

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	22700AMX00662000
販売開始	2015年5月

規制区分	処方箋医薬品 <sup>(注)</sup>
貯法	室温保存
有効期間	60ヵ月

## 抗ウイルス剤

## ソホスブビル錠

ソバルディ<sup>®</sup>錠400mgSOVALDI<sup>®</sup> Tablets 400mg

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること



## 1. 警告

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

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 又は透析を必要とする腎不全の患者 [9.2.1、16.6.1 参照]  
2.3 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [10.1、16.7.2 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	ソバルディ錠 400mg
有効成分・含量 (1錠中)	ソホスブビル 400mg
添加物	軽質無水ケイ酸、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、D-マンニトール、結晶セルロース、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、タルク、酸化チタン及び黄色三酸化鉄

## 3.2 製剤の性状

色・剤形	黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20mm、短径 9mm、厚さ 7mm、重さ 1236mg
識別コード	GSI・7977

## 4. 効能又は効果

次のいずれかの 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

- セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者
- セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。  
5.2 セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者の場合、臨床成績及び薬効薬理の項の内容を理解した上で、投与すること。[17.1.1、17.1.2、18.1-18.3 参照]

## 6. 用法及び用量

〈セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の場合〉

リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。

〈セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない場合〉

リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]  
8.2 リバビリンと併用するため、投与開始前にヘモグロビン量が 12g/dL 以上であることを確認すること。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うこと。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。[11.1.1 参照]  
8.3 高血圧があらわれることがあるので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。[11.1.2 参照]  
8.4 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INR や血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.1 参照]

## 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 又は透析を必要とする腎不全の患者  
投与しないこと。[2.2、16.6.1 参照]

## 9.4 生殖能を有する者

リバビリンとの併用にあたっては、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、妊娠検査を実施すること。[9.5 参照]

## 9.5 妊婦

リバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ソホスブビル動物実験（ラット及びウサギ）において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが、本剤と併用投与するリバビリン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。<sup>1)</sup>

## 9.6 授乳婦

リバビリンと併用するため、授乳を避けさせること。動物実験（ラット）でリバビリンの乳汁中への移行が認められている。本剤の動物実験（ラット）で、主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められている。<sup>2)</sup>

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。国内第3相臨床試験では、本剤とリバビリンを併用したときに貧血、一過性の高ビリルビン血症等の発現率が非高齢者に比べ高い傾向であった。

## 10. 相互作用

ソホスブビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP））の基質である。[16.7.1、16.7.2 参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） [2.3、16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン（テグレート） フェニトイン（アレビアチン） [2.3 参照]		
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.3 参照]		

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
フェノバルビタール		

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 貧血（11.4%）

[8.2 参照]

#### 11.1.2 高血圧（1.4%）

収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されている。[8.3 参照]

#### 11.1.3 脳血管障害（頻度不明）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
感染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精神系		うつ病、不眠症		
神経系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
呼吸器				呼吸困難、咳嗽

器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
循環器				徐脈、頸脈、上室性期外収縮
消化器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙攣
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

## 13. 過量投与

循環血液中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（本剤400mg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>3)</sup> [16.3、16.4、16.6.1 参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人における薬物動態

日本人健康成人被験者8例に、本剤400mgを空腹時に単回経口投与したときのソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表1に示す。<sup>4)</sup>

表1 日本人健康成人に本剤400mgを空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブビル (8例)	GS-331007 (8例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	639 (28.6)	1440 (32.2)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	0.5 (0.5, 1.0)	2.1 (1.5, 3.0)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	649 (46.5)	11,000 (21.9)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	0.4 (0.3, 0.6)	25.0 (21.8, 34.3)

a：平均値（変動係数%）、b：中央値（範囲）

#### 16.1.2 C型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者140例を対象に本剤とリバビリンを併用した国内第3相臨床試験で母集団薬物動態解析を実施した結果、定常状態におけるAUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（35例）でそれぞれ953ng·h/mL（27.8%）、529ng/mL（34.2%）、GS-331007（140例）でそれぞれ10,491ng·h/mL（26.9%）、824ng/mL（26.5%）であった。<sup>5)</sup> ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又は治療効果の影響は認められなかった。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

