

| |
|-----------|
| 日本標準品分類番号 |
| 87625 |

| | |
|---------|------------------|
| | 400mg錠 |
| 承認番号 | 22700AMX00662000 |
| 薬価収載 | 2015年5月 |
| 販売開始 | 2015年5月 |
| 国際誕生 | 2013年12月 |
| ** 効能追加 | 2017年3月 |

**



抗ウイルス剤

ソバルディ錠400mg

SOVALDI® Tablets 400mg

(ソホスブビル製剤)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者(【薬物動態】の項参照)
- (3)次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェントイン、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(【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

| | |
|------------------|--|
| 販売名 | ソバルディ錠400mg |
| 有効成分・含量 (1錠中) | ソホスブビル 400mg |
| 添加物 | 軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、結晶セルロース、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン及び黄色三酸化鉄 |
| 色・剤形 | 黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠 |
| 外形 | GS1 7977 |
| 大きさ | 長径20mm、短径9mm、厚さ7mm、重さ1236mg |
| 識別コード | GS1・7977 |

**【効能・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

- 1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者
- 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

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。

**【用法・用量】

- 1.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。

- 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用に当たっては、投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕(【重要な基本的注意】の項参照)

2.重要な基本的注意

- (1)本剤はリバビリンと併用投与するため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者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。

3.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)、乳糖耐性蛋白(BCRP))の基質である(【薬物動態】の項参照)。

(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) | 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 (テグレトール) フェントイン (アレビアチン) | | |
| 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 | | |

(2)併用注意(併用に注意すること)

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

※4.副作用

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リバビリンを併用(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)

(1)重大な副作用

1)貧血(11.4%)

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い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

2)高血圧(1.4%)

高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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。

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。

※(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 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、筋痙攣 |

| 器官分類 | 5%以上 | 1%以上5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------|------|----------|---------|------|
| その他 | | 倦怠感、疲労 | 易刺激性、発熱 | 無力症 |

注)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。

5.高齢者への投与

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。一般に高齢者では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いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)本剤は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婦人には、投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[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¹⁾、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。]

(2)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。[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²⁾。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

徴候、症状：健康成人59例に本剤1200mgを単回投与したときの有害事象の発現頻度、重症度は、本剤400mg又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない³⁾。

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法も考慮すること。なお、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%が除去されるとの報告がある(4時間の血液透析により投与量換算で約18%)⁴⁾。【薬物動態】の項参照)

9.適用上の注意

薬剤交付時：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。]

【薬物動態】

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。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.血中濃度

(1)健康成人における薬物動態⁵⁾

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

| | ソホスブビル ^c | GS-331007 ^c |
|--|---------------------|------------------------|
| C _{max} (ng/mL) ^a | 639 (28.6) | 1440 (32.2) |
| t _{max} (h) ^b | 0.5 (0.5, 1.0) | 2.1 (1.5, 3.0) |

| | ソホスブビル ^c | GS-331007 ^c |
|--|---------------------|------------------------|
| AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a | 649 (46.5) | 11,000 (21.9) |
| t _{1/2} (h) ^b | 0.4 (0.3, 0.6) | 25.0 (21.8, 34.3) |

a: 平均値(変動係数)、b: 中央値(範囲)、c: 8例

(2)C型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析⁶⁾

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

(3)食事の影響(外国人のデータ)⁷⁾

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

表2 健康成人に本剤400mgを空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

| | ソホスブビル | | GS-331007 | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 空腹時 (39例) | 食後 (38例) | 空腹時 (39例) | 食後 (38例) |
| C _{max} (ng/mL) ^a | 675 (46.9) | 764 (95.2) | 1230 (32.1) | 909 (23.5) |
| t _{max} (h) ^b | 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) ^a | 646 (40.2) ^c | 1230 (49.1) ^d | 13,500 (28.4) | 13,800 (23.6) |
| t _{1/2} (h) ^b | 0.4 (0.3, 0.7) ^c | 0.8 (0.4, 4.5) ^d | 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

