

市販直後調査

販売開始後6ヵ月

2018年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87625

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗ウイルス剤

薬価基準未収載

# エプクルーサ<sup>®</sup> 配合錠

## EPCLUSA<sup>®</sup> Combination Tablets

(ソホスブビル/ベルパタスビル配合剤)

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ソホスブビル400 mg、ベルパタスビル100 mgを含有
一般名	和名：ソホスブビル(JAN)、ベルパタスビル(JAN) 洋名：Sofosbuvir(JAN)、Velpatasvir(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：
開発・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： <a href="https://www.epclusa.jp/">https://www.epclusa.jp/</a>

本IFは2018年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名 .....	3
2. 一般名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法） .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
7. CAS登録番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
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 .....	8
4. 有効成分の定量法 .....	9
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 剤形 .....	10
2. 製剤の組成 .....	10
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	10
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	11
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	11
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	11
7. 溶出性 .....	11
8. 生物学的試験法 .....	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	11
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	11
11. 力価 .....	12
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	12
14. その他 .....	12
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 効能又は効果 .....	13
2. 用法及び用量 .....	14
3. 臨床成績 .....	16
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>42</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	42
2. 薬理作用 .....	42
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>59</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	59
2. 薬物速度論的パラメータ .....	75
3. 吸収 .....	77
4. 分布 .....	77
5. 代謝 .....	79
6. 排泄 .....	81
7. トランスポーターに関する情報 .....	82
8. 透析等による除去率 .....	82

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>83</b>
1. 警告内容とその理由 .....	83
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	83
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	83
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	84
5. 慎重投与内容とその理由 .....	84
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	84
7. 相互作用 .....	86
8. 副作用 .....	89
9. 高齢者への投与.....	93
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	93
11. 小児等への投与 .....	94
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	94
13. 過量投与 .....	94
14. 適用上の注意 .....	95
15. その他の注意 .....	95
16. その他 .....	95
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>96</b>
1. 薬理試験 .....	96
2. 毒性試験 .....	100
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>108</b>
1. 規制区分 .....	108
2. 有効期間又は使用期限 .....	108
3. 貯法・保存条件 .....	108
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	108
5. 承認条件等 .....	108
6. 包装 .....	108
7. 容器の材質 .....	108
8. 同一成分・同効薬 .....	109
9. 国際誕生年月日 .....	109
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	109
11. 薬価基準収載年月日 .....	109
12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	109
14. 再審査期間 .....	109
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	109
16. 各種コード .....	109
17. 保険給付上の注意 .....	109
<b>XI. 文献</b> .....	<b>110</b>
1. 引用文献 .....	110
2. その他の参考文献 .....	113
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>114</b>
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 .....	118
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>120</b>
その他の関連資料 .....	120

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

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

本剤は、2018年9月30日現在、米国及び欧州を始めとする63の国・地域で承認されている。

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型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を効能・効果として承認された「ソバルディ<sup>®</sup>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、C型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須の非構造蛋白質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。一方ベルパタスビルは、ジェノタイプ1～6のHCVレプリコン細胞株に対して*in vitro*で強い抗ウイルス活性を示し、*in vivo*耐性プロファイル及びHCV関連酵素に対して阻害作用を示さないことから、HCVの複製に必須のNS5Aを標的とするHCV阻害剤であると考えられた。*in vitro*でソホスブビルとベルパタスビルとの併用により、相加的な抗ウイルス作用が示され、交差耐性がないことから、ソホスブビルとベルパタスビルを固定用量配合錠として併用することにより、臨床で相加的な抗HCV活性を示し、望ましい耐性プロファイルを得られることが期待され、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変の治療薬として開発が進められた。

本剤の開発は米国ギリアド・サイエンシズ, Inc. で先行して実施され、海外第3相臨床試験成績と米国で実施された日本人及び非日本人健康被験者における薬物動態試験に基づき、国内では2016年より2つの第3相臨床試験が実施された。

日本人のジェノタイプ1～6のC型非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験では、リバビリン併用下又は非併用下における本剤12週間投与レジメンの有効性及び安全性が検討された。その結果、いずれのレジメンにおいても高い有効性と良好な忍容性が認められたが、本剤へのリバビリンの上乗せにより毒性の増強がみられたため、単独による12週間投与が、C型非代償性肝硬変を有する日本人患者に対する最適なレジメンとされた。

日本人の直接作用型抗ウイルス薬（DAA：direct acting antivirals）による前治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験では、本剤とリバビリン併用による12又は24週間投与レジメンの有効性及び安全性が検討された。その結果、いずれのレジメンにおいても高い有効性と良好な忍容性が認められ、治療期間を12週間から24週間に延長することにより、抗ウイルス効果の改善が認められた。

これら国内外の第3相臨床試験の結果に基づき2018年5月に、ギリアド・サイエンシズ株式会社がエプクルーサ<sup>®</sup>配合錠の製造販売承認申請を行った。エプクルーサ<sup>®</sup>配合錠は、同年7月に優先審査品目に指定された後、2018年12月に「前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善、C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) エプクルーサ配合錠は核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤ソホスブビルと NS5A 阻害剤ベルパタスビルの配合剤で、C 型非代償性肝硬変に対して国内で初めて承認された直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) である。(42 頁参照)

(2) C 型非代償性肝硬変患者に対して、エプクルーサ配合錠 12 週間投与により SVR12 率<sup>\*1</sup>は 92.2%であった。(24~40 頁参照)

・エプクルーサ配合錠投与により、年齢、ベースライン時の Child-Pugh (CP) 分類や MELD スコア、HCV 治療歴の有無にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

※1 SVR12 率：投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満である患者の割合 [\* SVR : sustained virologic response (持続的ウイルス陰性化)]

(3) DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者もしくは C 型代償性肝硬変患者に対して、エプクルーサ配合錠とリバビリン併用<sup>\*2</sup> 24 週間投与により SVR12 率は 96.7%であった。(24~31 頁参照)

・エプクルーサ配合錠とリバビリン併用投与により、前治療の DAA の種類にかかわらず、高い SVR12 率が達成された。

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

※2 リバビリンとの併用にあたっては、リバビリンの添付文書を参照すること。

(4) エプクルーサ配合錠は、1 日 1 回 1 錠の経口投与による抗ウイルス剤である。(14~16 頁参照)

(5) エプクルーサ配合錠の安全性 (89~93 頁参照)

C 型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を 12 週間単独投与した国内第 3 相臨床試験において、51 例中 9 例 (17.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 2 例 (3.9%) 及び頭痛 1 例 (2.0%) 等であった。

DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを 24 週間併用投与した国内第 3 相臨床試験において、60 例中 21 例 (35.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 13 例 (21.7%)、倦怠感 3 例 (5.0%) 及びそう痒症 2 例 (3.3%) 等であった。(承認時)

なお、重大な副作用として、貧血、高血圧<sup>注)</sup>、脳血管障害<sup>注)</sup> が報告されている。

注) ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

エプクルーサ<sup>®</sup>配合錠

(2) 洋名

EPCLUSA<sup>®</sup> Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソホスブビル（JAN）

ベルパタスビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sofosbuvir（JAN）

sofosbuvir（INN）

Velpatasvir（JAN）

velpatasvir（INN）

(3) ステム

ソホスブビル

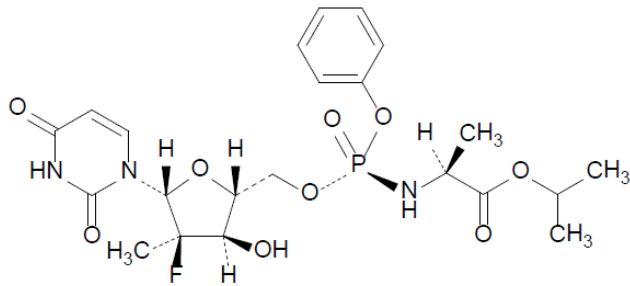
抗ウイルス剤、RNAポリメラーゼ（NS5B）阻害剤：-buvir

ベルパタスビル

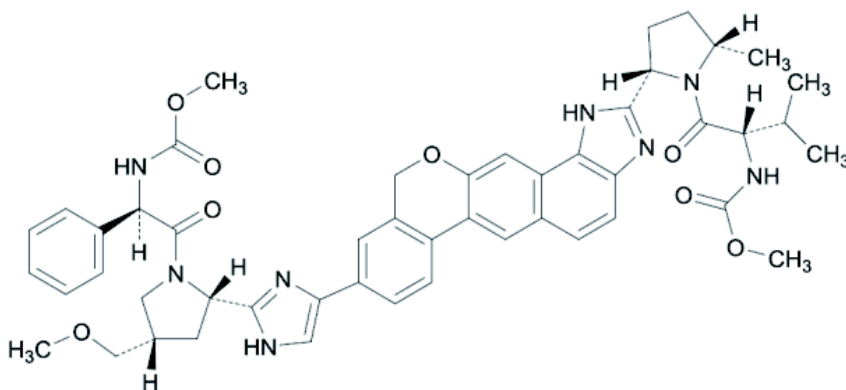
抗ウイルス剤、C型肝炎ウイルス（HCV）NS5A阻害剤：-asvir



3. 構造式又は示性式  
ソホスブビル



ベルパタスビル



4. 分子式及び分子量  
ソホスブビル

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P  
分子量：529.45

ベルパタスビル

分子式：C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>  
分子量：883.0

5. 化学名（命名法）  
ソホスブビル

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

ベルパタスビル

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ソホスブビル

慣用名：SOF

治験成分記号：GS-7977 (旧 PSI-7977)

ベルパタスビル

慣用名：VEL

治験番号：GS-5816

7. CAS 登録番号

ソホスブビル

1190307-88-0

ベルパタスビル

1377049-84-7

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### ソホスブビル

白色から微黄白色の粉末

###### ベルパタスビル

白色から黄褐色又は黄色の固体

##### (2) 溶解性

###### ソホスブビル

各種有機溶媒に対する溶解性（室温）

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

様々な pH の水溶液に対する溶解性（37℃）

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

###### ベルパタスビル

各種有機溶媒に対する溶解性（25℃）

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

様々な pH の水溶液に対する溶解性 (25℃)

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

注 1) pH は塩酸による

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

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

(3) 吸湿性

ソホスブビル

吸湿性はない。

ベルパタスビル

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

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

ソホスブビル

融点 : 約 125℃

ベルパタスビル

融点 : 非晶質であり特定の融点はない。

(5) 酸塩基解離定数

ソホスブビル

$pK_a = 9.3$

ベルパタスビル

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

(6) 分配係数

ソホスブビル

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

ベルパタスビル

測定していない。

(7) その他の主な示性値

ソホスブビル

該当資料なし

ベルパタスビル

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ソホスブビル

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	60ヵ月	二重ポリエチレン袋 及び ポリエチレン容器	変化なし
		30°C/75%RH	48ヵ月*		変化なし
加速試験		40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし
苛酷試験	温度	-20°C、5°C又は 50°C/なりゆき湿度	4週間		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 <sup>2</sup> 以上照射		石英製の蓋をした ガラスシャーレ  変化なし	

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

※：継続中

ベルパタスビル

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30°C/75%RH	48ヵ月*	二重ポリエチレン袋、 アルミニウム箔袋 及び 高密度ポリエチレン容器	水分のわずかな 増加が認められたが 規格の範囲内であった その他の試験項目は 変化なし
加速試験		40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし
苛酷試験	温度	-20°C	4週間		二重ポリエチレン袋及び アルミニウム箔袋
		50°C/なりゆき湿度	2週間		
苛酷試験		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 <sup>2</sup> 以上照射		変化なし	

試験項目：性状、類縁物質、含量、水分、微生物限度（長期保存試験のみ）

※：継続中

3. 有効成分の確認試験法

ソホスブビル

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

ベルパタスビル

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

ソホスブビル

液体クロマトグラフィー

ベルパタスビル

液体クロマトグラフィー

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

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

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

GSI・7916

#### (4) 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

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中ソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg 含有

#### (2) 添加物

結晶セルロース、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、三二酸化鉄

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30℃/75%RH	18ヵ月※	PTP包装	水分の増加が認められたが規格の範囲内であった その他の試験項目は 変化なし
加速試験		40℃/75%RH	6ヵ月	PTP包装	水分の増加が認められたが規格の範囲内であった その他の試験項目は 変化なし
苛酷試験	温度	-20℃	4日	75 mL の 白色高密度ポリエチレン 製容器／未開封	変化なし
		60℃	4日		変化なし
	光	総照度120万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射		ガラスシャーレ 無包装（曝光）／ アルミニウム包装（遮光）	変化なし

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

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 7. 溶出性

（方法）日局溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 75 rpm

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

（結果）ベルパタスビル及びソホスブビルの Q 値：75%（20 分間）に適合する。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

液体クロマトグラフィー

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

##### <効能・効果共通>

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。

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

国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された（【臨床成績】の項参照）。

#### （解説）

C 型非代償性肝硬変患者 [Child-Pugh (CP) 分類 B 又は C] 又は HCV 特異的 direct acting antiviral (DAA) による前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした、本剤単独 12 週間投与又は本剤とリバビリン (RBV) の併用による 24 週間投与の二つの国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>、GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup>) において、有効性及び安全性が確認されたため、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（体重に基づき投与量を決定）の併用による経口投与を 12 週間又は 24 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患者の割合 (SVR12 率) を本剤の有効性の主要評価項目として評価した。

C 型非代償性肝硬変患者における SVR12 率は、本剤単独投与及び本剤とリバビリン併用投与の患者でともに 92.2% (47/51 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。DAA による前治療歴を有するジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は、本剤と RBV の 12 週間又は 24 週間併用投与でそれぞれ 85.1% (40/47 例)、97.9% (47/48 例) であり、ジェノタイプ 2 では 12 週間併用投与で 70.0% (7/10 例)、24 週間併用投与で 91.7% (11/12 例)、全体の SVR 率は 12 週間併用投与で 82.5% (47/57 例)、24 週間併用投与で 96.7% (58/60 例) であった。

（「V-3-(5)-2 比較試験」の項参照）

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を使用する前に、C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変であることを確認すること。

C 型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>) では、組み入れ時に HCV RNA が定量可能な患者を対象とした。肝硬変の有無については、肝生検、フィブロスキャン検査又はエラストグラフィにより確認し、CP-B 又は C の非代償性肝硬変患者を組み入れた。

DAA による前治療歴を有する患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup>) では、組み入れ時の HCV RNA 量が  $4 \log_{10}$  IU/mL 以上のジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした。また、GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup> では、DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の 24 週間投与時の有効性及び安全性が検討された。なお、DAA による前治療歴の無い C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。

（「V-3-(5)-2 比較試験」の項参照）

## 2. 用法及び用量

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

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。
3. 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

（解説）

### <用法・用量>

本剤の用法・用量は、海外第 1・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における薬物動態の比較結果に基づき設定した。

### ソホスブビル

未治療のジェノタイプ 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 $\alpha$ ）+リバビリンと 12 週間併用した後、Peg-IFN $\alpha$  + リバビリンを 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<sup>3)</sup>）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 $\alpha$  + リバビリン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、ソホスブビル/ベルパタス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。

### ベルパタスビル

海外第 1 相臨床試験（GS-US-281-0102 試験<sup>4)</sup>）では、ジェノタイプ 1a、1b、2、3 又は 4 の C 型慢性肝炎患者を対象にベルパタスビル単剤（5、25、50、100 又は 150 mg のいずれか又は複数の用量）を 1 日 1 回 3 日間投与し、HCV RNA の最大減少量に基づいて構築した最大効果（E<sub>max</sub>）モデルから、ベルパタスビル 100 mg の投与により抗ウイルス効果はほぼ最大（99.5%）に達し、100 mg を上回る用量を投与しても HCV RNA 量がさらに有意に低下する可能性は低いことが示唆された。海外第 2 相臨床試験（GS-US-342-0102 試験<sup>5)</sup>、GS-US-342-0109 試験<sup>6)</sup>及び GS-US-337-0122 試験<sup>7)</sup>）では、前治療不成功例及び代償性肝硬変を有する患者を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型ウイルス感染患者を対象に、ソホスブビル 400 mg とベルパタスビル 25 mg 又は 100 mg を 8 週間又は 12 週間併用投与したときの有効性を評価した。ソホスブビル 400 mg + ベルパタスビル 100 mg の 12 週間投与群で、HCV ジェノタイプを通じて高い SVR12 率が得られ、これらの結果から、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 400 mg/100 mg による 12 週間投与を評価することが支持された。

## ソホスブビル／ベルパタスビル

バイオアベイラビリティ並びに食事の影響について評価した海外第 1 相臨床試験 (GS-US-342-0104 試験<sup>8)</sup>) の結果より、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 400 mg/100 mg の薬物動態パラメータは、各単剤を同時投与したときと同程度であることが認められた。海外第 3 相臨床試験 (GS-US-342-1138 試験<sup>9)</sup>、GS-US-342-1139 試験<sup>10)</sup> 及び GS-US-342-1140 試験<sup>11)</sup> におけるソホスブビル／ベルパタスビル配合錠の HCV RNA 量の抑制について、いずれの成分の曝露量も曝露一応答曲線上のほぼ最大付近に相当し、予測された最大 HCV RNA 抑制率 ( $E_{max}$  に対する%) の平均値は、ソホスブビルで 83.8%、その主要代謝物である GS-331007 で 95.9%、及びベルパタスビルで 99.4% であり、本剤の配合成分として、ソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg の用量の妥当性が裏付けられた。

### 1. C 型非代償性肝硬変患者

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>) において、CP-B 又は C の非代償性肝硬変を有する患者にソホスブビル／ベルパタスビルを 12 週間投与したときの SVR12 率は 92.2% と、HCV ジェノタイプ及び CP 分類にかかわらず、高い SVR12 率が示された。また、ソホスブビル／ベルパタスビル単独及びリバビリンとの併用による 12 週間投与で SVR12 率に差はみられず、ソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンの 12 週間投与では、リバビリンの既知の毒性が認められたことから、ソホスブビル／ベルパタスビル単独による 12 週間投与が、非代償性肝硬変を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

### 2. DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者

国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup>) において、DAA による前治療歴を有する患者にソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンを 24 週間投与したときの SVR12 率は 96.7% であった。一方で、ソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンの 12 週間投与による SVR12 率はそれよりも低く、82.5% であった。

ソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンの 24 週間投与により、HCV ジェノタイプ、前治療の DAA の種類、及びベースラインでの薬剤耐性変異の有無にかかわらず高い SVR12 率が示され、この結果は、同一の投与方法及び投与期間を評価した海外第 2 相臨床試験 (GS-US-342-1553 試験<sup>12)</sup>) の SVR12 率 (全体で 91.3%) と同様であった。

以上から、ソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンの 24 週間投与が、DAA による前治療歴を有する日本人患者に対する最適なレジメンと考えられた。

(「V-3-(5)-2 比較試験」の項参照)

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

\*\* ブレイクスルー：HCV RNA 量が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

† voxilaprevir：国内未承認

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. CP スコアの高い非代償性肝硬変患者への投与に際しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師により、CP スコアの変動や患者の肝臓の状態等を踏まえて本剤投与の適否が慎重に判断される必要があることから設定した。国内臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>) では、スクリーニング時の CP-B 又は C の被験者を対象としたが、投与開始前の CP 分類別の有効性は、CP-A で 100% (1/1 例)、B で 95.0% (38/40 例)、C で 80.0% (8/10 例) であった (【臨床成績】の項参照)。

2. 本剤の DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内及び海外の臨床試験では、リバビリンとの併用により実施されている。

(1) 国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup> 及び GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup> では、ベースライン時のヘモグロビン量が女性患者の場合は 11 g/dL 未満、男性患者の場合は 12 g/dL 未満を除外していたことから、本剤の投与開始前にヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認すること。

- (2) 国内及び海外の臨床試験では、有害事象発現時のリバビリンの用量調節、投与中止基準をリバビリンの添付文書に準じて実施したため、最新のリバビリンの添付文書を参照すること。
- (3) 国内第3相臨床試験（GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup>）では、リバビリンに関連する有害事象によりリバビリンのみ減量又は投与中止する場合でも、本剤の投与は継続出来ることとした。これにより本剤の24週間投与が継続されSVRを達成し、有害事象の管理が可能であった。従って、本剤投与を継続しながらリバビリンの添付文書に従った減量及び投与中止することで有害事象等の安全性を管理することが可能となるため、本剤の投与中止は推奨されていない。

（「V-3-(5)-2 比較試験」の項参照）

3. 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。従って、本剤とソホスブビルを含有する製剤を併用しないこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験番号	試験デザイン	対象*	概要
<u>海外第1相試験（評価資料）</u>			
GS-US-367-1905	オープンラベル、 反復投与	日本人健康成人：20例 外国人健康成人：20例	日本人及び外国人における本剤の定常状態における薬物動態の評価、安全性
<u>国内第3相試験（評価資料）</u>			
GS-US-342-4019	ランダム化、多施設 共同、オープンラベル	ジェノタイプ1～6の未治療又は既治療のC型非代償性肝硬変患者（日本人）：102例	本剤とRBV併用又は非併用による12週間投与 有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-3921	ランダム化、多施設 共同、オープンラベル	ジェノタイプ1又は2のDAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（日本人）：117例	本剤とRBV併用の12又は24週間投与 有効性、薬物動態、安全性
<u>海外第1相試験（評価資料）</u>			
GS-US-281-1054	部分盲検、プラセボ 及び陽性対照、単回 投与、クロスオーバー	外国人健康成人：49例	QT/QTc間隔に対するVELの影響の評価、薬物動態、安全性

(続き)

試験番号	試験デザイン	対象*	概要
海外第2相試験 (参考資料)			
ソホスブビル/ベルパタスビル有効性探索試験			
GS-US-342-1553	多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ1~3のDAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) : 69例	本剤とRBV併用の24週間投与有効性、薬物動態、安全性
ソホスブビル/ベルパタスビル用量/投与期間検討及び有効性探索試験			
GS-US-337-0122 (ELECTRON2; Cohort4)	多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ3の未治療のC型慢性肝炎患者(外国人) : 104例	SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による8週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-0102	ランダム化、多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ1~6の未治療のC型慢性肝炎患者(外国人) : 377例	SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) の12週間投与、又はSOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による8週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-0109	ランダム化、多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ1又は3の既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) : 321例	SOF 400 mg 及び VEL (25 mg 又は 100 mg) と RBV 併用又は非併用による12週間投与有効性、薬物動態、安全性
海外第3相試験 (参考資料)			
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照	ジェノタイプ1,2,4,5又は6の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) : 740例	本剤又はプラセボの12週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	ランダム化、多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ2の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(外国人) : 266例	本剤又はSOF+RBVの12週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	ランダム化、多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ3の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型非代償性肝硬変患者(外国人) : 552例	本剤の12週間投与、又はSOF+RBVの24週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-1137 (ASTRAL-4)	ランダム化、多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ1~6の未治療又は既治療のC型非代償性肝硬変患者(外国人) : 267例	本剤とRBV併用又は非併用による12週間投与、又は本剤の24週間投与有効性、薬物動態、安全性
GS-US-342-1202 (ASTRAL-5)	多施設共同、オープンラベル	ジェノタイプ1~4の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変(HIV重複感染)患者(外国人) : 106例	本剤の12週間投与有効性、薬物動態、安全性