外国人健康成人被験者39例に、本剤400mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表2に示す。<sup>6)</sup>

表2 外国人健康成人に本剤400mg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	
	空腹時 (39例)	食後 (38例)	空腹時 (39例)	食後 (38例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	675 (46.9)	764 (95.2)	1230 (32.1)	909 (23.5)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	0.5 (0.3, 2.0)	1.5 (0.5, 6.0)	3.0 (1.5, 4.0)	4.0 (2.0, 9.0)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	646 (40.2) <sup>c</sup>	1230 (49.1) <sup>d</sup>	13,500 (28.4)	13,800 (23.6)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	0.4 (0.3, 0.7) <sup>c</sup>	0.8 (0.4, 4.5) <sup>d</sup>	24.1 (10.2, 46.9)	26.9 (11.4, 45.8)

高脂肪食(約800~1000kcal、約50%脂肪)摂取時の結果

a: 平均値(変動係数%), b: 中央値(範囲), c: 38例, d: 34例

### 16.3 分布

ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は約61~65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1~7.2%であり、0.1μg/mLから20μg/mLの範囲で血漿中濃度の影響は受けなかった。<sup>7)</sup> <sup>14</sup>C 標識ソホスブビル400mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、総放射能の全血/血漿中濃度比は約0.7であり、ソホスブビル及びその代謝物は、血球成分より主として血漿中に分布することが示唆された。血漿中総放射能の大部分は主要代謝物であるGS-331007が占めていた。<sup>8)</sup> (外国人のデータ) [13, 参照]

### 16.4 代謝

*In vitro* 試験において、ヌクレオチドプロドラッグであるソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されることが示されており、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。本剤を経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに代謝を受け、その大部分(90%超)は主要代謝物GS-331007として血中に存在し、未変化体の占める割合は約4%であった。(外国人のデータ) [13, 参照]

### 16.5 排泄

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル400mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、ヌクレオシド誘導体であるGS-331007として主に尿中に排泄された。平均総回収率は92%を上回り、尿中、糞中及び呼吸中にそれぞれ80%、14%及び2.5%が排泄された。<sup>8)</sup> (外国人のデータ)

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者に本剤400mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR > 80mL/分/1.73m<sup>2</sup>)に比して、軽度(eGFR ≥ 50かつ ≤ 80mL/分/1.73m<sup>2</sup>)、中等度(eGFR ≥ 30かつ < 50mL/分/1.73m<sup>2</sup>)又は重度(eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)の腎機能障害の被験者では、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。<sup>3)</sup> (外国人のデータ) [2.2, 13, 参照]

#### 16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

中等度又は重度肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)を有するHCV感染症患者に対し、本剤400mgを7日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルのAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ18%、9%高かった。<sup>9)</sup> (外国人のデータ)

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 *In vitro* 試験成績

ソホスブビルはP-gp及びBCRPの基質であるが、GS-331007はこれらの基質ではない。腸管内のP-gpを誘導する薬剤との併用により、ソホスブビルの血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤をP-gp又はBCRPの阻害剤と併用したとき、GS-331007の血漿中濃度の上昇は認められないが、ソホスブビルの濃度が上昇するおそれがある。本剤はP-gp又はBCRPの阻害剤と併用される可能性があるが、ソホスブビル及びGS-331007はP-gp及びBCRPの阻害剤ではないことが示されている。<sup>10)</sup> [10, 参照]

