

規制区分	処方箋医薬品 <sup>(注)</sup>
貯法	室温保存
有効期間	48ヵ月

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	22700AMX00691000
販売開始	2015年9月

## 抗ウイルス剤

レジパスビル・ソホスブビル配合剤

# ハーボニー<sup>®</sup> 配合錠

HARVONI<sup>®</sup> Combination Tablets

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること



### 1. 警告

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

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

### 3. 組成・性状

#### \*3.1 組成

販売名	ハーボニー 配合錠
有効成分・含量 (1錠中)	レジパスビル 90mg、ソホスブビル 400mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、コポビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色5号アルミニウムレーキ

#### 3.2 製剤の性状

色・剤形	だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20mm、短径 10mm、厚さ 6.6mm、重さ 1030mg
識別コード	GSI・7985

#### 4. 効能又は効果

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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠 (レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg) を12週間経口投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤とアミオダロンをやむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不

整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状 (失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等) が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19~53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。[10.2 参照]

- 8.2 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]

- 8.3 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。[11.1.1 参照]

- 8.4 C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INR や血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.2 参照]

##### 9.2 腎機能障害患者

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

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。<sup>1,2)</sup>

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

## 10. 相互作用

レジパスビル及び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。  
[16.7.1、16.7.2 参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる
H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ファモチジン等 [16.7.2 参照]	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること。	薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 [16.7.2 参照]	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン [8.1 参照]	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。 また、β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
リファブチン	レジパスビル及びソホスブビル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。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。
フェノバルビタール		
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤 [16.7.2 参照]	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 高血圧（頻度不明）

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

#### 11.1.2 脳血管障害（頻度不明）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

器官分類	5% 未満	頻度不明
感染	鼻咽頭炎	
血液・リンパ系	貧血	
神経系	頭痛	
循環器		徐脈、房室ブロック、心房細動
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹	血管性浮腫
その他	倦怠感	疲労

### 13. 過量投与

レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスプリル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（ソホスプリル400mgを投与した場合、4時間の血液透析により投与量換算で約18%）。<sup>3)</sup> [16.3、16.4、16.6.1 参照]

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者28例に、本剤（レジパスビル90mg及びソホスプリル400mgを含有する配合錠）又はレジパスビル90mg及びソホスプリル400mg（それぞれ単剤を併用）を空腹時単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスプリル及びGS-331007の薬物動態は、本剤投与と各単剤併用投与で類似していた。<sup>4,5)</sup>

日本人健康成人被験者8例に、本剤を空腹時に単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスプリル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 日本人健康成人被験者に本剤を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル (8例)	ソホスプリル (8例)	GS-331007 (8例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	421 (49.0)	1320 (34.1)	877 (35.8)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	5.00 (5.00, 5.00)	0.53 (0.50, 2.10)	2.50 (1.00, 3.05)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	14,000 (53.6)	1580 (51.5)	12,100 (29.8)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	50.0 (33.9, 62.3)	0.38 (0.35, 0.66)	27.7 (24.0, 48.6)

a: 平均値（変動係数%）、b: 中央値（範囲）

##### 16.1.2 C型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析

ジェノタイプ1の日本人C型慢性肝炎患者の血漿中濃度データ（ソホスプリル:147測定点、GS-331007:2994測定点及びレジパスビル:2997測定点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。定常状態におけるAUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値（変動係数）は、レジパスビル（318例）でそれぞれ11,700ng·h/mL（56.4%）、488ng/mL（48.9%）、GS-331007（318例）でそれぞれ12,500ng·h/mL（24.1%）、716ng/mL（21.7%）、ソホスプリル（51例）でそれぞれ1570ng·h/mL（47.6%）、556ng/mL（45.5%）であった。レジパスビル、GS-331007及びソホスプリルの薬物動態に対するクレアチニン・クリアランス、年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又はリバビリン併用の影響は認められなかった。<sup>6)</sup>

