

ソバルディ錠 400 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ソホスブビル

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	5
1 起原又は発見の経緯	6
2 開発の経緯.....	6
2.1 追加適応疾患及び治療の現状.....	6
2.2 追加適応申請における開発の経緯.....	7
3 参考文献.....	11

表目次

	頁
表 1 SOF の一部変更承認申請資料に含めた臨床試験の概要.....	8

図目次

	頁
図 1 SOF の一部変更承認申請に係る開発の経緯図.....	10

略号一覧表

略号	英語	日本語
Gilead	Gilead Sciences, Inc.	ギリアド・サイエンシズ社
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
NS (3/4A/5A/5B)	nonstructural protein (3/4A/5A/5B)	非構造蛋白 (3/4A/5A/5B)
Peg-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
SOF	sofosbuvir (Sovaldi [®] , GS-7977)	ソホスブビル (ソバルディ [®] 錠、GS-7977)
SVR, SVRxx	sustained virologic response, sustained virologic response at “xx” weeks following completion of all treatment	持続的ウイルス陰性化、投与終了後 XX 週での持続的ウイルス陰性化

1 起原又は発見の経緯

ソホスブビル (SOF、GS-7977) は、米国 Pharmasset Inc.により見出された核酸誘導体であり、SOF の活性代謝物であるウリジン三リン酸体は、C 型肝炎ウイルス (HCV) の複製に関わる非構造蛋白 (NS) 5B ポリメラーゼを阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。海外では、SOF の臨床開発は米国 Gilead Sciences, Inc.により進められ、米国では、ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の HCV 感染症の治療に対し、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、2013 年 12 月に承認を取得している。欧州では、他の薬剤との併用でジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染症の治療に対し、2014 年 1 月に承認され、現在、海外 70 カ国以上で承認されている (2016 年 12 月現在)。

国内では、ギリアド・サイエンシズ株式会社が、2014 年 6 月にジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験成績 (GS-US-334-0118) に基づき承認申請を行い、2015 年 3 月に、リバビリン (RBV) との 12 週間併用により、効能・効果を「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」として承認されている。

今般、ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき、国内での臨床研究の知見が得られ、SOF 及び RBV の 24 週間併用投与の有効性が示されたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。

2 開発の経緯

2.1 追加適応疾患及び治療の現状

今般の追加効能の対象である国内でのジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染者数は公表文献から約 2,800 人と推定される^{2,4,5,8,9,10}。ジェノタイプ 3 の HCV 感染は主に輸入血液製剤の使用歴のある血液凝固異常の患者でみられ、それゆえ、これらの患者は高い割合でヒト免疫不全ウイルス (HIV) に重複感染している。

HIV 重複感染患者では HCV 感染に続発する肝線維化及び肝硬変への進行がさらに早まることが報告されており¹、肝線維化及び肝硬変が進行した患者では肝の非代償性や肝細胞癌へとさらに進展するリスクが高くなる。現在、国内では、C 型非代償性肝硬変患者に対して承認された治療法はなく、肝細胞癌による年間死亡者数約 20,000 人のうち 75%が HCV 感染症に由来するものであった。したがって、重度肝疾患への進行リスクの高いこれら HCV/HIV 重複感染患者では特に、HCV 感染による疾病負担の軽減に寄与する安全かつ有効な抗 HCV 治療薬に対する喫緊のアンメットメディカルニーズが存在する。

現在、国内におけるジェノタイプ 3 の HCV 感染症に対する治療選択肢はペグインターフェロン (Peg-IFN) +RBV の 24 週間併用投与のみであるが、その持続的ウイルス陰性化 (SVR) 率は十分ではなく、約 80%と報告されている。また、投与禁忌又は忍容性の問題により、本治療法を受けることができない患者も多く存在する。日本国内のこれら患者集団に対する安全かつ有効な IFN フリーの治療法が早急に必要とされている。

なお、米国及び欧州連合等の海外諸国では、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対する SOF/RBV 併用レジメンが、欧米を含む 69 の国又は地域で承認されている (2016 年 12 月現在)。SOF の添付文書でのジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対する推奨内容は、海外で実施された 4 つの第 3 相試験成績に基づいている。これらの 4 つの第 3 相試験でジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染患者に SOF+RBV を 24 週間併用投与したときの SVR 率は 84%~94%であり、一貫して高い有効性、並びに良好な忍容性及び安全性プロファイルが認められている^{3,6,7,11}。

2.2 追加適応申請における開発の経緯

SOF 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」に対する医療上の必要性が高いと評価されている。この未承認薬・適応外薬検討会議の要望も踏まえ、吉利アド社では国内臨床研究の結果が得られたことから、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症の適応追加のための一部変更承認申請を行うこととした。

また、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対する適応追加を裏付ける SOF の国内申請の臨床データパッケージに関し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品申請前相談（受付番号 ████████）を実施した。この対面助言により、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対する適応追加のための一部変更承認申請を裏付ける臨床データパッケージは、国内臨床研究 JP-MITA-SOF-GT3 のほか、海外第 3 相臨床試験 4 試験（GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験）により構成することに対し、PMDA の全体的な支持が得られた。なお、非臨床データパッケージは、SOF の初回承認申請後に得られた非臨床試験結果のみにより構成することに対しても PMDA の同意が得られた。

本一部変更承認申請資料で記述する、ジェノタイプ 3 の HCV 感染症に対する SOF+RBV 24 週間併用療法の有効性、安全性及び薬物動態（PK）に関する情報の裏付けとなる、SOF 開発プログラムにおける 4 つの海外第 3 相臨床試験の治験実施計画書番号、試験デザイン、治療レジメン及び対象集団を表 1 に示す。また、本 CTD のモジュール 2.5 臨床概括評価で考察した日本人のジェノタイプ 3 の HCV 感染患者を対象に実施された臨床研究の試験デザインを示す。

なお、GS-US-334-0124 試験では、未治療のジェノタイプ 4 HCV/HIV 重複感染被験者における SOF+RBV の 24 週間投与の成績も含まれており、SVR12 率は 83.9%（31 例中 26 例）であった。当該試験成績の他、ジェノタイプ 4 の HCV 感染症を有する未治療及び前治療のあるエジプト人系被験者を対象として SOF+RBV の 24 週間投与レジメンの評価を行った第 2 相試験（GS-US-334-0114 試験）及び第 3 相試験（GS-US-334-0138 試験）の成績があり、これら試験の結果、SOF+RBV の 24 週間投与レジメンによりジェノタイプ 4 の HCV 感染症に対しても良好な治療効果が認められている〔SVR12 率はそれぞれ 93.1%（29 例中 27 例）、90.2%（51 例中 46 例）〕^{12, 13}。ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象とした SOF+RBV の 24 週間投与の安全性及び有効性の評価は行われていない。

今般、これら海外臨床試験成績に基づき、国内での臨床研究の知見が得られたため、SOF の効能追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

本製造販売承認事項一部変更承認申請の根拠となる資料に関する開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ソホスブビル

表 1 SOF の一部変更承認申請資料に含めた臨床試験の概要

Study Number	Study Design	Treatment Regimen ^a	Subject Population		
			HCV Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
Phase 3 Studies: HCV-Monoinfected Population					
GS-US-334-0133 (VALENCE)	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-cont rolled, multicenter study	<u>Under Amendment 1:</u> - SOF+RBV or SOF placebo + RBV placebo for 12 weeks <u>Under Amendment 2:</u> - Genotype 2: SOF+RBV for 12 weeks - Genotype 3^b: SOF+RBV for 12 or 24 weeks	2 or 3	Treatment-naïve and treatment-experi enced	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
GS-US-334-0153 (BOSON)	Phase 3B, randomized, open-label, multicenter study	SOF+RBV for 16 or 24 weeks or SOF+Peg-IFN+RBV for 12 weeks	2 or 3	<u>Genotype 2:</u> Treatment-exper ienced <u>Genotype 3:</u> Treatment-naïve and treatment-experi enced	<u>Genotype 2:</u> All subjects had cirrhosis. <u>Genotype 3:</u> Up to 50% of subjects may have had cirrhosis.
Phase 3 Studies: HCV/HIV-Coinfected Population					
GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	Phase 3, open-label, multicenter study	<u>Genotype 2 or 3 treatment-naïve:</u> SOF+RBV for 12 weeks <u>Genotype 2 or 3 treatment-experienced:</u> SOF+RBV for 24 weeks <u>Genotype 1 treatment-naïve:</u> SOF+RBV for 24 weeks	1, 2, or 3	All subjects were coinfect ed with HIV. <u>Genotype 1:</u> Treatment-naïve <u>Genotype 2/3:</u> Treatment-naïve and treatment-experi enced	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
GS-US-334-0124 (PHOTON-2)	Phase 3, open-label, multicenter study	<u>Genotype 2 treatment-naïve:</u> SOF+RBV for 12 weeks <u>Genotype 2 or 3 treatment-experienced:</u> SOF+RBV for 24 weeks <u>Genotype 1, 3, or 4 treatment-naïve:</u> SOF+RBV for 24 weeks	1, 2, 3, or 4	All subjects were coinfect ed with HIV. <u>Genotype 1/4:</u> Treatment-naïve <u>Genotype 2/3:</u> Treatment-naïve and treatment-experi enced	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.
Japanese Research Study: HCV/HIV-Coinfected Population with Hemophilia (参考資料)					
JP-MITA-SOF-GT3	Single center, non-GCP, research study	SOF+RBV for 24 weeks	3	Treatment-naïve and treatment-experi enced.	3 of the 4 subjects had cirrhosis
Phase 3 Studies: HCV-Monoinfected Population (参考資料)					
GS-US-334-0114	Phase 2, randomized, open-label study	SOF+RBV for 12 or 24 weeks	4	Treatment-naïve and treatment-experi enced.	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ソホスブビル

Study Number	Study Design	Treatment Regimen ^a	Subject Population		
			HCV Genotype	Prior HCV Treatment	Cirrhosis Status
GS-US-334-0138	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	SOF+RBV for 12 or 24 weeks	4	Treatment-naïve and treatment-experienced.	Up to 20% of subjects may have had cirrhosis.

a The dose for SOF was 400 mg once daily. The dose for RBV was 1000 or 1200 mg/day divided twice daily (ie, for subjects who weighed < 75 kg, the dose of RBV was 1000 mg/day divided twice daily; and for subjects who weighed ≥ 75 kg, the dose of RBV was 1200 mg/day divided twice daily). The dose for Peg-IFN was 180 µg/week.

b The GS-US-334-0133 (VALENCE) protocol was amended (Amendment 2) to extend the duration of SOF+RBV treatment from 12 to 24 weeks for subjects with genotype 3 HCV infection if they had not completed the original 12-week active treatment course. The study was prematurely unblinded to allow extended treatment for applicable subjects.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ソホスブビル

図 1 SOF の一部変更承認申請に係る開発の経緯図

		2011		2012				2013				2014				2015				2016			
		3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
薬理	安全性薬理試験																						
非臨床 薬物動態	薬物動態学的薬物 相互作用																						
毒性	反復投与毒性試験																						
臨床 (海外)	GS-US-334-0123 (PHOTON-1)					7						2											
	GS-US-334-0124 (PHOTON-2)							1					7										
	GS-US-334-0133 (VALENCE)					9						1											
	GS-US-334-0153 (BOSON)									9					3								

3 参考文献

- 1 Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30 (4):1054-8.
- 2 Fujimura Y, Ishimoto S, Shimoyama T, Narita N, Kuze Y, Yoshioka A, et al. Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan. *J Viral Hepat* 1996;3 (2):79-84.
- 3 Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology* 2015;149 (6):1462-70.
- 4 Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, et al. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs with chronic hepatitis C [Japanese]. *Liver* 2002;43 (1):11-7.
- 5 Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, Koida I, Suzuki Y, Tsubota A, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. *J Gastroenterol* 1996;31 (6):801-5.
- 6 Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385 (9973):1098-106.
- 7 Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA* 2014;312 (4):353-61.
- 8 Taki M. Japanese Foundation for AIDS Prevention: Report of National Survey on Coagulation Disorder. March, 2015.
- 9 Tanaka J. Trends in Hepatitis virus carrier at [Japanese]. 12th Council for Promotion of Hepatitis Measures 2014.
- 10 Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, et al. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res* 2009;39 (7):657-63.
- 11 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370 (21):1993-2001.
- 12 Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2015;62 (5):1040-6.
- 13 Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treating Egyptian Patients With Hepatitis C Genotype 4. *J Hepatol* 2015:1-5.

ソホスブビル

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

	頁
1 外国における使用状況.....	3
2 外国における添付文書.....	4

1 外国における使用状況

ソホスブビル（SOF、GS-7977）は商品名 Sovaldi[®]として、他剤との併用により、ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症に対する治療薬として、米国において 2013 年 12 月 6 日に、また、カナダにおいて 2013 年 12 月 13 日に承認された。

欧州連合では、SOF は他剤との併用により、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の HCV 感染症に対する治療薬として 2014 年 1 月 16 日に承認されている。

国内では、SOF 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」を効能・効果として、ソバルディ[®]錠 400mg を商品名として 2015 年 3 月に承認された。2016 年 6 月 14 日現在、世界 72 カ国で承認を取得している。

本文書は、本邦での SOF のジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対する効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請を裏付ける資料として提出するものである。SOF の海外主要 6 カ国の承認状況を表 1.6.1 に示す。

表 1.6.1 SOF の外国における承認状況（主要 6 カ国）

国名	効能・効果	用法・用量
米国	HCV/HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、又は 4 の慢性 HCV 感染症の治療（抗ウイルス療法レジメン中で他の薬剤と併用する）	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与
英国	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、他の薬剤と併用する	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与 ^a 、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与
ドイツ	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、他の薬剤と併用する	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与 ^a 、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与
フランス	HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3、4、5 又は 6 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、他の薬剤と併用する	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン・Peg-IFN α 併用 12 週投与 ^a 、又はソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与
カナダ	HCV/HIV 重複感染を含む、ジェノタイプ 1、2、3 又は 4 の成人 C 型慢性肝炎の治療において、抗ウイルス療法レジメン中で他の薬剤と併用する	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン併用 24 週投与
オーストラリア	成人 C 型慢性肝炎の治療において、抗ウイルス療法レジメン中で他の薬剤と併用する	ジェノタイプ 3：ソホスブビル・リバビリン併用 16 週投与 ^b

a 治療期間として 12 週間を超えて 24 週間まで延長することを考慮すべきである；インターフェロンをベースとする治療への反応がより低いことが知られるベースライン因子（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 非 CC ジェノタイプ、過去のペグインターフェロン アルファ及びリバビリンによる治療に対する無反応例等）を一つ以上有する患者では特に考慮すべきである。

b それぞれの患者のベネフィット及びリスクの評価に基づき、治療期間として 16 週間を超えて 24 週間まで延長できる（評価因子には、肝硬変のステージ及び治療歴等が含まれる）。

2 外国における添付文書

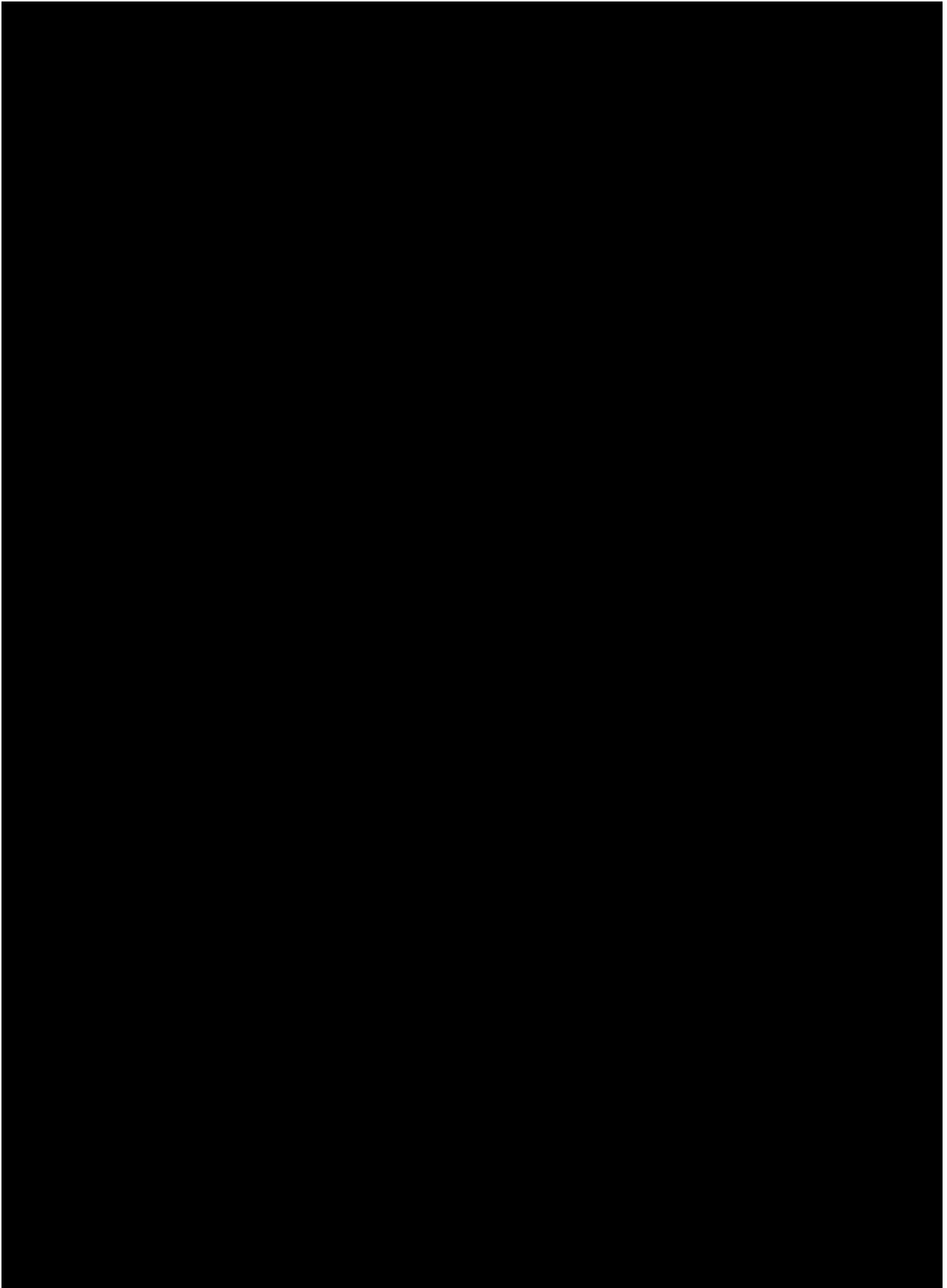
SOF の企業中核データシート（20 年 月 日改訂第 版）、米国添付文書（2015 年 8 月改訂）、欧州製品概要（2016 年 1 月 28 日改訂）及びそれらの日本語訳を以下に添付する。



SOVALDI[®]
(sofosbuvir)

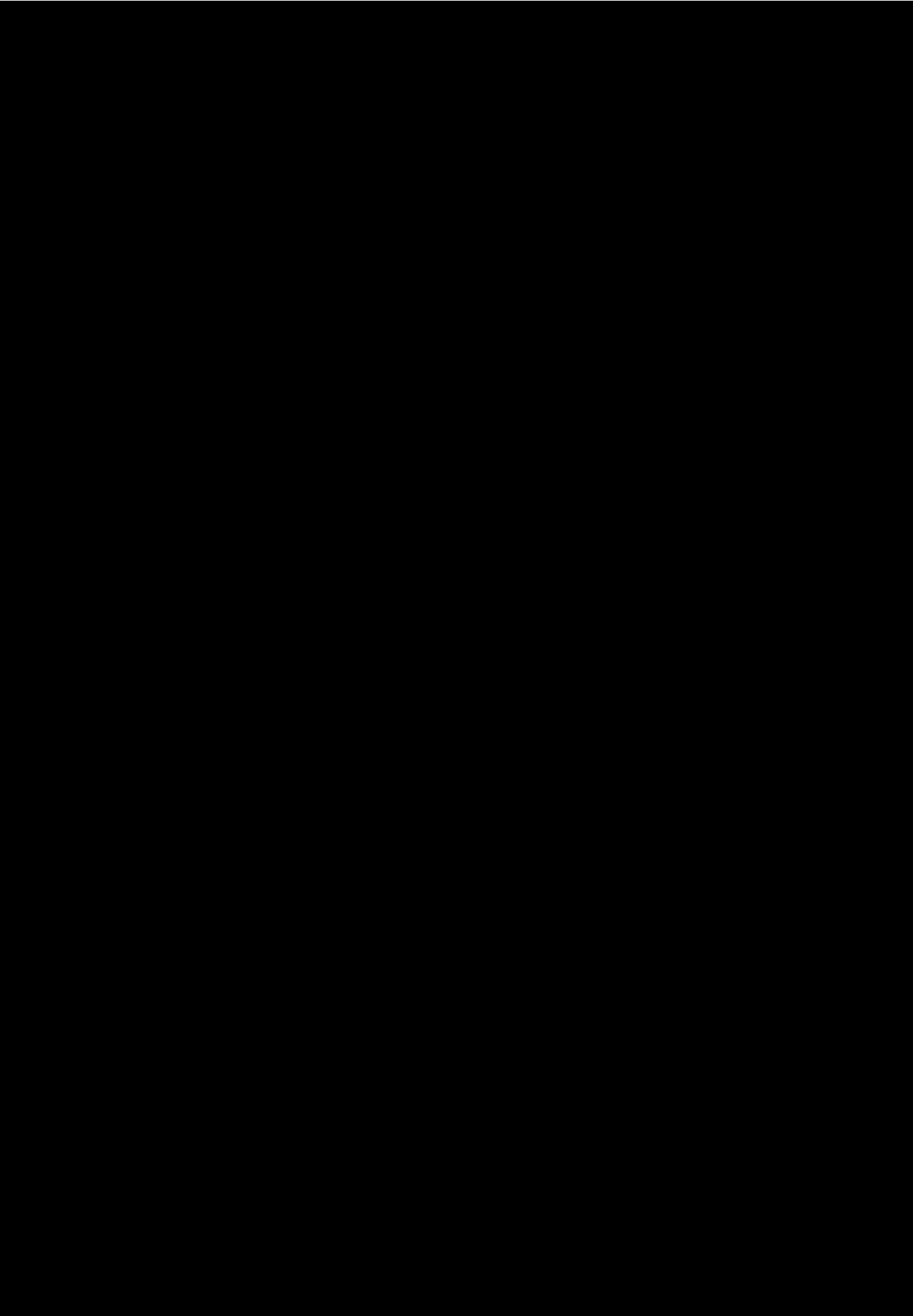
Company Core Data Sheet (CCDS)
Version [REDACTED]

Gilead Sciences Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
USA



1.6.2.2 企業中核データシート（日本語訳）

企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の日本語訳を、以下に添付する。



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SOVALDI safely and effectively. See full prescribing information for SOVALDI.

SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2013

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	08/2015
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	08/2015
Contraindications (4)	08/2015
Warnings and Precautions (5.1)	03/2015
Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)	08/2015

INDICATIONS AND USAGE

SOVALDI is a hepatitis C virus (HCV) nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor indicated for the treatment of genotype 1, 2, 3 or 4 chronic hepatitis C virus (HCV) infection as a component of a combination antiviral treatment regimen. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- One 400 mg tablet taken once daily with or without food. (2.1)
- Should be used in combination with ribavirin or in combination with pegylated interferon and ribavirin for the treatment of HCV. Recommended combination therapy: (2.1)

Patient Population	Treatment	Duration
Genotype 1 or 4	SOVALDI + peg-interferon alfa + ribavirin	12 weeks
Genotype 2	SOVALDI + ribavirin	12 weeks
Genotype 3	SOVALDI + ribavirin	24 weeks

- HCV/HIV-1 co-infection: For patients with HCV/HIV-1 co-infection, follow the dosage recommendations in the table above. (2.1)
- SOVALDI in combination with ribavirin for 24 weeks can be considered for patients with genotype 1 infection who are interferon ineligible. (2.1)
- Should be used in combination with ribavirin for treatment of HCV in patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation for up to 48 weeks or until liver transplantation, whichever occurs first. (2.1)
- A dosage recommendation cannot be made for patients with severe renal impairment or end stage renal disease. (2.4, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 400 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

- When used in combination with peginterferon alfa/ribavirin or ribavirin alone, all contraindications to peginterferon alfa and/or ribavirin also apply to SOVALDI combination therapy. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Bradycardia with amiodarone coadministration: Serious symptomatic bradycardia may occur in patients taking amiodarone and SOVALDI in combination with another direct acting antiviral (DAA), particularly in patients also receiving beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease. Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA is not recommended. In patients without alternative, viable treatment options, cardiac monitoring is recommended. (5.1, 6.2, 7.1)
- Use with other drugs containing sofosbuvir is not recommended (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse events (incidence greater than or equal to 20%, all grades) observed with SOVALDI in combination with ribavirin were fatigue and headache. The most common adverse events observed with SOVALDI in combination with peginterferon alfa and ribavirin were fatigue, headache, nausea, insomnia and anemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Gilead Sciences, Inc. at 1-800-GILEAD-5 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA may result in serious symptomatic bradycardia. (5.1, 6.2, 7.1)
- Drugs that are intestinal P-gp inducers (e.g., rifampin, St. John's wort) may alter the concentrations of sofosbuvir. (5.2, 7, 12.3)
- Consult the full prescribing information prior to use for potential drug-drug interactions. (5.1, 5.2, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Patients with HCV/HIV-1 co-infection: Safety and efficacy have been studied. (14.4)
- Patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: Safety and efficacy have been studied. (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modification
- 2.3 Discontinuation of Dosing
- 2.4 Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone and Another HCV Direct Acting Antiviral
- 5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Use with P-gp Inducers
- 5.3 Risks Associated with Combination Treatment
- 5.4 Related Products Not Recommended

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potentially Significant Drug Interactions

- 7.2 Drugs without Clinically Significant Interactions with SOVALDI

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation
- 8.9 Post-Liver Transplant Patients
- 8.10 Patients with Genotype 5 or 6 HCV Infection

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

14.2 Clinical Trials in Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

14.3 Clinical Trials in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV

14.4 Clinical Trials in Subjects Co-infected with HCV and HIV-1

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SOVALDI is indicated for the treatment of genotype 1, 2, 3 or 4 chronic hepatitis C virus (HCV) infection as a component of a combination antiviral treatment regimen [see *Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of SOVALDI is one 400 mg tablet, taken orally, once daily with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Administer SOVALDI in combination with ribavirin or in combination with pegylated interferon and ribavirin for the treatment of HCV. The recommended treatment regimen and duration for SOVALDI combination therapy is provided in Table 1.

For patients with HCV/HIV-1 co-infection, follow the dosage recommendations in Table 1. Refer to *Drug Interactions (7)* for dosage recommendations for concomitant HIV-1 antiviral drugs.

Table 1 Recommended Treatment Regimens and Duration

Patient Population	Treatment Regimen	Duration
Genotype 1 or 4	SOVALDI + peginterferon alfa ^a + ribavirin ^b	12 weeks
Genotype 2	SOVALDI + ribavirin ^b	12 weeks
Genotype 3	SOVALDI + ribavirin ^b	24 weeks

a. See peginterferon alfa prescribing information for dosage recommendation for patients with genotype 1 or 4 HCV.

b. Dosage of ribavirin is weight-based (<75 kg = 1000 mg and ≥75 kg = 1200 mg). The daily dosage of ribavirin is administered orally in two divided doses with food. Patients with renal impairment (CrCl ≤50 mL/min) require ribavirin dosage reduction; refer to ribavirin prescribing information.

Patients with Genotype 1 HCV Who are Ineligible to Receive an Interferon-Based Regimen

SOVALDI in combination with ribavirin for 24 weeks can be considered as a therapeutic option for patients with genotype 1 infection who are ineligible to receive an interferon-based regimen [see *Clinical Studies (14.4)*]. Treatment decision should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation

Administer SOVALDI in combination with ribavirin for up to 48 weeks or until the time of liver transplantation, whichever occurs first, to prevent post-transplant HCV reinfection [see *Use in Specific Populations (8.8)*].

2.2 Dosage Modification

Dosage reduction of SOVALDI is not recommended.

If a patient has a serious adverse reaction potentially related to peginterferon alfa and/or ribavirin, the peginterferon alfa and/or ribavirin dosage should be reduced or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity. Refer to the peginterferon alfa and ribavirin prescribing information for additional information about how to reduce and/or discontinue the peginterferon alfa and/or ribavirin dosage.

2.3 Discontinuation of Dosing

If the other agents used in combination with SOVALDI are permanently discontinued, SOVALDI should also be discontinued.

2.4 Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] less than 30 mL/min/1.73m²) or with end stage renal disease (ESRD) due to higher exposures (up to 20-fold) of the predominant sofosbuvir metabolite [see *Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SOVALDI is available as a yellow-colored, capsule-shaped, film-coated tablet debossed with “GSI” on one side and “7977” on the other side. Each tablet contains 400 mg sofosbuvir.

4 CONTRAINDICATIONS

When SOVALDI is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, the contraindications applicable to those agents are applicable to combination therapies. Refer to the prescribing information of peginterferon alfa and ribavirin for a list of their contraindications.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone and Another HCV Direct Acting Antiviral

Postmarketing cases of symptomatic bradycardia and cases requiring pacemaker intervention have been reported when amiodarone is coadministered with SOVALDI in combination with an investigational agent (NS5A inhibitor) or simeprevir. A fatal cardiac arrest was reported in a patient receiving a sofosbuvir-containing regimen (HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)). Bradycardia has generally occurred within hours to days, but cases have been observed up to 2 weeks after initiating HCV treatment. Patients also taking beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease may be at increased risk for symptomatic bradycardia with

coadministration of amiodarone. Bradycardia generally resolved after discontinuation of HCV treatment. The mechanism for this effect is unknown.

Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another direct acting antiviral (DAA) is not recommended. For patients taking amiodarone who have no other alternative, viable treatment options and who will be coadministered SOVALDI and another DAA:

- Counsel patients about the risk of serious symptomatic bradycardia
- Cardiac monitoring in an in-patient setting for the first 48 hours of coadministration is recommended, after which outpatient or self-monitoring of the heart rate should occur on a daily basis through at least the first 2 weeks of treatment.

Patients who are taking SOVALDI in combination with another DAA who need to start amiodarone therapy due to no other alternative, viable treatment options should undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Due to amiodarone's long half-life, patients discontinuing amiodarone just prior to starting SOVALDI in combination with a DAA should also undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Patients who develop signs or symptoms of bradycardia should seek medical evaluation immediately. Symptoms may include near-fainting or fainting, dizziness or lightheadedness, malaise, weakness, excessive tiredness, shortness of breath, chest pains, confusion or memory problems [see *Adverse Reactions (6.2)*, *Drug Interactions (7.1)*].

5.2 Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Use with P-gp Inducers

Drugs that are P-gp inducers in the intestine (e.g., rifampin, St. John's wort) may significantly decrease sofosbuvir plasma concentrations and may lead to a reduced therapeutic effect of SOVALDI. The use of rifampin and St. John's wort with SOVALDI is not recommended [see *Drug Interactions (7.1)*].

5.3 Risks Associated with Combination Treatment

Because SOVALDI is used in combination with other antiviral drugs for treatment of HCV infection, consult the prescribing information for these drugs used in combination with SOVALDI. Warnings and Precautions related to these drugs also apply to their use in SOVALDI combination treatment.

5.4 Related Products Not Recommended

The use of SOVALDI with other products containing sofosbuvir is not recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone and Another HCV Direct Acting Antiviral [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

When SOVALDI is administered with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, refer to the respective prescribing information for a description of adverse reactions associated with their use.

The safety assessment of SOVALDI was based on pooled Phase 3 clinical trial data (both controlled and uncontrolled) including:

- 650 subjects who received SOVALDI + ribavirin (RBV) combination therapy for 12 weeks,
- 98 subjects who received SOVALDI + ribavirin combination therapy for 16 weeks,
- 250 subjects who received SOVALDI + ribavirin combination therapy for 24 weeks,
- 327 subjects who received SOVALDI + peginterferon (Peg-IFN) alfa + ribavirin combination therapy for 12 weeks,
- 243 subjects who received peginterferon alfa + ribavirin for 24 weeks, and
- 71 subjects who received placebo (PBO) for 12 weeks [see *Clinical Studies (14)*].

The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse events was 4% for subjects receiving placebo, 1% for subjects receiving SOVALDI + ribavirin for 12 weeks, less than 1% for subjects receiving SOVALDI + ribavirin for 24 weeks, 11% for subjects receiving peginterferon alfa + ribavirin for 24 weeks and 2% for subjects receiving SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin for 12 weeks.

Adverse events observed in at least 15% of subjects in the Phase 3 clinical trials outlined above are provided in Table 2. A side-by-side tabulation is displayed to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trial designs.

The most common adverse events (at least 20%) for SOVALDI + ribavirin combination therapy were fatigue and headache. The most common adverse events (at least 20%) for SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin combination therapy were fatigue, headache, nausea, insomnia and anemia.

Table 2 Adverse Events (All Grades and without Regard to Causality) Reported in ≥15% of Subjects with HCV in Any Treatment Arm

	Interferon-free Regimens			Interferon-containing Regimens	
	PBO 12 weeks	SOVALDI + RBV ^a 12 weeks	SOVALDI + RBV ^a 24 weeks	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 weeks	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 weeks
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatigue	24%	38%	30%	55%	59%
Headache	20%	24%	30%	44%	36%
Nausea	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnia	4%	15%	16%	29%	25%
Pruritus	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Asthenia	3%	6%	21%	3%	5%
Rash	8%	8%	9%	18%	18%
Decreased Appetite	10%	6%	6%	18%	18%
Chills	1%	2%	2%	18%	17%
Influenza Like Illness	3%	3%	6%	18%	16%
Pyrexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarrhea	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	<1%	<1%	12%	17%
Myalgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritability	1%	10%	10%	16%	13%

a. Subjects received weight-based ribavirin (1000 mg per day if weighing <75 kg or 1200 mg per day if weighing ≥75 kg).

b. Subjects received 800 mg ribavirin per day regardless of weight.

With the exception of anemia and neutropenia, the majority of events presented in Table 2 occurred at severity of grade 1 in SOVALDI-containing regimens.

Less Common Adverse Reactions Reported in Clinical Trials (less than 1%): The following adverse reactions occurred in less than 1% of subjects receiving SOVALDI in a combination regimen in any one trial. These events have been included because of their seriousness or assessment of potential causal relationship.

Hematologic Effects: pancytopenia (particularly in subjects receiving concomitant pegylated interferon).

Psychiatric Disorders: severe depression (particularly in subjects with pre-existing history of psychiatric illness), including suicidal ideation and suicide.

Laboratory Abnormalities:

Changes in selected hematological parameters are described in Table 3. A side-by-side tabulation is displayed to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trial designs.

Table 3 Percentage of Subjects Reporting Selected Hematological Parameters

Hematological Parameters	Interferon-free Regimens			Interferon-containing Regimens	
	PBO 12 weeks	SOVALDI + RBV ^a 12 weeks	SOVALDI + RBV ^a 24 weeks	Peg-IFN + RBV ^b 24 weeks	SOVALDI + Peg-IFN + RBV ^a 12 weeks
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobin (g/dL)					
<10	0	8%	6%	14%	23%
<8.5	0	1%	<1%	2%	2%
Neutrophils (x10 ⁹ /L)					
≥0.5 – <0.75	1%	<1%	0	12%	15%
<0.5	0	<1%	0	2%	5%
Platelets (x10 ⁹ /L)					
≥25 – <50	3%	<1%	1%	7%	<1%
<25	0	0	0	0	0

a. Subjects received weight-based ribavirin (1000 mg per day if weighing <75 kg or 1200 mg per day if weighing ≥75 kg).

b. Subjects received 800 mg ribavirin per day regardless of weight.

Bilirubin Elevations

Total bilirubin elevation of more than 2.5xULN was observed in none of the subjects in the SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin 12 weeks group and in 1%, 3% and 3% of subjects in the peginterferon alfa + ribavirin 24 weeks, SOVALDI + ribavirin 12 weeks and SOVALDI + ribavirin 24 weeks groups, respectively. Bilirubin levels peaked during the first 1 to 2 weeks of treatment and subsequently decreased and returned to baseline levels by post-treatment Week 4. These bilirubin elevations were not associated with transaminase elevations.

Creatine Kinase Elevations

Creatine kinase was assessed in the FISSION and NEUTRINO trials. Isolated, asymptomatic creatine kinase elevation of greater than or equal to 10xULN was observed in less than 1%, 1% and 2% of subjects in the peginterferon alfa + ribavirin 24 weeks, SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin 12 weeks and SOVALDI + ribavirin 12 weeks groups, respectively.

Lipase Elevations

Isolated, asymptomatic lipase elevation of greater than 3xULN was observed in less than 1%, 2%, 2%, and 2% of subjects in the SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin 12 weeks, SOVALDI + ribavirin 12 weeks, SOVALDI + ribavirin 24 weeks and peginterferon alfa + ribavirin 24 weeks groups, respectively.

