

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社																					
要望された医薬品	要望番号	IV-18																				
	成分名 (一般名)	リバビリン																				
	販売名	コペガス錠 200 mg																				
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬																				
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	ジェノタイプ3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																				
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	ソホスブビルとの併用によるジェノタイプ3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 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。																				
	備考	(特記事項等)																				
		<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg超80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg 超</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table>		患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg超80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg 超	1,000 mg	400 mg	600 mg
患者の体重	リバビリンの投与量																					
	1日の投与量	朝食後	夕食後																			
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																			
60 kg超80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																			
80 kg 超	1,000 mg	400 mg	600 mg																			

		<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 2,800 人 <推定方法> 本邦におけるジェノタイプ 3 (genotype 3 : 以下, GT3) の C 型肝炎ウイルス (以下, HCV) 感染者は主に輸入血液製剤の使用者である。 HIV 感染者 : 四柳ら ^{要望-1)} の報告によれば HIV/HCV 重複感染血友病患者における GT3 の頻度は混合感染も含めると $49/212 \times 100 = 23.1\%$ である。非加熱血液凝固因子製剤で重複感染した約 1,432 名の内, 約 690 名が既に死亡し 700 名強が生存している。その内, 約半数はインターフェロン療法などで治癒しており, 残る約 350 名が HCV 感染状態にある。したがって, $350 \times 0.231 = 80.8$ 名の GT3 感染者がいると推計される。 HIV 非感染者 (血液凝固異常) : Fujimura ら ^{要望-2)} の報告によれば HCV RNA 陽性の血友病患者 76 例中, GT3 の単独感染例は 12 例, 他のジェノタイプとの混合感染例は 5 例である。また, 林ら ^{要望-3)} の報告によれば HCV RNA 陽性の血友病患者 20 例中 GT3 の単独感染例は 6 例である。これらを合計すると 96 例中 23 例 (24%) が GT3 感染者である。血液製剤で HCV に感染したが HIV には感染していない症例は, 厚労省委託事業・公益財団法人エイズ予防財団 : 血液凝固異常症全国調査の報告 ^{要望-4)} によれば本邦で 1199 人と報告されている。したがって, GT3 感染例は $1199 \times 0.24 = 288$ 名と推計される。 HIV 非感染者 (血液凝固異常以外) : Ikeda ら ^{要望-5)} の報告によれば HCV RNA 陽性の患者 1,330 例中 GT3a, GT3b 感染例は合計 12 例 (0.9%) である。また, 田中らの報告 ^{要望-6)} によれば本邦における慢性肝炎の患者のうち医療機関に通院している者は B 型・C 型合わせて 55 万人 (中央値) である。このうち半数の 27 万人が C 型と仮定するとその 0.9% である 2,430 名が GT3 であり, 治療対象と考えられる。 以上合計で $80 + 288 + 2,430 = 2,798$ 人, すなわち約 2,800 人が治療対象と推計される。なお, この推計には医療機関に定期通院していない HCV 感染者 163 万人 (B 型・C 型合計) は含んでいない。

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし] (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 4.に記載のとおり </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」 性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 本邦における GT3 の HCV 感染患者は、主に HCV に汚染された輸血血液製剤の使用に起因しており、血液凝固異常や HIV/HCV 重複感染例が多く含まれる。 HIV/HCV 重複感染患者における C 型肝炎による肝線維化及び肝硬変の進行スピードは、HIV 非感染患者に比べ速いことが報告されており^要望⁸⁾、肝線維化や肝硬変の進行した患者では、非代償性肝疾患、更には肝細胞癌に進展するリスクが高い。現在、本邦では非代償性肝硬変に対する治療法は承認されておらず、肝細胞癌による死亡者数年間約 20,000 人のうち 75%に HCV 感染の関与が指摘されている。したがって、進行肝疾患への進行スピードの速い HIV/HCV 重複感染患者では特に、HCV 関連肝疾患による疾病負担を軽減する、HCV 感染症に対する安全かつ有効な抗ウイルス療法のアンメットメディカルニーズが存在する。 これら本邦における知見は、イギリスからの報告^{企業¹⁾}で支持されている。本報告では、HCV に汚染された血液製剤による HIV/HCV 重複感染血友病患者は、HCV 単独感染患者に比べて、肝疾患による死亡率が 16.7 倍高く、肝細胞癌による死亡率が 5.6 倍高いとされている。血友病患者では肝疾患の進行による血液凝固因子の産生減少や血小板数減少によ </p>

