

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

ハーボニー[®]配合錠

HARVONI[®] Combination Tablets

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錠中レジパスビル 90 mg、ソホスブビル 400 mgを含有
一般名	和名：レジパスビル アセトン付加物(JAN)、ソホスブビル(JAN) 洋名：Ledipasvir Acetonate(JAN)、Sofosbuvir(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年7月3日 製造販売一部変更承認年月日：2018年2月16日 (効能又は効果の変更による) 薬価基準収載年月日：2015年8月31日 販売開始年月日：2015年9月1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/harvoni

本IFは2020年10月改訂の添付文書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（<http://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、医師・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「VII. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移	60
2. 薬物速度論的パラメータ	71
3. 母集団（ポピュレーション）解析	72
4. 吸収	72
5. 分布	72

6. 代謝	75
7. 排泄	77
8. トランスポーターに関する情報	78
9. 透析等による除去率	79
10. 特定の背景を有する患者	79
11. その他	82
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	83
1. 警告内容とその理由	83
2. 禁忌内容とその理由	83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	83
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	84
5. 重要な基本的注意とその理由	84
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	85
7. 相互作用	87
8. 副作用	90
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	95
10. 過量投与	96
11. 適用上の注意	96
12. その他の注意	96
IX. 非臨床試験に関する項目	97
1. 薬理試験	97
2. 毒性試験	101
X. 管理的事項に関する項目	108
1. 規制区分	108
2. 有効期間	108
3. 包装状態での貯法	108
4. 取扱い上の注意	108
5. 患者向け資材	108
6. 同一成分・同効薬	108
7. 国際誕生年月日	108
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	108
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	109
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	109
11. 再審査期間	109
12. 投薬期間制限に関する情報	109
13. 各種コード	109
14. 保険給付上の注意	109
XI. 文献	110
1. 引用文献	110
2. その他の参考文献	113
XII. 参考資料	114
1. 主な外国での発売状況	114
2. 海外における臨床支援情報	119
XIII. 備考	124
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	124
2. その他の関連資料	124

略語集

略語	略語内容
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet
CL/F	全身クリアランス
CLcr	クレアチニン・クリアランス
CLr	腎クリアランス
DAA	直接作用型抗ウイルス剤
EC ₅₀	50%有効濃度
HCV	C型肝炎ウイルス
IC ₅₀	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
LLOQ	定量下限値未満
NS	非構造タンパク質
OC	経口避妊薬
Peg-IFN α	ペグインターフェロンアルファ
P-gp	P糖蛋白
RBV	リバビリン
SOF	ソホスブビル
SVR	ウイルス持続陰性化
SVR12 率	投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満の割合
V _z /F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハーボニー®配合錠（レジパスビル／ソホスブビル）は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の治療薬として、米国 Gilead Sciences, Inc.社が開発した、レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する固定用量配合錠である。

本剤は、2021 年 1 月現在、米国及び欧州を始めとする 92 カ国で承認されている。

レジパスビルは、*in vitro* 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製及び HCV 粒子の形成に必須である非構造タンパク質（NS）5A を標的とする HCV 阻害剤であると考えられ、*in vitro* では特に HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に対する強力な阻害作用を示すほか、他の HCV ジェノタイプに対しても阻害作用を示す。一方、ソホスブビルは、2015 年 3 月にセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の治療薬として承認された「ソバルディ®錠 400 mg」の有効成分であり、ソホスブビルの活性代謝物であるウリジン三リン酸体は、HCV の複製に必須である HCV 非構造タンパク質 5B（NS5B）RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害することで、*in vitro* で広範なジェノタイプに対する阻害作用を示す。*In vitro* でレジパスビルとソホスブビルとの併用により、HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞に対する相加的な抗ウイルス作用が示され、交差耐性は認められなかったことから、これら 2 剤を含有する配合錠は、強力な抗ウイルス作用と好ましい耐性プロファイルを併せ持つことが期待され、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型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 Gilead Sciences, Inc.社で先行して実施され、海外第 3 相臨床試験成績及び日本人と外国人の健康成人被験者を対象とした薬物動態試験成績に基づき、国内では 2013 年 10 月より第 3 相臨床試験が実施された。日本人の未治療又は前治療（ペグインターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む）のあるジェノタイプ 1（1a 及び 1b）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て、リバビリン併用下又は非併用下における本剤 12 週間投与の有効性及び安全性が検討された。その結果、代償性肝硬変を有する患者、65 歳以上の高齢患者及び前治療を有する患者を含め、一貫して高い有効性と良好な忍容性が認められた。

これら国内外の第 3 相臨床試験の結果に基づき 2014 年 9 月に、ギリアド・サイエンシズ株式会社がハーボニー®配合錠の製造販売承認申請を行った。ハーボニー®配合錠は、同年 10 月に優先審査品目に指定された後、2015 年 7 月に「セログループ 1（ジェノタイプ 1）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。

2016 年 4 月より、日本人の未治療又は前治療（インターフェロン又はペグインターフェロンを含む）のあるジェノタイプ 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て、本剤 12 週間投与の有効性及び安全性を検討する第 3 相臨床試験が開始された。その結果、リバビリンの使用が不適格又はリバビリンの毒性に不耐容の患者集団を含め、本剤 12 週間投与による高い有効性と良好な忍容性が認められ、本邦のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者におけるリバビリンを含まない治療レジメンに対するメディカルニーズを充足することが可能と考えられた。今般、本国内第 3 相臨床試験の結果に基づき、ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の適応追加のための一部変更承認申請が行われ、2018 年 2 月に、「セログループ 2（ジェノタイプ 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」の効能又は効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 代償性肝硬変を含むジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者に対して、ハーボニー配合錠の SVR12 率*は 100%を達成した。(「V-5-(4)-1)-①日本人ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験：GS-US-337-0113」の項参照)
※SVR12 率：投与終了 12 週間後に SVR*を達成した患者の割合〔*SVR：sustained virologic response (ウイルス持続陰性化)〕
 - ・ハーボニー配合錠は治療歴、代償性肝硬変の有無、年齢及び投与前の NS5A 耐性変異の有無にかかわらず、SVR12 率は 100%であった。
 - ・ハーボニー配合錠は血中 HCV RNA 量を速やかに低下させ、投与 4 週までに全例でウイルスを陰性化させた。
- 代償性肝硬変を含むジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者に対して、リバビリン不適格／不耐容の既存治療法が使用できない患者を含め、ハーボニー配合錠の SVR12 率は 96%に達した。(「V-5-(4)-1)-⑤日本人ジェノタイプ 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国内第 3 相臨床試験：GS-US-337-1903」の項参照)
 - ・代償性肝硬変の有無、年齢、インターフェロンを含む治療歴及び投与前の NS5A 耐性変異の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。
 - ・ハーボニー配合錠は血中 HCV RNA 量を速やかに低下させ、投与 4 週時点でウイルス陰性化率は 98.1%以上であった。
- ハーボニー配合錠は HCV RNA 合成を直接阻害する唯一の核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤ソホスブビルと NS5A 阻害剤レジパスビルの配合剤である。
- ハーボニー配合錠の安全性（「Ⅷ-8 副作用」の項の項参照）
C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第 3 相臨床試験 2 試験において、288 例中 55 例（19.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 9 例（3.1%）、悪心、便秘及びそう痒症各 7 例（2.4%）並びに口内炎 5 例（1.7%）等であった。（効能追加承認時）
なお、重大な副作用として高血圧（頻度不明*）、脳血管障害（頻度不明*）が報告されている。
*：発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。

DAA (Direct-Acting Antivirals) の前治療歴を有するジェノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して、本剤の使用経験はない。

3. 製品の製剤学的特性

- ハーボニー配合錠は 1 日 1 回 1 錠、12 週間の経口投与で治療を完了する抗ウイルス剤である。

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
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	医療従事者向：ハーボニー®配合錠 適正使用のお願いーアミオダロンの併用投与における重要な基本的注意についてー(「XⅢ. 備考」の項参照) 患者向：ハーボニー®配合錠とアミオダロン製剤との併用について(「XⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	ー
保険適用上の留意事項通知	無	ー

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

安全性検討事項											
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】									
アミオダロンとの併用 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	重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与	該当なし									
有効性に関する検討事項											
使用実態下における有効性 薬剤耐性											
↓上記に基づく安全性管理のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画</th> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	該当なし	有効性に関する調査・試験の計画	該当なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動： アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資料の作成と情報提供 アミオダロンとの併用に関する患者向け資料の作成と情報提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動： アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資料の作成と情報提供 アミオダロンとの併用に関する患者向け資料の作成と情報提供
医薬品安全性監視計画											
通常の医薬品安全性監視活動											
追加の医薬品安全性監視活動											
該当なし											
有効性に関する調査・試験の計画											
該当なし											
リスク最小化計画											
通常のリスク最小化活動											
追加のリスク最小化活動： アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資料の作成と情報提供 アミオダロンとの併用に関する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

ハーボニー®配合錠

(2) 洋名

HARVONI® Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レジパスビル アセトン付加物（JAN）

ソホスブビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ledipasvir Acetonate（JAN）

ledipasvir（INN）

Sofosbuvir（JAN）

sofosbuvir（INN）

(3) ステム（stem）

レジパスビル アセトン付加物

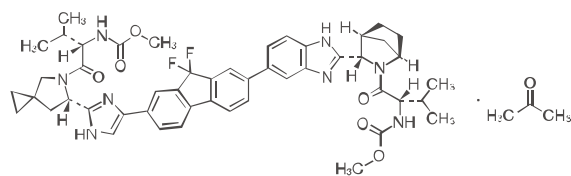
抗ウイルス剤（未定義のグループ）： -vir

ソホスブビル

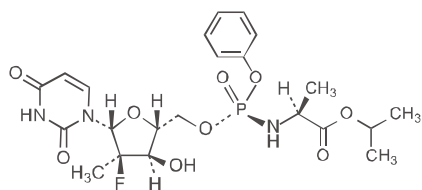
抗ウイルス剤（未定義のグループ）： -vir

3. 構造式又は示性式

レジパスビル アセトン付加物



ソホスブビル



4. 分子式及び分子量

レジパスビル アセトン付加物

分子式：C₄₉H₅₄F₂N₈O₆・C₃H₆O

分子量：947.08

ソホスブビル

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

5. 化学名（命名法）又は本質

レジパスビル アセトン付加物

Methyl{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetate

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

レジパスビル アセトン付加物

慣用名：LDV-AS

レジパスビル

慣用名：LDV

治験成分記号：GS-5885

ソホスブビル

慣用名：SOF

治験成分記号：GS-7977（旧 PSI-7977）

III. 有効成分に関する項目

*有効成分レジパスビルに関し、本項では原薬のレジパスビル アセトン付加物について記載する。

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レジパスビル アセトン付加物：白色からわずかに着色した粉末

ソホスブビル：白色から微黄白色の粉末

(2) 溶解性

レジパスビル アセトン付加物

各種有機溶媒に対する溶解性（約 20℃）

有機溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
ジメチルスルホキシド	500 以上	溶けやすい
エタノール (99.5)	500 以上	溶けやすい
メタノール	500 以上	溶けやすい
アセトン	5	溶けにくい

様々な pH の水溶液に対する溶解性（約 20℃）

pH (溶液)	溶解度 ^注 (mg/mL)	溶解性
2.3 (塩酸)	1.1	溶けにくい
4.0 (塩酸)	0.01 未満	ほとんど溶けない
5.2 (塩酸)	0.01 未満	ほとんど溶けない
7.5 (水酸化ナトリウム溶液)	0.01 未満	ほとんど溶けない

注：レジパスビル アセトン付加物は、水溶液中で遊離塩基であるレジパスビルに変換されることから、本試験はレジパスビルを用いて実施した。

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

(3) 吸湿性

レジパスビル アセトン付加物

吸湿性はない。

ソホスブビル

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

レジパスビル アセトン付加物

レジパスビル アセトン付加物は融解する前に脱溶媒和するため、融点は確認できない。

ソホスブビル

融点：約 125℃

(5) 酸塩基解離定数

レジパスビル アセトン付加物

$pK_{a1}=5.0$, $pK_{a2}=4.0$

ソホスブビル

$pK_a=9.3$

(6) 分配係数

レジパスビル アセトン付加物

$\log P=6.9$ (1-オクタノール/pH7.4 の水性緩衝液)

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)

(7) その他の主な示性値

レジパスビル アセトン付加物

該当資料なし

ソホスブビル

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レジパスビル アセトン付加物

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	36ヵ月	二重ポリエチレン袋及び 褐色の高密度ポリエチレン容器	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	二重ポリエチレン袋及び 白色高密度ポリエチレン容器	いずれの条件に 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		ガラスシャーレ	分解生成物の増加 による性状の変化、 含量低下及び類縁 物質の増加がみら れた

試験項目：性状、類縁物質、含量、水分、残留溶媒、アセトン（光安定性試験の試験項目は、性状、類縁物質及び含量）

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	48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	36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	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		石英製の蓋をした ガラスシャーレ

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

レジパスビル

紫外可視吸光度測定法
液体クロマトグラフィー

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

定量法

レジパスビル

液体クロマトグラフィー

ソホスブビル

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	色・剤形	外形	大きさ			
			長径	短径	厚さ	重さ
ハーボニー 配合錠	だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠		20 mm	10 mm	6.6 mm	1030 mg

(3) 識別コード

GSI・7985

(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錠中レジパスビル 90 mg、ソホスブビル 400 mg 含有

添加剤

結晶セルロース、乳糖水和物、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、軽質無水ケイ酸、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、黄色 5 号アルミニウムレーキ

(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

(1) 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	25°C/60%RH	48ヵ月*	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
	30°C/75%RH	48ヵ月*		変化なし
	25°C/60%RH	48ヵ月*	PTP 包装	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	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
	40°C/75%RH	6ヵ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	温度	50°C/なりゆき湿度 又は5°C	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
	湿度	25°C/80%RH		45日
	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)

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

(2) 無包装状態での安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (無包装状態)	25°C/60%RH	45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、溶出性、含量

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：1.5%ポリソルベート 80 含有リン酸塩緩衝液 (pH6.0) 900 mL

(結果) レジパスビル及びソホスブビルの Q 値：80% (30 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

28 錠瓶のスクリーキャップには、チャイルドレジスタンス機能が付いている。

(2) 包装

ハーボニー配合錠：28 錠瓶

14 錠 (7 錠×2) PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

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

(1) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

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

セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) の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

(解説)

1. 未治療又は前治療のある日本人のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験 (GS-US-337-0113 試験)^{1,2)} に加え、ジェノタイプ1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海外第3相臨床試験3試験 (GS-US-337-0102 試験 : ION-1^{3,4)}、GS-US-337-0109 試験 : ION-2^{5,6)}、GS-US-337-0108 試験 : ION-3^{7,8)}) で得られた本剤の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。国内第3相臨床試験では、本剤単独又は本剤とリバビリン (RBV) (体重に基づき投与量を決定) の併用による経口投与を12週間行い、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合 (SVR12率) を本剤の有効性の主要評価項目として評価した。

なお、インターフェロン (IFN)、RBV、その他既承認又は治験中のHCV特異的直接作用型抗ウイルス剤 (DAA : direct acting antivirals) によるHCV治療を受けたことが無い患者を未治療患者と定義し、無効、再燃/ブレイクスルー又はIFN不耐容を前治療のある患者と定義した。

本剤単独投与群及びRBV併用投与群のSVR12率はそれぞれ、100.0% (157/157例)、98.1% (158/161例)であった。この結果から、当該レジメンにRBVを併用する必要がないことが示された。 (「V-5-(7)-1 臨床効果」の項参照)

2. 日本人のジェノタイプ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国内第3相臨床試験 (GS-US-337-1903 試験)⁹⁾ の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。本剤を12週間投与又はソホスブビル (SOF) とRBVを12週間併用投与し (コホート1)、SVR12率を有効性の主要評価項目として評価した。本剤12週間投与群及びSOF+RBV併用12週間投与群のSVR12率はそれぞれ、96.2% (102/106例)、95.4% (103/108例)であった。この結果から、本剤12週間投与のSOF+RBV併用12週間投与に対する非劣性が示された。コホート2では、RBVに対して不適格又は不耐容のジェノタイプ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て本剤12週間投与が検討された。SVR12率は96.0% (24/25例)であり、コホート1の本剤12週間投与の結果と同程度であった。 (「V-5-(7)-1 臨床効果」の項参照)

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

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。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。

(解説)

本剤を使用する前に、C型慢性肝炎であること又は、非代償性肝硬変ではなく、代償性肝硬変であることを確認すること。

ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験では、組入れ時のHCV RNAが $5 \log_{10}$ IU/mL以上であることを選択基準とした。肝硬変の有無については、肝生検又はFibroscan検査 (≤ 12.5 kPa) により確認し、非代償性肝硬変を有する患者は下記の除外基準※により除外した。

ジェノタイプ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国内第3相臨床試験では、組入れ時のHCV RNAが $4 \log_{10}$ IU/mL以上であることを選択基準とした。肝硬変の有無については、肝生検、Fibroscan検査 (≤ 12.5 kPa) 又はFibroTest (≤ 0.48) かつAST/血小板数比 (APRI ; ≤ 1) により確認し、非代償性肝硬変を有する患者は下記の除外基準※により除外した。

国内では非代償性肝硬変患者に対する臨床試験は実施しておらず、本剤の日本人非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

※国内第3相臨床試験における非代償性肝硬変の除外基準 : 現在又は過去に臨床的な肝代償不全 (腹水、

脳症、静脈瘤出血) 又は Child-Pugh B あるいは C を認めた患者

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg) を 12 週間経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ジェノタイプ 1

本剤の用法及び用量は、海外第 2 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被験者における薬物動態の比較結果に基づき設定した。

レジパスビル

海外第 2 相臨床試験 (GS-US-248-0120 試験)¹⁰⁾ では、未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者において、レジパスビル 30 mg 又は 90 mg を HCV 特異的 direct acting antivirals (DAA) である Vedoprevir[†]、Tegobuvir[†] 及びリバビリン (RBV) と併用し 12 週間又は 24 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した。ウイルス学的ブレイクスルー* の発現率は、レジパスビル 90 mg+DAA 群で 10.6%、レジパスビル 30 mg+DAA 群で 19.6%であった。SVR24 率は、レジパスビル 30 mg+DAA の 24 週間投与群と比較してレジパスビル 90 mg+DAA の 12 又は 24 週間投与群で高い結果が得られた。以上の結果から、レジパスビル/ソホスブビル配合錠の臨床開発プログラムではレジパスビルの用量として高用量の 90 mg を評価することが裏付けられた。

*ブレイクスルー：HCV RNA 量が定量下限値未満になった後に投与期間中に定量下限値以上となった場合

†国内未承認 (2018 年 2 月時点)

ソホスブビル

未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を対象として、ソホスブビル 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: PROTON)¹¹⁾ では、ソホスブビル 200 mg 投与群と比較し 400 mg 投与群の方が高い SVR 率を示し、ソホスブビル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ソホスブビル 400 mg 投与群でより低いという結果が得られた。また、ソホスブビル 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、レジパスビル/ソホスブビル配合錠開発プログラムにおけるソホスブビルの用量として 400 mg を選択した。

レジパスビル/ソホスブビル

薬物相互作用の可能性について評価した海外第 1 相臨床試験 (GS-US-334-0101 試験)¹²⁾ の結果、レジパスビル 90 mg とソホスブビル 400 mg を併用投与したとき、レジパスビル及びソホスブビルの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。さらに本剤についてのバイオアベイラビリティ試験 (GS-US-337-0101 試験)¹³⁾ の結果、レジパスビル、ソホスブビル及びその代謝物である GS-331007 の曝露量は、本剤投与時とレジパスビル錠及びソホスブビル錠の併用投与時で同程度であり、本剤の配合成分として、レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg の用量を用いることが可能と考えられた。

日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における用量として、レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg の妥当性を検討するため、日本人と外国人の健康成人被験者を対象とし、両者の PK パラメータを比較した薬物動態試験 (GS-US-334-0111 試験)¹⁴⁾ を実施した。本試験ではレジパスビル、ソホスブビル及びその代謝物のいずれにおいても、日本人と外国人で本剤単回投与後の薬物動態に明らかな差が認められず、レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する本剤をジェノタイプ 1 の日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者へ投与する妥当性が支持された。

ジェノタイプ 2

本剤の用法及び用量は、海外第 2 相臨床試験 (GS-US-337-1468 ; LEPTON) ¹⁵⁾ 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被験者における薬物動態の比較結果に基づき設定した。

レジパスビル/ソホスブビル

GS-US-337-1468 (LEPTON) 試験 ¹⁵⁾ は、慢性 HCV 感染症を有する種々の患者集団を対象として、併用療法の抗ウイルス効果を評価することを目的とした第 2 相試験であった。複数コホートを設定した同試験のうち、コホート 2/グループ 1 はジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染症の被験者 (白人 24 例及びアジア人 2 例) を対象として LDV/SOF 配合錠の 1 日 1 回 12 週間経口投与が検討された。GS-US-337-1468 試験 (コホート 2/グループ 1) ¹⁵⁾ は、ジェノタイプ 2 の慢性 HCV 感染症の治療において LDV/SOF の抗ウイルス効果を検証した初めての試験であった。同試験での SVR 率は 96.2% (25/26 例) であり、SVR12 に至らなかった被験者は LDV/SOF を 1 回投与した後に同意を撤回した 1 例のみであった。LDV/SOF の 12 週間投与は安全かつ良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは、国内第 3 相試験 (GS-US-337-0113 試験) ²⁾ を含むジェノタイプ 1 の HCV 感染症に対する LDV/SOF の第 3 相試験プログラムで確立された安全性プロファイルと同様であった。GS-US-337-1468 試験 (コホート 2/グループ 1) ¹⁵⁾ で得られた結果は、ジェノタイプ 2 の HCV 感染症の日本人被験者を対象として LDV/SOF を検討する第 3 相試験 (GS-US-337-1903 試験) ⁹⁾ の計画の妥当性を示す根拠とされた。また、日本人被験者に LDV/SOF 配合錠 (90 mg/400 mg) を用いる妥当性は、日本人及び白人健康被験者を対象とした薬物動態試験 (GS-US-334-0111 試験) ¹⁴⁾ で確認した。

未治療又は前治療のある日本人のジェノタイプ 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国内第 3 相臨床試験 (GS-US-337-1903 試験) ⁹⁾ のコホート 1 において、本剤 12 週間投与は主要評価項目である SVR12 率に関し、SOF+RBV 併用 12 週間投与に対する非劣性を示し、SVR12 率はそれぞれ 96.2% (102/106 例) 及び 95.4% (103/108 例) であった。RBV 不適格又は不耐容患者を対象としたコホート 2 の本剤 12 週間投与群においても、コホート 1 の本剤 12 週間投与群と同様に高い SVR12 率 (96.0%、24/25 例) が得られた。本剤の 12 週間投与は、SOF+RBV の 12 週間投与と同様の高い有効性を示し、投与期間も同一で安全性プロファイルの改善が示されたことから、ジェノタイプ 2 の日本人の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 12 週間投与の妥当性が示された。

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

本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブ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。

(解説)

本剤はソホスブビルを含有しており、ソホスブビル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。したがって、本剤とソホスブビルを含有する製剤を併用しないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の患者 (承認時)
評価資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第 1 相	GS-US-334-0111 (海外)	非ランダム化、非盲検、単回投与	日本人健康成人：32 例 外国人健康成人：32 例	SOF 並びに本剤の日本人及び外国人の薬物動態の比較 安全性、忍容性
	GS-US-344-0109 (海外)	ランダム化、部分盲検、プラセボ及び陽性対照、単回・反復投与、クロスオーバー	外国人健康成人：60 例	LDV の QT/QTc 間隔への影響、安全性、忍容性
	P7977-0613 (海外)	ランダム化、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：59 例	SOF の QT/QTc 間隔への影響、安全性、忍容性
第 3 相	GS-US-337-0113 (日本)	ランダム化、非盲検	日本人で未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者：318 例	本剤又は本剤+RBV、12 週間有効性、安全性、薬物動態
	GS-US-337-0102 (ION-1) (海外)	ランダム化、非盲検	未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人)：865 例	本剤又は本剤+RBV、12 週間 本剤又は本剤+RBV、24 週間有効性、安全性
	GS-US-337-0109 (ION-2) (海外)	ランダム化、非盲検	前治療のあるジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人)：440 例	本剤又は本剤+RBV、12 週間 本剤又は本剤+RBV、24 週間有効性、安全性
	GS-US-337-0108 (ION-3) (海外)	ランダム化、非盲検	未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者 (肝硬変を有していない、外国人)：647 例	本剤又は本剤+RBV、8 週間 本剤、12 週間有効性、安全性

その他主要な参考資料及びソホスブビルに関連する資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第 1 相	GS-US-337-0101 (海外)	ランダム化、非盲検、単回投与、クロスオーバー	外国人健康成人：58 例	薬物動態 (本剤の相対的バイオアベイラビリティ/生物学的同等性試験及び食事の影響)
	GS-US-256-0108 (海外)	非盲検、単回投与	外国人健康成人：8 例	LDV のマスバランス、安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-0312 (海外)	非ランダム化、非盲検、単回投与	外国人健康成人：7 例	SOF のマスバランス、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-344-0102 (海外)	非盲検、反復投与	外国人健康成人：168 例	LDV 又は本剤と抗レトロウイルス薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-337-0127 (海外)	非盲検、単回・反復投与	外国人健康成人：92 例	本剤と抗レトロウイルス薬、H ₂ 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-337-0128 (海外)	ランダム化、非盲検、反復投与	外国人健康成人：35 例	本剤と抗レトロウイルス薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-0814 (海外)	非盲検	メサドンの安定維持療法を行っている外国人健康成人：15 例	SOF とメサドンとの薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-1819 (海外)	ランダム化、非盲検、クロスオーバー	外国人健康成人：40 例	SOF とシクロスポリン又はタクロリムスとの薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-334-0131 (海外)	非盲検、反復投与	外国人健康成人：88 例	SOF と抗レトロウイルス薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
	GS-US-337-1306 (海外)	非盲検、クロスオーバー、反復投与	外国人健康成人：96例	本剤と抗レトロウイルス薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-248-0125 (海外)	ランダム化、非盲検、クロスオーバー、反復投与	外国人健康成人：129例	OATP/BCRP及びP-gp基質に対するLDV+VDV+TGV併用投与の影響と薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-337-1501 (海外)	ランダム化、非盲検、反復投与	外国人健康成人：30例	本剤と抗レトロウイルス薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-256-0129 (海外)	ランダム化、非盲検	外国人健康成人：50例	LDVとシメプレビルとの薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-334-0146 (海外)	非盲検、反復投与	外国人健康成人：15例	SOF又はLDVと経口避妊薬との薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-344-0108 (海外)	非盲検、並行群間、単回投与	重症度の異なる腎機能障害患者及び腎機能正常成人(外国人)：20例	LDVの薬物動態、安全性、忍容性
	P7977-0915 (海外)	非盲検、単回投与	HCV感染を伴わない重症度の異なる腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常成人(外国人)：30例	SOFの薬物動態、安全性、忍容性
	GS-US-344-0101 (海外)	非盲検、並行群間、単回投与	重度肝機能障害患者及び肝機能正常成人(外国人)：20例	LDV投与時の薬物動態、安全性、忍容性
	P2938-0515 (海外)	非盲検、反復投与	重症度の異なる肝機能障害を有するジェノタイプ1-3のHCV感染患者(外国人)：25例	SOFの薬物動態、安全性、忍容性
第2相	GS-US-248-0120 (海外)	ランダム化、非盲検	未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者(外国人)：140例	LDVの用量設定試験 LDV(30mg又は90mg)+TGV+VDV+RBV投与、12又は24週間 安全性、忍容性、有効性
	P7977-0422 (PROTON) (海外)	a：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 b：非盲検	a：未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者(外国人)：121例 b：未治療のジェノタイプ2又は3のC型慢性肝炎患者(外国人)：25例	a：SOFの用量範囲探索 SOF(200mg又は400mg)+Peg-IFNα+RBV、12週間 b：SOF 400mg +Peg-IFNα+RBV、12週間 安全性、忍容性、有効性、薬物動態

セログループ2(ジェノタイプ2)の患者(効能追加承認時)
評価資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第2相	GS-US-337-1468 (LEPTON；コホート2/グループ1) (海外)	非盲検	未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者(外国人)：26例	本剤、12週間 有効性、安全性
第3相	GS-US-337-1903 (日本)	ランダム化、非盲検	a：未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者：108例 b：RBV不適格又は不耐容のジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者：25例	a：本剤、12週間 vs SOF(400mg)+RBV、12週間 b：本剤、12週間 有効性、安全性

SOF：ソホスブビル、LDV：レジパスビル、RBV：リバビリン、Peg-IFNα：ペグインターフェロンアルファ、TGV：tegobuvir[†]、VDV：vedroprevir[†]、BCRP：乳癌耐性蛋白、P-gp：P糖蛋白

※：安全性解析対象集団の症例数として記載。

† 国内未承認（2015年8月時点）

注1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）の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

注2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12週間経口投与する。

(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：単回投与（GS-US-334-0111試験）¹⁴⁾
日本人及び外国人健康成人各32例を対象とし、空腹時にソホスブビル200mg、400mg、800mg又は本剤を各16例、空腹時に単回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、Grade3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。日本人及び外国人健康成人被験者での安全性評価に特記すべき違いは見られなかった。
また、ソホスブビル、その主要代謝物GS-331007及びレジパスビルの薬物動態において、日本人及び外国人健康成人被験者間に臨床的に意味のある違いは見られなかった。

2) QT/QTcに及ぼす影響

レジパスビル

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験（GS-US-344-0109試験）¹⁶⁾

外国人健康成人60例*を対象とし、レジパスビル120mg、モキシフロキサシン（陽性対照）又はプラセボを盲検下、3期クロスオーバーで単回・反復経口投与したとき、臨床的に意味のあるECGの変化も、波形の変化も認められなかった。また、QTc間隔の変化とレジパスビルの血漿中濃度の間に関連性は認められなかった。

レジパスビルの忍容性は概ね良好であり、死亡、重篤な有害事象、あるいはGrade3又は4の有害事象の発現は見られなかった。大部分の有害事象はGrade1であった。臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

*レジパスビルが投与された被験者は59例

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）¹⁷⁾

外国人健康成人59例を対象とし、ソホスブビル400mg又は1200mg、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間隔の変化とソホスブビル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。

ソホスブビル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。

注1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）の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

注2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12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相臨床試験の用法及び用量の根拠となった海外第2相臨床試験を以下に示す。

ジェノタイプ1

1) レジパスビル単剤：GS-US-248-0120 試験¹⁰⁾

未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者140例を対象として、レジパスビル30mg又は90mg、HCV特異的直接作用型抗ウイルス剤（DAA：direct acting antivirals）である vedroprevir[†]及び tegobuvir[†]、さらにリバビリン（RBV）を含む4剤を12又は24週間併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価した。レジパスビル90mgを他のDAAと12又は24週間併用投与したところ、レジパスビル30mgとDAAの併用投与時よりも高いSVR24率が得られた（90mg群は58.5%、30mg群は47.8%）。さらに、ウイルス学的ブレイクスルーの発現率は、レジパスビル90mg投与群において10.6%であり、レジパスビル30mg投与群での発現率19.6%の約2分の1であった。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両群で同様であった。

†国内未承認（2015年8月時点）

2) ソホスブビル単剤：P7977-0422 試験（PROTON）¹¹⁾

未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者121例を対象として、ソホスブビル200mg及び400mgをペグインターフェロンアルファ（Peg-IFNα）+RBVと12週間併用投与した後、Peg-IFNα+RBVを12週間投与しソホスブビルの用量の評価を行った。投与期間中の治療不成功例は、ソホスブビル200mg+Peg-IFNα+RBV投与群では3例であったのに対し、ソホスブビル400mg+Peg-IFNα+RBV投与群では治療不成功例はなかった。なお、ソホスブビル200mg+Peg-IFNα+RBV投与群で治療不成功であった3例ではいずれもソホスブビルの投与終了後Peg-IFNα+RBV投与継続中にブレイクスルーを認めており、ソホスブビル投与中のブレイクスルーは認められなかった。

ソホスブビル400mg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。

ジェノタイプ2

レジパスビル／ソホスブビル：GS-US-337-1468 試験（LEPTON；コホート2／グループ1）¹⁵⁾

未治療又は前治療（ペグインターフェロンを含む）のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者26例を対象として、本剤を12週間投与し、抗ウイルス効果の評価を行った。同意を撤回し試験を中止した1例を除いて、全ての患者がSVR12を達成し、SVR12率は96.2%（25/26例）であった。本試験において、有害事象による投与中止や死亡例はみられず、安全かつ良好な忍容性を示した。

注1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）の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

注2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12週間経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 日本人ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験：GS-US-337-0113^{1,2)}

目的	未治療又は前治療のある日本人のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に対するリバビリン(RBV)併用又は非併用下における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	未治療 ^a 又は前治療のある ^b 日本人のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者 スクリーニング時に代償性肝硬変を有する患者を各グループで最大40%まで組入れ可能とした。 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：318例[未治療患者；159例(本剤単独投与群：78例、RBV併用投与群：81例)、前治療のある患者；159例(本剤単独投与群：79例、RBV併用投与群：80例)] a：インターフェロン(IFN)、RBV及びその他の承認済又は開発中のHCV特異的直接作用型抗ウイルス剤によるHCV治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN不耐容、前治療無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。
試験方法	<u>患者の組入れ</u> 未治療患者及び前治療のある患者をそれぞれ1：1の割合でRBV併用あるいは非併用の2群にランダム割り付けし、全体で4グループとした。 <u>投与量及び投与方法</u> 本剤単独投与群：本剤(レジパスビル90mg/ソホスブビル400mg)を1日1回1錠、12週間経口投与した。 RBV併用投与群：本剤(レジパスビル90mg/ソホスブビル400mg)を1日1回1錠、RBVは600、800又は1000mg(1日投与量をベースラインの体重で換算)を朝食後、夕食後と1日2回に分割し、12週間経口投与した。
主な選択基準	・ 20歳以上の男女で妊娠中/授乳中のいずれにも該当しない患者 ・ スクリーニング時にHCV RNA量が $5 \log_{10}$ IU/mL以上 ・ 体重40 kg以上 等
試験期間	投与期間：12週間、投与後観察期間：24週間
主要評価項目	・ SVR12率：治験薬投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満(LLOQ：25 IU/mL)であった患者の割合 ・ 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等
副次評価項目	・ SVR4率及びSVR24率：治験薬投与終了から4週間後及び24週間後のHCV RNA量が定量下限値未満であった患者の割合 ・ 治験薬投与中及び投与終了後の血中HCV RNAの動態 ・ ベースライン時、投与中及び投与終了後のレジパスビル及びソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価 等