Patients with HCV/HIV-1 Co-infection

SOVALDI used in combination with ribavirin was assessed in 223 HCV/HIV-1 co-infected subjects [see *Clinical Studies (14.4)*]. The safety profile in HCV/HIV-1 co-infected subjects was similar to that observed in HCV mono-infected subjects. Elevated total bilirubin (grade 3 or 4) was observed in 30/32 (94%) subjects receiving atazanavir as part of the antiretroviral regimen. None of the subjects had concomitant transaminase increases. Among subjects not taking atazanavir, grade 3 or 4 elevated total bilirubin was observed in 2 (1.5%) subjects, similar to the rate observed with HCV mono-infected subjects receiving SOVALDI + ribavirin in Phase 3 trials.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of SOVALDI. Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiac Disorders

Serious symptomatic bradycardia has been reported in patients taking amiodarone who initiate treatment with SOVALDI in combination with another HCV direct acting antiviral [see *Warnings and Precautions (5.1)*, *Drug Interactions (7.1)*].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potentially Significant Drug Interactions

Sofosbuvir is a substrate of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) while the predominant circulating metabolite GS-331007 is not. Drugs that are P-gp inducers in the intestine (e.g., rifampin or St. John's wort) may decrease sofosbuvir plasma concentration, leading to reduced therapeutic effect of SOVALDI, and thus concomitant use with SOVALDI is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Information on potential drug interactions with SOVALDI is summarized in Table 4. The table is not all-inclusive [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 4 Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in Dosage or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^b	Clinical Comment
Antiarrhythmics: amiodarone	Effect on amiodarone and sofosbuvir concentrations unknown	Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA may result in serious symptomatic bradycardia. The mechanism of this effect is unknown. Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.1), <i>Adverse Reactions</i> (6.2)].
Anticonvulsants: carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of SOVALDI with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of SOVALDI. Coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: rifabutin rifampin rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of SOVALDI with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of SOVALDI. Coadministration is not recommended. Coadministration of SOVALDI with rifampin, an intestinal P-gp inducer, is not recommended [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].
Herbal Supplements: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of SOVALDI with St. John's wort, an intestinal P-gp inducer, is not recommended [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].
HIV Protease Inhibitors: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of SOVALDI with tipranavir/ritonavir is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of SOVALDI. Coadministration is not recommended.

a. This table is not all-inclusive.

b. ↓ = decrease.

7.2 Drugs without Clinically Significant Interactions with SOVALDI

In addition to the drugs included in Table 4, the interaction between SOVALDI and the following drugs was evaluated in clinical trials and no dose adjustment is needed for either drug [See *Clinical Pharmacology* (12.3)]: cyclosporine, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabine, methadone, oral contraceptives, raltegravir, rilpivirine, tacrolimus, or tenofovir disoproxil fumarate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B:

There are no adequate and well-controlled studies with SOVALDI in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, SOVALDI should be used during pregnancy only if the potential for benefit justifies the potential risk to the fetus.

If SOVALDI is administered with ribavirin or peginterferon 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 prescribing information for more information on use in males and females of child-bearing potential.

Animal Data

No effects on fetal development have been observed in rats and rabbits at the highest doses tested. In the rat and rabbit, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 increased over the course of gestation from approximately 5- to 10-fold and 12- to 28-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose, respectively.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether SOVALDI and its metabolites are present in human breast milk. The predominant circulating metabolite GS-331007 was the primary component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. 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 the drug or from the underlying maternal condition.

If SOVALDI is administered in a regimen containing ribavirin, the information for ribavirin with regard to nursing mothers also applies to this combination regimen. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on use in nursing mothers.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SOVALDI in children less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

SOVALDI was administered to 90 subjects aged 65 and over. The response rates observed for subjects over 65 years of age were similar to that of younger subjects across treatment groups. No dosage adjustment of SOVALDI is warranted in geriatric patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of SOVALDI is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of SOVALDI have not been established in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73m²) or ESRD requiring hemodialysis. No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment or ESRD [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

(12.3)]. Refer also to ribavirin and peginterferon alfa prescribing information for patients with CrCl less than 50 mL/min.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of SOVALDI is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Safety and efficacy of SOVALDI have not been established in patients with decompensated cirrhosis. See peginterferon alfa prescribing information for contraindication in hepatic decompensation.

8.8 Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation

SOVALDI was studied in HCV-infected subjects with hepatocellular carcinoma prior to undergoing liver transplantation in an open-label clinical trial evaluating the safety and efficacy of SOVALDI and ribavirin administered pre-transplant to prevent post-transplant HCV reinfection. The primary endpoint of the trial was post-transplant virologic response (pTVR) defined as HCV RNA less than lower limit of quantification (LLOQ) at 12 weeks post-transplant. HCV-infected subjects, regardless of genotype, with hepatocellular carcinoma (HCC) meeting the MILAN criteria (defined as the presence of a tumor 5 cm or less in diameter in patients with single hepatocellular carcinomas and no more than three tumor nodules, each 3 cm or less in diameter in patients with multiple tumors and no extrahepatic manifestations of the cancer or evidence of vascular invasion of tumor) received 400 mg SOVALDI and weight-based 1000-1200 mg ribavirin daily for 24-48 weeks or until the time of liver transplantation, whichever occurred first. An interim analysis was conducted on 61 subjects who received SOVALDI and ribavirin; 45 subjects had HCV genotype 1; 44 subjects had a baseline CPT score less than 7 and all subjects had a baseline unadjusted MELD score up to 14. Of these 61 subjects, 41 subjects underwent liver transplantation following up to 48 weeks of treatment with SOVALDI and ribavirin; 37 had HCV RNA less than LLOQ at the time of transplantation. Of the 37 subjects, the post-transplant virologic response (pTVR) rate is 64% (23/36) in the 36 evaluable subjects who have reached the 12 week post-transplant time point. The safety profile of SOVALDI and ribavirin in HCV-infected subjects prior to liver transplantation was comparable to that observed in subjects treated with SOVALDI and ribavirin in Phase 3 clinical trials.

8.9 Post-Liver Transplant Patients

The safety and efficacy of SOVALDI have not been established in post-liver transplant patients.

8.10 Patients with Genotype 5 or 6 HCV Infection

Available data on subjects with genotype 5 or 6 HCV infection are insufficient for dosing recommendations.

10 OVERDOSAGE

The highest documented dosage of sofosbuvir was a single dose of sofosbuvir 1200 mg (three times the recommended dosage) administered to 59 healthy subjects. In that trial,

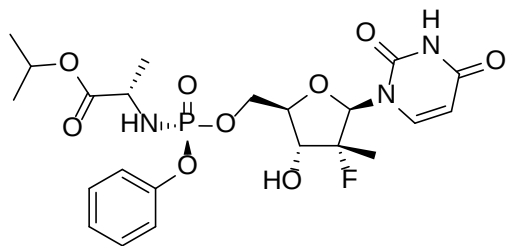
there were no untoward effects observed at this dosage level, and adverse events were similar in frequency and severity to those reported in the placebo and sofosbuvir 400 mg treatment groups. The effects of higher dosages are not known.

No specific antidote is available for overdose with SOVALDI. If overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with SOVALDI consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. A 4-hour hemodialysis session removed 18% of the administered dose.

11 DESCRIPTION

SOVALDI (sofosbuvir) is a nucleotide analog inhibitor of HCV NS5B polymerase.

The IUPAC name for sofosbuvir is (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate. It has a molecular formula of $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ and a molecular weight of 529.45. It has the following structural formula:



Sofosbuvir is a white to off-white crystalline solid with a solubility of ≥ 2 mg/mL across the pH range of 2-7.7 at 37 °C and is slightly soluble in water.

SOVALDI tablets are for oral administration. Each tablet contains 400 mg of sofosbuvir. The tablets include the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing the following inactive ingredients: polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sofosbuvir is a direct-acting antiviral agent against the hepatitis C virus [see *Microbiology (12.4)*].

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of sofosbuvir 400 and 1200 mg (three times the recommended dosage) on QTc interval was evaluated in a randomized, single-dose, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four period crossover thorough QT trial in 59 healthy

subjects. At a dosage three times the maximum recommended dosage, SOVALDI does not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetic properties of sofosbuvir and the predominant circulating metabolite GS-331007 have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Following oral administration of SOVALDI, sofosbuvir was absorbed with a peak plasma concentration observed at ~0.5–2 hour post-dose, regardless of dose level. Peak plasma concentration of GS-331007 was observed between 2 to 4 hours post-dose. Based on population pharmacokinetic analysis in subjects with genotype 1 to 6 HCV infection who were coadministered ribavirin (with or without pegylated interferon), geometric mean steady state AUC₀₋₂₄ was 969 ng•hr/mL for sofosbuvir (N=838), and 6790 ng•hr/mL for GS-331007 (N=1695). Relative to healthy subjects administered sofosbuvir alone (N=272), the sofosbuvir AUC₀₋₂₄ was 60% higher; and GS-331007 AUC₀₋₂₄ was 39% lower, respectively, in HCV-infected subjects. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose proportional over the dose range of 200 mg to 1200 mg.

Effect of Food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of SOVALDI with a standardized high fat meal did not substantially affect the sofosbuvir C_{max} or AUC_{0-inf}. The exposure of GS-331007 was not altered in the presence of a high-fat meal. Therefore, SOVALDI can be administered without regard to food.

Distribution

Sofosbuvir is approximately 61–65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 microgram/mL to 20 microgram/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [¹⁴C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of ¹⁴C-radioactivity was approximately 0.7.

Metabolism

Sofosbuvir is extensively metabolized in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalyzed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*.

After a single 400 mg oral dose of [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir and GS-331007 accounted for approximately 4% and greater than 90% of drug related material (sum of

molecular weight-adjusted AUC of sofosbuvir and its metabolites) systemic exposure, respectively.

Elimination

Following a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, feces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. These data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 were 0.4 and 27 hours, respectively.

Specific Populations

Race

Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that race had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir and GS-331007.

Gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences have been observed between men and women for sofosbuvir and GS-331007.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of sofosbuvir in pediatric patients have not been established [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

Geriatric Patients

Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected subjects showed that within the age range (19 to 75 years) analyzed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007 [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative subjects with mild (eGFR between 50 to less than 80 mL/min/1.73m²), moderate (eGFR between 30 to less than 50 mL/min/1.73m²), severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73m²) and subjects with end stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to subjects with normal renal function (eGFR greater than 80 mL/min/1.73m²), the sofosbuvir AUC_{0-inf} was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 AUC_{0-inf} was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In subjects with ESRD, relative to subjects with normal renal function, sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-inf} was 28% and 1280% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before hemodialysis compared with 60% and 2070% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after hemodialysis, respectively. A 4 hour hemodialysis session removed approximately 18% of administered dose. No dosage adjustment is required for patients with mild or

moderate renal impairment. The safety and efficacy of SOVALDI have not been established in patients with severe renal impairment or ESRD. No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment or ESRD [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C). Relative to subjects with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC₀₋₂₄ were 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC₀₋₂₄ were 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected subjects indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure of sofosbuvir and GS-331007. No dosage adjustment of SOVALDI is recommended for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Assessment of Drug Interactions

Sofosbuvir is a substrate of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) while GS-331007 is not. Drugs that are P-gp inducers in the intestine (e.g., rifampin or St. John's wort) may decrease sofosbuvir plasma concentration, leading to reduced therapeutic effect of SOVALDI, and thus concomitant use with SOVALDI is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Drug Interactions (7.1)*].

Coadministration of SOVALDI with drugs that inhibit P-gp and/or BCRP may increase sofosbuvir plasma concentration without increasing GS-331007 plasma concentration; accordingly, SOVALDI may be coadministered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of P-gp and BCRP and thus are not expected to increase exposures of drugs that are substrates of these transporters.

The intracellular metabolic activation pathway of sofosbuvir is mediated by generally low affinity and high capacity hydrolase and nucleotide phosphorylation pathways that are unlikely to be affected by concomitant drugs.

The effects of coadministered drugs on the exposure of sofosbuvir and GS-331007 are shown in Table 5. The effects of sofosbuvir on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 6 [see *Drug Interactions (7.2)*].

Table 5 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Sofosbuvir and the Predominant Circulating Metabolite GS-331007 in the Presence of the Coadministered Drug^a

Co-administered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Sofosbuvir Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Sofosbuvir and GS-331007 PK With/Without Coadministered Drug No Effect=1.00			
					C _{max}	AUC	C _{min}
Cyclosporine	600 single dose	400 single dose	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
				GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
Darunavir (boosted with ritonavir)	800/100 once daily	400 single dose	18	sofosbuvir	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
				GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
Efavirenz ^c	600 once daily	400 single dose	16	sofosbuvir	0.81 (0.60, 1.10)	0.94 (0.76, 1.16)	NA
Emtricitabine ^c	200 once daily						
Tenofovir disoproxil fumarate ^c	300 once daily			GS-331007	0.77 (0.70, 0.84)	0.84 (0.76, 0.92)	NA
Methadone	30 to 130 once daily	400 once daily	14	sofosbuvir	0.95 ^b (0.68, 1.33)	1.30 ^b (1.00, 1.69)	NA
				GS-331007	0.73 ^b (0.65, 0.83)	1.04 ^b (0.89, 1.22)	NA
Rilpivirine	25 once daily	400 single dose	17	sofosbuvir	1.21 (0.90, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)	NA
				GS-331007	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)	NA
Tacrolimus	5 single dose	400 single dose	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
				GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA = not available/not applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers

b. Comparison based on historic control

c. Administered as efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose tablet

No effect on the pharmacokinetic parameters of sofosbuvir and GS-331007 was observed with raltegravir.

Table 6 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Sofosbuvir^a

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Sofosbuvir Dose (mg)	N	Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK With/Without Sofosbuvir No Effect=1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Norelgestromin	norgestimate 0.18/0.215/0.25/ ethinyl estradiol 0.025 once daily	400 once daily	15	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel				1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol				1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Raltegravir	400 twice daily	400 single dose	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
Tacrolimus	5 single dose	400 single dose	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
Tenofovir disoproxil fumarate ^b	300 once daily	400 single dose	16	1.25 (1.08, 1.45)	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.91, 1.07)

NA = not available/not applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers

b. Administered as efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose tablet

No effect on the pharmacokinetic parameters of the following coadministered drugs was observed with sofosbuvir: cyclosporine, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabine, methadone, or rilpivirine.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Sofosbuvir is an inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotype 1b, 2a, 3a and 4a with IC₅₀ values ranging from 0.7 to 2.6 micromolar. GS-461203 is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral Activity

In HCV replicon assays, the EC₅₀ values of sofosbuvir against full-length replicons from genotype 1a, 1b, 2a, 3a and 4a, and chimeric 1b replicons encoding NS5B from genotype 2b, 5a or 6a ranged from 0.014 to 0.11 micromolar. The median EC₅₀ value of sofosbuvir against chimeric replicons encoding NS5B sequences from clinical isolates

was 0.062 micromolar for genotype 1a (range 0.029–0.128 micromolar; N=67), 0.102 micromolar for genotype 1b (range 0.045–0.170 micromolar; N=29), 0.029 micromolar for genotype 2 (range 0.014–0.081 micromolar; N=15) and 0.081 micromolar for genotype 3a (range 0.024–0.181 micromolar; N=106). In infectious virus assays, the EC₅₀ values of sofosbuvir against genotype 1a and 2a were 0.03 and 0.02 micromolar, respectively. The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir. Evaluation of sofosbuvir in combination with interferon alpha or ribavirin showed no antagonistic effect in reducing HCV RNA levels in replicon cells.

Resistance

In Cell Culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. An M289L substitution developed along with the S282T substitution in genotype 2a, 5 and 6 replicons. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution showed reduced susceptibility to GS-461203 compared to respective wild-types.

In Clinical Trials

In a pooled analysis of 982 subjects who received SOVALDI in Phase 3 trials, 224 subjects had post-baseline NS5B genotypic data from next generation nucleotide sequencing (assay cutoff of 1%).

Treatment-emergent substitutions L159F (n=6) and V321A (n=5) were detected in post-baseline samples from GT3a-infected subjects across the Phase 3 trials. No detectable shift in the phenotypic susceptibility to sofosbuvir of subject isolates with L159F or V321A substitutions was seen. The sofosbuvir-associated resistance substitution S282T was not detected at baseline or in the failure isolates from Phase 3 trials. However, an S282T substitution was detected in one genotype 2b subject who relapsed at Week 4 post-treatment after 12 weeks of sofosbuvir monotherapy in the Phase 2 trial P7977-0523 [ELECTRON]. The isolate from this subject displayed a mean 13.5-fold reduced susceptibility to sofosbuvir. For this subject, the S282T substitution was no longer detectable at Week 12 post-treatment by next generation sequencing with an assay cutoff of 1%.

In the trial done in subjects with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation where subjects received up to 48 weeks of sofosbuvir and ribavirin, the L159F substitution emerged in multiple subjects with GT1a or GT2b HCV who experienced virologic failure (breakthrough and relapse). Furthermore, the presence of substitutions L159F and/or C316N at baseline was associated with sofosbuvir breakthrough and relapse post-transplant in multiple subjects infected with GT1b HCV. In addition, S282R

and L320F substitutions were detected on-treatment by next generation sequencing in a subject infected with GT1a HCV with a partial treatment response.

The clinical significance of these substitutions is not known.

Cross Resistance

HCV replicons expressing the sofosbuvir-associated resistance substitution S282T were susceptible to NS5A inhibitors and ribavirin. HCV replicons expressing the ribavirin-associated substitutions T390I and F415Y were susceptible to sofosbuvir. Sofosbuvir was active against HCV replicons with NS3/4A protease inhibitor, NS5B non-nucleoside inhibitor and NS5A inhibitor resistant variants.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Use with Ribavirin and/or Peginterferon alfa: Refer to prescribing information for ribavirin and/or peginterferon alfa for information on carcinogenesis and mutagenesis.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with sofosbuvir. Mice were administered doses of up to 200 mg/kg/day in males and 600 mg/kg/day in females, while rats were administered doses of up to 750 mg/kg/day in males and females. No increase in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested in mice and rats, resulting in AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 of approximately 7- and 30-fold (in mice) and 13- and 17-fold (in rats), in males and females respectively, the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Impairment of Fertility

Use with Ribavirin and/or Peginterferon alfa: Refer to prescribing information for ribavirin and/or peginterferon for information on impairment of fertility.

Sofosbuvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats. At the highest dose tested, AUC exposure to the predominant circulating metabolite GS-331007 was approximately 8-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

The safety and efficacy of SOVALDI was evaluated in five Phase 3 trials in a total of 1724 HCV mono-infected subjects with genotypes 1 to 6 chronic hepatitis C virus and

one Phase 3 trial in 223 HCV/HIV-1 co-infected subjects with genotype 1, 2 or 3 HCV, as summarized in Table 7.

Table 7 Trials Conducted with SOVALDI with Peginterferon Alfa and/or Ribavirin in Subjects with Chronic HCV Genotype 1, 2, 3, or 4 Infection

Trial	Population	Study Arms (Number of Subjects Treated)
NEUTRINO	Treatment naïve (TN) (GT1, 4, 5 or 6)	SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12 weeks (327)
FISSION	TN (GT2 or 3)	SOVALDI+RBV 12 Weeks (256) Peg-IFN alfa+RBV 24 weeks (243)
POSITRON	Interferon intolerant, ineligible or unwilling subjects (GT2 or 3)	SOVALDI+RBV 12 Weeks (207) Placebo 12 weeks (71)
FUSION	Previous interferon relapsers or nonresponders (GT2 or 3)	SOVALDI+RBV 12 Weeks (103) SOVALDI+RBV 16 Weeks (98)
VALENCE	TN or previous interferon relapsers or nonresponders (GT2 or 3)	SOVALDI+RBV 12 Weeks for GT2 (73) SOVALDI+RBV 12 Weeks for GT3 (11) SOVALDI+RBV 24 Weeks for GT3 (250) Placebo for 12 weeks (85)
PHOTON-1	- HCV/HIV-1 co-infected TN (GT1) - HCV/HIV-1 co-infected TN or previous interferon relapsers or nonresponders (GT2 or 3)	SOVALDI+RBV 24 Weeks for GT1 (114) SOVALDI+RBV 12 Weeks for GT2 or 3 TN (68) SOVALDI+RBV 24 Weeks for GT2 or 3 previous interferon relapsers or nonresponders (41)

Subjects in these trials had compensated liver disease including cirrhosis. SOVALDI was administered at a dose of 400 mg once daily. The ribavirin (RBV) dosage was weight-based at 1000-1200 mg daily administered in two divided doses when used in combination with SOVALDI, and the peginterferon alfa 2a dosage, where applicable, was 180 micrograms per week. Treatment duration was fixed in each trial and was not guided by subjects' HCV RNA levels (no response guided algorithm). Plasma HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU per mL. Sustained virologic response (SVR12) was the primary endpoint which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the end of treatment.

14.2 Clinical Trials in Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

Treatment-Naïve Adults — NEUTRINO (Study 110)

NEUTRINO was an open-label, single-arm trial that evaluated 12 weeks of treatment with SOVALDI in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1, 4, 5 or 6 HCV infection compared to pre-specified historical control.

Treated subjects (N=327) had a median age of 54 years (range: 19 to 70); 64% of the subjects were male; 79% were White, 17% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 18 to 56 kg/m²); 78% had baseline HCV RNA greater than 6 log₁₀ IU per mL; 17% had cirrhosis; 89% had HCV genotype 1; 9% had HCV genotype 4 and 2% had HCV genotype 5 or 6. Table 8 presents the SVR12 for the treatment group of SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin in subjects with genotype 1 or 4 HCV. Available data on subjects with genotype 5 or 6 HCV treated with SOVALDI + peginterferon alfa + ribavirin for 12 weeks were insufficient for dosing recommendations; therefore these results are not presented in Table 8 [see *Use in Specific Populations* (8.10)].

Table 8 Study NEUTRINO: SVR12 for Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 weeks
	N=320
Overall SVR	90% (289/320)
Genotype 1 ^a	90% (262/292)
Genotype 1a	92% (206/225)
Genotype 1b	83% (55/66)
Genotype 4	96% (27/28)
Outcome for subjects without SVR	
On-treatment virologic failure	0/320
Relapse ^b	9% (28/319)
Other ^c	1% (3/320)

a. One subject had genotype 1a/1b mixed infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

SVR12 for selected subgroups are presented in Table 9.

Table 9 SVR12 Rates for Selected Subgroups in NEUTRINO in Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 weeks
Cirrhosis	
No	93% (247/267)
Yes	79% (42/53)
Race	
Black	87% (47/54)
Non-black	91% (242/266)
Multiple Baseline Factors	
Genotype 1, Metavir F3/F4 fibrosis, IL28B non-C/C, HCV RNA >800,000 IU/mL	71% (37/52)

SVR12 rates were 99% (89/90) in subjects with genotype 1 or 4 HCV and baseline IL28B C/C allele and 87% (200/230) in subjects with genotype 1 or 4 HCV and baseline IL28B non-C/C alleles.

It is estimated that the SVR12 in patients who previously failed pegylated interferon and ribavirin therapy will approximate the observed SVR12 in NEUTRINO subjects with multiple baseline factors traditionally associated with a lower response to interferon-based treatment (Table 9). The SVR12 rate in the NEUTRINO trial in genotype 1 subjects with IL28B non-C/C alleles, HCV RNA greater than 800,000 IU/mL and Metavir F3/F4 fibrosis was 71% (37/52).

14.3 Clinical Trials in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV

Treatment-Naïve Adults — FISSION (Study 1231)

FISSION was a randomized, open-label, active-controlled trial that evaluated 12 weeks of treatment with SOVALDI and ribavirin compared to 24 weeks of treatment with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 2 and 3 HCV. The ribavirin dosage used in the SOVALDI + ribavirin and peginterferon alfa 2a + ribavirin arms were weight-based 1000-1200 mg per day and 800 mg per day regardless of weight, respectively. Subjects were randomized in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence vs. absence), HCV genotype (2 vs. 3) and baseline HCV RNA level (less than 6 log₁₀ IU/mL vs. at least 6 log₁₀ IU/mL). Subjects with genotype 2 or 3 HCV were enrolled in an approximately 1:3 ratio.

Treated subjects (N=499) had a median age of 50 years (range: 19 to 77); 66% of the subjects were male; 87% were White, 3% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 17 to 52 kg/m²); 57% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU per mL; 20% had cirrhosis; 72% had HCV genotype 3. Table 11 presents the SVR12 for the treatment groups of SOVALDI + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin in subjects with genotype 2 HCV. SVR12 for genotype 3 subjects treated with SOVALDI + ribavirin for 12 weeks was suboptimal; therefore these results are not presented in Table 10.

Table 10 Study FISSION: SVR12 in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks	Peg-IFN alfa + RBV 24 weeks
	N=73 ^a	N=67 ^a
SVR12	95% (69/73)	78% (52/67)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/73	4% (3/67)
Relapse ^b	5% (4/73)	15% (9/62)
Other ^c	0/73	4% (3/67)

- a. Including three subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.
- b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
- c. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

SVR12 for genotype 2 HCV infected subjects with cirrhosis at baseline are presented in Table 11.

Table 11 SVR12 Rates by Cirrhosis in Study FISSION in Subjects with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks	Peg-IFN alfa + RBV 24 weeks
	N=73	N=67
Cirrhosis		
No	97% (59/61)	81% (44/54)
Yes	83% (10/12)	62% (8/13)

Interferon Intolerant, Ineligible or Unwilling Adults – POSITRON (Study 107)

POSITRON was a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial that evaluated 12 weeks of treatment with SOVALDI and ribavirin (N=207) compared to placebo (N=71) in subjects who are interferon intolerant, ineligible or unwilling. Subjects were randomized in 3:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence vs. absence).

Treated subjects (N=278) had a median age of 54 years (range: 21 to 75); 54% of the subjects were male; 91% were White, 5% were Black; 11% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 18 to 53 kg/m²); 70% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU per mL; 16% had cirrhosis; 49% had HCV genotype 3. The proportions of subjects who were interferon intolerant, ineligible, or unwilling were 9%, 44%, and 47%, respectively. Most subjects had no prior HCV treatment (81%). Table 13 presents the SVR12 for the treatment groups of SOVALDI + ribavirin and placebo in subjects with genotype 2 HCV. SVR12 for genotype 3 subjects treated with SOVALDI + ribavirin for 12 weeks was suboptimal; therefore these results are not presented in Table 12.

Table 12 Study POSITRON: SVR12 in Interferon Intolerant, Ineligible or Unwilling Subjects with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks	Placebo 12 weeks
	N=109	N= 34
SVR12	93% (101/109)	0/34
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/109	97% (33/34)
Relapse ^a	5% (5/107)	0/0
Other ^b	3% (3/109)	3% (1/34)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 13 presents the subgroup analysis for cirrhosis and interferon classification in subjects with genotype 2 HCV.

Table 13 SVR12 Rates for Selected Subgroups in POSITRON in Subjects with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks
	N=109
Cirrhosis	
No	92% (85/92)
Yes	94% (16/17)
Interferon Classification	
Ineligible	88% (36/41)
Intolerant	100% (9/9)
Unwilling	95% (56/59)

Previously Treated Adults – FUSION (Study 108)

FUSION was a randomized, double-blinded trial that evaluated 12 or 16 weeks of treatment with SOVALDI and ribavirin in subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment (relapsers and nonresponders). Subjects were randomized in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence vs. absence) and HCV genotype (2 vs. 3).

Treated subjects (N=201) had a median age of 56 years (range: 24 to 70); 70% of the subjects were male; 87% were White; 3% were Black; 9% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 19 to 44 kg/m²); 73% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU per mL; 34% had cirrhosis; 63% had HCV genotype 3; 75% were prior relapsers. Table 15 presents the SVR12 for the treatment groups of SOVALDI + ribavirin for 12 weeks in subjects with genotype 2 HCV. Treatment of 16 weeks in subjects with genotype 2 HCV was not shown to increase the SVR12 observed with 12 weeks of treatment. SVR12 for genotype 3 subjects treated with SOVALDI + ribavirin for 12 or 16 weeks was suboptimal; therefore these results are not presented in Table 14.

Table 14 Study FUSION: SVR12 in Previous Interferon Relapsers and Nonresponders with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks
	N=39 ^a
SVR12	82% (32/39)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment virologic failure	0/39
Relapse ^b	18% (7/39)
Other ^c	0/39

a. Including three subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 15 presents the subgroup analysis for cirrhosis and response to prior HCV treatment in subjects with genotype 2 HCV.

Table 15 SVR12 Rates for Selected Subgroups in Study FUSION in Subjects with Genotype 2 HCV

	SOVALDI + RBV 12 weeks
	N=39
Cirrhosis	
No	90% (26/29)
Yes	60% (6/10)
Response to prior HCV treatment	
Relapser/ breakthrough	86% (25/29)
Nonresponder	70% (7/10)

Treatment-Naïve and Previously Treated Adults — VALENCE (Study 133)

The VALENCE trial evaluated SOVALDI in combination with weight-based ribavirin for the treatment of genotype 2 or 3 HCV infection in treatment-naïve subjects or subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment, including subjects with compensated cirrhosis. The original trial design was a 4 to 1 randomization to SOVALDI + ribavirin for 12 weeks or placebo. Based on emerging data, this trial was unblinded and all genotype 2 HCV-infected subjects continued the original planned treatment and received SOVALDI + ribavirin for 12 weeks, and duration of treatment with SOVALDI + ribavirin in genotype 3 HCV-infected subjects was extended to 24 weeks. Eleven genotype 3 subjects had already completed SOVALDI + ribavirin for 12 weeks at the time of the amendment.

Treated subjects (N=419) had a median age of 51 years (range: 19 to 74); 60% of the subjects were male; mean body mass index was 26 kg/m² (range: 17 to 44 kg/m²); the mean baseline HCV RNA level was 6.4 log₁₀ IU per mL; 78% had HCV genotype 3; 58% of the subjects were treatment-experienced and 65% of those subjects experienced relapse/breakthrough to prior HCV treatment.

Table 16 presents the SVR12 for the treatment groups of SOVALDI + ribavirin for 12 weeks and 24 weeks.

Table 16 Study VALENCE^a: SVR12 in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV Who were Treatment-Naïve or Who Did Not Achieve SVR12 with Prior Interferon-Based Treatment

	Genotype 2 SOVALDI + RBV 12 weeks	Genotype 3 SOVALDI + RBV 24 weeks
	N=73	N=250
Overall SVR	93% (68/73)	84% (210/250)
Outcome for subjects without SVR		
On-treatment virologic failure	0% (0/73)	<1% (1/250)
Relapse ^b	7% (5/73)	14% (34/249)
Treatment-naïve	3% (1/32)	5% (5/105)
Treatment-experienced	10% (4/41)	20% (29/144)
Other ^c	0% (0/73)	2% (5/250)

a. Placebo subjects (N=85) were not included as none achieved SVR12.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 17 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and prior HCV treatment experience.

Table 17 SVR12 Rates for Selected Subgroups by Genotype in Study VALENCE in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV

	Genotype 2 SOVALDI + RBV 12 weeks	Genotype 3 SOVALDI + RBV 24 weeks
	N=73	N=250
Treatment-naïve	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirrhotic	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrhotic	100% (2/2)	92% (12/13)
Treatment-experienced	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirrhotic	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhotic	88% (7/8)	60% (27/45)

14.4 Clinical Trials in Subjects Co-infected with HCV and HIV-1

SOVALDI was studied in an open-label clinical trial (Study PHOTON-1) evaluating the safety and efficacy of 12 or 24 weeks of treatment with SOVALDI and ribavirin in subjects with genotype 1, 2 or 3 chronic hepatitis C co-infected with HIV-1. Genotype 2 and 3 subjects were either HCV treatment-naïve or experienced, whereas genotype 1 subjects were all treatment-naïve. Subjects received 400 mg SOVALDI and weight-based ribavirin (1000 mg for subjects weighing less than 75 kg or 1200 mg for subjects

weighing at least 75 kg) daily for 12 or 24 weeks based on genotype and prior treatment history. Subjects were either not on antiretroviral therapy with a CD4+ cell count greater than 500 cells/mm³ or had virologically suppressed HIV-1 with a CD4+ cell count greater than 200 cells/mm³. Efficacy data 12 weeks post treatment are available for 210 subjects (see Table 18).

Table 18 Study PHOTON-1^a: SVR12 in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1, 2, or 3 HCV

	HCV genotype 1	HCV genotype 2	HCV genotype 3
	SOVALDI + RBV 24 weeks TN (N=114)	SOVALDI + RBV 12 weeks TN (N=26)	SOVALDI + RBV 24 weeks TE (N=13)
Overall	76% (87/114)	88% (23/26)	92% (12/13)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment virologic failure	1% (1/114)	4% (1/26)	0/13
Relapse ^b	22% (25/113)	0/25	8% (1/13)
Other ^c	1% (1/114)	8% (2/26)	0/13

TN = Treatment-naïve; TE = Treatment-experienced

- Subjects with genotype 2 HCV treated with SOVALDI + RBV for 24 weeks (N=15) and subjects with genotype 3 HCV treated with SOVALDI + RBV for 12 weeks (N=42) are not included in the table.
- The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
- Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

In subjects with HCV genotype 1 infection, the SVR12 rate was 82% (74/90) in subjects with genotype 1a infection and 54% (13/24) in subjects with genotype 1b infection, with relapse accounting for the majority of treatment failures. SVR12 rates in subjects with HCV genotype 1 infection were 80% (24/30) in subjects with baseline IL28B C/C allele and 75% (62/83) in subjects with baseline IL28B non-C/C alleles.

In the 223 HCV subjects with HIV-1 co-infection, the percentage of CD4+ cells did not change during treatment. Median CD4+ cell count decreases of 85 cells/mm³ and 84 cells/mm³ were observed at the end of treatment with SOVALDI + ribavirin for 12 or 24 weeks, respectively. HIV-1 rebound during SOVALDI + ribavirin treatment occurred in 2 subjects (0.9%) on antiretroviral therapy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SOVALDI tablets are yellow, capsule-shaped, film-coated tablets containing 400 mg sofosbuvir debossed with “GSI” on one side and “7977” on the other side. Each bottle contains 28 tablets (NDC 61958-1501-1), a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Store at room temperature below 30 °C (86 °F).

- Dispense only in original container

- Do not use if seal over bottle opening is broken or missing

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone and Another HCV Direct Acting Antiviral

Advise patients to seek medical evaluation immediately for symptoms of bradycardia such as near-fainting or fainting, dizziness or lightheadedness, malaise, weakness, excessive tiredness, shortness of breath, chest pain, confusion or memory problems [see *Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.2), and *Drug Interactions* (7.1)].

Pregnancy

Advise patients to avoid pregnancy during combination treatment with SOVALDI and ribavirin or SOVALDI and peginterferon and ribavirin. Inform patients to notify their health care provider immediately in the event of a pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Drug Interactions

Advise patients that SOVALDI may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report the use of any prescription, non-prescription medication or herbal products to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Drug Interactions* (7.1)].

Hepatitis C Virus Transmission

Inform patients that the effect of treatment of hepatitis C infection on transmission is not known, and that appropriate precautions to prevent transmission of the hepatitis C virus during treatment or in the event of treatment failure should be taken.

Important Information on Co-Administration with Ribavirin or Peginterferon and Ribavirin

Advise patients that the recommended regimen for patients with genotype 1 or 4 HCV infection is SOVALDI administered in combination with peginterferon alfa and ribavirin and the recommended regimen for patients with genotype 2 or 3 HCV infection is SOVALDI administered in combination with ribavirin. If peginterferon and/or ribavirin are permanently discontinued, SOVALDI should also be discontinued.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

SOVALDI is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

204671-GS-003

Patient Information
SOVALDI® (soh-VAHL-dee)
(sofosbuvir)
tablets

Read this Patient Information before you start taking SOVALDI and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

SOVALDI is used in combination with other antiviral medicines. **When taking SOVALDI with ribavirin or in combination with peginterferon alfa and ribavirin you should also read those Medication Guides.**

The information in this Patient Information Leaflet talks about SOVALDI when it is used with ribavirin and in combination with peginterferon alfa and ribavirin.

What is SOVALDI?

SOVALDI is a prescription medicine used with other antiviral medicines to treat chronic (lasting a long time) hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, or 4 infection in adults.

It is not known if SOVALDI is safe and effective in children under 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking SOVALDI?

Before taking SOVALDI, tell your healthcare provider if you:

- have liver problems other than hepatitis C infection
- have had a liver transplant
- have severe kidney problems or you are on dialysis
- have HIV
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. When taking SOVALDI in combination with ribavirin, you should also read the ribavirin Medication Guide for important pregnancy information.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOVALDI passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take SOVALDI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Other medicines may affect how SOVALDI works.

You should not take SOVALDI if you also take other medicines that contain sofosbuvir (Harvoni®).

Especially tell your healthcare provider if you take any of the following medicines:

- amiodarone (Cordarone®, Nexterone®, Pacerone®)
- carbamazepine (Carbatrol®, Epitol®, Equetro®, Tegretol®)
- oxcarbazepine (Trileptal®, Oxtellar XR™)
- phenytoin (Dilantin®, Phenytek®)
- phenobarbital (Luminal®)
- rifabutin (Mycobutin®)
- rifampin (Rifadin®, Rifamate®, Rifater®, Rimactane®)
- rifapentine (Priftin®)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or a product that contains St. John's wort
- tipranavir (Aptivus®)

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take SOVALDI?

- Take 1 tablet of SOVALDI 1 time each day only, with or without food.
- Take SOVALDI exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose unless your healthcare provider tells you to.
- Do not stop taking SOVALDI without first talking with your healthcare provider. If you think there is a reason to stop taking SOVALDI, talk to your healthcare provider before doing so.
- If you miss a dose of SOVALDI, take the missed dose as soon as you remember the same day. Do not take more than 1 tablet (400 mg) of SOVALDI in a day. Take your next dose of SOVALDI at your regular time the next day.
- If you take too much SOVALDI, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of SOVALDI?