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

\* 安全性解析対象集団の症例数として記載

注1：本剤の国内で承認されている効能・効果 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
注2：本剤の国内で承認されている用法・用量 1. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg 及び ベルパタスビルとして100 mg）を24週間経口投与する。 2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg 及びベルパタスビルとして100 mg） を12週間経口投与する。
注3：DAA による前治療歴の無い C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。

## (2) 臨床効果

### 1) 日本人における試験成績（第3相試験）

#### ①DAA による治療歴を有する患者に対する試験成績（GS-US-342-3921 試験）<sup>2)</sup>

DAA による治療歴を有するジェノタイプ1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリン併用時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週間又は24週間投与）。主要評価項目とした、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満である患者の割合（SVR12率）について、本剤及びリバビリンの24週間併用投与群の結果は下表のとおりであった。

（「V-3-(5)-2」比較試験②」の項参照）

全体及び部分集団におけるSVR12率  
（GS-US-342-3921試験における本剤及びリバビリンの24週間併用投与群）

対象		SVR12率
全体		96.7% (58/60例)
年齢	65歳未満	96.8% (30/31例)
	65歳以上	96.6% (28/29例)
HCVジェノタイプ	ジェノタイプ1	97.9% (47/48例)
	ジェノタイプ2	91.7% (11/12例)
代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	なし	94.9% (37/39例)
	あり	100.0% (21/21例)
DAA治療歴	NS5A阻害剤+NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	97.4% (37/38例)
	NS5A阻害剤+NS5B ポリメラーゼ阻害剤	— (8/8例)
	NS5Bポリメラーゼ 阻害剤単独	— (8/8例)
	NS5A阻害剤+NS3/4A プロテアーゼ阻害剤+NS5B ポリメラーゼ阻害剤	— (5/5例)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤+ NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	— (0/1例)

DAA：NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、及びNS5B ポリメラーゼ阻害剤 NS：非構造蛋白質  
注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又は Fibroscan の結果 (>12.5 kPa) もしくは FibroTest<sup>®</sup>スコア (>0.75) を用いた。

2) [社内資料：国内第3相臨床試験（GS-US-342-3921）]

②非代償性肝硬変患者に対する試験成績（GS-US-342-4019 試験）<sup>1)</sup>

C型非代償性肝硬変患者を対象として、リバビリン併用下／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）。主要評価項目としたSVR12率について、本剤12週間投与群の結果は下表のとおりであった。

（「V-3-(5)-2」比較試験①」の項参照）

全体及び部分集団におけるSVR12率  
（GS-US-342-4019試験における本剤12週間投与群）

対象	SVR12率	
全体	92.2% (47/51例)	
年齢	65歳未満	86.4% (19/22例)
	65歳以上	96.6% (28/29例)
HCVジェノタイプ	ジェノタイプ1	95.1% (39/41例)
	ジェノタイプ2	88.9% ( 8/ 9例)
	ジェノタイプ3	— ( 0/ 1例)
投与開始前の Child-Pugh分類 [スコア] *	CP-A[5-6]	— ( 1/ 1例)
	CP-B[7-9]	95.0% (38/40例)
	CP-C[10-12]	80.0% ( 8/10例)
治療歴の有無別	なし	96.3% (26/27例)
	あり**	87.5% (21/24例)

\* Child-Pugh 分類は、凝固検査値としてプロトロンビン時間活性度（%）を用いて算出した。

\*\* インターフェロン含有レジメン

1) [社内資料：国内第3相臨床試験（GS-US-342-4019）]



2) 外国人における試験成績（第3相試験）

<参考>

C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変患者を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態を検討する5つの海外第3相臨床試験を実施した。本剤単独の12週間投与群におけるSVR12率を下表に示す。

対象	患者背景等	SVR12率
ジェノタイプ1,2,4,5又は6の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（外国人） GS-US-342-1138（ASTRAL-1） <sup>9)</sup>	全体	99.0%（618/624例）
	肝硬変あり	99.2%（120/121例）
	前治療不成功	99.5%（200/201例）
	ベースライン時にNS5A耐性関連変異検出	99.2%（255/257例）
ジェノタイプ2の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（外国人） GS-US-342-1139（ASTRAL-2） <sup>10)</sup>	全体	99.3%（133/134例）
ジェノタイプ3の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型非代償性肝硬変患者（外国人） GS-US-342-1140（ASTRAL-3） <sup>11)</sup>	全体	95.3%（264/277例）
	肝硬変あり	91.3%（73/80例）
	肝硬変なし	97.0%（191/197例）
	未治療	97.1%（200/206例）
	既治療	90.1%（64/71例）
ジェノタイプ1～6の未治療又は既治療のC型非代償性肝硬変患者（外国人） GS-US-342-1137（ASTRAL-4） <sup>13)</sup>	全体	83.3%（75/90例）
ジェノタイプ1～4の未治療又は既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変（HIV重複感染）患者（外国人） GS-US-342-1202（ASTRAL-5） <sup>14)</sup>	全体	95.3%
	肝硬変あり	100.0%
	肝硬変なし	94.3%
	未治療	94.7%
	前治療不成功	96.8%
	ベースライン時にNS5A耐性関連変異検出	100.0%

NS5A：非構造蛋白質5A

9)[社内資料(海外第3相臨床試験:GS-US-342-1138)]

10)[社内資料(海外第3相臨床試験:GS-US-342-1139)]

11)[社内資料(海外第3相臨床試験:GS-US-342-1140)]

13)[社内資料(海外第3相臨床試験:GS-US-342-1137)]

14)[社内資料(海外第3相臨床試験:GS-US-342-1202)]

注1：本剤の国内で承認されている効能・効果

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

注2：本剤の国内で承認されている用法・用量

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

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

2. C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

注3：DAAによる前治療歴の無いC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験<sup>15)</sup>

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

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

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

† voxilaprevir : 国内未承認

15) [社内資料 (健康成人における薬物動態試験 : GS-US-367-1905)]

#### 2) QT/QTc に及ぼす影響

##### ソホスブビル

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験 (P7977-0613 試験)<sup>16)</sup>

外国人健康成人被験者 59 例を対象とし、ソホスブビル 400 mg 又は 1200 mg、モキシフロキサシン (陽性対照) 又はプラセボを盲検下、4 期クロスオーバーで単回経口投与したとき、臨床的に意味のある 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。

16) [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)]

##### ベルパタスビル

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験 (GS-US-281-1054 試験)<sup>17)</sup>

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

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

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

17) [社内資料 (ベルパタスビルの QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 : GS-US-281-1054)]

注 1 : 本剤の国内で承認されている効能・効果

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

C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

注 2 : 本剤の国内で承認されている用法・用量

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

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

2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

#### (4) 探索的試験

##### <参考>

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

##### 1) ソホスブビル単剤（ジェノタイプ1）[P7977-0422試験（PROTON）]<sup>3)</sup>

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-IFN $\alpha$ ）+リバビリンと12週間併用投与した後、Peg-IFN $\alpha$ +リバビリンを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-IFN $\alpha$ +リバビリン投与群では3例であったのに対し、ソホスブビル400mg+Peg-IFN $\alpha$ +リバビリン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-IFN $\alpha$ +リバビリン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-IFN $\alpha$ +リバビリン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。

3) [Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis 13:401-408,2013]

##### 2) ベルパタスビル単剤（ジェノタイプ1~6）（GS-US-281-0102試験）<sup>4)</sup>

HCV抗ウイルス薬による治療歴及び肝硬変のないジェノタイプ1a、1b、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎患者87例を対象として、ベルパタスビル5~150mgを1日1回空腹時に3日間投与し、ベルパタスビルの用量漸増反復経口投与の安全性及び忍容性を評価した。最大ウイルス減少量の中央値は全てのHCVジェノタイプを通じて、ベルパタスビルの全ての用量（5~150mg）で3log<sub>10</sub>IU/mLを上回った。忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、又はGrade3若しくは4の有害事象は本試験中に認められなかった。ベルパタスビル150mgを投与された患者1例に治験薬の投与中止に至った1件の有害事象（Grade1の悪心）が認められた。

4) [社内資料（HCV感染患者における用量範囲探索試験：GS-US-281-0102）]

##### 3) ソホスブビル、ベルパタスビル併用

##### ①ジェノタイプ3の未治療のC型慢性肝炎患者に対する第2相試験

[GS-US-337-0122試験（ELECTRON2; Cohort4）]<sup>7)</sup>

ジェノタイプ3の肝硬変のない未治療のC型慢性肝炎患者104例を対象として、ソホスブビル（400mg）及びベルパタスビル（25mg又は100mg）を1日1回とリバビリン（1000mg又は1200mg/日）の併用又は非併用で8週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。全投与群において高いSVR12率（範囲：87.5%~100%）が達成された。また、SVR12にベルパタスビルの用量又はリバビリンの併用に関連する傾向は確認されなかった。SVR12を達成しなかった患者は4例であり、このうち2例（ソホスブビル+ベルパタスビル25mg+リバビリン投与群）は、投与終了後のWeek4に再燃が確認された。別の2例は治験薬投与を早期に中止し、投与終了後評価を完了しなかった。

各投与群で10%を超える患者で発現した有害事象は、疲労及び頭痛のみであった。報告された有害事象の重症度は大部分がGrade1又は2であった。有害事象の発現率及び種類は、全投与群を通じて類似しており、ベルパタスビルの用量に関連した毒性は認められなかった。また、ソホスブビル/ベルパタスビル（25mg）+リバビリン投与群の1例に全ての治験薬の投与中止に至った2件の有害事象（感染性湿疹、眼の炎症）が認められ、治験薬と関連ありと判断された。

## ②ジェノタイプ1～6の未治療のC型慢性肝炎患者に対する第2相試験

(GS-US-342-0102 試験)<sup>5)</sup>

ジェノタイプ1～6の未治療のC型慢性肝炎患者377例を対象として、ソホスブビル(400 mg)及びベルパタスビル(25 mg 又は 100 mg)を1日1回12週間、又はソホスブビル(400 mg)及びベルパタスビル(25 mg 又は 100 mg)1日1回とリバビリン(1000 mg 又は 1200 mg/日)の併用又は非併用で8週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

ソホスブビル+ベルパタスビル12週間投与した全群において高いSVR12率(範囲:85.7%～100.0%)が達成された。ジェノタイプ1又は2のHCV感染患者において、ソホスブビル+ベルパタスビル±リバビリン8週間投与した全群のSVR12率(範囲:76.9%～89.7%)は、ソホスブビル+ベルパタスビルを12週間投与した群のSVR12率(範囲:90.9%～100.0%)と比較して低かった。

各投与群で発現率がいずれも10%を超えていた有害事象は頭痛のみであった。本試験で認められた有害事象の重症度は大部分がGrade1又は2であった。有害事象の種類及び発現率は、ベルパタスビル(25 mg 又は 100 mg)を投与された患者で類似しており、用量依存的な毒性は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。

## ③ジェノタイプ1又は3の既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する第2相試験

(GS-US-342-0109 試験)<sup>6)</sup>

ジェノタイプ1又は3の前治療歴のあるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者321例を対象として、ソホスブビル(400 mg)及びベルパタスビル(25 mg 又は 100 mg)1日1回とリバビリン(1000 mg 又は 1200 mg/日)の併用又は非併用で12週間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

ソホスブビル+ベルパタスビル(100 mg)±リバビリンを投与した群では、肝硬変の有無にかかわらず、高いSVR12率が達成された(範囲:88.5%～100.0%)。前治療歴のあるジェノタイプ3のHCV感染患者において、ウイルス学的治療不成功例は、ソホスブビル+ベルパタスビル(100 mg)±リバビリンを投与した群(3.8%、4/105例)の方が、ソホスブビル+ベルパタスビル(25 mg)±リバビリンを投与した群(18.1%、19/105例)よりも少なかった。

各投与群を通じて、発現率がそれぞれ10%を超えていた有害事象は頭痛及び疲労のみであった。本試験で報告された大部分の有害事象の重症度はGrade1又は2であった。有害事象の種類及び発現率は、ベルパタスビル25 mgを投与された患者と100 mgを投与された患者で類似し、用量依存的な毒性は確認されなかった。

## ④ジェノタイプ1～3のDAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する第2相試験

(GS-US-342-1553 試験)<sup>12)</sup>

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

高いSVR12率(91.3%)が認められた。ジェノタイプ別のSVR12率は、ジェノタイプ1が97.1%、ジェノタイプ2が92.9%、ジェノタイプ3が77.8%であった。

大半の有害事象はGrade1又は2であった。Grade3の有害事象はまれであり、Grade4の有害事象は認められなかった。また、ソホスブビル/ベルパタスビルの投与を早期に中止した例が1例(易刺激性)、リバビリンの投与を早期に中止した例が3例(咳嗽、嘔吐、抑うつ気分)認められた。試験期間中に死亡は認められなかった。

7)[社内資料(海外第2相臨床試験:GS-US-337-0122)]

5)[社内資料(海外第2相臨床試験:GS-US-342-0102)]

6)[社内資料(海外第2相臨床試験:GS-US-342-0109)]

12)[社内資料(海外第2相臨床試験:GS-US-342-1553)]

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染患者を  
対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験)<sup>2)</sup>

主要目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とリバビリンを 12 又は 24 週間併用投与したときの抗ウイルス効果を投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化 (SVR12) を達成した患者の割合を指標として評価する。</li> <li>・治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	第 3 相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験
対象	DAA*含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団（最大の解析対象集団：FAS）： 117 例（本剤+リバビリン 12 週間投与群 57 例、本剤+リバビリン 24 週間投与群 60 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 HCV 感染症で、DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有し、肝硬変の有無が診断されている患者</li> <li>・20 歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性</li> </ul> <p>前治療歴に関する選択・除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DAA 含有レジメンによる治療期間が少なくとも 4 週間あること</li> <li>・ジェノタイプ 1 の患者は、NS5A 阻害剤による治療歴を有すること</li> <li>・ジェノタイプ 2 の患者は、少なくとも 1 種類の DAA による治療歴を有すること</li> <li>・服薬不順守によるウイルス学的治療不成功を理由として直前の治療を中止していないこと</li> <li>・過去にソホスブビル+リバビリンを不耐容により中止していないこと</li> </ul>
試験方法	2 つの投与群のいずれかにランダム割付け (1:1) し、以下の通り投与した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 1 日 1 回+リバビリン (600、800 又は 1000 mg/日) 1 日 2 回、12 週間</li> <li>・本剤 1 日 1 回+リバビリン (600、800 又は 1000 mg/日) 1 日 2 回、24 週間</li> </ul> スクリーニング時の肝硬変の有無及び HCV ジェノタイプによる層別ランダム化を行った。約 20 例は CP-A の代償性肝硬変を有する患者が登録されるよう計画した。
試験期間	投与期間：12 又は 24 週間
主要評価項目	<p><u>有効性</u> 最大の解析対象集団 (FAS) において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合</p> <p><u>安全性</u> 有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値 等</p>

(続き)

副次評価項目	SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、ベースライン時、ソホスブビル／ベルパタスビル+リバビリンによる治療中及び治療後のHCV薬剤耐性変異の特徴 等
--------	--

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

\* NS3：アスナプレビル、シメプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、パニプレビル

NS5A：ダクラタスビル、レジパスビル、エルバスビル、オムビタスビル

NS5B：ソホスブビル

#### 《結果》

##### <患者の内訳及び背景>

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

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。患者の大半（57.3%）は女性であった。平均年齢は63歳（範囲：21～81）であり、患者の46.2%は65歳以上であった。患者のベースライン時のBMI平均値は23.8 kg/m<sup>2</sup>（範囲：18.0～35.9）であり、患者の35.0%はBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上であった。

ベースライン疾患特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。81.2%の患者がジェノタイプ1（1a：2.6%、1b：78.6%）のHCV感染症であり、残りの18.8%はジェノタイプ2（2a/2c：6.0%、2b：5.1%、サブタイプ未確定：7.7%）のHCV感染症であった。患者の大半（57.3%）がIL28B遺伝子型non-CC（CT又はTT）であった。計39例（33.3%）がスクリーニング時に代償性肝硬変を有していた。ベースライン時のHCV RNA量の平均値（SD）は6.2（0.54）log<sub>10</sub> IU/mLであり、患者の大半はベースライン時のHCV RNA量5 log<sub>10</sub> IU/mL以上（95.7%）及び800,000 IU/mL以上（78.6%）であった。

ジェノタイプ1のHCV感染患者全例がNS5A阻害薬による治療歴があり、患者の大半が、NS5A阻害薬+NS3阻害薬（82.1%）、NS5A阻害薬+NS5B阻害薬（8.4%）、又はNS5A阻害薬+NS5B阻害薬+NS3阻害薬（7.4%）を含む複数のクラスのDAAを用いた治療に不成功であった。具体的な前治療のDAAの組合せは、ジェノタイプ1の患者の86.3%がダクラタスビル+アスナプレビル、14.7%がレジパスビル/ソホスブビルであった。ジェノタイプ2のHCV感染患者では、大半（90.9%）がNS5B阻害薬による前治療歴を有しており、その前治療のDAAは全てソホスブビルによるものであった。

##### <有効性>

##### SVR12率（主要評価項目）

ジェノタイプ1の慢性HCV感染患者におけるSVR12率は、本剤+リバビリン12及び24週間投与群でそれぞれ85.1%及び97.9%であり、いずれの投与群においても、SVR12率に関する主要有効性評価項目を達成し、ヒストリカルコントロールのSVR率50%と比べて統計学的優越性（p<0.001）を示した。

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

本剤+リバビリン24週間投与群では、肝硬変の有無及び前治療のDAAの内容を問わず、高いSVR12率が認められ、肝硬変を有する患者のSVR12率は100.0%（21/21例）、ダクラタスビル+アスナプレビルによる前治療歴を有するジェノタイプ1のHCV感染患者で97.5%（39/40例）、レジパスビル/ソホスブビルによる前治療歴を有するジェノタイプ1のHCV感染患者で100.0%（11/11例）、ソホスブビルによる前治療歴を有するジェノタイプ2のHCV感染患者で90.9%（10/11例）であった。

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

SVR12 率（最大の解析対象集団）

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

a : ジェノタイプ 2 の HCV 感染を有する患者については、統計学的比較は行わなかった。

GT : ジェノタイプ

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

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

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

人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

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

GT : ジェノタイプ

HCV RNA 量は定量限界 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 使用して測定した。SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

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

ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

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



(続き)

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

GT：ジェノタイプ 95%CI：95%信頼区間

HCV RNA 量は定量限界 15 IU/mL で COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 使用して測定した。SVR12 の欠落値は治療成功とされる値まで達した場合（例：定量下限未満で未検出、又は定量下限未満で検出）は治療成功、そうでない場合は治療失敗と見なした。

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

#### SVR4 率及び SVR24 率（副次評価項目）

SVR4 の結果は SVR12 の結果と同様であった。大部分の再燃\*は投与終了後の Week4 の来院時まで認められた。本剤+リバビリン 12 週間投与群では、9 例中 7 例が投与終了後の Week4 までに、残る 2 例が投与終了後の Week4 と Week12 の間に再燃に至り、投与終了後の Week12 から Week24 の間に再燃は認められなかった。本剤+リバビリン 24 週間投与群では、2 例中 1 例が投与終了後の Week4 までに、残る 1 例が投与終了後の Week4 と Week12 の間に再燃に至り、投与終了後の Week12 から Week24 の間に再燃は認められなかった。

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

\* 再燃：治験薬投与完遂時の HCV RNA 量が定量下限値未満を達成した後の治療期間中に、2 回連続又は治療後の最終測定時の HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合を再燃とした。

#### ウイルス学的転帰（副次評価項目）

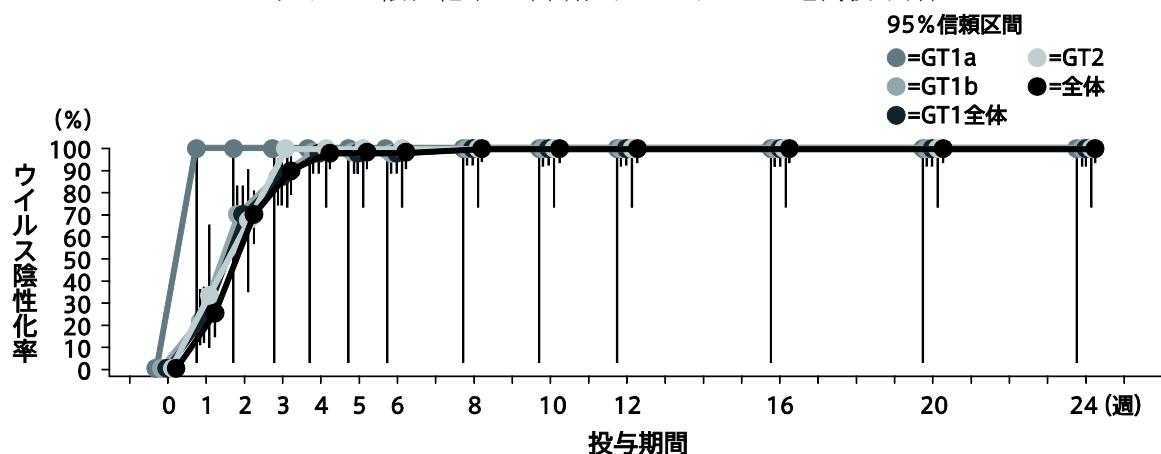
本剤+リバビリン 12 週間投与群では、57 例中 10 例（17.5%）が SVR12 を達成しなかった。このうち投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、9 例は再燃、1 例は「その他」に分類される治療不成功であった。再燃例 9 例のうち、6 例はジェノタイプ 1、3 例はジェノタイプ 2 の HCV 感染患者であった。「その他」に分類された患者はジェノタイプ 1 の HCV 感染症であり、発疹の有害事象により Day8 に治験薬の投与を早期に中止した。

