

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソブリアードカプセル 100mg
[一 般 名] シメプレビルナトリウム
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 2 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 9 月 13 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された。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
61	3～4	機構は、本剤の国内外における第Ⅱ相試験成績、類薬の臨床試験成績等を踏まえると、SVR12 率と SVR24 率の <u>関連</u> が認められるとの説明は理解できる。	機構は、本剤の国内外における第Ⅱ相試験成績、類薬の臨床試験成績等を踏まえると、SVR12 率と SVR24 率の <u>相関</u> が認められるとの説明は理解できる。

審査報告書

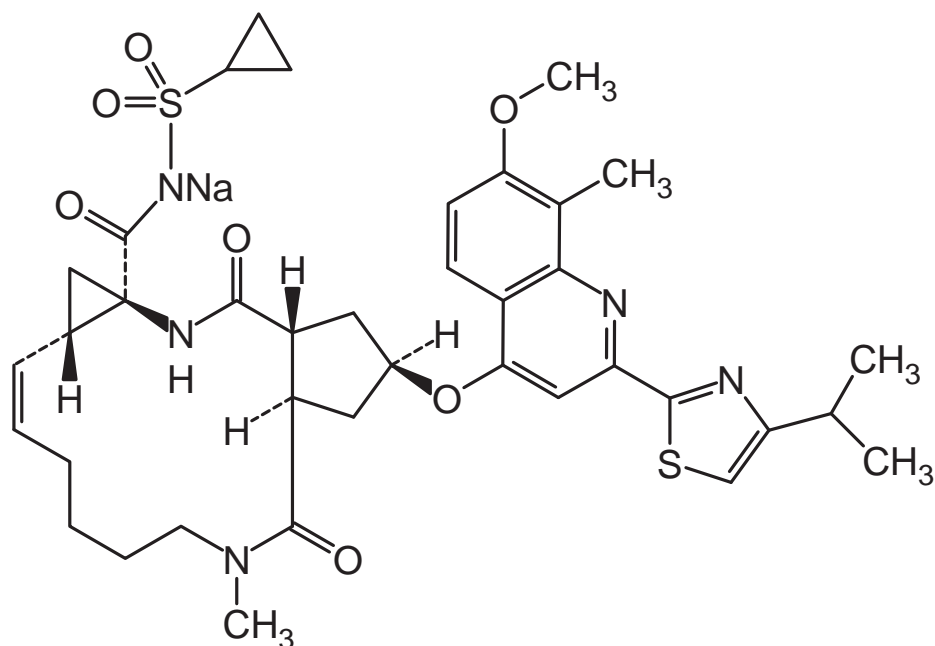
平成 25 年 9 月 3 日

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] ソブリアードカプセル 100mg
[一 般 名] シメプレビルナトリウム
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 22 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にシメプレビルナトリウム 102.93mg（シメプレビルとして 100mg）を含有するカプセル剤
[申請区分] (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₃₈H₄₆N₅NaO₇S₂

分子量：771.92

化学名：

(日 本 名) (シクロプロピルスルフォニル)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[*c*]シクロプロパ[*g*][1,6]ジアザシクロ

テトラデシン-12a-カルボニル]アザニドナトリウム

(英 名) Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl} oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-hexadecahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12a-carbonyl]azanide

[特 記 事 項] 優先審査(平成 25 年 4 月 2 日付薬食審査発 0402 第 1 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 25 年 9 月 3 日

[販 売 名] ソブリアードカプセル 100mg
[一 般 名] シメプレビルナトリウム
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の C 型慢性肝炎患者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。

なお、genotype 1a 患者、前治療が本剤以外のプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用療法であった患者、前治療再燃又は前治療無効の低ウイルス量患者に対する本剤の有効性及び安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、本剤に対する耐性変異の情報については、国内外の臨床試験等から得られるデータを評価・分析し、臨床現場に提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・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) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者
[用法・用量] 通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a（遺伝子組換え）又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。

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ソブリアードカプセル 100mg
[一 般 名]	シメプレビルナトリウム
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 22 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にシメプレビルナトリウム 102.93mg(シメプレビルとして 100mg)を含有するカプセル剤
[申請時効能・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 量が高値で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
[申請時用法・用量]	通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a (遺伝子組換え) 及びリバビリン、又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。

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

シメプレビル（以下、「本薬」）は、C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症に対する治療薬として、Medivir 社及び Tibotec Pharmaceuticals Ltd. (現 Janssen R&D Ireland) により開発された、HCV の複製に必須である NS3/4A セリンプロテアーゼに対する選択的阻害薬である。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 7000 万人、本邦では 150 万人以上存在すると推定されている¹⁾。HCV に感染すると無治療の場合、55～85%の患者が慢性肝炎へと移行し、肝線維化が緩徐に進行し、20～25 年で 5～20%の患者は肝硬変に至る²⁾。肝硬変は最終的に肝不全や肝細胞癌に至る重篤な転帰をたどる疾患であり、本邦の肝細胞癌による年間死亡者の約 80%が C 型慢性肝炎から移行したものと考えられている^{1) 2) 3)}。

現在、本邦においては、ウイルス排除を目的とした C 型慢性肝炎の治療薬として、インターフェロン (IFN) 製剤、ペグインターフェロン (PegIFN) 製剤、リバビリン (RBV) 製剤及び HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが承認されている。PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法は、難治性の genotype 1 型で高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対する治療方法の一つであるが、治療期

¹⁾ 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会, C 型肝炎治療ガイドライン (第 1 版), 2012

²⁾ 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, C 型肝炎診療ガイドライン, 2007

³⁾ Yoshida H et al, *Ann Intern Med*, 131(3): 174-181, 1999

間が 48 週（効果不十分な場合には 72 週）と長く、SVR24⁴⁾率は 50%程度である⁵⁾。テラプレビル、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は、PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法より総治療期間が 24 週間と短期間で治療が可能であり、治療効果の向上が認められるものの⁶⁾、安全性上の懸念による処方制限や副作用への対応⁷⁾、⁸⁾、⁹⁾等の新たな課題があり、新たな治療薬の医療上の必要性は高い。

ソブリアードカプセル（以下、「本剤」）は、PegIFN 及び RBV との併用によって、未治療例に対して PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法を上回る治療効果を示したこと、前治療無効例又は再燃例に対しても良好な治療効果を示したこと、及び安全性上の大きな問題は認められなかったこと等から、今般製造販売承認申請が行われた。

なお、海外において本剤は、平成 25 年 6 月現在、承認されている国はなく、米国等 4 つの国又は地域で承認申請され、現在審査中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、溶解度、解離定数、分配係数及び旋光性について検討されている。また、原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）、質量スペクトル及び元素分析により検討されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、中間体 [REDACTED]¹⁰⁾、中間体 [REDACTED]¹¹⁾、中間体 [REDACTED]¹²⁾ 及びシメプレビルの [REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

⁴⁾ 投与終了（又は投与中止）24 週後の HCV RNA 持続陰性化（Sustained Virological Response）

⁵⁾ Kuboki M et al, *J Gastroenterol Hepatol*, 22(5): 645-652, 2007

⁶⁾ Kumada H et al, *J Hepatol*, 56(1): 78-84, 2012、Hayashi N et al, *J Viral Hepat*, 19(2): e134-142, 2012

⁷⁾ 「テラプレビル製剤の適正使用について（協力依頼）」（平成 23 年 9 月 26 日付 薬食審査発 0926 第 1 号 薬食安発 0926 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知）

⁸⁾ テラビック錠 250mg 添付文書 第 4 版、田辺三菱製薬株式会社, 2012 年 9 月改訂

⁹⁾ テラビック錠 250mg 投与中における急性腎不全等の重篤な腎機能障害について テラビック錠 250mg 適正使用に関する重要なお知らせ、田辺三菱製薬株式会社, 2012 年 9 月改訂

¹⁰⁾ 化学名： [REDACTED]

¹¹⁾ 化学名： [REDACTED]

¹²⁾ 化学名： [REDACTED]

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法¹³⁾として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔重金属及び類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC））〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) シメプレビルの安定性¹⁴⁾

シメプレビルの安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、シメプレビルは光に不安定であった。

表 シメプレビルの安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	4 ロット ^{a)}	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	18 カ月
加速試験	4 ロット	40℃	75%RH	+ファイバードラム	6 カ月

a) 実生産に用いる製造方法と異なる製造方法により製造されたものである。ただし、実生産に用いる製造方法にて製造されたシメプレビルを用いた長期保存試験 3 カ月及び加速試験 3 カ月の成績より、実生産におけるシメプレビルの安定性は、当該 4 ロットと同等であることが確認されている。

以上より、シメプレビルのリテスト期間は、「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 日付け医薬審発第 0603004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温かつ遮光保存するとき、■■ カ月と設定された。なお、シメプレビルの長期保存試験は実生産施設において実生産に用いる製造方法により製造されたシメプレビル 3 ロットを用い、■■ カ月まで実施予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 102.93mg（シメプレビルとして 100mg）を含有する硬カプセル剤である。製剤には、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、■■■■、■■■■■■■■■■及び包装からなる工程により製造される。なお、■■■■工程及び■■■■■■■■■■工程が重要工程と設定され■■■■■■■■■■工程に工程内管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、製剤均一性（HPLC）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

¹³⁾ シメプレビルとして管理されている。なお、シメプレビルナトリウムは、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔分解生成物（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、■■■■及び含量（HPLC）の工程内管理項目及び管理値が設定されている。

¹⁴⁾ シメプレビルナトリウムについては、■■カ月までの長期保存試験（25℃/60%RH）及び 6 カ月の加速試験（40℃/75%RH）が行われ、工程内管理値への適合性について確認されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニル+ポリエチレン+ポリ塩化ビニリデンフィルム+アルミニウム箔）	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔）に包装し、室温で遮光保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 類縁物質類縁物質C*について

シメプレビルの合成不純物である類縁物質C*について、シメプレビル及びシメプレビルナトリウムについて設定された類縁物質C*の規格値又は管理値（それぞれ「 \blacksquare %以下」及び「 \blacksquare %以下」）は、ICH Q3A ガイドライン¹⁵⁾ 及び ICH Q3B ガイドライン¹⁶⁾ に基づく不純物の安全性確認が必要な閾値を上回っていた。

機構は、類縁物質C*を含有するバッチを用いた毒性試験において心筋への影響が示唆されている¹⁷⁾ 一方で、類縁物質C*を含有しないバッチを用いた毒性試験において心筋への影響が認められていないことから（「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略>（2）反復投与毒性試験、7）イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験」の項参照）、類縁物質C*が心筋に影響を及ぼす可能性が否定できず、類縁物質C*を最大で \blacksquare %含有する製剤が流通することは適切ではないと考えることから、類縁物質C*をより厳密に管理する等の対策の実施について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

類縁物質C*は、シメプレビルの製造工程において、製造装置に残留する \blacksquare 、又はシメプレビルナトリウムを製造する際の \blacksquare 工程に用いる \blacksquare ¹⁸⁾ 中の \blacksquare により生成する。 \blacksquare は製造施設における主要な \blacksquare であることから、 \blacksquare 中に残留する \blacksquare を低値で維持することを目的として、 \blacksquare の \blacksquare に \blacksquare として \blacksquare で \blacksquare したところ、製造されたシメプレビル（ \blacksquare ロット）における類縁物質C*の含有量はいずれのロットでも \blacksquare %未満であったことから、 \blacksquare した \blacksquare 中の \blacksquare のモニタリングを新たに工程管理試験として設定することにより、厳密な規格でシメプレビル中の類縁物質C*を管理することが可能になると考えた。

¹⁵⁾ 「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」（医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日）

¹⁶⁾ 「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」（医薬審発第 0624001 号、平成 15 年 6 月 24 日）

¹⁷⁾ 類縁物質C*を含有するバッチを用いて実施された毒性試験のうち、イヌ 2 週間反復強制経口毒性試験において心筋への影響が認められた（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）反復投与毒性試験、6）イヌ 2 週間反復強制経口投与毒性試験」の項参照）。

¹⁸⁾ シメプレビル及び \blacksquare を、 \blacksquare を含有する \blacksquare に溶解させた溶液

以上を踏まえ、シメプレビルにおける類縁物質C*の規格値を「■%以下」に変更する。

また、シメプレビルナトリウムの製造に用いる■は保存される¹⁹⁾ ことがあるが、保存期間を短縮させたキャンペーン製造（■ロット）では、シメプレビルナトリウム中の類縁物質C*はいずれも■%未満であったことから、シメプレビルナトリウムにおける類縁物質C*の管理値を「■%以下」に変更する。なお、今後も引き続き■の管理方法について検討を行い、シメプレビルナトリウム中の類縁物質C*含有量を確実に■%以下に管理できる製造管理方法を検討する予定である。

機構は、以上の申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

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＞

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、結晶構造解析、酵素阻害作用、HCV に対する抗ウイルス作用、ヒト及び動物細胞を用いた細胞傷害作用、HCV 以外のウイルスに対する作用、IFN 産生系に対する作用、他の抗 HCV 薬又は抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬との併用作用及び薬剤耐性が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する相互作用、*in vitro* 及び *in vivo* 試験における自律神経系、中枢神経系、心血管系、アレルギー及び炎症及び胃腸管系に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、呼吸系、ヒト血小板凝集性、ヒト赤血球及び胃腸管系に対する作用が検討された。

（1）効力を裏付ける試験

1) 作用機序（4.2.1.1.1）

NS3/4A プロテアーゼに結合した本薬の結晶構造解析（分解能：2.4Å）より²⁰⁾、本薬のアシルスルホンアミドは、NS3/4A プロテアーゼと水素結合し、シクロプロピル基が NS3/4A プロテアーゼの 43 位のフェニルアラニンによって構成されたポケット領域を占有している。また、本薬の大環状部位は、NS3/4A プロテアーゼの疎水性領域を、本薬のピリジン-チアゾール基は、シクロペンチル環とともに、NS3/4A プロテアーゼの触媒領域を占有していることが示された。

2) 酵素学的試験（4.2.1.1.2）

① HCV NS3/4A プロテアーゼに対する本薬の阻害活性

HCV NS3/4A プロテアーゼに対する本薬の阻害活性が、HCV genotype 1a の NS5A-5B 部位を基質とした蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）法により測定された。本薬の阻害定数（ K_i ）の中央値は、genotype 1a（H77 株）に対して 0.5nmol/L であり、genotype 1b（Con1 株）に対して 1.4nmol/L であった。

また、genotype 1a、1b、2b、3a、4a、4d、5a 及び 6a の NS3 プロテアーゼに対する本薬の阻害活性が検討された。各 genotype に対する本薬の 50%阻害濃度（ IC_{50} ）を野生株 genotype 1b（Con1 株）に対する IC_{50} である 5.2nmol/L と比較し Fold Change（FC）²¹⁾ を算出したところ、本薬の FC は、

¹⁹⁾ ■の保存条件は「■℃以下」かつ「■日以内」とされており、この保存条件下では、シメプレビルナトリウム中の類縁物質C*の含有量を■%以下に抑えることができることが確認されている。

²⁰⁾ Maxwell DC et al, *Angew Chem Int Ed*, 49: 1652-1655, 2010

²¹⁾ 各試験株に対する IC_{50} /野生株 genotype 1b に対する IC_{50}

genotype 1a (4 株)、1b (3 株)、2b (1 株)、4a (3 株)、4d (3 株) 及び 6a (3 株) に対して、それぞれ $<0.04\sim 0.4$ 、 $1.1\sim 2.5$ 、 0.6 、 $0.4\sim 5$ 、 $0.4\sim 0.8$ 及び $0.1\sim 0.8$ であったが、genotype 3a (2 株) に対しては 8.3 及び 148、genotype 5a (1 株) に対しては 71 であった。

② HCV NS5B ポリメラーゼに対する本薬の阻害活性

HCV genotype 1a、1b、2a 及び 3a の NS5B ポリメラーゼに対する本薬の阻害活性がプライマー依存性転写活性測定法により検討された。genotype 1a、1b、2a 及び 3a に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 8.0、7.1、13.4 及び $6.0\mu\text{mol/L}$ であった。これらの値を genotype 1b (Con1 株) の NS3 プロテアーゼに対する本薬の阻害活性 (IC_{50} : 5.2nmol/L) と比較した選択指数 (SI : selectivity index)²²⁾ は、1162~2577 であった。

③ ヒトプロテアーゼに対する本薬の作用

ヒトプロテアーゼに対する本薬の阻害活性が FRET 法又は p-ニトロアニリン標識タンパク質の加水分解活性により検討された。本薬は、20 種類のプロテアーゼのうち 14 種類では阻害活性を示さなかったが ($IC_{50}>10\mu\text{mol/L}$)、cathepsin S、leucocyte-elastase、cathepsin G、thrombin、trypsin 及び plasmin に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 0.8、1.5、3.8、5.6、5.7 及び $5.8\mu\text{mol/L}$ であった。阻害活性を示さなかった 14 種類のプロテアーゼに対する本薬の $SI^{23)}$ は >3846 であり、阻害活性を示した 6 種類のプロテアーゼに対する SI は、154~1115 であった。

さらに cathepsin S 及び thrombin に対する本薬の作用を検討²⁴⁾ したところ、本薬は、検討した最高濃度 (cathepsin S : $10\mu\text{mol/L}$ 、thrombin : $300\mu\text{mol/L}$) まで影響を及ぼさなかった。

④ ヒトキナーゼに対する本薬の作用 (4.2.1.1.3)

ヒトのプロテインキナーゼ及び脂質キナーゼ 233 種類に対する本薬の影響が検討された。本薬 $10\mu\text{mol/L}$ では、233 種類のヒトキナーゼのうち 12 種類で 50%以上の阻害活性を示し、特に、Aurora-B、CK1 γ 3、Hck、JAK3 及び PRAK では、70%~86%の阻害活性を示した。

3) 細胞を用いた試験

① HCV レプリコン細胞を用いた本薬の抗ウイルス活性 (4.2.1.1.4)

種々の HCV レプリコン細胞を用いて、本薬の抗ウイルス活性が検討された。抗ウイルス活性の測定は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法 (HCV 複製量) 及び RT-PCR 法 (HCV RNA 量) が用いられた。結果は下表のとおりであった。

²²⁾ 各 NS5B ポリメラーゼに対する IC_{50} /NS3 プロテアーゼに対する IC_{50}

²³⁾ 各ヒトプロテアーゼに対する IC_{50} /NS3 プロテアーゼに対する IC_{50}

²⁴⁾ cathepsin S に対しては、ヒト JY-B 細胞に本薬を 24 時間作用させた後、cathepsin S の基質であるインバリアント鎖 p10 フラグメント量を western blot 法で定量した。thrombin に対しては、血漿に本薬を作用させ、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間を 2 倍に延長させるのに必要な本薬濃度が算出された。

表 本薬の抗ウイルス活性及び細胞傷害活性：ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法

レプリコン細胞	EC ₅₀ (nmol/L)		細胞	CC ₅₀ (nmol/L)		SI
	試験回数	中央値		試験回数	中央値	
Huh7-Luc (genotype 1b)	399	9.4	Huh7-CMV-Luc	12	33700	3585
			MT4-LTR-Luc	73	17700	1883
	EC ₉₀ (nmol/L)		細胞	CC ₉₀ (nmol/L)		SI
	試験回数	中央値		試験回数	中央値	
	401	19	Huh7-CMV-Luc	15	87400	4600
			MT4-LTR-Luc	35	31400	1653

EC₅₀：50%有効濃度、CC₅₀：50%細胞毒性濃度、EC₉₀：90%有効濃度、CC₉₀：90%細胞毒性濃度、SI：CC₅₀/EC₅₀又はCC₉₀/EC₉₀

表 本薬の抗ウイルス活性及び細胞傷害活性：RT-PCR 法

レプリコン細胞	サブタイプ	EC ₅₀ (nmol/L)		対照	CC ₅₀ (nmol/L)		SI
		試験回数	中央値		試験回数	中央値	
Huh7-Luc	1b	21	13	RPL13A	2	25900	1992
Huh-21-5	1b	2	3.7		2	>10000	>2703
Huh7-SGcon1b	1b	17	25		13	>32000	>1270
Huh7-SG1a	1a	19	28		13	>32000	>1127
Huh7-FL1a	1a	9	23		10	>32000	>1391

EC₅₀：50%有効濃度、CC₅₀：50%細胞毒性濃度、EC₉₀：90%有効濃度、CC₉₀：90%細胞毒性濃度、SI：CC₅₀/EC₅₀又はCC₉₀/EC₉₀

② 本薬の抗ウイルス活性に及ぼすヒト血清タンパク質の影響 (4.2.1.1.4)

本薬の抗ウイルス活性に及ぼすヒト血清タンパク質 [α1-酸性糖タンパク質 (AGP)、ヒト血清アルブミン (HSA) 及びヒト血清 (HS)]²⁵⁾ の影響が、HCV genotype 1b レプリコン細胞 Huh7-Luc を用いたレポーター遺伝子発現を指標に測定された。Huh7-Luc に対する本薬の EC₅₀ は、ヒト血清タンパク質添加によって 0.9～2.4 倍に増加した。

③ 本薬の細胞傷害活性 (4.2.1.1.5)

本薬の細胞傷害活性が 13 種類のヒト細胞²⁶⁾ 及び 4 種類の動物細胞²⁷⁾ を用いて検討され、ヒト及び動物細胞に対する CC₅₀ と HCV genotype 1b レプリコン細胞に対する EC₅₀ (9.4nmol/L)²⁸⁾ を用いて本薬の SI²⁹⁾ が算出された。ヒト細胞に対する本薬の CC₅₀ は 14.1μmol/L 以上であり、SI は>1500 であった。動物細胞では、イヌ腎臓由来 (MDCK) 細胞に対する本薬の CC₅₀ は 1.67μmol/L であったが、その他の動物細胞に対する本薬の CC₅₀ は≥13.9μmol/L であった。MDCK 細胞を含む動物細胞に対する本薬の SI は≥177 であった。

さらに、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) に対する本薬の細胞増殖抑制活性及び細胞傷害活性が検討³⁰⁾ された。PBMC に対する本薬の 50%細胞増殖抑制濃度 (CsC₅₀) 及び CC₅₀ は、それぞれ 10.3 及び 33μmol/L であり、本薬の SI は>1100 であった。

④ 他のウイルスに対する本薬の作用 (4.2.1.1.6)

HCV 以外のウイルス³¹⁾ に対する本薬の抗ウイルス活性が検討された。HIV-1 に対しては、抗ウイルス活性に加えて、本薬のプロテアーゼ阻害活性についても酵素学的に検討された。本薬の EC₅₀ は、フラビウイルス科ウイルスに対して>100μmol/L、他の一本鎖 RNA ウイルスに対して>25～

²⁵⁾ 添加量は、AGP 1mg/mL、HSA 40mg/mL、AGP 1mg/mL+HSA 40mg/mL 及び HS 10～50%とされた。

²⁶⁾ HeLa、Huh7、HepG2、HUT78、HEK-293T、K562、MT-4、MRC-5、SAOS-2、HT-1080、U-2 OS、及び SK-MEL-5 細胞

²⁷⁾ CV-1、MDBK、MDCK 及び Vero 細胞

²⁸⁾ 「提出された資料の概略、(1) 効力を裏付ける試験、3) 細胞を用いた試験、① HCV レプリコン細胞を用いた本薬の抗ウイルス活性」の項におけるレプリコン細胞 Huh7-Luc に対する EC₅₀ (ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法)

²⁹⁾ 各細胞に対する CC₅₀/HCV genotype1b レプリコン細胞に対する EC₅₀

³⁰⁾ 細胞増殖抑制活性は標識チミジンの取り込み、細胞傷害活性は tetrazolium 塩 (WST-1) を用いた比色法により測定した。

³¹⁾ HCV と同じ一本鎖 RNA フラビウイルス科である Bovine viral diarrhea virus、Yellow fever virus 及び West Nile virus、他の一本鎖 RNA ウイルスである Influenza A virus、Respiratory syncytial virus、Coxsackie virus、Vesicular stomatitis virus 及び Sindbis virus、DNA ウイルスである Hepatitis B virus (HBV) 及び Herpes simplex virus (HSV) に対して検討された。

>100 μ mol/L、DNA ウイルスである HBV 及び HSV に対して 16.9 及び>100 μ mol/L であった。HIV-1 に対する本薬の EC₅₀ は、8.84~15.2 μ mol/L であった。HIV-1 プロテアーゼに対する本薬の IC₅₀ は、>200 μ mol/L であった。

⑤ IFN 産生系に対する本薬の作用 (4.2.1.1.7)

HCV NS3/4A プロテアーゼは、ウイルスのポリタンパク質のプロセッシングに関与するだけでなく、宿主細胞の mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) 及び toll-IL1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN β (TRIF) を分解切断する^{32), 33), 34), 35)}。MAVS 及び TRIF は、それぞれ retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) 及び toll-like receptor 3 (TLR3) の必須のアダプタータンパク質であり、これらアダプターを介して interferon regulatory factor 3 (IRF-3) を活性化し、IFN α 及び IFN β が合成される。

RIG-I 依存性シグナル伝達を介した IFN 産生系に対する本薬の作用が検討された³⁶⁾。その結果、本薬 1000nmol/L によって、無処置群と同程度の IFN β プロモーターの活性化が認められ、本薬 100 及び 250nmol/L では、非切断型 MAVS のタンパク質発現が認められた。同様の検討を作用機序の異なる抗 HCV 薬 (Tib-3 : 非ヌクレオシド系 HCV NS5B RNA ポリメラーゼ阻害薬) で実施したところ、10 μ mol/L までの濃度において IFN β 産生系は回復せず、非切断型 MAVS のタンパク質発現も認められなかった。さらに、本薬による TRIF の分解抑制作用を検討したところ、本薬 1000nmol/L によって、NS3 量に影響を及ぼさない作用時間で、細胞中 TRIF 量が回復した。

4) *in vitro* 耐性発現試験 (4.2.1.1.8)

HCV genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いて本薬に対する耐性発現が検討された³⁷⁾。解析された 109 配列のうち 105 配列 (96.3%) において、NS3 プロテアーゼ領域の 43、80、155、156 又は 168 位にアミノ酸変異が認められ、14 配列においてこれらの多重変異が認められた。このうち D168 の変異が最も高頻度に認められ [78.0% (85/109 配列)]、D168V³⁸⁾ 及び D168A のアミノ酸変異は、それぞれ 40.4% (44/109 配列) 及び 29.4% (32/109 配列) に認められた。NS3 プロテアーゼ領域の 43、80、155 及び 156 位のアミノ酸変異の発現は、それぞれ 4、14、7 及び 10 配列に認められた。A156V 変異は genotype 1b にのみ検出され、Q80K 及び R155K 変異は genotype 1a にのみ検出された。

本薬で選択した 109 配列のうち、43、80、155、156 及び 168 位にアミノ酸変異が認められなかった 4 配列は genotype 1a であり、Q89R+N174K、Q41R+E176K、Q41Q/R 及び Q41Q/R+N174N/K の変異が認められた。

41 位のアミノ酸変異 (Q41R 及び Q41P) は、主に genotype 1a で 18.3% (20/109 配列) に認められた。176 位のアミノ酸変異は、genotype 1a で 28.3% (13/46 配列) に認められたが、HCV レプリコン

³²⁾ Foy E et al, *Science*, 300: 1145-1148, 2003

³³⁾ Li K et al, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 2992-2997, 2005

³⁴⁾ Li XD et al, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 17717-17722, 2005

³⁵⁾ Meylan E et al, *Nature*, 437: 1167-1172, 2005

³⁶⁾ 本薬で処理した HCV genotype 1b レプリコン細胞に IFN プロモーター駆動性ルシフェラーゼレポータープラスミドを導入し、Sendai virus 誘導 IFN β 産生への影響が測定された。

³⁷⁾ HCV genotype 1b レプリコン細胞 (Huh7-Luc 及び Huh7-con1b) 及び HCV genotype 1a レプリコン細胞 (Huh7-SG1a) を用いて、14 回の耐性発現試験を実施し (genotype 1a : 6 回、genotype 1b : 8 回)、得られた 109 の RNA 配列 (genotype 1a : 46 配列、genotype 1b : 63 配列) から NS3 のプロテアーゼ及びヘリカーゼ領域、並びに NS4A 領域を解析し、アミノ酸配列を特定した。対照群として、本薬非存在下 (NS5B 阻害薬の存在下) で処理したレプリコン細胞 (genotype 1a : 21 配列、genotype 1b : 91 配列) からアミノ酸配列を特定した。

³⁸⁾ 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。

の複製を増加させる適応変異であることが報告されている^{39), 40)}。

非環状 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬である boceprevir (国内未承認) 及びテラプレビル⁴¹⁾ の臨床試験において、治療失敗例で NS3 プロテアーゼ領域の 36、54、55、107、132、155、156、158、168、170 及び 175 位のアミノ酸変異が報告されている^{41), 42)}。本薬の *in vitro* 耐性発現試験では、R155、A156 及び D168 位のアミノ酸変異の他に 36、55 及び 132 位の変異も認められたが、これらの発現はいずれも 1 配列のみであり、同時に 156 又は 168 位の変異を伴っていた。

NS3 ヘリカーゼ領域及び NS4A 領域におけるほとんどの変異の発現は、対照群と同程度以下であった。

HCV genotype 2a JFH-1 株及び Jc-1-Luc 株導入 Huh7.5 細胞を用いて本薬存在下で継代培養することによる耐性発現を検討したところ、NS3 プロテアーゼ領域の 43、156 及び 168 位のアミノ酸変異が認められた。

5) 薬剤耐性プロファイルと交差耐性

① 部位特異的変異 (SDM) による本薬の抗ウイルス活性の影響 (4.2.1.1.9)

野生株 HCV genotype 1a (H77 株)、1b (Con1 株) 及び 2a (JFH-1 株) レプリコン細胞に対する本薬の抗ウイルス活性、並びに genotype 1a 及び 1b の SDM を導入したレプリコン細胞に対する本薬の抗ウイルス活性が検討された。野生株 genotype 1a 及び 1b に対する本薬の EC₅₀ は、それぞれ 2.7 及び 5.2nmol/L であり、野生株 genotype 2a に対する本薬の EC₅₀ は、275nmol/L であった。

genotype 1b の SDM を導入したレプリコン細胞に対する本薬の抗ウイルス活性が FC⁴³⁾ として算出された。結果は下表のとおりであった⁴⁴⁾。

³⁹⁾ Lohmann V et al, *J Virol*, 77: 3007-3019, 2003

⁴⁰⁾ Krieger N et al, *J Virol*, 75: 4614-4624, 2001

⁴¹⁾ Highlights of Prescribing Information for VICTRELIS® (boceprevir) Capsules for oral use. Merck Sharp & Dohme Corp. Revised: 12/2012.

⁴²⁾ Highlights of Prescribing Information for INCIVEK™ (telaprevir) Film Coated Tablets, for oral use. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Revised: 12/2012.

⁴³⁾ 各 SDM に対する EC₅₀/野生株 genotype 1b に対する EC₅₀

⁴⁴⁾ 臨床分離株の本薬に対する感受性と本剤/PegIFN/RBV 併用療法の有効性データをもとに、FC ≤2 の株は感性株、FC >2~<50 の株は軽度耐性株、FC ≥50 の株は高度耐性株と判断されている (「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、5) 薬剤耐性プロファイルと交差耐性、②臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性」の項参照)。

表 HCV genotype 1b の NS3 プロテアーゼ領域に SDM を導入したレプリコン細胞に対する本薬の抗ウイルス活性：単独変異

アミノ酸変異	FC
V36A、V36G、V36I、V36L、V36M	2.8、3.6、0.8、1.3、1.5
Q41R	1.8
F43C、F43I、F43L、F43S、F43V	3.6、89、11、12、99
T54A、T54C、T54G、T54S	0.6、1.0、0.9、1.2
V55A、V55C、V55I	0.8、0.9、1.3
Q80G、Q80H、Q80K、Q80L、Q80N、Q80R	1.7、3.6、7.7、1.1、0.9、6.9
V107I	1.0
S122A、S122C、S122G、S122K、S122N、S122R、S122T	1.1、1.1、0.4、29、1.1、20、0.5
S138T	4.3
R155G、R155H、R155I、R155K、R155M、R155Q、R155S、R155T、R155W	20、1.9、0.7、33、0.4、1.6、21、24、67
A156F、A156G、A156N、A156S、A156T、A156V	32、16、18、0.3、44、181
V158I	1.0
G162R	2.6
D168A、D168C、D168E、D168G、D168H、D168I、D168N、D168Q、D168T、 D168V、D168Y	948、7.6、43、4.3、368、1800、6.6、385、308、 2830、651
F169I、F169L、F169Y	1.1、1.0、0.8
V170A、V170F、V170I、V170T	4.7、1.2、0.6、4.7
S174A、S174G、S174K	1.0、0.8、7.8
M175L	1.1

各アミノ酸変異の SDM レプリコン細胞に対する本薬の FC（中央値）を順に示している。

表 HCV genotype 1b の NS3 プロテアーゼ領域に SDM を導入したレプリコン細胞に対する本薬の抗ウイルス活性：多重変異

アミノ酸変異	FC
Q80K+R155K、Q80R+R155K	364、270
Q80K+D168E、Q80R+D168E	373、361
Q80K+R155K+D168E、Q80R+R155K+D168E	1830、1410
S122G+R155K、S122R+R155K	11、194
R155K+D168A、R155K+D168E、R155K+D168N、R155K+D168V	552、162、11、400
D168E+F169I、D168E+F169L	194、138

各アミノ酸変異の SDM レプリコン細胞に対する本薬の FC（中央値）を順に示している。

非環状 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬である boceprevir 及びテラプレビル⁴⁵⁾の耐性化に關与する 36、54、55、107、158、162、170 及び 175 位のアミノ酸変異では、15/20 株は本薬の FC が ≤2 を示し、5/20 株（V36A/G、G162R 及び 170A/T）は本薬の FC が 2.6～4.7 の軽度耐性が認められた。

また、HCV NS5A 及び NS5B 阻害薬に対する耐性変異を導入したレプリコン細胞に対して本薬は、C316Y の変異（FC 2.1）以外、抗ウイルス活性に影響は認められなかった（FC <2）。

本薬に対する耐性変異を導入したレプリコン細胞に対する NS5A 及び NS5B 阻害薬の抗ウイルス活性は、A156T 及び A156V 変異に対する非ヌクレオシド系 NS5B 阻害薬 TMC647055 の FC は、それぞれ 2.4 及び 2.8 であったが、その他の変異では、いずれの NS5A 及び NS5B 阻害薬も FC は 2.0 未満であった。

② 臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性（4.2.1.1.10）

海外臨床試験（C101、C201、C205 及び C206 試験）で分離された HCV genotype 1 臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性が、臨床分離株由来の NS3 プロテアーゼ領域を導入したレプリコン細胞を用いて検討された⁴⁵⁾。ベースライン時に分離された genotype 1a（78 株）及び genotype 1b（59 株）のレプリコン細胞に対する本薬の FC（中央値〔範囲〕）は、それぞれ 1.4〔0.4, 100〕及び 0.4〔0.1, 26〕であった。ベースライン時に Q80K の遺伝子多型を持つ genotype 1a（33 株）に対する本薬の FC（中央値〔範囲〕）は、11〔3.6, 27〕であった。R155K の遺伝子多型を持つ genotype

⁴⁵⁾ genotype 1a 及び 1b の 43、80、122、155、156 又は 168 位のアミノ酸変異株に対する本薬の FC を用いて、臨床分離株と SDM の相関性を比較したところ、臨床分離株と SDM に対する本薬の FC は、相関を示した（ $r^2 = 0.8432$ ； $p < 0.0001$ ）。

1a (4 株) に対する本薬の FC (中央値 [範囲]) は 95 [26, 100] であり、S122G+R155K の遺伝子多型を持つ genotype 1a (1 株) に対する本薬の FC は 26 であった。genotype 1b では、ベースライン時に Q80K の遺伝子多型が 2 株で認められ、そのうち 1 株は Q80K の 1 カ所の多型 (FC 15) であり、残りの 1 株は S122G+Q80K の複数カ所の多型 (FC 1.8) が認められた。また、genotype 1b では D168E の遺伝子多型が 1 株認められた (FC 20)。

臨床分離株 (ベースライン及び投与開始後) の本薬に対する感受性を NS3 プロテアーゼ領域の 43、80、122、155、156 及び 168 位の変異別に分類し、FC 2 以上の株を感性株、FC 2 超～50 未満の株を軽度耐性株、FC 50 以上の株を高度耐性株と判断したところ⁴⁶⁾、43、80、122、155、156 及び 168 位に変異がない株、及び Q80L 又は S122G/N/T に変異が認められたほとんどの株は、本薬に対して感性であった。Q80K/R、D168E、S122G+R155K 又は S122R の変異株は、本薬に対して軽度耐性であった。R155K の単独変異及び 80、122 又は 168 位との多重変異、並びに A156V 及び D168A/Q/T/V の単独変異は、本薬に対して高度耐性であった。なお、*in vitro* 耐性発現試験で認められた 43 位のアミノ酸変異は、臨床分離株から検出されなかった。

6) 本薬と他の抗 HCV 薬との併用作用 (4.2.1.1.11)

