

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 バニヘップカプセル150mg
〔一 般 名〕 バニプレビル
〔申 請 者 名〕 MSD株式会社
〔申請年月日〕 平成 25 年 12 月 24 日

〔審 議 結 果〕

平成 26 年 9 月 5 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。

本品目の再審査期間は 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された。

審査報告書

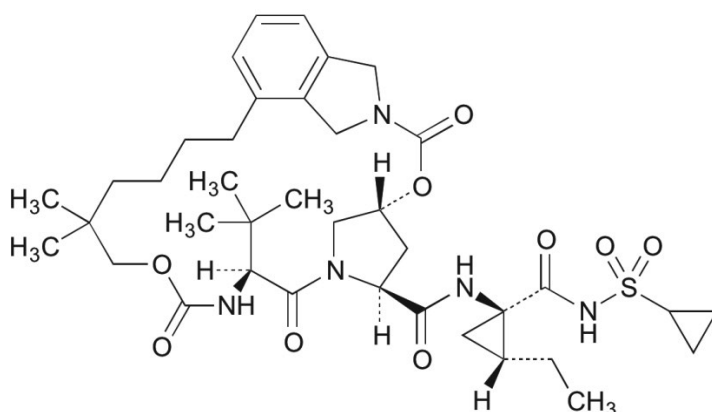
平成 26 年 8 月 19 日

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]	バニヘップカプセル 150mg
[一 般 名]	バニプレビル
[申 請 者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にバニプレビル 150mg 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：C₃₈H₅₅N₅O₉S

分子量：757.94

化学名：

(日本名) (5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-15,15-ジメチル-3,9,12-トリオキソ-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-ヘキサデカヒドロ-2,23:5,8-ジメタノ-1*H*-ベンゾ[*n*][1,10,3,6,12]ジオキサトリアザシクロヘンイコシン-7-カルボキサミド

(英 名) (5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(cyclopropanesulfonyl) carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-2,23:5,8-dimethano-1*H*-benzo[*n*][1,10,3,6,12]dioxatriazacyclohenicosine-7-carboxamide

[特 記 事 項]	優先審査（平成 26 年 1 月 14 日付 薬食審査発 0114 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 26 年 8 月 19 日

[販 売 名] バニヘップカプセル 150mg

[一 般 名] バニプレビル

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、バニヘップカプセル 150mg の C 型慢性肝炎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。

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

● 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：

通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。

● インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：

通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	バニヘップカプセル 150mg
[一 般 名]	バニプレビル
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にバニプレビル 150mg 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
[申請時用法・用量]	本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。 2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。

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

バニプレビル（以下、「本薬」）は、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）感染症に対する治療薬として、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発された、HCV の複製に必須である NS3/4A プロテアーゼに可逆的に結合する選択的阻害薬である。

HCV キャリアは、世界で約 1 億 7000 万人、本邦においては 150 万～200 万人と推定される¹⁾。HCV 感染後、70%の患者は慢性肝炎へ移行し、HCV 感染による炎症の持続により緩徐に肝の線維化が進行し、肝硬変に進展する²⁾。肝硬変は肝不全の原因となる他、肝細胞癌を発症するリスクが高く、C 型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発生率は 10 年間で 12.4%³⁾、C 型肝硬変患者における肝細胞癌の発生率は平均観察期間 9.2 年で 53.9%⁴⁾ と報告されている。また、本邦における年間約 3 万 5000 人の肝細胞癌による

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 2 版), 2013

²⁾ 坂本 稯 榎本 伸行, 日本内科学会雑誌, 2008, 97: 57-63, 2008

³⁾ Kobayashi M et al, J Med Virol, 78: 459-465, 2006

⁴⁾ Ikeda K et al, Hepatology, 29(4): 1124-1130, 1999

■及び■を出発物質として合成される。
重要工程として、■及び■工程が設定されている。また、重要中間体として■中間体が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー：以下、「HPLC」）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20 ± 5℃	ポリエチレン袋（二重） /	24 カ月
温度苛酷試験		5 ± 3℃	高密度ポリエチレン容器	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋（二重）に入れ、高密度ポリエチレン容器で遮光下、-15℃以下で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

(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 150mg を含有する軟カプセル剤である。製剤には、グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、ポリオキシシル 35 ヒマシ油、ブチルヒドロキシアニソール¹³⁾、ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン、ゼラチン、ソルビトールソルビタン液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、剤皮溶液の調製、薬液の調製、カプセル化、乾燥、■、包装、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、■工程、■工程及び■工程が重要工程と設定され、工程管理項目及び工程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〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。加速試験において溶出性の低下、及び 3 カ月時点での「内

¹³⁾ ブチルヒドロキシアニソールの 1 日摂取量「■mg/日（体重 60kg 換算で■mg/kg/日）」は、1 日摂取許容量（0.5mg/kg/日）の範囲内であるが、IARC 発がんリスク評価においてヒトに対する発がん性が疑われる化学物質として分類されていることから、ジブチルヒドロキシトルエンとともに、他の抗酸化剤への変更又は使用量の低減についての検討が実施された。

容液の漏れ」が認められた¹⁴⁾。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 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	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（プッシュスルータイプ）/アルミニウム袋	18 カ月
	実生産 3 ロット			ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（ピールタイプ）/アルミニウム袋	3 カ月
中間的試験	パイロット 3 ロット	30℃	65%RH	ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（プッシュスルータイプ）/アルミニウム袋	12 カ月
	実生産 3 ロット			ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（ピールタイプ）/アルミニウム袋	3 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（プッシュスルータイプ）/アルミニウム袋	6 カ月
	実生産 3 ロット			ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（ピールタイプ）/アルミニウム袋	3 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ポリ塩化ビニリデン製ブリスター（ピールタイプ）/アルミニウム袋で室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 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) 溶出性の規格値について

申請者は、製剤の溶出性の規格値の設定根拠について、以下のように説明している。

長期保存試験及び中間的試験結果を Monte Carlo シミュレーションにより評価した結果、■分、Q 値 ■%に適合しない率は■%、■分では■%であったこと、長期保存試験及び中間的試験において溶出性に経時的な変化は認められず、いずれのロットも ■分間で■%以上の溶出率であったことから、溶出性の規格値を「■分における Q 値は■%」と設定した。

なお、加速試験においてカプセルのゼラチン架橋による若干の溶出率の低下¹⁵⁾が認められているが、より顕著なゼラチン架橋が生じたロットの溶出プロファイル¹⁶⁾を踏まえると、設定した溶出性の規格値により、顕著なゼラチン架橋が生じた製剤を識別することは可能と考える。

¹⁴⁾ 「内容液の漏れ」は試験に用いられた 3 ロット中 1 ロットのみで認められたこと、同一のロットで 6 カ月時点では内容液の漏れは認められず、経時的な品質の変化によるものではないと考えられたこと、並びに長期保存試験及び中間的試験においていずれのロットでも内容液の漏れは認められなかったことから、機構は、加速試験 3 カ月時点で認められた「内容液の漏れ」は品質管理上問題となる事象ではないと考えた。

¹⁵⁾ 長期保存試験 18 カ月時点における ■ 分間の平均溶出率：■～■% ■ 分間の平均溶出率：■～■% ■ 分間の平均溶出率：■～■%、
■ 分間の平均溶出率：■～■%、■ 分間の平均溶出率：■～■%
加速試験 6 カ月時点における ■ 分間の平均溶出率：■～■%、■ 分間の平均溶出率：■～■%、■ 分間の平均溶出率：■～■%、
■ 分間の平均溶出率：■～■%、■ 分間の平均溶出率：■～■%

¹⁶⁾ 6 カ月時点における ■ 分間の平均溶出率：■%、■ 分間の平均溶出率：■%、■ 分間の平均溶出率：■%、
■ 分間の平均溶出率：■%

機構は、以下の考えに基づき、溶出性の判定時点及びQ値について再検討するよう求めた。

製剤の溶出性の規格設定に際して、加速試験において顕著なゼラチン架橋による溶出率の低下が認められていることを踏まえると、品質の恒常性確保の観点から、経時的に起こり得る溶出率の変化を評価可能な試験方法及び判定時点であるかについて考慮すべきと考える。しかしながら、ロット分析及び安定性試験成績を踏まえると、「■分におけるQ値は■%」との規格値により、顕著なゼラチン架橋が生じた製剤を識別することは可能と考えるものの、申請者が溶出性の判定時点として設定している■分時点では、溶出率は多くのロットでプラトーに達していることから、品質の恒常性を確保するとの観点からは、適切と判断できない。

申請者は、以下のように説明した。

表2に示した各安定性試験成績に基づき溶出規格を再評価した結果、■分時点では溶出率のバラツキは大きいものの、■分時点では検出できない溶出の遅れを■分時点では検出可能と考えられたこと、及び、長期保存条件及び中間的条件下で保存された場合はいずれのロットでも■分時点で■%以上の溶出率を示している一方で、加速条件下で保存された場合は■分で溶出率■%未満のロットが認められたことを踏まえ、溶出性の規格値を「■分におけるQ値は■%」に変更する。

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。

(2) カプセル破損への対策について

臨床試験で使用された治験薬について、薬液の漏れ及びカプセル破損が認められており、その要因及び対策について、申請者は以下のように説明している。

治験薬で発生した薬液の漏れ及びカプセル破損については、剤皮の水分活性が低いことによりカプセルが脆くなり、輸送及び流通中の衝撃で破損したことが要因であると考えられた。本剤及び海外で他社が市販している様々な軟カプセル剤の■を比較した結果から、本剤の水分活性が■のときの■は海外市販軟カプセル剤より低いことが示され、また、本剤の水分活性を■とした製剤は水分活性がより低値の製剤と比較して■が増加することが示された。さらに、カプセル強度に影響を及ぼすと考えられる9つの因子¹⁷⁾の影響について検討した結果、水分活性は■に影響を及ぼす重要な因子であることが示された。しかしながら、同様の水分活性でも平均■にはバラツキがあることが示されたことから、カプセル強度は水分活性の管理のみにより担保できるものではないと考えられたこと¹⁸⁾、また、■はカプセル強度を直接測定する試験方法であり、製剤化工程におけるすべての潜在的な欠陥モードを評価できる試験方法であると考えたことから、■を規格及び試験方法に設定し、管理することにより、カプセルの機械的強度を担保することとした。さらに、最終包装前の製剤輸送の際のバルク容器内への緩衝材の封入、バルクカプセルの外観の全数検査、及び最終包装形態としてピールタイプのアルミ箔をブリストア包装に使用することにより、破損及び漏れないカプセルを供給可能と考える。なお、緩衝材を封入したバルク包装又は最終包装形態での衝撃試験の結果、いずれの試験においてもカプセル破損は認められなかった。

¹⁷⁾ 薬液に使用される(■、■)の量、(■、■)、■の■、■、■、■、■又は■、■、及び■

¹⁸⁾ 申請用安定性試験用製剤において、水分活性を■～■と管理した場合の平均■は■～■kgfであり、製剤間差が確認された。

機構は、製剤からの薬液の漏れ及びカプセル破損を防止するために、[]を規格及び試験方法に設定すること、最終包装前の製剤輸送の際のバルク容器内への緩衝材の封入、バルクカプセルの全数検査、及び最終包装形態としてピールタイプのブリスター包装を使用することについて適切であると判断した。

なお、申請者は、製造において製剤の[]を担保する品質特性の管理として、水分活性と関連する[] ($R^2 = []$) を測定する管理戦略を策定し、[]を乾燥工程における工程管理として設定しているが、機構は、[]を担保する重要なパラメータであると考えられる乾燥工程パラメータについて、承認申請書に記載し、適切に管理するよう求めた。

申請者は機構の意見を了承し、乾燥工程における工程パラメータ（目標温度、目標湿度及び時間）を承認申請書に記載した。

(3) 新添加剤について

製剤には、新添加剤としてブチルヒドロキシアニソール及びソルビトールソルビタン液が使用されている。ブチルヒドロキシアニソールは食品添加物公定書適合品、ソルビトールソルビタン液は米国薬局方適合品であり、いずれも規格及び試験方法は適切に設定されていることから、特段の問題はないと判断した。また、安定性及び今回の使用量における安全性についても、提出された資料から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、HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害作用、HCV レプリコン複製阻害作用、本薬に対する耐性変異、他の抗 HCV 薬との併用作用、及び HCV 感染モデルを用いた抗ウイルス作用が検討された。副次的薬理試験として、ヒトセリンプロテアーゼに対する阻害活性、種々の酵素阻害活性及び受容体・イオンチャネルとの結合阻害活性が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の機能に対する影響が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性 (4.2.1.1.1)

HCV NS3/4A プロテアーゼに対する本薬の阻害活性及び特異性を確認することを目的に、各種 HCV genotype の HCV NS3/4A プロテアーゼ、及びレプリコン細胞を用いた耐性変異の検討において高頻度に認められた各種変異型 HCV NS3/4A プロテアーゼ¹⁹⁾ に対する阻害活性 [50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」)] が検討された。結果は表 3 のとおりであった。また、本薬の NS3/4A プロテアーゼとの結合には可逆性が認められた。

¹⁹⁾ 本薬に対する耐性コロニーの選択の試験成績より、A156 位及び D168 位の変異が選択され（「③ 耐性プロファイル」の項参照）、慢性 HCV 感染チンパンジーの *in vivo* 試験において認められた R155 位の変異が選択された（「2) *in vivo* 試験、① HCV 感染チンパンジーでの有効性」の項参照）。

表 3 各種 HCV genotype の野生型及び変異型酵素に対する阻害活性

HCV genotype 及び変異型	IC ₅₀ (nM)
genotype 1a 野生型	0.028 ± 0.003
genotype 1b 野生型	0.016 ± 0.004
genotype 2a 野生型	0.540 ± 0.016
genotype 2b 野生型	1.4 ± 0.10
genotype 3a 野生型	53 ± 5
genotype 4a 野生型	0.10 ± 0.02
genotype 5a 野生型	0.160 ± 0.07
genotype 6a 野生型	0.07 ± 0.02
genotype 1b R155K	9 ± 4
genotype 1b A156T	6 ± 1
genotype 1b A156V	57 ± 5
genotype 1b D168Y	101 ± 15
キモトリプシン	500 (31,250 倍 ^{a)})

平均値 ± 標準偏差

a) キモトリプシンに対する IC₅₀/genotype 1b 野生型に対する IC₅₀

② HCV レプリコンアッセイでの抗ウイルス活性 (4.2.1.1.1)

HCV レプリコンに対する本薬の抗ウイルス活性 [50%効果濃度 (以下、「EC₅₀」) 及び 90%効果濃度 (以下、「EC₉₀」)] 及び正常ヒト血清の影響が HCV レプリコンアッセイ [標識 DNA プローブプロテクションアッセイ (HEPREP)²⁰⁾ 又は TaqMan アッセイ²¹⁾] により検討された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 HCV レプリコン系での抗ウイルス活性

HCV genotype (細胞株)	検出法	EC ₅₀ (nM)	EC ₉₀ (nM)
genotype 1a (H77)	TaqMan	1.0 ± 0.7	4.0 ± 2.8
genotype 1b (con1)	HEPREP	3.0 ± 1.0	-
genotype 1b (con1)	TaqMan	1.9 ± 0.8	3.9 ± 2.1
genotype 1b (con1) + 50%ヒト正常血清	HEPREP	17.0 ± 5.0	-
genotype 1b (con1) + 40%ヒト正常血清	TaqMan	5.9 ± 1.4	25.0 ± 6.1
genotype 2a (JFH1)	HEPREP	7.0 ± 2.0	-
genotype 2a (JFH1)	TaqMan	2.7 ± 2.8	35.3 ± 11.5
genotype 2b (NS3/4A AY232740 ^{a)}) ^{c)}	TaqMan	31 ± 11	45 ± 9
genotype 2b (NS3/4A AY232732 ^{a)}) ^{c)}	TaqMan	11.5 ± 0.7	40 ± 3
genotype 3a (NS3/4A ^{b)}) ^{c)}	TaqMan	70 ± 28	337 ± 68.8
genotype 5a (NS3/4A AF 064490 ^{a)}) ^{c)}	TaqMan	1.8 ± 0.6	5.9 ± 0.6
genotype 5a (NS3/4A GU 945429 ^{a)}) ^{c)}	TaqMan	61 ± 20	157 ± 10

平均値 ± 標準偏差

a) Genbank アクセッション番号

b) NS3 及び NS4A の GenBank アクセッション番号は、それぞれ GU045445.1 及び GU945457.1

c) genotype 2a のレプリコンに各 genotype 由来の NS3/4A 領域を組み込んだレプリコン

本薬の細胞毒性について、genotype 1b (con1) レプリコン細胞株 (HB1 細胞) 及び HeLa 細胞を用いて検討され、50%細胞障害濃度は、それぞれ 58 及び 26μM であった。

③ 耐性プロファイル (4.2.1.1.1、4.2.1.1.6)

