

規制区分	処方箋医薬品 ^(注)
貯法	室温保存
有効期間	42ヵ月

日本標準品分類番号	
87625	
承認番号	23100AMX00001000
販売開始	2019年2月

抗ウイルス剤

ソホスブビル・ベルパタスビル配合錠

エブクルーザ[®] 配合錠EPCLUSA[®] Combination Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること



90159005

1. 警告

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.3 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [10.1、16.7.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エブクルーザ配合錠
有効成分・含量 (1錠中)	ソホスブビル 400mg、ベルパタスビル 100mg
添加物	結晶セルロース、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20mm、短径 10mm、厚さ 6.6mm、重さ 1030mg
識別コード	GSI・7916

4. 効能又は効果

- 前治療歴を有する 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
- C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能・効果共通〉

5.1 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。

〈前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

5.2 国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

〈前治療歴を有する 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〉

リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠 (ソホスブビルとして 400mg 及びベルパタスビルとして 100mg) を 24 週間経口投与する。

〈C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

通常、成人には、1日1回1錠 (ソホスブビルとして 400mg 及びベルパタスビルとして 100mg) を 12 週間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.2 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能・効果共通〉

- 8.1 本剤とアミオダロンをやむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状 (失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等) が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも 3 日間入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53 日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。[10.2 参照]
- 8.2 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]
- 8.3 高血圧があらわれることがあるので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病

治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INR や血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

〈前治療歴を有する 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〉

8.5 リバビリンと併用するため、投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること。貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR < 30mL/分/1.73m²）又は透析を必要とする腎不全の患者

投与しないこと。[2.2、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

〈前治療歴を有する 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〉

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

9.5 妊婦

〈前治療歴を有する 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〉

9.5.1 リバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。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。

〈C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ソホスブビル（ラット及びウサギ）、及びベルパタスビルの動物実験（マウス、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。^{1,2)}

9.6 授乳婦

〈前治療歴を有する 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〉

9.6.1 リバビリンと併用するため、授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で、リバビリンの乳汁中への移行が認められている。

〈C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

9.6.2 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められており、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている。^{3,4)}

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） [2.3、16.7.2 参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の P-gp 及び CYP の誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン（テグレート） フェニトイン（アレピアチン） フェノバルビタール（フェノバル） [2.3、16.7.2 参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の P-gp 及び CYP の誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.3 参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の P-gp 及び CYP の誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。	ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 [16.7.2 参照]	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること。	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20mg を投与すること。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 [16.7.2 参照]	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20mg を投与すること。	機序は不明である。
アミオダロン [8.1 参照]	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。また、β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.2 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するおそれがある。
リファブチン [16.7.2 参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ [16.7.2 参照]	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤 [16.7.2 参照]	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン [16.7.2 参照]	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。
アトルバスタチン [16.7.2 参照]	アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	ベルパタスビルの P-gp、BCRP 及び OATP 阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。
ダビガトラン	本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が増大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。	ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能・効果共通〉

11.1.1 高血圧（頻度不明）

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

11.1.2 脳血管障害（頻度不明）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。

〈前治療歴を有する 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〉

11.1.3 貧血（21.7%）

[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

〈前治療歴を有する 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〉

器官分類	5% 未満	5% 以上 10% 未満	頻度不明
感染	咽頭炎		
神経系		頭痛	
循環器			徐脈

器官分類	5% 未満	5% 以上 10% 未満	頻度不明
消化器	悪心、口内炎		
皮膚	そう痒症、発疹		血管性浮腫
その他	倦怠感		

〈C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

器官分類	5% 未満	頻度不明
神経系	頭痛	
循環器		徐脈
皮膚	発疹	血管性浮腫

13. 過量投与

ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53% が除去される（ソホスブビル 400mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）。^{5,6} [16.3、16.4、16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

日本人健康成人被験者 20 例に、本剤を食後経口投与^{注)}したときのソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す。日本人の薬物動態は、外国人と類似していた。⁷⁾

