	
	Yes (N=40)	No (N=6)	Yes (N=7)	No (N=3)	Yes (N=47)	No (N=9)	Yes (N=47)	No (N=1)	Yes (N=11)	No (N=1)	Yes (N=58)	No (N=2)
SVR12												
Yes	40	0	7	0	47	0	47	0	11	0	58	0
No	0	6	0	3	0	9	0	1	0	1	0	2
Positive Predictive Value	100.0%		100.0%		100.0%		100.0%		100.0%		100.0%	

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Only subjects that have both Posttreatment Week 12 and Posttreatment Week 24 data are included in the analysis.
Source: Table 15.9.2.3

ベースラインでの被験者の特性及び疾患特性別の SVR12 率を、それぞれ表 8 及び表 9 に示す。

全体集団での結果と同様に、各部分集団を通じ、SVR12 率は SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の方が SOF/VEL + RBV 12 週間投与群よりも高かった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群での SVR12 率は、65 歳未満の被験者の方が 65 歳以上の被験者よりも低く（78.1% vs 88.0%）、男性被験者の方が女性被験者よりも低く（73.9% vs 88.2%）、BMI 25 kg/m^2 未満の被験者の方が BMI 25 kg/m^2 以上の被験者よりも低かった（75.0% vs 95.2%）。また、代償性肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者における SVR12 率は、それぞれ 83.3%（15/18 例）及び 82.1%（32/39 例）であった。前治療の DAA クラス別に SVR12 率を要約すると、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、薬剤別では、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、部分集団を通じて類似しており、全体集団での高い SVR12 率との一貫性がみられた。代償性肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者における SVR12 率は、それぞれ 100.0%（21/21 例）及び 94.9%（37/39 例）であった。前治療の DAA クラスにかかわらず SVR12 率は一貫して高く、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、薬剤別では、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。

表 8　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Overall	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%
Age at Baseline (Years)						
< 65	20/25 (80.0%)	5/7 (71.4%)	25/32 (78.1%)	22/23 (95.7%)	8/8 (100.0%)	30/31 (96.8%)
95% CI	59.3% to 93.2%	29.0% to 96.3%	60.0% to 90.7%	78.1% to 99.9%	63.1% to 100.0%	83.3% to 99.9%
≥ 65	20/22 (90.9%)	2/3 (66.7%)	22/25 (88.0%)	25/25 (100.0%)	3/4 (75.0%)	28/29 (96.6%)
95% CI	70.8% to 98.9%	9.4% to 99.2%	68.8% to 97.5%	86.3% to 100.0%	19.4% to 99.4%	82.2% to 99.9%
Sex at Birth						
Male	14/18 (77.8%)	3/5 (60.0%)	17/23 (73.9%)	20/20 (100.0%)	6/7 (85.7%)	26/27 (96.3%)
95% CI	52.4% to 93.6%	14.7% to 94.7%	51.6% to 89.8%	83.2% to 100.0%	42.1% to 99.6%	81.0% to 99.9%
Female	26/29 (89.7%)	4/5 (80.0%)	30/34 (88.2%)	27/28 (96.4%)	5/5 (100.0%)	32/33 (97.0%)
95% CI	72.6% to 97.8%	28.4% to 99.5%	72.5% to 96.7%	81.7% to 99.9%	47.8% to 100.0%	84.2% to 99.9%
Baseline BMI (kg/m^2)						
< 25	23/29 (79.3%)	4/7 (57.1%)	27/36 (75.0%)	32/33 (97.0%)	6/7 (85.7%)	38/40 (95.0%)
95% CI	60.3% to 92.0%	18.4% to 90.1%	57.8% to 87.9%	84.2% to 99.9%	42.1% to 99.6%	83.1% to 99.4%
≥ 25	17/18 (94.4%)	3/3 (100.0%)	20/21 (95.2%)	15/15 (100.0%)	5/5 (100.0%)	20/20 (100.0%)
95% CI	72.7% to 99.9%	29.2% to 100.0%	76.2% to 99.9%	78.2% to 100.0%	47.8% to 100.0%	83.2% to 100.0%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
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 and subgroup is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

表 9　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Overall	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%
Prior DAAs						
NS5A Only	1/2 (50.0%)	0/0	1/2 (50.0%)	0/0	0/0	0/0
95% CI	1.3% to 98.7%	—	1.3% to 98.7%	—	—	—
NS5A + NS5B	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	7/7 (100.0%)	1/1 (100.0%)	8/8 (100.0%)
95% CI	2.5% to 100.0%	—	2.5% to 100.0%	59.0% to 100.0%	2.5% to 100.0%	63.1% to 100.0%
NS5A + NS3	35/41 (85.4%)	1/1 (100.0%)	36/42 (85.7%)	36/37 (97.3%)	1/1 (100.0%)	37/38 (97.4%)
95% CI	70.8% to 94.4%	2.5% to 100.0%	71.5% to 94.6%	85.8% to 99.9%	2.5% to 100.0%	86.2% to 99.9%
NS5A + NS5B + NS3	3/3 (100.0%)	0/0	3/3 (100.0%)	4/4 (100.0%)	1/1 (100.0%)	5/5 (100.0%)
95% CI	29.2% to 100.0%	—	29.2% to 100.0%	39.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	47.8% to 100.0%
NS5B Only	0/0	6/9 (66.7%)	6/9 (66.7%)	0/0	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%)
95% CI	—	29.9% to 92.5%	29.9% to 92.5%	—	63.1% to 100.0%	63.1% to 100.0%
NS5B + NS3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
95% CI	—	—	—	—	0.0% to 97.5%	0.0% to 97.5%
Cirrhosis						
Yes	13/16 (81.3%)	2/2 (100.0%)	15/18 (83.3%)	18/18 (100.0%)	3/3 (100.0%)	21/21 (100.0%)
95% CI	54.4% to 96.0%	15.8% to 100.0%	58.6% to 96.4%	81.5% to 100.0%	29.2% to 100.0%	83.9% to 100.0%
No	27/31 (87.1%)	5/8 (62.5%)	32/39 (82.1%)	29/30 (96.7%)	8/9 (88.9%)	37/39 (94.9%)
95% CI	70.2% to 96.4%	24.5% to 91.5%	66.5% to 92.5%	82.8% to 99.9%	51.8% to 99.7%	82.7% to 99.4%

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
IL28B						
CC	15/15 (100.0%)	5/8 (62.5%)	20/23 (87.0%)	21/21 (100.0%)	5/6 (83.3%)	26/27 (96.3%)
95% CI	78.2% to 100.0%	24.5% to 91.5%	66.4% to 97.2%	83.9% to 100.0%	35.9% to 99.6%	81.0% to 99.9%
Non-CC	25/32 (78.1%)	2/2 (100.0%)	27/34 (79.4%)	26/27 (96.3%)	6/6 (100.0%)	32/33 (97.0%)
95% CI	60.0% to 90.7%	15.8% to 100.0%	62.1% to 91.3%	81.0% to 99.9%	54.1% to 100.0%	84.2% to 99.9%
CT	21/28 (75.0%)	1/1 (100.0%)	22/29 (75.9%)	19/20 (95.0%)	6/6 (100.0%)	25/26 (96.2%)
95% CI	55.1% to 89.3%	2.5% to 100.0%	56.5% to 89.7%	75.1% to 99.9%	54.1% to 100.0%	80.4% to 99.9%
TT	4/4 (100.0%)	1/1 (100.0%)	5/5 (100.0%)	7/7 (100.0%)	0/0	7/7 (100.0%)
95% CI	39.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	47.8% to 100.0%	59.0% to 100.0%	—	59.0% to 100.0%
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
< 800,000	10/10 (100.0%)	1/1 (100.0%)	11/11 (100.0%)	10/10 (100.0%)	4/4 (100.0%)	14/14 (100.0%)
95% CI	69.2% to 100.0%	2.5% to 100.0%	71.5% to 100.0%	69.2% to 100.0%	39.8% to 100.0%	76.8% to 100.0%
≥ 800,000	30/37 (81.1%)	6/9 (66.7%)	36/46 (78.3%)	37/38 (97.4%)	7/8 (87.5%)	44/46 (95.7%)
95% CI	64.8% to 92.0%	29.9% to 92.5%	63.6% to 89.1%	86.2% to 99.9%	47.3% to 99.7%	85.2% to 99.5%
Baseline HCV RNA Category (log_{10} IU/mL)						
< 5	2/2 (100.0%)	0/0	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	3/3 (100.0%)
95% CI	15.8% to 100.0%	—	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	15.8% to 100.0%	29.2% to 100.0%
≥ 5	38/45 (84.4%)	7/10 (70.0%)	45/55 (81.8%)	46/47 (97.9%)	9/10 (90.0%)	55/57 (96.5%)
95% CI	70.5% to 93.5%	34.8% to 93.3%	69.1% to 90.9%	88.7% to 99.9%	55.5% to 99.7%	87.9% to 99.6%

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Baseline ALT						
≤ 1.5 × ULN	31/35 (88.6%)	6/9 (66.7%)	37/44 (84.1%)	36/36 (100.0%)	6/7 (85.7%)	42/43 (97.7%)
95% CI	73.3% to 96.8%	29.9% to 92.5%	69.9% to 93.4%	90.3% to 100.0%	42.1% to 99.6%	87.7% to 99.9%
> 1.5 × ULN	9/12 (75.0%)	1/1 (100.0%)	10/13 (76.9%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)	16/17 (94.1%)
95% CI	42.8% to 94.5%	2.5% to 100.0%	46.2% to 95.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%	71.3% to 99.9%
Study Treatment Status						
Completed Study Treatment	40/46 (87.0%)	7/10 (70.0%)	47/56 (83.9%)	45/46 (97.8%)	11/12 (91.7%)	56/58 (96.6%)
95% CI	73.7% to 95.1%	34.8% to 93.3%	71.7% to 92.4%	88.5% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.1% to 99.6%
Discontinued Study Treatment	0/1	0/0	0/1	2/2 (100.0%)	0/0	2/2 (100.0%)
95% CI	0.0% to 97.5%	—	0.0% to 97.5%	15.8% to 100.0%	—	15.8% to 100.0%
Adherence to Study Regimen						
< 80%	2/3 (66.7%)	1/2 (50.0%)	3/5 (60.0%)	4/4 (100.0%)	0/0	4/4 (100.0%)
95% CI	9.4% to 99.2%	1.3% to 98.7%	14.7% to 94.7%	39.8% to 100.0%	—	39.8% to 100.0%
≥ 80%	38/44 (86.4%)	6/8 (75.0%)	44/52 (84.6%)	43/44 (97.7%)	11/12 (91.7%)	54/56 (96.4%)
95% CI	72.6% to 94.8%	34.9% to 96.8%	71.9% to 93.1%	88.0% to 99.9%	61.5% to 99.8%	87.7% to 99.6%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
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 and subgroup is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量が LLOQ（15 IU/mL）未満であった被験者の割合を表 10 に示す。

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は急速に減少し、投与期間中、両投与群での HCV RNA 量の減少は同程度であった。HCV RNA の急速で持続的な減少と一致し、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 98.2%及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 98.3%で Week 4 時点での HCV RNA 量が LLOQ 未満となった。

Week 8 時点から投与終了まで、両投与群の 100%の被験者が HCV RNA 量 LLOQ 未満を維持し

ていた。

表 10　GS-US-342-3921 試験：投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Baseline						
< LLOQ	0/47	0/10	0/57	0/48	0/12	0/60
Week 1						
< LLOQ	12/47 (25.5%)	0/10	12/57 (21.1%)	11/48 (22.9%)	4/12 (33.3%)	15/60 (25.0%)
95% CI	13.9% to 40.3%	0.0% to 30.8%	11.4% to 33.9%	12.0% to 37.3%	9.9% to 65.1%	14.7% to 37.9%
< LLOQ detected	9/47 (19.1%)	0/10	9/57 (15.8%)	10/48 (20.8%)	1/12 (8.3%)	11/60 (18.3%)
< LLOQ TND	3/47 (6.4%)	0/10	3/57 (5.3%)	1/48 (2.1%)	3/12 (25.0%)	4/60 (6.7%)
Week 2						
< LLOQ	29/46 (63.0%)	7/10 (70.0%)	36/56 (64.3%)	34/48 (70.8%)	8/12 (66.7%)	42/60 (70.0%)
95% CI	47.5% to 76.8%	34.8% to 93.3%	50.4% to 76.6%	55.9% to 83.0%	34.9% to 90.1%	56.8% to 81.2%
< LLOQ detected	19/46 (41.3%)	4/10 (40.0%)	23/56 (41.1%)	18/48 (37.5%)	2/12 (16.7%)	20/60 (33.3%)
< LLOQ TND	10/46 (21.7%)	3/10 (30.0%)	13/56 (23.2%)	16/48 (33.3%)	6/12 (50.0%)	22/60 (36.7%)
Week 3						
< LLOQ	43/46 (93.5%)	8/10 (80.0%)	51/56 (91.1%)	42/48 (87.5%)	12/12 (100.0%)	54/60 (90.0%)
95% CI	82.1% to 98.6%	44.4% to 97.5%	80.4% to 97.0%	74.8% to 95.3%	73.5% to 100.0%	79.5% to 96.2%
< LLOQ detected	14/46 (30.4%)	2/10 (20.0%)	16/56 (28.6%)	11/48 (22.9%)	4/12 (33.3%)	15/60 (25.0%)
< LLOQ TND	29/46 (63.0%)	6/10 (60.0%)	35/56 (62.5%)	31/48 (64.6%)	8/12 (66.7%)	39/60 (65.0%)

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Week 4						
< LLOQ	45/46 (97.8%)	10/10 (100.0%)	55/56 (98.2%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	88.5% to 99.9%	69.2% to 100.0%	90.4% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	3/46 (6.5%)	2/10 (20.0%)	5/56 (8.9%)	8/48 (16.7%)	2/12 (16.7%)	10/60 (16.7%)
< LLOQ TND	42/46 (91.3%)	8/10 (80.0%)	50/56 (89.3%)	39/48 (81.3%)	10/12 (83.3%)	49/60 (81.7%)
Week 5						
< LLOQ	45/46 (97.8%)	10/10 (100.0%)	55/56 (98.2%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	88.5% to 99.9%	69.2% to 100.0%	90.4% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	9/46 (19.6%)	1/10 (10.0%)	10/56 (17.9%)	4/48 (8.3%)	2/12 (16.7%)	6/60 (10.0%)
< LLOQ TND	36/46 (78.3%)	9/10 (90.0%)	45/56 (80.4%)	43/48 (89.6%)	10/12 (83.3%)	53/60 (88.3%)
Week 6						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.6% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	2/46 (4.3%)	0/10	2/56 (3.6%)	1/48 (2.1%)	0/12	1/60 (1.7%)
< LLOQ TND	44/46 (95.7%)	10/10 (100.0%)	54/56 (96.4%)	46/48 (95.8%)	12/12 (100.0%)	58/60 (96.7%)
Week 8						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	48/48 (100.0%)	12/12 (100.0%)	60/60 (100.0%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.6% to 100.0%	92.6% to 100.0%	73.5% to 100.0%	94.0% to 100.0%
< LLOQ detected	0/46	0/10	0/56	1/48 (2.1%)	0/12	1/60 (1.7%)
< LLOQ TND	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Week 12						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/47 (100.0%)	12/12 (100.0%)	59/59 (100.0%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%)	93.6% to 100.0%	92.5% to 100.0%	73.5% to 100.0%	93.9% to 100.0%
< LLOQ detected	0/46	0/10	0/56	0/47	0/12	0/59
< LLOQ TND	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/47 (100.0%)	12/12 (100.0%)	59/59 (100.0%)
Week 24						
< LLOQ	N/A	N/A	N/A	46/46 (100.0%)	12/12 (100.0%)	58/58 (100.0%)
95% CI	—	—	—	92.3% to 100.0%	73.5% to 100.0%	93.8% to 100.0%
< LLOQ detected	—	—	—	0/46	0/12	0/58
< LLOQ TND	—	—	—	46/46 (100.0%)	12/12 (100.0%)	58/58 (100.0%)

GT = genotype; N/A = not applicable
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Missing values for on-treatment visits are imputed up to the time of last dose (if the study day associated with the last dose date is greater than or equal to the lower bound of a visit window, the missing value at the visit will be imputed, otherwise, the value will be excluded).
Missing values bracketed by values of "< LLOQ TND" will be set to "< LLOQ TND"; bracketed by "< LLOQ detected," or "< LLOQ TND" and "< LLOQ detected" will be set to "< LLOQ detected"; otherwise, the missing values will be set as "≥ LLOQ." TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.2.4

ウイルス学的耐性の結果：

全体として、被験者の 94.8%（110/116 例）でベースライン時に NS5A 耐性変異（RAV）が認められた。ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者の SVR12 率は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 85.2%（46/54 例）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では 96.4%（54/56 例）であった（表 11）。NS5A 阻害薬に対する高度耐性に関連する複数及び／又は特定の RAV がベースラインで存在しても、24 週間投与群における SVR12 率に影響はみられなかった。両投与群を通じて再燃に至った 11 例のうち、試験治療下で NS5A RAV 又は NS5B 核酸型阻害剤（NI）への RAV が出現した被験者は認められなかった。

表 11　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの NS5A RAV の有無別（15%カットオフ）SVR12 率

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=46)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=56)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
No NS5A RAVs	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)	1/2 (50.0%)	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)	4/4 (100.0%)
Any NS5A RAVs	39/45 (86.7%)	7/9 (77.8%)	46/54 (85.2%)	45/46 (97.8%)	9/10 (90.0%)	54/56 (96.4%)
1 NS5A RAV	5/5 (100.0%)	7/9 (77.8%)	12/14 (85.7%)	6/6 (100.0%)	7/8 (87.5%)	13/14 (92.9%)
≥ 2 NS5A RAVs	34/40 (85.0%)	—	34/40 (85.0%)	39/40 (97.5%)	2/2 (100.0%)	41/42 (97.6%)

GT = genotype
Source: Virology Listings 1 and 3

薬物動態の結果：

本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、PK 解析及び結果については別途報告する予定である。

安全性の結果：

本試験で報告された有害事象の要約を表 12 に示す。

全体として、SOF/VEL + RBV の 12 又は 24 週間投与は概して安全で忍容性は概ね良好であった。有害事象は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 80.7%（46/57 例）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 75.0%（45/60 例）に発現した。

表 12　GS-US-342-3921 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Adverse Event	46 (80.7%)	45 (75.0%)
Grade 3 or Above Adverse Event	0	4 (6.7%)
Treatment-Related Adverse Event	26 (45.6%)	21 (35.0%)
Grade 3 or Above Treatment-Related Adverse Event	0	0
Serious Adverse Event	0	4 (6.7%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	4 (7.0%)	6 (10.0%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of RBV	4 (7.0%)	6 (10.0%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of All Study Drugs	0	0
All Deaths	0	0

The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Source: Table 15.11.2.1.1

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象を表 13 に示す。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群において、最も高頻度に発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染（35.1%）、貧血（24.6%）及び頭痛（19.3%）であった。SOF/VEL + RBV 24 週間投与群において、最も高頻度に発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染及び貧血（各 21.7%）、並びにそう痒症、皮膚乾燥及び胃腸炎（各 6.7%）であった。

表 13　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event	26 (81.3%)	20 (80.0%)	46 (80.7%)	21 (67.7%)	24 (82.8%)	45 (75.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Occurring in At Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term						
ウイルス性上気道感染	13 (40.6%)	7 (28.0%)	20 (35.1%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
頭痛	8 (25.0%)	3 (12.0%)	11 (19.3%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
口内炎	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
湿疹	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
悪心	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
咽頭炎	1 (3.1%)	2 (8.0%)	3 (5.3%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
そう痒症	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	2 (6.9%)	4 (6.7%)
背部痛	1 (3.1%)	3 (12.0%)	4 (7.0%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
上腹部痛	2 (6.3%)	1 (4.0%)	3 (5.3%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
上気道の炎症	0	0	0	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.1.5

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 14 に示す。

それぞれの投与群で発現頻度の高かった、治験薬と関連ありと判断された有害事象の上位 3 つは、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、貧血（24.6%、14 例）、頭痛（10.5%、6 例）、及び悪心（7.0%、4 例）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では、貧血（21.7%、13 例）、倦怠感（5.0%、3 例）、及びそう痒症（3.3%、2 例）であった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では SOF/VEL + RBV 24 週間投与群に比べ、治験薬と関連のあ

る頭痛（10.5% vs 1.7%）及び悪心（7.0% vs 0）の発現率が高かった。治験薬と関連ありと判断された貧血の発現率は、いずれの投与群でも 65 歳以上の集団でより高かった。

表 14　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	**≥ 65 yrs (N=25)**	**Total (N=57)**	**< 65 yrs (N=31)**	**≥ 65 yrs (N=29)**	**Total (N=60)**
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event	13 (40.6%)	13 (52.0%)	26 (45.6%)	12 (38.7%)	9 (31.0%)	21 (35.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event by Preferred Term						
貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
頭痛	4 (12.5%)	2 (8.0%)	6 (10.5%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
悪心	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
AEs are related to treatment if Related to Study Treatment = “Related” on the AE CRF.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.3.2

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された Grade 3 の有害事象を表 15 に示す。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では認められず、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では 6.7%（4 例）に認められた。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。肝細胞癌（2 例）が 2 例以上に発現した唯一の Grade 3 の有害事象であった。Grade 3 の有害事象は全て 65 歳以上の被験者で報告され、治験薬と関連なしと判断された。

表 15　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された Grade 3 の有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	**≥ 65 yrs (N=25)**	**Total (N=57)**	**< 65 yrs (N=31)**	**≥ 65 yrs (N=29)**	**Total (N=60)**
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Highest Grade						
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event by Preferred Term And Highest Grade						
肝細胞癌	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once at the most severe grade for treatment group and AE preferred term.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.2.2

本試験で報告された重篤な有害事象を表 16 に示す。

重篤な有害事象は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では認められず、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では 4 例（6.7%）に認められた。肝細胞癌（2 例）が 2 例以上に発現した唯一の重篤な有害事象であった。重篤な有害事象は全て治験薬と関連なしと判断された。本試験期間中に死亡は認められなかった。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述については、2.26.4 項に示した。

表 16　GS-US-342-3921 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	**≥ 65 yrs (N=25)**	**Total (N=57)**	**< 65 yrs (N=31)**	**≥ 65 yrs (N=29)**	**Total (N=60)**
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event by Preferred Term						
肝細胞癌	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
肺炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Adverse events with "AE Serious?" = “Yes” on the AE CRF are included.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.4.2

本試験で全ての治験薬の投与中止に至った有害事象を表 17 に示す。

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）により早期に全治験薬の投与を中止した。

表 17　GS-US-342-3921 試験：全ての治験薬の投与中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	**≥ 65 yrs (N=25)**	**Total (N=57)**	**< 65 yrs (N=31)**	**≥ 65 yrs (N=29)**	**Total (N=60)**
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs by Preferred Term						
うつ病	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
発疹	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Subjects with at least one adverse event with action taken on all study drugs = drug withdrawn (on AE CRF) are included.
Source: Table 15.11.5.8

本試験でいずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象を表 18 に示す。

治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、いずれも RBV に関する用量調節又は休薬であり、SOF/VEL の休薬を要した被験者は認められなかった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では計 4 例（7.0%）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群では計 6 例（10.0%）の被験者に、RBV の用量調節又は休薬に至った有害事象が発現した。このうち、貧血のみが 2 例以上に認められ、いずれの投与群でも 65 歳以上の集団での発現頻度がより高かった。