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

外国人健康成人被験者29例に、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、レジパスビル、ソホスプリル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表2に示す。<sup>4)</sup>

表2 外国人健康成人被験者に本剤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

	レジパスビル		ソホスプリル		GS-331007	
	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)	空腹時 (29例)	食後 (29例)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	324 (44.8)	255 (25.9)	1240 (49.6)	1350 (42.5)	865 (26.6)	600 (22.9)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	4.50 (4.50, 20.0)	5.00 (4.50, 10.0)	1.00 (0.25, 3.00)	2.00 (0.50, 4.50)	3.50 (2.00, 6.00)	4.50 (2.50, 8.00)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	10,600 (57.2)	9220 (36.1)	1520 (39.5)	2570 (34.0)	11,800 (23.0)	12,900 (18.5)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	48.5 (29.6, 117)	44.9 (23.5, 69.2)	0.45 (0.33, 0.75)	0.55 (0.37, 2.72)	25.7 (11.7, 36.8)	29.0 (16.8, 41.5)

高脂肪食（約1000kcal、約50%脂肪）摂取時の結果

a: 平均値（変動係数%）、b: 中央値（範囲）

### 16.3 分布

レジパスビルのヒト血漿蛋白結合率は99.9%以上であった。ソホスプリルのヒト血漿蛋白結合率は61~65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1~7.2%であった。<sup>7)</sup> [13. 参照]

### 16.4 代謝

本剤の有効成分であるレジパスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分、ソホスプリルは経口投与後、速やかに代謝を受け、血中で約85%が主要代謝物GS-331007として存在する。ヌクレオチドプロドラッグであるソホスプリ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。（外国人のデータ） [13. 参照]

### 16.5 排泄

<sup>14</sup>C 標識レジパスビル90mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、尿中及び糞中にそれぞれ1.2%及び86%排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。（外国人のデータ）

<sup>14</sup>C 標識ソホスプリル400mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、ソホスプリルは速やかに吸収され、ヌクレオシド誘導体であるGS-331007として主に尿中に排泄され、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ80%、14%及び2.5%排泄された。<sup>8,9)</sup> (外国人のデータ)

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者〔クレアチニン・クリアランス（CLcr）<30mL/分〕に、レジパスビル90mgを単回経口投与したとき、レジパスビルのAUC<sub>0-inf</sub>は、腎機能正常被験者と類似していた。

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスプリル400mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR>80mL/分/1.73m<sup>2</sup>）に比して、軽度（eGFR≥50かつ≤80mL/分/1.73m<sup>2</sup>）、中等度（eGFR≥30かつ<50mL/分/1.73m<sup>2</sup>）又は重度（eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害を有する被験者では、ソホスプリルのAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ61%、107%、171%高く、GS-331007のAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスプリルのAUC<sub>0-inf</sub>は、透析1時間前投与で28%、透析1時間後投与で60%高かったのに対し、GS-331007のAUC<sub>0-inf</sub>は、透析1時間前投与で1280%、透析1時間後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。<sup>3,10)</sup> (外国人のデータ) [2.2、13. 参照]

#### 16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

HCV感染を伴わない肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類C）にレジパスビル90mgを単回投与したとき、レジパスビルのAUC<sub>0-inf</sub>は、肝機能正常被験者と類似していた。（外国人のデータ）中等度又は重度肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）を有するHCV感染症患者に対し、ソホスプリル400mgを7日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスプリルのAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ18%、9%高かった。<sup>11,12)</sup> (外国人のデータ)

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 In vitro 試験成績

レジパスビル及びソホスプリルはともにP-gp及びBCRPの基質であることから、これらの阻害剤又は誘導剤との併用によりレジパスビル及びソホスプリルの腸管内での吸収が増加又は減少する可能性がある。さらに、レジパスビルはP-gp及びBCRPに対する阻害作用を有するため、P-gp及びBCRPの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。レジパスビル及びソホスプリルはCYP又はUGT1A1に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。<sup>13,14)</sup> [10. 参照]

