

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レベトールカプセル200mg
[一 般 名] リバビリン
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 7 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前
69 頁、24 行目	削除	追跡調査及びレジストリー試験において肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間は多くの症例で 1 年未満に発症していたこと

審査報告書

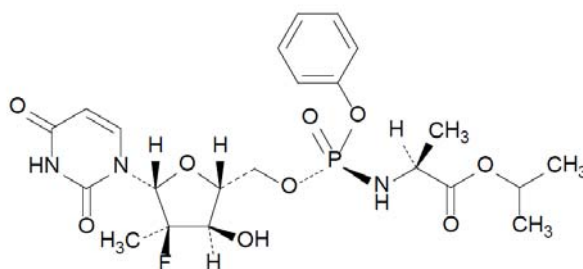
平成 30 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① エプクルーサ配合錠
② レベトールカプセル 200 mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル／ベルパタスビル
② リバビリン
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 30 年 5 月 15 日
② 平成 30 年 7 月 11 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1 カプセル中にリバビリン 200 mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] ① 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [化 学 構 造] ① エプクルーサ配合錠
<ソホスブビル>



分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

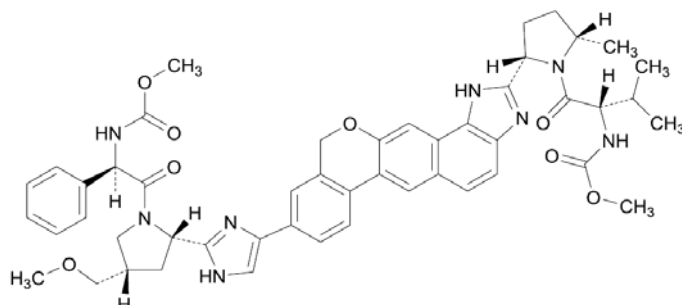
分子量：529.45

化学名：

(日 本 名) N-[(S)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-L-アラニン 1-メチルエチル

(英 名) 1-Methylethyl N-[(S)-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

<ベルパタスビル>



分子式： $C_{49}H_{54}N_8O_8$

分子量： 883.0

化学名：

(日 本 名) {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

(英 名) Methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

[特 記 事 項] ①優先審査 (平成 30 年 7 月 18 日付け薬生薬審発 0718 第 2 号)

②迅速審査 (平成 30 年 8 月 3 日付け薬生薬審発 0803 第 6 号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、エプクルーサ配合錠及びレベトールカプセル 200 mg 併用レジメンの前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1、2、3、4、5 又は 6) 並びにエプクルーサ配合錠の C 型非代償性肝硬変患者 (genotype 1、2、3、4、5 又は 6) に対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

① エプクルーサ配合錠

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

② レベトールカプセル 200 mg（下線部追加）

1. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ 2（ジェノタイプ 2）の患者
 - (2) セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない患者
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
5. ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〔用法及び用量〕

① エプクルーサ配合錠

1. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
リバビリンとの併用において、通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与する。
2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

② レベトールカプセル 200 mg（下線部追加）

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 10 月 16 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ① エプクルーサ配合錠
② レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル／ベルパタスビル
② リバビリן
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 30 年 5 月 15 日
② 平成 30 年 7 月 11 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1 カプセル中にリバビリן 200 mg を含有するカプセル剤
- [申請時の効能・効果] ① エプクルーサ配合錠
C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- ② レベトールカプセル 200 mg (下線部追加)
1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
 2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者

(2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

5. ソホスブビル・ベルパタスビル配合錠との併用による C 型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

[申請時の用法・用量] ① エプクルーサ配合錠

1. C 型非代償性肝硬変の場合：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

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

② レベトールカプセル 200 mg（下線部追加）

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合錠との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	25
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	31
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	42
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	65
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

エプクルーサ配合錠はソホスブビル（SOF）及びベルパタスビル（VEL）を有効成分とする配合剤である。SOF は活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換され HCV 複製に必須の NS5B ポリメラーゼを阻害し、VEL は NS5A を阻害する。また、レボトールカプセル 200 mg の有効成分であるリバビリン（RBV）は、DNA 及び RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を示す核酸誘導体である。

本邦における HCV 感染患者は、100～150 万人と推定されているが（C 型肝炎治療ガイドライン 第 6.1 版 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編;2018）、このうち、HCV genotype 1 感染患者が約 70%、HCV genotype 2 感染患者が約 30%、HCV genotype 3、4、5 又は 6 感染患者は数%と推定されている（Epidemiol Infect 2014; 142: 2624-8、Hepatol Res 2003; 25: 409-14 等）。HCV 感染後、HCV を排除できずに慢性肝炎が引き起こされることがあり（N Engl J Med 2001; 345: 41-52）、さらに線維化や肝硬変に特徴付けられる進行性の肝疾患へと移行する。有効な治療がなされなかった場合、一部の患者では非代償性肝硬変へと進展し、肝細胞癌等のリスクに曝される。本邦における HCV 感染患者のうち、非代償性肝硬変患者は約 3.5 万人と推定されており（厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業「B 型・C 型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査」平成 28 年度総括研究報告書）、その 1 年死亡率は、CPT 分類 B で約 20%、CPT 分類 C で 50%超と報告されている（J Hepatol 2006; 44: 217-31）。

本邦では C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する IFN を含まない直接作用型抗ウイルス薬（DAA）¹⁾ によるレジメンとして、表 1 に示すレジメンが承認されている。また、C 型非代償性肝硬変患者に対する治療薬として本邦で承認された医薬品はなく、肝移植が最も有効な治療とされている。

表 1 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する IFN を含まない DAA によるレジメン

genotype	治療レジメン
genotype 1	DCV と ASV との併用レジメン レジバスビル アセトン付加物/SOF 配合剤 オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル配合剤 エルバスビルとグラゾプレビルとの併用レジメン DCV/ASV/ベクラブビル塩酸塩配合剤 グレカプレビル水和物/ビブレンタスビル配合剤
genotype 2	SOF と RBV との併用レジメン オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル配合剤と RBV との併用レジメン グレカプレビル水和物/ビブレンタスビル配合剤 レジバスビル アセトン付加物/SOF 配合剤
genotype 3、4、5、6	SOF と RBV との併用レジメン グレカプレビル水和物/ビブレンタスビル配合剤

今般、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者、C 型代償性肝硬変患者又は C 型非代償性肝硬変患者を対象とした国内外の臨床試験成績等に基づき、エプクルーサ配合錠の製造販売承認申請を行った。さらに、MSD 株式会社は、C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する国内臨床試験成績等に基づき、SOF/VEL/RBV 併用レジメンに関するレボトールカプセル 200 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2018 年 9 月時点で、海外において、genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者、C 型代償性肝硬変患者又は C 型非代償性肝硬変患者に対するエプクルーサ配合錠単独又は RBV 製剤との併用レジメンが、欧米を含む 63 の国又は地域で承認されている。

¹⁾ NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤を DAA と総称して記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

原薬として、SOF 及び VEL が使用されている。このうち、SOF は、申請者が製造販売している「ソバルディ錠 400 mg」及び「ハーボニー配合錠」と同一の原薬であり、追加の安定性試験成績（長期保存試験）の他、新たな資料は提出されていない。

2.1 原薬（VEL）

2.1.1 特性

原薬は白色～黄褐色又は黄色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性及び解離定数について検討されている。

原薬は 6 つの不斉中心を有し、その化学構造は、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、質量分析、元素分析、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、及び単結晶 X 線構造解析²⁾により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 2 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]、製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]、製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]、製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]、製造方法
不純物（[REDACTED]、[REDACTED]）	[REDACTED]、製造方法
[REDACTED]及び[REDACTED]不純物	[REDACTED]、製造方法
[REDACTED]不純物	製造方法
[REDACTED]不純物	製造方法
[REDACTED]不純物	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]、製造方法

重要工程として、[REDACTED]中の [REDACTED] の合成工程、[REDACTED] の合成、反応及び後処理工程、並びにベルパタスビルの [REDACTED]の合成工程（塩形成及び結晶化）が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] 及び [REDACTED] が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

²⁾ 原薬は非晶質であることから、最終単離中間体である [REDACTED]（ベルパタスビルの [REDACTED]）が用いられた。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔溶状、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、不純物27*³⁾（液体クロマトグラフィー）並びに不純物及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

実施された主な安定性試験は表3のとおりである。また、原薬は光に不安定であるが、表3に示す保存形態下で実施した光安定性試験の結果、当該包装形態が原薬の光分解を防止することが確認されている。

表3 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重）／アルミニウム箔袋（ ）／高密度ポリエチレン製ドラム	36 カ月
	パイロット4ロット				36～48 カ月
加速試験	実生産3ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	パイロット4ロット				6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、されたアルミニウム箔袋に入れてこれをし、さらに高密度ポリエチレン製ドラムに入れて室温保存するとき、48カ月と設定された。なお、長期保存試験は最長 カ月まで継続予定とされている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にSOF 400 mg及びVEL 100 mgを含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライIIピンクが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、VEL噴霧乾燥分散品の製造（、包装及び保管）及び本剤の製造（、打錠、フィルムコーティング、保管、一次包装、二次包装、試験及び保管）からなる工程により製造される。これらの工程のうち、VEL噴霧乾燥分散品の製造工程における及び並びに本剤の製造工程における工程が重要工程とされている。また、VEL噴霧乾燥分散品製造工程における、及び並びに本剤の製造工程における、及び工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表4）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程及び重要工程パラメータの特定

³⁾ 製造工程由来不純物

表 4 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法
■	■、製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 5 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 5 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	PTP（ポリ塩化ビニル製フィルム＋ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム＋アルミニウム箔）包装	18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル製フィルム／ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム／アルミニウム箔）に包装し室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

VEL の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験において検討された。なお、SOF の薬理作用については、「ソバルディ錠 400 mg」の承認申請時に評価済みであるが、効力を裏付ける試験が新たに提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより、各 genotype の HCV レプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 6 のとおりであった。なお、40% (v/v) ヒト血清存在下における HCV genotype 1a (H77) レプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性は、非存在下の 0.075 倍であった。

表 6 各 genotype に対する VEL の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	EC ₅₀ (nmol/L)	genotype (ウイルス株)	EC ₅₀ (nmol/L)
1a (H77)	0.014	4a (Consensus)	0.009
1a (臨床分離株) ^{a)}	0.024±0.016 (23 株)	4a (ED43)	0.009
1b (Con-1)	0.016	4a (臨床分離株) ^{a)}	0.002±0.001 (5 株)
1b (臨床分離株) ^{a)}	0.031±0.088 (34 株)	4d (QC382)	0.004
2a (JFH-1、L31 in NS5A ^{b)})	0.008	4d (臨床分離株) ^{a)}	0.008±0.002 (9 株)
2a (J6、M31 in NS5A ^{c)}) ^{d) e)}	0.005	4n (臨床分離株) ^{a)}	0.005±0.0005 (3 株)
2a (J6、M31 in NS5A ^{c)}) ^{d) f)}	0.016	4r (臨床分離株) ^{a)}	0.004±0.002 (7 株)
2a (J6、JFH-1)	0.008	4o (臨床分離株) ^{a)}	0.008±0.009 (2 株)
2a (臨床分離株) ^{a)}	0.055±0.13 (8 株)	4k (臨床分離株) ^{a)}	0.003 (1 株)
2b (J8、M31 in NS5A ^{c)})	0.004	4b (臨床分離株) ^{a)}	0.003 (1 株)
2b (MD2b8-2、L31 in NS5A ^{b)}) ^{g)}	0.002	4c (臨床分離株) ^{a)}	0.005 (1 株)
2b (MD2b-1、M31 in NS5A ^{c)}) ^{h)}	0.006	4f (臨床分離株) ^{a)}	0.006 (1 株)
2b (臨床分離株) ^{a)}	0.002±0.002 (16 株)	4t (臨床分離株) ^{a)}	0.006 (1 株)
2c (臨床分離株) ^{a)}	0.008±0.009 (3 株)	5a (SA13) ^{j) f)}	0.054
2e (臨床分離株) ^{a)}	0.093±0.13 (2 株)	5a (SA13) ^{j) e)}	0.021
2i (臨床分離株) ^{a)}	0.09±0.08 (3 株)	5a (SA13) ^{j)}	0.075
2j (臨床分離株) ^{a)}	0.007 (1 株)	5a (臨床分離株) ^{a)}	0.007±0.004 (35 株)
2k (臨床分離株) ^{a)}	0.003±0.002 (2 株)	6a (HK6)	0.006
3a (S52)	0.004	6a (HK6a consensus)	0.006
3a (臨床分離株) ^{a)}	0.13±0.39 (38 株)	6a (GSI6a-1)	0.009
3b (臨床分離株) ^{a)}	294±35.46 (2 株) ⁱ⁾	6a (臨床分離株) ^{a)}	0.018±0.026 (26 株)
		6e (D88) ^{k)}	0.13
		6e (臨床分離株) ^{a)}	0.094±0.126 (10 株)
		6l (臨床分離株) ^{a)}	0.012±0.009 (5 株)
		6n (臨床分離株) ^{a)}	1.8±1.1 (2 株)
		6q (臨床分離株) ^{a)}	0.088±0.103 (2 株)
		6h (臨床分離株) ^{a)}	0.005±0.002 (2 株)
		6k (臨床分離株) ^{a)}	0.018 (1 株)
		6m (臨床分離株) ^{a)}	0.096 (1 株)

幾何平均±標準偏差

a) 各 genotype の患者由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞、b) NS5A 領域の 31 位がロイシン、c) NS5A 領域の 31 位がメチオニン、d) genotype 2a (J6) 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞、e) 完全長、f) NS5A キメラ、g) genotype 2b (MD2b8-2) 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞、h) genotype 2b (MD2b-1) 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH-1) キメラレプリコン細胞、i) いずれの臨床分離株にも A30K 及び L31M の変異が認められた。、j) genotype 5a (SA13) の NS5A 領域における 9-184 位のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞、k) genotype 6e (D88) の NS5A 領域における 9-184 位のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con-1) キメラレプリコン細胞

さらに、ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより、臨床分離株である HCV genotype 2 (2c、2j 及び 2q)、3 (3g 及び 3i)、4 (4d 及び 4k)、5a 及び 6 (6e、6f、6i、6j、6n、6o 及び 6q) の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれたレプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性が検討された。VEL の HCV genotype 2c、2j、2q、4d、4k、5a、6e、6i、6j、6n、6o 及び 6q に対する EC₅₀ は、0.0015～0.28 nmol/L であり、HCV genotype 3g、3i 及び 6f に対する EC₅₀ は、14.4、4.2 及び 6.1 nmol/L であった。

3.1.2 耐性プロファイル

3.1.2.1 *in vitro* 耐性発現試験 (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.11)

HCV レプリコン細胞を VEL 存在下で約 3 週間培養後に認められた NS5A 領域のアミノ酸変異は表 7 のとおりであった。

表 7 HCV レプリコン細胞の NS5A 領域で認められたアミノ酸変異

genotype (ウイルス株)	VEL 濃度 (nmol/L) (EC ₅₀ に対する倍数)	アミノ酸変異
1a (H77)	0.1 (8)	L31V、L31M、Q30K、Y93H、L31V+Y93H/N
	0.5 (40)	L31V、Y93H、Y93N、L31V+Y93H/N
	2.5 (200)	L31V、Y93H、Q30H+Y93H
	12.5 (1000)	K24E+Q30R+Y93H
1b (Con-1)	0.03 (2)	L28M+Y93H、L31V+Y93H、L31F+Y93H
	0.06 (4)	L31F+Y93H、L31V+Y93H、L31V+Y93H+Q54H
	0.1 (7)	L31F+Y93H、L31V+Y93H
	0.2 (13)	L31F+Y93H、L31V+Y93H、L31V+Y93H+Q54H
	0.5 (33)	L31V+Y93H
2a (JFH)	0.05 (10)	T24A、F28S、C92R、Y93D
2a (J6)	0.08、0.8 (10、100)	T24A、F28S、Y93H
3a (S52)	0.4 (100)	M28T、L31I/F/V、E92K、Y93H/S
4a (ED43)	0.09 (10)	M31I、P58L、Y93H
5a (SA13)	0.54 (10)	L31P
6a (GSI6a-1)	0.9 (100)	L31V、P32A/L/Q/R

3.1.2.2 変異株に対する VEL の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.8～9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.15)

ルシフェラーゼ遺伝子アッセイにより、NS5A 領域にアミノ酸変異⁴⁾を導入した HCV レプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 8 のとおりであった。

⁴⁾ VEL により選択された変異及び NS5A 阻害剤に対する耐性に寄与することが知られる変異。

表 8 変異型 HCV レプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)		抗ウイルス活性の比 ^{a) b)}		
		2.5 以下	2.5 超 100 以下	100 超
ア ミ ノ 酸 変 異	1a (H77)	K24A/E/G/N/Q/R/S/T、K26E、 A25T、M28I/L/V、 Q30C/H/I/L/R/S/T/V/Y、S38F/T、 H54Y、H58C/L/N/P/Q/R/Y、 E62D/G/R、R81K/W、I90V、 A92P/T/V、Y93F、P97S、L138I、 H58L/P/R、H340Y、S366L、K24Q +H58D、K24Q+Q30R、K24R+ H58P、K24R+M28V、A25T+ Q30R、A25T+H58P、M28A+ H58R、M28L+Q30R、M28V+ Q30H、 M28V+H58R、M28V+R81W、 Q30R+H58R、 Q30E+H58P+E62D、 Q30H+H58P+E62D、 Q30R+H58P+E62D、 L31M+H58P+E62D、 L31M+H58P+E62G	M28A/T、Q30E/G/K、L31F/I/M/V、 P32L、H58D、Y93C/L/S/T、K24R+ H58D、K24R+L31M、K24R+ M28T、K24R+Q30H、K24R+ Q30R、K24R+Y93C、K24R+ Y93F、L31M+E62G、L31M+ R81K、M28T+Q30R、M28V+ Q30R、Q30H+Y93C、Q30H+ Y93F、Q30L+Y93H、Q30R+ Y93F、H58P+Y93C、 M28A+Q30L+H58R、 M28A+Q30R+H58R、 M28V+H58R+Y93C、	M28G、A92K、Y93H/N/R/W、M28A+ Q30L、M28A+Q30R、M28G+H58R、 M28T+Q30H、M28T+H58D、M28T +Y93C、M28T+Y93C、M28V+ Y93N、Q30E+Y93C、Q30H+L31M、 Q30H+H58D、Q30H+Y93H、Q30R+ L31M、Q30R+H58D、Q30R+Y93C、 Q30R+Y93H、Q30R+Y93L、Q30Y+ Y93H、L31M+H58D、L31M+Y93C、 L31V+H58D、L31V+Y93C、L31V+ Y93H、L31V+Y93N、H58D+Y93N、 M28G+Q30L+H58R、 M28V+L31V+H58L、 M28V+L31V+H58R+Y93C
	1b (Con-1)	L28M/V、R30H/K/L/Q/S/T、 L31M/V、P32L、Q54H、 P58D/Q/R/S、A92E/P/T/V、 Y93C/F/L/S、Q24R+R30Q、R30Q +L31M、R30Q+L31V、R30Q+ Y93H	Q24K、L31F/I、P58T、Y93H/N/T、 Q24R+Y93H、L28M+Y93H、 L31F+Y93H、L31I+Y93H、L31M+ Y93C、L31M+Y93H、L31V+Y93C	A92K、L31M+Y93N、L31V+Y93H、 L31V+Y93N、L31V+Q54H+Y93H
	2a (JFH-1)	T24A/P/S、F28C/L/V、 K30A/H/Q/R/S/T、 L31M、P58A/T、C92A/K/N/S/T、 Y93C/F/L/S/T	F28S、L31V、C92R、Y93H/N、 L31M+P58S	なし
	2b (J8)	S24A/T/Y、K30H/M/N/R/S、 M31I/L/V、S38F、P58S/T、 C92A、M31I+Y93H	L28F、P58A、C92S、Y93F	C92T、Y93H/N、M31V+Y93H
	3a (S52)	S24A/K/T、M28L/V、 A30Q/R/S/V、L31V、S38Y、 P58A/H/S、E92K、Y93F、 M28T+A30V	A30H/K、L31F/M、P58G、A30V+ Y93H	Y93H/S、A30K+L31I、A30K+ L31M、A30K+Y93H、A30K+Y93N、 A30S+Y93H、A30T+Y93H、L31P+ Y93H
	4a (ED43)	K24G/R、L28M/V、 L30H/R/S/T/V、M31I/L、 P58L/S/T、D62E、Y93C、 L30H+M31V、L30H+P32L、 M31V+P32L	L28T、Y93H/N/S、L30H+Y93H、 L30H+Y93S	なし
	5a (SA13)	Q30H/K/L/R/S/T、L31F/M/V、 P32L、P58S、T93C/F/H/L/N/S	L31I	なし
	6a (GSI-6a-1)	Q24K/R/T、F28A、L28F、 R30A/H/K/N/Q/S/T、T58A/P/S、 A92P、T93C/F/L/Y、Q24R+R30S	F28M/V、L28M、L31I/M、T58G/H、 A92T、T93A/H/N/S	L31V、P32A/L/Q/R

a) 変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀b) 野生型 genotype 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a レプリコンに対する VEL の EC₅₀ は、それぞれ 0.005~0.014、0.009~0.016、0.005~0.008、0.004、0.004、0.009、0.054 及び 0.006~0.009 nmol/L。

3.1.3 交差耐性

3.1.3.1 NS3 及び NS5B 領域の変異株に対する VEL の抗ウイルス活性 (CTD4.2.1.1.12、4.2.1.1.16、5.3.5.4.23)

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性関連変異*が VEL の抗ウイルス活性に及ぼす影響を評価するため、ルシフェラーゼ遺伝子アッセイにより、NS3 又は NS5B 領域に

当該アミノ酸変異を導入した HCV レプリコン細胞に対する VEL の抗ウイルス活性が検討された。結果は、VEL に対する抗ウイルス活性の比（変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀）はいずれも 2.5 倍未満であった。

*** 【NS3 関連耐性変異】**

• genotype 1a (V36A/L/M、F43S、T54A/S、V55A/I、Q80K/L/N/R、S122C/G/N/R/T、R155G/I/K/M/S/T/W、A156T、D168A/E/G/H/N/V/Y、I170T)

• genotype 1b (V36M、T54A/S、V55A、Q80K/L/R、R155C/G/K/L/Q/W、A156D/G/S/T/V、D168A/E/G/H/N/T/V/Y)

【NS5B 関連耐性変異（核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤及び非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性関連変異を含む）】

• genotype 1a (G153 欠損、A112T、N142S、E237G、E273G、S282T、C289I/L、S316Y、V321A/I、E357A/T、L419I/M/V/S、R422K、M423I/T/V、

S473T、I482L/M/N/T/V、A486V、V494A、S506A、K535N/R)

• genotype 1b (G153、S112A/P/T、N142S、L159F、E237G、E273G、S282T、C289I/L、L320F/I、V320I、V321I、V321A、E357A、M414T、

M419T、L419I/P/M/S、R422K、M423I/T/V、Y448H、S473T、I482L/M/N/T/V、A486T/V/I、494A、S506A/G、K535R)

• genotype 2a (D61G、S112A、L159F、E237G、M289I/V、L320F、V321A)

• genotype 2b (S112A、E237G、M289I)

• genotype 3a (S112A、N142S、E237G、S282T、F289L/Y、L314F/I、S316Y、V321I、T357A/I、T473M/S、A506S、N535I)

• genotype 4a (S112A/T、N142S、E237G、F289L、L320F、V321A/I)、5a (D112A、N142T、L159F、E237G、L320F、V321A)

• genotype 6a (L159F、N237G、L320F、V321A)

3.1.3.2 NS3 及び NS5A 領域の変異株に対する SOF の抗ウイルス活性 (CTD4.2.1.1.2、4.2.1.1.16、5.3.5.4.2)

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤に対する耐性に関連するアミノ酸変異**が SOF の抗ウイルス活性に及ぼす影響を評価するため、ルシフェラーゼ遺伝子アッセイにより NS3 又は NS5A 領域に当該アミノ酸変異を導入した HCV レプリコン細胞に対する SOF の抗ウイルス活性が検討された。結果は、SOF に対する抗ウイルス活性の比（変異型レプリコンに対する EC₅₀/野生型レプリコンに対する EC₅₀）はいずれも 2.5 倍未満であった。

**** 【NS3 関連耐性変異】**

• genotype 1a (V36A/L/M、F43S、T54A/S、V55A/I、Q80K/L/N/R、S122C/G/N/R/T、R155G/I/K/M/S/T/W、A156T、D168A/E/G/H/N/V/Y、I170T)

• genotype 1b (V36A、V36M、Q41R、F43S、T54A/S、V55A、Q80K/L/R、R155C/G/K/L/Q/W、A156D/G/S/T/V、D168A/E/G/H/N/T/V/Y)

【NS5A 関連耐性変異】

• genotype 1a (P29 欠損、P32 欠損、K24E/G/N/Q/R、M28A/G/I/L/T/V、Q30E/G/L/H/K/R/T/V、L31F/I/M/V、P32L、H58D/L/P/R、E62D/G、

R81K/W、A92K、Y93C/H/L/N/R/S/W)

• genotype 1b (P29 欠損、P32 欠損、L28M、L31I/M/V、Q54Y、A92K、Y93C/H/N/R)

• genotype 2a (L31M、Y93H)

• genotype 2b (K30R、M31I/L/V、Y93H)

• genotype 3a (S24K、M28V、A30K/Q/R/V、L31M、P58A/H/L/S、E92A、Y93H)

• genotype 4a (K24G/R、L28M、L30I/Q/R/V、M31L、P58T、Y93C/H/N/S)

• genotype 5a (Q30H/R、L31M、T93H)

• genotype 6a (Q24K/R、F28M、R30A/S、L31M、T58G/P/S、A92P、T93A/H)

3.1.4 SOF と VEL との併用効果 (CTD 4.2.1.2.6、4.2.1.2.3)

SOF と VEL の併用効果が genotype 1a (H77)、1b (Con-1)、2a (JFH-1)、3a (S52) 及び 4a (ED43) レプリコン細胞を用いて、MacSynergy II プログラム (J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 18-29、Antivir

