

2022年8月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号

87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス剤

薬価基準収載

エプクルーサ[®] 配合錠

EPCLUSA[®] Combination Tablets
(ソホスブビル/ベルパタスビル配合剤)

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

| | |
|-----------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1錠中ソホスブビル400 mg、ベルパタスビル100 mgを含有 |
| 一般名 | 和名：ソホスブビル(JAN)、ベルパタスビル(JAN) 洋名：Sofosbuvir(JAN)、Velpatasvir(JAN) |
| 製造販売承認年月日 | 製造販売承認年月日：2019年1月8日 |
| 薬価基準収載年月日 | 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 |
| 販売開始年月日 | 販売開始年月日：2019年2月26日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：0120-506-295 FAX：03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus.com/product/hcv/epclusa |

本 IF は 2022 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

| | |
|------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 3 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 4 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 4 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 4 |
| 6. RMPの概要 | 5 |
| II. 名称に関する項目 | 6 |
| 1. 販売名 | 6 |
| 2. 一般名 | 6 |
| 3. 構造式又は示性式 | 7 |
| 4. 分子式及び分子量 | 7 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 7 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 8 |
| III. 有効成分に関する項目 | 9 |
| 1. 物理化学的性質 | 9 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 11 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 11 |
| IV. 製剤に関する項目 | 12 |
| 1. 剤形 | 12 |
| 2. 製剤の組成 | 12 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 12 |
| 4. 力価 | 13 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 13 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 13 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 13 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 13 |
| 9. 溶出性 | 13 |
| 10. 容器・包装 | 14 |
| 11. 別途提供される資材類 | 14 |
| 12. その他 | 14 |
| V. 治療に関する項目 | 15 |
| 1. 効能又は効果 | 15 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 15 |
| 3. 用法及び用量 | 16 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 18 |
| 5. 臨床成績 | 19 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 69 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 69 |
| 2. 薬理作用 | 69 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 86 |
| 1. 血中濃度の推移 | 86 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 101 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 102 |
| 4. 吸収 | 103 |
| 5. 分布 | 103 |
| 6. 代謝 | 106 |

| | |
|--------------------------------------|------------|
| 7. 排泄 | 108 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 108 |
| 9. 透析等による除去率 | 109 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 109 |
| 11. その他 | 110 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 111 |
| 1. 警告内容とその理由 | 111 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 111 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 111 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 111 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 112 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 114 |
| 7. 相互作用 | 116 |
| 8. 副作用 | 120 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 124 |
| 10. 過量投与 | 125 |
| 11. 適用上の注意 | 125 |
| 12. その他の注意 | 125 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 126 |
| 1. 薬理試験 | 126 |
| 2. 毒性試験 | 130 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 137 |
| 1. 規制区分 | 137 |
| 2. 有効期間 | 137 |
| 3. 包装状態での貯法 | 137 |
| 4. 取扱い上の注意 | 137 |
| 5. 患者向け資材 | 137 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 137 |
| 7. 国際誕生年月日 | 137 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 137 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 138 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 138 |
| 11. 再審査期間 | 138 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 138 |
| 13. 各種コード | 138 |
| 14. 保険給付上の注意 | 139 |
| XI. 文献 | 140 |
| 1. 引用文献 | 140 |
| 2. その他の参考文献 | 145 |
| XII. 参考資料 | 146 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 146 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 152 |
| XIII. 備考 | 156 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 156 |
| 2. その他の関連資料 | 156 |

略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|----------------------|
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 濃度-時間曲線下面積 |
| BCLcr | ベースラインのクレアチニン・クリアランス |
| BCRP | 乳癌耐性蛋白 |
| CC ₅₀ | 50%細胞毒性濃度 |
| CCDS | 企業中核データシート |
| CI | 信頼区間 |
| CL/F | 全身クリアランス |
| CLcr | クレアチニン・クリアランス |
| CP | Child-Pugh |
| DAA | 直接作用型抗ウイルス薬 |
| DNA | デオキシリボ核酸 |
| DNA Pol | DNA ポリメラーゼ |
| EC ₅₀ | 50%有効濃度 |
| ECG | 心電図 |
| eGFR | 推算糸球体濾過量 |
| E _{max} | 最大効果 |
| F | バイオアベイラビリティ |
| FAS | 最大の解析対象集団 |
| GT | ジェノタイプ |
| HBc 抗体 | B型肝炎ウイルスコア抗体 |
| HBs 抗原 | B型肝炎ウイルス表面抗原 |
| HBV | B型肝炎ウイルス |
| HCV | C型肝炎ウイルス |
| HIV-1 | ヒト免疫不全ウイルス 1 型 |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 |
| IFN | インターフェロン |
| IL28B | インターロイキン 28B |
| IIV | 個体間変動 |
| IOV | 事象間変動 |
| Ka | 吸収速度定数 |
| LLOQ | 定量下限値 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| mtDNA | ミトコンドリア DNA |
| mtRNAP | ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ |

| 略語 | 略語内容 |
|-------------------|---------------------------------|
| NS | 非構造蛋白質 |
| NS5B NI | 核酸型 NS5B 阻害剤 |
| PBMC | 末梢血単核球 |
| Peg-IFN α | ペグインターフェロンアルファ |
| P-gp | P 糖蛋白 |
| PI | プロテアーゼ阻害剤 |
| PK | 薬物動態 |
| QTcF 間隔 | Fridericia の補正式を用いて算出した補正 QT 間隔 |
| RAS | 耐性関連変異 |
| RBV | リバビリン |
| RMP | 医薬品リスク管理計画書 |
| RNA Pol II | RNA ポリメラーゼ II |
| SOF | ソホスブビル |
| SVR | 持続的ウイルス陰性化 |
| SVRx | 投与終了後 x 週時点の持続的ウイルス陰性化 |
| T _{lag} | ラグタイム |
| ULN | 基準範囲上限 |
| V _c /F | 中央コンパートメントの見かけの分布容積 |
| VEL | ベルパタスビル |
| V _p /F | 抹消コンパートメントの見かけの分布容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エプクルーサ®配合錠 [ソホスブビル (SOF) /ベルパタスビル (VEL)] は、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変の治療薬として、米国ギリアド・サイエンシズ, Inc.が開発した、SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を含有する固定用量配合錠である。

2022年6月30日現在、SOF/VEL (400/100 mg) 配合錠は、C型慢性肝炎ウイルス感染症の治療薬として90の国・地域(日本を含む)で承認されている。

SOFは、2015年3月にセログループ2 [ジェノタイプ (GT) 2] 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を効能又は効果として承認された「ソバルディ®錠 400 mg」の有効成分であり、SOFの活性代謝物であるウリジン三リン酸体は、C型肝炎ウイルス (HCV) の複製に必須の非構造蛋白質 (NS) 5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害することで、*in vitro* で広範なGTに対する阻害作用を示す。一方、VELは、GT1~6のHCVレプリコン細胞株に対して *in vitro* で強い抗ウイルス活性を示すこと、*in vivo* 耐性プロファイル及びHCV関連酵素に対して阻害作用を示さないことから、HCVの複製に必須のNS5Aを標的とするHCV阻害剤であると考えられた。*In vitro* でSOFとVELとの併用により、相加的な抗ウイルス作用が示され、交差耐性がないことから、SOFとVELを固定用量配合錠として併用することにより、臨床で相加的な抗HCV活性を示した。また望ましい耐性に対するプロファイルを得られることが期待され、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変の治療薬として開発が進められた。

本剤の開発は米国ギリアド・サイエンシズ, Inc.で先行して実施され、海外第3相臨床試験成績 [GS-US-342-1138 試験^{1,2)} (ASTRAL-1)、GS-US-342-1139 試験^{3,4)} (ASTRAL-2)、GS-US-342-1140 試験^{4,5)} (ASTRAL-3)、GS-US-342-1137 試験^{6,7)}、GS-US-342-1202 試験^{8,9)}] と米国で実施された日本人及び非日本人健康被験者における薬物動態試験 (GS-US-367-1905 試験¹⁰⁾) に基づき、国内では2016年より2つの第3相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験^{11,12)}、GS-US-342-4019 試験^{13,14)}) が実施された。

日本人のGT1~6のC型非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験 (GS-US-342-4019 試験^{13,14)}) では、リバビリン (RBV) 併用下又は非併用下における本剤12週間投与レジメンの有効性及び安全性が検討された。その結果、いずれのレジメンにおいても高い有効性と良好な忍容性が認められたが、両レジメンとも持続的ウイルス陰性化 (SVR) 率は同程度であったため、単独による12週間投与が、C型非代償性肝硬変を有する日本人患者に対する最適なレジメンとされた。

日本人の直接作用型抗ウイルス薬 (DAA : direct acting antivirals) *による治療歴を有するGT1又は2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臨床試験 (GS-US-342-3921 試験^{11,12)}) では、本剤とRBV併用による12週間又は24週間投与レジメンの有効性及び安全性が検討された。その結果、いずれのレジメンにおいても高い有効性と良好な忍容性が認められ、治療期間を12週間から24週間に延長することにより、抗ウイルス効果が認められた。

これら国内外の第3相臨床試験の結果に基づき2018年5月に、ギリアド・サイエンシズ株式会社がエプクルーサ®配合錠の製造販売承認申請を行った。エプクルーサ®配合錠は、2018年7月に優先審査品目に指定された後、2019年1月に「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」を効能又は効果として承認された。

本邦におけるHCV感染症は近年減少傾向が認められるが、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、未だに約90~130万人がHCVに感染していると推定される^{15,16,17)}。新規のHCV感染は通常無症候性であるため、感染が最近生じた場合は、HCV感染の診断がなされることはほとんどない。慢性HCV感染症に

至った患者であっても、感染後数十年まで無症候性状態が継続しうるため、重篤な肝障害に伴い症状が発現するまで HCV 感染と診断されないことが多い。早期に診断できれば、感染により生じる可能性がある健康上の問題を予防することが可能になる。したがって、早期診断のための定期的モニタリング及び抗ウイルス治療を含む早期の医学的管理が推奨されている^{18,19,20)}。

近年の治療の進歩により、本邦での HCV 感染症の治療におけるアンメットメディカルニーズにも対応できるようになってきており、3年間で慢性 HCV 感染率が 20%減少したが、同期間において C 型代償性肝硬変の患者数（推定 4 万人）に変化はみられなかった。高い有効率を示す薬剤が使用可能であるにもかかわらず、本邦では肝硬変への進行率が依然として高いことが示唆された²¹⁾。代償性肝硬変の患者では、門脈圧亢進症や静脈瘤出血などの非代償性の臨床的徴候を発症する危険性が高いため²²⁾、本邦においては C 型代償性肝硬変患者に対する安全かつ有効なパンジェノタイプの HCV 治療レジメンのニーズは依然として高い状況である。

プロテアーゼは DAA の標的の一つであるが、HCV 患者へのプロテアーゼ阻害剤 (PI) の投与は、肝機能障害を発現させるリスクがある。このため、米国、欧州連合及び日本の HCV ガイドラインでは、中等度～重度の肝機能障害 [すなわち、Child-Pugh (CP) B 又は C] がある場合、PI の使用は避けることを推奨している^{18,19,20)}。さらに、米国食品医薬品局は、PI 含有 HCV 治療薬の使用により、重篤な肝障害がまれに発現することに関する警告を発しており、CP B 又は C のみならず、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変を有する軽度肝機能障害 (CPA) の患者の一部も肝機能の悪化又は肝不全を来すことが報告された²³⁾。以上を踏まえると、PI を含まない HCV 治療薬は、本邦 HCV 患者の治療に必要なレジメンであると考えられた。

したがって、代償期又は非代償期にかかわらず、全ての C 型肝硬変患者に対して PI を含まないレジメンを提供すべく、未治療**又はインターフェロン (IFN) 含有レジメン***による前治療歴を有する日本人の C 型代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験 (GS-US-342-5531 試験²⁴⁾) を実施した。その結果、本剤を 12 週間単独投与したときの有効性及び安全性が確認された。

また、未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する GT1、2、3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした 3 つの海外第 3 相臨床試験 [GS-US-342-1138 試験^{1,2)} (ASTRAL-1)、GS-US-342-1139 試験^{3,4)} (ASTRAL-2) 及び GS-US-342-1140 試験^{4,5)} (ASTRAL-3)] が実施された。

GS-US-342-1138 試験^{1,2)} (ASTRAL-1) は、未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療を有する GT1、2、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎または C 型代償性肝硬変患者を、GS-US-342-1139 試験^{3,4)} (ASTRAL-2) は、未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療を有する GT2 の C 型慢性肝炎または C 型代償性肝硬変患者を、GS-US-342-1140 試験^{4,5)} (ASTRAL-3) は、未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療を有する GT3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の 1 日 1 回 12 週間投与の評価を行い、本剤を 12 週間単独投与したときの有効性及び安全性が確認された。

これら国内外の第 3 相臨床試験の結果を踏まえ、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、2021 年 9 月に、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エブクルーサ®配合錠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 8 月に、「C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性におけるウイルス血症の改善」を効能又は効果とし、〈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〉についての用法及び用量が承認事項一部変更承認された。

* DAA : 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

** 未治療 : IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA による前治療歴を有さない

*** IFN 含有レジメン : IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル (グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止) が含まれる]

**** 用法及び用量における「前治療歴」は DAA による治療歴を有する場合は該当し、「前治療歴のない」は IFN 含有レジメンによる治療歴を有する場合は該当する。

2. 製品の治療学的特性

(1) エブクルーサ配合錠は核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤 SOF と NS5A 阻害剤 VEL の配合剤で、C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対して国内で初めて承認された DAA である。（「VI-2-(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 未治療*又は IFN 含有レジメン**による前治療歴を有する C 型代償性肝硬変患者に対して、エブクルーサ配合錠 12 週間投与により、SVR12 率***は 100.0%であった。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験③」の項参照）

・エブクルーサ配合錠投与により、年齢、HCV GT、DAA 以外の治療歴の有無、投与前の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無にかかわらず、SVR12 率はいずれも 100.0%であった。

* 未治療：IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴を有さない

** IFN 含有レジメン：IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）が含まれる]

*** SVR12 率：投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値（LLOQ）未満である患者の割合

(3) C 型非代償性肝硬変患者に対して、エブクルーサ配合錠 12 週間投与により SVR12 率は 92.2%であった。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験②」の項参照）

・エブクルーサ配合錠投与により、年齢、HCV GT、投与前の CP 分類や MELD スコア、DAA 以外の治療歴の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

(4) DAA による前治療歴を有する GT1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者もしくは C 型代償性肝硬変患者に対して、エブクルーサ配合錠と RBV 併用* 24 週間投与により SVR12 率は 96.7%であった。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験①」の項参照）

・エブクルーサ配合錠と RBV 併用投与により、前治療の DAA の種類にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

・エブクルーサ配合錠と RBV 併用投与により、年齢、代償性肝硬変の有無、投与前の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

* RBV との併用に当たっては、RBV の添付文書を参照すること。

(5) 未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する GT1、2、4、5、6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して、エブクルーサ配合錠 12 週間投与により SVR12 率は 99.0%であった。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験④」の項参照）

・エブクルーサ配合錠はあらかじめ設定した SVR12 率の目標値（85%）に対して統計学的な優越性を示した（ $p < 0.001$ 、Clopper-Pearson 法）。

・GT1a で 98.1%、GT1b で 99.2%、GT2 で 100%の SVR12 率を示した。

・C 型代償性肝硬変の有無、IFN 含有レジメンによる前治療の有無、ベースライン時の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

(6) 未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する GT2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して、エブクルーサ配合錠 12 週間投与により SVR12 率は 99.3%であった。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験⑤」の項参照）

・エブクルーサ配合錠は SOF と RBV 併用 12 週間投与に対して統計学的な優越性を示した（ $p = 0.018$ 、肝硬変及び前治療歴の有無で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・投与前の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

(7) 未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する GT3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償

性肝硬変患者に対して、エプクルーサ配合錠 12 週間投与により SVR12 率は 95.3%であった。（「V-5-(4)-1 有効性検証試験⑥」の項参照）

- ・エプクルーサ配合錠は SOF と RBV 併用 24 週間投与に対して統計学的な優越性を示した（ $p < 0.001$ 、肝硬変及び前治療歴の有無で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。
- ・ベースライン時の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) エプクルーサ配合錠は、1 日 1 回 1 錠の経口投与による抗ウイルス剤である。（「V-3 用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|--|
| 医薬品リスク管理計画(RMP) | 有 | (「I-6 RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 有 | 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料の作成と情報提供 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | — |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について「X-14 保険給付上の注意」の項参照 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。
- (2) 流通・使用上の制限事項
 該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 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"> ・ジェノタイプ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 ・ジェノタイプ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 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）する。なお、重要な不足情報である「ジェノタイプ1又は2のC型非代償性肝硬変患者における安全性」及び有効性に関する検討事項である「薬剤耐性」に関する情報についても収集、評価する。 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ジェノタイプ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エプクルーサ配合錠の安全性を評価することが目的の特定使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・C型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 <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料の作成と情報提供 |

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エプクルーサ®配合錠

(2) 洋名

EPCLUSA® Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソホスブビル（JAN）

ベルパタスビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sofosbuvir（JAN）

sofosbuvir（INN）

Velpatasvir（JAN）

velpatasvir（INN）

(3) ステム（stem）

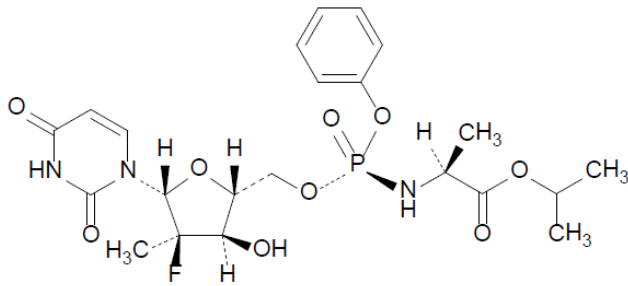
ソホスブビル

抗ウイルス剤、RNAポリメラーゼ（NS5B）阻害剤：-buvir

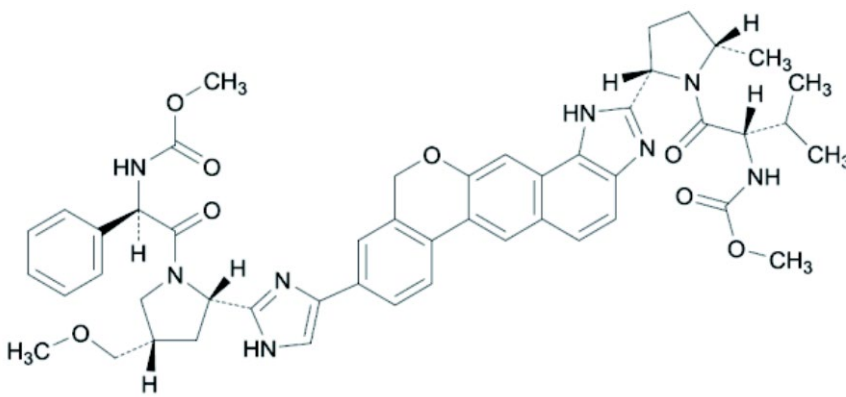
ベルパタスビル

抗ウイルス剤、HCV NS5A 阻害剤：-asvir

3. 構造式又は示性式
ソホスブビル



ベルパタスビル



4. 分子式及び分子量
ソホスブビル

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P
分子量：529.45

ベルパタスビル

分子式：C₄₉H₅₄N₈O₈
分子量：883.0

5. 化学名（命名法）又は本質
ソホスブビル

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

ベルパタスビル

Methyl{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ソホスブビル

慣用名：SOF

治験成分記号：GS-7977（旧 PSI-7977）

ベルパタスビル

慣用名：VEL

治験番号：GS-5816

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ソホスブビル

白色から微黄白色の粉末

ベルパタスビル

白色から黄褐色又は黄色の固体

(2) 溶解性

ソホスブビル

各種有機溶媒に対する溶解性（室温）

| 有機溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 溶解性 |
|--------------|-------------|----------|
| メタノール | 675 | 溶けやすい |
| アセトン | 313 | 溶けやすい |
| アセトニトリル | 235 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 204 | 溶けやすい |
| 2-プロパノール | 45 | やや溶けやすい |
| 酢酸エチル | 23 | やや溶けにくい |
| トルエン | 0.1 未満 | ほとんど溶けない |
| ジクロロメタン | 0.1 未満 | ほとんど溶けない |
| ヘプタン | 0.0 | ほとんど溶けない |

様々な pH の水溶液に対する溶解性（37℃）

| pH (溶液) | 溶解度 (mg/mL) | 溶解性 |
|---------------|-------------|-------|
| 2 (塩酸) | 2.0 | 溶けにくい |
| 4.5 (酢酸塩緩衝液) | 2.1 | 溶けにくい |
| 6.8 (リン酸塩緩衝液) | 1.9 | 溶けにくい |
| 7.7 (水) | 2.2 | 溶けにくい |

ベルパタスビル

各種有機溶媒に対する溶解性（25℃）

| 有機溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 溶解性 |
|------------|-------------|---------|
| アセトン | >350 | 溶けやすい |
| エタノール (95) | >350 | 溶けやすい |
| アセトニトリル | >36 | やや溶けやすい |
| ジクロロメタン | >36 | やや溶けやすい |
| 酢酸エチル | >36 | やや溶けやすい |
| メタノール | >36 | やや溶けやすい |
| トルエン | 13.3 | やや溶けにくい |
| 2-プロパノール | 9.5 | 溶けにくい |

様々な pH の水溶液に対する溶解性 (25℃)

| pH (溶液) | 溶解度 (mg/mL) | 溶解性 |
|------------------|-------------|----------|
| 1.2 (水) 注1) | >36 | やや溶けやすい |
| 2.0 (水) 注1) | 3.6 | 溶けにくい |
| 5.0 (FeSSIF) 注2) | 0.1 | 極めて溶けにくい |
| 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液) | <0.1 | ほとんど溶けない |
| 6.5 (FaSSIF) 注3) | <0.1 | ほとんど溶けない |
| 6.8 (リン酸緩衝液) | <0.1 | ほとんど溶けない |

注 1) pH は塩酸による

注 2) FeSSIF, Fed-state simulated small intestine fluid ; 15 mM 胆汁酸塩 (1:1 タウロコール酸 : グリココール酸) 及び 3.75 mM レシチンを含む摂食時消化管内モデル液

注 3) FaSSIF, Fasted-state simulated small intestine fluid contains ; 5 mM 胆汁酸塩 (1:1 タウロコール酸 : グリココール酸) 及び 0.75 mM レシチンを含む絶食時消化管内モデル液

(3) 吸湿性

ソホスブビル

吸湿性はない。

ベルパタスビル

吸湿性である。25℃で 10~80%RH のとき、吸湿により可逆的に 5%の質量増加を認める。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

ソホスブビル

融点 : 約 125℃

ベルパタスビル

融点 : 非晶質であり特定の融点はない。

(5) 酸塩基解離定数

ソホスブビル

$pK_a = 9.3$

ベルパタスビル

$pK_{a1} = 3.2$, $pK_{a2} = 4.6$

(6) 分配係数

ソホスブビル

$\log P = 1.62$ (1-オクタノール/0.15 mol/L 塩化カリウム溶液)

ベルパタスビル

測定していない。

(7) その他の主な示性値

ソホスブビル

該当資料なし

ベルパタスビル

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ソホスブビル

| 試験 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----|---|-------|-----------------------------|----------------------|
| 長期保存試験 | | 25°C/60%RH | 60ヵ月 | 二重ポリエチレン袋 及び ポリエチレン容器 | 変化なし |
| | | 30°C/75%RH | 48ヵ月* | | 変化なし |
| 加速試験 | | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | -20°C、5°C又は 50°C/なりゆき湿度 | 4週間 | 石英製の蓋をした ガラスシャーレ | いずれの条件下に おいても変化なし |
| | 光 | 総照度120万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | | 変化なし |

試験項目：性状、融点、類縁物質、含量、水分（長期保存試験の30°C/75%RH条件を除く）

※：継続中

ベルパタスビル

| 試験 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--|---|-------|---|---|
| 長期保存試験 | | 30°C/75%RH | 48ヵ月* | 二重ポリエチレン袋、 アルミニウム箔袋 及び 高密度ポリエチレン容器 | 水分のわずかな 増加が認められたが 規格の範囲内であった その他の試験項目は 変化なし |
| 苛酷試験 | | -20°C 50°C/なりゆき湿度 | 4週間 | | 変化なし |
| | | | 2週間 | | |
| 光 | | 総照度120万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | 二重ポリエチレン袋及び アルミニウム箔袋 | 変化なし |

試験項目：性状、類縁物質、含量、水分、微生物限度（長期保存試験のみ）

※：継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ソホスブビル

赤外吸収スペクトル測定法
液体クロマトグラフィー

ベルパタスビル

赤外吸収スペクトル測定法
液体クロマトグラフィー

定量法：

ソホスブビル

液体クロマトグラフィー

ベルパタスビル

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 剤形の外観及び性状

| | | | | |
|------|--|-------------|--------------|---------------|
| 販売名 | エブクルーサ配合錠 | | | |
| 色・剤形 | ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠 | | | |
| 外形 |  | | | |
| 大きさ | 長径 20 mm | 短径 10 mm | 厚さ 6.6 mm | 重さ 1030 mg |

(3) 識別コード

GSI・7916

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量：

1錠中ソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg 含有

添加物：

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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質の混在の可能性が考えられる。安定性試験において、混入する可能性のある類縁物質が認められたが、経時的変化は認められず、いずれも規格限度値以下であった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------|-------|---|---------------|-------------------------------------|--|
| 長期保存試験 | | 30°C/75%RH | 42ヵ月* | PTP包装 | 水分の増加が認められたが規格の範囲内であった その他の試験項目は変化なし |
| 加速試験 | | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | PTP包装 | 水分の増加が認められたが規格の範囲内であった その他の試験項目は変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | -20°C | 4日 | 75 mLの 白色高密度ポリエチレン 製容器/未開封 | 変化なし |
| | | 60°C | 4日 | | 変化なし |
| | 光 | 総照度120万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | ガラスシャーレ 無包装（曝光）/ アルミニウム包装（遮光） | 変化なし |
| | 無包装状態 | 25°C/60%RH | 14週間 (98日) | 本剤を包装から取り出し、 ガラスシャーレで保存 | 水分の増加が認められたが、規格の範囲内であった その他の試験項目は変化なし |
| 30°C/75%RH | | | | | |

試験項目：性状、類縁物質、水分、微生物限度（長期保存試験のみ）、溶出性、含量

※：継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 75 rpm

試験液：0.50%臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム含有酢酸塩緩衝液（pH 5.0）
900 mL

（結果）VEL及びSOFのQ値：75%（20分間）に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装
14錠 [7錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン／ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

(解説)

本剤は、C型非代償性肝硬変患者（CP分類B又はC）又はHCV特異的DAA治療薬による前治療歴を有するGT1又は2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、本剤単独12週間投与又は本剤とRBVの併用による24週間投与の2つの国内第3相臨床試験（GS-US-342-4019試験^{13,14)}、GS-US-342-3921試験^{11,12)}）において、有効性及び安全性が確認されたため、「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」及び「C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能又は効果として、2019年1月に承認された。

その後、未治療*又はIFN含有レジメン**による前治療歴を有するC型代償性肝硬変患者を対象に国内第3相臨床試験（GS-US-342-5531試験²⁴⁾）を実施した。本剤を12週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12を達成した患者の割合を指標として評価した。その結果、C型代償性肝硬変患者を対象に本剤を12週間投与したときのSVR12率は100.0%（37/37例）であり、全ての患者でSVR12を達成するとともに、臨床的意義のあるSVR12の閾値として、国内で承認されているDAAの検証的試験の結果を参考に事前に規定した閾値である78%を有意に上回った（ $p<0.001$ 、両側正確1標本二項検定）。

また、未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するGT1、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者を対象とした3つの海外第3相臨床試験〔GS-US-342-1138試験^{1,2)}（ASTRAL-1）、GS-US-342-1139試験^{3,4)}（ASTRAL-2）及びGS-US-342-1140試験^{4,5)}（ASTRAL-3）〕が実施された。GS-US-342-1138試験^{1,2)}（ASTRAL-1）は、未治療又はIFN含有レジメンによる前治療を有するGT1、2、4、5又は6のC型慢性肝炎またはC型代償性肝硬変患者を、GS-US-342-1139試験^{3,4)}（ASTRAL-2）は、未治療又はIFN含有レジメンによる前治療を有するGT2のC型慢性肝炎またはC型代償性肝硬変患者を、GS-US-342-1140試験^{4,5)}（ASTRAL-3）は、未治療又はIFN含有レジメンによる前治療を有するGT3のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の1日1回12週間投与の評価を行い、本剤を12週間単独投与したときの有効性及び安全性が確認された。

これら3つの海外第3相臨床試験の患者集団の成績が試験間で類似していたことに加え、様々な患者背景において本剤の薬物動態に日本人と外国人との間で臨床的に意味のある差は認められておらず、日本人C型慢性肝炎患者における有効性は、海外第3相臨床試験成績を外挿することが可能と考え、より進行した日本人C型代償性肝硬変患者で確認された有効性及び安全性は日本人C型慢性肝炎患者においても期待された。

以上より、「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」を本剤の効能又は効果として設定した。

（「V-5-(4)-1」有効性検証試験」の項参照）

* 未治療：IFN、RBV、他のHCV特異的DAA治療薬による前治療歴を有さない

** IFN含有レジメン：IFN±NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤

〔NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）が含まれる〕

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。

(解説)

本剤を使用する前に、C型肝炎ウイルスに感染していることをHCV RNA検査で確認すること。

C型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験（GS-US-342-4019試験^{13,14)}）では、組み入れ時にHCV RNAが定量可能な患者を対象とした。肝硬変の有無については、肝生検、フ

イブロスキヤン検査又はエラストグラフィーにより確認し、CP-B 又は C の非代償性肝硬変患者を組み入れた。

DAAによる前治療歴を有する患者を対象とした国内第3相臨床試験(GS-US-342-3921 試験^{11,12)})では、組み入れ時のHCV RNA量が4 log₁₀ IU/mL以上のGT1 又は2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。

未治療*又はIFN含有レジメン**による前治療歴を有する日本人のC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験(GS-US-342-5531 試験²⁴⁾)では、組み入れ時にHCV RNAが定量可能な患者を対象とした。

(「V-5-(4)-1」有効性検証試験」の項参照)

* 未治療：IFN、RBV、他のHCV特異的DAA治療薬による前治療歴を有さない

** IFN含有レジメン：IFN±NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤

[NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル(グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止)が含まれる]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国内第3相臨床試験、海外第1・2・3相臨床試験の有効性及び安全性データ並びに日本人及び外国人健康成人における薬物動態の比較結果に基づき設定した。

ソホスブビル

未治療のGT1のC型慢性肝炎患者を対象として、SOF 200 mg 又は 400 mg をペグインターフェロンアルファ (Peg-IFN α) +RBV と12週間併用した後、Peg-IFN α +RBV を12週間投与し、安全性及び有効性を評価した海外第2相臨床試験 (P7977-0422 試験：PROTON²⁵⁾)では、SOF 200 mg 投与群と比較し400 mg 投与群の方が高いSVR率*を示し、SOFの併用期間終了後のPeg-IFN α +RBV投与中のブレイクスルー**の発現率はSOF 400 mg 投与群でより低いという結果が得られた。また、SOF 200 mg 群と400 mg 群の安全性及び忍容性は同程度であった。これらの有効性及び安全性の結果から、SOF/VEL配合錠開発プログラムにおけるSOFの用量として400 mgを選択した。

ベルパタスビル

海外第1相臨床試験 (GS-US-281-0102 試験²⁶⁾)では、GT1a、1b、2、3 又は4のC型慢性肝炎患者を対象にVEL単剤 (5、25、50、100 又は150 mgのいずれか又は複数の用量) を1日1回3日間投与し、HCV RNAの最大減少量に基づいて構築した最大効果 (E_{max}) モデルから、VEL 100 mgの投与により抗ウイルス効果はほぼ最大 (99.5%) に達し、100 mgを上回る用量を投与してもHCV RNA量がさらに有意に低下する可能性は低いことが示唆された。海外第2相臨床試験 (GS-US-342-0102 試験²⁷⁾、GS-US-342-0109 試験²⁸⁾及びGS-US-337-0122 試験²⁹⁾)では、前治療不成功例及び代償性肝硬変を有する患者を含む、GT1、2、3、4、5 又は6のC型ウイルス感染患者を対象に、SOF 400 mg とVEL 25 mg 又は100 mg を8週間又は12週間併用投与したときの有効性を評価した。SOF 400 mg+VEL 100 mgの12週間投与群で、HCV GTを通じて高いSVR12率が得られ、これらの結果から、SOF/VEL配合錠400 mg/100 mgによる12週間投与を評価することが支持された。

ソホスブビル／ベルパタスビル

バイオアベイラビリティ並びに食事の影響について評価した海外第 1 相臨床試験 (GS-US-342-0104 試験³⁰⁾) の結果より、SOF／VEL 配合錠 400 mg/100 mg の薬物動態パラメータは、各単剤を同時投与したときと同程度であることが認められた。海外第 3 相臨床試験 [GS-US-342-1138 試験^{1,2)} (ASTRAL-1)、GS-US-342-1139 試験^{3,4)} (ASTRAL-2) 及び GS-US-342-1140 試験^{4,5)} (ASTRAL-3)] における SOF／VEL 配合錠の HCV RNA 量の抑制について、いずれの成分の曝露量も曝露一応答曲線上のほぼ最大付近に相当し、予測された最大 HCV RNA 抑制率 (E_{max} に対する%) の平均値は、SOF で 83.8%、その主要代謝物である GS-331007 で 95.9%、及び VEL で 99.4%であり、本剤の配合成分として、SOF 400 mg 及び VEL100 mg の用量の妥当性が裏付けられた。

1. 未治療又は前治療歴のない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者

① C 型慢性肝炎

3 つの海外第 3 相臨床試験 [GS-US-342-1138 試験^{1,2)} (ASTRAL-1)、GS-US-342-1139 試験^{3,4)} (ASTRAL-2) 及び GS-US-342-1140 試験^{4,5)} (ASTRAL-3)] において、未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴のある GT1～6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変を有する患者に SOF／VEL を 12 週間投与したとき、有効性併合解析による全体の SVR12 率は 98.1%であり、全ての HCV GT で 95% (範囲：95.3%～100.0%) を上回った。前治療の有無別で見ると、未治療の慢性肝炎患者、前治療のある慢性肝炎患者の SVR12 率はそれぞれ 98.6%、98.3%であった。また安全性併合解析の結果から、本剤 12 週間投与の安全性及び忍容性が認められた。

② C 型代償性肝硬変

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-5531 試験²⁴⁾) において、未治療***又は IFN 含有レジメン****による前治療歴のある C 型代償性肝硬変を有する患者に SOF／VEL を 12 週間投与したときの SVR12 率は 100.0%であった。全ての患者で SVR12 を達成するとともに、臨床的意義のある SVR12 の閾値として、国内で承認されている DAA の検証的試験の結果を参考に事前に規定した閾値である 78%を有意に上回った ($p<0.001$ 、両側正確 1 標本二項検定)。また本剤の 12 週間投与の安全性及び忍容性が認められた。

2. C 型非代償性肝硬変患者

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験^{13,14)}) において、CP-B 又は C の非代償性肝硬変を有する患者に SOF／VEL を 12 週間投与したときの SVR12 率は 92.2%と、HCV GT 及び CP 分類にかかわらず、高い SVR12 率が示された。また、SOF／VEL 単独及び RBV との併用による 12 週間投与で SVR12 率に差はみられず、SOF／VEL+RBV の 12 週間投与では、RBV の既知の毒性が認められたことから、SOF／VEL 単独による 12 週間投与が、非代償性肝硬変を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

3. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験^{11,12)}) において、DAA による前治療歴を有する患者に SOF／VEL+RBV を 24 週間投与したときの SVR12 率は 96.7%であった。一方で、SOF／VEL+RBV の 12 週間投与による SVR12 率はそれよりも低く、82.5%であった。SOF／VEL+RBV の 24 週間投与により、HCV GT、前治療の DAA の種類、及びベースラインでの薬剤耐性関連変異の有無にかかわらず高い SVR12 率が示され、この結果は、同一の投与方法及び投与期間を評価した海外第 2 相臨床試験 (GS-US-342-1553 試験³¹⁾) の SVR12 率 (全体で 91.3%) と同様であった。以上から、SOF／VEL+RBV の 24 週間投与が、DAA による前治療歴を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

(「V-5-(4)-1」有効性検証試験」の項参照)

* SVR 率：HCV RNA 量が LLOQ 未満を達成した患者割合
[SVR：sustained virologic response (ウイルス持続陰性化)]

** ブレイクスルー：HCV RNA 量が LLOQ 未満になった後に投与期間中に LLOQ 以上となった場合

*** 未治療：IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴を有さない

**** IFN 含有レジメン：IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、全て国内販売中止）が含まれる]

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈共通〉

7.1 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること。[17.1.1、17.1.2、17.1.3 参照]

7.2 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

〈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〉

7.3 国内臨床試験は、未治療又は NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤若しくは NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴（IFN 併用 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による治療歴は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による前治療歴として取り扱わない）のない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。[17.1.3 参照]

〈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〉

7.4 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。[17.1.1 参照]

（解説）

7.1 CP スコアの高い非代償性肝硬変患者への投与に際しては、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、CP スコアの変動や患者の肝臓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必要があることから設定した。国内臨床試験（GS-US-342-4019 試験^{13,14)}では、スクリーニング時の CP-B 又は C の患者を対象としたが、投与開始前の CP 分類別の有効性は、CP-A で 100%（1/1 例）、B で 95.0%（38/40 例）、C で 80.0%（8/10 例）であった（「V-5 臨床成績」の項参照）。

7.2 本剤は SOF を含有しており、SOF を含む製剤と併用した場合、過量投与となる可能性がある。従って、本剤と SOF を含有する製剤を併用しないこと。

7.3 国内第 3 相試験（GS-US-342-5531 試験²⁴⁾では、未治療*又は IFN 含有レジメン**による前治療歴を有する日本人の C 型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の 12 週間投与時の有効性及び安全性が検討された。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験③」の項参照）

7.4 国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-3921 試験^{11,12)}では、DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有する GT1 又は 2 の慢性 HCV 感染患者を対象に、本剤の 24 週間投与時の有効性及び安全性が検討された。（「V-5-(4)-1) 有効性検証試験①」の項参照）

* 未治療：IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴を有さない

** IFN 含有レジメン：IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）が含まれる]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2019年1月8日 承認時

| 試験番号 | 試験デザイン | 対象* | 概要 |
|---|------------------------------|---|---|
| <u>海外第1相試験（評価資料）</u> | | | |
| GS-US-367-1905 | オープンラベル、 反復投与 | 日本人健康成人：20例 外国人健康成人：20例 | 日本人及び外国人における本剤の定常状態における薬物動態の評価、安全性 |
| <u>国内第3相試験（評価資料）</u> | | | |
| GS-US-342-4019 | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT1～6の未治療又は既治療のC型非代償性肝硬変患者（日本人）：102例 | 本剤とRBV併用又は非併用による12週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-3921 | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT1又は2のDAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（日本人）：117例 | 本剤とRBV併用の12又は24週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |
| <u>海外第1相試験（評価資料）</u> | | | |
| GS-US-281-1054 | 部分盲検、プラセボ及び陽性対照、単回投与、クロスオーバー | 外国人健康成人：49例 | QT/QTc間隔に対するVELの影響の評価、薬物動態、安全性 |
| <u>海外第2相試験（参考資料）</u> | | | |
| SOF/VEL 有効性探索試験 | | | |
| GS-US-342-1553 | 多施設共同、オープンラベル | GT1～3のDAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（外国人）：69例 | 本剤とRBV併用の24週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |
| SOF/VEL 用量／投与期間検討及び有効性探索試験 | | | |
| GS-US-337-0122 (ELECTRON2; Cohort4) | 多施設共同、オープンラベル | GT3の未治療のC型慢性肝炎患者（外国人）：104例 | SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による8週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-0102 | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT1～6の未治療のC型慢性肝炎患者（外国人）：377例 | SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) の12週間投与、又はSOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による8週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-0109 | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT1又は3の既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（外国人）：321例 | SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による12週間投与 有効性、薬物動態、安全性 |

(続き)

| 試験番号 | 試験デザイン | 対象* | 概要 |
|---------------------------|-------------------------|--|--|
| 海外第3相試験 (参考資料) | | | |
| GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) | ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照 | GT1,2,4,5 又は 6 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 740 例 | 本剤又はプラセボの 12 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT2 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 266 例 | 本剤又は SOF+RBV の 12 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT3 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 552 例 | 本剤の 12 週間投与、又は SOF+RBV の 24 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT1~6 の未治療又は既治療の C 型非代償性肝硬変患者 (外国人) : 267 例 | 本剤と RBV 併用又は非併用による 12 週間投与、又は本剤の 24 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1202 (ASTRAL-5) | 多施設共同、オープンラベル | GT1~4 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変 (HIV 重複感染) 患者 (外国人) : 106 例 | 本剤の 12 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |

SOF : ソホスブビル VEL : ベルパタスビル RBV : リバビリン

* 安全性解析対象集団の症例数として記載

2022 年 8 月 24 日 承認事項一部変更承認時

| 試験番号 | 試験デザイン | 対象* | 概要 |
|---------------------------|-------------------------|---|--|
| 国内第3相試験 (評価資料) | | | |
| GS-US-342-5531 | 多施設共同、オープンラベル | 未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する C 型代償性肝硬変患者 : 37 例 | 本剤の 12 週間投与有効性、安全性 |
| 海外第3相試験 (参考資料) | | | |
| GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) | ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照 | GT1,2,4,5 又は 6 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 740 例 | 本剤又はプラセボの 12 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT2 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 266 例 | 本剤又は SOF+RBV の 12 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |
| GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) | ランダム化、多施設共同、オープンラベル | GT3 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 552 例 | 本剤の 12 週間投与、又は SOF+RBV の 24 週間投与有効性、薬物動態、安全性 |

SOF : ソホスブビル VEL : ベルパタスビル RBV : リバビリン

* 安全性解析対象集団の症例数として記載

| |
|---|
| <p>注 1 : 本剤の国内で承認されている効能又は効果 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</p> <p>注 2 : 本剤の国内で承認されている用法及び用量 (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。</p> |
|---|

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験 (GS-US-367-1905 試験)¹⁰⁾

日本人及び外国人健康成人被験者各 20 例を対象とし、SOF/VEL/voxilaprevir† (400/100/100 mg 配合錠×1) と voxilaprevir (100 mg 錠×1) を Day1~10 の朝食後に経口投与した際の忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

また、voxilaprevir の薬物動態曝露量は日本人の方が白人に比べて約 2 倍高かったが、SOF、SOF の代謝物 (GS-566500 及び GS-331007) 又は VEL の薬物動態に関して、日本人と白人の間で臨床的に重要な差は認められなかった。

† voxilaprevir : 国内未承認

2) QT/QTc に及ぼす影響

ソホスブビル

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験 (P7977-0613 試験)³²⁾

外国人健康成人被験者 59 例を対象とし、SOF 400 mg 又は 1200 mg、モキシフロキサシン (陽性対照) 又はプラセボを盲検下、4 期クロスオーバーで単回経口投与したとき、臨床的に意味のある心電図 (ECG) の変化又は波形の変化は認められなかった。また、QTc 間隔の変化と SOF 及び主要代謝物である GS-331007 の血漿中濃度の間に関連性は認められなかった。

SOF の忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。催不整脈作用の可能性を示すシグナルと考えられる有害事象の発現も見られなかった。

ベルパタスビル

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験 (GS-US-281-1054 試験)³³⁾

外国人健康成人被験者 49 例を対象とし、VEL 100 mg 又は 500 mg、モキシフロキサシン (陽性対照) 又はプラセボを部分盲検下、4 期クロスオーバーで単回経口投与したとき、主要薬力学的評価項目 (QTcF) * に影響を及ぼさないことが示された。

VEL の忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 若しくは 4 の有害事象、又は投与中止に至った有害事象は本試験中に認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン又は ECG において臨床的に重要な傾向は認められなかった。

* 時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF 間隔 (Fridericia の補正式を用いて算出した補正 QT 間隔)

注 1 : 本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2 : 本剤の国内で承認されている用法及び用量

〈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。

(3) 用量反応探索試験

〈参考〉

国内では用量探索のための試験は実施していないが、国内の第 3 相臨床試験の用法用量の根拠となった海外第 1 相及び第 2 相臨床試験を以下に示す。

1) ソホスブビル単剤 (GT1) [P7977-0422 試験 (PROTON)]²⁵⁾

未治療の GT1 の C 型慢性肝炎患者 121 例を対象として、SOF 200 mg 及び 400 mg を Peg-IFN α +RBV と 12 週間併用投与した後、Peg-IFN α +RBV を 12 週間投与し SOF の用量の評価を行

った。投与期間中の治療不成功例は、SOF 200 mg+Peg-IFN α +RBV 投与群では3例であったのに対し、SOF 400 mg+Peg-IFN α +RBV 投与群では治療不成功例はなかった。なお、SOF 200 mg+Peg-IFN α +RBV 投与群で治療不成功であった3例ではいずれもSOFの投与終了後Peg-IFN α +RBV投与継続中にブレイクスルーを認めており、SOF投与中のブレイクスルーは認められなかった。SOF 400 mg投与の方が、ウイルス抑制効果が顕著であることが、これらのデータから示唆された。本試験において、死亡例はみられず、有害事象及び副作用とも各群で同様であった。

2) ベルパタスビル単剤 (GT1~6) (GS-US-281-0102 試験)²⁶⁾

HCV 抗ウイルス薬による治療歴及び肝硬変のないGT1a、1b、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎患者87例を対象として、VEL 5~150 mgを1日1回空腹時に3日間投与し、VELの用量漸増反復経口投与の安全性及び忍容性を評価した。最大ウイルス減少量の中央値は全てのHCV GTを通じて、VELの全ての用量(5~150 mg)で3 log₁₀ IU/mLを上回った。忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、又はGrade 3若しくは4の有害事象は本試験中に認められなかった。VEL 150 mgを投与された患者1例に本剤の投与中止に至った1件の有害事象(Grade 1の悪心)が認められた。

3) ソホスブビル、ベルパタスビル併用

①GT3の未治療のC型慢性肝炎患者に対する第2相臨床試験

[GS-US-337-0122 試験 (ELECTRON2; Cohort4)]²⁹⁾

GT3の肝硬変のない未治療のC型慢性肝炎患者104例を対象として、SOF(400 mg)及びVEL(25 mg又は100 mg)を1日1回とRBV(1000 mg又は1200 mg/日)の併用又は非併用で8週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

全投与群において高いSVR12率(範囲: 87.5%~100%)が達成された。また、SVR12にVELの用量又はRBVの併用に関連する傾向は確認されなかった。SVR12を達成しなかった患者は4例であり、このうち2例(SOF+VEL 25 mg+RBV投与群)は、投与終了後の4週に再燃が確認された。別の2例は本剤投与を早期に中止し、投与終了後評価を完了しなかった。

各投与群で10%を超える患者で発現した有害事象は、疲労及び頭痛のみであった。報告された有害事象の重症度は大部分がGrade 1又は2であった。有害事象の発現率及び種類は、全投与群を通じて類似しており、VELの用量に関連した毒性は認められなかった。また、SOF/VEL(25 mg)+RBV投与群の1例に全ての本剤の投与中止に至った2件の有害事象(感染性湿疹、眼の炎症)が認められ、本剤と関連ありと判断された。

②GT1~6の未治療のC型慢性肝炎患者に対する第2相臨床試験

(GS-US-342-0102 試験)²⁷⁾

GT1~6の未治療のC型慢性肝炎患者377例を対象として、SOF(400 mg)及びVEL(25 mg又は100 mg)を1日1回12週間、又はSOF(400 mg)及びVEL(25 mg又は100 mg)1日1回とRBV(1000 mg又は1200 mg/日)の併用又は非併用で8週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

SOF+VEL 12週間投与した全群において高いSVR12率(範囲: 85.7%~100.0%)が達成された。GT1又は2のHCV感染患者において、SOF+VEL±RBV 8週間投与した全群のSVR12率(範囲: 76.9%~89.7%)は、SOF+VELを12週間投与した群のSVR12率(範囲: 90.9%~100.0%)と比較して低かった。

各投与群で発現率がいずれも10%を超えていた有害事象は頭痛のみであった。本試験で認められた有害事象の重症度は大部分がGrade 1又は2であった。有害事象の種類及び発現率は、VEL(25 mg又は100 mg)を投与された患者で類似しており、用量依存的な毒性は認められなかった。また、本剤の投与中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。

③GT1又は3の既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する第2相臨床試験

(GS-US-342-0109 試験)²⁸⁾

GT1又は3の前治療歴のあるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者321例を対象として、SOF(400 mg)及びVEL(25 mg又は100 mg)1日1回とRBV(1000 mg又は1200 mg/日)の併用又は非併用で12週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

SOF+VEL (100 mg) ±RBV を投与した群では、肝硬変の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された (範囲：88.5%～100.0%)。前治療歴のある GT3 の HCV 感染患者において、ウイルス学的治療不成功例は、SOF+VEL (100 mg) ±RBV を投与した群 (3.8%、4/105 例)の方が、SOF+VEL (25 mg) ±RBV を投与した群 (18.1%、19/105 例) よりも少なかった。各投与群を通じて、発現率がそれぞれ 10%を超えていた有害事象は頭痛及び疲労のみであった。本試験で報告された大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。有害事象の種類及び発現率は、VEL 25 mg を投与された患者と 100 mg を投与された患者で類似し、用量依存的な毒性は確認されなかった。

④GT1～3 の DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する第 2 相臨床試験

(GS-US-342-1553 試験)³¹⁾

DAA による治療で SVR を達成できなかった C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 69 例を対象として、本剤 1 日 1 回と RBV (1000 mg 又は 1200 mg/日) の併用で 24 週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

高い SVR12 率 (91.3%) が認められた。GT 別の SVR12 率は、GT1 が 97.3%、GT2 が 92.9%、GT3 が 77.8%であった。

大半の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象はまれであり、Grade 4 の有害事象は認められなかった。また、SOF/VEL の投与を早期に中止した例が 1 例 (易刺激性)、RBV の投与を早期に中止した例が 3 例 (咳嗽、嘔吐、抑うつ気分) 認められた。試験期間中に死亡は認められなかった。

注 1：本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2：本剤の国内で承認されている用法及び用量

〈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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有する GT1 又は 2 の慢性 HCV 感染患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験)^{11,12)}

| | |
|--------|---|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none">・本剤と RBV を 12 又は 24 週間併用投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12 を達成した患者の割合を指標として評価する。・治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第 3 相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | DAA*含有レジメンに対する治療不成功歴を有する GT1 又は 2 の慢性 HCV 感染患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none">・GT1 又は 2 の慢性 HCV 感染症で、DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有し、肝硬変の有無が診断されている患者・20 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性 前治療歴に関する選択・除外基準： <ul style="list-style-type: none">・DAA 含有レジメンによる治療期間が少なくとも 4 週間あること・GT1 の患者は、NS5A 阻害剤による治療歴を有すること・GT2 の患者は、少なくとも 1 種類の DAA による治療歴を有すること・服薬不順守によるウイルス学的治療不成功を理由として直前の治療を中止していないこと・過去に SOF+RBV を不耐容により中止していないこと |
| 試験方法 | 2 つの投与群のいずれかにランダム割付け (1:1) し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none">・本剤 1 日 1 回+RBV (600、800 又は 1000 mg/日) 1 日 2 回、12 週間・本剤 1 日 1 回+RBV (600、800 又は 1000 mg/日) 1 日 2 回、24 週間 スクリーニング時の肝硬変の有無及び HCV GT による層別ランダム化を行った。約 20 例は CP-A の代償性肝硬変を有する患者が登録されるよう計画した。 |
| 投与期間 | 12 又は 24 週間 |
| 主要評価項目 | <u>有効性</u> FAS において本剤の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合 <u>安全性</u> 有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値 等 |
| 副次評価項目 | SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、ベースライン時、SOF/VEL+RBV による治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性関連変異の特徴等 |
| 解析方法 | 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (最大の解析対象集団: FAS): 117 例 (本剤+RBV 12 週間投与群 57 例、本剤+RBV24 週間投与群 60 例) <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none">・本剤を少なくとも 1 回投与された全患者を FAS とした。・SVR12 率 (主要有効性評価項目) の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%CI をそれぞれの投与群に対して算出した。・主要有効性解析では、2 つの投与群それぞれの GT1 の HCV 感染患者の SVR12 率を、ヒストリカルコントロールの SVR12 率 50%と、有意水準を 0.025 とする両側正確 1 標本二項検定を用いて比較した。GT2 の HCV 感染患者においては、統計的仮説検定は実施しなかった。・背景因子別のサブグループ解析は、年齢 (65 歳以上/未満)、肝硬変の有無、HCV GT/サブタイプ、前治療の DAA (NS5A+NS5B/NS5A+NS3/4A/NS5A+NS5B+NS3/4A/NS5B のみ/NS5B+NS3/4A)、ベースライン時の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無等について実施することにした。 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none">・本剤を少なくとも 1 回投与された全患者を安全性解析対象集団とした。・安全性データは投与群別に解析し、本剤の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は MedDRA Version 20.0 でコード化した。 |