The most common side effects of SOVALDI when used in combination with ribavirin include:

- tiredness

- headache

The most common side effects of SOVALDI when used in combination with peginterferon alfa and ribavirin include:

- tiredness
- headache
- nausea
- difficulty sleeping
- low red blood cell count

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of SOVALDI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SOVALDI?

- Store SOVALDI at room temperature below 86°F (30°C).
- Keep SOVALDI in its original container.
- Do not use SOVALDI if the seal over the bottle opening is broken or missing.

Keep SOVALDI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of SOVALDI

It is not known if treatment with SOVALDI will prevent you from infecting another person with the hepatitis C virus during treatment. Talk with your healthcare provider about ways to prevent spreading the hepatitis C virus.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use SOVALDI for a condition for which it was not prescribed. Do not give SOVALDI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

If you would like more information about SOVALDI, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SOVALDI that is written for health professionals.

For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.SOVALDI.com.

What are the ingredients in SOVALDI?

Active ingredient: sofosbuvir

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, and microcrystalline cellulose.

The tablet film-coat contains: polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured and distributed by:
Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404

Issued: August 2015

SOVALDI and HARVONI are trademarks of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

204671-GS-003

1.6.3.2 米国添付文書（日本語訳）

米国添付文書（US Prescribing Information）の日本語訳を、以下に示す。

添付文書の主要部分

ここに挙げている主要部分は、ソバルディを安全に効果的に使用するための情報を全て網羅したものではない。添付文書全文を参照すること。

ソバルディTM（ソホスブビル）錠、経口

米国における承認：2013 年

-----最近の主要な変更-----

適応症及び使用方法（1）	2015 年 8 月
用法及び用量（2.3）	2015 年 8 月
禁忌（4）	2015 年 8 月
警告及び使用上の注意（5.1）	2015 年 8 月
警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.3）	2015 年 8 月

-----適応症及び使用方法-----

ソバルディは、C 型肝炎ウイルス（HCV）ヌクレオチドアナログ NS5B ポリメラーゼ阻害薬であり、抗ウイルス剤併用療法の薬剤のひとつとしてジェノタイプ 1、2、3 及び 4 の C 型慢性肝炎ウイルス（HCV）感染症の治療に用いられる。(1)

-----用法及び用量-----

- 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、食後又は空腹時に服用する。(2.1)
- HCV の治療においてはリバビリン又はペグインターフェロンと併用すること。以下に推奨される併用療法を示す。(2.1)

HCV 単独感染及び HCV/HIV-1 重複感染	治療方法	治療期間
ジェノタイプ 1 又は 4	ソバルディ+ペグインターフェロン α+リバビリン	12 週
ジェノタイプ 2	ソバルディ+リバビリン	12 週
ジェノタイプ 3	ソバルディ+リバビリン	24 週

- HCV/HIV-1 重複感染：HCV/HIV-1 重複感染患者については、上表の推奨用法・用量に従い投与する。(2.1)
- インターフェロンによる治療に不適格とされるジェノタイプ 1 の感染患者については、ソバルディ及びリバビリンの併用による 24 週間の治療を考慮する。(2.1)
- 肝移植待機の肝細胞癌患者における HCV の治療は、リバビリンとの併用により最長 48 週又は肝移植実施までのいずれかの早い時点までとする。(2.1)
- 重度腎機能障害又は末期腎不全の患者における推奨用量は設定されていない。(2.4、8.6)

-----剤型及び含量-----

錠剤：400 mg (3)

-----禁忌-----

- ソバルディをペグインターフェロン α/リバビリン又はリバビリンと併用する場合は、ペグインターフェロン α 及びリバビリンにおいて禁忌とされる患者は、ソバルディを含む併用治療においても禁忌である。(4)

-----警告及び使用上の注意-----

- アミオダロンとの併用における徐脈：アミオダロンとソバルディ及び他の直接作用型抗ウイルス剤（DAA）が併用投与された場合、とりわけ β 遮断薬を投与中の患者、又は併存心疾患及び／又は重度肝疾患を基礎疾患とする患者において、重篤な症候性の徐脈が生じる可能性がある。アミオダロンとソバルディ及び他の直接作用型抗ウイルス剤との併用は推奨されない。他の実施可能な治療選択肢がない場合は、患者の心電図モニタリングを実施すること。(5.1、6.2、7.1)

- ソホスブビルを含有する他の薬剤との併用は推奨されない。(5.4)

-----副作用-----

ソバルディ及びリバビリンの併用で最もよく見られた副作用（発現率が20%以上、全グレード）は、疲労及び頭痛であった。ソバルディ及びペグインターフェロン α /リバビリンの併用で最もよく見られた副作用は、疲労、頭痛、悪心、不眠症及び貧血であった。(6.1)

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、Gilead Sciences, Inc. (1-800-GILEAD-5) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----相互作用-----

- アミオダロンとソバルディ及び他の直接作用型抗ウイルス剤との併用により、重篤な症候性の徐脈が発現する可能性がある。(5.1、6.2、7.1)
- 強力な P-糖蛋白 (P-gp) 誘導作用のある薬剤（例えば、リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート）は、ソホスブビルの濃度を変化させる可能性がある。(5.2、7、12.3)
- 薬物間相互作用の可能性に関しては、治療開始前に、添付文書全文を参照すること。(5.1、5.2、7、12.3)

-----特別な集団における使用-----

- HCV/HIV-1 重複感染患者：安全性及び有効性が検討されている。(14.4)
- 肝移植待機の肝細胞癌患者：安全性及び有効性が検討されている。(8.8)

患者向け情報及び FDA が承認した患者用説明文書については 17 項参照のこと。

2015 年 8 月改訂

添付文書全文：目次*

1 適応症及び使用方法

2 用法及び用量

2.1 成人における推奨用量

2.2 用量調整

2.3 投与中止

2.4 重篤な腎機能障害及び末期腎不全

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 アミオダロンと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用による重篤な症候性の徐脈の発現

5.2 強力な P-糖蛋白（P-gp）誘導剤との併用

5.3 併用される治療法に関連したリスク

5.4 関連する製剤との併用

6 副作用

6.1 臨床試験で発現した副作用

6.2 市販後に報告された副作用

7 薬物相互作用

7.1 潜在的な重大な薬物相互作用

7.2 ソバルディとの併用で臨床的に重大な薬物相互作用はない薬剤

8 特別な集団での使用

8.1 妊婦

8.3 授乳婦

8.4 小児

8.5 高齢者

8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害

8.8 肝移植待機の肝細胞癌患者

8.9 肝移植後の患者

8.10 ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染患者

10 過量投与

11 組成及び性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

12.4 薬理学

13 毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響

14 臨床試験

14.1 臨床試験の記述

14.2 ジェノタイプ 1 又は 4 の HCV 患者を対象とした臨床試験

14.3 ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 患者を対象とした臨床試験

14.4 HCV/HIV-1 重複感染患者を対象とした臨床試験

16 包装／保管方法及び取り扱い

17 患者向け情報

* 省略された項目及び小項目は記載していない。

添付文書全文

1 適応症及び使用方法

ソバルディは、ジェノタイプ1、2、3又は4の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症に対し、抗ウイルス剤併用レジメンにおける治療薬のひとつとして用いられる [臨床試験 (14) 参照]。

2 用法及び用量

2.1 成人における推奨用量

ソバルディの推奨用量は、400 mg錠を1錠、1日1回、食後又は空腹時に経口投与する [臨床薬理 (12.3) 参照]。

ソバルディは、HCV感染症の治療として、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。ソバルディを含む併用療法の推奨レジメン及び治療期間を表1に示す。

HCV/HIV-1重複感染患者に対しては、表1に示す推奨用量に従い投与すること。併用が可能な抗HIV-1薬については、薬物相互作用 (7) を参照すること。

表1 推奨レジメン及び治療期間

投与対象患者	治療レジメン	治療期間
ジェノタイプ 1 又は 4	ソバルディ＋ペグインターフェロン α^a ＋リバビリン b	12 週
ジェノタイプ 2	ソバルディ＋リバビリン b	12 週
ジェノタイプ 3	ソバルディ＋リバビリン b	24 週

a. ジェノタイプ1又は4のHCV感染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 α の添付文書を参照のこと。

b. リバビリンの用量は体重に応じて調整すること（75 kg未満では1000 mg、75 kg以上では1200 mg）。リバビリンの1日量を朝食後及び夕食後の2回に分けて経口投与すること。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のこと。

インターフェロンをベースとする治療に不適格のジェノタイプ1のHCV感染患者

ソバルディ及びリバビリンの24週間併用投与は、インターフェロンをベースとする治療に不適格と判断されたジェノタイプ1の患者に対する治療選択肢である [臨床試験 (14.4) 参照]。治療は個々の患者の潜在的なベネフィットとリスクを考慮し決定すること。

肝移植待機の肝細胞癌患者

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ソバルディ及びリバビリンを併用投与することが推奨される [特別な集団における使用 (8.8) 参照]。

2.2 用量調整

ソバルディの減量は推奨されない。

ペグインターフェロン α 及びリバビリンの両方又はいずれか一方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、可能であればこれら薬剤の両方

又はいずれか一方の投与量を減量あるいは投与を中止すること。ペグインターフェロン α 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。

2.3 投与中止

ソバルディと併用する薬剤の投与を完全に中止する場合、ソバルディの投与も中止すること。

2.4 重度の腎機能障害及び末期腎不全

重度腎機能障害（推定糸球体濾過量〔eGFR〕が30 mL/min/1.73m²未満）又は血液透析を要する末期腎不全（ESRD）患者では、ソホスブビル[®]の主要代謝物の曝露が高くなる（最大20倍）ことから、投与は推奨されない〔特別な患者集団における使用（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

3 剤型及び含量

ソバルディは、黄色のカプセル型のフィルムコーティング錠であり、表面に「GSI」及び裏面に「7977」の刻印がされている。1錠中にソホスブビル 400 mgを含有する。

4 禁忌

ソバルディをリバビルン又はペグインターフェロン α ／リバビルンと併用する場合は、ペグインターフェロン α 及びリバビルンにおいて禁忌とされる患者は、ソバルディを含む併用治療においても禁忌である。ペグインターフェロン α 及びリバビルンにおける禁忌については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 アミオダロンと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用による重篤な症候性の徐脈の発現

海外の市販後において、アミオダロン及びソバルディに加えて、臨床試験で評価中の薬剤（NS5A阻害剤）又はシメプレビルを併用投与した場合に、症候性の徐脈を発現した症例やペースメーカーの植込みを要した症例が報告されている。ソホスブビル含有製剤（ハーボニー[®]配合錠〔レジパスビル／ソホスブビル〕）の投与中にアミオダロンを併用した患者では、1例の心停止による死亡が報告されている。徐脈は概して数時間から数日以内に発現したが、HCV治療開始から最長で2週間後に発現した症例もある。β遮断薬を投与中の患者、又は併存心疾患及び／又は重度肝疾患を基礎疾患とする患者では、アミオダロンの併用により症候性の徐脈の発現リスクが増加するおそれがある。徐脈はほとんどの場合、HCV治療の中止後に消失した。なお、徐脈の発現機序は不明である。アミオダロンとソバルディ及び他の直接作用型抗ウイルス剤との併用は推奨されない。アミオダロンを投与中で、実施可能な他の治療選択肢がない患者にソバルディ及び他の直接作用型抗ウイルス剤を併用する必要がある場合は、以下の点に注意すること。

- ・ 症候性の徐脈のリスクについて患者に説明すること。

- 併用投与開始から少なくとも48時間は入院下で心電図モニタリングを実施することが推奨されている。その後は外来で、又は患者自身により、治療開始後少なくとも2週間は心拍数を毎日確認すること。

ソバルディと他の直接作用型抗ウイルス剤を併用中で、他に代替となる治療選択肢がなくアミオダロンの併用治療を開始する必要がある患者に対しても、上記と同様の心電図モニタリングを実施すること。

アミオダロンは消失半減期が長いため、ソバルディと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用投与開始直前にアミオダロンの投与を中止する患者に対しても、上記と同様の心電図モニタリングを実施すること。

患者に徐脈の徴候又は症状がみられた場合は、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。徐脈の症状として、失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい又はふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等がみられる〔副作用（6.2）及び薬物相互作用（7.1）参照〕。

5.2 P-糖タンパク（P-gp）誘導剤との併用による治療効果の減弱リスク

小腸においてP-糖蛋白（P-gp）誘導作用のある薬剤（例えば、リファンピン、セント・ジョーンズ・ワート）は、ソバルディの血漿中濃度を著しく低下させ、治療効果を減弱させる可能性がある。ソバルディとリファンピン又はセント・ジョーンズ・ワートとの併用は推奨されない〔薬物相互作用（7.1）参照〕。

5.3 併用される治療法に関連したリスク

ソバルディは、HCV感染症に対する他の抗ウイルス剤と併用投与されることから、併用に際してはこれら他の抗ウイルス剤の添付文書を参照すること。これら薬剤に対する警告及び使用上の注意は、ソバルディとの併用投与時にも注意が必要である。

5.4 併用が推奨されない製剤

ソホスブビルを含有する他の製剤との併用は推奨されない。

6 副作用

以下の重篤な副作用が、本項及びこの添付文書の他の箇所に記載されている：

- アミオダロンと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用による重篤な症候性の徐脈の発現〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕

6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから、臨床試験で観察された副作用発現率を他剤の臨床試験で得られた副作用発現率と直接比較することはできず、また実際の診療において認められる発現率を反映するものでもない。

ソバルディはリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンと併用して用いる。これら薬剤に関連する副作用については、ペグインターフェロン α 及びリバビリンの添付文書を参照すること。

ソバルディの安全性は、以下の被験者集団を含む第3相試験（比較対照試験及び比較対照をおかない試験）の統合データに基づいて評価された。

- ソバルディ及びリバビリン（RBV）の12週間併用投与を受けた650例の被験者
- ソバルディ及びリバビリン（RBV）の16週間併用投与を受けた98例の被験者
- ソバルディ及びリバビリン（RBV）の24週間併用投与を受けた250例の被験者
- ソバルディ、ペグインターフェロン（Peg-IFN）アルファ及びリバビリンの12週間併用投与を受けた327例の被験者
- ペグインターフェロン α 及びリバビリンの24週間併用投与を受けた243例の被験者
- プラセボ（PBO）の12週投与を受けた71例の被験者 [臨床試験（14）参照]

有害事象発現のために治療を完全に中止した患者の割合は、プラセボ群で4%、ソバルディ及びリバビリンによる12週間併用投与群で1%、ソバルディ及びリバビリンによる24週間併用投与群で1%未満、ソバルディ、ペグインターフェロン α 及びリバビリンによる24週間併用投与群で11%、ソバルディ、ペグインターフェロン α 及びリバビリンによる12週間併用投与群で2%であった。

臨床試験において、試験治療下で15%以上の患者において発現した有害事象を表2に示す。簡潔に提示するために表を左右に並べて表示する；試験デザインが異なっているため試験間での直接比較はすべきではない。

ソバルディ及びリバビリンの併用投与で最もよく見られた（20%以上）有害事象は疲労及び頭痛であった。ソバルディ、ペグインターフェロン α 及びリバビリンの併用投与で最もよく見られた（20%以上）有害事象は疲労、頭痛、嘔気、不眠症、貧血であった。

表2 試験治療下でいずれかの治療群の被験者の15%以上に発現した有害事象
(全グレード、関連性を問わない)

	インターフェロンの併用なし			インターフェロンの併用あり	
	PBO 12週	ソバルディ +RBV ^a 12週	ソバルディ +RBV ^a 24週	Peg-IFN α +RBV ^b 24週	ソバルディ +Peg-IFN α +RBV ^a 12週
	71例	650例	250例	243例	327例
疲労	24%	38%	30%	55%	59%
頭痛	20%	24%	30%	44%	36%
悪心	18%	22%	13%	29%	34%
不眠症	4%	15%	16%	29%	25%
そう痒症	8%	11%	27%	17%	17%
貧血	0%	10%	6%	12%	21%
無力症	3%	6%	21%	3%	5%
発疹	8%	8%	9%	18%	18%
食欲減退	10%	6%	6%	18%	18%
悪寒	1%	2%	2%	18%	17%
インフルエンザ様疾患	3%	3%	6%	18%	16%
発熱	0%	4%	4%	14%	18%
下痢	6%	9%	12%	17%	12%
好中球減少症	0%	<1%	<1%	12%	17%
筋肉痛	0%	6%	9%	16%	14%
易刺激性	1%	10%	10%	16%	13%

a. リバビリンの投与量は体重に応じて調整した（リバビリンの1日量は75 kg未満で1000 mg、75 kg以上で1200 mg）。

b. リバビリンの投与量は体重に関係なく1日量として800 mgとした。

貧血及び好中球減少を除き、ソバルディを含む療法では表2に提示されたほとんどの事象の重症度はグレード1であった。

臨床試験でまれに報告された副作用（1%未満）：いずれかの臨床試験で併用療法によるソバルディの投与を受けた患者の1%未満で次のような副作用が発現した。これらの事象は、重篤度又は因果関係の可能性を考慮し、記載された。

血液学的作用：汎血球減少（特にペグインターフェロンを併用投与された患者）

精神障害：自殺念慮及び自殺を含む重度うつ病（特に精神病の既往歴のある患者）

臨床検査値異常：一部の血液学的パラメータの変化を表3に示す。簡潔に提示するために表を左右に並べて表示する；試験デザインが異なっているため試験間での直接比較はすべきではない。

表3 一部の血液学的パラメータについて報告があった患者の割合

血液学的 パラメータ	インターフェロンの併用なし			インターフェロンの併用あり	
	PBO 12週	ソバルディ +RBV ^a 12週	ソバルディ +RBV ^a 24週	Peg-IFN+RBV ^b 24週	ソバルディ+ Peg-IFN+RBV ^a 12週
	71例	647例	250例	242例	327例
ヘモグロビン(g/dL)					
10未満	0	8%	6%	14%	23%
8.5未満	0	1%	<1%	2%	2%
好中球数($\times 10^9/L$)					
0.5以上0.75未満	1%	<1%	0	12%	15%
0.5未満	0	<1%	0	2%	5%
血小板数($\times 10^9/L$)					
25以上50未満	3%	<1%	1%	7%	<1%
25未満	0	0	0	0	0

a. リバビリンの投与量は体重に応じて調整した（リバビリンの1日量は75 kg未満で1000 mg、75 kg以上で1200 mg）。

b. リバビリンの投与量は体重に関係なく1日量として800 mgとした。

ビリルビン上昇

基準値上限の2.5倍を超えた総ビリルビンの上昇は、ソバルディ及びペグインターフェロン α /リバビリンの12週間併用投与群では1例もなかったが、ペグインターフェロン α 及びリバビリンの24週間併用投与群、ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群、ソバルディ及びリバビリンの24週間併用投与群ではそれぞれ1%、3%、3%の患者で発現した。ビリルビン値は治療開始後1～2週に最も高く、次第に低下し治療終了後4週までには基準値範囲に回復した。このようなビリルビン上昇はトランスアミナーゼ上昇との関連はなかった。

クレアチンキナーゼ上昇

クレアチンキナーゼはFISSION試験及びNEUTRINO試験で評価された。基準値上限の10倍以上の単発的、無症候性クレアチンキナーゼ上昇が、ペグインターフェロン α とリバビリンの24週間併用投与群、ソバルディ及びペグインターフェロン α /リバビリンの12週間併用投与群及びソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群でそれぞれ1%未満、1%及び2%の患者で発現した。

リパーゼ上昇

基準値上限の3倍を上回る単発的、無症候性リパーゼ上昇が、ソバルディ及びペグインターフェロン α /リバビリンの12週間併用投与群、ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群、ソバルディ及びリバビリンの24週間併用投与群及びペグインターフェロン α 及びリバビリンを24週間併用投与群でそれぞれ1%未満、2%、2%及び2%の患者で発現した。

HCV/HIV-1重複感染患者

223例のHCV/HIV-1重複感染患者を対象に、ソバルディ及びリバビリンの併用投与を評価した〔臨床試験 (14.4) 参照〕。HCV/HIV-1重複感染被験者におけるソバルディの安全性プロファイルは、HCV単独感染被験者で認められたものと同様であった。抗ウイルス療法レジメンの一部としてアタザナビル投与を受けた94% (30/32例) の被験者で、総ビリルビンの上昇（グレード3又は4）を認めたが、これら被験者ではトランスアミナーゼの上昇は認められなかった。アタザナビルが投与されなかった被験者では、グレード3又は4の総ビリルビンの上昇は2例（1.5%）であり、これはHCV単独感染患者に対してソバルディ及びリバビリンを併用投与した第3相試験で報告された頻度と類似していた。

6.2 市販後における使用経験

ソバルディの市販後の使用経験において、以下の副作用が特定されている。これらの市販後副作用は症例数不明の集団からの自発報告に基づくものであり、発現頻度を推定又は薬剤曝露との関連性を評価することはできない。

心臓障害

アミオダロン及び他の直接作用型抗ウイルス剤とソバルディが併用された患者で、重篤な症候性の徐脈が報告されている〔「警告及び使用上の注意」 (5.1) 、「薬物相互作用」 (7.1) 参照〕。

7 薬物相互作用

7.1 潜在的な重大な薬物相互作用

ソホスブビルは、薬物トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるが、血中主要代謝物である GS-331007 はこれらトランスポーターの基質ではない。小腸において P-gp 誘導作用を示す薬剤（リファンピリン、セント・ジョーンズ・ワート等）は、ソホスブビルの血漿中濃度を低下させ治療効果を減弱させる可能性があるため、ソバルディとの併用投与は推奨されない〔警告及び使用上の注意(5.2) 参照〕。

ソバルディとの併用により生じる可能性のある薬物相互作用に関する情報を表 4 に示す。この表は、相互作用について全てを網羅しているものではない〔警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2) 、「臨床薬理 (12.3) 参照〕。

表4 潜在的な重大な薬物相互作用：薬物相互作用を検討した試験及び予測される薬物相互作用に基づき、用量変更または処方変更が推奨される^a

併用薬剤 クラス：薬剤名	血中濃度に対する影響 ^b	臨床的観点からのコメント
抗不整脈薬： アミオダロン	アミオダロン及びソホスブビル の血中濃度への影響は不明である。	アミオダロンとソバルディに加えて直接作用型抗ウイルス剤との併用投与により、症候性の徐脈が発現するおそれがある。徐脈発現の機序は不明であるが、ソバルディとアミオダロン及び他の直接作用型抗ウイルス剤との併用は推奨されない。やむを得ず併用する場合は、心電図モニタリングを実施すること〔警告及び使用上の注意 (5.1) 及び副作用 (6.2) 参照〕。
抗癌薬： カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール オキシカルバゼピン	↓ソホスブビル ↓GS-331007	ソバルディとカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はオキシカルバゼピンを併用投与した場合、ソホスブビルの血中濃度が減少し、ソバルディの有効性が低下すると考えられる。併用は推奨されない。
抗生剤： リファブチン リファンピン リファペンチン	↓ソホスブビル ↓GS-331007	ソバルディとリファブチン又はリファペンチンを併用投与した場合、ソホスブビルの血中濃度が減少し、ソバルディの有効性が低下すると考えられる。併用は推奨されない。ソバルディと腸管 P-gp の強力な誘導剤であるリファンピンを併用しないこと〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。
ハーブサプリメント： セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ)	↓ソホスブビル ↓GS-331007	ソバルディと腸管 P-gp の強力な誘導剤であるセント・ジョーンズ・ワートを併用しないこと〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。
HIV プロテアーゼ阻害剤： チプラナビル／リトナビル	↓ソホスブビル ↓GS-331007	ソバルディとチプラナビル／リトナビルを併用投与した場合、ソホスブビルの血中濃度が減少し、ソバルディの有効性が低下すると考えられる。併用は推奨されない。

a：この表は、相互作用について全てを網羅しているものではない。

b：↓：減少

7.2 ソバルディとの併用で臨床的に重大な薬物相互作用はない薬剤

表4に提示されている薬剤に加えて、ソバルディと以下の薬剤との相互作用が臨床試験において検討され、両薬剤ともに用量調整の必要がないことがわかっている〔臨床薬理 (12.3) 参照〕：シクロスポリン、ダルナビル／リトナビル、エファビレンツ、エムトリシタビン、メサドン、経口避妊薬、ラルテグラビル、リルピビル、タクロリムス及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩。

8 特別な集団での使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリー B：

ソバルディについて、妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施していない。動物での生殖発生試験は必ずしもヒトでの反応を予見するものでないことから、ソバルディの妊婦に対する投与は、治療上のベネフィットが胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。ソバルディをリバビルン又はペグインターフェロン／リバビルンと併用する場合は、妊婦又は女性パートナーが妊娠している男性には投与してはならない。妊娠する可能性のある婦人及びその男性パートナーに対する使用に関しては、リバビルン及び／又はペグインターフェロンの添付文書を参照すること。

動物データ

ラット及びウサギにおいて、高用量投与においても胎児発生に対する影響は観察されていない。ラット及びウサギを用いた試験では、血中主要代謝物である GS-331007 の AUC は妊娠期間中を通じて増加し、それぞれ推奨臨床用量におけるヒトでの曝露量の約 5～10 倍及び 12～28 倍の曝露であった。

8.3 授乳婦

ソバルディ及びその代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。血中主要代謝物である GS-331007 は、授乳ラットの乳汁中に見られる主な物質であり、哺乳中の出生児に対する影響はない。授乳の可否については、母体に対するソバルディ投与の臨床的必要性及び、ソバルディ又は母体の基礎症状が授乳を受ける乳児に及ぼす可能性のある有害作用を考慮して決定すること。

ソバルディをリバビリンを含むレジメンの一部として投与する場合は、リバビリンの授乳婦への投与に関する情報も適用される。授乳婦に対する使用に関するより詳細な情報は、リバビリンの添付文書を参照すること。

8.4 小児

ソバルディの18歳未満の小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

ソバルディは、65歳以上の患者90例に対して投与された。65歳以上の患者で認められた反応率は若年者層における反応率と同様であった。高齢者でのソバルディの用量調整は不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.6 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者についてはソバルディの用量調整は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73m²未満）又は透析が必要な末期腎不全患者におけるソバルディの安全性及び有効性は確立されていない。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対する推奨用量はない〔用法・用量 (2.4)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。CrClが50 mL/min未満の患者については、リバビリン及びペグインターフェロンαの添付文書の情報も参照のこと。

8.7 肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、B及びC）についてはソバルディの用量調整は不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。非代償性肝硬変患者におけるソバルディの安全性及び有効性は確立されていない。非代償性肝硬変患者における禁忌については、ペグインターフェロンαの添付文書参照のこと。

8.8 肝移植待機の肝細胞癌患者

肝移植を予定している肝細胞癌を発症しているHCV感染患者を対象に、肝移植後のHCV再感染の予防目的で肝移植前にソバルディ及びリバビリンを投与した場合の有効性及び安全性がオープン試験で検討された。主要評価項目は、移植後12週経過した時点での血中HCV RNA量が定量限界未満と定義したウイルス陰性化（pTVR）であった。ジェノタイプに関わらず、MILAN基準（腫瘍径5 cm以下の単発病変を有する患者又は腫瘍径3 cm以下の小結節が3つ以下で大血管又は肝外への浸

潤が認められない患者)に合致する肝細胞癌を発症しているHCV感染患者に、ソバルディ 400 mg 及び体重に応じて用量を調整したリバビリン1000～1200 mgを、24～48週又は肝移植時のいずれか早い時点まで投与した。ソバルディ及びリバビリンの投与を受けた61例の患者において中間解析を行った；45例がHCVジェノタイプ1、44例でベースライン時のCPTスコアが7未満、全例でベースライン時の補正なしのMELDスコアが14以下であった。これら61例の患者のうち41例で、ソバルディ及びリバビリンの投与を最長48週受けた後に肝移植が行われた。肝移植時には、37例の患者でHCV RNA量が定量限界未満であった。これら37例のうち、移植後12週時点の評価が可能であった患者36例のウイルス陰性化 (pTVR) 率は64% (23/36) であった。HCV感染患者において、肝移植に先立つソバルディ及びリバビリン投与の安全性プロファイルは、第3相試験でソバルディ及びリバビリン投与を受けた患者で観察された安全性プロファイルと同様であった。

8.9 肝移植後の患者

肝移植後患者におけるソバルディの安全性及び有効性は確立されていない。

8.10 ジェノタイプ5又は6のHCV感染患者

ジェノタイプ5又は6のHCV感染患者に対する推奨用量について十分なデータはない。

10 過量投与

ソホスブビル の最高投与量は、59例の健康被験者に対する1200 mgの単回投与であった (推奨用量の3倍換算)。本試験において、ソバルディの過量投与による有害作用は確認されておらず、有害事象の発現頻度及び重症度は、ソホスブビル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。高用量での有効性については分かっていない。

ソバルディの過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合は、毒性所見の発現がないか患者を注意深くモニタリングしなければならない。ソバルディの過量投与に対する治療は、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などの一般的な支持療法である。4時間の血液透析によって、投与量の18%が除去された。

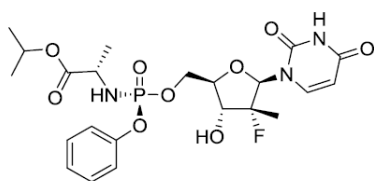
11 組成及び性状

ソバルディ (一般名ソホスブビル) は、ヌクレオチドアナログの一つであり、HCVのNS5Bポリメラーゼを阻害する。

ソホスブビル のIUPAC名は(S)-Isopropyl

2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro

-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoateである。分子式は $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ 及び分子量は529.45であり、化学構造式は以下のとおりである。



ソホスブビルは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。また、37°CでのpH 2～7.7の水溶液に対する溶解性は2 mg/mL以上であり、水に溶けにくい。

ソバルディ錠は経口固形製剤であり、1錠中にソホスブビル400 mgを含有する。

ソバルディは以下の添加物を含む：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、マンニトール及び結晶セルロース。ソバルディはフィルムコーティング錠であり、フィルムコーティング層として以下の添加物を含む：マクロゴール4000、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタン及び黄色三酸化鉄。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ソホスブビルは、C型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス薬である〔薬理学(12.4) 参照〕。

12.2 薬力学

心電図に対する影響

59例の健康被験者を対象とした無作為化、単回投与、プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）、4期クロスオーバーthrough QT試験において、ソホスブビル400 mg及び1200 mg（推奨用量の3倍換算）のQTc間隔に対する影響が評価された。ソバルディは最大推奨用量の3倍量において、臨床的に問題となるようなQTc延長は見られなかった。

12.3 薬物動態

吸収

ソバルディ及び血漿中主要代謝物であるGS-331007の薬物動態特性は、健康成人被験者及びCHC患者で検討された。ソバルディの経口投与後ソホスブビルは吸収され、血漿中濃度のピークは用量レベルにかかわらず投与後約0.5～2時間であった。GS-331007の血漿中濃度のピークは投与後2～4時間であった。リバビリンを併用投与（ペグインターフェロンの併用はある場合、ない場合の両方）されたジェノタイプ1～6型のHCV感染患者におけるポピュレーションPK解析の結果、定常状態におけるソホスブビル(838例)及びGS-331007(1695例)のAUC₀₋₂₄の幾何平均は、それぞれ828 ng•hr/mL及び6790 ng•hr/mLであった。ソホスブビルのみを投与された健康被験者（272例）と比較し、HCV感染患者ではソホスブビルのAUC₀₋₂₄は39%高く、GS-331007のAUC₀₋₂₄は39%低かった。ソホスブビル及びGS-331007のAUCは、200 mg～1200 mgの用量で、用量比例性に近い増加がみられた。

食事の影響

空腹時に比較して、標準的な高脂肪食とともにソバルディを単回投与した場合、ソホスブビルのC_{max}及びAUC_{0-inf}に大きな影響はなかった。GS-331007の曝露は、高脂肪食を摂取した場合も変わらなかった。したがって、ソバルディは食事に関係なく投与することが可能である。

分布

ソホスブビルのヒト血漿タンパクへの結合率は約61%～65%であり、薬物濃度が1～20 µg/mLの範囲で薬物濃度に関係しない。GS-331007のヒト血漿タンパク結合率はわずかであった。健康被験者に¹⁴C-ソホスブビル 400 mgを単回投与後の全血/血漿中の¹⁴C-放射能比は約0.7であった

代謝

ソホスブビルは肝臓で活性代謝物であるヌクレオシド誘導体三リン酸 (GS-461203) に代謝される。細胞内活性化経路にはカタレプシンA (CatA) 及びカルボキシエステラーゼ (CES1) によるカルボキシル基の加水分解並びにhistidine triad nucleotide-binding protein 1 (Hint1) によるホスホロアミド酸の分解に続いて、ピリミジンヌクレオチド生合成経路を介したリン酸化が含まれる。また、脱リン酸化によりヌクレオシド誘導体であるGS-331007に代謝されるが、GS-331007は再リン酸化されず、*in vitro*で抗HCV活性を持たない。

[¹⁴C]-ソホスブビルを400 mgで経口投与後の血漿中には、ソホスブビル及びGS-331007がそれぞれ放射能の約4%及び90%超 (ソホスブビル及び代謝物の分子量で補正した総AUCに対する割合) が検出された。

排泄

[¹⁴C]-ソホスブビル 400 mgを単回経口投与後の平均総回収率は92%超であり、尿中、糞中及び呼気中でそれぞれ約80%、14%及び2.5%が回収された。尿中で回収されたソホスブビルの大部分は、GS-331007 (78%) であり、未変化体であるソホスブビルは3.5%であった。これらの結果から、GS-331007の主排泄経路は腎排泄であることが示された。ソホスブビル及びGS-331007の終末半減期の中央値はそれぞれ0.4及び27時間であった。

特別な集団

人種

HCV感染患者におけるポピュレーションPK解析により、ソホスブビル及びGS-331007の曝露量に対し、人種は臨床上有意味のある影響を及ぼさないことが示された。

性別

ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態について、性別による臨床上有意味のある差は見られなかった。

小児患者

小児患者におけるソホスブビルの薬物動態は確立されていない [特別な集団での使用 (8.4) 参照]。

高齢者

HCV感染患者におけるポピュレーションPK解析では、検討された年齢層 (19歳～75歳) で、年齢はソホスブビル及びGS-331007の曝露量において臨床上有意味のある影響を及ぼさないことが示された [特別な集団での使用 (8.5) 参照]。

腎機能障害患者

軽度 (eGFRが50 mL/min/1.73m²以上80 mL/min/1.73m²未満)、中等度 (eGFRが30 mL/min/1.73m²以上50 mL/min/1.73m²未満)、重度 (eGFRが30 mL/min/1.73m²未満) 及び血液透析が必要な末期腎不全を有するHCV非感染者にソホスブビル 400 mgを単回投与し、薬物動態を検討した。腎機能が正常 (eGFRが80 mL/min/1.73m²以上) な場合と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害がある場合は、ソホスブビルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%及び171%増加し、またGS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%及び451%増加した。ソホスブビルを透析前1時間に投与した場合、末

期腎不全患者では腎機能が正常な被験者と比較して、ソホスブビル及びGS-331007のAUC_{0-inf}は28%及び1280%増加し、透析後1時間に投与した場合、それぞれ60%及び2070%増加した。4時間の血液透析で、投与量の約18%が除去された。軽度及び中等度の腎機能障害患者では用量調整の必要はない。重度腎機能障害及び末期腎不全の患者におけるソバルディの安全性及び有効性は確立されておらず、これら患者に対する推奨用量はない〔用法・用量 (2.4)、特別な集団での使用 (8.6) 参照〕。

肝機能障害患者

中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B及びC）を有するHCV感染患者に、ソホスブビル400 mgを7日間投与し、薬物動態を検討した。肝機能が正常な被験者と比較して、中等度、重度の肝機能障害患者では、ソホスブビルのAUC₀₋₂₄はそれぞれ126%及び143%高く、またGS-331007のAUC₀₋₂₄はそれぞれ18%及び9%高かった。HCV感染患者におけるポピュレーションPK解析の結果、ソホスブビル及びGS-331007の曝露量において、肝硬変は臨床上意味のある影響を及ぼさないことが示された。軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者では、本剤の用量調整の必要はない〔特別な集団での使用 (8.7) 参照〕。

薬物相互作用の評価

ソホスブビルは薬物トランスポーターのP-gp及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるが、GS-331007はこれらの基質ではない。腸内での強力なP-gp誘導剤（リファンピシンやセイヨウオトギリソウ〔セント・ジョーンズ・ワート〕等）は、ソホスブビルの血漿中濃度を低下させ、それによってソバルディの治療効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤をソバルディと併用してはならない〔警告及び使用上の注意〕 (5.2)、薬物相互作用 (7.1) 参照〕。

P-gp及び／又はBCRPの阻害剤をソバルディと併用投与すると、ソホスブビルの血漿中濃度が増加するが、GS-331007の血漿中濃度は増加しないと考えられる。このため、ソバルディはP-gp阻害剤及び／又はBCRP阻害剤との併用は可能と考えられる。ソホスブビル及びGS-331007はP-gp及びBCRPの阻害剤ではないため、これらトランスポーターの基質である薬剤の曝露量を増加させるとは考えられない。

ソホスブビルの細胞内代謝活性化経路には、低親和性高機能加水分解酵素のヒドロラーゼとヌクレオチドリル酸化の経路が介在しており、同経路は併用薬による影響を受けないと考えられる。

ソホスブビル及びGS-331007の曝露に対する併用薬剤の影響を表5に示す。また、併用薬剤の曝露量におけるソホスブビルの影響を表6に示す〔薬物相互作用 (7.2) 参照〕。

