

審査報告書

令和4年7月20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] エプクルーサ配合錠
[一般名] ソホスブビル／ベルパタスビル
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 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
[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品
[特記事項] なし
[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、本品目の未治療又は前治療歴のない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に対する有効性は示され、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、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]

~~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

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

~~〈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。~~

〈未治療又は前治療歴のない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〉

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。

〈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。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告(1)

令和4年6月27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] エブクルーサ配合錠
[一般名] ソホスブビル/ベルパタスビル
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1錠中にソホスブビル400mg及びベルパタスビル100mgを含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

~~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・C型慢性肝炎又はC型肝硬変（代償性及び非代償性）におけるウイルス血症の改善

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

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

〈C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善未治療若しくはインターフェロン含有レジメンによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型肝硬変（代償性及び非代償性）の場合〉

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

〈C型肝炎直接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〉

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

(下線部追加、取消線部削除)

[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 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
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 3
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 3

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.	3
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	4
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	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	14

[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

本邦における C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）感染患者は、確定診断されていない HCV キャリア及び確定診断されているが医学的コントロール下でない HCV キャリアを含め 100～150 万人と推定されている（C型肝炎治療ガイドライン 第8版 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編;2020、以下、「国内診療ガイドライン」）。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、一部の患者では代償性肝硬変、さらに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。

エプクルーサ配合錠はソホスブビル（以下、「SOF」）及びベルパタスビル（以下、「VEL」）の2つの有効成分の配合剤であり、HCV の genotype に関して制限のない「前治療歴¹⁾」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」及び「C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として 2019 年 1 月に承認されている。有効成分である 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 を阻害し、抗ウイルス活性を示す。

今般、申請者は、未治療又は直接作用型抗ウイルス薬（以下、「DAA」）による前治療歴（インターフェロン併用 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による治療歴は DAA による前治療歴として取り扱わない）のない C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績等に基づき、前治療の有無に関わらず、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を本剤の投与対象に含めることに関して、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2022 年 6 月時点で、海外において、未治療若しくは既治療の genotype に制限のない 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治療薬として欧米を含む 89 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

新効能医薬品及び新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。また、当該患者には、リバビリンとの併用下での本剤の用法用量が設定されている。

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、本剤の有効性及び安全性に関する主な資料として表 1 に示す試験成績が提出された。

表 1 本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

資料区分	試験番号 (相)	対象	試験デザイン	登録例数及び用法・用量
評価	GS-US-342-5531 試験 (国内Ⅲ相試験)	主な組入れ基準 ・ 18 歳以上 ・ C 型代償性肝硬変 ・ 未治療又はインターフェロン含有レジメンでの前治療 ・ HCV genotype は問わず	多施設共同 単群 非盲検	<組入れ被験者数> 37 例 (目標例数: 36 例) うち治験薬投与 37 例 治験治療終了 37 例 <用法・用量> SOF/VEL (400/100 mg) 1 日 1 回 12 週

7.1 第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1- GS-US-342-5531 試験 (2019 年 10 月～2021 年 6 月))

未治療又は DAA による前治療歴のない 18 歳以上の C 型代償性肝硬変患者 (表 2) (目標例数 36 例²⁾) を対象に、日本人患者における本剤の有効性及び安全性について検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 錠 (SOF/VEL 400/100 mg) を 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定された。

表 2 主な選択・除外基準

<p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング来院時に血漿中 HCV RNA 量が定量下限値以上 ・以下のいずれかの方法で肝硬変の確定診断がされていること <ul style="list-style-type: none"> ➢ 肝生検病理所見 (Metavir スコアが 4 又は Ishak スコアが 5 以上) ➢ Day1 の 4 カ月前以内の Fibroscan で 12.5 kPa 超 ➢ Fibro Test スコアが 0.75 超 ・HCV 治療歴が以下のいずれかに該当すること <ul style="list-style-type: none"> ➢ 未治療: インターフェロン、リバビリン、DAA による治療を受けたことがない ➢ 前治療: インターフェロン治療又はインターフェロン併用 NS3/4A 阻害薬レジメンでの治療歴がある ただしスクリーニングの 8 週間前に治療を完了していること ・4 カ月以内の画像検査で肝細胞癌がないことを確認していること <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HIV 重複感染 ・HBs 抗原陽性 ・NS5A 阻害剤又は NS5B 阻害剤の前治療を有する者 ・スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査値異常を呈する者 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALT が 10×ULN 超、AST が 10×ULN 超、直接ビリルビンが 1.5×ULN 超、血小板数が 50,000/μL 未満、HbA1c が 8.5% 超、ヘモグロビンが 10 g/dL 未満、アルブミンが 3 g/dL 未満、PT-INR が 1.5×ULN 超、好中球数が 500/μL 未満 ・免疫抑制剤を継続的に使用している者 (例えば、プレドニゾロン換算で 10 mg/日超)

