

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関する事項

要望する医薬品	要 望 者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名；) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)
	成 分 名 (一 般 名)	sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir
	販 売 名	VOSEVI tablets (米,豪) VOSEVI (加) Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets (独 仏英) Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (独 仏英)
	会 社 名	Gilead Sciences, Inc.
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	代償性肝硬変を伴う慢性C型肝炎ウイルス感染症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2錠を、食事と共に 1 日 1 回、8 週間又は 12 週間にわたって経口投与する
	備 考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		約 ~40,000 人 <推定方法> 国内におけるC型肝炎による慢性肝炎および代償性肝硬変の患者数は、平成27年度に約4万人と報告されている。 エラー! 参照元が見つかりません。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)		(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)		<p>1. 適応疾病的重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 代償性肝硬変を伴う慢性C型肝炎は、進行性かつ不可逆的な疾患であり、放置すれば非代償性肝硬変や肝細胞癌へと進展し、生命予後に重大な影響を及ぼす。特に、肝機能が低下することで、肝性脳症や消化管出血などの致死的な合併症を引き起こす可能性がある。そのため、早期のウイルス排除が生命予後の改善に直結することから、「生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考えられる。²⁾</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir配合剤) は、欧米において、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)治療歴のあるC型肝炎患者に対する再治療法として推奨されている。特に、NS5A阻害薬を含む治療歴のある患者に対して、高い持続的ウイルス学的著効</p>

	(SVR) 率を示しており、その有効性と安全性が確認されている。国内においても、同様の治療歴を有する患者に対して VOSEVI の導入が期待されており、医療上の有用性が高いと考えられる。 ³⁾ また、現在再治療のオプションとして SOF/VEL + RBV 24W が存在するが、RBV 供給中止が予定されており、NS5A 領域の P32 欠損例や、G/P 再燃例に対する治療オプションがなくなる事態となる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																	
	[欧米等 6 か国での承認内容]																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">米国 4)</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>VOSEVI tablets (Gilead Sciences, Inc.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>肝硬変を伴わない、もしくは代償性肝硬変（Child-Pugh A）を有する成人の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1 日 1 回、1 錠食事と共に経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）			米国 4)	販売名（企業名）	VOSEVI tablets (Gilead Sciences, Inc.)	効能・効果	肝硬変を伴わない、もしくは代償性肝硬変（Child-Pugh A）を有する成人の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療	用法・用量	1 日 1 回、1 錠食事と共に経口投与する。	備考	
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）																		
米国 4)	販売名（企業名）	VOSEVI tablets (Gilead Sciences, Inc.)																
	効能・効果	肝硬変を伴わない、もしくは代償性肝硬変（Child-Pugh A）を有する成人の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療																
	用法・用量	1 日 1 回、1 錠食事と共に経口投与する。																
備考																		
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">英国 5)</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ltd)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>12 歳以上で体重が少なくとも 30kg の患者における慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1 錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2 錠を、食事と共に 1</td> </tr> </tbody> </table>						英国 5)	販売名（企業名）	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ltd)	効能・効果	12 歳以上で体重が少なくとも 30kg の患者における慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療	用法・用量	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1 錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2 錠を、食事と共に 1					
英国 5)	販売名（企業名）	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ltd)																
	効能・効果	12 歳以上で体重が少なくとも 30kg の患者における慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療																
	用法・用量	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1 錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2 錠を、食事と共に 1																

			日 1 回、8 週間又は 12 週間にわたって経口投与する		
		備考			
独国 6)	販売名（企業名）	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets (Gilead Sciences)			
		Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (Gilead Sciences GmbH)			
	効能・効果	12 歳以上で体重が少なくとも 30kg の患者における慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の治療			
	用法・用量	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2錠を、食事と共に 1 日 1 回、8 週間又は 12 週間にわたって経口投与する			
	備考	EMA にて承認			
仏国 6)	販売名（企業名）	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg film-coated tablets (Gilead Sciences)			
		Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg film-coated tablets (Gilead Sciences)			
	効能・効果	12 歳以上で体重が少なくとも 30kg の患者における慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の治療			
	用法・用量	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2錠を、食事と共に 1 日 1 回 8 週間又は 12 週間にわたって経口投与する			
	備考	EMA にて承認			
加国 7)	販売名（企業名）	VOSEVI (Gilead Sciences Canada, Inc.)			
	効能・効果	肝硬変がない、または代償性肝硬変を有する成人患者の慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の治療			
	用法・用量	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir を 400 mg/100 mg/100 mg 含む 1錠を、食事と一緒に 1 日 1 回経口投与			
	備考	18 歳未満の患者に対する小児使用の適応を承認していない。			
豪州 8)	販売名（企業名）	VOSEVI tablets (Gilead Sciences Pty Ltd)			
	効能・効果	肝硬変を伴わない、または代償性肝硬変を有する成人患者の慢性 C 型肝炎ウイルス			

