

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テラビック錠250mg
[一 般 名] テラプレビル
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成23年1月26日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書の以下の部分の記載について訂正を行う。

・137 頁 26 行目、「なお、0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の確率で確保するのに必要な症例数として 3000 例を設定した。」を「なお、0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 名確保するのに必要な症例数として 3000 例を設定した。」に訂正する。（下線部追加）

この訂正による審査結果の変更はない。

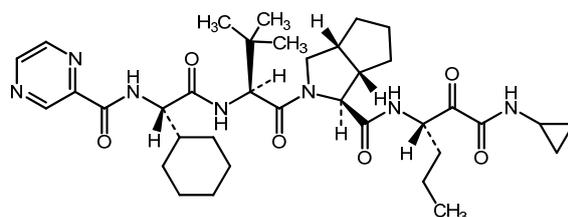
審査報告書

平成 23 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] テラビック錠 250mg
[一般名] テラプレビル
[申請者名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 1 月 26 日
[剤型・含量] 1 錠中にテラプレビル 250mg を含有する素錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{36}H_{53}N_7O_6$

分子量 : 679.85

化学名 :

(日本名)

(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-((2*S*)-2-{(2*S*)-2-シクロヘキシル-2-[(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ]アセチルアミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-*N*-[(3*S*)-1-シクロプロピルアミノ-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル]オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド

(英名)

(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-((2*S*)-2-{(2*S*)-2-Cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl amino}-3,3-dimethylbutanoyl)-*N*-[(3*S*)-1-cyclopropylamino-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta [c] pyrrole-1-carboxamide

[特記事項] 優先審査（平成 23 年 4 月 12 日付薬食審査発 0412 第 2 号 厚生労働省医薬食品
局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 8 月 10 日作成

[販 売 名] テラビック錠 250mg
[一 般 名] テラプレビル
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 1 月 26 日

提出された資料から、テラビック錠 250mg の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンの 3 剤併用療法は、既承認のペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンの 2 剤併用療法に比べて副作用の発現頻度が高く、特に皮膚症状については、重篤な事象も複数例で認められていることから、製造販売後においては十分な注意喚起及び慎重な安全管理の対策を行った上で、引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者

[用法・用量]

通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

[承認条件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 23 日

I. 申請品目

| | |
|------------|---|
| [販 売 名] | テラビック錠 250mg |
| [一 般 名] | テラプレビル |
| [申 請 者 名] | 田辺三菱製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 23 年 1 月 26 日 |
| [剤形・含量] | 1 錠中にテラプレビル 250mg を含有する素錠 |
| [申請時効能・効果] | ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用によるセログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 |
| [申請時用法・用量] | 通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テラプレビル (以下、本薬) は、田辺三菱製薬株式会社が米国 Vertex Pharmaceuticals Incorporated (以下、Vertex 社) より導入した、C 型肝炎ウイルス (以下、HCV) の複製に必須の酵素である NS3-4A セリンプロテアーゼを選択的に阻害する新規の HCV NS3-4A セリンプロテアーゼ阻害剤である。本薬は、*in vitro* 細胞系で HCV レプリコン RNA の複製を阻害し、インターフェロン アルファ-2a (以下、IFN α -2a) 又はインターフェロン アルファ-2 b (以下、IFN α -2b) と相加的な抗ウイルス作用を示す。

C 型慢性肝炎の治療目標は HCV の排除である。本邦で初めて C 型慢性肝炎に対する治療薬として承認されたのは IFN 単独療法であるが、その後、治療効果の更なる向上を目指して IFN 投与期間の検討、IFN とリバビリン (以下、RBV) の併用療法の導入及び IFN 製剤の改良という 3 つの観点で開発が進められた。

現在、C 型慢性肝炎の標準的治療法として PEG-IFN 及び RBV の併用療法 (48 週間投与) が位置づけられているものの、日本人に最も多い難治性 C 型慢性肝炎とされる genotype 1 型の高ウイルス量患者に対しては、HCV RNA 持続陰性化 (Sustained Virological Response、以下、SVR) 率は約 50% にとどまっており、十分な治療効果は得られていない。また、効果不十分例に対しては治療期間の延長が推奨されたものの、その有効性については十分なエビデンスが得られていないのが現状である。

以上を踏まえて、本邦では田辺三菱株式会社が、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善を目的として本薬の開発を行ったと説明している。なお、2011 年 5 月に米国にて承認された。

ビル」) [] を得る。

Step5 : 包装

[] を [] 袋及び [] 袋に入れ、 [] に詰める。

Step6 : 試験・保管

①重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において、原薬の品質に重大な影響を与える工程は Step [] であり、 [] は [] されていない。

②製造工程の開発の経緯

本薬には製造法 A 及び製造法 B の 2 種類の製造法がある。製造法 A は非臨床試験及び臨床試験に使用した原薬の製造法であり、製造法 B は市販用製剤に使用される原薬の製造法であるとされている。

製造法 A では、本薬合成後に [] 工程として、遺伝毒性物質である A* 及び B* を低減させる目的で本薬を [] に溶解させ、 [] で洗浄後、 [] から [] を [] 行い、テラプレビルを得る工程が設けられていた。

[] を用いた洗浄により、A* の [] が [] である C* に [] される。C* は [] で洗浄することで除去可能である。そのため、 [] 及び [] により洗浄を行い、 [] で A* 及び C* の [] を除去可能な製造法 B が開発された。製造法 B では A* による反応後に洗浄工程が行われるため、 [] 工程は設定されていない。

なお、製造法 A 及び製造法 B で製造された本薬の品質の同等性評価が行われ、製造法 A と製造法 B では各類縁物質の量及び不純物プロファイルに差は認められなかったとされている。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、分析法バリデーション、ロット分析結果、安定性試験成績に基づき設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（重金属、類縁物質）、強熱残分、含量（定量法）が設定されている。

①標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、含量（定量法）が設定されている。

4) 容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系は、以下のとおりとされた。本薬を [] 袋に入れ、口を [] 又は同等のもので縛り、更に [] 袋に入れ、口を [] 又は同等のもので

縛る。この[]の[]袋を[]袋に入れ、[]を使用し、口を[]する。この[]袋を[]に入れて蓋を閉める。

5) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（熱、湿度及び光）は、実生産スケールで製造された各3ロットを用いて実施された。

長期保存試験及び加速試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 測定時期 |
|--------|-----|-------|------------------------|---|
| 長期保存試験 | 30℃ | 65%RH | ポリ袋/アルミ袋 ^{a)} | 0、3、6、9、12、18（申請時）、24 ^{b)} 、36、48、60カ月 |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | ポリ袋/アルミ袋 ^{a)} | 0、1、3、6カ月 |

a) []袋を[]袋に入れ、[]したもの

b) 審査中に24カ月までの試験成績が追加で提出された。

苛酷試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 測定時期 |
|----|-----|-------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 温度 | 60℃ | — | — | ガラス瓶（密栓） | 0、1、3カ月 |
| 湿度 | 25℃ | 75%RH | — | ガラス瓶（開栓） | 0、1、3カ月 |
| 光 | 25℃ | 60%RH | ICH Q1B （オプション2） 適合ランプ 曝光 | シャーレ ^{a)} （開放） （対照：遮光） | 0、120万lx・h ^{b)} |

a) 石英製ふた付き

b) 総照度として120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上を示す。

①長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、D*²が3ロットのうち1ロットで[]%から[]%まで増加した。含量は[]%から[]%に減少したが、他の試験項目については24カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、水分が[]%から[]%まで増加し、他の試験項目についても6カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

②苛酷試験

苛酷試験（温度）において、いずれの試験項目についても、規定された保存期間後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）において、水分が[]%増加したが、他の試験項目については、規定された保存期間後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、ICH Q1B³（オプション2）適合ランプで120万lx・h照射後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

本薬を加速試験条件で6カ月保存したとき、水分の増加がわずかに認められたものの、他の試験項目では経時的変化を認めなかった。さらに、長期保存試験で24カ月保存したとき、

² 本薬のC[]位のエピマー

³ 新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて（平成9年5月28日付 薬審第422号）。

D* の増加、含量の減少がわずかに認められたものの、他の試験項目では経時的変化を認めなかったことから、保存期間中に明確な品質の変化は生じなかったとされ、ICH Q1E⁴ガイドラインを踏まえ、本薬の室温でのリテスト期間は36カ月と設定された。

なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、リテスト期間を延長する予定とされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

テラビック錠 250mg（以下、本剤）は、1錠中に本薬を 250mg 含有する。本剤の処方は以下のとおりである。

<本表は新薬承認情報提供時に置き換え>

| 配合目的 | 規格 | 成分名 | 配合量 |
|---------|------|----------------|---|
| 有効成分 | 別紙規格 | テラプレビル | 250 mg |
| ■ | ■ | E* | ■ mg |
| ■ | ■ | ラウリル硫酸ナトリウム | ■ mg |
| ■ | ■ | 無水リン酸水素カルシウム | ■ |
| ■ | ■ | 結晶セルロース | ■ mg |
| ■ | ■ | クロスカルメロースナトリウム | ■ mg |
| ■ | ■ | 軽質無水ケイ酸 | ■ mg |
| ■ | ■ | F* | ■ mg |
| 計 | | | 650.8 mg |
| 容器及び施栓系 | | | PTP ¹⁾ (9錠×7シート) ／乾燥剤 ²⁾ ／アルミニウム袋 ³⁾ |

1) ポリ塩化ビニル成形シート／アルミニウム箔

2) ■

3) アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋

①製剤開発の経緯

本剤（250mg 錠）の製剤開発を行うにあたり、以下の標的製品プロフィールが考慮された。

- i) 力価及び剤形として本薬 250mg を含有する白色の素錠
- ii) 純度として主分解物であるD* が■%以下
- iii) 溶出性として速放性の素錠（Q=80%、45分間）
- iv) 安定性として室温で36カ月安定

本薬は難水溶性薬物であるため、溶解性を向上させ吸収性を良くするために、■を用いて本薬を固体分散体（SDD）化し、非晶質製剤とされた。一般的に、非晶質化された薬物は、結晶に比べエネルギー状態が高いため、薬物が再結晶化して薬物の溶解性が低下したり、薬物が分解しやすくなったりするリスクがあるとされている。

本剤の化学的安定性に関しては、■に用いたE*

(E*) 中の■含量及び本薬SDD中の管理項目1*の影響を受ける

⁴ 安定性データの評価に関するガイドラインについて（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号）。

⁵ 医薬品添加物規格の規格及び試験方法以外に別紙規格として■含量が設定された。「(2) 製剤 1) 製剤及び処方 ① 製剤開発の経緯」の項、参照。

ことが確認されたため、E*の[]含量は[]、本薬 SDD の管理項目1*は[]% []で管理するとされている。また、本薬 SDD の管理項目2*及び管理項目3*が、[]の[](錠剤硬度)に関与し、錠剤硬度が初期溶出率に影響することが示されたため、本薬 SDD の管理項目2*は[]、管理項目3*は[]で管理するとされている。これら重要品質特性を適切に管理することによって、溶出性、安定性に優れた特性を有する製剤を指向し、上述の標的製品プロフィールを満たす製品の品質を保証するとされている。

開発段階においては製剤 A (250mg 錠)⁶が開発され、国内第 I 相試験(健康成人対象)、海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験で使用された。製剤 A は国内申請用の製剤とは製剤処方が異なり、乾式造粒法で製造された製剤であり、また、冷蔵保存が必要であった。その後、室温保存が可能な製剤 B (250mg 錠)が開発され、国内第 I 相試験(C 型慢性肝炎患者対象)以降の国内臨床試験で使用された。米国では、1 回の投与錠数を減らす目的で製剤 B' (375mg 錠)が開発され、海外第 III 相試験に使用された。製剤 B (250mg 錠)及び製剤 B' (375mg 錠)は本薬の含量が異なるのみで、各成分の組成比及び製法は同一であり、両製剤とも[]と[]を[]、[]により製造される。なお、国内申請用製剤は製剤 B (250mg 錠)とされた。

2) 製造方法

本剤は、以下の 8 工程からなる製造方法により製造され、製造は[](第[]工程～第[]工程：SDD 製造工程)及び田辺三菱製薬工場株式会社 吉富工場(第[]工程～第[]工程)において行う予定とされている。

第一工程：[]・[]、第二工程：[]、第三工程：[]、第四工程：[]、第五工程：[]・[]・[]、第六工程：[]、第七工程：[]、第八工程：[]・[]・[]

①重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第[]工程、第[]工程及び第[]工程とされた。

重要中間体は設定されていないが、製造工程の第[]工程から第[]工程を経て製造される本薬 SDD には規格及び試験方法が設定されており、安定性試験成績が提出されている。

i) 本薬 SDD の規格及び試験方法

本薬 SDD の規格及び試験方法として、性状、確認試験(赤外吸収スペクトル)、純度試験(類縁物質、残留溶媒)、管理項目1*、結晶性、管理項目3*、管理項目2*、含量(定量法)が設定されている。

ii) 本薬 SDD の容器及び施栓系

一次包装資材は低密度ポリエチレン袋とされた。二次包装資材には、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを成形した袋が採用され、一次包装された本薬 SDD は乾燥剤([])とともに封入された。

⁶ 処方では以下のとおりである。本薬 SDD []mg (うち、テラプレビル含量 250mg)、[]mg、[]mg、[]mg、[]mg、[]mg、[]mg、[]mg

iii) 本薬 SDD の安定性

提出された本薬 SDD の主な安定性試験について、長期保存試験及び加速試験は、パイロットスケールで製造された 3 ロットを、苛酷試験（温度、湿度）については、実生産スケールで製造された 1 ロットを、苛酷試験（光）については、パイロットスケールで製造された 1 ロットをそれぞれ用いて実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX で実施され、苛酷試験（温度、湿度）については、田辺三菱製薬株式会社にて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

長期保存試験及び加速試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存形態 ^{a)} | 測定時期 |
|--------|-----|-------|--------------------|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | ポリ袋/アルミ袋 | 0、1、3、6、9、12、18、24、36（申請時）、42、48 カ月 |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | ポリ袋/アルミ袋 | 0、1、3、6 カ月 |

a) 低密度ポリエチレン袋/乾燥剤/アルミニウム包装

苛酷試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 測定時期 |
|----|-----|----------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 熱 | 60℃ | 成り行き湿度 | 暗所 | ガラス瓶（密栓） | 0、1、3 カ月 |
| 湿度 | 25℃ | 75%RH | 暗所 | ガラス瓶（開栓） | 0、1、3 カ月 |
| 光 | 25℃ | 30%RH 未満 | ICH Q1B （オプション 2） 適合ランプ 曝光 | シャーレ（開放） （対照：遮光） | 0、120 万 lx・h ^{a)} |

a) 総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上を示す。

長期保存試験において、試験開始時には D* XXXXXXXXXX が検出限界（XXXX%）未満であったが、36 カ月後には XXXX% XXXX とわずかに増加した。その他の試験項目については、経時的な変化は認められなかった。

加速試験においては D* XXXXXXXXXX 及び G* XXXXXXXXXX は試験開始時にはいずれも検出限界（XXXX%）未満であったが、6 カ月後には XXXX～XXXX% 及び XXXX% と増加が認められた。他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、D* XXXXXXXXXX が試験開始時の XXXX% から、保存 3 カ月後には XXXX% に増加した。H* XXXXXXXXXX、I* XXXXXXXXXX、G* XXXXXXXXXX 及び J* XXXXXXXXXX が、試験開始時の XXXX% 未満から、3 カ月後にはそれぞれ XXXX%、XXXX%、XXXX% 及び XXXX% に増加した。その他の類縁物質が、試験開始時の XXXX% 未満から、保存 3 カ月で最大 XXXX% に増加し、類縁物質の合計は、試験開始時の XXXX% から、保存 3 カ月で XXXX% に増加した。また、含量は、試験開始時の XXXX% から、保存 3 カ月で XXXX% に低下した。その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）において、D* XXXXXXXXXX が試験開始時の XXXX% から、3 カ月後には XXXX% に増加した。また、I* XXXXXXXXXX が試験開始時の XXXX% 未満から、3 カ月後には XXXX% に増加した。その他の類縁物質は、経時的な変化は認められなかった。含量は、試験開始時の XXXX% から、3 カ月後に XXXX% に低下した。管理項目 1* は、試験開始時の XXXX% から、3 カ月後に XXXX% に

増加した。その他の測定項目においては、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、ICH Q1B（オプション 2）適合ランプで 120 万 lx・h 照射後、G* は試験開始時の ■■■%から ■■■%に増加した。D*、I*、J*、その他の類縁物質は試験開始時には認められなかったが、照射後にはD* は■■■%、I* は■■■%、J* は■■■%、その他の類縁物質は■■■%に増加した。また、含量も試験開始時の■■■%に対して、■■■%と顕著な低下が認められた。結晶性について、結晶性ピークは認められなかった。

以上より、本薬 SDD を長期保存試験で 36 カ月まで保存したときの安定性が確認されていることから、本薬 SDD は最終包装形態（低密度ポリエチレン袋/乾燥剤/アルミニウム包装）による有効期間は室温保存で 36 カ月と設定された。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量（定量法）が設定されている。

4) 標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質、重金属）、強熱残分、含量（定量法）が設定されている。

5) 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、一次包装資材はポリ塩化ビニル成形シートとアルミニウム箔からなる PTP シートとされた。また、二次包装資材については、外部からの水分の浸入を抑えるために、防湿機能を有するアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを成形した袋を二次包装資材に採用し、PTP シートとともに乾燥剤（■■■■■）を封入した。

6) 製剤の安定性

提出された本剤の主な安定性試験については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

長期保存試験及び加速試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 測定時期 |
|--------|-----|-------|-------------------|--|
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | PTP/アルミビロー（乾燥剤入り） | 0、3、6、9、12、（申請時）18 ^{a)} 、24、36 カ月 |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | PTP/アルミビロー（乾燥剤入り） | 0、1、3、6 カ月 |

a) 審査中に 18 カ月までの試験成績が追加で提出された。

苛酷試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 測定時期 |
|----|-----|-------|---|--------|-------------------------------|
| 熱 | 50℃ | — | — | シャーレ開放 | 0、1、2、3 カ月 |
| 湿度 | 25℃ | 75%RH | — | シャーレ開放 | 0、0.5 ^{a)} 、1、2、3 カ月 |

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 測定時期 |
|----|-----|----|---------------------|--------|-------------------------------|
| 光 | 25℃ | — | D ₆₅ ランプ | シャーレ開放 | 0、60、120 万 lx・h ^{b)} |

a) 2 週間を示す。

b) 総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上を示す。

①長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、D* が、試験開始時の ■■■% から、18 カ月後に ■■■% となり、わずかに増加した。その他の測定項目においては、経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、D* が、試験開始時の ■■■% から、6 カ月後には ■■■% に増加した。また、類縁物質量の合計についても、試験開始時の ■■■% から、6 カ月後に ■■■~■■■% まで増加した。溶出性において、平均溶出率は試験開始時の ■■■~■■■% から、6 カ月後に ■■■~■■■% となり、試験開始時に比べて低下した。硬度において、試験開始時は ■■■~■■■N であったが、6 カ月後には ■■■~■■■N に低下した。性状、確認試験、定量法、結晶性及び水分においては、経時的な変化は認められなかった。

②苛酷試験

苛酷試験（温度）において、D* が、試験開始時の ■■■% から、3 カ月後には ■■■% に増加した。また、類縁物質量の合計についても、試験開始時の ■■■% から、3 カ月後に ■■■% まで増加した。溶出性において、平均溶出率は試験開始時の ■■■% から、3 カ月後には ■■■% に低下した。硬度において、試験開始時は ■■■N であったが、3 カ月後には ■■■N に低下した。性状、確認試験、含量、結晶性及び水分においては、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）において、D* が、試験開始時の ■■■% から、3 カ月後には ■■■% に増加した。また、類縁物質量の合計についても、試験開始時の ■■■% から、3 カ月後に ■■■% まで増加した。溶出性において、平均溶出率は試験開始時の ■■■% から、3 カ月後に ■■■% に低下した。硬度において、試験開始時は ■■■N であったが、3 カ月後には ■■■N に低下した。水分は試験開始時には ■■■% であったが、3 カ月後に ■■■% に増加した。性状、確認試験、含量、結晶性においては、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、120 万 lx・h 保存したところ、以下の変化が認められた。性状において、試験開始時は白色の素錠であったが、照射後に ■■■ の素錠となった。D*、G*、I* 及び J* は、それぞれ試験開始時の ■■■%、■■■%、■■■% 及び ■■■% 未満から、照射後に ■■■%、■■■%、■■■% 及び ■■■% に増加した。また、類縁物質の合計についても、開始時の ■■■% から、照射後に ■■■% まで増加した。溶出性においては、平均溶出率は試験開始時の ■■■% から、照射後に ■■■% に低下した。含量は試験開始時の ■■■% から、■■■% に低下した。硬度において、試験開始時の ■■■N から、■■■N に低下した。水分は、試験開始時の ■■■% から、■■■% に増加した。確認試験及び結晶性においては、経時的な変化は認められなかった。

以上より、加速試験の結果から、「明確な品質の変化」は認められなかったものの、類縁物質量の増加、溶出性の低下、硬度の低下が認められた。また、長期保存試験 18 カ月のデータにおいて、類縁物質 F、■■■ の増加が認められていることから、ICH Q1E ガイドラインを踏まえ、

長期保存試験 18 カ月のデータに基づき統計解析が行われた。その結果、36 カ月における含量、D* 量、総類縁物質質量及び溶出性の推定値の 95%信頼区間が規格の範囲内であると考えられたため、製剤の有効期間として、長期保存試験成績 18 カ月に 12 カ月を加えた 30 カ月と設定された。

なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、有効期間を延長する予定とされている。

<審査の概略>

(1) 原薬の製造工程における遺伝毒性物質の管理について

本薬の製造工程の Step における副生成物である B*、及び Step で使用される A* (又は C*) は、遺伝毒性物質である [3. (iii) (6) 6) ②その他の不純物の遺伝毒性試験の項、参照]。

機構は、これら化合物について原薬の規格で管理されていないことも踏まえ、製造工程において残留量が低値であることを確認するなど、適切に管理する必要がないか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

B* について、Step における 反応で使用する が 当量より 場合に が することが確認されている。Step においては、 の当量数を 当量に管理することで が される。また、Step の 水溶液による洗浄、及び による洗浄により B* が除去される。実生産スケールにおいてもこれらの プロセス管理により、B* 残留量は定量限 (ppm) 未満であることが確認されている。

A* (又は C*) について、Step の 及び による洗浄、及び を行うことで製造工程中において除去が可能である。なお、実生産スケールで製造された本薬中の A* (又は C*) の残留量は \pm ppm (最大値: ppm) であり、毒性学的閾値に基づいて計算された A* (又は C*) の残留許容量 (ppm 以下) を超えることは現実的には発生しないレベルであることが、これまでの検討から確認されている。

したがって、いずれについても工程管理は不要と考える。

機構は、B*、及び A* (又は C*) のいずれについても、製造方法として規定された上記の操作により製造工程中で除去されることが確認されており、残留量が制御可能であることから、工程管理は不要とする申請者の考えを受け入れ可能であると判断した。

(2) 製剤の製造工程における 工程の管理について

機構は、 工程について、標準手順書における工程パラメータの目標管理幅では乾燥温度を に させる理由及び承認申請書では の で管理することとした理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本工程では乾燥に を要するため、 により する である D* の が重要品質特性と考えられた。したがって、 °C 及び °C において、D* の

⁷ C* について、遺伝毒性情報については明らかにされていない。

が本薬 SDD の規格値の を許容管理幅として承認申請書に記載した。

一方、乾燥温度を に させる理由は以下の通りである。一般に、 の は、 () と関連しており、 で ことで のリスクが高くなる。本薬 SDD の は °C であるが、 工程開始前の本薬 SDD には が しており、乾燥した本薬 SDD より が 。 に乾燥温度を させることで、本工程における が を ことを確認されている。したがって、本薬の を抑制するため、標準手順書における目標管理幅として乾燥温度を に させることとした。

機構は、承認申請書に記載された乾燥温度の管理方法では、 のリスクについて十分に考慮されていないと考え、申請者に再検討を求めた。

申請者は、再検討の結果 のリスクを踏まえ、承認申請書においても 工程の 及び を に させる製造実態を反映した記載とすることとした。

機構は上記回答を了解し 工程における乾燥温度について適切に管理されていると判断した。

(3) 製剤の錠剤硬度と溶出性について

本剤の製造工程<第 工程>の工程管理 では錠剤硬度が管理されており、錠剤硬度の上限値は本剤の初期溶出の大きな低下が認められない範囲で設定されたと説明されていることから、機構は、錠剤硬度と溶出性の関係について説明した上で、錠剤硬度の上限値の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

これまでに得られているデータから、D₄₅については、いずれの錠剤も溶出率の規格値である 80% 以上を満たしたが、錠剤硬度の上昇に伴い、初期溶出率である は低下する傾向が認められた。管理項目2*及び管理項目3*の 本薬 SDD を用いた⁸ が⁹ロットについては、錠剤硬度が N¹⁰の時の 分間の溶出率()は %、錠剤硬度 N の時の は %であった。これらより、錠剤硬度の を N として設定することで、一定以上(80%以上)の溶出率が得られることが確認されている。一方、 が または ロットについては、錠剤硬度が N の場合に、 は 80%以上を満たさない可能性が考えられた。しかしながら、本剤の も工程パラメータとして管理幅が設定されており を させると錠剤硬度が上昇すること、 が または ロットでは、 を管理幅の (mm) とすることで、錠剤硬度が N まで上昇しないことがこれまでの検討から明らかになっているため、一定以上の溶出率が得られると考えられた。

なお、打錠工程の工程パラメータについて再度検討し、 も溶出率に影響を与えるパラメータであると考えたことから、製造工程<第 工程>の工程管理 では錠剤硬度に加えて、

⁸ 本薬 SDD のうち、管理項目2*、管理項目3* のロット

⁹ は管理項目2*と関連しているとされており、管理項目2*が へ は が ロット、管理項目2*が ~ は が、 は が されている。

¹⁰ 製造工程<第 工程>の工程管理 の錠剤硬度の上限値として設定されている。

■を管理することとした。

機構は、上記回答を了解し、■に関わる本薬 SDD の管理項目2*及び管理項目3*は、本薬 SDD の規格及び試験方法により規定されていること、また、当該工程において溶出率に影響を与えるとされる工程パラメータが適切に管理されていることから、当該工程における管理内容は適切であると判断した。

(4) 製剤の保存条件について

機構は、本剤は苛酷試験成績より、熱、湿度、光のいずれの試験においても類縁物質の増加、平均溶出率の低下、硬度の低下が認められており、長期保存試験では、乾燥剤入りの二次包装における検討であることから、使用時及び二次包装開封後における本剤の保存条件に関する注意喚起を行う必要があると考え、本剤の安定性に関する情報提供について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤は1日分(9錠)を一次包装単位(PTPシート)とし、1週間分(7シート、63錠)を二次包装単位(アルミピロー、乾燥剤入り)としている。これまでに、使用時の安定性として一次包装(PTPシート)での安定性は評価していないが、以下のように無包装での検討を行っている。

本剤は25°C/75%RH 無包装で1カ月間保存した結果、性状及び定量法において変化を認めなかった。純度試験(類縁物質)において、D* は試験開始時の■%から1カ月で■%に増加し、類縁物質の合計は開始時の■%から1カ月で■%まで増加し、溶出性において、平均溶出率は開始時の■%から1カ月で■%に低下したが、いずれも規格値に適合するものであった。

さらに、無包装なりゆき湿度50日間の保存において、純度試験(類縁物質)では、D* が試験開始時で■%、50日間で■%、類縁物質の合計は、開始時で■%、50日間で■%であり、溶出性は、平均溶出率が開始時の■%から50日間で■%に低下したが、いずれの項目も規格値に適合した。

以上のように、二次包装開封後の品質に特段の問題はないと考えるが、機構の意見を踏まえ、添付文書の貯法の項では、高温及び、開封後の湿気、曝光を避けるよう注意喚起する。また、本剤のインタビューフォームにおいては、実施された安定性試験の概要を記載することで情報提供する予定である。さらに、治療日誌¹¹においても、高温及び、開封後には湿気、曝光を避けて保管するよう注意喚起する。

機構は、本剤の保存条件に関する適切な注意喚起がなされていると判断し、申請者の情報提供に関する方策は妥当と判断した。

(5) 新添加物について

本剤には、経口投与製剤における使用前例量を超えるE* が■として、また、F* (F*) が■として含有されており、これらの添加物は新添加剤に該当する。

¹¹ 本剤を服用中に発現する副作用や治療スケジュール、日常生活で注意することについて、患者が確認し、記録するための日誌。本剤を服薬する患者に対して必ず交付することとされている。

機構は、E* 及び F* はいずれも医薬品添加物規格適合品¹²であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。安全性については、E* 及び F* はいずれも今回の使用量において安全性上の問題点はないものと判断した [3. (iii) (6) 7) 添加物の毒性についての項、参照]。

以上より、機構は、本剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の承認申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 6 試験、副次的薬理試験 1 試験、安全性薬理試験 7 試験の成績が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 4 試験、副次的薬理試験 3 試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

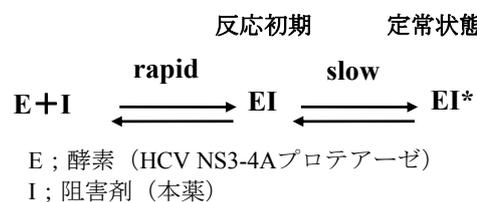
1) *in vitro* における HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性

① HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性 (4.2.1.1-1)

Landro らの方法¹³に準じて、本薬、本薬の光学異性体である D* ¹⁴及び本薬と D* の混合物である VRT-108720 の HCV genotype 1a NS3-4A プロテアーゼに対する阻害活性が評価された。その結果、本薬、D* 及び VRT-108720 の見かけの阻害定数 [K_i (app)] は、各々 44、1200 及び 78nmol/L であった。

阻害様式の時間依存的な解析を目的として、蛍光基質を用いた Taliani らの方法¹⁵に準じて評価がなされ、本薬を処置した際の NS3-4A プロテアーゼ活性のプログレス曲線は、二相性を示した。申請者は、本薬は HCV genotype 1a NS3-4A プロテアーゼ活性に対して遅い結合の阻害様式を有しており、初期の早い酵素-阻害剤 (EI) 複合体形成を経て、より強固に結合した EI* 複合体が形成されていると考察している (下図参照)。

本薬の NS3-4A プロテアーゼ阻害反応の平衡状態



また、定常状態 (> 4 時間) における反応速度及び解離速度定数 (k_{off}) を測定して EI* 複合体

¹² E* は医薬品添加物規格の規格及び試験方法以外に [] 含量が規格及び試験方法として設定されている。

¹³ HCV NS3-4A プロテアーゼと被験物質を混合し室温で 15 分間反応後、NS5AB ペプチド基質を加え 30℃にて 20 分間反応し、生成物を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離した。(Biochemistry 1997; 36(31): 9340-9348)

¹⁴ 本薬の C [] 位のエピマー

¹⁵ Anal Biochem 1996; 240(1): 60-67

の阻害定数 (Ki*) 及び半減期 (t_{1/2}) を算出した。結果は下表のとおりであった。

定常状態における各被験物質の Ki*, k_{off} 及び t_{1/2}

| | 本薬 | D* | VRT-108720 |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Ki* (nmol/L) | 7 | 58 | 15 |
| k _{off} (s ⁻¹) | 2.0×10 ⁻⁴ | 1.5×10 ⁻⁴ | 1.7×10 ⁻⁴ |
| t _{1/2} (min) | 58 | 77 | 68 |

② HCV レプリコン RNA 複製阻害活性 (4.2.1.1-2、参考資料：4.2.1.1-8)

HCV genotype 1b レプリコン細胞 Huh-5-15¹⁶を用い、本薬の HCV レプリコン RNA 複製阻害活性 [50%阻害濃度 (IC₅₀) 及び IC₉₀] が測定された¹⁷。陽性対照として臨床試験で血漿中 HCV RNA 量の減少が示されている NS3-4A プロテアーゼ阻害薬 (BILN2061) が使用された。また、同細胞に対する細胞障害活性として 50%細胞障害濃度 (CC₅₀) 及び CC₉₀ が算出された¹⁸。結果は下表のとおりであった。

各被験薬の HCV レプリコン RNA 複製阻害活性及び細胞障害活性

| 被験物質 [μmol/L (95%信頼区間)] | IC ₅₀ | CC ₅₀ | IC ₉₀ | CC ₉₀ |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 本薬 | 0.29 (0.22-0.39) | 26.58 (25.03-28.24) | 0.75 (0.42-1.35) | 56.60 (51.18-62.59) |
| BILN2061 | 0.011 (0.0083-0.015) | 18.70 (17.36-20.14) | 0.028 (0.015-0.052) | 39.80 (35.67-44.41) |

なお、本薬の HCV genotype 1a に対する阻害活性が HCV genotype 1a を感染した初代ヒト胎児肝細胞によって評価された結果、本薬の IC₅₀ は 0.28μmol/L であった。

③ 耐性ウイルスの選択 (参考資料：4.2.1.1-7)

本薬及び BILN 2061 の存在下で HCV genotype 1b レプリコン細胞を継代培養することで、各被験薬に対する耐性変異が誘導された¹⁹。本薬は、3.5μmol/L を初回継代濃度とし、28μmol/L まで濃度を上昇させ、BILN2061 は、80nmol/L を初回継代濃度とし、3.2μmol/L まで濃度を上昇させた。分離された薬剤耐性 HCV レプリコン遺伝子として、NS3 プロテアーゼ領域に変異が認められており、本薬に対する耐性では A156S が、BILN2061 に対する耐性では D168V/A のアミノ酸変異が認められた。また、各々の耐性変異を導入したレプリコン細胞に対して、本薬と BILN2061 の併用下で継代培養することで耐性変異が誘導された。本薬耐性レプリコン細胞に対しては、本薬 14μmol/L の存在下、BILN2061 40nmol/L から 6.4μmol/L までの濃度で培養された。BILN2061 耐性レプリコン細胞に対しては、BILN2061 濃度の 160nmol/L から 6.4μmol/L までの変動下、本薬 7μmol/L 及び 14μmol/L の濃度で培養された。分離されたレプリコン遺伝子に

¹⁶ HCV レプリコン I₃₈₉/NS3-3'/wt (Science 1999; 285: 110-113) が導入された Huh-5-15 は、10% ウシ胎仔血清 (FCS) 及び G418 (0.3mg/mL) 含有 DMEM で維持され、30 継代以内に使用された。

¹⁷ HCV レプリコン RNA 複製阻害活性の判定を目的として、G418 が存在しない 10% FCS 含有 DMEM にて Huh-5-15 が播種された。翌日、培養上清を本薬 (0.01~10μmol/L)、又は BILN2061 (0.1~100nmol/L) を含む 2% FCS 含有 DMEM に交換し 3 日間培養後、細胞の全 RNA が抽出された。全 RNA 単位重量当りの HCV レプリコン RNA のコピー数を検量線法により測定し、陰性対照との百分率にて HCV レプリコン RNA 複製阻害活性を判定して、IC₅₀ 及び IC₉₀ が算出された。

¹⁸ 本薬 (3~300μmol/L) 又は BILN2061 (1~100μmol/L) を含む 2% FCS 含有 DMEM にて Huh-5-15 を播種し、4 日間培養後、生細胞数が測定された。陰性対照との百分率にて細胞障害活性が判定された。

¹⁹ HCV genotype 1b である Con1 レプリコン細胞が本薬及び BILN 2061 存在下で継代培養された。

は A156T/V の変異が認められた。

各々の変異を導入した HCV NS3-4A プロテアーゼ、又は、HCV レプリコン細胞に対する阻害活性が測定された。結果は、下表のとおりであった。

耐性変異を導入した HCV NS3-4A プロテアーゼ及び HCV レプリコン細胞に対する阻害活性

| | Ki (μmol/L) | | IC ₅₀ (μmol/L) | |
|-------------------|-------------|----------|---------------------------|----------|
| | 本薬 | BILN2061 | 本薬 | BILN2061 |
| 野性型 (genotype 1a) | 0.047 | 0.006 | — | — |
| 野性型 (genotype 1b) | 0.1 | 0.019 | 0.402 | 0.004 |
| A156S | 2.9 | 0.112 | 3.98 | 0.007 |
| D168V | 0.043 | > 1.2 | 0.163 | 4.27 |
| D168A | 0.15 | > 1.2 | 0.193 | 0.88 |
| A156T | 9.9 | > 1.2 | > 30 | 1.09 |
| A156V | 33 | > 1.2 | > 30 | 5.76 |

④ IFNα、RBV との併用効果 (4.2.1.1-3、参考資料：4.2.1.1-9)

HCV genotype 1b レプリコン細胞 Huh-5-15 を用い、本薬と IFNα (IFNα-2a 及び IFNα-2b) の併用における HCV レプリコン RNA 複製阻害活性が評価された²⁰。本薬、IFNα-2a 及び IFNα-2b 単独の複製阻害活性 (IC₅₀、IC₉₀ 値) は、各々 0.40μmol/L、0.80μmol/L (本薬)、0.80IU/mL、11.88IU/mL (IFNα-2a)、及び 1.70IU/mL、11.74IU/mL (IFNα-2b) であった。

本薬と IFNα の併用効果について、代表的な併用モデルである Loewe 及び Bliss モデルを用いて Combination Index が算出された²¹。結果は下表のとおりであった。

本薬と IFNα-2a の併用効果 (Combination Index)

| Loewe モデル | | IFNα-2a (IU/mL) | | | | | | |
|----------------|-----|-----------------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100 |
| 本薬 (μmol/L) | 0.1 | 3.641 | UD | 3.81 | 1.437 | 1.415 | 1.495 | 1.257 |
| | 0.3 | 1.095 | 1.468 | 1.344 | 1.31 | 1.663 | 1.423 | 0.9366 |
| | 1 | 0.9769 | 0.9838 | 0.9866 | 0.8884 | 0.8553 | 0.4364 | UD |
| | 3 | 1.418 | 1.559 | 1.426 | 0.00205 | UD | UD | UD |
| | 10 | 2.349 | 2.971 | 0.00048 | 0.00012 | UD | UD | UD |

UD : undetermined

| Bliss モデル (実測値を用いた解析) | | IFNα-2a (IU/mL) | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| | | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100 |
| 本薬 (μmol/L) | 0.1 | 0.9635 | UD | 0.9279 | 1.103 | 1.163 | 1.104 | 1.054 |
| | 0.3 | 1.076 | 1.138 | 0.907 | 1.036 | 1.492 | 1.183 | 0.9074 |
| | 1 | 0.979 | 1.005 | 1.003 | 1.194 | 2.146 | 1.651 | 1.792 |
| | 3 | 1.332 | 1.477 | 1.371 | 1.67 | 1.974 | 2.466 | 3.917 |
| | 10 | 0.994 | 1.03 | 0.8192 | 1.087 | 1.877 | 2.109 | 2.966 |

UD : undetermined

²⁰ Huh-5-15 を播種した翌日に培養上清を被験物質 [本薬 (0.1~10μmol/L)、IFNα (0.1~100IU/mL)] の単独又は混合液に交換し、3日間培養後、細胞の全 RNA が抽出された。全 RNA に含まれる HCV レプリコン RNA 量は、リアルタイム逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて、ヒト内在性遺伝子 (ヒト β₂-ミクログロブリン; hβ_{2m}) 発現を内部標準とした相対量として測定された。

²¹ Combination Index ≤ 0.5; 相乗作用、0.5 < Combination Index ≤ 4.0; 相加作用、4.0 < Combination Index; 拮抗作用 [Pharmacol Rev 1995; 47(2): 331-385、J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1]

本薬と IFN α -2b の併用効果 (Combination Index)

| Loewe モデル | | IFN α -2b (IU/mL) | | | | | | |
|----------------------|-----|--------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| | | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100 |
| 本薬 (μ mol/L) | 0.1 | UD | 0.8717 | 1.13 | 1.2233 | 1.424 | 1.805 | 1.114 |
| | 0.3 | 0.9796 | 1.086 | 1.41 | 1.374 | 1.479 | 1.575 | 1.057 |
| | 1 | 0.9766 | 0.9866 | 0.8842 | 0.8765 | 0.758 | 0.5768 | 0.1741 |
| | 3 | 1.789 | 1.64 | 1.62 | 0.9605 | 0.03636 | 0.05395 | 0.09263 |
| | 10 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 0.01211 | 0.02805 | 0.05692 | 0.09892 |

UD : undetermined

| Bliss モデル (実測値 を用いた解析) | | IFN α -2b (IU/mL) | | | | | | |
|---------------------------|-----|--------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100 |
| 本薬 (μ mol/L) | 0.1 | UD | 0.8415 | 1.036 | 1.018 | 1.037 | 1.193 | 1.162 |
| | 0.3 | 0.9562 | 0.906 | 1.197 | 1.097 | 1.089 | 1.089 | 1.188 |
| | 1 | 0.9999 | 1.024 | 0.9951 | 1.333 | 1.621 | 2.232 | 4.1 |
| | 3 | 1.667 | 1.453 | 2.086 | 2.256 | 3.86 | 4.1 | 1.305 |
| | 10 | 1.407 | 1.336 | 2.117 | 2.395 | 3.441 | 4.1 | 1.705 |

UD : undetermined

被験物質が単独で最大効果を示す高濃度付近の組み合わせを除き、本薬と、IFN α -2a 又は IFN α -2b 併用時の両モデルでの判定結果は $0.5 < \text{Combination Index} \leq 4.0$ であり、いずれも相加的であった。

なお、RBV の HCV レプリコン細胞系における IC₅₀ は 64 μ mol/L であった。同試験を用いて、本薬の濃度に対する 50 倍の濃度で RBV を混合した際の 50%有効濃度 (ED₅₀)、ED₇₅ 及び ED₉₀ における Combination Index が算出された。その結果、本薬及び RBV 併用下での ED₅₀、ED₇₅ 及び ED₉₀ における Combination Index は、1.04、0.99 及び 0.94 となり、IFN α と同様に相加的であった。

2) *in vivo* における本薬の用量反応性評価 (4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

作成した HCV 感染ヒト肝キメラマウスに、本薬 SDD を 1 週間投与するクロスオーバー試験が実施された。第 1 期間は、本薬 SDD が 1 日 2 回 (BID) 5 日間経口投与 [0、100 及び 300mg/kg 投与群 (n=4)] された²²。その後 1 週間の休薬期間に 0mg/kg 及び 300mg/kg 投与群のマウス各 2 匹が死亡した。したがって、第 2 期間では、0mg/kg 投与群の残る 2 匹を 100mg/kg 投与群及び 300mg/kg 投与群に 1 匹ずつ再度割付け、予備感染マウス 1 匹を 300mg/kg 投与群に加え、100mg/kg 及び 300mg/kg 投与群の投与量を、各々 300 及び 100mg/kg に変更し、BID で 5 日間経口投与された。投与 5 時間後及び最終日の投薬 8 時間後に採血が行われた後に肝臓が採取された²³。血清中 HCV RNA 量として、検量線法により HCV RNA のコピー数が測定され、本薬の投与量別の血清中 HCV RNA 常用対数変化量の平均値が算出された。100mg/kg 及び 300mg/kg 投与群の HCV RNA 変化量として、各々約 1log₁₀ 及び約 2log₁₀ の減少を示し、投与 1~5 日後においてベースラインからの変化量に有意差が認められた。0mg/kg 投与群と比較して、100mg/kg 投与群は、投与後 1 日及び 2 日後の HCV RNA 変化量に有意差が認められ、300mg/kg 投与群は、投与後 1~4 日後の HCV

²² 臨床試験や毒性試験に用いた本薬 SDD と同一の処方 SDD を使用し、1% E* (0.01%シメチコンを含む) の懸濁液として投与された。

²³ 採取した肝臓の離れた 4 部位から細胞の RNA が抽出され、全 RNA 中の HCV RNA 量は、ヒト内在性遺伝子 h β m 発現を内部標準とした HCV RNA 相対量 (Δ Ct) として測定された。血清中 HCV RNA 量との相関関係が検討された結果、血清中 HCV RNA の減少は、肝臓中 HCV RNA の減少を反映していることが示唆された (R²=0.7131、P<0.05)。

RNA 変化量に有意差が認められた。また、100mg/kg 投与群と 300mg/kg 投与群を比較すると、投与後 1～4 日の間で HCV RNA 変化量に有意差が認められた。

3) 国内臨床試験の被験者由来 HCV NS3-4A プロテアーゼに対する本薬の阻害活性 (4.2.1.1-6)

C 型慢性感染患者を対象とした国内第 I 相試験 (G060-A3 試験) 及び国内第 II 相試験 (G060-A7 試験) に組み入れられた被験者のうち 7 例にて、各々の本薬投与開始前クローンを含めて合計 22 クローンの NS3 プロテアーゼが取得された。これらのプロテアーゼサンプルの反応初速度を用いて本薬に対する IC₅₀ が算出された²⁴。その結果、各被験者におけるベースラインの HCV genotype 1b NS3-4A プロテアーゼに対する本薬の IC₅₀ の幾何平均値と標準偏差に基づく分布の 95%信頼区間は 47.0nmol/L [19.5, 113nmol/L] であった。

検体が得られた 7 例の全被験者において、本薬投与中に HCV RNA 量が再上昇し、NS3 プロテアーゼ領域の V36、T54、及び A156 のアミノ酸変異が確認された (5.3.5.4-1、5.3.5.4-3)。各アミノ酸変異体に対する本薬の IC₅₀ を前述と同様の方法で算出し、各被験者の投与開始前クローンの IC₅₀ を指標として、耐性度が三段階に分類された。結果は下表のとおりであった。

| 耐性度 (IC ₅₀ の上昇) | アミノ酸変異* |
|-------------------------------|--|
| 高 (100 倍以上) | A156F/T/V/Y T54S+A156T、T54S+A156V、A156T+V158I |
| 中 (7.83～34.2 倍) | V36A、A156S T54A+V132L、T54S+A156S |
| 低 (0.750～1.45 倍) | T54S、V132L |

*: アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。

4) 代謝物の抗 HCV 活性の評価 (参考資料 : 4.2.1.1-10、4.2.2.4-17)

本薬の代謝物において NS3-4A プロテアーゼ活性中心への結合に必要な α-ケトアミド基を有する VRT-842291 (M12 異性体²⁵) の阻害活性が酵素系及びレプリコン細胞系で評価された。本薬の Ki (app) は、0.044μmol/L、レプリコン細胞系の IC₅₀ は 0.56μmol/L であったのに対して、VRT-842291 の Ki (app) は、1.65μmol/L、レプリコン細胞系の IC₅₀ は 8.39μmol/L であった。海外臨床試験由来の検体において定常状態の代謝物を定量した結果、血漿中の本薬及び代謝物の総曝露量の 10% を超えて存在していた物質は、D*、PZA 及び VRT-0922061 (M3 異性体²⁶) であった。VRT-0922061 は HCV レプリコン系にて複製阻害を示さなかった (IC₅₀ > 30μmol/L)。PZA は α-ケトアミド基が存在しないため、評価されなかった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2-1、参考資料 : 4.2.1.2-2～4.2.1.2-4)

今回の承認申請に際し、副次的薬理試験として、4 試験が実施された。主な試験の概略及び結果

²⁴ 被験者由来の NS3 プロテアーゼ溶液と 100μmol/L の NS4A ペプチド溶液を等量混合し、室温にて 10 分間反応後、各濃度の本薬を 1%容量で混合し室温で 60 分間反応した。反応液に 5μmol/L の蛍光基質を等量混合し、直後から分解された基質量を蛍光値として 5 分間隔で 1 時間測定した。

²⁵ 本薬からピラジン酸 (PZA) が外れ、P1～P4 を保持した α-ケトアミド

²⁶ ケトカルボニル基の還元体

は下表のとおりであった。

副次的薬理試験の概略及び結果

被験物質：本薬

| 試験系 | 評価系 | 評価項目 | 結果 |
|-----|-----------------------------|--|---|
| 酵素系 | 代表的なセリンプロテアーゼに対する阻害 | ヒト/カリクレイン、トロンビン、プラスミン、血液凝固因子 Xa | 本薬 10 μ mol/L にて阻害効果は無し。 |
| | 受容体への結合性 | マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ヒト/計 64 種受容体 | 本薬 10 μ mol/L にてラットテストステロン受容体に 43%の結合性あり*。その他の受容体への結合性はいずれも 30%以下。 |
| | ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害効果 | HIV-1 プロテアーゼに対する IC ₅₀ | IC ₅₀ > 10 μ mol/L |
| 細胞系 | HIV 複製阻害効果 | MT4 細胞に感染した HIV-1 III B 株の複製に対する 50%有効濃度 (EC ₅₀) 及び CC ₅₀ | EC ₅₀ =15.34 μ mol/L、CC ₅₀ =16.04 μ mol/L |
| | B 型肝炎ウイルス (HBV) 複製阻害効果 | HBV 発現細胞株における HBV 複製に対する IC ₅₀ | IC ₅₀ > 10 μ mol/L |

*ヒト及びイヌのテストステロン受容体への結合性は認められていない ((iii) 毒性試験成績の概要 (6) その他の毒性試験 3) 毒性発現の機序に関する試験)

被験物質：D*、VRT-108720 (10 μ mol/L)

| 試験系 | 評価系 | 評価項目 | D* | VRT-108720 |
|-----|---------------------|---------------------------------|----------|------------|
| 酵素系 | 代表的なセリンプロテアーゼに対する阻害 | ヒト/カリクレイン、トロンビン、プラスミン、血液凝固因子 Xa | 全て 10%未満 | 全て 10%未満 |

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~4.2.1.3-7)

今回の承認申請に際し、安全性薬理試験として、7 試験が実施された。主な試験の概略及び結果は以下のとおりである。

安全性薬理試験の概略及び結果

| 評価対象となる組織 | 評価項目 | 動物種/系統 ^{a)} | 本薬の投与量 (mg/kg) | 性別及び動物数/群 | 所見 |
|-----------|--------------------------|---------------------------|---------------------|-----------|--|
| 中枢神経系 | 一般症状及び行動に及ぼす作用 | ラット/SD | 100、300、1000 | 雄 6 匹/群 | 影響なし |
| | 自発運動に及ぼす作用 | ラット/SD | 100、300、1000 | 雄 8 匹/群 | 影響なし |
| 循環器系 | hERG チャンネルに対する作用 | ヒト/hERG チャンネル発現 HEK293 細胞 | 8、30、80 μ mol/L | N=4/濃度 | IC ₂₅ =54.95 μ mol/L 無作用濃度：8 μ mol/L |
| | 心筋活動電位に対する作用 | イヌ/心筋プルキンエ線維 | 1、10、50 μ mol/L | N=4/濃度 | 投与起因の変化なし |
| | 無麻酔イヌの循環器に対する作用 (テレメトリー) | イヌ/ビーグル | 25、75、250 | 雄 4 匹/群 | 血圧、心拍数及び心電図に影響なし |
| 呼吸器系 | ラットの呼吸器に対する作用 | ラット/SD | 100、300、1000 | 雄 8 匹/群 | 呼吸数及び一回換気量に影響なし |

a) 動物に対しては経口投与された。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の *in vitro* 薬理試験結果について

機構は、*in vitro* 薬理試験結果について、以下のように考える。

HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性及び HCV レプリコン RNA 阻害活性の検討により、本薬は HCV NS3-4A プロテアーゼを阻害することで、細胞内における HCV の増殖抑制作用を示すものとする。IFN α 、又は、RBV との併用効果の検討により、IFN α -2a、IFN α -2b 及び RBV の効果に拮抗せず、相加的に作用したことから、本薬は IFN α 及び RBV と併用することが効果的であると考えられる。

また、細胞障害活性の検討より、本薬の抗ウイルス活性は、宿主細胞への殺細胞効果によるものではないこと、また、宿主のセリンプロテアーゼ系への阻害作用、宿主受容体への結合性、及び他のウイルスへの阻害作用の検討より、本薬は、HCV genotype 1 の NS3-4A プロテアーゼに選択的に作用するものとする [細胞障害活性の詳細については、審査の概略 (5) 本薬の細胞障害性について、参照]。

以上より、本薬は、HCV の増殖抑制作用を有し、HCV genotype 1 の NS3-4A プロテアーゼを選択的に阻害することを確認した。

(2) *in vivo* における本薬の用量反応性評価について

機構は、本薬の効力を裏付ける *in vivo* 薬理試験として、HCV 感染ヒト肝キメラマウスにおける検討が実施されているが、HCV の自然感染が成立するチンパンジーを用いた検討を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

HCV 感染チンパンジーモデルはワクチンや免疫グロブリン製剤の評価系として重要と考える²⁷。ただし、動物愛護の面から使用頭数が制限されており、新規被験物質の評価に使用できる個体数が十分確保できない現状がある。

ヒト肝キメラマウスは、T 細胞や B 細胞を欠く重症免疫不全マウスであるため、ウイルス感染への免疫応答を含めた病態を評価することは困難であるものの、再現性も高く、HCV 感染が持続するモデル動物として報告されている²⁸。また、HCV genotype 1~6 の全ての株が感染し、HCV RNA 量としてチンパンジーと同等、又は、それ以上のウイルスを産生することが報告されている²⁹。細胞性免疫反応を介在しない直接的に抗ウイルス作用を示す薬剤、又はヒト肝細胞に存在する宿主因子を標的とした薬剤の *in vivo* 評価において、宿主免疫反応は個体差として考察される因子であることから、その影響を排除できる動物モデルを用いることは適切であると考えられる。なお、他の直接的な抗ウイルス作用を示す薬剤を含め、ヒト肝キメラマウスモデルによる試験結果も多く報告されている³⁰。

以上より、直接的な抗ウイルス作用を示す本薬の *in vivo* 薬理試験として、ヒト肝キメラマウスモデルを用いた検討はより適切であることから、チンパンジーを用いた *in vivo* 薬理試験は不要であると考えた。

機構は、上記の申請者の説明を了解した。また、*in vitro* 薬理試験の結果及び HCV 感染ヒト肝キメラマウスの結果から、本薬は HCV に直接的に作用することで生体内におけるウイルス量の減少

²⁷ Hepatology 2004; 39(6): 1469-1475

²⁸ J Hepatol 2008;49(1): 134-142

²⁹ J Infect Dis 2010; 201(9): 1381-1389

³⁰ J Gastroenterol Hepatol 2011; 26(1): 13-18

効果を示すことを確認した。

(3) HCV 感染患者から分離した臨床分離株に対する感受性の検討について

機構は、臨床分離株由来の NS3-4A プロテアーゼに対する阻害活性のみならず、HCV 増殖環に対する本薬の有効性を評価するため、HCV 感染患者由来の臨床分離株を用いたレプリコン細胞系による感受性の検討が実施されなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

HCV レプリコンの効率的な複製には、細胞側が許容状態であること、及び HCV レプリコン遺伝子の順化変異が必要であることが判明しており、レプリコン上の順化変異は HCV 粒子の放出及び *in vivo* の感染維持に悪影響を与えることから、レプリコン細胞系による HCV 増殖環の評価には限界がある³¹。臨床分離株は順化変異を獲得しない限り HCV レプリコンとしての増殖能は低いと考えられ、臨床分離株を用いたレプリコン細胞系での薬剤感受性評価は困難であるため検討は実施していない。

なお、既に樹立されている HCV genotype 1b のレプリコン細胞系に、臨床試験で同定されたアミノ酸変異を導入し、一過性発現による評価を表現型解析として実施した [5.3.5.4-7 (参考資料)]。その結果、変異が導入された HCV レプリコンによるアミノ酸変異体の感受性は、酵素系による評価結果を支持するものであった。

機構は、申請者の説明を了解した。なお、臨床試験で同定されたアミノ酸変異を導入した HCV レプリコンによる感受性の検討は可能であり、本薬に対する耐性変異の情報として意義あるものとするため、製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 本剤に対する耐性プロファイル及び製造販売後の耐性検査について

申請者は、国内臨床試験における耐性モニタリングの結果を以下のように説明した。

本剤単独投与の国内第 I 相試験 (G060-A3 試験) 及び国内第 II 相試験 (G060-A7 試験) において、投与開始後 1 週間のウイルス減少相では、野性型、V36G、T54A 及び A156T/V が検出された。一方、投与期間 4 週前後のウイルス増加相では、T54A 及び A156V/T が検出された。投与期間 6～8 週以上では、A156F、A156S/T/V 変異に T54S 又は V158I が付随した多重変異体、T54A 変異に V132L が付随した多重変異体等が新たに検出された。なお、G060-A3 試験にて後観察 24 週を終了した 2 例では、変異ウイルスが投与終了後経時的に野性型に置き換わった。G060-A7 試験にて投与期間 24 週時点で陰性化を達成した 2/3 例で再燃時に出現したウイルスは T54A 変異体であった。

本剤と PEG-IFN α -2b/RBV を併用した国内第 I 相試験 (G060-A5 試験³²) において、本剤 12 週間の投与終了後に再燃した 8 例で 10%以上の頻度で観察された単独変異として、V36A/M、T54A/S 及び A156S が検出された。後観察期間において、V36M が検出された 1 例を除き、変異ウイルスは経時的に野性型 (順化変異としての T54S を含む) に置き換わった。

国内第 III 相試験で投与を完遂したが無効又は Breakthrough となった患者³³における主要な変異ウ

³¹ J Hepatol 2005; 43(2): 210-216

³² 初回治療例: 10 例、前治療 IFN 単独: 6 例、前治療 PEG-IFN/RBV 無効例: 4 例

³³ G060-A6 試験: 3 例、G060-A8 試験: 1 例、G060-A9 試験: 6 例

ウイルスとして、V36A、T54A、A156S 及び T54S+A156S が検出された。後観察期間において変異ウイルスは経時的に野性型に置き換わり、後観察 24 週時点で 10%以上存在した変異として、V36C が検出された。

また、投与を完遂したが投与期間終了後に再燃した患者³⁴における主要な変異ウイルスとして、V36A/C/M、T54A 及び A156S/V が検出された。後観察 24 週時では、16 例中 13 例が野性型に置き換わり、V36A/C/M が 3 例に検出された。本剤の投与期間が 4 週間未満で Breakthrough、無効又は再燃となった患者³⁵において、解析結果を得たすべての時点で野性型が主要なウイルスであった。本剤の投与期間が 4 週以上で投与中止又は治験中止となった患者³⁶において出現した変異ウイルスのうち、genotype 1a の 1 例で V36M+R155K が検出された。他の主要な変異ウイルスとして、V36A/M、T54A 及び A156S/T が検出された。また、F43C が 2 例で検出された。後観察 24 週を終了した 19 例では、野性型が主要なウイルスであった。

機構は、国内臨床試験と海外臨床試験で認められた耐性変異の発現頻度に差異はないか、また、本薬の耐性ウイルスに関する情報収集として製造販売後にウイルス学的検討を行うことの必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

①国内外の変異ウイルスの発現頻度の差異について

国内第Ⅲ相試験の治療失敗例において認められたアミノ酸変異を集計し³⁷、欧米第Ⅲ相試験の治療失敗例における population sequencing による頻度と比較した。結果は下表のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験の治療失敗例において認められたアミノ酸変異の割合

| NS3 プロテアーゼ領域の アミノ酸変異 ¹ | genotype 1a + genotype 1b N=57 | genotype 1a N=2 | genotype 1b N=55 |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|
| V36、T54、R155、 A156 のいずれか | 68% (39) | 50% (1) | 69% (38) |
| R155K | 5% (3) | 50% (1) | 4% (2) |
| V36M | 5% (3) | 50% (1) | 4% (2) |
| V36M+R155K ² | 2% (1) | 50% (1) | 0% (0) |
| A156T/V | 7% (4) | 0% (0) | 7% (4) |
| T54A | 37% (21) | 0% (0) | 38% (21) |
| T54S | 4% (2) | 0% (0) | 4% (2) |
| V36A/C | 21% (12) | 0% (0) | 22% (12) |
| A156S | 14% (8) | 0% (0) | 15% (8) |
| T54S+A156S ³ 、F43C、V36F | 2%未満 | 0% (0) | 2%未満 |

¹ 単独又は多重変異体を含む

² V36M 及び R155K の各単独変異の症例を含む

³ T54S 及び A156S の各単独変異の症例を含む

³⁴ G060-A6 試験：8 例、G060-A8 試験：3 例、G060-A9 試験：5 例

³⁵ G060-A6 試験：3 例、G060-A8 試験：3 例

³⁶ G060-A6 試験：12 例、G060-A8 試験：3 例、G060-A9 試験：10 例

³⁷ 配列解析における野生型配列として、HCV 公開データベース (euHCVdb 及び Los Alamos HCV sequence database) に登録された配列から、起源が未知のもの、NS3 プロテアーゼ領域の配列が 516 塩基未満又は未決定塩基が 2%以上存在するもの、ヒト血液由来以外のもの、及び重複登録の配列を除外し、さらにプロテアーゼ阻害剤に関連する報告の配列を除外した上で、同一症例又は同一感染源の配列を症例毎に 1 つにまとめた。投与開始後の検体中にクローナルシーケンス法にて 10%以上の頻度で認められたアミノ酸変異が集計された。

