CTD 第2部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　科学的根拠 5
2.5.1.1.1　C 型肝炎ウイルス感染症 5
2.5.1.1.2　本邦における HCV 感染症に対する既存の治療選択肢 5
2.5.1.1.3　本邦における SOF/VEL＋RBV 開発の根拠 7
2.5.1.2　臨床開発計画 8
2.5.1.3　規制当局のガイドライン及び助言 9
2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4　有効性の概括評価 10
2.5.4.1　有効性評価の試験対象集団 10
2.5.4.2　試験の概要 10
2.5.4.3　主要有効性評価項目の設定根拠 11
2.5.4.4　有効性の概要 12
2.5.4.4.1　SVR の一致率 13
2.5.4.5　耐性解析 13
2.5.4.6　有効性に関する考察及び結論 13
2.5.4.6.1　考察 13
2.5.4.6.2　有効性の結論 15
2.5.5　安全性の概括評価 15
2.5.5.1　曝露及び試験対象集団 15
2.5.5.2　有害事象 16
2.5.5.2.1　有害事象の分析 16
2.5.5.2.2　死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止 16
2.5.5.2.3　注目すべき有害事象 17
2.5.5.3　臨床検査値異常 17
2.5.5.4　特別な患者集団における安全性 17
2.5.5.4.1　人口統計学的特性及びベースライン特性別の安全性 17
2.5.5.4.2　腎機能障害患者における安全性 18
2.5.5.4.3　小児における安全性 18

C Confidential

2.5.5.4.4　妊婦及び授乳婦での安全性 18
2.5.5.5　市販後データ 19
2.5.5.6　安全性に関する考察及び結論 19
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 20
2.5.6.1　治療の背景 20
2.5.6.1.1　疾患又は症状、及び既存の治療選択肢 20
2.5.6.2　ベネフィット 20
2.5.6.3　リスク 20
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 21
2.5.7　参考文献 21

Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　本邦におけるジェノタイプ1、2、3、4、5及び6の HCV 感染症に対する既存の IFN フリーDAA 含有レジメン 6
表 2.5.1-2　GS-US-342-3921試験デザインの概要 8
表 2.5.1-3　GS-US-342-3921試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団） 9
表 2.5.4-1　GS-US-342-3921試験の概要 11
表 2.5.4-2　GS-US-342-3921試験：SVR12率（最大の解析対象集団） 12

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
ASV	asunaprevir	アスナプレビル
BCV	beclabuvir	ベクラブビル
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DAA	direct-acting antiviral	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル
EBR	elbasvir	エルバスビル
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLE	glecaprevir	グレカプレビル
GZR	grasoprevir	グラゾプレビル
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
ICH	International Council for Harmonization (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
JSH	Japan Society of Hepatology	日本肝臓学会
LDV	ledipasvir	レジパスビル
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
OBV	ombitasvir	オムビタスビル
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Peg-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害薬
PIB	pibrentasvir	ピブレンタスビル
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PTV	paritaprevir	パリタプレビル
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTV	ritonavir	リトナビル
SD	standard deviation	標準偏差
SMV	simeprevir	シメプレビル
SOF	sofosbuvir (GS-7977)	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
SVRxx	sustained virologic response xx weeks after cessation of treatment	投与終了後 xx 週時点の持続的ウイルス陰性化
ULN	upper limit of the normal range	正常範囲上限
VEL	velpatasvir (GS-5816)	ベルパタスビル
VOX	voxilaprevir	－

C Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　科学的根拠

2.5.1.1.1　C 型肝炎ウイルス感染症

C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）感染は、全世界で肝疾患の主要な原因となっており、HCV キャリアは全世界で1億7000万人[資料5.4: 005]、本邦では190万～230万人と推定され[資料5.4: 006]、そのほとんどが HCV ジェノタイプ1及び2の感染症であり、それぞれ約70%及び30%を占める[資料5.4: 009]。また、ジェノタイプ1及び2以外の HCV ジェノタイプも一部確認されており、ジェノタイプ3の HCV が主に輸入血液製剤を介して[資料5.4: 010] [資料5.4: 011] [資料5.4: 012] [資料5.4: 013] [資料5.4: 014]、ジェノタイプ4、5及び6の HCV がおそらく海外での感染等を介して本邦でも確認されている。

また、本邦で承認済みの HCV 直接作用型抗ウイルス薬（DAA）ベースの治療法について、それぞれのレジメンによる国内臨床成績の投与終了後12週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）率を基に推定すると、本邦では最大で約5000人の DAA 治療不成功例が存在したと推定されている[資料5.4: 015] [資料5.4: 016] [資料5.4: 017] [資料5.4: 018] [資料5.4: 019]。