			(HCV) 感染の治療
		用法・用量	1日1回、1錠を食事と共に経口投与する
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等6か国での標準的使用内容]

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	

		備考	
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
豪州	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) PubMed にて sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevi 及び VOSEVI を Keyword に代償性肝硬変を伴う慢性 C 型肝炎ウイルス感染症について検索（2025 年 5 月 29 日時点）した結果、117 件の文献が抽出された。その内、Clinical Trial に該当する 12 件に絞り込んだ。

＜海外における臨床試験等＞

1) PubMed 検索結果

- ① Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al., Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376(22):2134-2146. doi: 10.1056/NEJMoa1613512. PMID: 28564569.⁴⁾

➤ 試験名：

POLARIS-1 試験（国際共同治験、NCT02607735）

POLARIS-4 試験（国際共同治験、NCT02639247）

➤ 実施概要：

・ 直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を含むレジメンで治療を受けた患者を対象に、2 つの第 3 相試験を実施した。

・ POLARIS-1 試験：

✓ 過去に直接作用型抗ウイルス薬（DAA）による治療を受けたことのある慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染成人に対して、sofosbuvir/ velpatasvir / voxilaprevir 配合剤の安全性と有効性を検討

✓ 国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験

✓ 対象患者：

NS5A 阻害薬を含むレジメンでの治療歴のある HCV 遺伝子型 1 の感染患者

✓ Sofosbuvir 400mg/ velpatasvir 100mg/ voxilaprevir 100mg を含む配合剤群（150 例）またはプラセボ群（150 例）に 1:1 で割り付け、1 日 1 回経口で 12 週間投与

✓ HCV 遺伝子型 1 以外の患者（114 例）は配合剤群に含めた。

・ POLARIS-4 試験

✓ NS5A 阻害薬を含まない DAA レジメンでの治療歴のある HCV 遺伝子型 1、2、3 感染患者を対象とした。

✓ sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir（163 例）または sofosbuvir/ velpatasvir（151 例）を 12 週間投与した。

✓ 有効性、安全性および忍容性を評価

✓ 国際共同、多施設、無作為化、非盲検の第 3 相試験

✓ 対象患者：

- ・ HCV 感染患者
- ✓ sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 併用または、sofosbuvir/ velpatasvir 併用を 12 週間投与。

➤ 結果

- ・ 3 つの実薬群で、46%の患者が代償性肝硬変を有していた。
- ・ POLARIS-1 試験では、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 併用療法群のウイルス学的著効達成 (SVR) 率は 96%、プラセボ群では 0% であった。
- ・ POLARIS-4 試験：sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 併用療法群の SVR 率は 98%、Sofosbuvir/ velpatasvir 併用療法は 90% であった。
- ・ 両試験の有効治療群において、有害事象により治療を中止した患者の割合は 1% 以下であった。

➤ 結論

- ・ Sofosbuvir、velpatasvir、voxilaprevir を 12 週間投与することで、過去に DAA 治療が失敗した HCV 患者において、HCV 遺伝子型を問わず、高い SVR 率が得られた。

- ② Gupta N, Manirambona L, Shumbusho F, et al., Safety and efficacy of sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for re-treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with previous direct-acting antiviral treatment failure in Rwanda (SHARED-3): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;7(6):542-551. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00399-X. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248212¹⁰⁾

➤ 試験名 : SHARED3 (ルワンダ、NCT03888729)

➤ 実施概要 :