表 18　GS-US-342-3921 試験：いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	**≥ 65 yrs (N=25)**	**Total (N=57)**	**< 65 yrs (N=31)**	**≥ 65 yrs (N=29)**	**Total (N=60)**
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	4 (13.8%)	6 (10.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug by Preferred Term						
貧血	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	4 (13.8%)	6 (10.0%)
頭痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Subjects with at least one AE with action taken on any study drug = drug interrupted or dose increased/reduced (on AE CRF) are included.
Source: Table 15.11.2.4.6

大部分の被験者は少なくとも 1 件の臨床検査値異常を発現し、その大半の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 10.5%（6/57 例）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 26.7%（16/60 例）に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。

RBV 投与で予期される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン及びリンパ球の減少、並びに網状赤血球及び血小板の増加が両投与群において認められた。最も高頻度に発現した Grade 3 の血液学的検査値異常はリンパ球減少及びヘモグロビン減少であった。Grade 3 のリンパ球減少は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 1 例（1.8%）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 7 例（11.7%）に認められた。Grade 3 のヘモグロビン減少は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 2 例（3.5%）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 4 例（6.7%）に認められた（表 19）。

表 19　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Grade 3 Lymphocytes	1 (1.8%)	7 (11.7%)
Grade 3 Hemoglobin	2 (3.5%)	4 (6.7%)
Grade 3 Neutrophils	0	1 (1.7%)
Grade 3 Platelets	0	1 (1.7%)
Grade 3 WBC	0	1 (1.7%)

Laboratory abnormalities are graded using GSI Grading Scale, April 2015 version.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.3

投与開始後にヘモグロビン値 10 g/dL 未満となった被験者は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 7 例（12.3%）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 5 例（8.3%）であった。SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 1 例では、投与開始後のヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満に至った（表 20）。本試験で輸血又はエリスロポエチン製剤を使用した被験者はいなかった。

表 20　GS-US-342-3921 試験：投与開始後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又は 8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number of Subjects with Any Postbaseline Hemoglobin Value	32	25	57	31	29	60
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 10 g/dL	1 (3.1%)	6 (24.0%)	7 (12.3%)	2 (6.5%)	3 (10.3%)	5 (8.3%)
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 8.5 g/dL	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.1.6

最も高頻度に発現した Grade 3 の血清生化学的検査値異常は血清ブドウ糖増加であり、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 3 例（5.3%）、SOF/VEL + RBV 24 週間投与群の 5 例（8.3%）に認められた（表 21）。Grade 3 の血清ブドウ糖増加が認められた被験者は全て糖尿病の病歴を有していた。

表 21　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血清生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Grade 3 Glucose (Hyperglycemia)	3 (5.3%)	5 (8.3%)
Grade 3 Sodium (Hyponatremia)	0	1 (1.7%)

Laboratory abnormalities are graded using GSI Grading Scale, April 2015 version.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Toxicity grading of INR based on ULN = 1.2; ULN = upper limit of normal.
Source: Table 15.11.6.3

試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍）の顕著な変化は認められなかった。

QoL：

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C の QoL 質問票の結果より、ベースラインと投与終了時の健康関連 QoL を評価したところ、ほとんどの評価尺度で統計学的に有意な悪化はみられなかった。ベースラインと投与終了時との比較で、健康関連 QoL の統計学的に有意（$p < 0.05$）な悪化は、2 種類の評価（SOF/VEL + RBV 12 週間投与群における SF-36 の日常役割機能［身体］、及び SOF/VEL + RBV 24 週間投与群における HCV による WPAI：Hep C 活動障害）に認められた。大半の評価尺度で平均スコアは投与終了時から投与終了後の Week 12 にかけて改善した。ただし、複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

結論：

DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有する日本人被験者を対象とした本試験の結論を以下に示す：

- 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 SVR12 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 SVR12 率は増加した。SOF/VEL + RBV の 24 週間投与により以下の結果が得られた：
  - 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、試験治療下での RAV が出現した被験者はいなかった。
- 本試験において、SOF/VEL + RBV 12 又は 24 週間投与は概して安全で、忍容性は良好であり、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

異常はほとんど認められなかった。Grade 3 の臨床検査値異常の大半は RBV の既知の毒性と一致していた。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。

2.26.2 有害事象一覧

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		26 (81.3%)	20 (80.0%)	46 (80.7%)	21 (67.7%)	24 (82.8%)	45 (75.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	8 (27.6%)	14 (23.3%)
Anaemia	貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Splenic vein thrombosis	脾静脈血栓症	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (37.5%)	11 (44.0%)	23 (40.4%)	5 (16.1%)	8 (27.6%)	13 (21.7%)
Stomatitis	口内炎	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
Nausea	悪心	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (6.3%)	1 (4.0%)	3 (5.3%)	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Diarrhoea	下痢	2 (6.3%)	0	2 (3.5%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Enterocolitis	腸炎	2 (6.3%)	0	2 (3.5%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Dental caries	齲歯	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Food poisoning	食中毒	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Haematochezia	血便排泄	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Lip erosion	口唇びらん	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Toothache	歯痛	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	3 (9.7%)	2 (6.9%)	5 (8.3%)
Malaise	倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (43.8%)	11 (44.0%)	25 (43.9%)	10 (32.3%)	13 (44.8%)	23 (38.3%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	13 (40.6%)	7 (28.0%)	20 (35.1%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.1%)	2 (8.0%)	3 (5.3%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
Cystitis	膀胱炎	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Empyema	蓄膿	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	1 (3.2%)	4 (13.8%)	5 (8.3%)
Thermal burn	熱傷	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Incision site pain	切開部位痛	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Procedural nausea	処置による悪心	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Wound dehiscence	創離開	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	2 (6.5%)	2 (6.9%)	4 (6.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (9.4%)	6 (24.0%)	9 (15.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Back pain	背部痛	1 (3.1%)	3 (12.0%)	4 (7.0%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	3 (10.3%)	3 (5.0%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Hepatic angiosarcoma	肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (25.0%)	4 (16.0%)	12 (21.1%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Headache	頭痛	8 (25.0%)	3 (12.0%)	11 (19.3%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Endometriosis	子宮内膜症	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	4 (12.9%)	4 (13.8%)	8 (13.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (12.5%)	5 (20.0%)	9 (15.8%)	9 (29.0%)	6 (20.7%)	15 (25.0%)
Eczema	湿疹	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	2 (6.9%)	4 (6.7%)
Rash	発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
Erythema annulare	環状紅斑	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0

2.26.3 副作用一覧

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event		13 (40.6%)	13 (52.0%)	26 (45.6%)	12 (38.7%)	9 (31.0%)	21 (35.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Anaemia	貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (12.5%)	5 (20.0%)	9 (15.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Nausea	悪心	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Malaise	倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (12.5%)	3 (12.0%)	7 (12.3%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Headache	頭痛	4 (12.5%)	2 (8.0%)	6 (10.5%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	2 (8.0%)	3 (5.3%)	4 (12.9%)	1 (3.4%)	5 (8.3%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Rash	発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)

2.26.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

施設-被験者識別番号：8307-46567
症例識別番号：2017-0260156（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝細胞癌

叙述：
本症例（2017-0260156）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝細胞癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症、筋肉痛、糖尿病、高脂血症、高血圧、血小板減少症、膵嚢胞
既往歴：脾臓塞栓症、鼻咽頭炎
治療歴：報告なし

2016 年 9 月 6 日～2017 年 2 月 20 日、HCV 感染症の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。他の被疑薬は HCV 感染症の治療のためのリバビリン（2016 年 9 月 6 日～2016 年 12 月 18 日：800 mg/日、経口投与、2016 年 12 月 19 日：400 mg/日、経口投与、2016 年 12 月 20 日～2017 年 1 月 27 日：800 mg/日、経口投与、2017 年 1 月 28 日：400 mg/日、経口投与、2017 年 1 月 29 日～2017 年 2 月 20 日：800 mg/日、経口投与）であった。

併用薬は、VX-950（テラプレビル）、リバビリン、ペグインターフェロン α-2a、バルニジピン塩酸塩、ファモチジン、レバミピド、ウルソデオキシコール酸、グリメピリド、モサプリドクエン酸塩水和物、フルバスタチンナトリウム、ケトプロフェンであった。

2017 年 2 月 24 日、治験薬の投与終了後、肝細胞癌のために入院した。手術が実施された（詳細の報告なし）。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 2 月 6 日、核磁気共鳴画像検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び肝 S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）が認められた。
2017 年 2 月 14 日、コンピュータ断層撮影（CT）検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び肝 S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）が認められた。

2017 年 2 月 14 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、α1 フェトプロテイン 6.6 ng/mL
基準値下限 1.0 ng/mL
基準値上限 10.0 ng/mL
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、α1 フェトプロテイン 6.7 ng/mL
基準値下限 1.0 ng/mL
基準値上限 10.0 ng/mL
判定：正常

2017 年 2 月 14 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 24 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 14 日、血中乳酸脱水素酵素 266 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 21 日、血中乳酸脱水素酵素 267 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 24 日、血中乳酸脱水素酵素 275 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 14 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 29 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 31 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 26 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、C 型肝炎抗体 13.81S/CO N/A
基準値下限 0S/CO
基準値上限 0.99S/CO N/A
判定：基準値超

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 0 kIU/L
基準値下限 0 kIU/L
基準値上限 500 kIU/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 1.2 IU/mL
基準値下限 0 IU/mL
基準値上限 1.2 IU/mL 未満
判定：基準値超

2017 年 2 月 24 日、PIVKA-II
基準値下限 0 mAU/mL
基準値上限 40 mAU/mL 未満
判定：基準値超

治験薬に関する処置：非該当

肝細胞癌は重篤（医学的に重要、入院）であり、転帰は継続であった。

肝細胞癌は、治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。

初回報告は 2017 年 2 月 23 日に受領した。

2017 年 3 月 16 日、治験責任医師から追加報告を受領した。2017 年 3 月 3 日、肝 S8C 部分切除及び胆嚢切除を伴う左肝切除が行われた。手術中の所見は中肝静脈付近に位置する左葉内の肝細胞癌であり、浸潤及び腫瘍血栓は認められなかった。臨床的に肝細胞癌は切除可能であった。2017 年 3 月 5 日、飲水を開始した。2017 年 3 月 6 日、断端ドレーンが抜去された。2017 年 3 月 7 日、食事を開始した。2017 年 3 月 10 日、CT 検査の結果、右胸水貯留がないことが確認され、S8 の切離面ドレーンが抜去された。2017 年 3 月 15 日、退院した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 8 月 31 日、スクリーニング時の超音波検査において肝細胞癌は認められなかった。

2017 年 1 月 26 日、超音波検査において肝 S7 内の肝細胞癌が認められた。

2017 年 2 月 6 日、超音波検査において複数の肝細胞癌（S4/8、S7）が疑われた。

2017 年 2 月 14 日、CT 検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌、肝 S4 及び S8 門脈臍部の腫瘍血栓）が認められた。

2017 年 3 月 10 日、CT 検査の結果、右胸水貯留がないことが確認され、S8 の切離面ドレーンが抜去された。

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 1.2 IU/mL 未満
基準値下限 0 IU/mL
基準値上限 1.2 IU/mL 未満
判定：正常

2017 年 3 月 28 日、治験責任医師から追加報告を受領した。肝細胞癌の転帰は 2017 年 3 月 15 日に回復であった。

2017 年 3 月 30 日、治験責任医師から追加報告を受領した。肝細胞癌の転帰は軽快であった。2017 年 2 月 6 日の核磁気共鳴画像検査の結果が病変（肝 S8/7 円蓋部［直径 18 mm］及び S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）に変更された。

2017 年 5 月 10 日及び 2017 年 5 月 15 日、治験責任医師から追加報告を受領した。両報告は併せて処理された。病理診断の結果はステージ IV の肝細胞癌であった。新犬山分類による肝線維化スコアは F3A1 であった。線維化スコアは F3 であり、肝硬変は認められなかった。精巣癌の手術が行われた。病理診断が実施中であり、結果は受領待ちであった。

2017 年 5 月 26 日、訂正が行われた。データ固定が解除され、事象発現日が空欄から 2017 年 2 月 24 日に訂正された。これは訂正された報告である。これは症例の訂正であるため、以前に受領した追加情報の日付がギリアド社の受領日として記録された。

施設-被験者識別番号：8307-46567
症例識別番号：2017-0270485（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］

叙述：
本症例（2017-0270485）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から精巣腫瘍の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：慢性 C 型肝炎、筋肉痛、糖尿病、高脂血症、膵嚢胞、ウイルス性上気道感染
既往歴：高血圧、血小板減少症、塞栓症
治療歴：報告なし

2016 年 9 月 6 日、慢性 C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。

2016 年 9 月 6 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 800 mg/日を経口投与された。

2016 年 12 月 19 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 400 mg/日を経口投与された。

2016 年 12 月 20 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 800 mg/日を経口投与された。

併用薬は、テラプレビル、リバビリン、ペグインターフェロン α-2a、バルニジピン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ファモチジン、レバミピド、ウルソデオキシコール酸、グリメピリド、モサプリドクエン酸塩水和物、フルバスタチンナトリウム、ケトプロフェンであった。

2017 年 4 月 27 日、治験責任医師により精巣腫瘍の発現が報告された。

精巣腫瘍は重篤（入院）と判断され、発現日は 2017 年 4 月 27 日、転帰は継続であった。

臨床検査結果の報告はなかった。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：非該当

治験責任医師により治験薬との関連性はなしと判定された。その他の考えられる病因は不明であった。

初回報告は 2017 年 4 月 28 日に受領した。

追加情報は 2017 年 5 月 2 日に治験責任医師から受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。
現病歴：肝切除、胆嚢切除

治験責任医師の報告によると、2016 年 8 月 16 日、GS-US-342-3921 試験参加の同意が得られた。2016 年 9 月 6 日、治験薬（ソホスブビル/ベルパタスビル及びリバビリン 24 週間投与群）の投与が開始された。2017 年 2 月 6 日、病院にて EOB-MRI により肝 S8/7 円蓋部（直径 18 mm）及び S4/8（直径 42 mm）に肝細胞癌の病変が認められた。2017 年 3 月 3 日、左葉肝切除、S8C 肝部分切除及び胆嚢切除が実施された。2017 年 2 月 20 日、治験実施計画書で規定したとおりに治験薬投与を完了した。2017 年 3 月 21 日、4 週後の追跡調査のための来院が実施された。2017 年 4 月 6 日、CT 検査において右精巣肥大が認められた。2017 年 4 月 13 日、超音波検査において右精巣腫瘍が疑われた。2017 年 4 月 20 日、泌尿器科を初回受診した結果、左精巣は正常、右精巣は鶏卵大、圧痛なし、精巣上体は正常であった。2017 年 4 月 27 日、手術のため入院した。2017 年 5 月 1 日、右高位精巣摘除術が実施された。

その他の関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：α1 フェトプロテイン、結果：0.5%超、正常範囲：0.0～9.9%、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：α1 フェトプロテイン、結果：5.4 ng/mL、正常範囲：1.0～10.0 ng/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：血中乳酸脱水素酵素、結果：226 U/L、正常範囲：124～222 U/L、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中テストステロン、結果：1332.6 ng/dL、正常範囲：262～870 ng/dL、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：前立腺特異抗原、結果：0.36 ng/mL、正常範囲：0.5～3.0 ng/mL、判定：正常未満
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：インターロイキン濃度、結果：448 IU/mL、正常範囲：0～459 IU/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中卵胞刺激ホルモン、結果：62.8 mIU/mL、正常範囲：2.1～18.6 mIU/mL、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、結果：0.5 mIU/mL、正常範囲：0～0.5 mIU/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、結果：0.5 mIU/mL、正常範囲：

0～0.5 mIU/mL、判定：正常
（検査日:2017 年 4 月 20 日）検査:血中乳酸脱水素酵素、結果:206 U/L、正常範囲:124～222 U/L、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中黄体形成ホルモン、結果：20.0 mIU/mL、正常範囲：1.7～11.2 mIU/mL、判定：増加

2017 年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
2017 年 5 月 4 日、被験者は退院した。本事象は治験手順と関連なしであった。

2017 年 5 月 9 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
治験責任医師の報告によると「術後の経過は問題なし」であった。追加の安全性情報は受領しなかった

2017 年 5 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
新たな安全性情報は受領しなかった。

2017 年 5 月 16 日、症例報告の訂正が行われた。症例のデータ固定が解除され、治験薬概要書に基づく「記載／未記載」が変更された。既存の受領日は変更されなかった。これは症例報告の非重大な訂正である。

2017 年 5 月 18 日、症例報告の訂正が行われた。精巣腫瘍の事象名が精巣腫瘤（LLT）から精巣新生物（LLT）に変更された。これは症例報告の訂正であるため、既存の受領日は変更されなかった。これは症例報告の非重大な訂正である。

2017 年 5 月 16 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

精巣腫瘍の事象が削除された。

新たな事象として、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］が追加された。

2017 年 4 月 27 日、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］のため入院した。2017 年 5 月 4 日、退院した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 5 月 16 日、S-HCG：0.6 mIU/ mL
2017 年 5 月 16 日、HCG-B：0.6 mIU/mL
2017 年 5 月 16 日、LDH：187 U/L
2017 年 5 月 16 日、AFP：5.3 ng/ mL
2017 年 5 月 16 日、LDH：179 U/L

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は継続であった。

治験責任医師は本事象をソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断した。

2017 年 5 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

併用薬ロキソプロフェンナトリウム水和物の中止日が報告された。

ステージ IVA の精巣／腹腔内リンパ節が認められた。

2017 年 5 月 23 日、入院した。

治療薬は、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェキソフェナジン塩酸塩であった。

2017 年 5 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな安全性情報は受領しなかった。

2017 年 7 月 12 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
治験責任医師によると、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）］は当初、腫瘍が精巣内で認められたため、精巣癌として報告された。その後、データベースには DLBCL（開始日 2017 年 4 月 27 日）のみが含まれるように更新された。

2017 年 7 月 14 日、治験責任医師から追加情報を受領した。その他病因は不明であった。

2017 年 8 月 8 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

2017 年 8 月 8 日、被験者は治験実施計画書で定めた試験期間を完了した。
2017 年 5 月～2017 年 8 月、悪性リンパ腫治療で R-CHOP + MAP 併用療法が 4 コース施行された。
R-CHOP + MAP 併用療法により、Grade 1 の手の感覚異常が認められたが、入院期間の延長は不要であった。
全身状態は安定しており、血液細胞の異常は認められなかったため、化学療法を継続する予定である。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 8 月 8 日、α1 フェトプロテイン：6.5 ng/mL
2017 年 8 月 8 日、血中乳酸脱水素酵素：269 U/L

2017 年 5 月 16 日、ヘモグロビン：12.5 g/dL、正常範囲：13.7～16.8 g/dL
2017 年 8 月 8 日、ヘモグロビン：10.9 g/dL
2017 年 5 月 16 日、血小板数：184 × 10^3/uL、正常範囲：158～348 × 10^3/uL
2017 年 8 月 8 日、血小板数：92 × 10^3/uL
2017 年 5 月 16 日、白血球数：6.0 × 10^3/uL、正常範囲：3.3～8.6 × 10^3/uL
2017 年 8 月 8 日、白血球数：8.8 × 10^3/uL

2017 年 8 月 18 日、LP‐Merck から追加情報を入手した（参照 ID : US-MERCK-1705JPN001776）。新たな安全性情報は受領しなかった。

施設-被験者識別番号：8313-46505
症例識別番号：2016-0244753（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝血管肉腫

叙述：
本症例（2016-0244753）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝腫瘍の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、高血圧、過活動膀胱、眼乾燥
既往歴：脳梗塞、結膜炎
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 17 日、C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠及びリバビリン 800 mg/日を投与された。

併用薬は、インターフェロン、アムロジピンベシル酸塩、テネリグリプチン臭化水素酸塩、ロラタジン、ピオグリタゾン塩酸塩、コハク酸ソリフェナシン、ヒアルロン酸ナトリウム、レボフロキサシン水和物であった。

2016 年 7 月 26 日、GS-US-342-3921 試験参加の同意が得られた。

2016 年 11 月 9 日、肝腫瘍が認められた。腹部超音波及び腹部 MRI 検査において S6 の悪性病変が疑われた。

2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査において S6 の悪性病変及び脾臓転移が疑われた。

2016 年 11 月 18 日、PET-CT 検査が実施されたが、悪性病変は認められなかった。

2016 年 11 月 20 日、手術のために入院した。

2016 年 11 月 21 日、肝腫瘍と診断された。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

CT 検査：肝細胞癌は否定された。
臨床検査：肝臓血管腫
2016 年 11 月 9 日、核磁気共鳴画像検査、肝腫瘍（S6 の悪性病変の疑い）は該当なし。
2016 年 11 月 18 日、ポジトロン断層撮影検査：悪性病変は認められなかった。
2016 年 11 月 9 日、腹部超音波検査：S6 の悪性病変の疑いは該当なし。
2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査：S6 の悪性病変及び脾臓転移の疑い

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：投与中止

肝腫瘍は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は継続であった。

肝腫瘍は、治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：合併症

初回報告は 2016 年 11 月 21 日に受領した。

2016 年 11 月 21 日、2016 年 12 月 12 日及び 2016 年 12 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴、関連する検査結果、治療内容及び退院日が提供された。この情報の要約を以下に示す。

追加の病歴は、スクリーニング時に認められた肝臓血管腫であった。

2016 年 11 月 22 日、投与終了時の検査が実施された。被験者は手術（肝 S6 の亜区域切除、肝 S8 の部分切除、胆嚢切除及び脾摘）を受けた。治験責任医師の報告によると、原発の肝 S6 の血管腫様は 3 ヵ月間で病変が 1.5 cm から 2.5 cm に増大していた。その間に、脾臓では転移様の病変が認められた。肝 S8 でも同様の病変が認められた。今回、S6 及び脾臓が切除された。手術中の超音波定位が困難であったため、S8 の切除範囲は CT 下で決定した。

2016 年 12 月 5 日、組織病理学的診断の結果は肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移であった。（血管肉腫は、CD31 陽性、CD34 陽性、サイトケラチン CAM5.2 陰性、サイトケラチン AE1/3 陰性、D2-40 陰性）。切片の大きさは 2 cm であった。肉腫は肝類洞内に浸潤し、脾臓では少数の転移性血管肉腫が認められたが、胆嚢では転移性肉腫は認められなかった。

2016 年 12 月 13 日、被験者は退院した。アジュバント化学療法が検討された。

治験責任医師は、がんはスクリーニング時に診断された原発性の肝臓血管腫に由来するものと判断した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査において S6 の悪性病変及び脾臓転移が疑われた。肝臓癌の長さは 25 mm であった。
2016 年 11 月 18 日、PET-CT 検査において悪性病変は認められなかった。脾臓結節はわずかで、診断は確定できなかった。
2016 年 11 月 22 日、組織病理学的検査：肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移
血管肉腫（CD31 陽性、CD34 陽性、サイトケラチン CAM5.2 陰性、サイトケラチン AE1/3 陰性、D2-40 陰性）。切片の大きさは 2 cm であった。肉腫は肝類洞内に浸潤し、脾臓では少数の転移性血管肉腫が認められたが、胆嚢では転移性肉腫は認められなかった。

2016 年 12 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。事象名、事象発現日／消失日、転帰、因果関係及び他の考えられる病因が変更された。この情報の要約を以下に示す。