Ther 1996;1 : 9-20、Antimicrob Agents Chemother 1993;37 : 540-5) により検討され、それぞれ－18.3～0.0、－12.57～3.50、－3.21～36.75、－5.89～1.50 及び－6.04～2.50 [(μmol/L) ²%] であり、相加効果又は弱い相乗効果⁵⁾ と判定された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 HCV 以外のウイルスに対する作用 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.5)

ルシフェラーゼ遺伝子アッセイにより、HCV 以外のウイルスに対する VEL の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 HCV 以外のウイルスに対する VEL の抗ウイルス活性

ウイルス	EC ₅₀ (μmol/L)
ヒトライノウイルス a)	> 50
A 型インフルエンザウイルス PC/1/73	> 100
B 型インフルエンザウイルス LEE/40	> 100
ウエストナイルウイルス 2002	> 100
黄熱ウイルス 17D	> 100
デングウイルス 2 型	> 48
パンジウイルス	> 100
牛ウイルス性下痢ウイルス	9.9
RS ウイルス	> 100
B 型肝炎ウイルス	> 50
HIV-1 (1 型ヒト免疫不全ウイルス)	> 47

平均値

a) ヒトライノウイルス 1A、14 及び 16 型の混合

3.2.2 *in vitro* 細胞毒性 (CTD 4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.6)

ヒト肝細胞癌由来細胞株 (Huh-7 及び HepG2)、成人 T 細胞白血病由来細胞株 (MT-4)、ヒト肺線維芽細胞由来株 (MRC-5) 及びヒト前立腺癌由来細胞株 (PC-3) を用いて、VEL の細胞毒性が検討され、CC₅₀ は 44,444 nmol/L 超 (PC-3 細胞以外) 及び 4,028 nmol/L (PC-3 細胞) であった。

HCV genotype 1a (Huh-7)、1b (Con-1)、2a (JFH-1)、3a (S52) 及び 4a (ED43) レプリコン細胞を用いて、SOF⁶⁾ (320 nmol/L) 及び VEL (0.064～0.08 nmol/L) を併用したときの細胞毒性が検討され、併用による細胞毒性の変化は認められなかった。

3.2.3 *in vitro* 受容体結合試験 (CTD 4.2.1.2.4)

65 種類の受容体、酵素及びイオンチャネル標準パネルを用いて、VEL のオフターゲット活性が検討され、VEL (10 μmol/L) は、リガンド結合に対して 50%を超える阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1～4.2.1.3.4)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する VEL の影響が検討された (表 10)。

⁵⁾ (μmol/L) ²% : -100 以下は強い拮抗効果、-100 超 -50 以下は中程度の拮抗効果、-50 超 -25 以下は弱い拮抗効果、-25 超 25 以下は相加効果、25 超 50 以下は弱い相乗効果、50 超 100 以下は中程度の相乗効果、100 超は強い相乗効果と判定された。

⁶⁾ CC₅₀ は 66,000 nmol/L [ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)]。

表 10 安全性薬理試験の概要

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見
心血管系	HEK293 (3~4 標本)	hERG 電流	3、6.5 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒: 0.3% DMSO)	<i>in vitro</i>	なし ^{b)}
	覚醒ビーグルイヌ (雄 4 例)	テレメトリー法	0 ^{a)} 、5、20、100 mg/kg	経口	なし
中枢神経系	SD ラット (雄 4 群 32 例)	Irwin 法	0 ^{a)} 、20、60、200 mg/kg	経口	なし
呼吸系	SD ラット (雄 4 群 32 例)	プレチスモグラフ	0 ^{a)} 、20、60、200 mg/kg	経口	なし

HEK293: ヒト胎児腎臓由来細胞

a) 溶媒: 45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Solutol® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0 $\pm$ 0.1)

b) 3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 6.5 $\mu\text{mol/L}$ において、それぞれ 0.7 $\pm$ 0.3% 及び 0.9 $\pm$ 1.0% (平均値 $\pm$ 標準誤差) 阻害されたが、溶媒 (0.7 $\pm$ 0.7%) と同程度であった。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 他の抗 HCV 薬との併用効果 (CTD4.2.1.1.14、4.2.1.4.2)

HCV genotype 1a レプリコン細胞を用いて、VEL と他の抗 HCV 薬 (SOF、IFN- α 、RBV、boceprevir、シメプレビル、テラプレビル、ダクラタスビル) との併用効果が検討され、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 VEL と他の抗 HCV 薬との併用効果

被験薬	Volume [($\mu\text{mol/L}$) ^{20%}] ^{a)}		併用効果 ^{b)}
	相乗性	拮抗性	
VEL/SOF	3 $\pm$ 3	-4 $\pm$ 3	相加効果
VEL/IFN- α	8 $\pm$ 6	-1 $\pm$ 1	相加効果
VEL/RBV	9 $\pm$ 12	-6 $\pm$ 7	相加効果
VEL/boceprevir	1.7 $\pm$ 0.6	-7.7 $\pm$ 4.6	相加効果
VEL/シメプレビル	0.7 $\pm$ 0.6	-11.6 $\pm$ 5.6	相加効果
VEL/テラプレビル	2.0 $\pm$ 2.6	-19.2 $\pm$ 8.3	相加効果
VEL/ダクラタスビル	3.3 $\pm$ 3.5	-10.5 $\pm$ 9.1	相加効果

a) Prichard MN らの報告 (J Acquir Immune Defic Syndr 2003 ; 32 : 18-29、Antivir Ther 1996 ; 1 : 9-20、Antimicrob Agents Chemother 1993 ; 37 : 540-5) に基づき MacSynergyTM II プログラムより算出。(平均値 $\pm$ 標準誤差)

b) Volume [($\mu\text{mol/L}$)^{20%}] : -100 以下は強い拮抗効果、-100 超-50 以下は中程度の拮抗効果、-50 超-25 以下は弱い拮抗効果、-25 超 25 以下は相加効果、25 超 50 以下は弱い相乗効果、50 超 100 以下は中程度の相乗効果、100 超は強い相乗効果と判定。

3.4.2 抗 HIV 薬と VEL の併用時のウイルス活性 (CTD 4.2.1.4.1)

HCV genotype 1a レプリコン細胞を用いて、VEL の抗ウイルス活性に対する抗 HIV 薬 (エファビレンツ、エルビテグラビル、テノホビル、ダルナビル、エムトリシタビン、アタザナビル、リルピビル、ラルテグラビル) の影響が検討され、抗 HIV 薬 (いずれも 0.15~15 $\mu\text{mol/L}$) は、VEL の EC₅₀ に特段の影響を与えなかった。

また、HIV を感染させたヒトリンパ球由来 MT-4 細胞を用いて、抗 HIV 薬 (エファビレンツ、エルビテグラビル、テノホビル、ダルナビル、エムトリシタビン、アタザナビル、リルピビル、ラルテグラビル) の抗ウイルス活性に対する VEL の影響が検討され、VEL (EC₅₀ の 1~20 倍) は、抗 HIV 薬の EC₅₀ に対する特段の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、VEL 及び SOF に関する非臨床試験成績に基づく薬理作用に関して、特段の問題はないと判断した。

3.R.1 VEL 及び SOF の抗ウイルス活性について

申請者は、VEL 及び SOF の抗ウイルス活性並びに併用効果について、以下のように説明している。

SOF の抗ウイルス活性について、*in vitro* において、HCV genotype 1～6 のレプリコンに対する SOF の EC₅₀ は、14～110 nmol/L であり⁷⁾、いずれの HCV genotype に対しても SOF の抗ウイルス活性は期待できる。

VEL の抗ウイルス活性について、*in vitro* において、HCV genotype 1～6 のレプリコンに対する VEL の EC₅₀ は、0.002～0.13 nmol/L であった。また、臨床分離株由来の NS5A 領域を組み込んだ HCV genotype 1～6 のレプリコンに対する VEL の EC₅₀ (平均値) は、それぞれ 0.029、0.027、14.8、0.005、0.007 及び 0.11 nmol/L であった。

臨床分離株由来の NS5A 領域を組み込んだ HCV genotype 3 に対する VEL の抗ウイルス活性は HCV genotype 1～2 及び 4～6 に対する抗ウイルス活性と比較すると低く、特にその傾向は NS5A 領域の A30K+L31M 変異を有する HCV genotype 3b で顕著であるが、他の HCV genotype 3 のサブタイプに対する VEL の抗ウイルス活性は期待できる。また、HCV 感染被験者を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-281-0102 試験) における VEL の曝露量と投与中の抗ウイルス活性に関する PK/PD 解析において、EC₅₀ 値を達成するための VEL の AUC_{tau} は全体集団及び HCV genotype 3 の被験者集団でそれぞれ 13.3 h・ng/mL 及び 189 h・ng/mL であった (CTD 5.3.3.2.1)。ただし、いずれの HCV genotype においても、VEL 100 mg (AUC_{tau} : 2727.3 h・ng/mL) の投与によりほぼ最大の抗ウイルス効果 (E_{max} の 99.5%) が認められた。HCV genotype 1a、1b、2a、3a、4a レプリコン細胞を用いて SOF と VEL の併用効果を検討した試験において、SOF と VEL の併用により、抗ウイルス活性に相加効果又は弱い相乗効果が認められた (3.1.4 参照)。また、HCV genotype 5 及び 6 について、SOF と VEL の併用効果を評価するための試験は実施していないものの、SOF と VEL は HCV genotype 5 及び 6 の実験室株レプリコン細胞に対して、VEL は HCV genotype 5 及び 6 の臨床分離株由来のキメラレプリコン細胞に対してそれぞれ抗ウイルス活性を示し、海外第 III 相試験 (GS-US-342-1138 試験) では、SOF/VEL の 12 週間投与において、HCV genotype 5a 及び 6 の全例が SVR12 を達成したことから、有効性は期待できると考える。

機構は、提出された資料から HCV genotype 1～6 に対する VEL の抗ウイルス活性は示されていると考える。

HCV genotype 3 臨床分離株に対する VEL 単独の抗ウイルス活性は HCV genotype 1～2 及び 4～6 に対する抗ウイルス活性と比較すると低く、特にその低下傾向は NS5A 領域の A30K+L31M 変異を有する HCV genotype 3b で顕著であることを確認した。また、VEL と SOF を併用時の genotype 1a、1b、2a、3a 及び 4a の HCV レプリコン細胞を用いた検討結果から、VEL と SOF の薬力学的併用効果は示されていると考える。さらに、genotype 5 及び 6 について、VEL と SOF の薬力学的併用効果は直接的に示されていないものの、併用効果を否定する情報は得られていない。

なお、SOF の HCV genotype 1～6 に対する抗ウイルス活性については、「ソバルディ錠 400 mg」の承認時に既に評価済みである。また、HCV genotype 1～6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者における本剤の有効性については、7.R.3 に記載する。

⁷⁾ ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け)

3.R.2 VEL 及び SOF の耐性について

申請者は、HCV genotype 1～6 の SOF 及び VEL に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

SOF に対する耐性変異として、*in vitro* の検討において、NS5B 領域の S282T 変異を特定した。S282T 変異を導入した全ての HCV genotype のレプリコンでは、野生型と比較して、SOF に対する感受性が低下した。一方、非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤、NS3 プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤に対する耐性変異を導入したレプリコンでは、SOF の抗ウイルス活性の低下は認められなかった⁷⁾。

VEL に対する耐性変異として、*in vitro* の検討において、EC₅₀ 値が 100 倍超となった NS5A 領域のアミノ酸単変異は、genotype 1a における 28 位の変異、genotype 1a、1b 及び 2b における 92 位の変異、genotype 1a、2b 及び 3a における 93 位の変異、及び genotype 6a における 31 位及び 32 位の変異であった（3.1.2 参照）。

核酸系及び非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤並びに NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を導入したレプリコンでは、VEL の抗ウイルス活性の低下は認められなかった。

国内外の臨床試験において SOF/VEL が投与された患者のうち SVR 非達成例で認められた変異のなかで、*in vitro* において EC₅₀ 値が 100 倍超となった変異は、NS5A 領域については、genotype 1a 及び 3a の 93 位の単変異、genotype 1b 及び 2b の 31 位と 93 位の二重変異であった。NS5B 領域については、耐性変異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床使用においては、国内外の臨床試験の SVR 非達成例に認められ、かつ、*in vitro* で活性低下が認められている耐性変異に留意する必要がある。NS5A 領域の 31 位、93 位等の変異が、SVR 非達成例に認められ、かつ、*in vitro* での VEL の抗ウイルス活性が低下することを確認した。一方、NS5B 領域については、SVR 非達成例に認められかつ、*in vitro* での SOF 又は VEL の抗ウイルス活性が低下させる、新たな耐性変異は認められなかったことを確認した。

また、*in vitro* において、VEL は NS5A 領域の 30 位又は 31 位と 93 位の二重変異等により、それぞれの単独変異に比べて高度耐性となることを確認した（3.1.2.1 及び 3.2.2.2 参照）。臨床試験から得られる情報は限られていること、耐性変異の発現の有無は SOF/VEL の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、耐性変異に関する情報は、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に提供することが重要である。なお、臨床試験における耐性変異の発現状況と SOF/VEL の有効性との関連については、7.R.3.3 に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに VEL (¹⁴C 標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、VEL の血漿タンパク結合、トランスポーター等に関する検討、並びに SOF 及び VEL の薬物代謝酵素等について検討された。

生体試料中の VEL の濃度測定には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法〔定量下限 2.00 ng/mL (マウス)、2.0 nmol/L 又は 2.00 ng/mL (ラット)、1.77 ng/mL 又は 2.00 ng/mL (ウサギ)、2.0 nmol/L 又は 2.00 ng/mL (イヌ)、2.0 nmol/L (サル)〕、生体試料中の VEL とその代謝物の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラ

ジオグラフィー〔定量下限 101 ng eq./g (マウス)、287 ng eq./g (ラット)〕が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

その他の SOF の非臨床薬物動態試験の成績については、ソバルディ錠 400 mg 及びハーボニー配合錠の承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する。

4.1 吸収 (VEL)

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.2~4、4.2.2.2.6、4.2.2.2.9~11、4.2.2.3.7)

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに VEL を単回静脈内投与したとき、並びにマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに VEL を単回経口投与したときの VEL の PK パラメータは、表 12 及び表 13 のとおりであった。ラット、イヌ及びサルにおける絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 27.7%、25.0%及び 29.7%であった。マウスにおいて、 C_{max} 及び AUC_{last} は 100~1,000 mg/kg の範囲で用量比を下回る増加を示し、顕著な性差は認められなかった。ラットにおいて、 C_{max} 及び AUC_{last} は 10~150 mg/kg の範囲では概ね用量比例性を示し、150~300 mg/kg の範囲では用量比を下回る増加を示した。ウサギにおいて、 C_{max} 及び AUC_{last} は 100~300 mg/kg の範囲では用量比を下回る増加を示したが、300~600 mg/kg の範囲では用量比を上回る増加を示した。イヌにおいて、 C_{max} 及び AUC_{last} は 3~30 mg/kg の範囲では概ね用量比例性を示し、30~100 mg/kg の範囲では用量比を下回る増加を示した。また、ラット、ウサギ及びイヌにおいて、それぞれ 600 mg/kg、1,000 mg/kg 及び 200 mg/kg において C_{max} 及び AUC_{last} が 300 mg/kg、600 mg/kg、100 mg/kg と比較して低下したため、消化管での吸収が飽和したことが示唆された。

表 12 VEL 単回静脈内投与時の VEL の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	1.0	雄 3	1,068 ± 382	0.48 ± 0.0	1,166 ± 212	2.36 ± 0.26
ウサギ	5.0	雌 4	8,940 ± 614	0.48 ± 0.00	11,800 ± 2,560	5.05 ± 1.14
イヌ	0.25	雄 3	396 ± 139	0.48 ± 0.0	892 ± 165	5.51 ± 0.46
サル	0.5	雄 3	792 ± 243	0.40 ± 0.13	1,837 ± 623	4.18 ± 3.65

平均値 ± 標準偏差

表 13 VEL 単回経口投与時の VEL の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	摂餌	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
マウス	100	雄 3/時点	非絶食	8,570	4.00	107,000	—	—
		雌 3/時点	非絶食	11,500	4.00	112,000	—	—
	300	雄 3/時点	非絶食	9,960	4.00	156,000	—	—
		雌 3/時点	非絶食	11,100	8.00	180,000	—	—
	1,000	雄 3/時点	非絶食	14,000	12.0	223,000	—	—
		雌 3/時点	非絶食	17,200	12.0	266,000	—	—
ラット	2.0	雄 3	絶食	102 ± 47	1.0 ± 0.0	592 ± 384	626 ± 422	2.33 ± 0.38
	10	雄 3	非絶食	190 ± 40	2.67 ± 1.15	1,460 ± 110	—	—
	30	雄 3	非絶食	510 ± 110	4.00 ± 0.00	5,680 ± 1,460	—	—
	75	雄 3	非絶食	1,000 ± 310	4.00 ± 0.00	9,540 ± 960	—	—
	150	雄 3	非絶食	1,310 ± 60	6.00 ± 0.00	17,000 ± 2,240	—	—
	300	雄 3	非絶食	1,620 ± 570	10.0 ± 3.46	24,100 ± 8,200	—	—
	600	雄 3	非絶食	1,250 ± 230	10.7 ± 2.31	18,700 ± 1,800	—	—
ウサギ	100	雌 3	非絶食	133 ± 34	2.7 ± 1.2	710 ± 216	—	—
	300	雌 3	非絶食	115 ± 40	4.0 ± 2.0	980 ± 305	—	—
	600	雌 2	非絶食	170 , 279 ^{a)}	12.0 , 4.0 ^{a)}	2,120 , 3,610 ^{a)}	—	—
	1,000	雌 3	非絶食	134 ± 50	6.7 ± 5.0	2,080 ± 929	—	—
イヌ	0.5	雄 3	絶食	63.0 ± 24.0	1.3 ± 0.6	433 ± 223	517 ± 303	9.1 ± 5.1
	3	雄 3	非絶食	255 ± 155	3.33 ± 1.15	1,450 ± 800	—	—
	10	雄 3	非絶食	394 ± 146	2.00 ± 0.00	2,200 ± 360	—	—
	30	雄 3	非絶食	974 ± 162	10.0 ± 12.2	10,300 ± 1,240	—	—
	100	雄 3	非絶食	1,240 ± 130	6.67 ± 4.62	14,800 ± 1,400	—	—
	200	雄 3	非絶食	1,140 ± 510	10.7 ± 11.5	8,650 ± 1,490	—	—
サル	1	雄 3	絶食	139 ± 22.1	3.33 ± 1.15	1,077 ± 108	1,130 ± 109	5.49 ± 0.20

平均値 ± 標準偏差

—: 未検討

a) 個別値

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.3～5、4.2.3.5.2.2)

マウス、ラット、妊娠ウサギ及びイヌに VEL を反復経口投与したときの VEL の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

マウス及びラットにおいて、VEL の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は検討された用量の範囲で用量比を下回る増加を示した。ウサギにおいて、VEL の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 100～300 mg/kg/日の範囲では用量比を下回る増加を示し、300～600 mg/kg/日の範囲では用量増加に伴う C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の増加は認められなかった。イヌにおいて、VEL の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 5～20 mg/kg/日の範囲では概ね用量比例性を示し、20～100 mg/kg/日の範囲では用量比を下回る増加を示した。また、マウス、ラット及びイヌにおいて、顕著な性差及び反復投与による VEL の蓄積は認められなかったが、ウサギにおいて、反復投与により VEL の蓄積 (4.2～6.1 倍) が認められた。

表 14 VEL 反復経口投与時の VEL の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	測定日 (日)	例数	摂餌	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	100	1	雌雄各 3/時点	非絶食	8,240	10,800	4.00	4.00	69,200	79,500
		26	雌雄各 3/時点	非絶食	8,560	8,020	4.00	1.00	83,300	64,900
	300	1	雌雄各 3/時点	非絶食	12,300	11,800	4.00	4.00	122,000	105,000
		26	雌雄各 3/時点	非絶食	7,720	11,700	4.00	8.00	86,700	82,300
	1,500	1	雌雄各 3/時点	非絶食	13,400	18,300	8.00	8.00	146,000	261,000
		26	雌雄各 3/時点	非絶食	14,200	18,300	8.00	8.00	170,000	269,000
ラット	20	1	雌雄各 3/時点	非絶食	480	630	2.00	2.00	2,960 ^{a)}	2,950 ^{a)}
		90	雄 3/時点 雌 2～3/時点	非絶食	504	707	2.00	1.00	3,120	3,320
		181	雌雄各 3/時点	非絶食	499	800	2.00	2.00	3,130	3,870
	60	1	雌雄各 3/時点	非絶食	917	1,340	4.00	4.00	6,980	9,170
		90	雄 3/時点 雌 2～3/時点	非絶食	856	1,040	4.00	2.00	7,780	7,080
		181	雌雄各 3/時点	非絶食	852	1,160	4.00	2.00	6,690	6,720
	200	1	雌雄各 3/時点	非絶食	1,320	1,730	4.00	4.00	11,100	14,900
		90	雄 3/時点 雌 2～3/時点	非絶食	1,080	1,450	2.00	4.00	15,500	15,500
		181	雌雄各 3/時点	非絶食	1,110	1,230	4.00	4.00	11,000	13,400
妊娠 ウサギ	100	1	雌 6	非絶食	—	143 ± 58.2	—	3.67 ± 0.816	—	1,210 ± 639
		14	雌 5	非絶食	—	783 ± 143	—	2.80 ± 1.10	—	5,966 ± 887
	300	1	雌 6	非絶食	—	184 ± 78.7	—	4.70 ± 1.71	—	1,920 ± 507
		14	雌 6	非絶食	—	892 ± 526	—	11.3 ± 9.93	—	11,800 ± 7,490
	600	1	雌 6	非絶食	—	144 ± 83.0	—	5.37 ± 2.13	—	2,170 ± 1,340
		14	雌 6	非絶食	—	719 ± 463	—	21.3 ± 6.53	—	9,010 ± 4,700
イヌ	5	1	雌雄各 7	非絶食	335 ± 101	231 ± 86.2	1.57 ± 0.535	1.57 ± 0.535	1,880 ± 607 ^{b)}	1,250 ± 492 ^{c)}
		85	雌雄各 7	非絶食	303 ± 82.0	326 ± 178	1.14 ± 0.378	1.43 ± 0.535	1,500 ± 234 ^{b)}	1,720 ± 767
		272	雌雄各 4	非絶食	273 ± 47.3	356 ± 111	1.50 ± 0.577	1.75 ± 0.500	1,500 ± 281	1,950 ± 616
	20	1	雌雄各 7	非絶食	946 ± 356	1,170 ± 682	3.14 ± 1.57	4.29 ± 3.55	8,610 ± 5,480	10,900 ± 5,560
		85	雌雄各 7	非絶食	929 ± 337	1,050 ± 327	2.29 ± 1.25	2.71 ± 1.70	8,700 ± 4,560	10,500 ± 6,220
		272	雌雄各 4	非絶食	859 ± 65.6	1,050 ± 297	2.50 ± 1.00	2.00 ± 0	6,380 ± 2,030	7,030 ± 2,110
	100	1	雌雄各 9	非絶食	2,370 ± 691	2,040 ± 471	7.11 ± 3.02	5.33 ± 2.65	32,800 ± 13,500	25,300 ± 8,530
		85	雌雄各 9	非絶食	2,090 ± 665	2,060 ± 325	5.78 ± 1.86	6.44 ± 2.60	28,600 ± 9,900	31,100 ± 5,560
		272	雄 5 雌 6	非絶食	1,940 ± 932	2,170 ± 763	5.20 ± 2.28	6.33 ± 3.44	25,500 ± 13,800	29,800 ± 15,200

平均値 ± 標準偏差

—：未検討

a) AUC₀₋₁₂、b) AUC_{0-22.3}、c) AUC_{0-17.1}

4.2 分布 (VEL)

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.4、4.2.2.3.5)

マウス (雄 1 例/時点) に VEL の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの放射能の組織分布について全身オートラジオグラフィーにより検討された。放射能は投与 3 時間後までにほぼ全ての組織に分布し、投与 168 時間後までに肝臓 (210 ng eq./g) 以外の全ての組織で定量下限未満となった。最大放射能濃度が高値を示した組織は胆嚢、肝臓、腎臓及びハーダー腺であった。脳及び精巣に検出された放射能は一過性で低濃度であったことから、放射能はマウスの血液－脳関門及び血液－精巣関門を殆ど通過しないことが示唆された。

アルビノラット (雄 1 例/時点) 及び有色ラット (雄 1 例/時点) に VEL の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの放射能の組織分布について全身オートラジオグラフィーにより検討された。アルビノラット及び有色ラットのいずれにおいても、放射能は投与 4 時間後までにほぼ全ての組織に広く分布し、投与 96 時間までに有色ラットのブドウ膜 (1,450 ng eq./g) 以外の全ての組織で定量下限未満となった。最大放射能濃度が高値を示した組織 (消化管は除く) は肝臓、副腎、腎髄質、腎臓、腎皮質及び脾臓であった。脳では放射能が検出されなかったことから、放射能がラットの血液－脳関門を通過しないことが示

唆された。アルビノラットの精巣で検出された放射能は一過性で低濃度であったことから、放射能がラットの血液－精巣関門を殆ど通過しないことが示唆された。また、有色ラットでのみブドウ膜に放射能が長時間残存したことから、VEL のメラニン親和性は高いことが示唆されたが、有色ラットの有色皮膚及び白色皮膚における放射能の分布に顕著な差異は認めらず、消失は速やかであった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3、4.2.2.3.4、4.2.2.3.5)

マウス、ラット、イヌ、サル (アカゲザル及びカニクイザル) 及びヒトの血漿における VEL (2 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.9%超、99.78%、99.81%、99.59%、99.72%、99.70%であった。また、ヒトの血漿における VEL (0.1～2 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定 (99.5%超) であった。

マウス及びラットに VEL の ^{14}C 標識体 (20 又は 30 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の血液／血漿中濃度比は、マウス及びラットでそれぞれ 0.460～0.623 及び 0.567～0.635 であった。また、海外第 I 相試験 (GS-US-281-1055 試験) において、 ^{14}C 標識体を含む VEL 100 mg を食後に単回経口投与したとき、投与 12 時間後における放射能の血液／血漿中濃度比は 0.517～0.670 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.6)