欧米第Ⅲ相試験の治療失敗例において認められたアミノ酸変異の割合

| NS3 領域のアミノ酸変異 ¹ | genotype 1a+genotype 1b N=525 | genotype 1a N=356 | genotype 1b N=169 |
|--|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| V36、T54、R155、 A156、D168 のいずれか | 62% (323) | 69% (247) | 45% (76) |
| R155K/T | 38% (201) | 56% (200) | 0.6% (1) |
| V36M | 33% (178) | 49% (173) | 3% (5) |
| V36M+R155K ² | 27% (142) | 40% (142) | 0% (0) |
| T54A/S | 13% (68) | 9% (31) | 22% (37) |
| V36A/L | 12% (65) | 10% (37) | 17% (28) |
| A156S/T | 9% (48) | 8% (28) | 12% (20) |
| V36G/I、I132V、R155G/M、 A156V/F/N、D168N | 2%未満 | 2%未満 | 2%未満 |

¹ 単独又は多重変異体を含む

² V36M 及び R155K の各単独変異の症例を含む

国内において、genotype 1a 感染者は少数であるため、出現頻度の比較は困難であるものの、国内臨床試験において唯一確認された V36M+R155K は、欧米において最も出現頻度の高い変異体であった。国内外の genotype 1b に認められたアミノ酸変異部位は、国内で観察された F43C を除いて同じであった。国内第Ⅲ相試験では、71%でいずれかの変異体が検出され、海外の 45%より高い頻度で検出されたが、国内臨床試験では全例でクローナルシーケンシング法を採用した一方で、海外第Ⅲ相試験では population sequencing が採用されたことから、海外では検体中でマイナーな変異体の検出頻度が低下したものと考えられる。

以上のことから、各変異体の出現頻度として国内の方が高い傾向にあるものの、各耐性変異の出現頻度の傾向は一致していた。

②製造販売後にウイルス学的検討を行う必要性について

耐性変異の検出限界は HCV RNA 量の定量限界より高く、検査結果を得るにも長時間を要することから、薬剤耐性ウイルスの出現は、ウイルス動態から判断されるものと考えている。

HCV genotype 1b を対象とした本剤の単独投与で検出された変異 NS3-4A プロテアーゼの表現型解析によると、A156F/T/V/Y のアミノ酸変異が高度耐性の獲得に必要であった。国内第Ⅲ相試験の被験者において、本剤の投与期間中における A156 の変異体は、前治療無効例の被験者 1 例で確認されたのみであり、他の被験者では、中等度の耐性を示す V36A/C/M、T54A、又は A156S が本剤の投与終了後に検出された。したがって、genotype 1b では、耐性検査の結果によって本剤の投与中止の判断が必要となる症例はほとんど無く、出現した高度耐性を示す変異体も後観察期間に野生型へと復帰したことから、耐性検査を実施する意義は低いと考える。また、国内第Ⅰ相試験（G060-A3 試験）及び国内第Ⅱ相試験（G060-A7 試験）の全例で NS3 プロテアーゼ領域の配列解析を行った。これらの試験の被験者は、それぞれ 10 例及び 15 例と少数であるものの、NS3 プロテアーゼ領域における遺伝的多様性は、公開データベース登録配列と同様であった [CTD 5.3.5.4-1、CTD5.3.5.4-3]。したがって、genotype 1b に関しては、国内臨床試験において十分な情報が得られており、新たな変異が同定される可能性は低いと考える。

国内第Ⅲ相試験にて genotype 1a であった 3 例のうち、前治療無効の 1 例で V36M と R155K の多重変異体が検出されたが、2 例は後観察期間中に陰性化のまま治験中止及び 24 週目に再燃となったことから、耐性検査は実施されていない。V36M+R155K 変異体は、genotype 1a の被験者由来の

NS3-4A プロテアーゼ表現型解析により 69 倍の耐性を示し [CTD 5.3.5.4-7 (参考資料)]、海外第Ⅲ相試験における SVR を達成しなかった症例で最も頻繁に認められる変異であった。当該変異は、genotype 1b の被験者では認められず、検出された主要な耐性変異はサブタイプ間で異なっていた (上表、欧米第Ⅲ相試験の治療失敗例において認められたアミノ酸変異の割合を参照)。一方、耐性獲得に必要なアミノ酸変異部位は、いずれの genotype においても V36、T54、R155 及び A156 であり、サブタイプ間の相違は認められていない。したがって、genotype 1a においても、製造販売後に本剤に対する耐性を獲得する新たなアミノ酸変異部位が同定される可能性は低いと考える。また、国内において、genotype 1a 感染者は少数であるため、製造販売後においても国内で十分な情報を蓄積することは困難であると考ええる。

なお、近年、インターロイキン 28B (IL28B) 近傍の一塩基多型 (SNP) が PEG-IFN/RBV 治療失敗の規定因子として着目される³⁸など、本剤に対する耐性ウイルスの出現が必ずしも治療失敗の要因とならないことが示唆されている。

以上のことから、genotype 1b に関しては、本剤に対する耐性変異について、国内の臨床及び非臨床試験において十分に検討されており、海外データも同様の結果であったことから、製造販売後の耐性検査を実施する必要は無いと考えている。また、genotype 1a に関しては、国内の症例数が限られることから、情報の蓄積は困難であるため、論文報告や米国肝臓病学会からの情報を含めた海外情報を収集し、医療現場への情報提供の実施が適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

HCV genotype 1b に関して、国内外の臨床試験における耐性モニタリングの結果より、国内外で認められる耐性変異の種類は概ね一致していると考ええる。単剤投与では投与期間中に耐性変異が高頻度で認められており、特にウイルス増加相において、高度耐性変異が認められている。一方で、国内第Ⅲ相試験において、PEG-IFN α -2b/RBV と併用することで、投与期間中に高度耐性変異はほとんど認められなかったことから、耐性変異の出現を抑えるためにも、本剤は PEG-IFN α -2b/RBV と併用することが重要であると考ええる。また、後観察期間中において、経時的に耐性変異が消失していたことから、全ての患者において耐性変異の解析を定期的実施する必要はないと考える。

しかしながら、以下の理由により、製造販売後においても、ウイルス学的失敗が認められた患者から分離された一定数のウイルス株に対して、耐性検査を実施することで耐性ウイルスに関する情報を収集し、新たな耐性変異が認められた場合には、適宜、表現型解析を行うなど、適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考える。なお、表現型解析は、酵素系及びレプリコン細胞系で実施することがより適切であると考ええる。それぞれの検討によって、NS3-4A プロテアーゼ活性及び HCV 増殖に対する耐性変異 (副次的な順化変異も含む) の影響を検討することが可能であると考ええる。

- ・ 国内臨床試験における耐性変異の情報は、限られたものであり、国内外でも異なる変異が一部認められていることから、現在得られている情報のみでは新たな耐性変異の出現の可能性は否定できないこと

³⁸ Nat Genet. 2009; 41(10): 1105-1109

- IL28B SNP など、様々な因子が PEG-IFN α -2b/RBV との併用療法における有効性に関与していることは理解できるものの、耐性ウイルスの出現も要因の一つであると考えること

一方、HCV genotype 1a に関して、国内第Ⅲ相試験において、genotype 1a 感染患者への投与経験は 3 例と限られたものであったが、3 例中 1 例で高度耐性変異が確認されている。海外臨床試験において、genotype 1a に対する主要な耐性変異は genotype 1b よりも高頻度で検出されており、また、検出される耐性変異はサブタイプ間で異なることも示されている一方で、国内における耐性の種類及び発現頻度等の情報は不足しているものとする。

以上より、国内の症例数が限られていることから、情報の蓄積は困難であることは理解できるものの、genotype 1a についても、本剤の耐性変異に関する情報は十分に集積されていないと考える。したがって、genotype 1b と同様に genotype 1a 感染患者に対する耐性情報も製造販売後において収集する必要があると考える。また、論文報告や海外情報を収集し、医療現場への情報提供の実施を行うことも重要であるとする。なお、近年、HCV genotype 1a の複製が可能なレプリコン細胞系の研究が報告³⁹されていることから、今後、レプリコン細胞系に耐性変異を導入した実験系による表現型解析の実施可能性について検討するとともに、*in vitro* で耐性誘導の実施についても検討すべきであるとする。

(5) 本薬の細胞障害性について

機構は、*in vitro* HCV レプリコンアッセイでは、阻害濃度と細胞障害性濃度 [(i) 薬理試験の概要 (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vitro* における HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性② HCV レプリコン RNA 複製阻害活性の項、参照] の selectivity index (HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性と細胞毒性の比) の結果を踏まえて、本薬の HCV に対する選択性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

臨床での評価が実施されている HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害剤の化学構造は、本薬と類似の直鎖状 α -ケトアミド誘導体 (SCH6、SCH503034) と大環状ペプチド誘導体 [(BILN 2061、TMC435 (350)、MK-7009)] の二種類に大別される。これらの薬剤について公表文献を纏めた評価結果は、下表のとおりである。

| 被験物質 | Strain | IC ₅₀ | CC ₅₀ | IC ₉₀ | CC ₉₀ | 出典 |
|-----------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----|
| 本薬 | Con1 | 0.29 | 26.58 | 0.75 | 56.60 | [1] |
| BILN 2061 | | 0.011 | 18.70 | 0.028 | 39.80 | |
| SCH6 | Con1 | ND | > 10 | 0.4 | ND | [2] |
| | HCV-N | ND | > 20 | 1.4 | ND | |
| TMC435 | Con1 | 0.013 | 47 | ND | ND | [3] |
| MK-7009 | Con1 | 0.005 | > 50 | ND | ND | [4] |
| BILN 2061 | | 0.003 | 50 | ND | ND | |
| 本薬 | | 1.1 | > 50 | ND | ND | |
| SCH503034 | | 0.48 | > 50 | ND | ND | |

³⁹ Antimicrob. Agents. Chemother. 2010; 54(8):3099-3106

| 被験物質 | Strain | IC ₅₀ | CC ₅₀ | IC ₉₀ | CC ₉₀ | 出典 |
|------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|----|
|------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|----|

ND : not described.

- 1 : (i) 薬理試験の概要 (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vitro* における HCV NS3-4A プロテアーゼ阻害活性② HCV レプリコン RNA 複製阻害活性の項の表を再掲
 2 : J Biol Chem 2006; 281(12): 8205-8215
 3 : Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(4): 1377-1385
 4 : Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(1): 305-311

HCV genotype 1b レプリコン複製の阻害活性は、大環状ペプチド誘導体で高い傾向にあり、細胞障害濃度は直鎖状 α -ケトアミド誘導体と大環状ペプチド誘導体と同程度であると考えられる。

以上のことから、selectivity index は大環状ペプチド誘導体が高値を示す傾向にあり、HCV レプリコン細胞系における選択性は大環状ペプチド誘導体の方が高いと判断される。しかしながら、本薬の CC₅₀ (26.58 μ mol/L) は、IC₉₀ (0.75 μ mol/L) と比較しても 30 倍以上の高濃度であることから、有効性を示す投与量にて器官・生体レベルにおいて細胞障害に起因した有害事象が顕在化する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬を含む直鎖状 α -ケトアミド誘導体と大環状ペプチド誘導体の間で selectivity index に同様の傾向が認められており、HCV レプリコン細胞系における選択性は大環状ペプチド誘導体の方が高いとした申請者の説明を了解した。また、本薬は HCV に対して選択性を有すると考えるものの、細胞障害に起因した有害事象が顕在化する可能性は低いと申請者が述べていることに関して、本検討ではレプリコン細胞に対する CC₅₀ 値と IC₉₀ 値が比較されているのみであることから、器官・生体レベルにおける本薬による有害事象の発現について考察することは困難であると考え。ヒトに投与された場合の有害事象については臨床の項にて詳細に検討すべきであると考え。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌに対し、本薬⁴⁰及び本薬の ¹⁴C 標識体を絶食又は非絶食下に経口投与又は静脈内投与した際の薬物動態が検討された。生体試料中の本薬、D*⁴¹及び代謝物の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー (LC/MS/MS)⁴²、放射能の濃度測定には液体シンチレーションカウンター (LSC)、放射能の組織分布の評価には定量的全身オートラジオグラフィー、代謝物プロファイルの確認には放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー (RI-HPLC) が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~9、4.2.3.1-2、4.2.3.2-5、-10、5.3.3.1-1、5.3.3.2-1)

1) 雄性ラット及びイヌにおける単回静脈内投与

雄性ラット (非絶食下) に本薬 1、3 及び 6mg/kg 単回静脈内投与及び雄性イヌ (非絶食下) に本薬 1 及び 2.5mg/kg 単回静脈内投与した際の本薬の血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) の平

⁴⁰ 非臨床試験の初期の検討では 1% SLS 及び安定化剤として PVP、後期の検討では 1% SLS、安定化剤として E*⁴¹ 及び P-gp 阻害剤として [] が使用された。

⁴¹ 本薬の C [] 位のエピマー

⁴² 本薬、本薬の C [] 位のエピマー及び代謝物 (PZA を除く) の定量下限は 2ng/mL (PZA の定量下限は 2~10ng/mL)

均値は、ラットで各々0.34、1.10 及び 2.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、イヌで各々1.07 及び 2.23 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、投与量比と同程度の増加を示した。

2) 雄性ラット及び雄性イヌにおける単回経口投与

雄性ラット（非絶食下）に本薬 1～500mg/kg 単回経口投与及び雄性イヌ（非絶食下）に本薬 1.5～250mg/kg 単回経口投与した際の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、ラットでは 1～150mg/kg の用量範囲で、イヌでは 1.5～25mg/kg の用量範囲で投与量比以上の増加を示したが、より高用量（ラット：300mg/kg から 500mg/kg、イヌ：75mg/kg から 250mg/kg）での増加の程度は投与量比と比較し低値を示した。また、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は投与量間で違いがあり、ラットで各々0.69～2.75 時間及び 0.93～2.33 時間、イヌで各々0.38～2.38 時間及び 0.87～2.20 時間であった。D*⁴³ の t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、ラットで各々1.25～3.25 時間及び 1.33～2.88 時間、イヌで各々0.56～3.42 時間及び 1.53～2.08 時間であり、各投与量におけるD* の本薬に対する C_{max} 及び AUC 比は、ラットで 1/9～1/2 程度、イヌで 1/20～1/2 程度であった。また、D* の高用量（ラット：300mg/kg から 500mg/kg、イヌ：75mg/kg から 250mg/kg）での増加の程度は、本薬と同様、投与量比と比較し低値を示した。

3) 雌雄ラットにおける単回静脈内投与及び単回経口投与

雌雄ラット（絶食下）に本薬 100、500 及び 1000mg/kg 単回経口投与した際の本薬の C_{max} （平均値）は雄で各々2.24、4.46 及び 6.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌で各々4.83、8.97 及び 11.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬の $\text{AUC}_{0-\infty}$ （平均値）は雄で各々12.5、17.1 及び 16.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で各々21.1、42.3 及び 41.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と、いずれのパラメータも雌は雄に比べて高い傾向がみられた。また、雌雄ラット（非絶食下）に本薬の ^{14}C 標識体 6mg/kg 単回静脈内投与又は 30mg/kg 単回経口投与した際の本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値は、静脈内投与では雌雄で明らかな違いを認めなかったものの、経口投与では雄 (C_{max} : 0.528 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 2.98 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) に比べて雌 (C_{max} : 0.824 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 4.70 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) で高値を示した。本薬及び D* の放射能に対する $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 比は、静脈内投与では雄で各々12.2%及び 2.2%、雌で各々9.6%及び 2.9%であり、経口投与では雄で各々6.3%及び 1.0%、雌で各々10.7%及び 3.4%であった。放射能の血漿からの消失は、投与経路に係わらず雌雄いずれにおいても本薬及び D* と比較し緩徐であった。

4) 雌雄ラット及びイヌにおける反復経口投与

雌雄ラット（非絶食下）に本薬 15、50 及び 150mg/kg を BID 6 カ月間反復経口投与及び雌雄イヌ（非絶食下）に本薬 12.5、25 及び 50mg/kg を BID 9 カ月間反復経口投与した際の本薬の $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は投与量の増加に伴い上昇したが、反復経口投与時の AUC は初回投与時に比べて、ラットでは 40%程度にまで低下し、イヌでは最大 2.5 倍程度まで増加した。また、雌における初回及び反復経口投与時の本薬及び D* の AUC は、ラットではいずれの投与群においても雄より高値を示したが、イヌでは明らかな性差は認められなかった。定常状態におけるD* の本薬に対する AUC 比はラットでは 13.8～42.2%、イヌでは 26.3～47.7%であった。

⁴³ リン酸緩衝液中 (pH7.4) の平衡時の本薬 : D* の存在比率は 60 : 40 であり、pH7 以下の緩衝液中ではD* の顕著な生成は認められなかったとされている (J Med Chem 2009; 52: 7993-8001)。

5) 食餌の影響、バイオアベイラビリティ (BA)

雄性イヌに対する本薬 25mg/kg 及び 250mg/kg 単回経口投与後の本薬及び D* の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、絶食下投与に比べて 2~4 倍程度増加した。また、雄性ラット及び雄性イヌに対する非絶食下での本薬単回経口投与 (ラット: 1~500mg/kg、イヌ: 1.5~250mg/kg) による検討結果から、本薬の BA は、ラットで 7~66%、イヌで 7~70% と用量依存的に増加し (最高用量を除く)⁴⁴、臨床用量 (750mg/回) 付近のラット (10、30mg/kg) 及びイヌ (15mg/kg) の BA は各々 18~26% 及び 37% であった。

(2) 分布 (4.2.2.2-5、-8、4.2.2.3-1~5、4.2.2.4-2、4.2.3.2-2、-3、-7、-9)

1) 雄性ラットにおける単回経口投与時の組織分布

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 30mg/kg 単回経口投与した際の組織中放射能濃度について、小腸、肝臓、腎臓及び脂肪では投与後 1 時間に、大腸、胃及びリンパ節では投与後 4 時間に、その他の組織においては投与後 24 時間に最高濃度を示した。各組織の放射能の最高濃度が血漿中放射能濃度の最高濃度 (1.04 μ g eq./g) よりも高値であった組織は、消化管以外では、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、骨髄、リンパ節、脾臓、甲状腺、胸腺、前立腺、唾液腺及び肺であり、脳、眼球、皮膚、心臓、睾丸等の放射能濃度は血漿中放射能濃度より低かった。また、脂肪⁴⁵以外の組織からの放射能の消失は血漿とほぼ同様な減少傾向を示し、これらの組織中の $t_{1/2}$ は 25.5 時間 (前立腺) から 70.1 時間 (肝臓) の範囲内であり顕著な残留性を示す組織は認められなかった。

2) 有色ラットにおける単回経口投与時の組織分布

雄性有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg 単回経口投与した際の放射能の組織分布について、定量的全身オートラジオグラフィによる検討の結果、放射能は投与後 4 時間までは胆汁や小腸、肝臓等の吸収や排泄に関わる組織に比較的高濃度に分布し、投与後 8 時間では膀胱 (20.305 μ g eq./g) 及び尿 (9.157 μ g eq./g) において他の組織よりも高濃度に分布したが、投与後 168 時間では褐色脂肪⁴⁶以外の組織においては定量下限 (0.068 μ g eq./g) 以下に低下した。有色ラット及び白色ラットにおける各時点の血漿中放射能濃度に対する眼球中及び皮膚中放射能濃度を比較すると、顕著な差異は認められず、また、眼球中及び皮膚中放射能の $t_{1/2}$ は有色ラットで各々 30.7 時間及び 59.1 時間、白色ラットで各々 52.4 時間及び 51.6 時間であり有色組織からの放射能の消失に遅延は認められなかった。

3) 標的組織への移行性

雄性ラット及び雄性イヌにおける 28 日間及び 91 日間反復経口投与毒性試験⁴⁷の結果、最終投与後の本薬及び D* の肝臓中 AUC_{0-last} は、血漿中 AUC_{0-last} と比較して、ラットで各々 17.4~65.0 倍及び 41.8~113.4 倍、イヌで各々 2.8~6.3 倍及び 3.2~7.9 倍高値を示した。

⁴⁴ いずれの動物種とも最高用量で BA は低下し、ラットで 34%、イヌで 31% であった。

⁴⁵ 脂肪では投与後 1 時間に最高濃度 (0.406 μ g eq./g) を示し、投与後 168 時間の放射能濃度は 0.202 μ g eq./g であった。

⁴⁶ 0.089 μ g eq./g

⁴⁷ 雄性ラット: 本薬 50~500mg/kg/dose BID (28 日間及び 91 日間)、雄性イヌ: 7.5~250mg/kg/dose BID (28 日間) 及び 12.5~50mg/kg/dose BID (91 日間)

4) 妊娠マウス及び妊娠ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児への移行性

妊娠マウス（妊娠 16 日目）に本薬 500mg/kg 単回経口投与及び妊娠ラット（妊娠 17 日目及び 18 日目）に本薬 250mg/kg 単回経口投与した際の組織移行性について、母動物における本薬の血漿中 AUC_{0-24h} より高値を示した組織は、マウスでは母動物の肝臓、胎盤及び子宮、ラットでは母動物の肝臓であった。本薬の胎児血漿中及び胎児中 AUC_{0-24h} は、母動物の血漿中 AUC_{0-24h} と比べてマウスでは各々 6.8%及び 21.2%、ラットでは各々 4.7%及び 7.6%であった。また、母動物における D* の血漿中 AUC_{0-24h} より高値を示した組織は、マウスでは母動物の肝臓、胎盤及び子宮、ラットでは母動物の肝臓及び胎盤であった。D* の胎児血漿中及び胎児中 AUC_{0-24h} は、母動物の血漿中 AUC_{0-24h} と比べてマウスでは各々 7.1%及び 10.9%、ラットではいずれも 11.9%であった。

5) 血漿蛋白結合、血球移行

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体の血漿蛋白結合率は、検討された濃度範囲（0.1~20 μ mol/L）で、各々 63.4~70.6%、82.2~85.9%、61.8~67.1%及び 59.1~75.6%であり、本薬の濃度上昇に伴い血漿蛋白結合率の低下がみられた。また、ラット、イヌ及びヒト血漿中の還元代謝物である M3 異性体（VRT-0922061）の血漿蛋白結合率は、検討された濃度範囲（0.5~10 μ mol/L）で、各々 77.0~78.5%、84.4~88.2%及び 90.0~93.2%⁴⁸であり、濃度依存性はみられなかった。なお、ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.1~20 μ mol/L）のヒト血清アルブミン（HSA：25~65mg/mL）、 α_1 -酸性糖蛋白質（AAG：0.5~1.5 mg/mL）及びヒト γ -グロブリン（HGG：7~22 mg/mL）に対する結合率は、各々 25.7~41.7%、18.0~61.8%及び 8.7~20.8%であり、ヒトにおける本薬の主な結合蛋白質は HSA 及び AAG であると考察されている。

雄性ラット及び雄性イヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内投与（ラット：6mg/kg、イヌ：1mg/kg）及びヒトに本薬 750mg 単回経口投与した際の血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比率は 0.62~1.01 であり、血球移行率⁴⁹はラットで 44.6%、イヌで 11.3%、ヒトで 10.8%であった。

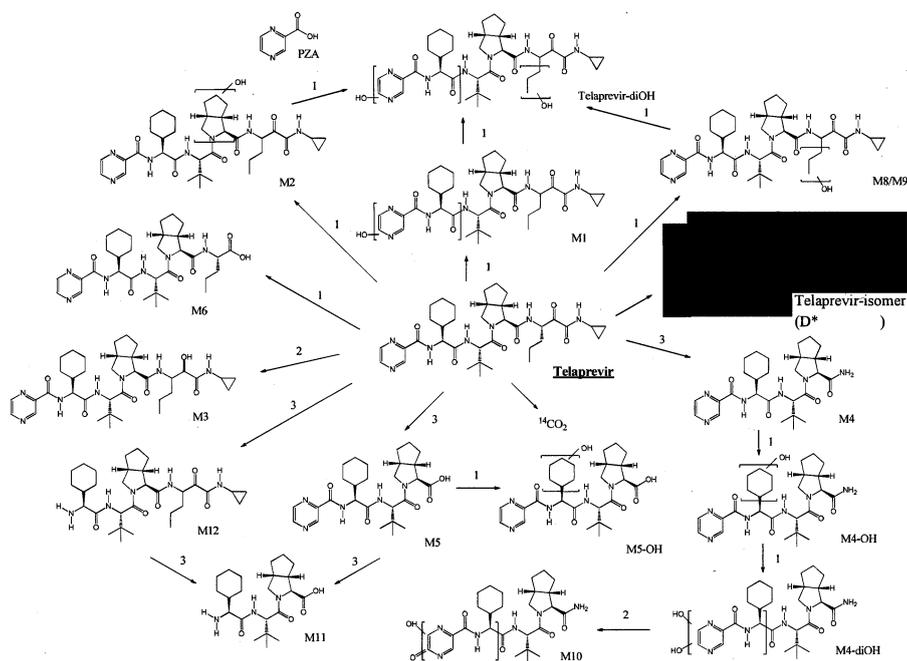
(3) 代謝（4.2.2.2-3、-5~6、4.2.2.3-3、4.2.2.4-1~18）

1) 推定代謝経路（*in vivo*）

雌雄ラット、雄性イヌ及びヒトに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与（ラット及びイヌ：30mg/kg、ヒト：750mg）した際の血漿、尿、胆汁、糞及び呼気中代謝物より推定された本薬の代謝経路は下図のとおりである。

⁴⁸ M3 異性体は高分布容積（本薬と同程度）、低クリアランス（体内からの消失は本薬より遅い）であり、主な結合蛋白質はアルブミンと考えられている。このような薬物動態特性より、血漿蛋白結合率が低下した場合、M3 異性体の曝露量は低下するものの、非結合型 M3 異性体の曝露量は顕著に変動しないと考察されている。

⁴⁹ ヘマトクリット値をラット 44%、イヌ 45%、ヒト 42%と仮定して算出（新編獣医ハンドブック 訂正第 2 版; 1997、臨床検査法提要 改訂第 32 版; 2005）。



動物及びヒトにおける本薬の推定代謝経路

1: 酸化反応 2: 還元反応⁵⁰ 3: 加水分解反応⁵¹

ヒトにおける本薬の主な代謝物は、アミド結合が加水分解した M12 異性体、M11 異性体、M4 異性体及び M6 異性体、ケト基が還元された M3 異性体、イソプロピル基又はピラゾール基が酸化された M8/M9 異性体及び本薬の 2 水酸化体異性体であり、これらの代謝物はラット及びイヌに本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与後の生体試料中（血漿、尿、胆汁及び糞）においても認められた。なお、第Ⅱ相代謝物（抱合代謝物）はいずれの種においても確認されなかった。ラット、イヌ及びヒトに本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与した際の血漿中には、投与初期は主に本薬及び *D が認められたが、経時的に減少し、高極性代謝物⁵²を含む複数の代謝物が増加した。

2) ヒトの血漿中代謝物

日本人健康成人男性に本薬 750mg 単回経口投与した際の血漿中には、主に本薬及び *D (C ■ 位のエピマー) が検出され、次いで M3 異性体（還元代謝物）及び M8/M9 異性体（酸化代謝物）、その他に M1 異性体及び M2 異性体（酸化代謝物）、M4 異性体、M5 異性体並びに M7 異性体（加水分解代謝物）がわずかに検出された。

日本人 C 型慢性肝炎患者に本薬 750mg 1 日 3 回 (TID) 反復経口投与した際の投与 14 日目及び 29 日目の血漿中には、単回経口投与時と同様、主に本薬及び *D の他に M3 異性体が検出され、その他に微量の代謝物が多数検出された。また、血漿中の M3 異性体は反復経口投与により

⁵⁰ 本薬の還元酵素は明らかではないが、本薬と同様の HCV NS3-4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルにおいて「アルド-ケト還元酵素 (AKR)」を介した還元反応による代謝物の生成が確認されている。なお、AKR の阻害作用を有するジアゼパム及びイブプロフェンの臨床用量（各々 10mg 及び 800mg）においては AKR 阻害作用を示す可能性は低いとされている。

⁵¹ 本薬の加水分解にはアミド基の C-N 結合を加水分解するアミダーゼが関与すると考えられている。なお、アミダーゼの阻害作用を有する薬物及び薬物相互作用の事例は認められていない。

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072101.pdf>)

⁵² 本薬の ¹⁴C 標識部位からシクロヘキシルグリシン (CHG) を含む代謝物又はそれらの誘導体であると推察されている。

増加することが示唆された。

外国人C型慢性肝炎患者に本薬 750mg TID 反復経口投与した際の投与4日目及び85日目の本薬及び代謝物の血漿中濃度はほぼ同様であり、投与85日目の本薬及び代謝物の血漿中総曝露量（本薬、D* 及び各代謝物の AUC_{0-4h} 又は C_{max} を合計）の10%を超えた代謝物はD*、PZA⁵³及びM3異性体⁵⁴であった。

3) 肝ミクロソーム及び肝S9画分を用いた *in vitro* 代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝S9画分を用いた検討の結果、肝ミクロソームにおける本薬の残存率は、いずれの種においても、低濃度（2μmol/L）に比べて高濃度（20μmol/L）で高くなった。また、肝ミクロソーム又は肝S9画分と本薬（50μmol/L）を60分間インキュベートした試料をLC/MS/MSで分析すると、D* の他にM1異性体及びM2異性体（酸化代謝物）、M4異性体及びM5/M6異性体（加水分解代謝物）並びにM7異性体（脱シクロプロピル代謝物）、イヌにおいてのみM3異性体（還元代謝物）が検出されたが、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

4) アロクロール誘導ラットの肝S9画分を用いた *in vitro* 代謝

アロクロール誘導ラットの肝S9画分における血漿中総曝露量に対するM3異性体（還元代謝物）の割合は、本薬を基質とした反応（検討濃度：10μmol/L 及び 3mmol/L）では1.0%以下であったのに対し、D* を基質とした反応（検討濃度：10μmol/L 及び 3mmol/L）では2.1%であり、その濃度レベルはヒトにおける定常状態の血漿中濃度に比べて3～5倍高値であった。

5) CYP分子種の同定

組み換えヒトバキュロウイルス・昆虫細胞に発現させたチトクロームP450（発現系CYP）を用いた検討の結果、本薬の残存率はCYP3A4以外の分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）では、残存率はいずれも85%以上であり、検討濃度（2μmol/L 及び 20μmol/L）による違いは認められなかったのに対し、CYP3A4では低濃度に比べて高濃度で残存率が上昇したこと（2μmol/L：13.9%、20μmol/L：78.9%）から、ヒトにおける本薬の酸化代謝を担う主なCYP分子種はCYP3A4であるとされている。

(4) 排泄（4.2.2.2-5、-8、4.2.2.3-5、4.2.2.4-2）

1) ラットにおける単回経口投与

雌雄ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 30mg/kg 単回経口投与後168時間までの尿、糞、胆汁及び呼気中放射能の排泄率（投与量に対する割合、以下同様）は、雄で各々4.0%、46.1%、31.6%及び17.9%、雌で各々5.5%、49.0%、22.6%及び22.1%であった。

2) イヌにおける単回静脈内投与及び単回経口投与

雄性イヌに本薬 ¹⁴C 標識体 1mg/kg 単回静脈内投与後168時間までの尿、糞、胆汁中放射能の排

⁵³ HCV NS3-4A プロテアーゼ活性中心への結合に必要な α-ケトアミド基が存在しないため、阻害活性の評価は実施されていない。

⁵⁴ HCV レプリコン系にて有意な複製阻害は示さなかった（IC₅₀>30μmol/L）。

泄率（投与量に対する割合）は各々9.8%、65.9%、3.9%であり、本薬 ^{14}C 標識体 30mg/kg 単回経口内投与後 168 時間までの尿、糞、胆汁中及び呼気中放射能の排泄率は各々0.8%、80.3%、1.7%及び3.5%であった。

3) ヒトにおける単回経口投与

ヒトに本薬 ^{14}C 標識体 750mg 単回経口投与後 168 時間までの尿及び呼気中放射能の排泄率は各々1.1%及び 8.2%、投与後 264 時間までの糞中放射能の排泄率は 81.6%であり、本薬の主な排泄経路は糞中排泄であった。

4) 乳汁排泄

授乳ラットに本薬 250mg/kg 単回経口投与した際の本薬及び D* の乳汁中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、血漿中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の約 2 倍高値であり、本薬及び D* の乳汁排泄が認められた。一方、乳児ラットにおける本薬の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、母動物における血漿中及び乳汁中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ と比較して各々 1/1645 及び 1/3260 であり、乳汁を介した乳児ラットへの移行は低いとされている。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.2-11、4.2.2.3-2、4.2.2.4-18~24、4.2.2.6-1~3、4.2.3.2-3、-9)

1) CYP 阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いた主要なチトクローム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) 活性に対する検討 (検討濃度 0~100 $\mu\text{mol/L}$) の結果、CYP3A4/5 以外の分子種に対する本薬及び D* の IC_{50} 値はいずれも >100 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、CYP3A4/5 に対する本薬及び D* の IC_{50} 値は、ミダゾラムを基質とした場合、各々 3.3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.8 $\mu\text{mol/L}$ であり、テストステロンを基質とした場合、各々 18.9 $\mu\text{mol/L}$ 及び 9.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬は CYP3A4 に対して不活性化の最大速度定数 (k_{inact}) が 0.065 min^{-1} 、解離定数 ($K_{\text{I}} : k_{\text{inact}}$ の 1/2 に達する濃度) が 1.52 $\mu\text{mol/L}$ の時間依存的な阻害作用を示したことから、臨床的に CYP3A4/5 酵素活性を阻害する可能性が示唆されている。

2) CYP 誘導作用 (*in vitro*)

ヒト初代培養肝細胞を用いたヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A、2C 及び 3A) 活性に対する検討 (検討濃度 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の結果、本薬及び D* は CYP1A に対して誘導作用を示したが、その誘導倍率 (1.0~1.9 倍) は陽性対照 [オメプラゾール (30 $\mu\text{mol/L}$)] の誘導倍率 (8.0~13.5 倍) に比べて低値であった。一方、本薬及び D* のいずれにおいても CYP2C 及び CYP3A に対する誘導作用は認められなかった。

3) CYP 活性への影響 (*in vivo*)

雌雄ラットに対する本薬 1000mg/kg/day 28 日間反復経口投与において、本薬群の CYP3A 活性はプラセボ群と比較して雌性ラットで 50%上昇した (4.2.2.4-23)。また、雌雄ラットに対する本薬 1000mg/kg/day 91 日間反復経口投与において、本薬 1000mg/kg/day 群の CYP3A4 活性はプラセボ群に比べて、雄ラットでは 61%上昇し、雌性ラットでは 57%上昇した。一方、本薬 1000mg/kg/day 群の CYP2E 活性はプラセボ群に比べて、雄性ラットでは 86%上昇し、雌性ラットでは 43%上昇し

た。CYP2B 活性は、雄性ラットでは変動は見られなかったものの、雌性ラット（本薬 1000mg/kg/day 群）ではプラセボ群と比較して 46%に減少した⁵⁵。

雌雄イヌに対する本薬 500mg/kg/day 28 日間反復経口投与において、本薬群の CYP1A、2E 及び 3A 活性はプラセボ群と比較して、雌雄いずれにおいても減少傾向がみられた。また、雌雄イヌに対する本薬 100mg/kg/day 91 日間反復経口投与において、本薬群の CYP2B、2E 及び 3A 活性はプラセボ群に比べて投与量の増加に伴い減少し CYP 含量の低下⁵⁶が認められた。なお、28 日間の回復期間経過後の雌雄イヌにおける CYP2E 及び 3A 活性は、各々コントロールの 53~63%及び 44~51%まで回復し、CYP2B 活性は雄性イヌでコントロールの 72%、雌性イヌでコントロールの 54%まで回復した（4.2.3.2-9）。

4) P 糖タンパク (P-gp) 阻害作用

Caco-2 細胞単層膜における膜透過性試験の結果、本薬 (10 μ mol/L) は中程度の膜透過性を示すこと⁵⁷が確認された。また、薬物排出トランスポーターである P-gp の阻害剤であるシクロスポリン A (10 μ mol/L) 及びリトナビル (200 μ mol/L) の存在下では、本薬の $P_{app A \rightarrow B}$ は 1.45 から 12.69 及び 12.75 に上昇し、基底膜側から頂側膜側への透過係数 ($P_{app B \rightarrow A}$) は 29.88 から 11.24 及び 12.63 に低下したことから、本薬は P-gp の基質であることが確認された。

Caco-2 細胞単層膜におけるジゴキシンの P-gp 輸送活性に対する本薬及び D* の影響について、頂側膜側から基底膜側への透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) と逆方向の透過係数 ($P_{app B \rightarrow A}$) との比 (Efflux Ratio) は、本薬及び D* の非存在下では 11.6 であったのに対し、本薬及び D* の存在下では各々 9.1 及び 7.0 に低下する傾向がみられた。

5) 血漿蛋白結合を介した薬物相互作用

リトナビルの ³H 標識体 (2 μ mol/L) 及びワルファリンの ³H 標識体 (2 μ mol/L) のヒト血漿蛋白結合率は、本薬 (0.1~20 μ mol/L) の添加により変化することはなく、いずれも 90%以上であった。一方、本薬の ¹⁴C 標識体 (0.1~20 μ mol/L) のヒト血漿蛋白結合率は、リトナビル又はワルファリンの存在下では濃度依存的に低下し、本薬の血漿中非結合型分率は、非存在下に比べて、各々最大 31%及び最大 38%上昇した⁵⁸。

6) RBV との薬物相互作用

雄性ラットに本薬 3、10 及び 30mg/kg 及び RBV 75mg/kg を単回併用経口投与した際の本薬の血漿中 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} は、本薬単独投与時と同程度であった。また、本薬併用時の RBV の血漿中 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} は RBV 単独投与時と同程度であった。

⁵⁵ ラット及びイヌでは薬物動態に性差が認められ、ヒトにおいても女性は男性に比べて血漿中曝露量が高値を示す傾向がみられたものの、臨床試験では曝露量と有害事象の発現頻度に明確な関連が認められておらず、CYP3A の基質薬を用いた薬物相互作用試験においても性差に起因する明らかな影響もみられていない。

⁵⁶ CYP 含量の低下は雄性でより顕著（雄性ラットで 40%低下、雌性ラットで 20%低下）であった。

⁵⁷ 頂側膜側から基底膜側への透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) はピンドロール (10 μ mol/L) 及びミノキシジル (10 μ mol/L) より低く、アテノロール (100 μ mol/L) より高かった。

⁵⁸ 本薬は肝クリアランス依存型の薬物と考えられるが、投与経路は経口投与であり、ヒトにおける血漿蛋白結合率 59.1~75.6%である。また、ヒトにおける経口投与後 (VX03-950-001 試験) の本薬の見かけの分布容積は 726.8~3002L であり、分布容積が大きい薬物に分類されることから、血漿蛋白結合を介した薬物相互作用により臨床的に重要な変化をもたらす可能性は低いとされている。

7) リトナビルとの薬物相互作用

雄性ラットに本薬 30mg/kg 及びリトナビル 25 mg/kg 単回併用経口投与時の本薬の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ (3.51 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び肝臓中 $AUC_{0-\infty}$ (42.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、本薬単独経口投与時の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ (2.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び肝臓中 $AUC_{0-\infty}$ (25.33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較し、各々1.6 倍及び 1.7 倍に増加した。本薬の肝臓/血漿の $AUC_{0-\infty}$ 比はリトナビルの併用又は非併用に関わらず約 12 倍であった。また、リトナビル併用時のD* の肝臓中 $AUC_{0-\infty}$ は本薬単独投与時に比べて約 2 倍高値を示した。一方、本薬 10 及び 30mg/kg とリトナビル 25mg/kg を単回併用経口投与した際のリトナビルの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、リトナビル単独投与時に比べて、各々3 倍及び 5 倍低下した。

<審査の概略>

(1) 本薬の光学変換について

本薬の C ■ 位のエピマー(D*)は pH9 付近の緩衝液中では速やかに生成したのに対し、pH7 以下の緩衝液中での生成は緩徐であったとされている⁵⁹。

機構は、本薬経口投与後の光学変換に対する外因的要因(制酸剤、食事等)の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人健康成人男性における第 I 相単回投与試験 (G060-A1 試験)において、空腹時投与及び食後投与における本薬の光学変換率は、 C_{max} で各々19.5%及び 21.6%、 AUC_{0-t} で各々24.5%及び 28.7%であった。食事によるヒト消化管内 pH の変動について、絶食時には胃、十二指腸、空腸及び回腸の pH は 1~8.1 であり、食後においては 3.1~8.0 であるとの報告⁶⁰がある。したがって、食事の有無に関わらず消化管内の pH が 8.0 付近にまで上昇する可能性はあるものの、血漿中における本薬の光学変換率に顕著な差は認められなかったことから、食事による本薬の光学変換率の変化に起因した臨床上的影響は無いと考えられた。また、エソメプラゾールを併用した薬物相互作用試験 (VX-950-TiDP24-C130 試験)において、本薬単独投与及びエソメプラゾール併用投与時の本薬の光学変換率は、 C_{max} で各々27.1%及び 29.2%、 $AUC_{0-\text{last}}$ で各々33.3%及び 34.5%であった。制酸剤による胃内 PH の影響については、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール)において胃内 PH は 8 程度にまで上昇するとの報告⁶¹や H_2 受容体拮抗薬(ファモチジン、ロキサチジン酢酸エステル)において胃内 pH は 7 程度まで上昇するとの報告^{62,63}がある。したがって、制酸剤により pH が 8 程度にまで上昇した場合においても、血漿中における本薬の光学変換に顕著な差は認められず、また、本薬及び D* の血漿中濃度に制酸剤の併用の有無による明らかな差は認められなかったことから [4. (ii) (5) 薬物相互作用の検討の項、参照]、臨床に影響することは無いと考えられた。本薬はエノール体を介して可逆的に D* 変換されることが報告されており⁶⁴、本薬から D* の生成は pH7 付近の緩衝液中では緩徐であるのに対し、pH9 付近では速やかであった。一方、ヒト血漿中では pH7 の緩衝液やラット血漿及びイヌ血漿と比べて D* 生

⁵⁹ J Med Chem 2009; 52: 7993-8001

⁶⁰ Mol Pharmaceutics 2010; 7(5): 1388-1405

⁶¹ 薬理と治療 1998; 16 suppl.3: 493-503

⁶² 日本消化器病学会雑誌 1983; 80: 694

⁶³ 臨床と研究 1985; 62: 2643-2648

⁶⁴ J Med Chem 2009; 52: 7993-8001

成速度は大きいことから、pH 以外の生化学的要因⁶⁵が存在する可能性も考えられたが、いずれの条件においても、平衡時には本薬と D* の存在比率は 60 : 40 に到達した。国内臨床試験では、日本人 C 型慢性肝炎患者での本薬の光学変換率は 26.0~39.5% (AUC_{0-8h} から算出) であり [4. (ii) (3) 1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験の項、参照]、本薬とエソメプラゾールとの併用時においても 34.5% (AUC_{0-last} から算出) と *in vitro* での変換率に近似した値を示した。

機構は、上記の回答より、本薬から D* への光学変換はヒト血漿中では pH7 のリン酸緩衝液や他の動物種に比べて速やかに平衡状態に到達すると考えられ、臨床試験において本薬の光学変換率に対する制酸剤等の影響は認められていないことを確認した。非臨床薬理試験において D* の HCV NS3-4A プロテアーゼ活性は本薬の約 1/30 と弱いことが確認されているが、消化管内の pH を変動させるような外因的要因により本薬と D* の存在比率が変化する可能性は小さいことから、pH の変動による薬効への影響は大きくないと考える。

(2) 代謝酵素及びトランスポーターに対する代謝物 (異性体) の影響について

機構は、本薬の経口投与後、血漿中に検出される代謝物 (異性体) の CYP 分子種及び P-gp 等に対する影響について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

代謝物 (異性体) の CYP 分子種及び P-gp 等に対する影響について、本薬の C 位エピマー (D*) は CYP3A4/5 に対する阻害作用を示し、また D* の存在下でジゴキシンの P-gp 輸送は本薬 (10µmol/L) と同程度低下する傾向を示すことが確認されていることから、D* については、本薬と同程度の CYP3A4/5 及び P-gp 阻害作用を有していると考えられる。本薬を反復経口投与した C 型慢性肝炎患者における定常状態下での血漿中本薬及び代謝物の総曝露量の 10%を超えた代謝物は、D* の他に PZA 及び M3 異性体 (還元代謝物) が確認されている。D* 以外の代謝物の CYP 分子種及び P-gp に対する影響に関する非臨床試験成績はないが、PZA については、抗結核薬であるピラジナミドの主活性代謝物であり、ピラジナミドによる CYP 及び P-gp に対する阻害作用や臨床相互作用事例は見いだせられなかったことから、PZA が CYP 及び P-gp へ影響する可能性は低いと推測される。一方、M3 異性体は本薬及び D* と類似した構造をしていることから、CYP3A4/5 に対する阻害の可能性はある。本薬の臨床薬物相互作用試験では、本薬を 11 日間反復経口投与後にミダゾラム (CYP3A4 の基質) 及びジゴキシシン (P-gp の基質) と併用投与を行っており、本薬は投与 2 日目、PZA 及び M3 異性体は投与 4 日目で定常状態に到達していることから、臨床薬物相互作用試験では本薬の代謝物も含めて CYP3A4 及び P-gp に対する阻害作用について評価されていると考えている。

機構は、以下のように考える。

本薬は経口投与後、血漿中に多種類の代謝物が検出されるが、CYP 分子種及び P-gp 等に対する代謝物の影響について検討した非臨床試験成績は限られているため、個々の代謝物の作用について

⁶⁵ ヒト血漿中での D* の生成に pH 以外の生化学的要因が存在するかどうか検討した結果は得られていない。

は明らかになっていないと考える。ただし、ヒト血漿中に検出される多種類の代謝物は、本薬及びその異性体 (D*) に比べて血漿中の総曝露量に占める割合が少ないこと、CYP3A4 及び P-gp の基質を用いた臨床薬物相互作用試験において代謝物も含めた本薬の曝露量への影響について評価されていることから、現在得られているデータ⁶⁶を踏まえ、本剤の臨床使用に際して特段の問題はないものとする。ただし、今後新たな知見が得られた際には、これまでに得られている結果との比較考察及び結果に与える影響等について、引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験(局所刺激性試験、抗原性試験、毒性発現の機序検討試験)が実施されている。また、本薬の代謝物及び不純物の毒性試験が実施され、その他に新添加物である E* 及び F* (F*) の毒性に関する資料が提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4.2.3.1-2)

単回投与毒性試験については、ICR マウス[本薬:0 (精製水及びプラセボ)、100、500、1000mg/kg⁶⁷]及び SD ラット [本薬:0 (精製水及びプラセボ)、100、500、1000mg/kg⁶⁷]における経口投与試験が実施された。概略の致死量は、マウス及びラットについて、いずれも 1000mg/kg 以上と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラット (28 日間、13 週間及び 6 カ月間) 及びイヌ (28 日間、13 週間及び 9 カ月間)における経口投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ラットにおいては、赤血球関連パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、精巣毒性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) の高値を伴う肝細胞の肥大及び単細胞壊死、イヌにおいては、赤血球関連パラメータの低値及び網状赤血球数の高値並びに血管炎が認められた。

日本人 C 型慢性肝炎患者に対する本薬の予定臨床用量 750mg TID 反復経口投与時 [4. (ii) (3) 1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験の項、参照] の AUC_{0-24h} ⁶⁸と反復投与毒性試験の無毒性量(ラット 6 カ月試験:30mg/kg/日未満、イヌ 9 カ月試験:雄 25mg/kg/日未満、雌 25mg/kg/日)の AUC_{0-last} の比較では、ラットで約 0.017 倍未満(雄)及び 0.042 倍未満(雌)、イヌで約 0.360 倍未満(雄)及び約 0.217 倍(雌)、また C_{max} ⁶⁹の比較では、ラットで約 0.150 倍未満(雄)及び 0.210 倍未満(雌)、イヌで約 0.913 倍未満(雄)及び約 0.629 倍(雌)とされている。

1) ラットにおける 28 日間反復経口投与試験 (4.2.3.2-2)

⁶⁶ 代謝酵素及びトランスポーターへの影響は、ヒト血漿中の主成分である本薬及び D* について検討されている。

⁶⁷ プラセボ投与群は % を、本薬投与群は (%本薬、 %) を、各々 % (%を含む) に懸濁した溶液が被験物質として用いられた。

⁶⁸ 2250mg 投与群の Day14 の AUC_{0-sh} 値を 3 倍して算出した値

⁶⁹ ヒトは 2250mg 投与群の Day14 の C_{max} 値

雌雄 SD ラット (10 週齢) に本薬を 0 (精製水及びプラセボ)、100、300 及び 1000mg/kg/日⁷⁰の用量で (各々0、50、150 及び 500mg/kg を 8 時間間隔で BID)、28 日間経口投与し、その後 28 日間休薬して回復性も検討された。投与期間中の 100mg/kg 以上の投与群で AST の高値及び回復期の 1000mg/kg 投与群の雄で AST 及び ALT の高値が認められたが、軽微な変化であり各個体の肝重量の変化との相関が認められないこと、又は群内の 1 例のみの高値に起因しており、当該個体の肝重量は対照群と同程度であることなどから、いずれも本薬投与の影響ではないと判断されている。1000mg/kg 投与群の雌で肝重量 (絶対値及び対脳重量比) の高値が投与期間終了時及び回復期間終了時に認められたことから、本試験の無毒性量は、雄 1000mg/kg/日、雌 300mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (8 週齢) に本薬を 0 (精製水及びプラセボ)、100、300 及び 1000mg/kg/日⁷¹の用量で (各々0、50、150 及び 500mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID)、13 週間経口投与し、その後 28 日間休薬して回復性も検討された。100mg/kg 以上の投与群において、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の低値及び網状赤血球数の高値、雄で AST 及び ALT の高値、肝細胞の肥大 (好酸性化、核肥大及び多核化を伴う) 及び単細胞壊死が認められ、300mg/kg 以上の投与群でアルブミンの低値、雄で γ -GTP 高値、精巣重量の低値、肝臓及び脾臓重量の高値、精母細胞及び精子細胞の減少を主体とする精上皮変性及び精巣上体の脱落精上皮、雌で肝細胞肥大及び単細胞壊死が認められ、1000mg/kg 投与群の雄で甲状腺重量の高値、精巣上体重量の低値、精巣の小型化及び軟化、精子の減少または無精子、雌で γ -GTP 及び AST の高値が認められた。なお、100mg/kg 以上の投与群で血液学的検査において、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が認められたが、出血性変化が認められなかったことから、毒性学的意義のある所見とは判断されていない。その他に 100mg/kg 以上の投与群で口周囲の赤色物及び 300mg/kg 投与群で流涎が認められたが、いずれの所見も毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。また、肝臓の CYP 活性測定において、300mg/kg 以上の投与群の雌及び 1000mg/kg 投与群の雄で CYP3A1/2 及び CYP2E1 の活性の増加が認められている。なお、本試験で認められた所見は、精巣の変化及び肝細胞の肥大を除き、回復傾向又は回復性が認められている。本試験の無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日未満と判断されている。

3) ラットにおける 13 週間低用量経口投与試験 (4.2.3.2-4)

ラットにおける 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3) では無毒性量が把握できなかったことから、肝臓の変化が低用量群から認められた雄について、より低用量での影響が検討された。

雄性 SD ラット (6~8 週齢) に本薬を 0 (プラセボ)、1、3 及び 10mg/kg/日⁷¹の用量で (各々0、0.5、1.5 及び 5mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID) 13 週間経口投与した結果、本薬投与に関連した変化は認められなかった。本試験の雄における無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

⁷⁰ プラセボ及び本薬投与群の被験物質については、マウス及びラットにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~2) と同様の処方調製された。

⁷¹ プラセボ投与群は []% E* 及び []% を、本薬投与群は []% ([]% 本薬、 []% E* 及び []%) を、各々 []% E* []% []% []% ([]%) 及び []% []% を含む] に懸濁した溶液が被験物質として用いられた。

4) ラットにおける6カ月間経口投与試験(4.2.3.2-5)

雌雄SDラット(8週齢)に本薬を0(精製水及びプラセボ)、30、100、300mg/kg/日⁷¹(0、15、50及び150mg/kgを8時間以上の間隔でBID)の用量で、6カ月間経口投与し、その後3カ月間休薬し回復性も検討された。30mg/kg以上の投与群で網状赤血球数の高値、脾臓の髓外造血の頻度増加及び肝細胞の肥大(好酸性化、核肥大及び多核化を伴う)、雄ではさらにAST、ALT及びγ-GTPの高値、肝細胞の単細胞壊死が認められた。100mg/kg以上の投与群でAPTT及びプロトロンビン時間(PT)延長、雌でAST及びγ-GTPの高値並びに肝細胞の単細胞壊死、雄でアルブミン低値及びトリグリセリドの低値、300mg/kg投与群ではヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の低値、白血球数、リンパ球数、単球数及び非染色性細胞数の高値、雌でアルブミン低値、グロブリン高値及びアルブミン/グロブリン(A/G)比の低値、雄でアルカリフォスファターゼ(ALP)、クレアチニン及び無機リンの高値、肝重量の高値、精巣重量及び精巣上体重量の低値、精巣の小型化、精巣の精上皮変性、精巣上体の脱落精上皮及び精子の減少あるいは無精子が認められた。本試験において認められた所見は、いずれも3カ月間の休薬期間終了後に回復性又は回復傾向が認められた。以上の結果から、本試験の無毒性量は30mg/kg/日未満と判断されている。

5) イヌにおける28日間経口投与試験(4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬(約6カ月齢)に本薬が0(精製水及びプラセボ)、50、150及び500mg/kg/日⁷²(0、25、75及び250mg/kgを8時間間隔でBID)の用量で4週間経口投与された。500mg/kg投与群については、一般状態悪化のため雄は8日間投与後6日間、雌は7日間投与後7日間、各々投与を中断し、その後300mg/kg/日に用量を変更して更に28日間投与したが、一般状態の悪化が顕著であったことから回復性の検討は実施されていない。全ての投与群において糞の異常(軟便、水様便、粘液便)が認められたが、プラセボ対照群及び500/300mg/kg投与群で頻度が高かった。50mg/kg以上の投与群で好酸球数の低値が散発的に認められ、投薬に起因する変化と考えられたが、その他に関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また肺の赤色/暗色巣及び肺胞内の出血が認められたが、肺の所見については解剖時の麻酔時に発現した変化であり、本薬投与との関連はないと判断されている。150mg/kg以上の投与群で体重及び摂餌量の低値、消瘦、自発運動低下、食欲低下、嘔吐、並びに赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、APTTの短縮、アルブミン及びA/G比の低値、グロブリン及びコレステロールの高値、骨髓検査で赤芽球系細胞の割合の高値及び顆粒球系細胞の割合の低値並びに肝臓及び腎臓重量の高値が認められた。なお腎臓重量の高値は血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから毒性学的に意義の低い変化と判断されている。また病理組織学的検査では種々の臓器に慢性活動性動脈炎(血管炎)及び血栓形成、骨髓の細胞数減少及び線維化、肺の慢性活動性炎症、肝臓の血管周囲炎及び類洞への細胞浸潤が認められた。500/300mg/kg投与群では、休薬期間中(500mg/kg/日の投与開始から14日目)に雄1例、300mg/kg投与開始27日目に雄1例を各々、一般状態の悪化(消瘦、自発運動低下及び努力呼吸等)のため切迫屠殺した。病理組織学的検査では、投与14日目に屠殺した個体では、骨髓の

⁷² プラセボ投与群は■%E* 及び■%■を、本薬投与群は本薬の■(■%本薬、■%E* 及び■%■)を、各々■%E* (■%■及び■%■を含む)に懸濁した溶液が被験物質として用いられた。

線維化巣、肺の慢性活動性炎症、胸腺の萎縮及び左心房の心筋炎及び心内膜炎が認められ、300mg/kg 投与開始 27 日目に屠殺した個体では、骨髄の壊死巣及び細胞数減少、心臓の冠動脈の血管炎、肝臓の胆汁うっ滞及び類洞への細胞浸潤、脾臓の髓外造血亢進と色素（褐色）沈着及び胸腺の萎縮が認められた。500/300mg/kg 投与群の生存例ではリンパ球数の低値、総ビリルビン、ALT、AST、トリグリセリド及び ALP の高値、クレアチニンの低値、骨髄検査で顆粒球系細胞と赤芽球系細胞の比（M/E 比）の低値、細胞質内塩基性物質を含んだマクロファージ、細胞融解あるいは裸核、血液希釈、空胞化または変性赤血球、巨核球数の低値、骨髄の壊死、胸骨の軟骨形成異常及び心臓の梗塞巣が認められた。なお、本試験で認められた血栓形成、心臓の梗塞巣、骨髄の線維化、細胞数減少及び壊死並びに胸骨軟骨の形成異常については、血管炎に関連した二次的変化であると判断されている。本試験の無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

6) イヌにおける 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9)

雌雄ビーグル犬（約 6 カ月齢）に本薬が 0（精製水及びプラセボ）、25、50 及び 100mg/kg/日⁷³（0、12.5、25 及び 50mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID）の用量で 13 週間経口投与された。対照群を含む全ての投与群で軟便または水様便が認められたが、その頻度はプラセボ対照群と 100mg/kg 投与群で高く、固体分散体の賦形剤に起因した変化と判断されている。100mg/kg 投与群において、赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値が認められ、本薬投与に関連した変化であると判断されている。また、100mg/kg 投与群では体重の低値（雄のみ）、アルブミンの低値、グロブリンの高値及び A/G 比の低値が認められたが、体重の低値については摂餌量に変化が認められないことから、血液生化学的検査の変化については肝臓の障害性の変化または他臓器の炎症性変化は認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と判断されている。本試験の無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

7) イヌにおける 9 カ月間経口投与試験 (4.2.3.2-10)

雌雄ビーグル犬（約 6～7 カ月齢）に本薬が 0（精製水及びプラセボ）、25、50 及び 100mg/kg/日⁷³（0、12.5、25 及び 50mg/kg を 8 時間間隔で BID）の用量で 6 カ月間または 9 カ月間経口投与され、その後 3 カ月間休薬し回復性が検討された。投与 6 カ月後及び 9 カ月後において、対照群を含む全ての投与群で糞の色調異常（黒色、黄褐色、黄色あるいは緑色の便）が認められたが、100mg/kg 投与群でその頻度が高かった。

投与 6 カ月後については、25mg/kg 以上の投与群でコレステロールの高値及び肝臓重量の高値が認められたが、コレステロールの高値は変化の程度が軽度であること、肝臓重量については病理組織学的変化を伴っていないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。50mg/kg 投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値（投与 13 週、雄のみ）、50mg/kg 以上の投与群で ALP の高値、100mg/kg 投与群においては、雌 2 例で自発運動低下、食欲低下及び消瘦が認められ、そのうち 1 例では痙攣（頭、頸及び肩部）、斜頸及び粘膜蒼白が認められた。また体重（群平均）の低値（雄のみ）、赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、リンパ球数及び血小板数の高値、アルブミン及び A/G 比の低値、グロブリンの高値が認め

⁷³ プラセボ及び本薬投与群の被験物質については、ラット 13 週間経口投与試験（4.2.3.2-3）と同様の処方調製された。

られた。病理組織学的検査では 100mg/kg 投与群で血管炎が心臓（冠動脈）及び胃に認められており、その他に認められた骨髄の線維化、細胞の減少及び壊死、胸骨軟骨の異形成並びに雌 1 例で認められた心外膜の白色斑はいずれも血管炎と関連した変化と判断されている。さらに 100mg/kg 投与群では肝臓で血管周囲炎、好酸性色素沈着クッパー細胞の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められた。以上より、本試験の 6 カ月間投与における無毒性量は赤血球系パラメータの低値などの所見に基づき、雄で 25mg/kg/日、雌で 50mg/kg/日と判断されている。