治験責任医師から肝血管肉腫、多発性の脾臓転移の事象が報告された。これらの事象は、以前は肝腫瘍と報告されていた。

2016 年 11 月 9 日、肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移が認められた。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［肝血管肉腫］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は「回復したが後遺症あり」、消失日は 2016 年 12 月 13 日であった。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［脾臓転移］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は「回復したが後遺症あり」、消失日は 2016 年 12 月 13 日であった。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［肝血管肉腫］は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［脾臓転移］は医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：合併症

2017 年 1 月 6 日、治験責任医師から追加情報を受領した。「肝血管肉腫、多発性の脾臓転移」と報告されていた事象名は個別の事象名としてそれぞれ「肝血管肉腫」及び「多発性の脾臓転移［脾臓転移］」に変更された。これらの事象の転帰は「回復したが後遺症あり」から「回復」に変更された。これらの事象はソホスブビル／ベルパタスビル若しくはリバビリン、又は治験手順とは関連なしと判断された。退院日（2016 年 12 月 13 日）が追加された。2017 年 1 月 6 日、化学療法施行のために再度入院した。この情報は重要情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 1 月 11 日、治験責任医師から追加情報（2 報）を受領し、両報告は併せて処理された。肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移（脾臓転移）の転帰は「回復」から「継続」に変更された。被疑薬ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置は「投与中止」から「変更なし」に変更された。2017 年 1 月 11 日、治療薬としてパクリタキセル週 1 回投与が開始された。この情報は重要な情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 1 月 10 日、治験責任医師から追加情報を受領したが、2017 年 1 月 11 日に受領した追加情報（前述）の後に処理された。CT 検査により、肝臓内に他の新たな「肝血管肉腫」が認められた。治験責任医師により、以前から存在する肝血管肉腫の悪化ではなく、両肝血管肉腫の関係は不明であると判断された。2017 年 1 月 11 日の予定来院日に化学療法が行われる予定である。この情報は重要でない情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 2 月 21 日、重要でない追加情報を受領した。追加の症例情報の報告はなかった。

2017 年 3 月 1 日、治験責任医師から追加情報を受領した。多発性の脾臓転移は本症例から削除された。ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：中止。追加の併用薬はイオヘキソール及びヘパリンナトリウムであった。

2017 年 5 月 23 日、重要でない追加情報を受領した。事象発現日が 2016 年 11 月 20 日に変更された。追加の併用薬はアシアロシンチ及びガドキセト酸ナトリウムであった。

施設-被験者識別番号：8313-46510
症例識別番号：2016-0239917（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肺炎

叙述：
本症例（2016-0239917）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肺炎の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧、不整脈、眼精疲労、そう痒症
既往歴：結腸癌、結腸瘻造設
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 17 日、C 型肝炎の治療のためにソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回（投与期間：24 週間）及びリバビリン 800 mg/日を投与された。2016 年 9 月 21 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に変更された。2016 年 10 月 1 日、リバビリンの用量が 600 mg/日から 800 mg/日に変更された。2016 年 10 月 14 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に再度変更された。

併用薬は、ヒアルロン酸ナトリウム、インスリン グラルギン、リキシセナチド、シルニジピン、アゼルニジピン、メキシレチン塩酸塩、レパグリニド、ジフルコルトロン吉草酸エステル、L-カルボシステイン、PL 配合顆粒（無水カフェイン、アセトアミノフェン／パラセタモール、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、サリチルアミド）であった。

2016 年 10 月 20 日、予定外の Week 9 の来院時の血液検査（詳細不明）において明らかな変化は認められなかったが、鼻水と咳の症状がみられた。

2016 年 10 月 24 日、強い倦怠感及び疲労を訴え、緊急治療室を受診した。同日、肺炎により入院した（入院予定期間 1 週間）。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 10 月 20 日、血液検査：特に変化なし
2016 年 10 月 24 日、CT 検査：結果の報告なし
2016 年 10 月 24 日、血液検査：結果の報告なし

2016 年 10 月 24 日、体温：39°C

アクチット及びユナシンの投与により、症状は改善した。

2016 年 10 月 29 日、退院した。

2016 年 11 月 1 日、予定外の来院時に症状の回復が確認され、事象は「回復」と判断された。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの投与は継続された。

肺炎は治験責任医師により重篤（入院、医学的に重要）と判断され、転帰は回復（消失日 2016 年 11 月 1 日）であった。

肺炎は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：報告なし

2016 年 10 月 24 日に受領した初回報告と 2016 年 10 月 24 日、2016 年 10 月 25 日、2016 年 10 月 31 日及び 2016 年 11 月 1 日に受領した追加情報は併せて処理した。

2017 年 3 月 21 日、治験責任医師から追加情報を受領した。治験薬投与の詳細に関する以下の重要でない追加情報であった。

2016 年 9 月 21 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に変更された。2016 年 10 月 1 日、リバビリンの用量が 600 mg/日から 800 mg/日に変更された。2016 年 10 月 14 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に再度変更された。2016 年 10 月 23 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 4 日、リバビリンの用量が 400 mg/日に変更された。2016 年 12 月 5 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 12 日、リバビリンの用量が 400 mg/日に変更された。2016 年 12 月 13 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 29 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。

新たな重要な情報の提供はなかった。

施設-被験者識別番号：8356-46516
症例識別番号：2017-0257476（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝細胞癌

叙述：
本症例（2017-0257476）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝細胞癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、胆嚢ポリープ、皮脂欠乏性湿疹、緑内障、肝切除
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2016 年 7 月 28 日、試験参加の同意が得られ、同日、スクリーニング検査が実施された。

2016 年 8 月 18 日（Day 1）、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 24 週間投与群（非盲検）に割り付けられ、治験薬投与が開始された。

2016 年 8 月 18 日、C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。同日、リバビリン 600 mg/日の経口投与を開始したが、2016 年 8 月 31 日に中止され、2016 年 9 月 1 日に 400 mg/日の経口投与を再開した。

併用薬は、ノボラピッド、ジャヌビア、オルメテック、メチコバール、ユベラ N、メサデルム及びタプロスであった。

2017 年 1 月 5 日、肝細胞癌が認められた。

2017 年 1 月 24 日、精密検査及び治療方針を決定するために入院した。

2017 年 1 月 26 日、消化器外科において手術を行うことが決定された。

2017 年 2 月 8 日、肝細胞癌治療のために入院し、手術が予定された。

2017 年 2 月 9 日、腹腔鏡下肝切除術が行われた。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 12 月 8 日、超音波検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2016 年 12 月 19 日、MRI 検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2016 年 12 月 21 日、造影超音波検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2017 年 1 月 25 日、CT 血管造影検査においてステージ I の肝細胞癌が認められた。

肝細胞癌の転帰は継続と報告された。

2017 年 2 月 1 日、治験薬投与が中止された。

報告された事象による治験薬の処置はなかった。

肝細胞癌の事象は重篤（入院及び医学的に重要）と判断された。

本事象は治験薬又は治験手順との関連はなしと報告された。その他の考えられる病因は合併症（詳細不明）と報告された。

初回報告は 2017 年 2 月 8 日に受領し、2 回の追加報告を 2017 年 2 月 8 日及び 2017 年 2 月 9 日に受領した。

2017 年 2 月 17 日、治験責任医師から追加情報を受領した。2017 年 2 月 16 日に 38.1°C の発熱、2017 年 2 月 17 日に 37.8°C の発熱が認められた。腹部造影 CT 検査が行われ、発熱は肝切除によるものと考えられた。抗菌薬（ラタモキセフナトリウム 1 g 静注用）投与を開始した。

2017 年 2 月 24 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな情報として、肝細胞癌の転帰が軽快と報告され、2017 年 2 月 24 日に退院した。抗菌薬（ラタモキセフナトリウム 1 g 静注用）投与の開始後、2017 年 2 月 18 日、発熱は回復していた。

2017 年 3 月 10 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな医学的情報はなかった。

2017 年 6 月 1 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

事象発現日が 2017 年 2 月 8 日に変更された。

併用薬は、キシロカイン、リプル、イオパミロン、ソルデム 3A 輸液、ファモチジン、アンテベート、マグコロール P、ヒューマリン R であった。

施設-被験者識別番号：8356-46534
症例識別番号：2017-0274776（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：腰部脊柱管狭窄症の悪化［腰部脊柱管狭窄症］

叙述：
本症例（2017-0274776）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。腰部脊柱管狭窄症の悪化［腰部脊柱管狭窄症］の事象が報告された。

現病歴：C 型慢性肝炎、高血圧、腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、変形性関節症、不眠症、片耳難聴、便秘、末梢動脈閉塞性疾患.
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 29 日、C 型慢性肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。

他の被疑薬はリバビリンであり、2016 年 8 月 29 日に C 型慢性肝炎の治療のために 600 mg/日の経口投与を開始した。

併用薬は、ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロン酸ナトリウム）、エディロール（エルデカルシトール）、プリンク（アルプロスタジル）、ノイロトロピン（シアノコバラミン、リドカイン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、チアミン塩酸塩）、生理食塩液（塩化ナトリウム）、テラジア（スルファジアジン）、プロスタンディン（アルプロスタジル）、ハチアズレ（炭酸水素ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム）、リリカ（プレガバリン）、マグミット（酸化マグネシウム）、オルメテック（オルメサルタンメドキソミル）、カロナール（アセトアミノフェン／パラセタモール）、マイスリー（ゾルピデム酒石酸塩）、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、キシロカイン（リドカイン）、ネオビタカイン（臭化カルシウム、パントテン酸カルシウム、シンコカイン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、サリチル酸ナトリウム、チアミン塩酸塩）、リンデロン（ベタメタゾン）であった。

2016 年 8 月 15 日、被験者は同意書に署名し、スクリーニング検査を受けた。検査の結果、治験責任医師により「腰部脊柱管狭窄症」が認められた。

2016 年 8 月 29 日、治験薬投与が開始された。

2017 年 2 月 12 日、治験薬投与が完了した。

2017 年 5 月 24 日、腰部脊柱管狭窄症の悪化（腰部脊柱管狭窄症）により入院した。

治験薬の処置：非該当

本事象の転帰は継続と報告された。

治験責任医師により重篤（入院）と判断された。

治験責任医師により本事象の治験薬との関連はなしと判断された。その他の考えられる病因は以前から存在する合併症であった。

初回報告は 2017 年 5 月 24 日、追加情報は 2017 年 5 月 24 日及び 2017 年 5 月 24 日に受領した。

2017 年 7 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

2017 年 5 月 25 日、腰椎後方除圧術が実施された。2017 年 6 月 9 日、リハビリのため入院した。2017 年 6 月 20 日、退院した。2017 年 6 月 20 日、本事象は回復と判断された。

施設-被験者識別番号：12429-46540
症例識別番号：2016-0229946（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：腎結石症

叙述：
本症例（2016-0229946）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から腎結石症の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

被験者は C 型肝炎の治療のために本試験に組み入れられ、ソホスブビル／ベルパタスビルを投与された。しかし、本事象は治験薬の投与開始前に発現した。

治験責任医師による併用薬の報告はなかった。

2016 年 8 月 21 日、被験者は腹痛を訴え、試験施設に連絡した。被験者は救急車で病院に搬送された。2016 年 8 月 21 日、腎結石の治療のため入院した。詳細は不明であった。

関連する臨床検査／診断検査の結果：報告なし

治験薬に関する処置：非該当

腎結石症は重篤（入院及び医学的に重要）と判断され、転帰は継続であった。

腎結石症は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。治験責任医師の報告によると、治験薬は投与されておらず、本事象は治験薬の投与開始前に発現した。

初回報告及び追加情報はいずれも 2016 年 8 月 22 日に受領し、併せて処理された。

2016 年 8 月 25 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。

現病歴：糖尿病
既往歴：腎結石症、尿管結石症

併用薬は、ウラリット、リンデロン、シムビコート、メジコン、メイアクト、セルベックス、ソルデム 3A 輸液、ソルアセト D 輸液、ウロカルンであった。

2016 年 8 月 22 日、入院中は絶食であり、ソルデムとソルマルト輸液が投与された。同日、痛みが消失したため退院した。退院時の処方薬はウロカルン、ウラリット及びボルタレンサポであった。

2016 年 8 月 23 日、被験者は試験施設に来院した。医療従事者は試験継続に問題はないと判断し、被験者もそれに同意した。

腎結石症の転帰は回復であり、消失日は 2016 年 8 月 22 日であった。

2016 年 8 月 26 日、追加情報を受領した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 8 月 21 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、54（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中アルカリホスファターゼ、382（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中クレアチニン、0.84（高値）
2016 年 8 月 21 日、血糖、188（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中カリウム、3.1（低値）
2016 年 8 月 21 日、糸球体ろ過量、53.8（低値）
2016 年 8 月 21 日、B 型肝炎表面抗原、陰性
2016 年 8 月 21 日、C 型肝炎：陽性

2016 年 8 月 21 日、HCV S/CO、77.1（高値）

2016 年 9 月 14 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。

現病歴：高血圧
既往歴：腎結石症、尿管結石症は削除された。

本事象は治験薬の投与開始前に発現したものであったが、治験薬に関する情報が報告された。

2016 年 8 月 30 日、C 型肝炎治療のため治験薬ソホスブビル／ベルパタスビル 1 錠の 1 日 1 回投与を開始した。

2.27 GS-US-342-4019 試験

2.27.1 試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-4019（CTD 5.3.5.1.2）
試験の標題	非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験
開発相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ● ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL）配合錠をリバビリン（RBV）併用・非併用下で 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として評価する ● 治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ● 投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ● ウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価する ● Child-Pugh-Turcotte（CPT）スコア及び末期肝疾患モデル（MELD）スコアの変化を指標として治療の有効性を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）動態を評価する ● 投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ● 別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療への応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ● 健康関連の生活の質（QoL）に対する SOF/VEL ± RBV の治療効果を評価する

試験デザイン	国内で実施した、本第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL ± RBV を 12 週間投与したときの抗ウイルス有効性、安全性及び忍容性を評価した。 約 100 例の被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割付けすることとした。 ● **SOF/VEL 12 週間投与群**：SOF/VEL（400/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 12 週間投与 ● **SOF/VEL + RBV 12 週間投与群**：SOF/VEL（400/100 mg）配合錠 1 日 1 回 ＋RBV カプセルを 12 週間投与 スクリーニング時の CPT 分類（CPT B／CPT C）及び HCV ジェノタイプ（ジェノタイプ 1／非ジェノタイプ 1）による層別ランダム化を実施した。約 15 例の非ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者を組み入れることとした。ランダム化に際し、中央判定により HCV ジェノタイプが未確定又は混合感染と判断された被験者は非ジェノタイプ 1 とみなすこととした。 被験者の約 10%がスクリーニング時に CPT 分類 C の肝硬変を有していることとした。 当初は、スクリーニング時に CPT 分類 B（スコア 7～9）の肝硬変を有する被験者のみを組み入れる予定であった。スクリーニング時に CPT 分類 C（スコア 10～12）の肝硬変を有する被験者については、データモニタリング委員会（DMC）が、組み入れられた最初の 20 例が 4 週間の投与を完了（又は早期に投与中止）した時点までに集積された安全性データをレビューし、これらのデータにより CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者の組入れが支持されると結論付けた場合に組入れを開始することとした。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後 Week 4、Week 12 及び Week 24 に来院することとした。 別途同意が得られた被験者については、ゲノミクスサブスタディへの参加対象とした。本サブスタディの血液検体は Day 1 来院時又は試験期間中のいずれかの時点で採取した。
診断及び主な選択基準	適格症例は、慢性 HCV 感染症及び非代償性肝硬変を有する、20 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。
被験者数	計画時：約 100 例 解析時： ● ランダム化解析対象集団：102 例 ● 最大の解析対象集団（FAS）：102 例

	● 安全性解析対象集団：102 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	● **SOF/VEL** を 400/100 mg の用量（配合錠 1 錠を 1 日 1 回）で被験者に経口投与した。 ● **RBV**（レベトール®）を、CPT 分類 B の肝硬変を有する被験者には被験者の体重に基づき 1 日用量として 600、800 又は 1000 mg/日（3、4 又は 5 × 200 mg カプセルを 1 日 2 回に分けて投与）で、CPT 分類 C の肝硬変を有する被験者には 1 日用量として 600 mg/日（3 × 200 mg カプセルを 1 日 2 回に分けて投与）で経口投与した。 本試験で使用した治験薬のロット番号は以下のとおりであった。 ● **SOF/VEL**：[redacted] ● **RBV**：[redacted] 及び [redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	投与期間は 12 週間であった。
評価基準	**有効性**：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、Day 1（投与前）、投与期間中の Week 2、4、8 及び 12、早期中止時（該当した場合）、並びに投与終了後の Week 4、12 及び 24 の時点で採取した。本試験の HCV RNA 量の定量には COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0 を用いた。本分析法の定量下限（LLOQ）は 15 IU/mL であった。 **薬物動態**：薬物動態（PK）解析用の血液検体を投与期間中の Week 2、4、8 及び 12、又は早期中止時の各来院時に全被験者より採取し、SOF、SOF の代謝物 GS-566500 及び GS-331007、VEL、並びに RBV（該当した場合）の PK 解析用に保管した。 **安全性**：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、並びに身体検査が含まれた。 **QoL：**HRQoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	**有効性**：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。ランダム割付けされ、治験薬が少なくとも 1 回投与された全被験者を FAS とした。SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）をそれぞれの投与群に対してジェノタイプ別に算出した。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。 副次有効性評価項目として、SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功、及び投与期間中の各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA の絶対量及びベースラインからの変化量、MELD スコア及び CPT スコアのベースラインからの変化量、並びにベースライン時、SOF/VEL 及び SOF/VEL + RBV による治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性変異の特性を評価した。 **薬物動態**：本報告書のための PK 解析は実施しなかった。SOF、GS-331007 及び VEL の母集団 PK 解析結果は、別途母集団 PK 解析報告書に示す。 **安全性**：ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象、死亡及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、体重、身長、バイタルサインの測定、並びに身体検査が含まれた。安全性データは投与群別及び CPT 分類別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1 でコード化した。 **QoL**：HRQoL は SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C 質問票を用いて評価した。投与群ごとに、ベースラインから各評価時点までの変化量及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化量について、Wilcoxon 符号順位検定を用いて探索的に検討した。ベースラインから各評価時点までの変化量の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。 連続データに基づく全ての評価項目について、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位［Q1］、第 3 四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合を用いて要約した。
試験実施期間	2016 年 12 月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2018 年 5 月 ■ 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

本試験における被験者の内訳を表 22 に示す。

被験者 155 例がスクリーニングされ、53 例（34.2%）が不適格とされた。スクリーニングで不適格とされた 53 例のうち、適格性基準を満たした被験者はいなかった。適格性基準を満たさなかった 53 例におけるスクリーニング不適格の主要な理由 3 つは、スクリーニング時の臨床検査値が治験実施計画書に規定された範囲外（62.3%、33 例）、スクリーニング時及び Day 1 の CPT スコアが 7～12 以外（17.0%、9 例）、及び臨床的に重要な疾患又は他の重大な医学的障害の病歴（13.2%、7 例）であった。

ランダム割付けした被験者 102 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた（SOF/VEL 12 週間投与群 51 例及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群 51 例）。

大部分の被験者（98.0%、100/102 例）が治験薬の投与を完遂した。2 例（2.0%）が治験薬の投与を早期に中止した（いずれの被験者も SOF/VEL + RBV 12 週間投与群）。2 例はいずれも有害事象による治験薬の投与中止であった。

表 22　GS-US-342-4019 試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者）

	SOF/VEL 12 Weeks	SOF/VEL+RBV 12 Weeks	Overall
Subjects Screened			155
Subjects Not Randomized			53
Subjects Randomized	51	51	102
Subjects Randomized but Never Treated	0	0	0
Subjects in Safety Analysis Set	51	51	102
Subjects in FAS	51	51	102
Subjects in PK Analysis Set	51	51	102
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	51 (100.0%)	49 (96.1%)	100 (98.0%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and thereafter	0	0	0
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and thereafter	0	0	0
Discontinued Study Treatment	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and thereafter	0	2	2
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and thereafter	0	0	0
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment			
AE	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)
Reason for Premature Discontinuation of Study			
Death	0	3 (5.9%)	3 (2.9%)

FU-x = follow-up visit at x weeks after discontinuing treatment
The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Safety Analysis Set includes subjects who received at least 1 dose of study drug.
Full Analysis Set includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

Pharmacokinetic Analysis Set includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing concentration value of SOF (or its metabolites GS-566500/GS-331007) or VEL.
Only subjects who have completed posttreatment Week 24 were shown as 'completed study'.
Source: Table 15.8.1.3.1

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 23 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなく、高齢かつ肝疾患の進行した試験対象集団の特性を反映していた。全体として、被験者の大半（60.8%）は女性であった。平均年齢は 66 歳（範囲：41～83 歳）であり、被験者の 57.8%は 65 歳以上であった。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値は 26.1 kg/m^2（範囲：18.3～58.6）であり、被験者の 52.9%は BMI 25 kg/m^2 以上であった。

表 23　GS-US-342-4019 試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	**SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)**	**Overall (N=102)**
Age at Baseline (Years)			
N	51	51	102
Mean (SD)	66 (9.6)	66 (9.6)	66 (9.5)
Median	67	67	67
Q1, Q3	58, 73	58, 73	58, 73
Min, Max	43, 82	41, 83	41, 83
Age at Baseline Category			
< 65 Years	22 (43.1%)	21 (41.2%)	43 (42.2%)
≥ 65 Years	29 (56.9%)	30 (58.8%)	59 (57.8%)
Sex at Birth			
Male	18 (35.3%)	22 (43.1%)	40 (39.2%)
Female	33 (64.7%)	29 (56.9%)	62 (60.8%)
Race			
Asian	51 (100.0%)	51 (100.0%)	102 (100.0%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	51 (100.0%)	51 (100.0%)	102 (100.0%)
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	51	51	102
Mean (SD)	26.5 (4.37)	25.8 (6.09)	26.1 (5.29)
Median	25.8	24.3	25.3
Q1, Q3	22.9, 29.5	22.2, 26.5	22.8, 29.3
Min, Max	20.4, 43.0	18.3, 58.6	18.3, 58.6
Baseline BMI Category			
< 25 kg/m^2	20 (39.2%)	28 (54.9%)	48 (47.1%)
≥ 25 kg/m^2	31 (60.8%)	23 (45.1%)	54 (52.9%)

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
BMI = [weight (kg) / (height (m)^2)]
Source: Table 15.8.3.1.1

被験者のベースラインの疾患特性を表 24 に示す。

ベースラインの疾患特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。Siemens VERSANT® HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 Assay LiPA 又は NS5B Sanger を用いた解析により、80 例（78.4%）がジェノタイプ 1（1a が 1 例、1b が 79 例）、20 例（19.6%）がジェノタイプ 2、1 例（1.0%）がジェノタイプ 3 の HCV 感染症であった。1 例は、LiPA 又は NS5B Sanger で HCV ジェノタイプを特定することができなかった。

大部分の被験者（77.5%、79/102 例）は、凝固パラメータであるプロトロンビン活性化率に基づくと、ベースライン時に CPT 分類 B（スコア 7～9）であった。スクリーニング時に CPT 分類 B であった被験者の少数（2.9%、3/102 例）が、中央測定による臨床検査値で、ベースライン時には CPT 分類 A と診断された。大部分の被験者（92.2%、94 例）では、ベースライン時の MELD スコアは 15 以下であった。

大部分の被験者が IL28B 遺伝子型 CC（68.6%）であり、未治療（56.9%）であった。

全体として、Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）中央値（範囲）は 84.6（39.7～299.2）mL/min であった。