登録された 37 例³⁾ 全例に治験薬が投与され、全例が 12 週の治験薬投与を完遂した。1 回以上治験薬を投与された 37 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投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化 (以下、「SVR12」) 率 [95%信頼区間]⁴⁾ は 100.0% (37/37 例) [90.5%、100.0%] であり、事前に規定した閾値 78% に対して統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、1 標本正確二項検定)。また、SVR12 達成後に死亡した 1 例を除き SVR12 と SVR24 は一致した。

²⁾ 主要評価項目である SVR12 率の閾値を 78%、期待値を 96% と仮定し、有意水準両側 5% の下、80% 超の検出力を確保するために必要な例数は 36 例とされた。

³⁾ 被験者の HCV genotype 及び前治療歴は以下のとおり。

- ・ genotype 1a : 1 例、 genotype 1b : 22 例、 genotype 2a : 7 例、 genotype 2b : 7 例
- ・ 未治療の被験者 : 29 例、 インターフェロン含有レジメンによる前治療歴のある被験者 : 8 例

⁴⁾ 95% 信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、有害事象⁵⁾は37.8% (14/37例)に認められ、副作用⁶⁾は10.8% (4/37例)であった。有害事象及び副作用は表3のとおりであった。

表3 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
	本剤投与例 (37例)	本剤投与例 (37例)
全体	14 (37.8)	4 (10.8)
頭痛	3 (8.1)	2 (5.4)
下痢	2 (5.4)	0
便秘	1 (2.7)	0
悪心	1 (2.7)	1 (2.7)
食道静脈瘤	1 (2.7)	0
発熱	1 (2.7)	0
細菌性結膜炎	1 (2.7)	0
精巣上体炎	1 (2.7)	0
ヘリコバクター感染	1 (2.7)	0
上咽頭炎	1 (2.7)	0
膝蓋骨骨折	1 (2.7)	0
創傷	1 (2.7)	0
体重減少	1 (2.7)	1 (2.7)
高尿酸血症	1 (2.7)	1 (2.7)
背部痛	1 (2.7)	0
筋痙縮	1 (2.7)	0
浮動性めまい	1 (2.7)	0
咳嗽	1 (2.7)	0
上気道の炎症	1 (2.7)	0
ざ瘡	1 (2.7)	1 (2.7)
そう痒症	1 (2.7)	1 (2.7)
発疹	1 (2.7)	0
大動脈狭窄	1 (2.7)	0
高血圧	1 (2.7)	0

例数 (%)

死亡は1例 (視床出血)⁷⁾で追跡調査期間中に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は1例 (膝蓋骨骨折)に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、投与は継続された。転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、genotypeを問わず、未治療又はDAAによる前治療歴のない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12週投与の有効性は期待できると判断した。ただし、本邦において以下の患者集団に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後に新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

- ・ genotypeを問わず、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎患者
- ・ genotype 3~6の未治療又はDAAによる前治療歴のないC型代償性肝硬変患者

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

5) 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。

6) 治験責任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。

7) 71歳男性、genotype 1b、HCV未治療例。Day210に本事象が発現し、本事象が未回復のままDay215に死亡に至った。

7.R.1.1 試験計画について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5531 試験）を未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者を対象に実施した理由及び主要評価項目の主解析における閾値の設定根拠について、以下のように説明している。