	<p>り、出血のリスクが更に増大していることが報告されている。</p> <p>以上のように、本邦の GT3 HCV 感染患者には、HIV/HCV 重複感染、血液凝固異常症などの患者が含まれ、これらの要因により患者の予後は不良であり、早期の治療介入が必要と考えられる。有効な治療を施さない場合には、長期臨床予後不良の肝疾患進行例へと更に進展するリスクが高い。したがって、これら患者に対する有効かつ安全な治療法を早急に導入する必要があると考えられる。</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>これまで GT3 HCV 感染患者に対してはペグインターフェロンアルファ (以下、Peg-IFN)・リバビリンの 24 週間投与が標準療法として行われてきたが、その持続的ウイルス陰性化率 (以下、SVR 率) は十分ではなく^{企業-2)}、Peg-IFN に対する禁忌又は忍容性の問題により治療が行えない患者も多かった。また、本邦の C 型肝炎治療ガイドライン (第 5 版: 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. 2016 年 5 月) では、GT3 HCV 感染患者は Peg-IFN・リバビル併用療法の治療効果が不良であるため、IFN フリーの DAAs (direct acting antivirals) 治療が他の遺伝子型以上に期待されていると述べられている。</p> <p>一方、欧米を含む諸外国では、GT3 HCV 感染患者に対するソホスブビル・リバビリンの 24 週間併用療法が承認されている。この投与レジメンは、海外第 3 相臨床試験成績に基づくもので、欧米の治療ガイドライン^{要望-15, 16)}でも採用されている。</p> <p>GT3 HCV 感染患者に対するソホスブビル・リバビル 24 週間投与の投与終了 12 週後の SVR 率は、VALENCE 試験^{要望-11)}で 85% (213/250 例)、BOSON 試験^{企業-3)}で 84% (153/182 例) と、両試験において一貫して高い有効性を認めるとともに、良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められている。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	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	販売名 (企業名)	Copegus Tablets, for oral use (Genentech, Inc.)
	効能・効果	記載なし。備考のソホスブビルを参照。
	用法・用量	同上
	備考	ソホスブビルの Package Insert より 販売名 (企業名) : Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.) 効能・効果 : HCV/HIV 重複感染を含む, ジェノタイプ 1, 2, 3 又は 4 の慢性 HCV 感染症の治療 (抗ウイルス療法レジメン中で他の薬剤と併用する) 用法・用量 : ジェノタイプ 3 : ソホスブビル (1 日 1 回 400 mg) ・リバビリン併用 24 週投与
英国	販売名 (企業名)	Copegus 200mg, 400mg film-coated tablets (Roche Registration Limited)
	効能・効果	他剤との併用による慢性 C 型肝炎の治療 (※以上, EU-SPC 企業 ⁻⁴⁾ より)
	用法・用量	直接作用型抗ウイルス剤との併用 : ✓ <u>75 kg 未満 : 1 日 1,000 mg を分 2 (朝 400mg, 夕 600mg)</u> ✓ <u>75 kg 以上 : 1 日 1,200 mg を分 2 (朝・夕, 600mg)</u> ペグインターフェロンアルファ-2a と直接作用型抗ウイルス剤との併用 : ✓ 75 kg 未満 : 1 日 1,000 mg を分 2 (朝 400mg, 夕 600mg) ✓ 75 kg 以上 : 1 日 1,200 mg を分 2 (朝・夕, 600mg) ペグインターフェロンアルファ-2a との併用 : ✓ ジェノタイプ 2/3 治療未経験, HIV を併