《結果》

<患者背景>

安全性解析対象集団 318 例のうち、男性は 39.6% (126 例)、女性が 60.4% (192 例) であった。患者の年齢の中央値は 61 歳 (範囲: 28~80 歳) であり、33.6% (107 例) が 65 歳以上であった。ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は 23.3 (3.39) kg/m² であり、71.1% (226 例) がベースライン時の BMI が 25 kg/m² 未満であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (標準偏差) は 6.6 (0.53) log₁₀IU/mL であり、患者の 88.7% (282 例) で 800,000 IU/mL 以上であった。HCV ジェノタイプは、ジェノタイプ 1a が 3.1% (10 例)、1b が 96.9% (308 例) であった。代償性肝硬変を有する患者は 22.6% (72 例) で、ベースラインのアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲上限の 1.5 倍以下の患者は 64.5% (205 例) であった。IL28B 遺伝子型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 48.7% (155 例)、non-CC であった患者は 51.3% (163 例) であった。未治療患者では、91.2% (145 例) が IFN 治療適格例、8.8% (14 例) が IFN 治療不適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、49.1% (78 例) が再燃/ブレイクスルー、32.1% (51 例) が無効例及び 18.9% (30 例) が IFN 不耐容であった。前治療のある患者 159 例における前治療の内訳は、IFN 又は Peg-IFN 単剤療法 19 例 (本剤単独投与群: IFNα 5 例、IFNβ 2 例、Peg-IFNα 3 例、RBV 併用投与群: IFNα 6 例、IFNβ 1 例、Peg-IFNα 2 例)、IFN 又は Peg-IFN と RBV の併用療法 104 例 (本剤単独投与群: IFN+RBV 4 例、Peg-IFNα+RBV 51 例、RBV 併用投与群: IFN+RBV 6 例、Peg-IFNα+RBV 43 例)、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と Peg-IFN+RBV の 3 剤併用療法 36 例 [本剤単独投与群: 14 例 (テラプレビル 4 例、シメプレビル 6 例、バニプレビル 3 例、faldaprevir[†] 1 例)、RBV 併用投与群: 22 例 (テラプレビル 10 例、シメプレビル 6 例、バニプレビル 4 例、faldaprevir 2 例)] であった。

† 国内未承認 (2015 年 8 月時点)

<有効性>

《SVR12 率 (主要評価項目)》

有効性の評価対象 318 例において、本剤単独投与群の SVR12 率は 100.0% (157/157 例)、RBV 併用投与群の SVR12 率は 98.1% (158/161 例) であった。この結果から、当該レジメンに RBV を併用する必要がないことが示された。

代償性肝硬変あり、高齢患者 (65 歳以上)、IFN 治療での低い SVR 率に関連する予測因子を有する患者 (高ウイルス量、IL28B non-CC 遺伝子型、男性等) を含め、主要な部分集団でも一貫して高い SVR12 率が認められた。

また、前治療が無効であった患者において SVR12 を達成したのは、本剤単独投与群では 25/25 例 (100.0%)、RBV 併用投与群では 26/26 例 (100.0%) であった。前治療が NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と Peg-IFN+RBV の 3 剤併用療法であった 36 例を含め、前治療で再燃/ブレイクスルーを示した患者において SVR12 を達成したのは、本剤単独投与群では 39/39 例 (100.0%)、RBV 併用投与群では 39/39 例 (100.0%) であった。

患者背景別の SVR12 率

		未治療患者		前治療のある患者	
		本剤単独投与 (78 例)	RBV 併用投与 (81 例)	本剤単独投与 (79 例)	RBV 併用投与 (80 例)
全集団		100.0%(78/78 例)	96.3%(78/81 例)	100.0%(79/79 例)	100.0%(80/80 例)
	95%信頼区間	95.4%~100.0%	89.6%~99.2%	95.4%~100.0%	95.5%~100.0%
代償性 肝硬変	なし	100.0%(65/65 例)	97.1%(68/70 例)	100.0%(52/52 例)	100.0%(59/59 例)
	95%信頼区間	94.5%~100.0%	90.1%~99.7%	93.2%~100.0%	93.9%~100.0%
	あり	100.0%(13/13 例)	90.9%(10/11 例)	100.0%(27/27 例)	100.0%(21/21 例)
	95%信頼区間	75.3%~100.0%	58.7%~99.8%	87.2%~100.0%	83.9%~100.0%
年齢	< 65 歳	100.0%(56/56 例)	96.3%(52/54 例)	100.0%(44/44 例)	100.0%(57/57 例)
	95%信頼区間	93.6%~100.0%	87.3%~99.5%	92.0%~100.0%	93.7%~100.0%
	≥ 65 歳	100.0%(22/22 例)	96.3%(26/27 例)	100.0%(35/35 例)	100.0%(23/23 例)
	95%信頼区間	84.6%~100.0%	81.0%~99.9%	90.0%~100.0%	85.2%~100.0%
性別	男性	100.0%(31/31 例)	97.0%(32/33 例)	100.0%(29/29 例)	100.0%(33/33 例)
	95%信頼区間	88.8%~100.0%	84.2%~99.9%	88.1%~100.0%	89.4%~100.0%
	女性	100.0%(47/47 例)	95.8%(46/48 例)	100.0%(50/50 例)	100.0%(47/47 例)
	95%信頼区間	92.5%~100.0%	85.7%~99.5%	92.9%~100.0%	92.5%~100.0%
ベースライン のHCVRNA 量	< 800,000 IU/mL (6/6 例)	(6/6 例)	(8/8 例)	(9/9 例)	100.0%(13/13 例)
	95%信頼区間	54.1%~100.0%	63.1%~100.0%	66.4%~100.0%	75.3%~100.0%
	≥ 800,000 IU/mL	100.0%(72/72 例)	95.9%(70/73 例)	100.0%(70/70 例)	100.0%(67/67 例)
	95%信頼区間	95.0%~100.0%	88.5%~99.1%	94.9%~100.0%	94.6%~100.0%
ベースライン の ALT	≤ 1.5 × ULN	100.0%(57/57 例)	98.0%(48/49 例)	100.0%(54/54 例)	100.0%(45/45 例)
	95%信頼区間	93.7%~100.0%	89.1%~99.9%	93.4%~100.0%	92.1%~100.0%
	> 1.5 × ULN	100.0%(21/21 例)	93.8%(30/32 例)	100.0%(25/25 例)	100.0%(35/35 例)
	95%信頼区間	83.9%~100.0%	79.2%~99.2%	86.3%~100.0%	90.0%~100.0%
IL28B 遺伝子型	CC	100.0%(50/50 例)	97.8%(44/45 例)	100.0%(31/31 例)	100.0%(29/29 例)
	95%信頼区間	92.9%~100.0%	88.2%~99.9%	88.8%~100.0%	88.1%~100.0%
	non-CC	100.0%(28/28 例)	94.4%(34/36 例)	100.0%(48/48 例)	100.0%(51/51 例)
	95%信頼区間	87.7%~100.0%	81.3%~99.3%	92.6%~100.0%	93.0%~100.0%
BMI	< 25 kg/m ²	100.0%(65/65 例)	96.9%(63/65 例)	100.0%(51/51 例)	100.0%(45/45 例)
	95%信頼区間	94.5%~100.0%	89.3%~99.6%	93.0%~100.0%	92.1%~100.0%
	≥ 25 kg/m ²	100.0%(13/13 例)	93.8%(15/16 例)	100.0%(28/28 例)	100.0%(35/35 例)
	95%信頼区間	75.3%~100.0%	69.8%~99.8%	87.7%~100.0%	90.0%~100.0%
IFN 治療	適格	100.0%(74/74 例)	97.2%(69/71 例)	N/A	N/A
	95%信頼区間	95.1%~100.0%	90.2%~99.7%	N/A	N/A
	不適格 (4/4 例)	(4/4 例)	90.0%(9/10 例)	N/A	N/A
	95%信頼区間	39.8%~100.0%	55.5%~99.7%	N/A	N/A
前治療へ の反応性	無効	N/A	N/A	100.0%(25/25 例)	100.0%(26/26 例)
	95%信頼区間	N/A	N/A	86.3%~100.0%	86.8%~100.0%
	再燃又はブレイクスルー	N/A	N/A	100.0%(39/39 例)	100.0%(39/39 例)
	95%信頼区間	N/A	N/A	91.0%~100.0%	91.0%~100.0%
	IFN 治療不耐容	N/A	N/A	100.0%(15/15 例)	100.0%(15/15 例)
	95%信頼区間	N/A	N/A	78.2%~100.0%	78.2%~100.0%

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ULN : 正常範囲上限、N/A : 該当なし

《SVR4 率、SVR24 率》

SVR4 率及び SVR24 率はいずれも、SVR12 率と一致した。各投与群の SVR12 率は、未治療の本剤単独投与群で 100.0% (78/78 例)、RBV 併用投与群で 96.3% (78/81 例)、前治療のある本剤単独投与群で 100.0% (79/79 例)、RBV 併用投与群で 100.0% (80/80 例) であった。

《ウイルス学的転帰》

318 例中 3 例が SVR12 を達成せず、いずれも RBV 併用投与群の被験者であった。治験薬投与期間中のウイルス学的治療不成功例（ブレイクスルー*1、リバウンド*2 又は無効*3）はみられなかった。ウイルス学的治療不成功例は未治療の RBV 併用投与群の 1/81 例（1.2%）にみられた再燃*4 のみであった。本患者は投与開始後 4 週までに HCV RNA 量が定量下限値未満となり、投与終了時（12 週）までウイルス学的応答を維持したが、投与終了後 4 週までに再燃した。RBV 併用投与群の 2 例が治験薬を早期中止した（1 例は有害事象による中止、もう 1 例は死亡による中止）。それら 2 例は SVR12 率を達成せず、ウイルス学的治療不成功の基準には当てはまらないため、その他に分類された。

*1 ブレイクスルー：HCV RNA 量が定量下限値未満になった後に投与期間中に定量下限値以上となった場合

*2 リバウンド：投与期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して 1 log₁₀IU/mL を超える増加が認められた場合

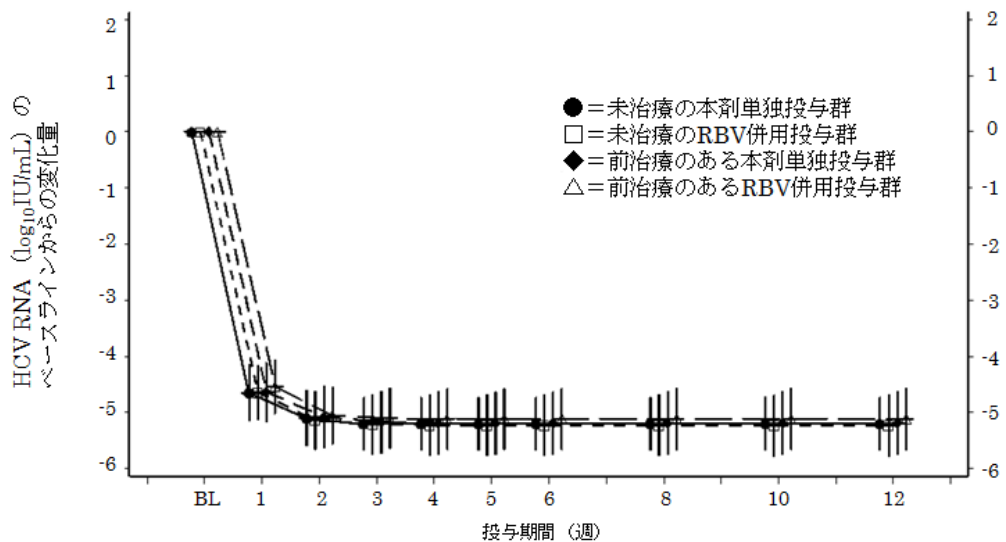
*3 無効：投与期間中に HCV RNA 量が定量下限値未満にならなかった場合

*4 再燃：投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

《投与期間中に HCV RNA 量が定量下限値未満となった患者の割合》

318 例のうち、後述する死亡例 1 例を除く 317 例全例で投与開始後 4 週までに HCV RNA 量が定量下限値未満となり、投与終了時（12 週）までその状態を維持した。

HCV RNA (log₁₀ IU/mL) のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)

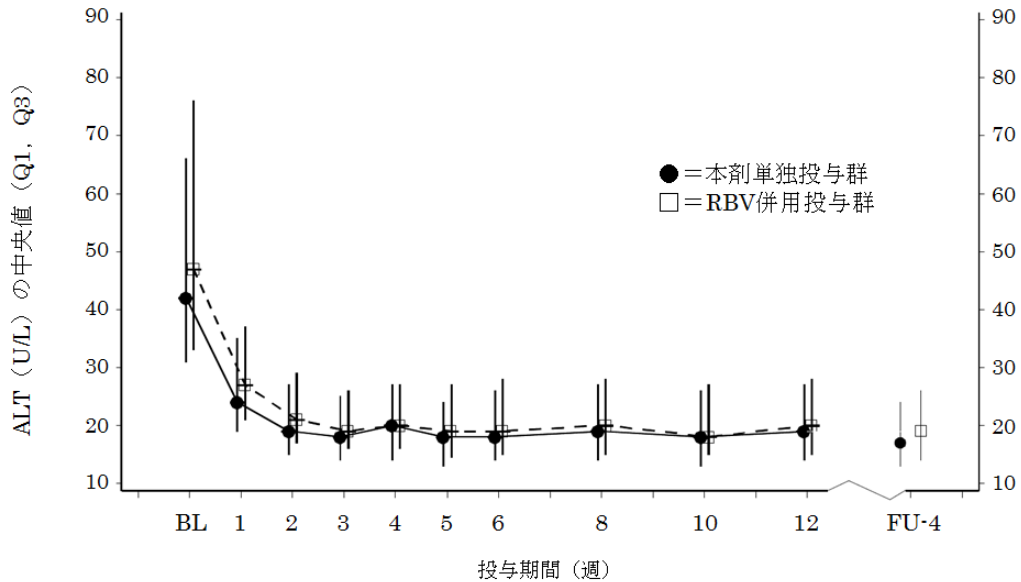


未治療の本剤単独投与群 (例)	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
未治療のRBV併用投与群 (例)	81	81	80	80	80	80	80	80	79	79
前治療のある本剤単独投与群 (例)	79	79	79	77	79	79	79	79	79	79
前治療のあるRBV併用投与群 (例)	80	80	80	79	80	80	80	80	80	80

《投与期間中に ALT が正常化した患者の割合及び ALT の推移》

ベースライン時に ALT が正常範囲上限を上回った患者の割合は 61.0% (194/318 例) であった。これらの患者の大半で投与期間中にウイルス複製の抑制と一致して ALT の正常化を認めた。投与終了時に 186 例で ALT を測定し、154 例 (82.8%) で ALT の正常化を認めた。

ALT の推移



本剤単独投与群 (例)	157	157	157	152	151	145	153	157	157	153	150
RBV併用投与群 (例)	161	161	160	158	151	140	154	160	159	153	148

《薬剤耐性の検討》

カットオフ値 1%でのディープシーケンス解析により 318 例中 74 例 (23.3%) の患者でベースライン時に NS5A 耐性関連変異*1 が検出された。これら 74 例のうち本剤単独投与群及び RBV 併用投与群はそれぞれ 41 例及び 33 例であった。NS5A 耐性関連変異を有していたにもかかわらず、本剤単独投与群の 41 例全例 (100.0%) 及び RBV 併用投与群の 33 例中 32 例 (97.0%) が SVR12 を達成した。

再燃*2した RBV 併用投与群の 1 例は、未治療の肝硬変のないジェノタイプ 1b の HCV 感染例であり、ベースライン時及び治験薬投与終了後 4 週時点で NS5A 耐性関連変異 Y93H (99%超のポピュレーション) を有していた。治験薬投与終了後 4 週時点でその他の NS5A 耐性関連変異の出現はみられなかった。また、ベースライン時において 318 例中 8 例 (本剤単独投与群 : 5/157 例、RBV 併用投与群 : 3/161 例) から核酸型 NS5B 阻害剤への耐性関連変異*3 が検出されたが、S282T 変異はいずれの測定時点でも検出されなかった。次頁にベースライン時の NS5A 耐性関連変異別の SVR12 率を示す。

*1 ジェノタイプ 1a の NS5A 耐性関連変異は K24G/N/R、M28A/G/T、Q30E/G/H/L/K/R/T、L31I/F/M/V、P32L、S38F、H58D、A92K/T 及び Y93C/F/H/N/S と定義した。

ジェノタイプ 1b の NS5A 耐性関連変異は L31I/F/M/V、P32L、P58D、A92K 及び Y93C/H/N/S と定義した。

*2 再燃 : 投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

*3 核酸型 NS5B 阻害剤への耐性関連変異は S96T、N142T、L159F、S282T、M289L、L320F 及び V321A と定義した。

ベースラインの NS5A 耐性関連変異別の SVR12 率

	ベースラインの NS5A 耐性関連変異	本剤単独投与群		RBV 併用投与群	
		ジェノタイプ	SVR12 率	ジェノタイプ	SVR12 率
単独変異	L31M	1b	(5/5 例)	1b	(3/3 例)
	L31I	1b	(1/1 例)	—	—
	L31F	1b	(1/1 例)	—	—
	L31V	1b	(1/1 例)	—	—
	Y93H*	1b	100.0%(30/30 例)	1b	96.3%(26/27 例)
	Q30R*	1a	(1/1 例)	—	—
複数変異	L31I、Y93N、Y93C	—	—	1a	(1/1 例)
	L31I、Y93H	—	—	1b	(1/1 例)
	Y93S、Y93N、Y93H	—	—	1b	(1/1 例)
	Y93F、Y93H*	1b	(2/2 例)	—	—
合計		100.0%(41/41 例)		97.0%(32/33 例)	

*表現型解析で LDV に対する感受性の比が 100 倍を超えた HCV NS5A 耐性関連変異

<安全性>

安全性解析対象集団における有害事象発現率は、本剤単独投与群 157 例中 104 例 (66.2%)、RBV 併用投与群 161 例中 123 例 (76.4%) であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、各々 34 例 (21.7%)、81 例 (50.3%) であった。

有害事象又は臨床検査値異常により治験薬を中止した患者は、本剤単独投与群ではいなかった。RBV 併用投与群では 3 例 (1.9%) の患者が有害事象により治験薬を中止し、このうち 2 例 (1.2%) が本剤の投与を中止した (その結果 RBV も中止)。これらは麻疹様発疹を発現した 1 例 (0.6%) 及び心停止による死亡例 1 例 (0.6%) であった。治験薬を中止した残る 1 例 (0.6%) は薬疹のため RBV のみを中止し、本剤は治験終了時まで継続し、SVR12 を達成した。

発現した有害事象及び副作用の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は 4 の副作用は、本剤単独投与群では Grade 3 のリパーゼ増加 1 例 (0.6%) のみであり、RBV 併用投与群で Grade 3 の発現はなく Grade 4 は 2 例 (1.2%、急性心筋梗塞及び心停止各 1 例) に発現した。死亡は RBV 併用投与群で心停止 1 例が認められ、医師により本事象と治験薬との因果関係ありと判断されたが、その他可能性のある要因として投与開始前の疾患状態 (肝硬変)、併存疾患 (サルコイドーシス、糖尿病及び肺線維症)、併用薬剤 (特定せず) が報告されている。また、当該患者は脾摘の病歴を有しており、有害事象発現時に発熱、悪心、嘔吐及び下痢を併発していたことから、ウイルス性の消化管感染と心臓発作が最も可能性の高い理由として報告されている。重篤な副作用はいずれも RBV 併用投与群の 2 例 (1.2%) であり、内訳は急性心筋梗塞及び上述の心停止で各 1 例であった。

副作用のうち、いずれかの投与群で発現率が 5% 以上であったのは、RBV 併用投与群の貧血 23 例 (14.3%) 及び発疹 11 例 (6.8%) であり、本剤単独投与群では発現率 5% 以上の副作用はみられなかった。本剤単独投与群の主な副作用は、そう痒症 5 例 (3.2%)、悪心及び口内炎各 4 例 (2.5%) 等であった。年齢別による副作用の発現率は、本剤単独投与群における 65 歳未満の患者での 100 例中 18 例 (18.0%) に対し、65 歳以上の患者では 57 例中 16 例 (28.1%) と高かった。RBV 併用投与群における 65 歳未満の患者では、111 例中 52 例 (46.8%) であったのに対し、65 歳以上の患者では 50 例中 29 例 (58.0%) と高かった。

代償性肝硬変の有無別による副作用の発現率は、本剤単独投与群における代償性肝硬変のない患者で 117 例中 23 例 (19.7%) であったのに対し、代償性肝硬変を有する患者で 40 例中 11 例 (27.5%) であった。RBV 併用投与群では代償性肝硬変のない患者で 129 例中 61 例 (47.3%)、代償性肝硬変を有する患者で 32 例中 20 例 (62.5%) であった。

注 1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の 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

注 2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg) を 12 週間経口投与する。

② 外国人ジェノタイプ1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海外第3相臨床試験：GS-US-337-0102 (ION-1)^{3,4)}

目的	未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に対する、本剤単独あるいはリバビリン (RBV) 併用で12週間及び24週間投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、4群比較、非盲検試験
対象	未治療 ^a のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者スクリーニング時に代償性肝硬変を有する患者を最大20%まで組入れを可能とした。 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：865例（本剤単独24週間投与：217例、本剤+RBV併用24週間投与：217例、本剤単独12週間投与：214例、本剤+RBV併用12週間投与：217例） a：インターフェロン (IFN)、RBV及びその他の承認済又は開発中のHCV特異的直接作用型抗ウイルス剤によるHCV治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。
試験方法	患者の組入れ 以下の4投与群に1：1：1：1の比率で無作為に割り付けた。本剤単独あるいはRBV併用で12週間又は24週間投与した。 ・第1群：本剤単独24週間投与 ・第2群：本剤+RBV併用24週間投与 ・第3群：本剤単独12週間投与 ・第4群：本剤+RBV併用12週間投与 投与量及び投与方法 本剤単独投与群：本剤（レジパスビル90mg/ソホスブビル400mg）を1日1回1錠、12週間あるいは24週間経口投与した。 RBV併用投与群：本剤（レジパスビル90mg/ソホスブビル400mg）を1日1回1錠、RBV1000mg又は1200mg（1日投与量をベースラインの体重で換算）を朝食後、夕食後と1日2回に分割し、12週間あるいは24週間経口投与した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男女で妊娠中/授乳中のいずれにも該当しない患者 ・ スクリーニング時にHCV RNA量が4 log₁₀ IU/mL以上 ・ BMIが18 kg/m²以上 <p style="text-align: right;">等</p>
試験期間	第1群及び第2群：投与期間；24週間、投与後観察期間；24週間 第3群及び第4群：投与期間；12週間、投与後観察期間；24週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR12率：治験薬投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満（LLOQ：25 IU/mL）であった患者の割合 ・ 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与期間中及び投与終了後の、レジパスビル及びソホスブビルに対するウイルスの耐性発現の評価 <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

<患者背景>

安全性解析対象集団865例において、患者の年齢の中央値は54歳（範囲：18～80歳）であり、男性59.3%（513例）、女性40.7%（352例）であった。患者のベースラインBMI平均値（標準偏差）は26.5 kg/m²（5.00 kg/m²）であり、BMI 30 kg/m²以上の患者の割合は20.0%（173例）であった。ベースライン時のHCV RNA量の平均値（標準偏差）は6.4（0.66）log₁₀IU/mLであり、患者の79.0%（683例）で800,000 IU/mL以上であった。HCVジェノタイプは、ジェノタイプ1aが581例（67.2%）、1bが273例（31.6%）、サブタイプ未確認のジェノタイプ1が4例（0.5%）、ジェノタイプ4が2例（0.2%）、不明が5例（0.6%）であった。15.7%（136例）の患者が登録時点で代償性肝硬変を有していた。IL28B遺伝子型（rs12979860）がCC（メジャーアレル）であった患者は29.6%（256例）であった。4投与群間で患者背景に大きなばらつきは見られなかった。

<有効性> 12週間投与の結果について記載する。

《SVR12率（主要評価項目）》

本剤単独12週間投与群のSVR12率は98.6%（211/214例）、RBV併用12週間投与群のSVR12率は97.2%（211/217例）であった。

患者背景別のSVR12率

		本剤単独投与 (214例)	RBV併用投与 (217例)
全集団		98.6% (211/214例)	97.2% (211/217例)
	95%信頼区間	96.0%~99.7%	94.1%~99.0%
性別	男性	98.4% (125/127例)	96.9% (124/128例)
	95%信頼区間	94.4%~99.8%	92.2%~99.1%
	女性	98.9% (86/87例)	97.8% (87/89例)
	95%信頼区間	93.8%~100.0%	92.1%~99.7%
年齢	<65歳	98.5% (196/199例)	96.9% (189/195例)
	95%信頼区間	95.7%~99.7%	93.4%~98.9%
	≥65歳	100.0% (15/15例)	100.0% (22/22例)
	95%信頼区間	78.2%~100.0%	84.6%~100.0%
ジェノタイプ*	1a	97.9% (141/144例)	96.6% (143/148例)
	95%信頼区間	94.0%~99.6%	92.3%~98.9%
	1b	100% (66/66例)	98.5% (67/68例)
	95%信頼区間	94.6%~100.0%	92.1%~100.0%
代償性肝硬変	なし	99.4% (179/180例)	96.7% (178/184例)
	95%信頼区間	96.9%~100.0%	93.0%~98.8%
	あり	94.1% (32/34例)	100% (33/33例)
	95%信頼区間	80.3%~99.3%	89.4%~100.0%
ベースラインの HCV RNA 量	<800,000 IU/mL	100.0% (45/45例)	93.2% (41/44例)
	95%信頼区間	92.1%~100.0%	81.3%~98.6%
	≥800,000 IU/mL	98.2% (166/169例)	98.3% (170/173例)
	95%信頼区間	94.9%~99.6%	95.0%~99.6%
BMI	<30 kg/m ²	98.3% (173/176例)	97.1% (166/171例)
	95%信頼区間	95.1%~99.6%	93.3%~99.0%
	≥30 kg/m ²	100.0% (38/38例)	97.8% (45/46例)
	95%信頼区間	90.7%~100.0%	88.5%~99.9%
IL28B 遺伝子型	CC	100.0% (55/55例)	97.4% (74/76例)
	95%信頼区間	93.5%~100.0%	90.8%~99.7%
	non-CC	98.1% (156/159例)	97.2% (137/141例)
	95%信頼区間	94.6%~99.6%	92.9%~99.2%

*ジェノタイプ 1a 及び 1b について記載した。

《ウイルス学的転帰》

SVR未達例は、本剤単独12週間投与群3例及びRBV併用12週間投与群6例を合わせて9例であった。本剤単独12週間投与群における再燃*例1例を除き追跡不能によるものであった。再燃は治験薬投与終了後4週時点で認められ、ジェノタイプ1a、IL28B遺伝子型はTT（マイナーアレル）の代償性肝硬変患者で、ベースライン時にすでにNS5A耐性関連変異L31M（99%超のポピュレーション）を有していた。一方、ソホスブビル耐性関連変異はベースライン時、再燃時いずれにおいても認めなかった。

*再燃：投与終了時にHCV RNA量が定量下限値未満であったが投与終了後にHCV RNA量が定量下限値以上となった場合

《薬剤耐性の検討》

本試験を含む海外第 3 相臨床試験の患者のベースラインにおける耐性関連変異及び再燃例における耐性関連変異の有無については「VI-2-(2)-4)-②海外第 3 相臨床試験での耐性変異に関する検討 (*in vitro*)」を参照すること。

<安全性>

安全性解析対象 865 例における有害事象発現率は、本剤単独 12 週間投与群 214 例中 173 例 (80.8%)、RBV 併用 12 週間投与群 217 例中 187 例 (86.2%)、本剤単独 24 週間投与群 217 例中 178 例 (82.0%)、RBV 併用 24 週間投与群 217 例中 202 例 (93.1%) で、このうち副作用発現率は、各々 110 例 (51.4%)、153 例 (70.5%)、115 例 (53.0%)、172 例 (79.3%) であった。試験下での死亡例の報告はなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 10 例にみられた。有害事象による中止の内訳は、本剤単独 24 週間投与群が 4 例 (1.8%)、RBV 併用 24 週間投与群が 6 例 (2.8%)、本剤単独及び RBV 併用 12 週間投与群では中止例がなかった。

発現した有害事象及び副作用の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の副作用は、21 例 (2.4%) であり、Grade 4 の副作用の報告はなかった。Grade 3 の副作用発現頻度の内訳は、本剤単独 12 週間投与群 1 例 (0.5%)、RBV 併用 12 週間投与群 7 例 (3.2%)、本剤単独 24 週間投与群 7 例 (3.2%)、RBV 併用 24 週間投与群 6 例 (2.8%) であった。2 例以上に見られた Grade 3 の副作用は、疲労 7 例 (RBV 併用 12 週間投与群 2 例、本剤単独 24 週間投与群 2 例、RBV 併用 24 週間投与群 3 例)、貧血 2 例 (2 例とも RBV 併用 12 週間投与群) 及び頭痛 2 例 (本剤単独 24 週間投与群及び RBV 併用 24 週間投与群各 1 例) であった。

重篤な有害事象は 865 例中 33 例 (3.8%) であり、このうち重篤な副作用は 5 例 (0.6%) であった。重篤な副作用発現頻度の内訳は、RBV 併用 12 週間投与群 1 例 (0.5%)、本剤単独 24 週間投与群 4 例 (1.8%) であった。重篤な副作用の内訳は、貧血、第 VIII 因子抑制、腸間膜静脈血栓症、卵管炎及び頭痛が各 1 例であった。

主な副作用は、本剤単独 12 週間投与群では頭痛 37 例 (17.3%)、疲労 34 例 (15.9%)、悪心 17 例 (7.9%) で、RBV 併用 12 週間投与群では疲労 70 例 (32.3%)、不眠症 39 例 (18.0%)、頭痛 37 例 (17.1%)、本剤単独 24 週間投与群では頭痛 39 例 (18.0%)、疲労 38 例 (17.5%)、悪心 24 例 (11.1%)、RBV 併用 24 週間投与群では疲労 70 例 (32.3%)、頭痛 43 例 (19.8%)、不眠症 39 例 (18.0%) であった。

注 1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の 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

注 2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg) を 12 週間経口投与する。

③ 外国人ジェノタイプ1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海外第3相臨床試験：GS-US-337-0109 (ION-2) ^{5,6)}

目的	前治療のあるジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に対する、本剤単独あるいはリバビリン (RBV) 併用で12週間及び24週間投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、4群比較、非盲検試験
対象	ペグインターフェロン (Peg-IFN) +RBVを含む前治療に対し、ウイルス学的無効であった、前治療のあるジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤単独あるいはRBV併用で12週間又は24週間投与した。 スクリーニング時、最大20%まで代償性肝硬変を有する患者の組入れを可能とした。 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：440例 (本剤単独24週間投与：109例、本剤+RBV併用24週間投与：111例、本剤単独12週間投与：109例、本剤+RBV併用12週間投与：111例)
試験方法	<u>患者の組入れ</u> 以下の4投与群に1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。無作為化例の約50%がプロテアーゼ阻害剤 (PI) +Peg-IFN+RBVの前治療に対する無効例となるように登録を管理した。 ・第1群：本剤単独24週間投与 ・第2群：本剤+RBV併用24週間投与 ・第3群：本剤単独12週間投与 ・第4群：本剤+RBV併用12週間投与 <u>投与量及び投与方法</u> 本剤単独投与群：本剤 (レジパスビル 90 mg/ソホスブビル 400 mg) を1日1回1錠、12週間あるいは24週間経口投与した。 RBV併用投与群：本剤 (レジパスビル 90 mg/ソホスブビル 400 mg) を1日1回1錠、RBV1000 mg又は1200 mg (1日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と1日2回に分割し、12週間あるいは24週間経口投与した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男女で妊娠中/授乳中のいずれにも該当しない患者 ・ Peg-IFN+RBV レジメン [非構造タンパク質 3/4A (NS3/4A) PI 含有レジメンを含む] による前治療に対してウイルス学的無効であった ・ スクリーニング時に HCV RNA 量が $4 \log_{10}$ IU/mL 以上 ・ BMI が 18 kg/m^2 以上 <p style="text-align: right;">等</p>
試験期間	第1群及び第2群：投与期間；24週間、投与後観察期間；24週間 第3群及び第4群：投与期間；12週間、投与後観察期間；24週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR12 率：治験薬投与終了から12週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合 ・ 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与期間中及び投与終了後の、レジパスビル及びソホスブビルに対するウイルスの耐性発現の評価 <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

＜患者背景＞

安全性解析対象集団 440 例において、患者の年齢の中央値は 57 歳 (範囲：24～75 歳) であり、男性 65.2% (287 例)、女性 34.8% (153 例) であった。患者のベースライン BMI 平均値 (標準偏差) は 28.2 kg/m^2 (4.88 kg/m^2) であり、BMI 30 kg/m^2 以上の患者の割合は 32.5% (143 例) であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (標準偏差) は 6.5 (0.54) \log_{10} IU/mL であり、患者の 88.6% (390 例) で $800,000 \text{ IU/mL}$ 以上であった。HCV ジェノタイプは、ジェノタイプ 1a が 347 例 (78.9%)、1b が 93 例 (21.1%) であった。20.0% (88 例) の患者が登録時点で代償性肝硬変を有していた。IL28B 遺伝子型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 12.5% (55 例) であった。4 投与群間で患者背景に大きなばらつきは見ら