### 16.7.2 臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を以下の表3及び表4に示す。(外国人のデータ) [2.3, 10.1 参照]

表3 ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態に及ぼす併用薬の影響<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の投与量(mg)	本剤の投与量(mg)	例数	ソホスブビル及びGS-331007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	
シクロスポリン <sup>11)</sup>	600 単回	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87~3.45)	4.53 (3.26~6.30)
				GS	0.60 (0.53~0.69)	1.04 (0.90~1.20)
タクロリムス <sup>11)</sup>	5 単回	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65~1.43)	1.13 (0.81~1.57)
				GS	0.97 (0.83~1.14)	1.00 (0.87~1.13)
ダルナビル(ブラスター:リトナビル) <sup>12)</sup>	800/100 1日1回	400 単回	18	SOF	1.45 (1.10~1.92)	1.34 (1.12~1.59)
				GS	0.97 (0.90~1.05)	1.24 (1.18~1.30)
エファレンツ <sup>b 12)</sup>	600 1日1回	400 単回	16	SOF	0.81 (0.60~1.10)	0.94 (0.76~1.16)
				GS	0.77 (0.70~0.84)	0.84 (0.76~0.92)
					0.77 (0.70~0.84)	0.84 (0.76~0.92)
ラテグラビル <sup>12)</sup>	400 1日2回	400 単回	19	SOF	0.87 (0.71~1.08)	0.95 (0.82~1.09)
				GS	1.09 (0.99~1.20)	1.03 (0.97~1.08)
リルビリン <sup>12)</sup>	25 1日1回	400 単回	17	SOF	1.21 (0.90~1.62)	1.09 (0.94~1.27)
				GS	1.06 (0.99~1.14)	1.01 (0.97~1.04)
メサドン <sup>13)</sup>	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	0.95 <sup>c</sup> (0.68~1.33)	1.30 <sup>c</sup> (1.00~1.69)
				GS	0.73 <sup>c</sup> (0.65~0.83)	1.04 <sup>c</sup> (0.89~1.22)
リファンピシン <sup>14)</sup>	600 1日1回	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19~0.29)	0.28 (0.24~0.32)
				GS	1.23 (1.14~1.34)	0.95 (0.88~1.03)

SOF: ソホスブビル, GS: GS-331007

a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施, b: 配合剤(国内未承認)として投与, c: ヒストリカルコントロールでの比較

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすソホスブビルの影響<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の投与量(mg)	本剤の投与量(mg)	例数	併用薬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>
シクロスポリン <sup>11)</sup>	600 単回	400 単回	19	1.06 (0.94~1.18)	0.98 (0.85~1.14)	NA
タクロリムス <sup>11)</sup>	5 単回	400 単回	16	0.73 (0.59~0.90)	1.09 (0.84~1.40)	NA
ダルナビル(ブラスター:リトナビル) <sup>12)</sup>	800/100 1日1回	400 単回	18	0.97 (0.94~1.01)	0.97 (0.94~1.00)	0.86 (0.78~0.96)
エファレンツ <sup>b 12)</sup>	600 1日1回	400 単回	16	0.95 (0.85~1.06)	0.96 (0.91~1.03)	0.96 (0.93~0.98)
エムトリシタピン <sup>b 12)</sup>	200 1日1回			0.97 (0.88~1.07)	0.99 (0.94~1.05)	1.04 (0.98~1.11)
テノホビルジプロキシルフマル酸塩 <sup>b 12)</sup>	300 1日1回			1.25 (1.08~1.45)	0.98 (0.91~1.05)	0.99 (0.91~1.07)
ラテグラビル <sup>12)</sup>	400 1日2回	400 単回	19	0.57 (0.44~0.75)	0.73 (0.59~0.91)	0.95 (0.81~1.12)
リルビリン <sup>12)</sup>	25 1日1回	400 単回	17	1.05 (0.97~1.15)	1.06 (1.02~1.09)	0.99 (0.94~1.04)
R-メサドン <sup>13)</sup>	維持療法 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 <sup>13)</sup>				0.95 (0.79~1.13)	0.95 (0.77~1.17)	0.95 (0.74~1.22)
ノルエルゲストロミン <sup>15)</sup>	ノルゲスチメート 0.180/0.215/ 0.250 /エチニルエスト トラジオール	400 1日1回	15	1.07 (0.94~1.22)	1.06 (0.92~1.21)	1.07 (0.89~1.28)
ノルゲストレル <sup>15)</sup>	0.025 /エチニルエスト トラジオール			1.18 (0.99~1.41)	1.19 (0.98~1.45)	1.23 (1.00~1.51)
エチニルエストラジオール <sup>15)</sup>	0.025 1日1回			1.15 (0.97~1.36)	1.09 (0.94~1.26)	0.99 (0.80~1.23)

