

2021年3月改訂（第10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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

# ソバルディ<sup>®</sup>錠400mg

抗ウイルス剤 薬価基準収載

## SOVALDI<sup>®</sup> Tablets 400mg

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を含有
一般名	和名：ソホスブビル(JAN) 洋名：Sofosbuvir(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年3月26日 製造販売一部変更承認年月日：2017年3月24日 (効能又は効果、用法及び用量の変更による) 薬価基準収載年月日：2015年5月20日 販売開始年月日：2015年5月25日
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.g-station-plus.com/product/hcv/sovaldi">https://www.g-station-plus.com/product/hcv/sovaldi</a>

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「VII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020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. 製品の治療学的特性 .....	2
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
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）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	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 .....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形 .....	8
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	9
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9
9. 溶出性 .....	10
10. 容器・包装 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	10
12. その他 .....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	12
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	13
5. 臨床成績 .....	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>55</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	55
2. 薬理作用 .....	55
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>64</b>
1. 血中濃度の推移 .....	64
2. 薬物速度論的パラメータ .....	69
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	69
4. 吸収 .....	70
5. 分布 .....	70

6. 代謝	71
7. 排泄	72
8. トランスポーターに関する情報	73
9. 透析等による除去率	73
10. 特定の背景を有する患者	73
11. その他	75
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>76</b>
1. 警告内容とその理由	76
2. 禁忌内容とその理由	76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	76
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	76
5. 重要な基本的注意とその理由	77
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	78
7. 相互作用	80
8. 副作用	80
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	84
10. 過量投与	84
11. 適用上の注意	84
12. その他の注意	84
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>85</b>
1. 薬理試験	85
2. 毒性試験	87
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>91</b>
1. 規制区分	91
2. 有効期間	91
3. 包装状態での貯法	91
4. 取扱い上の注意	91
5. 患者向け資材	91
6. 同一成分・同効薬	91
7. 国際誕生年月日	91
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	91
9. 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	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
11. 再審査期間	92
12. 投薬期間制限に関する情報	92
13. 各種コード	92
14. 保険給付上の注意	92
<b>XI. 文献</b>	<b>93</b>
1. 引用文献	93
2. その他の参考文献	95
<b>XII. 参考資料</b>	<b>96</b>
1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	103
<b>XIII. 備考</b>	<b>108</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	108
2. その他の関連資料	108

略語集

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	体格指数
CC <sub>50</sub>	50%細胞毒性濃度
CCDS	Company Core Data Sheet
CL/F	全身クリアランス
CL <sub>r</sub>	腎クリアランス
DAA	直接作用型抗ウイルス剤
DNA Pol	DNA ポリメラーゼ
EC <sub>50</sub>	50%有効濃度
EFV	エファビレンツ
FTC	エムトリシタビン
HCV	C型肝炎ウイルス
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
LE	Long-Evans
LLOQ	定量下限値未満
mtDNA	ミトコンドリア DNA
mtRNAP	ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ
NDPK	NDP キナーゼ
NS5B	非構造タンパク質 5B
OC	経口避妊薬
PBMC	末梢血単核球
Peg-IFN $\alpha$	ペグインターフェロンアルファ
P-gp	P 糖蛋白
RAL	ラルテグラビル
RAP	耐性解析集団
RBV	リバビリン
RNA Pol II	RNA ポリメラーゼ II
RPV	リルピビリン
SD	Sprague-Dawley
SVR12 率	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
TDF	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TFV	テノホビル
UMP-CMPK	UMP-CMP キナーゼ
V <sub>z</sub> /F	見かけの分布容積

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ソバルディ®錠 400 mg の有効成分であるソホスブビルは、米国 Pharmasset, Inc.社により見い出され、米国 Gilead Sciences, Inc.社が開発した核酸型 C 型肝炎ウイルス (HCV) 非構造タンパク質 5B (NS5B) RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤である。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ヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、HCV 複製に必須である HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害することが *in vitro* 試験において確認された。

ソバルディ®錠 400 mg (ソホスブビル 400 mg 含有製剤) は、米国では 2013 年 12 月にジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の C 型肝炎又は C 型代償性肝硬変の治療に対して、欧州では 2014 年 1 月にジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の C 型肝炎の治療に対して、他の薬剤との併用による抗ウイルス治療レジメン中での一剤として承認されており、2021 年 2 月現在、米国、カナダ、EU 加盟国等世界 72 カ国で承認を取得している。

国内では、米国 Gilead Sciences, Inc.社で先行して実施された海外第 3 相臨床試験成績及び日本人と外国人の健康成人被験者を対象とした薬物動態試験成績に基づき、ジェノタイプ 2 の C 型肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0118) が 2013 年 3 月より開始された。この国内第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0118) において、本剤とリバビリン (RBV) の 2 剤併用療法の有効性及び安全性が、米国及び欧州で実施された海外第 3 相臨床試験プログラムの成績と一貫していることが確認され、これら国内外の第 3 相臨床試験の結果に基づき 2014 年 6 月に、ギリアド・サイエンシズ株式会社がソバルディ®錠 400 mg の製造販売承認申請を行った。ソバルディ®錠 400 mg は、同年 7 月に優先審査品目に指定された後、2015 年 3 月に「セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能又は効果として承認されている。

本邦における HCV 感染者数は推定で 150 万人～200 万人にのぼるとされ、その大多数はジェノタイプ 1 又は 2 の HCV 感染であるものの、約 2800 人がジェノタイプ 3 の HCV 感染と推定されている。また、ジェノタイプ 4 の HCV 感染も少数例ではあるが報告されている。これらの状況を踏まえ、ソホスブビルは 2016 年 8 月に開催された第 28 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、「ジェノタイプ 3 の C 型肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」に対する医療上の必要性が高いと評価された。当該評価結果を踏まえ、厚生労働省はギリアド社に対し、本剤と RBV の 24 週間併用レジメンの開発を要請した。この開発要請を受けて、今般、海外臨床試験成績及び国内臨床研究の結果に基づき、ジェノタイプ 3 の C 型肝炎及び C 型代償性肝硬変の適応追加のため一部変更承認申請が行われ、2017 年 3 月に「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」を追加効能又は効果として承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- 核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤ソホスブビルは、すべてのジェノタイプ（1～6）の HCV に対して抗ウイルス作用を発揮する（*in vitro*）。（「VI-2-(2)-1 抗ウイルス作用」参照）
- ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対して、ソホスブビルはリバビリンとの併用 12 週間投与により、SVR12 率 96.4%を示した。（「V-5-(4)-1 有効性検証試験 ①」参照）
- ソホスブビルはリバビリンとの併用 24 週間投与でジェノタイプ 3 又は 4 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対して、有効性と安全性が確認されている（海外データ）。（「V-5-(4)-1 有効性検証試験 ⑤、⑥、⑦、⑧、⑨、⑩」参照）
- ソホスブビルとリバビリン併用投与の安全性  
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を対象に本剤とリバビリン(RBV)を併用した国内第 3 相臨床試験において、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%）等であった。（承認時）  
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に本剤と RBV を併用（24 週間投与）した 4 つの海外第 3 相臨床試験において、555 例中 403 例（72.6%）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、疲労 158 例（28.5%）、頭痛 110 例（19.8%）、不眠 86 例（15.5%）、そう痒症 77 例（13.9%）、無力症 63 例（11.4%）、悪心 63 例（11.4%）等であった。（効能追加承認時）  
なお、重大な副作用として貧血（11.4%）、高血圧（1.4%）、脳血管障害（頻度不明\*）が報告されている。（「VIII-8 副作用」参照）

\*：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。

## 3. 製品の製剤学的特性

- ソホスブビルはジェノタイプ 1 を除くすべての C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対して、経口剤のみで治療を可能にする日本初の抗ウイルス剤である。（「V-1 効能又は効果」参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6 RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—



5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化 高血圧 脳血管障害 併用薬の安全性、及び有効性への影響	貧血 重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性 薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性管理のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動：
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ソバルディ®錠 400 mg

#### (2) 洋名

SOVALDI® Tablets 400 mg

#### (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)

#### (2) 洋名 (命名法)

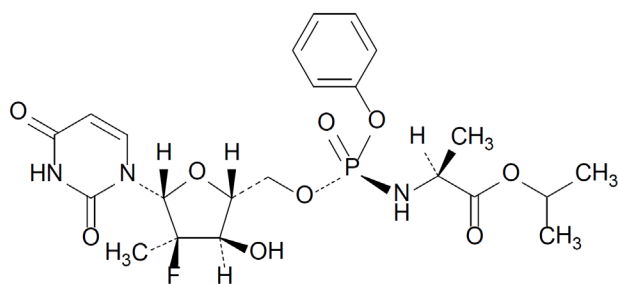
Sofosbuvir (JAN)

sofosbuvir (INN)

#### (3) ステム (stem)

抗ウイルス剤 (未定義のグループ) : -vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：SOF

治験成分記号：GS-7977（旧 PSI-7977）

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色から微黄白色の粉末

##### (2) 溶解性

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

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 125℃

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a=9.3$

##### (6) 分配係数

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

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分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		25℃/60%RH	6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℃/75%RH	6ヵ月		変化なし
加速試験		40℃/75%RH	6ヵ月		変化なし
苛酷試験	温度	-20℃、5℃又は50℃/ 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℃/75%RH 条件下を除く）

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法  
液体クロマトグラフィー

### 定量法

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

フィルムコーティング錠

#### (2) 剤形の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ			
			長径	短径	厚さ	重さ
ソバルディ錠 400 mg	黄色のカプセル 形のフィルムコー ーティング錠		20 mm	9 mm	7 mm	1236 mg

#### (3) 識別コード

GSI・7977

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

1錠中ソホスブビル 400 mg 含有

#### 添加剤

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三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 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、いずれも規格限度値以下であった。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 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		25°C/60%RH	48ヵ月	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
		30°C/75%RH	48ヵ月		変化なし
		25°C/60%RH	60ヵ月	PTP 包装	変化なし
		30°C/75%RH	60ヵ月		変化なし
加速試験		40°C/75%RH	6ヵ月	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
		40°C/75%RH	6ヵ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	温度	50°C/なりゆき湿度 又は5°C	45日	100 mL の 白色高密度ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 未開封	変化なし
	湿度	25°C/80%RH	45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/アルミニウム包装)	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

##### (2) 無包装状態での安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (無包装状態)	25°C/60%RH	45日	本剤を包装から取り出し、 ガラスシャーレで保存	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
	30°C/75%RH			

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 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: リン酸塩緩衝液 (pH6.8) 900 mL

(結果) Q 値: 80% (20 分間) に適合する。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

28 錠瓶のスクリーキャップには、チャイルドレジスタンス機能が付いている。

### (2) 包装

ソバルディ錠 400 mg : 14 錠 (7 錠×2) PTP

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 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

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

### (1) 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



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 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

(解説)

1. セログループ 2 (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を対象とした本剤とリバビリン(RBV)の併用による国内第 3 相臨床試験(GS-US-334-0118 試験)<sup>1)</sup>、海外第 3 相臨床試験(P7977-1231 試験:FISSION<sup>2,3)</sup>、GS-US-334-0107 試験:POSITRON<sup>4,5)</sup>、GS-US-334-0108 試験:FUSION<sup>4,6)</sup>の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。国内第 3 相臨床試験では本剤 400 mg 及び RBV (体重に基づき投与量を決定) の経口投与を 12 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。SVR12 率は全体で 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。(「V-5-(7)-1」①日本人における試験成績」参照)
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効能又は効果については、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た本剤と RBV の併用による 4 つの海外第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0133 試験:VALENCE<sup>7,8)</sup>、GS-US-334-0153 試験:BOSON<sup>9,10)</sup>、GS-US-334-0123 試験:PHOTON-1<sup>11,12)</sup>、GS-US-334-0124 試験:PHOTON-2<sup>13,14)</sup>) 及び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とした、本剤と RBV の併用による 3 つの海外臨床試験 (GS-US-334-0124 試験:PHOTON-2<sup>13,14)</sup>、GS-US-334-0114<sup>15,16)</sup>試験、GS-US-334-0138<sup>17,18)</sup>試験)の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。いずれの試験でも本剤 400 mg 及び RBV (体重に基づき投与量を決定) の経口投与を 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割合 (SVR12 率) をソホスブビルの有効性の主要評価項目として評価した。(「V-5-(7)-1」② 外国人における試験成績 b)、c)」参照)

なお、いずれの試験もインターフェロン (IFN)、RBV、その他承認済又は開発中の HCV 特異的 direct acting antiviral (DAA: Direct Acting Antivirals) による HCV に対する抗ウイルス治療を受けたことが無い患者を未治療患者と定義し、IFN 不耐容及び IFN 治療により無効又は再燃/ブレイクスルー\*となった患者を前治療のある患者と定義した。

※: 12 週間以上の IFN 治療 (RBV 併用の有無を問わない) により、治療中又は治療終了後 4 週間以内に HCV RNA が検出不能となったが、SVR を達成しなかった患者

HCV に係る国内で承認されている体外診断薬はセログループ 1 及び 2 のみであることから、当該申請においては、セログループ検査により対象患者を特定できるよう本剤の申請効能又は効果を設定した。

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 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]

#### (解説)

- 5.1 本剤を使用する前に、C 型慢性肝炎であること又は、非代償性肝硬変ではなく、代償性肝硬変であることを確認すること。

国内第 3 相臨床試験では、組み入れ時の HCV RNA 量が  $4 \log_{10}$  IU/mL 以上のジェノタイプ 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。肝硬変の有無については、肝生検、フィブロスキャン検査により確認し、非代償性肝硬変を有する患者は下記の除外基準\*により除外した。

国内では非代償性肝硬変患者に対する臨床試験は実施しておらず、本剤の日本人非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

※：国内第 3 相臨床試験における非代償性肝硬変の除外基準

現在又は過去に臨床的な肝代償不全（腹水、脳症、静脈瘤出血）又は Child-Pugh B あるいは C を認めた患者

- 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に対する本剤投与について、ジェノタイプ 3 又は 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海外臨床試験成績の情報が記載された【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。ジェノタイプ 5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤+RBV の 24 週間投与は海外臨床試験において検討されていないが、ジェノタイプ 5 又は 6 に対するソホスブビルの *in vitro* の抗ウイルス活性はジェノタイプ 2 で観察されたものと類似し、その有効性が期待出来ることから、【薬効薬理】の項に記載されている *in vitro* の抗ウイルス活性のデータを理解した上で投与すること。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

#### 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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、海外第 2 相臨床試験及び海外第 3 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被験者における薬物動態の比較結果に基づき設定した。

#### 400 mg の選択について

未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者において、ソホスブビル 200 mg 又は 400 mg を Peg-IFN $\alpha$ +RBV と 12 週間併用した後、Peg-IFN $\alpha$ +RBV 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>19)</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 $\alpha$ +RBV 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。

本試験では、ソホスブビル 200 mg と 400 mg の安全性及び忍容性は同程度だった。

また、日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における用量として、ソホスブビル 400 mg の妥当性を検討するため、日本人と外国人の健康成人被験者を対象とし、両者の PK パラメータを比較した薬物動態試験 (GS-US-334-0111 試験)<sup>20)</sup>を実施した。

本試験ではソホスブビル 200 mg、400 mg 及び 800 mg の 3 用量を検討した。ソホスブビル及びソホスブビルの主要代謝物 GS-331007 のいずれについても、日本人と外国人との主要薬物動態パラメータの幾何平均比は約 1 であったことから、人種間で薬物動態に明らかな差は認められず、日本人におけるソホスブビル 400 mg 投与の妥当性が支持された。

※：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

#### 投与期間について

ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者において本剤 400 mg +RBV を 12 週間併用し安全性及び有効性を評価した 2 つの海外第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0107 試験：POSITRON<sup>4,5)</sup>、P7977-1231 試験：FISSION<sup>2,3)</sup>) では、ジェノタイプ 2 の患者の SVR12 率はそれぞれ 93%及び 97%であり、ジェノタイプ 3 の患者の SVR12 率はそれぞれ 61%及び 56%であった。いずれの試験でも、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の SVR12 率の方がジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率よりも低かった結果に基づき、GS-US-334-0133 (VALENCE)<sup>7,8)</sup>試験ではジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対しては本剤 400 mg +RBV 投与期間を 24 週間に延長して評価した。更に他の 3 つの海外第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0153 試験：BOSON<sup>9,10)</sup>、GS-US-334-0123 試験：PHOTON-1<sup>11,12)</sup>、GS-US-334-0124 試験：PHOTON-2<sup>13,14)</sup>) でも、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、24 週間の本剤 400 mg +RBV 療法を評価した。以上の 4 つの海外第 3 相臨床試験の SVR12 率は 84%~94%であった。これらの 4 試験を通じて、投与期間を 24 週間へ延長したことに伴う新たな安全性上の問題は確認されず、一貫した高い有効性並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められた。また、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 つの海外臨床試験においても 24 週間の本剤 400 mg +RBV 療法が評価され、SVR12 率は 84%~93%であり、高い有効性並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められた。

#### RBV 併用の根拠

ソホスブビルを含む治療レジメンへの Peg-IFN $\alpha$  及び RBV の必要性を検討するために実施した海外第 2 相臨床試験 (P7977-0523 試験：ELECTRON)<sup>21)</sup>では、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤 400 mg の経口投与+RBV 投与 (Peg-IFN $\alpha$  投与下又は非投与下) を 12 週間行い、その安全性及び有効性を評価した。本剤+RBV の 12 週間投与を受けた未治療のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者における SVR 率は 100%であり、この集団では Peg-IFN $\alpha$  の併用が不要である可能性が示唆された。また、本試験において、本剤 400 mg 単独による 12 週間投与の有効性は RBV 併用群と比較して低く、RBV の併用が必要であることが示された。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者 (承認時)  
評価資料

	試験名	対象 <sup>※</sup>	概要
第 1 相	GS-US-334-0111 (海外)	日本人健康成人：32 例 外国人健康成人：32 例	日本人及び外国人の薬物動態の比較 安全性、忍容性
	P7977-0613 (海外)	外国人健康成人：59 例	QT/QTc 間隔への影響、安全性、忍容性
第 3 相	GS-US-334-0118 (日本)	日本人で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	本剤 400 mg+RBV、12 週間 有効性、安全性、薬物動態
	P7977-1231 (FISSION) (海外)	未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人)：499 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間 vs Peg-IFNα+RBV、24 週間 有効性、安全性
	GS-US-334-0107 (POSITRON) (海外)	IFN 治療不耐容、IFN 治療不適格又は IFN 治療を望まないジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人)：278 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間 vs プラセボ、12 週間 有効性、安全性
	GS-US-334-0108 (FUSION) (海外)	IFN 治療無効のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人)：201 例	本剤 400 mg+RBV、 12 週間 vs 16 週間 有効性、安全性

その他主要な参考資料

	試験名	対象 <sup>※</sup>	概要
第 1 相	P7977-1318 (海外)	外国人健康成人：40 例	薬物動態 (相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響)、安全性、忍容性
	P7977-0312 (海外)	外国人健康成人：7 例	マスバランス 安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-0814 (海外)	メサドンの安定維持療法を行っている外国人健康成人：15 例	メサドンとの薬物相互作用 安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-1819 (海外)	外国人健康成人：40 例	シクロスポリン又はタクロリムスとの薬物相互作用、安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-334-0131 (海外)	外国人健康成人：88 例	抗レトロウイルス薬との薬物相互作用 安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-334-0146 (海外)	外国人健康成人女性：15 例	経口避妊薬との薬物相互作用 安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-334-1344 (海外)	外国人健康成人：18 例	リファンピシンとの薬物相互作用 安全性、忍容性、薬物動態
	P7977-0915 (海外)	HCV 感染を伴わない重症度の異なる腎機能障害を有する患者及び腎機能正常成人 (外国人)：30 例	薬物動態、安全性、忍容性
	P2938-0515 (海外)	重症度の異なる肝機能障害を有するジェノタイプ 1-3 の HCV 感染患者 (外国人)：25 例	薬物動態、安全性、忍容性
第 2 相	P7977-0422 (PROTON) (海外)	a: 未治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者 (外国人)：121 例 b: 未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者 (外国人)：25 例	a: ソホスブビル 200 mg 又は 400 mg+Peg-IFNα+RBV、12 週間 用量範囲探索 b: 本剤 400 mg +Peg-IFNα+RBV、12 週間 安全性、忍容性、有効性、薬物動態
	P7977-0523 (ELECTRON) (海外)	未治療のジェノタイプ 1-3、前治療無効のジェノタイプ 1、又は前治療のあるジェノタイプ 2、3 の C 型慢性肝炎患者 (外国人)：120 例	本剤単剤治療を含め様々なレジメン、8 又は 12 週間の治療による安全性、忍容性、有効性、薬物動態

※：試験薬を投与された安全性解析対象集団を症例数として記載。

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 (効能追加承認時)

評価資料

	試験名	対象*	概要
第 3 相	GS-US-334-0133 (VALENCE) (海外)	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 419 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間及び 24 週間 有効性、安全性
	GS-US-334-0153 (BOSON) (海外)	肝硬変の有無にかかわらず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と、前治療歴を有するジェノタイプ 2 の C 型代償性肝硬変患者 (外国人) : 592 例	本剤 400 mg+RBV、16 週間 vs 本剤 400 mg+RBV、24 週間 vs 本剤 400 mg+Peg-IFNα+RBV、12 週間 有効性、安全性
	GS-US-334-0123 (PHOTON-1) (海外)	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1、2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者で HIV-1 との重複感染患者 (外国人) : 223 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間 vs 本剤 400 mg+RBV、24 週間 有効性、安全性
	GS-US-334-0124 (PHOTON-2) (海外)	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者で HIV-1 との重複感染患者 (外国人) : 274 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間 vs 本剤 400 mg+RBV、24 週間 有効性、安全性

※ : 治験薬を投与された安全性解析対象集団を症例数として記載。

参考資料

	試験名	対象	概要
	国内臨床研究	日本人の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 : 4 例	本剤 400 mg +RBV、24 週間 有効性、安全性
第 2 相	GS-US-334-0114 (海外)	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 (外国人) : 60 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間及び 24 週間 有効性、安全性
第 3 相	GS-US-334-0138 (海外)	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 (外国人) : 103 例	本剤 400 mg+RBV、12 週間及び 24 週間 有効性、安全性

注 1 : 本剤の効能又は効果 :

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

注 2 : 本剤の用法及び用量 :

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

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:単回投与(GS-US-334-0111試験)<sup>20)</sup>  
日本人及び外国人健康成人各32例を対象とし、ソホスブビル200mg、400mg、800mg又はレジパスビル/ソホスブビル配合錠を各16例、空腹時に単回経口投与した際の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、Grade3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。日本人及び外国人健康成人被験者での安全性評価には特記すべき違いは見られなかった。  
また、ソホスブビル及び主要代謝物であるGS-331007の薬物動態は、日本人及び外国人健康成人被験者間で臨床的に意味のある違いは見られなかった。

### 2) QT/QTcに及ぼす影響

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>22)</sup>  
外国人健康成人59例を対象とし、ソホスブビル400mg、1200mg、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。

## (3) 用量反応探索試験

<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相臨床試験の用法及び用量の根拠となった海外第2相臨床試験を以下に示す。

### 1) P7977-0422試験(PROTON)<sup>19)</sup>

未治療のジェノタイプ1のHCV感染患者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-IFNa)+リバビリン(RBV)と12週間併用投与した後、Peg-IFNa+RBV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-IFNa+RBV投与群では3例であったのに対し、ソホスブビル400mg+Peg-IFNa+RBV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-IFNa+RBV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-IFNa+RBV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。

注1:本剤の効能又は効果:

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

注2:本剤の用法及び用量:

<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。

## 2) P7977-0523 試験 (ELECTRON) <sup>21)</sup>

ソホスブビルを含む治療レジメンへのペグインターフェロンアルファ (Peg-IFN $\alpha$ ) 及びリバビリン (RBV) の必要性を評価した。本剤 400 mg と Peg-IFN $\alpha$  及び RBV、又は本剤 400 mg と RBV の 12 週間投与を受けた未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者における SVR 率はいずれも 100%であり、この集団で Peg-IFN $\alpha$  の併用が不要である可能性が示唆された。本試験において、本剤 400 mg 単独による 12 週間投与の有効性は RBV 併用群と比較して低く、RBV の併用が必要であることが示された。また、前治療のあるジェノタイプ 2 の HCV 感染患者における本剤 400 mg 及び RBV 12 週間投与の SVR 率は 100%であった。

注：本剤の用法及び用量：

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 日本人ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (GS-US-334-0118) <sup>1)</sup>