LLOQ：定量下限値（本試験の LLOQ は 15 IU/mL） CP：Child-Pugh 分類

* NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、バニプレビル、グレカプレビル
（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）

NS5A 阻害剤：ダクラタスビル、レジパスビル、ピブレンタスビル、エルバスビル、オムビタスビル
（ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止）

NS5B ポリメラーゼ阻害剤：SOF

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

ランダム割付けした患者 117 例全例が本剤を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた（本剤+RBV 12 週間投与群：57 例、本剤+RBV 24 週間投与群：60 例）。本剤の投与を完遂したのは、本剤+RBV 12 週間投与群：98.2%（56/57 例）、本剤+RBV 24 週間投与群：96.7%（58/60 例）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。患者の大半（57.3%）は女性であった。平均年齢は 63 歳（範囲：21～81）であり、患者の 46.2%は 65 歳以上であった。患者のベースライン時の BMI 平均値は 23.8 kg/m²（範囲：18.0～35.9）であり、患者の 35.0%は BMI 25 kg/m² 以上であった。

ベースライン疾患特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。81.2%の患者が GT1（1a：2.6%、1b：78.6%）の HCV 感染症であり、残りの 18.8%は GT2（2a/2c：6.0%、2b：5.1%、サブタイプ未確定：7.7%）の HCV 感染症であった。患者の大半（57.3%）がインターロイキン 28B（IL28B）遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。計 39 例（33.3%）がスクリーニング時に代償性肝硬変を有していた。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.2（0.54）log₁₀ IU/mL であり、患者の大半はベースライン時の HCV RNA 量 5 log₁₀ IU/mL 以上（95.7%）及び 800,000 IU/mL 以上（78.6%）であった。

GT1 の HCV 感染患者全例が NS5A 阻害剤による治療歴があり、患者の大半が、NS5A 阻害剤+NS3 阻害剤（82.1%）、NS5A 阻害剤+NS5B 阻害剤（8.4%）、又は NS5A 阻害剤+NS5B 阻害剤+NS3 阻害剤（7.4%）を含む複数のクラスの DAA を用いた治療に不成功であった。具体的な前治療の DAA の組合せは、GT1 の患者の 86.3%がダクラタスビル+アスナプレビル、14.7%がレジパスビル/SOF であった。GT2 の HCV 感染患者では、大半（90.9%）が NS5B 阻害剤による前治療歴を有しており、その前治療の DAA は全て SOF によるものであった。

＜有効性＞

SVR12 率（主要評価項目）

GT1 の慢性 HCV 感染患者における SVR12 率は、本剤+RBV 12 及び 24 週間投与群でそれぞれ 85.1%及び 97.9%であり、いずれの投与群においても、SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、ヒストリカルコントロールの SVR 率 50%と比べて統計学的優越性（p<0.001）を示した。

全体集団及び両 GT を通じて、本剤+RBV の投与期間を 12 週間から 24 週間に延長することでより高い SVR12 率が得られた。全体の SVR12 率は、本剤+RBV 12 週間投与群で 82.5%（47/57 例）、本剤+RBV 24 週間投与群で 96.7%（58/60 例）であった。

本剤+RBV 24 週間投与群では、肝硬変の有無及び前治療の DAA の内容を問わず、高い SVR12 率が認められ、肝硬変を有する患者の SVR12 率は 100.0%（21/21 例）、ダクラタスビル+アスナプレビルによる前治療歴を有する GT1 の HCV 感染患者で 97.5%（39/40 例）、レジパスビル/SOF による前治療歴を有する GT1 の HCV 感染患者で 100.0%（11/11 例）、SOF による前治療歴を有する GT2 の HCV 感染患者で 90.9%（10/11 例）であった。

また、SVR12 率は前治療の DAA クラスの組合せにかかわらず一貫して高く、NS5A 阻害剤+NS3 阻害剤±NS5B 阻害剤で 97.7%（42/43 例）、NS5B 阻害剤では 8 例のうち 8 例、NS5A 阻害剤+NS5B 阻害剤では 8 例のうち 8 例であった。また、特定の DAA の組合せ別では、ダクラタスビル+アスナプレビルで 97.6%（40/41 例）、SOF で 95.5%（21/22 例）、レジパスビル/SOF で 100.0%（12/12 例）であった。

SVR12 率 (FAS)

| | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|---------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | GT1 (N=47) | GT2 (N=10) | 合計 (N=57) | GT1 (N=48) | GT2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| SVR12 率 | 40/47 (85.1%) | 7/10 (70.0%) | 47/57 (82.5%) | 47/48 (97.9%) | 11/12 (91.7%) | 58/60 (96.7%) |
| 95%CI | 71.7%~93.8% | 34.8%~93.3% | 70.1%~91.3% | 88.9%~99.9% | 61.5%~99.8% | 88.5%~99.6% |
| p 値 | <0.001 | — ^a | — ^a | <0.001 | — ^a | — ^a |

a : GT2 の HCV 感染を有する患者については、統計学的比較は行わなかった。

GT : ジェノタイプ

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合 (例 : 定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群内の割合に対する正確な 95%CI は、Clopper-Pearson 法に基づく。

p 値は、達成目標値とした 50% を上回るかどうかについて、両側正確 1 標本二項検定より求めた。

人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率 (FAS)

| | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | GT1 (N=47) | GT2 (N=10) | 合計 (N=57) | GT1 (N=48) | GT2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI |
| 全体 | 40/47 (85.1%) 71.7%~93.8% | 7/10 (70.0%) 34.8%~93.3% | 47/57 (82.5%) 70.1%~91.3% | 47/48 (97.9%) 88.9%~99.9% | 11/12 (91.7%) 61.5%~99.8% | 58/60 (96.7%) 88.5%~99.6% |
| ベースライン時の年齢 (歳) | | | | | | |
| <65 | 20/25 (80.0%) 59.3%~93.2% | 5/7 29.0%~96.3% | 25/32 (78.1%) 60.0%~90.7% | 22/23 (95.7%) 78.1%~99.9% | 8/8 63.1%~100.0% | 30/31 (96.8%) 83.3%~99.9% |
| ≥65 | 20/22 (90.9%) 70.8%~98.9% | 2/3 9.4%~99.2% | 22/25 (88.0%) 68.8%~97.5% | 25/25 (100.0%) 86.3%~100.0% | 3/4 19.4%~99.4% | 28/29 (96.6%) 82.2%~99.9% |
| 性別 | | | | | | |
| 男 | 14/18 (77.8%) 52.4%~93.6% | 3/5 14.7%~94.7% | 17/23 (73.9%) 51.6%~89.8% | 20/20 (100.0%) 83.2%~100.0% | 6/7 42.1%~99.6% | 26/27 (96.3%) 81.0%~99.9% |
| 女 | 26/29 (89.7%) 72.6%~97.8% | 4/5 28.4%~99.5% | 30/34 (88.2%) 72.5%~96.7% | 27/28 (96.4%) 81.7%~99.9% | 5/5 47.8%~100.0% | 32/33 (97.0%) 84.2%~99.9% |
| ベースライン時の BMI (kg/m ²) | | | | | | |
| <25 | 23/29 (79.3%) 60.3%~92.0% | 4/7 18.4%~90.1% | 27/36 (75.0%) 57.8%~87.9% | 32/33 (97.0%) 84.2%~99.9% | 6/7 42.1%~99.6% | 38/40 (95.0%) 83.1%~99.4% |
| ≥25 | 17/18 (94.4%) 72.7%~99.9% | 3/3 29.2%~100.0% | 20/21 (95.2%) 76.2%~99.9% | 15/15 (100.0%) 78.2%~100.0% | 5/5 47.8%~100.0% | 20/20 (100.0%) 83.2%~100.0% |

GT : ジェノタイプ

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合 (例 : 定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群及びサブグループの割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

ベースラインの疾患特性別の SVR12 率 (FAS)

| | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | GT1 (N=47) | GT2 (N=10) | 合計 (N=57) | GT1 (N=48) | GT2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI |
| 全体 | 40/47 (85.1%) 71.7%~93.8% | 7/10 (70.0%) 34.8%~93.3% | 47/57 (82.5%) 70.1%~91.3% | 47/48 (97.9%) 88.9%~99.9% | 11/12 (91.7%) 61.5%~99.8% | 58/60 (96.7%) 88.5%~99.6% |
| 前治療の DAA | | | | | | |
| NS5A のみ | 1/2 1.3%~98.7% | 0/0 - | 1/2 1.3%~98.7% | 0/0 - | 0/0 - | 0/0 - |
| NS5A + NS5B | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 - | 1/1 2.5%~100.0% | 7/7 59.0%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 8/8 63.1%~100.0% |
| NS5A + NS3 | 35/41 (85.4%) 70.8%~94.4% | 1/1 2.5%~100.0% | 36/42 (85.7%) 71.5%~94.6% | 36/37 (97.3%) 85.8%~99.9% | 1/1 2.5%~100.0% | 37/38 (97.4%) 86.2%~99.9% |
| NS5A + NS5B + NS3 | 3/3 29.2%~100.0% | 0/0 - | 3/3 29.2%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 5/5 47.8%~100.0% |
| NS5B のみ | 0/0 - | 6/9 29.9%~92.5% | 6/9 29.9%~92.5% | 0/0 - | 8/8 63.1%~100.0% | 8/8 63.1%~100.0% |
| NS5B + NS3 | 0/0 - | 0/0 - | 0/0 - | 0/0 - | 0/1 0.0%~97.5% | 0/1 0.0%~97.5% |
| 肝硬変 | | | | | | |
| あり | 13/16 (81.3%) 54.4%~96.0% | 2/2 15.8%~100.0% | 15/18 (83.3%) 58.6%~96.4% | 18/18 (100.0%) 81.5%~100.0% | 3/3 29.2%~100.0% | 21/21 (100.0%) 83.9%~100.0% |
| なし | 27/31 (87.1%) 70.2%~96.4% | 5/8 24.5%~91.5% | 32/39 (82.1%) 66.5%~92.5% | 29/30 (96.7%) 82.8%~99.9% | 8/9 51.8%~99.7% | 37/39 (94.9%) 82.7%~99.4% |
| IL28B 遺伝子型 | | | | | | |
| CC | 15/15 (100.0%) 78.2%~100.0% | 5/8 24.5%~91.5% | 20/23 (87.0%) 66.4%~97.2% | 21/21 (100.0%) 83.9%~100.0% | 5/6 35.9%~99.6% | 26/27 (96.3%) 81.0%~99.9% |
| Non-CC | 25/32 (78.1%) 60.0%~90.7% | 2/2 15.8%~100.0% | 27/34 (79.4%) 62.1%~91.3% | 26/27 (96.3%) 81.0%~99.9% | 6/6 54.1%~100.0% | 32/33 (97.0%) 84.2%~99.9% |
| CT | 21/28 (75.0%) 55.1%~89.3% | 1/1 2.5%~100.0% | 22/29 (75.9%) 56.5%~89.7% | 19/20 (95.0%) 75.1%~99.9% | 6/6 54.1%~100.0% | 25/26 (96.2%) 80.4%~99.9% |
| TT | 4/4 39.8%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 5/5 47.8%~100.0% | 7/7 59.0%~100.0% | 0/0 - | 7/7 59.0%~100.0% |
| ベースライン時の HCV RNA 量 (IU/mL) | | | | | | |
| <800,000 | 10/10 (100.0%) 69.2%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 11/11 (100.0%) 71.5%~100.0% | 10/10 (100.0%) 69.2%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% | 14/14 (100.0%) 76.8%~100.0% |
| ≥800,000 | 30/37 (81.1%) 64.8%~92.0% | 6/9 29.9%~92.5% | 36/46 (78.3%) 63.6%~89.1% | 37/38 (97.4%) 86.2%~99.9% | 7/8 47.3%~99.7% | 44/46 (95.7%) 85.2%~99.5% |
| ベースライン時の HCV RNA 区分 (log ₁₀ IU/mL) | | | | | | |
| <5 | 2/2 15.8%~100.0% | 0/0 - | 2/2 15.8%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 2/2 15.8%~100.0% | 3/3 29.2%~100.0% |
| ≥5 | 38/45 (84.4%) 70.5%~93.5% | 7/10 (70.0%) 34.8%~93.3% | 45/55 (81.8%) 69.1%~90.9% | 46/47 (97.9%) 88.7%~99.9% | 9/10 (90.0%) 55.5%~99.7% | 55/57 (96.5%) 87.9%~99.6% |

(続き)

| | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|---------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|
| | GT1 (N=47) | GT2 (N=10) | 合計 (N=57) | GT1 (N=48) | GT2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| | 上段：SVR12 率 下段：95%CI | 上段：SVR12 率 下段：95%CI | 上段：SVR12 率 下段：95%CI | 上段：SVR12 率 下段：95%CI | 上段：SVR12 率 下段：95%CI | 上段：SVR12 率 下段：95%CI |
| ベースライン時の ALT | | | | | | |
| ≤1.5 x ULN | 31/35 (88.6%) 73.3%~96.8% | 6/9 29.9%~92.5% | 37/44 (84.1%) 69.9%~93.4% | 36/36 (100.0%) 90.3%~100.0% | 6/7 42.1%~99.6% | 42/43 (97.7%) 87.7%~99.9% |
| >1.5 x ULN | 9/12 (75.0%) 42.8%~94.5% | 1/1 2.5%~100.0% | 10/13 (76.9%) 46.2%~95.0% | 11/12 (91.7%) 61.5%~99.8% | 5/5 47.8%~100.0% | 16/17 (94.1%) 71.3%~99.9% |

GT：ジェノタイプ 95%CI：95%信頼区間

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群及びサブグループ群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

SVR4 率及び SVR24 率（副次評価項目）

SVR4 の結果は SVR12 の結果と同様であった。大部分の再燃*は投与終了後 4 週目の来院時まで認められた。本剤+RBV 12 週間投与群では、9 例中 7 例が投与終了後の 4 週までに、残る 2 例が投与終了後の 4 週と 12 週の間にも再燃に至り、投与終了後の 12 週から 24 週の間にも再燃は認められなかった。本剤+RBV 24 週間投与群では、2 例中 1 例が投与終了後の 4 週までに、残る 1 例が投与終了後の 4 週と 12 週の間にも再燃に至り、投与終了後の 12 週から 24 週の間にも再燃は認められなかった。

SVR12 と SVR24 の一致率は、本剤+RBV 12 及び 24 週間投与群ともに 100.0%であった。

* 再燃：本剤投与完遂時の HCV RNA 量が LLOQ 未満を達成した後の治療期間中に、2 回連続又は治療後の最終測定時の HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合を再燃とした。

ウイルス学的転帰（副次評価項目）

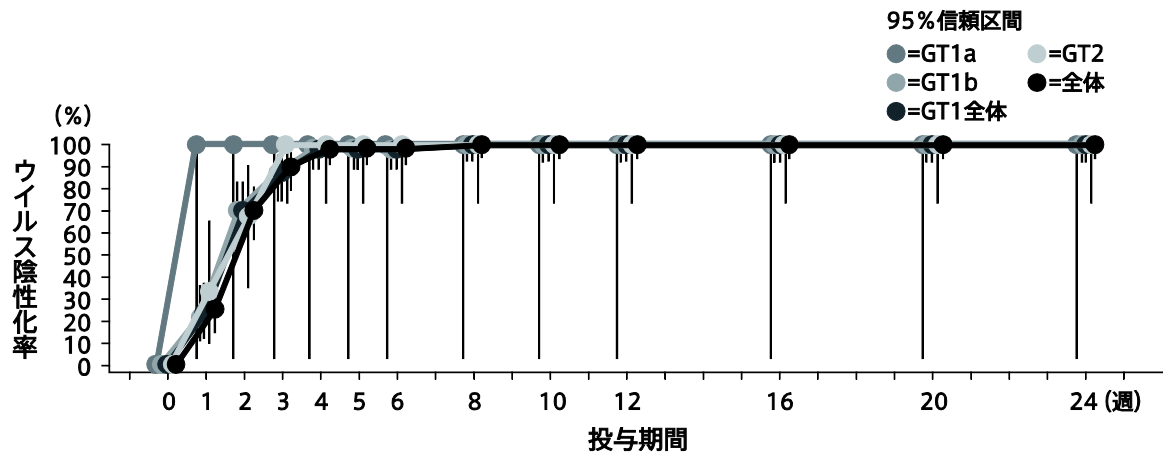
本剤+RBV 12 週間投与群では、57 例中 10 例（17.5%）が SVR12 を達成しなかった。このうち投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、9 例は再燃、1 例は「その他」に分類される治療不成功であった。再燃例 9 例のうち、6 例は GT1、3 例は GT2 の HCV 感染患者であった。「その他」に分類された患者は GT1 の HCV 感染症であり、発疹の有害事象により Day8 に本剤の投与を早期に中止した。

本剤+RBV 24 週間投与群では、60 例中 2 例（3.3%）が SVR12 を達成しなかった。投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、2 例はいずれも再燃であった。これら再燃例 2 例のうち、1 例は GT1、他の 1 例は GT2 の HCV 感染患者であった。

投与期間中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった患者の割合

本剤+RBV 12 週間投与群では、57 例のうち Week4 時点で 55 例（98.2%）、Week6 時点から Week12 時点（投与終了時）にかけて 57 例（100.0%）が HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。本剤+RBV 24 週間投与群では、60 例のうち Week4 時点で 59 例（98.3%）、Week8 時点から Week24 時点（投与終了時）にかけて 60 例（100.0%）が HCV RNA 量が LLOQ 未満であった（次頁 図参照）。

ウイルス陰性化率* (本剤+RBV 24 週間投与群)



| 投与期間 | 0 週 | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週 | 6 週 | 8 週 | 12 週 | 24 週 |
|---------------|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GT1 (n=48) | 0% (0/48) | 22.9% (11/48) | 70.8% (34/48) | 87.5% (42/48) | 97.9% (47/48) | 97.9% (47/48) | 97.9% (47/48) | 100% (48/48) | 100% (47/47) | 100% (46/46) |
| GT2 (n=12) | 0% (0/12) | 33.3% (4/12) | 66.7% (8/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) | 100% (12/12) |
| 全体 (n=60) | 0% (0/60) | 25.0% (15/60) | 70.0% (42/60) | 90.0% (54/60) | 98.3% (59/60) | 98.3% (59/60) | 98.3% (59/60) | 100% (60/60) | 100% (59/59) | 100% (58/58) |

*HCV RNA 量<LLOQ (15 IU/mL) LLOQ: 定量下限値

ウイルス学的耐性の結果 (副次評価項目)

ウイルス学的転帰が「その他」の治療不成功に分類された患者 1 例を除く計 116 例の患者を耐性解析集団とし、下表のアミノ酸部位について耐性関連変異を検討した。患者の 94.8% (110/116 例) でベースライン時に NS5A 耐性関連変異が検出され、GT1 の HCV 感染患者の大多数 (80/94 例、85.1%) でベースライン時において 2 種類以上の NS5A 耐性関連変異 (L31 耐性関連変異、P32 欠損、Y93 耐性関連変異) が検出されたのに対し、GT2 の HCV 感染患者では大多数 (17/22 例、77.3%) がベースライン時において 1 種類の NS5A 耐性関連変異が検出され、GT1 の HCV 感染患者では GT2 の HCV 感染患者と異なり、全例が NS5A 阻害剤による前治療歴を有することを反映していた。

本剤+RBV 12 週間投与群では、56 例のうち 54 例 (96.4%) でベースライン時に NS5A 耐性関連変異が認められた。本剤+RBV 24 週間投与群では、60 例のうち 56 例 (93.3%) でベースライン時に NS5A 耐性関連変異が認められた。投与群及び GT 別のベースライン時における特定の NS5A 耐性関連変異を以下に示す。

ベースライン時における特定の NS5A 耐性関連変異
(投与群及び GT 別; 15%カットオフ)

| | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|--------------------|------------------|-----------------|----------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|
| | | GT 1 (N=46) | GT 2 (N=10) | 合計 (N=56) | GT 1 (N=48) | GT 2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| NS5A 耐性関連 変異 | L31any ±other | 38/46(82.6%) | 9/10(90.0%) | 47/56(83.9%) | 42/48(87.5%) | 10/12(83.3%) | 52/60(86.7%) |
| | P32del ±other | 2/46(4.3%) | 0/10 | 2/56(3.6%) | 3/48(6.3%) | 0/12 | 3/60(5.0%) |
| | Y93any ±other | 41/46(89.1%) | 0/10 | 41/56(73.2%) | 39/48(81.2%) | 0/12 | 39/60(65.0%) |

GT: ジェノタイプ

本剤+RBV 12 週間投与群では、NS5A 耐性関連変異が検出された 54 例中のうち 46 例 (85.2%)、検出されなかった 2 例のうち 1 例が SVR12 を達成した。本剤+RBV 24 週間投与群では、NS5A 耐性関連変異が検出された 56 例中のうち 54 例 (96.4%)、検出されなかった 4 例のうち 4 例が SVR12 を達成した。ベースラインの特定の NS5A 耐性関連変異の有無、投与群及び GT 別の SVR12 率を以下に示す。

SVR12 率 (ベースラインの特定の NS5A 耐性関連変異の有無、
投与群及び GT 別；15%カットオフ)

| | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|--------------------|-------------------|-----------------|----------------|--------------|-----------------|----------------|---------------|
| | | GT 1 (N=46) | GT 2 (N=10) | 合計 (N=56) | GT 1 (N=48) | GT 2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| NS5A 耐性関 連変異 | L31any ± other | 32/38(84.2%) | 7/9 | 39/47(83.0%) | 41/42(97.6%) | 9/10(90.0%) | 50/52(96.2%) |
| | P32del ± other | 2/2 | — | 2/2 | 2/3 | — | 2/3 |
| | Y93any ± other | 35/41(85.4%) | — | 35/41(85.4%) | 39/39(100.0%) | — | 39/39(100.0%) |

GT：ジェノタイプ

NS5A 阻害剤に対する高度耐性に関連する複数及び／又は特定の耐性関連変異がベースラインで存在しても、24 週間投与群における SVR12 率に影響はみられなかった。両投与群を通じてウイルス学的治療不成功に至った 11 例全てが再燃例であり、本剤+RBV 12 週間投与群 9 例、本剤+RBV 24 週間投与群 2 例であった。これら 11 例全例について、いずれの投与群でも試験治療下で新たに耐性関連変異が出現した患者は認められず、またベースライン時及び治療不成功時において、核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤 (NS5B NI) に対する耐性関連変異は検出されなかった。

ベースラインの NS5A 耐性関連変異の有無別 (15%カットオフ) SVR12 率

| | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 24 週間投与群 | | |
|----------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| | GT1 (N=46) | GT2 (N=10) | 合計 (N=56) | GT1 (N=48) | GT2 (N=12) | 合計 (N=60) |
| NS5A 耐性関連 変異なし | 1/1 | 0/1 | 1/2 | 2/2 | 2/2 | 4/4 |
| NS5A 耐性関連 変異あり | 39/45 (86.7%) | 7/9 | 46/54 (85.2%) | 45/46 (97.8%) | 9/10 (90.0%) | 54/56 (96.4%) |
| NS5A 耐性関連 変異：1 | 5/5 | 7/9 | 12/14 (85.7%) | 6/6 | 7/8 | 13/14 (92.9%) |
| NS5A 耐性関連 変異：2 以上 | 34/40 (85.0%) | — | 34/40 (85.0%) | 39/40 (97.5%) | 2/2 | 41/42 (97.6%) |

GT：ジェノタイプ

耐性関連変異は、下記のアミノ酸部位に対応する標準配列からの変位をディープシーケンス法を用いて検出した。

| 耐性関連変異 | GT | 検討したアミノ酸部位 |
|--------|------------|-----------------------------------|
| NS5A | GT1a | 24、26、28、30、31、32、38、58、92 又は 93 |
| | GT1b | 28、31、32、58、92 又は 93 |
| | GT2a 及び 2b | 24、28、30、31、32、38、58、92 又は 93 |
| NS5B | — | 96、142、159、237、282、289、320 又は 321 |

<安全性>

全体として、本剤+RBVの12又は24週間投与は安全性の比較において、投与期間の延長に伴う臨床的重要な特定の傾向は認められなかった。

本剤と関連ありと判断された有害事象は、本剤+RBV 12週間投与群で26/57例(45.6%)、本剤+RBV 24週間投与群で21/60例(35.0%)に認められた。そのうち主な事象は、本剤+RBV 12週間投与群では貧血14例(24.6%)、頭痛6例(10.5%)、悪心4例(7.0%)、本剤+RBV 24週間投与群では貧血13例(21.7%)、倦怠感3例(5.0%)、そう痒症2例(3.3%)等であった。本剤と関連ありと判断された貧血は、いずれの投与群でも高齢患者(65歳以上)で多くみられた。両投与群において、有害事象のほとんどはGrade 1(軽度)又はGrade 2(中等度)であった。Grade 3(重度)の有害事象は4例(いずれも本剤+RBV 24週間投与群)に認められたが、全て本剤と関連なしと判定された。

重篤な有害事象は本剤+RBV 12週間投与群では認められず、本剤+RBV 24週間投与群で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、全て本剤と関連なしと判定された。試験期間中に死亡は報告されなかった。

有害事象による本剤の投与中止は、本剤+RBV 12週間投与群の1例(発疹:本剤と関連あり)及び本剤+RBV 24週間投与群の2例(うつ病:本剤と関連あり、肝血管肉腫:本剤と関連なし)に認められた。

注1:本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注2:本剤の国内で承認されている用法及び用量

<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400mg及びベルパタスビルとして100mg)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400mg及びベルパタスビルとして100mg)を24週間経口投与する。

②C型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験)^{13,14)}

| | |
|--------|--|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を RBV 併用・非併用下で 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12 を達成した患者の割合を指標として評価する。 ・治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第3相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | 非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・慢性 HCV 感染症及び非代償性肝硬変を有する患者 ・スクリーニング時の CP スコアが 7~12 の患者 ・20 歳以上の男性又は妊娠/授乳中ではない女性 |
| 主な除外基準 | NS5A 阻害剤*による前治療歴を有する患者 |
| 試験方法 | <p>2 つの投与群のいずれかにランダム割付け (1:1) し、以下の通り投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 日 1 回 ・本剤 1 日 1 回+RBV (600、800 又は 1000 mg/日を 1 日 2 回分割) <p>スクリーニング時の CP 分類 (CP-B/CP-C) 及び GT (GT1/非 GT1) による層別ランダム化を実施した。約 15 例の非 GT1 の HCV 感染患者を組み入れることとした。ランダム化に際し、中央判定により GT が未確定又は混合感染と判断された患者は非 GT1 とみなすこととした。患者の約 10% がスクリーニング時に CP-C の肝硬変を有していることとした。</p> |
| 投与期間 | 12 週間 |
| 主要評価項目 | <p><u>有効性</u></p> <p>FAS において本剤の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、死亡及び併用薬のモニタリング、臨床検査値 等</p> |
| 副次評価項目 | <p>有効性</p> <p>SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、CP スコア及び MELD スコア**のベースラインからの変化量、並びにベースライン時、本剤及び本剤+RBV による治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性関連変異の特性 等</p> |
| 解析方法 | <p>安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (FAS) : 102 例 (本剤 12 週間投与群 51 例、本剤+RBV 12 週間投与群 51 例)</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ランダム割付けされ、本剤が少なくとも 1 回投与された全患者を FAS とした。 ・SVR12 率 (主要有効性評価項目) の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95% CI をそれぞれの投与群に対して GT 別に算出した。 ・主要有効性解析では、2 つの投与群それぞれの患者の SVR12 率を、ウイルスの自然排除率として設定した 1% と、Bonferroni 補正 (それぞれ有意水準 0.025) を適用した両側正確 1 標本二項検定を用いて比較した。 ・背景因子別のサブグループ解析は、年齢 (65 歳以上/未満)、HCV GT/サブタイプ、ベースライン時の CP 分類 (CP-A/CP-B/CP-C)、ベースライン時の MELD スコア (10 未満/10-15/16-20/21-25/25 超)、HCV 治療歴 (なし/あり)、ベースライン時の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無等について実施することにした。CP スコア及び MELD スコアは、SVR12 又は SVR24 達成及び非達成例についてそれぞれ解析し、CP スコアについては、更に CP 分類の変化についてサブグループ解析を実施することにした。 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ランダム割付けされ、本剤を少なくとも 1 回投与された患者を安全性解析対象集団とした。 ・安全性データは投与群別及び CPT 分類別に解析し、本剤の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名は MedDRA Version 20.1 でコード化した。 |

CP : Child-Pugh 分類 LLOQ : 定量下限値 (本試験の LLOQ は 15 IU/mL)

* NS5A 阻害剤 : ダクラタスビル、レジパスビル、ピブレentasビル、エルバスビル、オムビタスビル
(ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止)

** 末期肝疾患モデル (Model for End Stage Liver Disease) スコア：末期肝疾患患者の病気分類で使用され、肝移植適応の判断や移植待機者の優先順位を数値化して判定することを目的として使用されている。通常、MELD スコア 15 以上で肝移植の適応となる。

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

ランダム割付けした患者 102 例全例が本剤を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた (本剤 12 週間投与群：51 例、本剤+RBV 12 週間投与群：51 例)。本剤の投与を完遂したのは、本剤 12 週間投与群：100% (51/51 例)、本剤+RBV 12 週間投与群：96.1% (49/51 例) であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなく、高齢で肝疾患の進行した本邦における当該患者集団の特性と一致していた。患者の大半は女性 (60.8%) であった。平均年齢は 66 歳 (範囲：41~83) であり、患者の 57.8% は 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI 平均値は 26.1 kg/m² (範囲：18.3~58.6) であり、患者の 52.9% は BMI 25 kg/m² 以上であった。

ベースラインの疾患特性は、両投与群間で大きな違いはなかった。全体では、GT1 が 80 例 (78.4%：1 例が 1a、79 例が 1b)、GT2 が 20 例 (19.6%)、GT3 が 1 例 (1.0%) の HCV 感染症であり、1 例は LiPA 又は NS5B Sanger 解析で HCV GT を特定することができなかった。

ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (SD) は 5.8 (0.63) log₁₀ IU/mL であり、ベースライン時の HCV RNA 量 5 log₁₀ IU/mL 以上の患者は 90.2% (92/102 例)、HCV RNA 量 800,000 IU/mL 以上の患者は 41.2% (42/102 例) であった。

ベースライン時において、大部分の患者は、CP-B (スコア 7~9) (77.5%：79/102 例) とされ、MELD スコアは 15 以下 (92.2%、94/102 例)、IL28B 遺伝子型 CC (メジャーアレル) (68.6%：70/102 例) であり、HCV 感染症に対して未治療 (56.9%：58/102 例) であった。前治療は INF、Peg-IFN、RBV の単独投与、又は INF+RBV、Peg-IFN+RBV の併用投与であった。

全体として、Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過量 (eGFR) 中央値は 84.6 mL/min (範囲：39.7~299.2) であった。

＜有効性＞

SVR12 率 (主要評価項目)

SVR12 率は、本剤 12 週間投与群：92.2% (47/51 例、95%信頼区間：81.1%~97.8%)、本剤+RBV 12 週間投与群：92.2% (47/51 例、95%信頼区間：81.1%~97.8%) であり、いずれの投与群においても SVR12 率に関する主要有効性評価項目を達成し、SVR12 率はウイルス自然排除率 1% に対して統計学的優越性 (p<0.001) を示した。

本剤 12 週間投与群における SVR12 率は、高齢患者 (65 歳以上) の方が非高齢患者 (65 歳未満) よりも (96.6% vs 86.4%)、低 BMI (25 kg/m² 未満) 患者の方が高 BMI (25 kg/m² 以上) 患者よりも (100.0% vs 87.1%)、未治療患者の方が既治療患者よりも (96.3% vs 87.5%) それぞれ高かった。本剤+RBV 12 週間投与群における SVR12 率は、年齢、ベースラインの BMI 分類及び前治療歴の有無別の SVR12 率は同程度であった。

SVR12 率 (FAS)

| | 本剤 12 週間投与群 (N=51) | 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=51) |
|-------------|-----------------------|---------------------------|
| SVR12 率 | 47/51 (92.2%) | 47/51 (92.2%) |
| 95%CI | 81.1%~97.8% | 81.1%~97.8% |
| p 値 (1%と比較) | <0.001 | <0.001 |

95%CI：95%信頼区間

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合 (例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

p 値は、予めウイルスの自然排除率として設定した 1% に対する各治療群の優位性に関する両側正確 1 標本二項検定より求めた。

人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率 (FAS)

| | 本剤 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | GT 1 (N=41) | GT 1 以外 (N=10) | 合計 (N=51) | GT 1 (N=39) | GT 1 以外 (N=12) | 合計 (N=51) |
| | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI |
| 全体 | 39/41 (95.1%) 83.5%~99.4% | 8/10 (80.0%) 44.4%~97.5% | 47/51 (92.2%) 81.1%~97.8% | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% | 12/12 (100.0%) 73.5%~100.0% | 47/51 (92.2%) 81.1%~97.8% |
| ベースライン時の年齢 (歳) | | | | | | |
| < 65 | 14/16 (87.5%) 61.7%~98.4% | 5/6 35.9%~99.6% | 19/22 (86.4%) 65.1%~97.1% | 16/18 (88.9%) 65.3%~98.6% | 3/3 29.2%~100.0% | 19/21 (90.5%) 69.6%~98.8% |
| ≥ 65 | 25/25 (100.0%) 86.3%~100.0% | 3/4 19.4%~99.4% | 28/29 (96.6%) 82.2%~99.9% | 19/21(90.5%) 69.6%~98.8% | 9/9 66.4%~100.0% | 28/30(93.3%) 77.9%~99.2% |
| 性別 | | | | | | |
| 男 | 12/13 (92.3%) 64.0%~99.8% | 4/5 28.4%~99.5% | 16/18 (88.9%) 65.3%~98.6% | 15/17 (88.2%) 63.6%~98.5% | 5/5 47.8%~100.0% | 20/22 (90.9%) 70.8%~98.9% |
| 女 | 27/28 (96.4%) 81.7%~99.9% | 4/5 28.4%~99.5% | 31/33 (93.9%) 79.8%~99.3% | 20/22 (90.9%) 70.8%~98.9% | 7/7 59.0%~100.0% | 27/29 (93.1%) 77.2%~99.2% |
| ベースライン時の BMI (kg/m ²) | | | | | | |
| < 25 | 16/16 (100.0%) 79.4%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% | 20/20 (100.0%) 83.2%~100.0% | 17/19 (89.5%) 66.9%~98.7% | 9/9 66.4%~100.0% | 26/28 (92.9%) 76.5%~99.1% |
| ≥ 25 | 23/25 (92.0%) 74.0%~99.0% | 4/6 22.3%~95.7% | 27/31 (87.1%) 70.2%~96.4% | 18/20 (90.0%) 68.3%~98.8% | 3/3 29.2%~100.0% | 21/23 (91.3%) 72.0%~98.9% |

GT : ジェノタイプ 95%CI : 95%信頼区間

SVR12 は試験治療中止後 12 週時点の SVR (HCV RNA 量が定量下限未満) とした。

SVR12 の欠落値は、治療成功とされる値まで達した場合 (例 : 定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群及びサブグループ群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

ベースラインの疾患特性別の SVR12 率 (FAS)

| | 本剤 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | GT 1 (N=41) | GT 1 以外 (N=10) | 合計 (N=51) | GT 1 (N=39) | GT 1 以外 (N=12) | 合計 (N=51) |
| | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI |
| 全体 | 39/41 (95.1%) 83.5%~99.4% | 8/10 (80.0%) 44.4%~97.5% | 47/51 (92.2%) 81.1%~97.8% | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% | 12/12 (100.0%) 73.5%~100.0% | 47/51 (92.2%) 81.1%~97.8% |
| HCV GT 及びサブタイプ | | | | | | |
| GT 1 | 39/41 (95.1%) 83.5%~99.4% | 0/0 | 39/41 (95.1%) 83.5%~99.4% | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% | 0/0 | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% |
| GT 1a | 0/1 0.0%~ 97.5% | 0/0 | 0/1 0.0%~97.5% | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| GT 1b | 39/40 (97.5%) 86.8%~99.9% | 0/0 | 39/40 (97.5%) 86.8%~99.9% | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% | 0/0 | 35/39 (89.7%) 75.8%~97.1% |
| GT 2 | 0/0 | 8/9 51.8%~99.7% | 8/9 51.8%~99.7% | 0/0 | 11/11 (100.0%) 71.5%~100.0% | 11/11 (100.0%) 71.5%~100.0% |
| サブタイプ未特定 | 0/0 | 5/5 47.8%~100.0% | 5/5 47.8%~100.0% | 0/0 | 5/5 47.8%~100.0% | 5/5 47.8%~100.0% |
| GT 2a | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% |
| GT 2a/2c | 0/0 | 2/2 15.8%~100.0% | 2/2 15.8%~100.0% | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% |
| GT 2b | 0/0 | 1/2 1.3%~98.7% | 1/2 1.3%~98.7% | 0/0 | 4/4 39.8%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% |
| GT 3 | 0/0 | 0/1 0.0%~97.5% | 0/1 0.0%~97.5% | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| GT 3b | 0/0 | 0/1 0.0%~97.5% | 0/1 0.0%~97.5% | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 不明 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% |
| IL28B 遺伝子型 | | | | | | |
| CC | 25/25 (100.0%) 86.3%~100.0% | 6/8 34.9%~96.8% | 31/33 (93.9%) 79.8%~99.3% | 25/28 (89.3%) 71.8%~97.7% | 9/9 66.4%~100.0% | 34/37 (91.9%) 78.1%~98.3% |
| Non-CC | 14/16 (87.5%) 61.7%~98.4% | 2/2 15.8%~100.0% | 16/18 (88.9%) 65.3%~98.6% | 10/11 (90.9%) 58.7%~99.8% | 3/3 29.2%~100.0% | 13/14 (92.9%) 66.1%~99.8% |
| CT | 13/14 (92.9%) 66.1%~99.8% | 2/2 15.8%~100.0% | 15/16 (93.8%) 69.8%~99.8% | 9/10 (90.0%) 55.5%~99.7% | 3/3 29.2%~100.0% | 12/13 (92.3%) 64.0%~99.8% |
| TT | 1/2 1.3%~98.7% | 0/0 | 1/2 1.3%~98.7% | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% |
| ベースライン時の HCV RNA 量 (IU/mL) | | | | | | |
| <800,000 | 22/23 (95.7%) 78.1%~99.9% | 6/7 42.1%~99.6% | 28/30 (93.3%) 77.9%~99.2% | 19/22 (86.4%) 65.1%~97.1% | 8/8 63.1%~100.0% | 27/30 (90.0%) 73.5%~97.9% |
| ≥800,000 | 17/18 (94.4%) 72.7%~99.9% | 2/3 9.4%~99.2% | 19/21 (90.5%) 69.6%~98.8% | 16/17 (94.1%) 71.3%~99.9% | 4/4 39.8%~100.0% | 20/21 (95.2%) 76.2%~99.9% |
| ベースライン時の HCV RNA 区分 (log ₁₀ IU/mL) | | | | | | |
| <5 | 6/6 54.1%~100.0% | 2/2 15.8%~100.0% | 8/8 63.1%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 2/2 15.8%~100.0% |
| ≥5 | 33/35 (94.3%) 80.8%~99.3% | 6/8 34.9%~96.8% | 39/43 (90.7%) 77.9%~97.4% | 34/38 (89.5%) 75.2%~97.1% | 11/11 (100.0%) 71.5%~100.0% | 45/49 (91.8%) 80.4%~97.7% |

(続き)

| | 本剤 12 週間投与群 | | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | |
|---------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | GT 1 (N=41) | GT 1 以外 (N=10) | 合計 (N=51) | GT 1 (N=39) | GT 1 以外 (N=12) | 合計 (N=51) |
| | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI | 上段 : SVR12 率 下段 : 95%CI |
| ベースライン時の CP 分類 | | | | | | |
| CP-A [5-6] | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 2/2 15.8%~100.0% | 0/0 | 2/2 15.8%~100.0% |
| CP-B [7-9] | 30/31 (96.8%) 83.3%~99.9% | 8/9 51.8%~99.7% | 38/40 (95.0%) 83.1%~99.4% | 28/29 (96.6%) 82.2%~99.9% | 10/10 (100.0%) 69.2%~100.0% | 38/39 (97.4%) 86.5%~99.9% |
| CP-C [10-15]* | 8/9 51.8%~99.7% | 0/1 0.0%~97.5% | 8/10 (80.0%) 44.4%~97.5% | 5/8 24.5%~91.5% | 2/2 15.8%~100.0% | 7/10 (70.0%) 34.8%~93.3% |
| ベースライン時の MELD スコア区分 | | | | | | |
| <10 | 9/9 66.4%~100.0% | 1/1 2.5%~100.0% | 10/10 (100.0%) 69.2%~100.0% | 11/11 (100.0%) 71.5%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% | 15/15 (100.0%) 78.2%~100.0% |
| 10-15 | 26/28 (92.9%) 76.5%~99.1% | 7/8 47.3%~99.7% | 33/36 (91.7%) 77.5%~98.2% | 23/25 (92.0%) 74.0%~99.0% | 8/8 63.1%~100.0% | 31/33 (93.9%) 79.8%~99.3% |
| 16-20 | 3/3 29.2%~100.0% | 0/1 0.0%~97.5% | 3/4 19.4%~99.4% | 0/2 0.0%~84.2% | 0/0 | 0/2 0.0%~84.2% |
| 21-25 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% |
| >25 | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 | 1/1 2.5%~100.0% | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ベースライン時の ALT | | | | | | |
| ≤1.5 x ULN | 34/36 (94.4%) 81.3%~99.3% | 4/6 22.3%~95.7% | 38/42 (90.5%) 77.4%~97.3% | 28/31 (90.3%) 74.2%~98.0% | 7/7 59.0%~100.0% | 35/38 (92.1%) 78.6%~98.3% |
| >1.5 x ULN | 5/5 47.8%~100.0% | 4/4 39.8%~100.0% | 9/9 66.4%~100.0% | 7/8 47.3%~99.7% | 5/5 47.8%~100.0% | 12/13 (92.3%) 64.0%~99.8% |
| HCV に対する前治療歴 | | | | | | |
| 未治療 | 20/21 (95.2%) 76.2%~99.9% | 6/6 54.1%~100.0% | 26/27 (96.3%) 81.0%~99.9% | 22/24 (91.7%) 73.0%~99.0% | 7/7 59.0%~100.0% | 29/31 (93.5%) 78.6%~99.2% |
| 既治療† | 19/20 (95.0%) 75.1%~99.9% | 2/4 6.8%~93.2% | 21/24 (87.5%) 67.6%~97.3% | 13/15 (86.7%) 59.5%~98.3% | 5/5 47.8%~100.0% | 18/20 (90.0%) 68.3%~98.8% |

* 本臨床試験では、スクリーニング時の CP スコア 7~12 の患者が組み入れが可能であった。

† : IFN 含有レジメン

GT : ジェノタイプ 95%CI : 95%信頼区間 CP : Child-Pugh 分類

CP スコアは凝固パラメータであるプロトロンビン活性 (%) を使用して算出した。

SVR12 は試験治療中止後 12 週時点の SVR (HCV RNA 量が定量下限未満) とした。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合 (例 : 定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群及びサブグループ群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

SVR4 率及び SVR24 率 (副次評価項目)

全体的に、SVR4 率の結果は SVR12 率の結果と同様であった。本剤 12 週間投与群では、再燃* 例の 4 例中 3 例が投与終了後 4 週までに再燃に至り、残る 1 例は投与終了後 4 週と 12 週の間での再燃であった。本剤+RBV 12 週間投与群では、投与終了後 4 週までに再燃は認められず、再燃例 2 例はいずれも投与終了後 4 週と 12 週の間での再燃であった。各投与群の SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

* 再燃 : 本剤投与完遂時の HCV RNA 量が LLOQ 未満を達成した後の治療期間中に、2 回連続又は治療後の最終測定時の HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合を再燃とした。

ウイルス学的転帰（副次評価項目）

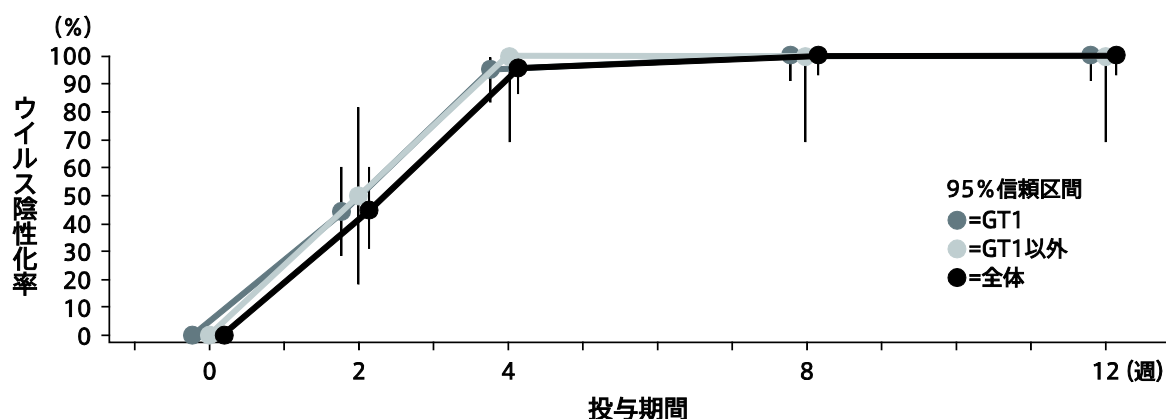
本剤 12 週間投与群では、51 例中 4 例（7.8%）が SVR12 を達成せず、これら 4 例全例が再燃であった。再燃例 4 例の内訳は、1 例が GT1a の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変、1 例が GT1b の HCV 感染症でベースライン時に CP-B の肝硬変、1 例が GT2b の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変、及び 1 例が GT3b の HCV 感染症でベースライン時に CP-B の肝硬変を有する患者であった。

本剤+RBV 12 週間投与群では、51 例のうち 4 例（7.8%）が SVR12 を達成しなかった。このうち、2 例が再燃、2 例が「その他」の治療不成功に分類された。再燃例 2 例の内訳は、1 例が GT1b の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変、及び 1 例が GT1b の HCV 感染症でベースライン時に CP-B の肝硬変を有する患者であった。「その他」に分類された 2 例は、いずれも GT1 の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変を有する患者であった。これら 2 例はいずれも有害事象により本剤の投与を早期に中止し、その後死亡した。

投与期間中に HCV RNA 量が LLOQ 未満となった患者の割合

本剤 12 週間投与群では、51 例のうち Week4 時点で 49 例（96.1%）、Week8 時点から投与終了時にかけて 51 例（100.0%）が HCV RNA 量が LLOQ 未満であった（下図参照）。本剤+RBV 12 週間投与群では、51 例のうち Week4 時点で 46 例（90.2%）、Week8 時点で 49 例（96.1%）、後述する投与中止・死亡例 2 例を除く 49 例のうち Week12 時点から投与終了時にかけて 49 例（100%）が HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。

ウイルス陰性化率*（本剤 12 週間投与群）



| 投与期間 | 0 週 | 2 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 |
|------------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| GT1 (n=41) | 0% (0/41) | 43.9% (18/41) | 95.1% (39/41) | 100% (41/41) | 100% (41/41) |
| GT1 以外 (n=10) | 0% (0/10) | 50.0% (5/10) | 100% (10/10) | 100% (10/10) | 100% (10/10) |
| 全体 (n=51) | 0% (0/51) | 45.1% (23/51) | 96.1% (49/51) | 100% (51/51) | 100% (51/51) |

*HCV RNA 量 < LLOQ (15 IU/mL) LLOQ : 定量下限値

CP分類の変化（副次評価項目）

ベースラインで CP-B の肝硬変を有し、SVR24 を達成した患者 75 例のうち、投与終了後 24 週時点で 46 例（61.3%）が CP-B を維持し、26 例（34.7%）が CP-A に改善、3 例（4.0%）が CP-C へと悪化した。

ベースラインで CP-C の肝硬変を有し、SVR24 を達成した患者 15 例では、9 例（60.0%）が CP-B に改善、6 例（40.0%）が CP-C で不変であった。

本剤又は本剤+RBV が 12 週間投与され、SVR24 を達成し、かつ、ベースライン及び投与終了後 24 週時点の両 CP 分類データが利用可能であった患者のうち、37.6%（35/93 例）で、ベースラインから投与終了後 24 週時点にかけて CP 分類の改善がみられた。また、SVR24 を達成し、CP 分類の悪化がみられた患者は 3.2%（3/93 例）のみであった。

ベースラインから投与終了後 24 週までの CP 分類の変化
（FAS、SVR24 達成例）

| | 投与終了後 24 週までの CP 分類 | | |
|------------------------|---------------------|---------------|--------------|
| | CP-A (5-6) | CP-B (7-9) | CP-C (10-15) |
| 本剤 12 週間投与群 (N=47) | | | |
| CP-A (5-6) | 1/1 | 0/1 | 0/1 |
| CP-B (7-9) | 12/38 (31.6%) | 24/38 (63.2%) | 2/38 (5.3%) |
| CP-C (10-15) ** | 0/8 | 5/8 | 3/8 |
| 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=47) | | | |
| CP-A (5-6) | 2/2 | 0/2 | 0/2 |
| CP-B (7-9) * | 14/37 (37.8%) | 22/37 (59.5%) | 1/37 (2.7%) |
| CP-C (10-15) ** | 0/7 | 4/7 | 3/7 |
| 全体 (N=94) | | | |
| CP-A (5-6) | 3/3 | 0/3 | 0/3 |
| CP-B (7-9) * | 26/75 (34.7%) | 46/75 (61.3%) | 3/75 (4.0%) |
| CP-C (10-15) ** | 0/15 | 9/15 (60.0%) | 6/15 (40.0%) |

* 評価不能 (No Assessment) 1 例を除いて評価した。

** 本臨床試験では、スクリーニング時の CP スコア 7~12 の患者が組み入れが可能であった。

CP 分類：Child-Pugh 分類

CP スコアは凝固パラメータであるプロトロンビン活性率を使用して算出した。

ベースライン値は全ての本剤の初回投与日当日又はそれより前で利用可能な値とした。

ベースライン時の CP 分類の症例数がこの表における%の分母である。

MELD スコアの変化（副次評価項目）

SVR24 を達成し、かつ、ベースライン及び投与終了後 24 週時点の両 MELD データが利用可能であった患者のうち、30.1%（28/93 例）で MELD スコアが改善（低下）し、53.8%（50/93 例）で不変、16.1%（15/93 例）で悪化（増加）した。

MELD スコアが低下、不変又は増加した患者の割合
（FAS、SVR24 達成例）

| | 本剤 12 週間投与群 (N=47) | 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=47) * | 全体 (N=94) * |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------|
| ベースラインから治療終了後 24 週までの MELD スコアの変化 | | | |
| 改善（低下） | 18/47 (38.3%) | 10/46 (21.7%) | 28/93 (30.1%) |
| 不変 | 25/47 (53.2%) | 25/46 (54.3%) | 50/93 (53.8%) |
| 悪化（増加） | 4/47 (8.5%) | 11/46 (23.9%) | 15/93 (16.1%) |

* 評価不能 (No Assessment) 1 例を除いて評価した。

ベースライン値は全ての本剤の初回投与日当日又はそれより前で利用可能な値とした。

「不変」は差異（治療後来院ベースラインスコア）が-1、0 又は 1、「低下」は差異が-2 以下、「増加」は差異が 2 以上とした。

ウイルス学的耐性解析（副次評価項目）

本剤+RBV 12 週間投与群でウイルス学的転帰が「その他」の治療不成功に分類された 2 例を除く計 100 例の患者を耐性解析集団とし、下表のアミノ酸部位について耐性関連変異を検討した。全体では、患者の 41.0%（41/100 例）にベースラインで NS5A 耐性関連変異が検出された。そのうち、39.0%（39/100 例）が NS5A 耐性関連変異単独変異、2.0%（2/100 例）が複数変異であった。最もよくみられた NS5A 耐性関連変異は、GT1 では Y93H（17/78 例、21.8%）、GT2 では L31M（19/21 例、90.5%）であった。核酸型 NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異が検出された患者は認められなかった。

ベースライン時に NS5A 耐性関連変異が検出された患者のうち、本剤 12 週間投与群では 82.4%（14/17 例）が、本剤+RBV 12 週間投与群では 95.8%（23/24 例）が SVR12 を達成した。一方で NS5A 耐性関連変異が検出されなかった患者での SVR12 率は、本剤 12 週間投与群で 97.1%（33/34 例）、本剤+RBV 12 週間投与群で 96.0%（24/25 例）であった。本剤 12 週間投与群では、GT1 の HCV 感染症で Y93H が検出された患者 7 例の全例、及び GT2 の HCV 感染症で L31M が検出された患者 7 例中 6 例が SVR12 を達成した。また、本剤+RBV 12 週間投与群では、GT1 の HCV 感染症で Y93H が検出された患者 10 例の全例、及び GT2 の HCV 感染症で L31M が検出された患者 12 例の全例が SVR12 を達成した。