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

2.5.1.1.2　本邦における HCV 感染症に対する既存の治療選択肢

HCV 感染症の治療は、ウイルス複製に必須のウイルス蛋白及び細胞過程を標的とする DAA の開発により、ここ数年で大きく変貌した。これら DAA ベースの治療レジメンは概して忍容性に優れ、様々な患者集団に対して高い SVR12率を示す[資料5.4: 020] [資料5.4: 021] [資料5.4: 022]。本邦では、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療薬として、ウイルス複製を阻害する DAA が既に複数承認されている[表 2.5.1-1]。これらはいずれもインターフェロン（IFN）を必要とせず、ウイルス排除をもたらす高い有効性を示し、SVR 率は95%以上に達している。しかしながら、本邦におけるこれら HCV 感染症治療の急速な進展にもかかわらず、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団においては、既存の治療法によって充足することのできない重大なメディカルニーズが依然として存在している。

C Confidential

表 2.5.1-1　　本邦におけるジェノタイプ 1、2、3、4、5 及び 6 の HCV 感染症に対する既存の IFN フリーDAA 含有レジメン

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

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

日本肝臓学会（JSH）の C 型肝炎治療ガイドラインでは、それぞれの患者に最適な治療レジメンを選択するために、HCV ジェノタイプ、HCV 耐性変異（RAV）の有無、肝硬変の重症度及び前治療歴等、患者のベースラインの疾患特性に基づいて治療法を決定することが推奨されている[資料5.4: 023]。DAA 含有レジメンによる前治療歴のないジェノタイプ1の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対しては、LDV/SOF、エルバスビル（EBR）+ グラゾプレビル（GZR）及びグレカプレビル(GLE)／ピブレンタスビル(PIB)が第一選択とされている。ダクラタスビル(DCV)／アスナプレビル（ASV）／ベクラブビル（BCV）は、肝機能障害や肝不全の発現リスクが報告されていることから、第二選択とされている。DCV+ASV 又はオムビタスビル（OBV）／パリタプレビル（PTV）／リトナビル（RTV）による治療は、ベースラインの耐性変異に関して制限があることから推奨されていない。DAA 含有レジメンによる前治療歴のないジェノタイプ2の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対しては、SOF + RBV、GLE/PIB 又は LDV/SOF が推奨されている。ジェノタイプ3の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対しては SOF + RBV 及び GLE/PIB が承認済みであるが、GLE/PIB が推奨されている。ジェノタイプ4、5又は6の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変については、治療によるベネフィット／リスクを考慮したうえで、SOF+RBV 又は GLE/PIB が選択される。

本邦で承認済みの多くのレジメンは、NS3/4プロテアーゼ阻害薬（PI）1剤を含む IFN ベースの前治療に不成功であった患者の再治療にも使用されているが、これら患者集団に対し、JSH のガイドラインでは LDV/SOF、GLE/PIB 及び SOF + RBV が治療選択肢として推奨されている。一方、

C Confidential

経口 DAA のみで構成されたレジメンで治療不成功となった患者に対する使用が認められているのは GLE/PIB のみであり、これら患者集団への使用は難易度が高い総合的な判断を要するため、肝臓専門医による十分な検討が必要とされている。DAA 治療不成功例に対する GLE/PIB の推奨内容は、日本人被験者を対象として GLE/PIB の12週間投与が検討された国内第3相試験 CERTAIN-1 のサブグループでの治療成績[資料5.4: 024]に基づいている。DAA 既治療の被験者33例における前治療の内訳は、30例が DCV + ASV、2例がシメプレビル（SMV）+ Peg-IFN + RBV、1例が SOF + RBV であり、これら被験者における SVR12率は94%（31/33例）であった。ウイルス学的治療不成功に至った2例はいずれもジェノタイプ1b の HCV 感染症で、NS5A 領域の P32欠損がベースラインで検出されていた。そのうち1例ではベースラインで NS3 RAV の D168V が検出された他、治療不成功時に A156D/V の出現が認められた。したがって JSH ガイドラインは、DCV + ASV で治療不成功となった患者のうち投与前に NS3/4又は NS5A RAV が検出されなかった場合に GLE/PIB を推奨している。また、LDV/SOF で治療不成功となった患者には、IFN への適格性に応じて、投与可能な場合は IFN ベースレジメンによる再治療が可能であるが、IFN 不適格／不耐容の患者に対する治療推奨は現時点で存在しない。