れなかった。

<有効性>12週間投与の結果について記載する。

《SVR12率（主要評価項目）》

本剤単独12週間投与群のSVR12率は93.6%(102/109例)、RBV併用12週間投与群のSVR12率は96.4%(107/111例)であった。

患者背景別のSVR12率

		本剤単独12週間投与 (109例)	RBV併用12週間投与 (111例)
全集団		93.6%(102/109例)	96.4%(107/111例)
	95%信頼区間	87.2%~97.4%	91.0%~99.0%
ジェノタイプ	1a	95.3%(82/86例)	95.5%(84/88例)
	95%信頼区間	88.5%~98.7%	88.8%~98.7%
	1b	87.0%(20/23例)	100.0%(23/23例)
	95%信頼区間	66.4%~97.2%	85.2%~100.0%
代償性肝硬変	なし	95.4%(83/87例)	100.0%(89/89例)
	95%信頼区間	88.6%~98.7%	95.9%~100.0%
	あり	86.4%(19/22例)	81.8%(18/22例)
	95%信頼区間	65.1%~97.1%	59.7%~94.8%
年齢	<65歳	93.1%(94/101例)	97.1%(101/104例)
	95%信頼区間	86.2%~97.2%	91.8%~99.4%
	≥65歳	(8/8例)	(6/7例)
	95%信頼区間	63.1%~100.0%	42.1%~99.6%
ベースラインのHCV RNA量	<800,000 IU/mL	(5/6例)	100.0%(13/13例)
	95%信頼区間	35.9%~99.6%	75.3%~100.0%
	≥800,000 IU/mL	94.2%(97/103例)	95.9%(94/98例)
	95%信頼区間	87.8%~97.8%	89.9%~98.9%
IL28B遺伝子型	CC	100.0%(10/10例)	100.0%(11/11例)
	95%信頼区間	69.2%~100.0%	71.5%~100.0%
	non-CC	92.9%(92/99例)	96.0%(96/100例)
	95%信頼区間	86.0%~97.1%	90.1%~98.9%
性別	男性	93.2%(69/74例)	94.4%(67/71例)
	95%信頼区間	84.9%~97.8%	86.2%~98.4%
	女性	94.3%(33/35例)	100.0%(40/40例)
	95%信頼区間	80.8%~99.3%	91.2%~100.0%
BMI	<30 kg/m ²	92.4%(61/66例)	95.9%(71/74例)
	95%信頼区間	83.2%~97.5%	88.6%~99.2%
	≥30 kg/m ²	95.3%(41/43例)	97.3%(36/37例)
	95%信頼区間	84.2%~99.4%	85.8%~99.9%
HCVに対する前治療への反応性	無効	91.8%(45/49例)	95.7%(44/46例)
	95%信頼区間	80.4%~97.7%	85.2%~99.5%
	再燃/ブレイクスルー	95.0%(57/60例)	96.9%(63/65例)
	95%信頼区間	86.1%~99.0%	89.3%~99.6%
前治療のレジメン	Peg-IFN+RBV	93.0%(40/43例)	95.7%(45/47例)
	95%信頼区間	80.9%~98.5%	85.5%~99.5%
	PI+Peg-IFN+RBV	93.9%(62/66例)	96.9%(62/64例)
	95%信頼区間	85.2%~98.3%	89.2%~99.6%

《ウイルス学的転帰》

SVR 未達例は本剤単独 12 週間投与群 7 例及び RBV 併用 12 週間投与群 4 例を合わせて 11 例でいずれも再燃*であった。再燃例 11 例中、本剤単独 12 週間投与群の 1 例は治験薬投与終了後 4 週から 12 週の間には再燃を認めたが、その他はいずれも治験薬投与終了後 4 週までに再燃した。再燃例のジェノタイプは 1a が 8 例（本剤単独 12 週間投与群：4 例、RBV 併用 12 週間投与群：4 例）、1b が 3 例（本剤単独 12 週間投与群：3 例）であった。代償性肝硬変は 7 例（本剤単独 12 週間投与群：3 例、RBV 併用 12 週間投与群：4 例）であった。IL28B 遺伝子型はいずれの患者もマイナーアレルで、TT が 1 例（RBV 併用 12 週間投与群）、CT が 10 例（本剤単独 12 週間投与群：7 例、RBV 併用 12 週間投与群：3 例）であった。また、再燃例 11 例中 6 例（本剤単独 12 週間投与群：4 例、RBV 併用 12 週間投与群：2 例）ではベースライン時にすでに NS5A 耐性関連変異を認めていた。再燃時にはこれら全例でレジパスビルに対する感受性の変化を伴う NS5A 耐性関連変異を認めた。一方、NS5B の耐性関連変異については、耐性関連変異がベースライン時に 5 例で認められていたが（F415Y：4 例、C316H：1 例）、このうち F415Y の 4 例中 2 例については再燃時には検出されなかった。いずれの患者においてもベースライン時に認めなかった新たな耐性関連変異の出現はなく、表現型解析においてソホスブビルに対する感受性の変化は認めなかった。

*再燃：投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

《薬剤耐性の検討》

本試験を含む海外第 3 相臨床試験の患者のベースラインにおける耐性関連変異及び再燃例における耐性関連変異の有無については「VI-2-(2)-4)-②海外第 3 相臨床試験での耐性変異に関する検討 (*in vitro*)」を参照すること。

<安全性>

安全性解析対象 440 例において、有害事象発現率は本剤単独 12 週間投与群 109 例中 73 例（67.0%）、RBV 併用 12 週間投与群 111 例中 96 例（86.5%）、本剤単独 24 週間投与群 109 例中 88 例（80.7%）、RBV 併用 24 週間投与群 111 例中 100 例（90.1%）で、このうち副作用発現率は、各々 38 例（34.9%）、77 例（69.4%）、50 例（45.9%）、85 例（76.6%）であった。

試験下での死亡例の報告はなく、有害事象により治験薬を中止した症例もなかった。

重篤な有害事象の発現率は 440 例中 9 例（2.0%）で、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

発現した有害事象及び副作用の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の副作用は、440 例中 11 例（2.5%）であり、Grade 4 の副作用の報告はなかった。Grade 3 の副作用発現頻度の内訳は、本剤単独 12 週間投与群 109 例中 1 例（0.9%）、RBV 併用 12 週間投与群 111 例中 3 例（2.7%）、本剤単独 24 週間投与群 109 例中 2 例（1.8%）、RBV 併用 24 週間投与群 111 例中 5 例（4.5%）であった。2 例以上に見られた Grade 3 の副作用は、疲労 5 例（RBV 併用 12 週間投与群 2 例、本剤単独 24 週間投与群 1 例、RBV 併用 24 週間投与群 2 例）及び頭痛 3 例（本剤単独 24 週間投与群 1 例、RBV 併用 24 週間投与群 2 例）のみであった。

主な副作用は本剤単独 12 週間投与群 109 例中では頭痛 19 例（17.4%）、疲労 11 例（10.1%）、不眠症 8 例（7.3%）、RBV 併用 12 週間投与群 111 例中では、疲労 42 例（37.8%）、頭痛 23 例（20.7%）、不眠症 16 例（14.4%）、本剤単独 24 週間投与群 109 例中では疲労 20 例（18.3%）、頭痛 17 例（15.6%）、下痢 6 例（5.5%）、RBV 併用 24 週間投与群 111 例中では疲労 46 例（41.4%）、頭痛 27 例（24.3%）、悪心 22 例（19.8%）であった。

注 1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の 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

注 2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg）を 12 週間経口投与する。

④ 外国人ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者を対象とした海外第3相臨床試験：
GS-US-337-0108 (ION-3) ^{7,8)}

目的	未治療のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者に対する、本剤単独あるいはリバビリン (RBV) 併用で8週間及び本剤単独で12週間投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、3群比較、非盲検試験
対象	未治療 ^a のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：647例 (本剤単独12週間投与：216例、本剤+RBV併用8週間投与：216例、本剤単独8週間投与：215例) a：インターフェロン (IFN)、RBV及びその他の承認済又は開発中のHCV特異的直接作用型抗ウイルス剤によるHCV治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。
試験方法	<u>患者の組入れ</u> 次の3投与群に1：1：1の比率でランダムに割り付けた。本剤単独で8週間又は12週間、並びにRBV併用で8週間投与した。 ・第1群：本剤単独12週間投与 ・第2群：本剤+RBV併用8週間投与 ・第3群：本剤単独8週間投与 <u>投与量及び投与方法</u> 本剤単独投与群：本剤 (レジパスビル 90 mg/ソホスブビル 400 mg) を1日1回1錠、8週間あるいは12週間経口投与した。 RBV併用投与群：本剤 (レジパスビル 90 mg/ソホスブビル 400 mg) を1日1回1錠、RBV1000 mg又は1200 mg (1日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と1日2回に分割し、8週間経口投与した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男女で妊娠中/授乳中のいずれにも該当しない患者 ・ スクリーニング時にHCV RNA量が4 log₁₀ IU/mL以上 ・ 肝硬変を有していない記録がある ・ BMIが18 kg/m²以上 <p style="text-align: right;">等</p>
試験期間	第1群：投与期間；12週間、投与後観察期間；24週間 第2群及び第3群：投与期間；8週間、投与後観察期間；24週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR12率：治験薬投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合 ・ 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与期間中及び投与終了後の、レジパスビル及びソホスブビルに対するウイルスの耐性発現の評価 <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

<患者背景>

安全性解析対象集団647例において、患者の年齢の中央値は55歳 (範囲：20～75歳) であり、男性58.0% (375例)、女性42.0% (272例) であった。患者のベースラインBMI平均値 (標準偏差) は27.8 kg/m² (5.30 kg/m²) であり、BMI 30 kg/m²以上の被験者の割合は28.6% (185例) であった。ベースライン時のHCV RNA量の平均値 (標準偏差) は6.5 (0.74) log₁₀IU/mLであり、患者の81.0% (524例) で800,000 IU/mL以上であった。HCVジェノタイプは、ジェノタイプ1aが515例 (79.6%)、1bが131例 (20.2%) であった。IL28B遺伝子型 (rs12979860) がCC (メジャーアレル) であった患者は26.6% (172例) であった。3投与群間で患者背景に大きなばらつきは見られなかった。

<有効性> 12 週間投与の結果について記載する。

《SVR12 率（主要評価項目）》

本剤単独 12 週間投与群の SVR12 率は 96.3%（208/216 例）であった。

患者背景別の SVR12 率

		本剤単独 12 週間投与 (216 例)
全集団		96.3%(208/216 例)
	95%信頼区間	92.8%~98.4%
ジェノタイプ	1a	95.9%(165/172 例)
	95%信頼区間	91.8%~98.3%
	1b	97.7%(43/44 例)
	95%信頼区間	88.0%~99.9%
年齢	< 65 歳	96.0%(191/199 例)
	95%信頼区間	92.2%~98.2%
	≥ 65 歳	100.0%(17/17 例)
	95%信頼区間	80.5%~100.0%
ベースラインの HCV RNA 量	< 800,000 IU/mL	95.5%(42/44 例)
	95%信頼区間	84.5%~99.4%
	≥ 800,000 IU/mL	96.5%(166/172 例)
	95%信頼区間	92.6%~98.7%
IL28B 遺伝子型	CC	96.4%(54/56 例)
	95%信頼区間	87.7%~99.6%
	non-CC	96.3%(154/160 例)
	95%信頼区間	92.0%~98.6%
性別	男性	96.9%(124/128 例)
	95%信頼区間	92.2%~99.1%
	女性	95.5%(84/88 例)
	95%信頼区間	88.8%~98.7%
BMI	< 30 kg/m ²	95.6%(152/159 例)
	95%信頼区間	91.1%~98.2%
	≥ 30 kg/m ²	98.2%(56/57 例)
	95%信頼区間	90.6%~100.0%

《ウイルス学的転帰》

SVR 未達例は 8 例で、再燃*が見られた患者は 3 例（1.4%）であった。再燃例 3 例以外は SVR12 を評価できなかった 5 例（2.3%）で、追跡不能例であった。再燃例 3 例はいずれも治験薬投与終了後 4 週までに再燃を認めた。再燃例のジェノタイプは 1a が 2 例、1b が 1 例であった。IL28B 遺伝子型はいずれの患者もマイナーアレルで、TT が 1 例、CT が 2 例であった。また、再燃例 3 例中 1 例でベースライン時にすでに NS5A 耐性関連変異を認めていた。再燃時には 2 例でレジパスビルに対する感受性の変化をとともなう NS5A 耐性変異を認めたが、残りの 1 例では再燃時においても NS5A 耐性関連変異は認めなかった。NS5B の耐性変異の検討では、耐性関連変異が 2 例の再燃時に認められたが（V321A、L159F 各 1 例）、それらの NS5B 耐性関連変異の表現型解析においてソホスブビルに対する感受性の変化は認めなかった。

*再燃：投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

《薬剤耐性の検討》

本試験を含む海外第 3 相臨床試験における患者のベースラインにおける耐性関連変異及び再燃例における耐性関連変異の有無については「VI-2-(2)-4)-②海外第 3 相臨床試験での耐性変異に関する検討 (*in vitro*)」を参照すること。

<安全性>

安全性解析対象 647 例において有害事象発現率は本剤単独 8 週間投与群 215 例中 147 例 (68.4%)、RBV 併用 8 週間投与群 216 例中 166 例 (76.9%)、本剤単独 12 週間投与群 216 例中 150 例 (69.4%) であり、このうち副作用発現率は、各々 83 例 (38.6%)、133 例 (61.6%)、93 例 (43.1%) であった。

試験下での死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は 647 例中 10 例 (1.5%) で、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。有害事象による本剤の投与中止は、3 例で報告され、RBV 併用 8 週間投与群では 1 例 (0.5%) が交通事故により、本剤単独 12 週間投与群 2 例 (0.9%) がそれぞれ関節痛あるいは肺扁平上皮癌により投与を中止した。本剤単独 12 週間投与群の関節痛については、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。発現した有害事象及び副作用の多くは Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 3 の副作用は RBV 併用 8 週間投与群 216 例中 6 例 (2.8%) のみで、本剤単独 8 週間投与群及び本剤単独 12 週間投与群では Grade 3 の副作用の報告はなかった。Grade 3 の副作用の内訳は、貧血及び疲労が各 2 例 (0.9%)、下腹部痛、悪心、嘔吐及び頭痛が各 1 例 (0.5%) であった。Grade 4 の副作用はいずれの群でも報告されなかった。

主な副作用は、本剤単独 8 週間投与群 215 例では疲労 34 例 (15.8%)、頭痛 23 例 (10.7%)、悪心 13 例 (6.0%)、RBV 併用 8 週間投与群 216 例では、疲労 70 例 (32.4%)、頭痛 42 例 (19.4%)、悪心 34 例 (15.7%)、本剤単独 12 週間投与群 216 例では、疲労 27 例 (12.5%)、頭痛 21 例 (9.7%)、悪心 17 例 (7.9%) であった。

注 1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の 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

注 2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスビルとして 400 mg) を 12 週間経口投与する。

⑤ 日本人ジェノタイプ 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国内第 3 相臨床試験：GS-US-337-1903⁹⁾

目的	未治療又は前治療のある日本人のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	<p>未治療^a又は前治療のある^b日本人のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者</p> <p>安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：239 例 [コホート 1：本剤 12 週間投与；106 例、ソホスブビル (SOF) +リバビリン (RBV) 併用 12 週間投与；108 例、コホート 2：本剤 12 週間投与 (RBV 不適格／不耐容)；25 例]</p> <p>a：インターフェロン (IFN)、ペグインターフェロン (Peg-IFN)、RBV 又はその他の承認済又は開発中の HCV 特異的 direct 作用型抗ウイルス剤 (DAA) による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。</p> <p>b：IFN、Peg-IFN、RBV 又はその他の承認済又は開発中の DAA*による HCV 治療後にウイルス学的治療不成功が生じた場合若しくは HCV 治療関連の有害事象が発症又は著しく悪化したために同治療を中断した場合を前治療があると定義した。</p> <p>※HCV NS5A 又は NS5B を標的とする DAA を除く</p>
試験方法	<p><u>患者の組入れ</u></p> <p>コホート 1；未治療患者及び前治療のある患者を、1：1 の比率で以下の 2 投与群にランダムに割り付けした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 12 週間投与群 ・SOF+RBV 併用 12 週間投与群 <p>コホート 2；RBV 不適格又は不耐容の患者を組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格／不耐容) <p><u>投与量及び投与方法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 12 週間投与群：本剤 (レジパスビル (LDV) 90 mg/SOF 400 mg) を 1 日 1 回 1 錠、12 週間経口投与した。 ・SOF+RBV 併用 12 週間投与群：SOF 400 mg を 1 日 1 回 1 錠、RBV は 600～1000 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を 1 日 2 回に分割し、12 週間経口投与した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の男女で妊娠中／授乳中のいずれにも該当しない患者 ・ 体重 40 kg 以上 ・ コホート 2 の患者は RBV 不適格又は不耐容とした。 <p style="text-align: right;">等</p>
試験期間	投与期間：12 週間、投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR12 率：治験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：15 IU/mL) であった患者の割合 ・ 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ SVR4 率及び SVR24 率：治験薬投与終了から 4 週間後及び 24 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満であった患者の割合 ・ 治験薬投与中及び投与終了後の血中 HCV RNA の動態 ・ 投与期間中及び投与終了後の LDV 及び SOF に対する薬剤耐性変異の評価等

《結果》

＜患者背景＞

安全性解析対象集団 239 例のうち、コホート 1 の本剤 12 週間投与群は 106 例、SOF+RBV 併用 12 週間投与群は 108 例、コホート 2 の本剤 12 週間投与群は 25 例であった。コホート 1 の本剤 12 週間投与群（106 例）において、男性は 49.1%（52 例）、女性は 50.9%（54 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 59 歳（25～77 歳）であり、35.8%（38 例）が 65 歳以上であった。ベースライン時の体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は 24.0（3.49）kg/m²であった。ベースライン時の HCV RNA 量は平均値（標準偏差）6.1（0.79）log₁₀IU/mL で、代償性肝硬変を有する患者は 13.2%（14 例）であった。IL28B 遺伝子型（rs12979860）が CC（メジャーアレル）の患者は 83.0%（88 例）で、未治療患者は 67.9%（72 例）、前治療のある患者は 32.1%（34 例）であった。

コホート 1 の SOF+RBV 併用 12 週間投与群（108 例）において、男性は 34.3%（37 例）、女性は 65.7%（71 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 63 歳（20～82 歳）であり、39.8%（43 例）が 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI の平均値（標準偏差）は 23.6（3.12）kg/m²であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値（標準偏差）は 6.1（0.79）log₁₀IU/mL で、代償性肝硬変を有する患者は 14.8%（16 例）であった。IL28B 遺伝子型が CC であった患者は 79.6%（86 例）、未治療患者は 68.5%（74 例）、前治療のある患者は 31.5%（34 例）であった。コホート 2 の本剤 12 週間投与群（25 例）において、男性は 24.0%（6 例）、女性が 76.0%（19 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 77 歳（59～82 歳）であり、88.0%（22 例）が 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI の平均値（標準偏差）は 22.4（3.82）kg/m²であった。ベースライン時の HCV RNA 量は平均値（標準偏差）5.9（0.72）log₁₀IU/mL であり、代償性肝硬変を有する患者は 16.0%（4 例）であった。IL28B 遺伝子型が CC であった患者は 60.0%（15 例）で、未治療患者は 52.0%（13 例）、前治療のある患者は 48.0%（12 例）であった。

＜有効性＞

《SVR12 率（主要評価項目）》

有効性の評価対象 239 例において、コホート 1 の本剤 12 週間投与群の SVR12 率は 96.2%（102/106 例）、SOF+RBV 併用 12 週間投与群の SVR12 率は 95.4%（103/108 例）であり、両投与群間の層別調整済み差（95%信頼区間）は 0.9%（-5.3%～7.1%）であった。投与群間差の両側 95%信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージンである -10%を上回っていたため、本剤 12 週間投与の SOF+RBV 併用 12 週間投与に対する非劣性が示された。コホート 2 の本剤 12 週間投与群（RBV 不適格／不耐容）の SVR12 率は 96.0%（24/25 例）であり、コホート 1 の両投与群の結果と同程度であった。

また、部分集団解析では、宿主及びウイルス由来の要因（年齢 65 歳以上、高 BMI、肝硬変、高ウイルス量、IL28B 遺伝子型 non-CC など）が、SVR12 率へ影響を示す結果は認められなかった。

患者背景別の SVR12 率

		コホート 1		コホート 2
		本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV 不適格／不耐容)
全集団		96.2%(102/106 例)	95.4%(103/108 例)	96.0%(24/25 例)
	95%信頼区間	90.6%～99.0%	89.5%～98.5%	79.6%～99.9%
サブタイプ	2a/2c	100.0%(36/36 例)	91.9%(34/37 例)	(8/8 例)
	95%信頼区間	90.3%～100.0%	78.1%～98.3%	63.1%～100.0%
	2b	90.9%(30/33 例)	100.0%(41/41 例)	(4/4 例)
	95%信頼区間	75.7%～98.1%	91.4%～100.0%	39.8%～100.0%
	特定できず	97.3%(36/37 例)	93.3%(28/30 例)	92.3%(12/13 例)
	95%信頼区間	85.8%～99.9%	77.9%～99.2%	64.0%～99.8%

(つづき)

		コホート 1		コホート 2
		本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV 不適格/不耐容)
代償性肝 硬変	なし	96.7%(89/92 例)	94.6%(87/92 例)	100.0%(21/21 例)
	95%信頼区間	90.8%~99.3%	87.8%~98.2%	83.9%~100.0%
	あり	92.9%(13/14 例)	100.0%(16/16 例)	(3/4 例)
	95%信頼区間	66.1%~99.8%	79.4%~100.0%	19.4%~99.4%
年齢	<65 歳	94.1%(64/68 例)	95.4%(62/65 例)	(3/3 例)
	95%信頼区間	85.6%~98.4%	87.1%~99.0%	29.2%~100.0%
	≥65 歳	100.0%(38/38 例)	95.3%(41/43 例)	95.5%(21/22 例)
	95%信頼区間	90.7%~100.0%	84.2%~99.4%	77.2%~99.9%
性別	男性	94.2%(49/52 例)	94.6%(35/37 例)	(5/6 例)
	95%信頼区間	84.1%~98.8%	81.8%~99.3%	35.9%~99.6%
	女性	98.1%(53/54 例)	95.8%(68/71 例)	100.0%(19/19 例)
	95%信頼区間	90.1%~100.0%	88.1%~99.1%	82.4%~100.0%
ベースラ インの HCV RNA 量	<800,000 IU/mL	93.3%(28/30 例)	100.0%(36/36 例)	90.0%(9/10 例)
	95%信頼区間	77.9%~99.2%	90.3%~100.0%	55.5%~99.7%
	≥800,000 IU/mL	97.4%(74/76 例)	93.1%(67/72 例)	100.0%(15/15 例)
	95%信頼区間	90.8%~99.7%	84.5%~97.7%	78.2%~100.0%
ベースラ インの ALT	≤1.5×ULN	95.5%(64/67 例)	93.9%(77/82 例)	94.4%(17/18 例)
	95%信頼区間	87.5%~99.1%	86.3%~98.0%	72.7%~99.9%
	>1.5×ULN	97.4%(38/39 例)	100.0%(26/26 例)	(7/7 例)
	95%信頼区間	86.5%~99.9%	86.8%~100.0%	59.0%~100.0%
IL28B 遺伝子型	CC	96.6%(85/88 例)	94.2%(81/86 例)	100.0%(15/15 例)
	95%信頼区間	90.4%~99.3%	87.0%~98.1%	78.2%~100.0%
	non-CC	94.4%(17/18 例)	100.0%(22/22 例)	90.0%(9/10 例)
	95%信頼区間	72.7%~99.9%	84.6%~100.0%	55.5%~99.7%
BMI	<25kg/m ²	98.6%(69/70 例)	94.7%(71/75 例)	94.4%(17/18 例)
	95%信頼区間	92.3%~100.0%	86.9%~98.5%	72.7%~99.9%
	≥25kg/m ²	91.7%(33/36 例)	97.0%(32/33 例)	(7/7 例)
	95%信頼区間	77.5%~98.2%	84.2%~99.9%	59.0%~100.0%
前治療	無	97.2%(70/72 例)	100.0%(74/74 例)	92.3%(12/13 例)
	95%信頼区間	90.3%~99.7%	95.1%~100.0%	64.0%~99.8%
	有	94.1%(32/34 例)	85.3%(29/34 例)	100.0%(12/12 例)
	95%信頼区間	80.3%~99.3%	68.9%~95.0%	73.5%~100.0%
前治療へ の反応性	無効	(4/5 例)	(5/5 例)	(1/1 例)
	95%信頼区間	28.4%~99.5%	47.8%~100.0%	2.5%~100.0%
	再燃	95.7%(22/23 例)	80.0%(16/20 例)	(7/7 例)
	95%信頼区間	78.1%~99.9%	56.3%~94.3%	59.0%~100.0%
	早期治療中止	(3/3 例)	(5/6 例)	(4/4 例)
	95%信頼区間	29.2%~100.0%	35.9%~99.6%	39.8%~100.0%
	その他	(3/3 例)	(3/3 例)	N/A
	95%信頼区間	29.2%~100.0%	29.2%~100.0%	N/A

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ULN : 正常範囲上限、N/A : 該当なし

《SVR4 率、SVR24 率》

各投与群の SVR4 率は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群で 97.2% (103/106 例)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で 98.1% (106/108 例)、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) では 96.0% (24/25 例) であり、SVR12 率の結果と類似していた。各投与群の SVR24 率は、SVR12 率と一致し、投与終了後 12~24 週の間には再燃に至った患者は認められなかった。

《ウイルス学的転帰》

有効性解析対象集団 239 例のうち 10 例が SVR12 を達成せず、その内訳は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群 4 例、SOF+RBV 併用 12 週間投与群 5 例、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) 1 例であった。いずれの投与群においても、投与期間中のウイルス学的治療不成功例 (ブレイクスルー*1、リバウンド*2 又は無効*3) はみられなかった。

コホート 1 の本剤 12 週間投与群で SVR12 を達成しなかった 4 例のうち、3 例は投与終了後 4 週目までに再燃*4 し、1 例は SVR4 達成後の追跡不能であった。SOF+RBV 併用 12 週間投与群で SVR12 を達成しなかった 5 例のうち、4 例は再燃 (1 例は投与終了後 4 週、3 例は投与終了後 12 週で再燃) であり、1 例は鼻咽頭炎の有害事象により投与開始 2 日目に治験薬 (SOF 及び RBV) の投与を中止し、ウイルス学的治療不成功の基準には当てはまらないため、その他の治療不成功に分類された。コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) で SVR12 を達成しなかった 1 例は、投与終了後 4 週目までに再燃に至った。

*1 ブレイクスルー：HCV RNA 量が定量下限値未満になった後に投与期間中に定量下限値以上となった場合

*2 リバウンド：投与期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して $1 \log_{10} \text{IU/mL}$ を超える増加が認められた場合

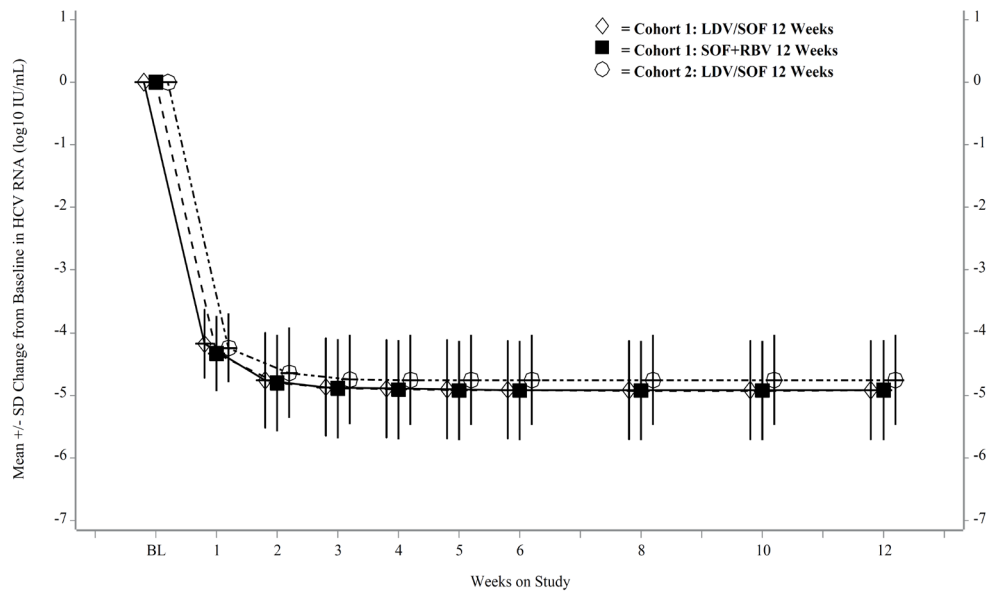
*3 無効：投与期間中に HCV RNA 量が定量下限値未満にならなかった場合

*4 再燃：投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

《投与期間中の HCV RNA 量の推移》

投与終了時点 (12 週) での HCV RNA 量のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群で $-4.92 (0.785) \log_{10} \text{IU/mL}$ 、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で $-4.92 (0.794) \log_{10} \text{IU/mL}$ 、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) で $-4.76 (0.719) \log_{10} \text{IU/mL}$ であった。投与開始後 4 週目までにコホート 1 の本剤 12 週間投与群で 98.1% (104/106 例)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で 96.3% (103/107 例)、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) で 100.0% (25/25 例) の患者の HCV RNA 量が定量下限値未満となり、投与中のブレイクスルーは認められなかった。

HCV RNA (log₁₀ IU/mL) のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)

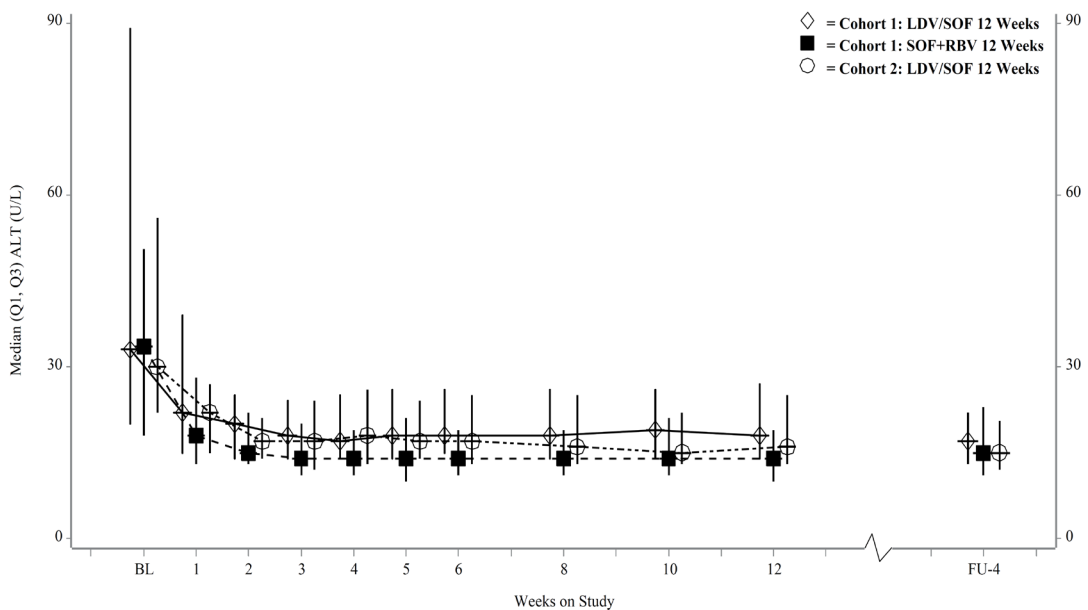


Cohort 1: LDV/SOF 12 Weeks (n=):	106	106	106	106	106	105	105	105	105	105
Cohort 1: SOF+RBV 12 Weeks (n=):	108	107	107	107	107	107	107	107	107	106
Cohort 2: LDV/SOF 12 Weeks (n=):	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

《投与期間中の ALT の推移》

ベースライン時に ALT が正常範囲上限の 1.5 倍を上回った患者の割合は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群で 36.8% (39/106 例)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で 24.1% (26/108 例)、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) で 28.0% (7/25 例) であった。本剤投与期間中に、ウイルス増殖の抑制と一致して ALT 値の低下を認めた。

ALT の推移



Cohort 1: LDV/SOF 12 Weeks (n=):	106	106	106	106	106	105	105	105	105	103	99
Cohort 1: SOF+RBV 12 Weeks (n=):	108	107	107	107	107	107	107	107	107	105	101
Cohort 2: LDV/SOF 12 Weeks (n=):	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24

《薬剤耐性の検討》

コホート 1 及びコホート 2 の本剤 12 週間投与群の 91.5% (118/129 例) の患者でベースライン時に L31M 等の NS5A 耐性関連変異*1 が検出された (ジェノタイプ 2a : 85 例、ジェノタイプ 2b : 33 例)。これら 118 例の患者のうち、ジェノタイプ 2a では 85 例中 84 例 (98.8%) が SVR12 を達成し、ジェノタイプ 2b では 33 例中 30 例 (90.9%) が SVR12 を達成したのに対し、耐性変異が検出されなかった残りの 11 例では全ての患者が SVR12 を達成した。本剤 12 週間投与群で再燃*2 に至った 4 例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、L31M 又は L28L/F+L31M の NS5A 耐性変異が検出された。これら 4 例では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で新たな NS5A 耐性変異の出現は認められなかったが、1 例ではウイルス学的治療不成功が認められた時点で核酸型 NS5B 阻害剤関連耐性変異*3 の S282T の出現が認められた。以下にベースライン時の NS5A 耐性関連変異別の SVR12 率を示す。

*1 ジェノタイプ 2a の NS5A 耐性関連変異は T24A/P/S、F28A/C/S/V、L31I/F/M/V、P58D/S/T、C92A/K/N/R/S/T、Y93any と定義した。

ジェノタイプ 2b の NS5A 耐性関連変異は S24T、L28F/V、L31I/M/V、P58A/D、C92A/S/T、Y93any と定義した。

*2 再燃 : 投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満であったが投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

*3 ジェノタイプ 2a の核酸型 NS5B 阻害剤関連耐性変異は S96T、N142T、L159F、E237G、S282any、M289I/L、L320F/I/V、V321A/I と定義した。

ジェノタイプ 2b の核酸型 NS5B 阻害剤関連耐性変異は S96T、N142T、L159F、E237G、S282any、M289I/L、L320F/I/V、V321A/I と定義した。

