

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-④-4
	成分名 (一般名)	ソホスブビル
	販売名	ソバルディ錠 400 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	リバビリンとの併用において、ソホスブビルとして 400mg を 1日1回、 <u>24週間</u> 経口投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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)	約 <u>2,800人</u> <推定方法> 本邦におけるジェノタイプ3のC型慢性肝炎 (HCV) 感染者は約 2,800人と推定されており、主に輸入血液製剤の使用による血	

も記載する。)	<p>液凝固異常の患者である。したがって、これらの患者は高い割合でヒト免疫不全ウイルス (HIV) に重複感染しており、患者数は以下に示す日本人を対象とする試験成績から推定した。</p> <p>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ジェノタイプ 3 の頻度は混合感染も含めると 23.1% (49/212 例) である。非加熱血液凝固因子製剤による HIV/HCV 重複感染例約 1,432 名のうち、約 690 名が既に死亡し 700 名強が生存している。これら 700 名のうち、約半数はインターフェロン (IFN) 療法などで治癒しており、残る約 350 名が慢性 HCV 感染状態にある。従って、ジェノタイプ 3 の感染者数は $350 \times 23\% =$ 約 81 名と推計される。</p> <p>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 例中ジェノタイプ 3 の単独感染例は 12 例、ジェノタイプ 3 を含む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 例中ジェノタイプ 3 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%) がジェノタイプ 3 の感染者である。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)}によれば本邦には 1,199 人と報告されている。従ってジェノタイプ 3 の HCV 単独感染例は $1,199 \times 24\% =$ 288 名と推計される。</p> <p>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 例中ジェノタイプ 3a, 3b の感染例は合計 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 型合わせて約 55 万人 (中央値) である。このうち約半数の 27 万人が C 型と仮定するとその 0.9% である 2,430 名がジェノタイプ 3 であり、治療対象と考えられる。</p> <p>以上、患者数の推計に用いたサンプルサイズは小さいものの、合計で約 2,800 人 ($80+288+2,430=2,798$ 人) が現在ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染患者と推計される。</p> <p>注) この推計には医療機関に定期通院していない感染者 163 万人 (B 型・C 型合計) は含んでいない。</p>
現在の国の開発状況	<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) 特になし
企業としての	<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)

開発の意思	4に記載のとおり
「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、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</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）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</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>本邦におけるジェノタイプ3のHCV感染患者は主にC型肝炎ウイルスに汚染された輸入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。</p> <p>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非感染例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、さら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に対するアンメットメディカルニーズが存在する。</p> <p>これら本邦における知見は、以下の海外データにより支持されている。イギリスからの報告では、C型肝炎ウイルス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^{企業-1)}。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り、出血のリスクが更に増大している。</p> <p>以上のように、本邦におけるジェノタイプ3のHCV感染患者には、HIV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さらに進展するリスクが高い。したがって、これら患者集団で使用可能な、安全かつ有効な治療法を緊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>□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>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>これまで本邦では、ジェノタイプ3に対してはペグインターフェロン (Peg-IFN) +リバビリンの24週投与が標準療法として行われてきたが、そのSVR率は十分ではなく、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。そのため、本邦においてこれら患者集団に対する安全かつ有効なインターフェロンフリーの治療法を緊急に導入する必要があると考えられる。</p> <p>欧米を含む諸外国では、ジェノタイプ3の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、欧米の治療ガイドライン^{要望-15,16)}でも採用されており、ソホスブビルの海外添付文書及び治療ガイドラインでは海外第3相臨床試験成績に基づき当該投与レジメンが推奨されている。</p> <p>ジェノタイプ3のHCV感染患者に対するソホスブビル・リバビリンの24週間投与のSVR率はVALENCE試験 (Study GS-US-334-0133)^{要望-11)}で85% (213/250例)、BOSON試験 (Study GS-US-334-0153)^{企業-2)}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 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]						
	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	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1765 762 1809">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1765 1383 1809">Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1809 762 2000">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1809 1383 2000">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)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 2000 762 2047">用法・用量</td> <td data-bbox="762 2000 1383 2047">ジェノタイプ3: ソホスブビル・リバビルン</td> </tr> </table>	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
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・リバビルン						

			併用 24 週投与
		備考	
英国	販売名（企業名）	Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)	
	効能・効果	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、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・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与	
	備考		
独国	販売名（企業名）	Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)	
	効能・効果	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、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・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)	
	効能・効果	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、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・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与	
	備考		
加国	販売名（企業名）	Sovaldi (Gilead Sciences, Inc.)	
	効能・効果	ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎の治療において、リバビリンと併用する	
	用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 16 週投与（必要に応じて 24 週まで延長可）	
	備考		
豪国	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・リバビリン併用 16 週投与（必要に応じて 24 週まで延長可）	
	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 見、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。)	<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を下線)	
	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>