表 1 日本人健康成人被験者に本剤を食後投与したときの薬物動態パラメータ（定常状態）

	ソホスブビル (18 例)	GS-331007 (18 例)	ベルパタスビル (18 例)
C _{max} (ng/mL) ^a	1266.4 (31.1)	840.2 (17.7)	766.0 (28.8)
t _{max} (h) ^b	2.50 (1.50, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	5.00 (3.00, 5.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL) ^a	2335.7 (28.3)	10206.5 (17.7)	6501.7 (41.5)
t _{1/2} (h) ^b	0.52 (0.46, 0.63)	31.70 (30.05, 32.97)	18.06 (16.85, 19.20)

注) 本剤と voxilaprevir（国内未承認）の併用投与

a：平均値（変動係数 %）、b：中央値（範囲）

16.1.2 HCV 感染症患者における薬物動態

C 型非代償性肝硬変被験者（Child-Pugh 分類 B 又は C）における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（79 例）でそれぞれ 3474ng・h/mL（33.0%）、1082ng/mL（38.9%）、GS-331007（102 例）でそれぞれ 13947ng・h/mL（24.5%）、971ng/mL（31.4%）、ベルパタスビル（102 例）でそれぞれ 3013ng・h/mL（75.6%）、193ng/mL（90.5%）であった。

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変被験者における母集団薬物動態解析では、定常状態における AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、ソホスブビル（88 例）でそれぞれ 2028ng・h/mL（43.3%）、802ng/mL（50.6%）、GS-331007（117 例）でそれぞれ 13702ng・h/mL（23.3%）、850ng/mL（26.4%）、ベルパタスビル（117 例）でそれぞれ 4873ng・h/mL（55.8%）、473ng/mL（67.9%）であった。いずれの集団においても、ソホスブビル、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無又は前治療の影響は認められなかった。⁸⁾

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人被験者 30 例に、本剤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、GS-331007 及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを表 2 に示す。⁹⁾

表2 外国人健康成人被験者に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブビル		GS-331007		ベルパタスビル	
	空腹時 (30例)	食後 (30例)	空腹時 (30例)	食後 (30例)	空腹時 (30例)	食後 (30例)
C_{max} (ng/mL) ^a	1628.5 (44.7)	1402.5 (50.3)	1020.7 (31.5)	622.2 (23.6)	562.1 (44.6)	543.9 (35.9)
t_{max} (h) ^b	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	3.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 4.00)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) ^a	1612.5 (38.5)	2678.4 (26.8)	13102.9 (19.1)	13322.9 (16.5)	4513.7 (47.6)	5062.2 (43.4)
$t_{1/2}$ (h) ^b	0.41 (0.36, 0.45)	0.58 (0.47, 0.80)	27.25 (25.53, 29.82)	30.28 (28.54, 32.65)	17.08 (14.64, 18.63)	16.62 (15.10, 17.72)

高脂肪食(約800kcal、約50%脂肪)摂取時の結果

a: 平均値(変動係数%), b: 中央値(範囲)

16.3 分布

ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は61~65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1~7.2%であった。¹⁰⁾ ベルパタスビルのヒト血漿蛋白結合率は99.5%を上回った。⁶⁾ [13. 参照]

16.4 代謝

本剤の有効成分であるベルパタスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分であるソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型(GS-461203)に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、ヒトの血中からGS-461203は検出されていない。ソホスブビルは、経口投与後、速やかに代謝を受け、大部分が非活性の主要代謝物(GS-331007)として血中に存在する。[13. 参照]

16.5 排泄

¹⁴C 標識ソホスブビル 400mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、ソホスブビルは速やかに吸収され、ヌクレオチド誘導体であるGS-331007として主に尿中に排泄され、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ80%、14%及び2.5%排泄された。¹¹⁾ (外国人のデータ)

¹⁴C 標識ベルパタスビル 100mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、糞中及び尿中にそれぞれ94%及び0.4%排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。¹²⁾ (外国人のデータ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル 400mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR > 80mL/分/1.73m²) に比して、軽度(eGFR ≥ 50かつ≤ 80mL/分/1.73m²)、中等度(eGFR ≥ 30かつ< 50mL/分/1.73m²)又は重度(eGFR < 30mL/分/1.73m²)の腎機能障害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%、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では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルのAUC_{0-inf}は、透析1時間前投与で28%、透析1時間後投与で60%高かったのに対し、GS-331007のAUC_{0-inf}は、透析1時間前投与で1280%、透析1時間後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。⁵⁾ (外国人のデータ)

HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者[クレアチニン・クリアランス(CLcr) < 30mL/分]に、ベルパタスビル 100mg を単回経口投与したときのベルパタスビルの薬物動態は、腎機能正常被験者(CLcr ≥ 90mL/分)に比し、臨床的に重要な差は認められなかった(AUC_{0-inf}: 約50%増加)。¹³⁾ (外国人のデータ) [2.2, 13. 参照]

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

中等度又は重度肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)を有するHCV感染症被験者に対し、ソホスブビル 400mg を7日間投与したとき、肝機能正常被験者に比し、ソホ

スブビルのAUC₀₋₂₄はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC₀₋₂₄はそれぞれ18%、9%高かった。¹⁴⁾ (外国人のデータ)

HCV感染を伴わない中等度又は重度肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類B又はC)に対し、ベルパタスビル 100mg を単回投与したとき、ベルパタスビルのAUC_{inf}は肝機能正常被験者に比し、中等度肝機能障害被験者で17%低く、重度肝機能障害被験者で13%高かった。¹⁵⁾ (外国人のデータ)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験成績

ソホスブビル及びベルパタスビルはともにトランスポーターであるP-gp及びBCRPの基質である。*In vitro*でベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により弱い代謝を受ける。P-gp及びBCRPの阻害剤との併用によりソホスブビル及びベルパタスビルの腸管内での吸収が増加し、強力なP-gp及びBCRP誘導剤、並びに中等度又は強力なCYP2B6、CYP2C8又はCYP3A4の誘導剤との併用により減少する可能性がある。さらに、ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。

ソホスブビル及びベルパタスビルはCYP又はUGT1A1に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。¹⁶⁻¹⁸⁾ [10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を以下の表3^{17,19-25)}及び表4^{17,19,20,22,24,26,27)}に示す。(外国人のデータ)[2.3,10.2参照]