妊娠 13 又は 18 日のラット (1 例/時点) に VEL の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過性が検討された。投与 24 時間後まで胎児中に放射能は検出されず、VEL は胎盤を通過しないことが示唆された。

4.3 代謝 (VEL)

4.3.1 推定代謝経路

4.3.3 での検討結果より、VEL の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

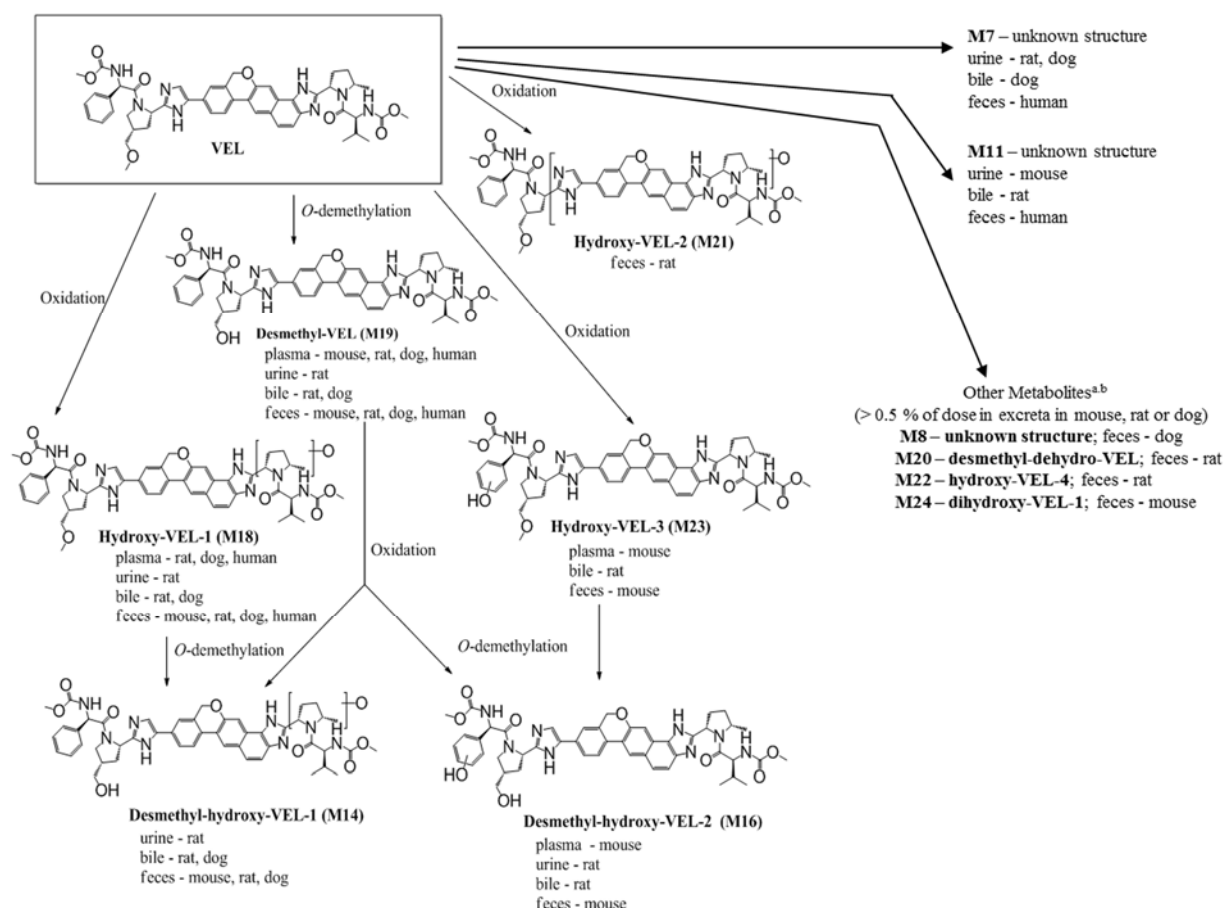


図1 VELの推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図3引用)

a) ヒト血漿、糞及び尿中並びに非臨床動物の血漿中では検出されず。

b) マウス、ラット又はイヌの胆汁、糞又は尿中で投与量の0.5%以下で認められたその他の代謝物は、以下のとおり。

M12: desmethyl-dihydroxy-VEL-1、M13: desmethyl-dihydroxy-VEL-2/desmethyl-dihydroxy-VEL-3、M15: dihydroxy-VEL-2、M17: dihydroxy-VEL-3、M25: hydroxy-VEL-glucuronide、M1、2、3、4、5、6、9及び10: 構造未同定

4.3.2 in vitro 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム並びにヒト肝細胞とVELをインキュベートし、VELの肝抽出率が算出された。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームでの肝抽出率は、それぞれ18.2%、17.7%、20.5%、10.6%未満、12.7%未満であった。また、ヒト凍結肝細胞で代謝される割合は低値であり、算出できなかった。

遺伝子組換えヒトCYP分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4)とVELをインキュベートし、VELの代謝速度が検討された。結果は表15のとおりであり、VELはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4によって代謝されるものの、代謝される割合は各CYP分子種基質(陽性対照)と比較して低かった、と申請者は説明している。

表15 VEL又は各CYP分子種基質の代謝速度

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
VEL	< 0.12	0.13	1.26	< 0.47	< 0.12	< 0.23	2.09
各CYP分子種基質 ^{a)}	14.2	1.97	23.1	21.5	0.96	22.8	11.5

代謝速度 (/分)

a) CYP1A2: Ethoxycoumarin、2B6: エファピレンツ、2C8: アモジアキン、2C9: ジクロフェナク、2C19: ジアゼパム、2D6: デキストロメトルファン、3A4: テストステロン

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、5.3.3.1.2)

CD-1 マウス、rasH2 マウス、胆管カニューレ挿入施行及び未施行のラット及びイヌに VEL の ^{14}C 標識体 (10~30 mg/kg) を単回経口投与したとき、並びに健康被験者に ^{14}C 標識体を含む VEL 100 mg を食後に単回経口投与したときの血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。結果は表 16、表 17、表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 16 VEL の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの血漿中代謝物

代謝物	マウス (CD-1)	マウス (rasH2)	ラット (胆管カニューレ挿入未施行)	イヌ (胆管カニューレ挿入未施行)	ヒト
M1	—	—	0.18	—	—
M16	2.70	—	—	—	—
M18	—	—	1.24	3.10	0.4
M19	7.10	—	8.27	12.4	0.7
M23	17.0	—	—	—	—
未変化体	70.8	92.0	82.7	81.0	98.9

血漿中総放射能に対する割合 (%)

—：検出されず

表 17 VEL の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの胆汁中代謝物

代謝物	ラット (胆管カニューレ挿入施行)	イヌ (胆管カニューレ挿入施行)
M11	0.37	—
M12	2.41	1.76
M13	2.48	—
M14	8.72	2.29
M15	2.05	—
M16	6.17	—
M17	0.83	—
M18	15.0	5.08
M19	41.4	32.7
M20	1.41	—
M23	1.94	—
未変化体	11.7	55.5

胆汁中総放射能に対する割合 (%)

—：検出されず

表 18 VEL の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの尿中代謝物

代謝物	マウス (CD-1)	ラット (胆管カニューレ挿入未施行)	イヌ (胆管カニューレ挿入未施行)	ヒト
M1	—	2.45	—	—
M2	3.75	5.74	3.71	—
M3	21.9	36.6	19.2	0.06
M4	—	4.32	—	—
M5	—	22.4	8.42	0.04
M6	18.5	8.42	9.43	0.08
M7	—	2.21	13.9	—
M8	10.2	5.15	7.08	—
M9	—	2.33	6.07	—
M10	12.8	6.63	6.40	0.05
M11	6.72	—	—	—
M25	5.17	—	—	—
未変化体	—	—	6.74	0.09

尿中総放射能に対する割合 (%)

—：検出されず

表 19 VEL の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの糞中代謝物

代謝物	マウス (CD-1)	ラット (胆管カニユーレ挿入未施行)	イヌ (胆管カニユーレ挿入未施行)	ヒト
M7	—	—	—	2.79
M8	—	—	0.60	—
M11	—	—	—	0.52
M14	—	0.73	0.95	—
M16	2.45	—	—	—
M18	1.72	2.77	2.86	5.89
M19	4.72	5.62	9.97	2.97
M20	—	0.71	—	—
M21	—	0.98	—	—
M22	—	0.92	—	—
M23	7.25	—	—	—
M24	1.22	—	—	—
未変化体	68.8	83.5	82.2	76.6

糞中総放射能に対する割合 (%)

—：検出されず

4.4 排泄 (VEL)

4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.3)

マウス（雄 4 例）、並びに胆管カニユーレ挿入施行及び未施行のラット及びイヌ（各雄 3 例）に VEL の ^{14}C 標識体（10～30 mg/kg）を単回経口投与したときの放射能排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の総回収率はマウス 96.5%、胆管カニユーレ挿入施行及び未施行ラット 97.1%、胆管カニユーレ挿入未施行イヌ 94.9%、胆管カニユーレ挿入施行イヌ 91.1%であった。投与 168 時間後までに、マウス、並びに胆管カニユーレ挿入未施行ラット及びイヌの糞中にそれぞれ投与放射能の 95.9%、96.9% 及び 93.6%が排泄され、尿中にそれぞれ投与放射能の 0.26%、0.21%及び 0.20%が排泄された。投与 168 時間後までに、胆管カニユーレ挿入施行ラットでは、糞、胆汁及び尿中にそれぞれ投与放射能の 83.1%、13.7%及び 0.25%が排泄された。投与 168 時間後までに、胆管カニユーレ挿入施行イヌでは、糞、胆汁及び尿中にそれぞれ投与放射能の 71.2%、18.7%及び 0.25%が排泄された。

また、胆管カニユーレ挿入施行ラット（雄 3 例）に VEL（2 mg/kg）を単回静脈内投与したときの胆汁及び尿中への排泄率が検討された。投与 48 時間後までに、胆汁中に総投与量の 16%が未変化体として回収され、尿中で検出された未変化体はわずかであった。

以上より、マウス、ラット及びイヌにおいて、吸収された VEL は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.6)

分娩 9 又は 10 日後の授乳中のラット（15 例）に VEL の ^{14}C 標識体（30 mg/kg）を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能は投与 4 時間後に最大値（988 ng eq./mL）を示し、投与 1、2、4 及び 8 時間後における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 0.42、1.15、2.40 及び 6.48 であった。以上より、VEL 又は代謝物は乳汁中に排泄されることが示された。なお、投与 24 時間後では乳汁中放射能濃度は定量下限未満であった。

4.5 薬物動態学的相互作用 (SOF)

4.5.1 酵素阻害作用 (CTD 4.2.2.6.13、4.2.2.6.14)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質

⁸⁾ の代謝に対する SOF（最大濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、SOF は検討されたいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

ヒト肝細胞、カルボキシルエステラーゼ 1 の基質（イリノテカン 10 $\mu\text{mol/L}$ ）及び SOF（最大濃度 100 $\mu\text{mol/L}$ ）又は SOF の主要代謝物である GS-331007（最大濃度 300 $\mu\text{mol/L}$ ）をインキュベートし、SOF 又は GS-331007 のカルボキシルエステラーゼ 1 を介した薬物動態学的相互作用が検討された。その結果、細胞内のイリノテカン濃度に対する SOF 及び GS-331007 の併用による影響、並びに、SOF の代謝に対するイリノテカンの併用による影響はいずれも認められなかった。

4.5.2 薬物トランスポーター阻害作用（CTD 4.2.2.6.11、4.2.2.6.12）

イヌ腎臓由来 MDCK II 細胞を用いて、P-gp の基質（Calcein AM）の輸送に対する SOF 又は GS-331007（いずれも最大濃度 300 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、P-gp に対する SOF 又は GS-331007 の明確な阻害作用は認められなかった。

OCT1、OCT2 又は MATE1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞、OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 FlpIn293 細胞、BSEP 又は MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質⁹⁾ の輸送に対する GS-331007（最大濃度 300 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、GS-331007 の OCT1、OCT2、MATE1、OAT3、BSEP 及び MRP2 に対する明確な阻害作用は認められなかった。

4.6 薬物動態学的相互作用（VEL）

4.6.1 酵素阻害及び酵素誘導作用（CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.2.6.4）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹⁰⁾ の代謝に対する VEL（最大濃度 25 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、VEL は検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても阻害作用を示さなかった。

UGT1A1 を発現させた昆虫細胞ミクロソームを用いて、UGT1A1 の基質（Estradiol）の代謝に対する VEL（最大濃度 100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、VEL は UGT1A1 の活性に対して阻害作用を示した（ IC_{50} 値：1.56 $\mu\text{mol/L}$ ）。しかしながら、臨床において本剤と UGT1A1 の基質（ドルテグラビル）との薬物動態学的相互作用が検討された結果、VEL はドルテグラビルの曝露量に明確な影響を及ぼさなかった（6.2.4 参照）。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種、UGT1A1 及び P-gp に対する VEL（1、3 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の誘導作用について、酵素活性（CYP1A2、2B6 及び 3A）及び mRNA 発現量（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、UGT1A1 及び P-gp）を指標として検討された。その結果、VEL による CYP の酵素活性の明確な増加は認められなかったが、CYP3A4 の mRNA 発現量の上昇（7.70～13.5 倍）が認められた（陽性対照（リファンピシン）の誘導作用の 20%未満）。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、UGT1A1 及び P-gp の mRNA 発現に対する VEL の濃度依存的な影響は認められなかった（溶媒対照のそれぞれ 0.76～0.86 倍、1.43～1.90 倍、1.37～1.57 倍、1.50～1.57 倍、1.37～1.47 倍）。

⁸⁾ CYP1A2：7-Ethoxyresorufin、2B6：Bupropion、2C8：パクリタキセル、2C9：ジクロフェナク、2C19：S-Mephenytoin、2D6：デキストロメトルフエン、3A：ミダゾラム

⁹⁾ OCT1、OCT2 及び MATE1：Triethylamine、OAT3：Estrone-3-sulfate、BSEP：Taurocholate、MRP2：Estradiol-17 β -D-glucuronide

¹⁰⁾ CYP1A2：7-Ethoxyresorufin、2B6：Bupropion、2C8：パクリタキセル、2C9：トルブタミド、2C19：S-Mephenytoin、2D6：デキストロメトルフエン、3A：ミダゾラム及びテストステロン

4.6.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.7、4.2.2.6.8、4.2.2.6.10)

P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞を用いて各トランスポーターを介した VEL (0.05 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、非発現細胞に対する細胞内 VEL 濃度は P-gp 又は BCRP を発現させた細胞でそれぞれ 6.5%及び 50%であり、細胞内 VEL 濃度は P-gp 又は BCRP 阻害剤¹¹⁾ 存在下で回復した。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞を用いて、各トランスポーターを介した VEL (0.1~10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、VEL の細胞内への取込み活性は、いずれのトランスポーターの発現細胞と非発現細胞とでも明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、VEL は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆され、本剤と P-gp 及び BCRP 阻害剤 (シクロスポリン A) との臨床薬物相互作用試験 (GS-US-281-0115 試験) により更なる検討を行った (6.2.4 参照)、と申請者は説明している。

4.6.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6.5、4.2.2.6.6、4.2.2.6.9、4.2.2.6.10)

P-gp、BCRP 又は OATP2B1 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞、OATP1B1、OATP1B3、NTCP、OCT1、OCT2、OAT1 又は MATE1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞、OATP1A2 又は OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞、BSEP 又は MRP2 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞から調整した膜小胞を用いて各トランスポーターの基質¹²⁾ の輸送に対する VEL の阻害作用が検討された。結果は以下のとおりであった。

- VEL (最大濃度 40 µmol/L) は P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して用量依存性の阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 20.6、0.30、0.64、1.5 及び 0.26 µmol/L であった。
- VEL (最大濃度 4 µmol/L) は OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して弱い阻害作用を示し、その程度はそれぞれ 22%、45%及び 19%であった。
- VEL (最大濃度 10 µmol/L) は OATP2B1 に対して弱い阻害作用を示し、その程度は 30%であった。
- VEL¹³⁾ は MRP2、NTCP、OAT1、OAT3 及び OATP1A2 に対して阻害作用を示さなかった。

申請者は、臨床において VEL による薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、以下のように説明している。

外国人 HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与したときの VEL の非結合型 C_{max} (2.93 nmol/L)¹⁴⁾ を考慮すると、VEL が OCT1、OCT2、OAT3 及び MATE1 を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

¹¹⁾ P-gp : ベラパミル又はシクロスポリン A、BCRP : Novobiocin、Ko143 又はシクロスポリン A

¹²⁾ P-gp : Calcein AM、BCRP : Pheophorbide、OATP1A2 及び OATP2B1 : Estrone-3-sulfate の ³H 標識体、OATP1B1 及び OATP1B3 : Fluo 3、BSEP 及び NTCP : Taurocholate、OCT1、OCT2 及び MATE1 : Tetraethylammonium、OAT1 : *p*-Aminohippuric acid、OAT3 : Estrone-3-sulfate、MRP2 : Estradiol-17β-D-glucuronide

¹³⁾ 最大濃度は以下のとおり。

MRP2 及び NTCP : 40 µmol/L、OAT1 及び OAT3 : 4 µmol/L、OATP1A2 : 10 µmol/L

¹⁴⁾ PPK 解析における外国人 HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与したときの VEL の C_{max} [259 ng/mL (0.293 µmol/L)、6.2.6.2 参照] 及び VEL のヒト血漿タンパク非結合率 (1%と仮定、4.2.2 参照) から算出された。

一方で、本剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与したときに想定される VEL の最高消化管内濃度 (453 $\mu\text{mol/L}$)¹⁵⁾ 及び門脈内非結合型薬物濃度 (0.305 $\mu\text{mol/L}$)¹⁶⁾ を踏まえると、腸管における P-gp、BCRP 及び OATP2B1、並びに肝臓における OATP1B1 及び OATP1B3 と薬物相互作用を引き起こす可能性が否定できないことから、本剤と P-gp 基質 (ジゴキシン)、BCRP 基質 (ロスバスタチン) 又は OATP 基質 (プラバスタチン) との臨床薬物相互作用試験 (GS-US-281-0115 試験) により更なる検討を行った (6.2.4 参照)。

4.7 薬物動態学的相互作用 (SOF 及び VEL) (CTD 4.2.2.6.15、4.2.2.6.16)

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて SOF (10 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性に対する VEL (1 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討された。その結果、VEL 非存在下での SOF の efflux 比は 43.6 であり、VEL 存在下では 11.2 に低下したことから、SOF の消化管膜透過性は VEL の併用により増加することが示唆された。

また、ヒト肝細胞と SOF 及び VEL を同時に 2 時間インキュベートし、SOF の活性代謝物である GS-461203 の生成に対する VEL の影響が検討された。その結果、VEL の存在下及び非存在下における GS-461203 の濃度は、それぞれ 49.5 及び 69.8 pmol/ 10^6 cells であり明らかな差異は認められなかったことから、VEL は SOF の GS-461203 への代謝に影響を及ぼさないことが示唆された、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された VEL 及び SOF に関する非臨床試験成績に基づく PK (薬物動態学的相互作用等) に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

VEL の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、光毒性試験及び不純物に関する試験) の成績が提出された。なお、SOF については、「ソバルディ錠 400 mg」の承認申請時に評価済みであり新たな試験成績は提出されていない。SOF に関する成績は、特に記述のない限り、ソバルディ錠 400 mg 審査報告書 (平成 27 年 2 月 23 日付け) による。

5.1 単回投与毒性試験

VEL の単回投与毒性がラット及びイヌを用いた単回投与薬物動態試験の一般状態観察により検討された (表 20)。死亡及び急性毒性は認められず、概略の致死量はラット 600 mg/kg 超、イヌ 200 mg/kg 超と判断された。また、マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.5) の初回投与時に、急性症状及び死亡は認められず、概略の致死量は 1,500 mg/kg 超と判断された。

SOF について、ラットを用いて GS-9851 (SOF とそのジアステレオマーである GS-491241 の 1:1 混合物) で評価され、急性毒性は認められず概略の致死量は 1,800 mg/kg 超と判断された。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合に、急性毒性が発現する可能性は低いと判断された。

¹⁵⁾ 腸管容積を 250 mL と仮定して算出された。

¹⁶⁾ $[C_{\max} + (k_a \times \text{投与量} \times \text{消化管吸収率} \times \text{小腸バイオアベイラビリティ} / \text{肝血流量})] \times \text{VEL のヒト血漿タンパク非結合率}$ ($C_{\max}$: PPK 解析における外国人 HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回投与したとき 259 ng/mL 即ち 0.293 $\mu\text{mol/L}$ (6.2.6.2 参照)、 k_a : 0.1/分、消化管吸収率 $\times$ 小腸バイオアベイラビリティ : 1、肝血流量 : 1,500 mL/分、VEL のヒト血漿タンパク非結合率 : 1% (4.2.2 参照))。

表 20 単回投与薬物動態試験成績の概略 (VEL)

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経口	10、30、75、150、300、600	— ^{a)}	>600	4.2.2.2.4
雄イヌ (ビーグル)	経口	3、10、30、100、200	— ^{a)}	>200	4.2.2.2.10

a) 死亡及び急性症状は観察されていない。

5.2 反復投与毒性試験

VEL について、001178-W (Wild-Type) 及び CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic (Wild-Type rasH2 Tg) マウス、ラット並びにイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 21)。

全身毒性は認められなかった。イヌ 39 週間 (100 mg/kg 群) において、表 21 に示す所見が認められたが、関連する全身毒性所見が認められていないことから毒性学的意義は低いと判断された。

SOF について、ラット、マウス及びイヌにおける経口反復投与毒性試験が実施され、ラットで消化管及び心血管系、イヌで消化管、肝・胆道及び赤血球系の造血機能に対する毒性が認められている。

マウス (4 週間)、ラット (26 週間) 及びイヌ (39 週間) における VEL の無毒性量は、マウス 1,500 mg/kg/日、ラット 200 mg/kg/日、及びイヌ 100 mg/kg/日と判断され、このときの曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、それぞれ、220,000 ng・h/mL、12,200 ng・h/mL、及び 27,800 ng・h/mL であった。無毒性量における曝露量は、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較して、マウス約 74 倍、ラット約 4 倍及びイヌ約 9 倍であった。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合に、全身に対して、SOF による毒性所見が悪化する可能性及び新規の毒性が発現する可能性は低いと判断された。

表 21 反復投与毒性試験成績の概略 (VEL)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Wild-Type rasH2 Tg)	経口	4 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、100、300、1,500	なし	1,500	4.2.3.2.5
雌雄ラット (SD)	経口	2 週間 (1 回/日)	0 ^{b)} 、20、60、200	なし	200	4.2.3.2.1
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0 ^{c)} 、20、60、200	なし	200	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	2 週間 (1 回/日 + 回復 1 週間)	0 ^{b)} 、5、20、100	なし	100	4.2.3.2.2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0 ^{c)} 、5、20、100	100: 嘔吐 (雌雄)、アルブミン/グロブリン比高値、グロブリン及びフィブリノーゲン濃度低値 (雌)	100	4.2.3.2.4

a) 溶媒: 0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.2% (v/v) ポリソルベート 20 含有脱イオン水

b) 溶媒: 45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Solutol® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

c) 溶媒: 45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

¹⁷⁾ 外国人 HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回反復投与したときの推定 AUC₀₋₂₄: 2,967 ng・h/mL (6.2.6.2 参照)

5.3 遺伝毒性試験

VEL について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及びヒト初代培養リンパ球を用いる染色体異常試験（ほ乳類細胞染色体異常試験）並びに *in vivo* 試験としてラットを用いる骨髓小核試験（げっ歯類小核試験）が実施された（表 22）。げっ歯類小核試験における最高投与量（200 mg/kg）における VEL の曝露量（AUC₀₋₂₄）は、21,396 ng・h/mL（投与 14 日目）であり、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較して約 7 倍であった。

なお、SOF について、Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及び骨髓小核試験が実施され、遺伝毒性は認められていない。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合に、遺伝毒性を有しないと判断された。

表 22 遺伝毒性試験成績の概略（VEL）

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、16、50、160、500、 1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+			
	ほ乳類細胞染色体異常試験	ヒト初代培養リンパ球	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、172、350、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、172、245、500 µg/mL		
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、84、245、500 µg/mL		
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、172、245、500 µg/mL		
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雄ラット（SD） 骨髓		0 ^{b)} 、20、60、200 mg/kg (2 週間／経口)	陰性	4.2.3.2.1

a) 溶媒：DMSO、b) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Solutol® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

5.4 がん原性試験

VEL について、001178-T (hemizygous) CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic (rasH2 Tg) マウスを用いた 26 週間がん原性試験（表 23）及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施され（表 24）、がん原性は認められなかった。SOF について、ラット及びマウスを用いてがん原性試験が実施されがん原性は認められていない。

rasH2 Tg マウスに対する非発がん量（1,000 mg/kg）における VEL の曝露量（AUC₀₋₂₄）は、220,000 ng・h/mL（5.2 参照）と推定され、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較して約 74 倍であった。ラットに対する非発がん量（200 mg/kg）における VEL の曝露量（AUC₀₋₂₄）は、雄 15,000 及び雌 20,200 ng・h/mL（投与 27 週）であり、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較してそれぞれ、約 5 倍及び約 7 倍であった。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合に、がん原性を有する可能性は低いと判断された。

表 23 マウスを用いたがん原性試験成績の概略 (VEL)

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	VEL (mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
				0 ^{a)}	30	100	1000			
				匹	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25		
雌雄 マウス (rasH2 Tg)	経口	26 週間 (1 日/回)	腫瘍性病変						1,000	4.2.3.4.1.1
			血管種	雄	0	1	0	0		
				雌	0	1	0	0		
			血管肉腫	雄	1	0	0	1		
				雌	3	2	3	1		
			ハーダー氏腺：腺腫	雄	0	0	0	1		
				雌	0	2	0	3		
			肺：細気管支肺胞 上皮腺腫	雄	0	2	1	0		
				雌	0	2	1	3		
			肺：細気管支肺胞 上皮腺がん	雄	3	0	0	0		
				雌	1	0	0	1		
非腫瘍性病変										
	雄雌	毒性所見なし								

a) 溶媒：0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.2% (w/v) ポリソルベート 20 含有脱イオン水

表 24 ラットを用いたがん原性試験成績の概略 (VEL)