HCV genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いて、本薬と他の抗 HCV 薬 (NS5B 阻害薬、NS5A 阻害薬、PegIFN α 及び RBV) を併用したときの抗ウイルス活性が検討され、相加又は相乗作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。本薬に対する耐性レプリコン細胞を作成したところ、本薬単独では、本薬濃度依存的に耐性レプリコン細胞のコロニー形成を抑制し、他の抗 HCV 薬と併用することでコロニー形成抑制作用の増強が認められた。

7) 本薬と抗 HIV 薬の相互作用 (4.2.1.1.12～4.2.1.1.13)

本薬と HIV プロテアーゼ阻害薬 [アンプレナビル (APV)、アタザナビル (ATV)、ロピナビル (LPV) 及びダルナビル (DRV)] の併用時における抗 HIV 作用が細胞変性効果を指標として検討された。HIV に対して、本薬と HIV プロテアーゼ阻害薬との併用は、拮抗作用を示さず、相加的な抗 HIV 活性を示した。

本薬と HIV プロテアーゼ阻害薬 (APV、ATV、LPV 及び DRV) の併用時における抗 HCV 作用について、HCV genotype 1b レプリコン細胞 Huh7-Luc を用いて検討された。本薬単独の EC₅₀ は、1.9～2.4nmol/L であり、APV、ATV、LPV 又は DRV を 20 μ mol/L まで併用しても、EC₅₀ は 0.6～2.8nmol/L であった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2.1～4.2.1.2.2)

本薬と 50 種類の受容体/チャネルとの *in vitro* 相互作用及び本薬の自律神経系、中枢神経系、心血管系、アレルギー及び炎症系、並びに胃腸管系に対する作用が *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討された。結果は下表のとおりであった。

⁴⁶⁾ NS3 プロテアーゼ領域の 43、80、122、155、156 及び 168 位にアミノ酸変異が認められなかった株に対する本薬の FC に基づいて、本薬に対する生物学的カットオフ値 (BCO) を FC 2 とし、FC が ≤ 2 の株を本薬感性と判定した。また、本剤/PegIFN/RBV を併用投与した海外臨床試験での治療失敗例から高頻度で認められた R155K 変異株に対する本薬の FC に基づいて、本薬に対する軽度耐性株と高度耐性株の境界を FC 50 と設定した。

表 副次的薬理試験の概要

動物種/系統	投与方法	性別及び動物数/群	投与量（濃度） （溶媒）	特記すべき所見
受容体、チャネル及びトランスポーター	<i>in vitro</i>	-	30μmol/L (22μg/mL) (0.3%DMSO)	相互作用あり： アデノシン (A ₁ [68%]、A ₃ [89%])、アンジオテンシン type 1 (96%)、コレシストキニン A (60%)、エンドセリン A (58%)、メラトニン 1 (60%)、ムスカリン 1 (56%)、ニューロキニン 2 (51%)、オピオイド (δ ₂ [100%]、κ [78%]、μ [75%])、セロトニン (5-HT _{1A} [55%]、5-HT _{2A} [60%]、5-HT _{5A} [87%]) 受容体及び塩素チャネル (69%)
細胞及び組織	<i>in vitro</i>	-	3、10 及び 30μmol/L	中枢神経系、アレルギー及び炎症、並びに胃腸管系に作用なし。
マウス/ICR	腹腔内及び経口	雄/雌 5 又は 雄 5	腹腔内：100mg/kg (2%Tween80/0.9%NaCl) 経口：30、100 及び 300mg/kg (2%Tween80)	心血管系：30μmol/L でアラキドン酸誘発ウサギ血小板凝集を 100%阻害 (IC ₅₀ ：12.2μmol/L) (9.1μg/mL)
ラット/Wistar	腹腔内及び経口	雄/雌 5	腹腔内：10mg/kg (2%Tween80/0.9%NaCl) 経口：100mg/kg (2%Tween80)	

(3) 安全性薬理試験（参考 4.2.1.3.1～4.2.1.3.7、4.2.1.3.8～4.2.1.3.9、参考 4.2.1.3.10）

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、ヒト血小板凝集性、ヒト赤血球及び胃腸管系に対する作用について検討された。結果は下表のとおりであった。

表 安全性薬理試験の概要

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	性別及び例数/群	投与量（濃度） （溶媒）	試験結果
心血管系 （カリウム電流 [I _{Kr}]	hERG 発現 HEK293	<i>in vitro</i>	-	0.1、0.3 及び 3μmol/L (0.075、0.22 及び 2.2μg/mL) (0.1%DMSO)	0.1 及び 0.3μmol/L：作用なし 3μmol/L：細胞内容物質の漏出（本薬の回収率は、設定濃度の 13%）
心血管系 （ナトリウム電流 [I _{Na}]	ヒト心筋ナトリウム遺伝子発現 CHO	<i>in vitro</i>	-	0.1、0.3、1、3 及び 10μmol/L (0.075、0.22、0.75、2.2 及び 7.5μg/mL) (0.1%又は 0.3%DMSO)	I _{Na} の阻害 HP：-140mV 0.1μmol/L：作用なし、0.3μmol/L：10.4%阻害（溶媒 3.6%）、1μmol/L：27.6%阻害（溶媒 7.6%）、3μmol/L：50.2%阻害（溶媒 9.2%）、10μmol/L：60.0%阻害（溶媒 8.0%） HP：-40mV 0.1μmol/L：作用なし、0.3μmol/L：21.4%阻害（溶媒 5.4%）、1μmol/L：33.2%阻害（溶媒 8.8%）、3μmol/L：54.0%阻害（溶媒 11.4%）、10μmol/L：60.2%阻害（溶媒 8.2%）
心血管系 （心筋活動電位）	摘出モルモット右心房	<i>in vitro</i>	-	1、3 及び 10μmol/L (0.75、2.2 及び 7.5μg/mL) (0.1%DMSO)	1 及び 3μmol/L：心筋の収縮率及び収縮力に作用なし 10μmol/L：収縮率、収縮力及び有効不応期がわずかに低下（本薬の回収率は、設定濃度の 3%）
心血管系 （心筋活動電位）	摘出ウサギラングンドルフ心臓	<i>in vitro</i>	-	30 分間灌流 0.1、0.3、1、3 及び 10μmol/L (0.075、0.22、0.75、2.2 及び 7.5μg/mL) (0.1%DMSO)	0.1～10μmol/L：APD 不安定性、APD 逆頻度依存性、APD triangulation に作用なし、催不整脈作用なし、EAD、VT、VF 及び TdP なし 1μmol/L：冠血量増加（+16% vs 溶媒 0%） 3μmol/L：冠血量増加（+35% vs 溶媒-4%） 10μmol/L：APD ₆₀ 短縮（-19% vs 溶媒 +1%）、IVC 延長（+9% vs 溶媒 0%）、冠血量増加（+50% vs 溶媒 +2%）
				60 及び 90 分間灌流 それぞれ 3 及び 10μmol/L (0.1%DMSO)	3μmol/L：APD ₆₀ 短縮（-19% vs 溶媒 -2%、45 分）、冠血量増加（+23% vs 溶媒-7%、15 分） 10μmol/L：APD ₆₀ 短縮（-65% vs 溶媒-7%、45 分）、冠血量減少（-81% vs 溶媒 0%、45 分）、IVC 延長（+184% vs 溶媒 0%、45 分）、VF (4/6)、EAD (1/6)、TdP (1/6)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	性別及び例数/群	投与量（濃度） （溶媒）	試験結果
					試験終了時点の心臓組織内濃度（中央値）は、597µg/g
血小板凝集	ヒト血小板	<i>in vitro</i>	-	30µmol/L (22µg/mL) (0.2%DMSO)	直接作用なし アラキドン酸/コラーゲン/アデノシン2リン酸誘発ヒト血小板凝集に作用なし
溶血	ヒト赤血球	<i>in vitro</i>	-	1、3、10、30、100 及び 300µmol/L (0.75、2.2、7.5、22、75 及び 225µg/mL) (0.2 - 1% DMSO)	1、3、10、30 及び 100µmol/L：作用なし 300µmol/L：軽度溶血作用（溶媒群でも同様に認められた）
心血管系及び呼吸系	麻酔イヌ/ビーグル	30 分間隔で 5 分間の持続累積静脈内	雄 3/雌 1	0.16、0.32、0.63、1.25、2.5 及び 5mg/kg i.v (20% HP-β-CD)	全用量で呼吸系に作用なし 0.16、0.32 及び 0.63mg/kg：心血管系に作用なし、中央値 C _{max} = それぞれ 1.23、3.21 及び 5.18µg/mL 1.25mg/kg：RR 間隔延長（+21% vs 溶媒-8%）、中央値 C _{max} = 12.15µg/mL 2.5mg/kg：HR 減少（-19% vs 溶媒+3%）；CCVR 増加（+22% vs 溶媒-9%）、中央値 C _{max} = 26.05µg/mL 5mg/kg：SVR 増加（+29% vs 溶媒-2%）；PVR 増加（+28% vs 溶媒+8%）；CO 低下（-18% vs 溶媒+4%）；QTcB 短縮（-10% vs 溶媒-1%）；QTcF 短縮（-8% vs 溶媒-1%）；QTcVDW 短縮（-9% vs 溶媒-1%）、中央値 C _{max} = 67.2µg/mL すべての用量で心室性不整脈、上室性不整脈 EAD 及び DAD なし
心血管系及び呼吸系	無麻酔イヌ/ビーグル	経口	雄 4	0、10、40 及び 160mg/kg (VitaminE-TPGS/PEG400/)	作用なし 最高血漿中濃度（平均値）は、10、40 及び 160mg/kg でそれぞれ 6.2、51.3 及び 90.8µg/mL
中枢神経系	ラット/SD	経口	雄 5	0、50、150 及び 500mg/kg (PEG400/)	50mg/kg：警戒性の低下、平均値 C _{max} = 2.3µg/mL（投与後 2 時間） 150mg/kg：警戒性の低下；軽度の眼瞼裂の狭小化、平均値 C _{max} = 2.8µg/mL（投与後 4 時間） 500mg/kg：警戒性の低下；軽度の眼瞼裂の狭小化；Champing（顎のミオクロース運動）(1/5)、平均値 C _{max} = 3.5µg/mL（投与後 2 時間）
胃腸管系	ラット/Wistar	経口	雄 5	0（水）、0（溶媒）、160、320 及び 640mg/kg (溶媒：PEG400/)	本薬を経口投与した 1 時間後にチョコレート飼料を経口投与し、その 1 時間後に胃内容量を測定（中央値） 対照（水）：0.80g 溶媒（PEG）：1.79g 160mg/kg：4.79g 320mg/kg：4.23g 640mg/kg：4.57g

HP = 保持電位、APD₆₀ = 60%活動電位持続時間、CCVR = 総頸動脈血管抵抗、CHO = チャイニー・ズハムスター卵巣由来細胞株、CO = 心拍出量、DAD = 遅延後脱分極、C_{max} = 最高血漿中濃度、DMSO = dimethylsulfoxide、EAD = 早期後脱分極、HEK293 = ヒト胎児腎由来細胞、hERG = ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子、HP-β-CD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin、HR = 心拍数、I_{Kr} = 急速活性型遅延整流カリウム電流、I_{Na} = 電位依存性ナトリウム電流、IVC = 心室内伝導時間、PEG = polyethylene glycol、QTcB = Bazett 式により心拍数で補正した QT 間隔、QTcF = Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔、QTcVDW = Van de Water 式により心拍数で補正した QT 間隔、PVR = 肺血管抵抗、SVR = 全身血管抵抗、TdP = torsade de pointes、VF = 心室細動、VT = 心室頻拍

I_{Kr}、I_{Na} 及び摘出ウサギランゲンドルフ心臓標本に対する本薬の安全域⁴⁷⁾ は、それぞれ 52 倍、18 倍及び 52 倍であった。麻酔及び無麻酔イヌに本薬をそれぞれ静脈内投与（C_{max}：67.2µg/mL）及び経口投与（C_{max}：90.8µg/mL）したときの安全域は少なくとも 16 倍であった。また、麻酔イヌにおいては 5mg/kg までの静脈内累積投与（C_{max}：67.2µg/mL）及び無麻酔イヌにおいては 160mg/kg までの経口投

⁴⁷⁾ 日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した試験（HPC3008 試験）で得られた平均最高血漿中濃度（C_{max}：4.26µg/mL）又は、C_{max} と本薬のヒト血漿タンパク非結合率（≤0.1%、「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）分布」の項参照）から算出した血漿中非結合型濃度（4.26ng/mL）を安全域の算出に用いた。

与 (C_{\max} : 90.8 μ g/mL) において呼吸系に影響を及ぼさず、安全域は少なくとも 16 倍であった。ヒト血小板に作用が認められなかった一方で、副次的薬理試験ではウサギ血小板を用いたアラキドン酸誘発ウサギ血小板凝集を 100%阻害したことについて、実験方法の差異⁴⁸⁾ 及び血小板凝集性の種差⁴⁹⁾ と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 本薬の HCV に対する抗ウイルス活性について

機構は、本薬の HCV に対する抗ウイルス活性について、以下のように考える。

本申請に際して検討された以下の成績を踏まえると、本薬は HCV NS3/4A プロテアーゼを選択的に阻害しており、HCV に対する抗ウイルス活性は期待できるものと考ええる。ただし、C 型慢性肝炎患者における本剤の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について」の項で議論することとしたい。

- 結晶構造解析より、本薬は HCV NS3/4A プロテアーゼに結合することが示されたこと
- HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性の検討より、本薬は HCV NS3/4A プロテアーゼ活性を阻害したこと
- HCV レプリコン細胞を用いた抗ウイルス活性の検討より、HCV レプリコンの複製を阻害したこと
- 他のウイルス、各種酵素、受容体及びチャネルに対して特段の阻害作用を示さなかったこと

(2) 本薬に対する耐性について

機構は、本薬の薬剤耐性プロファイルの検討を踏まえ（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、4) *in vitro* 耐性発現試験」の項参照）、本薬の耐性変異が発現した HCV に対する他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の活性の変化の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の耐性化に最も影響を及ぼす D168 位のアミノ酸変異を導入したレプリコン細胞では、直鎖状ケトアミド系の boceprevir 及びテラプレビル²¹⁾ の活性 (FC²¹⁾) は、それぞれ 0.3~2.4 及び 0.4~1.2 であり、これらの薬剤の抗ウイルス活性に影響を及ぼさないと考えられた。一方で、本薬と同様に環状構造又は大分子側鎖 (P2 グループ) を有する BI-201335、MK-7009 及び ITMN-191 の活性 (FC²¹⁾) は、それぞれ 56~2430、46~1410 及び 8.1~391 であり、抗ウイルス活性の低下が認められた。また、R155 及び A156 位のアミノ酸変異に対して、検討した他のプロテアーゼ阻害薬はすべて本薬と同様に活性低下が認められた [FC : R155 (boceprevir 0.8~50、テラプレビル 2.5~81、BI-201335 961、MK-7009 >362~516、ITMN-191 20~324) A156 (boceprevir 2.1~64、テラプレビル 0.6~286、BI-201335 542~1750、MK-7009 58~531、ITMN-191 41~76)] 。

機構は、国内外の臨床試験において認められた本薬の耐性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験 (第Ⅱ相試験 : C205 及び C206 試験、第Ⅲ相試験 : C208、C216 及び HPC3007 試験)

⁴⁸⁾ アラキドン酸の添加濃度 (ヒト : 500 μ mol/L、ウサギ : 100 μ mol/L) が異なることによる血小板凝集反応の差異。

⁴⁹⁾ Packham MA et al, *Comp Biochem Physiol Comp Physiol*, 103 (1): 35-54, 1992

において、本剤（150mg）、PegIFN 及び RBV を併用投与された被験者（genotype 1a/other : 528 例、genotype 1b : 608 例）について、評価部位 18 カ所⁵⁰⁾ のアミノ酸配列を解析したところ、治療失敗例のほとんどで、80、122、155 又は 168 位のいずれかに少なくとも 1 カ所以上のアミノ酸変異が認められた [genotype 1a/other : 94.8% (110/116 例)、genotype 1b : 86.4% (70/81 例)]。genotype 1b では D168V の単独変異が主な変異として 51.9% (42/81 例) に認められ、その他の変異は 10%以下の発現率であった。治療失敗例で認められた変異のほとんどが、本薬に対して高度耐性を示す変異株であった (FC ≥50)。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215 試験、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）に組み入れられた日本人 C 型慢性肝炎患者のほとんどを占める genotype 1b 患者（501/509 例）での治療失敗例について、評価部位 18 カ所⁵⁰⁾ のアミノ酸配列を解析した。genotype 1b 患者の治療失敗例で、ベースライン及び治療失敗時の検体いずれも得られた被験者は、それぞれ未治療例 13 例、前治療再燃例 4 例及び前治療無効例 67 例であり、治療失敗時に変異が検出されたのは、それぞれ 92.3% (12/13 例)、75.0% (3/4 例) 及び 92.5% (62/67 例) と、いずれの患者集団でも高率に変異が認められ、評価部位 18 カ所のうち、41、80、122、155、168 又は 174 位のいずれか 1 カ所以上に変異が認められた。主な変異は、ベースラインでの遺伝子多型の有無にかかわらず、D168V の単独変異が最も多く、未治療例、前治療再燃例及び前治療無効例でそれぞれ 38.5% (5/13 例)、75.0% (3/4 例) 及び 61.2% (41/67 例) であった。その他の主な変異は、D168 位の混合変異（同一のアミノ酸部位に複数の単独変異が混ざって検出）、又は D168 変異を含む多重変異であった。

以上より、国内外の臨床試験において認められた本薬の耐性プロファイルについて、genotype 1a は国内臨床試験における症例が少なく十分に検討できなかったが、genotype 1b では、D168V が治療失敗例において認められた主な変異であり、国内外で耐性プロファイルは類似していると考ええる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本薬の耐性変異に関する情報は製造販売後にも引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、臨床現場に情報提供することが重要と考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ及びサルに対し、³H 標識、¹⁴C 標識又は非標識の本薬を投与した際の薬物動態が検討された。本薬を用いた試験における組織中放射能濃度の測定は、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）又は液体シンチレーションカウンター（LSC）、生体試料中の本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS：定量下限 0.005µg/mL）、代謝物分析には紫外吸光又は放射能検出高速液体クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー/質量分析及び LC/MS/MS が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示されている。

（1）吸収（4.2.2.2.2～4.2.2.2.10、4.2.3.2.1、4.2.3.2.2、4.2.3.2.8～4.2.3.2.10、4.2.3.2.15～4.2.3.2.19、4.2.3.7.7.2）

ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びアカゲザルに対し、本薬又はシメプレビルナトリウム（以下、「本薬 Na 塩」）がそれぞれ単回静脈内⁵¹⁾ 又は経口⁵²⁾ 投与された。単回静脈内投

⁵⁰⁾ 36、41、43、54、55、80、107、122、132、138、155、156、158、168、169、170、174 及び 175 位のアミノ酸

⁵¹⁾ ラット（各雄性 3 例）に 4～20mg/kg、ハムスター（雄性 3 例/時点）に 8mg/kg、ウサギ（雌性 4 例）に 4mg/kg、イヌ（各雄性 3 例）に 2～20mg/kg、カニクイザル（雄性 3 例）に 4mg/kg、アカゲザル（雄性 2 例）に 5mg/kg がそれぞれ投与された。

与時の全身クリアランス (CL) は、それぞれ 1.10～2.31、2.26、7.21、0.073～0.400、0.249 及び 0.417L/h/kg であり、そのうち、ラット、イヌ、カンクイザル及びアカゲザルの定常状態における分布容積 (V_{dss}) は、それぞれ 2.77～5.34、0.247～0.795、0.456 及び 1.11L/kg であった。また、単回経口投与時には、マウス、ラット及びアカゲザルでは用量比以下の暴露 [マウス及びラットは血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) 及び C_{max} 、アカゲザルは C_{max}] を示し、ラット及びアカゲザルでは用量の増加に伴い消失半減期 ($t_{1/2}$) が延長する傾向も認められた。これらの事象が認められた要因について、本薬の低い水溶性に起因する経口吸収の飽和が関与している可能性があると考えられている。一方、イヌでは用量の増加に伴い $t_{1/2}$ の延長が認められたものの、他の動物種と異なり、0 時間から 24 時間までの AUC (AUC_{24h}) は用量比以上の増加が認められた。イヌで認められた非線形性について、イヌにおける単回静脈内投与時の CL、 V_{dss} 及び終末相の消失速度定数より算出した分布容積 (V_{d_z}) が用量増加に伴い減少したことから、分布又は消失の飽和が関与している可能性があると説明している。

マウス、ラット、イヌ及びアカゲザルに本薬を反復経口投与⁵³⁾ したところ、マウスのみ反復投与による暴露の減少が認められたが、他の動物種では血漿中薬物濃度に反復投与による影響は認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.2.2、4.2.2.3.1～4.2.2.3.7、4.2.3.2.1、4.2.3.2.8、4.2.3.2.15、4.2.3.2.18、4.2.3.5.3.1)

マウス (雄性有色 1 例/時点) 及びラット (雄性白色 3 例/時点又は雄性有色 1 例/時点) に本薬又は ^{14}C -本薬 (マウス : 150mg/kg、ラット : 40 又は 120mg/kg) を単回経口投与したとき、消化管以外では血液と比較して肝臓で高い本薬濃度又は放射能濃度推移を示し、メラニン含有組織である眼球、ブドウ膜及び有色皮膚等ではいずれも血液と比較して低い放射能濃度推移を示した。肝臓以外の組織ではマウス及びラットとも投与後 96 時間までに放射能は検出限界⁵⁴⁾ 未満、肝臓では低濃度 (0.687 及び 0.816 μg eq/g) となった。また、マウス、ラット及びイヌに本薬を反復経口投与⁵⁵⁾ したところ、血漿と比較して、肝臓では顕著に高い濃度を示した。

in vitro タンパク結合試験 (平衡透析法) において、動物 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル) 及びヒトの血漿に対する 3H -本薬 (動物 : 0.2～20 $\mu g/mL$ 、ヒト : 0.2～10 $\mu g/mL$) の血漿中非結合率は約 0.1～0.2%と低く、検討した濃度範囲でほぼ一定であり、肝及び腎機能障害者を対象とした海外臨床試験 (C113 及び C126 試験)⁵⁶⁾ で得られた血漿中非結合率も 0.1%未満と低かった (肝機能障害者 : 0.0046 又は 0.010 $\mu g/mL$ 、腎機能障害者 : 0.020 $\mu g/mL$)。また、HSA (3.0～6.0%) 及び AGP (0.05～0.20%) における 3H -本薬 (2 $\mu g/mL$) の非結合率は、HSA で 0.09～0.14%、AGP で 18.45～69.78%であった。

イヌ (雄性 3 例) に ^{14}C -本薬 30mg/kg を単回経口投与したときの血液/血漿中放射能濃度比は 0.42～0.56 と低く、経時的な変動も認められなかった。

⁵²⁾ ラット (雄性 3 例/時点) に 40mg/kg、ハムスター (雄性 2～3 例/時点) に 100mg/kg、ウサギ (雌性 4 例) に 40mg/kg、イヌ (雄性 3 例) に 5mg/kg、カンクイザル (雄性 3 例) に 20mg/kg、アカゲザル (各雄性 2 例) に 20～300mg/kg がそれぞれ投与された。

⁵³⁾ マウスに 150～2000mg/kg/日を 2 週間、150～2000mg/kg/日を 3 カ月 (各雌雄 3 例/時点)、ラットに 40～360mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 3 例)、50～500mg/kg/日を 1 カ月、50～500mg/kg/日を 6 カ月 (各雌雄 3 例/時点)、1000～1500mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 6 例)、イヌに 10～160 mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 3 例)、10～90mg/kg/日を 1 カ月 (各雌雄 2 例)、5～45mg/kg/日を 6 カ月 (各雌雄 3～4 例) 又は 9 カ月 (各雌雄 4～6 例)、アカゲザルに 20mg/kg/日を 15 日間その後 60mg/kg/日を 22 日間 (雄性 5 及び 3 例) がそれぞれ投与された。

⁵⁴⁾ 検出限界は、マウスでは、眼球 (LSC) で <0.28 μg eq/g、その他 (QWBA) で <0.37 μg eq/g、ラットでは、眼球 (LSC) で <0.078 μg eq/g、その他 (QWBA) で <0.79 μg eq/g であった。

⁵⁵⁾ マウスに 150～2000mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 3 例)、ラットに 40～360mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 3 例)、イヌに 10～160 mg/kg/日を 2 週間 (各雌雄 3 例)、5～45mg/kg/日を 9 カ月 (各雌雄 4 例) がそれぞれ投与された。

⁵⁶⁾ C113 及び C126 試験の詳細は「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (4) 内因性要因の検討」の項参照。

妊娠 18 日目のラット（雌性 1 例/時点）に ^{14}C -本薬 120mg/kg を単回経口投与したところ、消化管以外では肝臓で、血液と比較して高い濃度推移を示した。また、乳腺内に放射能が検出されたものの、その濃度は血液中濃度より低かった。胎児及び胎児の肝臓では、いずれの採取時点においても検出限界未満（ $<0.79\mu\text{g eq/g}$ ）であった。

ラット（各雌性 6 例）に本薬 150、500 又は 1000mg/kg/日を交配後 6 又は 8 日～分娩後 6 日まで反復経口投与したところ、本薬は乳児の血漿中及び肝臓内に検出されたが、母動物の血漿中濃度より低かった。

(3) 代謝 (4.2.2.3.6、4.2.2.4.1～4.2.2.4.12)

ラット（雌雄 2～3 例）及びイヌ（雄性 3 例）に ^{14}C -本薬（ラット：120mg/kg、イヌ：30mg/kg）を単回経口投与したときの *in vivo* 代謝試験結果に基づく、本薬の推定代謝経路は、下図のとおりである。血漿及び糞ともに主要成分は未変化体であり、主代謝物は未変化体の *O*-脱メチル体 (M18) であった。また、ラットの胆汁中には、M18 のグルクロン酸抱合体 (M7) も検出された。なお、尿中放射能は低かったことから、尿中代謝物は分析されていない。

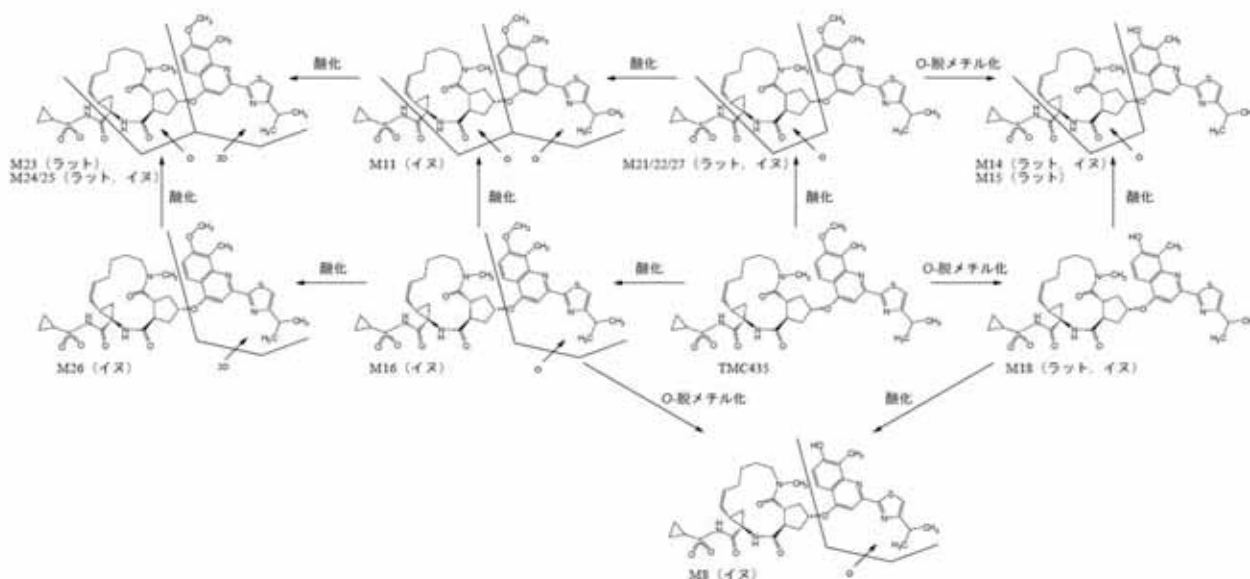


図 本薬の推定代謝経路

本薬の *in vitro* 代謝について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト⁵⁷⁾ の雌雄別の肝細胞（懸濁液又は初代培養）又は NADPH 生成系を添加した肝細胞画分（12000×g 上清又はミクロソーム）に本薬又は ^{14}C -本薬（5 又は $10\mu\text{mol/L}$ ）を添加して検討された。マウスでは顕著な性差は認められなかったが、ラットでは雌性と比較して雄性で高い代謝率を示した。また、本薬の酸化体（M22）を除きヒト代謝物はラット又はイヌにおいても検出された⁵⁸⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のチトクローム P450（CYP450）薬物代謝酵素アイソザイム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A）特異的基質の代謝活性の阻害作用を検討したところ、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性の阻害が認められた（ IC_{50} ：42.9～155 $\mu\text{mol/L}$ ）。

⁵⁷⁾ ヒト試料は性別不明。

⁵⁸⁾ *in vivo* 試験では、M22 もラット及びイヌ糞中に検出されている。

ヒト肝細胞を用い、CYP1A2 及び CYP3A4 の特異的基質の代謝に及ぼす本薬（2.5 及び 10 μ mol/L）の影響を検討したところ、CYP1A2 及び CYP3A4 活性の誘導は認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.3.6、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.5.1)

ラット（雌雄 3 例）に 14 C-本薬 120mg/kg を単回経口投与した 96 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、雄性ラットでそれぞれ 0.016 及び 98.7%、雌性ラットでそれぞれ 0.011 及び 99.0%であった。イヌ（雄性 3 例）に 14 C-本薬 30mg/kg を単回経口投与した 96 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 0.09 及び 96.0%であった。胆管カニューレ処置したラット（雄性 1 例）に本薬 40mg/kg を単回経口投与した 24 及び 48 時間後までの本薬の胆汁中排泄率は、それぞれ 16.8 及び 17.2%であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6.1、4.2.2.6.2)

ヒト肝ミクロソームを用い、本薬と併用される可能性のある薬剤の代謝に及ぼす本薬の影響を検討したところ、ブデソニド、 3 H-ジアゼパム、グリベンクラミド及び 3 H-パロキセチンの代謝に対する IC₅₀ は約 50~100 μ mol/L であり、ジゴキシン、メトプロロール及びシンバスタチンの代謝に対する IC₅₀ は 288 μ mol/L 以上であった。申請者は、臨床用量における血漿中濃度⁵⁹⁾ を基にした推定消化管及び肝臓内濃度の検討、並びにカクテル投与による各 CYP 分子種の基質に対する影響について検討した相互作用試験（C107 試験）結果より、本薬は CYP3A の基質（ジアゼパム、ブデソニド、ジゴキシン及びシンバスタチン）の消化管での代謝を減少させる可能性があるものの、これらの薬剤の用法・用量や薬物動態プロファイルを踏まえると、シンバスタチンを除き代謝による相互作用の可能性は低いと説明している。

イヌ（雄性 3 例）に本薬約 2~5mg/kg を単独又はリトナビル 10mg/kg（12 時間ごとに 3 回）と併用で単回経口投与したとき、本薬の t_{1/2} は延長する傾向を示し、AUC_∞ は約 2~3 倍に増加したが、リトナビルの薬物動態パラメータは、本薬の用量に関わらず同様であった。

(6) その他の薬物動態試験 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.1~4.2.2.7.8)

1) グルクロン酸抱合への影響

ヒト肝ミクロソームを用いて、ビリルビンのグルクロン酸抱合に対する本薬及び RBV の影響について検討したところ、本薬はビリルビンのグルクロン酸抱合を阻害すると推定された [阻害定数 (Ki) : 119 μ mol/L]。また、RBV (150 μ mol/L) を添加したときのビリルビン (1.5 μ mol/L) のグルクロン酸抱合は、非添加時の 84%であった。

2) 肝取り込み及び薬物排出トランスポーターに関する検討

ラット及びヒト肝細胞懸濁液を用い、 3 H-タウロコール酸及び 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体の肝取り込みに及ぼす本薬の影響、並びに 3 H-本薬の肝取り込みに及ぼす他剤の影響について検討した。その結果、本薬 (0.2~20 μ mol/L) は、 3 H-タウロコール酸 (1 μ mol/L) 及び 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (1 μ mol/L) の肝取り込みを阻害した (IC₅₀ : ラット肝細胞でそれぞれ 6.3~7 及び 5.4~6 μ mol/L、ヒト肝細胞でそれぞれ 3.5~4 及び 0.98~1 μ mol/L)。また、 3 H-本薬 (1 μ mol/L) の肝取り込みは、リトナビル (20 μ mol/L)、リファンピシン (20 μ mol/L) 及びシクロス

⁵⁹⁾ 日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤 100mg を 1 日 1 回反復経口投与した国内第Ⅲ相試験 (HPC3008 試験) において、投与 12 週目における本薬の血漿中濃度の C_{max} は 4.26 μ g/mL (5.68 μ mol/L) であった。

ポリン A (20 μ mol/L) により、ラット肝細胞でそれぞれ 19、16 及び 36%減少し、ヒト肝細胞でそれぞれ 18、21 及び 25%減少した。

ヒトのサンドイッチ培養肝細胞を用い、 3 H-タウロコール酸及び 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体の肝取り込み及び胆汁中排泄に及ぼす本薬の影響について検討した。その結果、 3 H-タウロコール酸 (1 μ mol/L) の肝取り込み及び胆汁中排泄に対して、本薬は 0.5 μ mol/L ではほとんど阻害しなかったが (6%以下)、5 μ mol/L ではそれぞれ 47 及び 31%阻害した。また、 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (1 μ mol/L) の肝取り込み及び胆汁中排泄に対して、本薬は 0.5 及び 2 μ mol/L ではほとんど阻害しなかったが (14%以下)、5 μ mol/L ではそれぞれ 72 及び 33%阻害した。

14 C-本薬及び 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (いずれも 1 μ mol/L) は、対照 (mock-transfected HEK293 細胞) と比較して、有機アニオントランスポーター (OATP1B1、OATP1B1*15、OATP1B3 又は OATP2B1) を発現させた HEK293 細胞に多く取り込まれ、リファンピシン (50 μ mol/L) により 3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体の取り込みが低下した。

野生型及び Oatp 1a/1b 欠損型の雄性マウスに、 14 C-本薬 12.5mg/kg を単回経口投与したところ、本薬及び放射能の血漿中濃度は、野生型と比較して Oatp 1a/1b 欠損型で高値を示した。また、本薬及び放射能の肝臓/血漿中濃度比は野生型と比較して Oatp 1a/1b 欠損型で低値を示した。

P-糖タンパク質 (P-gp)、Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)、OATP1B1、bile salt export pump (BSEP) 又は多剤耐性関連タンパク質 2 (MRP2) に対する本薬の *in vitro* 阻害作用について検討したところ、下表のとおり本薬は各基質の取り込みを阻害した。

表 本薬の *in vitro* トランスポーター阻害作用

試験系		被輸送物質 (濃度)	IC ₅₀ (μ mol/L)
細胞	発現タンパク		
Caco-2	P-gp	3 H-タキソール (0.0375 μ mol/L)	85.9
CHO	NTCP	3 H-タウロコール酸 (1 μ mol/L)	0.44~2.16
	OATP1B1	3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (1 μ mol/L)	0.06~0.26
反転膜小胞	BSEP	3 H-タウロコール酸 (0.71 μ mol/L)	1.67~1.77
	MRP2	3 H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (50 μ mol/L)	6.35~19.1
	MRP2	5/6-カルボキシ-2', 7'-ジクロロフルオレセイン (5 μ mol/L)	6.35~19.1

P-gp、breast cancer resistance protein (Bcrp1) (マウス) 又は MRP2 による本薬の輸送について検討したところ、結果は下表のとおりであり、本薬は P-gp、Bcrp1 及び MRP2 の基質であると考えられた。

表 本薬の efflux/influx 比

試験系		被輸送物質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	efflux/influx 比	
				トランスポーター発現	
細胞	発現タンパク			なし	あり
Caco-2	P-gp	本薬 (20 μ mol/L)	なし	—	3.18
			ベラパミル (100 μ mol/L)	—	1.09
LLC-PK1	P-gp	14 C-本薬 (1 μ mol/L)	なし	2.73	20.4
			GF120918 ^{a)} (5 μ mol/L)	1.44	1.54
		14 C-本薬 (1 μ mol/L)	なし	2.17	109
			リトナビル (50 μ mol/L)	1.10	18.2
		3 H-ジゴキシシン (30nmol/L)	なし	2.10	21.0
			リトナビル (50 μ mol/L)	0.99	13.1