両投与群を通じてウイルス学的治療不成功に至った 6 例全てが再燃例であり、本剤 12 週間投与群 4 例、本剤+RBV 12 週間投与群 2 例であった。再燃例のうち、本剤 12 週間投与群では 3 例で、本剤+RBV 12 週間投与群では 1 例で、試験治療下での新たな NS5A 耐性関連変異の出現が認められた。いずれの投与群でも、これら再燃例のベースライン時及び治療不成功時において、NS5B NI に対する耐性関連変異は検出されなかった。

SVR12 率（ベースラインの NS5A 耐性関連変異の有無、投与群及び GT 別；15%カットオフ）

| | 本剤 12 週間投与群 | | | | 本剤+RBV 12 週間投与群 | | |
|-----------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | GT1 (N=41) | GT2 (N=9) | GT3 (N=1) | 全体 (N=51) | GT1 (N=37) | GT2 (N=12) | 全体 (N=49) |
| NS5A 耐性関連 変異非検出 | 31/32 (96.9%) | 2/2 | NA | 33/34 (97.1%) | 24/25 (96.0%) | NA | 24/25 (96.0%) |
| NS5A 耐性関連 変異検出 | 8/9 | 6/7 | 0/1 | 14/17 (82.4%) | 11/12 (91.7%) | 12/12 (100%) | 23/24 (95.8%) |

NA：該当なし GT：ジェノタイプ

耐性関連変異は、下記のアミノ酸部位に対応する標準配列からの変異をディープシーケンシング法を用いて検出した。

| 耐性関連変異 | GT | 検討したアミノ酸部位 |
|--------|--------------|-----------------------------------|
| NS5A | GT1a | 24、26、28、30、31、32、38、58、92 又は 93 |
| | GT1b | 28、31、32、58、92 又は 93 |
| | GT2a、2b 及び 3 | 24、28、30、31、32、38、58、92 又は 93 |
| NS5B | — | 96、142、159、237、282、289、320 又は 321 |

<安全性>

本剤と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、本剤+RBV 12週間投与群（62.7%、32/51例）で本剤 12週間投与群（17.6%、9/51例）と比較して高かった。この結果は、全体の有害事象プロファイル及びRBVの既知の毒性と一致していた。

いずれかの投与群で2例以上の患者に報告された本剤と関連のある有害事象は、本剤 12週間投与群では発疹（3.9%、2例）のみ、本剤+RBV 12週間投与群では、貧血（37.3%、19例）、頭痛、溶血性貧血、血小板減少症（5.9%、各3例）、ヘモグロビン減少及び蕁麻疹（3.9%、各2例）であった。

有害事象の重症度は大部分がGrade 1（軽度）又はGrade 2（中等度）であった。本剤 12週間投与群では、有害事象に高齢と関連した臨床的に重要な傾向はみられなかったが、本剤+RBV 12週間投与群では、高齢患者における有害事象の発現率は非高齢患者よりも高く、65歳以上で90.0%、65歳未満で81.0%であった。また、投与群及びベースラインのCP分類別の安全性解析により臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

本剤と関連ありと判断されたGrade 3の有害事象は、本剤+RBV 12週間投与群で2例（3.9%）に認められた。

本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤 12週間投与群の1例（2.0%：胃癌）及び本剤+RBV 12週間投与群の2例（3.9%：貧血、大腿骨骨折）に認められた。

いずれかの本剤の早期投与中止、用量調節又は休薬に至った有害事象を発現した患者は、本剤 12週間投与群では認められなかった。本剤+RBV 12週間投与群では、1例（2.0%）が胃静脈瘤出血（本剤と関連なし）により全ての本剤の投与を中止し、1例（2.0%）が食道静脈瘤出血（本剤と関連なし）によりRBVの投与中止及び本剤の休薬を行った後、急性腎障害（本剤と関連なし）により本剤の投与を中止した。両患者ともに死亡した。本剤+RBV 12週間投与群では、これら2例以外に9例（17.6%）が有害事象によりRBVの投与中止に至り、貧血（5例）による投与中止が最も多かった。

死亡は本剤 12週間投与群で認められなかったが、本剤+RBV 12週間投与群で3例（本剤治療下に2例及び本剤治療終了後に1例）報告された。本剤治療下に死亡した2例のうち1例は50歳代女性であり、食道静脈瘤の病歴があり、ベースライン時にCP-Cの肝硬変が認められた。食道静脈瘤出血により入院し、RBVの投与はDay2に中止され、本剤はDay2からDay8に休薬した。本剤の投与は入院継続中のDay43に急性腎障害により中止された。投与終了後3日目に細菌性敗血症が発現し、投与終了後5日目に死亡した。本剤治療下に死亡したもう1例は60歳代男性であり、胃静脈瘤の病歴があり、ベースライン時にCP-Cの肝硬変が認められた。Day50に胃静脈瘤出血が発現し、Day50に全ての本剤の投与を中止したが、投与終了後17日目に死亡した。本剤治療終了後に死亡した1例は50歳代男性であり、ベースライン時にCP-Cの肝硬変が認められた。本剤が12週間投与され、投与終了後70日目に試験治療下外で肝細胞癌が発現し、投与終了後155日目に死亡した。これらの死亡は治験責任医師により本剤と関連なしと判断された。

注1：本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注2：本剤の国内で承認されている用法及び用量

〈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400mg及びベルパタスビルとして100mg）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400mg及びベルパタスビルとして100mg）を24週間経口投与する。

③未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内
第 3 相臨床試験 (GS-US-342-5531 試験)²⁴⁾

| | |
|---------------|---|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12 を達成した患者の割合を指標として評価する。 ・安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第 3 相、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | 未治療*又は IFN 含有レジメン**による前治療歴を有する C 型代償性肝硬変患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上の男性及び妊娠／授乳していない女性 ・HCV 治療状況は、以下のいずれかとして定義される。十分な詳細を含む医療記録により次の通り分類する。 <ul style="list-style-type: none"> ・未治療患者 IFN、RBV 又は他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴のない患者 ・既治療患者 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤***の有無にかかわらず、IFN を含むレジメンによる治療歴を有する患者 |
| 主な除外基準 | NS5A 阻害剤****又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤*****による前治療歴を有する患者 |
| 試験方法 | 本剤 1 日 1 回経口投与 全ての HCV GT の患者を登録できることとし、Day1 来院日の前 28 日以内のスクリーニングで適格性を判定した。 |
| 投与期間 | 12 週間 |
| 主要評価項目 | <u>有効性</u> FAS において本剤の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合 <u>安全性</u> 本剤の完全な投与中止に至る全ての有害事象 |
| 副次評価項目 | SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合 |
| その他の注目すべき評価項目 | 投与期間中の来院時の HCV RNA 量が LLOQ 未満である患者の割合、ベースラインから投与終了までの HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) の変化量、ALT 値の正常化 [ベースライン時の ALT 値が基準範囲上限 (ULN) 超で、各来院時の ALT 値が ULN 以下と定義] した患者の割合 |
| 解析方法 | 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (FAS) : 37 例 <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも 1 度本剤の投与を受けた全患者を FAS とした。 ・主要有効性解析では、有意水準を 0.05 とする両側正確 1 標本二項検定により、閾値として設定した 78%と比較し、統計学的優越性の仮説検定を行った。さらに、二項分布 (Clopper-Pearson 法) を用いて SVR12 率の点推定値及び正確な両側 95%CI を算出した。 ・背景因子別のサブグループ解析は、GT/サブタイプ、年齢、HCV 治療歴、ベースライン時の NS5A 及び NS5B 耐性関連変異の有無等について実施することにした。 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも 1 度本剤の投与を受けた全患者を安全性解析対象集団とした。 ・本剤の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集されたデータを試験治療下のデータとし、安全性の解析対象とした。有害事象名は MedDRA Version 23.1 を用いてコード化した。 ・安全性評価項目は、カテゴリ変数については事象又は異常が発現した患者の数及び割合で、連続変数については 8 つの記述統計量 (患者数、平均値、SD、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値) を用いて要約した。 |

LLOQ : 定量下限値 (本試験の LLOQ は 15 IU/mL)

* 未治療 : IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴を有さない

** IFN 含有レジメン : IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル (グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止) が含まれる]

*** NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、バニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）が含まれる]

**** NS5A 阻害剤：ダクラタスビル、レジパスビル、ビブレントスビル、エルバスビル、オムビタスビル（ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止）

***** NS5B ポリメラーゼ阻害剤：SOF

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

本試験に登録された患者 37 例全例が本剤の投与を完了し、安全性解析対象集団及び FAS とされた。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、高齢かつ肝疾患の進行した集団と概ね一致していた。患者の大部分（54.1%）は男性であった。平均年齢は 65 歳（範囲：41～85 歳）であり、患者の 56.8% は 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI の平均値は 24.1 kg/m²（範囲：18.4～34.7 kg/m²）であり、患者の 64.9% は BMI 25 kg/m² 未満であった。

スクリーニング時に line probe assay (LiPA) により 23 例 (62.2%) が HCV GT1 (HCV GT1a : 1 例、HCV GT1b : 22 例)、14 例が HCV GT2 (HCV GT2a/2c : 3 例、HCV GT2b : 6 例、HCV GT2 : 5 例) と決定された。

患者 37 例のうち 29 例 (78.4%) は未治療であった。HCV GT1 の患者 23 例のうち 16 例 (69.6%)、HCV GT2 の患者 14 例のうち 13 例 (92.9%) が未治療であり、HCV GT1 の患者に比べて HCV GT2 の患者で未治療が多かった。患者 37 例のうち 8 例 (21.6%) は前治療歴のある患者であった。HCV GT1 の患者 23 例のうち 7 例 (30.4%) には Peg-IFN 以外の IFN 含有レジメンによる前治療歴があり、HCV GT2 の患者 14 例のうち 1 例 (7.1%) に Peg-IFN の前治療歴があった。前治療歴のある患者 8 例のうち、前治療における再発及び／又はブレイクスルーの患者は HCV GT2 の患者 1 例 (12.5%) のみであり、早期治療中断及び不明は、HCV GT1 の患者 4 例 (50.0%) 及び 3 例 (37.5%) であった。

また、患者 37 例のうち 28 例 (75.7%) は IL28B の遺伝子型が CC であった。患者 37 例のうち 27 例 (73.0%) はベースライン時において、HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった。HCV GT1 の患者 23 例のうちの 20 例 (87.0%)、HCV GT2 の患者 14 例のうちの 7 例 (50.0%) がベースライン時の HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であり、HCV GT2 の患者 (50.0%) に比べて HCV GT1 の患者 (87.0%) で HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上の割合が高かった。Cockcroft-Gault 式を用いて算出した eGFR の中央値は 72.6 mL/min (範囲：37.2～190.2 mL/min) であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

| | GT1 (N=23) | GT2 (N=14) | 合計 (N=37) |
|-----------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| ベースライン時の年齢 | | | |
| 中央値（範囲） | 70 (41～85) | 62 (49～78) | 66 (41～85) |
| <65 | 8 (34.8%) | 8 (57.1%) | 16 (43.2%) |
| ≥65 | 15 (65.2%) | 6 (42.9%) | 21 (56.8%) |
| 性別 | | | |
| 男性 | 12 (52.2%) | 8 (57.1%) | 20 (54.1%) |
| 女性 | 11 (47.8%) | 6 (42.9%) | 17 (45.9%) |
| ベースライン時の BMI (kg/m ²) | | | |
| 平均値±標準偏差 | 23.8±3.95 | 24.6±3.79 | 24.1±3.86 |
| <25 kg/m ² | 16 (69.6%) | 8 (57.1%) | 24 (64.9%) |
| ≥25 kg/m ² | 7 (30.4%) | 6 (42.9%) | 13 (35.1%) |
| IL28B 遺伝子型 | | | |
| CC | 17 (73.9%) | 11 (78.6%) | 28 (75.7%) |
| Non-CC | 6 (26.1%) | 3 (21.4%) | 9 (24.3%) |
| CT | 6 (26.1%) | 3 (21.4%) | 9 (24.3%) |

| | GT1 (N=23) | GT2 (N=14) | 合計 (N=37) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ベースライン時の HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) | | | |
| 平均値±標準偏差 (範囲) | 6.2±0.74 (4.0~7.0) | 5.6±0.78 (4.0~6.5) | 6.0±0.80 (4.0~7.0) |
| <800,000 IU/mL | 3 (13.0%) | 7 (50.0%) | 10 (27.0%) |
| ≥800,000 IU/mL | 20 (87.0%) | 7 (50.0%) | 27 (73.0%) |
| ベースライン時の ALT | | | |
| ≤1.5×ULN | 10 (43.5%) | 5 (35.7%) | 15 (40.5%) |
| >1.5×ULN | 13 (56.5%) | 9 (64.3%) | 22 (59.5%) |
| HCV に対する前治療歴 | | | |
| 未治療 | 16/23 (69.6%) | 13/14 (92.9%) | 29/37 (78.4%) |
| 既治療 | 7/23 (30.4%) | 1/14 (7.1%) | 8/37 (21.6%) |
| Peg-IFN | 0/7 | 1/1 (100.0%) | 1/8 (12.5%) |
| IFN± PI 又は NS3/4A | 7/7 (100.0%) | 0/1 | 7/8 (87.5%) |
| 前治療の結果 | | | |
| 再燃/ブレイクスルー | 0/7 | 1/1 (100.0%) | 1/8 (12.5%) |
| 早期治療中断 | 4/7 (57.1%) | 0/1 | 4/8 (50.0%) |
| 不明 | 3/7 (42.9%) | 0/1 | 3/8 (37.5%) |
| eGFR _{CG} (mL/min) | | | |
| 中央値 (範囲) | 68.4 (37.2~190.2) | 79.2 (42.6~148.8) | 72.6 (37.2~190.2) |
| NS5A RAS | | | |
| なし | 16/23 (69.6%) | 4/14 (28.6%) | 20/37 (54.1%) |
| あり | 7/23 (30.4%) | 10/14 (71.4%) | 17/37 (45.9%) |
| NS5B NI RAS | | | |
| なし | 21/23 (91.3%) | 13/14 (92.9%) | 34/37 (91.9%) |
| あり | 2/23 (8.7%) | 1/14 (7.1%) | 3/37 (8.1%) |

GT : ジェノタイプ

HCV GT は LiPA 2.0 又は NS5B Sanger を使用して決定した。

ベースライン値は全ての本剤の初回投与日当日又はそれより前で利用可能な値とする。

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

<有効性>

SVR12 率 (主要評価項目)

SVR12 率はいずれの HCV GT でも 100.0% (37/37 例、95%信頼区間 : 90.5%~100.0%) であり、患者 37 例全例が SVR12 を達成した。主要有効性評価項目の解析において、本剤を投与された患者の SVR12 率は、あらかじめ規定した 78%の閾値に対して統計学的優越性 (p<0.001、両側正確 1 標本二項検定) を示した。

SVR12 率 (FAS)

| | GT1 (N=23) | GT2 (N=14) | 合計 (N=37) |
|---------|----------------|----------------|----------------|
| SVR12 率 | 23/23 (100.0%) | 14/14 (100.0%) | 37/37 (100.0%) |
| 95%CI | 85.2%~100.0% | 76.8%~100.0% | 90.5%~100.0% |
| p 値 | | | <0.001 |

CI : 信頼区間 GT : ジェノタイプ

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群内の割合に対する正確な 95%CI は、Clopper-Pearson 法に基づいた。

p 値は、達成目標値とした 78%を上回るかどうかについて、両側正確 1 標本二項検定より求めた。

人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率 (FAS)

| | SVR12 |
|-------------|----------------|
| 全体 | 37/37 (100.0%) |
| 年齢 (歳) | |
| <65 | 16/16 (100.0%) |
| ≥65 | 21/21 (100.0%) |
| HCV GT | |
| GT1 | 23/23 (100.0%) |
| GT2 | 14/14 (100.0%) |
| DAA 以外の前治療歴 | |
| 未治療 | 29/29 (100.0%) |
| 既治療* | 8/8 (100.0%) |
| NS5A RAS | |
| なし | 20/20 (100.0%) |
| あり | 17/17 (100.0%) |
| NS5B NI RAS | |
| なし | 34/34 (100.0%) |
| あり | 3/3 (100.0%) |

*: IFN 含有レジメン GT: ジェノタイプ

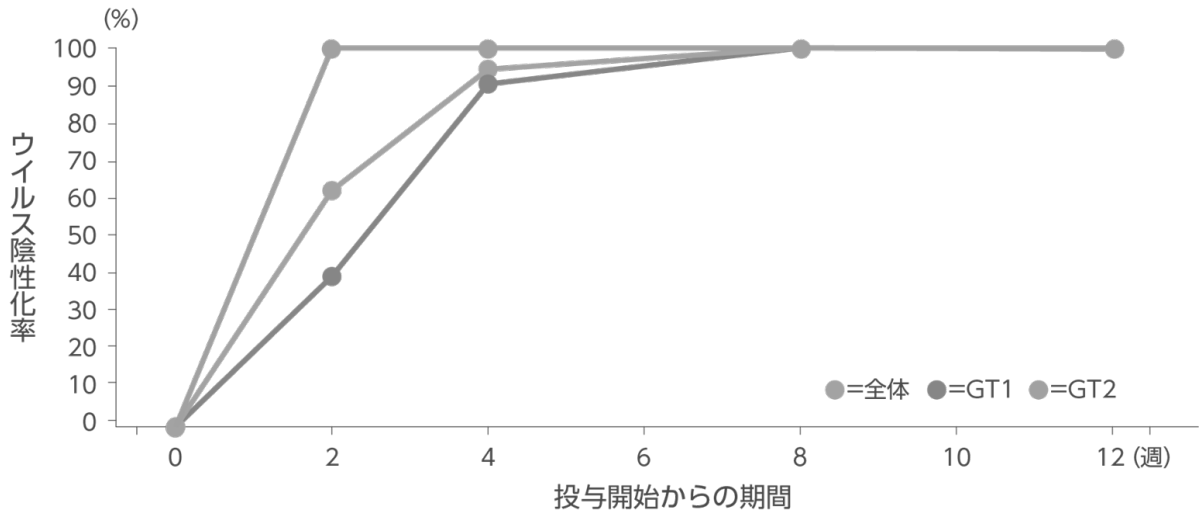
SVR4 率及び SVR24 率 (副次評価項目)

SVR4 及び SVR24 を達成した患者の割合はともに 100.0% (37/37 例、95%信頼区間: 90.5%~100.0%) であった。GT 別では、HCV GT1 の患者で 100.0% (23/23 例、95%信頼区間: 85.2%~100.0%)、HCV GT2 の患者で 100.0% (14/14 例、95%信頼区間: 76.8%~100.0%) であった。SVR4 及び SVR24 のいずれも SVR12 との一致率は 100% であった。再燃又は投与中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。

投与期間中に HCVRNA 量が LLOQ 未満であった患者の割合 (その他の注目すべき評価項目)

患者 37 例のうち、投与開始後、Week2 に 23 例 (62.2%)、Week4 に 35 例 (94.6%)、Week8 に 37 例 (100.0%) に達して 12 週まで持続した。HCV GT1 の患者 23 例のうち Week2 に 9 例 (39.1%)、Week4 に 21 例 (91.3%)、Week8 に 23 例 (100.0%) が HCV RNA 量 LLOQ 未満となり、投与終了(Week12)まで持続した。HCV GT2 の患者 14 例では、Week2 に 14 例(100.0%) が HCV RNA 量 LLOQ 未満となり、投与終了 (Week12) まで持続した。

ウイルス陰性化率*



投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量<LLOQ (15 IU/mL) の患者の割合 (FAS)

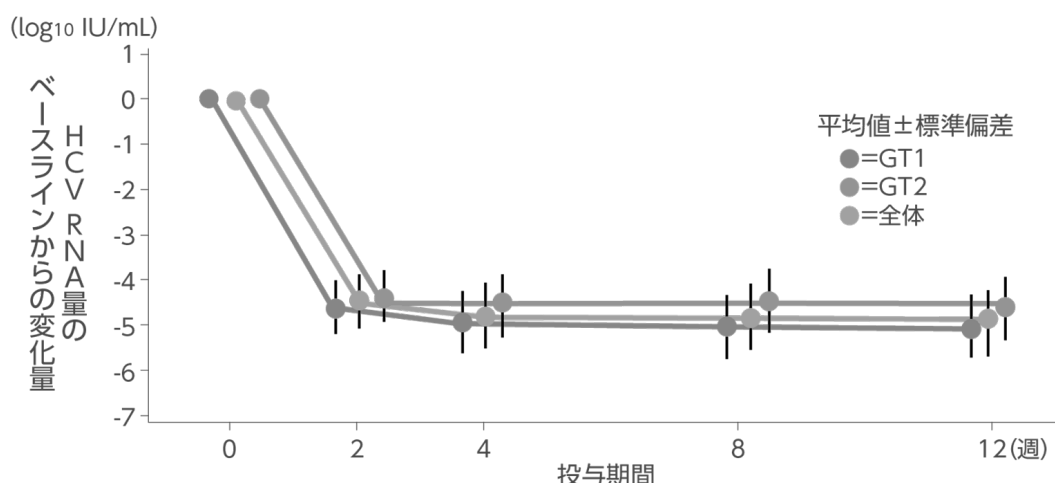
| 投与期間 | 0 週 | 2 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 |
|---------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| GT1 (n=23) | 0% (0/23) | 39.1% (9/23) | 91.3% (21/23) | 100% (23/23) | 100% (23/23) |
| GT2 (n=14) | 0% (0/14) | 100% (14/14) | 100% (14/14) | 100% (14/14) | 100% (14/14) |
| 全体 (n=37) | 0% (0/37) | 62.2% (23/37) | 94.6% (35/37) | 100% (37/37) | 100% (37/37) |

※HCV RNA 量<LLOQ (15 IU/mL) LLOQ : 定量下限値 GT : ジェノタイプ

ベースラインから投与終了までの HCV RNA 量 (\log_{10} IU/mL) の変化量 (その他の注目すべき評価項目)

HCV RNA 量の Week2 におけるベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、HCV GT1 の患者で -4.71 (0.746) \log_{10} IU/mL、HCV GT2 の患者で -4.47 (0.785) \log_{10} IU/mL であった。HCV RNA 量の減少は Week2 から投与終了 (Week12) まで維持され、Week12 では全ての GT で HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。Week12 におけるベースラインからの変化量の平均値は、HCV GT1 の患者で -5.07 \log_{10} IU/mL、HCV GT2 の患者で -4.47 \log_{10} IU/mL であった。

HCV RNA 量 (log₁₀ IU/mL) の変化量



ALT 値の正常化した患者の割合 (その他の注目すべき評価項目)

ベースライン時に ULN 超の ALT 値であった患者の割合は 75.7% (28/37 例) であった。投与終了時、82.1% (23/28 例) で ALT 値が正常化し、ウイルス複製の抑制と一致した。投与終了後 4 週 (最終測定) 時点では、85.2% (23/27 例) [HCV GT1 の患者 100.0% (17/17 例、HCV GT2 の患者 60% (6/10 例)] で ALT 値が正常化した。

ウイルス学的耐性解析

安全性解析対象集団のうちウイルス学的転帰が得られた全患者 37 例を耐性解析集団とし、NS5A の全領域について、ベースライン時のディープシーケンスデータが得られた。

患者の 45.9% (17/37 例) でベースライン時に NS5A RAS が認められた。ベースライン時に HCV GT1 の患者 30.4% [7/23 例 (HCV GT1b : 7 例)] で、HCV GT2 の患者 71.4% [10/14 例 (HCV GT2a : 5 例、HCV GT2b : 5 例)] で NS5A RAS が検出されたが、これらの患者 17 例全てで SVR12 を達成した。

また患者の 8.1% (3/37 例) でベースライン時に NS5B NI RAS が認められた。ベースライン時に HCV GT1 の患者で 8.7% [2/23 例 (HCV GT1b : 2 例)] に V321I 変異、HCV GT2 の患者で 7.1% [1/14 例 (HCV GT2b : 1 例)] に M289I 変異が検出されたが、これらの患者 3 例全てで SVR12 を達成した。

試験期間中にブレイクスルー又は再燃は認められなかった。

ベースライン時の特定の NS5A RAS 及び治療転帰

| | サブタイプ | NS5A RAS | 対象例数 | 治療転帰 |
|---------------|-------|-------------|------|----------|
| GT1 (N=7) | 1b | R30Q | 1 | SVR12 達成 |
| | 1b | Y93H | 1 | SVR12 達成 |
| | 1b | Y93Y/H | 3 | SVR12 達成 |
| | 1b | Q24R+R30Q | 1 | SVR12 達成 |
| | 1b | Q24K+R30Q | 1 | SVR12 達成 |
| GT2 (N=10) | 2a | L31M | 5 | SVR12 達成 |
| | 2b | L31M | 1 | SVR12 達成 |
| | 2b | L31I/M | 1 | SVR12 達成 |
| | 2b | C92S | 1 | SVR12 達成 |
| | 2b | L28L/F+L31M | 1 | SVR12 達成 |
| | 2b | L31M+C92S | 1 | SVR12 達成 |

GT : ジェノタイプ

ベースライン時の特定の NS5B NI RAS 及び治療転帰

| | サブタイプ | NS5B NI RAS | 対象例数 | 治療転帰 |
|-----------|-------|-------------|------|----------|
| GT1 (N=2) | 1b | V321I | 2 | SVR12 達成 |
| GT2 (N=1) | 2b | M289I | 1 | SVR12 達成 |

GT：ジェノタイプ

ベースライン時の NS5A RAS の有無及び SVR12 率

| | GT1 (N=23) | GT2 (N=14) | 合計 (N=37) |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| NS5A RAS 検出 | 7/23 (30.4%) | 10/14 (71.4%) | 17/37 (45.9%) |
| SVR12 率 NS5A RAS 検出 | 7/7 (100%) | 10/10 (100%) | 17/17 (100%) |
| SVR12 率 NS5A RAS 非検出 | 16/16 (100%) | 4/4 (100%) | 20/20 (100%) |

GT：ジェノタイプ

ベースライン時の NS5B NI RAS の有無及び SVR12 率

| | GT1 (N=23) | GT2 (N=14) | 合計 (N=37) |
|------------------------|---------------|---------------|--------------|
| NS5B NI RAS 検出 | 2/23 (8.7%) | 1/14 (7.1%) | 3/37 (8.1%) |
| SVR12 率 NS5B NI 検出 | 2/2 (100%) | 1/1 (100%) | 3/3 (100%) |
| SVR12 率 NS5B NI 非検出 | 21/21 (100%) | 13/13 (100%) | 34/34 (100%) |

GT：ジェノタイプ

<安全性>

全体として、試験期間中、有害事象の発現頻度は 37.8% (14/37 例) であった。

有害事象のほとんどは Grade 1 (軽度) 又は Grade 2 (中等度) であった。Grade 3 (重度) の有害事象は 1 例 (2.7% : 膝蓋骨骨折) に認められたが、治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。Grade 4 (生命を脅かす) の有害事象の報告はなかった。

本剤と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は 10.8% (4 例) であり、全て Grade 1 (軽度) であった。本剤と関連のある有害事象は頭痛 2 例 (5.4%)、悪心、体重減少、高尿酸血症、ざ瘡、そう痒症は各 1 例 (2.7%) であった。

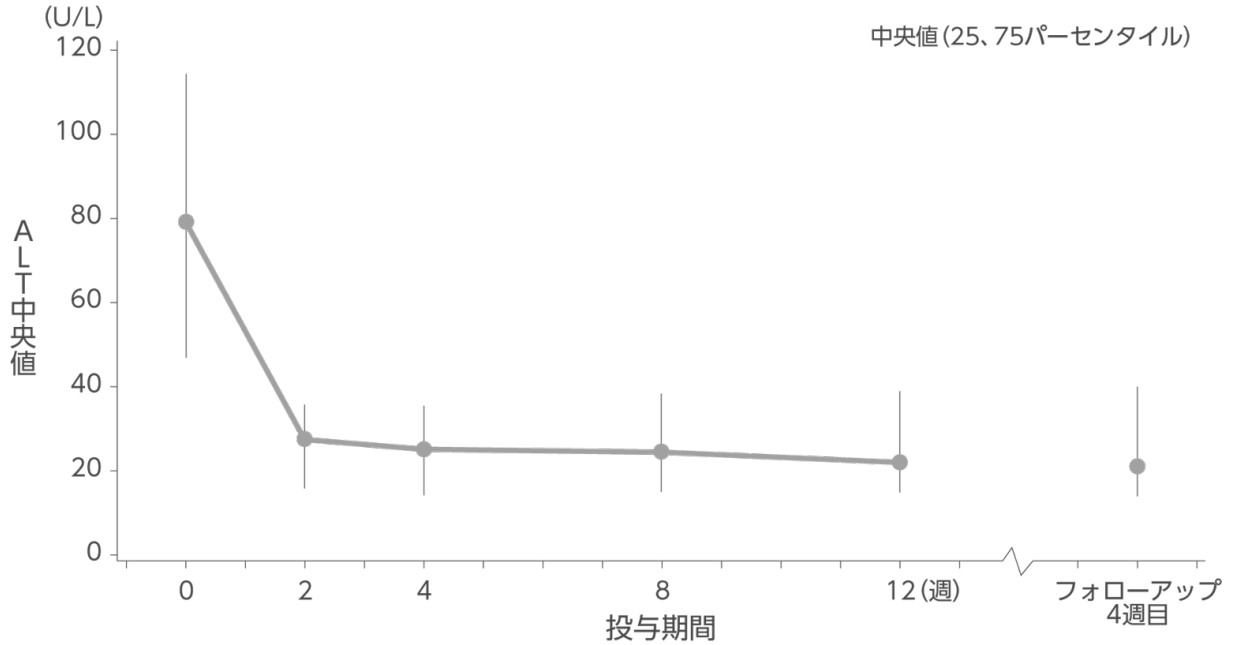
本剤と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。また本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与終了後の観察期間中に 1 例の死亡が報告されたが、試験治療下で発現したのではなく、Day210 (投与終了後 126 日) に Grade 4 (生命を脅かす) の視床出血が認められ、Day215 (投与終了後 131 日) に死亡した。治験責任医師により本剤と関連なしと評価された。

[参考]

試験期間中の ALT 値、AST 値、総ビリルビン値、血小板数の推移は以下の通りであった。

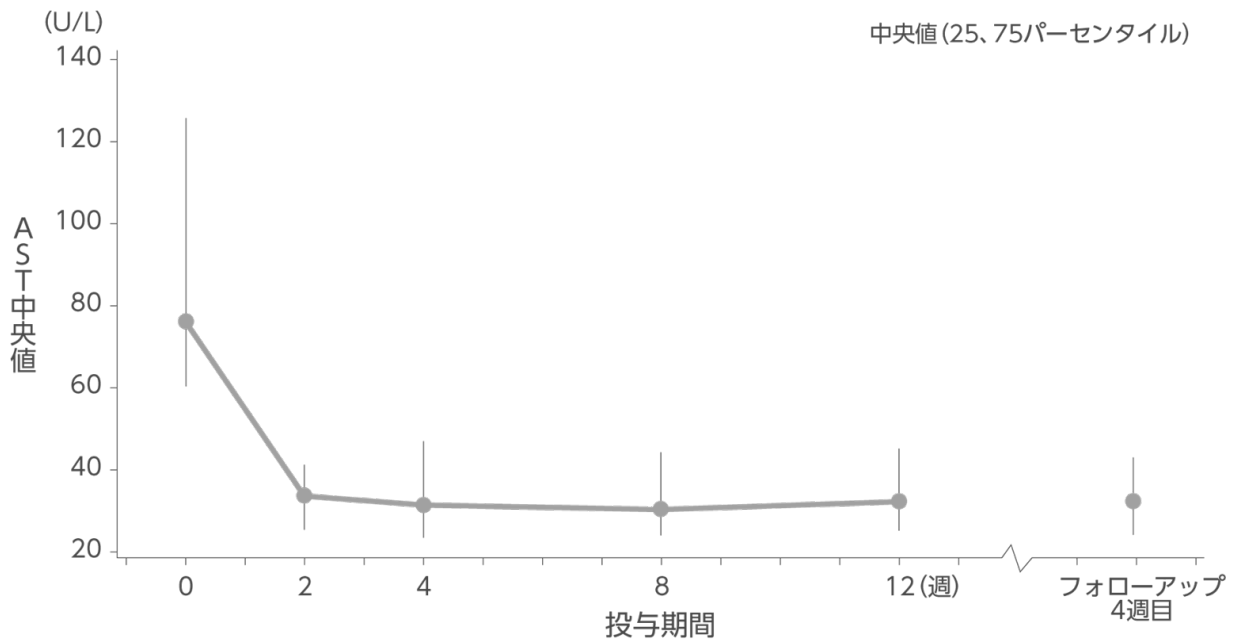
ALT (中央値) はベースライン時 79 U/L、2 週時 28 U/L、4 週時 25 U/L、8 週時 25 U/L、12 週時 22 U/L、投与終了後 4 週目 21 U/L であった。

来院時期別 ALT の中央値 (U/L) (Q1、Q3) (安全性解析対象集団)



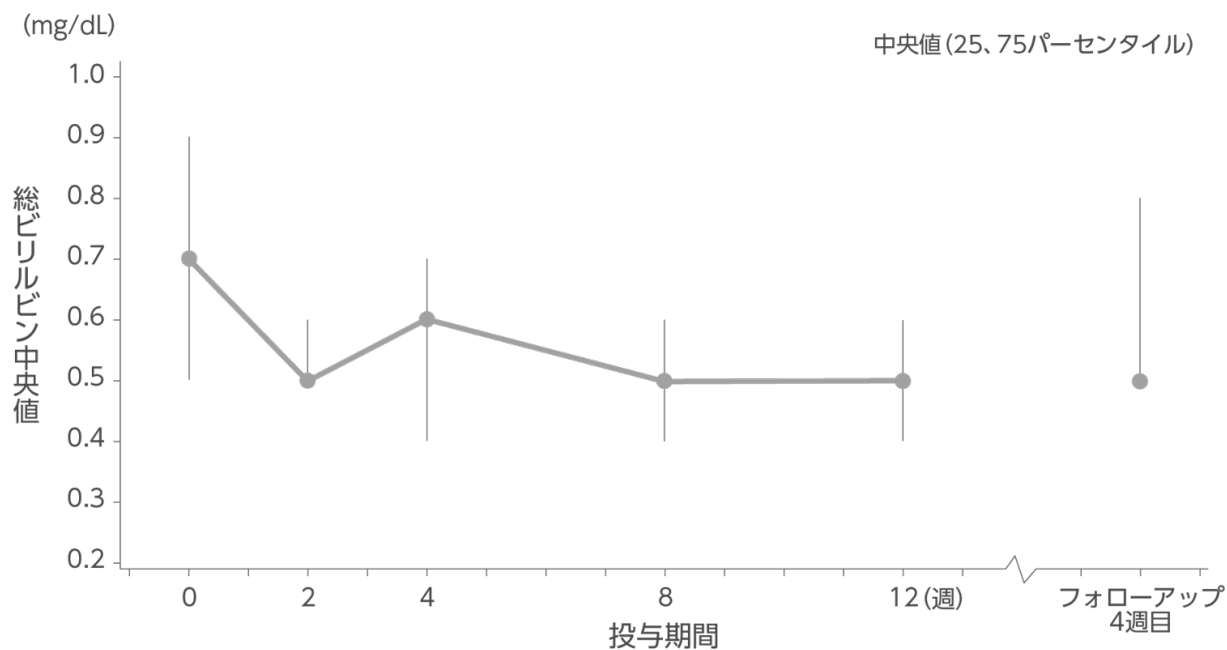
AST (中央値) はベースライン時 76 U/L、2 週時 34 U/L、4 週時 31 U/L、8 週時 30 U/L、12 週時 32 U/L、投与終了後 4 週目 32 U/L であった。

来院時期別 AST の中央値 (U/L) (Q1、Q3) (安全性解析対象集団)



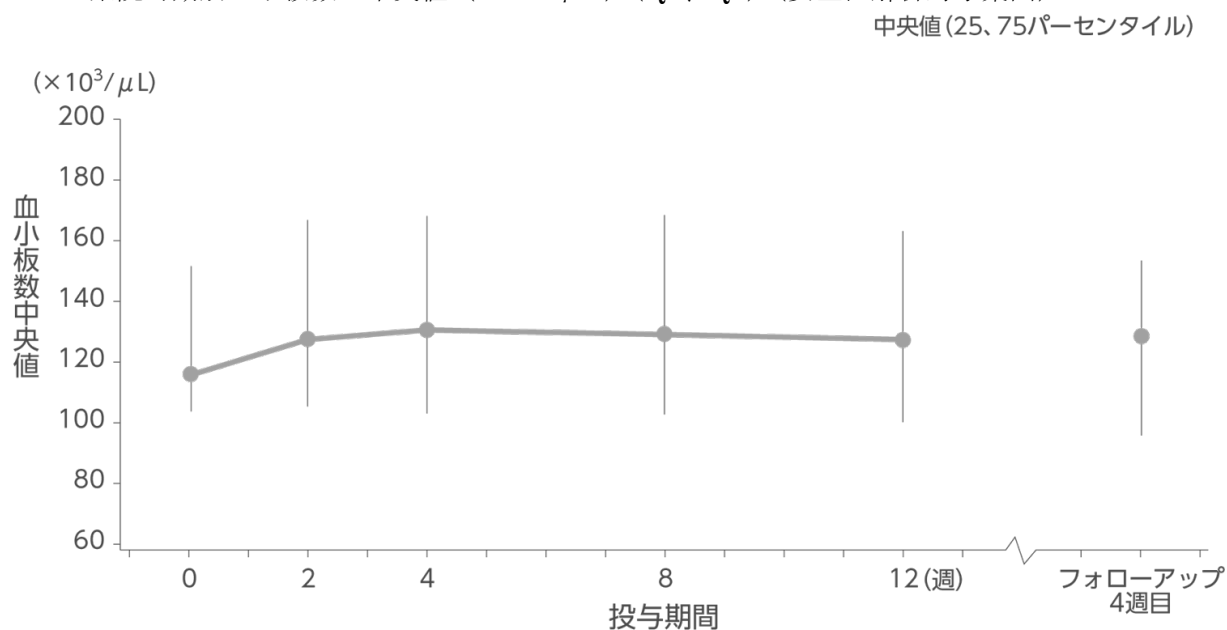
総ビリルビン値（中央値）はベースライン時 0.7 mg/dL、2 週時 0.5 mg/dL、4 週時 0.6 mg/dL、8 週時 0.5 mg/dL、12 週時 0.5 mg/dL、投与終了後 4 週目 0.5 mg/dL であった。

来院時期別総ビリルビンの中央値（mg/dL）（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）



血小板数（中央値）はベースライン時 117 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、2 週時 128 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、4 週時 131 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、8 週時 130 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、12 週時 127 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、投与終了後 4 週目 128 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) であった。

来院時期別血小板数の中央値 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）



④C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（GT1、2、4、5、6）を対象とした海外第3相臨床試験（GS-US-342-1138）^{1,2)}（ASTRAL-1）

| | |
|--------|--|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤を12週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12を達成した患者の割合を指標として評価する。 安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第3相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験 |
| 対象 | GT1、2、4、5又は6の慢性HCV感染症の患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> GT1、2、4、5、6及び未確定の慢性HCV感染症の患者 18歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性 未治療患者 他のHCV特異的DAA治療薬による前治療歴のない、又はIFN又はRBVによるC型肝炎治療歴のない患者 既治療患者 投与開始日（Day1）の少なくとも8週間前に完了した、RBVの有無にかかわらずIFNを含むレジメンに対し治療失敗であった前治療不成功の患者 |
| 主な除外基準 | SOF、他の核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤*による前治療歴を有する患者 |
| 試験方法 | 二重盲検下で本剤12週間投与群又はプラセボ12週間投与群にランダム割付け（5：1）し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none"> 本剤1日1回 プラセボ1日1回 |
| 投与期間 | 12週間 |
| 主要評価項目 | <u>有効性</u> FASにおいて本剤の投与終了後12週時点のHCV RNA量LLOQ未満（SVR12）を達成した患者の割合 <u>安全性</u> 有害事象 等 |
| 副次評価項目 | SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、SOF及びVELに対する耐性ウイルスの出現 等 |
| 解析方法 | 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団（FAS）：740例 <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1回本剤又はプラセボの投与を受けた全患者をFASとした。 主要有効性解析では、有意水準を0.05とする両側正確1標本二項検定により、閾値として設定した85%と比較し、目標値85%に対する本剤の優越性の評価に用いた帰無仮説（H0）及び対立仮説（H1）は以下のとおりとした。（H0：SVR12率=85%、H1：SVR12率≠85%） SVR12率のClopper-Pearson法に基づく点推定値及び正確な両側95%CIを本剤12週間投与群及びプラセボ12週間投与群のそれぞれに対して算出した。 背景因子別のサブグループ解析は、GT/サブタイプ、C型代償性肝硬変の有無、HCV治療歴、等について実施することにした。 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1回本剤又はプラセボを投与された患者を安全性解析対象集団とした。 安全性データは投与群別に解析し、本剤又はプラセボの初回投与時から最終投与後30日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名はMedDRA Version 18.0でコード化した。 |

LLOQ：定量下限値（本試験のLLOQは15 IU/mL）

*NS5A阻害剤：ダクラタスビル、レジパスビル、ピブレントスビル、エルバスビル、オムビタスビル（ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止）

《結果》

<患者の内訳及び背景>

ランダム割付けした 741 例の患者のうち、少なくとも 1 回投与された患者 740 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた（本剤 12 週間投与群：624 例、プラセボ 12 週間投与群：116 例）。投与を早期に中止した患者は、本剤 12 週間投与群で 2 例、プラセボ 12 週間投与群で 3 例であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなく、男性（59.7%）、白人（78.8%）であり、平均年齢は 54 歳（範囲：18～82 歳）であった。ベースライン時の BMI 平均値は 26.6 kg/m² であり、患者の 21.4%は BMI30 kg/m² 以上であった。

本剤 12 週間投与群 624 例の患者の GT 別内訳は、HCV GT1 が 328 例（52.6%：210 例が 1a、118 例が 1b）、HCV GT2 が 104 例（16.7%）、HCV GT4 が 116 例（18.6%）、HCV GT5 が 35 例（5.6%）、HCV GT6 が 41 例（6.6%）であった。

本剤 12 週間投与群の 624 例のうち、19.4%（121 例）は肝硬変*を有し、69.4%は IL28B 遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。また、本剤 12 週間投与群のベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.3（0.66）log₁₀ IU/mL であり、73.9%は 800,000 IU/mL 以上であった。本剤 12 週間投与群の 201 例（32.2%）に治療歴があり、そのうち 122 例（60.7%）は Peg-IFN と RBV 併用レジメンに対する前治療不成功例であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

| | 本剤 12 週間投与群 (N=624) | プラセボ 12 週間投与群 (N=116) |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 年齢 | | |
| 平均値（範囲） | 54 歳（18～82） | 53 歳（25～74） |
| 性別 | | |
| 男性 | 374 例（60%） | 68 例（59%） |
| BMI（kg/m ² ）* | | |
| 平均値（範囲） | 27（17～57） | 26（18～40） |
| 人種** | | |
| 白人 | 493 例（79%） | 90 例（78%） |
| 黒人 | 52 例（8%） | 11 例（9%） |
| アジア人 | 62 例（10%） | 11 例（9%） |
| その他 | 14 例（2%） | 4 例（3%） |
| 不明 | 3 例（<1%） | 0 |
| IL28B 遺伝子型 | | |
| CC | 186 例（30%） | 36 例（31%） |
| CT | 339 例（54%） | 53 例（46%） |
| TT | 94 例（15%） | 26 例（22%） |
| 不明 | 5 例（1%） | 1 例（1%） |
| 代償性肝硬変*** | | |
| | 121 例（19%） | 21 例（18%） |
| HCV RNA 量（log ₁₀ IU/mL） | | |
| （平均値±標準偏差） | 6.3±0.66 | 6.3±0.58 |
| ≥800,000 IU/mL | 461 例（74%） | 87 例（75%） |
| HCV に対する前治療歴 | | |
| 未治療 | 423/624 例（68%） | 83/116 例（72%） |
| 既治療 | 201/624 例（32%） | 33/116 例（28%） |
| PI+Peg-IFN+RBV | 56/201 例（28%） | 6/33 例（18%） |
| Peg-IFN+RBV | 122/201 例（61%） | 24/33 例（73%） |
| IFN****±RBV | 23/201 例（11%） | 3/33 例（9%） |
| HCV GT | | |
| 1a | 210 例（34%） | 46 例（40%） |
| 1b | 118 例（19%） | 19 例（16%） |
| 2 | 104 例（17%） | 21 例（18%） |
| 4 | 116 例（19%） | 22 例（19%） |
| 5***** | 35 例（6%） | 0 例 |
| 6 | 41 例（7%） | 8 例（7%） |

GT：ジェノタイプ

- * BMIは体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割って算出している。
- ** 人種は、自己申告であった。
- *** 肝硬変は、Metavir スコア 4 又は Ishak スコア (≥5) の肝生検の結果、Fibrotest スコア (>0.75) 及び血小板に対するアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの比率 (>2)、又は FibroScan の値 (>12.5 kPa) のいずれかと定義された。代償性肝硬変の臨床所見 (腹水、脳症又は静脈瘤出血) を有する患者は除外した。
- **** Peg IFN を含まない。
- ***** GT5 の HCV 患者はランダム化を行わず、本剤群に登録した。

<有効性>

SVR12 率 (主要評価項目)

GT1、2、4、5 及び 6 の HCV 感染患者における SVR12 率は、本剤 12 週間投与群で 99.0% (618/624 例) であり、SVR12 率に関する主要評価項目を達成し、事前に設定した SVR12 率の達成目標 85% と比べて統計学的有意差が示された (p<0.001、Clopper-Pearson 法)。プラセボ 12 週間投与群で SVR12 を達成した患者はいなかった。全ての HCV GT 及びサブグループで高い SVR12 率が達成された。肝硬変を有する患者における SVR12 率は 99.2% (120/121 例)、前治療が不成功であった患者における SVR12 率は 99.5% (200/201 例)、またベースライン時に NS5A RAS が検出された患者における SVR12 率は 99.2% (255/257 例)、NS5B NI RAS が検出された患者における SVR12 率は 100.0% (54/54 例) であった。

HCV GT 別の SVR12 率 (FAS)

| | SVR12 率 | 95%CI |
|-----------------------|------------------|--------------|
| 本剤 12 週間投与群 (N=624) | 618/624 (99.0%) | 97.9%~99.6% |
| GT1 (N=328) | 323/328 (98.5%) | 96.5%~99.5% |
| GT1a (N=210) | 206/210 (98.1%) | 95.2%~99.5% |
| GT1b (N=118) | 117/118 (99.2%) | 95.4%~100.0% |
| GT2 (N=104) | 104/104 (100.0%) | 96.5%~100.0% |
| GT4 (N=116) | 116/116 (100.0%) | 96.9%~100.0% |
| GT5 (N=35) | 34/35 (97.1%) | 85.1%~99.9% |
| GT6 (N=41) | 41/41 (100.0%) | 91.4%~100.0% |
| プラセボ 12 週間投与群 (N=116) | 0/116 | 0.0%~3.1% |

GT：ジェノタイプ 95%CI：95%信頼区間

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 は試験治療中止後 12 週時点の SVR (HCV RNA 量が定量下限未満) とした。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合 (例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出) は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

SVR4 率及び SVR24 率 (副次評価項目)

本剤 12 週間投与による SVR4 率 (投与終了 4 週間後のウイルス持続陰性化率) は 99.2% (619/624 例、95%CI: 98.1%~99.7%)、SVR24 率 (投与終了 24 週間後のウイルス持続陰性化率) は 99.0% (618/624 例、95%CI: 97.9%~99.6%) であった。

SVR4 を達成したにもかかわらず、投与終了後 12 週時点に来院しなかった HCV GT1a の 1 例を除き、GT1、2、4、5 又は 6 の HCV 感染患者における SVR4 率は SVR12 率と同一であった。その後再燃例はみられなかった。両投与群で SVR12 率と SVR24 率は同一であった。

ウイルス学的転帰 (副次評価項目)

本剤 12 週間投与群の 624 例中 6 例が SVR12 を達成しなかった。投与終了後 4 週時点で 2 例で再燃が認められた。そのうち 1 例は肝硬変のない HCV GT1a の未治療患者であり、もう 1 例は肝硬変を有する HCV GT1b の既治療患者であった。残りの 4 例 (3 例は HCV GT1、1 例は HCV GT5) は、ウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった (1 例は有害事象

により Day13 日に中止、2 例は投与終了後 12 週時点に来院せず、1 例は投与終了後 4 週時点の来院時まで死亡。投与終了後 12 週時点から 24 週時点の間に再燃を認めた患者はいなかった。投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。投与終了後 12 週時点及び 24 週時点の来院時のウイルス学的転帰に差はみられなかった。

ウイルス学的耐性（副次評価項目）

本剤 12 週間投与群の約 42%（257/616 例）及び約 9%（54/601 例）でベースライン時にそれぞれ NS5A RAS 及び NS5B RAS が検出された。NS5A RAS が検出された患者の 99.2%（255/257 例）、NS5B RAS が検出された全ての患者が SVR12 率を達成した。ウイルス学的治療不成功となった 2 例では、いずれの患者でもベースライン時に NS5A RAS が検出されていた。ウイルス学的治療不成功時点で両患者に新たな NS5A RAS（Y93N 及び Y93H 変異）が検出された。ウイルス学的治療不成功に至ったいずれの患者においても、ベースライン時又は投与終了後に NS5B RAS は検出されなかった。

<安全性>

有害事象は本剤 12 週間投与群では 624 例中 485 例（78%）、プラセボ 12 週間投与群では 116 例中 89 例（77%）に認められた。主な有害事象は、本剤 12 週間投与群で頭痛 182 例（29%）、疲労 126 例（20%）、咽頭炎 79 例（13%）、悪心 75 例（12%）等であり、プラセボ投与群では頭痛 33 例（28%）、疲労 23 例（20%）、悪心 13 例（11%）、咽頭炎 12 例（10%）等であった。本剤 12 週間投与群 624 例中 18 例（2.9%）に Grade 3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）の有害事象が認められ、Grade 4 の 2 例（0.3%、肺の悪性新生物及び突然死）は治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。

本剤 12 週間投与群の 15 例（2.4%、左下肢膿瘍、左下肢蜂窩織炎、左下肢壊死、急性心筋梗塞、虫垂炎再燃、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、インフルエンザ、てんかん発作、胃腸炎、右腕の靭帯捻挫、肩回旋筋腱板症候群、躁病、動悸、小腸閉塞、上肢骨折、前庭神経炎、肺癌、就寝中の突然死各 1 例）に重篤な有害事象が認められたが、治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。本剤 12 週間投与群の 1 例（0.2%）に投与中止に至った有害事象（Grade3 の不安）が認められた。本剤の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。本試験で 1 例の死亡が報告された。本剤 12 週間投与を完了し、投与終了後 8 日目に睡眠中に死亡した。本死亡は治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。プラセボ投与群では、2 例（1.7%）の投与中止に至った有害事象（ALT/AST 上昇）が認められたが、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。

⑤C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (GT2) を対象とした海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1139)^{3,4)} (ASTRAL-2)

| | |
|--------|--|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12 を達成した患者の割合を指標として評価し、SOF 及び RBV の 12 週間併用投与と比較する。 各投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第 3 相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | GT2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変を有する患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> GT2 の慢性 HCV 感染症の患者 18 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性 未治療患者 他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴のない、又は IFN 又は RBV による C 型肝炎治療歴のない患者 既治療患者 投与開始日 (Day1) の少なくとも 8 週間前に完了した、RBV の有無にかかわらず IFN を含むレジメンに対し治療失敗であった前治療不成功の患者 |
| 主な除外基準 | SOF、他の核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤による前治療歴を有する患者 |
| 試験方法 | 2 つの投与群のいずれかにランダム割付け (1 : 1) し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none"> 本剤 1 日 1 回 SOF (400 mg/日) 1 日 1 回+RBV (1000 又は 1200 mg/日) 1 日 2 回 |
| 投与期間 | 12 週間 |
| 主要評価項目 | <u>有効性</u> 本剤の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合 <u>安全性</u> 有害事象 等 |
| 副次評価項目 | SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現 等 |
| 解析方法 | 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (FAS) : 266 例 <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも 1 回本剤又は SOF+RBV の投与を受けた全患者を FAS とした。 SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%CI をそれぞれの投与群に対して算出した。閉検定手順を用いて、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 12 週間投与に対する非劣性を検討した。非劣性は、SVR12 率の差の両側 95%CI の下限が-10%を上回った場合に示されるものとした。CI の下限が-10%を上回った場合には、有意水準を 0.05 とする両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 12 週間投与に対する優越性を検討した。 背景因子別のサブグループ解析は、GT/サブタイプ、C 型代償性肝硬変の有無、HCV 治療歴、等について実施することにした。 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも 1 回本剤又は SOF+RBV を投与された患者を安全性解析対象集団とした。 安全性データは投与群別に解析し、本剤又は SOF+RBV の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名は MedDRA Version 18.0 でコード化した。 |

LLOQ : 定量下限値 (本試験の LLOQ は 15 IU/mL)