2.5.1.1.3　　本邦における SOF/VEL + RBV 開発の根拠

本邦において最初に承認された IFN フリーの経口 DAA 含有レジメンは DCV + ASV の2剤併用レジメンであり、ジェノタイプ1の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療薬として2014年7月に承認された。DCV + ASV の国内第3相試験では、全体でのウイルス学的治療不成功率は15.3%であったが、ベースライン時に NS5A RAV L31M/V 又は Y93H が検出された被験者では59.4%まで増加した[資料5.4: 017]。実臨床下で実施された他の試験では、DCV + ASV 治療が不成功であった患者の90%超において、ウイルス学的治療不成功となった時点で新たな RAV が検出され、その多くが多重変異等、複雑な薬剤耐性プロファイルを獲得していた[資料5.4: 015] [資料5.4: 025]。

現在、本邦において、経口 DAA のみで構成されたレジメンで治療不成功となった患者に対する治療選択肢は極めて限られており、DCV + ASV で治療不成功となった患者のうち、ベースラインで RAV が認められない場合には GLE/PIB が唯一推奨されているものの、DAA 既治療の患者における GLE/PIB のデータ、特にジェノタイプ2の HCV 感染症の患者や NS5B 阻害薬による前治療歴を有する患者でのデータは限られている[資料5.4: 024] [資料5.4: 026]。また、LDV/SOF 又は SOF + RBV で治療不成功となった患者に対して、JSH ガイドラインで推奨される経口 DAA レジメンは現時点で存在しない。以上より、DAA による前治療不成功例に対し、ジェノタイプや DAA に対する過去の曝露状況、ベースラインでの RAV の存在にかかわらず有効性を示す再治療の選択肢に対するアンメット・メディカルニーズが存在する。

これまでに、SOF + VEL による前治療が不成功であった被験者（大部分が VEL 25 mg を投与され、投与期間は12週間未満）を対象として第2相臨床試験が実施され、SOF/VEL + RBV の24週間投与による再治療が評価されており、これら被験者全体での SVR12率は91%であった。そのうち、ジェノタイプ1の HCV 感染被験者の SVR12率は97%（36/37例）、ジェノタイプ2では93%（13/14例）であった[資料5.4: 004]。

C Confidential

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

2.5.1.2　　臨床開発計画

SOF/VEL + RBV の臨床開発プログラムとしては国内第3相試験1試験（GS-US-342-3921試験、評価試験）を実施した。本試験は、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1又は2の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の日本人被験者に SOF/VEL + RBV を12又は24週間投与した。本試験のデザインの概要を[表 2.5.1-2]に示す。

表 2.5.1-2　　GS-US-342-3921 試験デザインの概要

Study Number	Phase	Treatment Regimen	Subject Population		
			HCV Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Japanese Evaluation					
GS-US-342-3921	3	SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) for 12 weeks SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) for 24 weeks	1 or 2	DAA-experienced subjects	Cirrhotic and noncirrhotic

BID = twice daily; QD = once daily

GS-US-342-3921試験では、代償性肝硬変の有無を問わず、DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する日本人慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL + RBV の12又は24週間投与を評価した。被験者に SOF/VEL + RBV をそれぞれ12又は24週間投与した国内第3相試験（GS-US-342-3921）におけるウイルス学的治療転帰を[表 2.5.1-3]に要約する。本試験の結果から、DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する患者における SOF/VEL + RBV 24週間投与の申請用法・用量が裏付けられた。

C Confidential

表 2.5.1-3　GS-US-342-3921 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	Genotype 1 (N=47)	Genotype 2 (N=10)	Total (N=57)	Genotype 1 (N=48)	Genotype 2 (N=12)	Total (N=60)
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
Overall Virologic Failure	6/47 (12.8%)	3/10 (30.0%)	9/57 (15.8%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Relapse	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Completed Study Treatment	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/46 (2.2%)	1/12 (8.3%)	2/58 (3.4%)
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2
On-Treatment Virologic Failure	0/47	0/10	0/57	0/48	0/12	0/60
Other	1/47 (2.1%)	0/10	1/57 (1.8%)	0/48	0/12	0/60

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

2.5.1.3　規制当局のガイドライン及び助言

レベトール®カプセル 200 mg の承認事項一部変更承認申請のための規制当局との協議は、医薬品事前面談を活用し実施した。

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

SOF/VEL + RBV の臨床開発プログラムでギリアド社が実施した GS-US-342-3921試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに則って実施された。