表 24　GS-US-342-4019 試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	**SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)**	**Overall (N=102)**
HCV Genotype and Subtype			
Genotype 1	41 (80.4%)	39 (76.5%)	80 (78.4%)
Genotype 1a	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Genotype 1b	40 (78.4%)	39 (76.5%)	79 (77.5%)
Genotype 2	9 (17.6%)	11 (21.6%)	20 (19.6%)
Genotype 2 (No Confirmed Subtype)	5 (9.8%)	5 (9.8%)	10 (9.8%)
Genotype 2a	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
Genotype 2a/2c	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)
Genotype 2b	2 (3.9%)	4 (7.8%)	6 (5.9%)
Genotype 3	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Genotype 3b	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Missing	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
IL28B			
CC	33 (64.7%)	37 (72.5%)	70 (68.6%)
Non-CC	18 (35.3%)	14 (27.5%)	32 (31.4%)
CT	16 (31.4%)	13 (25.5%)	29 (28.4%)
TT	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)	Overall (N=102)
Baseline HCV RNA (log_{10} IU/mL)			
N	51	51	102
Mean (SD)	5.7 (0.70)	5.8 (0.55)	5.8 (0.63)
Median	5.8	5.9	5.8
Q1, Q3	5.4, 6.2	5.4, 6.2	5.4, 6.2
Min, Max	3.7, 7.1	4.2, 7.0	3.7, 7.1
Baseline HCV RNA Category			
< 800,000 IU/mL	30 (58.8%)	30 (58.8%)	60 (58.8%)
≥ 800,000 IU/mL	21 (41.2%)	21 (41.2%)	42 (41.2%)
Baseline HCV RNA Log Category			
< 5 log_{10} IU/mL	8 (15.7%)	2 (3.9%)	10 (9.8%)
≤ 5 log_{10} IU/mL	43 (84.3%)	49 (96.1%)	92 (90.2%)
Baseline ALT (U/L)			
N	51	51	102
Mean (SD)	42 (21.3)	51 (39.7)	47 (32.0)
Median	37	39	38
Q1, Q3	27, 53	26, 59	26, 54
Min, Max	11, 123	8, 240	8, 240
Baseline ALT Category			
≤ 1.5 × ULN	42 (82.4%)	38 (74.5%)	80 (78.4%)
> 1.5 × ULN	9 (17.6%)	13 (25.5%)	22 (21.6%)
Baseline CPT Score			
6	1 (2.0%)	2 (3.9%)	3 (2.9%)
7	9 (17.6%)	14 (27.5%)	23 (22.5%)
8	19 (37.3%)	12 (23.5%)	31 (30.4%)
9	12 (23.5%)	13 (25.5%)	25 (24.5%)
10	4 (7.8%)	7 (13.7%)	11 (10.8%)
11	6 (11.8%)	1 (2.0%)	7 (6.9%)
12	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)
Baseline CPT Class			
CPT A [5-6]	1 (2.0%)	2 (3.9%)	3 (2.9%)
CPT B [7-9]	40 (78.4%)	39 (76.5%)	79 (77.5%)
CPT C [10-15]	10 (19.6%)	10 (19.6%)	20 (19.6%)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)	Overall (N=102)
Baseline MELD Score Category			
< 10	10 (19.6%)	15 (29.4%)	25 (24.5%)
10-15	36 (70.6%)	33 (64.7%)	69 (67.6%)
16-20	4 (7.8%)	2 (3.9%)	6 (5.9%)
21-25	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
> 25	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Baseline Ascites			
None	19 (37.3%)	16 (31.4%)	35 (34.3%)
Mild/Moderate	32 (62.7%)	33 (64.7%)	65 (63.7%)
Severe	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)
Baseline Encephalopathy			
None	23 (45.1%)	22 (43.1%)	45 (44.1%)
Medication-Controlled	28 (54.9%)	29 (56.9%)	57 (55.9%)
Medication-Refractory	0	0	0
Prior HCV Treatment Experience			
Treatment-Naive	27/51 (52.9%)	31/51 (60.8%)	58/102 (56.9%)
Treatment-Experienced	24/51 (47.1%)	20/51 (39.2%)	44/102 (43.1%)
eGFR Using the Cockcroft-Gault Equation (mL/min)			
N	51	51	102
Mean (SD)	93.1 (36.08)	88.9 (42.38)	91.0 (39.21)
Median	89.4	79.8	84.6
Q1, Q3	61.8, 112.4	63.9, 101.7	63.9, 104.7
Min, Max	39.7, 183.3	42.4, 299.2	39.7, 299.2

The CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
BMI = [weight (kg) / (height $(m)^2$)]
HCV genotype was determined by [redacted] lab using LiPA 2.0 or NS5B Sanger.
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Source: Table 15.8.3.1.1

有効性の結果：

本試験は SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV が 12 週間投与された HCV 感染被験者の 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（表 25）。

SVR12 率は以下のとおりであった。

- SOF/VEL 12 週間投与群：92.2%（47/51 例、95% CI：81.1%～97.8%）
- SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：92.2%（47/51 例、95% CI：81.1%～97.8%）

表 25　GS-US-342-4019 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)
SVR12	47/51 (92.2%)	47/51 (92.2%)
95% CI	81.1% to 97.8%	81.1% to 97.8%
p-value (Compared to 1%)	<0.001	<0.001

A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value was imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.
The p-value was from the 2-sided exact 1-sample binomial test for the superiority of each treatment group over pre-specified rate of 1%.
Source: Table 15.9.1

本試験における被験者のウイルス学的転帰を表 26 に示す。

SOF/VEL 12 週間投与群では、51 例中 4 例（7.8%）が SVR12 を達成しなかった。これら 4 例はいずれも再燃であった。SVR12 を達成しなかったこれら 4 例の概要を以下に記す。

- 4■歳、男性、ジェノタイプ 1b の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 B の肝硬変を有しており、未治療の被験者であった。投与終了後 Week 12 に再燃した。

- 5■歳、女性、ジェノタイプ 1a の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変を有しており、投与終了後 Week 4 に再燃した。当該被験者の HCV 感染症に対する直前の治療歴は、Peg-IFNα-2a+RBV の 24 週間投与であった。

- 6■歳、男性、ジェノタイプ 2b の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変を有しており、投与終了後 Week 4 に再燃した。当該被験者の HCV 感染症に対する直前の治療歴は、Peg-IFNα-2a の 35 ヵ月間投与であった。

- 7■歳、女性、ジェノタイプ 3b の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 B の肝硬変を有しており、投与終了後 Week 4 に再燃した。当該被験者の HCV 感染症に対する直前の治療歴は、IFN-β の 35.1 週間投与であった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、51 例中 4 例（7.8%）が SVR12 を達成しなかった。このうち、2 例（3.9%）が再燃、2 例（3.9%）が有害事象により治験薬の投与を早期に中止し、その後死亡した。これら 2 例は「その他」の治療不成功に分類され、ともにジェノタイプ 1 の HCV 感染症及びベースライン時に CPT 分類 C の肝硬変を有してした。SVR12 を達成しなかったこれら 2 例の概要を以下に記す。

- 5■歳、男性、ジェノタイプ 1b の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変を有しており、投与終了後 Week 12 に再燃した。当該被験者の HCV 感染症に対する直前の治療歴は、シメプレビル（SMV）+Peg-IFNα-2a+RBV の 23.1 週間投与であった。

- 7■歳、女性、ジェノタイプ 1b の HCV 感染症、ベースラインで CPT 分類 B の肝硬変を有しており、未治療の被験者であった。投与終了後 Week 12 に再燃した。

表 26　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%)

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: Table 15.9.2.1.1

投与終了後の各評価時点における SVR 率を表 27 に示す。

全体的に、SVR4 の結果は SVR12 の結果と同様であった。SOF/VEL 12 週間投与群では、再燃例の 4 例中 3 例が投与終了後 Week 4 までに再燃に至り、残る 1 例は投与終了後 Week 4 と Week 12 の間での再燃であった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、投与終了後 Week 4 までに再燃は認められず、再燃例 2 例はいずれも投与終了後 Week 4 と Week 12 の間での再燃であった。

表 27　GS-US-342-4019 試験：SVR4 率及び SVR12 率（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)
SVR4	40/41 (97.6%)	8/10 (80.0%)	48/51 (94.1%)	37/39 (94.9%)	12/12 (100.0%)	49/51 (96.1%)
95% CI	87.1% to 99.9%	44.4% to 97.5%	83.8% to 98.8%	82.7% to 99.4%	73.5% to 100.0%	86.5% to 99.5%
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%)
95% CI	83.5% to 99.4%	44.4% to 97.5%	81.1% to 97.8%	75.8% to 97.1%	73.5% to 100.0%	81.1% to 97.8%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL. SVRx was SVR (HCV RNA < LLOQ) x weeks after stopping study treatment.
A missing SVR 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 SVR 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.
Source: Table 15.9.2.2

本試験における SVR12 及び SVR24 の一致率を表 28 に示す。

投与終了後 12 週から 24 週までに再燃を認めた被験者はいなかった。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。

表 28　GS-US-342-4019 試験: 投与終了後追跡期間中の来院時期別 SVR 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%
SVR24	47/51 (92.2%)	47/51 (92.2%)
95% CI	81.1% to 97.8%	81.1% to 97.8%
Concordance	100%	100%

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
SVRx is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x 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.
Only subjects that had both Posttreatment Week 12 and Posttreatment Week 24 data were included in the concordance analysis.
Source: Tables 15.9.2.2 and 15.9.2.3

ベースラインでの被験者の特性及び疾患特性別の SVR12 率を、それぞれ表 29 及び表 30 に示す。

SOF/VEL 12 週間投与群では、ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、それぞれ 95.1%（39/41 例）及び 88.9%（8/9 例）であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染症の 1 例は、SVR12 の達成に至らなかった（0%、0/1 例）。CPT 分類別の SVR12 率は、CPT 分類 B で 95.0%（38/40 例）、CPT 分類 C で 80.0%（8/10 例）であった。また、その他部分集団別の SVR12 率は、未治療被験者の方が既治療被験者よりも（96.3% vs 87.5%）、高齢被験者（≥ 65 歳）の方が非高齢被験者（< 65 歳）よりも（96.6% vs 86.4%）、低 BMI（< 25 kg/m^2）の被験者の方が高 BMI（≥ 25 kg/m^2）の被験者よりも（100.0% vs 87.1%）それぞれ高かった。

SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 の HCV 感染被験者の SVR12 率は、それぞれ 89.7%（35/39 例）及び 100.0%（11/11 例）であった。ジェノタイプ 3 の HCV 感染症の被験者は本投与群に含まれていなかった。CPT 分類別の SVR12 率は、CPT 分類 B で 97.4%（38/39 例）、CPT 分類 C で 70.0%（7/10 例）であった。また、未治療被験者及び既治療被験者での SVR12 率は、それぞれ 93.5%（29/31 例）及び 90.0%（18/20 例）であった。年齢、ベースラインの BMI 分類及び治療歴に基づく部分集団での SVR12 率は概して同程度であり、全体での高い SVR12 率と一貫した結果であった。

表 29　GS-US-342-4019 試験：人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率（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)**
Overall	39/41 (95.1%)	8/10 (80.0%)	47/51 (92.2%)	35/39 (89.7%)	12/12 (100.0%)	47/51 (92.2%)
95% CI	83.5% to 99.4%	44.4% to 97.5%	81.1% to 97.8%	75.8% to 97.1%	73.5% to 100.0%	81.1% to 97.8%
Age at Baseline (Years)						
< 65	14/16 (87.5%)	5/6 (83.3%)	19/22 (86.4%)	16/18 (88.9%)	3/3 (100.0%)	19/21 (90.5%)
95% CI	61.7% to 98.4%	35.9% to 99.6%	65.1% to 97.1%	65.3% to 98.6%	29.2% to 100.0%	69.6% to 98.8%
≥ 65	25/25 (100.0%)	3/4 (75.0%)	28/29 (96.6%)	19/21 (90.5%)	9/9 (100.0%)	28/30 (93.3%)
95% CI	86.3% to 100.0%	19.4% to 99.4%	82.2% to 99.9%	69.6% to 98.8%	66.4% to 100.0%	77.9% to 99.2%
Sex at Birth						
Male	12/13 (92.3%)	4/5 (80.0%)	16/18 (88.9%)	15/17 (88.2%)	5/5 (100.0%)	20/22 (90.9%)
95% CI	64.0% to 99.8%	28.4% to 99.5%	65.3% to 98.6%	63.6% to 98.5%	47.8% to 100.0%	70.8% to 98.9%
Female	27/28 (96.4%)	4/5 (80.0%)	31/33 (93.9%)	20/22 (90.9%)	7/7 (100.0%)	27/29 (93.1%)
95% CI	81.7% to 99.9%	28.4% to 99.5%	79.8% to 99.3%	70.8% to 98.9%	59.0% to 100.0%	77.2% to 99.2%
Baseline BMI (kg/m^2)						
< 25	16/16 (100.0%)	4/4 (100.0%)	20/20 (100.0%)	17/19 (89.5%)	9/9 (100.0%)	26/28 (92.9%)
95% CI	79.4% to 100.0%	39.8% to 100.0%	83.2% to 100.0%	66.9% to 98.7%	66.4% to 100.0%	76.5% to 99.1%
≥ 25	23/25 (92.0%)	4/6 (66.7%)	27/31 (87.1%)	18/20 (90.0%)	3/3 (100.0%)	21/23 (91.3%)
95% CI	74.0% to 99.0%	22.3% to 95.7%	70.2% to 96.4%	68.3% to 98.8%	29.2% to 100.0%	72.0% to 98.9%

SVR12 was SVR (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 and subgroup was based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

表 30　GS-US-342-4019 試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（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)**
Overall	39/41 (95.1%)	8/10 (80.0%)	47/51 (92.2%)	35/39 (89.7%)	12/12 (100.0%)	47/51 (92.2%)
95% CI	83.5% to 99.4%	44.4% to 97.5%	81.1% to 97.8%	75.8% to 97.1%	73.5% to 100.0%	81.1% to 97.8%
HCV Genotype and Subtype						
Genotype 1	39/41 (95.1%)	0/0	39/41 (95.1%)	35/39 (89.7%)	0/0	35/39 (89.7%)
95% CI	83.5% to 99.4%		83.5% to 99.4%	75.8% to 97.1%		75.8% to 97.1%
Genotype 1a	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
95% CI	0.0% to 97.5%		0.0% to 97.5%			
Genotype 1b	39/40 (97.5%)	0/0	39/40 (97.5%)	35/39 (89.7%)	0/0	35/39 (89.7%)
95% CI	86.8% to 99.9%		86.8% to 99.9%	75.8% to 97.1%		75.8% to 97.1%
Genotype 2	0/0	8/9 (88.9%)	8/9 (88.9%)	0/0	11/11 (100.0%)	11/11 (100.0%)
95% CI		51.8% to 99.7%	51.8% to 99.7%		71.5% to 100.0%	71.5% to 100.0%
Genotype 2 (No Confirmed Subtype)	0/0	5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)	0/0	5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)
95% CI		47.8% to 100.0%	47.8% to 100.0%		47.8% to 100.0%	47.8% to 100.0%
Genotype 2a	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI					2.5% to 100.0%	2.5% to 100.0%
Genotype 2a/2c	0/0	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI		15.8% to 100.0%	15.8% to 100.0%		2.5% to 100.0%	2.5% to 100.0%
Genotype 2b	0/0	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)	0/0	4/4 (100.0%)	4/4 (100.0%)
95% CI		1.3% to 98.7%	1.3% to 98.7%		39.8% to 100.0%	39.8% to 100.0%
Genotype 3	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0
95% CI		0.0% to 97.5%	0.0% to 97.5%			
Genotype 3b	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0
95% CI		0.0% to 97.5%	0.0% to 97.5%			
Missing	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI					2.5% to 100.0%	2.5% to 100.0%

	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)**
IL28B						
CC	25/25 (100.0%)	6/8 (75.0%)	31/33 (93.9%)	25/28 (89.3%)	9/9 (100.0%)	34/37 (91.9%)
95% CI	86.3% to 100.0%	34.9% to 96.8%	79.8% to 99.3%	71.8% to 97.7%	66.4% to 100.0%	78.1% to 98.3%
Non-CC	14/16 (87.5%)	2/2 (100.0%)	16/18 (88.9%)	10/11 (90.9%)	3/3 (100.0%)	13/14 (92.9%)
95% CI	61.7% to 98.4%	15.8% to 100.0%	65.3% to 98.6%	58.7% to 99.8%	29.2% to 100.0%	66.1% to 99.8%
CT	13/14 (92.9%)	2/2 (100.0%)	15/16 (93.8%)	9/10 (90.0%)	3/3 (100.0%)	12/13 (92.3%)
95% CI	66.1% to 99.8%	15.8% to 100.0%	69.8% to 99.8%	55.5% to 99.7%	29.2% to 100.0%	64.0% to 99.8%
TT	1/2 (50.0%)	0/0	1/2 (50.0%)	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)
95% CI	1.3% to 98.7%		1.3% to 98.7%	2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
< 800,000	22/23 (95.7%)	6/7 (85.7%)	28/30 (93.3%)	19/22 (86.4%)	8/8 (100.0%)	27/30 (90.0%)
95% CI	78.1% to 99.9%	42.1% to 99.6%	77.9% to 99.2%	65.1% to 97.1%	63.1% to 100.0%	73.5% to 97.9%
≥ 800,000	17/18 (94.4%)	2/3 (66.7%)	19/21 (90.5%)	16/17 (94.1%)	4/4 (100.0%)	20/21 (95.2%)
95% CI	72.7% to 99.9%	9.4% to 99.2%	69.6% to 98.8%	71.3% to 99.9%	39.8% to 100.0%	76.2% to 99.9%
Baseline HCV RNA Log Category (log10 IU/mL)						
< 5	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	8/8 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)
95% CI	54.1% to 100.0%	15.8% to 100.0%	63.1% to 100.0%	2.5% to 100.0%	2.5% to 100.0%	15.8% to 100.0%
≥ 5	33/35 (94.3%)	6/8 (75.0%)	39/43 (90.7%)	34/38 (89.5%)	11/11 (100.0%)	45/49 (91.8%)
95% CI	80.8% to 99.3%	34.9% to 96.8%	77.9% to 97.4%	75.2% to 97.1%	71.5% to 100.0%	80.4% to 97.7%
Baseline CPT Class						
CPT A [5-6]	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	0/0	2/2 (100.0%)
95% CI	2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%	15.8% to 100.0%		15.8% to 100.0%
CPT B [7-9]	30/31 (96.8%)	8/9 (88.9%)	38/40 (95.0%)	28/29 (96.6%)	10/10 (100.0%)	38/39 (97.4%)
95% CI	83.3% to 99.9%	51.8% to 99.7%	83.1% to 99.4%	82.2% to 99.9%	69.2% to 100.0%	86.5% to 99.9%
CPT C [10-15]	8/9 (88.9%)	0/1	8/10 (80.0%)	5/8 (62.5%)	2/2 (100.0%)	7/10 (70.0%)
95% CI	51.8% to 99.7%	0.0% to 97.5%	44.4% to 97.5%	24.5% to 91.5%	15.8% to 100.0%	34.8% to 93.3%

	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)**
Baseline MELD Score Category						
< 10	9/9 (100.0%)	1/1 (100.0%)	10/10 (100.0%)	11/11 (100.0%)	4/4 (100.0%)	15/15 (100.0%)
95% CI	66.4% to 100.0%	2.5% to 100.0%	69.2% to 100.0%	71.5% to 100.0%	39.8% to 100.0%	78.2% to 100.0%
10-15	26/28 (92.9%)	7/8 (87.5%)	33/36 (91.7%)	23/25 (92.0%)	8/8 (100.0%)	31/33 (93.9%)
95% CI	76.5% to 99.1%	47.3% to 99.7%	77.5% to 98.2%	74.0% to 99.0%	63.1% to 100.0%	79.8% to 99.3%
16-20	3/3 (100.0%)	0/1	3/4 (75.0%)	0/2	0/0	0/2
95% CI	29.2% to 100.0%	0.0% to 97.5%	19.4% to 99.4%	0.0% to 84.2%		0.0% to 84.2%
21-25	0/0	0/0	0/0	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)
95% CI				2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%
> 25	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	0/0	0/0	0/0
95% CI	2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%			
Baseline ALT						
≤ 1.5 x ULN	34/36 (94.4%)	4/6 (66.7%)	38/42 (90.5%)	28/31 (90.3%)	7/7 (100.0%)	35/38 (92.1%)
95% CI	81.3% to 99.3%	22.3% to 95.7%	77.4% to 97.3%	74.2% to 98.0%	59.0% to 100.0%	78.6% to 98.3%
> 1.5 x ULN	5/5 (100.0%)	4/4 (100.0%)	9/9 (100.0%)	7/8 (87.5%)	5/5 (100.0%)	12/13 (92.3%)
95% CI	47.8% to 100.0%	39.8% to 100.0%	66.4% to 100.0%	47.3% to 99.7%	47.8% to 100.0%	64.0% to 99.8%
Prior HCV Treatment Experience						
Treatment-Naive	20/21 (95.2%)	6/6 (100.0%)	26/27 (96.3%)	22/24 (91.7%)	7/7 (100.0%)	29/31 (93.5%)
95% CI	76.2% to 99.9%	54.1% to 100.0%	81.0% to 99.9%	73.0% to 99.0%	59.0% to 100.0%	78.6% to 99.2%
Treatment-Experienced	19/20 (95.0%)	2/4 (50.0%)	21/24 (87.5%)	13/15 (86.7%)	5/5 (100.0%)	18/20 (90.0%)
95% CI	75.1% to 99.9%	6.8% to 93.2%	67.6% to 97.3%	59.5% to 98.3%	47.8% to 100.0%	68.3% to 98.8%
Study Treatment Status						
Completed Study Treatment	39/41 (95.1%)	8/10 (80.0%)	47/51 (92.2%)	35/37 (94.6%)	12/12 (100.0%)	47/49 (95.9%)
95% CI	83.5% to 99.4%	44.4% to 97.5%	81.1% to 97.8%	81.8% to 99.3%	73.5% to 100.0%	86.0% to 99.5%
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2
95% CI				0.0% to 84.2%		0.0% to 84.2%

	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)**
Adherence to Study Regimen						
< 80%	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	14/18 (77.8%)	5/5 (100.0%)	19/23 (82.6%)
95% CI	2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%	52.4% to 93.6%	47.8% to 100.0%	61.2% to 95.0%
≥ 80%	38/40 (95.0%)	8/10 (80.0%)	46/50 (92.0%)	21/21 (100.0%)	7/7 (100.0%)	28/28 (100.0%)
95% CI	83.1% to 99.4%	44.4% to 97.5%	80.8% to 97.8%	83.9% to 100.0%	59.0% to 100.0%	87.7% to 100.0%
Adherence to SOF/VEL						
< 80%	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	1/4 (25.0%)	0/0	1/4 (25.0%)
95% CI	2.5% to 100.0%		2.5% to 100.0%	0.6% to 80.6%		0.6% to 80.6%
≥ 80%	38/40 (95.0%)	8/10 (80.0%)	46/50 (92.0%)	34/35 (97.1%)	12/12 (100.0%)	46/47 (97.9%)
95% CI	83.1% to 99.4%	44.4% to 97.5%	80.8% to 97.8%	85.1% to 99.9%	73.5% to 100.0%	88.7% to 99.9%
Adherence to RBV						
< 80%	N/A	N/A	N/A	13/16 (81.3%)	5/5 (100.0%)	18/21 (85.7%)
95% CI				54.4% to 96.0%	47.8% to 100.0%	63.7% to 97.0%
≥ 80%	N/A	N/A	N/A	22/23 (95.7%)	7/7 (100.0%)	29/30 (96.7%)
95% CI				78.1% to 99.9%	59.0% to 100.0%	82.8% to 99.9%