HCV 感染症患者のうち、代償性肝硬変患者が非代償性肝硬変患者の次に解決すべき患者集団であると考えたため、C 型代償性肝硬変患者のうち本剤の適用対象ではない未治療又は DAA による前治療歴のない患者集団を対象とした試験を計画した。また、未治療又は DAA による治療歴のない C 型代償性肝硬変に対する用法・用量を、既承認の C 型非代償性肝硬変における用法・用量と同一にすることで、C 型代償性肝硬変から C 型非代償性肝硬変の境界の状態にいる患者についても、本剤によるシームレスな治療の実施が可能となる試験計画とした。さらに、C 型慢性肝炎に有効な治療薬が開発されたことで C 型慢性肝炎患者が減少傾向にあることから、DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎患者を一定数組み入れることによる臨床試験期間の長期化が予想されたため、国内第Ⅲ相試験（5531 試験）は C 型代償性肝硬変患者のみを対象に実施することとした。

主要評価項目の主解析における閾値の設定根拠については、日本人 C 型代償性肝硬変患者に対し DAA を用いた臨床試験⁸⁾ で報告された SVR12 率の平均値 [95%信頼区間] は 96.2% [93.2%, 98.2%]、点推定値の範囲は 88.9~100%、SVR12 率の 95%信頼区間の下限値の平均値は 78%であったこと、及び国内で承認されている DAA 製剤の検証的試験でも同様の結果が得られていたことから、臨床的意義のある閾値として 78%を用いた。また、SVR12 率の期待値として 5531 試験の対象患者に相当する海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験）における genotype 1b の C 型代償性肝硬変患者での部分集団解析で得られた SVR12 率 95.8%（23/24 例）と同等の 96%を仮定した。

機構は、未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者に対して、計画立案時まで得られた国内外臨床試験成績を踏まえて、国内第Ⅲ相試験（5531 試験）では未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者を対象に、主要評価項目（SVR12 率）の有効性判断基準を事前に 78%と設定して、国内第Ⅲ相試験を計画・実施したことは受入れ可能と考える。

7.R.1.2 未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者に対する有効性について

申請者は、未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（5531 試験）における SVR12 率 [95%信頼区間] は 100.0% (37/37 例) [90.5%, 100.0%] であり、事前に規定した閾値 78%に対して統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、1 標本正確二項検定)。

また、申請者は国内第Ⅲ相試験（5531 試験）において組み入れられなかった genotype 3~6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

genotype 1~6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対

⁸⁾ 国内臨床試験 8 試験に基づき設定 (J Viral Hepat 2014;21(11):762-8、Hepatology 2015;62(4):1037-46、Lancet Infect Dis 2015;15(6):645-53、J Gastroenterol Hepatol 2016;31:14-22、J Gastroenterol 2017;52:520-33、J Gastroenterol 2017;52:385-95、Liver Int 2018;38:1552-61、Antimicrob Agents Chemother 2018;62(2):e02217-17)

象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）において、C 型代償性肝硬変患者の部分集団における本剤 12 週投与時の SVR12 率は表 4 のとおりであり、genotype によらず、一定の有効性が示された。したがって、genotype 3～6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者においても、genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者と同様、本剤 12 週投与の有効性は期待できると考える。

表 4 C 型代償性肝硬変患者^{a)}における genotype 別の SVR12 率
[海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）の統合解析、FAS]

全体 (220 例)	genotype 1 (73 例)	genotype 2 (29 例)	genotype 3 (80 例)	genotype 4 (27 例)	genotype 5 (5 例)	genotype 6 (6 例)
96.4 (212)	98.6 (72)	100 (29)	91.3 (73)	100 (27)	100 (5)	100 (6)

% (例数)

a) 未治療又は DAA による前治療歴のない HCV 感染者

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（5531 試験）において、未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の SVR12 率は 100.0%（37/37 例）[90.5%, 100.0%] であり、事前に規定した閾値に対して統計学的な有意差が認められたことから、未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 12 週投与の有効性は期待できる。

また、genotype 3～6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性については、以下の点を踏まえると有効性は期待できると考える。

- 初回承認申請時に提出された非臨床薬理試験の結果より、genotype を問わず SOF 及び VEL の抗ウイルス活性が示されていること [エプクルーサ配合錠審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付）]。
- 海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験及び GS-US-342-1140 試験）において genotype 3～6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 12 週投与の有効性が示されたこと。
- 初回承認申請時に提出された臨床薬理試験の結果から、本剤の薬物動態について、明らかな民族的差異は認められていないこと [エプクルーサ配合錠審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付）]。