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

#### 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

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

ウイルス陰性化率\* (本剤+リバビリン 24 週間投与群)



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

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

#### ウイルス学的耐性の結果 (副次評価項目)

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

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

ベースライン時における特定の NS5A 耐性関連変異  
(投与群及びジェノタイプ別 ; 15%カットオフ)

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

GT : ジェノタイプ

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

SVR12 率 (ベースラインの特定の NS5A 耐性関連変異の有無、投与群及びジェノタイプ別 ; 15%カットオフ)

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

GT : ジェノタイプ

NS5A 阻害薬に対する高度耐性に関連する複数及び／又は特定の耐性関連変異がベースラインで存在しても、24 週間投与群における SVR12 率に影響はみられなかった。両投与群を通じてウイルス学的治療不成功に至った 11 例全てが再燃例であり、本剤+リバビリン 12 週間投与群 9 例、本剤+リバビリン 24 週間投与群 2 例であった。これら 11 例全例について、いずれの投与群でも試験治療下で新たに耐性関連変異が出現した患者は認められず、またベースライン時及び治療不成功時において、核酸型 NS5B 阻害薬 (NS5BNI) に対する耐性関連変異は検出されなかった。

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

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

GT : ジェノタイプ

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

耐性関連変異	ジェノタイプ	検討したアミノ酸部位
NS5A	ジェノタイプ 1a	24、26、28、30、31、32、38、58、92 又は 93
	ジェノタイプ 1b	28、31、32、58、92 又は 93
	ジェノタイプ 2a 及び 2b	24、28、30、31、32、38、58、92 又は 93
NS5B	—	96、142、159、237、282、289、320 又は 321

### <安全性>

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

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤+リバビリン 12 週間投与群で 26/57 例(45.6%)、本剤+リバビリン 24 週間投与群で 21/60 例 (35.0%) に認められた。そのうち主な事象は、本剤+リバビリン 12 週間投与群では貧血 14 例 (24.6%)、頭痛 6 例 (10.5%)、悪心 4 例 (7.0%)、本剤+リバビリン 24 週間投与群では貧血 13 例(21.7%)、倦怠感 3 例(5.0%)、そう痒症 2 例(3.3%) 等であった。本剤+リバビリン 12 週間投与群及び本剤+リバビリン 24 週間投与群における治験薬と関連ありと判断された頭痛の発現頻度はそれぞれ 10.5%及び 1.7%、悪心の発現頻度はそれぞれ 7.0%及び 0 であり、いずれも本剤+リバビリン 12 週間投与群の方が高かった。

治験薬と関連ありと判断された貧血は、いずれの投与群でも高齢患者 (65 歳以上) で多くみられた。

両投与群において、有害事象のほとんどは Grade1 (軽度) 又は Grade2 (中等度) であった。

Grade3 (重度) の有害事象は 4 例 (いずれも本剤+リバビリン 24 週間投与群) に認められたが、全て治験薬と関連なしと判定された。

重篤な有害事象は本剤+リバビリン 12 週間投与群では認められず、本剤+リバビリン 24 週間投与群で 4 例 [肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫、肺炎各 1 例] に認められたが、全て治験薬と関連なしと判定された。試験期間中に死亡は報告されなかった。

有害事象による治験薬の投与中止は、本剤+リバビリン 12 週間投与群の 1 例 (発疹: 治験薬と関連あり) 及び本剤+リバビリン 24 週間投与群の 2 例 (うつ病: 治験薬と関連あり、肝血管肉腫: 治験薬と関連なし) に認められた。

2)[社内資料(国内第3相臨床試験:GS-US-342-3921試験)]

注 1: 本剤の国内で承認されている効能・効果

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

C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

注 2: 本剤の国内で承認されている用法・用量

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

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

2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

②日本人ジェノタイプ 1~6 の非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験)<sup>1)</sup>

主要目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤をリバビリン併用・非併用下で 12 週間投与したときの抗ウイルス効果を、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化 (SVR12) を達成した患者の割合を指標として評価する。</li> <li>・治療レジメンごとの安全性及び忍容性を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	第 3 相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル試験
対象	非代償性肝硬変を有する慢性 HCV 感染患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (最大の解析対象集団 : FAS) : 102 例 (本剤 12 週間投与群 51 例、本剤+リバビリン 12 週間投与群 51 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性 HCV 感染症及び非代償性肝硬変を有する患者</li> <li>・20 歳以上の男性又は妊娠/授乳中ではない女性</li> </ul>
試験方法	<p>2 つの投与群のいずれかにランダム割付け (1:1) し、以下の通り投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 1 日 1 回</li> <li>・本剤 1 日 1 回+リバビリン (600、800 又は 1000 mg/日を 1 日 2 回分割)</li> </ul> <p>スクリーニング時の CP 分類 (CP-B/CP-C) 及びジェノタイプ (ジェノタイプ 1/非ジェノタイプ 1) による層別ランダム化を実施した。約 15 例の非ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者を組み入れることとした。ランダム化に際し、中央判定によりジェノタイプが未確定又は混合感染と判断された患者は非ジェノタイプ 1 とみなすこととした。患者の約 10% がスクリーニング時に CP-C の肝硬変を有していることとした。</p>
投与期間	12 週間
主要評価項目	<p><u>有効性</u> 最大の解析対象集団 (FAS) において治験薬の投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満 (SVR12) を達成した患者の割合</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、死亡及び併用薬のモニタリング、臨床検査値 等</p>
副次評価項目	<p>有効性</p> <p>SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功に至った患者の割合、CP スコア及び MELD スコア*のベースラインからの変化量、並びにベースライン時、本剤及び本剤+リバビリンによる治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性変異の特性 等</p>

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

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

《結果》

<患者の内訳及び背景>

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

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなく、高齢で肝疾患の進行した本邦における当該患者集団の特性と一致していた。患者の大半は女性 (60.8%) であった。平均年齢は 66 歳 (範囲 : 41~83) であり、患者の 57.8% は 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI 平均値は 26.1 kg/m<sup>2</sup> (範囲 : 18.3~58.6) であり、患者の 52.9% は BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上であった。

ベースラインの疾患特性は、両投与群間で大きな違いはなかった。全体では、ジェノタイプ 1 が 80 例 (78.4% : 1 例が 1a、79 例が 1b)、ジェノタイプ 2 が 20 例 (19.6%)、ジェノタイプ 3 が 1 例 (1.0%) の HCV 感染症であり、1 例は LiPA 又は NS5B Sanger 解析で HCV ジェノタイプを特定することができなかった。

ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (SD) は 5.8 (0.63)  $\log_{10}$  IU/mL であり、ベースライン時の HCV RNA 量 5  $\log_{10}$  IU/mL 以上の患者は 90.2% (92/102 例)、HCV RNA 量 800,000 IU/mL 以上の患者は 41.2% (42/102 例) であった。

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

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

<有効性>

#### SVR12 率 (主要評価項目)

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

本剤 12 週間投与群における SVR12 率は、高齢患者 (65 歳以上) の方が非高齢患者 (65 歳未満) よりも (96.6% vs 86.4%)、低 BMI (25  $\text{kg}/\text{m}^2$  未満) 患者の方が高 BMI (25  $\text{kg}/\text{m}^2$  以上) 患者よりも (100.0% vs 87.1%)、未治療患者の方が既治療患者よりも (96.3% vs 87.5%) それぞれ高かった。本剤+リバビリン 12 週間投与群における SVR12 率は、年齢、ベースラインの BMI 分類及び前治療歴の有無別の SVR12 率は同程度であった。

SVR12 率 (最大の解析対象集団)

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

95%CI : 95%信頼区間

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

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

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

人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

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

GT：ジェノタイプ 95%CI：95%信頼区間

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

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

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

ベースラインの疾患特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

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



(続き)

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

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

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

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

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

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

#### SVR4 率及び SVR24 率 (副次評価項目)

全体的に、SVR4 率の結果は SVR12 率の結果と同様であった。本剤 12 週間投与群では、再燃\* 例の 4 例中 3 例が投与終了後 4 週までに再燃に至り、残る 1 例は投与終了後 Week4 と Week12 の間での再燃であった。本剤+リバビリン 12 週間投与群では、投与終了後 Week4 までに再燃は認められず、再燃例 2 例はいずれも投与終了後 Week4 と Week12 の間での再燃であった。各投与群の SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

\* 再燃 : 治験薬投与完遂時の HCV RNA 量が定量下限値未満を達成した後の治療期間中に、2 回連続又は治療後の最終測定時の HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合を再燃とした。

### ウイルス学的転帰（副次評価項目）

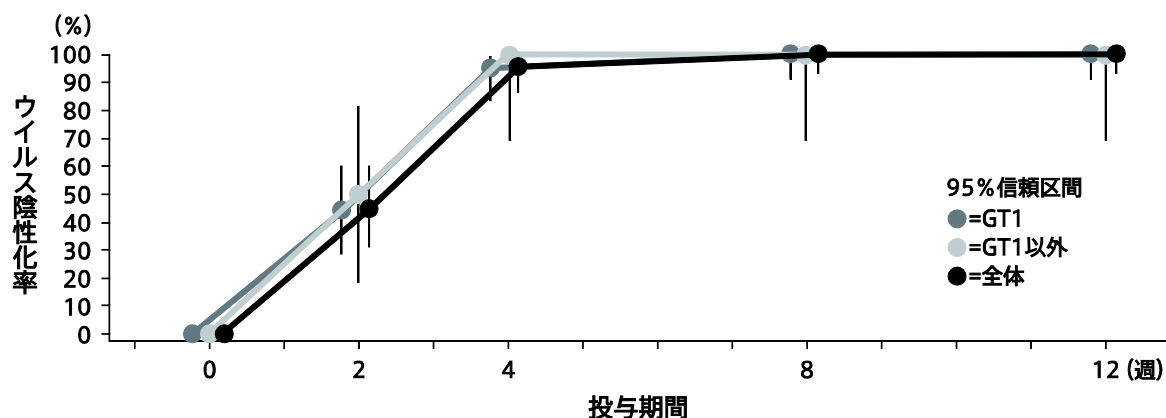
本剤 12 週間投与群では、51 例中 4 例（7.8%）が SVR12 を達成せず、これら 4 例全例が再燃であった。再燃例 4 例の内訳は、1 例がジェノタイプ 1a の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変、1 例がジェノタイプ 1b の HCV 感染症でベースライン時に CP-B の肝硬変、1 例がジェノタイプ 2b の HCV 感染症でベースライン時に CP-C の肝硬変、及び 1 例がジェノタイプ 3b の HCV 感染症でベースライン時に CP-B の肝硬変を有する患者であった。

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

### 投与期間中に HCV RNA 量が定量下限値未満となった患者の割合

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

ウイルス陰性化率\*（本剤 12 週間投与群）



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

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

CP分類の変化（副次評価項目）

ベースラインで CP-B の肝硬変を有し、SVR12 を達成した患者 76 例のうち、投与終了後 12 週時点で 55 例（72.4%）が CP-B を維持し、19 例（25.0%）が CP-A に改善、2 例（2.6%）が CP-C へと悪化した。

ベースラインで CP-C の肝硬変を有し、SVR12 を達成した患者 15 例では、5 例（33.3%）が CP-B に改善、10 例（66.7%）が CP-C で不変であった。

本剤又は本剤+リバビリンが 12 週間投与され、SVR12 を達成した患者の 26.4%（24/91 例）で、ベースラインから投与終了後 12 週時点にかけて CP 分類の改善がみられた。また、SVR12 を達成し、CP 分類の悪化がみられた患者は 2.2%（2/91 例）のみであった。

ベースラインから投与終了後 12 週までの CP 分類の変化  
（最大の解析対象集団、SVR12 達成例）

	投与終了後 12 週までの CP 分類		
	CP-A (5-6)	CP-B (7-9)	CP-C (10-15)
本剤 12 週間投与群			
CP-A (5-6)	1/1	0/1	0/1
CP-B (7-9)	10/38 (26.3%)	27/38 (71.1%)	1/38 (2.6%)
CP-C (10-15)	0/8	1/8	7/8
本剤+リバビリン 12 週間投与群			
CP-A (5-6)	2/2	0/2	0/2
CP-B (7-9)	9/38 (23.7%)	28/38 (73.7%)	1/38 (2.6%)
CP-C (10-15)	0/7	4/7	3/7
全体			
CP-A (5-6)	3/3	0/3	0/3
CP-B (7-9)	19/76 (25.0%)	55/76 (72.4%)	2/76 (2.6%)
CP-C (10-15)	0/15	5/15 (33.3%)	10/15 (66.7%)

CP 分類：Child-Pugh 分類

CP スコアは凝固パラメータであるプロトロンビン活性率を使用して算出した。

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

ベースライン時の CP 分類の症例数がこの表における%の分母である。

MELD スコアの変化（副次評価項目）

SVR12 を達成し、かつ、ベースライン及び投与終了後 12 週時点の両 MELD データが利用可能であった患者のうち、26.6%（25/94 例）で MELD スコアが改善（低下）し、58.5%（55/94 例）で不変、14.9%（14/94 例）で悪化（増加）した。

MELD スコアが低下、不変又は増加した患者の割合  
（最大の解析対象集団、SVR12 達成例）

	本剤 12 週間投与群 (N=47)	本剤+リバビリン 12 週間投与群 (N=47)	全体 (N=94)
ベースラインから治療終了後 12 週までの MELD スコアの変化			
改善（低下）	14/47 (29.8%)	11/4 (23.4%)	25/94 (26.6%)
不変	27/47 (57.4%)	28/47 (59.6%)	55/94 (58.5%)
悪化（増加）	6/47 (12.8%)	8/47 (17.0%)	14/94 (14.9%)

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

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

#### ウイルス学的耐性解析（副次評価項目）

本剤+リバビリン 12 週間投与群でウイルス学的転帰が「その他」の治療不成功に分類された 2 例を除く計 100 例の患者を耐性解析集団とし、下表のアミノ酸部位について耐性関連変異を検討した。全体では、患者の 41.0% (41/100 例) にベースラインで NS5A 耐性関連変異が検出された。そのうち、39.0% (39/100 例) が NS5A 耐性関連変異単独変異、2.0% (2/100 例) が複数変異であった。最もよくみられた NS5A 耐性関連変異は、ジェノタイプ 1 では Y93H (17/78 例、21.8%)、ジェノタイプ 2 では L31M (19/21 例、90.5%) であった。核酸型 NS5B 阻害剤に対する耐性関連変異が検出された患者は認められなかった。

ベースライン時に NS5A 耐性関連変異が検出された患者のうち、本剤 12 週間投与群では 82.4% (14/17 例) が、本剤+リバビリン 12 週間投与群では 95.8% (23/24 例) が SVR12 を達成した。一方で NS5A 耐性関連変異が検出されなかった患者での SVR12 率は、本剤 12 週間投与群で 97.1% (33/34 例)、本剤+リバビリン 12 週間投与群で 96.0% (24/25 例) であった。本剤 12 週間投与群では、ジェノタイプ 1 の HCV 感染症で Y93H が検出された患者 7 例の全例、及びジェノタイプ 2 の HCV 感染症で L31M が検出された患者 7 例中 6 例が SVR12 を達成した。また、本剤+リバビリン 12 週間投与群では、ジェノタイプ 1 の HCV 感染症で Y93H が検出された患者 10 例の全例、及びジェノタイプ 2 の HCV 感染症で L31M が検出された患者 12 例の全例が SVR12 を達成した。

両投与群を通じてウイルス学的治療不成功に至った 6 例全てが再燃例であり、本剤 12 週間投与群 4 例、本剤+リバビリン 12 週間投与群 2 例であった。再燃例のうち、本剤 12 週間投与群では 3 例で、本剤+リバビリン 12 週間投与群では 1 例で、試験治療下での新たな NS5A 耐性関連変異の出現が認められた。いずれの投与群でも、これら再燃例のベースライン時及び治療不成功時において、核酸型 NS5B 阻害剤 (NS5BNI) に対する耐性関連変異は検出されなかった。

SVR12 率（ベースラインの NS5A 耐性関連変異の有無、投与群及びジェノタイプ別；15%カットオフ）

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

NA：該当なし GT：ジェノタイプ

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

耐性関連変異	ジェノタイプ	検討したアミノ酸部位
NS5A	ジェノタイプ 1a	24、26、28、30、31、32、38、58、92 又は 93
	ジェノタイプ 1b	28、31、32、58、92 又は 93
	ジェノタイプ 2a、2b 及び 3	24、28、30、31、32、38、58、92 又は 93
NS5B	—	96、142、159、237、282、289、320 又は 321

### <安全性>

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

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

有害事象の重症度は大部分が Grade1(軽度)又は Grade2(中等度)であった。本剤 12 週間投与群では、有害事象に高齢と関連した臨床的に重要な傾向はみられなかったが、本剤+リバビリン 12 週間投与群では、高齢患者における有害事象の発現率は非高齢患者よりも高く、65 歳以上で 90.0%、65 歳未満で 81.0%であった。また、投与群及びベースラインの CP 分類別の安全性解析により臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された Grade3 の有害事象は、本剤+リバビリン 12 週間投与群で 2 例(3.9%)に認められた。

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

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

死亡は本剤 12 週間投与群で認められなかったが、本剤+リバビリン 12 週間投与群で 3 例(治験薬治療下に 2 例及び治験薬治療終了後に 1 例)報告された。治験薬治療下に死亡した 2 例のうち 1 例は 50 歳代女性であり、食道静脈瘤の病歴があり、ベースライン時に CP-C の肝硬変が認められた。食道静脈瘤出血により入院し、リバビリンの投与は Day2 に中止され、本剤は Day2 から Day8 に休薬した。本剤の投与は入院継続中の Day43 に急性腎障害により中止された。投与終了後 Day3 に細菌性敗血症が発現し、投与終了後 Day5 に死亡した。治験薬治療下に死亡したもう 1 例は 60 歳代男性であり、胃静脈瘤の病歴があり、ベースライン時に CP-C の肝硬変が認められた。Day50 に胃静脈瘤出血が発現し、Day50 に全ての治験薬の投与を中止したが、投与終了後 Day17 に死亡した。治験薬治療終了後に死亡した 1 例は 50 歳代男性であり、ベースライン時に CP-C の肝硬変が認められた。本剤が 12 週間投与され、投与終了後 Day70 に試験治療下外で肝細胞癌が発現し、投与終了後 Day158 に死亡した。これらの死亡は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

1)[社内資料(国内第 3 相臨床試験:GS-US-342-4019 試験)]

注 1：本剤の国内で承認されている効能・効果

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

C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

注 2：本剤の国内で承認されている用法・用量

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

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

2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）  
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試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、グラゾプレビル水和物、パリタプレビル水和物、グレカプレビル水和物

HCV NS5A 阻害剤：オムビタスビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩、レジパスビル アセトン付加物、ピブレンタスビル、エルバスビル

HCV NS5B ポリメラーゼ阻害剤：ベクラブビル塩酸塩

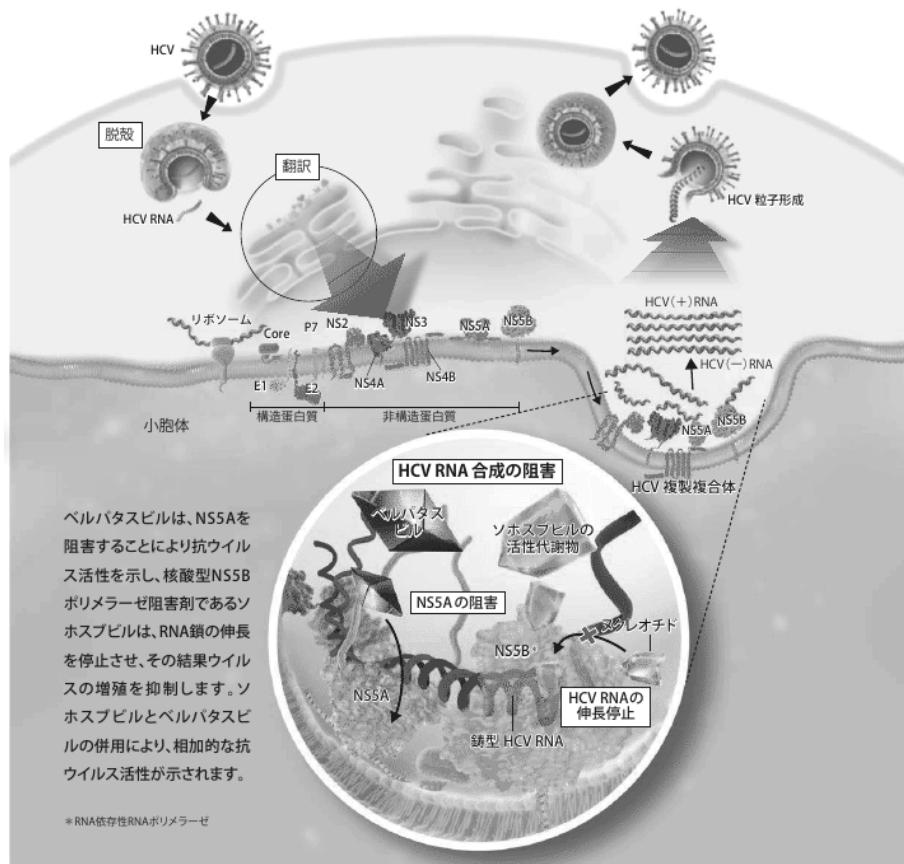
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ソホスビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型（GS-461203）に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物はC型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須であるHCV非構造蛋白質 5B（NS5B）RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害するが、ヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない。<sup>18,19)</sup>

ベルパタスビルは、*In vitro* 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、HCV RNA の複製及びHCV ウイルス粒子の会合に必須である HCV 非構造蛋白質 5A（NS5A）を標的とする抗 HCV 剤であると考えられる。

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



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

ソホスブビル

① 活性代謝物 (GS-461203) による HCV NS5B ポリメラーゼ阻害作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

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ヌクレオチドの RNA への取り込みを測定することにより評価した結果、GS-461203 は検討した全てのジェノタイプの 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 (IC<sub>50</sub>) 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 <sub>50</sub> (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*)<sup>21)</sup>

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 (EC<sub>50</sub>) 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 <sub>50</sub> (μmol/L) <sup>b</sup>
1a (H77)	0.040
1b (Con-1)	0.11
2a (JFH-1)	0.050
2b <sup>a</sup>	0.015
3a (S52)	0.050
4a (ED43)	0.040
5a <sup>a</sup>	0.015
6a <sup>a</sup>	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ビルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