N/A = not applicable
The CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
SVR12 was SVR (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 and subgroup was based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量が LLOQ（15 IU/mL）未満であった被験者の割合を表 31 に示す。

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は両投与群で急速に減少し、Week 2 時点では SOF/VEL 12 週間投与群の 45.1%及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 51.0%が HCV RNA 量 LLOQ 未満に至った。Week 4 時点では、SOF/VEL 12 週間投与群の 96.1%及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 90.2%が HCV RNA 量 LLOQ 未満であった。Week 8 時点では、SOF/VEL 12 週間投与群の 100.0%及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 96.1%が HCV RNA 量 LLOQ 未満であった。Week 12 時点から投与終了時にかけて、両投与群の 100.0%が HCV RNA 量 LLOQ 未満であった。

表 31　GS-US-342-4019 試験：投与期間中の各評価時点における
HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（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)
Baseline						
< LLOQ	0/41	0/10	0/51	0/39	0/12	0/51
Week 2						
< LLOQ	18/41 (43.9%)	5/10 (50.0%)	23/51 (45.1%)	17/39 (43.6%)	9/12 (75.0%)	26/51 (51.0%)
95% CI	28.5% to 60.3%	18.7% to 81.3%	31.1% to 59.7%	27.8% to 60.4%	42.8% to 94.5%	36.6% to 65.2%
< LLOQ detected	12/41 (29.3%)	3/10 (30.0%)	15/51 (29.4%)	8/39 (20.5%)	2/12 (16.7%)	10/51 (19.6%)
< LLOQ TND	6/41 (14.6%)	2/10 (20.0%)	8/51 (15.7%)	9/39 (23.1%)	7/12 (58.3%)	16/51 (31.4%)
Week 4						
< LLOQ	39/41 (95.1%)	10/10 (100.0%)	49/51 (96.1%)	34/39 (87.2%)	12/12 (100.0%)	46/51 (90.2%)
95% CI	83.5% to 99.4%	69.2% to 100.0%	86.5% to 99.5%	72.6% to 95.7%	73.5% to 100.0%	78.6% to 96.7%
< LLOQ detected	14/41 (34.1%)	3/10 (30.0%)	17/51 (33.3%)	8/39 (20.5%)	2/12 (16.7%)	10/51 (19.6%)
< LLOQ TND	25/41 (61.0%)	7/10 (70.0%)	32/51 (62.7%)	26/39 (66.7%)	10/12 (83.3%)	36/51 (70.6%)
Week 8						
< LLOQ	41/41 (100.0%)	10/10 (100.0%)	51/51 (100.0%)	37/39 (94.9%)	12/12 (100.0%)	49/51 (96.1%)
95% CI	91.4% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.0% to 100.0%	82.7% to 99.4%	73.5% to 100.0%	86.5% to 99.5%
< LLOQ detected	0/41	1/10 (10.0%)	1/51 (2.0%)	0/39	0/12	0/51
< LLOQ TND	41/41 (100.0%)	9/10 (90.0%)	50/51 (98.0%)	37/39 (94.9%)	12/12 (100.0%)	49/51 (96.1%)
Week 12						
< LLOQ	41/41 (100.0%)	10/10 (100.0%)	51/51 (100.0%)	37/37 (100.0%)	12/12 (100.0%)	49/49 (100.0%)
95% CI	91.4% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.0% to 100.0%	90.5% to 100.0%	73.5% to 100.0%	92.7% to 100.0%
< LLOQ detected	0/41	0/10	0/51	0/37	0/12	0/49
< LLOQ TND	41/41 (100.0%)	10/10 (100.0%)	51/51 (100.0%)	37/37 (100.0%)	12/12 (100.0%)	49/49 (100.0%)

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Missing values for on-treatment visits were imputed up to the time of last dose (if the study day associated with the last dose date was greater than or equal to the lower bound of a visit window, the missing value at the visit was imputed, otherwise, the value was excluded).
Missing values bracketed by values of '< LLOQ TND' were set to '< LLOQ TND'; bracketed by '< LLOQ detected', or '< LLOQ TND' and '< LLOQ detected' were set to '< LLOQ detected'; otherwise, the missing values were set as '>= LLOQ'.
TND = target not detected
The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.2.4

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。以下に、CPT 及び MELD スコアを指標とする肝機能の変化について記述する。

CPT 分類の変化：

SVR12 達成例のうち、ベースライン及び投与終了後 Week 12 時点の CPT のデータが利用可能な被験者を対象として、ベースラインから投与終了後 Week 12 までの CPT 分類の変化を表 32 に

示す。

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。

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 例では、投与終了後 12 週時点で 5 例（33.3%）が CPT 分類 B に改善し、10 例（66.7%）が CPT 分類 C のまま不変であった。

全体として、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV を 12 週間投与された被験者の 26.4%（24/91 例）で、ベースラインから投与終了後 Week 12 にかけて CPT 分類の改善がみられた。SVR12 達成後に 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。

表 32　GS-US-342-4019 試験：ベースラインから投与終了後 Week 12 までの CPT 分類の変化（最大の解析対象集団、SVR12 達成例）

	Posttreatment Week 12 CPT Class		
	CPT A (5-6)	**CPT B (7-9)**	**CPT C (10-15)**
SOF/VEL 12 Week Group			
CPT A (5-6)	1/1 (100.0%)	0/1	0/1
CPT B (7-9)	10/38 (26.3%)	27/38 (71.1%)	1/38 (2.6%)
CPT C (10-15)	0/8	1/8 (12.5%)	7/8 (87.5%)
SOF/VEL+RBV 12 Week Group			
CPT A (5-6)	2/2 (100.0%)	0/2	0/2
CPT B (7-9)	9/38 (23.7%)	28/38 (73.7%)	1/38 (2.6%)
CPT C (10-15)	0/7	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)
Overall			
CPT A (5-6)	3/3 (100.0%)	0/3	0/3
CPT B (7-9)	19/76 (25.0%)	55/76 (72.4%)	2/76 (2.6%)
CPT C (10-15)	0/15	5/15 (33.3%)	10/15 (66.7%)

The CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
The number of subjects with baseline CPT class listed in first column is the denominator for the percentage in this table.
Source: Table 15.9.4.1

MELD スコアの変化：

SVR12 達成例のうち、ベースライン及び投与終了後 Week 12 時点の MELD のデータが利用可能な被験者を対象として、ベースラインから投与終了後 Week 12 までの MELD スコアの変化（低下、不変又は増加）を表 33 に示す。

全体では、SVR12 を達成した被験者のうち、26.6%（25/94 例）で MELD スコアが改善（低下）し、58.5%（55/94 例）で MELD スコアが不変、14.9%（14/94 例）で MELD スコアが悪化（増加）した。

表 33　GS-US-342-4019 試験：MELD スコアが低下、不変又は増加した被験者の割合
（最大の解析対象集団、SVR12 達成例）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=47)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=47)	Overall (N=94)
MELD Score Between Baseline and Posttreatment Week 12			
Decrease (Improvement)	14/47 (29.8%)	11/47 (23.4%)	25/94 (26.6%)
No Change	27/47 (57.4%)	28/47 (59.6%)	55/94 (58.5%)
Increase (Worsening)	6/47 (12.8%)	8/47 (17.0%)	14/94 (14.9%)

Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
"No change" was assigned for differences (posttreatment visits minus baseline score) of -1, 0 or 1; "Decrease" was assigned for differences that were less than or equal to -2; and "Increase" was assigned for values that were greater than or equal to 2.
Source: Table 15.9.4.2

ウイルス学的耐性の結果：

両投与群を通じて 6 例がウイルス学的再燃に至り、そのうち 4 例に試験治療下での NS5A RAV の出現が認められた。いずれの投与群でも再燃時に核酸型 NS5B 阻害薬（NS5B NI）に対する RAV は検出されなかった。

薬物動態の結果：

本報告書のための PK 解析は実施しなかった。SOF、GS-331007 及び VEL の母集団 PK 解析結果は、別途母集団 PK 解析報告書に示す。

安全性の結果：

SVR12 の中間解析時点で試験は実施中であり、最終解析時までにデータ照合による修正が行われた結果、報告済みの有害事象データにわずかな変更が生じた。SOF/VEL 12 週間投与群において、門脈圧亢進性胃障害が Grade 1 の有害事象として新たに報告された。本有害事象は Day 76 に発現し、データベース最終化時点までに回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

上記以外では、試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至る有害事象、重篤な有害事象又は死亡に関して、追加の報告はなかった（最終 CSR Listing 16.2.7.7）。これらの変更により、中間治験総括報告書（CSR；2018 年 4 月 2 日付）に記載した、本試験の SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV の安全性プロファイルの全体的な解釈及び結論に影響が及ぶことはなかった。

本試験で報告された有害事象の要約を表 34 に示す。

全体として、SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV の 12 週間投与は概して安全で忍容性は概ね良好であった。有害事象は非代償性肝硬変で予期される臨床経過、さらに 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。

表 34　GS-US-342-4019 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Adverse Event	35 (68.6%)	44 (86.3%)
Grade 3 or Above Adverse Event	2 (3.9%)	5 (9.8%)
Treatment-Related Adverse Event	9 (17.6%)	32 (62.7%)
Grade 3 or Above Treatment-Related Adverse Event	0	2 (3.9%)
Serious Adverse Event	4 (7.8%)	7 (13.7%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	1 (2.0%)	2 (3.9%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	0	9 (17.6%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	0	2 (3.9%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	N/A	9 (17.6%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	0	1 (2.0%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	0	19 (37.3%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	1 (2.0%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of RBV	N/A	18 (35.3%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of All Study Drugs	0	0
All Deaths	0	3 (5.9%)

N/A = not applicable
The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象を CPT 分類別に表 35 に示す。

SOF/VEL 12 週間投与群で最も高頻度に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（13.7%）、発疹（7.8%）、胃腸炎、肝性脳症及び末梢性浮腫（各 5.9%）であった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で最も高頻度に発現した有害事象は、貧血（39.2%）、下痢（13.7%）、背部痛、頭痛、肝性脳症及び不眠症（各 7.8%）であった。

表 35　GS-US-342-4019 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象
（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event	28 (68.3%)	7 (70.0%)	35 (68.6%)	34 (82.9%)	10 (100.0%)	44 (86.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Occurring in At Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term						
貧血	0	0	0	17 (41.5%)	3 (30.0%)	20 (39.2%)
鼻咽頭炎	7 (17.1%)	0	7 (13.7%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
下痢	0	0	0	5 (12.2%)	2 (20.0%)	7 (13.7%)
肝性脳症	1 (2.4%)	2 (20.0%)	3 (5.9%)	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
頭痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
末梢性浮腫	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
発疹	3 (7.3%)	1 (10.0%)	4 (7.8%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
背部痛	0	0	0	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
挫傷	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
不眠症	0	0	0	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
胃腸炎	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
血小板減少症	0	0	0	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 20.1.
CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Subjects were counted once for each AE preferred term.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象を CPT 分類別に表 36 に示す。

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告され､治験薬と関連ありと判断された有害事象は、SOF/VEL 12 週間投与群では発疹（3.9%、2 例）のみ、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、貧血（37.3%、19 例）、頭痛、溶血性貧血、血小板減少症（5.9%、各 3 例）、ヘモグロビン減少及び蕁麻疹（3.9%、各 2 例）であった。

全有害事象の発現プロファイル及びSOF/VEL + RBV 12 週間投与群ではRBVの既知の毒性と一致し、治験薬と関連のある有害事象は、SOF/VEL 12 週間投与群（17.6%、9 例）の方が SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（62.7%、32 例）よりも発現率が低かった。

表 36　GS-US-342-4019 試験：いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event	8 (19.5%)	1 (10.0%)	9 (17.6%)	26 (63.4%)	6 (60.0%)	32 (62.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event by Preferred Term						
貧血	0	0	0	16 (39.0%)	3 (30.0%)	19 (37.3%)
頭痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	2 (20.0%)	3 (5.9%)
溶血性貧血	0	0	0	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
発疹	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
血小板減少症	0	0	0	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
蕁麻疹	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 20.1.
CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Subjects were counted once for each AE preferred term.
AEs were related to treatment if Related to Study Treatment = 'Related' on the AE CRF.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.

Grade 3 又は 4 の有害事象を CPT 分類別に表 37 に示す。

有害事象の重症度は大部分が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）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。いずれの投与群においても、2 例以上で発現した Grade 3 の有害事象はなかった。

Grade 4（生命を脅かす）の有害事象 2 件（細菌性敗血症、胃静脈瘤出血）が、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の CPT 分類 C の 2 例（3.9%、細菌性敗血症及び胃静脈瘤出血がそれぞれ 1 例で発現）で発現した。これら 2 例は試験期間中に死亡した。

表 37　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	3 (7.3%)	2 (20.0%)	5 (9.8%)
Highest Grade						
Grade 3 (Severe)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (3.9%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event by Preferred Term And Highest Grade						
貧血	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
胃静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
肝性脳症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
高血圧	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
直腸腺癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Grade 3 (Severe)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
食道静脈瘤	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Grade 3 (Severe)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 20.1.
CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Subjects were counted once at the most severe grade for treatment group and AE preferred term.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.2.2

本試験では 3 例の死亡例（2 例は試験治療下、1 例は試験治療下外で発現）が SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で報告された。

- 5[redacted]歳、女性、食道静脈瘤の病歴を有しており、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変と診断され、SOF/VEL+RBV 12 週間投与群にランダム割付けされた。Day 2 に食道静脈瘤出血（Grade 3、重篤な有害事象）により入院し、同日に RBV の投与を中止した。SOF/VEL は Day 2 から Day 8 まで休薬し、Day 43 に中止した。入院継続中の投与終了後 Day 2 に急性腎障害（Grade 2、重篤な有害事象）を発現し、投与終了後 Day 5 に細菌性敗血症（Grade 4、重篤な有害事象）により死亡した。

- 6[redacted]歳、男性、胃静脈瘤の病歴を有しており、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変と診断され、SOF/VEL+RBV 12 週間投与群にランダム割付けされた。Day 50 に胃静脈瘤出血（Grade 3）により治験薬の投与を中止し、当該事象により投与終了後 Day 17 に死亡した。
- 5[redacted]歳、男性、ベースラインで CPT 分類 C の肝硬変と診断され、SOF/VEL+RBV 12 週間投与群にランダム割付けされた。投与終了後 Day 70 に試験治療下外での肝細胞癌（Grade 3、重篤な有害事象）を発現し、当該事象により投与終了後 Day 155 に死亡した。

これら死亡は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、末期肝疾患の増悪に関連するものと判断された。敗血症、消化管出血を伴う門脈圧亢進症、及び肝細胞癌はいずれも非代償性肝硬変で起こり得る臨床経過であることが報告されている[1、3、4、5、6]。本試験における死亡例の叙述については、2.27.4 項に示した。

本試験で報告された重篤な有害事象を CPT 分類別に表 38 に示す。

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%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に発現し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（両事象ともに SOF/VEL + RBV 12 週間投与群）。重篤な 3 件の肝性脳症のうち 2 件が CPT 分類 C の被験者に認められ、肝疾患の進行と一致していた。SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例（2.0%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 2 例（3.9%）に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（SOF/VEL 12 週間投与群：胃癌、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群：貧血、大腿骨骨折）が認められた。

SOF/VEL 12 週間投与群では、治験薬の中止又は休薬に至った重篤な有害事象は認められなかった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、2 例で SOF/VEL の投与中止に至った重篤な有害事象が発現した。1 例は胃静脈瘤出血の重篤な有害事象により SOF/VEL 及び RBV の両治験薬の投与を同時に中止し、他の 1 例は急性腎障害の重篤な有害事象により SOF/VEL の投与中止に至った。本被験者は、急性腎障害の発現以前に重篤な有害事象として食道静脈瘤を発現し、当該事象により RBV は既に投与中止し、SOF/VEL は一度休薬していた。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述については、2.27.4 項に示した。

表 38　GS-US-342-4019 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event	3 (7.3%)	1 (10.0%)	4 (7.8%)	2 (4.9%)	5 (50.0%)	7 (13.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event by Preferred Term						
肝性脳症	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
貧血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
腹水	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
胃癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
胃静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
直腸腺癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
食道静脈瘤	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 20.1.
CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Subjects were counted once for each AE preferred term.
Adverse events with "AE Serious?" = 'Yes' on the AE CRF were included.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.4.2

SOF/VEL 12 週間投与群では、いずれかの治験薬の早期投与中止、用量調節又は休薬に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、1 例（2.0%）が Day 50 に Grade 3 の胃静脈瘤出血によりすべての治験薬の投与を早期に中止し、1 例（2.0%）が Day 2 に食道静脈瘤出血により RBV の投与中止及び SOF/VEL の休薬を行った後、Day 43 に急性腎障害により SOF/VEL の投与を中止した。両被験者ともに死亡した。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では、これら 2 例以外に 9 例（17.6%）が有害事象により RBV の投与中止に至り、貧血（5 例）による投与中止が最も多かった。

本試験で、いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象を CPT 分類別に表 39 に示す。

治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、食道静脈瘤出血により SOF/VEL の休薬を要した SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の上記 1 例（2.0%）を除き、いずれも RBV に関連していた。全体では 18 例（35.3%）に RBV の用量調節又は休薬に至った有害事象が発現し、そのうち貧血（12 例）が最も多かった。

表 39　GS-US-342-4019 試験：いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	0	0	0	16 (39.0%)	3 (30.0%)	19 (37.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug by Preferred Term						
貧血	0	0	0	11 (26.8%)	1 (10.0%)	12 (23.5%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
下痢	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
溶血性貧血	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
血小板減少症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 20.1.
CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Subjects were counted once for each AE preferred term.
Subjects with at least one treatment-emergent AE with action taken on any study drug = drug interrupted or dose reduced (on AE CRF) were included.
Source: Table 15.11.2.4.2

大部分の被験者は少なくとも 1 件の臨床検査値異常を発現し、その重症度は大半が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常は、SOF/VEL 12 週間投与群の 25.5%（13/51 例）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 47.1%（24/51 例）に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常は、SOF/VEL 12 週間投与群の 2.0%（1/51 例）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 5.9%（3/51 例）に認められた。Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常を発現した被験者の割合は、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群（52.9%）と比較して SOF/VEL 12 週間投与群（27.5%）の方が低かった（表 40）。

RBV 投与で予期される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン及びリンパ球の減少、並びに網状赤血球及び血小板の増加が、投与期間を通じて SOF/VEL + RBV 12 週間投与群において認められた。

最も高頻度に発現した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は血小板減少及びリンパ球減少であった。Grade 3 の血小板減少は、SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例（2.0%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 6 例（11.8%）に認められた。Grade 3（5.9%、3 例）及び Grade 4（3.9%、2 例）のリンパ球減少は SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で認められた。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球減少の大半が、ベースライン時点で低値であり、かつ一過性に低下したもので、投与終了後の Week 4 までにベースライン値又はベースライン値付近まで回復した。

表 40　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)
Maximum Postdose Toxicity Grade	51	51
Grade 3	13 (25.5%)	24 (47.1%)
Grade 4	1 (2.0%)	3 (5.9%)
Hematology		
Hemoglobin	51	51
Grade 3	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Lymphocytes	51	51
Grade 3	0	3 (5.9%)
Grade 4	0	2 (3.9%)
Neutrophils	51	51
Grade 3	0	1 (2.0%)
Platelets	51	51
Grade 3	1 (2.0%)	6 (11.8%)
WBC	51	51
Grade 3	0	1 (2.0%)

Laboratory abnormalities were graded using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, April 2015.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing was considered grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.3

投与開始後にヘモグロビン値 10 g/dL 未満となった被験者は、SOF/VEL 12 週間投与群で 2 例（3.9%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群で 7 例（13.7%）認められた（表 41）。SOF/VEL 12 週間投与群の 1 例では、投与開始後のヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満に至った。SOF/VEL + RBV 12 週間投与群では 3 例が赤血球の輸血を受けた。

表 41　GS-US-342-4019 試験：投与開始後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又は 8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 12 Weeks		
	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)	CPT B (N=41)	CPT C (N=10)	Total (N=51)
Number of Subjects with Any Postbaseline Hemoglobin Value	41	10	51	41	10	51
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 10 g/dL	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	6 (14.6%)	1 (10.0%)	7 (13.7%)
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 8.5 g/dL	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0

CPT score was calculated using prothrombin activation % for the coagulation parameter.
CPT B = CPT score at baseline < 10 (including 3 subjects who had scores of 6 at baseline); CPT C = CPT score at baseline ≥ 10.
Baseline value was the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.1.6

最も高頻度に発現した Grade 3 又は 4 の血清生化学的検査値異常は総ビリルビン増加及びブド

ウ糖増加であった。Grade 3 の総ビリルビン増加は SOF/VEL 12 週間投与群の 6 例（11.8%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 11 例（21.6%）に認められた。また、SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 1 例（2.0%）に Grade 4 の総ビリルビン増加が認められた。これら Grade 3 又は 4 の総ビリルビン増加の大半が SOF/VEL + RBV 12 週間投与群でみられており、RBV による溶血と一致していた。Grade 3 の血清ブドウ糖増加は SOF/VEL 12 週間投与群の 5 例（9.8%）及び SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の 9 例（17.6%）に認められた。Grade 3 の血清ブドウ糖増加が認められた被験者は全て糖尿病の病歴を有している被験者又はベースライン時においても血清ブドウ糖高値の被験者であった（表 42）。

表 42　GS-US-342-4019 試験：Grade 3 又は 4 の血清生化学的検査値異常及び血液凝固異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL 12 Weeks (N=51)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=51)
Maximum Postdose Toxicity Grade	51	51
Grade 3	13 (25.5%)	24 (47.1%)
Grade 4	1 (2.0%)	3 (5.9%)
Coagulation		
INR	51	51
Grade 3	0	1 (2.0%)
Chemistry		
Glucose (Hyperglycemia)	51	51
Grade 3	5 (9.8%)	9 (17.6%)
Lipase	51	51
Grade 4	0	1 (2.0%)
Phosphate	51	51
Grade 4	1 (2.0%)	0
Potassium (Hypokalemia)	51	51
Grade 3	0	1 (2.0%)
Sodium (Hyponatremia)	51	51
Grade 4	0	1 (2.0%)
Total Bilirubin (Hyperbilirubinemia)	51	51
Grade 3	6 (11.8%)	11 (21.6%)
Grade 4	0	1 (2.0%)

Laboratory abnormalities were graded using GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, April 2015.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing was considered grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data were included up to the last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.3

試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍）にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

QoL：

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C の QoL 質問票の結果より、ベースラインと投与終了時の HRQoL を評価したところ、統計学的に有意な悪化はみられなかった。大半の評価尺度で平均スコアは投与終了時から投与終了後の Week 12 にかけて改善した。ただし、

複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験は、これらの探索的評価項目を検討するための十分な検出力を備えてはいない。

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 試験の結論を以下に示す。

- 本試験では両投与群で主要有効性評価項目を達成し、SVR12 率はウイルスの自然排除率 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：92.2%
  - SOF/VEL + RBV 12 週間投与群の SVR12 率：92.2%
- SOF/VEL 又は SOF/VEL + RBV 12 週間投与は概して安全で、忍容性は良好であった。本試験の対象とされた肝疾患進行例において、RBV の SOF/VEL への上乗せ投与により、毒性の増加がみられた。