ベースラインの NS5A 耐性関連変異別の SVR12 率

ジェノタイプ	ベースラインの NS5A 耐性関連変異	コホート 1		コホート 2
		本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV 不適格/不耐容)
2a	なし	(3/3 例)	(4/5 例)	—
	T24A	(1/1 例)	—	—
	L31M	100% (55/55 例)	94.3% (50/53 例)	95.0% (19/20 例)
	>1 RAV	(9/9 例)	(6/6 例)	—
2b	なし	(7/7 例)	(2/2 例)	(1/1 例)
	L28F	—	(2/2 例)	—
	L31M	100% (22/22 例)	100% (34/34 例)	(4/4 例)
	>1 RAV	(4/7 例)	(5/5 例)	—

耐性解析対象集団 237 例について BLAST 解析に基づくシーケンスによりサブタイプの同定を行い、サブタイプ別の SVR12 率を評価した結果、コホート 1 の本剤 12 週間投与群では、ジェノタイプ 2a で 100.0% (68/68 例)、ジェノタイプ 2b で 91.7% (33/36 例)、SOF+RBV 併用投与群では、ジェノタイプ 2a で 93.8% (60/64 例)、ジェノタイプ 2b で 100.0% (43/43 例) であった。コホート 2 の本剤 12 週間投与群で SVR12 を達成したのは、ジェノタイプ 2a の 19 例中 18 例 (94.7%)、ジェノタイプ 2a/2k の 1 例中 1 例、ジェノタイプ 2b の 5 例中 5 例であった。

<安全性>

コホート 1 の安全性解析対象集団における有害事象発現率は、本剤 12 週間投与群 106 例中 60 例 (56.6%)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群 108 例中 77 例 (71.3%) であり、このうち副作用 (治験薬と関連ありと判断された事象) の発現は、本剤 12 週間投与群で 17 例 (16.0%)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で 45 例 (41.7%) と、本剤 12 週間投与群の方が SOF+RBV 併用 12 週間投与群に比べ、有害事象および副作用の発現率が低かった。主な有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上の患者で報告された有害事象) のうち、SOF+RBV 併用 12 週間投与群で発現頻度が高かった鼻咽頭炎及び貧血は、本剤 12 週間投与群の方が発現頻度が低かった [鼻咽頭炎 :

本剤 12 週間投与群 11.3% (12/106 例)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群 22.2% (24/108 例)、貧血：本剤 12 週間投与群 0% (0/106 例)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群 23.1% (25/108 例)]。コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) の安全性解析対象集団における有害事象発現率は 25 例中 18 例 (72.0%) であり、このうち 4 例 (16.0%) が治験薬と関連のある事象事象であった。

有害事象の大部分は Grade 1 (軽度) 又は Grade 2 (中等度) であった。Grade 3 (重度) の有害事象として、コホート 1 の本剤 12 週間投与群では国際標準比 (INR) 異常 1 例 (0.9%) 及びマロリー・ワイス症候群 1 例 (0.9%) が報告され、SOF+RBV 併用 12 週間投与群では股関節部骨折が 1 例 (0.9%)、コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) では脳梗塞が 1 例 (4.0%) に報告された。これらの Grade 3 の有害事象のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された事象はなかった。Grade 4 (生命を脅かす) の有害事象は認められなかった。

試験期間中に試験治療下外での死亡が 1 例報告された。コホート 1 の本剤 12 週間投与群の 50 歳代男性患者で、投与 84 日目に本剤の最終投与を受け、SVR12 を達成した。患者は投与終了後 153 日に屋根から転落し、この転落に伴い致命的な多発外傷 (重篤な有害事象) を負ったが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

有害事象による投与中止は 3 例 (1.3%) に認められた。コホート 1 の本剤 12 週間投与群の 1 例は関節リウマチの悪化により、患者の自己判断で投与開始 28 日目に本剤の投与を中止し、治験責任医師より治験薬と関連ありと判定された。SOF+RBV 併用 12 週間投与群の 2 例は、いずれも鼻咽頭炎により自己判断で投与を中止したが、治験責任医師より治験薬と関連なしと判定された。

治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、SOF+RBV 併用 12 週間投与群でのみ認められ (17.6%、19/108 例)、いずれも RBV の用量調節又は休薬であった。RBV の用量調節又は休薬に至った有害事象は、貧血 14 例 (13.0%) 及び溶血性貧血 4 例 (3.7%)、紅斑、内出血及び腎機能障害が 1 例 (0.9%) であった。

主な副作用は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群では、頭痛 5 例 (4.7%)、便秘 4 例 (3.8%)、悪心 3 例 (2.8%)、SOF+RBV 併用 12 週間投与群では、貧血 24 例 (22.2%)、頭痛 5 例 (4.6%)、溶血性貧血及び倦怠感各 4 例 (各 3.7%) であった。コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) で報告された副作用は頭痛、そう痒症、発疹及び腎機能障害が各 1 例 (4.0%) であった。

Grade 3 の血液学的検査値異常として、コホート 1 の本剤 12 週間投与群では、ヘモグロビン減少が 1 例認められたが、Grade 3 の重篤な有害事象として報告されたマロリー・ワイス症候群に伴って発現した血液学的検査値異常であった。SOF+RBV 併用 12 週間投与群では 5 例に Grade 3 の血液学的検査値異常が認められ、その内訳はヘモグロビン減少 4 例 (3.7%) 及び好中球数減少 1 例 (0.9%) であった。コホート 2 の本剤 12 週間投与群 (RBV 不適格/不耐容) では 3 例報告され、ヘモグロビン及び血小板数の減少 1 例、ヘモグロビン減少 1 例、リンパ球数減少 1 例であった。ヘモグロビン減少が認められた患者は、いずれも貧血の病歴が報告されていた。

Grade 4 の血液学的検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。

代償性肝硬変の有無別による副作用の発現率は、コホート 1 の本剤 12 週間投与群における代償性肝硬変のない患者で 92 例中 16 例 (17.4%)、代償性肝硬変を有する患者で 14 例中 1 例 (7.1%) であった。SOF+RBV 併用 12 週間投与群では代償性肝硬変のない患者で 92 例中 37 例 (40.2%)、代償性肝硬変を有する患者で 16 例中 8 例 (50.0%) であった。

注 1：本剤の承認されている効能又は効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の 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

注 2：本剤の承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90 mg 及びソホスビルとして 400 mg) を 12 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) 治療の使用

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
該当しない

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) 臨床効果

①日本人における試験成績（第3相試験）

・ジェノタイプ1^{1,2)}

未治療又は前治療 [ペグインターフェロン (Peg-IFN)、リバビリン (RBV) 及びプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む] のあるジェノタイプ1 (1a 及び 1b) 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て、RBV 併用下/非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12 週間投与)。主要評価項目は、投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満の割合 (SVR12 率) であり、RBV 非併用下における本剤投与時の結果を下表に示す。(「V-5-(4)-1) 有効性検証試験」参照)

全体及び部分集団における SVR12 率

対象		SVR12率	
未治療患者	全体	100% (78/78例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	100% (65/65例)
		あり	100% (13/13例)
	年齢	65歳未満	100% (56/56例)
		65歳以上	100% (22/22例)
	IFN適格性	適格	100% (74/74例)
		不適格	(4/4例)
前治療のある患者	全体	100% (79/79例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	100% (52/52例)
		あり	100% (27/27例)
	年齢	65歳未満	100% (44/44例)
		65歳以上	100% (35/35例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (25/25例)
		再燃/ブレイクスルー	100% (39/39例)
IFN不耐容		100% (15/15例)	

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又は Fibroscan の結果 (>12.5 kPa) を用いた。

・ジェノタイプ 2⁹⁾

未治療又は前治療（インターフェロン又はペグインターフェロンを含む）のあるジェノタイプ 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て、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、SOF+RBV 併用療法を対照とした第 3 相臨床試験（無作為化非盲検 並行群間比較試験）を実施した（12 週間投与）。主要評価項目は SVR12 率であり、その結果を下表に示す。本剤 12 週間投与の SOF+RBV 併用 12 週間投与に対する非劣性が示された。（「V-5-(4)-1 有効性検証試験」参照）

全体及び部分集団における SVR12 率

対象		本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV 不適格/ 不耐容)
全体		96.2% (102/106 例)	95.4% (103/108 例)	96.0% (24/25 例)
代償性肝硬変 ^{注)}	なし	96.7% (89/92 例)	94.6% (87/92 例)	100.0% (21/21 例)
	あり	92.9% (13/14 例)	100.0% (16/16 例)	(3/4 例)
年齢	65 歳未満	94.1% (64/68 例)	95.4% (62/65 例)	(3/3 例)
	65 歳以上	100.0% (38/38 例)	95.3% (41/43 例)	95.5% (21/22 例)
前治療	なし	97.2% (70/72 例)	100.0% (74/74 例)	92.3% (12/13 例)
	あり	94.1% (32/34 例)	85.3% (29/34 例)	100.0% (12/12 例)

SOF：ソホスブビル、RBV：リバビリン

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又は Fibroscan の結果 (>12.5 kPa) 若しくは FibroTest®スコア (>0.75) かつ APRI スコア (>2) を用いた。

②外国人における試験成績（第3相試験）

ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤の有効性、安全性を検討する3つの第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。

ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

投与対象	肝硬変の有無		SVR12率
未治療患者 (ION-1) ^{3,4)}	全体		98.6% (211/214例)
	代償性肝硬変	なし	99.4% (179/180例)
		あり	94.1% (32/34例)
前治療のある患者 (ION-2) ^{5,6)}	全体		93.6% (102/109例)
	代償性肝硬変	なし	95.4% (83/87例)
		あり	86.4% (19/22例)
肝硬変のない未治療患者 (ION-3) ^{7,8)}	全体		96.3% (208/216例)

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

ピブレンタスビル、ベクラブビル塩酸塩、エルバスビル、オムビタスビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩、グレカプレビル水和物、グラゾプレビル水和物、パリタプレビル水和物、バニプレビル、アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、テラプレビル

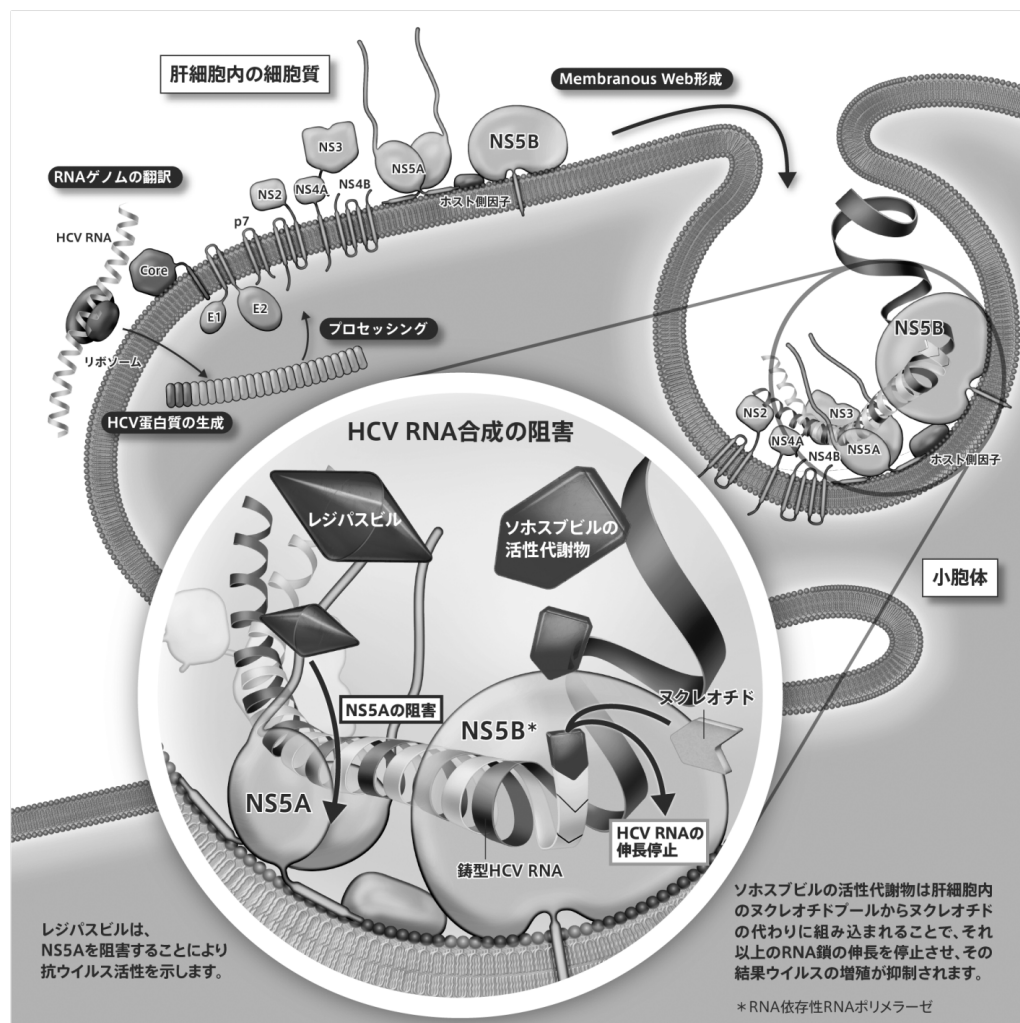
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

In vitro 耐性発現試験及び *in vitro* 交差耐性試験の結果から¹⁸⁾、レジバスビルは、HCV の複製及び HCV 粒子の形成に必須である非構造タンパク質 (NS) 5A を標的とする HCV 阻害剤であると考えられる。

ソホスビルは、肝細胞内代謝により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る。HCV の RNA 複製において、HCV 非構造タンパク質 5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (NS5B ポリメラーゼ) はヌクレオチドの取り込みという重要な役割を担っている。ソホスビルの活性代謝物は、NS5B ポリメラーゼによってヌクレオチドの代わりに RNA に取り込まれ、HCV RNA 鎖の伸長反応を停止させることで、NS5B ポリメラーゼを阻害する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

レジパスビル

①安定型発現 HCV レプリコン細胞に対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)¹⁹⁾

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b の安定発現サブゲノムレプリコン細胞に対するレジパスビル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 ジェノタイプ 1a 及び 1b に対するレジパスビルの 50%有効濃度 (EC₅₀) は、それぞれ 0.031 及び 0.004 nmol/L であった。

また、レジパスビルはジェノタイプ 2~6 レプリコン細胞に対しても抗ウイルス活性を示し、その EC₅₀ は 0.15~530 nmol/L であった。

HCV レプリコン細胞に対するレジパスビルの抗ウイルス活性

ジェノタイプ	レプリコン細胞株	EC ₅₀ (nmol/L) ※
1a	H77	0.031
1b	Con1	0.004
2a	JFH-1 (L31 in NS5A)	21
2a	J6 (M31 in NS5A)	249
2b	MD2b8-2 (L31 in NS5A)	16
2b	MD2b-1 (M31 in NS5A)	530
3a	S52	168
4a	ED43	0.39
5a	SA13	0.15
6a	HK6a Consensus	1.1
6e	D88	264

※：幾何平均

②臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)²⁰⁾

レジパスビルの海外第 2 相臨床試験及びソホスブビルの海外第 3 相臨床試験において、投与開始前に耐性変異が認められなかった未治療の C 型慢性肝炎患者 33 例のベースライン時に認められた準種から得た、NS5A 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レジパスビルの活性を評価した。ジェノタイプ 1a (30 例)、1b (3 例) のキメラレプリコン細胞に対するレジパスビルの EC₅₀ (中央値) は、それぞれ 0.018 nmol/L (範囲：0.009~0.085 nmol/L) 及び 0.006 nmol/L (範囲：0.004~0.007 nmol/L) であった。

HCV ジェノタイプ 2a [L31M 変異有 (9 例)]、2b [L31M 変異有 (4 例)]、2b [L31M 変異無 (12 例)] 並びに 2c、2e、2i、2j 及び 2k (計 12 例) 臨床分離株由来の NS5A 領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルの EC₅₀ 値 (中央値) は、147.8、834.3、6.2、462nmol/L であった。

③レジパスビルの活性に対するヒト血清の影響 (*in vitro*)²¹⁾

レジパスビルの抗ウイルス活性に対するヒト血清の影響を検討するため、10%ウシ胎児血清を含む培地に 40%ヒト血清を加え、安定発現 HCV ジェノタイプ 1a レプリコン細胞 (H77) に対するレジパスビルの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 ジェノタイプ 1a レプリコン細胞に対するレジパスビルの活性は、40%ヒト血清存在下で 1/11.6 に低下した。

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*)²²⁾

ジェノタイプ 1b 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、ソホスブビル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 (ジェノタイプ 1~4) に対する GS-461203 の阻害作用を放射性標識スクレオチドの 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 は検討した全てのジェノタイプの 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 ポリメラーゼジェノタイプ (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ソホスブビルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)²³⁾

安定的に発現する HCV ジェノタイプ 1~6 のレプリコン含有細胞株を用いて、ソホスブビル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 ジェノタイプレプリコン細胞に対するソホスブビル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ソホスブビルの抗ウイルス活性

レプリコンジェノタイプ (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 : ジェノタイプ 2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 配列が組み込まれたジェノタイプ 1b (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ソホスブピルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)²³⁾

野生型 HCV ジェノタイプ 1~6 の一過性発現レプリコン含有細胞株を用いて、ソホスブピル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 ジェノタイプレプリコン細胞株に対するソホスブピルの抗ウイルス活性の 50%有効濃度 (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ソホスブピルの抗ウイルス活性

レプリコンジェノタイプ	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ソホスブピルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)²⁴⁾

海外で実施されたソホスブピルの第 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ソホスブピル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 ジェノタイプ 1a (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ソホスブピルの 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。

レジパスビル／ソホスブピル

レジパスビル／ソホスブピル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*)^{25, 26)}

レジパスビル／ソホスブピル併用によるジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞に対する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。いずれのジェノタイプでも相加的な抗ウイルス作用が認められた。併用による拮抗作用は認められなかった。ジェノタイプ 2~4 レプリコン細胞でも同様の結果が認められた。

ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコンにおけるレジパスビル／ソホスブピル併用効果

ジェノタイプ	相乗効果量 ^a [(μmol/L) ^{2%}]*	拮抗作用量 ^a [(μmol/L) ^{2%}]*	相互作用 ^b
1a	3.3±4.2	-7.7±13.3	相加作用
1b	9.25±6.02	-2.90±3.29	相加作用

※：平均値±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(μmol/L)^{2%}]

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

相加作用 : ≤25~>-25、弱い拮抗作用 : ≤-25~>-50、

中程度の拮抗作用 : ≤-50~>-100、強い拮抗作用 : ≤-100

2) 他の抗 HCV 薬との併用効果

レジパスビル

他の抗 HCV 薬との併用によるレジパスビルの抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)²⁷⁾

レジパスビルと他の抗 HCV 薬を併用した際の抗ウイルス作用をジェノタイプ 1a 又は 1b 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。NS3 プロテアーゼ阻害剤 (Boceprevir[†]、シメプレビル、テラプレビル) 又は NS5A 阻害剤 (ダクラタスビル) と併用した時、いずれも相加的な抗ウイルス作用が認められた。レジパスビルとインターフェロン (IFN) α と併用した時、弱い相乗作用を示した。レジパスビルとリバビリン (RBV) を併用すると中程度の相乗作用を示した。レジパスビル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 (2015 年 8 月時点)

ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンにおけるレジパスビルと他の抗 HCV 薬の併用効果

レジパスビルと併用した薬剤	分類	相乗効果量 ^a [(μmol/L) ² %] [※]	拮抗作用量 ^a [(μmol/L) ² %] [※]	相互作用 ^b
IFN-α	免疫調節薬	32±1.4	0.0±0.0	弱い相乗作用
RBV	核酸アナログ	61±0.5	-0.5±0.1	中程度の相乗作用
Boceprevir	NS3 プロテアーゼ阻害剤	2.3±2.3	-19.6±5.4	相加作用
シメプレビル	NS3 プロテアーゼ阻害剤	3.7±3.8	-11.5±10.2	相加作用
テラプレビル	NS3 プロテアーゼ阻害剤	0.7±1.2	-7.9±12.9	相加作用
ダクラタスビル	NS5A 阻害剤	4.3±6.7	-11.5±5.1	相加作用

※：平均値±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(μmol/L)²%]

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

相加作用：≤25~>-25、弱い拮抗作用：≤-25~>-50、

中程度の拮抗作用：≤-50~>-100、強い拮抗作用：≤-100

ソホスブビル

他の抗 HCV 薬との併用によるソホスブビルの抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)²⁸⁾

ソホスブビルと他の抗 HCV 薬を併用した際の抗ウイルス作用をジェノタイプ 1a 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 NS5B 阻害剤 (GS-9190[†] 及び GS-9669[†])、NS3 プロテアーゼ阻害剤 (GS-9451[†]、テラプレビル、Boceprevir[†]) 又はインターフェロン (IFN) α と併用した時、いずれも相加的な抗ウイルス作用が認められた。ソホスブビルとリバビリン (RBV) を併用すると弱い相乗作用を示した。ソホスブビル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 (2015 年 8 月時点)

ジェノタイプ 1a レプリコンにおけるソホスブビルと他の抗 HCV 薬の併用効果

ソホスブビルと併用した薬剤	分類	相乗効果量 ^a [(μmol/L) ² %] [※]	拮抗作用量 ^a [(μmol/L) ² %] [※]	相互作用 ^b
IFNα	免疫調節薬	12.0±14.9	-1.1±1.0	相加作用
RBV	核酸アナログ	35.3±3.2	-2.0±2.0	弱い相乗作用
GS-9190	非核酸型 NS5B 阻害剤	4.7±8.1	-11.7±10.0	相加作用
GS-9669	非核酸型 NS5B 阻害剤	1.3±2.3	-5.7±9.0	相加作用
GS-9451	NS3 プロテアーゼ阻害剤	1.0±1.7	-3.0±4.4	相加作用
Boceprevir	NS3 プロテアーゼ阻害剤	1.7±2.9	-18.3±15.9	相加作用
テラプレビル	NS3 プロテアーゼ阻害剤	4.7±8.1	-11.7±10.0	相加作用

※：平均値±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(μmol/L)²%]

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

相加作用：≤25～>-25、弱い拮抗作用：≤-25～>-50、

中程度の拮抗作用：≤-50～>-100、強い拮抗作用：≤-100

3) 薬剤耐性

レジパスビル

① レプリコン細胞を用いたレジパスビルの耐性発現試験 (*in vitro*)²⁹⁾

ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン含有細胞を用いて、レジパスビル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。ジェノタイプ 1b レプリコン細胞をレジパスビル 0.3125、0.625 及び 1.25 nmol/L (それぞれ 50%有効濃度 (EC₅₀) の 75、150 及び 300 倍) 存在下で 3 週間培養後、耐性コロニーが得られた。全てのレジパスビル耐性コロニー (n=15/15) 及び残りのプールした耐性レプリコン細胞で NS5A に Y93H 変異が検出された。また Y93H に加えて、Q54H 及び P299T/Q 変異がそれぞれ 2 クローン (n=2/15) で検出された。それ以外の変異はいずれも Y93H 変異との組み合わせで 1 クローン (n=1/15) のみに検出された。レジパスビル耐性変異の中で、薬剤耐性に関与している変異を明らかにするため、2 回以上検出された変異を野生型レプリコン細胞に導入し感受性の変化を検討した。Y93H 変異によりレジパスビルに対する感受性低下 (野生型と比較した場合、EC₅₀ が 1000 倍以上) を示した。また、Y93H 変異は NS5A 阻害剤であるダクラタスビルに対して交差耐性を示したが、NS5B スクレオシド阻害剤 2'-C-Methyl-Adenosine に対しては十分な感受性を示した。なお、Q54H を有するレプリコンは複製できなかった。

変異型ジェノタイプ 1b レプリコンのレジパスビルに対する感受性変化

薬剤	EC ₅₀ (nmol/L) ^a	感受性変化 ^b			
	野生型	Y93H	P299Q	P299T	M2I ^c
LDV	0.001	3310	3.6	2.2	2.0
DCV	0.003	44	2.4	1.3	1.6
2'-C-Me-A	120	1.5	1.5	1.6	1.3

DCV : ダクラタスビル、2'-C-Me-A : 2'-C-Methyl-Adenosine (NS5B スクレオシド阻害剤)

a : 平均値

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 : M2I は NS5B 領域の変異である。

ジェノタイプ 1b と同様に、ジェノタイプ 1a レプリコン細胞をレジパスビル 10、20 及び 40 nmol/L (それぞれ EC₅₀ の 50、100 及び 200 倍) 存在下で 3 週間培養した結果、レジパスビル耐性コロニー (20 及び 40 nmol/L 群) 又はプールした耐性レプリコン細胞 (10 nmol/L 群) で主な変異として Y93H 及び Q30E が検出された。

② NS5A 変異レプリコン細胞に対するレジパスビルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)^{30,31)}

ジェノタイプ 1a 又は 1b の変異型レプリコン細胞に対するレジパスビルの抗ウイルス活性を検討した。ジェノタイプ 1a では、NS5A 領域のアミノ酸 24、28、30、31、32、38、58、92 及び 93 位の変異全てがレジパスビルに対する耐性 (野生型と比較した場合、EC₅₀ が 2.5 倍以上) を示した。ジェノタイプ 1b では、NS5A 領域のアミノ酸 31、32、58、92、93 位の変異がレジパスビルに対する感受性の低下を示した (EC₅₀ が 2.5 倍以上)。

ジェノタイプ 1a 及び 1b NS5A 耐性関連変異とレジパスビルに対する感受性変化

レジパスビルに対する 感受性変化*	ジェノタイプ 1a NS5A 耐性関連変異	ジェノタイプ 1b NS5A 耐性関連変異
2.5-10.0	K24R, Q30L, Q30T	L31M, P32L
10.0-50.0	K24G, K24N, A92T, Y93F	L31I, L31V
50.0-100	M28T, S38F	None
100-1000	Q30H, Q30G, Q30R, L31I, L31M, L31V, P32L	P58D
>1000	M28A, M28G, Q30E, Q30K, H58D, Y93C, Y93H, Y93N, Y93S	A92K, Y93H

* : 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

ジェノタイプ 2a 又は 2b の変異型レプリコン細胞に対するレジパスビルの抗ウイルス活性を検討した。ジェノタイプ 2a では、強い耐性を示した単一変異は F28S 及び C92R であり、レジパスビルに対していずれも 116 倍の感受性の変化が認められた。F28S 及び C92R は野生型に対して、それぞれ 32%及び 19%の複製能を示した。ジェノタイプ 2b では、単一変異 22 種類中 18 種類においてレジパスビルに対する感受性の変化は 2.5 倍以下であり、100 倍超は認められなかった。

ジェノタイプ 2a 及び 2b NS5A 耐性関連変異とレジパスビルに対する感受性変化

レジパスビルに対する感受性変化*	ジェノタイプ 2a	ジェノタイプ 2b
≤ 2.5	T24P, F28L/V, K30A/H/Q/R/S/T, P58A/T, C92T, Y93C/F/L/S/T	S24A/Y, L28F, K30H/M/N/R/S, M31I/L/V, S38F, P58A/S/T, C92A, Y93F/H, M31I+Y93H, M31V+Y93H
2.5-20.0	T24A/S, F28C, C92A/K/S, Y93N	S24T, C92T, Y93N
20.0-100	L31M/V, C92N, Y93H, L31M+P58S	C92S
>100	F28S, C92R	None

※：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

ソホスブビル

① レプリコン細胞を用いたソホスブビルの耐性発現試験 (*in vitro*)³²⁾

HCV ジェノタイプ 1~6 の安定発現レプリコン含有細胞を用いて、ソホスブビルの濃度を増加させながら継代する用量漸増法により、ソホスブビル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ソホスブビル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ソホスブビルに対する感受性変化

ジェノタイプ (株)	評価日	ソホスブビル 濃度 ^a (nmol/L)	感受性変化 ^b	NS5B 領域のアミノ酸変異 (ディープシーケンシング解析)	
				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、耐性変異が同定された時のソホスブビル濃度

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 ジェノタイプ 2b、5a 又は 6a 由来の NS5B 配列が組み込まれたジェノタイプ 1b (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ソホスブビル及びリバビリンの抗ウイルス活性 (*in vitro*)³³⁾

NS5B 領域の S282T 変異を導入した HCV ジェノタイプ 1~5 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、ソホスブビル及びリバビリン (RBV) に対する感受性変化を検討した。各ジェノタイプの対応する野生型と比較した場合、S282T 変異型に対する 50%有効濃度 (EC₅₀) が 2.4~18.1 倍増加したことから、S282T 変異が存在するとソホスブビルに対する 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ソホスブビル、RBV の抗ウイルス活性

レプリコン ジェノタイプ (株)	ソホスブビル			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 ジェノタイプ 2b、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

レジパスビル/ソホスブビル

ソホスブビルに対する感受性低下を示す NS5B 領域の S282T 変異レプリコンは、レジパスビルに対し十分な感受性を示した。同様に、レジパスビルに対する感受性低下を示す一連の NS5A 変異体に対し、ソホスブビルは十分な活性を示した。

以下にその詳細を示す。

① レジパスビルに対する他の抗 HCV 薬との交差耐性 (*in vitro*)³⁰⁾

ソホスブビルの主な耐性変異である S282T を含め、報告されている NS3 プロテアーゼ阻害剤並びに核酸型又は非核酸型 NS5B 阻害剤のそれぞれの耐性に関連した変異を含むジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞の 50%有効濃度 (EC₅₀) を算出し抗ウイルス活性を評価した。同様に野生型レプリコンの EC₅₀ を算出し、変異体レプリコンとの比 (感受性変化) を求めたところ、レジパスビルに対する感受性変化は全て 2 未満であり、レジパスビルの活性は保持されることが示された。

レジパスビルに対する交差耐性を検討した NS3 プロテアーゼ阻害剤及び NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異

HCV 細胞領域	ジェノタイプ	検討した耐性関連変異
NS3	1a	Q80K, R155G, R155I, R155K, R155M, R155S, R155T, R155W, A156T, D168A, D168E, D168G, D168H, D168N, D168V, D168Y, I170T
	1b	V36A, V36M, T54A, T54S, R155C, R155G, R155K, R155L, R155Q, R155W, A156D, A156G, A156S, A156T, A156V, D168A, D168E, D168G, D168H, D168N, D168T, D168V, D168Y
NS5B	1a	S282T, L419M, L419S, R422K, M423I, M423T, M423V, I482L, A486V, V494A
	1b	S282T, M414T, L419M, L419S, R422K, M423I, M423T, M423V, Y448H, I482L, A486T, A486V, A486I, V494A, Y448H/Y452H, C316Y/C445F/Y452H

② ソホスブビルに対する他の抗 HCV 薬との交差耐性 (*in vitro*)^{33,34)}

レジパスビルを含む NS5A 阻害剤、リバビリン (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 ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンに対するソホスブビル及び他の抗 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、50%有効濃度 (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ソホスブビル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

ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 ^c			
		ソホスブビル	GS-9669 [†]	VX-222 [†]	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 (2015 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: ソホスブビル 142.3 nmol/L、GS-9669 10.1 nmol/L、VX-222 16.3 nmol/L、RBV 36,000 nmol/L

b: 野生型レプリコンに対する EC₅₀: ソホスブビル 132.5 nmol/L、GS-9669 3.4 nmol/L、VX-222 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

ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 ^c					
		ソホスブビル	GS-9451 [†]	Boceprevir [†]	テラプレビル	シメプレビル	MK-5172 [†]
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 (2015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: ソホスブビル 142.3 nmol/L、GS-9451 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: ソホスブビル 132.5 nmol/L、GS-9451 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

ジェノタイプ	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ジェノタイプ 1a レプリコンの感受性変化

ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 ^a		
		ソホスブビル	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 RAV を有するジェノタイプ 2a 及びジェノタイプ 2b の HCV におけるレジパスビルの交差耐性について、他の NS5A 阻害薬やソホスブビルを含むその他の直接作用型抗ウイルス薬を対象に検討を行った。検討された NS5A RAV では、NS5A 阻害薬のレジパスビルに対して交差耐性を示したが、ソホスブビルでは、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ジェノタイプ 2 レプリコンの感受性変化

ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 ^a	
		ソホスブビル	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

4) 臨床試験での耐性発現解析

レジパビル/ソホスブビル

① 国内第3相臨床試験での耐性変異に関する検討

「V-5-(4) 検証的試験」の項参照

② 海外第3相臨床試験での耐性変異に関する検討 (*in vitro*)³⁵⁾

海外第3相臨床試験で本剤単独あるいはリバビリン (RBV) 併用による8、12又は24週間の投与を受けた患者1621例 (ION-2の全例:440例、ION-3の全例:647例、並びにION-1の12週間投与群の431例、24週間投与群の103例*)のうち、1618例において、ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン時のNS5A塩基配列が得られた。一方、NS5Bの塩基配列はディープシーケンスにより1621例中、1285例で得られた。

*解析時にION-1の投与後12週のフォローアップが終了した患者

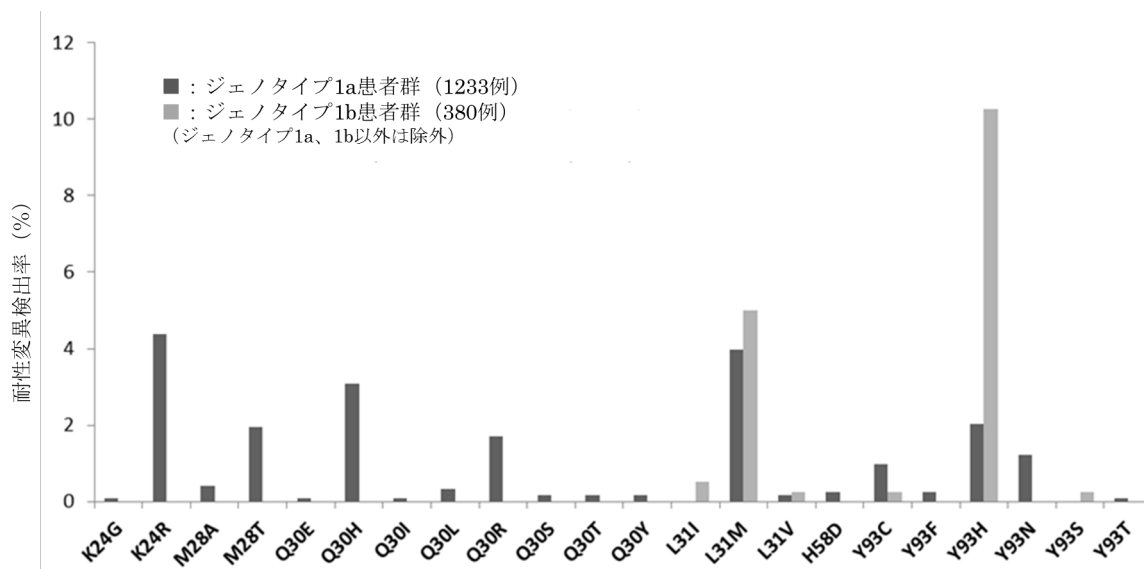
《ベースラインにおけるNS5A耐性関連変異*に関する検討》

ベースライン時のNS5A塩基配列が得られた1618例中256例(15.8%)でベースライン時にNS5A耐性関連変異が認められた。この256例中235例(91.8%)はSVR12を達成した。HCVジェノタイプのサブタイプ別でのSVR12率は、ジェノタイプ1aで90.6%(174/192例)、ジェノタイプ1bで95.0%(57/60例)であった。ジェノタイプ1aでは15.6%(192/1233例)に主要なNS5A耐性関連変異が検出された。検出頻度が高かった耐性関連変異はK24R、L31M、Q30H、Y93H、M28T、Q30R、Y93N、Y93C、M28A及びQ30Lで変異が検出された患者の大多数では、いずれか一つの変異を検出した。ジェノタイプ1bでは、15.8%(60/380例)にL31又はY93位に耐性関連変異が検出された。