試験系		被輸送物質（濃度）	阻害剤（濃度）	efflux/influx 比	
				トランスポーター発現	
細胞	発現タンパク			なし	あり
MDCK II	Bcrp1	¹⁴ C-本薬（1μmol/L）	なし	2.98	74.3
			Ko143 ^{b)} （1μmol/L）	3.30	0.79
		¹⁴ C-本薬（1μmol/L）	なし ^{c)}	0.97	9.68
			リトナビル ^{c)} （50μmol/L）	1.06	8.05
	MRP2	³ H-シメチジン（1μmol/L）	なし ^{c)}	1.31	9.95
			リトナビル ^{c)} （50μmol/L）	1.19	2.88
		¹⁴ C-本薬（1μmol/L）	なし ^{d)}	2.27	18.2
			リトナビル ^{d)} （50μmol/L）	1.86	11.6
		³ H-ビンブラスチン（1μmol/L）	なし ^{d)}	1.16	10.6
			リトナビル ^{d)} （50μmol/L）	0.80	3.03

a) P-gp 及び Bcrp1 の阻害剤、b) Bcrp1 の阻害剤、c) P-gp 阻害剤である PSC833（10μmol/L）添加

d) P-gp 及び Bcrp1 の阻害剤である GF120918（5μmol/L）添加

<審査の概略>

(1) ビリルビンの上昇機序について

機構は、各種 *in vitro* 試験における検討濃度と申請用法・用量での推定本薬濃度に関する考察も踏まえ、ヒトにおける血中ビリルビン濃度上昇（「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（2）安全性について、2）血中ビリルビン上昇について」の項参照）の機序について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非抱合型及び抱合型ビリルビンは主に OATP1B1 によって肝臓に取り込まれた後、非抱合型ビリルビンは UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け、抱合型ビリルビンは MRP2 によって胆汁中に排泄されることが知られている⁶⁰⁾。

日本人 C 型慢性肝炎患者に本薬 100mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（HPC3008 試験）、投与 12 週目における本薬の血漿中総濃度の C_{max} は 4.26μg/mL（5.68μmol/L⁶¹⁾）であり、この値は肝臓の血管側膜に存在している NTCP 及び OATP1B1 に対する IC₅₀ 値（0.06～2.16μmol/L）より高かった。ラットにおける本薬の最高肝臓/血漿中濃度比は 64.6 であったこと、及び 2%BSA 存在下における本薬のヒト肝細胞への取り込みは、ラット肝細胞への取り込みの約 1/3 であったことから、日本人 C 型慢性肝炎患者における本薬の最高肝臓内総濃度は 122μmol/L（= 5.68 × 64.6 ÷ 3）と推定され、当該濃度は BSEP 及び MRP2 に対する IC₅₀ 値（1.67～19.1μmol/L）より高く、グルクロン酸抱合に対する Ki 値及び P-gp に対する IC₅₀ 値（85.9～119μmol/L）と同程度と考えられた。しかしながら、OATP1B1 を含む薬物トランスポーターや薬物代謝酵素に対する有効本薬濃度は、総濃度よりも低いと考えられることから、肝臓内有効本薬濃度は、グルクロン酸抱合に対する Ki 値及び P-gp に対する IC₅₀ 値より低いと推察される。また、本薬は、OATP1B1 の基質（ロスバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチン）の暴露量を増加させたのに対して、UGT1A1 の基質（ラルテグラビル）の暴露量は増加させなかった（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>（5）薬物相互作用の検討」の項参照）。また、NTCP 及び BSEP の障害により肝細胞内胆汁うっ滞が生じると、ビリルビンだけでなく、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）等の肝機能検査値も増加する可能性があるが、国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215 試験、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）の併合データでは、総ビリルビン

⁶⁰⁾ Zhang W et al, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34: 1240-1244, 2007、Campbell SD et al, *Chem Biol Interact*, 182: 45-51, 2009、Miners JO et al, *Toxicology*, 181-182: 453-456, 2002、Jedlitschky G et al, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2: 351-366, 2006

⁶¹⁾ 本薬の分子量 749.94 を用いて算出したモル濃度。

値の上昇に伴って AST 又は ALT が上昇する傾向は認められなかった（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）安全性について、2）血中ビリルビン上昇について」の項参照）。

以上のことを考慮すると、本剤の臨床試験で認められた血漿中ビリルビン濃度の上昇は、主に OATP1B1 や MRP2 の阻害が関与しているものと考えられる。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、血中ビリルビン増加に伴う本剤の安全性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）安全性について」の項で議論したい。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

毒性試験として、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、光毒性試験及び皮膚感作性試験並びに本薬の不純物の毒性試験成績が提出された。なお、本薬を用いた試験においては、特に記載がない限りは本薬を溶媒(PEG400 又は VitE-TPGS/PEG400⁶²⁾)に █████ を添加して完全に溶解した後に過剰な █████ を █████ で中和することにより、本薬の Na 塩を形成させている。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.3.2.2、参考 4.2.3.2.7、参考 4.2.3.2.14 及び参考 4.2.3.2.19）

CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）における骨髓小核試験において、急性毒性が評価された。また、SD ラット（各群雄性 5 例）及びビーグル犬（雌雄各 1 例）における単回経口投与毒性試験並びにアカゲザル（雄性 2 例）における単回経口及び静脈内投与毒性試験成績が提出された。マウスでは 0、500、1000 及び 2000mg/kg の用量で単回経口投与されたところ、2000mg/kg 投与群で死亡は認められず、概略の致死量は 2000mg/kg 超と判断されている。また SD ラットでは 0、50、200 及び 1000mg/kg、ビーグル犬では 0、10、40、160 及び 320mg/kg の用量でそれぞれ単回経口投与されたところ、いずれの試験においても死亡は認められず、概略の致死量はラットで 1000mg/kg 超及びイヌで 320mg/kg 超と判断されている。アカゲザルでは 0、20、150 及び 300mg/kg の用量で単回経口投与並びに 5mg/kg の用量で単回静脈内投与されたところ、死亡は認められず、概略の致死量は経口投与で 300mg/kg 超及び静脈内投与で 5mg/kg 超と判断されている。

（2）反復投与毒性試験

本薬の主な反復投与毒性試験について、マウス（3 カ月間）、ラット（1 カ月間及び 6 カ月間）、イヌ（2 週間、1 カ月間、6 カ月間及び 39 週間）及びサル（14 日間及び 28 日間）における強制経口投与毒性試験成績並びにマウス（13 週間）及びラット（13 週間）における混餌投与毒性試験成績が提出された。本薬投与に関連する主な所見として、マウス及びラットで小葉中心性肝細胞肥大、脾臓の腺房細胞の空胞化（チモーゲン顆粒の減少又はアポトーシスを伴う）及び胃排出遅延、イヌで肝細胞壊死、マウス、ラット及びイヌで十二指腸及び空腸の粘膜先端部の細胞の腫脹又は空胞化等が認められた。イヌにおいては肝臓及び胃腸管の変化は回復性が認められている。また、イヌ 2 週間強制経口投与毒

⁶²⁾ PEG400 に 2.5%vitamin E acetate-D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate を添加した溶液。

性試験では左心室の急性心筋壊死が認められたが、他のイヌにおける反復投与毒性試験並びにマウス、ラット及びサルにおけるすべての反復投与毒性試験では心臓の所見は認められていない。その他、マウス及びラットにおける強制経口投与毒性試験では、気道の炎症が認められたが、本薬及び溶媒 PEG400 の胃排出能阻害による胃排出遅延又は投与製剤の高い粘性及び刺激性によって投与製剤が気道に逆流/吸引され、炎症性/壊死性変化が誘発されたものと判断されている。

強制経口投与毒性試験における本薬の無毒性量（ラット 6 カ月試験 500mg/kg/日及びイヌ 39 週試験 15mg/kg/日）の AUC_{24h} ⁶³⁾ と日本人に本剤を投与したときの AUC_{24h} ⁶⁴⁾ を比較すると、ラット及びイヌでそれぞれ約 0.4～0.6 倍及び約 0.6～0.8 倍とされている。

1) マウス 3 カ月間反復強制経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、150、500 及び 2000mg/kg/日の用量で 3 カ月間強制経口投与された。2000mg/kg/日投与群については死亡・切迫屠殺例が高頻度に認められたため、投与 8 日以降は 1000mg/kg/日に減量して投与された。また、サテライト群（対照群：雌雄各 9 例、本薬投与群：各群雌雄各 15 例）が設けられ、トキシコキネティクスが同用量にて検討された（以下、「TK 群」）。TK 群並びに対照群を含む全群において、死亡・切迫屠殺例が認められた。すべての本薬投与群（TK 群含む）で死因が投与過誤以外であると判断された死亡・切迫屠殺例については、胃の異常内容物（投与製剤）並びに胃又は小腸の膨満が認められたことから、胃排出遅延が死因と判断されており、胃排出遅延に関連した変化として気道に本薬が逆流/吸引したことによる気道の炎症性/壊死性変化が認められた。また 2000/1000mg/kg/日投与群の死亡・切迫屠殺例では脾臓の腫脹・暗色化が認められ、脾腺房細胞の空胞化及びチモーゲン顆粒の減少が高頻度に認められた。生存例については、150mg/kg 以上の投与群ではコレステロールの減少及びアミラーゼの増加、500mg/kg 以上の投与群でリンパ球及び血小板の増加、小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加、脾臓重量の増加及び脾腺房細胞の空胞化、2000/1000mg/kg/日投与群で肝臓重量の増加が認められた。以上より、本試験の無毒性量は求められていない。

2) マウス 13 週間反復混餌投与毒性試験 (4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.6)

CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）に本薬 Na 塩が 0（粉末飼料のみ）、0.5、2 及び 5g eq./kg/日（フリー体換算）の用量で 13 週間混餌投与された。また、TK 群（対照群：各群雌雄各 9 匹、本薬群：各群雌雄各 12 例）も設定された。0.5g eq./kg/日以上で体重増加量の減少、ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、AST、ALT 及び無機リンの増加、コレステロール、アルブミン、トリグリセリド、総タンパク及び A/G 比の減少、肝臓及び脾臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、前胃上皮の過形成及び十二指腸粘膜先端部の細胞の腫脹又は空胞化、2g eq./kg/日群で体重の低値、リパーゼの増加、心臓及び腎臓重量の減少、胃腸管の膨満、前胃上皮の粗ざう化、肝臓の核分裂像の増加、前胃の角化亢進及び空腸粘膜先端部の細胞腫脹又は空胞化が認められた。5g eq./kg/日投与群では、急激な一般状態悪化及び死亡が認められたため、投与 4 又は 5 日に全例を屠殺した。死亡・切迫屠殺例では、胃腸管の膨満、前胃体部の陥凹、前胃上皮の粗ざう化、前胃上皮の過形成、粘膜下の炎症及び浮腫、角化亢進、潰瘍、小葉中心性肝細胞肥大、十二指腸及び空腸粘膜先端部の細胞の腫脹又は空胞

⁶³⁾ ラット（181 日目）は、雄性 30.2µg·h/mL 及び雌性 52.7µg·h/mL であり、イヌ（273 日目）は、雄性 47.4µg·h/mL 及び雌性 70.1µg·h/mL であった。

⁶⁴⁾ 前治療再燃患者に対して本薬 100mg を 1 日 1 回、12 週間投与時の国内第Ⅲ相試験（HPC3008 試験）成績における AUC_{24h} は 82.8µg·h/mL であった。

化、膵腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少又は好塩基性の変化並びに腺房細胞の空胞化、胸腺の退縮又は萎縮並びに腸間膜リンパ節の萎縮脂肪化及び細胞密度の減少等が認められた。以上より、本試験の無毒性量は求められていない。

本薬 Na 塩 5g eq./kg/日投与で忍容性が認められなかったことから、3g eq./kg/日の忍容性を検討するために、CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）に本薬 Na 塩 0（粉末飼料のみ）及び 3g eq./kg/日（フリー体換算）が 13 週間混餌投与された。また、TK 群（対照群：雌雄各 9 例、本薬群：各群雌雄各 12 例）も設定された。TK 群の 3g eq./kg/日投与群では雌性 1 例が急激な一般状態悪化により投与 11 週に屠殺され、胃腸管の膨満、少数の胃体部粘膜の暗色陥凹、肺のうっ血斑及び副腎の暗色化が認められた。3g eq./kg/日投与群の生存例では、円背位、活動性低下、痩せ、蒼白、腹部膨満、立毛及び体温低下等が認められ、血液学的検査及び病理組織学的検査において、先に実施した試験（4.2.3.2.4）の 5g eq./kg/日群で認められた所見の他に、赤血球及び赤血球関連パラメーターの減少、赤血球大小不同及び小赤血球症、リンパ球及び総白血球の増加、副腎 X 帯の空胞減少及び明瞭化、副腎皮質の萎縮並びに卵巣の黄体数減少等が認められた。以上より、本薬 Na 塩 3g eq./kg/日の忍容性は認められず、無毒性量は求められていない。

3) ラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2.9）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、50、150 及び 500mg/kg/日の用量で 1 カ月間強制経口投与され、0 及び 500mg/kg/日投与群については、回復群として各群雌雄各 5 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。150mg/kg/日以上投与群において、アルブミンの減少及びカリウムの減少、500mg/kg/日投与群で ALT の増加、総タンパクの減少、無機リン及びコレステロールの増加、尿検査における尿潜血、赤血球の増加及び扁平上皮細胞の増加、副腎重量増加が認められたが、いずれの所見も 1 カ月の休薬期間終了時には完全に回復した。以上より、本試験で認められた臨床検査値の変化はいずれも関連する病理組織学的変化を伴わないことから、無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

4) ラット 6 カ月間反復強制経口投与毒性試験（4.2.3.2.10）

SD ラット（各群雌雄各 30 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、50、150 及び 500mg/kg/日の用量で 6 カ月間強制経口投与され、各群雌雄各 10 例は投与 3 カ月後に中間屠殺された。対照群を含むすべての投与群において死亡、喰殺又は切迫屠殺例が認められたが、発現例数に用量依存性は認められず、死因は投与過誤又は投与製剤の吸引による気道の炎症と判断されている。50mg/kg/日以上投与群で網状赤血球の減少、尿検査における濃い色調の尿、尿比重の増加及び一過性の尿 pH の低下が認められ、150mg/kg/日以上投与群で総タンパク及びアルブミンの減少、一過性のクレアチニンの増加、一過性のマグネシウム及びカリウム減少、無機リン増加及び尿素窒素の減少が認められ、500mg/kg/日投与群でクロール及びナトリウム増加、カルシウム減少及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）短縮が認められた。以上より、本試験で認められた臨床検査値の変化はいずれも関連する病理組織学的変化を伴わないことから、無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

5) ラット 13 週間反復混餌投与毒性試験（4.2.3.2.13）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 Na 塩 0（粉末飼料のみ）、500、1000 及び 2000mg eq./kg/日の用量 13 週間混餌投与された。500mg eq./mg/kg 以上の投与群で便退色、体重増加量及び摂餌量の

減少、トリグリセリドの減少及び小葉中心性肝細胞肥大、1000mg eq./mg/kg 以上の投与群で摂餌効率の減少及びリパーゼの増加、2000mg eq./mg/kg 投与群で胆汁酸の増加及び空腸粘膜先端部の細胞の空胞化が認められたが、胆汁酸の増加については個体差が大きかったため本薬投与との関連性は明らかでないと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は求められていない。

6) イヌ 2 週間反復強制経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.15)

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（媒体：VitE-TPGS/PEG400）、10、40、120（雌性）及び 160（雄性）mg/kg/日の用量で 2 週間強制経口投与された。40mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例及び 120mg/kg/日投与群の雌 1 例で死亡又は切迫屠殺例が認められ、10mg/kg/日投与群の雄 1 例で一般状態の顕著な悪化が認められたが、これらの個体における死因又は一般状態の悪化の原因は投与製剤が肺に吸引されたことによる気管支肺炎と判断されており、40mg/kg/日投与群の切迫屠殺例（雌性）については肝細胞の壊死巣も認められた。40mg/kg/日以上投与群では流涎、総ビリルビン、直接ビリルビン及び ALT の増加、120 及び 160mg/kg/日投与群では体重及び摂餌量の減少、コレステロールの減少、肝細胞の壊死巣及び毛細胆管の胆汁うっ滞が認められた。また、120 及び 160mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例で急性心筋壊死（左心室）が認められ、さらに心筋壊死が認められた雄性では壊死性動脈症（胃から直腸、膀胱及び唾液腺周囲の脂肪組織の中動脈）が認められた。なお、心電図及び心筋バイオマーカー〔心臓トロポニン I 及びクレアチンキナーゼ-MB 等〕に本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

7) イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 (4.2.3.2.16)

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、10、30 及び 90mg/kg/日の用量で 1 カ月間強制経口投与され、0 及び 90mg/kg/日投与群については、回復群として各群雌雄各 2 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。30mg/kg/日以上投与群で粘液便、体重減少、網状赤血球の減少、コレステロールの減少、ALT の増加、多巣性肝細胞壊死が認められ、90mg/kg/日投与群で摂餌量減少、流涎、軟便又は粘液便の頻度又は程度の増加、血便、APTT 短縮、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、総ビリルビン（直接及び間接ビリルビン）の増加、総タンパク及びアルブミンの減少、AST、ALP 及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加が認められた。なお、心電図、心拍数及び心臓トロポニン I 及びフォン・ビルブランド因子に本薬投与による変化は認められていない。いずれの所見についても、1 カ月間の休薬期間終了時に回復した。以上より、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

8) イヌ 6 カ月間反復強制経口投与毒性試験 (4.2.3.2.17)

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、5、15 及び 45mg/kg/日の用量で 6 カ月間強制経口投与された。45mg/kg/日投与群で軟便、粘液便、便退色及び流涎の頻度増加、体重及び体重増加量の減少、網状赤血球の減少、フィブリノーゲンの増加、総ビリルビン（直接及び間接ビリルビン）の増加、ALT、ALP 及び AST の増加、トリグリセリドの減少、尿検査における一過性のビリルビン及びウロビリノーゲンの増加、肝臓重量の増加、多巣性肝細胞壊死、肝臓における巣状又は多巣性のクッパー細胞又はマクロファージの褐色色素沈着（ヘモジデリン）、肝臓における門脈又は門脈周囲の混合型炎症細胞浸潤並びに十二指腸及び空腸粘膜先端部の細胞の空胞化（脂肪滴）が認められた。なお、心電図及び心拍数に本薬投与による変化は認められていない。以上より、本試験の無毒

性量は 15mg/kg/日と判断されている。

9) イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 (4.2.3.2.18)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 例) に本薬 0 (媒体: PEG400)、5、15 及び 45mg/kg/日の用量で 39 週間強制経口投与され、0 及び 45mg/kg/日投与群については、回復群として各群雌雄各 2 例が追加され、13 週間休薬後の回復性が検討された。5mg/kg/日以上投与群で ALP の増加、15mg/kg/日以上投与群で ALT の増加、コレステロールの減少及び胆汁酸の増加傾向が認められ、病理組織学的所見として小腸の絨毛上皮先端部の空胞化又は乳び腔拡張が認められたが、毒性学的意義は低いと判断されている。45mg/kg/日投与群における ALT、ALP 及び胆汁酸の増加は顕著であった。いずれの所見も 13 週間の休薬期間終了時には完全に回復した。なお、心電図に本薬投与による変化は認められていない。以上より、本試験の無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

10) サル 14 及び 28 日間反復強制経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.19)

雄性アカゲザル 2 例に本薬 0 (溶媒: VitE-TPGS/PEG400) を、6 例に本薬 200mg/kg/日を強制経口投与したところ、200mg/kg/日投与群の 1 例は初回投与 1.5 時間後に重篤な症状が認められたため、投与 2.5 時間後に切迫屠殺されており、一般状態悪化は肺に重篤な所見 (壊死性細気管支炎及び出血性気管支肺炎) が認められたこと、血漿及び肺から高濃度の本薬が検出されたこと及び投与 1.5 時間後までは一般状態の変化は認められなかったことから、投与製剤が肺に吸引されたためと判断されている。その他の 200mg/kg/日投与群生存例についても赤色便が認められたことから投与 4 日に投与が中止された。生存例については便の潜血反応は陰性であり、初回投与後に総ビリルビン、直接ビリルビン及び AST の増加が認められた。

雄性アカゲザル 2 例に本薬の溶媒 (VitE-TPGS/PEG400) を、5 例に本薬 20mg/kg/日を 14/15 日間強制経口投与したところ、20mg/kg/日投与群で流涎、嘔吐及び AST の増加が認められた。また、20mg/kg/日投与群の 2 例を剖検したところ、1 例で多巣性気管支肺炎及び多巣性胸膜炎 (異物を伴う) が認められ、投与製剤を肺に吸引したことに起因する所見と判断されている。

雄性アカゲザル 2 例に本薬の溶媒 (VitE-TPGS/PEG400) を、3 例に本薬 60mg/kg/日を 28 日間強制経口投与したところ、60mg/kg/日投与群で総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められたが、心電図及び心エコー検査を含め、他の検査項目に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.3 及び 4.2.3.3.2.2、参考 4.2.3.3.2.1)

本薬の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた末梢血及び骨髓小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。なお、遺伝毒性試験についてはマウスを用いた小核試験を除き、DMSO に溶解した本薬 () が用いられた。

(4) がん原性試験

がん原性試験について、本薬は臨床推奨投与期間が 12 週間を超えないこと、遺伝毒性試験成績より遺伝毒性は認められていないこと並びにラット及びイヌ反復投与毒性試験で前がん病変又は増殖性病変が認められていないこと等から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、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及び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並びにラット及びマウス⁶⁵⁾における胚・胎児発生に関する試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、マウス及びラットの母動物では一般状態悪化、マウスの胎児では全胚吸収、後期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、低体重を伴わない用量からの骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加及び胎児体重の減少、ラット出生児に対しては離乳時の体重低値、離乳後の体重増加量の減少、空中立ち直り反応の獲得日の遅延、自発運動量の減少及び膈開口の遅延等の影響が認められた。マウス及びラットにおける胚・胎児発生に関する試験における胎児に対する無毒性量（各 150mg/kg/日未満及び 500mg/kg/日）の AUC とヒトに本剤を投与したときの AUC⁶⁴⁾ を比較すると、マウス及びラットにおいてそれぞれ約 1.1 倍未満及び約 0.4 倍とされている。

1) ラット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)

SD ラット（各群雌雄各 24 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、50、150 及び 500mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、雄性には交配前 4 週間から剖検日まで、雌性には交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで強制経口投与された。500mg/kg/日投与群では、雄性で流産及び呼吸音の異常が散発的に認められたが、その他には雌雄親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、本試験における親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は、500mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける予備試験（参考 4.2.3.5.2.1）

妊娠 CD-1 マウス（各群 6 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、150、500、1000 及び 2000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与された。母動物については 1000mg/kg/日投与群の 2 例が妊娠 12 日及び 15 日に死亡したが死因は不明とされている。1000mg/kg/日以上投与群で軟便、2000mg/kg/日投与群では眼瞼下垂及び投与前期（妊娠 6～11 日）に摂餌量の減少が認められたが、その他には本薬投与による変化は認められなかった。胎児では、1000mg/kg/日投与群の 6/50 例及び 2000mg/kg/日投与群の 4/64 例で外脳症及び舌突出が認められ、2000mg/kg/日投与群では胎児体重の減少も認められた。

② マウスにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 CD-1 マウス（各群 19～23 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、150、500 及び 1000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与された。母動物については 1000mg/kg/日投与群の 2/22 例で一般状態悪化、体重及び摂餌量減少が認められ、妊娠 10 日に切迫屠殺され、これらの動物では全胚吸収が認められたが、生存例では本薬投与による変化は認められなかった。胚・胎児については、150mg/kg/日以上投与群で、骨格変異（第 14 肋骨）の発生頻度増加が用量相関的に認められ、500mg/kg/日以上投与群で骨化遅延（頭蓋骨、胸椎、中手骨又は中足骨）の発生頻度増加及び 1000mg/kg/日投与群で後期吸収胚の数及び着床後胚損失率の増加並びに胎児体重の減少が認め

⁶⁵⁾ ウサギを胎児試験に用いることを想定して、様々な投与製剤及び投与経路を検討したが、ウサギにおいては本薬のクリアランスが高く、暴露量が非常に低いことが示されたため、胎児試験ではラットの他にマウスが用いられた。

られた。また、骨化遅延については、1000mg/kg/日投与群に限っては、胎児体重減少との関連性が示唆されたが、500mg/kg 投与群では体重低値を伴っていなかった。生存胎児数及び性比に異常は認められていない。以上より、本試験の無毒性量は、母動物に対して 500mg/kg/日及び胚・胎児の発生に対して 150mg/kg/日未満と判断されている。

③ ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠 SD ラット（各群 21～24 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、50、150 及び 500mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで強制経口投与された。母動物については 500mg/kg/日投与群で、投与初期（妊娠 6～9 日）に摂餌量減少が認められたが、一過性であり、体重への影響が認められていないことから毒性学的意義は低いと判断されている。母動物にはその他に本薬投与による変化は認められなかった。胎児については、いずれの投与群においても本薬投与による変化は認められなかった。以上より、本試験における母動物及び胎児に対する無毒性量は、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 (4.2.3.5.3.2)

妊娠 SD ラット（各群 24 例）に本薬 0（媒体：PEG400）、150、500 及び 1000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から授乳 20 日まで強制経口投与された。母動物については 1000mg/kg/日投与群において 2 例が異常呼吸音又は喘ぎ呼吸を伴う呼吸困難のため、妊娠 10 及び 18 日に屠殺された。150mg/kg/日以上の投与群において、体重増加量及び摂餌量減少、500mg/kg/日以上の投与群において異常呼吸音及び便退色、1000mg/kg/日投与群で妊娠 20 日の体重低値が認められたが、授乳 21 日の体重は媒体投与群と本薬投与群に差は認められなかった。F1 出生児については、150mg/kg/日以上の投与群で授乳期間中の体重増加量減少及び離乳時の体重減少が認められ、500mg/kg/日以上の投与群では約 35 日齢以降も体重は低値であり、空中立ち直り反応の獲得日の遅延及び雌性で膈開口の遅延が認められ、低体重との関連性が示唆された。1000mg/kg/日投与群では約 35 日齢以降雄性は屠殺時まで、雌性は交配日までの全期間で体重増加量の減少が認められ、自発運動量の減少が認められた。離乳後の運動協調性、学習及び記憶、包皮分離、交尾率、生殖能及び F2 初期胚のパラメータに本薬投与による変化は認められなかった。以上より、本試験における母動物及び出生児に対する無毒性量は、150mg/kg/日未満と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウシ角膜混濁及び透過性 (BCOP) 試験 (参考 4.2.3.6.1)

ウシ摘出角膜を本薬の 20%懸濁液（溶媒：生理食塩水）で 4 時間処理した後、角膜の混濁度及び色素透過率から *in vitro* スコアを算出したところ、角膜の混濁度及び透過性のわずかな増加が認められた。以上より、本薬の 20%懸濁液は軽度な眼刺激性を有すると判断された。

2) *in vitro* 光毒性試験 (4.2.3.6.2)

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を本薬（DMSO に溶解し、EBSS で希釈）の 0.93～118.7µg/mL で処理し、UVA 照射時 (5J/cm² で 50 分間) 又は非照射時の細胞生存率をニュートラルレッドの取り込み法により測定した結果、本薬の Photo-Irritancy-Factor (PIF) は 15.917、Mean Phototoxic Effect (MPE) は 0.682 であり、本薬は光毒性 (PIF ≥ 5、MPE ≥ 0.15) を有することが示された。

3) *in vitro* 光毒性試験 (2 回目) (4.2.3.6.3)

本薬の *in vitro* 光毒性をアルブミン存在下で検討した。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を本薬(DMSO に溶解し、EBSS で希釈) の 0.98~125 μ g/mL で処理し、さらにウシ血清アルブミン (BSA) の 0、2 及び 5g/100mL を添加して、UVA 照射時 (5J/cm² で 50 分間) 又は非照射時の細胞生存率をニュートラルレッドの取り込み法により測定した結果、本薬は BSA 添加の有無にかかわらず、光毒性 (PIF ≥ 5 、MPE ≥ 0.15) を有することが示された。なお、PIF [非照射時 50%有効量 (ED₅₀) 値/照射時 ED₅₀ 値] 及び非照射時 ED₅₀ 値は BSA 添加量に依存して増加が認められたが、照射時の ED₅₀ 値は BSA 添加時においても低値のままであったことから、光毒性の増加を示すものではないと判断されている。

4) マウス局所リンパ節試験 (4.2.3.6.4)

CBA/CaOlaHsd マウス (各群雌性 4 例) の耳介に、DMF に溶解した本薬溶液 25 μ L を 0、2.5、5 及び 10%の濃度で 1 日 1 回、3 日間塗布し、試験 5 日目にトリチウム標識チミジン (³H-TdR) を静脈内投与し、さらに約 5 時間後に左右の耳介リンパ節を摘出して ³H-TdR の取り込みを測定し、刺激指数を算出した結果、本薬投与群の刺激性指数はいずれも <3 であり、本薬は皮膚感作性を示さないと判断された。

5) ウサギ皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6.5)

NZW ウサギ (雌性 2 例及び雄性 1 例) の刈毛した皮膚に本薬の 0.5g (1%水溶液) をガーゼパッチで 4 時間塗布 (塗布部位は半閉塞包帯で被覆) し、ガーゼパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚を観察した結果、いずれの観察時間においても刺激反応は認められず、本薬は皮膚刺激性を示さないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験

原薬に「安全性確認の必要な閾値」^{15),16)}である 0.15%を超える不純物が 5 種類 (類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D* 及び類縁物質E*) 含まれるため、これらの不純物の安全性を確認するために他の反復投与毒性試験に用いたバッチでは含有されていなかった 類縁物質C* を ■%含有するバッチ (■■■■バッチ) を用いたラット 2 週間反復強制経口投与毒性試験及び 5%の各不純物を添加した遺伝毒性試験が実施された。類縁物質C*を除く 4 種類の不純物については、マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験に用いた被検薬に含有されていたため、これらの反復投与毒性試験成績に基づいて安全性が判断された。以上より、当該 5 種類の不純物の安全性は確認されたと判断されている。

① ■■■■バッチを用いたラット 2 週間反復強制経口投与試験 (4.2.3.7.6.1)

SD ラット (各群雌雄 5 例) に本薬 0 (媒体: PEG400)、150 及び 500mg/kg/日の用量で 2 週間強制経口投与された。500mg/kg/日投与群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少並びにコレステロールの増加が認められたが、他に所見が認められないことから毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、本試験で用いたバッチの毒性プロファイルは先に実施した毒性試験における本薬の毒性プロファイルと類似していたと判断されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

② 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6.2～9)

5%の各不純物（類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C* 及び 類縁物質D/類縁物質E*）を添加した本薬（媒体：DMSO、 無添加）を使用して、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

2) ウシ角膜混濁及び透過性 (BCOP) による比較試験 (参考 4.2.3.7.7.3)

マウス 3 カ月間及びラット 6 カ月間反復強制経口投与毒性試験において、本薬の投与により気道の炎症が認められたため、本薬の製剤の刺激性を BCOP 試験により評価した。本薬 0、25、50、100 及び 200mg/mL を 2 種類の媒体（ 及び 添加 PEG400 又は 0.5%メチルセルロース水溶液）に溶解又は懸濁し、ウシ摘出角膜を 10 分間又は 4 時間処理した後、角膜の混濁度及び色素透過率から *in vitro* スコアを算出した。PEG400、生理食塩水（陰性対照）並びに陽性対照として 100%DMF 及び 20%imidazole についても同様に検討した。その結果、媒体のみでは、PEG400 は 4 時間処理後に軽度の刺激性が認められ、 及び 添加 PEG400 では、いずれの処理時間でも重度の刺激性が認められ、0.5%メチルセルロース水溶液では、4 時間処理後に刺激性なし又は軽度の刺激性を示した。本薬の 及び 添加 PEG400 製剤では、10 分間処理後の角膜刺激性は、なし～軽度であり、病理組織学的検査で角膜上皮の傷害は認められなかったが、4 時間処理後の角膜刺激性は中等度～重度であり、病理組織学的検査で重度の角膜上皮の傷害が認められた。本薬の 0.5%メチルセルロース水溶液製剤では、4 時間処理後には懸濁液がペースト状となり重度の沈殿が認められたため、*in vitro* スコアは評価できなかったものの、病理組織学的検査では 50mg/kg 以上で軽微な角膜上皮の傷害が認められた。

3) 肝細胞を用いる細胞毒性試験 (参考 4.2.3.7.7.4)

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト肝細胞に対する本薬（溶媒：DMSO、 無添加）の細胞毒性を検討した。各種初代培養細胞を本薬の 0.5～100μmol/L で 23～28 時間処理し、乳酸脱水素酵素（LDH）放出、ニュートラルレッド取込み及び ATP の含量を測定したところ、各測定項目の ED₅₀ 値はヒトで 5.49～34.5μmol/L (4.12～25.9μg/mL) であり、各動物種間で大きな差は認められなかった。なお、血漿中の本薬タンパク非結合体は極めて微量であること及び培地にタンパクは含まれないことを考慮すると、上記の ED₅₀ をヒトに外挿することはできないと考えられる。

<審査の概略>

(1) 3 剤併用時の安全性について

機構は、本薬のイヌ反復投与毒性試験において、肝細胞壊死が認められており、無毒性量における暴露量が臨床暴露量を下回ること及び RBV の非臨床毒性試験においても肝臓への影響が認められている⁶⁶⁾ ことを踏まえ、3 剤併用投与時に肝臓への影響が増強する可能性はないか、また臨床において肝機能検査を定期的実施する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床毒性試験からは、RBV と同様に本薬でも ALT 又は AST 上昇を伴う肝細胞壊死が認められたことから、PegIFN、RBV 及び本薬の 3 剤を併用投与することにより肝臓への影響が増強することはい

⁶⁶⁾ コペガス錠 200mg（リバビリン）審査報告書（平成 18 年 12 月 7 日付）

定できないと考える。しかしながら、ヒトで3剤併用により薬物動態学的な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられ、国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215 試験、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）でも、血中ビリルビンの一過性の上昇が認められたものの、ALT 及び AST の上昇を伴うものではなく、3 剤併用群で肝臓への影響については大きな問題となっていない。また、血中ビリルビンの一過性の上昇については、非臨床試験の結果から、本薬によるビリルビンの肝臓への取り込み及び胆汁酸排泄に関与する主要なトランスポーターの阻害が関与していると推察されている。したがって、臨床での肝機能のモニターは C 型慢性肝炎患者で通常実施されている定期的な肝機能検査で十分であると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承するものの、本薬の臨床使用における3剤併用投与時の肝臓への影響については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について」の項で議論することとしたい。

(2) マウス及びラットで認められた膵臓への影響について

機構は、反復投与毒性試験において、マウス及びラットでは膵臓への影響〔膵臓重量の増加、形態変化（腺房細胞の空胞化、チモーゲン顆粒の減少又は好塩基性変化及びアポトーシス）及びアミラーゼ/リパーゼの増加〕が認められたのに対し、イヌ及びサルでは膵臓への影響が認められていないことから、種差が生じた要因及び膵臓への影響のヒトへの外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

種差が生じた要因として、強制経口投与時の投与容量の差異及びトリプシン阻害物質に対する感受性の種差が考えられる。強制経口投与時の投与容量について、げっ歯類では 5～10mL/kg であったのに対し、イヌ及びサルでは 1～2mL/kg であったため、げっ歯類では本薬と小腸との接触時間が長くなり、腸管での暴露量が高くなったと考えられる。このことにより、本薬は膵臓プロテアーゼ阻害活性を有すること (4.2.1.1.2) から、本薬の腸管内での局所的なプロテアーゼ阻害薬としての作用が発現しやすくなったと考えられる。また、トリプシン阻害物質に対する感受性には種差があることが報告されており、生の大豆粉（既知のトリプシン阻害物質）を混餌投与したとき、ラットでは膵臓の腫脹が認められるが、ブタ及びサルでは膵臓の腫脹は認められないこと⁶⁷⁾並びに相対的に膵重量の重い（膵臓重量が体重の 0.3%超）ラット及びマウス等では、相対的に膵重量の軽い（膵臓重量が体重の 0.3%未満）イヌ、ブタ及びヒト等と比較して、トリプシン阻害物質による膵臓肥大が生じやすいとの報告⁶⁸⁾がある。

げっ歯類を用いた毒性試験において、強制経口投与の場合は粘性の高い投与製剤を用いて高用量を高容量で投与したため、また混餌投与の場合は本薬の混合飼料を継続的に動物が摂取したため、いずれの試験でも胃腸管内での局所的な暴露時間がヒトの臨床投与時と比較して長かったと考えられることを踏まえると、膵臓のプロテアーゼに対する本薬の局所的な阻害作用はヒトに比べてげっ歯類でより強く、かつ長時間持続したことによると考えられる。

以上より、膵臓への影響がヒトで生じる可能性は低いと考える。また、国内臨床試験において、胃腸障害関連事象の発現割合は本剤併用投与群で対照群（PegIFN 及び RBV 併用投与群）と比較して低く、リパーゼ及びアミラーゼの経時的推移に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

⁶⁷⁾ Struthers BJ et al, *J Nutr*, 113: 86-97, 1983

⁶⁸⁾ Liener I et al, *J Am Oil Chem Soc*, 56: 121-129, 1979

機構は、脾臓への影響がヒトでは生じる可能性が低いとの申請者の説明を了承した。

(3) 光毒性について

機構は、*in vitro* 光毒性試験が陽性となっていること及び国内臨床試験において発現頻度は低いものの、本剤投与群のみで光線過敏関連事象が認められていることを踏まえ、本薬の臨床における光毒性のリスク及び光毒性試験成績を添付文書に記載する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人健康成人に本薬を投与した光安全性試験（C125 試験）では臨床上問題となる皮膚における光線過敏症は示さないと考えられた。しかしながら、*in vitro* 光毒性試験は陽性であり、国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215 試験、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）では、発現割合は低かったものの、本剤投与を受けた被験者のみに光線過敏関連事象が認められ⁶⁹⁾、また海外第Ⅲ相試験（C208、C216 及び HPC3007 試験）の併合解析において、発現割合は低かったものの光線過敏関連有害事象の発現頻度は本剤投与群でプラセボ群よりも高く⁷⁰⁾、特に本剤 150mg 12 週投与群の 2 例に重篤な有害事象と判断された光線過敏性反応が認められた。