表3 ソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響*

併用薬	併用薬の投与量(mg)	VELの投与量(mg)	SOFの投与量(mg)	例数	SOF、GS-331007及びVEL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}	
エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	150/150/ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.01 (0.85, 1.19)	1.24 (1.13, 1.37)	NA
					GS	1.13 (1.07, 1.18)	1.35 (1.30, 1.40)	1.45 (1.38, 1.52)
					VEL	1.05 (0.93, 1.19)	1.19 (1.07, 1.34)	1.37 (1.22, 1.54)
ダルナビル・リトナビル+エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	800/100+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	29	SOF	0.62 (0.54, 0.71)	0.72 (0.66, 0.80)	NA
					GS	1.04 (0.99, 1.08)	1.13 (1.08, 1.18)	1.13 (1.06, 1.19)
					VEL	0.76 (0.65, 0.89)	0.84 (0.72, 0.98)	1.01 (0.87, 1.18)
アタザナビル・リトナビル+エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300/100+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.12 (0.97, 1.29)	1.22 (1.12, 1.33)	NA
					GS	1.21 (1.12, 1.29)	1.32 (1.27, 1.36)	1.42 (1.37, 1.49)
					VEL	1.55 (1.41, 1.71)	2.42 (2.23, 2.64)	4.01 (3.57, 4.50)
ロビナビル・リトナビル+エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	4×200/50+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	0.59 (0.49, 0.71)	0.71 (0.64, 0.78)	NA
					GS	1.01 (0.98, 1.05)	1.15 (1.09, 1.21)	1.15 (1.07, 1.25)
					VEL	0.70 (0.59, 0.83)	1.02 (0.89, 1.17)	1.63 (1.43, 1.85)
ラルテグラビル+エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	400 1日2回+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	30	SOF	1.09 (0.97, 1.23)	1.16 (1.07, 1.25)	NA
					GS	0.95 (0.91, 0.98)	1.03 (1.00, 1.06)	1.08 (1.04, 1.13)
					VEL	0.97 (0.87, 1.08)	0.98 (0.88, 1.10)	0.97 (0.87, 1.07)
エファレンツ・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	600/200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	14	SOF	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					VEL	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	SOF、GS-331007及びVEL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}	
エムトリシタビン・リルビタジン・テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩	200/25/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.09 (0.95, 1.25)	1.16 (1.09, 1.24)	NA
					GS	0.96 (0.90, 1.01)	1.04 (1.00, 1.07)	1.12 (1.07, 1.17)
					VEL	0.96 (0.85, 1.10)	0.99 (0.88, 1.11)	1.02 (0.91, 1.15)
ドルテグラビル	50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
					GS	1.01 (0.93, 1.10)	0.99 (0.97, 1.01)	0.99 (0.97, 1.01)
					VEL	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド	150/150/ 200/10 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NA
					GS	1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
					VEL	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
カルバマゼピン	300 1日2回	-	400 単回	24	SOF	0.52 (0.43, 0.62)	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS	1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
リファブチン	300 1日1回	-	400 単回	20	SOF	0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA
					GS	1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
シクロスポリン	600 単回	-	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		100 単回	-	12	VEL	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
タクロリムス	5 単回	-	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA
ファモチジン	40 単回 本剤と 同時投与	100 単回	400 単回	60	SOF	0.92 (0.82, 1.05)	0.82 (0.74, 0.91)	NA
					GS	0.84 (0.78, 0.89)	0.94 (0.91, 0.98)	NA
					VEL	0.80 (0.70, 0.91)	0.81 (0.71, 0.91)	NA
	40 単回 本剤投与 12時間前	100 単回	400 単回	60	SOF	0.77 (0.68, 0.87)	0.80 (0.73, 0.88)	NA
					GS	1.20 (1.13, 1.28)	1.04 (1.01, 1.08)	NA
					VEL	0.87 (0.76, 1.00)	0.85 (0.74, 0.97)	NA
オメプラゾール	20 1日1回 本剤と 同時投与	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.66 (0.55, 0.78)	0.71 (0.60, 0.83)	NA
					GS	1.18 (1.10, 1.26)	1.00 (0.95, 1.05)	NA
					VEL	0.63 (0.50, 0.78)	0.64 (0.52, 0.79)	NA
	20 1日1回 本剤投与 12時間前	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.55 (0.47, 0.64)	0.56 (0.49, 0.65)	NA
					GS	1.26 (1.18, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					VEL	0.43 (0.35, 0.54)	0.45 (0.37, 0.55)	NA
	20 1日1回 本剤投与 2時間前	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.84 (0.68, 1.03)	1.08 (0.94, 1.25)	NA
					GS	0.94 (0.88, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)	NA
					VEL	0.52 (0.43, 0.64)	0.62 (0.51, 0.75)	NA
20 1日1回 本剤投与 4時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	38	SOF	0.79 (0.68, 0.92)	1.05 (0.94, 1.16)	NA	
				GS	0.91 (0.85, 0.98)	0.99 (0.95, 1.02)	NA	
				VEL	0.67 (0.58, 0.78)	0.74 (0.63, 0.86)	NA	
40 1日1回 本剤投与 4時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.70 (0.57, 0.87)	0.91 (0.76, 1.08)	NA	
				GS	1.01 (0.96, 1.07)	0.99 (0.94, 1.03)	NA	
				VEL	0.44 (0.34, 0.57)	0.47 (0.37, 0.60)	NA	

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	SOF、GS-331007及びVEL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}	
ケトコナゾール	200 1日2回	100 単回	-	12	VEL	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
リファンシリン	600 1日1回	-	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
	100 単回	-	12	VEL	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA	
メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA

SOF：ソホスビル、GS：GS-331007、VEL：ベルパタスビル、
NA：該当なし、-：投与せず

a：薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすソホスビル、ベルパタスビル及び本剤の影響^a

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 SOF、VEL又は本剤投与時 (90%信頼区間)			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩	エルビテグラビル 150 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	24	0.93 (0.86, 1.00)	0.93 (0.87, 0.99)	0.97 (0.91, 1.04)
						1.11 (1.06, 1.17)	1.23 (1.17, 1.29)	1.71 (1.54, 1.90)
						1.02 (0.97, 1.08)	1.01 (0.98, 1.04)	1.06 (1.01, 1.11)
	コピシタット 150 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	24	テノホビル		
						1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)
						0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)
ダルナビル・リトナビル	ダルナビル 800 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	29	1.07 (0.97, 1.17)	1.12 (1.05, 1.19)	1.09 (1.02, 1.15)
						1.05 (1.01, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.04 (0.98, 1.09)
						テノホビル		
	リトナビル 100 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	29	1.55 (1.45, 1.66)	1.39 (1.33, 1.44)	1.52 (1.45, 1.59)
						1.09 (1.00, 1.19)	1.20 (1.10, 1.31)	1.39 (1.20, 1.61)
						0.89 (0.82, 0.97)	0.97 (0.89, 1.05)	1.29 (1.15, 1.44)
アタザナビル・リトナビル	アタザナビル 300 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	24	1.01 (0.96, 1.06)	1.02 (0.99, 1.04)	1.06 (1.02, 1.11)
						テノホビル		
						1.55 (1.43, 1.68)	1.30 (1.24, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)
	エムトリシタビン 200 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	24	0.97 (0.92, 1.02)	1.00 (0.93, 1.06)	1.11 (0.96, 1.30)
						0.94 (0.83, 1.07)	0.97 (0.89, 1.05)	1.07 (0.95, 1.20)
						1.02 (0.93, 1.12)	1.00 (0.94, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩	300 1日1回	-	100 1日1回	400 1日1回	24	1.42 (1.27, 1.57)	1.22 (1.14, 1.31)	1.28 (1.20, 1.37)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比		
					SOF, VEL 又は本剤投与時 (90% 信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ラルテグラビル + エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル fumarate	エムトリシタビン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	テノホビル						
	1.46 (1.39, 1.54)				1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)	
ラルテグラビル 400 1日2回					1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)
エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル fumarate	エファビレンツ 600 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	テノホビル						
	1.07 (0.98, 1.18)				1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)	
エムトリシタビン・リルビリン・テノホビル ジソプロキシル fumarate	エムトリシタビン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.95 (0.90, 1.00)	0.99 (0.97, 1.02)	1.05 (0.99, 1.11)
	テノホビル						
	1.44 (1.33, 1.55)				1.40 (1.34, 1.46)	1.84 (1.76, 1.92)	
ドルテグラビル	50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.06 (1.01, 1.11)	1.06 (1.01, 1.13)	1.04 (0.98, 1.10)
	エルピテグラビル			24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
	コピシタット				1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
エムトリシタビン・アラフェナミド			1.02 (0.97, 1.06)		1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)	
シクロスポリン	600 単回	100 単回	-	12	0.92 (0.82, 1.02)	0.88 (0.78, 1.00)	NA
	-	-	400 単回	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
	5 単回	-	400 単回	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
ジゴキシシン	0.25 単回	100	-	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
R-メサドン	30-130 1日量	-	400 1日1回	14	0.99 (0.85, 1.16)	1.01 (0.85, 1.21)	0.94 (0.77, 1.14)
S-メサドン					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	100 1日1回	-	400 1日1回	13	0.97 (0.88, 1.07)	0.90 (0.82, 0.98)	0.92 (0.83, 1.03)
	ノルゲステマト			15	1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
	エチニルエストラジオール			13	0.96 (0.78, 1.19)	0.91 (0.73, 1.15)	0.92 (0.73, 1.18)
エチニルエストラジオール	0.025 1日1回	100 1日1回	-	13	1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
	100 1日1回	-	400 1日1回	15	1.39 (1.17, 1.66)	1.04 (0.87, 1.24)	0.83 (0.65, 1.06)
	-	100 1日1回	400 1日1回	15	1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
アトルバスタチン	40 単回	100 1日1回	400 1日1回	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA
プラバスタチン	40 単回	100 1日1回	-	18	1.28 (1.08, 1.52)	1.35 (1.18, 1.54)	NA
ロスバスタチン	10 単回	100 1日1回	-	18	2.61 (2.32, 2.92)	2.69 (2.46, 2.94)	NA

SOF: ソホスブビル、VEL: ベルパタスビル、NA: 該当なし、-: 投与せず

a: 薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈前治療歴を有する 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〉

17.1.1 国内試験成績 (第3相試験)

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬 (DAA) による治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリン併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12 週間又は 24 週間投与)。主要評価項目とした、投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満である被験者の割合 (SVR12 率) について、本剤及びリバビリンの 24 週間併用投与群の結果は表 1 のとおりであった。²⁸⁾