レプリコン細胞 (genotype 1b 及び 2a) を用いて、本薬の存在下で出現する耐性変異が検討された。結果は表 5 のとおりであった。

²⁰⁾ Carroll SS et al, *J Biol Chem*, 278(14): 11979-11984, 2003

²¹⁾ Dhanak D et al, *J Biol Chem*, 277(41): 38322-38327, 2002

表5 本薬耐性コロニー選択の要約

HCV genotype	本薬濃度 (nM)	変異 (コロニー数)
genotype 1b	20	F43S (2)、I71T (2)、P89T (1)、A156T (2)、D168E (2)、D168V (2)、D168Y (4)、変異なし (1)
	30	D168H (2)、D168V (2)、D168Y (7)
	40	S20G (1)、D168E (2)、D168G (2)、D168V (4)、D168Y (2)
	80	Q86R (3)、V163I (1)、D168V (3)、D168Y (8)
genotype 2a	65	A5V (2)、T27I (1)、L67V (1)、P86L (1)、S87T (1)、D168E (1)、D168Y (1)
	325	I17V (1)、K122R (1)、A156S (2)、V163L (1)、D168E (1)、E173G (2)、L175F (1)

また、種々の HCV プロテアーゼ阻害薬に対する耐性型として *in vitro* 試験及び臨床試験で同定されたアミノ酸変異²²⁾を導入したレプリコンに対する本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表6 野生型及び変異型レプリコンに対する本薬の抗ウイルス活性

HCV genotype	変異	EC ₅₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}
genotype 1a	野生型 (H77)	0.9 ± 0.6	—	3.3 ± 2.4	—
	V36A	2.1 ± 1.3	2.3	7.0 ± 5.3	2.1
	V36L	1.3 ± 0.4	1.4	4.7 ± 1.8	1.4
	V36M	1.3 ± 0.9	1.4	4.5 ± 2.3	1.4
	Q41R	1.6 ± 0.6	1.8	4.7 ± 1.9	1.4
	T54A	1.0 ± 0.7	1.1	2.5 ± 1.9	0.8
	T54S	1.4 ± 1.0	1.6	4.7 ± 3.6	1.4
	V55A	1.6 ± 0.5	1.8	5.0 ± 0.3	1.5
	V55I	0.5 ± 0.2	0.6	1.4 ± 0.5	0.4
	Q80K	1.4 ± 0.8	1.6	4.5 ± 2.2	1.4
	Q80R	1.6 ± 0.7	1.8	6.4 ± 2.6	1.9
	V107I	0.7 ± 0.4	0.8	2.2 ± 1.1	0.7
	R155K	>1000	>1000	>1000	>250
	R155T	389 ± 115	432	933 ± 138	283
	A156S	5.1 ± 3.7	5.7	17.0 ± 9.1	5.2
	V158I	1.0 ± 0.4	1.1	4.1 ± 1.7	1.2
	D168A	>500	>500	>500	>125
	D168E	39.9 ± 32.1	44.3	193 ± 213	58
	D168N	6.3 ± 4.0	7	27 ± 19	8.2
genotype 1b	野生型 (con1)	1.9 ± 0.8	—	3.9 ± 2.1	—
	V36A	9.3 ± 7.3	4.9	16.6 ± 9.2	4.3
	V36L	1.0 ± 0.7	0.5	2.8 ± 1.0	0.7
	V36M	2.7 ± 1.4	1.4	8.5 ± 3.1	2.2
	Q41L	0.7 ± 0.5	0.4	2.2 ± 1.4	0.6
	Q41R	2.1 ± 0.9	1.1	5.1 ± 2.0	1.3
	F43S	14.6 ± 8.7	7.7	57.7 ± 33.4	14.8
	T54C	6.0 ± 5.6	3.2	12.4 ± 8.0	3.2
	T54G	5.6 ± 4.2	2.9	18.6 ± 12.5	4.8
	V55A	2.1 ± 1.1	1.1	4.8 ± 2.1	1.2
	V55I	1.7 ± 0.6	0.9	6.8 ± 2.8	1.7
	Y56F	0.8 ± 0.3	0.4	3.9 ± 1.8	1.0
	Y56H	2.0 ± 0.8	1.1	5.5 ± 1.4	1.4
	Q80R	1.1 ± 0.4	0.6	4.2 ± 1.4	1.1
	Q86R	0.8 ± 0.5	0.4	3.2 ± 2.0	0.8
	V107I	5.9 ± 5.4	3.1	14.9 ± 12.7	3.8
	R155G	267 ± 204	142	586 ± 360	150
	R155K	402 ± 194	212	945 ± 228	242
	R155Q	240 ± 153	126	649 ± 214	166
	R155W	363 ± 154	191	707 ± 187	181
	A156G	29 ± 16	15.3	54 ± 11	13.8
	A156S	9.7 ± 3.1	5.1	50.0 ± 12.8	12.8
	A156T	95.8 ± 33.7	50	400 ± 164	103

²²⁾ Sarrazin C et al, *Gastroenterology*, 132: 1767-1777, 2007、Kieffer TL et al, *Hepatology*, 46: 631-639, 2007、Forestier N et al, *Hepatology*, 46: 640-648, 2007、Bartels DJ et al, *J Infect Dis*, 198: 800-807, 2008、Susser S et al, *Hepatology*, 50: 1709-1718, 2009、Lawitz E et al, *Hepatology*, 54: S481-482, 2011、McPhee F et al, *Hepatology*, 54: S28-29, 2011、Dvory-Sobol H et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56: 5289-5295, 2012、Fried MW et al, *Hepatology*, 58: 1918-1929, 2013、Zeuzem S et al, *Hepatology*, 55: 749-758, 2012、Manns MP et al, *Hepatology*, 56: 884-893, 2012、Lok AS et al, *J Hepatol*, 60: 490-499, 2014、Everson GT et al, *Gastroenterology*, 146: 420-429, 2014

HCV genotype	変異	EC ₅₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}
	A156V	588 ± 163	309	4247 ± 123	1089
	D168A	277 ± 157	146	>500	>125
	D168E	37.0 ± 6.0	19.5	193 ± 82	49.5
	D168G	1093 ± 408	575	1715 ± 361	440
	D168K	>2000	>1000	>2000	>250
	D168N	5.0 ± 2.8	2.6	18.0 ± 12	4.6
	D168T	>2000	>1000	>2000	>250
	D168V	1160 ± 800	610	>2000	>500
	D168Y	491 ± 100	258	1262 ± 186	324
	V170A	5.4 ± 2.9	2.8	28.5 ± 11.5	7.3
	V170T	8.3 ± 6.1	4.5	16.2 ± 11.1	4.2

平均値 ± 標準偏差

a) 変異型に対する EC₅₀ (又は EC₉₀) / 野生型に対する EC₅₀ (又は EC₉₀)

種々の耐性変異を導入したレプリコンに対する本薬並びに既承認の HCV プロテアーゼ阻害薬であるシメプレビルナトリウム（以下、「シメプレビル」）及びテラプレビルの抗ウイルス活性が検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表 7 野生型及び変異型レプリコンに対する被験薬の抗ウイルス活性

HCV genotype	変異	本薬		シメプレビル		テラプレビル	
		EC ₉₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nM)	感受性変化 ^{a)}
genotype 1a	野生型 (H77)	3.3	—	9.9	—	603	—
	V36L	4.7	1.4	17	1.7	2955	4.9
	V36M	4.5	1.4	20	2.0	6129	10.2
	Q41R	4.7	1.4	25	2.5	733	1.2
	T54A	2.5	0.8	4.4	1.8	3565	5.9
	T54S	4.7	1.4	14	1.4	1229	2.0
	V55A	5.0	1.5	14	1.4	1756	2.9
	V55I	1.4	0.4	15	1.5	349	0.6
	Q80K	4.5	1.4	62	6.3	460	0.8
	Q80R	6.4	1.9	114	11.5	360	0.6
	V107I	2.2	0.7	16	1.6	1006	1.7
	R155K	> 1000	>250	656	66	8894	14.7
	R155T	933	283	255	26	13001	22
	A156S	17.0	5.2	4.6	0.5	16321	27
	V158I	4.1	1.2	19	1.9	669	1.1
	D168A	> 500	>125	> 100	> 10	353	0.6
	D168E	193	58	543	55	804	1.3
	D168N	27	8.2	53	5.4	786	1.3
genotype 1b	野生型 (con1)	3.9	—	2.4	—	543	—
	V36A	16.6	4.3	5.7	2.4	3375	6.2
	V36L	2.8	0.7	7.0	2.9	1638	3.0
	Q41R	5.1	1.3	6.0	2.5	586	1.1
	F43S	57.7	14.8	32	13.3	5053	9.3
	T54C	12.4	3.2	3.6	1.5	433	0.8
	T54G	18.6	4.8	4.7	2.0	5040	9.3
	V55A	4.8	1.2	2.9	1.2	2415	4.4
	V55I	6.8	1.7	7.2	3.0	580	1.1
	Y56F	3.9	1	6.2	2.6	731	1.3
	Y56H	5.5	1.4	90	38	323	0.6
	Q80R	4.2	1.1	40	16.7	409	0.8
	V107I	14.9	3.8	2.8	1.2	844	1.6
	R155G	586	150	60	25	5032	9.3
	R155K	945	242	66	28	5711	10.5
	R155W	707	181	332	138	409	0.8
	A156S	50	12.8	0.6	0.3	17700	33
	A156I	400	103	126	53	> 20000	> 35
	A156V	4247	1089	735	306	> 20000	> 35
	D168A	>500	>125	1070	446	119	0.2
	D168E	193	49.5	151	63	381	0.7
	D168V	> 2000	> 500	> 2000	> 800	123	0.2
	V170T	16.2	4.2	12	5.0	1099	2.0

平均値

a) 変異型に対する EC₉₀/野生型に対する EC₉₀

genotype 1a 又は 1b に感染した患者由来の HCV NS3/4A プロテアーゼに対する本薬の EC₅₀ は、それぞれ 2.9~19nM 及び 2.9~27nM であった²³⁾。

なお、海外第Ⅱ相試験（009 試験）の非奏効例から得られたサンプルで実施したクローン配列解析では、解析が実施された 6 例から複数変異を有する NS3/4A 領域のクローンが検出された。複数の耐性変異による本薬の抗ウイルス活性への影響について評価したところ、個々の変異による抗ウイルス活性の低下と比較して、二重変異でより大きな活性低下が認められたが、抗ウイルス活性の低下の程度はアミノ酸変異の組み合わせにより異なっていた²⁴⁾。当該 6 例の NS3/4A 領域には、治療非奏効に関わる R155 位及び D168 位のいずれかの変異が含まれており、複数変異が導入された場合においても抗ウイルス活性の低下は R155 位及び D168 位の変異が本薬に対する耐性に主に寄与するものと考えられると申請者は考察している。

④ 他の抗 HCV 薬との併用（4.2.1.1.1）

genotype 1b レプリコンを用いたレプリコンアッセイにより、本薬を他の抗 HCV 薬である IFNα-2b、RBV 又は MK-0608（ヌクレオシド系ポリメラーゼ阻害薬）と併用したときの併用効果が検討された。結果は表 8 のとおりであり、本薬は他の抗 HCV 薬との併用により、相加又は相乗的な阻害作用を示し、拮抗作用を示さなかった。

表 8 本薬と他の抗 HCV 薬との併用効果

被験薬	Volume (μM ² %) ^{a)}	併用効果 ^{b)}
本薬 + IFNα-2b	5.19	相加
本薬 + RBV	45.52	相乗
本薬 + MK-0608	32.86	相乗

95%信頼区間の下限值

a) Barton CN らの報告 (Biometrics, 49(1): 95-105, 1993) に基づき MacSynergy II プログラムにより算出。

b) Volume (μM²%) : <-25 は拮抗、-25~25 は相加、25<は相乗と判断。

2) in vivo 試験

① HCV 感染チンパンジーでの有効性（4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

HCV 感染チンパンジー（genotype 1a : 2 例、genotype 3a : 1 例）に本薬 5mg/kg を 1 日 2 回（以下、「BID」）7 日間経口投与され、本薬の抗ウイルス活性が検討された²⁵⁾。HCV genotype 1a 感染チンパンジーの 2 例について、本薬の投与第 2 日及び第 5 日に 5 Log IU/mL 超の血漿中ウイルス量の減少が認められた。投与期間中のウイルス量は低値のまま維持され、投与終了後に再増殖が認められた。本薬投与期間中及び投与終了後も数カ月間にわたり、R155K 変異型ウイルスが認められたことから、R155K 変異をもつ HCV は、一定の増殖能を有すると考えられると説明されている。本薬の投与期間中、HCV genotype 3a 感染チンパンジーでは約 1 Log IU/mL の血漿中ウイルス量の減少が認められた。

② HCV 感染チンパンジーでの他剤との薬力学的薬物相互作用の評価（4.2.1.1.4、4.2.1.1.5）

HCV 感染チンパンジー（genotype 1a : 1 例、genotype 1b : 1 例）に対する本薬及び RBV の単独又

²³⁾ 野性型である genotype 1a (H77) 及び 1b (con1) に対して同様に検討した際の EC₅₀ は、それぞれ 4.5 及び 4.1nM であった。

²⁴⁾ Barnard RJO et al, Virology, 443: 278-284, 2013

²⁵⁾ 採血は、投与開始の 8 日前及び 1 日前、その後投与期間中の数日について 1 回目投与の 8 時間後、及び投与終了後の数日について実施された。

は併用効果が検討された²⁶⁾。本薬単独投与によりウイルス量は 2～3 Log IU/mL の減少を示し、投与終了後にウイルス量はベースライン値まで再増殖することが認められた。RBV 単独投与によるウイルス量への影響は認められず、本薬及び RBV の併用投与により、本薬単独投与時に認められたウイルス量と同程度まで、ウイルス量は減少した。併用投与終了後にウイルス量はベースライン値まで再増殖することが認められ、RBV 単独投与による増殖抑制又は増殖速度の遅延は認められなかった。

また、HCV 感染チンパンジー (genotype 1a : 1 例、genotype 1b : 1 例) に本薬 1mg/kg BID 及び MK-3281²⁷⁾ 4mg/kg BID が 7 日間併用経口投与され、genotype 1a 及び 1b 感染チンパンジーにおけるウイルス量は、それぞれ 2～3 Log IU/mL 及び 3～4 Log IU/mL の減少を示した。

同様に、HCV 感染チンパンジー (genotype 1a : 3 例) に本薬 5mg/kg BID 及び MK-0608²⁸⁾ 2mg/kg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 37 日間併用投与した際の効果、並びに併用投与終了後に本薬を単独で 47 日間継続投与した際のウイルス量の推移について検討された²⁹⁾。併用投与により全例でウイルス量が定量下限未満に達し、併用投与期間を通して維持された。本薬単独の継続投与中及び本薬単独投与終了後に各 1 例でウイルスの再増殖が認められた。再増殖が認められた 2 例の血漿中に R155K 変異型ウイルスが確認され、残る 1 例については、試験終了後 3 年以上の間、血漿中にウイルスは検出されなかった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.1.1、4.2.1.2.1)

ヒトセリンプロテアーゼ及び他のプロテアーゼによって触媒される反応に対する本薬の阻害活性が測定された。本薬はキモトリプシンに対して阻害作用 (IC_{50} : 0.52 μ M) を示し、その他のプロテアーゼ (トリプシン、キマーゼ、膵臓エラスターゼ 1、好中球エラスターゼ 2、並びにカテプシン B、F、K、L、S 及び V) に対して阻害作用を示さなかった (IC_{50} > 10 μ M)。キモトリプシンに対する阻害活性は、HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性 (IC_{50} : 0.016nM) と比較して 30,000 分の 1 以下であった。

150 種類以上の各種酵素及び受容体並びにイオンチャネルに対する結合置換アッセイにおいて、本薬はタキキニン NK2 受容体のみ 10 μ M 未満で阻害活性を示し (IC_{50} : 2.86 μ M)、その活性は HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性 (IC_{50} : 0.016nM) と比較して 179,000 分の 1 であった。

(3) 安全性薬理試験 (参考 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、参考 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、参考 4.2.1.3.5)

安全性薬理試験として、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対する影響について検討された。結果は表 9 のとおりであった。

²⁶⁾ 本薬 1mg/kg BID を 7 日間経口投与した後、休薬期間後、RBV 1g QD を 2 週間経口投与し、次に本薬 1mg/kg BID 及び RBV 1g QD を 7 日間併用経口投与し、最後に RBV 1g QD を 7 日間単独経口投与された。

²⁷⁾ 非核酸系 HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬

²⁸⁾ 核酸系 HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬

²⁹⁾ Olsen DB et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 937-939, 2011