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株に対するソホスブビルの抗ウイルス活性の EC<sub>50</sub> 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 (株)	EC <sub>50</sub> (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*)<sup>22)</sup>

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 EC<sub>50</sub> (中央値) はそれぞれ 0.062、0.10、0.029 及び 0.081 μmol/L であった。

ベルパタスビル

①細胞ベースのレプリコン複製試験における抗ウイルス活性及び選択性 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a、6a 及び 6e の HCV レプリコン複製試験によりベルパタスビルの選択的な抗 HCV 活性を検討した。ベルパタスビルはジェノタイプ1~6の HCV に対する強力な抗ウイルス活性を有し、平均 EC<sub>50</sub> は 0.002~0.13 nmol/L の範囲であった。特に、NS5A の M31 遺伝子多型をコードするジェノタイプ2a 及び 2b の HCV レプリコンに対して極めて強力な活性を示した。検討した最高濃度において細胞毒性は認められず [50%細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>) >44,444 nmol/L、EC<sub>50</sub> : 0.012 及び 0.015 nmol/L]、細胞ベースのレプリコン複製試験においてベルパタスビルは高度に選択的であった [ジェノタイプ1の HCV に対する選択指数 (SI : EC<sub>50</sub> に対する CC<sub>50</sub> の比) は 270,000~3,000,000 超]。  
(「IX-1-(2) ベルパタスビル 2) 細胞毒性」の項参照)

ジェノタイプ 1~6 の HCV レプリコンに対するベルパタスビルの抗ウイルス活性

ジェノタイプ	HCV レプリコン株	全長レプリコン又は NS5A キメラ	ベルパタスビル EC <sub>50</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>
1a <sup>b</sup>	H77	全長レプリコン	0.014
1b <sup>b</sup>	Con1	全長レプリコン	0.016
2a <sup>b,d</sup>	JFH-1 (L31 in NS5A)	全長レプリコン	0.008
2a <sup>c,e</sup>	J6 (M31 in NS5A)	全長レプリコン	0.005
2a <sup>c,e</sup>	J6 (M31 in NS5A)	NS5A キメラ	0.016
2b <sup>d</sup>	J8 (M31 in NS5A)	全長レプリコン	0.004
2b <sup>c,e</sup>	MD2b8-2 (L31 in NS5A)	NS5A キメラ	0.002
2b <sup>c,e</sup>	MD2b-1 (M31 in NS5A)	NS5A キメラ	0.006
3a <sup>c,b</sup>	S52	全長レプリコン	0.004
4a <sup>b</sup>	ED43	全長レプリコン	0.009
4d <sup>b</sup>	QC382	全長レプリコン	0.004
5a <sup>c,e</sup>	SA13	NS5A キメラ	0.054
5a <sup>f</sup>	SA13	全長レプリコン	0.021
6a <sup>b</sup>	HK6a consensus	全長レプリコン	0.006
6a <sup>c</sup>	GSI6a-1	全長レプリコン	0.009
6e <sup>c,e</sup>	D88	NS5A キメラ	0.130

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

b : 安定なサブゲノム Rluc をコードしたレプリコン細胞株。

c : 1C 細胞に一時的にトランスフェクトされたレプリコン。

d : 6.8 nmol/L の EC<sub>50</sub> で生じた一時的にトランスフェクトされた JFH-1 (NS5A 中の L31)。

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

f : 全長レプリコンのジェノタイプ 5a レプリコンは NS3 活性アッセイで試験した。

### ②HCV 感染細胞培養系を用いたベルパタスビルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ジェノタイプ 2a (J6/JFH-1 株) の HCV 感染細胞系を用いて、ベルパタスビルの抗ウイルス活性を検討した。ジェノタイプ 2a (J6/JFH-1 株) HCV 感染 CD81-Lunet 細胞に対するベルパタスビルの EC<sub>50</sub> は 0.008 nmol/L であった。

### ③臨床分離株に対するベルパタスビルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)<sup>24, 25)</sup>

未治療患者 25 例からの臨床分離株由来ジェノタイプ 1a HCV NS5A 遺伝子を含むキメラレプリコンのベルパタスビルに対する感受性を評価した。ベルパタスビルは患者分離株に対する強力な抗ウイルス活性を示し、EC<sub>50</sub> (平均値) は 0.011 nmol/L であり、ジェノタイプ 1a の HCV レプリコン実験室株に対する EC<sub>50</sub> 0.014 nmol/L と同程度であった。

患者分離株に対するベルパタスビルの活性スペクトルを検討するために、一過性キメラレプリコン試験を用いて、海外第 2 相及び第 3 相臨床試験の HCV 感染未治療患者 256 例のベースライン時に検出された 30 種類の異なるサブタイプから構成された、準種由来の NS5A 配列をコードするレプリコンに対するベルパタスビルの活性を評価した。これらのキメラレプリコンに対するベルパタスビルの EC<sub>50</sub> の中央値は実験室レプリコンの結果と類似していた (下表)。

また、サブタイプを含むジェノタイプ 1~6 の HCV キメラレプリコンに対するベルパタスビルの EC<sub>50</sub> は、検討した全ての HCV ジェノタイプに対して高い効力を示し (ジェノタイプ 1a、1b、2a、2b、2c、2e、2i、2j、2k、3a、4a、4d、4n、4r、4o、4k、4b、4c、4f、4t、5a、6a、6e、6l、6q、6h、6k 及び 6m に対する EC<sub>50</sub> の範囲 0.002~0.11 nmol/L)、まれな遺伝子型であるジェノタイプ 3b 及び 6n の HCV 感染患者由来分離株のごく一部がベルパタスビルに対する低い感受性を示した。

ジェノタイプ 1~6 の HCV 感染患者分離株由来の NS5A 配列を含む  
キメラレプリコンに対するベルパタスビルの活性

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

GT：ジェノタイプ

④ベルパタスビルの HCV レプリコン活性に対するヒト血清の影響 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ウシ胎児血清 10%及びヒト血清 40%を含む完全細胞培養培地中で、ジェノタイプ 1a の安定 HCV レプリコン細胞にベルパタスビルを処置したとき、ジェノタイプ 1a の HCV レプリコンに対するベルパタスビルの効力はヒト血清 40%存在下で 1/13.3 に低下した。蛋白結合率で調整した EC<sub>50</sub> の範囲は、ジェノタイプ 1a、1b、2a、2b、3a、4a 及び 6a の HCV レプリコンに対しては 0.027~0.21 nmol/L、ジェノタイプ 5a 及び 6e の HCV レプリコンに対しては 0.72~1.7 nmol/L であった。

ソホスブビル/ベルパタスビル

ソホスブビル/ベルパタスビ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*)<sup>26, 27)</sup>

*In vitro* でのソホスブビル及びベルパタスビルの併用により、ジェノタイプ 1~4 の HCV レプリコン細胞に対して、相加的又はわずかに相乗的な抗ウイルス作用が示された。抗ウイルス拮抗作用は認められなかった。ベルパタスビル単独又はソホスブビルとの併用で、顕著な *in vitro* 細胞毒性は認められなかった。

ジェノタイプ 1~4 の HCV レプリコン細胞におけるソホスブビル+ベルパタスビル併用時の  
抗ウイルス相乗作用及び拮抗作用、並びに薬物相互作用の定量化

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

a：平均値±標準偏差

2) 他の抗 HCV 薬との併用効果

ソホスブビル

他の抗HCV薬との併用によるソホスブビルの抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)<sup>28, 29)</sup>

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 NS5A 阻害剤 (レジパスビル)、NS5B 阻害剤 (GS-9190<sup>†</sup>及び GS-9669<sup>†</sup>)、NS3 プロテアーゼ阻害剤 (GS-9451<sup>†</sup>、telaprevir<sup>††</sup>、boceprevir<sup>†</sup>) 又はインターフェロン (IFN) α と併用したとき、いずれも相加的な抗ウイルス作用が認められ、リバビリンと併用したとき弱い相乗効果を示した。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 (2018 年 10 月時点) †† 国内販売中止 (2018 年 10 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 <sup>a</sup> [ (μmol/L) <sup>2</sup> % ] *	拮抗作用量 <sup>a</sup> [ (μmol/L) <sup>2</sup> % ] *	相互作用 <sup>b</sup>
レジパスビル	非核酸型NS5A 阻害剤	3.3±4.2	-7.7±13.3	相加作用
IFNα	免疫調節薬	12.0±14.9	-1.1±1.0	相加作用
リバビリン	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
telaprevir	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)<sup>2</sup> %]

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

## ベルパタスビル

他の抗HCV薬との併用によるベルパタスビルの抗ウイルス活性への影響 (*in vitro*)<sup>28, 30, 31)</sup>

他の抗 HCV 薬とベルパタスビルを併用した場合の抗ウイルス相乗作用及び拮抗作用、並びに薬物相互作用を検討した。*In vitro* 併用試験において、ベルパタスビルとソホスブビルとの併用により相加的な抗ウイルス作用が示された。ベルパタスビルと IFN- $\alpha$ 、リバビリン、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬 (boceprevir<sup>†</sup>、シメプレビル及び telaprevir<sup>††</sup>) 又は NS5A 阻害薬ダクラタスビルとの併用では、相加的な相互作用が認められた。ベルパタスビルをこれらの抗 HCV 薬と併用したとき、抗ウイルス拮抗作用は認められなかった。

† 国内未承認 (2018年10月時点) †† 国内販売中止 (2018年10月時点)

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

ベルパタスビルと併用した薬剤	分類	相乗効果量 [ (nmol/L) <sup>2</sup> ]	拮抗作用量 [ (nmol/L) <sup>2</sup> ]	相互作用
ソホスブビル	非核酸型 NS5B 阻害剤	3±3	-4±3	相加作用
INF $\alpha$	免疫調節薬	8±6	-1±1	相加作用
リバビリン	核酸アナログ	9±12	-6±7	相加作用
boceprevir	NS3 プロテアーゼ阻害剤	1.7±0.6	-7.7±4.6	相加作用
シメプレビル	NS3 プロテアーゼ阻害剤	0.7±0.6	-11.6±5.6	相加作用
telaprevir	NS3 プロテアーゼ阻害剤	2.0±2.6	-19.2±8.3	相加作用
ダクラタスビル	NS5A プロテアーゼ阻害剤	3.3±3.5	-10.5±9.1	相加作用

\* : 平均値±標準偏差

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

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

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

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

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

### 3) 薬剤耐性

#### ソホスブビル

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

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 <sup>a</sup> (nmol/L)	感受性変化 <sup>b</sup>	NS5B 領域のアミノ酸変異 (ディープシーケンス解析)	
				S282T (%)	その他 (>15%)
1b (Con-1)	82	2000	2.01	15.43	T344A, C445F
	98	2000	3.36	53.58	T344A, C445F, S549N
	109	4000	4.08	98.36	T344A, S549N
2a (JFH-1)	6	200	1.69	<1	I178V
	56	1200	11.0	32.09	T286P, M289L, V421A, S549N
	66	1200	21.5	52.06	K100Q, T286P, M289L, T483M
	79	2000	24.3	98.50	K51R, T286P, M289L
2b <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	25	500	2.4	<1	None
	56	1000	14.3	77.9	None
	70	1000	60.4	98.1	None
6a <sup>c</sup>	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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

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*)<sup>33)</sup>

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 EC<sub>50</sub> 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、リバビリンに対しては、野生型と比較した場合の S282T 変異型に対する EC<sub>50</sub> 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、リバビリンの抗ウイルス活性

レプリコン ジェノタイプ (株)	ソホスブビル			リバビリン		
	EC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (nmol/L)		感受性変化 <sup>b</sup>	EC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μmol/L)		感受性変化 <sup>b</sup>
	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 <sup>c</sup>	13.3	215.6	16.2	2.6	0.6	0.2
3a <sup>c</sup>	33.9	117.1	3.5	6.7	1.0	0.2
4a <sup>c</sup>	35.8	217.5	6.1	6.2	0.6	0.1
5a <sup>c</sup>	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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

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

③NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬の耐性変異（耐性関連変異）に対する交差耐性<sup>34)</sup>

NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬の耐性に関連する変異をコードするジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV レプリコンに対するソホスブビルの活性を検討した。NS3 耐性関連変異は、承認済みの NS3/4A 阻害薬に対して各 HCV ジェノタイプでの対照株との比較で EC<sub>50</sub> の 2.5 倍超の感受性低下に寄与する NS3 領域の変異と定義した。ジェノタイプ 1a の HCV 変異レプリコン 32 種及びジェノタイプ 1b の HCV 変異レプリコン 26 種において、ソホスブビルに対する感受性の著しい低下は、プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルに対する高度の耐性 (EC<sub>50</sub> の変化 100 倍超) に寄与する耐性関連変異 (ジェノタイプ 1a の A155G、A156L/T 及び D168A/E/F/G/H/I/K/L/R/T/V/Y、並びにジェノタイプ 1b の R155K 及び D168A/G/V/Y) を含め、検討されたいずれの NS3 耐性関連変異でも認められなかった。

④ソホスブビルに対する他の抗 HCV 薬との交差耐性 (*in vitro*)<sup>33, 34)</sup>

NS5A 阻害剤、リバビリン、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、EC<sub>50</sub> を算出した。同様に野生型レプリコン細胞に対する EC<sub>50</sub> 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 阻害剤及びリバビリン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 <sup>c</sup>			
		ソホスブビル	GS-9669 <sup>†</sup>	VX-222 <sup>†</sup>	リバビリン
1a <sup>a</sup>	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
1b <sup>b</sup>	P495L	0.9	1.7	NT	1.1
	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	

<sup>†</sup> 国内未承認 (2018 年 10 月時点)、NT: データなし

a: 野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>: 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 EC<sub>50</sub>: 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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>



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 <sup>c</sup>					
		ソホスブビル	GS-9451 <sup>†</sup>	boceprevir <sup>†</sup>	テラプレビル	シメプレビル	グラゾプレビル
1a <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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	

<sup>†</sup> 国内未承認 (2018年10月時点)、NT: データなし

a: 野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>: 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 EC<sub>50</sub>: 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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

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 <sup>a</sup>
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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

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 <sup>a</sup>		
		ソホスブビル	レジパスビル	リバビリン
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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

種々の NS5A 耐性関連変異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 耐性関連変異では、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 EC<sub>50</sub> 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 <sup>a</sup>	
		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 EC<sub>50</sub>/野生型レプリコンに対する EC<sub>50</sub>

## ベルパタスビル

### ①レプリコン細胞を用いたベルパタスビルの耐性発現試験 (*in vitro*)<sup>35)</sup>

ジェノタイプ 1~6 の HCV レプリコンを用いて、ベルパタスビルに対する耐性発現について検討した。*in vitro* 耐性発現試験において、NS5A の 24、28、31、32、58、92 及び 93 位の変異が選択され、28、31 及び 93 位の耐性関連変異が最も多く認められた。個々のクローン及びプールされた細胞はベルパタスビルに対する感受性の低下を示した。

ジェノタイプ 1a の HCV レプリコンでは、耐性クローンの大半が単一耐性関連変異として L31V 又は Y93H 変異をコードしていた。他の単一耐性関連変異として Q30K、L31M 及び Y93N 変異が検出されたが、これらの出現頻度はかなり低かった。ごく一部のベルパタスビル耐性クローンにおいて、二重変異 Q30R/Y93H、Q30H/Y93H 及び L31V/Y93H が検出された。

ジェノタイプ 1b の HCV レプリコンでは、全てのベルパタスビル耐性クローン及び保存された細胞が NS5A 領域内に 2 ヶ所以上のアミノ酸置換を有していた。Y93H 変異は単一変異としては検出されず、常に、L31F、L31M 及び L31V を含む他の NS5A 耐性関連変異と同時に出現していた。

ジェノタイプ 2a の HCV レプリコンでは、T24A、F28S、C92R 及び Y93D/H の変異株が選択された。T24A はレプリコンアッセイでベルパタスビルに対する感受性低下を示さなかった。ジェノタイプ 2a の HCV レプリコンでは、F28S、Y93H 及び C92R 変異で効力の低下が認められた。

ベルパタスビルに対する *in vitro* 耐性発現試験で検出された変異種

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

### ②NS5A阻害薬への既知の耐性関連変異に対するベルパタスビルの活性 (*in vitro*)<sup>35~37)</sup>

ベルパタスビルにより選択された変異及び他の NS5A 阻害薬に対する耐性に寄与することが知られる耐性関連変異を、部位特異的遺伝子変異導入により、ジェノタイプ 1~6 の HCV レプリコンへ単一、二重又は三重置換導入し、これらレプリコンのベルパタスビル及び比較対照である NS5A 阻害薬に対する感受性を検討した。

ジェノタイプ 1~6 を通じ、28、30、31 及び 93 位での変異種を含め、レジパスビル及びダクラタスビルに対して感受性低下を示した NS5A 変異種の数は、ベルパタスビルと比べると多かった。ジェノタイプ 1~6 を通じて大部分の変異種で EC<sub>50</sub> の変化はベルパタスビルよりもレジパスビル及びダクラタスビルで大きかった。

ジェノタイプ 1a の HCV レプリコンでは、検討された NS5A 耐性関連変異単一変異 67 種のうち 46 種 (68.7%) がベルパタスビルに対する感受性の低下を示さなかった。ベルパタスビルに対する高度の耐性は、M28G、A92K 及び Y93H/N/R/W を含む単一変異 6 種、及び二重変異の NS5A 耐性関連変異 50 種のうち 22 種で認められた。ベルパタスビルでは NS5A 耐性関連変異の M28A、Q30E/G/K/H/R/Y、L31M/V、P32L、H58D 及び Y93C/S/T に対して低~中等度の耐性を示さなかったのに対し、レジパスビル及びダクラタスビルは高度耐性を示した。検討された単一変異種 (n=63) のそれぞれ 6%、30% 及び 30% が、ベルパタスビル、レジパスビル及びダクラタスビルに対して高度の耐性を示した。

ジェノタイプ 1b の HCV レプリコンでは、検討された NS5A 耐性関連変異単一変異 32 種のうち 24 種 (75.0%) がベルパタスビルに対する 2.5 倍未満の耐性を示した。ベルパタスビルに対する中等度の耐性は L31F/I 及び Y93H/N/T 変異で認められたが、A92K 変異では EC<sub>50</sub> で 201 倍の変化がみられた。レジパスビル及びダクラタスビルは L31M/V、P58D 及び Y93C/S 変異種に対して中等度～高度の耐性を示したが、ベルパタスビルではこれら変異種に対する EC<sub>50</sub> の変化は 2.5 倍未満であった。L31M+Y93N、L31V+Y93N 及び L31V+Y93H 変異を除き、全ての二重変異でベルパタスビルに対する EC<sub>50</sub> の変化は 100 倍以下であった。なお、これらの耐性関連変異はソホスビルに対して感受性を示すことが確認されている。

ジェノタイプ 1a 及び 1b の NS5A 変異の表現型解析

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

Fold change は野生株の EC<sub>50</sub> 値に対する変異株の EC<sub>50</sub> 値の比として算出した。

ジェノタイプ 2a、2b、3a、4a 及び 5a では、NS5A 耐性関連変異単一変異の大部分でベルパタスビルに対する耐性レベルは低かった。ジェノタイプ 2a、4a 又は 5a では、ベルパタスビルに対して高度の耐性を示す NS5A 耐性関連変異単一変異は認められなかった。高度の耐性は、ジェノタイプ 2b の C92T 及び Y93H/N、ジェノタイプ 3a の Y93H/S、並びにジェノタイプ 6a の L31V 及び P32A/L/Q/R で認められた。

ジェノタイプ 2~6 の NS5A 変異の表現型解析

ベルパタスビルに対する耐性レベル (Fold Change)	変異	ジェノタイプ 2a	ジェノタイプ 2b	ジェノタイプ 3a	ジェノタイプ 4a	ジェノタイプ 5a	ジェノタイプ 6a
< 2.5	単一変異	T24A, T24P, T24S, F28C, F28L, F28V, K30A, K30H, K30Q, K30R, K30S, K30T, L31M, P58A, P58T, C92A, C92K, C92N, C92S, C92T, Y93C, Y93F, Y93L, Y93S, Y93T	S24A, S24T, S24Y, K30H, K30M, K30N, K30R, K30S, M31I, M31L, M31V, S38F, P58S, P58T, C92A	S24A, S24K, S24T, M28L, M28V, A30Q, A30R, A30S, A30V, L31V, S38Y, P58A, P58H, P58S, E92K, Y93F	K24G, K24R, L28M, L28V, L30H, L30R, L30S, L30T, L30V, M31I, M31L, P58L, P58S, P58T, D62E, Y93C	Q30H, Q30K, Q30L, Q30R, Q30S, Q30T, L31F, L31M, L31V, P32L, P58S, T93C, T93F, T93H, T93L, T93N, T93S	Q24K, Q24R, Q24T, F28A, L28F, R30A, R30H, R30K, R30N, R30Q, R30S, R30T, T58A, T58P, T58S, A92P, T93C, T93F, T93L, T93Y
2.5 to 100		F28S, L31V, C92R, Y93H, Y93N	L28F, P58A, C92S, Y93F	A30H, A30K, L31F, L31M, P58G	L28T, Y93H, Y93N, Y93S	L31I	F28M, F28V, L28M, L31I, L31M, T58G, T58H, A92T, T93A, T93H, T93N, T93S
> 100		None	C92T, Y93H, Y93N	Y93H	None	None	L31V, P32A, P32L, P32Q, P32R
< 2.5	二重変異	NA	M31I+Y93H	M28T+A30V	L30H+M31V, L30H+P32L, M31V+P32L	ND	Q24R+R30S
2.5 to 100		L31M+P58S	NA	A30V+Y93H	L30H+Y93H, L30H+Y93S	ND	NA
> 100		NA	M31V+Y93H	A30K+L31I, A30K+L31M, A30K+Y93H, A30K+Y93N, A30S+Y93H, A30T+Y93H, L31P+Y93H	None	ND	NA

ND = 実施していない; NA = 該当しない

Fold change は野生株の EC<sub>50</sub> 値に対する変異株の EC<sub>50</sub> 値の比として算出した。

NS5A 耐性関連変異がコードされたジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV レプリコンの広範なパネルを用いて、ベルパタスビル並びに第一世代 NS5A 阻害薬のレジパスビル及びダクラタスビルに対する感受性を検討した。ベルパタスビルは、大部分の NS5A 耐性関連変異単一及び二重変異に対して、レジパスビル及びダクラタスビルに比較して改善された *in vitro* 抗 HCV 活性を示した。