以上より、添付文書に光毒性試験の結果を記載して注意喚起をする。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験として、日本人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験 1 試験及び食事の影響試験 1 試験、並びに外国人健康成人を対象とした臨床試験 5 試験（相対的 BA 試験 4 試験及び食事の影響試験 1 試験）の成績が提出された。本項においては、主に日本人を対象とした生物薬剤学試験について記述する。

ヒト血漿中の本薬濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法：定量下限 2.00ng/mL）が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

(1) 相対的 BA 試験

1) 日本人健康成人を対象とした相対的 BA 試験（5.3.1.2.1：HPC1003 試験<2012 年 4 月～2012 年 6 月>）

日本人健康成人男性 69 例〔パネル⁷¹⁾ 1：36 例、パネル 2：33 例（薬物動態評価例数）〕を対象に、国内第Ⅱ相試験用 F020 製剤（ mg/カプセル）及び国内第Ⅲ相試験用 G008 製剤（ mg/カプセル）を空腹時⁷²⁾ 及び食後⁷³⁾ に 100mg 単回経口投与したときの BA の検討を目的として二期交叉比較試験

⁶⁹⁾ 国内 5 試験併合において、本剤群 1.1%（5/436 例）及び対照群 0%（0/73 例）に認められた。

⁷⁰⁾ 海外第Ⅲ相試験併合において、本剤群 3.3%（26/781 例）及び対照群 0.5%（2/397 例）に認められた。

⁷¹⁾ パネル 1 では、空腹時に単回投与、パネル 2 では、食後に単回投与することと設定された。

⁷²⁾ 最低 10 時間の絶食後に各製剤が投与された。

⁷³⁾ 和朝食（総カロリーとして約 700kcal、低脂肪食）を摂取後 10～15 分以内に各製剤が投与された。

が実施された⁷⁴⁾。

空腹時投与において、F020 製剤及び G008 製剤の最高血漿中濃度 (C_{\max}) 及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{last}) の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.10 [0.99, 1.22] 及び 1.09 [0.99, 1.19] であった。

食後投与において、F020 製剤及び G008 製剤の C_{\max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.99 [0.93, 1.06] 及び 0.98 [0.93, 1.02] であった。

(2) 食事の影響試験

1) 日本人健康成人を対象とした食事の影響試験 (5.3.1.2.5 : HPC1007 試験<2012 年 6 月～2012 年 7 月>)

日本人健康成人男性 23 例 (薬物動態評価例数) を対象に、国内第Ⅲ相試験用 G008 製剤 (■mg/カプセル) を 100mg 単回経口投与したときの食事の影響を検討することを目的として二期交叉比較試験が実施された。空腹時投与では最低 10 時間の絶食後に薬剤が服薬され、食後投与では標準的朝食 (総カロリーとして約 450kcal) の摂取後 10～15 分以内に 1 カプセルが投与された⁷⁵⁾。

空腹時及び食後投与において、 C_{\max} 及び AUC_{∞} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.02 [0.87, 1.19] 及び 0.97 [0.84, 1.12] であった。

2) 外国人健康成人を対象とした食事の影響試験 (参考 5.3.1.2.6 : C116 試験<2011 年 3 月～2011 年 6 月>)

外国人健康成人 24 例 (薬物動態評価例数) を対象に、海外第Ⅲ相試験用 G007 製剤 (■mg/カプセル) を 150mg 単回経口投与したときの食事の影響を検討することを目的として三期交叉比較試験が実施された。空腹時投与では最低 10 時間の絶食後に薬剤が服薬され、食後投与では、標準的朝食 (総カロリーとして 533kcal) 又は高脂肪朝食 (総カロリーとして 928kcal) の各朝食の摂取開始から 30 分後に 1 カプセルが投与された⁷⁶⁾。

空腹時投与と標準的朝食の食後投与における C_{\max} 及び AUC_{∞} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.60 [1.30, 1.96] 及び 1.69 [1.36, 2.08] であり、空腹時投与と高脂肪朝食の食後投与における C_{\max} 及び AUC_{∞} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.49 [1.22, 1.82] 及び 1.61 [1.33, 1.93] であった。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、日本人では食事による本薬の薬物動態パラメータの変化がほとんど確認されなかったのに対し、外国人では、空腹時投与と比較して食後投与により C_{\max} 及び AUC_{∞} が約 1.6 倍上昇していることから、本薬の暴露に対する食事の影響に国内外で差が認められたことについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は pH の低下に伴いその溶出性の低下が認められており (0.1mol/L 塩酸、pH4.5 リン酸塩緩衝液

⁷⁴⁾ 各投与観察期間の間には 9 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

⁷⁵⁾ 各投与観察期間の間には 9 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

⁷⁶⁾ 各投与観察期間の間には 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

及び pH6.8 リン酸塩緩衝液条件下での比較)、空腹時の消化管内 pH は食後と比べ低いことから⁷⁷⁾、本剤を空腹時に経口投与したときの消化管内での溶出性は食後投与と比較して低下する可能性が考えられる。また、■mg 製剤では、■mg 製剤に比べ用量が高いことから溶出性の変動の影響をより受けやすくなる可能性があると考えられた。

また、日本人を対象とした食事の影響試験 (HPC1007 試験) では、和朝食 (約 450kcal) 摂取後、200mL の水で服薬され、外国人を対象とした C116 試験では、洋朝食 [標準食 (533kcal) 又は高脂肪食 (928kcal)] 摂取後、240mL の水で服薬されており、国内外で異なっていたが、実施した海外食事の影響試験 (C116 試験) より、食事の内容は本薬の暴露量の増加の程度に影響しないことが示唆されている。一方、服薬時の飲水量の違いにより、国内外の食事の影響試験 (国内: HPC1007 試験、海外: C116 試験) での投与量を考慮した服薬後の消化管内腔での理論上の最高薬物濃度は、日本人で 0.5mg/mL (100mg/200mL)、外国人で 0.625mg/mL (150mg/240mL) となることから、外国人を対象とした C116 試験では、消化管内腔における薬物量に対する水分量が日本人を対象とした HPC1007 試験と比較して少なかったと考えられ、空腹時投与条件下における本剤の溶出性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

以上より、日本人では食事による本薬の暴露量の変化がほとんど確認されなかったのに対し、外国人では食事により約 1.6 倍程度 C_{max} 及び AUC_{∞} が上昇した要因として、本剤の投与量の差異及び服薬時の飲水量の差異により、本剤の溶出性に影響を及ぼした可能性が考えられる。

機構は、申請者の考察により要因とされた投与量の差異及び服薬時の飲水量の差異が本薬の吸収に影響を及ぼした可能性を否定するものではないが、国内外で差異が認められた要因は明確になっておらず、食事の影響がなかったと判断することは困難と考える。しかしながら、以下の点より、本剤の臨床使用において、水分量を含め、食事に関する注意喚起を行う必要性は高くないと考える。

- 外国人健康成人を対象とした食事の影響試験 (C116 試験) では C_{max} 及び AUC_{∞} が約 1.6 倍上昇しているものの、有害事象の発現率は食事の有無によらず同程度であり⁷⁸⁾、忍容性は良好であったこと及び外国人 C 型慢性肝炎患者への本剤 150mg 投与と日本人 C 型慢性肝炎患者への本剤 100mg 投与では、暴露量が同程度であったこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 本薬の薬物動態について」の項参照)。
- 日本人 C 型慢性肝炎患者の暴露量は日本人健康成人と比較して高かったものの (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 患者における薬物動態について」の項参照)、C 型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験⁷⁹⁾ (第Ⅱ相試験: C215、第Ⅲ相試験: HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験) における安全性データより (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について」の項参照)、安全性上の特段の懸念はないと考えること。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、評価資料として日本人健康成人男性を対象と

⁷⁷⁾ 旭 博史 ほか、*日消外会誌*, 17(10): 1803-1807, 1984

⁷⁸⁾ 空腹時投与、標準食の食後投与及び高脂肪食の食後投与における有害事象発現率は、それぞれ 37.5% (9/24 例)、29.2% (7/24 例) 及び 25.0% (6/24 例) であった。

⁷⁹⁾ 本剤の服用に関する食事の規定はなされていない。

した第Ⅰ相試験 1 試験、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 試験 1 試験、日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 4 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第Ⅰ相試験 2 試験、外国人肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 2 試験、外国人健康成人又はメサドンの維持療法を受けている外国人被験者を対象とした薬物相互作用試験 12 試験、光安全性試験 1 試験、外国人患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験の成績が提出された。本項においては、主に日本人を対象とした臨床薬理試験について記述する。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

Caco-2 細胞単層膜を用いた本薬の細胞膜透過性に関する検討、ヒト血漿、HSA 及び AGP を用いた血漿タンパク結合の検討、各種薬物トランスポーターに関する検討、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝に関する検討及びヒト肝細胞を用いた CYP に及ぼす影響の検討が行われた（「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）分布、（3）代謝、（5）薬物相互作用、（6）その他の薬物動態」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：C109 試験＜2008 年 8 月～2008 年 11 月＞）

日本人健康成人男性 24 例（薬物動態評価例：各群 8 例）を対象に、本薬（F002 液剤）100、200 及び 400mg をそれぞれ単回並びに 1 日 1 回（QD）5 日間反復経口投与⁸⁰⁾ した際の薬物動態が検討された。

単回投与時の薬物動態パラメータは、下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC は用量比以上の上昇を示したが、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）及び最終相における消失半減期（t_{1/2}）はいずれの用量においても同程度であった。

表 本薬（液剤）100～400mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	用量		
	100mg 8 例	200mg 8 例	400mg 8 例
C _{max} (ng/mL)	926.9 ± 456.9	3036 ± 942.1	12340 ± 3961
t _{max} (h) ^{a)}	6.0 (4.0–16.0)	7.0 (4.0–8.0)	6.0 (4.0–8.0)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	9653 ± 3831	31480 ± 12980	119800 ± 35020
AUC _∞ (ng·h/mL)	12120 ± 4823	39530 ± 17800	161600 ± 66170
t _{1/2} (h)	9.7 ± 1.7	10.8 ± 1.2	11.4 ± 3.3

a) 中央値（範囲）

AUC_{24h}：0 時間から 24 時間までの AUC

反復投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、QD 5 日間反復経口投与後の最低血漿中濃度（C_{min}）、C_{max} 及び AUC_{24h} は用量比以上の上昇を示した。100mg 群では、5 日目には血漿中本薬濃度は定常状態に達していたが、200mg 群及び 400mg 群では定常状態に達しなかった。

⁸⁰⁾ 各被験者は、単回投与後に 72 時間ウォッシュアウト期間を設けた後、同一用量で 5 日間反復投与された。

表 本薬（液剤）100～400mg を 5 日間反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

	用量		
	100mg	200mg	400mg
	7 例	8 例	6 例
C _{0h} (ng/mL)	307.6 ± 221.1	2214 ± 1371	18030 ± 2686
C _{min} (ng/mL)	261.0 ± 194.9	1984 ± 1224	15320 ± 3188
C _{max} (ng/mL)	1655 ± 652.6	6889 ± 3585	31300 ± 5789
t _{max} (h) ^{a)}	6.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–8.0)	5.0 (4.0–6.0)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	17260 ± 8417	89930 ± 45380	536800 ± 85600
t _{1/2} (h)	10.0 ± 1.8	14.2 ± 3.8	38.5 ± 19.9
累積率 (%) ^{b)}	193.9 ± 67.6	285.2 ± 106.9	448.9 ± 85.6

a) 中央値（範囲）、b) 反復投与後の AUC_{24h}/単回投与後の AUC_{24h}

C_{0h}: 投与前の血漿中濃度

2) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験

① 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（参考 5.3.3.1.3: C103 試験＜2008 年 2 月～2008 年 4 月＞）

外国人健康成人男性 6 例を対象に、¹⁴C-本薬（FK6555 液剤）200mg を単回経口投与したときのマスバランス及び代謝プロファイルが検討された。

血漿中総放射能に対する血漿中未変化体の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_∞の比はそれぞれ 87.3、82.9 及び 84.2%であり、大部分が未変化体として血漿中に存在した。なお、血漿中代謝物として、M21（酸化体）がわずかに検出された（未変化体に対する AUC_{24h} 比：8.0%）。血漿中総放射能の t_{max}（中央値）及び t_{1/2} は未変化体の値と同程度であった。血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比（血液/血漿中濃度比）は投与後の経過時間によらず、61.2～69.1%であった。投与 8 日目までに投与量の 91.2%の放射能が尿及び糞中から回収され、その大部分（投与量の 58.9～101.0%）は糞中から回収され、尿中からの放射能の回収率は投与量の 0.009～0.138%とわずかであった⁸¹⁾。糞中に未変化体として排泄されたのは投与量の 31.0%であり、M21（酸化体）及び M22（酸化体）は合算値として投与量の 25.9%（M21/M22 比は 60/40）が排泄され、糞中の主要代謝物であった。さらに、糞中への排泄率が投与量の 1%超であった代謝物として M11、M16、M18 及び M27 が認められ、その他の微量代謝物として M5、M14、M23、M24、M25 及び M26 が認められた。

② 外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（参考 5.3.3.1.2: C101 試験＜2007 年 1 月～2007 年 9 月＞）

外国人健康成人 33 例（薬物動態評価例：パート I：パネル 1 及びパネル 2 で各 6 例、パート II⁸²⁾：パネル 3 で 4 例、パネル 4 で 5 例、パネル 5 及びパネル 6 で各 6 例）を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したときの薬物動態が検討された。また、パート III として IFN 及び RBV、又は PegIFN 及び RBV による前治療が無効又は再燃となった外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）男性 6 例を対象に、本薬を反復経口投与した際の薬物動態も併せて検討された。

パート I ではプラセボ（溶媒：PEG400）又は本薬（F002 液剤）50、100、200、300、450 及び 600mg⁸³⁾ が食後⁸⁴⁾ に単回経口投与された。パート II として本薬（F002 液剤）100、200 及び 400mg

⁸¹⁾ 糞中回収率が 58.9%であった被験者の総回収率は 59.1%であり、当該被験者を除くと、糞中からの回収率は投与量の 93.0～101.0%であった。

⁸²⁾ パネル 3 は本剤 100mg、パネル 4 は本剤 200mg、パネル 6 は本剤 400mg をそれぞれ 1 日 1 回 5 日間、パネル 5 は本剤 200mg を 1 日 2 回 5 日間、食後に投与された。

⁸³⁾ パネル 1 では 50、200 及び 450mg、パネル 2 では 100、300 及び 600mg が投与され、各投与期の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間が設けられた。

⁸⁴⁾ パネル 1 では、さらに追加で空腹時に本薬 200mg を単回経口投与された。

を QD 又は本薬（F002 液剤）200mg を 1 日 2 回（BID）5 日間、食後に反復経口投与された。パートⅢとして本薬（F002 液剤）200mg を QD 5 日間、食後に反復経口投与された。

本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中本薬の C_{\max} 及び AUC は用量の増加に伴い上昇した。100mg 群と 200mg 群及び 300mg 群と 450mg 群の間では用量比以上の上昇が認められた。なお、尿中未変化体排泄率は、いずれの投与群においても約 0.006% 以下であった。

表 本薬（液剤）50～600mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	食後						空腹時
	50mg	100mg	200mg	300mg	450mg	600mg	200mg
	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	5 例
t_{\max} (h)	5.0 (3.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–6.0)	4.0 (3.0–6.0)
C_{\max} (ng/mL)	293.5 ± 96.1	582.0 ± 86.2	2957 ± 1022	5092 ± 786.1	10460 ± 2458	13550 ± 1787	2944 ± 1767
AUC_{last} (ng·h/mL)	4209 ± 2139	7550 ± 1630	37550 ± 14820	54720 ± 15890	175500 ± 69210	225000 ± 42670	35400 ± 19970
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4283 ± 2218	7621 ± 1630	38150 ± 15500	55060 ± 16180	182400 ± 78910	229100 ± 46350	35740 ± 20090
$t_{1/2}$ (h)	9.8 ± 2.7	9.5 ± 1.3	10.9 ± 2.8	9.8 ± 1.4	13.3 ± 4.1	11.7 ± 2.0	10.5 ± 2.4

t_{\max} : 中央値（範囲）

また、本薬 200mg の空腹時投与に対する食後投与の C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.18 [0.62, 2.23]、1.19 [0.68, 2.08] 及び 1.20 [0.68, 2.09] であった。

本薬を食後に反復投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中本薬の C_{\min} 、 C_{\max} 及び AUC_{24h} は用量比以上に上昇しており、100mg 群と 200mg 群の間で、初回投与後及び反復投与後の AUC_{24h} は、それぞれ 3.9 及び 10.5 倍の上昇が認められた。100mg 群では投与 5 日目に定常状態に到達したが、その他の投与群では、5 日目までに定常状態に到達しなかった。尿中未変化体排泄率は、いずれの投与群も約 0.021% 以下であった。

表 本薬（液剤）100～400mg を 5 日間、食後に反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

		用法・用量			
		100 mg QD	200 mg QD	200 mg BID	400 mg QD
		4 例	5 例	6 例	6 例
Day 1	C_{\max} (ng/mL)	679.8 ± 174.3	2304 ± 917.8	2790 ± 622.0	7088 ± 1350
	AUC_{24h} (ng·h/mL)	6353 ± 1605	24630 ± 7331	20230 ± 4377 ^{a)}	75700 ± 15510
Day 3	C_{0h} (ng/mL)	81.7 ± 30.7	749.0 ± 373.7	7663 ± 3696	3073 ± 1497
Day 4	C_{0h} (ng/mL)	77.6 ± 30.9	1005 ± 560.0	11280 ± 4672	6342 ± 3282
Day 5	C_{0h} (ng/mL)	97.1 ± 38.9	1482 ± 791.3	15590 ± 5326	8560 ± 4301
	t_{\max} (h)	4.0 (4.0–6.0)	4.0 (3.93–8.0)	4.0 (3.0–6.0)	4.0 (3.0–6.0)
	C_{\min} (ng/mL)	88.3 ± 32.2	1445 ± 767.3	13460 ± 4725	7795 ± 4015
	C_{\max} (ng/mL)	758.3 ± 208.2	6172 ± 2859	21830 ± 5339	19380 ± 6251
	AUC_{24h} (ng·h/mL)	7620 ± 1912	79710 ± 37230	216800 ± 62690	332100 ± 120300
	$t_{1/2}$ (h)	7.7 ± 0.73	16.0 ± 5.1	37.6 ± 27.7	21.5 ± 11.9
累積率 (%) ^{b)}		120.1 ± 5.3	316.0 ± 101.2	1073 ± 196.4	431.8 ± 82.6

t_{\max} : 中央値（範囲）

a) AUC_{12h} 、b) 反復投与後の AUC_{24h} / 初回投与後の AUC_{24h}

C 型慢性肝炎患者に本薬 200mg を QD にて 5 日間、食後に反復経口投与した結果、初回投与後の血漿中本薬の C_{\max} 及び AUC_{24h} はそれぞれ $4067 \pm 1479 \text{ ng/mL}$ 及び $56430 \pm 22470 \text{ ng·h/mL}$ であった。反復経口投与後の血漿中本薬の C_{0h} 、 C_{\min} 、 C_{\max} 及び AUC_{24h} は、それぞれ $6057 \pm 4213 \text{ ng/mL}$ 、 $5743 \pm 4089 \text{ ng/mL}$ 、 $11470 \pm 5337 \text{ ng/mL}$ 及び $206000 \pm 113600 \text{ ng·h/mL}$ であった。反復経口投与後の t_{\max} （中央値）、 $t_{1/2}$ 及び累積率はそれぞれ 4.0 時間、41.3 時間及び 344.8% であった。尿中未変化体排泄率は、約 0.016% 以下であった。

(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後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.2 : C215 試験<2009 年 7 月～2011 年 4 月>)

未治療⁸⁵⁾ の日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1)⁸⁶⁾ 26 例 (頻回採血患者の薬物動態評価例数) を対象に、PegIFN α -2a 及び RBV (以下、PR⁸⁷⁾) とともに、本薬 50mg (■mg/カプセル) 及び 100mg (■mg/カプセル) を QD にて 12 又は 24 週間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。

血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は用量比以上の上昇を示した (50mg 群でそれぞれ $1011 \pm 725\text{ng/mL}$ 及び $11182 \pm 7763\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、100mg 群でそれぞれ $4072 \pm 3446\text{ng/mL}$ 及び $60197 \pm 65364\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)。 t_{max} (中央値) は用量によらず 5.97～6.00 時間であった。また各用法・用量群において、投与 4、12 及び 24 週後の血漿中本薬の C_{0h} に大きな差は認められなかったことから、本薬を QD にて反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与 4 週間までに定常状態に到達していると考えられた。投与 4、12 及び 24 週後の血清中 PegIFN α -2a 及び血漿中 RBV の C_{0h} は、本薬投与の有無にかかわらず、すべての群で同程度であった。

2) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5 : HPC3003 試験<2011 年 1 月～2012 年 10 月>、5.3.5.2.1 : HPC3008 試験<2010 年 12 月～2012 年 8 月>、5.3.5.2.2 : HPC3004 試験<2011 年 1 月～2012 年 9 月>、5.3.5.2.3 : HPC3010 試験<2011 年 4 月～2012 年 11 月>)

未治療、前治療後再燃⁸⁸⁾ 又は前治療無効⁸⁹⁾ であった日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HPC3003 試験、HPC3004 試験、HPC3008 試験及び HPC3010 試験⁹⁰⁾) では、PR とともに、本剤 100mg を QD にて 12 又は 24 週間反復経口投与したときに得られた血漿中本薬濃度 (375 例 2938 点) を用いて、母集団薬物動態 (PPK) 解析により本薬の薬物動態が検討された。

PPK 解析に基づく薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中本薬の C_{0h} 、 C_{max} 及び AUC_{24h} の値は、未治療例及び前治療無効例と比較して、前治療再燃例で同程度か高値を示し、いずれの臨床試験においても、血漿中本薬の C_{max} 、 C_{0h} 及び AUC_{24h} の個体間変動が大きかった。また、PegIFN α -2a (HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験) 及び PegIFN α -2b (HPC3010 試験) をそれぞれ RBV とともに併用した際の血漿中本薬の C_{0h} 、 C_{max} 及び AUC_{24h} について、併用する PegIFN 製剤の違いによる大きな差異は認められなかった。申請者は、C 型慢性肝炎患者又は健康成人にそれぞれ PegIFN α -2b 又は PegIFN α -2a を投与して CYP 分子種への影響を検討した試験⁹¹⁾ で、PegIFN α -2b 又は PegIFN α -2a はいずれも本薬の主代謝酵素である CYP3A に影響を及ぼさなかったことから、いずれの PegIFN 製剤と本薬の間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと説明している。

⁸⁵⁾ IFN 又は PegIFN 製剤による治療経験のない患者。

⁸⁶⁾ 血漿中 HCV RNA 量が 5.0 Log IU/mL 以上。

⁸⁷⁾ 以降、PegIFN α -2a 及び RBV の用法・用量は、特段の記載がない限り以下のとおりである。

PegIFN α -2a は 180 μg 週 1 回皮下投与、RBV は 600mg/日 (体重 60kg 以下)、800mg/日 (体重 60kg を超え 80kg 以下の場合)、又は 1000mg (体重 80kg を超える場合) 経口投与

⁸⁸⁾ 24 週間以上の IFN 療法 (PegIFN+RBV 又は IFN+RBV 併用療法、及び IFN 又は PegIFN 単独療法) で陰性化が認められたものの、最終投与 1 年以内に再燃した患者。

⁸⁹⁾ 24 週間以上の IFN 療法 (PegIFN+RBV 又は IFN+RBV 併用療法、及び IFN 又は PegIFN 単独療法) で血漿中 HCV RNA が一度も陰性化しなかった患者、又はベースラインから 12 週の血漿中 HCV RNA の減少量が 2 Log IU/ml 未満のため、IFN 治療が 24 週未満であった患者。

⁹⁰⁾ PR として、PegIFN α -2b 及び RBV が用いられた試験であり、PegIFN α -2b は 1.5 $\mu\text{g/kg}$ で週 1 回皮下投与、RBV は 600mg/日 (体重 60kg 以下)、800mg/日 (体重 60kg を超え 80kg 以下の場合)、又は 1000mg (体重 80kg を超える場合) 経口投与された。

⁹¹⁾ Gupta SK et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 67: 591-599, 2011、Brennan BJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 75(2): 497-506, 2012

表 C型慢性肝炎患者にPRとともに本剤100mg（QD）反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

試験名	HPC3003 試験 ^{a)}	HPC3004 試験 ^{a)}		HPC3008 試験 ^{a)}	HPC3010 試験 ^{b)}		
対象患者	初回治療例	前治療無効例		再燃例	初回治療例	前治療無効例	再燃例
投与期間	12 週間	12 週間	24 週間	12 週間	12 週間	12 週間	12 週間
例数	123	53	53	49	24	26	29
C _{0h} (ng/mL)	1581 ± 1719 (64-8543)	2264 ± 1985 (194-8461)	1787 ± 2297 (142-10209)	2668 ± 2447 (145-10693)	1028 ± 780 (171-2842)	1749 ± 2141 (184-9167)	2746 ± 2591 (287-9520)
C _{max} (ng/mL)	3145 ± 1762 (1317-10161)	3855 ± 2013 (1631-10074)	3361 ± 2341 (1536-11882)	4257 ± 2475 (1545-12273)	2593 ± 817 (1593-4450)	3330 ± 2165 (1616-10776)	4343 ± 2608 (1780-11117)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	55775 ± 42790 (11569-225205)	73058 ± 48813 (18612-223155)	60887 ± 56605 (16296-266070)	82764 ± 59912 (16480-276230)	42402 ± 20081 (17659-87904)	60227 ± 52444 (18222-240055)	84868 ± 63074 (22208-248340)
CL/F (L/h)	2.74 ± 1.68	2.05 ± 1.25	2.67 ± 1.50	1.98 ± 1.44	2.83 ± 1.16	2.46 ± 1.23	1.83 ± 1.17

平均値 ± 標準偏差（範囲）

a) PegIFNα-2a 及び RBV が併用投与された試験、b) PegIFNα-2b 及び RBV が併用投与された試験

CL/F：血管外投与後のみかけの全身クリアランス

また、C型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215 試験、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）で得られた血漿中本薬濃度（436 例 3790 点）を用いて PPK 解析が実施された。その結果、血管外投与後の中枢コンパートメントにおけるみかけの分布容積（V_d/F）に対して体重及び年齢が、Michaelis-Menten 式におけるみかけの最大消失速度（V_{max}/F）に対して体重がそれぞれ共変量とされた。PPK 解析に用いた日本人 C 型慢性肝炎患者の年齢及び体重を参考に、若年齢高体重（34 歳、78.68kg）及び高年齢低体重（68 歳、44.18kg）の被験者における血漿中本薬濃度がシミュレーションされた。その結果、若年齢高体重被験者の血漿中本薬の C_{0h} 及び AUC_{24h} は、母集団値（58.5 歳、57.25kg）と比較してそれぞれ 71 及び 60%、高年齢低体重被験者の C_{0h} 及び AUC_{24h} は、母集団値と比較してそれぞれ 120 及び 125%であった。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3.1：C113 試験＜2010 年 2 月～2011 年 7 月＞）

外国人健康成人 8 例及び外国人肝機能障害者 16 例〔中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）各 8 例〕を対象に、本薬（■mg/カプセル）150mg を QD にて 7 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。健康成人及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、中等度肝機能障害者と高度肝機能障害者では健康成人と比較して、C_{max} の最小二乗平均の比〔90% 信頼区間〕はそれぞれ 1.71 [1.02, 2.88] 及び 3.13 [1.87, 5.26]、AUC_{24h} の最小二乗平均の比〔90% 信頼区間〕はそれぞれ 2.44 [1.36, 4.38] 及び 5.22 [3.10, 8.79] であり、肝機能障害者で高値を示した。

表 健康成人又は肝機能障害者に本薬 150mg を QD 反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

	健康成人 8 例	中等度肝機能障害者 8 例 ^{a)}	高度肝機能障害者 8 例
t _{max} (h)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (6.0–9.0)	6.0 (3.0–12.0)
C _{0h} (ng/mL)	454.8 ± 337.1	1637 ± 1191	5568 ± 3519
C _{max} (ng/mL)	2096 ± 958.5	3780 ± 1980	7184 ± 4272
C _{min} (ng/mL)	378.1 ± 266.1	1517 ± 1092	4414 ± 2923
AUC _{24h} (ng·h/mL)	23740 ± 10920	65140 ± 38130	138000 ± 89890

t_{max}：中央値（範囲）

a) C_{max}、AUC_{24h} 及び t_{max} は 6 例

2) 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3.2：C126 試験＜2011 年 8 月～2012 年 1 月＞）

外国人健康成人 8 例及び外国人高度腎機能障害者（eGFR ≤ 29mL/min/1.73m²）8 例を対象に、本薬（■mg カプセル）150mg を QD にて 7 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、高度腎機能障害者では健康成人と比較して、C_{max} 及び AUC_{24h} の最小二乗平均の比〔90% 信頼区間〕はそれぞれ 1.34 [0.66, 2.72]

及び 1.62 [0.73, 3.59] であり、高度腎機能障害者で高値を示した。

表 健康成人又は腎機能障害者に本薬 150mg を QD 反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

	健康成人	高度腎機能障害者
	8 例	8 例
t_{\max} (h)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)
C_{0h} (ng/mL)	1112 ± 1480	2220 ± 2696
C_{\max} (ng/mL)	3378 ± 2636	4671 ± 3823
C_{\min} (ng/mL)	961.3 ± 1191	1707 ± 1741
$t_{1/2}$ (h)	16.66 ± 10.2	24.00 ± 18.8
AUC_{24h} (ng·h/mL)	44380 ± 39920	76690 ± 71740

t_{\max} : 中央値 (範囲)

(5) 薬物相互作用の検討 (参考 5.3.3.4.1 : C104 試験<2007 年 11 月～2008 年 1 月>、参考 5.3.3.4.2 : C105 試験<2008 年 6 月～2008 年 12 月>、参考 5.3.3.4.3 : C107 試験<2009 年 3 月～2009 年 7 月>、参考 5.3.3.4.4 : C108 試験<2011 年 2 月～2011 年 5 月>、参考 5.3.3.4.5 : C114 試験<2010 年 11 月～2011 年 3 月>、参考 5.3.3.4.6 : C110 試験<2009 年 9 月～2010 年 1 月>、参考 5.3.3.4.7 : C112 試験<2010 年 5 月～2010 年 9 月>、参考 5.3.3.4.8 : C115 試験<2011 年 3 月～2011 年 8 月>、参考 5.3.3.4.9 : C120 試験<2011 年 11 月～2011 年 12 月>、参考 5.3.3.4.10 : C123 試験<2010 年 11 月～2011 年 4 月>、参考 5.3.3.4.11 : C124 試験<2011 年 11 月～2012 年 2 月>、参考 5.3.3.4.12 : HPC1006 試験<2012 年 7 月～2012 年 8 月>)

本薬との薬物相互作用を検討することを目的として、海外臨床試験 12 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 (C_{\max} 、AUC、 C_{\min} : 最小二乗平均) の比 (併用投与/単独投与) の 90%信頼区間の上限值又は下限値が 0.80～1.25 の範囲外となった結果の一覧を以下に示す⁹²⁾。

表 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	本薬の薬物動態パラメータ		
	併用薬	本薬		C_{\max}	AUC	C_{\min}
リトナビル	100mg BID	200mg 単回	12	1.30 [1.08, 1.56]	1.83 [1.64, 2.05]	NA
	100mg BID 15 日間	200mg QD 7 日間	12	4.70 [3.84, 5.76]	7.18 [5.63, 9.15]	14.35 [10.29, 20.01]
DRV/r	800/100mg QD 7 日間	50mg QD 7 日間	21	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]
リルピビルン	25mg QD 11 日間	150mg QD 11 日間	21	1.10 [0.97, 1.26]	1.06 [0.94, 1.19]	0.96 [0.83, 1.11]
TDF	300mg QD 7 日間	150mg QD 7 日間	24	0.85 [0.73, 0.99]	0.86 [0.76, 0.98]	0.93 [0.78, 1.11]
エファビレンツ	600mg QD 14 日間	150mg QD 14 日間	23	0.49 [0.44, 0.54]	0.29 [0.26, 0.33]	0.09 [0.08, 0.12]
ラルテグラビル	400mg BID 7 日間	150mg QD 7 日間	23	0.93 [0.85, 1.02]	0.89 [0.81, 0.98]	0.86 [0.75, 0.98]
エリスロマイシン	500mg TID 7 日間	150mg QD 7 日間	24	4.53 [3.91, 5.25]	7.47 [6.41, 8.70]	12.74 [10.19, 15.93]
リファンピシン	600mg QD 7 日間	200mg QD 7 日間	17	1.31 [1.03, 1.66]	0.52 [0.41, 0.67]	0.08 [0.06, 0.11]
エシタロプラム	10mg QD 7 日間	150mg QD 7 日間	17	0.80 [0.74, 0.89]	0.75 [0.68, 0.83]	0.68 [0.59, 0.79]

最小二乗平均の比 [90%信頼区間]

TID : 1 日 3 回、DRV/r : ダルナビル/リトナビル、TDF : テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、NA : 算出されず

⁹²⁾ 表中に示した薬剤の他、エファビレンツ、S-ワルファリン、リファンピシン、エシタロプラム及びメサドンについては、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 の範囲内であった。

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータ		
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC	C _{min}
DRV/r (ダルナビル濃度)	800/100mg QD 7 日間	50mg QD 7 日間	23	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]
DRV/r (リトナビル濃度)	800/100mg QD 7 日間	50mg QD 7 日間	23	1.23 [1.14, 1.32]	1.32 [1.25, 1.40]	1.44 [1.30, 1.61]
リルピビルン	25mg QD 11 日間	150mg QD 11 日間	21	1.04 [0.95, 1.13]	1.12 [1.05, 1.19]	1.25 [1.16, 1.35]
TDF	300mg QD 7 日間	150mg QD 7 日間	24	1.19 [1.10, 1.30]	1.18 [1.13, 1.24]	1.24 [1.15, 1.33]
ラルテグラビル	400mg BID 7 日間	150mg QD 7 日間	23	1.03 [0.78, 1.36]	1.08 [0.85, 1.38]	1.14 [0.97, 1.36]
ミダゾラム [経口投与]	0.075mg/kg 単回	150mg QD 10 日間	16	1.31 [1.19, 1.45]	1.45 [1.35, 1.57]	NA
ミダゾラム [静脈内投与]	0.025mg/kg 単回	150mg QD 11 日間	16	0.78 [0.52, 1.17]	1.10 [0.95, 1.26]	NA
カフェイン	150mg 単回	150mg QD 11 日間	16	1.12 [1.06, 1.19]	1.26 [1.21, 1.32]	NA
オメプラゾール	40mg 単回	150mg QD 11 日間	16	1.14 [0.93, 1.39]	1.21 [1.00, 1.46]	NA
デキストロメトर्फア ン	30mg 単回	150mg QD 11 日間	16	1.21 [0.93, 1.57]	1.08 [0.87, 1.35]	NA
エリスロマイシン	500mg TID 7 日間	150mg QD 7 日間	24	1.59 [1.23, 2.05]	1.90 [1.53, 2.36]	3.08 [2.54, 3.73]
エチニルエストラジオ ール	35μg QD 21 日間	150mg QD 10 日間	17	1.18 [1.09, 1.27]	1.12 [1.05, 1.20]	1.00 [0.89, 1.13]
ノルエチステロン	1.0mg QD 21 日間	150mg QD 10 日間	17	1.06 [0.99, 1.14]	1.15 [1.08, 1.22]	1.24 [1.13, 1.35]
タクロリムス	2 mg 単回	150mg QD 7 日間	14	0.76 [0.65, 0.90]	0.83 [0.59, 1.16]	NA
シクロスポリン	100mg 単回	150mg QD 10 日間	14	1.16 [1.07, 1.26]	1.19 [1.13, 1.26]	NA
ジゴキシン	0.25mg 単回	150mg QD 7 日間	15	1.31 [1.14, 1.51]	1.39 [1.16, 1.67]	NA
ロスバスタチン	10mg 単回	150mg QD 7 日間	16	3.17 [2.57, 3.91]	2.81 [2.34, 3.37]	NA
アトルバスタチン	40mg 単回	150mg QD 12 日間	13	1.70 [1.42, 2.04]	2.12 [1.72, 2.62]	NA
シンバスタチン	40mg 単回	150mg QD 12 日間	18	1.46 [1.17, 1.82]	1.51 [1.32, 1.73]	NA

最小二乗平均の比 [90%信頼区間]

NA : 算出されず

(6) QT/QTc 試験 (5.3.4.1.1 : C117 試験<2011 年 1 月～2011 年 7 月>)

外国人健康成人 60 例を対象に、モキシフロキサシン (MFLX) 400mg 単回経口投与を陽性対照としてプラセボ又は本薬 (■mg カプセル及び ■mg カプセル) 150 及び 350mg を QD にて 7 日間反復経口投与した四群四期交叉二重盲検比較試験により QT/QTc 間隔に対する影響が検討された。