7.R.1.3 未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎患者に対する有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5531 試験）では未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎患者は組み入れられていないが、海外第Ⅲ相試験成績（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）に基づき、以下の理由から、本邦における未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎患者に対する本剤の有効性は期待できると説明している。

- 初回承認申請時に提出された臨床薬理試験の結果から、本剤の薬物動態について明らかな民族差は認められておらず [エプクルーサ配合錠 審査報告書（平成 30 年 11 月 9 日付け）]、本剤の有効性は民族的要因の影響を受けないと判断されること。
- 未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）において、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は表 5 のとおり同様であり、未治療又は DAA による前治療歴のない、のいずれの部分集団においても SVR12 率は類似していたこと。また、genotype によらず、一定の有効性が示されたこと（表 6）。

表5 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者^{a)}における本剤12週投与時のSVR12率
 [海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及びGS-US-342-1140 試験)の併合解析、FAS]

		C型慢性肝炎 (813例)	C型代償性肝硬変 (220例)
全体		98.5 (801/813)	96.4 (212/220)
インターフェロン 含有レジメンによる 前治療	なし(未治療)	98.6 (623/632)	97.3 (107/110)
	あり	98.3 (178/181)	95.5 (105/110)

% (例数)

a) 未治療又はDAAによる前治療歴のないgenotype 1~6のHCV感染患者

表6 C型慢性肝炎患者^{a)}におけるgenotype別のSVR12率

[海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及びGS-US-342-1140 試験)の併合解析、FAS]

全体 (813例)	genotype 1 (255例)	genotype 2 (208例)	genotype 3 (197例)	genotype 4 (89例)	genotype 5 (29例)	genotype 6 (35例)
98.5 (801)	98.4 (251)	99.5 (207)	97.0 (191)	100 (89)	96.6 (28)	100 (35)

% (例数)

a) 未治療又はDAAによる前治療歴のないHCV感染患者

- 国内診療ガイドライン及び欧米のC型肝炎治療ガイドライン (Hepatology 2020; 71(2): 686-721、J Hepatol 2020; 73: 1170-218)において、C型肝炎患者には遅滞なく抗ウイルス療法を行うことが推奨され、治療の最終目標は肝発癌や肝炎関連死を防ぐこととされており、抗ウイルス療法の内容も国内外で概ね同様であること。

機構は、未治療又はDAAによる前治療歴のない日本人C型慢性肝炎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、申請者の説明を踏まえると、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎に対する有効性が期待できると判断することに、一定の合理性があると考えます。

7.R.1.4 ウイルス耐性変異について

申請者は、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者での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 (5531 試験)において、ベースライン時にNS5Aの耐性変異が45.9% (17/37例)に認められたが(表7)、投与前に耐性変異が存在した被験者を含む全被験者でSVR12を達成し、投与終了後24週までに、再燃/ブレイクスルーは認められていない。また、genotype 1、2、4~6の未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1138 試験)の本剤群 (620例)において、NS5Aのデータが得られた被験者のうち41.7% (257/616例)でベースライン時にNS5A耐性変異が認められ、このうち99.2% (255/257例)がSVR12を達成した(表8)。SVR12を達成しなかった0.8% (2/257例)では、本剤投与終了後の再燃が認められた。なお、NS5Bのデータが得られた被験者のうち8.7% (52/599例)にNS5B耐性変異が認められたが、全例SVR12を達成した。以上の結果を踏まえると、genotype 1、2、4~6のHCVにおける本剤投与前のNS5A耐性変異又はNS5B耐性変異の有無による本剤の有効性への明らかな影響は示唆されていないと考える。

一方、genotype 3の未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1140 試験)の本剤12週投与群 (277例)において、NS5Aのデータが得られた被験者のうち15.7% (43/274例)でベースライン時にNS5A耐性変異が認められた。当該被験者におけるSVR12達成率は88.4% (38/43例)であり(表8)、genotype 3のHCVにおけるNS5A