目的	未治療又は前治療のある日本人のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤、リバビリン (RBV) の 2 剤併用下における有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、第 3b 相臨床試験 未治療患者、前治療のある患者に本剤 400 mg 及び RBV (体重に基づく用量) を 12 週間投与することとした。スクリーニング時に代償性肝硬変を有する患者を各群 (未治療又は前治療のある患者) 最大 40% まで組入れ可能とした。
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</sup> 日本人のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：140 例 (未治療；83 例、前治療あり；57 例) a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃／ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上の、男性及び妊娠中／授乳中のいずれにも該当しない女性</li> <li>・ スクリーニング時に HCV RNA 量が 4 log<sub>10</sub> IU/mL 以上</li> <li>・ 体重 40 kg 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	本剤 400 mg を朝食後 1 日 1 回、RBV は 600 mg、800 mg 又は 1000 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 12 週間経口投与した。
観察期間	投与期間：12 週間、投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SVR12 率：試験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>・ 安全性／忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SVR4 率及び SVR24 率：試験薬投与終了から 4 週間後及び 24 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満であった患者の割合</li> <li>・ 試験薬投与中及び投与終了後の血中 HCV RNA の動態</li> <li>・ ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul>

《結果》

<患者背景>

投与を受けた日本人 140 例のうち、男性が 43.6% (61 例)、女性が 56.4% (79 例) であった。患者の年齢の中央値 (範囲) は 59 歳 (34~74 歳) であり、22.9% (32 例) が 65 歳以上であった。ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は 23.9 (3.37) kg/m<sup>2</sup> であり、全体の 65.0% (91 例) でベースライン時の BMI が 25 kg/m<sup>2</sup> 未満であった。代償性肝硬変を有する患者は 10.7% (15 例) であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 80.0% (112 例)、ベースライン時の HCV RNA 量が 5 log<sub>10</sub> IU/mL 以上であった患者は 90.7% (127 例)、ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が正常範囲上限の 1.5 倍以下は 72.1% (101 例) であった。未治療患者では、85.5% (71 例) が IFN 治療適格例、8.4% (7 例) が IFN 治療を望まない患者であり、6.0% (5 例) が IFN 治療不適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、71.9% (41 例) が再燃／ブレイクスルー、22.8% (13 例) が無効例及び 5.3% (3 例) が IFN 不耐容であった。



<有効性>

《SVR12 率（主要評価項目）》

有効性の評価対象 140 例のうち 135 例（96.4%）の患者が SVR12 を達成した。主要な部分集団でも高い SVR12 率が認められ、代償性肝硬変あり、高齢患者（65 歳以上）、IFN 治療での低い SVR 率に関連する予測因子を有する患者（高ウイルス量、IL28B non-CC 遺伝子型、男性等）を含め、臨床的に意義のある差は認められなかった。

なお、代償性肝硬変のない未治療患者に対する有効性解析として、当該患者集団の SVR 率について、事前に規定したヒストリカルコントロール群と 1 標本による両側二項検定により比較を行った。使用したヒストリカルコントロール群の SVR 率 69%は、肝硬変のない未治療のジェノタイプ 2 日本人患者を対象として Peg-IFN $\alpha$ +RBV の 24 週間投与で報告されている SVR 率に基づく予測値の加重平均値から算出し、安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮してさらに 10%を減じたものである。本試験における肝硬変のない未治療患者の SVR 率（97.3%）は、この事前に規定したヒストリカルコントロールの補正済み SVR 率 69%に対して有意に高い値を示した（ $p < 0.001$ ）。

患者背景別の SVR12 率

		未治療患者 (83 例)	前治療のある 患者 (57 例)	全例 (140 例)
全集団		97.6%(81/83 例)	94.7%(54/57 例)	96.4%(135/140 例)
	95%信頼区間	91.6%~99.7%	85.4%~98.9%	91.9%~98.8%
代償性肝硬変	なし	97.3%(73/75 例)	96.0%(48/50 例)	96.8%(121/125 例)
	95%信頼区間	90.7%~99.7%	86.3%~99.5%	92.0%~99.1%
	あり	(8/8 例)	(6/7 例)	93.3%(14/15 例)
	95%信頼区間	63.1%~100.0%	42.1%~99.6%	68.1%~99.8%
年齢	65 歳未満	98.6%(68/69 例)	94.9%(37/39 例)	97.2%(105/108 例)
	95%信頼区間	92.2%~100.0%	82.7%~99.4%	92.1%~99.4%
	65 歳以上	92.9%(13/14 例)	94.4%(17/18 例)	93.8%(30/32 例)
	95%信頼区間	66.1%~99.8%	72.7%~99.9%	79.2%~99.2%
性別	男性	100.0%(27/27 例)	91.2%(31/34 例)	95.1%(58/61 例)
	95%信頼区間	87.2%~100.0%	76.3%~98.1%	86.3%~99.0%
	女性	96.4%(54/56 例)	100.0%(23/23 例)	97.5%(77/79 例)
	95%信頼区間	87.7%~99.6%	85.2%~100.0%	91.2%~99.7%
ベースラインの HCV RNA 量	< 5 log <sub>10</sub> IU/mL	100.0%(12/12 例)	(1/1 例)	100.0%(13/13 例)
	95%信頼区間	73.5%~100.0%	2.5%~100.0%	75.3%~100.0%
	≥ 5 log <sub>10</sub> IU/mL	97.2%(69/71 例)	94.6%(53/56 例)	96.1%(122/127 例)
	95%信頼区間	90.2%~99.7%	85.1%~98.9%	91.1%~98.7%
IL28B 遺伝子型	CC	98.6%(68/69 例)	95.3%(41/43 例)	97.3%(109/112 例)
	95%信頼区間	92.2%~100.0%	84.2%~99.4%	92.4%~99.4%
	non-CC	92.9%(13/14 例)	92.9%(13/14 例)	92.9%(26/28 例)
	95%信頼区間	66.1%~99.8%	66.1%~99.8%	76.5%~99.1%
BMI	< 25 kg/m <sup>2</sup>	98.2%(55/56 例)	94.3%(33/35 例)	96.7%(88/91 例)
	95%信頼区間	90.4%~100.0%	80.8%~99.3%	90.7%~99.3%
	≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	96.3%(26/27 例)	95.5%(21/22 例)	95.9%(47/49 例)
	95%信頼区間	81.0%~99.9%	77.2%~99.9%	86.0%~99.5%
IFN 治療	適格	97.2%(69/71 例)	N/A	N/A
	95%信頼区間	90.2%~99.7%	N/A	N/A
	不適格	(5/5 例)	N/A	N/A
	95%信頼区間	47.8%~100.0%	N/A	N/A
	適格だが希望しない	(7/7 例)	N/A	N/A
95%信頼区間	59.0%~100.0%	N/A	N/A	
前治療への反 応性	無効	N/A	100.0%(13/13 例)	N/A
	95%信頼区間	N/A	75.3%~100.0%	N/A
	再燃又はブレイクスルー	N/A	92.7%(38/41 例)	N/A
	95%信頼区間	N/A	80.1%~98.5%	N/A
	IFN 治療不耐容	N/A	(3/3 例)	N/A
95%信頼区間	N/A	29.2%~100.0%	N/A	

N/A : 該当なし

## 《SVR4 率、SVR24 率》

投与終了後 4 週時点で 4 例で再燃\*を認め、SVR4 率は全体で 97.1% (136/140 例) であった。その後、投与終了後 4 週~12 週の間に 1 例で再燃を認めた。SVR12 を達成した未治療の患者 81 例及び前治療のある患者 54 例が SVR24 を達成し、SVR12 率と SVR24 率は一致した。

※：投与終了時に HCV RNA 量が定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

#### 《ウイルス学的転帰》

治療不成功は 140 例中 5 例 (3.6%) で、全て再燃であった。このうち 4 例は治験薬投与終了後 4 週までに再燃し、1 例は治験薬投与終了後 4 週から 12 週の間に再燃した。治験薬投与期間中のブレイクスルー<sup>\*</sup>はみられなかった。再燃した患者 5 例の内訳は、未治療の患者 2 例及び前治療のある患者 3 例で、これら再燃した患者でベースライン時の特性に一定の傾向は認められなかった。

※：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

#### 《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》

140 例全例が投与開始後 4 週までに HCV RNA 量が定量下限値未満となり、投与終了時 (12 週) までその状態を維持した。

#### 《薬剤耐性の検討》

再燃した患者 5 例のベースライン及び再燃を認めた時点の HCV 試料を用いて NS5B 領域のディープシーケンシス解析を実施した結果、ソホスブビルに関連する耐性変異である NS5B S282T 変異及びその他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異は検出されなかった。また、表現型解析 (薬剤感受性検査) から、ソホスブビル又は RBV に対する感受性の変化を伴う耐性株の出現はみられなかった。

#### <安全性>

安全性解析対象集団 140 例中 105 例 (75.0%) に 1 件以上の有害事象がみられた。有害事象又は臨床検査値異常により治験薬を中止した患者はいなかった。治験薬の用量変更又は中断に至った有害事象は 21 例 (15.0%) にみられ、鼻咽頭炎発現により本剤を 1 日間中断した 1 例を除いて、全例が RBV の用量変更又は中断であった。治験薬の用量変更又は中断に至る有害事象として最も多かったのは、貧血又はヘモグロビン減少 19 例 (13.6%) であった。発現した有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 4 の有害事象の発現及び死亡例はなかった。

61 例 (43.6%) に治験薬と関連のある有害事象 (副作用) が発現した。副作用のうち、発現率が 5%以上であったのは、貧血 16 例 (11.4%) 及び頭痛 7 例 (5.0%) であった。

Grade 3 の副作用は貧血と高ビリルビン血症各 1 例 (0.7%) のみであった。重篤な副作用は貧血 1 例 (0.7%) であった。

65 歳未満の患者の副作用発現率は 108 例中 42 例 (38.9%) であったのに対し、65 歳以上の患者では 32 例中 19 例 (59.4%) であった。65 歳以上の患者が 65 歳未満の患者よりも 5%以上高かった副作用は、貧血 [65 歳以上：9 例 (28.1%)、65 歳未満：7 例 (6.5%) ]、ヘモグロビン減少 [4 例 (12.5%)、1 例 (0.9%) ]、高ビリルビン血症 [3 例 (9.4%)、1 例 (0.9%) ]、腹部不快感 [3 例 (9.4%)、0 例 (0%) ] であった。65 歳未満の患者における発現率が 65 歳以上の患者での発現率よりも 5%以上高かった副作用は悪心 [65 歳未満：6 例 (5.6%)、65 歳以上：0 例 (0%) ] であった。

肝硬変を有する患者での副作用発現率は 15 例中 6 例 (40.0%)、肝硬変のない患者では 125 例中 55 例 (44.0%) であった。

17 例 (12.1%) の患者でベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となり、うち 1 例で 8.5 g/dL 未満となったが、本剤投与の変更は行わず、RBV を減量し、その後一時中断することでヘモグロビン値は増加した。いずれの貧血も RBV の添付文書に基づいて管理可能であった。

② 外国人ジェノタイプ 2 又は 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  
海外第 3 相臨床試験：P7977-1231 (FISSION) <sup>2,3)</sup>

目的	未治療のジェノタイプ 2 又は 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、本剤とリバビリン (RBV) の併用あるいはペグインターフェロンアルファ (Peg-IFNa) と RBV の併用療法の有効性及び安全性の比較
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、第 3 相臨床試験 ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者をおよそ 1 : 3 の比率で登録し、HCV のジェノタイプ (2 又は 3)、スクリーニング時の HCV RNA レベル ( $< 6 \log_{10}$ IU/mL 又は $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL) 及び代償性肝硬変の有無により層別化し、適格な患者を本剤+RBV 群、Peg-IFNa+RBV 群に 1 : 1 の比率でランダム割付けした。
対象	未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 安全性解析対象集団：499 例 (本剤+RBV 群；256 例、Peg-IFNa+RBV 群；243 例) 有効性解析対象集団：496 例 (本剤+RBV 群；253 例、Peg-IFNa+RBV 群；243 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の、男性及び妊娠中／授乳中のいずれにも該当しない女性</li> <li>・ スクリーニング時に HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>・ BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤+RBV 群：本剤 400 mg を朝食後 1 日 1 回、RBV 1000 mg 又は 1200 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 12 週間経口投与した。</li> <li>・ Peg-IFNa+RBV 群：Peg-IFNa 180 <math>\mu\text{g}/\text{週}</math>+RBV 800 mg を 1 日用量とし、朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 24 週間投与した。</li> </ul>
観察期間	本剤+RBV 群：投与期間；12 週間、投与後観察期間；24 週間 Peg-IFNa+RBV 群：投与期間；24 週間、投与後観察期間；24 週間
主要評価項目	SVR12 率：治験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性／忍容性</li> <li>・ ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

<患者背景>ジェノタイプ 2 について記載する。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 2 の患者は本剤+RBV 群、Peg-IFNa+RBV 群でそれぞれ 70 例、67 例であった。年齢の中央値 (範囲) は本剤+RBV 群で 54 歳 (20~69 歳)、Peg-IFNa+RBV 群で 56 歳 (19~69 歳) であった。男性は本剤+RBV 群、Peg-IFNa+RBV 群でそれぞれ 61.4% (43 例)、58.2% (39 例) であった。ベースライン時の BMI の平均値 (標準偏差) は本剤+RBV 群で  $28.4 (5.35) \text{ kg/m}^2$ 、Peg-IFNa+RBV 群で  $28.4 (5.53) \text{ kg/m}^2$  であった。代償性肝硬変を有する患者は、本剤+RBV 群、Peg-IFNa+RBV 群でそれぞれ、15.7% (11 例)、19.4% (13 例) であった。ベースライン時の HCV RNA が  $6 \log_{10}$  IU/mL 以上であった割合は本剤+RBV 群で 65.7% (46 例)、Peg-IFNa+RBV 群で 65.7% (44 例) であった。本剤+RBV 群では IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった割合が 44.3% (31 例)、Peg-IFNa+RBV 群では 50.7% (34 例) であった。

<有効性>ジェノタイプ2について記載する。

《SVR12率（主要評価項目）》

ジェノタイプ2のSVR12率は、本剤+RBV群で97.1%（68/70例）であり、Peg-IFNα+RBV群の77.6%（52/67例）と比較してより高かった。層別因子を調整した差は19.1%（95%信頼区間：7.4%～30.7%）であった。また、本剤+RBV群で代償性肝硬変を有する患者でのSVR12率は90.9%（10/11例）、代償性肝硬変のない患者でのSVR12率は98.3%（58/59例）であった。なお、投与期間中のブレイクスルー\*はなかった。

※：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

ジェノタイプ2の患者背景別におけるSVR12率

		本剤+RBV群（70例）	95%信頼区間
部分集団（ジェノタイプ2のみ）		97.1%（68/70例）	90.1%～99.7%
代償性肝硬変	なし	98.3%（58/59例）	90.9%～100.0%
	あり	90.9%（10/11例）	58.7%～99.8%
年齢	65歳未満	97.0%（64/66例）	89.5%～99.6%
	65歳以上	（4/4例）	39.8%～100.0%
性別	男性	97.7%（42/43例）	87.7%～99.9%
	女性	96.3%（26/27例）	81.0%～99.9%
ベースラインのHCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL	100.0%（24/24例）	85.8%～100.0%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL	95.7%（44/46例）	85.2%～99.5%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	100.0%（50/50例）	92.9%～100.0%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	90.0%（18/20例）	68.3%～98.8%
IL28B 遺伝子型	CC	100.0%（31/31例）	88.8%～100.0%
	non-CC	94.9%（37/39例）	82.7%～99.4%

《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ2で本剤+RBV投与を受けたが、SVR12を達成しなかった再燃\*例2例のNS5B領域のディープシーケンス解析の結果、ソホスブビルに関連する耐性変異であるNS5B S282T変異及びその他の核酸型NS5B阻害剤に関連する変異は検出されなかった。また、表現型解析（薬剤感受性検査）から、ソホスブビル又はRBVに対する感受性の変化を伴う耐性株の出現はみられなかった。

※：投与終了時にHCV RNA量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後にHCV RNA量が定量下限値以上となった場合

<安全性>

本剤+RBV 群で 256 例中 220 例 (85.9%)、Peg-IFNα+RBV 群で 243 例中 233 例 (95.9%) が有害事象を発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤+RBV 群で 3 例 (1.2%)、Peg-IFNα+RBV 群では 29 例 (11.9%) であった。治験薬投与量の変更又は中断に至った有害事象は本剤+RBV 群で 25 例 (9.8%)、Peg-IFNα+RBV 群で 65 例 (26.7%) であった。治験薬の用量変更又は中断に至る有害事象として多く報告されたのは、本剤+RBV 群で貧血 16 例 (6.3%)、Peg-IFNα+RBV 群で貧血及び好中球減少症各 19 例 (7.8%) であった。本剤+RBV 群の 1 例がコカイン及びヘロイン中毒で死亡した。

副作用は、本剤+RBV 群で 183 例 (71.5%)、Peg-IFNα+RBV 群では 228 例 (93.8%) に発現した。多く報告された副作用は、本剤+RBV 群で、疲労 86 例 (33.6%)、頭痛 54 例 (21.1%) 及び悪心 42 例 (16.4%) 等であった。Peg-IFNα+RBV 群では疲労 131 例 (53.9%)、頭痛 102 例 (42.0%) 及び悪心・不眠症各 65 例 (26.7%) 等であった。重篤な副作用は本剤+RBV 群の Grade 3 の貧血 1 例 (0.4%) であり、RBV を中断し貧血の治療を受けたところ事象は消失した。

ベースライン後のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった患者は、本剤+RBV 群 23 例 (9.1%)、Peg-IFNα+RBV 群 35 例 (14.5%) であった。また本試験期間中をとおして、ヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満となった患者は、本剤+RBV 群で 1 例 (0.4%)、Peg-IFNα+RBV 群 4 例 (1.7%) であった。

注 1：本剤の用法及び用量：

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 2：RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

③ 外国人ジェノタイプ 2 又は 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  
海外第 3 相臨床試験：GS-US-334-0107 (POSITRON) <sup>4,5)</sup>

目的	IFN 治療不耐容、IFN 治療不適格又は IFN 治療を望まないジェノタイプ 2 又は 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、本剤とリバビリン (RBV) の併用あるいはプラセボとの有効性及び安全性の比較
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相臨床試験 ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者をスクリーニング時の代償性肝硬変の有無により層別化し、適格な患者を本剤+RBV 群、プラセボ群に 3 : 1 の比率でランダム割付けした。
対象	IFN 治療不耐容、不適格又は IFN 治療を望まないジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：278 例 (本剤+RBV 群；207 例、プラセボ群；71 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の、男性及び妊娠中／授乳中のいずれにも該当しない女性</li> <li>・ スクリーニング時に HCV RNA 量が 4 log<sub>10</sub> IU/mL 以上</li> <li>・ BMI が 18 kg/m<sup>2</sup> 以上</li> </ul> 等
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤+RBV 群：本剤 400 mg を朝食後 1 日 1 回、RBV 1000 mg 又は 1200 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 12 週間経口投与した。</li> <li>・ プラセボ群：ソホスブビルプラセボを朝食後 1 日 1 回、RBV プラセボを朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 12 週間経口投与した。</li> </ul>
観察期間	投与期間：12 週間、投与後観察期間：4 週間 (終了後 4 週目の来院時に HCV RNA 量が定量下限値未満であった患者は、ウイルス学的著効が既に確認された場合でも、投与終了後 24 週まで来院するものとした。)
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SVR12 率：試験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>・ 安全性／忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> 等

《結果》

<患者背景>ジェノタイプ 2 について記載する。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 2 の患者は本剤+RBV 群で 109 例であった。年齢の中央値 (範囲) は 56 歳 (21~75 歳) であり、男性が 58.7% (64 例) であった。ベースライン時の BMI の平均値 (標準偏差) は 28.6 (6.08) kg/m<sup>2</sup> であった。代償性肝硬変患者を有する患者は 15.6% (17 例) でベースライン時の HCV RNA 量が 6 log<sub>10</sub> IU/mL 以上の患者は 69.7% (76 例) であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった割合は、41.3% (45 例) であった。ベースラインの ALT が正常範囲上限の 1.5 倍超であった患者は 46.8% (51 例) であった。患者の 85.3% (93 例) で HCV に対する前治療歴がなかった。IFN 治療望まず、IFN 治療不適格、IFN 治療不耐容の患者の割合は、それぞれ 54.1% (59 例)、37.6% (41 例)、8.3% (9 例) であった。

<有効性>ジェノタイプ2について記載する。

《SVR12率（主要評価項目）》

ジェノタイプ2の本剤+RBV群におけるSVR12率は92.7%（101/109例）で、代償性肝硬変を有する患者でのSVR12率は94.1%（16/17例）、代償性肝硬変のない患者でのSVR12率は92.4%（85/92例）であった。なお、投与期間中のブレイクスルー<sup>※</sup>はなかった。

※：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

ジェノタイプ2の患者背景別のSVR12率

		本剤+RBV群（109例）	95%信頼区間
部分集団（ジェノタイプ2のみ）		92.7%（101/109例）	86.0%～96.8%
代償性肝硬変	なし	92.4%（85/92例）	84.9%～96.9%
	あり	94.1%（16/17例）	71.3%～99.9%
年齢	65歳未満	94.8%（91/96例）	88.3%～98.3%
	65歳以上	76.9%（10/13例）	46.2%～95.0%
性別	男性	92.2%（59/64例）	82.7%～97.4%
	女性	93.3%（42/45例）	81.7%～98.6%
ベースラインのHCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL	87.9%（29/33例）	71.8%～96.6%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL	94.7%（72/76例）	87.1%～98.5%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	92.4%（61/66例）	83.2%～97.5%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	93.0%（40/43例）	80.9%～98.5%
IL28B 遺伝子型	CC	88.9%（40/45例）	75.9%～96.3%
	non-CC	95.3%（61/64例）	86.9%～99.0%
IFN 適格性	不適格	87.8%（36/41例）	73.8%～95.9%
	不耐容	（9/9例）	66.4%～100.0%
	IFN 望まず	94.9%（56/59例）	85.9%～98.9%

《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ2で本剤+RBV投与を受けたが、SVR12を達成しなかった再燃<sup>※</sup>例6例のうち、NS5B領域の配列が得られた5例を対象としてシーケンス解析（4例：ディープシーケンス、1例：ポピュレーションシーケンス）を行った結果、ソホスブビルに関連する耐性変異であるNS5B S282T変異及びその他の核酸型NS5B阻害剤に関連する変異は検出されなかった。また、表現型解析（薬剤感受性検査）から、ソホスブビル又はRBVに対する感受性の変化を伴う耐性株の出現はみられなかった。

※：投与終了時にHCV RNA量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後にHCV RNA量が定量下限値以上となった場合



### <安全性>

本剤+RBV 群で 207 例中 185 例 (89.4%)、プラセボ群で 71 例中 55 例 (77.5%) が有害事象を発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+RBV 群で 5 例 (2.4%)、プラセボ群は 3 例 (4.2%) で報告された。副作用による治験薬中止例は、本剤+RBV 群の患者 2 例にそれぞれ 1 件 [不眠症、貧血 (RBV のみ中止し、本剤は継続)]、プラセボ群は 1 例 2 件 (末梢性浮腫、発疹) であった。治験薬の中断又は投与量の変更を要した有害事象が発現した患者は、本剤+RBV 群では 29 例 (14.0%) であり、多く報告された事象は貧血 13 例 (6.3%)、ヘモグロビン減少 5 例 (2.4%)、疲労 4 例 (1.9%) であった。プラセボ群では 0 例であった。本剤+RBV 群の 207 例中 150 例 (72.5%)、プラセボ群の 71 例中 40 例 (56.3%) で副作用が発現した。主な副作用は、本剤+RBV 群で疲労 82 例 (39.6%)、悪心 37 例 (17.9%)、頭痛 30 例 (14.5%)、不眠症 33 例 (15.9%) 等であった。プラセボ群で疲労及び頭痛が 12 例 (16.9%)、悪心は 10 例 (14.1%) であった。本剤+RBV 群で発現した副作用の多くは Grade 1 又は 2 で、Grade 3 の副作用は 3 例 (1.4%) であり、内訳は疲労 2 例、末梢性浮腫及び湿疹の 1 例であった (Grade 4 は報告なし)。重篤な副作用は、末梢性浮腫及び湿疹の 1 例 (0.5%) であった。プラセボ群では Grade 3 以上の副作用、重篤な副作用及び試験治療下での死亡は認められなかった。本剤+RBV 群において、ヘモグロビン値 < 10 g/dL の患者は 15 例 (7.3%)、ヘモグロビン値 < 8.5 g/dL の患者は 2 例 (1.0%) であり、投与終了後 4 週目の来院までにベースライン値に回復した。

注 1：本剤の用法及び用量：

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 2：RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

④ 外国人ジェノタイプ 2 又は 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  
海外第 3 相臨床試験：GS-US-334-0108 (FUSION) <sup>4,6)</sup>