表 1 全体及び部分集団における SVR12 率 (GS-US-342-3921 試験における本剤及びリバビリンの 24 週間併用投与群)

対象	SVR12 率	
全体	96.7% (58/60 例)	
年齢	65 歳未満	96.8% (30/31 例)
	65 歳以上	96.6% (28/29 例)
HCV ジェノタイプ	ジェノタイプ 1	97.9% (47/48 例)
	ジェノタイプ 2	91.7% (11/12 例)
代償性肝硬変 ^{注)}	なし	94.9% (37/39 例)
	あり	100.0% (21/21 例)
DAA 治療歴	NS5A 阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	97.4% (37/38 例)
	NS5A 阻害剤 + NS5B ポリメラーゼ阻害剤	100.0% (8/8 例)
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤単独	100.0% (8/8 例)
	NS5A 阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 + NS5B ポリメラーゼ阻害剤	100.0% (5/5 例)
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤 + NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	0% (0/1 例)

DAA: NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤

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

副作用の発生率は 35.0% (21/60 例) であった。主な副作用は、貧血 13 例 (21.7%)、倦怠感 3 例 (5.0%)、そう痒症 2 例 (3.3%) であった。

〈C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

17.1.2 国内試験成績 (第3相試験)

C 型非代償性肝硬変患者を対象として、リバビリン併用下 / 非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12 週間投与)。主要評価項目とした SVR12 率について、本剤 12 週間投与群の結果は表 2 のとおりであった。²⁹⁾

表 2 全体及び部分集団における SVR12 率 (GS-US-342-4019 試験における本剤 12 週間投与群)

対象	SVR12 率	
全体	92.2% (47/51 例)	
年齢	65 歳未満	86.4% (19/22 例)
	65 歳以上	96.6% (28/29 例)
HCV ジェノタイプ	ジェノタイプ 1	95.1% (39/41 例)
	ジェノタイプ 2	88.9% (8/9 例)
	ジェノタイプ 3	0% (0/1 例)
投与開始前の Child-Pugh 分類 [スコア] ^a	A [5-6]	100.0% (1/1 例)
	B [7-9]	95.0% (38/40 例)
治療歴の有無別	C [10-12]	80.0% (8/10 例)
	なし	96.3% (26/27 例)
あり ^b	87.5% (21/24 例)	

a: Child-Pugh 分類は、凝固検査値としてプロトロンビン時間活性度 (%) を用いて算出した。

b: IFN 含有レジメン

副作用の発生率は 17.6% (9/51 例) であった。主な副作用は、発疹 2 例 (3.9%) 及び頭痛 1 例 (2.0%) であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

外国人健康成人被験者 59 例を対象にソホスブビル 400mg 及び 1200mg 単回投与^(注)により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。外国人健康成人被験者 48 例を対象にベルパタスビル 500mg 単回投与^(注)により心電図に対する影響を評価したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった。^{30,31)}

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠(ソホスブビルとして400mg及びベルパタスビルとして100mg)を24週間経口投与する。」及び「通常、成人には、1日1回1錠(ソホスブビルとして400mg及びベルパタスビルとして100mg)を12週間経口投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるスクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B(NS5B)RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀値)は0.36~3.3µmol/Lであった。³²⁾活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない。^{33,34)}

In vitro 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、ベルパタスビルは、HCV RNAの複製及びHCVウイルス粒子の会合に必須である非構造タンパク質5A(NS5A)を標的とする抗HCV剤であると考えられる。

18.2 *In vitro* 抗HCV活性

ソホスブビルはHCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞のRNA複製を阻害する。NS5B領域含有HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(平均値)は0.014~0.11µmol/Lであった。³³⁾また、HCVジェノタイプ1a(67例)、1b(29例)、2(15例)及び3a(106例)臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081µmol/Lであった。³⁶⁾

NS5A領域含有HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞に対するベルパタスビルのEC₅₀値(平均値)は0.002~0.13nmol/Lであった。HCVジェノタイプ1a(23例)、1b(34例)、2a(8例)、2b(16例)、3a(38例)、4a(5例)、4d(9例)、4r(7例)、5a(35例)、6a(26例)及び6e(10例)臨床分離株由来のNS5A領域含有レプリコン細胞に対するベルパタスビルのEC₅₀値(中央値)は、0.002~0.024nmol/Lであった。40%ヒト血清存在下で、HCVジェノタイプ1aレプリコン細胞に対するベルパタスビルの活性は約1/13に低下した。³⁷⁾ソホスブビル及びベルパタスビルの併用により、HCVレプリコン細胞における抗ウイルス作用の拮抗は認められなかった。