投与 9 カ月後については、25mg/kg 投与群の雄で血管炎（心臓の冠動脈）、25mg/kg 以上の投与群で、骨髄検査で赤芽球系細胞の割合の高値、顆粒球系細胞の割合の低値及び M/E 比の低値が認められたが、細胞成熟過程の異常は認められなかった。50mg/kg 投与群の雌で血管炎（卵巣）、50mg/kg 以上の投与群でコレステロールの高値、肝臓で好酸性色素沈着クッパー細胞の増加、100mg/kg 投与群で体重の軽度な低値（雄のみ）、赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、好塩基球数の低値、アルブミン及び A/G 比の低値、グロブリン及び ALP の高値、血管炎（心臓の冠動脈及び精巣上部）、骨髄の線維化、細胞の減少及び壊死、肝臓の血管周囲炎及び脾臓の髄外造血亢進が認められた。100mg/kg 投与群では自発運動低下、食欲低下及びうずくまりが雌 1 例に認められた。なお、3 カ月間の休薬後には 100mg/kg 投与群におけるコレステロールの高値及び骨髄の線維化を除き、いずれの所見についても回復性が認められ、またコレステロールの高値についても回復傾向が認められた。本試験の 9 カ月間投与における無毒性量は、雄の 25mg/kg/日以上及び雌の 50mg/kg/日以上以上の投与群で血管炎が認められたことから、雄 25mg/kg/日未満、雌 25mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1）、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（4.2.3.3.1-2）及びマウス経口投与小核試験（4.2.3.3.2-1）が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

なお、開発初期において VRT-111950（本薬の初期合成品）及び VRT-108720〔本薬及び D* の混合物（ラセミ体）〕の遺伝毒性試験が実施され、下記の結果が示された。VRT-111950 を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.7.7-1）においてラット肝 S9 非存在下及び存在下の 4 時間処理群で変異コロニーの増加が認められたが、試験に用いられた被験物質の特性（純度）分析が実施されていなかったことから適切に評価できないと判断されている。VRT-108720 については、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.7.7-2）及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（4.2.3.7.7-3）において陽性の結果が示されたが、マウス骨髄を用いた小核試験（4.2.3.7.7-4）では遺伝毒性は示されなかった。VRT-108720 の遺伝毒性試験に用いられた被験物質は約 10%の不純物を含有しており、また本薬及び代謝物 D* [3. (iii) (6) 5) ②代謝物の遺伝毒性についての項、参照] の遺伝毒性試験結果が陰性であったことから、VRT-108720 の遺伝毒性試験における陽性の結果は不純物に起因した可能性が高く、本薬の遺伝毒性の評価に用いるのは適切ではないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、本薬は臨床で 6 カ月を超えて使用されることがないこと、遺伝毒性試験に

において本薬の遺伝毒性は示されていないこと [3. (iii) (3) 遺伝毒性試験の項、参照] 並びにラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において、前がん病変あるいは増殖性病変が認められなかったこと [3. (iii) (2) 反復投与毒性試験の項、参照] から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びラットにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける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が実施された。なお、ウサギは本薬投与時の AUC が著しい低値を示したことから、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。本薬投与に関連する主な所見として、ラットで精巣毒性に起因する雄の生殖能に対する影響、着床後死亡率の高値及び出生児の体重低値が認められた。その他には、雌の生殖機能、胚・胎児の発生、新生児の成長発育に及ぼす毒性影響は認められず、ラットにおいて雄の生殖能に関する無毒性量 (100mg/kg/日)⁷⁴及び F1 出生児に体重低値が認められた試験⁷⁵の無毒性量 (150mg/kg/日) とヒトの臨床用量 (2250mg/日) での曝露量の比較では、C_{max} で各々 0.4 倍及び 0.3 倍、AUC で各々 0.09 倍及び 0.04 倍とされている。なお、マウス及びラットで本薬及び代謝物 D* の胎盤通過性及び胎児移行性 [3. (ii) (2) 4) 妊娠マウス及び妊娠ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児への移行性の項、参照] 並びにラットで本薬及び代謝物 D* の乳汁移行性 [3. (ii) (4) 4) 乳汁排泄の項、参照] が認められている。

本薬には催奇形性は認められなかったものの、本薬は臨床において催奇形性物質として知られている RBV との併用が予定されていることから、RBV の使用上の注意に準じた適切な避妊措置が必要と判断されている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雄性 SD ラットに本薬を 0 (精製水及びプラセボ)、30、100 及び 300mg/kg/日⁷⁶ (0、15、50 及び 150mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID) の用量で、一次交配前 70 日間、一次交配期間及び二次交配期間⁷⁷終了まで継続して経口投与し、12 週間の休薬後に三次交配を行った。なお、0 (精製水) 及び本薬 300mg/kg/日投与群の一部はサテライト群とし、投与 30 日、一次交配初日、二次交配初日、休薬 30 日及び休薬終了時に剖検し、精子検査、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査を行った。雌性 SD ラットには、本薬を 0 (精製水及びプラセボ)、150、250 及び 500mg/kg/日⁷⁶ (0、75、125 及び 250mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID) の用量で、交配 (一次交配) 前 15 日から妊娠 7 日まで経口投与した。二次交配及び三次交配には無処置の雌を用いた。雄では 100mg/kg 以上の投与群において流涎、口腔周囲の赤色又は橙色付着物及び摂餌量の軽度な高値が認められたが、体重に影響が認められなかったことなどから、いずれも毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。三次交配後の剖検所見では 300mg/kg 投与群で精巣重量の低値が認められたが、精子濃度及び精子運動能に異常は認められなかった。雌では、150mg/kg 投与群で摂餌量の軽

⁷⁴ ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

⁷⁵ ラットにおける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 (4.2.3.5.3-1)

⁷⁶ プラセボ及び本薬投与群の被験物質については、ラット 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3) のプラセボ及び本薬投与群の被験物質と同様の処方調製された。

⁷⁷ 一次交配期間 (16 日間) 終了後、14 日後に二次交配期間 (14 日間) を設けた。

度な高値、150mg/kg 以上の投与群で流涎及び口腔周囲の赤色付着物が認められたが、体重に影響が認められなかったことなどから、いずれも毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。

一次交配では雄 300mg/kg 投与群と雌 500mg/kg 投与群の交配において、着床前死亡率の軽度な増加が認められ、また着床数及び生存胚数が対照群に比べて低値であったが、着床数及び生存胚数の低値については試験実施施設の背景値の範囲内であることから、本薬投与による影響ではないと判断されている。二次交配（無処置雌との交配）では、雄 300mg/kg 投与群で着床後胚死亡率の高値が認められ、本薬投与による影響と判断されている。なお、三次交配では影響は認められなかった。

雄動物の本薬 300mg/kg 投与群の精子検査、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査においては、投与終了時（二次交配終了時）に精巣の小型化、紫色化、弛緩及び精巣上体の小型化が認められ、休薬 30 日に精巣及び精囊重量の低値、休薬期間終了時に精囊の重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、投与 30 日以降、二次交配終了までの本薬投与期間中において、精上皮細胞の変性・壊死及び脱落、肥大した遺残体の増加、ステップ 19 精子細胞のステージ IX 及び X への遺残、セルトリ細胞の空胞化が認められ、特に一次交配初日及び二次交配初日には精上皮細胞の変性・壊死が広範囲に及ぶ例が認められた。また精巣上体には精上皮細胞の剥離及び遺残体が認められた。これらの変化は、休薬により回復性が認められた。

本試験の無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 300g/kg/日、雄親動物の生殖能に対して 100mg/kg/日、雌親動物の一般毒性及び生殖能に対して 500mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①マウスにおける試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 ICR マウスに本薬を 0（精製水及びプラセボ）、100、300 及び 1000mg/kg/日⁷⁸（各々 0、50、150 及び 500mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID）の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した試験で、母動物に対する影響は認められなかった。胚・胎児では、1000mg/kg/日投与群の検査胎児数（総数）に対する異常胎児数（総数）の割合（0.202 : 45/223）が、溶媒対照群（0.154 : 44/286）と比較して高値になったものの、一腹（同腹）児平均を比較の基本単位として評価した場合、1000mg/kg 投与群の割合（20.7±16.4）と溶媒対照群の割合（15.1±12.0）に有意差が認められていないことから、本薬投与とは関連のない所見と判断されている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児の発生に対して 1000mg/kg/日と判断されている。

②ラットにおける試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠 SD ラットに本薬を 0（精製水及びプラセボ）、50、150、250 及び 500mg/kg/日⁷⁸（各々 0、25、75、125 及び 250mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID）の用量で、妊娠 7 日から 17 日まで経口投与した。母動物では、250mg/kg 以上の投与群で口腔周囲の赤色または透明な付着物及び流涎、500mg/kg 投与群で脱毛が認められたが、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。胎児には本薬投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物の一

⁷⁸ プラセボ及び本薬投与群の被験物質については、ラット 13 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）のプラセボ及び本薬投与群の被験物質と同様の処方調製された。

般毒性、生殖能及び胚・胎児に対して 500mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに本薬を 0 (精製水及びプラセボ)、50、150 及び 500mg/kg/日⁷⁹各々 0、25、75 及び 250mg/kg を 8 時間以上の間隔で BID) の用量で、妊娠 7 日から哺育 20 日まで経口投与した。母動物では、500mg/kg 投与群において脱毛及び流涎が認められたが、毒性学的意義はないと判断されている。また 500mg/kg 投与群において妊娠 7~10 日に体重及び摂餌量の一過性の低値及び授乳中に体重及び体重増加量の高値が認められたが、妊娠期間中の変化については妊娠期間全体の体重増加量に変化は認められなかったこと及びラットにおける胚・胎児発生に関する試験 [3. (iii) (5) 2) ②ラットにおける試験の項、参照] では体重増加量に影響は認められなかったこと、授乳中の変化については背景データの範囲内であることなどから、いずれも本薬投与による毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。F1 出生児については、150mg/kg 以上の投与群において、離乳前及び離乳後に体重の低値が認められたが、150mg/kg 投与群については体重の変化の程度が軽微であることから毒性学的意義はないと判断されている。F1 妊娠雌については、150mg/kg 以上の投与群において、体重の低値が認められたものの、妊娠期間中の体重増加量にはプラセボ対照群との間に差が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に対して 500mg/kg/日、F1 出生児に対して 150mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜刺激性試験 (4.2.3.6-1) 及びウサギ皮膚刺激性試験 (4.2.3.6-2) が実施され、本薬の角膜及び皮膚への刺激性は陰性と判断されている。

2) 抗原性試験

①マウスにおける局所リンパ節アッセイ (4.2.3.7.1-1)

雌性 CBA/Ca 系マウス (約 8~12 週齢) の耳介背部に本薬を 0、10、25 及び 50% の濃度で媒体 (アセトン:オリーブ油=4:1 v/v) に懸濁し、25 μ L を 1 日 1 回、3 日間塗布した。6 日目にメチル-³H 標識チミジン (³HTdR) を尾静脈から投与し 5 時間後に耳介リンパ節を摘出し、リンパ節に取り込まれた ³HTdR の放射活性を測定したところ、いずれの濃度においても ³HTdR 取り込みの有意な増加は認められなかったことから、本薬の皮膚感作性は陰性と判断されている。

3) 毒性発現の機序に関する試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験及び受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において認められた精巣毒性のヒトへの外挿性を検討する目的で、ラット、イヌ及びヒトのテストステロン受容体に対する本薬の結合性を検討する試験が実施された。また、臨床試験において血中ヘモグロビン量の減少が認められたため、ヒト赤血球に対する本薬の直接作用を検討する試験が

⁷⁹ プラセボ及び本薬投与群の被験物質については、ラット 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3) のプラセボ及び本薬投与群の被験物質と同様の処方調製された。

実施された。

①ラット及びヒトのテストステロン受容体に対する結合性試験（参考資料：4.2.3.7.3-1）

本薬及び本薬の代謝物 D* 各々0.1~10 μ M の濃度で、ラットのテストステロン受容体（遺伝子組換え大腸菌由来）又はヒトのテストステロン受容体（ヒト前立腺癌 LnCAP 細胞由来）との結合性について検討された。その結果、本薬及び D* のラットテストステロン受容体に対する結合率は 10 μ M で各々34%及び 16%であり、ヒトテストステロン受容体に対する結合率は 10 μ M で各々4%及び 0%であった。以上より、本試験では、本薬及び D* はラットテストステロン受容体に対しては結合性が認められたが、ヒトテストステロン受容体には結合性は認められなかったと判断されている。

②イヌのテストステロン受容体に対する結合性試験（参考資料：4.2.3.7.3-2）

本薬 0.1~10 μ M の濃度で、イヌのテストステロン受容体（イヌ前立腺由来）との結合性を検討した結果、本薬のイヌテストステロン受容体に対する結合率は 10 μ M で 0.81%であり、本薬の結合性は認められなかったと判断されている。

③*in vitro* におけるヒト赤血球への直接作用の評価（参考資料：4.2.3.7.3-3）

本薬を 80 μ M の濃度で、グルタチオン（GSH）枯渇剤であるマレイン酸ジエチル（DEM）の共存下及び非共存下でヒト赤血球に 24 時間曝露し、浸透圧脆弱性（溶血性）、脂質過酸化（チオバルビツール酸反応性物質 TBARS 生成）、GSH 含量及びアデノシン三リン酸（ATP）含量に与える影響を評価した。陽性対照として、赤血球への直接的な毒性作用が報告されている RBV（1000 μ M）を用い、また本薬（80 μ M）及び RBV（1000 μ M）の共曝露による相加的または相乗的効果についても評価した。その結果、DEM の有無に関わらず本薬は浸透圧脆弱性、脂質過酸化及び ATP 含量には影響を与えなかった。DEM 非共存下において、GSH 含量の軽微な低下が認められたが、他の評価項目に影響が認められなかったことから毒性学的意義の乏しい変化と判断されている。RBV については、浸透圧脆弱性の亢進、ATP 含量の減少及び DEM 非共存下における GSH 含量の軽微な低下が認められたが、本薬と RBV の共曝露では、いずれの評価項目においても相加的または相乗的効果は認められなかった。以上の結果より、本薬はヒト赤血球に対して直接的な毒性作用を示さないと判断されている。

4) 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物である D* の遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験）及び VRT-841125 の抗原性試験（マウス局所リンパ節アッセイ及びモルモットマキシマイゼーション試験）が実施された。

① D* の復帰突然変異試験（4.2.3.7.5-1）

ネズミチフス菌及び大腸菌を用い、ラット S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で最高 5000 μ g/プレート の用量で評価した結果、復帰変異コロニー数の増加は認められず、D* は遺伝子突然変異を誘発しないものと判断されている。

②VRT-841125 の抗原性試験 (4.2.3.7.1-3~4)

マウスにおける局所リンパ節アッセイにおいては、VRT-841125 の皮膚感作性は陰性と判断されているが、モルモットマキシマイゼーション試験においては、VRT-841125 は 1 次及び 2 次惹起において対照群に比べて高い皮膚症状スコアが認められたことから、皮膚感作性は陽性と判断されている。

5) 代謝物の安全性について

臨床使用における代謝物のデータ [3. (ii) (3) 2) ヒトの血漿中代謝物の項、参照] に基づき、血漿中総曝露量（本薬及び本薬の代謝物の合計）の 10%を超えることが示唆された代謝物 D*、PZA 及び VRT-0922061 の安全性について、一般毒性及び遺伝毒性の観点から説明がなされた。

① 代謝物の一般毒性について

D* については、ヒト臨床用量投与時の曝露量⁸⁰が、ラット毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、並びにヒトへの外挿性が低いと考えられる精巣毒性及び肝毒性以外の毒性変化が認められなかった用量⁸¹における曝露量を下回ったものの、イヌ毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値以外に毒性変化が認められなかった用量⁸²における曝露量を上回った（イヌはヒトの C_{max} 及び AUC の各々 182% 及び 110%）ことから、安全性は確認されたと判断されている。

PZA については、ヒト臨床用量投与時の曝露量⁸⁰が、ラット毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、並びにヒトへの外挿性が低いと考えられる精巣毒性及び肝毒性以外の毒性変化が認められなかった用量⁸¹の曝露量を下回り、イヌ毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値以外に毒性変化が認められなかった用量⁸²における AUC はヒトの AUC の 64%であったものの、C_{max} はヒトの C_{max} の 117%であったことから、安全性は確認されたと判断されている。

VRT-0922061 については、ラット毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値、並びにヒトへの外挿性が低いと考えられる精巣毒性及び肝毒性以外の毒性変化が認められなかった用量⁸¹及びイヌの毒性試験において赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値以外に毒性変化が認められなかった用量⁸²における曝露量はヒトの曝露量⁸⁰をいずれも下回った（ラットの C_{max} 及び AUC は各々ヒトの 2% 及び 1%、イヌの C_{max} 及び AUC は各々ヒトの 40% 及び 24%）。VRT-0922061 は、本薬の側鎖部分の α,β -ジケト構造の片方のケト基のみが還元されヒドロキシ基に変換された構造であり、本薬の化学構造と大きな相違はない。また、このような脂肪族側鎖のケト還元は第 I 相の代謝において薬物を排泄、解毒に導くようなより極性の高い代謝物に変換する反応であり、その反応生成物が毒性に関与した報告はない。さらに、本薬の側鎖部位は抗ウイルス活性に重要な部分であり、レプリコンアッセイにおける IC₅₀ 値が本薬 0.367 μ M であるのに対し、VRT-0922061 の IC₅₀ 値は 30 μ M 以上であった [3. (i)

⁸⁰ 海外第 II 相試験 (VX05-950-104EU 試験) において、本薬 750mg TID を PEG-IFN α -2a 及び RBV と併用投与し、本薬の血漿中濃度が定常状態に達したと推察される投与 85 日のデータを基に算出した曝露量 (AUC_{0-4h} 及び C_{max})

⁸¹ ラットにおける 6 カ月間反復投与毒性試験の 300mg/kg/日の投与 91 日目の血漿中曝露量を基に算出された AUC_{0-4h} 及び C_{max}

⁸² イヌ 13 週間反復投与毒性試験の 100mg/kg/日の投与 43 日目の血漿中曝露量を基に算出された AUC_{0-4h} 及び C_{max}

(1) 4) 代謝物の抗 HCV 活性の評価の項、参照] ことから、VRT-0922061の薬理的及び生物学的な活性は弱いと考える。以上より、VRT-0922061 について、毒性学的な観点から安全性は確認されたと判断されている。

② 代謝物の遺伝毒性について

D* は細菌を用いた復帰突然変異試験 [3. (iii) (6) 4) ① D* の復帰突然変異試験の項、参照] において遺伝毒性が示されず、また本薬のマウス小核試験 [3. (iii) (3) 遺伝毒性試験の項、参照] において陰性が示された最高用量 2000mg/kg 投与時の曝露量がヒトでの曝露量⁸⁰を上回っていた [マウス/ヒト (%) は AUC_{0-4h} : 241%、C_{max} : 484%] ことから、遺伝毒性の懸念はないと判断されている。

PZA については、本薬のマウス小核試験 [3. (iii) (3) 遺伝毒性試験の項、参照] において陰性が示された最高用量 2000mg/kg 投与時の曝露量がヒトでの曝露量⁸⁰を上回っていた (マウス/ヒト (%) は AUC_{0-4h} : 109%、C_{max} : 355%)。また PZA は抗結核薬として本邦でも承認されているピラジナミドの主活性代謝物であるが、ピラジナミドの細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性との報告⁸³があること及びピラジナミドのラット又はマウスを用いたがん原性試験 (混餌投与) では 10000ppm の高用量まで発がん性がないことが報告されている⁸⁴ことから、遺伝毒性の懸念はないと判断されている。

VRT-0922061 については、陰性を示した本薬及び D* の細菌を用いる復帰突然変異試験 [3. (iii) (3) 遺伝毒性試験及び (6) 4) ① D* の復帰突然変異試験の項、参照] におけるラット肝 S9 代謝活性化条件と同じ条件における生成量を検討した結果、本薬では 1% 以下、D* では約 2%の生成が認められ、その生成量はヒトにおける曝露量⁸⁰ (C_{max}) の 3~5 倍に相当した。また DEREK を用いた構造活性相関解析において VRT-0922061 に遺伝毒性を示唆するアラートは認められなかった。さらに、本薬のマウス小核試験 [3. (iii) (3) 遺伝毒性試験の項、参照] において陰性が示された最高用量 2000mg/kg 投与時の曝露量がヒトでの曝露量⁸⁰を上回っていた [マウス/ヒト (%) は C_{max} : 119%]。以上より、VRT-0922061 については、遺伝毒性の懸念はないと判断されている。

6) 不純物の毒性試験

①安全性確認の必要な閾値⁸⁵を超えて規格設定されている不純物の毒性試験

本薬の原薬及び製剤中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値 (原薬 0.05%、製剤 0.15%)⁸⁵ を超えて規格設定されている不純物 I*、G*、D*、J* 及び H* について、遺伝毒性試験 [4.2.3.7.6-7~8 及び 3. (iii) (6) 5) ② 代謝物の遺伝毒性の項、参照] 又は DEREK を用いた遺伝毒性に関する構造活性相関検索及びラット 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.7.6-9) が実施され、安全性上の問題はないと判断されている。

⁸³ Environ.Mutagen. 1987; 9 (SUPPL.9) : 1-110

⁸⁴ National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series NCI-CG-TR-48, 1978

⁸⁵ 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発 第 1216001 号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発 第 0624001 号) 参照

②その他の不純物の遺伝毒性試験

その他の不純物又は分解物として、A*⁸⁶及びB* の遺伝毒性試験が実施された。A* は細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-2）で1回目の試験では陽性であったが、2回目の試験では陰性であり再現性が認められなかったことから擬陽性と判断されている。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験でS9非存在下の4時間処理群で250µg/mLで染色体構造異常を有する細胞の増加が認められた。また、B* は細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-4～5）においてラット及びヒト肝S9存在下で遺伝子突然変異を誘発することが示唆されたため、遺伝毒性発現機序を検討するための試験（4.2.3.7.6-6）が実施された。当該試験（4.2.3.7.6-6）では、復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-4～5）と同様の代謝活性化条件におけるグルタチオン付加体等の反応性代謝物の生成の有無及び人工胃液中における安定性について検討したところ、グルタチオン付加体及びその関連代謝物は検出されず、また人工胃液中においては塩素が外れたアミン構造に速やかに分解された。

7) 添加物の毒性について

本剤には経口投与の製剤での使用前例量を超える新添加物としてE* 及びF* が含有されていることから、E* 及びF* の安全性について、説明がなされた。

① E* について

本薬の毒性試験で使用したプラセボ対照群の被験物質に含まれていたことから、本薬の毒性試験成績に基づいて安全性を検討した結果、E* に起因すると考えられる毒性は認められなかった。なお、イヌ13週間投与試験〔3. (iii) (2) 6〕イヌにおける13週間経口投与試験の項、参照〕で認められた賦形剤に起因した変化と判断されている軟便及び水様便の頻度の増加は、体重・摂餌量並びに消化管への影響が認められず、またイヌ9カ月投与試験〔3. (iii) (2) 7〕イヌにおける9カ月間経口投与試験の項、参照〕では便の異常は認められなかったことから、毒性学的に懸念すべき変化ではないと判断されている。さらにE* の毒性に関する公知情報からは懸念すべき毒性は認められなかったことから、安全性は確認されたと判断されている。

② F* について

生体内で速やかに生体構成成分である[]と[]に分解され、さらに[]は[]に代謝されることから、これらの代謝物の毒性情報について調査された。その結果、F* の代謝物に懸念すべき毒性は認められなかったこと及びこれらの代謝物は細胞を構成する生体成分であり、いずれもトキシコフォア（毒性学的に生体成分と反応しやすい官能基）を有していないことなどから、F* の安全性は確認されたと判断されている。

<審査の概略>

(1) 赤血球への影響について

機構は、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータの低値及び

⁸⁶ A*

網状赤血球数の高値について、臨床試験においても赤血球数などへの同様の影響が認められていることから、その発現機序及びヒトにおける RBV と併用時の赤血球への影響について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値はラット及びイヌの両種で認められたが、イヌでより強く認められている。イヌ 28 日間投与試験及びイヌ 9 カ月間投与試験では肝臓で赤血球を貪食したと考えられる好酸性色素沈着クッパー細胞の増加が認められていることから、細網内皮系による赤血球貪食が亢進したことが、発現機序として推察される。さらにイヌ 28 日間投与毒性試験では、イヌ 9 カ月毒性試験に比べて顕著な一般状態の悪化及び体重低下が認められており、骨髄の病理組織学的変化が認められない用量においても赤血球系パラメータの低値が認められたことから、一般状態悪化及び体重低下が赤血球系パラメータの低値の原因となった可能性があると考えている。なお、イヌ 9 カ月間投与試験では骨髄検査で赤芽球系細胞の割合の高値及び顆粒球系細胞の割合の低値が認められたものの、赤芽球系細胞及び顆粒球系細胞の細胞成熟過程の異常は認められなかったこと及びラットにおける毒性試験では骨髄検査で異常は認められていないことから、骨髄への影響が赤血球系パラメータの低値の原因ではないと考えられた。一方で、本薬の赤血球への直接的な影響 [3. (iii) (6) 3) ③*in vitro* におけるヒト赤血球への直接作用の評価の項、参照] を検討したが、臨床使用時に推定される曝露濃度の 16 倍の濃度までヒト赤血球への影響は認められていない。

また、RBV 併用投与時のヒト赤血球への影響については、ヒト赤血球への直接作用を検討した試験 [3. (iii) (6) 3) ③*in vitro* におけるヒト赤血球への直接作用の評価の項、参照] において、本薬は RBV の赤血球に対する作用を増強しなかった。したがって、臨床において本薬、RBV 及び PEG-IFN の 3 剤併用投与時に認められたヘモグロビン量の低下について、RBV 及び PEG-IFN の 2 剤併用時に比べて相加的な傾向が認められた原因は、RBV の赤血球に対する直接的な作用の増強ではなく、上述したように本薬投与により細網内皮系による赤血球貪食が亢進したことが原因として考えられる。

赤血球系パラメータの低値は臨床試験でも認められていることから、本薬の臨床使用にあたり、注意すべき変化であると考ええる。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、本薬の赤血球への影響については臨床試験においても認められていることから、本剤の臨床使用時には定期的に血液検査を実施する等、十分に留意する必要があると考える。

(2) 肝への影響について

機構は、ラットにおける反復投与毒性試験で認められた肝逸脱酵素の上昇を伴う肝細胞の肥大及び単細胞壊死に関し、その発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラットにおける毒性試験で認められた肝臓の変化は、CYP3A1/2 及び CYP2E1 活性の高値が認められたことから、CYP の誘導作用に関連した変化であると考えている。一般的に、肝臓の CYP 誘導はげっ歯類で発現しやすく、ヒトを含む非げっ歯類では起こりにくいと考えられており、また

ラット及びイヌとの間では、pregnane X receptor (PXR) の基質結合部位における相同性に差異が認められている⁸⁷ことから、本薬はラットにのみ PXR を介した CYP3A 誘導を引き起こした可能性があると考えている。本薬の毒性試験においてもイヌでは CYP 誘導は認められず、むしろ CYP 活性の低下が認められており、また本薬のヒト初代培養細胞を用いた検討 [3. (ii) (5) 2) CYP 誘導作用 (*in vitro*) の項、参照] では CYP1A、2C 及び 3A に対する誘導は認められていない。さらに国内の C 型慢性肝炎患者における蓄積係数は 1.5~2.0 倍 (G060-A5 試験) であり、イヌと同様に本薬に対して時間依存的阻害作用を示す結果が得られている。以上より、ラットにおいて認められた肝への影響はヒトへの外挿性の低い変化であると判断している。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 精巣毒性について

機構は、ラットにおける反復投与毒性試験で認められた精巣毒性の発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬のラット 13 週間及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、精巣の精上皮変性、精巣上体の脱落精上皮、精子の減少または無精子などの精巣毒性が認められた。ラットで認められた精上皮変性は精母細胞及び精子細胞の減少を主体とする変化であり、精巣の精上皮変性の他に、遺残体の肥大または増加、ステップ 19 精子細胞のステージ IX 及び X への遺残が認められ、ステップ 19 精子細胞が通常観察されるステージ VII 及び VIII における精子形成過程への影響が推察された。精子形成のステージ VII 及び VIII におけるテストステロンの役割は重要であり、黄体形成ホルモン (LH) またはテストステロンの分泌を抑制する他の化合物でも同様の病理組織変化を誘発することが報告されている⁸⁸。本薬はラットのテストステロン受容体に結合することから [3. (iii) (6) 3) ①ラット及びヒトのテストステロン受容体に対する結合性試験の項、参照]、テストステロンの性ホルモンとしての作用を阻害することにより、精巣毒性が発現したと考えられる。また、本薬の毒性試験において精巣毒性が認められなかったイヌ及びヒトのテストステロン受容体には本薬は結合性を示さなかった [3. (iii) (6) 3) ①ラット及びヒトのテストステロン受容体に対する結合性試験及び②イヌのテストステロン受容体に対する結合性試験の項、参照] ことから、ラットで認められた精巣毒性のヒトへの外挿性は低いと考えている。また、その他の精巣毒性の発現機序として、ラットで認められた肝臓の薬物代謝酵素の誘導に関連したと考えられる肝重量増加に伴うステロイドホルモンの合成や代謝に関わる各種酵素誘導などの影響も考えられるが、ラットにおける肝への影響は前述したように、ヒトへの外挿性の低い変化と考えていることから、ヒトにおける懸念は低いと考える。さらに、国内外の臨床試験⁸⁹において男性被験者の黄体形成ホルモン (LH)、卵巣刺激ホルモン (FSH) 及びインヒビン B の測定を実施したところ、いずれのホルモンにも本薬投与による明らかな影響は認められなかったことから、ヒトにおいて精巣毒性が発現する可能性は低いと考える。

⁸⁷ Mol Endocrinol 2002;16:977-986

⁸⁸ J.Toxicol.Sci.2000; 25 (Special issue) :1-21

⁸⁹ G060-A3、G060-A5、G060-A6、G060-A7、G060-A8、G060-A9、VX05-950-104、VX-05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) コレステロールの高値について

機構は、イヌにおける反復投与毒性試験で認められたコレステロールの高値の毒性学的意義及びヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

イヌにおける毒性試験で認められたコレステロールの高値は、関連する病理組織学的変化が肝臓及びその他の臓器に認められないことから、毒性学的意義は低く、また回復期間終了後には高値を示したものの、投与期間中に比べて低下傾向が認められたことから回復性があると考えている。国内第Ⅲ相試験（G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験）においても、総コレステロール、LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールのいずれも 3 剤（本薬、RBV 及び PEG-IFN）併用期間中は 2 剤（RBV 及び PEG-IFN）併用期間中に比べて高値を示したことから、イヌにおいて認められたコレステロールの高値についてはヒトへの外挿性のある変化と考える。ただし、臨床試験においては、本薬投与終了後には、2 剤併用時と同程度まで速やかに回復したことから、回復性は良好であると考えている。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、コレステロールの高値については、臨床試験においても認められていることから、本剤の臨床使用時には定期的に検査を実施する等、十分に留意する必要があると考える。

(5) 血管炎について

機構は、イヌにおける反復投与毒性試験で認められた血管炎について、発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

一般に、イヌで認められる血管炎はその原因や病態により分類されており⁹⁰、自然発生性の血管障害もしばしば起こることが知られている⁹¹。イヌの特発性多発性動脈炎（ICP）は、自然発生性の血管障害に分類され、ビーグル犬で多く認められる⁹²。本薬のイヌにおける反復投与毒性試験で認められた所見は、体重低値、血圧及び心拍数に変化なし、アルブミン低値及びグロブリン高値など ICP の特徴と類似しており、また血管炎の発生部位及び病理組織学的変化も ICP と類似点が多いことから、本薬投与によって自然発生性 ICP の発現頻度が増加したものと考えられた。試験実施施設における ICP の背景値は入手できなかったものの、日本及び米国の動物試験施設における ICP 発現率の調査において⁹³、ICP の発現率は対照群で 3.6%（7/195 例）、投薬群で 1.4%（10/730 例）であった。一方、本薬の ICP の発現率は 28 日間反復投与毒性試験では対照群に 0%（0/12 例）、投薬群に 52%（13/25 例）、9 箇月間反復投与毒性試験（投与 6 箇月中間解剖も含む）では対照群に 0%（0/35 例）、投薬群に 11.5%（6/52 例）であった。このように、本薬のイヌ反復投与毒性試験において認められた ICP の発現率は公知情報の背景値よりも高く、本薬投与が影響した変化と考

⁹⁰ Toxicology and Applied Pharmacology 2005;203:62-87

⁹¹ Toxicol. Pathol. 1989;17(1 part 2.): 145-152

⁹² Toxicol. Pathol. 2003; 31(Suppl.): 25-31

⁹³ Jpn.J Vet Sci.1990;52(1):55-61

えられる。

イヌの ICP は毒性試験の高用量群でしばしば認められることが報告されており、ストレスが ICP 誘発のきっかけになると考えられているが⁹⁴、発生機序の詳細は解明されていない。一方、ICP 以外の薬剤起因性血管障害の発生機序はある程度解明されており、その機序は①血行動態への作用、②直接的な薬理学的あるいは毒性学的作用、③免疫学的作用の 3 つに分類されている⁹⁰。しかし、以下に述べるように、いずれの作用も本薬には認められなかった。

① 血行動態への作用

全身あるいは局所の血行動態が変化し、イヌの特に冠動脈に血管障害を誘発するとされている。本薬の安全性薬理試験 [3. (i) (3) 安全性薬理試験の項、参照] では、イヌにおいて血圧及び心拍数への影響は認められておらず、さらに副次的薬理試験 [3. (i) (2) 副次的薬理試験の項、参照] では血行動態調節に関わるアドレナリン、ムスカリン、ドパミン、セロトニン及びエンドセリン受容体、並びにカルシウムチャンネルにも本薬の結合性は認められていないことから、本薬の血行動態への作用はないと考えられる。

② 直接的な薬理学的あるいは毒性作用

血管内皮細胞及び平滑筋に存在するエンドセリン受容体を介して、血管収縮と血管拡張のバランスが損なわれて血管障害の原因となることが知られているが、副次的薬理試験 [3. (i) (2) 副次的薬理試験の項、参照] より本薬はエンドセリン受容体への結合性は認められていないことから、エンドセリン受容体を介した作用はないと考える。

③ 免疫学的作用

免疫機構の亢進による血管内皮細胞及び平滑筋への作用から血管障害が発現するとされているが、明確な機序は解明されておらず、本薬の毒性試験の中で血管炎と免疫学的作用の関与の有無を証明することは困難と考えるが、イヌ反復投与毒性試験では免疫機構が亢進したことを示唆する胸腺及び脾臓への影響は認められていないことから、免疫学的作用が血管炎に関連した可能性は低いと考える。

ヒトにおける薬剤誘発性の血管炎は細動脈または細静脈に発現することが報告されており、血管炎の発現に免疫学的機序の関与が示唆されている⁹⁵。一方、イヌの ICP は主に中大動脈に発現し⁹⁶、ヒトの血管炎とは解剖学的に発生部位が異なり、本薬のイヌにおける毒性試験で認められた ICP の発現部位も主に各種臓器に分布する中大動脈であった。また、5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬シルденаフィル⁹⁷及びプロトンポンプ阻害薬ランソプラゾール⁹⁸においてもイヌの毒性試験で ICP が認められているが、これらの薬剤を投与されたヒトにおいて多発性動脈炎が発症したとの報告はない。また、本薬の国内臨床試験においても血管炎を疑わせる有害事象は認められず、海外臨床試

⁹⁴ Toxicol. Pathol. 1989; 17(1 part 2): 94-108

⁹⁵ Toxicology and Applied Pharmacology 2005; 203 :62-87

⁹⁶ Toxicol. Pathol. 1989; 17(1 part 2.): 145-152

⁹⁷ FDA database VIAGRA (sildenafil citrate)Tablets,NDA20-895,2005

⁹⁸ Lancet 1994;343:1369-1370

験においても血管炎の有害事象の発現頻度は低く、その程度も軽度であった。したがって、イヌにおいて認められた血管炎はヒトへの外挿性の低い変化であると考え、添付文書への注意喚起のための記載は不要と考える。

機構は、海外臨床試験においても血管炎の有害事象が認められており、本薬投与と血管炎の発現との関連性について完全に否定することは現時点において困難であると考えことから、イヌにおける毒性試験において血管炎が認められていることを添付文書等に記載し、臨床現場に情報提供するべきであると考え。

(6) 遺伝毒性が認められた不純物について

機構は、遺伝毒性試験で陽性の結果が認められた不純物 A* 及び分解物 B* の遺伝毒性のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

A* 及び B* はいずれも遺伝毒性試験において遺伝毒性を示した。A* は細菌を用いた復帰突然変異で1回目の試験では軽度な復帰変異コロニー数の増加(溶媒対照群の2.1倍)が認められたものの、2回目の試験では再現性が認められず、明らかな遺伝子突然変異誘発性を示さない(擬陽性)と判断している。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験では細胞毒性の強い非生理的濃度(250µg/mL)に限って陽性が認められ、細胞毒性が軽度であった225µg/mL未満の濃度では認められなかったことから、生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えている。

また B* については、復帰突然変異試験で認められた陽性の結果は、毒性発現機序を解明するための試験(4.2.3.7.6-6)の成績より、B* 自体の化学構造(構造)に起因した可能性が考えられる。なお、B* は人工胃液中で速やかに分解されることが示唆された(4.2.3.7.6-6)ものの、経口投与時に口腔粘膜及び食道などに直接曝露する可能性があることから遺伝毒性のリスクを完全に否定することはできないと考える。

なお、遺伝毒性不純物に関する Staged-TTC の考え方⁹⁹に基づき、本薬の1日最大投薬量(2250mg/日)及び適用期間(12週間)から算出した許容濃度(ppm)以下になるよう、A* と B* の含量は制御されている[2.<審査の概略>(1)原薬の製造工程における遺伝毒性物質の管理についての項、参照]。したがって、国内市販予定製剤である本薬 250mg 錠に含有される A* 及び B* のヒトに対する遺伝毒性のリスクは低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、生物薬剤学試験として、溶出試験、生物学的同等性試験及び食事の影響試験

⁹⁹ EMEA、Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities;2006、EMEA、Question & Answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities;2009 及び FDA Guidance for Industry,Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products:Recommended Approaches, Draft;2008

が実施された。本薬及びD* の血漿及び尿中濃度の測定には LC/MS/MS¹⁰⁰、PEG-IFN α -2b の血清中濃度の測定には電気化学発光 (ECL) 免疫測定法¹⁰¹、RBV の血清中濃度の測定には LC/MS/MS¹⁰²が用いられた。

(1) 溶出試験

C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第 I 相試験 (G060-A3 及び G060-A5 試験)、国内第 II 相試験 (G060-A7 試験) 及び国内第 III 相試験 (G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験) に使用された今回の申請製剤である製剤 B (250mg 錠) と海外臨床試験で使用された製剤 B' (375mg 錠) の溶出挙動は類似しており、両製剤の平均溶出率は約 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において $\pm 10\%$ の範囲内にあり f2 関数は 90 であった。また、個々の溶出率は、いずれの製剤においても、全ての時点において平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲内であった¹⁰³。

(2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1 : VX06-950-010 試験<2007 年 4 月~2007 年 7 月>)

外国人健康成人男性 114 例 (薬物動態解析対象) を対象に、製剤 B' (375mg 錠) と初期の臨床試験で使用された製剤 A (250mg 錠) を 750mg 単回経口投与 (空腹投与又は食後¹⁰⁴投与) 時の生物学的同等性についてクロスオーバー法¹⁰⁵による検討がなされた。各製剤の投与は 7 日間間隔で行われた。

空腹時投与において、製剤 A 及び製剤 B' を 750mg 空腹時単回経口投与した際の C_{\max} の平均値 (標準偏差) は、各々 0.51 (0.37) 及び 0.48 (0.34) $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ の平均値 (標準偏差) は各々 3.67 (2.60) 及び 3.77 (2.79) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。製剤 A に対する製剤 B' の C_{\max} 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、各々 95.8% (86.9~105.6%) 及び 102.6% (94.8~111.0%) であり、いずれのパラメータも規定の範囲 (80~125%) 内であったことから、空腹時投与において両製剤は生物学的に同等と判定された。

食後投与において、製剤 A 及び製剤 B' を 750mg 食後単回経口投与した際の C_{\max} の平均値 (標準偏差) は、各々 1.60 (0.70) 及び 2.14 (0.90) $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ の平均値 (標準偏差) は各々 9.98 (5.07) 及び 13.52 (7.57) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。製剤 A に対する製剤 B' の C_{\max} 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、各々 131.8% (121.6~142.8%) 及び 132.0% (121.7~143.2%) であり、いずれのパラメータも規定の範囲 (80~125%) に収まらなかった。

(3) 食事の影響試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験 (5.3.1.1-1 : G060-A1 試験<2006 年 6 月~2006 年 12 月>)

日本人健康成人男性 12 例 (各群 6 例 : 薬物動態解析対象) を対象に、製剤 A (250mg 錠) 250mg

¹⁰⁰ 定量下限は 2ng/mL

¹⁰¹ 定量下限は 30pg/mL

¹⁰² 定量下限は 50pg/mL

¹⁰³ 製剤 B と製剤 B' は有効成分の含量が異なるのみで、各々の処方成分の組成比は同一であることから、処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (一部改正 : 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に準じて A 水準とされている。

¹⁰⁴ 食後 30 分 (ミルク以外の液体飲料は含まない中脂肪食)

¹⁰⁵ 食後投与は 2 群 2 期、空腹時投与は 2 群 4 期

又は 750mg を空腹時及び食後（約 700kcal の和食）30 分に単回経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響について検討された。空腹時投与と食後投与の間の休薬期間は 8 日間以上とされた。

本薬の t_{max} （中央値）は、空腹時投与では 250mg 及び 750mg で各々 4.50 時間及び 4.00 時間、食後投与では 250mg 及び 750mg のいずれも 4.00 時間であった。 $t_{1/2}$ （平均値）は、空腹時投与では 250mg 及び 750mg で各々 3.22 時間及び 7.41 時間、食後投与では 250mg 及び 750mg で各々 2.93 時間及び 3.97 時間であった。食後投与時と空腹時投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（90% 信頼区間）は、250mg 投与群では各々 2.87（2.14～3.84）及び 2.43（1.92～3.06）、750mg 投与群では各々 7.57（4.90～11.69）及び 5.26（3.68～7.52）であり、食後投与時の曝露量は空腹時投与に比べて増大することが確認された。 D^* の C_{max} 及び AUC_{0-t} も空腹時投与時に比べて食後投与で高値を示した。

2) 日本人健康成人男性を対象とした食後服薬時間の影響試験（5.3.1.1-2：G060-A4 試験＜2007 年 6 月～2007 年 7 月＞）

日本人健康成人男性 18 例（各群 9 例：薬物動態解析対象）を対象に、製剤 A（250mg 錠）を 750mg 食後（約 700kcal の和食）30 分及び食後 2 時間に単回経口投与した際の薬物動態について 2 群 2 期クロスオーバー法による検討がなされた。各期の休薬期間は 8 日間とされた。

食後 30 分及び食後 2 時間に単回経口投与時の C_{max} （平均値）は各々 1.67 μ g/mL 及び 1.85 μ g/mL、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 10.84 μ g \cdot hr/mL 及び 11.03 μ g \cdot hr/mL、 t_{max} （中央値）は各々 3.75 時間及び 3.25 時間、 $t_{1/2}$ （平均値）は各々 3.46 時間及び 3.41 時間であり、食後 30 分と食後 2 時間の単回投与では本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

3) 外国人健康成人を対象とした食事及び食事成分の影響試験（5.3.1.1-3（参考資料）：VX-950-TiDP24-C121 試験＜2007 年 9 月～2008 年 1 月＞）

外国人健康成人 30 例（薬物動態解析対象）を対象に、製剤 B'（375mg 錠）を 750mg 空腹時及び食後¹⁰⁶2 時間に単回経口投与した際の薬物動態について 5 群 5 期クロスオーバー法による検討がなされた。各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

空腹時投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、標準食摂取後の投与に比べて各々 83%及び 75%低下した。高カロリー高脂肪食摂取後に投与した際の本薬の C_{max} は標準食摂取後と同程度であり、 AUC_{0-last} は標準食摂取後の投与に比べて 19%上昇した。また、低カロリー高蛋白食摂取後に投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、標準食摂取後の投与に比べて各々 25%及び 26%低下した。低カロリー低脂肪食摂取後に投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、標準食摂取後の投与に比べて各々 38%及び 39%低下した。

<審査の概略>

(1) 食後投与時の製剤 A と製剤 B'の曝露量について

外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験（VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験）では製剤 A（250mg 錠）と製剤 B'（375mg 錠）を用いた 750mg 投与時の定常

¹⁰⁶ 標準食（533kcal、脂肪 21g）、高カロリー高脂肪食（928kcal、脂肪 56g）、低カロリー高蛋白食（260kcal、脂肪 9g）、低カロリー低脂肪食（249kcal、脂肪 3.6g）

状態における本薬の曝露量に差はみられなかったのに対し、健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（VX06-950-010 試験）の食後投与では製剤 B'は製剤 A に比べて本薬の曝露量は高値を示した。

機構は、両製剤の曝露量について、試験間で異なる結果が得られた要因を考察するよう求めた。申請者は、以下のとおり回答した。

背景因子について、生物学的同等性試験では海外第 II 相試験に比べて被験者の年齢が若干低かったが、体重、身長及び BMI はほぼ同様であった。C 型慢性肝炎患者を対象とした 7 試験¹⁰⁷のデータを統合した PPK 解析では共変量（年齢、体重及び人種差など）のうち、体重のみが本薬のクリアランスに影響することが明らかとなったが、体重により説明される本薬の個体間変動は母集団全体のクリアランスの個体間変動に比べて小さかったことから、背景因子が影響した可能性は低いと考えられる。

併用薬剤について、海外第 II 相試験では PEG-IFN α 又は PEG-IFN α 及び RBV が併用されていたことから、これらの併用薬剤が本薬に与える影響について検討した結果、ラットに本薬 10mg/kg と RBV 75mg/kg を併用投与したときの本薬の C_{max} 、 t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、単独投与時と同程度であった。また、海外第 II 相試験（VX05-950-104EU 試験）で RBV は本薬の定常状態における曝露量に影響を及ぼさないことが確認されており、RBV は本薬の吸収過程に影響しないと考えられる。一方、PEG-IFN α については、外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I b 相併用反復投与試験（VX05-950-103 試験）において、PEG-IFN α （180 μ g 皮下投与）と本剤（750mg TID）併用反復投与時（Day15）の AUC_{0-8h} 及び C_{max} は、本剤単独の反復投与時に比べて各々 38%及び 43%高値を示した。当該試験では製剤 A が使用されているが、PEG-IFN α が皮下投与され製剤の溶解・吸収過程に直接影響しないことを考慮すると、PEG-IFN α による本薬の曝露量の増加作用が製剤間で異なる可能性は低いものとする。以上より、本剤と併用される PEG-IFN α 及び RBV が製剤 A 及び製剤 B'の BA に影響した可能性は低く、併用薬剤が影響した可能性は低いと考えられる。

被験者の病態について、外国人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（VX07-950-016 試験）における本薬単独反復投与群と、先の C 型慢性肝炎患者を対象とした VX05-950-103 試験における本薬単独反復投与群のデータを用いて、健康被験者と C 型慢性肝炎患者の本薬の血漿中動態を比較した結果、本薬 750mg TID 反復投与時の両試験の本薬の C_{max} はほぼ同様であり、C 型慢性肝炎の病態が本薬の曝露量に影響した可能性は低いと考えられる。

健康被験者の食後投与時に製剤 B'で曝露量が高値を示した原因は特定できなかったが、本薬は溶解度が低く膜透過性が中程度であること、本薬の BA は食事に影響されることから、製剤 A 及び製剤 B'の間の溶解及び吸収過程に差が生じ、食後単回投与時では製剤 B'で吸収量が増加した可能性が考えられる。なお、海外臨床試験¹⁰⁸結果に基づく PPK 解析において、製剤 A と製剤 B'の違いは BA に影響しないことが確認されている。

機構は、以下のように考える。

本剤の BA は食事の影響を受け、空腹時には曝露量が大幅に低下することから、服薬時期は「食

¹⁰⁷ 第 II b 相試験（VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験）、第 II a 相試験（VX-950-TiDP24-C208 試験）、第 III 相試験（VX07-950-108、VX08-950-111 及び VX-950-TiDP24-C216 試験）

¹⁰⁸ 第 II b 相試験（VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験）、第 II a 相試験（VX-950-TiDP24-C208 試験）、第 III 相試験（VX07-950-108、VX08-950-111 及び VX-950-TiDP24-C216 試験）

後投与」と規定されている。得られている試験成績より、C型慢性肝炎患者を対象にした第Ⅱ相試験における定常状態では両製剤の曝露量に大きな違いは見られていないが、健康成人を対象にした生物学的同等性試験においては食後投与で製剤Aと製剤B'（国内市販予定製剤）の曝露量に違いが認められ、両製剤は生物学的に同等と判定されていない。したがって、製剤A¹⁰⁹が用いられた食後投与での試験成績の利用にあたっては、（試験結果のみならず）各試験で使用された製剤についても適切に情報提供することが望ましいと考える。なお、国内市販予定製剤とされた製剤B¹¹⁰（250mg錠）は、製剤B'（375mg錠）との生物学的同等性が確認されていること、及び有効性及び安全性の検証に用いられた国内第Ⅲ相試験での使用製剤と同一であることから、本剤の国内市販製剤としての承認には問題ないと考える。

(2) 食事の影響について

食事及び食事成分の影響に関する海外試験（VX-950-TiDP24-C121試験）の結果、低カロリー高蛋白食（260kcal、脂肪9g）又は低カロリー低脂肪食（249kcal、脂肪3.6g）摂取後に投与した際の本薬の曝露量（C_{max}及びAUC_{0-12h}）は、標準食（533kcal、脂肪21g）摂取後の投与に比べて、低カロリー高蛋白食摂取後では20%以上、低カロリー低脂肪食摂取後では30%以上低下することが確認されている。

機構は、本薬服薬後の曝露量は食事成分により変動し、特に低カロリー低脂肪食摂取後の投与では曝露量が大きく低下することが懸念されることから、本薬の投与にあたっては、服薬前に摂取する食事成分、特に脂肪摂取量により本薬の曝露量が影響を受ける旨についても情報提供資料等で適切に注意喚起を行う必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬250mg錠（以下、本剤）の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験1試験¹¹¹及び食後服薬時間の影響試験1試験¹¹²、日本人C型慢性肝炎患者を対象とした反復投与試験2試験が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした単回投与試験2試験及び反復投与試験2試験¹¹³、外国人C型慢性肝炎患者を対象とした反復投与試験7試験¹¹⁴、外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験2試験、外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験1試験、外国人健康成人男性を対象としたマスバランス試験1試験、外国人健康成人を対象とした食事の影響試験1試験¹¹⁵、外国人健康成人又はメサドン維持療法施行患者を対象とした薬物相互作用試験14試験、外国人健康成人を対象としたQT/QTc試験2試験が提出された。

¹⁰⁹ 健康成人を対象に製剤Aが使用された海外試験は第Ⅰ相試験11試験（VX05-950-003、VX05-950-103、VX06-950-006、VX06-950-007、VX06-950-008、VX06-950-009、VX06-950-009a、VX06-950-010、VX06-950-011、VX06-950-012及びVX07-950-016試験）、国内試験は第Ⅰ相試験2試験（G060-A1及びG060-A4試験）である。

¹¹⁰ 製剤B'とは主薬含量が異なるのみで、各成分の組成比及び製造は同一

¹¹¹ G060-A1試験は外因性要因（食事の影響）も検討されている。食事の影響の検討結果は「4. (i) (3) 1 食事の影響に関する国内試験」の項、参照。

¹¹² 試験成績の概要は「4. (i) (3) 2 食後服薬時間の影響に関する国内試験」の項、参照。

¹¹³ VX04-950-101試験はC型慢性肝炎患者も対象に含む。

¹¹⁴ VX04-950-101試験は健康成人も対象に含む。

¹¹⁵ 試験成績の概要は「4. (i) (3) 3 食事及び食事成分の影響に関する海外試験」の項、参照。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.2-1~8、5.3.2.3-1~3)

ヒト生体試料を用いた試験として、ヒト血漿蛋白結合率及び結合蛋白質に関する *in vitro* 試験、ヒト肝ミクロソーム、肝 S9 画分及び発現系 CYP を用いた *in vitro* 代謝試験、ヒト肝ミクロソーム又はヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* CYP 阻害及び誘導試験、Caco-2 細胞を用いた膜透過性、P-gp 阻害及び P-gp 輸送試験が実施された。なお、試験成績の概要は「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項、参照。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : G060-A1 試験<2006 年 6 月~2006 年 12 月>)

日本人健康成人男性 32 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹¹⁶250mg、500mg、750mg 及び 1250mg を空腹時又は食後 30 分に単回経口投与した際の薬物動態が検討された¹¹¹。結果は下表のとおりである。

本薬の血漿中薬物動態パラメータ (空腹時)

| 用量 (mg) | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-t} (µg·h/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | MRT (h) |
|---------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------|
| 250 | 0.115 (0.065) | 4.50 [2.50-6.00] | 0.71 (0.40) | 0.73 (0.39) | 3.22 (0.77) | 7.06 (1.25) |
| 500 | 0.183 (0.066) | 3.50 [2.50-6.00] | 1.23 (0.49) | 1.30 (0.52) | 4.77 (1.77) | 7.96 (1.80) |
| 750 | 0.310 (0.164) | 4.00 [2.00-6.00] | 2.80 (1.78) | 3.38 (2.10) | 7.41 (2.62) | 12.70 (4.85) |
| 1250 | 0.494 (0.275) | 4.00 [2.50-6.00] | 3.68 (2.15) | 3.99 (2.25) | 6.38 (5.63) | 10.08 (5.13) |

症例数：各群 6 例 MRT：平均滞留時間

平均値 (標準偏差)

a) 中央値 [最小値-最大値]

D* の血漿中薬物動態パラメータ (空腹時)

| 用量 (mg) | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-t} (µg·h/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | MRT (h) |
|---------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 250 | 0.029 (0.016) | 6.00 [4.00-6.00] | 0.20 (0.13) | 0.22 (0.13) | 3.07 (0.88) | 8.13 (1.27) |
| 500 | 0.036 (0.016) | 5.00 [3.00-6.00] | 0.32 (0.12) | 0.38 (0.17) | 7.65 (3.95) | 13.41 (5.54) |
| 750 | 0.075 (0.045) | 6.00 [3.00-24.00] | 0.91 (0.56) | 1.14 ^{b)} (0.61) | 10.76 ^{b)} (5.65) | 19.55 ^{b)} (8.48) |
| 1250 | 0.128 (0.083) | 6.00 [4.00-6.00] | 1.20 (0.81) | 1.43 (1.02) | 6.15 (2.92) | 12.26 (4.75) |

症例数：各群 6 例

平均値 (標準偏差)

a) 中央値 [最小値-最大値] b) n=5

本薬の血漿中 C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} は用量比例的に増加した。D* の血漿中 C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} は、本薬の各々 20~26%、26~33% 及び 29~36% であった。投与後 24 時間までの本薬及び D* の累積尿中排泄率は、各々投与量の 0.31~1.77% 及び 0.09~0.81% であり、腎クリアランス (CL_r) は各々 16.30~28.74mL/h/kg 及び 18.10~34.12mL/h/kg であった。

¹¹⁶ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

2) 外国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-2 (参考資料) : VX03-950-001 試験<2004 年 5 月~2004 年 9 月>)

外国人健康成人男性 32 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (懸濁液) 25~1250mg を空腹時単回経口投与、又は 600mg を高脂肪食後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬 25~1250mg の空腹時投与における本薬及び D* の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回る増加を示し、本薬と D* の総曝露量に対する D* の割合は、 C_{max} で約 30%、 $AUC_{0-\infty}$ で約 20%であった。本薬 600mg の食後投与における本薬の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与により、各々 65% 及び 77% 減少した。

3) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-3 (参考資料) : VX07-950-017 試験<2007 年 8 月~2007 年 11 月>)

外国人健康成人男女 20 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (375mg 素錠又はコーティング錠) 375~1875mg を食後単回経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の血漿中 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 375~1875mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示したのに対し、 C_{max} は 375mg から 750mg への増量では用量比を上回る増加、750~1500mg の用量範囲では用量比例的な増加、1500mg から 1875mg への増量では用量比を下回る増加を示した。D* の血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-last} は 375~1875mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示し、 $AUC_{0-\infty}$ は 375~1500mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示したのに対し、1500mg から 1875mg への増量では曝露量が低下した。素錠とコーティング錠を 750mg 食後単回経口投与した際の本薬及び D* の血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれも素錠に比べてコーティング錠投与において高値を示す傾向がみられた。

4) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-4 (参考資料) : VX04-950-101 試験<2004 年 10 月~2005 年 5 月>)

外国人健康成人男女 24 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (懸濁液) 450~1250mg を TID 5 日間 8 時間間隔で空腹時に反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の血漿中濃度は投与開始 3 日目に定常状態に到達し、投与 5 日目における本薬の血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-8h} 及びトラフ濃度 (C_{trough}) の平均値は、450mg 群で各々 1.63 μ g/mL、7.85 μ g \cdot h/mL 及び 0.60 μ g/mL、750mg 群で各々 2.53 μ g/mL、11.55 μ g \cdot h/mL 及び 0.87 μ g/mL、1250mg 群で各々 2.54 μ g/mL、15.05 μ g \cdot h/mL 及び 1.44 μ g/mL であった。定常状態における本薬の AUC_{0-8h} から算出された蓄積係数 (平均値) は 2.8 であった。いずれの用量群においても投与 1 日目に比べて投与 5 日目で高値を示した。

5) 外国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-5 (参考資料) : VX06-950-009、VX06-950-009a 試験<2006 年 9 月~2007 年 1 月>)

外国人健康成人男性 24 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹¹⁷250mg 又は 750mg BID とリトナビル (100mg ソフトゼラチンカプセル) 100mg BID を 12 時間間隔で反復併用投与した際の薬物動態が検討された。本剤 250mg は食後投与、本剤 750mg は空腹時又は食後投与とされ、対照

¹¹⁷ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

群として本剤 750mg TID 単独投与群が設定された。その結果、本剤 750mg とリトナビルを食後併用投与した際の本薬及び D* の C_{max} 並びに AUC_{0-last} は、空腹時投与に比べて、投与 1 日目は本薬及び D* のいずれも約 2 倍、投与 14 日目では本薬は約 30~40%、D* は約 50%高値を示した。本薬と D* の AUC に対する D* の割合は、用量間ではほぼ同様であり、投与 1 日目は約 70%、投与 14 日目は約 60%であった。リトナビルの血漿中 C_{max} 、 C_{trough} 及び C_{ave} の平均値は、投与 1 日目及び 14 日目のいずれにおいても、本剤 250mg 群に比べて 750mg 群で高値を示した。また、本剤 750mg とリトナビルを食後併用投与した際のリトナビルの C_{max} 及び AUC_{0-last} は、空腹時投与に比べて、投与 1 日目は約 10~20%、投与 14 日目はわずかに増加 (10%未満) した。

(3) 患者における検討

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : G060-A3 試験<2007 年 12 月~2008 年 10 月>)

日本人 C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 10 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 750mg を TID 8 時間間隔で 12 週間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。

薬物動態について、結果は下表のとおりである。

本薬の血漿中薬物動態パラメータ

| | 症例数 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} ^{a)} (h) | AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | C_{trough} ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------|-----|-----------------------------------|--------------------------------|---|--|-------------------------------|
| 1 日目 | 10 | 2.24 ± 0.93 | 2.50 (2.30 - 7.92) | 11.60 ± 4.74 | 1.46 ± 0.95 | 5.57 ± 2.67 ^{c), d)} |
| 14 日目 | 10 | 3.34 ± 1.11 | 2.49 (0.98 - 5.97) | 22.31 ± 8.29 | 2.24 ± 0.95 | 9.64 ± 6.14 ^{c), e)} |
| 85 日目 | 3 | 3.68 ± 1.29 | 2.72 (2.68 - 4.00) | 23.98 ± 9.45 | 2.31 ± 1.27 | 18.35 ± 22.91 ^{f) *} |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値-最大値) b) 初回投与後 8 時間の C_{trough} c) 初回投与後 8 時間までの測定値から算出 d) 症例数 7 例
e) 症例数 8 例 f) 初回投与後 24 時間までの測定値から算出

* 1 例の患者の $t_{1/2}$ が 44.75 時間と長かったことが平均値に影響したものと推察されているが、当該患者で長い $t_{1/2}$ を示した内因性及び外因性要因は特定されていない。なお、当該患者の C_{max} 及び AUC は Day14 と Day85 で明らかな差はみられなかった。