目的	IFN 治療無効のジェノタイプ 2 又は 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、本剤及びリバビリン (RBV) を 12 週間又は 16 週間投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、第 3 相臨床試験 ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者をスクリーニング時の代償性肝硬変の有無と HCV ジェノタイプにより層別化し、適格な患者を本剤+RBV 12 週投与群+プラセボ 4 週群 (12 週投与群、100 例)、本剤+RBV 16 週投与群 (16 週投与群、100 例) に 1:1 の比率でランダム割付けした。
対象	IFN 治療無効のジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 安全性解析対象集団：201 例 (12 週投与群；103 例、16 週投与群；98 例) 有効性解析対象集団：195 例 (12 週投与群；100 例、16 週投与群；95 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の、男性及び妊娠中／授乳中のいずれにも該当しない女性</li> <li>スクリーニング時に HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤+RBV 12 週+プラセボ 4 週群 (12 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回朝食後、RBV 1000 mg 又は 1200 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 12 週間経口投与した。その後ソホスブビルプラセボ 1 日 1 回+RBV プラセボを 4 週間経口投与した。</li> <li>本剤+RBV 16 週群 (16 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回朝食後、RBV 1000 mg 又は 1200 mg (1 日投与量をベースラインの体重で換算) を朝食後、夕食後と 1 日 2 回に分割し、2 剤併用下で 16 週間経口投与した。</li> </ul>
観察期間	投与期間：12 週間あるいは 16 週間、投与後観察期間：4 週間 (終了後 4 週目の来院時に HCV RNA 量が定量下限値未満であった患者は、ウイルスの再燃がない限り投与終了後 24 週まで来院するものとした。)
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率：試験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>安全性／忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

＜患者背景＞ジェノタイプ2について記載する。

本試験の安全性解析対象集団におけるジェノタイプ2の患者は12週投与群、16週投与群でそれぞれ36例、32例であった。年齢の中央値（範囲）は12週投与群で57歳（30～68歳）、16週投与群で57歳（42～70歳）であった。男性は12週投与群、16週投与群でそれぞれ63.9%（23例）、68.8%（22例）であった。ベースライン時のBMIの平均値（標準偏差）は12週投与群、16週投与群でそれぞれ、28.0（4.47）kg/m<sup>2</sup>、30.8（5.33）kg/m<sup>2</sup>であった。代償性肝硬変を有する患者は、12週投与群、16週投与群でそれぞれ、27.8%（10例）、28.1%（9例）であった。ベースライン時のHCV RNA量が6 log<sub>10</sub> IU/mL以上であった割合は12週投与群で75.0%（27例）、16週投与群で90.6%（29例）であった。12週投与群ではIL28B遺伝子多型（rs12979860）がCC（メジャーアレル）であった割合が19.4%（7例）、16週投与群では34.4%（11例）であった。

＜有効性＞ジェノタイプ2の12週投与群について記載する。

《SVR12率》

ジェノタイプ2の12週投与群のSVR12率は86.1%（31/36例）であった。代償性肝硬変を有する患者のSVR12率は60.0%（6/10例）、代償性肝硬変を有さない患者のSVR12率は96.2%（25/26例）であった。なお、投与期間中のブレイクスルー\*はなかった。

※：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

ジェノタイプ2の患者背景別におけるSVR12率

		本剤+RBV12 週投与 (36例)	95%信頼区間
部分集団（ジェノタイプ2のみ）		86.1%（31/36例）	70.5%～95.3%
代償性肝硬変	なし	96.2%（25/26例）	80.4%～99.9%
	あり	60.0%（6/10例）	26.2%～87.8%
年齢	65歳未満	85.3%（29/34例）	68.9%～95.0%
	65歳以上	（2/2例）	15.8%～100.0%
性別	男性	78.3%（18/23例）	56.3%～92.5%
	女性	100.0%（13/13例）	75.3%～100.0%
ベースラインの HCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL	（8/9例）	51.8%～99.7%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL	85.2%（23/27例）	66.3%～95.8%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	92.0%（23/25例）	74.0%～99.0%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	72.7%（8/11例）	39.0%～94.0%
ベースライン ALT	正常範囲上限の1.5倍以下	83.3%（20/24例）	62.6%～95.3%
	正常範囲上限の1.5倍超	91.7%（11/12例）	61.5%～99.8%
IL28B遺伝子型	CC	（6/7例）	42.1%～99.6%
	non-CC	86.2%（25/29例）	68.3%～96.1%
前治療への 反応性	無効	70.0%（7/10例）	34.8%～93.3%
	再燃又はブレイクスルー	92.3%（24/26例）	74.9%～99.1%

《薬剤耐性の検討》

本剤+RBV 12週群のジェノタイプ2でSVR12を達成しなかった再燃\*例5例のNS5B領域のディープシーケンシス解析の結果、ソホスブビルに関連する耐性変異であるNS5B S282T変異及びその他の核酸型NS5B阻害剤に関連する変異は検出されなかった。また、表現型解析（薬剤感受性検査）から、ソホスブビル又はRBVに対する感受性の変化を伴う耐性株の出現はみられなかった。

※：投与終了時にHCV RNA量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後にHCV RNA量が定量下限値以上となった場合

### <安全性>

12週投与群で103例中92例(89.3%)、16週投与群で98例中86例(87.8%)に有害事象が発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、12週投与群でプラセボ投与中に発生した1例(発熱及び腹痛)が報告された。治験薬の投与変更又は中断に至った有害事象は12週投与群の9例(8.7%)、16週投与群の7例(7.1%)で、全てRBV又はRBVプラセボに対するものであり、本剤又はソホスブビルプラセボの投与変更又は中断はなかった。治験薬の投与変更又は中断に至った有害事象としては貧血で、12週投与群で8例(7.8%)、16週投与群は3例(3.1%)であった。

12週投与群で103例中75例(72.8%)、16週投与群で98例中75例(76.5%)に副作用が発現した。10%以上の割合で発現した副作用は、12週投与群で疲労39例(37.9%)、頭痛20例(19.4%)、不眠症16例(15.5%)、悪心17例(16.5%)、易刺激性12例(11.7%)等であった。16週投与群では、疲労39例(39.8%)、頭痛25例(25.5%)、不眠症24例(24.5%)、悪心17例(17.3%)、咳嗽及び発疹各11例(11.2%)等であった。

Grade 3の副作用は12週投与群で4例(3.9%)であり、内訳は貧血2例(1.9%)、リンパ球減少症、視力障害、筋肉痛及び頭痛各1例(1.0%)であった。16週投与群では2例(2.0%)で、内訳は疲労及び不眠症各1例(1.0%)であった。Grade 4及び重篤な副作用、死亡例はなかった。12週投与群11例(10.7%)、16週投与群5例(5.1%)の患者でヘモグロビン値が10 g/dL未満となり、うち12週投与群の2例(1.9%)で8.5 g/dL未満となった。投与期間を16週間に延長しても、有害事象又は臨床検査値異常の発現率、程度において安全性プロファイルの変化は見られなかった。

注1：本剤の用法及び用量：

〈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400 mg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400 mgを1日1回、24週間経口投与する。

注2：RBVの用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

⑤ 外国人ジェノタイプ 2 又は 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海外第 3 相臨床試験：GS-US-334-0133 (VALENCE) <sup>7,8)</sup>

目的	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 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、本剤とリバビリン (RBV) の併用あるいはプラセボとの有効性及び安全性の比較
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、第 3 相臨床試験として開始された。しかしながら、本試験の治療薬投与期間中に得られた海外第 3 相臨床試験 GS-US-334-0108 (FUSION) <sup>4,6)</sup> の成績より、ジェノタイプ 3 の患者においてはより長期投与することで治療のベネフィットが得られることが示唆され、治療実施計画書が改訂された。改訂時点でプラセボ群は投与を中止し、12 週間投与を完了又は中止していた患者は本剤+RBV 12 週投与群に、12 週間投与を完了または中止していないジェノタイプ 3 の患者は 12 週間から 24 週間に投与期間を延長し本剤+RBV 24 週投与群に割付され、非盲検試験として終了した。
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</sup> ジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 有効性解析対象集団：334 例 (本剤+RBV 12 週投与群；84 例、本剤+RBV 24 週投与群；250 例) 安全性解析対象集団：419 例 (本剤+RBV 12 週投与群；84 例、本剤+RBV 24 週投与群；250 例、プラセボ群；85 例) a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的 direct acting antiviral 剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>・ HCV RNA 量が 4 log<sub>10</sub> IU/mL 以上</li> <li>・ BMI が 18 kg/m<sup>2</sup> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤+RBV 12 週投与群 (ジェノタイプ 2 又は 3)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間経口投与した。</li> <li>・ 本剤+RBV 24 週投与群 (ジェノタイプ 3)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間経口投与した。</li> <li>・ プラセボ群 (ジェノタイプ 2 又は 3)：ソホスブビル<sup>®</sup>のプラセボを 1 日 1 回投与+RBV のプラセボ 1 日 2 回投与を 12 週間経口投与した。</li> </ul>
観察期間	投与期間：本剤+RBV 投与群；12 週間あるいは 24 週間、 プラセボ群；12 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SVR12 率：治療薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>・ 安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

＜患者背景＞ジェノタイプ3の24週投与群について記載する。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ3の患者は本剤+RBV 24週投与群で250例であり、男性が62.0%（155例）、女性が38.0%（95例）であった。年齢の中央値（範囲）は50歳（19～69歳）であり、ベースライン時の体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は25.4（4.18）kg/m<sup>2</sup>であった。ベースライン時のHCV RNA量は、平均値（標準偏差）が6.3（0.74）log<sub>10</sub> IU/mLであり、患者の71.2%（178例）で6log<sub>10</sub> IU/mL以上であった。IL28B遺伝子多型（rs12979860）がCC（メジャーアレル）であった患者は34.4%（86例）、CTであった患者は52.4%（131例）、TTであった患者は13.2%（33例）であった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の1.5倍超であったのは74.4%（186例）であり、患者の24.0%（60例）は代償性肝硬変を有していた。未治療患者では、89.5%（94例）がIFN治療適格例、10.5%（11例）がIFN治療不適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが64.8%（94例）、無効が28.3%（41例）、IFN不耐容が6.9%（10例）であった。

＜有効性＞ジェノタイプ3について記載する。

《SVR12率》

ジェノタイプ3のSVR12率は、本剤+RBV 12週投与群で27.3%（3/11例）であった。本剤+RBV 24週投与群のSVR12率は、全体で85.2%（213/250例）であり、未治療群で94.3%（99/105例）、IFN既治療群で78.6%（114/145例）であった。

ジェノタイプ3の患者背景別におけるSVR12率

		本剤+RBV 24週投与群 (250例)	95%信頼区間
部分集団（ジェノタイプ3のみ）		85.2%（213/250例）	80.2%～89.4%
代償性肝硬変	なし	全体	90.5%（172/190例）
		未治療	94.6%（87/92例）
		IFN既治療	86.7%（85/98例）
	あり	全体	68.3%（41/60例）
		未治療	92.3%（12/13例）
		IFN既治療	61.7%（29/47例）
年齢	50歳未満	92.3%（108/117例）	85.9%～96.4%
	50歳以上	78.9%（105/133例）	71.0%～85.5%
性別	男性	80.0%（124/155例）	72.8%～86.0%
	女性	93.7%（89/95例）	86.8%～97.6%
ベースラインのHCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL	95.8%（69/72例）	88.3%～99.1%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL	80.9%（144/178例）	74.3%～86.4%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	85.0%（187/220例）	79.6%～89.4%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	86.7%（26/30例）	69.3%～96.2%
IL28B遺伝子型	CC	89.5%（77/86例）	81.1%～95.1%
	non-CC	82.9%（136/164例）	76.3%～88.3%
前治療への反応性	IFN治療不耐容	100.0%（10/10例）	69.2%～100.0%
	無効	73.2%（30/41例）	57.1%～85.8%
	再燃又はブレイクスルー	78.7%（74/94例）	69.1%～86.5%

#### 《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ 3 の本剤+RBV 24 週投与群 250 例のうち 35 例が、投与終了後 12 週時点までにウイルス学的治療不成功（再燃\*34 例、服薬不遵守 1 例）となり、2 例が投与終了後 24 週時点で再燃\*しウイルス学的治療不成功となった。ウイルス学的治療不成功となった 37 例全例を対象として NS5B 領域のディープシーケンス解析を行った結果、ベースライン時及び治療不成功時にソホスブビルに関連する耐性変異である NS5B S282T 変異は認められなかった。その他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異は、治療不成功時に L159F が 5 例、V321A が 2 例で認められたが、これらの変異と表現型の薬剤耐性との関連は認められなかった。

※：投与終了時に HCV RNA 量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

#### <安全性>

本剤+RBV 12 週投与群で 84 例中 72 例（85.7%）、本剤+RBV 24 週投与群で 250 例中 229 例（91.6%）、プラセボ群で 85 例中 60 例（70.6%）に有害事象が発現した。本剤及び RBV の投与中止に至った有害事象は、本剤+RBV 12 週投与群の 1 例（倦怠感及び頭痛）、本剤+RBV 24 週投与群の 1 例（自殺企図）に認められ、プラセボ群の 1 例（肝機能検査異常）でも投与中止が認められた。いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、投与後観察期間に消失した。RBV の用量調節又は休薬を要した有害事象は、本剤+RBV 12 週投与群の 6 例（7.1%）、本剤+RBV 24 週投与群の 14 例（5.6%）、プラセボ群の 1 例（1.2%）に認められ、主に貧血、無力症及び疲労であった。

副作用は、本剤+RBV 12 週投与群の 61 例（72.6%）、本剤+RBV 24 週投与群の 186 例（74.4%）、プラセボ群の 36 例（42.4%）に認められた。主な副作用は本剤+RBV 12 週投与群で悪心 22 例（26.2%）、疲労 19 例（22.6%）、頭痛及び無力症各 17 例（20.2%）及びそう痒症 16 例（19.0%）であり、本剤+RBV 24 週投与群で疲労 63 例（25.2%）、そう痒症 52 例（20.8%）、頭痛 51 例（20.4%）及び無力症 50 例（20.0%）、プラセボ群で疲労及び頭痛各 13 例（15.3%）であった。重篤な副作用は本剤+RBV 24 週投与群の 1 例に認められた自殺企図であった。試験治療下における死亡は認められなかった。

Grade 3 の血液学的検査値異常として、ヘモグロビン減少（ヘモグロビンの絶対値が 7.0 以上 9.0 g/dL 未満又はベースラインからの減少量が 4.5 g/dL 以上と定義）があり、発現率は本剤+RBV 12 週投与群で 7 例（8.3%）、本剤+RBV 24 週投与群で 28 例（11.2%）、プラセボ群で 1 例（1.2%）であった。RBV の既知の安全性プロファイルと一致して、RBV を投与した群ではヘモグロビン減少及び網状赤血球数増加が投与期間中に認められた。Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

注 1：本剤の用法及び用量：

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 2：RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

⑥ 外国人ジェノタイプ 2 又は 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海外第 3b 相臨床試験：GS-US-334-0153 (BOSON)<sup>9,10)</sup>

目的	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と、前治療のあるジェノタイプ 2 の C 型代償性肝硬変患者を対象とした、本剤及びリバビリン (RBV) の 16 週間又は 24 週間投与及び本剤+ペグインターフェロンアルファ 2a (Peg-IFNα2a) +RBV の 12 週間投与の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較、第 3b 相臨床試験
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</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と、前治療のあるジェノタイプ 2 の C 型代償性肝硬変患者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：592 例 (本剤+RBV16 週投与群；196 例、本剤+RBV24 週投与群；199 例、本剤+Peg-IFNα2a+RBV12 週投与群；197 例) a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合は前治療があると定義した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤+RBV 16 週投与群：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 16 週間経口投与した。</li> <li>本剤+RBV 24 週投与群：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間経口投与した。</li> <li>本剤+Peg-IFNα2a+RBV 12 週投与群：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+Peg-IFNα2a を 180 µg/週+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間投与した。</li> </ul>
観察期間	投与期間：本剤+RBV 投与群；16 週間あるいは 24 週間、本剤+Peg-IFNα2a+RBV 投与群；12 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率：治験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：15 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

＜患者背景＞ジェノタイプ 3 の 24 週投与群について記載する。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 3 の患者は本剤+RBV 24 週投与群で 182 例であった。男性が 64.8% (118 例)、女性が 35.2% (64 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 49 歳 (23~66 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は  $27.7 (5.08) \text{ kg/m}^2$  であった。ベースライン時の HCV RNA 量は、平均値 (標準偏差) が  $6.2(0.71) \log_{10} \text{ IU/mL}$  であり、患者の 61.5% (112 例) で  $6 \log_{10} \text{ IU/mL}$  以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 35.2% (64 例)、CT であった患者は 48.9% (89 例)、TT であった患者は 15.9% (29 例) であった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 68.7% (125 例) であり、患者の 30.8% (56 例) は代償性肝硬変を有していた。ベースライン時の血小板数の中央値は、 $195 \times 10^3/\mu\text{L}$  であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが 76.1% (67 例)、無効が 23.9% (21 例) であった。



<有効性>ジェノタイプ3について記載する。

《SVR12 率（主要評価項目）》

ジェノタイプ3のSVR12率は、本剤+RBV 16週投与群で70.7%（128/181例）、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12週投与群で92.8%（168/181例）であった。本剤+RBV 24週投与群のSVR12率は、全体で84.1%（153/182例）であり、未治療群で88.3%（83/94例）、IFN既治療群で79.5%（70/88例）であった。

ジェノタイプ3の患者背景別におけるSVR12率

		本剤+RBV 24週投与群 (182例)	95%信頼区間
部分集団（ジェノタイプ3のみ）		84.1%（153/182例）	77.9%～89.1%
代償性肝硬変	なし	全体	86.5%（109/126例）
		未治療	90.3%（65/72例）
		IFN既治療	81.5%（44/54例）
	あり	全体	78.6%（44/56例）
		未治療	81.8%（18/22例）
		IFN既治療	76.5%（26/34例）
年齢	50歳未満	88.5%（85/96例）	80.4%～94.1%
	50歳以上	79.1%（68/86例）	69.0%～87.1%
性別	男性	78.8%（93/118例）	70.3%～85.8%
	女性	93.8%（60/64例）	84.8%～98.3%
ベースラインのHCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL	87.1%（61/70例）	77.0%～93.9%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL	82.1%（92/112例）	73.8%～88.7%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	83.8%（109/130例）	76.4%～89.7%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	84.6%（44/52例）	71.9%～93.1%
IL28B 遺伝子型	CC	92.2%（59/64例）	82.7%～97.4%
	non-CC	79.7%（94/118例）	71.3%～86.5%
前治療への反応性	IFN治療不耐容	-	-
	無効	66.7%（14/21例）	43.0%～85.4%
	再燃又はブレイクスルー	83.6%（56/67例）	72.5%～91.5%

《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ3の本剤+RBV 24週投与群182例のうち27例が投与終了後12週時点までにウイルス学的治療不成功（再燃<sup>\*</sup>24例、ブレイクスルー2例、無効1例）となり、2例が投与終了後24週時点で再燃<sup>\*</sup>しウイルス学的治療不成功となった。NS5B塩基配列が得られた27例のNS5B領域のディープシーケンシング解析の結果、ベースライン時及び治療不成功時にソホスブビルに関連する耐性変異であるNS5B S282T変異の出現は認められなかった。その他の核酸型NS5B阻害剤に関連する変異は、治療不成功時にL159Fが5例、V321Aが2例認められたが、これらの変異と表現型の薬剤耐性との関連は認められなかった。

※：投与終了時にHCV RNA量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後にHCV RNA量が定量下限値以上となった場合

### <安全性>

本剤+RBV 16 週投与群で 196 例中 185 例 (94.4%)、本剤+RBV 24 週投与群で 199 例中 188 例 (94.5%)、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群で 197 例中 195 例 (99.0%) に有害事象が発現した。本剤及び RBV の投与中止に至った有害事象が、本剤+RBV 16 週投与群の 3 例 (1.5% : 睡眠障害、急性冠動脈症候群及び狭心症、うつ病及び自殺念慮各 1 例)、本剤+RBV 24 週投与群の 2 例 (1.0% : アルコール乱用、薬物乱用各 1 例) に発現した。本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群では、本剤及び Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV の投与中止に至った有害事象が 1 例 (0.5% : うつ病) に発現した。これら治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本剤+RBV 16 週投与群で認められた睡眠障害、うつ病、自殺念慮、及び本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群で認められたうつ病は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、睡眠障害、アルコール乱用を除いて回復が認められた。治験薬の用量調節又は休薬を要した有害事象は、本剤+RBV 16 週投与群の 9 例 (4.6%)、本剤+RBV 24 週投与群の 17 例 (8.5%)、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群の 47 例 (23.9%) に認められた。そのうち本剤の休薬を要した有害事象は、本剤+RBV 16 週投与群の 1 例 (発熱及び気道感染)、本剤+RBV 24 週投与群の 1 例 (薬物乱用)、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群の 1 例 (アルコール離脱症候群) に認められた。

副作用は、本剤+RBV 16 週投与群の 155 例 (79.1%)、本剤+RBV 24 週投与群の 156 例 (78.4%)、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群の 189 例 (95.9%) に認められた。主な副作用は、本剤+RBV 16 週投与群で疲労 64 例 (32.7%)、頭痛 46 例 (23.5%)、不眠症 40 例 (20.4%) 及び悪心 24 例 (12.2%)、本剤+RBV 24 週投与群で疲労 77 例 (38.7%)、頭痛 54 例 (27.1%) 及び不眠症 47 例 (23.6%) であり、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群で疲労 89 例 (45.2%)、頭痛 61 例 (31.0%)、不眠症 47 例 (23.9%)、悪心 42 例 (21.3%)、インフルエンザ様疾患 35 例 (17.8%)、食欲減退 32 例 (16.2%)、発疹及び筋肉痛各 31 例 (15.7%)、労作性呼吸困難及び発熱各 27 例 (13.7%) であった。重篤な副作用は、本剤+RBV 16 週投与群の 1 例 (うつ病及び自殺念慮)、本剤+RBV 24 週投与群の 1 例 (パートナーの自然流産) 及び本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群の 5 例 (肺炎、気道感染、ヘモグロビン減少、うつ病及び幻覚が各 1 例) に認められた。試験治療下における死亡は認められなかった。

血液学的検査で最も多かった Grade 3 の異常は本剤+RBV 16 週投与群及び本剤+RBV 24 週投与群でヘモグロビン減少であり、本剤+RBV 16 週投与群で 12 例 (6.1%)、本剤+RBV 24 週投与群で 12 例 (6.0%) であった。本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群に認められた Grade 3 の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少 27 例 (13.7%)、好中球減少 26 例 (13.2%)、白血球減少 13 例 (6.6%)、リンパ球減少 16 例 (8.1%) 及び血小板減少 9 例 (4.6%) であり、ヘモグロビン減少が認められた 2 例は輸血を要した。Grade 4 の血液学的検査値異常は本剤+RBV 16 週投与群でリンパ球数減少が 1 例 (0.5%)、本剤+RBV 24 週投与群でリンパ球数減少が 2 例 (1.0%)、本剤+Peg-IFN $\alpha$ 2a+RBV 12 週投与群でリンパ球減少 2 例 (1.0%)、好中球減少 5 例 (2.5%) 及び白血球減少 1 例 (0.5%) が認められた。

注 1 : 本剤の用法及び用量 :

<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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 2 : RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

- ⑦ 外国人ジェノタイプ 1、2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者でヒト免疫不全ウイルス (HIV) との重複感染患者を対象とした海外第 3 相臨床試験：GS-US-334-0123 (PHOTON-1)<sup>11,12)</sup>

目的	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1、2 又は 3 の C 型肝炎ウイルス (HCV) と HIV-1 との重複感染を有する患者を対象とした、本剤及びリバビリン (RBV) の 12 週間又は 24 週間投与の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間比較、第 3 相臨床試験
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</sup> ジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV と HIV-1 との重複感染を有する患者。 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：223 例 [未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群)；68 例、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)；41 例、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)；114 例] a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。 c：C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> 抗レトロウイルス (ARV) 療法を受けている場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>同一レジメンによる治療をスクリーニング前に 8 週間を超えて受けており治療が安定していること</li> <li>HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満</li> <li>CD4 T リンパ球数が <math>200/\text{mm}^3</math> 超</li> </ul> ARV 療法を受けていない患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の CD4 T リンパ球数が <math>500/\text{mm}^3</math> 超 等</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間実施</li> <li>前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> <li>未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> </ul>
観察期間	投与期間：未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群；12 週間 前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群及び未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群；24 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率：治験薬投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満 (LLOQ：25 IU/mL) であった患者の割合</li> <li>安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価 等

#### 《結果》

＜患者背景＞ジェノタイプ 3 の 24 週投与群について記載する

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 3 の患者は本剤+RBV 24 週投与群で 17 例であった。男性が 82.4% (14 例)、女性が 17.6% (3 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 54 歳 (34～65 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は  $25.5 (3.11) \text{ kg/m}^2$  であった。ベースライン時の HCV RNA 量は、平均値 (標準偏差) が  $6.4(0.47) \log_{10} \text{ IU/mL}$