表5 薬物相互作用：併用薬剤存在下でのソホスブビル及び血中主要代謝物GS-331007の薬物動態パラメータの変化^a

併用薬剤	併用薬剤の投与量 (mg)	ソホスブビルの投与量 (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） 影響なしを1.00とする			
					C _{max}	AUC	C _{min}
シクロスポリン	600 単回投与	400 単回投与	19	ソホスブビル	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
				GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
ダルナビル (リトナビルと併用)	800/100 1日1回	400 単回投与	18	ソホスブビル	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
				GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
エファビレンツ ^c	600 1日1回	400 単回投与	16	ソホスブビル	0.81 (0.60, 1.10)	0.94 (0.76, 1.16)	NA
エムトリシタビン ^c	200 1日1回			GS-331007	0.77 (0.70, 0.84)	0.84 (0.76, 0.92)	NA
テノホビルジソプロキシ シルフマル酸塩 ^c	300 1日1回						
メサドン	30～130 1日1回	400 単回投与	14	ソホスブビル	0.95 ^b (0.68, 1.33)	1.30 ^b (1.00, 1.69)	NA
				GS-331007	0.73 ^b (0.65, 0.83)	1.04 ^b (0.89, 1.22)	NA
リルピビル	25 1日1回	400 単回投与	17	ソホスブビル	1.21 (0.90, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)	NA
				GS-331007	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)	NA
タクロリムス	5 単回投与	400 単回投与	16	ソホスブビル	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
				GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA：データなし／該当せず

- a. 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
b. ヒストリカルコントロールとの比較。
c. ATRIPLAとして投与。

ラルテグラビルの併用により、ソホスブビル及びGS-331007の薬物動態パラメータに影響はないことが示された。

表6 薬物相互作用：ソホスブビル存在下での併用薬剤の薬物動態パラメータの変化^a

併用薬剤	併用薬剤の投与量 (mg)	ソホスブビルの投与量 (mg)	例数	薬物動態パラメータ比 併用時／単独投与時（90%信頼区間） 影響なしを1.00とする		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Norelgestromin	ノルゲスチメート 0.18/0.215/0.25/ エチニルエスト 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)
ラルテグラビル	400 1日1回	400 単回投与	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
タクロリムス	5 単回投与	400 単回投与	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
テノホビルジソプロ キシシルフマル酸塩 ^b	300 1日1回	400 単回投与	16	1.25 (1.08, 1.45)	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.91, 1.07)

NA : データなし/該当なし

- a. 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
- b. ATRIPLAとして投与。

ソホスブビルと投与した場合、以下の併用薬剤の薬物動態パラメータへの影響は見られなかった：
シクロスポリン、ダルナビル/リトナビル、エファビレンツ、エムトリシタビン、メサドン及びリルピビル

12.4 薬理学

作用機序

ソホスブビルは、ウイルス複製に重要なHCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。ソホスブビルは、細胞内で活性体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。GS-461203はHCV NS5Bに組み込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。生化学的試験において、GS-461203はジェノタイプ1b型、2a型、3a型及び4a型HCV組換え型NS5BポリメラーゼをIC₅₀値0.7~2.6 µMで阻害した。GS-461203はヒトDNA及びRNAポリメラーゼ並びにミトコンドリアRNAポリメラーゼを阻害しない。

抗ウイルス活性

ソホスブビルは安定的に発現したHCVジェノタイプ1a型、1b型、2a型、3a型及び4a型の全長レプリコン細胞、並びにジェノタイプ2b型、5a型又は6a型由来のNS5B配列をコードするジェノタイプ1b型のキメラレプリコン細胞を用いた試験で、全てのジェノタイプに対して強力な抗ウイルス阻害作用を示し、その50%効果濃度 (EC₅₀値) は0.014~0.11 µMであった。患者由来の分離株から得たNS5B含有キメラレプリコン細胞に対するソホスブビルの活性を評価したところ、ジェノタイプ1a型 (N=67)、1b型 (N=29)、2型 (N=15) 及び3a型 (N=106) に対するEC₅₀値の中央値はそれぞれ0.062 (範囲：0.029-0.128 µM ; 67例)、0.102 (範囲：0.045-0.170 µM ; 29例)、0.029 (範囲：0.014-0.081 µM ; 15例) 及び0.081 (範囲：0.024-0.181 µM ; 106例) µMであった。感染ウイルスを用いた試験で、ソホスブビルはジェノタイプ1a型及び2a型に対して抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ0.03及び0.02 µMであった。ヒト血清 (40%) の存在下でも、ソホスブビルの抗ウイルス活性に影響は認められなかった。ソホスブビルをインターフェロンα又はリバビリンと併用した時、レプリコン細胞のHCV RNA阻害作用に対する拮抗作用はいずれも認められなかった。

耐性

培養細胞

複数のジェノタイプ (1b型、2a型、2b型、3a型、4a型、5a型及び6a型) レプリコンをソホスブビルの濃度を増加させながら継代培養し、薬剤感受性が低下したレプリコン細胞を選択した。全てのレプリコン細胞でNS5B S282T変異が観察され、S282Tレベルの増加に伴ってソホスブビルに対する感受性が低下した。ジェノタイプ2a型、2b型、5型及び6型レプリコン細胞では、S282T変異と共にM289L変異が認められた。S282T変異を導入した8種の異なるレプリコン細胞を用いた試験で、野生型と比較してS282T変異型のソホスブビルに対する感受性は2~18倍低下し、複製能は89%~99%低下した。ジェノタイプ1b型、2a型、3a型及び4a型由来のS282T変異をコードする組換え型NS5B

ポリメラーゼを用いた生化学的試験において、GS-461203による酵素阻害作用は、野生型と比較してS282T変異型で低下した。

臨床試験

第3相試験でソバルディが投与された982例の被験者の統合解析では、224例でディープシーケンス解析（アッセイカットオフ値：1%）によるベースライン後NS5B塩基配列が得られた。

第3相試験のジェノタイプ3aのHCV感染患者から得たベースライン後のサンプルで、L159F（6例）及びV321A変異（5例）が検出された。これらの被験者由来の分離株において、ソホスブビルに対する薬剤感受性の変化は認められなかった。ソホスブビル耐性関連のS282T変異は、第3相試験のベースライン時又は無効例では検出されなかったが、第2相試験のP7977-0523試験 [ELECTRON] において、12週間のソホスブビル単剤投与終了後4週で再燃したジェノタイプ2bの1例で検出された。この被験者由来の分離株では、ソホスブビルに対する薬剤感受性が13.5倍低下していた。しかし、投与終了後12週では、ディープシーケンス解析（アッセイカットオフ：1%）によるS282T変異は検出されなかった。

ソホスブビル及びリバビリンを最長48週間投与した肝移植待機の肝細胞癌患者を対象とした試験では、過去にウイルス学的治療不成功（ブレイクスルー及び再燃）となったジェノタイプ1a又は2bの複数のHCV感染患者でL159F変異が検出された。さらに、ジェノタイプ1aの複数のHCV感染患者では、ベースライン時のL159F及び／又はC316N変異の有無が、肝移植後のソホスブビルの無効（ブレイクスルー及び再燃）に関連していた。また、部分奏効を示したジェノタイプ1aのHCV感染患者で、ディープシーケンス解析によるS282R及びL320F変異が治療中に検出された。

これら変異の臨床的意義については不明である。

交差耐性

ソホスブビル耐性に関連するS282T配列変異を導入したHCVレプリコン細胞は、NS5A阻害剤及びリバビリンに対して感受性を示した。リバビリン関連変異であるT390I及びF415Yを導入したHCVレプリコン細胞は、ソホスブビルに対して感受性を示した。NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5B非ヌクレオシド阻害剤及びNS5A阻害剤に対する関連耐性変異を含む、いずれのHCVレプリコン細胞に対しても、ソホスブビルは抗ウイルス活性を維持していた。

13 毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響

がん原性及び変異原性

リバビリン及び／又はペグインターフェロンαとの併用：がん原性及び変異原性に関しては、リバビリン及び／又はペグインターフェロンαの添付文書を参照のこと。

ソホスブビルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びin vivoマウス小核試験でのin vitro及びin vivoコアバッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。

ソホスブビルのマウス及びラットを用いた2年間のがん原性試験が実施されている。マウスでは、雄で200 mg/kg/日、雌で600 mg/kg/日までの投与量が検討され、ラットでは雄雌ともに750 mg/kg/

日までの投与量が検討された。マウス及びラットともに検討された最大投与量で腫瘍の発生率の増加は認められず、主要な代謝物であるGS-331007の曝露量は、ソホスブビル 400 mgによる臨床曝露量と比較して、マウス及びラットの雌雄でそれぞれ、7倍、30倍（マウス）、13倍、17倍（ラット）高かった。

受胎能障害

リバビリン及び／又はペグインターフェロン α との併用：リバビリン及びペグインターフェロン α に関する受胎脳試験の情報は添付文書を参照のこと。

ソホスブビルは、ラットにおいて、胚・胎児の生存及び受胎能に影響を示さなかった。最高用量での主要代謝物GS-331007の曝露量（AUC）は、推奨臨床用量でのヒトにおける曝露量の約8倍であった。

14 臨床試験

14.1 臨床試験の記述

表7に要約するとおり、ソバルディの安全性及び有効性は第3相試験において、計1724例のジェノタイプ1から6のCHC患者でC型肝炎ウイルス（HCV）単独感染例を対象とした5試験及び223例のジェノタイプ1、2又は3のCHC患者でHCV／HIV-1ウイルス重複感染例を対象とした1試験において検討された。

表 7 ジェノタイプ1、2、3または4のCHC患者を対象としてソバルディとペグインターフェロンアルファ及び／又はリバビリン併用を評価した試験

試験名	対象患者	投与群（投与被験者数）
NEUTRINO	未治療患者（TN）（ジェノタイプ 1, 4, 5 又は 6）	ソバルディ+Peg-IFN α +リバビリン 12 週間 (327)
FISSION	TN（ジェノタイプ 2 又は 3）	ソバルディ+リバビリン 12 週間 (256) Peg-IFN α +リバビリン 24 週間 (243)
POSITRON	インターフェロン治療に不耐容、不適格又は同治療を受ける意思のない患者（ジェノタイプ 2 又は 3）	ソバルディ+リバビリン 12 週間 (207) プラセボ 12 週間 (71)
FUSION	インターフェロンによる前治療における再燃又は無効例（ジェノタイプ 2 又は 3）	ソバルディ+リバビリン 12 週間 (103) ソバルディ+リバビリン 16 週間 (98)
VALENCE	TN 又はインターフェロンによる前治療における再燃又は無効例（ジェノタイプ 2 又は 3）	ジェノタイプ 2: ソバルディ+リバビリン 12 週間 (73) ジェノタイプ 3: ソバルディ+リバビリン 12 週間 (11) ジェノタイプ 3: ソバルディ+リバビリン 24 週間 (250) プラセボ 12 週間 (85)
PHOTON-1	• HCV/HIV-1 重複感染患者、TN（ジェノタイプ 1） • HCV/HIV-1 重複感染患者、TN 又は TN 又はインターフェロンによる前治療における再燃又は無効例（ジェノタイプ 2 又は 3）	ジェノタイプ 1: ソバルディ+リバビリン 24 週間 (114) ジェノタイプ 2 又は 3: ソバルディ+リバビリン 12 週間 (68) ジェノタイプ 2 又は 3 の再燃又は無効例: ソバルディ+リバビリン 24 週間 (41)

これら臨床試験に参加した患者は、肝硬変を含む代償性肝疾患を有していた。ソバルディ 400 mg は1日1回投与した。ソバルディと併用したリバビリンの用量は体重に応じて調整し1日1000～1200 mgを2回に分けて投与し、また適切な場合はペグインターフェロン α -2aを1週間に180 μ g投与した。治療期間は各々の試験では固定し、患者のHCV RNA量により変更することはなかった（臨床効果によらず一定とした）。各臨床試験の実施期間中に、High Pure Systemを備えたCOBAS TaqMan HCV test（バージョン2.0）を用いて血漿中HCV RNA量を測定した。同測定法の定量下限は25 IU/mLであった。持続的ウイルス陰性化（SVR12）を主要評価項目とし、SVR12は治療終了12週間後のHCV RNA量が定量下限未満の場合と定義した。

14.2 ジェノタイプ1又は4のHCV感染患者を対象とした臨床試験

未治療の成人患者－NEUTRINO（110試験）

NEUTRINO試験は、単一治療群、非盲検試験であり、未治療のジェノタイプ1、4、5又は6のHCV感染患者を対象に、ソバルディ及びペグインターフェロン α -2a／リバビリンを12週間併用投与し、事前に規定したヒストリカルコントロールと比較した。

投与患者（327例）の年齢の中央値は54歳（範囲：19～70歳）、男性が64%、白人79%・黒人17%・ヒスパニック又はラテン系14%、平均BMI 29 kg/m²（範囲：18～56 kg/m²）、ベースライン時のHCV RNA量が6 log₁₀ IU/mLを上回っていた患者が78%、肝硬変を有していた患者が17%、HCVジェノタイプ1が89%・ジェノタイプ4が9%、ジェノタイプ5又は6が2%であった。ソバルディ及びペグインターフェロン α -2a／リバビリンが投与されたジェノタイプ5又は6のHCV感染患者に関するデータは推奨用量の検討に不十分であったため、表8ではこれら患者を除いた結果を示す〔特別な集団での使用（8.10）参照〕。

表8 NEUTRINO試験におけるSVR率

	ソバルディ+Peg-IFN α +RBV 12週
	N=320
全体のSVR率	90% (289/320)
ジェノタイプ1 ^a	90% (262/292)
ジェノタイプ1a	92% (206/225)
ジェノタイプ1b	83% (55/66)
ジェノタイプ4	96% (27/28)
SVRが得られなかった患者の転帰	
治療中のウイルス学的治療不成功	0/320
再燃 ^b	9% (28/319)
その他 ^c	1% (3/320)

a. ジェノタイプ1a/1bのHCV感染1例を含む。

b. 再燃の分母は、治療最終時のHCV RNA量が定量限界未満の患者数である。

c. 「その他」には、SVR12が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

特定の部分集団におけるSVR12を表9に示す。

表9 NEUTRINO試験のジェノタイプ1又は4のHCV感染被験者のサブグループにおけるSVR12率

	ソバルディ+Peg-IFN α +RBV 12週
肝硬変	
なし	93% (247/267)
あり	79% (42/53)
人種	
黒人	87% (47/54)
黒人以外	91% (242/266)
ベースライン要因	
ジェノタイプ 1、Metavir ステージ F3/F4 の線維化、IL28B non-C/C 遺伝子型、HCV RNA 量 800,000 IU/mL 超	71% (37/52)

ジェノタイプ1又は4の患者におけるSVR率は、ベースライン時にIL28B C/Cアレルを有する患者で99% (89/90)、IL28B non-C/Cアレルを有する患者で87% (200/230) であった。

NEUTRINO試験に組み入れられた患者は、インターフェロンをベースとする治療への反応率の低さと関連するとされているベースライン要因を複数有しており、過去にペグインターフェロン及びリバビリンによる治療が無効であった患者の反応率は、NEUTRINO試験の患者の反応率に近似することが推定される(表9)。NEUTRINO試験で、IL28B C/Cアレルを有さず、HCV RNA 800,000 IU/mLを上回り、重度の肝線維症(MetavirステージがF3/F4)のジェノタイプ1の患者におけるSVR率は71% (37/52) であった。

14.3 ジェノタイプ2又は3のHCV感染患者を対象とした臨床試験

未治療の成人患者—FISSION (1231試験)

FISSION試験は、無作為化、非盲検、実薬対照試験であり、未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染患者を対象として、ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群とペグインターフェロン α -2aとリバビリンの24週間併用投与群を比較した試験である。ソバルディ及びリバビリン群及びソバルディ及びペグインターフェロン α -2a/リバビリン群で投与されたリバビリンの用量は、それぞれ体重に応じて調整した1000～1200 mg/日及び体重に関わらず一定の800 mg/日であった。患者は1:1の比率で無作為に割り付けられ、肝硬変の有無、HCVジェノタイプ(2又は3)及びベースライン時のHCV RNA量(6 log₁₀ IU/mL未満又はそれ以上)で層別された。ジェノタイプ2又は3のHCV感染患者は、約1:3の割合で組み入れられた。

治療を受けた患者(499例)の年齢の中央値は50歳(範囲:19～77歳)、男性患者が66%、白人87%・黒人3%、ヒスパニック又はラテン系が14%、平均BMI 28 kg/m²(範囲:17～52 kg/m²)、ベースライン時のHCV RNA量が6 log₁₀ IU/mLを上回っていた患者が57%、肝硬変を有していた患者が20%、ジェノタイプ3のHCV感染患者が72%であった。ジェノタイプ2のHCV感染患者におけるソバルディ及びリバビリン群及びペグインターフェロン α -2a及びリバビリン群の反応率を表11に示す。ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与を受けたジェノタイプ3のHCV感染患者のSVR12率はわ

ずかであったため、これら患者のデータは表10に示されない。

表10 FISSION試験：未治療のジェノタイプ2のHCV感染被験者におけるSVR率

	ソバルディ+RBV 12 週	Peg-IFNα+RBV 24 週
	N=73 ^a	N=67 ^a
全体の SVR 率	95% (69/73)	78% (52/67)
SVR が得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/73	4% (3/67)
再燃 ^b	5% (4/73)	15% (9/62)
その他 ^c	0/73	4% (3/67)

- a. ジェノタイプ 2/1 の HCV 感染患者 3 例を含む。
b. 事前に定義した層別因子で補正した。
c. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。
d. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

表11 FISSION試験：ジェノタイプ2のHCV感染被験者における肝硬変の有無別SVR率

	ソバルディ+RBV 12 週	Peg-IFNα+RBV 24 週
	N=73	N=67
肝硬変		
あり	97% (59/61)	81% (44/54)
なし	83% (10/12)	62% (8/13)

インターフェロン治療に不耐容、不適格又は同治療を受ける意思のない患者—POSITRON（107試験）

POSITRON試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験であり、インターフェロン治療に不耐容、不適格又は同治療を受ける意思のない成人患者を対象に、ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群（207例）とプラセボ群（71例）を投与し、比較検討した試験であった。患者を3：1の比率で無作為に割り付け、肝硬変の有無（あり又はなし）で層別した。

投与患者（278例）の年齢の中央値は54歳（範囲：21～75歳）、男性患者が54%、白人91%・黒人5%、ヒスパニック又はラテン系が11%、平均BMI 28 kg/m²（範囲：18～53 kg/m²）、ベースライン時のHCV RNA量が6 log₁₀ IU/mLを上回っていた患者が70%、肝硬変を有していた患者が16%、HCV ジェノタイプ3のHCV感染患者が49%であった。インターフェロン治療に不耐容、不適格又は同治療を受ける意思のない患者は、それぞれ9%、44%及び47%であった。ほとんどの患者（81%）が過去にHCVに対する治療を受けていなかった。ソバルディ及びリバビリンの12週間併用投与群及びプラセボ群の反応率を表12に示す。

表12 POSITRON試験：インターフェロン治療に不耐容、不適格又は同治療を受ける意思のないジェノタイプ2のHCV感染被験者における反応率

	ソバルディ+RBV 12 週	プラセボ 12 週
	N=109	N=34
SVR 率	93% (101/109)	0/34
SVR が得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/109	97% (33/34)
再燃 ^a	5% (5/107)	0/0
その他 ^b	3% (3/109)	3% (1/34)

a. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。

b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

肝硬変の有無及びインターフェロン治療に対する分類に基づく部分集団別の有効性を、ジェノタイプ別に表13に示す。

表13 POSITRON試験のジェノタイプ2のHCV感染被験者の部分集団におけるSVR率

	ソバルディ+RBV 12 週
	N=109
肝硬変	
なし	92% (85/92)
あり	94% (16/17)
インターフェロン治療に対する分類	
不適格	88% (36/41)
不耐容	100% (9/9)
同治療を受ける意思がない	95% (56/59)

前治療のある成人患者－FUSION（108試験）

FUSION試験は、無作為化、二重盲検試験であり、インターフェロンをベースとする治療でSVRが得られなかった患者（再燃例及び無効例）を対象に、ソバルディ及びリバビリンによる12週間又は16週間の治療を検討した試験であった。患者は1：1の比率で無作為に割り付けられ、肝硬変の有無（あり又はなし）及びジェノタイプ（2又は3）で層別化した。

投与患者（201例）の年齢の中央値は56歳（範囲：24～70歳）、男性患者が70%、白人87%・黒人3%・ヒスパニック又はラテン系9%、平均BMI 29 kg/m²（範囲：19～44 kg/m²）、ベースライン時のHCV RNA量が6 log₁₀ IU/mLを上回っていた患者が73%、肝硬変を有していた患者34%、ジェノタイプ3のHCV感染患者が63%、再燃例が75%であった。ジェノタイプ2のHCV感染被験者のうち、ソバルディ及びリバビリンの12週間投与群におけるSVR率を表15に示す。ジェノタイプ2のHCV感染被験者に対する16週間投与は、12週間投与と比較してSVR12の増加をもたらさないことが示された。ソバルディ及びリバビリンを12週間又は16週間投与したジェノタイプ3のHCV感染被験者におけるSVR12率はわずかであったため、これら被験者の結果は表14に示されない。

表14 FUSION試験：インターフェロン治療で再燃又は無効であったジェノタイプ2のHCV感染被験者における反応率

	ソバルディ+RBV 12 週
	N= 39 ^a
SVR 率	82% (32/39)
SVR が得られなかった患者の転帰	
治療中のウイルス学的治療不成功	0/103
再燃 ^b	18% (7/39)
その他 ^c	0/39

a. ジェノタイプ 2/1 の HCV 感染患者 6 例を含む。

b. 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。

c. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

ジェノタイプ2のHCV感染被験者における肝硬変の有無及び過去のHCV治療への反応性に基づく部分集団解析の結果を表15に示す。

表15 FUSION試験のジェノタイプ2のHCV感染被験者における部分集団別のSVR率

	ソバルディ+RBV 12 週
	N=39
肝硬変	
なし	90% (26/29)
あり	60% (6/10)
前 HCV 治療に対する反応	
再燃／ブレイクスルー	86% (25/29)
無効	70% (7/10)

未治療及び前治療のある成人患者－VALENCE（133試験）

VALENCE試験は、未治療のジェノタイプ2又は3のHCV感染患者、又はインターフェロンをベースとした治療でSVRを得られなかった患者（代償性肝硬変を有する患者を含む）を対象に、体重別に応じた用量のリバビリンの併用下でのソバルディの効果を検討した試験であった。当初の試験デザインは、ソバルディ及びリバビリン又はプラセボに患者を4：1の比率で割り付けるものであった。試験実施中に得られたデータに基づいてこの試験の盲検性を解除し、ジェノタイプ2のHCV感染患者はソバルディ及びリバビリンの投与を当初の計画通り12週間継続し、ジェノタイプ3のHCV感染患者では両剤の投与を24週間に延長した。ジェノタイプ3の患者11例は、試験デザイン変更時までにすでにソバルディ及びリバビリンの12週間投与を終了していた。

投与患者（419例）の年齢の中央値は51歳（範囲：19～74歳）、男性患者が60%、平均BMIは26 kg/m²（範囲：17～44 kg/m²）、ベースライン時の平均HCV RNA量は6.4 log₁₀ IU/mL、ジェノタイプ3のHCV感染患者が78%、再燃／ブレイクスルー例が65%であった。

ソバルディ及びリバビリンの12週間又は24週間併用投与のSVR12率を表16に示す。

表16 VALENCE試験^{a)}におけるSVR12率

	ジェノタイプ2 ソバルディ+RBV 12週	ジェノタイプ3 ソバルディ+RBV 24週
	N=73	N=250
全体のSVR率	93% (68/73)	84% (210/250)
SVRが得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0% (0/73)	<1% (1/250)
再燃 ^{b)}	7% (5/73)	14% (34/249)
未治療	3% (1/32)	5% (5/105)
前治療あり	10% (4/41)	20% (29/144)
その他 ^{c)}	0% (0/73)	2% (5/250)

- a. プラセボ群（85例）はSVR12を達成した患者がおらず、含めていない。
b. 再燃の分母は、治療最終時のHCV RNA量が定量限界未満の患者数である。
c. 「その他」には、SVR12が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

肝硬変の有無及び前治療の内容に基づく部分集団解析の結果を、ジェノタイプ別に表17に示す。

表17 VALENCE試験におけるジェノタイプ別部分集団のSVR12率

	ジェノタイプ2 ソバルディ+RBV 12週	ジェノタイプ3 ソバルディ+RBV 24週
	N=73	N=250
未治療	97% (31/32)	93% (98/105)
肝硬変なし	97% (29/30)	93% (86/92)
肝硬変あり	100% (2/2)	92% (12/13)
前治療あり	90% (37/41)	77% (112/145)
肝硬変なし	91% (30/33)	85% (85/100)
肝硬変あり	88% (7/8)	60% (27/45)

14.4 HCV/HIV-1重複感染患者を対象とした臨床試験

ジェノタイプ1、2又は3のHCV/HIV-1重複感染患者を対象に、ソバルディ及びリバビリンを12週間又は24週間投与したときの安全性及び有効性を評価する非盲検試験（PHOTON-1試験）を実施しソバルディの効果を検討した。ジェノタイプ2及び3の患者は未治療又は前治療ありの患者であり、一方ジェノタイプ1の患者は全て未治療例であった。患者には、ジェノタイプ及び治療歴に基づき、1日量としてソホスブビル400 mg及び体重に応じて用量を調整したリバビリン（体重75 kg未満の患者では1000 mg、75 kg以上では1200 mg）を12週間又は24週間投与した。被験者は、抗レトロウイルス療法を行っていないCD4+細胞数500個/mm³超の患者、又は抗レトロウイルス療法を実施中でHIV-1のウイルス学的抑制がみられるCD4+細胞数200個/mm³超の患者とした。。210例の患者で治療終了後12週の有効性データが得られた（表18参照）。

**表18 PHOTON-1試験^a：未治療又は既治療のジェノタイプ1、2、または3
のHCV感染患者におけるSVR12率**

	HCV ジェノタイプ 1	HCV ジェノタイプ 2	HCV ジェノタイプ 3
	ソバルディ+RBV 24 週 TN (N=114)	ソバルディ+RBV 12 週 TN (N=26)	ソバルディ+RBV 24 週 TE (N=13)
全体の SVR 率	76% (87/114)	88% (23/26)	92% (12/13)
SVR が得られなかった患者の転帰			
治療中のウイルス学的治療不成功	1% (1/114)	4% (1/26)	0/13
再燃 ^b	22% (25/113)	0/25	8% (1/13)
その他 ^c	1% (1/114)	8% (2/26)	0/13

TN = 未治療; TE = 前治療あり

- 表中には、ソバルディ+リバビリンによる 24 週間の治療を受けたジェノタイプ 2 の HCV 感染患者（15 例）及びソバルディ+リバビリンによる 12 週間の治療を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染患者（42 例）は含まれていない。
- 再燃の分母は、治療最終時の HCV RNA 量が定量限界未満の患者数である。
- 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

ジェノタイプ1のHCV感染患者については、SVR率はジェノタイプ1aで82%（74/90）、ジェノタイプ1bで54%（13/24）であり、治療が奏効しなかった患者の多くは再燃例であった。ジェノタイプ1のHCV感染患者におけるSVR率は、ベースライン時にIL28B C/Cアレルを有する患者で80%（24/30）、IL28B non-C/Cアレルを有する患者で75%（62/83）であった。

HIV-1を重複感染しているHCV感染患者223例では、CD4+細胞数の割合は治療中変動しなかった。CD4+細胞数の中央値は減少し、ソバルディ及びリバビリンによる12及び24週治療終了時ではそれぞれ85/mm³及び84/mm³であった。ソバルディ及びリバビリンによる治療中に抗レトロウイルス療法に対するHIV-1のリバウンドが2例（0.9%）に発現した。

16 包装／保管方法及び取り扱い

ソバルディは、ソホスブビル400 mgを含有する黄色のカプセル型フィルムコート錠で、表面に「GSI」及び裏面に「7977」の刻印がされている。各ボトルには、薬剤28錠（NDC 61958-1501-1）、乾燥材のシリカゲル及びポリエステルコイルが入っており、小児では開封できないようにされている。

30°C（86°F）以下の室温で保存すること。

- 薬剤はもとの容器に入れておくこと
- ボトル上部の開封シールがはがれているもの、ないものは使用しないこと。

17 患者への情報

患者には、FDAが承認した患者向け添付文書（患者向け情報）を熟読するよう説明すること。

アミオダロンと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用による重篤な症候性の徐脈の発現

患者に失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい又はふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等の徐脈の徴候又は症状がみられた場合は、直ちに医師の診察を受ける

よう指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1)、副作用 (6.2) 及び薬物相互作用 (7.1) 参照]。

妊娠

ソバルディとリバビリンの併用又はソバルディとペグインターフェロン α 及びリバビリンの併用による治療中は、妊娠を避けるよう患者に指導すること。妊娠が分かった場合は、患者は迅速に医療提供者に連絡し指示を受けること [特別な集団における使用 (8.1) 参照]。

HCV伝播

C型肝炎ウイルス感染の治療の伝播に関する効果は分かっていないことを患者に伝え、患者に対し治療中又は治療が奏効しなかった場合にC型肝炎ウイルスの伝播を防ぐための適切な注意をすること。

リバビルン及び／又はペグインターフェロンとの併用に関する重要な情報

ジェノタイプ1又は4のHCV感染患者に対する推奨レジメンは、ソバルディ及びペグインターフェロン α /リバビリンの併用投与であり、ジェノタイプ2又は3のHCV感染患者ではソバルディ及びリバビリンの併用投与である。ペグインターフェロン α 及び／又はリバビリンの投与を完全に中止する場合は、ソバルディの投与も中止すること。

製造販売：Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

ソバルディはGilead Sciences, Inc.及びその関連会社の登録商標である。本文書中のその他全ての商標は、それぞれの権利者に帰属する。

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

204671-GS-003

患者向け情報

あなたがソバルディを服用する前及び処方されるごとにこの患者向け情報を読んでください。新しい情報が含まれている場合があります。この情報は、あなたの状態や治療方法について医療関係者への相談の代わりとなるものではありません。

ソバルディは他の抗ウイルス剤とともに服用します。ソバルディをリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンと併用するときにはこれら薬剤の医薬品使用方法ガイドも読んでください。

この患者向け情報には、ソバルディをリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンと併用投与するときの情報が記載されています。

ソバルディとは？

ソバルディは成人のジェノタイプ1、2、3又は4のC型肝炎ウイルスの慢性（長期間持続する）感染症治療に用いる処方箋薬です。

18歳未満の小児では、ソバルディが安全で効果があるかどうかは分かっていません。

ソバルディを服用する前に医療提供者にどのようなことを伝えておかないといけないでしょうか？

ソバルディを服用する前に以下のような場合は医療提供者に伝えてください。

- C型肝炎ウイルス感染以外に肝臓に問題を抱えている場合
- 肝移植を受けたことがある場合
- 重度の腎機能障害又は透析治療を受けている場合
- HIVに感染している場合
- その他の何らかの健康状態に関する情報
- 妊娠中又は妊娠の予定がある場合。ソバルディとリバビリンを併用する場合は、リバビリンの医薬品使用方法ガイドの重要な妊娠に関する情報も読んでください。
- 授乳中又は授乳の予定がある場合。ソバルディが乳汁中に移行するかどうかは分かっていません。ソバルディを服用する場合、赤ちゃんの食事に関する最良の方法について医療提供者と相談してください。

医師にあなたが使用している全ての薬剤、すなわち処方薬、一般薬、ビタミン剤及びハーブ系サプリメントの使用を伝えてください。他の薬剤によってはソバルディの作用に影響することがあります。ソホスブビルを含む他の薬剤（ハーボニー[®]）を服用している場合、ソバルディを使用してはいけません。

特に以下の薬剤を服用している場合は、医療提供者に伝えてください。

- アミオダロン（Cordarone[®], Nexterone[®], Pacerone[®]）
- カルバマゼピン（Carbatrol[®], Epitol[®], Equetro[®], Tegretol[®]）
- オキシカルバゼピン（Trileptal[®], Oxtellar XRTM）

- フェニトイン (Dilantin[®], Phenytek[®])
- フェノバルビタール (Luminal[®])
- リファブチン (Mycobutin[®])
- リファンピン (Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®])
- リファペンチン (Priftin[®])
- セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ) 又はセント・ジョーンズ・ワート含有製品
- チプラナビル (Aptivus[®])

あなたが服用している薬剤を把握してください。あなたが服用している薬剤のリストを保存し、新たな薬剤を処方される際に医療提供者又は薬剤師にリストを提示してください。

ソバルディはどのように服用しますか？

- ソバルディは食事に関係なく1日1回1錠を服用してください。
- ソバルディは医療提供者に指示された通りに服用してください。医療提供者の指示がない限り、変更しないでください。
- 医療提供者と相談することなく、ソバルディの服用を中止しないでください。ソバルディの服用を中止する理由があると思う場合は、まず医療提供者に相談してください。
- ソバルディの服用を忘れた場合、思い出したのがその日のうちにならすぐに服用してください。1日に1錠 (400 mg) を超えて服用しないでください。翌日の通常の時間にソバルディを服用してください。
- ソバルディを決まった量以上に服用した場合、すぐに医療提供者に連絡又は最寄りの救急病院に行ってください。

ソバルディで考えられる副作用は？

ソバルディをリバビリンと併用した場合に最もよく見られる副作用は、

- 疲労
- 頭痛

ソバルディをペグインターフェロン α /リバビリンと併用した場合に最もよく見られる副作用は、

- 疲労
- 頭痛
- 悪心
- 睡眠困難
- 赤血球数減少

気になる又は消失しない何らの副作用が発現した場合は、医療提供者に連絡してください。

これらはソバルディで発現する可能性のある副作用のすべてではありません。より詳しい情報は、医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

副作用についての医学的なアドバイスについては主治医に連絡してください。副作用については FDA に報告することもできます (1-800-FDA-1088)。

ソバルディはどのように保管しますか？

- ソバルディは86°F (30°C) 以下の室温で保管すること
- ソバルディはもとの容器で保管すること
- ボトル上部の開封シールがはがれているもの、ないものは使用しないこと。

ソバルディ及び全ての薬剤は子供の手の届かないところに保管してください。

ソバルディの安全かつ有効な使用方法に関する一般的情報

ソバルディによる治療中は、あなたがC型肝炎ウイルスを他の人に感染させることはないのかどうか分かっていません。C型肝炎ウイルスを広めないようにする方法については医療提供者と相談してください。

この患者向け情報に記載されている目的以外で、薬剤が処方されることがあります。言われていないような状態に対して、ソバルディを服用することは止めてください。また、他人があなたと同じような症状であっても、ソバルディを他人に譲ることは止めてください。その人にとって、有害かもしれません。

ソバルディについてもっと知りたい場合は、医療提供者に尋ねてください。医療従事者用のソバルディの情報については、医療提供者又は薬剤師に尋ねてください。

さらなる情報については、1-800-445-3235に電話するか、www.SOVALDI.comにアクセスしてください。

ソバルディの成分は？

有効成分：ソホスブビル

有効成分以外の成分：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、マンニトール及び結晶セルロース

錠剤のフィルムコーティングの成分：マクロゴール4000、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタン及び黄色三二酸化鉄

この患者向け情報は、US FDAに承認されたものです。

製造販売：Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

発行日：2015年8月

ソバルディはGilead Sciences, Inc.及びその関連会社の登録商標です。本文書中のその他全ての商標は、それぞれの権利者に帰属します。

©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

204671-GS-003

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sovaldi 400 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 400 mg of sofosbuvir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Yellow, capsule-shaped, film-coated tablet of dimensions 20 mm x 9 mm, debossed on one side with “GSI” and “7977” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sovaldi is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Sovaldi treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with CHC.

Posology

The recommended dose is one 400 mg tablet, taken orally, once daily with food (see section 5.2).

Sovaldi should be used in combination with other medicinal products. Monotherapy of Sovaldi is not recommended (see section 5.1). Refer also to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products that are used in combination with Sovaldi. The recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Sovaldi combination therapy are provided in Table 1.

Table 1: Recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Sovaldi combination therapy

Patient population*	Treatment	Duration
Patients with genotype 1, 4, 5 or 6 CHC	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^{a,b}
	Sovaldi + ribavirin	24 weeks
	Only for use in patients ineligible or intolerant to peginterferon alfa (see section 4.4)	
Patients with genotype 2 CHC	Sovaldi + ribavirin	12 weeks ^b
Patients with genotype 3 CHC	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 weeks
Patients with CHC awaiting liver transplantation	Sovaldi + ribavirin	Until liver transplantation ^c

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

a. For previously treated patients with HCV genotype 1 infection, no data exists with the combination of Sovaldi, ribavirin and peginterferon alfa (see section 4.4).

b. Consideration should be given to potentially extending the duration of therapy beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (e.g. advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype, prior null response to peginterferon alfa and ribavirin therapy).

c. See Special patient populations – Patients awaiting liver transplantation below.

The dose of ribavirin, when used in combination with Sovaldi is weight-based (<75 kg = 1,000 mg and ≥75 kg = 1,200 mg) and administered orally in two divided doses with food.

Concerning co-administration with other direct-acting antivirals against HCV, see section 4.4.

Dose modification

Dose reduction of Sovaldi is not recommended.