投与 7 日目の補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [90%信頼区間] は、本薬 150mg (投与 3 時間後) で 0.8ms [-1.26, 2.79]、本薬 350mg (投与 1 時間後) で 1.2ms [-0.95, 3.32] の最大値を示した。いずれも ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec 以下であったことから、本薬 350mg までは QTcF 間隔の延長作用はないと判断されている。なお、MFLX について、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [97.5%信頼区間] は、投与 4 時間後に 11.3ms [8.09, 14.49] を示した。

(7) 光安全性試験 (参考 5.3.4.1.2 : C125 試験<2010 年 8 月～2011 年 4 月>)

外国人健康成人 36 例 (各群 12 例) を対象に、本薬 (■mg カプセル) 150mg を QD にて 9 日間反復経口投与した際の光安全性について検討された。本薬 150mg QD 及び陽性対照 (シプロフロキサシン

500mg BID) 並びにそのプラセボが9日間反復経口投与された。

シプロフロキサシン群では、91.7% (11/12 例) が少なくとも1つの波長帯で光線過敏性ありと判断された。プラセボ群では、33.3% (4/12 例) がいずれかの波長帯で軽度以上の光線過敏性ありと判断された。本薬群では、 $335 \pm 30\text{nm}$ 及び $365 \pm 30\text{nm}$ の波長帯で軽度の光毒性指数(光毒性指数 1.67~3.0)を示した1例を除き、光線過敏性と判断された被験者はいなかった。なお、33.3% (4/12 例) に即時型光線過敏性反応(うち2例にかゆみを伴う浮腫の徴候のある紅斑)が認められたが、生理学的放射照度の検査(1/2 及び 1/10 のモノクロメータ出力)で異常は検出されなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態について

機構は、本薬の薬物動態が用量比以上の上昇を示した要因及び日本人と外国人で認められた薬物動態の異同について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人健康成人(C109試験)及び外国人健康成人(C101試験)に本薬(F002液剤)を単回経口投与した際の血漿中の C_{\max} 及びAUCは、100mg以上の用量で用量比以上の上昇を示したものの、 $t_{1/2}$ は日本人及び外国人のいずれの用量においても9.54~13.31時間とほぼ一定であり、投与量の増加に伴う延長が認められていないことから、血漿中 C_{\max} 及びAUCが非線形を示した要因のひとつとして、消化管におけるBAの増加が考えられた。外国人健康成人を対象に絶対的BAを検討したC118試験⁹³⁾において、全身クリアランス(CL)は4.75~6.23L/hと低値であったことから肝での初回通過効果は小さいと考えられたが、本剤50mg投与時よりも本剤150mg投与時に絶対的BAが高値を示したことから(50mg投与時及び150mg投与時で絶対的BAはそれぞれ45.98%及び62.12%)、上述した日本人及び外国人の健康成人に単回投与した成績からの考察を支持するものと考ええる。

外国人健康成人を対象とした本剤とミダゾラム(経口及び静脈内)投与時の薬物相互作用試験(C107試験)において、ミダゾラムを経口投与した際に認められた血漿中ミダゾラムの C_{\max} 及びAUCの上昇が、ミダゾラムを静脈内投与した際には認められなかったことから、本薬とミダゾラムの薬物相互作用は、主として小腸CYP3A4によるものと考えられた。さらに、*in vitro*での検討より、本薬はCYP3A4及びP-gpの基質並びに阻害剤であり、本薬の代謝速度より算出したミカエリス定数(K_m)は25.0~39.3 $\mu\text{mol/L}$ (18.75~29.47 $\mu\text{g/mL}$)、CYP3A4及びP-gpに対する IC_{50} 値はそれぞれ84.5~155 $\mu\text{mol/L}$ (63.37~116.24 $\mu\text{g/mL}$) 及び85.9 $\mu\text{mol/L}$ (64.42 $\mu\text{g/mL}$) と算出されたことも考慮すると、本剤150mg以上の用量を経口投与した際に、小腸CYP3A4及びP-gpが飽和する可能性が考えられた。また、本剤50、100及び150mgを単回経口投与した際の本薬小腸内濃度(小腸推定液量1.92L⁹⁴⁾)は、それぞれ26、52及び78 $\mu\text{g/mL}$ と推定され、本剤100mg以上において、小腸CYP3A4が飽和している可能性も考えられた。

さらに、外国人健康成人を対象に絶対的BAを検討したC118試験において、本剤50mg及び150mg経口投与時の C_{\max} 及びAUC $_{\infty}$ の上昇率はBAの上昇率だけでは説明できず、本剤50mg及び150mgの経口投与後に、³H-本薬100 μg を静脈内投与したとき、CL及びVdは本剤50mg投与時と比較して本剤150mg投与時にいずれも同程度の低下を示していることから(50mg投与時及び150mg投与時でCLはそれぞれ6.23 \pm 1.77L/h及び4.75 \pm 1.56L/h、Vdはそれぞれ94.4 \pm 15.4L及び75.3 \pm 15.9L)、OATP1B1の飽和による本

⁹³⁾ 血漿中薬物動態の非線形性を考慮するため、本剤50mg又は150mg経口投与5時間後(t_{\max} 付近)に³H-本薬100 μg (マイクロドーズ)を静脈内投与し、血漿中³H-本薬濃度を測定することにより、経口投与による本薬の存在下で、静脈内投与に基づく薬物動態パラメータが算出されている。

⁹⁴⁾ Tachibana T et al, *Xenobiotica*, 39: 430-443, 2009

薬の肝移行の低下、並びにそれに伴う代謝及び胆汁中排泄の低下も考えられる。

一方、日本人及び外国人の健康成人に本剤を反復経口投与した際、200mg 以上の用量では、 $t_{1/2}$ の延長が認められており、肝 CYP3A4 の飽和による、非線形な消失が示唆された。

また、日本人及び外国人の C 型慢性肝炎患者に同用量で本剤を投与した場合、外国人に比べ日本人で血漿中本薬の AUC_{24h} は 1.5～2 倍高くなることが予測されたが、この日本人と外国人で認められた薬物動態の差は、体重差等からは説明できず OATP1B1 で報告されている人種差⁹⁵⁾ が影響している可能性が考えられる。

以上より、本薬の薬物動態が非線形を示した要因として、小腸CYP3A4及びP-gp、並びに肝臓での OATP1B1 及び CYP3A4 が関与している可能性、また日本人及び外国人で認められた薬物動態の差には体格差に加えOATP1B1の人種差の関与も示唆された。しかしながら、現時点ではこれらの薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの機能を分離して評価し、関与する個々の機序を明確にすることは困難と考えられる。

なお、海外前期第Ⅱ相試験（C201 試験）で得られた血漿中本薬濃度に基づく PPK 解析により、外国人 C 型慢性肝炎患者に本剤 50～200mg 投与したときの血漿中本薬の AUC_{24h} を推定し、本薬の各用量間の AUC_{24h} 比より、日本人及び外国人健康成人を対象とした国内外第Ⅰ相試験（日本人：C109 試験、外国人：C101 試験）より得られた AUC_{24h} 比（1.5～2 倍）に類似する用量を、日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（C215 試験）の用量と設定し、外国人で設定した本剤の検討用量上限である 150mg QD 投与時の AUC_{24h} をもとに、日本人の検討用量上限を 100mg QD と設定した。日本人（C215 試験）及び外国人（C205 試験）において、C 型慢性肝炎患者に本剤を 50mg 及び 100mg QD（C215 試験）、75mg 及び 150mg QD（C205 試験）を投与したときの血漿中本薬濃度は下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は同程度であった。

表 本剤を QD 反復経口投与したときの血漿中本薬濃度

	用法・用量			
	C215 試験 50mg	C205 試験 75mg	C215 試験 100mg	C205 試験 150mg
	14 例	21 例 ^{a)}	12 例	23 例 ^{b)}
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11182 ± 7763	13200 ± 6772	60197 ± 65364	70090 ± 93390
C_{0h} (ng/mL)	192 ± 134	213 ± 176.5	1732 ± 2669	1796 ± 3116
C_{max} (ng/mL)	1011 ± 725	1035 ± 522.4	4072 ± 3446	4394 ± 4330

a) AUC_{24h} については 20 例、b) AUC_{24h} については 22 例

機構は、本薬の薬物動態が非線形を示す要因として、小腸の CYP3A4 及び P-gp、並びに肝臓の OATP1B1 及び CYP3A4 の飽和が関与しているとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、日本人及び外国人の薬物動態の差異を踏まえて設定された本剤の用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量について、1) 本剤の用法・用量について」の項で議論することとしたい。

(2) 患者における薬物動態について

機構は、健康成人と比較して患者において本薬の暴露量及び個体間変動が増大する要因について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の消失における尿中排泄の寄与は小さく、大部分が腎外（肝臓）における代謝・排泄による消

⁹⁵⁾ 基質であるプラバスタチンの日本人及び白人の薬物動態データを用いた検討から、日本人の OATP1B1 活性は白人と比較して 0.584 倍と算出された。

失と考えられる。本薬を静脈内投与したときのCLは、4.75～6.23L/hであったことから、本薬の肝クリアランスは肝血流（87L/h⁹⁶⁾）よりも小さいと推察され、固有クリアランス律速型のクリアランスを示す薬物であると考えられる。また、外国人健康成人を対象に絶対的BAを検討したC118試験において、本薬50及び150mgを経口投与したときの絶対的BAは46～62%であったことから、本薬を経口投与したときの暴露量の変動は、肝固有クリアランスや消化管での吸収の変動に起因する可能性が考えられる。

肝固有クリアランスの変動因子として病態、体重及び年齢等が複合的に作用すること⁹⁷⁾、C型慢性肝炎患者から採取した肝細胞では、CYP3A4及びOATP1B1のmRNAの発現レベルが肝線維化進展に伴い有意に低下すること、並びにmRNAの発現レベルがHCV非感染性肝細胞ではC型慢性肝炎患者の肝細胞と比較して高いことが報告されている⁹⁸⁾。また、慢性C型肝炎患者を含む慢性肝炎患者においてCYP3Aの活性が健康被験者よりも低下している傾向があること、C型慢性肝炎患者から採取した肝細胞では、OATP1B1及びOATP1B3のmRNAの発現レベルがHCV非感染性肝細胞に比べて低下している傾向があること、C型慢性肝炎患者では肝臓容積が非肝疾患患者に比べて減少していることが報告されている⁹⁹⁾。

C型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3004、HPC3008及びHPC3010試験）及び日本人健康成人を対象とした試験（HPC1003試験）の被験者背景（年齢及び体重）から、健康成人と比較してC型慢性肝炎患者では低体重、高年齢の傾向が認められ、体重及び年齢ともに広く分布している傾向が認められた。

以上より、本薬の消失は肝固有クリアランス律速であり、C型慢性肝炎患者では、本薬の消失に関与する代謝酵素及び薬物トランスポーターの発現量が低下している可能性があること、健康成人と比較して年齢が高く体重が軽い傾向にあることから、健康成人と比較して本薬の暴露量が増大した可能性が考えられた。また、C型慢性肝炎患者の年齢及び体重は、健康成人と比較して広く分布している傾向が認められること、病態に伴いCYP3A4及びOATP1B1の発現量並びに肝臓容積が変化していること等の理由から、本薬の肝固有クリアランスの個体間変動を増大させたことにより、暴露量の個体間変動が増大したと考える。

機構は、C型慢性肝炎患者の病態及びその重症度が本薬の消失に関わる代謝酵素及び薬物トランスポーターに影響し、健康成人よりも本薬の暴露量が増大した要因のひとつと考えられること、また患者の年齢等の背景が多様であることも暴露量の大きな個体間変動の一因であるとの申請者の説明を了承した。

(3) 肝機能障害者への使用について

申請者は、肝機能障害者における本薬の薬物動態と安全性について、以下のように説明している。

外国人肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（C113試験）において、中等度及び高度肝機能障害者（それぞれChild-Pugh分類B及びC）に本薬150mg（QD）を7日間反復経口投与したときの血漿中本薬のC_{max}及びAUC_{24h}は、健康成人と比較して高値を示した（「＜提出された資料の概略＞（4）

⁹⁶⁾ Davies B et al, *Pharm Res*, 10(7): 1093-1095, 1993

⁹⁷⁾ Rostami-Hodjegan A et al, *Nat Rev Drug Discov*, 6: 140-148, 2007

⁹⁸⁾ Nakai K et al, *Drug Metab Dispos*, 36(9): 1786-1793, 2008

⁹⁹⁾ Onishi A et al, *J Clin Pharmacol*, 45: 1221-1229, 2005、Ogasawara K et al, *Drug Metab. Pharmacokinet*, 25(2): 190-199, 2010、Lin X et al, *Hepato-Gastroenterology*, 45: 1069-1074, 1998

内因性要因の検討、1) 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験」の項参照)。本試験における有害事象発現率(臨床検査値異常を含む)は、健康成人 25.0% (2/8 例)、中等度肝機能障害者 62.5% (5/8 例) 及び高度肝機能障害者 12.5% (1/8 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は頭痛(中等度肝機能障害者 2 例)であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として肺炎が中等度肝機能障害者 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、中等度及び高度の肝機能障害者に対する忍容性は良好であった。

機構は、肝機能障害者では本薬の暴露が健康成人と比較して高値を示すことを踏まえ、肝機能障害者への投与に関する注意喚起の必要性の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C 型慢性肝炎ガイドライン¹⁾において、肝予備能が保たれ、黄疸、腹水、肝性脳症、食道静脈瘤等の肝不全症状のない状態(Child-Pugh 分類 A)は代償性肝硬変、肝不全症状を伴う状態(Child-Pugh 分類 B 及び C)は非代償性肝硬変と示されている。本剤の申請効能・効果は肝硬変を含んでおらず、Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害者は本剤の投与対象とならないことから、肝機能障害患者に関して注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床現場においては高度の線維化を伴う慢性肝炎と肝硬変の区別が困難な場合もあり、肝硬変であるか否かを明確に区別することが困難な症例に本剤が投与される可能性もあると考える。また、中等度又は重度の肝機能障害者に本剤を投与した C113 試験において検討された症例は限られており、肝機能障害者において血漿中本薬濃度は明らかに上昇することから、当該情報を周知するとともに添付文書上で肝機能障害患者への使用について注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 薬物トランスポーターが関わる薬物相互作用について

機構は、本薬の薬物トランスポーターが関わる相互作用について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

OATP1B1 の基質としてロスバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンを用い、本薬の併用による各基質及びその代謝物の AUC の増加について検討した臨床試験(C108 試験及び HPC1006 試験)について、文献報告されている代表的な OATP1B1 阻害薬(リファンピシン、シクロスポリン、ゲムフィブロジル及びエルトロノボパグ)による結果と比較した。結果は下表のとおりであり、*in vitro* 試験では、本薬はリトナビル、リファンピシン、シクロスポリンよりやや強力な OATP1B1 阻害作用を有することが示されたものの(「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (6) その他の薬物動態試験、2) 肝細胞を用いた検討」の項参照)、臨床試験成績からは、その阻害作用はリファンピシン及びシクロスポリンより弱く、ゲムフィブロジル及びエルトロノボパグと同程度かやや強いと考えられた。

表 OATP1B1 基質の *in vivo* 暴露量に及ぼす本薬及び OATP1B1 阻害薬の影響

	本薬又はOATP1B1阻害薬非併用時に対する併用時のAUC比				
	本薬 ^{a)}	リファンピシン ^{b)}	シクロスポリン ^{c)}	ゲムフィブロジル ^{d)}	エルトロンボパグ ^{e)}
ロスバスタチン	2.81	—	7.1	1.9	1.6
アトルバスタチン	2.12～2.33	4.3～9.3	7.4～15.3 ^{f)}	1.2	—
2-水酸化アトルバスタチン	2.29	—	—	1.5	—
シンバスタチン	1.51～1.54	—	2.6～8 ^{f)}	1.4	—
シンバスタチン酸	1.88～2.40	—	—	2.9	—

a) 150mgの1日1回経口投与、b) 600mgの単回経口投与、c) 75～200mgの1日2回経口投与、d) 600mgの1日2回経口投与、

e) 75mgの1日1回経口投与、f) CYP3A4阻害も関与している

—：報告なし

また、HIV プロテアーゼ阻害薬は OATP1B1 を阻害するものの、OATP1B1 に対する K_i 値及び臨床用量における最高血漿中非結合型濃度の比較において、OATP1B1 に対する K_i 値と同程度であったアタザナビル及びロピナビル以外の薬剤は、OATP1B1 に対する K_i 値が最高血漿中非結合型濃度よりも高値を示しており¹⁰⁰⁾、臨床使用時における OATP1B1 の阻害作用は限定的と考えられた。

本薬をリファンピシンとともに反復経口投与したとき、初回投与後の血漿中本薬の C_{0h} は、リファンピシン非併用時と比較して 1.81 倍上昇したが、本薬をリトナビル又は DRV/r と併用反復投与したときの血漿中本薬の C_{0h} 又は C_{min} は、非併用時と比較して 13.74～14.78 倍高値であったことから、アタザナビル/リトナビル及びロピナビル/リトナビル併用による本薬の薬物動態への影響は主として CYP3A によるものと考えられた。

イトラコナゾールと OATP1B1 の基質であるプラバスタチンとの併用により、プラバスタチンの薬物動態に影響は認められなかったことから¹⁰¹⁾、イトラコナゾールと本薬の薬物相互作用は主として CYP3A によるものと考えられた。

エファビレンツは CYP3A の誘導作用を有することが知られており¹⁰²⁾、エファビレンツ非併用時と比較して本薬とエファビレンツを併用したときの血漿中本薬の AUC_{24h} は 0.29 倍まで低下し、消失半減期も短縮していたことから（「＜提出された資料の概略＞（5）薬物相互作用の検討」の項参照）、エファビレンツとの薬物相互作用の機序は、CYP3A の誘導によるものと推察された。

なお、本薬は P-gp の基質ではあるものの、ヒトにおける未変化体の糞中排泄率は 31.0%であったこと（「＜提出された資料の概略＞（2）健康成人における検討、2）外国人健康成人を対象とした第 I 相試験、① 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験」の項参照）、本薬の消化管からの吸収は比較的良好であることから、本薬の薬物動態に対するリトナビル、プロテアーゼ阻害薬/リトナビル及びイトラコナゾール等による P-gp 阻害の影響は、CYP3A 阻害と比較して大きくないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

薬物トランスポーターを介する薬物相互作用について、本薬は、*in vitro* 試験より P-gp、NTCP、OATP1B1、BSEP 及び MRP2 の基質の取り込みを阻害し、また P-gp、BCRP1 及び MRP2 の基質であると考えられたが、実施した臨床試験成績及び OATP1B1 を阻害するとの報告がなされている薬物との比較を踏まえ、臨床で起こり得る薬物相互作用の機序として、CYP3A 阻害による影響が OATP1B1 や P-gp と比べて大きいとする申請者の説明を理解した。なお、本剤と併用薬剤との薬物相互作用の可能性については、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた結果は適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

¹⁰⁰⁾ Annaert P et al, *Xenobiotica*, 40: 163-176, 2010

¹⁰¹⁾ Jacobson TA et al, *Am J Cardiol*, 94: 1140-1146, 2004

¹⁰²⁾ ストックリン錠 200 mg/600 mg 添付文書（第 10 版，2013.1）

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、計 9 試験（国内第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 4 試験、並びに海外第 I 相試験 2 試験）の成績が提出された。また、参考資料として計 28 試験〔海外第 I 相試験 22 試験、第 II 相試験 3 試験及び第 III 相試験 3 試験〕の成績が提出された。評価資料として提出された臨床試験は、下表のとおりである。

表 臨床試験（評価資料）

	相	試験番号	対象	主な目的	被験者数 ^{a)}	本剤の用法・用量
国内	I	HPC1003	健康成人男性	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ）、安全性	72	100mg を単回
		HPC1007	健康成人男性	薬物動態（食事の影響）、安全性	24	100mg を単回
	II	C215	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 （未治療）	有効性、安全性	93	50 又は 100mg QD を 12 又は 24 週間
	III	HPC3003	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 （未治療）	有効性、安全性	188	100mg QD を 12 週間
		HPC3008	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 （前治療再燃）	有効性、安全性	49	100mg QD を 12 週間
		HPC3004	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 （前治療無効）	有効性、安全性	108	100mg QD を 12 又は 24 週間
		HPC3010	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者（未治療、前治療再燃、前治療無効）	有効性、安全性	79	100mg QD を 12 週間
海外	I	C109	健康成人男性（日本人）	薬物動態、安全性	30	100、200 又は 400mg を単回及び QD を 5 日間
		C117	健康成人	QT/QTc 間隔への影響、薬物動態、安全性	60	150 又は 350mg QD を 7 日間

a) 無作為化された被験者数又は登録被験者数

なお、国内第 II 相試験（C215 試験）及び第 III 相試験（HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）では、血漿中 HCV RNA 量が定量下限（1.2 Log IU/mL）未満の場合、「1.2 Log IU/mL 未満」又は「検出せず」と報告され、このうち「検出せず」の場合を「血漿中 HCV RNA の陰性化」又は「ウイルス陰性化」と定義されており、有効性評価項目である SVR12 率及び SVR24 率は、以下のように定義された。

SVR12 率：投与終了時及び投与終了後 12 週の血漿中 HCV RNA が陰性化した被験者の割合
（投与終了時及び投与終了後 12 週の持続的ウイルス陰性化率）

SVR24 率：投与終了時及び投与終了後 24 週の血漿中 HCV RNA が陰性化した被験者の割合
（投与終了時及び投与終了後 24 週の持続的ウイルス陰性化率）

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（5.3.1.2.1：HPC1003 試験<2012 年 4 月～2012 年 6 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 72 例：パネル 1（空腹時投与）36 例、パネル 2（食後投与）36 例）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て、無作為化非盲検二期交叉比

較試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態については「（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、パネル⁷¹⁾ごとに第 1 期及び第 2 期を設定し、第 1 期では、本薬 ■mg を含有する G008 製剤（第Ⅲ相試験製剤）、又は F020 製剤（第Ⅱ相試験製剤）■カプセルを、第 2 期では第 1 期に投与していない製剤■カプセルを単回経口投与することと設定された⁷⁴⁾。

総投与症例 72 例〔各パネル 36 例（各群 18 例）〕全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、G008 製剤群（空腹時）2.8%（1/36 例、頭痛 1 例）、F020 製剤（空腹時）5.6%〔2/36 例、頭痛、ALT 増加、AST 増加各 1 例（重複含む）〕、G008 製剤群（食後）0%（0/34 例）、F020 製剤（食後）11.4%〔4/35 例、頭痛、嘔吐、不快感、血中ビリルビン増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）増加、白血球数増加各 1 例（重複含む）〕が認められ、不快感、血中ビリルビン増加、血中 CPK 増加を除いていずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象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国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2.5：HPC1007 試験＜2012 年 6 月～2012 年 7 月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例）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無作為化非盲検二期交叉比較試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態は「（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本薬 ■mg を含有する G008 製剤（第Ⅲ相試験製剤）■カプセルを、第 1 期では空腹時、及び第 2 期では食後にて経口投与、又は第 1 期では食後、及び第 2 期では空腹時にて経口投与することと設定された⁷⁵⁾。

総投与症例 24 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、空腹投与時 0%（0/24 例）、食後投与時 4.3%（1/23 例、タンパク尿 1 例）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 日本人健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1：C109 試験＜2008 年 8 月～2008 年 11 月＞）

日本人健康成人男性〔目標症例数 30 例：各用量 10 例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例）〕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プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設で実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤群では本薬 100mg、200mg 及び 400mg、プラセボ群では溶媒（PEG400 液剤）を単回経口投与し、単回投与約 72 時間後に本薬又はプラセボを QD にて 5 日間経口投与することと設定された。

総投与症例 30 例（本剤各用量群 8 例及びプラセボ群 6 例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤単回投与時で、100mg 群 12.5%（1/8 例）、200mg 群 50.0%（4/8 例）、400mg 群 50.0%（4/8 例）及びプラセボ群 0%（0/6 例）、反復投与時で 100mg 群 14.3%（1/7 例）、200mg 群 37.5%（3/8 例）、400mg 群 16.7%（1/6 例）及びプラセボ群 33.3%（2/6 例）に認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は単回投与時で 100mg 群 12.5%（1/8 例）、200mg 群 25.0%（2/8 例）、400mg 群 37.5%（3/8 例）及びプラセボ群 0%（0/6 例）であり、反復投与時で

100mg 群 0% (0/7 例)、200mg 群 12.5% (1/8 例)、400mg 群 0% (0/6 例) 及びプラセボ群 0% (0/6 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、単回投与時の 400mg 群の下痢 2 例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例〔単回投与時の 100mg 群 1 例 (斑状皮疹) 及び 400mg 群 2 例 (下痢及び血小板凝集各 1 例)〕であり、斑状皮疹及び下痢は治験薬との因果関係は否定されなかったが転帰は回復であり、血小板凝集は治験薬との因果関係は否定されたものの転帰は未回復であった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.2 : C215 試験<2009 年 7 月～2011 年 4 月>)

未治療⁸⁵⁾ の C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者¹⁰³⁾ (目標症例数 84 例 : 本剤 50mg 12 週間群 24 例、本剤 100mg 12 週間群 24 例、本剤 50mg 24 週間群 12 例、本剤 100mg 24 週間群 12 例、PegIFN α -2a/RBV 群 12 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として、PegIFN α -2a/RBV を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験¹⁰⁴⁾ が国内 25 施設で実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 50mg 12 週間群及び 100mg 12 週間群では、本剤 50mg 又は 100mg QD 経口投与を PegIFN α -2a/RBV (以下、PR¹⁰⁵⁾) と 12 週間併用投与し、その後 PR を継続投与することと設定された。50mg 24 週間群及び 100mg 24 週間群では、本剤 50mg 又は 100mg QD 24 週間経口投与を PR と併用投与することと設定された。本剤群における PR 投与期間は、response-guided therapy 基準¹⁰⁶⁾ (RGT 基準) に従って、24 又は 48 週間投与することとされた。PR 群では、PR を 48 週間投与することと設定された。

総投与症例 92 例 (50mg 12 週間群 27 例、100mg 12 週間群 26 例、50mg 24 週間群 13 例、100mg 24 週間群 13 例及び PR 群 13 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、データベース固定以前に特定された重大な治験実施計画書逸脱 4 例¹⁰⁷⁾を除いた 88 例 (50mg 12 週間群 27 例、100mg 12 週間群 24 例、50mg 24 週間群 13 例、100mg 24 週間群 13 例、PR 群 11 例) が、PPS (per protocol set) とされ、有効性解析対象集団とされた。RGT 基準に基づき PR 投与を 24 週で終了した本剤群の被験者は、50mg 12 週間群 92.6% (25/27 例)、100mg 12 週間群 84.6% (22/26 例)、50mg 24 週間群 76.9% (10/13 例)、100mg 24 週間群 92.3% (12/13 例) であった。

各投与群における有効性について、SVR12 率及び SVR24 率は、下表のとおりであった。

¹⁰³⁾ 血漿中 HCV RNA 量が 5.0 Log IU/mL 以上で、肝硬変と診断されておらず、HIV 又は HBV に重複感染していない患者

¹⁰⁴⁾ 群間で体重分布の偏りを最小化しよう動的割り付け (割り付け比率は 2:2:1:1:1) がなされた。

¹⁰⁵⁾ 以降、PegIFN α -2a 及び RBV の用法・用量は、特段の記載がない限り以下のとおりである。

PegIFN α -2a は 180 μ g 週 1 回皮下投与、RBV は 600mg/日 (体重 60kg 以下)、800mg/日 (体重 60kg を超え 80kg 以下の場合)、又は 1000mg (体重 80kg を超える場合) 経口投与

¹⁰⁶⁾ 本剤群では、投与開始 4 週後の血漿中 HCV RNA 量が 1.4LogIU/mL 未満又は陰性化、並びに 12、16 及び 20 週に陰性化となった場合、PR 投与を 24 週で終了する。その他の本剤群の被験者には、PR 投与を 48 週まで継続することと設定された。

¹⁰⁷⁾ PegIFN α -2a の総投与量が 80%未満の被験者 2 例、本剤の総投与量が 80%未満及び PegIFN α -2a/RBV の総投与量が 80%未満の被験者各 1 例

表 SVR12 率及びSVR24 率 (PPS)

	50mg 12 週群	100mg 12 週群	50mg 24 週群	100mg 24 週群	PR 群
SVR12 率	85.2 (23/27)	79.2 (19/24)	84.6 (11/13)	92.3 (12/13)	45.5 (5/11)
群間差 [95%信頼区間]	39.7 [5.32, 69.53]	33.7 [-2.86, 65.20]	39.2 [-2.53, 71.46]	46.9 [5.91, 77.14]	
SVR24 率	77.8 (21/27)	79.2 (19/24)	76.9 (10/13)	92.3 (12/13)	45.5 (5/11)
群間差 [95%信頼区間]	32.3 [-2.60, 63.24]	33.7 [-2.86, 65.20]	31.5 [-10.52, 65.74]	46.9 [5.91, 77.14]	

% (例数)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、治験薬が投与された全例に認められた。また、本剤群のうち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）（臨床検査値異常を含む）は 50mg 12 週群 100% (27/27 例)、100mg 12 週群 96.2% (25/26 例)、50mg 24 週群 100% (13/13 例)、100mg 24 週群 100% (13/13 例) 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は、下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

事象名	50mg 12 週群	100mg 12 週群	50mg 24 週群	100mg 24 週群	PR 群
例数	27 例	26 例	13 例	13 例	13 例
有害事象	27 (100)	26 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)
副作用	27 (100)	25 (96.2)	13 (100)	13 (100)	
貧血	8 (29.6)	6 (23.1)	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (38.5)
動悸	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0	2 (15.4)
網膜滲出物	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	0
網膜症	0	2 (7.7)	0	1 (7.7)	3 (23.1)
腹部不快感	6 (22.2)	3 (11.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (15.4)
上腹部痛	1 (3.7)	4 (15.4)	1 (7.7)	0	0
便秘	4 (14.8)	1 (3.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)
下痢	4 (14.8)	6 (23.1)	3 (23.1)	0	5 (38.5)
悪心	5 (18.5)	5 (19.2)	2 (15.4)	1 (7.7)	0
歯周炎	1 (3.7)	3 (11.5)	0	1 (7.7)	0
口内炎	7 (25.9)	5 (19.2)	5 (38.5)	2 (15.4)	2 (15.4)
嘔吐	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)
胸部不快感	0	0	2 (15.4)	0	0
疲労	0	0	2 (15.4)	0	0
注射部位紅斑	3 (11.1)	2 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)
注射部位反応	7 (25.9)	2 (7.7)	6 (46.2)	5 (38.5)	3 (23.1)
倦怠感	17 (63.0)	16 (61.5)	8 (61.5)	7 (53.8)	8 (61.5)
発熱	18 (66.7)	10 (38.5)	7 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)
高ビリルビン血症	0	5 (19.2)	2 (15.4)	3 (23.1)	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (15.4)	0
鼻咽頭炎	9 (33.3)	4 (15.4)	4 (30.8)	2 (15.4)	3 (23.1)
咽頭炎	3 (11.1)	1 (3.8)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	2 (15.4)	0
血中ビリルビン増加	3 (11.1)	6 (23.1)	1 (7.7)	3 (23.1)	0
血中カルシウム減少	1 (3.7)	0	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (15.4)	0	2 (15.4)
血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (23.1)
血中尿酸増加	4 (14.8)	2 (7.7)	1 (7.7)	0	0
ヘマトクリット減少	4 (14.8)	6 (23.1)	4 (30.8)	3 (23.1)	4 (30.8)
ヘモグロビン減少	8 (29.6)	12 (46.2)	7 (53.8)	7 (53.8)	6 (46.2)
リパーゼ増加	0	2 (7.7)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
好中球数減少	12 (44.4)	14 (53.8)	10 (76.9)	12 (92.3)	9 (69.2)
血小板数減少	5 (18.5)	4 (15.4)	4 (30.8)	6 (46.2)	6 (46.2)
赤血球数減少	4 (14.8)	6 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	4 (30.8)
体重減少	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (15.4)	0	2 (15.4)
白血球数減少	16 (59.3)	15 (57.7)	10 (76.9)	12 (92.3)	10 (76.9)
血中リン減少	2 (7.4)	0	1 (7.7)	2 (15.4)	0
α1 酸性糖タンパク増加	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (15.4)	0	2 (15.4)
尿中タンパク陽性	0	0	1 (7.7)	0	2 (15.4)
低カリウム血症	0	0	2 (15.4)	0	1 (7.7)

事象名	50mg 12 週群	100mg 12 週群	50mg 24 週群	100mg 24 週群	PR 群
例数	27 例	26 例	13 例	13 例	13 例
有害事象	27 (100)	26 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)
副作用	27 (100)	25 (96.2)	13 (100)	13 (100)	
食欲減退	4 (14.8)	6 (23.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (23.1)
関節痛	9 (33.3)	7 (26.9)	6 (46.2)	5 (38.5)	2 (15.4)
背部痛	4 (14.8)	1 (3.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)
筋肉痛	4 (14.8)	6 (23.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (15.4)
味覚異常	3 (11.1)	1 (3.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0
頭痛	14 (51.9)	13 (50.0)	8 (61.5)	6 (46.2)	8 (61.5)
不眠症	10 (37.0)	5 (19.2)	5 (38.5)	3 (23.1)	2 (15.4)
咳嗽	4 (14.8)	3 (11.5)	0	1 (7.7)	2 (15.4)
鼻漏	1 (3.7)	3 (11.5)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (3.7)	3 (11.5)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (11.1)	3 (11.5)	0	1 (7.7)	1 (7.7)
脱毛症	11 (40.7)	6 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	6 (46.2)
皮膚乾燥	1 (3.7)	2 (7.7)	0	2 (15.4)	0
そう痒症	5 (18.5)	4 (15.4)	0	6 (46.2)	0
発疹	17 (63.0)	15 (57.7)	8 (61.5)	8 (61.5)	6 (46.2)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	2 (15.4)
蕁麻疹	4 (14.8)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	2 (15.4)
高血圧	3 (11.1)	0	0	0	1 (7.7)

例数 (%)

死亡例は、100mg 12 週群で脳梗塞（1 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、100mg 12 週群 2 例（倦怠感及びくも膜下出血 1 例及び外陰部びらん 1 例）、50mg 24 週群 1 例（発疹）、100mg 24 週群で誤用量投与 1 例、PR 群 1 例（転倒及び脊椎圧迫骨折 1 例）が認められた。100mg 12 週群の外陰部びらん及び 50mg 24 週群の発疹は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。また、100mg 12 週群の倦怠感及びくも膜下出血、100mg 24 週群の誤用量投与、PR 群の転倒及び脊椎圧迫骨折は治験薬との因果関係は否定され、脊椎圧迫骨折以外の転帰は回復であった。

すべての治験薬の投与中止¹⁰⁸⁾に至った有害事象は、100mg 12 週群で貧血及び味覚障害各 1 例、50mg 24 週群で貧血、発疹及び甲状腺機能亢進症各 1 例、100mg 24 週群で気管支炎 1 例が認められ、すべての事象は治験薬との因果関係が否定されず、甲状腺機能亢進症以外で転帰は回復であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5：HPC3003 試験＜2011 年 1 月～2012 年 10 月＞）

未治療⁸⁵⁾の日本人 C 型慢性肝炎（genotype 1）患者⁸⁶⁾（目標症例数 183 例：本剤群 122 例、プラセボ群 61 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て、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験¹⁰⁹⁾が国内 37 施設で実施された。用法・用量は、本剤 100mg を QD にて 12 週間経口投与で PR と併用投与することと設定され、その後 PR を RGT 基準¹¹⁰⁾に従って 12

¹⁰⁸⁾ 重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値等に対する薬剤投与の中止基準が規定されており、PR の減量、休薬又は中止基準は、それぞれの添付文書と同様の基準が規定された。本剤の減量は不可とし、PR の中止は 2 剤同時に行うこととされた。PR を休薬又は中止する場合は、本剤も休薬又は中止とした。本剤の中止基準（PR の継続は可）として以下が規定された。

- ・ Grade 4 の AST 又は ALT 増加が認められており、当該検査値が基準値の 2 倍を超えた場合
- ・ Grade 4 のアミラーゼ値又は Grade 3 以上のリパーゼ値

- ・ Grade 3 以上の総ビリルビン値

¹⁰⁹⁾ 本試験では、年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）及び *IL28B* 遺伝子多型（TT、TG 及び GG）を層別因子とし、本剤群又はプラセボ群（割付比：2:1）に無作為化された。

¹¹⁰⁾ 血漿中 HCV RNA が、4 週に 1.2 Log IU/mL 未満又は陰性化、及び 12 週に陰性化となった場合、PR の投与期間は 24 週間と設定された。その他の場合は PR の投与期間は 48 週間と設定された。

週間又は36週間投与することと設定された。プラセボ群では、プラセボをQDにて12週間経口投与で、PRと併用投与し、その後PRを36週間投与することと設定された¹¹¹⁾。

総投与症例183例（本剤群123例及びプラセボ群60例）全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。RGT基準に基づきPR投与を24週で終了した本剤群の被験者は、91.9%（113/123例）であった。