*NS5A 阻害剤 : ダクラタスビル、レジパスビル、ピブレントスビル、エルバスビル、オムビタスビル (ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止)

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

ランダム割付けされた 269 例の患者のうち、少なくとも 1 回投与された患者 266 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた（本剤 12 週間投与群：134 例、SOF+RBV 12 週間投与群：132 例）。投与を早期に中止した患者は、本剤 12 週間投与群、SOF+RBV 12 週間投与群で各 1 例であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなく、男性（59.4%）、白人（88.3%）であり、平均年齢は 57 歳（範囲：23～81 歳）であった。ベースライン時の BMI 平均値は 28.6 kg/m² であり、患者の 32.7% は BMI30 kg/m² 以上であった。全患者の 77.8% は GT2b の HCV 感染症であった。また、全患者のうち 14.3%（38 例）はスクリーニング時に肝硬変を有し、62.0% は non-CC（CT 又は TT）の IL28B 遺伝子型であった。全患者の 79.7% は HCV RNA 量 800,000 IU/mL 以上であり、ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.4（0.76）log₁₀ IU/mL であった。39 例（14.7%）の患者に治療歴があり、そのうち 31 例（79.5%）は Peg-IFN+RBV レジメンに対する前治療不成功であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

| | | 本剤 12 週間投与群 (N=134) | 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=132) |
|------------------------------------|----------------|------------------------|----------------------------|
| 年齢 | | | |
| | 平均値（範囲） | 57 歳（26～81） | 57 歳（23～76） |
| 性別 | | | |
| | 男性 | 86 例（64%） | 72 例（55%） |
| BMI（kg/m ² ）* | | | |
| | 平均値（範囲） | 28（17～45） | 29（19～61） |
| 人種** | | | |
| | 白人 | 124 例（93%） | 111 例（84%） |
| | 黒人 | 6 例（4%） | 12 例（9%） |
| | アジア人 | 1 例（1%） | 5 例（4%） |
| | その他 | 3 例（2%） | 4 例（3%） |
| IL28B 遺伝子型 | | | |
| | CC | 55 例（41%） | 46 例（35%） |
| | CT | 61 例（46%） | 64 例（48%） |
| | TT | 18 例（13%） | 22 例（17%） |
| 代償性肝硬変 | | | |
| | | 19 例（14%） | 19 例（14%） |
| HCV RNA 量（log ₁₀ IU/mL） | | | |
| | 平均値±標準偏差 | 6.5±0.78 | 6.4±0.74 |
| | ≥800,000 IU/mL | 111 例（83%） | 101 例（77%） |
| HCV に対する前治療歴 | | | |
| | 未治療 | 115 例（86%） | 112 例（85%） |
| | 既治療 | 19 例（14%） | 20 例（15%） |
| 前治療の結果 | | | |
| | 無効 | 3/19 例（16） | 3/20 例（15%） |
| | 再発／ブレイクスルー | 16/19 例（84） | 17/20 例（85%） |

* BMI は体重（kg）を身長（m）の二乗で割って算出している。

** 人種は、自己申告であった。

<有効性>

SVR12 率（主要評価項目）

GT2 の HCV 感染患者における SVR12 率は、本剤 12 週間投与群では 99.3%（133/134 例、95% CI：95.9%～100.0%）、SOF+RBV 12 週間投与群では 93.9%（124/132 例、95% CI：88.4%～97.3%）であった。

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

SVR12 率（FAS）

| | 本剤 12 週間投与群 (N=134) | SOF +RBV 12 週間投与群 (N=132) |
|---------|------------------------|------------------------------|
| SVR12 率 | 133/134 (99.3%) | 124/132 (93.9%) |
| 95%CI | 95.9%～100.0% | 88.4%～97.3% |

95%CI：95%信頼区間

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 は試験治療中止後 12 週時点の SVR（HCV RNA 量が定量下限未満）とした。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

SVR4 率及び SVR24 率（副次評価項目）

本剤 12 週間投与による SVR4 率（投与終了 4 週間後のウイルス持続陰性化率）、SVR24 率（投与終了 24 週間後のウイルス持続陰性化率）はいずれも 99.3%（133/134 例、95%CI：95.9%～100.0%）であった。SVR12 率は SVR24 率の解析時にも維持され、その後再燃例はみられなかった。

ウイルス学的転帰（副次評価項目）

両投与群の 266 例中 9 例が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。1 例は本剤 12 週間投与群で、注意力障害、頭痛及び不安の有害事象により Day1（1 回投与後）に本剤の投与を中止した。8 例は SOF+RBV 12 週間投与群で、その内訳は 6 例が再燃、2 例が追跡不能であった。再燃例のうち、4 例は投与終了後 4 週時点の来院時までの再燃、2 例は投与終了後 4 週時点と 12 週時点の来院間での再燃であった。いずれの投与群においても投与終了後 12 週時点から 24 週時点の間に再燃を認めた患者はいなかった。投与中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。いずれの投与群においても、投与終了後 12 週時点と 24 週時点来院時でウイルス学的転帰に差はみられなかった。

ウイルス学的耐性（副次評価項目）

ディープシーケンシング解析の結果、本試験にランダム割付けされ本剤を投与された患者に検出された主要な HCV サブタイプは GT2a 及び 2b であった。投与前、本剤 12 週間投与群では、NS5A 及び NS5B の耐性関連変異がそれぞれ約 60%及び 10%の患者で検出された。最も高頻度に検出された NS5A RAS は L31M 変異であり、患者の 51%に検出された。投与前に NS5A RAS 及び NS5B RAS が認められたが、本試験の本剤 12 週間投与群ではウイルス学的治療不成功例は認められなかった。SOF+RBV 12 週間投与群の再燃例 6 例のうち 2 例では、ウイルス学的治療不成功時に核酸型 NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異の L159F 変異が低レベルで検出された。

<安全性>

有害事象は本剤 12 週間投与群では 134 例中 92 例 (69%)、SOF+RBV 12 週間投与群では 132 例中 101 例 (77%) に認められた。主な有害事象は、本剤 12 週間投与群で頭痛 24 例 (18%)、疲労 20 例 (15%)、悪心 14 例 (10%) であり、SOF+RBV 12 週間投与群で疲労 47 例 (36%)、頭痛 29 例 (22%)、悪心 19 例 (14%)、不眠症 18 例 (14%) であった。

有害事象の重症度は大部分が Grade 1 (軽度) 又は Grade 2 (中等度) であり、Grade 4 (生命を脅かす) の有害事象は認められなかった。本剤 12 週間投与群で 2 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は不安 (2 例、1.5%) であった。

重篤な有害事象は本剤 12 週間投与群で 2 例 (1.5%、腹痛及び腸炎、肺炎、各 1 例)、SOF+RBV 12 週間投与群で 2 例 (1.5%、関節痛、うつ病、各 1 例) に認められた。すべての重篤な有害事象は治験責任医師により本剤と関連なしと判断された。有害事象により投与中止に至った患者は本剤 12 週間投与群で 1 例に認められた。うつ病、不眠症及び心的外傷後ストレス障害の病歴を有し、本剤投与を 1 回受けた後、注意力障害、頭痛及び不安の Grade 3 の有害事象により Day1 に本剤の投与中止に至ったが、いずれも治験責任医師により本剤と関連ありと判断された。本剤 12 週間投与群で 2 例の死亡 (投与完了後の遠隔転移を伴う肺癌、心停止、各 1 例) が試験治療下で認められた。試験治療下での死亡は認められなかった。SOF+RBV 12 週間投与群では、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

⑥C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（GT3）を対象とした海外第 3 相臨床試験（GS-US-342-1140）^{4,5)}（ASTRAL-3）

| | |
|--------|--|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤を 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12 を達成した患者の割合を指標として評価し、SOF 及び RBV の 24 週間併用投与と比較する。 各投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第 3 相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | GT3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変を有する患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> GT3 の HCV 感染症の患者 18 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性 未治療患者 他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴のない、又は IFN 又は RBV による C 型肝炎治療歴のない患者 既治療患者 投与開始日（Day1）の少なくとも 8 週間前に完了した、RBV の有無にかかわらず IFN を含むレジメンに対し治療失敗であった前治療不成功の患者 |
| 主な除外基準 | SOF 又は他の核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤*による前治療歴を有する患者 |
| 試験方法 | 2 つの投与群のいずれかにランダム割付け（1：1）し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none"> 本剤 1 日 1 回 SOF（400 mg/日）1 日 1 回+RBV（1000 又は 1200 mg/日）1 日 2 回 |
| 投与期間 | 12 週間（本剤投与群）又は 24 週間（SOF+RBV 投与群） |
| 主要評価項目 | <p><u>有効性</u> 本剤の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した患者の割合</p> <p><u>安全性</u> 有害事象 等</p> |
| 副次評価項目 | SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現 等 |
| 解析方法 | <p>安全性解析対象集団、有効性解析対象集団（FAS）：552 例</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも 1 回本剤又は SOF+RBV の投与を受けた全患者を FAS とした。 SVR12 率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側 95%CI をそれぞれの投与群に対して算出した。閉検定手順を用いて、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 24 週間投与に対する非劣性を検討した。非劣性は、SVR12 率の差の両側 95%CI の下限が-10%を上回った場合に示されるものとした。CI の下限が-10%を上回った場合には、有意水準を 0.05 とする両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 24 週間投与に対する優越性を検討した。 背景因子別のサブグループ解析は、GT/サブタイプ、C 型代償性肝硬変の有無、HCV 治療歴、等について実施することにした。 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも 1 回本剤又は SOF+RBV を投与された患者を安全性解析対象集団とした。 安全性データは投与群別に解析し、本剤又は SOF +RBV の初回投与時から最終投与後 30 日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名は MedDRA Version 18.0 でコード化した。 |

LLOQ：定量下限値（本試験の LLOQ は 15 IU/mL）

*NS5A 阻害剤：ダクラタスビル、レジパスビル、ピブレントスビル、エルバスビル、オムビタスビル（ダクラタスビル、オムビタスビルは国内販売中止）

《結果》

<患者の内訳及び背景>

ランダム割付けした 558 例の患者のうち、少なくとも 1 回投与された患者 552 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた（本剤 12 週間投与群：277 例、SOF+RBV 24 週間投与群：275 例）。投与を早期に中止した患者は 23 例（4.2%）であり、本剤 12 週間投与群で 2 例、SOF+RBV 24 週間投与群で 21 例であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群間で大きな違いはなく、男性（62.3%）、白人（88.6%）であり、平均年齢は 50 歳（範囲：19～76 歳）であった。ベースライン時の BMI 平均値は 26.5 kg/m² であり、患者の 20.3%は BMI30 kg/m² 以上であった。

全患者の 93.3%（515 例）は GT3a の HCV 感染症であった。全患者の 60.9%は non-CC（CT 又は TT）の IL28B 遺伝子型であり、69.7%は HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値(SD)は 6.3(0.72) log₁₀ IU/mL であった。163 例(29.5%)はスクリーニング時に肝硬変を有していた。142 例（25.7%）が治療歴を有しており、そのうち 129 例（90.8%）は Peg-IFN+RBV に対する前治療不成功例であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

| | | 本剤 12 週間投与群 (N=277) | SOF+RBV 24 週間投与群 (N=275) |
|-------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------------------|
| 年齢 | 平均値（範囲） | 49 歳（21～76） | 50 歳（19～74） |
| | 性別 | | |
| | 男性 | 170 例（61%） | 174 例（63%） |
| BMI (kg/m ²) * | 平均値（範囲） | 26（17～48） | 27（17～56） |
| | 人種** | | |
| | 白人 | 250 例（90%） | 239 例（87%） |
| | 黒人 | 3 例（1%） | 1 例（<1%） |
| | アジア人 | 23 例（8%） | 29 例（11%） |
| | その他 | 1 例（<1%） | 6 例（2%） |
| IL28B 遺伝子型 | CC | 105 例（38%） | 111 例（40%） |
| | CT | 148 例（53%） | 133 例（48%） |
| | TT | 24 例（9%） | 31 例（11%） |
| | 代償性肝硬変 | | |
| | | 80 例（29%） | 83 例（30%） |
| HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) | 平均値±標準偏差 | 6.2±0.72 | 6.3±0.71 |
| | ≥800,000 IU/mL | 191 例（69%） | 194 例（71%） |
| | HCV に対する前治療歴 | | |
| | 未治療 | 206 例（74%） | 204 例（74%） |
| | 既治療 | 71 例（26%） | 71 例（26%） |
| 前治療の結果 | 無効 | 20/71 例（28%） | 24/71 例（34%） |
| | 再発/ブレイクスルー | 51/71 例（72%） | 47/71 例（66%） |

* BMI は体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割って算出している。

** 人種は、自己申告であった。

<有効性>

SVR12 率（主要評価項目）

GT3 の HCV 感染患者における SVR12 率は、本剤 12 週間投与群で 95.3%（264/277 例、95% CI：92.1%～97.5%）、SOF+RBV 24 週間投与群では 80.7%（222/275 例、95%CI：75.6%～85.2%）であった。

層別因子で調整した SVR12 率の差（95%CI）は 14.4%（9.2%～19.6%）であった。投与群間の差の両側 95%CI の下限が事前に定めた非劣性マージン-10%を上回ったことより、本剤 12 週間投与の有効性は SOF+RBV 24 週間投与に対し統計学的に非劣性であることが示された。また、SVR12 に関して、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 24 週間投与に対する統計学的な優越性が示された（ $p<0.001$ 、肝硬変及び前治療歴の有無で層別化した CMH 検定）。

各部分集団での有効性を検討した結果、本剤 12 週間投与群での SVR12 率は一貫して SOF+RBV 24 週間投与群よりも高かった。それぞれの投与群内において、部分集団での SVR12 率は概して全体集団での SVR12 率と一致していた。

本剤 12 週間投与群での肝硬変を有する患者及び肝硬変のない患者の SVR12 率はそれぞれ 91.3%（73/80 例）及び 97.0%（191/197 例）、未治療及び既治療患者の SVR12 率はそれぞれ 97.1%（200/206 例）及び 90.1%（64/71 例）であった。未治療患者における肝硬変有無別 SVR12 率は、肝硬変を有する患者及び肝硬変のない患者の SVR12 率はそれぞれ 93%（40/43 例）及び 98%（160/163 例）であり、既治療患者における肝硬変有無別 SVR12 率は、肝硬変を有する患者及び肝硬変のない患者の SVR12 率はそれぞれ 89%（33/37 例）及び 91%（31/34 例）であった。SOF+RBV 24 週間投与群では、未治療患者における肝硬変有無別 SVR12 率は、肝硬変を有する患者及び肝硬変のない患者の SVR12 率はそれぞれ 73%（33/45 例）及び 90%（141/156 例）であり、既治療患者における肝硬変有無別 SVR12 率は、肝硬変を有する患者及び肝硬変のない患者の SVR12 率はそれぞれ 58%（22/38 例）及び 71%（22/31 例）であった。肝硬変を有する患者の SVR12 率（66.3%、55/83 例）は肝硬変のない患者（87.7%、164/187 例）に比べて低く、既治療患者の SVR12 率（63.4%、45/71 例）は未治療患者（86.8%、177/204 例）に比べて低かった。

SVR12 率（FAS）

| | 本剤 12 週間投与群 (N=277) | SOF+RBV 24 週間投与群 (N=275) |
|---------|------------------------|-----------------------------|
| SVR12 率 | 264/277 (95.3%) | 222/275 (80.7%) |
| 95%CI | 92.1%～97.5% | 75.6%～85.2% |

95%CI：95%信頼区間

HCV RNA 量は定量下限 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 を使用して測定した。

SVR12 は試験治療中止後 12 週時点の SVR（HCV RNA 量が定量下限未満）とした。

SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群の割合に対する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

SVR4 率及び SVR24 率（副次評価項目）

本剤 12 週間投与による SVR4 率（投与終了 4 週間後のウイルス持続陰性化率）は 96.8%（268/277 例、95%CI：93.9%～98.5%）、SVR24 率は 95.3%（264/277 例、95%CI：92.1%～97.5%）であり、SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

ウイルス学的転帰（副次評価項目）

本剤 12 週間投与群では、277 例中 13 例（4.7%）の患者が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。このうち投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、11 例は再燃、2 例は追跡不能であった。SOF+RBV 24 週間投与群では、275 例中 53 例（19.3%）の患者が SVR12 又は SVR24 を達成しなかった。このうち 1 例は投与期間中のウイルス学的治療不成功（無効）、38 例は再燃、14 例はウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった。SOF+RBV 24 週間投与群の 1 例は中間データカットオフの時点で追跡不能とされたが、投与終了後 24 週目に来院し、HCV RNA 量が LLOQ 未満であった。そのため、本患者は SVR24 の達成により、最終解析

時には SVR12 についても達成したものとして補完した。

大部分の再燃は投与終了後 4 週目来院時まで認められた。本剤 12 週間投与群では、再燃例 11 例中 8 例が投与終了後 4 週目までに再燃に至り、3 例が投与終了後 4 週目と 12 週目の間で再燃に至った。両投与群を通じて投与終了後 12 週目から 24 週目の間に再燃に至った患者は認められなかった。

ウイルス学的耐性（副次評価項目）

本剤 12 週間投与群では、投与前の NS5A RAS 及び NS5B NI RAS がそれぞれ患者の 16% 及び 4% に認められた。本剤 12 週間投与群において、ベースライン時に NS5A RAS が検出された患者の SVR12 率は 88%、NS5A RAS が検出されなかった患者の SVR12 率は 97% であった。本剤 12 週間投与群で NS5B NI RAS が検出された全ての患者が SVR12 を達成した。

シーケンス解析の結果、本剤 12 週間投与群のウイルス学的治療不成功 11 例のうち再燃は 10 例で、残る 1 例は再感染であった（ベースライン時：GT3a の HCV 感染症、治療不成功時：GT1a の HCV 感染症）。10 例全例で再燃時に NS5A RAS Y93H 変異が検出された。本剤 12 週間投与群では再燃時に NS5B NI RAS の出現は認められなかった。SOF+RBV 24 週間投与群では、NS5B NI RAS (N142T、L159F 又は V321A 変異) の出現がウイルス学的治療不成功例 39 例のうち 7 例に認められた。

<安全性>

有害事象は本剤 12 週間投与群では 277 例中 245 例（88%）、SOF+RBV 24 週間投与群では 275 例中 260 例（95%）に認められた。主な有害事象は、本剤 12 週間投与群で頭痛 90 例（32%）、疲労 71 例（26%）、悪心 46 例（17%）、不眠症 31 例（11%）、咽頭炎 34 例（12%）であり、SOF+RBV 24 週間投与群で疲労 105 例（38%）、頭痛 89 例（32%）、不眠症 74 例（27%）、悪心 58 例（21%）、易刺激性 40 例（15%）、咳嗽及び搔痒各 35 例（13%）、咽頭炎 33 例（12%）であった。

有害事象の重症度は大部分が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であり、Grade 3（重度）の有害事象は本剤 12 週間投与群の 12 例（4.3%）及び SOF+RBV 24 週間投与群の 21 例（7.6%）に認められた。本剤 12 週間投与群で Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった。本剤 12 週間投与群の 6 例（2.2%、急性心筋梗塞、急性胆嚢炎、食中毒、直腸出血、頭蓋内動脈瘤、卵巣嚢胞破裂各 1 例）に重篤な有害事象が認められたが、2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められず、本剤に関連した重篤な有害事象は認められなかった。SOF+RBV 24 週間投与群では、15 例（5.5%、滑膜包炎、蜂窩織炎、脳梗塞、慢性閉塞性肺疾患、死亡、うつ病、前腕骨折、銃創、意図的な過量摂取、椎間板ヘルニア、肺感染症、末梢動脈狭窄、プロピオニバクテリウム感染症、精神病性障害、斑状丘疹状皮疹、脳動脈瘤破裂各 1 例）に重篤な有害事象が認められた。

本剤 12 週間投与群で有害事象による投与中止、試験治療下での死亡は認められなかった。SOF+RBV 24 週間投与群では、3 例の死亡（複数の銃創 1 例、原因不明 2 例）、9 例の有害事象による投与中止が認められた。

⑦C型非代償性肝硬変を有する患者における海外第3相臨床試験成績（GS-US-342-1137試験）^{6,7)}
（ASTRAL-4）

| | |
|--------|--|
| 主要目的 | <ul style="list-style-type: none"> ・RBV併用下・非併用下における本剤の12週間又は本剤を単剤で24週間投与したときの抗ウイルス効果を、SVR12を達成した患者の割合を指標として検討する。 ・治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 第3相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | CP-Bの肝硬変を有する慢性HCV感染症の患者 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝移植未施行でCPT分類Bの肝硬変を有する慢性HCV感染症の患者 ・18歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性 |
| 試験方法 | 3つの投与群のいずれかにランダム割付け（1:1:1）し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤1日1回12週間 ・本剤1日1回+RBV（1000又は1200mg/日）1日2回12週間 ・本剤1日1回24週間 |
| 投与期間 | 12週間（本剤投与群、本剤+RBV投与群）又は24週間（本剤投与群） |
| 主要評価項目 | <u>有効性</u> FASにおいて本剤の投与終了後12週時点のHCV RNA量LLOQ未満（SVR12）を達成した患者の割合 <u>安全性</u> 有害事象 等 |
| 副次評価項目 | SVR24、CPスコア及びMELDスコア*のベースラインからの変化量 等 |
| 解析方法 | 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団（FAS）：267例 <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも1回本剤の投与を受けた全患者をFASとした。 ・主要有効性解析では、有意水準を0.0167とする両側正確1標本二項検定により、推定される自然消失率1%と比較検討した。自然消失率1%に対する本剤の優越性の評価に用いた帰無仮説（H0）及び対立仮説（H1）は以下のとおりであった。 （H0：SVR12率=1%、H1：SVR12率≠1%） 統計仮説は両側1標本二項検定により検証した。 ・Clopper-Pearson法に基づく正確な両側95%CIを全ての投与群のSVR12率に対して算出した。 ・背景因子別のサブグループ解析は、HCV GT/サブタイプ、MELDスコア15未満と15以上について実施することにした。 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも1回本剤を投与された患者を安全性解析対象集団とした。 ・安全性データは投与群別に解析し、本剤の初回投与時から最終投与後30日までに収集された全データを解析対象とした。有害事象名はMedDRA Version 18.0でコード化した。 |

CP：Child-Pugh分類 LLOQ：定量下限値（本試験のLLOQは15 IU/mL）

* 末期肝疾患モデル（Model for End Stage Liver Disease）スコア：末期肝疾患患者の病分類で使用され、肝移植適応の判断や移植待機者の優先順位を数値化して判定することを目的として使用されている。通常、MELDスコア15以上で肝移植の適応となる。

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

ランダム割付けした268例の患者のうち、本剤を少なくとも1回投与された患者267例が安全性解析対象集団及びFASとされた（本剤12週間投与群：90例、本剤+RBV12週間投与群：87例、本剤24週間投与群：90例）。投与を早期に中止した患者は、本剤12週間投与群で1例、本剤+RBV12週間投与群で5例、本剤24週間投与群で6例であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群の間で大きな違いはなく、男性（69.7%）、白人（89.5%）であり、平均年齢は58歳（範囲：40～73歳）であった。ベースライン時のBMI平均値は30.4 kg/m²であり、患者の42.3%はBMI30 kg/m²以上であった。

ランダム割付けされ本剤を投与された 267 例の患者の GT 別内訳は、HCV GT1 が 207 例 [77.5%、1a は 159 例 (59.6%)、1b は 48 例 (18.0%)]、HCV GT2 が 12 例 (4.5%)、HCV GT3 が 39 例 (14.6%)、HCV GT4 が 8 例 (3.0%)、HCV GT6 が 1 例 (0.4%) であった。

IL28B 遺伝子型 CC は、本剤 12 週間投与群で 20 例 (22%)、本剤+RBV 12 週間投与群で 22 例 (25%)、本剤 24 週間投与群で 20 例 (22%) であった。本剤 12 週間投与群、本剤+RBV 12 週間投与群、本剤 24 週間投与群で、ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (SD) は、それぞれ 6.0 (0.5) \log_{10} IU/mL、5.8 (0.6) \log_{10} IU/mL、5.9 (0.6) \log_{10} IU/mL、HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上の患者は 66% (59/90 例)、52% (45/87 例)、50% (45/90 例) であった。147 例 (55.1%) の患者に治療歴があり、そのうち 85 例 (57.8%) は Peg-IFN+RBV に対する前治療不成功例であり、28 例 (19.0%) は DAA+Peg-IFN+RBV に対する前治療不成功例であった。

ベースライン時において、全患者のうち 254 例 (95.1%) の患者の MELD スコアは 15 以下であり、MELD スコア中央値は 10 (範囲：6~24)、CP スコア中央値は 8 (範囲：5~10) であった。全体として、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した eGFR 中央値は 84.7 mL/min (範囲：15.4~197.9) であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性 (安全性解析対象集団)

| | 本剤 12 週間投与群 (N=90) | 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=87) | 本剤 24 週間投与群 (N=90) |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|
| 年齢 | | | |
| 平均値 (範囲) | 58 歳 (42~73) | 58 歳 (40~71) | 58 歳 (46~72) |
| 性別 | | | |
| 男性 | 57 例 (63%) | 66 例 (76%) | 63 例 (70%) |
| BMI (kg/m ²) * | | | |
| 平均値 (範囲) | 31 (17~56) | 30 (20~55) | 30 (18~50) |
| IL28B 遺伝子型 | | | |
| CC | 20 例 (22%) | 22 例 (25%) | 20 例 (22%) |
| HCV RNA 量 (\log_{10} IU/mL) | | | |
| 平均値±標準偏差 | 6.0±0.5 | 5.8±0.6 | 5.9±0.6 |
| eGFR (mL/min) ** | | | |
| 平均値 (範囲) | 89 (15~169) | 90 (50~167) | 90 (43~198) |
| HCV に対する前治療歴 | | | |
| 未治療 | 32 例 (36%) | 40 例 (46%) | 48 例 (53%) |
| 既治療 | 58 例 (64%) *** | 47 例 (54%) | 42 例 (47%) |
| CP スコア**** | | | |
| ≤6 | 3 例 (3%) | 6 例 (7%) | 7 例 (8%) |
| 7 | 36 例 (40%) | 23 例 (26%) | 21 例 (23%) |
| 8 | 31 例 (34%) | 41 例 (47%) | 34 例 (38%) |
| 9 | 19 例 (21%) | 13 例 (15%) | 22 例 (24%) |
| 10 | 1 例 (1%) | 4 例 (5%) | 6 例 (7%) |
| MELD スコア***** | | | |
| <10 | 36 例 (40%) | 29 例 (33%) | 26 例 (29%) |
| 10-15 | 50 例 (56%) | 54 例 (62%) | 59 例 (66%) |
| ≥16 | 4 例 (4%) | 4 例 (5%) | 5 例 (6%) |
| HCV GT | | | |
| 1a | 50 例 (56%) | 54 例 (62%) | 55 例 (61%) |
| 1b | 18 例 (20%) | 14 例 (16%) | 16 例 (18%) |
| 2 | 4 例 (4%) | 4 例 (5%) | 4 例 (4%) |
| 3 | 14 例 (16%) | 13 例 (15%) | 12 例 (13%) |
| 4 | 4 例 (4%) | 2 例 (2%) | 2 例 (2%) |
| 6 | 0 例 | 0 例 | 1 例 (1%) |

GT：ジェノタイプ

- * BMIは体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割って算出している。
- ** eGFRは、Cockcroft-Gault式を用いて算出した。
- *** 前治療に関し1例の欠落データがあった。
- **** CPスコアは、5から15まであり、スコアが高いほど肝疾患が進行していることを示す。
- ***** MELDスコアは、6点から40点まであり、スコアが高いほど疾患が進行していることを示す。

<有効性>

SVR12率（主要評価項目）

CP-Bの肝硬変を有する慢性HCV感染症の患者におけるSVR12率は、本剤12週間投与群では83.3%（75/90例、95%CI：74.0%～90.4%）、本剤+RBV12週間投与群では94.3%（82/87例、95%CI：87.1%～98.1%）、本剤24週間投与群では87.8%（79/90例、95%CI：79.2%～93.7%）であり、3投与群全てで、SVR12率に関する主要評価項目が達成され、仮定した自然消失率1%に対する統計学的有意性が示された（ $p<0.001$ 、Clopper-Pearson法）。

HCV GT別のSVR12率（FAS）

| | SVR12率 | 95%CI |
|---------------------|---------------|--------------|
| 本剤12週間投与群（N=90） | 75/90（83.3%） | 74.0%～90.4% |
| GT1（N=68） | 60/68（88.2%） | 78.1%～94.8% |
| GT1a（N=50） | 44/50（88.0%） | 75.7%～95.5% |
| GT1b（N=18） | 16/18（88.9%） | 65.3%～98.6% |
| GT2（N=4） | 4/4（100.0%） | 39.8%～100.0% |
| GT3（N=14） | 7/14（50.0%） | 23.0%～77.0% |
| GT4（N=4） | 4/4（100.0%） | 39.8%～100.0% |
| GT6（N=0） | 0 | — |
| 本剤+RBV12週間投与群（N=87） | 82/87（94.3%） | 87.1%～98.1% |
| GT1（N=68） | 65/68（95.6%） | 87.6%～99.1% |
| GT1a（N=54） | 51/54（94.4%） | 84.6%～98.8% |
| GT1b（N=14） | 14/14（100.0%） | 76.8%～100.0% |
| GT2（N=4） | 4/4（100.0%） | 39.8%～100.0% |
| GT3（N=13） | 11/13（84.6%） | 54.6%～98.1% |
| GT4（N=2） | 2/2（100.0%） | 15.8%～100.0% |
| GT6（N=0） | 0 | — |
| 本剤24週間投与群（N=90） | 79/90（87.8%） | 79.2%～93.7% |
| GT1（N=71） | 67/71（94.4%） | 86.2%～98.4% |
| GT1a（N=55） | 52/55（94.5%） | 84.9%～98.9% |
| GT1b（N=16） | 15/16（93.8%） | 69.8%～99.8% |
| GT2（N=4） | 3/4（75.0%） | 19.4%～99.4% |
| GT3（N=12） | 6/12（50.0%） | 21.1%～78.9% |
| GT4（N=2） | 2/2（100.0%） | 15.8%～100.0% |
| GT6（N=1） | 1/1（100.0%） | 2.5%～100.0% |

GT：ジェノタイプ 95%CI：95%信頼区間

HCV RNA量は定量下限15 IU/mLでCOBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0を使用して測定した。

SVR12は試験治療中止後12週時点のSVR（HCV RNA量が定量下限未満）とした。

SVR12の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

治療群の割合に対する正確な両側95%CIはClopper-Pearson法に基づいた。

SVR24率（副次評価項目）

本剤12週間投与群、本剤+RBV12週間投与群、本剤24週間投与群の全ての投与群で、SVR12を達成した全例がSVR24を達成した。

CP 分類の変化（副次評価項目）

本剤 12 週間投与群、本剤+RBV 12 週間投与群、本剤 24 週間投与群において SVR24 を達成した患者の CP 分類の変化は下表の通りであった。全体として、ベースラインで CP 分類 B の肝硬変を有し SVR24 を達成した患者 191 例のうち、投与終了後 24 週時点では 138 例（72.3%）が CP 分類 B を維持し、50 例（26.2%）が CP 分類 A に改善し、3 例（1.6%）が CP 分類 C に悪化した。

ベースラインから投与終了後 24 週までの CP 分類の変化
(FAS、SVR24 達成例)

| | 投与終了後 24 週までの CP 分類 | | | |
|-----------------|---------------------|-----------------|--------------|------|
| | CP-A (5-6) | CP-B (7-9) | CP-C (10-15) | 評価不能 |
| 本剤 12 週間投与群 | | | | |
| CP-A (5-6) | 1/1 (100.0%) | 0/1 | 0/1 | 2 |
| CP-B (7-9) | 14/67 (20.9%) | 52/67 (77.6%) | 1/67 (1.5%) | 4 |
| CP-C (10-12) | 1/1 (100.0%) | 0/1 | 0/1 | 0 |
| 本剤+RBV 12 週間投与群 | | | | |
| CP-A (5-6) | 6/6 (100.0%) | 0/6 | 0/6 | 0 |
| CP-B (7-9) | 15/66 (22.7%) | 50/66 (75.8%) | 1/66 (1.5%) | 6 |
| CP-C (10-12) | 0/3 | 1/3 (33.3%) | 2/3 (66.7%) | 1 |
| 本剤 24 週間投与群 | | | | |
| CP-A (5-6) | 5/6 (83.3%) | 1/6 (16.7%) | 0/6 | 1 |
| CP-B (7-9) | 21/58 (36.2%) | 36/58 (62.1%) | 1/58 (1.7%) | 9 |
| CP-C (10-12) | 1/5 (20.0%) | 4/5 (80.0%) | 0/5 | 0 |
| 全体 | | | | |
| CP-A (5-6) | 12/13 (92.3%) | 1/13 (7.7%) | 0/13 | 3 |
| CP-B (7-9) | 50/191 (26.2%) | 138/191 (72.3%) | 3/191 (1.6%) | 19 |
| CP-C (10-12) | 2/9 (22.2%) | 5/9 (55.6%) | 2/9 (22.2%) | 1 |

ベースライン値は全ての本剤の初回投与日当日又はそれより前で利用可能な値とした。

MELD スコアの変化（副次評価項目）

本剤 12 週間投与群、本剤+RBV 12 週間投与群、本剤 24 週間投与群において SVR24 を達成した患者の MELD スコアの変化は下表の通りであった。全体として、SVR24 を達成した患者 213 例のうち 110 例（51.6%）で、ベースラインから投与終了後 24 週までに MELD スコアが減少（改善）した。

MELD スコアが改善（低下）、不変又は悪化（増加）した患者の割合
(FAS、SVR24 達成例)

| | 本剤 12 週間投与群 (N=75) | 本剤+RBV 12 週間投与群 (N=82) | 本剤 24 週間投与群 (N=79) | 全体 (N=236) |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|
| ベースラインから治療終了後 24 週までの MELD スコアの変化 | | | | |
| 改善（低下） | 38/69 (55.1%) | 37/75 (49.3%) | 35/69 (50.7%) | 110/213 (51.6%) |
| 不変 | 14/69 (20.3%) | 19/75 (25.3%) | 15/69 (21.7%) | 48/213 (22.5%) |
| 悪化（増加） | 17/69 (24.6%) | 19/75 (25.3%) | 19/69 (27.5%) | 55/213 (25.8%) |
| 評価不能 | 6 | 7 | 10 | 23 |

ベースライン値は全ての本剤の初回投与日当日又はそれより前で利用可能な値とした。

「不変」は差異（治療後来院ベースラインスコア）が 0、「低下」は差異が 0 未満、「増加」は差異が 0 超とした。

<安全性>

有害事象は本剤 12 週間投与群では 90 例中 73 例 (81%)、本剤+RBV 12 週間投与群では 87 例中 79 例 (91%)、本剤 24 週間投与群では 90 例中 73 例 (81%) に認められた。主な有害事象は、本剤 12 週間投与群で疲労 23 例 (26%)、頭痛 23 例 (26%)、悪心 22 例 (24%)、本剤+RBV 12 週間投与群で疲労 34 例 (39%)、貧血 27 例 (31%)、悪心 22 例 (25%)、頭痛及び下痢各 18 例 (21%)、本剤 24 週間投与群で疲労 21 例 (23%)、悪心 18 例 (20%) であった。

有害事象の重症度は大部分が Grade 1 (軽度) 又は Grade 2 (中等度) であった。試験全体で、最も高頻度に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は肝性脳症 (5 例) 及び敗血症 (5 例) であった。

本剤投与による重篤な有害事象は 17.6% (47/267 例) の患者に認められ、1 例 (0.4%) のみに本剤と関連ありと判断された。各投与群で同様の割合であった。最も高頻度に発現した重篤な有害事象は肝性脳症 (5 例) 及び敗血症 (5 例) であった。本剤 12 週間投与群で 17 例 (18.9%、胃腸出血 3 例、肝性脳症、悪心各 2 例、敗血症、低ナトリウム血症、貧血、蜂巣炎、胃静脈瘤出血、発作、上部消化管出血、骨膿瘍、大腸炎、うつ病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃潰瘍、ヘルニア、鉄欠乏性貧血、関節脱臼、限局性感染、マロリー・ワイス症候群、精神状態変化、心筋梗塞、骨髄炎、門脈血栓症、小腸閉塞、嘔吐各 1 例)、本剤+RBV 12 週間投与群で 14 例 (16.1%、敗血症 3 例、肝性脳症、低ナトリウム血症、尿路感染症各 2 例、貧血、蜂巣炎、大腸菌感染症、股関節骨折、発作、腹水、菌血症、デバイス関連感染、十二指腸潰瘍穿孔、呼吸困難、吐血、高カリウム血症、イレウス、感染性大腸炎、胸水、横紋筋融解症、皮膚潰瘍、失神各 1 例)、本剤 24 週間投与群で 16 例 (17.8%、肝細胞癌 3 例、肝性脳症、敗血症、大腸菌感染症、胃静脈瘤出血、股関節骨折、上部消化管出血、急性心筋梗塞、副腎機能不全、心房細動、脳血管障害、転倒、頭部外傷、肝腎症候群、高ビリルビン血症、低血圧、低酸素症、嵌頓臍ヘルニア、黄疸、腹膜炎、肺炎、肺高血圧症、橈骨骨折、直腸出血、呼吸不全、肋骨骨折、脾臓破裂、脛骨骨折、外傷性血胸各 1 例) に重篤な有害事象が認められた。

有害事象により投与中止に至った患者は本剤 12 週間投与群で 1 例 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫)、本剤+RBV 12 週間投与群では 4 例 (尿路感染症、十二指腸潰瘍穿孔、嘔吐、イレウス)、本剤 24 週間投与群では 4 例 (低血圧及び敗血症及び特発性細菌性腹膜炎及び肝腎症候群、嵌頓臍ヘルニア、急性心筋梗塞及び急性腎障害及び急性呼吸不全、高ビリルビン血症及び黄疸) に認められた。

試験期間中、9 例の死亡が認められた。本剤 12 週間投与群で 3 例 (肝不全、敗血症及び多臓器不全、敗血症性ショック各 1 例)、本剤+RBV 12 週間投与群では 3 例 (敗血症、呼吸不全、心肺停止各 1 例)、本剤 24 週間投与群では 3 例 (急性心筋梗塞、肝不全、敗血症各 1 例) であった。本剤と関連ありと判断された死亡例はなかった。

注 1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量

(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)

リバピ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) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

a) C型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査（実施中）

本特定使用成績調査は、C型非代償性肝硬変日本人患者を対象として、使用実態下における本剤の長期有効性に関する情報、特に本剤投与後の生存状況及び肝細胞癌の発症状況に関する情報を収集するため実施する。

b) ジェノタイプ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エプクルーサ配合錠の安全性を評価することが目的の特定使用成績調査（実施中）

ジェノタイプ3、4、5又は6のC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変患者又はC型非代償性肝硬変患者における本剤の安全性に関するデータを収集、評価する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 外国人における試験成績（第3相臨床試験）

<参考>

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て、本剤の有効性、安全性、薬物動態を検討する5つの海外第3相臨床試験を実施した。本剤単独の12週間投与群におけるSVR12率を下表に示す。ASTRAL-1、ASTRAL-2、ASTRAL-3、ASTRAL-4試験については「V-5-(4)-1) 有効性検証試験④⑤⑥⑦」の項を参照すること。

| 対象 | 患者背景等 | SVR12率 |
|--|--------------------|------------------|
| GT1,2,4,5又は6の未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (外国人) GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) ^{1,2)} | 全体 | 99.0% (618/624例) |
| | 肝硬変あり | 99.2% (120/121例) |
| | 前治療不成功 | 99.5% (200/201例) |
| | ベースライン時にNS5A RAS検出 | 99.2% (255/257例) |
| GT2の未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) ^{3,4)} | 全体 | 99.3% (133/134例) |
| GT3の未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) ^{4,5)} | 全体 | 95.3% (264/277例) |
| | 肝硬変あり | 91.3% (73/80例) |
| | 肝硬変なし | 97.0% (191/197例) |
| | 未治療 | 97.1% (200/206例) |
| | 既治療 | 90.1% (64/71例) |
| GT1~6の未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するC型非代償性肝硬変患者(外国人) GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) ^{6,7)} | 全体 | 83.3% (75/90例) |
| GT1~4の未治療又はIFN含有レジメンによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変(HIV重複感染)患者(外国人) GS-US-342-1202 (ASTRAL-5) ^{8,9)} | 全体 | 95.3% |
| | 肝硬変あり | 100.0% |
| | 肝硬変なし | 94.3% |
| | 未治療 | 94.7% |
| | 前治療不成功 | 96.8% |
| | ベースライン時にNS5A RAS検出 | 100.0% |

注1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量

<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400mg及びベルパタスビルとして100mg)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400mg及びベルパタスビルとして100mg)を24週間経口投与する。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：グラズプレビル水和物、グレカプレビル水和物

HCV NS5A 阻害剤：レジパスビル アセトン付加物、ピブレンタスビル、エルバスビル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

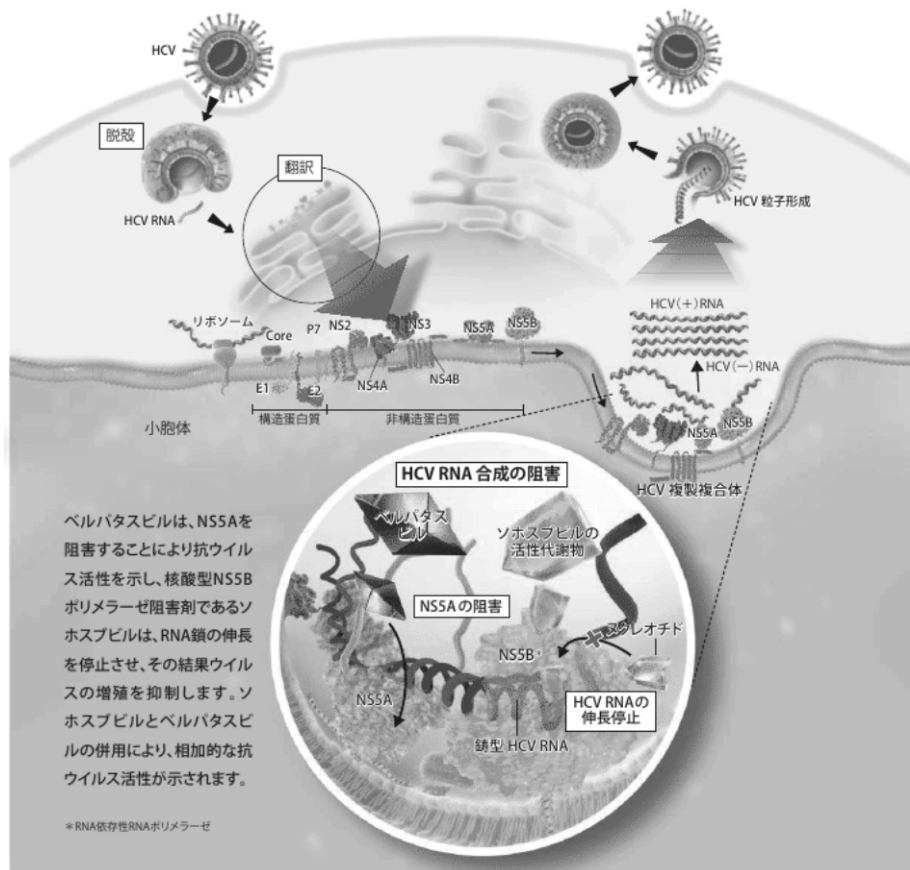
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

SOF は、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型 (GS-461203) に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は HCV の複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害するが、ヒトデオキシリボ核酸 (DNA) 及び RNA ポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない。^{34,35)}

VEL は、*in vitro* 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、HCV RNA の複製及び HCV ウィルス粒子の会合に必須である HCV NS5A を標的とする抗 HCV 剤であると考えられる。

◆ C型肝炎ウイルス (HCV) における非構造蛋白質 RNA の合成とエプクルーサ配合錠の作用部位



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

ソホスブビル

① 活性代謝物 (GS-461203) による HCV NS5B ポリメラーゼ阻害作用 (*in vitro*)³⁶⁾

GT1b レプリコンを含有する肝癌細胞株 (クローン A 細胞) 及びヒト初代肝細胞において、SOF は活性代謝物であるウリジン三リン酸型 GS-461203 に変換された。HCV NS5B ポリメラーゼ (GT1~4) に対する GS-461203 の阻害作用を放射性標識ヌクレオチドの RNA への取り込みを測定することにより評価した結果、GS-461203 は検討した全ての GT の NS5B ポリメラーゼに対して酵素阻害活性を示し、50%阻害濃度 (IC₅₀) は 0.36~3.3 μmol/L であった。

組換え型 HCV NS5B ポリメラーゼに対する活性代謝物 GS-461203 の阻害作用

| HCV NS5B ポリメラーゼ GT (株) | IC ₅₀ (μmol/L) * |
|------------------------|-----------------------------|
| 1b (Con-1) | 3.3 |
| 2a (JFH-1) | 0.36 |
| 3a (S52) | 1.4 |
| 4a (ED43) | 2.7 |

* : 平均値

② 安定的発現 HCV レプリコンに対する SOF の抗ウイルス活性 (*in vitro*)³⁷⁾

安定的に発現する HCV GT1~6 のレプリコン含有細胞株を用いて、SOF の抗ウイルス活性をルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価した。検討した HCV GT レプリコン細胞に対する SOF の抗ウイルス活性の 50%有効濃度 (EC₅₀) は 0.014~0.11 μmol/L であった。

安定的発現 HCV レプリコン細胞株に対する SOF の抗ウイルス活性

| レプリコン GT (株) | EC ₅₀ (μmol/L) ^b |
|-----------------|--|
| 1a (H77) | 0.040 |
| 1b (Con-1) | 0.11 |
| 2a (JFH-1) | 0.050 |
| 2b ^a | 0.015 |
| 3a (S52) | 0.050 |
| 4a (ED43) | 0.040 |
| 5a ^a | 0.015 |
| 6a ^a | 0.014 |

a : GT2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 配列が組み込まれた GT1b (Con-1) キメラレプリコンを安定的に発現するレプリコン含有細胞。

b : 平均値

③ 野生型 HCV レプリコンに対する SOF の抗ウイルス活性 (*in vitro*)³⁷⁾

野生型 HCV GT1~6 の一過性発現レプリコン含有細胞株を用いて、SOF の抗ウイルス活性をルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価した。検討した HCV GT レプリコン細胞株に対する SOF の抗ウイルス活性の EC₅₀ は 0.013~0.147 μmol/L であった。

野生型 HCV レプリコン細胞株に対する SOF の抗ウイルス活性

| レプリコン GT (株) | EC ₅₀ (μmol/L) * |
|--------------|-----------------------------|
| 1a | 0.030 |
| 1b | 0.022 |
| 2a | 0.147 |
| 2b | 0.013 |
| 3a | 0.034 |
| 4a | 0.036 |
| 5a | 0.022 |
| 6a | 0.046 |

* : 平均値

④ 臨床分離株に対する SOF の抗ウイルス活性 (*in vitro*)³⁸⁾

海外で実施された SOF の第 2 相及び第 3 相臨床試験に登録された 217 例の患者のベースライン時に認められた準種から得た、NS5B 領域を組み込んだ一過性発現キメラレプリコンに対する SOF の抗ウイルス活性をルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価した。HCV GT1a (67 例)、1b (29 例)、2 (2a : 1 例、2b : 14 例) 及び 3a (106 例) のキメラレプリコン細胞に対する SOF の EC₅₀(中央値)はそれぞれ 0.062、0.10、0.029 及び 0.081 μmol/L であった。

ベルパタスビル

① 細胞ベースのレプリコン複製試験における抗ウイルス活性及び選択性 (*in vitro*)³⁹⁾

GT1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a、6a 及び 6e の HCV レプリコン複製試験により VEL の選択的な抗 HCV 活性を検討した。VEL は GT1~6 の HCV に対する強力な抗ウイルス活性を有し、平均 EC₅₀ は 0.002~0.13 nmol/L の範囲であった。特に、NS5A の M31 遺伝子多型をコードする GT2a 及び 2b の HCV レプリコンに対して極めて強力な活性を示した。検討した最高濃度において細胞毒性は認められず [50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) >44,444 nmol/L、EC₅₀ : 0.012 及び 0.015 nmol/L]、細胞ベースのレプリコン複製試験において VEL は高度に選択的であった [GT1 の HCV に対する選択指数 (SI:EC₅₀ に対する CC₅₀ の比)は 270,000~3,000,000 超]。

(「IX-1-(3) ベルパタスビル 2) 細胞毒性」の項参照)

GT1~6 の HCV レプリコンに対する VEL の抗ウイルス活性

| GT | HCV レプリコン株 | 全長レプリコン又は NS5A キメラ | VEL EC ₅₀ (nmol/L) ^a |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 1a ^b | H77 | 全長レプリコン | 0.014 |
| 1b ^b | Con1 | 全長レプリコン | 0.016 |
| 2a ^{b,d} | JFH-1 (L31 in NS5A) | 全長レプリコン | 0.008 |
| 2a ^{c,e} | J6 (M31 in NS5A) | 全長レプリコン | 0.005 |
| 2a ^{c,e} | J6 (M31 in NS5A) | NS5A キメラ | 0.016 |
| 2b ^d | J8 (M31 in NS5A) | 全長レプリコン | 0.004 |
| 2b ^{c,e} | MD2b8-2 (L31 in NS5A) | NS5A キメラ | 0.002 |
| 2b ^{c,e} | MD2b-1 (M31 in NS5A) | NS5A キメラ | 0.006 |
| 3a ^{c,b} | S52 | 全長レプリコン | 0.004 |
| 4a ^b | ED43 | 全長レプリコン | 0.009 |
| 4d ^b | QC382 | 全長レプリコン | 0.004 |
| 5a ^{c,e} | SA13 | NS5A キメラ | 0.054 |
| 5a ^f | SA13 | 全長レプリコン | 0.021 |
| 6a ^b | HK6a consensus | 全長レプリコン | 0.006 |
| 6a ^c | GSI6a-1 | 全長レプリコン | 0.009 |
| 6e ^{c,e} | D88 | NS5A キメラ | 0.130 |

a : 96 ウェル又は 384 ウェルの自動化されたフォーマットにおいて少なくとも 3 つの独立した実験から得られた幾何平均値。

b : 安定なサブゲノム Rluc をコードしたレプリコン細胞株。

c : 1C 細胞に一時的にトランスフェクトされたレプリコン。

d : 6.8 nmol/L の EC₅₀ で生じた一時的にトランスフェクトされた JFH-1 (NS5A 中の L31)。

e : 全長レプリコンの NS5A (2a 及び 2b) 又は NS5A アミノ酸 9~184 (5a 及び 6e) のいずれかをコードした NS5A キメラレプリコン。

f : 全長レプリコンの GT5a レプリコンは NS3 活性アッセイで試験した。

② HCV 感染細胞培養系を用いた VEL の抗ウイルス活性 (*in vitro*) ³⁹⁾

GT2a (J6/JFH-1 株) の HCV 感染細胞系を用いて、VEL の抗ウイルス活性を検討した。GT2a (J6/JFH-1 株) HCV 感染 CD81-Lunet 細胞に対する VEL の EC₅₀ は 0.008 nmol/L であった。

③ 臨床分離株に対する VEL の抗ウイルス活性 (*in vitro*) ^{40, 41)}

未治療患者 25 例からの臨床分離株由来 GT1a HCV NS5A 遺伝子を含むキメラレプリコンの VEL に対する感受性を評価した。VEL は患者分離株に対する強力な抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ (平均値) は 0.011 nmol/L であり、GT1a の HCV レプリコン実験室株に対する EC₅₀ 0.014 nmol/L と同程度であった。

患者分離株に対する VEL の活性スペクトルを検討するために、一過性キメラレプリコン試験を用いて、海外第 2 相及び第 3 相臨床試験の HCV 感染未治療患者 256 例のベースライン時に検出された 30 種類の異なるサブタイプから構成された、準種由来の NS5A 配列をコードするレプリコンに対する VEL の活性を評価した。これらのキメラレプリコンに対する VEL の EC₅₀ の中央値は実験室レプリコンの結果と類似していた (下表)。

また、サブタイプを含む GT1~6 の HCV キメラレプリコンに対する VEL の EC₅₀ は、検討した全ての HCV GT に対して高い効力を示し (GT1a、1b、2a、2b、2c、2e、2i、2j、2k、3a、4a、4d、4n、4r、4o、4k、4b、4c、4f、4t、5a、6a、6e、6l、6q、6h、6k 及び 6m に対する EC₅₀ の範囲 0.002~0.11 nmol/L)、まれな遺伝子型である GT3b 及び 6n の HCV 感染患者由来分離株のごく一部が VEL に対する低い感受性を示した。