			<p>発するジェノタイプ 2/3/4 : 1 日 800 mg を分 2 (朝・夕, 400mg)</p> <p>✓ ジェノタイプ 1/4, ジェノタイプ 2/3 治療経験例, HIV を併発するジェノタイプ 1 : 75 kg 未満 : 1 日 1,000 mg を分 2 (朝 400mg, 夕 600mg)</p> <p>✓ 75 kg 以上 : 1 日 1,200 mg 分 2 (朝・夕 600mg)</p> <p>インターフェロンアルファ-2a との併用 :</p> <p>✓ 75 kg 未満 : 1 日 1,000 mg を分 2 (朝 400mg, 夕 600mg)</p> <p>✓ 75 kg 以上 : 1 日 1,200 mg を分 2 (朝・夕 600mg)</p> <p>ペグインターフェロンアルファ-2a との併用, ペグインターフェロンアルファ-2a と直接作用型抗ウイルス剤との併用 :</p> <p>✓ 65 kg 未満 : 1 日 800 mg 分 2 (朝・夕 400mg)</p> <p>✓ 65-80 kg : 1 日 1,000 mg 分 2 (朝 400mg, 夕 600mg)</p> <p>✓ 81-105 kg : 1 日 1,200 mg を分 2 (朝・夕 600mg)</p> <p>✓ 105 kg 超 : 1 日 1,400 mg を分 2 (朝 600mg, 夕 800mg)</p> <p>(※以上, EU-SPC <small>企業-4)</small> より)</p>
	備考		<p>※中央審査方式 (英, 仏, 独を含む)</p> <p>-----</p> <p>ソホスブビルの EU-SPC より</p> <p>販売名 (企業名) : Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)</p> <p>効能・効果 : 他剤との併用による成人慢性 C 型肝炎</p> <p>用法・用量 : ジェノタイプ 3 : ソホスブビル (1 日 1 回 400 mg) ・リバビリン (75 kg 未満 : 1,000 mg/日, 75 kg 以上 : 1,200 mg/日) ・ペグインターフェロンアルファ併用 12 週投与, 又はソホスブビル (1 日 1 回 400 mg) ・リバビリン (75 kg 未満 : 1,000 mg/日, 75 kg 以上 : 1,200 mg/日) 併用 24 週投与</p>

	独国	販売名（企業名）	英国を参照
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	英国を参照
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	Copegus（Hoffmann-La Roche Limited）
		効能・効果	記載なし。備考のソホスブビルを参照。
		用法・用量	同上
		備考	ソホスブビルの Product Monograph より 販売名（企業名）：Sovaldi（Gilead Sciences, Inc.） 効能・効果：C 型慢性肝炎の治療において、抗ウイルス薬と併用する 用法・用量：ジェノタイプ 3：ソホスブビル（1 日 1 回 400 mg）・リバビリルン（75 kg 未満：1,000 mg/日，75 kg 以上：1,200 mg/日）併用 24 週投与
	豪国	販売名（企業名）	Copegus（Roche Products Pty Limited）
		効能・効果	記載なし。備考のソホスブビルを参照。
		用法・用量	同上
		備考	ソホスブビルの Product Information より 販売名（企業名）：Sovaldi（Gilead Sciences, Inc.） 効能・効果：成人 C 型慢性肝炎の治療において、抗ウイルス療法レジメン中で他の薬剤と併用する 用法・用量：ジェノタイプ 3：ソホスブビル（1 日 1 回 400 mg）・リバビリルン（75 kg 未満：1,000 mg/日，75 kg 以上：1,200 mg/日）併用 16 週投与（必要に応じて 24 週まで延長可）
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	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	

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。）		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	
	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>

ジェノタイプ3（genotype 3：以下，GT3）の慢性HCV感染患者（以下，HCV感染患者）に対するソホスブビル・リバビリン併用療法の臨床試験に関する公表文献を以下の方法で検索した（検索実施日：2016年5月24日）。

①海外及び国内臨床試験

検索エンジンとしてPubMedを使用し，検索式及び制限条件は以下とした。

検索式：sofosbuvir AND ribavirin AND (HCV OR hepatitis C) AND ("genotype 3" OR GT3) NOT (velpatasvir OR ledipasvir OR daclatasvir)

検索結果：43件

制限条件 Randomized Controlled Trial：8件

②国内臨床試験

検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し，検索式は以下とした。

検索式：(Sofosbuvir/TH OR ソホスブビル/AL) AND (Ribavirin/TH OR リバビリン/AL) and ("ジェノタイプ 3"/AL OR GT3/AL OR "genotype 3"/AL)

検索結果：0件

上記①及び②の検索により8件の論文が捕捉された。8件の内，1件はソホスブビル・リバビリン・ペグインターフェロンアルファ（以下，Peg-IFN）の3剤併用投与群のみが設定された試験に関する報告，1件はPatient-reported outcomeに関する報告であったため，この2件を除く6件を重要な公表文献と考えた。

<海外における臨床試験等>

6件の重要な公表文献は，Gilead Sciences社（日本法人名：ギリアド・サイエンシズ株式会社。以下，ギリアド社）が，GT3 HCV感染患者を対象とし，ソホスブビル・リバビリン併用療法の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（表1）に関する文献であった。