D* の血漿中薬物動態パラメータ

| | 症例数 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} ^{a)} (h) | AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | C_{trough} ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------|-----|-----------------------------------|--------------------------------|---|--|---------------------------------|
| 1 日目 | 10 | 0.88 ± 0.44 | 5.93 (3.87 - 7.92) | 4.16 ± 1.87 | 0.77 ± 0.45 | 14.02 ± 10.92 ^{c), d)} |
| 14 日目 | 10 | 2.07 ± 0.67 | 3.95 (0.83 - 5.97) | 14.41 ± 4.77 | 1.62 ± 0.58 | 13.68 ± 6.60 ^{c), e)} |
| 85 日目 | 3 | 1.93 ± 0.78 | 4.05 (4.00 - 6.17) | 14.05 ± 6.01 | 1.59 ± 0.84 | 19.90 ± 25.07 ^{f)} |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値-最大値) b) 初回投与後 8 時間の C_{trough} c) 初回投与後 8 時間の測定値から算出 d) 症例数 4 例
e) 症例数 6 例 f) 初回投与後 24 時間までの測定値から算出

本薬の t_{max} は反復投与による変動を示さなかったものの、 C_{max} 、 AUC_{0-8h} 及び C_{trough} は投与 1 日目に比べて、投与 14 日目及び 85 日目で高値を示した。本薬の血漿中濃度は投与 2 日目には定常状態に到達するものと考えられ、投与 2 日目以降、本薬の C_{trough} はすべての被験者で $1.0\mu\text{g/mL}$ 以上 ($1.055\sim 4.826\mu\text{g/mL}$) であった。D* の血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-8h} 及び C_{trough} は、本薬と同様、投与 1 日目に比べて、投与 14 日目及び 85 日目で高値を示した。D* の血漿中 AUC_{0-8h} から算出された光学変換率 (平均値) は 26.0~39.5%であった。

血清中 HCV RNA 量は本剤投与開始後、すべての被験者で速やかに減少し、その変化量 (平均

値)は投与8日目で-4.51 Log IU/mL、投与14日目で-4.90 Log IU/mLであり、投与期間中にHCV RNA量が定量限界未満となった被験者は7例であり、うち3例で陰性化が認められた。また、血清中HCV RNA量の減少後、HCV RNA Breakthrough¹¹⁸を示した被験者は8例¹¹⁹であった。

2) 日本人C型慢性肝炎患者を対象とした第I相試験(5.3.3.2-2:G060-A5試験<2008年4月~2009年3月>)

日本人C型慢性肝炎患者20例(薬物動態解析対象)を対象に、本剤500mg又は750mg(TID8時間間隔で食後経口投与)とPEG-IFN α -2b[1.5 μ g/kg(1.250~1.739) μ g/kgを週1回皮下投与]及びRBV(200~600mg BID 食後経口投与)を12週間反復併用投与した際の薬物動態が検討された。薬物動態について、結果は下表のとおりである。

本薬の血漿中薬物動態パラメータ(500mg)

| | 症例数 | C _{max} (μ g/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-8h} (μ g·h/mL) | C _{trough} ^{b)} (μ g/mL) | t _{1/2} (h) |
|------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| 1日目 | 10 | 1.45 ± 0.83 | 2.54 (2.33 - 8.02) | 6.55 ± 3.73 | 0.68 ± 0.41 | 4.03 ± 1.67 ^{c), d)} |
| 14日目 | 10 | 3.06 ± 0.90 | 2.45 (2.33 - 6.00) | 19.94 ± 5.97 | 1.91 ± 0.72 | 10.00 ± 6.97 ^{c), e)} |
| 85日目 | 7 | 3.16 ± 1.10 | 2.43 (2.33 - 4.00) | 21.35 ± 6.88 | 2.11 ± 0.82 | 6.22 ± 3.64 ^{f)} |

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値-最大値) b) 初回投与後8時間(C_{8h}) c) 初回投与後8時間までの測定値から算出 d) 症例数8例
e) 症例数9例 f) 初回投与後24時間までの測定値から算出

本薬の血漿中薬物動態パラメータ(750mg)

| | 症例数 | C _{max} (μ g/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-8h} (μ g·h/mL) | C _{trough} ^{b)} (μ g/mL) | t _{1/2} (h) |
|------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--|-------------------------------|
| 1日目 | 10 | 1.62 ± 0.43 | 2.51 (2.25 - 6.00) | 7.53 ± 1.93 | 0.85 ± 0.50 | 4.87 ± 2.12 ^{c), d)} |
| 14日目 | 10 | 3.96 ± 1.10 | 2.50 (2.42 - 5.75) | 26.00 ± 6.77 ^{e)} | 2.64 ± 0.56 ^{e)} | 9.99 ± 4.37 ^{c), f)} |
| 85日目 | 6 | 3.67 ± 0.87 | 3.24 (2.35 - 7.75) | 25.00 ± 5.23 | 2.68 ± 0.36 | 9.06 ± 3.98 ^{g)} |

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値-最大値) b) 初回投与後8時間(C_{8h}) c) 初回投与後8時間までの測定値から算出 d) 症例数7例
e) 症例数9例 f) 症例数8例 g) 初回投与後24時間までの測定値から算出

本剤500mg及び750mgのいずれの用量においても、本薬のC_{max}、AUC_{0-8h}及びC_{trough}は投与初日に比べて、投与14日目及び85日目で高値を示し、本剤500mg群に対する750mg群のC_{max}、AUC_{0-8h}及びC_{trough}の比は、投与1日目、14日目及び85日目において各々1.249~1.309、1.299~1.456及び1.179~1.339であった。また、本薬の血漿中濃度は投与2日目には定常状態に到達するものと考えられ、定常状態における本薬のC_{trough}は、本剤500mg群で0.88~4.74 μ g/mL、本剤750mg群で1.29~5.19 μ g/mLであった。

D* の血漿中薬物動態パラメータ(500mg)

| | 症例数 | C _{max} (μ g/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-8h} (μ g·h/mL) | C _{trough} ^{b)} (μ g/mL) | t _{1/2} (h) |
|------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| 1日目 | 10 | 0.48 ± 0.31 | 4.99 (2.48 - 8.02) | 2.39 ± 1.70 | 0.37 ± 0.23 | 7.87 ± 1.99 ^{c), d)} |
| 14日目 | 10 | 1.74 ± 0.51 | 3.21 (2.33 - 6.05) | 12.34 ± 3.61 | 1.31 ± 0.46 | 11.65 ± 5.27 ^{c), e)} |
| 85日目 | 7 | 1.89 ± 0.62 | 2.37 (0.85 - 6.00) | 13.62 ± 4.84 | 1.47 ± 0.62 | 7.95 ± 6.37 ^{f)} |

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値-最大値) b) 初回投与後8時間(C_{8h}) c) 初回投与後8時間までの測定値から算出 d) 症例数5例
e) 症例数7例 f) 初回投与後24時間までの測定値から算出

¹¹⁸ 定義は、①治験薬投与期間中において、血清中HCV RNA量の最小値から2 Log IU/mLを超える増加が認められる、又は②治験薬投与期間中において、HCV RNAが陰性化し、その後血清中HCV RNA量が3 Log IU/mLを超える値を示す。

¹¹⁹ 1例は投与終了時(投与86日目)まで陰性化を認めたが、投与終了1週間後にHCV RNAの再燃が認められた。

D* の血漿中薬物動態パラメータ (750mg)

| | 症例数 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-8h} (µg·h/mL) | C _{trough} ^{b)} (µg/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|-----|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| 1 日目 | 10 | 0.54 ± 0.22 | 5.95 (2.38 - 7.92) | 2.54 ± 0.84 | 0.42 ± 0.21 | (1.91, 5.21) ^{c), d)} |
| 14 日目 | 10 | 2.30 ± 0.65 | 3.96 (1.00 - 7.67) | 16.56 ± 4.82 ^{e)} | 1.90 ± 0.51 ^{e)} | 20.44 ± 9.94 ^{c), f)} |
| 85 日目 | 6 | 2.12 ± 0.56 | 3.98 (1.00 - 7.75) | 15.73 ± 4.45 | 1.81 ± 0.35 | 10.63 ± 4.06 ^{g)} |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値-最大値) b) 初回投与後 8 時間 (C_{8h}) c) 初回投与後 8 時間までの測定値から算出 d) 個別値 (症例数 2 例)
e) 症例数 9 例 f) 症例数 6 例 g) 初回投与後 24 時間までの測定値から算出

D* の血漿中 C_{max}、AUC_{0-8h} 及び C_{trough} は、本薬と同様、投与初日 (Day1) に比べて、投与 14 日目及び 85 日目で高値を示し、D* の血漿中 AUC_{0-8h} から算出された光学変換率 (平均値) は、本剤 500mg 群で 25.6~38.8%、本剤 750mg 群で 25.0~38.8%であった。

血清中 PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータ (t_{max}、C_{max}、AUC_{0-168h} 及び C_{trough}) は、Day1 及び Day85 で同程度であり、本剤 500mg と 750mg で用量による大きな違いも認められなかった。Day1 における血清中 RBV の薬物動態パラメータ (t_{max}、C_{max}、AUC_{0-12h} 及び C_{trough}) も本剤 500mg と 750mg で大きな違いは認められなかった¹²⁰。

血清中 HCV RNA 量は、本剤 500mg 群及び 750mg 群で各々ベースラインの 6.63 Log₁₀ IU/mL 及び 6.46 Log₁₀ IU/mL から、投与 8 日目ではいずれの投与群においても 1.62 Log IU/mL、投与 14 日目では本剤 500mg 群で 0.83 Log₁₀ IU/mL、本剤 750mg 群で 0.89 Log₁₀ IU/mL、投与 29 日目では本剤 500mg 群で 0.61 Log₁₀ IU/mL、本剤 750mg 群で 0.60 Log₁₀ IU/mL まで減少した。投与期間中の HCV RNA Breakthrough は認められず、後観察期間 24 週後の陰性化率 (SVR 率) は本剤 500mg 群で 30.0% (3/10 例)、本剤 750mg 群で 20.0% (2/10 例) であった。

3) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.2-3 (参考資料) : VX04-950-101 試験 <2004 年 10 月~2005 年 5 月>)

外国人 C 型慢性肝炎患者 34 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (懸濁液) 450mg 又は 750mg を TID 8 時間間隔、又は 1250mg BID 12 時間間隔でいずれも 14 日間空腹時反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の血漿中濃度は 450mg TID 群及び 1250mg BID 群では投与開始 3 日目、750mg 群は投与 7 日目に定常状態に到達した。投与 14 日目 (Day14) における本薬の血漿中 C_{max}、AUC_{0-last} 及び C_{trough} の平均値は、450mg TID 群で各々 1972ng/mL、9626ng·h/mL 及び 0.78µg/mL、750mg TID 群で各々 1.84µg/mL、10.08µg·h/mL 及び 1.05µg/mL、1250mg BID 群で各々 2.05µg/mL、11.02µg·h/mL 及び 0.68µg/mL であり、C_{trough} は 750mg 群が最も高値であった。定常状態における本薬の AUC_{0-8h} から算出された蓄積係数 (平均値) は 1.7 であった。Day14 における D* の血漿中 C_{max} は 750mg TID 群が最も高値を示し、いずれの用量群においても投与 1 日目に比べて投与 1 日目で高値を示した。

血漿中 HCV RNA 量のベースラインからの最大減少量 (平均値) は、450mg TID 群で 3.70 Log₁₀ IU/mL、750mg TID 群で 4.65 Log₁₀ IU/mL、1250mg BID 群で 3.45 Log₁₀ IU/mL であった。投与期間中に血漿中 HCV RNA 量が「<30IU/mL、HCV RNA 検出せず」となった被験者は 3 例 (450mg TID

¹²⁰ Day85 の薬物動態パラメータは、20 例中 19 例で RBV が減量されたこと、また減量されなかった 1 例も採血時間が許容範囲外であったことから、評価できなかったとされている。

群 1 例、750mg TID 群 2 例) であった。

4) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.2-4 (参考資料) : VX05-950-103 試験 <2005 年 10 月~2006 年 3 月>)

外国人 C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 20 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹²¹を初回のみ 1250mg、以後 750mg TID 8 時間間隔で 14 日間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。なお、PEG-IFN α -2a 併用群では投与 1 日目及び 8 日目に PEG-IFN α -2a 180 μ g が皮下投与された。その結果、投与 14 日目 (Day14) における本薬の血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-8h} 及び C_{trough} の平均値は、本剤単独投与群で各々 2.79 μ g/mL、17.15 μ g \cdot h/mL 及び 1.86 μ g/mL、PEG-IFN α -2a 併用群で各々 3.99 μ g/mL、23.73 μ g \cdot h/mL 及び 2.28 μ g/mL であり、いずれのパラメータも PEG-IFN α -2a 群で高値傾向を示した。本薬と D* の AUC_{0-8h} に対する D* の割合は Day1 で 33%、Day14 で 43%であった。

血漿中 HCV RNA 量は、ベースラインの 6.65 Log₁₀ IU/mL (全被験者の中央値) から、本剤投与開始後速やかに減少し、投与 15 日目の減少量 (中央値) は、本剤単独投与群で 3.99 Log₁₀ IU/mL、PEG-IFN α -2a 併用群で 5.49 Log₁₀ IU/mL であった。本剤単独群及び PEG-IFN α -2a 併用群における血漿中 HCV RNA 量の減少は二相性を示し、血漿中 HCV RNA の産生阻害の Effectiveness (ϵ_{max}) の中央値は各々 99.96 及び 99.94%であった。

5) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.3.2-5 (参考資料) : VX06-950-104 試験 <2006 年 6 月~2008 年 2 月>)

外国人 C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 175 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹²²を初回のみ 1250mg、以後 750mg TID 8 時間間隔で 12 週間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では PEG-IFN α -2a (180 μ g/週) 及び RBV (1000mg/日又は 1200mg/日) が併用投与され、併用期間は 12 週間、24 週間又は 48 週間とされた。C 型慢性肝炎患者 175 例から得られた 4518 点の血漿中濃度データを用いた 1-コンパートメントモデルにより、母集団薬物動態解析 (PPK 解析) (NONMEM ver.VI) が行われた。解析の結果、体重は見かけのクリアランス (CL/F) の共変量¹²³であることが明らかとなり、定常状態における本薬の C_{min} 、 C_{ave} 、 C_{max} 及び AUC の平均値は各々 2.24 μ g/mL、2.74 μ g/mL、3.03 μ g/mL 及び 21.91 μ g \cdot h/mL と推定された。

血漿中 HCV RNA 量は本剤投与後開始後速やかに減少し、ベースラインから投与 12 週目までの血漿中 HCV RNA 量の変化量 (平均値) は、本薬と PEG-IFN α -2a/ RBV の 12 週併用群で -5.6Log₁₀ IU/mL、24 週併用群で -5.4Log₁₀ IU/mL、48 週併用群で -5.5Log₁₀ IU/mL であり、PEG-IFN α -2a/ RBV の 48 週間 2 剤併用群では -4.4 Log₁₀ IU/mL であった。

6) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.3.2-6 (参考資料) : VX05-950-104EU 試験 <2006 年 8 月~2008 年 6 月>)

¹²¹ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

¹²² 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

¹²³ 体重によるクリアランスの最大変動は $\pm 20\%$ 程度であった

外国人 C 型慢性肝炎患者（初回治療例）239 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤¹²⁴を初回のみ 1250mg、以後 750mg TID 8 時間間隔で 12 週間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では PEG-IFN α -2a（180 μ g/週）及び RBV（1000mg/日又は 1200mg/日）が併用投与され、併用期間は 12 週間、24 週間又は 48 週間とされた。C 型慢性肝炎患者 239 例から得られた 5779 点の血漿中濃度データを用いた 1-コンパートメントモデルにより、PPK 解析（NONMEM ver.VI）が行われた。解析の結果、体重は CL/F の共変量¹²⁵であることが明らかとなり、定常状態における本薬の C_{min} 、 C_{ave} 、 C_{max} 及び AUC の平均値は各々 2.51 μ g/mL、3.06 μ g/mL、3.37 μ g/mL 及び 24.44 μ g \cdot h/mL と推定された。

血漿中 HCV RNA 量は本剤投与後開始後速やかに減少し、ベースラインから投与 12 週目までの血漿中 HCV RNA 量の変化量（平均値）は、本薬と PEG-IFN α -2a/ RBV の 12 週併用群で -5.6Log₁₀ IU/mL、24 週併用群で -5.4Log₁₀ IU/mL、本薬と PEG-IFN α -2a の 12 週併用群で -4.3Log₁₀ IU/mL であり、PEG-IFN α -2a/ RBV の 48 週間 2 剤併用群では -4.2 Log₁₀ IU/mL であった。

7) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験（5.3.3.2-7（参考資料）：VX05-950-106 試験 <2007 年 2 月～2009 年 4 月>）

外国人 C 型慢性肝炎患者（再治療例）339 例（薬物動態解析対象）を対象に、本薬（375mg 錠）を初回のみ 1250mg、以後 750mg を TID 8 時間間隔で 12 週間又は 24 週間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では PEG-IFN α -2a（180 μ g/週）及び RBV（1000mg/日又は 1200mg/日）が併用投与され、併用期間は 24 週間又は 48 週間とされた。C 型慢性肝炎患者 339 例から得られた 2071 点の血漿中濃度データを用いた 1-コンパートメントモデルにより、PPK 解析（NONMEM ver.VI）が行われた。解析の結果、定常状態における本薬の C_{min} 、 C_{ave} 、 C_{max} 及び AUC の平均値は各々 2.34 μ g/mL、2.61 μ g/mL、2.76 μ g/mL 及び 20.88 μ g \cdot h/mL と推定された。

8) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験（5.3.3.2-8（参考資料）：VX-950-TiDP24-C208 試験 <2007 年 10 月～2009 年 8 月>）

外国人 C 型慢性肝炎患者（初回治療例）161 例（薬物動態解析対象）を対象に、本薬（375mg 錠）750mg TID 8 時間間隔又は 1125mg BID 12 時間間隔で 12 週間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では PEG-IFN α -2a（180 μ g/週）及び RBV（1000mg/日又は 1200mg/日）又は PEG-IFN α -2b（1.5 μ g/週）及び RBV（800mg/日、1000mg/日又は 1200mg/日）が併用投与され、併用期間は最長 48 週間とされた。RBV の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-12h} は、2 剤併用時（Day141）と 3 剤併用時（Day57）を比較すると、PEG-IFN α -2a 群では C_{max} は同程度、 C_{min} 及び AUC_{0-12h} は 3 剤併用時で 12%増加した。一方、PEG-IFN α -2b 群では C_{max} 及び AUC は同程度、 C_{min} は 3 剤併用時で 16%増加した。

また、本試験及び海外第 I 相試験（VX-950-TiDP24-C121、VX-950-TiDP24-C122 及び VX-950-TiDP24-C123 試験）の計 116 例から得られた 1725 点の血漿中濃度データを用いた 1-コンパートメントモデルにより、PPK 解析（NONMEM ver.VI）が行われた。ベイズ推定の結果、定常状態における本薬 750mg TID 投与時の C_{0h} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は、PEG-IFN α -2a 群で各々

¹²⁴ 開発製剤である製剤 A（250mg 錠）を使用

¹²⁵ 体重によるクリアランスの最大変動は±20%程度であった

3.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、4.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 89.40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、PEG-IFN α -2b 群で各々2.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 76.63 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、本薬 1250mgTID 投与時の C_{0h} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は、PEG-IFN α -2a 群で 2.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、4.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 82.32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、PEG-IFN α -2b 群で各々2.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、4.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び88.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。PEG-IFN α -2a 及びPEG-IFN α -2b の $AUC_{0-week1}$ の平均値は、本薬 750mg TID 投与で各々1356000 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 40220 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、本薬 1250mgTID 投与で各々1475000 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 39390 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

血漿中 HCV RNA 量はすべての群で投与 12 週目までに減少し、ベースラインからの変化量(平均値)は、本薬 750mg TID 投与では PEG-IFN α -2a 群で-5.2 Log_{10} IU/mL、PEG-IFN α -2b 群で-5.4 Log_{10} IU/mL、本薬 1250mg TID 投与では PEG-IFN α -2a 群で-4.8 Log_{10} IU/mL、PEG-IFN α -2b 群で-5.1 Log_{10} IU/mL であった。

(4) 内因性要因の検討

1) 外国人軽度肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-1 (参考資料) : VX06-950-006 試験<2006年7月~2007年2月>)

外国人軽度肝機能障害 (Child-pugh A) 患者 10 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹²⁶750mg 単回及び TID 8 時間間隔で食後 6 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では対照群として健康成人男女 10 例が組み入れられた。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の平均値は、投与 1 日目 (Day1) では健康被験者で各々2.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 9.64 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、軽度肝機能障害患者で各々1.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 8.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、投与 6 日目 (Day6) では健康被験者で各々3.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 20.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、軽度肝機能障害患者で各々3.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 16.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、軽度肝機能障害患者でやや低値を示す傾向がみられた。反復投与による本薬の蓄積係数 (平均値) は、健康被験者及び軽度肝機能障害患者で各々2.21 及び 2.18 であり同程度であった。Day1 及び Day6 における本薬と D* の AUC_{0-8h} に対する D* の割合は、健康被験者で各々75.3%及び61.7%、軽度肝機能障害患者で各々75.8%及び61.4%であった。

2) 外国人中等度肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-2 (参考資料) : VX06-950-012 試験<2007年6月~2008年3月>)

外国人中等度肝機能障害 (Child-pugh B) 患者 10 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹²⁷750mg 単回及び TID 8 時間間隔で食後 6 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。中等度肝機能障害患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の平均値は、単回投与では各々1.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 6.05 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、反復投与では各々1.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 10.99 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、健康被験者 (VX06-950-006 試験) に比べて単回投与で各々41%及び 37%、反復投与で各々49%及び 46%低値を示した。中等度肝機能障害患者における見かけの分布容積 (V/F) 及び $t_{1/2}$ の平均値は、単回投与で各々737L 及び 7.21 時間、反復投与で各々400L 及び 8.33 時間であり、健康被験者 (VX06-950-006 試験) に比べて単回投与で各々82%及び 50%、反復投与で各々101%及び 32%高値を示した。反復投与による本薬の蓄積係数及び本薬と D* の AUC_{0-8h} に対する D* の割合は健康被験者 (VX06-950-006 試験) と中等度肝機能障害患者で同様であった。

¹²⁶ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

¹²⁷ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

3) 外国人高度腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-3 (参考資料) : VX-950-TiDP24-C132 試験<2009年5月~2010年2月>)

外国人高度腎機能障害 [クレアチニンクリアランス (CL_{Cr}: Cockcroft-Gault の式) <30mL/min] 患者 12 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (375mg 錠) 750mg を食後単回経口投与した際の薬物動態が検討された。本試験では対照群として健康成人男女 12 例が組み入れられた。本薬の C_{max}、AUC_{0-last} 及び AUC_{0-∞} の平均値は、健康被験者では各々 2.26µg/mL、14.44µg·h/mL 及び 15.14µg·h/mL、高度腎機能障害患者で各々 2.66µg/mL、21.98µg·h/mL 及び 20.26µg·h/mL であり、t_{max} は健康被験者及び高度腎機能障害患者のいずれも 5 時間であった¹²⁸。高度腎機能障害患者における本薬及び D* の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の各々の総和は、健康被験者に比べて各々 7% 及び 29% 高値であった。また、本薬及び D* の血漿蛋白非結合率は健康被験者と高度腎機能障害患者で同程度であった。

4) 外国人健康成人男性を対象としたマスバランス試験 (5.3.3.3-4 (参考資料) : VX06-950-005 試験<2006年6月~2006年7月>)

外国人健康成人男性 6 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (懸濁液) 又は本薬の ¹⁴C 標識体 750mg を食後単回経口投与した際の薬物動態、代謝、排泄について検討された。血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-∞} は本薬で各々 0.18µg/mL 及び 0.86µg·h/mL、D* で各々 0.05µg/mL 及び 0.36µg·h/mL であり、総放射量の t_{1/2} は本薬に比べて 10 倍以上長かった。投与量に対する総放射能の平均回収率は 86.9~93.9% であり、糞中、呼気中及び尿中の平均回収率は各々 81.6%、8.2% 及び 1.1% であった。本薬及び D* の糞中排泄率は各々投与された総放射能の 31.8% 及び 18.7% であった。LC/MS/MS による分析の結果、血漿中に最も多く検出された代謝物は M12 異性体 (加水分解代謝物) であり、その他の微量代謝物として、M4 異性体、M8/M9 異性体及び M3 異性体も検出された。糞中の主代謝物は M12 異性体、M11 異性体、M4 異性体及び M3 異性体であり各々総投与量の 6.85%、3.88%、3.36% 及び 1.13% 排泄された¹²⁹。高極性代謝物が 3.7% 排泄された。本薬及び D* の尿中排泄率は各々投与量の 0.11% 及び 0.06% であった。

(5) 薬物相互作用の検討 (5.3.3.4-4~17、5.3.5.4-10 (参考資料))

薬物相互作用の検討として、CYP3A4 代謝及び P-gp に対して影響を及ぼす薬剤 (ケトコナゾール、ミダゾラム、リファンピシン、ジゴキシン¹³⁰、アムロジピン及びアトルバスタチン) との併用試験 (VX05-950-003、VX06-950-008、VX06-950-011、VX07-950-016 及び VX07-950-018 試験) が 5 試験、抗 HIV 薬 (リトナビル¹³¹、ロピナビル/リトナビル又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル又はホスアンプレナビル/リトナビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ¹³²、エファビレンツ/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩) との併用試験

¹²⁸ 高度腎機能障害患者 1 例で投与薬 8 時間以降の本薬の血漿中濃度が他の患者より顕著に高く推移し、当該患者の t_{max} は 12 時間であり C_{max} 及び AUC_{0-last} は他の患者より高値であった。当該患者を除外して解析した場合の C_{max} 及び AUC_{0-last} は各々 2.46µg/mL 及び 18.3µg·h/mL であり、除外しない場合の解析結果より低値であった。

¹²⁹ 高極性代謝物は 3.7% 排泄されたが、その他の代謝物はいずれも投与量の 1% 未満であった。

¹³⁰ ミダゾラムとの併用試験 (VX06-950-011 試験) と同一試験

¹³¹ ケトコナゾールとの併用試験 (VX05-950-003 試験) と同一試験

¹³² リファンピシンとの併用試験 (VX07-950-016 試験) と同一試験

(VX05-950-003、VX-950-TiDP24-C122、VX-950-TiDP24-C124、VX-950-TiDP24-C123、VX07-950-016 試験及び VX-950-TiDP24-C134 試験) が 6 試験、経口避妊薬 [Modicon[®] (ノルエチンドロン+エチニルエストラジオール)] との併用試験 (VX06-950-007 試験) が 1 試験、中枢作用薬 (ゾルピデム又はアルプラゾラム、エシタロプラム、メサドン) との併用試験 (VX07-950-019、VX-950-TiDP24-C133 及び VX-950-TiDP24-C135 試験) が 3 試験、免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス) との併用試験 (VX09-950-021 試験) が 1 試験、制酸薬 (エソメプラゾール) との併用試験 (VX-950-TiDP24-C130 試験) が 1 試験の計 15 試験が実施された。

本薬又は併用薬の薬物動態パラメータ (最小二乗平均値) の比 (併用投与/単独投与) の 90% 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲外となった結果の一覧を以下に示す。

本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

| 薬剤 | 用法・用量 | | 症例数 | 本薬の薬物動態パラメータの 最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) ^a | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | 併用薬 | 本薬 | | C _{max} | AUC又はC _{avg,ss} ^b | C _{min} |
| ケトコナゾール | 400mg単回 | 750mg単回 | 17/17 | 1.24 (1.10 - 1.41) | 1.62 (1.45 - 1.81) | NA |
| リファンピシン | 600mg QD 8日間 | 750mg単回 | 16/16 | 0.14 (0.11 - 0.18) | 0.08 (0.07 - 0.11) | NA |
| アタザナビル (ATV)/リトナビル (RTV) | ATV 300mg/ RTV 100mg QD 20日間 | 750mg TID 10日間 | 14/17 | 0.79 (0.74 - 0.84) | 0.80 (0.76 - 0.85) | 0.85 (0.75 - 0.98) |
| ダルナビル (DRV)/RTV | DRV 600mg/ RTV 100mg BID 20日間 | 750mg TID 10日間 | 11 ^c /16 | 0.64 (0.61 - 0.67) | 0.65 (0.61 - 0.69) | 0.68 (0.63 - 0.74) |
| エファビレンツ (EFV) | 600mg QD 20日間 | 750mg TID 10日間 | 21/25 ^d | 0.91 (0.81 - 1.02) | 0.74 (0.65 - 0.84) | 0.53 (0.44 - 0.65) |
| ホスアンプレナビル (fAPV)/RTV | fAPV 700mg/ RTV 100mg BID 20日間 | 750mg TID 10日間 | 18/20 | 0.67 (0.63 - 0.71) | 0.68 (0.63 - 0.72) | 0.70 (0.64 - 0.77) |
| ロピナビル (LPV)/RTV | LPV 400mg/ RTV 100mg BID 20日間 | 750mg TID 10日間 | 12/14 | 0.47 (0.41 - 0.52) | 0.46 (0.41 - 0.52) | 0.48 (0.40 - 0.56) |
| RTV | 100mg単回 | 750mg単回 | 14/15 | 1.30 (1.15 - 1.47) | 2.00 (1.72 - 2.33) | NA |
| RTV | 100mg BID 14日間 | 750mg BID 14日間 | 5/5 | 0.85 ^e (0.63 - 1.13) | 0.76 ^{b,e} (0.60 - 0.97) | 0.68 ^{e,f} (0.57 - 0.82) |
| EFV/ テノホビル ジソプロキシルフ マル酸塩 (TDF) | EFV 600mg / TDF 300mg QD 7日間 | 1125mg TID 7日間 | 15/20 | 0.86 ^e (0.76 - 0.97) | 0.82 ^e (0.73 - 0.92) | 0.75 ^e (0.66 - 0.86) |
| | EFV 600mg /TDF 300mg QD 7日間 | 1500mg BID 7日間 | 16/20 | 0.97 ^e (0.88 - 1.06) | 0.80 ^{b,e} (0.73 - 0.88) | 0.52 ^e (0.42 - 0.64) |

NA : 該当なし

a : 併用薬存在下の本薬の曝露量/本薬単独投与時の本薬の曝露量 b : C_{avg,ss} =併用時/非併用時における本薬の平均血漿中濃度 (AUC_t/τ) の比較 c : C_{max}: 症例数14例 d : AUC: 症例数24例 e : 併用薬及び本薬投与時の値 /本薬750 mg TID単独投与時の値 f : C_{trough}

併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

| 薬剤 | 用法・用量 | | 症例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの 最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) ^a | | |
|----|-------|----|-----|--|-----|------------------|
| | 併用薬 | 本薬 | | C _{max} | AUC | C _{min} |

| 薬剤 | 用法・用量 | | 症例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの 最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) ^a | | |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|---|---|-----------------------|
| | 併用薬 | 本薬 | | 併用/単独 | C _{max} | AUC |
| アルプラゾラム | 0.5mg 単回 | 750mg TID 10 日間 | 17/20 | 0.97 (0.92 - 1.03) | 1.35 (1.23 - 1.49) | NA |
| アムロジピン(アトルバスタチン併用) | アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 20mg 単回 | 750mg TID 7 日間 | 19/21 | 1.27 (1.21 - 1.33) | 2.79 (2.58 - 3.01) | NA |
| アトルバスタチン(アムロジピン併用) | アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 20mg 単回 | 750mg TID 7 日間 | 19/21 | 10.60 (8.74 - 12.85) | 7.88 (6.84 - 9.07) | NA |
| ジゴキシリン(ミダゾラム併用) | ジゴキシリン 0.5mg/ミダゾラム 2mg 単回投与 | 750mg TID 12 日間 | 20/23 | 1.50 (1.36 - 1.65) | 1.85 (1.70 - 2.00) | NA |
| エシタロプラム | 10mg QD 7 日間 | 750mg TID 14 日間 | 13/14 | 0.70 (0.65 - 0.76) | 0.65 (0.60 - 0.70) | 0.58 (0.52 - 0.64) |
| エチニルエストラジオール(EE)[ノルエチンドロン(NE)併用] | EE 0.035mg QD/ NE 0.5mg QD 21 日間 | 750mg TID 21 日間 | 24/24 | 0.74 (0.68 - 0.80) | 0.72 (0.69 - 0.75) | 0.67 (0.63 - 0.71) |
| ケトコナゾール | 400mg 単回 | 1250mg TID 計 4 回投与 | 81/84 | 1.23 (1.14 - 1.33) | 1.46 (1.35 - 1.58) | NA |
| | 200mg 単回 | 1250mg TID 計 4 回投与 | 29/28 | 1.75 (1.51 - 2.03) | 2.25 (1.93 - 2.61) | NA |
| R-メサドン | メサドン維持療法 (30~130mg/日) | 750mg TID 7 日間 | 15/17 | 0.71 (0.66 - 0.76) | 0.71 (0.66 - 0.76) | 0.69 (0.64 - 0.75) |
| S-メサドン | メサドン維持療法 (30~130mg/日) | 750mg TID 7 日間 | 15/17 | 0.65 (0.60 - 0.71) | 0.64 (0.58 - 0.70) | 0.60 (0.54 - 0.67) |
| ミダゾラム | 0.5mg 単回静注 | 750mg TID 10 日間 | 22/24 | 1.02 (0.80 - 1.31) | 3.40 (3.04 - 3.79) | NA |
| ミダゾラム(ジゴキシリン併用) | ジゴキシリン 0.5mg/ミダゾラム 2mg 単回 | 750 mg TID 12 日間 | 21/23 | 2.86 (2.52 - 3.25) | 8.96 (7.75 - 10.35) | NA |
| シクロスポリン | 単独投与：100mg 単回 併用投与：10mg 単回 | 750mg TID 8 日間 | 9 ^b /10 ^c | 0.13 (0.11 - 0.16) 投与量で規格化 1.32 (1.08 - 1.60) | 0.46 (0.39 - 0.55) 投与量で規格化 4.64 (3.90 - 5.51) | NA |
| タクロリムス | 単独投与：2mg 単回 併用投与：0.5mg 単回 | 750mg TID 8 日間 | 9 ^b /10 | 2.34 (1.68 - 3.25) 投与量で規格化 9.35 (6.73 - 13.0) | 17.6 (13.2 - 23.3) 投与量で規格化 70.3 (52.9 - 93.4) | NA |
| ゾルピデム | 5mg 単回 | 750mg TID 10 日間 | 19/20 | 0.58 (0.52 - 0.66) | 0.53 (0.45 - 0.64) | NA |
| ATV (RTV 併用) | ATV 300mg/ RTV 100mg QD 20 日間 | 750mg TID 10 日間 | 11/7 | 0.85 (0.73 - 0.98) | 1.17 (0.97 - 1.43) | 1.85 (1.40 - 2.44) |
| DRV (RTV 併用) | DRV 600mg/ RTV 100mg BID 20 日間 | 750mg TID 10 日間 | 11 ^d /16 | 0.60 (0.56 - 0.64) | 0.60 (0.57 - 0.63) | 0.58 (0.52 - 0.63) |

| 薬剤 | 用法・用量 | | 症例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの 最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) ^a | | |
|---------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | 併用薬 | 本薬 | | 併用/単独 | C _{max} | AUC |
| | DRV 600mg/ RTV 100mg BID 24 日間 | 1125mg BID 4 日間 | 15/16 | 0.53 (0.47 - 0.59) | 0.49 (0.43 - 0.55) | 0.42 (0.35 - 0.51) |
| EFV | 600 mg QD 20 日間 | 750mg TID 10 日間 | 21/21 | 0.84 (0.76 - 0.93) | 0.93 (0.87 - 0.98) | 0.98 (0.94 - 1.02) |
| EFV (TDF 併用) | EFV 600mg / TDF 300mg QD 7 日間 | 1125mg TID 7 日間 | 15/18 | 0.76 (0.68 - 0.85) | 0.82 (0.74 - 0.90) | 0.90 (0.81 - 1.01) |
| | EFV 600mg / TDF 300mg QD 7 日間 | 1500mg BID 7 日間 | 16/18 | 0.80 (0.74 - 0.86) | 0.85 (0.79 - 0.91) | 0.89 (0.82 - 0.96) |
| fAPV (RTV 併用) | fAPV 700mg/RTV 100mg BID 20 日間 | 750mg TID 10 日間 | 18/20 | 0.65 (0.59 - 0.70) | 0.53 (0.49 - 0.58) | 0.44 (0.40 - 0.50) |
| | fAPV 700mg/RTV 100mg BID 24 日間 | 1125 mg BID 4 日間 | 17 ^c /20 | 0.60 (0.55 - 0.67) | 0.51 (0.47 - 0.55) | 0.42 (0.37 - 0.47) |
| LPV (RTV 併用) | LPV 400mg/ RTV 100mg BID 20 日間 | 750 mg TID 10 日間 | 12/19 | 0.96 (0.87 - 1.05) | 1.06 (0.96 - 1.17) | 1.14 (0.96 - 1.36) |
| TDF | 300mg QD 7 日間 | 750 mg TID 7 日間 | 16/16 | 1.30 (1.16 - 1.45) | 1.30 (1.22 - 1.39) | 1.41 (1.29 - 1.54) |
| TDF (EFV 併用) | EFV 600mg/ TDF 300mg QD 7 日間 | 1125mg TID 7 日間 | 15/18 | 1.22 (1.12 - 1.33) | 1.10 (1.03 - 1.18) | 1.17 (1.06 - 1.28) |
| | EFV 600mg/ TDF 300 mg QD 7 日間 | 1500 mg BID 7 日間 | 16/18 | 1.24 (1.13 - 1.37) | 1.10 (1.03 - 1.17) | 1.06 (0.98 - 1.15) |

NA : 該当なし

a : 本薬存在下の併用薬の曝露量/併用薬単独投与時の併用薬の曝露量 b : AUC: 症例数8例 c : AUC: 症例数9例 d : C_{max}: 症例数14例 e : C_{min}: 症例数18例

(6) 薬力学試験¹³³

1) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.4.2-4 (参考資料) : VX05-950-102 試験 <2005 年 12 月~2006 年 4 月>)

外国人 C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) 12 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤¹³⁴を初回のみ 1250mg、以後 750mg TID 8 時間間隔で 28 日間食後反復経口投与した際の血中 HCV 動態が検討された。本試験では PEG-IFN α -2a (180 μ g/週) 及び RBV (1000mg/日又は 1200mg/日) が 4 週間併用投与された。ベースラインの血漿中 HCV RNA 量 (中央値) は 6.50Log₁₀ IU/mL であり、投与後、血漿中 HCV RNA 量は全ての被験者で減少し、ベースラインから投与 28 日目までの血漿中 HCV RNA 量の変化量 (中央値) は -5.80 Log₁₀ IU/mL であった。治験薬の投与期間中に血漿中 HCV RNA 量は全ての被験者で検出限界未満となり、Breakthrough を認めた被験者はなかった。本剤、PEG-IFN α -2a 及び RBV の併用投与により、血漿中 HCV RNA 量の減少は二相性を示し、血漿中 HCV RNA の産生阻害の Effectiveness (ϵ) (中央値) は 99.97% であった。本薬の Effectiveness と予測濃度との間には正の相関が認められ、PK/PD 解析の結果から、99.9% を超える Effectiveness

¹³³ 薬力学試験として、C 型慢性肝炎患者における HCV RNA 動態は、国内第Ⅰ相試験 (G060-A3 及び G060-A5 試験)、海外第Ⅰ相試験 (VX04-950-101 及び VX05-950-103 試験)、海外第Ⅱ相試験 (VX05-950-102、VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX-950-TiDP24-C208 試験) において評価されている。本項では海外第Ⅱ相試験 (VX05-950-102) の試験成績を示し、その他の試験成績については、「4. (ii) (3) 患者における検討」の項、参照。

¹³⁴ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

を達成するための本薬の到達目標濃度の範囲 (IC₉₉) は 1.20~3.09µg/mL と考察されている。

(7) その他の試験

1) 外国人健康成人男性を対象とした QT/QTc 試験 (5.3.5.4-10 (参考資料) : VX06-950-008 試験 <2006年9月~2006年12月>)

外国人健康成人男性 86 例 (薬物動態/心電図データ解析対象) を対象に、本剤¹³⁵を初回のみ 1250mg、以後 750mg TID 8 時間間隔 (計 3 回) で食後単独経口投与又は本剤 1250mg TID 8 時間間隔 (計 4 回) と KCZ (200mg 錠) 400mg 単回¹³⁶を食後併用経口投与した際の薬物動態及び QT 間隔又は補正された QT (QTc) 間隔に及ぼす影響について 4 群 4 期クロスオーバー法 (visit 2~5、各期 2 日間) による検討がなされた。いずれの群も Day1 (visit 1) は陽性対照としてモキシフロキサシン [MFLX (400mg カプセル)] 400mg が単回経口投与された。

薬物動態について、KCZ 200mg 又は 400mg 併用投与時の定常状態における本薬及び D* の C_{max}、AUC_{0-8h} 並びに C_{min} は、本剤 750mg 単独投与時に比べて、本薬はいずれも約 20%高値、D* はいずれも約 25~30%高値を示した。本剤 1250mg 併用投与時の定常状態における KCZ の C_{max} 及び AUC_{0-8h} は、KCZ 単独投与時に比べて各々 23%及び 46%高値を示した。

QTc 間隔に及ぼす影響について、MFLX では QTcF 間隔の差 (ベースラインとの差) は、投与 2 時間後に最大値 (6.6msec) を示し、両側 90%信頼区間の上限は 8.08msec であった。本剤 750mg 単独投与では QTcF 間隔の延長はほとんど認められなかったのに対し、本剤 1250mg と KCZ 400mg を併用投与した際の QTcF 間隔の差 (プラセボとの差) は投与 3 時間後に最大値 (11.1msec) を示し、両側 90%信頼区間の上限は 12.69msec であった。KCZ を単独投与した際の QTcF 間隔の差 (プラセボとの差) は投与 3 時間後に最大値 (6.0msec) を示し、両側 90%信頼区間の上限は 7.58msec であった。KCZ 単独投与においても QTcF 間隔は延長したことから、KCZ 併用投与時と KCZ 単独投与時の QTcF 間隔の差を求めた結果、最大値は投与 8 時間後に 7.2msec を示し、両側 90%信頼区間の上限は 9.15msec であった¹³⁷。

血漿中薬物濃度と QTcF 間隔の差 (プラセボとの差) の関係について、血漿中 KCZ 濃度と QTcF 間隔の差 (プラセボとの差) との間には直線的な関連性がみられたが、本薬及び D* の血漿中濃度との間には関連性はみられなかった。

2) 外国人健康成人を対象とした QT/QTc 試験 (5.3.5.4-11 (参考資料) : VX-950-TiDP24-C136 試験 <2009年9月~2010年1月>)

外国人健康成人男女 44 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (375mg 錠) 750mg TID 又は 1875mg TID 8 時間間隔 (計 13 回) 食後反復経口投与した際の薬物動態及び QT 又は QTc 間隔に及ぼす影響について 4 群 4 期クロスオーバー法 (各期 5 日間) による検討がなされた。陽性対照

¹³⁵ 開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を使用

¹³⁶ 第 1 期と第 2 期において、58 例の被験者に対してケトコナゾール 200mg が誤投与されたため、試験期間終了後に正しい用量の 400mg が再投与され、QT/QTc 間隔について再検討された。なお、投与時期を調整した場合と調整しなかった場合で、QTcF 間隔延長の差 (平均値) の解析結果に顕著な差は認められなかったことから、ケトコナゾールを再投与した際のデータを用いた解析する際に投与時期は調整不要と判断された。

¹³⁷ 当該試験の結果について、申請者は、ケトコナゾールは本剤との薬物相互作用により曝露量が増加することから、本薬の QTcF 間隔への影響の過大評価を示唆している。

として MFLX (400mg カプセル) 400mg が投与 5 日目 (Day5) に単回経口投与された。本薬 1875mg TID 投与した際の投与 5 日目の C_{\min} 、 C_{\max} 及び AUC_{0-8h} は、本薬 750mg TID 投与時に比べて各々 40%、39%及び 40%高値を示した。

QTc 間隔に及ぼす影響について、MFLX の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は投与 8 時間後に最大値 (4.9msec) を示し、両側 90%信頼区間の上限は 7.31msec であった。本薬 750mg TID 投与では QTcF 間隔はいずれの測定時点においてもベースラインに比べて低値を示したものの、本薬 1875mg TID 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は、投与 5 時間後に最大値 (3.8msec) を示し、両側 90%信頼区間の上限は 6.40msec であった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の 90%信頼区間の上限は、本薬 750mg TID 投与ではいずれの測定時点でも 10msec を下回ったが、本薬 1875mg TID 投与時には、投与 3、5 及び 24 時間後に、また MFLX では投与 2 時間後以降の測定時点で 10msec を上回った。また、混合効果モデル¹³⁸による解析の結果、本薬 750mg TID 投与の結果は、実測値データと同様であったが、本薬 1875mg TID 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の 90%信頼区間の上限はいずれの測定時点においても 10msec を下回り、実測値データと異なる結果であった¹³⁹。

血漿中薬物濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係について、QTcF 間隔のベースラインからの変化量は血漿中 MFLX 濃度の上昇に伴い増加する傾向が認められたが、本薬の血漿中濃度との間には関連性はみられなかった。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における薬物動態について

日本人と外国人における薬物動態について、健康成人と C 型慢性肝炎患者における各々の薬物動態を、得られている試験成績を踏まえて比較考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

健康成人に本薬を空腹時投与した際の薬物動態について、製剤 A (250mg 錠) を用いた国内第 I 相試験 (G060-A1 試験) と海外第 I 相試験 (VX06-950-010 試験) における本薬 750mg 単回投与時の薬物動態を比較した結果、日本人における本薬の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ [各々 $0.310\mu\text{g/mL}$ 及び $3.38\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)] は外国人 [各々 $0.510\mu\text{g/mL}$ 及び $3.98\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)] に比べて低値を示す傾向がみられた。また、健康成人に本薬を食後投与した際の薬物動態について、製剤 A (250mg 錠) を用いた国内第 I 相試験 (G060-A1 及び G060-A4 試験) と海外第 I 相試験 (VX06-950-010 試験) における本薬 750mg 単回投与時の薬物動態を比較すると、日本人における本薬の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ [G060-A1 試験: 各々 $2.33\mu\text{g/mL}$ 及び $14.43\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)、G060-A4 試験: 各々 $1.67\mu\text{g/mL}$ 及び $10.84\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)] は外国人 [各々 $1.60\mu\text{g/mL}$ 及び $10.22\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)] に比べて、G060-A1 試験ではやや高値を示し、G060-A4 試験ではほぼ同程度であった。

C 型慢性肝炎患者に本薬を空腹時投与した際の薬物動態について国内外で比較可能なデータは得られていないことから、食後投与時の薬物動態について、国内外の試験で用いられた製剤に違い

¹³⁸ 投与順序、投与薬剤、投与時期、ベースラインの QTcF 間隔、測定時間、測定時間と投与薬剤との交互作用を固定効果とし、被験者をランダム効果として調整。

¹³⁹ 混合効果モデルでは信頼区間が狭くなったことが実測値と解析結果の違いの要因と考察されている。なお、MFLX についても、実測値では QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の 97.5%信頼区間の下限は 5msec を上回る時点がなかったものの、混合効果モデルによる解析では投与 2、3、4、5 時間の測定時点のうち 3 時点で 5msec を上回る結果であった。

はあるものの、国内市販製剤である製剤 B¹⁴⁰ (250mg 錠) を用いた国内第 I 相試験 (G060-A5 試験)、製剤 A (250mg 錠) を用いた海外第 II 相試験 (VX05-950-104 及び VX05-950-104EU) 及び製剤 B' (375mg 錠) を用いた海外第 II 相試験 (VX06-950-106 試験) における本薬 750mg TID と PEG-IFN/RBV の反復併用投与時の薬物動態を比較した。海外第 II 相試験 [VX05-950-104 試験、VX05-950-104EU 試験及び VX06-950-106 試験] では PEG-IFN α -2a 又は PEG-IFN α -2a/RBV が併用されており、国内第 I 相試験 (G060-A5 試験) では PEG-IFN α -2b/RBV が併用されているが、日本人患者の定常状態における本薬の C_{max}、AUC 及び C_{trough} [各々 3.96 μ g/mL、26.00 μ g \cdot h/mL 及び 2.64 μ g/mL (平均値)] は外国人¹⁴¹に比べて、同程度かやや高くなる傾向がみられた。外国人患者を対象とした 7 試験¹⁴²のデータを統合した PPK 解析より、本薬のクリアランスには体重のみが影響することが確認されていることから、体重が軽い日本人では外国人に比べ曝露量がやや高値を示した可能性が考えられる。実際に C 型慢性肝炎患者のデータについて、体重に対する C_{max} 又は AUC_{0-8h} の関係をプロットすると、体重の減少に伴い C_{max} 及び AUC_{0-8h} は上昇する傾向がみられた。

以上より、健康成人への空腹時投与において、外国人に比べて日本人で曝露量がやや低値を示した理由は被験者背景や服薬時期等からは説明できず不明であるが、空腹時投与では食後投与に比べ本薬の吸収が顕著に低下し、個体間変動が大きくなることに起因する可能性があると考えている。一方、食後投与において、日本人では外国人に比べ同程度かやや高い曝露量を示すことは、健康被験者と C 型慢性肝炎患者において一致していた。

機構は、本薬の服薬時期は「食後投与」に規定されており、得られている試験成績より、本薬を食後投与した場合においては、健康成人 (単回投与) と C 型慢性肝炎患者 (反復投与) のいずれにおいても日本人の曝露量は外国人に比べて同程度又はやや高値を示す傾向がみられることを確認した。

また、機構は、本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータの用量相関関係について、日本人健康成人に対する製剤 A (250mg 錠) の空腹時単回経口投与では 250~1250mg の用量範囲で薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の用量比例性が確認されているのに対し、外国人健康成人に対する懸濁剤の空腹時単回経口投与においては 25~1250mg の用量範囲で、また製剤 B' (375mg 錠) の食後単回経口投与においては 375~1875mg の用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量比を超えて増加することが確認された要因について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人健康成人を対象とした空腹時単回投与試験 (G060-A1 試験)、外国人健康成人を対象とした空腹時単回投与試験 (VX03-950-001 試験) 及び食後単回投与試験 (VX07-950-017 試験) の被験者背景を比較した結果、試験間で年齢はほぼ同様であったが、体重 (平均値) は最小 61kg、最大 82kg と差異がみられた。C 型慢性肝炎患者を対象とした 7 試験¹⁴³の PPK 解析の結果、体重のみが

¹⁴⁰ 製剤 B' とは主薬含量が異なるのみで、各成分の組成比及び製造は同一

¹⁴¹ 本薬の C_{max}、AUC 及び C_{trough} (平均値) は、VX05-950-104 試験では各々 3.03 μ g/mL、21.91 μ g \cdot h/mL 及び 2.24 μ g/mL、VX05-950-104EU 試験では各々 3.37 μ g/mL、24.44 μ g \cdot h/mL 及び 2.51 μ g/mL、VX06-950-106 試験では各々 2.76 μ g/mL、20.88 μ g \cdot h/mL 及び 2.34 μ g/mL であった。

¹⁴² 第 II b 相試験 (VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験)、第 II a 相試験 (VX-950-TiDP24-C208 試験)、第 III 相試験 (VX07-950-108、VX08-950-111 及び VX-950-TiDP24-C216 試験)

¹⁴³ 第 II b 相試験 (VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験)、第 II a 相試験 (VX-950-TiDP24-C208 試験)、第 III 相

本薬のクリアランスに影響することが明らかとなり、解析集団の体重分布の±25%点である 67～90kg の範囲における CL/F の変動は±10%以内になることから、日本人と外国人の体重差を鑑みると、その影響は小さいものと考えられる。

投与量に対する C_{max} 及び AUC の分布幅が試験間で大きく異なっていたため、日本人と同じ曝露量範囲における外国人での C_{max} 及び AUC の用量比例性を比較することとした。その結果、外国人 (VX03-950-001 試験) と日本人 (G060-A1 試験) における曝露量を比較すると、外国人の C_{max} 及び AUC は日本人より高値を示したが、この原因は、本薬の低い溶解性が影響したものと考えられ、懸濁剤が用いられた VX03-950-001 試験では吸収量が増加したものと推察された。国内で用量比例性が確認された用量範囲 (250～1250mg) の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の曝露量範囲に相当する VX03-950-001 試験の投与量は 100～600mg である (C_{max} : 71.23～633.02ng/mL、AUC_{0-∞} : 355.58～4101.57ng·h/mL) ことから、この範囲での用量比例性を検討した結果、 C_{max} 及び AUC が同じ範囲では国内試験結果と同様、海外試験においても用量比例性が示された。一方、外国人 (VX07-950-017 試験) の C_{max} 及び AUC_{0-∞}¹⁴⁴ は、日本人 (G060-A1 試験)¹⁴⁵ に比べて高値を示したが、VX07-950-017 試験の最低用量においても G060-A1 試験の最高用量の曝露量を上回っており、曝露量での直接比較はできなかった。なお、製剤 A と製剤 B' については、生物学的同等性試験 (VX06-950-010 試験) で空腹時の生物学的同等性が確認されていることから、VX07-950-017 試験における曝露量の増加は、製剤の影響ではなく食事の影響によるものと考えられる。

機構は、上記の回答より、本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータの用量相関関係に日本人と外国人で違いが認められた要因として、製剤や食事が影響した可能性について理解した。試験間で投与条件が異なることから、得られた結果を直接比較することは適切ではないが、用量比例性を示した日本人の曝露量範囲においては、外国人でも本薬の曝露量の用量比例性がみられたことから、本薬単回経口投与時の用量相関関係において、日本人と外国人で大きな違いはないものとする。

(2) CYP3A4 で主に代謝される薬剤 (CYP3A4 基質薬) の休薬期間について

本剤は CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を有することから、本剤投与終了後であっても、投与開始時期によっては、CYP3A4 基質薬の血中濃度を上昇させる可能性がある。

機構は、CYP3A4 酵素活性の生体内での回復期間も踏まえた上で、CYP3A4 基質薬の本剤投与終了後の休薬期間について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

時間依存的な CYP 阻害作用を示す薬剤は、投与終了後にも血中濃度非依存的に CYP 活性の阻害が持続することから、CYP3A4 基質薬を投与する場合は休薬期間を設けることが推奨されている¹⁴⁶。CYP3A4 の時間依存的阻害作用を示すクラリスロマイシンを健康成人被験者に投与した後、ミダゾラムの体内動態を検討した結果、CYP3A4 活性の回復にかかる半減期は 45 時間と推定され、4～7 日間で投与前のレベルまで回復することが報告されている¹⁴⁷。また、時間依存的に阻害された

試験 (VX07-950-108、VX08-950-111 及び VX-950-TiDP24-C216 試験)

¹⁴⁴ 本薬 375～1875mg 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は各々 0.54～3.26µg/mL 及び 3.15～34.94µg·h/mL であった。

¹⁴⁵ 本薬 250～1250mg 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は各々 0.12～0.49µg/mL 及び 0.73～3.99µg·h/mL であった。

¹⁴⁶ Clin Pharmacokinet 2005; 44: 279-304

¹⁴⁷ Clin Pharmacol Ther 2002; 71: P33, MPI-105

CYP3A4 活性の回復は、CYP3A4 蛋白質のターンオーバーに依存すると考えられ、その回復の半減期は CYP3A4 の誘導薬とその特異的基質を用いても求めることができると考えられている¹⁴⁸。CYP3A 誘導剤であるセントジョーンズワート (SJW) を 14 日間摂取 (300mg TID) した健康成人被験者において、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は SJW の最終投与日では単独投与時の 91% 及び 75% に低下し、最終投与日から 3 日後には 116% 及び 91% に、7 日後には 106% 及び 109% に回復した。ミダゾラムの単独投与時に対する見かけのクリアランス比率と SJW の投与後のタイムコースについて非線形回帰分析をした結果、CYP3A4 活性の回復に至る半減期は 46.2 時間と報告されている¹⁴⁹。CYP3A4 活性の回復に必要な期間を安全性の観点から SJW で得られた回復半減期 (46.2 時間) を用いて推定すると、本剤を最終投与後 CYP3A4 活性は 4 日後で 76.3%、7 日後で 92.0% 回復するものと推測された。以上より、本剤投与終了 (又は中止) 後に CYP3A4 活性が本剤投与前のレベルまで回復し、主に CYP3A4 により代謝される併用禁忌薬を投与するためには少なくとも 7 日間はその投与の中止が必要と考えられた。併用禁忌薬 (又は併用注意薬) の休薬期間については、添付文書案の「3. 相互作用」の項で注意喚起したいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の CYP3A4 に対する阻害作用及び薬物相互作用試験の結果を踏まえると、添付文書においては CYP3A4 基質薬を併用禁忌又は併用注意に設定し、本剤との併用に際しては十分な注意喚起を促す必要があると考える。また、CYP3A4 の生体内での酵素活性の回復期間を踏まえると、本剤投与終了後も一定期間は CYP3A4 基質薬の投与を控える必要があると考えられ、上記の回答より、その休薬期間を「少なくとも 7 日間」とした申請者の見解は理解可能と考える。

(3) 海外 QT 試験の利用可能性について

今回の承認申請において、QT 間隔に及ぼす本薬の影響に関する試験成績として、外国人健康被験者を対象に実施された 2 つの臨床試験成績が提出され、いずれの試験においても臨床用量を上回る曝露量での QT 延長リスクについて検討がなされている。

機構は、得られている試験成績より、日本人と外国人の薬物動態に大きな違いは認められないことから、日本人を対象にした QT 試験は実施されていないものの、本剤の承認申請において海外 QT 試験を利用することは可能であると判断した。また、海外 QT 試験の結果から、本剤の臨床用量を上回る曝露量においては本薬の QT 間隔が延長する可能性が考えられるが、本薬 750mg TID の曝露量では QT 間隔の延長は認められていないことから、申請用法・用量においては本剤の QT 延長リスクは高くないものとする。なお、C 型慢性肝炎患者における心関連の有害事象の発現プロファイルの国内外の異同については、「4. (iii) <審査の概略> (2) 9) QT/QTc 間隔の延長について」の項において議論したいと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際して、評価資料として、国内第 I 相試験 4 試験、国内第 II 相試験 1 試験及び国内

¹⁴⁸ Curr Drug Metab 2008; 9: 384-393

¹⁴⁹ Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 701-707

第Ⅲ相試験 3 試験の計 8 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 26 試験及び海外第Ⅱ相試験 7 試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験の計 36 試験の成績が提出された。提出された臨床試験一覧は下表のとおりである。