であり、患者の 88.2% (15 例) で  $6 \log_{10}$  IU/mL 以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 58.8% (10 例)、CT であった患者は 41.2% (7 例)、TT であった患者はいなかった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 70.6% (12 例) であり、患者の 35.3% (6 例) は代償性肝硬変を有していた。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが 64.7% (11 例)、無効が 17.6% (3 例)、IFN 不耐容が 17.6% (3 例) であった。ベースライン時の CD4 T リンパ球数の中央値 (第 1、第 3 四分位数) は 618 (491、744) /mm<sup>3</sup> であり、患者の 70.6% (12 例) で 500/mm<sup>3</sup> 超であった。

<有効性>ジェノタイプ 3 について記載する。

《SVR12 率 (主要評価項目)》

ジェノタイプ 3 の SVR12 率は、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) で 66.7% (28/42 例)、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) で 94.1% (16/17 例) であった。

ジェノタイプ 3 の患者背景別における SVR12 率

		本剤+RBV 24 週投与群 (17 例)	95%信頼区間
部分集団 (ジェノタイプ 3 のみ)		94.1% (16/17 例)	71.3%~99.9%
代償性肝硬変	なし	100.0% (11/11 例)	71.5%~100.0%
	あり	(5/6 例)	35.9%~99.6%
年齢	50 歳未満	(3/3 例)	29.2%~100.0%
	50 歳以上	92.9% (13/14 例)	66.1%~99.8%
性別	男性	92.9% (13/14 例)	66.1%~99.8%
	女性	(3/3 例)	29.2%~100.0%
ベースラインの HCV RNA 量	< $6 \log_{10}$ IU/mL	(2/2 例)	15.8%~100.0%
	$\geq 6 \log_{10}$ IU/mL	93.3% (14/15 例)	68.1%~99.8%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	100.0% (15/15 例)	78.2%~100.0%
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	(1/2 例)	1.3%~98.7%
IL28B 遺伝子型	CC	100.0% (10/10 例)	69.2%~100.0%
	non-CC	(6/7 例)	42.1%~99.6%
前治療への 反応性	IFN 治療不耐容	(2/3 例)	9.4%~99.2%
	無効	(3/3 例)	29.2%~100.0%
	再燃又はブレイクスルー	100.0% (11/11 例)	71.5%~100.0%

N/A : 該当なし

《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ 3 の本剤+RBV 24 週投与群 17 例のうち 1 例が投与終了後 12 週時点までにウイルス学的治療不成功となり、1 例が投与終了後 24 週時点でウイルス学的治療不成功となった。2 例とも再燃\*であった。ウイルス学的治療不成功となった 2 例を対象として NS5B 領域のディープシーケンシング解析を行った結果、ベースライン時及び治療不成功時に本剤に関連する耐性変異である NS5B S282T 変異及びその他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異 (L159F 及び V321A) の出現は認められなかった。

※ : 投与終了時に HCV RNA 量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

## <安全性>

未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) で 68 例中 57 例 (83.8%)、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) で 41 例中 37 例 (90.2%)、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) で 114 例中 106 例 (93.0%) に有害事象が発現した。本剤及び RBV の投与中止に至ったのは、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) の 3 例 (4.4% : 異常体重減少、食欲減退及び頭痛 1 例、企図的過量投与及び自殺企図 1 例、薬物乱用、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、脳症、急性腎不全及び呼吸不全 1 例)、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) の 1 例 (2.4% : 呼吸困難) 及び未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) の 3 例 (2.6% : 異物感 1 例、不安 1 例、不眠症及び激越 1 例) であった。これら治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、12 週投与群で認められた異常体重減少、食欲減退、頭痛及び 24 週投与群で認められた呼吸困難、異物感、不安、不眠症、激越は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、頭痛以外は回復が認められた。

副作用は、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) の 41 例 (60.3%)、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) の 31 例 (75.6%)、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) の 72 例 (63.2%) に認められた。主な副作用は、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) で疲労 22 例 (32.4%)、不眠症 14 例 (20.6%) 悪心 9 例 (13.2%)、頭痛及び易刺激性各 7 例 (10.3%)、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) で疲労 18 例 (43.9%)、不眠症及び悪心各 5 例 (12.2%) であり、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者群 (24 週投与群) で疲労 37 例 (32.5%)、頭痛 13 例 (11.4%)、無力症 12 例 (10.5%) であった。重篤な副作用は認められなかった。本試験での死亡例は、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (12 週投与群) において、治験薬投与完了から 9 日後に認められた自殺既遂 1 例であった。治験担当医師により治験薬との関連はないと判定された。

血液学的検査で Grade 3 又は 4 の異常は認められなかった。

ベースラインの HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、12 週投与群で 88.2% (60/68 例)、24 週投与群で 95.5% (148/155 例) であり、投与群間で同程度であった。各投与群の評価可能な患者のうち、HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の割合は、本剤+RBV の投与期間中 [12 週投与群 : 89.1% (57/64 例)、24 週投与群 : 96.8% (149/154 例)] から投与終了後 4 週 [12 週投与群 : 86.2% (56/65 例)、24 週投与群 : 95.4% (146/153 例)] で、大きく変わらなかった。ベースライン時の CD4 T リンパ球数の中央値 (第 1、第 3 四分位数) は、全体で 579 (442、753) /mm<sup>3</sup> であり、投与群間で同程度であった。CD4 T リンパ球数は、投与開始後 2 週間はやや増加したが、残りの投与期間は減少した。本剤+RBV 投与期間中の CD4 T リンパ球数のベースラインからの変化量の中央値は、12 週投与群では -22~-85/mm<sup>3</sup>、24 週投与群では -12~-103/mm<sup>3</sup> であった。いずれの投与群でも、投与後観察期間中の CD4 T リンパ球数はベースライン時と同程度か又はベースライン時よりやや高かった。患者の 95.1% (212/223 例) が組入れ時に ARV 療法を受けており、CD4 T リンパ球数及びそのベースライン時からの変化量は、組入れ時に ARV 療法を受けていた患者と全体の患者集団と同様であった。

注 1 : 本剤の効能又は効果 :

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

注 2 : 本剤の用法及び用量 :

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 3 : RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

- ⑧ 外国人ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者でヒト免疫不全ウイルス (HIV) との重複感染患者を対象とした海外第 3 相臨床試験：GS-US-334-0124 (PHOTON-2)<sup>13,14)</sup>

目的	未治療又は前治療のあるジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の C 型肝炎ウイルス (HCV) と HIV-1 との重複感染を有する患者を対象とした、本剤及びリバビリン (RBV) の 12 週間又は 24 週間投与の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、第 3 相臨床試験
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</sup> ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の HCV と HIV-1 との重複感染を有する患者。 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：274 例 [未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群 (12 週投与群)；19 例、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)；55 例、未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)；200 例] a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的 direct acting antiviral 剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。 c：C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>HCV RNA 量が 4 log<sub>10</sub> IU/mL 以上</li> <li>BMI が 18 kg/m<sup>2</sup> 以上</li> </ul> 抗レトロウイルス (ARV) 療法を受けている場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>同一レジメンによる治療をスクリーニング前に 8 週間を超えて受けており治療が安定していること</li> <li>HIV RNA が 50 copies/mL 未満</li> <li>CD4 T リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 超</li> </ul> ARV 療法を受けていない場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の CD4 T リンパ球数が 500/mm<sup>3</sup> 超 等</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群 (12 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間実施</li> <li>前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> <li>未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群 (24 週投与群)：本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> </ul>
観察期間	投与期間：未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群；12 週間 前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群及び未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群；24 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率：投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値 (25 IU/mL) 未満 (SVR12) であった患者の割合</li> <li>安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価 等</li> </ul>

## 《結果》

＜患者背景＞ジェノタイプ 3 及びジェノタイプ 4 の 24 週投与群について記載する。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 3 の患者は 106 例であった。男性が 71.7% (76 例)、女性が 28.3% (30 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 48 歳 (28~66 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は 24.6 (3.74) kg/m<sup>2</sup> であった。ベースライン時の HCV RNA 量は平均値 (標準偏差) 6.3 (0.74) log<sub>10</sub> IU/mL であり、患者の 68.9% (73 例) で 6 log<sub>10</sub> IU/mL 以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 51.9% (55 例)、CT であった患者は 38.7% (41 例)、TT であった患者は 9.4% (10 例) であった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 70.8% (75 例) であり、患者の 24.5% (26 例) は代償性肝硬変を有していた。未治療患者では、77.2% (44 例) が IFN 治療適格例、22.8% (13 例) が IFN 治療不適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが 51.0% (25 例)、無効が 26.5% (13 例)、IFN 不耐容が 22.4% (11 例) であった。ベースライン時の CD4 T リンパ球数の中央値 (第 1、第 3 四分位数) は 548 (371、715) /mm<sup>3</sup> であり、患者の 54.7% (58 例) で 500/mm<sup>3</sup> 超であった。

安全性解析対象集団におけるジェノタイプ 4 の患者は 31 例であった。男性が 77.4% (24 例)、女性が 22.6% (7 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 48 歳 (28~55 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は、23.5 (4.08) kg/m<sup>2</sup> であった。ベースライン時の HCV RNA 量の平均値 (標準偏差) は 5.9 (0.85) log<sub>10</sub> IU/mL であり、患者の 61.3% (19 例) で 6 log<sub>10</sub> IU/mL 以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 29.0% (9 例)、CT であった患者は 45.2% (14 例)、TT であった患者は 25.8% (8 例) であった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 35.5% (11 例) であり、患者の 25.8% (8 例) は代償性肝硬変を有していた。ジェノタイプ 4 の患者は全例が未治療患者であり、73.3% (22 例) が IFN 治療適格例、26.7% (8 例) が IFN 治療不適格例であった。ベースライン時の CD4 T リンパ球数の中央値 (第 1、第 3 四分位数) は 556 (375、689) /mm<sup>3</sup> であり、患者の 53.3% (16 例) で 500/mm<sup>3</sup> 超であった。

<有効性>ジェノタイプ3及びジェノタイプ4について記載する。

《SVR12率（主要評価項目）》

本剤+RBV 24週投与したジェノタイプ3のSVR12率は全体で88.7%（94/106例）であり、未治療群で91.2%（52/57例）、IFN既治療群で85.7%（42/49例）であった。ジェノタイプ4（全例が未治療患者）のSVR12率は83.9%（26/31例）であった。

ジェノタイプ3及びジェノタイプ4の患者背景別におけるSVR12率

			本剤+RBV24週投与群			
			ジェノタイプ3 未治療/IFN既治療 (106例)		ジェノタイプ4 未治療 (31例)	
			SVR12率	95%信頼区間	SVR12率	95%信頼区間
部分集団			88.7% (94/106例)	81.1%～ 94.0%	83.9% (26/31例)	66.3%～ 94.5%
代償性肝硬変	なし	全体	91.3% (73/80例)	82.8%～ 96.4%	82.6% (19/23例)	61.2%～ 95.0%
		未治療	90.7% (49/54例)	79.7%～ 96.9%	82.6% (19/23例)	61.2%～ 95.0%
		IFN既治療	92.3% (24/26例)	74.9%～ 99.1%	N/A	N/A
	あり	全体	80.8% (21/26例)	60.6%～ 93.4%	(7/8例)	47.3%～ 99.7%
		未治療	(3/3例)	29.2%～ 100.0%	(7/8例)	47.3%～ 99.7%
		IFN既治療	78.3% (18/23例)	56.3%～ 92.5%	N/A	N/A
年齢	50歳未満		91.0% (61/67例)	81.5%～ 96.6%	89.5% (17/19例)	66.9%～ 98.7%
	50歳以上		84.6% (33/39例)	69.5%～ 94.1%	75.0% (9/12例)	42.8%～ 94.5%
性別	男性		85.5% (65/76例)	75.6%～ 92.5%	83.3% (20/24例)	62.6%～ 95.3%
	女性		96.7% (29/30例)	82.8%～ 99.9%	(6/7例)	42.1%～ 99.6%
ベースラインのHCV RNA量	< 6 log <sub>10</sub> IU/mL		97.0% (32/33例)	84.2%～ 99.9%	100.0% (12/12例)	73.5%～ 100.0%
	≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL		84.9% (62/73例)	74.6%～ 92.2%	73.7% (14/19例)	48.8%～ 90.9%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>		90.4% (85/94例)	82.6%～ 95.5%	85.7% (24/28例)	67.3%～ 96.0%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>		75.0% (9/12例)	42.8%～ 94.5%	(2/3例)	9.4%～ 99.2%
IL28B 遺伝子型	CC		92.7% (51/55例)	82.4%～ 98.0%	(8/9例)	51.8%～ 99.7%
	non-CC		84.3% (43/51例)	71.4%～ 93.0%	81.8% (18/22例)	59.7%～ 94.8%
前治療への反応性	IFN治療不耐容		81.8% (9/11例)	48.2%～ 97.7%	N/A	N/A
	無効		100.0% (13/13例)	75.3%～ 100.0%	N/A	N/A
	再燃又はブレイクスルー		80.0% (20/25例)	59.3%～ 93.2%	N/A	N/A



#### 《薬剤耐性の検討》

ジェノタイプ 3 の本剤+RBV 24 週投与群 106 例のうち 11 例が投与終了後 12 週時点までにウイルス学的治療不成功（再燃<sup>※</sup>10 例、ブレイクスルー1 例）となり、1 例が再燃<sup>※</sup>により投与終了後 24 週時点でウイルス学的治療不成功となった。投与終了後 12 週までにウイルス学的治療不成功となった 11 例では NS5B 塩基配列が得られ、NS5B 領域のディープシーケンシブ解析の結果、ベースライン時及び治療不成功時にソホスブビルに関連する耐性変異である NS5B S282T 変異の出現は認められなかった。その他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異は、治療不成功時に L159F が 3 例、V321A が 1 例認められたが、これらの変異と表現型の薬剤耐性との関連は認められなかった。

ジェノタイプ 4 の本剤+RBV 24 週投与群 31 例のうち 5 例が投与終了後 12 週時点までに再燃<sup>※</sup>を認め、1 例が再燃<sup>※</sup>により投与終了後 24 週時点でウイルス学的治療不成功となった。これら患者のベースライン時又は再燃時に S282T 又はその他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異は検出されなかった。

※：投与終了時に HCV RNA 量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

#### <安全性>

未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群（12 週投与群）で 19 例中 17 例（89.5%）、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群（24 週投与群）で 55 例中 47 例（85.5%）及び未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）で 200 例中 182 例（91.0%）に有害事象が発現した。本剤及び RBV の中止に至った有害事象は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 1 例（熱感）及び未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 5 例（血小板減少症、点状出血及び羞明 1 例、上室性頻脈 1 例、腹部膨満、胸痛、嗜眠及びそう痒症 1 例、頭痛 1 例、躁病 1 例）に発現し、RBV のみ中止に至った有害事象は未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 2 例（下痢、悪心及び発熱 1 例、異型肺炎 1 例）に発現した。

副作用は未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群（12 週投与群）の 14 例（73.7%）、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 30 例（54.5%）及び未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 135 例（67.5%）に認められた。主な副作用は、未治療のジェノタイプ 2 の HCV 感染患者群（12 週投与群）では疲労 5 例（26.3%）、不眠症 3 例（15.8%）、呼吸困難及び抑うつ気分各 2 例（10.5%）、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群（24 週投与群）では疲労 7 例（12.7%）、無力症 6 例（10.9%）あり、未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）では疲労 35 例（17.5%）、悪心 24 例（12.0%）、不眠症及び頭痛各 21 例（10.5%）、無力症 20 例（10.0%）であった。重篤な副作用は、前治療のあるジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の 1 例（Grade 1 の貧血）、未治療のジェノタイプ 1 の HCV 感染患者の 1 例（Grade 2 の貧血）、未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 2 例（躁病 1 例、血小板減少症及び点状出血 1 例）に認められた。治験担当医師により、貧血は本剤ではなく RBV と関連ありと判定され、RBV を減量、その後貧血は消失し、いずれの患者も治験薬投与を完了した。試験治療下における死亡は認められなかったが、前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者群（24 週投与群）の 1 例において、投与終了後 221 日目に肝細胞癌による死亡が認められた。本件は治験担当医師により治験薬との関連はないと判定された。

血液学的検査では、未治療のジェノタイプ 1、3 又は 4 の HCV 感染患者群（24 週投与群）において、Grade 3 の好中球数減少が 2 例（いずれもベースラインに Grade 2 の好中球数減少を認めていた）、Grade 4 の血小板及び白血球数の異常が各 1 例認められた（それぞれベースラインに Grade 1 及び Grade 2 の減少を認めていた）。

ベースラインの HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、12 週投与群で 84.2%（16/19 例）、24 週投与群で 93.7%（239/255 例）であり、投与群間で同程度であった。各投与群の評価可能な患者のうち、HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の割合は、本剤+RBV の投与期間中 [12 週投与群：77.8%（14/18 例）、24 週投与群：94.4%（237/251 例）] から投与終了後 4 週 [12 週投与群：83.3%（15/18 例）、24 週投与群：92.8%（233/251 例）] で、大きく変わらなかった。

ベースラインの CD4 T リンパ球数の中央値(第 1、第 3 四分位数)は、全体で 558(383、729) /mm<sup>3</sup> であり、投与群間で同程度であった。CD4 T リンパ球数は、投与開始後 1 週間はやや増加したが、残りの投与期間は減少した。本剤+RBV 投与期間中の CD4 T リンパ球数のベースラインからの変化量の中央値は、12 週投与群では-99~23/mm<sup>3</sup>、24 週投与群では-94~33/mm<sup>3</sup>であった。いずれの投与群でも、投与終了後 12 週までに、CD4 T リンパ球数の中央値はベースラインと同程度か又はベースラインよりやや高値となった。ベースラインの CD4 T リンパ球の割合の中央値(第 1、第 3 四分位数)は、全体で 29.9(23.9、35.9) %であり、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、CD4 T リンパ球の割合は投与期間及び投与後観察期間を通じて比較的安定していた。患者の 96.7% (265/274 例) が組入れ時に ARV 療法を受けており、CD4 T リンパ球数及びそのベースラインからの変化量はベースラインで ARV 療法を受けていた患者と全体の患者集団で同様であった。

注 1：本剤の効能又は効果：

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

注 2：本剤の用法及び用量：

〈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 400 mg 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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

注 3：RBV の用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

⑨ 外国人ジェノタイプ 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海外  
第 2 相臨床試験：GS-US-334-0114<sup>15,16)</sup>

目的	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 (エジプト人) を対象とした、本剤及びリバビリン (RBV) の 12 週間又は 24 週間投与の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間比較、第 2 相臨床試験
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</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 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：60 例 (12 週投与群；31 例、24 週投与群；29 例) a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤+RBV12 週投与群:本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間実施</li> <li>本剤+RBV24 週投与群:本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> </ul>
観察期間	投与期間：12 週間あるいは 24 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率:投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値 (25 IU/mL) 未満 (SVR12) であった患者の割合</li> <li>安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

＜患者背景＞24 週投与群について記載する。

安全性解析対象集団における 24 週投与群の患者は 29 例であった。男性が 65.5% (19 例)、女性が 34.5% (10 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 59 歳 (27~75 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は  $30.2 (5.67) \text{ kg/m}^2$  であった。ベースライン時の HCV RNA 量は、平均値 (標準偏差) が  $6.0 (0.60) \log_{10}$  IU/mL であり、患者の 48.3% (14 例) で  $8 \log_{10}$  IU/mL 以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 20.7% (6 例)、CT であった患者は 65.5% (19 例)、TT であった患者は 13.8% (4 例) であった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 62.1% (18 例) であり、患者の 24.1% (7 例) が代償性肝硬変を有していた。未治療患者では、78.6% (11 例) が IFN 治療適格例、21.4% (3 例) が IFN 治療不適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが 6.7% (1 例)、無効が 66.7% (10 例)、IFN 不耐容及び不明が各 13.3% (2 例) であった。

<有効性>

《SVR12 率（主要評価項目）》

本剤+RBV 12 週投与群の SVR12 率は、全体で 67.7% (21/31 例) であった。本剤+RBV 24 週投与群の SVR12 率は全体で 93.1% (27/29 例)、未治療群で 100.0% (14/14 例)、IFN 既治療群で 86.7% (13/15 例) であった。

ジェノタイプ 4 の患者背景別における SVR12 率

		本剤+RBV24 週投与群 (29 例)	95%信頼区間
全集団		93.1% (27/29 例)	77.2%~99.2%
代償性肝硬変	なし	全体	90.9% (20/22 例)
		未治療	100.0% (11/11 例)
		IFN 既治療	81.8% (9/11 例)
	あり	全体	(7/7 例)
		未治療	(3/3 例)
		IFN 既治療	(4/4 例)
年齢	65 歳未満	100.0% (20/20 例)	
	65 歳以上	(7/9 例)	
性別	男性	89.5% (17/19 例)	
	女性	100.0% (10/10 例)	
ベースラインの HCV RNA 量	< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	93.3% (14/15 例)	
	≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL	92.9% (13/14 例)	
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	88.2% (15/17 例)	
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	100.0% (12/12 例)	
IL28B 遺伝子型	CC	(6/6 例)	
	non-CC	91.3% (21/23 例)	
前治療への 反応性	IFN 治療不耐容	(1/2 例)	
	無効	90.0% (9/10 例)	
	再燃又はブレイクスルー	(1/1 例)	

《薬剤耐性の検討》

本剤+RBV24 週投与群 29 例のうち 2 例が投与終了後 12 週時点までに再燃<sup>\*</sup>し、投与終了後 24 週時点で新たにウイルス学的治療不成功となった患者はいなかった。SVR12 を達成しなかった再燃<sup>\*</sup>2 例の NS5B 領域のディープシーケンス解析の結果、ベースライン時又は再燃時にソホスブビルに関連する耐性変異である NS5B S282T 耐性変異及びその他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異 (L159F 及び V321A) は検出されなかった。

※：投与終了時に HCV RNA 量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

<安全性>

本剤+RBV12週投与群で31例中28例(90%)、本剤+RBV24週投与群で29例中29例(100%)に有害事象が発現した。本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤+RBV24週投与群の1例は、Grade2の呼吸困難によりRBVの投与を中止した。RBVの用量調節又は休薬を要した有害事象は、本剤+RBV12週投与群の2例、本剤+RBV24週投与群の9例に認められ、主な事象は本剤+RBV12週投与群で疲労、本剤+RBV24週投与群で貧血及び動悸であった。

副作用は、本剤+RBV12週投与群の25例(80.6%)、本剤+RBV24週投与群の29例(100.0%)に認められた。主な副作用は本剤+RBV12週投与群で頭痛17例(54.8%)、疲労14例(45.2%)、不眠症13例(41.9%)であり、本剤+RBV24週投与群で頭痛、疲労及び不眠症各14例(48.3%)であった。いずれの投与群においても重篤な副作用及び死亡は認められなかった。

Grade3の血液学的検査値異常として、本剤+RBV12週投与群ではヘモグロビン減少3例(9.7%)及び好中球減少1例(3.2%)が認められ、本剤+RBV24週投与群では、ヘモグロビン減少6例(20.7%)が認められた。いずれの投与群でもGrade4の血液学的検査値異常は認められなかった。

注1：本剤の用法及び用量：

〈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。

注2：RBVの用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

⑩ 外国人ジェノタイプ 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海外  
第 3 相臨床試験：GS-US-334-0138<sup>17,18)</sup>

目的	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 (エジプト人) を対象とした、本剤及びリバビリン (RBV) の 12 週間又は 24 週間投与の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較、第 3 相臨床試験
対象	未治療 <sup>a</sup> 又は前治療のある <sup>b</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 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：103 例 (12 週投与群；52 例、24 週投与群；51 例) a：IFN、RBV 及びその他の承認済又は開発中の HCV 特異的直接作用型抗ウイルス剤による HCV 治療を受けたことがない場合を未治療として定義した。 b：IFN 不耐容、無効又は再燃/ブレイクスルーに該当する場合を前治療があると定義した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男女 (妊婦・授乳婦を除く)</li> <li>HCV RNA 量が <math>4 \log_{10}</math> IU/mL 以上</li> <li>BMI が <math>18 \text{ kg/m}^2</math> 以上</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤+RBV12 週投与群:本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 12 週間実施</li> <li>本剤+RBV24 週投与群:本剤 400 mg を 1 日 1 回投与+RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日 1 日 2 回投与を 24 週間実施</li> </ul>
観察期間	投与期間：12 週間あるいは 24 週間 投与後観察期間：24 週間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>SVR12 率:投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値 (25 IU/mL) 未満 (SVR12) であった患者の割合</li> <li>安全性/忍容性</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時、投与中及び投与終了後のソホスブビルに対する薬剤耐性変異の評価</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