耐性変異が SVR12 率を低下させる傾向が認められた。なお、NS5B のデータが得られた被験者のうち 3.7% (10/272 例) にベースラインでの NS5B 耐性変異が認められたが、全例 SVR12 を達成した。

表 7 ベースライン時の NS5A 耐性変異と SVR12 率 [国内第Ⅲ相試験 (5531 試験)、安全性解析対象集団]

genotype	subtype	変異型	例数	SVR12 率
genotype 1	1b	Y93Y/H	3	100 (3/3)
		R30Q	1	100 (1/1)
		Y93H	1	100 (1/1)
		Q24R + R30Q	1	100 (1/1)
		Q24K + R30Q	1	100 (1/1)
genotype 2	2a	L31M	5	100 (5/5)
		L31M	1	100 (1/1)
	2b	L31I/M	1	100 (1/1)
		C92S	1	100 (1/1)
		L28L/F + L31M	1	100 (1/1)
		L31M + C92S	1	100 (1/1)

% (例数)

なお、NS5B 耐性変異 3 例の変異型は以下のとおり。

- genotype 1 の 2 例；いずれも V321I
- genotype 2 の 1 例；M289I

表 8 ベースライン時の NS5A 耐性変異と SVR12 率
(海外第Ⅲ相試験^{a)} (GS-US-342-1138 試験及び GS-US-342-1140 試験、耐性変異解析集団、本剤 12 週投与群)

genotype	例数	ベースラインで 1つ以上の NS5A 耐性変異 が認められた被験 者	ベースラインで 1つ以上の NS5A 耐性変 異が認められた被験者 における SVR12 率	ベースラインで 1つ以上の NS5A 耐性変 異が認められなかった被 験者における SVR12 率	
GS-US-342-1138 試験					
全体	616	41.7 (257/616)	99.2 (255/257)	100 (359/359)	
1	1a 及び 1b 以外	208	24.0 (50/208)	96.0 (48/50)	100 (158/158)
	1b	117	21.4 (25/117)	100 (25/25)	100 (92/92)
2	2a 及び 2b 以外	60	100 (60/60)	100 (60/60)	—
	2b	40	55.0 (22/40)	100 (22/22)	100 (18/18)
4	115	62.6 (72/115)	100 (72/72)	100 (43/43)	
5	34	17.6 (6/34)	100 (6/6)	100 (28/28)	
6	42	52.4 (22/42)	100 (22/22)	100 (20/20)	
GS-US-342-1140 試験					
3	274	15.7 (43/274)	88.4 (38/43)	97.4 (225/231)	

% (例数)、—：該当する被験者なし。

a) genotype 2 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1139 試験) では、ベースライン時に NS5A 耐性変異 [60% (80/133 例)] 又は NS5B 耐性変異 [9.8% (13/133 例)] が検出された本剤 12 週投与群のすべての被験者で SVR12 を達成した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (5531 試験) において、ベースラインでの NS5A 耐性変異を有する症例が組み入れられたものの、いずれの症例においても SVR12 が達成されたことから、本剤の有効性の低下が懸念される耐性変異は検出されなかった。また、genotype 1、2、4~6 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1138 試験) においても、ベースラインでの NS5A 耐性変異を有する症例で高い SVR12 率が認められ、本剤の有効性の低下が懸念される耐性変異は検出されず、ベースラインで NS5B 耐性変異が認められた患者は全例で SVR12 を達成した。なお、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-342-1138 試験) において、ベースラインで NS5A 耐性変異が認められた 2 例に本剤投与終了後の再燃を認めたが、国内第Ⅲ相試験 (5531 試験) では SVR12 達成後に死亡した 1 例を除き、SVR12 と SVR24 は一致しており、長期的にも NS5A 耐性変異及び NS5B 耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響は認められなかったことを確認した。一方、genotype 3 の未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は

C型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1140 試験）において、ベースラインで1つ以上の NS5A 耐性変異が認められた被験者において、他の genotype の被験者と比べて、SVR12 率が低下する可能性が示唆されていることを確認した。

臨床試験において得られた耐性変異と本剤の有効性との関連に関する情報は限定的であることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな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。

7.R.2 安全性について

申請者は、未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における本剤 12 週投与の安全性について、以下のように説明している。