表 1 GT3 HCV 感染患者を対象にソホスブビル・リバビリン併用療法の安全性及び有効性を検討した臨床試験一覧

試験名	相	デザイン	対象患者	HCV GT	投与期間	評価例数
PHOTON-1	III	非盲検	HIV 重複感染	1~3	24週間 12週間 24週間	SOF + RBV : 114 ^{a)} SOF + RBV : 68 ^{a)} SOF + RBV : 41 ^{a)}
PHOTON-2	III	非盲検	HIV 重複感染	1~4	12週間 24週間	SOF + RBV : 19 ^{b)} SOF + RBV : 255 ^{b)}
POSITRON	III	DBT	IFN 不耐応, IFN 不適格, IFN 非希望	2, 3	12週間 12週間	SOF + RBV : 207 プラセボ : 71
FUSION	III	DBT	IFN 系前治療が無効	2, 3	12週間 16週間	SOF + RBV : 103 SOF + RBV : 98
FISSION	III	非盲検	未治療	2, 3	12週間 24週間	SOF + RBV : 256 Peg-IFN + RBV : 243
VALENCE ^{c)}	III	非盲検	未治療, 既治療	2, 3	12週間 24週間	SOF + RBV : 84 ^{d)} SOF + RBV : 250 ^{d)}
BOSON	III	非盲検	IFN 系前治療が無効 ^{e)} , 未治療, 既治療	2, 3	16週間 24週間 12週間	SOF + RBV : 196 SOF + RBV : 199 SOF + RBV + Peg-IFN : 197

用法・用量：SOF 400 mg/日, RBV 1,000又は1,200 mg/日（体重に基づく）, Peg-IFN 180 µg/週

a) : 24週間投与の未治療 GT1患者114例, 12週間投与の未治療 GT2及び GT3患者 各26例及び42例, 24週間投与の GT2及び GT3患者 各24例及び17例

b) : 12週間投与の未治療 GT2患者19例, 24週間投与の GT1, 既治療 GT2, GT3及び GT4患者 各112例, 6例, 106例及び31例

c) : VALENCE 試験の治療開始例は419例（プラセボ 85例, SOF + RBV 334例）

d) : 12週間投与の GT2 及び GT3 患者 各 73 例及び 11 例, 24 週間投与の GT3 患者 250 例

e) : 代償性肝硬変を有する GT2 患者

(1) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. JAMA. 2014;312:353-61. ^{要望-9)}

(2) Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Lancet. 2015;385:1098-106. ^{要望-10)}

上記(1)及び(2)は、それぞれ PHOTON-1 及び PHOTON-2 試験に関する公表論文であり、これらの試験成績概略は、未承認薬・適応外薬の要望書で説明されている。PHOTON-1 試験では、HIV に重複感染した GT1~3 HCV 感染患者 223 例にソホスブビル・リバビリンが併用投与された。223 例の内、GT3 HCV 感染患者（以下、HIV/GT3 HCV 重複感染患者）は 59 例（未治療 42 例, 再治療 17 例）であり、投与期間は未治療患者が 12 週間投与, 再治療患者が 24 週間投与であった。HIV/GT3 HCV 重複感染患者における投与終了 12 週後の SVR 率（以下、SVR12 率）は、未治療患者で 67%, 再治療患者で 94%であった。本試験で認められた主な有害事象は、疲労, 不眠, 頭痛, 悪心であった。また、ヘモグロビンが 10 g/dL 未満となった患者数は、223 例中 34 例（15%）であった。PHOTON-2

試験では、HIVに重複感染したGT1～4 HCV感染患者274例にソホスブビル・リバビリンが併用投与された。274例の内、HIV/GT3 HCV重複感染患者は106例（未治療57例，既治療49例）であり，投与期間は未治療患者，再治療患者ともに24週間であった。SVR12率は未治療患者で91%，再治療患者で86%であった。本試験で認められた主な有害事象は，疲労，不眠，無力症，頭痛であった。また，ヘモグロビンが10 g/dL未満となった患者数は，274例中26例（9%）であった。

- (3) Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1867-77. 要望-13)
- (4) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. 2013 May 16;368(20):1878-87. 要望-12)
- (5) Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. 2014 May 22;370(21):1993-2001. 要望-11)