If sofosbuvir is used in combination with peginterferon alfa, and a patient has a serious adverse reaction potentially related to this drug, the peginterferon alfa dose should be reduced or discontinued. Refer to the peginterferon alfa Summary of Product Characteristics for additional information about how to reduce and/or discontinue the peginterferon alfa dose.

If a patient has a serious adverse reaction potentially related to ribavirin, the ribavirin dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity. Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration and cardiac status.

Table 2: Ribavirin dose modification guideline for co-administration with Sovaldi

Laboratory values	Reduce ribavirin dose to 600 mg/day if:	Discontinue ribavirin if:
Haemoglobin in subjects with no cardiac disease	<10 g/dL	<8.5 g/dL
Haemoglobin in subjects with history of stable cardiac disease	≥2 g/dL decrease in haemoglobin during any 4 week treatment period	<12 g/dL despite 4 weeks at reduced dose

Once ribavirin has been withheld due to either a laboratory abnormality or clinical manifestation, an attempt may be made to restart ribavirin at 600 mg daily and further increase the dose to 800 mg daily. However, it is not recommended that ribavirin be increased to the original assigned dose (1,000 mg to 1,200 mg daily).

Discontinuation of dosing

If the other medicinal products used in combination with Sovaldi are permanently discontinued, Sovaldi should also be discontinued (see section 4.4).

Special patient populations

Elderly

No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Sovaldi is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and appropriate dose of Sovaldi have not been established in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Sovaldi is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh-Turcotte [CPT] class A, B or C) (see section 5.2). The safety and efficacy of Sovaldi have not been established in patients with decompensated cirrhosis.

Patients awaiting liver transplantation

The duration of administration of Sovaldi in patients awaiting liver transplantation should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient (see section 5.1).

Liver transplant recipients

Sovaldi in combination with ribavirin is recommended for 24 weeks in liver transplant recipients. A starting ribavirin dose of 400 mg administered orally in two divided doses with food is recommended. If the starting dose of ribavirin is well-tolerated, the dose can be titrated up to a maximum of 1,000-1,200 mg daily (1,000 mg for patients weighing <75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥75 kg). If the starting dose of ribavirin is not well-tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated based on haemoglobin levels (see section 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Sovaldi in children and adolescents aged <18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The film-coated tablet is for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablet whole. The film-coated tablet should not be chewed or crushed, due to the bitter taste of the active substance. The tablet should be taken with food (see section 5.2).

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 2 hours of dosing an additional tablet should be taken. If vomiting occurs more than 2 hours after dosing, no further dose is needed. These recommendations are based on the absorption kinetics of sofosbuvir and GS-331007 suggesting that the majority of the dose is absorbed within 2 hours after dosing.

If a dose is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use with potent P-gp inducers

Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) inducers in the intestine (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenobarbital and phenytoin). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir plasma concentration and could result in loss of efficacy of Sovaldi (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Sovaldi is not recommended for administration as monotherapy and should be prescribed in combination with other medicinal products for the treatment of hepatitis C infection. If the other medicinal products used in combination with Sovaldi are permanently discontinued, Sovaldi should also be discontinued (see section 4.2). Consult the Summary of Product Characteristics for co-prescribed medicinal products before starting therapy with Sovaldi.

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Sovaldi is used in combination with Daklinza and concomitant amiodarone with or without other drugs that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus direct-acting antivirals (DAAs). Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Sovaldi + Daklinza when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary it is recommended that patients are closely monitored when initiating Sovaldi + Daklinza. Patients who are identified as being high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Sovaldi in combination with Daklinza.

All patients receiving Sovaldi + Daklinza in combination with amiodarone with or without other drugs that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Treatment-experienced patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection

Sovaldi has not been studied in a Phase 3 study in treatment-experienced patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection. Thus, the optimal treatment duration in this population has not been established (see also sections 4.2 and 5.1).

Consideration should be given to treating these patients, and potentially extending the duration of therapy with sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype).

Treatment of patients with genotype 5 or 6 HCV infection

The clinical data to support the use of Sovaldi in patients with genotype 5 and 6 HCV infection is very limited (see section 5.1).

Interferon-free therapy for genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection

Interferon-free regimens for patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection with Sovaldi have not been investigated in Phase 3 studies (see section 5.1). The optimal regimen and treatment duration have not been established. Such regimens should only be used for patients that are intolerant to or ineligible for interferon therapy, and are in urgent need of treatment.

Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

Sovaldi should only be co-administered with other direct-acting antiviral medicinal products if the benefit is considered to outweigh the risks based upon available data. There are no data to support the co-administration of Sovaldi and telaprevir or boceprevir. Such co-administration is not recommended (see also section 4.5).

Pregnancy and concomitant use with ribavirin

When Sovaldi is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during the treatment and for a period of time after the treatment as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

Use with moderate P-gp inducers

Medicinal products that are moderate P-gp inducers in the intestine (e.g. oxcarbazepine and modafinil) may decrease sofosbuvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi. Co-administration of such medicinal products is not recommended with Sovaldi (see section 4.5).

Renal impairment

The safety of Sovaldi has not been assessed in subjects with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) or ESRD requiring haemodialysis. Furthermore, the appropriate dose has not been established. When Sovaldi is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min (see also section 5.2).

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

There are no data on the use of Sovaldi in patients with HCV/HBV co-infection.

Paediatric population

Sovaldi is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age because the safety and efficacy have not been established in this population.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sofosbuvir is a nucleotide prodrug. After oral administration of Sovaldi, sofosbuvir is rapidly absorbed and subject to extensive first-pass hepatic and intestinal metabolism. Intracellular hydrolytic prodrug cleavage catalysed by enzymes including carboxylesterase 1 and sequential phosphorylation steps catalysed by nucleotide kinases result in formation of the pharmacologically active uridine nucleoside analogue triphosphate. The predominant inactive circulating metabolite GS-331007 that accounts for greater than 90% of drug-related material systemic exposure is formed through pathways sequential and parallel to formation of active metabolite. The parent sofosbuvir accounts for approximately 4% of drug-related material systemic exposure (see section 5.2). In clinical pharmacology studies, both sofosbuvir and GS-331007 were monitored for purposes of pharmacokinetic analyses.

Sofosbuvir is a substrate of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) while GS-331007 is not.

Medicinal products that are potent P-gp inducers in the intestine (rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin) may significantly decrease sofosbuvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi and thus are contraindicated with Sovaldi (see section 4.3). Medicinal products that are moderate P-gp inducers in the intestine (e.g. oxcarbazepine and modafinil) may decrease sofosbuvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi. Co-administration with such medicinal products is not recommended with Sovaldi (see section 4.4). Co-administration of Sovaldi with medicinal products that inhibit P-gp and/or BCRP may increase sofosbuvir plasma concentration without increasing GS-331007 plasma concentration, thus Sovaldi may be co-administered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of P-gp and BCRP and thus are not expected to increase exposures of medicinal products that are substrates of these transporters.

The intracellular metabolic activation pathway of sofosbuvir is mediated by generally low affinity and high capacity hydrolase and nucleotide phosphorylation pathways that are unlikely to be affected by concomitant medicinal products (see section 5.2).

Other interactions

Drug interaction information for Sovaldi with potential concomitant medicinal products is summarised in Table 3 below (where 90% confidence interval (CI) of the geometric least-squares mean (GLSM) ratio were within " $\leftrightarrow$ ", extended above " $\uparrow$ ", or extended below " $\downarrow$ " the predetermined equivalence boundaries). The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Sovaldi and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sovaldi
ANALEPTICS		
Modafinil	Interaction not studied. <i>Expected:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007	Co-administration of Sovaldi with modafinil is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi. Such co-administration is not recommended.
ANTIARRHYTHMICS		
Amiodarone	Interaction not studied.	Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Sovaldi + Daklinza (see sections 4.4 and 4.8).
ANTICONSULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Interaction not studied. <i>Expected:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007	Sovaldi is contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent intestinal P-gp inducers (see section 4.3).
Oxcarbazepine	Interaction not studied. <i>Expected:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007	Co-administration of Sovaldi with oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi. Such co-administration is not recommended (see section 4.4).

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sovaldi
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin [†] (600 mg single dose)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) C _{min} (NA)	Sovaldi is contraindicated with rifampicin, a potent intestinal P-gp inducer (see section 4.3).
Rifabutin Rifapentine	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi is contraindicated with rifabutin, a potent intestinal P-gp inducer (see section 4.3). Co-administration of Sovaldi with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sovaldi. Such co-administration is not recommended.
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi is contraindicated with St. John's wort, a potent intestinal P-gp inducer (see section 4.3).
HCV ANITIVIRAL AGENTS: HCV PROTEASE INHIBITORS		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV or BOC)	No drug-drug interaction data exists regarding the co-administration of Sovaldi with boceprevir or telaprevir.
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone [†] (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg/daily])	<i>R-methadone</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) <i>S-methadone</i> ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.95 ^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 ^c (1.00, 1.69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.73 ^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 ^c (0.89, 1.22) C _{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or methadone is required when sofosbuvir and methadone are used concomitantly.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sovaldi
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin ^e (600 mg single dose)	<i>Ciclosporin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or ciclosporin is required when sofosbuvir and ciclosporin are used concomitantly.
Tacrolimus ^e (5 mg single dose)	<i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or tacrolimus is required when sofosbuvir and tacrolimus are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
Efavirenz ^f (600 mg once daily) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or efavirenz is required when sofosbuvir and efavirenz are used concomitantly.
Emtricitabine ^f (200 mg once daily) ^d	<i>Emtricitabine</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or emtricitabine is required when sofosbuvir and emtricitabine are used concomitantly.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sovaldi
Tenofovir disoproxil fumarate ^f (300 mg once daily) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or tenofovir disoproxil fumarate is required when sofosbuvir and tenofovir disoproxil fumarate are used concomitantly.
Rilpivirine ^f (25 mg once daily)	<i>Rilpivirine</i> ↔ C_{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ C_{min} 0.99 (0.94, 1.04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or rilpivirine is required when sofosbuvir and rilpivirine are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS		
Darunavir boosted with ritonavir ^f (800/100 mg once daily)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or darunavir (ritonavir boosted) is required when sofosbuvir and darunavir are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS		
Raltegravir ^f (400 mg twice daily)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or raltegravir is required when sofosbuvir and raltegravir are used concomitantly.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sovaldi
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate/ethinyl estradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C_{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C_{min} (NA) <i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C_{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C_{min} (NA)	No dose adjustment of norgestimate/ethinyl estradiol is required when sofosbuvir and norgestimate/ethinyl estradiol are used concomitantly.

NA = not available/not applicable

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics with/without sofosbuvir and mean ratio of sofosbuvir and GS-331007 with/without co-administered drug. No effect = 1.00

b. All interaction studies conducted in healthy volunteers

c. Comparison based on historical control

d. Administered as Atripla

e. Bioequivalence boundary 80%-125%

f. Equivalence boundary 70%-143%

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

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 additional information.

Pregnancy

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).

Breast-feeding

It is unknown whether sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals has 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.

Fertility

No human data on the effect of Sovaldi on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sovaldi has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that fatigue and disturbance in attention, dizziness and blurred vision have been reported during treatment with sofosbuvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

During treatment with sofosbuvir in combination with ribavirin or with peginterferon alfa and ribavirin, the most frequently reported adverse drug reactions were consistent with the expected safety profile of ribavirin and peginterferon alfa treatment, without increasing the frequency or severity of the expected adverse drug reactions.

Assessment of adverse reactions is based on pooled data from five Phase 3 clinical studies (both controlled and uncontrolled).

The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 1.4% for subjects receiving placebo, 0.5% for subjects receiving sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks, 0% for subjects receiving sofosbuvir + ribavirin for 16 weeks, 11.1% for subjects receiving peginterferon alfa + ribavirin for 24 weeks and 2.4% for subjects receiving sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin for 12 weeks.

Tabulated summary of adverse reactions

Sovaldi has mainly been studied in combination with ribavirin, with or without peginterferon alfa. In this context, no adverse drug reactions specific to sofosbuvir have been identified. The most common adverse drug reactions occurring in subjects receiving sofosbuvir and ribavirin or sofosbuvir, ribavirin and peginterferon alfa were fatigue, headache, nausea and insomnia.

The following adverse drug reactions have been identified with sofosbuvir in combination with ribavirin or in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Table 4). The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) or very rare ($< 1/10,000$).

Table 4: Adverse drug reactions identified with sofosbuvir in combination with ribavirin or peginterferon alfa and ribavirin

Frequency	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections and infestations:</i>		
Common	nasopharyngitis	
<i>Blood and lymphatic system disorders:</i>		
Very common	haemoglobin decreased	anaemia, neutropenia, lymphocyte count decreased, platelet count decreased
Common	anaemia	
<i>Metabolism and nutrition disorders:</i>		
Very common		decreased appetite
Common		weight decreased
<i>Psychiatric disorders:</i>		
Very common	insomnia	insomnia
Common	depression	depression, anxiety, agitation
<i>Nervous system disorders:</i>		
Very common	headache	dizziness, headache
Common	disturbance in attention	migraine, memory impairment, disturbance in attention
<i>Eye disorders:</i>		
Common		vision blurred
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:</i>		
Very common		dyspnoea, cough
Common	dyspnoea, dyspnoea exertional, cough	dyspnoea exertional
<i>Gastrointestinal disorders:</i>		
Very common	nausea	diarrhoea, nausea, vomiting
Common	abdominal discomfort, constipation, dyspepsia	constipation, dry mouth, gastroesophageal reflux
<i>Hepatobiliary disorders:</i>		
Very common	blood bilirubin increased	blood bilirubin increased
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders:</i>		
Very common		rash, pruritus
Common	alopecia, dry skin, pruritus	alopecia, dry skin
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i>		
Very common		arthralgia, myalgia
Common	arthralgia, back pain, muscle spasms, myalgia	back pain, muscle spasms
<i>General disorders and administration site conditions:</i>		
Very common	fatigue, irritability	chills, fatigue, influenza-like illness, irritability, pain, pyrexia
Common	pyrexia, asthenia	chest pain, asthenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa.

Other special population(s)

HIV/HCV co-infection

The safety profile of sofosbuvir and ribavirin in HCV/HIV co-infected subjects was similar to that observed in mono-infected HCV subjects treated with sofosbuvir and ribavirin in Phase 3 clinical studies (see section 5.1).

Patients awaiting liver transplantation

The safety profile of sofosbuvir and ribavirin in HCV infected subjects prior to liver transplantation was similar to that observed in subjects treated with sofosbuvir and ribavirin in Phase 3 clinical studies (see section 5.1).

Liver transplant recipients

The safety profile of sofosbuvir and ribavirin in liver transplant recipients with chronic hepatitis C was similar to that observed in subjects treated with sofosbuvir and ribavirin in Phase 3 clinical studies (see section 5.1). In study 0126, decreases in haemoglobin during treatment were very common with 32.5% (13/40 subjects) experiencing a decline in haemoglobin to <10 g/dL, 1 of whom also had a

decline to <8.5 g/dL. Eight subjects (20%) received epoetin and/or a blood product. In 5 subjects (12.5%), study drugs were discontinued, modified or interrupted due to adverse events.

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Sovaldi is used in combination with Daklinza and concomitant amiodarone and/or other drugs that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest documented dose of sofosbuvir was a single supratherapeutic dose of sofosbuvir 1,200 mg administered to 59 healthy subjects. In that study, there were no untoward effects observed at this dose level, and adverse reactions were similar in frequency and severity to those reported in the placebo and sofosbuvir 400 mg treatment groups. The effects of higher doses are unknown.

No specific antidote is available for overdose with Sovaldi. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Sovaldi consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis can efficiently remove (53% extraction ratio) the predominant circulating metabolite GS-331007. A 4-hour haemodialysis session removed 18% of the administered dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral; ATC code: J05AX15

Mechanism of action

Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotype 1b, 2a, 3a and 4a with a 50% inhibitory concentration (IC_{50}) value ranging from 0.7 to 2.6 μ M. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is not an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral activity

In HCV replicon assays, the effective concentration (EC_{50}) values of sofosbuvir against full-length replicons from genotype 1a, 1b, 2a, 3a and 4a were 0.04, 0.11, 0.05, 0.05 and 0.04 μ M, respectively, and EC_{50} values of sofosbuvir against chimeric 1b replicons encoding NS5B from genotype 2b, 5a or 6a were 0.014 to 0.015 μ M. The mean $\pm$ SD EC_{50} of sofosbuvir against chimeric replicons encoding NS5B sequences from clinical isolates was 0.068 ± 0.024 μ M for genotype 1a (n = 67), 0.11 ± 0.029 μ M for genotype 1b (n = 29), 0.035 ± 0.018 μ M for genotype 2 (n = 15) and 0.085 ± 0.034 μ M for genotype 3a (n = 106). In these assays, the *in vitro* antiviral activity of sofosbuvir against the less common genotypes 4, 5 and 6 was similar to that observed for genotypes 1, 2 and 3.

The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution showed reduced susceptibility to GS-461203 compared to respective wild-types.

In clinical studies

In a pooled analysis of 991 subjects who received sofosbuvir in Phase 3 studies, 226 subjects qualified for resistance analysis due to virologic failure or early study drug discontinuation and having HCV RNA >1,000 IU/mL. Post-baseline NS5B sequences were available for 225 of the 226 subjects, with deep sequencing data (assay cutoff of 1%) from 221 of these subjects. The sofosbuvir-associated resistance substitution S282T was not detected in any of these subjects by deep sequencing or population sequencing. The S282T substitution in NS5B was detected in a single subject receiving Sovaldi monotherapy in a Phase 2 study. This subject harboured <1% HCV S282T at baseline and developed S282T (>99%) at 4 weeks post-treatment which resulted in a 13.5-fold change in sofosbuvir EC₅₀ and reduced viral replication capacity. The S282T substitution reverted to wild-type over the next 8 weeks and was no longer detectable by deep sequencing at 12 weeks post-treatment.

Two NS5B substitutions, L159F and V321A, were detected in post-treatment relapse samples from multiple genotype 3 HCV infected subjects in the Phase 3 clinical studies. No shift in the phenotypic susceptibility to sofosbuvir or ribavirin of subject isolates with these substitutions was detected. In addition, S282R and L320F substitutions were detected on treatment by deep sequencing in a pre-transplant subject with a partial treatment response. The clinical significance of these findings is unknown.

Effect of baseline HCV polymorphisms on treatment outcome

Baseline NS5B sequences were obtained for 1,292 subjects from Phase 3 studies by population sequencing and the S282T substitution was not detected in any subject with available baseline sequence. In an analysis evaluating the effect of baseline polymorphisms on treatment outcome, no statistically significant association was observed between the presence of any HCV NS5B variant at baseline and treatment outcome.

Cross-resistance

HCV replicons expressing the sofosbuvir-associated resistance substitution S282T were fully susceptible to other classes of anti-HCV agents. Sofosbuvir retained activity against the NS5B substitutions L159F and L320F associated with resistance to other nucleoside inhibitors. Sofosbuvir was fully active against substitutions associated with resistance to other direct-acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors, NS3 protease inhibitors and NS5A inhibitors.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of sofosbuvir was evaluated in five Phase 3 studies in a total of 1,568 subjects with genotypes 1 to 6 chronic hepatitis C. One study was conducted in treatment-naïve subjects with genotype 1, 4, 5 or 6 chronic hepatitis C in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin and the other four studies were conducted in subjects with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C in combination with ribavirin including one in treatment-naïve subjects, one in interferon intolerant, ineligible or unwilling subjects, one in subjects previously treated with an interferon-based regimen, and one in all subjects irrespective of prior treatment history or ability to receive treatment with interferon. Subjects in these studies had compensated liver disease including cirrhosis. Sofosbuvir was administered at a dose of 400 mg once daily. The ribavirin dose was weight-based at 1,000-1,200 mg daily administered in two divided doses, and the peginterferon alfa 2a dose, where

applicable, was 180 µg per week. Treatment duration was fixed in each study and was not guided by subjects' HCV RNA levels (no response guided algorithm).

Plasma HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/mL. Sustained virologic response (SVR) was the primary endpoint to determine the HCV cure rate for all studies which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the end of treatment (SVR12).

Clinical studies in subjects with genotype 1, 4, 5 and 6 chronic hepatitis C

Treatment-naïve subjects - NEUTRINO (study 110)

NEUTRINO was an open-label, single-arm study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1, 4, 5 or 6 HCV infection.

Treated subjects (n = 327) had a median age of 54 years (range: 19 to 70); 64% of the subjects were male; 79% were White; 17% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 18 to 56 kg/m²); 78% had baseline HCV RNA greater than 6 log₁₀ IU/mL; 17% had cirrhosis; 89% had HCV genotype 1 and 11% had HCV genotype 4, 5 or 6. Table 5 presents the response rates for the treatment group of sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Table 5: Response rates in study NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weeks (n = 327)
Overall SVR12	91% (296/327)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment virologic failure	0/327
Relapse ^a	9% (28/326)
Other ^b	1% (3/327)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Response rates for selected subgroups are presented in Table 6.

Table 6: SVR12 rates for selected subgroups in NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weeks (n = 327)
Genotype	
Genotype 1	90% (262/292)
Genotype 4, 5 or 6	97% (34/35)
Cirrhosis	
No	93% (253/273)
Yes	80% (43/54)
Race	
Black	87% (47/54)
Non-Black	91% (249/273)

SVR12 rates were similarly high in subjects with baseline IL28B C/C allele [94/95 (99%)] and non-C/C (C/T or T/T) allele [202/232 (87%)].

27/28 patients with genotype 4 HCV achieved SVR12. A single subject with genotype 5 and all 6 subjects with genotype 6 HCV infection in this study achieved SVR12.

Clinical studies in subjects with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C

Treatment-naïve adults - FISSION (study 1231)

FISSION was a randomised, open-label, active-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin compared to 24 weeks of treatment with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection. The ribavirin doses used in the sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa 2a + ribavirin arms were weight-based 1,000-1,200 mg/day and 800 mg/day regardless of weight, respectively. Subjects were randomised in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence), HCV genotype (2 *versus* 3) and baseline HCV RNA level ($<6 \log_{10}$ IU/mL *versus* $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Subjects with genotype 2 or 3 HCV were enrolled in an approximately 1:3 ratio.

Treated subjects (n = 499) had a median age of 50 years (range: 19 to 77); 66% of the subjects were male; 87% were White; 3% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 17 to 52 kg/m²); 57% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 20% had cirrhosis; 72% had HCV genotype 3. Table 7 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin.

Table 7: Response rates in study FISSION

	SOF+RBV 12 weeks (n = 256)^a	PEG+RBV 24 weeks (n = 243)
Overall SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotype 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotype 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Relapse ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Other ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. The efficacy analysis includes 3 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

The difference in the overall SVR12 rates between sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin treatment groups was 0.3% (95% confidence interval: -7.5% to 8.0%) and the study met the predefined non-inferiority criterion.

Response rates for subjects with cirrhosis at baseline are presented in Table 8 by HCV genotype.

Table 8: SVR12 rates by cirrhosis and genotype in study FISSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks (n = 73)^a	PEG+RBV 24 weeks (n = 67)	SOF+RBV 12 weeks (n = 183)	PEG+RBV 24 weeks (n = 176)
Cirrhosis				
No	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Yes	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. The efficacy analysis includes 3 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

Interferon intolerant, ineligible or unwilling adults - POSITRON (study 107)

POSITRON was a randomised, double-blinded, placebo-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin (n = 207) compared to placebo (n = 71) in subjects who are interferon intolerant, ineligible or unwilling. Subjects were randomised in 3:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence).

Treated subjects (n = 278) had a median age of 54 years (range: 21 to 75); 54% of the subjects were male; 91% were White; 5% were Black; 11% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 18 to 53 kg/m²); 70% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 16% had cirrhosis; 49% had HCV genotype 3. The proportions of subjects who were interferon

intolerant, ineligible, or unwilling were 9%, 44%, and 47%, respectively. Most subjects had no prior HCV treatment (81.3%). Table 9 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin and placebo.

Table 9: Response rates in study POSITRON

	SOF+RBV 12 weeks (n = 207)	Placebo 12 weeks (n = 71)
Overall SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotype 2	93% (101/109)	0/34
Genotype 3	61% (60/98)	0/37
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/207	97% (69/71)
Relapse ^a	20% (42/205)	0/0
Other ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

The SVR12 rate in the sofosbuvir + ribavirin treatment group was statistically significant when compared to placebo (p <0.001).

Table 10 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and interferon classification.

Table 10: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in POSITRON

	SOF+RBV 12 weeks	
	Genotype 2 (n = 109)	Genotype 3 (n = 98)
Cirrhosis		
No	92% (85/92)	68% (57/84)
Yes	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferon classification		
Ineligible	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerant	100% (9/9)	50% (4/8)
Unwilling	95% (56/59)	53% (23/43)

Previously treated adults - FUSION (study 108)

FUSION was a randomised, double-blinded study that evaluated 12 or 16 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin in subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment (relapsers and nonresponders). Subjects were randomised in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence) and HCV genotype (2 *versus* 3).

Treated subjects (n = 201) had a median age of 56 years (range: 24 to 70); 70% of the subjects were male; 87% were White; 3% were Black; 9% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 19 to 44 kg/m²); 73% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 34% had cirrhosis; 63% had HCV genotype 3; 75% were prior relapsers. Table 11 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks and 16 weeks.

Table 11: Response rates in study FUSION

	SOF+RBV 12 weeks (n = 103)^a	SOF+RBV 16 weeks (n = 98)^a
Overall SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotype 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotype 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/103	0/98
Relapse ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Other ^c	3% (3/103)	0/98

a. The efficacy analysis includes 6 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 12 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and response to prior HCV treatment.

Table 12: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study FUSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks (n = 39)	SOF+RBV 16 weeks (n = 35)	SOF+RBV 12 weeks (n = 64)	SOF+RBV 16 weeks (n = 63)
Cirrhosis				
No	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Yes	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Response to prior HCV treatment				
Relapser	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nonresponder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Treatment-naïve and previously treated adults - VALENCE (study 133)

VALENCE was a Phase 3 study that evaluated sofosbuvir in combination with weight-based ribavirin for the treatment of genotype 2 or 3 HCV infection in treatment-naïve subjects or subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment, including subjects with compensated cirrhosis.

The study was designed as a direct comparison of sofosbuvir and ribavirin *versus* placebo for 12 weeks. However, based on emerging data, the study was unblinded and all HCV genotype 2 subjects continued to receive sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks, whilst treatment for HCV genotype 3 subjects was extended to 24 weeks. Eleven HCV genotype 3 subjects had already completed treatment with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks at the time of the amendment.

Treated subjects (n = 419) had a median age of 51 years (range: 19 to 74); 60% of the subjects were male; median body mass index was 25 kg/m² (range: 17 to 44 kg/m²); the mean baseline HCV RNA level was 6.4 log₁₀ IU/mL; 21% had cirrhosis; 78% had HCV genotype 3; 65% were prior relapsers. Table 13 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks and 24 weeks.

Placebo recipients are not included in the tables since none achieved SVR12.

Table 13: Response rates in study VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weeks (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 12 weeks (n = 11)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weeks (n = 250)
Overall SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment virologic failure	0% (0/73)	0% (0/11)	0.4% (1/250)
Relapse ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Other ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 14 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and exposure to prior HCV treatment.

Table 14: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weeks (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weeks (n = 250)
Treatment-naïve	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirrhotic	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrhotic	100% (2/2)	92% (12/13)
Treatment-experienced	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirrhotic	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhotic	88% (7/8)	60% (27/45)

SVR12 to SVR24 concordance

The concordance between SVR12 and SVR24 (SVR 24 weeks after the end of the treatment) following treatment with sofosbuvir in combination with ribavirin or ribavirin and pegylated interferon demonstrates a positive predictive value of 99% and a negative predictive value of 99%.

Clinical efficacy and safety in special populations

HCV/HIV co-infected patients - PHOTON-1 (study 123)

Sofosbuvir was studied in an open-label clinical study evaluating the safety and efficacy of 12 or 24 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin in subjects with genotype 1, 2 or 3 chronic hepatitis C co-infected with HIV-1. Genotype 2 and 3 subjects were either treatment-naïve or experienced, whereas genotype 1 subjects were naïve to prior treatment. Treatment duration was 12 weeks in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection, and 24 weeks in treatment-experienced subjects with genotype 3 HCV infection, as well as subjects with genotype 1 HCV infection. Subjects received 400 mg sofosbuvir and weight-based ribavirin (1,000 mg for subjects weighing <75 kg or 1,200 mg for subjects weighing ≥75 kg). Subjects were either not on antiretroviral therapy with a CD4+ cell count >500 cells/mm³ or had virologically suppressed HIV-1 with a CD4+ cell count >200 cells/mm³. 95% of patients received antiretroviral therapy at the time of enrolment. Preliminary SVR12 data are available for 210 subjects.

Table 15 presents the response rates by genotype and exposure to prior HCV treatment.

Table 15: Response rates in study PHOTON-1

	Genotype 2/3 treatment-naïve SOF+RBV 12 weeks (n = 68)	Genotype 2/3 treatment-experienced SOF+RBV 24 weeks (n = 28)	Genotype 1 treatment-naïve SOF+RBV 24 weeks (n = 114)
Overall SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment virologic failure	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Relapse ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Other ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 16 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis.

Table 16: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study PHOTON-1

	HCV genotype 2		HCV genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks TN (n = 26)	SOF+RBV 24 weeks TE (n = 15)	SOF+RBV 12 weeks TN (n = 42)	SOF+RBV 24 weeks TE (n = 13)
Overall	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
No cirrhosis	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrhosis	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = treatment-naïve; TE = treatment-experienced.

Patients awaiting liver transplantation - Study 2025

Sofosbuvir was studied in HCV infected subjects prior to undergoing liver transplantation in an open-label clinical study evaluating the safety and efficacy of sofosbuvir and ribavirin administered pre-transplant to prevent post-transplant HCV reinfection. The primary endpoint of the study was post-transplant virologic response (pTVR, HCV RNA <LLOQ at 12 weeks post-transplant). HCV infected subjects, regardless of genotype, with hepatocellular carcinoma (HCC) meeting the MILAN criteria received 400 mg sofosbuvir and 1,000-1,200 mg ribavirin daily for a maximum of 24 weeks, subsequently amended to 48 weeks, or until the time of liver transplantation, whichever occurred first. An interim analysis was conducted on 61 subjects who received sofosbuvir and ribavirin; the majority of subjects had HCV genotype 1, 44 subjects were CPT class A and 17 subjects were CPT class B. Of these 61 subjects, 44 subjects underwent liver transplantation following up to 48 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin; 41 had HCV RNA <LLOQ at the time of transplantation. The virologic response rates of the 41 subjects transplanted with HCV RNA <LLOQ is described in Table 17. Duration of viral suppression prior to transplantation was the most predictive factor for pTVR in those who were HCV RNA <LLOQ at the time of transplantation.

Table 17: Virologic response post-transplant in subjects with HCV RNA <LLOQ at the time of liver transplantation

	Week 12 post-transplant (pTVR)^b
Virologic response in evaluable subjects ^a	23/37 (62%)

a. Evaluable subjects are defined as those who have reached the specified time point at the time of the interim analysis.

b. pTVR: post-transplant virologic response (HCV RNA <LLOQ at 12 weeks post-procedure).

In patients that discontinued therapy at 24 weeks, according to protocol, the relapse rate was 11/15.

Liver transplant recipients - Study 0126

Sofosbuvir was studied in an open-label clinical study evaluating the safety and efficacy of 24 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin in liver transplant recipients with chronic hepatitis C. Eligible subjects were ≥18 years old and had undergone liver transplantation 6 to 150 months prior to

screening. Subjects had HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL at screening and documented evidence of chronic HCV infection pre-transplantation. The starting dose of ribavirin was 400 mg given in a divided daily dose. If subjects maintained haemoglobin levels ≥ 12 g/dL, ribavirin dose was increased at weeks 2, 4, and up to every 4 weeks until the appropriate weight-based dose was reached (1,000 mg daily in subjects <75 kg, 1,200 mg daily in subjects ≥ 75 kg). The median ribavirin dose was 600 mg-800 mg daily at weeks 4-24.

Forty subjects (33 with HCV genotype 1 infection, 6 with HCV genotype 3 infection, and 1 with HCV genotype 4 infection) were enrolled, 35 of whom had previously failed interferon-based treatment, and 16 of whom had cirrhosis. 28 out of 40 (70%) subjects achieved SVR12: 22/33 (73%) with HCV genotype 1 infection, 6/6 (100%) with HCV genotype 3 infection, and 0/1 (0%) with HCV genotype 4 infection. All subjects who achieved SVR12 achieved SVR24 and SVR48.

Overview of outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies

The following tables (Table 18 to Table 21) present data from Phase 2 and Phase 3 studies relevant to the dosing to help clinicians determine the best regimen for individual patients.

Table 18: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 1 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	90% (262/292)
		Genotype 1a	92% (206/225)
		Genotype 1b	83% (55/66)
		No cirrhosis	93% (253/273)
		Cirrhosis	80% (43/54)
Treatment-naïve and co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	76% (87/114)
		Genotype 1a	82% (74/90)
		Genotype 1b	54% (13/24)
		No cirrhosis	77% (84/109)
		Cirrhosis	60% (3/5)
Treatment-naïve (QUANTUM ^b and 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 weeks	Overall ^c	65% (104/159)
		Genotype 1a ^c	69% (84/121)
		Genotype 1b ^c	53% (20/38)
		No cirrhosis ^c	68% (100/148)
		Cirrhosis ^c	36% (4/11)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

a. For previously treated patients with genotype 1 HCV infection, no data exists with the combination of sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin. Consideration should be given to treating these patients, and potentially extending the duration of therapy with sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (prior null response to peginterferon alfa and ribavirin therapy, advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype).

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients.

c. Summary data from both studies.

Table 19: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 2 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (FISSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	95% (69/73)
		No cirrhosis	97% (59/61)
		Cirrhosis	83% (10/12)
Interferon intolerant, ineligible or unwilling (POSITRON)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	93% (101/109)
		No cirrhosis	92% (85/92)
		Cirrhosis	94% (16/17)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	82% (32/39)
		No cirrhosis	90% (26/29)
		Cirrhosis	60% (6/10)
Treatment-naïve (VALENCE)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	97% (31/32)
		No cirrhosis	97% (29/30)
		Cirrhosis	100% (2/2)
Treatment-experienced (VALENCE)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	90% (37/41)
		No cirrhosis	91% (30/33)
		Cirrhosis	88% (7/8)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 16 weeks	Overall	89% (31/35)
		No cirrhosis	92% (24/26)
		Cirrhosis	78% (7/9)
Treatment-naïve co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	88% (23/26)
		No cirrhosis	88% (22/25)
		Cirrhosis	100% (1/1)
Treatment-experienced co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall ^a	93% (14/15)
		No cirrhosis ^a	92% (12/13)
		Cirrhosis ^a	100% (2/2)
Treatment-naïve (ELECTRON ^b and PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall ^c	96% (25/26)
Treatment-experienced (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	96% (22/23)
		No cirrhosis	100% (9/9)
		Cirrhosis	93% (13/14)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

a. These data are preliminary.

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients. In the ELECTRON study (N = 11), the duration of peginterferon alfa ranged from 4-12 weeks in combination with sofosbuvir + ribavirin.

c. All patients were non-cirrhotic in these two studies.

Table 20: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 3 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (FISSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	56% (102/183)
		No cirrhosis	61% (89/145)
		Cirrhosis	34% (13/38)
Interferon intolerant, ineligible or unwilling (POSITRON)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	61% (60/98)
		No cirrhosis	68% (57/84)
		Cirrhosis	21% (3/14)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	30% (19/64)
		No cirrhosis	37% (14/38)
		Cirrhosis	19% (5/26)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 16 weeks	Overall	62% (39/63)
		No cirrhosis	63% (25/40)
		Cirrhosis	61% (14/23)
Treatment-naïve (VALENCE)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	93% (98/105)
		No cirrhosis	94% (86/92)
		Cirrhosis	92% (12/13)
Treatment-experienced (VALENCE)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	77% (112/145)
		No cirrhosis	85% (85/100)
		Cirrhosis	60% (27/45)
Treatment-naïve co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	67% (28/42)
		No cirrhosis	67% (24/36)
		Cirrhosis	67% (4/6)
Treatment-experienced co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall ^a	92% (12/13)
		No cirrhosis ^a	100% (8/8)
		Cirrhosis ^a	80% (4/5)
Treatment-naïve (ELECTRON ^b and PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall ^c	97% (38/39)
Treatment-experienced (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	83% (20/24)
		No cirrhosis	83% (10/12)
		Cirrhosis	83% (10/12)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

a. These data are preliminary.

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients. In the ELECTRON study (N = 11), the duration of peginterferon alfa ranged from 4-12 weeks in combination with sofosbuvir + ribavirin.

c. All patients were non-cirrhotic in these two studies.

Table 21: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 4, 5 and 6 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	97% (34/35)
		No cirrhosis	100% (33/33)
		Cirrhosis	50% (1/2)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with sofosbuvir in one or more subsets of the paediatric populations in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that is extensively metabolised. The active metabolite is formed in hepatocytes and not observed in plasma. The predominant (>90%) metabolite, GS-331007, is inactive. It is formed through sequential and parallel pathways to the formation of active metabolite.