#### 16.7.2 臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を以下の表3<sup>15)</sup>及び表4<sup>15)</sup>に示す。（外国人のデータ） [2.3、10.2 参照]

表3 レジバスビル、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)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	LDV、SOF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	C <sub>min</sub>	
					LDV	SOF	GS	
アバカビル・ラミブジン	600/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	13	LDV	1.10 (1.01, 1.19)	1.18 (1.10, 1.28)	1.26 (1.17, 1.36)
					SOF	1.08 (0.85, 1.35)	1.21 (1.09, 1.35)	NA
					GS	1.00 (0.94, 1.07)	1.05 (1.01, 1.09)	1.08 (1.01, 1.14)
アタザナビル・リトナビル	300/100 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	LDV	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					SOF	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
アタザナビル・リトナビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300/100 + 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	LDV	1.68 (1.54, 1.84)	1.96 (1.74, 2.21)	2.18 (1.91, 2.50)
					SOF	1.01 (0.88, 1.15)	1.11 (1.02, 1.21)	NA
					GS	1.17 (1.12, 1.23)	1.31 (1.25, 1.36)	1.42 (1.34, 1.49)
ダルナビル・リトナビル	800/100 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	LDV	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
					SOF	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
					GS	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
ダルナビル・リトナビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	800/100 + 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	LDV	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					SOF	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
					GS	1.10 (1.04, 1.16)	1.20 (1.16, 1.24)	1.26 (1.20, 1.32)
ドルテグラビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	50 + 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	LDV	0.85 (0.81, 0.90)	0.89 (0.84, 0.95)	0.89 (0.84, 0.95)
					SOF	1.06 (0.92, 1.21)	1.09 (1.00, 1.19)	NA
					GS	0.99 (0.95, 1.03)	1.06 (1.03, 1.09)	1.06 (1.03, 1.10)
エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 <sup>b</sup>	600/200/ 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	LDV	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					SOF	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
エルビテグラビル・コピシタット	150/150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	LDV	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					SOF	1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
エムトリシタビン・リルビピリン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	200/25/ 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	LDV	1.01 (0.95, 1.07)	1.08 (1.02, 1.15)	1.16 (1.08, 1.25)
					SOF	1.05 (0.93, 1.20)	1.10 (1.01, 1.21)	NA
					GS	1.06 (1.01, 1.11)	1.15 (1.11, 1.19)	1.18 (1.13, 1.24)
リルビピリン	25 1日1回	-	400 1日1回	17	SOF	1.21 (0.90, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)	NA
					GS	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)	NA
ラルテグラビル	400 1日2回	90 1日1回	-	28	LDV	0.92 (0.85, 1.00)	0.91 (0.84, 1.00)	0.89 (0.81, 0.98)
		-	400 1日1回	19	SOF	0.87 (0.71, 1.08)	0.95 (0.82, 1.09)	NA
ファモチジン	40 単回 本剤と 同時投与	90 1日1回	400 1日1回	12	LDV	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					SOF	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
40 単回 本剤投与 12時間前	90 1日1回	400 1日1回	12	LDV	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA	
				SOF	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA	
				GS	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA	

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	LDV、SOF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	C <sub>min</sub>	
					LDV	SOF	GS	
オメブラゾール	20 1日1回 本剤と 同時投与	90 1日1回	400 1日1回	16	LDV	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					SOF	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
メサドン	20 1日1回 レジバスビル 単剤投与 2時間前 <sup>c</sup>	30 1日1回 <sup>d</sup>	-	16	LDV	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	NA
					LDV	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	SOF	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
					LDV	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
メサドン	600 1日1回	90 1日1回	-	31	LDV	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
					SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
メサドン	600 1日1回	-	400 1日1回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
メサドン	150 1日1回	30 1日1回	-	22	LDV	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
					SOF	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
メサドン	600 1日1回	-	400 1日1回	19	GS	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
					LDV	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
メサドン	5 1日1回	-	400 1日1回	16	SOF	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