18.3 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞を用いたソホスブビルの*in vitro*耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた。³²⁾S282T変異を導入した全てのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4~18.1倍増加した。³⁸⁾また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3/4A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。³⁹⁾

HCVジェノタイプ1a、1b、2a、3a、4a、5a及び6aのレプリコン細胞を用いて、*in vitro*でベルパタスビルに対する感受性の低下を示す変異の発現を検討した結果、NS5A

領域の24、28、30、31、32、58、92及び93位の関連耐性変異が選択され、二つ以上のジェノタイプで出現のみられた耐性変異としてF28S、L31I/V及びY93Hを特定した。⁴⁰⁾既知のNS5A耐性変異の部位特異的遺伝子変異導入の結果、ジェノタイプ1aのM28G、A92K及びY93H/N/R/W、ジェノタイプ1bのA92K、ジェノタイプ2bのC92T及びY93H/N、ジェノタイプ3のY93H/S、並びにジェノタイプ6のL31V及びP32A/L/Q/Rが、ベルパタスビルに対する感受性を100倍超低下させることが確認された。ジェノタイプ2a、4a又は5aでは、ベルパタスビルに対する感受性を100倍超低下させる変異は特定されなかった。これらの変異を組み合わせた場合、一部の組合せでは、単一変異に比べて、ベルパタスビルに対する感受性が大きく低下した。⁴¹⁾

In vitro データにより、レジバスビル及びダクラタスビルに耐性を示すNS5A変異の大部分は、ベルパタスビルへの感受性を保持することが示唆された。ベルパタスビルは、ソホスブビルのNS5B領域耐性変異であるS282Tに対し完全な活性を保持し、一方、ベルパタスビルのNS5A領域耐性変異はソホスブビルに対し感受性を示した。ソホスブビル及びベルパタスビルは、いずれもNS5B非核酸型阻害剤やNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤など異なる作用機序を有する他の薬剤クラスのDAA関連耐性変異に対して十分な活性を示した。

DAAによる治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変被験者を対象とした国内第3相臨床試験で本剤とリバビリンの24週間併用投与を受けた93.3%(56/60例)の被験者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出されたが、そのうち96.4%(54/56例)がSVR12を達成した。本剤とリバビリンの24週間併用投与により再燃を認めた2例では、NS5A又はNS5B領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった。²⁸⁾C型非代償性肝硬変被験者(Child-Pugh分類B又はC)を対象とした国内第3相臨床試験で本剤の12週間投与を受けた33.3%(17/51例)の被験者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出されたが、そのうち82.4%(14/17例)がSVR12を達成した。本剤の12週間投与により再燃を認めた4例中3例において試験治療下で新たに出現した耐性変異としてNS5A領域のL31I及び/又はY93H/Nを認められたが、NS5B領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった。²⁹⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

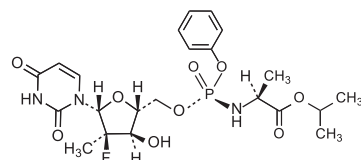
一般的名称：ソホスブビル (Sofosbuvir (JAN))

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

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

化学構造式：



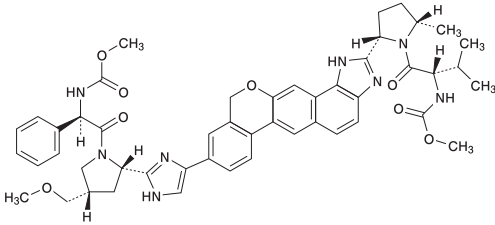
性状：白色から微黄白色の粉末

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

融点：約125°C

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

一般的名称：ベルパタスビル (Velpatasvir (JAN))
化学名：Methyl (2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-
{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-
(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,
11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-c]
imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-
oxobutan-2-yl] carbamate
分子式：C₄₉H₅₄N₈O₈
分子量：883.0
化学構造式：