C Confidential

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

レベトールの承認事項一部変更承認申請で該当するデータはない。

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

レベトールの承認事項一部変更承認申請で該当するデータはない。

2.5.4　　有効性の概括評価

本項では、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団に対する SOF/VEL + RBV の申請効能・効果を裏付ける国内第3相試験（GS-US-342-3921；評価資料）1試験で得られた有効性データを示す。

2.5.4.1　　有効性評価の試験対象集団

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

GS-US-342-3921試験において、SOF/VEL + RBV の投与を受けた DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者の、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は[2.7.6.3.1.2.1 項]に示した。

2.5.4.2　　試験の概要

GS-US-342-3921試験の概要を以下に記載し、本試験の有効性データを[2.5.4.4 項]に要約する。

- GS-US-342-3921試験：第3相、ランダム化、オープンラベル試験では、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1又は2の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変

C Confidential

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

GS-US-342-3921試験の概要を[表 2.5.4-1]に示す。

表 2.5.4-1　GS-US-342-3921 試験の概要

Study Number	Study Design	Primary Study Objective	Treatment Regimen and Duration[a]	Subject Population		
				HCV Genotype (N)[b]	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Japanese Evaluation						
GS-US-342-3921	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL+RBV for 12 or 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	SOF/VEL+RBV for 12 or 24 weeks	1 or 2 (Genotype 1: 95; Genotype 2: 22)	DAA-experienced subjects	Approximately 33% of subjects had cirrhosis

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

2.5.4.3　主要有効性評価項目の設定根拠

SVR12は、投与終了後12週時点の HCV RNA 量が定量下限（LLOQ）未満と定義される。

従来、SVR は投与終了後24週時点の持続的ウイルス陰性化を指標として評価されてきたが、近年、集積された多くのデータから SVR12と SVR24の間の高い一致性が示されている[資料5.4: 027] [資料5.4: 028] [資料5.4: 029]。このため、HCV 感染症治療での有効性の主要評価項目として SVR12が各規制当局でも適用され、非代償性肝硬変患者に対する適応を含め、近年の HCV 感染症治療薬開発の評価指標として受け入れられている[資料5.4: 002] [資料5.4: 003] [資料5.4: 030] [資料5.4: 031]。

C Confidential

2.5.4.4　　有効性の概要

本項では、有効性データの概要を示す。被験者における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は[2.7.6.3.1.2.1 項]に、副次的有効性評価項目に関する有効性データは[2.7.6.3.1.2.2 項]に示した。

GS-US-342-3921試験において、SOF/VEL + RBV の12又は24週間投与により SVR12を達成した DAA 前治療歴を有する被験者の割合を[表 2.5.4-2]に示す。

表 2.5.4-2　　GS-US-342-3921 試験：SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	Genotype 1 (N=47)	Genotype 2 (N=10)	Total (N=57)	Genotype 1 (N=48)	Genotype 2 (N=12)	Total (N=60)
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
p-value (Compared to 50%)	< 0.001	—[a]	—[a]	< 0.001	—[a]	—[a]

a　No statistical comparisons were performed for subjects with genotype 2 HCV infection.
A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
The p-value is obtained from the 2-sided exact 1-sample binomial test for the superiority over the performance goal of 50%.
Source: GS-US-342-3921, Table 15.9.1

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

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

SOF/VEL＋RBV 12週間投与群では、57例中10例（17.5%）が SVR12を達成しなかった[2.7.6.3.1.2.2 項]。そのうち、投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、9例が再燃、1例が「その他」に分類される治療不成功であった。再燃例9例のうち、6例がジェノタイプ1及び3例がジェノタイプ2の HCV 感染症であった。「その他」に分類された治療不成功例はジェノタイプ1の HCV 感染症の被験者で、発疹の有害事象により Day 8に治験薬の投与中止に至った。

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

SOF/VEL＋RBV 12週間投与群での SVR12率は、代償性肝硬変を有する被験者で83.3%（15/18例）、肝硬変のない被験者で82.1%（32/39例）であった[2.7.6.3.1.2.2 項]。SVR12率を前治療の DAA クラス別に要約すると、NS5B 阻害薬の併用を含む NS5A 阻害薬 + NS3阻害薬（NS5A 阻害薬 + NS3

C Confidential

阻害薬 ± NS5B 阻害薬）で86.7%（39/45例）、NS5B 阻害薬で66.7%（6/9例）、NS5A 阻害薬 ＋NS5B 阻害薬で100.0%（1/1例）であった。また、特定の DAA の組合せ別では、DCV＋ASV で85.7%（36/42例）、SOF で75.0%（9/12例）、LDV/SOF で100.0%（3/3例）であった。