主要評価項目であるSVR12率¹¹²⁾及び副次評価項目であるSVR24率は、下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤100mg12週投与とRGT基準に基づくPR（24又は48週投与）併用療法のPR48週投与に対する優越性が検証された。

表 SVR12率及びSVR24率（FAS、NRI^{a)}）

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p値 ^{c)}
SVR12率	88.6 (109/123)	61.7 (37/60)	27.5 [14.38, 40.56]	p<0.0001
SVR24率	88.6 (109/123)	56.7 (34/60)	32.6 [19.75, 45.40]	

%（例数）

a) 実際の治療終了時点より12週又は24週後のウイルス量の欠測値は非SVRで補完

b) 年齢及びIL28B遺伝子多型（TT、TG及びGG）の層別因子により調整した割合の差及び正規近似に基づくその95%信頼区間

c) Cochran-Mantel-Haenszel検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、治験薬が投与された全例に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象（副作用）（臨床検査値異常を含む）は、本剤群95.1%（117/123例）及びプラセボ群96.7%（58/60例）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は、下表のとおりであった。

表 いずれかの群で10%以上の発現が認められた有害事象

事象名	本剤群	プラセボ群
例数	123	60
有害事象	123 (100)	60 (100)
副作用	117 (95.1)	58 (96.7)
鼻咽頭炎	21 (17.1)	17 (28.3)
貧血	70 (56.9)	36 (60.0)
食欲減退	28 (22.8)	20 (33.3)
不眠症	27 (22.0)	25 (41.7)
頭痛	54 (43.9)	27 (45.0)
味覚異常	20 (16.3)	8 (13.3)
咳嗽	11 (8.9)	8 (13.3)
口内炎	28 (22.8)	12 (20.0)
下痢	20 (16.3)	17 (28.3)
腹部不快感	16 (13.0)	5 (8.3)
悪心	16 (13.0)	12 (20.0)
上腹部痛	5 (4.1)	6 (10.0)
発疹	57 (46.3)	37 (61.7)
脱毛症	44 (35.8)	28 (46.7)
そう痒症	35 (28.5)	18 (30.0)
紅斑	17 (13.8)	4 (6.7)
皮膚乾燥	8 (6.5)	9 (15.0)
関節痛	30 (24.4)	14 (23.3)
背部痛	9 (7.3)	9 (15.0)
筋肉痛	9 (7.3)	11 (18.3)
発熱	75 (61.0)	31 (51.7)
倦怠感	52 (42.3)	28 (46.7)
注射部位反応	22 (17.9)	9 (15.0)
疲労	13 (10.6)	7 (11.7)

¹¹¹⁾ 血漿中HCV RNAが、4週に3.0 Log IU/mL超の場合、本剤又はプラセボの投与を中止することと設定され、36週に検出された場合（1.2 Log IU/mL以上）、PRの投与を中止することと設定された。

¹¹²⁾ 試験開始時における主要評価項目はSVR24率であったが、SVR12率に変更された（詳細は、「＜審査の概略＞（1）有効性について、1）有効性評価について」の項参照）。

事象名	本剤群	プラセボ群
例数	123	60
有害事象	123 (100)	60 (100)
副作用	117 (95.1)	58 (96.7)
注射部位紅斑	4 (3.3)	6 (10.0)
白血球数減少	78 (63.4)	41 (68.3)
好中球数減少	69 (56.1)	37 (61.7)
血小板数減少	60 (48.8)	23 (38.3)
ヘモグロビン減少	27 (22.0)	9 (15.0)
血中ビリルビン増加	20 (16.3)	4 (6.7)
血中トリグリセリド増加	17 (13.8)	5 (8.3)
ヘマトクリット減少	16 (13.0)	8 (13.3)
赤血球数減少	13 (10.6)	6 (10.0)
体重減少	9 (7.3)	8 (13.3)

例数 (%)

死亡例は、認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 4 例（紅斑 2 例、腹膜炎及び心不全、膜性糸球体腎炎各 1 例）、プラセボ群 6 例（浮動性めまい、頭痛、頭位性回転性めまい、倦怠感、肝腫瘍、封入体筋炎及び椎間板突出各 1 例（重複含む））が認められ、本剤群では心不全及び膜性糸球体腎炎以外は、治験薬との因果関係が否定されず、肝腫瘍及び封入体筋炎以外の転帰は回復であった。

すべての治験薬の投与中止¹¹³⁾に至った有害事象は、本剤群で網膜症 2 例、腹膜炎、発疹及び網膜滲出物、ヘモグロビン減少各 1 例、プラセボ群で発疹、多形紅斑、椎間板突出、倦怠感及び血小板数減少各 1 例が認められ、本剤群の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されず、発疹を除いて転帰は回復であった。

2) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : HPC3008 試験<2010 年 12 月～2012 年 8 月>)

前治療であるインターフェロン療法 (24 週間以上) 後 1 年以内に再燃⁸⁸⁾した日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者⁸⁶⁾ (目標症例数 47 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 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100mg を QD にて 12 週間経口投与で PR と併用投与することと設定され、その後 RGT 基準¹¹⁰⁾に従って PR を 12 週間又は、36 週間投与することと設定された¹¹⁴⁾。

総投与症例 49 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。RGT 基準に基づき PR 投与を 24 週で終了した被験者は、95.9% (47/49 例) であった。

主要評価項目である SVR12 率¹¹²⁾ [95%信頼区間] は、95.9 [86.02, 99.50] %であり、事前に設定された閾値 50%¹¹⁵⁾に対する優越性が示された ($p<0.0001$ ¹¹⁶⁾)。また、副次評価項目とされた SVR24 率は下表のとおりであった。

¹¹³⁾ 重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値等に対する薬剤投与の中止基準が規定されており、PR の減量、休薬又は中止基準は、それぞれの添付文書と同様の基準が規定された。本剤の減量は不可とし、PR の中止は 2 剤同時に行うこととされた。PR を休薬又は中止する場合は、本剤も休薬又は中止とした。本剤の中止基準 (PR の継続は可) として以下が規定された。

- ・ Grade 4 の AST 又は ALT 増加が認められており、当該検査値が基準値の 2 倍以上であった場合

- ・ Grade 4 のビリルビン上昇が認められており、再検査で同値又は高値となった場合

¹¹⁴⁾ 血漿中 HCV RNA が、4 週に 3.0 Log IU/mL 超の場合、本剤の投与を中止、12 週に 2.0 Log IU/mL 未満のベースラインからの減少量又は 24 週、36 週に検出された場合 (1.2 Log IU/mL 以上)、PR の投与を中止することと設定された。

¹¹⁵⁾ 前治療再燃患者に対して PegIFNα-2b を 1.5μg/kg で週 1 回皮下投与及び RBV を 800mg/日の経口投与で 48 週間投与したときの SVR24 率 50% (15/30 例) であった臨床成績 (Jacobson IM et al, *Am J Gastroenterol*, 100 (11): 2453-2462, 2005) に基づいて設定された。

¹¹⁶⁾ SVR12 率について、「無効と判断する閾値 (50%) 以下である」という帰無仮説の検定は二項分布を用いて実施することが計画された。

表 SVR12 率及び SVR24 率 (FAS、NRI^{a)})

SVR12 率	95.9 (47/49)	[86.02, 99.50]	p<0.0001 ^{b)}
SVR24 率	89.8 (44/49)	[77.77, 96.60]	

% (例数) [95%信頼区間]

a) 実際の治療終了時点より 12 週又は 24 週後のウイルス量の欠測値は非 SVR で補完

b) 閾値 50% (帰無仮説) に対する検定は二項分布を用いて実施

有害事象は、治験薬が投与された全例に認められた。本剤との因果関係が否定されない有害事象(副作用) (臨床検査値異常を含む) は 98.0% (48/49 例) であった。10%以上の発現が認められた有害事象は、発熱 73.5% (36 例)、好中球数減少及び白血球数減少各 61.2% (30 例)、頭痛 51.0% (25 例)、倦怠感 46.9% (23 例)、貧血及び血小板数減少各 44.9% (22 例)、関節痛及びヘモグロビン減少各 40.8% (20 例)、そう痒症 38.8% (19 例)、脱毛症 34.7% (17 例)、発疹 32.7% (16 例)、食欲減退 28.6% (14 例)、筋肉痛及びヘマトクリット減少各 26.5% (13 例)、注射部位反応、悪心及び赤血球数減少各 22.4% (11 例)、白血球数減少及び口内炎各 20.4% (10 例)、下痢及び血中トリグリセリド増加各 18.4% (9 例)、皮膚乾燥及び背部痛各 16.3% (8 例)、便秘、血中ビリルビン増加及び体重減少各 14.3% (7 例)、咳嗽及び血中カリウム減少各 12.2% (6 例)、鼻咽頭炎、不眠症、味覚異常、網膜滲出物、肝機能異常、湿疹、AST 増加及び血中 ALP 増加各 10.2% (5 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、帯状疱疹、倦怠感及び悪心、虫垂炎、女性乳癌、肺炎及び脳出血各 1 例に認められ、帯状疱疹及び女性乳癌以外は治験薬との因果関係が否定されず、すべての事象の転帰は軽快又は回復であった。倦怠感及び悪心並びに女性乳癌各 1 例ではすべての治験薬の投与が中止¹¹³⁾された。

3) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2 : HPC3004 試験<2011 年 1 月～2012 年 9 月>)

前治療であるインターフェロン療法(24 週間以上)が無効⁸⁹⁾であった日本人 C 型慢性肝炎(genotype 1) 患者⁸⁶⁾ (目標症例数 90 例 : 各群 45 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非盲検並行群間比較試験¹¹⁷⁾ が、国内 23 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100mg を QD にて 12 週間 (12 週群) 又は 24 週間 (24 週群) 経口投与で PR 24 週間投与と併用投与することと設定され、その後、RGT 基準¹¹⁰⁾に従って、PR の投与終了又は PR を 24 週間投与することと設定された¹¹⁸⁾。

総投与症例 106 例 (12 週群 53 例、24 週群 53 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。RGT 基準に基づき PR 投与を 24 週で終了した被験者は、12 週群 81.1% (43/53 例) 及び 24 週群 73.6% (39/53 例) であった。

主要評価項目である SVR12 率¹¹²⁾ [95%信頼区間] は、12 週及び 24 週群でそれぞれ、52.8 [38.64, 66.70] %及び 35.8 [23.14, 50.20] %であった (p<0.0001 及び p=0.0001¹¹⁹⁾)。また、副次評価項目とされた SVR24 率は下表のとおりであった。

¹¹⁷⁾ 本試験では、年齢 (65 歳未満又は 65 歳以上) 及び *IL28B* 遺伝子多型 (TT、TG 及び GG) を層別因子とし、12 週群又は 24 週群に無作為化された。

¹¹⁸⁾ 血漿中 HCV RNA が、4 週に 3.0 Log IU/mL 超の場合、本剤の投与を中止、12 週に 2.0 Log IU/mL 超の場合、本剤及び PR の投与を中止、24 週又は 36 週に検出された場合 (1.2 Log IU/mL 以上)、PR の投与を中止することと設定された。

¹¹⁹⁾ SVR12 率について、「無効と判断する閾値 (14%) 以下である」という帰無仮説の検定は二項分布を用いて実施することが計画された。

表 SVR12 率及び SVR24 率 (FAS、NRI^{a)})

	12 週群			24 週群		
SVR12 率	52.8 (28/53)	[38.64, 66.70]	p<0.0001 ^{b)}	35.8(19/53)	[23.14, 50.20]	p=0.0001 ^{b)}
SVR24 率	50.9 (27/53)	[36.84, 64.94]		35.8(19/53)	[23.14, 50.20]	

% (例数) [95%信頼区間]

a) 実際の治療終了時点より 12 週又は 24 週後のウイルス量の欠測値は非 SVR で補完

b) 閾値 14%* (帰無仮説) に対する検定は二項分布を用いて実施

*: 前治療無効患者に対して PegIFNa-2a を 180µg 週 1 回皮下投与及び RBV を 1000mg/日 (体重 75kg 未満) 又は 1200mg/日 (体重 75kg 以上の場合) の経口投与で 72 週間投与したときの SVR24 率 14% (22/156 例) であった臨床成績 (Jensen DM et al, *Ann Intern Med*, 150 (8): 528-540, 2009) に基づいて設定された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、12 週群 100% (53/53 例) 及び 24 週群 98.1% (52/53 例) に認められた。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) (臨床検査値異常を含む) は 12 週群 100% (53/53 例) 及び 24 週群 96.2% (51/53 例) 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は、下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

事象名	12 週群	24 週群
例数	53	53
有害事象	53 (100)	52 (98.1)
副作用	53 (100)	51 (96.2)
鼻咽頭炎	10 (18.9)	16 (30.2)
貧血	28 (52.8)	31 (58.5)
白血球減少症	2 (3.8)	8 (15.1)
血小板減少症	2 (3.8)	6 (11.3)
食欲減退	12 (22.6)	15 (28.3)
不眠症	5 (9.4)	10 (18.9)
頭痛	23 (43.4)	23 (43.4)
味覚異常	4 (7.5)	6 (11.3)
咳嗽	11 (20.8)	4 (7.5)
口内炎	11 (20.8)	10 (18.9)
悪心	6 (11.3)	9 (17.0)
腹部不快感	5 (9.4)	9 (17.0)
下痢	6 (11.3)	7 (13.2)
発疹	20 (37.7)	23 (43.4)
脱毛症	21 (39.6)	15 (28.3)
そう痒症	16 (30.2)	12 (22.6)
皮膚乾燥	6 (11.3)	4 (7.5)
関節痛	13 (24.5)	13 (24.5)
筋肉痛	7 (13.2)	6 (11.3)
背部痛	2 (3.8)	6 (11.3)
発熱	33 (62.3)	31 (58.5)
倦怠感	30 (56.6)	24 (45.3)
疲労	9 (17.0)	11 (20.8)
注射部位反応	6 (11.3)	12 (22.6)
白血球数減少	33 (62.3)	31 (58.5)
好中球数減少	28 (52.8)	28 (52.8)
血小板数減少	27 (50.9)	21 (39.6)
ヘモグロビン減少	13 (24.5)	12 (22.6)
血中ビリルビン増加	9 (17.0)	11 (20.8)
ヘマトクリット減少	8 (15.1)	8 (15.1)
血中トリグリセリド増加	7 (13.2)	7 (13.2)
赤血球数減少	8 (15.1)	5 (9.4)
血中コレステロール減少	7 (13.2)	5 (9.4)
血中カルシウム減少	6 (11.3)	4 (7.5)
高比重リポタンパク減少	7 (13.2)	1 (1.9)
ALT 増加	6 (11.3)	1 (1.9)
AST 増加	6 (11.3)	1 (1.9)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12 週群で多形紅斑、裂傷各 1 例、24 週群で貧血、

急性腎盂腎炎及び尿管結石、感覚鈍麻各 1 例に認められ、貧血、急性腎盂腎炎、感覚鈍麻、多形紅斑は、治験薬との因果関係が否定されず、すべての事象の転帰は回復であった。

すべての治験薬の投与中止¹¹³⁾に至った有害事象は、12 週群で貧血及び多形紅斑各 1 例、24 週群で間質性肺炎患者及び多形紅斑各 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されず、すべての事象の転帰は回復であった。

4) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3 : HPC3010 試験<2011 年 4 月～2012 年 11 月>)

未治療⁸⁵⁾、前治療再燃⁸⁸⁾又は前治療無効⁸⁹⁾であった日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者⁸⁶⁾ (目標症例数 70 例: 未治療患者、前治療再燃患者、前治療無効患者をそれぞれ 20 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非盲検非対照試験が、国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、未治療患者及び前治療再燃患者では本剤 100mg を QD にて 12 週間経口投与で PegIFN α -2b 及び RBV と併用投与¹²⁰⁾することと設定され、その後 PegIFN α -2b 及び RBV を RGT 基準¹¹⁰⁾に従って 12 週間又は 36 週間投与することと設定された。前治療無効患者では本剤 100mg を QD にて 12 週間経口投与で PegIFN α -2b 及び RBV と併用投与することと設定され、その後 PegIFN α -2b 及び RBV を 36 週間投与することと設定された。

治験薬が投与された 79 例 (未治療患者 24 例、前治療再燃患者 29 例及び前治療無効患者 26 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。RGT 基準に基づき PR 投与を 24 週で終了した被験者は、未治療患者 91.7% (22/24 例) 及び前治療再燃患者 96.6% (28/29 例) であった。

未治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者における SVR12 率及び SVR24 率は、下表のとおりであった。

表 SVR12 率及び SVR24 率 (FAS)

	未治療患者	前治療再燃患者	前治療無効患者
SVR12 率	91.7 (22/24) [73.00, 98.97]	100 (29/29) [88.06, 100.00]	38.5 (10/26) [20.23, 59.43]
SVR24 率	91.7 (22/24) [73.00, 98.97]	96.6 (28/29) [82.24, 99.91]	38.5 (10/26) [20.23, 59.43]

% (例数) [95%信頼区間]

有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) (いずれも臨床検査値異常を含む) は全例に認められた。いずれかの群で 10%以上認められた有害事象は、下表のとおりであった。

¹²⁰⁾ PegIFN α -2b は 1.5 μ g/kg で週 1 回皮下投与、RBV は 600mg/日 (体重 60kg 以下)、800mg/日 (体重 60kg を超え 80kg 以下の場合)、又は 1000mg (体重 80kg を超える場合) を経口投与。

表 いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

事象名	未治療例患者	前治療再燃患者	前治療無効患者	計
例数	24	29	26	79
有害事象	24 (100)	29 (100)	26 (100)	79 (100)
副作用	24 (100)	29 (100)	26 (100)	79 (100)
鼻咽頭炎	3 (12.5)	7 (24.1)	6 (23.1)	16 (20.3)
貧血	11 (45.8)	21 (72.4)	8 (30.8)	40 (50.6)
好中球減少症	6 (25.0)	2 (6.9)	5 (19.2)	13 (16.5)
白血球減少症	4 (16.7)	2 (6.9)	1 (3.8)	7 (8.9)
食欲減退	12 (50.0)	12 (41.4)	7 (26.9)	31 (39.2)
低カルシウム血症	4 (16.7)	0	1 (3.8)	5 (6.3)
不眠症	4 (16.7)	4 (13.8)	7 (26.9)	15 (19.0)
頭痛	11 (45.8)	12 (41.4)	13 (50.0)	36 (45.6)
味覚異常	4 (16.7)	3 (10.3)	1 (3.8)	8 (10.1)
咳嗽	4 (16.7)	4 (13.8)	2 (7.7)	10 (12.7)
湿性咳嗽	4 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.8)	6 (7.6)
口内炎	6 (25.0)	6 (20.7)	9 (34.6)	21 (26.6)
下痢	6 (25.0)	0	6 (23.1)	12 (15.2)
悪心	4 (16.7)	5 (17.2)	2 (7.7)	11 (13.9)
腹部不快感	3 (12.5)	2 (6.9)	4 (15.4)	9 (11.4)
口唇炎	2 (8.3)	1 (3.4)	3 (11.5)	6 (7.6)
便秘	3 (12.5)	1 (3.4)	0	4 (5.1)
齲歯	0	1 (3.4)	3 (11.5)	4 (5.1)
高ビリルビン血症	3 (12.5)	4 (13.8)	3 (11.5)	10 (12.7)
発疹	12 (50.0)	8 (27.6)	10 (38.5)	30 (38.0)
脱毛症	14 (58.3)	9 (31.0)	5 (19.2)	28 (35.4)
そう痒症	7 (29.2)	7 (24.1)	6 (23.1)	20 (25.3)
紅斑	3 (12.5)	2 (6.9)	1 (3.8)	6 (7.6)
関節痛	11 (45.8)	10 (34.5)	6 (23.1)	27 (34.2)
筋肉痛	8 (33.3)	3 (10.3)	10 (38.5)	21 (26.6)
背部痛	6 (25.0)	5 (17.2)	3 (11.5)	14 (17.7)
発熱	18 (75.0)	27 (93.1)	22 (84.6)	67 (84.8)
倦怠感	12 (50.0)	12 (41.4)	14 (53.8)	38 (48.1)
注射部位反応	11 (45.8)	8 (27.6)	12 (46.2)	31 (39.2)
疲労	6 (25.0)	7 (24.1)	1 (3.8)	14 (17.7)
注射部位紅斑	5 (20.8)	2 (6.9)	1 (3.8)	8 (10.1)
白血球数減少	17 (70.8)	16 (55.2)	13 (50.0)	46 (58.2)
好中球数減少	11 (45.8)	8 (27.6)	7 (26.9)	26 (32.9)
血小板数減少	11 (45.8)	6 (20.7)	8 (30.8)	25 (31.6)
血中ビリルビン増加	5 (20.8)	12 (41.4)	6 (23.1)	23 (29.1)
ヘモグロビン減少	10 (41.7)	2 (6.9)	5 (19.2)	17 (21.5)
ヘマトクリット減少	8 (33.3)	2 (6.9)	1 (3.8)	11 (13.9)
赤血球数減少	7 (29.2)	2 (6.9)	1 (3.8)	10 (12.7)
体重減少	4 (16.7)	3 (10.3)	3 (11.5)	10 (12.7)
血中カルシウム減少	5 (20.8)	1 (3.4)	1 (3.8)	7 (8.9)
リパーゼ増加	3 (12.5)	4 (13.8)	0	7 (8.9)
血中アルブミン減少	5 (20.8)	1 (3.4)	0	6 (7.6)
血中コレステロール減少	5 (20.8)	0	1 (3.8)	6 (7.6)
リンパ球百分率増加	5 (20.8)	0	0	5 (6.3)
抱合ビリルビン増加	4 (16.7)	0	0	4 (5.1)
血中非抱合ビリルビン増加	4 (16.7)	0	0	4 (5.1)
高比重リポタンパク減少	3 (12.5)	0	0	3 (3.8)
好酸球百分率増加	3 (12.5)	0	0	3 (3.8)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、未治療患者で高ビリルビン血症 1 例、前治療無効患者で末梢性 T 細胞性リンパ腫及び甲状腺癌各 1 例に認められ、高ビリルビン血症及び甲状腺癌は、治験薬との因果関係が否定されず、末梢性 T 細胞性リンパ腫以外の事象の転帰は回復であった。

すべての治験薬の投与中止¹¹³⁾に至った有害事象は、未治療患者でアレルギー性皮膚炎 1 例、前治療再燃患者で貧血 1 例及び前治療無効患者でうつ病 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されず、いずれの事象も転帰は回復であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は本剤の有効性について、以下の検討を行ったところ、本剤 + PR の 3 剤併用療法（以下、「3 剤併用療法」）の C 型慢性肝炎に対する有効性は示されたものと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 有効性評価について

本剤の国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験）における主要評価項目は、試験開始時の SVR24 率から途中で SVR12 率に変更されている。

申請者は、変更の根拠及び適切性について、以下に示した点より、国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験）の主要評価項目について、試験開始後に SVR24 率から SVR12 率に変更することは可能であると説明している。

- PegIFN 及び RBV を併用投与時に、SVR12 を達成した被験者のうち、SVR24 を達成した被験者は 99.7%（408/409 例）との報告があり¹²¹⁾、PegIFNα-2a 及び RBV が併用投与された国内第Ⅲ相試験においても同様の成績が得られていること¹²²⁾
- 類薬のテラプレビル[®]の国内第Ⅲ相試験においても、テラプレビル、PegIFN 及び RBV の併用投与並びに PegIFN 及び RBV 併用投与時の SVR12 率と SVR24 率は類似していたこと¹²³⁾
- 本剤の国内後期第Ⅱ相試験（C215 試験）において、再燃例のほとんどは投与終了 12 週間までに認められており、本剤 100mg 群及び PR 群では、SVR12 率と SVR24 率が同値であったこと、及び海外第Ⅱ相試験（C205 試験及び C206 試験）においても、本剤 150mg 群の SVR12 率及び SVR24 率が同値であったこと。
- boceprevir 及びテラプレビルの海外臨床試験成績において、SVR12 率と SVR24 率の一貫性が示されたこと¹²⁴⁾、¹²⁵⁾
- 国内第Ⅲ相試験（HPC3003 試験）において、SVR12 率のデータベース固定時点の盲検解除による SVR24 率に対する試験実施上のバイアスが生じるリスクについては、本試験の評価方法の観点¹²⁶⁾ から回避可能であると考えたこと
- 疾患の重篤性を考慮すると、開発期間の短縮化が重要であると考えること

なお、海外で実施中及び今後の実施予定の臨床試験において主要評価項目を SVR12 率とすることは、海外規制当局とも合意に至っており、米国 FDA は C 型慢性肝炎領域での長期間を要する薬剤開発の加速化と、有用な薬剤の臨床データの早期入手の観点から、臨床試験での主要評価項目として

¹²¹⁾ Martinot-Peignoux M et al, *Hepatology*, 51: 1122-1126, 2010

¹²²⁾ コペガス[®]錠 200mg 承認申請書. 2.7.6. Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700005/index.html> <2013 年 6 月>

¹²³⁾ Hayashi N et al, *J Viral Hepat*, 19(2): e134-e142, 2012

¹²⁴⁾ Victrelis[®] (Boceprevir). Statistics Filing Checklist for a New NDA/BLA. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 202258Orig1s000. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202258Orig1s000StatR.pdf <2013 年 6 月>

¹²⁵⁾ Incivek[®] (Telaprevir). Statistics Filing Checklist for a New NDA/BLA. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 201917Orig1s000. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000StatR.pdf <2013 年 6 月>

¹²⁶⁾ 有効性評価項目はすべて HCV RNA ウイルス量及び ALT 値を指標としていたこと、安全性評価のうち有害事象の評価は投与終了 4 週までのデータに基づいて行うことを計画したこと、及び割付け情報並びに SVR12 の成績はデータベース固定までは治験担当モニター及び治験施設へ開示しないこととされた。

SVR12 率を推奨している^{127), 128)}。

機構は、本剤の国内外における第Ⅲ相試験成績、類薬の臨床試験成績等を踏まえると、SVR12 率と SVR24 率の相関が認められるとの説明は理解できる。また、国内第Ⅲ相試験（HPC3003 試験）について、投与終了 12 週後に開鍵したとしても、有効性の主要評価項目は HCV RNA ウイルス量と設定されており、安全性評価のうち有害事象の評価は投与終了 4 週までのデータに基づいて行うことが計画・実施されたこと、割付け情報並びに SVR12 の成績はデータベース固定までは治験担当モニター及び治験施設へ開示されないことから、有効性及び安全性の評価に対するバイアスが生じるリスクは回避可能と考える。その上で、C 型慢性肝炎は肝細胞癌に移行する可能性のある重篤な疾患であり、治療薬の開発期間の短縮化は重要であることを踏まえると、臨床試験開始後に国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験）の主要評価項目を SVR24 率から SVR12 率に変更することは受け入れ可能と判断する。ただし、副次評価項目として設定された SVR24 率と、SVR12 率との整合性を確認することは必要であり、国内第Ⅲ相試験 4 試験（HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）における SVR12 率及び SVR24 率を確認したところ、下表のとおりであり、SVR12 率と SVR24 率に大きな差異が認められないことを確認した。

表 国内第Ⅲ相試験 4 試験における SVR12 率及び SVR24 率

	対象患者	投与群（投与期間）	例数	SVR12 率	SVR24 率
HPC3003	未治療例	本剤群（12 週）	123	88.6（109）	88.6（109）
		プラセボ群（PR48 週）	60	61.7（37）	56.7（34）
HPC3008	前治療再燃例	本剤群（12 週）	49	95.9（47）	89.8（44）
HPC3004	前治療無効例	本剤群（12 週）	53	52.8（28）	50.9（27）
		本剤群（24 週）	53	35.8（19）	35.8（19）
HPC3010	未治療例	本剤群（12 週）	24	91.7（22）	91.7（22）
	前治療再燃例	本剤群（12 週）	29	100.0（29）	96.6（28）
	前治療無効例	本剤群（12 週）	26	38.5（10）	38.5（10）

%（例数）

2) 国内第Ⅲ相試験の有効性について

国内第Ⅲ相試験 4 試験（HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験）における SVR12 率は、それぞれ下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相試験 4 試験における SVR12 率

	対象患者	投与群（投与期間）	例数	SVR12 率	95%信頼区間	群間差 [95%信頼区間]
HPC3003	未治療例	本剤群（12 週）	123	88.6（109）	[83.63, 94.39]	27.5 [14.38, 40.56]
		プラセボ群（PR48 週）	60	61.7（37）	[49.61, 73.47]	
HPC3008	前治療再燃例	本剤群（12 週）	49	95.9（47）	[86.02, 99.50]	
HPC3004	前治療無効例	本剤群（12 週）	53	52.8（28）	[38.64, 66.70]	
		本剤群（24 週）	53	35.8（19）	[23.14, 50.20]	
HPC3010	未治療例	本剤群（12 週）	24	91.7（22）	[73.00, 98.97]	
	前治療再燃例	本剤群（12 週）	29	100.0（29）	[88.06, 100.00]	
	前治療無効例	本剤群（12 週）	26	38.5（10）	[20.23, 59.43]	

%（例数）

① 未治療例における有効性について

機構は、未治療⁸⁵⁾の C 型慢性肝炎（genotype 1）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HPC3003 試験）において、本剤及び PR の 3 剤併用療法の PR 療法に対する優越性が検証されたことから（「＜提出された資料の概略＞（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」

¹²⁷⁾ Florian J et al, *Hepatology*, 54(S1): 1444A, 2011

¹²⁸⁾ Chen J et al, *Gastroenterology*, 144: 1450-1455, 2013

の項参照)、未治療例に対する3剤併用療法の有効性は示されたと判断した。

② 前治療再燃例及び前治療無効例における有効性について

前治療である IFN 療法 (24 週間以上) 実施後に再燃⁸⁸⁾ 及び前治療が無効⁸⁹⁾ な C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者を対象とし、本剤及び PR の 3 剤併用療法の有効性及び安全性が検討された試験 (HPC3008 試験及び HPC3004 試験) は、非盲検非対照試験として実施された。

機構は、前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HPC3004 試験) において、本剤群 (12 週間投与) 及び本剤群 (24 週間投与) の SVR12 率は、それぞれ 52.8% (28/53 例) 及び 35.8% (19/53 例) であったことを踏まえ、前治療無効例に対する 3 剤併用療法の有効性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外において PegIFN 及び RBV の併用療法が無効であった C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者に PegIFN 及び RBV を 48 週投与したときの SVR24 率は、4% (19/431 例) であったと報告されており¹²⁹⁾、PegIFNα-2b 及び RBV 併用療法が無効であった C 型慢性肝炎患者に、PegIFNα-2a 及び RBV を 72 週間投与したときの SVR24 率は 14% であったとの報告もある¹³⁰⁾。また、本邦において PegIFN 及び RBV 併用療法が無効であった C 型慢性肝炎患者に、同療法で再治療をしたときの SVR24 率は、13% (3/24 例) であり、そのうちの前治療無反応例¹³¹⁾ 16 例は、全例で SVR24 を達成しなかったと報告されている¹³²⁾。

以上より、国内第Ⅲ相試験 (HPC3004 試験) で認められた本剤を含む 3 剤併用療法における SVR12 率は、前治療無効例に対して高い治療効果を示したものとする。

機構は、前治療再燃例及び前治療無効例における有効性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (HPC3008 及び HPC3004 試験) は、非盲検非対照で実施されており、厳密な有効性及び安全性評価は困難と考えるものの、本剤の開発時には、前治療再燃例及び前治療無効例に対して適切な治療法は確立されておらず、非盲検非対照試験成績に基づき有効性を評価することはやむを得ないと考える。

その上で、以下の点から前治療再燃例及び前治療無効例における本剤を含む 3 剤併用療法の一定の有効性は期待できるものとする。

- 前治療再燃例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HPC3008 試験) における SVR12 率は 95.9% と高い値を示しており、事前に設定された閾値 50%¹¹⁵⁾ に対する優越性が示されたこと
- 前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HPC3004 試験) における SVR12 率は、本剤 12 週群 52.8%、本剤 24 週群 35.8% であり、事前に設定された閾値 14% を上回ったこと

③ 併用するインターフェロン製剤について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験) では、本剤と PegIFNα-2a 及び RBV との併用投与時の有効性及び安全性が検討されている一方、国内第Ⅲ相試験 (HPC3010

¹²⁹⁾ Poynard T et al, *Gastroenterology*, 136: 1618-1628, 2009

¹³⁰⁾ Jensen DM et al, *Ann Intern Med*, 150 (8): 528-540, 2009

¹³¹⁾ PegIFN 及び RBV 併用療法の 12 週間投与時点で 2log 以上の HCV RNA 量の減少が認められなかったため、治療期間が 24 週未満であった患者。

¹³²⁾ Oze T et al, *J Gastroenterol*, 46: 1031-1037, 2011

試験)においては本剤を PegIFNα-2b 及び RBV と併用投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として実施されていることから、本剤と PegIFNα-2b 及び RBV と併用投与したときの有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (HPC3010 試験) において、本剤と PegIFNα-2b 及び RBV と併用投与したときの未治療例、前治療再燃例及び前治療無効例における SVR12 率はそれぞれ 91.7% (22/24 例)、100% (29/29 例) 及び 38.5% (10/26 例)、SVR24 率はそれぞれ 91.7% (22/24 例)、96.6% (28/29 例) 及び 38.5% (10/26 例) であり、国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験) と比較して大きな差異は認められず、前治療無効例に対する PR を 72 週間併用投与したときの再治療の臨床成績¹³⁰⁾ と比較しても、高い値であった。以上を踏まえると、併用する PegIFN の種類 (PegIFNα-2a 又は PegIFNα-2b) にかかわらず本剤を含む 3 剤併用療法は有効性が期待できると考える。

機構は、本剤、PegIFNα-2b 及び RBV の 3 剤併用療法における有効性を検討した国内第Ⅲ相試験 (HPC3010 試験) において、本剤、PegIFNα-2a 及び RBV の 3 剤併用療法における有効性を検討した国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験) と SVR12 率及び SVR24 率に大きな差異は認められていないことから、本剤と PegIFNα-2b 及び RBV が併用された場合においても C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。ただし、本剤と PegIFNα-2b 及び RBV を併用投与された例数が限られていることから、製造販売後においても本剤を PegIFNα-2b 及び RBV と併用した場合の有効性及び安全性について、引き続き情報収集すべきと考える (安全性については、「(2) 安全性について、7) 併用する PegIFN の相違による安全性への影響について」の項参照)。

④ C 型慢性肝炎 (genotype 1a) に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験) に組み入れられた C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者のうち、ほとんどが genotype 1b の C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染であったことから、genotype 1a の HCV に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験) における C 型慢性肝炎患者の HCV は多くが genotype 1b であり、genotype 1a に対する SVR12 達成例数は、未治療患者を対象とした HPC3003 試験の本剤群で 2/2 例、前治療再燃例を対象とした HPC3008 試験で 1/1 例、前治療無効例を対象とした HPC3004 試験で 1/3 例であり、HPC3010 試験の前治療無効例 1 例は SVR12 を達成しなかった。

未治療の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (C205 試験) における本剤 150mg 群¹³³⁾ の SVR24 率は、genotype 1a 及び genotype 1b でそれぞれ 82.4% (61/74 例) 及び 83.8% (67/80 例) であり、プラセボ群¹³⁴⁾ の SVR24 率 [genotype 1a : 66.7% (20/30 例)、genotype 1b : 63.8% (30/47

¹³³⁾ 本剤 150mg QD を PR と 12 週間併用投与し、その後プラセボを PR と 12 週間併用投与した群、及び本剤 150mg QD を PR と 24 週間併用投与した群の併合。海外第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は 150mg QD であり、本邦の申請用法・用量である 100mg QD と同程度の暴露が得られている (「(ii) 臨床薬理試験成績、<審査の概略> (1) 本薬の薬物動態について」の項参照)。

¹³⁴⁾ PR を 48 週間投与し、投与開始 24 週まではプラセボが併用投与された。

例)] と比較して、本剤群で高い値を示した。

前治療再燃例、前治療部分反応例及び前治療無反応例の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (C206 試験)¹³⁵⁾ における本剤 150mg 群及びプラセボ群の genotype 1a 及び genotype 1b 別の SVR24 率は下表のとおりであり、いずれの genotype においても、本剤 150mg 群の SVR24 率はプラセボ群の SVR24 率よりも高値を示した。

表 HCV genotype 別の SVR24 率 (C206 試験)

	前治療再燃例		前治療部分反応例		前治療無反応例	
	本剤 150mg 群	プラセボ群	本剤 150mg 群	プラセボ群	本剤 150mg 群	プラセボ群
genotype 1a	84.8 (28/33 例)	33.3 (4/12 例)	56.0 (14/25 例)	12.5 (1/8 例)	42.3 (11/26 例)	0 (0/7 例)
genotype 1b	84.4 (38/45 例)	40.0 (6/15 例)	88.4 (38/43 例)	6.7 (1/15 例)	58.3 (14/24 例)	33.3 (3/9 例)

SVR 率 (%) (SVR 達成例/評価例数)

未治療の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C208/C216 試験併合)¹³⁶⁾ 並びに、前治療再燃例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HPC3007 試験)¹³⁷⁾ における本剤 150mg 群及びプラセボ群の SVR12 率は、下表のとおりであり、いずれの genotype においても、本剤 150mg 群の SVR12 率はプラセボ群の SVR12 率よりも高値を示した。