Absorption

The pharmacokinetic properties of sofosbuvir and the predominant circulating metabolite GS-331007 have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Following oral administration, sofosbuvir was absorbed quickly and the peak plasma concentration was observed ~0.5-2 hour post-dose, regardless of dose level. Peak plasma concentration of GS-331007 was observed between 2 to 4 hours post-dose. Based on population pharmacokinetic analysis in subjects with genotypes 1 to 6 HCV infection (n = 986), steady-state AUC₀₋₂₄ for sofosbuvir and GS-331007 was 1,010 ng•h/mL and 7,200 ng•h/mL, respectively. Relative to healthy subjects (n = 284), the sofosbuvir and GS-331007 AUC₀₋₂₄ was 57% higher and 39% lower, respectively in HCV infected subjects.

Effects of food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of sofosbuvir with a standardised high fat meal slowed the rate of absorption of sofosbuvir. The extent of absorption of sofosbuvir was increased approximately 1.8-fold, with little effect on peak concentration. The exposure to GS-331007 was not altered in the presence of a high-fat meal.

Distribution

Sofosbuvir is not a substrate for hepatic uptake transporters, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 or 1B3, and organic cation transporter (OCT) 1. While subject to active tubular secretion, GS-331007 is not a substrate for renal transporters including organic anion transporter (OAT) 1 or 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP or MATE1. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1. GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1.

Sofosbuvir is approximately 85% bound to human plasma proteins (*ex vivo* data) and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [¹⁴C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of ¹⁴C-radioactivity was approximately 0.7.

Biotransformation

Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Sofosbuvir and GS-331007 are not substrates or inhibitors of UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 enzymes.

After a single 400 mg oral dose of [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir and GS-331007 accounted for approximately 4% and >90% of drug-related material (sum of molecular weight-adjusted AUC of sofosbuvir and its metabolites) systemic exposure, respectively.

Elimination

Following a single 400 mg oral dose of [¹⁴C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. This data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007 with a large part actively secreted. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 were 0.4 and 27 hours respectively.

Linearity/non-linearity

The dose linearity of sofosbuvir and its primary metabolite, GS-331007, was evaluated in fasted healthy subjects. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose proportional over the dose range of 200 mg to 400 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Gender and race

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender or race have been identified for sofosbuvir and GS-331007.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HCV infected subjects showed that within the age range (19 to 75 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007. Clinical studies of sofosbuvir included 65 subjects aged 65 and over. The response rates observed for subjects over 65 years of age were similar to that of younger subjects across treatment groups.

Renal impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative subjects with mild ($\text{eGFR} \geq 50$ and $< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), moderate ($\text{eGFR} \geq 30$ and $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) and subjects with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to subjects with normal renal function ($\text{eGFR} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), the sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In subjects with ESRD, relative to subjects with normal renal function, sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after haemodialysis. The $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ of GS-331007 in subjects with ESRD could not be reliably determined. However, data indicate at least 10-fold and 20-fold higher exposure to GS-331007 in ESRD compared to normal subjects when Sovaldi was administered 1 hour before or 1 hour after haemodialysis, respectively.

Haemodialysis can efficiently remove (53% extraction ratio) the predominant circulating metabolite GS-331007. A 4-hour haemodialysis session removed approximately 18% of administered dose. No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Sovaldi has not been assessed in patients with severe renal impairment or ESRD (see section 4.4).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV infected subjects with moderate and severe hepatic impairment (CPT class B and C). Relative to subjects with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC_{0-24} was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC_{0-24} was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV infected subjects indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007. No dose adjustment of sofosbuvir is recommended for patients with mild, moderate and severe hepatic impairment (see section 4.2).

Paediatric population

The pharmacokinetics of sofosbuvir and GS-331007 in paediatric subjects have not been established (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Efficacy, in terms of rapid virologic response, has been shown to correlate with exposure to sofosbuvir as well as GS 331007. However, neither of these entities has been evidenced to be a general surrogate marker for efficacy (SVR12) at the therapeutic 400 mg dose.

5.3 Preclinical safety data

In repeat dose toxicology studies in rat and dog, high doses of the 1:1 diastereomeric mixture caused adverse liver (dog) and heart (rat) effects and gastrointestinal reactions (dog). Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity; however, exposure to the major metabolite GS-331007 at the adverse dose was 29 times (rat) and 123 times (dog) higher than

the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir. No liver or heart findings were observed in chronic toxicity studies at exposures 9 times (rat) and 27 times (dog) higher than the clinical exposure.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Carcinogenicity studies in mice and rats do not indicate any carcinogenicity potential of sofosbuvir administered at doses up to 600 mg/kg/day in mouse and 750 mg/kg/day in rat. Exposure to GS-331007 in these studies was up to 30 times (mouse) and 15 times (rat) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rat and was not teratogenic in rat and rabbit development studies. No adverse effects on behaviour, reproduction or development of offspring in rat were reported. In rabbit studies exposure to sofosbuvir was 9 times the expected clinical exposure. In the rat studies, exposure to sofosbuvir could not be determined but exposure margins based on the major human metabolite ranged from 8 to 28 times higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derived material was transferred through the placenta in pregnant rats and into the milk of lactating rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E460(i))

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Sovaldi tablets are supplied in high density polyethylene (HDPE) bottles with a polypropylene child-resistant closure containing 28 film-coated tablets with a silica gel desiccant and polyester coil.

The following pack sizes are available: outer cartons containing 1 bottle of 28 film-coated tablets and outer cartons containing 84 (3 bottles of 28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 January 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1.6.4.2 欧州製品概要（日本語訳）

欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics）の日本語訳を、以下に示す。

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。それにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

ソバルディ 400 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠中にソホスブビル 400 mg を含有する。

添加物の詳細な一覧は 6.1 項参照のこと。

3. 剤型

フィルムコーティング錠

黄色、カプセル型のフィルムコーティング錠で、長径 20 mm、短径 9 mm、表面に「GSI」及び裏面に「7977」の刻印がされている。

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

ソバルディは、他の薬剤との併用で、成人における C 型慢性肝炎（CHC）の治療を適応とする（4.2、4.4 及び 5.1 項参照）。

C 型肝炎ウイルス（HCV）のジェノタイプに特有の注意点については、4.4 及び 5.1 項を参照のこと。

4.2 用法及び用量

ソバルディによる治療は、CHC 患者の治療経験のある医師のもとで開始し、その管理下で行うこと。

用量

推奨用量は 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、食後に経口投与である（5.2 項参照）。

ソバルディは他の薬剤と併用投与すること。ソバルディ単剤による治療は推奨されない（5.1 項参照）。また、ソバルディと併用投与される薬剤の欧州製品概要を参照すること。ソバルディ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。

表 1 併用療法において推奨される薬剤及び治療期間

患者群*	治療方法	治療期間
ジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の CHC 患者	ソバルディ+リバビリン+ペグインターフェロン α	12 週 ^{a,b}
	ソバルディ+リバビリン ペグインターフェロン α の投与に不耐容又は不適格の患者に限る (4.4 項参照)	24 週
ジェノタイプ 2 の CHC 患者	ソバルディ+リバビリン	12 週 ^b
ジェノタイプ 3 の CHC 患者	ソバルディ+リバビリン+ペグインターフェロン α	12 週 ^b
	ソバルディ+リバビリン	24 週
肝移植手術待機の CHC 患者	ソバルディ+リバビリン	肝移植まで ^c

*ヒト免疫不全ウイルス (HIV) との重複感染患者を含む。

- 前治療のあるジェノタイプ 1 の HCV 感染患者については、ソバルディ、リバビリン及びペグインターフェロン α による併用療法に関するデータはない。
- 治療期間を 24 週間まで延長することを考慮すべきである；インターフェロンをベースとする治療に対する効果が低いことが知られる要因（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、インターフェロン及びリバビリンによる前治療に対する無反応例など）を一つ以上有する患者では特に考慮すべきである。
- 特別な患者集団－肝移植待機患者の項参照。

ソバルディと併用投与するリバビリンの用量は、体重に応じて調整（75 kg 未満では 1000 mg、75 kg 以上では 1200 mg）し、2 回に分けて食後に経口投与する。

HCV に対する他の直接作用型抗ウイルス剤との併用投与については、4.4 項を参照のこと。

用量調整

ソバルディの減量は推奨されない。

ソホスブビルをペグインターフェロン α と併用し、ペグインターフェロン α に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 α の用量を減量又は休薬すること。ペグインターフェロン α の減量及び／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 α の欧州製品概要を参照のこと。

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、可能であれば副作用が軽減又は重症度が低下するまでリバビリンの用量を調整又は休薬すること。

表 2 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。

表 2 ソバルディとの併用投与におけるリバビリンの用量調整ガイドライン

臨床検査値	リバビリンの投与量を 600 mg/日に減量する場合:	リバビリンを休薬 する場合:
心疾患の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
安定した心疾患の既往歴を有する患者におけるヘモグロビン量	時期を問わず、4 週間の治療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

臨床検査値異常又は臨床症状が理由で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（1000 mg～1200 mg）へ増量することは推奨しない。

投与中止

ソバルディと併用している他の薬剤の投与を完全に中止する場合、ソバルディの投与も中止すること（4.4 項参照）。

特別な患者集団

高齢者

高齢者に対し、用量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、ソバルディの用量を調整する必要はない。重度の腎機能障害（推定糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/min/1.73m² 未満）又は血液透析を要する末期腎不全（ESRD）患者におけるソバルディの安全性及び適切な用量は確立されていない（5.2 項参照）。

肝機能障害

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し、ソバルディの用量を調整する必要はない（5.2 項参照）。非代償性肝硬変患者におけるソバルディの安全性及び有効性は確立されていない。

肝移植待機患者

肝移植待機患者におけるソバルディの投与期間は、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（5.1 項参照）。

肝移植施行患者

肝移植施行患者に対しては、ソバルディとリバビリンの 24 週間併用投与が推奨される。リバビリンの初回用量として、1 日 400 mg を 2 回に分けて食後投与することが推奨される。リバビリンの初回用量が忍容されれば、1 日用量を最高 1000 mg～1200 mg に漸増してもよい（体重 75 kg 未満の患者では 1000 mg、75 kg 以上の患者では 1200 mg）。初回用量に忍容性がない場合は、ヘモグロビン量に応じてリバビリンの用量を減量すること（5.1 項参照）。

小児患者

小児及び 18 歳未満の若年患者におけるソバルディ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。

投与方法

フィルムコーティング錠は経口用である。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（5.2 項参照）。

患者には服薬後 2 時間以内に嘔吐した場合は、さらに 1 錠服薬するよう指示すること。服薬後 2 時間以降に嘔吐した場合は、追加の服薬は不要である。これらは、投与された薬剤の大部分が投与後 2 時間以内に吸収されることを示唆するソホスブビル及び GS-331007 の吸収動態に基づくものである。

服薬を忘れた場合、通常の服薬時間の 18 時間以内ならば、できるだけ速やかに服薬し、次回は通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。18 時間を超えていた場合は、服薬せずに次の通常の時間に服薬するよう患者に指示すること。また、2 回分を一度に服薬しないよう患者に指示すること。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載されたいずれかの添加物に対し過敏症がある場合。

強力な P-gp 誘導剤との併用

腸管内において強力な P-糖タンパク質 (P-gp) 誘導作用を示す薬剤 (リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ]、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン)。これらの薬剤と併用したとき、ソホスブビルの血漿中濃度が著しく低下し、ソバルディの治療効果が減弱する可能性がある (4.5 項参照)。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

一般的注意

ソバルディの単剤療法は推奨しておらず、HCV 感染の治療では他の薬剤との併用で処方すること。ソバルディと併用投与している薬剤を中止する場合は、ソバルディの投与も中止すること (4.2 項参照)。ソバルディとの併用を開始する前に、当該薬剤の欧州製品概要を考慮すること。

重篤な徐脈及び心ブロック

ソバルディとダクルインザ及びアミオダロンとの併用において、心拍数を低下させる薬剤の併用の有無にかかわらず、重篤な徐脈及び心ブロックを発現した例が報告されている。発現機序は不明である。

ソバルディと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用における臨床開発の過程では、アミオダロンとの併用経験は限られていたが、生命を脅かす事象が発現する可能性があることから、ソバルディとダクルインザを併用している患者に対するアミオダロンの投与は、代替となる抗不整脈治療薬が不耐容又は禁忌の患者に限って行うこと。

アミオダロンの併用投与が必要と判断される場合は、ソバルディとダクルインザの併用開始の際に患者の状態を十分に観察することが望ましい。徐脈性不整脈発現の高リスク患者については、投与開始から 48 時間は適切な医療環境下で観察することが望ましい。

アミオダロンの消失半減期は長いため、数ヵ月前にアミオダロンの投与を中止した患者にソバルディとダクルインザの併用投与を開始する場合でも十分な観察を行うこと。

ソバルディとダクルインザ及びアミオダロンを併用する患者には、心拍数を低下させるその他薬剤の併用の有無にかかわらず、徐脈及び心ブロックの症状の発現に注意し、万が一、症状を発現した場合は直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

前治療のあるジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染患者

第 3 相試験では、前治療のあるジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染患者について検討されていない。これらの患者集団における最適な治療期間は確立されていない（4.2、5.1 項参照）。

これら患者の治療では、ソホスブビル、ペグインターフェロン α 及びリバビリンによる治療期間を 12 週間を超えて 24 週間まで延長すること、特にインターフェロンをベースとする治療への効果が低いことが知られるベースライン因子（過去の及びリバビリンによる治療に対する無反応例、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 非 CC ジェノタイプ等）を一つ以上有する患者では特に考慮すべきである。

ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染患者の治療

ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染患者に対するソバルディの使用を支持する臨床データはほとんどない（5.1 項参照）。

ジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染に対するインターフェロンを用いない治療

ジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染患者に対するインターフェロンを用いないソバルディを含むレジメンは、第 3 相試験において検討されていない（5.1 項参照）。最適なレジメン及び治療期間は確立されていない。このようなレジメンはインターフェロンを用いた治療に不耐容又は不適格な患者で、かつ治療の緊急性の高い場合に限り適用されるべきである。

HCV に対する他の直接作用型抗ウイルス剤との併用投与

ソバルディと他の直接作用型抗ウイルス剤との併用投与は、利用可能なデータに基づき、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合のみ適用すること。ソバルディとテラプレビル又は boceprevir との併用投与を裏付けるデータは得られていない。これらの薬剤との併用投与は推奨しない（4.5 項参照）。

妊娠及びリバビリンとの併用

ソバルディをリバビリン又はペグインターフェロン α ／リバビリンと併用する場合、妊娠可能な女性患者及びその男性パートナーは、リバビリンの欧州製品概要に推奨のとおり、治療中及び治療後の一定期間は有効な避妊法を用いなければならない。追加情報についてはリバビリンの欧州製品概要を参照のこと。

中等度の P-gp 誘導剤との使用

腸管内において中等度の P-gp 誘導作用を示す薬剤（oxacarbazepine、モダフィニル等）は、ソホスブビル（SOF）の血漿中濃度を低下させ、ソバルディ（SOF）の治療効果を減弱させる可能性がある。このような薬剤とソバルディの併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満）又は血液透析を要する ESRD 患者におけるソバルディの安全性は評価されていない。さらに、適切な用量も確立されていない。クレアチニンクリアランス（CrCL）が 50 mL/分未満の患者に対し、ソバルディをリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンと併用する場合は、リバビリンの欧州製品概要を参照のこと（5.2 項参照）。

HCV/HBV（B 型肝炎ウイルス）重複感染

HCV/HBV 重複感染患者に対するソバルディの投与に関するデータはない。

小児患者

小児及び 18 歳未満の若年患者に対するソバルディの投与は、これら患者における安全性及び有効性が確立されていないことから推奨しない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ソホスブビルはヌクレオチドプロドラッグである。ソバルディの経口投与後、ソホスブビルは速やかに吸収され、肝及び腸管において広範な初回通過効果及び代謝を受ける。カルボキシルエステラーゼ 1 を含む酵素による細胞内でのプロドラッグ開裂の加水分解、それに続くヌクレオチドキナーゼによるリン酸化の結果、薬理活性のあるウリジンヌクレオシド誘導体三リン酸が生成される。全身曝露量の 90%以上を占める血中主要代謝物 GS-331007 は、薬理活性を有していないが、活性代謝物の生成と並行して生成される。未変化体であるソホスブビルは全身曝露量の約 4%である（5.2 項参照）。臨床薬理試験において、ソホスブビル及び GS-331007 は薬物動態解析の目的で測定された。

ソホスブビルは、薬物トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるが、GS-331007 はこれらの基質ではない。

腸管内において強力な P-gp 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、リファブチン、セント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ]、カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトイン）は、ソホスブビルの血漿中濃度を著しく低下させ、ソバルディの治療効果が減弱するおそれがあることから、これら薬剤とソバルディの併用は禁忌である（4.3 項参照）。腸管内において中等度の P-gp 誘導作用を示す薬剤

（oxacarbazepine、モダフィニルなど）は、ソホスブビルの血漿中濃度を低下させ、ソバルディの治療効果を減弱させる可能性がある。このような薬剤とソバルディの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。ソバルディと P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤の併

用では、GS-331007 の血漿中濃度が上昇することなくソホスブビル血漿中濃度が上昇すると考えられ、ソバルディと P-gp 及び／又は BCRP の阻害剤との併用は可能と考えられる。ソホスブビル及び GS-331007 は P-gp 及び BCRP の阻害剤ではなく、これらトランスポーターの基質となる薬剤の曝露を増大させるとは考えられない。

ソホスブビルの細胞内活性化は、低親和性／高活性である加水分解酵素及びヌクレオチドのリン酸化経路を介し、併用薬により影響を受けにくいと考えられる(5.2 項参照)。

その他の相互作用

併用投与される可能性のある薬剤とソバルディとの薬物相互作用について以下の表 3 に示す（幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間（CI）が予め設定した基準の範囲内にある場合は「↔」、上回る場合「↑」及び下回る場合「↓」）。この表は、全てを網羅しているものではない。

表 3 ソバルディと他剤との相互作用

薬効分類別薬剤名	薬剤濃度に対する影響 AUC、C _{max} 、C _{min} の 平均比（90%信頼区間） ^{a,b}	ソバルディとの併用における 推奨事項
中枢神経興奮薬		
モダフィニル	相互作用の検討はしていない 予測: ↓ ソホスブビル ↔ GS-331007	ソバルディとモダフィニルの併用では、ソホスブビル血漿中濃度が低下し、ソバルディの治療効果が減弱すると考えられる。併用投与は推奨しない。
抗不整脈薬		
アミオダロン	相互作用の検討はしていない	他の代替となる治療選択肢がないときに限り使用すること。ソバルディ及びダクルインザがアミオダロンと併用される場合は、患者の状態を十分観察することが望ましい（4.4 項及び 4.8 項参照）。
抗けいれん薬		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	相互作用の検討はしていない 予測: ↓ ソホスブビル ↔ GS-331007	ソバルディと強力な P-gp 誘導剤であるカルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインとの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。
Oxycarbazepine	相互作用の検討はしていない 予測: ↓ ソホスブビル ↔ GS-331007	ソバルディと oxycarbazepine の併用により、ソホスブビル血漿中濃度が低下し、ソバルディの治療効果が減弱すると考えられるため、併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
抗マイコバクテリア薬		
リファンピシン [†] (600 mg 単回投与)	ソホスブビル ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03)	ソバルディと強力な P-gp 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。

薬効分類別薬剤名	薬剤濃度に対する影響 AUC、 C_{max} 、 C_{min} の 平均比 (90%信頼区間) ^{a,b}	ソバルディとの併用における 推奨事項
	C_{min} (NA)	
リファブチン リファペンチン	相互作用の検討はしていない 予測: ↓ ソホスブビル ↔ GS-331007	ソバルディと強力な P-gp 誘導剤であるリファブチンの併用投与は禁忌である (4.3 項参照)。 ソバルディとリファペンチンの併用により、ソホスブビルの血漿中濃度が低下し、ソバルディの治療効果が減弱すると考えられるため、併用投与は推奨されない。
ハーブサプリメント		
セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ)	相互作用の検討はしていない 予測: ↓ ソホスブビル ↔ GS-331007	ソバルディと強力な P-gp 誘導剤であるセント・ジョーンズ・ワートの併用投与は禁忌である (4.3 項参照)。
抗 HCV 薬 : HCV プロテアーゼ阻害薬		
Boceprevir (BOC) テラプレビル (TRV)	相互作用の検討はしていない 予測: ↑ ソホスブビル (TRV) ↔ ソホスブビル (BOC) ↔ GS-331007 (TRV 又は BOC)	ソバルディと BOC 又は TRV の併用投与による相互作用に関するデータはない。

薬効分類別薬剤名	薬剤濃度に対する影響 AUC、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ の 平均比 (90%信頼区間) ^{a,b}	ソバルディとの併用における 推奨事項
麻薬性鎮痛薬		
メサドン ^f (メサドン維持療法 [30～130 mg/日])	<i>R</i>-メサドン $\leftrightarrow C_{\max}$ 0.99 (0.85, 1.16) $\leftrightarrow$ AUC 1.01 (0.85, 1.21) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0.94 (0.77, 1.14) <i>S</i>-メサドン $\leftrightarrow C_{\max}$ 0.95 (0.79, 1.13) $\leftrightarrow$ AUC 0.95 (0.77, 1.17) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0.95 (0.74, 1.22) ソホスブビル $\downarrow C_{\max}$ 0.95^c (0.68, 1.33) $\uparrow$ AUC 1.30^c (1.00, 1.69) $C_{\min}$ (NA) GS-331007 $\downarrow C_{\max}$ 0.73^c (0.65, 0.83) $\leftrightarrow$ AUC 1.04^c (0.89, 1.22) $C_{\min}$ (NA)	ソホスブビルとメサドンを併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。
免疫抑制剤		
シクロスポリン ^e (600 mg 単回投与)	シクロスポリン $\leftrightarrow C_{\max}$ 1.06 (0.94, 1.18) $\leftrightarrow$ AUC 0.98 (0.85, 1.14) $C_{\min}$ (NA) ソホスブビル $\uparrow C_{\max}$ 2.54 (1.87, 3.45) $\uparrow$ AUC 4.53 (3.26, 6.30) $C_{\min}$ (NA) GS-331007 $\downarrow C_{\max}$ 0.60 (0.53, 0.69) $\leftrightarrow$ AUC 1.04 (0.90, 1.20) $C_{\min}$ (NA)	ソホスブビルとシクロスポリンを併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。

薬効分類別薬剤名	薬剤濃度に対する影響 AUC、C _{max} 、C _{min} の 平均比 (90%信頼区間) ^{a,b}	ソバルディとの併用における 推奨事項
タクロリムス ^e (5 mg 単回投与)	タクロリムス ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C _{min} (NA) ソホスブビル ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C _{min} (NA)	ソホスブビルとタクロリムスを併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。
抗 HIV 剤：逆転写酵素阻害剤		
エファビレンツ ^f (600 mg 1 日 1 回) ^d	エファビレンツ ↔ C _{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C _{min} 0.96 (0.93, 0.98) ソホスブビル ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	ソホスブビルとエファビレンツを併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。
エムトリシタビン ^f (200 mg 1 日 1 回) ^d	エムトリシタビン ↔ C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) ソホスブビル ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	ソホスブビルとエムトリシタビンを併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ^f (300 mg 1 日 1 回) ^d	テノホビル ↑ C _{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C _{min} 0.99 (0.91, 1.07) ソホスブビル ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	ソホスブビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を併用投与する場合、両剤の用量調整は必要ない。

薬効分類別薬剤名	薬剤濃度に対する影響 AUC、C _{max} 、C _{min} の 平均比 (90%信頼区間) ^{a,b}	ソバルディとの併用における 推奨事項
リルピビリン ^f (25 mg 1 日 1 回)	リルピビリン ↔ C _{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ C _{min} 0.99 (0.94, 1.04) ソホスブビル ↑ C _{max} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C _{min} (NA)	ソホスブビルとリルピビリンを併用 投与する場合、両剤の用量調整は必要 ない。
抗 HIV 剤：HIV プロテアーゼ阻害剤		
ダルナビル（ブースタ ー：リトナビル） ^f (800/100 mg 1 日 1 回)	ダルナビル ↔ C _{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C _{min} 0.86 (0.78, 0.96) ソホスブビル ↑ C _{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C _{min} (NA)	ソホスブビルとダルナビルを併用投 与する場合、両剤の用量調整は必要な い。
抗 HIV 剤：インテグラーゼ阻害剤		
ラルテグラビル ^f (400 mg 1 日 1 回)	ラルテグラビル ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) ソホスブビル ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C _{min} (NA)	ソホスブビルとラルテグラビルを併 用投与する場合、両剤の用量調整は必 要ない。
経口避妊薬		
ノルゲスチメート／ エチニルエストラジ オール	ノルゲストロミン ↔ C _{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C _{min} (NA) ノルゲストレル ↔ C _{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C _{min} (NA) エチニルエストラジオール ↔ C _{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C _{min} (NA)	ソホスブビル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 与する場合、両剤の用量調整は必要な い。

NA：データなし／該当せず

- a. ソホスブビル存在下／非存在下での併用薬剤の薬物動態の Mean Ratio（90%信頼区間）及び併用薬剤の存在下／非存在下でのソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態の Mean Ratio（90%信頼区間）。効果なしを 1.00 とする。
- b. 相互作用を検討した試験はすべて健康被験者を対象とした。
- c. ヒストリカルコントロールとの比較。
- d. ATRIPLA として投与。
- e. 基準：80%-125%
- f. 基準：70%-143%

4.6 受胎能、妊娠及び授乳期の使用

妊娠可能な女性／男性及び女性における避妊

ソバルディをリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンと併用する場合は、女性患者及び男性患者の女性パートナーが妊娠しないよう細心の注意を払う必要がある。リバビリン曝露による顕著な催奇形性作用及び／又は胎児死亡が全ての動物種で確認されている（4.4 項参照）。リバビリンの欧州製品概要で推奨されているように、妊娠可能な女性患者又はその男性パートナーは、治療中及び治療後の一定期間は有効な避妊法を使用しなければならない。更なる情報についてはリバビリンの欧州製品概要を参照のこと。

妊娠

妊娠中の女性患者におけるソホスブビルの投与に関するデータは非常に限定的（300 例未満）である。

動物試験では、生殖毒性に関して、直接的又は間接的な有害作用は示されていない。ラット及びウサギを用いた試験では、最高用量においても胎児発生への影響は認められていない。しかし、ヒトでの推奨臨床用量における曝露マージンをラットにおいて十分に予測することはできない（5.3 項参照）。

予防的措置として、妊娠中はソバルディの使用を避けることが望ましい。

しかし、リバビリンがソホスブビルと併用投与される場合、妊娠中のリバビリン使用は禁忌であることからソバルディの使用も禁忌となる（リバビリンの欧州製品概要を参照のこと）。

授乳

ソホスブビル及びその代謝物がヒト乳汁中へ移行するかどうかは分かっていない。

動物で得られた薬物動態データでは、代謝物が乳汁中へ移行することが示されている（詳細は 5.3 項参照）。

新生児／幼児に対するリスクは否定できない。したがって、授乳中はソバルディを使用すべきではない。

受胎能

ソバルディの受胎能に対する影響についてのデータはない。動物試験では、受胎能への有害な影響は示されていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

ソバルディは、自動車運転及び機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。患者には、ソホスブビルとペグインターフェロン α /リバビリンとの併用投与で、疲労、注意力障害、めまい及び霧視が報告されていることを伝えること（4.8 項参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

ソホスブビルとリバビリン又はペグインターフェロン α /リバビリンによる治療中に最も高頻度で報告された副作用は、リバビリン及びペグインターフェロン α による治療に予測される安全性プロファイルと一致しており、それら副作用の頻度又は重症度が高くなることはなかった。

副作用は、第3相試験5試験（比較対照試験及び比較対照をおかない試験）の統合データに基づいて評価を行った。

副作用のために治療を中止した患者の割合は、プラセボ群で1.4%、ソホスブビル+リバビリンの12週投与群で0.5%、ソホスブビル+リバビリンの16週投与群で0%、ペグインターフェロン α +リバビリンの24週投与群で11.1%、ソホスブビル+ペグインターフェロン α /リバビリンの12週投与群で2.4%であった。

副作用の一覧表

ソバルディは主にリバビリンとの併用（ペグインターフェロン α の併用及び非併用下）で検討された。このためソホスブビル特有の副作用は特定されていない。ソホスブビルとリバビリン又はソホスブビルとペグインターフェロン α /リバビリンの併用投与で最もよく見られた副作用は、疲労、頭痛、悪心及び不眠症であった。

以下の副作用は、ソホスブビルとリバビリン又はソホスブビルとペグインターフェロン α /リバビリンの併用で特定されたものである（表4）。副作用は器官別大分類及び頻度別に一覧化した。頻度の定義は、very common（1/10以上）、common（1/100以上1/10未満）、uncommon（1/1,000以上1/100未満）、rare（1/10,000以上1/1,000未満）、very rare（1/10,000未満）とした。

表4 ソホスブビルとリバビリン又はペグインターフェロン α/リバビリンの併用投与で確認された副作用

頻度	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
感染症および寄生虫症:		
Common	鼻咽頭炎	
血液およびリンパ系障害:		
Very common	ヘモグロビン減少	貧血、好中球減少症、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、血小板数減少
Common	貧血	
代謝および栄養障害:		
Very common		食欲減退
Common		体重減少
精神障害:		
Very common	不眠症	不眠症
Common	うつ病	うつ病、不安、激越
神経系障害:		
Very common	頭痛	浮動性めまい、頭痛
Common	注意力障害	片頭痛、記憶障害、注意力障害
眼障害:		
Common		霧視
呼吸器、胸郭および縦隔障害:		
Very common		呼吸困難、咳嗽
Common	呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽	労作性呼吸困難
胃腸障害:		
Very common	悪心	下痢、悪心、嘔吐
Common	腹部不快感、便秘、消化不良	便秘、口内乾燥、胃食道逆流
肝胆道系障害:		
Very common	血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加
皮膚および皮下組織障害:		
Very common		発疹、そう痒症
Common	脱毛症、皮膚乾燥、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥
筋骨格系および結合組織障害:		
Very common		関節痛、筋肉痛
Common	関節痛、背部痛、筋痙攣、筋肉痛	背部痛、筋痙攣
一般・全身障害および投与部位の状態:		
Very common	疲労、易刺激性	悪寒、疲労、インフルエンザ様疾患、易刺激性、疼痛、発熱
Common	発熱、無力症	胸痛、無力症

a. SOF = ソホスブビル; b. RBV = リバビリン; c. PEG = ペグインターフェロン α.

その他の特別な患者集団

HIV/HCV 重複感染

第3相試験において、HIV/HCV 重複感染患者におけるソホスブビルとリバビリンの併用投与に関する安全性プロファイルは、HCV 単純感染患者におけるソホスブビルとリバビリンの併用投与に関する安全性プロファイルと同様であった（5.1 項参照）。

肝移植待機患者

肝移植前の HCV 感染患者におけるソホスブビルとリバビリンの併用に関する安全性プロファイルは、第3相試験においてソホスブビルとリバビリンの併用治療を受けた患者での安全性プロファイルと同様であった（5.1 項参照）。

肝移植施行患者

C 型慢性肝炎陽性の肝移植施行患者におけるソホスブビルとリバビリンの併用に関する安全性プロファイルは、第 3 相試験においてソホスブビルとリバビリンの併用治療を受けた患者での安全性プロファイルと同様であった（5.1 項参照）。0126 試験では、投与中のヘモグロビン減少の発現頻度は極めて高く（very common）、32.5%（13/40 例）の被験者でヘモグロビン量が 10 g/dL 未満に減少し、うち 1 例では 8.5 g/dL 未満の減少を認めた。8 例（20%）の被験者に対してエリスロポエチン製剤及び／又は血液製剤が投与された。残る 5 例（12.5%）の被験者は、有害事象による投与中止、リバビルン用量の減量又は投与中断に至った。

特定の副作用の説明

心不整脈

ソバルディとダクルインザ及びアミオダロンとの併用において、心拍数を低下させる薬剤の併用の有無にかかわらず、重篤な徐脈及び心ブロックを発現した例が報告されている（4.4 項及び 4.5 項参照）。

副作用の疑いの報告

製造販売承認後に疑わしい副作用を報告することは重要であり、それにより、製品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、別添 5 に一覧を記載する報告システムを通じて、副作用の疑いのある事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

ソホスブビルの最高投与量は、59 例の健康被験者に対する 1200 mg の単回投与であった。本試験において、ソバルディの過量投与による有害作用は確認されておらず、副作用の発現頻度及び重症度は、ソホスブビル 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。さらに高用量での作用については不明である。

ソバルディ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、毒性所見の発現がないか患者を注意深くモニタリングしなければならない。ソバルディの過量投与に対する治療は、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などの一般的な支持療法である。

血液透析により、血液主要代謝物である GS-331007 を効果的に除去できる（除去率 53%）。4 時間の血液透析で投与量の約 18%が除去された。

5. 薬理試験

5.1 効力を裏付ける試験

薬効分類：直接作用型抗ウイルス剤；ATC コード：J05AX15

作用機序

ソホスブビルは、ウイルスの複製に必須の HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する汎ジェノタイプ阻害薬である。ソホスブビルはヌクレオチドプロドラッグの一つで、細胞内代謝により薬理学的に活性を有するウリジン三リン酸アナログ

(GS-461203) へと変換され、HCV NS5B により取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用する。生化学的アッセイにおいて、GS-461203 は HCV ジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a 組換え NS5B ポリメラーゼを IC₅₀ 値 0.7~2.6 µM で阻害した。GS-461203 (ソホスブビルの活性代謝物) はヒト DNA 及び RNA ポリメラーゼ、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼを阻害しない。

抗ウイルス活性

HCV レプリコンアッセイでは、ジェノタイプ 1a、1b、2a、3a 及び 4a 全長レプリコン細胞に対するソホスブビルの 50%効果濃度 (EC₅₀ 値) はそれぞれ、0.04、0.11、0.05、0.05 及び 0.04µM であった。また、ジェノタイプ 2b、5a 又は 6a 由来の NS5B をコードする 1b キメラレプリコン細胞に対するソホスブビルの EC₅₀ は 0.014~0.015 µM であった。被験者由来の分離株から得た NS5B をコードしたキメラレプリコン細胞に対するソホスブビルの EC₅₀ の平均値±SD は、ジェノタイプ 1a 型に対しては 0.068±0.024 µM (67 例)、1b 型では 0.11±0.029 µM (29 例)、2 型では 0.035±0.018 µM (15 例) 及び 3a 型では 0.085±0.034 µM (106 例) であった。これらのアッセイでは、比較的少ないジェノタイプ 4、5 及び 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 1、2 及び 3 で観察されたものと類似していた。

ヒト血清 40%の存在下でも、ソホスブビルの抗 HCV 活性に影響は認められなかった。

耐性

培養細胞

HCV ジェノタイプ 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及び 6a を含むレプリコン培養系より、ソホスブビルに対する感受性の低下した HCV レプリコンを選択した結果、ソホスブビルに対する感受性の低下は検討されたいずれのジェノタイプレプリコンでも主として NS5B S282T 変異に関連していた。8 種のジェノタイプレプリコンにおいて S282T の部位特異的変異導入により、ソホスブビルに対する感受性は野生型レプリコンと比較して 2~18 倍低下し、ウイルス複製能は 89%~99%低下した。生化学的アッセイでは、S282T 変異のあるジェノタイプ 1b、2a、3a 及び 4a 由来の組換え NS5B ポリメラーゼは、野生型と比較して GS-461203 に対する感受性が低下した。

臨床試験

第3相試験でソホスブビル投与を受けた991例の被験者の統合解析では、ウイルス学的治療不成功又は早期中止した被験者のうち、HCV RNA量が1,000 IU/mLを上回った226例の被験者について耐性解析を行った。226例中225例でベースライン後のNS5B塩基配列が得られ、そのうち221例からディープシーケンシングデータ（カットオフ値：1%）が得られた。ディープシーケンシング又はポピュレーションシーケンシング解析では、いずれの被験者からもソホスブビルに関連するS282T変異は検出されなかった。第2相試験でソホスブビルの単剤投与を受けた1例でNS5B S282T変異が検出された。この被験者のベースラインにおけるS282T変異の割合は1%未満であったが、投与終了4週後では99%を上回るS282T変異が検出され、その結果、ソホスブビルのEC₅₀値は13.5倍増加し、ウイルス複製能は低下した。なお、当該被験者について、投与終了8週後以降、S282T変異は野生型に復帰し、投与終了後12週時ではディープシーケンシング解析によるS282T変異は検出されなかった。

第3相試験で投与後に再燃した複数のジェノタイプ3のHCV感染患者の検体から2つのNS5B変異（L159F及びV321A）が検出された。これらの変異を有する被験者由来の分離株において、ソホスブビル及びリバビリンに対する薬剤感受性の低下は認められなかった。さらに、部分奏効（パーシャルレスポンス）を示した移植前の被験者においてディープシーケンシング解析によるS282R及びL320F変異が検出された。これらの変異の臨床的意義は不明である。

治療成績に対するベースラインのHCV多型の影響

第3相試験の被験者1,292例から、ポピュレーションシーケンシングによりベースラインNS5B配列が得られ、ベースライン時の配列が特定されたこれら被験者のいずれにおいても、S282T変異は検出されなかった。ベースラインの遺伝子多型が治療成績に及ぼす影響を検討した解析において、ベースラインのNS5Bのいずれの変異についても、治療成績との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