LDV：レジバスビル、SOF：ソホスブビル、GS：GS-331007、NA：該当なし、-：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：配合錠（国内未承認）として投与、c：空腹時にオメブラゾールを1日1回6日間反復投与後、最終投与2時間後の食後にLDVを単回投与、d：承認用量は90mg、f：他のHCV直接作用型抗ウイルス薬2剤との併用

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレジバスビル及びソホスブビルの影響<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV、SOF又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
					LDV	SOF	GS
アバカビル・ラミブジン	アバカビル 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.92 (0.87, 0.97)	0.90 (0.85, 0.94)	NA
	ラミブジン 300 1日1回				0.93 (0.87, 1.00)	0.94 (0.90, 0.98)	1.12 (1.05, 1.20)
アタザナビル・リトナビル	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	リトナビル 100 1日1回				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)
アタザナビル・リトナビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	1.07 (0.99, 1.14)	1.27 (1.18, 1.37)	1.63 (1.45, 1.84)
	リトナビル 100 1日1回				0.86 (0.79, 0.93)	0.97 (0.89, 1.05)	1.45 (1.27, 1.64)
	エムトリシタビン 200 1日1回 <sup>b</sup>				0.98 (0.94, 1.02)	1.00 (0.97, 1.04)	1.04 (0.96, 1.12)
アタザナビル・リトナビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	アタザナビル 300 1日1回 <sup>b</sup>	90 1日1回	400 1日1回	24	1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (1.38, 1.57)
	エムトリシタビン 200 1日1回 <sup>b</sup>				1.02 (0.88, 1.19)	0.96 (0.84, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
ダルナビル(ブラスター：リトナビル)	800/100 1日1回	90 1日1回	-	23	0.97 (0.94, 1.01)	0.97 (0.94, 1.00)	0.86 (0.78, 0.96)
	800/100 1日1回	-	400 1日1回	18	1.15 (1.07, 1.23)	1.13 (1.06, 1.20)	1.13 (1.06, 1.21)
ドルテグラビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	ドルテグラビル 50 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	1.02 (0.95, 1.08)	0.96 (0.94, 1.00)	0.97 (0.94, 1.00)
	エムトリシタビン 200 1日1回 <sup>b</sup>				1.02 (0.95, 1.08)	1.07 (1.04, 1.10)	1.05 (1.02, 1.09)
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 1日1回 <sup>b</sup>				1.61 (1.51, 1.72)	1.65 (1.59, 1.71)	2.15 (2.05, 2.26)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV、SOF又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ダルナビル・リトナビル+エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	ダルナビル 800 1日1回	90 1日1回 <sup>b</sup>	400 1日1回	23	1.01 (0.96, 1.06)	1.04 (0.99, 1.08)	1.08 (0.98, 1.20)
	リトナビル 100 1日1回				1.17 (1.01, 1.35)	1.25 (1.15, 1.36)	1.48 (1.34, 1.63)
	エムトリシタビン 200 1日1回 <sup>b</sup>				1.02 (0.96, 1.08)	1.04 (1.00, 1.08)	1.03 (0.97, 1.10)
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 1日1回 <sup>b</sup>				1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
エファアレックス・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 <sup>c</sup>	エファアレックス 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.87 (0.79, 0.97)	0.90 (0.84, 0.96)	0.91 (0.83, 0.99)
	エムトリシタビン 200 1日1回				1.08 (0.97, 1.21)	1.05 (0.98, 1.11)	1.04 (0.98, 1.11)
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 1日1回				1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
エルビテグラビル・コピシタット	エルビテグラビル 150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	コピシタット 150 1日1回				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
エムトリシタビン・リルビリン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	エムトリシタビン 200 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	1.02 (0.98, 1.06)	1.05 (1.02, 1.08)	1.06 (0.97, 1.15)
	リルビリン 25 1日1回				0.97 (0.88, 1.07)	1.02 (0.94, 1.11)	1.12 (1.03, 1.21)
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 1日1回				1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)
リルビリン	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)
ラルテグラビル	400 1日2回	90 1日1回	-	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
		-	400 単回	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
R-メサドン	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	-	-	400 1日1回	14	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	90 1日1回	-	400 1日1回	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
	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		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
エチニルエストラジオール	90 1日1回	-	400 1日1回	1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)	
		90 1日1回	-	400 1日1回	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
シメプレビル	150 1日1回	90 1日1回	-	28	1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
		-	400 1日1回	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)	
シクロスボリン	600 単回	-	400 単回	19	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
タクロロムス	5 単回	-	400 単回	16	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
					0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