C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5531 試験）において、本剤を投与された 37 例のうち有害事象及び副作用は 37.8%（14/37 例）及び 10.8%（4/37 例）に認められたが、全例が本剤の減量又は休薬をすることなく 12 週の既定の治療薬投与を終了した。Grade 3 以上かつ重篤な有害事象は膝蓋骨骨折 1 例であり、本剤との因果関係は否定された。また、治験中の死亡は本剤投与終了後の観察期間中に発生した視床出血 1 例⁷⁾であり、本剤との因果関係は否定された。臨床検査値異常は、64.9%（24/37 例）で認められたが、70.8%（17/24 例）は Grade 1 であり、Grade 3 以上の臨床検査値異常は 3 例（いずれも高血糖）のみであった。

また、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）において、有害事象及び副作用は、C 型代償性肝硬変患者で 80.5%（177/220 例）及び 50.9%（112/220 例）、C 型慢性肝炎患者で 79.1%（643/813 例）及び 49.9%（406/813 例）と両患者間で概ね同程度に認められ、多くの有害事象は Grade 1 であった。また、C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで 5%以上に認められた有害事象は表 9 のとおりであり、有害事象プロファイルは両患者間で類似していた。

表 9 海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）
において C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者で 5%以上にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	C 型代償性肝硬変 (220 例)	C 型慢性肝炎 (813 例)		C 型代償性肝硬変 (220 例)	C 型慢性肝炎 (813 例)
頭痛	30.0 (66)	28.3 (230)	咳嗽	5.0 (11)	5.7 (46)
疲労	17.7 (39)	21.6 (176)	浮動性めまい	5.0 (11)	4.1 (33)
悪心	16.8 (37)	11.9 (97)	腹痛	5.9 (13)	3.4 (28)
不眠症	10.9 (24)	7.7 (63)	便秘	5.0 (11)	4.3 (35)
上咽頭炎	7.7 (17)	12.8 (104)	発疹	5.0 (11)	2.7 (22)
関節痛	6.4 (14)	5.2 (42)	嘔吐	5.5 (12)	2.7 (22)
下痢	7.7 (17)	6.9 (56)	無力症	1.8 (4)	6.6 (54)
背部痛	5.9 (13)	5.3 (43)	易刺激性	3.2 (7)	5.2 (42)

% (例数)

日本人被験者と外国人被験者の薬物動態に明らかな差は認められず、海外臨床試験成績は日本人患者に対しても外挿可能であると考え、海外臨床試験において肝硬変患者と慢性肝炎患者で安全性プロファイルに臨床上問題となる違いは認められなかったことから、日本人の C 型慢性肝炎患者と外国人の C 型慢性肝炎患者の安全性プロファイルは類似することが予想される。

さらに、これまでに実施した genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎⁹⁾、C 型代償性肝硬変⁹⁾ 又は C

⁹⁾ DAA による前治療例を有する患者を対象とした調査であり、当該患者には、リバビリンとの併用下での本剤投与 24 週間の用法用量が設定されている。

型非代償性肝硬変患者を対象とした特定使用成績調査では、令和4年6月10日までに25例が登録され、調査票未固定の1例を含む安全性解析対象集団25例¹⁰⁾のうち、2例2件に副作用が認められた¹¹⁾。認められた副作用は、下痢及びそう痒症各1件であり、本剤の安全性プロファイルは初回承認時までの状況と類似していた。また、重篤な副作用は認められなかった。当該調査の対象患者集団については、DAAによる前治療歴、用法・用量（リバビリン併用下で、1日1回24週間投与）が異なるものの、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者における本剤の投与に際し、新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

以上より、国内第Ⅲ相試験（5531試験）の結果により、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型代償性肝硬変を有する日本人被験者における安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと一致し、海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138試験、GS-US-342-1139試験及びGS-US-342-1140試験）から得られた安全性所見等も踏まえると、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎患者に対しても本剤は安全性及び忍容性が良好なレジメンであることが裏付けられていると考える。

機構は以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（5531試験）、現在実施中の製造販売後調査等の安全性情報を踏まえると、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型代償性肝硬変患者における本剤12週投与の安全性は許容できる。さらに、現行添付文書では、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本剤を使用することが既に明記されており、これと同様の条件下では、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型代償性肝硬変患者における本剤の安全性について管理可能と考える。