性状：白色～黄褐色又は黄色の固体
溶解性：アセトン又はエタノール (95) に溶けやすく、アセ
トニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル又はメタノール
にやや溶けやすい。
融点：非晶質であり特定の融点はない。
分配係数：測定していない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14錠 [7錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 社内資料：ソホスブピルの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) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.6.6)
- 社内資料：ベルパタスビルの胚・胎児発生毒性試験 (TX-281-2032 (マウス)、TX-281-2013 (ラット)、TX-281-2014 (ウサギ)) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.6.6.6)
- 社内資料：ソホスブピルのラット乳汁移行性に関する試験 (SA-PSI-7977-11-0008) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.5)
- 社内資料：ベルパタスビルのラット乳汁移行性に関する試験 (AD-281-2031) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：ソホスブピルの腎機能障害患者における薬物動態試験 (P7977-0915) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.4.5)
- 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験 (AD-281-2001) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-367-1905) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：HCV 感染症患者における母集団薬物動態解析 (Ad Hoc Tables 9577.6、9577.13) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：食事の影響に関する試験 (GS-US-342-0104) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.1.2)
- 社内資料：ソホスブピルの血漿蛋白結合に関する試験 (PC-PSI-7977-11-0001) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：ソホスブピルのマスバランス試験 (P7977-0312) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1、2.7.2.2)
- 社内資料：ベルパタスビルのマスバランス試験 (GS-US-281-1055) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ベルパタスビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-1056) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ソホスブピルの肝機能障害患者における薬物動態試験 (P2938-0515) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2、2.7.2.3)
- 社内資料：ベルパタスビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-281-0112) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ソホスブピルのトランスポーターに関する試験 (8215026, AD-334-2002, PC-PSI-7977-11-0006) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.4.7)
- 社内資料：トランスポーター及びCYP450を介した薬物相互作用試験 (GS-US-281-0115) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ベルパタスビルのトランスポーター及びCYP450に関する試験 (AD-281-2007, AD-281-2041) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.6.4.7、2.6.5.9)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EVG/COBI/FTC/TDF, RTV/DRV + FTC/TDF, RTV/ATV + FTC/TDF, LPV/RTV + FTC/TDF 及び RAL + FTC/TDF: GS-US-342-1326) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験 (EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG 及び EVG/COBI/FTC/TAF: GS-US-342-1167) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：カルバマゼピン及びリファブチンとの薬物相互作用試験 (GS-US-334-2130)
- 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) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験 (GS-US-342-1346, GS-US-342-1709) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験 (P7977-0814) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.4.5)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (GS-US-334-1344) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1)
- 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (GS-US-342-4034) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GS-US-334-0146, GS-US-281-1058) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.1；エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-342-3921) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.6.2.26)
- 社内資料：国内第3相臨床試験 (GS-US-342-4019) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.6.2.27)
- 社内資料：ソホスブピルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 (P7977-0613) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ベルパタスビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験 (GS-US-281-1054) (エブクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ソホスブピルのレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-334-2010) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.5.4.6)

- 33) 社内資料：ソホスプリルのヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験 (PC-334-2013) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 34) 社内資料：ソホスプリルのミトコンドリアに対する作用を検討した試験 (PC-334-2012、PC-334-2015) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.3)
- 35) 社内資料：ソホスプリルの HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2005、PC-334-2009) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 36) 社内資料：ソホスプリルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2016) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 37) 社内資料：ベルパタスプリルの抗ウイルス活性を検討した試験 (PC-281-2007、PC-281-2024、PC-281-2026) (エプクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.4)
- 38) 社内資料：ソホスプリルの NS5A/NS5B 変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験 (PC-334-2006) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2)
- 39) 社内資料：ソホスプリルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験 (PC-334-2017、PC-334-2020、PC-338-2017) (ソバルディ錠承認年月日：2015.3.26、CTD2.6.2.2；エプクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.4)
- 40) 社内資料：ベルパタスプリルの HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験 (PC-281-2013、PC-281-2027) (エプクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.4)
- 41) 社内資料：ベルパタスプリルのジェノタイプ 1-6 の NS5A 耐性変異に対する *in vitro* 活性検討試験 (PC-281-2023、PC-281-2030) (エプクルーサ配合錠承認年月日：2019.1.8、CTD2.7.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9:00～17:30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616