上記(3), (4)及び(5)は，それぞれ POSITRON + FUSION, FISSION 及び VALENCE 試験に関する公表論文であり，これらの試験成績概略は，GT2 HCV感染患者に対するソホスブビル・リバビリン併用療法に係る承認申請資料で説明した。これら4試験では，GT3 HCV感染患者におけるソホスブビル・リバビリン併用療法のSVR12率はGT2 HCV感染患者に比べ低かった。しかしながら，FUSION試験では，GT3 HCV感染患者のSVR12率は，12週間投与での29.7%に比べて16週間投与では61.9%と高く，投与期間の延長により効果の改善が認められた。安全性について，これらの臨床試験で認められた主な有害事象は，疲労，不眠，頭痛，悪心などであった。また，ヘモグロビンが10 g/dL未満になった患者割合は，ソホスブビル・リバビリン併用12週間投与では6～10%，同16週間投与で5%，24週間投与では6%あり，Peg-IFN・リバビリンの24週間投与では14%であった。ソホスブビル・リバビリン併用で，投与期間が長くなるにつれて貧血のリスクが高くなる傾向はなかった。

- (6) Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. Gastroenterology. Foster GR, Pianco S, Brown A, Forton D, Hahass RG, George J, et al. 2015;doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043 企業-3)

上記6試験に加え，ギリアド社は544例のGT3 HCV感染患者を含む（GT2 HCV感染患者48例を含み，計592例）大規模臨床試験（BOSON）を実施した。上

記(6)はBOSON試験の公表論文である。本試験では、GT3又はGT2 HCV感染患者をソホスブビル・リバビリンの16週間併用、同24週間併用、ソホスブビル・リバビリン・Peg-IFNの12週間3剤併用の3群に割り付け、有効性と安全性を検討した。その結果、ソホスブビル・リバビリンの16週間併用群、同24週間併用群及びソホスブビル・リバビリン・Peg-IFNの12週間3剤併用群のSVR12率は、それぞれ71% (128/181例)、84% (153/182例)及び93% (168/181例)であった。主な有害事象は、疲労、頭痛、不眠、悪心などであった。また、ヘモグロビンが10 g/dL未満となった患者割合は、ソホスブビル・リバビリン16週間併用群、同24週間併用、ソホスブビル・リバビリン・Peg-IFNの12週間3剤併用群でそれぞれ、4% (7/196例)、6% (12/199例)、12% (24/197例)であった。

<日本における臨床試験等*>

2016年5月24日現在、国内におけるGT3 HCV感染患者を対象とした臨床試験や使用実態に関する公表論文はない。なお、本未承認薬・適応外薬の要望書では、国立病院機構大阪医療センターで4例のGT3 HCV感染患者を対象とした臨床試験が実施され、3例でSVR12を達成し、安全性に関しても問題ないことが説明されている(論文投稿予定)。

なお、国内ではGT2 HCV感染患者を対象としたソホスブビル・リバビリン併用療法の第III相臨床試験(GS-US-334-118)が実施されている。本試験において、SVR12率は未治療患者で98% (81/83例)、再治療患者で95% (54/57例)であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎、貧血、頭痛、倦怠感であり、ヘモグロビンが10 g/dL未満となった患者割合は12% (17/140例)であった(GT2 HCV感染患者に対するソホスブビル・リバビリン併用療法に係る承認申請資料)。

※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)

(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>

<日本における教科書等>

(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) AASLD/IDSA: HCV Guidance: Recommendations for Testing,

Managing, and Treating Hepatitis C (2015)

2) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2015)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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>

海外 BOSTON 試験では、GT3 HCV 感染患者におけるソホスブビル・リバビリン併用療法の SVR12 率は 24 週間投与で 84%であった。安全性に関して、主な有害事象やヘモグロビンが 10 g/dL 未満となった患者割合は、これまでに実施された GT2 又は GT3 HCV 感染患者を対象としたソホスブビル・リバビリン併用療法の臨床試験と同様であった。また、HIV/GT3 HCV 重複感染患者におけるソホスブビル・リバビリン併用療法の SVR12 率は、海外 PHOTON-1 試験では、未治療患者は 12 週間投与で 67%、再治療患者は 24 週間投与で 94%、PHOTON-2 試験では未治療患者及び再治療患者ともに 24 週間投与でそれぞれ 91%及び 86%であった。

本邦では、GT3 HCV 感染患者を対象としたソホスブビル・リバビリン併用療法の臨床試験は行われていないが、日本人 GT2 HCV 感染患者を対象とした国内臨床試験（GS-US-334-0118）では、日本人においても欧米人と同様に良好な SVR12 率が示された。安全性についても Peg-IFN・リバビリン併用時のリスクを上回る懸念はないと考えられた。