表 HCV genotype 別の SVR12 率 (C208/C216 試験、HPC3007 試験)

	C208/C216 試験		HPC3007 試験	
	本剤 150mg 群	プラセボ群	本剤 150mg 群	プラセボ群
genotype 1a/other	75.2 (191/254 例)	47.3 (62/131 例)	70.3 (78/111 例)	27.8 (15/54 例)
genotype 1b	85.4 (228/267 例)	52.6 (70/133 例)	85.9 (128/149 例)	43.0 (34/79 例)

SVR 率 (%) (SVR 達成例/評価例数)

以上より、国内臨床試験における genotype 1a の有効性データは限られたものであるが、海外臨床試験における genotype 1a に対する本剤の有効性は、genotype 1b に対する本剤の有効性とほぼ同様であったことを踏まえると、本剤の genotype 1a に対する有効性は示されていると考える。

機構は、国内臨床試験では genotype 1a に対する本剤を含む 3 剤併用療法での有効性はほとんど検討されていないものの、海外臨床試験において、genotype 1a に対する本剤を含む 3 剤併用療法の SVR24 率又は SVR12 率は、genotype 1b とほぼ同様であり、genotype 1a に対する有効性は期待できると考える。なお、本剤の効能・効果における genotype の規定については、「＜審査の概略＞ (4) 効能・効果について」の項で議論することとしたい。

⑤ IL28B 遺伝子多型の影響について

IL28B 遺伝子多型 (一塩基多型: SNP) は、PegIFN と RBV の治療効果に影響する重要な因子であり、期待有効率がメジャーアレル (SNP rs8099917 における TT、SNP rs12979860 における CC) では高い一方、マイナーアレル (SNP rs8099917 における TG 及び GG、SNP rs12979860 における

¹³⁵⁾ 本剤 150mg 群は、本剤 150mg QD を PR と 12 週間併用投与し、その後プラセボを PR と 36 週間投与した群、本剤 150mg QD を PR と 24 週間併用投与し、その後プラセボを PR と 24 週間併用投与した群、及び本剤 150mg QD を PR と 48 週間併用投与した群の併合。プラセボ群は、プラセボが PR と 48 週間併用投与された。

¹³⁶⁾ 本剤群は、本剤 150mg QD を PR と 12 週間併用投与 (PR は RGT 基準に従って 24 又は 48 週間投与) した試験 (C208 試験)、及び本剤 150mg を PR 又は PegIFNα-2b/RBV と 12 週間併用投与 (PegIFN/RBV は RGT 基準に従って 24 又は 48 週間投与) した試験 (C216 試験) の併合。プラセボ群は、プラセボを PR と 12 週間併用投与し、その後 PR を 36 週間投与 (C216 試験は PR 又は PegIFNα-2b/RBV) した群の併合。

¹³⁷⁾ 本剤群は、本剤 150mg を PR と 12 週間併用投与 (PR は RGT 基準に従って 24 又は 48 週間投与) された。プラセボ群は、プラセボを PR と 12 週間併用投与し、その後 PR を 36 週間投与された。

CT 及び TT) では低いことが知られている¹³⁸⁾。

機構は、本剤の有効性に及ぼす *IL28B* 遺伝子多型の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験) における *IL28B* 遺伝子多型別の SVR12 率は下表のとおりであった。

表 *IL28B* 遺伝子多型別の SVR12 率 (HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験)

	HPC3003		HPC3008	HPC3004	
	未治療例		前治療再燃例	前治療無効例	
	本剤 (12 週)	プラセボ群	本剤 (12 週)	本剤 (12 週)	本剤 (24 週)
	123 例	60 例	49 例	53 例	53 例
SNP rs8099917					
TT	77/82 (93.9)	31/42 (73.8)	34/35 (97.1)	3/8 (37.5)	4/6 (66.7)
TG	30/39 (76.9)	6/17 (35.3)	13/14 (92.9)	24/44 (54.5)	14/46 (30.4)
GG	2/2 (100.0)	0/1 (0.0)	—	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
SNP rs12979860					
CC	76/79 (96.2)	31/42 (73.8)	34/35 (97.1)	3/8 (37.5)	4/6 (66.7)
CT	31/42 (73.8)	6/17 (35.3)	13/14 (92.9)	34/43 (55.8)	14/45 (31.1)
TT	2/2 (100.0)	0/1 (0.0)	—	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)

例数 (%)

未治療例では、いずれの SNPs においてもメジャーアレルとマイナーアレルの SVR12 率の差は、プラセボ群 (約 40%) と比較して本剤群 (約 20%) で小さく、*IL28B* 遺伝子多型の影響を減少させる傾向にあり、前治療再燃例では *IL28B* 遺伝子多型の影響は限定的であることが示された。前治療無効例では、本剤 12 週群におけるメジャーアレルの SVR12 率は、マイナーアレルの SVR12 率より低く、本剤 24 週群におけるメジャーアレルの SVR12 率はマイナーアレルより高かったことから、SNPs による一定の傾向は認められていないが、検討例数が少ないため理由は不明であった。

なお、テラプレビルを含む 3 剤併用療法の海外臨床試験成績における SNP rs12979860 の SVR24 率への影響が検討されており、前治療再燃例では、CC で 88% (51/58 例)、CT で 85% (100/117 例)、TT で 85% (29/34 例)、前治療部分反応例では、CC で 63% (5/8 例)、CT で 58% (33/57 例)、TT で 71% (10/14 例)、前治療無反応例では、CC で 40% (4/10 例)、CT で 29% (27/92 例)、TT で 31% (10/32 例) であり、前治療再燃例及び前治療無効例の治療効果に及ぼす *IL28B* 遺伝子多型の影響は限定的であると報告されている¹³⁹⁾。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、前治療無効例について、本剤を含む 3 剤併用療法の有効性に及ぼす因子を引き続き検討し、得られた成績については、適宜臨床現場に情報提供する必要があると考える。

3) ウイルス変異について

申請者は、本剤の耐性ウイルス発現について、以下のように説明している。

日本人患者で認められた genotype 1b の本薬耐性変異は、外国人で認められている耐性変異と同様であった (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 本薬に対する耐性について」の項参照)。

また、耐性変異の持続性について、failure¹⁴⁰⁾ 時点で検出されたアミノ酸変異は、試験終了時には

¹³⁸⁾ Tanaka Y et al, *Nat Genet*, 41 (10): 1105-1109, 2009

¹³⁹⁾ Pol S et al, *J Hepatol*, 58: 883-889, 2013

¹⁴⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験において、以下の被験者を「治療失敗例 (Subjects with failure)」と定義し、NS3 プロテアーゼ領域のアミノ酸配列が

一定の割合で定量限界未満となっており、その割合は、未治療例 25.0% (3/12 例) [Follow-up time (中央値、範囲) ; 12.00 週、0.00~28.86 週]、前治療再燃例 33.3% (1/3 例) [Follow-up time (中央値、範囲) ; 12.00 週、0.00~12.00 週]、及び前治療無効例 55.4% (36/65 例) [Follow-up time (中央値、範囲) ; 20.00 週、0.00~34.29 週] であった。

「治療失敗例」において failure 時点で認められた変異が、試験終了時点で定量限界未満であったことは、発現したアミノ酸変異が消失し、ベースラインの配列に戻った、又は用いた解析方法 (population sequencing : 約 25~30%、deep sequencing : <1%) の検出感度以下まで低下したとする、いずれかの解釈が考えられるが、生体内に耐性変異を有するウイルス株が残存している可能性を完全に否定することは出来ないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において認められた治療失敗例の遺伝子変異が検出されなかったとしても、耐性ウイルスが生体内に残存している可能性を完全に排除することは出来ないとの申請者の説明は理解できる。なお、現在までに得られている耐性変異に関する情報は、極めて限定的であることから、製造販売後も本剤を含む 3 剤併用療法の治療失敗例における変異に対して治療終了後の経過も含め情報収集し、得られた情報については適宜臨床現場に情報提供すべきと考える。

(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 (HPC3003、HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験) 成績を中心に、以下のような検討を行ったところ、本剤を含む 3 剤併用療法は、既存の PR 療法と比較して、血中ビリルビン上昇について注意喚起する必要があると判断した。当該事象については、十分な情報提供を行った上で、製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると考える。また、PR 療法において高頻度に認められる発熱、倦怠感、頭痛、脱毛症、不眠症、白血球数減少及び好中球数減少等の有害事象についても PR 療法と同様に注意する必要があると考える。

なお、国内臨床試験では PegIFNα-2b/RBV に対する安全性の情報は不足していることから、PegIFNα-2b/RBV 併用時の安全性についても、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、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 3 剤併用療法と PR の安全性の比較について

申請者は、既存の PR 療法と比較した、本剤を含む 3 剤併用療法の安全性について、以下のように説明している。

国内臨床試験 (第Ⅱ相試験 : C215、第Ⅲ相試験 : HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験) では、ほぼすべての被験者で全投与期間¹⁴¹⁾ に有害事象が認められた。

解析・評価された。複数の failure に該当する被験者では、以下のうち早い番号の failure 条件が適用された。4) の再燃に該当する被験者に関しては、再燃時のデータを優先して解析された。

1) 投与期間中に Breakthrough した被験者
2) 投与期間中に各試験で設定したウイルス学的中止基準に合致した被験者
3) 投与終了時に血漿中 HCV RNA が陰性化しなかった被験者
4) 投与終了後に再燃した被験者

¹⁴¹⁾ 本剤/プラセボ又は PR の投与開始からすべての薬剤の最終投与 28 日後まで。

本剤 100mg の 12 週投与群（本剤 100mg 12 週群）¹⁴²⁾、本剤 100mg の全投与期間群〔本剤 100mg 群（全投与期間）〕¹⁴³⁾、全本剤群¹⁴⁴⁾ 及びプラセボ群¹⁴⁵⁾ のうち、いずれかの本剤群で 10%以上の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、下表のとおりであった。

いずれかの本剤群で 10%以上発現した有害事象（国内 5 試験併合）

事象名	本剤 100mg 12 週群	本剤 100mg 群 (全投与期間)	全本剤群	プラセボ群
例数	330	396	436	73
全体	330 (100.0)	395 (99.7)	435 (99.8)	73 (100.0)
鼻咽頭炎	56 (17.0)	74 (18.7)	87 (20.0)	20 (27.4)
貧血	166 (50.3)	202 (51.0)	215 (49.3)	41 (56.2)
食欲減退	91 (27.6)	107 (27.0)	115 (26.4)	23 (31.5)
不眠症	57 (17.3)	70 (17.7)	85 (19.5)	27 (37.0)
頭痛	151 (45.8)	180 (45.5)	202 (46.3)	35 (47.9)
味覚異常	38 (11.5)	45 (11.4)	49 (11.2)	8 (11.0)
咳嗽	41 (12.4)	46 (11.6)	50 (11.5)	10 (13.7)
口内炎	75 (22.7)	87 (22.0)	99 (22.7)	14 (19.2)
下痢	53 (16.1)	60 (15.2)	67 (15.4)	22 (30.1)
悪心	49 (14.8)	59 (14.9)	66 (15.1)	12 (16.4)
腹部不快感	37 (11.2)	47 (11.9)	56 (12.8)	7 (9.6)
発疹	138 (41.8)	169 (42.7)	194 (44.5)	43 (58.9)
脱毛症	116 (35.2)	134 (33.8)	150 (34.4)	34 (46.6)
そう痒症	94 (28.5)	112 (28.3)	117 (26.8)	18 (24.7)
関節痛	96 (29.1)	114 (28.8)	129 (29.6)	16 (21.9)
筋肉痛	56 (17.0)	63 (15.9)	71 (16.3)	13 (17.8)
背部痛	34 (10.3)	42 (10.6)	47 (10.8)	10 (13.7)
発熱	221 (67.0)	259 (65.4)	284 (65.1)	38 (52.1)
倦怠感	159 (48.2)	190 (48.0)	215 (49.3)	36 (49.3)
注射部位反応	72 (21.8)	89 (22.5)	102 (23.4)	12 (16.4)
疲労	40 (12.1)	51 (12.9)	53 (12.2)	7 (9.6)
白血球数減少	202 (61.2)	245 (61.9)	271 (62.2)	51 (69.9)
好中球数減少	167 (50.6)	207 (52.3)	229 (52.5)	46 (63.0)
血小板数減少	138 (41.8)	165 (41.7)	174 (39.9)	29 (39.7)
ヘモグロビン減少	89 (27.0)	108 (27.3)	123 (28.2)	15 (20.5)
血中ビリルビン増加	65 (19.7)	79 (19.9)	83 (19.0)	4 (5.5)
ヘマトクリット減少	54 (16.4)	65 (16.4)	73 (16.7)	12 (16.4)
赤血球数減少	48 (14.5)	56 (14.1)	65 (14.9)	10 (13.7)
血中トリグリセリド増加	36 (10.9)	45 (11.4)	47 (10.8)	8 (11.0)

例数 (%)

全投与期間中に発現した有害事象のうち、本剤 100mg 12 週群でプラセボ群に比べて 10%以上発現割合が高かった事象は、発熱（本剤 100mg 12 週群 67.0%及びプラセボ群 52.1%、以下同順）及び血中ビリルビン増加（19.7%及び 5.5%）であった。死亡は本剤 100mg 12 週群で 1 例（脳梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。また、重篤な有害事象の発現割合は、本剤 100mg 12 週群 5.2%（17/330 例）及びプラセボ群 8.2%（6/73 例）に認められた。

機構は、プラセボ群と比較して、本剤群で血中ビリルビン増加の増加傾向が認められていることから、以下の項における検討を踏まえ詳細を確認した。また、類薬で重篤な事象の発現が認められている発疹関連事象、腎毒性、無顆粒球症等の血液障害の発現状況、高齢者に対する安全性及び HPC3010

¹⁴²⁾ C215 試験の本剤 12 週 100mg 群、HPC3003 試験の本剤 12 週群、HPC3004 試験の本剤 12 週群の被験者、並びに HPC3008 及び HPC3010 試験の全被験者

¹⁴³⁾ C215 試験の本剤 12 週 100mg 群及び本剤 24 週 100mg 群、HPC3003 試験の本剤 12 週群の被験者、並びに HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験の全被験者

¹⁴⁴⁾ C215 試験の PR 群以外（本剤 12 週 50mg 群、本剤 12 週 100mg 群、本剤 24 週 50mg 群、本剤 24 週 100mg 群）及び HPC3003 試験の本剤 12 週群の被験者、並びに HPC3004、HPC3008 及び HPC3010 試験の全被験者

¹⁴⁵⁾ 本項における「プラセボ群」は、C215 試験の PR 群及び HPC3003 試験のプラセボ群の被験者のことを示す。

試験で用いられた PegIFN α -2b 及び RBV 併用時の安全性についても以下の項における検討を踏まえそれぞれ確認した。

2) 血中ビリルビン上昇について

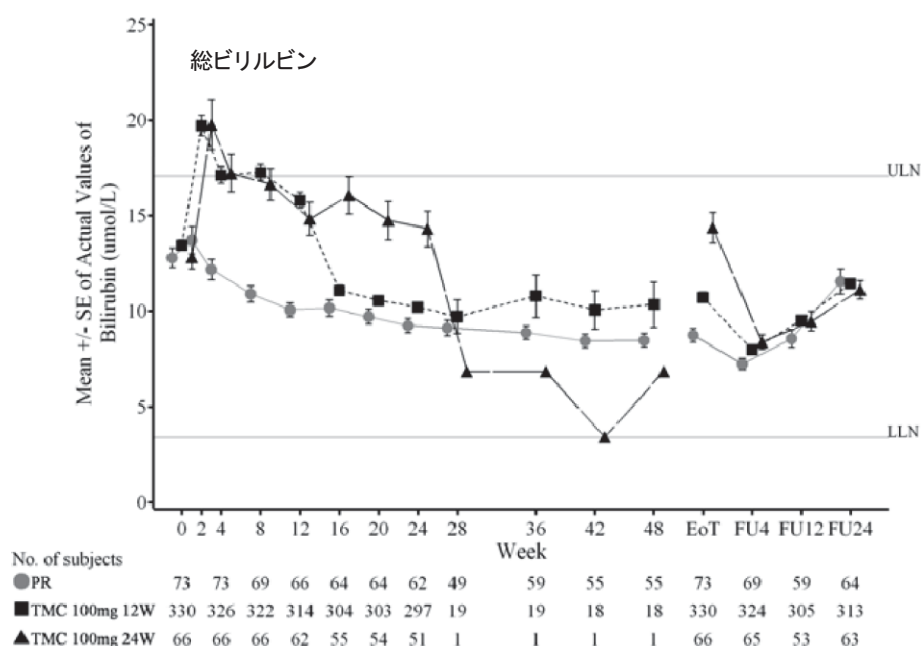
申請者は、血中ビリルビン上昇について、以下のように説明している。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の併合データより、ビリルビン上昇関連事象¹⁴⁶⁾について集計した。

全投与期間中に発現したビリルビン上昇関連事象は、本剤 100mg 12 週群 31.5% (104/330 例) 及びプラセボ群 8.2% (6/73 例) であった。また、ビリルビン上昇関連事象は投与 12 週までに発現していた。

ビリルビン上昇関連の重篤な有害事象として、国内第Ⅲ相試験（HPC3010 試験）の本剤 100mg 12 週群の 1 例で高ビリルビン血症¹⁴⁷⁾が認められ、本剤との因果関係はほぼ確実、PegIFN α -2b 及び RBV との因果関係は多分なしと判断された。また、Grade 3 以上のビリルビン上昇関連事象は、本剤 100mg 12 週群 1.8% (6/330 例) 及びプラセボ群 1.4% (1/73 例) であり、Grade 4 のビリルビン上昇関連事象はいずれの群でも認められなかった。

総ビリルビン、直接ビリルビン及び間接ビリルビンの推移を検討したところ、下図のとおり本剤投与開始後、総ビリルビン、直接ビリルビン及び間接ビリルビンの上昇が認められ、いずれの本剤群も投与 2 週時が最高値であり、本剤投与期間終了 4 週後（12 週投与群では 16 週、24 週投与群では 28 週）にベースライン付近まで回復した。なお、総ビリルビン値の上昇に伴って AST 又は ALT が上昇する傾向は認められなかった。



¹⁴⁶⁾ PT で抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、ビリルビン排泄障害、ビリルビン尿、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、高ビリルビン血症、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、肝細胞性黄疸、尿中ビリルビン増加又は黄色皮膚とコーディングされた有害事象。

¹⁴⁷⁾ HPC3010 試験に参加した初回治療の 61 歳女性であり、7 日目に Grade 3 の総ビリルビン高値 (4.2mg/dL) が認められ、本剤のみ休薬した。9 日目には総ビリルビン 3.2mg/dL に減少し、本剤投与を再開した。2 週の総ビリルビン値は 3.5mg/dL であった。黄疸症状を有しており、慎重な観察を行うため入院期間を延長した（当初の入院予定は投与開始日から 2 週間）。被験者は 2 週の 3 日後に退院し、高ビリルビン血症は 14 週に回復と判断された。本剤 12 週及び PR24 週の投与を完了した。

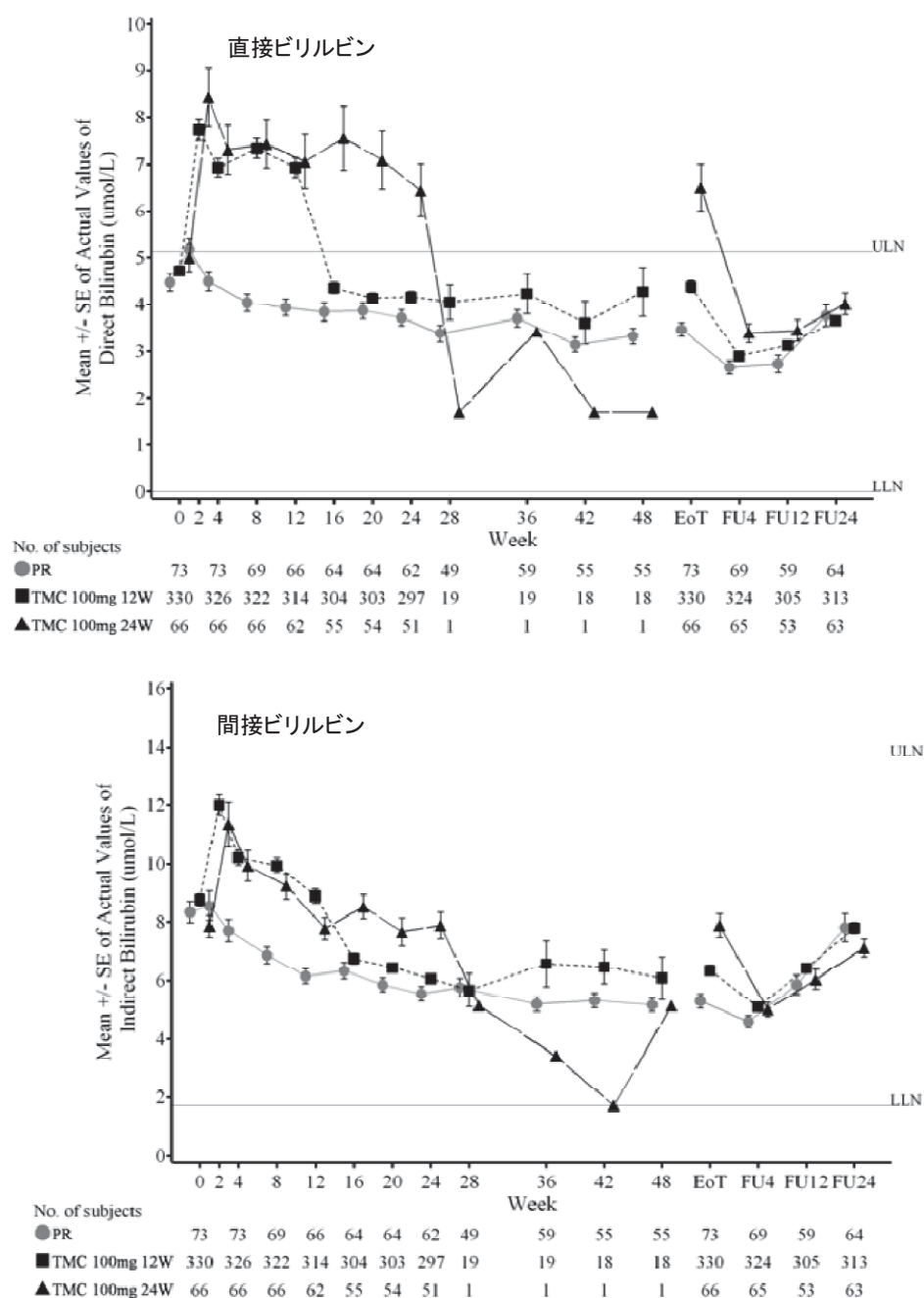


図 総ビリルビン、直接ビリルビン及び間接ビリルビンの推移（平均値 \pm 標準誤差）
ULN：基準値上限、LLN：基準値下限（国内5試験併合）

以上より、ビリルビン上昇関連事象は、本剤 100mg 12 週群でプラセボ群よりも発現率が高値を示したが、認められた事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、本剤の忍容性は良好と考えられた。また、総ビリルビン、直接ビリルビン及び間接ビリルビンの上昇が認められたものの、その上昇は一過性であり、本剤投与期間終了後に速やかに減少した。

機構は、以下のように考える。

本剤投与に関連して、ビリルビン上昇関連事象の発現頻度がプラセボ群と比較して高いが、ほとんどの事象は軽度であり、本剤の投与終了又は中止後に回復する傾向が認められており、ALT 及び AST

の上昇を伴うものではなかった。非臨床試験での評価（「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）ビリルビンの上昇機序について」の項参照）からは、血漿中ビリルビン濃度の上昇は、主に OATP1B1 や MRP2 の阻害が関与しているものと考えられるが、本剤投与中はビリルビン値に注意しながら、本剤を含む 3 剤併用療法を行うことは可能であると考ええる。なお、ビリルビン上昇関連事象の発現状況については、引き続き製造販売後調査で検討する必要があると考える。

3) 発疹関連事象について

申請者は、発疹関連事象について、以下のように説明している。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の併合データより、発疹関連事象¹⁴⁸⁾について集計した。

全投与期間中に発現した発疹関連事象は本剤 100mg 12 週群 50.9%（168/330 例）及びプラセボ群 65.8%（48/73 例）であり、プラセボ群よりも本剤 100mg 12 週群の発現率が低かったが、投与 12 週まででは、発現率は同程度であった〔本剤 100mg 12 週群 45.8%（151/330 例）及びプラセボ群：45.2%（33/73 例）〕。

重篤な発疹関連事象は、本剤の投与を受けた 4 例（HPC3003 試験 12 週群 2 例、C215 試験 24 週 50mg 群及び HPC3004 試験 12 週群各 1 例）に認められ、うち 1 例はステロイドの静脈内投与が行われた。4 例とも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

本剤又はプラセボのみの投与中止に至った発疹関連事象は認められなかったが、すべての薬剤の投与中止に至った発疹関連事象は、本剤 100mg 12 週群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6%（2/330 例）及び 2.7%（2/73 例）に認められた。

海外第Ⅲ相試験（C208、C216 及び HPC3007 試験）併合データにおいて、全投与期間中に認められた発疹関連事象の発現率は、本剤 150mg 12 週群 27.9%（218/781 例）及びプラセボ群 24.9%（99/397 例）であり、投与 12 週まででは、本剤 150mg 12 週群 23.2%（181/781 例）及びプラセボ群 16.9%（67/397 例）と本剤 150mg 12 週群で高かった。重篤な発疹関連事象は、本剤 150mg 12 週群で 0.3%（2/781 例）〔いずれも光線過敏性反応（Grade 2 及び Grade 3 が各 1 例）による入院〕に認められ、本剤との因果関係はありと判断された（プラセボ群では認められていない）。

発疹関連事象により本剤又はプラセボのみの投与を中止した症例は、本剤 150mg 12 週群 2 例（0.3%）及びプラセボ群 1 例（0.3%）、全ての薬剤の投与を中止した症例は本剤 150mg 12 週群 0.5%（4/781 例）に認められた。

機構は、以下のように考える。

発疹関連事象は PR 療法においても発現することが知られている事象であり、臨床試験における発現状況、又は重症度等の情報を踏まえると、本剤併用時に発疹関連事象のリスクが PR 療法群と比較して大きく増加する懸念はないと考える。なお、類薬では皮疹増悪のリスクが指摘されていることを踏まえると、製造販売後においても皮疹関連事象の発現状況を収集し、新たな知見が得られた場合に

¹⁴⁸⁾ HLT で紅斑、丘疹鱗屑状態、発疹及び皮疹 NEC 又は光過敏状態とコーディングされた有害事象、並びに MedDRA 標準検索式 Severe cutaneous adverse reaction の狭域用語に含まれる PT 及び広域用語に含まれる以下の PT に該当する有害事象が、発疹関連事象として集計された。

広域用語に含まれる PT：後天性表皮水疱症、水疱、水疱性膿痂疹、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、表皮融解、表皮水疱症、皮膚粘膜潰瘍形成、ニコルスキー現象、類天疱瘡、天疱瘡、皮膚びらん及び皮膚剥脱

は、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

4) 血液毒性について

① 貧血関連事象

申請者は、貧血関連事象について、以下のように説明している。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の併合データより、貧血関連事象¹⁴⁹⁾ について集計した。

全投与期間中に発現した貧血関連事象の発現割合は、本剤 100mg 12 週群 77.6% (256/330 例) 及びプラセボ群 76.7% (56/73 例) と同程度であったが、投与 12 週まででは本剤 100mg 12 週群 63.3% (209/330 例) 及びプラセボ群 46.6% (34/73 例) と本剤群で高かった。本剤 100mg 12 週群では重篤な貧血関連事象は認められなかったが、前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験（HPC3004 試験）の 24 週群で 1 例¹⁵⁰⁾（貧血）に認められ、本剤の因果関係は多分なし、PR との因果関係はそれぞれ可能性小及び可能性大と判断された。本剤又はプラセボのみの投与中止に至った貧血関連事象は、本剤 100mg 12 週群では認められず、プラセボ群 1 例（1.7%）で認められた。すべての薬剤の投与中止に至った貧血関連事象は、本剤 100mg 12 週群 4 例（1.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

本剤 100mg 12 週群及びプラセボ群において、RBV の減量に至った貧血はそれぞれ 29.1% (96/330 例) 及び 37.0% (27/73 例)、ヘモグロビン減少はそれぞれ 16.7% (55/330 例) 及び 9.6% (7/73 例) に認められた。PegIFN の減量に至った貧血関連事象は、本剤 100mg 12 週群で 1 例（貧血）のみであった。

また、本剤又はプラセボ及び PR 投与開始後にヘモグロビン量の減少が認められており、いずれの群も 8 週まで減少した後、低値で推移したが、投与期間終了（すべての薬剤の投与終了）後速やかに上昇し、後観察 12 週にはベースライン付近まで回復した。

以上より、本剤投与 12 週まででは、本剤 100mg 12 週群で貧血関連事象の発現割合が高かったものの、重篤な事象は 1 例で認められたのみであり、本剤を PR と併用投与することにより、PR 治療の継続及びアドヒアランスに与える影響は小さいと考えられた。また、ヘモグロビン量は本剤投与開始後、いずれの投与群でも減少したが、3 剤併用療法終了後には速やかに回復しており、大きな問題はないと考えられた。

② 好中球数減少関連事象

申請者は、好中球数減少関連事象について、以下のように説明している。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の併合データより、好中球数減少関連事象¹⁵¹⁾ について集計した。

全投与期間中に発現した好中球数減少関連事象の発現割合は、本剤 100mg 12 週群 58.5% (193/330 例) 及びプラセボ群 64.4% (47/73 例) であり、投与 12 週まででは本剤 100mg 12 週群 53.0% (175/330 例) 及びプラセボ群 43.8% (32/73 例) であった。

重篤な有害事象と判断された好中球数減少関連事象は認められなかった。本剤又はプラセボのみ

¹⁴⁹⁾ PT で貧血、ヘモグロビン減少又は溶血性貧血とコーディングされた有害事象が貧血関連事象として集計された。

¹⁵⁰⁾ HPC3004 試験に参加した 63 歳女性であり、3 週に Grade 2 の貧血が認められ、8 週に診察時に意識消失し椅子から転落、左手及び下唇の出血及び左側側頭部の挫傷をきたし、本剤及び PR を休薬した。9 週には退院し、貧血は 14 週に回復した。

¹⁵¹⁾ PT で好中球減少症又は好中球数減少とコーディングされた有害事象が好中球数減少関連事象として集計された。

の投与中止に至った好中球数減少関連事象は、本剤 100mg 12 週群に 1 例 (0.3%) のみ認められ、すべての薬剤の投与中止に至った好中球数減少関連事象は認められなかった。

本剤又はプラセボ及び PR 投与開始後、好中球数の減少が認められた。いずれの群も 4 週まで減少した後、低値で推移し投与期間終了 (すべての薬剤の投与終了) 後速やかに上昇し、後観察 12 週にベースライン付近まで回復した。

以上より、好中球数減少関連事象は本剤及びプラセボ群で同程度に認められており、重篤な事象は認められていないことから、臨床的に重大な問題にはならないと考える。

③ 血小板数減少関連事象について

申請者は、血小板数減少関連事象について、以下のように説明している。

国内臨床試験 (第Ⅱ相試験: C215、第Ⅲ相試験: HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験) の併合データより、血小板数減少関連事象¹⁵²⁾ について集計した。

全投与期間中に発現した血小板数減少関連事象の発現割合は、本剤 100mg 12 週群 45.2% (149/330 例) であり、プラセボ群 43.8% (32/73 例) であり、投与 12 週まででは本剤 100mg 12 週群 41.8% (138/330 例) 及びプラセボ群 32.9% (24/73 例) であった。重篤な有害事象と判断された事象及び投与中止に至った血小板数減少関連事象は認められなかった。

血小板数は、本剤又はプラセボ及び PR 投与開始後にいずれの群でも減少し、低値で推移したが、すべての薬剤の投与終了後には速やかに回復した。

以上より、本剤群とプラセボ群で血小板数減少関連事象はほぼ同様に認められており、重篤な有害事象も認められておらず、3 剤併用療法終了後には速やかに回復していることから、臨床的に重大な問題にはならないと考える。

機構は、以下のように考える。

貧血、血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少は PR 療法においても認められる事象であるが、本剤併用時に増悪する傾向は認められていないことから、PR 療法の減量・中止基準にしたがって適切に対応することで大きな問題はないと考える。なお、血液毒性に関する事象については、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があると考える。

5) 腎機能障害関連事象について

機構は、類薬では腎機能障害が認められていることから、本剤投与時に腎機能障害が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験 (第Ⅱ相試験: C215、第Ⅲ相試験: HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験) の併合データより、腎機能障害関連事象¹⁵³⁾ について集計した。全投与期間の腎及び尿路障害の発現割合は、本剤 100mg 12 週群 4.8% (16/330 例) 及びプラセボ群 5.5% (4/73 例) であり、投与 12 週まででは本剤 100mg 12 週群 3.0% (10/330 例) 及びプラセボ群 2.7% (2/73 例) と同様であった。腎及び尿路障害の重篤な有害事象は、本剤を投与された 2 例 (尿管結石及び膜性糸球体腎炎各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、血中クレアチニン増加は 2 例 (本

¹⁵²⁾ PT で血小板数減少及び血小板減少症とコーディングされた有害事象が血小板数減少関連事象として集計された。

¹⁵³⁾ 腎及び尿路障害 (SOC) 及び血中クレアチニン増加 (PT) が腎機能障害関連事象として集計された。

剤 100mg 12 週群及び本剤 100mg 24 週群各 1 例) に認められたが、いずれも Grade 1 であった。血清クレアチニン (平均値) の推移を検討したところ、下図のとおりほとんど変化はなく、Grade 2 以上のクレアチニン高値は認められなかった。腎及び尿路障害又は血中クレアチニン増加により投与中止に至った症例は認められなかった。

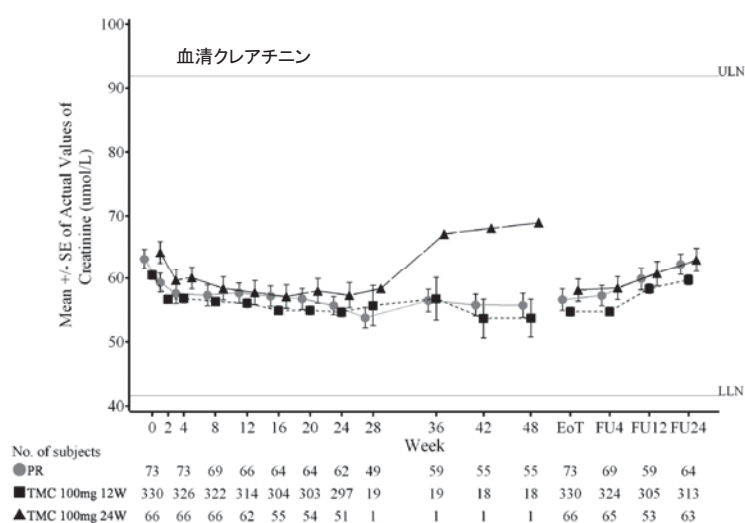


図 血清クレアチニン値の推移 (平均値 \pm 標準誤差)、ULN : 基準値上限、LLN : 基準値下限 (国内 5 試験併合)

海外第Ⅲ相試験 (C208、C216 及び HPC3007 試験) 併合データにおいて、全投与期間での腎及び尿路障害の発現割合は、本剤 150mg 12 週群 4.9% (38/781 例) 及びプラセボ群 5.0% (20/397 例) であり、投与 12 週まででは、本剤 150mg 12 週群 3.6% (28/781 例) であり、プラセボ群 3.0% (12/397 例) と同程度であった。重篤な腎及び尿路障害は、本剤 150mg 12 週群 1 例 (急性腎前性腎不全) に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。また、血中クレアチニン増加は、全投与期間で本剤 150mg 12 週群 0.4% (3/781 例) 及びプラセボ群 0.5% (2/397 例) であり、重篤な事象は認められなかった。なお、腎及び尿路障害又は血中クレアチニン増加によって投与中止に至った被験者は認められなかった。

以上より、腎機能障害関連事象について、臨床的に特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤を含む 3 剤併用療法により、腎機能障害の発現率の増加は認められていないことから、現時点では特に大きな問題は認められないと考えるが、類薬では、製造販売後に腎機能障害に関する注意喚起がなされており、製造販売後にも引き続き情報を収集する必要があると考える。

6) 高齢者について

国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験) は、20 歳以上 70 歳以下の被験者を対象に実施されている。年齢別 (45 歳以下、45 歳～65 歳未満及び 65 歳以上) の本剤を含む 3 剤併用療法の SVR12 率は、下表のとおりであった。

表 年齢別のSVR12率（HPC3003、HPC3008、HPC3004及びHPC3010試験）

	対象患者	投与群（投与期間）	例数	45歳以下	45歳超65歳未満	65歳以上
HPC3003	未治療例	本剤群（12週）	123	87.0（20/23）	89.7（70/78）	86.4（19/22）
		プラセボ群（PR48週）	60	63.6（7/11）	59.0（23/39）	70.0（7/10）
HPC3008	前治療再燃例	本剤群（12週）	49	94.6（35/37） ^{a)}		100（12/12）
HPC3004	前治療無効例	本剤群（12週）	53	40.0（2/5）	55.9（19/34）	50.0（7/14）
		本剤群（24週）	53	42.9（3/7）	47.1（16/34）	0（0/12）
HPC3010	未治療例	本剤群（12週）	24	100（19/19） ^{a)}		60.0（3/5）
	前治療再燃例	本剤群（12週）	29	100（20/20） ^{a)}		100（9/9）
	前治療無効例	本剤群（12週）	26	31.8（7/22） ^{a)}		75.0（3/4）