以上のジェノタイプ 1~6 の HCV レプリコンにおける NS5A 耐性変異の広範なパネルによる表現型解析の結果、ベルパタスビルは広範な NS5A 耐性関連変異に対する高い効力を示し、第一世代の NS5A 阻害薬に比較して改善された耐性障壁を有することが示唆された。

③NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (*in vitro*)<sup>34, 38, 39)</sup>

ジェノタイプ 1a 由来 32 種及びジェノタイプ 1b 由来 26 種の NS3 変異種について検討した。ベルパタスビルは、プロテアーゼ阻害薬アスナプレビルに関連するジェノタイプ 1a 耐性関連変異の V36L、F43S、V55I、Q80K/L/R、R155G/K/T/W 及び D168A/E/G/H/N/V、並びにジェノタイプ 1b 耐性関連変異の V36M、V55A、Q80K/R、R155K/W、A156S/T/V 及び D168A/E/G/V/Y を含め、検討された全ての NS3 変異種に対して完全な活性を保持していた。ベルパタスビルは、ジェノタイプ 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の HCV レプリコン系において、種々の NS5B ポリメラーゼ阻害薬関連耐性関連変異をコードするレプリコンに対して完全な活性を保持していた。NS5B S282T はソホスブビルに対する低～中等度の耐性に寄与するが、ベルパタスビルは S282T に対しても完全な活性を保持していた。これらのデータは、これまでに報告されている広範な NS3 プロテアーゼ阻害薬耐性関連変異、並びにソホスブビルの主要な耐性関連変異である S282T を含む NS5B (核酸型及び非核酸型抗 HCV 薬) 耐性関連変異との間に、ベルパタスビルとの交差耐性がないことを示唆している。

ソホスブビル/ベルパタスビル

①ベルパタスビルへの既知の NS5A 耐性関連変異に対するソホスブビルの活性 (*in vitro*)<sup>34, 37)</sup>

NS5A 耐性関連変異のソホスブビルに対する交差耐性を検討するため、NS5A 変異 HCV レプリコンのパネルを用いてベルパタスビル、ソホスブビル及びリバビリンに対する感受性を検討した。ベルパタスビルに対する感受性の低下を示した NS5A 変異は、ソホスブビル又はリバビリンに対する EC<sub>50</sub> の顕著な変化を示さなかった (下表)。

ジェノタイプ 1a の HCV レプリコンにおける NS5A 変異に対する  
ソホスブビル、ベルパタスビル及びリバビリンの *in vitro* 活性

薬剤	EC <sub>50</sub> における感受性変化 (NS5A 変異株の EC <sub>50</sub> /ジェノタイプ 1a-H77 の EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>										
	M28A	M28T	Q30E	Q30K	L31M	L31V	P32L	H58D	Y93H	Y93N	Y93S
SOF	0.72	0.91	0.91	1.1	1.2	1.0	0.8 <sup>b</sup>	1.2	0.9	0.9	0.6
VEL	25.4	7.5	17.7	10.4	16	67.5	28.4	7.3	609.1	2758.2	63.9
RBV	0.7	0.8	0.8	1.3	1.0	1.1	1.0	1.3	0.9	1.0	0.7

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

a : 対応する野生株からの感受性変化は 2 つの独立した実験より算出した。

b : 変異株に対する 1 回の実験データ

ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a の NS5A 変異 HCV レプリコンはソホスブビルに対する交差耐性を示さず、全ての変異株で対照の野生型と比較した EC<sub>50</sub> の変化は 2.5 倍未満であった。さらに、ダクラタスビルに対する中等度の耐性 (EC<sub>50</sub> の変化 2.5~100 倍) を示すジェノタイプ 1a の NS5A 耐性関連変異の K24G 及び L31F、並びにジェノタイプ 1b の NS5A 耐性関連変異の L31I/M/V 及び Y93H/N、また、高度の耐性 (EC<sub>50</sub> の変化 100 倍以上) を示すジェノタイプ 1a の NS5A 耐性関連変異の M28A/T、Q30E/K、L31M/V、P32L、H58D、A92K 及び Y93H/N/S、並びにジェノタイプ 1b の NS5A 耐性関連変異の A92K を含む、ダクラタスビルへの耐性と関連する全ての NS5A 耐性関連変異で、ソホスブビルへの交差耐性は認められなかった。

②ソホスブビル耐性関連変異の S282T を含む NS5B 耐性関連変異に対するベルパタスビルの活性 (*in vitro*)<sup>32, 34)</sup>

ソホスブビルの *in vitro* 耐性発現試験では、ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a の安定レプリコン細胞、並びにジェノタイプ 2b、5a 及び 6a の HCV 由来 NS5B 配列が導入されたジェノタイプ 1b の安定キメラレプリコンにおいて、NS5B 領域での主要な耐性変異として S282T が一貫して検出された。S282T 変異を含むレプリコンはソホスブビルに対する感受性の低下を示し、S282T 変異に対する EC<sub>50</sub> は 2.4~18.1 倍に増加した。

野生型及び NS5B S282T 変異を有するジェノタイプ 1a 及び 1b の HCV レプリコンに対するソホスブビル及びベルパタスビルの抗ウイルス活性を下表に示す。ベルパタスビルに対しては野生型と同程度の感受性を示し、この S282T 耐性関連変異はベルパタスビルに対する感受性を変化させないことが示された。

ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコンの S282T 変異に対するベルパタスビルの交差耐性

	感受性変化 <sup>a,b</sup>	
	ソホスブビル	ベルパタスビル
ジェノタイプ 1a S282T	8.8	0.7
ジェノタイプ 1b S282T	8.8	1.4

a : 2 回以上の独立した実験に対する平均値。

b : 対応する野生株からの感受性変化。

ソホスブビルにより *in vitro* で選択されたジェノタイプ 2~6 の HCV レプリコン細胞株（ウイルス集団の 98% 超が S282T 変異を有する）に対するベルパタスビルの交差耐性を検討した。ベルパタスビルの活性は S282T の有無を問わず変化せず、ソホスブビルに対する耐性関連変異の NS5B S282T は、NS5A 阻害薬のベルパタスビルとの間に交差耐性を生じないことが示唆された。

ソホスブビルで選択された S282T 変異を有する  
ジェノタイプ 2~6 の HCV レプリコンに対するベルパタスビルの交差耐性

レプリコン <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> の感受性変化 <sup>b</sup> ソホスブビル	EC <sub>50</sub> の感受性変化 <sup>c</sup> ベルパタスビル
2a	2.4	0.38
2b	10	2.3
3a	4.1	1.12
4a	6	0.99
5a	11.1	1.9
6a	8.8	1.2

a : ジェノタイプ 2b、5a 及び 6a レプリコンは、ジェノタイプ 1b Con-1 レプリコン細胞においてキメラ NS5B であった。

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

c : ソホスブビルで選択した細胞の EC<sub>50</sub> を薬物に曝露していない対照細胞の EC<sub>50</sub> で正規化することによって EC<sub>50</sub> の感受性変化を測定した。

#### 4) 臨床試験での耐性発現解析

##### ①国内第 3 相試験における耐性解析

「V-3-(5)-2) 比較試験」の項参照

##### ②海外第 3 相試験における耐性解析<sup>9~11)</sup>

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

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

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

### 1) 健康成人

#### 健康成人（日本人、外国人）：単回及び反復投与試験<sup>15)</sup>

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

注) voxilaprevir（国内未承認）NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であり、諸外国ではソホスブビル／ベルパタスビル/voxilaprevir 配合錠として HCV 感染症治療薬として承認されている。

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

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

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

b 中央値（範囲）



<参考>

本剤又はソホスブビル及びベルパタスビルを投与したときの薬物動態（外国人）<sup>40~42)</sup>

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

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

2) HCV 感染患者：反復投与試験（外国人）<sup>5~7,9)</sup>

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

HCV 感染患者に本剤又はソホスブビル+ベルパタスビルを 1 日 1 回投与したときのソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの定常状態での薬物動態パラメータ (第 2 相及び第 3 相試験における多数回採血薬物動態データ)

薬物動態パラメータ	ソホスブビル (400 mg) +ベルパタスビル (100 mg) (N=25)	本剤 (N=69) <sup>a</sup>
ソホスブビル		
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	1956.9 (56.6)	1622.9 (50.5)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1256.5 (35.2)	1288.1 (57.5)
GS-331007		
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	12,887.9 (29.3)	14186.8 (29.3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	987.9 (33.0)	1200.0 (31.9)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	354.2 (51.0)	318.5 (40.1) <sup>b</sup>
ベルパタスビル		
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	2735.5 (54.5)	3253.1 (68.1)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	353.3 (54.4)	421.8 (63.1)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	44.8 (101.6)	40.9 (71.2)

平均値 (変動係数、%)

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

b : N=68

解析には、GS-US-337-0122 試験、GS-US-342-0102 試験、GS-US-342-0109 試験、又は GS-US-342-1138 試験においてソホスブビル 400 mg 及びベルパタスビル 100 mg を個々の薬剤又は合剤として投与された全ての HCV 感染患者を含む。

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

(「VII-1-(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項参照)

### 3) 腎機能障害患者（外国人）

#### ソホスブビル<sup>43)</sup>

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル 400 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 [推定糸球体濾過量 (eGFR) >80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>] に比較して、軽度 (eGFR ≥ 50 かつ ≤ 80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)、中等度 (eGFR ≥ 30 かつ < 50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) 又は重度 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルの AUC<sub>0-inf</sub> はそれぞれ 61%、107%、171% 高く、GS-331007 の AUC<sub>0-inf</sub> はそれぞれ 55%、88%、451% 高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルの AUC<sub>0-inf</sub> は、透析 1 時間前投与で 28%、透析 1 時間後投与で 60% 高かったのに対し、GS-331007 の AUC<sub>0-inf</sub> は、透析 1 時間前投与で 1280%、透析 1 時間後投与で 2070% 高い値を示した。末期腎不全の被験者では GS-331007 の除去には血液透析が必要であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18% の GS-331007 が除去された。

#### ベルパタスビル<sup>44~46)</sup>

HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者 [クレアチニン・クリアランス (CL<sub>Cr</sub>) < 30 mL/分] に、ベルパタスビル 100 mg を単回経口投与したとき、ベルパタスビルの AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は正常腎機能の対照被験者 (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 mL/分) よりもそれぞれ約 50% 及び 11% 高かった。蛋白結合率の差は両群間で認められなかった。

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

ベルパタスビルの薬物動態に対する重度の腎機能障害の影響

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

平均値 (変動係数, %)

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

### 4) 肝機能障害患者（外国人）

#### ソホスブビル<sup>47)</sup>

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

#### ベルパタスビル<sup>48)</sup>

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

ベルパタスビルの薬物動態に対する中等度肝機能障害の影響

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

平均値 (変動係数, %)

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

ベルパタスビルの薬物動態に対する重度肝機能障害の影響

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

平均値 (変動係数, %)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人) <sup>8)</sup>

外国人健康成人 30 例に本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、ソホスブビル、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを下表に示す。本剤として投与した場合のソホスブビルの吸収速度は、食後投与では遅延し、バイオアベイラビリティのわずかな変化 (平均 AUC は 2 倍未満増加、平均 C<sub>max</sub> は変化なし) がみられた。GS-331007 については、本剤を食後投与したとき、C<sub>max</sub> は約 25%~37%低下したが、AUC は変化しなかった。GS-331007 の C<sub>max</sub> の低下はわずかであり、AUC パラメータは、薬物動態の変化なしとみなす基準に該当したことから、GS-331007 の薬物動態に対する食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。本剤を食後に投与したとき、ベルパタスビルの AUC はそれぞれ 21%及び 34%増加したが、ベルパタスビルの C<sub>max</sub> は変化なしであった。従って、本剤の臨床開発プログラムでは、本剤は食事条件にかかわらず投与可能とされた。

健康成人に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブビル		GS-331007		ベルパタスビル	
	空腹時 (30 例)	食後 (30 例)	空腹時 (30 例)	食後 (30 例)	空腹時 (30 例)	食後 (30 例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	1628.5 (44.7)	1402.5 (50.3)	1020.7 (31.5)	622.2 (23.6)	562.1 (44.6)	543.9 (35.9)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	3.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 4.00)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL) <sup>a</sup>	1612.5 (38.5)	2678.4 (26.8)	13,102.9 (19.1)	13,322.9 (16.5)	4513.7 (47.6)	5062.2 (43.4)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	0.41 (0.36, 0.45)	0.58 (0.47, 0.80)	27.25 (25.53, 29.82)	30.28 (28.54, 32.65)	17.08 (14.64, 18.63)	16.62 (15.10, 17.72)

高脂肪食 (約 800kcal、約 50%脂肪) 摂取時の結果

a: 平均値 (変動係数, %), b: 中央値 (範囲)

## 2) 併用薬の影響

### ① *In vitro*試験成績<sup>49~51)</sup>

ソホスブビル及びベルパタスビルはともにトランスポーターである P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である。 *In vitro* でベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 により弱い代謝を受ける。 P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用によりソホスブビル及びベルパタスビルの腸管内での吸収が増加し、強力な P-gp 及び BCRP 誘導剤、並びに中等度又は強力な CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4 の誘導剤との併用により減少する可能性がある。 さらに、ベルパタスビルは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。 ソホスブビル及びベルパタスビルは 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 (外国人)

〈ソホスブビル/ベルパタスビルが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性〉

#### ソホスブビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対するソホスブビル単剤の影響を以下に要約する。

《シクロスポリン又はタクロリムスとの併用： P7977-1819 試験》<sup>52)</sup>

- シクロスポリンとソホスブビル 400 mg を併用投与したとき、シクロスポリンの AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (80%~125%) であった。
- タクロリムスをソホスブビル 400 mg と併用投与したとき、タクロリムスの AUC<sub>inf</sub> は 9%増加、C<sub>max</sub> 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、臨床上有意味のある影響ではないと考えられた。

《メサドンとの併用： P7977-0814 試験》<sup>53)</sup>

- メサドンとソホスブビル 400 mg を併用投与したとき、R-メサドン又は S-メサドンの AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>max</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

《norgestimate (国内未発売) /エチニルエストラジオールとの併用： GS-US-334-0146 試験》<sup>54)</sup>

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

《抗レトロウイルス薬との併用： GS-US-334-0131 試験》<sup>55)</sup>

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

## ベルパタスビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対するベルパタスビル単剤の影響を以下に要約する。

《norgestimate（国内未発売）/エチニルエストラジオールとの併用：GS-US-281-1058 試験》<sup>54)</sup>

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

《ジゴキシンの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

- P-gp のプローブ基質であるジゴキシシンとベルパタスビル 100 mg を併用投与したとき、ジゴキシシンの  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ約 34%及び 88%増加し、ベルパタスビルによる全身循環に入る前（presystemic）の P-gp の阻害作用と整合する結果であった。

《プラバスタチンとの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

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

《ロスバスタチンとの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

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

《シクロスポリンとの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

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

## ソホスブビル／ベルパタスビル

健康成人における併用薬の薬物動態に対する本剤の影響を以下に示す。

《アトルバスタチンとの併用：GS-US-342-4034 試験》<sup>56)</sup>

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

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》<sup>57,58)</sup>

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

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

#### 〈他の薬剤がソホスブビル/ベルパタスビルの薬物動態に影響を及ぼす可能性〉

##### ソホスブビル

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

《シクロスポリン又はタクロリムスとの併用：P7977-1819 試験》<sup>52)</sup>

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

《メサドンとの併用：P7977-0814 試験》<sup>53)</sup>

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

《リファンピシンの併用：GS-US-334-1344 試験》<sup>59)</sup>

- ・リファンピシンとソホスブビル 400 mg を反復併用投与したとき、ソホスブビルの AUC<sub>inf</sub> は 72%、C<sub>max</sub> は 77%低下した。

《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》<sup>57,58)</sup>

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

《ファモチジンとの併用：GS-US-342-1346 試験》<sup>60)</sup>

- ・ファモチジンと本剤を同時に併用投与したとき、ソホスブビル、GS-331007 共に AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。
- ・ファモチジンと本剤を 12 時間差投与したとき、ソホスブビルの C<sub>max</sub> は 23%低下したが、AUC<sub>inf</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。GS-331007 の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内であった。

《オメプラゾールとの併用：GS-US-342-1346 試験、GS-US-342-1709 試験》<sup>60)</sup>

- ・オメプラゾール 20 mg と本剤を同時に併用投与したとき、ソホスブビルの AUC<sub>inf</sub> は 29%、C<sub>max</sub> は 34%低下した。GS-331007 の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の 90%信頼区間は予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) であった。

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

### ベルパタスビル

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

《シクロスポリンとの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

- ・ シクロスポリンとベルパタスビル 100 mg を併用投与したとき、ベルパタスビルの  $AUC_{inf}$  は 103%、 $C_{max}$  は 56% 増加した。

《リファンピシンの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

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

《ケトコナゾールとの併用：GS-US-281-0115 試験》<sup>50)</sup>

- ・ ケトコナゾールとベルパタスビル 100 mg を併用投与したとき、ベルパタスビルの  $AUC_{inf}$  は 71%、 $C_{max}$  は 29% 増加した。

《ファモチジンとの併用：GS-US-342-1346 試験》<sup>60)</sup>

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

《オメプラゾールとの併用：GS-US-342-1346 試験、GS-US-342-1709 試験》<sup>60)</sup>

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



《抗レトロウイルス薬との併用：GS-US-342-1167 試験、GS-US-342-1326 試験》<sup>57,58)</sup>

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

ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響<sup>a 50,52,53,57~61</sup>

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

(続き)

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

(続き)

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

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

a：薬物相互作用試験は健康成人を対象として実施

併用薬の薬物動態に及ぼすソホスブビル、ベルパタスビル及び本剤の影響 a 50,52~54,56~58)

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

(続き)

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	VEL の 投与量 (mg)	SOF の 投与量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ラルテグラービル+エムトリ シタビレン/テノホビル シ ソフ ロキシルフル酸塩	エムトリシタビレン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	テノホビルシソフ ロキシ ルフル酸塩 300 1日1回				テノホビル		
	ラルテグラービル 400 1日2回				1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
エファビレンツ/エムトリシ タビレン/テノホビル シソ フ ロキシルフル酸塩	エファビレンツ 600 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	15	1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)
	エムトリシタビレン 200 1日1回				0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	テノホビルシソフ ロキシ ルフル酸塩 300 1日1回				1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)
エムトリシタビレン/リルビ リン/テノホビル シソ フ ロキシルフル酸塩	エムトリシタビレン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	テノホビル		
	リルビリン 25 1日1回				1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.00, 2.43)
	テノホビルシソフ ロキシ ルフル酸塩 300 1日1回				0.95 (0.90, 1.00)	0.99 (0.97, 1.02)	1.05 (0.99, 1.11)
トルテグラービル	50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.93 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)
エルビテグラービル/コビ シスタット/エムトリシタビ レン/テノホビル アラフェナミ ド	エルビテグラービル 150 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.44 (1.33, 1.55)	1.40 (1.34, 1.46)	1.84 (1.76, 1.92)
	コビシスタット 150 1日1回				1.06 (1.01, 1.11)	1.06 (1.01, 1.13)	1.04 (0.98, 1.10)
	エムトリシタビレン 200 1日1回				0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
	テノホビル アラフェナミド 10 1日1回				1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
シクロスロリン	600 単回	100 単回	—	12	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
		—	400 単回	19	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NA
					0.92 (0.82, 1.02)	0.88 (0.78, 1.00)	NA
					1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA

(続き)

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

SOF：ソホスブビル、VEL：ベルパタスビル、NA：該当なし、—：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康成人を対象として実施

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
HCV感染症患者における母集団薬物動態解析<sup>62)</sup>

C型非代償性肝硬変患者〔Child-Pugh(CP)分類 B又はC〕における母集団薬物動態解析では、定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（79例）でそれぞれ3474 ng・h/mL（33.0%）、1082 ng/mL（38.9%）、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007（102例）でそれぞれ13947 ng・h/mL（24.4%）、971 ng/mL（31.4%）、ベルパタスビル（102例）でそれぞれ3013 ng・h/mL（75.6%）、193 ng/mL（90.5%）であった。

C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者における母集団薬物動態解析では、定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（88例）でそれぞれ2028 ng・h/mL（43.3%）、802 ng/mL（50.6%）、GS-331007（117例）でそれぞれ13702 ng・h/mL（23.3%）、850 ng/mL（26.4%）、ベルパタスビル（117例）でそれぞれ4873 ng・h/mL（55.8%）、473 ng/mL（67.8%）であった。

いずれの集団においても、ソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無又は前治療の影響は認められなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>63)</sup>

#### ソホスブビル

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

#### ベルパタスビル

日本人C型非代償性肝硬変患者、DAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者の母集団薬物動態における最終モデルは、1次吸収、線形性排泄を伴う2-コンパートメントモデルであり、全身クリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（V<sub>c</sub>/F）、抹消コンパートメントの見かけの分布容積（V<sub>p</sub>/F）及びび吸収速度定数（K<sub>a</sub>）については個体間変動（interindividualvariability; IIV）を、K<sub>a</sub>については事象間変動（interoccasional variability; IOV）、残差誤差モデル（log-additive）を適用した。

### (2) 吸収速度定数<sup>63)</sup>

#### ソホスブビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人HCV感染患者（男性、非肝硬変/CP-A）における本剤投与によるソホスブビルの吸収速度定数（K<sub>a</sub>）は、0.87 h<sup>-1</sup>と推定された。

#### ベルパタスビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人HCV感染患者（絶食条件、男性、非肝硬変/CP-A）における本剤によるベルパタスビルの吸収速度定数（K<sub>a</sub>）は、4.22 h<sup>-1</sup>と推定された。

### (3) バイオアベイラビリティ

#### ソホスブビル<sup>64)</sup>

<参考：イヌ>

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



#### ベルパタスビル <sup>65~67)</sup>

<参考：ラット、イヌ、サル>

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

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス <sup>63)</sup>

##### ソホスブビル

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

##### ベルパタスビル

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

#### (6) 分布容積 <sup>63)</sup>

##### ソホスブビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（男性、非肝硬変／CP-A）における本剤投与によるソホスブビルの中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）は、164 L と推定された。

##### ベルパタスビル

母集団薬物動態解析において、「典型的」日本人 HCV 感染患者（絶食条件、男性、非肝硬変／CP-A）における本剤投与によるベルパタスビルの中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）は 330L、抹消コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）は 128 L と推定された。