<患者背景>24 週投与群について記載する。

安全性解析対象集団における 24 週投与群の患者は 51 例であった。男性が 62.7% (32 例)、女性が 37.3% (19 例) であった。年齢の中央値 (範囲) は 52 歳 (19~70 歳) であり、ベースライン時の体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は  $30.1 (4.86) \text{ kg/m}^2$  であった。ベースライン時の HCV RNA 量は、平均値 (標準偏差) が  $5.9 (0.74) \log_{10}$  IU/mL であり、患者の 54.9% (28 例) が  $8 \log_{10}$  IU/mL 以上であった。IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) が CC (メジャーアレル) であった患者は 21.6% (11 例) で、CT であった患者は 64.7% (33 例)、TT であった患者は 13.7% (7 例) あった。ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 1.5 倍超であったのは 41.2% (21 例) であり、患者の 17.6% (9 例) が代償性肝硬変を有していた。未治療患者 24 例全例が IFN 治療適格例であった。前治療のある患者の治療不成功の理由は、ウイルス学的再燃/ブレイクスルーが 63.0% (17 例)、無効が 37.0% (10 例) であった。

<有効性>

《SVR12 率（主要評価項目）》

本剤+RBV 12 週投与群の SVR12 率は、全体で 76.9%（40/52 例）であった。本剤+RBV 24 週投与群の SVR12 率は全体で 90.2%（46/51 例）、未治療群で 91.7%（22/24 例）、IFN 既治療群で 88.9%（24/27 例）であった。

ジェノタイプ 4 の患者背景別における SVR12 率

		本剤+RBV 24 週投与群 (51 例)	95%信頼区間
全集団		90.2% (46/51 例)	78.6%~96.7%
代償性肝硬変	なし	全体	92.9% (39/42 例)
		未治療	90.5% (19/21 例)
		IFN 既治療	95.2% (20/21 例)
	あり	全体	(7/9 例)
		未治療	(3/3 例)
		IFN 既治療	(4/6 例)
年齢	65 歳未満	89.8% (44/49 例)	77.8%~96.6%
	65 歳以上	(2/2 例)	15.8%~100.0%
性別	男性	84.4% (27/32 例)	67.2%~94.7%
	女性	100.0% (19/19 例)	82.4%~100.0%
ベースラインの HCV RNA 量	< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	100.0% (23/23 例)	85.2%~100.0%
	≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL	82.1% (23/28 例)	63.1%~93.9%
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	96.2% (25/26 例)	80.4%~99.9%
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	84.0% (21/25 例)	63.9%~95.5%
IL28B 遺伝子型	CC	100.0% (11/11 例)	71.5%~100.0%
	non-CC	87.5% (35/40 例)	73.2%~95.8%
前治療への 反応性	無効	90.0% (9/10 例)	55.5%~99.7%
	再燃又はブレイクスルー	88.2% (15/17 例)	63.6%~98.5%

《薬剤耐性の検討》

本剤+RBV 24 週投与群 51 例のうち 1 例は追跡不能、4 例は投与終了後 12 週時点までに再燃<sup>\*</sup>し、投与終了後 24 週時点で新たにウイルス学的治療不成功となった患者はいなかった。SVR12 を達成しなかった再燃<sup>\*</sup>4 例の NS5B 領域のディープシーケンス解析の結果、ベースライン時又は再燃時にソホスブビルに関連する耐性変異である NS5B S282T 耐性変異及びその他の核酸型 NS5B 阻害剤に関連する変異 (L159F 及び V321A) は検出されなかった。

※：投与終了時に HCV RNA 量の定量下限値未満を達成したが、投与終了後に HCV RNA 量が定量下限値以上となった場合

<安全性>

本剤+RBV12週投与群で52例中39例(75%)、本剤+RBV24週投与群で51例中42例(80%)に有害事象が発現した。本剤又はRBVの投与中止に至った有害事象は認められなかった。RBVの用量調節又は休薬を要した有害事象は貧血であり、本剤+RBV12週投与群の4例(7.7%)、本剤+RBV24週投与群の9例(17.6%)に認められた。

副作用は、本剤+RBV12週投与群の26例(50.0%)、本剤+RBV24週投与群の36例(70.6%)に認められた。主な副作用は本剤+RBV12週投与群で貧血及び疲労各6例(11.5%)、頭痛5例(9.6%)、不眠症4例(7.7%)であり、本剤+RBV24週投与群で貧血10例(19.6%)、疲労及び不眠症各9例(17.6%)、頭痛7例(13.7%)であった。重篤な副作用として、本剤+RBV24週投与群の1例に呼吸困難が認められた。患者は投与75日目に呼吸困難を発現して入院となり、サルブタモールによる治療を受けた。治験担当医師は本事象をRBVと関連があり、本剤とは関連なしと判定した。本事象は76日目に回復し、当該患者は治験薬の投与を完遂した。試験治療下における死亡は認められなかった。

Grade 3の血液学的検査値異常として、本剤+RBV12週投与群ではヘモグロビン減少4例(7.7%)が認められ、本剤+RBV24週投与群では、ヘモグロビン減少4例(7.8%)及び好中球数減少1例(2.0%)が認められた。いずれの投与群でもGrade 4の血液学的検査値異常は認められなかった。

注1：本剤の用法及び用量：

〈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。

注2：RBVの用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

2) 安全性試験

該当資料なし



(5) 患者・病態別試験

<参考>

国内臨床研究試験

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でヒト免疫不全ウイルス(HIV)との重複感染患者4例を対象とした、本剤400mg及びRBV〔体重別に規定された用量(体重60kg以下:600mg/日、体重60kg超80kg以下:800mg/日、80kg超:1000mg/日)を1日2回に分割投与〕を24週間併用投与する非盲検非対照試験を行った。RBVの減量又は休薬は添付文書の記載に準じて行うこととした。

その結果、SVR12を達成した患者は3/4例であり、1例(患者C)では投与終了後4週時に再燃が認められた。薬剤耐性関連変異については検討していない。

治験薬投与期間中に有害事象は認められず、治験薬の中止又は用量調節を行った患者はいなかった。

各患者の背景データを下表に示す。

日本人のジェノタイプ3のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者の背景データ

	患者A	患者B	患者C	患者D
年齢	40	53	38	50
性別	男	男	男	男
CD4 (cell/ $\mu$ L)	337	497	536	474
代償性肝硬変	あり	あり	あり	なし
HIV感染期間	35年超	35年超	35年超	35年超
AIDS指標疾患の既往	なし	なし	なし	なし
HIV治療	RAL/FTC/TDF	ETR/RAL/MVC	ETR/RAL/3TC	ETR/RAL/FTC/TDF
血友病型	A	A	A	A
HCV前治療	Peg-IFN $\alpha$ /RBV	Peg-IFN $\alpha$ /RBV	Peg-IFN $\alpha$ /RBV/TVR	なし
HCV前治療に対する反応性	無反応	部分反応	無反応	—
ベースライン時のHCV RNA量	5.5 log <sub>10</sub> IU/mL	6.8 log <sub>10</sub> IU/mL	6.7 log <sub>10</sub> IU/mL	5.1 log <sub>10</sub> IU/mL

RAL:ラルテグラビル、ETR:エトラピリン、MVC:マラビロク、3TC:ラミブジン TVR:テラプレビル、FTC:エムトリシタビン、TDF:テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 特定使用成績調査(実施中)

本特定使用成績調査は、本邦における使用実態下において、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C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者において、本剤+リバビリンを24週間併用投与した場合の安全性及び有効性に関する情報を収集し評価することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 臨床効果

① 日本人における試験成績（第3相試験）<sup>1)</sup>

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（RBV）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（GS-US-334-0118）。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。部分集団におけるSVR12率を下表に示す。（「V-5-(4)-1」有効性検証試験」参照）

ジェノタイプ2の患者における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

投与対象	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	（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	（5/5例）
IFN望まず		（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	（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		（3/3例）	

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

IFN不適格	IFN治療により併存疾患（自己免疫疾患、精神疾患、発作性疾患、甲状腺障害、網膜疾患、糖尿病、等）や患者の状態が増悪するリスクがあることから、医師の判断に基づきIFN治療不適格と判断された患者
IFN望まず	診療録の記録から、本治療への同意日より3ヵ月以上前にIFN治療を断ったことが確認可能であった患者
IFN無効	12週間以上のIFN治療（RBV併用の有無を問わない）によりHCV RNAが検出不能とならなかつた患者
再燃／ブレイクスルー	12週間以上のIFN治療（RBV併用の有無を問わない）により、治療中又は治療終了後4週間以内にHCV RNAが検出不能となったが、SVRを達成しなかつた患者
IFN不耐容	IFNによる臨床的有害事象又は臨床検査値異常の少なくとも一つが発現又はIFNにより併存疾患の状態が著しく増悪したことにより、IFN治療を中止し（スクリーニングの3ヵ月以上前）、その治療期間が12週間以下であった患者。なお、スクリーニング以前に、IFNによる臨床的有害事象及び／又は臨床検査値異常から十分回復していることとした。

② 外国人における試験成績

- a) 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を対象として、本剤とリバビリン (RBV) の併用 (12 週間投与) による 3 つの第 3 相臨床試験を実施した。主要評価項目である SVR12 率を下表に示す。(「V-5-(4)-1」有効性検証試験」参照)

ジェノタイプ 2 の患者における投与終了後 12 週の SVR (SVR12 率)

試験		全体	代償性肝硬変	
			なし	あり
P7977-1231 <sup>2,3)</sup> (FISSION)	未治療	97.1% (68/70 例)	98.3% (58/59 例)	90.9% (10/11 例)
GS-US-334-0107 <sup>4,5)</sup> (POSITRON)	IFN 既治療	92.7% (101/109 例)	92.4% (85/92 例)	94.1% (16/17 例)
GS-US-334-0108 <sup>4,6)</sup> (FUSION)	IFN 既治療	86.1% (31/36 例)	96.2% (25/26 例)	60.0% (6/10 例)

- b) 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 RBV の併用 (24 週間投与) による 4 つの海外第 3 相臨床試験を実施した。主要評価項目は SVR12 率で、全体集団及び部分集団別の SVR12 率を下表に示す。

ジェノタイプ 3 の患者における投与終了後 12 週の SVR (SVR12 率)

試験		全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
			なし	あり
GS-US-334-0133 <sup>7,8)</sup> (VALENCE)	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)
GS-US-334-0153 <sup>9,10)</sup> (BOSON)	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)
GS-US-334-0123 <sup>11,12)</sup> (PHOTON-1)	未治療	—	—	—
	IFN 既治療	94.1% (16/17 例)	100% (11/11 例)	(5/6 例)
GS-US-334-0124 <sup>13,14)</sup> (PHOTON-2)	未治療	91.2% (52/57 例)	90.7% (49/54 例)	(3/3 例)
	IFN 既治療	85.7% (42/49 例)	92.3% (24/26 例)	78.3% (18/23 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 (12.5 kPa 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。

- c) 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（RBV）の併用（24週間投与）による3つの海外臨床試験を実施した。主要評価項目はSVR12率で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を下表に示す。

ジェノタイプ4の患者における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

試験		全体	代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	
			なし	あり
GS-US-334-0124 <sup>13,14)</sup> (PHOTON-2)	未治療	83.9% (26/31 例)	82.6% (19/23 例)	(7/8 例)
	IFN 既治療	—	—	—
GS-US-334-0114 <sup>15,16)</sup>	未治療	100% (14/14 例)	100% (11/11 例)	(3/3 例)
	IFN 既治療	86.7% (13/15 例)	81.8% (9/11 例)	(4/4 例)
GS-US-334-0138 <sup>17,18)</sup>	未治療	91.7% (22/24 例)	90.5% (19/21 例)	(3/3 例)
	IFN 既治療	88.9% (24/27 例)	95.2% (20/21 例)	(4/6 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（12.5 kPa 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。

(※：海外臨床試験で用いられたRBVの用法及び用量は、国内で承認されている用法及び用量とは異なる。)

## VI. 薬効薬理に関する項目

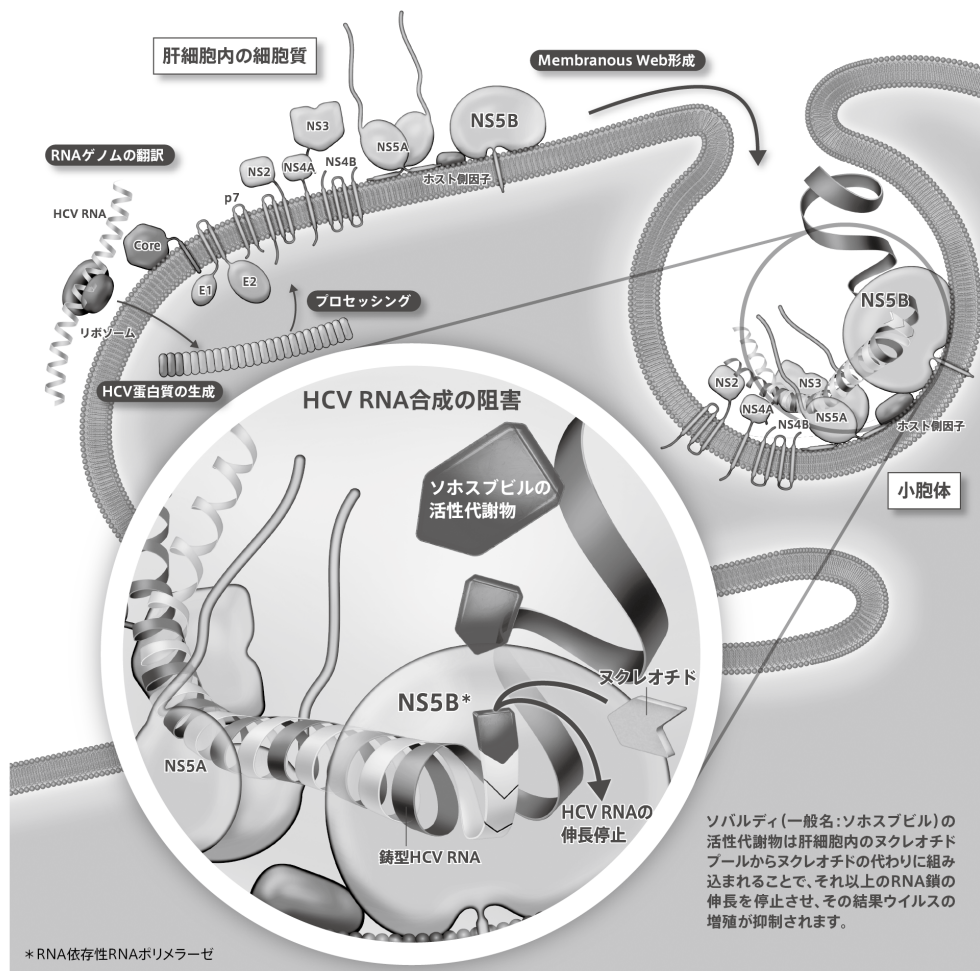
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内代謝により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る。HCVのRNA複製において、HCV非構造蛋白質5B RNA依存性RNAポリメラーゼ（NS5Bポリメラーゼ）はヌクレオチドの取り込みという重要な役割を担っている。ソホスブビルの活性代謝物は、NS5Bポリメラーゼによってヌクレオチドの代わりにRNAに取り込まれ、HCV RNA鎖の伸長反応を停止させることで、NS5Bポリメラーゼを阻害する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

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>23)</sup>

HCV 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>) の平均値は 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>24)</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株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: 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株

b: 平均値

③野生型 HCV レプリコンに対するソホスブピルの抗ウイルス活性 (*in vitro*)<sup>24)</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。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ピルの抗ウイルス活性の 50%有効濃度 (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	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>25)</sup>

海外第 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。

⑤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>26)</sup>

ソホスブビルと抗 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。NS5A 阻害剤（レジパスビル<sup>†</sup>）、非核酸型 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>、テラプレビル、Boceprevir<sup>†</sup>）又はインターフェロン（IFN）α と併用した時、いずれも相加的な抗ウイルス作用が認められた。ソホスブビルとリバビリン（RBV）を併用すると弱い相乗作用を示した。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。

<sup>†</sup> 国内未承認（2018 年 12 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[( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>2%</sup> ]*	拮抗作用量[( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>2%</sup> ]*	相互作用
レジパスビル	NS5A 阻害剤	3.3±4.2	-7.7±13.3	相加作用
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
テラプレビル	NS3 プロテアーゼ阻害剤	4.7±8.1	-11.7±10.0	相加作用
IFN $\alpha$	免疫調節薬	12.0±14.9	-1.1±1.0	相加作用
RBV	核酸アナログ	35.3±3.2	-2.0±2.0	弱い相乗作用

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～≤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

※：平均値±標準偏差



## 2) 薬剤耐性

### ①レプリコン細胞を用いたソホスブピルの耐性発現試験 (*in vitro*)<sup>27)</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、ソホスブピルの濃度を増加させながら継代する用量漸増法により、ソホスブピ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 変異が検討した全ての HCV 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ピルに対する HCV レプリコンの感受性が低下した。

安定発現 HCV レプリコンにおける NS5B 領域変異と感受性変化

レプリコン ジェノタイプ (株)	評価日	ソホスブピル 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 (ディープシークエンス解析)	
				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ピル濃度

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株

### ②野生型及び S282T 変異型レプリコンに対するソホスブピル及びリバビリンの抗ウイルス活性 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

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、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、ソホスブピル及び RBV に対する感受性を検討した。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、NS5B S282T 変異が存在するとソホスブピルに対する HCV レプリコンの感受性が低下することが示された。なお、RBV 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、RBV の抗ウイルス活性

レプリコン ジェノタイプ	ソホスブビル			RBV		
	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

③海外第 2 相及び第 3 相臨床試験でのソホスブビルに対する耐性出現解析 (*in vitro*)

耐性出現解析は、治験薬早期中止時点又はウイルス学的治療不成功が認められた時点で HCV RNA 量が 1000 IU/mL 超であった全患者から得られた血漿分離 HCV に対して実施した。本剤の承認申請前に実施された海外第 2 相及び第 3 相臨床試験でソホスブビルが投与された全患者 1662 例のうち、耐性解析集団 (RAP) に適格となったのは 302 例であり、NS5B の配列を確認できたのは 300 例であった。

シークエンシングデータが得られた RAP において、S282T 変異が検出されたのはソホスブビルを単独投与した 1 例のみであり、他の 299 例ではいずれも S282T 変異は検出されなかった。また、治療不成功時におけるその他の NS5B 変異について、データが得られた 174 例を対象として表現型解析をした結果、感受性低下を伴う変異は認められなかった。なお、S282T 変異が検出された 1 例はソホスブビル単剤で治療を受けた患者で、再燃時 (投与終了後 4 週) に S282T 変異が検出されたが、投与終了後 12 週では S282T 変異は殆ど検出されなかった。

S282T 変異を検出した患者 1 例から得られた NS5B 配列を含むレプリコンで複製能について検討したところ、その複製能は対応する野生型レプリコンと比較して 1.5%~1.8%であった。

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 ノブ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>7-14)</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 つの海外第 3 相臨床試験では、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>13-18)</sup>。

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>28, 29)</sup>

RBV、非核酸型 NS5B 阻害剤、NS3 プロテアーゼ阻害剤、核酸型 NS5B 阻害剤及び NS5A 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いずれの変異を含む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 RBV に対する耐性に関連する NS5B 領域の変異を有する  
ジェノタイプ 1a レプリコンの感受性変化

HCV ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 <sup>b</sup>			
		ソホスブビル	GS-9669 <sup>†</sup>	VX-222 <sup>†</sup>	RBV
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
	P495L	0.9	1.7	NT	1.1

<sup>†</sup> 国内未承認 (2018 年 12 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: 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>

非核酸型 NS5B 阻害剤に対する耐性に関連する NS5B 領域の変異を有する  
ジェノタイプ 1b レプリコンの感受性変化

HCV ジェノタイプ	アミノ酸変異	感受性変化 <sup>b</sup>			
		ソホスブビル	GS-9669 <sup>†</sup>	VX-222 <sup>†</sup>	RBV
1b <sup>a</sup>	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 12 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 132.5 nmol/L、GS-9669 3.4 nmol/L、VX-222 7.5 nmol/L、RBV 15,500 nmol/L

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>

NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性に関連する変異を有するレプリコンの感受性変化

HCV 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12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、グラゾプレビル 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、グラゾプレビル 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に関連する NS5B 領域の L159F 変異、L320F 変異、又は L159F+L320F 変異を有するレプリコンのソホスブビルに対する感受性変化

HCV 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 阻害剤に関連する変異を有するジェノタイプ 1a レプリコンの感受性変化

	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	RBV
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>

(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

*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<sup>30)</sup>。本剤の薬物動態解析では、ソホスブビル及び GS-331007 を主に用いて評価した。

#### 1) 健康成人（日本人、外国人）：単回投与試験<sup>20)</sup>

日本人及び外国人健康成人被験者各 8 例に、本剤 400 mg 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下表に示す。ソホスブビル及び GS-331007 の AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、日本人及び外国人で同程度であった。

健康成人に本剤 400 mg 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		GS-331007	
	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	639 (28.6)	631 (39.1)	1440 (32.2)	1230 (17.8)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 1.0)	2.1 (1.5, 3.0)	2.0 (1.5, 3.0)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL) <sup>a</sup>	649 (46.5)	499 (16.8)	11,000 (21.9)	11,500 (23.3)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	0.4 (0.3, 0.6)	0.4 (0.3, 0.8)	25.0 (21.8, 34.3)	23.0 (17.9, 28.3)

a : 平均値（変動係数）、b : 中央値（範囲）

#### 2) C 型慢性肝炎患者<sup>1)</sup>

日本人のジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 140 例に本剤 400 mg と RBV を 12 週間併用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下表に示す。ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態は海外臨床試験成績と類似していた。

C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に本剤 400 mg 及び RBV を併用投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブビル (35 例)	GS-331007 (140 例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	529 (34.2)	824 (26.5)
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL) <sup>a</sup>	953 (27.8)	10,491 (26.9)

a : 平均値（変動係数）

(3) 中毒域  
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>31)</sup> (外国人)

＜外国人＞

外国人健康成人被験者 39 例に、本剤 400 mg 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 の薬物動態学的パラメータを下表に示す。食後投与ではソホスブビルの吸収速度 ( $t_{max}$ ) は遅くなるものの、曝露量 ( $AUC_{0-inf}$ ) に著しい変化は認められず、主代謝物である GS-331007 の曝露量 ( $AUC_{0-inf}$ ) にも変化は認められなかった。

健康成人に本剤 400 mg 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)
$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	675 (46.9)	764 (95.2)	1230 (32.1)	909 (23.5)
$t_{max}$ (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)
$AUC_{0-inf}$ (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)
$t_{1/2}$ (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)

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

2) 併用薬の影響

① *In vitro* 試験成績<sup>32)</sup>

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。(「Ⅷ-7 相互作用」参照)

② 臨床成績 (外国人)

〈抗レトロウイルス薬との併用 : GS-US-334-0131 試験〉<sup>33)</sup>

海外において、本剤と抗レトロウイルス薬を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。本剤とエファビレンツ (EFV)、エムトリシタビン (FTC) 及びテノホビルジソプロキシル fumarate (TDF) の配合剤<sup>†</sup> (ATR)、ラルテグラビル (RAL)、又はリルピビル (RPV) と併用したとき、ソホスブビルの AUC の最小二乗幾何平均値比 (以下、AUC 比) の 90%信頼区間は、予め規定した同等性の範囲内 (70%~143%) で、 $C_{max}$  は、ATR との併用時に 19%低下し、RAL との併用時には  $C_{max}$  の最小二乗幾何平均値比 (以下、 $C_{max}$  比) の 90%信頼区間は同等性の範囲内、RPV との併用時に 21%増加した。ダルナビル/ブースターリトナビル (DRV/r) との併用では、ソホスブビルの AUC 及び  $C_{max}$  がそれぞれ 34%、45%増加した。また、これら抗レトロウイルス薬と併用したとき GS-331007 の AUC 比及び  $C_{max}$  比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。一方、抗レトロウイルス薬の本剤併用時の薬物動態パラメータは、TDF の活性代謝物であるテノホビル (TFV) の  $C_{max}$  の 25%増加並びに RAL の AUC 及び  $C_{max}$  のそれぞれ 27%及び 43%の減少を除き、ソホスブビルと ATR、DRV/r、RAL、又は RPV 併用時の TFV、FTC、EFV、DRV 及び RPV の AUC 比及び  $C_{max}$  比の 90%信頼区間は同等性の範囲内であった。本剤とこれらの抗レトロウイルス薬併用時に忍容性の問題は認められず、上記併用時の薬物動態データを踏まえ、これらの抗レトロウイルス薬との併用において、

本剤の用量調節は不要と考えられた。

†国内未承認（2018年12月時点）

〈シクロスポリン及びタクロリムスとの併用：P7977-1819 試験〉<sup>34)</sup>

海外において、本剤とシクロスポリン又はタクロリムスを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。シクロスポリンとの併用投与によりソホスブビルの AUC 及び C<sub>max</sub> は上昇したが、GS-331007 の AUC の変化は認められなかった。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 GS-331007 として血中に存在することを考慮すると、シクロスポリン併用投与におけるソホスブビルの曝露量の増加は、総曝露量に比べて極めて小さく、一過性であることから、臨床上有意味のある影響とは考えられなかった。また、本剤投与によりシクロスポリンの薬物動態に変化は認められず、シクロスポリンの AUC 比、C<sub>max</sub> 比は予め規定した同等性の範囲内（80%～125%）だった。タクロリムス併用によるソホスブビルの曝露量への影響は軽度（ソホスブビルの AUC<sub>inf</sub> は 13%増加し、C<sub>max</sub> は 3%低下）で、タクロリムス併用による GS-331007 の AUC 比及び C<sub>max</sub> 比は予め規定した同等性の範囲内だった。また、本剤投与によりタクロリムスの AUC 比及び C<sub>max</sub> 比は同等性の範囲を外れ、C<sub>max</sub> は 27%低下したが、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>35)</sup>