2.27.2 有害事象一覧

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		28 (68.3%)	7 (70.0%)	35 (68.6%)	34 (82.9%)	10 (100.0%)	44 (86.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	22 (53.7%)	3 (30.0%)	25 (49.0%)
Anaemia	貧血	0	0	0	17 (41.5%)	3 (30.0%)	20 (39.2%)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	0	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Tachycardia	頻脈	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Dry eye	眼乾燥	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Exposure keratitis	兎眼性角膜炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (26.8%)	2 (20.0%)	13 (25.5%)	12 (29.3%)	8 (80.0%)	20 (39.2%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	5 (12.2%)	2 (20.0%)	7 (13.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Ascites	腹水	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Constipation	便秘	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Gastritis	胃炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	2 (20.0%)	2 (3.9%)
Nausea	悪心	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	0	0	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.2%)	1 (10.0%)	6 (11.8%)	2 (4.9%)	3 (30.0%)	5 (9.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Pyrexia	発熱	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	2 (20.0%)	2 (3.9%)
Chest pain	胸痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Malaise	倦怠感	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	4 (9.8%)	2 (20.0%)	6 (11.8%)
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Jaundice	黄疸	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (34.1%)	0	14 (27.5%)	7 (17.1%)	3 (30.0%)	10 (19.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (17.1%)	0	7 (13.7%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
Cystitis	膀胱炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)	0	0	0

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Periodontitis	歯周炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Tinea infection	白癬感染	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (7.3%)	1 (10.0%)	4 (7.8%)	4 (9.8%)	2 (20.0%)	6 (11.8%)
Contusion	挫傷	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
Fall	転倒	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Foot fracture	足骨折	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	5 (12.2%)	2 (20.0%)	7 (13.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	6 (14.6%)	2 (20.0%)	8 (15.7%)
Back pain	背部痛	0	0	0	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Fracture pain	骨折痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (9.8%)	0	4 (7.8%)	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (12.2%)	3 (30.0%)	8 (15.7%)	5 (12.2%)	5 (50.0%)	10 (19.6%)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1 (2.4%)	2 (20.0%)	3 (5.9%)	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
Headache	頭痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Somnolence	傾眠	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	2 (4.9%)	2 (20.0%)	4 (7.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Pollakiuria	頻尿	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (14.6%)	2 (20.0%)	8 (15.7%)	7 (17.1%)	2 (20.0%)	9 (17.6%)
Rash	発疹	3 (7.3%)	1 (10.0%)	4 (7.8%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Leukoderma	白斑	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Pemphigoid	類天疱瘡	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
Hypertension	高血圧	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)

2.27.3 副作用一覧

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event		8 (19.5%)	1 (10.0%)	9 (17.6%)	26 (63.4%)	6 (60.0%)	32 (62.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	21 (51.2%)	3 (30.0%)	24 (47.1%)
Anaemia	貧血	0	0	0	16 (39.0%)	3 (30.0%)	19 (37.3%)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	0	3 (7.3%)	0	3 (5.9%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	2 (4.9%)	1 (10.0%)	3 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	3 (7.3%)	2 (20.0%)	5 (9.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Jaundice	黄疸	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Cystitis	膀胱炎	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Fall	転倒	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)

		SOF/VEL 12 Weeks CPT B	SOF/VEL 12 Weeks CPT C	SOF/VEL 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT B	SOF/VEL+RBV 12 Weeks CPT C	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	2 (20.0%)	3 (5.9%)
Headache	頭痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	2 (20.0%)	3 (5.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	5 (12.2%)	0	5 (9.8%)
Rash	発疹	1 (2.4%)	1 (10.0%)	2 (3.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	2 (4.9%)	0	2 (3.9%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	0

2.27.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

施設-被験者識別番号：8313-49014
症例識別番号：2017-0260040（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：肝性脳症の悪化

叙述：
本症例（2017-0260040）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から肝性脳症の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、肝硬変、背部痛、肝性脳症、骨粗鬆症、慢性胃炎、浮動性めまい、糖尿病、そう痒症、腹水、閉経、子宮平滑筋腫、筋痙縮、掌蹠角皮症、脳血管発作、末梢性浮腫
既往歴：腸閉塞、脳出血、甲状腺機能低下症
治療歴：報告なし

2017 年 2 月 16 日、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠 1 日 1 回及び他の被疑薬リバビリン 600 mg/日を経口投与された。

併用薬は、フロセミド、スピロノラクトン、アミノレバン EN 配合散、リックル配合顆粒、ラクツロース、酸化マグネシウム、パンテチン、アミノレバン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ベタヒスチンメシル塩酸、ウルソデオキシコール酸、イオパミロン、ヘパリンナトリウムであった。

2017 年 2 月 22 日、Week 1 の予定来院からの帰宅途中で嘔吐し、治験薬の投与を中止した。

2017 年 2 月 23 日、家族により、起床後の意識障害が認められた。近隣の医院を受診し、入院した。肝性脳症と診断され、V 度に分類された。コンピュータ断層撮影（CT）検査において腸管に便が認められた。アミノレバンの投与により、意識レベルは改善した（III 度）。追跡調査のため入院した。

2017 年 2 月 24 日、治験薬の投与を開始した。

肝性脳症は入院により重篤と判断された。便秘が改善するにつれて、肝性脳症も改善された。肝性脳症は 2017 年 2 月 27 日に回復し、退院した。

治験薬の処置は休薬であった。

治験責任医師により肝性脳症は治験薬（ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリン）と関連なしと判断された。その他の考えられる病因は「試験対象疾患関連」と報告された。

初回報告及び追加報告は 2017 年 2 月 23 日に受領し、さらなる追加報告を 2017 年 2 月 27 日に受領した（併せて処理された）。

2017 年 2 月 27 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな情報はなかった。

2017 年 3 月 12 日、治験責任医師から追加情報を受領した。事象名が肝性脳症から肝性脳症の悪化に変更され、事象発現日が 2017 年 2 月 23 日から 2017 年 2 月 22 日に変更された。

追加の併用薬はヘパアクトであった。

2017 年 3 月 22 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の併用薬チョコラ BB が口内炎の治療のために報告された。

2017 年 4 月 9 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
便秘の現病歴が報告された。
虫垂炎の既往歴が報告された。

併用薬として芍薬甘草湯がこむら返りの治療のために報告された。

2017 年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 2 月 24 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 21 U/L
基準値下限 7 U/L
基準値上限 23 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 27 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 20 U/L
基準値下限 7 U/L
基準値上限 23 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、アンモニア 98 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL

基準値上限 66 µg/dL
判定：基準値超

2017 年 2 月 27 日、アンモニア 150 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL
基準値上限 66 µg/dL
判定：基準値超

2017 年 2 月 24 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 27 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 23 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 57 U/L
基準値下限 9 U/L
基準値上限 32 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 27 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 50 U/L
基準値下限 9 U/L
基準値上限 32 U/L
判定：基準値超

施設-被験者識別番号：8323-49033
症例識別番号：2017-0268956（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：左大腿骨転子部骨折［左大腿骨転子間骨折］

叙述：
本症例（2017-0268956）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から左転子部骨折の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎ウイルス感染症、脾腫、2 型糖尿病、腹水、肝性脳症、胃食道逆流性疾患、高血圧、変形性関節症、白内障、胆管結石、胃ポリープ
既往歴：水腎症、食道静脈瘤
治療歴：報告なし

2017 年 3 月 13 日、C 型肝炎ウイルス感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。他の被疑薬はリバビリンであり、2017 年 3 月 13 日に 400 mg/日の経口投与、2017 年 3 月 14 日に 600 mg/日の経口投与を開始した。

併用薬は、ヘパアクト、酪酸菌、ラクチトール水和物、アミノレバン EN 配合散、フロセミド、スピロノラクトン、ラクツロース、ヒアレイン、イトプリド塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、ランソプラゾール、グリチロン配合錠であった。

2017 年 4 月 19 日、自宅にて転倒し、左足を痛めた。救急車で病院に搬送され、入院した。CT 及び X 線検査の結果、左転子部骨折が認められた。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 4 月 19 日、CT 検査において左大腿骨転子部骨折が認められた。
2017 年 4 月 19 日、X 線検査において左大腿骨転子部骨折が認められた。

ソホスブビル／ベルパタスビルの処置は継続し、リバビリンの処置は中止した。

左転子部骨折は重篤（入院）と判断され、転帰は継続であった。

左転子部骨折は、他の医療従事者により、リバビリン及びソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。その他の考えられる病因は「偶然の事故」と報告された。

初回報告は 2017 年 4 月 19 日に受領した。

2017 年 4 月 24 日、LP Merck から追加情報を入手した（製造業者管理番号：SUS27APR）。新たな情報は受領しなかった。

2017 年 5 月 5 日、治験責任医師から追加情報を入手した。他の被疑薬はリバビリンであり、2017 年 3 月 13 日に 400 mg/日を経口投与、2017 年 3 月 14 日～2017 年 4 月 18 日に 600 mg/日を経口投与、2017 年 4 月 18 日に 200 mg/日を経口投与した。本事象の治療として手術が必要と判断されたため、リバビリンの処置は中止した。

2017 年 5 月 18 日、治験責任医師から追加情報を入手した。併用薬として精製ヒアルロン酸ナトリウムが報告された。2017 年 4 月 19 日、Day 38、左大腿骨転子部骨折（左転子部骨折から変更）のため入院した。手術を受ける予定であったが、被験者は手術を受けないことを決断した。2017 年 4 月 20 日、貧血のためリバビリンの処置を中止した。2017 年 4 月 24 日、けん引治療をやめ、消化器内科に転院し、リハビリテーションを開始した。

2017 年 6 月 28 日、治験責任医師から追加情報を入手した。2017 年 6 月 4 日、ソホスブビル／ベルパタスビルの投与を終了した。ソホスブビル／ベルパタスビルの処置は非該当であった。2017 年 4 月 20 日～2017 年 6 月 5 日、リバビリンを 1 日 1 回経口投与された。リバビリンの処置は中止であった。2017 年 6 月 20 日、外来でリハビリテーションを続けるために退院した。

2017 年 6 月 30 日、症例報告の訂正が行われた。データ固定が解除され、表示情報が訂正された。症例報告に新たな情報は追加されなかった。これは症例の訂正であるため、以前に受領した追加情報の日付がギリアド社の受領日として記録された。

2017 年 10 月 22 日及び 2017 年 10 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手し、併せて処理した。併用薬として酪酸菌が報告された。2017 年 10 月 23 日、外来の X 線検査で骨折が回復したことが確認された。これは整形外科医による回復の診断であった。左大腿骨転子部骨折［左大腿骨転子間骨折］は重篤（入院）であり、転帰は「回復」、消失日は 2017 年 10 月 23 日であった。

施設-被験者識別番号：8351-49062
症例識別番号：2017-0303056（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：肝細胞癌

叙述：
本症例（2017-0303056）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝細胞癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、肝硬変、食道静脈瘤、不眠症、骨粗鬆症、腹水、2 型糖尿病、貧血、背部痛、筋骨格硬直
既往歴：発熱
治療歴：報告なし

2017 年 6 月 1 日～2017 年 8 月 24 日、非代償性肝硬変を有する C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠 1 日 1 回及びリバビリン 400 mg/日を経口投与された。

併用薬は、エソメプラゾールマグネシウム水和物、葛根湯、ケトプロフェン、ネオミノファーゲンシー、人血清アルブミン、レバミピド、アルギン酸ナトリウム、ブロチゾラム、リーバクト、ウルソデオキシコール酸、メナテトレノン、リナグリプチン、クエン酸第一鉄ナトリウム、ラクツロース、アミノレバン EN 配合散、スピロノラクトン、フロセミド、ポビドンヨードであった。

2017 年 11 月 2 日、肝細胞癌が認められた。
当該事象は本報告書作成時にも継続していた。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 10 月 27 日、α1 フェトプロテインの増加が認められた。
2017 年 10 月 27 日、PIVKA-II の増加が認められた。
2017 年 10 月 27 日、核磁気共鳴画像検査において肝細胞癌が認められた。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置は非該当であった。

治験責任医師により、肝細胞癌は重篤（医学的に重要）であり、ソホスブビル／ベルパタスビル、リバビリン又は治験手順と関連なしと判断された。

初回報告は 2017 年 11 月 2 日に受領した。

追加情報は 2017 年 12 月 27 日に受領した。

併用薬として葛根湯が報告された。

関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 11 月 16 日、α1 フェトプロテイン 227 ng/mL、基準値下限 0 ng/mL、基準値上限 10 ng/mL、判定：基準値超
2017 年 11 月 16 日、PIVKA-II 1268 不明、基準値下限 0、基準値上限 40 不明、判定：基準値超
2017 年 10 月 19 日、α1 フェトプロテイン 60 ng/mL、基準値下限 0 ng/mL、基準値上限 10 ng/mL、判定：基準値超
2017 年 10 月 19 日、PIVKA-II 125 不明、基準値下限 0、基準値上限 40 不明、判定：基準値超

2018 年 1 月 2 日、症例報告の訂正が完了した。観察された治験の種類欄が入力された。

追加情報は 2018 年 1 月 18 日に受領した。

2017 年 12 月 6 日～2018 年 1 月 12 日、肝細胞癌の治療のため入院した。
2017 年 12 月 14 日～2018 年 1 月 12 日、肝細胞癌に 72.4GY/9FR の陽子線を照射した。
2018 年 1 月 18 日現在、被験者は経過観察中であった。

2018 年 1 月 29 日及び 2018 年 1 月 30 日、追加情報を受領した。

2018 年 1 月 26 日、腹部膨満感及び倦怠感が認められ、緊急入院した。絶食状態であったため、静脈内点滴を開始した。
2018 年 1 月 27 日、治験責任医師により、腹部膨満感及び貧血の急速な進展に基づき、肝細胞癌破裂による腹腔内出血と判断された。症状を緩和するために治療を開始した。
2018 年 1 月 29 日、全身状態が悪化し、死亡した。

患者死亡情報：
死亡日：2018 年 1 月 29 日
剖検実施、結果は利用不可
死因：肝細胞癌

治験責任医師により、肝細胞癌は重篤（死亡、入院、医学的に重要）と判断された。

2018 年 1 月 31 日、追加情報を受領した。事象の消失日が症例報告から削除された。臨床的に重要な情報は受領しなかった。

2018 年 2 月 7 日、追加情報を受領した。

追加の有害事象として肝細胞癌が提供された。

発現日 2017 年 11 月 2 日の肝細胞癌の転帰が死亡から継続に訂正された。
2018 年 1 月 12 日、患者は退院した。

2018 年 1 月 26 日、肝細胞癌のため再入院した。
肝細胞癌のための入院の転帰は死亡であった。
2018 年 1 月 29 日、以前に報告したように、患者は死亡した。

治験責任医師により、発現日 2018 年 1 月 26 日の肝細胞癌は重篤（死亡、生命を脅かす、入院、医学的に重要）であり、ソホスブビル／ベルパタスビル、リバビリン又は治験手順と関連なしと判断された。

2018 年 2 月 13 日、追加情報を受領した。
病歴は以下のとおりであった。
現病歴：肝性脳症

2018 年 2 月 25 日、追加情報を受領した。
関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。
2018 年 1 月 18 日、α1 フェトプロテイン 2666 ng/mL、基準値下限 0 ng/mL、基準値上限 10 ng/mL、判定：基準値超
2018 年 1 月 18 日、PIVKA-II 9855、基準値下限 0、基準値上限 40 不明、判定：基準値超

2018 年 3 月 1 日、肝細胞癌（発現日：2017 年 11 月 2 日）の事象から消失日を削除するために、重要でない症例報告の訂正が行われた。

施設-被験者識別番号：8351-49096
症例識別番号：2017-0309146（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：食道静脈瘤悪化

叙述：
本症例（2017-0309146）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 6[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から食道静脈瘤悪化の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、腹水、低カリウム血症、筋痙縮、カルニチン減少、肝性脳症、接触皮膚炎、食道静脈瘤、白癬感染
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2017 年 8 月 18 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。2017 年 11 月 10 日、治験薬の投与を完了した。

併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、ケトコナゾール、リーバクト、グアイアズレン、メナテトレノン、芍薬甘草湯、レボカルニチン、アセトアミノフェン、酪酸菌、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルであった。

2017 年 11 月 16 日、胃カメラ検査において食道静脈瘤悪化が認められた。

2017 年 12 月 5 日、食道静脈瘤の治療のために入院した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 11 月 16 日、胃カメラ検査において食道静脈瘤悪化が認められた。

ソホスブビル／ベルパタスビルの処置は非該当であった。

治験責任医師により、食道静脈瘤悪化は重篤（入院）であり、転帰は継続と判断された。

治験責任医師により、食道静脈瘤悪化はソホスブビル／ベルパタスビル又は治験手順と関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因は「既往歴」と報告された。

初回報告は 2017 年 12 月 5 日に受領した。

2017 年 12 月 11 日、2017 年 12 月 17 日及び 2017 年 12 月 17 日、治験責任医師から追加情報を受領した（併せて処理された）。発現日、消失日、転帰、入退院日、及び併用薬が訂正された。食道静脈瘤悪化の発現日が 2017 年 11 月 16 日から 2017 年 12 月 5 日に訂正された。転帰が継続から回復（消失日：2017 年 12 月 17 日）に訂正された。

2017 年 12 月 7 日、3 つの食道静脈瘤に対して内視鏡的食道静脈瘤結紮術を実施した。

2017 年 12 月 17 日、経過良好により退院した。

併用薬としてのベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが削除された。

2018 年 3 月 12 日、症例の叙述中の試験番号を追加するために、重要でない症例報告の訂正が行われた。本症例は GS-US-342-4019 試験から報告された。

施設-被験者識別番号：8714-49048
症例識別番号：2017-0275558（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：スキルス胃癌

叙述：
本症例（2017-0275558）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師からスキルス胃癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、腱障害、食道静脈瘤、慢性胃炎、貧血、変形性関節症、肝性脳症、白内障
既往歴：高血圧、膵嚢胞、腎癌、子宮癌
治療歴：報告なし

2017 年 4 月 19 日、慢性 HCV 感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回投与を開始した。

併用薬は、プレガバリン、ノイロトロピン、リファキシミン、アミノレバン、ラクツロース、ポラプレジンク、クエン酸第一鉄ナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ヘパン ED 配合内用剤であった。

2017 年 5 月 30 日、スキルス胃癌が認められた。

2017 年 5 月 30 日、食道静脈瘤の定期的なフォローアップとして上部内視鏡検査を実施した。同時に、2 箇所の生検を行った。組織病理学的検査により印環細胞が認められ、その結果、スキルス胃癌と診断された。
追加情報の報告はなかった。

関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 5 月 30 日、生検、報告なし
2017 年 5 月 30 日、上部消化管内視鏡検査、報告なし
2017 年 5 月 30 日、組織検査、印環細胞

治験薬は継続された。

治験責任医師により、スキルス胃癌は重篤（医学的に重要）であり、転帰は継続と判断された。

治験責任医師により、スキルス胃癌はソホスブビル／ベルパタスビルと関連ありと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因は「試験対象疾患関連」と報告された。

初回報告は 2017 年 5 月 31 日に受領し、臨床的に重要な情報を含まない追加情報は 2017 年 6 月 7 日に受領した。両報告は併せて処理した。

2017 年 6 月 14 日、追加情報を受領した。重要な情報は受領しなかった。

2017 年 6 月 21 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴は、既往歴：子宮筋腫、胆嚢結石であった。

2017 年 5 月 24 日（以前に 2017 年 5 月 30 日と報告された）、上部内視鏡検査を実施した。

患者には慢性萎縮性胃炎の病歴があり、転移性後遺症はなかった。患者の医療記録にはヘリコバクター・ピロリ陽性との記述があったが、治療記録及び検査記録にはヘリコバクター・ピロリ感染の病歴が記載されていなかったため、治験責任医師はそのことを知らなかった。他の胃生検にて Group 5（印環細胞癌）が報告されていた。本患者には喫煙歴又は飲酒歴はなかった。

治験責任医師により、スキルス胃癌の治験薬との関連性は否定されなかった。

2017 年 7 月 4 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴は虚血性心疾患であった。

2017 年 6 月 7 日、侵襲深度を評価するために食道胃十二指腸内視鏡検査を実施した。病変は約 1 cm であり、明らかな癌巣の潰瘍は認められなかった。部分的には不明であったが、第 3 層からは粘膜下層（SM）浸潤所見を明確に認めることができなかった。「0-IIc 型（表面陥凹型）早期胃癌」と診断された。
2017 年 6 月 12 日、医師は治療計画について患者及び家族と相談した。スキルス胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を実施することとした。
2017 年 6 月 30 日、内視鏡的粘膜下層剥離術を実施するために入院した。

2017 年 7 月 30 日、2017 年 7 月 31 日及び 2017 年 8 月 1 日、治験責任医師から追加情報を受領し、併せて処理した。2017 年 7 月 11 日、併用薬アミノレバン点滴静注（成分不明）を中止した。

2017 年 7 月 3 日、予定されたスキルス胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術は問題なく完了した。切除範囲は 40 × 25 mm、病変の大きさは 12 × 10 mm であった。
2017 年 7 月 22 日、患者は退院し、事象は回復した。医師はスキルス胃癌の消失日は 2017 年 7 月 22 日であると判断した。

類似事象の解析

2017 年 5 月 31 日現在、以前に 7 日／15 日報告書として提出されたギリアド社の臨床試験の報告書には胃癌の報告はない。

本報告書を含む、臨床症例の継続的な評価から、全体として肯定的なリスク・ベネフィットバランスの変更を示唆するものではなく、治験依頼者は本臨床試験の実施の変更が正当であるとは考えていない。当社が受け取った安全性情報は、新しい安全性問題について継続的に慎重に評価され、参照安全性情報は、当社の製品に対する新たな有害反応が確認され次第直ちに更新される。

施設-被験者識別番号：8714-49048
症例識別番号：2017-0312609（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：誤嚥性肺炎

叙述：
本症例（2017-0312609）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7■歳、アジア人、女性に関する報告である。

治験責任医師から誤嚥性肺炎の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、腱障害、食道静脈瘤、慢性胃炎、心筋虚血、脊柱管狭窄症、緑内障、貧血、膵嚢胞、変形性関節症、腎癌、肝性脳症、白内障
既往歴：子宮平滑筋腫、胆石症、高血圧、絨毛癌
治療歴：報告なし

2017 年 4 月 19 日、慢性 HCV 感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。

併用薬は、ラクツロース、ヘパン ED 配合内用剤、リファキシミン、プレガバリン、ノイロトロピン、トラマドール塩酸塩、デュオトラバ配合点眼液、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ポラプレジンクであった。

2017 年 12 月 17 日、誤嚥性肺炎が認められた。
患者の娘より、誤嚥性肺炎により他院に入院したとの連絡があり、本報告時も入院していた。追加情報の報告はなかった。

関連する臨床検査の報告はなかった。

ソホスブビル／ベルパタスビルの処置は非該当（2017 年 7 月 11 日に最終投与）であった。

治験責任医師により、誤嚥性肺炎は重篤（入院）であり、ソホスブビル／ベルパタスビルと関連なし、転帰は継続と判断された。

初回報告は 2017 年 12 月 21 日に受領した。

2018 年 1 月 11 日、治験責任医師から追加情報（2 つの報告を併せて処理した）を受領した。転帰、

臨床検査の結果、及び投与が変更された。
臨床検査の結果は以下のとおりであった（2017 年 12 月??日）。
喀痰検査：複数菌の所見

セフトリアキソンナトリウムの投与が行われた。

誤嚥性肺炎の転帰は、2018 年 12 月 26 日に「回復したが後遺症あり」であり、患者は同日に退院した。

施設-被験者識別番号：8938-49069
症例識別番号：2017-0293685（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：貧血