#### (7) 血漿蛋白結合率

##### ソホスブビル <sup>68)</sup>

(*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。

##### ベルパタスビル

(*in vitro*) <sup>69,70)</sup>

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

(外国人健康成人) <sup>44,48)</sup>

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

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

##### ソホスブビル

<参考：ラット><sup>71)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C 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。

##### ベルパタスビル

<参考：マウス、ラット><sup>72,73)</sup>

マウス (CD-1) に <sup>14</sup>C 標識ベルパタスビルを 20 mg/kg で単回経口投与したとき、脳に検出された放射能は一過性で低濃度であった。

ラット (SD 及び LE) に <sup>14</sup>C 標識ベルパタスビルを 30 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は脳には検出されなかった。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

##### ソホスブビル

<参考：ラット><sup>74)</sup>

妊娠 13 日目のラット (SD) に <sup>14</sup>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。

##### ベルパタスビル

<参考：ラット><sup>75)</sup>

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

#### (3) 乳汁への移行性

##### ソホスブビル

<参考：ラット><sup>74)</sup>

分娩 2 日目のラット (SD) に <sup>14</sup>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。

##### ベルパタスビル

<参考：ラット><sup>75)</sup>

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ソホスブビル<sup>76)</sup>

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg を男性健康成人被験者に単回経口投与したとき、総放射能の全血／血漿中濃度比は約 0.7 であり、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-5-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

<参考><sup>71)</sup>

白色ラット (SD) 及び有色ラット (LE) に <sup>14</sup>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 µg equiv./g) 以下となり、最終測定時点 (投与後 144 (SD) 又は 168 (LE) 時間) までにほぼ完全に消失した。放射能は消化管、リンパ組織及び排泄組織で最も高く、投与後 1 時間の肝臓における放射能濃度は血漿中と比較し、白色ラットでは約 13 倍、有色ラットでは約 17 倍高かった。一方、中枢神経系、骨、眼水晶体、白色脂肪組織での放射能濃度は他の組織と比べ最も低かった。白色ラット及び有色ラット間で組織分布に明らかな差は観察されず、放射能のメラニンへの結合を示す兆候も認められなかった。

ベルパタスビル<sup>77)</sup>

外国人健康成人被験者に <sup>14</sup>C 標識ベルパタスビル 100 mg を単回投与したときの <sup>14</sup>C 放射能の全血／血漿比は 0.517~0.670 の範囲であった。

<参考> (マウス、ラット)<sup>72,73)</sup>

雄マウス (CD-1) に <sup>14</sup>C 標識ベルパタスビルを 20 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は投与後 3 時間までにほぼ全ての組織に広く分布し、168 時間までに肝臓以外の全ての組織から消失した。最高放射能濃度が最も高かった組織は胆嚢、肝臓、腎臓及びハーダー腺であった。精巣に検出された放射能は一過性で低濃度であったことから、放射能はマウスの血液-精巣関門をほとんど通過しないことが示唆された。

雄ラット (SD 及び LE) に <sup>14</sup>C 標識ベルパタスビルを 30 mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は投与後 4 時間までにほぼ全ての組織に広く分布した。放射能は 96 時間までに眼のブドウ膜以外の全ての組織から消失した。最高放射能濃度が最も高かった組織 (消化管を除く) は肝臓、副腎、腎髄質、腎臓、腎皮質及び膵臓であった。SD ラットの精巣に検出された放射能は一過性で低濃度であったことから、放射能がラットの血液-精巣関門をほとんど通過しないことが示唆された。放射能は有色ラットの眼のブドウ膜に長く残存したが、有色皮膚及び白色皮膚に対する分布に顕著な差はなかった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### ソホスブビル<sup>76, 78)</sup>

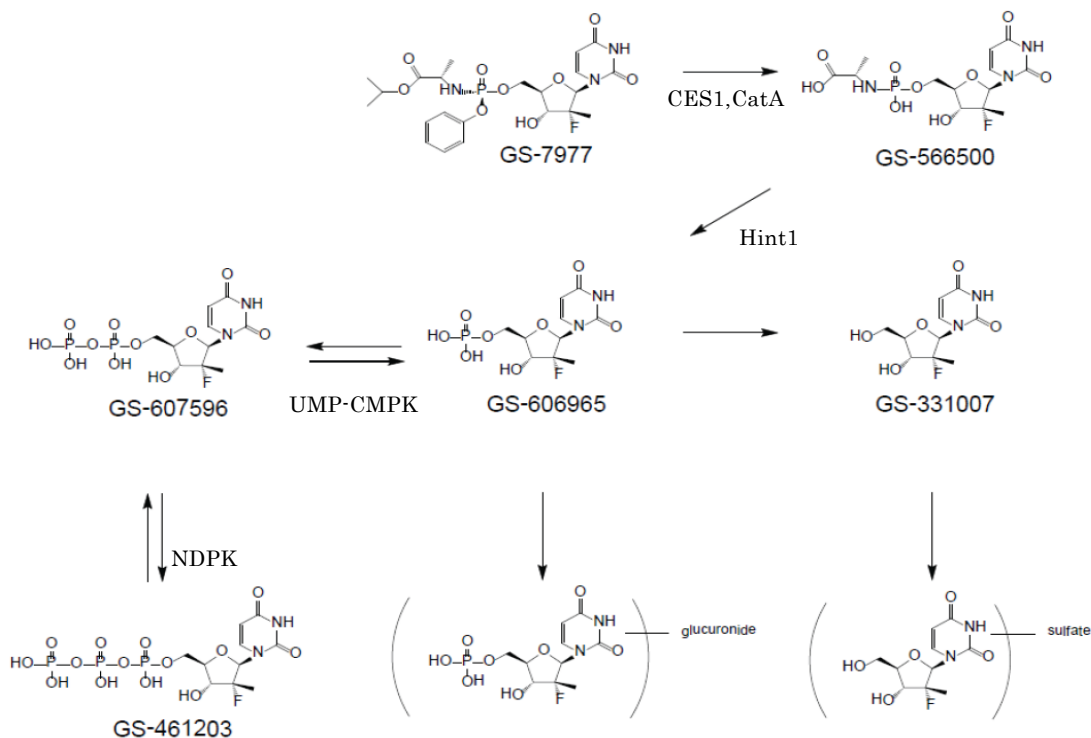
血漿中での主要な全身循環代謝物は GS-331007 であり（90%超）、未変化体であるソホスブビルの占める割合は約 4%であった。ソホスブビルは速やかに GS-566500（ヌクレオシド誘導体三リン酸アラニン）に、引き続いて GS-331007（ヌクレオシド誘導体）に代謝され、主にこれらの代謝物がソホスブビル投与後の血中に存在した。

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ソ化反応を受けて、活性代謝物であるヌクレオシド誘導体三リン酸である活性代謝物 GS-461203 へ変換されると考えられる。

- 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 NDPK 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



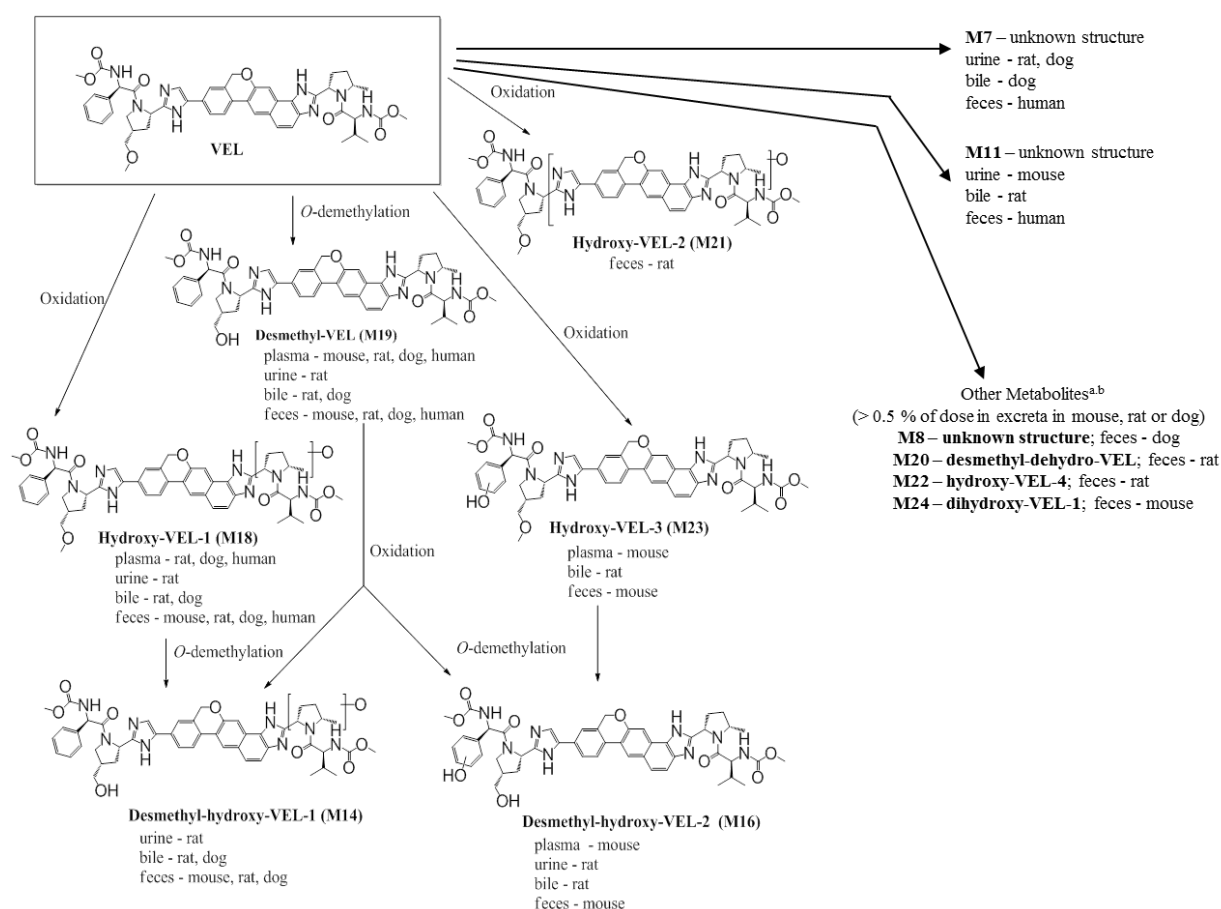
CES1：カルボキシルエステラーゼ 1、CatA：カテプシン A、Hint1：ヒスチジントリアドヌクレオチド結合蛋白質 1、UMP-CMPK：ウリジン-リン酸-シチジン-リン酸キナーゼ、NDPK：ヌクレオシド二リン酸キナーゼ

## ベルパタスビル<sup>77)</sup>

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

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

<sup>14</sup>C 標識ベルパタスビルを経口投与したときの血漿、尿、胆汁及び糞中で同定された代謝物に基づくベルパタスビルの推定代謝経路



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

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

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

(2) 代謝に関する酵素（CYP450 等）の分子種

ソホスブビル<sup>79)</sup>

*In vitro* 試験において、ソホスブビル及びソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、ヒト CYP 分子種の基質でないことが示された。

ベルパタスビル<sup>80)</sup>

*In vitro* 試験の結果から、ベルパタスビルは CYP450 酵素（CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4）の基質であることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「VII-5-(1) 代謝部位及び代謝経路」参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ソホスブビル<sup>76)</sup>

(外国人)

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%）。

ベルパタスビル<sup>77)</sup>

(外国人)

ベルパタスビルは、主に糞中に未変化体で排泄された（投与量の約 77%）。

(2) 排泄率

ソホスブビル<sup>76)</sup>

(外国人)

健康成人男性被験者 7 例に <sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg を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。

ベルパタスビル<sup>77)</sup>

(外国人)

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

(3) 排泄速度

「VII-6-(2) 排泄率」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

### ソホスブビル<sup>81)</sup>

*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。またソホスブビルは OCT1、OATP1B1、OATP1B3 の基質並びに阻害剤ではないこと (IC<sub>50</sub> : 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 (IC<sub>50</sub> : 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。

### ベルパタスビル<sup>50, 82 ~ 88)</sup>

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

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

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

## 8. 透析等による除去率

### ソホスブビル<sup>43)</sup>

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-1-(3)-3) 腎機能障害患者 (外国人)」の項参照)

### ベルパタスビル

該当資料なし

## 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

#### 【警告】

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

（解説）

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

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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（【薬物動態】の項参照）
- (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

（解説）

- (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) HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する外国人被験者〔クレアチニン・クリアランス（ $CL_{Cr}$ ） $< 30 \text{ mL/分}$ 〕にベルパタスビル  $100 \text{ mg}$  を単回経口投与したとき、ベルパタスビルの  $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$  は腎機能正常被験者（ $CL_{Cr} \geq 90 \text{ mL/分}$ ）に比してそれぞれ約  $50\%$  及び  $11\%$  上昇したが、顕著な影響は認められなかった<sup>44)</sup>。HCV感染を伴わない腎機能障害を有する外国人被験者にソホスブビル  $400 \text{ mg}$  を単回経口投与したとき、重度腎機能障害被験者（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ ）における未変化体及びソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の曝露量（ $AUC_{0-inf}$ ）は腎機能正常健康被験者（ $eGFR > 80 \text{ mL/分/1.73m}^2$ ）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<sup>43)</sup>。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。従って、重度腎機能障害又は透析を必要とする末期腎不全患者における本剤投与時の安全性は現時点では、担保されていないと考えられたことから設定した。

- (3) ソホスブビル及びベルパタス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 又は CYP の誘導作用を有するカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品によりソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の臨床効果が十分に得られない可能性があるため設定した。

（「VIII-3. 相互作用」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。



#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、他の HCV 特異的 direct 作用型抗ウイルス剤（DAA）治療薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方、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。従って、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。

#### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

(1) 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

(2) 本剤及びアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、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。

注：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。

(3) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HB<sub>s</sub> 抗原陰性、かつ HB<sub>e</sub> 抗体又は HB<sub>s</sub> 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。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。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者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。

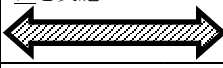
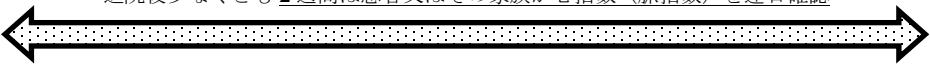
（解説）

(1) DAA による前治療歴を有する C型慢性肝炎患者又は C型代償性肝硬変患者に対し、本剤はリバビリンと併用することから、リバビリンの使用上の注意も十分理解する必要があるため設定した。本剤の使用前にリバビリンの添付文書等を必ず確認すること。

(2) 海外の製造販売後に、本剤とアミオダロンの併用例で、本剤投与に関連した徐脈 1 例が報告されている。ソホスブビル含有製剤とアミオダロンを併用した場合に、症候性の徐脈の他、転帰死亡の心停止、心房性不整脈によりペースメーカーの植込みを要した症例がこれまで海外製造販売後に報告されており、本剤の有効成分にもソホスブビルを含有するため同様の注意が必要のため設定した。これら徐脈の多くは HCV 治療開始から数時間から 2 日以内に発現しているが、2 週間近く経って発現した症例も報告されている。多くの患者でβ遮断剤が投与されていたが、β遮断剤を投与中の患者又は基礎疾患として心疾患、重度の肝疾患を有する患者に対して、本剤とアミオダロンを併用する場合は、徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがあるため、注意が必要である。なお、徐脈の多くは HCV 治療の中止後に消失した。本剤とアミオダロン及び他の抗 HCV 薬との間における潜在的相互作用の機序については、現時点では不明である。従って、本剤とアミオダロンの併用は推奨されない。アミオダロンを投与中の患者に本剤の治療を開始する必要がある場合及び、本剤を服用中でやむを得ずアミオダロンの治療を開始する場合、以下の点に注意し使用すること。

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

本剤とアミオダロン併用時の心機能のモニタリングのスケジュール

入院				退院後													
投 与 開 始	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	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																	
																	

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。

- (3) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、他のHCV特異的DAA治療薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方、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。従って、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。

## 7. 相互作用

ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である。ベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により代謝される。ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する（【薬物動態】の項参照）。

（解説）

### In vitro 試験成績<sup>49~51)</sup>

ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター〔P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）〕の基質であることが示唆された。*In vitro*試験の結果から、ベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により弱い代謝を受けることが報告されている。一方、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007はP-gp及びBCRPのいずれの基質でもないことが示唆された。P-gp及びBCRPの阻害剤との併用によりソホスブビル及びベルパタスビルの腸管内での吸収が増加し、強力なP-gp及びBCRP誘導剤、並びに中等度又は強力なCYP2B6、CYP2C8又はCYP3A4の誘導剤との併用により減少する可能性がある。さらに、ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。ソホスブビル及びベルパタスビルは、CYP又はUGT1A1に対して阻害作用及び誘導作用を有していない。

### (1) 併用禁忌とその理由

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）	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	これらの薬剤のP-gp及びCYPの誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン （テグレートール）		
フェニトイン （アレビアチン）		
フェノバルビタール （フェノバル）		
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		

（解説）

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

腸管内で強力なP-gp又はCYPを誘導する薬剤と併用した場合、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、リファンピシン<sup>89,90)</sup>、カルバマゼピン<sup>91)</sup>、フェニトイン<sup>92)</sup>、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）<sup>90,93,94)</sup>含有食品は併用禁忌に設定した。

（「Ⅶ-1-(5)-2 併用薬の影響」の項参照）

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、 水酸化マグネシウム等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。	ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。
H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ファモチジン等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H <sub>2</sub> 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（【薬物動態】の項参照）。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を4時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として20mgを投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、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。	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（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。
リファブチン	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と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（【薬物動態】の項参照）。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。
ダビガトラン	本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。	ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。

(解説)

- ・制酸剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤

ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下することから、胃内 pH を上昇させる薬剤（制酸剤、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤等）との併用ではベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがあるため併用注意に設定した。

制酸剤を本剤と併用する場合は、4 時間の間隔をあけて制酸剤を投与すること。H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を本剤と併用する場合は、H<sub>2</sub> 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ファモチジン換算量として 40 mg 日 2 回を超えない範囲で投与すること。

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

- ・アミオダロン

「Ⅷ-6 重要な基本的注意」の項参照

- ・ジゴキシシン

ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシ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

腸管内で P-gp 及び CYP3A を誘導する薬剤と併用した場合、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定した。

- ・エファビレンツ

エファビレンツの CYP3A の誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定した。

- ・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤

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

- ・ロスバスタチン  
ロスバスタチンとの併用では、ベルパタスビルの 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。本剤と併用するロスバスタチンの投与量は 10 mg を超えないようにすること。
- ・アトルバスタチン  
アトルバスタチンとの併用では、ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがあるため、併用注意に設定した。
- ・ダビガトラン  
ベルパタスビルの P-gp OATP 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるため、併用注意に設定した。ダビガトランと本剤を併用する場合は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。  
(「VII-1-(5)-2) 併用薬の影響」の項参照)

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを 24 週間併用投与した国内第 3 相臨床試験において、60 例中 21 例 (35.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 13 例 (21.7%)、倦怠感 3 例 (5.0%)、そう痒症 2 例 (3.3%) 等であった。C 型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を 12 週間単独投与した国内第 3 相臨床試験において、51 例中 9 例 (17.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 2 例 (3.9%) 及び頭痛 1 例 (2.0%) 等であった。(承認時)

(解説)

C 型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を 12 週間単独投与した国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>) で報告された主な副作用について記載した。本剤単独投与群において死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として、肝性脳症 1 例、胃癌 1 例、直腸腺癌 1 例、食道静脈瘤 1 例、重篤な副作用として胃癌 1 例が認められた。

DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを 24 週間併用投与した国内第 3 相臨床試験 (GS-US-342-3921 試験<sup>2)</sup>) で報告された主な副作用について記載した。本剤とリバビリンの併用投与群において、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。重篤な有害事象として、肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫 1 例、肺炎 1 例が認められた。投与中止に至った有害事象として、うつ病 1 例、肝血管肉腫 1 例が認められた。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

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

#### 1) 貧血 (21.7%)

リバビリンとの併用により貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節すること。

<効能・効果共通>

#### 1) 高血圧 (頻度不明<sup>注</sup>)

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

#### 2) 脳血管障害 (頻度不明<sup>注</sup>)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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。

注) ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。

(解説)

1) 貧血

リバビリンの重大な副作用には貧血が報告されており、DAAによる前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンの併用投与を行うことにより、貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。なお、国内第3相臨床試験(GS-US-342-4019試験<sup>1)</sup>、GS-US-342-3921試験<sup>2)</sup>)における血液検査は、投与開始日、投与開始2週間は毎週、その後投与12週までは隔週、その後投与24週までは4週毎の合計11回実施された。ヘモグロビン量の減少を認めた場合や貧血の対処については、リバビリンの添付文書を参照すること。

2) 高血圧

ソホスブビル含有製剤(ソバルディ錠400mg)の国内製造販売後において、高血圧が発現し、収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った症例も報告されていることから、「高血圧」に関する注意を喚起するため、重大な副作用の項に「高血圧」を記載した。本剤投与中は観察を十分に行い、生理的変動を超える異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤による治療を中止する場合は、ウイルス学的著効達成(SVR)が得られない可能性も考慮し、本剤治療継続のベネフィット/リスクを検討すること。

3) 脳血管障害

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

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

(3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

器官分類	5%未満	5%以上10%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
感染	咽頭炎		
神経系		頭痛	
循環器			徐脈
消化器	悪心、口内炎		
皮膚	そう痒症、発疹		
その他	倦怠感		

<C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善>

器官分類	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
神経系	頭痛	
循環器		徐脈
皮膚	発疹	

注) 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。

(解説)

国内第3相臨床試験(GS-US-342-4019試験<sup>1)</sup>、GS-US-342-3921試験<sup>2)</sup>)で本剤単独投与又は本剤とリバビリンを併用投与した際に発現した副作用名及び発現頻度に基づき記載した。自発報告又は海外臨床試験においてのみ報告された副作用については、頻度不明として記載した。

(「Ⅷ-8-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- ・ DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況 (GS-US-342-3921 試験 2)

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

MedDRA Version 20.0



注：本剤の国内で承認されている用法・用量

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

- ・非代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験における副作用発現状況  
(GS-US-342-4019 試験<sup>1)</sup>)

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

(続き)

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

MedDRA Version 20.1

注：本剤の国内で承認されている用法・用量

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

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では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いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

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

<参考>

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが<sup>95,96</sup>、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

(3) 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。[動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められており<sup>97</sup>、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている<sup>75</sup>。]

(解説)