臨床試験一覧

| 試験実施地域 | 相 | 試験番号 | 対象 | 投与症例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|--------|-----|---------------------|-------------------------------------|-------|--|--------------|
| 国内 | I | G060-A1 | 健康成人男性 | 32 | ステップ 1：本剤 250mg 又はプラセボ ステップ 2：本剤 500mg 又はプラセボ ステップ 3：本剤 750mg 又はプラセボ ステップ 4：本剤 1250mg 又はプラセボ 朝空腹時又は朝食後 0.5 時間経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | G060-A4 | 健康成人男性 | 18 | 本剤 750 mg 食後 0.5 時間又は食後 2 時間経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | G060-A3* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1b、高ウイルス量 初回治療例 | 10 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 投与期間：12 週間 | 薬物動態、安全性、薬力学 |
| | I | G060-A5* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1b、高ウイルス量 | 20 | 本剤 500mg 又は 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週 皮下投与 RBV 200~600mg BID 経口投与 投与期間：12 週間 | 薬物動態、安全性、薬力学 |
| | II | G060-A7 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1b、初回治療例 | 15 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 投与期間：24 週間 | 有効性、安全性 |
| | III | G060-A6 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、高ウイルス量 初回治療例 | 189 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週 皮下投与 RBV 200~600mg BID 経口投与 投与期間：本剤群；本剤 12 週間、PEG-IFN α -2b+RBV 24 週間 PEG-IFN α -2b+RBV 群；48 週間 | 有効性、安全性 |
| | III | G060-A8 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、高ウイルス量 前治療後再燃例 | 109 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回皮下投与 RBV 200~600mg BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、PEG-IFN α -2b+RBV 24 週間 | 有効性、安全性 |
| | III | G060-A9 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、高ウイルス量 前治療無効例 | 32 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週 皮下投与 RBV 200~600mg BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、PEG-IFN α -2b+RBV 24 週間 | 有効性、安全性 |
| 海外 | I | VX05-950-003 | 健康男性 | 35 | 本剤 750mg 経口投与 単回 VE TPGS 150mg+HPMC 150mg 経口投与 単回 リトナビル 100mg 経口投与 単回 ケトコナゾール 400mg 経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX07-950-017 | 健康被験者 | 20 | 本薬 (375mg 錠**) 375mg、750mg、1125mg、1500mg 又は 1875mg 経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C121 | 健康被験者 | 30 | 本薬 (375mg 錠) 750mg 空腹時又は食後経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-010 | 健康被験者 | 115 | 本剤又は本薬 (375mg 錠) 750mg 空腹時又は食後経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX03-950-001 | 健康男性 | 35 | 本薬 (懸濁液) 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、450mg、600mg、750mg、1000mg、1250mg 又はプラセボ空腹時又は高脂肪食後経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-005 | 健康男性 | 6 | 本薬の ¹⁴ C 標識体 (2.84MBq) 750mg 又は非標識体を含む懸濁液経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX04-950-101* | 健康被験者 (Part A)、C 型慢性肝炎患者 (Part B) | 58 | Part A：本薬 (懸濁液) 450mg、750mg、1250mg TID (8 時間間隔) 空腹時経口投与 Part B：本薬 (懸濁液) 450mg、750mg TID (8 時間間隔) 空腹時経口投与、又は 1250mg BID (12 時間間隔) 空腹時経口投与 投与期間：5 日間及び 14 日間 | 薬物動態、安全性、薬力学 |
| | I | VX05-950-103* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、高ウイルス量 初回治療例 | 20 | 本剤初回 1250mg、2 回目以降 750mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 投与期間：本剤及びプラセボ 14 日間、PEG-IFN α -2a 2 回 | 薬物動態、安全性、薬力学 |
| | I | VX06-950- | 健康被験者又は軽度肝機 | 20 | 本剤 750mg TID (8 時間間隔) 経口投与 単回及び 6 日間 | 薬物動態、安 |

| 試験実施地域 | 相 | 試験番号 | 対象 | 投与症例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|--------|---|-------------------------------|---------------------|-------|---|-----------------|
| | | 006 | 能障害患者 | | | 全性 |
| | I | VX06-950-012 | 中等度肝機能障害患者 | 10 | 本剤 750mgTID (8時間間隔) 経口投与 単回及び5日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C132 | 健康被験者又は高度腎機能障害患者 | 24 | 本薬 (375mg 錠) 750mg 食後経口投与 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-007 | 健康女性 | 24 | 本剤 750mg TID (8時間間隔) 経口投与 Modicon [®] 錠 (ノルエチンドロン 0.5mg+エチニルエストラジオール 0.035mg 含有) QD 経口投与 投与期間: 本剤 28日間、Modicon [®] 21日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-009 VX06-950-009a | 健康男性 | 48 | 本剤 250mg、750mg BID (12時間間隔) 又は 750mg TID (8時間間隔) 経口投与 リトナビル 100mg BID (12時間間隔) 経口投与 投与期間: 14日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-011 | 健康被験者 | 24 | 本剤 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 ミダゾラム 2mg 経口投与 ミダゾラム 0.5mg 静脈内投与 ジゴキシン 0.5mg 経口投与 投与期間: 本剤 16日間、ミダゾラム及びジゴキシン単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX07-950-016 | 健康被験者 | 44 | 本剤 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 リファンピシン 600mg QD 空腹時経口投与 エファビレンツ 600mg QD 空腹時経口投与 投与期間: 本剤単回又は10日間、リファンピシン 8日間 エファビレンツ 20日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX07-950-018 | 健康被験者 | 21 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 Caduet [®] (アムロジピン 5mg+アトルバスタチン 20mg 含有) 食後経口投与 投与期間: 本剤 16日間、Caduet [®] 単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX07-950-019 | 健康被験者 | 40 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 ゾルピデム 5mg 食後経口投与 アルプラゾラム 0.5mg 食後経口投与 投与期間: 本剤 11日間又は14日間、ゾルピデム及びアルプラゾラム単回 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C122 | 健康被験者 | 41 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 又は BID (12時間間隔) 経口投与 Kaletra [®] (ロピナビル 200mg+リトナビル 50mg) 2錠 BID 経口投与 アタザナビル 300mg 及びリトナビル 100mg QD 経口投与 投与期間: 10日間又は14日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C123 | 健康被験者 | 18 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 テノホビルジソプロキシフマル酸塩 300mg QD 食後経口投与 投与期間: 7日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C124 | 健康被験者 | 40 | 本薬 (375mg 錠) 750mgTID (8時間間隔) 又は本薬 (375mg 錠) 1125mg BID (12時間間隔) 食後経口投与 ダルナビル 600mg 及びリトナビル 100mg BID 食後経口投与 ホスアンプレナビル 700mg 及びリトナビル 100mg BID 食後経口投与 投与期間: 10日間又は14日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C130 | 健康被験者 | 24 | 本薬 (375mg 錠) 750mg 食後経口投与 単回 エソメプラゾール 40mg QD 食前経口投与 6日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C133 | 健康被験者 | 16 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 エシタロプラム 10mg QD 食後経口投与 投与期間: 本剤 14日間、エシタロプラム 7日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C134 | 健康被験者 | 20 | 本薬 (375mg 錠) 750mg、1125mg TID (8時間間隔) 又は本薬 (375mg 錠) 1500mg BID (12時間間隔) 食後経口投与 エファビレンツ 600mg QD 経口投与 テノホビルジソプロキシフマル酸塩 300mg QD 経口投与 投与期間: 7日間 | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX-950-Ti DP24-C135 | メサドン維持療法が実施されている被験者 | 18 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8時間間隔) 経口投与 メサドン 30~130mg QD 経口投与 投与期間: 本剤 7日間、メサドン 21日間 (投与継続) | 薬物動態、安全性 |
| | I | VX06-950-008 | 健康男性 | 89 | 本剤初回 1250mg、2回目以降 750mg TID (8時間間隔) 食後経口投与 本剤 1250mg 又はプラセボ TID (8時間間隔) 食後経口投与 | 薬物動態、心電図データ、安全性 |

| 試験実施地域 | 相 | 試験番号 | 対象 | 投与症例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|--------|-----|----------------------|--|-------|--|------------------|
| | | | | | ケトコナゾール 400mg 食後経口投与 MFLX 400mg 経口投与 投与期間：単回又は4回 | |
| | I | VX-950-Ti DP24-C136 | 健康被験者 | 44 | 本薬 (375mg 錠) 750mg、1875mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 MFLX 400mg 又はプラセボ、朝食後経口投与 投与期間：本剤 5 日間、MFLX 単回 | 薬物動態、心電図データ、安全性 |
| | I | VX09-950-021 | 健康被験者 | 30 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 シクロスポリン 100mg 又は 10mg 経口投与 タクロリムス 2mg 又は 0.5mg 経口投与 投与期間：本剤 11 日間又は 13 日間、シクロスポリン及びタクロリムス単回 | 薬物動態、安全性 |
| | II | VX05-950-102* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、初回治療例 | 12 | 本剤初回 1250mg、2 回目以降 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤及び RBV 28 日間、PEG-IFN α -2a 5 回 | 有効性、安全性、薬物動態、薬力学 |
| | II | VX05-950-104EU* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、初回治療例 | 323 | 本剤初回 1250mg、2 回目以降 750mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤及びプラセボ 12 週間、PEG-IFN α -2a 12、24 又は 48 週間、RBV 0、12、24 又は 48 週間 | 有効性、安全性、薬物動態、薬力学 |
| | II | VX06-950-106 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、高ウイルス量再治療例 | 453 | 本薬 (375mg 錠) 初回 1125mg、2 回目以降 750mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤及びプラセボ 12 又は 24 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 24 又は 48 週間 | 有効性、安全性、薬物動態 |
| | II | VX06-950-107 | VX05-950-104 試験、VX05-950-104EU 試験、VX06-950-106 試験の対照群に割付けられた被験者のうち HCV-RNA の持続陰性化が達成されなかった患者 | 117 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 24 又は 48 週間 | 有効性、安全性 |
| | II | VX-950-Ti DP24-C208* | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、初回治療例 | 161 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8 時間間隔) 又は 1125mg BID (12 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週 皮下投与 RBV (Copegus [®]) 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 RBV (Rebetol [®]) 800mg、1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、PEG-IFN α -2a/PEG-IFN α -2b 最長 48 週間、RBV 最長 48 週間 | 有効性、安全性、薬物動態、薬力学 |
| | III | VX07-950-108 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、初回治療例 | 1088 | 本薬 (375mg 錠) 750mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤 8 又は 12 週間、プラセボ 4 又は 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 24 又は 48 週間 | 有効性、安全性 |
| | III | VX08-950-111 | C 型慢性肝炎患者 genotype 1、初回治療例 | 540 | 本薬 (375mg 錠) 750mg TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 24 又は 48 週間 | 有効性、安全性 |
| | III | VX-950-Ti DP24-C216 | C 型慢性肝炎患者再治療例 | 662 | 本薬 (375mg 錠) 750mg 又はプラセボ TID (8 時間間隔) 食後経口投与 PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 皮下投与 RBV 1000mg 又は 1200mg/日 BID 経口投与 投与期間：本剤 12 週間、プラセボ 4 又は 16 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 48 週間 | 有効性、安全性 |

QD：1日1回 BID：1日2回 TID：1日3回

* 薬力学試験として提出されている [詳細は 4. (ii) (6) 薬力学試験の項、参照]。

** 素錠又はコーティング錠

本項では、参考資料として提出された、海外第Ⅰ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験のうち、C型慢性肝炎患者を対象とした主な試験として海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の概略を示す。なお、海外第Ⅰ相試験（薬物動態の概略は、4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要並びに (ii) 臨床薬理試験成績の概要の項、参照）では、本剤を含む治験薬が 918 例に投与され、重篤な有害事象の発現が 2 例（血管迷走神経性失神、大うつ病各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、死亡例は認められなかった。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.1-1、5.3.3.1-1、5.3.3.4-1 : G060-A1 試験<2006年6月~2006年12月>）

日本人健康成人男性〔目標症例数：32例（各ステップ8例<本剤群6例、プラセボ群2例>、計4ステップ）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした二重盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、ステップ1では本剤250mg又はプラセボを朝食前時に単回経口投与し、8日以上の休薬期間後に本剤250mg又はプラセボを朝食後30分に経口投与することとされた。ステップ2では本剤500mg又はプラセボを朝食前時に単回経口投与することとされた。ステップ3では本剤750mg又はプラセボを朝食前時に単回経口投与し、8日以上の休薬期間後に本剤750mg又はプラセボを朝食後30分に経口投与することとされた。ステップ4では本剤1250mg又はプラセボを、朝食前時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた32例全例（各ステップ8例）が治験薬を投与され、薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤250mg群（空腹時）で1例1件（異常便）、本剤500mg群（空腹時）で2例3件（口内炎、血中ビリルビン増加及び血中非結合ビリルビン増加各1件）、本剤750mg群（空腹時）で2例3件（血管迷走神経性失神、C-反応性蛋白（CRP）増加及び尿中細菌検出各1件）、本剤750mg群（食後）で2例2件（リンパ球形態異常及び尿中細菌検出各1件）、本剤1250mg投与群（空腹時）で1例1件（血中カリウム増加）、プラセボ投与群（食後）で2例2件（異常便及び尿中ケトン体陽性各1件）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

2) 日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.1-2、5.3.3.4-2 : G060-A4 試験<2007年6月~2007年7月>）

日本人健康成人男性〔目標症例数：18例（各群9例、計2群）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、群1では本剤750mgを食後0.5時間に単回経口投与し、8日間の休薬期間後に、本剤750mgを食後2時間に単回経口投与することとされた。群2では本剤750mgを食後2時間に単回経口投与し、8日間の休薬期間後に、本剤750mgを食後0.5時間に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた18例全例（各群9例）が治験薬を投与され、薬物動態及び安全性解析

対象集団とされた。

有害事象は、食後 0.5 時間投与時に 4 例 4 件（異常便及び尿中細菌検出各 2 件）、食後 2 時間投与時に 3 例 4 件（尿中細菌検出 2 件、尿中白血球陽性及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）各 1 件）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

3) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験（5.3.3.2-1、5.3.4.2-1、5.3.5.2-1 : G060-A3 試験<2007 年 12 月～2008 年 10 月>）

IFN（RBV 併用を含む）未治療の genotype 1b 高ウイルス量（HCV-RNA 5.0LogIU/mL 以上）の日本人 C 型慢性肝炎患者（目標症例数：10 例）を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び HCV RNA 動態¹⁵⁰を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 750mg TID 8 時間間隔にて食後に 12 週間反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 10 例全例が治験薬を投与され、薬物動態、HCV RNA 動態及び安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 90.0%（9/10 例）75 件、副作用は 90.0%（9/10 例）66 件認められた。2 件以上報告された有害事象は、発疹 8 件、貧血 7 件、血中尿酸増加及び低比重リポ蛋白増加各 5 件、胃不快感及び末梢性浮腫各 4 件、鼻咽頭炎、血中トリグリセリド増加及びそう痒症各 3 件、下痢、倦怠感及び発熱各 2 件であった。2 件以上報告された副作用は、発疹 8 件、貧血 7 件、血中尿酸増加及び低比重リポ蛋白増加各 5 件、胃不快感 4 件、末梢性浮腫及びそう痒症各 3 件、下痢、倦怠感、鼻咽頭炎及び血中トリグリセリド増加各 2 件であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

4) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験（5.3.3.2-2、5.3.4.2-2、5.3.5.2-2 : G060-A5 試験<2008 年 4 月～2009 年 3 月>）

Genotype 1b 高ウイルス量（HCV-RNA 5.0LogIU/mL 以上）の日本人 C 型慢性肝炎患者〔目標症例数：20 例（各群 10 例、計 2 群）〕を対象に、本剤と PEG-IFN α -2b 及び RBV を併用した場合の安全性、薬物動態及び HCV RNA 動態¹⁵¹を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 750mg（A 群）又は 500mg（B 群）TID 8 時間間隔にて食後に 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回 12 週間皮下投与及び RBV（カプセル）200～600mg BID 12 週間経口投与を併用することとされた。

本試験に組み入れられた 20 例（各群 10 例）全例が治験薬を投与され、薬物動態、HCV RNA 動態及び安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、100%（20/20 例）362 件（A 群 154 件、B 群 208 件）、副作用は 100%（20/20 例）343 件（A 群 143 件、B 群 200 件）認められた。

A 群で 2 件以上報告された有害事象は、貧血及び血小板数減少各 10 件、白血球数減少 9 件、発

¹⁵⁰ 薬物動態及び HCV RNA 動態については、「4. (ii) (3) 1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験」の項、参照。

¹⁵¹ 薬物動態及び HCV RNA 動態については、「4. (ii) (3) 1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした PEG-IFN α -2b 及び RBV との併用反復投与試験」の項、参照。

疹 7 件、倦怠感、発熱及び血中トリグリセリド増加各 6 件、高尿酸血症及び血中クレアチニン増加各 5 件、頭痛、インフルエンザ様疾患及び血中尿酸増加各 4 件、鼻咽頭炎、食欲不振、味覚異常、悪心、口内炎、そう痒症、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加及び好中球百分率減少各 3 件、食欲減退、口腔咽頭不快感、腹部不快感、消化不良、嘔吐、皮膚剥脱、ALT 増加、AST 増加、血中カリウム減少、好中球数減少、好塩基球百分率減少及びリンパ球百分率増加各 2 件であった。B 群で 2 件以上報告された有害事象は、血小板数減少及び白血球数減少各 10 件、貧血及び発熱各 9 件、発疹及び総蛋白減少各 8 件、頭痛及び血中 LDH 増加各 7 件、食欲不振 6 件、悪心、浮動性めまい、そう痒症、倦怠感及び血中トリグリセリド増加各 5 件、鼻咽頭炎、下痢、血中尿酸増加及び好中球百分率減少各 4 件、腹部不快感、上腹部痛、嘔吐、脱毛症、血中アルブミン減少及び低比重リポ蛋白増加各 3 件、高尿酸血症、薬疹、関節痛、インフルエンザ様疾患、血中非結合ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中黄体形成ホルモン増加、脂質異常、単球百分率増加、リンパ球百分率増加及び血中アルカリフォスファターゼ (ALP) 増加各 2 件であった。

A 群で 2 件以上報告された副作用は、貧血及び血小板数減少各 10 件、白血球数減少 9 件、発疹 7 件、倦怠感、発熱及び血中トリグリセリド増加各 6 件、高尿酸血症及び血中クレアチニン増加各 5 件、頭痛、インフルエンザ様疾患及び血中尿酸増加各 4 件、食欲不振、味覚異常、悪心、口内炎、そう痒症、血中 LDH 増加及び好中球百分率減少各 3 件、食欲減退、腹部不快感、消化不良、嘔吐、皮膚剥脱、血中カリウム減少、好中球数減少、好塩基球百分率減少及びリンパ球百分率増加各 2 件であった。B 群で 2 件以上報告された副作用は、血小板数減少及び白血球数減少各 10 件、貧血、発熱各 9 件、発疹及び総蛋白減少各 8 件、頭痛及び血中 LDH 増加各 7 件、食欲不振 6 件、浮動性めまい、悪心、そう痒症、倦怠感及び血中トリグリセリド増加各 5 件、下痢、血中尿酸増加及び好中球百分率減少各 4 件、腹部不快感、上腹部痛、嘔吐、血中アルブミン減少及び低比重リポ蛋白増加各 3 件、高尿酸血症、脱毛症、薬疹、関節痛、インフルエンザ様疾患、血中非結合ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中黄体形成ホルモン増加、脂質異常、単球百分率増加、リンパ球百分率増加及び血中 ALP 増加各 2 件であった。

重篤な有害事象は A 群 2 例 2 件 (貧血及び回転性めまい各 1 件)、B 群 2 例 4 件 (貧血、食欲不振、浮動性めまい及び薬疹各 1 件)、投与中止に至った有害事象は A 群 4 例 5 件 (貧血 3 件、回転性めまい及び倦怠感各 1 件)、B 群 3 例 3 件 (貧血 2 件、薬疹 1 件) 認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-3: G060-A7 試験<2008 年 1 月~2009 年 2 月>)

IFN (RBV 併用を含む) 未治療の genotype 1b の日本人 C 型慢性肝炎患者 (目標症例数: 16 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 750mg TID 8 時間間隔にて食後に 24 週間反復経口投与することとされた。本試験に組み入れられた 15 例全例が治験薬を投与され、有効性及び安全性の解析対象集団とさ

れた。

有効性について、血清中 HCV RNA 量は、本剤投与開始後速やかに減少し、投与開始前のベースライン (6.24 Log₁₀ IU/mL) から投与 3 日目には平均で 3.24 Log₁₀ IU/mL、投与 8 日目には平均で 4.24 Log₁₀ IU/mL の減少を示した。ベースラインからの最大変化量 (平均値) は、5.01 Log₁₀ IU/mL であった。15 例のうち、SVR は 1 例、投与期間中の HCV RNA Breakthrough は 8 例、後観察中の HCV RNA 再燃は 2 例であった。

有害事象は 93.3% (14/15 例) 80 件、副作用は 93.3% (14/15 例) 62 件認められた。2 件以上報告された有害事象は、発疹 8 件、貧血 7 件、低比重リポ蛋白増加 6 件、そう痒症、血中尿酸増加 4 件、鼻咽頭炎、食欲不振、味覚異常及び頭痛各 3 件、浮動性めまい、下痢、嘔吐、発熱、口渇、血中クレアチニン増加、血中トリグリセリド増加及び血小板数減少各 2 件であった。2 件以上報告された副作用は、発疹 7 件、貧血及び低比重リポ蛋白増加各 6 件、そう痒症及び血中尿酸増加各 4 件、食欲不振及び味覚異常各 3 件、頭痛、口渇、血中クレアチニン増加及び血中トリグリセリド増加各 2 件であった。

重篤な有害事象は 1 例 (帯状疱疹) 認められ、投与中止に至った。その他に 1 例 (そう痒性皮疹) が投与中止に至っており、2 例とも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。

2) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.4.2-4 (参考資料) : VX05-950-102 試験<2005 年 12 月~2006 年 4 月>)

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 (目標症例数 : 12 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床薬理試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、初回は本剤 1250mg、それ以降は本剤 750mg TID 8 時間間隔にて 4 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID 経口投与を 4 週間併用することとされた。

本試験に組み入れられた 12 例全例が治験薬を投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 100% (12/12 例)、副作用は 91.7% (11/12 例) に認められた。2 例以上報告された有害事象は、インフルエンザ様疾患 7 例、疲労 6 例、悪心及び頭痛各 5 例、貧血 4 例、そう痒症、うつ病各 3 例、便秘、下痢、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、不眠症及び食欲不振各 2 例であった。2 件以上報告された副作用は、インフルエンザ様疾患 7 例、疲労 6 例、悪心及び頭痛各 5 例、貧血、そう痒症及びうつ病各 3 例、そう痒性皮疹、不眠症及び食欲不振各 2 例であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

3) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.3.2-5、5.3.4.2-6、5.3.5.1-2、5.3.5.4-8 (参考資料) : VX05-950-104 試験<2006 年 6 月~2008 年 2 月>)

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数 : 260 例 (T12/PR12 群 20 例、T12/PR24 群 80 例、T12/PR48 群 80 例、プラセボ/PR48 群 80 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 37 施設で実施された。

用法・用量は、初回は本剤 1250mg、それ以降は本剤 750mg TID 8 時間間隔にて 12 週間経口投

与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日（体重 75kg 未満）又は 1200mg/日（体重 75kg 以上）BID を併用することとされた。T12/PR12 群は本剤及び PEG-IFN α -2a/RBV とともに 12 週間、T12/PR24 群は本剤 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 24 週間、T12/PR48 群は本剤 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV 48 週間、プラセボ/PR48 群はプラセボ 12 週間、PEG-IFN α -2a/RBV48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 263 例（T12/PR12 群 20 例、T12/PR24 群 80 例、T12/PR48 群 82 例、プラセボ/PR48 群 81 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 250 例（T12/PR12 群 17 例、T12/PR24 群 79 例、T12/PR48 群 79 例、プラセボ/PR48 群 75 例）が、Full Analysis Set（FAS）とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR 率は、T12/PR12 群 35.3%（6/17 例）、T12/PR24 群 60.8%（48/79 例）、T12/PR48 群 67.1%（53/79 例）、プラセボ/PR48 群 41.3%（31/75 例）であった。

有害事象は本剤群 100%（175/175 例）、プラセボ群 100%（75/75 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 9.0) PT | T12 /PR12 | T12 /PR24 | T12 /PR48 | Total T/PR | Pbo12 /PR48 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| | N=17 | N=79 | N=79 | N=175 | N=75 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 疲労 | 14 (82.4) | 55 (69.6) | 58 (73.4) | 127 (72.6) | 57 (76.0) |
| インフルエンザ様疾患 | 6 (35.3) | 39 (49.4) | 30 (38.0) | 75 (42.9) | 32 (42.7) |
| 注射部位紅斑 | 6 (35.3) | 22 (27.8) | 25 (31.6) | 53 (30.3) | 18 (24.0) |
| 発熱 | 2 (11.8) | 16 (20.3) | 15 (19.0) | 33 (18.9) | 22 (29.3) |
| 悪寒 | 3 (17.6) | 8 (10.1) | 18 (22.8) | 29 (16.6) | 14 (18.7) |
| 易刺激性 | 2 (11.8) | 13 (16.5) | 8 (10.1) | 23 (13.1) | 22 (29.3) |
| 疼痛 | 1 (5.9) | 9 (11.4) | 6 (7.6) | 16 (9.1) | 15 (20.0) |
| 医薬品の苦情 | 1 (5.9) | 4 (5.1) | 8 (10.1) | 13 (7.4) | 2 (2.7) |
| 無力症 | — | 3 (3.8) | 2 (2.5) | 5 (2.9) | 8 (10.7) |
| そう痒症 | 4 (23.5) | 38 (48.1) | 32 (40.5) | 74 (42.3) | 17 (22.7) |
| 発疹 | 6 (35.3) | 24 (30.4) | 32 (40.5) | 62 (35.4) | 20 (26.7) |
| 全身性皮疹 | 3 (17.6) | 18 (22.8) | 9 (11.4) | 30 (17.1) | 4 (5.3) |
| 皮膚乾燥 | 1 (5.9) | 14 (17.7) | 13 (16.5) | 28 (16.0) | 19 (25.3) |
| 全身性そう痒症 | 3 (17.6) | 8 (10.1) | 14 (17.7) | 25 (14.3) | — |
| 脱毛症 | — | 8 (10.1) | 13 (16.5) | 21 (12.0) | 8 (10.7) |
| 貧毛症 | — | 6 (7.6) | 8 (10.1) | 14 (8.0) | 7 (9.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 (17.6) | 3 (3.8) | 2 (2.5) | 8 (4.6) | 3 (4.0) |
| 多汗症 | — | 1 (1.3) | 4 (5.1) | 5 (2.9) | 8 (10.7) |
| 悪心 | 11 (64.7) | 44 (55.7) | 38 (48.1) | 93 (53.3) | 22 (29.3) |
| 下痢 | 4 (23.5) | 33 (41.8) | 27 (34.2) | 64 (36.6) | 21 (28.0) |
| 嘔吐 | 3 (17.6) | 19 (24.1) | 16 (20.3) | 38 (21.7) | 9 (12.0) |
| 痔核 | 4 (23.5) | 10 (12.7) | 13 (16.5) | 27 (15.4) | 1 (1.3) |
| 口内乾燥 | 1 (5.9) | 8 (10.1) | 8 (10.1) | 17 (9.7) | 5 (6.7) |
| 消化不良 | 1 (5.9) | 7 (8.9) | 8 (10.1) | 16 (9.1) | 7 (9.3) |
| 便秘 | — | 6 (7.6) | 8 (10.1) | 14 (8.0) | 4 (5.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (11.8) | 5 (6.3) | 1 (1.3) | 8 (4.6) | 6 (8.0) |

| MedDRA(version 9.0) PT | T12 /PR12 | T12 /PR24 | T12 /PR48 | Total T/PR | Pbo12 /PR48 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| | N=17 | N=79 | N=79 | N=175 | N=75 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 頭痛 | 9 (52.9) | 37 (46.8) | 34 (43.0) | 80 (45.7) | 45 (60.0) |
| 浮動性めまい | 4 (23.5) | 22 (27.8) | 15 (19.0) | 41 (23.4) | 14 (18.7) |
| 味覚異常 | — | 8 (10.1) | 8 (10.1) | 16 (9.1) | 8 (10.7) |
| 注意力障害 | 3 (17.6) | 4 (5.1) | 6 (7.6) | 13 (7.4) | 7 (9.3) |
| 傾眠 | 2 (11.8) | — | 1 (1.3) | 3 (1.7) | 1 (1.3) |
| 不眠症 | 6 (35.3) | 35 (44.3) | 27 (34.2) | 68 (38.9) | 29 (38.7) |
| うつ病 | 2 (11.8) | 17 (21.5) | 15 (19.0) | 34 (19.4) | 13 (17.3) |
| 不安 | 3 (17.6) | 6 (7.6) | 11 (13.9) | 20 (11.4) | 13 (17.3) |
| 関節痛 | 4 (23.5) | 13 (16.5) | 17 (21.5) | 34 (19.4) | 16 (21.3) |
| 筋痛 | 3 (17.6) | 9 (11.4) | 15 (19.0) | 27 (15.4) | 18 (24.0) |
| 筋痙縮 | 1 (5.9) | 8 (10.1) | 7 (8.9) | 16 (9.1) | 5 (6.7) |
| 背部痛 | 2 (11.8) | 6 (7.6) | 8 (10.1) | 16 (9.1) | 12 (16.0) |
| 四肢痛 | 2 (11.8) | 4 (5.1) | 4 (5.1) | 10 (5.7) | 7 (9.3) |
| 咳嗽 | 3 (17.6) | 17 (21.5) | 16 (20.3) | 36 (20.6) | 14 (18.7) |
| 呼吸困難 | 3 (17.6) | 12 (15.2) | 10 (12.7) | 25 (14.3) | 11 (14.7) |
| 労作性呼吸困難 | 3 (17.6) | 4 (5.1) | 5 (6.3) | 12 (6.9) | 8 (10.7) |
| 咽喉頭疼痛 | 1 (5.9) | 5 (6.3) | 3 (3.8) | 9 (5.1) | 8 (10.7) |
| 貧血 | 6 (35.3) | 29 (36.7) | 23 (29.1) | 58 (33.1) | 20 (26.7) |
| 好中球減少症 | — | 11 (13.9) | 19 (24.1) | 30 (17.1) | 18 (24.0) |
| 霧視 | 3 (17.6) | 10 (12.7) | 14 (17.7) | 27 (15.4) | 6 (8.0) |
| 結膜炎 | 2 (11.8) | 1 (1.3) | — | 3 (1.7) | 1 (1.3) |
| 食欲減退 | 1 (5.9) | 10 (12.7) | 11 (13.9) | 22 (12.6) | 9 (12.0) |

重篤な有害事象は、T12/PR12 群 3 例 5 件（胃腸炎、貧血、暗点、網膜滲出物及び脱水各 1 件）、T12/PR24 群 10 例 10 件（せつ、貧血、うつ病、剥脱性発疹、発疹、全身性皮疹、急性心筋梗塞、副腎障害、虚血性大腸炎及び非心臓性胸痛各 1 件）、T12/PR48 群 5 例 7 件（細菌性気管支炎、うつ病、暗点、網膜梗塞、瘢痕ヘルニア、腰髄神経根障害及び慢性閉塞性肺疾患各 1 件）、プラセボ/PR48 群 4 例 5 件（大葉性肺炎、リンパ節炎、汎血球減少症、不安及び感音性難聴各 1 件）認められ、T12/PR24 群のうつ病、副腎障害、虚血性大腸炎、非心臓性胸痛、T12/PR48 群の瘢痕ヘルニア、腰髄神経根障害、プラセボ/PR48 群の感音性難聴の計 7 件以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

すべての治験薬の中止に至った有害事象は、T12/PR12 群 6 例 8 件（そう痒症、斑状丘疹状皮疹、胃腸炎、貧血、胃食道逆流性疾患、網膜滲出物、暗点及び脱水各 1 件）、T12/PR24 群 20 例 26 件（全身性皮疹 4 件、そう痒症、うつ病、貧血及び浮動性めまい各 2 件、斑状丘疹状皮疹、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、不安、蜂巣炎、せつ、好中球減少症、血小板減少症、悪心、咳嗽、急性心筋梗塞及び甲状腺機能亢進症各 1 件）、T12/PR48 群 11 例 15 件（そう痒症、疲労各 2 件、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚嚢腫、不安、うつ病、怒り、不眠症、食道カンジダ症、下痢、呼吸困難及び食欲減退各 1 件）、プラセボ/PR48 群 8 例 9 件（皮疹、不安、薬物依存、サルモネラ菌性胃腸炎、大葉性肺炎、労作性呼吸困難、眼の障害、眼痛及び関節痛各 1 件）認められた。

死亡例は T12/PR48 群の後観察期間中に 1 例認められ、死因は自動車事故であり、治験薬との

因果関係は否定された。

4) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.3.2-6、5.3.4.2-7、5.3.5.1-3、5.3.5.4-9 (参考資料) : VX05-950-104EU 試験<2006 年 8 月~2008 年 6 月>)

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数 : 320 例 (T12/PR12 群 80 例、T12/PR24 群 80 例、T12/P12 群 80 例、プラセボ/PR48 群 80 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、初回は本剤 1250mg、それ以降は本剤 750mgTID 8 時間間隔にて 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID を併用することとされた。T12/PR12 群は本剤及び PEG-IFN α -2a /RBV とともに 12 週間、T12/PR24 群は本剤 12 週間及び PEG-IFN α -2a/RBV 24 週間、T12/P12 群は本剤 12 週間及び PEG-IFN α -2a 12 週間、プラセボ/PR48 群はプラセボ 12 週間及び PEG-IFN α -2a /RBV48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 334 例 (T12/PR12 群 84 例、T12/PR24 群 83 例、T12/P12 群 82 例、プラセボ/PR48 群 85 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 323 例 (T12/PR12 群 82 例、T12/PR24 群 81 例、T12/P12 群 78 例、プラセボ/PR48 群 82 例) が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR 率は、T12/PR12 群 59.8% (49/82 例)、T12/PR24 群 69.1% (56/81 例)、T12/P12 群 35.9% (28/78 例)、プラセボ/PR48 群 46.3% (38/82 例) であった。

有害事象は 99.4% (321/323 例)、副作用は 99.1% (320/323 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | T12 /PR12 | T12 /PR24 | Total T/PR | T12/P12 | Pbo12 /PR48 |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|
| | N=82 | N=81 | N=163 | N=78 | N=82 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 無力症 | 43 (52.4) | 37 (45.7) | 80 (49.1) | 30 (38.5) | 26 (31.7) |
| インフルエンザ様疾患 | 32 (39.0) | 32 (39.5) | 64 (39.3) | 28 (35.9) | 43 (52.4) |
| 疲労 | 23 (28.0) | 21 (25.9) | 44 (27.0) | 26 (33.3) | 30 (36.6) |
| 発熱 | 15 (18.3) | 14 (17.3) | 29 (17.8) | 15 (19.2) | 19 (23.2) |
| 易刺激性 | 7 (8.5) | 7 (8.6) | 14 (8.6) | 8 (10.3) | 11 (13.4) |
| 悪寒 | 6 (7.3) | 1 (1.2) | 7 (4.3) | 5 (6.4) | 10 (12.2) |
| そう痒症 | 52 (63.4) | 41 (50.6) | 93 (57.1) | 46 (59.0) | 29 (35.4) |
| 皮膚乾燥 | 21 (25.6) | 21 (25.9) | 42 (25.8) | 22 (28.2) | 29 (35.4) |
| 発疹 | 23 (28.0) | 27 (33.3) | 50 (30.7) | 21 (26.9) | 22 (26.8) |
| 脱毛症 | 3 (3.7) | 15 (18.5) | 18 (11.0) | 11 (14.1) | 17 (20.7) |
| 湿疹 | 13 (15.9) | 10 (12.3) | 23 (14.1) | 4 (5.1) | 5 (6.1) |
| 悪心 | 39 (47.6) | 39 (48.1) | 78 (47.9) | 24 (30.8) | 33 (40.2) |
| 下痢 | 26 (31.7) | 20 (24.7) | 46 (28.2) | 20 (25.6) | 23 (28.0) |
| 上腹部痛 | 8 (9.8) | 8 (9.9) | 16 (9.8) | 7 (9.0) | 13 (15.9) |
| 嘔吐 | 5 (6.1) | 10 (12.3) | 15 (9.2) | 7 (9.0) | 12 (14.6) |
| 腹痛 | 6 (7.3) | 8 (9.9) | 14 (8.6) | 5 (6.4) | 10 (12.2) |
| 痔核 | 10 (12.2) | 9 (11.1) | 19 (11.7) | 5 (6.4) | 2 (2.4) |
| 口内乾燥 | 9 (11.0) | 1 (1.2) | 10 (6.1) | 6 (7.7) | 4 (4.9) |
| 肛門そう痒症 | 9 (11.0) | 6 (7.4) | 15 (9.2) | 4 (5.1) | - |

| MedDRA(version 11.0) PT | T12 /PR12 | T12 /PR24 | Total T/PR | T12/P12 | Pbo12 /PR48 |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|
| | N=82 | N=81 | N=163 | N=78 | N=82 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 肛門直腸不快感 | 9 (11.0) | 4 (4.9) | 13 (8.0) | 3 (3.8) | 2 (2.4) |
| 頭痛 | 32 (39.0) | 36 (44.4) | 68 (41.7) | 37 (47.4) | 37 (45.1) |
| 味覚異常 | 11 (13.4) | 5 (6.2) | 16 (9.8) | 4 (5.1) | 3 (3.7) |
| 浮動性めまい | 6 (7.3) | 5 (6.2) | 11 (6.7) | 1 (1.3) | 8 (9.8) |
| 不眠症 | 28 (34.1) | 23 (28.4) | 51 (31.3) | 11 (14.1) | 32 (39.0) |
| うつ病 | 18 (22.0) | 16 (19.8) | 34 (20.9) | 17 (21.8) | 19 (23.2) |
| 呼吸困難 | 21 (25.6) | 18 (22.2) | 39 (23.9) | 11 (14.1) | 13 (15.9) |
| 咳嗽 | 14 (17.1) | 15 (18.5) | 29 (17.8) | 8 (10.3) | 21 (25.6) |
| 咽喉頭疼痛 | 7 (8.5) | 11 (13.6) | 18 (11.0) | 3 (3.8) | 10 (12.2) |
| 筋痛 | 12 (14.6) | 11 (13.6) | 23 (14.1) | 12 (15.4) | 17 (20.7) |
| 関節痛 | 8 (9.8) | 8 (9.9) | 16 (9.8) | 20 (25.6) | 14 (17.1) |
| 背部痛 | 4 (4.9) | 4 (4.9) | 8 (4.9) | 10 (12.8) | 16 (19.5) |
| インフルエンザ | 2 (2.4) | 9 (11.1) | 11 (6.7) | 8 (10.3) | 6 (7.3) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (6.1) | 5 (6.2) | 10 (6.1) | 4 (5.1) | 8 (9.8) |
| 貧血 | 15 (18.3) | 22 (27.2) | 37 (22.7) | 7 (9.0) | 14 (17.1) |
| 好中球減少症 | 6 (7.3) | 3 (3.7) | 9 (5.5) | 2 (2.6) | 14 (17.1) |
| 食欲減退 | 9 (11.0) | 5 (6.2) | 14 (8.6) | 16 (20.5) | 16 (19.5) |
| 回転性めまい | 7 (8.5) | 6 (7.4) | 13 (8.0) | 4 (5.1) | 11 (13.4) |

重篤な有害事象は、T12/PR12 群 11 例 12 件（発疹、薬疹、紅斑性皮疹、中毒性皮疹、蕁麻疹、貧血、うつ病、感情的苦悩、自殺企図、細菌性敗血症、失神及びカテーテル合併症各 1 件）、T12/PR24 群 16 例 24 件（発疹 4 件、貧血 3 件、そう痒症、斑状丘疹状皮疹及び呼吸困難各 2 件、腹痛、悪心、急性膵炎、ヘルペスウイルス肺炎、敗血症、失神、無力症、腱断裂、精巣腫脹、陰嚢水腫及び肺の悪性新生物各 1 件）、T12/P12 群 9 例 19 件（うつ病 2 件、そう痒症、薬疹、全身性皮疹、貧血、リンパ節症、汎血球減少症、失見当識、腹痛、失神、会話障害、悪寒、発熱、交通事故、網膜出血、背部痛、急性腎不全及び脾摘各 1 件）、プラセボ/PR48 群 8 例 10 件（貧血 2 件、出血性貧血、妄想症、アルコール性膵炎、胃腸炎、失神、子宮ポリープ、狭心症及び甲状腺機能亢進症各 1 件）認められ、細菌性敗血症、カテーテル合併症、腱断裂、精巣腫脹、陰嚢水腫、肺の悪性新生物、ヘルペスウイルス肺炎、交通事故、脾摘、アルコール性膵炎、胃腸炎、狭心症の計 12 件以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、T12/PR12 群 9 例 13 件（発疹 2 件、そう痒症、薬疹、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、貧血、腹痛、下痢、無力症、易刺激性及び振戦各 1 件）、T12/PR24 群 11 例 18 件（発疹 3 件、そう痒症、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、中毒性皮疹、貧血、悪心、痔核、急性膵炎、頭痛、呼吸困難、肺障害、咽頭の炎症、頻脈、敗血症及び肺の悪性新生物各 1 件）、T12/P12 群 8 例 17 件（そう痒症 2 件、薬疹、紅斑、全身性皮疹、顔面腫脹、貧血、リンパ節症、不安、うつ病、失見当識、発熱、悪寒、会話障害、失神、急性腎不全及び網膜出血各 1 件）、プラセボ/PR48 群 6 例 12 件（貧血、腹痛、悪心、消化不良、気分変調性障害、妄想症、無力症、発熱、疼痛、関節痛、筋痛及び腎臓痛各 1 件）認められた。

死亡例は認められなかった。

5) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.2-7、5.3.5.1-4 (参考資料) : VX06-950-106 試験<2007年2月~2009年4月>)

PEG-IFN と RBV 併用による前治療においてウイルス持続陰性化に至らなかった genotype 1 型

の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数: 440 例 (T12/PR24 群 110 例、T24/PR48 群 110 例、T24/P24 群 110 例、プラセボ 24/PR48 群 110 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 53 施設で実施された。

用法・用量は、初回は本薬 (375mg 錠) 1125mg、それ以降は本薬 (375mg 錠) 750mg TID 8 時間間隔にて 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID を併用することとされた。T12/PR24 群は本剤 12 週間及び PEG-IFN α -2a /RBV 24 週間、T24/PR48 群は本剤 24 週間及び PEG-IFN α -2a/RBV 48 週間、T24/P24 群は本剤 24 週間及び PEG-IFN α -2a 24 週間、プラセボ 24/PR48 群はプラセボ 24 週間及び PEG-IFN α -2a/RBV 48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 465 例 (T12/PR24 群 116 例、T24/PR48 群 117 例、T24/P24 群 115 例、プラセボ 24/PR48 群 117 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 453 例 (T12/PR24 群 115 例、T24/PR48 群 113 例、T24/P24 群 111 例、プラセボ 24/PR48 群 114 例) が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR 率は、T12/PR24 群 51.3% (59/115 例)、T24/PR48 群 53.1% (60/113 例)、T24/P24 群 24.3% (27/111 例)、プラセボ 24/PR48 群 14.0% (16/114 例) であった。

有害事象は 97% (441/453 例)、副作用は 96% (435/453 例) に認められた。いずれかの群で 10% 以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | T12 /PR24 | T24 /PR48 | T24/P24 | Pbo24 /PR48 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | N=115 | N=113 | N=111 | N=114 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 疲労 | 77 (67.0) | 69 (61.1) | 51 (45.9) | 64 (56.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 29 (25.2) | 36 (31.9) | 28 (25.2) | 36 (31.6) |
| 易刺激性 | 20 (17.4) | 27 (23.9) | 16 (14.4) | 25 (21.9) |
| 発熱 | 16 (13.9) | 27 (23.9) | 16 (14.4) | 14 (12.3) |
| 悪寒 | 17 (14.8) | 23 (20.4) | 17 (15.3) | 15 (13.2) |
| 注射部位紅斑 | 14 (12.2) | 10 (8.8) | 9 (8.1) | 5 (4.4) |
| 悪心 | 41 (35.7) | 54 (47.8) | 27 (24.3) | 39 (34.2) |
| 下痢 | 37 (32.2) | 49 (43.4) | 29 (26.1) | 22 (19.3) |
| 痔核 | 15 (13.0) | 19 (16.8) | 14 (12.6) | 3 (2.6) |
| 嘔吐 | 15 (13.0) | 13 (11.5) | 9 (8.1) | 13 (11.4) |
| 口内乾燥 | 8 (7.0) | 13 (11.5) | 9 (8.1) | 6 (5.3) |
| そう痒症 | 39 (33.9) | 50 (44.2) | 40 (36.0) | 17 (14.9) |
| 発疹 | 43 (37.4) | 51 (45.1) | 32 (28.8) | 20 (17.5) |
| 脱毛症 | 24 (20.9) | 16 (14.2) | 14 (12.6) | 13 (11.4) |
| 皮膚乾燥 | 12 (10.4) | 8 (7.1) | 12 (10.8) | 7 (6.1) |
| 頭痛 | 51 (44.3) | 39 (34.5) | 40 (36.0) | 41 (36.0) |
| 浮動性めまい | 10 (8.7) | 20 (17.7) | 17 (15.3) | 18 (15.8) |
| 不眠症 | 33 (28.7) | 30 (26.5) | 20 (18.0) | 19 (16.7) |
| うつ病 | 13 (11.3) | 17 (15.0) | 13 (11.7) | 19 (16.7) |
| 不安 | 10 (8.7) | 13 (11.5) | 4 (3.6) | 10 (8.8) |
| 筋痛 | 25 (21.7) | 16 (14.2) | 19 (17.1) | 21 (18.4) |
| 関節痛 | 14 (12.2) | 22 (19.5) | 15 (13.5) | 21 (18.4) |
| 咳嗽 | 15 (13.0) | 22 (19.5) | 9 (8.1) | 20 (17.5) |
| 食欲減退 | 7 (6.1) | 8 (7.1) | 5 (4.5) | 12 (10.5) |

| MedDRA(version 11.0) | T12 /PR24 | T24 /PR48 | T24/P24 | Pbo24 /PR48 |
|-------------------------|-----------|-----------|---------|-------------|
| | N=115 | N=113 | N=111 | N=114 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 貧血 | 30 (26.1) | 30 (26.5) | 9 (8.1) | 9 (7.9) |
| 好中球減少症 | 12 (10.4) | 11 (9.7) | 8 (7.2) | 7 (6.1) |

重篤な有害事象は、T12/PR24 群 6 例 6 件（発疹 2 件、膵炎、急性膵炎、皮膚炎及び破裂性脳動脈瘤各 1 件）、T24/PR48 群 16 例 33 件（貧血 6 件、胃腸炎及び胆石症各 2 件、肺炎、腸管膿瘍、感染性胆嚢炎、憩室炎、ウイルス性胃腸炎、壊死性筋膜炎、特発性血小板減少性紫斑病、膵炎、小腸閉塞、憩室穿孔、脱水、低カリウム血症、血液量減少症、アルコール乱用、錯乱状態、自殺念慮、急性腎不全、神経因性膀胱、急性胆嚢炎、分類不能な B 細胞性リンパ腫ローグレード、低血圧、心筋症及び処置後胆汁漏出各 1 件）、T24/P24 群 6 例 14 件（昆虫咬傷感染、肺炎球菌性肺炎、術後創感染、敗血症症候群、出血性貧血、小腸閉塞、びらん性胃炎、上部消化管出血、発疹、湿疹、苔癬様角化症、斑状皮疹、前兆を伴う片頭痛及び網膜剥離各 1 件）、プラセボ 24/PR48 群 9 例 14 件（脱水 2 件、肺炎、副鼻腔炎、貧血、褥瘡性潰瘍、うつ病、頭痛、失神、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス、肺非小細胞癌、血腫及び背部痛各 1 件）認められ、T12/PR24 群の膵炎、破裂性脳動脈瘤、T24/PR48 群の貧血（1 件）、腸管膿瘍、憩室炎、壊死性筋膜炎、特発性血小板減少性紫斑病、小腸閉塞、憩室穿孔、アルコール乱用、錯乱状態、神経因性膀胱、分類不能な B 細胞性リンパ腫ローグレード、処置後胆汁漏出、T24/P24 群の昆虫咬傷感染、肺炎球菌性肺炎、術後創感染、敗血症症候群、出血性貧血、小腸閉塞、びらん性胃炎、上部消化管出血、網膜剥離、プラセボ 24/PR48 群の副鼻腔炎、褥瘡性潰瘍、肺非小細胞癌、血腫、背部痛の計 28 件以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、T12/PR24 群 11 例 14 件（発疹及び疲労各 2 件、そう痒性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚疼痛、膵炎、急性膵炎、嘔吐、破裂性脳動脈瘤、陰嚢痛及び陰嚢腫脹各 1 件）、T24/PR48 群 29 例 58 件（発疹、そう痒症、疲労及び悪心各 3 件、そう痒性皮疹、貧血、うつ病及び不安各 2 件、斑状丘疹状皮疹、乾癬様皮膚炎、全身性そう痒症、全身性皮疹、顔面腫脹、易刺激性、無力症、早期満腹、腹痛、下痢、血性下痢、憩室穿孔、歯肉退縮、腸管膿瘍、憩室炎、胃腸炎、壊死性筋膜炎、肺炎、尿路感染、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、灼熱感、神経過敏、自殺念慮、咳嗽、呼吸困難、急性胆嚢炎、胆石症、低カリウム血症、血液量減少症、多飲症、眼部腫脹、抱合ビリルビン増加、 γ GTP 増加、血小板数減少、関節痛、筋痛及び分類不能な B 細胞性リンパ腫ローグレード各 1 件）、T24/P24 群 10 例 15 件（発疹 4 件、そう痒症 2 件、斑状皮疹、小水疱性皮疹、顔面浮腫、末梢性浮腫、肺炎球菌性肺炎、敗血症症候群、貧血、前兆を伴う片頭痛及び末梢性ニューロパチー各 1 件）、プラセボ 24/PR48 群 5 例 19 件（多汗症、疲労、悪心各 2 件、褥瘡性潰瘍、易刺激性、インフルエンザ様疾患、腹痛、胃食道逆流性疾患、副鼻腔炎、貧血、浮動性めまい、うつ病、錯乱状態、涙ぐむ、咳嗽及び急性腎不全各 1 件）認められた。

死亡例はプラセボ 24/PR48 群の安全性追跡調査時以降に 1 例認められ、死因は非小細胞肺癌であり、治験薬との因果関係は否定された。

6) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.5.2-6 (参考資料) : VX06-950-107

試験<2007年10月～2010年2月>

海外第Ⅱ相試験（VX05-950-104、VX05-950-104EU 又は VX06-950-106 試験）の対照群に割付けられた被験者のうち、HCV-RNA の持続陰性化が達成されなかった外国人 C 型慢性肝炎患者（目標症例数：170 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、本薬(375mg 錠) 750mg TID 8 時間間隔にて 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日（体重 75kg 未満）又は 1200mg/日（体重 75kg 以上） BID 経口投与を 24 週間又は 48 週間併用することとされた。

本試験に組み入れられた 117 例（T12/PR24 群 81 例、T12/PR48 群 34 例、その他群 2 例）全例が治験薬を投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR 率は、T12/PR24 群 60.5%（49/81 例）、T12/PR48 群 52.9%（18/34 例）、その他群 100%（2/2 例）であった。

有害事象は 94.0%（110/117 例）に認められ、副作用は 90.6%（106/117 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | 合計 | T12 /PR24 | T12/PR48 | その他 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | N=117 | N=81 | N=34 | N=2 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 疲労 | 52 (44.4) | 30 (37.0) | 21 (61.8) | 1 (50.0) |
| インフルエンザ様疾患 | 28 (23.9) | 17 (21.0) | 10 (29.4) | 1 (50.0) |
| 発熱 | 22 (18.8) | 16 (19.8) | 6 (17.6) | 0 |
| 悪寒 | 15 (12.8) | 11 (13.6) | 4 (11.8) | 0 |
| 無力症 | 12 (10.3) | 9 (11.1) | 3 (8.8) | 0 |
| 悪心 | 32 (27.4) | 20 (24.7) | 11 (32.4) | 1 (50.0) |
| 下痢 | 25 (21.4) | 19 (23.5) | 6 (17.6) | 0 |
| 痔核 | 13 (11.1) | 9 (11.1) | 4 (11.8) | 0 |
| そう痒症 | 45 (38.5) | 34 (42.0) | 9 (26.5) | 2 (100.0) |
| 発疹 | 37 (31.6) | 23 (28.4) | 13 (38.2) | 1 (50.0) |
| 皮膚乾燥 | 15 (12.8) | 10 (12.3) | 5 (14.7) | 0 |
| 頭痛 | 37 (31.6) | 23 (28.4) | 14 (41.2) | 0 |
| 不眠症 | 22 (18.8) | 14 (17.3) | 7 (20.6) | 1 (50.0) |
| うつ病 | 13 (11.1) | 9 (11.1) | 4 (11.8) | 0 |
| 筋痛 | 15 (12.8) | 10 (12.3) | 5 (14.7) | 0 |
| 関節痛 | 13 (11.1) | 11 (13.6) | 2 (5.9) | 0 |
| 咳嗽 | 15 (12.8) | 9 (11.1) | 4 (11.8) | 2 (100.0) |
| 貧血 | 29 (24.8) | 22 (27.2) | 7 (20.6) | 0 |

重篤な有害事象は、T12/PR24 群 7 例 10 件（貧血 3 件、全身性皮疹、好酸球増加と全身症状を伴う蕁麻疹、蕁麻疹、下腹部痛、感染性滑液包炎、肋軟骨炎及び胸膜炎各 1 件）、T12/PR48 群 3 例 5 件（斑状丘疹状皮疹、狭心症、非心臓性胸痛、頭痛及び高血圧各 1 件）、その他群 1 例 1 件（全身性皮疹 1 件）認められ、下腹部痛、高血圧、狭心症及び頭痛以外は治験薬との因果関係を否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、T12/PR24 群 5 例 21 件（発疹及び貧血各 2 件、そう痒症、全身性皮疹、皮膚乾燥、蕁麻疹、リンパ節症、汎血球減少症、発熱、無力症、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、感染性滑液包炎、脱水、低カリウム血症、肋軟骨炎、胸膜炎及び低血圧

各 1 件)、T12/PR48 群 3 例 6 件(紅斑性皮疹、発熱、注射部位発疹、横紋筋融解症、頭痛及びうつ病各 1 件)、その他群 2 例 2 件(そう痒症、全身性皮疹各 1 件)認められた。

死亡例は認められなかった。

7) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.3.2-8、5.3.4.2-8、5.3.5.2-7 (参考資料) : VX-950-TiDP24-C208 試験<2007 年 10 月~2009 年 8 月>)

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数 : 160 例 (T12(q8h)/P(2a)R 群 40 例、T12(q8h)/P(2b)R 群 40 例、T12(q12h)/P(2a)R 群 40 例、T12(q12h)/P(2b)R 群 40 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 (375mg 錠) は 750mg TID 8 時間間隔又は 1125mg BID 12 時間間隔にて経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID を併用、あるいは PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回皮下投与及び RBV 800mg/日 (体重 65kg 未満)、1000mg/日 (体重 65kg 以上 85kg 以下) 又は 1200mg (体重 85kg 超) BID を併用することとされた。T12(q8h)/P(2a)R 群は本剤 8 時間間隔及び PEG-IFN α -2a/RBV、T12(q8h)/P(2b)R 群は本剤 8 時間間隔及び PEG-IFN α -2b/RBV、T12(q12h)/P(2a)R 群は本剤 12 時間間隔及び PEG-IFN α -2a/RBV、T12(q12h)/P(2b)R 群は本剤 12 時間間隔及び PEG-IFN α -2b/RBV を併用することとされた。本剤の投与期間は 12 週間とされ、PEG-IFN α -2a と RBV 又は PEG-IFN α -2b と RBV は最長 48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 166 例 (T12(q8h)/P(2a)R 群 41 例、T12(q8h)/P(2b)R 群 42 例、T12(q12h)/P(2a)R 群 42 例、T12(q12h)/P(2b)R 群 41 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 161 例 (T12(q8h)/P(2a)R 群 40 例、T12(q8h)/P(2b)R 群 42 例、T12(q12h)/P(2a)R 群 40 例、T12(q12h)/P(2b)R 群 39 例) が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR 率は、T12(q8h)/P(2a)R 群 85.0% (34/40 例)、T12(q8h)/P(2b)R 群 81.0% (34/42 例)、T12(q12h)/P(2a)R 群 82.5% (33/40 例)、T12(q12h)/P(2b)R 群 82.1% (32/39 例) であった。

有害事象は 99.4% (160/161 例)、副作用は 93.8% (151/161 例) に認められた。いずれかの群で 20%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 20%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 10.1) PT | T12(q8h)/ P(2a)R | T12(q8h)/ P(2b)R | T12(q12h)/ P(2a)R | T12(q12h)/ P(2b)R |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | N = 40 | N = 42 | N = 40 | N = 39 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 貧血 | 18 (45.0) | 14 (33.3) | 18 (45.0) | 20 (51.3) |
| 白血球減少症 | 9 (22.5) | 9 (21.4) | 9 (22.5) | 10 (25.6) |
| 下痢 | 12 (30.0) | 10 (23.8) | 13 (32.5) | 14 (35.9) |
| 悪心 | 18 (45.0) | 14 (33.3) | 16 (40.0) | 23 (59.0) |
| 嘔吐 | 8 (20.0) | 5 (11.9) | 8 (20.0) | 13 (33.3) |
| 無力症 | 14 (35.0) | 18 (42.9) | 9 (22.5) | 15 (38.5) |
| 疲労 | 15 (37.5) | 15 (35.7) | 16 (40.0) | 15 (38.5) |

| MedDRA(version 10.1) PT | T12(q8h)/ P(2a)R | T12(q8h)/ P(2b)R | T12(q12h)/ P(2a)R | T12(q12h)/ P(2b)R |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | N = 40 | N = 42 | N = 40 | N = 39 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| インフルエンザ様疾患 | 16 (40.0) | 19 (45.2) | 11 (27.5) | 20 (51.3) |
| 発熱 | 9 (22.5) | 15 (35.7) | 9 (22.5) | 12 (30.8) |
| 食欲減退 | 10 (25.0) | 6 (14.3) | 8 (20.0) | 15 (38.5) |
| 頭痛 | 13 (32.5) | 21 (50.0) | 16 (40.0) | 17 (43.6) |
| うつ病 | 7 (17.5) | 9 (21.4) | 4 (10.0) | 9 (23.1) |
| 不眠症 | 9 (22.5) | 11 (26.2) | 8 (20.0) | 12 (30.8) |
| 咳嗽 | 9 (22.5) | 9 (21.4) | 9 (22.5) | 6 (15.4) |
| 呼吸困難 | 8 (20.0) | 7 (16.7) | 11 (27.5) | 11 (28.2) |
| 脱毛症 | 10 (25.0) | 14 (33.3) | 12 (30.0) | 16 (41.0) |
| 皮膚乾燥 | 8 (20.0) | 9 (21.4) | 9 (22.5) | 7 (17.9) |
| そう痒症 | 19 (47.5) | 23 (54.8) | 20 (50.0) | 25 (64.1) |
| 発疹 | 25 (62.5) | 17 (40.5) | 16 (40.0) | 16 (41.0) |

治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象は、T12(q8h)/P(2a)R 群 8 例 11 件（貧血 4 件、卵黄腸管遺残、痔瘻、虫垂炎、失神、そう痒症、うつ滞性皮膚炎及び中毒性皮疹各 1 件）、T12(q8h)/P(2b)R 群 2 例 2 件（乳頭腫ウイルス感染及び頭痛各 1 件）、T12(q12h)/P(2a)R 群 6 例 9 件（発疹 3 件、糞塊、無力症、高熱、腎不全、気胸及び血栓性静脈炎各 1 件）、T12(q12h)/P(2b)R 群 4 例 5 件（貧血、末梢性浮腫、肺結核、自殺念慮及び肺臓炎各 1 件）認められ、卵黄腸管遺残、虫垂炎、うつ滞性皮膚炎、乳頭腫ウイルス感染、頭痛、血栓性静脈炎及び肺結核の 7 件以外は治験薬との因果関係を否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、T12(q8h)/P(2a)R 群 8 例 16 件（貧血 4 件、発疹 3 例、悪心、嘔吐、ヘモグロビン減少、うつ病、落ち着きのなさ、呼吸困難、多形紅斑、そう痒症及び中毒性皮疹各 1 件）、T12(q8h)/P(2b)R 群 3 例 5 件（発疹 3 件、そう痒症 2 件）、T12(q12h)/P(2a)R 群 8 例 12 件（発疹 5 件、そう痒症 3 件、貧血、嘔吐、高熱及び精神病性障害各 1 件）、T12(q12h)/P(2b)R 群 6 例 6 件（貧血 2 件、嘔吐、肺臓炎、そう痒症及び発疹各 1 件）認められた。

死亡例は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：G060-A6 試験＜2008 年 11 月～2010 年 8 月＞）

IFN（RBV 併用を含む）未治療の genotype 1 高ウイルス量（HCV-RNA 5.0LogIU/mL 以上）の日本人 C 型慢性肝炎患者〔目標症例数：165 例（本剤群 110 例、PEG-IFN α -2b+RBV 群 55 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が国内 41 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤 750mg TID 8 時間間隔にて食後に 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回 24 週間皮下投与及び RBV（カプセル）200～600mg BID 24 週間経口投与を併用することとされた。PEG-IFN α -2b+RBV 群では、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回 48 週間皮下投与及び RBV（カプセル）200～600mg BID 48 週間経口投与を併用することとされた。

本試験に組み入れられた 189 例（本剤群 126 例、PEG-IFN α -2b+RBV 群 63 例）全例が治験薬を投与され、有効性（FAS）及び安全性解析対象集団とされ、治験薬投与期間が 4 週間以下、併用禁止薬の使用、治験実施計画書で定められた治験薬以外を使用、治験薬の服薬遵守率が 80%未満である場合、規定した治験薬投与量及び投与方法に対して 10%以上の処方違反がある場合であった 19 例を除外した 170 例（本剤群 110 例、PEG-IFN α -2b+RBV 群 60 例）が有効性〔Per Protocol Set (PPS)〕解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における投与終了（又は投与中止）24 週後の SVR 率は、本剤群 73.0%（92/126 例）、PEG-IFN α -2b+RBV 群 49.2%（31/63 例）であり、両群の差の 95%信頼区間は 9.4~38.2%であり、信頼区間の下限値はあらかじめ設定された非劣性マージン（ $\Delta = -10.0\%$ ）を上回ったことから、本剤群の PEG-IFN α -2b+RBV 群に対する非劣性が検証された。