*ジェノタイプ1aのNS5A耐性関連変異はK24G/N/R、M28A/G/T、Q30E/G/H/L/K/R/T、L31I/F/M/V、P32L、S38F、H58D、A92K/T、Y93C/F/H/N/Sと定義した。

ジェノタイプ1bのNS5A耐性関連変異はL31I/F/M/V、P32L、P58D、A92K、Y93C/H/N/Sと定義した。

ベースラインにおけるNS5A耐性関連変異の検出率



《ベースラインにおけるNS5B耐性関連変異*に関する検討》

ベースライン時のNS5B塩基配列が得られた1285例で、S282T変異は検出されなかったが、24例でその他の核酸型NS5B阻害剤への耐性関連変異が検出された。この24例中、20例でL159F+C316N(ジェノタイプ1b)、3例でN142T(ジェノタイプ1a:2例、ジェノタイプ1b:1例)及び1例でL159F(ジェノタイプ1b)が検出されたが、いずれの患者もSVR12を達成した。更に核酸型阻害剤への耐性に関連するL320又はS282位における変異(L320S又は

S282G) がそれぞれ 1 例で検出されたがいずれの患者も SVR12 を達成した。

*核酸型 NS5B 阻害剤への耐性関連変異は S96T、N142T、L159F、S282T、M289L、L320F、V321A と定義した。

《ウイルス学的治療不成功例における耐性関連変異の検討》

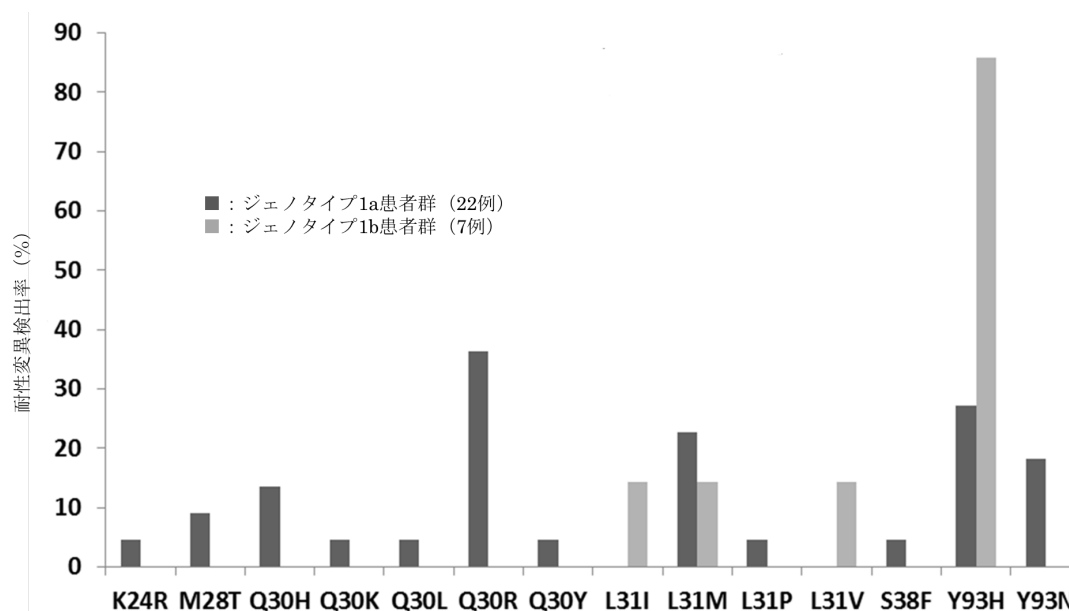
本剤単独あるいはリバビリン (RBV) 併用の投与を受けた 1621 例中 37 例 (2.3%) (ジェノタイプ 1a : 29 例、ジェノタイプ 1b : 8 例) がウイルス学的治療不成功例又は早期中止例で、耐性解析に適格であった。ディープシーケンス解析結果より 37 例全例から NS5A の塩基配列が得られ、36 例から NS5B の塩基配列が得られた。

ベースライン時に NS5A 耐性関連変異が検出されたのは 37 例中 18 例であった。一部の患者では治療開始後に出現した新たな NS5A 耐性関連変異を認めたが、ウイルス学的治療不成功時点においては 18 例中 17 例で、ベースライン時に検出した変異が強化又は維持されていた。残りの 1 例では再燃時に、ベースライン時に認めた NS5A 耐性関連変異 (Y93N) はカットオフ値 1% で検出されなかった。

ウイルス学的治療不成功時点で NS5A 耐性関連変異を検出した患者は 37 例中 29 例で、内訳は、ジェノタイプ 1a で 22 例、ジェノタイプ 1b で 7 例であった。ウイルス学的治療不成功時に NS5A 耐性関連変異が検出されなかった 8 例は、いずれも ION-3 試験の患者であり、この 8 例中 7 例が 8 週間投与の患者であり、内訳は本剤単独 8 週間投与が 3 例、RBV 併用 8 週間投与が 4 例であった。残る 1 例は本剤単独 12 週間投与を受けていた。

NS5A 耐性関連変異を検出したジェノタイプ 1a の 22 例において Y93、Q30、L31、M28、K24 又は S38 位に 1 つ以上のレジパシビルに対する耐性関連変異が検出された。頻度が高かった耐性関連変異は、Q30R (36.4%)、Y93H (27.3%)、L31M (22.7%)、Y93N (18.2%)、Q30H (13.6%) 及び M28T (9.1%) であった。ジェノタイプ 1b の 7 例では、Y93 又は L31 位に 1 つ以上のレジパシビルに対する耐性関連変異が検出され、頻度が高かったのは Y93H であった (85.7%)。

ウイルス学的治療不成功時点における NS5A 耐性関連変異の検出率



NS5B の塩基配列が得られた 36 例において、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功時において S282T 耐性関連変異が検出された患者はいなかったが、ION-3 の本剤単独 12 週間投与群のジェノタイプ 1a の 1 例で再燃時に 99% を超える NS5A 耐性関連変異 Y93N とともに 2.5% の NS5B 耐性関連変異 L159F が検出された。ジェノタイプ 1a の他の 1 例では、NS5A 耐性関連変異は検出されなかったが、1.1% の NS5B 耐性関連変異 V321A が検出された。

耐性解析の対象としたウイルス学的治療不成功例又は早期中止例 37 例から採取したベースライン時試料及びベースライン後試料からキメラレプリコンを構築して表現型解析を行い NS5A 又は NS5B 領域を含むキメラレプリコン細胞によるデータが、それぞれ 35 例、37 例から得られた。NS5A の表現型解析のデータが得られた 35 例中 28 例ではレジパスビルに対する感受性の低下を示した。一方、NS5A 耐性関連変異を有していなかった 7 例では感受性変化は認めなかった。NS5B の表現型解析データが得られた 37 例では、1 例でベースライン時と比較して再燃時にソホスブビルに対する 50%有効濃度 (EC₅₀) に 2.3 倍の軽度な変化が認められ、保存部位に変異 (E237G) を認めた。残りの全 36 例では、ソホスブビルに対する感受性に明らかな低下は認めなかった。

(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（レジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する配合錠）の有効成分であるレジパスビルは、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。一方、ソホスブビルは本剤の経口投与後、速やかに代謝を受け、総曝露量の約 85% が主要代謝物 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ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されることが示されており、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。本剤の薬物動態解析では、主にレジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 を用いて評価した。

1) 健康成人（日本人、外国人）：単回投与試験¹⁴⁾

日本人及び外国人健康成人被験者各 8 例に、本剤を空腹時に単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータを下表に示す。レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、日本人及び外国人で同程度であった。

健康成人に本剤を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル		ソホスブビル		GS-331007	
	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)
C _{max} (ng/mL) ^a	421 (49.0)	308 (29.0)	1320 (34.1)	1410 (33.8)	877 (35.8)	904 (33.2)
t _{max} (h) ^b	5.00 (5.00, 5.00)	5.00 (4.50, 5.02)	0.53 (0.50, 2.10)	0.54 (0.50, 2.00)	2.50 (1.00, 3.05)	4.25 (1.50, 4.53)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	14,000 (53.6)	12,400 (39.8)	1580 (51.5)	1620 (46.3)	12,100 (29.8)	14,300 (34.8)
t _{1/2} (h) ^b	50.0 (33.9, 62.3)	45.7 (35.8, 72.7)	0.38 (0.35, 0.66)	0.49 (0.36, 1.05)	27.7 (24.0, 48.6)	33.2 (23.4, 45.1)

a : 平均値 (CV%)、b : 中央値 (範囲)

外国人健康成人被験者 28 例に、本剤又はレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg（それぞれ単剤を併用）を空腹時単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態は、本剤投与群と各単剤併用投与群で類似していた¹²⁾。

2) C型慢性肝炎患者^{1,2)}

日本人のジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者318例に本剤を12週間投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを下表に示す(レジパスビル:2997測定点、ソホスブビル:147測定点及びGS-331007:2994測定点)。ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態は海外臨床試験成績と類似していた。レジパスビルの曝露量は海外臨床試験成績と比較してやや高かったが、これは本試験の被験者集団が海外の試験と比較して、体重が男性より軽い女性の割合が多かったこと、BMIの値が全体的により低値であったことを反映していた。

C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル (318例)	ソホスブビル (51例)	GS-331007 (318例)
AUC _{tau} (ng・h/mL) ^a	11,700 (56.4)	1570 (47.6)	12,500 (24.1)
C _{max} (ng/mL) ^a	488 (48.9)	556 (45.5)	716 (21.7)

a: 平均値 (CV%)

(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¹³⁾ (外国人)

外国人健康成人被験者29例に、レジパスビル90mg/ソホスブビル400mg配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、レジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを下表に示す。食事によりソホスブビルの吸収速度(t_{max})は遅くなるものの、空腹時投与と食後投与で、ソホスブビルのC_{max}及びAUC_{0-inf}に著しい変化は認められず、GS-331007のC_{max}の減少はわずかで、曝露量(AUC_{0-inf})には変化は認められなかった。また、レジパスビルのC_{max}及びAUC_{0-inf}に変化は認められなかった。

健康成人にレジパスビル90mg/ソホスブビル400mg配合錠を
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

	レジパスビル		ソホスブビル		GS-331007	
	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)
C _{max} (ng/mL) ^a	324 (44.8)	255 (25.9)	1240 (49.6)	1350 (42.5)	865 (26.6)	600 (22.9)
t _{max} (h) ^b	4.50 (4.50, 20.0)	5.00 (4.50, 10.0)	1.00 (0.25, 3.00)	2.00 (0.50, 4.50)	3.50 (2.00, 6.00)	4.50 (2.50, 8.00)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	10,600 (57.2)	9220 (36.1)	1520 (39.5)	2570 (34.0)	11,800 (23.0)	12,900 (18.5)
t _{1/2} (h) ^b	48.5 (29.6, 117)	44.9 (23.5, 69.2)	0.45 (0.33, 0.75)	0.55 (0.37, 2.72)	25.7 (11.7, 36.8)	29.0 (16.8, 41.5)

高脂肪食(約1000kcal、約50%脂肪)摂取時の結果

a: 平均値 (CV%)、b: 中央値 (範囲)

2) 併用薬の影響

① *In vitro* 試験成績^{36, 37)}

レジパスビル及びソホスブビルはともに P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であることから、これらの阻害剤又は誘導剤との併用によりレジパスビル及びソホスブビルの腸管内での吸収が増加又は減少する可能性がある。さらに、レジパスビルは P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を有するため、P-gp 及び BCRP 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。レジパスビル及びソホスブビルは 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³⁸⁾ (外国人)

〈 リファンピシンの併用 : GS-US-334-1344 試験、GS-US-248-0125 試験 〉

海外において、レジパスビル単剤とリファンピシンの併用、ソホスブビル単剤とリファンピシンの併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験がそれぞれ実施された。レジパスビルの AUC、C_{max} はそれぞれ 59%、35% 減少した。また、ソホスブビルの AUC、C_{max} はそれぞれ 72%、77% 減少した。GS-331007 の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値比 (以下、AUC 比、C_{max} 比) 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。

〈 ファモチジン及びオメプラゾールとの併用 : GS-US-337-0127 試験、GS-US-256-0110 試験 〉

海外において、本剤とファモチジン又はオメプラゾールを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。本剤とファモチジン 40 mg を同時投与又は 12 時間の時間差投与で併用したとき、ソホスブビルの C_{max} が同時投与で 15% 増加したことを除き、ソホスブビルと GS-331007 の薬物動態パラメータ比の 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。レジパスビルの C_{max} は時間差投与で 17%、同時投与で 20% 減少したが、AUC 比は同等性の範囲内であった。

本剤とオメプラゾールを空腹時に同時投与したとき、ソホスブビルと GS-331007 の AUC 比及び C_{max} 比は同等性の範囲内であった。レジパスビルの曝露量は減少したが (AUC は 4%、C_{max} は 11% 減少)、減少量はわずかであった。なお、オメプラゾールの最終投与から 2 時間後の食後にレジパスビル単剤を投与したとき、レジパスビルの AUC、C_{max} はそれぞれ 42% 及び 48% 減少した。オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤は制酸作用を投与 1 時間以内に発現し、2 時間以内に最大効果があらわれることを考慮すると、本剤をプロトンポンプ阻害剤と時間をずらして併用投与した場合、レジパスビルの血漿中濃度を低下させる可能性があるため推奨されない。

〈 レジパスビルとシメプレビルとの併用 : GS-US-256-0129 試験 〉

海外において、レジパスビル単剤とシメプレビルを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。レジパスビルとシメプレビルを併用投与したところ、レジパスビルの AUC、C_{max} はそれぞれ 92%、81% 増加し、シメプレビルの AUC、C_{max} はそれぞれ 169%、161% 増加した。この薬物相互作用の機序は不明であるが、レジパスビルは *in vitro* では主な CYP 分子種の基質又は阻害因子ではないため、薬物トランスポーターの阻害と関連している可能性がある。

〈 経口避妊薬 (OC) との併用 : GS-US-334-0146 試験 〉

海外において、レジパスビル単剤又はソホスブビル単剤とノルゲスチメート又はエチニルエストラジオールをそれぞれ併用投与し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。本試験では、被験者全例が OC 療法を継続的に受けていたため、レジパスビル又はソホスブビルの単独投与時の薬物動態は検討していないが、OC との併用で認められたレジパスビル、ソホスブビル及び代謝物の曝露量は、他の試験で認められている値と一致していた。ノルゲストレル (ノルゲスチメートのマイナーな活性代謝物) の AUC、C_{min} はソホスブビルとの併用時に、それぞれ 19%、23% 増加し、エチニルエストラジオールの C_{max} はレジパスビルとの併用時に 40% 増加したが、この C_{max} の増加の程度は OC との薬物相互作用が明らかとなっている他の薬物との併用投与時と同程度であり、用量調整は不要であると考えられた。上記以外の OC 治療薬の薬物動態パラメータ比の 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、薬力学マーカー (黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度) は投与サイクルを通して概ね類似していた。これらの結果に基づくと、本剤をノルゲスチメート/エチニルエストラジオールを含有する OC と併用しても、OC の有効性は低下しないと予測された。

〈 ソホスブビルとシクロスポリン及びタクロリムスとの併用：P7977-1819 試験 〉

海外において、ソホスブビルとシクロスポリン又はタクロリムスを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。シクロスポリンとの併用によりソホスブビルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ、353%、154%増加した。GS-331007 の C_{max} は 40%減少したが、AUC 比の 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。本剤を経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに代謝を受け、その大部分（約 85%超）は GS-331007 として血中に存在することを考慮すると、シクロスポリン併用におけるソホスブビルの曝露量の増加は、総曝露量に比べて極めて小さく、一過性であることから、臨床上意味のある影響とは考えられなかった。一方、シクロスポリンの AUC 比及び C_{max} 比は予め規定した同等性の範囲内であった。また、タクロリムス併用によるソホスブビルの曝露量への影響は軽度（ソホスブビルの AUC は 13%増加し、C_{max} は 3%減少）で、タクロリムス併用による GS-331007 の AUC 比及び C_{max} 比は同等性の範囲内であった。また、ソホスブビル投与によりタクロリムスの AUC は 9%増加し、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、ソホスブビル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、臨床上意味のある影響ではないと考えられた。

〈 ソホスブビルとメサドンとの併用：P7977-0814 試験 〉

海外において、ソホスブビルとメサドン（安定維持療法）を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、ソホスブビルの AUC は 30%増加、C_{max} は 5%減少、GS-331007 の AUC 比の 90%信頼区間は、予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）で、C_{max} は 27%減少したが、臨床上意味のある影響は認められなかった。一方、R 体メサドン又は S 体メサドンの AUC 比及び C_{max} 比の 90%信頼区間は、予め規定した同等性の範囲内であった。

〈 抗レトロウイルスとの併用：GS-US-337-0128 試験、GS-US-344-0102 試験、GS-US-337-1306 試験、GS-US-334-0131 試験、GS-US-337-1501 試験、GS-US-337-0127 試験 〉

海外において、プロテアーゼ阻害剤をベースとしたレジメンを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。本剤、レジパスビル単剤又はソホスブビル単剤との相互作用が検討されたレジメンは下記のとおりである。

〈 本剤と抗レトロウイルスレジメンとの併用 〉

- アバカビル／ラミブジン（ABC/3TC）
- アタザナビル／リトナビル（ATV/r）
- アタザナビル／リトナビル+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（ATV/r+FTC/TDF）
- ダルナビル／リトナビル+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（DRV/r+FTC/TDF）
- ドルテグラビル+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（DTG+FTC/TDF）
- 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（EFV/FTC/TDF）
- エルビテグラビル+コビススタット（EVG+COBI）
- 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（FTC/RPV/TDF）

〈 レジパスビル単剤及びソホスブビル単剤と抗レトロウイルスレジメンとの併用 〉

- ダルナビル／リトナビル（DRV/r）
- ラルテグラビル（RAL）

〈 ソホスブビル単剤と抗レトロウイルスレジメンとの併用 〉

- リルピビリン（RPV）

《 ABC/3TC との併用：GS-US-337-0128 試験 》

本剤と ABC/3TC との併用時に、レジパスビル、ソホスブビル、GS-331007、ABC 及び 3TC の薬物動態パラメータ比の 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。

《 ATV/r との併用：GS-US-344-0102 試験 》

本剤と ATV/r との併用時に、レジパスビルの AUC、 C_{max} 、及び C_{min} がそれぞれ 113%、98%、136% 増加し、ATV、リトナビルによる P 糖蛋白等のトランスポーター阻害の影響が考えられた。また、ソホスブビル及び GS-331007 の AUC 比及び C_{max} 比の 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。一方、ATV 及びリトナビルの C_{min} はそれぞれ 75%、56%増加したが、AUC 比と C_{max} 比は同等性の範囲内であった。したがって、これらの薬剤との併用時に本剤の用量調整は不要であると考えられた。

《 ATV/r+FTC/TDF との併用：GS-US-337-1306 試験 》

本剤と ATV/r+FTC/TDF と同時投与又は 12 時間の時間差投与時に、レジパスビルの AUC、 C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ同時投与で 96%、68%、118%増加し、12 時間の時間差投与においても、それぞれ 131%、75%、164%増加した。これらのレジパスビルの曝露量の増加は、他の第 1 相臨床試験で既に確認された範囲内であった。ソホスブビル及びその代謝物については、同時併用により GS-331007 の C_{min} が 42%増加したこと及び 12 時間の時間差投与により GS-331007 の AUC が 50%増加したことを除き、薬物動態パラメータ比（併用時/単独投与時）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 の変動は、第 2 相/第 3 相臨床試験でも認められた範囲内であり、それらの患者で安全性上の徴候は認められていないことから、臨床上的意義はないと考えられた。一方、ATV の同時投与での AUC 比、 C_{max} 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、 C_{min} は 63%増加した。ATV の C_{min} の増加はテラプレビルとの併用時に見られた所見（ C_{min} の 85%増加）と同様であった（ATV の米国添付文書ではテラプレビルとの併用による C_{min} の増加について ATV の用量調整は不要とされている）。一方、12 時間の時間差投与の場合には、ATV の AUC、 C_{min} は 43%、107%、リトナビルの C_{min} は 70%増加した。

FTC の薬物動態については、同時又は 12 時間の時間差投与した場合のいずれにおいても、AUC 比、 C_{max} 比及び C_{min} の最小二乗幾何平均値比（以下、 C_{min} 比）の 90%信頼区間は同等性の範囲内で、本剤による影響は見られなかった。テノホビルについては、同時又は 12 時間の時間差投与の場合、AUC 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、 C_{max} は同時又は 12 時間の時間差投与で 47%、49%、 C_{min} は 47%、38%増加し、テノビルの曝露量増加が見られた。

《 DRV/r との併用：GS-US-344-0102 試験（レジパスビル） 》

《 GS-US-334-0131 試験（ソホスブビル） 》

レジパスビルと DRV/r との併用時に、レジパスビルの AUC、 C_{max} 、及び C_{min} はそれぞれ 39%、45%、39%増加したが、わずかな変化であるため、用量調整は必要ないと考えられる。一方、DRV の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であり、リトナビルの AUC、 C_{max} 及び C_{min} は 37%、33%、33%とごくわずかに増加した。

ソホスブビルと DRV/r との併用時に、ソホスブビルの AUC、 C_{max} は 34%、45%増加したが、GS-331007 の AUC 比、 C_{max} 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。一方、DRV、リトナビルの薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。

《 DRV/r+FTC/TDF との併用：GS-US-337-1306 試験 》

本剤と DRV/r+FTC/TDF と同時投与又は 12 時間の時間差投与時に、レジパスビルの AUC 比、 C_{max} 比及び C_{min} 比の 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。ソホスブビルは、同時投与又は 12 時間の時間差投与時に、AUC はそれぞれ 27%、37%減少、 C_{max} はそれぞれ 37%、31%減少したが、GS-331007 の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。これまでに得られている本剤の曝露量と有効性の関係性から、このわずかなソホスブビル曝露量の減少は、临床上重要ではないと考えられた。一方、同時に投与したときのリトナビルの C_{min} が 48%増加した以外には、DRV、リトナビル及び FTC の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。

テノホビルについては、同時に投与したときの AUC、 C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 50%、64%、59%増加した。12 時間の時間差投与時、テノビルの AUC 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、 C_{max} 、 C_{min} は 46%、52%増加し、テノビルの曝露量増加が見られた。

《 DTG+FTC/TDF との併用：GS-US-337-1501 試験 》

本剤と DTG+FTC/TDF との併用時に、レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータ比の 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。一方、DTG、FTC の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、テノホビルの AUC、 C_{max} 及び C_{min} は 65%、61%、115%増加し、テノホビルの曝露量増加が見られた。

《 EFV/FTC/TDF との併用：GS-US-337-0127 試験 》

本剤と EFV/FTC/TDF との併用時に、レジパスビルの AUC、 C_{max} 及び C_{min} のいずれも 34%減少したが、効果に影響を与える程の変化ではなかった。ソホスブビル、GS-331007 の薬物動態パラメータ比の 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。一方、EFV、FTC の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、テノホビルの AUC、 C_{max} 、及び C_{min} は 98%、79%、163%増加した。これらの結果は、TDF と HIV プロテアーゼ阻害剤との併用時に得られる曝露と同程度であった。

《 EVG+COBI との併用：GS-US-344-0102 試験 》

本剤と EVG+COBI との併用時に、レジパスビルの AUC、 C_{max} 、及び C_{min} が 78%、63%、91%増加したが他の第 1 相試験で既に確認された範囲内であり、これらの薬剤との併用時にレジパスビルの用量調整は不要であると考えられた。また、ソホスブビルの AUC、 C_{max} は 36%、33%増加し、GS-331007 の AUC、 C_{max} 及び C_{min} は 44%、33%、53%増加した。一方、EVG の C_{min} が 36%、COBI の AUC、 C_{min} は 59%、325%増加した。

《 FTC/RPV/TDF との併用：GS-US-337-0127 試験 》

本剤と FTC/RPV/TDF との併用時に、レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータ比の 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。一方、RPV 及び FTC の薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったものの、テノホビルについては、AUC 及び C_{min} がそれぞれ 40%、91%増加し、テノホビルの曝露量増加が見られた。これらの結果は TDF と HIV プロテアーゼ阻害剤との併用投与時に得られる曝露と同程度であった。

《 RPV との併用 (ソホスブビル)：GS-US-334-0131 試験 》

ソホスブビルと RPV との併用時に、ソホスブビルの AUC 比の 90%信頼区間は、予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であったが、 C_{max} は 21%増加した。GS-331007 の AUC 比、 C_{max} 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。一方、リルピビリンの薬物動態パラメータは同等性の範囲内であった。

《 RAL との併用：GS-US-344-0102 試験 (レジパスビル) 》

《 GS-US-334-0131 試験 (ソホスブビル) 》

レジパスビルと RAL との併用時に、レジパスビルの薬物動態パラメータ比の 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。一方、RAL の C_{max} は 18%減少した。 C_{max} の減少量は RAL をリトナビルでブーストした Tipranavir[†] と併用した時の減少量及び RAL を EFV と併用した時の減少量と同程度又はそれ未満であったので、RAL の用量調整は不要であり、この変化は臨床的に重要ではないことが示唆された。

ソホスブビルと RAL との併用時に、ソホスブビル、GS-331007 の AUC 比、 C_{max} 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内 (70%~143%) であった。RAL の C_{min} 比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であったが、AUC、 C_{max} は 27%、43%減少した。

† 国内未承認 (2015 年 8 月時点)

薬物相互作用の臨床成績（外国人のデータ）

< レジパスビル、ソホスブビル及びGS-331007 の薬物動態に及ぼす併用薬の影響 ^a >

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDV の 投与量 (mg)	SOF の 投与量 (mg)	例 数	LDV、SOF 及びGS-331007 の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)			
						C _{max}	AUC	C _{min}
アバカビル/ ラミブジン	600/300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	13	LDV	1.10 (1.01, 1.19)	1.18 (1.10, 1.28)	1.26 (1.17, 1.36)
					SOF	1.08 (0.85, 1.35)	1.21 (1.09, 1.35)	NA
					GS	1.00 (0.94, 1.07)	1.05 (1.01, 1.09)	1.08 (1.01, 1.14)
アタザナビル/ リトナビル	300/100 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	30	LDV	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					SOF	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
アタザナビル/ リトナビル+ エムトリシタビ ン/テノホビルジ ソプロキシルア マル酸塩	300/100 + 200/300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	24	LDV	1.68 (1.54, 1.84)	1.96 (1.74, 2.21)	2.18 (1.91, 2.50)
					SOF	1.01 (0.88, 1.15)	1.11 (1.02, 1.21)	NA
					GS	1.17 (1.12, 1.23)	1.31 (1.25, 1.36)	1.42 (1.34, 1.49)
ダルナビル/ リトナビル	800/100 1日1回	90 1日 1回	—	23	LDV	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
		—	400 単回		18	SOF	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)
						GS	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)
ダルナビル/ リトナビル+ エムトリシタビ ン/テノホビルジ ソプロキシルア マル酸塩	800/100 + 200/300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	23	LDV	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					SOF	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
					GS	1.10 (1.04, 1.16)	1.20 (1.16, 1.24)	1.26 (1.20, 1.32)
トルテグラビル +エムトリシタ ビン/テノホビ ルジソプロキ シルアマル酸 塩	50 + 200/300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	29	LDV	0.85 (0.81, 0.90)	0.89 (0.84, 0.95)	0.89 (0.84, 0.95)
					SOF	1.06 (0.92, 1.21)	1.09 (1.00, 1.19)	NA
					GS	0.99 (0.95, 1.03)	1.06 (1.03, 1.09)	1.06 (1.03, 1.10)
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 シルアマル酸 塩 ^b	600/200/ 300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	14	LDV	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					SOF	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
エルビテグラビ ル/コビススタ ット	150/150 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	29	LDV	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					SOF	1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDV の投与量 (mg)	SOF の投与量 (mg)	例数	LDV、SOF 及びGS-331007 の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)			
						C _{max}	AUC	C _{min}
エムトシタビエン/ リルビヒリン/ テノホビルジソ プロキシル fumarate 酸塩	200/25/ 300 1日1回	90 1日 1回	400 1日 1回	15	LDV	1.01 (0.95, 1.07)	1.08 (1.02, 1.15)	1.16 (1.08, 1.25)
					SOF	1.05 (0.93, 1.20)	1.10 (1.01, 1.21)	NA
					GS	1.06 (1.01, 1.11)	1.15 (1.11, 1.19)	1.18 (1.13, 1.24)
リルビヒリン	25 1日1回	—	400 単回	17	SOF	1.21 (0.90, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)	NA
					GS	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)	NA
ラルテグラビル	400 1日2回	90 1日 1回	—	28	LDV	0.92 (0.85, 1.00)	0.91 (0.84, 1.00)	0.89 (0.81, 0.98)
		—	400 単回	19	SOF	0.87 (0.71, 1.08)	0.95 (0.82, 1.09)	NA
					GS	1.09 (0.99, 1.19)	1.03 (0.97, 1.08)	NA
ファモチジン	40 単回 本剤と 同時投与	90 単回	400 単回	12	LDV	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					SOF	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 単回 本剤投与 12 時間 前	90 単回	400 単回	12	LDV	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					SOF	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA
オメプラゾール	20 1日1回 本剤と 同時投与	90 単回	400 単回	16	LDV	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					SOF	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
	20 1日1回 レジパスビル 単剤投与 2 時間前 ^c	30 単回	—	16	LDV	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	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
リファンピシンド	600 1日1回	90 単回	—	31	LDV	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
		—	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
シメプレビル	150 1日1回	30 1日 1回	—	22	LDV	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDV の投与量 (mg)	SOF の投与量 (mg)	例数	LDV、SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
シクロスポリン	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
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

LDV：レジパスビル、SOF：ソホスブビル、GS：GS-331007、NA：該当なし、—：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：配合錠（国内未承認）として投与、c：空腹時にオメプラゾールを1日1回6日間反復投与後、最終投与2時間後の食後にLDVを単回投与、d：他のHCV直接作用型抗ウイルス薬2剤との併用

＜併用薬の薬物動態に及ぼすレジパスビル及びソホスブビルの影響^a＞

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDV 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 LDV、SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アバカビル/ ラミブジン	アバカビル 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.92 (0.87, 0.97)	0.90 (0.85, 0.94)	NA
	ラミブジン 300 1日1回				0.93 (0.87, 1.00)	0.94 (0.90, 0.98)	1.12 (1.05, 1.20)
アタザナビル/ リトナビル	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	リトナビル 100 1日1回				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)
アタザナビル/ リトナビル+ エムトリシタビン/ テノホビルジソフ プロキシルマル 酸塩	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	1.07 (0.99, 1.14)	1.27 (1.18, 1.37)	1.63 (1.45, 1.84)
	リトナビル 100 1日1回				0.86 (0.79, 0.93)	0.97 (0.89, 1.05)	1.45 (1.27, 1.64)
	エムトリシタビン 200 1日1回 ^b				0.98 (0.94, 1.02)	1.00 (0.97, 1.04)	1.04 (0.96, 1.12)
	テノホビルジソフプロ キシルマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (1.38, 1.57)
ダレナビル(フ ースター-リトナビ ル)	800/100 1日1回	90 1日1回	—	23	1.02 (0.88, 1.19)	0.96 (0.84, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
		—	400 単回	18	0.97 (0.94, 1.01)	0.97 (0.94, 1.00)	0.86 (0.78, 0.96)

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDV 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 LDV、SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ドレクダラビル +エムトリシタビ ン/テノホビルジ ソフ [®] ロキシルマル 酸塩	ドレクダラビル 50 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	1.15 (1.07, 1.23)	1.13 (1.06, 1.20)	1.13 (1.06, 1.21)
	エムトリシタビ ン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.95, 1.08)	1.07 (1.04, 1.10)	1.05 (1.02, 1.09)
	テノホビルジソフ [®] ロキ シルマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.61 (1.51, 1.72)	1.65 (1.59, 1.71)	2.15 (2.05, 2.26)
ダルナビル/ リトナビル+ エムトリシタビ ン/テノホビルジ ソフ [®] ロキシルマル 酸塩	ダルナビル 800 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	1.01 (0.96, 1.06)	1.04 (0.99, 1.08)	1.08 (0.98, 1.20)
	リトナビル 100 1日1回				1.17 (1.01, 1.35)	1.25 (1.15, 1.36)	1.48 (1.34, 1.63)
	エムトリシタビ ン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.96, 1.08)	1.04 (1.00, 1.08)	1.03 (0.97, 1.10)
	テノホビルジソフ [®] ロキ シルマル酸塩 300 1日1回 ^b				1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
エファビレンツ/ エムトリシタビ ン/テノホビルジ ソフ [®] ロキシルマル 酸塩 ^c	エファビレンツ 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.87 (0.79, 0.97)	0.90 (0.84, 0.96)	0.91 (0.83, 0.99)
	エムトリシタビ ン 200 1日1回				1.08 (0.97, 1.21)	1.05 (0.98, 1.11)	1.04 (0.98, 1.11)
	テノホビルジソフ [®] ロキ シルマル酸塩 300 1日1回				1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
エルビテグダラビル /コビシスタット	エルビテグダラビル 150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	コビシスタット 150 1日1回				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
エムトリシタビ ン/リルビヒリン/ テノホビルジ ソフ [®] ロキシルマル 酸塩	エムトリシタビ ン 200 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	1.02 (0.98, 1.06)	1.05 (1.02, 1.08)	1.06 (0.97, 1.15)
	リルビヒリン 25 1日1回				0.97 (0.88, 1.07)	1.02 (0.94, 1.11)	1.12 (1.03, 1.21)
	テノホビルジソフ [®] ロキ シルマル酸塩 300 1日1回				1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)
リルビヒリン	25 1日1回	—	400 単回	17	1.05 (0.97, 1.15)	1.06 (1.02, 1.09)	0.99 (0.94, 1.04)