ヒトにおけるソホスブビル、ソホスブビルの代謝物又はベルパタスビルの妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。胚・胎児発生に対する影響をソホスブビルではラットとウサギで、ベルパタスビルではマウス、ラット及びウサギで検討し、乳汁移行性についてはラットで検討した。

- (1) ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胚・胎児発生に対する影響は見られていない<sup>95,96)</sup>。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。
- (2) ソホスブビルの動物実験（ラット及びウサギ）及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、DAAによる前治療歴を有する患者に対し併用するリバビリンについては、ラット、ウサギでの催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。  
また、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、避妊が必要である。リバビリンの添付文書に妊娠検査及び避妊の実施に関して注意喚起があるので、参照すること。
- (3) 動物実験（ラット）において、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007及びベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている<sup>75,97)</sup>。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。

## 11. 小児等への投与

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

(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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

徴候、症状：健康成人にソホスブビル 1200 mg を単回投与（59 例）又はベルパタスビル 500 mg を単回投与（48 例）したときの有害事象の発現頻度、重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。<sup>16,17)</sup>  
処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、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一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、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%）<sup>43,69)</sup>（【薬物動態】の項参照）。

(解説)

海外臨床試験において、健康成人 59 例にソホスブビル 1200 mg を単回投与又は健康成人 48 例にベルパタスビル 500 mg を単回投与したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様で、これらの過量投与に伴う有害な影響は認められなかった<sup>16,17)</sup>。

また、本剤に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合には患者の毒性徴候を観察し、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、ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いと考えられるが、海外臨床試験において、ソホスブビル<sup>®</sup>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<sup>43,69)</sup>。

#### 14. 適用上の注意

薬剤交付時：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。]
--

(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。

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

#### ソホスブビル

1) HCV以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)<sup>98)</sup>

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 (EC<sub>50</sub>) 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*)<sup>99)</sup>

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 (CC<sub>50</sub>) 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 <sub>50</sub> (µmol/L) <sup>a</sup>					
	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) <sup>c</sup>	PC-3 (ガラクトース) <sup>c</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sub>50</sub> (µmol/L) <sup>a</sup>		
	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 <sup>b</sup>	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*)<sup>100)</sup>

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 細胞及びヒト膀胱癌細胞 (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 <sub>50</sub> (mol/L) <sup>a</sup>
ソホスブビル	>100
GS-9851	>100
dideoxycytidine <sup>b</sup>	0.14
クロラムフェニコール <sup>b</sup>	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*)<sup>101)</sup>

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 (IC<sub>50</sub>) 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 IC<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> (µmol/L) <sup>a</sup>				
	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 <sup>b</sup> (1.9)

a : 平均値

b : IC<sub>50</sub> (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*)<sup>102)</sup>

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

## ベルパタスビル

### 1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)<sup>103, 104)</sup>

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

## 2) 細胞毒性 (*in vitro*)<sup>105, 106)</sup>

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

ヒト細胞におけるベルパタスビルの細胞毒性

化合物	CC <sub>50</sub> (µmol/L) <sup>a</sup>				
	肝癌細胞		前立腺癌細胞	成人 T 細胞 白血病細胞	肺線維芽細胞
	Huh-7	HepG2	PC-3	MT-4	MRC-5
ベルパタスビル	>44,444	>44,444	4,028	>44,444	>44,444

a : 5 日間処理後の培養後の算術平均

## 3) 受容体結合試験 (*in vitro*)<sup>107)</sup>

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

## ソホスブビル/ベルパタスビル<sup>26, 27)</sup>

### 細胞毒性 (*in vitro*)

ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a のレプリコン細胞を用いてソホスブビルとベルパタスビルの併用による細胞毒性を検討した。ソホスブビルの最高濃度を 320 nmol/L とし、ベルパタスビルの最高濃度を 0.08 nmol/L (ジェノタイプ 1a) 又は 0.064 nmol/L (ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a) として併用し、細胞生存率から細胞毒性を評価した。検討したいずれのレプリコン細胞においてもソホスブビルとベルパタスビルの併用による細胞生存率の有意な変化は認められなかった。

また、ソホスブビルはヒト RNA 及びデオキシリボ核酸 (DNA) ポリメラーゼ阻害に関連した有害作用をもたらす可能性が低く、ソホスブビルによるミトコンドリア毒性の発現を示唆する所見もない。ソホスブビル及びベルパタスビルはオフターゲット活性を示す可能性が低いことから、ソホスブビルとベルパタスビルの併用による追加の副次的薬理試験は実施しなかった。

(3) 安全性薬理試験  
ソホスブビル<sup>108)</sup>

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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	3	10 及び 300 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.6% 及び 12.7% 阻害した。 IC <sub>50</sub> > 300 μmol/L
	ヒト (HEK293 細胞)	hERG 電流	<i>in vitro</i>	10、100、300 μmol/L <sup>b</sup>	3	10、100 及び 300 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.1%、1% 及び 4.6% 阻害した。 IC <sub>50</sub> > 300 μmol/L
	ヒト (HEK293 細胞)	hERG 電流	<i>in vitro</i>	3、10、100 μmol/L <sup>c</sup>	3 : 3、100 μmol/L 5 : 10 μmol/L	3、10 及び 100 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.2%、4.3% 及び 3.7% 阻害した。 IC <sub>50</sub> > 100 μmol/L
	ヒト (HEK293 細胞)	hERG 電流	<i>in vitro</i>	10、100 μmol/L <sup>d</sup>	3	10 及び 100 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 0.8% 及び 0.6% 阻害した。 IC <sub>50</sub> > 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 <sup>a</sup>	雄雌各 3 <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	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



ベルパタスビル<sup>109~112)</sup>

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

a：投与間隔を約 7 日間としたラテン方格配置によるクロスオーバー法

b：hERG カリウム電流に対するベルパタスビルの 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出することはできなかったが、6.5  $\mu$ mol/L を超えると推察された。

ソホスブビル/ベルパタスビル

ソホスブビル及びベルパタスビルは、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に意義のある影響を示さなかった。両剤で重複する安全性上の所見は認められなかったことから、併用によって中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する明らかな影響が認められることは考えにくい。以上の理由から、ソホスブビルとベルパタスビルの併用による安全性薬理試験は実施しなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

ソホスブビル及びベルパタスビルは、個々の薬剤について明確にされた毒性プロファイルに基づくと、両剤の併用投与によって既知の毒性が高まること又は新たな毒性が発現することはないと予測される。このため、ソホスブビルとベルパタスビルの併用投与による毒性試験は実施しなかった。以降にソホスブビル及びベルパタス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

ソホスブビル<sup>113)</sup>

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

ベルパタスビル<sup>114, 115)</sup>

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

## (2) 反復投与毒性試験

## ソホスブビル

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び性別、 動物数/群	無毒性量
マウス (CD-1)	14日間 1日1回	経口	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 〉<sup>116)</sup>

- ・マウス 14 日間投与試験では、投与終了時までには 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 〉<sup>117)</sup>

- ・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 〉<sup>118)</sup>

- ・イヌ 7 日間投与試験において 1500 mg/kg/日 (高用量) 群で以下の事象が観察された。軟便・水様便、嘔吐、摂餌量の低下を伴う体重減少が雌雄で、鎮静及び低体温が雄で観察された。また、雌雄各 3 匹で肝胆道系に構造上の変化が認められ、その内訳は、肝細胞肥大、肝細胞質の微小胞形成及びアポトーシス、肝細胞内グリコーゲン減少、クッパー細胞の色素沈着、胆嚢への単核細胞浸潤であった。肝臓所見に加え、副腎皮質肥大、重度の胸腺萎縮・退縮及び胃粘膜表面の粘液分泌の増加及び唾液腺の変化 (分泌物の低下) が観察されたが、それぞれストレス、嘔吐によると考えられた。血液学的検査では、好中球数 (雄)、単球数 (雄) 及び大型非染色細胞数 (雌雄) が増加した。血液生化学的検査では雄で投与期間終了時に ALP が増加し、雌雄で ALT、AST 及びビリルビンが増加した。また、雌雄で尿中ウロビリノーゲン及びビリルビン濃度の上昇が認められた。以上の検査値変動は全て病理組織学的所見に関連するとみられた。さらに雄では QT 及び QTc 間隔の延長を認めた。以上の検査値変動は全て回復試験期間で可逆的であった。
- ・イヌ 28 日間投与試験の 500 mg/kg/日では、雌雄で嘔吐及び軟便の発現頻度が軽度増加し、これに関連して軽度の体重減少が観察された。また、500 mg/kg/日の雄では、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の軽度低下を認めた。これらの作用は回復試験期間 14 日間で回復した。
- ・イヌ 13 週間投与試験の 500 mg/kg/日群の雄 1 匹の胃粘膜上に黒色の病巣が複数観察され、病理組織学的検査で胃幽門部の粘膜固有層の小出血として観察された。
- ・イヌ 39 週間投与試験の 500 mg/kg/日群の雄 1 匹が腸管出血を発症して瀕死状態となったため、安楽死させた。

〈 ヒトに対する曝露量比〉

各動物種の最長投与試験における無毒性量での主要代謝物 GS-331007 の血漿中曝露量 (AUC<sub>last</sub>) 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<sub>tau</sub>: 12.5 µg·h/mL) と比較して、マウス (13 週間) で 2 倍 (雄) 及び 13 倍 (雌)、ラット (26 週間) で 5 倍 (雄雌合算)、イヌ (39 週間) で 7 倍 (雄雌合算) であった。

ベルパタスビル<sup>119~123)</sup>

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	ベルパタスビル 0、100、300、1500 : 雌雄各 10	1500 mg/kg/日
ラット (SD)	2 週間 1 日 1 回 回復性試験 : 1 週間	経口	ベルパタスビル 0、200 : 雌雄各 15 20、60 : 雌雄各 10	200 mg/kg/日
ラット (SD)	26 週間 1 日 1 回 回復性試験 : 4 週間	経口	ベルパタスビル 0、200 : 雌雄各 25 20、60 : 雌雄各 20	200 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	2 週間 1 日 1 回 回復性試験 : 1 週間	経口	ベルパタスビル 0、100 : 雌雄各 5 5、20 : 雌雄各 3	100 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	39 週間 1 日 1 回 回復性試験 : 4 週間	経口	ベルパタスビル 0、100 : 雌雄各 9 5、20 : 雌雄各 7	100 mg/kg/日

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈 rashH2 マウス 〉<sup>119)</sup>

- ・マウス 4 週間投与試験では、1500 mg/kg/日を投与した雄で白血球数、絶対好中球数及び絶対リンパ球数の軽度低下が観察されたが、これらの変化の程度は小さく、統計学的有意差はなかった。

〈 SD ラット 〉<sup>120, 121)</sup>

- ・ラット 2 週間投与試験では、一般状態、体重又は体重変化量、摂餌量、眼科学的検査、肝ミクロソーム酵素、臨床検査及び病理検査に投薬に関連した所見はなかった。
- ・ラット 13 週間投与中間評価を含む 26 週間投与試験では、13 週間投与後の中間評価時の剖検で 200 mg/kg/日群の雌 1 匹に乳腺がんが認められたが、13 週間及び 26 週間投与後の他の高用量群の雌雄ラットの乳腺に増殖性変化が観察されなかったことから、ベルパタスビル投与に関連しない自然発生腫瘍と判断された。

〈 イヌ 〉<sup>122, 123)</sup>

- ・イヌ 2 週間投与試験では、死亡、一般状態、体重又は体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、ECG パラメータ、血圧、肝ミクロソーム酵素、臨床検査及び病理検査に投薬に関連した所見はなかった。
- ・イヌ 13 週間投与中間評価含む 39 週間投与試験では、100 mg/kg/日群の雌雄に嘔吐の発現頻度の軽度増加がみられた。雌で摂餌量の軽度低値がみられた。これらの所見はいずれも有害とは判断しなかった。39 週間投与後の 100 mg/kg/日群の雌にフィブリノゲン及びグロブリン濃度の軽度低下並びにアルブミン：グロブリン比の軽度上昇がみられた。これらの作用は、回復期間終了時に可逆性を示さなかったが、その作用の程度は小さく、関連する所見が認められなかったことから有害とは判断されなかった。100 mg/kg/日群の雄に同様の影響は認められなかった。

〈 ヒトに対する曝露量比〉

各動物種の最長投与試験における無毒性量でのベルパタスビルの血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、本剤の海外第 2 相及び第 3 相臨床試験においてベルパタスビル 100 mg の 1 日 1 回投与 (以下、臨床用量) を受けた患者の血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub>: 2.967 µg・h/mL) と比較して、マウス (4 週間) で 74 倍 (雌雄合算)、ラット (2 週間) で約 6 倍 (雌雄合算)、ラット (26 週間) で約 5 倍 (雌雄合算)、イヌ (2 週間) で約 8 倍 (雌雄合算)、イヌ (39 週間) で約 10 倍 (雌雄合算) であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ソホスブビル<sup>124)</sup>

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<sub>last</sub>) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub>: 12.5 µg・h/mL) と比較して 5 倍 (雌雄合算) であった。

### ベルパタスビル<sup>125)</sup>

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、200 mg/kg までベルパタス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	無影響量
ラット (SD)	雄：交配 4 週間前～ 剖検 雌：交配 2 週間前～ 妊娠 7 日	経口	ベルパタスビル 0、20、60、200：雌雄各 22	一般毒性・生殖能 200 mg/kg/日

### <ヒトに対する曝露量比>

ラット 2 週間試験の第 14 日のベルパタスビル曝露量<sup>120)</sup>に基づく、本試験の無影響量でのベルパタスビルの血漿中曝露量 (AUC<sub>0-t</sub>) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して約 6 倍 (雄雌合算) であった。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験 (マウス・ラット・ウサギ)

### ソホスブビル<sup>126)</sup>

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、30、100、500 : 雌 24	一般毒性 500 mg/kg/日	発生 500 mg/kg/日
ウサギ (NZW)	妊娠 6～19 日	経口	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 (AUC<sub>24</sub>) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 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 (AUC<sub>24</sub>) は、臨床用量でのヒトの曝露量 (ソホスブビルの AUC<sub>tau</sub> : 1.38 µg・h/mL、GS-331007 の AUC<sub>tau</sub> : 12.5 µg・h/mL) と比較してそれぞれ 6 倍及び 16 倍であった。

### ベルパタスビル<sup>96)</sup>

- マウスの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠 6～15 日にベルパタスビルを 1000 mg/kg まで連日経口投与した。母動物の死亡、一般状態観察、体重、摂餌量及び剖検に投薬に関連した所見はみられなかった。子宮内胎児の成長及び生存に対する母動物へのベルパタスビル投与の影響はみられなかった。胎児の外表、内臓又は骨格検査にベルパタスビル投与に起因する所見はなかった。
- ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠 6～17 日にベルパタスビルを 200 mg/kg まで連日経口投与した。母動物の死亡、体重、摂餌量及び一般状態に対する投薬に関連した作用は認められなかった。全ラットが生存児を出産し、溶媒対照群及び投薬群の子宮内検査値は類似した。胎児の外表、内臓及び骨格検査においてベルパタスビル投与に起因する変異や奇形は観察されなかった。

- ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠 7～20 日にベルパタスビルを 300 mg/kg まで連日経口投与した。妊娠 21 日に 300 mg/kg/日群の母動物 1 匹が瀕死状態となったため切迫屠殺した。死亡は投薬に関連すると判断した。死亡前に被毛粗剛、全身衰弱及び体重減少が観察された。母動物の一般状態観察、体重、摂餌量、剖検、生殖能及び子宮内検査値に投薬に関連した影響は認められなかった。溶媒対照群並びに 30、100 及び 300 mg/kg/日群でそれぞれ 2、6、3 及び 3 匹に妊娠が認められなかったが、用量反応性はなく、対照動物でも同様に発生していることからベルパタスビル投与とは無関係であった。胎児の外表、内臓及び骨格検査の変異又は奇形の発現に投薬の影響はみられなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群	無影響量	
				母動物	胚・胎児
マウス (CD-1)	妊娠 6～15 日	経口	ベルパタスビル 0、10、100、1000 : 雌 25 30 : 雌 24	一般毒性 1000 mg/kg/日	発生 1000 mg/kg/日
ラット (SD)	妊娠 6～17 日	経口	ベルパタスビル 0、20、60、200 : 雌 22	一般毒性 200 mg/kg/日	発生 200 mg/kg/日
ウサギ (NZW)	妊娠 7～20 日	経口	ベルパタスビル 0、30、100、300 : 雌 25	一般毒性 100 mg/kg/日	発生 300 mg/kg/日

#### <ヒトに対する曝露量比>

- マウス及びラットにおける胚・胎児発生に関する無影響量でのベルパタスビルの血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して、それぞれ 31 倍及び約 6 倍であった。
- ラットにおける胚・胎児発生に関する無影響量でのベルパタスビルの血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して約 6 倍であった。
- ウサギにおける胚・胎児発生に関する母動物の無影響量でのベルパタスビルの血漿中曝露量及び胚・胎児発生に対する無影響量でのベルパタスビル血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較していずれも 0.7 倍であった。

### 3) 出生前及び出生後の発生毒性並びに母体機能に関する試験 (ラット)

#### ソホスブビル<sup>127)</sup>

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 F<sub>0</sub> 母動物に、投薬に関連した影響はなかった。F<sub>0</sub> 母動物への投薬による F<sub>1</sub> 動物に対する影響はなく、F<sub>1</sub> 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。F<sub>2</sub> 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 <sub>0</sub> )	出生児 (F <sub>1</sub> )、胎児 (F <sub>2</sub> )
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 <sub>1</sub> : 発生・発達・生殖能 F <sub>2</sub> : 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<sub>last</sub>) は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 12.5 µg・h/mL) と比較して 7 倍であった。

### ベルパタスビル<sup>128)</sup>

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、妊娠及び授乳中、全投与群の F<sub>0</sub> 母動物に投薬に関連した影響は認められなかった。一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、妊娠期間又は分娩過程にベルパタスビル投与に関連した所見はなく、剖検並びに着床痕数及び着床後胚損失数にも投薬に関連した作用はなかった。F<sub>1</sub> 児動物における出生児数、生存同腹児数、出生時の性比並びに生後の生存、体重、一般状態、成長、驚愕反射、自発運動量、学習・記憶、生殖能及び剖検所見に影響はなく、F<sub>0</sub> 母動物へのベルパタスビル投与に起因した F<sub>1</sub> 世代に対する作用はなかった。F<sub>2</sub> 児動物における出生児数、生後 0 日の生存率並びに生後の生存性、身体状態、体重、体重増加量及び死亡又は母動物死亡により屠殺した F<sub>2</sub> 児動物の剖検所見についても、F<sub>0</sub> 母動物へのベルパタスビル投与に起因した作用はなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群	無影響量	
				母動物 (F <sub>0</sub> )	出生児 (F <sub>1</sub> )、胎児 (F <sub>2</sub> )
ラット (SD)	妊娠 6 日～授乳 20 日	経口	ベルパタスビル 0、20 : 雌 24 60、200 : 雌 25	一般毒性 200 mg/kg/日	F <sub>1</sub> : 発生・発達・生殖能 F <sub>2</sub> : 発生 200 mg/kg/日

#### <ヒトに対する曝露量比>

ラットにおける F<sub>0</sub> 母動物の無影響量での授乳 10 日の血漿中曝露量は、臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して約 5 倍であった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験

###### ソホスブビル<sup>129)</sup>

GS-9851 の復帰突然変異試験 (*in vitro*)、染色体異常試験 (*in vitro*) 並びにマウス小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

###### ベルパタスビル<sup>130~132)</sup>

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。

##### 2) がん原性試験

###### ソホスブビル<sup>133)</sup>

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 (AUC<sub>24</sub>) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 12.5 µg・h/mL) と比較してそれぞれマウスで 4 倍 (雄) 及び 17 倍 (雌)、ラットで 9 倍 (雌雄合算) であった。

###### ベルパタスビル<sup>134, 135)</sup>

- ・マウスを用いたベルパタスビルの 26 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 1000 mg/kg/日までの投与でがん原性を示さなかった。マウス 4 週間反復投与試験の第 4 週のデータに基づくと、このときのベルパタスビルの血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して雄で最大 57 倍、雌で最大 91 倍であった。
- ・ラットを用いたベルパタスビルの 2 年間経口投与がん原性試験では、最高用量の 200 mg/kg/日までの投与でがん原性を示さなかった。このときの曝露量は本剤の臨床曝露量 (AUC<sub>tau</sub> : 2.967 µg・h/mL) と比較して雄で 5 倍、雌で 7 倍であった。

### 3) 局所刺激性試験

#### ソホスブビル<sup>136)</sup>

消化管内の局所忍容性については、「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」の項を参照のこと。

ウサギの皮膚刺激性試験 (*in vivo*) を実施し、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。

#### ベルパタスビル<sup>137, 138)</sup>

消化管内の局所忍容性については、「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」の項参照のこと。

ウサギの皮膚刺激性試験 (*in vivo*) にて、ベルパタスビルは皮膚反応を示さなかった。ウシ角膜混濁度及び透過性試験 (*in vitro*) にて、ベルパタスビルは強度の刺激物質ではないことが示された。

### 4) 光毒性試験

#### 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。従って、ソホスブビルについては光毒性試験を実施していない。

#### ベルパタスビル<sup>139, 140)</sup>

ベルパタスビルは Balb/c 3T3 細胞ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で陽性であったが、200 mg/kg/日 [臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) の約 5 倍の曝露量] までの用量を投与した有色ラットを用いた光毒性試験では陰性であったため、ベルパタスビルに光毒性はないと判断した。



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ソホスブビル；該当しない

ベルパタスビル；該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に使用期限を表示（2年）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－14 適用上の注意」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 6. 包装

エブクルーサ配合錠：14錠（7錠×2）PTP

### 7. 容器の材質

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ソホスブビル：ソバルディ錠®400 mg

ベルパタスビル：該当しない

同効薬

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤：

アスナプレビル、シメプレビルナトリウム、グラゾプレビル水和物、グレカプレビル水和物

HCV NS5A 阻害剤：

オムビタスビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩、レジパスビル アセトン付加物、ピブレンタスビル、エルバスビル

HCV NS5B ポリメラーゼ阻害剤：

ベクラブビル塩酸塩

9. 国際誕生年月日

2016年6月28日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2019年1月8日

承認番号：23100AMX00001000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

8年間（2019年1月～2027年1月）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

薬価基準未収載

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示107号（平成18年3月6日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