交差耐性

ソホスブビルに関連する耐性変異S282Tを有するHCVレプリコン細胞は、他のクラスの抗HCV薬に対する感受性を完全に維持していた。他のヌクレオシド阻害剤の耐性に関連した変異であるL159F及びL320Fを導入したレプリコン細胞に対して、ソホスブビルは抗ウイルス活性を保持していた。また、ソホスブビルは、NS5B非ヌクレオシド阻害薬、NS3プロテアーゼ阻害薬及びNS5A阻害薬などの、作用機序の異なる他の直接作用型抗ウイルス薬への耐性に関連する変異に対しても、完全な活性を維持していた。

有効性及び安全性

ソホスブビルの有効性は、ジェノタイプ 1～6 の慢性 HCV 感染患者計 1,568 例を対象とした 5 つの第 3 相試験で検討された。5 試験のうち 1 試験は未治療のジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の慢性 C 型肝炎患者を対象にペグインターフェロン α -2a 及びリバビリンとの併用投与において、その他の 4 試験では未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 C 型肝炎患者を対象にリバビリンとの併用投与において試験が実施された。4 つの試験ではそれぞれ、未治療患者、インターフェロンをベースとする治療に対し不耐容・不適格又は治療を受ける意志のない患者、過去にインターフェロンをベースとしたレジメンによる前治療歴がある患者及び前治療歴やインターフェロンをベースとする治療の適否に関わらずすべての患者を対象とした。これら臨床試験には、肝硬変を含む代償性肝疾患を有する患者も組み入れられた。ソホスブビルは 1 日 1 回 400 mg が投与された。リバビリンは体重に応じて 1 日量 1000～1200 mg を 1 日 2 回に分けて、ペグインターフェロン α 2a は、該当する場合、1 週間に 180 μ g が投与された。治療期間はそれぞれの試験で固定し、患者の HCV RNA 量に合わせて変更しなかった（臨床効果によらず一定とした）。

各臨床試験の実施期間中、High Pure System を備えた COBAS TaqMan HCV test（バージョン 2.0）を用いて血漿中 HCV RNA 量を測定した。同測定法の定量下限は 25 IU/mL であった。いずれの試験においても、持続的ウイルス陰性化（SVR）を主要評価項目として、治療終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限未満の場合（SVR12）と定義した場合の HCV 治癒率を求めた。

ジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染患者を対象とした臨床試験

未治療患者 – NEUTRINO 試験（110 試験）

NEUTRINO 試験は、非盲検、単一治療群の試験であり、未治療のジェノタイプ 1、4、5 又は 6 の HCV 感染被験者を対象に、ソホスブビルとペグインターフェロン α -2a／リバビリンを 12 週間併用投与した試験であった。

投与被験者（327 例）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：19～70 歳）、男性が 64%、白人 79%・黒人 17%、ヒスパニック又はラテン系 14%、平均 BMI 29 kg/m²（範囲：18～56 kg/m²）、ベースラインの HCV RNA 量が 6 log₁₀ IU/mL 超が 78%、17%が肝硬変を有し、89%がジェノタイプ 1、11%がジェノタイプ 4、5 又は 6 の HCV 感染であった。ソホスブビル及びペグインターフェロン α ／リバビリン治療群の SVR12 率を表 5 に示す。

表 5 NEUTRINO 試験における奏効率

	SOF+PEG+RBV 12 週 (327 例)
全体の SVR12 率	91% (296/327)
SVR が得られなかった患者の転帰	
治療中のウイルス学的治療不成功	0/327
再燃 ^a	9% (28/326)
その他 ^b	1% (3/327)

- a. 再燃の分母は、治療中の最後の評価で HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者数とする。
b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

特定の部分集団における奏効率を表 6 に示す。

表 6 NEUTRINO 試験における特定の部分集団での SVR12 率

	SOF+PEG+RBV 12 週 (327 例)
ジェノタイプ	
ジェノタイプ 1	90% (262/292)
ジェノタイプ 4、5 又は 6	97% (34/35)
肝硬変	
なし	93% (253/273)
あり	80% (43/54)
人種	
黒人	87% (47/54)
黒人以外	91% (249/273)

SVR12 率は、ベースラインの IL28B 遺伝子型が C/C 被験者 [94/95 例 (99%)] 及び IL28B non-C/C (C/T 又は T/T) 遺伝子型被験者 [202/232 例 (87%)] で同様に高かった。

ジェノタイプ 4 の HCV 感染患者は 28 例中 27 例で SVR12 が達成された。本試験に組み入れられたジェノタイプ 5 の HCV 感染被験者 1 例及びジェノタイプ 6 の HCV 感染被験者のすべてが SVR12 を達成した。

ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を対象とした臨床試験

未治療例- FISSION 試験 (1231 試験)

FISSION 試験は、無作為化、非盲検、実薬対照試験であり、ジェノタイプ 2 又は 3 の未治療の HCV 感染被験者を対象として、ソホスブビルとリバビリンの 12 週間の治療をペグインターフェロン α -2a 及びリバビリンの 24 週間治療と比較した試験である。リバビリンの用量は、ソホスブビル及びリバビルン群では体重に応じて 1000～1200 mg/日とし、ペグインターフェロン α -2a 及びリバビルン群では体重に関わらず 800 mg/日とした。患者を 1 : 1 の比率で無作為に割り付け、肝硬変の有無（あり vs なし）、HCV ジェノタイプ（2 vs 3）及びベースライン時の HCV RNA 量（6 log₁₀ IU/mL 未満 vs それ以上）により層別化した。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者を、約 1 : 3 の割合で組み入れた。

投与患者（499 例）の年齢の中央値は 50 歳（範囲：19～77 歳）、男性患者が 66%、白人 87%・黒人 3%、ヒスパニック又はラテン系 14%、平均 BMI 28 kg/m²（範囲：17～52 kg/m²）であり、57%で HCV RNA 量のベースライン値が 6 log₁₀ IU/mL を超えていた。20%が肝硬変あり、72%がジェノタイプ 3 の HCV 感染であった。ソホスブビル及びリバビリン群とペグインターフェロン α 及びリバビリン群の奏効率を表 7 に示す。

表 7 FISSION 試験における奏効率

	SOF+RBV 12 週 (256 例) ^a	PEG+RBV 24 週 (243 例)
全体の SVR12 率	67% (171/256)	67% (162/243)
ジェノタイプ 2	95% (69/73)	78% (52/67)
ジェノタイプ 3	56% (102/183)	63% (110/176)
SVR12 が得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	< 1% (1/256)	7% (18/243)
再燃 ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
その他 ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

- a. ジェノタイプ 2/1 の HCV 感染患者 3 例を含む。
b. 再燃の分母は、治療中の最後の評価で HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者数とする。
c. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

ソホスブビル及びリバビリン群とペグインターフェロン α 及びリバビリン群における全体の SVR12 率の差は、0.3%（95%信頼区間：-7.5%～8.0%）であり、本試験は事前に定義した非劣性基準を達成した。

ベースライン時の肝硬変の有無で層別解析した結果をジェノタイプ別に表 8 に示す。

表 8 FISSION 試験における肝硬変の有無別及びジェノタイプ別 SVR12 率

	ジェノタイプ 2		ジェノタイプ 3	
	SOF+RBV 12 週 (73 例) ^a	PEG+RBV 24 週 (67 例)	SOF+RBV 12 週 (183 例)	PEG+RBV 24 週 (176 例)
肝硬変				
なし	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
あり	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

- a. ジェノタイプ 2/1 の HCV 感染患者 3 例を含む。

インターフェロンに不耐容若しくは不適格、又は同剤による治療を希望しない成人患者- POSITRON 試験 (107 試験)

POSITRON 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、インターフェロンに不耐容若しくは不適格、又は同剤による治療を希望しない成人患者を対象に、ソホスブビル及びリバビリンによる 12 週間の治療（207 例）又はプラセボ（71 例）を投与し、比較検討した試験であった。患者は 3：1 の比率で無作為に割り付け、肝硬変の有無（あり又はなし）で層別化した。

投与患者（278 例）の年齢の中央値は 54 歳（範囲：21～75 歳）、男性が 54%、白人 91%・黒人 5%、ヒスパニック又はラテン系が 11%、平均 BMI 28 kg/m²（範囲：18～53 kg/m²）、ベースラインの HCV RNA 量が 6 log₁₀ IU/mL 超が 70%、肝硬変ありが 16%、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者が 49%であった。インターフェロンに不耐容若しくは不適格、又は同剤による治療を希望しない患者の割合は、それぞれ 9%、44%及び 47%であった。ほとんどの患者（81.3%）で HCV 感染に対する治療歴はなかった。ソホスブビル+リバビリン群及びプラセボ群の奏効率を表 9 に示す。

表 9 POSITRON 試験における奏効率

	SOF+RBV 12 週 (207 例)	プラセボ 12 週 (71 例)
全体の SVR12 率	78% (161/207)	0/71
ジェノタイプ 2	93% (101/109)	0/34
ジェノタイプ 3	61% (60/98)	0/37
SVR12 が得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/207	97% (69/71)
再燃 ^a	20% (42/205)	0/0
その他 ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

- a. 再燃の分母は、治療中の最後の評価で HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者数とする。
b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

ソホスブビル+リバビリン群の SVR12 率は、プラセボ群に比較し統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

肝硬変の有無及びインターフェロン治療に対する分類に基づく部分集団別の有効性を、ジェノタイプ別に表 10 に示す。

表 10 POSITRON 試験におけるジェノタイプ別部分集団の SVR12 率

	SOF+RBV 12 週	
	ジェノタイプ 2 (109 例)	ジェノタイプ 3 (98 例)
肝硬変		
なし	92% (85/92)	68% (57/84)
あり	94% (16/17)	21% (3/14)
インターフェロン治療に対する分類		
不適格	88% (36/41)	70% (33/47)
不耐容	100% (9/9)	50% (4/8)
治療を希望しない	95% (56/59)	53% (23/43)

前治療のある成人患者- FUSION 試験 (108 試験)

FUSION 試験は無作為化、二重盲検比較試験であり、過去のインターフェロンをベースとする治療で SVR が得られなかった患者（再燃例及び無効例）を対象に、ソホスブビル及びリバビリンによる 12 週間又は 16 週間の治療を検討した試験であった。被験者を 1:1 の比率で無作為に割り付け、肝硬変の有無（あり又はなし）及びジェノタイプ（2 又は 3）で層別化した。

投与患者 (201 例) の年齢の中央値は 56 歳 (範囲: 24~70 歳)、男性が 70%、白人 87%・黒人 3%、ヒスパニック又はラテン系が 9%、平均 BMI 29 kg/m² (範囲: 19~44 kg/m²)、ベースラインの HCV RNA 量が 6 log₁₀ IU/mL 超が 73%、肝硬変ありが 34%、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者が 63%、再燃例が 75%であった。ソホスブビル及びリバビリンの 12 週間併用投与群及び 16 週間併用投与群の奏効率を表 11 に示す。

表 11 FUSION 試験における奏効率

	SOF+RBV 12 週 (103 例) ^a	SOF+RBV 16 週 (98 例) ^a
全体の SVR12 率	50% (51/103)	71% (70/98)
ジェノタイプ 2	82% (32/39)	89% (31/35)
ジェノタイプ 3	30% (19/64)	62% (39/63)
SVR12 が得られなかった患者の転帰		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/103	0/98
再燃 ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
その他 ^c	3% (3/103)	0/98

- a. ジェノタイプ 2/1 の HCV 感染患者 6 例を含む。
b. 再燃の分母は、治療中の最後の評価で HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者数とする。
c. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者 (追跡調査不能例等) を含む。

肝硬変の有無及び HCV 感染の前治療に対する反応性に基づく部分集団解析の結果を、ジェノタイプ別に表 12 に示す。

表 12 FUSION 試験におけるジェノタイプ別部分集団の SVR12 率

	ジェノタイプ 2		ジェノタイプ 3	
	SOF+RBV 12 週 (39 例)	SOF+RBV 16 週 (35 例)	SOF+RBV 12 週 (64 例)	SOF+RBV 16 週 (63 例)
肝硬変				
なし	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
あり	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
HCV 感染の前治療に対する反応				
再燃	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
無効	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

未治療及び既治療の成人被験者- VALENCE 試験 (study 133)

VALENCE 試験は、ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染の未治療患者、又はインターフェロンをベースとする治療で SVR が得られなかった患者 (代償性肝硬変を有する患者を含む) を対象に、体重別用量のリバビリンの併用下でのソホスブビルの効果を検討した試験であった。当初の試験デザインでは、ソホスブビルとリバビリンの併用とプラセボの直接比較であったが、試験実施中に得られたデータに基づいてこの試験の盲検性を解除し、ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者はソホスブビル及びリバビリンの投与を 12 週間実施し、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者では両剤の投与を 24 週間に延長し

た。ジェノタイプ3のHCV感染患者11例は、試験デザイン変更時にすでにソホスブビル及びリバビリンの12週間投与を終了していた。

投与患者（419例）の年齢の中央値は51歳（範囲：19～74歳）、男性が60%、平均BMIは25 kg/m²（範囲：17～44 kg/m²）、ベースラインのHCV RNA量値の平均値は6 log₁₀ IU/mL、肝硬変のある患者が21%、ジェノタイプ3のHCV感染患者が78%、再燃例が65%であった。ソホスブビル及びリバビリンの12週間又は24週間投与の奏効率を表13に示す。

プラセボ群ではSVR12を得られた患者がいなかったため、表に含めていない。

表13 VALENCE試験における奏効率

	ジェノタイプ2 SOF+RBV 12週 (73例)	ジェノタイプ3 SOF+RBV 12週 (11例)	ジェノタイプ3 SOF+RBV 24週 (250例)
全体のSVR12率	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
SVR12が得られなかった患者の転帰			
治療中のウイルス学的治療不成功	0% (0/73)	0% (0/11)	0.4% (1/250)
再燃 ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
その他 ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. 再燃の分母は、治療中の最後の評価でHCV RNA量が定量下限未満であった被験者数とする。

b. 「その他」には、SVR12が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

肝硬変の有無及びHCV感染の治療歴に基づく部分集団解析の結果を、ジェノタイプ別に表14に示す。

表14 VALENCE試験におけるジェノタイプ別部分集団のSVR12率

	ジェノタイプ2 SOF+RBV 12週 (73例)	ジェノタイプ3 SOF+RBV 24週 (250例)
未治療	97% (31/32)	93% (98/105)
肝硬変なし	97% (29/30)	94% (86/92)
肝硬変あり	100% (2/2)	92% (12/13)
前治療あり	90% (37/41)	77% (112/145)
肝硬変なし	91% (30/33)	85% (85/100)
肝硬変あり	88% (7/8)	60% (27/45)

SVR12とSVR24の一致

ソホスブビル及びリバビリン又はソホスブビル及びリバビリン+ペグ化インターフェロンとの併用治療によるSVR12とSVR24（治療終了後24週時のSVR）の一致については、陽性適中率は99%、陰性適中率は99%であった。

特別な患者集団における有効性及び安全性

HCV/HIV重複感染患者 - PHOTON-1試験（123試験）

HIV-1 に重複感染しているジェノタイプ 1、2 又は 3 の HCV 感染患者にソホスブビル及びリバビリンを 12 週間又は 24 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する非盲検試験において、ソホスブビルの効果を検討した。ジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者は未治療又は前治療のある患者、ジェノタイプ 1 の患者はすべて未治療患者とした。投与期間は、未治療のジェノタイプ 2 又は 3 の HCV 感染患者では 12 週間、既治療のジェノタイプ 3 の HCV 感染患者及びジェノタイプ 1 の感染患者では 24 週間とした。患者にはソホスブビル 400 mg 及び体重に応じて用量を調整したリバビリン（体重 75 kg 未満では 1000 mg、75 kg 以上では 1200 mg）を 12 週間又は 24 週間投与した。被験者は、組入れ時に抗レトロウイルス療法を受けていない CD4+細胞数 500 個/mm³ 超の患者、又は抗レトロウイルス療法を実施中で HIV-1 のウイルス学的抑制がみられる CD4+細胞数 200 個/mm³ 超の患者とした。組入れ時には 95%の患者が抗レトロウイルス療法を受けていた。210 例から SVR12 に関する暫定的なデータが得られている。ジェノタイプ及び過去の HCV 治療別の奏効率を表 15 に示す。

表 15 PHOTON-1 試験の奏効率

	ジェノタイプ 2/3 未治療 SOF+RBV 12 週 (68 例)	ジェノタイプ 2/3 前治療あり SOF+RBV 24 週 (28 例)	ジェノタイプ 1 未治療 SOF+RBV 24 週 (114 例)
全体の SVR 率	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
SVR が得られなかった患者の転帰			
治療中のウイルス学的治療不成功	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
再燃 ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
その他 ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. 再燃の分母は、治療中の最後の評価で HCV RNA 量が定量下限未満であった被験者数とする。

b. 「その他」には、SVR12 が得られず、かつ、ウイルス学的治療不成功の基準を満たさなかった患者（追跡調査不能例等）を含む。

肝硬変の有無に基づく部分集団解析の結果を、ジェノタイプ別に表 16 に示す。

表 16 PHOTON-1 試験におけるジェノタイプ別 SVR12 率

	ジェノタイプ 2		ジェノタイプ 3	
	SOF+RBV 12 週 TN (26 例)	SOF+RBV 24 週 TE (15 例)	SOF+RBV 12 週 TN (42 例)	SOF+RBV 24 週 (13 例)
全体	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
肝硬変なし	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
肝硬変あり	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN 未治療；TE 前治療あり

肝移植待機中の患者- 2025 試験

肝移植待機中の HCV 感染患者に対するソホスブビルの効果が非盲検臨床試験において検討され、移植後の HCV 再感染の予防を目的として移植前にソホスブビルとリバビリンを投与し、安全性及び有効性を評価した。本試験の主要評価項目は移植後ウイルス

学的反応（pTVR）（移植12週後のHCV RNA量が定量下限未満）とした。HCV感染被験者は、ジェノタイプは問わず、MILAN基準により肝細胞癌（HCC）を有する患者に、400 mgのソホスブビルと1000～1200 mgのリバビリンを24～48週間又は肝移植時までのいずれか早い時点まで連日投与した。ソホスブビルとリバビリンを投与した61例を対象に中間解析を実施した。被験者の大部分がHCVジェノタイプ1で、44例がCPT分類A、17例がBであった。これら61例のうち44例がソホスブビルとリバビリンによる48週間の治療後に肝移植を受け、このうち41例において肝移植の時点でHCV RNA量が定量下限未満であった。これら41例の移植後のウイルス学的反応（pTVR）率を表17に示す。移植時点でHCV RNA量が定量下限未満であった患者においてpTVRと最も関連する予測因子は、移植前のウイルス抑制期間であった。

表 17 移植時点で HCV RNA 量が定量下限未満であった患者の
移植後のウイルス学的反応

移植後 12 週時（pTVR） ^b	
評価可能な患者のウイルス学的反応 ^a	23/37 (62%)

a. 評価可能な患者とは、中間解析時点である特定の期間の追跡が可能であった患者とした。

b. pTVR：post-transplant virologic response（移植後12週時のHCV RNA量が定量下限未満）

治験実施計画書の規定により24週時に治療を中止した患者の再燃率は11/15であった。

肝移植施行患者- 0126試験

C型慢性肝炎陽性の肝移植施行患者を対象に、ソホスブビルとリバビリンの24週間投与の有効性及び安全性を検討することを目的としたオープンラベル試験が実施された。スクリーニング前6～150ヵ月以内に肝移植が施行された、18歳以上の被験者が登録された。被験者は、スクリーニング時の血中HCV RNA量が4.0 log IU/mL以上で、かつ、肝移植前の慢性HCV感染が書面により確認できることとした。リバビリンの開始用量は1日量400 mgの分割投与とした。投与中のヘモグロビン量が12 g/dL以上に維持された場合は、リバビリンの用量は投与第2週、第4週及びその後4週間毎に体重別に規定された用量（75 kg未満では1日用量として1000 mg、75 kg以上では1日用量として1200 mg）まで増量された。投与第4週から24週のリバビリンの用量の中央値は、600-800 mg/日であった。

40例の被験者（HCVジェノタイプ1感染患者33例、ジェノタイプ3感染患者6例及びジェノタイプ4感染患者1例）が登録され、うち35例がインターフェロンを含む前治療に不成功の被験者であり、16例は肝硬変を有していた。40例中28例（70%）で主要評価項目であるSVR12を達成し、SVR12率は、HCVジェノタイプ1感染患者で73%（22/33例）、ジェノタイプ3感染患者で100%（6/6例）及びジェノタイプ4感染患者では0%（0/1例）であった。SVR12を達成した全ての被験者が、SVR24及びSVR48を達成した。

治療レジメン及び治療期間別の結果の要約、試験間比較

個々の患者における最適な治療を決定する参考として、第2相及び第3相試験から得られた用量に関連するデータを以下（表18～表21）に示す。

表 18 ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者に対する治療レジメン
及び治療期間別結果の試験間比較

患者群 (試験番号/試験名)	投与レジメン /投与期間	部分集団	SVR12 率 % (n/N)
未治療 (NEUTRINO ^a)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体	90% (262/292)
		ジェノタイプ 1a	92% (206/225)
		ジェノタイプ 1b	83% (55/66)
		肝硬変なし	93% (253/273)
		肝硬変あり	80% (43/54)
未治療、HIV 重複感染 (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 週	全体	76% (87/114)
		ジェノタイプ 1a	82% (74/90)
		ジェノタイプ 1b	54% (13/24)
		肝硬変なし	77% (84/109)
		肝硬変あり	60% (3/5)
未治療 (QUANTUM ^b 及び 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 週	全体 ^c	65% (104/159)
		ジェノタイプ 1a ^c	69% (84/121)
		ジェノタイプ 1b ^c	53% (20/38)
		肝硬変なし ^c	68% (100/148)
		肝硬変あり ^c	36% (4/11)

n SVR12 が得られた患者数 ; N グループあたりの患者数

- ジェノタイプ 1 の HCV 感染患者で前治療のある場合、ソホスブビル、リバビリン及びペグインターフェロン α による併用療法のデータはない。これらの患者を治療する際には注意し、治療期間として 12 週間を超えて 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をベースとする治療への反応がより低いことが知られるベースライン因子 (過去のインターフェロン及びリバビリンによる治療に対する無効例、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 非 CC ジェノタイプなど) を一つ以上有する患者では特に考慮すべきである。
- 探索的又は第 2 相試験。被験者数が少なく、SVR 率は患者の選択で異なるため結果の解釈については注意すること。
- これら 2 試験の結果の要約。

表 19 ジェノタイプ 2 の HCV 感染患者に対する治療レジメン
及び治療期間別結果の試験間比較

患者群 (試験番号/試験名)	投与レジメン/投与期間	部分集団	SVR12 率 % (n/N)
未治療 (FISSION)	SOF+RBV 12 週	全体	95% (69/73)
		肝硬変なし	97% (59/61)
		肝硬変あり	83% (10/12)
IFN 治療に不耐容、不適格又は治療を希望しない (POSITRON)	SOF+RBV 12 週	全体	93% (101/109)
		肝硬変なし	92% (85/92)
		肝硬変あり	94% (16/17)
前治療あり (FUSION)	SOF+RBV 12 週	全体	82% (32/39)
		肝硬変なし	90% (26/29)
		肝硬変あり	60% (6/10)
未治療 (VALENCE)	SOF+RBV 12 週	全体	97% (31/32)
		肝硬変なし	97% (29/30)
		肝硬変あり	100% (2/2)
前治療あり (VALENCE)	SOF+RBV 12 週	全体	90% (37/41)
		肝硬変なし	91% (30/33)
		肝硬変あり	88% (7/8)
前治療あり (FUSION)	SOF+RBV 16 週	全体	89% (31/35)
		肝硬変なし	92% (24/26)
		肝硬変あり	78% (7/9)
未治療、HIV 重複感染 (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 週	全体	88% (23/26)
		肝硬変なし	88% (22/25)
		肝硬変あり	100% (1/1)
前治療あり、HIV 重複感染 (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 週	全体 ^a	93% (14/15)
		肝硬変なし ^a	92% (12/13)
		肝硬変あり ^a	100% (2/2)
未治療 (ELECTRON ^b 及び PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体 ^c	96% (25/26)
前治療あり (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体	96% (22/23)
		肝硬変なし	100% (9/9)
		肝硬変あり	93% (13/14)

n SVR12 を得られた患者数 ; N グループあたりの患者数

a. 中間データ

b. 探索的又は第 2 相試験。被験者数が少なく、SVR 率は患者の選択で異なるため結果の解釈については注意すること。ELECTRON 試験 (11 例) では、ソホスブビル 及びリバビリンと併用したペグインターフェロン α の投与期間は 4~12 週間。

c. これら 2 試験では、すべて肝硬変を発症していない患者であった。

表 20 ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者に対する治療レジメン
及び治療期間別結果の試験間比較

患者群 (試験番号/試験名)	投与レジメン/投与期間	部分集団	SVR12 率 % (n/N)
未治療 (FISSION)	SOF+RBV 12 週	全体	56% (102/183)
		肝硬変なし	61% (89/145)
		肝硬変あり	34% (13/38)
IFN 治療に不耐容、不適格又は治療を受ける意志なし (POSITRON)	SOF+RBV 12 週	全体	61% (60/98)
		肝硬変なし	68% (57/84)
		肝硬変あり	21% (3/14)
前治療あり (FUSION)	SOF+RBV 12 週	全体	30% (19/64)
		肝硬変なし	37% (14/38)
		肝硬変あり	19% (5/26)
前治療あり (FUSION)	SOF+RBV 16 週	全体	62% (39/63)
		肝硬変なし	63% (25/40)
		肝硬変あり	61% (14/23)
未治療 (VALENCE)	SOF+RBV 24 週	全体	93% (98/105)
		肝硬変なし	94% (86/92)
		肝硬変あり	92% (12/13)
前治療あり (VALENCE)	SOF+RBV 24 週	全体	77% (112/145)
		肝硬変なし	85% (85/100)
		肝硬変あり	60% (27/45)
未治療、HIV 重複感染 (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 週	全体	67% (28/42)
		肝硬変なし	67% (24/36)
		肝硬変あり	67% (4/6)
前治療あり、HIV 重複感染 (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 週	全体 ^a	92% (12/13)
		肝硬変なし ^a	100% (8/8)
		肝硬変あり ^a	80% (4/5)
未治療 (ELECTRON ^b 及び PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体 ^c	97% (38/39)
前治療あり (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体	83% (20/24)
		肝硬変なし	83% (10/12)
		肝硬変あり	83% (10/12)

n SVR12 を得られた患者数 ; N グループあたりの患者数

a. 中間データ

b. 探索的又は第 2 相試験。被験者数が少なく、SVR 率は患者の選択で異なるため結果の解釈については注意すること。ELECTRON 試験 (11 例) では、ソホスブビル 及びリバビリンと併用したペグインターフェロン α の投与期間 4~12 週間。

c. これら 2 試験では、すべて肝硬変を発症していない患者であった。

表 21 ジェノタイプ 4、5 又は 6 の HCV 感染患者に対する治療レジメン
及び治療期間別結果の試験間比較

患者群 (試験番号/試験名)	投与レジメン/投与期間	部分集団	SVR12 率 % (n/N)
未治療例 (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 週	全体	97% (34/35)
		肝硬変なし	100% (33/33)
		肝硬変あり	50% (1/2)

n SVR12 が得られた患者数 ; N グループあたりの患者数

小児患者集団

欧州医薬品庁は、C 型慢性肝炎の治療における一つ以上の小児集団におけるソホスブビルを用いた試験結果の提出の延期を許可した（小児における使用については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

ソホスブビルはヌクレオチドプロドラッグであり、広く代謝される。活性代謝物は肝細胞内で生成するため血漿中では測定されない。全身曝露量の 90%超を占める薬理活性を有していない血中主要代謝物 GS-331007 は、活性代謝物の生成と並行して生成される。

吸収

ソホスブビル及び血漿中主要代謝物である GS-331007 の薬物動態学的特性については、健康成人被験者及び C 型慢性肝炎患者で検討された。ソバルディの経口投与後、ソホスブビルは速やかに吸収され、血漿中濃度のピークは用量レベルにかかわらず投与後約 0.5～2 時間にみられた。GS-331007 の血漿中濃度ピークは投与後 2～4 時間でみられた。ジェノタイプ 1～6 の HCV 感染患者（986 例）における母集団 PK 解析の結果、ソホスブビル及び GS-331007 の定常状態での AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 1010 ng•h/mL 及び 7200 ng•h/mL であった。健康被験者（284 例）と比較して、HCV 感染患者のソホスブビル及び GS-331007 の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 57%上昇及び 39%低下した。

食事の影響

空腹時に比較して、標準的な高脂肪食とともにソホスブビルを単回投与した場合、ソホスブビルの吸収速度は低下した。ソホスブビルの吸収の程度は約 1.8 倍に増加したが、血中濃度のピークはほとんど変化しなかった。GS-331007 の曝露は高脂肪食の摂取に影響されなかった。

分布

ソホスブビルは、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1及び1B3、並びに有機カチオントランスポーター (OCT) 1などの肝トランスポーターの基質ではない。GS-331007は腎排泄されるが、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、MRP2、P-gp、BCRP又はMATE1などの腎臓トランスポーターの基質ではない。ソホスブビル及びGS-331007は、薬物トランスポーターであるP-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3及びOCT1の阻害剤ではない。GS-331007は、OAT1、OCT2及びMATE1の阻害剤ではない。

ソホスブビルのヒト血漿タンパクへの結合率は約85%であり (ex vivo)、1 µg/mL～20 µg/mL の範囲では、結合は薬物濃度に依存しない。GS-331007のヒト血漿タンパク結合率はわずかであった。健康被験者に [¹⁴C]-ソホスブビル400 mgを単回経口投与後の [¹⁴C]-放射能の全血／血漿中比は約0.7であった。

代謝

ソホスブビルは肝臓で薬理活性をもつヌクレオシドアナログ三リン酸 (GS-461203) に代謝される。細胞内活性化経路には、ヒトカタレプシン A (CatA) 又はカルボキシエステラーゼ (CES1) により触媒されるカルボキシル基の連続的加水分解並びにヒスチジン三連構造ヌクレオチド結合タンパク 1 (HINT 1) によるホスホロアミド酸の開裂に続いて、ピリミジンヌクレオチド生合成経路を介したリン酸化が含まれる。また、脱リン酸化によりヌクレオシド誘導体である GS-331007 が生成するが、GS-331007 は効率的に再リン酸化されず、*in vitro* で抗 HCV 活性を持たない。ソホスブビル及び GS-331007 は、UGT1A1 酵素又は CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 酵素の基質又は阻害剤ではない。

[¹⁴C]ソホスブビル 400 mg の経口投与後、ソホスブビル及び GS-331007 は、薬物関連物質の全身曝露量のそれぞれの約 4% 及び 90% 超 (ソホスブビル及び代謝物の分子量で補正した総 AUC に対する割合) を占めた。

排泄

[¹⁴C]-ソホスブビル 400 mg 単回経口投与後の平均総回収率は 92% 超であり、尿中、糞中及び呼気中からそれぞれ約 80%、14% 及び 2.5% が回収された。尿中では大部分 (78%) が GS-331007 として回収され、ソホスブビルとしての回収率は 3.5% であった。このことは、GS-331007 の主な排泄経路が腎であることを示している。ソホスブビル及び GS-331007 の終末半減期の中央値はそれぞれ 0.4 時間及び 27 時間であった。

線形性／非線形性

ソホスブビル及び主要代謝物である GS-331007 の用量比例性については、健康被験者に空腹時投与して検討した。ソホスブビル及び GS-331007 の AUC は 200 mg～400 mg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。

特別な患者集団における薬物動態

性別及び人種

ソホスブビル及び GS-331007 のいずれについても、性別又は人種による臨床的に意義のある薬物動態的差異は認められていない。

高齢者

HCV 感染患者における母集団 PK 解析により、検討された年齢層 (19 歳～75 歳) では、年齢はソホスブビル及び GS-331007 の曝露量に臨床的に意義のある影響は及ぼさないことが示された。ソホスブビルの臨床試験には 65 歳以上の患者が 65 例組み入れられた。全投与群を通じて、65 歳以上の患者における治療の有効性は 65 歳未満の被験者と同様であった。

腎機能障害

ソホスブビル薬物の薬物動態を、軽度（eGFRが50 mL/min/1.73m²以上80 mL/min/1.73 m²未満）、中等度（eGFRが30 mL/min/1.73m²以上50 mL/min/1.73 m²未満）、重度（eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害及び血液透析を要する末期腎不全（ESRD）HCV非感染被験者に、ソホスブビル 400 mgを単回投与し検討した。腎機能正常被験者（eGFRが80 mL/min/1.73 m²超）と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%及び171%高く、GS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%及び451%高かった。ESRDの被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ソホスブビルのAUC_{0-inf}は透析前1時間にソホスブビルを投与した場合は28%、透析後1時間に投与した場合は60%高かった。ESRD被験者におけるGS-331007のAUC_{0-inf}は、信頼性をもって測定することはできなかった。しかし、データから、ESRDの被験者におけるGS-331007の曝露量は、透析1時間前にソバルディを投与した場合は腎機能正常被験者の少なくとも10倍以上、透析1時間後にソバルディを投与した場合は少なくとも20倍以上高い値を示すことが示唆された。

血中主要代謝物であるGS-331007は血液透析により効果的に除去される（除去率53%）。4時間の血液透析で、投与量の約18%が除去された。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対し用量調整の必要はない。重度腎機能障害及び末期腎不全患者におけるソバルディの安全性は検討されていない（4.4項参照）

肝機能障害

中等度から重度の肝機能障害（CPT 分類 B 及び C）を有する HCV 感染患者に、ソホスブビル 400 mg を 7 日間投与してソホスブビルの薬物動態を検討した。肝機能正常被験者と比較して、ソホスブビルの AUC₀₋₂₄ は中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 126%及び 143%高く、GS-331007 の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 18%及び 9%高かった。HCV 感染患者における母集団 PK 解析では、肝硬変の有無はソホスブビル及び GS-331007 の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。軽度、中等度及び重度肝機能障害患者に対してソホスブビルの用量調整の必要はない（4.2 項参照）。

小児患者

小児患者におけるソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態は確立されていない(4.2 項参照)。

薬物動態／薬力学的関連

ウイルス学的応答を指標としたときの有効性については、GS-331007 だけでなくソホスブビルの曝露量と相関することが示されている。しかし、そのいずれの曝露量とも、臨床用量である 400 mg を投与した時の有効性(SVR12)の代替指標とならないことが示されている。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びイヌを用いた反復投与試験において、ソホスブビル及びそのジアステレオマーの1:1混合物の高用量投与により、肝臓（イヌ）及び心臓（ラット）への有害所見、及び消化管（イヌ）への影響が観察された。げっ歯類での試験では、おそらく高エステラーゼ活性のためソホスブビルは検出されなかったが、有害作用の認められた用量での主要代謝物であるGS-331007の曝露量は、ヒトにソホスブビル400 mgを投与したときの臨床曝露量の29倍（ラット）及び123倍（イヌ）であった。慢性毒性試験では、臨床曝露量の9倍（ラット）及び27倍（イヌ）の曝露量においても肝臓及び心臓に関する所見は認められなかった。

ソホスブビルは細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びin vivo マウス小核試験でのin vitro 及びin vivo コアバッテリー試験で遺伝毒性を示さなかった。

マウス及びラットを用いたがん原性試験では、600 mg/kg/日（マウス）、750 mg/kg/日（ラット）までの投与量においてソホスブビルにがん原性は認められなかった。これらの試験でのGS-331007の曝露量は、ソホスブビル400 mgによるヒト曝露量と比較して、それぞれ30倍（マウス）及び15倍（ラット）高かった。

ソホスブビルは、ラットにおいて、胚・胎児生存率及び受胎能に影響せず、またラット及びウサギを用いた発生毒性試験において催奇形性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、ソホスブビルは行動、生殖能又は児動物の成長に影響を及ぼさなかった。ウサギを用いた試験におけるソホスブビルの曝露量は、ヒト推定曝露量の9倍であった。ラットを用いた試験ではソホスブビルの曝露量は測定できなかったが、ヒトでの主要代謝物に基づいた曝露マージンは、ソホスブビル400 mgによる臨床曝露量の8～28倍と推定された。

ソホスブビルに由来する物質について、妊娠ラットで胎盤通過性が認められ、また授乳ラットにおいて乳汁移行性が示されている。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

素錠

マンニトール(E421)

結晶セルロース(E460(i))

クロスカルメロースナトリウム

軽質無水ケイ酸(E551)

ステアリン酸マグネシウム(E470b)

フィルムコーティング層

ポリビニルアルコール（部分けん化物）(E1203)

酸化チタン(E171)

マクロゴール3350 (E1521)

タルク (E553b)

黄色三二酸化鉄(E172)

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 有効期間

3年

6.4 保管上の注意

本医薬品は特別な保管条件を必要としない。

6.5 容器の材質及び内容量

ソバルディ錠は、フィルムコーティング錠28錠をポリエステルコイルが入った高密度ポリエチレン（HDPE）製容器に充填し、チャイルドレジスタンス機能が付いたキャップで施栓して、供給される。

包装単位は以下のとおり：外箱1箱にフィルムコーティング錠28錠（28錠入り容器1個）入り及び外箱1箱にフィルムコーティング錠84錠（28錠入り容器3個）入り。すべての包装単位が販売されるとは限らない。

6.6 廃棄時の注意

未使用の医薬品又は廃棄物は現地の要件に従い廃棄すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8. 承認番号