叙述：
本症例（2017-0293685）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 6[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から貧血の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、低カルシウム血症、肝性脳症、脾腫、胆石症、便秘、2 型糖尿病、食道静脈瘤、過形成性胆嚢症、胃炎、腹水、背部痛
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2017 年 6 月 28 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠 1 日 1 回及びリバビリン 600 mg/日を経口投与された。

併用薬は、フロセミド、レボカルニチン、リファキシミン、ラクツロース、アミノレバン、リーバクト、ランソプラゾール、センノシド A 及び B、アセトアミノフェン、ポラプレジンク、イプラグリフロジン L-プロリン、グルベス配合錠、シタグリプチンリン酸塩、ウルソデオキシコール酸、乳酸カルシウム五水和物、強力ネオミノファーゲンシーであった。

2017 年 9 月 13 日、貧血が認められ、入院した。
追加情報の報告はなかった。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 9 月 13 日、血液検査の結果、貧血と診断された。

2017 年 9 月 13 日、ヘモグロビン 9.5 g/dL
基準値下限 11.6 g/dL
基準値上限 14.8 g/dL
判定：基準値未満

ソホスブビル／ベルパタスビルは継続した。リバビリンを中止した（中止日特定できず）。

治験責任医師により、貧血は重篤（入院）であり、転帰は継続と判断された。

治験責任医師により、貧血はソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。
治験責任医師により、貧血はリバビリンと関連ありと判断された。

その他の考えられる病因は受領しなかった。

初回報告及び追加情報は 2017 年 9 月 13 日に受領し、併せて処理した。

2017 年 9 月 27 日、治験責任医師から追加情報を受領した。2017 年 9 月 19 日、ソホスブビル／ベルパタスビルの投与を完了した。2017 年 9 月 12 日、リバビリン 600 mg の 1 日 1 回投与を中止した。2017 年 9 月 13 日、リバビリン 200 mg の 1 日 1 回投与を開始し、同日に中止した。

2017 年 9 月 12 日、併用薬であるグルベス配合錠を中止した。2017 年 9 月 13 日、併用薬であるレボカルニチンの用量を減量した。

2017 年 9 月 25 日、退院し、貧血は回復した。

追加の関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 9 月 14 日、ヘモグロビン 11.0 g/dL
基準値下限 11.6 g/dL
基準値上限 14.8 g/dL
判定：基準値未満

2017 年 9 月 20 日、ヘモグロビン 11.0 g/dL
基準値下限 11.6 g/dL
基準値上限 14.8 g/dL
判定：基準値未満

2017 年 10 月 3 日、治験責任医師から追加情報を受領した。クエリーの回答を一部受領した。
追加の関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 6 月 28 日、ヘモグロビン 12.7 g/dL
基準値下限 11.6 g/dL
基準値上限 14.8 g/dL
判定：正常

2017 年 10 月 18 日、治験責任医師から追加情報を受領した。クエリーの回答を受領した。貧血の診断は、2017 年 9 月 13 日に現地で実施した臨床検査の結果（ヘモグロビン 9.5 g/dL）に基づいて

行われた。治験責任医師により、患者が必要とする貧血の治療はリバビリン（中止）のみであると判断された。

2017 年 9 月 13 日、併用薬である強力ネオミノファーゲンシーを中止した。
2017 年 9 月 27 日、併用薬であるウルソデオキシコール酸を中止した。

2017 年 10 月 26 日、症例報告の訂正が行われた。データ固定が解除され、不明であった「記載／未記載」が変更された。これは症例の訂正であるため、以前に受領した追加情報の日付がギリアド社の受領日として記録された。これは訂正された報告である。

施設-被験者識別番号：11778-49012
症例識別番号：2017-0260803（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：肝性脳症

叙述：
本症例（2017-0260803）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝性脳症の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、尿路結石、胃食道逆流性疾患、発疹（足）
既往歴：急性胆嚢炎
治療歴：報告なし

2017 年 2 月 15 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。他の被疑薬は、C 型肝炎の治療のためのリバビリン 800 mg 1 日 1 回経口投与であった。

併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾール、デキサメタゾン、セフカペン ピボキシル塩酸塩、アセトアミノフェンであった。

2017 年 2 月 28 日、中等度の肝性脳症が認められ、入院した。

治療薬は、ポタコール R 及びアミノレバンであった。

関連する臨床検査／診断検査の結果は報告されなかった。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンは継続された。

肝性脳症は重篤（入院／医学的に重要）と判断され、転帰は継続であった。

治験責任医師により、肝性脳症はソホスブビル／ベルパタスビル、リバビリン、及び治験手順と関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因は「試験対象疾患関連」と報告された。

初回報告は 2017 年 3 月 1 日に受領した。

2017 年 3 月 8 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の事象の詳細、治療薬、及び臨床検査／診断検査の結果を受領した。

追加の治療薬は、ラグノス及びカナマイシンであった。

2017 年 3 月 1 日、Week 2 の検査、患者の妻は、夕食後の患者の言動を心配した。失見当識及び固定姿勢保持困難が認められた。2017 年 3 月 7 日、Week 3 の検査で、臨床状態は回復していると判断された。患者は、2017 年 3 月 8 日に退院する予定であった。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 3 月 1 日、頭部 CT 検査において頭蓋内出血又は脳梗塞のような重度の神経障害の徴候は認められなかった。

2017 年 3 月 1 日、アンモニア、上昇

肝性脳症の転帰は軽快であった。

2017 年 3 月 12 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴及び臨床検査結果を受領した。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：腹水

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 3 月 1 日、アンモニア 122 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL
基準値上限 66 µg/dL
判定：基準値超

2017 年 3 月 2 日、アンモニア 147 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL
基準値上限 66 µg/dL
判定：基準値超

2017 年 3 月 3 日、アンモニア 131 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL
基準値上限 66 µg/dL

判定：基準値超

2017 年 3 月 6 日、アンモニア 87 µg/dL
基準値下限 12 µg/dL
基準値上限 66 µg/dL
判定：基準値超

2017 年 3 月 15 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の臨床検査／診断検査の結果を受領した。

追加の関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 2 月 15 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 22 U/L
基準値下限 6 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 3 月 1 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L

2017 年 3 月 15 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 U/L

2017 年 2 月 15 日、アンモニア 未測定

2017 年 3 月 15 日、アンモニア 69 µg/dL

2017 年 2 月 15 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 69 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 33 U/L
判定：基準値超

2017 年 3 月 1 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 41 U/L

2017 年 3 月 15 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 33 U/L

2017 年 2 月 15 日、抱合ビリルビン 1.9 mg/dL
基準値下限 0.0 mg/dL
基準値上限 0.3 mg/dL
判定：基準値超

2017 年 3 月 1 日、抱合ビリルビン 2.5 mg/dL

2017 年 3 月 15 日、抱合ビリルビン 1.8 mg/dL

2017 年 2 月 15 日、血中アルブミン 3.1 g/dL
基準値下限 4.0 g/dL
基準値上限 5.0 g/dL
判定：基準値未満

2017 年 2 月 15 日、血中アルブミン 2 g/dL

2017 年 3 月 1 日、血中アルブミン 3.2 g/dL

2017 年 3 月 1 日、血中アルブミン 2 g/dL

2017 年 3 月 15 日、血中アルブミン 3.1 g/dL

2017 年 2 月 15 日、血中アルカリホスファターゼ 327 U/L
基準値下限 115 U/L
基準値上限 359 U/L
判定：正常

2017 年 3 月 1 日、血中アルカリホスファターゼ 330 U/L

2017 年 3 月 15 日、血中アルカリホスファターゼ 416 U/L

2017 年 2 月 15 日、血中ビリルビン 4.2 mg/dL
基準値下限 0.3 mg/dL
基準値上限 1.2 mg/dL
判定：基準値超

2017 年 2 月 15 日、血中ビリルビン 3 mg/dL

2017 年 3 月 1 日、血中ビリルビン 5.8 mg/dL

2017 年 3 月 1 日、血中ビリルビン 3 mg/dL

2017 年 3 月 15 日、血中ビリルビン 4.2 mg/dL

2017 年 2 月 15 日、CPT スコア 10（腹水：3、肝性脳症：1）

2017 年 3 月 1 日、CPT スコア 11（腹水：3、肝性脳症：2）

2017 年 2 月 15 日、国際標準比 1.31

2017 年 2 月 15 日、国際標準比 1

2017 年 3 月 1 日、国際標準比 1.38

2017 年 3 月 1 日、国際標準比 1

2017 年 3 月 15 日、国際標準比 1.46

2017 年 2 月 15 日及び 2017 年 3 月 1 日、MELD：前週中に 24 時間の持続的静静脈血液ろ過透析を受けなかった。

2017 年 2 月 15 日、プロトロンビン時間 61.5%
基準値下限 70.0%
基準値上限 130.0%
判定：基準値未満

2017 年 3 月 1 日、プロトロンビン時間 53.1%

2017 年 3 月 15 日、プロトロンビン時間 49.7%

2017 年 4 月 5 日、試験施設から追加情報を受領した。転帰及び追加の検査結果を受領した。

2017 年 3 月 8 日、退院した。

2017 年 3 月 13 日、復職した。

2017 年 3 月 22 日、Week 5 の来院においてアンモニア値は基準値の範囲内であった。

2017 年 3 月 29 日、Week 6 の来院において症状は認められなかった。

2017 年 4 月 5 日、Week 7 の来院においてアンモニア値の再上昇は認められなかった。肝性脳症の症状は認められず、本事象は回復したと判断された。

2017 年 12 月 26 日、追加情報を受領した。

追加情報は、追加の病歴、並びに被疑薬の用法・用量及び投与日であった。

追加の病歴は以下のとおりであった。
現病歴：食道静脈瘤

2017 年 2 月 15 日～2017 年 2 月 26 日、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回投与された。2017 年 2 月 27 日、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 2 錠を 1 日 1 回投与された。2017 年 2 月 28 日～2017 年 5 月 9 日、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回投与された。
2017 年 2 月 15 日、リバビリン 400 mg を 1 日 1 回投与された。2017 年 2 月 16 日～2017 年 5 月 5 日、リバビリン 800 mg を 1 日 1 回投与された。2017 年 5 月 6 日、リバビリン 400 mg を 1 日 1 回投与された。2017 年 5 月 7 日、リバビリン 200 mg を 1 日 1 回投与された。

施設-被験者識別番号：11778-49012
症例識別番号：2017-0271645（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：腹水管理の悪化［腹水悪化］

叙述：
本症例（2017-0271645）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から腹水管理の悪化［腹水悪化］の有害事象が以下のとおり報告された。

現病歴：C 型肝炎、非代償性肝硬変、尿路結石、胃食道逆流性疾患、発疹（足）、腹水
既往歴：急性胆嚢炎

2017 年 2 月 15 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。

他の被疑薬は、2017 年 2 月 15 日に開始された、慢性 C 型肝炎の治療のためのリバビリン 800 mg 1 日 2 回経口投与であった。

併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、ラクツロース、アミノレバン（アラニン、アルギニン塩酸塩、システイン塩酸塩、グリシン、ヒスチジン塩酸塩、イソロイシン、ロイシン、リシン塩酸塩、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、バリン）であった。

日付不明、肝硬変による腹水が認められた。

2017 年 5 月 5 日、腹部膨満の悪化及び症状を伴う腹水管理の悪化（腹水悪化）により入院した。CT 検査を実施し、腹水（+3）が認められた。トルバプタンによる治療を行った。

関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 5 月 5 日、血中ビリルビン 5.3 mg/dL（基準値下限 0.3 mg/dL、基準値上限 1.2 mg/dL）
2017 年 5 月 5 日、CT 検査において腹水（+3）N/A が認められた。
2017 年 5 月 5 日、ヘモグロビン 10.8 g/dL（基準値下限 13.2 g/dL、基準値上限 17.2 g/dL）

本事象による治験薬の処置は行わなかった。

本事象の転帰は継続であった。

治験責任医師により、本事象は重篤（入院、医学的に重要）と判断された。

治験責任医師により、本事象は関連なしと判断された。その他の考えられる病因は「試験対象疾患関連」と報告された。

初回報告は 2017 年 5 月 4 日に受領し、追加情報は 2017 年 5 月 5 日、2017 年 5 月 8 日及び 2017 年 5 月 10 日に受領した。

2017 年 5 月 24 日、試験施設から追加情報を受領した。追加の併用薬は、カナマイシン一硫酸塩（カナマイシン硫酸塩）、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾールナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソプロフェンナトリウム無水物）、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、カンレノ酸カリウム、ソルデム（ブドウ糖、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）であった。腹水管理の悪化（腹水）はトルバプタンで治療された。2017 年 5 月 23 日、退院し、外来で追跡することとした。本事象の転帰は継続と判断された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 5 月 5 日、抱合ビリルビン 2.9 mg/dL（基準値下限 0.0 mg/dL、基準値上限 0.3 mg/dL）
2017 年 5 月 6 日、抱合ビリルビン 2.3 mg/dL
2017 年 5 月 8 日、抱合ビリルビン 1.6 mg/dL
2017 年 5 月 10 日、抱合ビリルビン 1.7 mg/dL
2017 年 5 月 12 日、抱合ビリルビン 1.6 mg/dL
2017 年 5 月 15 日、抱合ビリルビン 1.5 mg/dL
2017 年 5 月 18 日、抱合ビリルビン 1.3 mg/dL
2017 年 5 月 22 日、抱合ビリルビン 1.3 mg/dL
2017 年 5 月 5 日、血中アルブミン 3.2 g/dL（基準値下限 4.0 g/dL、基準値上限 5.0 g/dL）
2017 年 5 月 6 日、血中アルブミン 2.7 g/dL
2017 年 5 月 8 日、血中アルブミン 2.9 g/dL
2017 年 5 月 10 日、血中アルブミン 3.4 g/dL
2017 年 5 月 12 日、血中アルブミン 2.9 g/dL
2017 年 5 月 15 日、血中アルブミン 2.9 g/dL
2017 年 5 月 18 日、血中アルブミン 2.9 g/dL
2017 年 5 月 22 日、血中アルブミン 3.0 g/dL
2017 年 5 月 6 日、血中ビリルビン 4.4 mg/dL（基準値下限 0.3 mg/dL、基準値上限 1.2 mg/dL）
2017 年 5 月 8 日、血中ビリルビン 3.4 mg/dL
2017 年 5 月 10 日、血中ビリルビン 3.4 mg/dL
2017 年 5 月 12 日、血中ビリルビン 3.2 mg/dL

2017 年 5 月 15 日、血中ビリルビン 3.1 mg/dL
2017 年 5 月 18 日、血中ビリルビン 2.7 mg/dL
2017 年 5 月 22 日、血中ビリルビン 2.6 mg/dL

2017 年 7 月 20 日、文書を受領した。患者の状態に変化なし。新たな情報は受領しなかった。

2017 年 10 月 26 日、追加情報を受領した。追加の併用薬は、生理食塩水（塩化ナトリウム）、クエン酸第二鉄ナトリウムであった。日付不明、超音波検査が行われ、腹水が 2017 年 2 月 1 日に行われた以前の超音波検査と比較してより少ない量に減少したことが明らかになった。2017 年 10 月 26 日、腹水管理の悪化（腹水悪化）は回復したと判断された。

2017 年 11 月 29 日、試験施設から追加情報を受領した。追加の現病歴は食道静脈瘤であった。追加の併用薬はブドウ糖であった。リバビリンの用法・用量に関する情報が、2017 年 2 月 15 日の開始日から、2017 年 2 月 16 日に 800 mg 1 日 2 回経口投与に修正された。追加のレジメンとして、2017 年 2 月 15 日（Day 1）に 400 mg 経口投与が追加された。

施設-被験者識別番号：11778-49012
症例識別番号：2017-0287335（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：嵌頓臍ヘルニア

叙述：
本症例（2017-0287335）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から嵌頓臍ヘルニアの有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。

現病歴：C 型肝炎、尿路結石、胃食道逆流性疾患、発疹、腹水

既往歴：急性胆嚢炎

治療歴：報告なし

2017 年 2 月 15 日、C 型慢性肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。他の被疑薬は、2017 年 2 月 15 日に開始された、C 型慢性肝炎の治療のためのリバビリン 800 mg/日の経口投与であった。

併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、ラクツロース、カナマイシン一硫酸塩、ヒト血清アルブミン、カンレノ酸カリウム、トルバプタン、ソルデム 3AG、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾールナトリウム、デキサメタゾンプロピオン酸エステルであった。

2017 年 7 月 7 日、嵌頓臍ヘルニアが認められ、2017 年 7 月 8 日に入院した。非観血的整復が行われた。本事象の転帰は軽快であった。

関連する臨床検査／診断検査の結果：報告なし

本事象は、医学的に重要／入院により重篤かつ治験薬の投与又は治験手順と関連なしと判断された。その他の考えられる病因は合併症であった。

さらに、治験責任医師は、本有害事象は新たな偶発的な事象であるとの見解を示した。腹水の治療が非常に効果的で、腹水は減少した。本有害事象は腹水管理の悪化（MCN 2017-0271645 として報告）と関連はない。

治験薬の処置は非該当であった。

初回報告及び追加情報は 2017 年 8 月 8 日に受領し、併せて処理した。

2017 年 8 月 16 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
2017 年 8 月 7 日、嵌頓臍ヘルニアが認められた。
2017 年 8 月 8 日、入院し、非観血的整復が行われ、絶食下で観察された。2017 年 8 月 10 日、進行した肝硬変を考慮して、外科的処置ではなく保存的治療が選択された。2017 年 8 月 11 日、食事を開始した。
2017 年 8 月 16 日、完全に回復したため退院した。
併用薬は、アセトアミノフェン、ビフィドバクテリアム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・インファンティスであった。

2017 年 8 月 29 日、試験施設から追加情報を受領した。治験責任医師により、臍ヘルニアは治験薬投与前から存在していた状態ではないと報告された。

2017 年 11 月 29 日、試験施設から追加情報を受領した。
関連する検査結果は以下のとおりであった。
2017 年 8 月 8 日、CT 検査において嵌頓臍ヘルニアが認められた。
現病歴に食道静脈瘤が追加された。
リバビリンの投与日は以下のとおりであった。

2017 年 2 月 15 日：リバビリン 400 mg 1 日 1 回
2017 年 2 月 16 日～2017 年 5 月 5 日：リバビリン 800 mg 1 日 1 回
2017 年 5 月 6 日：リバビリン 400 mg 1 日 1 回
2017 年 5 月 7 日：リバビリン 200 mg 1 日 1 回

2018 年 3 月 12 日、本症例の叙述に試験番号を追加するために、重要でない症例報告の訂正が行われた。本症例は GS-US-342-4019 試験から報告された。

施設-被験者識別番号：12150-49010
症例識別番号：2017-0270923（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：直腸癌、腺癌［直腸腺癌］

叙述：
本症例（2017-0270923）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から結腸直腸癌の有害事象が以下のとおり報告された。

現病歴：C 型肝炎、良性前立腺肥大症、虫垂炎、眼瞼下垂（左眼）、白内障、眼内炎、眼精疲労、湿疹、腹水、高血圧

既往歴：報告なし

2017 年 2 月 10 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。

併用薬は、アゾセミド、ウルソデオキシコール酸、グリチロン（グリチルリチン酸）、セレスタミン（ベタメタゾン、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩）、ジフロラゾン酢酸エステル、オルメサルタン メドキソミルであった。

2017 年 5 月 2 日、結腸内視鏡検査において結腸直腸癌と診断された。

本事象による治験薬の処置はとらなかった。

本事象の転帰は継続であった。

治験責任医師により、本事象は重篤（医学的に重要）と判断された。

治験責任医師により、本事象は関連なしと判断された。その他の考えられる病因は投与前からの状態であった。

初回報告は 2017 年 5 月 2 日に受領した。

2017 年 5 月 7 日及び 2017 年 5 月 8 日、試験施設から追加情報を受領した。2017 年 1 月 23 日、同意文書及び説明文書に署名し、2017 年 2 月 10 日に治験薬の投与を開始した。2017 年 5 月 2 日、全結腸内視鏡検査を実施した結果、進行した直腸癌が疑われた。

2017 年 5 月 19 日、試験施設から追加情報を受領した。事象名が結腸直腸癌から直腸癌、腺癌（直腸腺癌）に変更された。

2017 年 5 月 29 日、試験施設から文書を受領した。新たな情報は受領しなかった。

2017 年 7 月 26 日、症例報告の訂正が行われた。臨床及び安全性データベースの整合性確認後、事象名に相違が認められた。基本語が結腸直腸癌から直腸腺癌に変更された。医師記載用語は変更されず、治験依頼者の判断では、これは医学的概念を変更するものではなく、重要ではない内容の訂正である。既存の受領日は残っている。

2017 年 10 月 25 日、追加情報を受領した。2017 年 10 月 18 日、血便が認められた。直腸腺癌の結果観察中であった。

施設-被験者識別番号：12225-49070
症例識別番号：2017-0283905（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：右大腿骨骨折（以前に報告した転倒による）

叙述：
本症例（2017-0283905）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から右大腿骨骨折の有害事象が以下のとおり報告された。

現病歴：C 型肝炎ウイルス感染症、食道静脈瘤、慢性胃炎、腹水、肝性脳症、筋痙縮、ビタミン K 欠乏であった。

既往歴：報告なし

治療歴：報告なし

2017 年 7 月 3 日、慢性 C 型肝炎ウイルス感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。

併用薬は、スピロノラクトン、ピアーレ、アミノレバン、ウルソデオキシコール酸、ケイツーであった。

2017 年 7 月 13 日、自宅で着替え中に転倒し、右大腿骨骨折が認められた。

2017 年 7 月 14 日、入院した。

治験薬の処置は継続した。

右大腿骨骨折は重篤（入院）であり、転帰は不明であった。

治験責任医師により、右大腿骨骨折は治験薬と関連なし、治験手順と関連ありと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因は合併症であった。

初回報告は 2017 年 7 月 14 日に受領した。

2017 年 7 月 14 日及び 2017 年 7 月 19 日、治験責任医師から追加情報を受領した。治験責任医師

は、被験者がソホスブビル／ベルパタスビルと併用してリバビリンの投与を受けていることを確認し、本事象はリバビリンと関連ありと判断した。治験責任医師は、本事象の転帰及び臨床経過を報告した。

治験責任医師により本事象はリバビリンと関連ありと判断されたことより、本症例は変更された。これは評価の変更を通知するために提出されている。

2017 年 7 月 3 日、慢性 C 型肝炎ウイルス感染症の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠及びリバビリン 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与された。

2017 年 7 月 15 日、右大腿骨骨折の外科的整復が行われた。

2017 年 7 月 19 日、リハビリテーションを開始した。

治験責任医師によると、治験薬の内服により貧血の症状が認められ、それが転倒及び右大腿骨骨折の原因であるとのことであった。

右大腿骨骨折は重篤（入院）であり、転帰は継続であった。

治験責任医師により、右大腿骨骨折はリバビリンと関連あり、ソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断され、治験手順と関連なしと再判断された。治験責任医師により、貧血の症状はリバビリンと関連ありと判断され、それが転倒及び右大腿骨骨折を引き起こした。治験責任医師により、リバビリンとの関連は否定されなかった。