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

2.5.4.4.1　　SVR の一致率

GS-US-342-3921における SVR12と SVR24の一致率は、SOF/VEL + RBV 12及び24週間投与群ともに100.0%であった[2.7.6.3.1.2.2 項]。

2.5.4.5　　耐性解析

臨床ウイルス学的データはアッセイカットオフ15%を用いた。

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

2.5.4.6　　有効性に関する考察及び結論

2.5.4.6.1　　考察

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

全体での SVR12率は、SOF/VEL＋RBV 12週間投与群で82.5%、SOF/VEL＋RBV 24週間投与群で

C Confidential

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

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

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

前治療としての NS5A 阻害薬への曝露歴を反映して、本試験の被験者の大部分（94.8%）でベースライン時に NS5A RAV が認められ、ベースライン時に NS5A RAV が検出されたこれらの被験者のうち、SOF/VEL ＋ RBV 12週間投与群の85.2%及び SOF/VEL ＋ RBV 24週間投与群の96.4%が SVR12を達成した。ジェノタイプ1の HCV 感染被験者では、大部分の被験者（90.4%）で NS5A 阻害薬に対する in vitro 又は臨床での耐性に関連する NS5A RAV（L31 RAV、P32欠損、Y93 RAV）が検出された。L31位に変異が検出された被験者のうち、SOF/VEL＋RBV 12及び24週間投与群のそれぞれ84.2%及び97.6%が SVR12を達成した。P32欠損が検出された被験者のうち、SOF/VEL ＋ RBV 12及び24週間投与群のそれぞれ2/2例及び2/3例が SVR12を達成した。Y93位に変異が認められた被験者では、SOF/VEL＋RBV 12及び24週間投与群のそれぞれ85.4%及び100.0%が SVR12を達成した。これらの結果は、複数の前治療歴を有し、ベースライン時に NS5A RAV が認められる患者に対し、SOF/VEL＋RBV が有効な再治療の選択肢となり得ることを示している。また、重要な点として、SOF/VEL＋RBV の投与によるウイルス学的治療不成功例において、試験治療下で新たに出現した RAV は検出されなかった。

本試験の結果は、海外第2相試験（GS-US-342-1553）の結果と一致しており、GS-US-342-1553試験で SOF/VEL＋RBV を24週間投与したときの SVR12率は、DAA による前治療歴を有するジェノタイプ1又は2の HCV 感染被験者でそれぞれ97.3%及び92.9%であった[資料5.4: 004]。

これらの結果は、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1又は2の HCV 感染患者において、SOF/VEL＋RBV の24週間投与が、肝硬変の有無にかかわらず、高い有効性を

C Confidential

示す再治療の選択肢となり得ることを示している。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者における、SOF/VEL＋RBV による HCV 感染症治療のベネフィットについては、[2.5.6.2 項]でさらに詳しく考察する。

2.5.4.6.2　有効性の結論

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

- 本試験は事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、NS5A 阻害薬含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1の慢性 HCV 感染被験者における SVR12率は、SOF/VEL＋RBV 12及び24週間投与群でそれぞれ85.1%及び97.9%であり、ヒストリカルコントロールの SVR 率50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。
- SOF/VEL ＋ RBV の投与期間を12週間から24週間に延長することでより高い SVR12率が得られた。SOF/VEL＋RBV の24週間投与による結果は以下の通りであった。
  - ✓ SVR12率は、ジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者で97.9%、ジェノタイプ2の慢性HCV感染被験者で91.7%であった。
  - ✓ ベースライン時の NS5A RAV は治療転帰に影響を及ぼさず、再燃が認められた被験者のうち、試験治療下で新たに RAV が出現した被験者は認められなかった。
- 要約すると、これらの結果は、SOF/VEL と RBV の併用による24週間投与の治療法は、DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1又は2の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の日本人患者に対し、極めて有効な再治療の選択肢となり得ることを示す。

2.5.5　安全性の概括評価

本項では、主として、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者集団に対する SOF/VEL＋RBV の申請効能・効果を裏付ける国内第3相試験（GS-US-342-3921）で得られた安全性データの解析を示す。

2.5.5.1　曝露及び試験対象集団

GS-US-342-3921試験では、DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する被験者57例に対し SOF/VEL＋RBV の12週間投与が、60例に対し SOF/VEL＋RBV の24週間投与が行われた。試験レジメンに対する平均（SD）曝露期間は、SOF/VEL＋RBV 12週間投与群で11.8（1.44）週間、SOF/VEL＋RBV 24週間投与群で23.6（2.34）週間であった。被験者の大部分（SOF/VEL＋RBV 12週間投与群98.2%及び SOF/VEL ＋ RBV 24週間投与群96.7%）が割り付けられた投与期間を完了した。3例（2.6%）のみが、いずれも有害事象により治験薬の投与を早期に中止した（SOF/VEL ＋ RBV 12週間投与群1例及び SOF/VEL＋RBV 24週間投与群2例）。