LDV：レジパスビル、SOF：ソホスブビル、NA：該当なし、-：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b：エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合錠として投与、c：配合錠（国内未承認）として投与、d：承認用量は90mg

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <ジェノタイプ1>

##### 17.1.1 国内試験成績（第3相試験）

未治療又は前治療（バグ化インターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む）のあるジェノタイプ1（1a及び1b）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、リバビリン併用下/非

併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）を実施した（12週間投与）。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）であり、リバビリン非併用下における本剤投与時の結果を表1に示す。<sup>6)</sup>

表1 全体及び部分集団におけるSVR12率

	対象		SVR12率
	全体	代償性肝硬変 <sup>注1)</sup>	
未治療患者	全体	なし	100% (78/78例)
		あり	100% (13/13例)
	年齢	65歳未満	100% (56/56例)
		65歳以上	100% (22/22例)
	IFN適格性	適格	100% (74/74例)
		不適格	100% (4/4例)
前治療のある患者	全体	なし	100% (79/79例)
		あり	100% (27/27例)
	年齢	65歳未満	100% (44/44例)
		65歳以上	100% (35/35例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (25/25例)
		再燃/ブレイクスルー	100% (39/39例)
		IFN不耐容	100% (15/15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。

副作用の発生率は21.7% (34/157例)であった。主な副作用は、そう痒5例 (3.2%)、悪心4例 (2.5%)、口内炎4例 (2.5%)、腹部不快感3例 (1.9%)、便秘3例 (1.9%)、頭痛3例 (1.9%)、貧血2例 (1.3%)及び発疹2例 (1.3%)であった。

#### <ジェノタイプ2>

##### 17.1.2 国内試験成績（第3相試験）

未治療又は前治療（インターフェロン又はバグ化インターフェロンを含む）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を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ソホスブビル・リバビリン併用療法を対照とした第3相臨床試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）を実施した（12週間投与）。主要評価項目はSVR12率であり、その結果を表2に示す。本剤12週間投与のソホスブビル・リバビリン併用12週間投与に対する非劣性が示された。<sup>16)</sup>

表2 全体及び部分集団におけるSVR12率

対象	本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV不適格/不耐容)
全体	96.2% (102/106例)	95.4% (103/108例)	96.0% (24/25例)
代償性肝硬変 <sup>注)</sup>	なし	96.7% (89/92例)	100.0% (21/21例)
	あり	92.9% (13/14例)	75.0% (3/4例)
年齢	65歳未満 (64/68例)	95.4% (62/65例)	100.0% (3/3例)
	65歳以上 (38/38例)	95.3% (41/43例)	95.5% (21/22例)
前治療	なし (70/72例)	97.2% (74/74例)	92.3% (12/13例)
	あり (32/34例)	85.3% (29/34例)	100.0% (12/12例)

SOF：ソホスブビル、RBV：リバビリン

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果 (> 12.5kPa)若しくはFibroTest<sup>®</sup>スコア (> 0.75)かつAPRIスコア (> 2)を用いた。

副作用の発生率は16.0% (21/131例)であった。主な副作用は、頭痛6例 (4.6%)、便秘4例 (3.1%)、悪心3例 (2.3%)、ウイルス性上気道感染症2例 (1.5%)、そう痒2例 (1.5%)及び発疹2例 (1.5%)であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図に対する影響