GT1~6 の HCV 感染患者分離株由来の NS5A 配列を含む
キメラレプリコンに対する VEL の活性

| VEL | GT 1 (N=57) | GT 2 (N=37) | GT 3 (N=40) | GT 4 (N=31) | GT 5 (N=35) | GT 6 (N=49) |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 平均 EC ₅₀ ±標準偏差 (nmol/L) | 0.029±0.068 | 0.027±0.07 | 14.8±65.1 | 0.005±0.003 | 0.007±0.004 | 0.11±0.40 |
| 中央値 | 0.015 | 0.005 | 0.006 | 0.005 | 0.005 | 0.014 |
| 範囲 (最小値、最大値) | (0.005, 0.5) | (0.0003, 0.36) | (0.002, 319.1) | (0.001, 0.014) | (0.001, 0.019) | (0.0005, 2.6) |
| 5%値 | 0.005 | 0.0003 | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.001 |
| 95%値 | 0.089 | 0.20 | 255.6 | 0.012 | 0.016 | 0.76 |
| 95%値と 5%値に おける感受性変化 | 16.5 | 574.5 | 111082 | 9.9 | 8.1 | 619.1 |

GT：ジェノタイプ

④ ベルパタスビルの HCV レプリコン活性に対するヒト血清の影響 (*in vitro*)³⁹⁾

ウシ胎児血清 10%及びヒト血清 40%を含む完全細胞培養培地中で、GT1a の安定 HCV レプリコン細胞に VEL を処置したとき、GT1a の HCV レプリコンに対する VEL の効力はヒト血清 40%存在下で 1/13.3 に低下した。蛋白結合率で調整した EC₅₀ の範囲は、GT1a、1b、2a、2b、3a、4a 及び 6a の HCV レプリコンに対しては 0.027~0.21 nmol/L、GT5a 及び 6e の HCV レプリコンに対しては 0.72~1.7 nmol/L であった。

ソホスブビル／ベルパタスビル

SOF／VEL 併用によるレプリコン細胞に対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)^{42, 43)}

In vitro での SOF 及び VEL の併用により、GT1~4 の HCV レプリコン細胞に対して、相加的又はわずかに相乗的な抗ウイルス作用が示された。抗ウイルス拮抗作用は認められなかった。VEL 単独又は SOF との併用で、顕著な *in vitro* 細胞毒性は認められなかった。

GT1~4 の HCV レプリコン細胞における SOF+VEL 併用時の
抗ウイルス相乗作用及び拮抗作用、並びに薬物相互作用の定量化

| レプリコン GT (株) | 相乗効果量 ^a [(nmol/L) ²] | 拮抗作用量 ^a [(nmol/L) ²] | 相互作用 |
|--------------|---|---|--------|
| 1a (H77) | 0.0±0.0 | -18.3±15.9 | 相加作用 |
| 1b (Con-1) | 3.50±2.65 | -12.57±9.92 | 相加作用 |
| 2a (JFH-1) | 36.75±17.17 | -3.21±3.37 | 弱い相乗作用 |
| 3a (S52) | 1.50±1.73 | -5.89±5.77 | 相加作用 |
| 4a (ED43) | 2.50±3.32 | -6.04±7.52 | 相加作用 |

a：平均値±標準偏差

2) 他の抗 HCV 薬との併用効果

ソホスブビル

他の抗 HCV 薬との併用による SOF の抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)^{44, 45)}

SOF と他の抗 HCV 薬を併用した際の抗ウイルス作用を GT1a HCV レプリコン細胞を用いて、ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価した。非核酸型 NS5A 阻害剤（レジパスビル）、NS5B 阻害剤（tegobuvir[†] 及び radalbuvir[†]）、NS3 プロテアーゼ阻害剤（vedroprevir[†]、telaprevir^{††}、boceprevir[†]）又は IFN α と併用したとき、いずれも相加的な抗ウイルス作用が認められ、RBV と併用したとき弱い相乗効果を示した。SOF と併用した薬剤との間にはいずれも明らかな拮抗作用は認められなかった。

[†] 国内未承認（2022年8月時点） ^{††} 国内販売中止（2022年8月時点）

GT1a レプリコンにおける SOF と他の抗 HCV 薬の併用効果

| SOFと併用した薬剤 | 分類 | 相乗効果量 ^a [($\mu\text{mol/L}$) ² %] * | 拮抗作用量 ^a [($\mu\text{mol/L}$) ² %] * | 相互作用 ^b |
|--------------|------------------|--|--|-------------------|
| レジパスビル | 非核酸型NS5A 阻害剤 | 3.3 \pm 4.2 | -7.7 \pm 13.3 | 相加作用 |
| IFN α | 免疫調節薬 | 12.0 \pm 14.9 | -1.1 \pm 1.0 | 相加作用 |
| RBV | 核酸アナログ | 35.3 \pm 3.2 | -2.0 \pm 2.0 | 弱い相乗作用 |
| tegobuvir | 非核酸型NS5B 阻害剤 | 4.7 \pm 8.1 | -11.7 \pm 10.0 | 相加作用 |
| radalbuvir | 非核酸型NS5B 阻害剤 | 1.3 \pm 2.3 | -5.7 \pm 9.0 | 相加作用 |
| vedroprevir | NS3プロテアーゼ 阻害剤 | 1.0 \pm 1.7 | -3.0 \pm 4.4 | 相加作用 |
| boceprevir | NS3プロテアーゼ 阻害剤 | 1.7 \pm 2.9 | -18.3 \pm 15.9 | 相加作用 |
| telaprevir | NS3プロテアーゼ 阻害剤 | 4.7 \pm 8.1 | -11.7 \pm 10.0 | 相加作用 |

* : 平均値 \pm 標準偏差

a : Prichard MN et al の報告 (Antivir Ther, 1(1): 9-20, 1996) に基づき薬物相互作用を定量化する MacSynergy II プログラムにより算出。

b : 併用効果の判定基準 [相乗及び拮抗作用量 ($\mu\text{mol/L}$)²%]

強い相乗作用 : >100、中程度の相乗作用 : >50 \sim \leq 100、弱い相乗作用 : >25 \sim \leq 50、

相加作用 : \leq 25 \sim >-25、弱い拮抗作用 : \leq -25 \sim >-50、

中程度の拮抗作用 : \leq -50 \sim >-100、強い拮抗作用 : \leq -100

ベルパタスビル

他の抗 HCV 薬との併用による VEL の抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)^{44, 46, 47)}

他の抗 HCV 薬と VEL を併用した場合の抗ウイルス相乗作用及び拮抗作用、並びに薬物相互作用を検討した。*In vitro* 併用試験において、VEL と SOF との併用により相加的な抗ウイルス作用が示された。VEL と IFN- α 、RBV、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 (boceprevir[†]、シメプレビル^{††}及び telaprevir^{††}) 又は NS5A 阻害剤ダクラタスビル^{††}との併用では、相加的な相互作用が認められた。VEL をこれらの抗 HCV 薬と併用したとき、抗ウイルス拮抗作用は認められなかった。

† 国内未承認 (2022 年 8 月時点) †† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

VEL を他の抗 HCV 薬と併用した場合の
抗ウイルス相乗作用及び拮抗作用、並びに薬物相互作用の定量化

| VEL と併用した薬剤 | 分類 | 相乗効果量 [(nmol/L) ²] | 拮抗作用量 [(nmol/L) ²] | 相互作用 |
|--------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| SOF | 非核酸型 NS5B 阻害剤 | 3±3 | -4±3 | 相加作用 |
| INF α | 免疫調節薬 | 8±6 | -1±1 | 相加作用 |
| RBV | 核酸アナログ | 9±12 | -6±7 | 相加作用 |
| boceprevir [†] | NS3 プロテアーゼ阻害剤 | 1.7±0.6 | -7.7±4.6 | 相加作用 |
| シメプレビル ^{††} | NS3 プロテアーゼ阻害剤 | 0.7±0.6 | -11.6±5.6 | 相加作用 |
| telaprevir ^{††} | NS3 プロテアーゼ阻害剤 | 2.0±2.6 | -19.2±8.3 | 相加作用 |
| ダクラタスビル ^{††} | NS5A プロテアーゼ阻害剤 | 3.3±3.5 | -10.5±9.1 | 相加作用 |

* : 平均値±標準偏差

† 国内未承認 (2022 年 8 月時点) †† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

a : Prichard MN et al の報告 (Antivir Ther, 1(1): 9-20, 1996) に基づき薬物相互作用を定量化する MacSynergy II プログラムにより算出。

b : 併用効果の判定基準 [相乗及び拮抗作用量 ($\mu\text{mol/L}$)² %]

強い相乗作用 : >100、中程度の相乗作用 : >50~ \leq 100、弱い相乗作用 : >25~ \leq 50、

相加作用 : \leq 25~>-25、弱い拮抗作用 : \leq -25~>-50、

中程度の拮抗作用 : \leq -50~>-100、強い拮抗作用 : \leq -100

3) 薬剤耐性

ソホスブビル

① レプリコン細胞を用いた SOF の耐性発現試験 (*in vitro*)⁴⁸⁾

HCV GT1~6 の安定発現レプリコン含有細胞を用いて、SOF の濃度を増加させながら継代する用量漸増法により、SOF に対する耐性発現について検討した。抗ウイルス活性はルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価した。NS5B 領域の S282T 変異は検討した全てのレプリコン細胞株で検出され、S282T 変異の割合の増加に伴って SOF に対するレプリコンの感受性が低下した。

HCV レプリコンにおける NS5B 領域のアミノ酸変異と SOF に対する感受性変化

| GT (株) | 評価日 | SOF 濃度 ^a (nmol/L) | 感受性変化 ^b | NS5B 領域のアミノ酸変異 (ディープシーケンス解析) | |
|-----------------|-----|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|---|
| | | | | S282T (%) | その他 (>15%) |
| 1b (Con-1) | 82 | 2000 | 2.01 | 15.43 | T344A, C445F |
| | 98 | 2000 | 3.36 | 53.58 | T344A, C445F, S549N |
| | 109 | 4000 | 4.08 | 98.36 | T344A, S549N |
| 2a (JFH-1) | 6 | 200 | 1.69 | <1 | I178V |
| | 56 | 1200 | 11.0 | 32.09 | T286P, M289L, V421A, S549N |
| | 66 | 1200 | 21.5 | 52.06 | K100Q, T286P, M289L, T483M |
| | 79 | 2000 | 24.3 | 98.50 | K51R, T286P, M289L |
| 2b ^c | 25 | 500 | 3.5 | 18.3 | None |
| | 39 | 500 | 6.6 | 90.8 | R498K |
| | 81 | 1000 | 99.5 | 99.8 | R498K |
| 3a (S52) | 6 | 200 | 0.70 | <1 | None |
| | 72 | 2000 | 6.69 | 57.35 | None |
| | 94 | 3000 | 21.2 | 99.64 | None |
| 4a (ED43) | 6 | 200 | 1.01 | <1 | K531R, K544N |
| | 85 | 3000 | 40 | 50.94 | V67A, E237G, R304K, K544N |
| | 108 | 3000 | 24.17 | 99.59 | V67A, E237G, R304K, A324V, K544N, C575G |
| 5a ^c | 25 | 500 | 2.4 | <1 | None |
| | 56 | 1000 | 14.3 | 77.9 | None |
| | 70 | 1000 | 60.4 | 98.1 | None |
| 6a ^c | 25 | 500 | 1.9 | <1 | E375D |
| | 64 | 1000 | 5.5 | 53.4 | E375D |
| | 89 | 1000 | 32.7 | 99.1 | N237S, E375D, T580I |

a : レプリコン細胞が増殖し、耐性関連変異が同定された時の SOF 濃度

b : 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

c : HCV GT2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 配列が組み込まれた GT1b (Con-1) キメラレプリコンを安定的に発現するレプリコン含有細胞

- ② 野生型及び S282T 変異型レプリコンに対する SOF 及び RBV の抗ウイルス活性 (*in vitro*)⁴⁹⁾
 NS5B 領域の S282T 変異を導入した HCV GT1~5 の一過性発現レプリコン含有細胞を使用して、抗ウイルス活性をルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により評価することにより、SOF 及び RBV に対する感受性変化を検討した。各 GT の対応する野生型と比較した場合、S282T 変異型に対する EC₅₀ が 2.4~18.1 倍増加したことから、S282T 変異が存在すると SOF に対する HCV レプリコンの感受性が低下することが示された。なお、RBV に対しては、野生型と比較した場合の S282T 変異型に対する EC₅₀ が 0.1~0.3 倍となり、より高い感受性を示した。

野生型及び S282T 変異型 HCV レプリコンに対する
 SOF、RBV の抗ウイルス活性

| レプリコンGT (株) | SOF | | | RBV | | |
|-----------------|--|-----------|--------------------|--|-----------|--------------------|
| | EC ₅₀ ^a (nmol/L) | | 感受性変化 ^b | EC ₅₀ ^a (μmol/L) | | 感受性変化 ^b |
| | 野生型 | S282T 変異型 | | 野生型 | S282T 変異型 | |
| 1a | 30.2 | 253.5 | 8.4 | 26.1 | 3.8 | 0.1 |
| 1b | 21.5 | 189.2 | 8.8 | 6.6 | 1.6 | 0.2 |
| 2a | 146.8 | 346.1 | 2.4 | 8.3 | 0.6 | 0.1 |
| 2b ^c | 13.3 | 215.6 | 16.2 | 2.6 | 0.6 | 0.2 |
| 3a ^c | 33.9 | 117.1 | 3.5 | 6.7 | 1.0 | 0.2 |
| 4a ^c | 35.8 | 217.5 | 6.1 | 6.2 | 0.6 | 0.1 |
| 5a ^c | 20.3 | 367.8 | 18.1 | 1.8 | 0.6 | 0.3 |

a : 平均値

b : S282T 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

c : HCV GT2b、3a、4a 又は 5a 由来の NS5B 配列が組み込まれた 1b (Con-1) キメラレプリコン

- ③ NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性関連変異に対する交差耐性⁵⁰⁾

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性に関連する変異をコードする GT1a 及び 1b の HCV レプリコンに対する SOF の活性を検討した。NS3 耐性関連変異は、承認済みの NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に対して各 HCV GT での対照株との比較で EC₅₀ の 2.5 倍超の感受性低下に寄与する NS3 領域の変異と定義した。GT1a の HCV 変異レプリコン 32 種及び GT1b の HCV 変異レプリコン 26 種において、SOF に対する感受性の著しい低下は、PI であるアスナプレビル^{††}に対する高度の耐性 (EC₅₀ の変化 100 倍超) に寄与する耐性関連変異 (GT1a の A155G、A156L/T 及び D168A/E/F/G/H/I/K/L/R/T/V/Y、並びに GT1b の R155K 及び D168A/G/V/Y) を含め、検討されたいずれの NS3 耐性関連変異でも認められなかった。

†† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

- ④ SOF に対する他の抗 HCV 薬との交差耐性 (*in vitro*)^{49, 50)}

NS5A 阻害剤、RBV、非核酸型 NS5B 阻害剤、NS3 プロテアーゼ阻害剤及び核酸型 NS5B 阻害剤について、それぞれの耐性に関連した変異を含む HCV GT1a 又は 1b レプリコンに対する SOF 及び他の抗 HCV 薬の抗ウイルス活性をルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法にて評価し、EC₅₀ を算出した。同様に野生型レプリコン細胞に対する EC₅₀ を算出し、変異型レプリコンとの比 (感受性変化) を求めたところ、検討した抗 HCV 薬の耐性に関連する変異を含むいずれのレプリコンにおいても SOF の活性は保持されることが示された。

非核酸型 NS5B 阻害剤及び RBV に対する耐性関連変異を有するレプリコンの感受性変化

| GT | アミノ酸変異 | 感受性変化 ^c | | | |
|-----------------|--------|--------------------|-------------------------|------------------------|------|
| | | SOF | radalbuvir [†] | lomibuvir [†] | RBV |
| 1a ^a | T390I | 0.89 | NT | NT | 1.17 |
| | F415Y | 1.04 | NT | NT | 1.22 |
| | L419M | 0.9 | 87.3 | 110.5 | 0.9 |
| | L419S | 0.5 | 197.1 | 134.6 | 0.2 |
| | R422K | 0.7 | 144.7 | 97.8 | 0.3 |
| | M423I | 0.9 | 10.6 | 10.5 | 0.8 |
| | M423T | 0.8 | 15.9 | 28.3 | 0.6 |
| | M423V | 0.8 | 8.5 | 17.9 | 0.7 |
| | I482L | 0.9 | 26.1 | 34.3 | 0.7 |
| | A486V | 0.9 | 39.6 | 48.5 | 0.7 |
| | V494A | 0.6 | 17.4 | 27.2 | 0.5 |
| P495L | 0.9 | 1.7 | NT | 1.1 | |
| 1b ^b | C316Y | 1.2 | 0.9 | NT | 0.9 |
| | M414T | 1.0 | 1.0 | NT | 1.1 |
| | L419M | 0.9 | 123.4 | 128.2 | 0.9 |
| | L419S | 0.9 | 789.8 | 209.1 | 0.6 |
| | R422K | 0.8 | 814.6 | >665 | 0.9 |
| | M423I | 0.8 | 4.6 | 5.6 | 0.7 |
| | M423T | 1.0 | 19.3 | 49.8 | 0.7 |
| | M423V | 0.8 | 7.0 | 14.3 | 1.0 |
| | Y448H | 0.8 | 0.6 | NT | 0.7 |
| | I482L | 1.0 | 51.4 | 101.7 | 1.1 |
| | A486I | 0.8 | 48.7 | 102.6 | 0.8 |
| | A486T | 0.8 | 31.1 | 55.9 | 0.9 |
| | A486V | 0.8 | 49.8 | 77.8 | 0.9 |
| | V494A | 1.0 | 18.1 | 32.6 | 1.1 |
| | P495A | 1.1 | 0.9 | NT | 0.9 |
| P495L | 0.9 | 1.7 | NT | 1.1 | |

[†] 国内未承認（2022年8月時点）、NT：データなし

a：野生型レプリコンに対する EC₅₀：SOF 142.3 nmol/L、radalbuvir 10.1 nmol/L、lomibuvir 16.3 nmol/L、RBV 36,000 nmol/L

b：野生型レプリコンに対する EC₅₀：SOF 132.5 nmol/L、radalbuvir 3.4 nmol/L、lomibuvir 7.5 nmol/L、RBV 15,500 nmol/L

c：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

NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性関連変異を有するレプリコンの感受性変化

| GT | アミノ酸 変異 | 感受性変化 ^c | | | | | |
|-----------------|------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| | | SOF | vedroprevir [†] | boceprevir [†] | テラプレビル ^{††} | シメプレビル ^{††} | グラゾプレビル |
| 1a ^a | V36M | 1.0 | 0.4 | NT | NT | NT | NT |
| | R155K | 2.5 | >150 | 2.7 | 9.5 | 30.0 | 3.6 |
| | R155T | 1.4 | 2.8 | >27 | >55 | 17.0 | 11.5 |
| | R155W | 0.8 | 26.0 | 1.1 | 1.2 | 23.0 | 34.6 |
| | D168A | 1.9 | 425.0 | 1.4 | 0.9 | >50 | 87.5 |
| | D168E | 2.6 | 25.1 | 0.4 | 0.5 | 36.1 | 8.2 |
| | D168G | 0.8 | 115.0 | 0.7 | 0.9 | 8.1 | 32.6 |
| | D168H | 2.2 | 394.0 | 0.4 | 0.8 | >50 | 80.0 |
| | D168N | 1.1 | 20.5 | 1.1 | 0.9 | >43 | 6.6 |
| | D168V | 2.2 | 407.0 | 1.5 | 1.0 | >59 | 92.6 |
| D168Y | 1.7 | 295.0 | 1.7 | 0.9 | >50 | 108.0 | |
| 1b ^b | V36A | 1.5 | 1.1 | NT | 4.3 | 2.9 | NT |
| | V36M | 1.0 | 1.1 | 2.6 | 10.1 | 2.8 | 0.8 |
| | Q41R | 1.7 | 4.4 | NT | 2.5 | NT | NT |
| | F43S | 1.3 | 0.5 | NT | 2.8 | NT | NT |
| | T54A | 0.8 | 0.4 | 4.6 | 9.1 | 2.5 | 1.1 |
| | T54S | NT | 1.0 | 6.9 | 12.6 | 1.9 | 1.2 |
| | R155C | 0.7 | 0.2 | 4.5 | 7.2 | 0.8 | 1.2 |
| | R155K | 1.4 | 989.0 | 5.9 | 16.1 | 18.8 | 3.1 |
| | R155Q | 0.3 | 17.1 | 1.2 | 2.1 | 1.2 | 1.4 |
| | R155W | 0.8 | 408.4 | 1.3 | 2.0 | 33.7 | 15.3 |
| | A156D | 2.6 | >519 | 3.1 | >13.0 | 14.6 | 15.0 |
| | A156G | 1.7 | 25.0 | 2.3 | 0.9 | 21.6 | 2.5 |
| | A156S | 1.0 | 1.9 | >11.8 | NT | 0.5 | NT |
| | A156T | 1.2 | >685 | >68 | >542 | 31.5 | >150 |
| | A156V | 1.0 | 951.0 | 54.0 | 24.4 | 112.4 | >150 |
| | D168A | 1.8 | >679 | 1.0 | 0.6 | >249 | 32.4 |
| | D168E | 1.7 | 147.9 | 0.9 | 1.3 | 54.2 | 7.0 |
| | D168G | 1.4 | 85.3 | 1.0 | 0.9 | 8.4 | 10.5 |
| | D168H | 2.0 | >1000 | 0.9 | 2.1 | 191.0 | 15.1 |
| | D168N | 1.6 | 28.4 | 1.3 | 1.2 | 13.0 | 3.4 |
| D168V | 0.9 | >1000 | 0.7 | 0.5 | >296 | 10.8 | |
| D168Y | 0.4 | >960 | 0.8 | 0.7 | >140 | 10.4 | |

† 国内未承認（2022年8月時点） †† 国内販売中止（2022年8月時点）、NT：データなし

a：野生型レプリコンに対する EC₅₀：SOF 142.3 nmol/L、vedroprevir 23.1 nmol/L、boceprevir 906.4 nmol/L、テラプレビル 942.6 nmol/L、シメプレビル 18.8 nmol/L、MK-5172 1.3 nmol/L

b：野生型レプリコンに対する EC₅₀：SOF 132.5 nmol/L、vedroprevir 9.2 nmol/L、boceprevir 264.1 nmol/L、テラプレビル 414.3 nmol/L、シメプレビル 16.6 nmol/L、MK-5172 0.4 nmol/L

c：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

核酸型 NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異 (L159F、L320F、又は L159F+L320F)
を有するレプリコンの感受性変化

| GT | アミノ酸変異 | 感受性変化 ^a |
|----|-------------|--------------------|
| 1a | L159F | 1.2 |
| | L320F | 1.8 |
| | L159F+L320F | 2.3 |
| 1b | L159F | 1.3 |
| | L320F | 1.7 |
| | L159F+L320F | 2.2 |

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 EC₅₀

NS5A 阻害剤に対する耐性関連変異を有する GT1a レプリコンの感受性変化

| GT | アミノ酸変異 | 感受性変化 ^a | | |
|----|--------|--------------------|--------|-----|
| | | SOF | レジパスビル | RBV |
| 1a | K24E | 0.6 | 20 | 0.7 |
| | K24N | 0.6 | 74 | 0.8 |
| | K24R | 0.9 | 10 | 1.4 |
| | L31M | 1.1 | 140 | 0.5 |
| | M28T | 0.9 | 25 | 0.4 |
| | Q30H | 1.0 | 73 | 0.7 |
| | Q30R | 0.8 | 170 | 0.8 |
| | Q30E | 1.0 | 997 | 0.8 |
| | Y93C | 0.5 | 2531 | 0.7 |
| | Y93H | 0.7 | 3029 | 1.0 |
| | Y93N | 0.7 | >984 | 1.1 |

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 EC₅₀

種々の NS5A RAS を有する GT2a 及び GT2b の HCV におけるレジパスビルの交差耐性について、他の NS5A 阻害剤や SOF を含むその他の DAA を対象に検討を行った。検討された NS5A RAS では、NS5A 阻害剤のレジパスビルに対して交差耐性を示したが、SOF では、全ての NS5A 変異で野生株と比較した EC₅₀ の変化が 2.5 倍未満であった。

NS5A 阻害剤に対する耐性関連変異を有する GT2 レプリコンの感受性変化

| GT | アミノ酸変異 | 感受性変化 ^a | |
|----|-----------|--------------------|-----------|
| | | SOF | レジパスビル |
| 2a | L31M | 0.9±0.1 | 21.2±5.0 |
| | Y93H | 0.7±0.01 | 48.6±14.0 |
| 2b | Y93H | 0.9±0.4 | 2.5±1.1 |
| | M31V+Y93H | 0.6±0.3 | 2.3±0.9 |

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 EC₅₀

ベルパタスビル

① レプリコン細胞を用いた VEL の耐性発現試験 (*in vitro*)⁵¹⁾

GT1~6 の HCV レプリコンを用いて、VEL に対する耐性発現について検討した。*In vitro* 耐性発現試験において、NS5A の 24、28、31、32、58、92 及び 93 位の変異が選択され、28、31 及び 93 位の耐性関連変異が最も多く認められた。個々のクローン及びプールされた細胞は VEL に対する感受性の低下を示した。

GT1a の HCV レプリコンでは、耐性クローンの大半が単一耐性関連変異として L31V 又は Y93H 変異をコードしていた。他の単一耐性関連変異として Q30K、L31M 及び Y93N 変異が検出されたが、これらの出現頻度はかなり低かった。ごく一部の VEL 耐性クローンにおいて、二重変異 Q30R/Y93H、Q30H/Y93H 及び L31V/Y93H が検出された。

GT1b の HCV レプリコンでは、全ての VEL 耐性クローン及び保存された細胞が NS5A 領域内に 2 ヶ所以上のアミノ酸置換を有していた。Y93H 変異は単一変異としては検出されず、常に、L31F、L31M 及び L31V を含む他の NS5A RAS と同時に出現していた。

GT2a の HCV レプリコンでは、T24A、F28S、C92R 及び Y93D/H の変異株が選択された。T24A はレプリコンアッセイで VEL に対する感受性低下を示さなかった。GT2a の HCV レプリコンでは、F28S、Y93H 及び C92R 変異で効力の低下が認められた。

VEL に対する *in vitro* 耐性発現試験で検出された変異種

| GT | NS5A アミノ酸位 | | | | | | | |
|--------------|------------|------|------|----------|------------|------|------|--------|
| | 24 | 28 | 30 | 31 | 32 | 58 | 92 | 93 |
| 1a (H77) | — | — | Q30K | L31M/V | — | — | — | Y93H/N |
| 1b (Con1) | — | — | — | L31F/M/V | — | — | — | Y93H |
| 2a (JFH) | T24A | F28S | — | — | — | — | C92R | Y93D |
| 2a (J6) | T24A | F28S | — | — | — | — | — | Y93H |
| 3a (S52) | — | M28T | — | L31F/I/V | — | — | E92K | Y93H/S |
| 4a (ED43) | — | — | — | M31I | — | P58L | — | Y93H |
| 5a (SA13) | — | — | — | L31P | — | — | — | — |
| 6a (GSI6a-1) | — | — | — | L31V | P32A/L/Q/R | — | — | — |

② NS5A 阻害剤への既知の耐性関連変異に対する VEL の活性 (*in vitro*)^{51~53)}

VEL により選択された変異及び他の NS5A 阻害剤に対する耐性に寄与することが知られる耐性関連変異を、部位特異的遺伝子変異導入により、GT1~6 の HCV レプリコンへ単一、二重又は三重置換導入し、これらレプリコンの VEL 及び比較対照である NS5A 阻害剤に対する感受性を検討した。

GT1~6 を通じ、28、30、31 及び 93 位での変異種を含め、レジパスビル及びダクラタスビル^{††} に対して感受性低下を示した NS5A 変異種の数、VEL と比べると多かった。GT1~6 を通じて大部分の変異種で EC₅₀ の変化は VEL よりもレジパスビル及びダクラタスビルで大きかった。GT1a の HCV レプリコンでは、検討された NS5A RAS 単一変異 67 種のうち 46 種 (68.7%) が VEL に対する感受性の低下を示さなかった。VEL に対する高度の耐性は、M28G、A92K 及び Y93H/N/R/W を含む単一変異 6 種、及び二重変異の NS5A RAS50 種のうち 22 種で認められた。VEL では NS5A RAS の M28A、Q30E/G/K/H/R/Y、L31M/V、P32L、H58D 及び Y93C/S/T に対して低~中等度の耐性を示さなかったのに対し、レジパスビル及びダクラタスビルは高度耐性を示した。検討された単一変異種 (n=63) のそれぞれ 6%、30%及び 30%が、VEL、レジパスビル及びダクラタスビルに対して高度の耐性を示した。

†† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

GT1b の HCV レプリコンでは、検討された NS5A RAS 単一変異 32 種のうち 24 種 (75.0%) が VEL に対する 2.5 倍未満の耐性を示した。VEL に対する中等度の耐性は L31F/I 及び Y93H/N/T 変異で認められたが、A92K 変異では EC₅₀ で 201 倍の変化がみられた。レジパスビル及びダクラタスビルは L31M/V、P58D 及び Y93C/S 変異種に対して中等度～高度の耐性を示したが、VEL ではこれら変異種に対する EC₅₀ の変化は 2.5 倍未満であった。L31M+Y93N、L31V+Y93N 及び L31V+Y93H 変異を除き、全ての二重変異で VEL に対する EC₅₀ の変化は 100 倍以下であった。

なお、これらの耐性関連変異は SOF に対して感受性を示すことが確認されている。

GT1a 及び 1b の NS5A 変異の表現型解析

| ジェノタイプ | VEL に対する耐性レベル (Fold Change) | NS5A 耐性関連単一変異 | NS5A 耐性関連二重変異 |
|--------|-----------------------------|--|--|
| 1a | <2.5 | K24A, K24E, K24G, K24N, K24Q, K24R, K24S, K24T, K26E A25T, M28I, M28L, M28V, Q30C, Q30H, Q30I, Q30L, Q30R, Q30S, Q30T, Q30V, Q30Y, S38F, S38T, H54Y, H58C, H58L, H58N, H58P, H58Q, H58R, H58Y, E62D, E62G, E62R, R81K, R81W, I90V, A92P, A92T, A92V, Y93F, P97S, L138I, H340Y, S366L | K24Q+H58D, K24Q+Q30R, K24R+H58P, K24R+M28V, A25T + Q30R, A25T+H58P, M28A+H58R, M28L+Q30R, M28V+Q30H, M28V+Q30R, M28V+H58R, M28V+R81W, Q30R + H58R |
| | 2.5 to 100 | M28A, M28T, Q30E, Q30G, Q30K, L31F, L31I, L31M, L31V, P32L, H58D, Y93C, Y93L, Y93S, Y93T | K24R+H58D, K24R+L31M, K24R+M28T, K24R+Q30H, K24R+Q30R, K24R+Y93C, K24R+Y93F, L31M+E62G, L31M+R81K, M28T+Q30R, Q30H+Y93C, Q30H+Y93F, Q30L+Y93H, Q30R+Y93F, H58P+Y93C |
| | >100 | M28G, A92K, Y93H, Y93N, Y93R, Y93W | M28A+Q30L, M28A+Q30R, M28G+H58R, M28T+Q30H, M28T+H58D, 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, H58D+Y93N |
| 1b | <2.5 | L28M, L28V, R30H, R30K, R30L, R30Q, R30S, R30T, L31M, L31V, P32L, Q54H, P58D, P58Q, P58R P58S, A92E, A92P, A92T, A92V, Y93C, Y93F Y93L, Y93S | Q24R+R30Q, R30Q+L31M, R30Q+L31V, R30Q+Y93H |
| | 2.5 to 100 | Q24K, L31F, L31I, P58T, Y93H, Y93N, Y93T | Q24R+Y93H, L28M+Y93H, L31I+Y93H, L31M+Y93C, L31M+Y93H, L31V+Y93C |
| | >100 | A92K | L31M+Y93N, L31V+Y93H, L31V+Y93N |

Fold change は野生株の EC₅₀ 値に対する変異株の EC₅₀ 値の比として算出した。

GT2a、2b、3a、4a 及び 5a では、NS5A RAS 単一変異の大部分で VEL に対する耐性レベルは低かった。GT2a、4a 又は 5a では、VEL に対して高度の耐性を示す NS5A RAS 単一変異は認められなかった。高度の耐性は、GT2b の C92T 及び Y93H/N、GT3a の Y93H/S、並びに GT6a の L31V 及び P32A/L/Q/R で認められた。

GT2~6 の NS5A 変異の表現型解析

| VEL に対する耐性 レベル (Fold Change) | 変異 | GT2a | GT2b | GT3a | GT4a | GT5a | GT6a |
|---------------------------------------|----------|---|--|---|---|--|---|
| <2.5 | 単一 変異 | T24A, T24P, T24S, F28C, F28L, F28V, K30A, K30H, K30Q, K30R, K30S, K30T, L31M, P58A, P58T C92A, C92K, C92N, C92S, C92T, Y93C, Y93F, Y93L, Y93S, Y93T | S24A, S24T, S24Y, K30H, K30M, K30N, K30R, K30S, M31I, M31L, M31V, S38F, P58S, P58T, C92A | S24A, S24K, S24T, M28L, M28V, A30Q, A30R, A30S, A30V, L31V, S38Y, P58A, P58H, P58S, E92K, Y93F | K24G, K24R, L28M, L28V, L30H, L30R, L30S, L30T, L30V, M31I, M31L, P58L, P58S, P58T, D62E, Y93C | Q30H, Q30K, Q30L, Q30R, Q30S, Q30T, L31F, L31M, L31V, P32L, P58S, T93C, T93F, T93H, T93L, T93N, T93S | Q24K, Q24R, Q24T, F28A, L28F, R30A, R30H, R30K, R30N, R30Q, R30S, R30T, T58A, T58P, T58S, A92P, T93C, T93F, T93L, T93Y |
| 2.5 to 100 | | F28S, L31V, C92R, Y93H, Y93N | L28F, P58A, C92S, Y93F | A30H, A30K, L31F, L31M, P58G | L28T, Y93H, Y93N, Y93S | L31I | F28M, F28V, L28M, L31I, L31M, T58G, T58H, A92T, T93A, T93H, T93N, T93S |
| >100 | | None | C92T, Y93H, Y93N | Y93H | None | None | L31V, P32A, P32L, P32Q, P32R |
| <2.5 | 二重 変異 | NA | M31I+Y93H | M28T+A30V | L30H+M31V, L30H+P32L, M31V+P32L | ND | Q24R+R30S |
| 2.5 to 100 | | L31M+P58S | NA | A30V+Y93H | L30H+Y93H, L30H+Y93S | ND | NA |
| >100 | | NA | M31V+Y93H | A30K+L31I, A30K+L31M, A30K+Y93H, A30K+Y93N, A30S+Y93H, A30T+Y93H, L31P+Y93H | None | ND | NA |

ND=実施していない NA=該当しない

Fold change は野生株の EC₅₀ 値に対する変異株の EC₅₀ 値の比として算出した。

NS5A RAS がコードされた GT1a 及び 1b の HCV レプリコンの広範なパネルを用いて、VEL 並びに第一世代 NS5A 阻害剤のレジパスビル及びダクラタスビルに対する感受性を検討した。VEL は、大部分の NS5A RAS 単一及び二重変異に対して、レジパスビル及びダクラタスビルに比較して改善された *in vitro* 抗 HCV 活性を示した。

以上の GT1~6 の HCV レプリコンにおける NS5A 耐性関連変異の広範なパネルによる表現型解析の結果、VEL は広範な NS5A RAS に対する高い効力を示し、第一世代の NS5A 阻害剤に比較して改善された耐性障壁を有することが示唆された。

③ NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤への耐性関連変異に対する交差耐性 (*in vitro*)^{50, 54, 55)}

GT1a 由来 32 種及び GT1b 由来 26 種の NS3 変異種について検討した。VEL は、PI であるアスナプレビル^{††}に関連する GT1a 耐性関連変異の V36L、F43S、V55I、Q80K/L/R、R155G/K/T/W 及び D168A/E/G/H/N/V、並びに GT1b 耐性関連変異の V36M、V55A、Q80K/R、R155K/W、A156S/T/V 及び D168A/E/G/V/Y を含め、検討された全ての NS3 変異種に対して完全な活性を保持していた。

VEL は、GT1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン系において、種々の NS5B ポリメラーゼ阻害剤関連耐性関連変異をコードするレプリコンに対して完全な活性を保持していた。NS5B S282T は SOF に対する低～中等度の耐性に寄与するが、VEL は S282T に対しても完全な活性を保持していた。

これらのデータは、これまでに報告されている広範な NS3 プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異、並びに SOF の主要な耐性関連変異である S282T を含む NS5B (核酸型及び非核酸型抗 HCV 薬) 耐性関連変異との間に、VEL との交差耐性がないことを示唆している。

†† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

ソホスブビル/ベルパタスビル

① VEL への既知の NS5A RAS に対する SOF の活性 (*in vitro*)^{50, 53)}

NS5A RAS の SOF に対する交差耐性を検討するため、NS5A 変異 HCV レプリコンのパネルを用いて VEL、SOF 及び RBV に対する感受性を検討した。VEL に対する感受性の低下を示した NS5A 変異は、SOF 又は RBV に対する EC₅₀ の顕著な変化を示さなかった (下表)。

GT1a の HCV レプリコンにおける NS5A 変異に対する SOF、VEL 及び RBV の *in vitro* 活性

| 薬剤 | EC ₅₀ における感受性変化 (NS5A 変異株の EC ₅₀ /GT1a-H77 の EC ₅₀) ^a | | | | | | | | | | |
|-----|--|------|------|------|------|------|------------------|------|-------|--------|------|
| | M28A | M28T | Q30E | Q30K | L31M | L31V | P32L | H58D | Y93H | Y93N | Y93S |
| SOF | 0.72 | 0.91 | 0.91 | 1.1 | 1.2 | 1.0 | 0.8 ^b | 1.2 | 0.9 | 0.9 | 0.6 |
| VEL | 25.4 | 7.5 | 17.7 | 10.4 | 16 | 67.5 | 28.4 | 7.3 | 609.1 | 2758.2 | 63.9 |
| RBV | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 1.3 | 1.0 | 1.1 | 1.0 | 1.3 | 0.9 | 1.0 | 0.7 |

SOF: ソホスブビル VEL: ベルパタスビル RBV: リバビリン

a: 対応する野生株からの感受性変化は 2 つの独立した実験より算出した。

b: 変異株に対する 1 回の実験データ

GT1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の NS5A 変異 HCV レプリコンは SOF に対する交差耐性を示さず、全ての変異株で対照の野生型と比較した EC₅₀ の変化は 2.5 倍未満であった。さらに、ダクラタスビル^{††}に対する中等度の耐性 (EC₅₀ の変化 2.5~100 倍) を示す GT1a の NS5A RAS の K24G 及び L31F、並びに GT1b の NS5A RAS の L31I/M/V 及び Y93H/N、また、高度の耐性 (EC₅₀ の変化 100 倍以上) を示す GT1a の NS5A RAS の M28A/T、Q30E/K、L31M/V、P32L、H58D、A92K 及び Y93H/N/S、並びに GT1b の NS5A RAS の A92K を含む、ダクラタスビルへの耐性と関連する全ての NS5A RAS で、SOF への交差耐性は認められなかった。

†† 国内販売中止 (2022 年 8 月時点)

② SOF 関連耐性関連変異の S282T を含む NS5B 耐性関連変異に対する VEL の活性 (*in vitro*)^{48, 50)}

SOF の *in vitro* 耐性発現試験では、GT1a、1b、2a、3a 及び 4a の安定レプリコン細胞、並びに GT2b、5a 及び 6a の HCV 由来 NS5B 配列が導入された GT1b の安定キメラレプリコンにおいて、NS5B 領域での主要な耐性関連変異として S282T が一貫して検出された。S282T 変異を含むレプリコンは SOF に対する感受性の低下を示し、S282T 変異に対する EC₅₀ は 2.4~18.1 倍に増加した。

野生型及び NS5B S282T 変異を有する GT1a 及び 1b の HCV レプリコンに対する SOF 及び VEL の抗ウイルス活性を下表に示す。VEL に対しては野生型と同程度の感受性を示し、この S282T 耐性関連変異は VEL に対する感受性を変化させないことが示された。

GT1a 及び 1b レプリコンの S282T 変異に対する VEL の交差耐性

| | 感受性変化 ^{a,b} | |
|------------|----------------------|-----|
| | SOF | VEL |
| GT1a S282T | 8.8 | 0.7 |
| GT1b S282T | 8.8 | 1.4 |

a : 2 回以上の独立した実験に対する平均値。

b : 対応する野生株からの感受性変化。

SOF により *in vitro* で選択された GT2~6 の HCV レプリコン細胞株 (ウイルス集団の 98% 超が S282T 変異を有する) に対する VEL の交差耐性を検討した。VEL の活性は S282T の有無を問わず変化せず、SOF に対する耐性関連変異の NS5B S282T は、NS5A 阻害剤の VEL との間に交差耐性を生じないことが示唆された。

SOF で選択された S282T 変異を有する
GT2~6 の HCV レプリコンに対する VEL の交差耐性

| レプリコン ^a | EC ₅₀ の感受性変化 ^b | |
|--------------------|--------------------------------------|------|
| | SOF | VEL |
| 2a | 2.4 | 0.38 |
| 2b | 10 | 2.3 |
| 3a | 4.1 | 1.12 |
| 4a | 6 | 0.99 |
| 5a | 11.1 | 1.9 |
| 6a | 8.8 | 1.2 |

a : GT2b、5a 及び 6a レプリコンは、GT1b Con-1 レプリコン細胞においてキメラ NS5B であった。

b : 同じレプリコンバックグラウンドにおける比較用の S282T 部位特異的変異体の感受性変化。

c : SOF で選択した細胞の EC₅₀ を薬物に曝露していない対照細胞の EC₅₀ で正規化することによって EC₅₀ の感受性変化を測定した。

4) 臨床試験での耐性出現解析

① 国内第 3 相臨床試験における耐性解析

「V-5-(4) 検証的試験」の項参照

② 海外第 3 相臨床試験における耐性解析^{1~5)}

海外第 3 相臨床試験 [GS-US-342-1138 試験 (ASTRAL-1)、GS-US-342-1139 試験 (ASTRAL-2) 及び GS-US-342-1140 試験 (ASTRAL-3)] において、本剤を 12 週間投与された C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の患者を対象とした併合耐性解析において、海外第 3 相臨床試験全体では、本剤を投与したときのウイルス学的治療不成功率は低かったが、患者における NS5A RAS (主に Y93H) の新たな出現又は投与前からの持続と関連していた。アッセイカットオフ 15% を用いた場合、NS5B に S282T 変異が出現した患者は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤（SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を含有する配合錠）の有効成分である SOF は、経口投与後、速やかに代謝を受け、総曝露量の約 90% が非活性の主要代謝物 GS-331007 として血中に存在する。ヌクレオチドプロドラッグである SOF は肝細胞内で活性代謝物である GS-461203 に変換されることが示されており、ヒトの血中からは GS-461203 は検出されていない。もう一方の有効成分である VEL は、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。本剤の薬物動態解析では、主に SOF、GS-331007 及び VEL をモニターして評価した。

1) 健康成人

健康成人（日本人、外国人）：単回及び反復投与試験¹⁰⁾

日本人健康成人 20 例及び外国人健康成人 20 例に、SOF/VEL/voxilaprevir (400/100/100 mg) 配合錠と voxilaprevir 100 mg を朝食後に経口単回投与及び 10 日間反復投与したときの SOF、SOF の主要代謝物である GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータを下表に示す。日本人の薬物動態は、外国人と類似していた。

注) voxilaprevir（国内未承認）：NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であり、諸外国では SOF/VEL/voxilaprevir 配合錠として HCV 感染症治療薬として承認されている。

日本人及び外国人健康成人に本剤^{注)}を反復投与したときの薬物動態パラメータ（定常状態）

| 薬物動態パラメータ | 平均値（%変動係数） | | 幾何最小二乗平均比（%） （90%信頼区間） |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------|
| | 日本人（N=18） ^a | 外国人（N=20） | |
| SOF | | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 2335.7 (28.3) | 2656.5 (38.3) | 90.38 (76.34, 107.00) |
| C _{max} (ng/mL) | 1266.4 (31.1) | 1479.7 (55.0) | 94.49 (73.49, 121.51) |
| T _{max} (h) ^b | 2.50 (1.50, 3.00) | 1.75 (1.00, 3.00) | — |
| t _{1/2} (h) ^b | 0.52 (0.46, 0.63) | 0.62 (0.52, 0.79) | — |
| GS-331007 | | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 10206.5 (17.7) | 12031.4 (30.9) | 86.89 (76.87, 98.21) |
| C _{max} (ng/mL) | 840.2 (17.7) | 954.4 (27.3) | 89.70 (79.48, 101.23) |
| T _{max} (h) ^b | 4.00 (3.00, 5.00) | 4.50 (2.50, 5.00) | — |
| t _{1/2} (h) ^b | 31.70 (30.05, 32.97) | 33.01 (29.89, 34.98) | — |
| VEL | | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 6501.7 (41.5) | 7043.0 (74.5) | 103.81 (78.01, 138.14) |
| C _{max} (ng/mL) | 766.0 (28.8) | 709.4 (50.4) | 115.71 (92.40, 144.90) |
| T _{max} (h) ^b | 5.00 (3.00, 5.00) | 4.00 (3.00, 4.50) | — |
| t _{1/2} (h) ^b | 18.06 (16.85, 19.20) | 17.66 (15.75, 20.05) | — |

a 日本人の 20 例中 18 例で Day10 のデータが使用可能であった。2 例は 10 回の投薬のうち 6 回の投与を受けた後、早期に投与を中止した。

b 中央値（範囲）

<参考>

本剤又はソホスブビル及びベルパタスビルを投与したときの薬物動態（外国人）^{56~58)}

外国人健康成人に SOF 400 mg と VEL 150 mg 間の相互作用の可能性について検討した結果、SOF の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC) は VEL によりそれぞれ約 1.8 及び 2.4 倍増加することが示された。これらのデータと一致して、本剤を投与したときの SOF の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、SOF 単剤投与時よりも約 1.9 及び 2.6 倍高かった。本剤として投与したときの SOF の曝露量の増加は SOF のバイオアベイラビリティの増加に起因する可能性が高く、これは SOF を基質とする P 糖蛋白 (P-gp) 及び/又は乳癌耐性蛋白 (BCRP) に対する VEL の阻害作用に起因すると考えられる。また、GS-331007 の AUC は本剤投与時と SOF 単剤投与時で同程度であったが、GS-331007 の C_{max} は本剤投与時の方が SOF 単剤投与時に比べてわずかに小さかった。

外国人健康成人に VEL 又は本剤を空腹時単回及び反復投与したときの VEL の薬物動態パラメータは、VEL 単剤又は本剤としての投与で類似していた。

2) HCV 感染患者：反復投与試験（外国人）^{1, 27~29)}

第 2 相臨床試験において SOF 400 mg 及び VEL 100 mg 各単剤を併用、又は第 3 相臨床試験において本剤を反復投与され、多数回採血による薬物動態サブスタディに参加した一部の HCV 感染患者における SOF、SOF の主要代謝物である GS-331007 及び VEL の定常状態での薬物動態パラメータを下表に示す。SOF 及び VEL 各単剤を併用又は本剤を投与したときの SOF、GS-331007 及び VEL の曝露量は、第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験でそれぞれ同程度であった。

HCV 感染患者に本剤又は SOF+VEL を 1 日 1 回投与したときの
SOF、GS-331007 及び VEL の定常状態での薬物動態パラメータ
(第 2 相及び第 3 相臨床試験における多数回採血薬物動態データ)

| 薬物動態パラメータ | SOF (400 mg) +VEL (100 mg) (N=25) | 本剤 (N=69) ^a |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| SOF | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 1956.9 (56.6) | 1622.9 (50.5) |
| C _{max} (ng/mL) | 1256.5 (35.2) | 1288.1 (57.5) |
| GS-331007 | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 12,887.9 (29.3) | 14186.8 (29.3) |
| C _{max} (ng/mL) | 987.9 (33.0) | 1200.0 (31.9) |
| C _{tau} (ng/mL) | 354.2 (51.0) | 318.5 (40.1) ^b |
| VEL | | |
| AUC _{tau} (ng・h/mL) | 2735.5 (54.5) | 3253.1 (68.1) |
| C _{max} (ng/mL) | 353.3 (54.4) | 421.8 (63.1) |
| C _{tau} (ng/mL) | 44.8 (101.6) | 40.9 (71.2) |

平均値（変動係数、%）

a：薬物動態サブプログラムに参加した患者のうち 1 名は、集中的な薬物動態サンプリングが全て完了する前に次の用量の本剤を投与されたと見なされたため、解析には含めていない。

b：N=68

解析には、GS-US-337-0122 試験、GS-US-342-0102 試験、GS-US-342-0109 試験、又は GS-US-342-1138 試験 (ASTRAL-1) において SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を個々の薬剤又は合剤として投与された全ての HCV 感染患者を含む。

投与後のいくつかの採血時間における測定値が欠損しているため、一部の患者でパラメータを算出できなかった。

(「VII-3-(2) パラメータ変動要因」の項参照)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人）³⁰⁾

外国人健康成人 30 例に本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、SOF、SOF の主要代謝物

である GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータを下表に示す。
 本剤として投与した場合の SOF の吸収速度は、食後投与では遅延し、バイオアベイラビリティのわずかな変化（平均 AUC は 2 倍未満増加、平均 C_{max} は変化なし）がみられた。GS-331007 については、本剤を食後投与したとき、C_{max} は約 25%~37% 低下したが、AUC は変化しなかった。GS-331007 の C_{max} の低下はわずかであり、AUC パラメータは、薬物動態の変化なしとみなす基準に該当したことから、GS-331007 の薬物動態に対する食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。本剤を食後に投与したとき、VEL の AUC は高カロリー／高脂肪食後に 21%、中脂肪食後に 34% 増加したが、VEL の C_{max} は変化なしであった。従って、本剤の臨床開発プログラムでは、本剤は食事条件にかかわらず投与可能とされた。

健康成人に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

| | SOF | | GS-331007 | | VEL | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 空腹時 (30 例) | 食後 (30 例) | 空腹時 (30 例) | 食後 (30 例) | 空腹時 (30 例) | 食後 (30 例) |
| C _{max} (ng/mL) * | 1628.5 (44.7) | 1402.5 (50.3) | 1020.7 (31.5) | 622.2 (23.6) | 562.1 (44.6) | 543.9 (35.9) |
| t _{max} (h) ** | 0.50 (0.50, 1.00) | 2.00 (1.00, 3.00) | 2.00 (2.00, 3.00) | 4.00 (3.00, 5.00) | 3.00 (2.00, 3.00) | 4.00 (3.00, 4.00) |
| AUC _{0-inf} (ng・h/mL) * | 1612.5 (38.5) | 2678.4 (26.8) | 13,102.9 (19.1) | 13,322.9 (16.5) | 4513.7 (47.6) | 5062.2 (43.4) |
| t _{1/2} (h) ** | 0.41 (0.36, 0.45) | 0.58 (0.47, 0.80) | 27.25 (25.53, 29.82) | 30.28 (28.54, 32.65) | 17.08 (14.64, 18.63) | 16.62 (15.10, 17.72) |

高脂肪食（約 800 kcal、約 50% 脂肪）摂取時の結果

*：平均値（変動係数、%）、**：中央値（範囲）

2) 併用薬の影響

① *In vitro* 試験成績^{59~61)}

SOF 及び VEL はともにトランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質である。 *In vitro* で VEL は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により弱い代謝を受ける。 P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用により SOF 及び VEL の腸管内での吸収が増加し、強力な P-gp 及び BCRP 誘導剤、並びに中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の誘導剤との併用により減少する可能性がある。 さらに、VEL は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。 SOF 及び VEL は CYP 又は UGT1A1 に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。

(「Ⅷ-7 相互作用」の項参照)

② 臨床成績 (外国人)

〈ソホスブビル／ベルパタスビルが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性〉

ソホスブビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対する SOF 単剤の影響を以下に要約する。

《シクロスポリン又はタクロリムスとの併用：P7977-1819 試験》⁶²⁾

- ・ シクロスポリンと SOF 400 mg を併用投与したとき、シクロスポリンの AUC_{inf} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (80%~125%) であった。
- ・ タクロリムスを SOF 400 mg と併用投与したとき、タクロリムスの AUC_{inf} は 9% 増加、C_{max} は 27% 減少したが、タクロリムスの有効性と毒性は血中トラフ濃度と関連することが知られており、SOF はタクロリムスの血中トラフ濃度を低下させないことが示されたことから、臨床上位味のある影響ではないと考えられた。

《メサドンとの併用：P7977-0814 試験》⁶³⁾

- ・ メサドンと SOF 400 mg を併用投与したとき、R-メサドン又は S-メサドンの AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

《norgestimate (国内未承認) / エチニルエストラジオールとの併用：GS-US-334-0146 試験》⁶⁴⁾

- ・ norgestimate / エチニルエストラジオール含有経口避妊薬とソホスブビル 400 mg を併用投与したとき、エチニルエストラジオール又は norgestimate の主要活性代謝物である norgestromin の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。また、norgestrel の AUC_{tau} は 19%、C_{tau} は 23% 増加したが、C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-334-0131 試験》⁶⁵⁾