			主な病変	用量	VEL (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	20	60	200		
				匹	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60		
雌雄 ラット (SD)	経口	雄： 98 週 雌： 91 週 (1 日/回)	腫瘍性病変					200	4.2.3.4.1.2		
			副腎：複合型褐色細胞腫、褐色細胞腺腫、複合型褐色細胞がん、褐色細胞がん	雄	9	2	3			8	8
				雌	3	1	0			1	0
			悪性リンパ腫	雄	1	0	2			1	1
				雌	1	0	0			0	3
			唾液腺 悪性神経鞘腫	雄	0	0	0			0	2
				雌	0	0	0			0	0
			皮膚 石灰化上皮腫	雄	0	1	2			3	1
				雌	0	0	0			1	0
			甲状腺 C 細胞腫、がん	雄	6	8	8			6	12
				雌	10	6	4			4	6
			卵巣：悪性顆粒膜／ 莢膜細胞腫	雄	-	-	-			-	-
				雌	0	0	0			0	2
			非腫瘍性病変								
				雌雄	毒性所見なし						

a) RO 水、b) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

5.5 生殖発生毒性試験

VEL について、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、ウサギ及びマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、生殖発生毒性は認められなかった (表 25)。SOF について、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、生殖発生毒性は認められないと判断されている。

受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量 (ラット：200 mg/kg) における VEL の曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、17,130 ng・h/mL¹⁸⁾ であり、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾ と比較して約 6 倍であ

¹⁸⁾ 雌雄ラット (SD) に VEL (200 mg/kg/日) を 2 週間反復投与 (経口) した成績から算出された。(CTD4.2.3.2.1)

った。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット 200 mg/kg、ウサギ 300 mg/kg、マウス 1000 mg/kg）における VEL の曝露量（AUC₀₋₂₄）は、ラット 17,100 ng・h/mL¹⁹⁾、ウサギ 2,060 ng・h/mL 及びマウス 93,000 ng・h/mL であり、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較して、それぞれ約 6 倍、約 0.7 倍及び約 31 倍であった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する無毒性量（200 mg/kg）における VEL の曝露量（AUC₀₋₂₄）は、13,900 ng・h/mL（授乳 10 日目）であり、ヒト臨床用量を経口投与時の VEL の血漿中曝露量¹⁷⁾と比較して約 5 倍であった。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合に、新たな生殖発生毒性が発現する可能性は低いと判断された。

表 25 生殖発生毒性試験成績の概略（VEL）

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配 28 日前～交配期間 (1 回/日) 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0 ^{a)} 、20、60、200	なし	親動物（一般毒性）：200 親動物（生殖能）：200 初期胚発生：200	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0 ^{a)} 、20、60、200	なし	母動物（一般毒性）：200 胚・胎児発生：200	4.2.3.5.2.3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0 ^{b)} 、30、100、300	母動物： 300：死亡 (1/25 匹)、削瘦、全身衰弱、体重減少等 (死亡) 胎児：なし	母動物（一般毒性）：100 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2.4
	雌マウス (CD-1)	経口	妊娠 6～15 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 18 日	0 ^{c)} 、10、30、100、1000	なし	母動物（一般毒性）：1000 胚・胎児発生：1000	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{d)} 、20、60、200	なし	母動物（一般毒性）：200 F1 出生児の発生：200 F2 出生児の発生：200	4.2.3.5.3.1

a) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)、b) 溶媒：0.5% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/v) ポリソルベート 20、0.9% (v/v) ベンジルアルコール含有 RO 水、c) 溶媒：0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.2% (v/v) ポリソルベート 20 含有脱イオン水、d) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 含有脱イオン水 (pH2.0±0.1)

5.6 局所刺激性試験

VEL について、眼刺激性試験としてウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験（BCOP）、刺激性試験としてウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった（表 26）。SOF について、眼刺激性試験としてウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験、刺激性試験としてウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、刺激性は認められないと判断されている。

¹⁹⁾ 妊娠ラット (SD) に VEL (200 mg/kg/日) を妊娠 6～17 日目に投与（経口）した際の、妊娠 17 日目の PK パラメータ (CTD4.2.3.5.2.1)。

表 26 VEL の局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
BCOP	摘出ウシ角膜	20%溶液を滴下し、角膜混濁度及びフルオレセインナトリウムの透過性の測定	VEL は非刺激性物質と判断された	4.2.3.6.1
皮膚刺激性試験	雌性ウサギ (NZW)	NZW ウサギに 0.5 g を半閉塞塗布し、4 時間接触	VEL は非刺激性物質と判断された	4.2.3.6.2

5.7 その他の試験

5.7.1 皮膚感作性試験

VEL について、マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) が実施され、皮膚感作性は認められなかった (表 27)。SOF について、マウスを用いた LLNA が実施され、皮膚感作性は認められないと判断されている。

表 27 VEL の皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/Ca)	両耳介背部に 10%、25%及び 50%溶液、陽性対照 [50% (v/v) ヘキシルシンナミックアルデヒド] 並びに溶媒対照 (DMF) を 1 日 1 回 3 日間塗布	なし 皮膚感作性なしと判断された	4.2.3.7.7.1

5.7.2 光毒性試験

VEL について、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及び有色ラット皮膚に対する反復経口投与毒性試験が実施され、それぞれ陽性及び陰性であり、VEL の光毒性に対する安全性上の懸念は低いと判断された (表 28)。SOF について、医薬品の光安全性評価ガイドライン (平成 26 年 5 月 21 日付薬食審査発 0521 第 1 号) 通知前に開発が行われ、光毒性評価は実施されていないが、現時点において、臨床使用において、光毒性に関する有害事象は報告されていない。

以上の結果から、VEL と SOF を併用投与した場合、光毒性は認められないと判断されている。

表 28 VEL の光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0 ^{a)} 、0.013、0.040、0.127、0.40、1.28、4.05、12.8、40.3 mg/L UV-A 5 J/cm ² 、UV-B 21 mJ/cm ² 照射	光毒性あり (光毒性係数：266 超、平均光作用：0.625)	4.2.3.7.7.2
	雌 有色ラット (Long-Evans)	0 ^{b)} 、20、60、200 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間投与し、投与後直ちに、UV-A (10.29~10.78 J/cm ²) と UV-B (145~152 mJ/cm ²) を 42~44 分照射	光毒性なし	4.2.3.7.7.3

a) 溶媒：1%DMSO 含有ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液 (カルシウム及びマグネシウムを含む)、b) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Solutol® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

5.7.3 不純物の毒性評価

製造工程の出発物質である [REDACTED] について、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) が実施された (表 29)。S9 mix 存在下又は非存在下の TA98 及び TA100 で陽性であったが、VEL 原薬中の不純物 39* は、毒性学的閾値未満の濃度で管理されていることから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断された。VEL の潜在的工程内不純物の安全性を評価する目的で、VEL に工程内不純物を添加した VEL-B²⁰⁾ について、ラットを用いた 2 週間経口反復投与毒性試験が実施され (表 30)、毒性所見は認め

²⁰⁾ VEL の含量 (液体クロマトグラフィー) が 95.0%の試料が用いられた。

られなかった。SOF の製造工程に由来する不純物について、ラットを用いた反復投与毒性試験で評価され、毒性は認められないと判断されている。

表 29 不純物39* の Ames 試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA	S9-/+	TA98、TA100、TA1537： 0 ^{a)} 、0.016、0.05、0.16、 0.5、1.6、5、16、50 TA1535、WP2uvrA： 0 ^{a)} 、5、16、50、160、 500、1,600、5,000	TA98、TA100 (S9-/+) ：陽性	4.2.3.7.6.1

a) 溶媒：DMSO

表 30 VEL の潜在的工程内不純物の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与期間	用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経口	14 日間 (1 回/日)	0 ^{a)} VEL-B：60、200 VEL：200	なし	200	4.2.3.7.6.2

a) 溶媒：45% (v/v) プロピレングリコール及び 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 含有 RO 水 (pH2.0±0.1)

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、SOF 及び VEL の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

SOF と VEL の併用投与時の毒性学的評価について

機構は、SOF と VEL を併用投与したときの毒性試験が実施されていないことから、併用投与した場合における両有効成分の毒性発現への影響、及びヒトに併用投与した場合における非臨床安全性試験で認められなかった有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

併用投与において、個々の有効成分の吸収に影響を与える可能性はあるが、代謝及び排泄を変化させる可能性は低いと考える (4.7 参照)。個々の有効成分の単剤で実施された毒性試験において、毒性所見が重複することはなく、各成分の個々の無毒性量時の曝露量は、臨床試験の曝露量と比較して、十分な曝露量比が得られている。臨床試験における併用投与において、有効成分の単剤を投与した場合の非臨床安全性試験で認められた所見と異なる有害事象の発現は認められていない。以上のことから、SOF と VEL の併用投与は、各単剤の既知の毒性を悪化させる又は新たな毒性を生じる可能性は低いと考えられた。

機構は申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

SOF の生物薬剤学試験の成績については、ソバルディ錠 400 mg 及びハーボニー配合錠の承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は一部省略する。

VEL の臨床開発においては、VEL を 5、25、50 又は 100 mg 含む単一処方の錠剤が使用された。本剤の臨床開発においては、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を含むフィルムコーティング錠が使用され、本邦の製造販売用製剤とされた。

ヒト血漿中の SOF、SOF の代謝物 (GS-566500 及び GS-331007)、VEL 及びヒト尿中の VEL の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限：SOF 5 ng/mL、GS-566500 8.7 又は 10 ng/mL、GS-331007 10 ng/mL、VEL 1 ng/mL (ヒト血漿中)、VEL 5 ng/mL (ヒト尿中)] が用いられた。

相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (参考 CTD 5.3.1.2.1 : GS-US-342-0104 試験<20 年 月~20 年 月>)

本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者 (PK 評価例数：26 例) を対象に、本剤 1 錠又は SOF 400 mg 錠 1 錠と VEL 100 mg 錠 1 錠とを併用で空腹時単回投与したときの血漿中 SOF、SOF の代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) 及び VEL の PK パラメータを用いて相対的バイオアベイラビリティが検討され²¹⁾、結果は表 31 のとおりであった。

表 31 SOF 400 mg と VEL 100 mg との併用投与又は本剤投与時の血漿中 PK パラメータ (相対的 BA)

測定対象		平均値 (CV%)		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
		SOF 400 mg 錠 1 錠 + VEL 100 mg 錠 1 錠 (26 例)	本剤 1 錠 (26 例)	本剤 1 錠/SOF 400 mg 錠 1 錠 + VEL 100 mg 錠 1 錠
SOF	C _{max} (ng/mL)	1,567.6 (35.0)	1,471.3 (43.8)	89.12 [74.55, 106.55]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	1,698.4 (34.8)	1,515.6 (32.0)	88.39 [78.08, 100.07]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	1,704.2 (34.7)	1,531.4 (31.5)	89.14 [78.77, 100.87]
GS-566500	C _{max} (ng/mL)	452.5 (21.2)	433.5 (30.2)	93.11 [84.01, 103.20]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	2,085.9 (73.3)	1,631.7 (31.2)	83.54 [70.39, 99.14]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	2,147.3 (71.2)	1,694.3 (30.3)	84.09 [71.21, 99.30]
GS-331007	C _{max} (ng/mL)	900.2 (24.4)	963.4 (24.7)	106.86 [100.82, 113.25]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	13,288.7 (75.4)	11,375.8 (19.5)	93.78 [82.88, 106.11]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	14,760.6 (90.4)	12,169.7 (20.1)	92.90 [81.44, 105.97]
VEL	C _{max} (ng/mL)	507.9 (44.9)	494.7 (43.9)	102.97 [74.47, 142.37]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	4,039.0 (48.1)	3,937.3 (46.8)	104.00 [75.02, 144.18]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	4,097.0 (48.2)	3,993.4 (46.8)	103.53 [75.67, 141.65]

また、本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者 (PK 評価例数：30 例) を対象に、本剤を空腹時又は食後 [中脂肪食 (約 600 kcal、脂肪約 30%) 又は高脂肪食 (約 800 kcal、脂肪約 50%)] に単回経口投与したときの血漿中 SOF、SOF の代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) 及び VEL の PK に対する食事の影響が検討され²²⁾、結果は表 32 のとおりであった。

表 32 本剤投与時の食事の影響

測定対象		平均値 (CV%)			最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
		空腹時 (30 例)	中脂肪食後 (30 例)	高脂肪食後 (30 例)	中脂肪食後/空腹時	高脂肪食後/空腹時
SOF	C _{max} (ng/mL)	1,628.5 (44.7)	1,454.9 (36.0)	1,402.5 (50.3)	95.31 [80.65, 112.63]	88.94 [75.26, 105.10]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	1,604.2 (38.7)	2,407.0 (27.9)	2,655.1 (26.7)	160.31 [141.72, 181.35]	177.97 [157.32, 201.32]

²¹⁾ 2 処置 2 期クロスオーバー試験として実施された。

²²⁾ 3 処置 3 期クロスオーバー試験として実施された。

	AUC _{inf} (ng·h/mL)	1,612.5 (38.5)	2,419.9 (27.8)	2,678.4 (26.8)	160.02 [141.75, 180.65]	178.21 [157.87, 201.18]
GS-566500	C _{max} (ng/mL)	429.0 (40.5)	485.7 (24.0)	548.4 (26.2)	121.55 [109.91, 134.42]	136.97 [123.85, 151.47]
	AUC _{last} (ng·h/mL)	1,669.8 (41.2)	2,389.7 (27.9)	2,784.9 (23.4)	153.92 [137.72, 172.02]	181.78 [162.65, 203.16]
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	1,734.6 (39.9)	2,462.5 (26.8)	2,855.2 (22.7)	151.43 [136.73, 167.70]	177.67 [160.43, 196.78]
GS-331007	C _{max} (ng/mL)	1,020.7 (31.5)	744.6 (24.0)	622.2 (23.6)	75.01 [69.65, 80.79]	62.84 [58.35, 67.68]
	AUC _{last} (ng·h/mL)	12,229.6 (20.1)	11,851.2 (18.2)	11,999.2 (16.7)	97.32 [93.05, 101.78]	98.77 [94.43, 103.30]
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	13,102.9 (19.1)	13,082.7 (19.3)	13,322.9 (16.5)	99.89 [95.56, 104.41]	102.18 [97.75, 106.80]
VEL	C _{max} (ng/mL)	562.1 (44.6)	727.0 (41.3)	543.9 (35.9)	131.04 [108.38, 158.44]	104.73 [86.61, 126.63]
	AUC _{last} (ng·h/mL)	4,444.0 (47.7)	5,885.1 (44.7)	4,990.8 (43.1)	134.48 [109.49, 165.17]	121.71 [99.09, 149.49]
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	4,513.7 (47.6)	5,965.8 (45.0)	5,062.2 (43.4)	134.05 [109.53, 164.05]	121.17 [99.01, 148.28]

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、VEL、SOF と VEL との併用又は本剤を投与した海外の第 I 相試験（健康被験者を対象とした PK 試験、肝機能又は腎機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT 試験等）の結果、HCV 感染被験者を対象とした国内外の臨床試験の結果、及び PPK 解析の結果が新たに提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した（4.2.2、4.3.2、4.5、4.6 参照）。なお、SOF の PK 試験の成績については、ソバルディ錠 400 mg 及びハーボニー配合錠の承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は一部省略する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1：GS-US-281-0101 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者（PK 評価例数：72 例）を対象に、VEL 5～450 mg 又はプラセボを空腹時に単回又は 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータが検討され、結果は表 33 及び表 34 のとおりであった。

VEL の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 5～50 mg の範囲では用量比を上回る増加を示し、50～450 mg の範囲では用量比を下回る増加を示した。また、反復投与による VEL の蓄積がわずかに認められた。

表 33 VEL を単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	CL/F (mL/h)
5	12	22.4 (55.4)	1.50 [1.00, 3.50]	134.2 (69.6)	158.9 (64.0)	11.20 [3.08, 40.07]	58,398.0 (124.4)
50	12	371.3 (32.7)	2.50 [1.50, 3.50]	2,970.7 (40.1)	3,017.2 (40.1)	13.62 [10.12, 18.81]	19,188.4 (39.2)
100	24	574.9 (37.2)	2.50 [2.00, 4.00]	4,985.6 (44.8)	5,055.0 (45.3)	15.73 [9.71, 23.14]	24,617.9 (50.8)
150	12	608.4 (46.7)	2.75 [2.00, 4.50]	4,925.9 (48.0)	4,978.3 (47.8)	16.16 [13.42, 18.95]	72,185.5 (196.4)
450	12	1,121.6 (31.7)	3.25 [2.00, 4.00]	9,503.8 (34.5)	9,578.1 (34.3)	14.97 [10.31, 18.67]	53,676.4 (42.5)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

表 34 VEL を 7 日間反復経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	CL _{ss} /F (mL/h)
5	12	28.3 (49.3)	2.00 [1.00, 2.50]	172.3 (51.7)	13.73 [5.69, 27.04]	36,095.7 (46.4)
50	12	411.4 (40.7)	2.50 [2.00, 4.00]	3,032.6 (40.4)	13.02 [9.26, 20.39]	19,593.0 (50.5)
150	12	669.4 (48.1)	2.50 [1.50, 5.00]	4,890.8 (45.4)	15.15 [9.34, 22.51]	45,082.3 (88.3)
450	12	1,195.7 (38.0)	3.00 [2.00, 5.00]	9,511.2 (40.9)	11.74 [9.10, 19.98]	58,804.6 (57.3)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

また、本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者（PK 評価例数：18 例）を対象に、SOF 400 mg 又は VEL 150 mg の単独投与時に対する併用時の、血漿中 SOF、SOF の代謝物（GS-566500 及び GS-331007）及び VEL の PK パラメータへの影響が検討され²³⁾、結果は表 35 のとおりであった。

表 35 SOF 又は VEL の単独投与時に対する併用時の血漿中 PK パラメータ

測定対象		平均値 (CV%)		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
		SOF 400 mg 単回 (18 例)	SOF 400 mg + VEL 150 mg 単回 (18 例)	SOF 400 mg + VEL 150 mg /SOF 400 mg
SOF	C _{max} (ng/mL)	963.6 (47.5)	1,670.9 (30.2)	181.06 [149.43, 219.38]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	1,195.2 (26.8)	2,849.8 (26.4)	238.10 [214.62, 264.16]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	1,199.9 (26.7)	2,857.3 (26.3)	237.77 [214.27, 263.85]
GS-566500	C _{max} (ng/mL)	476.1 (30.7)	750.7 (19.3)	161.68 [145.27, 179.94]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	1,928.8 (26.8)	3,477.0 (21.7)	182.35 [167.52, 198.50]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	1,993.1 (26.1)	3,537.1 (21.4)	179.42 [165.03, 195.06]
GS-331007	C _{max} (ng/mL)	1,111.1 (23.9)	702.7 (16.9)	64.17 [58.45, 70.44]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	11,390.3 (19.9)	12,875.3 (20.5)	112.86 [107.90, 118.05]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12,093.9 (21.2)	14,076.1 (21.3)	116.32 [110.99, 121.90]
		VEL 150 mg 1 日 1 回 9 日間 (18 例)	SOF 400 mg + VEL 150 mg 単回 (18 例)	SOF 400 mg + VEL 150 mg /VEL 150 mg
VEL	C _{max} (ng/mL)	962.8 (24.1)	1,023.4 (24.4)	105.94 [101.86, 110.20]
	C _{tau} (ng/mL)	113.1 (44.0)	134.5 (46.6)	117.61 [111.94, 123.57]
	AUC _{tau} (ng・h/mL)	7,688.3 (30.5)	8,600.4 (30.3)	111.71 [107.54, 116.04]

²³⁾ 治験開始 1 日目に SOF 400 mg が食後単回経口投与され、3 日間のウォッシュアウト後、5～13 日目に VEL 150 mg が 1 日 1 回 9 日間食後反復投与された。その後、14 日目に SOF 400 mg 及び VEL 150 mg が食後単回投与された。

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.3 : GS-US-367-1905 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人及び白人健康被験者 (PK 評価例数 : 40 例) を対象に、SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) と VOX 100 mg とを食後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中の PK パラメータが検討され、結果は表 36 のとおりであった。

表 36 SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 及び VOX 100 mg を 10 日間反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータ

測定対象	測定日		平均値 (CV%)		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
			日本人 (20 例 ^{a)})	外国人 (20 例)	日本人/外国人
SOF	1 日目	C _{max} (ng/mL)	1,450.8 (43.4)	985.4 (58.8)	156.44 [121.62, 201.24]
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	2,207.5 (24.7)	1,939.6 (24.2)	113.69 [99.23, 130.26]
	10 日目	C _{max} (ng/mL)	1,266.4 (31.1)	1,479.7 (55.0)	94.49 [73.49, 121.51]
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	2,335.7 (28.3)	2,656.5 (38.3)	90.38 [76.34, 107.00]
GS-566500	1 日目	C _{max} (ng/mL)	711.7 (29.8)	496.4 (38.0)	146.42 [122.56, 174.92]
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	3,083.5 (18.8)	2,516.8 (27.2)	125.05 [109.99, 142.17]
	10 日目	C _{max} (ng/mL)	830.5 (22.4)	653.7 (26.5)	128.07 [112.45, 145.86]
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	3,530.3 (16.5)	3,056.6 (29.0)	118.37 [104.60, 133.96]
GS-331007	1 日目	C _{max} (ng/mL)	585.4 (34.8)	643.0 (42.6)	92.85 [77.87, 110.70]
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	5,964.2 (20.3)	6,590.7 (25.5)	91.27 [81.08, 102.74]
	10 日目	C _{max} (ng/mL)	840.2 (17.7)	954.4 (27.3)	89.70 [79.48, 101.23]
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	10,206.5 (17.7)	12,031.4 (30.9)	86.89 [76.87, 98.21]
VEL	1 日目	C _{max} (ng/mL)	549.3 (29.4)	427.8 (30.8)	129.36 [108.89, 153.68]
		C ₂₄ (ng/mL)	53.3 (44.4)	50.1 (61.1)	110.84 [84.55, 145.32]
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	3,667.7 (34.9)	3,236.2 (45.2)	116.02 [94.06, 143.11]
	10 日目	C _{max} (ng/mL)	766.0 (28.8)	709.4 (50.4)	115.71 [92.40, 144.90]
		C _{tau} (ng/mL)	114.9 (54.2)	142.7 (98.0)	95.49 [67.24, 135.62]
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	6,501.7 (41.5)	7,043.0 (74.5)	103.81 [78.01, 138.14]
VOX	1 日目	C _{max} (ng/mL)	757.7 (81.3)	279.5 (97.7)	294.40 [191.01, 453.76]
		C ₂₄ (ng/mL)	36.9 (82.4)	29.3 (86.4)	127.24 [92.89, 174.29]
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	4,092.8 (82.7)	2,139.3 (107.0)	208.40 [142.52, 304.73]
	10 日目	C _{max} (ng/mL)	2,458.8 (51.8)	1,459.0 (115.0)	222.82 [151.86, 326.93]
		C ₂₄ (ng/mL)	111.4 (125.2)	160.6 (230.9)	148.58 [85.16, 259.23]
		AUC _{tau} (ng·h/mL)	13,573.5 (81.4)	13,040.3 (172.5)	174.66 [110.15, 276.96]

a) 10 日目は 18 例

6.2.1.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2 : GS-US-281-1055 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康被験者 (PK 評価例数 : 8 例) を対象に、¹⁴C 標識体を含む VEL 100 mg を食後に単回経口投与したときのマスバランス並びに血漿及び糞中における代謝物が検討された。投与された放射能のうち約 95% が回収され、このうち糞及び尿中にそれぞれ約 94% 及び 0.4% が回収された²⁴⁾。また、糞中回収物のうち大部分は未変化体 (投与量の 76.6%) であり、その他 M18 (5.9%) 及び M19 (3.0%) (4.3.1 参照) が認

²⁴⁾ 検体は投与後少なくとも 5 日間採取され、その後、以下のいずれかに該当するまで延長して採取された。

- ・ 21 日間経過
- ・ 2 回連続して測定した全血又は血漿検体中の放射能がバックグラウンドの 2 倍以下に減少
- ・ 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が投与量の 1% 以下、かつ、尿及び糞便中の累積 ¹⁴C 放射能回収率が投与量の 90% 以上

められた。なお、血漿中では殆どが未変化体（98.9%）であった（4.3.3 参照）。以上より、VEL は主に未変化体のまま胆汁を介して糞便中に排泄されるものと推察された、と申請者は説明している。

6.2.2 患者における検討

第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.2.1 : GS-US-281-0102 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人 HCV 感染被験者（genotype 1～4、PK 評価例数：69 例）を対象に、VEL 5～150 mg 又はプラセボを空腹時に単回又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータが検討され、結果は表 37 及び表 38 のとおりであった。

VEL の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 5～25 mg の範囲では用量比を上回る増加を示し、25～150 mg の範囲では概ね用量比例性を示した。また、反復投与による VEL の蓄積が認められた。

表 37 VEL を単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a$ (h)	CL/F (mL/h)
5	4	20.1 (72.9)	2.50 [1.00, 10.00]	65.8 (42.8)	113.8 (62.9)	5.88 [2.52, 12.83]	61,312.2 (69.7)
25	15	110.8 (50.5)	2.50 [1.00, 4.00]	656.8 (53.0)	857.9 (71.4)	11.06 [7.29, 40.84]	37,170.7 (44.6)
50	12	272.3 (35.1)	2.50 [2.00, 5.00]	1,682.9 (36.0)	2,054.3 (39.3)	12.48 [6.69, 45.74]	27,930.6 (38.3)
100	8	372.8 (59.8)	2.25 [2.00, 3.00]	2,379.0 (62.5)	2,727.3 (59.4)	10.79 [7.30, 15.32]	49,237.5 (51.9)
150	30	583.3 (44.2)	2.50 [2.00, 4.00]	3,812.4 (38.4)	4,546.6 (38.6)	11.93 [5.18, 16.99]	38,011.7 (37.9)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