表 9 安全性薬理試験の概要

試験の種類	動物種/系統又は細胞	投与方法	投与量/濃度	性別及び例数/群	特記すべき所見
hERG 試験	hERG チャネル発現 CHO 細胞	—	3、10、30 μ M	—	30 μ M で hERG 電流を 36%阻害。
心血管系への作用 (テレメトリー試験)	イヌ/ビーグル	経口	15、30、250mg/kg	雄 4	影響なし。
心血管系への作用	イヌ/雑種 (麻酔、迷走神経切 断、人工呼吸)	静脈内	1、3、10mg/kg ^{a)}	雌 2、雄 1	影響なし。
呼吸器系への作用	ラット/SD	経口	40、100、250mg/kg	雄 6	影響なし。
神経行動への作用 (FOB 法)	ラット/SD	経口	40、100、250mg/kg	雌雄各 5	影響なし。
中枢神経系への作用	マウス/CD-1	経口	100mg/kg	雌 5	影響なし。

a) 本検討のみ累積用量。

hERG 電流を 36%阻害した本薬濃度 30 μ M は、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量 (300mg BID) を投与した際の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) の約 370 倍³⁰⁾であった。麻酔イヌへの 10mg/kg 静脈内投与 (血漿中本薬濃度は 52.4 μ M)、又はテレメトリー埋め込み覚醒イヌへの 250mg/kg 経口投与 (投与 4 時間後における血漿中本薬濃度は 20.0 μ M) の血漿中濃度は、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量 (300mg BID) を投与した際の C_{max} (4.78 μ M: 「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＞ (2) C 型慢性肝炎患者における検討、1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験」の項参照) のそれぞれ約 11 倍及び約 4 倍であった。呼吸器系及び神経行動への影響について、ラットに 250mg/kg 投与時の C_{max} (44.8 μ M³¹⁾) は日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量 (300mg BID) 投与した際の C_{max} の約 9 倍であった。

＜審査の概略＞

(1) HCV に対する本薬の抗ウイルス活性について

機構は、HCV に対する本薬の抗ウイルス活性について、以下のように考える。

本薬は HCV NS3/4A プロテアーゼに対する選択的な阻害作用により、HCV genotype 1a 及び genotype 1b に対して抗ウイルス活性を示すことを確認した。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。

(2) 本薬に対する耐性について

申請者は、本薬に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

in vitro における検討では、genotype 1b の D168 位に高頻度な耐性置換が認められ、中等度又は顕著な活性低下が認められた³²⁾。genotype 1a 株を用いた耐性誘導の検討は実施していないが、レプリコン細胞を用いた抗ウイルス活性の検討においては、アミノ酸変異による活性低下の程度に genotype 1b との類似性が認められ、V36M、V55A 及び Q80R 等では軽度、F43L³³⁾、F43S、A156S 及び D168N 等で

³⁰⁾ 日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量 (300mg BID) を投与した際の本薬の C_{max} 4.78 μ M (「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＞ (2) C 型慢性肝炎患者における検討、1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験」の項参照)、及びヒト血漿中遊離型分率が 1.6% (「(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、1) タンパク結合及び血球移行性」の項参照) であることに基づき算出。

³¹⁾ ラット 5 週間反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクス (CTD4.2.3.2.4)

³²⁾ 変異型に対する本薬の活性低下の程度について、感受性変化 (変異型に対する EC_{50} /野性型に対する EC_{50}) が 5 倍未満で「軽度」、5 倍以上 50 倍未満で「中等度」、50 倍以上で「顕著」な活性低下とされた。

³³⁾ 本申請後に得られた genotype 1a のレプリコンアッセイの成績より、F43L の変異により中等度の活性低下が認められた。

は中等度、並びに R155K 及び D168A 等では顕著な活性低下が認められた（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験、③ 耐性プロファイル」の項参照）。また、既承認の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬に対する耐性ウイルスの本薬に対する交差耐性の有無について、テラプレビルでは V36 位及び T54 位の変異が、またシメプレビルでは Q80 位の変異が、それぞれの薬剤に対する治療非奏効と関連があるとされているが^{34), 35)}、本薬の *in vitro* 試験成績より、V36 位、T54 位及び Q80 位のいずれの変異も、本薬の抗ウイルス活性に対してほとんど影響しないことが示された。一方で、表 7 に示されているとおり、テラプレビルでは A156 位、シメプレビルでは D168 位、テラプレビル及びシメプレビルでは R155 位の変異により、それぞれの薬剤の抗ウイルス活性の低下が認められており、本薬においても R155 位、A156 位及び D168 位の変異により抗ウイルス活性の低下が認められている。

機構は、以下のように考える。

in vitro 試験の結果から（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験、③ 耐性プロファイル」の項参照）、類薬と同様に、F43 位、R155 位、A156 位及び D168 位の耐性変異に対して中等度又は顕著な活性低下を示すことを確認した。臨床試験における耐性変異の出現と本剤、PegIFN α -2b/RBV の 3 剤併用投与の有効性との関連については、「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、4）ウイルス耐性変異について」の項で議論することとするが、本薬に対する耐性変異に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、速やかに医療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、ウサギ、イヌ、サル及びチンパンジーに対し、本薬の ³H 標識体、¹⁴C 標識体及び非標識体を絶食又は非絶食下で静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿及び肝臓中の本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、生体試料中の放射能濃度の測定には直接液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。

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している。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.2.1、4.2.2.2.3）

ラット、イヌ及びサル（雄各 3 例）に本薬 2mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは、それぞれ 74、11 及び 18mL/min/kg であり、定常状態における分布容積は、それぞれ 1.9、0.3 及び 0.4L/kg であった。

ラット、イヌ及びサル（雄各 3 例）に本薬 5mg/kg を単回経口投与したときの投与開始から 24 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）は、それぞれ 0.0～0.1、1.2 及び 0.05～0.24 μ M $\cdot$ h であり、バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）はいずれの動物種でも低く、0～12% であった。

³⁴⁾ Jiang M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 6236-6245, 2013

³⁵⁾ Lenz O et al, 64th Annual Meeting of AASLD, 2013、Lenz O et al, 49th International Liver Congress EASL, 2014、Forns X et al, *Gastroenterology*, 146: 1669-1679, 2014、Fried MW et al, *Hepatology*, 58: 1918-1929, 2013、Zeuzem S et al, *Gastroenterology*, 146, 430-441: 2014

また、ラット、イヌ及びサルに、それぞれ本薬 5～500、5～30 及び 50～100mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の血漿中暴露量は用量比を上回る増加を示した。

チンパンジー（雌雄各 1 例）に本薬 10mg/kg を単回経口投与したときの AUC³⁶⁾ は、それぞれ 3.8 及び 6.5µM・h であり、ウサギ（雌 3 例）に本薬 240mg/kg を単回経口投与したときの AUC³⁶⁾ は 7.5µM・h であった。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.9、4.2.3.2.10）

ラット及びイヌに本薬のカリウム塩を反復経口投与したときの AUC₀₋₂₄ は、表 10 のとおりであった。反復投与による本薬の蓄積性が示唆された。また、雌雄の血漿中暴露量に顕著な差は認められなかった。

表 10 反復経口投与時の AUC₀₋₂₄

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数	投与終了時 AUC ₀₋₂₄ (µM・h)	
				雄	雌
ラット	4 週間	40	雌雄各 10	7.52 ± 0.889	5.80 ± 0.945
		100	雌雄各 10	62.1 ± 11.7	43.4 ± 16.2
		250	雌雄各 10	818 ± 62.1	378 ± 55.7
	26 週間	60	雌雄各 15	78.8 ± 22.8	32.6 ± 3.92
		120	雌雄各 15	209 ± 35.0	209 ± 74.1
		360	雌雄各 15	1430 ± 205 ^{a)}	2350 ± 423
イヌ	4 週間	15	雌雄各 3	13.0 ± 5.66	8.01 ± 2.42
		30	雌雄各 3	80.6 ± 49.7	86.0 ± 57.1
		250	雌雄各 3	559 ± 276	1980 ± 1430
	25 週間	5/10 ^{b)}	雌雄各 4	12.9 ± 3.43	18.9 ± 10.5
		15	雌雄各 4	73.5 ± 22.5	71.2 ± 11.9
		45/30 ^{c)}	雌雄各 4	631 ± 148	816 ± 291
		150/75 ^{d)}	雌雄各 4	815 ± 406 ^{d)}	859 ± 378 ^{d)}

平均値 ± 標準誤差

a) 12 週間投与後の AUC₀₋₂₄

b) 5mg/kg で 6 週間投与後、10mg/kg が投与された。

c) 45mg/kg で 37 日間投与後、30mg/kg が投与された。

d) 雄では 150mg/kg で 18 日間投与後の AUC₀₋₂₄ が測定された。雌では 150mg/kg で 12 日間投与後、2 日間休薬、75mg/kg に変更され、18 日目の AUC₀₋₂₄ が測定された。

(2) 分布

1) タンパク結合及び血球移行性（4.2.2.3.1、4.2.2.3.7、4.2.2.3.14、4.2.2.3.15）

in vitro タンパク結合試験において、動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びチンパンジー）及びヒトの血漿タンパクに対する本薬の ³H 標識体又は ¹⁴C 標識体（10µM）の結合率は同程度であった（98.4～99.5%）。ラット、イヌ、サル及びヒトでは、検討濃度範囲³⁷⁾において血漿タンパク結合率に変化は認められなかった。また、肝機能障害者³⁸⁾の血漿タンパクに対する本薬（10µM）の結合率は肝機能障害の重症度にかかわらず健康成人における血漿タンパクに対する結合率と同程度であった。

ラット、イヌ及びヒトの血液中に本薬の ³H 標識体（0.1、1 及び 10µM）を添加したときの血液/血漿中濃度比は、0.7～0.8 であった。

2) 組織分布（4.2.2.2.1、4.2.2.3.4、4.2.2.3.5、4.2.2.3.9）

白色ラット（雄 1 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体 60mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分

³⁶⁾ 投与 24 時間後までに測定可能なデータを用いて算出された AUC。

³⁷⁾ ラット及びイヌでは本薬 1 及び 10µM、サル及びヒトでは本薬 0.1、1 及び 10µM の濃度で検討された。

³⁸⁾ 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（005 試験）（CTD5.3.3.2.1）

布が検討された。組織中放射能濃度は、投与後 2 時間又は 4 時間で最高値を示し、全ての組織で投与後 168 時間までに定量下限未満となった。放射能は主に消化管及び肝臓に分布し、胆汁 (492 $\mu\text{g eq./g}$) 及び肝臓 (145 $\mu\text{g eq./g}$) で高く、小腸、盲腸、腎皮質、胃及び腎臓で低濃度の放射能が認められた (10.6 ~ 24.7 $\mu\text{g eq./g}$)。血液中の放射能濃度は、8.91 $\mu\text{g eq./g}$ であった。脳組織中放射能濃度はいずれの時点でも定量下限 (0.244 $\mu\text{g eq./g}$) 未満であった。有色ラット (雄 1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 60mg/kg を単回経口投与したときの組織分布は、白色ラットと類似しており、メラニン含有組織であるブドウ膜における放射能濃度は低値を示した (0.339 $\mu\text{g eq./g}$)。

ラット (雄 3 例)、イヌ (雄 2 例) 及びサル (雄 1 例) に本薬 5mg/kg を単回経口投与したときの肝臓への移行が検討された。肝臓中及び血漿中 AUC³⁹⁾ は、ラットで 87.4 及び <0.1 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、イヌで 228 及び 2.24 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、サルで 28.2 及び 0.06 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ であった。

3) 胎盤通過性 (4.2.2.3.11、4.2.2.3.12)

妊娠ラット (4 例/時点) に本薬 120mg/kg/日を妊娠 6 日から 20 日まで反復経口投与したとき、母動物及び胎児の血漿中本薬濃度は、投与後 8 時間でそれぞれ 15.2 及び 0.264nM、投与後 24 時間でそれぞれ 0.019 及び 0.141nM であった。

妊娠ウサギ (各 4 例/時点) に本薬 120 及び 240mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与したとき、投与後 2 時間及び 24 時間における胎児の血漿中本薬濃度は、120mg/kg/日投与群でそれぞれ 0.064 及び 0.0037nM、240mg/kg/日投与群でそれぞれ 0.025 及び 0.0046nM であった。

(3) 代謝

1) 推定代謝経路

本薬の代謝について、*in vitro* 及び *in vivo* で検討された結果 (「2) *in vitro* 代謝」及び「3) *in vivo* 代謝」の項参照)、本薬の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

³⁹⁾ ラットでは、投与開始から無限時間までの AUC、イヌ及びサルでは投与 24 時間後までに測定可能なデータを用いて算出された AUC。

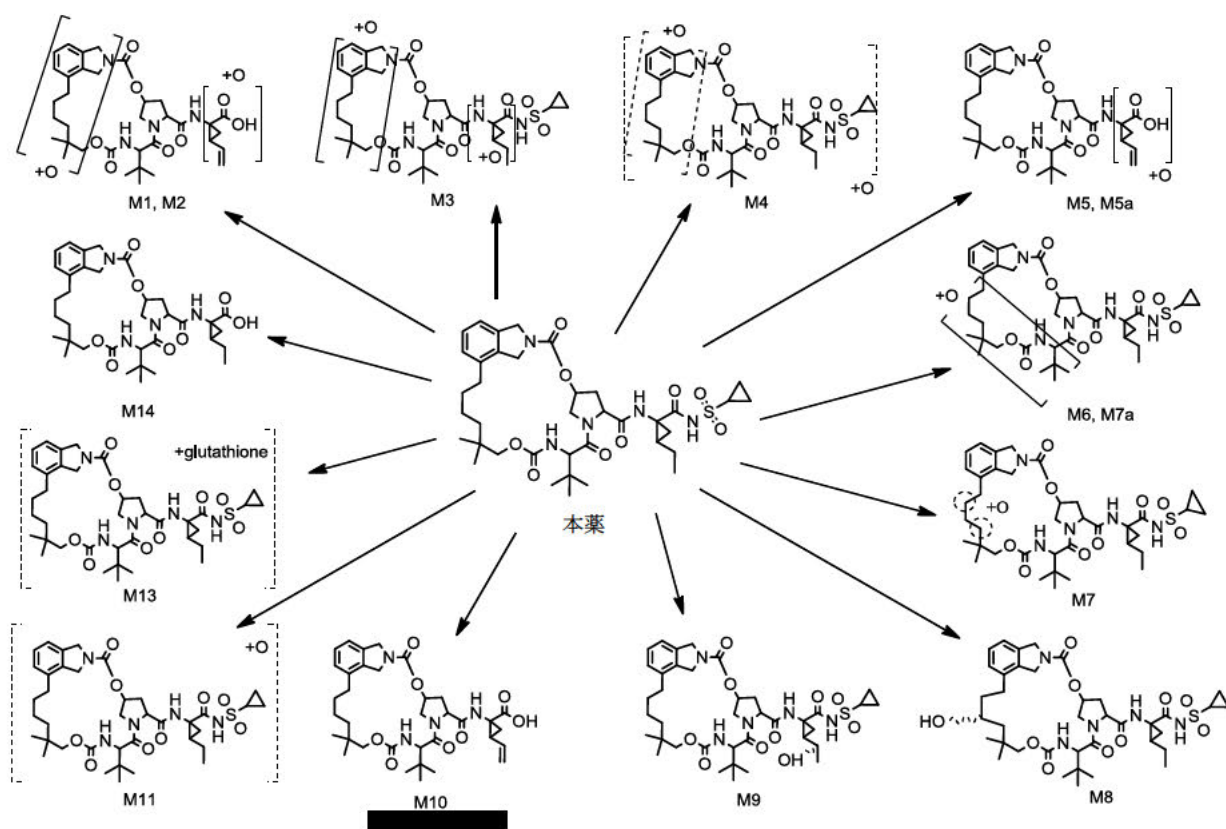


図1 本薬の推定代謝経路

2) *in vivo* 代謝 (4.2.2.2.3、4.2.2.3.2、4.2.2.3.14、4.2.2.4.2、4.2.2.4.4、4.2.2.5.1)

マウス（雄10例）、ウサギ（雌3例）、ラット（雄3例）及びイヌ（雄3例）に本薬の³H標識体又は¹⁴C標識体を単回経口投与⁴⁰⁾したときの代謝が検討された。マウスの血漿中、マウスの糞中、ウサギの糞中及びラットの糞中において、5種の酸化型代謝物（M6、M7、M8、M9及びM10）が認められ、ラットの糞中では、グルタチオン抱合体（M13）が検出された。イヌの血漿中からは代謝物は検出されなかったが、イヌの糞中では12種の酸化型代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M5a、M6、M7、M7a、M8、M9及びM10）及び最終加水分解産物（M14）が検出された。なお、いずれの動物種も尿中放射能レベルは低く、尿中代謝物のプロファイリングは実施されなかった。

3) *in vitro* 代謝 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.14、4.2.2.3.15)

ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの肝S9画分、マウスの肝ミクロソーム（NADPH添加）及びマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて本薬の*in vitro*代謝が検討された結果、ヒト肝S9画分ではM7、M8、M9及びM10、ラット肝S9画分ではM10、ウサギ肝S9画分、マウス肝ミクロソーム及びマウス肝細胞ではM3、M6、M7、M7a、M8、M9及びM10、ヒト肝細胞ではM9及びM10、イヌ肝細胞ではM8が認められ、イヌ肝S9画分及びラット肝細胞では代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及びチトクロムP450（以下、「CYP」）3A、CYP2D6又はCYP2Cに対する阻害抗体を用いて、本薬の代謝に関与するCYP分子種が検討された結果、本薬の代謝は主にCYP3Aが関与し、CYP2D6及びCYP2Cの関与は認められなかった。

⁴⁰⁾ マウスに本薬の³H標識体 300mg/kg、ウサギに本薬の³H標識体 240mg/kg、ラットに本薬の¹⁴C標識体 60mg/kg、イヌに本薬の¹⁴C標識体 5mg/kg が経口投与された。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (4.2.2.2.3、4.2.2.3.2、4.2.2.4.2、4.2.2.5.1)

ラット (雄 3 例)、ウサギ (雌 3 例) 及びイヌ (雄 3 例) に本薬の ^3H 標識体又は ^{14}C 標識体を単回経口投与⁴¹⁾ したときの尿中及び糞中排泄率は、ラットで 0.5 及び 81.3%、ウサギで 0.5 及び 67%、イヌで 0.8 及び 87.3%であった。胆管カニューレが挿入されたラット (雄 2 例) 及びイヌ (雄 3 例) に本薬の ^3H 標識体を 2mg/kg 静脈内投与したときの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はラットで 15.6、4.2 及び 52.1%、イヌで 3.5、12.0 及び 53.0%であった。

2) 乳汁排泄 (4.2.2.3.12)

ラット (雌 4 例) に対し、本薬 180mg/kg/日を妊娠 6 日目から授乳 14 日目まで反復経口投与したとき、最終投与日の投与後 8 時間の本薬の乳汁中濃度は 1.55 μM であり、母動物の血漿中濃度 (11.2 μM) に対する比は、0.147 であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害及び酵素誘導作用 (*in vitro*) (4.2.2.3.1、4.2.2.4.3、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 1A1 活性に対する本薬の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP3A の IC_{50} は 19 及び 28 μM ⁴²⁾、CYP2C9 の IC_{50} は 26 μM 、UGT1A1 の IC_{50} は 19 μM であり、可逆的な阻害作用を示した。CYP1A2、2B6、2C8、2C19 及び 2D6 に対しては、本薬は可逆的阻害作用を示さなかった ($\text{IC}_{50}>50\mu\text{M}$)。また、CYP3A に関しては、時間依存的な阻害を示した [阻害定数 (K_i) : 42 μM 、時間依存的阻害の最大不活性化速度定数 (k_{inact}) : 0.14 min^{-1}]。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A) に対する本薬の誘導作用がヒト初代培養肝細胞を用いて検討された。本薬 (20 μM) は CYP3A4 の mRNA の発現誘導作用を示したが、CYP1A2 及び 2B6 に対して誘導作用を示さなかった。

2) 薬物トランスポーターの基質性 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.13)

本薬はヒト肝細胞へ時間及び温度依存的に取り込まれ、取り込み過程に飽和性 [ミカエリス定数 (K_m) : 1 μM] のトランスポーター介在輸送と受動輸送が認められた。

有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び OATP1B3 を発現させた MDCK II 細胞における検討の結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。

野生型 LLC-PK1 細胞及びヒト P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を発現させた LLC-PK 細胞における efflux 比⁴³⁾ は、それぞれ 6.4 及び 107 であったことより、本薬は P-gp の基質であることが示唆され、ヒト乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) を発現させた MDCK II 細胞における efflux 比が Ko143 (BCRP 阻害剤) 存在下で変化しなかったことより、BCRP の基質ではないことが示唆された。

⁴¹⁾ ラットに本薬の ^{14}C 標識体 60mg/kg、ウサギに本薬の ^3H 標識体 240mg/kg、イヌに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg が経口投与された。

⁴²⁾ CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

⁴³⁾ 頂側膜側から側底膜側方向の透過係数に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比

3) 薬物トランスポーター阻害作用（4.2.2.3.3、4.2.2.3.6、4.2.2.3.8、4.2.2.3.10）

P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、胆汁酸トランスポーター（以下、「BSEP」）、多剤耐性関連タンパク質（以下、「MRP」）2、MRP3 及び MRP4 に対する本薬の阻害作用が検討された。結果は表 11 のとおりであった。日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の C_{max} は 4.78 μ M（「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＞（2）C 型慢性肝炎患者における検討、1）日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験」の項参照）であったことから、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP を阻害し、これらの基質との相互作用が起り得る可能性が考えられた⁴⁴⁾。

表 11 本薬の *in vitro* トランスポーター阻害作用

細胞	発現タンパク	基質	IC ₅₀ (μ M)
LLC-PK1	P-gp	ジゴキシン	38 ± 17
MDCK II	OATP1B1	ピタバスタチン	0.30 ± 0.01
	OATP1B3	スルホプロモフタレイン	0.30 ± 0.02
膜小胞	BCRP	メトトレキサート	13.0 ± 2.5
	BSEP	タウロコール酸	1.3 ± 0.2
	MRP2	エタクリン酸グルタチオン抱合体	42.2 ± 5.8
	MRP3	エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸	9.9 ± 1.8
	MRP4	葉酸	8.0 ± 1.0

平均値 ± 標準誤差

＜審査の概略＞

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（毒性発現の機序に関する試験等）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、媒体は 10%ポリソルベート 80 水溶液が用いられ、本薬の用量はバニブレビル（フリー体）として記載している。

（1）単回投与毒性試験（参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.2.3、参考 4.2.3.2.7）

マウス（雌雄各 3 例）に本薬 2000mg/kg を単回経口投与した試験において死亡例は認められず、活動性の低下、眼瞼下垂及び無形便が認められたが、投与後 3 日目までに回復が認められた。ラット及びイヌの急性毒性は、ラット 8 日間経口投与忍容性試験⁴⁵⁾ 及びイヌの 10 日間漸増経口投与忍容性試験⁴⁶⁾ の投与 1 日目の観察結果を踏まえて評価された。ラットについて、死亡例⁴⁷⁾ 及び一般状態の変化は認められなかった。イヌについて、死亡例は認められず、300mg/kg 群では嘔吐及び異常便が認められた。以上より、概略の致死量はマウスで 2000mg/kg 超、ラットで 750mg/kg 超、イヌで 300mg/kg 超と判断された。

⁴⁴⁾ Giacomini KM et al, *Nat Rev Drug Discov*, 9: 215-236, 2010

⁴⁵⁾ 本薬 0（媒体：100%ポリエチレングリコール 400）、10、100 及び 750mg/kg/日（各群雌 5 例）が 7 日間経口投与された。

⁴⁶⁾ 本薬 3、30 及び 300mg/kg/日（雌雄各 1 例）が 3 日間ずつ漸増投与された。

⁴⁷⁾ 最終投与翌日に 750mg/kg/日群で死亡が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（1カ月間及び6カ月間）及びイヌ（1カ月間及び9カ月間）における経口投与毒性試験が実施された。本薬の主な毒性標的器官は、ラット及びイヌともに肝臓及び胆嚢で、肝胆道系の血液生化学検査値〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及び総ビリルビン〕の増加、ラットでは肝臓重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、イヌでは肝細胞の変性/壊死、胆嚢の壊死、胆嚢上皮/胆管の空胞化等が認められた。その他の主な所見として、ラット及びイヌともに消化器系の症状（摂食量の減少、体重減少、異常便及び嘔吐⁴⁸⁾）が認められた。なお、ラット及びイヌともに認められた流涎について、発現時期/頻度と薬物動態との関連は認められず、ラット及びイヌの2週間静脈内投与毒性試験⁴⁹⁾では流涎が認められなかったことから、中枢への影響である可能性は低く、投与液の苦味による影響であると申請者は説明している。また、回復性試験は実施されていないが、肝胆道系で認められた毒性所見の程度は軽度であり、肝臓及び胆嚢上皮は再生能を有することから回復が予測されると申請者は説明している。以上より、反復投与毒性試験の無毒性量（ラット 6 カ月間試験：120mg/kg/日、イヌ 9 カ月間試験：15mg/kg/日）における本薬の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵⁰⁾は、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵¹⁾の 8.3 倍（ラット）及び 2.9 倍（イヌ）であった。

1) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.4）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（媒体）、40、100 及び 250mg/kg/日が 1 カ月間経口投与された。100mg/kg/日以上で流涎、250mg/kg/日群で軟便、粘液便、餌こぼしの増加、体重増加抑制/一過性の体重減少、白血球数、リンパ球数、単球数及び好塩基球数の増加、網状赤血球数の減少、血清中総ビリルビンの増加並びに肝臓重量の増加が認められた。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

2) ラット 6 カ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.5）

SD ラット（各群雌雄各 15 例）に本薬 0（媒体）、60、120 及び 360mg/kg/日が 6 カ月間経口投与⁵²⁾された。360mg/kg/日群では死亡例⁵³⁾が認められ、これらの動物では糞便/尿汚れ、便性状の変化（無形/粘液便）、糞便の減少又は無便、摂餌量の減少、体重減少、消瘦/円背位、皮膚弾力の低下、鼻口部からの赤色物等が認められた。生存例では、60mg/kg/日以上で流涎、360mg/kg/日群で糞便/尿汚れ、便性状の変化（無形/粘液便）、体重増加抑制/一過性の体重減少、摂餌量の減少、白血球数、リンパ球数及び好中球数の増加、血清中総タンパク及びグロブリンの減少、血清中アルブミン/グロブリン比、ALT、ALP、リン及び総ビリルビンの増加、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。以上より、無毒性量は 120mg/kg/日と判断された。

⁴⁸⁾ 嘔吐はイヌのみで認められた。

⁴⁹⁾ CTD4.2.3.2.6 及び CTD4.2.3.2.11

⁵⁰⁾ ラット：209 μ M $\cdot$ h 及びイヌ：72.3 μ M $\cdot$ h（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）吸収、2）反復投与試験（トキシコキネティクス）」の項参照）

⁵¹⁾ 日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与したときの AUC₀₋₁₂（「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＞（2）C 型慢性肝炎患者における検討、1）日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験」の項参照）から算出された AUC₀₋₂₄（25.3 μ M $\cdot$ h）。

⁵²⁾ 360mg/kg/日群（雄）では死亡率の高い傾向が認められたことから、投与 13 週に同群（雄）の試験が早期終了された。

⁵³⁾ 死亡発見例：雄 2/15 例（投与 5 週又は 9 週）、雌 1/15 例（投与 9 週）、早期屠殺例：雄 5/15 例（投与 7 週～12 週）、雌 6/15 例（投与 9 週～26 週）

3) イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（媒体）、15、30 及び 250mg/kg/日が 1 カ月間経口投与された。250mg/kg/日群で死亡例（雌 1 例）が認められ、嘔吐、体重減少、摂餌量の減少/不規則な摂餌、液状便、並びに好中球数、血清中尿素窒素及び総ビリルビンの増加等が認められた。生存例では 15mg/kg/日以上群で流涎、250mg/kg/日群で嘔吐、体重減少、摂餌量の減少、液状便、並びに好中球数、血清中ナトリウム及び塩素の増加が認められた。以上より、無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.10)

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に本薬 0（媒体）、5/10⁵⁴⁾、15、45/30 及び 150/75⁵⁵⁾ mg/kg/日が 9 カ月間経口投与された。150/75mg/kg/日群では死亡例⁵⁶⁾（150mg/kg 投与時：雌雄各 1 例、75mg/kg 投与時：雌 2 例）が認められた。これらの動物では、肝細胞の変性/単細胞壊死、胆嚢の壊死、腎尿細管の拡張等が認められた。生存例では、45/30mg/kg/日以上群で流涎、嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制/体重減少、液状便、血清中 ALP、AST、ALT 及び総ビリルビンの増加、肝細胞の多巣性壊死、胆嚢上皮の空胞化、150/75mg/kg/日群で胆管の空胞化が認められた。以上より、無毒性量は 15mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

(4) がん原性試験

ラット 2 年間及び CB6F1-TgrasH2 マウス（以下、「rasH2 マウス」）6 カ月間の経口投与ががん原性試験が実施された。腫瘍性病変は認められず、無発がん量（ラット：120mg/kg/日、rasH2 マウス：300mg/kg/日）における血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵⁷⁾ は、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵¹⁾ の 10.7 倍（ラット）及び 11 倍（rasH2 マウス）であった。

1) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

SD ラット（各群雌雄各 50 例）に本薬 0（媒体）⁵⁸⁾、30、60 及び 120mg/kg/日が 2 年間経口投与された。腫瘍性病変は認められなかった。120mg/kg/日群の雄における生存率⁵⁹⁾ に低下が認められたが、

⁵⁴⁾ 150/75mg/kg/日群が早期屠殺されたため、5mg/kg/日群が追加設定されたが、血漿中濃度が低かったことから投与 7 週に 10mg/kg/日に変更された。

⁵⁵⁾ 死亡及び一般状態の悪化が認められたことから、投与 3 週に用量を 75mg/kg/日に減量して投与を継続したが、その後も投薬に関連した死亡が認められたことから、投与 6 週に同群の生存例が早期屠殺された。

⁵⁶⁾ 死亡例のうち 3 例は肝毒性による死亡であると判断された。肝細胞の変性及び単細胞壊死の認められなかった 1 例（投与 6 週に死亡）については死因が不明であると申請者は説明している。

⁵⁷⁾ ラットにおける投与 27 週の AUC₀₋₂₄ は 270µM・h であり、rasH2 マウスにおける投与 4 週の AUC₀₋₂₄ は雌で 278µM・h、雄で 290µM・h（CTD4.2.3.4.2.1）であった。

⁵⁸⁾ 2 群が設定された。

⁵⁹⁾ 媒体（2 群）、本薬 30、60 及び 120mg/kg/日群の順に、雄でそれぞれ 60%、70%、78%、58%、46%、雌でそれぞれ 58%、68%、62%、56%、54%であった。

試験実施施設における背景データの範囲内であること、流涎以外に投与に関連した変化は認められなかったこと、病理組織学的検査で死因と考えられる所見の発現頻度に媒体対照群と明らかな差は認められなかったこと等から、120mg/kg/日群の雄で認められた生存率の低下は投与に関連したものではないと判断された。以上より、腫瘍性病変は認められず、ラットに対する本薬の無発がん量は 120mg/kg/日と判断された。

2) rasH2 マウスの 6 カ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2.2)

rasH2 マウス (各群雌雄各 25 例) に本薬 0 (媒体)⁶⁰⁾、75、150 及び 300mg/kg/日が 6 カ月間経口投与⁶¹⁾された。生存率への影響は認められず、300mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。腫瘍性病変は認められず、非腫瘍性病変として 75mg/kg/日以上群で胆嚢における炎症を伴う過形成、150mg/kg/日以上群で十二指腸における陰窩の過形成、300mg/kg/日群で前胃粘膜における肥厚、びらん、潰瘍及び過形成並びに前胃粘膜下層における炎症が認められた。これらの非腫瘍性病変は、持続的な刺激⁶²⁾/炎症⁶³⁾に続発したものと考えられ、所見の程度はごく軽度～軽度であるため回復性が予測される変化であると申請者は説明している。以上より、rasH2 マウスに対する本薬の無発がん量は 300mg/kg/日と判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

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、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラットの雄親動物では体重増加抑制、ウサギ母動物では早期屠殺、液状便、体重及び摂餌量の減少が認められた。雌雄親動物の生殖能、胚・胎児の発生、出生児の生後発育及び生殖能に及ぼす影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 120mg/kg/日、ウサギ: 240mg/kg/日) の血漿中暴露量 (AUC₀₋₂₄)⁶⁴⁾ は、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量 (300mg BID) を投与した際の血漿中暴露量 (AUC₀₋₂₄)⁵¹⁾ の 3.8 倍 (ラット) 及び 2 倍 (ウサギ) であった。なお、臨床において本剤と併用される PegIFN 及び RBV のうち、RBV では催奇形性が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して使用しないことを添付文書で注意喚起する予定とされている。

1) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雌ラットの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 20 例) に本薬 0 (媒体)、60、120 及び 250mg/kg/日が交配前 14 日から妊娠 7 日目まで経口投与された。雌親動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は雌親動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚発生に対して 250mg/kg/日と判断された。

⁶⁰⁾ 2 群が設定された。

⁶¹⁾ 陽性対照としてウレタン 1000mg/kg (投与 1、3 及び 5 日の計 3 回) が腹腔内投与された。

⁶²⁾ 刺激の原因として、本薬が局所に高濃度存在すること [本薬はウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験 (CTD 4.2.3.6.1) により軽度の刺激性物質と判断されている] 又は本薬の析出物による可能性があると申請者は説明している。