- ・ 対象患者 : 遺伝子型 4 の慢性 HCV 感染患者で、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 治療失敗歴を有するルワンダの成人
- ・ sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir の安全性と有効性を評価した。
- ・ 単群前向き試験
- ・ sofosbuvir (400mg) / velpatasvir (100mg) / voxilaprevir (100mg) を含む配合錠を 1 日 1 回経口で 12 週間投与

➤ 結果

- ・ 40 名の登録 (女性 20 名 (50%)、男性 20 名 (50%)、年齢の中央値は 63 歳)
- ・ ベースライン時の HCV ウィルス量の中央値は $6.2 \log_{10}$ IU/mL (5.8~6.5)
- ・ 確認された遺伝子型サブタイプは、4r (18 名 [45%])、4k (6

名 [15%])、4b(5名 [13%])、4q(4名 [10%])、4l(2名 [5%])、4a (1名 [3%])、4m (1名 [3%])、3h (1名 [3%]) であった。1名 (3%) の遺伝子型 4 株はサブタイプ分類ができず、1名 (3%) は不明な遺伝子型であった。

- ・ 有害事象：7名 (18%) の参加者にグレード 3、4、または 5 の有害事象が合計 10 件発現。治験薬と関連ありや中止に至ったものはなかった。

➤ 結論

- ・ sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir の 12 週間の治療は、NS5A 耐性関連変異をベースラインで頻繁に有する HCV 遺伝子型 4 のサブタイプ非 a/d に感染し、過去の DAA 治療が奏功しなかった患者に対する再治療として、安全かつ有効であることが示された。これらのサブタイプが多くみられる地域において、本治療薬の経済的な負担の軽減とアクセスの向上が極めて重要である。

- ③ Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al., Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):666-672. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.002. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203153 ¹¹⁾

➤ 試験名：該当なし

➤ 実施概要：

- ・ 実臨床における sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) の有効性および安全性を検討
- ・ 過去に直接作用型抗ウイルス (DAA) による治療に失敗した患者を対象に、SOF/VEL/VOX による再治療の有効性を評価する前向き多施設共同研究
- ・ 主要評価項目は、治療終了後 12 週時点でのウイルス学的著効達成 (SVR12)
- ・ 対象患者
 - ✓ 慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者
 - ✓ 過去に DAA の治療に失敗した患者
- ・ SOF/VEL/VOX を 12 週経口投与

➤ 結果

- ・ 合計 137 名の患者が登録され、75%が男性、35%が肝硬変を有していた。
- ・ 多くは HCV の遺伝子型 1 または 3 に感染していた。
- ・ 過去に使用された DAA の組み合わせで最も多かったのは、

sofosbuvir と NS5A 阻害薬の併用、または ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir であった。

- ・ 治療終了時点で、136 人（99%）の患者が HCV RNA 陰性を達成した。
- ・ SVR12 は、135 人中 95% で達成し、肝硬変を有する患者（89%、 $p = 0.05$ ）、遺伝子型 3 感染患者（80%、 $p < 0.001$ ）で、遺伝子型 3 感染かつ肝硬変を有する患者（69%）は最も SVR12 が低かった。
- ・ SVR12 を達成できなかった患者のうち、1 名は再感染、7 名は治療失敗（6 名が遺伝子型 3、1 名が遺伝子型 1a）であった。耐性関連変異の存在は SVR12 に影響を与えた。
- ・ 有害事象：軽度で特異的なものは無かった。

➤ 結論

- ・ 実臨床データにより、SOF/VEL/VOX は耐性関連変異が存在していても、過去に DAA 治療に失敗した患者に対する有効かつ安全な救済療法であることが示された。ただし、遺伝子型 3 に感染し肝硬変を有する患者は、依然として治療が最も困難なグループである。

④ Heo J, Kim YJ, Lee SW, et al., Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir and sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for hepatitis C in Korea: a Phase 3b study. Korean J Intern Med. 2023 Jul;38(4):504-513. doi: 10.3904/kjim.2022.252. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37424500^{1,2)}