表 38 VEL を 3 日間反復経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a$ (h)	CL_{ss}/F (mL/h)
5	4	16.2 (14.4)	1.50 [1.00, 2.00]	86.4 (16.6)	13.94 [5.14, 28.24]	59,173.6 (17.7)
25	15	122.9 (50.0)	2.00 [2.00, 3.50]	857.5 (54.5) ^{b)}	16.67 ^{b)} [9.13, 21.49]	34,820.1 (38.0) ^{b)}
50	12	292.4 (30.4)	2.50 [1.00, 4.00]	1,950.5 (25.0)	17.20 [12.00, 27.06]	27,263.0 (27.0)
100	8	413.9 (58.9)	2.25 [2.00, 2.98]	2,745.3 (53.9)	15.28 [9.35, 20.75]	53,194.3 (74.5)
150	30	690.1 (44.5)	2.50 [2.00, 6.00]	5,003.0 (47.4)	18.12 [11.20, 23.77]	37,362.8 (49.2)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 14 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.3.3.1 : GS-US-281-0112 試験<20 年 月～20 年 月>）

肝機能障害を有する被験者〔中等度（CPT 分類：B）、重度（CPT 分類：C）各 10 例〕及び正常肝機能被験者（13 例）を対象に、VEL 100 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK が検討され、結果は表 39 のとおりであった。肝機能障害を有する被験者において C_{max} が低値傾向を示したことについて、肝機能障害による VEL のバイオアベイラビリティ及び CL の低下が要因と考えられる、と申請者は説明している。

表 39 肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者に VEL を単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

肝機能障害の程度		幾何平均 (CV%)		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
		肝機能障害 (10 例)	肝機能正常 (10 例)	肝機能障害／肝機能正常
中等度 (CPT 分類 : B)	C _{max} (ng/mL)	343.8 (49.0)	582.9 (36.5)	59.41 [39.78, 88.71]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	4,001.6 (37.9)	5,138.7 (42.4)	82.02 [56.80, 118.45]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	4,104.6 (37.9)	5,199.0 (42.5)	83.03 [57.53, 119.83]
重度 (CPT 分類 : C)	C _{max} (ng/mL)	268.4 (54.5)	523.5 (35.1)	47.19 [29.32, 75.96]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	4,897.3 (47.8)	4,558.3 (40.9)	104.73 [68.71, 159.63]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	5,403.7 (50.3)	4,619.4 (41.0)	113.64 [74.72, 172.82]

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.3.3.2 : GS-US-281-1056 試験<20 年 月～20 年 月>）

重度の腎機能障害（CL_{cr} : 30 mL/min 未満）を有する被験者（10 例）及び正常腎機能（CL_{cr} : 90 mL/min 以上）被験者（9 例）を対象に、VEL 100 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK が検討され、結果は表 40 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する被験者において AUC が高値傾向を示した要因として、腎機能障害により腸管又は肝での VEL の代謝及び輸送に影響を及ぼした可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 40 重度の腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に VEL を単回経口投与したときの血漿中 VEL の PK パラメータ

腎機能障害の程度		幾何平均 (CV%)		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
		腎機能障害 (10 例)	腎機能正常 (9 例)	腎機能障害／腎機能正常
重度 (CL _{cr} : 30 mL/min 未満)	C _{max} (ng/mL)	732.4 (24.1)	702.7 (28.1)	110.85 [90.76, 135.38]
	AUC _{last} (ng・h/mL)	7971.7 (31.8)	5597.8 (31.2)	149.05 [116.62, 190.49]
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	8108.3 (32.4)	5651.6 (31.2)	149.90 [116.97, 192.11]

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討²⁵⁾

本剤又は VEL と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として 8 試験が実施された。SOF、SOF の代謝物（GS-331007）及び VEL 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 41 及び表 42 のとおりであった。

²⁵⁾ CTD 5.3.3.4.4 : GS-US-342-1167 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.5 : GS-US-342-1326 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.6 : GS-US-342-1346 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.7 : GS-US-342-1709 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.8 : GS-US-342-4034 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.1 : GS-US-281-0115 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.2 : GS-US-281-0119 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4.3 : GS-US-281-1058 試験<20 年 月～20 年 月>

表 41 SOF、GS-331007 及び VEL の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量			例数	併用時／非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]					
	併用薬	SOF	VEL		SOF		GS-331007		VEL	
					C _{max}	AUC ^{a)}	C _{max}	AUC ^{a)}	C _{max}	AUC ^{a)}
EVG/COBI/FTC/TDF	150/150/ 200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.01 [0.85, 1.19]	1.24 [1.13, 1.37]	1.13 [1.07, 1.18]	1.35 [1.30, 1.40]	1.05 [0.93, 1.19]	1.19 [1.07, 1.34]
DRV/ RTV + FTC/ TDF	800/100 + 200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	29	0.62 [0.54, 0.71]	0.72 [0.66, 0.80]	1.04 [0.99, 1.08]	1.13 [1.08, 1.18]	0.76 [0.65, 0.89]	0.84 [0.72, 0.98]
ATV/ RTV + FTC/TDF	300/100 + 200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.12 [0.97, 1.29]	1.22 [1.12, 1.33]	1.21 [1.12, 1.29]	1.32 [1.27, 1.36]	1.55 [1.41, 1.71]	2.42 [2.23, 2.64]
LPV/ RTV + FTC/TDF	4 × 200/50 + 200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.59 [0.49, 0.71]	0.71 [0.64, 0.78]	1.01 [0.98, 1.05]	1.15 [1.09, 1.21]	0.70 [0.59, 0.83]	1.02 [0.89, 1.17]
RAL + FTC/TDF	400 mg BID + 200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	30	1.09 [0.97, 1.23]	1.16 [1.07, 1.25]	0.95 [0.91, 0.98]	1.03 [1.00, 1.06]	0.97 [0.87, 1.08]	0.98 [0.88, 1.10]
EFV/FTC/TDF	600/200/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	14	1.38 [1.14, 1.67]	0.97 [0.83, 1.14]	0.86 [0.80, 0.93]	0.90 [0.85, 0.96]	0.53 [0.43, 0.64]	0.47 [0.39, 0.57]
FTC/RPV/TDF	200/25/300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.09 [0.95, 1.25]	1.16 [1.09, 1.24]	0.96 [0.90, 1.01]	1.04 [1.00, 1.07]	0.96 [0.85, 1.10]	0.99 [0.88, 1.11]
DTG	50 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.88 [0.80, 0.98]	0.92 [0.85, 0.99]	1.01 [0.93, 1.10]	0.99 [0.97, 1.01]	0.94 [0.86, 1.02]	0.91 [0.84, 0.98]
EVG/COBI/FTC/TAF	150/150/ 200/10 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.23 [1.07, 1.42]	1.37 [1.24, 1.52]	1.29 [1.25, 1.33]	1.48 [1.43, 1.53]	1.30 [1.17, 1.45]	1.50 [1.35, 1.66]
シクロスポリン	600 mg 単回	—	100 mg QD	12	—	—	—	—	1.56 [1.22, 2.01]	2.03 [1.51, 2.71]
ファモチジン	20 mg 単回 本剤と 同時投与	—	100 mg 単回	24	—	—	—	—	0.86 [0.68, 1.09]	0.91 [0.71, 1.17]
	20 mg 単回 本剤投与 12 時間前	—	100 mg 単回	24	—	—	—	—	0.90 [0.71, 1.14]	0.92 [0.72, 1.19]
	40 mg 単回 本剤と 同時投与	400 mg 単回	100 mg 単回	60	0.92 [0.82, 1.05]	0.82 [0.74, 0.91]	0.84 [0.78, 0.89]	0.94 [0.91, 0.98]	0.80 [0.70, 0.91]	0.81 [0.71, 0.91]
	40 mg 単回 本剤投与 12 時間前	400 mg 単回	100 mg 単回	60	0.77 [0.68, 0.87]	0.80 [0.73, 0.88]	1.20 [1.13, 1.28]	1.04 [1.01, 1.08]	0.87 [0.76, 1.00]	0.85 [0.74, 0.97]
オメプラゾール	20 mg QD 本剤と 同時投与	—	100 mg 単回	24	—	—	—	—	0.45 [0.35, 0.57]	0.47 [0.37, 0.61]
	20 mg QD 本剤と 同時投与	400 mg 空腹時 単回	100 mg 空腹時 単回	60	0.66 [0.55, 0.78]	0.71 [0.60, 0.83]	1.18 [1.10, 1.26]	1.00 [0.95, 1.05]	0.63 [0.50, 0.78]	0.64 [0.52, 0.79]
	20 mg QD 本剤投与 12 時間前	400 mg 空腹時 単回	100 mg 空腹時 単回	60	0.55 [0.47, 0.64]	0.56 [0.49, 0.65]	1.26 [1.18, 1.34]	0.97 [0.94, 1.01]	0.43 [0.35, 0.54]	0.45 [0.37, 0.55]
	20 mg QD 本剤投与 2 時間前	400 mg 食後 単回	100 mg 食後 単回	40	0.84 [0.68, 1.03]	1.08 [0.94, 1.25]	0.94 [0.88, 1.02]	0.99 [0.96, 1.03]	0.52 [0.43, 0.64]	0.62 [0.51, 0.75]
	20 mg QD 本剤投与 4 時間後	400 mg 食後 単回	100 mg 食後 単回	38	0.79 [0.68, 0.92]	1.05 [0.94, 1.16]	0.91 [0.85, 0.98]	0.99 [0.95, 1.02]	0.67 [0.58, 0.78]	0.74 [0.63, 0.86]
	40 mg QD 本剤投与 4 時間後	400 mg 食後 単回	100 mg 食後 単回	40	0.70 [0.57, 0.87]	0.91 [0.76, 1.08]	1.01 [0.96, 1.07]	0.99 [0.94, 1.03]	0.44 [0.34, 0.57]	0.47 [0.37, 0.60]
ケトコナゾール	200 mg BID	—	100 mg 単回	12	—	—	—	—	1.29 [1.02, 1.64]	1.71 [1.35, 2.18]
リファンピシン	600 mg QD	—	100 mg 単回	12	—	—	—	—	0.29 [0.23, 0.37]	0.18 [0.15, 0.22]
	600 mg 単回	—	100 mg 単回	12	—	—	—	—	1.28 [1.05, 1.56]	1.46 [1.17, 1.83]

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回、ATV：アタザナビル、COBI：コビススタット、DRV：ダルナビル、DTG：ドルテグラビル、EFV：エファビレンツ、EVG：エルビテグラビル、FTC：エムトリシタビン、LPV：ロビナビル、RAL：ラルテグラビル、RPV：リルピビリン、RTV：リトナビル、TAF：テノホビル アラフェナミド、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、—：該当せず

a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau}

表 42 併用薬の PK パラメータに及ぼす本剤又は VEL の影響

併用薬	用法・用量			例数	併用時／非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	SOF	VEL		C _{max}	AUC ^{e)}
EVG/COBI/FTC/TDF	EVG 150 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.93 [0.86, 1.00]	0.93 [0.87, 0.99]
	COBI 150 mg QD			24	1.11 [1.06, 1.17]	1.23 [1.17, 1.29]
	FTC 200 mg QD			24	1.02 [0.97, 1.08]	1.01 [0.98, 1.04]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			24	1.36 [1.25, 1.47]	1.35 [1.29, 1.42]
DRV/RTV + FTC/TDF	DRV 800 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	29	0.90 [0.86, 0.95]	0.92 [0.87, 0.98]
	RTV 100 mg QD			29	1.07 [0.97, 1.17]	1.12 [1.05, 1.19]
	FTC 200 mg QD			29	1.05 [1.01, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			29	1.55 [1.45, 1.66]	1.39 [1.33, 1.44]
ATV/RTV + FTC/TDF	ATV 300 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.09 [1.00, 1.19]	1.20 [1.10, 1.31]
	RTV 100 mg QD			24	0.89 [0.82, 0.97]	0.97 [0.89, 1.05]
	FTC 200 mg QD			24	1.01 [0.96, 1.06]	1.02 [0.99, 1.04]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			24	1.55 [1.43, 1.68]	1.30 [1.24, 1.36]
LPV/RTV + FTC/TDF	LPV 800 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.97 [0.92, 1.02]	1.00 [0.93, 1.06]
	RTV 200 mg QD			24	0.94 [0.83, 1.07]	0.97 [0.89, 1.05]
	FTC 200 mg QD			24	1.02 [0.93, 1.12]	1.00 [0.94, 1.06]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			24	1.42 [1.27, 1.57]	1.22 [1.14, 1.31]
RAL + FTC/TDF	FTC 200 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	30	1.08 [1.04, 1.12]	1.05 [1.03, 1.07]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			30	1.46 [1.39, 1.54]	1.40 [1.34, 1.45]
	RAL 400 mg BID			30	1.03 [0.74, 1.43]	0.97 [0.73, 1.28]
EFV/FTC/TDF	EFV 600 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	15	0.81 [0.74, 0.89]	0.85 [0.80, 0.91]
	FTC 200 mg QD			15	1.07 [0.98, 1.18]	1.07 [1.00, 1.14]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			15	1.77 [1.53, 2.04]	1.81 [1.68, 1.94]
FTC/RPV/TDF	FTC 200 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.95 [0.90, 1.00]	0.99 [0.97, 1.02]
	RPV 25 mg QD			24	0.93 [0.88, 0.98]	0.95 [0.90, 1.00]
	TDF 300 mg QD ^{b)}			24	1.44 [1.33, 1.55]	1.40 [1.34, 1.46]
DTG	50 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	1.06 [1.01, 1.11]	1.06 [1.01, 1.13]
EVG/COBI/FTC/TAF	EVG 150 mg QD	400 mg QD	100 mg QD	24	0.87 [0.80, 0.94]	0.94 [0.88, 1.00]
	COBI 150 mg QD			24	1.16 [1.09, 1.23]	1.30 [1.23, 1.38]
	FTC 200 mg QD			24	1.02 [0.97, 1.06]	1.01 [0.98, 1.04]
	TAF 10 mg QD ^{b)}			24	0.80 [0.68, 0.94]	0.87 [0.81, 0.94]
シクロスポリン	600 mg 単回	—	100 mg QD	12	0.92 [0.82, 1.02]	0.88 [0.78, 1.00]
ジゴキシン	0.25 mg 単回	—	100 mg QD	21	1.88 [1.71, 2.08]	1.34 [1.13, 1.60]
ノルエルゲストロミン	norgestimate	—	100 mg QD	13	0.97 [0.88, 1.07]	0.90 [0.82, 0.98]
ノルゲストレル	0.180/0.215/0.250 mg/エチニルエストラジオール	—	100 mg QD	13	0.96 [0.78, 1.19]	0.91 [0.73, 1.15]
エチニルエストラジオール	0.025 mg QD ^{c)}	—	100 mg QD	12	1.39 [1.17, 1.66]	1.04 [0.87, 1.24]
アトルバスタチン	40 mg 単回	400 mg QD	100 mg QD	26	1.68 [1.49, 1.89]	1.54 [1.45, 1.64]
プラバスタチン	40 mg 単回	—	100 mg QD	18	1.28 [1.08, 1.52]	1.35 [1.18, 1.54]
ロスバスタチン	10 mg 単回	—	100 mg QD	18	2.61 [2.32, 2.92]	2.69 [2.46, 2.94]

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回、ATV : アタザナビル、COBI : コピシスタット、DRV : ダルナビル、DTG : ドルテグラビル、EFV : エファビレンツ、EVG : エルビテグラビル、FTC : エムトリシタビン、LPV : ロピナビル、RAL : ラルテグラビル、RPV : リルピビリン、RTV : リトナビル、TAF : テノホビル アラフェナミド、TDF : テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TFV : テノホビル、— : 該当せず

a) 単回投与 : AUC_{inf}、反復投与 : AUC_{tau}、b) 測定対象は TFV、c) norgestimate/エチニルエストラジオールの投与量は、投与 1～7 日目 0.180/0.025、投与 8～14 日目 0.215/0.025、投与 15～21 日目 0.250/0.025 mg

6.2.5 QT/QTc 試験（参考 CTD 5.3.4.1.1 : GS-US-281-1054 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康被験者（48 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg（単回経口投与）を陽性対照として、VEL 100 又は 500 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響が検討された²⁶⁾。モキシフロキサシン投与群の QTcF 間隔は、いずれの補正法を用いた場合でも、事前に選択した 3 時点（投与 2.5、3 及び 4 時間後）全てで両側 96.67%信頼区間の下限値が 5 ms を上回った。VEL 100 及び 500 mg 投与後における QTcF 間隔の治験薬投与前からの変化量について、プラセボ投与時との差は投与 6 時間後並びに 6 及び 24 時間後にそれぞれ最大値を示し、プラセボ投与時との群間の最小二乗平均の差 [90%信頼区間] は 3.1 [1.2, 5.0] 及び 1.4 [−0.5, 3.3] ms であり、両側 90%信頼区間の上限値が 10 ms を下回った。また、VEL 100 及び 500 mg 投与中に QTc 間隔の絶対値が 450 ms 又は QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を上回った被験者は認められなかった。

以上より、VEL 500 mg までの用量範囲内では QTc 間隔の延長作用はない、と申請者は説明している。なお、VEL 100 及び 500 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 387.0 及び 1,292.4 ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 3,894.8 及び 14,280.3 ng・h/mL であった。

6.2.6 PPK 解析及び曝露一応答解析

6.2.6.1 日本人被験者に関する PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1、5.3.4.2.3）

国内第Ⅲ相試験 2 試験（GS-US-342-4019 試験及び GS-US-342-3921 試験）から得られた HCV 感染被験者の SOF（167 例、998 測定点）、GS-331007（219 例、1,746 測定点）及び VEL（219 例、1,744 測定点）の PK データを用いて、PPK 解析（NONMEM 7 及び Perl Speaks NONMEM）が実施された。SOF の最終モデルは、1 次吸収、中央コンパートメントからの 1 次排泄過程及びラグタイムを伴う M3 法を用いた 1 コンパートメントモデルで記述され、 CL/F 及び V_d/F に対しては性別及び肝機能障害の程度、 k_a 及びラグタイムに対しては食事摂取の有無がそれぞれ共変量として選択された。GS-331007 の最終モデルは、1 次吸収及び中央コンパートメントからの 1 次排泄過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、 CL/F に対しては性別及び肝機能障害の程度が共変量として選択された。VEL の最終モデルは、1 次吸収、中央コンパートメントからの 1 次排泄過程及びラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、 CL/F に対してはベースラインでの CL_{cr} 、性別、前治療歴の有無、RBV 併用の有無及びスタチン系薬剤の使用有無、 V_d/F に対しては体重、性別及び RBV 併用の有無、 k_a に対しては食事摂取の有無がそれぞれ共変量として選択された。国内第Ⅲ相試験 2 試験（GS-US-342-4019 試験及び GS-US-342-3921 試験）における日本人 HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回反復投与したときの、最終モデルを用いて推定された定常状態での PK パラメータは、表 43 のとおりであった。

表 43 日本人における SOF、GS-331007 及び VEL の PK パラメータ（最終モデルを用いたベジアン推定値）

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)
SOF	非代償性肝硬変	79	1,082 (38.9)	3,474 (33.0)
	慢性肝炎及び代償性肝硬変	88	802 (50.6)	2,028 (43.3)
GS-331007	非代償性肝硬変	102	971 (31.4)	13,947 (24.5)
	慢性肝炎及び代償性肝硬変	117	850 (26.4)	13,702 (23.3)
VEL	非代償性肝硬変	102	193 (90.5)	3,013 (75.6)
	慢性肝炎及び代償性肝硬変	117	473 (67.9)	4,873 (55.8)

平均値 (CV%)

²⁶⁾ 4 処置 4 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 6 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

6.2.6.2 外国人被験者に関する PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.2)

健康被験者及び HCV 感染被験者を対象とした海外臨床試験 11 試験²⁷⁾ から得られた SOF (1,519 例、8,507 測定点)、SOF の代謝物 (GS-331007) (2,025 例、18,515 測定点) 及び VEL (2,022 例、18,459 測定点) の PK データを用いて、PPK 解析 (NONMEM 7 version 7.3.0 及び PerlSpeaksNONMEM version 4.2.0) が実施された。SOF の最終モデルは、1 次吸収、吸収のラグタイム及び中央コンパートメントからの 1 次排泄過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述され、CL/F 及び V_d/F に対しては性別及び肝機能障害の程度、 k_a に対しては食事摂取の有無がそれぞれ共変量として選択された。GS-331007 の最終モデルは、1 次吸収、中央コンパートメントからの 1 次排泄過程及びラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、CL/F に対しては CL_{cr} 、性別、人種、民族性、HCV 感染状態、前治療歴の有無、スタチン系薬剤の使用有無及び RBV 併用の有無、 V_d/F に対しては体重、性別及び RBV 併用の有無、 k_a に対しては食事摂取の有無がそれぞれ共変量として選択された。VEL の最終モデルは、1 次吸収、吸収のラグタイム及び中央コンパートメントからの 1 次排泄過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、CL/F 及び V_d/F に対しては性別、HCV 感染症の有無及び非代償性肝硬変の有無、 k_a 、バイオアベイラビリティ及びラグタイムに対しては食事摂取の有無がそれぞれ共変量として選択された。外国人健康被験者又は HCV 感染被験者に本剤 1 錠を 1 日 1 回反復投与したときの、最終モデルを用いて推定された定常状態での PK パラメータは、表 44 のとおりであった。

SOF 及び GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{tau} は健康被験者と HCV 感染被験者とで顕著な差異は認められなかったが、VEL の C_{max} 及び AUC_{tau} は健康被験者と比較して HCV 感染被験者で低値傾向を示した。

表 44 外国人における SOF、GS-331007 及び VEL の PK パラメータ (最終モデルを用いたベジアン推定値)

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
SOF	健康被験者	331	550 (33.3)	1,272 (24.3)
	HCV 感染被験者	982	566 (31.4)	1,262 (37.2)
GS-331007	健康被験者	331	817 (21.1)	12,040 (19.5)
	HCV 感染被験者	1,428	868 (27.6)	13,967 (28.0)
VEL	健康被験者	331	421 (39.0)	4,556 (38.7)
	HCV 感染被験者	1,425	259 (53.9)	2,967 (50.2)

平均値 (CV%)

6.2.6.3 曝露－応答解析 (参考 CTD 5.3.4.2.1、参考 CTD 5.3.4.2.3)

国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-4019 試験) において C 型非代償性肝硬変患者に本剤 1 錠を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、又は国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-3921 試験) において C 型慢性肝炎若しくは代償性肝硬変患者に RBV との併用において本剤 1 錠を 1 日 1 回 24 週間投与したときの定常状態での血漿中 SOF、SOF の代謝物 (GS-331007) 及び VEL の曝露量 (AUC_{tau} 及び C_{max}) が中央値超の集団又は中央値以下の集団それぞれにおける SVR12 率が検討された。その結果、いずれの試験、測定対象及び PK パラメータについても、曝露量別の集団を通じて高い SVR12 率が示され、曝露量と SVR12 率との間に一貫した傾向は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-4019 試験) において C 型非代償性肝硬変患者に本剤 1 錠を 1 日 1 回 12 週間投与若しくは RBV との併用において本剤 1 錠を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、又は国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-3921 試験) において C 型慢性肝炎若しくは代償性肝硬変患者に RBV との併用において本剤 1 錠を 1 日 1 回 24 週間投与したときの曝露量と発現頻度の高かった有害事象²⁸⁾ の発現の有無別の

²⁷⁾ 第 I 相試験 (GS-US-342-0104、GS-US-342-1167、GS-US-342-1326、GS-US-342-1346 試験)、第 II 相試験 (GS-US-337-0122、GS-US-342-0102、GS-US-342-0109 試験)、第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1137、GS-US-342-1138、GS-US-342-1139、GS-US-342-1140 試験)

²⁸⁾ GS-US-342-4019 試験：貧血、下痢又は上咽頭炎、GS-US-342-3921 試験：ウイルス性上気道感染、貧血又は頭痛

集団における SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量が検討された。その結果、いずれの試験、測定対象及び PK パラメータについても、発現頻度の高かった有害事象の発現の有無別の集団間で曝露量は同程度であり、曝露量と安全性に関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験及び GS-US-342-3921 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における用法・用量について、本剤（SOF/VEL 400/100 mg）1錠を1日1回経口投与と設定した理由について、以下のとおり説明している。

ソバルディ錠 400 mg 及びハーボニー配合錠における SOF の承認された用法・用量は1日1回 400 mg である。健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-281-0101 試験、6.2.1.1 参照）において、SOF 400 mg 又は VEL 150 mg の単独投与時と併用時との血漿中 SOF、SOF の代謝物（GS-566500 及び GS-331007）及び VEL の PK パラメータに、顕著な差異は認められなかった。

HCV 感染被験者を対象に VEL 単剤を1日1回3日間経口投与した海外第Ⅰ相試験（GS-US-281-0102 試験、6.2.2 参照）の PK 及び HCV RNA 量のデータを用いて、最大効果（ E_{max} ）モデルに基づき VEL の曝露一応答関係について検討した。その結果、いずれの HCV genotype においても、VEL 100 mg（ AUC_{tau} : 2727.3 h·ng/mL）の投与によりほぼ最大の抗ウイルス効果（ E_{max} の 99.5%）が認められ、100 mg を超える用量を投与した場合に HCV RNA 量のさらなる抑制効果が認められる可能性は低いことが示唆された。また、HCV 感染被験者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-337-0122 試験、GS-US-342-0102 試験、GS-US-342-0109 試験）において、SOF 400 mg を VEL 25 mg 又は 100 mg と併用投与したときの抗ウイルス効果が検討された。その結果、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を 12 週間投与された被験者において、HCV genotype を通じて高い SVR12 率が達成された。

また、日本人及び白人健康被験者に、SOF/VEL/VOX（400/100/100 mg）と VOX 100 mg とを食後に1日1回反復投与した海外第Ⅰ相試験（GS-US-367-1905 試験、6.2.1.2 参照）において、SOF、SOF の代謝物（GS-566500 及び GS-331007）及び VEL の血漿中 PK パラメータに顕著な民族差は認められなかった。なお、VEL の代謝又は排泄に関与しうる薬物トランスポーター及び代謝酵素の活性は、VOX 併用により臨床的意義のある変化を示さないと考えられることから、日本人を対象として VEL を単回経口投与したときの PK を検討する臨床薬理試験は実施せず、海外第Ⅰ相試験（GS-US-367-1905 試験）成績を用いて VEL の PK に関する民族差を検討することは適切であると考えた。

以上より、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験及び GS-US-342-3921 試験）における用法・用量について、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を1日1回と設定した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験及び GS-US-342-3921 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明を了解した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として表 45 に示す試験成績が提出された。