本試験にける被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を[2.7.6.3.1.2.1 項]に示し

C Confidential

た。

2.5.5.2　　有害事象

本項で考察する有害事象は、全て試験治療下で発現したものであり、特に記載のない限り、有害事象と称する。全ての有害事象（非重篤及び重篤）について、治験薬との因果関係は、治験実施医療機関の治験責任医師の判定に基づいて評価された。

2.5.5.2.1　　有害事象の分析

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

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

多くの有害事象はGrade 1（軽度）又はGrade 2（中等度）の重症度であり、Grade 4（生命を脅かす）の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。Grade 3（重度）の有害事象は4例で発現し、いずれもSOF/VEL＋RBV 24週間投与群で報告された。これらGrade 3の有害事象については[2.5.5.2.2 項]で考察する。

2.5.5.2.2　　死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止

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

本試験対象集団においてRBVに対する忍容性は比較的良好であり、全体で89.7%の被験者がRBVの服薬遵守率90%以上であった（SOF/VEL＋RBV 12週間投与群86.0%及びSOF/VEL＋RBV 24週間投与群93.3%）。SOF/VEL＋RBV 12週間投与群の5例（8.8%）及びSOF/VEL＋RBV 24週間投与

C Confidential

群の8例（13.3%）のみが、有害事象により RBV の用量調節、休薬又は投与中止に至り、いずれの投与群においても主に貧血の有害事象に起因していた。

2.5.5.2.3　　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象に関する解析を実施した。検索語を含む本解析の詳細については、GS-US-342-3921試験の Statistical Specification for Adhoc Analyses[資料5.3.5.4.1: ISS]に示す。

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

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

2.5.5.3　　臨床検査値異常

本項で考察する臨床検査値異常は、全て試験治療下で発現したものであり、臨床検査値異常と称する。

GS-US-342-3921試験では、臨床検査値異常の多くが Grade 1又は Grade 2であった[2.7.6.3.1.2.5項]。いずれの投与群においても Grade 4の臨床検査値異常を発現した被験者は認められなかった。RBV の既知の安全性プロファイルと一致して、最もよくみられた Grade 3の血液学的検査値異常はリンパ球減少（SOF/VEL + RBV 12週間投与群及び24週間投与群のそれぞれ1.8%及び11.7%）並びにヘモグロビン減少（それぞれ3.5%及び6.7%）であった。最もよくみられた Grade 3の血清生化学検査値異常は血清ブドウ糖増加（それぞれ5.3%及び8.3%）であり、糖尿病の病歴が報告された被験者に認められた。

2.5.5.4　　特別な患者集団における安全性

2.5.5.4.1　　人口統計学的特性及びベースライン特性別の安全性

GS-US-342-3921試験で認められた有害事象について、人口統計学的特性及びベースライン特性別に評価した。SOF/VEL＋RBV の安全性プロファイルは、これらの人口統計学的特性に基づいて分類されたサブグループ間で一貫しており、SOF/VEL＋RBV による有害事象のリスクが特定のサブグループで高くなることを示唆する、臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.5.4.1.1　　人種

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

C Confidential

2.5.5.4.1.2　　年齢

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

2.5.5.4.1.3　　肝機能障害

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

2.5.5.4.1.4　　推算糸球体濾過量

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

2.5.5.4.2　　腎機能障害患者における安全性

RBV の主要な排泄経路は腎である。海外で実施された腎機能障害患者での薬物動態試験で、腎機能障害の重症度（クレアチニンクリアランス）に依存的な C_{max} 及び AUC の上昇が認められている。慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の患者では、RBV のクリアランスの著しい低下により副作用が強くあらわれる（場合によっては予期せぬ重大な副作用があらわれる）おそれがあるので、使用禁忌としている[資料5.4: 032]。

2.5.5.4.3　　小児における安全性

RBV は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）[資料5.4: 032]。

2.5.5.4.4　　妊婦及び授乳婦での安全性

RBV では、動物実験において催奇形性作用（ラット及びウサギ）、胚・胎児致死作用（ラット

C Confidential

及びウサギ）及び乳汁中への移行（ラット）が認められている。このため、RBV の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」、「授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。」と注意喚起した[資料5.4: 032]。