SVR率（%）（SVR達成例/評価例数）

a) 45歳以下を含む。

また申請者は、本剤の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。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004及びHPC3010試験）併合の全投与期間に発現した有害事象を、65歳未満及び65歳以上の年齢カテゴリー別に集計した結果は下表のとおりであり、65歳以上の症例数が少なく比較は困難ではあるものの、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3以上の有害事象又は中止に至った有害事象の発現割合に、年齢による大きな差異は認められなかった。

表 年齢別の有害事象発現状況（本剤100mg 12週群の65歳以上で10%以上の発現が認められた事象）

事象名	プラセボ群		本剤100mg 12週群	
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上
例数	61	12	261	69
有害事象	61（100.0）	12（100.0）	261（100.0）	69（100.0）
重篤な有害事象	6（9.8）	0	16（6.1）	1（1.4）
Grade 3以上の有害事象	16（26.2）	4（33.3）	70（26.8）	16（23.2）
中止に至った有害事象	6（9.8）	2（16.7）	13（5.0）	5（7.2）
鼻咽頭炎	26（42.6）	5（41.7）	41（15.7）	15（21.7）
貧血	34（55.7）	7（58.3）	126（48.3）	40（58.0）
食欲減退	21（34.4）	2（16.7）	68（26.1）	23（33.3）
不眠症	21（34.4）	6（50.0）	46（17.6）	11（15.9）
頭痛	30（49.2）	5（41.7）	125（47.9）	26（37.7）
味覚異常	5（8.2）	3（25.0）	29（11.1）	9（13.0）
口内炎	12（19.7）	2（16.7）	65（24.9）	10（14.5）
悪心	10（16.4）	2（16.7）	40（15.3）	9（13.0）
腹部不快感	5（8.2）	2（16.7）	25（9.6）	12（17.4）
便秘	7（11.5）	0	16（6.1）	9（13.0）
高ビリルビン血症	2（3.3）	0	21（8.0）	8（11.6）
発疹	38（62.3）	5（41.7）	113（43.3）	25（36.2）
脱毛症	30（49.2）	4（33.3）	96（36.8）	20（29.0）
そう痒症	16（26.2）	2（16.7）	72（27.6）	22（31.9）
紅斑	4（6.6）	1（8.3）	20（7.7）	8（11.6）
関節痛	13（21.3）	3（25.0）	84（32.2）	12（17.4）
筋肉痛	11（18.0）	2（16.7）	43（16.5）	13（18.8）
発熱	32（52.5）	6（50.0）	178（68.2）	43（62.3）
倦怠感	32（52.5）	4（33.3）	121（46.4）	38（55.1）
注射部位反応	9（14.8）	3（25.0）	56（21.5）	16（23.2）
注射部位紅斑	5（8.2）	2（16.7）	13（5.0）	7（10.1）
白血球数減少	46（75.4）	5（41.7）	163（62.5）	39（56.5）
好中球数減少	40（65.6）	6（50.0）	130（49.8）	37（53.6）
血小板数減少	25（41.0）	4（33.3）	113（43.3）	25（36.2）
ヘモグロビン減少	11（18.0）	4（33.3）	71（27.2）	18（26.1）
血中ビリルビン増加	4（6.6）	0	48（18.4）	17（24.6）
ヘマトクリット減少	9（14.8）	3（25.0）	42（16.1）	12（17.4）
赤血球数減少	8（13.1）	2（16.7）	36（13.8）	12（17.4）
体重減少	9（14.8）	1（8.3）	23（8.8）	9（13.0）

例数（%）

本剤100mg 12週群の65歳以上で多く認められた有害事象(40%以上)は、発熱 62.3%、貧血 58.0%、

白血球数減少 56.5%、倦怠感 55.1%及び好中球数減少 53.6%であり、これらの事象の発現割合は、貧血（65 歳以上：58.0%、65 歳未満：48.3%）を除き、いずれも 65 歳未満とほぼ同程度であった。貧血については、65 歳以上の本剤 100mg 12 週群とプラセボ群で発現率が同程度であり、本剤併用によるものではなく、PegIFN 及び RBV の併用療法と同様の注意喚起を行うことで問題ないとする。

機構は、以下のとおり考える。

日本人高齢者に対する本剤の有効性について、評価例数が少なく、結論を導くことは困難であるが、本剤 12 週投与時の 65 歳以上の高齢者における SVR12 率は、65 歳未満の患者集団と比較して特段の差異は認められていないと考える。また、日本人高齢者に対する本剤の安全性について、現在までに得られている情報からは、特段の安全性上の懸念となる事象は認められていないと考える。

ただし、高齢者における評価例数は限られており、一般的に高齢者においては生理機能の低下等により、有害事象が多く認められる可能性は否定できないことから、製造販売後にも引き続き高齢者における有効性及び安全性情報を収集すべきと考える。

7) 併用する PegIFN の相違による安全性への影響について

申請者は、本剤を PegIFN α -2b 及び RBV と併用したときの安全性について、以下のように説明している。

PegIFN α -2b 及び RBV と本剤を併用投与した国内第Ⅲ相試験（HPC3010 試験）において認められた有害事象及びその発現頻度を踏まえると（「＜提出された資料の概略＞（3）第Ⅲ相試験、4）日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照）、他の国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3004 及び HPC3008 試験）においても認められている事象であり、PegIFN α -2b 及び RBV と本剤の併用で特徴的な有害事象は認められていないと考える。

以上より、本剤を PegIFN α -2b 及び RBV と併用した 3 剤併用療法は、PegIFN α -2a 及び RBV と併用した 3 剤併用療法と、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

機構は、以下のよう考える。

本剤を PegIFN α -2b 及び RBV と併用した 3 剤併用療法時の安全性は、PegIFN α -2a 及び RBV と併用した 3 剤併用療法と比較して、現時点で安全性上の大きな懸念は認められていないと考える。しかしながら、本剤と PegIFN α -2b 及び RBV を併用した 3 剤併用療法による検討症例数が限定されていることから、引き続き製造販売後においても安全性に関する情報収集を行うべきと考える。

(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、以下のように説明している。

現在、本邦では、HCV 排除を目的とした C 型慢性肝炎の治療薬として、IFN 製剤、PegIFN 製剤、RBV 製剤及び HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが承認されている。PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法は、難治性の genotype 1 型で高ウイルス量の患者に対する治療方法の一つであるが、治療期間が 48 週間（効果不十分な場合には 72 週間）と長く、SVR24 率は 50%程度である⁵⁾。テラプレビル、PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は、総治療期間が 24 週間と PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法より短期間で治療が可能であり、治療効果の向上が認められるものの⁶⁾、安全性上の懸念による処方制限や副作用への対応^{7) 8) 9)}等の新たな問題が生じており、新たな治療薬の医療上の必要

性は高い。

本剤は、PegIFN 及び RBV との併用投与により、未治療例に対して PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法を上回る治療効果を示したこと（「＜審査の概略＞（1）有効性について、2）国内第Ⅲ相試験の有効性について、① 未治療例における有効性について」の項参照）、前治療再燃例又は前治療無効例に対しても良好な治療効果を示したこと（「＜審査の概略＞（1）有効性について、2）国内第Ⅲ相試験の有効性について、② 前治療後再燃例及び前治療無効例における有効性について」の項参照）、及び臨床的に明らかな安全性上の問題は認められなかったこと（「＜審査の概略＞（2）安全性について」の項参照）等から、本剤を PegIFN 及び RBV と併用することにより期待される臨床上のベネフィットは、予想されるリスクを上回るものと考ええる。

以上より、本剤と PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は、PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法やテラプレビルを含む 3 剤併用療法の未充足医療ニーズも満たす新たな第一選択薬となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤を含む 3 剤併用療法について、テラプレビルを含む 3 剤併用療法と直接比較した試験成績は得られていないものの、テラプレビルと同様に国内第Ⅲ相試験では PegIFN 及び RBV の 2 剤併用療法よりも高い SVR 率が示されており、本剤を含む 3 剤併用療法は、臨床的に意義のある有効性を示すことが期待できると考える。また、国内第Ⅲ相試験成績より、本剤を PegIFN 及び RBV と併用することによる安全性に留意すべき点はあるものの、临床上での併用投与が懸念されるような明らかな問題は認められていないことを確認した。

以上を踏まえると、本剤と PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法は、日本人 C 型慢性肝炎患者に対する新たな治療選択肢のひとつになると考えられる。しかしながら、genotype 1a に対する検討は限定的であり、現時点までに得られている有効性及び安全性について、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、「（1）有効性について」、「（2）安全性について」及び「（3）臨床的位置付けについて」における検討、並びに以下の項の検討を踏まえ、効能・効果を下記のとおりとすることが適切であると判断した。

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) インターフェロン療法で無効又は再燃となった患者

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 投与対象をセログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））とすることについて

機構は、国内臨床試験では genotype 1b 感染患者がほとんどであったが、海外第Ⅲ相試験における genotype 1a に対する有効性の議論（「＜審査の概略＞（1）有効性について、2）国内第Ⅲ相試験の

有効性について、④ C 型慢性肝炎（genotype 1a）に対する有効性について」の項参照）を踏まえると、本剤を含む 3 剤併用療法の投与対象を、セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））とすることに、問題はないと考える。

2) 低ウイルス量患者への投与について

機構は、本剤の国内臨床試験は高ウイルス量⁸⁶⁾の患者を対象に実施されていたことから、前治療再燃又は前治療無効の低ウイルス量（5.0Log IU/mL 未満）患者に対する本剤を含む PegIFN 及び RBV の 3 剤併用療法の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外後期第 II 相試験（C206 試験）及び海外第 III 相試験（C208、C216 及び HPC3007 試験）では、血漿中 HCV RNA 量が 4.0Log IU/mL を超えている被験者を対象としており、C206 試験では、前治療再燃例 1/1 例、前治療部分反応例 3/4 例、C208 試験（未治療例）では 3/4 例、C216 試験（未治療例）では 7/8 例、HPC3007 試験（前治療再燃例）では 3/3 例の低ウイルス量患者において SVR12 が達成されている。

以上より、本剤を含む 3 剤併用療法により、低ウイルス量患者においても高ウイルス量患者と同様の SVR 率が期待できると考える。

なお、低ウイルス量の未治療患者に対しては、本邦では PR 療法の効能・効果とされておらず、良好な有効性が期待できるものの、低ウイルス量の未治療患者に 3 剤併用療法を推奨することは適切でないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内臨床試験では低ウイルス量患者は組み入れられていないが、海外臨床試験では、検討症例数が限られているものの、前治療再燃又は前治療無効の低ウイルス量患者において SVR12 が達成されていることを確認した。

国内ガイドライン¹⁾において、genotype 1 の低ウイルス量患者の再治療は、前治療が IFN 又は PegIFN 単独療法であれば PR 療法が推奨され、前治療が PR 療法であればテラプレビルを含む 3 剤併用療法が推奨（忍容性がある場合）されている。前治療が IFN 又は PegIFN 単独療法であった場合、ガイドラインで推奨されている PR 療法と比較して、本剤を含む 3 剤併用療法は高い有効性を示すことが期待でき、安全性についても本剤を追加することによる特段の問題はないと考える。また、前治療が PR 療法の場合、本剤を含む 3 剤併用療法はテラプレビルを含む 3 剤併用療法と大きく異なる有効性が期待でき、安全性についても特段の問題はないと考える。

以上より、前治療再燃及び前治療無効の低ウイルス量患者に対し、本剤を含む 3 剤併用療法を投与可能とすることは了承できると考える。ただし、国内臨床試験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える。

なお、低ウイルス量の未治療患者に対しては、本邦ではインターフェロン未治療患者に対して、PR 療法は適応とされておらず、国内ガイドライン¹⁾においても IFN 製剤又は PegIFN 製剤のみの投与が推奨されており、良好な有効性が期待できると考えられるものの、RBV を含む治療方法を選択する意義は安全性及び忍容性の観点より高くないと考えることから、低ウイルス量の未治療患者に 3 剤併用療法を推奨することは適切でないと考える。

3) 前治療がテラプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者への投与について

機構は、テラプレビルを含む 3 剤併用療法で十分な効果が得られなかった既治療患者に対し、本剤を含む 3 剤併用療法を実施したときの有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「テラプレビルを含む 3 剤併用療法で SVR が認められなかった既治療患者」として以下の患者が考えられる。

- テラプレビルを含む 3 剤併用療法が規定の用法・用量に従って投与されたにもかかわらず、投与中に十分な抗ウイルス効果が得られなかった患者
- 投与中に Breakthrough した患者
- 投与後に再燃した患者

当該患者集団では、テラプレビルに対する耐性変異が発現している可能性が高いことから¹⁵⁴⁾、テラプレビル耐性変異による本薬の感受性への影響について検討した。

テラプレビルを含む 3 剤併用療法による国内第Ⅲ相試験で検出された主要な変異は、V36A/C/M、T54A、R155K、A156S 及び T54S+A156S であり¹⁵⁵⁾、非臨床試験ではこれらの変異のうち R155K は、本薬に対して耐性を示すが、R155K 以外の変異は、本薬の活性に影響を及ぼさなかった。また、テラプレビルの米国添付文書¹⁵⁶⁾に掲載されている海外第Ⅲ相試験では、SVR が得られなかった症例から検出された耐性変異のうち、R155G/K/T、A156F/N/T/V 及び D168N は、genotype 1b ウイルスの本薬に対する耐性変異として確認されている（本薬に対する各変異ウイルスの感受性は「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＞（1）効力を裏付ける試験、5）薬剤耐性プロファイルと交差耐性、① 部位特異的変異（SDM）による本薬の抗ウイルス活性の影響」の項参照）。

これらの耐性変異は、治療終了後、時間の経過とともに検出されなくなることが報告されている^{154), 157), 158)}が、塩基配列解析における分析感度の問題で、変異株が完全に消失していることを証明することは困難であり、検出限界未満となった変異株が、本剤投与によって再度増殖する可能性はあると考えられる。また、テラプレビルを含む 3 剤併用療法にて SVR が認められなかった既治療患者に対し、本剤を含む 3 剤併用療法を再投与した有効性データはないことに加え、交差耐性の潜在的リスクを考慮すると、現時点では、当該患者集団に対する本剤を含む 3 剤併用療法による再治療を推奨することはできないと考える。また、米国肝臓学会の治療ガイドライン¹⁵⁹⁾でも、プロテアーゼ阻害剤に対する治療失敗例に対し、他のプロテアーゼ阻害剤による再治療は推奨されておらず、現時点では、海外でも臨床エビデンスは集積されていない。

一方で、テラプレビルに特徴的な有害事象である重篤な皮膚症状や高度の貧血により、テラプレビルの投与を中止せざるを得ない患者が存在する¹⁾こと、本剤を含む 3 剤併用療法の安全性データを踏まえると、テラプレビルに特徴的な有害事象により、治療開始直後にテラプレビルの投与を中止した患者に関しては、耐性変異の有無等を確認した上で、本剤を含む 3 剤併用療法による再治療の可能

¹⁵⁴⁾ Meyer D et al, *Hepatology*, 56: 2106-2115, 2012

¹⁵⁵⁾ テラビック錠 250mg（テラプレビル）製造販売承認申請資料 CTD2.7.3

¹⁵⁶⁾ INCIVEK™ (telaprevir) USPI. Revised Apr 2013. Vertex Pharmaceuticals Inc. http://pi.vrtx.com/files/uspi_telaprevir.pdf <2013 年 6 月>

¹⁵⁷⁾ Sarrazin C et al, *Gastroenterology*, 132: 1767-1777, 2007

¹⁵⁸⁾ Yamada I et al, *J Viral Hepat*, 19: e112-e119, 2012

¹⁵⁹⁾ Ghany MG et al, *Hepatology*, 54: 1433-1444, 2011

性を考慮すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

前治療としてテラプレビルを含む 3 剤併用療法を行った既治療患者に対して、本剤を含む 3 剤併用療法にて再治療した症例における有効性データは得られておらず、テラプレビルを含む 3 剤併用療法により出現した耐性変異の一部が本薬と交差耐性を示していることは理解するものの、以下の点からテラプレビルを含む 3 剤併用療法が前治療として実施された症例であっても、本剤を含む 3 剤併用療法の有効性が期待できる場合はあると考える。

- テラプレビル耐性変異の種類によっては、本薬に対する感受性が低下しないことが確認されていること。
- R155K のように本薬と交差耐性を示す変異は海外臨床試験における genotype 1a のテラプレビル治療失敗例において主に認められており、国内外における genotype 1b のテラプレビル治療失敗例では低頻度しか認められていないこと¹⁶⁰⁾に加え、本邦におけるセログループ 1 の C 型慢性肝炎患者は主に genotype 1b であることから、本薬に対する感受性を維持している可能性が考えられること。

また、テラプレビル投与が原因と考えられる安全性の理由により、テラプレビルを含む 3 剤併用療法を中止した患者においては、耐性変異の有無等を確認した上で、本剤を含む 3 剤併用療法による再治療を考慮する場合があると考ええる。

以上より、既治療患者への投与における前治療内容を規定する効能・効果の記載を「インターフェロン療法」とすることでインターフェロンを含む治療法にプロテアーゼ阻害薬の併用の有無を規定しないこととする一方で、類薬との交差耐性が一部認められることを周知し、プロテアーゼ阻害薬を前治療に含む既治療患者における有効性データは得られていないこと等を注意喚起した上で、C 型慢性肝炎治療及び HCV 耐性に関して適切な知識を有した医師が既存治療失敗例に対して、本剤を含む 3 剤併用療法による治療を行うことの適切性を判断することが重要と考える。なお、製造販売後調査において、前治療がテラプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に投与された際には、患者背景、有効性及び安全性の情報を可能な限り収集し、得られた結果を臨床現場に情報提供することが必要である。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の項の検討を踏まえ、本剤の用法・用量として「通常、成人には、シメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする。ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）及びリバビリン、又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。」と設定することが適切と判断した。また、添付文書及び情報提供資材等にて、投与期間に関する内容、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。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

¹⁶⁰⁾ テラビック錠 250mg（テラプレビル）審査報告書（平成 23 年 8 月 10 日）

1) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（C201 試験）における以下の成績より、本剤を PR と併用投与することとし、海外における本剤の検討用量の上限を 150mg QD と設定した。

- 未治療例の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対して本剤 75mg QD を PR と 4 週間併用投与したときの抗ウイルス効果（RVR 率）¹⁶¹⁾ は、本剤 25mg QD を PR と 4 週間併用投与したときより高く、本剤 200mg QD を PR と 4 週間併用投与したときと同程度であった〔本剤 25mg 群 33.3%（3/9 例）、本剤 75mg 群 88.9%（8/9 例）及び本剤 200mg 群 66.7%（6/9 例）〕。
- 前治療再燃例及び前治療無効例の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に本剤 75～200mg QD を PR と併用投与した結果、本剤 150mg 又は 200mg QD を PR と 4 週間併用投与したときの抗ウイルス効果（RVR 率）は、75mg QD を PR と 4 週間併用投与したときより高かった〔本剤 75mg 群 22.2%（2/9 例）、本剤 150mg 群 55.6%（5/9 例）及び本剤 200mg 群 30.0%（3/10 例）〕。
- 未治療例及び既治療例に 200mg までの用量の本剤を QD 4 週間投与したときの忍容性は良好であったものの、血中ビリルビン値の上昇は、投与量及び暴露量に依存して増加し、200mg 群で増加量が最も大きかった。

また、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象とした海外第Ⅱ相試験（C205 試験）、前治療再燃及び前治療無効の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象とした海外第Ⅱ相試験（C206 試験）において、本剤の用量（C205 試験：75mg 又は 150mg、C206 試験：100mg 又は 150mg）及び本剤の投与期間（12 又は 24 週間）と SVR24 率は下表のとおりであり、一定の傾向は認められなかったものの、部分集団の解析において本剤 150mg 群で良好な抗ウイルス効果を示したこと、忍容性は良好であったこと及び 12 週を超えて投与しても再燃又は Breakthrough 例等の発現に変化は認められなかったことから、海外第Ⅲ相試験では、本剤の用量・用法として、150mg QD 12 週間を選択した。

表 本剤（用量、投与期間別）の SVR24 率（C205 試験及び C206 試験）

	本剤 75/100mg 12 週 ^{a)}	本剤 75/100mg 24 週 ^{a)}	本剤 150mg 12 週	本剤 150mg 24 週	プラセボ群
C205 試験	82.1 (64/78)	74.7 (56/75)	80.5 (62/77)	86.1 (68/79)	64.9 (50/77)
C206 試験	69.7 (46/66)	66.2 (43/65)	66.7 (44/66)	72.1 (49/68)	22.7 (15/66)

SVR 率（%）（SVR 達成例/評価例数）

a) C205 試験は 75mg、C206 試験は 100mg 投与。

国内外の第Ⅰ相試験（国内：C109 試験、海外：C101 試験）並びに海外第Ⅱ相試験（C201 試験）における暴露量をもとに、日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象とした国内第Ⅱ相試験（C215 試験）における本剤の用量として、50mg 及び 100mg を選択したところ（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の薬物動態について」の項参照）、本剤の用量（50 又は 100mg）及び本剤の投与期間（12 又は 24 週間）と SVR 率に一定の傾向は認められなかったものの（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅱ相試験、1）日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験」の項参照）、本剤 100mg 群で早期の抗ウイルス効果（投与 2 週時におけるウイルス陰性化率）がやや高かったこと〔本剤 50mg 群：28.2%（11/39 例）、本剤 100mg 群 43.2%（16/37 例）〕、忍容性は良好であると考えられたことから、未治療例及び前治療再燃例を対象とした国内第Ⅲ相試験（HPC3003 試験及び HPC3008 試験）での本剤の用法・用量を 100mg QD 12 週間投与とした。ただし、

¹⁶¹⁾ 投与 4 週時における血漿中 HCV RNA の陰性化率

前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験（HPC3004 試験）では、IFN 療法に対する反応性が低下している^{130), 162)} ことを考慮し、本剤の投与期間を 12 又は 24 週間として、前治療無効例に対する本剤の投与期間を探索的に検討したところ、本剤の投与期間を 24 週に延長しても、SVR 率の向上は期待できないことが示唆されたことから（「＜提出された資料の概略＞（3）第Ⅲ相試験、3）日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照）、本邦の C 型慢性肝炎患者に対する本剤の推奨用法・用量は、未治療例、前治療再燃例及び前治療無効例のいずれにおいても 100mg QD 12 週間が適切とした。

機構は、未治療例、前治療再燃例及び前治療無効の C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 100mg 12 週投与時の有効性は示されており、安全性についても大きな問題は認められていないことから、以上の申請者の説明を了承した。

2) PR の用法・用量について

申請者は、本剤と併用する PR の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（C201 試験）において、未治療例、前治療再燃例及び前治療無効例を対象に本剤を PR と 4 週間併用投与した結果、投与後 3～7 日で血漿中 HCV RNA 量の低下が認められ、本剤 75～150mg 群では、投与 4 週後の血漿中 HCV RNA が 25IU/mL 未満又は陰性化となった症例が 44.4～100%であったことから、本剤を併用投与することにより、PR 療法の標準的な投与期間である 48 週を短縮できる可能性が示唆された。したがって、国内臨床試験（第Ⅱ相試験：C215、第Ⅲ相試験：HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の未治療例、前治療再燃例及び前治療無効例では、被験者の反応性に依りて PR の投与期間を 24 又は 48 週間とする RGT 基準^{106), 110)} を設定し、本剤群に適用した¹⁶³⁾。また、PegIFN 及び RBV それぞれの用法・用量及び安全性にかかる減量・中止基準は、2 剤併用療法において承認されているそれぞれの添付文書に準拠することとした。

以上を踏まえ実施した未治療患者、前治療再燃患者又は前治療無効患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験）における RGT 基準合致別の被験者の割合及び SVR12 率は、下表のとおりであり、RGT 基準に合致し PR 投与を 24 週で終了した被験者での SVR12 率は、未治療例及び前治療再燃例で高い値を示し、前治療無効例でも本剤 12 週群で 60.5%、本剤 24 週群で 48.7%であったことから、いずれの患者集団に対しても、本剤及び PR の 3 剤併用投与により、PR の投与期間を 24 週間に短縮できる可能性が示唆された。

表 RGT 基準別 SVR12 率（HPC3003、HPC3008 及び HPC3004 試験）

	HPC3003 試験	HPC3008 試験	HPC3004 試験	
	本剤群（12 週）	本剤群（12 週）	本剤群（12 週）	本剤群（24 週）
RGT 合致（24 週で PR 投与終了） 被験者の割合 SVR12 率	113/123 (91.9) 104/113 (92.0)	47/49 (95.9) 45/47 (95.7)	43/53 (81.1) 26/43 (60.5)	39/53 (73.6) 19/39 (48.7)
RGT 合致せず（48 週 PR 投与） 被験者の割合 SVR12 率	1/123 (0.8) 0/1	0/49 0	2/53 (3.8) 1/2 (50.0)	1/53 (1.9) 0/1
24 週までに 3 剤投与中止 被験者の割合 SVR12 率	9/123 (7.3) 5/9 (55.6)	2/49 (4.1) 2/2 (100.0)	8/53 (15.1) 1/8 (12.5)	13/53 (24.5) 0/13

例数 (%)

¹⁶²⁾ Jacobson IM et al, *Am J Gastroenterol*, 100 (11): 2453-2462, 2005

¹⁶³⁾ HPC3010 試験における前治療無効例に対して RGT 基準は適用されず、PR48 週投与とされている。

本剤を PegIFN α -2b 及び RBV と併用した HPC3010 試験の未治療例及び前治療再燃例でも、それぞれ 91.7% (22/24 例) 及び 96.6% (28/29 例) の被験者が RGT 基準に合致して PR 投与を 24 週で終了し、これらの患者における SVR12 率はそれぞれ 90.9% (20/22 例) 及び 100% (28/28 例) であった¹⁶³⁾。

また、国内第Ⅲ相試験 (HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験) における再燃率¹⁶⁴⁾ 及び Breakthrough 率¹⁶⁵⁾ は、下表のとおりであった。

表 再燃率及び Breakthrough 率 (国内第Ⅲ相試験)

	対象患者	投与群 (投与期間)	SVR12 率	再燃率	Breakthrough 率
HPC3003	未治療例	本剤群 (12 週)	109/123 (88.6)	9/118 (7.6)	1/123 (0.8)
		プラセボ群 (PR48 週)	37/60 (61.7)	15/49 (30.6)	2/60 (3.3)
HPC3008	前治療再燃例	本剤群 (12 週)	47/49 (95.9)	4/49 (8.2)	0/49 (0.0)
HPC3004	前治療無効例	本剤群 (12 週)	28/53 (52.8)	17/44 (38.6)	7/53 (13.2)
		本剤群 (24 週)	19/53 (35.8)	23/45 (51.1)	6/53 (11.3)
HPC3010	未治療例	本剤群 (12 週)	22/24 (91.7)	2/24 (8.3)	0/24 (0.0)
	前治療再燃例	本剤群 (12 週)	29/29 (100.0)	1/29 (3.4)	0/29 (0.0)
	前治療無効例	本剤群 (12 週)	10/26 (38.5)	4/15 (26.7)	6/26 (23.1)

例数 (%)

この中で、前治療無効患者を対象とした HPC3004 試験において本剤投与が 12 週の被験者における PR 投与期間別の再燃率、及び RGT 基準を設定せず、全被験者が PR48 週投与を行った国内外臨床試験 (国内: HPC3010 試験、海外: C206 試験) における再燃率は、下表のとおりであり、症例数は限られているものの、全例が PR48 週投与であった国内外臨床試験における再燃率は、HPC3004 試験での再燃率より低い傾向が認められた。

表 本剤 12 週投与时における前治療無効例の再燃率

	対象患者	本剤の用量	PR 投与期間	再燃率
HPC3004	前治療無効例	100mg	24 週	17/43 (39.5)
			48 週	0/1 (0)
HPC3010	前治療無効例	100mg	48 週	4/15 (26.7)
C206	前治療部分反応例	150mg	48 週	1/17 (5.9)
	前治療無反応例	150mg	48 週	2/11 (18.2)

例数 (%)

以上より、いずれの患者集団 (未治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者) に対しても、本邦の承認用量に準じた PR と本剤を併用投与することにより、高い治療効果が得られたため、日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) に対して本剤と併用するときの PegIFN 及び RBV の用量は、それぞれの添付文書に準じることが適切と考えられた。また、本剤と併用したときの PR の投与期間は、いずれの患者集団 (未治療患者、前治療再燃患者及び前治療無効患者) に対しても、多くの症例で高い治療効果が得られた 24 週間投与とすることが可能と判断した。ただし、前治療無効例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HPC3004 試験) では、RGT 基準に合致してほとんどの症例が PR 投与を 24 週で終了しているが、前治療無効例又は前治療無反応例を対象に RGT 基準を適用せず、すべての被験者で PR を 48 週間投与した国内外臨床試験 (国内: HPC3010 試験、海外: C206 試験) では、国内第Ⅲ相試験 (HPC3004 試験) よりも再燃率が低い傾向が認められており、前治療無効例においては PR を 48 週間投与することにより、再燃率を抑える可能性も示唆されたことから、治療歴等に応じて、PR を 24 週以降も継続投与することを考慮する必要があると考えた。

¹⁶⁴⁾ 投与終了時に血漿中 HCV RNA が陰性化したのが、後観察期に血漿中 HCV RNA が検出された被験者の割合

¹⁶⁵⁾ 投与期間中の最低値と比べて、血漿中 HCV RNA の増加量が 1.0 Log IU/mL を超えた被験者、又は血漿中 HCV RNA が 1.2 Log IU/mL 未満又は陰性化となった後に 2.0 Log IU/mL を超えた被験者の割合

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験（HPC3003、HPC3008、HPC3004 及び HPC3010 試験）の成績を踏まえると、PegIFN 及び RBV のそれぞれの用法・用量及び安全性にかかる減量・中止基準は、それぞれの添付文書に準じることで大きな問題は認められていないことから、特段問題ないとする。また、PegIFN 及び RBV の投与期間については、未治療例、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及び PR の 3 剤併用投与により、高い SVR12 率が得られていることを踏まえると、PR の投与期間を 24 週間とすることは受け入れ可能と考える。しかしながら、RGT 基準を用いずに PR48 週投与された国内外臨床試験（国内：HPC3010 試験、海外：C206 試験）では、RGT 基準を用いた国内第Ⅲ相試験（HPC3004 試験）における PR24 週投与症例と比較して、再燃率が低い傾向が認められたことから、本情報を適切に臨床現場に提供し、患者の治療歴や忍容性等に応じて、PR の投与を 24 週以降も継続することを考慮する旨を注意喚起すべきと考える。なお、RGT 基準については、製造販売後において更なる検討を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に臨床現場に周知する必要があると考える。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請の製造販売後の使用成績調査について、以下のよう計画している。

- 調査目的：C 型慢性肝炎の患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討
- 調査例数：■例（登録目標例数）
【設定根拠】国内臨床試験の 5 試験併合解析において最も低い副作用の発現割合は 0.23% (1/436 例) であり、本調査において発現割合 ■%の副作用を 95%以上の確率で少なくとも ■例検出するには ■例の収集が必要となる。
なお、本調査における脱落率を約 10%と想定し、登録目標症例数を ■例と設定する。
- 観察期間：安全性に関する観察期間は治療終了（又は中止）までとし、有効性に関する観察期間は治療終了（又は中止）後 24 週間までとする。
- 調査項目：患者背景、前治療歴（抗ウイルス療法）、3 剤併用療法の投与記録、併用薬剤、安全性評価（有害事象に関連した臨床検査含む）、治療期間中の血中 HCV RNA 量、有効性評価、患者状況、追跡調査（血中 HCV RNA 量測定）
- 調査実施予定期間：
登録予定期間：販売開始～2 年 1 カ月間（予定）
調査予定期間：販売開始～4 年 1 カ月間（予定）

また、本剤の耐性変異に関する情報に関し、国内・海外を問わず学会報告や学术论文等の情報検索を通じて、継続的に情報を収集する予定である。本剤に関して現在海外で継続実施中の臨床試験や、今後、国内・海外で実施予定の臨床試験から得られる遺伝子多型や耐性変異等のウイルス学的データを引き続き解析・評価していく。さらに、臨床試験から収集した耐性変異に関する情報を含め、海外から収集された個別症例における耐性変異の情報についても、定期的に評価・分析する予定である。これらの対応を通じて、本剤に対する耐性変異や、他の抗ウイルス薬との交差耐性が発現する可能性が今後の C 型慢性肝炎治療においてどのような影響を与えるか、専門医と協力し、臨床現場でより効果的な治療薬が選択できるように、情報提供する予定である。

機構は、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。

- 高齢者に対する有効性及び安全性について
- 本剤を PegIFNα-2b 及び RBV と併用した場合の有効性及び安全性について
- genotype 1a 患者に対する有効性及び安全性について
- 前治療再燃又は前治療無効例の低ウイルス量患者に対する有効性について
- 3 剤併用療法の PR 投与期間と有効性の関係について
- RGT 基準の適切性について
- 前治療がテラプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者への有効性及び安全性について

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

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た。その結果、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。

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（5.3.5.1.2、5.3.5.1.5-1、5.3.5.1.5-2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2-1、5.3.5.2.2-2、5.3.5.2.3-1、5.3.5.2.3-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（誤った治験薬の交付及び当該治験薬の被験者への投与）、実施医療機関において保存すべき原資料の一部が保存されていない事例及びゲノム薬理学的研究への参加同意を取得していない被験者の遺伝子解析用採血が実施され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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の C 型慢性肝炎患者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 プロテアーゼに対して選択的な阻害活性を有しており、PR 療法と併用することで優れた治療効果を発揮し、臨床上での使用が懸念されるような明らかな問題を認めなかったことから、日本人 C 型慢性肝炎患者に対する新たな治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

また機構は、本剤を含む 3 剤併用療法の臨床的位置付けを踏まえた本剤の効能・効果について、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

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ものとする。

審査報告 (2)

平成 25 年 9 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名] ソブリアードカプセル 100mg
[一 般 名] シメプレビルナトリウム
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 22 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果について

効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 効能・効果について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 効能・効果における前治療内容の規定について、プロテアーゼ阻害薬を併用するインターフェロン療法を含むことを目的として「インターフェロン療法」とされているが、臨床現場ではインターフェロンのみの治療法と誤解される可能性があるため、「インターフェロンを含む治療法」とすることが適切と考える。
- 前治療がテラプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者への投与を可能とすることに異論はないが、機構の意見のとおり、本剤投与の可否を慎重に判断する必要があると考えるため、臨床現場に対して十分な注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおりとするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

また、前治療がテラプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に対し、本剤を投与する場合には、耐性変異の有無等を確認した上で、本剤投与の可否を慎重に判断する必要があるとの機構の考えは、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、本剤の投与はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで判断されるよう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は了解した。

【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) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

(2) 血中ビリルビン上昇について

本剤の安全性に関する事項のうち、血中ビリルビン上昇に対する機構の判断について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）安全性について、2）血中ビリルビン上昇について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 血中ビリルビン上昇に伴う他の肝機能検査値異常は認められていないこと、投与終了後に改善が認められることから、本剤投与による血中ビリルビン上昇は特段懸念するものではなく、ビリルビン上昇のみを理由に拙速な投与中断・中止をすべきではない。ただし、血中ビリルビン上昇が認められたすべての症例で良性の経過をたどるとは限らないので、他の肝機能検査値異常等を含めた経過観察は不可欠であり、本事象の特徴が適切に伝わるよう医師等への教育資料等において情報提供を行う必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤を含む 3 剤併用投与で認められている血中ビリルビン増加について、血中ビリルビン値の経時的な推移や他の肝機能検査値の情報等、本剤投与により認め得られた血中ビリルビン上昇の特徴が、医師等の医療従事者に適切に伝わるように教育資料を作成するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(3) 製造販売後調査について

本剤の製造販売後調査における検討事項について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）、機構の判断は専門委員から支持された。以上を踏まえ機構は、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よう申請者に指示したところ、申請者は RGT 基準の適切性以外の事項については、調査を行うことを説明した。なお RGT 基準に関連して、PR 投与の 24 週以降の継続の可否は医師の判断に委ねることとしていることから、24 週以降も PR 投与を継続することとした理由を製造販売後調査の中で情報収集し、PR 投与期間と有効性の関係について検討したい旨を説明した。

- 高齢者に対する有効性及び安全性について
- 本剤を PegIFN α -2b 及び RBV と併用した場合の有効性及び安全性について
- genotype 1a 患者に対する有効性及び安全性について
- 前治療再燃又は前治療無効例の低ウイルス量患者に対する有効性について
- 本剤を含む 3 剤併用療法における PR 投与期間と有効性の関係について
- RGT 基準の適切性について
- 前治療が本剤以外のプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用療法であった患者への有効性及び安全性について

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。なお、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) インターフェロンを含む治療で無効又は再燃となった患者

[用法・用量] 通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a (遺伝子組換え) 又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。