(4)腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)⁴⁾

HCV感染を伴わない外国人腎機能障害のある被験者に本剤400mgを投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR>80mL/分/1.73m²)に比して、軽度(eGFR≥50かつ<80mL/分/1.73m²)、中等度(eGFR≥30かつ<50mL/分/1.73m²)又は重度(eGFR<30mL/分/1.73m²)の腎機能障害の被験者では、ソホスブビルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%、171%高く、GS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者におけるソホスブビルのAUC_{0-inf}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_{0-inf}は、透析前投与で1280%、透析後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。

(5)肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)⁸⁾

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400mgを7日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルのAUC_{tau}はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC_{tau}はそれぞれ18%、9%高かった。

2. 分布、代謝、排泄(外国人のデータ)⁹⁾

¹⁴C標識ソホスブビル400mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、GS-331007(ヌクレオシド誘導体)として主に尿中に排泄された。ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は約61~65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1~7.2%であり、0.1μg/mLから20μg/mLの範囲で血漿中濃度の影響は受けなかった¹⁰⁾。総放射能の全血/血漿中濃度比は約0.7であり、ソホスブビル及びその代謝物は、血球成分より主として血漿中に分布することが示唆された。血漿中総放射能の大部分は主要代謝物であるGS-331007が占めていた。平均総回収率は92%を上回り、尿、糞便、呼吸中にそれぞれ80%、14%、2.5%が排泄された。

3. 薬物相互作用

(1)In vitro試験成績¹¹⁾

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。

(2)臨床成績(外国人のデータ)

表3 ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態に及ぼす併用薬の影響^{a)}

| 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/単回投与時(90%信頼区間) | | |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|----|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | |
| シクロスポリン ¹²⁾ | 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 ¹²⁾ | 5 単回 | 400 単回 | 16 | SOF | 0.97 (0.65~1.43) | 1.13 (0.81~1.57) |
| | | | | GS | 0.97 (0.83~1.14) | 1.00 (0.87~1.13) |
| ダルナビル(ブラスター:リトナビル) ¹³⁾ | 800/100 1日1回 | 400 単回 | 18 | SOF | 1.45 (1.10~1.92) | 1.34 (1.12~1.59) |
| | | | | GS | 0.97 (0.90~1.05) | 1.24 (1.18~1.30) |
| エファレンツ ^b ¹³⁾ | 600 1日1回 | 400 単回 | 16 | SOF | 0.81 (0.60~1.10) | 0.94 (0.76~1.16) |
| | | | | GS | 0.77 (0.70~0.84) | 0.84 (0.76~0.92) |
| ラレテグラビル ¹³⁾ | 400 1日2回 | 400 単回 | 19 | SOF | 0.87 (0.71~1.08) | 0.95 (0.82~1.09) |
| | | | | GS | 1.09 (0.99~1.20) | 1.03 (0.97~1.08) |
| リルビリン ¹³⁾ | 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 ¹⁴⁾ | 維持療法 30~130 1日量 | 400 1日1回 | 14 | SOF | 0.95 ^c (0.68~1.33) | 1.30 ^c (1.00~1.69) |
| | | | | GS | 0.73 ^c (0.65~0.83) | 1.04 ^c (0.89~1.22) |
| リファンピシン ¹⁵⁾ | 600 1日1回 | 400 単回 | 17 | SOF | 0.23 (0.19~0.29) | 0.28 (0.24~0.32) |
| | | | | GS | 1.23 (1.14~1.34) | 0.95 (0.88~1.03) |