海外において、本剤とメサドン（安定維持療法）を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、ソホスブビル及び GS-331007 の AUC 及び C<sub>max</sub> に臨床上有意味のある影響は認められなかった。また、本剤投与により R 体メサドン又は S 体メサドンの AUC 比及び C<sub>max</sub> 比の 90%信頼区間は、予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）だった。

〈リファンピシンとの併用：GS-US-334-1344 試験〉<sup>36)</sup>

海外において、本剤とリファンピシンを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、ソホスブビルの AUC 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ約 72%及び 77%減少した。GS-331007 の C<sub>max</sub> は 23%増加したが、AUC は変化しなかった。以上のことから、リファンピシンとの併用によりソホスブビルの曝露量が大幅に減少する可能性が考えられ、リファンピシンとの併用については「併用禁忌」とした。

〈経口避妊薬（OC）との併用：GS-US-334-0146 試験〉<sup>37)</sup>

海外において、本剤とノルゲスチメート／エチニルエストラジオールを併用投与し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、本剤投与により、ノルエルゲストロミン（ノルゲスチメートの主要活性代謝物）及びエチニルエストラジオールの曝露量は、ノルゲスチメート／エチニルエストラジオールの単独及び本剤との併用投与で同程度だった。本剤をノルゲスチメート／エチニルエストラジオールと併用投与したときに認められたノルゲストレル（ノルゲスチメートのマイナーな活性代謝物）の AUC 及び C<sub>min</sub> は、それぞれ 19%、23%とわずかに増加したが、ノルゲストレルの生物活性が限定的であることから、臨床的に意味はないと考えられた。さらに、薬力学マーカー（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度）は投与サイクルを通して概ね類似していた。なお、本試験では、患者全例が OC 療法を継続的に受けていたため、本剤の単独投与時の薬物動態は検討していない。



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	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	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 (ブースター： リトナビル)	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)
エファビレンツ <sup>b</sup>	600 1日1回	400 単回	16	SOF	0.81 (0.60~1.10)	0.94 (0.76~1.16)
エムトリシタビン <sup>b</sup>	200 1日1回					
テノホビルジソプロ キシルフマル酸塩 <sup>b</sup>	300 1日1回			GS	0.77 (0.70~0.84)	0.84 (0.76~0.92)
ラルテグラビル	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)
リルピビリン	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	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)
リファンピシシ	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成人被験者で実施、b：配合剤（国内未承認：2018年12月時点）として投与

c：ヒストリカルコントロールでの比較

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	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	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 (ブースター： リトナビル)	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)
エファビレンツ <sup>b</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)
エムトリシタビ ン <sup>b</sup>	200 1日1回			0.97 (0.88~1.07)	0.99 (0.94~1.05)	1.04 (0.98~1.11)
テノホビルジソ プロキシルフマ ル酸塩 <sup>b</sup>	300 1日1回			1.25 (1.08~1.45)	0.98 (0.91~1.05)	0.99 (0.91~1.07)
ラルテグラビル	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)
リルピビリン	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	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				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	ノルゲスチ メート 0.180/0.215/ 0.250 /エチニルエ ストラジオ ール0.025 1日1回	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	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	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成人被験者で実施、b：配合剤（国内未承認：2018年12月時点）として投与

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル法に基づき、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

(外国人)<sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者 7 例に単回経口投与したとき、ソホスブビルの見かけの全身クリアランス (CL/F) の平均値は 439 L/hr (32.7)<sup>a</sup>、ソホスブビル及び GS-330117 の腎クリアランス (CL<sub>r</sub>) の平均値はそれぞれ 14.3 L/hr (25.0)<sup>a</sup>、14.5 L/hr (25.4)<sup>a</sup>であった。

a : %変動係数

### (5) 分布容積

(外国人)<sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者 7 例に単回経口投与したとき、ソホスブビルの見かけの分布容積 (V<sub>z</sub>/F) は、288 L (48.1)<sup>a</sup>であった。

a : %変動係数

### (6) その他

#### 1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### 2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

C 型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析<sup>1)</sup>

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 例を対象に本剤及びリバビリン (RBV) 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、ソホスブビルと GS-331007 の薬物動態へ影響を及ぼす要因について検討した。

### (2) パラメータ変動要因<sup>1)</sup>

検討した内因性要因はクレアチニン・クリアランス、年齢、性別、BMI、肝硬変の有無および、前治療の有無及び治療効果 (SVR12 率) であったが臨床的に意義のある影響は認められなかった。

#### 4. 吸収

(外国人)<sup>38)</sup>

ソホスブビルを HCV 感染患者及び健康成人被験者に対して経口投与したソホスブビルの最大血漿中濃度は、用量レベルを問わず、投与から約 0.5～2 時間後に認められた。GS-331007 の最大血漿中濃度は、ソホスブビル投与から約 2～4 時間後に認められた。

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考><sup>39)</sup>

妊娠 13 日目の Sprague-Dawley (SD) ラットに <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。一方、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。

##### (3) 乳汁への移行性

<参考><sup>40)</sup>

分娩 2 日目の SD ラットに <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。

##### (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

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg 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<sup>30)</sup>。（「Ⅶ－6－(1) 代謝部位及び代謝経路」参照）

<参考><sup>41)</sup>

SD ラット（白色）及び Long-Evans (LE) ラット（有色）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。

##### (6) 血漿蛋白結合率

(外国人)<sup>42)</sup>

ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は 61～65% であり、0.1 µg/mL から 20 µg/mL の範囲で血漿中濃度の影響は受けなかった。GS-331007 のヒト血漿蛋白結合率は 3.1～7.2% であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>43)</sup>

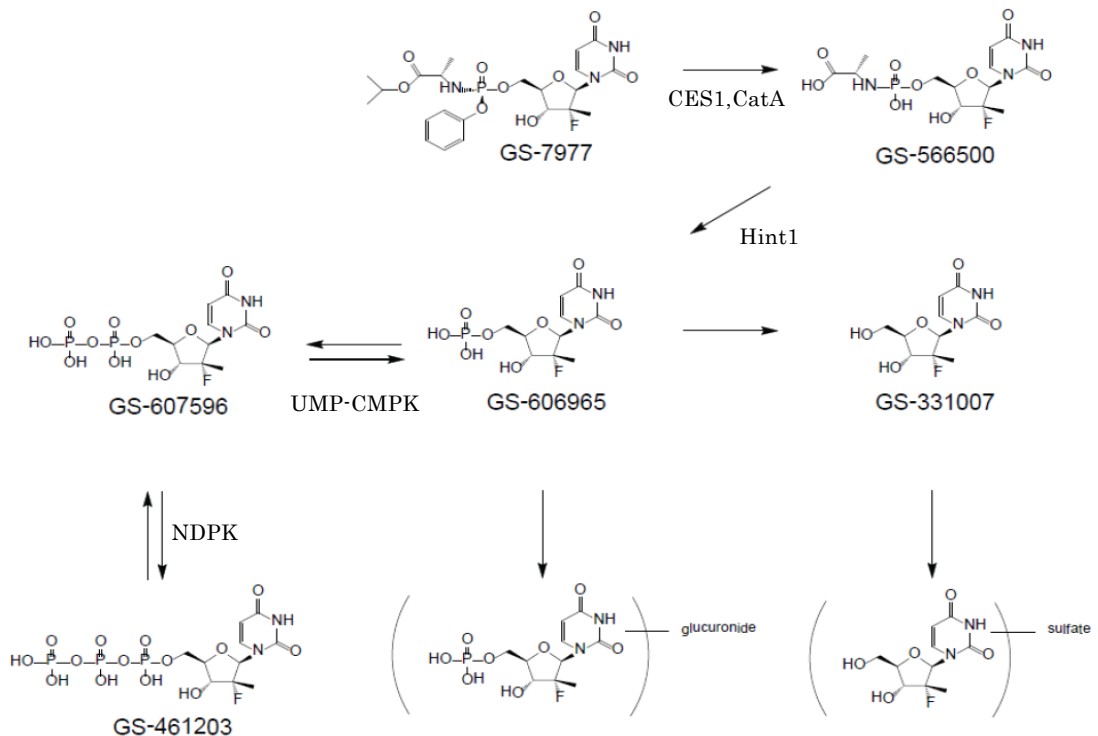
血漿中での主要な全身循環代謝物は GS-331007 であり (90%超)、未変化体であるソホスブビルの占める割合は約 4%であった<sup>30)</sup>。ソホスブビルは速やかに GS-566500 (ヌクレオシド誘導体一リン酸アラニン) に、引き続いて GS-331007 (ヌクレオシド誘導体) に代謝され、これらの代謝物がソホスブビル投与後の血中と血漿中の循環物質であった。

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の連続的な細胞内活性化経路で活性化されて、ヌクレオシド誘導体三リン酸である活性代謝物 GS-461203 へ代謝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 NDP 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される細胞内代謝経路



CES1 : カルボキシルエステラーゼ、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たんぱく質 1、UMP-CMPK : ウリジン一リン酸一シチジン一リン酸キナーゼ、NDPK : ヌクレオチド二リン酸キナーゼ

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>44)</sup>

*In vitro* 試験において、ソホスブビル及び GS-331007 は、ヒト CYP 分子種の基質でないことが示された。

(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活性比、存在比率

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」参照

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>30)</sup>

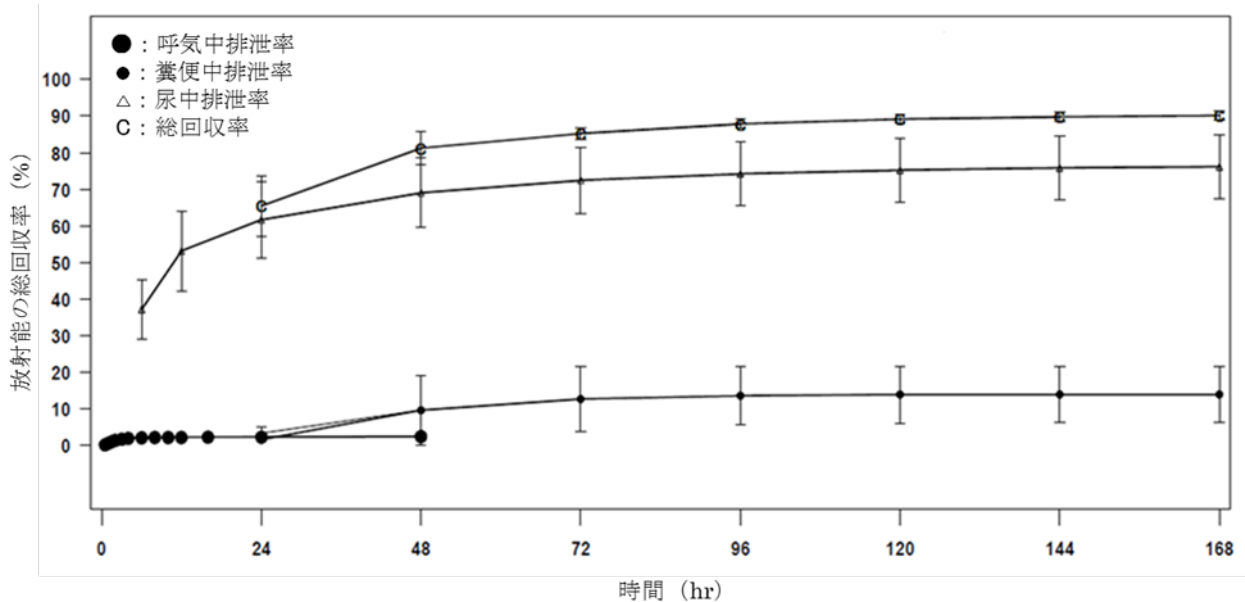
GS-331007 の主要排泄経路は腎で、投与量の約 80%が尿中に排泄される。

(2) 排泄率

(外国人)<sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C 標識ソホスブビル 400 mg を健康成人男性被験者 7 例に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。放射能の総回収率の平均は 92.6%で、尿、糞便、呼気中にそれぞれ 76.1%、14.0%、2.5%が排泄された。尿中に回収された放射線量の大半は GS-331007 であり (77.7%)、ソホスブビルとして回収されたのは 3.47%であった。

尿、糞便及び呼気における総放射能の経時的累積回収率 (平均値±標準偏差)



(3) 排泄速度

「VII-7-(2) 排泄率」参照

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>32)</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する 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> 値 : 100 μM 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> 値 : 100 μM 以上) から、ソホスブビルと GS-331007 は酵素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。

## 9. 透析等による除去率<sup>45)</sup>

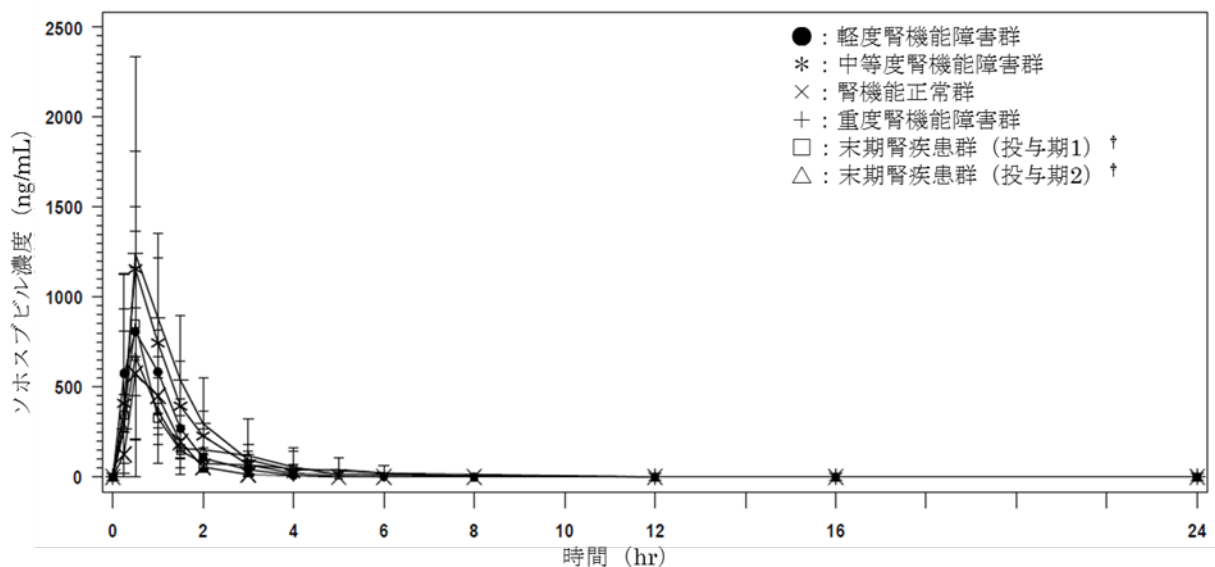
血液透析 : 末期腎不全患者において、血液透析により循環血液中の主要代謝物である GS-331007 は 53% (4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%)、ソホスブビルは 13% が除去されるとの報告がある。(「VII-10-(1) 腎機能障害患者 (外国人)」参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

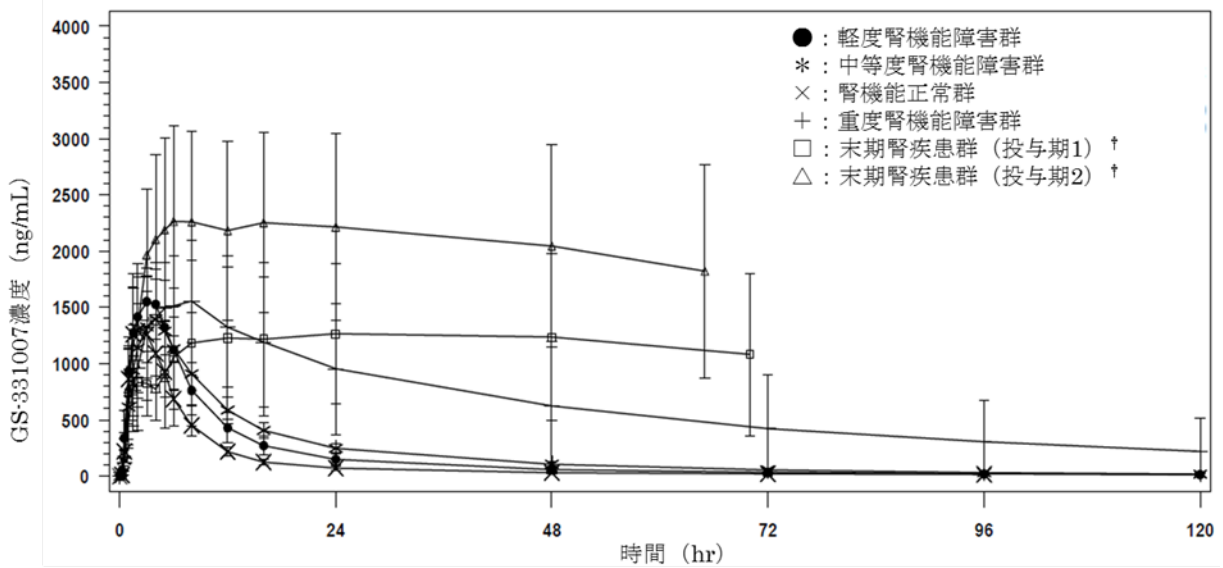
### (1) 腎機能障害患者<sup>45)</sup> (外国人)

HCV 感染を伴わない腎機能障害のある外国人患者に本剤 400 mg を投与したとき、腎機能正常被験者 (eGFR >80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) に比して、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>) の腎機能障害の患者では、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患者におけるソホスブビルの AUC<sub>0-inf</sub> は、腎機能正常被験者に比して、透析前投与で 28%、透析後投与で 60% 高かったのに対し、GS-331007 の AUC<sub>0-inf</sub> は、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070% 高い値を示した。末期腎不全の患者では 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。

重症度が異なる腎機能障害の患者におけるソホスブビルの血漿中濃度の推移



重症度が異なる腎機能障害の患者における GS-331007 の血漿中濃度の推移

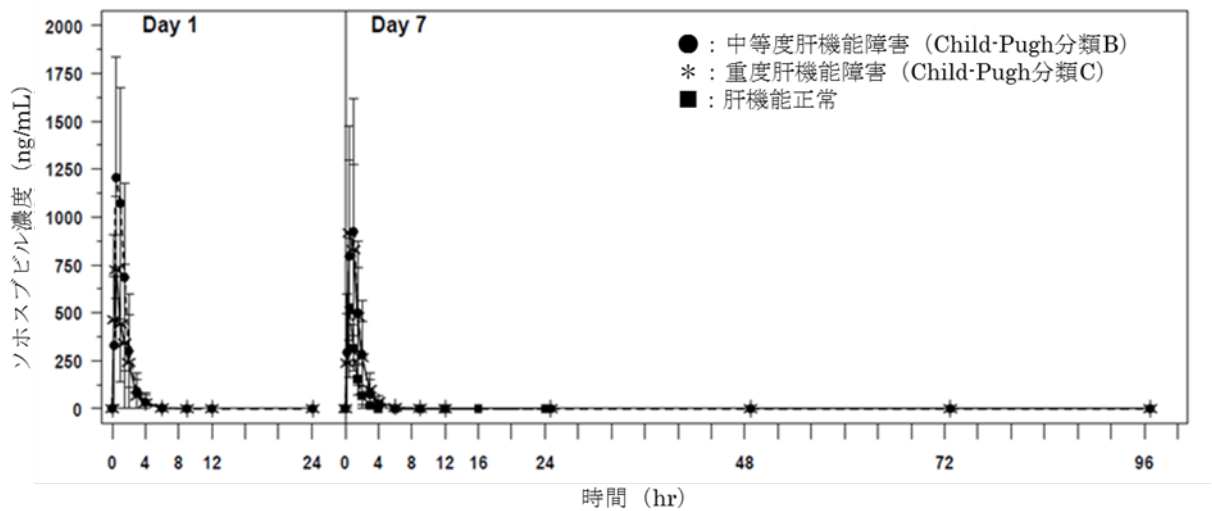


† 投与期 1 は当該週での最終透析実施前、投与期 2 は当該週での最終透析実施直後に本剤の投与を実施

(2) 肝機能障害患者<sup>46)</sup> (外国人)

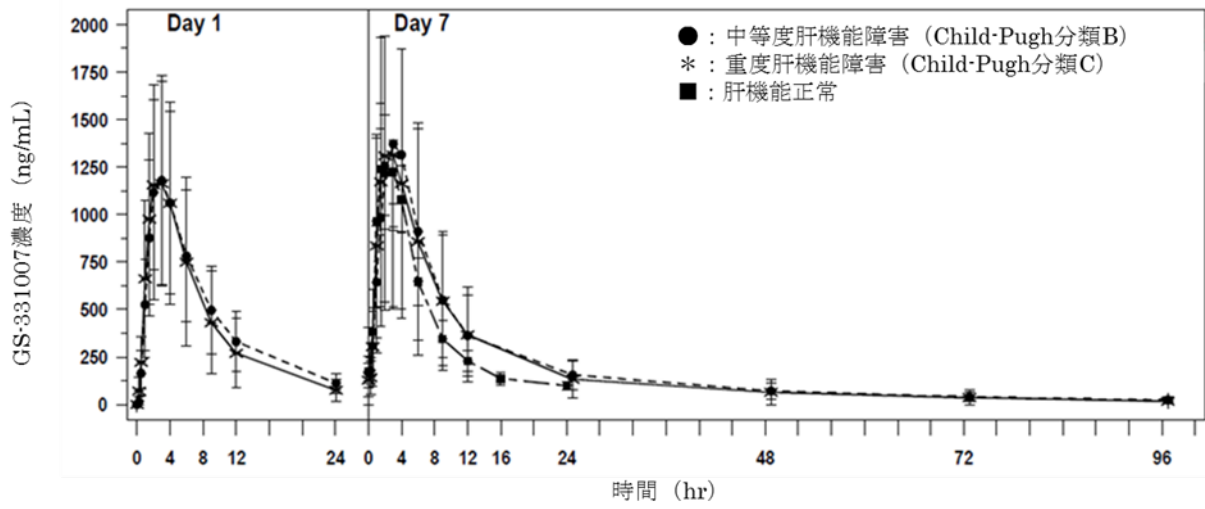
中等度又は重度 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝機能障害を有する HCV 感染症患者に対し、本剤 400 mg を 7 日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルの AUC<sub>tau</sub> はそれぞれ 126%、143% 高く、GS-331007 の AUC<sub>tau</sub> はそれぞれ 18%、9% 高かった。

重症度が異なる肝機能障害を有する HCV 感染症患者におけるソホスブビルの血漿中濃度の推移





重症度が異なる肝機能障害を有する HCV 感染症患者における GS-331007 の血漿中濃度の推移



11. その他  
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

#### 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。

（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必要があるために設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）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]

（解説）

2.1 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」参照）

2.2 HCV 感染を伴わない腎機能障害のある外国人患者に本剤を投与したとき、重度腎機能障害患者（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）における未変化体及び主要代謝物（GS-331007）の曝露量（ $AUC_{0-inf}$ ）は腎機能正常被験者（ $eGFR > 80 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）に比してそれぞれ 171%及び 451%上昇した。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（ $AUC_{0-inf}$ ）は腎機能正常被験者と比較して、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070%上昇した<sup>45)</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本剤を投与すると、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本剤の使用において、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。したがって、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おける本剤投与時の安全性は現時点では担保できないと考えられたことから設定した。

2.3 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））の基質であることから、強力な P-gp の誘導作用を有するカルバマゼピン、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）含有食品によりソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 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 HBe 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 リバビリジンと併用するため、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。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、リバビリジ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。

(解説)

- 8.1 本剤投与中の B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、本剤を投与開始後、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。したがって、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。
- 8.2 本剤の国内及び海外の臨床試験においては、リバビリジン (RBV) との併用により実施されている。本剤との関連性は明らかでないものの、本剤及び RBV の併用によりヘモグロビン量の減少又は貧血が報告されていることから、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。なお、本剤の使用前に RBV の添付文書等を必ず確認すること。  
RBV の重大な副作用には貧血が報告されており、本剤及び RBV の併用投与により、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。また、本剤投与時には RBV の併用が必要なことから、RBV の投与を中止し、再投与しない場合、本剤の投与も中止すること。「Ⅷ-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
- 8.3 国内製造販売後において、本剤との因果関係は特定できないものの、本剤投与後に高血圧が報告されていることから、血圧の推移等に十分注意すること。
- 8.4 製造販売後において、本剤を含む 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の減量が必要となった症例が報告されており、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療に伴う肝機能変動により、併用薬の用量調節が必要になる可能性があることから、Company Core Data Sheet (CCDS) が改訂された。国内においても同様に注意喚起すべきと判断し追記した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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]