➤ 試験名：該当なし

➤ 実施概要：

- ・ HCV に感染した韓国人成人を対象に、sofosbuvir/velpatasvir および sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir を 12 週間投与し、有効性と安全性を評価
- ・ 多施設共同、非盲検の第 3b 相試験で 2 つのコホートが設定された。
- ・ コホート 1
 - ✓ 対象患者：HCV 遺伝子型 1 または 2 に感染し治療歴がない、またはインターフェロンベースの治療歴がある患者
 - ✓ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg/日) 投与
- ・ コホート 2
 - ✓ NS5A 阻害薬を含むレジメンを 4 週間以上受けた HCV 遺伝子型 1 の患者
 - ✓ sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg/日)

日) 投与

- 主要評価項目は治療終了 12 週後のウイルス学的著効達成 (SVR12) (HCV RNA < 15 IU/mL)
- ・

➤ 結果

- sofosbuvir/ velpatasvir 投与の 53 人中 52 人 (98.1%) が SVR12 を達成。未達成の 1 人は、治療 15 日目に無症候性のグレード 3 の AST/ALT 上昇を示し、治療を中止したが、介入なしで回復
- sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir を投与の 33 人全員 (100%) が SVR12 を達成
- 重篤な有害事象：コホート 1 (3 人 (5.6%))、コホート 2 (1 人 (3.0%))。いずれも因果関係なし。

➤ 結論

- sofosbuvir/ velpatasvir または sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir による治療は、韓国人 HCV 感染者において安全で、高い SVR12 率を認めた。

- ⑤ Ruane P, Strasser SI, Gane EJ, et al., Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for patients with HCV who previously received a Sofosbuvir/Velpatasvir-containing regimen: Results from a retreatment study. *J Viral Hepat.* 2019 Jun;26(6):770-773. doi: 10.1111/jvh.13067. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30663168¹³⁾

➤ 試験名：該当なし

➤ 実施概要：

- sofosbuvir および velpatasvir を含むレジメンでウイルス学的著効達成 (SVR) を得られなかった慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者に対して、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) 12 週間治療の有効性と安全性を評価
- オープンラベル試験
- 主要評価項目は、治療中止後 12 週時点で HCV RNA が定量下限値 (<15 IU/mL) 未満と定義される SVR12 を達成した患者の割合
- 対象患者
 - ✓ 慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者
 - ✓ GS-US-367-1172 試験 (POLARIS-2)、GS-US-367-1173 試験 (POLARIS-3)、または GS-US-367-1170 試験

(POLARIS-4)において、8週間の SOF/VEL/VOX 療法または12週間の SOF/VEL 療法を受けたことがあるか、ギリアド社主導の試験で DAA ベースのレジメンを受けたことがある患者

- sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 12週間投与

➤ 結果

- 本試験に参加した 31 名全員が、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir の 12 週間治療完了後にウイルス学的著効達成 (SVR12) した (100% [95%信頼区間 : 89%~100%])。
- 17 名が以前に sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) を 8 週間投与された。これらの患者はすべて、GS-US-342-1172 (POLARIS-2) 試験で治療を受けていた。
- 11人の患者 (35%) は、以前に SOF/VEL を 12 週間投与されており、その内訳は GS-US-367-1172 (POLARIS-2) で 2 人、GS-US-367-1173 (POLARIS-3) で 1 人、GS-US-367-1170 (POLARIS-4) で 8 人であった。
- また、3人の患者は、他の試験 (GS-US-337-1468 [LEPTON]、GS-US-337-0122、GS-US-367-1168) で SOF/VEL を含む他のレジメンを受けていた。
- 副作用により SOF/VEL/VOX 治療を中止した患者はいなかった。

➤ 結論

- SOF/VEL にプロテアーゼ阻害薬 VOX を追加したこと、ならびに SOF/VEL/VOX の治療期間を延長したことが、SOF/VEL を 12 週間または SOF/VEL/VOX を 8 週間投与された非肝硬変および肝硬変患者の再治療において有効であることを示している。また、これらの結果は、NS5A 阻害薬を含むレジメンで治療に失敗した患者に対する救済レジメンとして、SOF/VEL/VOX を 12 週間投与する治療の使用をさらに支持するものである。

<日本における臨床試験等※>

1) PubMed 検索結果

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed にて sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevi 及び VOSEVI