安全性について、有害事象は、本剤群 100%（126/126 例）、PEG-IFN α -2b+RBV 群 100%（63/63 例）、副作用は、本剤群 100%（126/126 例）、PEG-IFN α -2b+RBV 群 100%（63/63 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| MedDRA(version 13.0) PT | 本剤群 | | | | PEG-IFN α -2b+RBV 群 | | | |
|----------------------------|-------|------|-----|------|----------------------------|------|-----|------|
| | 有害事象 | | 副作用 | | 有害事象 | | 副作用 | |
| | N=126 | | | | N=63 | | | |
| | 例 | % | 例 | % | 例 | % | 例 | % |
| 貧血 | 115 | 91.3 | 115 | 91.3 | 46 | 73.0 | 46 | 73.0 |
| 発熱 | 98 | 77.8 | 98 | 77.8 | 46 | 73.0 | 46 | 73.0 |
| 白血球数減少 | 86 | 68.3 | 86 | 68.3 | 46 | 73.0 | 46 | 73.0 |
| 血小板数減少 | 81 | 64.3 | 81 | 64.3 | 23 | 36.5 | 23 | 36.5 |
| 倦怠感 | 73 | 57.9 | 72 | 57.1 | 30 | 47.6 | 30 | 47.6 |
| 血中尿酸増加 | 65 | 51.6 | 65 | 51.6 | 5 | 7.9 | 5 | 7.9 |
| ヒアルロン酸増加 | 64 | 50.8 | 64 | 50.8 | 25 | 39.7 | 25 | 39.7 |
| 脱毛症 | 51 | 40.5 | 51 | 40.5 | 29 | 46.0 | 29 | 46.0 |
| 頭痛 | 48 | 38.1 | 47 | 37.3 | 32 | 50.8 | 31 | 49.2 |
| 発疹 | 48 | 38.1 | 48 | 38.1 | 18 | 28.6 | 18 | 28.6 |
| 食欲減退 | 42 | 33.3 | 42 | 33.3 | 17 | 27.0 | 17 | 27.0 |
| 不眠症 | 40 | 31.7 | 37 | 29.4 | 17 | 27.0 | 14 | 22.2 |
| 嘔吐 | 37 | 29.4 | 36 | 28.6 | 9 | 14.3 | 7 | 11.1 |
| 薬疹 | 37 | 29.4 | 37 | 29.4 | 2 | 3.2 | 2 | 3.2 |
| 関節痛 | 36 | 28.6 | 34 | 27.0 | 15 | 23.8 | 14 | 22.2 |
| 血中トリグリセリド増加 | 36 | 28.6 | 36 | 28.6 | 11 | 17.5 | 11 | 17.5 |
| 下痢 | 34 | 27.0 | 29 | 23.0 | 19 | 30.2 | 16 | 25.4 |
| 味覚異常 | 34 | 27.0 | 34 | 27.0 | 10 | 15.9 | 10 | 15.9 |
| 注射部位紅斑 | 33 | 26.2 | 33 | 26.2 | 21 | 33.3 | 21 | 33.3 |
| 悪心 | 32 | 25.4 | 31 | 24.6 | 7 | 11.1 | 7 | 11.1 |
| 血中クレアチニン増加 | 32 | 25.4 | 32 | 25.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 注射部位反応 | 29 | 23.0 | 26 | 20.6 | 16 | 25.4 | 16 | 25.4 |
| 口内炎 | 24 | 19.0 | 23 | 18.3 | 12 | 19.0 | 12 | 19.0 |
| 鼻咽頭炎 | 23 | 18.3 | 4 | 3.2 | 18 | 28.6 | 5 | 7.9 |
| そう痒症 | 23 | 18.3 | 21 | 16.7 | 13 | 20.6 | 13 | 20.6 |
| 腹部不快感 | 23 | 18.3 | 23 | 18.3 | 12 | 19.0 | 10 | 15.9 |
| インフルエンザ様疾患 | 22 | 17.5 | 22 | 17.5 | 16 | 25.4 | 16 | 25.4 |
| 血中ビリルビン増加 | 22 | 17.5 | 22 | 17.5 | 13 | 20.6 | 13 | 20.6 |

| MedDRA(version 13.0) PT | 本剤群 | | | | PEG-IFN α -2b+RBV 群 | | | |
|----------------------------|-------|------|-----|------|----------------------------|------|-----|------|
| | 有害事象 | | 副作用 | | 有害事象 | | 副作用 | |
| | N=126 | | | | N=63 | | | |
| | 例 | % | 例 | % | 例 | % | 例 | % |
| 背部痛 | 21 | 16.7 | 13 | 10.3 | 12 | 19.0 | 8 | 12.7 |
| 高尿酸血症 | 20 | 15.9 | 20 | 15.9 | 2 | 3.2 | 2 | 3.2 |
| 好中球数減少 | 18 | 14.3 | 18 | 14.3 | 9 | 14.3 | 9 | 14.3 |
| 血中リン減少 | 16 | 12.7 | 15 | 11.9 | 13 | 20.6 | 13 | 20.6 |
| 便秘 | 14 | 11.1 | 10 | 7.9 | 13 | 20.6 | 10 | 15.9 |
| 咳嗽 | 14 | 11.1 | 14 | 11.1 | 6 | 9.5 | 4 | 6.3 |
| 筋肉痛 | 14 | 11.1 | 14 | 11.1 | 3 | 4.8 | 3 | 4.8 |
| 浮動性めまい | 12 | 9.5 | 11 | 8.7 | 7 | 11.1 | 6 | 9.5 |
| 紅斑 | 9 | 7.1 | 8 | 6.3 | 13 | 20.6 | 12 | 19.0 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 8 | 6.3 | 8 | 6.3 | 9 | 14.3 | 9 | 14.3 |
| 上腹部痛 | 8 | 6.3 | 7 | 5.6 | 7 | 11.1 | 4 | 6.3 |

重篤な有害事象は本剤群 15 例 16 件（貧血 2 件、胃腸炎、咽頭炎、敗血症、膀胱癌、胃癌、汎血球減少症、食欲減退、躁病、手根管症候群、白内障、嘔吐、多形紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹各 1 件）、PEG-IFN α -2b+RBV 群 6 例 8 件（食欲減退、うつ病、不同視、黄斑円孔、網膜分離症、上室性頻脈、虚血性大腸炎及び胆嚢炎各 1 件）認められ、胃腸炎、手根管症候群、胃癌、膀胱癌、虚血性大腸炎、黄斑円孔、不同視、網膜分離症以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

本剤群で本剤の投与中止に至った有害事象は 24 例 31 件（貧血 8 件、食欲減退 5 件、嘔吐、倦怠感各 3 例、薬疹 2 例、咽頭炎、うつ病、不安障害、浮動性めまい、腹部不快感、悪心、剥脱性皮膚炎、発疹、無力症及び血中ビリルビン増加各 1 件）、本剤群ですべての治験薬の投与中止に至った有害事象は 21 例 25 件（貧血 6 件、多形紅斑 3 件、薬疹 2 件、汎血球減少症、不安、不眠症、躁病、知覚過敏、嘔吐、肝障害、紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、関節リウマチ、インフルエンザ様疾患、易刺激性及び血小板数減少各 1 件）、PEG-IFN α -2b+RBV 群で全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は 14 例 14 件（貧血 3 件、好中球数減少 2 件、好中球減少症、甲状腺機能低下症、うつ病、双極 1 型障害、間質性肺疾患、胆嚢炎、薬疹、多形紅斑及び倦怠感各 1 件）認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。

2) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2-4 : G060-A8 試験<2008 年 11 月～2010 年 10 月>）

IFN（RBV 併用を含む）の投与により HCV-RNA が陰性化したことがあり、その後陽性化した genotype 1 高ウイルス量（HCV-RNA 5.0LogIU/mL 以上）の日本人 C 型慢性肝炎患者（目標症例数：100 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 750mg TID 8 時間間隔にて食後に 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週 1 回 24 週間皮下投与及び RBV（カプセル）200～600mg BID 24 週間経口投与を併用することとされた。

本試験に組み入れられた 109 例全例が治験薬を投与され、有効性（FAS）及び安全性解析対象集団とされ、治験薬投与期間が 4 週間以下、規定した治験薬投与量及び投与方法に対して 10%以上の処方違反がある場合、治験薬の服薬遵守率が 80%未満である場合、併用禁止薬の使用の場合であった 12 例を除外した 97 例が有効性（PPS）解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における投与終了（又は投与中止）24 週後の SVR 率は、本剤群 88.1%（96/109 例）であり、95%信頼区間は 80.5～93.5%であった。

安全性について、有害事象及び副作用は 100%（109/109 例）に認められた。10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| MedDRA(version 13.0) PT | 有害事象 | | 副作用 | |
|----------------------------|-------|------|-------|------|
| | N=109 | | N=109 | |
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 貧血 | 96 | 88.1 | 96 | 88.1 |
| 発熱 | 90 | 82.6 | 90 | 82.6 |
| 白血球数減少 | 83 | 76.1 | 83 | 76.1 |
| 血小板数減少 | 73 | 67.0 | 73 | 67.0 |
| 血中尿酸増加 | 72 | 66.1 | 72 | 66.1 |
| 倦怠感 | 60 | 55.0 | 60 | 55.0 |
| 食欲減退 | 56 | 51.4 | 56 | 51.4 |
| ヒアルロン酸増加 | 56 | 51.4 | 56 | 51.4 |
| 頭痛 | 42 | 38.5 | 39 | 35.8 |
| 発疹 | 39 | 35.8 | 39 | 35.8 |
| 血中クレアチニン増加 | 36 | 33.0 | 36 | 33.0 |
| 脱毛症 | 35 | 32.1 | 35 | 32.1 |
| 不眠症 | 34 | 31.2 | 34 | 31.2 |
| 血中ビリルビン増加 | 34 | 31.2 | 34 | 31.2 |
| 下痢 | 31 | 28.4 | 28 | 25.7 |
| 味覚異常 | 29 | 26.6 | 29 | 26.6 |
| 嘔吐 | 26 | 23.9 | 26 | 23.9 |
| 悪心 | 24 | 22.0 | 24 | 22.0 |
| 薬疹 | 24 | 22.0 | 24 | 22.0 |
| 腹部不快感 | 22 | 20.2 | 22 | 20.2 |
| そう痒症 | 20 | 18.3 | 20 | 18.3 |
| 鼻咽頭炎 | 19 | 17.4 | 2 | 1.8 |
| 血中トリグリセリド増加 | 19 | 17.4 | 19 | 17.4 |
| 関節痛 | 18 | 16.5 | 18 | 16.5 |
| 注射部位紅斑 | 16 | 14.7 | 16 | 14.7 |
| 注射部位反応 | 16 | 14.7 | 16 | 14.7 |
| 便秘 | 15 | 13.8 | 14 | 12.8 |
| インフルエンザ様疾患 | 15 | 13.8 | 15 | 13.8 |
| 咳嗽 | 14 | 12.8 | 14 | 12.8 |
| 口内炎 | 13 | 11.9 | 12 | 11.0 |
| 背部痛 | 12 | 11.0 | 7 | 6.4 |
| 筋肉痛 | 12 | 11.0 | 11 | 10.1 |
| 口渇 | 11 | 10.1 | 10 | 9.2 |

重篤な有害事象について、13例18件（倦怠感2件、敗血症、乳癌、胃癌、貧血、食欲減退、不安、譫妄、失神、肺塞栓症、薬疹、発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性皮疹、易刺激性、手首関節骨折及び皮膚裂傷各1件）に認められ、乳癌、胃癌、手首関節骨折、皮膚裂傷以外は治験薬との因果関係を否定されなかった。

本薬が投与中止に至った有害事象は23例32件（貧血10件、嘔吐5件、倦怠感4件、薬疹3件、食欲減退、悪心、中毒性皮疹各2件、抑うつ症状、浮動性めまい、上腹部痛及び発疹各1件）に認められ、全ての治験薬が投与中止に至った有害事象は19例19件（貧血11例、多形紅斑2例、敗血症、食欲減退、譫妄、紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群及び白血球数減少各1件）認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は1例（肺塞栓症）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

3) 日本人C型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2-5：G060-A9試験<2008年12月～2010年7月>）

IFN（RBV併用を含む）の投与によりHCV-RNAが陰性化したことがない、genotype 1高ウイルス量（HCV-RNA 5.0LogIU/mL以上）の日本人C型慢性肝炎患者（目標症例数：30例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内7施設で実施された。

用法・用量は、本剤750mg TID 8時間間隔にて食後に12週間経口投与し、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週1回24週間皮下投与及びRBV（カプセル）200～600mg BID 24週間経口投与を併用することとされた。

本試験に組み入れられた32例全例が治験薬を投与され、有効性（FAS）及び安全性解析対象集団とされ、併用禁止薬を使用した1例を除外した31例が有効性（PPS）解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるFAS集団における投与終了（又は投与中止）24週後のSVR率は、本剤群34.4%（11/32例）であり、95%信頼区間は18.6～53.2%であった。

安全性について、有害事象及び副作用は100%（32/32例）に認められた。10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| MedDRA(version 13.0) PT | 有害事象 | | 副作用 | |
|----------------------------|------|-------|------|-------|
| | N=32 | | N=32 | |
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 貧血 | 32 | 100.0 | 32 | 100.0 |
| 発熱 | 30 | 93.8 | 30 | 93.8 |
| 血中尿酸増加 | 25 | 78.1 | 25 | 78.1 |
| 倦怠感 | 23 | 71.9 | 23 | 71.9 |
| 血小板数減少 | 22 | 68.8 | 22 | 68.8 |
| 白血球数減少 | 22 | 68.8 | 22 | 68.8 |
| 発疹 | 16 | 50.0 | 16 | 50.0 |
| 食欲減退 | 15 | 46.9 | 15 | 46.9 |
| ヒアルロン酸増加 | 15 | 46.9 | 15 | 46.9 |
| 血中クレアチニン増加 | 12 | 37.5 | 12 | 37.5 |
| 不眠症 | 11 | 34.4 | 10 | 31.3 |

| MedDRA(version 13.0) PT | 有害事象 | | 副作用 | |
|----------------------------|------|------|------|------|
| | N=32 | | N=32 | |
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 頭痛 | 10 | 31.3 | 9 | 28.1 |
| 薬疹 | 10 | 31.3 | 10 | 31.3 |
| 血中ビリルビン増加 | 10 | 31.3 | 10 | 31.3 |
| 嘔吐 | 8 | 25.0 | 8 | 25.0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 8 | 25.0 | 8 | 25.0 |
| 下痢 | 7 | 21.9 | 6 | 18.8 |
| 脱毛症 | 7 | 21.9 | 7 | 21.9 |
| 味覚異常 | 6 | 18.8 | 6 | 18.8 |
| 腹部不快感 | 6 | 18.8 | 6 | 18.8 |
| 口内炎 | 6 | 18.8 | 6 | 18.8 |
| 血中リン減少 | 6 | 18.8 | 6 | 18.8 |
| 背部痛 | 5 | 15.6 | 3 | 9.4 |
| 便秘 | 4 | 12.5 | 4 | 12.5 |
| 悪心 | 4 | 12.5 | 4 | 12.5 |
| 関節痛 | 4 | 12.5 | 4 | 12.5 |
| 筋肉痛 | 4 | 12.5 | 4 | 12.5 |

重篤な有害事象は3例3件（結節性紅斑、倦怠感及び嘔吐各1件）認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、7例8件（貧血6件、剥脱性皮膚炎及び全身性そう痒症各1件）認められ、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は4例4件（貧血3件、悪心1件）認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。

4) 外国人C型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5（参考資料）：VX07-950-108試験<2008年3月～2010年5月>）

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者[目標症例数:1050 例(T8/PR 群 350 例、T12/PR 群 350 例、プラセボ/PR48 群 350 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 123 施設で実施された。

用法・用量は、本薬（375mg 錠）750mg TID 8 時間間隔にて 8 週間（以下、T8）又は 12 週間（以下、T12）経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日（体重 75kg 未満）又は 1200mg/日（体重 75kg 以上）BID を 24 週間（以下、PR）又は 48 週間（以下、PR48）併用することとされた。

本試験に組み入れられた 1095 例（T8/PR 群 365 例、T12/PR 群 365 例、プラセボ/PR48 群 365 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1088 例（T8/PR 群 364 例、T12/PR 群 363 例、プラセボ/PR48 群 361 例）が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における予定された治験薬投与終了から 24 週後の SVR24_{planned}¹⁵²は、T8/PR 群 68.7%（250/364 例）、T12/PR 群 74.7%（271/363 例）、プラセボ

¹⁵² 本試験では SVR24_{planned} と治験薬の投与終了又は中止から 24 週後の SVR（SVR24_{actual}）の 2 つ統計解析が行なわれた。被験者が投与期間を完了した場合、主要評価項目である SVR24_{planned} は SVR24_{actual} と同一時点での判定となるが、投与を途中で中止した場合、

/PR48 群 43.8 (158/361 例) であり、T8/PR 群及び T12/PR 群のいずれもプラセボ/PR48 群に比べて有意に高い値であった (p<0.0001)。

有害事象は T8/PR 群 99.5% (362/364 例)、T12/PR 群 99.4% (361/363 例)、プラセボ/PR48 群 98.1 (354/361 例)、副作用は T8/PR 群 98.6% (359/364 例)、T12/PR 群 98.9% (359/363 例)、プラセボ/PR48 群 95.0 (343/361 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | T8/PR | T12/PR | T/PR | Pbo/PR48 |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | N = 364 | N = 363 | N = 727 | N = 361 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 疲労 | 211 (58.0) | 207 (57.0) | 418 (57.5) | 206 (57.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 105 (28.8) | 102 (28.1) | 207 (28.5) | 101 (28.0) |
| 発熱 | 108 (29.7) | 95 (26.2) | 203 (27.9) | 87 (24.1) |
| 易刺激性 | 68 (18.7) | 80 (22.0) | 148 (20.4) | 64 (17.7) |
| 無力症 | 62 (17.0) | 56 (15.4) | 118 (16.2) | 58 (16.1) |
| 悪寒 | 65 (17.9) | 46 (12.7) | 111 (15.3) | 54 (15.0) |
| 注射部位紅斑 | 46 (12.6) | 38 (10.5) | 84 (11.6) | 33 (9.1) |
| そう痒症 | 165 (45.3) | 181 (49.9) | 346 (47.6) | 131 (36.3) |
| 発疹 | 129 (35.4) | 133 (36.6) | 262 (36.0) | 88 (24.4) |
| 脱毛症 | 81 (22.3) | 83 (22.9) | 164 (22.6) | 73 (20.2) |
| 皮膚乾燥 | 66 (18.1) | 63 (17.4) | 129 (17.7) | 66 (18.3) |
| 悪心 | 146 (40.1) | 156 (43.0) | 302 (41.5) | 112 (31.0) |
| 下痢 | 115 (31.6) | 102 (28.1) | 217 (29.8) | 80 (22.2) |
| 嘔吐 | 55 (15.1) | 55 (15.2) | 110 (15.1) | 38 (10.5) |
| 痔核 | 43 (11.8) | 43 (11.8) | 86 (11.8) | 13 (3.6) |
| 肛門直腸不快感 | 30 (8.2) | 46 (12.7) | 76 (10.5) | 13 (3.6) |
| 頭痛 | 156 (42.9) | 148 (40.8) | 304 (41.8) | 142 (39.3) |
| 浮動性めまい | 50 (13.7) | 57 (15.7) | 107 (14.7) | 49 (13.6) |
| 不眠症 | 116 (31.9) | 117 (32.2) | 233 (32.0) | 111 (30.7) |
| うつ病 | 61 (16.8) | 66 (18.2) | 127 (17.5) | 79 (21.9) |
| 不安 | 33 (9.1) | 35 (9.6) | 68 (9.4) | 44 (12.2) |
| 貧血 | 141 (38.7) | 135 (37.2) | 276 (38.0) | 70 (19.4) |
| 好中球減少症 | 62 (17.0) | 51 (14.0) | 113 (15.5) | 68 (18.8) |
| 咳嗽 | 76 (20.9) | 61 (16.8) | 137 (18.8) | 86 (23.8) |
| 呼吸困難 | 52 (14.3) | 47 (12.9) | 99 (13.6) | 50 (13.9) |
| 筋痛 | 76 (20.9) | 54 (14.9) | 130 (17.9) | 77 (21.3) |
| 関節痛 | 56 (15.4) | 49 (13.5) | 105 (14.4) | 68 (18.8) |
| 背部痛 | 25 (6.9) | 28 (7.7) | 53 (7.3) | 43 (11.9) |
| 食欲不振 | 55 (15.1) | 53 (14.6) | 108 (14.9) | 39 (10.8) |

重篤な有害事象は、T8/PR 群 31 例 44 件 (貧血 10 件、発疹 3 件、肺炎 2 件、蜂巣炎、大葉性肺炎、腎盂腎炎、四肢膿瘍、急性副鼻腔炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、大腸菌性菌血症、胃腸炎、肺膿瘍、リンパ管炎、皮下組織膿瘍、好中球減少症、自己免疫性溶血性貧血、汎血球減少症、血小板減少症、そう痒症、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、腹痛、内ヘルニア、腸管虚血、

SVR_{24planned} は予定された治験薬投与終了から 24 週後の時点で判定されるため、SVR_{actual} とは異なる時点で判定された。

唾液腺結石、片頭痛、うつ病、網膜滲出物、胆嚢炎、胆石症、低血圧及び低ナトリウム血症各 1 件)、T12/PR 群 33 例 44 件(貧血 8 件、失神 3 件、尿路感染、発疹各 2 件、蜂巣炎、肺炎、虫垂炎、大葉性肺炎、膿瘍、菌血症、ウイルス性胃腸炎、気道感染、ブドウ球菌性膿瘍、ブドウ球菌感染、斑状丘疹状皮疹、腭炎、急性腭炎、意識変容状態、不安、精神病性障害、背部痛、肋軟骨炎、心房細動、心膜炎、網膜出血、肝硬変、急性肝炎、静脈炎、胸痛、非心臓性胸痛、尿膜管異常、不正子宮出血及び呼吸困難各 1 件)、プラセボ/PR48 群 24 例 41 件(貧血 4 件、痙攣、急性腎不全各 2 件、蜂巣炎、虫垂炎、腎盂腎炎、直腸周囲膿瘍、結核、好中球減少症、白血球減少症、そう痒症、白血球破砕性血管炎、痔瘻、虚血性大腸炎、下痢、憩室穿孔、兎径ヘルニア、片頭痛、一過性全健忘、不安、自殺既遂、不眠症、パニック発作、椎間板変性症、四肢痛、関節リウマチ、心房細動、狭心症、動悸、腎結石症、尿閉、霧視、血栓性静脈炎、脱水、クリオグロブリン血症及び熱傷各 1 件)認められ、T8/PR 群の内ヘルニア、腸管虚血、貧血(1 件)、胆嚢炎、胆石症、ブドウ球菌性蜂巣炎、四肢膿瘍、蜂巣炎、大腸菌性菌血症、胃腸炎、肺膿瘍、リンパ管炎、皮下組織膿瘍、腹痛、片頭痛、T12/PR 群の急性肝炎、背部痛、意識変容状態、尿路感染(2 件)、蜂巣炎、虫垂炎、肺炎、菌血症、静脈炎、尿膜管異常、網膜出血、肝硬変、膿瘍、肋軟骨炎、プラセボ/PR48 群の憩室穿孔、心房細動、痔瘻、直腸周囲膿瘍、熱傷、腎結石症、椎間板変性症、兎径ヘルニア、虫垂炎、結核、白血球破砕性血管炎、一過性全健忘、四肢痛、尿閉、血栓性静脈炎以外は、治験薬との因果関係を否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、T8/PR 群 37 例 49 件(貧血 11 件、疲労 4 件、腹痛及び網膜滲出物各 3 件、悪心、うつ病及び発疹各 2 件、易刺激性、好中球減少症、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、嘔吐、上腹部痛、痔核、不安、皮膚エリテマトーデス、扁平苔癬、ステイブンス・ジョンソン症候群、光視症、霧視、視力低下、肺膿瘍、肺炎、皮下組織膿瘍、ヘモグロビン減少、食欲減退及び耳痛各 1 件)、T12/PR 群 36 例 58 件(疲労 5 件、貧血、発疹各 4 件、悪心及びうつ病各 3 件、インフルエンザ様疾患、易刺激性、下痢、そう痒症及び全身性発疹各 2 件、評価不能の事象、好中球減少症、腹痛、嘔吐、上腹部痛、肛門直腸不快感、急性腭炎、怒り、情動障害、精神状態変化、薬疹、網膜滲出物、糖尿病性網膜症、眼出血、網膜出血、網膜浮腫、細菌性気道感染、ブドウ球菌感染、頭痛、失神、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加、呼吸困難、労作性呼吸困難、喀血、食欲不振、乗物酔い、心膜炎及び肝硬変症各 1 件)、プラセボ/PR48 群 26 例 62 件(疲労、悪心各 4 件、うつ病 3 件、インフルエンザ様疾患、下痢、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、関節痛及び筋痛各 2 件、易刺激性、悪寒、倦怠感、疼痛、発熱、貧血、好中球減少症、腹痛、痔瘻、虚血性大腸炎、口内乾燥、消化不良、口内炎、不安、薬物依存、不眠症、神経過敏、妄想症、そう痒症、網膜滲出物、眼精疲労、直腸周囲膿瘍、腎盂腎炎、結核、痙攣、感覚鈍麻、記憶障害、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、血中 CPK 増加、線維筋痛、筋骨格系胸痛、関節リウマチ、呼吸困難、食欲減退及び尿閉各 1 件)認められた。

死亡例は 4 例(T8/PR 群 1 例、T12/PR 群 2 例、プラセボ/PR48 群 1 例)に認められ、死因は自殺 2 例(T12/PR 群、プラセボ/PR48 群)、不明 1 例(T8/PR 群)、ウイルス感染/肺炎 1 例(T12/PR 群)であり、全例で治験薬との因果関係は否定された。

5) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6 (参考資料) : VX08-950-111

試験<2008年10月～2010年7月>

未治療の genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数 : 470～500 例 (T12/PR24/eRVR+群 157 例以上、T12/PR48/eRVR+群 157 例以上)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 75 施設で実施された。

用法・用量は、本薬(375mg 錠) 750mg TID 8 時間間隔にて 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID を併用することとされた。投与開始 4 週及び 12 週に HCV-RNA が検出されない (eRVR) を達成した被験者を無作為化し、PEG-IFN α -2a 及び RBV を 24 週間又は 48 週間投与することとされ、eRVR が達成されない患者では、PEG-IFN α -2a 及び RBV を 48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 544 例のうち、162 例が T12/PR24/eRVR+群に、160 例が T12/PR48/eRVR+群に無作為化され、eRVR が達成されなかった 118 例は T12/PR48/eRVR-群、20 週前に投与中止された等の 104 例がその他群とされた。治験薬が 1 回以上投与された 540 例 (T12/PR24/eRVR+群 162 例、T12/PR48/eRVR+群 160 例、T12/PR48/eRVR-群 118 例、その他群 100 例) が FAS とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR24_{planned}¹⁵³は、T12/PR24/eRVR+群 92.0% (149/162 例)、T12/PR48/eRVR+群 87.5% (140/160 例)、T12/PR48/eRVR-群 64.4% (76/118 例)、その他群 23.0% (23/100 例) であり、T12/PR24/eRVR+群と T12/PR48/eRVR+群の SVR24_{planned}¹⁴⁵ の差とその両側 95%信頼区間は+4.5% (-2.1%, 11.1%) であり、95%信頼区間の下限は-2.1%であり非劣性を検証する区間として設定した-10.5%を上回ったことから、T12/PR24/eRVR+群の T12/PR48/eRVR+群に対する非劣性が示された。

有害事象は T12/PR24/eRVR+群 99.4% (161/162 例)、T12/PR48/eRVR+群 100% (160/160 例)、T12/PR48/eRVR-群 99.2% (117/118 例)、その他群 99.0% (99/100 例)、副作用は T12/PR24/eRVR+群 99.4% (161/162 例)、T12/PR48/eRVR+群 99.4% (159/160 例)、T12/PR48/eRVR-群 99.2% (117/118 例)、その他群 98.0% (98/100 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | T12/PR24 /eRVR+ | T12/PR48 /eRVR+ | T12/PR48 /eRVR- | その他 | T12/PR48 合計 | 合計 |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------------|---------------|
| | N=162 n(%) | N=160 n(%) | N=118 n(%) | N=100 n(%) | N=278 n(%) | N=540 n(%) |
| 疲労 | 110 (67.9) | 111 (69.4) | 81 (68.6) | 67 (67.0) | 192 (69.1) | 369 (68.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 47 (29.0) | 40 (25.0) | 33 (28.0) | 21 (21.0) | 73 (26.3) | 141 (26.1) |
| 悪寒 | 30 (18.5) | 39 (24.4) | 19 (16.1) | 26 (26.0) | 58 (20.9) | 114 (21.1) |
| 発熱 | 20 (12.3) | 32 (20.0) | 22 (18.6) | 22 (22.0) | 54 (19.4) | 96 (17.8) |
| 易刺激性 | 30 (18.5) | 26 (16.3) | 24 (20.3) | 12 (12.0) | 50 (18.0) | 92 (17.0) |
| 注射部位紅斑 | 23 (14.2) | 23 (14.4) | 18 (15.3) | 17 (17.0) | 41 (14.7) | 81 (15.0) |
| 疼痛 | 14 (8.6) | 18 (11.3) | 6 (5.1) | 9 (9.0) | 24 (8.6) | 47 (8.7) |
| そう痒症 | 95 (58.6) | 83 (51.9) | 55 (46.6) | 40 (40.0) | 138 (49.6) | 273 (50.6) |
| 発疹 | 60 (37.0) | 62 (38.8) | 47 (39.8) | 33 (33.0) | 109 (39.2) | 202 (37.4) |

¹⁵³ 本試験では SVR24_{planned} と治験薬の投与終了又は中止から 24 週後の SVR (SVR24_{actual}) の 2 つ統計解析が行なわれた。被験者が投与期間を完了した場合、主要評価項目である SVR24_{planned} は SVR24_{actual} と同一時点での判定となるが、投与を途中で中止した場合、SVR24_{planned} は予定された治験薬投与終了から 24 週後の時点で判定されるため、SVR_{actual} とは異なる時点で判定された。

| MedDRA(version 11.0) PT | T12/PR24 /eRVR+ | T12/PR48 /eRVR+ | T12/PR48 /eRVR- | その他 | T12/PR48 合計 | 合計 |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|----------------|------------|
| | N=162 | N=160 | N=118 | N=100 | N=278 | N=540 |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| 脱毛症 | 28 (17.3) | 49 (30.6) | 33 (28.0) | 6 (6.0) | 82 (29.5) | 116 (21.5) |
| 皮膚乾燥 | 27 (16.7) | 25 (15.6) | 24 (20.3) | 7 (7.0) | 49 (17.6) | 83 (15.4) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 27 (16.7) | 17 (10.6) | 11 (9.3) | 6 (6.0) | 28 (10.1) | 61 (11.3) |
| 丘疹 | 19 (11.7) | 19 (11.9) | 10 (8.5) | 9 (9.0) | 29 (10.4) | 57 (10.6) |
| 悪心 | 71 (43.8) | 76 (47.5) | 61 (51.7) | 45 (45.0) | 137 (49.3) | 253 (46.9) |
| 下痢 | 48 (29.6) | 54 (33.8) | 38 (32.2) | 24 (24.0) | 92 (33.1) | 164 (30.4) |
| 嘔吐 | 25 (15.4) | 26 (16.3) | 25 (21.2) | 20 (20.0) | 51 (18.3) | 96 (17.8) |
| 肛門直腸不快感 | 35 (21.6) | 25 (15.6) | 18 (15.3) | 8 (8.0) | 43 (15.5) | 86 (15.9) |
| 痔核 | 29 (17.9) | 23 (14.4) | 15 (12.7) | 11 (11.0) | 38 (13.7) | 78 (14.4) |
| 消化不良 | 18 (11.1) | 21 (13.1) | 13 (11.0) | 8 (8.0) | 34 (12.2) | 60 (11.1) |
| 口内乾燥 | 10 (6.2) | 13 (8.1) | 12 (10.2) | 5 (5.0) | 25 (9.0) | 40 (7.4) |
| 頭痛 | 61 (37.7) | 57 (35.6) | 51 (43.2) | 35 (35.0) | 108 (38.8) | 204 (37.8) |
| 浮動性めまい | 29 (17.9) | 30 (18.8) | 11 (9.3) | 13 (13.0) | 41 (14.7) | 83 (15.4) |
| 味覚異常 | 18 (11.1) | 24 (15.0) | 14 (11.9) | 6 (6.0) | 38 (13.7) | 62 (11.5) |
| 不眠症 | 50 (30.9) | 62 (38.8) | 44 (37.3) | 26 (26.0) | 106 (38.1) | 182 (33.7) |
| うつ病 | 22 (13.6) | 35 (21.9) | 28 (23.7) | 22 (22.0) | 63 (22.7) | 107 (19.8) |
| 不安 | 16 (9.9) | 18 (11.3) | 13 (11.0) | 17 (17.0) | 31 (11.2) | 64 (11.9) |
| 貧血 | 68 (42.0) | 66 (41.3) | 38 (32.2) | 40 (40.0) | 104 (37.4) | 212 (39.3) |
| 好中球減少症 | 23 (14.2) | 36 (22.5) | 31 (26.3) | 13 (13.0) | 67 (24.1) | 103 (19.1) |
| 咳嗽 | 34 (21.0) | 41 (25.6) | 37 (31.4) | 15 (15.0) | 78 (28.1) | 127 (23.5) |
| 呼吸困難 | 30 (18.5) | 40 (25.0) | 19 (16.1) | 18 (18.0) | 59 (21.2) | 107 (19.8) |
| 労作性呼吸困難 | 13 (8.0) | 12 (7.5) | 17 (14.4) | 7 (7.0) | 29 (10.4) | 49 (9.1) |
| 筋痛 | 30 (18.5) | 27 (16.9) | 24 (20.3) | 17 (17.0) | 51 (18.3) | 98 (18.1) |
| 関節痛 | 21 (13.0) | 28 (17.5) | 20 (16.9) | 9 (9.0) | 48 (17.3) | 78 (14.4) |
| 背部痛 | 12 (7.4) | 20 (12.5) | 9 (7.6) | 5 (5.0) | 29 (10.4) | 46 (8.5) |
| 食欲減退 | 16 (9.9) | 24 (15.0) | 5 (4.2) | 8 (8.0) | 29 (10.4) | 53 (9.8) |
| 食欲不振 | 9 (5.6) | 12 (7.5) | 12 (10.2) | 10 (10.0) | 24 (8.6) | 43 (8.0) |
| 霧視 | 16 (9.9) | 14 (8.8) | 12 (10.2) | 12 (12.0) | 26 (9.4) | 54 (10.0) |

重篤な有害事象は、T12/PR24/eRVR+群 4例4件（リンパ球減少症、咽喉癌、貧血及び虫垂炎各1件）T12/PR48/eRVR+群 16例21件（貧血4件、肺炎、脱水各2件、自己免疫性溶血性貧血、菌血症、細菌感染、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌感染、食道静脈瘤、糖尿病性ケトアシドーシス、心房細動、うっ血性心不全、胆管結石、乳房新生物、深部静脈血栓症及び片頭痛各1件）、T12/PR48/eRVR-群 7例7件（肺炎、胃腸炎、躁病、感染性滑液包炎、非心臓性胸痛、過敏症及び多発性筋炎各1件）、その他群 22例27件（貧血7件、溶血性貧血、血小板減少症、副鼻腔炎、悪心、急性膵炎、アルコール中毒、関節脱臼、脾破裂、特発性器質化肺炎、間質性肺疾患、肺塞栓症、視神経乳頭浮腫、網膜症、肝障害、精神状態変化、血管浮腫、発疹、深部静脈血栓症、出血性動静脈奇形及び回転性めまい各1件）に認められ、T12/PR24/eRVR+群の咽頭癌及び虫垂炎、T12/PR48/eRVR+群の糖尿病性ケトアシドーシス、ブドウ球菌感染、食道静脈瘤、うっ血性心不全、心房細動、胆管結石及び乳房新生物、T12/PR48/eRVR-群の肺炎、胃腸炎、非心臓性胸痛及び多発性筋炎、その他群の肝障害、回転性めまい、関節脱臼、脾破裂、副鼻腔炎以外は、治験薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、T12/PR24/eRVR+群 21例21件（貧血6件、発疹5件、斑状丘疹状発疹3件、薬疹2件、丘疹、湿疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹及び直腸炎各1件）、T12/PR48/eRVR+群 22例23件（発疹7件、貧血5件、薬疹、そう痒症、丘疹、皮脂欠乏性湿疹、

剥脱性発疹、全身性そう痒症、薬剤離脱症候群、浮動性めまい、失神、肺炎及び胆管結石各 1 件)、 T12/PR48/eRVR-群 13 例 17 件 (発疹 7 件、貧血 2 件、斑状丘疹状皮疹、薬疹、悪心、嘔吐、歯肉出血、浮動性めまい、肛門損傷及び筋骨格系胸痛各 1 件)、その他群 57 例 97 件 (疲労 13 件、貧血 10 件、発疹 9 件、悪心及びうつ病各 4 件、そう痒症、嘔吐及び呼吸困難各 3 件、丘疹、インフルエンザ様疾患、不眠症、浮動性めまい、咽喉頭疼痛、回転性めまい及び霧視各 2 件、斑状丘疹状皮疹、皮膚亀裂、蕁麻疹、出血性貧血、血小板減少症、悪寒、疼痛、腹痛、下痢、血便排泄、急性膀胱炎、広場恐怖症、不安、精神状態変化、自殺念慮、注意力障害、片頭痛、咳嗽、間質性肺疾患、ALT 増加、AST 増加、ヘモグロビン減少、体重減少、白血球数減少、耳痛、視神経乳頭浮腫、網膜滲出物、下気道感染、膿疱性皮疹、副鼻腔炎、脾破裂、関節痛、筋痛、出血性動静脈奇形及び陰囊紅斑各 1 件) に認められた。

死亡例は T12/PR24/eRVR+群の安全性評価期間後に 1 例認められ、死因は転落/頭部外傷であり、治験薬との因果関係は否定された。

6) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-7 (参考資料) : VX-950-TiDP24-C216 試験<2008 年 9 月~2010 年 7 月>)

PEG-IFN と RBV 併用による前治療において治療効果が認められなかった genotype 1 型の外国人 C 型慢性肝炎患者 [目標症例数 : 650 例 (T12/PR48 群 260 例、T12 (DS) /PR48 群 260 例、プラセボ/PR48 群 130 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較試験が海外 105 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 750mg TID 8 時間間隔にて 12 週間経口投与し、PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回皮下投与及び RBV 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上) BID 経口投与を併用することとされた。T12/PR48 群は本剤 12 週間+プラセボ 4 週間及び PEG-IFN α -2a /RBV48 週間、T12 (DS) /PR48 群はプラセボ 4 週間+本剤 12 週間及び PEG-IFN α -2a /RBV48 週間、プラセボ/PR48 群はプラセボ 16 週間及び PEG-IFN α -2a /RBV48 週間投与することとされた。

本試験に組み入れられた 663 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 662 例 (T12/PR48 群 266 例、T12 (DS) /PR48 群 264 例、プラセボ/PR48 群 132 例) が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS 集団における SVR_{24planned} 率¹⁵⁴は、T12/PR48 群の前治療再燃例 83.4% (121/145 例)、前治療無効例 41.3% (50/121 例)、T12 (DS) /PR48 群の前治療再燃例 87.9% (124/141 例)、前治療無効例 41.5% (51/123 例)、プラセボ/PR48 群の前治療再燃例 23.5% (16/68 例)、前治療無効例 9.4% (6/64 例) であり、前治療再燃例及び前治療無効例のいずれにおいても、本剤の併用時期に関わらず、プラセボ/PR48 群より有意に高かった (いずれも $p < 0.001$) 。

有害事象は T12/PR48 群 97.0% (258/266 例)、T12 (DS) /PR48 群 96.6% (255/264 例)、プラセボ/PR48 群 95.5% (126/132 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

¹⁵⁴ 本試験では SVR_{24planned} と治験薬の投与終了又は中止から 24 週後の SVR (SVR_{24actual}) の 2 つ統計解析が行なわれた。被験者が投与期間を完了した場合、主要評価項目である SVR_{24planned} は SVR_{24actual} と同一時点での判定となるが、投与を途中で中止した場合、SVR_{24planned} は予定された治験薬投与終了から 24 週後の時点で判定されるため、SVR_{24actual} とは異なる時点で判定された。

いずれかの群で10%以上の発現が認められた有害事象

| MedDRA(version 11.0) PT | T12/PR48 | T12(DS)/PR48 | Pooled T/PR48 | Pbo/PR48 |
|----------------------------|------------|--------------|---------------|-----------|
| | N = 266 | N = 264 | N = 530 | N = 132 |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| 疲労 | 145 (54.5) | 131 (49.6) | 276 (52.1) | 53 (40.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 85 (32.0) | 94 (35.6) | 179 (33.8) | 33 (25.0) |
| 発熱 | 60 (22.6) | 71 (26.9) | 131 (24.7) | 36 (27.3) |
| 無力症 | 51 (19.2) | 60 (22.7) | 111 (20.9) | 38 (28.8) |
| 易刺激性 | 36 (13.5) | 38 (14.4) | 74 (14.0) | 21 (15.9) |
| 悪寒 | 42 (15.8) | 31 (11.7) | 73 (13.8) | 19 (14.4) |
| そう痒症 | 138 (51.9) | 132 (50.0) | 270 (50.9) | 36 (27.3) |
| 発疹 | 99 (37.2) | 95 (36.0) | 194 (36.6) | 25 (18.9) |
| 皮膚乾燥 | 44 (16.5) | 53 (20.1) | 97 (18.3) | 21 (15.9) |
| 脱毛症 | 38 (14.3) | 40 (15.2) | 78 (14.7) | 17 (12.9) |
| 紅斑 | 27 (10.2) | 16 (6.1) | 43 (8.1) | 7 (5.3) |
| 悪心 | 94 (35.3) | 87 (33.0) | 181 (34.2) | 31 (23.5) |
| 下痢 | 66 (24.8) | 69 (26.1) | 135 (25.5) | 18 (13.6) |
| 腹痛 | 43 (16.2) | 37 (14.0) | 80 (15.1) | 22 (16.7) |
| 痔核 | 40 (15.0) | 32 (12.1) | 72 (13.6) | 9 (6.8) |
| 嘔吐 | 37 (13.9) | 31 (11.7) | 68 (12.8) | 11 (8.3) |
| 頭痛 | 112 (42.1) | 109 (41.3) | 221 (41.7) | 49 (37.1) |
| 味覚異常 | 33 (12.4) | 32 (12.1) | 65 (12.3) | 8 (6.1) |
| 浮動性めまい | 19 (7.1) | 27 (10.2) | 46 (8.7) | 7 (5.3) |
| 不眠症 | 68 (25.6) | 84 (31.8) | 152 (28.7) | 34 (25.8) |
| うつ病 | 24 (9.0) | 35 (13.3) | 59 (11.1) | 19 (14.4) |
| 咳嗽 | 62 (23.3) | 66 (25.0) | 128 (24.2) | 26 (19.7) |
| 呼吸困難 | 32 (12.0) | 50 (18.9) | 82 (15.5) | 17 (12.9) |
| 貧血 | 79 (29.7) | 94 (35.6) | 173 (32.6) | 20 (15.2) |
| 好中球減少症 | 38 (14.3) | 35 (13.3) | 73 (13.8) | 14 (10.6) |
| 白血球減少症 | 27 (10.2) | 20 (7.6) | 47 (8.9) | 11 (8.3) |
| 筋痛 | 45 (16.9) | 42 (15.9) | 87 (16.4) | 24 (18.2) |
| 関節痛 | 36 (13.5) | 31 (11.7) | 67 (12.6) | 20 (15.2) |
| 食欲不振 | 34 (12.8) | 36 (13.6) | 70 (13.2) | 19 (14.4) |

重篤な有害事象は、T12/PR48 群 33 例 44 件（貧血 6 件、急性心筋梗塞 3 件、気管支炎及び肝の悪性新生物各 2 件、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、心臓弁膜疾患、心筋梗塞、上室性頻脈、突発難聴、裂肛、盲腸炎、膵炎、急性膵炎、発熱、虫垂炎、丹毒、肺炎、尿路感染、足関節部骨折、血中コルチコトロピン減少、体重減少、食欲不振、糖尿病、気管支癌、失神、腎嚢胞、腎不全、膀胱ポリープ、肺塞栓症、皮膚炎、多形紅斑、そう痒症及び末梢動脈瘤各 1 件）、T12 (DS) /PR48 群 32 例 47 件（貧血 7 件、敗血症、中毒性皮疹、心房細動及び胃癌各 2 件、汎血球減少症、バセドウ病、網膜剥離、腹痛、胃腸出血、急性膵炎、全身健康状態低下、注射部位反応、毛包炎、ヘリコバクター性胃炎、処置後感染、直腸膿瘍、副鼻腔炎、歯膿瘍、尿路感染、動物による引っかき傷、大腿骨頸部骨折、多剤過量投与、貪食細胞性組織球症、肺の悪性新生物、嗜眠、くも膜下出血、失神、譫妄、うつ病、不眠症、物質乱用、前立腺炎、湿疹、膿疱性乾癬、発疹及び起立性低血圧各 1 件）、プラセボ/PR48 群 7 例 8 件（貧血、心房細動、腹痛、

大腸炎、肺炎、腎盂腎炎、大脳血栓症及び昏睡各 1 件) に認められた。

本薬の投与中止に至った有害事象は、T12/PR48 群 39 例 64 件 (発疹 5 件、貧血 4 件、皮膚炎及び嘔吐各 3 件、悪心、無力症、疲労及び易刺激性各 2 件、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、急性心筋梗塞、腹痛、裂肛、盲腸炎、口腔内不快感、腭炎、急性腭炎、肛門周囲痛、疼痛、発熱、胆管結石、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、体重減少、食欲不振、脱水、糖尿病、低カリウム血症、筋痛、気管支癌、味覚異常、末梢性ニューロパチー、うつ病、精神状態変化、腎不全、会陰痛、咳嗽、呼吸困難、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、多形紅斑、そう痒症、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、顔面腫脹、蕁麻疹及びパートナーの妊娠各 1 件)、T12 (DS) /PR48 群 29 例 47 件 (貧血 8 件、発疹 5 件、そう痒症 3 件、悪心、ヘモグロビン減少、食欲不振及びうつ病各 2 件、動悸、眼部腫脹、腹痛、痔核、膝腫瘤、嘔吐、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、関節痛、筋力低下、筋痛、胃癌、末梢性ニューロパチー、感情的苦悩、労作性呼吸困難、皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、膿疱性乾癬、壊疽性膿皮症、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹及び中毒性皮疹各 1 件)、プラセボ/PR48 群 4 例 8 件 (好中球減少症、悪心、疲労、筋痛、昏睡、注意力障害、頭痛及び抑うつ気分各 1 件) に認められた。

死亡例は、治験期間中にプラセボ/PR48 群に 1 例 (昏睡)、安全性追跡期間中に 2 例 [T12 (DS) /PR48 群 1 例 (肺癌)、プラセボ/PR48 群 1 例 (胆嚢炎/急性呼吸窮迫症候群)] に認められ、胆嚢炎/急性呼吸窮迫症候群以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、C 型慢性肝炎に対する本剤と PEG-IFN α -2b 及び RBV の 3 剤併用投与の有効性は、国内第Ⅲ相試験 (G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験) の成績を中心に、評価資料として提出された国内臨床試験成績及び参考資料として提出された海外臨床試験成績に基づいて、以下のような検討を行った。その結果、genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者 (初回治療例、IFN 治療後再燃例及び IFN 治療無効例) に対する、本剤 (12 週間投与) と PEG-IFN α -2b/RBV (24 週間投与) 併用療法 (以下、T12/PR24) の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 有効性の評価方法について

①初回治療例における評価方法の適切性について

i) 非盲検下での実施について

初回治療例に対する本剤の有効性を検証することを目的とした国内唯一の無作為化比較試験である G060-A6 試験は、非盲検で実施された。

機構は、既存の標準療法である PEG-IFN α -2b/RBV (48 週間投与) 併用療法 (以下、PR48) に対して、T12/PR24 の有効性及び安全性を評価するためには、二重盲検下での比較試験の実施が適切であったと考えるため、当該試験を非盲検下で実施した経緯及び結果の評価に与える影響について申請者に確認した。

申請者は、以下のとおり回答した。

本試験は、治験計画当初（平成■■年6月）には盲検下での実施を予定していた。一方、本剤と PEG-IFN α -2b/RBV の 3 剤併用投与による国内第 I 相試験（G060-A5 試験）を平成■■年5月に開始した。当初、G060-A5 試験におけるヘモグロビン濃度の低下に対する RBV の減量規定は、PEG-IFN α -2b と RBV の添付文書で定められているとおりの規定としていたが、投与 1 例目及び 2 例目が急激なヘモグロビン量減少により中止基準に該当し、治験中止となった。その後も 3 剤併用投与開始直後に急激なヘモグロビン量減少が確認され、治験途中からは規定よりも早く RBV を減量する等の対応がとられた。なお、治験薬が投与された 20 例全ての患者でヘモグロビン量の減少が認められ、最終的には 25%（5/20 例）がヘモグロビン量減少による中止基準に該当し治験中止となった。

以上より、本剤を含む 3 剤併用療法時のヘモグロビン量減少に対しては、PEG-IFN α -2b 及び RBV の添付文書で規定された RBV の減量規定では十分にコントロールできず、より早期から RBV の減量を開始する等の新たな規定を用いて実施するべきとの結論に至り、3 剤併用投与における新たな RBV の減量規定を策定した。また、新たな RBV の減量規定は、比較対照である 2 剤併用群に対して適用することは適切でないと考え、3 剤併用群と 2 剤併用群で異なる RBV の減量規定を設定した場合は盲検下での比較試験の実施が困難と判断し、平成■■年8月に非盲検試験で実施することに決定した。

非盲検下での試験の実施が、有効性及び安全性評価に与える影響については、以下のように考える。有効性の評価指標は、投与終了 24 週間後の SVR 率であり、その他副次的な指標についてもいずれも客観的な指標であること、対照群は標準的な通常治療であること、主要な解析対象集団を FAS と設定しており全例が FAS として採用されたことから、非盲検下での実施が有効性評価に与えた影響は少ないと考える。安全性について、特に注目して評価を行った皮膚症状については、評価者の主観が入る可能性があったことから写真を入手し、外部に皮膚症状評価検討委員会を設置した上で評価した。貧血については、ヘモグロビン量による臨床検査データで評価されることが多いため、客観的な評価が可能な事象と考えた。また、治験薬の因果関係の判定を含めた有害事象の評価について、統一した視点での評価を行うため、治験責任（分担）医師による有害事象評価の適切性について、社内医学専門家レビューを実施した。さらに、被験者の割付け方法に関する詳細については、治験責任医師等の医療機関関係者には開示せずに試験を実施したため、割付群の予見可能性はなかったものとする。以上より、非盲検下での比較試験の実施が有効性及び安全性評価に与えた影響は少ないものとする。

機構は、安全性評価については社内専門家による評価を含んでいるなど客観性が十分に担保できているとは言い難く、二重盲検下での実施が適切であったと考える。しかし、3 剤併用群と 2 剤併用群で異なる RBV の減量規定を設定するに至った経緯については理解可能であり、結果的に非盲検下で検証的試験を実施せざるを得なかったことはやむを得ないと考える。なお、対照群は試験実施時点での標準療法であること、主な有効性評価は客観的な指標に基づいており、対象集団は FAS と設定されたこと等から、当該試験をもとに本剤の有効性及び安全性に関して一定の評価を行うことは可能と判断した。

ii) 非劣性検証について

申請者は、既存の標準療法である PR48 に対して、3 剤併用療法 (T12/PR24) の治療期間を短縮した場合の有効性及び安全性の検討を行う目的で、標準療法に対する非劣性試験を実施した。

機構は、試験計画当時、国内外の臨床試験成績から、本剤を含む 3 剤併用療法の SVR 率の点推定値は標準療法に比べて高いと推測できる一方で、標準療法への本剤の上乗せにより皮膚障害等のより重篤な有害事象の発現が予想されており、優越性を検証する試験の計画も可能であったと考える。しかし、T12/PR24 の治療期間 (24 週間) は、標準療法の治療期間 (48 週間) に比べて半分と設定されており、標準治療においても患者の身体的及び精神的な負担となる副作用が高頻度で発現することから、T12/PR24 による治療期間の短縮は、臨床的に意義があるものとする。したがって、SVR 率について PR48 に対する T12/PR24 の非劣性を検証する目的で試験を実施したことは、許容できると判断した。

②前治療後再燃例及び前治療無効例における評価方法 (対照群の設定) について

機構は、本剤の C 型慢性肝炎に対する有効性について、初回治療例に対しては PR48 を対照群とした国内第Ⅲ相試験 (G060-A6 試験) により本剤の有効性が検討されていることから、当該試験成績に基づいて評価することは可能と考える。一方、IFN 治療後再燃例 (以下、再燃例) 及び IFN 治療無効例 (以下、無効例) については、国内第Ⅲ相試験では対照群は設定されていないことから、再燃例及び無効例に対する本剤の有効性評価の適切性について、検討を行った。

申請者は、再燃例及び無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (G060-A8 及び G060-A9 試験) を非盲検非対照試験と設定した理由について以下のように説明している。

これらの試験の対象に含まれる標準療法 (PEG-IFN/RBV) 後の再燃例及び無効例に対する有効な治療は確立されておらず、適切な対照群を設定することは困難と考えた。また、有効性の評価項目は客観的指標である SVR 率 [投与終了 (又は中止) 24 週後の血清中 HCV RNA の陰性化の割合] であり、治験責任 (分担) 医師の主観が入らないことから、対照群を設定しない非盲検試験においても有効性評価は可能であると判断した。安全性については、PEG-IFN 製剤と RBV 併用時の有害事象発現率がほぼ 100%と報告されていることを踏まえると、本試験で発現した有害事象等を PEG-IFN/RBV 投与時の臨床成績と総合的に比較検討することで評価可能であるとする。

機構は、非盲検非対照試験のみによる有効性及び安全性評価は厳密には困難と考えるものの、PEG-IFN/RBV 治療後の再燃例及び無効例に対する標準療法は確立されておらず、非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ないと考える。また、有効性の評価指標である SVR 率については、C 型慢性肝炎の原因である HCV 排除の指標であり、C 型慢性肝炎において非代償性肝硬変や肝細胞癌への進展リスク減少に関連した治療目標とされていること、国内において初回治療例に対する対照群を設定した試験が実施されていることから、再燃例及び無効例に対しては国内で非盲検非対照試験のみ実施されているものの、有効性及び安全性に関して一定の評価は可能であると判断した。

2) 国内第Ⅲ相試験の有効性について

機構は、主要評価項目として設定された SVR 率について、各種診療ガイドライン¹⁵⁵の記載を踏まえて、現時点で C 型慢性肝炎の原因である HCV 排除の最も重要な指標であることを確認した。

国内第Ⅲ相試験における主要評価項目である SVR 率は、それぞれ以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験における SVR 率

| 試験番号 | 対象患者 | | 被験者数 | SVR 率 (%) | 95%信頼区間 | 差の推定値 (95%信頼区間) |
|---------|-------|---------------|------|-----------|------------|--------------------|
| G060-A6 | 初回治療例 | 本剤併用群 | 126 | 73.0 | 64.4, 80.5 | 23.8 |
| | | PEG-IFN/RBV 群 | 63 | 49.2 | 36.4, 62.1 | (9.4, 38.2) |
| G060-A8 | 再燃例 | 本剤併用群 | 109 | 88.1 | 80.5, 93.5 | |
| G060-A9 | 無効例 | 本剤併用群 | 32 | 34.4 | 18.6, 53.2 | |

①初回治療例における有効性

機構は、genotype 1 かつ高ウイルス量の初回治療例に対する国内第Ⅲ相試験 (G060-A6 試験) の結果、T12/PR24 群の SVR 率は 73.0%、PR48 群では 49.2%であり、差の 95%信頼区間の下限値は、あらかじめ設定された非劣性マージン ($\Delta=-10\%$) を上回り非劣性が検証されたことから、対象患者に対する本剤を含む 3 剤併用療法の有効性は示されたと判断した。

②再燃例及び無効例における有効性

さらに、再燃例及び無効例について、国内第Ⅲ相試験 (G060-A8 及び G060-A9 試験) における前治療歴及び前治療別の有効性を確認したところ、以下の表のとおりであった。

G060-A8 試験及び G060-A9 試験における前治療別の有効性

| | G060-A8 試験 | | G060-A9 試験 | |
|------------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| | Genotype1 高ウイルス量再燃例 | | Genotype1 高ウイルス量無効例 | |
| | N=109 | | N=32 | |
| 前治療内容 | 例数 (%) | SVR 例 (%) | 例数 (%) | SVR 例 (%) |
| IFN 単独投与 | 13 (11.9) | 12 (92.3) | 1 (3.1) | 1 (100) |
| IFN+RBV 併用投与 | 14 (12.8) | 13 (92.9) | 2 (6.3) | 2 (100) |
| PEG-IFN 単独投与 | 3 (2.8) | 3 (100) | 0 (0) | - |
| PEG-IFN+RBV 併用投与 | 79 (72.5) | 68 (86.1) | 29 (90.6) | 8 (27.6) |

これらの試験の対象患者の多くは前治療として PEG-IFN/RBV の併用療法が行われており、PEG-IFN/RBV 後の患者に対しても SVR が得られていることを確認した。

また、試験デザインや併用薬は異なるものの、前治療失敗例 (再燃例及び無効例) に対する海外第Ⅲ相試験 (VX-950-TiDP-C216 試験) の前治療成績別の SVR 率は、T12/PR48 群の前治療後再燃例 83.4% (121/145 例)、前治療無効例 41.3% (50/121 例)、T12 (DS) /PR48 群の前治療後再燃例 87.9% (124/141 例)、前治療無効例 41.5% (51/123 例)、プラセボ/PR48 群の前治

¹⁵⁵ Hepatology 2004; 39: 1147-1171、J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 825-841、C 型肝炎診療ガイドライン 2007 医学書院。(厚生労働科学特別研究事業「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班編)

療後再燃例 23.5% (16/68 例)、前治療無効例 9.4% (6/64 例) であり、前治療後再燃例及び前治療無効例のいずれにおいても、本剤の併用時期に関わらず、プラセボ/PR48 群より有意に高い結果であったことを確認した。

機構は、再燃例に対する SVR 率の点推定値は初回治療例に対して高い結果が得られている原因について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

無効例を対象とした G060-A9 試験における SVR 率は 34.4%と初回治療例及び再燃例に比べて低い結果であった。初回治療例を対象とした G060-A6 試験では、標準療法が無効となる G060-A9 試験の対象となるような患者も含まれていると考えられ、再燃例は前治療で一旦は陰性化した患者のみが対象となることから、初回治療例に比べて再燃例で SVR 率が高くなったものとする。

機構は、再燃例の SVR 率が初回治療例に比べて高い理由に関する申請者の説明について、対象患者に前治療無効例を含まないことのみで前治療後再燃例の有効性が高い理由が説明できるか不明であるとする。ただし、IFN 単独療法後の再燃例のみでなく PEG-IFN/RBV 併用投与後の再燃例においても高い SVR 率 (86.1%) が得られており、前治療において IFN に反応性のある症例に対しては、本剤を含む 3 剤併用療法で初回治療例より高い有効性が期待できる可能性が示唆されているとする。

以上の再燃例及び無効例を対象にした国内外の第Ⅲ相試験の結果から、PEG-IFN/RBV 治療に対する再燃例及び無効例に対して、本剤を含む 3 剤併用療法で一定の SVR 率が得られており、再燃例に対する PEG-IFN/RBV (72 週間投与) 併用療法 (以下、PR72) の SVR 率 [51% (54/107 例)]、無効例に対する PR72 の SVR 率 [14% (22/156 例)]¹⁵⁶との報告も踏まえると、本剤の併用投与による有効性は期待できると考える。なお、PEG-IFN/RBV 以外の前治療歴 (IFN 単独投与、PEG-IFN 単独投与、IFN+RBV 併用投与) を有する患者に対して、PEG-IFN/RBV による再治療時の有効性との比較検討は行われていないものの、高い SVR 率が得られていることから、本剤の併用投与による有効性が期待できると判断した。

③HCV RNA の陰性化率、ALT の推移

副次評価項目として検討された、国内第Ⅲ相試験における HCV RNA の陰性化率の推移及び HCV RNA 量 (中央値) の推移を確認したところ、以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験における HCV RNA の陰性化率の推移