(解説)

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR<30 mL/分/1.73 m<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]

(解説)

「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由」の項参照。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

#### 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]

(解説)

ヒトにおけるソホスブビル及び代謝物の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。ソホスブビルの胚・胎児発生に対する影響をラットとウサギで、乳汁移行性についてラットで検討した。

ソホスブビルの動物実験（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<sup>47)</sup>（「Ⅸ-2-(5)-2 胚・胎児発生に関する試験(ラット・ウサギ)」参照）。しかしながら、本剤と併用する RBV 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。RBV 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。

### (5) 妊婦

#### 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。ソホスブビルの動物実験（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。<sup>47)</sup>

(解説)

「Ⅷ-6-(4) 生殖能を有する者」の項参照。

(6) 授乳婦

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>40)</sup>

（解説）

「Ⅷ-6-(4) 生殖能を有する者」の項参照。

ソホスブビル動物実験（ラット）において、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ので、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<sup>40)</sup>（「Ⅶ-5-(3) 乳汁への移行性」参照）。

(7) 小児等

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。

（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ため設定した。

(8) 高齢者

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。

（解説）

国内第 3 相臨床試験において、本剤とリバビリン (RBV) を併用したときに貧血、ヘモグロビン減少、一過性の高ビリルビン血症、腹部不快感の発現率が非高齢者 (65 歳未満) に比べ高い傾向であった。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で、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>

国内第 3 相臨床試験の母集団解析において、本剤の AUC 及び C<sub>max</sub> に年齢による影響は認められなかった。

## 7. 相互作用

### 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]

(解説)

*In vitro* 試験の結果<sup>32)</sup>からソホスブビルは、トランスポーター (P 糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)) の基質であることが示唆された。一方、主要代謝物である GS-331007 は P-gp 及び BCRP のいずれに対しても基質でないことが示唆された。腸管内で P-gp を誘導する薬剤と併用した場合、ソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が十分に得られない可能性があることから、P-gp の誘導作用に応じて、リファンピシン<sup>48,49)</sup>、カルバマゼピン<sup>50)</sup>、フェニトイン<sup>51)</sup>、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)<sup>49,52,53)</sup> 含有食品は併用禁忌に、リファブチン、フェノバルビタールは併用注意に設定した。(「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」参照)

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 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 (テグレートール) 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]		

#### (2) 併用注意とその理由

##### 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 フェノバルビタール	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。

## 8. 副作用

### 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 貧血 (11.4%) [8.2 参照]</p> <p>11.1.2 高血圧 (1.4%) 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。 [8.3 参照]</p> <p>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。</p>
---

(解説)

- 11.1.1 リバビリン (RBV) の重大な副作用には貧血が報告されており、本剤及び RBV の併用投与により、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 相臨床試験における血液検査は、投与開始日、投与開始 6 週間は毎週、その後の 6 週間 (投与第 7~12 週まで) は隔週の合計 10 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、RBV の添付文書を参照すること。
- 11.1.2、11.1.3 国内製造販売後において、本剤との因果関係は特定できないものの、本剤投与後に高血圧及び脳血管障害が報告されていることから、注意喚起のため記載した。

(2) その他の副作用

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
循環器				徐脈、頻脈、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、筋痙縮
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

(解説)

国内第 3 相臨床試験で本剤及び RBV 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。また、自発報告又は海外臨床試験において報告された副作用の頻度については、頻度不明と記載している。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第3相臨床試験における副作用発現状況

安全性評価対象例数	140 例
副作用発現症例数	61 例
副作用発現症例率	43.6%
<b>副作用</b> 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	16 (11.4%)
貧血	16 (11.4%)
<b>耳および迷路障害</b>	1 (0.7%)
回転性めまい	1 (0.7%)
<b>胃腸障害*</b>	21 (15.0%)
悪心	6 (4.3%)
便秘	4 (2.9%)
口内炎	4 (2.9%)
腹部不快感	3 (2.1%)
口唇炎	2 (1.4%)
下痢	2 (1.4%)
上腹部痛	1 (0.7%)
歯肉痛	1 (0.7%)
嘔吐	1 (0.7%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	12 (8.6%)
倦怠感	6 (4.3%)
疲労	3 (2.1%)
冷感	1 (0.7%)
易刺激性	1 (0.7%)
発熱	1 (0.7%)
<b>肝胆道系障害</b>	4 (2.9%)
高ビリルビン血症	4 (2.9%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	3 (2.1%)
鼻咽頭炎	2 (1.4%)
咽頭炎	1 (0.7%)
<b>臨床検査</b>	6 (4.3%)
ヘモグロビン減少	5 (3.6%)
尿量増加	1 (0.7%)
<b>代謝および栄養障害</b>	1 (0.7%)
食欲減退	1 (0.7%)



(つづき)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	4 (2.9%)
筋肉痛	3 (2.1%)
関節痛	1 (0.7%)
<b>神経系障害*</b>	12 (8.6%)
頭痛	7 (5.0%)
傾眠	3 (2.1%)
浮動性めまい	2 (1.4%)
味覚異常	1 (0.7%)
<b>精神障害</b>	4 (2.9%)
抑うつ気分	2 (1.4%)
不眠症	2 (1.4%)
<b>腎および尿路障害</b>	1 (0.7%)
着色尿	1 (0.7%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1 (0.7%)
口腔咽頭痛	1 (0.7%)
<b>皮膚および皮下組織障害*</b>	14 (10.0%)
そう痒症	6 (4.3%)
発疹	3 (2.1%)
脱毛症	2 (1.4%)
皮脂欠乏症	1 (0.7%)
皮膚炎	1 (0.7%)
接触性皮膚炎	1 (0.7%)
全身性そう痒症	1 (0.7%)
<b>血管障害</b>	2 (1.4%)
高血圧	2 (1.4%)

(MedDRA/J version 16.1)

\* : 同一症例に同じ器官別大分類を持つ事象（基本語）が複数発現した場合は、器官別大分類の総数は1例として集計した。

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由」参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響  
設定されていない

10. 過量投与

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 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>45)</sup> [16.3、16.4、16.6.1 参照]

（解説）

海外臨床試験において、健康成人 59 例に本剤 1200 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、本剤 400 mg 又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であった<sup>22)</sup>。

なお、海外臨床試験において、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>45)</sup>（「Ⅶ-10-(1) 腎機能障害患者（外国人）」参照）。

11. 適用上の注意

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。

（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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照）

(2) 安全性薬理試験<sup>54)</sup>

評価対象となる組織	動物種 (系統)	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	ラット (SD)	経口	0、100、300、1000 mg/kg <sup>a</sup>	雄雌各 5	影響なし
心血管系	ヒト (hERG 発現 HEK293 細胞)	<i>in vitro</i>	10、300 µmol/L <sup>a</sup>	n=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 (hERG 発現 HEK293 細胞)	<i>in vitro</i>	10、100、300 µmol/L <sup>b</sup>	n=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 (hERG 発現 HEK293 細胞)	<i>in vitro</i>	3、10、100 µmol/L <sup>c</sup>	n=3 : 3、100 µmol/L、 n=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 (hERG 発現 HEK293 細胞)	<i>in vitro</i>	10、100 µmol/L <sup>d</sup>	n=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 (覚醒ビーグル)	経口 (カプセル)	0、100、300、1000 mg/kg <sup>a</sup>	雄雌各 3 <sup>e</sup>	影響なし
呼吸器系	ラット (SD)	経口	0、100、300、1000 mg/kg <sup>a</sup>	雄雌各 5	影響なし

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

(3) その他の薬理試験

#### 副次的薬理試験 (参考情報)

1) HCV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)<sup>55)</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 (HBV) 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 HBV 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>56)</sup>

肝癌細胞株 (Huh-7 及び HepG2)、前立腺癌細胞株 (PC-3)、肺線維芽細胞株 (MRC-5) 及び T 細胞白血病細胞株 (MT-4) を含む一連のヒト細胞株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ピルの細胞毒性を評価した。ソホスブピルの 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株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。

3) ミトコンドリアに対する作用 (*in vitro*)<sup>57)</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ピルの影響を検討した。ソホスブピ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 細胞リンパ腫細胞株 (CEM)、HepG2 細胞及びヒト膀胱癌細胞株 (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ピルの影響を検討した。その結果、ソホスブピ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。

4) ヒトポリメラーゼに対する作用 (*in vitro*)<sup>58)</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

	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>59)</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。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>60)</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。

### (2) 反復投与毒性試験

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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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

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）

反復投与毒性試験結果の詳細は以下に示す。

〈 CD-1 マウス 〉<sup>61)</sup>

- ・ マウス 14 日間投与試験では、投与終了時まで 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>62)</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>63)</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本剤 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> : 7.12 µg·h/mL) と比較して、マウス（13 週間）で 3 倍（雄）及び 23 倍（雌）、ラット（26 週間）で 9 倍（雄雌合算）、イヌ（39 週間）で 13 倍（雄雌合算）であった。

(3) 遺伝毒性試験<sup>64)</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。

(4) がん原性試験<sup>65)</sup>

マウス及びラットを用いたソホスブピルの 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ピ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> : 7.12 µg·h/mL) と比較してそれぞれマウスで 7/30 倍 (雄/雌)、ラットで 16 倍であった。

(5) 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)<sup>66)</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 までソホスブピ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	ソホスブピル 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> : 7.12 µg·h/mL) と比較して 8 倍 (雄雌合算) であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット・ウサギ)<sup>47)</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 日にソホスブピルを 500 mg/kg まで連日経口投与、妊娠 6~19 日にソホスブピルを 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	
				親動物	胚・胎児
ラット (SD)	妊娠 6~18 日	経口	ソホスブピル 0、20、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	ソホスブピル 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> : 7.12 µg·h/mL) と比較して 10 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ピル及び GS-331007 の曝露量 (AUC<sub>24</sub>) は、臨床用量でのヒトの曝露量 (AUC<sub>tau</sub>、ソホスブピル : 1.03 µg·h/mL、GS-331007 : 7.12 µg·h/mL) と比較してそれぞれ 8 倍及び 28 倍であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（ラット）<sup>67)</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> : 7.12 µg·h/mL) と比較して 12 倍であった。

(6) 局所刺激性試験<sup>68)</sup>

消化管内の局所忍容性については、反復投与毒性試験を参照のこと。

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし



---

## 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：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：60 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：該当なし

### 7. 国際誕生年月日

2013年12月6日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ソバルディ <sup>®</sup> 錠400mg	2015年3月26日	22700AMX00662000	2015年5月20日	2015年5月25日

### 9. 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

2017年3月24日：効能又は効果、用法及び用量の追加 [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]

### 10. 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

### 11. 再審査期間

セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者：8年間 (2015年3月～2023年3月)

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：残余期間 (2017年3月～2023年3月)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT 番号 (13桁)	レセプト電算 コード
ソバルディ® 錠 400 mg	14 錠 (7 錠×2) (PTP)	6250042F1020	6250042F1020	1241884010201	622418801

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- |  | [管理番号]  |
|--|---------|
| 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) | SOF_006 |
| 2) Lawitz E, et al. N Engl J Med 368 (20) : 1878-1887, 2013 (PMID: 23607594)             | L01291  |
| 3) 社内資料：海外第3相臨床試験 (P7977-1231) (承認年月日: 2015.3.26、CTD5.3.5.1.1)                           | SOF_032 |
| 4) Jacobson IM, et al. N Engl J Med 368 (20) : 1867-1877, 2013 (PMID: 23607593)          | L01290  |
| 5) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0107) (承認年月日: 2015.3.26、CTD5.3.5.1.2)                       | SOF_033 |
| 6) 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0108) (承認年月日: 2015.3.26、CTD5.3.5.1.3)                       | SOF_034 |
| 7) 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)                 | SOF_017 |
| 8) Zeuzem S, et al. N Engl J Med 370 (21) : 1993-2001, 2014 (PMID: 24795201)             | L01304  |
| 9) 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)                 | SOF_018 |
| 10) Foster GR, et al. Gastroenterology 149 (6) : 1462-1470, 2015 (PMID: 26248087)        | L02476  |
| 11) 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)                | SOF_019 |
| 12) Sulkowski MS, et al. JAMA 312 (4) : 353-361, 2014 (PMID: 25038354)                   | L00725  |
| 13) 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)                | SOF_020 |
| 14) Molina JM, et al. Lancet 385 (9973) : 1098-1106, 2015 (PMID: 25659285)               | L01925  |
| 15) 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)                        | SOF_021 |
| 16) Ruane PJ, et al. J Hepatol 62 (5) : 1040-1046, 2015 (PMID: 25450208)                 | L02021  |
| 17) 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)                        | SOF_022 |
| 18) Doss W, et al. J Hepatol 63 (3) : 581-585, 2015 (PMID: 25937436)                     | L02291  |
| 19) Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis 13 (5) : 401-408, 2013 (PMID: 23499158)           | L01269  |
| 20) 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)           | SOF_005 |
| 21) Gane E.J, et al. N Engl J Med 368 (1) : 34-44, 2013 (PMID: 23281974)                 | L01284  |
| 22) 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)          | SOF_003 |
| 23) 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)               | SOF_023 |
| 24) 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)          | SOF_026 |
| 25) 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)               | SOF_027 |
| 26) 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)       | SOF_028 |
| 27) 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)                          | SOF_029 |
| 28) 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)       | SOF_030 |
| 29) 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)              | SOF_031 |
| 30) 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、                             | SOF_009 |

## 2.7.2.2)

- 31) 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) SOF\_007
- 32) 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) SOF\_011
- 33) 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) SOF\_013
- 34) 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) SOF\_012
- 35) 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) SOF\_014
- 36) 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) SOF\_015
- 37) 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) SOF\_016
- 38) ソホスビル米国添付文書
- 39) 社内資料：妊娠ラットでの胎盤通過性試験 (SA-PSI-7977-11-0008) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.3.3) SOF\_035
- 40) 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) SOF\_002
- 41) 社内資料：組織内分布に関する試験 (SA-PSI-7977-09-0005) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.3.1) SOF\_036
- 42) 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) SOF\_010
- 43) 社内資料：細胞内活性に関する検討 (PC-PSI-7851-08-0013 等) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、4.2.2.4.9、4.2.2.4.10、4.2.2.4.11、4.2.2.4.12、4.2.2.4.13、4.2.2.4.14、4.2.2.4.15、4.2.2.4.16、4.2.2.4.17、4.2.2.4.18、4.2.2.4.19) SOF\_037
- 44) 社内資料：CYPに関する試験 (SA-PSI-7977-09-0004、AD-3344-2015) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.2.4.20、4.2.2.4.21) SOF\_038
- 45) 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) SOF\_004
- 46) 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) SOF\_008
- 47) 社内資料：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) (承認年月日:2015.3.26、CTD2.6.6.6) SOF\_001
- 48) Greiner B, et al. J Clin Invest 104 (2) : 147-153, 1999 (PMID: 10411543) L01912
- 49) Gurley BJ, et al. Molecular nutrition & food research 52 (7) : 772-779, 2008 (PMID: 18214850) L01916
- 50) Giessmann T, et al. Clin Pharmacol Ther 76 (3) : 192-200, 2004 (PMID: 15371980) L01915
- 51) Rameis H. Eur J Clin Pharmacol 29 (1) :49-53, 1985 (PMID: 4054206) L01911
- 52) Durr D, et al. Clin Pharmacol Ther 68 (6) : 598-604, 2000 (PMID: 11180019) L01913
- 53) Mueller SC, et al. Clin Pharmacol Ther 75 (6) : 546-557, 2004 (PMID: 15179409) L01914
- 54) 社内資料：安全性薬理試験 (SA-PSI-7851-08-006 等) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6、4.2.1.3.7) SOF\_042
- 55) 社内資料：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) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.1.2.1、4.2.1.2.2) SOF\_039
- 56) 社内資料：細胞毒性に関する試験 (PC-334-2025 等) (承認年月日:2015.3.26、CTD4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.1.2.6、4.2.1.2.7) SOF\_040
- 57) 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) SOF\_025

- 58) 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) SOF\_024
- 59) 社内資料：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) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.1.2.12、4.2.1.2.13) SOF\_041
- 60) 社内資料：ラット単回投与毒性試験 (SA-PSI-7851-09-0001) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.1.1) SOF\_043
- 61) 社内資料：マウス反復投与毒性試験 (0515-09260、SA-PSI-7977-09-0008) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.2.1、4.2.3.2.2) SOF\_044
- 62) 社内資料：ラット反復投与毒性試験 (SA-PSI-7851-08-001 等) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6) SOF\_045
- 63) 社内資料：イヌ反復投与毒性試験 (SA-PSI-7851-08-002 等) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.2.7、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、4.2.3.2.10.1、4.2.3.2.10.2) SOF\_046
- 64) 社内資料：遺伝毒性試験 (SA-PSI-7851-08-003、SA-PSI-7851-08-004、SA-PSI-7851-08-005) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1) SOF\_049
- 65) 社内資料：がん原性試験 (TX-334-2002、TX-334-2001) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2) SOF\_050
- 66) 社内資料：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) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.5.1.1) SOF\_047
- 67) 社内資料：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) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.5.3.1) SOF\_048
- 68) 社内資料：局所刺激性試験 (TX-334-2008、TX-334-2009) (承認年月日: 2015.3.26、CTD4.2.3.6.1、4.2.3.6.2) SOF\_051

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2021年2月現在、米国、カナダ、EU加盟国等世界72ヵ国で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び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。

#### 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

#### 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。

米国及びEU加盟国における承認状況（2021年3月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2013年 12月6日	SOVALDI	<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> SOVALDI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）の持続又は既往感染の有無を確認する。HBVの再活性化は、HCV直接作用型抗ウイルス薬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><u>成人：</u> SOVALDIは抗ウイルス薬併用レジメンにおける治療薬のひとつとしてC型肝炎ウイルス（HCV）に持続感染した以下の成人患者の治療に適応がある。 ・ペグインターフェロンとリバビリンの併用投与で肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ1又は4のHCV感染患者 ・リバビリンとの併用投与で、肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有するジェノタイプ2又は3のHCV感染患者</p> <p><u>小児：</u> SOVALDIはリバビリンとの併用投与で、ジェノタイプ2又は3のHCVに持続感染し、肝硬変を有さない又は代償性肝硬変を有する、3歳以上の小児に対して適応がある。</p> <p><b>用法・用量</b></p> <p><b>治療開始前の検査</b> SOVALDIでHCV治療を開始する前に、HBV表面抗原（HBs抗原）及び抗HBV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の持続又は既往感染の有無を確認する。</p>

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量												
米国  2013年 12月6日	SOVALDI	<p><b>成人患者に対する推奨用量</b> SOVALDIの推奨用量として、400 mg錠を1日1回1錠、空腹時又は食後に経口投与する。</p> <p>SOVALDIは、HCV治療において、リバビリン又はペグインターフェロン+リバビリンと併用投与する。SOVALDIを含む併用療法の推奨治療レジメン及び期間を表1に示す。</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のレジメンにしたがって治療することが望ましい。</p> <p style="text-align: center;">表1 HCVジェノタイプ1、2、3、又は4の成人患者における 推奨治療レジメン及び期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象患者</th> <th>治療レジメン及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジェノタイプ1又は4</td> <td>肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者</td> <td>SOVALDI + ペグインターフェロン アルファ<sup>a</sup>+リバビリン<sup>b</sup> 12週</td> </tr> <tr> <td>ジェノタイプ2</td> <td>未治療又は前治療歴を有する患者<sup>c</sup>で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者</td> <td>SOVALDI+リバビリン<sup>b</sup> 12週</td> </tr> <tr> <td>ジェノタイプ3</td> <td>未治療又は前治療歴を有する患者<sup>c</sup>で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者</td> <td>SOVALDI+リバビリン<sup>b</sup> 24週</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. ジェノタイプ1又は4のHCV患者に対する推奨用量についてはペグインターフェロン アルファの添付文書を参照すること。</p> <p>b. リバビリンの1日量は体重に応じて調整（75 kg未満では1,000 mg、75 kg以上では1,200 mg）し、2回に分けて食後に経口投与する。腎機能障害患者（CrClが50 mL/分以下）においては、リバビリンの減量が必要である；リバビリンの添付文書を参照すること。</p> <p>c. 前治療歴を有する患者は、リバビリンの併用の有無に関わらず、インターフェロン含有レジメンが不成功であった患者を含む。</p> <p><u>インターフェロン含有レジメンに不適格と判断されたジェノタイプ1のHCV患者</u> インターフェロン含有レジメンに不適格と判断されたジェノタイプ1の患者に対しては、SOVALDI及びリバビリンの24週間併用投与を治療選択肢として考慮するが、治療は個々の患者ごとに潜在的なベネフィットとリスクを考慮し決定すること。</p> <p><u>肝移植待機の肝細胞癌患者</u> 肝移植後のHCVへの再感染を防止するために、最長48週間又は肝移植時までのいずれか早い時点までSOVALDI及びリバビリンを併用投与する。</p> <p><b>HCVジェノタイプ2又は3の3歳以上の小児に対する推奨用量</b> SOVALDIを含む併用療法の推奨治療レジメン、期間、及び用量を表2と表3に示す。表4に、小児におけるSOVALDIと併用する場合の体重に応じて調整するリバビリンの用量を示す。HCV/HIV-1の重複感染患者に対しても表3及び表4の用量にしたがって治療することが望ましい。肝移植待機の肝細胞癌を有する小児に対しては、肝移植後のHCVへの再感染を防止するために、最長48週間又は肝移植時までのいずれか早い時点までSOVALDI及びリバビリンを併用投与する。</p>		対象患者	治療レジメン及び期間	ジェノタイプ1又は4	肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者	SOVALDI + ペグインターフェロン アルファ <sup>a</sup> +リバビリン <sup>b</sup> 12週	ジェノタイプ2	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>c</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 12週	ジェノタイプ3	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>c</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 24週
	対象患者	治療レジメン及び期間												
ジェノタイプ1又は4	肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する未治療の患者	SOVALDI + ペグインターフェロン アルファ <sup>a</sup> +リバビリン <sup>b</sup> 12週												
ジェノタイプ2	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>c</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 12週												
ジェノタイプ3	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>c</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 24週												

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量																																	
米国  2013年 12月6日	SOVALDI	<p>表2 HCVジェノタイプ2又は3の3歳以上の小児における推奨治療レジメン及び期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象小児患者</th> <th>治療レジメン及び期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジェノタイプ2</td> <td>未治療又は前治療歴を有する患者<sup>a</sup>で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者</td> <td>SOVALDI+リバビリン<sup>b</sup> 12週</td> </tr> <tr> <td>ジェノタイプ3</td> <td>未治療又は前治療歴を有する患者<sup>a</sup>で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者</td> <td>SOVALDI+リバビリン<sup>b</sup> 24週</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 前治療歴を有する患者は、リバビリンの併用の有無に関わらず、インターフェロン含有レジメンが不成功であった患者を含む。</p> <p>b. 体重に応じて調整するリバビリンの推奨用量は表4を参照すること。</p> <p>HCVジェノタイプ2又は3の3歳以上の小児に対しSOVALDI錠又は顆粒剤を使用した場合（空腹時又は食後）、SOVALDIの用量は体重に応じて調整し（表3）、リバビリンとの併用投与で1日1回経口投与することが推奨される。SOVALDIの顆粒剤は錠剤の服用が困難な小児患者に投与することができる。</p> <p>表3 3歳以上の小児におけるSOVALDI錠又は顆粒剤の用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>SOVALDI錠又は顆粒剤の用量</th> <th>SOVALDの1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>35 kg以上</td> <td>400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回2包</td> <td>400 mg/日</td> </tr> <tr> <td>17～35 kg未満</td> <td>200 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回1包</td> <td>200 mg/日</td> </tr> <tr> <td>17 kg未満</td> <td>150 mg顆粒入り包装を1日1回1包</td> <td>150 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>表4 3歳以上の小児におけるSOVALDIと併用する場合のリバビリンの推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>リバビリン用量<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47 kg 未満</td> <td>15 mg/kg/日（午前/午後に分ける）</td> </tr> <tr> <td>47～49 kg</td> <td>600 mg/日（午前に 200 mg×1、午後に 200 mg×2）</td> </tr> <tr> <td>50～65 kg</td> <td>800 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×2）</td> </tr> <tr> <td>66～80 kg</td> <td>1000 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×3）</td> </tr> <tr> <td>80 kg 以上</td> <td>1200 mg/日（午前に 200 mg×3、午後に 200 mg×3）</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. リバビリンの1日量は体重に応じて調整し、2回に分けて食後に経口投与する。</p> <p><b>顆粒剤の調製及び投与</b></p> <p>顆粒剤の調製及び投与の詳細については、顆粒剤の完全な使用説明書を参照すること。SOVALDIの顆粒はかんだりしないこと。SOVALDIの顆粒を食事と同時に投与する場合は、スプーンひとさじ以上の量を非酸性の柔らかい常温又はそれより低い温度の食事にふりかけること。非酸性の食事にはブディング、チョコレートシロップ、マッシュポテト及びアイスクリームなどがある。食事にゆっくりと混ぜた後30分以内にSOVALDIの顆粒を服用する。苦味があるため、かまずに飲みこむこと。</p>		対象小児患者	治療レジメン及び期間	ジェノタイプ2	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>a</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 12週	ジェノタイプ3	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>a</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 24週	体重	SOVALDI錠又は顆粒剤の用量	SOVALDの1日用量	35 kg以上	400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回2包	400 mg/日	17～35 kg未満	200 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回1包	200 mg/日	17 kg未満	150 mg顆粒入り包装を1日1回1包	150 mg/日	体重	リバビリン用量 <sup>a</sup>	47 kg 未満	15 mg/kg/日（午前/午後に分ける）	47～49 kg	600 mg/日（午前に 200 mg×1、午後に 200 mg×2）	50～65 kg	800 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×2）	66～80 kg	1000 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×3）	80 kg 以上	1200 mg/日（午前に 200 mg×3、午後に 200 mg×3）
	対象小児患者	治療レジメン及び期間																																	
ジェノタイプ2	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>a</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 12週																																	
ジェノタイプ3	未治療又は前治療歴を有する患者 <sup>a</sup> で肝硬変を有さない又はChild-Pugh分類Aの代償性肝硬変を有する患者	SOVALDI+リバビリン <sup>b</sup> 24週																																	
体重	SOVALDI錠又は顆粒剤の用量	SOVALDの1日用量																																	
35 kg以上	400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回2包	400 mg/日																																	
17～35 kg未満	200 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg顆粒入り包装を1日1回1包	200 mg/日																																	
17 kg未満	150 mg顆粒入り包装を1日1回1包	150 mg/日																																	
体重	リバビリン用量 <sup>a</sup>																																		
47 kg 未満	15 mg/kg/日（午前/午後に分ける）																																		
47～49 kg	600 mg/日（午前に 200 mg×1、午後に 200 mg×2）																																		
50～65 kg	800 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×2）																																		
66～80 kg	1000 mg/日（午前に 200 mg×2、午後に 200 mg×3）																																		
80 kg 以上	1200 mg/日（午前に 200 mg×3、午後に 200 mg×3）																																		