を Keyword に代償性肝硬変を伴う慢性 C 型肝炎ウイルス感染症に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システムティックレビューに該当する文献のうち有効性・安全性を主題とした文献を選定した(2025年5月28日時点)。

- ① [No authors listed] ., Voxilaprevir. 2023 Sep 15. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. PMID: 29999978^{1 4)}

voxilaprevir は、C 型肝炎の治療を受けている授乳中の母親に対する研究は行われていない。この薬剤は、母体の血漿タンパク質に 99% 以上結合するため、母乳中に移行する量は非常に少ないと考えられる。一部の情報源では、voxilaprevir を ribavirin と併用する場合には授乳を避けるよう推奨している。

C 型肝炎ウイルス (HCV) は母乳を通じて感染することではなく、母乳には HCV を不活化する作用があることが示されている。しかし、アメリカ疾病予防管理センター (CDC) は、HCV 感染のある母親が、乳首にひび割れや出血がある場合には授乳を控えることを検討すべきとしている。この警告が C 型肝炎治療中の母親にも適用されるかどうかは明らかではない。

HCV 感染のある母親から生まれた乳児は、HCV 感染の有無を検査する必要がある。生後 18 か月までは母体由来の抗体が存在し、乳児自身の免疫応答がまだ形成されていないため、核酸増幅検査 (NAT) が推奨される。

- ② Chahine EB, Kelley D, Childs-Kean LM. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Pan-Genotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C Ann Pharmacother. 2018 Apr;52(4):352-363. doi: 10.1177/1060028017741508. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29115151^{1 5)}

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症の治療における sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir の有効性と安全性を評価したものである。著者らは、2010 年 8 月から 2017 年 8 月に PubMed を用いて、GS-9857、voxilaprevir および NS3/4A プロテアーゼ阻害剤という用語で sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir に関する文献検索を実施した。

sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir は、HCV 患者の NS5A 阻害剤による治療歴がある遺伝子型 1~6 の患者または NS5A 阻害剤を含まない sofosbuvir による治療歴がある遺伝子型 1a または 3 の患者に適応される。

HCV の患者を対象に、以下の臨床試験により、その有効性が検討された。

- POLARIS-1 : NS5A 阻害剤の治療歴のある、HCV の遺伝子型 1 ~ 6 の患者に、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir を 12 週間投与で、高い有効性を示した。
- POLARIS-2 : 直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) の治療歴がない C 型肝炎ウイルス (HCV) 遺伝子型 1~6 の患者において、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir を 8 週間投与する治療が、sofosbuvir/ velpatasvir を 12 週間投与する治療に対して非劣性であることを示すことができなかった
- POLARIS-3 : DAA の治療歴がない代償性肝硬変を有する HCV 遺伝子型 3 の患者において、8 週間の sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 治療が、12 週間の sofosbuvir/ velpatasvir 治療と同等の有効性を示した。
- POLARIS-4 : NS5A 阻害剤を含まない DAA 治療歴のある HCV 遺伝子型 1~3 の患者において、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir 治療が、12 週間の sofosbuvir/ velpatasvir 治療と同等の効果を示した。
- 最も一般的に報告された副作用は、頭痛、倦怠感、下痢、吐き気であった。
- 結論として、sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir は、DAA 治療歴のある HCV 患者に対して、安全かつ有効な治療法である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) HCV Guidance¹¹⁾

推奨事項 :

VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) は、過去に NS5A 阻害剤を含む DAA 治療歴のある患者 (全ジェノタイプ対象) に対して、12 週間の治療が強く推奨されている。

特に、以下の状況において標準治療として推奨 :

- ・ NS5A 含有 DAA 治療に失敗した患者
- ・ sofosbuvir ベースだが NS5A を含まない治療に失敗したジェノタイプ 1a および 3 の患者

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) 該当なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1)

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は、進行すると肝硬変や肝細胞癌を引き起こす重篤な疾患であり、特に直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 治療歴のある患者においては、再治療の選択肢が限られている。