以上より、日本人 GT3 HCV 感染患者に対しても、ソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法は有効であり、安全性についても臨床上特に問題ないと考えられる。したがって、効能・効果として「ソホスブビルとの併用によるジェノタイプ 3 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」を追加することは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

海外臨床試験、特に被験者の 90%以上が GT3 HCV 感染患者であった BOSTON 試験において、GT3 HCV 感染患者にソホスブビル・リバビリンを 24 週間併用投与した際の有効性が確認されている。また、安全性に関する新たなリスク増加の懸念はないと考えられた。BOSTON 試験におけるリバビリンの用量は、その他の臨床試験と同様であり、体重に基づいた投与量であった。

日本人 GT2 HCV 感染患者を対象としてソホスブビル・リバビリン併用療法の有効性及び安全性を検討した国内第 III 相臨床試験（GS-US-334-0118）におい

ても、リバビリンの用量は体重に基づいた投与量（600-1,000 mg/日）であった。

以上、ソホスブビル・リバビリン併用療法において、GT3 HCV 感染患者におけるリバビリンの用法・用量は、GT2 HCV 感染患者と同じにすることは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

HIV 非感染及び重複感染の GT3 HCV 感染患者に対する治療法としては、上記、3.（1）で説明した通り、ソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法が有効であることが臨床試験で検証されている。既に海外では、GT3 HCV 感染患者に対するソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法は承認済みであり、欧米の HCV 治療ガイドラインでも推奨されている。

本邦では GT3 HCV 感染患者は比較的少ないが、血液製剤による感染者では 15%程度にみられる。GT3 HCV 感染患者は高率に脂肪肝を伴い、線維化の進展も速く、肝細胞癌のリスクも高い。また、GT3 HCV 感染患者は Peg-IFN・リバビリン併用療法の治療効果が不良であるため、IFN フリーの DAAs 治療が他の遺伝子型以上に期待されている（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編. 2016 年 5 月）。更に、血液製剤で HCV に感染した血友病患者の救済医療に即すと考えられる。

以上、GT3 HCV 感染患者に対するソホスブビル・リバビリン併用療法は臨床的有用性が高い治療法であり、有効な治療法のない本邦において臨床的な意義は高いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦において、GT3 HCV 感染患者は限られており、また、現在保険適応となっているセロタイプ検査で GT3 HCV 感染患者を診断できないため、臨床試験の実施は極めて困難であると考えられる。更に、新たに国内臨床試験を実施して新規適応追加を目指す場合、上記の状況を踏まえると、承認取得までに少なくとも 2 年以上要すると考えられるが、その間、GT3 HCV 感染患者、特に HIV 重複感染又は血液凝固異常症のある患者の多くは、末期肝疾患へと進行すると考えられるため、承認取得まで待機することは困難である。

GT3 HCV 感染患者に対する治療法としては、海外臨床試験成績より、ソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法の有効性は明らかであり、安全性についても特筆すべき臨床上の懸念はないと考えられる。実際、既に海外では、GT3 HCV 感染患者に対するソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法は承認されており、欧米の HCV 治療ガイドラインでも推奨されている。

日本人患者におけるソホスブビル・リバビリン併用療法の有効性は、GT2 HCV 感染患者を対象とした国内臨床試験で、海外 GT2 HCV 感染患者と同様に良好であり、日本人患者と海外患者で違いはないことが確認されている。よって、

ソホスブビル・リバビリン併用療法は、日本人 GT3 HCV 感染患者においても十分な有効性が期待できると考える。また、日本人患者のソホスブビル・リバビリン 24 週間併用療法の安全性については、国内臨床試験では確認されていないものの、リバビリンに関しては既に Peg-IFN・リバビリン 48 週間併用療法の安全性が確認されている。更に、国内及び海外臨床試験成績より、ソホスブビル・リバビリン併用療法が Peg-IFN・リバビリン併用療法のリスクを上回る懸念はないと考えられることから、日本人患者の安全性は十分担保できると考える。

以上を踏まえた上で、GT3 HCV 感染患者、特に HIV 重複感染又は血液凝固異常症のある患者に対して有効な治療法の早急な導入が求められていることも考慮し、本要望の効能・効果及び用法・用量の適応追加は、公知申請とすることが最善と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業-1) Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. Lancet 1997; 350:1425-31.

企業-2) Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. J Hepatol. 2011 Sep;55(3):554-63.

企業-3) Foster GR, Pianco S, Brown A, Forton D, Hahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. Gastroenterology. 2015;doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043

企業-4) Copegus EU-SPC (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) , Apr 2015