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	LDV 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 LDV、SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ラルテグラビール	400 1日2回	90 1日1回	—	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
		—	400 単回	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
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)
ルエルゲストロミン	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	90 1日1回	—	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
ルゲストレル		—	400 1日1回		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
		90 1日1回	—		1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
エチニルエストラジオール		—	400 1日1回		1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
		90 1日1回	—		1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
—		—	400 1日1回		1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
シメプレビル	150 1日1回	30 1日1回	—	28	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
シクロスホリン	600 単回	—	400 単回	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
タクロリムス	5 単回	—	400 単回	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

LDV：レジパスビル、SOF：ソホスブビル、NA：該当なし、—：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate の配合錠として投与、c：配合錠（国内未承認）として投与

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル法に基づき、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

レジパスビル³⁹⁾

(外国人)

¹⁴C 標識レジパスビル 90 mg を含有するカプセル剤を健康成人男性被験者 8 例に単回投与したとき、レジパスビルの見かけの全身クリアランス (CL/F) の平均値は 22.2 L/hr (38.1)^aであった。

a : CV%

ソホスブビル⁴⁰⁾

(外国人)

¹⁴C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者 7 例に単回経口投与したとき、ソホスブビルの見かけの全身クリアランス (CL/F) の平均値は 439 L/hr (32.7)^a、ソホスブビル及び GS-330117 の腎クリアランス (CL_r) の平均値はそれぞれ 14.3 L/hr (25.0)^a、14.5 L/hr (25.4)^aであった。

a : CV%

(5) 分布容積

レジパスビル³⁹⁾

(外国人)

¹⁴C 標識レジパスビル 90 mg を含有するカプセル剤を健康成人男性被験者 8 例に単回投与したとき、レジパスビルの見かけの分布容積 (V_z/F) の平均値は、1073 L (47.9)^aであった。

a : CV%

ソホスブビル⁴⁰⁾

(外国人)

¹⁴C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者 7 例に単回経口投与したとき、ソホスブビルの見かけの分布容積 (V_z/F) の平均値は、288 L (48.1) ^aであった。

a : CV%

(6) その他

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

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

C 型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析^{1,2)}

未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 318 例の血漿中濃度データ (レジパスビル: 2997 測定点、ソホスブビル: 147 測定点、GS-331007: 2994 測定点) を用いて非線形混合効果モデル (NONMEM) による母集団薬物動態解析を実施し、レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態へ影響を及ぼす要因について検討した。

(2) パラメータ変動要因

検討した内因性要因はクレアチニン・クリアランス、年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又はリバビリン併用の有無であったが臨床的に意義のある影響は認められなかった。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

レジパスビル

<参考>⁴¹⁾

マウス (CD-1、rasH2) に ¹⁴C 標識レジパスビル 20 mg/kg を、ラット (SD、LE) に ¹⁴C 標識レジパスビル 10 mg/kg を単回経口投与した。マウス及びラットともに脳での放射能が低値であったことから、レジパスビルは血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられる。

ソホスブビル

<参考>⁴²⁾

ラットに ¹⁴C 標識ソホスブビル 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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

レジパスビル

該当資料なし

ソホスブビル

<参考>⁴³⁾

妊娠 13 日目のラット (SD) に ^{14}C 標識ソホスブビル 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。

(3) 乳汁への移行性

レジパスビル

<参考>⁴⁴⁾

分娩 10 日目のラット (SD) にレジパスビル 10、30 及び 100 mg/kg/日を経口投与したとき、母体/新生仔の AUC 比はそれぞれ 4.38、4.42 及び 3.85 であった。

ソホスブビル

<参考>⁴³⁾

分娩 2 日目のラット (SD) に ^{14}C 標識ソホスブビル 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、ソホスブビル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。

(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

レジパスビル³⁹⁾

^{14}C 標識レジパスビル 90 mg を健康成人男性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 0.51~0.66 の範囲であったことから、レジパスビルは主として血漿中に分布することが示唆された。

<参考>⁴¹⁾

白色ラット (SD) 及び有色ラット (LE) に ^{14}C 標識レジパスビル 10 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与後 1 時間までに各組織に広範に分布し、ほとんどの組織で投与後 4 又は 8 時間に最高放射能濃度に達した。白色ラットでは、副腎、腎臓、腎皮質、腎髄質及び下垂体を除くほとんどの組織で放射能は 168 時間までに消失し、有色ラットでは、投与後 168 時間ではブドウ膜のみで放射能が検出可能であった。白色ラット及び有色ラットともに、消化管を除いて最も高い放射能が検出されたのは肝臓、副腎、膀胱、腎臓及び脾臓であった。精巣、大脳及び小脳では放射能がほとんど検出されなかったことから、血液-精巣関門及び血液-脳関門を通過する放射能はわずかであることが示された。有色ラットのブドウ膜で、濃度は低い持続する放射能が検出された。皮膚への分布は白色及び有色ラットでの違いはみられなかった。これらの結果から、ブドウ膜及び皮膚での放射能の検出は有色ラットでのメラニン結合に関連するものではないと考えられた。

ソホスブビル⁴⁰⁾

^{14}C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性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、ソホスブビル及びその代謝物は、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>⁴²⁾

白色ラット (SD) 及び有色ラット (LE) に ^{14}C 標識ソホスブビル 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 $\mu\text{g equiv./g}$) 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。

(6) 血漿蛋白結合率

レジパスビル³⁹⁾

(*in vitro*)

レジパスビルのヒト血漿蛋白結合率は 99.9%以上であった。

ソホスブビル⁴⁵⁾

(*in vitro*)

ソホスブビル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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

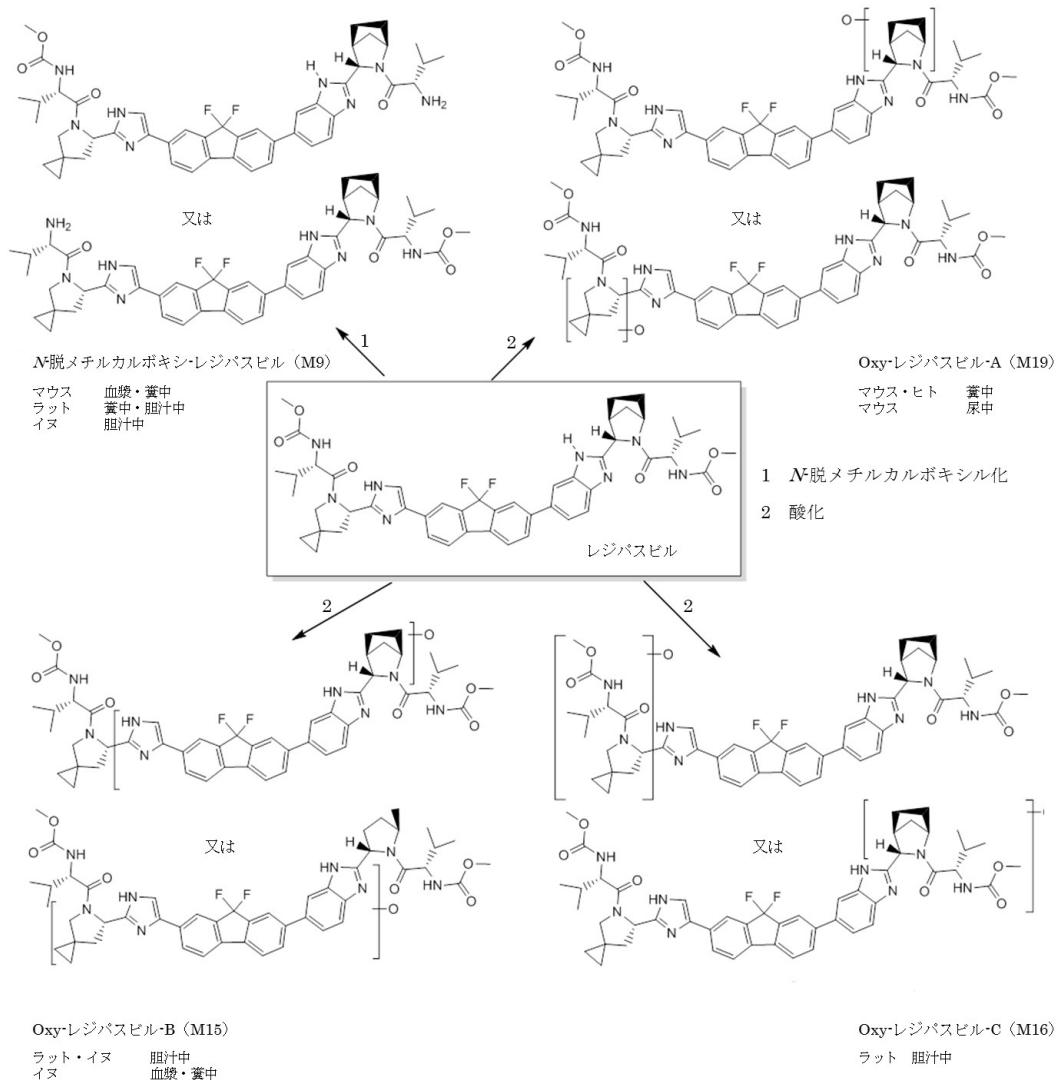
レジパスビル⁴⁶⁾

¹⁴C 標識 レジパスビル 90 mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したところ、24 時間後までの循環血漿中放射能のほとんど (98%超) は未変化体のレジパスビルであり、未知代謝物 M1、M12 がそれぞれ投与量の 1.1%、0.75% 検出された。投与から 24 時間後までに、投与量の約 1% が尿から回収された。尿中排泄された放射能には、9 種類の未知代謝物が含まれ、M26 (0.63%) と M27 (0.16%) を除き、各代謝物の割合はいずれも投与量の 0.1% 未満であった。未変化体は尿から検出されなかった。酸化代謝物である Oxy-レジパスビル-A (M19) は糞便から検出された代謝物であり、投与量の 2.21% を占めていた³⁹⁾。

<参考>

マウス、ラット及びイヌ糞中並びにラット及びイヌ胆汁中代謝物同定の結果から、レジパスビルの緩徐な酸化的代謝が認められた。*In vivo* でのレジパスビルの代謝は、酸化及び N-脱メチルカルボキシル化であった。レジパスビルの代謝に関与している酵素は現時点では特定されていない。

レジパスビルの推定代謝経路



ソホスブビル⁴⁷⁾

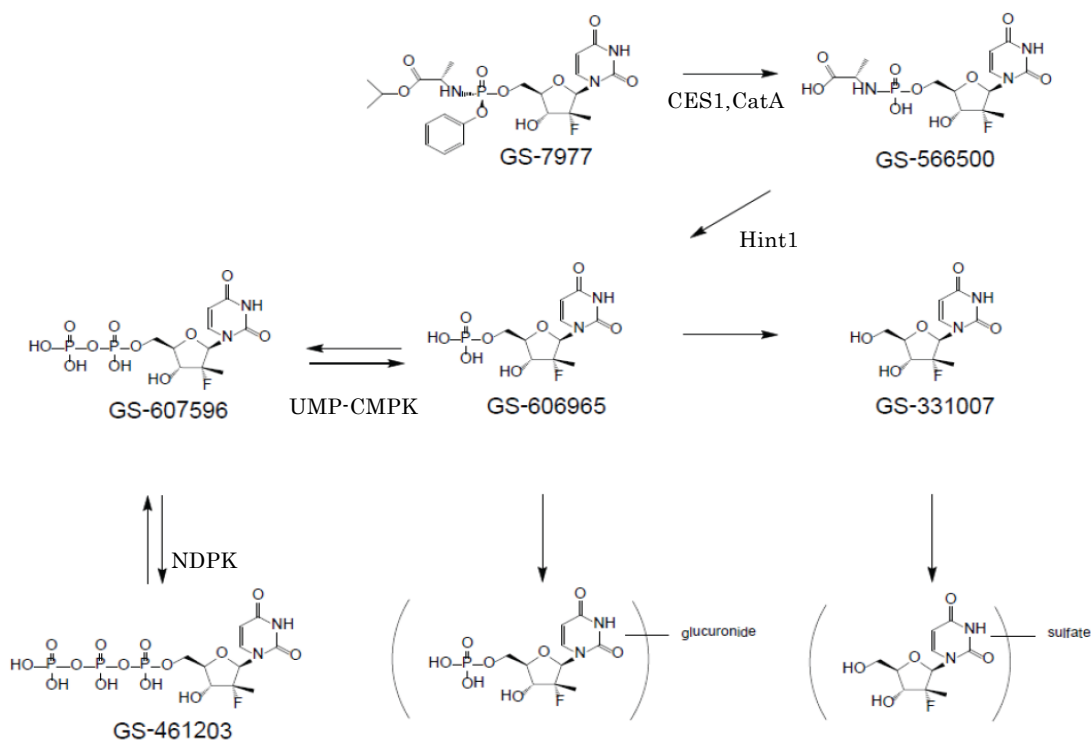
血漿中での主要な全身循環代謝物は GS-331007 であり (90%超)、未変化体であるソホスブビルの占める割合は約 4%であった⁴⁰⁾。ソホスブビルは速やかに GS-566500 (ヌクレオシド誘導体ーリン酸アラニン) に、引き続いて GS-331007 (ヌクレオシド誘導体) に代謝され、主にこれらの代謝物がソホスブビル投与後の血中に存在した。

ソホスブビル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 へ代謝されると考えられる。

- 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。

ソホスブビル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たんぱく質 1、UMP-CMPK : ウリジンーリン酸ーシチジンーリン酸キナーゼ、NDPK : ヌクレオシド二リン酸キナーゼ

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

レジパスビル³⁹⁾

In vitro 試験において、ヒト CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 によるレジパスビルの代謝は検出されなかった。

ソホスブビル⁴⁸⁾

In vitro 試験において、ソホスブビル及びGS-331007は、ヒトCYP分子種の基質でないことが示された。

- (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

レジパスビル³⁹⁾

レジパスビルは未変化体として主に糞中に排泄される。

ソホスブビル⁴⁰⁾

ソホスブビルは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%）。

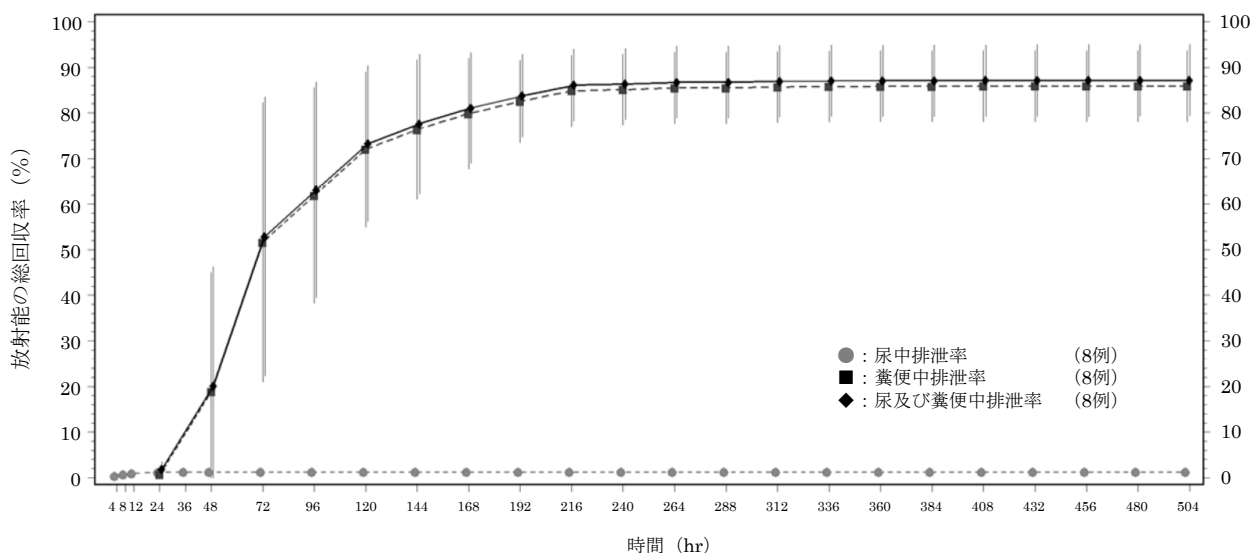
- (2) 排泄率

レジパスビル³⁹⁾

(外国人)

¹⁴C 標識レジパスビル 90 mg を健康男性被験者 8 例に単回投与したときの全身曝露は、ほぼ未変化体で（98%超）主に糞中に排泄された（約 86%）。糞中に排泄された放射能のうち、未変化体は、投与量の 70%を占めており、酸化代謝物である M19 は投与量の 2.2%であった。

¹⁴C 標識レジパスビルを経口投与後の
放射能の尿、糞便、尿及び糞便中排泄率（平均値±標準偏差）

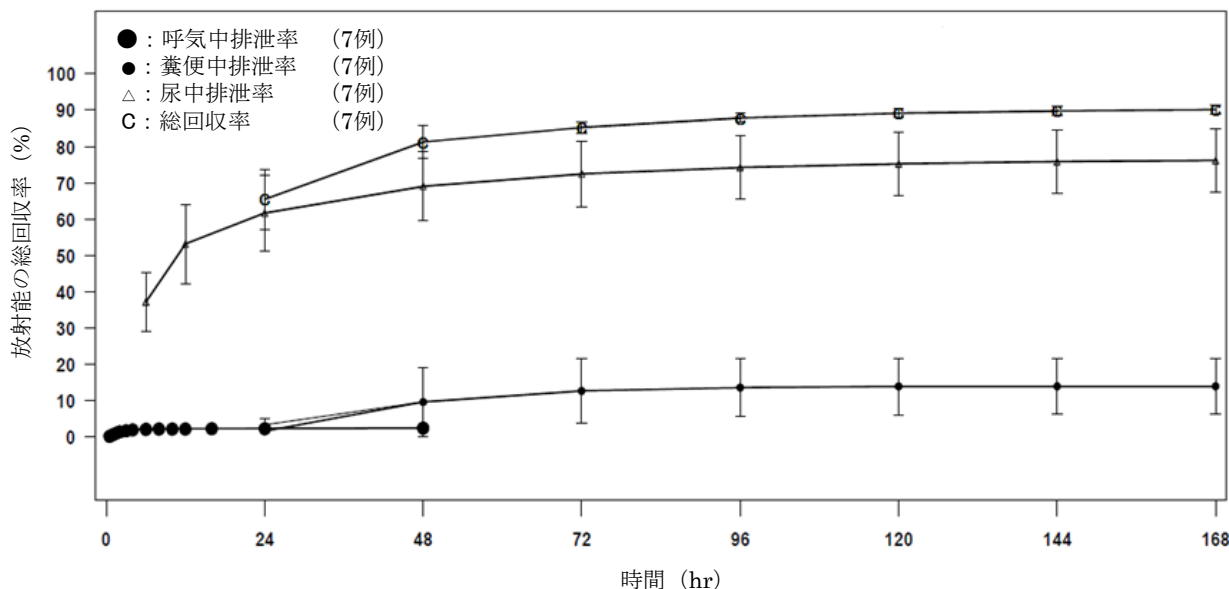


ソホスブビル⁴⁰⁾

(外国人)

¹⁴C 標識ソホスブビル 400 mg を健康男性被験者 7 例に単回経口投与したとき、ソホスブビル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%)、ソホスブビルは投与量の 3.47% であった。

¹⁴C 標識ソホスブビルを経口投与後の放射能の尿、糞便及び呼気中排泄率 (平均値±標準偏差)



8. トランスポーターに関する情報

レジパスビル³⁷⁾

レジパスビルは P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であるため、消化管での吸収が P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用で増大する。また、レジパスビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤であるため、P-gp 及び BCRP の基質となる薬剤との併用でこれら薬剤の消化管での吸収を増大させる可能性がある。レジパスビルは、肝臓の取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とはならず、OCT1 に対する阻害作用も示さなかった。OATP1B1 及び OATP1B3 に対しては、臨床での血漿中濃度 (総濃度: 409 nmol/L、血漿中非結合型濃度: 1 nmol/L 未満) よりも高濃度で阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 3.5±1.0 µmol/L 及び 6.5±2.8 µmol/L)。BSEP に対してはごく弱い阻害能を示し (IC₅₀ 値: 約 6 µmol/L)、MRP2 に対しては阻害作用を示さなかった。また、腎トランスポーターである MRP4、OCT2、OAT1、OAT3 及び MATE1 に対しても阻害作用を示さなかった。レジパスビルはタンパク結合率が高く、循環血中の非結合型濃度が低いことから、消化管以外では、各種トランスポーターに対する阻害作用が少ないことが示唆される。

ソホスブビル⁴⁹⁾

In vitro 試験の結果、ソホスブビルは 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、ソホスブビルの吸収が低下する可能性がある。またソホスブビル OCT1、OATP1B1、OATP1B3 の基質並びに阻害剤ではないこと (IC₅₀ 値: 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 値: 100 µmol/L 以上) から、ソホスブビルと 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。

9. 透析等による除去率

レジパスビル³⁹⁾

レジパスビルは、血漿蛋白結合率が 99.9%以上と高いため、血液透析により除去できる可能性は低い。(「VII-5-(6) 血漿蛋白結合率」の項参照)

ソホスブビル⁵⁰⁾

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%)、ソホスブビルは 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)

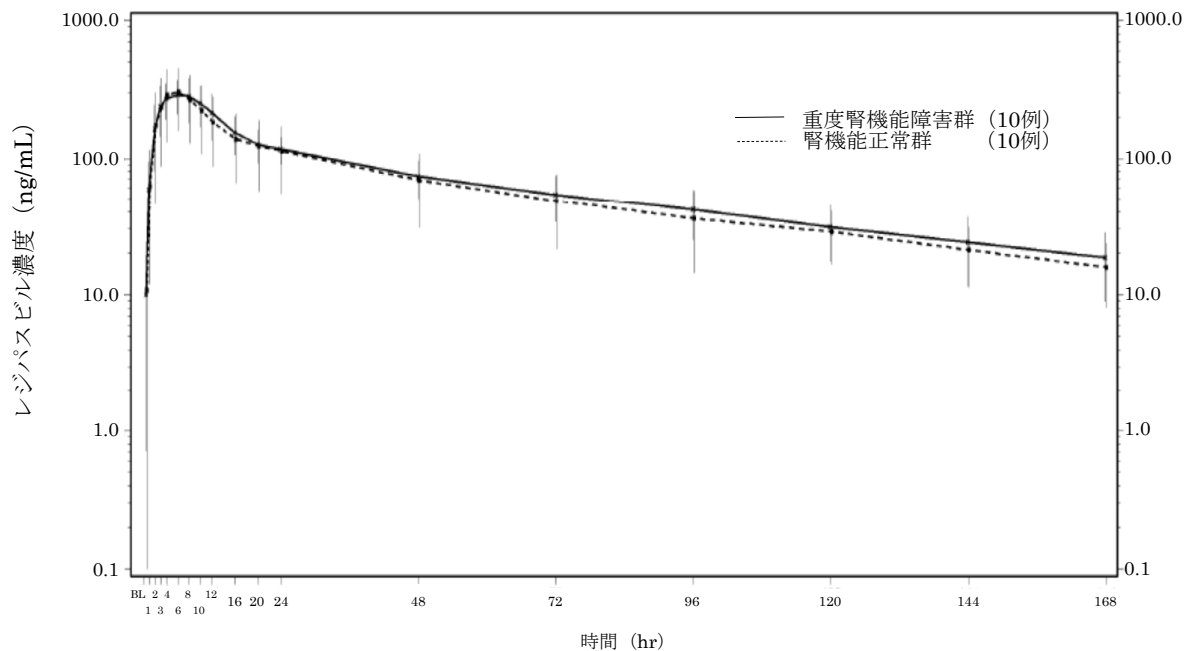
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人)

レジパスビル⁵¹⁾

HCV 感染を伴わない重度腎機能障害を有する外国人患者 [クレアチニン・クリアランス (CLcr) < 30 mL/分] に、レジパスビル 90 mg を単回経口投与したとき、レジパスビルの AUC_{0-inf} は、腎機能正常健康被験者と類似していた。

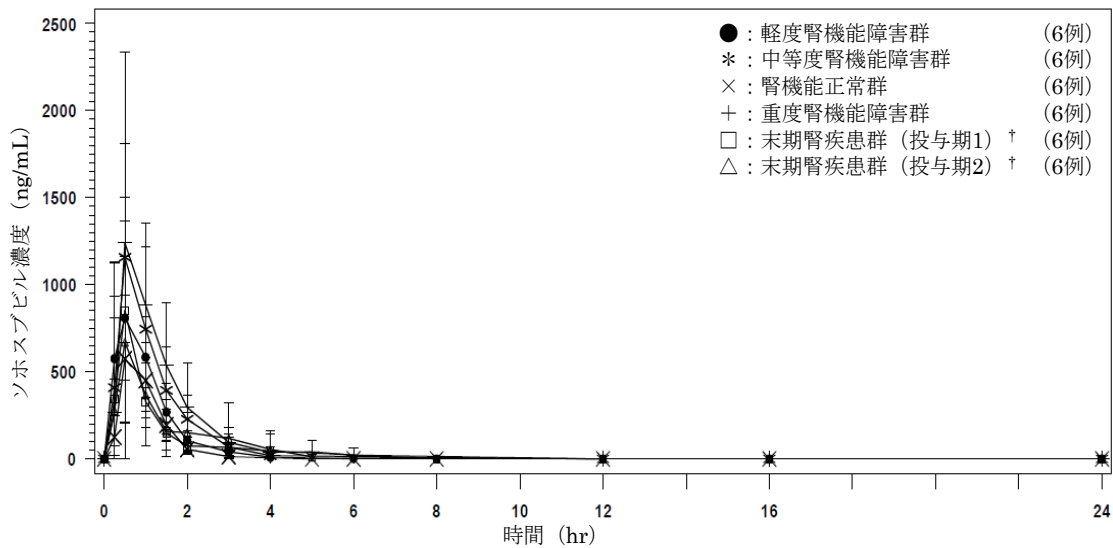
重症度が異なる腎機能障害を有する患者におけるレジパスビルの血漿中濃度 (平均値±標準偏差) の推移



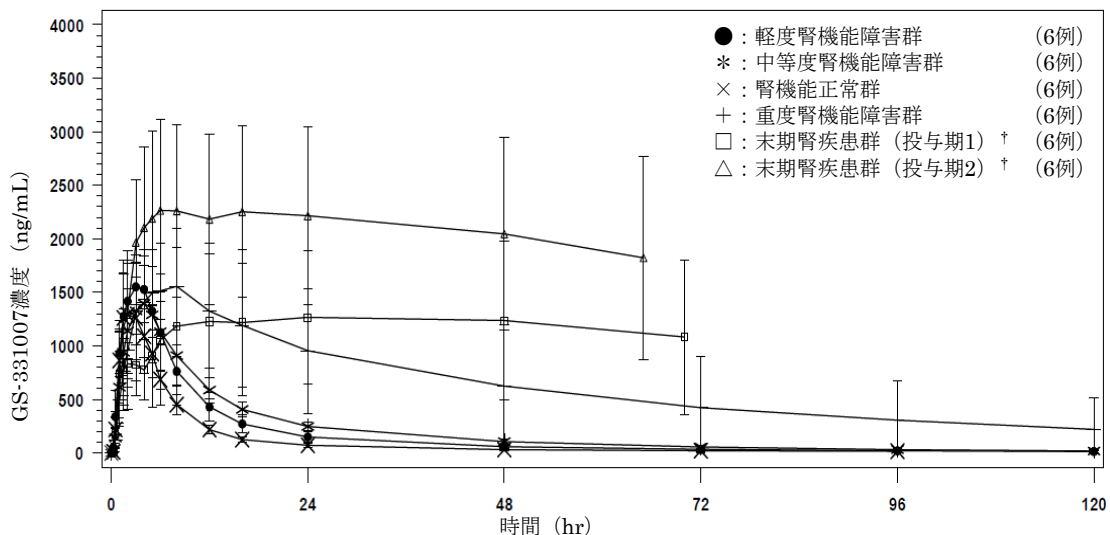
ソホスブビル⁵⁰⁾

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する外国人患者にソホスブビル400 mgを単回経口投与したとき、腎機能正常健康被験者 (eGFR>80 mL/分/1.73 m²) に比して、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患者では、ソホスブビルの 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患者では、腎機能正常健康被験者に比して、ソホスブビルの AUC_{0-inf} は、透析前投与で 28%、透析後投与で 60%高かったのに対し、GS-331007 の AUC_{0-inf} は、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070%高い値を示した。末期腎不全の患者では 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。

重症度が異なる腎機能障害の患者における
ソホスブビルの血漿中濃度 (平均値±標準偏差) の推移



重症度が異なる腎機能障害の患者における
GS-331007 の血漿中濃度 (平均値±標準偏差) の推移



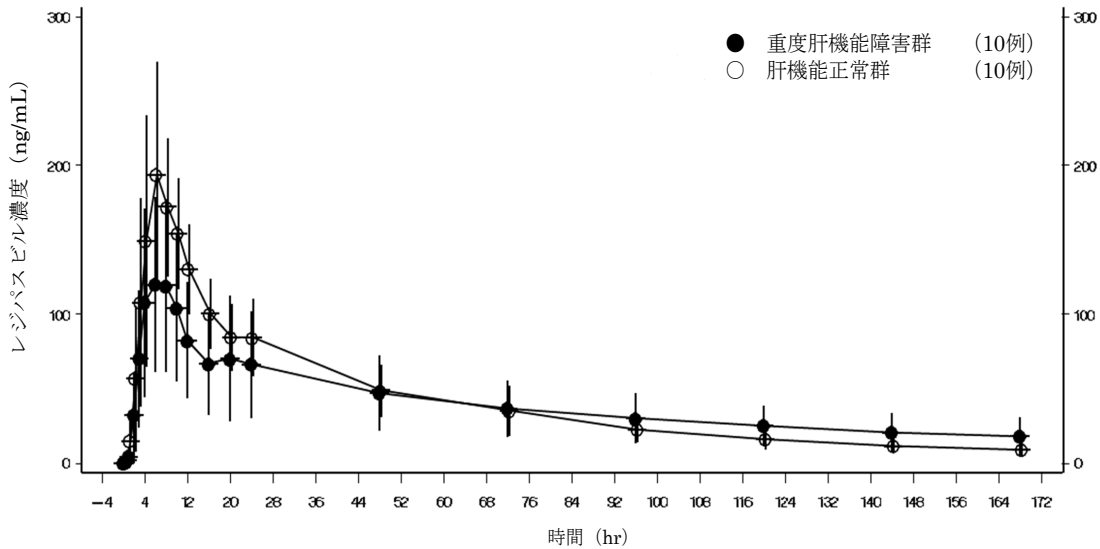
† 投与期 1 は当該週での最終透析実施前、投与期 2 は当該週の最終透析実施直後にソホスブビルの投与を実施

(2) 肝機能障害患者（外国人）

レジパスビル⁵²⁾

HCV 感染を伴わない肝機能障害を有する外国人患者 (Child-Pugh 分類 C) にレジパスビル 90 mg を単回経口投与したとき、レジパスビルの AUC_{0-inf} は、肝機能正常健康被験者と類似していた。

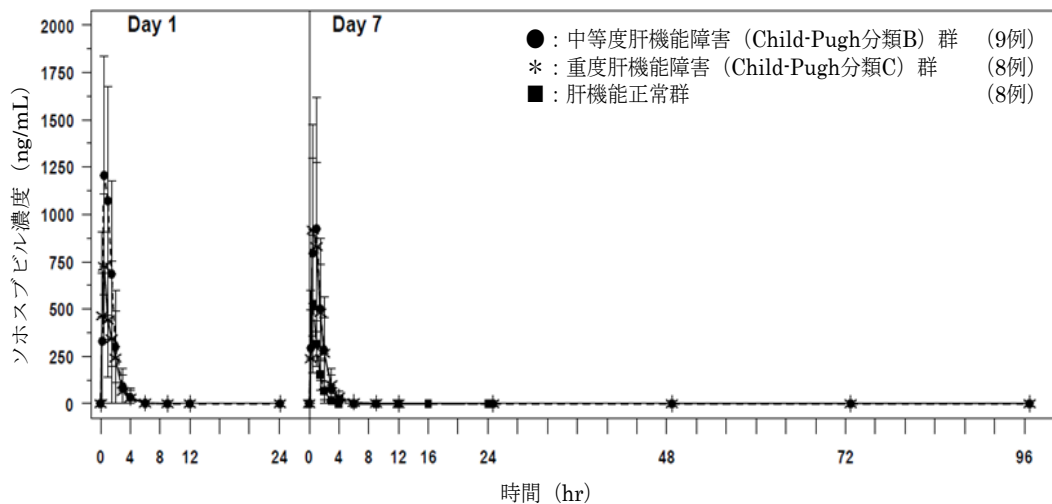
重症度が異なる肝機能障害の患者における
レジパスビルの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移