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2014年1月14日

10. 改訂日

ソホスブビル

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

	頁
1 添付文書（案）	3
2 効能・効果及び設定根拠	9
2.1 効能・効果	9
2.2 効能・効果の設定根拠	9
3 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠	15
3.1 効能・効果に関連する使用上の注意	15
3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠	15
4 用法・用量及び設定根拠	17
4.1 用法・用量	17
4.2 用法・用量の設定根拠	17
5 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠	19
5.1 用法・用量に関連する使用上の注意	19
5.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	19
6 使用上の注意及び設定根拠	20

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

1 添付文書（案）

ソバルディ錠の添付文書（案）を以下に示す。

2017 年 2 月作成
(下線部変更)

規制区分	処方箋医薬品 [※]
貯 法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

日本標準商品分類番号
87625

	400 mg 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 xx 月

抗ウイルス剤

ソバルディ® 錠 400 mg SOVALDI® Tablets 400 mg

(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）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/分/1.73 m²）又は透析を必要とする腎不全の患者（【薬物動態】の項参照）
- 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（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ソバルディ錠 400 mg
有効成分・含量 (1 錠中)	ソホスブビル 400 mg
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（部分ケン化物）、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	(GSI) 7977
大きさ	長径 20 mm、短径 9 mm、厚さ 7 mm、重さ 1236 mg
識別コード	GSI・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

- 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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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】

- 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。

【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】

- 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）
- 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。
- 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	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用によ

カルバマゼピン (テグレトール) フェニトイン (アレビアチン) セイヨウトギリソ ウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	減弱するおそれがある。	り、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
---	-------------	------------------------

(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。

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 ^(注)
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
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) 本剤はリバビリんと併用するため、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と避け、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1200 mg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400 mg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表1に示す。

表 1 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 ^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)
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の薬物動態パラメータを表2に示す。

表 2 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) ^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 400 mg を投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR >80 mL/分/1.73 m²）に比して、軽度（eGFR ≥ 50 かつ ≤ 80 mL/分/1.73 m²）、中等度（eGFR ≥ 30 かつ < 50 mL/分/1.73 m²）又は重度（eGFR < 30 mL/分/1.73 m²）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_{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 400 mg 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、0.1 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/単独投与時（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（ブースター：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)
エファビレンツ ^{b 13)}	600 1 日 1 回	400 単回	16	SOF 0.81 (0.60~1.10)	0.94 (0.76~1.16)
エムトリシタビン ^{b 13)}	200 1 日 1 回			GS 0.77 (0.70~0.84)	0.84 (0.76~0.92)
デノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ^{b 13)}	300 1 日 1 回	400 単回	19	SOF 0.87 (0.71~1.08)	0.95 (0.82~1.09)
ラルテグラビル ¹³⁾	400 1 日 2 回			GS 1.09 (0.99~1.20)	1.03 (0.97~1.08)
リルビビル 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/単独投与時（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（ブースター：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)
エファビレンツ ^{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)
エムトリシタビン ^{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)
デノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ^{b 13)}	300 1 日 1 回	400 単回	19	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 ¹³⁾	400 1 日 2 回			0.57 (0.44~0.75)	0.73 (0.59~0.91)	0.95 (0.81~1.12)
リルビビル 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)
ノルエルゲストロミン ¹⁶⁾	ノルゲスチメート 0.180/0.215/ 0.250	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⁾	（エチニルエストロジオール）0.025 1 日 1 回			1.18 (0.99~1.41)	1.19 (0.98~1.45)	1.23 (1.00~1.51)
エチニルエストロジオール 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 400 mg 及び 1200 mg 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 400 mg 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 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 ^(b)	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 ^a 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 ^(b)	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（> 12.5 kPa）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 ^(b)	
			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)
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。

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 ^(b)	
			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0.36～3.3 μmol/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0.014 μmol/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0.046 μmol/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0.081 μmol/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4つの国内第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ヌクレオシド阻害剤投与関連変異（L159F及びV321A）が、ウイルス学的治療不成功を認め、NS5B

塩基配列が得られた患者で検出され、これら変異の投与全例に対する出現率は3.1% (555 例中 17 例) であった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)

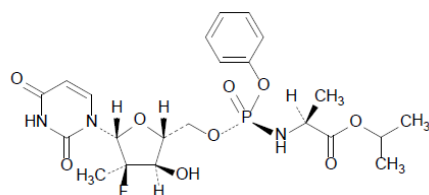
化学名：1-Methylethyl

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/0.15 mol/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 400 mg：28錠瓶

14錠 (7錠×2) PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 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)
- 社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0009)
- 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験 (P7977-0613)
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験 (P7977-0915)
- 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-334-0111)
- 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-334-0118)
- 社内資料：食事の影響に関する試験 (P7977-1318)
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験 (P2938-0515)
- 社内資料：マスバランス試験 (P7977-0312)
- 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験 (PC-PSI-7977-11-0001)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験 (P7977-0814)
- 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験

(GS-US-334-1344)

- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0146)
- 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0133)
- 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0153)
- 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0123)
- 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0124)
- 社内資料：海外第2相臨床試験 (GS-US-334-0114)
- 社内資料：海外第3相臨床試験 (GS-US-334-0138)
- 社内資料：NS5Bポリメラーゼ活性阻害に関する試験 (PC-334-2010)
- 社内資料：ヒトポリメラーゼに対する作用の検討 (PC-334-2013)
- 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)
- 社内資料：抗HCV活性に関する試験 (PC-334-2005、PC-334-2009)
- 社内資料：臨床分離株での抗HCV活性に関する試験 (PC-334-2016)
- 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験 (PC-334-2004、PC-334-2018)
- 社内資料：耐性発現に関する試験 (PC-334-2010)
- 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)
- 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

〒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

®：登録商標

10-GS

2 効能・効果及び設定根拠

2015 年 3 月付で承認された本剤の効能・効果である「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」に加え、今般、「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 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漿の改善」の取得を目的とした、承認事項一部変更承認申請を行う。

2.1 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

（下線部変更）

2.2 効能・効果の設定根拠

ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染患者に対する海外第 3 相臨床試験での有効性

本申請では、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する有効性及び安全性の検討を目的として、本剤と RBV が 24 週間併用投与された以下の 4 つの海外第 3 相臨床試験を用いた。

- HCV 単独感染患者集団での第 3 相臨床試験：GS-US-334-0133（VALENCE）試験及び GS-US-334-0153（BOSON）試験
- HCV/HIV 重複感染患者集団での第 3 相臨床試験：GS US 334 0123（PHOTON-1）試験及び GS US 334 0124（PHOTON-2）試験

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する 24 週間の SOF+RBV 投与の有効性は、海外第 3 相臨床試験の 4 試験（GS-US-334-0133[VALENCE]試験、GS-US-334-0153 [BOSON] 試験、GS-US-334-0123 [PHOTON-1] 試験及び GS-US-334-0124 [PHOTON-2] 試験）で評価した。海外第 3 相臨床試験の 4 試験で 24 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 3 の HCV 感染患者における SVR12 の結果を表 1 に示す。全体で、SVR12 率は 85.8%（95%信頼区間：82.6%～88.6%）であった。

表 1 GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 : 24 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者での SVR12（最大の解析対象集団）

	Genotype 3: SOF+RBV 24 Weeks							
	HCV-Monoinfected Subjects				HCV/HIV-Coinfected Subjects			Overall
	GS-US-334-0133 (VALENCE)		GS-US-334-0153 (BOSON)		GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	GS-US-334-0124 (PHOTON-2)		
	TN	TE	TN	TE	TE	TN	TE	
	(N = 105)	(N =145)	(N = 94)	(N = 88)	(N = 17)	(N = 57)	(N = 49)	(N = 555)
SVR12	99/105 (94.3%)	114/145 (78.6%)	83/94 (88.3%)	70/88 (79.5%)	16/17 (94.1%)	52/57 (91.2%)	42/49 (85.7%)	476/555 (85.8%)
95% CI	88.0% to 97.9%	71.0% to 85.0%	80.0% to 94.0%	69.6% to 87.4%	71.3% to 99.9%	80.7% to 97.1%	72.8% to 94.1%	82.6% to 88.6%
肝硬 変無 ^{注)}	87/92 (94.6%)	85/98 (86.7%)	65/72 (90.3%)	44/54 (81.5%)	11/11 (100%)	49/54 (90.7%)	24/26 (92.3%)	365/407 (89.7%)
肝硬 変有 ^{注)}	12/13 (92.3%)	29/47 (61.7%)	18/22 (81.8%)	26/34 (76.5%)	5/6 (83.3%)	3/3 (100.0%)	18/23 (78.3%)	111/148 (75.0%)

TE = treatment experienced; TN = treatment naive; TND = target not detected

HCV RNA was analyzed using the COBAS TaqMan HCV Test v2.0 for use with the High Pure System assay with a limit of quantitation of 25 IU/mL, except for in Study GS-US-334-0153 where the lower limit of quantitation was 15 IU/mL.

The exact 95% CI for the proportion within treatment group was based on the Clopper-Pearson method⁶.

Missing SVR12 values were imputed as a success if it was bracketed by values that were termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected').

Source: m2.7.3, Table 6

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。

海外第 3 相臨床試験の 4 試験で 24 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者のうち、69 例が投与終了後 12 週までに再燃し、5 例が投与期間中にウイルス学的治療不成功となった (CTD 2.7.3、3.2.1.2 項)。投与期間中にウイルス学的治療不成功となった 5 例のうち 3 例は有効性の欠如により投与を中止し、1 例は服薬不遵守と考えられ、1 例は投与完了前に追跡不能となった。6 例で、SVR12 達成後に投与終了後 24 週の来院時に再燃が認められた (CTD 2.7.3、3.2.1.3 項)。

サブグループ解析の結果、SVR12 率は大部分のサブグループで高く (第 2.7.3.3.3.2 項)、未治療患者で 91.4% (234/256 例)、前治療のある患者で 80.9% (242/299 例) であった。また、肝硬変のない患者のうち未治療患者では 92.2% (201/218 例)、前治療のある患者では 86.8% (164/189 例) であり、肝硬変を有する患者のうち未治療患者では 86.8% (33/38 例)、前治療のある患者では 70.9% (78/110 例) であった。

海外第 3 相臨床試験の 4 試験を通じて、投与開始から投与終了後 24 週までにウイルス学的治療不成功となり、かつ、NS5B 領域の塩基配列情報が得られた患者の 22.1% (17/77 例) (全投与例では 3.1% [17/555 例]) で、HCV の NS5B スクレオシド阻害薬に関連する変異である L159F 又は V321A が認められた。その内訳は、L159F が 16.9% (13/77 例)、V321A が 6.5% (5/77 例) であった。これらの NS5B 変異は、*in vitro* での SOF の感受性に顕著な変化を及ぼさなかった。4 集団を通じて、NS5B 領域に S282T 変異が出現した患者はいなかった。

ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症患者に対する海外第 3 相臨床試験での安全性

初回承認申請資料（初回申請 CTD 2.7.4、1.1.2 項）で要約したデータから、安全性プロファイルは HCV ジェノタイプ間で同様であることが示されているため、海外第 3 相臨床試験の 4 試験の安全性データは、ジェノタイプ 3 以外の集団を含め、全 HCV ジェノタイプ併合での考察を行った。また、前治療の有無にかかわらずデータを併合した。海外第 3 相臨床試験の 4 試験で 24 週間の SOF+RBV 投与を受けた患者で発現した有害事象の全体的要約を表 2 に示す。本一部変更承認申請資料に含めた海外第 3 相臨床試験における 24 週間の SOF+RBV 投与で発現した有害事象の全体的なプロファイルは、初回承認申請資料（初回申請 CTD 2.5、5.1.3.1 項）に含めた海外臨床試験における 12 週間又は 24 週間の SOF+RBV 投与と同様であった。

表 2 GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153 試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験：24 週間の SOF+RBV 投与を受けた C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者での有害事象の全体的要約（安全性解析対象集団）

N (%) of Subjects Experiencing Any	SOF+RBV 24 Weeks			
	HCV-Monoinfected Subjects		HCV/HIV-Coinfected Subjects	
	GS-US-334-0133 (VALENCE)	GS-US-334-0153 (BOSON)	GS-US-334-0123 (PHOTON-1)	GS-US-334-0124 (PHOTON-2)
	TN/TE	TN/TE	TN/TE	TN/TE
	GT3 (N = 250)	GT2/3 (N = 199)	GT1/2/3 (N = 155)	GT1/2/3/4 (N = 255)
AE	229 (91.6)	188 (94.5)	143 (92.3)	229 (89.8)
Grade 3 or 4 AE	17 (6.8)	7 (3.5)	18 (11.6)	14 (5.5)
Grade 2, 3, or 4 AE	104 (41.6)	95 (47.7)	82 (52.9)	118 (46.3)
Treatment-Related AE	186 (74.4)	156 (78.4)	103 (66.5)	165 (64.7)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AE	10 (4.0)	2 (1.0)	8 (5.2)	3 (1.2)
Grade 2, 3, or 4 Treatment-Related AE	72 (28.8)	56 (28.1)	42 (27.1)	64 (25.1)
SAE	10 (4.0)	10 (5.0)	9 (5.8)	15 (5.9)
Treatment-Related SAE	1 (0.4)	1 (0.5)	0	4 (1.6)
AE Leading to Permanent Discontinuation from Any Study Drug	1 (0.4)	3 (1.5)	4 (2.6)	8 (3.1)
AE Leading to Permanent Discontinuation from SOF	1 (0.4)	2 (1.0)	4 (2.6)	6 (2.4)
AE Leading to Modification or Interruption of Study Drug	14 (5.6)	17 (8.5)	20 (12.9)	24 (9.4)
Death	0	0	0	0

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

GT = genotype; SAE = serious adverse event; TE = treatment experienced; TN = treatment naive

All AEs were treatment emergent.

Data were included to the last dose date of study drug +30 days.

Percentages were calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Set for the group presented.

Source: m2.7.4, Section 2.1

主な有害事象（いずれかの試験で発現率が 25%以上）は、疲労（範囲：20.0%～41.7%）、頭痛（範囲：13.5%～36.2%）、不眠症（範囲：14.8%～28.1%）及びそう痒症（範囲：5.2%～26.8%）であった（CTD 2.7.4、2.1.1 項）。

全体として、有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった（CTD 2.7.4、2.1.2 項）。4 試験のいずれかの集団で 2 例以上に認められた Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は限られ、貧血及び疲労（いずれも Grade 3）が GS-US-334-0133 試験でそれぞれが 2 例（0.8%）に、GS-US-334-0123 試験でそれぞれが 1 例（0.6%）に報告されたほか、GS-US-334-0123 試験では、胸痛及び高ビリルビン血症（いずれも Grade 3）がそれぞれ 2 例（1.3%）に、並びに急性腎不全（Grade 3 が 1 例、Grade 4 が 1 例）が 2 例（1.3%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の貧血及び疲労は GS-US-334-0153 試験及び GS-US-334-0124 試験では認められなかった。なお、貧血及び疲労は、RBV との関連が知られている。

Grade 4 の有害事象は、4 試験を通じて 5 例に発現した。内訳は、GS-US-334-0133 試験の 1 例での自殺企図、GS-US-334-0153 試験の 1 例での肝細胞癌、GS-US-334-0123 試験の 2 例での有害事象（意識変容状態、糖尿病性ケトアシドーシス、白血球増加症、心房粗動、心房細動、急性腎不全の 1 例及び企図的過量投与の 1 例）、並びに GS-US-334-0124 試験の 1 例（ジェノタイプ 1a の HCV 感染患者）での点状出血であった。自殺企図及び点状出血は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

ジェノタイプ 4 の慢性 HCV 感染患者に対する海外臨床試験での有効性・安全性

本申請では、ジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性の検討を目的として、本剤と RBV が 24 週間併用投与された以下の海外第 2 相及び第 3 相臨床試験成績も提出した。

- 未治療の HCV/HIV 重複感染患者集団での第 3 相臨床試験：GS-US-334-0124 (PHOTON-2) 試験
- 未治療及び既治療の HCV 単独感染患者集団での第 2 相臨床試験：GS-US-334-0114 試験及び第 3 相臨床試験：GS-US-334-0138 試験（参考資料）

GS-US-334-0124 試験では、未治療のジェノタイプ 4 HCV/HIV 重複感染患者における SOF+RBV の 24 週間投与時の SVR12 率は 83.9%（31 例中 26 例）であった。また、ジェノタイプ 4 の HCV 感染症を有する未治療及び前治療のあるエジプト人系患者を対象として SOF+RBV の 24 週間投与レジメンの評価を行った第 2 相試験（GS-US-334-0114 試験）及び第 3 相試験（GS-US-334-0138 試験）の SVR12 率は、それぞれ 93.1%（29 例中 27 例）、90.2%（51 例中 46 例）であった（表 3）。

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これら 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。

表 3 GS-US-334-0124 試験、GS-US-334-0114 試験、及び GS-US-334-0138: 24 週間の SOF+RBV 投与を受けたジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者での SVR12 率

試験		全体	代償性肝硬変 ^{注)}	
			なし	あり
GS-US-334-0124	未治療	83.9% (26/31 例)	82.6% (19/23 例)	87.5% (7/8 例)
	IFN 既治療	-	-	-
GS-US-334-0114	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)
GS-US-334-0138	未治療	91.7% (22/24 例)	90.5% (19/21 例)	100% (3/3 例)
	IFN 既治療	88.9% (24/27 例)	95.2% (20/21 例)	66.7% (4/6 例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブロスキャンの結果（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。

SOF+RBV の 24 週間投与は概して安全で、忍容性は良好であり、有害事象又は臨床検査値異常により SOF の投与中止に至った患者は認められなかった。なお、ジェノタイプ 5 又は 6 の HCV 感染患者を対象とした SOF+RBV の 24 週間投与の安全性及び有効性の評価は行われていない。

以上、本一部変更承認申請で提出する安全性データを裏付ける海外第 3 相臨床試験の 4 試験を通じて、ジェノタイプ 3 の HCV 単独感染患者及び HCV/HIV 重複感染患者に対する 24 週間の SOF+RBV 投与の忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは検出されなかった。また、ジェノタイプ 4 の HCV 単独感染患者に対する 24 週間の SOF+RBV 投与の忍容性も良好であった。これらの患者集団での安全性プロファイルは、過去の第 3 相臨床試験において SOF+RBV 投与で認められた安全性プロファイルと同様であった。いずれの患者集団でも、本一部変更承認申請資料を裏付けるこれら試験の結果により SOF のベネフィット／リスクプロファイルや副作用の予測性に違いはなかった。

以上のことから、未治療又は前治療のある慢性 HCV 感染症の治療として、ジェノタイプ 2 に加え、ジェノタイプ 3 又は 4 に対しても本剤とリバビリンの併用投与は有効であり、かつ安全性はリバビリンで予測される安全性プロファイルと類似していた。

現在、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・効果を設定した。ただし、ジェノタイプ別への本剤の使用に際し、添付文書の【臨床成績】及び【薬効薬理】の項を参照する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意を設定した（「3. 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠」の項参照）。

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

したがって、本剤の申請効能・効果を「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」と設定した。

3 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

3.1 効能・効果に関連する使用上の注意

〈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。

（下線部追加）

3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 本剤の臨床試験では、肝生検、ファイブロスキャン検査又はエラストグラフィーによる肝硬変の有無について確認し、Child-Pugh A の患者を一部組み入れ、非代償性肝硬変を除外した。したがって、本剤を使用する前に、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の診断を行う必要がある旨を注意喚起するために本剤の海外添付文書を参考に設定した。
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、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】の項の内容を理解した上で投与する必要があることから設定した。ジェノタイプ 5、又は 6 の慢性 HCV 感染患者に対する SOF+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本剤を投与する必要があることから設定した（下線部参照、PC-334-2005 及び PC-334-2009）。

【薬効薬理】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 0.014 μmol/L であった。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 0.046 μmol/L であった。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 0.081 μmol/L であった。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

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

4 用法・用量及び設定根拠

4.1 用法・用量

- | |
|---|
| <p>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 400 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する。</p> <p>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 400 mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する。</p> |
|---|

（下線部追加）

4.2 用法・用量の設定根拠

SOF 単剤の開発プログラムの初期の第 1 相試験及び第 2 相試験では、GS-9851（SOF 及びそのジアステレオマーの混合物）又は SOF の 3 日間単独投与並びに SOF+Peg-IFN+RBV 併用投与したときの有効性に対する薬物動態（PK）／薬力学的特性を検討した。SOF 又は GS-9851 投与後の全身曝露のほとんどは SOF の代謝物である GS-331007 として構成されるため、曝露－反応関係は主に GS-331007 の PK に基づいて評価した。単独投与又は併用投与（SOF+Peg-IFN+RBV）のデータを用いて構築した最大効果（ $E_{\max}$ ）モデルでは、モデルから予測されるウイルス量の最大減少率（ $E_{\max}\%$ ）は、GS-331007 曝露量平均値（SOF を単独投与した複数の第 3 相試験）において約 90% となり、すなわち抗ウイルス活性が最大レベル付近となることが示された。同様の結果が、SOF の PK データを用いた解析でも認められた。これら結果も考慮したうえで、SOF 単剤の開発プログラムで RBV 又は Peg-IFN+RBV との併用での慢性 HCV 感染症治療については、用量設定試験の併合データは SOF の用量として 400 mg の選択を支持していた。SOF 400 mg 用量の妥当性は、SOF 単剤の開発プログラムでの第 2 相用量設定試験である P7977-0221 試験及び P7977-0422 試験の有効性及び安全性の併合データに基づいており、本剤の初回承認申請時の申請資料（初回申請 CTD 2.7.2、3.5 項）に記載されている。日本人での 400 mg 投与の妥当性は、日本人と白人の健康被験者を対象とした PK ブリッジング試験（GS-US-334-0111 試験）で確認され、初回承認申請時の申請資料（初回申請 CTD 2.7.3、4.1 項）に記載されている。

ジェノタイプ 2 又は 3 の慢性 HCV 感染患者を対象とした第 3 相試験 2 試験〔（GS-US-334-0107（[POSITRON]）試験及び P7977-1231（[FISSION]）試験〕で 12 週間の SOF+RBV 療法の安全性及び有効性を評価した。いずれの試験でも、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者の応答率（それぞれ 61%及び 56%）の方がジェノタイプ 2 の HCV 感染患者の応答率（それぞれ 93%及び 97%）よりも低かった。これらの結果に基づき、GS-US-334-0133（VALENCE）試験では治験実施計画書を改訂し、ジェノタイプ 3 の HCV 感染患者に対しては SOF+RBV 投与期間を 24 週間に延長して評価した。また、SOF の第 3 相プログラムの他の複数の試験でも、ジェノタイプ 3 の HCV 単独感染患者及び HCV/HIV 重複感染患者を対象として 24 週間の SOF+RBV 療法が評価された。その結果、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染患者での 24 週間の SOF+RBV 療法の SVR 率は 84%～94%であった。これらの海外第 3 相臨床試験の 4 試験（GS-US-334-0133 試験、GS-US-334-0153

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

試験、GS-US-334-0123 試験及び GS-US-334-0124 試験）を通じて、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。投与期間を 24 週間へ延長したことに伴う新たな安全性シグナルは確認されなかった。

米国及び欧州連合等の海外諸国では、ジェノタイプ 3 の慢性 HCV 感染症に対し、24 週間の SOF+RBV 併用投与が既に承認されており、この投与レジメンは AASLD/IDSA 及び EASL の HCV 治療ガイドラインでも治療選択肢として推奨されている。

以上の知見より、ジェノタイプ 3 を含む、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の慢性 HCV 感染患者の治療における、本剤 400 mg とリバビリンの 24 週間併用投与の妥当性を確認し、申請用法・用量を設定した。

5 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠

5.1 用法・用量に関連する使用上の注意

〈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。併用にあたっては、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。

5.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

国内外の臨床試験では、併用する RBV の用法・用量、用量調節、投与中止基準を RBV の添付文書に準じて実施したため設定した。また、RBV の投与を中止する場合は本剤の単独投与は推奨されないことから設定した。なお、本剤及びリバビリン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ため、本剤の投与開始前にはヘモグロビン量が 12 g/dL 以上であることを確認することを注意喚起した。

6 使用上の注意及び設定根拠

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠
【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。	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適切に診断された患者に対して使用する必要があるために設定した。
【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（$\text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$）又は透析を必要とする腎不全の患者（【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（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の投与により、重篤な過敏症状を発現するおそれがあることから設定した。 (2) 腎障害患者に本剤を単回投与したところ、重度の腎障害患者では未変化体及び本剤の主要代謝物（GS-331007）の曝露量が増大し、末期腎不全患者でも GS-331007 の曝露量が増大した。したがって、重度の腎障害及び血液透析を要する末期腎不全患者における安全性は確認されていないことから設定した。 (3) これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により、血漿中濃度が低下し十分な臨床効果が得られないおそれがあるため設定した。
【使用上の注意】1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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）	本剤を含む、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 型肝炎ウイルスが増殖し、B 型肝炎ウイルスが再活性化した症例が報告されており注意を喚起するため設定した。
【使用上の注意】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。	(1) 本剤の使用に際しては、リバビリンの使用上の注意も十分理解する必要があるため設定した。 (2) 本剤を含む、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 型肝炎ウイルスが増殖し、B 型肝炎ウイルスが再活性化した症例が報告されており注意を喚起するため設定した。

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

警告、禁忌及び使用上の注意		設定根拠																
【使用上の注意】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）、乳癌耐性蛋白（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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td rowspan="4">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。</td><td rowspan="4">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。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン（テグレートール）</td></tr><tr><td>フェニトイン（アレビアチン）</td></tr><tr><td>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</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファブチン</td><td rowspan="2">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。</td><td rowspan="2">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。</td></tr><tr><td>フェノバルビタール</td></tr></table>		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（テグレートール）	フェニトイン（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	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	これら薬剤との併用により、本剤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。
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（テグレートール）																		
フェニトイン（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																		
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																		
【使用上の注意】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） <u>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）</u> (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。 (効能追加により下線部追加)		(1) 重大な副作用のうち、貧血はリバビリンの添付文書に重大な副作用として記載されており、本剤のジェノタイプ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国内第3相臨床試験（GS-US-320-0118）での発現状況を考慮し設定した。また、本剤の国内製造販売後において、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、重大な副作用として「高血圧」及び「脳血管障害」を注意喚起した。なお、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海外第3相臨床試験成績に基づき、本剤とリバビリンの24週間併用投与の副作用集計を追加した。																

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠																																																																	
(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。 <table><tr><th>器官分類</th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>感染</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神系</td><td></td><td>うつ病、不眠症</td><td></td><td></td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>傾眠、めまい</td><td></td><td>注意力障害</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>徐脈、頻脈、上室性期外収縮</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎</td><td></td><td>消化不良</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>高ビリルビン血症</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹、脱毛症</td><td></td><td>皮膚乾燥</td></tr><tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>関節痛</td><td>背部痛、筋痙縮</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、疲労</td><td>易刺激性、発熱</td><td>無力症</td></tr></table> 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。	器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	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	(2) その他の副作用については、国内第3相臨床試験で発現した副作用に基づき設定した。また、海外でのジェノタイプ2及び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臨床試験又は自発報告において報告された副作用は頻度不明とした。
器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																														
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																																																														
【使用上の注意】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。	国内臨床試験において高齢者で発現した事象及び高齢者における一般的な注意を設定した。																																																																	
【使用上の注意】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。]	(1) リバビリンの添付文書に基づき設定した。また、本剤の動物実験の結果に基づき設定した。 (2) 本剤の動物実験の結果に基づき設定した。																																																																	
【使用上の注意】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）。	国内外において小児等への使用経験がないため設定した。																																																																	

1.8 添付文書（案）

ソホスブビル

警告、禁忌及び使用上の注意	設定根拠
【使用上の注意】8. 過量投与 徴候、症状：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、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り、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。 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%）。（【薬物動態】の項参照）	海外臨床試験成績に基づき設定した。また、血液透析により GS-331007 の除去が必要であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18% の GS-331007 が除去されたことから、本項で情報提供するため設定した。
【使用上の注意】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。	ブリスター包装追加のため追加した。

ソバルディ錠 400 mg

第 1 部（モジュール 1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.12 添付資料一覧

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	<u>3</u>
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	<u>4</u>
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	<u>8</u>

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

該当せず

3.2.S 原薬（ソホスブビル）^{*}

該当せず

3.2.P 製剤（ソバルディ錠400 mg）^{**}

該当せず

3.2.A その他

該当せず

3.2.R 各極の要求資料

該当せず

3.3 参考文献

該当せず

誤記のため新薬承認情報提供時に修正

^{*} 修正前「3.2.S 原薬（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）」

→ 修正後「3.2.S 原薬（ソホスブビル）」

^{**} 修正前「3.2.P 製剤（ベムリディ錠25 mg）」

→ 修正後「3.2.P 製剤（ソバルディ錠400 mg）」

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

該当せず

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	PC-334-2027	Phenotypic Susceptibility of NS5B Variants in genotype 1-6 to Sofosbuvir	評価
4.2.1.1.2	PC-334-2028	Phenotypic Susceptibility of NS5B Variants in genotype 1 to Sofosbuvir	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

提出資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.1	PC-334-2029 (Addendum 1)	Effect of Amiodarone and HCV Inhibitors on Atrium-to-His Bundle Interval in Guinea-Pig Isolated Hearts (addendum 1)	評価
4.2.1.3.2	PC-334-2030	Effect of Amiodarone, GS-7977, GS-5885, GS-432567, GS-437727, and GS-331007 on Human L-type Calcium Channels (hCav1.2) Expressed in Mammalian Cells	評価
4.2.1.3.3	PC-334-2031	Effect of Amiodarone, GS-7977, GS-5885, GS-432567, GS-437727, and GS-331007 on Human T-type Calcium Channels (hCav3.2) Expressed in Mammalian Cells	評価
4.2.1.3.4	PC-334-2032	Effect of Amiodarone, GS-7977, GS-5885, GS-432567, GS-437727, and GS-331007 on Human Hyperpolarization-Activated, Cyclic Nucleotide-Gated Channel 4 (hHCN4) Expressed in	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

提出資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

提出資料なし

4.2.2.2 吸収

提出資料なし

4.2.2.3 分布

提出資料なし

4.2.2.4 代謝

提出資料なし

4.2.2.5 排泄

提出資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.1	AD-334-2028	In Vitro Inhibition Assessment of Amiodarone and its Metabolite, N-desethylamiodarone, with Human P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3	評価
4.2.2.6.2	AD-334-2029	Transport of Amiodarone and N-desethylamiodarone by Pgp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.3	AD-334-2030	Assessment of the Potential for Anti-HCV Direct-Acting Antivirals to Cause Plasma Binding Displacement of Amiodarone and its Metabolite, N-Desethylamiodarone	評価
4.2.2.6.4	AD-334-2033	Assessment of the Potential for Anti-HCV Direct-Acting Antivirals to Cause Human Cardiac Atrial Tissue Binding Displacement of Amiodarone and its Metabolite, N-Desethylamiodarone	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

提出資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	TX-334-2012	A 7-Day GLP Oral Gavage Toxicity Study of GS-7977 in Rats	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

提出資料なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

提出資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

提出資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

提出資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

提出資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

提出資料なし

4.3 参考文献

提出資料なし

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

該当せず

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	Study Number: 86-0938	Partial Validation of a Method for the Determination of PSI-7977, PSI-352707, and PSI-6206 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.2	Study Number: 60-1323	Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

提出資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

提出資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

提出資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

提出資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	GS-US-334-0114	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults with Chronic Genotype 4 HCV Infection	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	GS-US-334-0123	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects	評価
5.3.5.1.2	GS-US-334-0124	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects	評価
5.3.5.1.3	GS-US-334-0133	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection	評価

5.3.5.1.4	GS-US-334-0153	A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection	評価
5.3.5.1.5	GS-US-334-0138	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin (Part A) and of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, with or without Ribavirin, (Part B) in Egyptian Adults with Chronic Genotype 4 HCV Infection	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

提出資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

提出資料なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	JP-MITA-SOF-GT3	The Outcome of Sofosbuvir Plus Ribavirin for 24 Weeks for Treatment of Chronic Genotype 3 Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Patients Co-infected with HIV	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.6.1	—	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第1回）	—
5.3.6.2	—	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第2回）	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.7.1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.5	—	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—

5.4 参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	—	AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated 25 April 2016. Available at: http://www.hcvguidelines.org . Accessed 21 June. 2016.
5.4.2	—	AASLD, HCV Guidelines. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Updated February. 2016.
5.4.3	—	Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. Hepatology 2007;46 (1):37-47.
5.4.4	—	Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999;30 (4):1054-8.
5.4.5	—	Centers for Disease Control and Prevention. National Hepatitis C Prevention Strategy - A Comprehensive Strategy for the Prevention and Control of Hepatitis C Virus Infection and its Consequences. 2001.
5.4.6	—	Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. Intervirology 2010;53 (1):39-43.
5.4.7	—	Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Dec. Biometrika 1934;26 (4):pp. 404-13.
5.4.8	—	Chugai Pharmaceutical Co Ltd. COPEGUS® (ribavirin). Japan Package Insert [Japanese]. Version 16. Tokyo, Japan. Revised July. 2015:
5.4.9	—	Hoffmann-Roche Inc. COPEGUS® (ribavirin) Tablets, for oral use. U.S. Prescribing Information. Revised August. 2015:
5.4.10	—	Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Lancet 1997;350 (9089):1425-31.

5.4.11	—	Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. J Hepatol 1996;25 (5):591-8.
5.4.12	—	EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63 (1):199-236.
5.4.13	—	Florian J, Chen J, Jadhav PR, Murray J, Birnkrant D. Consideration of New Endpoints for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies [Abstract LB-28]. Hepatology 2011:1444A.
5.4.14	—	Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. Gastroenterology 2015;149 (6):1462-70.
5.4.15	—	Fujimura Y, Ishimoto S, Shimoyama T, Narita N, Kuze Y, Yoshioka A, et al. Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan. J Viral Hepat 1996;3 (2):79-84.
5.4.16	—	Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, et al. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs with chronic hepatic C [Japanese]. Liver 2002;43 (1):11-7.
5.4.17	—	Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. Hepatol Res 2003;25 (4):409-14.
5.4.18	—	Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. N Engl J Med 2006;355 (23):2444-51.
5.4.19	—	Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, Koida I, Suzuki Y, Tsubota A, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. J Gastroenterol 1996;31 (6):801-5.
5.4.20	—	Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345 (1):41-52.

5.4.21	—	Lawitz E, Gane E, Stedman C, Lalezari J, Hassanein T, et al. PSI-7977 proton and electron: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in HCV GT1, GT2, & GT3 [Abstract 7]. Presented at: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2012 April 18 - 22; Barcelona, Spain. J Hepatol 2012;56:S4.
5.4.22	—	Luo D, Zeuzem S, Jacobson IM, Sherman K, Adda N, Wright CI, et al. High Concordance Between SVR12 and SVR24 in Patients Receiving Telaprevir Plus Peginterferon and Ribavirin in Three Phase III Clinical Trials: Advance, Illuminate and Realize [Abstract 1132]. J Hepatol 2012;56:S446.
5.4.23	—	Mahajan R, Xing J, Liu SJ, Ly KN, Moorman AC, Rupp L, et al. Mortality among persons in care with hepatitis C virus infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006-2010. Clin Infect Dis 2014;58 (8):1055-61.
5.4.24	—	Ministry of Health Labour and Welfare. Guideline for co-infected patients with HIV-HCV. March 2005.
5.4.25	—	Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. Lancet 2015;385 (9973):1098-106.
5.4.26	—	Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. Ann Intern Med 2013;158 (5 (Part I)).
5.4.27	—	Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;122 (5):1303-13.
5.4.28	—	MSD K.K. REBETOL® (ribavirin) Capsules 200 mg. Japan Package Insert [Japanese]. Version 20. Tokyo, Japan. Revised January. 2015:
5.4.29	—	Gilead Sciences KK. SOVALDI® (sofosbuvir) Tablets 400 mg. Japan Package Insert [Japanese]. Version 4. Tokyo, Japan. Revised July. 2016:

5.4.30	—	Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. JAMA 2014;312 (4):353-61.
5.4.31	—	Taki M. Japanese Foundation for AIDS Prevention: Report of National Survey on Coagulation Disorder. March, 2015.
5.4.32	—	Tanaka J. Trends in Hepatitis virus carrier at [Japanese]. 12th Council for Promotion of Hepatitis Measures 2014.
5.4.33	—	van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308 (24):2584-93.
5.4.34	—	World Health Organization (WHO). Hepatitis C Fact sheet N° 164. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/print.html . Accessed: 25 May 2007. 2000.
5.4.35	—	Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, et al. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. Hepatol Res 2009;39 (7):657-63.
5.4.36	—	Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014;370 (21):1993-2001.
5.4.37	—	Zhang D, Chando TJ, Everett DW, Patten CJ, Dehal SS, Humphreys WG. In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. Drug Metab Dispos 2005;33 (11):1729-39.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.4	特許状況	該当資料なし
1.7	同種同効品一覧表	該当資料なし
1.9	一般的名称に係る文書	該当資料なし
1.10	毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	該当資料なし

第2部（モジュール2）CTDの概要（サマリー）

2.2	緒言	該当資料なし
2.3	品質に関する概括資料	該当資料なし
2.6.1	諸言	該当資料なし
2.7.5	参考文献	該当資料なし

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.1	第3部（モジュール3）目次	該当資料なし
3.2.S	原薬（ソホスブビル）	該当資料なし
3.2.P	製剤（ソバルディ錠 400 mg）	該当資料なし
3.2.A	その他	該当資料なし
3.2.R	各極の要求資料	該当資料なし
3.3	参考文献	該当資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.3	参考文献	該当資料なし
-----	------	--------

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	該当資料なし