2.5.5.5　　市販後データ

RBV の市販後安全性に関するデータに基づく新たな安全性情報は継続的に評価しており[資料5.3.6.1: JPSUR] [資料5.3.6.2: EPPV]、本申請に伴い、添付文書の改訂が必要な新たな副作用はなかった。

2.5.5.6　　安全性に関する考察及び結論

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

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

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

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

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

結論として、GS-US-342-3921試験に組み入れられた DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する日本人被験者において、SOF/VEL + RBV の12又は24週間投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。

DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する患者における、SOF/VEL + RBV による HCV 感染症治療のリスクについては、[2.5.6.3 項]でさらに考察する。

C Confidential

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状、及び既存の治療選択肢

本邦において既承認の DAA ベースの治療法について、それぞれのレジメンによる国内臨床成績の SVR12率を基に推定すると、本邦では最大で約5000人の DAA 治療不成功例が存在したと推定されている[資料5.4: 015] [資料5.4: 016] [資料5.4: 017] [資料5.4: 018] [資料5.4: 019]。本邦において特に重要なのは、IFN フリー経口 DAA レジメンとして初めて承認された DCV＋ASV により SVR を達成できなかった患者集団の存在である。DCV＋ASV による治療効果は不十分で、特にベースラインで RAV を有する患者は治療不成功に至る可能性が高く、それら治療不成功例の多くが複数の RAV の新たな出現により、さらに複雑な薬剤耐性プロファイルを獲得する。[2.5.1.1 項]で述べたように、現在、DCV＋ASV をはじめとする DAA 含有レジメンによる治療不成功例に対する再治療の選択肢は限られている。

2.5.6.2　ベネフィット

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

DAA 含有レジメンによる前治療が不成功であった被験者に SOF/VEL＋RBV を12又は24週間投与したときの有効性が、国内第3相試験 GS-US-342-3921において検討された。全体集団及び HCV ジェノタイプを通じて、SOF/VEL＋RBV の投与期間を12週間から24週間に延長することでより高い SVR12率が得られた。全体での SVR12率は、SOF/VEL＋RBV 12週間投与群で82.5%、SOF/VEL＋RBV 24週間投与群で96.7%であった。本試験ではいずれの投与群においても事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、NS5A 阻害薬含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1の慢性 HCV 感染被験者における SVR12率は、SOF/VEL＋RBV 12及び24週間投与群でそれぞれ85.1%及び97.9%であり、ヒストリカルコントロールの50%に対して統計学的優越性（$p < 0.001$）を示した。

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

2.5.6.3　リスク

国内第3相試験 GS-US-342-3921試験に組み入れられた DAA 含有レジメンによる前治療歴を有する日本人被験者において、SOF/VEL＋RBV の12又は24週間投与は概して安全であり、忍容性は比較的良好であった。また、本試験で RBV を SOF/VEL 配合錠と併用したときの有害事象及び臨床検査値に関する安全性プロファイルは、RBV の投与で予想されるものと同様であり、RBV と

C Confidential

SOF/VEL 配合錠の併用による臨床的に重要な安全性シグナルは特定されておらず、RBV の安全性に SOF/VEL 配合錠を上乗せすることによる影響を受けないと考えられた。

また、RBV のリスクについては、市販後安全性に関するデータに基づき、新たな安全性情報は継続的に評価しており、本申請に伴い、添付文書の改訂が必要な新たな副作用はなかった。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

SOF/VEL＋RBV は、本邦の DAA による前治療歴を有する HCV 感染患者に依然として存在するアンメット・メディカルニーズを充足する可能性がある。この患者集団を対象とした国内第3相試験で、SOF/VEL＋RBV による治療上のベネフィットが確認され、全体集団及び全てのサブグループで高い SVR 率を示した。

本試験で観察された安全性プロファイルに基づくと、SOF/VEL＋RBV による治療上のリスクは、RBV の既知の安全性プロファイルに一致していた。また、SOF/VEL+RBV の投与期間を12週間から24週間に延長することにより、より高い SVR12率が得られ、12又は24週間投与の忍容性は比較的良好であったことから、より高い有効性を得るためにも RBV 併用下での24週間の投与期間は必須と考えられる。本試験において SOF/VEL＋RBV に関連した新たな副作用は特定されなかった。

SOF/VEL＋RBV は、DAA による前治療歴を有する HCV 感染患者に対する有効かつ安全なパンジェノタイプの治療法として、生存期間の延長や肝細胞癌発症率の低減、肝疾患進行抑制をはじめとする長期臨床ベネフィットに寄与するものと期待される。