2017 年 8 月 3 日、治験責任医師から追加情報を受領した。リバビリンの用量及び処置に関する情報を受領した。さらに、臨床検査の結果及び追加の併用薬に関する情報を受領した。

併用薬は、リーバクト、ツムラ芍薬甘草湯エキスであった。

2017年7月3日～2017年7月13日、慢性C型肝炎ウイルス感染症の治療のため、リバビリン600 mgを1日1回経口投与された。

2017 年 7 月 14 日、リバビリン 200 mg を 1 日 1 回投与された。

2017 年 7 月 14 日、検査のため血液が採取され、ヘモグロビン値が 9.5 g/dL であることが示された。リバビリンは同日に中止された。

2017 年 8 月 16 日、治験責任医師から追加情報を受領した。治験責任医師により、本事象はソホスブビル／ベルパタスビルと関連ありと判断された。本事象の詳細、新たな発現日、及び関連する臨床検査／診断手順を受領した。

2017 年 7 月 10 日、ヘモグロビン値が 11.2 g/dL であった。

治験責任医師によると、骨折による内出血は、短期的にはヘモグロビン減少の原因と考えられるが、ヘモグロビン減少に対するリバビリンの寄与は関連ありそうであるとのことであった。被験者の家族が治験責任医師に話したところによると、「転倒に至る前にぼーっとする」ような症状が見られたとのことであり、本事象とソホスブビル／ベルパタスビルとの関連性は否定されなかった。

2017 年 7 月 14 日、右大腿骨骨折が認められ、同日に入院した。

関連する臨床検査の結果／診断検査の手順は以下のとおりであった。

2017 年 7 月 14 日、X 線検査の結果：CT 膀胱造影検査において右大腿骨骨折が認められた。

治験責任医師により、右大腿骨骨折はソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連あり、治験手順と関連なしと判断された。治験責任医師により、治験薬のソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンが寄与した可能性は否定できないとのことであった。

2017 年 8 月 25 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の併用薬の情報を受領した。

追加の併用薬はジクロフェナクナトリウムであった。

ぼーっとする症状は浮動性めまいと明確化された。

2017 年 10 月 5 日、追加情報を受領した。重要な情報は受領しなかった。

2017 年 10 月 12 日、追加情報を受領した。重要な情報は受領しなかった。

2017 年 10 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。2017 年 10 月 18 日、追加情報を受領した。両報告は併せて処理した。

右大腿骨骨折の転帰は軽快であった。2017 年 10 月 4 日、リハビリテーションのために他院に転院した。

右大腿骨骨折に対する被疑薬リバビリンの処置は「変更なし」に変更された。

2017 年 10 月 26 日、ライセンシーパートナーである Merck から追加情報（Reference Id: JP-MERCK-1707JPN009489）を受領した。新たな情報は受領しなかった。

2017 年 12 月 18 日、追加情報を受領した。

2017 年 11 月 28 日、本事象は回復し、退院した。

2017 年 9 月 8 日、併用薬スピロノラクトンを中止した。

類似事象の解析

2017 年 8 月 16 日現在、以前に 7 日／15 日報告書として提出されたギリアド社の臨床試験の報告書には大腿骨骨折の報告はない。

本報告書を含む、臨床症例の継続的な評価から、全体として肯定的なリスク・ベネフィットバランスの変更を示唆するものではなく、治験依頼者は本臨床試験の実施の変更が正当であるとは考えていない。当社が受け取った安全性情報は、新しい安全性問題について継続的に慎重に評価され、参照安全性情報は、当社の製品に対する新たな有害反応が確認され次第直ちに更新される。

施設-被験者識別番号：12430-49085
症例識別番号：2017-0286273（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：食道静脈瘤出血

叙述：
本症例（2017-0286273）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5■歳、アジア人、女性に関する報告である。

治験責任医師から食道静脈瘤出血の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。

現病歴：C 型肝炎、2 型糖尿病、そう痒症、慢性胃炎、骨粗鬆症、便秘、腹水、肝性脳症であった。

既往歴：報告なし

治療歴：報告なし

本事象の発現日には治験薬ソホスブビル／ベルパタスビルは投与されていなかった。

併用薬は、トリクロルメチアジド、スピロノラクトン、リファキシミン、アミノレバン、ラクツロース、ラベプラゾールナトリウム、グリクラジド、ウルソデオキシコール酸、リーバクト、メナテトレノン、センノシド、シタグリプチンリン酸塩水和物、インスリン デグルデグ、レボセチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ルリコナゾール、尿素、ヘパリン類似物質、フロセミド、トルバプタンであった。

2017 年 7 月 31 日、試験の Day 1 来院を行った。次の日、2017 年 8 月 1 日、食道静脈瘤出血が認められた。内視鏡的食道静脈瘤結紮術を実施した。さらなる情報は受領しなかった。

治療薬は、ヒト赤血球であった。

関連する臨床検査／診断検査の結果は受領しなかった。

治験薬の処置は非該当であった。

食道静脈瘤出血は重篤（入院及び医学的に重要）であり、転帰は軽快であった。

治験責任医師により、食道静脈瘤出血はソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。治験責任医師によるその他の考えられる病因は投与前からの状態と報告された。

初回報告は 2017 年 8 月 1 日に受領した。

2017 年 8 月 1 日、追加情報を受領した。

試験施設より、治験薬ソホスブビル／ベルパタスビルの開始日及び終了日が 2017 年 7 月 31 日であると報告された。2017 年 7 月 31 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。

治験薬の処置は治験薬の投与中止であった。

2017 年 8 月 16 日、追加情報を受領した。

2017 年 7 月 31 日、追加の治験薬リバビリンに関する詳細を受領した。2017 年 7 月 31 日、C 型肝炎の治療のため、リバビリン 400 mg を 1 日 1 回経口投与された。

最初の評価の後、患者の状況は絶食状態にあった。絶食のため、治験薬（ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリン）は服用できず、2017 年 8 月 1 日から 2017 年 8 月 6 日まで休薬した。2017 年 8 月 2 日、2 回目の評価を行った。2017 年 8 月 7 日、治験責任医師はソホスブビル／ベルパタスビルを再開した。リバビリンに関しては、現在は休薬しているが、患者が安定すれば再開するかもしれないと報告された。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置は休薬であった。

2017 年 9 月 12 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。
現病歴：食道静脈瘤、C 型肝炎、喘息、低アルブミン血症、カルニチン欠損症、低ナトリウム血症であった。

追加の併用薬は、ヒト血清アルブミン、ボノプラザンフマル酸塩、レボカルニチン塩化物、フルティフォーム、プロカテロール塩酸塩、シタグリプチンリン酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エルデカルシトール、新レシカルボン、シアノコバラミンであった。

2017 年 8 月 10 日、3 回目の評価を行った。2017 年 9 月 11 日、完全に回復したため退院した。ソホスブビル／ベルパタスビルは継続中であったが、リバビリンはまだ再開していなかった。

食道静脈瘤出血は回復し、消失日は 2017 年 9 月 11 日であった。

2017 年 11 月 28 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。
現病歴：腹痛、不眠症、眼精疲労

追加の併用薬は、ヒト赤血球、エスゾピクロン、ペンタゾシン、強力ネオミノファーゲンシーであった。

2017 年 9 月 12 日、ソホスブビル／ベルパタスビルを中止した。2017 年 9 月 16 日、患者は多臓器不全のため死亡した。剖検は行われなかった。

2017 年 12 月 17 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
治験責任医師により、食道静脈瘤出血は 2017 年 8 月 1 日以後に認められなかったことより、食道静脈瘤出血は多臓器不全と関連なしと報告された。死因が多臓器不全からグラム陰性菌性敗血症に変更された。治験責任医師により、ソホスブビル／ベルパタスビルは腎障害の進行により中止したと報告された（別の症例報告）。

施設-被験者識別番号：12430-49085
症例識別番号：2017-0293837（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：グラム陰性菌性敗血症 ～ 急性腎障害

叙述：
本症例（2017-0293837）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から急性腎障害の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、食道静脈瘤、喘息、低アルブミン血症、カルニチン欠損症、2 型糖尿病、そう痒症、慢性胃炎、骨粗鬆症、便秘、腹水、肝性脳症、低ナトリウム血症、発熱、眼精疲労であった。
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2017 年 7 月 31 日、C 型肝炎の治療のため、Epclusa（ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠）1 錠を 1 日 1 回経口投与された。他の被疑薬は、リバビリン 400 mg/日投与であった。

併用薬は、フロセミド、トルバプタン、スピロノラクトン、リファキシミン、アミノレバン、ラクツロース、グリクラジド、ウルソデオキシコール酸、リーバクト、メナテトレノン、センノシド、ヒト血清アルブミン、ボノプラザンフマル酸塩、レボカルニチン塩化物、フルティフォーム、プロカテロール塩酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エルデカルシトール、新レシカルボン、シアノコバラミン、インスリン デグルデグ、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ルリコナゾール、尿素、ヘパリン類似物質であった。

2017 年 9 月 13 日、かかりつけ医が自宅を訪問した際に、患者は苦悶感及び食欲減退を訴えた。医師は治験責任医師に連絡し、症状を説明し、入院を勧めた。同日、患者は医療機関を訪れた。クレアチニン値は 2.07 mg/dL であり、急性腎不全と診断された。

治験薬の処置は治験薬の投与中止であった。

治験責任医師により、急性腎障害は重篤であり、転帰／消失日は継続であり、治験薬及び／又は治験手順と関連なしと判断された。その他の関連のある併用薬はフロセミド及びトルバプタンであった。

初回報告は 2017 年 9 月 13 日に受領した。

2017 年 9 月 16 日～2017 年 9 月 20 日、追加情報（9 報）を受領した。2017 年 7 月 31 日、リバビリンの投与を早期に中止した。Epclusa の投与を同日に休薬し、2017 年 8 月 7 日に再開した。2017 年 9 月 13 日、入院日、治験責任医師により、Epclusa の投与は中止された。2017 年 9 月 14 日、高体温が認められ、血液培養でグラム陰性菌が陽性であった。ソルデム 3A 及びラクトリンゲル液の追加治療と併用して抗生物質矯正治療を開始した。2017 年 9 月 16 日、進行した肝臓、呼吸器及び腎臓の悪化、それに続く多臓器不全が認められた。同日の午後 7 時、多臓器不全及び急性腎障害により息を引き取った。剖検は行われなかった。多臓器不全の事象が症例報告に追加され、発現日は 2017 年 9 月 16 日、転帰は死亡であった。急性腎障害の転帰は死亡に変更された。治験責任医師により、両事象は治験薬及び／又は治験手順と関連なしと判断された。両事象の他に考えられる病因を受領した。

2017 年 9 月 25 日、追加情報を 4 回受領した。治験責任医師により、重篤な事象がグラム陰性菌性敗血症（以前は多臓器不全）に変更され、事象の詳細は変更されなかった（発現日、重篤の基準、転帰、及び因果関係／別の因果関係）。死因は多臓器不全のみに変更された（以前は多臓器不全及び急性腎障害）。さらに、急性腎障害の重篤基準である入院が取り消され、転帰は継続に変更（以前は死亡）された。

治験責任医師によると、変更された事象であるグラム陰性菌性敗血症（2017 年 9 月 14 日）は 2017 年 9 月 16 日まで重度にならなかったが、その後、多臓器不全を引き起こした。この時、治験薬の投与中止日（2017 年 9 月 13 日）は確認できなかった。

追加の治療薬は、セフトリアキソンナトリウム及びセフェピム塩酸塩であった。

治験責任医師により、急性腎障害は重篤（入院）であり、転帰は継続、治験薬と関連なしと判断された。その他の関連ありと考えられる併用薬はフロセミド及びトルバプタンであった。

治験責任医師により、グラム陰性菌性敗血症は重篤（死亡）であり、転帰は死亡、治験薬と関連なしと判断された。その他の考えられる病因は「試験対象疾患関連」であった。

2017 年 11 月 29 日、追加情報を受領した。治験責任医師はグラム陰性菌性敗血症の死因をグラム陰性菌性敗血症（以前は多臓器不全）に変更した。さらに、治験薬の処置を非該当（以前は治験薬投与中止）に変更した。

追加の病歴／現病歴は、眼精疲労、食欲減退、褥瘡（体幹）、不眠症、浮腫（下肢、背部）［末梢性浮腫］、浮腫（下肢、背部）［浮腫］であった。

追加の併用薬は、アセトアミノフェン、エルカトニン、ビタミン B 複合体、セファゾリンナトリウム、インスリン ヒト、ビサコジル、エンシュア、ラコール NF、ペントキシベリンクエン酸塩、エチゾラム、エスゾピクロン、フルチカゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩

であった。

追加の治療薬は、ハロペリドール、白色ワセリン、ブドウ糖、及びカンレノ酸カリウムであった。

治験薬の処置は非該当であり、最終投与日は 2017 年 9 月 13 日であった。

2017 年 11 月 29 日、追加情報を受領した。
追加の病歴／現病歴は、胸水であった。
追加の併用薬は、ヒベンズ酸チペピジン

2017 年 11 月 29 日、追加情報を受領した。新たな医学的情報は受領しなかった。

2017 年 12 月 17 日、治験責任医師から追加情報を受領した（2 つの報告は併せて処理した）。

治験責任医師によるグラム陰性菌性敗血症の病因は不明であった。

2018 年 1 月 22 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

2017 年 7 月 31 日～2017 年 9 月 11 日、SOF/VEL（ソホスブビル／ベルパタスビル）を投与された。

治験責任医師により、被験者の治験薬の服用を確認できた最終日は 2017 年 9 月 11 日であった。この理由は、治験薬のボトル及び服薬スケジュール帳を無くしたためと報告された。

2017 年 9 月 13 日、SOF/VEL の投与中止に至る急性腎障害が認められた。治験薬はその日の前までには治験責任医師の判断により中止されなかったが、2017 年 9 月 12 日及び 13 日については治験薬の服薬状況を確認することはできなかった。

施設-被験者識別番号：13458-49097
症例識別番号：2017-0298983（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：胃静脈瘤出血

叙述：
本症例（2017-0298983）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 6[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から静脈瘤出血［食道静脈瘤、出血を伴うもの］の有害事象が以下のとおり報告された。

現病歴：C 型慢性肝炎、非代償性肝硬変、白斑、胃静脈瘤、発作性心房細動、2 型糖尿病、肝性脳症、便秘、浮腫、逆流性食道炎、血小板数減少であった。

既往歴：報告なし

2017 年 8 月 21 日、C 型慢性肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。

他の被疑薬はリバビリンであり、2017 年 8 月 21 日、C 型慢性肝炎の治療のため、400 mg/日の経口投与を開始した。翌日、用量を 800 mg/日の経口投与に増量した。

併用薬は、ラクツロース、ウルソデオキシコール酸、ピコスルファートナトリウム、ゾルピデム酒石酸塩、フルオシノニド、リーバクト、シタグリプチンリン酸塩、ボノプラザンフマル酸塩、センノシド、スピロノラクトン

2017 年 7 月 31 日、本試験の同意文書及び説明文書に署名した。

2017 年 8 月 21 日、ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンを投与されるようにランダム割付けされ、治験薬の投与を開始した。

2017 年 10 月 6 日、Week 7 の試験来院のために病院を訪れ、著しい変化は認められなかった。

2017 年 10 月 9 日、血便が認められた。

2017 年 10 月 10 日、患者は医療機関を訪れ、血便及びめまいを訴え、入院した。上部消化管内視鏡検査において静脈瘤出血（食道静脈瘤出血）が認められた。同時に治験薬の投与を中断した。

治験薬の処置は休薬であった。

本事象の転帰は「継続」であった。

本事象は重篤（医学的に重要、入院）であり、治験薬と関連なしと判断された。

新たな情報は受領しなかった。

初回報告は 2017 年 10 月 10 日に受領した。

2017 年 10 月 27 日及び 2017 年 10 月 27 日、試験施設から追加情報を受領した。本事象「食道静脈瘤、出血を伴うもの」の発現日及び入院日が 2017 年 10 月 9 日から 2017 年 10 月 10 日に修正された。治験薬の投与が「食道静脈瘤、出血を伴うもの」により中止された（中止日の特定なし）。2017 年 10 月 26 日、入院中、食後に血圧の低下が認められた。22 時 53 分、循環不全（循環虚脱）により死亡した。本事象は重篤（死亡）であり、治験薬と関連なしと判断された。剖検は行われなかった。

2017 年 11 月 2 日及び 2017 年 11 月 2 日、試験施設から追加情報を受領した。

2017 年 10 月 9 日、血便が認められた。

2017 年 10 月 10 日、重度の浮動性めまいにより入院した。上部消化管内視鏡検査において胃静脈瘤破裂による出血が認められた。本追加情報の受領後、事象名が静脈瘤出血から胃静脈瘤出血に変更された。内視鏡的食道静脈瘤結紮術を実施した。同時に治験薬の投与を中断した。

2017 年 10 月 11 日、肝性脳症による意識障害により、アミノレバンを投与した。1 日あたり 2 単位の赤血球濃厚液を輸血された。

2017 年 10 月 14 日、患者の意識水準は徐々に改善した。

2017 年 10 月 20 日、高ナトリウム血症を発現した。ブドウ糖点滴を開始した。

2017 年 10 月 23 日、腹部膨満の悪化が認められた。

2017 年 10 月 24 日、腹部 CT 検査において「大量の腹水貯留」が認められた。腹部超音波検査において門脈血栓症は認められなかった。

2017 年 10 月 25 日、末梢注入が難しかったため、中心静脈カテーテルを挿入した。

2017 年 10 月 26 日、意識水準の減少、並びに血圧及び下顎呼吸の低下につづき、腰痛を訴えた。患者は 10 時 53 分に死亡した。診察から得られた情報により、死亡は静脈瘤出血（胃静脈瘤出血）

によるものと確認された。循環不全は死因ではないと判断された。本死亡は原疾患と関連ありと判断された。本事象は治験薬又は治験手順と関連なしと判断された。

2017 年 11 月 6 日、追加情報を受領した。試験施設の臨床データベースから循環不全が削除された後、循環不全は本症例報告から削除された。以上のとおり、循環不全は死因と判断されなかった。本報告では、死因は胃静脈瘤出血であり、循環不全は胃静脈瘤出血の結果として引き起こされたと記されている。胃静脈瘤出血は治験薬と関連なしと確認された。

2017 年 11 月 9 日、試験施設から文書を受領した。新たな重要な情報は受領しなかった。

施設-被験者識別番号：13507-49082
症例識別番号：2017-0289157（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-4019

臨床用語：肝性脳症

叙述：
本症例（2017-0289157）は「非代償性肝硬変を有する慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、第 3 相、オープンラベル試験（GS-US-342-4019 試験）」からの 6[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝性脳症の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。

現病歴：C 型肝炎、肝硬変、腹水、貧血、肝性脳症

既往歴：嗜眠、錯乱

治療歴：報告なし

2017 年 7 月 26 日、C 型肝炎の治療のため、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回投与された。

併用薬は、アミノレバン EN 配合散、スピロノラクトン、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾールナトリウム、亜鉛、ツムラ芍薬甘草湯、クエン酸第一鉄であった。

2017 年 8 月 16 日、肝性脳症が認められ、入院した。治験薬の投与開始前に嗜眠及び中等度の錯乱の既往があり、ベースライン時に肝性脳症の治療を受けていたことが報告された。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

不特定日、NH_3（アンモニア）232 μg/dL（基準値範囲：18～70 μg/dL）、基準値超

ソホスブビル／ベルパタスビルの処置は継続であった。

肝性脳症は重篤（医学的に重要／入院）であり、転帰は継続であった。

治験責任医師により、肝性脳症はソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。

初回報告は 2017 年 8 月 16 日に受領し、追加情報は 2017 年 8 月 18 日及び 2017 年 8 月 21 日に受

領した。全ての報告は併せて処理された。

2017 年 8 月 24 日、治験責任医師から追加の病歴を含む追加情報を受領した。

追加の病歴は以下の通りであった。

現病歴：肝臓血管腫、鉄欠乏性貧血、銅欠乏

既往歴：白内障、骨折

2017 年 8 月 28 日、2017 年 8 月 31 日、2017 年 9 月 3 日、2017 年 9 月 5 日、2017 年 9 月 6 日、及び 2017 年 9 月 7 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の臨床検査結果、臨床検査日、変更された転帰、事象の詳細、及び退院日の情報を受領した。

2017 年 7 月 4 日、患者は試験の参加に同意し、スクリーニングされた。試験の第 2 週（2017 年 8 月 8 日）時の検査では肝性脳症は認められなかった。2017 年 8 月 16 日、患者の妻により、配偶者が易刺激性で奇行が認められることが報告された。治験責任医師は、患者の評価のために外来で来院するよう彼女に依頼した。羽ばたき振戦、動作及び会話緩慢が認められた。アンモニア値が高く、肝性脳症（ステージ 2）と診断された。排便管理のために入院し、テレミンソフト坐薬及びグリセリンかん腸を投与された。次に、アミノレバン点滴静注及びラグノスゼリー 2 包／日を投与された。2017 年 8 月 21 日、排便は管理できたが、アンモニア値は 97 μg/dL であったため、「リフキシマ」を開始し、ラグノスゼリーの用量を 2 包／日から 3 包／日に増量した。2017 年 8 月 23 日、アンモニア値は 79 μg/dL に減少した。2017 年 8 月 23 日、肝性脳症は軽快と報告され、退院した。Week 5 の評価において、肝性脳症は認められず、アンモニア値は 67 μg/dL であった。

治験責任医師により、ベースライン時に肝性脳症は認められなかったが、予防としてアミノレバンが投与されていたことが明らかとなった。

治験責任医師により、肝性脳症はソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 7 月 4 日、血中ビリルビン 3.1 mg/dL
2017 年 7 月 4 日、血中アルブミン 2.8 g/dL
2017 年 7 月 4 日、プロトロンビンレベル 59.9%
2017 年 7 月 4 日、画像診断において腹水が認められた。
2017 年 8 月 16 日、NH_3（アンモニア）232 μg/dL（基準値範囲：18～70 μg/dL）、基準値超
2017 年 8 月 17 日、NH_3（アンモニア）94 μg/dL（基準値範囲：18～70 μg/dL）、基準値超
2017 年 8 月 21 日、NH_3（アンモニア）97 μg/dL（基準値範囲：18～70 μg/dL）、基準値超
2017 年 8 月 23 日、NH_3（アンモニア）79 μg/dL（基準値範囲：18～70 μg/dL）、基準値超

2017 年 8 月 29 日、NH_3（アンモニア）67 µg/dL（基準値範囲：18～70 µg/dL）、基準値超

2017 年 9 月 20 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな情報は受領しなかった。

2017 年 9 月 26 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴、並びに本事象の評価の詳細及び変更された発現日の情報を受領した。

2017 年 8 月 14 日、肝性脳症を発現した。診断法は、肝性脳症を示した 2017 年 8 月 16 日に実施された身体検査であった。

追加の現病歴は、低亜鉛血症、筋痙攣、及び胃食道逆流性疾患であった。

2017 年 11 月 26 日、治験責任医師から追加情報を受領した。治験薬の中止日の情報を受領した。

ソホスブビル／ベルパタスビルの最終投与日は 2017 年 10 月 17 日であった。事象に対する処置については変更はなかった。

3 参考文献

1 Albilllos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. Disease markers 2011;31 (3):121-8.

2 Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies. Gastroenterology 2013;144 (7):1450-5.

3 Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis [Author Manuscript]. Hepatology 2010;51 (4):1445-9.

4 Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133 (2):481-8.

5 Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. Clin Mol Hepatol 2014;20 (1):6-14.

6 Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54 (5):718-25.