また、未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験における安全性プロファイル、さらに海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138試験、GS-US-342-1139試験及びGS-US-342-1140試験）において、肝硬変患者と慢性肝炎患者の間で有害事象の発現状況に明らかな差は認められていないことを踏まえ、未治療又はDAAによる前治療歴のない日本人C型慢性肝炎患者に対しても、本剤12週投与の安全性は忍容可能との申請者の説明について、一定の理解は可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.3 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。

C型慢性肝炎に対して近年、有効な薬物治療が開発され、本邦でのC型慢性肝炎患者数は低下傾向にあるが（臨床とウイルス2019;47(3):156-67）、C型代償性肝硬変患者数には大きな変化が認められず（厚生労働行政推進調査事業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）、代償性肝硬変は非代償性肝硬変への移行リスクも高いことから（Gastroenterology 2006;131(5):1611-24）、本邦においてC型代償性肝硬変患者に対する安全性かつ有効性の高いC型肝炎治療薬のニーズは依然として高いと考える。

また、現在のC型肝炎治療薬の選択には、① genotype や前治療歴の有無及び内容により適切な治療薬を使い分ける必要があること、② C型肝炎治療薬のうちプロテアーゼ阻害剤（以下、「PI」）は、肝機

¹⁰⁾ 前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変：19例、C型非代償性肝硬変：6例

¹¹⁾ いずれも本剤＋リバビリンの24週間併用療法を受けた、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。

能障害を発現させるリスクを有することが課題とされている。米国診療ガイドライン（Hepatology 2020; 71(2): 686-721）、欧州診療ガイドライン（J Hepatol 2020; 73: 1170-218）及び国内診療ガイドラインでは、中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh B 又は C）の場合、PI の使用は避けることとしており、さらに欧州診療ガイドラインでは、軽度の肝機能障害（Child-Pugh A）に対しても、過去に非代償性の症状を認めている場合は PI の使用を避けることを推奨している。また、米国食品医薬品局（FDA）は 2019 年 8 月 28 日付けで、中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh B 又は C）において PI 含有 C 型肝炎治療薬を使用した際の肝機能悪化に関する警告を発出しており¹²⁾、C 型慢性肝炎又は軽度の C 型代償性肝硬変患者では肝機能の悪化又は肝不全を来すことがあると報告された。

このような状況を踏まえると、肝硬変の進行度や genotype を問わず同一レジメンで治療できる薬剤、また PI を含有しない治療薬の重要性は高く、本剤はこれらのニーズを満たす薬剤となり得る。また、本剤の国内外の臨床試験において、一貫して高い SVR12 率が報告されたことから、本剤は肝硬変の有無を問わず、HCV 感染症患者に対して有効な治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討より、本剤は未治療又は DAA による前治療歴のない 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及び安全性が確認された。本剤による HCV 感染症治療に際し、DAA による治療歴の有無によって、リバビリン併用の要否や治療期間を適切に選択する必要がある、また、重度の腎機能障害又は血液透析を要する患者には本剤は使用できないものの、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本剤使用の適否について適切に判断がなされる場合には、本剤は未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を含む HCV 感染症患者に対して治療選択肢の一つとなり得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、「未治療又は DAA による前治療歴のない 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」を本剤の効能・効果に追加することは可能と考える。ただし、既承認の C 型肝炎治療薬における効能・効果を踏まえ、以下のように整備することが適切と考える。

効能・効果；

C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

なお、未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 1～6 の日本人 C 型慢性肝炎患者及び未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 3～6 の日本人 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に関する情報は十分に得られていないことから、当該患者集団に対する新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

¹²⁾ <https://www.fda.gov/media/130351/download> [最終確認日：令和 4 年 6 月 10 日]

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 での検討を踏まえ、未治療又は DAA による前治療歴のない 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について、本剤の用法・用量を「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」と設定することは可能と判断した。ただし、申請者が提案する用法・用量では、C 型非代償性肝硬変患者に対する用量・用量について、DAA による前治療歴の有無によって用法・用量が不明瞭となることから、以下のように整備する必要があると考える。