2.5.7　　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 002]	Epclusa 400 mg/100 mg film-coated tablets.	Epclusa, Gilead Sciences Ireland UC.	Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised September.　2017:
[資料5.4: 003]	EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use.	EPCLUSA®, Gilead Sciences Inc.	US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November.　2017:
[資料5.4: 004]	Sofosbuvir-Velpatasvir With　Ribavirin for 24 Weeks in Hepatitis　C Virus Patients Previously Treated　With　a Direct-Acting Antiviral Regimen	Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al.	Hepatology 2017; 66 (4): 1083-9
[資料5.4: 005]	Epidemiology and natural history of HCV infection.	Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ.	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:553-62.
[資料5.4: 006]	肝がん白書　平成27年度.	一般社団法人 日本肝臓学会.	-
[資料5.4: 009]	Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan.	Chung H, Ueda T, Kudo M.	Intervirology 2010;53 (1):39-43.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 010]	Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan.	Fujimura Y, Ishimoto S, Shimoyama T, Narita N, Kuze Y, Yoshioka A, et al.	J Viral Hepat 1996;3 (2):79-84.
[資料5.4: 011]	Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers.	Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, et al.	Hepatol Res 2003;25 (4):409-14.
[資料5.4: 012]	Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study.	Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, Koida I, Suzuki Y, Tsubota A, et al.	J Gastroenterol 1996;31 (6):801-5.
[資料5.4: 013]	Guideline for co-infected patients with HIV-HCV.	Ministry of Health Labour and Welfare.	March 2005.
[資料5.4: 014]	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, et al.	Hepatol Res 2009;39 (7):657-63.
[資料5.4: 015]	Efficacy of Daclatasvir/Asunaprevir According to Resistance-Associated Variants in Chronic Hepatitis C with Genotype 1.	Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, et al.	J Gastroenterol 2017;52 (1):94-103.
[資料5.4: 016]	Complex Pattern of Resistance-Associated Substitutions of Hepatitis C Virus after Daclatasvir/Asunaprevir Treatment Failure.	Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, et al.	PLoS ONE 2016;11 (10):e0165339.
[資料5.4: 017]	Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection.	Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al.	Hepatology 2014;59 (6):2083-91.
[資料5.4: 018]	Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir.	McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al.	Hepatology 2013;58 (3):902-11.
[資料5.4: 019]	Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.	Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, et al.	J Viral Hepat 2017;24 (6):472-6.
[資料5.4: 020]	Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease.	Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al.	Gastroenterology 2015a;149 (3):649-59.
[資料5.4: 021]	Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis.	Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al.	N Engl J Med 2015.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 022]	Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial.	Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al.	Lancet Infect Dis 2016;16:685-97.
[資料5.4: 023]	Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: Edition 6.1, Full version [Japanese].March.　2018.	The Japan Society of Hepatology (JSH).	-
[資料5.4: 024]	Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection.	Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al.	J Gastroenterol 2017.
[資料5.4: 025]	Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy.	Yoshimi S, Imamura M, Murakami E, Hiraga N, Tsuge M, Kawakami Y, et al.	J Med Virol 2015;87 (11):1913-20.
[資料5.4: 026]	Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure.	Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al.	Hepatology 2017.
[資料5.4: 027]	Consideration of New Endpoints for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies [Abstract LB-28].	Florian J, Chen J, Jadhav PR, Murray J, Birnkrant D.	Hepatology 2011:1444A.
[資料5.4: 028]	PSI-7977 proton and electron: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in HCV GT1, GT2, & GT3 [Abstract 7].	Lawitz E, Gane E, Stedman C, Lalezari J, Hassanein T, et al.	Presented at: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2012 April 18 - 22; Barcelona, Spain. J Hepatol 2012;56:S4.
[資料5.4: 029]	High Concordance Between SVR12 and SVR24 in Patients Receiving Telaprevir Plus Peginterferon and Ribavirin in Three Phase III Clinical Trials: Advance, Illuminate and Realize [Abstract 1132].	Luo D, Zeuzem S, Jacobson IM, Sherman K, Adda N, Wright CI, et al.	J Hepatol 2012;56:S446.
[資料5.4: 030]	Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets.	Harvoni, Gilead Sciences Ireland UC.	Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised December.　2017:
[資料5.4: 031]	HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use.	HARVONI®, Gilead Sciences Inc.	US Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November.　2017:
[資料5.4: 032]	レベトール®カプセル 200mg　インタビューフォーム.	MSD 株式会社.	2017年3月改訂（第19版）

C Confidential