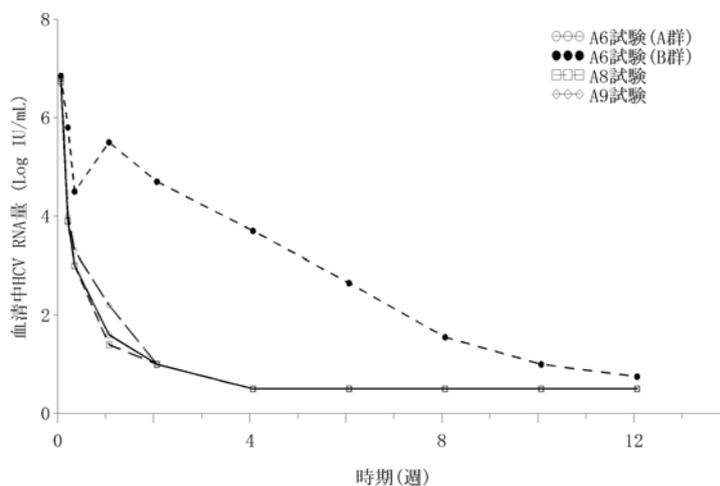
| 試験番号 | | 被験者数 | HCV RNA 陰性化率 | | | | | | |
|---------|------------------|------|--------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|
| | | | 投与開始 4 週後 | 投与開始 12 週後 | 投与開始 24 週後 | 投与開始 48 週後 | 最終投 与時* | 最終投与 12 週後 | 最終投与 24 週後 |
| G060-A6 | 本剤併用群 | 126 | 83.3 | 82.5 | 75.4 | - | 92.9 | 74.6 | 73.0 |
| | PEG-IFN/RBV 群 | 63 | 4.8 | 46.0 | 68.3 | 61.9 | 77.8 | 50.8 | 49.2 |
| G060-A8 | 本剤併用群 | 109 | 87.2 | 88.1 | 80.7 | - | 94.5 | 88.1 | 88.1 |

¹⁵⁶ Hepatology 2008; 48S1: 1140A, Ann Intern Med 2009; 150: 528-540

| | | | | | | | | | |
|---------|-------|----|------|------|------|---|------|------|------|
| G060-A9 | 本剤併用群 | 32 | 71.9 | 68.8 | 56.3 | - | 59.4 | 34.4 | 34.4 |
|---------|-------|----|------|------|------|---|------|------|------|

*中止例の最終投与時を含む

国内第Ⅲ相試験における血清中 HCV RNA 量の経時推移

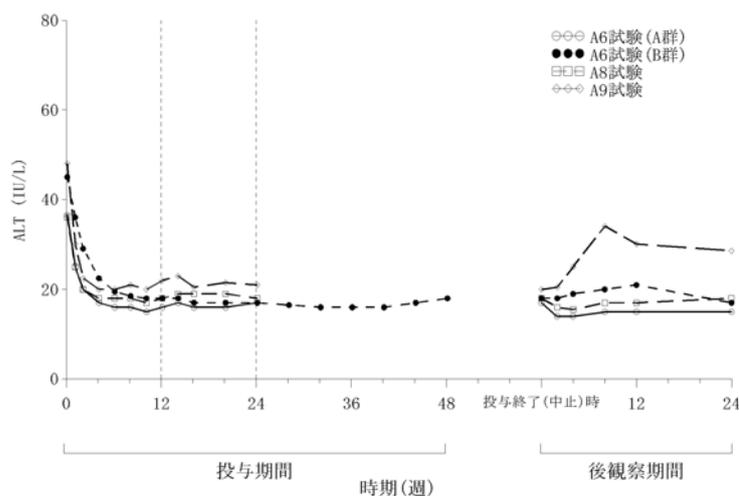


また、国内第Ⅲ相試験における ALT 値の推移は以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験における ALT 値の推移

| | G060-A6 (初回治療例) | | G060-A8 (再燃例) | G060-A9 (無効例) |
|-------------|--------------------|--------------|------------------|------------------|
| | T12/PR24 群 | PR48 群 | T12/PR24 群 | T12/PR24 群 |
| | N=126 | N=63 | N=107 | N=32 |
| | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) |
| 初回投与前 | 55.5 (45.6) | 58.5 (44.6) | 51.0 (43.2) | 61.2 (39.1) |
| 投与終了 (中止) 日 | 25.4 (49.1) | 25.5 (21.4) | 27.9 (29.8) | 32.1 (38.9) |
| 初回投与前からの変化量 | -30.1 (60.5) | -33.0 (41.4) | -23.0 (38.1) | -29.1 (35.2) |

国内第Ⅲ相試験における ALT 値の経時推移



機構は、本剤を含む 3 剤併用療法群では、いずれの試験においても投与開始後早期に HCV

RNA 量の急速な減少が見られており、投与開始 4 週間後には PEG-IFN/RBV 群より高率に HCV RNA の陰性化が得られていることを確認した。また、ALT の変化量は各群で大きな差はなく、無効例に対する G060-A9 試験の 3 剤併用群では、投与終了後に ALT が増加する傾向が認められることを確認した。

④再燃、Breakthrough

国内第Ⅲ相試験における再燃¹⁵⁷と Breakthrough¹⁵⁸について確認したところ、以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験における再燃及び Breakthrough の発現状況

| | G060-A6 (初回治療例) | | G060-A8 (再燃例) | G060-A9 (無効例) |
|--------------|--------------------|-----------|------------------|------------------|
| | T12/PR24 群 | PR48 群 | T12/PR24 群 | T12/PR24 群 |
| | N=126 | N=63 | N=109 | N=32 |
| 再燃した患者数 (%) | 21 (16.7) | 14 (22.2) | 8 (7.3) | 13 (40.6) |
| 全ての治験薬投与中止例 | 4 (3.2) | 3 (4.8) | 5 (4.6) | 4 (12.5) |
| 本剤のみ投与中止例 | 7 (5.6) | - | 0 (0) | 4 (12.5) |
| 治験薬投与中止なし | 10 (7.9) | 11 (17.5) | 3 (2.8) | 5 (15.6) |
| Breakthrough | 4 (3.2) | 1 (1.6) | 1 (0.9) | 6 (18.8) |
| 3 剤併用中 | 1 (0.8) | - | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 本剤終了後 | 3 (2.4) | 1 (1.6) | 0 (0) | 6 (18.8) |

機構は、初回治療例及び前治療後再燃例に比べて、前治療無効例では再燃及び Breakthrough 共に多く認められることを確認した。

3) ウイルス変異について

本剤は、HCV NS3-4A プロテアーゼの活性中心に結合することから、HCV NS3 プロテアーゼ領域の 181 アミノ酸の配列解析を、C 型慢性肝炎患者を対象としたすべての試験で実施している [3. (i) <審査の概略> (4) 本剤に対する耐性プロファイル及び製造販売後の耐性検査についての項、参照]。なお、国内第Ⅲ相試験のうち G060-A6 試験は 3 剤併用群の Breakthrough 例、再燃例及び無効例を配列解析の対象とし、G060-A8 試験及び G060-A9 試験は全例を配列解析の対象としている。

機構は、変異ウイルスが発現した症例における肝機能障害の発現状況について説明を求めた。申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験において耐性が発現した 45 例の HCV RNA 量と ALT 値の推移を以下に示す。

¹⁵⁷ 治験薬投与終了（又は全ての治験薬投与中止）時点で血清中 HCV RNA が陰性化しており、かつ後観察期間終了時又は治験中止時に血清中 HCV RNA が検出された場合

¹⁵⁸ 治験薬投与期間中に血清中 HCV RNA が陰性化し、その後の治験薬投与期間中に血清中 HCV RNA が検出された場合。ただし検出後に再度陰性化した場合は Breakthrough とはしない。

耐性発現例における HCV RNA 量と ALT 値の推移

| | HCV RNA (LogIU/mL) | | | | ALT (IU/L) | | | |
|-----------------------|--------------------|------|-----|-----|------------|------|-----|-----|
| | 例数 | 平均値 | 最小値 | 最大値 | 例数 | 平均値 | 最小値 | 最大値 |
| 基準時点 (ALT は D1 初回投与前) | 45 | 6.69 | 5.3 | 7.6 | 45 | 61.7 | 17 | 252 |
| 投与開始 4 週後 | 44 | 0.83 | 0.5 | 5.4 | 44 | 28.3 | 13 | 117 |
| 投与開始 8 週後 | 41 | 0.77 | 0.5 | 6.3 | 41 | 26.7 | 11 | 123 |
| 投与開始 12 週後 | 38 | 1.18 | 0.5 | 5.7 | 38 | 29.6 | 10 | 176 |
| 投与開始 16 週後 | 35 | 1.43 | 0.5 | 6.1 | 35 | 34.7 | 9 | 145 |
| 投与開始 20 週後 | 34 | 1.63 | 0.5 | 6.7 | 34 | 40.0 | 9 | 191 |
| 投与開始 24 週後 | 33 | 1.91 | 0.5 | 6.9 | 33 | 43.1 | 10 | 241 |
| 投与終了 (中止) 日 | 45 | 2.11 | 0.5 | 6.9 | 45 | 37.2 | 9 | 241 |
| 投与終了 (中止) 4 週後 | 41 | 5.15 | 0.5 | 7.2 | 41 | 44.2 | 11 | 166 |
| 投与終了 (中止) 12 週後 | 40 | 6.22 | 2.8 | 7.5 | 40 | 51.2 | 18 | 146 |
| 投与終了 (中止) 24 週後 | 40 | 6.55 | 4.4 | 7.6 | 40 | 48.3 | 12 | 198 |

血清中 HCV RNA 量 (平均値) は投与開始後速やかに減少し、投与開始 4 週後には 1 Log IU/mL 未満となったが、投与開始 8 週後以降は徐々に増加し、投与終了 (中止) 24 週後には 6.55 Log IU/mL となった。ALT 値 (平均値) についても投与開始後速やかに減少したが、投与開始 8 週後以降徐々に増加し、投与終了 (中止) 24 週後には 48.3 IU/L となった。ただし、初回投与前値 (61.7 IU/L) を超えるものではなかった。また、これらの 45 例に肝障害、肝機能異常、肝酵素上昇及び肝機能検査異常などの肝機能障害に関連した有害事象は認められなかった。

機構は、本剤投与における耐性ウイルスの発現状況を確認した。耐性ウイルスがウイルス量再増加時に多く認められるものの、いずれの症例においても高度な肝障害は出現しておらず、また投与終了後に多くの症例で後観察期間中に主要なウイルスが野生型に置き換わっていることから、耐性ウイルスの出現について定期的に検査する意義は低いものと考え。しかし、一部、IC₅₀ が大幅に上昇する高耐性のウイルスも認められていることから、製造販売後においても治療失敗例の耐性ウイルスの発現状況について一定数検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供を行う必要があると考える [3. (i) <審査の概略> (4) 本剤に対する耐性プロファイル及び製造販売後の耐性検査についての項、参照]。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について国内第Ⅲ相試験成績を中心に、以下のような検討を行った。その結果、本剤と PEG-IFN α -2b/RBV の 3 剤併用療法は、既存の標準療法 (PEG-IFN α -2b/RBV) と比較して、貧血、発疹及び薬疹等の皮膚症状、食欲減退、悪心、及び嘔吐等の胃腸障害、血小板数減少、血中尿酸増加及び血中クレアチニン増加について特に注意が必要であると判断した。これら事象の多くは、3 剤併用療法で重篤な有害事象として、また標準療法より重症度の高い有害事象として認められており、製造販売後において国内臨床試験を参考にした慎重な安全管理対策及び十分な情報提供を行った上で、製造販売後においてもさらなる情報収集を行う必要があると考える。また、発熱、倦怠感、頭痛、脱毛症、不眠症、白血球数減少、好中球数減少等の標準療法において高頻度に認められる有害事象についても標準療法と同様に注意が必要であると考える。

なお、製造販売後の安全管理対策については、「(6) 製造販売後の検討事項について」の項で

議論したいと考える。また、国内臨床試験では高齢者に対する安全性の情報は不足していることから、高齢者に対する安全性についても、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 本剤+PEG-IFN α -2b/RBV と PEG-IFN α -2b/RBV の安全性の比較について

申請者は、既存の標準療法（PEG-IFN α -2b/RBV）と比較した、3剤併用療法（本剤+PEG-IFN α -2b/RBV）の安全性について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験である G060-A6 試験の本剤（3剤併用）群、G060-A8 試験及び G060-A9 試験を統合した 3剤併用群で 30%以上の発現が認められた有害事象は、貧血 91.0%（243/267 例）、発熱 81.6%（218/267 例）、白血球数減少 71.5%（191/267 例）、血小板数減少 65.9%（176/267 例）、血中尿酸増加 60.7%（162/267 例）、倦怠感 58.4%（156/267 例）、ヒアルロン酸増加 50.6%（135/267 例）、食欲減退 42.3%（113/267 例）、発疹 38.6%（103/267 例）、頭痛 37.5%（100/267 例）、脱毛症 34.8%（93/267 例）、不眠症 31.8%（85/267 例）、血中クレアチニン増加 30.0%（80/267 例）であった。また、3剤併用群の発現率が G060-A6 試験の 2剤併用群に比べ 10%以上高かった有害事象は、貧血（3剤併用群 91.0%、2剤併用群 73.0%、以下同順）、血小板数減少（65.9%、36.5%）、血中尿酸増加（60.7%、7.9%）、倦怠感（58.4%、47.6%）、ヒアルロン酸増加（50.6%、39.7%）、食欲減退（42.3%、27.0%）、発疹（38.6%、28.6%）、血中クレアチニン増加（30.0%、0.0%）、嘔吐（26.6%、14.3%）、薬疹（26.6%、3.2%）、悪心（22.5%、11.1%）であった。一方、2剤併用群の発現率が 3剤併用群に比べ 10%以上高かった有害事象は、頭痛（3剤併用群 37.5%、2剤併用群 50.8%、以下同順）、脱毛症（34.8%、46.0%）、注射部位紅斑（19.1%、33.3%）、鼻咽頭炎（16.5%、28.6%）、インフルエンザ様疾患（14.6%、25.4%）、紅斑（6.4%、20.6%）、高比重リポ蛋白減少（4.1%、14.3%）であった。また、G060-A6 試験において 5%以上の発現が認められた有害事象のうち、3剤併用群で 2剤併用群に比べ、高度又は中等度の発現率が高かった主な事象は、貧血、食欲減退、高尿酸血症、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、悪心、嘔吐、薬疹、発熱、倦怠感、血小板数減少及び血中尿酸増加であった。これらの事象のうち、特に貧血、嘔吐及び薬疹においては 2剤併用群との差が大きかった。

以上より、貧血、発疹及び薬疹等の皮膚症状、食欲減退、悪心及び嘔吐等の胃腸障害、血小板数減少、血中尿酸増加及び血中クレアチニン増加については、3剤併用療法で特に注意が必要な有害事象であると考えられる。一方、発熱、倦怠感、頭痛、脱毛症、不眠症、白血球数減少、好中球数減少等については、3剤併用群で高頻度に認められているが、2剤併用群でも主な副作用として報告されており、2剤併用投与と同様の注意が必要と考えられた。

機構は、以下のように考える。

申請者が説明するように、既存の標準療法（PEG-IFN α -2b/RBV）と比較して、貧血、発疹及び薬疹等の皮膚症状、食欲減退、悪心及び嘔吐等の胃腸障害、血小板数減少、血中尿酸増加及び血中クレアチニン増加については、3剤併用療法（本剤+PEG-IFN α -2b/RBV）で発現頻度が高く、重症度の高い症例や重篤例が認められており、特に注意が必要であると考えられる。これらの有害事象については、以下の項で議論したいと考える。なお、その他の有害事象では、発熱、倦怠感、味覚異常、浮動性めまい等、3剤併用療法でやや頻度又は重症度の高い有害事象が認められるもの

の、重篤例や中止例の頻度は高くないことも踏まえると、標準療法と同程度のリスクであると考ええる。

また、国内第Ⅲ相試験において、重篤な有害事象の発現頻度は3剤併用群 [11.6% (31/267 例)] と2剤併用群 [9.5% (6/63 例)] で大きく異ならないものの、G060-A8 試験で死亡が1例認められていること（肺塞栓症）、敗血症、ステーブンス・ジョンソン症候群等より緊急性の高い重篤な有害事象が複数例で発現していること等を踏まえると、3剤併用療法については国内臨床試験を参考にしたより慎重な安全管理対策及び十分な情報提供が必要であると考ええる。

2) 皮膚関連の有害事象について

申請者は、本剤投与時の皮膚関連事象の発現について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験、以下同様）では、皮膚症状を治験実施計画上の重要な有害事象と位置付け、重篤度だけでなく、より症状を細かく規定した重症度の目安となる以下のグレード分類（表）を用いて皮膚症状の重症度を分類した。

皮膚症状（発疹等）の重症度分類

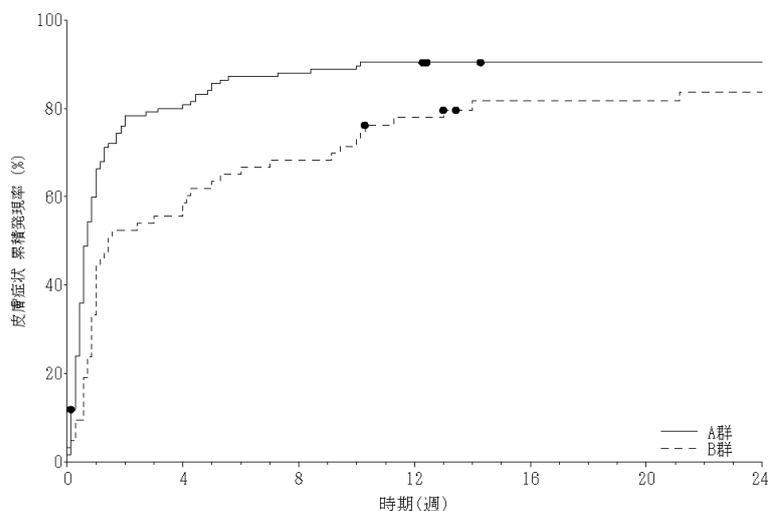
| | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|--------|--------------------|---------------|----------------------------|
| 罹患面積 | 体表面積の50%以下 | | 体表面積の50%を超える全身性発疹 |
| | 限局性 | 多発性又はびまん性 | |
| そう痒感 | そう痒感は重症度分類の判定に入れない | | |
| 全身症状 | | 軽微な全身症状 | 発疹の出現や増悪に関連した新規の著明な全身症状 |
| 粘膜病変 | | 潰瘍・びらんを伴わない病変 | 粘膜の潰瘍・びらん |
| 表皮剥離 | | | 表皮剥離（表皮壊死や、表皮と真皮の分離を認めるもの） |
| 標的病変 | | | 標的病変 |
| 水疱 | | | 小水疱、水疱 |
| その他の特徴 | | | 浸潤を伴う紫斑 |

いずれの試験においても皮膚症状の発現率は高く、G060-A6 試験の本剤（3剤併用）群、G060-A8 試験及び G060-A9 試験を統合した3剤併用群で 85.8%（229/267 例）、2剤併用群で 84.1%（53/63 例）に認められた。前治療歴の有無による違いは特に認められなかった。重症度について、グレード3の皮膚症状は、3剤併用群で 9.0%（24/267 例）、2剤併用群で 4.8%（3/63 例）に認められた。また、グレード2及びグレード3の皮膚症状、重篤な皮膚症状、治験薬の投与中止に至った皮膚症状の発現率は3剤併用群で2剤併用群に比べ高かった。主な皮膚症状は、発疹、薬疹、注射部位紅斑、注射部位反応及び紅斑であった。

皮膚症状の発現時期は治験薬投与開始直後から4週間までが多く、3剤併用群では 56.2%の症例で投与開始7日目までに皮膚症状が認められ、76.8%の症例で28日目までに皮膚症状が認められた¹⁵⁹。また、国内第Ⅲ相試験（G060-A6 試験）における A 群（3剤併用群）と B 群（2剤併用群）の比較から、3剤併用群の方が2剤併用群より発現時期が早いと考えられた（下図参照）。

¹⁵⁹ 治験責任(分担)医師から皮膚症状(発疹等)として報告された事象のうち、皮膚症状評価検討委員の意見をもとに、薬剤性の皮膚症状として抽出した事象を抽出し、集計した結果である(国内第Ⅲ相試験「皮膚症状に関する報告書」)。

皮膚症状の累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線)



重篤な皮膚症状は、3 剤併用群にのみ 3.0% (8/267 例) に認められた (下表参照)。このうちステーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) を認めた 2 例、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹を認めた 1 例及び多形紅斑を認めた 1 例では、すべての治験薬の投与中止と入院加療を必要とした。これらの症例では肺塞栓症による死亡例を除きステロイド投与等により全例で事象は回復した。

国内第Ⅲ相試験で認められた重篤な皮膚症状

| No | 年齢 | 性別 | 事象名 | 発現時期 | 持続期間 | 程度 | グレード | 治験薬処置 | 転帰 | 因果関係 | | 試験番号 |
|----|----|----|-----------------|------|--------|-----|------|----------------------------------|----|------------|--------------------------|------|
| | | | | | | | | | | 本剤 | PEG-IFN α -2b/RBV | |
| 1 | 5 | 女 | SJS | 35 日 | 61 日 | 高度 | 3 | 全ての治験薬投与中止 | 回復 | 関連あるかもしれない | 関連あるかもしれない | A6 |
| 2 | 4 | 女 | SJS | 3 日 | 78 日 | 中等度 | 3 | 全ての治験薬投与中止 | 回復 | 関連あるかもしれない | 関連あり | A8 |
| 3 | 6 | 女 | 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 | 44 日 | 99 日 | 高度 | 3 | 全ての治験薬投与中止 | 回復 | 関連あり | 関連あるかもしれない | A6 |
| 4 | 5 | 女 | EM | 34 日 | 92 日 | 高度 | 3 | 全ての治験薬投与中止 | 回復 | 関連あり | 関連あり | A6 |
| 5 | 6 | 男 | 発疹 | 7 日 | 80 日 | 中等度 | 2 | 投与継続 | 不明 | 関連あるかもしれない | 関連あるかもしれない | A8 |
| 6 | 6 | 女 | 薬疹 | 38 日 | 21 7 日 | 高度 | 2 | PEG-IFN α -2b/RBV 休薬、本剤中止 | 回復 | 関連あり | 関連あり | A8 |
| 7 | 6 | 男 | 中毒性皮膚疹 | 33 日 | 15 3 日 | 中等度 | 2 | PEG-IFN α -2b/RBV 休薬、本剤中止 | 回復 | 関連あり | 関連あり | A8 |
| 8 | 5 | 女 | 結節性紅斑 | 64 日 | 19 1 日 | 中等度 | 1 | 投与継続 | 回復 | 関連あるかもしれない | 関連あるかもしれない | A9 |

EM : 多形紅斑

国内第Ⅲ相試験における治験薬の投与中止に至った皮膚症状については、3剤併用群で皮膚症状により本剤のみ投与を中止した症例は4.1% (11/267例)、全ての治験薬投与中止した症例は4.5% (12/267例)、2剤併用群で皮膚症状により全ての治験薬投与中止した症例は3.2% (2/63例)であった。

皮膚障害の発現と関連する背景因子について、国内第Ⅲ相試験における投与開始前の主な背景因子について検討したところ、グレード3の皮膚症状発現率に性別、体重及びBMIの違いによる明らかな傾向は認めなかった。一方、ALT値が45 IU/L未満、45～100 IU/L未満及び100 IU/L以上の患者におけるグレード3の皮膚障害の発現頻度は各々5.7% (9/159例)、10.8% (8/74例)及び20.6% (7/34例)、AST値が40 IU/L未満、40～80 IU/L未満及び80 IU/L以上の患者におけるグレード3の皮膚障害の発現頻度は各々6.5% (11/169例)、8.2% (6/73例)及び28.0% (7/25例)と、肝機能検査値が高い患者ほどグレード3の皮膚障害は高く発現する傾向にあったが、AST及びALT値が高値の患者は少なかったため、因果関係は不明である。また重篤な皮膚障害発現例における背景因子の特徴は得られなかった。海外において、プラセボ対照で実施された海外第Ⅱ相試験 (VX05-950-104、VX05-950-104EU 及び VX06-950-106 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (VX07-950-108 及び VX-950-TiDP24-C216 試験) における皮膚症状の発現率に関する背景因子によるサブグループ解析を行ったところ、性別、年齢、BMI、地域、前治療歴及び肝線維化に関して特段の傾向は認められなかった。一方、人種については傾向が認められ、発疹 SSC (special search category) の発現率は白人 [56.7% (686/1210例)]、黒人 [37.3% (28/75例)] と比べてアジア人 [70.8% (17/24例)] が最も高い結果であった。更に、海外試験では皮膚症状の重症度について HLA 及び MDR1 (P-gp をコード) の遺伝子型に関する検討が実施された。HLA 解析について、3剤を併用投与された187例において、皮膚症状を発現した患者及び発現しなかった患者の143の対立遺伝子が検討されたが、強く関連が示唆された HLA 遺伝子は認めなかった。MDR1 の遺伝子多型に関する解析では、C3435T 又は C1236T の MDR1 が検討され、3剤を併用投与された33例において、C3435T 又は C1236T の遺伝子型 (CC、TT、CT) と皮膚症状の重症度の関連が検討されたが、いずれの遺伝子型においても特に傾向は認めなかった。以上のように、皮膚症状発現例における背景因子の特徴として複数の因子が検討されたが、現時点では、これらの背景因子の特徴が皮膚症状の重症化に関係しているかどうか不明であり、明確な背景因子は特定できていない。

以上より、3剤併用群の皮膚症状の発現頻度は2剤併用群と同様であるものの、2剤併用群と比べて重症度が高くなることが示唆されたが、皮膚症状によるいずれかの治験薬の投与中止率は10%程度であり、多くの患者ではステロイド外用剤や抗アレルギー剤により治験薬を投与中止することなくコントロール可能であった。また重篤な症例においても、皮膚科医との連携のもと投与中止及びステロイド全身投与等の適切な治療により死亡や障害に至ることなく回復した。以上より、3剤併用療法においても皮膚症状を十分に観察し、皮膚科医とも連携して個々の患者に応じた適切な処置及び治療を早期に開始することで対応可能であると考え。なお、現時点では、皮膚症状の重症化に関連する背景因子は不明のため、いずれの患者においても皮膚障害の重症化に注意すべきと考える。

機構は、臨床試験での皮膚症状の評価及び投与中止の判断をどのように行っていたのか、またそれを踏まえた、製造販売後における皮膚事象発現時の適切と考える投与中止の判断基準について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験では、外部機関として皮膚症状評価検討委員会を設置し、治験中に発現した皮膚症状を客観的に評価した。皮膚症状が発現した場合には、事前に規定した重症度分類にて重症度を判定し、グレード2及び3の皮膚症状が発現した場合は患者を皮膚科受診させることとし、グレード1においても必要に応じて皮膚科受診を依頼した。治験薬の投与中止については、グレード1及び2の場合は本剤並びにPEG-IFN α -2b/RBVの減量、休薬又は投与中止が必要か否かについて治験責任（分担）医師が判断し、グレード3の場合はSJS、中毒性表皮壊死症（TEN）、薬剤性過敏症候群（DIHS）、EM及びその他生命を脅かすと考えられる皮膚症状が発現した場合、又はそれらの発現が疑われた場合には全ての治験薬の投与を直ちに中止することとし、前述以外のグレード3の皮膚症状が発現した場合は原則として本剤の投与を中止するとともに、PEG-IFN α -2b/RBVについても減量又は投与中止が必要か否かについて判断することとしていた。

国内第Ⅲ相試験で皮膚症状によりいずれかの治験薬を投与中止した23例のうち、重篤な皮膚障害で3剤全てを投与中止した症例4例は、粘膜病変や表皮剥離が認められ、付随する全身症状として38～39℃台の発熱が認められた。重篤な皮膚障害以外の皮膚障害の発現により全ての治験薬を投与中止した症例は8例、本剤のみ投与中止した症例は11例認められたが、本剤のみ投与中止した症例中5例は体表面積の50%を超える皮膚症状であり、3例で発熱、1例でリンパ節腫脹、1例で水疱、1例で紫斑が認められた。全ての治験薬を投与中止した症例と、グレード3に該当し本剤のみ投与中止した症例で、皮膚症状の罹患面積、性状、全身症状に大きな違いは見られなかった。いずれの症例においても中止後に回復し、本剤のみ中止した症例で本剤中止後に皮膚症状の悪化を認めPEG-IFN α -2b/RBVを中止した症例は認めなかった。以上より、製造販売後には以下の対応が適切であると考ええる。

- ① 重篤な皮膚障害又はこれらの症状が疑われる症状（水疱、粘膜の潰瘍・びらん、表皮剥離等）を認めた場合には、直ちに3剤すべての薬剤の投与を中止する。
- ② 体表面積の50%を超える全身性発疹や発疹に関連した著明な全身症状（発熱やリンパ節腫脹等）等を認めた場合には、原則として本剤を投与中止し、PEG-IFN α -2b及びRBVの減量又は投与中止についても検討する。
- ③ その他の皮膚症状に関しても、投与期間中に皮膚症状の悪化が持続し、薬剤（本剤、PEG-IFN α -2b及びRBV）の投与中止が必要と考えられる場合には、まず本剤を投与中止し、PEG-IFN α -2b及びRBVの減量又は投与中止について検討する。
- ④ 本剤の投与中止後も皮膚症状の悪化が認められる場合には、PEG-IFN α -2b及びRBVも投与中止する。

重篤な皮膚障害については、添付文書の警告等にも記載し十分に注意喚起を行い、これらの中止に関する基準についても、適正使用ガイド等においても注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のよう考える。

本剤とPEG-IFN α -2b/RBVの3剤併用療法では、皮膚障害が高頻度に発現しており、重症度が高

い症例も2剤併用療法より多く認められ、適切な対処が行われない場合には重篤な転帰をたどる可能性がある有害事象も発現していることから、特に注意が必要であると考え。皮膚障害の発現時期は、3剤併用群で早い傾向を認め、重篤な皮膚障害を発現した症例の詳細を確認したところ、グレード1又は2からグレード3への移行が1週間未満の症例も数例認められていることから、治療開始後は頻繁に経過観察を行い、症状発現後も重症化の徴候がないか慎重に確認の上、皮膚科医とも十分連携した上で必要に応じて中止等の措置を取る必要があると考える。

皮膚症状に関連する中止基準に関しては、国内第Ⅲ相試験でグレード3と判定された症例や全身症状を伴う症例において、本剤及びPEG-IFN α -2b/RBVの3剤いずれも中止した症例が複数例いた一方で、本剤のみの中止で管理可能な症例も認められており、申請者の説明する①から④の対応を目安とすることは理解可能である。ただし、各項の定義は必ずしも明確に規定できるものではないことや、皮疹の進行速度などを考慮に入れていないことから、1剤、または3剤中止の規定を厳密に設定することは困難であると考え。したがって、最も重要な注意喚起は皮疹発現時には皮膚科医と緊密に連携をとり、皮疹の治療を行う際には、①～④の対応を参考にした上で患者を頻回に経過観察しながら適宜皮膚科医と共観の上、薬剤の投与継続について検討を行うことであると考え。また、皮膚障害の各グレードの参考例や国内第Ⅲ相試験の症例経過について十分に情報提供を行う必要があると考える。さらに、皮疹が重篤化し粘膜疹等の症状を呈するようになった場合には、眼症状の発現の可能性もあり、粘膜疹出現時には、眼科医との連携も必要となる旨注意喚起する必要があると考える。

なお、現時点では重篤な皮膚障害が予測される背景因子は不明であると考えられ、本剤を投与する全ての患者において重篤な皮膚障害への進展について注意が必要であると考え。製造販売後には、重篤な皮膚障害の発現、皮膚障害によって本剤投与を中止した症例の経過について、発現時期、皮疹面積、粘膜症状の有無、投与中止の有無（1剤又は3剤）、皮膚障害に対する治療内容（抗アレルギー剤、全身性ステロイドの有無）、転帰等について、情報収集を行う必要があると考える。また、皮膚障害に関連する中止基準等の対処方法や重篤な皮膚障害に関連する背景因子等を含めて新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

3) 貧血について

申請者は、本剤投与時の貧血及びヘモグロビン量減少の発現について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅰ相試験（G060-A5試験）では、PEG-IFN α -2b及びRBVの添付文書に定められたヘモグロビン量減量に対するRBVの減量規定を用いたが、急激なヘモグロビン量減少により5/20例（25%）がヘモグロビン量減少による中止基準に該当し治験中止となり、治験途中からは規定よりも早くRBVを減量する等の対応が取られていた。国内第Ⅲ相試験開始に当たっては、従来のRBV減量基準では3剤併用時のヘモグロビン量減少はコントロールできないと判断し、より早期からRBVの減量を開始する等、以下の新たな規定を用いて実施することとした。

- ① ヘモグロビン量が12g/dL未満及び10g/dL未満となったそれぞれの時点でRBVを200mg減量する。
- ② ヘモグロビン量が1週間以内に1g/dL以上減少し、その値が13g/dL未満の場合はRBVを更

に 200mg 減量する。

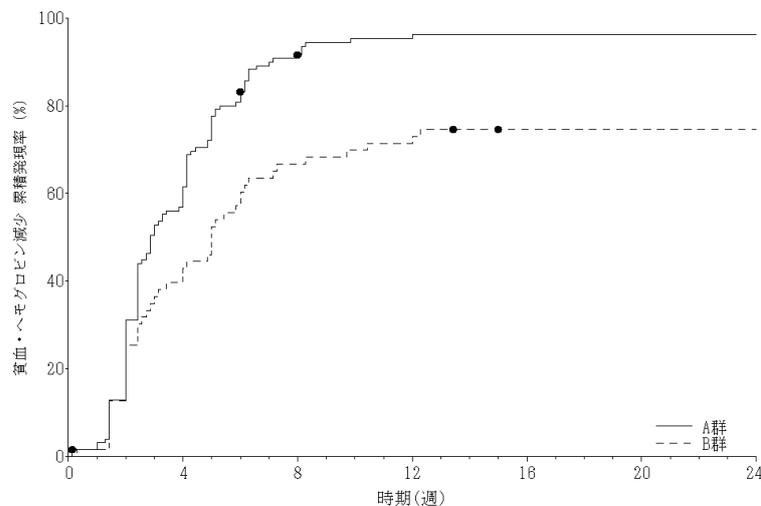
- ③ 投与開始前のヘモグロビン量が低い患者（ヘモグロビン量が 13g/dL 未満）は 200mg 減量して投与を開始する。

国内第Ⅲ相試験（G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験）の併合解析（以下同様）において、貧血は 3 剤併用群で 91.0%（243/267 例）、PR48 群で 73.0%（46/63 例）に認められ、3 剤併用群では中等度又は高度の事象が多く、いずれの試験においても 20%以上で中等度の貧血が発現していた。一方、2 剤併用群では高度の貧血は認められず、中等度の貧血も 3.2%（2/63 例）のみであった。発現時期に関して、3 剤併用群では 56.8～75.0%の症例で投与開始 4 週までに発現していた。ヘモグロビン量は 2～6 週にかけて急激に減少し、6 週以降には大きな減少は認められず、本剤投与終了後には増加傾向が認められた。また、全ての治験薬の投与終了後には基準時点付近まで回復した。

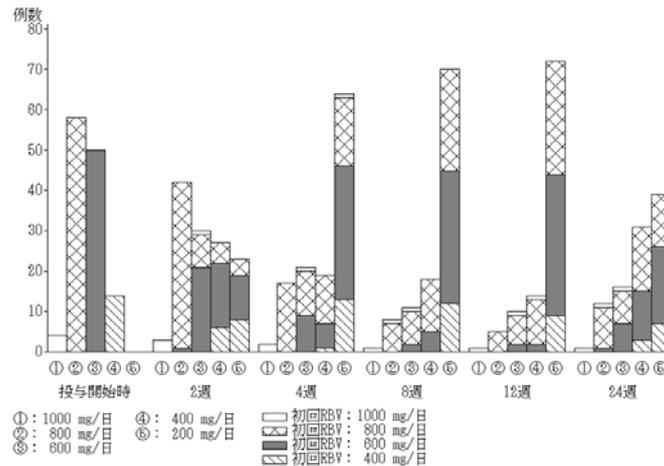
本剤のみの投与中止に至った貧血は、G060-A6 試験で 6.3%（8/126 例）、G060-A8 試験で 9.2%（10/109 例）、G060-A9 試験で 18.8%（6/32 例）に認められた。全ての治験薬の投与中止に至った貧血は、3 剤併用群において G060-A6 試験で 4.8%（6/126 例）、G060-A8 試験で 10.1%（11/109 例）、G060-A9 試験で 9.4%（3/32 例）に認められ、2 剤併用群では 4.8%（3/63 例）に認められた。また、PEG-IFN α -2b/RBV の減量に至った貧血は、3 剤併用群において G060-A6 試験で 73.8%（93/126 例）、G060-A8 試験で 68.8%（75/109 例）、G060-A9 試験で 93.8%（30/32 例）に認められ、2 剤併用群では 46.0%（29/63 例）に認められた。PEG-IFN α -2b 及び RBV の休薬に至った貧血は、3 剤併用群において G060-A6 試験で 19.8%（25/126 例）、G060-A8 試験で 24.8%（27/109 例）、G060-A9 試験で 28.1%（9/32 例）に認められ、2 剤併用群では認められなかった。

3 剤併用群ではいずれの試験においても 90%以上の患者でヘモグロビン量減少のために RBV が減量され、RBV の初回減量時期は投与開始 2～3 週が最も多かった。G060-A6 試験における貧血の発現時期及び RBV 投与状況の推移を以下に示す（下図参照）。

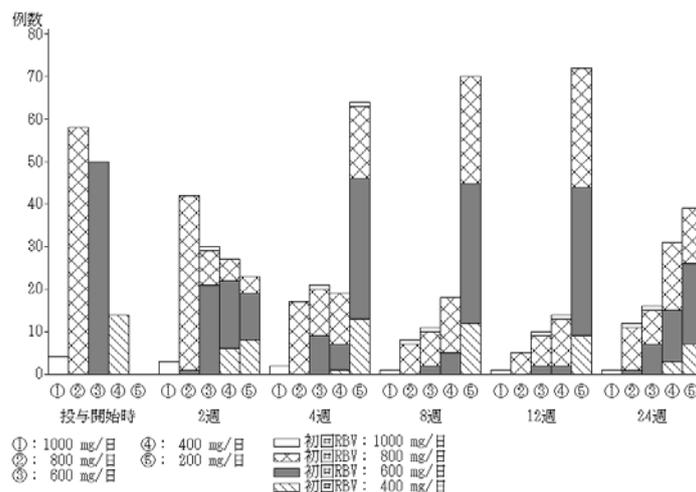
G060-A6 試験における貧血の発現時期



RBV 投与状況の推移
 <3 剤併用群>



<2 剤併用群>



3 剤併用群では 2 剤併用群より早期に貧血が発現していた。また、3 剤併用群では投与初期から RBV の減量が実施され、投与開始 4 週後までに半数を超える患者で最低用量 (200mg/日) の投与となったが、本剤投与終了後以降にヘモグロビン量が増加傾向を示したことから、RBV が増量された。2 剤併用群では投与期間中を通して RBV は徐々に減量された。

本剤による重篤又は投与中止に至った貧血の発現例の特徴として、国内試験における背景因子を説明変数とした単変量解析 (logistic 回帰分析) 及び多変量解析 (多重 logistic 回帰分析) からは、年齢が高いこと、ヘモグロビン量の基準時点値が低いことが挙げられた。海外試験のサブグループ解析では、グレード 2¹⁶⁰以上のヘモグロビン量減少発現例の特徴として、年齢が高いことが挙げられた。これらの患者においては貧血の経過に十分留意すべきであると考えられる。

また、本剤による貧血の発生機序については、非臨床試験の結果より、RBV でみられるような

¹⁶⁰ グレード 2 : ヘモグロビン量が 10 g/dL 未満又は基準時点値からの変化量が 3.5 g/dL 以上

赤血球の浸透圧脆弱性の亢進等は認められず、溶血の可能性は低いと考えられる。イヌを用いた反復投与毒性試験において、肝臓に好酸性色素沈着クッパー細胞の増加が認められたことから、細網系による赤血球貪食等が推察され、また、臨床試験では投与終了後に網状赤血球の増加が認められていることから、赤血球産生過程に関与した可能性も考えられるが、現時点では機序は不明である。なお、臨床試験において3剤併用群で認められた貧血は、本剤投与終了後に回復傾向が認められていることから、可逆的な変化によるものとする。

以上より、本剤を含む3剤併用療法における貧血は、2剤併用療法と比較して、頻度、重症度ともに高く、注意が必要であると考えられたが、国内第Ⅲ相試験で新たに規定したRBVの減量基準に従って治験を実施した結果、全ての治験薬の投与中止に至った患者の割合は、国内第Ⅰ相試験（G060-A5試験）より低く、当該基準に従ってRBVを適切に減量することで、より多くの患者が治療を継続できると考える。

機構は、以下のように考える。

貧血は、PEG-IFN α -2b/RBVの2剤併用療法においても重要な有害事象と位置づけられており、添付文書に記載された減量基準を参考にした対応が既に行われていると考えるものの、本剤を含む3剤併用療法ではより早期に高度な貧血が出現し、ほとんどの症例でRBVが減量されているため、標準療法より注意が必要である。製造販売後においても、国内臨床試験で実施された規定と同様に、投与前及び投与開始後12週間までは毎週血液検査を実施し、貧血が出現した場合はRBVの減量のみならず、本剤の投与中止の必要性についても慎重に検討し、適切に対応する必要があると考える。また、現在の標準療法より早期に貧血が進行することや、現時点で得られている重篤な貧血の発現に関連する因子の情報、RBVの添付文書上で規定されている開始・減量基準と異なる基準の設定、及び臨床試験では本剤投与終了後に貧血が改善した場合にRBVの増量規定が設定されていた旨については、十分に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。さらに、今後とも情報収集を行い、発現状況について、新たな知見が得られた場合には、減量基準等の見直しなど適宜行う必要があると考える。

4) 貧血以外の血液毒性について

申請者は、本剤投与時の貧血以外の血液毒性について、以下の様に説明している。

①血小板数減少について

国内第Ⅲ相試験併合解析における血小板数減少の有害事象発現は、3剤併用群で65.9%（176/267例）、2剤併用PR48群で36.5%（23/63例）に認められ、発現頻度は3剤併用群で高かったものの、多くの事象は軽度であり、3剤併用群と2剤併用群で程度の違いは認められなかった。両群ともに投与開始後急激に減少し、投与開始4週以降はほぼ一定の値で推移したが、治験薬投与期間中は3剤併用群で2剤併用群に比べ低値を示し、全ての治験薬の投与終了（又は中止）後に基準時点付近まで回復した。全ての治験薬の投与中止に至った血小板数減少は、G060-A6試験の3剤併用群で1例認められたのみであり、血小板数減少に伴い、PEG-IFN α -2b及びRBVの減量規定に従って減量することで、血小板減少への対応は可能と考えられた。

②白血球及び好中球減少について

国内第Ⅲ相試験併合解析の3剤併用群における白血球数減少及び好中球数減少の有害事象発現率は、3剤併用群で各々71.5% (191/267例) 及び10.1% (27/267例)、2剤併用群で各々73.0% (46/63例) 及び14.3% (9/63例) であった。白血球数及び好中球数の推移は、2剤併用群と同程度又は2剤併用群よりも小さい変動であった。3剤併用療法においても2剤併用療法と同様の減量規定を用いることで白血球数減少及び好中球数減少への対応は可能と考えられた。また、白血球数減少及び好中球数減少に伴い、易感染性となる可能性が考えられ、国内第Ⅲ相試験においても3剤併用群の2例で敗血症が報告されていることから、これらの検査項目の推移には十分な注意が必要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少は2剤併用療法においても認められ、3剤併用療法では同程度又はやや多く認められている。治験薬の投与中止に至った症例が少数例ではあるものの認められていること、国内第Ⅲ相試験で2/267例で重篤な有害事象として敗血症が報告され、そのうち1例では高度の白血球数減少(500/μL)を呈していることから、白血球数減少及び好中球数減少から易感染性となり重篤な感染症を合併する危険性も考えられる。また、G060-A6試験の重篤な有害事象として汎血球減少症が1例報告されており、全ての治験薬が中止されたが、血小板減少の進行及び皮下出血等の症状出現が認められている。以上より、これらの検査項目についても注意深く経過を観察し、減量・中止基準に従って適切に対応するとともに、製造販売後にも情報収集を行う必要があると考える。

5) 消化器関連の有害事象について

申請者は、本剤投与時の消化器関連の有害事象について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験併合解析において、食欲減退は3剤併用群で42.3% (113/267例)、PR48群で27.0% (17/63例)、悪心は3剤併用群で22.5% (60/267例)、2剤併用群で11.1% (7/63例)、嘔吐は3剤併用群で26.6% (71/267例)、2剤併用群で14.3% (9/63例)に認められた。3剤併用群では高度及び中等度の食欲減退は各々3/267例及び15/267例に認められたが、2剤併用群では高度の食欲減退は認められず、中等度の食欲減退は2/63例に認められた。高度の悪心はいずれの群においても認められなかったが、中等度の悪心は3剤併用群で9/267例に認められたのに対し、2剤併用群では認められなかった。高度及び中等度の嘔吐は3剤併用群で各々2/267例及び23/267例に認められたが、2剤併用群では中等度以上の事象は認めなかった。本剤のみの投与中止に至った食欲減退、悪心及び嘔吐は3剤併用群で各々7/267例、3/267例及び8/267例、全ての治験薬の投与中止に至った食欲減退、悪心及び嘔吐は3剤併用群でいずれも1/267例ずつ認められたが、2剤併用群では認められなかった。以上より、3剤併用療法では、2剤併用療法と比較して、食欲減退、悪心及び嘔吐の発現率は高く、程度も高い傾向であり、これら胃腸障害については十分に観察し適切な処置を実施しながら治療を行うべきと考えられた。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明するように、食欲減退、悪心及び嘔吐については、3剤併用群においてPR48群より高頻度かつ程度も高く発現していることを確認した。また、下痢については、3剤併用群27.0%

(72/267 例) と 2 剤併用群 30.2% (19/63 例) で同程度の発現頻度ではあるものの、高頻度に発現しており、注意が必要であると考え。3 剤併用療法においては、本剤及び RBV が内服薬であることから、消化器関連の有害事象に対して適切に対応し、服薬状況を適切に管理する必要があると考え。また、これらの症状が併発し適切な対処が行われない場合には脱水症状や電解質異常等の危険性も想定されることから、これらの症状の発現と対応について十分に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考え。

6) 血中クレアチニン増加について

申請者は、本剤投与時の血中クレアチニン増加について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験併合解析において、血中クレアチニン増加は、2 剤併用群では認められなかったが、3 剤併用群で 30.0% (80/267 例) に認められた。程度については、中等度の事象が 1 例認められたのみで、それ以外の症例ではすべて軽度の事象であった。血中クレアチニン増加によって治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った症例は認めなかった。クレアチニン値（中央値）は治験薬投与開始後に増加し、本剤投与期間中は高値で推移したものの、増加量は 0.2mg/dL 程度であり、本剤投与終了後に速やかに回復した。この変化は 3 剤併用群のみで認められ、本剤投与による影響と考えられ、本剤投与期間中はクレアチニンの推移に注意しながら治療を行うべきと考えられた。

機構は、血中クレアチニン増加について、3 剤併用群のみで認められており、国内試験では軽度の症例がほとんどではあるものの、海外試験では重篤な有害事象として急性腎不全が数例報告されていること、3 剤併用療法では食欲減退、悪心及び嘔吐等の消化器関連の有害事象も多く報告されており腎障害の悪化を引き起こす危険性があることより、注意が必要であると考え。血中クレアチニン増加の発現が多く認められる旨の注意喚起を行うとともに、申請者の説明する推奨する検査間隔（2 週後、4 週後、その後 4 週毎）のみでなく臨床試験で実施された検査間隔（2 週毎）についても情報提供を行い、製造販売後においても情報収集を行う必要があると考え。

7) 血中尿酸増加について

申請者は、本剤投与時の血中尿酸増加について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験併合解析において血中尿酸増加の発現は 3 剤併用群で 60.7% (162/267 例)、2 剤併用群で 7.9% (5/63 例) 認められ、高度の血中尿酸増加の発現は認められず、中等度の血中尿酸増加が 3 剤併用群のみに 8/267 例認められた。また、血中尿酸増加に関連する事象として、高尿酸血症が 3 剤併用群で 9.7% (26/267 例)、2 剤併用群で 3.2% (2/63 例)、痛風が 3 剤併用群で 0.7% (2/267 例) 認められた。尿酸値（中央値）は治験薬投与開始後に増加し、本剤投与期間中は高値で推移した。尿酸（中央値）の増加量は 2mg/dL 程度であり、一部の症例に対しては薬剤による治療が実施された。薬物療法が実施された症例の割合は、血中尿酸増加の 3 剤併用群で 29.0% (47/162 例)、2 剤併用群で 20.0% (1/5 例)、高尿酸血症の 3 剤併用群で 53.8% (14/26 例)、2 剤併用群で 100.0% (2/2 例)、痛風の 3 剤併用群で 100.0% (2/2 例) であり、アロプリノールが 64 例、ベンズブロマロンが 2 例、コルヒチンが 1 例に投与された。いずれの事象も回復した。

国内第Ⅲ相試験の 3 剤併用群において、中等度以上の血中尿酸増加又は高尿酸血症及び痛風を

発現した 15 例と尿酸値に関連した有害事象を発現しなかった 79 例の投与前尿酸値の平均値は各々6.13mg/dL、4.98mg/dL であり、治療前に尿酸値が高い症例では本剤の投与により尿酸関連の有害事象の発現が高くなる可能性があると考えられた。

機構は、3 剤併用群において高頻度に血中尿酸増加が発現し、痛風を発現した症例も認められていることを確認した。中等度以上の血中尿酸増加又は高尿酸血症及び痛風を発現した症例では、投与前尿酸値が高い傾向にあることから、投与前及び投与中定期的に尿酸値を確認した上で、必要に応じて薬剤等による対処を行い、重症度によっては本剤の中止についても検討する必要があると考える。また、製造販売後においてもさらなる情報収集を行う必要があると考える。

8) 血栓塞栓症について

国内臨床試験で本剤を投与された 312 例のうち、1 例で肺塞栓症による死亡例が報告されている。当該症例の詳細及び肺塞栓症について、申請者は以下のように説明している。

死亡例は、G060-A8 試験の 3 剤併用群の67歳男性である。治験薬投与開始 74 日目に倦怠感及び食欲減退が顕著であり、発熱もあったため入院加療が必要と判断されて入院し、本剤が中止された。本剤中止 6 日後に倦怠感は改善し退院した。本剤投与中止 8 日後に譫妄が発現し、その翌日に重篤と判断されたため PEG-IFN α -2b と RBV の投与が中止され、精神保健指定医の指示により隔離・拘束された。PEG-IFN α -2b と RBV 中止翌日に意識は清明となり拘束は解除されたが、同日胸部痛及び呼吸困難が発現し心肺停止状態となった。心肺蘇生後に救命救急センターへ搬送、胸腹部造影 CT にて右肺動脈主幹部、左上肺動脈、左大腿静脈に血栓が認められ、肺塞栓症に伴う低酸素脳症と判断された。下大静脈フィルターを留置し肺動脈の血栓破碎・吸引が施行されたが、意識レベルは改善せず、肺塞栓症発症 2 日後の早朝に死亡が確認された。肺塞栓症は深部静脈血栓症によるものと考えられ、深部静脈血栓症発症の原因は不明であったが、本剤との因果関係は「関連あるかもしれない」、PEG-IFN α -2b/RBV については「関連あり」と判断された。

肺塞栓症について、当該事象発現時において本剤の国内外の臨床試験で当該患者以外に副作用としての報告はなく、入院による長期臥床や身体抑制、本症例のような高齢者(67歳)、肥満(BMI26.4kg/m²)は静脈血栓塞栓症発症の危険因子とされていることから、本症例は治験薬との関連性は低いと考えられたが、今後も類似の安全性情報について注意深く確認していく必要があると考える。

機構は、国内臨床試験で肺塞栓症により死亡した本症例について、本剤との因果関係は明確ではないとの申請者の説明は理解できるものの、海外試験において因果関係の否定できない血栓性静脈炎が報告されていること、PEG-IFN α -2b と RBV の投与時にも血栓塞栓症の発症が報告されていることから、3 剤併用療法においても、血栓塞栓症について注意が必要であると考え。添付文書及びその他の情報提供資料において、本症例の経過等を含む血栓塞栓症に関する注意喚起を行った上で、製造販売後調査においても更なる情報収集を行う必要があると考える。

9) QT/QTc 間隔の延長について

申請者は、本剤の QT/QTc 間隔に対する影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では QT/QTc 間隔を検討していないため、海外臨床試験の結果について記載する。

本剤の QT/QTc 間隔への影響を確認した海外 QT 試験 (VX06-950-008 及び VX-950-TiDP24-C136 試験) からは、本剤の臨床用量である 750mg の単独投与においては QT/QTc 間隔に臨床上問題となる変化は認められなかった。一方、本剤 1875mg TID 投与した場合には QTcF 間隔 (プラセボ投与時の変化量との差) の最大変化量 (平均値) は 8.0msec (90%CI : 5.1-10.9msec) であり、QT/QTc 間隔に及ぼす影響は否定できなかった。

海外臨床試験においては、3 剤併用群と 2 剤併用群で心関連の有害事象の発現率に明らかな差は認められなかったものの、国内第Ⅲ相試験では、心臓障害に分類される有害事象の発現率は 3 剤併用群で 6.7% (18/267 例)、2 剤併用群で 3.2% (2/63 例) であり、3 剤併用群で多い傾向が認められた。心障害の内訳では、頻脈が 3 剤併用群においてのみ 4.1% (11/267 例) 認められており、その他の事象では発現率に大きな差は認めなかった。心関連の有害事象で発現率が 1%以上の事象は、国内外ともに動悸、頻脈、失神であり、有害事象の全般的なプロファイルは同様であった。

症例毎の心電図データを入手している海外臨床試験 (VX06-950-008、VX-950-TiDP24-C136、VX-950-TiDP24-C216 及び VX-950-TiDP24-C208 試験) のうち、VX06-950-008 試験及び VX-950-TiDP24-C136 試験では、本剤投与期間中に心障害及び意識障害が発現した症例で QTcF 間隔の延長は認められなかった。VX-950-TiDP24-C216 試験では、心臓障害の有害事象を発現した症例での QT/QTc 間隔の延長は、頻脈及び失神の各 2 例、心房粗動、心筋梗塞、動悸、心室性期外収縮、急性心筋梗塞及び心臓弁膜疾患の各 1 例 (急性心筋梗塞、心臓弁膜疾患、失神は同一症例で発現) で認められた。頻脈の 1 例で 98msec の延長を認めたが、それ以外の症例ではいずれも 38msec 以下のわずかな延長であった。なお、心障害及び意識障害を発現し QTcF 間隔の延長が認められた被験者の割合は、本剤投与群では心障害 1.3% (7/530 例) と意識障害 0.4% (2/530 例)、プラセボ投与群では心障害 1.5% (2/132 例) と意識障害 0.0% (0/132 例) であり、両群における発現割合は同程度であった。VX-950-TiDP24-C208 試験において、本剤 8 時間間隔投与群で左脚ブロック 1 例、本剤 12 時間間隔投与群で動悸 1 例に QTcF 間隔の延長が認められたが、心臓障害は軽度であり、治験薬の中止等も行われなかった。以上より、海外臨床試験で心臓障害や意識障害を発現した症例のうち、QT/QTc 間隔の延長を認めた症例はわずかであり、臨床上問題となるものではなかった。

機構は以下のように考える。

日本人と外国人の薬物動態に大きな違いが認められないことから、海外 QT 試験を利用することは可能であると考え (4. (ii) <審査の概略> (3) 海外 QT 試験の利用可能性についての項、参照)。その上で、海外試験において、本剤の高用量投与時及び海外臨床試験で心臓障害又は意識障害を発現した症例の一部に、QT/QTc 延長が認められていることを確認した。国内第Ⅲ相試験では QT/QTc 間隔の検討はされておらず、国内臨床試験における QT/QTc 間隔延長の報告はないものの、日本人における本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響は否定できないと考えることから、海外臨床試験における QT/QTc 間隔延長への影響については、添付文書等にて情報提供を行う必要があると考える。

また、国内臨床試験では 2 剤併用群に比べて 3 剤併用群で心臓障害のうち頻脈が 4.1% (11/267

例) と多く発現しており、また、海外試験における発現率 1.6% (29/1823 例) よりも高く認められたが、海外試験において心臓障害を発現した症例のうち QT/QTc 間隔延長を認めた症例はわずかであり臨床問題となるものではなかったことから、国内における QT/QTc 間隔延長のリスクが高いとは現時点では結論できない。ただし、現時点では、国内における QT/QTc 間隔の発現頻度が高くなる可能性は完全には否定できないことから、製造販売後において心臓障害や意識障害等を発現した症例の頻度及び心電図所見について、情報収集する必要があると考える。

10) 高齢者に対する安全性について

申請者は、高齢者に対する安全性について、以下のように説明している。

国内における 65 歳以上の高齢者に対する投与実績としては、本剤単独投与の G060-A7 試験において 67 歳男性及び 68 歳女性の 2 例に本剤が投与されたが、3 剤併用投与の経験はない。本剤単独投与が行われた 2 例では有害事象が 13 件認められたが、中等度の有害事象はそう痒性皮疹 1 件であり、それ以外は全て軽度であった。海外臨床試験の一部においては、70 歳までを登録可能としており、3 剤併用投与が行われた 66 歳以上の症例が 24 例認められた。プラセボ対象を用いた比較試験である 5 試験 (VX05-950-104、VX05-950-104EU、VX06-950-106、VX07-950-108 及び VX-950-TiDP24-C216 試験) について、年齢で層別した有害事象の基本語による集計結果のうち、3 剤併用群における 66 歳以上の発現頻度が 45 歳以下、46 歳～65 歳のいずれと比べても 10%以上高かった事象及び年齢で層別した治験薬投与の完遂状況を以下に示す。貧血は、66 歳以上で顕著に高い結果であったが、高齢者で治験薬投与の完遂率が低くなることはなかった。

海外試験における年齢で層別した有害事象の発現状況

| | 3 剤併用群 | | | | | | 2 剤併用群 | | | | | |
|--------|--------|------|---------|------|-------|------|--------|------|---------|------|-------|------|
| | ～45 歳 | | 46～65 歳 | | 66 歳～ | | ～45 歳 | | 46～65 歳 | | 66 歳～ | |
| | N=567 | | N=1232 | | N=24 | | N=278 | | N=477 | | N=9 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 合計 | 562 | 99.1 | 1220 | 99.0 | 23 | 95.8 | 265 | 95.3 | 467 | 97.9 | 8 | 88.9 |
| 貧血 | 148 | 26.1 | 440 | 35.7 | 18 | 75.0 | 22 | 7.9 | 69 | 14.5 | 4 | 44.4 |
| 気管支炎 | 11 | 1.9 | 30 | 2.4 | 3 | 12.5 | 4 | 1.4 | 12 | 2.5 | | |
| 浮動性めまい | 62 | 10.9 | 165 | 13.4 | 8 | 33.3 | 26 | 9.4 | 56 | 11.7 | | |
| 味覚異常 | 44 | 7.8 | 132 | 10.7 | 6 | 25.0 | 11 | 4.0 | 21 | 4.4 | | |
| 頻尿 | 7 | 1.2 | 21 | 1.7 | 3 | 12.5 | 2 | 0.7 | 5 | 1.0 | | |

| | 3 剤併用群 | | | | | | 2 剤併用群 | | | | | |
|------------------------|--------|------|---------|------|-------|------|--------|------|---------|------|-------|------|
| | ～45 歳 | | 46～65 歳 | | 66 歳～ | | ～45 歳 | | 46～65 歳 | | 66 歳～ | |
| | N=567 | | N=1232 | | N=24 | | N=278 | | N=477 | | N=9 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 治験薬投与完遂 | 439 | 77.4 | 838 | 68.0 | 20 | 83.3 | 157 | 56.5 | 210 | 44.0 | 8 | 88.9 |
| 治験薬の投与中止 | 128 | 22.6 | 394 | 32.0 | 4 | 16.7 | 121 | 43.5 | 267 | 56.0 | 1 | 11.1 |
| 有害事象 | 41 | 7.2 | 168 | 13.6 | 2 | 8.3 | 13 | 4.7 | 40 | 8.4 | | |
| 死亡 | | | | | | | | | 1 | 0.2 | | |
| 追跡不能 | 4 | 0.7 | 5 | 0.4 | | | 5 | 1.8 | 5 | 1.0 | | |
| その他 | 14 | 2.5 | 24 | 1.9 | 1 | 4.2 | 4 | 1.4 | 12 | 2.5 | | |
| 担当医師の判断 | 3 | 0.5 | 6 | 0.5 | | | 2 | 0.7 | 1 | 0.2 | | |
| 治験継続が不適格 | | | 1 | 0.1 | | | | | | | | |
| コンプライアンス不良 | 15 | 2.6 | 35 | 2.8 | | | 5 | 1.8 | 5 | 1.0 | | |
| Virologic endpoint に該当 | 47 | 8.3 | 149 | 12.1 | 1 | 4.2 | 88 | 31.7 | 200 | 41.9 | 1 | 11.1 |
| 同意の撤回 | 4 | 0.7 | 6 | 0.5 | | | 4 | 1.4 | 3 | 0.6 | | |