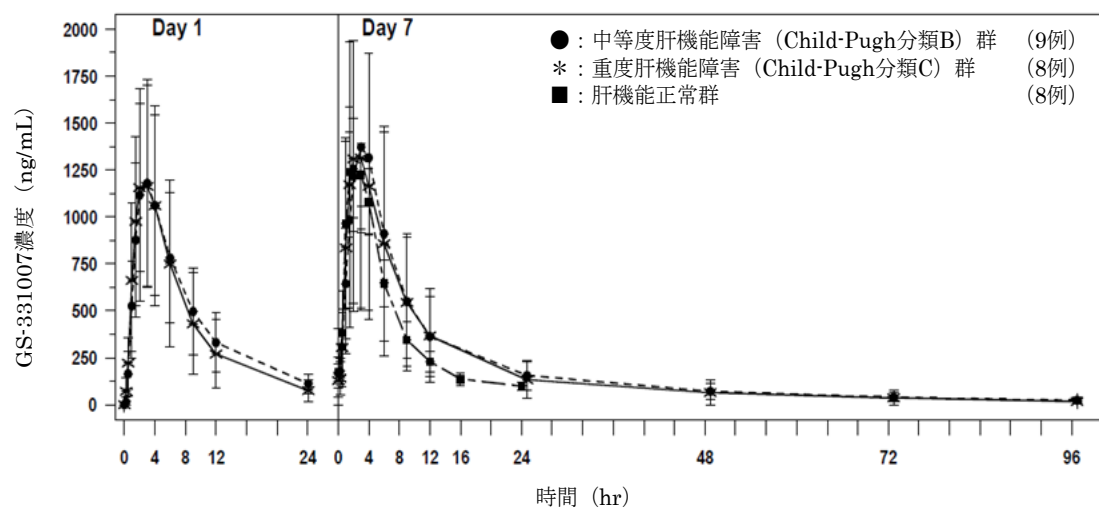
ソホスブビル⁵³⁾

中等度又は重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する HCV 感染症患者に対し、ソホスブビル 400 mg を 7 日間経口投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルの AUC_{tau} はそれぞれ 126%、143% 高く、GS-331007 の AUC_{tau} はそれぞれ 18%、9% 高かった。

重症度が異なる肝機能障害を有する HCV 感染症患者における
ソホスブビルの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移



重症度が異なる肝機能障害を有する HCV 感染症患者における
GS-331007 の血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移



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必要があるために設定した。

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、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患者 [クレアチニン・クリアランス (CLcr) $< 30 \text{ mL/分}$] に、レジパスビル 90 mg を単回経口投与したとき、レジパスビルの AUC_{0-inf} は、腎機能正常健康被験者 (CLcr $\geq 90 \text{ mL/分}$) と類似していた⁵¹⁾。HCV 感染を伴わない腎機能障害を有する外国人患者にソホスブビル 400 mg を単回経口投与したとき、重度腎機能障害患者 ($eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$) における未変化体及びソホスブビルの主要代謝物 (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、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070%増加した⁵⁰⁾。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ソホスブビルを投与すると、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ソホスブビルの使用において、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。したがって、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 レジパスビル及びソホスブビルは共にトランスポーター (P 糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)) の基質であることから、強力な P-gp の誘導作用を有するカルバマゼピン、フェニトイン、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）含有食品によりレジパスビル及びソホスブ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ため設定した。

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

- 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。

（解説）

- 8.1 海外の製造販売後に、本剤とアミオダロンとの併用、又はアミオダロンとソホスブビル及び他の抗HCV薬（ダクラタスビル又はシメプレビル）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報告されている。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。

したがって、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。次頁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	1日	2日	3日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
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。

*日本では、ソホスブビル（販売名：ソバルディ錠 400 mg）とダクラタスビル（販売名：ダクルインザ錠 60 mg）、又はソホスブビルとシメプレビル（販売名：ソブリアードカプセル 100 mg）の併用療法は承認されていない。

8.2 本剤投与中のB型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、本剤を投与開始後、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。したがって、本剤投与中のB型肝炎ウイルス再活性化に関する注意を促すため設定した。

8.3 高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。

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。

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 HBe 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）

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(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

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(解説)

ヒトにおけるレジパスビル、ソホスブビル及びその代謝物の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。それらの胚・胎児発生に対する影響をラットとウサギで、乳汁移行性についてラットで検討した。

レジパスビル及びソホスブビルの動物実験 (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^{54,55)}。「Ⅸ-2-(5)-2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット・ウサギ)」の項参照)。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

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、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、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いる。^{43,44)}

(解説)

ヒトにおけるレジパスビル、ソホスブビル及びその代謝物の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。それらの胚・胎児発生に対する影響をラットとウサギで、乳汁移行性についてラットで検討した。

レジパスビル及びソホスブビルの動物実験 (ラット) において、レジパスビル及び GS-331007 (ソホスブビルの主要代謝物) の乳汁中への移行が認められているため、授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること^{43,44)} (「Ⅶ-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照)。

(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

確立していないため設定した。

(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>

国内第3相臨床試験の母集団解析において、本剤のAUC及びC_{max}に年齢による影響は認められなかった。

7. 相互作用

10. 相互作用

レジパスビル及びソホスブ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^{36,37)}の結果からレジパスビル及びソホスブビルは、トランスポーター (P糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)) の基質であることが示唆された。一方、ソホスブビルの主要な代謝物である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。(「VII-1-(4)-2)-① *In vitro* 試験成績」の項参照)

(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]	本剤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。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン (テグレトール) フェニトイン (アレビアチン) [2.3 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)

腸管内でP-gpを強力に誘導する薬剤と併用した場合、レジパスビル及びソホスブ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とから、リファンピシン^{56,57)}、カルバマゼピン⁵⁸⁾、フェニトイン⁵⁹⁾、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)^{57,60,61)} 含有食品は併用禁忌に設定した。リファンピシンと本剤を併用した場合の薬物動態への影響を検討する臨床試験については「VII-1-(4)-2)-② 臨床成績」の項を参照すること。

(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	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパ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ではレジパ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]	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパ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]	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時投与すること。	
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	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。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
リファブチン フェノバルビタール	レジパスビル及びソホスブ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。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。
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 に対するレジパ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	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。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。

(解説)

- 制酸剤、H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤

レジパスビルの溶解性は胃内 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）との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビル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、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与することとし、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。

- アミオダロン

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」を参照すること。

- ジゴキシシン

レジパスビルの腸管での P 糖蛋白 (P-gp) の阻害作用により、ジゴキシ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。ジゴキシシンと本剤を併用する場合は、ジゴキシ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、フェノバルビタール

腸管内で P-gp を誘導する薬剤と併用した場合、レジパスビル及びソホスブ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、レジパスビルによる P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害作用が関与すると考えられている。

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と本剤を併用した場合の薬物動態への影響を検討する臨床試験については「Ⅶ-1-(4)-2)-② 臨床成績」を参照すること。

- ロスバスタチン

ロスバスタチンとの併用では、レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が著しく上昇し、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。

8. 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

11.1.1 高血圧（頻度不明）

収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 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。

（解説）

国内製造販売後において、本剤との因果関係は特定できないものの、本剤投与後に高血圧及び脳血管障害が報告されていることから、注意喚起のため記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

器官分類	5%未満	頻度不明
感染	鼻咽頭炎	
血液・リンパ系	貧血	
神経系	頭痛	
循環器		徐脈、房室ブロック、心房細動
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹	血管性浮腫
その他	倦怠感	疲労

（解説）

国内第3相臨床試験及び海外臨床試験における本剤単独投与群で発現した副作用名に基づき記載した。発現頻度は国内第3相臨床試験に基づき算出した。自発報告又は海外臨床試験において報告された副作用については、頻度不明として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①ジェノタイプ 1

国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
安全性評価対象例数	157 例	161 例
副作用発現症例数	34 例	81 例
副作用発現症例率	21.7%	50.3%
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(%)	
血液及びリンパ系障害	2 (1.3%)	23 (14.3%)
貧血	2 (1.3%)	23 (14.3%)
心臓障害*	1 (0.6%)	5 (3.1%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.6%)
心房細動	0	1 (0.6%)
心停止	0	1 (0.6%)
動悸	0	1 (0.6%)
洞性不整脈	0	1 (0.6%)
上室性期外収縮	0	1 (0.6%)
心室性期外収縮	1 (0.6%)	0
眼障害*	2 (1.3%)	3 (1.9%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.6%)
結膜出血	1 (0.6%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0
網膜裂孔	0	1 (0.6%)
霧視	0	1 (0.6%)
硝子体浮遊物	1 (0.6%)	0
胃腸障害*	14 (8.9%)	21 (13.0%)
悪心	4 (2.5%)	5 (3.1%)
口内炎	4 (2.5%)	3 (1.9%)
便秘	3 (1.9%)	2 (1.2%)
上腹部痛	0	4 (2.5%)
腹部不快感	3 (1.9%)	0
消化不良	0	3 (1.9%)
軟便	1 (0.6%)	2 (1.2%)
口唇炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
下痢	1 (0.6%)	1 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.6%)	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.6%)

(つづき)

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
副作用	副作用発現例数(%)	
器官別大分類 基本語		
心窩部不快感	0	1 (0.6%)
メレナ	0	1 (0.6%)
歯周病	1 (0.6%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (2.5%)	7 (4.3%)
倦怠感	1 (0.6%)	5 (3.1%)
悪寒	0	1 (0.6%)
疲労	0	1 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.6%)	0
発熱	1 (0.6%)	0
口渇	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	0	3 (1.9%)
高ビリルビン血症	0	2 (1.2%)
肝機能異常	0	1 (0.6%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.6%)	3 (1.9%)
毛包炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.6%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 (0.6%)
頭部損傷	0	1 (0.6%)
臨床検査	1 (0.6%)	7 (4.3%)
血中ビリルビン増加	0	4 (2.5%)
リパーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.6%)
代謝及び栄養障害	1 (0.6%)	0
高コレステロール血症	1 (0.6%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	3 (1.9%)
関節痛	0	2 (1.2%)
筋痙縮	0	1 (0.6%)
神経系障害*	3 (1.9%)	14 (8.7%)
頭痛	3 (1.9%)	7 (4.3%)
浮動性めまい	0	7 (4.3%)

(つづき)

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
副作用	副作用発現例数(%)	
器官別大分類 基本語		
感覚鈍麻	0	1 (0.6%)
感覚障害	0	1 (0.6%)
精神障害	1 (0.6%)	2 (1.2%)
不眠症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
神経過敏	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.6%)	4 (2.5%)
咳嗽	0	2 (1.2%)
呼吸困難	0	1 (0.6%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (0.6%)	0
皮膚及び皮下組織障害*	10 (6.4%)	29 (18.0%)
発疹	2 (1.3%)	11 (6.8%)
そう痒症	5 (3.2%)	7 (4.3%)
湿疹	1 (0.6%)	3 (1.9%)
皮膚反応	1 (0.6%)	2 (1.2%)
薬疹	0	2 (1.2%)
脱毛症	1 (0.6%)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.6%)
紅斑	0	1 (0.6%)
結節性紅斑	0	1 (0.6%)
麻疹様発疹	0	1 (0.6%)
丘疹性皮膚疹	0	1 (0.6%)
皮膚亀裂	0	1 (0.6%)
血管障害	0	2 (1.2%)
高血圧	0	1 (0.6%)
起立性高血圧	0	1 (0.6%)

(MedDRA version17.0)

* : 同一症例に同じ器官別大分類を持つ事象 (基本語) が複数発現した場合は、器官別大分類の総数は1例として集計した。

②ジェノタイプ 2

国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況

	コホート 1		コホート 2
	LDV/SOF	SOF+RBV	LDV/SOF (RBV 不適格/不耐容)
安全性評価対象例数	106 例	108 例	25 例
副作用発現症例数	17 例	45 例	4 例
副作用発現症例率	16.0%	41.7%	16.0%
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(%)		
血液及びリンパ系障害	0	28 (25.9%)	0
貧血	0	24 (22.2%)	0
溶血性貧血	0	4 (3.7%)	0
胃腸障害*	7 (6.6%)	5 (4.6%)	0
便秘	4 (3.8%)	0	0
悪心	3 (2.8%)	0	0
嘔吐	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
腹部不快感	0	1 (0.9%)	0
上腹部痛	0	1 (0.9%)	0
齲歯	1 (0.9%)	0	0
消化不良	0	1 (0.9%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.9%)	0
口内炎	1 (0.9%)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.9%)	5 (4.6%)	0
倦怠感	1 (0.9%)	4 (3.7%)	0
疲労	0	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0
鼻咽頭炎	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.9%)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (1.9%)	0
食欲減退	0	2 (1.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0
筋痙縮	0	1 (0.9%)	0
関節リウマチ	1 (0.9%)	0	0
滑液嚢腫	1 (0.9%)	0	0
神経系障害	6 (5.7%)	5 (4.6%)	1 (4.0%)
頭痛	5 (4.7%)	5 (4.6%)	1 (4.0%)
感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	0

(つづき)

	コホート 1		コホート 2
	LDV/SOF	SOF+RBV	LDV/SOF (RBV 不適格/不耐容)
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(%)		
精神障害	0	1 (0.9%)	0
不眠症	0	1 (0.9%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.9%)	1 (4.0%)
腎機能障害	0	1 (0.9%)	1 (4.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.8%)	0	0
咳嗽	1 (0.9%)	0	0
安静時呼吸困難	1 (0.9%)	0	0
鼻漏	1 (0.9%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	8 (7.4%)	2 (8.0%)
そう痒症	1 (0.9%)	3 (2.8%)	1 (4.0%)
発疹	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (4.0%)
湿疹	0	1 (0.9%)	0
紅斑	0	1 (0.9%)	0
全身性皮疹	0	1 (0.9%)	0
血管障害	0	1 (0.9%)	0
高血圧	0	1 (0.9%)	0

(MedDRA version19.1)

* : 同一症例に同じ器官別大分類を持つ事象 (基本語) が複数発現した場合は、器官別大分類の総数は 1 例として集計した。

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由」参照

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

レジパ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%）。⁵⁰⁾ [16.3、16.4、16.6.1 参照]

(解説)

レジパスビル及びソホスブビルの海外臨床試験において、レジパスビル 120 mg を 1 日 2 回 10 日間又はソホスブビル 1200 mg を単回で、それぞれ健康成人 59 例に投与したときの有害事象の発現頻度及び重症度に、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^{16,17)}。

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、レジパ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と考えられるが、海外臨床試験において、ソホスブビル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⁵⁰⁾。（「VII-10-(1) 腎機能障害患者（外国人）」の項参照）。

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」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

レジパスビル⁶²⁾

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	例数/群 ^a	特記すべき所見
中枢神経系	ラット (SD)	Irwin 法	経口	0、10、30、100 mg/kg	6	なし
心血管系	ヒト (HEK293 細胞)	hERG 電流	<i>in vitro</i>	0.25、0.50 μmol/L	3	0.25 及び 0.50 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャンネル電流をそれぞれ 0.3±0.2% (平均値±標準誤差) 及び 0.8±0.2%阻害した。 IC ₅₀ >0.50 μmol/L
	イヌ (ビーグル)	テレメトリ一法	経口	0、3、10、30 mg/kg	4 ^b	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、10、30、100 mg/kg	8	なし

a: ラット及びイヌを用いたレジパスビル反復投与毒性試験で性差が認められなかったため、一連の安全性薬理試験では雄動物のみを使用した。

b: 投与間隔を3日間としたラテン方格配置によるクロスオーバー法

ソホスブビル⁶³⁾

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 カリウムチャン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 カリウムチャン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 カリウムチャン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 カリウムチャン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)	テレメトリー法	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 (ソホスブビル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

レジパスビル／ソホスブビル

レジパスビル及びソホスブビルは、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意義のある作用を示さなかった。両剤で重複する安全性上の問題が認められないため、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して併用による著しい影響が認められる可能性は低いと考えられる。以上の理由から、レジパスビル／ソホスブビル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)

レジパスビル

1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)⁶⁴⁾

ヒトライノウイルス、A 及び B 型インフルエンザウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、RS ウイルス、B 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、並びにフラビウイルス (ウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス 2 型及びバンジウイルス) に対するレジパスビルの抗ウイルス活性を検討した結果、レジパスビルは薬理学的作用濃度において、いずれのウイルスに対しても活性を示さなかったため、レジパスビルの抗ウイルス活性は HCV に対して高度な特異性を示すものと考えられた。

HCV 以外のウイルスに対するレジパスビルの抗ウイルス活性

ウイルス	EC ₅₀ (μmol/L)
ヒトライノウイルス ^a	>50
A 型インフルエンザウイルス	>100
B 型インフルエンザウイルス	>100
牛ウイルス性下痢ウイルス	19.3
RS ウイルス	>10
B 型肝炎ウイルス	>10
ヒト免疫不全ウイルス 1 型	>2.8
ウエストナイルウイルス	>100
黄熱ウイルス	>100
デングウイルス 2 型	>41
バンジウイルス	>100

平均値

EC₅₀ : 50%有効濃度

a : ヒトライノウイルス 1A、14 及び 16 型の混合ウイルス

2) 細胞毒性 (*in vitro*)⁶⁵⁾

レプリコン細胞 (1b-Rluc-2、Huh-luc、1a-HRlucP 及び SL-3) 及びヒト肝癌細胞 (HepG2) を用いて 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) を算出し、レジパスビルの細胞毒性を検討した。いずれの細胞に対してもレジパスビルの細胞毒性は弱く、レジパスビル存在下、3 日間及び 7 日間培養後の CC₅₀ は、それぞれ 5.91~50 μmol/L 超及び 4.03~27.96 μmol/L であった。

各種細胞に対するレジパスビルの細胞毒性

レジパスビル 存在下培養日数	CC ₅₀ (μmol/L)				
	1b-Rluc-2	Huh-luc	1a-HRlucP	SL-3	HepG2
3 日間	36.65	>50.00	16.17	>50.00	5.91
7 日間	19.75	27.96	6.31	—	4.03

平均値

ヒト T 細胞白血病細胞 MT-4 を用いて、レジパスビル存在下、5 日間培養した時の細胞毒性を検討した結果、CC₅₀ は 2.79 μmol/L であった。

3) HCV 蛋白に対する活性 (*in vitro*)⁶⁶⁾

NS3/4A プロテアーゼ、NS3 ヘリカーゼ、NS5B ポリメラーゼ及び HCV 内部リボソーム進入部位 (IRES) に対するレジパスビルの阻害作用を検討した結果、いずれに対しても明らかな阻害作用を示さなかった。

また、一連のキナーゼに対するレジパスビルの阻害作用を検討した結果、Bruton's チロシンキナーゼ及びホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ-1 にそれぞれ 0.1 及び 1 μmol/L で競合的に結合した。いずれのキナーゼも NS5A リン酸化には関与しないことから、レジパスビルがキナーゼを阻害することによって NS5A 阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

4) 受容体結合試験 (*in vitro*)⁶⁷⁾

68 種の哺乳類イオンチャネル及び受容体に対するレジパスビルの結合能について、放射性リガンドを用いて評価した。その結果、ナトリウムチャネル及びジヒドロピリジン系 L 型カルシウムチャネルのリガンド結合に対するレジパスビルの 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 0.21、3.47 μmol/L であった。また、レジパスビル (10 μmol/L) はベンゾチアゼピン系 L 型カルシウムチャネル及びアンドロゲン受容体へのリガンド結合を約 50%阻害した。しかし、レジパスビルの抗ウイルス活性を示す濃度と受容体阻害作用を示す濃度に大きな開きがあることを考慮すると、これらのイオンチャネル及び受容体に対するレジパスビルの結合能の臨床上的意義は低いと考えられた。その他の酵素反応又はリ

ガンド結合に対して、50%以上の阻害又は誘導作用は示されなかった。

ソホスブビル

1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)⁶⁸⁾

ヒト免疫不全ウイルス 1 型、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ソホスブビルの抗ウイルス活性を検討した。また、GS-9851 の B 型肝炎ウイルスに対する活性も検討した。ソホスブビル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、50%有効濃度 (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 B 型肝炎ウイルスに対する 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*)⁶⁹⁾

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ソホスブビルの細胞毒性を評価した。ソホスブビルの 50%細胞毒性濃度 (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。

ヒト細胞におけるソホスブビルの細胞毒性

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
ソホスブビル	66±17	>89	>89	>100	>89	>100
ピューロマイシン ^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ソホスブビルの細胞毒性

化合物	CC ₅₀ (µmol/L) ^a		
	肝癌細胞	PBMC (静止)	PBMC (活性化)
ソホスブビル	>100	>100	>100
ピューロマイシン ^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*)⁷⁰⁾

HepG2 細胞を用いてミトコンドリア DNA (mtDNA) 量に対するソホスブビルの影響を検討した。ソホスブビル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ソホスブビルの影響を検討した。その結果、ソホスブビル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
ソホスブビル及び GS-9851 の阻害作用

化合物	CC ₅₀ (mol/L) ^a
ソホスブビル	>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*) ⁷¹⁾

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、50%阻害濃度 (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*) ⁷²⁾

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。

レジパスビル／ソホスブビル (*in vitro*) ⁷³⁾

レジパスビル (0.014~1760 nmol/L) とソホスブビル (320 nmol/L) の併用による *in vitro* 細胞毒性をジェノタイプ 1b (Con-1)、2a (JFH-1)、3a (S52) 及び 4a (ED43) レプリコン細胞を用いて検討した結果、いずれも併用による細胞毒性の増大は認められなかった。

レジパスビル及びソホスブビルは標的外分子に対して作用する可能性は低いことから、レジパスビル／ソホスブビル併用でのさらなる他の副次的薬理試験は実施しなかった。

2. 毒性試験

レジパスビル及びソホスブビルは、それぞれ単剤による毒性プロファイルが特徴づけられており、いずれも安全域は高く、重複した毒性はない。したがって、レジパスビル及びソホスブビルの併用投与毒性試験は実施していないが、レジパスビル及びソホスブビルの併用は既知の毒性を悪化させることはなく、新たな毒性を引き起こすこともないと予想される。以降にレジパスビル及びソホスブビル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

レジパスビル⁷⁴⁾

レジパスビルを用いた単回投与毒性試験は実施していない。しかし、ラットで実施された単回投与の薬物動態試験では、臨床曝露量の約4倍の曝露量が得られた600 mg/kgまでのレジパスビル単回投与において、死亡は認められず忍容性は良好だった。

ソホスブビル⁷⁵⁾

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。

(2) 反復投与毒性試験

レジパスビル

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 (rasH2)	4週間 1日1回	経口	レジパスビル 0、20、60、300：雌雄各10	300 mg/kg/日
ラット (SD)	2週間 1日1回	経口	レジパスビル 0、10、30、100：雌雄各10	100 mg/kg/日
ラット (SD)	26週間 1日1回 回復性試験：4週間	経口	レジパスビル 0、100：雌雄各25 10、30：雌雄各20	100 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	2週間 1日1回	経口	レジパスビル 0、3、10、30：雌雄各3	10 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	レジパスビル 0、30：雌雄各9 3、10：雌雄各7	30 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 〉⁷⁶⁾

- マウス4週間投与試験では、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、投薬に関連した有害作用は認められなかった。

〈 SDラット 〉⁷⁷⁾

- ラット2週間、26週間投与試験では、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、投薬に関連した有害作用は認められなかった。

〈 イヌ 〉⁷⁸⁾

- イヌ2週間投与試験において、有害作用は30 mg/kg/日群の雌雄で投与1週に認められた体重減少及び摂餌量低下であった。投与2週に標準固形飼料に缶入り飼料を追加したところ、これらの動物の体重減少は回復し、投与15日の平均体重は対照動物とほぼ同じとなった。
- イヌ39週間投与試験では、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、投薬に関連した有害作用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レジパスビルの曝露量 (AUC_{last}) は、それぞれレジパスビル90 mgの1日1回投与(以下、臨床用量)でのヒトの血漿中曝露量(AUC_{tau}:8.53 µg·h/mL)と比較して、マウス(4週間)で約25倍(雌雄合算)、ラット(26週間)で約7倍(雄雌合算)、イヌ(39週間)で約7倍(雄雌合算)であった。

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	ソホスブビル 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	ソホスブビル 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	ソホスブビル 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	ソホスブビル 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)	ソホスブビル 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)	ソホスブビル 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

※：ソホスブビル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 とソホスブビル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 〉⁷⁹⁾

- 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 〉⁸⁰⁾

- 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 〉⁸¹⁾

- ・ 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、赤血球パラメーター (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ソホスブビル 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。

(3) 遺伝毒性試験

レジパスビル⁸²⁾

レジパスビルの復帰突然変異試験 (*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。

ソホスブビル⁸³⁾

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。

(4) がん原性試験

レジパスビル⁸⁴⁾

rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験では最高用量の 300 mg/kg/日までの投与でレジパスビルにがん原性は認められなかった。SD ラットに最高用量の 100 mg/kg/日 (雄: 95 週間以上) /30 mg/kg/日 (雌: 90 週間以上) までの投与でレジパスビルにがん原性は認められなかった。最高用量でのレジパスビルの血漿中曝露量 (AUC_{last}) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau}: 8.53 µg·h/mL) と比較して、マウスで 26 倍、ラットで 8 倍 (雄) 及び 3 倍 (雌) であった。

ソホスブビル⁸⁵⁾

マウス及びラットを用いたソホスブビルの 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/日までの投与でソホスブビル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。

(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）

レジパスビル⁸⁶⁾

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、100 mg/kg/日までレジパスビルを連日経口投与した結果、雄ラットでは生殖能への影響は認められなかった。雌ラットでは交配への影響は100 mg/kg/日まで認められなかったが、100 mg/kg/日群において、黄体数及び着床数が溶媒対照群と比較し有意に低値であったことから、雌ラットの生殖能に関する無毒性量は30 mg/kg/日と判断した。

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 28 日間前 ～剖検 雌:交配 15 日間前 ～妊娠 7 日	経口	レジパスビル 0、10、30、100 : 雌雄各 22	一般毒性 (雌雄) : 100 mg/kg/日 生殖能 : (雄) 100 mg/kg/日 (雌) 30 mg/kg/日 (黄体数及び着床 数が 100 mg/kg/日にて低値)

<ヒトに対する曝露量比>

生殖能に関する無毒性量でのレジパスビルの曝露量 (AUC_{last}) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 8.53 µg·h/mL) と比較して7倍 (雄) 及び3倍 (雌) であった。

ソホスブビル⁸⁷⁾

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 までソホスブビル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	ソホスブビル 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。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット・ウサギ）

レジパスビル⁵⁴⁾

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6～17日にレジパスビルを100 mg/kg まで連日経口投与、妊娠7～20日にレジパスビルを180 mg/kg まで連日経口投与した。ラットでは、100 mg/kg/日群の母動物に、溶媒対照群と比較し有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、母動物に対する一般毒性の無毒性量は30 mg/kg/日と判断した。胚・胎児の生存、発育にレジパスビル投与の影響は観察されず、胎児異常もなかった。したがって、胚・胎児の発生に関する無毒性量は100 mg/kg/日と判断した。また、ウサギにおいては最高用量の180 mg/kg/日の投与まで母動物毒性及び胎児の生存及び成長への影響は認められず、胎児異常も観察されなかった。

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	胚・胎児
ラット (SD)	妊娠 6～17 日	経口	レジパスビル 0、10、30、100 : 雌 25	一般毒性 30 mg/kg/日 (100 mg/kg/日 で体重 増加抑制及び摂 餌量低下)	発生 100 mg/kg/日
ウサギ (NZW)	妊娠 7～20 日	経口	レジパスビル 0、30、60、180 : 雌 20	一般毒性 180 mg/kg/日	発生 180 mg/kg/日

<ヒトに対する曝露量比>

ラット及びウサギ胚・胎児発生試験の胚・胎児発生に関する無毒性量でのレジパスビルの曝露量 (AUC_{last}) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 8.53 µg・h/mL) と比較してそれぞれ 5 倍及び 2 倍であった。

ソホスブビル⁵⁵⁾

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 日にソホスブビルを 500 mg/kg まで連日経口投与、妊娠 6～19 日にソホスブビルを 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	ソホスブビル 0、20、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	ソホスブビル 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ソホスブビル及び GS-331007 の曝露量 (AUC₂₄) は、臨床用量でのヒトの曝露量 (ソホスブビルの 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。

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)

レジパスビル⁴⁴⁾

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、100 mg/kg/日で母動物の死亡及び体重減少及び体重増加抑制並びに F₁ 世代の体重増加抑制が観察されたことから、F₀ 母動物の一般毒性、F₁ 世代の発生・新生児に対する毒性に関する無毒性量は、30 mg/kg/日と判断した。F₁ 動物の同腹児数、生存率、一般状態、身体的発育、行動及び生殖能並びに剖検所見等その他の検査項目には影響しなかった。同様に、F₂ 動物に対しても子宮内発育及び生存率、身体的発育、体重、死亡動物の剖検所見などに影響はなかった。

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 (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	レジパスビル 0、10、30、100 : 雌各 25	一般毒性 30 mg/kg/日	F ₁ : 発生・新生児に対する毒 性 30 mg/kg/日 F ₁ : 発達・生殖能 100 mg/kg/日 F ₂ : 生存 100 mg/kg/日

<ヒトに対する曝露量比>

無毒性量でのレジパスビルの曝露量 (AUC_{last}) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC_{tau} : 8.53 µg・h/mL) と比較して 1.3 倍 (F₀ 母動物毒性及び F₁ 動物の発生・新生児に対する毒性) 及び 4 倍 (F₁ 世代の神経行動及び生殖能並びに F₂ 出生児の生存率) であった。

ソホスブビル⁸⁸⁾

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	ソホスブビル 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。

(6) 局所刺激性試験

レジパスビル⁸⁹⁾

レジパスビルの消化管に対する局所刺激性をレジパスビルの反復投与経口毒性試験で評価した結果、ラット及びイヌにおいて顕著な所見はなかった。ウサギにおいてレジパスビルによる皮膚刺激性はみられなかった。レジパスビルはウシ角膜混濁度及び透過性試験 (*in vitro*) で眼に対する重度の刺激性を示さなかった。

ソホスブビル⁹⁰⁾

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」を参照のこと。

ウサギの皮膚刺激性試験 (*in vivo*) を実施し、ソホスブビル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*) より眼に対してソホスブビルは重度の刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

レジパスビル⁹¹⁾

レジパスビルの光毒性について、ヘアレスマウスに 22.3～300 mg/kg を単回経口投与し検討した。最高用量の 300 mg/kg までレジパスビルに光毒性を示唆する所見はなかった。また、「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」において、ラット 26 週間試験及びイヌ 39 週間試験で眼科学的变化もなかったことから、レジパスビルの眼における光毒性の可能性は低いと考えられる。

ソホスブビル

ソホスブビルは 290～700 nm の範囲内の光を吸収せず、ソホスブビルに光毒性を示す非臨床又は臨床所見はなかった。したがって、ソホスブビルについては光毒性試験を実施していない。

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：該当しない

2. 有効期間

有効期限：48 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：

ハーボニー®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

レジパスビル：該当なし

同効薬

ピブレンタスビル、ベクラブビル塩酸塩、エルバスビル、オムビタスビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩、グレカプレビル水和物、グラゾプレビル水和物、パリタプレビル水和物、バニプレビル、アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、テラプレビル

7. 国際誕生年月日

2014年10月10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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハーボニー®配合錠	2015年7月3日	22700AMX00691000	2015年8月31日	2015年9月1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
該当しない

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
セログループ1（ジェノタイプ1）の患者：8年間（2015年7月～2023年7月）
セログループ2（ジェノタイプ2）の患者：残余期間（2018年2月～2023年7月）

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	包装	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
ハーボニ ー®配合錠	28錠 (瓶)	6250107F1026	6250107F1026	1244212010101	622442101
	14錠 (7錠×2) (PTP)			1244212010201	

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	管理番号
1) Mizokami M, et al, Lancet Infect Dis 15 (6):645-653, 2015 (PMID: 25863559)	L02106
2) 社内資料 (ジェノタイプ 1 に対する国内第 3 相臨床試験 : GS-US-337-0113) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD2.5.4.5)	HVN_008
3) Afdhal N, et al. N Engl J Med 370 (20):1889-1898, 2014 (PMID: 24725239)	L01301
4) 社内資料 (海外第 3 相臨床試験 : GS-US-337-0102) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD5.3.5.1.2)	HVN_033
5) Afdhal N, et al. N Engl J Med 370 (16):1483-1493, 2014 (PMID: 24725238)	L01294
6) 社内資料 (海外第 3 相臨床試験 : GS-US-337-0109) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD5.3.5.1.4)	HVN_034
7) Kowdley KV, et al. N Engl J Med 370 (20):1879-1888, 2014 (PMID: 24720702)	L01300
8) 社内資料 (海外第 3 相臨床試験 : GS-US-337-0108) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD5.3.5.1.3)	HVN_035
9) 社内資料 (ジェノタイプ 2 に対する国内第 3 相臨床試験 : GS-US-337-1903) (ハーボニー配合錠承認年月日:2018.2.16、CTD2.5.4.5)	HVN_078
10) 社内資料 (海外第 2 相臨床試験 : GS-US-248-0120) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD5.3.5.4.1)	HVN_036
11) Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis 13 : 401-408, 2013 (PMID: 23499158)	L01269
12) 社内資料 (レジパスビルとソホスブビルの薬物相互作用試験 : GS-US-334-0101) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD2.7.2.2.2.15)	HVN_037
13) 社内資料 (レジパスビルの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験 : GS-US-337-0101) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.1.2)	HVN_006
14) 社内資料 (ソホスブビルの健康被験者における薬物動態試験 : GS-US-334-0111) (ソバルディ錠承認年月日:2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.1)	HVN_007
15) 社内資料 (海外第 2 相臨床試験 : GS-US-337-1468) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD5.3.4.2.1)	HVN_079
16) 社内資料 (レジパスビルの 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-344-0109) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.6.8)	HVN_003
17) 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、CTD2.7.2.2)	HVN_004
18) 社内資料 (GS-US-256-0102 試験におけるレジパスビルのウイルス学的検討 : PC-256-2029) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.5.3.2)	HVN_018
19) 社内資料 (レジパスビルの 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-256-2037) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)	HVN_021
20) 社内資料 (レジパス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-256-2032、PC-256-2040) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)	HVN_022
21) 社内資料 (レジパスビルの活性に対する血漿中タンパク結合の影響を検討した試験 : PC-281-2007) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)	HVN_023
22) 社内資料 (ソホスブビルのレプリコン細胞を用いた <i>in vitro</i> 耐性発現試験 : PC-334-2010) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.5.4.6)	HVN_019
23) 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) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2)	HVN_024
24) 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、CTD2.6.2.3)	HVN_025
25) 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) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.2.2)	HVN_026