表 45 本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

試験番号（相）	対象	例数	用法・用量
国内臨床試験（評価資料）			
GS-US-342-3921（Ⅲ）	DAA 既治療の C 型慢性肝炎 又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1 又は 2)	12 週投与：57 例 24 週投与：60 例	SOF/VEL 400/100 mg 1 日 1 回及び RBV（600、 800 又は 1000 mg/日）1 日 2 回を併用（12 週間又 は 24 週間）
GS-US-342-4019（Ⅲ）	C 型非代償性肝硬変患者 (genotype 1、2、3、4、5 又 は 6)	本剤群：51 例 本剤+RBV 群：51 例	SOF/VEL 400/100 mg 1 日 1 回（12 週間）又は SOF/VEL 400/100 mg 1 日 1 回及び RBV（600、 800 又は 1000 mg/日）1 日 2 回を併用（12 週間）

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：GS-US-342-3921 試験＜2016 年 7 月～2017 年 8 月＞）

DAA 既治療²⁹⁾ の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者³⁰⁾（genotype 1 又は 2）（目標例数 110 例）を対象に、本剤及び RBV 併用レジメンの有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 錠（SOF/VEL 400/100 mg）を QD 及び RBV（販売名：レボトールカプセル 200 mg）を 1 日 600 mg（体重 60 kg 以下）、800 mg（体重 60 kg 超 80 kg 以下）又は 1000 mg（体重 80 kg 超）として 1 日 2 回に分割し、12 又は 24 週間経口投与することと設定された。また、RBV の減量又は休薬はレボトールカプセル 200 mg の添付文書の記載に準じて行うことと設定された。

主要評価項目は、治験薬投与終了後からその 12 週後までに血中 HCV の陰性化（HCV RNA 量が定量下限未満）が持続している患者の割合（SVR12 率）と設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 117 例（12 週投与群 57 例、24 週投与群 60 例）が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率は、12 週投与群 82.5%（47/57 例）〔genotype 1：85.1%（40/47 例）、genotype 2：70.0%（7/10 例）〕、24 週投与群 96.7%（58/60 例）〔genotype 1：97.9%（47/48 例）、genotype 2：91.7%（11/12 例）〕であり、各投与群の genotype 1 の HCV 感染患者における SVR12 率の 97.5%信頼区間の下限値は、事前に設定した閾値（50%）を上回った（表 46）。また、SVR12 と SVR24 は全例で一致した。

表 46 genotype 1 の HCV 感染被験者における SVR12 率 [97.5%信頼区間^{a)}]（FAS）

	12 週投与群	24 週投与群
全体	85.1 [69.7, 94.6] % (40/47 例)	97.9 [87.4, 100] % (47/48 例)
C 型慢性肝炎	87.1 [67.7, 97.1] % (27/31 例)	96.7 [80.5, 100] % (29/30 例)
C 型代償性肝硬変	81.3 [50.8, 96.9] % (13/16 例)	100.0 [78.4, 100] % (18/18 例)

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）³¹⁾ は、12 週投与群で 80.7%（46/57 例）、24 週投与群で 75.0%（45/60 例）に認められ、副作用³²⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 12 週投与群で 45.6%（26/57 例）、24 週投与群で 35.0%（21/60 例）に認められた。いずれかの投与群で発現割合が 5% 以上の有害事象及び副作用は表 47 のとおりであった。

²⁹⁾ スクリーニングの少なくとも 8 週間までに 4 週間以上の DAA 含有レジメン (genotype 1 の場合、NS5A 阻害剤を含むレジメン、genotype 2 の場合は制限なし。) が投与され、ウイルス学的治療不成功であった患者。

³⁰⁾ ①肝生検病理所見、②フィブロスキャン（12.5 kPa 超）又は③フィブロテストスコア > 0.75 以上を満たした患者。

³¹⁾ 治験薬投与開始から投与終了 30 日後までに発現した事象。

³²⁾ 治験責任（分担）医師により治験薬投与との関連ありと判定された有害事象。

表 47 発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	12 週投与群		24 週投与群		12 週投与群		24 週投与群	
	肝硬変				肝硬変			
	あり (18 例)	なし (39 例)	あり (21 例)	なし (39 例)	あり (18 例)	なし (39 例)	あり (21 例)	なし (39 例)
全体	13 (72.2)	33 (84.6)	18 (85.7)	27 (69.2)	7 (38.9)	19 (48.7)	6 (28.6)	15 (38.5)
ウイルス性上気道感染	4 (22.2)	16 (41.0)	6 (28.6)	7 (17.9)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
貧血	3 (16.7)	11 (28.2)	3 (14.3)	10 (25.6)	3 (16.7)	11 (28.2)	3 (14.3)	10 (25.6)
頭痛	4 (22.2)	7 (17.9)	0	2 (5.1)	1 (5.6)	5 (12.8)	0	1 (2.6)
口内炎	1 (5.6)	4 (10.3)	1 (4.8)	2 (5.1)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
湿疹	1 (5.6)	3 (7.7)	0	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.6)
悪心	1 (5.6)	4 (10.3)	1 (4.8)	0	1 (5.6)	3 (7.7)	0	0
咽頭炎	2 (11.1)	1 (2.6)	2 (9.5)	1 (2.6)	2 (11.1)	0	1 (4.8)	0
そう痒症	1 (5.6)	1 (2.6)	2 (9.5)	2 (5.1)	0	1 (2.6)	0	2 (5.1)
背部痛	0	4 (10.3)	0	1 (2.6)	0	0	0	0
発疹	1 (5.6)	1 (2.6)	1 (4.8)	2 (2.6)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
皮膚乾燥	0	0	2 (9.5)	2 (2.6)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (4.8)	3 (7.7)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (2.6)	1 (4.8)	2 (5.1)	0	1 (2.6)	1 (4.8)	2 (5.1)
上腹部痛	2 (11.1)	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.8)	2 (5.1)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	2 (9.5)	1 (2.6)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、12 週投与群では認められず、24 週投与群で 4 例（肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫、肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

本剤及び RBV の投与中止に至った有害事象は、12 週投与群で 1 例（発疹）、24 週投与群で 2 例（うつ病、肝血管肉腫各 1 例）に認められ、発疹及びうつ病は治験薬との関連ありとされた。転帰は、うつ病が未回復、発疹は回復であった。

RBV の用量調整又は休薬に至った有害事象は、12 週投与群で 4 例〔貧血 4 例、頭痛 1 例（重複有り）〕、24 週投与群で 6 例（貧血）に認められた。

7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：GS-US-342-4019 試験＜2016 年 12 月～2018 年 2 月＞

C 型非代償性肝硬変患者（CPT 分類 B 又は C、genotype 1、2、3、4、5 又は 6）³³⁾〔目標例数 100 例（本剤群 50 例、本剤/RBV 群 50 例）〕を対象に、本剤並びに本剤及び RBV 併用レジメンの有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 錠（SOF/VEL 400/100 mg）を QD、12 週間経口投与又は本剤 1 錠（SOF/VEL 400/100 mg）を QD 及び RBV（販売名：レバトールカプセル 200 mg）〔体重及び CPT 分類により規定された量（CPT 分類 B では、1 日 600 mg（体重 60 kg 以下）、800 mg（体重 60 kg 超 80 kg 以下）又は 1000 mg（体重 80 kg 超）を 1 日 2 回に分割、CPT 分類 C では、1 日 600 mg）を 1 日 2 回に分割〕を 12 週間投与することと設定された。また、RBV の減量又は休薬はレバトールカプセル 200 mg の添付文書の記載に準じて行うことと設定された。

³³⁾ ①肝生検病理所見、②フィブロスキャン（12.5 kPa 超）又は③フィブロテストスコア＞0.75 超を満たした患者。
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登録し、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、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が計画された。

主要評価項目は、治験薬投与終了後からその 12 週後までに血中 HCV の陰性化（HCV RNA 量が定量下限未満）が持続している患者の割合（SVR12 率）と設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 102 例（本剤群 51 例、本剤/RBV 群 51 例）が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率の結果は表 48 のとおりであり、各投与群の SVR12 率の 97.5%信頼区間の下限値は、事前に設定した閾値（1%）を上回った。また、SVR12 と SVR24 は全例で一致した。

表 48 C 型非代償性肝硬変患者における SVR12 率 [97.5%信頼区間^{a)}] (FAS)

	本剤群	本剤/RBV 群
SVR12 率	92.2 [79.4, 98.2] % (47/51 例)	92.2 [79.4, 98.2] % (47/51 例)

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）³⁴⁾ は、本剤群 68.6%（35/51 例）、本剤/RBV 群 86.3%（44/51 例）に認められ、副作用³²⁾（臨床検査値異常変動を含む）は本剤群 17.6%（9/51 例）、本剤/RBV 投与群 62.7%（32/51 例）に認められた。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (51 例)	本剤/RBV 群 (51 例)	本剤群 (51 例)	本剤/RBV 群 (51 例)
全体	35 (68.6)	44 (86.3)	9 (17.6)	32 (62.7)
貧血	0	20 (39.2)	0	19 (37.3)
上咽頭炎	7 (13.7)	3 (5.9)	0	0
下痢	0	7 (13.7)	0	1 (2.0)
肝性脳症	3 (5.9)	4 (7.8)	0	0
頭痛	1 (2.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (5.9)
末梢性浮腫	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)
発疹	4 (7.8)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)
背部痛	0	4 (7.8)	0	0
挫傷	1 (2.0)	3 (5.9)	0	0
不眠症	0	4 (7.8)	0	0
胃腸炎	3 (5.9)	0	0	0
溶血性貧血	0	3 (5.9)	0	3 (5.9)
血小板減少症	0	3 (5.9)	0	3 (5.9)

例数 (%)

死亡は、本剤/RBV 群 3 例（細菌性敗血症、胃静脈瘤出血、肝細胞癌各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 4 例（肝性脳症、胃がん、直腸腺癌、食道静脈瘤各 1 例）、本剤/RBV 群 7 例〔肝性脳症、大腿骨骨折各 2 例、急性腎障害、貧血、腹水、細菌性敗血症、胃静脈瘤出血、食道静脈瘤出血各 1 例（重複含む）〕に認められ、胃癌、貧血及び大腿骨骨折について治験薬と関連ありとされたが、いずれも転帰は回復であった。

すべての治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤/RBV 群 2 例（胃静脈瘤出血、急性腎障害各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

³⁴⁾ 治験薬投与開始から投与終了 30 日後までに発現した事象又は治験薬投与中止に至った事象。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本承認申請における審査方針について以下のように考える。

本承認申請では、「C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を申請効能・効果として、全ての HCV genotype の患者を投与対象とする申請がなされた。国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）は、genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として実施され、また、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）では、genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型非代償性肝硬変患者を対象として実施されたが、本邦では genotype 3、4、5 又は 6 の患者は極めてまれであり（Hepatology 2015; 61: 77-87）、治験に組み入れられた被験者は、genotype 3 の 1 例のみであり、genotype 4、5 又は 6 の患者は登録されなかった。しかし、以下の理由等から、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変に対する本剤の有効性及び安全性については、非臨床試験成績、海外試験成績等も踏まえて、評価することは可能と考える。

- 本剤の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないこと（6.2.1.2 参照）。
- 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）において、genotype 1 又は 2 について、有効性が示唆されていること（7.1.1.及び 7.1.2 参照）。
- 非臨床薬理試験の結果から、genotype 1～6 に対する SOF 及び VEL の抗ウイルス活性は示されていること（3.R.1 参照）。
- genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の患者に対する申請用法・用量について、日本人 HCV 患者における安全性が国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）で検討されたこと（7.1.1.及び 7.1.2 参照）。
- 海外試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1140 試験及び GS-US-342-1137 試験）で、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率³⁵⁾ は、それぞれ 95.3% (264/277 例)、100% (116/116 例)、97.1% (34/35 例)、100% (41/41 例) であり、genotype 3 又は 4 の C 型非代償性肝硬変患者における SVR12 率³⁵⁾ は、それぞれ 50.0% (7/14 例)、100% (4/4 例) であり、いずれの genotype に対しても一定の有効性は得られていること（参考 CTD5.3.5.4.29、5.3.5.4.30、5.3.5.4.32）。

7.R.2 配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について以下のように説明している。

配合剤として投与することで、患者の服薬の負担を軽減することができ、海外臨床試験においても高い服薬率及び忍容性が認められていると報告されている（Hepatol Int 2016; 10:310–319）。また、配合剤として投与することで投薬過誤が減り、単味製剤の併用に比べて服薬アドヒアランスがより向上することから耐性変異が出現する可能性も低下すると考える。

機構は以下のように考える。

HCV 感染に対する薬物治療において、複数の有効成分を配合剤とすることで服薬アドヒアランスが向上するか否かは国内の日常診療では明らかになっていないと考える。しかしながら、HCV 感染に対する治療において、機序の異なる複数の有効成分を組み合わせた配合剤によるレジメンが既に承認されてい

³⁵⁾ 用法・用量は本剤 1 錠 QD を 12 週間投与。

ること等を踏まえると、SOF 及び VEL を配合剤とすることに一定の合理性があると判断することは可能である。

7.R.3 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV 併用レジメン（24 週間投与）並びに genotype 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤（12 週間投与）の有効性は期待できると判断した。ただし、genotype 3、4、5 又は 6 の日本人の C 型慢性肝炎患者、C 型代償性肝硬変患者又は C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.1 DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性

7.R.3.1.1 試験計画について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）について、DAA 既治療の HCV 感染被験者を対象として計画した理由について、以下のように説明している。

本邦において、2014 年に DCV 及び ASV 併用レジメンが承認され、genotype 1 の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 製剤を含まない抗ウイルス薬のみの複数の治療レジメンが本邦の医療環境に導入された。しかし、当該レジメンで治療不成功となった患者において HCV の耐性関連変異が認められており、これらの患者に対する再治療の選択肢は限られている。そのため、DAA 既治療の患者に対する新たな治療選択肢の提供が必要と考え、DAA 既治療患者を対象として国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）を計画した。

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、RBV を併用投与することとした理由及び本剤/RBV 12 週投与レジメンと 24 週投与レジメンの比較試験として計画した理由について、以下のように説明している。

DAA 含有レジメンで治療不成功となった患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-342-1553 試験）では本剤 QD 及び RBV BID の 24 週間投与時の有効性及び安全性を評価し、一定の有効性が認められた（SVR12 率：genotype 1 で 97.3%、genotype 2 で 92.9%、genotype 3 で 77.8%）。DAA 含有レジメンで治療不成功となった患者における本剤単独投与に関する情報はないが、RBV を併用しない LDV 及び SOF の併用投与において、genotype 1 の被験者で SVR12 率が 71%（29/41 例）、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が認められた被験者で SVR12 率が 60%（18/30 例）であったと報告されている（Gastroenterol Hepatol. 2015; 11(6 Suppl 3): 1–23）。そのため、RBV は DAA 含有レジメンで治療不成功となった患者に対する有効性の改善に寄与すると考えたこと及び RBV は DAA に対する耐性ウイルスによる影響を受けないことから RBV を併用投与することとした。

DAA 含有レジメンで治療不成功となった患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-342-1553 試験）が本剤 QD 及び RBV BID の 24 週間投与として実施されており、一定の有効性が認められている。VEL は、日本人患者において多く認められる genotype 1b の患者において DAA 含有レジメン治療不成功となった場合の主要な耐性関連変異に対しても抗ウイルス活性を有する可能性があると考えていることから、

本剤及び RBV 併用投与レジメンは 12 週間投与でも効果を示すと考えた。また、より短い投与期間とすることで、RBV の毒性に対する負荷も軽減すると考えたことから、12 週間投与について評価する意義はあると考えた。

さらに、申請者は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）について、Peg-IFN 等を対照とした比較試験として計画しなかった理由及び主要評価項目の主解析において設定した閾値の根拠について、以下のように説明している。

本邦における HCV 感染患者は高齢者が多数を占め、そのような被験者において Peg-IFN 及び Peg-IFN と併用される RBV に対する忍容性が低いと予想される。したがって、本邦における DAA 含有レジメンで治療不成功となった患者に対して Peg-IFN 又は Peg-IFN と RBV 併用療法を実施することの意義については議論があると考ええる。さらに Peg-IFN 又は Peg-IFN と RBV 併用療法を対照とした比較試験を計画・実施した場合、Peg-IFN 又は Peg-IFN と RBV 併用療法群では投与中止に至る割合が高くなり、試験成績の結果解釈が難しくなる可能性があると考えた。以上より、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）は単群試験として計画した。

また、レボトルカプセル 200 mg 及びコペガス錠 200 mg の添付文書において、genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対する初回治療として Peg-IFN 及び RBV を 48 週間併用投与したときの SVR24 率はそれぞれ 43%（59/137 例）及び 59%（57/96 例）であったと記載されていること、日本人における他の報告では、未治療の genotype 1 の HCV 感染患者に対して Peg-IFN 及び RBV を 48 週間併用投与した場合の SVR24 率は 42%～45%の範囲であり、50%よりも低かったこと（J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1094-104、J Med Virol 2005; 75: 27-34、World J Gastroenterol 2008; 14: 7225-30）、海外臨床試験の報告では、既治療の HCV 感染患者に対して Peg-IFN 及び RBV を 48 週間併用投与した場合の SVR24 率は、前治療無効例では 19%以下（Gastroenterology 2006; 130: 1098-106）、前治療再燃例では 43%～69%（Gastroenterol 2005; 100: 2453-62、Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 969-83）であったこと、DAA 含有レジメンの前治療歴を有する患者に Peg-IFN 及び RBV を併用投与した場合の SVR 率に関する文献報告は認められなかったことを参考に、保守的に閾値は 50%と設定した。

機構は、以下のように考える。

DAA 既治療患者に対する治療選択肢が限られていること、計画立案時点までに得られていた国内外臨床試験成績を踏まえて、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）では DAA 既治療患者を対象とした単群試験として計画・実施したことは受け入れ可能である。また、主要評価項目の主解析において、事前に閾値を 50%と設定し、本剤の有効性を評価することは可能である。

7.R.3.1.2 有効性について

申請者は、DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における SVR12 率は表 50 のとおりであった。いずれの投与群においても、genotype 1 の SVR12 率の 97.5%信頼区間の下限值は、事前に設定した閾値（50%）を上回った。12 週投与群及び 24 週投与群の SVR12 率は、それぞれ 82.5%（47/57 例）及び 96.7%（58/60 例）であり、12 週投与群で低かった。各投与群において、SVR12 を達成できなかった被験者別の HCV RNA

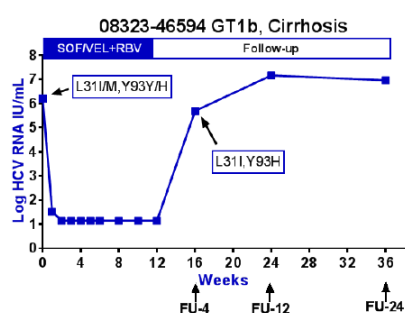
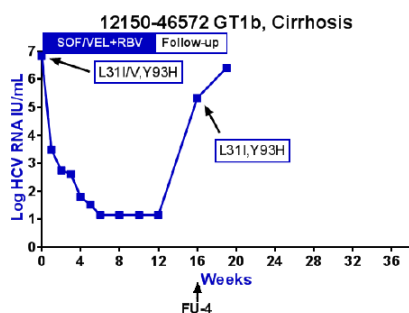
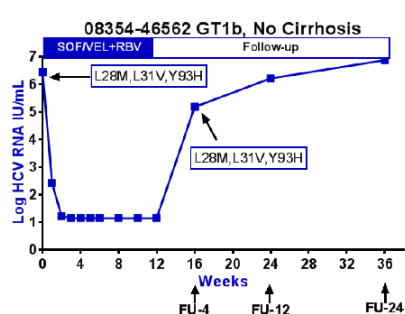
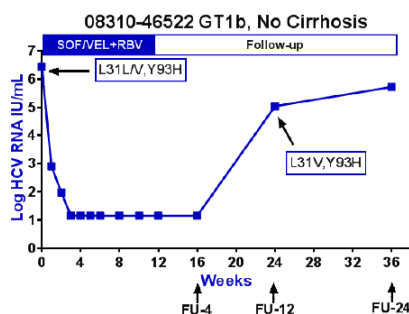
量の経時推移は図 2 及び図 3 のとおりであった。24 週投与群においては、genotype、肝硬変の有無及び前治療の種類に関わらず高い SVR12 率が示された。

以上の結果から、genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV の 24 週間併用投与の有効性は期待できると考える。

表 50 DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率

		12 週投与群			24 週投与群		
		genotype 1 (47 例)	genotype 2 (10 例)	全体 (57 例)	genotype 1 (48 例)	genotype 2 (12 例)	全体 (60 例)
全体		85.1 (40/47)	70.0 (7/10)	82.5 (47/57)	97.9 (47/48)	91.7 (11/12)	96.7 (58/60)
前治療	NS5A 阻害剤のみ	50.0 (1/2)	0	50.0 (1/2)	0	0	0
	NS5A 阻害剤及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤	100 (1/1)	0	100 (1/1)	100 (7/7)	100 (1/1)	100 (8/8)
	NS5A 阻害剤及び NS3 プロテアーゼ阻害剤	85.4 (35/41)	100 (1/1)	85.7 (36/42)	97.3 (36/37)	100 (1/1)	97.4 (37/38)
	NS5A 阻害剤、 NS5B ポリメラーゼ阻害剤 及び NS3 プロテアーゼ阻害剤	100 (3/3)	0	100 (3/3)	100 (4/4)	100 (1/1)	100 (5/5)
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤のみ	0	66.7 (6/9)	66.7 (6/9)	0	100 (8/8)	100 (8/8)
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤及び NS3 プロテアーゼ阻害剤	0	0	0	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)
肝硬変 の有無	あり	81.3 (13/16)	100 (2/2)	83.3 (15/18)	100 (18/18)	100 (3/3)	100 (21/21)
	なし	87.1 (27/31)	62.5 (5/8)	82.1 (32/39)	96.7 (29/30)	88.9 (8/9)	94.9 (37/39)
HCV RNA 量	800,000 IU/mL 未満	100 (10/10)	100 (1/1)	100 (11/11)	100 (10/10)	100 (4/4)	100 (14/14)
	800,000 IU/mL 以上	81.1 (30/37)	66.7 (6/9)	78.3 (36/46)	97.4 (37/38)	87.5 (7/8)	95.7 (44/46)

% (例数)



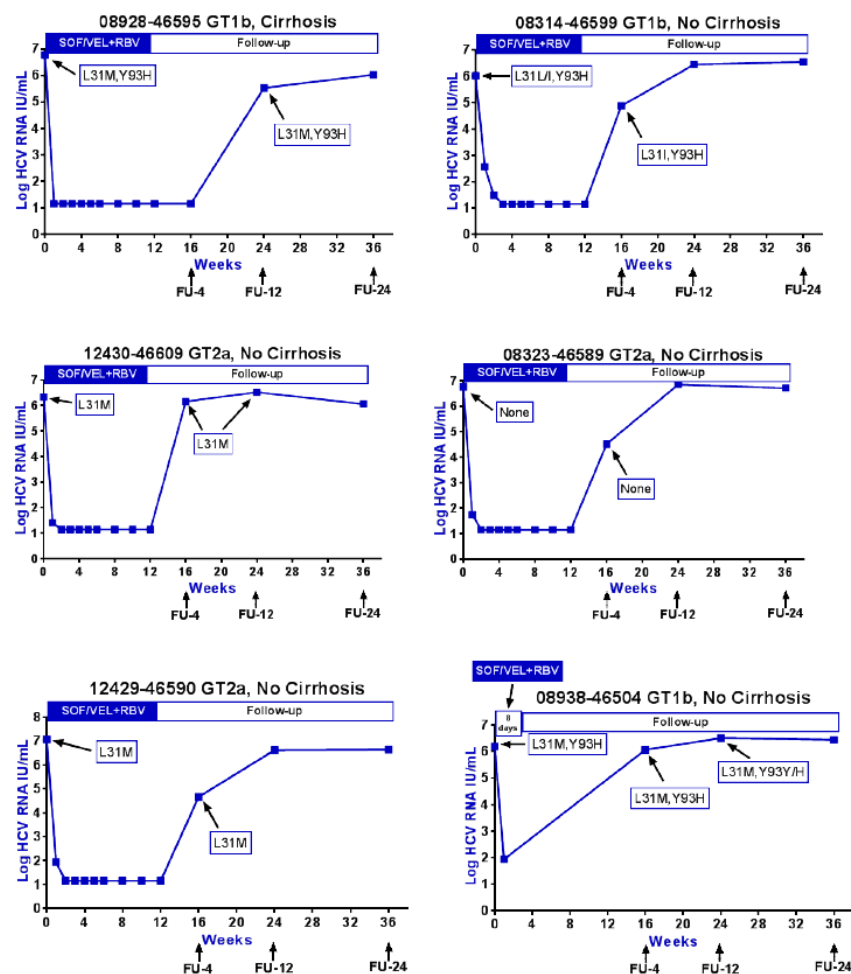


図2 SVRを達成しなかった被験者別のHCV RNA量の経時推移（12週投与群）

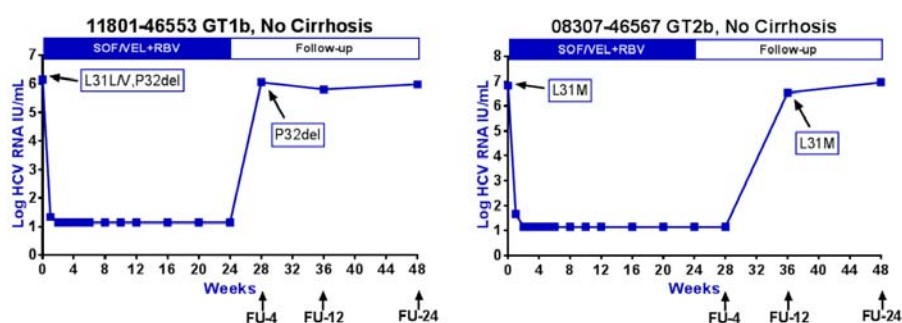


図3 SVRを達成しなかった被験者別のHCV RNA量の経時推移（24週投与群）

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）の対象とされなかった genotype 3、4、5 又は 6 の DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性について、以下のよう