国内第Ⅲ相試験では49歳以下と50歳以上で層別した場合、50歳以上で10%以上発現率が高くなった有害事象は食欲減退（50歳以上46.0%、49歳以下31.3%、以下同順）、味覚異常（30.0%、13.4%）、血中クレアチニン増加（35.0%、14.9%）であった。また、同意取得時の年齢が50歳以上における治験薬の投与中止率は、G060-A6試験の3剤併用群で25.9%（22/85例）、PR48群で33.3%（14/42例）、G060-A8試験（3剤併用群）で21.3%（19/89例）、G060-A9試験（3剤併用群）で19.2%（5/26例）であり、49歳以下における投与中止率[G060-A6試験の3剤併用群で12.2%（5/41例）、PR48群で14.3%（3/21例）、G060-A8試験（3剤併用群）で5.0%（1/20例）、G060-A9試験（3剤併用群）で0%（0/6例）]より高かった。

以上より、高齢者では貧血、食欲減退、味覚異常、血中クレアチニン増加等の発現率及び治験薬の投与中止率は高くなることが示唆された。高齢者に本剤を投与する際には細心の注意が必要であり、添付文書においても慎重投与に高齢者を記載するとともに、海外臨床試験成績の高齢者の安全性について情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明するように、海外臨床試験では66歳以上の高齢者で一部の有害事象の発現が高い傾向が認められていること、国内第Ⅲ相試験の年齢で層別した解析においても50歳以上の症例で一部の有害事象の発現が高く治験薬の中止率も高いことを確認した。また、国内第Ⅲ相試験の3剤併用群で死亡及び重篤な有害事象の発現は、50歳以上が13.0%（26/200例）、49歳以下は7.5%（5/67例）であり、50歳以上の26例のうち16例は60歳以上であった。高齢者では一般的に心機能、腎機能等の生理機能が低下していると考えられ、国内臨床試験においては65歳以上の高齢者への本剤を含む3剤併用療法の経験はないことも踏まえると、高齢者の投与に関しては有害事象の発現及び重篤化について特に注意深く経過観察を行う必要があると考える。申請者の説明するような注意喚起の方策を実施すると同時に、製造販売後において65歳以上の高齢者に対する安全性について情報収集を行い、新たな知見が得られた際には速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

11) 肝機能障害患者に対する安全性について

本剤の主な代謝経路はCYP3A4を介する肝臓であり、また本剤の投与対象は慢性肝炎患者であることから、肝機能障害患者に対する安全性について確認した。

申請者は、以下のように説明した。

健康被験者及び軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）を対象としたVX06-950-006試験では、軽度肝機能障害患者における単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは、健康被験者と大きな差は認められなかった。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）を対象としたVX06-950-012試験では、中等度肝機能障害患者における C_{max} 及び AUC_{0-8h} は健康被験者に比べて単回投与で各々59%及び63%に低下し、反復投与で各々51%及び54%に低下した。VX06-950-006試験では、軽度肝機能障害患者で10/10例、健康被験者6/10例に有害事象が発現し、頻尿は軽度肝機能障害患者6例、健康被験者1例に発現した。軽度肝機能障害患者のみに発現した有害事象は下痢5例、血性下痢2例、排便回数増加2例で、健康被験者のみに発現した有害事象は末梢性浮腫2例であった。VX06-950-012試験では、中等度肝機能患者9/10例に有害事象が発現した。1例に血管迷走神経性

失神が発現し、重篤と判断され試験は中止されたが、治験薬との因果関係は否定された。以上より、軽度肝機能障害患者と健康被験者の安全性に大きな差異はないと考えられ、中等度肝機能患者においても忍容性は良好であると考ええる。

代償性肝硬変患者が含まれた海外臨床試験では、肝線維化の程度で層別した解析において、肝硬変で他のカテゴリーよりも 10%以上発現率が高かった有害事象は血小板減少症（12.3%）のみで、重篤な有害事象は肝硬変で 15.0%、線維性架橋形成で 11.9%、門脈線維症で 9.5%、線維化を認めない又は軽度の線維化で 9.7%であり、肝硬変で特徴的な発現を示す重篤な有害事象は認められなかった。投与中止率は肝硬変患者で 41.3%と他のカテゴリーの 23.7~33.0%に比べてやや高かった。

なお、中等度肝機能患者における本剤の曝露量が低下した原因は不明であるが、中等度肝機能患者では本剤の曝露量が十分でないため本剤の効果が低下する可能性はあると考ええる。国内臨床試験では代償性肝硬変患者を除外しており、効能・効果に含めていないが、添付文書においては薬物動態の項において、海外臨床試験（VX06-950-006 及び VX06-950-012 試験）の結果について情報提供を行う予定である。

機構は、中等度肝機能障害患者では曝露量が低下すること、代償性肝硬変患者を含む海外臨床試験において、投与中止率が高く重篤な有害事象の発現も高い傾向が認められること、及び国内臨床試験では代償性肝硬変患者は除外されていたことから、代償性肝硬変患者を含む中等度以上の肝機能障害患者について本剤の投与は推奨されないと考える。添付文書では、その旨について注意喚起を行うとともに、国内臨床試験の選択・除外基準や海外臨床試験における安全性情報についても資料等により情報提供する必要があると考える。

12) 毒性試験で懸念された安全性について

①脂質代謝異常について

毒性試験で認められたコレステロール高値については、国内臨床試験でも認められた。申請者は、国内第Ⅲ相試験での脂質関連項目について、3 剤併用療法群の本剤投与期間中について、総コレステロール及び LDL-コレステロール、トリグリセライドの増加が認められているが、中央値で基準値上限を大きく超えるような変動ではないこと、及び本剤投与終了後に減少が認められたことから、安全性上大きな問題ではないと説明している。

機構は、国内第Ⅲ相試験の併合解析では有害事象として報告された血中コレステロール増加及び血中トリグリセリド増加は各々4.5%（12/267 例）及び 23.6%（63/267 例）であり、中央値は基準値上限を大きく超えないことを確認した。国内第Ⅲ相試験において中等度の血中トリグリセリド増加が 2 例報告されており、トリグリセライドの最大値で 1100mg/dL の上昇も認められていることから、発現頻度等に関する注意喚起を行った上で、定期的に検査を実施する必要があると考える。

②血管炎について

毒性試験で認められた血管炎について、国内臨床試験では血管炎が疑われる有害事象の発現は認められず、海外試験でも 2/2641 例の発現のみであるが、いずれの症例でも因果関係は否定され

ていないことを確認した。現時点では明確な懸念があるとは判断できないものの、毒性試験における所見 (3. (iii) <審査の概略> (5) 血管炎についての項、参照) については情報提供を行い、今後新たな知見が得られた場合には適切に注意喚起を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

未治療の genotype1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対し、本剤と PEG-IFN α -2b/RBV との 3 剤併用療法は、既存の標準療法 (PEG-IFN α -2b/RBV) と同様の有効性を示した。既存の標準療法は 48 週間の治療期間を要し、患者の身体的及び精神的な負担が大きい。本剤を含む 3 剤併用療法は、治療期間を半分の 24 週間にすることが可能であり、治療期間の短縮は患者の精神的負担軽減や、QOL の向上につながるものと考えられる。また、前治療後再燃例及び無効例に対しては、治療期間の短縮化とともに、再燃例に対しては極めて高い SVR 率が達成されること、さらに無効例に対しては適切な治療法がない状況で 30%以上の SVR 率が示されたことから、画期的な治療法に位置づけられると考える。一方、標準療法に比べて有害事象の発現や重症度が高い傾向にあるが、十分な注意喚起を行うとともに、早期に適切な対処を行うことで対応は可能であると考えられる。以上より、genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対しては、本剤を含む 3 剤併用療法は第一選択となると考える。

機構は、以下のように考える。

厚生労働省研究班による C 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2011 年 3 月改訂版) では、genotype 1 かつ高ウイルス量の初回治療患者に対して、現時点で推奨される治療は PEG-IFN/RBV の 48~72 週投与又は IFN β /RBV の 48~72 週投与とされており、プロテアーゼ阻害剤使用可能後に推奨される治療は本剤と PEG-IFN α -2b/RBV の 24 週間投与 (3 剤併用療法が困難な場合は IFN/RBV を選択) と記載されていることを確認した。また同ガイドラインでは、genotype 1 かつ高ウイルス量患者に対して、プロテアーゼ阻害剤が使用可能となるまで治療目的の IFN 再治療は行わず、ALT 値と AFP 値の正常化を目指した IFN 単独長期投与が推奨されていることを確認した。

本剤を含む 3 剤併用療法は、genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対し、新たな治療選択肢の一つであり、有効性及び投与期間等を踏まえると、第一選択薬になり得ると考える。しかし、PEG-IFN/RBV の標準療法に比べて有害事象の発現頻度や重症度は高いこと、また国内の C 型慢性肝炎患者には高齢者の割合が多いものが高齢者に対する本剤を含む 3 剤併用療法の安全性は明確になっていないこと等から、現時点までに得られた有効性及び安全性の状況について、医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。また、製造販売後においても情報収集を行った上で、本剤を含む 3 剤併用療法が特に推奨される対象患者についてさらなる検討を行うべき状況であると考えられる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

(4) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用によるセログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における

ウイルス血症の改善」と設定されていた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」における検討、併用薬に関する「ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用による」との記載については、効能・効果よりむしろ用法・用量にて記載することが適切であると考え、並びに以下の議論を踏まえ、本剤の効能・効果は「セログループ I (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善、(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者、(2) インターフェロン製剤単独療法及びリバビリン併用療法で無効又は再燃となった患者」と設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) Genotype 1a 患者について

国内第Ⅲ試験では genotype 1 の患者が対象とされていたものの、ほとんどが genotype 1b であり、genotype 1a 患者は 3 例のみであったことから、genotype 1a 患者に対する有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験で登録された genotype 1a 患者 3 例 (G060-A6 試験 2 例、G060-A9 試験 1 例) は、いずれも本剤を含む 3 剤併用群であった。G060-A6 試験の 2 例は治験薬投与開始 4 週後には HCV RNA が陰性化した。うち 1 例は治験薬投与開始 7 週後に有害事象により本剤を中止し、16 週後には患者希望により全ての投与を中止した。治験薬投与中止 4 週間までは HCV RNA が陰性化していたが、その後の検査所見は得られず治験中止となった。もう 1 例は治験薬投与終了 20 週間まで HCV RNA の陰性化が持続していたが、24 週後に再燃した。G060-A9 試験の 1 例は、投与開始 8 日目までは HCV RNA が減少したが、15 日目からは増加に転じた。その結果、国内 3 例で SVR を達成した患者は認められなかった。

初回治療例又は前治療失敗例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (VX07-950-108 及び VX-950-TiDP24-C216 試験) における genotype 別の SVR_{planned} 率を以下に示す。genotype 1b 患者で SVR 率が高い傾向は認めるものの、genotype 1a と genotype 1b で SVR 率に大きな違いは認めず、genotype 1a 患者に対しても genotype 1b 患者と同様の有効性が期待できると考える。

海外試験における genotype 別の SVR_{planned} 率

| VX07-950-108 試験 | | | | | | |
|-----------------|-------|------------|--------|------------|----------|-----------|
| | T8/PR | | T12/PR | | Pbo/PR48 | |
| | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| genotype 1a | 210 | 138 (65.7) | 213 | 152 (71.4) | 208 | 85 (40.9) |
| genotype 1b | 151 | 111 (73.5) | 149 | 118 (79.2) | 151 | 73 (48.3) |
| I,unknown | 3 | 1 (33.3) | 1 | 1 (100) | 2 | 0 (0) |

| VX-950-TiDP24-C216 試験 | | | | | | |
|-----------------------|----------|-----------|----------------|-----------|----------|-----------|
| | T12/PR48 | | T12 (DS) /PR48 | | Pbo/PR48 | |
| | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| 前治療再燃例 | | | | | | |
| genotype 1a | 65 | 52 (80.0) | 77 | 67 (87.0) | 34 | 10 (29.4) |
| genotype 1b | 77 | 67 (87.0) | 63 | 56 (88.9) | 31 | 6 (19.4) |

| | | VX-950-TiDP24-C216 試験 | | | | | |
|--------|-------------|-----------------------|-----------|----------------|-----------|----------|----------|
| | | T12/PR48 | | T12 (DS) /PR48 | | Pbo/PR48 | |
| | | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| 前治療無効例 | | | | | | | |
| | genotype 1a | 71 | 24 (33.8) | 72 | 26 (36.1) | 33 | 4 (12.1) |
| | genotype 1b | 49 | 25 (51.0) | 50 | 24 (48.0) | 30 | 2 (6.7) |

機構は、国内試験において genotype 1a の症例が 3 例のみであり、SVR が得られた症例は認めなかったこと、一方、海外試験においては併用する PEG-IFN の種類は異なるものの、genotype 1b に比べて 1a で有効性が大きく低下する結果でないことを確認した。国内では genotype 1a の症例数は少なく¹⁶¹、新たな臨床試験による検討は困難と考えられること、遺伝子亜型測定は保険診療外であること、及び海外試験において genotype 1a の有効性は genotype 1b に大きく劣るものではないことを踏まえると、国内試験の genotype 1a の症例で SVR は得られていないものの、効能・効果において対象患者を genotype 1b のみに限定せず、「セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b))」とすることは差し支えないと考える。なお、製造販売後において、genotype 1a の症例に対する有効性についての新たな情報が得られた場合には、適切に情報提供を行う必要があると考える。

2) 低ウイルス量患者について

機構は、本剤の国内臨床試験は高ウイルス量の患者のみを対象に実施されていたことから、低ウイルス量患者に対する本剤を含む 3 剤併用療法のリスク・ベネフィットバランスについて申請者に確認したところ、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験においては仮登録時の HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 以上の患者を対象としており、治療開始直前の HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 未満の患者でも本登録が可能な設定であったが、3 剤併用群で治療直前の HCV RNA 量が 5.0LogIU/mL 未満であったのは 1 例のみ（開始直前 HCV RNA 量は 4.8LogIU/mL）であった。

海外臨床試験においては、低ウイルス量の患者を含む試験も実施されており、初回治療例を対象とした試験（VX07-950-108 及び VX08-950-111 試験）及び再治療例を対象とした試験（VX-950-TiDP24-C216 試験）において HCV RNA 量を 800,000IU/mL (5.9LogIU/mL) で層別した SVR 率を以下に示す。

海外試験における HCV RNA 量で層別した SVR 率

| | VX07-950-108 試験 | | | | | | VX08-950-111 試験 | |
|---------------|-----------------|------------|--------|------------|----------|------------|-----------------|------------|
| | T8/PR | | T12/PR | | Pbo/PR48 | | T/PR | |
| | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| 初回治療例 | | | | | | | | |
| <800,000IU/mL | 85 | 67 (78.8) | 82 | 64 (78.0) | 82 | 57 (69.5) | 95 | 81 (85.3) |
| ≥800,000IU/mL | 279 | 183 (65.6) | 281 | 207 (73.7) | 279 | 101 (36.2) | 445 | 307 (69.0) |

| | | VX-950-TiDP24-C216 試験 | | | | | |
|--------|---------------|-----------------------|-----------|----------------|-----------|----------|----------|
| | | T12/PR48 | | T12 (DS) /PR48 | | Pbo/PR48 | |
| | | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| 前治療再燃例 | | | | | | | |
| | <800,000IU/mL | 21 | 20 (95.2) | 26 | 23 (88.5) | 12 | 3 (25.0) |

¹⁶¹ 慢性肝炎の治療ガイド 2008 文光堂。(日本肝臓学会編)

| | | VX-950-TiDP24-C216 試験 | | | | | |
|--------|---------------|-----------------------|------------|----------------|------------|----------|-----------|
| | | T12/PR48 | | T12 (DS) /PR48 | | Pbo/PR48 | |
| | | N | n(%) | N | n(%) | N | n(%) |
| | ≥800,000IU/mL | 124 | 101 (81.5) | 115 | 101 (87.8) | 56 | 13 (23.2) |
| 前治療無効例 | | | | | | | |
| | <800,000IU/mL | 7 | 4 (57.1) | 4 | 2 (50.0) | 6 | 2 (33.3) |
| | ≥800,000IU/mL | 114 | 46 (40.4) | 119 | 49 (41.2) | 58 | 4 (6.9) |

いずれの層においても3剤併用群のSVR率は2剤併用群を上回っていた。また、治療前のウイルス量が安全性に直接的な影響を与える可能性は低く、低ウイルス量の患者においても高ウイルス量の患者と同程度のリスク・ベネフィットのバランスを有していると考えられる。

厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドライン¹⁶²では、genotype 1かつ低ウイルス量患者の初回治療にはIFN（24週間）又はPEG-IFN α -2a（24～48週間）が推奨されているが、再燃例及び無効例への再投与はIFN/RBVが基本であると記載されている。PEG-IFN/RBV併用療法は、現時点で再燃例及び無効例に対する最も有効な治療法であり、治癒目的の最後の選択肢とされているが、本剤を含む3剤併用療法により低ウイルス量の患者に対する再治療における新たな治療機会が提供できると考える。初回治療患者に対しては、治療失敗のリスクを懸念する患者や治療期間に制限のある患者等に対する選択肢の一つになり得ると考えるものの、リスク・ベネフィットバランスの観点から、低ウイルス量の初回治療例ではベネフィットがリスクを上回る可能性は低いと考え、高ウイルス量の患者のみを対象とすることとした。

機構は、国内臨床試験では低ウイルス量患者に対する有効性の成績は得られていないこと、また、ウイルス量の基準は異なるものの海外臨床試験成績では高ウイルス量と同等以上のSVR率が得られていることを確認した。標準療法であるPEG-IFN/RBV後の再燃例及び無効例に対しては、前治療に対する反応性によってPEG-IFN/RBVによる再投与（72週間投与）が実施される場合もあると考えるものの治療選択肢は限定的であり、PEG-IFN/RBVの72週間投与のSVR率も高くないことから、低ウイルス量患者においても再治療としてより確実なウイルス排除が可能と期待される新たな治療法が望まれるものと考えられる。以上より、再燃例及び無効例の場合は、低ウイルス量患者に対しても本剤を含む3剤併用療法が可能な効能・効果とすることは了承できると判断した。ただし、国内では低ウイルス量患者に対する成績は得られていないことから、製造販売後においてさらなる情報収集が必要であると考えられる。

一方、低ウイルス量の初回治療患者に対しては、国内では併用薬であるPEG-IFN α -2b/RBVの効能・効果に含まれておらず、現時点ではガイドラインにおいてもIFN製剤又はPEG-IFN製剤のみの投与が推奨されていること、本剤を含む3剤併用療法の国内における有効性は不明であること、及び本剤を含む3剤併用療法の安全性情報も踏まえると、現時点では低ウイルス量患者の初回治療例における3剤併用療法のリスク・ベネフィットバランスが不明であり、3剤併用療法を推奨することは適切でないと考える。

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして1回750mgを1日3回食後

¹⁶² 厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドライン（2010年3月改訂）

経口投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること」と設定されていた。

機構は、以下の 1) ～4) で議論したとおり、本剤の用法・用量として「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書及び情報提供資材等にて、投与期間や投与時間に関する内容、本薬の中止基準、及び併用薬の減量・中止基準等について情報提供することが適切であると判断した。

1) 1 回投与量、1 日投与回数について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について以下のとおり説明している。

国内及び海外の臨床薬理試験において、本剤の吸収は食事により増加すること（4. (ii) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要の項、参照）が確認されていることから食後投与とした。本剤単独投与の海外第 I 相試験（VX04-950-101 試験）において、本剤 750mg TID（8 時間間隔投与）では高い C_{trough} が維持され、HCV RNA 量の強力な低下を示しリバウンドも少なかった。本剤と PEG-IFN α -2a と併用した海外第 I 相試験（VX05-950-103 試験）の結果では、HCV RNA 量を急速かつ持続的に減少させるためには、本剤又は PEG-IFN α -2a の単独投与に比べ、本剤と PEG-IFN α -2a の併用投与の方が優れていた。また、本剤 750mg TID（8 時間間隔）と PEG-IFN α -2a/RBV を併用した海外第 II 相試験（VX05-950-102 試験）では、投与開始 4 週間後までに被験者 12 例全例で HCV RNA が検出限界未満となり、忍容性も良好であった。さらに、VX05-950-102 試験における PK/PD モデルの解析から、99.9%を超える HCV の複製阻害に必要な本薬の濃度（IC_{99.9}）は、2.1 μ g/mL（平均値）と考えられた。

国内第 I 相試験（G060-A3 及び G060-A5 試験）及び海外第 II 相試験（VX05-950-102 及び VX05-950-103 試験）における本薬の血漿中 C_{trough} 値の各被験者における推移を比較したところ、国内試験における個別 C_{trough} 濃度の推移は、海外試験における C_{trough} 濃度の推移と類似していた。また、その際の HCV RNA 量の推移は、日本人と外国人で類似していた。G060-A5 試験における定常状態の C_{trough} 濃度（2.6 μ g/mL）は、上述の HCV の複製阻害に必要な本薬の血漿中濃度（2.1 μ g/mL）とよく一致していた。

以上より、国内の臨床試験においても本剤 750 mg TID（8 時間間隔）と PEG-IFN α -2b/RBV の投与により、海外の臨床試験成績と同様の本薬の曝露量が得られ、十分な有効性を示すことが示されたことから、用法・用量として 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与することが適切であると考えた。

機構は、「4. (ii) <審査の概略>（1）日本人と外国人における薬物動態について」、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における議論を踏まえて、上記申請者の考えにより設定された本剤の用法・用量として 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与と設定することは了承可能であるとする。

2) 投与間隔について

投与間隔について、申請時の添付文書（案）では、用法・用量に関連する使用上の注意の項に

において「臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後に 8 時間間隔投与で検討されていることから、可能な限り 8 時間間隔で服用するように患者に指導をすること」と記載されているものの、食事の間隔等によっては 8 時間間隔で服用できない場合もあると考えられることから、8 時間以外の投与間隔で服用した場合の問題点及び対策等について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内試験では、8 時間間隔投与と設定していたため、8 時間以外の投与間隔で服用した場合の問題点は不明である。海外臨床試験において、本剤の投与間隔を変えた場合の定常状態における薬物動態の変動についてシミュレーションが実施されており、750mg を 7、8、及び 9 時間の間隔で TID 連続投与した際の PK パラメータ (C_{min} 、 C_{avg} 及び C_{max}) は、750mg を 8 時間間隔で TID 投与した際の PK パラメータと同等であった。本結果より、本剤の血中濃度は、750mg を 7、8、及び 9 時間の間隔で食後に TID 連続投与した場合、8 時間間隔で食後に TID 投与した際の血中濃度と同程度の値になると推測される。なお、空腹時投与では食後投与と比べて曝露量の低下が大きく、国内健康被験者における検討では、本剤 750mg を空腹時に服用した場合、食後に服用した時と比べて C_{max} は 86.8%、 $AUC_{0-\infty}$ は 77.8% 低下することが確認されていることから、食事の間隔が 8 時間間隔とできない場合には、8 時間間隔投与を優先するのではなく、食事摂取後に服用することを優先すべきと考える。なお、国内第Ⅲ相試験では、通常食での食後服用が困難な場合、軽食摂取後に本剤を服用することとしていた。

機構は、海外試験において 7、8 及び 9 時間の間隔で投与した場合には 8 時間間隔で TID 投与した場合の血中濃度と同程度であることを確認した。また、空腹時投与では食後投与と比べて曝露量が大幅に低下すること、食後 0.5 時間と 2 時間の曝露量はほぼ同じ¹⁶³であることも踏まえると、曝露量の観点からは、空腹時の服用を避け、食事後の服用時間を調節する等で食後 7~9 時間間隔で可能な限り服用することがより推奨されると考える。したがって、国内臨床試験で設定されていた投与間隔 (8 時間間隔) について情報提供するだけでなく、投与間隔の異なる試験の薬物動態や、食後服用が困難な場合でも軽食摂取後に内服する等の具体的な方法についても情報提供することが適切であると考ええる。

3) 併用する PEG-IFN/RBV の種類について

申請者は、本剤と併用する PEG-IFN/RBV の種類について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験 (VX-950-TiDP24-C208 試験) において、本剤と PEG-IFN α -2a/RBV 又は PEG-IFN α -2b/RBV と併用した場合 SVR 率は各々 83.8%、81.5% であり、有害事象の発現率にも明らかな差は認められなかった。一方、国内臨床試験における PEG-IFN/RBV については、PEG-IFN α -2a では間質性肺炎の既往歴の患者が禁忌と設定されていること、PEG-IFN α -2b は国内において有効性及び安全性の情報がより多く蓄積されていることを踏まえて、PEG-IFN α -2b/RBV を設定した。また、国内臨床試験では PEG-IFN α -2a/RBV と併用した場合の有効性及び安全性は不明であり、PEG-IFN α -2a と PEG-IFN α -2b では RBV と併用した場合の対象患者は同様であること、国内における PEG-IFN α -2a/RBV と PEG-IFN α -2b/RBV の売上げの推移から使用頻度は 3:7 と推

¹⁶³ 健康成人を対象に、開発製剤である製剤 A (250mg 錠) を用いて検討した試験 (G060-A4 試験)

定できると考えており、仮に PEG-IFN α -2b に限定したとしても医療現場の混乱等もないと考えることから、併用薬を PEG-IFN α -2b/RBV のみに規定することは適切であると考えます。なお、現時点では、国内で本剤と PEG-IFN α -2a/RBV の併用の開発予定はない。

機構は、本剤と併用する PEG-IFN/RBV について、申請者の説明するように PEG-IFN α -2b/RBV のみに設定することは了承可能であり、医療現場に本剤と併用する PEG-IFN/RBV の種類について用法・用量で規定し注意喚起を行うことが適切であると判断した。ただし、医療現場の要望等も確認した上で、国内においても PEG-IFN α -2a/RBV と併用する必要性が高い場合には、本剤と PEG-IFN α -2a/RBV の併用療法について開発を検討することが望ましいと考える。

4) 投与期間について

申請者は、本剤及び併用する PEG-IFN/RBV の投与期間について、以下のように説明している。

①本剤の投与期間

本剤の投与期間については、ウイルス動態モデルを使用し検討を行った。海外第 I 相試験 (VX04-950-101 及び VX05-950-103 試験) で得られたデータを基に確率曲線を作成したところ、本剤 750mg TID (8 時間間隔) で投与したときに、体内のウイルス粒子数を 10 個まで低下させる確率を十分に得るための投与期間は、90 日間 (約 12 週間) であると推定された。臨床試験において本剤の投与終了後にみられた Breakthrough 及び再燃のうち、野生型 HCV により生じた Breakthrough 及び再燃の割合を基に検討したところ、12 週間の本剤投与によって野生型 HCV はほとんどの被験者で根絶されており、ウイルス動態モデルから推定された本剤の投与期間 (12 週間) の妥当性を支持するものであった。

国内臨床試験では本剤の投与期間は 12 週間であったが、海外試験において 12 週以外の投与期間の試験は 2 試験実施された。海外第 III 相試験 (VX07-950-108 試験) では、PEG-IFN α -2a/RBV と併用する本剤の投与期間を 8 週間 (T8/PR 群) 又は 12 週間 (T12/PR 群) とし、標準療法群との間で有効性及び安全性を検討した。有効性について、主要評価項目である SVR24_{planned} 率は、T8/PR 群で 68.7% (250/364 例)、T12/PR 群で 74.7% (271/363 例) であり、T12/PR 群で高い値であった。また、PEG/RBV 投与中における virologic failure の発現率は、T8/PR 群で 7.4%、T12/PR 群で 3.9% であり、PEG/RBV 投与期間中に virologic failure となった被験者のウイルスについて、T8/PR 群で弱い本薬耐性の変異株が多く認められた。以上より、本剤の 8 週間投与は十分な投与期間でないことが示唆された。一方、海外第 II 相試験 (VX06-950-106 試験) では、本剤又はプラセボの 12 週間又は 24 週間投与と PEG-IFN α -2a/RBV 24 週間又は 48 週間投与による有効性及び安全性が検討された。本剤 24 週間及び PEG-IFN α -2a/RBV を 48 週間投与する群 (T24/PR48 群) における SVR 率は 53.1% (60/113 例)、本剤 12 週間及び PEG-IFN α -2a/RBV を 24 週間投与する群 (T12/PR24 群) の SVR 率は 51.3% (59/115 例) であり大きな差異は認めなかったが、安全性について T12/PR24 群の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、T24/PR48 群より低い値であった。

以上より、本剤の投与期間は 12 週間が推奨されると考えるものの、国内第 III 相試験 (G060-A9 試験) で前治療無効例に対して本剤投与後に Breakthrough が多く認められており、本剤の投与

期間を延長することによりウイルス陰性化期間をより長く保持することで SVR を達成できる可能性があると考えることから、投与期間については用法・用量の使用上の注意の項において設定することが適切であると判断した。

②PEG-IFN/RBV の投与期間について

PEG-IFN/RBV の至適投与期間について、海外第Ⅱ相試験（VX05-950-104 試験）において本剤の投与期間を 12 週間と固定し、PEG-IFN/RBV の投与期間を 12 週、24 週及び 48 週間と変えた場合の SVR 率、再燃率への影響を検討した。その結果、PEG-IFN/RBV の投与期間を 24 週間から 48 週間に延長した場合には、SVR 率と再燃率に更なる改善は認められなかったが、PEG-IFN/RBV の投与期間を 12 週間に短縮した場合には、再燃率が上昇し SVR 率は低下した。以上より、初回治療の C 型慢性肝炎患者に 12 週間の本剤投与と併用する PEG-IFN/RBV の投与期間としては 24 週間が適切であると考ええる。

機構は、無効例を対象とした G060-A9 試験において、投与開始 4 週及び 12 週では 70%前後の高い HCV RNA 陰性化率を達成しているにもかかわらず、SVR 率は低値を示しており〔＜審査の概略＞（1）2〕④再燃、Breakthrough の項、参照〕、再燃及び Breakthrough が多く認められることから、前治療無効例に対する本剤の投与期間の適切性等について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

前治療失敗例（再燃例及び無効例）を対象とした海外第Ⅱ相試験（VX06-950-106 試験）において、本剤の 12 週間又は 24 週間投与を検討しているが、前治療無効例における SVR 率は、本剤 12 週間と PEG-IFN α -2a と RBV を 24 週間投与した群 39.4% (26/66 例)、本剤 24 週間と PEG-IFN α -2a と RBV を 48 週間投与した群で 37.5% (24/64 例) であり、PEG-IFN α -2a と RBV の投与期間も異なるため厳密な評価は難しいものの、大きな差は認められなかった。また、本試験では、前述のとおり本剤 12 週投与の安全性プロファイルが優れていると考えられた。以上より、現時点では本剤の投与期間は 12 週間が推奨されると考える。

機構は、前治療無効例に対して 3 剤併用期間中には一時的に高い HCV RNA の陰性化が得られているにもかかわらず、最終的な SVR 率は低くなっていることから、本剤の投与期間を延長することにより、ウイルス陰性化期間をより長く維持し、より高い SVR 率を達成する可能性は否定できないと考える。したがって、無効例については、本剤の投与期間のさらなる検討も可能であったと考えるものの、本剤の投与期間を検討した海外試験成績等を踏まえると、現時点では無効例に対しても本剤 12 週間と PEG-IFN α -2b と RBV を 24 週間投与が適切であるという申請者の説明は、許容できると考える。したがって、国内臨床試験では 12 週を超えた場合の有効性及び安全性は検討されていないこと、海外臨床試験において本剤を 24 週間投与した場合に 12 週間投与と比較して安全性の懸念があることも踏まえると、前治療歴にかかわらず本剤の投与期間は 12 週間が適切であると考ええる。また、PEG-IFN/RBV の投与期間についても、国内試験で設定された 24 週間投与が適切であると考ええる。当該内容について添付文書にて注意喚起することが適切であると判断した。

5) 中止基準及び用量変更について

国内第Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN α -2b については、現行の添付文書の減量規定（白血球数、好中球数、血小板数）が設定されており、RBV については、本剤を含む 3 剤併用療法では貧血による投与中止例が多いことから、より早期から RBV の減量を開始する等、現行の添付文書と異なる開始基準及び減量基準が設定されていた。また、PEG-IFN/RBV の血液毒性が発現した場合の中止基準は、現行の添付文書に規定されたとおりに設定されていた。

一方、本剤は、臨床試験において用量を変更する設定はなく、中止された後の再投与も許容されなかった。また、本剤の中止基準について、血液毒性が発現した場合の中止基準は PEG-IFN/RBV の中止基準と同様であり、重篤な皮膚障害が発現した場合の中止基準は別途設定されていた。

機構は、臨床試験で設定された血液毒性が発現した場合の本剤、PEG-IFN 及び RBV の減量基準及び中止基準について、添付文書上で情報提供を行うことが適切であると考え。なお、本剤を含む 3 剤併用療法においては、RBV のヘモグロビン量が低値例での開始量及び減量基準が、PEG-IFN/RBV の 2 剤併用時の基準と異なる旨について資材等でも十分に注意喚起を行う必要があると考える。また、「(2) 安全性について」の項で議論したとおり、血液検査についても適切な間隔で実施し、急激に貧血が進行した場合等には RBV の減量のみでなく本剤の中止の必要性についても慎重に検討する必要があると考える。

また、重篤な皮膚障害が発現した場合の中止基準については、「(2) 安全性について」の項で議論したとおり、①3 剤すべてを中止すべき場合、及び、②本剤のみ中止し PEG-IFN/RBV の中止についても検討すべき場合、それぞれの臨床症状の目安や皮膚科医との連携について添付文書等で適切に注意喚起すると同時に、資材等においては臨床試験で発現した皮膚障害の経過とその対処方法について十分に情報提供を行う必要があると考える。さらに、本剤を減量する設定はなく、再投与も推奨されないと考えることから、当該内容についても注意喚起を行う必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

国内第Ⅲ相試験において、PEG-IFN/RBV の 2 剤併用療法に比較して本剤を含む PEG-IFN/RBV の 3 剤併用群で、重篤な皮膚障害の発現頻度が高い傾向にあり、特に全身症状を伴う重篤な皮膚障害は 3 剤併用群でのみ認められている。製造販売後においては、重篤な皮膚障害の発現リスクについて、臨床現場に十分な注意喚起及び情報提供、並びに重篤な皮膚障害の発現を想定した安全管理体制が重要であると考え、申請者にその方針について説明を求めた。

申請者は、製造販売後の安全管理体制及び製造販売後調査等の予定について、以下のように説明している。

①安全管理体制について

製造販売後には、医療機関（医療従事者）より本剤の使用意向あるいは発注があった場合には、納品前に医療機関に対して添付文書及び情報提供資材等を用いて本剤の安全性等に関して説明を行い、本剤の適正使用に関する協力及び皮膚科医との連携について文書確認を行う予定である。また、連携先の皮膚科医に対しても情報提供及び文書確認を行った上で、重篤な皮膚

症状の発現時には眼症状の発現にも留意し、眼科への受診についても考慮するよう依頼する。医療機関には、患者に対して服薬日誌を必ず提供し、投与期間中に皮膚や眼に異変を感じた場合には早期に受診するよう指導するとともに、緊急時の医療機関の連絡先についても記載するよう依頼する。

なお、本剤の製造販売後には、使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的として全投与例を対象とした使用成績調査（全例調査）を実施する予定である。全例調査を実施する間は、日本肝臓学会の専門医又は指導医、日本消化器病学会の専門医又は指導医が在籍するとともに、皮膚科医との連携体制が取れることを医療機関に確認した上で納入する予定である。

また、製造販売後の本剤の適正使用推進状況の監視及び副作用対応に関して更なる検討を行うために、肝臓専門医 6 名、皮膚科専門医 3 名、血液専門医 2 名、眼科専門医 1 名で構成される適正使用委員会を社外に設立する。全例調査で収集した安全性情報を適宜適正使用委員会の委員に報告し、上市後 1 年間は 3 カ月に 1 回、2 年目以降は 6 カ月に 1 回、定期的に委員会による検討を依頼する。検討結果については医薬情報担当者による説明やホームページ等を用いて臨床現場に迅速にフィードバックする予定である。

学会等との連携について、日本肝臓学会の学会員に対しては、適正使用委員会を通じて、本剤の適正使用に関する安全管理計画について広く周知を依頼する予定である。また、日本皮膚科学会の学会員に対しては、本剤で重篤な皮膚症状が発現する可能性があるため、本剤を使用する医療機関では皮膚科医との連携を行う必要があることについて、広く周知するように必要に応じて依頼する。全例調査期間後の安全管理の実施方法については、調査結果も踏まえて再検討する。

②製造販売後調査について

使用実態下における安全性及び有効性を把握するために、以下の点を調査することを目的とした使用成績調査（調査予定症例数 3000 例、中央登録方式、全例調査、調査期間 3 年）を実施する。なお、0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の確率で確保するのに必要な症例数として 3000 例を設定した。

- ・ 臨床試験にて発現していない未知の副作用の把握
- ・ 本剤の使用実態下における副作用、特に重篤な皮膚症状や貧血・ヘモグロビン減少等の発現状況の把握
- ・ 安全性、有効性に影響を与えられとされる要因の把握

機構は、本剤の製造販売後の一定期間については、申請者の説明するように、日本肝臓学会や消化器病学会の専門医又は指導医が在籍し、皮膚科との連携が可能である医療機関に限定して、本剤の安全性情報について十分に説明した上で納入し、中央登録方式の全例調査を実施することが適切であると考え。全例調査で収集した安全性情報については適切な間隔で集計等を行い、重篤な有害事象の発現が連続した等の場合には、予定した適正使用委員会での検討時期以外でも必要に応じて迅速な対応が必要であると考え。また、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ 高齢者に対する安全性について
- ・ 心臓障害又は意識障害を発現した例での心電図所見
- ・ 本剤を含む3剤併用療法の投与中止状況と安全性の関連について
- ・ 耐性ウイルスについて

以上の機構の判断及びその他検討が必要な内容については、専門協議において議論したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のセログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本剤はHCV NS3-4A セリンプロテアーゼ阻害剤であり、新たな作用機序に基づく新規薬剤であることから、C型慢性肝炎の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。ただし、本剤とPEG-IFN α -2b/RBVの3剤併用療法は、既承認のPEG-IFN α -2b/RBVに比べて副作用の発現頻度が高く、特に皮膚症状については、重篤な事象も複数例で認められていることから、製造販売後においては十分な注意喚起及び慎重な安全性管理の対策を行った上で、引き続き情報収集を行う必要があると考える。また、以下の点については、さらに検討が必要と考える。なお、高齢者における安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 効能・効果及び用法・用量について
- ・ 製造販売後の安全性管理の対策、及び検討内容について

審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 10 日

I. 申請品目

| | |
|---------|------------------|
| [販 売 名] | テラビック錠 250mg |
| [一 般 名] | テラプレビル |
| [申 請 者] | 田辺三菱製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 23 年 1 月 26 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、C 型慢性肝炎に対する本剤（12 週間投与）と PEG-IFN α -2b 及び RBV（24 週間投与）の 3 剤併用療法の有効性について、主に国内第Ⅲ相試験（G060-A6、G060-A8 及び G060-A9 試験）の成績をもとに検討した結果（「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項、参照）、genotype1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者（初回治療例、IFN 治療後再燃例及び IFN 治療無効例）に対する、3 剤併用療法の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 初回治療例を対象とした比較試験について、非盲検試験で実施した経緯は理解できるものの、今後新たな治療薬の開発においては、盲検下で実施すべきであり、そのためには治験実施に係る体制を整えるべきであると考えます。
- ・ 盲検下で優越性を検証する比較試験を行うことが望ましかったと考えるものの、海外試験成績等も踏まえると、改めて承認前に当該試験を行わなくても一定の有効性の評価は可能であると考えます。

機構は、本剤の国内臨床試験の評価方法について、非盲検比較試験によっても一定の評価は可能と判断したものの（「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (1) 1) 有効性の評価方法について」の項、参照）、専門委員の指摘するとおり、今後の治療薬の開発においては、第Ⅱ相試験までに得られた国内外の安全性情報を踏まえた上で医学専門家と相談するなど、盲検下での実施を積極的に検討すべきであると考えます。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、主に国内第Ⅲ相試験の成績をもとに検討した結果（「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項、参照）、本剤と PEG-IFN α -2b/RBV の 3 剤併用療法は、PEG-IFN α -2b/RBV の 2 剤併用療法と比較して、発疹及び薬疹等の皮膚症状、貧血、血液障害（白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少）、食欲減退、悪心及び嘔吐等の消化器症状、血中尿酸増加及び血中クレアチニン増加について特に注意が必要であると判断した。

特に、皮膚症状については、PEG-IFN α -2b/RBV の併用療法に比べて、重症度がより高く、重篤な事象（SJS、DIHS）も複数例で認められていることから、製造販売後においては国内臨床試験を参考にした慎重な安全管理対策及び十分な情報提供を行った上で、引き続き情報収集を行う必要がある、また、国内臨床試験では高齢者に対する安全性の情報は不足していると考えられることから、高齢者に対する安全性についても製造販売後に情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

皮膚症状についての注意喚起及び重篤な皮膚症状が発現した場合の薬剤中止の目安について、専門委員からは以下の意見が述べられた。

- ・ 重篤な皮膚症状が発現した場合に考慮すべき薬剤中止の目安については、情報提供することが必要である。
- ・ 皮膚障害の発現だけで本剤を中止することは、C 型慢性肝炎における 3 剤併用療法のリスク・ベネフィットの観点からは慎重に考慮すべきと考えるが、重篤な皮膚症状が発現した場合は、速やかに中止する必要がある。
- ・ 本剤で発現した重篤な皮膚障害の症例（SJS、EM）の詳細を確認すると、発熱やリンパ節腫脹等の DIHS の特徴も認められる。DIHS では、原因薬剤の中止のみでは病態が進行する可能性もあり、DIHS と診断された場合や DIHS が疑われるような重篤な全身症状（発熱やリンパ節腫脹等）が出現した場合は、本剤のみでなく PEG-IFN/RBV も中止すべきと考える。
- ・ 皮膚障害の特徴として、発現時期が早いのみでなく、早期から発現していた皮疹が本剤の継続投与により、投与開始後 1~2 カ月で急速に拡大増悪する経過をたどる可能性があることについても、注意喚起が必要であると考え。
- ・ SJS では、皮疹が回復した後にも 1~2 カ月は眼障害等の続発症が発現する可能性があるため、経過を慎重に観察する必要がある。
- ・ DIHS の診断の補助となる臨床検査（好酸球数、異型リンパ球出現等）の実施についても、資材等で情報提供すべきと考える。
- ・ 皮膚障害の発現後の対処法について、具体的な情報提供が望ましい。
- ・ 臨床試験において皮膚障害が発現した症例の検討から、グレード 2 以上の皮膚症状の発現例でも、本剤を中止しなくてもよいという目安があれば参考になる。

その他、高齢者における安全性について、専門委員からは以下の意見が述べられた。

- ・ 一般に重篤な皮膚障害が発現した場合には、高齢者では予後が悪いことが知られており、本剤の皮膚障害の発現頻度は高率であることから、特に注意が必要であると考え。

- ・ 国内臨床試験では 65 歳以上の高齢者は含まれていなかったが、製造販売後は高齢者への投与も予想されることから、国内で投与経験がない旨の注意喚起とともに、海外の高齢者に対する安全性情報の提供が必要である。
- ・ 高齢者に対する本剤の投与に際しては、慎重にリスク・ベネフィットバランスを考慮することが必要であり、海外試験における高齢者の有効性についても適宜、情報提供を行う必要があると考える。
- ・ 製造販売後調査において高齢者に対する有効性及び安全性に関連する情報を収集し、高齢者に対するリスク・ベネフィットバランスについての検討が今後必要であるとする。

機構は、本剤の高齢者に対する有効性について申請者に確認した。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験では、65 歳を超える高齢者は除外されていた。海外臨床試験では、初回治療例を対象とした VX07-950-108 試験及び VX08-950-111 試験、並びに再治療例を対象とした VX-950-TiDP24-C216 試験における年齢別の SVR 率は下表のとおりであった。海外試験における本剤群の SVR 率は 33.3%～100%であり、高齢者においても一定の有効性が得られると考える。

初回治療例を対象とした海外試験における年齢別 SVR 率

| | VX07-950-108 試験 | | | | | | VX08-950-111 試験 | |
|---------|-----------------|------------|--------|------------|----------|-----------|-----------------|------------|
| | T8/PR | | T12/PR | | Pbo/PR48 | | T12/PR | |
| | N=364 | | N=363 | | N=361 | | N=540 | |
| | 例数 | SVR 例 (%) | 例数 | SVR 例 (%) | 例数 | SVR 例 (%) | 例数 | SVR 例 (%) |
| 45 歳以下 | 139 | 102 (73.4) | 142 | 118 (83.1) | 143 | 74 (51.7) | 135 | 108 (80.0) |
| 46～65 歳 | 222 | 145 (65.3) | 214 | 150 (70.1) | 216 | 82 (38.0) | 397 | 274 (69.0) |
| 66 歳以上 | 3 | 3 (100) | 7 | 3 (42.9) | 2 | 2 (100) | 8 | 6 (75.0) |

再治療例を対象とした海外試験における年齢別 SVR 率

| | | VX-950-TiDP24-C216 試験 | | | | | |
|--------|---------|-----------------------|-----------|----------------|-----------|----------|-----------|
| | | T12/PR48 | | T12 (DS) /PR48 | | Pbo/PR48 | |
| | | 例数 | SVR 例 (%) | 例数 | SVR 例 (%) | 例数 | SVR 例 (%) |
| 前治療再燃例 | 45 歳以下 | 32 | 27 (84.4) | 31 | 27 (87.1) | 18 | 4 (22.2) |
| | 46～65 歳 | 111 | 92 (82.9) | 107 | 96 (89.7) | 44 | 12 (27.3) |
| | 66 歳以上 | 2 | 2 (100) | 3 | 1 (33.3) | 6 | 0 (0) |
| 前治療無効例 | 45 歳以下 | 32 | 17 (53.1) | 24 | 11 (45.8) | 22 | 2 (9.1) |
| | 46～65 歳 | 86 | 32 (37.2) | 94 | 37 (39.4) | 41 | 4 (9.8) |
| | 66 歳以上 | 3 | 1 (33.3) | 5 | 3 (60.0) | 1 | 0 (0) |

機構は、以下のように考える。

高齢者の有効性については、海外臨床試験における少数例のみの検討であり、国内における高齢者に対するリスク・ベネフィットバランスは今後も検討すべきと考えるものの、海外臨床試験で一定の SVR 率が得られている内容に関しては、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。ま

た、皮膚症状に関しては、専門委員から指摘があったように、DIHS が疑われる場合は本剤のみでなく PEG-IFN/RBV も中止すべきと考えることから、DIHS を疑うべき全身症状についてより具体的に注意喚起する必要があると判断した。以上より、「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項での判断に加えて、専門委員から指摘された以下の内容について、添付文書及び資材等で適切に注意喚起並びに情報提供を行う旨を申請者に指示し、申請者は了承した。

- ・ 早期に発現した皮疹が、本剤の投与継続により開始後 1~2 カ月で急速に拡大増悪する可能性について
- ・ DIHS を疑うべき具体的な臨床症状及び検査所見
- ・ DIHS が疑われた場合は 3 剤とも中止することについて
- ・ 重篤な皮膚障害が発現した場合には、皮疹の回復後も眼障害等の続発症が発現する可能性について
- ・ 皮膚障害が発現した場合の具体的な対処法について
- ・ 海外試験における年齢別の有効性情報について

なお、臨床試験における安全性情報からは、グレード 2 以上の皮膚症状の発現例において、本剤の投与中止の目安を挙げることは現時点では困難であると判断した。ただし、製造販売後においては、皮膚障害に関連する本剤及び PEG-IFN/RBV の投与状況についても十分に情報収集を行い、新たな知見が得られた際には、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」、「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項で議論した結果及び国内ガイドラインの記載内容を踏まえ、本剤を含む 3 剤併用療法は、genotype1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対し、新たな治療選択肢の一つとなり、有効性及び投与期間等を踏まえると、第一選択となり得ると判断した。ただし、PEG-IFN/RBV の 2 剤併用療法（標準療法）に比べて有害事象の発現頻度や重症度は高いこと、国内で比較的多い高齢者に対する 3 剤併用療法の安全性は明確になっていないことを踏まえると、患者の状態等を考慮して慎重に治療法を選択する必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ 本剤を含む 3 剤併用療法についての安全性情報は未だ不十分なため、絶対的な第一選択治療とは言えないと考える。
- ・ 製造販売後調査において収集した情報も踏まえて、どのような場合に第一選択にするかについて、より明らかにすべきと考える。

(4) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用によるセログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における

ウイルス血症の改善」と設定されていた。

機構は、「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (4) 効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果は「セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善、(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者、(2) インターフェロン製剤単独療法及びリバビリン併用療法で無効又は再燃となった患者」と設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ セログループ 2 型の治療失敗例に対しても、本剤を含む 3 剤併用療法の使用が望まれると予想されることから、開発が必要である。
- ・ インターフェロン単独療法後の無効又は再燃例においても、本剤を含む 3 剤併用療法が必要と考えており、効能・効果の「(2) インターフェロン単独療法及びリバビリン併用療法で無効又は再燃となった患者」について、「(2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者」とすることが望ましい。

機構は、セログループ 2 型の治療失敗例に対する開発予定について確認したところ、申請者は開発を予定しており、現在具体的な臨床試験を計画中である旨、回答した。

また、機構は、本剤の使用に際して血中 HCV RNA 量が高値であるかの確認が必要な患者は未治療患者のみであることから、対象患者を明確にするために、効能・効果の「(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者」は、「(1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者」とすることがより適切であると判断した。以上より、効能・効果を以下のとおりとすることが適切であると判断した。

【効能・効果】

セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること」と設定されていた。

機構は、「審査報告 (1) 4 (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量として「通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること」と設定し、本剤の推奨される投与期間 (12 週間) については、用法・用量の関連する

使用上の注意の欄に記載することが適切であると判断した。また、添付文書及び情報提供資材等にて、投与期間や1日の投与間隔、食事の内容による本薬の血中曝露量の変動、本剤の中止基準、及び併用薬の減量・中止基準等について情報提供することが適切であると判断した。

専門委員からは、本剤の投与期間に関する規定について、以下のような意見が述べられた。

- ・ 現時点では本剤の投与期間は12週間が推奨されると考える。
- ・ 投与期間については、併用薬であるPEG-IFN α -2b及びRBVと同様に、用法・用量に関連する使用上の注意の欄に記載することが適切であると考える。
- ・ 12週間以上の投与期間でもさらなる有効性が期待できないことを踏まえると、用法・用量として12週間の投与期間を規定することも一案と考える。
- ・ 安全性の懸念があることを踏まえると、より厳密に投与期間を規定することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の投与期間（12週間）については、用法・用量において規定することが適切であると判断した。

また、併用薬、1日の投与間隔及び減量・中止等に関連する規定について、以下のような意見が述べられた。

- ・ 本剤単独での使用は推奨できないことを、十分注意喚起する必要がある。
- ・ 国内臨床試験ではPEG-IFN α -2aとの併用時の有効性及び安全性については検討されていないことから、PEG-IFN α -2bとの併用に限定すべきと考える。
- ・ 現行の治療では、PEG-IFN α -2b使用後の再燃例又はPEG-IFN α -2bの抗体発現例に対しては、インターフェロン製剤としてPEG-IFN α -2aを選択する場合もあるため、今後、PEG-IFN α -2aとの併用時の安全性を確認するような検討が望ましいと考える。
- ・ PEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bは医療現場で使い分けられており、仮に、本剤の併用薬をPEG-IFN α -2bに限定したとしても、大きな問題は生じないと考える。
- ・ 臨床試験において投与間隔を8時間とすることが規定されていたが、食後投与で且つ投与間隔を8時間とすることは困難と考える。
- ・ RBV及びPEG-IFN α -2bの減量・中止規定については、RBV及びPEG-IFN α -2bの添付文書にも現行の減量・中止規定と異なる点については追加で記載し、整合性をはかるべきである。
- ・ 臨床試験における3剤併用投与群では、本剤の投与終了後、貧血が改善した場合は、RBVの再増量規定があったことを踏まえると、増量に関しても情報提供が望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

インターフェロン製剤としてPEG-IFN α -2aを選択する場合もあるとは考えるものの、PEG-IFN α -2aと併用した場合の日本人患者における有効性及び安全性は不明であり、現時点では本剤との併用はPEG-IFN α -2bに限定することが適切であると判断した。なお、本薬の投与間隔に関して、食事内容の違いによる薬物動態の変化及び臨床試験で実施された投与間隔等を適切に情報提供し、患者に指導を行う旨を添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。

また、機構は、本剤と PEG-IFN α -2a/RBV の併用投与について必要性があると予想されること、並びに標準療法と併用する他の抗ウイルス剤の開発状況等を踏まえ、本剤と PEG-IFN α -2a/RBV の併用療法についても、臨床開発を進めるよう申請者に指示したところ、申請者は以下のように回答した。

申請者は、本剤と PEG-IFN α -2a/RBV の併用投与に対する開発について、今回の承認取得後に検討する予定である旨、回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

以上より、本剤の用法・用量を以下のように設定し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の欄において、以下の内容を含めて注意喚起することが適切であると判断した。なお、RBV の増量規定については、臨床試験で規定されていた内容について資材等で情報提供を行うことが適切であるとする。

【用法・用量】

通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本剤は 12 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与で治療を開始し、本剤と併用した場合のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは 24 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本剤は空腹時投与では十分な血中濃度が得られないため、食後に服用するように患者に指導すること。また低脂肪食における薬物動態及び臨床試験での投与間隔についても指導すること。
- ・ 本剤と併用した場合の RBV 及び PEG-IFN α -2b の減量・中止規定

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

製造販売後には、日本肝臓学会の専門医又は指導医、日本消化器病学会の専門医又は指導医が在籍するとともに、皮膚科医との連携体制が取れることを医療機関に確認した上で納入し、使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的として全投与例を対象とした使用成績調査（3000 例、調査期間 3 年）を実施する。また、医療機関には、患者に対して服薬日誌を必ず提供し、投与期間中に皮膚や眼に異変を感じた場合には早期に受診するよう指導するとともに、緊急時の医療機関の連絡先についても記載するよう依頼する。全例調査で収集した安全性情報は、社外の適正使用委員会にて定期的に検討を依頼し（上市後 1 年間は 3 カ月に 1 回、2 年目以降は 6 カ月に 1 回）、検討

結果については臨床現場に迅速にフィードバックする予定である。また、日本肝臓学会の学会員に対しては、適正使用委員会を通じて、本剤の適正使用に関する安全管理計画について広く周知を依頼する予定であり、日本皮膚科学会の学会員に対しては、本剤で重篤な皮膚症状が発現する可能性があるため、本剤を使用する医療機関では皮膚科医との連携を行う必要があることについて、広く周知するように必要に応じて依頼する。

機構は、本剤の製造販売後の一定期間については、申請者が説明するように、日本肝臓学会や消化器病学会の専門医又は指導医が在籍し、皮膚科医との連携が可能である医療機関に限定し、本剤の安全性情報について十分に説明した上で納入し、中央登録方式の全例調査を実施することが適切であると判断した。また、全例調査で収集した安全性情報については適切な間隔で集計等を行い、重篤な有害事象の発現が連続した等の場合には、予定した適正使用委員会での検討時期以外でも必要に応じて迅速な対応が必要であり、さらに、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると判断した。

- ・ 高齢者に対する安全性について
- ・ genotype1 の低ウイルス量患者のうち再燃・無効例における有効性
- ・ 心臓障害又は意識障害を発現した例での心電図所見
- ・ 本剤を含む3剤併用療法の投与中止状況と安全性の関連について
- ・ 耐性ウイルスに関連する調査

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 消化器病学会の専門医には肝炎治療を専門としていない医師も多数いることから、承認後の一定期間は日本肝臓学会の肝臓専門医に、本剤の使用を限定することが望ましいと考える。
- ・ SJS や DIHS 等の重篤な皮膚障害は、一般的な発現頻度が低いこと、及び全身状態の急速な悪化等の可能性があり、入院による集中的な治療が必要であると考えられることから、連携する皮膚科医に関しても、入院等の救急対応が可能な医療機関に在籍する、日本皮膚科学会認定専門医に限定する必要があると考える。
- ・ 抗 HIV 薬でも製造販売後にしばしば新たな耐性変異が見いだされており、本剤についても国内臨床試験における情報は限定的であることから、耐性ウイルスに関する情報を収集する必要があると考える。
- ・ 皮膚障害が発現した症例の経過については、皮疹の状態、本剤及び PEG-IFN α -2b/RBV の投与中止の有無や皮膚障害に対する治療内容、ウイルス抗体価や薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) 等の検査施行の有無と結果、転帰等について、詳細に情報収集する必要があると考える。
- ・ 重篤な皮膚障害が発現した場合には、皮疹の回復後も眼障害等の続発症が発現する可能性があることから、続発症についても情報収集する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後の一定期間については、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ日本肝臓学会専門医が在籍し、救急対応等が可能な医療機関に在籍する皮膚科専門医との連携が可能であることを確認した上で本剤を納入する必要があると判断した。

また、使用全例を対象とした製造販売後調査を実施し、引き続き本剤の有効性及び安全性について情報収集を行い、適宜検討内容について医療現場に情報提供を行う必要があると考える。なお、製造販売後調査等においては、申請者の提示した内容及び機構が情報収集する必要があると判断した上記の項目に加えて、専門委員より指摘のあった皮膚障害発現症例における検査施行の有無及び結果、並びに重篤な皮膚障害が発現した場合の続発症の有無についても情報収集できるような計画とするように指示したところ、申請者は了承した。

(7) その他

専門委員から、本剤は C 型慢性肝炎に対する新規作用機序の抗ウイルス薬であり、医療現場の期待も大きいことから、ガイドラインの記載を始め関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供が望まれるとの意見が述べられた。

機構は、関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る審査を迅速審査により行っていた事例が認められた。また、治験依頼者において、上記について、モニタリングで把握していたにもかかわらず了承していた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|-------|--|---|
| 6 | 23 | ■■■■で■■■■洗浄する。 | ■■■■で■■■■洗浄後、■■■■で洗浄する。 |
| 8 | 10 | — (温度苛酷の湿度条件) | 成り行き湿度 (温度苛酷の湿度条件) |
| 8 | 10 | — (温度苛酷、湿度苛酷の光条件) | 暗所 (温度苛酷、湿度苛酷の光条件) |
| 10 | 21~23 | 第三工程：■■■■、第四工程：■■■■、 第五工程：■■■■・■■■■・■■■■、第六工程： ■■■■、第七工程：■■■■、第八工程：■■■■・■■■■ | 第三工程：■■■■、第四工程：■■■■、第五工程：■■■■ ■■■■、第六工程：■■■■・■■■■・■■■■、第七工程： ■■■■、第八工程：■■■■、第九工程：■■■■・■■■■・■■■■ |

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|------|-------------------------------|-------------------------------|
| 12 | 33 | －（熱苛酷の湿度条件） | <u>成り行き湿度</u> （熱苛酷の湿度条件） |
| 12 | 33 | －（熱苛酷、湿度苛酷の光条件） | <u>暗所</u> （熱苛酷、湿度苛酷の光条件） |
| 30 | 11 | イヌで各々0.38～2.38時間及び0.87～2.20時間 | イヌで各々0.38～2.08時間及び0.87～2.20時間 |
| 30 | 12 | イヌで各々0.56～3.42時間及び1.53～2.08時間 | イヌで各々0.56～3.42時間及び1.53～2.38時間 |
| 66 | 13 | VX05-950-106 試験 | VX06-950-106 試験 |
| 88 | 5 | 12 週間 | － |
| 99 | 9、16 | <u>一過性</u> 全健忘 | 全健忘 |
| 99 | 36 | ウイルス肝炎/肺炎 | 不明（死亡の2日前にウイルス感染/肺炎と診断） |

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者

（下線部変更）

[用法・用量]

通常、成人には、テラプレビルとして1回750mgを1日3回食後経口投与し、投与期間は12週間とする。

本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

（下線部変更）

[承認条件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。