⁶³⁾ rasH2 野生型マウスの 1 カ月間経口投与探索毒性試験 (CTD 4.2.3.7.3.1) 及びマウス 3 カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2.2) において胆嚢の炎症が認められた。

⁶⁴⁾ ラットにおける妊娠 15 日の AUC₀₋₂₄ は 95.0µM・h であり、ウサギにおける妊娠 15 日の AUC₀₋₂₄ は 49.9µM・h であった。

② 雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.2)

SD ラット (各群雄 20 例) に本薬 0 (媒体)、60、120 及び 250mg/kg/日 が交配前 15 日から剖検日前日まで約 6 週間経口投与された。雄親動物では 120mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制が認められたが、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、無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 60mg/kg/日、雄親動物の生殖能及び初期胚発生に対して 250mg/kg/日 と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラット (媒体群: 雌 24 例、本薬群: 各群雌 28 例) に本薬 0 (媒体)、60、80 及び 120mg/kg/日⁶⁵⁾ が妊娠 6 日から 20 日まで経口投与された。母動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 120mg/kg/日 と判断された。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.5)

妊娠 Dutch Belted ウサギ (各群雌 26 例) に本薬 0 (媒体)、60、120 及び 240mg/kg/日⁶⁶⁾ が妊娠 7 日から 20 日まで経口投与された。母動物について、240mg/kg/日 群では過度の体重減少が認められたことから早期屠殺 (7 例) された。また、同群では液状便、体重及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 120mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 240mg/kg/日 と判断された。

3) ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラット (媒体群: 雌 24 例、本薬群: 各群雌 28 例) に本薬 0 (媒体)、80、120 及び 180mg/kg/日 が妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与された。母動物について、180mg/kg/日 群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児 (F₁) に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 120mg/kg/日、出生児 (F₁) の発達及び生殖能に対して 180mg/kg/日 と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本薬の臨床適用経路は経口投与であり、局所刺激性は経口投与による毒性試験で評価されているが、本薬の静脈内投与臨床試験を支持するためにラット及びイヌの 2 週間静脈内投与毒性試験⁶⁷⁾、本薬製造時の安全性評価の一環として、ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験⁶⁸⁾、マウスの局所リンパ節試験⁶⁹⁾ 及びウサギの皮膚一次刺激性試験⁷⁰⁾ が実施された。ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験において本薬は軽度の刺激性物質と分類されたが、その他の試験では投与部位及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

⁶⁵⁾ ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験 (CTD4.2.3.5.2.1) では 240mg/kg/日以上 の群に毒性 (体重及び摂餌量の減少) が認められたため、軽度の母動物毒性が認められると予想される当該用量が選択された。

⁶⁶⁾ ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験 (CTD4.2.3.5.2.4) では 360mg/kg/日以上 の群に毒性 (体重及び摂餌量の減少、無形便) が認められたため、当該用量が設定された。

⁶⁷⁾ CTD4.2.3.2.6 及び CTD4.2.3.2.11

⁶⁸⁾ CTD4.2.3.6.1

⁶⁹⁾ CTD4.2.3.6.2

⁷⁰⁾ CTD4.2.3.6.3

(7) その他の毒性試験

rasH2 マウスを用いたがん原性試験において、胆嚢における非腫瘍性病変（炎症を伴う過形成）が低用量群から認められたため（＜提出された資料の概略＞（4）がん原性試験、2）rasH2 マウスの6カ月間経口投与がん原性試験」の項参照）、当該病変の発現機序を検討する試験が実施された。

1) rasH2 野生型マウスの1カ月間経口投与探索毒性試験（参考 4.2.3.7.3.1、参考 4.2.3.7.3.2）

rasH2 野生型マウス（各群雄 25 例）に本薬 0（媒体）、75 及び 450mg/kg/日が1カ月間経口投与された。450mg/kg/日群では、体重増加抑制、血清中グルコース、コレステロール、トリグリセリド及びビリルビンの増加が認められた。透過型電子顕微鏡を用いて、対照群（2 例）及び 450mg/kg/日群（3 例）の胆嚢を検査した結果、450mg/kg/日群では胆嚢の粘膜下組織及び胆嚢上皮に炎症細胞（好中球及びマクロファージ）が認められた。最終投与の 1.5 時間後に肝臓、胆嚢、血漿、血清及び胆嚢を採取し、胆汁酸組成の変化並びに肝臓、血漿、胆汁及び胆嚢中の本薬濃度を測定した結果、胆汁では 450mg/kg/日群でタウロコール酸⁷¹⁾の増加（2 倍未満）が認められた。胆汁中、胆嚢中、肝臓中及び血漿中の本薬濃度は、450mg/kg/日群で、それぞれ 1820µM、599µM、353µM 及び 32.2µM、75mg/kg/日群で、それぞれ 566µM、281µM、177µM 及び 2.11µM であり、胆汁中で最も高く、血漿中で低かった。さらに微分干渉顕微鏡及び蛍光イメージングを用いた胆汁の評価では 75mg/kg/日群及び 450mg/kg/日群で胆汁中に粒子が認められた。本薬の水への溶解度は■■■µM⁷²⁾であることから、rasH2 マウスの胆汁で本薬は析出する可能性があり、局所刺激による胆嚢の炎症を惹起した可能性があるとして申請者は説明している。

2) 併用投与毒性試験

臨床において本剤は PegIFN 及び RBV と併用されるが、各薬剤の薬理、薬物動態及び毒性プロファイルを踏まえると、新たな毒性学的懸念が生じる可能性は低く、本薬、PegIFN 及び RBV を用いた併用投与毒性試験は実施されなかった。なお、本薬と PegIFN/RBV の消化管毒性に重複が認められること、国内第Ⅲ相試験（043 試験）ではプラセボ群（プラセボ及び PegIFN/RBV 投与群）と比較して、本剤投与群（本剤及び PegIFN/RBV 投与群）で胃腸障害の有害事象発現率の増加⁷³⁾が認められたことから（「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、＜提出された資料の概略＞（2）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」の項参照）、添付文書において注意喚起を行うとともに、市販後調査等によるリスク管理を行う予定であると申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 毒性所見の回復性について

機構は、反復投与毒性試験において回復群の設定又は回復性試験が実施されていないことから、認められた毒性所見の回復性について申請者に説明を求めた。

⁷¹⁾ 胆汁酸成分で最も高濃度の成分。

⁷²⁾ CTD3.2.S.1.3

⁷³⁾ 国内第Ⅲ相試験（043、044 及び 045 試験併合）において高頻度（20%以上）に胃腸障害（嘔吐、悪心及び下痢）が認められた。

申請者は、以下のように説明した。

反復投与毒性試験では主な毒性として死亡、体重減少又は体重増加抑制（マウス、ラット及びイヌ）、異常便（ラット及びイヌ）、肝細胞壊死（マウス及びイヌ）、胃・小腸・大腸・心臓における空胞化/変性（マウス）、肝細胞の空胞変性/単細胞壊死、胆管/胆嚢上皮の空胞化、胆嚢上皮の壊死並びに血清中 ALT、AST 及び ALP の増加（イヌ）が認められた。これらの所見は日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵¹⁾ に対して、マウスで 60 倍⁷⁴⁾、ラットで 57 倍⁷⁵⁾、イヌで 29 倍⁷⁶⁾ 以上となる用量で認められている。また、イヌで認められた肝胆道系への影響（多巣性肝細胞壊死及び胆嚢上皮の空胞化）は、肝酵素値の増加に関連して発現したごく軽度の所見であり、ごく軽度の多巣性肝細胞壊死であれば肝臓の正常機能により再生すると考えられていること⁷⁷⁾、胆嚢上皮の空胞化は、細胞の変性過程の初期段階を典型的に示していると考えられるが、原因物質である本薬が除去されれば回復する⁷⁸⁾ と考えられていることを踏まえると、これらの肝胆道系への影響は回復性が予測される。以上より、反復投与毒性試験で認められた毒性所見は、『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 24 年 8 月 16 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）』に記載された、臨床的に意味があるとは考えられない高暴露量で認められる所見又は重篤となる前の初期段階でヒトにおいてモニター可能で回復性が予測される所見に該当するため、投与期間終了後の休薬期間を設けた毒性試験の実施は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

（2）肝胆道系の毒性について

機構は、イヌ及び rasH2 マウスで認められた肝胆道系における所見⁷⁹⁾ について、発現機序及びヒトにおける安全性上の懸念の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

イヌで認められた肝胆道系への影響について、発現機序は明らかでないが、回復性が予測される所見であること、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵¹⁾ の 29 倍⁷⁶⁾ 以上となる用量で認められたこと、肝酵素（ALT、AST 及び ALP）や総ビリルビンの増加と関連して発現が認められるため、臨床使用時のモニターが可能と考えられることを踏まえると（「（1）毒性所見の回復性について」の項参照）、ヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。なお、イヌ糞中で認められた酸化代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M5a 及び

⁷⁴⁾ マウス 5 日間経口投与トキシコキネティクス試験（CTD4.2.3.2.1）における 500 及び 900mg/kg/日群の AUC₀₋₂₄（514 及び 2600µM・h）から、700mg/kg/日を投与したときの AUC₀₋₂₄を推定し、算出された。

⁷⁵⁾ ラット 6 カ月間経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.5）における 360mg/kg/日群の AUC₀₋₂₄ [雄：1430µM・h（12 週投与後）、雌：2350µM・h（26 週投与後）] から算出された。

⁷⁶⁾ イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.10）における 45/30mg/kg/日群の AUC₀₋₂₄（723µM・h）から算出された。

⁷⁷⁾ Michalopoulos GK, *J Cell Physiol*, 213: 286-300, 2007

⁷⁸⁾ Kumar V et al, *Robbins and cotran pathologic basis of disease (8th edition)*: 3-42, 2010、Haschek WM et al, *Fundamentals of Toxicologic Pathology (2nd edition)*: 9-42, 2010

⁷⁹⁾ イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験、4）イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験」の項参照）で肝細胞の多巣性壊死及び胆嚢上皮の空胞化（安全域：2.9 倍）、rasH2 マウスの 6 カ月間経口投与がん原性試験（「＜提出された資料の概略＞（4）がん原性試験、2）rasH2 マウスの 6 カ月間経口投与がん原性試験」の項参照）で胆嚢の炎症/過形成（安全域：1 倍未満）が認められた。

M7a)⁸⁰⁾の生成量は投与量の7%未満であることから、肝胆道系毒性の発現に寄与している可能性は低いと考える。rasH2 マウスで認められた胆嚢の炎症及び過形成について、本薬又は本薬の析出物に起因する局所刺激性に伴う変化であると考えが（「＜提出された資料の概略＞（7）その他の毒性試験、1）rasH2 野生型マウスの1カ月間経口投与探索毒性試験」の項参照）、日本人C型慢性肝炎患者に本剤の申請用法・用量（300mg BID）を投与した際の血漿中暴露量（AUC₀₋₂₄）⁵¹⁾の11倍となる用量まで腫瘍性病変は認められておらず（「＜提出された資料の概略＞（4）がん原性試験」の項参照）、過形成については回復性が予測される所見であると考えため、当該所見がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

さらに、本剤の国内第Ⅲ相試験（043、044 及び 045 試験併合）における肝胆道系の有害事象⁸¹⁾発現率はいずれも10%未満⁸²⁾であることを踏まえると、本剤をC型慢性肝炎患者に24週間投与することにより、イヌ及びマウスで認められた肝胆道系への影響がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

毒性学的観点からは申請者の説明を受け入れ可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験においても、本剤投与群とプラセボ群で肝胆道系の有害事象の発現率に特段の差異はないことから、ヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考えるとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。

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＞

本申請に際し、臨床試験で使用した本薬の製剤の崩壊及び溶出試験1試験⁸³⁾、相対的BA比較試験4試験⁸⁴⁾、絶対的BA試験1試験及び食事の影響試験1試験の成績が提出された。ヒト血漿中及び尿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（定量下限 血漿中：0.025～1ng/mL、尿中：200ng/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幾何平均で示している。

（1）経口投与時の絶対的BA試験（5.3.3.4.2：015試験＜2008年12月～2009年2月＞）

外国人健康成人男女（薬物動態評価例数10例）を対象に、本薬単回経口投与時の絶対的BAの推定

⁸⁰⁾ イヌ糞中において、他の酸化型代謝物（M6、M7、M8、M9 及び M10）も認められたが、これらの代謝物は、ラット糞中에서도認められた（「（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）代謝、2）*in vivo* 代謝」の項参照）。ラットでは検討した最高用量 360mg/kg/日まで肝胆道系毒性は認められておらず、これらの代謝物は肝胆道系毒性に寄与しないと判断されている。

⁸¹⁾ 器官別大分類の「肝胆道系障害」及び「臨床検査」のALT、AST、ALP、抱合ビリルビン、血中ビリルビン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加。

⁸²⁾ プラセボ群と比較して本剤投与群での発現率が高かった事象として肝機能異常（本剤投与群：4.9%、プラセボ群：4.1%、以下同様）、胆石症（0.7%、0%）、高ビリルビン血症（0.3%、0%）、抱合ビリルビン増加（4.2%、2%）、血中ビリルビン増加（8.7%、7.1%）が認められている。

⁸³⁾ 国内第Ⅲ相試験製剤〔PMF ████████〕製剤〕と市販予定製剤は生物学的に同等であることが示された。

⁸⁴⁾ 日本人及び外国人健康成人を対象とした試験において、第Ⅰ相試験製剤（FFP製剤）及び第Ⅱ相試験製剤（pPMF製剤）の類似性が示された（CTD5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2）。その他、FFP製剤と本薬のフィルムコーティング錠、又は液体充てんカプセルのBA比較試験が実施された。

を目的として、3期クロスオーバー試験が実施された⁸⁵⁾。本薬 100mg 及び 600mg を単回経口投与したときの絶対的 BA は、それぞれ 8.0 及び 33.0%であった。なお、本薬の ²H 標識体 10mg を単回静脈内投与⁸⁶⁾ したときの血漿クリアランス及び分布容積は 38.4L/h 及び 41.9L であった。

(2) 食事の影響試験 (5.3.1.1.2 : 049 試験<2012 年 10 月～2012 年 11 月>)

日本人健康成人男女 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、PMF (無水物) 製剤⁸⁷⁾ 300mg を単回経口投与したときの食事の影響の検討を目的とした 2 剤×2 期クロスオーバー試験が実施された⁸⁸⁾。空腹時及び標準的朝食 (681kcal、脂肪 8.7g) 摂取後に本薬を投与したときの最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) 及び投与開始から無限時間までの薬物濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-∞}」) の幾何平均比 [90% 信頼区間] (食後投与/空腹時投与) は、それぞれ 1.47 [1.15, 1.89] 及び 1.34 [1.13, 1.58] であった。最高血漿中濃度到達時間 (以下、「T_{max}」) 及び消失半減期 (以下、「t_{1/2}」) は同程度であった。

<審査の概略>

機構は、提出された生物薬剤学試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(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、国内第 I 相試験 7 試験 (薬物相互作用試験 2 試験を含む)、海外第 I 相試験 22 試験 (薬物相互作用試験 8 試験を含む)、国内第 II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 2 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載する。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「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) 代謝及び (5) 薬物動態学的相互作用」の項に記載した。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは幾何平均で示している。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.3 : 008 試験<2007 年 11 月～2008 年 1 月>)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬の FFP 製剤 40～1000mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された⁸⁹⁾。結果は、表 12 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は用量比を上回って増加した。

⁸⁵⁾ 第 1 期及び第 2 期では、本薬の非標識体 100 又は 600mg が単回経口投与され、その 1.75 時間後に本薬の ²H 標識体が 10mg 静脈内投与された。第 3 期では本薬の ²H 標識体 10mg 及び非標識体 10mg が併用単回静脈内投与された。なお、各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間が設定された。

⁸⁶⁾ 本薬 100mg 経口併用投与時。

⁸⁷⁾ 崩壊及び溶出試験により、市販予定製剤と生物学的に同等であることが示されている (市販予定製剤との違いは軟カプセル中の着色剤の添加量がわずかに異なるのみである)。

⁸⁸⁾ 各投与期の間には少なくとも 3 日間の休薬期間が設定された。

⁸⁹⁾ パネル A の被験者には本薬 40、200、600 及び 1000mg 又はプラセボ、パネル B の被験者には、本薬 75、400 及び 800mg 又はプラセボが投与された。なお、各投与期の間には少なくとも 4 日間の休薬期間が設定された。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 12 日本人健康成人に本薬を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (μM)	AUC _{0-∞} (μM・h)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)
40mg	6	0.0203 [0.0146, 0.0282]	0.0705 [0.0547, 0.0909]	1.5 [1.0, 2.0]	5.89 (18)
75mg	6	0.0829 [0.0594, 0.116]	0.174 [0.135, 0.225]	1.0 [0.5, 2.0]	6.89 (47)
200mg	6	0.319 [0.229, 0.444]	0.933 [0.724, 1.20]	1.8 [1.5, 3.0]	5.96 (22)
400mg	6	1.59 [1.14, 2.22]	3.15 [2.44, 4.06]	2.0 [1.5, 3.0]	4.59 (25)
600mg	6	3.74 [2.69, 5.20]	8.82 [6.85, 11.4]	3.0 [2.0, 4.0]	4.13 (6)
800mg	6	6.35 [4.55, 8.87]	16.6 [12.9, 21.5]	3.0 [3.0, 6.0]	4.14 (20)
1000mg	6	9.44 [6.79, 13.1]	30.5 [23.7, 39.3]	4.0 [3.0, 4.0]	4.27 (40)