16. 各種コード

薬価基準未収載

17. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-342-4019)
- 2) 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-342-3921)
- 3) Lawitz E, et al. *Lancet Infect Dis* 2013;13 : 401-408.
- 4) 社内資料：海外第1相臨床試験 (GS-US-281-0102)
- 5) 社内資料：海外第2相臨床試験 (GS-US-342-0102)
- 6) 社内資料：海外第2相臨床試験 (GS-US-342-0109)
- 7) 社内資料：海外第2相臨床試験 (GS-US-337-0122)
- 8) 社内資料：食事の影響に関する試験 (GS-US-342-0104)
- 9) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-342-1138)
- 10) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-342-1139)
- 11) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-342-1140)
- 12) 社内資料：海外第2相臨床試験 (GS-US-342-1553)
- 13) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-342-1137)
- 14) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-342-1202)
- 15) 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-367-1905)
- 16) 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)
- 17) 社内資料：ベルパタスビルの QTc に対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 (GS-US-281-1054)
- 18) 社内資料：ソホスブビルのヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験 (PC-334-2013)
- 19) 社内資料：ソホスブビルのミトコンドリアに対する作用を検討した試験 (PC-334-2012、PC-334-2015)
- 20) 社内資料：ソホスブビルのレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-334-2010)
- 21) 社内資料：ソホスブビルの HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2005、PC-334-2009)
- 22) 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)
- 23) 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性を検討した試験 (PC-281-2007、PC-281-2024、PC-281-2026)
- 24) 社内資料：ベルパタスビルの臨床分離株に対する *in vitro* 活性 (PC-256-2032)
- 25) 社内資料：ベルパタスビルの臨床分離株に対する *in vitro* 活性 (PC-281-2029)
- 26) 社内資料：ソホスブビルとベルパタスビルの *in vitro* 併用活性 (PC-334-2004)
- 27) 社内資料：ソホスブビルとベルパタスビルの *in vitro* 併用活性 (PC-334-2014)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 社内資料：ベルパタスビルと他の抗 HCV 薬との併用活性 (PC-281-2012)
- 31) 社内資料：ベルパタスビルと他の抗 HCV 薬との併用活性 (PC-256-2035)
- 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)
- 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)
- 34) 社内資料：ベルパタスビルの NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (PC-338-2017)
- 35) 社内資料：ベルパタスビルの HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-281-2013、PC-281-2027)
- 36) 社内資料：ベルパタスビルの NS5A 阻害薬への既知の耐性関連変異に対する *in vitro* 活性 (PC-281-2015)
- 37) 社内資料：ベルパタスビルのジェノタイプ 1-6 の NS5A 耐性変異に対する *in vitro* 活性検討試験 (PC-281-2023、PC-281-2030)
- 38) 社内資料：ベルパタスビルの NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (PC-281-2011)
- 39) 社内資料：ベルパタスビルの NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、核酸型及び非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬への耐性関連変異に対する交差耐性 (PC-256-2033)
- 40) 社内資料：海外第1相臨床試験 (GS-US-281-0101)

- 41) 社内資料：薬物動態／薬力学解析 (Adhoc Table 6380.1 and 7454.1)
- 42) 社内資料：薬物動態／薬力学解析 (Adhoc Tables 7454.2 and 7454.3)
- 43) 社内資料：ソホスブピルの腎機能障害被験者における薬物動態試験 (P7977-0915)
- 44) 社内資料：ベルパタスビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-1056)
- 45) Gibson TP, et al. Am J Kidney Dis 1986;8(1):7-17.
- 46) Sun H, et al. Pharmacol Ther 2006;109(1-2):1-11.
- 47) 社内資料：ソホスブピルの肝機能障害被験者における薬物動態試験 (P2938-0515)
- 48) 社内資料：ベルパタスビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-0112)
- 49) 社内資料：ソホスブピルのトランスポーターに関する試験 (8215026、AD-334-2002、PC-PSI-7977-11-0006)
- 50) 社内資料：トランスポーター及び CYP450 を介した薬物相互作用試験 (GS-US-281-0115)
- 51) 社内資料：ベルパタスビルのトランスポーター及び CYP450 に関する試験 (AD-281-2007、AD-281-2041)
- 52) 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験 (P7977-1819)
- 53) 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験 (P7977-0814)
- 54) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0146、GS-US-281-1058)
- 55) 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)
- 56) 社内資料：アトルバスタチンカルシウム水和物との薬物相互作用試験 (GS-US-342-4034)
- 57) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 及び EVG/COBI/FTC/TAF: GS-US-342-1167)
- 58) 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EVG/COBI/FTC/TDF、RTV/DRV + FTC/TDF、RTV/ATV+ FTC/TDF、LPV/RTV + FTC/TDF 及び RAL + FTC/TDF:GS-US-342-1326)
- 59) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (GS-US-334-1344)
- 60) 社内資料：ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験 (GS-US-342-1346、GS-US-342-1709)
- 61) 社内資料：カルバマゼピン及びリファブチンとの薬物相互作用試験 (GS-US-334-2130)
- 62) 社内資料：HCV 感染症患者における母集団薬物動態解析 CTD M2.7.2.3.2.2.3 (Ad Hoc Tables 9577.6、9577.13)
- 63) 社内資料：国内第 3 相試験 (GS-US-342-3921 試験、GS-US-342-4019) におけるソホスブピル、GS-331007 及びベルパタスビル母集団薬物動態解析 (QP-2018-1022 EPC JNDA Pop PK (CTD5.3.3.5.1))
- 64) 社内資料：ソホスブピルの薬物動態 (AD-334-2011 試験)
- 65) 社内資料：ベルパタスビルのラット薬物動態 (AD-281-2002)
- 66) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ薬物動態 (AD-281-2003)
- 67) 社内資料：ベルパタスビルのサル薬物動態 (AD-281-2004)
- 68) 社内資料：ソホスブピルの血漿蛋白結合に関する試験 (PC-PSI-7977-11-0001)
- 69) 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験 (AD-281-2001)
- 70) 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験 (AD-281-2029)
- 71) 社内資料：ソホスブピルの組織内分布に関する試験 (SA-PSI-7977-09-0005)
- 72) 社内資料：<sup>14</sup>C 標識ベルパタスビル経口投与後のマウス薬物動態 (AD-281-2021)
- 73) 社内資料：<sup>14</sup>C 標識ベルパタスビル経口投与後の胆管カニューレ処置ラット薬物動態 (AD-281-2018)
- 74) 社内資料：ソホスブピルの胎盤通過及び乳汁移行に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0008)
- 75) 社内資料：ベルパタスビルのラット乳汁移行性に関する試験 (AD-281-2031)
- 76) 社内資料：ソホスブピルのマスバランス試験 (P7977-0312)
- 77) 社内資料：ベルパタスビルのマスバランス試験 (GS-US-281-1055)
- 78) 社内資料：ソホスブピルの細胞内活性に関する試験 (PC-PSI-7851-08-0013 等)
- 79) 社内資料：ソホスブピルの CYP に関する試験 (SA-PSI-7977-0004、AD-3344-2015)
- 80) 社内資料：ベルパタスビルによる CYP 阻害 (AD-281-2008)
- 81) 社内資料：ソホスブピルのトランスポーターに関する試験 (8215026、AD-334-2002、PC-PSI-7977-11-0006)
- 82) 社内資料：ベルパタスビルが P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の評価 (*in vitro*) (AD-281-2041)
- 83) 社内資料：ベルパタスビルが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性の評価 (*in vitro*) (AD-281-2011)
- 84) 社内資料：ベルパタスビルによる OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2026)
- 85) 社内資料：ベルパタスビルによる OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2010)
- 86) 社内資料：ベルパタスビルによる MRP2、BSEP 及び NTCP 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2012)
- 87) 社内資料：ベルパタスビルによる OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2026)

- 88) 社内資料：ベルパタスビルによる OATP1A2 及び OATP2B1 阻害 (*in vitro*) (AD-281-2040)
- 89) Greiner B, et al. J Clin Invest 104 (2):147-53,1999
- 90) Gurley BJ, et al. Molecular nutrition & food research 52 (7):772-9,2008
- 91) Giessmann T, et al. Clin Pharmacol Ther 76 (3):192-200,2004
- 92) Rameis H, et al. Eur J Clin Pharmacol 29 (1):49-53,1985
- 93) Durr D, et al. Clin Pharmacol Ther 68 (6):598-604,2000
- 94) Mueller SC, et al. Clin Pharmacol Ther 75 (6):546-57,2004
- 95) 社内資料：ソホスブビルのラット及びウサギの生殖発生毒性試験 (SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006)
- 96) 社内資料：ベルパタスビルの胚・胎児発生毒性試験 (TX-281-2032 (マウス)、TX-281-2013 (ラット)、TX-281-2014 (ウサギ))
- 97) 社内資料：ソホスブビルのラット乳汁移行性に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0008)
- 98) 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)
- 99) 社内資料：ソホスブビルの細胞毒性に関する試験 (PC-334-2025)
- 100) 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)
- 101) 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)
- 102) 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)
- 103) 社内資料：ベルパタスビルの細胞毒性及び選択的抗ウイルス活性 (PC-256-2036)
- 104) 社内資料：ベルパタスビルの HCV 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性 (PC-281-2009)
- 105) 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性及びジェノタイプ 1~6 の HCV に対する選択性 (PC-281-2007)
- 106) 社内資料：各種細胞株に対するベルパタスビルの細胞毒性の評価 (PC-281-2014)
- 107) 社内資料：ベルパタスビルの受容体結合試験 (*in vitro*) (PC-281-2001)
- 108) 社内資料：ソホスブビルの安全性薬理試験 (SA-PSI-7851-08-006 等)
- 109) 社内資料：ベルパタスビルのラット安全性薬理試験 (中枢神経系) (PC-281-2004)
- 110) 社内資料：ベルパタスビルの安全性薬理試験 (心血管系、*in vitro*) (PC-281-2006)
- 111) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ安全性薬理試験 (PC-281-2003)
- 112) 社内資料：ベルパタスビルのラット安全性薬理試験 (呼吸器系) (PC-281-2005)
- 113) 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)
- 114) 社内資料：ベルパタスビル単回経口投与後のラット薬物動態 (AD-281-2014)
- 115) 社内資料：ベルパタスビル単回経口投与後のイヌ薬物動態 (AD-281-2013)
- 116) 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)
- 117) 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)
- 118) 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)
- 119) 社内資料：ベルパタスビルのマウス 4 週間反復毒性試験 (TX-281-2028)
- 120) 社内資料：ベルパタスビルのラット 2 週間反復毒性試験 (TX-281-2003)
- 121) 社内資料：ベルパタスビルのラット 26 週間反復毒性試験 (TX-281-2007)
- 122) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ 2 週間反復毒性試験 (TX-281-2004)
- 123) 社内資料：ベルパタスビルのイヌ 39 週間反復毒性試験 (TX-281-2008)
- 124) 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)
- 125) 社内資料：ベルパタスビルのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (TX-281-2012)
- 126) 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)
- 127) 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)
- 128) 社内資料：ベルパタスビルのラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する検討 (TX-281-2027)
- 129) 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)
- 130) 社内資料：ベルパタスビルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (TX-281-2005)
- 131) 社内資料：ベルパタスビルの哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (TX-281-2006)
- 132) 社内資料：ベルパタスビルの *in vivo* ラット小核試験 (TX-281-2003)

- 133) 社内資料：ソホスブビルのがん原性試験 (TX-334-2002、TX-334-2001)
- 134) 社内資料：ベルパタスビルのマウスがん原性試験 (TX-281-2043)
- 135) 社内資料：ベルパタスビルのラットがん原性試験 (TX-281-2030)
- 136) 社内資料：ソホスブビルの局所刺激性試験 (TX-334-2008、TX-334-2009)
- 137) 社内資料：ベルパタスビルのウサギ局所刺激性試験 (TX-281-2040)
- 138) 社内資料：ベルパタスビルの *in vitro* 局所刺激性試験 (TX-281-2039)
- 139) 社内資料：ベルパタスビルの *in vitro* 光毒性試験 (TX-281-2015)
- 140) 社内資料：ベルパタスビルのラット光毒性試験 (TX-281-2016)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

2018年（平成30年）9月現在、米国、EU加盟国等世界63ヵ国で承認を取得している。

なお、本邦における効能・効果、用法・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。

**【効能・効果】**

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

**【用法・用量】**

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

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

2. C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

米国及び EU 加盟国における承認状況 (2018 年 12 月時点)

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量						
米国  2016年 6月	EPCLUSA	<p><b>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</b></p> <p>EPCLUSAによる治療を開始する前に、全ての患者に対し、B型肝炎ウイルス（HBV）感染又は既往の有無を確認する。HBVの再活性化は、HCV直接作用型抗ウイルス剤で治療中又は治療完了しており、HBV抗ウイルス治療を受けていないHCV/HBV重複感染患者において報告されている。劇症肝炎、肝不全及び死亡に至る症例も認められている。HCV/HBV重複感染患者に対しては、HCV治療中及び治療後フォローアップ期間中の肝炎増悪やHBV再活性化についてモニタリングを行う。HBV感染に対しては、臨床的な必要性に応じて適切に治療を開始すること。</p> <p><b>適応症及び使用方法</b></p> <p>EPCLUSAはジェノタイプ1、2、3、4、5又は6のC型慢性肝炎ウイルス（HCV）に感染した以下の成人患者の治療に適応がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性肝炎又は代償性肝硬変を有する患者</li> <li>リバビリン併用投与で非代償性肝硬変を有する患者</li> </ul> <p><b>用法・用量</b></p> <p><b>治療開始前の検査</b></p> <p>EPCLUSAでHCV治療を開始する前に、B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs抗原）及びB型肝炎ウイルスコア抗体（HBc抗体）を測定することにより、全ての患者について、HBV感染又は既往の有無を確認する。</p> <p><b>推奨用量</b></p> <p>EPCLUSAの用法用量として、1日1回1錠（ソホスブビル400 mg及びベルパタスビル100 mg）を空腹時又は食後に経口投与することが推奨される。表1に、患者群ごとのEPCLUSAの推奨治療レジメン及び期間を示す。</p> <p>HCV/ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）の重複感染患者に対しても表1のレジメンに従って治療することが望ましい。</p> <p>表1 HCVジェノタイプ1、2、3、4、5又は6の患者における推奨治療レジメン</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者群</th> <th>治療レジメン及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者</td> <td>EPCLUSA 12週間</td> </tr> <tr> <td>CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者</td> <td>EPCLUSA及びリバビリン** 12週間</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 臨床試験では、Peg-IFN<math>\alpha</math>/RBV±HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（boceprevir<sup>†</sup>、シメプレビル又はテラプレビル）による治療歴のある患者</p> <p>** EPCLUSA と併用する場合、リバビリンの1日の推奨用量は体重に応じて調整（75 kg未満の患者では1000 mg、体重75 kg以上の患者では1200 mg）し、2回に分けて食後に経口投与する。リバビリンの初回投与量及び治療中の投与量は、ヘモグロビン値及びクレアチニン・クリアランス値に応じて減量することができる。リバビリンの用量調整については、リバビリンの添付文書を参照すること。</p> <p>† boceprevir：国内未発売</p> <p><b>重度腎機能障害及び末期腎不全の患者</b></p> <p>重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満）又は末期腎不全（ESRD）の患者においては、ソホスビルルの主要代謝物の曝露が高くなる（最大20倍）ことから、投与は推奨されない。</p>	患者群	治療レジメン及び期間	慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者	EPCLUSA 12週間	CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者	EPCLUSA及びリバビリン** 12週間
患者群	治療レジメン及び期間							
慢性肝炎又はChild-Pugh（CP）分類Aの代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者	EPCLUSA 12週間							
CP-B又はCの非代償性肝硬変を有する未治療又は前治療歴を有する*患者	EPCLUSA及びリバビリン** 12週間							



国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量												
EU  2016年 7月	Epclusa	<p><b>適応症</b> Epclusa は成人の C 型慢性肝炎ウイルス（HCV）感染の治療を適応とする。</p> <p><b>用法及び用量</b> Epclusa を用いた治療は、HCV 感染患者の管理について経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。</p> <p><b>用量</b> Epclusa の推奨用量は、食事の有無にかかわらず、1 日 1 回 1 錠の経口投与である。</p> <p>全ての HCV ジェノタイプに対する推奨治療及び期間</p> <table border="1" data-bbox="539 674 1385 887"> <thead> <tr> <th>患者群*</th> <th>治療及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝硬変を有さない、又は代償性肝硬変を有する患者</td> <td>Epclusa 12 週間  ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する</td> </tr> <tr> <td>非代償性肝硬変を有する患者</td> <td>Epclusa +リバビリン 12 週間</td> </tr> </tbody> </table> <p>* ヒト免疫不全ウイルス（HIV）との重複感染患者及び肝移植後 HCV 再燃患者を含む</p> <p>リバビリンを併用投与する場合、リバビリン含有製品の欧州製品概要も参照すること。</p> <p>リバビリンの投与は、以下の 1 日量を 2 回にわけて食後に投与することが推奨される。</p> <p>非代償性肝硬変を有する患者における Epclusa と併用する場合のリバビリンの用量に関するガイダンス</p> <table border="1" data-bbox="539 1227 1385 1597"> <thead> <tr> <th>患者群</th> <th>リバビリン用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植前 Child-Pugh（CP）分類 B の肝硬変患者</td> <td>75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日</td> </tr> <tr> <td>移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者</td> <td>600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000～1,200 mg/日（75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日）まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。</td> </tr> </tbody> </table> <p>ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者（移植前又は移植後）に対してリバビリンを投与する場合、リバビリンの推奨用量は 1,000 mg 又は 1,200 mg である（体重が 75 kg 未満の患者では 1,000 mg、体重 75 kg 以上の患者では 1,200 mg）。</p> <p>リバビリンの用量調整が必要な場合は、リバビリン含有製品の欧州製品概要を参照すること。</p> <p>患者が嘔吐した場合、本剤を服用してからの経過時間が 3 時間以内であればもう 1 錠 Epclusa を服用する。嘔吐が服用後 3 時間を超えていた場合は、Epclusa を服用し直す必要はない。</p>	患者群*	治療及び期間	肝硬変を有さない、又は代償性肝硬変を有する患者	Epclusa 12 週間  ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する	非代償性肝硬変を有する患者	Epclusa +リバビリン 12 週間	患者群	リバビリン用量	移植前 Child-Pugh（CP）分類 B の肝硬変患者	75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日	移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者	600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000～1,200 mg/日（75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日）まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。
患者群*	治療及び期間													
肝硬変を有さない、又は代償性肝硬変を有する患者	Epclusa 12 週間  ジェノタイプ 3 の代償性肝硬変を有する患者に対してはリバビリンの追加を考慮する													
非代償性肝硬変を有する患者	Epclusa +リバビリン 12 週間													
患者群	リバビリン用量													
移植前 Child-Pugh（CP）分類 B の肝硬変患者	75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日													
移植前 CP-C の肝硬変患者 移植後 CP-B 又は C の肝硬変患者	600 mg/日を開始用量とし、忍容性が認められた場合、最大 1,000～1,200 mg/日（75 kg 未満では 1,000 mg/日、75 kg 以上では 1,200 mg/日）まで増量可能である。開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン量に基づき臨床的な必要性に応じて減量すべきである。													

(続き)

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
		<p>Epclusa の服用を忘れた場合、通常の服薬時間からの経過が 18 時間以内であればできるだけ早く服用し、次回からは通常通りの時間に服用する。18 時間を超えた場合は、忘れた分は服用せず、次回から通常通りの時間に Epclusa を服用する。2 回分の Epclusa を一度に服用しないよう患者に指導すること。</p> <p><i>NS5A 阻害剤を含む前治療レジメンに不成功の患者</i> Epclusa +リバビリン 24 週間併用投与を考慮すること。</p> <p><i>高齢者</i> 高齢者に対する用量調節の必要はない。</p> <p><i>腎機能障害</i> 軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では、Epclusa の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 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）又は血液透析を要する末期腎不全（ESRD）患者における Epclusa の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p><i>肝機能障害</i> 軽度、中等度又は重度 [Child-Pugh (CP) 分類 A、B 又は C] の肝機能障害を有する患者に対する Epclusa の用量調節の必要はない。CP-B の肝硬変を有する患者に対する Epclusa の安全性及び有効性は検討されたが、CP-C の肝硬変を有する患者に対する Epclusa の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p><i>小児患者</i> 小児及び 18 歳未満の青年患者における Epclusa の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。</p> <p><u>投与方法</u> 経口用</p> <p>食後又は空腹時に錠剤をそのまま飲み込むよう患者に指示すること。有効成分には苦味があるため、フィルムコーティング錠をかんだり、つぶしたりしないこと。</p>

## 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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[ソホスブビル<sup>95,96</sup>の動物実験（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]
- (3) 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。[動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており<sup>97</sup>、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている<sup>75</sup>。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年11月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>If EPCLUSA is administered with ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on ribavirin-associated risks of use during pregnancy.</p> <p>No adequate human data are available to establish whether or not EPCLUSA poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of EPCLUSA (sofosbuvir or velpatasvir) at exposures greater than those in humans at the recommended human dose (RHD) [see Data]. During organogenesis in the mouse, rat, and rabbit, systemic exposures (AUC) to velpatasvir were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, while exposures to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In rat pre/postnatal development studies, maternal systemic exposures (AUC) to velpatasvir and GS-331007 were approximately 5 times the exposures of each component in humans at the RHD. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Sofosbuvir:</i> Sofosbuvir was administered orally to pregnant rats (up to 500 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 18 and 6 to 19, respectively, and also to rats (oral doses up to 500 mg/kg/day) on gestation day 6 to lactation/postpartum day 20. No significant effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) during gestation were approximately 4 (rats) and 10 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p> <p><i>Velpatasvir:</i> Velpatasvir was administered orally to pregnant mice (up to 1000 mg/kg/day), rats (up to 200 mg/kg/day) and rabbits (up to 300 mg/kg/day) on gestation days 6 to 15, 6 to 17, and 7 to 20, respectively, and also to rats (oral doses up to 200 mg/kg) on gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (mice, rats, and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at the highest doses tested. The systemic exposures (AUC) of velpatasvir during gestation were approximately 31 (mice), 6 (rats), and 0.4 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p>

出典	記載内容
オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2018年6月)	<p><b>EPCLUSA: Category B1</b> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p> <p><b>Use with ribavirin: Category X</b> Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCと同様である。

<p><b>小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
---

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年11月)	<p><b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of EPCLUSA have not been established in pediatric patients.</p>
英国のSPC (2018年6月)	<p><b>Paediatric population</b> The safety and efficacy of Epclusa in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.</p>

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料  
該当資料なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

EPC18EP0041PH  
2018年12月作成