外国人健康成人被験者59例を対象にレジパスビル120mg 1日2回10日間投与<sup>注)</sup>により心電図に対する影響を評価したとき、QTc間隔の延長は示されなかった。また、外

国人健康成人被験者 59 例を対象にソホスブビル 400mg 及び 1200mg 単回投与<sup>注)</sup>により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。<sup>17,18)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg) を 12 週間経口投与する。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

*In vitro* 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、レジパスビルは、HCV の複製及び HCV 粒子の会合に必須である非構造タンパク質 (NS) 5A を標的とする抗 HCV 剤であると考えられる。<sup>19)</sup>

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 (IC<sub>50</sub> 値) は 0.36~3.3µmol/L であった。<sup>20)</sup> 活性代謝物はヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア合成も阻害しない。<sup>21)</sup>

### 18.2 *In vitro* 抗 HCV 活性

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞に対するレジパスビルの 50% 有効濃度 (EC<sub>50</sub> 値) の平均値はそれぞれ 0.031 及び 0.004nmol/L であった。<sup>22)</sup> HCV ジェノタイプ 1a (30 例) 及び 1b (3 例) 臨床分離株由来の NS5A 領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルの EC<sub>50</sub> 値 (中央値) は、それぞれ 0.018 及び 0.006nmol/L であった。<sup>23)</sup> また、レジパスビルはジェノタイプ 2~6 レプリコン細胞に対しても抗ウイルス活性を示し、その EC<sub>50</sub> 値は 0.15~530nmol/L であった。<sup>22)</sup> HCV ジェノタイプ 2a [L31M 変異有 (9 例)], 2b [L31M 変異有 (4 例)], 2b [L31M 変異無 (12 例)] 並びに 2c、2e、2i、2j 及び 2k (計 12 例) 臨床分離株由来の NS5A 領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルの EC<sub>50</sub> 値 (中央値) は、147.8、834.3、6.2、462nmol/L であった。<sup>23)</sup> 40% ヒト血清存在下で、HCV ジェノタイプ 1a レプリコン細胞に対するレジパスビルの活性は約 1/12 に低下した。<sup>24)</sup>

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 1~6 レプリコン細胞に対するソホスブビルの EC<sub>50</sub> 値 (平均値) は 0.014~0.11µmol/L であった。<sup>25)</sup> また、HCV ジェノタイプ 1a (67 例)、1b (29 例)、2 (15 例) 及び 3a (106 例) 臨床分離株由来の NS5B 領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルの EC<sub>50</sub> 値 (中央値) は、それぞれ 0.062、0.10、0.029 及び 0.081µmol/L であった。<sup>26)</sup>

ソホスブビル/レジパスビル併用により、HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞に対する相加的な抗ウイルス作用が認められた。<sup>27,28)</sup>

### 18.3 薬剤耐性

HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いたレジパスビルの *in vitro* 耐性発現試験において、Y93H が主な耐性変異として検出され、レジパスビルに対する強い耐性を示した。また、HCV ジェノタイプ 1a では Q30E 耐性変異も検出された。<sup>29)</sup> 一方、ソホスブビルの主な耐性変異 S282T を含め、報告されている NS3 プロテアーゼ阻害剤 (PI) 並びに核酸型 NS5B 阻害剤及び非核酸型 NS5B 阻害剤関連耐性変異は、いずれもレジパスビルに対して交差耐性を示さなかった。<sup>30-32)</sup>

HCV ジェノタイプ 1~6 レプリコン細胞を用いたソホスブビルの *in vitro* 耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株で NS5B 領域の S282T 変異が認められた。<sup>31)</sup> S282T 変異を導入した全てのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する