NA: 該当なし

a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施, b: 配合剤(国内未承認)として投与



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験  
(ジェノタイプ2)

17.1.1 国内試験成績 (第3相試験)

未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例を対象として、本剤とリバビリンの併用(12週間投与)による第3相臨床試験(非盲検非対照試験)を実施した。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合(SVR12率)で、SVR12率は96.4%(135/140例)であり、未治療の患者のSVR12率は97.6%(81/83例)、前治療のある患者のSVR12率は94.7%(54/57例)であった。<sup>5)</sup> 部分集団におけるSVR12率を表1に示す。

表1 部分集団における投与終了後12週のSVR (SVR12率)

対象	部分集団別	SVR12率	
未治療患者	全体	97.6%(81/83例)	
	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	なし	97.3%(73/75例)
		あり	100%(8/8例)
	年齢	65歳未満	98.6%(68/69例)
		65歳以上	92.9%(13/14例)
	IFN適格性	適格	97.2%(69/71例)
不適格		100%(5/5例)	
IFN望まず		100%(7/7例)	
前治療のある患者	全体	94.7%(54/57例)	
	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	なし	96.0%(48/50例)
		あり	85.7%(6/7例)
	年齢	65歳未満	94.9%(37/39例)
		65歳以上	94.4%(17/18例)
	前治療に対する反応性	無効	100%(13/13例)
		再燃/ブレイクスルー	92.7%(38/41例)
IFN不耐容		100%(3/3例)	

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

140例中61例(43.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例(15.0%)、頭痛7例(5.0%)、倦怠感6例(4.3%)、悪心6例(4.3%)、そう痒症6例(4.3%)であった。

(ジェノタイプ3)

17.1.2 海外試験成績 (第3相試験)

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリンの併用(24週間投与)による3つの海外第3相臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合(SVR12率)で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表2、3及び4に示す。<sup>16-18)</sup>

(1) GS-US-334-0133 試験

表2 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0133 試験)

対象	全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
未治療	94.3% (99/105例)	94.6% (87/92例)	92.3% (12/13例)
IFN既治療	78.6% (114/145例)	86.7% (85/98例)	61.7% (29/47例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブロスキャンの結果(12.5kPa超)若しくはフィブロテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

250例中186例(74.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労63例(25.2%)、そう痒症52例(20.8%)、頭痛51例(20.4%)、無力症50例(20.0%)、不眠症32例(12.8%)、悪心27例(10.8%)、易刺激性26例(10.4%)であった。

(2) GS-US-334-0153 試験

表3 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0153 試験)

対象	全体	SOF + RBV 24Weeks, GT3 代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
未治療	88.3% (83/94例)	90.3% (65/72例)	81.8% (18/22例)
IFN既治療	79.5% (70/88例)	81.5% (44/54例)	76.5% (26/34例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、又はフィブロスキャンの結果(12.5kPa超)を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

182例中142例(78.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労70例(38.5%)、頭痛51例(28.0%)、不眠症42例(23.1%)、悪心27例(14.8%)、易刺激性20例(11.0%)、皮膚乾燥19例(10.4%)、そう痒症19例(10.4%)であった。

(3) GS-US-334-0123 試験

表4 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0123 試験)

試験	全体	SOF + RBV 24Weeks, GT3 代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
未治療	-	-	-
IFN既治療	94.1% (16/17例)	100% (11/11例)	83.3% (5/6例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、若しくはフィブロテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

17例中13例(76.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労9例(52.9%)、不眠症3例(17.6%)、悪心2例(11.8%)であった。

(ジェノタイプ3又はジェノタイプ4)

17.1.3 海外試験成績 (第3相試験)

(1) GS-US-334-0124 試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3又はジェノタイプ4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1つの海外第3相臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合(SVR12率)で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表5に示す。<sup>19)</sup>