に説明している。
海外臨床試験において、IFN 又は DAA 既治療の患者における SVR12 率は表 51 のとおりであり、いずれの genotype に対しても本剤の有効性が確認されている。この結果は、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における genotype 1 又は 2 の患者の SVR12 率と同様であった。また、非臨床薬理試験において

SOF 及び VEL は全ての genotype に対する抗ウイルス活性を示した (3.R.1 参照)。これらの結果を踏まえば、本邦における genotype3、4、5 又は 6 の DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV の 24 週間併用投与の有効性は期待できると考える。

表 51 IFN 又は DAA 既治療の患者における SVR12 率

試験 (相)	前治療	用法・用量	genotype					
			1	2	3	4	5	6
GS-US-342-1138 (Ⅲ) ^{a)}	IFN	SOF/VEL 400/100 mg QD (12 週間)	99.1 (109/110)	100 (25/25)	—	100 (52/52)	100 (11/11)	100 (3/3)
GS-US-342-1139 (Ⅲ) ^{b)}			—	100 (19/19)	—	—	—	—
GS-US-342-1140 (Ⅲ) ^{c)}			—	—	90.1 (64/71)	—	—	—
GS-US-342-1553 (Ⅱ) ^{d)}	DAA ^{e)}	SOF/VEL 400/100 mg QD 及び RBV (1000 又は 1200 mg/日) BID を併用 (24 週間)	97.3 (36/37)	92.9 (13/14)	77.8 (14/18)	—	—	—

% (例)

a) 参考 CTD 5.3.5.4.30、b) 参考 CTD 5.3.5.4.31、c) 参考 CTD 5.3.5.4.32、d) 参考 CTD 5.3.5.2.1

e) SOF+VEL、SOF+VEL+RBV 又は SOF/VEL+VOX

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-3921 試験) において、DAA 既治療の genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV 併用レジメンについて、一定の SVR12 率が示されているが、12 週投与レジメンに対して 24 週投与レジメンの SVR 率が高く、また、SVR12 率を達成しなかった被験者における HCV RNA 量の推移について、治験薬投与終了後に、HCV RNA 量が上昇する割合は、24 週投与レジメン (2/60 例) 12 週投与レジメン (10/57 例) であり、24 週投与レジメンにおいて治験薬投与終了後に HCV RNA 量が上昇する割合が小さかったことを踏まえると、本剤及び RBV 併用レジメン (24 週投与) を選択すべきである。また、DAA 既治療の genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性について、臨床試験において申請用法・用量での情報は得られていないが、海外臨床試験における本剤単独 12 週間投与レジメンでは、いずれの genotype に対しても一定の SVR12 率が確認されたこと、非臨床薬理試験において SOF、VEL 及び RBV は全ての genotype に対して抗ウイルス活性が認められていること、及び DAA 既治療の患者に対する治療選択肢は限られていることを踏まえると、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師により、患者の状態等を踏まえて本剤投与の適否が慎重に判断されることを前提に、本剤を治療選択肢とすることは一定の合理性がある。

また、製造販売後において、DAA 既治療の genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性に関する情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.2 C 型非代償性肝硬変患者に対する有効性について

7.R.3.2.1 試験計画について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-4019 試験) における主要評価項目を SVR12 率と設定した理由について、以下のように説明している。

C 型慢性肝炎は、肝硬変及び代償不全へと進展する可能性のある進行性の疾患である。肝疾患の進行した患者では、肝の非代償性や肝細胞癌等の関連疾患の発症リスクが顕著に増加するとともに、これら関連疾患への進展に要する期間も短縮される。また、CPT スコアの高値は、死亡率の増加と相関している。日本では、C 型非代償性肝硬変患者に対する既承認の抗ウイルス治療は存在せず、肝移植が可能な場合であっても、実際には移植患者で移植片に HCV が再感染を来すことから、根治的治療とはならない。

National Health Service (NHS) を通じ英国で実施したアクセスプログラム (EAP) では、非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染患者を対象に、経口 DAA レジメンとして SOF/LDV 又は SOF/DCV を RBV 併用下又は非併用下で投与され、非代償性肝硬変患者における SVR 率は 81.6% (381/409 例) で、genotype 1 の被験者では 90.5% (209/231 例)、genotype 3 の被験者では 68.8% (132/192 例) であった (J Hepatol 2016; 64: 1224-31)。

また、非代償性肝硬変患者について、投与終了後最長 15 カ月までの長期予後が評価され、SVR を達成した患者、SVR を達成しなかった患者、及び EAP での投与開始から 6 カ月前にデータベースに登録された同様の無治療の対照集団 (261 例) について後ろ向き解析が実施された (European Association of the Study of Liver Disease (EASL) 2016; 13-17)。SVR を達成した患者では、SVR を達成しなかった患者及び無治療の患者と比較して高い生存率が示された。

以上より、非代償性肝硬変患者での HCV の排除により臨床上のベネフィットが得られる可能性があると考えており、主要評価項目を SVR12 率と設定したことは適切と考えた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-4019 試験) の主要評価項目の解析において設定した閾値の根拠について、以下のように説明している。

C型非代償性肝硬変患者に対する治療薬は本邦で承認されていないことから、ウイルス自然排除率を外部対照として、本剤投与時又は本剤及びRBV併用投与時のSVR12率と比較した。C型慢性肝炎患者におけるウイルスの自然排除はまれであり、宿主免疫の顕著な変化、例えば、HIV重複感染患者での抗ウイルス治療の開始に伴って発現する免疫再構築、免疫抑制療法の中止、妊娠又は他の急性ウイルス感染症等の特別な状況下でのみ生じることが報告されている (Clin Infect Dis 2006;42: 953-4、J Infect Dis 1999; 180: 574-5、Gastroenterology 2003; 124: 1946-9、J Hepatol 2002; 37: 866-9)。また、C型非代償性肝硬変患者におけるHCVの自然排除の報告はあるものの (AIDS 2015; 29: 982-5)、限定的である。これらの状況を勘案し、真のHCVの自然排除率は不明であるものの、極めて低い頻度であることから、自然排除率は1%未満であると考え、統計学的な評価を行う上では保守的に1%を閾値として設定した。

機構は、以下のように考える。

C 型非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験における有効性の主要評価項目を SVR12 率と設定したことについて、C 型非代償性肝硬変患者における SVR の達成と長期予後の改善との関連は確立していないと考えるものの、試験開始当時に得られていた知見を踏まえると、C 型非代償性肝硬変患者における SVR の達成による長期的な臨床的ベネフィットについて説明が可能となることを前提として、本試験における主要評価項目を、SVR12 率と設定することについて、一定の理解を示すことは可能である。また、治療薬が本邦では未承認である状況において、過去の報告等から主要評価項目の解析における閾値を 1%と設定したことは理解できる。

7.R.3.2.2 有効性について

申請者は、C 型非代償性肝硬変患者に対する有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）における SVR12 率は表 52 及び表 53 のとおりであった。SVR12 率は、RBV 併用の有無、genotype によらず同程度であったが、CPT 分類 C では B より低かった。また、いずれの投与群においても SVR12 率の 97.5%信頼区間の下限値は、事前に設定した閾値（1%）を上回った。

表 52 国内試験（GS-US-342-4019 試験）における C 型非代償性肝硬変患者の部分集団別の SVR12 率

背景因子		本剤群			本剤/RBV 群		
		genotype					
		genotype 1 (41 例)	その他 (10 例)	全体 (51 例)	genoytpe 1 (39 例)	その他 (12 例)	全体 (51 例)
全体		95.1 (39/41)	80.0 (8/10)	92.2 (47/51)	89.7 (35/39)	100 (12/12)	92.2 (47/51)
年齢	65 歳未満	87.5 (14/16)	83.3 (5/6)	86.4 (19/22)	88.9 (16/18)	100 (3/3)	90.5 (19/21)
	65 歳以上	100 (25/25)	75.0 (3/4)	96.6 (28/29)	90.5 (19/21)	100 (9/9)	93.3 (28/30)
性別	男性	92.3 (12/13)	80.0 (4/5)	88.9 (16/18)	88.2 (15/17)	100 (5/5)	90.9 (20/22)
	女性	96.4 (27/28)	80.0 (4/5)	93.9 (31/33)	90.9 (20/22)	100 (7/7)	93.1 (27/29)
BMI	25 未満	100 (16/16)	100 (4/4)	100 (20/20)	89.5 (17/19)	100 (9/9)	92.9 (26/28)
	25 以上	92.0 (23/25)	66.7 (4/6)	87.1 (27/31)	90.0 (18/20)	100 (3/3)	91.3 (21/23)
	欠測	—	—	—	—	100 (1/1)	100 (1/1)
HCV RNA 量 (copies/mL)	10 ⁵ 未満	100 (6/6)	100 (2/2)	100 (8/8)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (2/2)
	10 ⁵ 以上	94.3 (33/35)	75.0 (6/8)	90.7 (39/43)	89.5 (34/38)	100 (11/11)	91.8 (45/49)
投与開始前の CPT 分類	A	100 (1/1)	0	100 (1/1)	100 (2/2)	0	100 (2/2)
	B	96.8 (30/31)	88.9 (8/9)	95.0 (38/40)	96.6 (28/29)	100 (10/10)	97.4 (38/39)
	C	88.9 (8/9)	0 (0/1)	80.0 (8/10)	62.5 (5/8)	100 (2/2)	70.0 (7/10)
前治療歴	なし	95.2 (20/21)	100 (6/6)	96.3 (26/27)	91.7 (22/24)	100 (7/7)	93.5 (29/31)
	あり ^{a)}	95.0 (19/20)	50.0 (2/4)	87.5 (21/24)	86.7 (13/15)	100 (5/5)	90.0 (18/20)

% (例数)

a) IFN 含有レジメン

表 53 国内試験（GS-US-342-4019 試験）における C 型非代償性肝硬変患者の genotype 別の SVR12 率

genotype	本剤群 (51 例)	本剤/RBV 群 (51 例)
genotype 1	95.1 (39/41)	89.7 (35/39)
genotype 1a	0 (0/1)	0
genotype 1b	97.5 (39/40)	89.7 (35/39)
genotype 2	88.9 (8/9)	100 (11/11)
genotype 2 (subtype 不明)	100 (5/5)	100 (5/5)
genotype 2a	0	100 (1/1)
genotype 2a/2c	100 (2/2)	100 (1/1)
genotype 2b	50.0 (1/2)	100 (4/4)
genotype 3	0 (0/1)	0
genotype 3b	0 (0/1)	0
genotype 不明	0	100 (1/1)

% (例数)

また、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）に関して、治験薬投与開始後 36 週時において、SVR12 を達成した被験者の生存率は 100% (94/94 例) であり、SVR を達成しなかった被験者における生存率は 62.5% (5/8 例) であり、SVR 達成例における生命予後は期待できると考える。

また、申請者は、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型非代償性肝硬変患者に対する有効性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1137 試験、参考 CTD 5.3.5.4.29）において、C 型非代償性肝硬変患者の SVR12 率は表 54 のとおりであった。また、非臨床薬理試験において SOF 及び VEL は全ての genotype

に対して抗ウイルス活性を示した (3.R.1 参照)。これらの結果を踏まえれば、本邦における genotype 3、4、5 又は 6 の患者に対する本剤単独投与の有効性は期待できると考える。

表 54 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1137 試験) における C 型非代償性肝硬変患者の genotype 別の SVR12 率

genotype	SOF/VEL 400/100 mg QD (12 週間) (90 例)	SOF/VEL 400/100 mg QD (24 週間) (90 例)	SOF/VEL 400/100 mg QD 及び RBV (1000 又は 1200mg/日) BID を併 用 (12 週間) (87 例)
1	88.2 (60/68)	91.5 (65/71)	95.6 (65/68)
2	100 (4/4)	75.0 (3/4)	100 (4/4)
3	50.0 (7/14)	50.0 (6/12)	84.6 (11/13)
4	100 (4/4)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)
5	—	—	—
6	—	100.0 (1/1)	—

% (例数)

以上の結果から、C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤又は本剤/RBV レジメンの有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (GS-US-342-4019 試験) において、genotype 1 又は 2 の C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤又は本剤/RBV レジメンについて、一定の SVR12 率が示されており、治験薬投与開始後 36 週時における SVR 達成例における生存率は 100%であったことから、genotype 1 又は 2 の C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、投与開始時に CPT 分類 C の被験者において有効性が低下する可能性が示唆されているが、C 型非代償性肝硬変患者に対する治療薬として本邦で承認された医薬品がなく肝移植が最も有効な治療とされていることを踏まえると、本剤を治療選択肢とすることは可能である。

genotype 3、4、5 又は 6 の C 型非代償性肝硬変患者に対する有効性について、国内外臨床試験において、genotype 5 での情報は得られていないが、得られたデータでは genotype 3、4 又は 6 に対して一定の SVR12 率が確認されたこと、非臨床薬理試験において SOF 及び VEL は全ての genotype に対して抗ウイルス活性が認められていること、C 型非代償性肝硬変患者に対する治療選択肢は限られていることを踏まえると、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師により、患者の状態等を踏まえて本剤投与の適否が慎重に判断されることを前提に、本剤を治療選択肢とすることは一定の合理性がある。

臨床試験において、C 型非代償性肝硬変患者の CPT 分類別及び genotype 別の有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後においてこれらの患者における有効性に関する情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.3 ウイルス耐性変異について

申請者は、本剤に対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）の本剤投与例³⁶⁾における、投与開始前の NS5A 及び NS5B 領域の耐性変異の有無別の SVR12 率は表 55 のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が認められた被験者は 12 週投与群の 96.4%（54/56 例）、24 週投与群の 93.3%（56/60 例）であった。12 週投与群では、投与開始前に NS5A の耐性変異が認められなかった被験者の 50.0%（1/2 例）及び投与開始前に NS5A の耐性変異が認められた被験者の 85.2%（46/54 例）が SVR を達成した。24 週投与群では、投与開始前に NS5A 耐性変異が認められなかった被験者の 100%（4/4 例）及び投与開始前に NS5A 耐性変異が認められた被験者の 96.4%（54/56 例）が SVR を達成した。投与開始前に NS5B 耐性変異が認められた 12 週投与群の 3 例及び 24 週投与群の 4 例の被験者の全例が SVR を達成した。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）において、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が認められた被験者は 41.0%（41/100 例）であり、本剤群の 82.4%（14/17 例）、本剤/RBV 群の 95.8%（23/24 例）が SVR を達成した。投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が認められなかった被験者では、本剤群の 97.1%（33/34 例）及び本剤/RBV 群の 96.0%（24/25 例）が SVR を達成した。投与開始前に NS5B 耐性変異が認められた被験者は認められなかった。

³⁶⁾ 安全性解析対象集団のうち、ウイルス学的転帰が特定され、かつ、少なくとも 1 回の遺伝子シーケンスデータが得られた全ての被験者が耐性解析対象集団とされた。なお、ウイルス学的転帰が「その他」の治療不成功に分類された被験者は耐性解析対象集団から除外された。

表 55 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）における投与開始前の NS5A 及び NS5B 領域の耐性関連変異の有無別の SVR12 率

genotype	領域	治験薬投与開始前 の耐性関連変異	C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変		C 型非代償性肝硬変		
			本剤/RBV 併用例		本剤投与例	本剤/RBV 併用例	
			12 週間（56 例）	24 週間（60 例）	12 週間（51 例）	12 週間（49 例）	
全て	NS5A	なし	50（1/2）	100（4/4）	97.1（33/34）	96.0（24/25）	
		1つ	85.7（12/14）	92.9（13/14）	87.5（14/16）	100（23/23）	
		L31M	—	—	77.8（7/9）	100（12/12）	
		L31M/V	80.0（8/10）	90.9（10/11）	—	—	
		Y93C/H	—	—	100（7/7）	100（10/10）	
		Y93N	100（1/1）	—	—	—	
		Y93H	100（3/3）	100（1/1）	—	—	
		P32 欠損	—	100（2/2）	—	—	
		L28M	—	—	—	100（1/1）	
	2つ以上	85.0（34/40）	97.6（41/42）	0（0/1）	0（0/1）		
	NS5B	なし	83.0（44/53）	96.4（54/56）	92.2（47/51）	95.9（47/49）	
		1つ	100（3/3）	100（4/4）	—	—	
		L159F	—	100（2/2）	—	—	
		M289I	100（2/2）	100（1/1）	—	—	
		V321I	100（1/1）	100（1/1）	—	—	
		2つ以上	—	—	—	—	
1a	NS5A	なし	100（1/1）	—	0（0/1）	—	
		1つ	100（1/1）	—	—	—	
		Y93N	100（1/1）	—	—	—	
		2つ以上	—	100（1/1）	—	—	
	NS5B	なし	100（2/2）	100（1/1）	0（0/1）	—	
		1つ	—	—	—	—	
1b	NS5A	なし	—	100（2/2）	100（31/31）	96.0（24/25）	
		1つ	100（4/4）	100（6/6）	88.9（8/9）	100（11/11）	
		L28M	—	—	—	100（1/1）	
		L31M	—	—	50（1/2）	—	
		L31M/V	100（1/1）	100（3/3）	—	—	
		P32 欠損	—	100（2/2）	—	—	
		Y93H	100（3/3）	100（1/1）	—	—	
		Y93C/H	—	—	100（7/7）	100（10/10）	
	2つ以上	85.0（34/40）	97.4（38/39）	—	0（0/1）		
	NS5B	なし	86.0（37/43）	97.7（43/44）	97.5（39/40）	94.6（35/37）	
		1つ	100（1/1）	100（3/3）	—	—	
		L159F	—	100（2/2）	—	—	
		V321I	100（1/1）	100（1/1）	—	—	
		2つ以上	—	—	—	—	
		2a	NS5A	なし	0（0/1）	100（1/1）	—
	1つ			66.7（4/6）	100（5/5）	100（6/6）	100（8/8）
L31M	66.7（4/6）			100（5/5）	100（6/6）	100（8/8）	
2つ以上	—			100（2/2）	—	—	
NS5B	なし		57.1（4/7）	100（8/8）	100（6/6）	100（8/8）	
	1つ		—	—	—	—	
	2つ以上		—	—	—	—	
2b	NS5A	なし	—	100（1/1）	100（2/2）	—	
		1つ	100（3/3）	66.7（2/3）	0（0/1）	100（4/4）	
		L31M	100（3/3）	66.7（2/3）	0（0/1）	100（4/4）	
		2つ以上	—	—	—	—	
	NS5B	なし	100（1/1）	66.7（2/3）	66.7（2/3）	100（4/4）	
		1つ	100（2/2）	100（1/1）	—	—	
		M289I	100（2/2）	100（1/1）	—	—	
3b	NS5A	なし	—	—	—	—	
		1つ	—	—	—	—	
		2つ以上	—	—	0（0/1）	—	
	NS5B	なし	—	—	0（0/1）	—	
		1つ	—	—	—	—	
		2つ以上	—	—	—	—	

%（例数）

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、投与開始前に NS5A 領域の L31 位、P32 欠損又は Y93 位を含む耐性変異が認められた被験者の SVR12 率は表 56 のとおりであった。Y93 位と L31 位の両方に耐性変異が認められた被験者の SVR12 率は、12 週投与群で 82.4%（28/34 例）、24 週投与群で 100%（37/37 例）であった。

表 56 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における投与開始前の NS5A 領域の耐性関連変異別の SVR12 率

耐性変異	本剤/RBV12 週間投与群			本剤/RBV24 週間投与群		
	genotype 1 (46 例)	genotype 2 (10 例)	全体 (56 例)	genotype 1 (48 例)	genotype 2 (12 例)	全体 (60 例)
L31 位を含む	84.2 (32/38)	77.8 (7/9)	83.0 (39/47)	97.6 (41/42)	90.0 (9/10)	96.2 (50/52)
P32 欠損を含む	100 (2/2)	—	100 (2/2)	66.7 (2/3)	—	66.7 (2/3)
Y93 位を含む	85.4 (35/41)	—	85.4 (35/41)	100 (39/39)	—	100 (39/39)

%（例数）

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、SVR 未達成例の投与開始前及び SVR 未達成時に認められた NS5A 領域の耐性変異は表 57 のとおりであり、本剤/RBV 投与後に新たな耐性変異が認められた被験者は認められなかった。また、投与開始前及び SVR 未達成時に NS5B 領域の耐性変異が認められた被験者は認められなかった。

表 57 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における SVR 未達成例において認められた耐性変異

被験者	genotype	前治療薬	NS5A 領域の耐性変異	
			投与開始前	投与後
12 週間投与群				
A	1b	DCV/ASV	L31L/V、Y93H	L31V、Y93H
B	1b	DCV/ASV	L28M、L31V、Y93H	L28M、L31V、Y93H
C	1b	DCV/ASV	L31I/V、Y93H	L31I、Y93H
D	1b	DCV/ASV	L31I/M、Y93Y/H	L31I、Y93H
E	1b	DCV/ASV	L31M、Y93H	L31M、Y93H
F	1b	DCV+Peg-IFN/RBV	L31L/I、Y93H	L31I、Y93H
G	2a	SOF/RBV	L31M	L31M
H	2a	SOF/RBV	なし	なし
I	2a	SOF/RBV	L31M	L31M
24 週間投与群				
J	1b	DCV/ASV	L31L/V、P32 欠損	P32 欠損
K	2b	SOF/RBV	L31M	L31M

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）において、SVR 未達成例の投与開始前及び投与後に認められた NS5A 領域の耐性変異は表 58 のとおりであり、本剤投与群では 4 例中 3 例で、本剤/RBV 群では 2 例中 1 例で、治験薬投与後に新たな NS5A 領域の耐性変異が認められた。また、投与開始前及び SVR 未達成時に NS5B 領域の耐性変異が認められた被験者は認められなかった。

表 58 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）における SVR 未達成例において認められた耐性変異

被験者	genotype	前治療薬	NS5A 領域の耐性変異	
			投与開始前	投与後
本剤投与群				
A	1a	Peg-IFN/RBV	なし	Y93N
B	1b	なし	L31L/M	L31I、Y93H
C	2b	Peg-IFN/RBV	L31M	L31I/M、Y93H
D	3b	IFN	A30K、L31M	A30K、L31M
本剤及び RBV 併用投与群				
E	1b	IFN、Peg-IFN/RBV/シメプレビル	なし	L31V、Y93H
F	1b	なし	L28M、Y93Y/N	L28M、Y93N

機構は以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、genotype 2b で投与開始前に NS5A 領域の L31M に耐性変異が認められた被験者の SVR12 率は耐性変異が認められていない被験者と比べて低下する可能性が示唆されていること、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）において、genotype 1b、2b 及び 3b で投与開始前に NS5A 領域の L31M に耐性変異が認められた被験者の SVR12 率は耐性変異が認められていない被験者と比べて低下する可能性が示唆されていること、SVR 未達成例において NS5A 領域の耐性変異が認められていたことを確認した。

臨床試験において耐性変異と本剤、又は本剤及び RBV 併用レジメンの有効性との関連について得られている情報は限られていることから、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師により、DAA による前治療歴の有無を含む患者の状態等を踏まえて、本剤使用の適否について慎重に判断されることが重要である。また、製造販売後において、本剤の耐性関連変異、本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異等に関する情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV 併用レジメン（24 週間投与）並びに C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤（12 週間投与）の安全性は許容可能であると判断した。ただし、C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4.1 安全性プロファイルについて

7.R.4.1.1 DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する安全性

申請者は、DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における安全性の概要は表 59 のとおりであった。

表 59 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤/RBV12 週投与群		本剤/RBV24 週投与群	
	肝硬変なし (39 例)	肝硬変あり (18 例)	肝硬変なし (39 例)	肝硬変あり (21 例)
有害事象	33 (84.6)	13 (72.2)	27 (69.2)	18 (85.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	2 (5.1)	2 (9.5)
副作用	19 (48.7)	7 (38.9)	15 (38.5)	6 (28.6)
重篤な有害事象	0	0	2 (5.1)	2 (9.5)
いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (4.8)
全ての治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (4.8)
RBV の用量調整又は休薬に至った有害事象	3 (7.7)	1 (5.6)	3 (7.7)	3 (14.3)
死亡	0	0	0	0

例数 (%)

Grade 3 の有害事象は 24 週投与群 4 例（肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫及び肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしであった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤及び RBV 併用レジメン（12 週間投与及び 24 週間投与）の有害事象の発現状況を踏まえると、RBV 製剤（販売名：レボトールカプセル 200 mg）の現行添付文書で注意喚起されている貧血関連事象等については、引き続き注意が必要と考えるもののウイルス性肝疾患に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下で使用されるのであれば、本剤及び RBV 併用レジメン（12 週間投与及び 24 週間投与）の安全性は認容可能である。

7.R.4.1.2 C 型非代償性肝硬変患者に対する安全性

申請者は、C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）における安全性の概要は表 60 のとおりであり、本剤群と比較して、本剤/RBV 群における有害事象の発現頻度が高かったが、その有害事象は、RBV で既知の有害事象であった。

表 60 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群		本剤/RBV 群	
	CPT 分類 ^{a)}			
	B (41 例)	C (10 例)	B (41 例)	C (10 例)
有害事象	28 (68.3)	7 (70.0)	34 (82.9)	10 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (4.9)	0	3 (7.3)	2 (20.0)
副作用	8 (19.5)	1 (10.0)	26 (63.4)	6 (60.0)
重篤な有害事象	3 (7.3)	1 (10.0)	2 (4.9)	5 (50.0)
本剤の投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (20.0)
RBV 投与中止に至った有害事象	—	—	4 (9.8)	5 (50.0)
全ての治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (10.0)
本剤の休薬に至った有害事象	0	0	0	1 (10.0)
RBV の用量調整又は休薬に至った有害事象	—	—	16 (39.0)	2 (20.0)
死亡	0	0	0	3 (30.0)

例数 (%)

a) スクリーニング時

Grade 3 の有害事象は、本剤群の 2 例（直腸腺癌及び食道静脈瘤各 1 例）及び本剤/RBV 群の 3 例（貧血、肝性脳症、高血圧及び血小板減少症各 1 例。重複含む）に認められ、貧血及び血小板減少症は治験