国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量											
米国  2013年 12月6日	SOVALDI	<p><b>用量調整</b> SOVALDIの減量は推奨されない。 ペグインターフェロン アルファ及び/又はリバビリンに関連する可能性がある重篤な副作用が発現した場合は、副作用が軽減又は重症度が低下するまで、可能であればペグインターフェロン アルファ及び/又はリバビリンの投与量を減量あるいは中止すること。ペグインターフェロン アルファ及び/又はリバビリンの投与量の減量や投与中止についての詳細な情報は、これら薬剤の添付文書を参照すること。</p> <p><b>投与中止</b> SOVALDIと併用投与する薬剤を完全に中止する場合、SOVALDIの投与も中止すること。</p> <p><b>重度腎機能障害及び末期腎不全の患者</b> 重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）又は末期腎不全（ESRD）の患者においては、ソホスブビル<sup>®</sup>の主要代謝物の曝露が高くなる（最大20倍）ことから、推奨用量は設定されていない。  【出典：米国添付文書2020年3月】</p>											
EU  2014年 1月16日	Sovaldi	<p><b>適応症</b> Sovaldiは他の薬剤と併用投与で、成人及び3歳以上の小児患者のC型慢性肝炎（CHC）の治療を適応とする。</p> <p><b>用法・用量</b> Sovaldiを用いた治療は、CHC患者の管理について経験を積んだ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> Sovaldiの成人での推奨用量として、400 mg錠を1日1回1錠を食後に経口投与する。 Sovaldiの3歳以上の小児での推奨用量は体重に基づいている（詳細は表2参照）。本剤は食後に経口投与すること。 Solavidiの経口用顆粒剤は、3歳以上の小児でフィルムコート錠の服用が難しいCHCの治療に投与可能である。Sovaldi 150 mg及び200 mg顆粒剤の欧州製品概要を参照のこと。 Sovaldiは他の薬剤と併用投与すること。Sovaldi単剤による治療は推奨されない。また、Sovaldiと併用投与される薬剤の欧州製品概要を参照すること。Sovaldiとの併用療法において推奨される薬剤及び治療期間を表1に示す。</p> <p style="text-align: center;">表1 成人及び小児患者におけるSovaldiとの併用療法において 推奨される治療レジメン及び期間</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>対象患者*</th> <th>治療レジメン</th> <th>治療期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ジェノタイプ1、4、5 又は6のCHC 成人</td> <td>Sovaldi + リバビリン<sup>e</sup>+ ペグインターフェロン アルファ</td> <td>12週<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Sovaldi + リバビリン<sup>e</sup> ペグインターフェロン アルファの投与に不耐容 又は不適格の患者に限る</td> <td>24週</td> </tr> <tr> <td>ジェノタイプ2の CHC成人患者及び3 歳以上の小児</td> <td>Sovaldi<sup>d</sup> + リバビリン<sup>c,e</sup></td> <td>12週<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table>	対象患者*	治療レジメン	治療期間	ジェノタイプ1、4、5 又は6のCHC 成人	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup> + ペグインターフェロン アルファ	12週 <sup>a,b</sup>	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup> ペグインターフェロン アルファの投与に不耐容 又は不適格の患者に限る	24週	ジェノタイプ2の CHC成人患者及び3 歳以上の小児	Sovaldi <sup>d</sup> + リバビリン <sup>c,e</sup>	12週 <sup>b</sup>
対象患者*	治療レジメン	治療期間											
ジェノタイプ1、4、5 又は6のCHC 成人	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup> + ペグインターフェロン アルファ	12週 <sup>a,b</sup>											
	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup> ペグインターフェロン アルファの投与に不耐容 又は不適格の患者に限る	24週											
ジェノタイプ2の CHC成人患者及び3 歳以上の小児	Sovaldi <sup>d</sup> + リバビリン <sup>c,e</sup>	12週 <sup>b</sup>											

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量														
EU  2014年 1月16日	Sovaldi	ジェノタイプ3の CHC成人	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup> + ペグインターフェロン アルファ	12週 <sup>b</sup>												
			Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup>	24週												
		ジェノタイプ3の CHCの3歳以上の小 児	Sovaldi <sup>d+</sup> + リバビリン <sup>e</sup>	24週												
		肝移植手術待機の CHC	Sovaldi + リバビリン <sup>e</sup>	肝移植 まで <sup>f</sup>												
<p>* ヒト免疫不全ウイルス（HIV）との重複感染患者を含む。</p> <p>a. 前治療歴を有するジェノタイプ1のHCV感染患者については、Sovaldi、リバビリン及びペグインターフェロンアルファによる併用療法に関するデータはない。</p> <p>b. 治療期間を12週超及び24週間まで延長することを考慮すべきである；特にインターフェロン含有レジメンに対する反応の低さに関連することが示唆されている要因（肝線維化／肝硬変進行例、ベースライン時の高ウイルス量、黒人、IL28B non-C/C 遺伝子型、ペグインターフェロンアルファ及びリバビリンによる前治療に対する null responder 等）を一つ以上有する患者集団に対しては特に考慮すべきである。</p> <p>c. 成人：体重によるリバビリン（75 kg 未満：1,000 mg, 75 kg 以上：1,200 mg）：2回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>d. 3歳以上の小児患者の体重による Sovaldi 推奨用量は表2参照</p> <p>e. 3歳以上の小児患者の体重によるリバビリン推奨用量は表3参照</p> <p>f. 特別な患者集団—下記の肝移植待機患者の項参照。</p>																
表2 3歳以上の小児患者におけるSovaldi錠の用量*																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>Sovaldi錠の用量</th> <th>Sofosbuvir 1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>35 kg 以上</td> <td>400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠</td> <td>400 mg/日</td> </tr> <tr> <td>17～35 kg 未満</td> <td>200 mg錠を1日1回1錠</td> <td>200 mg/日</td> </tr> </tbody> </table>					体重 (kg)	Sovaldi錠の用量	Sofosbuvir 1日用量	35 kg 以上	400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠	400 mg/日	17～35 kg 未満	200 mg錠を1日1回1錠	200 mg/日			
体重 (kg)	Sovaldi錠の用量	Sofosbuvir 1日用量														
35 kg 以上	400 mg錠を1日1回1錠 又は 200 mg錠を1日1回2錠	400 mg/日														
17～35 kg 未満	200 mg錠を1日1回1錠	200 mg/日														
<p>*Sovaldi は3歳以上の小児CHC患者では顆粒剤としても利用可能である。</p> <p>体重17 kg 未満の患者には錠剤の服用は推奨されない。Sovaldi 150 mg 又は 200 mg 顆粒剤については欧州製品概要を参照のこと。</p> <p>3歳以上の小児患者では、リバビリンは1日2回に分けて食後に経口投与することが推奨される。</p>																
表3 HCV感染の3歳以上の小児患者におけるSovaldiとの併用時のリバビリンの基準用量																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>体重 kg (ポンド)</th> <th>リバビリンの1日用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47 kg (103ポンド) 未満</td> <td>15 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>47～49 kg (103～108ポンド)</td> <td>600 mg/日</td> </tr> <tr> <td>50～65 kg (110～143ポンド)</td> <td>800 mg/日</td> </tr> <tr> <td>66～80 kg (145～176ポンド)</td> <td>1000 mg/日</td> </tr> <tr> <td>81 kg (178ポンド) 超</td> <td>1200 mg/日</td> </tr> </tbody> </table>					体重 kg (ポンド)	リバビリンの1日用量*	47 kg (103ポンド) 未満	15 mg/kg/日	47～49 kg (103～108ポンド)	600 mg/日	50～65 kg (110～143ポンド)	800 mg/日	66～80 kg (145～176ポンド)	1000 mg/日	81 kg (178ポンド) 超	1200 mg/日
体重 kg (ポンド)	リバビリンの1日用量*															
47 kg (103ポンド) 未満	15 mg/kg/日															
47～49 kg (103～108ポンド)	600 mg/日															
50～65 kg (110～143ポンド)	800 mg/日															
66～80 kg (145～176ポンド)	1000 mg/日															
81 kg (178ポンド) 超	1200 mg/日															
<p>*リバビリンの1日用量は体重に基づき、1日2回に分けて食後に投与する。</p> <p>成人における用量調整</p> <p>Sovaldiの減量は推奨しない。</p> <p>ソホスブビルをペグインターフェロンアルファと併用し、ペグインターフェロンアルファに</p>																

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量									
EU  2014年 1月16日	Sovaldi	<p>関連する可能性がある重篤な副作用が発現した場合、ペグインターフェロン アルファの用量を減量又は休薬すること。減量及び／又は休薬の方法に関する追加情報は、ペグインターフェロン アルファの欧州製品概要を参照すること。</p> <p>患者がリバビリンに関連する可能性のある重篤な副作用を発現した場合、副作用が軽減又は重症度が低下するまで、可能であればリバビリンの投与量を調整又は休薬すること。表4に患者のヘモグロビン量及び心疾患の状態に基づいた用量調整又は休薬のガイドラインを示す。</p> <p>表4 成人におけるSovaldiと併用する場合のリバビリンの用量調整に関するガイドライン</p> <table border="1" data-bbox="528 607 1418 913"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 607 871 696">臨床検査値</th> <th data-bbox="871 607 1158 696">リバビリンの用量を600 mg/日に減量する:</th> <th data-bbox="1158 607 1418 696">リバビリンを中止する:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 696 871 786">心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量</td> <td data-bbox="871 696 1158 786">10 g/dL未満</td> <td data-bbox="1158 696 1418 786">8.5 g/dL未満</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 786 871 913">安定した心疾患の病歴を有する患者におけるヘモグロビン量</td> <td data-bbox="871 786 1158 913">投与中のいずれかの4週間の期間中にヘモグロビン量が2 g/dL以上減少</td> <td data-bbox="1158 786 1418 913">減量後、4週間経過しても12 g/dL未満</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床検査値異常又は臨床症状により、リバビリンの投与を一旦中止した場合、600 mg/日で投与を再開し、その後800 mg/日に増量してもよい。ただし、リバビリンの用量を当初の用量(1,000 mg～1,200 mg)へ増量することは推奨されない。</p> <p><i>3歳以上の小児患者における用量調整</i> Sovaldiの用量減量は推奨しない。</p> <p>患者がリバビリンに関連する可能性のある重篤な副作用を発現した場合、副作用が軽減又は重症度が低下するまで、可能であればリバビリンの投与量を調整又は休薬すること。リバビリンの用量調整又は休薬に関する基準については、リバビリンの添付文書を参照のこと。</p> <p><i>投与中止</i> Sovaldiと併用投与する他の薬剤を完全に中止する場合、Sovaldiの投与も中止すること。</p> <p><i>嘔吐及び飲み忘れ</i> 患者が嘔吐した場合、本剤を服用してからの経過時間が2時間以内であればもう1錠服用する。嘔吐が服用後2時間を超えていた場合は、服用し直す必要はない。これらの推奨は、服用後2時間以内に服用の大部分が吸収されることを示す、ソホスブビル及びGS-331007の吸収動態に基づいている。 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服用する。</p>	臨床検査値	リバビリンの用量を600 mg/日に減量する:	リバビリンを中止する:	心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量	10 g/dL未満	8.5 g/dL未満	安定した心疾患の病歴を有する患者におけるヘモグロビン量	投与中のいずれかの4週間の期間中にヘモグロビン量が2 g/dL以上減少	減量後、4週間経過しても12 g/dL未満
臨床検査値	リバビリンの用量を600 mg/日に減量する:	リバビリンを中止する:									
心疾患を有さない患者におけるヘモグロビン量	10 g/dL未満	8.5 g/dL未満									
安定した心疾患の病歴を有する患者におけるヘモグロビン量	投与中のいずれかの4週間の期間中にヘモグロビン量が2 g/dL以上減少	減量後、4週間経過しても12 g/dL未満									

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
EU  2014 年 1 月 16 日	Sovaldi	<p><b>特別な患者集団</b></p> <p><i>高齢者</i> 高齢者に対する用量調整の必要はない。</p> <p><i>腎機能障害者</i> 軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、Sovaldi の用量調整の必要はない。重度の腎機能障害（推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/分/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 Sovaldi の安全性は確立されていない。その他に治療選択がない患者においては、用量調整をせずに Sovaldi を投与することができる。</p> <p><i>肝機能障害者</i> 軽度、中等度又は重度（Child-Pugh-Turcotte [CPT] 分類 A、B 又は C）の肝機能障害を有する患者に対する Sovaldi の用量調整の必要はない。非代償性肝硬変患者における Sovaldi の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p><i>肝移植待機患者</i> 肝移植待機患者における Sovaldi の投与期間は、個々の患者ごとに潜在的なベネフィットとリスクを考慮し決定すること。</p> <p><i>肝移植成人患者</i> 肝移植患者では、Sovaldi 及びリバビリンの 24 週間併用投与が推奨される。成人では、リバビリンは 400 mg を開始用量とし、2 回に分けて食後に経口投与することが推奨される。リバビリンの開始用量で忍容性が認められた場合、1 日量として最大 1000~1200 mg（体重 75 kg 未満では 1000 mg、体重 75 kg 以上では 1200 mg）まで増量可能である。リバビリンの開始用量で忍容性が認められない場合、ヘモグロビン値に基づき指示通りに、減量すべきである。</p> <p><i>3 歳未満の小児患者</i> 3 歳未満の小児における Sovaldi 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><b>投与方法</b> 経口用 錠剤をそのまま飲みこ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。食後に服薬すること。</p> <p style="text-align: right;">【出典：欧州添付文書 2020 年 8 月】</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「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

<p><b>9.4 生殖能を有する者</b>            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]</p> <p><b>9.5 妊婦</b>            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。<sup>47)</sup></p> <p><b>9.6 授乳婦</b>            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>40)</sup></p>
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年3月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b>  <u>Risk Summary</u>            If SOVALDI is administered with ribavirin or peginterferon alfa and ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. Refer to the ribavirin and/or peginterferon alfa prescribing information for more information on ribavirin- and peginterferon alfa-associated risks of use during pregnancy.</p> <p>No adequate human data are available to establish whether or not SOVALDI poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with sofosbuvir at exposures greater than those in humans at the recommended human dose (RHD) [see Data]. During organogenesis in the rat and rabbit, systemic exposures (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were <math>\geq 5</math> (rats) and 12 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In the rat pre/postnatal development study, maternal systemic exposure (AUC) to GS-331007 was <math>\geq 6</math> times the exposure in humans at the RHD.</p> <p>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>  <u>Animal Data</u>            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/post-partum day 20. No significant effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were</p>

	<p>observed at the highest doses tested. Systemic exposures (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) were <math>\geq 5</math> (rats) and 12 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD, with exposures increasing during gestation from approximately 5 to 10 (rats) and 12 to 28 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether sofosbuvir or its metabolites are present in human breast milk, affect human milk production or have effects on the breastfed infant. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was the primary component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups [see Data].</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOVALDI and any potential adverse effects on the breastfed child from SOVALDI or from the underlying maternal condition.</p> <p>If SOVALDI is administered with ribavirin, the nursing mother's information for ribavirin also applies to this combination regimen. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on use during lactation.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>No effects of sofosbuvir on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest dose tested in rats. Maternal systemic exposure (AUC) to the predominant circulating metabolite of sofosbuvir (GS-331007) was approximately 12 times the exposure in humans at the RHD, with exposure of approximately 2% that of maternal exposure observed in nursing pups on lactation day 10. In a lactation study, sofosbuvir metabolites (primarily GS-331007) were excreted into the milk of lactating rats following administration of a single oral dose of sofosbuvir (20 mg/kg) on lactation day 2, with milk concentrations of approximately 10% that of maternal plasma concentrations observed 1 hour post-dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>If SOVALDI is administered with ribavirin or peginterferon and ribavirin, the information for ribavirin and peginterferon with regard to pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to these combination regimens. Refer to ribavirin and/or peginterferon prescribing information for additional information.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年8月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential / contraception in males and females</u></p> <p>When Sovaldi is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin (see section 4.4). Women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during treatment and for a period of time after the treatment has concluded as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for</p>

	<p>additional information.</p> <p><u>Pregnancy</u>  There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir in pregnant women.  Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. No effects on foetal development have been observed in rats and rabbits at the highest doses tested. However, it has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).  As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sovaldi during pregnancy.  However, if ribavirin is co-administered with sofosbuvir, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy apply (see also the Summary of Product Characteristics for ribavirin).</p> <p><u>Breast-feeding</u>  It is unknown whether sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk.  Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of metabolites in milk (for details see section 5.3).  A risk to newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Sovaldi should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u>  No human data on the effect of Sovaldi on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility.</p>
<p>オーストラリアの分類  (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)  (2020年9月)</p>	<p><b><u>SOVALDI Category B1</u></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><u>Use with ribavirin or peginterferon (Pregnancy Category X)</u></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「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年3月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety, pharmacokinetics, and efficacy of SOVALDI in pediatric patients 3 years of age and older with genotype 2 and 3 infection have been established. SOVALDI was evaluated in an open-label clinical trial (Study 1112), which included 106 subjects (31 genotype 2; 75 genotype 3) 3 years of age and older. The safety, pharmacokinetics, and efficacy were comparable to that observed in adults.</p> <p>The safety and efficacy of SOVALDI in pediatric patients 3 years of age and older with compensated cirrhosis is supported by comparable sofosbuvir and GS-331007 exposures between: 1) adults and pediatric patients without cirrhosis and 2) adults without cirrhosis and adults with compensated cirrhosis. Thus, similar efficacy would be expected for pediatric patients with compensated cirrhosis as adults with compensated cirrhosis.</p> <p>The safety and efficacy of SOVALDI have not been established in pediatric patients less than 3 years of age with HCV genotype 2 or 3. The safety and efficacy of SOVALDI have not been established in pediatric patients with HCV genotype 1 or 4.</p> <p><b>14.5 Clinical Trial in Pediatrics (Study 1112)</b></p> <p>The efficacy of SOVALDI in HCV-infected pediatric subjects 3 years of age and older was evaluated in 106 subjects with HCV genotype 2 (N = 31) or genotype 3 (N = 75) in a Phase 2, open label clinical trial. Subjects with HCV genotype 2 or 3 infection in the trial were treated with SOVALDI and weight-based ribavirin for 12 or 24 weeks, respectively.</p> <p><i>Subjects 12 Years to &lt;18 Years of Age:</i> SOVALDI was evaluated in 52 subjects 12 years to &lt;18 years of age with HCV genotype 2 (N = 13) or genotype 3 (N = 39) infection. The median age was 15 years (range: 12 to 17); 40% of the subjects were female; 90% were White, 4% were Black, and 2% were Asian; 4% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 22 kg/m<sup>2</sup> (range: 16 to 32 kg/m<sup>2</sup>); mean weight was 60 kg (range: 30 to 101 kg); 17% were treatment experienced; 65% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; and no subjects had known cirrhosis. The majority of subjects (71%) had been infected through vertical transmission.</p> <p>The SVR12 rate was 100% [13/13] in genotype 2 subjects and 97% [38/39] in genotype 3 subjects. No subject experienced on-treatment virologic failure or relapse.</p> <p><i>Subjects 6 Years to &lt;12 Years of Age:</i> SOVALDI was evaluated in 41 subjects 6 years to &lt;12 years of age with HCV genotype 2 (N = 13) or genotype 3 (N = 28) infection. The median age was 9 years (range: 6 to 11); 73% of the subjects were female; 71% were White and 20% were Asian;</p>



	<p>15% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 19 kg/m<sup>2</sup> (range: 13 to 32 kg/m<sup>2</sup>); mean weight was 34 kg (range 15 to 80 kg); 98% were treatment naive; 46% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; and no subjects had known cirrhosis. The majority of subjects (98%) had been infected through vertical transmission.</p> <p>The SVR12 rate was 100% (13/13) in genotype 2 and 100% (28/28) in genotype 3 subjects.). No subjects experienced on-treatment virologic failure or relapse.</p> <p><i>Subjects 3 Years to &lt;6 Years of Age:</i> SOVALDI was evaluated in 13 subjects 3 years to &lt;6 years of age with HCV genotype 2 (N = 5) or genotype 3 (N = 8) infection. The median age was 4 years (range: 3 to 5); 77% of the subjects were female; 69% were White, 8% were Black, and 8% were Asian; 8% were Hispanic/Latino; mean body mass index was 15 kg/m<sup>2</sup> (range: 13 to 17 kg/m<sup>2</sup>); mean weight was 17 kg (range 13 to 19 kg); 100% were treatment naive; 23% had baseline HCV RNA levels greater than or equal to 800,000 IU/mL; and no subjects had known cirrhosis. The majority of subjects (85%) had been infected through vertical transmission.</p> <p>The SVR12 rate was 80% (4/5) in genotype 2 subjects and 100% (8/8) in genotype 3 subjects. No subjects experienced on-treatment virologic failure or relapse. One subject prematurely discontinued study treatment due to an adverse event.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年8月)</p>	<p><i>Paediatric population aged &lt; 3 years</i> The safety and efficacy of Sovaldi in children aged &lt;3 years have not yet been established. No data are available.</p>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎

ソバルディ錠 400 mg の粉碎品を用いた安定性試験を実施した。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉碎品の安定性試験	30°C/75%RH	8週間	本品の粉碎品をセロファン紙またはグラシン紙に分包	保存開始2週間後、水分では高値を示し、8週間まで数値の明確な変化は認められなかったが、いずれも規格を満たすものであった。その他の試験項目は規格の範囲内であった。

試験項目：性状、水分、類縁物質、定量

注：本資料は、粉碎品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の粉碎の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断でお願い致します。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法による錠剤の崩壊性の確認及び経管栄養チューブを用いた通過性試験を実施し、ソバルディ錠 400 mg の経管投与を評価した。また経管投与中の薬剤の安定性を定量法と類縁物質試験法で評価した。

試験	調整及び評価方法	結果
懸濁性試験	1錠を20 mLの温水(約55°C)に落として5分間室温に静置した。観察直前に軽くかき混ぜた後の崩壊懸濁性を観察した。	攪拌5分で錠剤は完全に崩壊し、十分な崩壊懸濁性を認めた。
経管栄養チューブを用いた通過性試験	上記懸濁液を8 Fr.の経管栄養チューブに注入し、通過性を確認した。その後、20 mLの水で洗浄したときの残余懸濁液の有無を確認した。	問題なく経管栄養チューブを通過した。また20 mLの水で洗浄後、チューブ内に残余懸濁液は認められなかった。
懸濁液の品質評価	経管投与中の薬剤の安定性を定量法と類縁物質試験法で評価した。	両項目において規格に適合した。

注：本資料は、簡易懸濁品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の簡易懸濁の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断でお願い致します。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



SOF21EP0001IF  
2021年3月改訂

ギリアド・サイエンシズ株式会社