- ・ エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と SOF 400 mg を併用投与したとき、テノホビルの C_{max} は 25% 増加したが、AUC_{tau} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。エファビレンツ及びエムトリシタビンの AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ ダルナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) と SOF 400 mg を併用投与したとき、ダルナビル及びリトナビルの AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ ラルテグラビルと SOF 400 mg を併用投与したとき、ラルテグラビルの AUC_{tau} は 27% 低下、C_{max} は 43% 低下したが、C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ リルピビリンと SOF 400 mg を併用投与したとき、リルピビリンの AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

ベルパタスビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対する VEL 単剤の影響を以下に要約する。

《norgestimate（国内未承認）／エチニルエストラジオールとの併用：GS-US-281-1058 試験》⁶⁴

- norgestimate／エチニルエストラジオール含有経口避妊薬と VEL 100 mg を併用投与したとき、腸管での排出輸送に対する VEL の阻害作用が、エチニルエストラジオールの薬物動態に対する VEL 単剤投与の影響として認められ、エチニルエストラジオールの C_{max} は 39%増加、 C_{tau} は 17%低下したが、AUC の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。norgestimate の活性代謝物である norelgestromin 及び norgestrel の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。

《ジゴキシンの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰

- P-gp のプローブ基質であるジゴキシンの併用投与したとき、ジゴキシンの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ約 34%及び 88%増加し、VEL による全身循環に入る前 (presystemic) の P-gp の阻害作用と整合する結果であった。

《プラバスタチンとの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰

- OATP1B1/1B3 のプローブ基質であるプラバスタチンと VEL 100 mg を併用投与したとき、プラバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 35%及び 28%増加し、VEL は弱い OATP 阻害薬であることが示唆された。

《ロスバスタチンとの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰

- BCRP、OATP1B1/1B3 及び NTCP の基質であるロスバスタチンと VEL 100 mg を併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 169%及び 161%増加した。

《シクロスポリンとの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰

- OATP、P-gp、MRP2 の基質であるシクロスポリンと VEL 100 mg を併用投与したとき、シクロスポリンの AUC_{inf} は 12%減少したが、 C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（80%～125%）であった。

ソホスブビル／ベルパタスビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対する本剤の影響を以下に示す。

《アトルバスタチンとの併用：GS-US-342-4034 試験》⁶⁶

- アトルバスタチンを本剤と併用投与したとき、アトルバスタチンの AUC_{inf} は 54%増加、 C_{max} は 68%増加した。これらは VEL による P-gp 及び OATP の阻害に起因すると考えられた。

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》^{67,68}

- エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、テノホビルの AUC_{tau} は 81%、 C_{max} は 77%、 C_{tau} は 121%増加した。エファビレンツ及びエムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、テノホビルの AUC_{tau} は 40%、 C_{max} は 44%、 C_{tau} は 84%増加した。エムトリシタビン及びリルピビリンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- ドルテグラビルを本剤と併用投与したとき、ドルテグラビルの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。

- ・ エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、コビススタットの C_{tau} は 103%増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。テノホビル アラフェナミドの C_{max} は 20%低下したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。エルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、コビススタットの C_{tau} は 71%増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。テノホビルの C_{max} は 36%、 C_{tau} は 45%増加したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。エルビテグラビル及びエムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ ダルナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、テノホビルの AUC_{tau} は 39%、 C_{max} は 55%、 C_{tau} は 52%増加した。ダルナビル、リトナビル及びエムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ アタザナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、アタザナビル及びリトナビルの C_{tau} はそれぞれ 39%、29%増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。テノホビルの C_{max} は 55%、 C_{tau} は 39%増加したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。エムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ ロピナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、テノホビルの C_{max} は 42%増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。ロピナビル、リトナビル及びエムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ ラルテグラビル+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤と併用投与したとき、ラルテグラビルの C_{tau} は 21%低下したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (50%~200%) であった。テノホビルの AUC_{tau} は 40%、 C_{max} は 46%、 C_{tau} は 70%増加した。エムトリシタビンの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

〈他の薬剤がソホスブビル／ベルパタスビルの薬物動態に影響を及ぼす可能性〉

ソホスブビル

健康成人に SOF 単剤又は本剤を投与したときの、SOF 及び SOF の代謝物である GS-331007 の薬物動態に対する併用薬の影響を以下に要約する。

《シクロスポリン又はタクロリムスとの併用：P7977-1819 試験》⁶²⁾

- ・ シクロスポリンと SOF 400 mg を併用投与したとき、SOF の AUC_{inf} は 353%、 C_{max} は 154%増加した。GS-331007 の C_{max} は 40%低下したが、 AUC_{inf} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (80%~125%) であった。
- ・ タクロリムスと SOF 400 mg を併用投与したとき、SOF の AUC_{inf} は 13%増加、 C_{max} は 4%低下した。また、GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (80%~125%) であった。

《メサドンとの併用：P7977-0814 試験》⁶³⁾

- ・ メサドンと SOF 400 mg を単回併用投与したとき、SOF の C_{max} は 15%低下したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ メサドンを SOF 400 mg と反復併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} は 30%増加、 C_{max} は 5%低下した。GS-331007 の C_{max} は 27%低下したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

《リファンピシンの併用：GS-US-334-1344 試験》⁶⁹⁾

- ・リファンピシンと SOF 400 mg を反復併用投与したとき、SOF の AUC_{inf} は 72%、 C_{max} は 77% 低下した。

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》^{67, 68)}

- ・エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の C_{max} は 38% 増加したが、 AUC_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ドルテグラビルと本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} は 37% 増加したが、 C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} は 48%、 C_{tau} は 58% 増加したが、 C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の C_{tau} は 45% 増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ダルナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} は 28%、 C_{max} は 38% 低下した。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。
- ・アタザナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の C_{tau} は 42% 増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。
- ・ロピナビル (ブースターとしてリトナビルを併用) +エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} は 29%、 C_{max} は 41% 低下した。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。
- ・ラルテグラビル+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、SOF の AUC_{tau} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。

《ファモチジンとの併用：GS-US-342-1346 試験》⁷⁰⁾

- ・ファモチジンと本剤を同時に併用投与したとき、SOF、GS-331007 共に AUC_{inf} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。
- ・ファモチジンと本剤を 12 時間差投与したとき、SOF の C_{max} は 23% 低下したが、 AUC_{inf} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。

《オメプラゾールとの併用：GS-US-342-1346 試験、GS-US-342-1709 試験》⁷⁰⁾

- ・オメプラゾール 20 mg と本剤を同時に併用投与したとき、SOF の AUC_{inf} は 29%、 C_{max} は 34% 低下した。GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90% 信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%～143%) であった。

- ・ オメプラゾール 20 mg と本剤を 12 時間差投与したとき、SOF の AUC_{inf} は 44%、 C_{max} は 45% 低下した。GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ オメプラゾール 20 mg と本剤 (+食事) を 2 時間差投与したとき、SOF の C_{max} は 16%低下した。SOF の AUC_{inf} 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ オメプラゾール 20 mg を本剤食後投与 4 時間後に投与したとき、SOF の C_{max} は 21%低下した。SOF の AUC_{inf} 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ オメプラゾール 40 mg を本剤食後投与 4 時間後に投与したとき、SOF の C_{max} は 30%低下した。SOF の AUC_{inf} 及び GS-331007 の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

ベルパタスビル

健康成人に VEL 単剤又は本剤を投与したときの、VEL の薬物動態に対する併用薬の影響を以下に要約する。

《シクロスポリンとの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰⁾

- ・ シクロスポリンと VEL 100 mg を併用投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 103%、 C_{max} は 56% 増加した。

《リファンピシンの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰⁾

- ・ リファンピシン単回投与と VEL 100 mg を併用投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 46%、 C_{max} は 28%増加した。
- ・ リファンピシンを 7 日間反復投与後に VEL100 mg を投与したとき、薬物トランスポーター及び代謝酵素の強力な誘導薬であるリファンピシンの影響により、VEL の AUC_{inf} は 82%、 C_{max} は 71%低下した。

《ケトコナゾールとの併用：GS-US-281-0115 試験》⁶⁰⁾

- ・ ケトコナゾールと VEL 100 mg を併用投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 71%、 C_{max} は 29%増加した。

《ファモチジンとの併用：GS-US-342-1346 試験》⁶⁰⁾

- ・ ファモチジンと本剤を同時投与したとき、VEL の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ ファモチジンと本剤を 12 時間差投与したとき、VEL の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

《オメプラゾールとの併用：GS-US-342-1346 試験、GS-US-342-1709 試験》⁷⁰⁾

- ・ オメプラゾール 20 mg と本剤 (空腹時) に同時投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 36%、 C_{max} は 37%低下した。
- ・ オメプラゾール 20 mg と本剤 (空腹時) を 12 時間差投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 55%、 C_{max} は 57%低下した。
- ・ オメプラゾール 20 mg と本剤 (+食事) を 2 時間差投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 38%、 C_{max} は 48%低下した。
- ・ オメプラゾール 20 mg を本剤食後投与 4 時間後に投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 26%、 C_{max} は 33%低下した。
- ・ オメプラゾール 40 mg を本剤食後投与 4 時間後に投与したとき、VEL の AUC_{inf} は 53%、 C_{max} は 56%低下した。

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》^{67,68)}

- エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} は 53%、 C_{max} は 47%、 C_{tau} は 57%低下した。
- エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- ドルテグラビルと本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} は 50%、 C_{max} は 30%、 C_{tau} は 60%増加した。
- エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの C_{tau} は 37%増加したが、 AUC_{tau} 及び C_{max} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- ダルナビル（ブースターとしてリトナビルを併用）+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの C_{max} は 24%低下したが、 AUC_{tau} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- アタザナビル（ブースターとしてリトナビルを併用）+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} は 142%、 C_{max} は 55%、 C_{tau} は 301%増加した。
- ロピナビル（ブースターとしてリトナビルを併用）+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの C_{max} は 30%低下、 C_{tau} は 63%増加したが、 AUC_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。
- ラルテグラビル+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と本剤を併用投与したとき、VELの AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であった。

SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態に及ぼす併用薬の影響 a 60,62,63,67~71)

| 併用薬 | 併用薬の 投与量 (mg) | VEL の 投与量 (mg) | SOF の 投与量 (mg) | 例 数 | SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間) | | | |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|---|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| エルビテグラービル /コビスタット/エム トリシタビリン/テノホ ビルジソフ°ロキシ ル fumarate | 150/150/ 200/300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 1.01 (0.85, 1.19) | 1.24 (1.13, 1.37) | NA |
| | | | | | GS | 1.13 (1.07, 1.18) | 1.35 (1.30, 1.40) | 1.45 (1.38, 1.52) |
| | | | | | VEL | 1.05 (0.93, 1.19) | 1.19 (1.07, 1.34) | 1.37 (1.22, 1.54) |
| タネルビル/リトナ ビル+エムトリシタ ビリン/テノホビル ジソフ°ロキシル fumarate | 800/100+ 200/300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 29 | SOF | 0.62 (0.54, 0.71) | 0.72 (0.66, 0.80) | NA |
| | | | | | GS | 1.04 (0.99, 1.08) | 1.13 (1.08, 1.18) | 1.13 (1.06, 1.19) |
| | | | | | VEL | 0.76 (0.65, 0.89) | 0.84 (0.72, 0.98) | 1.01 (0.87, 1.18) |
| アタサナビル/リト ナビル+エムトリシタ ビリン/テノホビル ジソフ°ロキシル fumarate | 300/100+ 200/300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 1.12 (0.97, 1.29) | 1.22 (1.12, 1.33) | NA |
| | | | | | GS | 1.21 (1.12, 1.29) | 1.32 (1.27, 1.36) | 1.42 (1.37, 1.49) |
| | | | | | VEL | 1.55 (1.41, 1.71) | 2.42 (2.23, 2.64) | 4.01 (3.57, 4.50) |
| ロビナビル/リトナ ビル+エムトリシタ ビリン/テノホビル ジソフ°ロキシル fumarate | 4×200/50 + 200/300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 0.59 (0.49, 0.71) | 0.71 (0.64, 0.78) | NA |
| | | | | | GS | 1.01 (0.98, 1.05) | 1.15 (1.09, 1.21) | 1.15 (1.07, 1.25) |
| | | | | | VEL | 0.70 (0.59, 0.83) | 1.02 (0.89, 1.17) | 1.63 (1.43, 1.85) |
| ラルテグラービル+エ ムトリシタビリン/テ ノホビルジソフ°ロキ シル fumarate | 400 1日2回 + 200/300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 30 | SOF | 1.09 (0.97, 1.23) | 1.16 (1.07, 1.25) | NA |
| | | | | | GS | 0.95 (0.91, 0.98) | 1.03 (1.00, 1.06) | 1.08 (1.04, 1.13) |
| | | | | | VEL | 0.97 (0.87, 1.08) | 0.98 (0.88, 1.10) | 0.97 (0.87, 1.07) |
| エファビレンツ/エム トリシタビリン/テノ ホビルジソフ°ロキシ ル fumarate | 600/200 /300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 14 | SOF | 1.38 (1.14, 1.67) | 0.97 (0.83, 1.14) | NA |
| | | | | | GS | 0.86 (0.80, 0.93) | 0.90 (0.85, 0.96) | 1.01 (0.95, 1.07) |
| | | | | | VEL | 0.53 (0.43, 0.64) | 0.47 (0.39, 0.57) | 0.43 (0.36, 0.52) |
| エムトリシタビリン/リ ルビヒリン/テノホ ビルジソフ°ロキシ ル fumarate | 200/25 /300 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 1.09 (0.95, 1.25) | 1.16 (1.09, 1.24) | NA |
| | | | | | GS | 0.96 (0.90, 1.01) | 1.04 (1.00, 1.07) | 1.12 (1.07, 1.17) |
| | | | | | VEL | 0.96 (0.85, 1.10) | 0.99 (0.88, 1.11) | 1.02 (0.91, 1.15) |
| トルテグラービル | 50 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 0.88 (0.80, 0.98) | 0.92 (0.85, 0.99) | NA |
| | | | | | GS | 1.01 (0.93, 1.10) | 0.99 (0.97, 1.01) | 0.99 (0.97, 1.01) |
| | | | | | VEL | 0.94 (0.86, 1.02) | 0.91 (0.84, 0.98) | 0.88 (0.82, 0.94) |

(続き)

| 併用薬 | 併用薬の 投与量 (mg) | VEL の 投与量 (mg) | SOF の 投与量 (mg) | 例 数 | SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態パラメータ比 併用時/単回投与時 (90%信頼区間) | | | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|--------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| エルビテグラビル /コビスタット/エム トリシタビル/テノホ ビルアラフェナミド | 150/150/ 200/10 1日1回 | 100 1日 1回 | 400 1日 1回 | 24 | SOF | 1.23 (1.07, 1.42) | 1.37 (1.24, 1.52) | NA |
| | | | | | GS | 1.29 (1.25, 1.33) | 1.48 (1.43, 1.53) | 1.58 (1.52, 1.65) |
| | | | | | VEL | 1.30 (1.17, 1.45) | 1.50 (1.35, 1.66) | 1.60 (1.44, 1.78) |
| カルバマセピン | 300 1日2回 | — | 400 単回 | 24 | SOF | 0.52 (0.43, 0.62) | 0.52 (0.46, 0.59) | NA |
| | | | | | GS | 1.04 (0.97, 1.11) | 0.99 (0.94, 1.04) | NA |
| リファブチン | 300 1日1回 | — | 400 単回 | 20 | SOF | 0.64 (0.53, 0.77) | 0.76 (0.63, 0.91) | NA |
| | | | | | GS | 1.15 (1.03, 1.27) | 1.03 (0.95, 1.12) | NA |
| シクロスボリン | 600 単回 | — | 400 単回 | 19 | SOF | 2.54 (1.87, 3.45) | 4.53 (3.26, 6.30) | NA |
| | | | | | GS | 0.60 (0.53, 0.69) | 1.04 (0.90, 1.20) | NA |
| | | 100 単回 | — | 12 | VEL | 1.56 (1.22, 2.01) | 2.03 (1.51, 2.71) | NA |
| タクロリムス | 5 単回 | — | 400 単回 | 16 | SOF | 0.97 (0.65, 1.43) | 1.13 (0.81, 1.57) | NA |
| | | | | | GS | 0.97 (0.83, 1.14) | 1.00 (0.87, 1.13) | NA |
| ファモチジン | 40 単回 本剤と 同時投与 | 100 単回 | 400 単回 | 60 | SOF | 0.92 (0.82, 1.05) | 0.82 (0.74, 0.91) | NA |
| | | | | | GS | 0.84 (0.78, 0.89) | 0.94 (0.91, 0.98) | NA |
| | | | | | VEL | 0.80 (0.70, 0.91) | 0.81 (0.71, 0.91) | NA |
| | 60 | | | SOF | 0.77 (0.68, 0.87) | 0.80 (0.73, 0.88) | NA | |
| | | | | GS | 1.20 (1.13, 1.28) | 1.04 (1.01, 1.08) | NA | |
| | | | | VEL | 0.87 (0.76, 1.00) | 0.85 (0.74, 0.97) | NA | |

(続き)

| 併用薬 | 併用薬の 投与量 (mg) | VELの 投与量 (mg) | SOFの 投与量 (mg) | 例 数 | SOF、GS-331007及びVELの薬物動態パラメータ比 併用時/単回投与時(90%信頼区間) | | | |
|---------|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------|---|----------------------|----------------------|------------------|
| | | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| オメガ3脂肪酸 | 20 1日1回 本剤と 同時投与 | 100 空腹時 単回 | 400 空腹時 単回 | 60 | SOF | 0.66 (0.55, 0.78) | 0.71 (0.60, 0.83) | NA |
| | | | | | GS | 1.18 (1.10, 1.26) | 1.00 (0.95, 1.05) | NA |
| | | | | | VEL | 0.63 (0.50, 0.78) | 0.64 (0.52, 0.79) | NA |
| | 20 1日1回 本剤投与 12時間前 | 100 空腹時 単回 | 400 空腹時 単回 | 60 | SOF | 0.55 (0.47, 0.64) | 0.56 (0.49, 0.65) | NA |
| | | | | | GS | 1.26 (1.18, 1.34) | 0.97 (0.94, 1.01) | NA |
| | | | | | VEL | 0.43 (0.35, 0.54) | 0.45 (0.37, 0.55) | NA |
| | 20 1日1回 本剤投与 2時間前 | 100 食後 単回 | 400 食後 単回 | 40 | SOF | 0.84 (0.68, 1.03) | 1.08 (0.94, 1.25) | NA |
| | | | | | GS | 0.94 (0.88, 1.02) | 0.99 (0.96, 1.03) | NA |
| | | | | | VEL | 0.52 (0.43, 0.64) | 0.62 (0.51, 0.75) | NA |
| | 20 1日1回 本剤投与 4時間後 | 100 食後 単回 | 400 食後 単回 | 38 | SOF | 0.79 (0.68, 0.92) | 1.05 (0.94, 1.16) | NA |
| | | | | | GS | 0.91 (0.85, 0.98) | 0.99 (0.95, 1.02) | NA |
| | | | | | VEL | 0.67 (0.58, 0.78) | 0.74 (0.63, 0.86) | NA |
| | 40 1日1回 本剤投与 4時間後 | 100 食後 単回 | 400 食後 単回 | 40 | SOF | 0.70 (0.57, 0.87) | 0.91 (0.76, 1.08) | NA |
| | | | | | GS | 1.01 (0.96, 1.07) | 0.99 (0.94, 1.03) | NA |
| | | | | | VEL | 0.44 (0.34, 0.57) | 0.47 (0.37, 0.60) | NA |
| ケトコナゾール | 200 1日2回 | 100 単回 | — | 12 | VEL | 1.29 (1.02, 1.64) | 1.71 (1.35, 2.18) | NA |
| リファンピシ | 600 1日1回 | — | 400 単回 | 17 | SOF | 0.23 (0.19, 0.29) | 0.28 (0.24, 0.32) | NA |
| | | — | — | 12 | VEL | 1.23 (1.14, 1.34) | 0.95 (0.88, 1.03) | NA |
| | 100 単回 | — | — | 12 | VEL | 0.29 (0.23, 0.37) | 0.18 (0.15, 0.22) | NA |
| | 600 単回 | 100 単回 | — | 12 | VEL | 1.28 (1.05, 1.56) | 1.46 (1.17, 1.83) | NA |
| メサドン | 30~130 1日量 | — | 400 1日1回 | 14 | SOF | 0.95 (0.68, 1.33) | 1.30 (1.00, 1.69) | NA |
| | | | | | GS | 0.73 (0.65, 0.83) | 1.04 (0.89, 1.22) | NA |

SOF: ソホスブビル、GS:GS-331007、VEL: ベルパタスビル、NA: 該当なし、—: 投与せず

a: 薬物相互作用試験は健康成人を対象として実施

併用薬の薬物動態に及ぼす SOF、VEL 及び本剤の影響 a 60,62~64,66~68)

| 併用薬 | 併用薬の投与量 (mg) | VEL の投与量 (mg) | SOF の投与量 (mg) | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL 又は本剤投与時 (90%信頼区間) | | |
|---|-----------------------------------|---------------|---------------|----|---|----------------------|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| エルビテグラービル/コヒシスタット/エムトリシタビン/テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 | エルビテグラービル 150 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 24 | 0.93 (0.86, 1.00) | 0.93 (0.87, 0.99) | 0.97 (0.91, 1.04) |
| | コヒシスタット 150 1日1回 | | | | 1.11 (1.06, 1.17) | 1.23 (1.17, 1.29) | 1.71 (1.54, 1.90) |
| | エムトリシタビン 200 1日1回 | | | | 1.02 (0.97, 1.08) | 1.01 (0.98, 1.04) | 1.06 (1.01, 1.11) |
| | テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| ダルナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 | ダルナビル 800 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 29 | 0.90 (0.86, 0.95) | 0.92 (0.87, 0.98) | 0.87 (0.79, 0.95) |
| | リトナビル 100 1日1回 | | | | 1.07 (0.97, 1.17) | 1.12 (1.05, 1.19) | 1.09 (1.02, 1.15) |
| | エムトリシタビン 200 1日1回 | | | | 1.05 (1.01, 1.08) | 1.05 (1.02, 1.08) | 1.04 (0.98, 1.09) |
| | テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| アタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 | アタザナビル 300 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 24 | 1.09 (1.00, 1.19) | 1.20 (1.10, 1.31) | 1.39 (1.20, 1.61) |
| | リトナビル 100 1日1回 | | | | 0.89 (0.82, 0.97) | 0.97 (0.89, 1.05) | 1.29 (1.15, 1.44) |
| | エムトリシタビン 200 1日1回 | | | | 1.01 (0.96, 1.06) | 1.02 (0.99, 1.04) | 1.06 (1.02, 1.11) |
| | テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| ロビナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 | ロビナビル 200×4 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 24 | 0.97 (0.92, 1.02) | 1.00 (0.93, 1.06) | 1.11 (0.96, 1.30) |
| | リトナビル 50×4 1日1回 | | | | 0.94 (0.83, 1.07) | 0.97 (0.89, 1.05) | 1.07 (0.95, 1.20) |
| | エムトリシタビン 200 1日1回 | | | | 1.02 (0.93, 1.12) | 1.00 (0.94, 1.06) | 0.97 (0.91, 1.04) |
| | テノホビル シソフプロキシルマル酸塩 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| | | | | | 1.42 (1.27, 1.57) | 1.22 (1.14, 1.31) | 1.28 (1.20, 1.37) |

(続き)

| 併用薬 | 併用薬の 投与量 (mg) | VEL の 投与量 (mg) | SOF の 投与量 (mg) | 例 数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL 又は本剤投与時 (90%信頼区間) | | |
|--|--------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|---|----------------------|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| ラルテグラービル+エムトリシタビル/テノホビル シゾプロキシル fumarate | エムトリシタビル 200 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 30 | 1.08 (1.04, 1.12) | 1.05 (1.03, 1.07) | 1.02 (0.97, 1.08) |
| | テノホビルシゾプロキシル fumarate 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| | ラルテグラービル 400 1日2回 | | | | 1.46 (1.39, 1.54) | 1.40 (1.34, 1.45) | 1.70 (1.61, 1.79) |
| エファビレンツ/エムトリシタビル/テノホビル シゾプロキシル fumarate | エファビレンツ 600 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 15 | 0.81 (0.74, 0.89) | 0.85 (0.80, 0.91) | 0.90 (0.85, 0.95) |
| | エムトリシタビル 200 1日1回 | | | | 1.07 (0.98, 1.18) | 1.07 (1.00, 1.14) | 1.10 (0.97, 1.25) |
| | テノホビルシゾプロキシル fumarate 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| エムトリシタビル/リルビリン/テノホビル シゾプロキシル fumarate | エムトリシタビル 200 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 24 | 0.95 (0.90, 1.00) | 0.99 (0.97, 1.02) | 1.05 (0.99, 1.11) |
| | リルビリン 25 1日1回 | | | | 0.93 (0.88, 0.98) | 0.95 (0.90, 1.00) | 0.96 (0.90, 1.03) |
| | テノホビルシゾプロキシル fumarate 300 1日1回 | | | | テノホビル | | |
| エルビテグラービル/コビスタット/エムトリシタビル/テノホビル アラフェナミド | エルビテグラービル 150 1日1回 | 100 1日1回 | 400 1日1回 | 24 | 1.06 (1.01, 1.11) | 1.06 (1.01, 1.13) | 1.04 (0.98, 1.10) |
| | コビスタット 150 1日1回 | | | | 0.87 (0.80, 0.94) | 0.94 (0.88, 1.00) | 1.08 (0.97, 1.20) |
| | エムトリシタビル 200 1日1回 | | | | 1.16 (1.09, 1.23) | 1.30 (1.23, 1.38) | 2.03 (1.67, 2.48) |
| シクロスホリン | テノホビル アラフェナミド 10 1日1回 | 100 単回 | — | 12 | 1.02 (0.97, 1.06) | 1.01 (0.98, 1.04) | 1.02 (0.97, 1.07) |
| | — | — | 400 単回 | 19 | 0.80 (0.68, 0.94) | 0.87 (0.81, 0.94) | NA |
| シクロスホリン | — | — | — | 12 | 0.92 (0.82, 1.02) | 0.88 (0.78, 1.00) | NA |
| | 600 単回 | — | — | 19 | 1.06 (0.94, 1.18) | 0.98 (0.85, 1.14) | NA |

(続き)

| 併用薬 | 併用薬の 投与量 (mg) | VEL の 投与量 (mg) | SOF の 投与量 (mg) | 例 数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL 又は本剤投与時 (90%信頼区間) | | |
|----------------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| タコリムス | 5 単回 | — | 400 単回 | 16 | 0.73 (0.59, 0.90) | 1.09 (0.84, 1.40) | NA |
| ジゴキシン | 0.25 単回 | 100 | — | 21 | 1.88 (1.71, 2.08) | 1.34 (1.13, 1.60) | NA |
| R-メサドン | 30~130 1日量 | — | 400 1日1 回 | 14 | 0.99 (0.85, 1.16) | 1.01 (0.85, 1.21) | 0.94 (0.77, 1.14) |
| S-メサドン | | | | | 0.95 (0.79, 1.13) | 0.95 (0.77, 1.17) | 0.95 (0.74, 1.22) |
| ノルエルゲ [®] ストロミン | ノルゲ [®] スチメート 0.180/0.215/ 0.250/ エチニルエストラジ [®] オール 0.025 1日1回 | 100 1日1 回 | — | 13 | 0.97 (0.88, 1.07) | 0.90 (0.82, 0.98) | 0.92 (0.83, 1.03) |
| | | — | 400 1日1 回 | 15 | 1.07 (0.94, 1.22) | 1.06 (0.92, 1.21) | 1.07 (0.89, 1.28) |
| 100 1日1 回 | | — | 13 | 0.96 (0.78, 1.19) | 0.91 (0.73, 1.15) | 0.92 (0.73, 1.18) | |
| — | | 400 1日1 回 | 15 | 1.18 (0.99, 1.41) | 1.19 (0.98, 1.45) | 1.23 (1.00, 1.51) | |
| エチニルエストラジ [®] オール | 100 1日1 回 | — | 12 | 1.39 (1.17, 1.66) | 1.04 (0.87, 1.24) | 0.83 (0.65, 1.06) | |
| | — | 400 1日1 回 | 15 | 1.15 (0.97, 1.36) | 1.09 (0.94, 1.26) | 0.99 (0.80, 1.23) | |
| アトルバ [®] スタチン | 40 単回 | 100 1日1 回 | 400 1日1 回 | 26 | 1.68 (1.49, 1.89) | 1.54 (1.45, 1.64) | NA |
| プラバ [®] スタチン | 40 単回 | 100 1日1 回 | — | 18 | 1.28 (1.08, 1.52) | 1.35 (1.18, 1.54) | NA |
| ロスバ [®] スタチン | 10 単回 | 100 1日1 回 | — | 18 | 2.61 (2.32, 2.92) | 2.69 (2.46, 2.94) | NA |

SOF : ソホスブビル、VEL : ベルパタスビル、NA : 該当なし、— : 投与せず

a : 薬物相互作用試験は健康成人を対象として実施

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁷²⁾

ソホスブビル

日本人 C 型非代償性肝硬変患者、DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者の母集団薬物動態における最終モデルは、1 次吸収、ラグタイム (T_{lag})、線形性排泄を伴う M3 法を用いた 1-コンパートメントモデルであり、全身クリアランス (CL/F)、中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) 及び吸収速度定数 (K_a) について個体間変動 (interindividual variability; IIV)、残差誤差モデル (log-additive) を適用した。

ベルパタスビル

日本人 C 型非代償性肝硬変患者、DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者の母集団薬物動態における最終モデルは、1 次吸収、線形性排泄を伴う 2-コンパートメントモデルであり、 CL/F 、 V_c/F 、抹消コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) 及び K_a については IIV を、 K_a については事象間変動 (interoccasional variability; IOV)、残差誤差モデル (log-additive) を適用した。

(2) 吸収速度定数⁷²⁾

ソホスブビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与による SOF の K_a は、 0.87 h^{-1} と推定された。

ベルパタスビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（絶食条件、男性、非肝硬変/CP-A）における本剤による VEL の K_a は、 4.22 h^{-1} と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁷²⁾

ソホスブビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与による SOF のバイオアベイラビリティ (F) で補正した CL/F は、 209 L/h と推定された。

ベルパタスビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（絶食条件、男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与による VEL のバイオアベイラビリティ (F) で補正した CL/F は、それぞれ 33.1 L/h と推定された。

(5) 分布容積⁷²⁾

ソホスブビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与による SOF の V_c/F は、 164 L と推定された。

ベルパタスビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（絶食条件、男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与による VEL の V_c/F は 330 L 、 V_p/F は 128 L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

ソホスブビル⁷²⁾

日本人被験者の SOF の薬物動態（PK）を記述する最終モデルは、1 次吸収、 T_{lag} 、線形性排泄を伴う M3 法を用いた 1-コンパートメントモデルであり、 CL/F 、 Vc/F 及び Ka について個体間変動、残差誤差モデル（log-additive）を適用した。考慮された共変量間の相関には、 CL/F に対して性別及び肝機能障害の重症度が含まれた。年齢、ベースラインのクレアチニン・クリアランス（ $BCLcr$ ）及び体重は、SOF の母集団 PK に対する有意な共変量ではなかった。

非日本人被験者において SOF の血漿中濃度データを最もよく記述した最終母集団 PK モデルは、1 次吸収、吸収の T_{lag} 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 PK モデルであり、PK 変数の Ka 、 CL/F 及び Vc/F については個体間変動を適用した。

共変量解析の結果、性別、及び肝機能障害の重症度（非代償性肝硬変の被験者と比べて、非肝硬変及び代償性肝硬変の被験者）は CL/F 及び Vc/F に対して、食事は Ka に対して統計学的に有意に影響していた。検討されたその他共変量の年齢、人種、民族性、クレアチニン・クリアランス（ $CLcr$ ）、HCV 感染状態、HCV GT、IL28B 遺伝子型、代償性肝硬変、体重、BMI 及び併用薬は、SOF の母集団 PK に対する有意な共変量ではなかった。

ベルパタスビル

日本人被験者の VEL の PK を記述する最終モデルは、1 次吸収、線形性排泄を伴う 2-コンパートメントモデルであり、 CL/F 、 Vc/F 、 Vp/F 及び Ka については IIV を、 Ka については IOV 、残差誤差モデル（log-additive）を適用した。考慮された共変量間の相関には、 CL/F 及び Vc/F に対して年齢及び肝機能障害の重症度、 Ka 、 T_{lag} 及び F に対して食事条件が含まれた。年齢、 $BCLcr$ 及び体重は、VEL の母集団 PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

非日本人被験者において VEL の血漿中濃度データを最もよく記述した最終母集団 PK モデルは、1 次吸収、吸収の T_{lag} 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 PK モデルであり、PK 変数の Ka 、 CL/F 、 Vc/F 及び Vp/F については個体間変動を適用した。

共変量解析の結果、性別、HCV 感染症、非代償性肝硬変は CL/F 及び Vc/F に対して、食事は Ka 、 $F1$ （バイオアベイラビリティ）及び T_{lag} に対して統計学的に有意に影響していた。検討されたその他共変量の年齢、人種、民族性、 $CLcr$ 、HCV GT、IL28B 遺伝子型、代償性肝硬変、体重、BMI 及び併用薬は、VEL の母集団 PK に対する有意な共変量ではなかった。

(2) パラメータ変動要因

HCV 感染症患者における母集団薬物動態解析⁷³⁾

C 型非代償性肝硬変患者（CP 分類 B 又は C）における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC_{0-24} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、SOF（79 例）でそれぞれ $3474 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （33.0%）、 1082 ng/mL （38.9%）、SOF の主要代謝物である GS-331007（102 例）でそれぞれ $13947 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （24.4%）、 971 ng/mL （31.4%）、VEL（102 例）でそれぞれ $3013 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （75.6%）、 193 ng/mL （90.5%）であった。

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC_{0-24} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、SOF（88 例）でそれぞれ $2028 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （43.3%）、 802 ng/mL （50.6%）、GS-331007（117 例）でそれぞれ $13702 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （23.3%）、 850 ng/mL （26.4%）、VEL（117 例）でそれぞれ $4873 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （55.8%）、 473 ng/mL （67.8%）であった。

いずれの集団においても、SOF、GS-331007 及び VEL の薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無又は前治療の影響は認められなかった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

ソホスブビル

<参考：イヌ>⁷⁴⁾

門脈カニューレを挿入したイヌに SOF を経口投与したときの経口バイオアベイラビリティは 9.89% であり、吸収率 (39.7%) 及び肝抽出率 (74%) を反映していた。

ベルパタスビル

<参考：ラット、イヌ、サル>^{75~77)}

VEL の経口バイオアベイラビリティは、検討した全ての動物種を通じて低かった。溶液として投与したときの経口バイオアベイラビリティの推定値の平均は、ラットで 27.7%、イヌで 25.0%、及びサルで 29.7% であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ソホスブビル

<参考：ラット>⁷⁸⁾

ラットに ¹⁴C 標識 SOF 20 mg/kg を経口投与したとき、低濃度の放射能が脳に検出された。

ベルパタスビル

<参考：マウス、ラット>^{79,80)}

マウス (CD-1) に ¹⁴C 標識 VEL を 20 mg/kg で単回経口投与したとき、脳に検出された放射能は一過性で低濃度であった。

ラット (SD 及び LE) に ¹⁴C 標識 VEL を 30 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は脳には検出されなかった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ソホスブビル

<参考：ラット>⁸¹⁾

妊娠 13 日目のラット (SD) に ¹⁴C 標識 SOF 20 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収され、各組織に広範に分布した。胎盤を通過した放射能が羊水に検出され、胎児での吸収が認められた。血液及び脳内放射能濃度は、胎児で母体よりも高かったが胎児の肝臓中放射能濃度は母体肝臓中濃度の約 1/10 であり、腎臓では放射能は検出されなかった。

ベルパタスビル

<参考：ラット>⁸²⁾

妊娠 13 日又は 18 日の妊娠ラット (SD) に ¹⁴C 標識 VEL (目標 30 mg/kg) を単回経口投与したとき、胎児血液中に放射能は検出されず、胎盤を通過しないことが示唆された。投与後 24 時間まで胎児中に放射能は検出されず、放射能が胎盤を通過しないことが確認された。

(3) 乳汁への移行性

ソホスブビル

<参考：ラット>⁸¹⁾

分娩 2 日目のラット (SD) に ¹⁴C 標識 SOF 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿及び乳汁中には、GS-331007 及び GS-331007 硫酸抱合体 (異性体を含む) が検出されたが、SOF は検出されなかった。投与後 1 時間での GS-331007 及び GS-331007 硫酸抱合体の乳汁/血漿中濃度比はそれぞれ 0.246、0.177 であった。

ベルパタスビル

<参考：ラット>⁸²⁾

授乳ラット (SD) に ¹⁴C 標識 VEL (目標 30 mg/kg) を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 1 時間後から 8 時間後まで定量可能であり、放射能の乳汁中への分泌が示唆された。乳汁中最高放射能濃度は投与 4 時間後に認められた。平均乳汁中／血漿中濃度比は投与 1 時間後で 0.42 であり、投与 8 時間後では 6.5 まで上昇した。平均乳汁中／血漿中曝露 (AUC) 比は 1.74 であった。最高濃度到達後、血中、血漿中及び乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間までに減少し、投与後 24 時間では定量限界未満となった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ソホスブビル⁸³⁾

¹⁴C 標識 SOF 400 mg を男性健康成人被験者に単回経口投与したとき、総放射能の全血／血漿中濃度比は約 0.7 であり、SOF 及びその代謝物は、血球成分より主として血漿中に分布することが示唆された。(「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

<参考>⁷⁸⁾

白色ラット (SD) 及び有色ラット (LE) に ¹⁴C 標識 SOF 20 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は各組織に広範に分布し、ほとんどの組織で投与 48 時間後までに定量下限

(0.073 µg equiv./g) 以下となり、最終測定時点 (投与後 144 (SD) 又は 168 (LE) 時間) までにほぼ完全に消失した。放射能は消化管、リンパ組織及び排泄組織で最も高く、投与後 1 時間の肝臓における放射能濃度は血漿中と比較し、白色ラットでは約 13 倍、有色ラットでは約 17 倍高かった。一方、中枢神経系、骨、眼水晶体、白色脂肪組織での放射能濃度は他の組織と比べ最も低かった。白色ラット及び有色ラット間で組織分布に明らかな差は観察されず、放射能のメラニンへの結合を示す兆候も認められなかった。

ベルパタスビル⁸⁴⁾

外国人健康成人被験者に ¹⁴C 標識 VEL 100 mg を単回投与したときの ¹⁴C 放射能の全血／血漿比は 0.517~0.670 の範囲であった。

<参考> (マウス、ラット)^{79,80)}

雄マウス (CD-1) に ¹⁴C 標識 VEL を 20 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は投与後 3 時間までにほぼ全ての組織に広く分布し、168 時間までに肝臓以外の全ての組織から消失した。最高放射能濃度が最も高かった組織は胆嚢、肝臓、腎臓及びハーダー腺であった。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-精巣関門をほとんど通過しないことが示唆された。

雄ラット (SD 及び LE) に ¹⁴C 標識 VEL を 30 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は投与後 4 時間までにほぼ全ての組織に広く分布した。放射能は 96 時間までに眼のブドウ膜以外の全ての組織から消失した。最高放射能濃度が最も高かった組織 (消化管を除く) は肝臓、副腎、腎髄質、腎臓、腎皮質及び膵臓であった。SD ラットの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、放射能がラットの血液-精巣関門をほとんど通過しないことが示唆された。放射能は有色ラットの眼のブドウ膜に長く残存したが、有色皮膚及び白色皮膚に対する分布に顕著な差はなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

ソホスブビル⁸⁵⁾

(*in vitro*)

SOF のヒト血漿蛋白結合率は約 61~65% であり、0.1 µg/mL から 20 µg/mL の範囲で濃度依存性はみられなかった。GS-331007 のヒト血漿蛋白結合率は 3.1~7.2% であった。

ベルパタスビル

(*in vitro*)^{86,87)}

VEL のヒト血漿蛋白結合率は 99.5% を上回り、結合は約 0.1~2 µg/mL の範囲で薬物濃度に依存しない。

(外国人健康成人)^{88,89)}

In vitro データと一致して、健康成人及び腎又は肝機能障害患者における VEL の蛋白結合率は高かった (99% 超)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ソホスブビル^{83, 90)}

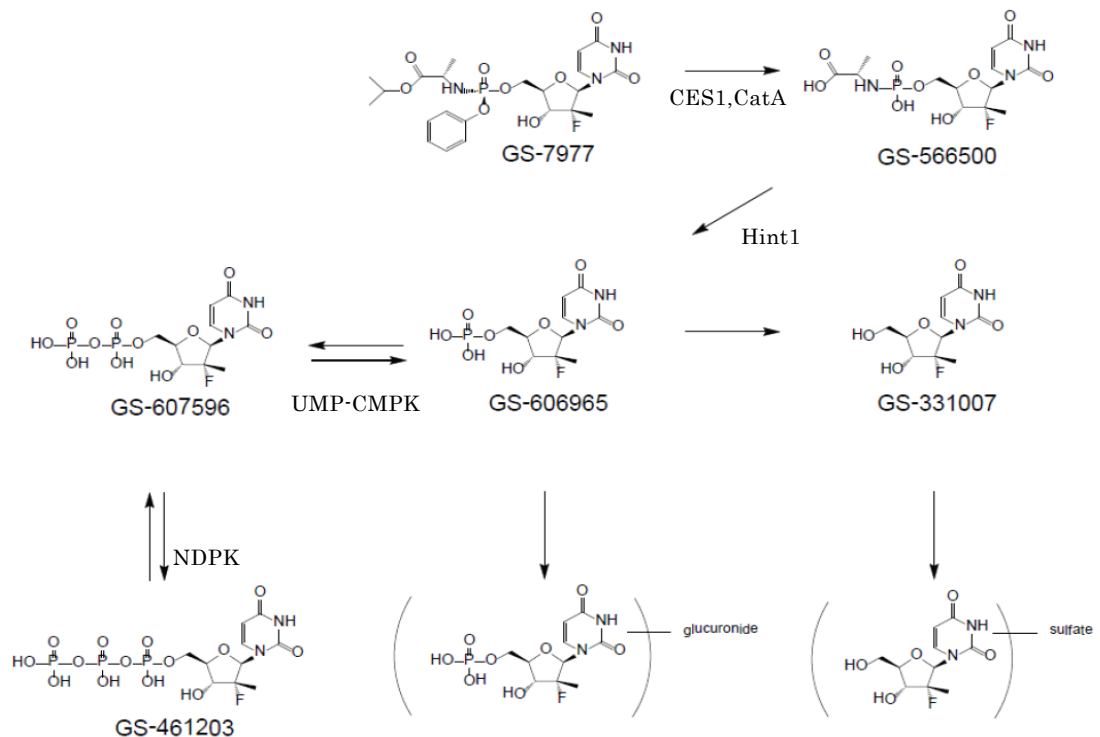
血漿中での主要な全身循環代謝物は GS-331007 であり (90%超)、未変化体である SOF の占める割合は約 4%であった。SOF は速やかに GS-566500 (ヌクレオシド誘導体一リン酸アラニン) に、引き続いて GS-331007 (ヌクレオシド誘導体) に代謝され、主にこれらの代謝物が SOF 投与後の血中に存在した。

SOF はヌクレオチドプロドラッグであり、肝細胞内で加水分解及びヌクレオチドリリン酸化反応を受けて、活性代謝物であるヌクレオシド誘導体三リン酸である活性代謝物 GS-461203 へ変換されることが考えられる。

- 1) CES1 及び CatA を介した加水分解の結果としてのイソプロパノールの放出
- 2) フェノール放出過程を経て Hint1 によるリン酸アミドの開裂に伴うアラニンの放出
- 3) UMP-CMP キナーゼ (UMP-CMPK) 及び NDP キナーゼ (NDPK) による GS-461203 への変換

GS-606965 の脱リン酸化によって GS-331007 が生成されるが、この GS-331007 は効率的に再リン酸化されず、*in vitro* において抗 HCV 活性はみられない。

SOF の推定細胞内代謝経路



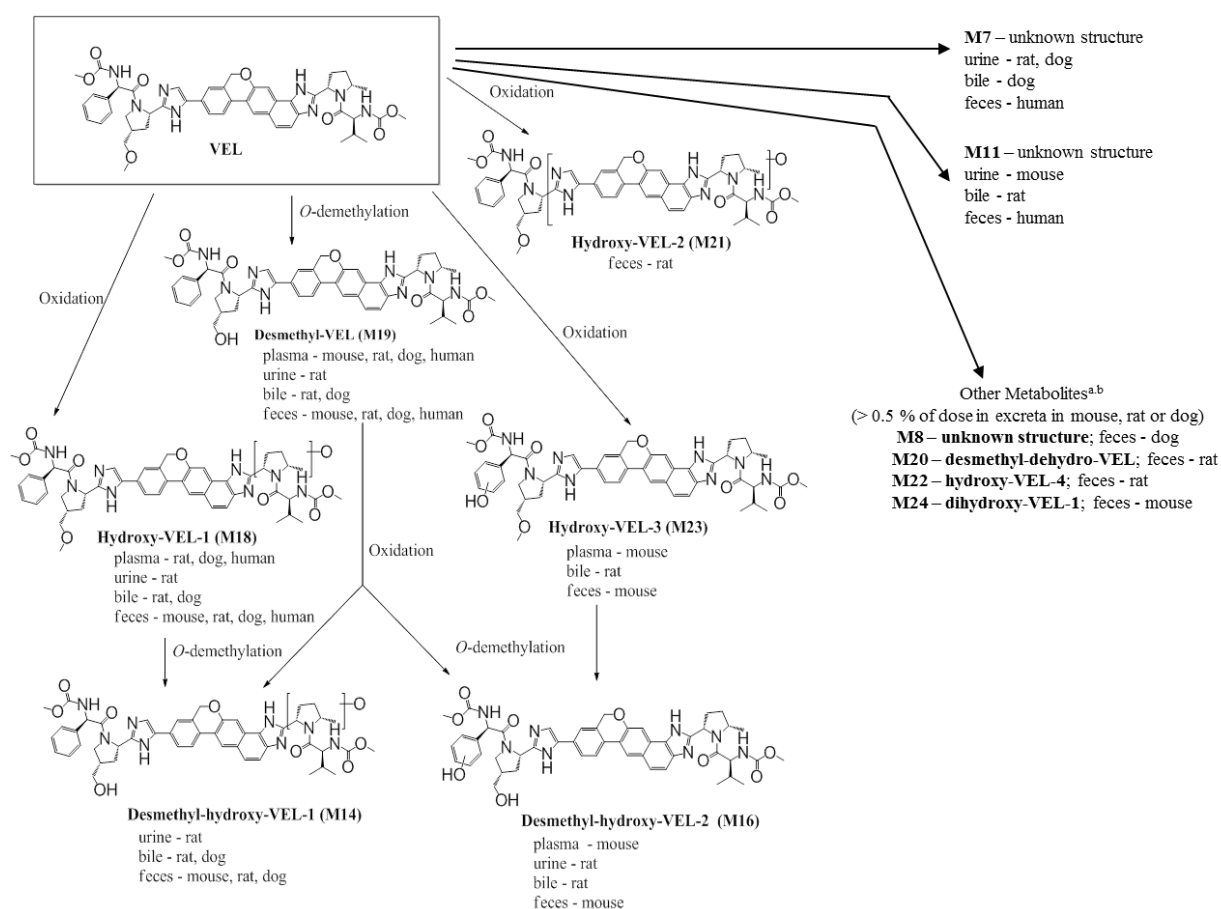
CES1 : カルボキシルエステラーゼ 1、CatA : カテプシン A、Hint1 : ヒスチジントリアドヌクレオチド結合蛋白質 1、UMP-CMPK : ウリジン一リン酸一シチジン一リン酸キナーゼ、NDPK : ヌクレオシドリリン酸キナーゼ

ベルパタスビル⁸⁴⁾

外国人健康成人被験者 8 例に ¹⁴C 標識 VEL 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分 (98.9%) が未変化体に由来しており、その他、既知の酸化代謝物 M18 (ヒドロキシ-ベルパタスビル-1) 及び既知の脱アルキル化代謝物 M19 (脱メチル-ベルパタスビル) が総放射能のそれぞれ 0.4% 及び 0.7% を占めた。

糞便及び尿中の総 ¹⁴C 放射能の平均回収率は約 95% であり、投与された放射能のほとんど (約 94%) が糞便中に回収された。VEL の未変化体が糞中排泄の主要成分であり、投与された放射能に対し平均 77% を占めた。糞中でみられた代謝物は M18 及び M19、並びに未同定の成分である M7 及び M11 であり、投与された放射能に対しそれぞれ平均 5.9% 及び 3.0%、並びに 2.8% 及び 0.5% を占めた。投与後 24 時間を通して、投与された放射能の約 0.4% が尿中で回収され、尿中排泄された放射能は VEL の未変化体の他、それぞれ放射能の 0.1% 未満を占める 4 種類のマイナーな未同定の成分 (M3、M5、M6、M10) に由来していた。

¹⁴C 標識 VEL を経口投与したときの血漿、尿、胆汁及び糞中で同定された代謝物に基づく VEL の推定代謝経路



a : ヒト排泄物中には認められなかった。非臨床試験又はヒト血漿中でも認められなかった。

b : ラジオクロマトグラムにおいて定量可能なピークを示したマウス、ラットまたはイヌ排泄物中における 0.5% 未満の他の代謝物は、M12 (desmethyl-dihydroxy-VEL-1)、M13 (desmethyl-dihydroxy-VEL-2 / desmethyl-dihydroxy-VEL-3)、M15 (dihydroxy-VEL-2)、M17 (dihydroxy-VEL-3) 及び M25 (hydroxy-VEL-glucuronide) であった。M1、M2、M3、M4、M5、M6、M9、及び M10 も観察されたが、構造は不明である。

注 : 代謝物及び経路は、代謝の一般的な知見に基づいて推定されており、確定した経路を意味するものではない。直接的な実験は行われていない。

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

ソホスブビル⁹¹⁾

In vitro 試験において、SOF 及び SOF の主要代謝物である GS-331007 は、ヒト CYP 分子種の基質でないことが示された。

ベルパタスビル⁹²⁾

In vitro 試験の結果から、VEL は CYP450 酵素 (CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4) の基質であることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ソホスブビル⁸³⁾

(外国人)

SOF は GS-331007 に代謝された後、主に尿中に排泄される (投与量の約 80%)。

ベルパタスビル⁸⁴⁾

(外国人)

VEL は、主に糞中に未変化体で排泄された (投与量の約 77%)。

(2) 排泄率

ソホスブビル⁸³⁾

(外国人)

健康成人男性被験者 7 例に ¹⁴C 標識 SOF 400 mg を単回経口投与したとき、SOF は速やかに吸収され、GS-331007 として主に尿中に排泄された。放射能は、尿、糞便、呼気中にそれぞれ投与量の 76.1%、14.0%、2.5% 排泄された。尿中に排泄された放射線の大部分は GS-331007 であり (投与量の 77.7%)、SOF は投与量の 3.47% であった。

ベルパタスビル⁸⁴⁾

(外国人)

健康成人男性被験者 8 例に ¹⁴C 標識 VEL 100 mg を単回経口投与したとき、¹⁴C 放射能の平均総回収率は 95% であり、糞中及び尿中の回収率はそれぞれ投与量の 94% 及び 0.4% であった。未変化体 VEL が糞中の主要な化合物種であり、投与量の平均 77% を占め、次いでモノヒドロキシ-VEL (5.9%) 及び脱メチル-ベルパタスビル (3.0%) であった。

8. トランスポーターに関する情報

ソホスブビル⁵⁹⁾

In vitro 試験の結果、SOF は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。消化管における P-gp の発現はプレグナン X 受容体の影響を受けるため、この核内受容体と相互作用のある P-gp 誘導剤との併用で、SOF の吸収が低下する可能性がある。また SOF は OCT1、OATP1B1、OATP1B3 の基質並びに阻害剤ではないこと (IC₅₀: 100 µmol/L 以上)、GS-331007 は P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 の基質並びに阻害剤ではないこと (IC₅₀: 100 µmol/L 以上) から、SOF と GS-331007 はトランスポーター介在性の薬物相互作用の影響を受けにくいことが示唆される。

ベルパタスビル^{60, 61, 93 ~ 98)}

In vitro 試験にて、VEL は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。VEL が OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質であることを裏付ける明白なエビデンスは *in vitro* 試験では得られなかったが、リファンピシンを単回投与した臨床試験で、VEL は OATP1B1 及び/又は OATP1B3 の弱い基質であることが示唆された。*In vitro* 試験で OCT1 の基質であるというエビデンスは認められなかった。

VEL のトランスポーター阻害の可能性を *in vitro* で評価したところ、VEL は P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して用量依存性の阻害を示し、OCT1、OCT2 及び MATE1 に対する弱い阻害が認められた。VEL は MRP2、NTCP、OAT1、OAT3 及び OATP1A2 の活性を阻害しなかった。また、OATP2B1 に対する阻害の可能性が示唆された。