表5 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0124 試験)

対象	全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
GT3 <sup>19)</sup>	未治療	91.2% (52/57例)	90.7% (49/54例)
	IFN既治療	85.7% (42/49例)	92.3% (24/26例)
GT4 <sup>19)</sup>	未治療	83.9% (26/31例)	82.6% (19/23例)
	IFN既治療	-	-

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブロスキャンの結果(12.5kPa超)若しくはフィブロテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

137例中84例(61.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労19例(13.9%)、無力症18例(13.1%)、貧血15例(10.9%)であった。

## 〈ジェノタイプ4〉

### 17.1.4 海外試験成績（第2相及び第3相試験）

未治療又は前治療のあるジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤とリバビリンの併用（24週間投与）による2つの海外臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合（SVR12率）で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表6及び表7に示す。<sup>20,21)</sup>

#### (1) GS-US-334-0114 試験（第2相試験）

表6 投与終了後12週のSVR（SVR12率）（GS-US-334-0114試験）

対象	全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
未治療	100% (14/14例)	100% (11/11例)	100% (3/3例)
IFN既治療	86.7% (13/15例)	81.8% (9/11例)	100% (4/4例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、若しくはフィブロテストスコア（0.75超）かつAPRIスコア（2超）を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、 $< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$  若しくは $\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$ を1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

29例中29例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労14例（48.3%）、頭痛14例（48.3%）、不眠症14例（48.3%）、易刺激性10例（34.5%）、発疹9例（31.0%）、めまい7例（24.1%）、そう痒症6例（20.7%）、腹部膨満5例（17.2%）、咳嗽5例（17.2%）、呼吸困難5例（17.2%）、筋肉痛5例（17.2%）、動悸5例（17.2%）、下痢4例（13.8%）、悪心4例（13.8%）、痛み4例（13.8%）、貧血3例（10.3%）、発熱3例（10.3%）であった。

#### (2) GS-US-334-0138 試験（第3相試験）

表7 投与終了後12週のSVR（SVR12率）（GS-US-334-0138試験）

投与対象	全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
		なし	あり
未治療	91.7% (22/24例)	90.5% (19/21例)	100% (3/3例)
IFN既治療	88.9% (24/27例)	95.2% (20/21例)	66.7% (4/6例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブロスキヤンの結果（12.5kPa超）若しくはフィブロテストスコア（0.75超）かつAPRIスコア（2超）を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、 $< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$  若しくは $\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$ を1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

51例中36例（70.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血10例（19.6%）、疲労9例（17.6%）、不眠9例（17.6%）、頭痛7例（13.7%）であった。

## 17.3 その他

### 17.3.1 心電図に対する影響

外国人健康成人被験者59例を対象に本剤400mg及び1200mg単回投与<sup>注)</sup>により心電図に対する影響を評価したとき、QTc間隔の延長は示されなかった。<sup>22)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして400mgを1日1回、12週間経口投与する。」及び「リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして400mgを1日1回、24週間経口投与する。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるス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非構造タンパク質5B（NS5B）RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>値）は0.36~3.3μmol/Lであった。<sup>23)</sup> 活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリアの発現も阻害しない。<sup>24,25)</sup>

### 18.2 *In vitro* 抗HCV活性

ソホスブビルは、HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞におけるRNA複製を阻害した。HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの安定的発現レプリコン細胞に対するソホスブビルの50%有効濃度（EC<sub>50</sub>値）はそれぞれ0.040、0.11、0.050、0.015、0.050、0.040、0.015及び0.014μmol/Lであった。<sup>26)</sup> 野生型HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.030、0.022、0.147、0.013、0.034、0.036、0.022及び0.046μmol/Lであった。<sup>26)</sup> また、HCVジェノタイプ1a（67例）、1b（29例）、2（15例）及び3a（106例）臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC<sub>50</sub>値（中央値）は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081μmol/Lであった。<sup>27)</sup> ソホスブビルとリバビリン、インターフェロンα、NS5A阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、又は非核酸型NS5B阻害剤との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。<sup>28)</sup>