野生型と比較した場合、S282T 変異型に対する EC<sub>50</sub> 値は 2.4~18.1 倍増加した。<sup>32)</sup> また、リバビリン、非核酸型 NS5B 阻害剤、NS3 プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された。<sup>32,33)</sup> また、NS5A 阻害剤関連耐性変異はソホスブビルに対し交差耐性を示さなかった。<sup>33)</sup> ジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) 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 相臨床試験では、23.3% (74/318 例) の患者でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出された (本剤単独投与群 41 例、本剤とリバビリンの併用投与群 33 例)。これら 74 例の患者のうち本剤単独投与群では 41 例全ての患者が SVR12 を達成し、本剤とリバビリンの併用投与群では 33 例中 32 例が SVR12 を達成した。本試験で本剤とリバビリンの併用投与により再燃に至った 1 例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、Y93H の NS5A 耐性変異が検出されたが、ソホスブビルに対する耐性と関連する NS5B 変異の出現は認められなかった。<sup>6)</sup>

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 相臨床試験では、本剤投与群の 91.5% (118/129 例) の患者でベースライン時に L31M 等の NS5A 耐性変異が検出された (ジェノタイプ 2a 85 例、ジェノタイプ 2b 33 例)。これら 118 例の患者のうち、ジェノタイプ 2a では 85 例中 84 例 (98.8%) が SVR12 を達成し、ジェノタイプ 2b では 33 例中 30 例 (90.9%) が SVR12 を達成したのに対し、耐性変異が検出されなかった残りの 11 例では全ての患者が SVR12 を達成した。本剤投与群で再燃に至った 4 例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、L31M 又は L28L/F+L31M の NS5A 耐性変異が検出された。これら 4 例では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で新たな NS5A 耐性変異の出現は認められなかったが、1 例ではウイルス治療学的不成功が認められた時点で核酸型 NS5B 阻害剤関連耐性変異の S282T の出現が認められた。<sup>16)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

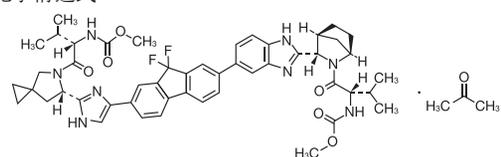
一般的名称：レジパスビル アセトン付加物 (Ledipasvir Acetonate (JAN))

化学名：Methyl [(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-(5-(9,9-difluoro-7-[2-((6S)-5-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)]-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-yl)]-1H-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl] carbamate monoacetate

分子式：C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> · C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

分子量：947.08

化学構造式：



性状：白色~わずかに着色した粉末

溶解性：ジメチルスルホキシド、エタノール (99.5)、メタノールに溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

融点：融解する前に脱溶媒和する。

分配係数：log P = 6.9 (1-オクタノール /pH 7.4 の緩衝液)

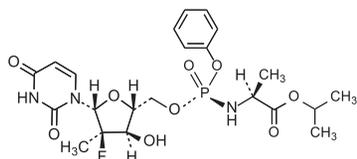
一般的名称：ソホスブビル (Sofosbuvir (JAN))