VEL は *in vitro* 試験において多くのトランスポーターに対する阻害作用を示すが、血漿蛋白結合率が高いこと及び血漿中濃度が低いことから、全身循環を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

9. 透析等による除去率

ソホスブビル⁹⁹⁾

血液透析：末期腎不全患者において、血液透析により循環血液中の主要代謝物である GS-331007 は 53%（4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）、SOF は 13% が除去されるとの報告がある。

（「VII-10-(1) 腎機能障害患者（外国人）」の項参照）

ベルパタスビル

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人）

ソホスブビル⁹⁹⁾

HCV 感染を伴わない腎機能障害を有する被験者に SOF 400 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 [eGFR > 80 mL/分/1.73 m²] に比較して、軽度 (eGFR ≥ 50 かつ ≤ 80 mL/分/1.73 m²)、中等度 (eGFR ≥ 30 かつ < 50 mL/分/1.73 m²) 又は重度 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) の腎機能障害を有する被験者では、SOF の AUC_{0-inf} はそれぞれ 61%、107%、171% 高く、GS-331007 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 55%、88%、451% 高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、SOF の AUC_{0-inf} は、透析 1 時間前投与で 28%、透析 1 時間後投与で 60% 高かったのに対し、GS-331007 の AUC_{0-inf} は、透析 1 時間前投与で 1280%、透析 1 時間後投与で 2070% 高い値を示した。末期腎不全の被験者では GS-331007 の除去には血液透析が必要であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18% の GS-331007 が除去された。

ベルパタスビル^{88, 100, 101)}

HCV 感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者 [CLcr < 30 mL/分] に、VEL 100 mg を単回経口投与したとき、VEL の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は正常腎機能の対照被験者 (CLcr ≥ 90 mL/分) よりもそれぞれ約 50% 及び 11% 高かった。蛋白結合率の差は両群間で認められなかった。

VEL のヒトでのマスバランス試験の結果、VEL は主に糞中排泄され、未変化体又は代謝物としての腎排泄率は 1% 未満であることが示されたものの、本試験の結果は、腸管並びに肝内での代謝及び輸送の変化によって、腎機能障害により化合物の薬物動態が変化する可能性があるとの文献報告と一致していた。探索的解析の結果、eGFR と VEL の主要薬物動態パラメータ (AUC 又は C_{max}) の間には統計学的に有意な相関は認められなかった。VEL の曝露は重度の腎機能障害被験者においても顕著な影響を受けなかった。

VEL の薬物動態に対する重度の腎機能障害の影響

| VEL 薬物動態パラメータ | 重度腎機能障害被験者 (N=10) | 腎機能正常被験者 (N=9) | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) * |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------|
| AUC _{inf} (ng・h/mL) | 8108.3 (32.4) | 5651.6 (31.2) | 149.9 (117.0, 192.1) |
| AUC _{last} (ng・h/mL) | 7971.7 (31.8) | 5597.8 (31.2) | 149.1 (116.6, 190.5) |
| C _{max} (ng/mL) | 732.4 (24.1) | 702.7 (28.1) | 110.9 (90.8, 135.4) |

平均値 (変動係数、%)

* : 適合した対のみ (N=9/9) を比較分析に用いた。幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) は腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害被験者の比として表し、薬物動態パラメータに対する 90%信頼区間の 100%以上の増加を有意であるとみなした。

(2) 肝機能障害患者 (外国人)

ソホスブビル¹⁰²⁾

中等度又は重度肝機能障害 (CP 分類 B 又は C) を有する HCV 感染患者に対し、SOF 400 mg を 7 日間反復投与したとき、肝機能正常被験者と比べて、SOF の AUC_{tau} はそれぞれ 126%及び 143% 高く、SOF の主要代謝物である GS-331007 の AUC_{tau} はそれぞれ 18%及び 9%高かった。

ベルパタスビル⁸⁹⁾

HCV 感染を伴わない中等度又は重度肝機能障害を有する被験者 (CP-B 又は C) に対し、VEL 100 mg を単回投与し、肝機能正常被験者と比較したとき、VEL の薬物動態は肝機能障害による臨床的に重要な影響は認められなかった。肝機能障害被験者での AUC_{inf} は肝機能正常被験者と同程度であり、C_{max} (約 41%~53%) はわずかに低かった。AUC の変化を伴わない C_{max} の低下は臨床的に重要とは考えられなかった。VEL の平均%遊離分画 (非結合型濃度) は肝機能障害のない被験者と中等度又は重度の肝機能障害被験者で同程度であった。

VEL の薬物動態に対する中等度肝機能障害の影響

| VEL 薬物動態パラメータ | 中等度肝機能障害被験者 (N=10) | 肝機能正常被験者 (N=10) | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) * |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|
| AUC _{inf} (ng・h/mL) | 4104.6 (37.9) | 5199.0 (42.5) | 83.03 (57.53, 119.83) |
| C _{max} (ng/mL) | 343.8 (49.0) | 582.9 (36.5) | 59.41 (39.78, 88.71) |

平均値 (変動係数、%)

* : 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) は肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害被験者の比として表し、薬物動態パラメータに対する 90%信頼区間の 100%以上の増加を有意であるとみなした。中等度肝機能障害は CP-B である。

VEL の薬物動態に対する重度肝機能障害の影響

| VEL 薬物動態パラメータ | 重度肝機能障害被験者 (N=10) | 肝機能正常被験者 (N=10) | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) * |
|------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|
| AUC _{inf} (ng・h/mL) | 5403.7 (50.3) | 4619.4 (41.0) | 113.64 (74.72, 172.82) |
| C _{max} (ng/mL) | 268.4 (54.5) | 523.5 (35.1) | 47.19 (29.32, 75.96) |

平均値 (変動係数、%)

* : 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) は肝機能正常被験者に対する重度肝機能障害被験者の比として表し、薬物動態パラメータに対する 90%信頼区間の 100%以上の増加を有意であるとみなした。重度肝機能障害患者は CP-C である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

（解説）

本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と診断された患者に対してのみ、投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度の腎機能障害（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）又は透析を必要とする腎不全の患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

2.3 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1、16.7.2 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

（「IV-2 製剤の組成」の項参照）

2.2 HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する外国人被験者（ CL_{Cr} ） $< 30 \text{ mL/分}$ にVEL 100 mgを単回経口投与したとき、VELの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は腎機能正常被験者（ $CL_{Cr} \geq 90 \text{ mL/分}$ ）に比してそれぞれ約50%及び11%上昇したが、顕著な影響は認められなかった⁸⁸⁾。HCV感染を伴わない腎機能障害を有する外国人被験者にSOF 400 mgを単回経口投与したとき、重度腎機能障害被験者（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）における未変化体及びSOFの主要代謝物であるGS-331007の曝露量（ AUC_{0-inf} ）は腎機能正常健康被験者（ $eGFR > 80 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）に比してそれぞれ171%及び451%増加した。また、透析を必要とする腎不全の患者におけるGS-331007の曝露量（ AUC_{0-inf} ）は腎機能正常健康被験者と比較して、透析1時間前投与で1280%、透析1時間後投与で2070%増加した⁹⁹⁾。重度腎機能障害又は透析を必要とする腎不全を伴う患者にSOFを投与すると、GS-331007の曝露量が増加し、安全性に影響を及ぼす可能性が考えられる。また、海外における製造販売後のSOFの使用において、死亡例を含む重篤な有害事象が重度腎機能障害又は透析を必要とする腎不全を伴う患者で報告されている。従って、重度腎機能障害又は透析を必要とする末期腎不全患者における本剤投与時の安全性は現時点では、担保されていないと考えられたことから設定した。

2.3 SOF及びVELは共にトランスポーター（P-gp、BCRP）の基質であることから、P-gp及びCYPの誘導作用を有するカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品によりSOF及びVELの血漿中濃度が低下し、本剤の臨床効果が十分に得られない可能性があるため設定した。

（「VIII-7 相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈共通〉

- 8.1 本剤とアミオダロンをやむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。[10.2 参照]
- 8.2 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつHBc 抗体又はHBs 抗体陽性）において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]
- 8.3 高血圧があらわれることがあるので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INR や血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

〈リバビリンとの併用の場合〉

- 8.5 投与開始前にヘモグロビン量が12 g/dL以上であることを確認すること。貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

（解説）

- 8.1 国内及び海外の製造販売後に、本剤とアミオダロンの併用例で、本剤投与に関連した徐脈が報告されている。SOF 含有製剤とアミオダロンを併用した場合に、症候性の徐脈の他、転帰死亡の心停止、心房性不整脈によりペースメーカーの植込みを要した症例がこれまで海外製造販売後に報告されており、本剤の有効成分にもSOFを含有するため同様の注意が必要のため設定した。これら徐脈の多くはHCV治療開始から数時間から2日以内に発現しているが、2週間近く経って発現した症例も報告されている。多くの患者でβ遮断剤が投与されていたが、β遮断剤を投与中の患者又は基礎疾患として心疾患、重度の肝疾患を有する患者に対して、本剤とアミオダロンを併用する場合は、徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがあるため、注意が必要である。なお、徐脈の多くはHCV治療の中止後に消失した。本剤とアミオダロン及び他の抗HCV薬との間における潜在的相互作用の機序については、現時点では不明である。
- 従って、本剤とアミオダロンの併用は推奨されない。アミオダロンを投与中の患者に本剤の治療を開始する必要がある場合及び、本剤を服用中でやむを得ずアミオダロンの治療を開始する場合、以下の点に注意し使用すること。

- ・患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等について十分な説明を行うこと。
- ・少なくとも本剤とアミオダロンの併用開始から最初の3日間は患者を入院させて、適切に心電図モニタリングを実施すること。退院時に、患者又はその家族に患者の安静時の脈拍数及び不整脈の可能性のある脈拍数を伝えること。退院後、少なくとも2週間は毎日、患者自身又はその家族等が心拍数（脈拍数）を連日確認し、徐脈、不整脈の徴候の発現に注意するよう指導すること。以下に本剤とアミオダロンを併用する場合の心機能のモニタリングのスケジュールを示す。

本剤とアミオダロン併用時の心機能のモニタリングのスケジュール

| 入院 | | | | 退院後 | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| 投与開始日 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 | 6日目 | 7日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 11日目 | 12日目 | 13日目 | 14日目 |
| 併用開始後少なくとも3日間は入院下で心電図のモニタリングを実施 | | | | 退院後少なくとも2週間は患者又はその家族が心拍数（脈拍数）を連日確認 | | | | | | | | | | | | | |

なお、アミオダロンの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤による治療開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、本剤による治療開始後には、上記の心電図モニタリング及び心拍数（脈拍数）の確認が必要である。

不整脈の症状として、患者に失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等の徴候又は症状があらわれることがあるため、これらの症状がみられた場合は、直ちに担当医師に連絡をするように指導すること。

8.2 B型肝炎ウイルス（HBV）感染の患者又は既往感染者において、他のHCV特異的DAA治療薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方、HBVが再活性化し、肝機能障害に至った症例が報告されている。従って、本剤投与中のHBV再活性化に関する注意を促すため設定した。

8.3 「Ⅷ－8－(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

8.4 製造販売後において、本剤を含むC型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリンの減量が必要となった症例が報告されており、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療に伴う肝機能変動により、併用薬の用量調節が必要になる可能性があることから、Company Core Data Sheet（CCDS）が改訂された。国内においても同様に注意喚起すべきと判断し追記した。

8.5 本剤のDAAによる前治療歴を有する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及び海外の臨床試験では、RBVとの併用により実施されている。

(1) 国内第3相臨床試験（GS-US-342-4019試験^{13,14}）及びGS-US-342-3921試験^{11,12}）では、ベースライン時のヘモグロビン量が女性患者の場合は11 g/dL未満、男性患者の場合は12 g/dL未満を除外していたことから、本剤の投与開始前にヘモグロビン量が12 g/dL以上であることを確認すること。

(2) 国内及び海外の臨床試験では、有害事象発現時のRBVの用量調節、投与中止基準をRBVの添付文書に準じて実施したため、最新のRBVの添付文書を参照すること。

(3) 国内第3相臨床試験（GS-US-342-3921試験^{11,12}）では、RBVに関連する有害事象によりRBVのみ減量又は投与中止する場合でも、本剤の投与は継続出来ることとした。これにより本剤の24週間投与が継続されSVRを達成し、有害事象の管理が可能であった。従って、本剤投与を継続しながらRBVの添付文書に従った減量及び投与中止することで有害事象等の安全性を管理することが可能となるため、本剤の投与中止は推奨されていない。

（「Ⅴ－5－(4) 検証的試験」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。
[8.2 参照]

（解説）

HBV感染の患者又は既往感染者において、他のHCV特異的DAA治療薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方、HBVが再活性化し、肝機能障害に至った症例が報告されている。従って、本剤投与中のHBV再活性化に関する注意を促すため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR<30 mL/分/1.73 m²）又は透析を必要とする腎不全の患者
投与しないこと。[2.2、16.6.1 参照]

（解説）

「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈リバビリンとの併用の場合〉

妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、妊娠検査を実施すること。[9.5.1 参照]

（解説）

SOFの動物実験（ラット及びウサギ）及びVELの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、DAAによる前治療歴を有する患者に対し併用するRBVについては、ラット、ウサギでの催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。

また、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、避妊が必要である。RBVの添付文書に妊娠検査及び避妊の実施に関して注意喚起があるので、参照すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈リバビリンとの併用の場合〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。[9.4 参照]

〈リバビリンと併用しない場合〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ソホスブビル[®]の動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビル[®]の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていない。^{103,104}

（解説）

ヒトにおける SOF、SOF の代謝物又は VEL の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。胚・胎児発生に対する影響を SOF ではラットとウサギで、VEL ではマウス、ラット及びウサギで検討し、乳汁移行性についてはラットで検討した。

9.5.1 SOF の動物実験（ラット及びウサギ）及び VEL の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、DAA による前治療歴を有する患者に対し併用する RBV については、ラット、ウサギでの催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。

また、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、避妊が必要である。RBV の添付文書に妊娠検査及び避妊の実施に関して注意喚起があるので、参照すること。

9.5.2 SOF の動物実験（ラット及びウサギ）及び VEL の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胚・胎児発生に対する影響は見られていない^{103,104}。しかしながら、ヒトにおける妊婦への影響は検討されておらず不明であるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

〈リバビリンとの併用の場合〉

9.6.1 授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で、リバビリンの乳汁中への移行が認められている。

〈リバビリンと併用しない場合〉

9.6.2 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、ソホスブビル[®]の主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており、ベルパタスビル[®]の乳汁中への移行が認められている。^{81,82}

（解説）

9.6.1 RBV の添付文書に授乳婦への投与に関して注意喚起があるので、参照すること。

9.6.2 動物実験（ラット）において、SOF の主要代謝物である GS-331007 及び VEL の乳汁中への移行が認められている^{81,82}ことを考慮して設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内外において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることや、既往歴や合併症を伴っていることが多いため、併用薬の使用頻度が増え、副作用が発現しやすくなることが考えられる。患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

<参考>

海外第2相及び第3相臨床試験の母集団解析において、本剤の AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} に年齢による有意な影響は認められなかった。

7. 相互作用

10. 相互作用

ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター (P 糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)) の基質である。 [16.7.1、16.7.2 参照]

(解説)

In vitro 試験成績 ^{59~61)}

SOF 及び VEL はトランスポーター (P-gp、BCRP) の基質であることが示唆された。*In vitro* 試験の結果から、VEL は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝を受けることが報告されている。一方、SOF の非活性の主要代謝物である GS-331007 は P-gp 及び BCRP のいずれの基質でもないことが示唆された。P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用により SOF 及び VEL の腸管内での吸収が増加し、P-gp 及び BCRP 誘導剤、並びに CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の誘導剤との併用により減少する可能性がある。さらに、VEL は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。SOF 及び VEL は、CYP 又は UGT1A1 に対して阻害作用及び誘導作用を有していない。

(1) 併用禁忌とその理由

| 10.1 併用禁忌（併用しないこと） | | |
|---|---|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| リファンピシン （リファジン） [2.3、16.7.2 参照] | ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤のP-gp及びCYPの誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |
| カルバマゼピン （テグレート） フェニトイン （アレビアチン） フェノバルビタール （フェノバル） [2.3、16.7.2 参照] | | |
| セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.3 参照] | | |

（解説）

- ・リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品

腸管内で P-gp 又は CYP を誘導する薬剤と併用した場合、SOF 及び VEL の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、リファンピシン^{105,106)}、カルバマゼピン¹⁰⁷⁾、フェニトイン¹⁰⁸⁾、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）^{106,109,110)} 含有食品は併用禁忌に設定した。

（「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|--|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 制酸剤 水酸化アルミニウム、 水酸化マグネシウム等 | ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。 | ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。 |
| H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 [16.7.2 参照] | ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12 時間の間隔をあけて投与すること。 | |
| プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 [16.7.2 参照] | ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として20 mg を投与すること。 | |
| アミオダロン [8.1 参照] | 徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。また、β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。 | 機序は不明である。 |
| ジゴキシン [16.7.2 参照] | ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。 | ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。 |
| リファブチン [16.7.2 参照] | ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| エファビレンツ [16.7.2 参照] | ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |
| テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤 [16.7.2 参照] | テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する。 | 作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。 |
| ロスバスタチン [16.7.2 参照] | ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。 | ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。 |
| アトルバスタチン [16.7.2 参照] | アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。 | ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。 |
| ダビガトラン | 本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるため、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。 | ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。 |

(解説)

- ・制酸剤、H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤

VEL の溶解性は胃内 pH の上昇により低下することから、胃内 pH を上昇させる薬剤（制酸剤、H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤等）との併用では VEL の血漿中濃度が低下し、VEL の効果が減弱するおそれがあるため併用注意に設定した。

H₂受容体拮抗剤を本剤と併用する場合は、H₂受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること。

またプロトンポンプ阻害剤を本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20 mg を投与すること。

- ・アミオダロン

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」の項参照

- ・ジゴキシン

VEL の腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、併用注意に設定した。ジゴキシンと本剤を併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

- ・リファブチン

リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、SOF 及び VEL の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定した。

- ・エファビレンツ

エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、VEL の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定した。

- ・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含有する製剤

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤との併用で、テノホビルの血漿中濃度が上昇することから、併用注意に設定した。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤を本剤と併用する場合は、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の添付文書を参照のうえ、腎機能のモニタリングを行うなど、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の副作用に注意すること。作用機序は不明だが、VELによるP-gp及びBCRPの阻害作用が関与すると考えられている。

- ・ロスバスタチン
ロスバスタチンとの併用では、VELのBCRP及びOATP阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがあるため、併用注意に設定した。
- ・アトルバスタチン
アトルバスタチンとの併用では、VELのP-gp、BCRP及びOATP阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがあるため、併用注意に設定した。
- ・ダビガトラン
VELのP-gp阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、併用注意に設定した。ダビガトランと本剤を併用する場合は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。

(「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈共通〉11.1.1 高血圧 (頻度不明)

収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されている。 [8.3 参照]

11.1.2 脳血管障害 (頻度不明)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。

〈リバビリンとの併用の場合〉

11.1.3 貧血 (21.7%)

[8.5 参照]

(解説)

1) 高血圧

SOF 含有製剤 (ソバルディ錠 400 mg) の国内製造販売後において、高血圧が発現し、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った症例も報告されていることから、「高血圧」に関する注意を喚起するため、重大な副作用の項に「高血圧」を記載した。本剤投与中は観察を十分に行い、生理的変動を超える異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

また、本剤による治療を中止する場合は、ウイルス学的著効達成 (SVR) が得られない可能性も考慮し、本剤治療継続のベネフィット/リスクを検討すること。

2) 脳血管障害

SOF 含有製剤 (ソバルディ錠 400 mg) の国内製造販売後において、脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されていることから、「脳血管障害」に関する注意を喚起するため、重大な副作用の項に「脳血管障害」を記載した。本剤投与中は観察を十分に行い、生理的変動を超える異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

また、本剤による治療を中止する場合は、ウイルス学的著効達成（SVR）が得られない可能性も考慮し、本剤治療継続のベネフィット／リスクを検討すること。

3) 貧血

RBV の重大な副作用には貧血が報告されており、DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤と RBV の併用投与を行うことにより、貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。なお、国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-4019 試験^{13,14}、GS-US-342-3921 試験^{11,12}）における血液検査は、投与開始日、投与開始 2 週間は毎週、その後投与 12 週までは隔週、その後投与 24 週までは 4 週毎の合計 11 回実施された。ヘモグロビン量の減少を認めた場合や貧血の対処については、RBV の添付文書を参照すること。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|----------------|---------|------------|-------|
| 〈リバビリンとの併用の場合〉 | | | |
| 器官分類 | 5%未満 | 5%以上 10%未満 | 頻度不明 |
| 感染 | 咽頭炎 | | |
| 神経系 | | 頭痛 | |
| 循環器 | | | 徐脈 |
| 消化器 | 悪心、口内炎 | | |
| 皮膚 | そう痒症、発疹 | | 血管性浮腫 |
| その他 | 倦怠感 | | |

| 〈リバビリンと併用しない場合〉 | | |
|-----------------|------|-------|
| 器官分類 | 5%未満 | 頻度不明 |
| 神経系 | 頭痛 | |
| 循環器 | | 徐脈 |
| 皮膚 | 発疹 | 血管性浮腫 |

(解説)

〈リバビリンとの併用の場合〉

国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-3921 試験^{11,12}）で本剤と RBV を併用投与した際に発現した副作用名及び発現頻度に基づき記載した。自発報告又は海外臨床試験においてのみ報告された副作用については、頻度不明として記載した。

〈リバビリンと併用しない場合〉

未治療又は IFN 含有レジメンによる前治療歴を有する C 型肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合の表中の 5%未満の副作用は、C 型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-4019 試験^{13,14}）及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（GS-US-342-5531 試験²⁴）の本剤単独投与群の結果を併合し、2 例以上で発現した副作用について記載した。

（「Ⅷ－8－(2) その他の副作用」の項、項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- ・ DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況 (GS-US-342-3921 試験^{11,12)})

| | 本剤+RBV 12 週間投与 | 本剤+RBV 24 週間投与 |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| 安全性評価対象例数 | 57 例 | 60 例 |
| 副作用発現症例数 | 26 例 | 21 例 |
| 副作用発現症例率 | 45.6% | 35.0% |
| 副作用 器官別大分類 基本語 | 副作用発現例数 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 14 (24.6%) | 13 (21.7%) |
| 貧血 | 14 (24.6%) | 13 (21.7%) |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (1.7%) |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 1 (1.7%) |
| 胃腸障害 | 9 (15.8%) | 2 (3.3%) |
| 悪心 | 4 (7.0%) | 0 |
| 口内炎 | 2 (3.5%) | 1 (1.7%) |
| 腹部不快感 | 1 (1.8%) | 0 |
| 便秘 | 1 (1.8%) | 0 |
| 下痢 | 0 | 1 (1.7%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (1.8%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.8%) | 3 (5.0%) |
| 倦怠感 | 1 (1.8%) | 3 (5.0%) |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.8%) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (1.8%) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (7.0%) | 2 (3.3%) |
| 咽頭炎 | 2 (3.5%) | 1 (1.7%) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.8%) | 1 (1.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (1.8%) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (1.8%) | 0 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 | 1 (1.8%) | 0 |
| リパーゼ増加 | 1 (1.8%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (1.7%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (1.7%) |
| 神経系障害 | 7 (12.3%) | 1 (1.7%) |
| 頭痛 | 6 (10.5%) | 1 (1.7%) |
| 緊張性頭痛 | 1 (1.8%) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (1.7%) |
| うつ病 | 0 | 1 (1.7%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3.5%) | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 2 (3.5%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (5.3%) | 5 (8.3%) |
| そう痒症 | 1 (1.8%) | 2 (3.3%) |
| 発疹 | 2 (3.5%) | 1 (1.7%) |
| 湿疹 | 0 | 1 (1.7%) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (1.7%) |

MedDRA Version 20.0

注：本剤の国内で承認されている用法及び用量
 〈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。

・非代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況
 (GS-US-342-4019 試験^{13,14)})

| | 本剤 12 週間投与 | 本剤+RBV 12 週間投与 |
|------------------------------------|---------------|-------------------|
| 安全性評価対象例数 | 51 例 | 51 例 |
| 副作用発現症例数 | 9 例 | 32 例 |
| 副作用発現症例率 | 17.6% | 62.7% |
| 副作用 器官別大分類 基本語 | 副作用発現例数 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 24 (47.1%) |
| 貧血 | 0 | 19 (37.3%) |
| 溶血性貧血 | 0 | 3 (5.9%) |
| 血小板減少症 | 0 | 3 (5.9%) |
| 胃腸障害 | 0 | 5 (9.8%) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (2.0%) |
| 下痢 | 0 | 1 (2.0%) |
| 胃炎 | 0 | 1 (2.0%) |
| 悪心 | 0 | 1 (2.0%) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (2.0%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 末梢性浮腫 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (3.9%) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 1 (2.0%) |
| 黄疸 | 0 | 1 (2.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 膀胱炎 | 1 (2.0%) | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (2.0%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (2.0%) |
| 転倒 | 0 | 1 (2.0%) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (2.0%) |
| 臨床検査 | 0 | 2 (3.9%) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 2 (3.9%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (3.9%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (2.0%) |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (2.0%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (2.0%) | 0 |
| 胃癌 | 1 (2.0%) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (2.0%) | 3 (5.9%) |
| 頭痛 | 1 (2.0%) | 3 (5.9%) |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.0%) | 0 |
| 頻尿 | 1 (2.0%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.0%) | 0 |

(続き)

| | 本剤 12週間投与 | 本剤+RBV 12週間投与 |
|-------------|--------------|------------------|
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3.9%) | 5 (9.8%) |
| 発疹 | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (3.9%) |
| そう痒症 | 0 | 1 (2.0%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (2.0%) |
| 血管障害 | 1 (2.0%) | 0 |
| 高血圧 | 1 (2.0%) | 0 |

MedDRA Version 20.1

注：本剤の国内で承認されている用法及び用量

〈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。

- ・未治療*又は IFN 含有レジメン**による前治療歴を有する C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況（GS-US-342-5531 試験²⁴⁾）

| | 本剤 12週間投与 |
|----------------------|--------------|
| 安全性評価対象例数 | 37例 |
| 副作用発現症例数 | 4例 |
| 副作用発現症例率 | 10.8% |
| 副作用 器官別大分類 基本語 | 副作用発現例数 |
| 胃腸障害 | 1 (2.7%) |
| 悪心 | 1 (2.7%) |
| 臨床検査 | 1 (2.7%) |
| 体重減少 | 1 (2.7%) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (2.7%) |
| 高尿酸血症 | 1 (2.7%) |
| 神経系障害 | 2 (5.4%) |
| 頭痛 | 2 (5.4%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (5.4%) |
| ざ瘡 | 1 (2.7%) |
| そう痒症 | 1 (2.7%) |

MedDRA Version 23.1.

* 未治療：IFN、RBV、他の HCV 特異的 DAA 治療薬による前治療歴を有さない

** IFN 含有レジメン：IFN±NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

[NS3/4A プロテアーゼ阻害剤には、アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル、グレカプレビル（グラゾプレビル、グレカプレビル以外、国内販売中止）が含まれる]

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低い、循環血液中のソホスブビル[®]の主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53% が除去される（ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）。^{86,99)}
[16.3、16.4、16.6.1 参照]

（解説）

海外臨床試験において、健康成人 59 例に SOF 1200 mg を単回投与又は健康成人 48 例に VEL 500 mg を単回投与したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様で、これらの過量投与に伴う有害な影響は認められなかった^{32,33)}。

また、本剤に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合には患者のバイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の適切な処置とともに、一般的な支持療法を行うこと。

なお、VEL は血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いと考えられるが、海外臨床試験において、SOF の主要代謝物である GS-331007 が血液透析により 53%（4 時間の血液透析で投与量換算の約 18%）除去されたとの報告がある^{86,99)}。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

ソホスブビル¹¹¹⁾

| 評価対象となる組織 | 動物種(系統) | 評価項目・方法等 | 投与方法 | 投与量 | 性別及び例数/群 | 特記すべき所見 |
|-----------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| 中枢神経系 | ラット (SD) | Irwin 法 | 経口 | 0、100、300、1000 mg/kg ^a | 雄雌各5 | なし |
| 心血管系 | ヒト (HEK293細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 10、300 μmol/L ^a | 3 | 10 及び 300 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.6% 及び 12.7% 阻害した。 IC ₅₀ > 300 μmol/L |
| | ヒト (HEK293細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 10、100、300 μmol/L ^b | 3 | 10、100 及び 300 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.1%、1% 及び 4.6% 阻害した。 IC ₅₀ > 300 μmol/L |
| | ヒト (HEK293細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 3、10、100 μmol/L ^c | 3 : 3、100 μmol/L 5 : 10 μmol/L | 3、10 及び 100 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.2%、4.3% 及び 3.7% 阻害した。 IC ₅₀ > 100 μmol/L |
| | ヒト (HEK293細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 10、100 μmol/L ^d | 3 | 10 及び 100 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.8% 及び 0.6% 阻害した。 IC ₅₀ > 100 μmol/L |
| | イヌ (ビーグル) | テレメトリ法 | 経口 (カプセル) | 0、100、300、1000 mg/kg ^a | 雄雌各3 ^e | なし |
| 呼吸器系 | ラット (SD) | 1回換気量、呼吸数、分時換気量 | 経口 | 0、100、300、1000 mg/kg ^a | 雄雌各5 | なし |

a : GS-9851 (SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 を約 1 : 1 の比率で含有)

b : GS-566500 (代謝物)、c : GS-606965 (代謝物)、d : GS-331007 (代謝物)

e : 投与間隔を約 7 日間としたラテン方格配置によるクロスオーバー法

ベルパタスビル^{112~115)}

| 評価対象となる組織 | 動物種(系統) | 評価項目・方法等 | 投与方法 | 投与量 | 性別及び例数/群 | 特記すべき所見 |
|-----------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|--|
| 中枢神経系 | ラット (SD) | Irwin 法 | 経口 | 0、20、60、200 mg/kg | 雄各 8 | 無影響量：200 mg/kg |
| 心血管系 | ヒト (HEK293 細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 3、6.5 μmol/L | 3 | 3 μmol/L で 0.7±0.3% (平均値±標準誤差)、6.5 μmol/L で 0.9±1.0% と hERG カリウム電流をわずかに阻害したが、これは溶媒による作用と同程度であった。 IC ₅₀ > 6.5 μmol/L ^b |
| | イヌ (ビーグル) | テレメトリ法 | 経口 | 0、5、20、100 mg/kg | 雄 4 ^a | 無影響量：100 mg/kg |
| 呼吸器系 | ラット (SD) | 1回換気量、呼吸数、分時換気量 | 経口 | 0、20、60、200 mg/kg | 雄各 8 | 無影響量：200 mg/kg |

a：投与間隔を約 7 日間としたラテン方格配置によるクロスオーバー法

b：hERG カリウム電流に対する VEL の IC₅₀ を算出することはできなかったが、6.5 μmol/L を超えると推察された。

ソホスブビル/ベルパタスビル

SOF 及び VEL は、いずれも中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して生物学的に意義のある影響を示さなかった。両剤で重複する安全性上の所見は認められなかったことから、併用によって中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する明らかな影響が認められることは考えにくい。以上の理由から、SOF と VEL の併用による安全性薬理試験は実施しなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (参考情報)

ソホスブビル

1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)¹¹⁶⁾

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1)、ヒトライノウイルス 10 型及び 14 型、RS ウイルス、並びに A 型インフルエンザウイルスに対する SOF の抗ウイルス活性を検討した。また、GS-9851 の HBV に対する活性も検討した。SOF はいずれのウイルスに対しても抗ウイルス活性を示さず、EC₅₀ はいずれも最高濃度である 100 μmol/L を上回った。また、GS-9851 の HBV に対する 100 μmol/L での阻害率は 18% であり、著明な阻害は示さなかった。

2) 細胞毒性 (*in vitro*)¹¹⁷⁾

肝癌細胞 (Huh-7 及び HepG2)、前立腺癌細胞 (PC-3)、肺線維芽細胞 (MRC-5) 及び T 細胞白血病細胞 (MT-4) を含む一連のヒト細胞並びに初代肝細胞及び末梢血単核球 (PBMC、静止及び活性化細胞) を含むヒト初代培養細胞を用いて SOF の細胞毒性を評価した。SOF の CC₅₀ は、Huh-7 に対して 66 μmol/L であったが、それ以外の全てのヒト細胞及び初代培養細胞ではいずれも検討した最高濃度 (89 又は 100 μmol/L) を超え、細胞毒性を示さなかった。

ヒト細胞における SOF の細胞毒性

| 化合物 | CC ₅₀ (μmol/L) ^a | | | | | |
|-----------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------|-----------|
| | 肝癌細胞 | | 前立腺癌細胞 | | 肺線維芽細胞 | T 細胞白血病細胞 |
| | Huh-7 | HepG2 (ガラクトース) ^c | PC-3 (ガラクトース) ^c | PC-3 (グルコース) | MRC-5 | MT-4 |
| SOF | 66±17 | >89 | >89 | >100 | >89 | >100 |
| ピュウロマイシン ^b | 0.52±0.19 | 0.65±0.18 | 0.37±0.14 | 0.22±0.07 | 0.24±0.05 | 0.16±0.06 |

a : 5 日間の培養後の平均値±標準偏差

b : 陽性対照

c : グルコースの代わりに 11 mmol/L のガラクトースを培地に添加した。

ヒト初代培養細胞における SOF の細胞毒性

| 化合物 | CC ₅₀ (μmol/L) ^a | | |
|-----------------------|--|-----------|------------|
| | 肝癌細胞 | PBMC (静止) | PBMC (活性化) |
| SOF | >100 | >100 | >100 |
| ピュウロマイシン ^b | 1.9±0.8 | 4.5±1.9 | 1.0±0.2 |

a : 5 日間の培養後の平均値±標準偏差

b : 陽性対照

3) ミトコンドリアに対する作用 (*in vitro*) ¹¹⁸⁾

HepG2 細胞を用いてミトコンドリア DNA (mtDNA) 量に対する SOF の影響を検討した。SOF は検討した最高濃度 (20 μmol/L) において、HepG2 細胞の mtDNA 量を変化させなかった。同様に、GS-9851 は検討した最高濃度 (100 μmol/L) においてヒト T 細胞リンパ腫細胞 (CEM)、HepG2 細胞及びヒト膵臓癌細胞 (BxPC-3) の mtDNA 量を変化させなかった。また、PC-3 細胞を用いて、ミトコンドリアで生合成されるシトクロム c オキシダーゼの発現に対する SOF の影響を検討した。その結果、SOF は検討した最高濃度 (100 μmol/L) においても PC-3 細胞のシトクロム c オキシダーゼ発現を阻害しなかった。同様に GS-9851 も検討した最高濃度 (100 μmol/L) で PC-3 細胞及び HepG2 のシトクロム c オキシダーゼ発現の阻害を示さなかった。

PC-3 細胞におけるシトクロム c オキシダーゼ発現に対する SOF 及び GS-9851 の阻害作用

| 化合物 | CC ₅₀ (mol/L) ^a |
|------------------------------|---------------------------------------|
| SOF | >100 |
| GS-9851 | >100 |
| dideoxycytidine ^b | 0.14 |
| クロラムフェニコール ^b | 2.5 |

a : 5 日間培養後の平均値

b : 陽性対照

4) ヒトポリメラーゼに対する作用 (*in vitro*) ¹¹⁹⁾

活性代謝物 GS-461203 は、ヒト DNA ポリメラーゼ (DNA Pol) α、β 及び γ、ヒト RNA ポリメラーゼ II (RNA Pol II) に対していずれも阻害作用を示さず、IC₅₀ は最高濃度 (200 μmol/L) より高かった。ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (mtRNAP) に対する GS-461203 の IC₅₀ は、500 μmol/L 超であった。

ヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ、ヒト RNA ポリメラーゼ II 並びにミトコンドリア RNA ポリメラーゼに対する GS-461203 の阻害作用

| 化合物 | IC ₅₀ (μmol/L) ^a | | | | |
|-----------|--|-----------------|------------------|------------------------|-----------------------------------|
| | DNA Pol α | DNA Pol β | DNA Pol γ | RNA Pol II | mtRNAP |
| GS-461203 | >200 | >200 | >200 | >200 | >500 |
| 陽性対照 | Aphidicolin (7.3) | 3'dTTP (1.4) | 3'dTTP (0.74) | α-amanitin (0.0024) | 3'deoxy GTP ^b (1.9) |

a : 平均値

b : IC₅₀ (μmol/L) ; 3'deoxy ATP=4.6, 3'deoxy CTP=1.4, 3'deoxy UTP=4.7

5) 受容体結合試験 (*in vitro*)¹²⁰⁾

シトクロム P450 を含む各種受容体、酵素及びイオンチャネルに対する GS-9851 及び主要代謝物 GS-331007 の *in vitro* 相互作用を評価した。GS-9851 及び GS-331007 は 10 μmol/L においていずれの分子に対しても 50% を超える阻害や誘導を示さず、標的外分子に対する相互作用は認められなかった。

ベルパタスビル

1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)^{121, 122)}

牛ウイルス性下痢ウイルス、RS ウイルス、HBV、1 型ヒト免疫不全ウイルス、ヒトライノウイルス、インフルエンザウイルス A 及び B 並びに一連のフラビウイルス (ウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス及びバンジウイルスを含む) に対する VEL の抗ウイルス活性を検討した。VEL はいずれのウイルスに対しても、検討した最高濃度又は細胞毒性を生じない最高濃度において選択的な抗ウイルス活性を示さなかった。

2) 細胞毒性 (*in vitro*)^{123, 124)}

肝癌細胞 (Huh-7 及び HepG2)、前立腺癌細胞 (PC-3)、成人 T 細胞白血病細胞 (MT-4) 並びに肺線維芽細胞 (MRC-5) を用いて VEL の細胞毒性を評価した。VEL の 50% 細胞毒性濃度 (CC₅₀) は、5 種中 4 種の細胞株で 44,444 nmol/L を上回り、PC-3 細胞では 4,028 nmol/L であった。HCV GT1 (1a 及び 1b に対する平均 EC₅₀ 値はそれぞれ 0.012 及び 0.015 nmol/L) に対する選択指数は 270,000~3,000,000 超であり、これらの細胞に対する VEL の細胞毒性は低いことが示された。

ヒト細胞における VEL の細胞毒性

| 化合物 | CC ₅₀ (μmol/L) ^a | | | | |
|-----|--|---------|--------|------------------|---------|
| | 肝癌細胞 | | 前立腺癌細胞 | 成人 T 細胞 白血病細胞 | 肺線維芽細胞 |
| | Huh-7 | HepG2 | PC-3 | MT-4 | MRC-5 |
| VEL | >44,444 | >44,444 | 4,028 | >44,444 | >44,444 |

a : 5 日間処理後の培養後の算術平均

3) 受容体結合試験 (*in vitro*)¹²⁵⁾

各種受容体、酵素及びイオンチャネル標準パネルを用いて、VEL の潜在的オフターゲット活性を評価した結果、VEL (10 μmol/L) はいずれの標的に対しても明らかな作用を示さなかった。

ソホスブビル／ベルパタスビル^{42, 43)}

細胞毒性 (*in vitro*)

GT1a、1b、2a、3a 及び 4a のレプリコン細胞を用いて SOF と VEL の併用による細胞毒性を検討した。SOF の最高濃度を 320 nmol/L とし、VEL の最高濃度を 0.08 nmol/L (GT1a) 又は 0.064 nmol/L (GT1b、2a、3a 及び 4a) として併用し、細胞生存率から細胞毒性を評価した。検討したいずれのレプリコン細胞においても SOF と VEL の併用による細胞生存率の有意な変化は認められなかった。また、SOF はヒト RNA 及び DNA ポリメラーゼ阻害に関連した有害作用をもたらす可能性が低く、SOF によるミトコンドリア毒性の発現を示唆する所見もない。SOF 及び VEL はオフターゲット活性を示す可能性が低いことから、SOF と VEL の併用による追加の副次的薬理試験は実施しなかった。

2. 毒性試験

SOF 及び VEL は、個々の薬剤について明確にされた毒性プロファイルに基づくと、両剤の併用投与によって既知の毒性が高まること又は新たな毒性が発現することはないと予測される。このため、SOF と VEL の併用投与による毒性試験は実施しなかった。以降に SOF 及び VEL のそれぞれ単剤で実施した各種毒性試験結果を示す。

(1) 単回投与毒性試験

ソホスブビル¹²⁶⁾

SD ラット（雌雄各 3 匹/群）を 4 群に割り付け、0（溶媒）、50、300 又は 1800 mg/kg の GS-9851 をそれぞれ強制経口投与した。14 日間の観察期間中、いずれの群にも死亡は認められず、投与に関連した毒性の徴候、体重変化、剖検所見及び臓器重量（腎臓及び肝臓）の変化は認められなかった。以上より概略の致死量は、1800 mg/kg 超であった。

ベルパタスビル^{127, 128)}

VEL を用いた正式な単回投与毒性試験は実施していない。しかし、単回投与薬物動態試験において、ラットへの 600 mg/kg まで及びイヌへの 200 mg/kg までの投与は忍容性良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

ソホスブビル

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び性別、 動物数/群 | 無毒性量 |
|---------------|----------------------------|--------------|--|---------------------------------|
| マウス (CD-1) | 14日間 1日1回 | 経口 | SOF 0、50、150、500、1500：雌雄各 5 | 雄 500 mg/kg/日 雌 1500 mg/kg/日 |
| マウス (CD-1) | 13週間 1日1回 | 経口 | SOF 0、100、300、1000：雌雄各 20 | 雄 100 mg/kg/日 雌 300 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 7日間 1日2回 回復性試験：14日間 | 経口 | GS-9851 [*] 0、30、250、2000：雌雄各 13 | 250 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 28日間 1日1回 回復性試験：14日間 | 経口 | GS-9851 [*] 20：雌雄各 10 0、100、500：雌雄各 15 | 500 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 13週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | SOF 0、20、100、500：雌雄各 20 | 500 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 26週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | SOF 0、20、100、500：雌雄各 20 | 500 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 7日間 1日2回 回復性試験：14日間 | 経口 (カプセル) | GS-9851 [*] 0、30、150、1500：雌雄各 4 | 150 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 28日間 1日1回 回復性試験：14日間 | 経口 (カプセル) | GS-9851 [*] 20：雌雄各 3 0、100、500：雌雄各 5 | 100 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 13週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 (カプセル) | SOF 20：雌雄各 4 0、100、500：雌雄各 6 | 100 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 39週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 (カプセル) | SOF 0、20、100、500：雌雄各 6 (26 週間投与群 0、500：雌雄各 6、100：雌雄各 4) | 100 mg/kg/日 |

※：SOF 及びそのジアステレオマーである GS-491241 を約 1：1 の比率で含有。なお、GS-9851 と SOF の活

性体及び代謝物プロファイルは同一である。

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈CD-1 マウス〉¹²⁹⁾

- ・マウス 14 日間投与試験では、投与終了時まで 1500 mg/kg/日（高用量）群の雄で体重減少が認められ、雄 1 匹が投与 10 日に死亡した。しかし、雌では影響はみられなかった。500 mg/kg/日以下の雄に体重への影響はみられなかった。
- ・マウス 13 週間投与試験では、300 mg/kg/日群以上の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。1000 mg/kg/日ではこれに対応する摂餌量の低下が一貫して認められた。

〈SD ラット〉¹³⁰⁾

- ・GS-9851 を用いたラット 7 日間投与試験において 2000 mg/kg/日（高用量）群で早期死亡及び多発性心筋線維変性が認められた。また、2000 mg/kg/日群では投与期間中に体重減少が観察された。雄ではこの期間中に認められた摂餌量低下に一致したが、雌に摂餌量低下は認められなかった。さらに、脱水症状、軟便・水様便、湿性ラ音の発現率増加が観察されたが、体重減少も含め、投与中止後に速やかに回復した。
2000 mg/kg/日で認められた当該所見は致死量に達する極めて高い全身曝露量に関連するものであることが示唆されたことから、その後の反復投与試験では最高用量を 500 mg/kg/日とした。
- ・ラット 28 日間、13 週間及び 26 週間投与試験では、500 mg/kg/日までの投与で、一部、溶媒との関連が考えられる有害作用を認めたが、被験物質との関連が考えられる有害作用はなかった。

〈イヌ〉¹³¹⁾

- ・イヌ 7 日間投与試験において 1500 mg/kg/日（高用量）群で以下の事象が観察された。軟便・水様便、嘔吐、摂餌量の低下を伴う体重減少が雌雄で、鎮静及び低体温が雄で観察された。また、雌雄各 3 匹で肝胆道系に構造上の変化が認められ、その内訳は、肝細胞肥大、肝細胞質の微小胞形成及びアポトーシス、肝細胞内グリコーゲン減少、クッパー細胞の色素沈着、胆嚢への単核細胞浸潤であった。肝臓所見に加え、副腎皮質肥大、重度の胸腺萎縮・退縮及び胃粘膜表面の粘液分泌の増加及び唾液腺の変化（分泌物の低下）が観察されたが、それぞれストレス、嘔吐によると考えられた。血液学的検査では、好中球数（雄）、単球数（雄）及び大型非染色細胞数（雌雄）が増加した。血液生化学的検査では雄で投与期間終了時に ALP が増加し、雌雄で ALT、AST 及びビリルビンが増加した。また、雌雄で尿中ウロビリノーゲン及びビリルビン濃度の上昇が認められた。以上の検査値変動は全て病理組織学的所見に関連するとみられた。さらに雄では QT 及び QTc 間隔の延長を認めた。以上の検査値変動は全て回復試験期間で可逆的であった。
- ・イヌ 28 日間投与試験の 500 mg/kg/日では、雌雄で嘔吐及び軟便の発現頻度が軽度増加し、これに関連して軽度の体重減少が観察された。また、500 mg/kg/日の雄では、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値）の軽度低下を認めた。これらの作用は回復試験期間 14 日間で回復した。
- ・イヌ 13 週間投与試験の 500 mg/kg/日群の雄 1 匹の胃粘膜上に黒色の病巣が複数観察され、病理組織学的検査で胃幽門部の粘膜固有層の小出血として観察された。
- ・イヌ 39 週間投与試験の 500 mg/kg/日群の雄 1 匹が腸管出血を発症して瀕死状態となったため、安楽死させた。

〈ヒトに対する曝露量比〉

各動物種の最長投与試験における無毒性量での主要代謝物 GS-331007 の血漿中曝露量 (AUC_{last}) は、本剤の海外第 2 相及び第 3 相臨床試験において SOF 400 mg の 1 日 1 回の投与（以下、臨床用量）を受けた患者の血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 12.5 µg·h/mL) と比較して、マウス（13 週間）で 2 倍（雄）及び 13 倍（雌）、ラット（26 週間）で 5 倍（雄雌合算）、イヌ（39 週間）で 7 倍（雄雌合算）であった。

ベルパタスビル^{132~136)}

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び 性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|----------------|---------------------------|----------|-----------------------------------|--------------|
| マウス (rasH2) | 4週間 1日1回 | 経口 | VEL 0、100、300、1500：雌雄各10 | 1500 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 2週間 1日1回 回復性試験：1週間 | 経口 | VEL 0、200：雌雄各15 20、60：雌雄各10 | 200 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 26週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | VEL 0、200：雌雄各25 20、60：雌雄各20 | 200 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 2週間 1日1回 回復性試験：1週間 | 経口 | VEL 0、100：雌雄各5 5、20：雌雄各3 | 100 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 39週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | VEL 0、100：雌雄各9 5、20：雌雄各7 | 100 mg/kg/日 |

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈rash2 マウス〉¹³²⁾

- マウス 4週間投与試験では、1500 mg/kg/日を投与した雄で白血球数、絶対好中球数及び絶対リンパ球数の軽度低下が観察されたが、これらの変化の程度は小さく、統計学的有意差はなかった。

〈SD ラット〉^{133, 134)}

- ラット 2週間投与試験では、一般状態、体重又は体重変化量、摂餌量、眼科学的検査、肝ミクロソーム酵素、臨床検査及び病理検査に投薬に関連した所見はなかった。
- ラット 13週間投与中間評価を含む 26週間投与試験では、13週間投与後の中間評価時の剖検で 200 mg/kg/日群の雌 1匹に乳腺がんが認められたが、13週間及び 26週間投与後の他の高用量群の雌雄ラットの乳腺に増殖性変化が観察されなかったことから、VEL 投与に関連しない自然発生腫瘍と判断された。

〈イヌ〉^{135, 136)}

- イヌ 2週間投与試験では、死亡、一般状態、体重又は体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、ECG パラメータ、血圧、肝ミクロソーム酵素、臨床検査及び病理検査に投薬に関連した所見はなかった。
- イヌ 13週間投与中間評価含む 39週間投与試験では、100 mg/kg/日群の雌雄に嘔吐の発現頻度の軽度増加がみられた。雌で摂餌量の軽度低値がみられた。これらの所見はいずれも有害とは判断しなかった。39週間投与後の 100 mg/kg/日群の雌にフィブリノゲン及びグロブリン濃度の軽度低下並びにアルブミン：グロブリン比の軽度上昇がみられた。これらの作用は、回復期間終了時に可逆性を示さなかったが、その作用の程度は小さく、関連する所見が認められなかったことから有害とは判断されなかった。100 mg/kg/日群の雄に同様の影響は認められなかった。

〈ヒトに対する曝露量比〉

各動物種の最長投与試験における無毒性量での VEL の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は、本剤の海外第 2 相及び第 3 相臨床試験において VEL 100 mg の 1 日 1 回投与 (以下、臨床用量) を受けた患者の血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 2.967 µg · h/mL) と比較して、マウス (4 週間) で 74 倍 (雄雌合算)、ラット (2 週間) で約 6 倍 (雌雄合算)、ラット (26 週間) で約 5 倍 (雌雄合算)、イヌ (2 週間) で約 8 倍 (雌雄合算)、イヌ (39 週間) で約 10 倍 (雌雄合算) であった。

(3) 遺伝毒性試験

ソホスブビル¹³⁷⁾

GS-9851 の復帰突然変異試験 (*in vitro*)、染色体異常試験 (*in vitro*) 並びにマウス小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

ベルパタスビル^{138~140)}

復帰突然変異試験 (*in vitro*)、染色体異常試験 (*in vitro*) 並びにラット小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

(4) がん原性試験

ソホスブビル¹⁴¹⁾

マウス及びラットを用いた SOF の 2 年間経口投与がん原性試験では、それぞれ最高用量の 200 (雄) /600 (雌) mg/kg/日及び 750 mg/kg/日までの投与で SOF にがん原性は認められなかった。これら最高用量での主要代謝物 GS-331007 の血漿中曝露量 (AUC₂₄) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau}: 12.5 µg·h/mL) と比較してそれぞれマウスで 4 倍 (雄) 及び 17 倍 (雌)、ラットで 9 倍 (雌雄合算) であった。

ベルパタスビル^{142, 143)}

- ・マウスを用いた VEL の 26 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 1000 mg/kg/日までの投与でがん原性を示さなかった。マウス 4 週間反復投与試験の第 4 週のデータに基づくと、このときの VEL の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau}: 2.967 µg·h/mL) と比較して雄で最大 57 倍、雌で最大 91 倍であった。
- ・ラットを用いた VEL の 2 年間経口投与がん原性試験では、最高用量の 200 mg/kg/日までの投与でがん原性を示さなかった。このときの曝露量は本剤の臨床曝露量 (AUC_{tau}: 2.967 µg·h/mL) と比較して雄で 5 倍、雌で 7 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ソホスブビル¹⁴⁴⁾

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、500 mg/kg まで SOF を連日経口投与しても雄雌ともに生殖能に影響はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|----------|--|------|-------------------------------|-------------------------|
| ラット (SD) | 雄: 交配 4 週間前～ 剖検 雌: 交配 2 週間前～ 妊娠 7 日 | 経口 | SOF 0、20、100、500 : 雌雄各 22 | 一般毒性・生殖能 500 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

無毒性量での主要代謝物 GS-331007 の血漿中曝露量 (AUC_{last}) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau}: 12.5 µg·h/mL) と比較して 5 倍 (雄雌合算) であった。

ベルパタスビル¹⁴⁵⁾

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、200 mg/kg まで VEL を連日経口投与しても雄雌ともに生殖能に影響はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無影響量 |
|----------|--|------|-------------------------------|-------------------------|
| ラット (SD) | 雄: 交配 4 週間前～ 剖検 雌: 交配 2 週間前～ 妊娠 7 日 | 経口 | VEL 0、20、60、200 : 雌雄各 22 | 一般毒性・生殖能 200 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

ラット2週間試験の第14日のVEL曝露量¹³³⁾に基づくと、本試験の無影響量でのVELの血漿中曝露量(AUC_{0-t})は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量(AUC_{tau}: 2.967 µg・h/mL)と比較して約6倍(雄雌合算)であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(マウス・ラット・ウサギ)