- 26) 社内資料 (レジパスビル/ソホスブビルの GT 1b 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-334-2014) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2) HVN_027
- 27) 社内資料 (レジパスビルの他の抗 HCV 薬との併用効果: PC-334-2004、PC-256-2015、PC-256-2035) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD4.2.1.1.13、4.2.1.4.1、4.2.1.4.2) HVN_038
- 28) 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、CTD4.2.1.4.1、4.2.1.4.2) HVN_039
- 29) 社内資料 (レジパスビルに対する耐性発現を検討した試験 : PC-256-2016、PC-256-2031) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2) HVN_028
- 30) 社内資料 (レジパスビルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験 : PC-256-2017、PC-256-2033) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.4.2.1) HVN_029
- 31) 社内資料 (ジェノタイプ 2NS5A 耐性関連変異に対するレジパスビルの *in vitro* 活性を検討した試験 : PC-281-2030) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2018.2.16、CTD2.6.3) HVN_080
- 32) 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、CTD2.5.4.6) HVN_030
- 33) 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、CTD2.6.2.2) HVN_031
- 34) 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、CTD2.6.2.2 ; ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.2.4) HVN_032
- 35) 社内資料 (海外第 3 相試験における耐性変異の検討 : PC-337-2005) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD5.3.5.3.4) HVN_040
- 36) 社内資料 (ソホスブビルの *In vitro* 薬物相互作用試験 : PC-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.3) HVN_015
- 37) 社内資料 (*In vitro* 薬物相互作用試験 : AD-256-2144、AD-256-2150、AD-256-2109、AD-334-2020、AD-334-2022、PC-PSI-7977-10-0005、AD-256-2096、AD-256-2133、AD-256-2132、AD-256-2097、AD-256-2146) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.7) HVN_016
- 38) 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) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.2.2、2.7.2.11) HVN_017
- 39) 社内資料 (レジパスビルの *in vitro* 及び健康被験者における薬物動態試験 : AD-256-2094、GS-US-256-0108、AD-256-2098、AD-256-2137、AD-256-2084、AD-256-2128) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.4.7) HVN_012
- 40) 社内資料 (ソホスブビ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、CTD2.7.2.1、2.7.2.2) HVN_013
- 41) 社内資料 (レジパスビルの組織内分布に関する試験 : AD-256-2136、AD-256-2083) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD4.2.2.3.1、4.2.2.3.2) HVN_041
- 42) 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、CTD4.2.2.3.1) HVN_042
- 43) 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-7977-11-0009) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.5) HVN_002
- 44) 社内資料 (レジパスビルの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 : TX-256-2020) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.4.4.6、2.6.4.1) HVN_001
- 45) 社内資料 (ソホスブビルの血漿蛋白結合率 : PC-PSI-7977-11-0001) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.4) HVN_014
- 46) 社内資料 (レジパスビルの細胞内活性に関する検討 : AD-256-2138 等) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.1、HVN_043

- 4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、5.3.3.1.2)
- 47) 社内資料 (ソホスブビル[®]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、CTD4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、4.2.2.4.9、4.2.2.4.10、4.2.2.4.11、4.2.2.4.12、4.2.2.4.13、4.2.2.4.14、4.2.2.4.15、4.2.2.4.16、4.2.2.4.17、4.2.2.4.18、4.2.2.4.19) HVN_044
- 48) 社内資料 (ソホスブビル[®]の CYP に関する試験 : SA-PSI-7977-0004、AD-334-2015) (ソバルディ錠承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.4.20、4.2.2.4.21) HVN_045
- 49) 社内資料 (ソホスブビル[®]のトランスポーターに関する試験 : 8215026 等) (ソバルディ錠承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.6.9、4.2.2.6.10、4.2.2.6.11、4.2.2.6.12、4.2.2.6.13、4.2.2.6.14、4.2.2.6.15、4.2.2.6.16) HVN_046
- 50) 社内資料 (ソホスブビル[®]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、CTD2.7.2.2、2.7.4.5) HVN_005
- 51) 社内資料 (レジパスビルの腎機能障害患者における薬物動態試験 : GS-US-344-0108) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD2.7.2.2) HVN_009
- 52) 社内資料 (レジパスビルの肝機能障害患者における薬物動態試験 : GS-US-344-0101) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD2.7.2.2) HVN_010
- 53) 社内資料 (ソホスブビル[®]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、CTD2.7.2.2) HVN_011
- 54) 社内資料 (レジパスビルのラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験 : TX-256-2012、TX-256-2013) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.4) HVN_047
- 55) 社内資料 (ソホスブビル[®]のラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験 : SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.4) HVN_048
- 56) Greiner B, et al. *J Clin Invest* 104 (2):147-153,1999 (PMID: 10411543) L01912
- 57) Gurley BJ, et al. *Molecular nutrition & food research* 52 (7):772-779,2008 (PMID: 18214850) L01916
- 58) Giessmann T, et al. *Clin Pharmacol Ther* 76 (3):192-200,2004 (PMID: 15371980) L01915
- 59) Rameis H, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 29 (1):49-53,1985 (PMID: 4054206) L01911
- 60) Durr D, et al. *Clin Pharmacol Ther* 68 (6):598-604,2000 (PMID: 11180019) L01913
- 61) Mueller SC, et al. *Clin Pharmacol Ther* 75 (6):546-57,2004 (PMID: 15179409) L01914
- 62) 社内資料 (レジパスビルの安全性薬理試験 : PC-256-2007 等) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4) HVN_058
- 63) 社内資料 (ソホスブビル[®]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:2015.3.263、CTD4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6、4.2.1.3.7) HVN_059
- 64) 社内資料 (レジパスビルの HCV 以外のウイルスへの抗ウイルス活性に関する試験 : PC-256-2018、PC-256-2036) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.2.1、4.2.1.2.2) HVN_049
- 65) 社内資料 (レジパスビルの細胞毒性に関する試験 : PC-256-2013、PC-256-2018) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.2.3、4.2.1.2.1) HVN_050
- 66) 社内資料 (レジパスビルの HCV 蛋白に対する活性 : PC-256-2019、PC-256-2011) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.2.5、4.2.1.2.6) HVN_051
- 67) 社内資料 (レジパスビルの受容体に対する作用の検討 : PC-256-2020) (ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.2.4) HVN_052
- 68) 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、CTD4.2.1.2.1、4.2.1.2.2) HVN_053
- 69) 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、CTD4.2.1.2.3) HVN_054
- 70) 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、CTD2.6.2.3) HVN_020

- 71) 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の検討:PC-334-2013)(ソバルディ錠承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.1.2.11) HVN_055
- 72) 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、CTD4.2.1.2.12、4.2.1.2.13) HVN_056
- 73) 社内資料(レジパスビル及びソホスブビル併用時の細胞毒性に関する試験:PC-334-2014)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.1.1.14) HVN_057
- 74) 社内資料(レジパスビルのラット単回投与薬物動態試験:AD-256-2116)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.2.2.8) HVN_060
- 75) 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、CTD4.2.3.1.1) HVN_061
- 76) 社内資料(レジパスビルのマウス反復投与毒性試験:TX-256-2018)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.2.1) HVN_062
- 77) 社内資料(レジパスビルのラット反復投与毒性試験:TX-256-2003、TX-256-2008)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.2.2、4.2.3.2.3) HVN_063
- 78) 社内資料(レジパスビルのイヌ反復投与毒性試験:TX-256-2004、TX-256-2009)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.2.4、4.2.3.2.5) HVN_064
- 79) 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、CTD4.2.3.2.1、4.2.3.2.2) HVN_065
- 80) 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、CTD4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6) HVN_066
- 81) 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、CTD4.2.3.2.7、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、4.2.3.2.10.1、4.2.3.2.10.2) HVN_067
- 82) 社内資料(レジパスビルの遺伝毒性試験:TX-256-2005、TX-256-2006、TX-256-2007)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1) HVN_071
- 83) 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、CTD4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1) HVN_072
- 84) 社内資料(レジパスビルのがん原性試験:TX-256-2019)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.4.1) HVN_073
- 85) 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、CTD4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2) HVN_074
- 86) 社内資料(レジパ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-256-2017)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.5.1.1) HVN_068
- 87) 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、CTD4.2.3.5.1.1) HVN_069
- 88) 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、CTD4.2.3.5.3.1) HVN_070
- 89) 社内資料(レジパスビルの局所刺激性試験:TX-256-2029、TX-256-2030)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.6.1、4.2.3.6.2) HVN_075
- 90) 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、CTD4.2.3.6.1、4.2.3.6.2) HVN_076
- 91) 社内資料(レジパスビルの光毒性試験:TX-256-2015)(ハーボニー配合錠承認年月日:2015.7.3、CTD4.2.3.7.7.1) HVN_077

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年1月現在、米国、EU加盟国等世界92カ国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。

<p>4. 効能又は効果 セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）の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>6. 用法及び用量 通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12週間経口投与する。</p>

米国及びEU加盟国における承認状況（2021年3月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量								
米国 2014年 10月	HARVONI	<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 HARVONI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）の持続又は既往感染の有無を確認する。HBVの再活性化は、HCVに対する直接作用型抗ウイルス薬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、指定された方法で適切に治療を開始すること。</p> <p>適応症及び使用方法 HARVONIはHCVを持続感染した以下の成人及び3歳以上の小児の治療に適応がある。 ・肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ1、4、5又は6のHCV感染患者 ・リバビリン併用投与で、非代償性肝硬変を有するジェノタイプ1の感染患者 ・リバビリン併用投与で、肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ1又は4の肝移植患者</p> <p>用法・用量 治療開始前の検査 HARVONIでのHCV治療開始前に、HBV表面抗原（HBs抗原）及びHBVコア抗体（HBc抗体）を測定し、全ての患者において、HBVの持続又は既往感染の有無を確認する。</p> <p>ジェノタイプ1、4、5又は6の3歳以上のHCV感染患者における推奨治療レジメン及び期間 表1に患者層におけるHARVONI治療レジメン及び投与期間を示す。再燃率は、ベースライン時の宿主及びウイルス因子の影響を受け、特定の患者層では投与期間により異なる。HCV/HIV-1重複感染患者については、表1の推奨用量に従うこと。併用するHIV-1に対する抗ウイルス薬の推奨用量については薬物相互作用の項を参照すること。</p> <p>表1 ジェノタイプ1、4、5又は6の3歳以上のHCV感染患者における推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>患者層</th> <th>治療レジメン及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ジェノタイプ1</td> <td>肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者</td> <td>HARVONI 12週間*</td> </tr> <tr> <td>肝硬変を有さない治療経験のある患者**</td> <td>HARVONI 12週間</td> </tr> </tbody> </table>		患者層	治療レジメン及び期間	ジェノタイプ1	肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者	HARVONI 12週間*	肝硬変を有さない治療経験のある患者**	HARVONI 12週間
	患者層	治療レジメン及び期間								
ジェノタイプ1	肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者	HARVONI 12週間*								
	肝硬変を有さない治療経験のある患者**	HARVONI 12週間								

	Child-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する治療経験のある患者**	HARVONI 24週間†
	未治療又は治療経験のある患者**でChild-Pugh分類B又はCの非代償性肝硬変を有する患者	HARVONI+リバビリン §12週間
ジェノタイプ1 又は4	未治療又は治療経験のある患者**で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する肝移植患者	HARVONI+リバビリン §12週間
ジェノタイプ4、5 又は6	未治療又は治療経験のある患者**で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	HARVONI 12週間

* 治療前の HCV RNA 量が 6×10^6 IU/mL 未満で肝硬変を有さないジェノタイプ 1 の未治療患者では、HARVONI の 8 週間投与を考慮できる。

** 治療経験のある成人又は小児患者は、HCV プロテアーゼ阻害剤の併用の有無に関わらず、peginterferon alfa+リバビリンによる治療が不成功であった患者を含む。

† リバビリンに適切で肝硬変を有するジェノタイプ 1 の治療経験のある患者は HARVONI+リバビリンの 12 週間投与を考慮できる。リバビリンの推奨用量は注釈 § を参照すること。

§ リバビリンの用量及び用量調節に関する追加情報は、リバビリンの米国添付文書を参照のこと。

成人患者に対する推奨用量

ジェノタイプ1、4、5又は6のHCV感染成人患者に対するHARVONIの推奨用量は、1錠（レジパスビル90mg及びソホスビル400mg）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与である。リバビリンの1日投与量は、体重に応じ（75kg未満の患者には1000mg、75kg以上の患者には1200mg）1日2回に分けて食後に経口投与する。

非代償性肝硬変を有する患者では、開始時のリバビリンの用量は600mgとし、体重75kg未満では1,000mgまで、75kg以上では1,200mgまで増量可能であり、2回に分けて食後に投与する。リバビリンの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指示通りに減量すべきである。

リバビリンの用量及び用量調節に関する追加情報は、リバビリンの米国添付文書を参照のこと。

3歳以上の小児患者の推奨用量

ジェノタイプ1、4、5又は6のHCV感染小児患者における、HARVONI錠又は経口ペレット製剤の推奨用量は体重に基づく（表2）。小児患者にHARVONIと併用したときのリバビリンの体重換算用量を表3に示す。HARVONI錠又は経口ペレット製剤は食事の有無を問わず1日1回服用する。HARVONI経口ペレット製剤は錠剤を飲み込むことができない小児患者でも服用することができる。

表2 3歳以上の小児患者におけるHARVONIの錠剤又は経口ペレット製剤の投与量

体重 (kg)	HARVONI錠又は経口ペレット製剤の投与量 (LDV/SOF)	HARVONI1日用量 (LDV/SOF)
35kg以上	90mg/400mg1錠を1日1回 又は 45mg/200mg2錠を1日1回 又は 45mg/200mgのペレット2包を1日1回	90mg/400mg/日
17kg以上35kg未満	45mg/200mg錠1錠を1日1回 又は 45mg/200mgのペレット1包を1日1回	45mg/200mg/日
17kg未満	33.75 mg/150mgのペレット1包を1日1回	33.75mg/150 mg/日

		<p>表3 3歳以上の小児患者におけるHARVONIとの併用療法におけるリバビリンの推奨用量</p> <table border="1" data-bbox="507 224 1086 613"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>リバビリン経口1日量^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47kg未満</td> <td>15mg/kg/日 (午前及び午後に分割投与)</td> </tr> <tr> <td>47~49kg</td> <td>600mg/日 (午前200mg×1、午後200mg×2)</td> </tr> <tr> <td>50~65kg</td> <td>800mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×2)</td> </tr> <tr> <td>66~80kg</td> <td>1000mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×3)</td> </tr> <tr> <td>80kg超</td> <td>1200mg/日 (午前200mg×3、午後200mg×3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a リバビリンの1日量は体重に基づき投与し、1日2回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>腎機能障害患者</p> <p>透析中の末期腎疾患 (ESRD) を含め、程度を問わず腎機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。表1の推奨事項に従ってリバビリン併用又は非併用下で投与すること。また、クレアチニン・クリアランスが50mL/min以下の患者に対す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。</p> <p style="text-align: right;">【出典：米国添付文書2020年3月】</p>	体重 (kg)	リバビリン経口1日量 ^a	47kg未満	15mg/kg/日 (午前及び午後に分割投与)	47~49kg	600mg/日 (午前200mg×1、午後200mg×2)	50~65kg	800mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×2)	66~80kg	1000mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×3)	80kg超	1200mg/日 (午前200mg×3、午後200mg×3)
体重 (kg)	リバビリン経口1日量 ^a													
47kg未満	15mg/kg/日 (午前及び午後に分割投与)													
47~49kg	600mg/日 (午前200mg×1、午後200mg×2)													
50~65kg	800mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×2)													
66~80kg	1000mg/日 (午前200mg×2、午後200mg×3)													
80kg超	1200mg/日 (午前200mg×3、午後200mg×3)													
<p>EU 2014年 11月</p>	<p>Harvoni</p>	<p>適応症</p> <p>Harvoni は成人及び3歳以上の小児患者のC型慢性肝炎 (CHC) の治療を適応とする。</p> <p>用法・用量</p> <p>Harvoniを用いた治療は、CHC患者の疾病管理について経験を積んだ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>Harvoni の成人での推奨用量は、食後又は空腹時にレジバスビル 90 mg/ソホスビル 400 mg の1日1回投与である。</p> <p>Harvoni の3歳以上の小児の推奨用量は、体重に基づき (表2参照) 食後又は空腹時に服用する。Harvoni の顆粒製剤は、フィルムコート錠を飲み込むことが難しい3歳以上の小児でのHCVの持続感染の治療に利用できる。レジバスビル 33.75 mg/ソホスビル 150 mg 又はレジバスビル 45 mg/ソホスビル 200 mg 顆粒製剤については Harvoni の欧州製品概要を参照のこと。</p> <p>表1: Harvoni の推奨治療期間及び特定の患者層に対するリバビリンとの併用に関する推奨用法</p> <table border="1" data-bbox="507 1391 1418 2016"> <thead> <tr> <th>患者層* (HIV 重複感染患者を含む)</th> <th>治療及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">ジェノタイプ1、4、5又は6の成人及び3歳以上の小児 CHC 患者^a</td> </tr> <tr> <td>肝硬変を有していない場合</td> <td>Harvoni12週間 -未治療のジェノタイプ1の患者では、8週間の治療を考慮してもよい。</td> </tr> <tr> <td>代償性肝硬変を有する場合</td> <td>Harvoni+リバビリン^{b,c}12週間又はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) -臨床的に疾患進行のリスクが低いと診断し、再治療法がある患者では、Harvoni12週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。</td> </tr> <tr> <td>肝移植後で肝硬変を有していない又は代償性肝硬変を有する場合</td> <td>Harvoni+リバビリン^{b,c}12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容な患者では、肝硬変を有していない場合はHarvoni12週間 (リバビリンとの併用なし)、肝硬変を有している場合はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。</td> </tr> <tr> <td>肝移植の有無にかかわらず非代償性肝硬変を有する場合</td> <td>Harvoni+リバビリン^d12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容の患者では、Harvoni24週</td> </tr> </tbody> </table>	患者層* (HIV 重複感染患者を含む)	治療及び期間	ジェノタイプ1、4、5又は6の成人及び3歳以上の小児 CHC 患者 ^a		肝硬変を有していない場合	Harvoni12週間 -未治療のジェノタイプ1の患者では、8週間の治療を考慮してもよい。	代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^{b,c} 12週間又はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) -臨床的に疾患進行のリスクが低いと診断し、再治療法がある患者では、Harvoni12週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。	肝移植後で肝硬変を有していない又は代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^{b,c} 12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容な患者では、肝硬変を有していない場合はHarvoni12週間 (リバビリンとの併用なし)、肝硬変を有している場合はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。	肝移植の有無にかかわらず非代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^d 12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容の患者では、Harvoni24週
患者層* (HIV 重複感染患者を含む)	治療及び期間													
ジェノタイプ1、4、5又は6の成人及び3歳以上の小児 CHC 患者 ^a														
肝硬変を有していない場合	Harvoni12週間 -未治療のジェノタイプ1の患者では、8週間の治療を考慮してもよい。													
代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^{b,c} 12週間又はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) -臨床的に疾患進行のリスクが低いと診断し、再治療法がある患者では、Harvoni12週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。													
肝移植後で肝硬変を有していない又は代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^{b,c} 12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容な患者では、肝硬変を有していない場合はHarvoni12週間 (リバビリンとの併用なし)、肝硬変を有している場合はHarvoni24週間 (リバビリンとの併用なし) の治療を考慮してもよい。													
肝移植の有無にかかわらず非代償性肝硬変を有する場合	Harvoni+リバビリン ^d 12週間 -リバビリンに不適格又は不耐容の患者では、Harvoni24週													

		間（リバビリンとの併用なし）の治療を考慮してもよい。																											
		ジェノタイプ3の成人及び3歳以上の小児 CHC 患者																											
	代償性肝硬変を有する及び/ 又は前治療無効の場合	Harvoni+リバビリン ^b 24週間																											
		<p>^a3歳以上の小児患者の体重に基づく Harvoni の推奨用量は表2を参照。</p> <p>^b成人：リバビリンの1日量は体重に応じて調整（75 kg 未満では1,000 mg、75 kg 以上では1,200 mg）し、2回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>^c小児患者：リバビリンの推奨用量は下記表4を参照。</p> <p>^d非代償性肝硬変を有する成人患者におけるリバビリンの推奨用量は下記表3を参照。</p> <p>表2：Harvoni 錠の3歳以上の小児の用量*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>Harvoni 錠の用量</th> <th>レジパスビル/ソホスブビルの1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>35kg 以上</td> <td>90 mg/400 mg 錠を1日1回1錠 又は 45 mg/200 mg 錠を1日1回2錠</td> <td>90 mg/400 mg/日</td> </tr> <tr> <td>17kg 超 35kg 未満</td> <td>45 mg/200 mg 錠を1日1回1錠</td> <td>45 mg/200 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Harvoni は、3歳以上の小児 CHC 患者では顆粒としても利用できる。 体重が17 kg 未満の患者には錠剤の服用は推奨されない。Harvoni 33.75 mg /150 mg 又は 45 mg/200 mg 顆粒製剤については欧州製品概要を参照のこと。</p> <p>表3：非代償性肝硬変を有する成人患者における Harvoni と併用する場合のリバビリン用量に関するガイダンス</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者層</th> <th>リバビリン用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植前 Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 B の肝硬変患者</td> <td>体重 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 CPT 分類 C の肝硬変患者 移植後 CPT 分類 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 1000 ~1200 mg/日（体重 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>*忍容性の理由からリバビリンを（体重及び腎機能に応じて）増量できない場合は、再燃のリスクを最小限にするため Harvoni+リバビリン24週間治療を考慮する。</p> <p>成人にリバビリンを併用投与する場合、リバビリンの欧州製品概要も参照すること。</p> <p>3歳以上の小児患者においては、下表に従いリバビリン1日量を2回に分けて食後に投与することが推奨される。</p> <p>表4：3歳以上の小児患者における Harvoni 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"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>リバビリン用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47kg 未満</td> <td>15 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>47~49kg</td> <td>600 mg/日</td> </tr> <tr> <td>50~65kg</td> <td>800 mg/日</td> </tr> <tr> <td>66~74kg</td> <td>1000 mg/日</td> </tr> <tr> <td>75kg 以上</td> <td>1200 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>* リバビリンは体重に基づいて2回に分けて食後に経口投与する。</p>	体重 (kg)	Harvoni 錠の用量	レジパスビル/ソホスブビルの1日用量	35kg 以上	90 mg/400 mg 錠を1日1回1錠 又は 45 mg/200 mg 錠を1日1回2錠	90 mg/400 mg/日	17kg 超 35kg 未満	45 mg/200 mg 錠を1日1回1錠	45 mg/200 mg/日	患者層	リバビリン用量*	移植前 Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 B の肝硬変患者	体重 75 kg 未満では1,000 mg/日、75 kg 以上では1,200 mg/日	移植前 CPT 分類 C の肝硬変患者 移植後 CPT 分類 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 1000 ~1200 mg/日（体重 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。	体重	リバビリン用量*	47kg 未満	15 mg/kg/日	47~49kg	600 mg/日	50~65kg	800 mg/日	66~74kg	1000 mg/日	75kg 以上	1200 mg/日
体重 (kg)	Harvoni 錠の用量	レジパスビル/ソホスブビルの1日用量																											
35kg 以上	90 mg/400 mg 錠を1日1回1錠 又は 45 mg/200 mg 錠を1日1回2錠	90 mg/400 mg/日																											
17kg 超 35kg 未満	45 mg/200 mg 錠を1日1回1錠	45 mg/200 mg/日																											
患者層	リバビリン用量*																												
移植前 Child-Pugh-Turcotte (CPT) 分類 B の肝硬変患者	体重 75 kg 未満では1,000 mg/日、75 kg 以上では1,200 mg/日																												
移植前 CPT 分類 C の肝硬変患者 移植後 CPT 分類 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 1000 ~1200 mg/日（体重 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。																												
体重	リバビリン用量*																												
47kg 未満	15 mg/kg/日																												
47~49kg	600 mg/日																												
50~65kg	800 mg/日																												
66~74kg	1000 mg/日																												
75kg 以上	1200 mg/日																												

1 日量 1000～1200 mg のリバビリンを併用している成人患者における用量調整

Harvoni とリバビリンを併用し、リバビリンに関連する可能性のある重篤な副作用が発現した場合、可能であれば副作用が消失又はその重症度が軽減するまでリバビリンの用量を調整又は休薬すること。表 5 に患者のヘモグロビン量及び心臓の状態に基づいた用量調整又は投与中止のガイダンスを示す。

表 5：成人の Harvoni と併用する場合のリバビリンの用量調整に関するガイダンス

臨床検査値	リバビリンの用量を 600 mg/日に減量する：	リバビリンを中止する
心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量	10 g/dL 未満	8.5 g/dL 未満
安定した心疾患の病歴を有する患者におけるヘモグロビン量	投与中のいずれかの 4 週間の期間中にヘモグロビン量が 2 g/dL 以上減少	減量後、4 週間経過しても 12 g/dL 未満

臨床検査値異常又は臨床症状により、リバビリンの投与を一旦中止した場合、600 mg/日で投与を再開し、その後 800 mg/日に増量してもよい。ただし、リバビリンの用量を当初の用量（1,000 mg～1,200 mg）へ増量することは推奨されない。

3 歳未満の小児患者

3 歳未満の小児における Harvoni 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。

飲み忘れ

患者が嘔吐した場合、本剤を服用してからの経過時間が 5 時間以内であればもう 1 錠服用する。嘔吐が服用後 5 時間を超えていた場合は、服用し直す必要はない。

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服用する。2 回分を一度に服用しないこと。

高齢者

高齢者に対する用量調整の必要はない。

腎機能障害者

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の必要はない。

重度の腎機能障害（推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30mL/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 Harvoni の投与が可能である。

肝機能障害者

軽度、中等度又は重度（Child-Pugh-Turcotte [CPT] 分類 A、B 又は C）の肝機能障害を有する患者に対する Harvoni の用量調整の必要はない。非代償性肝硬変患者におけるレジバスビル/ソホスビルルの安全性及び有効性は確立されている。

投与方法

経口用

食後又は空腹時に錠剤をそのまま服用すること。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が推奨される。

【出典：欧州添付文書 2020 年 7 月】

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦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。

<p>9.4 生殖能を有する患者 設定されていない</p> <p>9.5 妊婦 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。</p> <p>9.6 授乳婦 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、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、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いる。^{43,44)}</p>
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年3月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> If HARVONI 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. No adequate human data are available to establish whether or not HARVONI poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of HARVONI (ledipasvir or sofosbuvir) at exposures greater than those in humans at the recommended humandose (RHD) [see Data]. During organogenesis in the rat and rabbit, systemic exposures (AUC) to ledipasvir were approximately 4 (rats) and 2 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, while exposures to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were ≥ 3 (rats) and 7 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In rat pre/postnatal development studies, maternal systemic exposures (AUC) to ledipasvir and GS-331007 were approximately 5 and 7 times, respectively, the exposure 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><i>Animal Data</i> <i>Ledipasvir</i>: Ledipasvir was administered orally to pregnant rats (up to 100 mg/kg/day) and rabbits (up to 180 mg/kg/day) on gestation days 6 to 18 and 7 to 20, respectively, and also to rats (oral doses up to 100 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. Systemic exposures (AUC) to ledipasvir were ≥ 4 (rats) and 2 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. <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</p>

	<p>embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. Systemic exposures (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were ≥ 3 (rats) and 7 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, with exposures increasing during gestation from approximately 3 to 6 (rats) and 7 to 17 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known whether ledipasvir or sofosbuvir, the components of HARVONI, or their metabolites are present in human breast milk, affect human milk production or have effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, ledipasvir was detected in the plasma of nursing pups likely due to the presence of ledipasvir in milk, without clear effects on nursing pups [see Data]. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was the primary component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HARVONI and any potential adverse effects on the breastfed child from HARVONI or from the underlying maternal condition. If HARVONI 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. <u>Data</u> <i>Ledipasvir</i>: No effects of ledipasvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to ledipasvir was approximately 5 times the exposure in humans at the RHD. Although not measured directly, ledipasvir was likely present in the milk of lactating rats, since systemic exposure (AUC) to ledipasvir of approximately 25% that of maternal exposure was observed in nursing pups on lactation day 10. <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 7 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>8.3 Females and Males of Reproductive Potential If HARVONI 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 (2020年7月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential / contraception in males and females</u> When Harvoni is used in combination with ribavirin, extreme care must be</p>

	<p>taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. Women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during treatment and for a period of time after the treatment has concluded as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of ledipasvir, sofosbuvir or Harvoni in pregnant women. Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. No significant effects on foetal development have been observed with ledipasvir or sofosbuvir in rats and rabbits. However, 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). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Harvoni during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether ledipasvir or sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacokinetic data in animals has shown excretion of ledipasvir and metabolites of sofosbuvir in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Harvoni should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> No human data on the effect of Harvoni on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of ledipasvir or sofosbuvir on fertility. If ribavirin is co-administered with Harvoni, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy and breast-feeding apply (see also the Summary of Product Characteristics for ribavirin).</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2020年9月)</p>	<p>Category B1 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>

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

<p>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。</p>
--

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2020年3月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety, pharmacokinetics, and efficacy of HARVONI for treatment of HCV genotype 1 and 4 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</p>

open-label, multicenter clinical trial (Study 1116, N=226; 186 treatment-naïve, 40 treatment-experienced) and are comparable to that observed in adults.

The safety and efficacy of HARVONI for treatment of HCV genotypes 5 or 6 infection in pediatric patients 3 years of age and older are supported by comparable ledipasvir, sofosbuvir, and GS-331007 exposures between adults and pediatric patients [see Dosage and Administration (2.2 and 2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3, 14.6, 14.7)]. Similar rationale is used to support dosing recommendations for pediatric patients with HCV genotype 1 infection who have decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C) and for pediatric patients with HCV genotype 1 and 4 infection who are liver transplant recipients without cirrhosis or with compensated cirrhosis.

In patients with severe renal impairment, including those requiring dialysis, exposures of GS-331007, the inactive metabolite of sofosbuvir, are increased [see Clinical Pharmacology (12.3)]. No data are available regarding the safety of HARVONI in pediatric patients with renal impairment [see Use in Specific Populations (8.6)].

The safety and efficacy of HARVONI have not been established in pediatric patients less than 3 years of age.

14.7 Clinical Trial in Pediatric Subjects

The efficacy of HARVONI was evaluated in an open-label trial (Study 1116) in 224 HCV treatment-naïve (N=186) and treatment-experienced (N=38) pediatric subjects 3 years of age or older. This study evaluated 12 weeks of treatment with HARVONI once daily in genotype 1 (N=183) or genotype 4 (N=3) treatment-naïve subjects without cirrhosis or with compensated cirrhosis; genotype 1 treatment-experienced subjects without cirrhosis (N=37); and evaluated 24 weeks of treatment with HARVONI once daily in one genotype 1 subject who was both treatment-experienced and cirrhotic.

Subjects 12 Years to <18 Years of Age: HARVONI was evaluated in 100 subjects 12 years to <18 years of age with HCV genotype 1 infection. Demographics and baseline characteristics were balanced across treatment-naïve and treatment-experienced subjects (patients had failed an interferon based regimen with or without ribavirin). The median age was 15 years (range: 12 to 17); 63% of the subjects were female; 91% were White, 7% were Black, and 2% were Asian; 13% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 23 kg/m² (range: 13.1 to 36.6 kg/m²); mean weight was 61 kg (range 33 to 126 kg); 55% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 81% had genotype 1a HCV infection. One subject (treatment-naïve) had known compensated cirrhosis. The majority of subjects (84%) had been infected through vertical transmission.

The SVR12 rate was 98% overall (98% [78/80] in treatment-naïve subjects and 100% [20/20] in treatment-experienced subjects). No subject experienced on-treatment virologic failure or relapse. Two subjects were lost to follow-up.

Subjects 6 Years to <12 Years of Age: HARVONI was evaluated in 90 subjects 6 years to <12 years of age with HCV genotype 1 or 4 infection. Among these subjects, 72 (80%) were treatment-naïve and 18 (20%) were treatment-experienced. Eighty-nine of the subjects (87 with genotype 1 HCV infection and 2 with genotype 4 HCV infection) were treated with

	<p>HARVONI for 12 weeks, 1 subject with genotype 1 HCV infection was treated with HARVONI for 24 weeks. The median age was 9 years (range: 6 to 11); 59% of the subjects were male; 79% were White, 8% were Black, and 6% were Asian; 10% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 18 kg/m² (range: 13 to 31kg/m²); mean weight was 33 kg (range 18 to 76 kg); 59% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 86% had genotype 1a HCV infection; 2 subjects (1 treatment-naïve, 1 treatment-experienced) had known compensated cirrhosis. The majority of subjects (97%) had been infected through vertical transmission.</p> <p>The SVR12 rate was 99% (86/87) in subjects with genotype 1 HCV infection, and 100% (2/2) in subjects with genotype 4 HCV infection. The one genotype 1 subject treated with HARVONI for 24 weeks also achieved SVR12. The one subject (genotype 1) who did not achieve SVR12 and relapsed had been treated with HARVONI for 12 weeks.</p> <p>Subjects 3 Years to <6 Years of Age: HARVONI was evaluated in 34 subjects 3 years to <6 years of age with HCV genotype 1 (N = 33) or genotype 4 (N = 1) infection. All of the subjects were treatment-naïve and treated with HARVONI for 12 weeks. The median age was 5 years (range: 3 to 5); 71% of the subjects were female; 79% were White, 3% were Black, and 6% were Asian; 18% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 17 kg/m² (range: 13 to 25 kg/m²); mean weight was 19 kg (range 11 to 34 kg); 56% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; 82% had genotype 1a HCV infection; no subjects had known cirrhosis. All subjects (100%) had been infected through vertical transmission.</p> <p>The SVR12 rate was 97% (32/33) in subjects with genotype 1 HCV infection, and the one subject with genotype 4 HCV infection also achieved SVR12. One subject prematurely discontinued study treatment due to an adverse event.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年7月)</p>	<p>Paediatric population aged < 3 years The safety and efficacy of Harvoni in paediatric patients aged < 3 years have not been established. No data are available.</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

ハーボニー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	8週間	本品の粉碎品をセロファン紙またはグラシン紙に分包	保存開始2週間後、水分では高値を示したが、全ての項目において規格に適合していた。セロファン紙では4週間目、グラシン紙では6週目より水分値が規格を上回った。その他の試験項目は8週まで規格の範囲内であった。

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、ハーボニー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20 mLの温水(約55°C)に落として5分間室温に静置した。観察直前に軽くかき混ぜた後の崩壊懸濁の状況を観察した。	攪拌5分で錠剤は完全に崩壊し、十分な崩壊懸濁を認めた。
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の精製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、目視下において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。	両項目において規格に適合した。

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：ハーボニー®配合錠 適正使用のお願い

患者向け資料：ハーボニー®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/harvoni>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

STR21EP0004IF
2021年3月改訂