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 中央値 [範囲]、b) 幾何平均 (CV%)

2) 日本人健康成人を対象とした第 I 相反復投与及び日本人健康中年/高齢者を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1.5 : 013 試験<2008 年 3 月~2008 年 6 月>)

若年 (20~45 歳) の日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬の FFP 製剤 200、400 及び 600mg を 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 又は 800mg を 1 日 1 回 (以下、「**QD**」) 7 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された⁹⁰⁾。結果は表 13 のとおりであり、反復投与したときの投与開始から 12 時間又は 24 時間までの AUC (以下、「**AUC₀₋₁₂**」又は「**AUC₀₋₂₄**」) の累積係数 (第 7 日/第 1 日) は、200~600mg **BID** では 1.4~1.9、800mg **QD** では 1.1 であった。

表 13 日本人健康成人に本薬を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (第 7 日)

投与量	例数	C _{max} (μM)	AUC (μM・h) ^{a)}	T _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{c)}
200mg BID	6	0.546 [0.348, 0.856]	1.43 [0.967, 2.11]	1.5 [1.0, 4.0]	2.51 (8)
400mg BID	6	2.22 [1.43, 3.45]	4.76 [3.31, 6.83]	2.0 [1.5, 3.0]	2.02 (16)
600mg BID	6	4.64 [2.96, 7.28]	12.3 [8.49, 17.9]	2.0 [2.0, 3.0]	1.63 (12)
800mg QD	6	6.13 [3.94, 9.54]	17.0 [9.04, 31.8]	3.0 [2.0, 4.0]	3.24 (3)

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 200~600mg **BID** 投与時は AUC₀₋₁₂、800mg **QD** 投与時は AUC₀₋₂₄ が算出された。

b) 中央値 [範囲]、c) 幾何平均 (CV%)

中年 (46~64 歳) 及び高齢 (65 歳~80 歳) の日本人健康成人男女 (薬物動態評価例数各 6 例) を対象に、本薬の FFP 製剤 200 及び 600mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討された⁹¹⁾。結果は表 14 のとおりであり、中年者よりも高齢者で高い暴露量を示した。

⁹⁰⁾ パネル A の被験者には本薬 200mg **BID** 及び 600mg **BID** 又はプラセボ **BID**、パネル B の被験者には本薬 400mg **BID** 及び 800mg **QD** 又はプラセボ **BID** 及び **QD** が投与された。なお、各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間が設定された。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

⁹¹⁾ 200mg 又はプラセボを単回投与後、7 日間の休薬期間の後、本薬 600mg 又はプラセボが単回投与された。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 14 中年者及び高齢者に本薬を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（第 7 日）

投与量		例数	C _{max} (μM)	AUC _{0-∞} (μM・h)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	高齢者/中年者 幾何平均比 [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
200mg	高齢者	6	0.931 [0.524, 1.65]	2.16 [1.37, 3.41]	1.5 [0.5, 3.0]	5.7 (44)	1.62 [0.83, 3.17]	1.73 [1.01, 2.96]
	中年者	6	0.575 [0.323, 1.02]	1.25 [0.784, 1.98]	1.75 [1.0, 3.0]	6.2 (44)		
600mg	高齢者	6	6.84 [3.85, 12.1]	17.2 [10.9, 27.2]	2.0 [2.0, 3.0]	4.0 (19)	2.92 [1.49, 5.71]	2.02 [1.18, 3.46]
	中年者	6	2.34 [1.32, 4.17]	8.54 [5.37, 13.6]	3.0 [2.0, 6.0]	3.9 (35)		

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 中央値 [範囲]、b) 幾何平均 (CV%)

3) 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 : 002 試験<2007 年 1 月～2007 年 8 月>、参考 5.3.3.1.8 : 035 試験<2010 年 6 月～2010 年 11 月>）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 30 例）を対象に、本薬の FFP 製剤 100～800mg BID を 14 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された⁹²⁾。投与 14 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は表 15 のとおりであり、用量比を上回る増加を示した。反復投与後の AUC₀₋₁₂ の累積係数（第 14 日/第 1 日）は、1.5～1.9、T_{max}（中央値）は 1～2.5 時間、t_{1/2} は 3.8～5.4 時間であった。

表 15 外国人健康成人に本薬を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（第 14 日）

投与量	例数	C _{max} (μM)	AUC ₀₋₁₂ (μM・h)
100mg BID	6	0.121 [0.076, 0.193]	0.332 [0.221, 0.500]
200mg BID	6	0.499 [0.313, 0.797]	1.08 [0.719, 1.63]
400mg BID	6	1.48 [0.930, 2.37]	3.31 [2.20, 4.99]
600mg BID	6	2.02 [1.27, 3.22]	5.91 [3.92, 8.89]
800mg BID	6	5.58 [3.50, 8.91]	14.9 [9.87, 22.4]

幾何平均 [95%信頼区間]

外国人健康成人男女（薬物動態評価例数 23 例）に対し、本薬の FFP 製剤 800～1600mg BID を 3 日間反復経口投与（第 3 日のみ QD 投与）したときの薬物動態が検討された。投与 3 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は表 16 のとおりであった⁹³⁾。

表 16 外国人健康成人に本薬を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（第 3 日）

投与量	例数	C _{max} (μM)	AUC ₀₋₁₂ (μM・h)
800mg BID	6	6.06 [3.10, 11.8]	16.2 [8.36, 31.6]
1000mg BID	6	9.15 [4.69, 17.9]	30.9 [15.9, 60.1]
1200mg BID	5	15.1 [7.43, 30.5]	53.6 [26.8, 107]
1400mg BID	4	22.1 [10.1, 48.4]	75.8 [35.2, 164]
1600mg BID	2 ^{a)}	30.6, 52.2	192, 332

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 2 例のそれぞれの実測値。

4) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（4.2.2.4.5、4.2.2.5.2、参考 5.3.3.1.4 : 012 試験<2008 年 4 月～2008 年 5 月>）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に本薬の ¹⁴C 標識体 575mg を空腹時単回経口投与したときのマスバランスが検討された。血漿中放射能の 93%が未変化体として存在し、血漿中に代謝物は認められなかった。投与後 96 時間までに投与放射能の 93.3%が糞中から回収され、投与後

⁹²⁾ 第 1 日及び第 14 日に本薬又はプラセボを QD 投与、第 2 日から第 13 日まで BID 投与された。

⁹³⁾ 本試験において、1600mg BID 投与群では、高ビリルビン血症、回転性めまい及び下痢の各 1 例が中止され、ほとんどの被験者で胃腸障害及び神経系障害が認められたことから、良好な忍容性は得られなかった。1400mg BID 投与群では、1 例が高ビリルビン血症により中止されたが、800～1400mg BID 投与群では、ほとんどの有害事象は軽度で、発現頻度も用量間で大きな差異はなかったことから、良好な忍容性が認められたと判断された。また、本薬との因果関係がありと判定された有害事象は、いずれも可逆的で管理可能であった。

168 時間までに投与放射能の 96%が回収された（尿中 0.4%、糞中 95.5%）。糞中放射能の 23.1%が未変化体、64%が酸化型代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M5a、M6、M7、M7a、M8、M9 及び M10）、6.2%が最終加水分解産物（M14）であり、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。

(2) C 型慢性肝炎患者における検討

1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4：016 試験＜2009 年 5 月～2012 年 2 月＞）

ペグインターフェロン（以下、「PegIFN」）製剤及びリバビリン（以下、「RBV」）による前治療後に再燃⁹⁴⁾した日本人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態解析コホート 14 例（AUC 評価例）〕を対象に、PegIFNα-2a 及び RBV 併用下で、本薬の pPMF 製剤 100、300 及び 600mg BID を 28 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態解析コホートにおける薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり⁹⁵⁾、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量比を上回って増加した。第 1 日～第 28 日のトラフ濃度の推移より、血漿中濃度は投与 7 日以内に定常状態に到達すると推察された。

表 17 日本人 C 型慢性肝炎患者に本薬を PegIFNα-2a/RBV 併用下で反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（第 28 日）

投与量	例数	C_{max} (μM)	AUC_{0-12} (μM・h)	T_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}
100mg BID	5	0.686 [0.398, 1.18]	1.89 [1.13, 3.17]	1.0 [0.5, 2.0]	4.1 (1.4)
300mg BID	4	4.78 [2.60, 8.79]	12.7 [7.12, 22.6]	1.5 [1.0, 3.0]	2.3 (0.8)
600mg BID	5	9.43 [5.47, 16.3]	39.6 [22.3, 70.6] ^{c)}	3.0 [2.0, 3.3]	1.6 (0.3) ^{c)}

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 (Pseudo 標準偏差)、c) 4 例

2) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.2：007 試験＜2008 年 8 月～2010 年 4 月＞）

未治療の外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態評価例数 26 例（AUC 評価例）〕を対象に、PegIFNα-2a 及び RBV 併用下で、本薬の FFP 製剤 300 及び 600mg BID 並びに 600 及び 800mg QD を 28 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は表 18 のとおりであった。

表 18 外国人 C 型慢性肝炎患者に本薬を PegIFNα-2a/RBV 併用下で反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（第 28 日）

投与量	例数	C_{max} (μM)	AUC (μM・h) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	$t_{1/2}$ (h) ^{c)}
300mg BID	7	2.09 [1.18, 3.69]	5.15 [2.73, 9.72]	1.5 [1.0, 2.0]	-
600mg BID	7	7.95 [4.50, 14.0]	23.4 [12.4, 44.1]	3.0 [1.5, 4.0]	-
600mg QD	7	6.25 [3.38, 11.5]	17.8 [9.88, 31.9]	2.0 [1.5, 3.0]	3.6 (0.5)
800mg QD	5	5.08 [2.40, 10.8]	14.8 [7.19, 30.3]	2.5 [2.0, 3.0]	3.8 (0.6)

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 300 及び 600mg BID 投与時は AUC_{0-12} 、600 及び 800mg QD 投与時は AUC_{0-24} が算出された。

b) 中央値 [範囲]、c) 調和平均 (Pseudo 標準偏差)

(3) 内因性要因の検討：肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.2.1：005 試験＜2009 年 7 月～2010 年 6 月＞）

外国人肝機能障害者⁹⁶⁾（軽度、中等度及び重度：各 10 例）と健康成人⁹⁷⁾ 30 例を対象に、本薬の FFP

⁹⁴⁾ PegIFN 製剤及び RBV 併用療法を完了した患者で、投与期間中に HCV RNA が検出限界以下になり、投与終了後に再燃がみられた患者。

⁹⁵⁾ 600mg BID 投与群において、100mg BID 投与群及び 300mg BID 投与群と比較して、胃腸障害に関連した有害事象（悪心、嘔吐、便秘及び下痢）の発現率が高かったが（「(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＞（1）第Ⅱ相試験」の項参照）、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止につながるものではなく、600mg BID 投与時の安全性は忍容可能と考えたと申請者は説明している。

⁹⁶⁾ Child-Pugh 分類法により分類（クラス A：軽度、クラス B：中等度、クラス C：重度）。

⁹⁷⁾ 人種、年齢、性別及び BMI を軽度、中等度及び重度の肝機能障害者のそれぞれの集団とマッチングされた。

製剤 300mg 又は 200mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。肝機能障害者における薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC は肝機能障害者で健康成人よりも高値であり、重症度に伴い増加した。 $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は健康成人と肝機能障害者で同様であった。

表 19 肝機能障害者に本薬を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	投与量	例数	$C_{\max}$ (μM)	AUC _{0-∞} (μM・h)	肝機能障害者/健康成人 幾何平均比 [90%信頼区間]	
					$C_{\max}$	AUC _{0-∞}
軽度肝機能障害者	300mg	10	0.922 [0.44, 1.94]	2.68 [1.39, 5.18] ^{a)}	1.57 [0.76, 3.24]	1.82 [0.96, 3.43]
中等度肝機能障害者	300mg	10	1.88 [0.88, 4.01]	5.09 [2.21, 11.7]	2.21 [1.21, 4.03]	3.11 [1.60, 6.04]
重度肝機能障害者	200mg	10	2.06 [1.37, 3.12]	7.79 [5.03, 12.0]	6.16 [3.90, 9.71]	8.42 [5.20, 13.6]

幾何平均 [95%信頼区間]

a) 9 例

- (4) 薬物相互作用の検討 (参考 5.3.2.2.1 : 010 試験<2008 年 2 月～2008 年 3 月>、参考 5.3.3.4.1 : 006-MK-3281 試験<2009 年 10 月～2009 年 12 月>、参考 5.3.3.4.3 : 020 試験<2008 年 9 月～2008 年 10 月>、参考 5.3.3.4.4 : 024 試験<2009 年 7 月～2009 年 9 月>、参考 5.3.3.4.5 : 025 試験<2009 年 2 月～2009 年 4 月>、参考 5.3.3.4.6 : 026 試験<2009 年 1 月～2009 年 3 月>、参考 5.3.3.4.7 : 030 試験<2009 年 5 月～2009 年 6 月>、参考 5.3.3.4.8 : 034 試験<2012 年 10 月～2012 年 11 月>、5.3.3.4.9 : 046 試験<2011 年 11 月～2011 年 12 月>、参考 5.3.3.4.10:051 試験<2012 年 12 月～2013 年 3 月>)

本薬と併用薬の薬物相互作用を検討することを目的として、10 試験⁹⁸⁾ が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの非併用時に対する幾何平均比 [90%信頼区間] は表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 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	投与方法		例数 (併用/非併用)	併用時/非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		$C_{\max}$	AUC
ケトコナゾール (経口)	400mg QD	300mg 単回	8/8	5.92 [4.30, 8.15]	9.02 [6.53, 12.5]
リトナビル	100mg BID	300mg 単回	9/10	4.34 [2.93, 6.42]	11.1 [7.88, 15.6]
ジルチアゼム	240mg QD	300mg 単回	10/10	2.02 [1.52, 2.68]	1.95 [1.63, 2.32]
リファンピシン	600mg 単回	300mg 単回	8/8	7.15 [5.90, 8.66]	7.82 [6.22, 9.85]
	600mg QD	300mg BID	8/8	1.26 [0.86, 1.85]	1.22 [0.83, 1.80]

表 21 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	投与方法		例数 (併用/非併用)	併用時/非併用時 幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		$C_{\max}$	AUC
ミダゾラム	2mg 単回	600mg BID	12/12	1.26 [1.14, 1.39]	1.81 [1.56, 2.10]
ジゴキシン	0.5mg 単回	600mg BID	14/14	1.38 [1.20, 1.57]	1.63 [1.43, 1.85]
ロスバスタチン	5mg 単回	300mg BID	12/12	2.88 [2.40, 3.46]	1.22 [1.09, 1.36]
ワルファリン ^{a)}	30mg 単回	600mg BID	12/11	0.94 [0.88, 1.00]	1.09 [1.04, 1.14]
				0.88 [0.83, 0.94]	1.00 [0.97, 1.04]

a) 上段 : R (+) 体、下段 : S (-) 体

- (5) QT/QTc 試験 (5.3.4.1.1 : 011 試験<2012 年 7 月～2013 年 8 月>、参考 5.3.4.1.2)

日本人健康成人男女 (48 例) を対象に、本薬 1650mg、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的とした 3 期クロスオーバー試験が

⁹⁸⁾ 日本人健康成人男性 12 例を対象に本薬とフェニトインの薬物相互作用を検討することを目的とした薬物相互作用試験が実施されたが [034 試験 (CTD5.3.3.4.8)]、フェニトイン反復投与第 8 日～第 11 日の間に 5 例で重篤又は非重篤な有害事象が認められ、中止された。残り 7 例についても、第 11 日に治験責任医師及び治験依頼者により安全性の懸念を考慮した決定に基づき、中止とされたため、フェニトイン併用時の本薬の薬物動態パラメータは測定されなかった (第 1 期として、本薬 750mg を第 1 日に単回経口投与し、3 日以上の上休薬期間の後、第 2 期として、フェニトイン 100mg を第 1～16 日に 1 日 3 回反復経口投与、本薬 750mg を第 15 日の朝にのみ併用投与することと設定されていた)。