〈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〉

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。

〈未治療又は前治療歴のない 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〉

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。

（既承認用法・用量からの変更点：下線部追加）

なお、未治療又は DAA による前治療歴のない genotype 1～6 の日本人 C 型慢性肝炎患者及び genotype 3～6 の日本人 C 型代償性肝硬変患者に対する申請用法・用量での有効性及び安全性は評価されていないことは、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

以下の点から、未治療又は DAA による前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした、追加の安全性監視活動（使用成績調査等）は実施せず、通常の安全性監視活動として情報収集を行い、新たな安全性に関する懸念が確認された場合には、医薬品リスク管理計画の改訂を検討するとともに、適切な安全性監視活動を実施する。

- 国内第Ⅲ相試験（5531 試験）において本剤 12 週間投与の安全性が確認されたこと。
- 海外第Ⅲ相試験（GS-US-342-1138 試験、GS-US-342-1139 試験及び GS-US-342-1140 試験）及び現在実施中の製造販売後調査（genotype 3～6 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）から得られた調査結果において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における本剤のベネフィット／リスクプロファイルについて良好な結果が得られていること。
- 通常の安全性監視活動において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に関する市販後の安全性評価を行うことができると考えていること。また、これまでに得られた国内外の市販後情報を踏まえて、既承認効能・効果での使用に際して、初回承認時の安全性プロファイルに影響する重大な安全性シグナルは認められておらず、安全性プロファイルに重大な変化はないと考えること。

機構は本剤について、製造販売後の調査等を直ちに実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、新たな追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点で不要と判断した。ただし、本剤及び類薬に対する耐性変異に関する情報については、製造販売後においても引き続き文献・学会報告等から情報収集を行う必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

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

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。

8.2 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（CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。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。

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、本品目の未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変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。本品目は未治療又はDAAによる前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型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)

令和4年7月19日

申請品目

[販売名] エプクルーサ配合錠
[一般名] ソホスブビル／ベルパタスビル
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」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 効能・効果、用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は支持され、専門委員から以下のような意見が出された。

- 国内第Ⅲ相試験(5531試験)においては、未治療又はDAAによる前治療歴のない日本人C型慢性肝炎患者及びgenotype 3～6の未治療又はDAAによる前治療歴のない日本人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が評価されていないことについては、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

機構は、添付文書において国内臨床試験に組み入れられた被験者の背景情報を記載した上で、臨床試験において、申請用法・用量で本剤の有効性及び安全性が評価された日本人患者の詳細について、情報提供資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2 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.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員から支持されたことから、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項(表10)の変更は現時点では不要であり、現在実施中の追加の医薬品

安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動（表 11）を継続して実施することが適切と判断した。

表 10 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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・併用薬の安全性、及び有効性への影響 	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ・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おける安全性 ・genotype 1又は2のC型非代償性肝硬変患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・薬剤耐性 		

本申請に伴う変更なし

表 11 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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〕 	<ul style="list-style-type: none"> ・アミオダロンとの併用リスクに関する医療従事者向け及び患者向け資材の作成と情報提供

本申請に伴う変更なし

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和9年1月7日まで）と設定する。

〔効能・効果〕（申請時より下線部追加、取消線部削除）

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又はC型肝炎（代償性及び非代償性）におけるウイルス血症の改善

〔用法・用量〕（申請時より下線部追加、取消線部削除）

〈未治療若しくはインターフェロン含有レジメンによる前治療歴を有する又は前治療歴のないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変、C型肝炎（代償性及び非代償性）の場合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〉

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

〈C型肝炎直接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〉

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400mg及びベルパタスビルとして100mg）を24週間経口投与する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
NS	Nonstructural protein	非構造タンパク質
PT-INR	International Normalized Ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間 国際標準比
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained virologic response	HCV RNA 持続陰性化
SVR12	Sustained virologic response of week 12	投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化
SVR24	Sustained virologic response of week 24	投与終了後 24 週時点の HCV RNA 持続陰性化
VEL	Velpatasvir	ベルパタスビル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		C 型肝炎治療ガイドライン 第 8 版 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2020
5531 試験		GS-US-342-5531 試験
DAA による前治療歴		NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴(インターフェロン併用 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による治療歴は DAA による前治療歴として取り扱わない)
本剤		エプクルーサ配合錠