<海外における臨床試験等>

ソバルディ錠の承認申請資料に含む第3相試験成績に加え、ギリアド社ではジェノタイプ3の慢性HCV感染患者に対するソホスブビル・リバビリン併用24週間投与の評価も含まれた、下記の大規模試験を完了した。

ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者に対して実施された別の試験として、BOSON 試験 (GS-US-334-0153) ^{企業²⁾} がある。この試験では、代償性肝硬変患者 219 例を含む 544 例のジェノタイプ 3 患者 (未治療 279 例、既治療 265 例) 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 群に割り付けて、有効性と安全性が検証されている。その結果、ソホスブビル・リバビリンの 16 週間併用、同 24 週間併用及びソホスブビル・リバビリン・Peg-IFN の 12 週間 3 剤併用の 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。

<日本における臨床試験等^{*}>

1)

※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>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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>

厚生労働省を通じたギリアド社に対する開発要望を踏まえ、現行の承認効能・効果を改訂し、「ジェノタイプ2又は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」と一部変更承認申請を行い、下線部を追記することは可能と考える。

<要望用法・用量について>

ソホスブビル1の海外臨床試験成績、海外添付文書及び国際的なHCVに対する治療ガイドラインを踏まえ、ジェノタイプ3の慢性HCV感染症に対する用法・用量について、「リバビリンとの併用において、ソホスブビルとして400mgを1日1回、24週間経口投与する」と一部変更承認申請を行い、下線部を追記することは可能と考える。

<臨床的位置づけについて>

ギリアド社は、ソホスブビル・リバビリンの24週間併用療法は、ジェノタイプ3の慢性HCV感染患者に対する第一選択薬として承認されることは適切と考えている。この適用範囲には、HIV重複感染患者及び血液凝固異常症の患者も含まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に述べたように、厚生労働省を通じた開発要望に対し、ギリアド社では、ソホスブビル・リバビリンの24週間併用療法を、ジェノタイプ3のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に適応拡大することは可能と考える。本投与レジメンは、海外で承認されており、欧米のHCV治療ガイドラインでも推奨されている。

ギリアド社では、ICH-E5ガイドラインに従い、日本人及び外国人健康被験者の間にソホスブビルの民族差はないことを既に示した（GS-US-334-0111試験）。ソバルディ錠の国内承認審査において、48週までのソホスブビル投与によりソホスブビルに特有の毒性は認められないことも説明するとともに、ソホスブビルが貧血等のリバビリンによる毒性を増強しないことを示すデータを提出している。また、リバビリンに起因する貧血の発現は、ソホスブビル・リバビリン併用療法ではPeg-IFN・リバビリン併用療法に比し、その重症度も低いことが示されている。したがって、ソホスブビル・リバビリン併用レジメンの最長で48週までの投与によって海外臨床試験で得られた有効性と安全性の成績は、本邦の患者集団にも適用可能と考えている。また、ギリアド社が実施した海外試験成績（VALENCE試験^{要望-11}）やBOSON試験^{企業-2}）に基づき、ジェノタイプ3の慢性HCV感染症に対するソホスブビル・リバビリンの24週間併用療法の有効性は明らかであり、PHOTON試験によりHCV単独感染とHCV/HIV重複感染の間でソホスブビルを含有するレジメンの有効性は同程度であることも示されている。

ギリアド社では、本邦のジェノタイプ3のHCV感染患者、特にHCV/HIV重複感染及び／又は血液凝固異常症のある患者に対し、安全かつ有効なインターフェロンフリーの治療

選択肢が喫緊に必要な状況であることについて厚生労働省と同じ考えである。これらの患者では肝線維化や肝硬変への進展が早く、最終的に末期肝疾患へと進行するが、現在これら患者に対する有効性の高い、安全で良好な忍容性を有する治療法は承認されていない。

一方で、本邦において、臨床試験を実施し、適応拡大を行うためには、治験計画届提出から治験実施、承認申請を経て承認の取得までに約2年を要する。その間、極めて多くの患者が末期肝疾患へと進行すると考えられるが、肝移植を受けない場合、これら患者での予後は不良である。

以上のことから、ソホスブビル・リバビリンの24週間併用投与レジメンを早急な治療介入が必要なジェノタイプ3のHCV感染患者に提供することを可能とするため、既存の国内及び海外臨床試験成績に基づいた公知申請が認められることを期待する。一方で、ジェノタイプ3の慢性HCV感染症の日本人患者での臨床データの必要性も認識しており、吉利アド社は厚生労働省、PMDA、及び関連学会と密に協力し、安全性及び有効性データを市販後調査において収集し検証したいと考える。

5. 備考

<その他>

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. Foster GR, Stephen P, Ashley B, 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-3. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98-105.
- 企業-4. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59:2403-12.