実施された⁹⁹⁾。本薬投与後の Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ群との差 [90%信頼区間] の最大値は、投与 3 時間後の 2.58 [0.19, 4.97] msec であった。90%信頼区間の上限が、全ての測定時点で 10msec 以下であり、臨床的に有意な QTc 間隔の延長作用はないと判断された。モキシフロキサシン投与群では、QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの差 [90%信頼区間] は、最大で 19.2 [16.8, 21.6] msec（投与 3 時間後）であった。なお、本薬 1650mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、6.9 μ M 及び 27.6 μ M $\cdot$ h であった¹⁰⁰⁾。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害者への使用について

申請者は、肝機能障害者に対する本剤の使用について、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（「<提出された資料の概略> (3) 内因性要因の検討：肝機能障害者を対象とした薬物動態試験」の項参照）において、本薬の AUC ¹⁰¹⁾ は、健康成人と比較して、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類クラス A）で 1.82 倍、中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類クラス B）で 3.11 倍、重度肝機能障害者（Child-Pugh 分類クラス C）で 8.42 倍に増加したことから、日本人 C 型慢性肝炎患者に対して本剤 300mgBID 投与における肝機能障害の重症度別（軽度、中等度及び重度）の AUC_{0-12} は、それぞれ 23.1、39.5 及び 107 μ M $\cdot$ h と推定される¹⁰²⁾。国内第 II 相試験（016 試験）において日本人 C 型慢性肝炎患者に対して忍容性が確認された用量（600mg BID）を投与したときの AUC_{0-12} （39.6 μ M $\cdot$ h）とこれらの推定値を比較すると、軽度肝機能障害者で低値、中等度肝機能障害者で同程度、重度肝機能障害者で高値を示すと考えられる。しかしながら、日本人 C 型慢性肝炎患者において忍容性が確認された AUC_{0-12} を超えた場合には、有害事象の発現リスクは不明であるものの、外国人健康成人においては AUC_{0-12} 75.8 μ M $\cdot$ h¹⁰³⁾ までの忍容性は確認されていることから、当該暴露量を下回ると想定される患者に対しては、リスクベネフィットバランスを考慮し、本剤の投与が必要と判断される場合には慎重に投与することは可能と考える。以上の国内外臨床試験において得られた暴露量データ及び安全性データの関連を踏まえると、軽度肝機能障害者に対する注意喚起は不要と考え、中等度肝機能障害者に対しては、リスクベネフィットバランスを考慮し、投与が必要と判断される場合には慎重に投与することは可能と考えた。重度肝機能障害者に対しては、推定 AUC を踏まえると、良好な忍容性が得られない可能性があると考えられ、また、重度肝機能障害者の病態を踏まえると、本剤の投与は禁忌として設定することが妥当と判断した。

⁹⁹⁾ 各投与期の間には少なくとも 5 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

¹⁰⁰⁾ 血漿中本薬濃度と QTc 間隔の関連が検討され、血漿中本薬濃度を 51.7 μ M（日本人 C 型慢性肝炎患者に本薬 300mg BID 投与したときの C_{max} の 10.8 倍）まで上昇させた場合でも QTcF のベースラインからの変化量への影響は認められないと説明されている。なお、本薬の C_{max} が 10.8 倍以上増加するような内因性又は外因性要因は認められていない。

¹⁰¹⁾ 安全性及び有効性を反映する暴露の指標として AUC が適切と考えた理由について、申請者は以下のように説明した。国内外の第 I 相試験及び第 II 相試験の結果、異なる集団（日本人及び非日本人、健康成人及び C 型慢性肝炎患者）において、本薬の血漿中濃度の時間的推移は類似しており、 AUC 、 C_{max} 及び投与後 12 時間の薬物濃度の変化には一貫した傾向が認められた。C 型慢性肝炎における有効性には持続的なウイルス抑制が重要であることから、一時点における血漿中濃度を示すパラメータよりも、投与間隔全体での暴露を表す AUC の方がより重要な予測パラメータになると考えた。また、 AUC は C_{max} と一貫した変化を示したことから、安全性についても、 AUC をもとに検討することは可能と考えた。以上より、安全性及び有効性を反映するパラメータとして、 AUC を選択した。

¹⁰²⁾ 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第 II 相試験（016 試験）における本薬 300mg BID 反復経口投与時の AUC_{0-12} （12.7 μ M $\cdot$ h）をもとに算出（「<提出された資料の概略> (2) C 型慢性肝炎患者における検討、1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験」の項参照）。

¹⁰³⁾ 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（035 試験）における、本薬 1400mg BID 反復経口投与時の AUC_{0-12} 。

機構は、以下のように考える。

本剤の申請効能・効果に肝硬変は含まれていないが、医療現場においては高度の線維化を伴う慢性肝炎と肝硬変との区別が容易ではない場合もあり、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対して本剤が投与される可能性もあると考える。肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果及び国内外臨床試験成績から、軽度又は中等度の肝機能障害を有する C 型慢性肝炎患者では、国内第Ⅱ相試験で忍容性が確認された暴露量（600mg BID 投与時の AUC_{0-12} : 39.6 μ M $\cdot$ h）よりも低い又は同程度と推定され、重度肝機能障害を有する C 型慢性肝炎患者では、著しく高い暴露量となることが推定され、良好な忍容性が得られないと考えられることから、軽度肝機能障害者への注意喚起は不要、中等度肝機能障害者への使用は慎重投与、及び重度肝機能障害者への使用は禁忌と設定することは適切であり、医療現場においては、本剤投与の可否について個々の患者の肝機能を踏まえて慎重に判断すべきと考える。

(2) 薬物動態学的薬物相互作用について

1) CYP3A 阻害薬、OATP1B1 及び/又は OATP1B3 阻害薬について

申請者は、CYP 阻害薬、OATP1B1 及び/又は OATP1B3 阻害薬との薬物相互作用について、以下のように説明している。

CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（経口）又はリトナビルとの併用時の本薬の AUC は、非併用時のそれぞれ約 9 倍及び約 11 倍であった。また、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬であるリファンピシン単回投与との併用時における本薬の AUC は、非併用時の約 8 倍であった。日本人 C 型慢性肝炎患者に対する本剤 300mgBID 投与時において、ケトコナゾール、リトナビル及びリファンピシン（単回投与）併用時の本薬の AUC_{0-12} は、それぞれ 115、141 及び 99.3 μ M $\cdot$ h と推定される¹⁰²⁾。当該暴露量は、日本人 C 型慢性肝炎患者及び外国人健康成人で忍容性が確認された暴露量（ AUC_{0-12} 39.6 及び 75.8 μ M $\cdot$ h : 「(1) 肝機能障害者への使用について」の項参照）をいずれも超えており、ケトコナゾール、リトナビル又はリファンピシン（単回投与）と本剤の併用投与は、有害事象の発現リスクが高まり、忍容性が低下する可能性が示唆されたが、外国人健康成人に高用量（800～1600mg BID）の本薬を反復投与した第Ⅰ相試験（035 試験）における 800～1400mg BID 投与群で認められた有害事象⁹³⁾は可逆的で管理可能であったことから、有害事象が生じた場合においても、適切な処置により治療の継続は可能と考える。以上より、これらの薬剤及び同程度の CYP3A 阻害作用や OATP1B1 及び/又は OATP1B3 阻害作用を有する薬剤と本剤の併用は推奨していないが、安全性に配慮しながら使用するよう、併用注意薬として注意喚起することで、潜在的リスクが低下すると考えた。

機構は、以下のように考える。

重度の肝機能障害を有する C 型慢性肝炎患者における AUC_{0-12} は 107 μ M $\cdot$ h と推定されており、申請者は、推定 AUC を踏まえると良好な忍容性が得られない可能性があると考えられると説明していることから、機構は、重度肝機能障害者に対する本剤の投与は禁忌として設定することが妥当と判断した（「(1) 肝機能障害者への使用について」の項参照）。ケトコナゾール（経口）、リトナビル及びリファンピシン（単回投与）との併用において、本薬の AUC_{0-12} は 115、141 及び 99.3 μ M $\cdot$ h と推定され、重度肝機能障害者における AUC と同程度以上であることから、ケトコナゾール（経口）、リトナビル及びこれらと同程度の CYP 阻害作用を有する薬剤、並びにリファンピシン（単回投与）と同程

度の OATP1B1 及び/又は OATP1B3 阻害作用を有する薬剤についても、本剤との併用を禁忌とすることが適切と考える。

なお、ジルチアゼムと本剤の併用については、併用時の本薬の AUC は非併用時の 2 倍であり、日本人 C 型慢性肝炎患者における AUC_{0-12} は $24.8\mu M \cdot h$ と推定され、日本人 C 型慢性肝炎患者において忍容性が確認された暴露量 (AUC_{0-12} : $39.6\mu M \cdot h$) よりも低いことから、ジルチアゼムと同程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用に関して、注意喚起する必要はないと考える。

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。

2) CYP3A 誘導薬について

申請者は、CYP 誘導薬との薬物相互作用について、以下のように説明している。

リファンピシン反復投与との併用時の本薬の AUC は、非併用時の 1.2 倍であったが、リファンピシン反復投与時には、CYP3A 誘導作用のみではなく、リファンピシンの OATP1B 阻害作用が影響すると考えられ¹⁰⁴⁾、当該結果のみで本薬の CYP3A 誘導作用の影響を正確に予測することは困難である。しかしながら、CYP 阻害薬との薬物相互作用試験¹⁰⁵⁾の結果を考慮すると、本薬は感受性の高い CYP3A の基質であることが示されており、本薬の血漿中暴露量はリファンピシンと同程度の CYP3A 誘導薬との併用により 0.2 倍以下に減少することが予測される¹⁰⁴⁾。国内外臨床試験成績を用いたモデル解析¹⁰⁶⁾により、日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤を PegIFN 及び RBV と併用投与したときの SVR24 率を検討したところ、200mg BID 投与時 (300mg BID 投与時の 0.5 倍程度の AUC と推定) の SVR24 率は、300mg BID 投与時の SVR24 率と比較して同程度であり、本薬の AUC が 0.5 倍程度低下した場合においては、有効性は担保可能と考えられる。しかしながら、100mg BID 投与時 (AUC_{0-12} : $1.89\mu M \cdot h$ 、300mg BID 投与時の 0.15 倍) においては、300mg BID 投与時と比較して、有効性の低下及び耐性変異ウイルスの発現増加が示唆された。リファンピシンと同程度の CYP3A 誘導薬との併用により、本薬の AUC は、有効性を担保可能な AUC を大きく下回ることが予測され、本剤の有効性の低下及び耐性変異ウイルスの発現により治療非奏効となる可能性が想定されることから、リファンピシン及びリファンピシンと同程度の CYP3A 誘導作用を有する薬剤¹⁰⁷⁾については、本剤との併用は禁忌とすることとした。

また、リファンピシンよりも弱い CYP 誘導作用を有する薬剤¹⁰⁸⁾については、本薬の暴露量が 0.2 ～0.5 倍に減少することが予測される¹⁰⁴⁾。100mg BID 投与時 (AUC_{0-12} : $1.89\mu M \cdot h$ 、300mg BID 投与時の 0.15 倍) においては、有効性の低下及び耐性変異ウイルスの発現増加が示唆されたものの、SVR24 率は 72%と推定されたことを踏まえると、本薬の暴露量が 0.2～0.5 倍程度に減少した場合においては、一定の有効性は示されると考えたことから、リファンピシンよりも弱い CYP 誘導作用を有する薬剤との併用においては、本剤の効果が全く期待できないような著しい有効性の低下にはつながらないと

¹⁰⁴⁾ Guidance for industry: Drug interaction studies- Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance, 2012

¹⁰⁵⁾ CYP 阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (020 試験) において、本薬の AUC は非併用時の 9 倍に増加した。

¹⁰⁶⁾ 国内外の臨床試験 (004、007、009、016 及び 043 試験) 成績の併合データを用量、投与方法及び被験者集団を反映した経時的なウイルス量及び SVR24 率を予測するモデル (NONMEM ver.7.2.0) に組み込み、未治療の日本人 C 型慢性肝炎患者に本剤を 12 週、PegIFN 及び RBV を 24 週併用投与したときの SVR24 率の用量反応関係が検討され、本剤 100、200、300 及び 600mg BID 投与したときの SVR24 率は、それぞれ 72、77 及び 81 及び 85%と予測された (CTD5.3.4.2.1)。

¹⁰⁷⁾ カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、フェノバルビタール及びセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品

¹⁰⁸⁾ ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル及びエトラピリン

考えており、HCV RNA 量をモニターすることでリスク管理が可能と考え、併用注意とした。

なお、製造販売後の使用成績調査では、併用薬のデータも収集することから、これらの薬剤の併用投与による有効性及び安全性データを収集及び評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

リファンピシン及びリファンピシンと同程度の CYP 誘導作用を有する薬剤との併用は、本剤の有効性の著しい低下が予測されることから、本剤との併用を禁忌とすることは適切と考える。リファンピシンより弱い CYP 誘導作用を有する薬剤¹⁰⁷⁾との併用については、申請者の検討内容を踏まえ、併用注意とすることは、受け入れ可能と考える。なお、これらの薬剤との併用時の本剤の有効性及び安全性については、製造販売後において情報収集を行う必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、4 試験（国内第Ⅱ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 3 試験）の成績が提出され、参考資料として 3 試験（海外第Ⅰ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 2 試験）の成績が提出された。評価資料として提出された国内臨床試験の概要は、表 22 のとおりである。

表 22 臨床試験（評価資料）

相	試験名	対象	主な目的	投与例数	用法・用量
Ⅱ	016 試験	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 (前治療再燃患者)	安全性 有効性 薬物動態	90	本剤 100、300、600mg BID 又はプラセボを PegIFNα-2a 及び RBV と 28 日間併用投与
Ⅲ	043 試験	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 (未治療患者)	有効性 安全性	294	本剤 300mg BID 又はプラセボを PegIFNα-2b 及 び RBV と 12 又は 24 週間併用投与
	044 試験	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 (前治療再燃患者)	有効性 安全性	51	本剤 300mg BID を PegIFNα-2b 及び RBV と 12 又は 24 週間併用投与
	045 試験	genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 (前治療無効患者)	有効性 安全性	42	本剤 300mg BID を PegIFNα-2b 及び RBV と 24 週間併用投与

(1) 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第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4 : 016 試験<2009 年 5 月～2012 年 2 月>）

PegIFN 製剤及び RBV による前治療後に再燃⁹⁴⁾し、スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が 5.0 Log IU/mL 以上（以下、「高ウイルス量」）の日本人 C 型慢性肝炎（genotype 1）患者（目標例数 80 例：本剤 100mg 群、本剤 300mg 群、本剤 600mg 群及びプラセボ群各 20 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、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 38 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、<提出された資料の概略>（2）C 型慢性肝炎患者における検討、1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験」の項参照）。

¹⁰⁹⁾ 本試験では、PK 解析コホートの参加有無が割付因子と設定され、本剤 100mg 群、本剤 300mg 群、本剤 600mg 群又はプラセボ群（割付比：1:1:1:1）に無作為化された。

用法・用量は、本剤 100mg BID、300mg BID、600mg BID 又はプラセボ BID を PegIFN α -2a 及び RBV¹¹⁰⁾ と 28 日間併用投与し、その後 6 週時まで PegIFN α -2a 及び RBV 併用投与を継続することと設定された¹¹¹⁾。

無作為化された 90 例（100mg 群 23 例、300mg 群 22 例、600mg 群 23 例及びプラセボ群 22 例）全例に治験薬が投与され、FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書逸脱 7 例¹¹²⁾を除いた 83 例（100mg 群 22 例、300mg 群 20 例、600mg 群 21 例及びプラセボ群 20 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である RVR¹¹³⁾率は表 23 のとおりであり、本剤各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た。

表 23 RVR 率 (PPS)

	100mg 群	300mg 群	600mg 群	プラセボ群
RVR 率	86.4 (19/22)	95.0 (19/20)	76.2 (16/21)	20.0 (4/20)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	65.1 [37.0, 82.8]	74.5 [47.6, 89.0]	55.4 [24.9, 76.0]	
p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	<0.001	