ソホスブビル¹⁴⁶⁾

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ、妊娠6~18日にSOFを500 mg/kgまで連日経口投与、妊娠6~19日にSOFを300 mg/kgまで連日経口投与したが、いずれにおいても子宮内の胎児発育、生存、また胎児の外表、内臓、骨格形成に影響はなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日): 性別、動物数/群 | 無毒性量 | |
|--------------|---------|----------|------------------------------------|---------------------|-------------------|
| | | | | 母動物 | 胚・胎児 |
| ラット (SD) | 妊娠6~18日 | 経口 | SOF 0、20、30、100、500: 雌24 | 一般毒性 500 mg/kg/日 | 発生 500 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠6~19日 | 経口 | SOF 0、30、90、300: 雌20 | 一般毒性 300 mg/kg/日 | 発生 300 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

ラットにおける胚・胎児発生に関する無毒性量での主要代謝物GS-331007の血漿中曝露量(AUC₂₄)は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量(AUC_{tau}: 12.5 µg・h/mL)と比較して6倍であり、ウサギにおける胚・胎児発生に関する無毒性量でのSOF及びGS-331007の曝露量(AUC₂₄)は、臨床用量でのヒトの曝露量(SOFのAUC_{tau}: 1.38 µg・h/mL、GS-331007のAUC_{tau}: 12.5 µg・h/mL)と比較してそれぞれ6倍及び16倍であった。

ベルパタスビル¹⁰⁴⁾

- マウスの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠6~15日にVELを1000 mg/kgまで連日経口投与した。母動物の死亡、一般状態観察、体重、摂餌量及び剖検に投薬に関連した所見はみられなかった。子宮内胎児の成長及び生存に対する母動物へのVEL投与の影響はみられなかった。胎児の外表、内臓又は骨格検査にVEL投与に起因する所見はなかった。
- ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠6~17日にVELを200 mg/kgまで連日経口投与した。母動物の死亡、体重、摂餌量及び一般状態に対する投薬に関連した作用は認められなかった。全ラットが生存児を出産し、溶媒対照群及び投薬群の子宮内検査値は類似した。胎児の外表、内臓及び骨格検査においてVEL投与に起因する変異や奇形は観察されなかった。
- ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠7~20日にVELを300 mg/kgまで連日経口投与した。妊娠21日に300 mg/kg/日群の母動物1匹が瀕死状態となったため切迫屠殺した。死亡は投薬に関連すると判断した。死亡前に被毛粗剛、全身衰弱及び体重減少が観察された。母動物の一般状態観察、体重、摂餌量、剖検、生殖能及び子宮内検査値に投薬に関連した影響は認められなかった。溶媒対照群並びに30、100及び300 mg/kg/日群でそれぞれ2、6、3及び3匹に妊娠が認められなかったが、用量反応性はなく、対照動物でも同様に発生していることからVEL投与とは無関係であった。胎児の外表、内臓及び骨格検査の変異又は奇形の発現に投薬の影響はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無影響量 | |
|---------------|-----------|----------|---|----------------------|--------------------|
| | | | | 母動物 | 胚・胎児 |
| マウス (CD-1) | 妊娠 6～15 日 | 経口 | VEL 0、10、100、1000 : 雌 25 30 : 雌 24 | 一般毒性 1000 mg/kg/日 | 発生 1000 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 妊娠 6～17 日 | 経口 | VEL 0、20、60、200 : 雌 22 | 一般毒性 200 mg/kg/日 | 発生 200 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7～20 日 | 経口 | VEL 0、30、100、300 : 雌 25 | 一般毒性 100 mg/kg/日 | 発生 300 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

- ・マウス及びラットにおける胚・胎児発生に関する無影響量での VEL の血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 2.967 µg・h/mL) と比較して、それぞれ 31 倍及び約 6 倍であった。
- ・ラットにおける胚・胎児発生に関する無影響量での VEL の血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 2.967 µg・h/mL) と比較して約 6 倍であった。
- ・ウサギにおける胚・胎児発生に関する母動物の無影響量での VEL の血漿中曝露量及び胚・胎児発生に対する無影響量での VEL 血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 2.967 µg・h/mL) と比較していずれも 0.7 倍であった。

3) 出生前及び出生後の発生毒性並びに母体機能に関する試験 (ラット)

ソホスブビル¹⁴⁷⁾

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、妊娠中及び授乳中、全投薬群の F₀ 母動物に、投薬に関連した影響はなかった。F₀ 母動物への投薬による F₁ 動物に対する影響はなく、F₁ 動物の出生後の生存、体重、成長、驚愕反応、運動性、学習・記憶 (Biel 型迷路) 及び生殖能に影響はなかった。F₂ 胎児では投薬に関連した外表奇形や発達異常はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無毒性量 | |
|-------------|----------------|----------|-------------------------------------|-----------------------|--|
| | | | | 母動物 (F ₀) | 出生児 (F ₁)、胎児 (F ₂) |
| ラット (SD) | 妊娠 6 日～授乳 20 日 | 経口 | SOF 0、50、250、500 : 雌各 25 | 一般毒性 500 mg/kg/日 | F ₁ : 発生・発達・生殖能 F ₂ : 発生 500 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

無毒性量での授乳 10 日の主要代謝物 GS-331007 の血漿中曝露量 (AUC_{last}) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 12.5 µg・h/mL) と比較して 7 倍であった。

ベルパタスビル¹⁴⁸⁾

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、妊娠及び授乳中、全投与群の F₀ 母動物に投薬に関連した影響は認められなかった。一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、妊娠期間又は分娩過程に VEL 投与に関連した所見はなく、剖検並びに着床痕数及び着床後胚損失数にも投薬に関連した作用はなかった。F₁ 児動物における出生児数、生存同腹児数、出生時の性比並びに生後の生存、体重、一般状態、成長、驚愕反射、自発運動量、学習・記憶、生殖能及び剖検所見に影響はなく、F₀ 母動物への VEL 投与に起因した F₁ 世代に対する作用はなかった。F₂ 児動物における出生児数、生後 0 日の生存率並びに生後の生存性、身体状態、体重、体重増加量及び死亡又は母動物死亡により屠殺した F₂ 児動物の剖検所見についても、F₀ 母動物への VEL 投与に起因した作用はなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無影響量 | |
|-------------|------------|----------|-------------------------------------|-----------------------|--|
| | | | | 母動物 (F ₀) | 出生児 (F ₁)、胎児 (F ₂) |
| ラット (SD) | 妊娠6日～授乳20日 | 経口 | VEL 0、20 : 雌 24 60、200 : 雌 25 | 一般毒性 200 mg/kg/日 | F ₁ : 発生・発達・生殖能 F ₂ : 発生 200 mg/kg/日 |

<ヒトに対する曝露量比>

ラットにおける F₀ 母動物の無影響量での授乳 10 日の血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 2.967 µg・h/mL) と比較して約 5 倍であった。

(6) 局所刺激性試験

ソホスブビル¹⁴⁹⁾

消化管内の局所忍容性については、「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」の項を参照のこと。
ウサギの皮膚刺激性試験 (*in vivo*) を実施し、SOF は皮膚刺激性を示さなかった。ウシ角膜混濁度及び透過性試験 (*in vitro*) より眼に対して SOF は重度の刺激性を示さなかった。

ベルパタスビル^{150, 151)}

消化管内の局所忍容性については、「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」の項を参照のこと。
ウサギの皮膚刺激性試験 (*in vivo*) にて、VEL は皮膚反応を示さなかった。ウシ角膜混濁度及び透過性試験 (*in vitro*) にて、VEL は強度の刺激物質ではないことが示された。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

ソホスブビル

SOF は 290～700 nm の範囲内の光を吸収せず、SOF に光毒性を示す非臨床又は臨床所見はなかった。従って、SOF については光毒性試験を実施していない。

ベルパタスビル^{152, 153)}

VEL は Balb/c 3T3 細胞ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で陽性であったが、200 mg/kg/日 [臨床曝露量 (C_{max}) の約 5 倍の曝露量] までの用量を投与した有色ラットを用いた光毒性試験では陰性であったため、VEL に光毒性はないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ソホスブビル；該当しない

ベルパタスビル；該当しない

2. 有効期間

有効期間：42 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

エプクルーサ®配合錠とアミオダロン製剤との併用について

(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

「I-4 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII-2 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ソホスブビル：ソバルディ錠® 400 mg

ベルパタスビル：該当しない

同効薬

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：

グラゾプレビル水和物、グレカプレビル水和物

HCV NS5A 阻害剤：

レジバスビル アセトン付加物、ピブレンタスビル、エルバスビル

7. 国際誕生年月日

2016年6月28日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認日 | 承認番号 | 薬価基準収載日 | 販売開始日 |
|------------|-----------|------------------|------------|------------|
| エプクルーサ®配合錠 | 2019年1月8日 | 23100AMX00001000 | 2019年2月26日 | 2019年2月26日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果変更（2022年8月24日）

| 変更後 | 変更前 |
|---|---|
| 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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 |

用法及び用量変更（2022年8月24日）

| 変更後 | 変更前 |
|---|--|
| <p>〈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〉</p> <p>〈C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉</p> <p>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。</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> | <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>〈C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉</p> <p>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。</p> |

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2019年1月8日～2027年1月7日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT番号 (13桁) | レセプト電算 コード |
|------------|-----------------------|---------------------|----------------|---------------|
| エプクルーサ®配合錠 | 6250116F1025 | 6250116F1025 | 1266962010101 | 622669601 |

14. 保険給付上の注意

保医発 0824 第 1 号（令和 4 年 8 月 24 日）より：

本製剤の効能又は効果は、「C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」であることから、慢性肝炎を発症していない C 型肝炎ウイルス感染者には使用しないこと。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1138) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.22、2.5.4.6.3、2.7.2.3.2.1.2.1、2.7.2.3.2.1.2.2)
- 2) Feld JJ, et al, N Engl J Med. 2015;373(27):2599-607. (PMID : 26571066)
- 3) 社内資料：海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1139) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.23、2.5.4.6.3)
- 4) Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373(27):2608-17. (PMID : 26575258)
- 5) 社内資料：海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1140) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.24、2.5.4.6.3)
- 6) 社内資料：海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1137) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.21)
- 7) Curry MP, et al. N Engl J Med. 2015;373(27):2618-28. (PMID : 26569658)
- 8) 社内資料：海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1202) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.25)
- 9) Wyles D, et al. Clin Infect Dis. 2017;65(1):6-12. (PMID : 28369210)
- 10) 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-367-1905) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 11) 社内資料：国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.26)
- 12) Izumi N, et al. Hepatol Int. 2018;12(4):356-67. (PMID : 30030720)
- 13) 社内資料：国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.27)
- 14) Takehara T, et al. J Gastroenterol. 2019;54(1):87-95. (PMID : 30203225)
- 15) Asahina Y. Clinical Virology. 2020;48(2):135-45.
- 16) Tanaka J. Clinical Virology. 2019a;47 (3):156 -67.
- 17) Ko K, et al. Glob Health Med. 2021;3(5):262-269. (PMID : 34782867)
- 18) European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2020;73:1170-218.
- 19) Marc G Ghany, et al. Hepatology. 2020;71 (2):686-721. (PMID : 31816111)
- 20) Hepatology JSo. Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection. Japan. July, 2020.
- 21) Ito S, Kanto T, Yatsushashi H, J. T, Sato Y. Investigation of actual condition of medical costs in liver cirrhosis and liver cancer patients due to hepatitis B or C infection. MHLW Research Report. [Japanese].2016.
- 22) Gennaro D'Amico, et al. Gastroenterology. 2006;131 (5):1611-24. (PMID : 17101332)
- 23) U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. 28 August. 2019.
- 24) 社内資料：国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-5531) (エプクルーサ配合錠承認年月日：2022.8.24、CTD 2.7.6.2.1)
- 25) Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):401-8. (PMID : 23499158)
- 26) 社内資料：海外第 1 相臨床試験 (GS-US-281-0102) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.4)
- 27) 社内資料：海外第 2 相臨床試験 (GS-US-342-0102) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.3.2.2.1.2、2.7.6.2.18、2.7.2.3.2.1.2.1、2.7.2.3.2.1.2.2)
- 28) 社内資料：海外第 2 相臨床試験 (GS-US-342-0109) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.3.2.2.1.3、2.7.6.2.19、2.7.2.3.2.1.2.1、2.7.2.3.2.1.2.2)
- 29) 社内資料：海外第 2 相臨床試験 (GS-US-337-0122) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.3.2.2.1.1、2.7.6.2.17、2.7.2.3.2.1.2.1、2.7.2.3.2.1.2.2)
- 30) 社内資料：食事の影響に関する試験 (GS-US-342-0104) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.1.2)

- 31) 社内資料：海外第 2 相臨床試験 (GS-US-342-1553) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.6.2.20)
- 32) 社内資料：ソホスブビル の QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 (P7977-0613) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.2)
- 33) 社内資料：ベルパタスビルの QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 (GS-US-281-1054) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 34) 社内資料：ソホスブビル のヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験 (PC-334-2013) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.3)
- 35) 社内資料：ソホスブビル のミトコンドリアに対する作用を検討した試験 (PC-334-2012、PC-334-2015) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.3)
- 36) 社内資料：ソホスブビル のレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-334-2010) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.5.4.6)
- 37) 社内資料：ソホスブビル の HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2005、PC-334-2009) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.2)
- 38) 社内資料：ソホスブビル の臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2016) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.2)
- 39) 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性を検討した試験 (PC-281-2007、PC-281-2024、PC-281-2026) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4)
- 40) 社内資料：ベルパタスビルの臨床分離株に対する *in vitro* 活性 (PC-256-2032) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.4.1.1.1.4)
- 41) 社内資料：ベルパタスビルの臨床分離株に対する *in vitro* 活性 (PC-281-2029) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.4.1.1.1.4)
- 42) 社内資料：ソホスブビル とベルパタスビルの *in vitro* 併用活性 (PC-334-2004) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.3.1、2.6.2.3.2)
- 43) 社内資料：ソホスブビル とベルパタスビルの *in vitro* 併用活性 (PC-334-2014) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.3.1、2.6.2.3.2)
- 44) 社内資料：レジパスビル/ソホスブビル の GT 1a レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2004) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.3.1、2.6.2.3.2)
- 45) 社内資料：ソホスブビル の他の抗 HCV 薬との併用効果 (PC-334-2004、PC-334-2018) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.4.1、4.2.1.4.2)
- 46) 社内資料：ベルパタスビル と他の抗 HCV 薬との併用活性 (PC-281-2012) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.3.1.1)
- 47) 社内資料：ベルパタスビル と他の抗 HCV 薬との併用活性 (PC-256-2035) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.3.1.1)
- 48) 社内資料：ソホスブビル の耐性発現に関する試験 (PC-334-2010) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.1.2)
- 49) 社内資料：ソホスブビル の NS5A/NS5B 変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2006) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.2)
- 50) 社内資料：ソホスブビル の他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験 (PC-334-2017、PC-334-2020、PC-338-2017) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.2；エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4)
- 51) 社内資料：ベルパタスビルの HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-281-2013、PC-281-2027) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4)
- 52) 社内資料：ベルパタスビルの NS5A 阻害薬への既知の耐性関連変異に対する *in vitro* 活性 (PC-281-2015) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.1.8)
- 53) 社内資料：ベルパタスビルのジェノタイプ 1-6 の NS5A 耐性関連変異に対する *in vitro* 活性検討試験 (PC-281-2023、PC-281-2030) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4)
- 54) 社内資料：ベルパタスビルの NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (PC-281-2011) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.1.9)
- 55) 社内資料：ベルパタスビルの NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (PC-256-2033) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.4.1.1.1.9)
- 56) 社内資料：海外第 1 相臨床試験 (GS-US-281-0101) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3.2.1.1.1、2.7.2.3.2.1.1.2、2.7.6.2.2)

- 57) 社内資料：薬物動態／薬力学解析 (Adhoc Table 6380.1 and 7454.1) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3.2.1.1.2)
- 58) 社内資料：薬物動態／薬力学解析 (Adhoc Tables 7454.2 and 7454.3) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3.2.1.1.1)
- 59) 社内資料：ソホスブビルの特ランスポーターに関する試験 (8215026、AD-334-2002、PC-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.4.7)
- 60) 社内資料：特ランスポーター及び CYP450 を介した薬物相互作用試験 (GS-US-281-0115) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 61) 社内資料：ベルパタスビルの特ランスポーター及び CYP450 に関する試験 (AD-281-2007、AD-281-2041) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.7、2.6.5.9)
- 62) 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験 (P7977-1819) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.2)
- 63) 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験 (P7977-0814) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.4.5)
- 64) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0146、GS-US-281-1058) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.1；エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 65) 社内資料：健康被験者における薬物相互作用試験 (GS-US-337-0128、GS-US-344-0102、GS-US-337-1306、P7977-1819、GS-US-334-0131、GS-US-337-0127、P7977-0814、GS-US-248-0125、GS-US-256-0129、GS-US-334-0146、GS-US-334-1344、GS-US-337-1501) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3.2.3.2.1.2、2.7.2.3.2.3.2.2.2)
- 66) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (GS-US-342-4034) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 67) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 及び EVG/COBI/FTC/TAF: GS-US-342-1167) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3)
- 68) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EVG/COBI/FTC/TDF、RTV/DRV + FTC/TDF、RTV/ATV+ FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 及び RAL + FTC/TDF:GS-US-342-1326) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3)
- 69) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (GS-US-334-1344) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.1)
- 70) 社内資料：ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験 (GS-US-342-1346、GS-US-342-1709) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 71) 社内資料：カルバマゼピン及びリファブチンとの薬物相互作用試験 (GS-US-334-2130)
- 72) 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験、GS-US-342-4019) におけるソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビル母集団薬物動態解析 (QP-2018-1022 EPC JNDA Pop PK (CTD 5.3.3.5.1)) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2.6.1)
- 73) 社内資料：HCV 感染症患者における母集団薬物動態解析 (Ad Hoc Tables 9577.6、9577.13) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3)
- 74) 社内資料：ソホスブビルの薬物動態 (AD-334-2011 試験) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.4.3.2.1.3.2)
- 75) 社内資料：ベルパタスビルのラット薬物動態 (AD-281-2002) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.3.1.1.2)
- 76) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ薬物動態 (AD-281-2003) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.3.1.1.2)
- 77) 社内資料：ベルパタスビルのサル薬物動態 (AD-281-2004) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.3.1.1.2)
- 78) 社内資料：ソホスブビルの組織内分布に関する試験 (SA-PSI-7977-09-0005) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.2.3.1)
- 79) 社内資料：¹⁴C 標識ベルパタスビル経口投与後のマウス薬物動態 (AD-281-2021) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.4.1.2.1、2.6.5.5.1)
- 80) 社内資料：¹⁴C 標識ベルパタスビル経口投与後の胆管カニューレ処置ラット薬物動態 (AD-281-2018) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.4.1.2.2、2.6.5.5.2、2.6.5.5.3)
- 81) 社内資料：ソホスブビルの胎盤通過及び乳汁移行に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0008) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.2.3.3)
- 82) 社内資料：ベルパタスビルのラット乳汁移行性に関する試験 (AD-281-2031) (エブクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.4)

- 83) 社内資料：ソホスブピルのマスバランス試験 (P7977-0312) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.1、2.7.2.2)
- 84) 社内資料：ベルパタスビルのマスバランス試験 (GS-US-281-1055) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 85) 社内資料：ソホスブピルの血漿蛋白結合に関する試験 (PC-PSI-7977-11-0001) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.4.4)
- 86) 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験 (AD-281-2001) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.4)
- 87) 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験 (AD-281-2029) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.4.1.1.1)
- 88) 社内資料：ベルパタスビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-1056) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 89) 社内資料：ベルパタスビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-0112) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.2)
- 90) 社内資料：ソホスブピルの細胞内活性に関する試験 (PC-PSI-7851-08-0013 等) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、)
- 91) 社内資料：ソホスブピルの CYP に関する試験 (SA-PSI-7977-09-0004、AD-3344-2015) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.2.4.20、4.2.2.4.21)
- 92) 社内資料：ベルパタスビルによる CYP 阻害 (AD-281-2008) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.7.2.3.2.3.2.2.1、2.6.4.7.2.1)
- 93) 社内資料：ベルパタスビルが P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の評価 (*in vitro*) (AD-281-2041) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.5.15.2.4)
- 94) 社内資料：ベルパタスビルが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性の評価 (*in vitro*) (AD-281-2011) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.5.15.2.3)
- 95) 社内資料：ベルパタスビルによる OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2026) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.7.2.3、2.6.5.15.2.6、2.6.5.15.2.7)
- 96) 社内資料：ベルパタスビルによる OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2010) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.7.2.3、2.6.5.15.2.1)
- 97) 社内資料：ベルパタスビルによる MRP2、BSEP 及び NTCP 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2012) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.7.2.3、2.6.5.15.2.5)
- 98) 社内資料：ベルパタスビルによる OATP1A2 及び OATP2B1 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2040) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.4.7.2.3、2.6.5.15.2.2)
- 99) 社内資料：ソホスブピルの腎機能障害患者における薬物動態試験 (P7977-0915) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.2、2.7.4.5)
- 100) Gibson TP. Am J Kidney Dis. 1986;8(1):7-17. (PMID : 3524205)
- 101) Sun H, et al. Pharmacol Ther. 2006;109(1-2):1-11. (PMID : 16085315)
- 102) 社内資料：ソホスブピルの肝機能障害患者における薬物動態試験 (P2938-0515) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 103) 社内資料：ソホスブピルのラット及びウサギの生殖発生毒性試験 (SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.6.6)
- 104) 社内資料：ベルパタスビルの胚・胎児発生毒性試験 (TX-281-2032(マウス)、TX-281-2013(ラット)、TX-281-2014(ウサギ)) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.6)
- 105) Greiner B, et al. J Clin Invest. 1999;104(2):147-53. (PMID : 10411543)
- 106) Gurley BJ, et al. Molecular nutrition & food research 2008;52(7):772-9 (PMID : 18214850)
- 107) Giessmann T, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(3):192-200 (PMID : 15371980)
- 108) Rameis H. Eur J Clin Pharmacol. 1985;29(1):49-53 (PMID : 4054206)
- 109) Durr D, et al. Clin Pharmacol Ther. 2000;68(6):598-604 (PMID : 11180019)
- 110) Mueller SC, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(6):546-57 (PMID : 15179409)
- 111) 社内資料：ソホスブピルの安全性薬理試験 (SA-PSI-7851-08-006 等) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5)
- 112) 社内資料：ベルパタスビルのラット安全性薬理試験 (中枢神経系) (PC-281-2004) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.4.1.1、2.6.3.4.2)

- 113) 社内資料：ベルパタスビルの安全性薬理試験（心血管系、*in vitro*）（PC-281-2006）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.4.1.2.1、2.6.3.4.2）
- 114) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ安全性薬理試験（PC-281-2003）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.4.1.2.2、2.6.3.4.2）
- 115) 社内資料：ベルパタスビルのラット安全性薬理試験（呼吸器系）（PC-281-2005）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.4.1.3、2.6.3.4.2）
- 116) 社内資料：ソホスブビルの HCV 以外のウイルスへの抗ウイルス活性に関する試験（PC-334-2011、PC-PSI-7851-08-0004）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2）
- 117) 社内資料：ソホスブビルの細胞毒性に関する試験（PC-334-2025）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.2.3）
- 118) 社内資料：ソホスブビルの HCV NS5B ポリメラーゼ及びミトコンドリアに対する作用を検討した試験（PC-334-2013、PC-334-2012、PC-334-2015）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.2.11、4.2.1.2.8、4.2.1.2.10）
- 119) 社内資料：ソホスブビルのヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験（PC-334-2013）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.2.3）
- 120) 社内資料：ソホスブビルの受容体、酵素及びイオンチャネルに対する作用の検討（PC-PSI-7851-09-0004、PC-334-2026）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.1.2.12、4.2.1.2.13）
- 121) 社内資料：ベルパタスビルの細胞毒性及び選択的抗ウイルス活性（PC-256-2036）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.3.1.1、2.7.2.4.1.2.1.1、2.6.3.1.3）
- 122) 社内資料：ベルパタスビルの HCV 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性（PC-281-2009）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.3.1.1、2.7.2.4.1.2.1.1、2.6.2.3.1.3）
- 123) 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性及びジェノタイプ 1～6 の HCV に対する選択性（PC-281-2007）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.3.1.2）
- 124) 社内資料：各種細胞株に対するベルパタスビルの細胞毒性の評価（PC-281-2014）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.3.1.2、2.6.2.3.1.3）
- 125) 社内資料：ベルパタスビルの受容体結合試験（*in vitro*）（PC-281-2001）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.2.3.1.3、2.6.3.1.3）
- 126) 社内資料：ソホスブビルのラット単回投与毒性試験（SA-PSI-7851-09-0001）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.1.1）
- 127) 社内資料：ベルパタスビル単回経口投与後のラット薬物動態（AD-281-2014）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.2.1）
- 128) 社内資料：ベルパタスビル単回経口投与後のイヌ薬物動態（AD-281-2013）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.2.1）
- 129) 社内資料：ソホスブビルのマウス反復投与毒性試験（0515-09260、SA-PSI-7977-09-0008）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）
- 130) 社内資料：ソホスブビルのラット反復投与毒性試験（SA-PSI-7851-08-001 等）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6）
- 131) 社内資料：ソホスブビルのイヌ反復投与毒性試験（SA-PSI-7851-08-002 等）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.2.7、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、4.2.3.2.10.1、4.2.3.2.10.2）
- 132) 社内資料：ベルパタスビルのマウス 4 週間反復毒性試験（TX-281-2028）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.3.1.1.1、2.6.7.7.1）
- 133) 社内資料：ベルパタスビルのラット 2 週間反復毒性試験（TX-281-2003）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.3.1.2.1、2.6.7.7.2）
- 134) 社内資料：ベルパタスビルのラット 26 週間反復毒性試験（TX-281-2007）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.3.1.2.2、2.6.7.7.3）
- 135) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ 2 週間反復毒性試験（TX-281-2004）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.3.1.3.1、2.6.7.7.4）
- 136) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ 39 週間反復毒性試験（TX-281-2008）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.3.1.3.2、2.6.7.7.5）
- 137) 社内資料：ソホスブビルの遺伝毒性試験（SA-PSI-7851-08-003、SA-PSI-7851-08-004、SA-PSI-7851-08-005）（ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1）
- 138) 社内資料：ベルパタスビルの細菌を用いる復帰突然変異試験（TX-281-2005）（エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.4.1.1.1、2.6.7.8.1）

- 139) 社内資料：ベルパタスビルの哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (TX-281-2006) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.4.1.1.2、2.6.7.8.2)
- 140) 社内資料：ベルパタスビルの *in vivo* ラット小核試験 (TX-281-2003) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.4.1.2.1、2.6.7.9.1)
- 141) 社内資料：ソホスブビルのがん原性試験 (TX-334-2002、TX-334-2001) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2)
- 142) 社内資料：ベルパタスビルのマウスがん原性試験 (TX-281-2043) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.5.1.1.1、2.6.7.10.1)
- 143) 社内資料：ベルパタスビルのラットがん原性試験 (TX-281-2030) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.5.1.2.1、2.6.7.10.2)
- 144) 社内資料：ソホスブビルのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (SA-PSI-7977-10-0005) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.5.1.1)
- 145) 社内資料：ベルパタスビルのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (TX-281-2012) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.6.1.1.1、2.6.7.12.1)
- 146) 社内資料：ソホスブビルのラット及びウサギの生殖発生毒性試験 (SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 2.6.6.6)
- 147) 社内資料：ソホスブビルのラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する検討 (TX-334-2003) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.5.3.1)
- 148) 社内資料：ベルパタスビルのラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する検討 (TX-281-2027) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.6.1.3.1、2.6.7.14.1)
- 149) 社内資料：ソホスブビルの局所刺激性試験 (TX-334-2008、TX-334-2009) (ソバルディ錠、承認年月日：2015.3.26、CTD 4.2.3.6.1、4.2.3.6.2)
- 150) 社内資料：ベルパタスビルのウサギ局所刺激性試験 (TX-281-2040) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.7.1.2.1、2.6.7.16)
- 151) 社内資料：ベルパタスビルの *in vitro* 局所刺激性試験 (TX-281-2039) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.6.6.7.1.1.1、2.6.7.16)
- 152) 社内資料：ベルパタスビルの *in vitro* 光毒性試験 (TX-281-2015) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.4.4.9.7.1、2.6.6.8.1.7.2、2.6.7.17.1)
- 153) 社内資料：ベルパタスビルのラット光毒性試験 (TX-281-2016) (エプクルーサ配合錠、承認年月日：2019.1.8、CTD 2.4.4.9.7.1、2.6.6.8.1.7.3、2.6.7.17.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年6月30日現在、SOF/VEL（400/100 mg）配合錠は、C型慢性肝炎ウイルス感染症の治療薬として90の国・地域（日本を含む）で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

〈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。

米国及び欧州における承認状況（2022年8月時点）

| 国名 承認年月日 | 販売名 | 適応症、用法・用量 | | | | | | |
|--|-------------------------|--|-----|------------|--|-----------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 米国 2016年 6月 | EPCLUSA | <p>警告：HCVとB型肝炎ウイルス（HBV）重複感染患者におけるHBV再活性化のリスク</p> <p>EPCLUSAによる治療を開始する前に、全ての患者に対し、B型肝炎ウイルス（HBV）感染又は既往の有無を確認する。HBVの再活性化は、HCV直接作用型抗ウイルス剤で治療中又は治療完了しており、HBV抗ウイルス治療を受けていないHCV/HBV重複感染患者において報告されている。劇症肝炎、肝不全及び死亡に至る症例も認められている。HCV/HBV重複感染患者に対しては、HCV治療中及び治療後フォローアップ期間中の肝炎増悪やHBV再活性化についてモニタリングを行う。HBV感染に対しては、臨床的な必要性に応じて適切に治療を開始すること【警告及び使用上の注意（5.1）参照】。</p> <p>適応症及び使用方法</p> <p>EPCLUSAはジェノタイプ1、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎ウイルス（HCV）に感染した成人及び3歳以上の小児患者の治療に適応がある【用法・用量（2.2、2.3、2.4）及び臨床成績（14）参照】。</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有する患者 リバビリン併用投与で非代償性肝硬変を有する患者 <p>用法・用量</p> <p>治療開始前の検査</p> <p>EPCLUSAでHCV治療を開始する前に、B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs抗原）及びB型肝炎ウイルスコア抗体（HBc抗体）を測定することにより、全ての患者について、HBV感染又は既往の有無を確認する【警告及び使用上の注意（5.1）参照】。</p> <p>3歳以上の患者での推奨治療レジメン及び期間</p> <p>表1に、患者群ごとのEPCLUSAの推奨治療レジメン及び期間を示す。HCV/ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）の重複感染患者に対しても表1の推奨用量に従って治療すること。【臨床試験（14.3及び14.5）参照】。併用薬の推奨用量は薬物相互作用（7）の項参照のこと。</p> <p>表1 HCVジェノタイプ1、2、3、4、5又は6の3歳以上の患者における推奨治療レジメン及び期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者群</th> <th>治療レジメン及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者</td> <td>EPCLUSA 12週間</td> </tr> <tr> <td>CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者</td> <td>EPCLUSA及びリバビリン† 12週間</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 成人の臨床試験では、Peg-IFN α /RBV ± HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（boceprevir、シメプレビル又はテラプレビル）のレジメンが含まれた。 † リバビリンの推奨用量については、リバビリンの用法・用量（2.3及び2.4）を参照すること。</p> | 患者群 | 治療レジメン及び期間 | 慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者 | EPCLUSA 12週間 | CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者 | EPCLUSA及びリバビリン† 12週間 |
| 患者群 | 治療レジメン及び期間 | | | | | | | |
| 慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者 | EPCLUSA 12週間 | | | | | | | |
| CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者 | EPCLUSA及びリバビリン† 12週間 | | | | | | | |

(続き)

| 国名 承認年月日 | 販売名 | 適応症、用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------|------------------|-------------------------------------|-----|----------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------|-------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------|--------------|-------|-----------------------------|-------|---|-------|---|-------|---|------|---|
| 米国 2016年 6月 | EPCLUSA | <p>成人の推奨用量</p> <p>EPCLUSA の成人での推奨用量は、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）を食事の有無にかかわらず、経口投与する【臨床薬理（12.3）参照】。</p> <p>EPCLUSA と併用するリバビリンの推奨用量は体重に基づき、75 kg 未満の患者には 1000 mg、75 kg 以上の患者には 1200 mg を1日2回に分割して（食後に）経口投与する。リバビリンの初回投与量及び治療中の投与量は、ヘモグロビン量及びクレアチニン・クリアランス値に応じて減量が可能である。リバビリンの用量調節については、リバビリンの添付文書を参照すること【特定集団での使用（8.6）及び臨床成績（14.4）参照】。</p> <p>3歳以上の小児患者の推奨用量</p> <p>EPCLUSA の3歳以上の小児患者での推奨用量は体重に基づき表2に示す。表3は、小児患者で EPCLUSA と併用投与したリバビリンの体重に基づく用量を示す。EPCLUSA 経口ペレット製剤又は錠剤は1日1回、空腹時または食後に服用する。6歳未満の小児患者では嗜好性に関連する忍容性を高めるために、食事と共に経口ペレット製剤を服用する【特定集団での使用（8.4）、臨床薬理（12.3）及び臨床成績（14.8）参照】。</p> <p>表2 HCV ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の3歳以上の小児患者の EPCLUSA 経口ペレット製剤又は錠剤の用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>EPCLUSA の 1日用量</th> <th>EPCLUSA 経口ペレット製剤の 投与量</th> <th>EPCLUSA 錠の 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 未満</td> <td>150 mg/37.5 mg/日</td> <td>150 mg/37.5 mg の ペレット1包を 1日1回</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>17 以上 30 未満</td> <td>200 mg/50 mg/日</td> <td>200 mg/50 mg の ペレット1包を 1日1回</td> <td>200 mg/50 mg 錠を 1日1回1錠</td> </tr> <tr> <td>30 以上</td> <td>400 mg/100 mg/日</td> <td>200 mg/50 mg の ペレット2包を 1日1回</td> <td>400 mg/100 mg 錠を 1日1回1錠*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 400 mg/100 mg 錠を飲み込むことができない場合、200 mg/50 mg 錠を1日1回2錠で服用することができる。</p> <p>表3 3歳以上の小児患者でのリバビリン併用治療の推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>リバビリンの1日服用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47 未満</td> <td>15 mg/kg/日 (午前と午後に分けて投与)</td> </tr> <tr> <td>47～49</td> <td>600 mg/日 (午前に1錠：200 mg、午後に2錠：400 mg)</td> </tr> <tr> <td>50～65</td> <td>800 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に2錠：400 mg)</td> </tr> <tr> <td>66～80</td> <td>1,000 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に3錠：600 mg)</td> </tr> <tr> <td>80 超</td> <td>1,200 mg/日 (午前に3錠：600 mg、午後に3錠：600 mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*リバビリンの1日用量は、体重に基づいて、食後に2回に分けて服用する。</p> | 体重 (kg) | EPCLUSA の 1日用量 | EPCLUSA 経口ペレット製剤の 投与量 | EPCLUSA 錠の 投与量 | 17 未満 | 150 mg/37.5 mg/日 | 150 mg/37.5 mg の ペレット1包を 1日1回 | N/A | 17 以上 30 未満 | 200 mg/50 mg/日 | 200 mg/50 mg の ペレット1包を 1日1回 | 200 mg/50 mg 錠を 1日1回1錠 | 30 以上 | 400 mg/100 mg/日 | 200 mg/50 mg の ペレット2包を 1日1回 | 400 mg/100 mg 錠を 1日1回1錠* | 体重 (kg) | リバビリンの1日服用量* | 47 未満 | 15 mg/kg/日 (午前と午後に分けて投与) | 47～49 | 600 mg/日 (午前に1錠：200 mg、午後に2錠：400 mg) | 50～65 | 800 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に2錠：400 mg) | 66～80 | 1,000 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に3錠：600 mg) | 80 超 | 1,200 mg/日 (午前に3錠：600 mg、午後に3錠：600 mg) |
| 体重 (kg) | EPCLUSA の 1日用量 | EPCLUSA 経口ペレット製剤の 投与量 | EPCLUSA 錠の 投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 未満 | 150 mg/37.5 mg/日 | 150 mg/37.5 mg の ペレット1包を 1日1回 | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 以上 30 未満 | 200 mg/50 mg/日 | 200 mg/50 mg の ペレット1包を 1日1回 | 200 mg/50 mg 錠を 1日1回1錠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 以上 | 400 mg/100 mg/日 | 200 mg/50 mg の ペレット2包を 1日1回 | 400 mg/100 mg 錠を 1日1回1錠* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 (kg) | リバビリンの1日服用量* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 47 未満 | 15 mg/kg/日 (午前と午後に分けて投与) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 47～49 | 600 mg/日 (午前に1錠：200 mg、午後に2錠：400 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50～65 | 800 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に2錠：400 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 66～80 | 1,000 mg/日 (午前に2錠：400 mg、午後に3錠：600 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 超 | 1,200 mg/日 (午前に3錠：600 mg、午後に3錠：600 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>経口ペレット製剤の準備と服用</p> <p>EPCLUSA 経口ペレット製剤の準備と服用の詳細については、EPCLUSA 経口ペレット製剤の使用説明書を参照すること。</p> <p>服用後の苦味を避けるために EPCLUSA 経口ペレット製剤を噛まない。EPCLUSA 経口ペレット製剤は、直接服用することも、食品と一緒に服用することもできる（使用説明書参照）。6 歳未満の小児患者では嗜好性に関連する忍容性を高めるために食品と一緒に服用すること。室温以下で、スプーン 1 杯以上の非酸性食品に経口ペレット製剤を振りかける。非酸性食品の例として、プリン、チョコレートシロップ、アイスクリームがある。EPCLUSA 経口ペレット製剤を食べ物と静かに混ぜ合わせ 15 分以内に服用し、噛まずに内容物全てを飲み込むこと。</p> <p>腎機能障害</p> <p>EPCLUSA の用量調節は、透析を必要とする患者を含め、程度を問わず腎機能障害を有する患者に対しては推奨されない。表 1 の推奨事項に従ってリバピリン併用又は非併用下で投与すること [副作用 (6.1)、特定集団での使用 (8.6) 及び臨床成績 (14.6) 参照]。また、CrCl が 50 mL/min 以下の患者に対するリバピリンの用量調節についてはリバピリンの添付文書を参照すること。</p> |
|--|--|---|

| 国名 承認年月日 | 販売名 | 適応症、用法・用量 | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--------|--------|-------------------------|---|---------------|---------------------|-------|---------|---------------------------------|---|---|---|
| 欧州 2016年 7月 | Epclusa | <p>適応症</p> <p>Epclusa は 3 歳以上の C 型慢性肝炎ウイルス (HCV) 感染の治療を適応とする (4.2, 4.4 及び 5.1 項参照)。</p> <p>用法及び用量</p> <p>Epclusa を用いた治療は、HCV 感染患者の管理について経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。</p> <p>用量</p> <p>成人での Epclusa の推奨用量は、食事の有無にかかわらず、1 日 1 回 1 錠 (400 mg/100 mg 錠) の経口投与である (5.2 項参照)。</p> <p>3 歳以上の患者での Epclusa の推奨用量は、表 3 の詳細に示すように体重に基づいている。</p> <p>Epclusa 顆粒剤は、フィルムコーティング錠を飲み込むのが困難な 3 歳以上の小児患者の慢性 HCV 感染症の治療に使用可能である。体重が 17 kg 未満の患者では Epclusa 顆粒の 200 mg/50 mg 又は 150 mg/37.5 mg の欧州製品概要を参照すること。</p> <p>表 1 : 全ての HCV ジェノタイプに対する成人の Epclusa の推奨治療及び期間</p> <table border="1" data-bbox="539 920 1385 1160"> <thead> <tr> <th>成人患者群*</th> <th>治療及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝硬変を有さない、及び代償性肝硬変を有する患者</td> <td>Epclusa 12 週間 ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する (5.1 項参照)</td> </tr> <tr> <td>非代償性肝硬変を有する患者</td> <td>Epclusa+リバビリン 12 週間</td> </tr> </tbody> </table> <p>* ヒト免疫不全ウイルス (HIV) との重複感染患者及び肝移植後 HCV 再燃患者を含む (4.4 項参照)</p> <p>リバビリンを併用投与する場合、リバビリン含有製品の欧州製品概要も参照すること。</p> <p>リバビリンの成人に対する投与は、以下の 1 日量を 2 回にわけて食後に投与することが推奨される。</p> <p>表 2 : 非代償性肝硬変を有する成人における Epclusa と併用する場合のリバビリンの用量に関するガイダンス</p> <table border="1" data-bbox="539 1529 1385 1865"> <thead> <tr> <th>成人患者群</th> <th>リバビリン用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植前 Child-Pugh (CP) 分類 B の肝硬変患者</td> <td>75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日</td> </tr> <tr> <td>移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者</td> <td>600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000~1,200 mg/日 (75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日) まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。</td> </tr> </tbody> </table> <p>ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する成人患者 (移植前又は移植後) に対してリバビリンを投与する場合、リバビリンの推奨用量は 1,000 mg 又は 1,200 mg である (体重が 75 kg 未満の患者では 1,000 mg、体重 75 kg 以上の患者では 1,200 mg)。</p> | 成人患者群* | 治療及び期間 | 肝硬変を有さない、及び代償性肝硬変を有する患者 | Epclusa 12 週間 ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する (5.1 項参照) | 非代償性肝硬変を有する患者 | Epclusa+リバビリン 12 週間 | 成人患者群 | リバビリン用量 | 移植前 Child-Pugh (CP) 分類 B の肝硬変患者 | 75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日 | 移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者 | 600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000~1,200 mg/日 (75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日) まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。 |
| 成人患者群* | 治療及び期間 | | | | | | | | | | | | | |
| 肝硬変を有さない、及び代償性肝硬変を有する患者 | Epclusa 12 週間 ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する (5.1 項参照) | | | | | | | | | | | | | |
| 非代償性肝硬変を有する患者 | Epclusa+リバビリン 12 週間 | | | | | | | | | | | | | |
| 成人患者群 | リバビリン用量 | | | | | | | | | | | | | |
| 移植前 Child-Pugh (CP) 分類 B の肝硬変患者 | 75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日 | | | | | | | | | | | | | |
| 移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者 | 600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000~1,200 mg/日 (75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日) まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。 | | | | | | | | | | | | | |

リバビリンの用量調整が必要な場合は、リバビリン含有製品の欧州製品概要を参照すること。

表 3：全ての HCV ジェノタイプに対する 3 歳以上 18 歳未満の小児患者の Epclusa 錠*の推奨治療及び期間

| 体重 (kg) | Epclusa 錠の用法 | ソホスブビル/ ベルパタスビ ルの 1 日用量 | 推奨治療 レジメン |
|----------------|---|-------------------------------|-----------------|
| 30 以上 | 400 mg/100 mg を 1 日 1 回 1 錠 又は 200 mg/50 mg を 1 日 1 回 2 錠 | 400 mg/100 mg/ 日 | Epclusa12 週間 |
| 17 以上 30 未満 | 200 mg/50 mg を 1 日 1 回 1 錠 | 200 mg/50 mg/ 日 | |

* 3 歳以上の慢性 HCV 感染症の小児患者に対し Epclusa 顆粒も使用可能である。体重が 17 kg 未満の患者では Epclusa 顆粒の 200 mg/50 mg 又は 150 mg/37.5 mg の欧州製品概要を参照すること。

患者が嘔吐した場合、本剤を服用してからの経過時間が 3 時間以内であればもう 1 錠 Epclusa を服用する。嘔吐が服用後 3 時間を超えていた場合は、Epclusa を服用し直す必要はない (5.1 項参照)。

Epclusa の服用を忘れた場合、通常の服薬時間からの経過が 18 時間以内であればできるだけ早く服用し、次回からは通常通りの時間に服用する。18 時間を超えた場合は、忘れた分は服用せず、次回から通常通りの時間に Epclusa を服用する。2 回分の Epclusa を一度に服用しないよう患者に指導すること。

NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の成人患者

Epclusa+リバビリン 24 週間併用投与を考慮すること (4.4 項参照)。

高齢者

高齢者に対する用量調節の必要はない (5.2 項参照)。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害 (推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/min/1.73 m² 未満) 及び血液透析を要する末期腎不全 (ESRD) 患者の安全性データは限られているが、他に適切な治療選択肢がない場合には用量調節を行うことなく Epclusa の投与が可能である (4.4, 5.1 及び 5.2 項参照)。

肝機能障害

軽度、中等度又は重度 [Child-Pugh (CP) 分類 A、B 又は C] の肝機能障害を有する患者に対する Epclusa の用量調節の必要はない (5.2 項参照)。CP-B の肝硬変を有する患者に対する Epclusa の安全性及び有効性は検討されたが、CP-C の肝硬変を有する患者に対する Epclusa の安全性及び有効性は検討されていない (4.4 及び 5.1 項参照)。

小児患者

3 歳未満の小児における Epclusa の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

経口用

食後又は空腹時に錠剤をそのまま飲み込むよう患者に指示すること (5.2 項参照)。有効成分には苦味があるため、フィルムコーティング錠をかんだり、つぶしたりしないこと。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9.4 生殖能を有する者

〈リバビリンとの併用の場合〉

妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、妊娠検査を実施すること。[9.5.1 参照]

9.5 妊婦

〈リバビリンとの併用の場合〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。[9.4 参照]

〈リバビリンと併用しない場合〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ソホスブビル[®]の動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビル[®]の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていない。^{103,104)}

9.6 授乳婦

〈リバビリンとの併用の場合〉

9.6.1 授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で、リバビリンの乳汁中への移行が認められている。

〈リバビリンと併用しない場合〉

9.6.2 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、ソホスブビル[®]の主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており、ベルパタスビル[®]の乳汁中への移行が認められている。^{81,82)}

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2022年4月) | <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>If EPCLUSA is administered with ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on ribavirin-associated risks of use during pregnancy.</p> <p>No adequate human data are available to establish whether or not EPCLUSA poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of EPCLUSA (sofosbuvir or velpatasvir) at exposures greater than those in humans at the recommended human dose (RHD) [see Data]. During organogenesis in the mouse, rat, and rabbit, systemic exposures (AUC) to velpatasvir were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, while exposures to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In rat pre/postnatal development studies, maternal systemic exposures (AUC) to velpatasvir and GS-331007 were approximately 5 times the exposures of each component in humans at the RHD. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Sofosbuvir</i>: Sofosbuvir was administered orally to pregnant rats (up to 500 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 18 and 6 to 19, respectively, and also to rats (oral doses up to 500 mg/kg/day) on gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) during gestation were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p> <p><i>Velpatasvir</i>: Velpatasvir was administered orally to pregnant mice (up to 1000 mg/kg/day), rats (up to 200 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 15, 6 to 17, and 7 to 20, respectively, and also to rats (oral doses up to 200 mg/kg) on gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (mice, rats, and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of velpatasvir during gestation were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether the components of EPCLUSA and its metabolites are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was the primary component observed in the milk of lactating rats administered sofosbuvir, without effect on nursing pups. When administered to lactating rats, velpatasvir was detected in the milk of lactating rats and in the plasma of nursing pups without effects on the nursing pups [see Data].</p> <p>The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EPCLUSA and any potential adverse effects on the breastfed child from EPCLUSA or from the underlying maternal condition.</p> <p>If EPCLUSA is administered with ribavirin, the nursing mother's information for ribavirin also applies to this combination regimen. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on use during lactation.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Sofosbuvir</i>: No effects of sofosbuvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was approximately 5 times the exposure in humans at the RHD, with exposure of approximately 2% that of maternal exposure observed in nursing pups on lactation day 10. In a lactation study, sofosbuvir metabolites (primarily GS-331007) were excreted into the milk of lactating rats following administration of a single oral dose of sofosbuvir (20 mg/kg) on lactation day 2, with milk concentrations of approximately 10% that of maternal plasma concentrations observed 1-hour post-dose.</p> |

| | |
|------------------------------|---|
| | <p><i>Velpatasvir</i>: No effects of velpatasvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to velpatasvir was approximately 5 times the exposure in humans at the RHD. Velpatasvir was present in the milk (approximately 173% that of maternal plasma concentrations) of lactating rats following a single oral dose of velpatasvir (30 mg/kg), and systemic exposure (AUC) in nursing pups was approximately 4% that of maternal exposure on lactation day 10.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential If EPCLUSA is administered with ribavirin, the information for ribavirin with regard to pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to this combination regimen. Refer to ribavirin prescribing information for additional information.</p> |
| <p>欧州の添付文書 (2021年3月)</p> | <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir, velpatasvir or Epclusa in pregnant women. <i>Sofosbuvir</i> Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). It has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3). <i>Velpatasvir</i> Animal studies have shown a possible link to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, Epclusa use is not recommended during pregnancy. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether sofosbuvir, metabolites of sofosbuvir or velpatasvir are excreted in human milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of velpatasvir and metabolites of sofosbuvir in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Epclusa should not be used during breast-feeding. <u>Fertility</u> No human data on the effect of Epclusa on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of sofosbuvir or velpatasvir on fertility. If ribavirin is co-administered with Epclusa, refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for detailed recommendations regarding pregnancy, contraception, and breast-feeding.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|--|--|
| <p>オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年4月)</p> | <p><u>EPCLUSA: Category B1</u> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p> <p><u>Use with ribavirin: Category X</u> Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.</p> |

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2022年4月) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The pharmacokinetics, safety, and effectiveness of EPCLUSA for treatment of HCV genotype 1, 2, 3, 4, or 6 infection in treatment-naïve and treatment-experienced pediatric patients 3 years of age and older without cirrhosis or with compensated cirrhosis have been established in an open-label, multicenter clinical trial (Study 1143, N=216; 190 treatment-naïve, 26 treatment-experienced). No clinically meaningful differences in pharmacokinetics were observed in comparison to those observed in adults.</p> <p>The safety and effectiveness in pediatric subjects were comparable to those observed in adults. However, among the 41 pediatric subjects less than 6 years of age, vomiting and product use issue (spitting up the drug) were reported more frequently (15% and 10%, respectively; all Grade 1 or 2) compared to subjects 6 years of age and older. Five subjects (12%) discontinued treatment after vomiting or spitting up the drug [see <i>Dosage and Administration (2.4, 2.5), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.8)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of EPCLUSA for treatment of HCV genotype 5 in pediatric patients 3 years of age and older without cirrhosis or with compensated cirrhosis are supported by sofosbuvir, GS-331007, and velpatasvir exposures in adults and pediatric patients [see <i>Dosage and Administration (2.2 and 2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.8)</i>]. Similar rationale is used to support dosing recommendations for pediatric patients with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection who have decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C).</p> <p>In patients with severe renal impairment, including those requiring dialysis, exposures of GS-331007, the inactive metabolite of sofosbuvir, are increased [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. No data are available regarding the safety of EPCLUSA in pediatric patients with renal impairment [see <i>Use in Specific Populations (8.6)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of EPCLUSA have not been established in pediatric patients less than 3 years of age.</p> |
| 欧州の添付文書 (2021年3月) | <p>Paediatric population</p> <p>The adverse reactions observed were consistent with those observed in clinical studies of Epclusa in adults. Vomiting was observed as a very common adverse drug reaction to Epclusa in paediatric patients aged 3 to < 6 years. The safety assessment of Epclusa in paediatric patients aged 3 years and older is based on data from a Phase 2, open-label clinical study (study 1143) that enrolled 216 patients who were treated with sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks.</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

エプクルーサ配合錠の粉碎品を用いた安定性試験を実施した。

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------|------------|------|------------------|---------------------------------------|
| 粉碎品の安定性試験 | 30°C/75%RH | 2週間 | 本品の粉碎品をセロファン紙に分包 | 水分の増加が認められたが規格の範囲内であった。その他の試験項目は変化なし。 |

試験項目：性状、水分、類縁物質、定量

注：本資料は、粉碎品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の粉碎の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断をお願い致します。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法による錠剤の崩壊性の確認及び経管栄養チューブを用いた通過性試験を実施し、エプクルーサ配合錠の経管投与を評価した。また経管投与中の薬剤の安定性を定量法と類縁物質試験法で評価した。

| 試験 | 調整及び評価方法 | 結果 |
|-------------------|---|--|
| 懸濁性試験 | 1錠をいくつかの塊に粉碎し、約55°Cに加熱した20 mLの温水で5分間室温にて静置した。5分間静置後に15往復横転してから崩壊懸濁の状況を観察した。 | 短時間で良好な懸濁液が得られた。 |
| 経管栄養チューブを用いた通過性試験 | 上記懸濁液を8 Fr.の経管栄養チューブに注入し、通過性を確認した。その後、20 mLの水で洗浄したときの残余懸濁液の有無を確認した。 | 問題なく経管栄養チューブを通過した。また20 mLの水で洗浄後、チューブ内に残余懸濁液は認められなかった。 |
| 懸濁液の品質評価 | 経管前後の溶液について、類縁物質及び含量を測定した。 | 経管前後の溶液を比較した結果、SOFはチューブ通過に由来する品質への影響はなかった。抽出溶媒が水のため、VELの評価は行わなかった。 |

注：本資料は、簡易懸濁品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の簡易懸濁の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断をお願い致します。

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

医療従事者向け資料：エプクルーサ®配合錠 適正使用のお願い

患者向け資料：エプクルーサ®配合錠とアミオダロン製剤との併用について

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/product/hcv/epclusa>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

EPC22EP02951F
2022年8月改訂