薬と関連ありであった。Grade 4 の有害事象は、本剤/RBV 群の 2 例（細菌性敗血症及び胃静脈瘤出血）に認められた。

死亡は本剤/RBV 群 3 例（細菌性敗血症、胃静脈瘤出血、肝細胞癌）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）において、C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤（12 週間投与）又は本剤及び RBV 併用レジメン（12 週間投与）の有害事象の発現状況は、本剤/RBV 群においては、本剤群と比較して有害事象及び副作用が高い頻度で認められていることを確認した。また、RBV（販売名：レボトールカプセル 200mg）の添付文書において、重篤な肝機能障害患者が禁忌と設定されている。さらに、臨床試験における評価例数は限定的であり、本剤は肝予備能が低下している患者に投与されることを踏まえると、C 型非代償性肝硬変患者に対して、ウイルス性肝疾患に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下で使用されるのであれば、本剤単独の 12 週間投与の場合に安全性は認容可能である。

7.R.4.2 心臓関連事象について

類薬で報告されている心臓関連事象について申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）において、心不全、心筋症、不整脈又は徐脈の有害事象は報告されなかった。GS-US-342-4019 試験において、治験薬投与開始後 2 週間以内に、β 遮断薬又はカルシウム拮抗薬（ジルチアゼム又はベラパミル）が投与された被験者において心臓障害に関連する有害事象³⁷⁾は認められなかった。また、β 遮断薬又はカルシウム拮抗薬（ジルチアゼム又はベラパミル）のいずれも投与されなかった被験者のうち、本剤及び RBV12 週投与群の 2 例（Grade 1 の頻脈及び Grade 1 の浮動性めまい各 1 例）に心臓障害に関する有害事象が認められ、治験薬と関連ありと判定された事象はなく、いずれの被験者も治験薬の投与を完遂した。また、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、心臓障害に関連する有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験及び海外市販後において、高度の徐脈及び心ブロックの発現は認められていないことを確認した。SOF と他の DAA を投与中の患者に対して、アミオダロンが併用された症例又はアミオダロンと心拍数低下作用のある薬剤が併用された症例において、高度の徐脈及び心ブロックの発現が認められていることから、本剤についても当該事象に関して注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.4.3 肝細胞癌について

機構は、DAA 投与後に肝細胞癌が認められたとの報告があることから、SOF 又は本剤投与後の肝細胞癌の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

³⁷⁾ 器官別大分類（SOC）心臓障害及び基本語（PT）の失神及び浮動性めまい

申請者が実施した臨床試験において SOF 含有レジメンの投与を受けた被験者 13,525 例について、肝細胞癌の発現状況を確認した。SVR を達成した被験者（11,929 例）のうち、C 型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発現割合は、IFN 含有レジメンで 0.07%（1/1,342 例）、IFN を含まないレジメンで 0.03%（2/7,728 例）であり、同様であった。また、C 型代償性肝硬変患者で 0.43%（9/2,098 例）、C 型非代償性肝硬変患者では 1.34%（7/522 例）であった。IFN 含有レジメンの投与を受けた C 型代償性肝硬変患者は 214 例であり肝細胞癌は認められなかった。

さらに、追跡調査が行われ、追跡調査の総観察期間は 9,087.3 人年であった。100 人年当たりの曝露期間で調整した肝細胞癌の発症率は、SVR を達成した C 型慢性肝炎患者（9,070 例、6,866.33 人年）のうち、IFN 含有レジメンが投与された被験者（1 例、1,107.33 人年）で 0.09/100 人年、IFN を含まないレジメンが投与された被験者（2 例、5,759.00 人年）で 0.03/100 人年であり、ほぼ同様であった。また、SVR を達成した肝硬変患者（2,312 例、1,784.47 人年）のうち、IFN を含まない DAA レジメンを投与された被験者（9 例、1,625.10 人年）では 0.55/100 人年であり、C 型非代償性肝硬変を有する被験者（7 例、418.45 人年）は 1.67/100 人年であった。IFN 含有レジメンが投与された肝硬変を有する被験者（214 例、159.37 人年）で肝細胞癌発症例は認められなかった。

HCV 感染米国退役軍人を対象に、IFN を含むレジメンの投与を受けた 33,005 例を対象とした調査では、IFN を含むレジメンの投与を受け SVR を達成した HCV 感染患者（10,817 例、総観察期間は 30,562 人年）における肝細胞癌発症率は 0.327/100 人年であり、様々なサブグループ別の発症率は 0.1/100 人年～1.55/100 人年の範囲であった。（Hepatology 2016; 64; 130-7）

申請者が実施中のレジストリー試験における肝細胞癌発症率についても解析した。HCV 感染症治療を目的として申請者が実施した臨床試験に組入れられた被験者のうち、レジストリー試験に登録された被験者数は 6,675 例、総観察期間は 13,498.42 人年であった。IFN を含まないレジメンを投与された被験者（108 例、144.62 人年）において、SVR を達成した C 型代償性肝硬変被験者（15 例、2,867.76 人年）の肝細胞癌発症率は 0.52/100 人年であった。なお、IFN 含有レジメンを投与された被験者（249 例、636.12 人年）において肝細胞癌発症例は認められなかった。

これまでに得られているデータを踏まえると、本剤をはじめとする SOF 含有レジメンが投与された患者における肝細胞癌の発症率及び発現割合は、同様のリスク因子（肝硬変及び肝疾患の進行）を有する患者集団で一般的に予期されるものと同程度であり、IFN 含有レジメンが HCV 感染症治療の標準療法であった時代に報告されているデータと同様又はそれを下回るものであった。

以上より、肝細胞癌の発症又は再発は SOF 含有製剤の特定されたリスクではないと考えており、通常的安全性監視活動を通して、SOF 含有製剤を投与された患者における肝細胞癌について継続的なモニタリングを行う予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点では、DAA レジメンが投与された HCV 感染症患者の長期予後に関する情報は限定的であることから、DAA 投与と肝細胞癌発症との関連を結論付けることは困難である。本剤と肝細胞癌発症の関連について、引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4.4 腎障害を合併する患者における安全性について

申請者は類薬で報告されている腎機能障害を合併する患者における本剤の安全性について、以下のよう

に説明している。

本剤の国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）における有害事象及び副作用の発現状況を、腎機能正常、軽度又は中等度の腎機能障害並びに RBV 併用の有無別に表 61 のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）の中等度の腎機能障害患者（eGFR 30～50 mL/min/1.73 m²）における副作用の発現割合は、腎機能正常被験者（eGFR80 mL/min/1.73 m²）又は軽度の腎機能障害被験者（eGFR 50～80 mL/min/1.73 m²）と同程度であり、Grade 3 若しくは Grade 4 の副作用又は重篤な副作用は認められなかった。C 型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）では、本剤/RBV 群の中等度の腎機能障害被験者における副作用の発現割合が腎機能正常被験者及び軽度の腎機能障害被験者に比べて高い傾向が認められたが、Grade 3 又は Grade 4 の副作用又は重篤な副作用は認められなかった。

副作用の発現割合に臨床的に重要な差が認められなかったこと、中等度の腎機能障害被験者において Grade 3 若しくは Grade 4 の副作用又は重篤な副作用の報告がなかったことは、軽度及び中等度の腎機能障害被験者を対象に SOF を含む治療レジメンを投与した他の国内外臨床試験成績と一致する。したがって、中等度の腎機能障害を有する日本人患者に RBV 併用の有無に関わらず本剤を投与する上で、新たな注意喚起は不要と考える。

表 61 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験及び GS-US-342-4019 試験）における被験者の腎機能別の有害事象及び副作用の発現状況

	RBV併用なし			RBV併用あり		
	腎機能正常	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	腎機能正常	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	80超	50以上80以下	30以上50未満	80超	50以上80以下	30以上50未満
GS-US-342-3921試験						
例数	0	0	0	49	63	5
有害事象	—	—	—	35 (71.4)	52 (82.5)	4 (80.0)
Grade 3又は4以上の有害事象	—	—	—	0	4 (6.3)	0
重篤な有害事象	—	—	—	0	4 (6.3)	0
副作用	—	—	—	15 (30.6)	30 (47.6)	2 (40.0)
Grade 3又は4以上の副作用	—	—	—	0	0	0
重篤な副作用	—	—	—	0	0	0
GS-US-342-4019試験						
例数	31	16	4	25	24	2
有害事象	23 (74.2)	9 (56.3)	3 (75.0)	21 (84.0)	21 (87.5)	2 (100)
Grade 3又は4以上の有害事象	1 (3.2)	1 (6.3)	0	1 (4.0)	3 (12.5)	1 (50.0)
重篤な有害事象	3 (9.7)	1 (6.3)	0	1 (4.0)	5 (20.8)	1 (50.0)
副作用	4 (12.9)	4 (25.0)	1 (25.0)	15 (60.0)	15 (62.5)	2 (100)
Grade 3又は4以上の副作用	0	0	0	0	2 (8.3)	0
重篤な副作用	1 (3.2)	0	0	0	2 (8.3)	0

例数 (%)

機構は、以下のよう

に考える。

機構は、国内の臨床試験結果を確認し、中等度及び軽度の腎機能障害被験者に関して、腎機能正常被験者と比

7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

現在、C型肝炎ウイルスに対するDAAレジメンによりウイルス学的治療不成功であった患者に対する治療の選択肢は限られている。また、DCV/ASV併用レジメン（24週間投与）でSVRを達成できなかった患者が存在し、その多くで多剤耐性変異の獲得が認められている（J Med Virol 2015; 87: 1913-20）。genotype 1又は2のDAA既治療のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921試験）において、本剤及びRBV併用レジメン（24週間投与）で、genotype、前治療のDAAの種類又はベースラインでの耐性変異の有無にかかわらず一定のSVR12率が示された。

また、現在、本邦では、C型非代償性肝硬変患者に対する治療薬は承認されておらず、肝移植が最も有効な治療とされている。C型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019試験）において、本剤の12週間投与により、genotype又はCPT分類にかかわらず一定のSVR12率が得られ、良好な忍容性が認められた。

以上より、本剤はDAA既治療のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者並びにC型非代償性肝硬変患者における新たな治療選択肢となり得る。

機構は、以下のように考える。

7.R.3及び7.R.4における検討より、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされ、有害事象に対して適切な対応がなされるのであれば、本剤はDAA既治療のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者並びにC型非代償性肝硬変患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得る。ただし、日本人C型非代償性肝硬変患者におけるSVRの達成による死亡率又は肝細胞癌の発症率との関連について、情報は限定的であることから、製造販売後においてSVRを達成したC型非代償性肝硬変患者の長期予後に関する情報を収集する必要がある。

7.R.6 効能・効果について

機構は、7.R.3及び7.R.4における検討を踏まえ、エプクルーサ配合錠の効能・効果について「C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」と設定することは可能と判断した。ただし、日本人におけるgenotype 3、4、5又は6のC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変患者に対する、本剤又は本剤/RBV併用レジメンの投与経験は極めて限られていることから、安全性及び有効性に関する情報を収集し、得られた情報は、速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

また、レボトールカプセル200mgの効能・効果については、申請された「ソホスブビル・ベルパタスビル配合錠との併用によるC型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」は、エプクルーサ配合錠の効能・効果を踏まえて、「ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用によるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.7 用法・用量について

機構は、7.R.3 及び 7.R.4 項での検討並びに以下の検討を踏まえ、エプクルーサ配合錠の用法・用量は、C 型非代償性肝硬変患者について、通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与と設定することは可能と判断した。また、抗ウイルス薬による前治療のある C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者については、RBV との併用において、通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.7.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における用法・用量は、国内外の臨床試験成績に基づき、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を 1 日 1 回（12 週間投与又は 24 週間投与）と設定し、海外第Ⅱ相試験（GS-US-342-1553 試験）の成績等に基づき RBV を併用することを計画した（6.R 及び 7.R.3.1.1 参照）。また、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）における用法・用量は、国内外の臨床試験成績に基づき、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を 1 日 1 回（12 週間投与）と設定し、海外第Ⅱ相試験（GS-US-342-1137 試験）において RBV 併用群でより高い SVR12 率が達成された一方で、日本人の HCV 感染症患者は高齢者が多く RBV の忍容性が低下する可能性があることから RBV 併用下及び非併用下で実施することを計画した（6.R 及び 7.R.3.2.2 参照）。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤/RBV 併用レジメン（24 週間投与）の有効性が示されたこと、国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-4019 試験）において、C 型非代償性肝硬変患者に対する本剤（12 週間投与）の有効性が示されたが本剤/RBV 併用レジメンでは有害事象の頻度が高かったことから、本剤の申請用法・用量は、以下のとおり設定した。

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

機構は、以下のとおり考える。

国内外臨床試験成績から、申請用法・用量を記載整備の上、本剤の用法・用量を設定することは可能と考える。ただし、未治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性は評価されていないことについて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.7.2 レベトールカプセル 200 mg の用法・用量について

申請者は、レベトールカプセル 200 mg の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、本剤と併用する RBV（販売名：レベトールカプセル 200 mg）の用法・用量、用量調節、投与中止基準が現行のリバビリン製剤（販売名：レベトールカプセル 200 mg）の添付文書に準じて実施され、DAA 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性が示されたこと、また、安全性及び忍容性は良好であったこと（7.R.3 及び 7.R.4 参照）から、申請用法・用量は、国内第Ⅲ相試験において設定された用法・用量とした。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）において、現行の添付文書に準じた RBV の用法・用量及び安全性に関する減量・中止基準において、本剤/RBV 併用レジメンの有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたこと（7.R.3 及び 7.R.4 参照）から、本剤/RBV 併用レジメンにおける RBV の用法・用量を、申請用法・用量を記載整備の上、設定することは可能である。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

<一般使用成績調査>

- 調査目的：非代償性肝硬変患者を対象とした使用実態下における安全性と有効性（薬剤耐性を含む）に関するデータの収集
- 調査予定例数：100 例
- 観察期間：本剤投与開始から投与終了後 24 週まで
- 実施期間：3 年間（登録期間 2 年）

機構は、製造販売後には、以下の点についても検討する必要があると考える。

- SVR を達成した C 型非代償性肝硬変患者の長期予後に関する情報
- 日本人投与経験が極めて限られている genotype 3、4、5 又は 6 の患者における安全性及び有効性

また、SOF 及び VEL の耐性変異に関する情報、DAA 投与と肝細胞癌発現との関連については、公表文献等も含め、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既治療の C 型慢性肝炎、既治療の C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 11 月 9 日

申請品目

- [販 売 名] ① エブクルーサ配合錠
② レベトールカプセル 200 mg
- [一 般 名] ① ソホスブビル／ベルパタスビル
② リバビリソ
- [申 請 者] ① ギリアド・サイエンシズ株式会社
② MSD 株式会社
- [申請年月日] ① 平成 30 年 5 月 15 日
② 平成 30 年 7 月 11 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.5 臨床的位置付けについて」「7.R.6 効能・効果について」及び「7.R.7 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性、安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、製造販売後の検討事項に関する機構の判断（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.8 製造販売後の検討事項について」）は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- C 型非代償性肝硬変患者における SVR の達成と死亡率又は肝細胞癌の発症率との関連について、情報は限定的であることから、製造販売後において SVR を達成した C 型非代償性肝硬変患者の長期予後に関する情報を収集する必要がある。
- 日本人の genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続き、これらの患者に関する情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。
- 日本人の C 型非代償性肝硬変に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続きこれらの患者における本剤の有効性及び安全性の情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。
- ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされ、有害事象に対して適切な対応がなされる必要がある。

機構は、現時点で得られている耐性変異に関する情報並びに本剤の有効性及び安全性に関する新たな情報が得られた場合には臨床現場に適切に情報提供するよう本剤の申請者に指示し、申請者は了承した。なお、製造販売後の検討事項に関する対応は、「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」の項に記載する。

1.2 RBV 併用時の高齢者における安全性について

専門協議では、RBV 併用時の高齢者における安全性について専門委員から以下のような意見が出された。

- RBV の副作用として貧血が知られており、国内の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変は、貧血を有する高齢者が今後より多くなることが想定されるため、改めて注意喚起を行う必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、追加で以下の検討を行った。

国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における、本剤及び RBV 併用レジメンの 24 週投与群の年齢別の SVR12 率及び安全性の概要はそれぞれ表 62 及び表 63 のとおりであった。有効性について、年齢別の SVR12 率に大きな違いはなかったが、安全性について、65 歳以上では 65 歳未満と比べて Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び RBV の用量調整又は休薬に至った有害事象が高い傾向が認められたことから、レボトルカプセル 200 mg の申請者に対し、RBV によるリスク（貧血等）について、改めて医療現場に情報提供を行うよう指示し、申請者は了承した。

表 62 DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における年齢別の SVR12 率

		24 週投与群		
		genotype 1 (48 例)	genotype 2 (12 例)	全体 (60 例)
全体		97.9 (47/48)	91.7 (11/12)	96.7 (58/60)
年齢	65 歳未満	95.7 (22/23)	100 (8/8)	96.8 (30/31)
	65 歳以上	100 (25/25)	75 (3/4)	96.6 (28/29)

% (例数)

表 63 国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921 試験）における年齢別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤/RBV24 週投与群	
	65 歳未満 (31 例)	65 歳以上 (29 例)
有害事象	21 (67.7)	24 (82.8)
Grade 3 以上の有害事象	0	4 ^{a)} (13.8)
副作用	12 (38.7)	9 (31.0)
重篤な有害事象	0	4 ^{a)} (13.8)
いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	1 (3.4)
全ての治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	1 (3.4)
RBV の用量調整又は休薬に至った有害事象	2 (6.5)	4 (13.8)
死亡	0	0

例数 (%)

a) 肺炎 1 例、肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫 1 例

1.3 肝細胞癌について

専門協議では、本剤と肝細胞癌の関連について、専門委員から以下のような意見が出された。

- 発癌の影響を議論する際には、観察人年あたりの発症率の結果について議論するだけでなく、肝細胞癌が認められた症例における発癌の報告が認められた時点、評価される集団の観察期間の情報、発症率の信頼区間等の情報も提示した上で、長期予後に関する情報は限定的と機構が判断した背景について説明することが重要と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、追加で以下の検討を行った。

「7.R.4.3 肝細胞癌について」において議論した臨床試験に参加した被験者の追跡調査（以下、「追跡調査」）及びレジストリー試験における肝細胞癌の発症率、観察期間は表 64 のとおりであった。また、HCV 感染米国退役軍人を対象とした調査において IFN を含むレジメンの投与を受け SVR を達成した HCV 感染患者の肝細胞癌の発症率は 0.327/100 人年であり、観察期間（平均値±標準偏差）は 2.8±2.0 年であった。追跡調査及びレジストリー試験において肝細胞癌を発症した被験者は合計 19 例であり、肝細胞癌を発症した各被験者における SOF を含む投与レジメン開始時から肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間は表 65 のとおりであった。IFN を含まないレジメンでの C 型非代償性肝硬変者の 1 例で、肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間は 624 日であったが、それ以外の肝細胞癌発症が認められた 18 例では 1 年未満に発症していた。

以上の追加の議論を踏まえ、以下の理由等から、機構は、追跡調査及びレジストリー試験における肝細胞癌の発症率と HCV 感染米国退役軍人を対象とした調査における肝細胞癌の発症率を比較した結果から、DAA レジメンが投与された HCV 感染症患者的肝細胞癌の発症率について解釈をすることは限界があり、DAA レジメンが投与された HCV 感染症患者（特に、C 型代償性肝硬変及び C 型非代償性肝硬変患者）の肝細胞癌発症を含む長期予後に関する情報は限定的であると考え。

- 追跡調査及びレジストリー試験の観察期間は平均で 1 年に満たない状況であり、より長期に観察した場合の肝細胞癌の発症についての情報は不足していること
- 追跡調査及びレジストリー試験の観察期間は、HCV 感染米国退役軍人を対象とした調査と比較して短い傾向にあること
- 追跡調査及びレジストリー試験において肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間は多くの症例で 1 年未満に発症していたこと

表 64 追跡調査及びレジストリー試験における発症率及び観察期間

		肝細胞癌の 発症例数	肝細胞癌の発症率 ^{a)}	観察期間（年） ^{b)}
IFN 含有レジメン	C 型慢性肝炎 (1342 例)	1	0.09 [0.013, 0.64]	0.83±0.18 [0.47, 1.39]
	C 型代償性肝硬変 (214 例)	0	0	0.74±0.13 [0.62, 1.46]
	C 型非代償性肝硬変 (0 例)	—	—	—
IFN を含まない レジメン	C 型慢性肝炎 (7728 例)	2	0.03 [0.01, 0.14]	0.75±0.12 [0.22, 1.49]
	C 型代償性肝硬変 (2098 例)	9	0.55 [0.29, 1.06]	0.77±0.14 [0.00, 1.50]
	C 型非代償性肝硬変 (522 例)	7	1.67 [0.80, 3.49]	0.80±0.17 [0.21, 1.71]

a) /100 人年 [95%信頼区間]

b) 平均値±標準偏差 [範囲]

表 65 肝細胞癌発症例における肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間

		肝細胞癌発症例における 肝細胞癌の発症までの期間（日） ^{a)}
IFN 含有レジメン	C 型慢性肝炎 (1 例)	172
	C 型代償性肝硬変 (0 例)	—
	C 型非代償性肝硬変 (0 例)	—
IFN を含まないレジメン	C 型慢性肝炎 (2 例)	79、232
	C 型代償性肝硬変 (9 例)	1、33、63、74、85、90、165、255、302
	C 型非代償性肝硬変 (7 例)	77、89、183、194、206、270、624

a) 各被験者が SOF を含む投与レジメン開始時から肝細胞癌の発症が認められた時点までの期間

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後において、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における使用実態下での安全性（RBV の投与状況、年齢の情報収集を含む）
- C 型非代償性肝硬変患者における使用実態下での安全性
- C 型非代償性肝硬変患者における長期の有効性（長期予後）
- SVR12 を達成しなかった患者における、薬剤耐性に関するデータ

機構は、以上の点について製造販売後に検討するよう本剤の申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点におけるエプクルーサ配合錠の医薬品リスク管理計画（案）について、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、上記の議論において製造販売後に検討すべき点としてあげられた事項について、通常の安全性監視活動においても適切に情報を収集・評価し、臨床現場への情報提供を行うことが必要であり、その具体的な方法については本剤の製造販売前に予め計画することが適切と判断した。

エプクルーサ配合錠で計画されている使用成績調査においては、レベトールカプセル 200 mg の情報についても収集が可能であり、エプクルーサ配合錠の申請者が実施する使用成績調査で得られた情報をレベトールカプセル 200 mg の申請者が入手・評価することを前提に追加の安全性監視活動は不要と判断した。

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アミオダロン併用時の症候性徐脈 ・B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化 ・高血圧 ・脳血管障害	・貧血	・genotype3、4、5又は6のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者における使用実態下での安全性 ・C型非代償性肝硬変患者における使用実態下での安全性
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性 ・C型非代償性肝硬変患者における長期の有効性（長期予後）		

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者を対象とした使用成績調査 ・C 型非代償性肝硬変患者を対象とした使用成績調査〔長期予後〕	・市販直後調査による情報提供 ・アミオダロン併用時の症候性徐脈のリスクに関する医療関係者向け資料による情報提供 ・アミオダロン併用時の症候性徐脈のリスクに関する患者向け資料による情報提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
40	1	QT/QTc 試験（参考 CTD 5.3.4.1.1 : GS-US-281-1054 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）	QT/QTc 試験（CTD 5.3.4.1.1 : GS-US-281-1054 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（エブクルーサ配合錠：CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2、レバトールカプセル 200 mg：CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験成績の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験薬の容器又は被包（内袋を含む）への記載事項の不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し³⁸⁾、承認して差し支えないと判断する。エプクルーサ配合錠は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であること及びレボトールカプセル 200 mg はエプクルーサ配合錠と併用されることから、再審査期間はいずれも 8 年と設定することが適切と判断する。エプクルーサ配合錠は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体ベルパタスビル及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

① エプクルーサ配合錠（申請時より下線部追記、取消線部削除）

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変又はにおけるウイルス血症の改善
C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

② レボトールカプセル 200 mg（申請時より下線部追記、取消線部削除）

1. ~~インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）~~、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) セログループ 2（ジェノタイプ 2）の患者

(2) セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない患者

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

5. ソホスブビル・ベルパタスビル配合錠剤との併用による、C 型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

[用法・用量]

① エプクルーサ配合錠（申請時より下線部追記、取消線部削除）

2.1. C 型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合：

³⁸⁾ レボトールカプセル 200 mg については、本承認申請後に、別途、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に係る効能・効果及び用法・用量を削除する承認事項一部変更承認が平成 30 年 8 月 22 日に施行された。

リバビリンとの併用において、通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 24 週間経口投与する。

4.2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合：

通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

② レベトールカプセル 200 mg（申請時より下線部追記、取消線部削除）

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

- ・ ~~インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）~~、インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合錠剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

- ・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

略語	英語	日本語
ASV	Asunaprevir	アスナプレビル
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration versus time curve from time dosing to the time of the last quantifiable concentration	投与開始時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration versus time curve during dosing interval	一投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration versus time curve up to 24 hours	投与開始時から投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
BVDV	bovine viral diarrhea virus	牛ウイルス性下痢ウイルス
CC ₅₀	drug concentration that results in a 50% reduction in cell viability	50%細胞毒性濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{tau}	Plasma concentration at dosing interval postdose	投与から一投与間隔後の血漿中濃度
C ₂₄	Plasma concentration at 24 hours postdose	投与 24 時間後の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{ss} /F	Apparent total body clearance at steady state	定常状態での見かけの全身クリアランス
CPT 分類	Child-Pugh-Turcotte classification	
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	Daclatasvir hydrochloride	ダクラタスビル塩酸塩
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	half maximal effective concentration or effective concentration of compound causing 50% of maximal inhibition	50%効果濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GS-5816	velpatasvir	ベルパタスビル
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

HepG2	human hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝細胞癌由来細胞株
hERG	human ether a go go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
Huh-7	human hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝細胞癌由来細胞株
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IFN- α	interferon alpha	インターフェロン α
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MRC-5	fibroblast cell line	ヒト肺線維芽細胞由来株
MRP2	multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白 2
MT-4	human T cell leukemia cell line	成人 T 細胞白血病由来細胞株
NOEL	no observed effect level	無影響量
NS	nonstructural protein	非構造タンパク質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PC-3	human metastatic prostate carcinoma cells	ヒト前立腺癌由来細胞株
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
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
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RO	reverse osmosis	逆浸透
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VEL	Velpatasvir	ベルパタスビル
VOX	Voxilaprevir	
V _c /F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		エプクルーサ配合錠