SOF: ソホスブビル、GS: GS-331007

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

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすソホスブビルの影響^{a)}

| 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/単回投与時(90%信頼区間) | | |
|---|-----------------------|-------------|----|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| シクロスポリン ¹²⁾ | 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 ¹²⁾ | 5 単回 | 400 単回 | 16 | 0.73 (0.59~0.90) | 1.09 (0.84~1.40) | NA |
| ダルナビル(ブラスター:リトナビル) ¹³⁾ | 800/100 1日1回 | 400 単回 | 18 | 0.97 (0.94~1.01) | 0.97 (0.94~1.00) | 0.86 (0.78~0.96) |
| エファレンツ ^b ¹³⁾ | 600 1日1回 | 400 単回 | 16 | 0.95 (0.85~1.06) | 0.96 (0.91~1.03) | 0.96 (0.93~0.98) |
| エムトリシタピン ^b ¹³⁾ | 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 ^b ¹³⁾ | 300 1日1回 | | | 1.25 (1.08~1.45) | 0.98 (0.91~1.05) | 0.99 (0.91~1.07) |
| ラレテグラビル ¹³⁾ | 400 1日2回 | 400 単回 | 19 | 0.57 (0.44~0.75) | 0.73 (0.59~0.91) | 0.95 (0.81~1.12) |
| リルビリン ¹³⁾ | 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 ¹⁴⁾ | 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 ¹⁴⁾ | | | | 0.95 (0.79~1.13) | 0.95 (0.77~1.17) | 0.95 (0.74~1.22) |

| 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 _{max} | AUC | C _{min} |
| ノルエルゲストロミン ¹⁶⁾ | ノルゲステメート | 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 ¹⁶⁾ | 0.180/0.215/ 0.250/エチニルエストラジオール | | | 1.18 (0.99~1.41) | 1.19 (0.98~1.45) | 1.23 (1.00~1.51) |
| エチニルエストラジオール ¹⁶⁾ | 0.025 1日1回 | | | 1.15 (0.97~1.36) | 1.09 (0.94~1.26) | 0.99 (0.80~1.23) |

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

4. 心電図に対する影響³⁾

外国人健康成人被験者59例を対象に本剤400mg及び1200mg単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、本剤はQTc間隔の延長を示さなかった。

(注)本剤の承認された用法・用量は1日1回400mg投与である。

**【臨床成績】

1. 日本人における試験成績(第3相試験)⁶⁾

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

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

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

2. 外国人における試験成績¹⁷⁻²²⁾

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリンの併用(24週間投与)による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率を表6に示す。

表6 投与終了後12週のSVR(SVR12率)

| 試験 | 全体 | 代償性肝硬変 ^{注)} | | |
|--------------------|--------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | | なし | あり | |
| I ¹⁷⁾ | 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) |
| II ¹⁸⁾ | 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) |
| III ¹⁹⁾ | 未治療 | - | - | - |
| | IFN既治療 | 94.1% (16/17例) | 100% (11/11例) | 83.3% (5/6例) |

| 試験 | 全体 | 代償性肝硬変 ^{注)} | | |
|-------------------|--------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | | なし | あり | |
| IV ²⁰⁾ | 未治療 | 91.2% (52/57例) | 90.7% (49/54例) | 100.0% (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、ファイブスコアの結果(12.5kPa超)若しくはファイブプロテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)を用いた。

未治療又は前治療のあるジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤とリバビリンの併用(24週間投与)による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率を表7に示す。

表7 投与終了後12週のSVR(SVR12率)

| 試験 | 全体 | 代償性肝硬変 ^{注)} | | |
|-------------------|--------|----------------------|-------------------|-----------------|
| | | なし | あり | |
| IV ²⁰⁾ | 未治療 | 83.9% (26/31例) | 82.6% (19/23例) | 87.5% (7/8例) |
| | IFN既治療 | - | - | - |
| V ²¹⁾ | 未治療 | 100% (14/14例) | 100% (11/11例) | 100% (3/3例) |
| | IFN既治療 | 86.7% (13/15例) | 81.8% (9/11例) | 100% (4/4例) |
| VI ²²⁾ | 未治療 | 91.7% (22/24例) | 90.5% (19/21例) | 100% (3/3例) |
| | IFN既治療 | 88.9% (24/27例) | 95.2% (20/21例) | 66.7% (4/6例) |

注)肝硬変の判定基準には、肝生検、ファイブスコアの結果(12.5kPa超)若しくはファイブプロテストスコア(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リバビリンの用法・用量は、国内で承認されている用法・用量とは異なる。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B(NS5B)RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀値)は0.36~3.3μmol/Lであった²³⁾。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず²⁴⁾、ミトコンドリアの発現も阻害しない²⁵⁾。