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

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P

分子量：529.45

化学構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末

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

融点：約125℃

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

## 22. 包装

14錠 [7錠 (PTP) × 2]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料 (レジバスピルの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験:TX-256-2020) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.4.4.6、2.6.4.1)
- 2) 社内資料 (ソホスブピルの胎盤通過及び乳汁移行に関する試験:SA-PSI-7977-11-0009) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.5)
- 3) 社内資料 (ソホスブピルの腎機能障害患者における薬物動態試験:P7977-0915) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.5)
- 4) 社内資料 (レジバスピルの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験:GS-US-337-0101) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.1.2)
- 5) 社内資料 (ソホスブピルの健康被験者における薬物動態試験:GS-US-334-0111) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.1)
- 6) 社内資料 (ジェノタイプ1に対する国内第3相臨床試験:GS-US-337-0113) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.5.4.5)
- 7) 社内資料 (ソホスブピルの血漿蛋白結合率:PC-PSI-7977-11-0001) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.4)
- 8) 社内資料 (レジバスピルの *in vitro* 及び健康被験者における薬物動態試験:AD-256-2094、GS-US-256-0108、AD-256-2098、AD-256-2137、AD-256-2084、AD-256-2128) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.4.7)
- 9) 社内資料 (ソホスブピルのマスバランス試験:P7977-0312) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.1、2.7.2.2)
- 10) 社内資料 (レジバスピルの腎機能障害患者における薬物動態試験:GS-US-344-0108) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.2.2)
- 11) 社内資料 (レジバスピルの肝機能障害患者における薬物動態試験:GS-US-344-0101) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.2.2)
- 12) 社内資料 (ソホスブピルの肝機能障害患者における薬物動態試験:P2938-0515) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 13) 社内資料 (ソホスブピルの *in vitro* 薬物相互作用試験:PC-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.3)
- 14) 社内資料 (*In vitro* 薬物相互作用試験:AD-256-2144、AD-256-2150、AD-256-2109、AD-334-2020、AD-334-2022、PC-PSI-7977-10-0005、AD-256-2096、AD-256-2133、AD-256-2132、AD-256-2097、AD-256-2146) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.4.7)
- 15) 社内資料 (健康被験者における薬物相互作用試験:GS-US-337-0128、GS-US-344-0102、GS-US-337-1306、P7977-1819、GS-US-334-0131、GS-US-337-0127、P7977-0814、GS-US-248-0125、GS-US-256-0129、GS-US-334-0146、GS-US-334-1344、GS-US-337-1501) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.2.2、2.7.2.11)
- 16) 社内資料 (ジェノタイプ2に対する国内第3相臨床試験:GS-US-337-1903) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2018.2.16、CTD2.5.4.5)
- 17) 社内資料 (レジバスピルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験:GS-US-344-0109) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.7.6.8)
- 18) 社内資料 (ソホスブピルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験:P7977-0613) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 19) 社内資料 (GS-US-256-0102試験におけるレジバスピルのウイルス学的検討:PC-256-2029) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.5.3.2)
- 20) 社内資料 (ソホスブピルのレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験:PC-334-2010) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.5.4.6)
- 21) 社内資料 (ソホスブピルのHCV NS5Bポリメラーゼ及びミトコンドリアに対する作用を検討した試験:PC-334-2013、PC-334-2012、PC-334-2015) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 22) 社内資料 (レジバスピルのHCVレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-256-2037) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)
- 23) 社内資料 (レジバスピルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-256-2032、PC-256-2040) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)
- 24) 社内資料 (レジバスピルの活性に対する血漿中タンパク結合の影響を検討した試験:PC-281-2007) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)
- 25) 社内資料 (ソホスブピルのHCVレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-334-2005) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 26) 社内資料 (ソホスブピルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-334-2016) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 27) 社内資料 (レジバスピル/ソホスブピルのGT 1aレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-334-2004) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 28) 社内資料 (レジバスピル/ソホスブピルのGT 1bレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-334-2014) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)
- 29) 社内資料 (レジバスピルに対する耐性発現を検討した試験:PC-256-2016、PC-256-2031) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.6.2.2)
- 30) 社内資料 (レジバスピルの他の抗HCV薬との交差耐性を検討した試験:PC-256-2017、PC-256-2033) (ハーボニー配合錠承認年月日: 2015.7.3、CTD2.4.2.1)
- 31) 社内資料 (ソホスブピルの耐性発現に関する試験:PC-334-2010) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.5.4.6)
- 32) 社内資料 (ソホスブピルのNS5A/NS5B変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験:PC-334-2006) (ソバルディ錠承認年月日: 2015.3.26、CTD2.6.2.2)

- 33) 社内資料（ソホスブピルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験：PC-334-2017、PC-334-2020、PC-338-2017）（ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2；ハーボニー配合錠承認年月日：2015.7.3、CTD2.7.2.4）

**24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

**26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**

**ギリアド・サイエンシズ株式会社**

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

〒100-6616