### 18.3 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞を用いたソホスブビルの*in vitro*耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた。<sup>29)</sup> S282T変異を導入した全てのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、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>値は2.4~18.1倍増加した。<sup>30)</sup> また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された。<sup>30,31)</sup> 本剤とリバビリンの併用により有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験では、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例中5例にウイルス学的再燃を認められたが、投与期間中のブレイクスルーは認めなかった。再燃した5例の患者では、NS5B領域のS282T耐性変異及びソホスブビルに対する感受性低下を伴う変異株は認められなかった。<sup>5)</sup> ジェノタイプ3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4つの海外第3相臨床試験では、NS5Bヌクレオシド阻害剤投与関連変異（L159F及びV321A）が、ウイルス学的治療不成功を認め、NS5B塩基配列が得られた患者で検出され、これら変異の投与全例に対する出現率は3.1%（555例中17例）であった。<sup>16-19)</sup> ジェノタイプ4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3つの海外臨床試験では、投与期間中のウイルス学的治療不成功は認めなかったが、111例中11例の患者で投与後に再燃を認めた。ただし、これら患者のベースライン時又は再燃時にS282T耐性変異又は投与関連変異（L159F及びV321A）は検出されなかった。<sup>19-21)</sup>

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

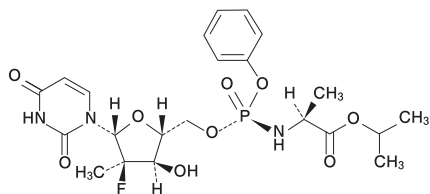
一般的名称：ソホスブビル（Sofosbuvir (JAN)）

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

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

化学構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末

溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：約125℃

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

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

14錠 [7錠 (PTP) × 2]

## 23. 主要文献

- 社内資料：ラット及びブウサギの生殖発生毒性試験 (SA-PSI-7977-10-0008, SA-PSI-7977-11-0006) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.6.6)
- 社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0008) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.5)
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験 (P7977-0915) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.5)
- 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-334-0111) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.1)
- 社内資料：国内第3相臨床試験(GS-US-334-0118) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.3.1、2.7.3.2、2.7.4.1、2.7.4.2)
- 社内資料：食事の影響に関する試験 (P7977-1318) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.1.2、2.7.2.3)
- 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験 (PC-PSI-7977-11-0001) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：マスバランス試験 (P7977-0312) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1、2.7.2.2)
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験 (P2938-0515) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.2.3)
- 社内資料：トランスポーターに関する試験 (8215026、AD-334-2002、PC-PSI-7977-11-0006) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.7)
- 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) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0131) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.4.5)
- 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験 (P7977-0814) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.4.5)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (GS-US-334-1344) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1)
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0146) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1)
- 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0133) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.3.2、2.7.6.4)
- 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0153) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.3.2、2.7.6.5)
- 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0123) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.3.2、2.7.6.2)
- 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0124) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.3.2、2.7.6.3)
- 社内資料：海外第2相臨床試験(GS-US-334-0114) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.6.6)

- 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0138) (承認年月日：2017.3.24、CTD2.7.6.7)
- 社内資料：QT/QTc 間隔への影響に関する試験 (P7977-0613) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.4)
- 社内資料：NS5B ポリメラーゼ活性阻害に関する試験 (PC-334-2010) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：ヒトポリメラーゼに対する作用の検討 (PC-334-2013) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討 (PC-334-2012、PC-334-2015) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 社内資料：抗 HCV 活性に関する試験 (PC-334-2005、PC-334-2009) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：臨床分離株での抗 HCV 活性に関する試験 (PC-334-2016) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：抗 HCV 薬との薬物相互作用試験 (PC-334-2004、PC-334-2018) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.5)
- 社内資料：耐性発現に関する試験 (PC-334-2010) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：NS5B 領域の S282T 変異及び交差耐性に関する検討 (PC-334-2006) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：交差耐性に関する検討 (PC-334-2017、PC-334-2020) (承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 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)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ギリアド・サイエンシズ株式会社**

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

〒100-6616