** 2. In vitro抗HCV活性

ソホスブビルは、HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞におけるRNA複製を阻害した。HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの安定的発現レプリコン細胞に対するソホスブビルの50%有効濃度(EC₅₀値)はそれぞれ0.040、0.11、0.050、0.015、0.050、0.040、0.015及び0.014μmol/Lであった²⁶⁾。野生型HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値はそれぞれ0.030、0.022、0.147、0.013、0.034、0.036、0.022及び0.046μmol/Lであった²⁶⁾。また、HCVジェノタイプ1a(67例)、1b(29例)、2(15例)及び3a(106例)臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081μmol/Lであった²⁷⁾。ソホスブビルとリバビリン、インターフェロンα、NS5A阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、又は非核酸型NS5B阻害剤との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた²⁸⁾。

** 3. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞を用いたソホスブビルのin vitro耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認めら

れた²⁹⁾。S282T変異を導入したすべてのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4~18.1倍増加した³⁰⁾。また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された^{30), 31)}。本剤とリバビリンの併用により有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験では、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例中5例にウイルス学的再燃を認めたが、投与期間中のブレイクスルーは認めなかった。再燃した5例の患者では、NS5B領域のS282T耐性変異及びソホスブビルに対する感受性低下を伴う変異株は認められなかった⁶⁾。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スクレオシド阻害剤投与関連変異(L159F及びV321A)が、ウイルス学的治療不成功を認め、NS5B塩基配列が得られた患者で検出され、これら変異の投与全例に対する出現率は3.1%(555例中17例)であった¹⁷⁻²⁰⁾。ジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした3つの海外臨床試験では、投与期間中のウイルス学的治療不成功は認めなかったが、111例中11例の患者で投与後に再燃を認めた。ただし、これら患者のベースライン時又は再燃時にS282T耐性変異又は投与関連変異(L159F及びV321A)は検出されなかった²⁰⁻²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソホスブビル

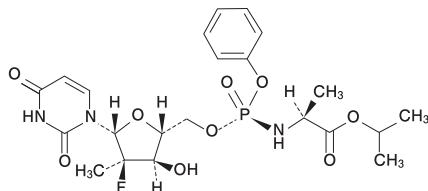
Sofosbuvir (JAN)

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

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末

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

融点：約125℃

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

【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。

【包装】

ソバルディ錠400mg：28錠瓶

14錠(7錠×2)PTP

**【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 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)
- 2) 社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験(SA-PSI-7977-11-0009)

- 3) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験(P7977-0613)
- 4) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験(P7977-0915)
- 5) 社内資料：健康成人における薬物動態試験(GS-US-334-0111)
- 6) 社内資料：国内第3相臨床試験(GS-US-334-0118)
- 7) 社内資料：食事の影響に関する試験(P7977-1318)
- 8) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(P2938-0515)
- 9) 社内資料：マスバランス試験(P7977-0312)
- 10) 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験(PC-PSI-7977-11-0001)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験(P7977-0814)
- 15) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験(GS-US-334-1344)
- 16) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験(GS-US-334-0146)
- 17) 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0133)
- 18) 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0153)
- 19) 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0123)
- 20) 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0124)
- 21) 社内資料：海外第2相臨床試験(GS-US-334-0114)
- 22) 社内資料：海外第3相臨床試験(GS-US-334-0138)
- 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)
- 24) 社内資料：ヒトポリメラーゼに対する作用の検討(PC-334-2013)
- 25) 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)
- 26) 社内資料：抗HCV活性に関する試験(PC-334-2005、PC-334-2009)
- 27) 社内資料：臨床分離株での抗HCV活性に関する試験(PC-334-2016)
- 28) 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験(PC-334-2004、PC-334-2018)
- 29) 社内資料：耐性発現に関する試験(PC-334-2010)
- 30) 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)
- 31) 社内資料：交差耐性に関する検討(PC-334-2017、PC-334-2020)

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 ギリアド・サイエンシズ株式会社
 メディカルサポートセンター
 〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
 グラントウキョウサウスタワー
 フリーダイヤル 0120-506-295
 FAX 03-5958-2959
 受付時間：9:00~17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社
 東京都千代田区丸の内1-9-2
 グラントウキョウサウスタワー
 〒100-6616

®：登録商標