VOSEVI は、欧米において以下の患者群に対する治療薬として承認されている：

- ・ NS5A 阻害剤を含む DAA 治療歴のある患者（ジェノタイプ 1～6）
- ・ ソホスブビルを含むが NS5A 阻害剤を含まない治療歴のあるジェノタイプ 1a または 3 の患者

これらの患者群に対して、VOSEVI は 12 週間の治療で高い SVR12（治療終了 12 週後の持続的ウイルス学的応答）率を示しており、POLARIS-1 および POLARIS-4 試験では 97% 以上の SVR12 達成率が報告されている。

本邦においても、同様の患者群に対する治療選択肢の拡充が求められており、VOSEVI の導入は臨床的意義が高いと考えられる。

＜要望用法・用量について＞

各国で同一の承認用法・用量が用いられており、本邦においても同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

VOSEVI は、DAA 治療歴のある慢性 HCV 感染患者に対する再治療の第一選択肢として、米国のガイドラインにおいて推奨されている。

米国肝疾患研究協会 (AASLD) および感染症学会 (IDSA) : NS5A 阻害剤を含む治療歴のある患者に対して、VOSEVI を 12 週間投与することを推奨。

本邦においても、同様の患者群に対する治療選択肢の拡充が求められており、VOSEVI の導入は臨床的意義が高いと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費補助金肝炎等克服政策研究事業 研究代表者 伊藤澄信 「B型・C型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査 平成28年度 総括研究報告書」[Online]. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2016/201619007A.pdf [cited: 2025 Jun 10].
- 2) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン 第8.3版. 2024年5月 [Online]. Available from: https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/C_v8.3_20240605.pdf. [cited: 2025 Jun 10].
- 3) Zuckerman A, Chastain CA, Naggie S. Retreatment Options Following HCV Direct Acting Antiviral Failure. Curr Treat Options Infect Dis. 2017 Dec;9(4):389-402. doi: 10.1007/s40506-017-0136-6. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29242710; PMCID: PMC5726279.
- 4) U.S. Food and Drug Administration. VOSEVI™ (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir) tablets, for oral use: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4125904. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209195s000lbl.pdf
- 5) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report National Procedure, Vosevi 200mg/50mg/50mg film-coated tablets, velpatasvir, sofosbuvir and voxilaprevir, Available from: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/8036b3dd4078af3bb053eeea0e6fe31746e99d4b>
- 6) European Medicines Agency, Vosevi, sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevi [Online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi> [cited: 2025 Jun 10]
- 7) Health Canada, Product Monograph Including Patient Medication Information, PrVOSEVI® sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir tablets,

- 400 mg/100 mg/100 mg, Oral Antiviral Agent, Submission Control Number: 247191, Available from:
https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061133.PDF
- 8) Therapeutic Goods Administration, VOSEVI Product Information v8.0– (06 February 2024), Available from:
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAge nt&id=CP-2018-PI-01491-1&d=20250401172310101&d=20251027172 310101>
- 9) Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2134-2146. doi: 10.1056/NEJMoa1613512. PMID: 28564569.
- 1 0) Gupta N, Manirambona L, Shumbusho F, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for re-treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with previous direct-acting antiviral treatment failure in Rwanda (SHARED-3): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;7(6):542-551. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00399-X. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248212.
- 1 1) Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):666-672. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.002. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203153.
- 1 2) Heo J, Kim YJ, Lee SW, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir and sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for hepatitis C in Korea: a Phase 3b study. *Korean J Intern Med.* 2023 Jul;38(4):504-513. doi: 10.3904/kjim.2022.252. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37424500.
- 1 3) Ruane P, Strasser SI, Gane EJ, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for patients with HCV who previously received a Sofosbuvir/Velpatasvir-containing regimen: Results from a retreatment study. *J Viral Hepat.* 2019 Jun;26(6):770-773. doi: 10.1111/jvh.13067. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30663168.
- 1 4) National Institutes of Health Voxilaprevir. 2023 Sep 15. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. PMID: 29999978
- 1 5) Chahine EB, Kelley D, Childs-Kean LM.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Pan-Genotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. Ann Pharmacother. 2018 Apr;52(4):352-363. doi: 10.1177/1060028017741508. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29115151.

- 1 6) The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) HCV Guidance. [Online]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/> [cited: 2025 Jun 10].