% (例数)

a) PK 解析コホートへの参加の有無<PK 解析コホート・PPK 解析コホート>を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法<Miettinen and Nurminen 法>。本剤 600mg 群とプラセボ群との対比較から順に検定を実施し（閉検定手順）、検定の多重性を調整。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、治験薬が投与された全例に認められ、副作用¹¹⁴⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 100mg 群 95.7%（22/23 例）並びに 300mg 群、600mg 群及びプラセボ群の全例に認められた。投与開始 6 週時までに、いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24 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	100mg 群	300mg 群	600mg 群	プラセボ群
例数	23 例	22 例	23 例	22 例
有害事象	23 (100)	22 (100)	23 (100)	22 (100)
副作用	22 (95.7)	22 (100)	23 (100)	22 (100)
貧血	2 (8.7)	4 (18.2)	3 (13.0)	3 (13.6)
白血球減少症	3 (13.0)	4 (18.2)	6 (26.1)	6 (27.3)
好中球減少症	3 (13.0)	1 (4.5)	5 (21.7)	6 (27.3)
血小板減少症	1 (4.3)	6 (27.3)	3 (13.0)	3 (13.6)
腹部不快感	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (13.0)	2 (9.1)
便秘	1 (4.3)	0	4 (17.4)	0
下痢	3 (13.0)	3 (13.6)	9 (39.1)	3 (13.6)
消化不良	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (17.4)	2 (9.1)
悪心	6 (26.1)	1 (4.5)	9 (39.1)	4 (18.2)
嘔吐	0	0	6 (26.1)	0
疲労	7 (30.4)	2 (9.1)	6 (26.1)	4 (18.2)
熱感	3 (13.0)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (13.6)
倦怠感	2 (8.7)	3 (13.6)	1 (4.3)	5 (22.7)
発熱	12 (52.2)	15 (68.2)	9 (39.1)	12 (54.5)
好酸球数減少	3 (13.0)	3 (13.6)	3 (13.0)	6 (27.3)
ヘマトクリット減少	2 (8.7)	3 (13.6)	2 (8.7)	3 (13.6)

¹¹⁰⁾ PegIFN α -2a 及び RBV の用法・用量は、それぞれの添付文書にしたがうことと規定された。

¹¹¹⁾ 投与開始 6 週時以降は、フォローアップ期として、治験責任（分担）医師の判断のもとに、最大 72 週時まで PegIFN α -2a 及び RBV の投与を継続可能と規定された。

¹¹²⁾ 用法・用量違反 5 例、ベースラインの HCV RNA 量がスクリーニングの測定値から 0.5 Log IU/mL 以上減少し、 1×10^5 IU/mL 未満になった患者 1 例、併用禁止療法違反 1 例、選択・除外基準違反（genotype を特定できなかった）1 例（重複あり）。

¹¹³⁾ 投与開始 4 週時の HCV RNA 陰性化

¹¹⁴⁾ 治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」、「考えにくい」又は「確実になし」と判定された有害事象のうち、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された有害事象。

事象名	100mg 群	300mg 群	600mg 群	プラセボ群
例数	23 例	22 例	23 例	22 例
ヘモグロビン減少	9 (39.1)	7 (31.8)	10 (43.5)	8 (36.4)
単球数増加	3 (13.0)	2 (9.1)	0	0
好中球数減少	7 (30.4)	9 (40.9)	11 (47.8)	7 (31.8)
血小板数減少	12 (52.2)	11 (50.0)	9 (39.1)	9 (40.9)
白血球数減少	15 (65.2)	15 (68.2)	15 (65.2)	10 (45.5)
食欲減退	3 (13.0)	3 (13.6)	5 (21.7)	4 (18.2)
関節痛	6 (26.1)	1 (4.5)	4 (17.4)	2 (9.1)
背部痛	3 (13.0)	0	2 (8.7)	0
筋骨格硬直	3 (13.0)	1 (4.5)	0	0
頭痛	8 (34.8)	2 (9.1)	9 (39.1)	3 (13.6)
咳嗽	1 (4.3)	4 (18.2)	3 (13.0)	2 (9.1)
湿疹	3 (13.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.5)
そう痒症	1 (4.3)	3 (13.6)	3 (13.0)	5 (22.7)
発疹	4 (17.4)	3 (13.6)	2 (8.7)	1 (4.5)

例数 (%)

投与開始 6 週時までに死亡、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¹¹⁵⁾。

(2) 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 : 043 試験<2011 年 7 月～2013 年 7 月>)

未治療¹¹⁶⁾で、高ウイルス量の日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者 (目標例数 285 例 : 本剤 12 週投与群、本剤 24 週投与群及びプラセボ群各 95 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¹¹⁷⁾ が国内 55 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 12 週投与群では、PegIFN α -2b 及び RBV の併用 (以下、「PR」¹¹⁸⁾) と本剤 300mg BID を 12 週間併用投与し、その後プラセボ BID を PR と 12 週間併用投与することと設定され、本剤 24 週投与群又はプラセボ群では、本剤 300mg BID を PR と 24 週間併用投与する又はプラセボ BID を PR と 24 週間併用投与し、プラセボ群ではその後 PR を 24 週間投与することと設定された¹¹⁹⁾。

無作為化された 294 例 (本剤 12 週投与群 98 例、本剤 24 週投与群 98 例及びプラセボ群 98 例) 全例に治験薬が投与され、本剤 24 週投与群の 1 例¹²⁰⁾を除く 293 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。

主要評価項目である SVR24 率は、表 25 のとおりであり、本剤各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、PR 48 週投与レジメンに対する本剤 12 週投与及び本剤 24 週投与と PR 併用投与レジメンの優越性が検証された。

¹¹⁵⁾ 投与開始 6 週時以降のフォローアップ期に重篤な有害事象 6 例 [白内障、細菌感染、播種性血管内凝固、急性腎不全、脂肪肝、糖尿病、鼠径ヘルニア及び感染性脊椎炎各 1 例 (重複含む)] が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

¹¹⁶⁾ IFN 製剤を用いた C 型慢性肝炎治療を受けたことのない患者。

¹¹⁷⁾ 本試験では、年齢、治験実施医療機関及び IL28B 遺伝子多型が割付因子と設定され、本剤 12 週投与群、本剤 24 週投与群又はプラセボ群 (割付比 : 1:1:1) に無作為化された。

¹¹⁸⁾ 以降の PegIFN α -2b 及び RBV の用法・用量は、それぞれの添付文書にしたがうことと規定された。

¹¹⁹⁾ 無効 (投与開始 36 週時の HCV RNA が陽性の場合)、ブレイクスルー (投与期間中に HCV RNA の陰性化が得られた後に、1000IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合) 及びリバウンド (投与期間中の HCV RNA 最低値と比較して、1 Log IU/mL を超える増加が認められ、1000IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合) の基準に合致する場合、すべての治験薬の投与を中止することと規定された。

¹²⁰⁾ 4 週時に処方された薬剤の内容が投与開始日に処方された内容と同一か否かの情報が治験責任医師に伝達された。

表 25 SVR24 率 (FAS)

	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
SVR24 率	83.7 (82/98)	84.5 (82/97)	55.1 (54/98)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	29.0 [17.2, 40.5]	28.6 [17.4, 40.0]	
p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	

% (例数)

a) *IL28B* 遺伝子の一塩基多型<major SNP・minor SNP>及び年齢<65 歳以上・65 歳未満>を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法<Miettinen and Nurminen 法>。検定の多重性は Hochberg 法により調整。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤投与群及びプラセボ群の全例に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は、表 26 のとおりであった。

表 26 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 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	98 例	97 例	98 例
有害事象	98 (100)	97 (100)	98 (100)
副作用	98 (100)	97 (100)	98 (100)
貧血	25 (25.5)	19 (19.6)	22 (22.4)
網膜症	3 (3.1)	7 (7.2)	12 (12.2)
腹部不快感	16 (16.3)	18 (18.6)	10 (10.2)
上腹部痛	12 (12.2)	10 (10.3)	8 (8.2)
便秘	11 (11.2)	12 (12.4)	11 (11.2)
下痢	30 (30.6)	21 (21.6)	22 (22.4)
消化不良	13 (13.3)	7 (7.2)	6 (6.1)
悪心	36 (36.7)	32 (33.0)	27 (27.6)
口内炎	12 (12.2)	29 (29.9)	22 (22.4)
嘔吐	25 (25.5)	30 (30.9)	9 (9.2)
疲労	28 (28.6)	29 (29.9)	20 (20.4)
インフルエンザ様疾患	6 (6.1)	10 (10.3)	12 (12.2)
注射部位紅斑	11 (11.2)	14 (14.4)	16 (16.3)
注射部位反応	24 (24.5)	26 (26.8)	28 (28.6)
倦怠感	31 (31.6)	32 (33.0)	37 (37.8)
発熱	79 (80.6)	69 (71.1)	80 (81.6)
鼻咽頭炎	21 (21.4)	29 (29.9)	31 (31.6)
血中ビリルビン増加	7 (7.1)	12 (12.4)	7 (7.1)
血中カルシウム減少	7 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (2.0)	3 (3.1)	11 (11.2)
γ-GTP 増加	6 (6.1)	9 (9.3)	11 (11.2)
ヘモグロビン減少	35 (35.7)	31 (32.0)	42 (42.9)
好中球数減少	50 (51.0)	46 (47.4)	43 (43.9)
血小板数減少	28 (28.6)	36 (37.1)	36 (36.7)
体重減少	15 (15.3)	12 (12.4)	9 (9.2)
白血球数減少	45 (45.9)	44 (45.4)	45 (45.9)
食欲減退	32 (32.7)	32 (33.0)	35 (35.7)
関節痛	30 (30.6)	34 (35.1)	29 (29.6)
背部痛	15 (15.3)	17 (17.5)	18 (18.4)
筋肉痛	9 (9.2)	17 (17.5)	12 (12.2)
浮動性めまい	8 (8.2)	6 (6.2)	13 (13.3)
味覚障害	26 (26.5)	23 (23.7)	19 (19.4)
頭痛	49 (50.0)	47 (48.5)	46 (46.9)
不眠症	14 (14.3)	23 (23.7)	20 (20.4)
咳嗽	7 (7.1)	11 (11.3)	14 (14.3)
口腔咽頭痛	6 (6.1)	11 (11.3)	10 (10.2)
脱毛症	31 (31.6)	30 (30.9)	33 (33.7)
湿疹	8 (8.2)	4 (4.1)	12 (12.2)
そう痒症	29 (29.6)	34 (35.1)	35 (35.7)
発疹	42 (42.9)	33 (34.0)	45 (45.9)

例数 (%)、γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 12 週投与群で 5 例（抗利尿ホルモン不適合

分泌、子宮内膜癌、嘔吐、食欲減退及び糖尿病各 1 例）、本剤 24 週投与群で 6 例〔熱射病、直腸癌、靱帯損傷、脊椎圧迫骨折、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、肝機能異常、心房細動、脱水及び肝細胞癌各 1 例（重複含む）〕及びプラセボ群で 9 例〔グリコヘモグロビン増加、胃癌、突発難聴、熱傷、蜂巣炎、内リンパ水腫、くも膜下出血、イレウス、心膜炎及び疲労各 1 例（重複含む）〕に認められ、本剤 12 週投与群の抗利尿ホルモン不適合分泌、嘔吐、食欲減退及び糖尿病、本剤 24 週投与群のピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、肝機能異常、心房細動、脱水及び肝細胞癌は、本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も転帰は軽快又は回復であった。

投与中止¹²¹⁾に至った有害事象は、本剤 12 週投与群で 7 例〔疲労及び食欲減退各 2 例、抗利尿ホルモン不適合分泌、浮動性めまい、ヘモグロビン減少、嘔吐及び糖尿病各 1 例（重複含む）〕、本剤 24 週投与群で 3 例〔肝機能異常、下痢、嘔吐及び末梢性ニューロパチー各 1 例（重複含む）〕及びプラセボ群で 11 例〔貧血 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、抑うつ気分、胃癌、突発難聴、網膜症、間質性肺疾患、不安、イレウス、歯肉腫脹及び嘔気各 1 例（重複含む）〕に認められ、プラセボ群の抑うつ気分、胃癌、突発難聴、網膜症、間質性肺疾患、イレウスを除くすべての事象は本剤又はプラセボとの因果関係が否定されず、網膜症を除くすべての事象の転帰は軽快又は回復であった。

2) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : 044 試験<2011 年 9 月～2013 年 3 月>)

IFN 製剤¹²²⁾ 単独療法又は RBV との併用投与による前治療に忍容であったが再燃¹²³⁾ 又はブレイクスルー¹²⁴⁾ であり、高ウイルス量の日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者 (目標例数 50 例：本剤 12 週投与群及び本剤 24 週投与群各 25 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、無作為化非盲検並行群間比較試験¹²⁵⁾ が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 12 週投与群では、本剤 300mg BID を PR と 12 週間併用投与し、その後 PR を 12 週間投与することと設定され、本剤 24 週投与群では、本剤 300mg BID を PR と 24 週間併用投与することと設定された¹²⁶⁾。

無作為化された 51 例 (本剤 12 週投与群 25 例及び本剤 24 週投与群 26 例) 全例に治験薬が投与され、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。

主要評価項目である SVR24 率 [95%信頼区間] は、本剤 12 週投与群で 92.0 [74.0, 99.0] %、本剤

¹²¹⁾ 有害事象が発現した場合は、治験責任 (分担) 医師の判断で本剤/プラセボ及び PR の投与を中止できると規定された。PR の減量、休薬又は中止基準は、好中球数、血小板数及び/又はヘモグロビン濃度に基づき設定され、これらの中止基準に該当し 2 週間以内に回復しない場合はすべての治験薬の投与を中止することと規定された。なお、PegIFN α -2b の減量時用量は、初回 1.5 μ g/kg から 1.0 μ g/kg に減量し、再度減量基準に該当する場合、0.5 μ g/kg に減量することと設定された。本剤の減量は不可とし、PR を休薬又は中止する場合は、本剤/プラセボも休薬又は中止することと設定された。その他の臨床検査値に基づく中止基準 (すべての治験薬の投与を中止) として以下が規定された。

- ・ AST 又は ALT 値が Day1 の値の 2 倍以上かつ基準値上限の 10 倍を超える場合
- ・ クレアチニン値が 2.0mg/mL を超える場合

¹²²⁾ IFN α 、IFN β 又は PegIFN

¹²³⁾ 投与終了時の HCV RNA は検出限界未満であったが、経過観察期に検出。

¹²⁴⁾ HCV RNA が一旦検出限界未満になった後、投与期に検出。

¹²⁵⁾ 本試験では、年齢及び IL28B 遺伝子多型が割付因子と設定され、本剤 12 週投与群又は本剤 24 週投与群 (割付比 : 1:1) に無作為化された。

¹²⁶⁾ ブレイクスルー (治験期間中に HCV RNA の陰性化が得られた後に、1000 IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合) 又はリバウンド (治験期間中の HCV RNA 最低値と比較して、1 Log IU/mL を超える増加が認められ、1000 IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合) の基準に合致する場合、すべての投与を中止することと規定された。

24 週投与群で 96.2 [80.4, 99.9] %であり、事前に設定された閾値（SVR24 率 20%¹²⁷⁾）に対する優越性が示された（ $p < 0.001$ 、二項比率に対する正確な検定。検定の多重性は Hochberg 法により調整）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、ともに本剤 12 週投与群の 96.0%（24/25 例）及び本剤 24 週投与群の全例に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は、表 27 のとおりであった。

表 27 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 12 週投与群	本剤 24 週投与群
例数	25 例	26 例
有害事象	24 (96.0)	26 (100)
副作用	24 (96.0)	26 (100)
貧血	3 (12.0)	4 (15.4)
好中球減少症	3 (12.0)	1 (3.8)
耳鳴	1 (4.0)	3 (11.5)
腹部不快感	5 (20.0)	7 (26.9)
口唇炎	2 (8.0)	4 (15.4)
下痢	10 (40.0)	7 (26.9)
消化不良	2 (8.0)	3 (11.5)
悪心	9 (36.0)	10 (38.5)
口内炎	7 (28.0)	4 (15.4)
嘔吐	7 (28.0)	5 (19.2)
悪寒	1 (4.0)	3 (11.5)
疲労	2 (8.0)	3 (11.5)
インフルエンザ様疾患	3 (12.0)	3 (11.5)
注射部位そう痒感	3 (12.0)	0
注射部位反応	3 (12.0)	7 (26.9)
倦怠感	10 (40.0)	7 (26.9)
発熱	20 (80.0)	19 (73.1)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	6 (23.1)
歯周炎	0	3 (11.5)
血中カルシウム減少	2 (8.0)	4 (15.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.0)	4 (15.4)
血中リン減少	2 (8.0)	3 (11.5)
ヘマトクリット減少	3 (12.0)	2 (7.7)
ヘモグロビン減少	12 (48.0)	12 (46.2)
好中球数減少	7 (28.0)	10 (38.5)
血小板数減少	5 (20.0)	5 (19.2)
赤血球数減少	1 (4.0)	3 (11.5)
体重減少	4 (16.0)	2 (7.7)
白血球数減少	8 (32.0)	10 (38.5)
食欲減退	7 (28.0)	8 (30.8)
関節痛	4 (16.0)	3 (11.5)
味覚障害	1 (4.0)	4 (15.4)
頭痛	11 (44.0)	11 (42.3)
不眠症	6 (24.0)	5 (19.2)
咳嗽	5 (20.0)	1 (3.8)
口腔咽頭痛	1 (4.0)	3 (11.5)
脱毛症	7 (28.0)	10 (38.5)
湿疹	3 (12.0)	2 (7.7)
そう痒症	6 (24.0)	11 (42.3)
発疹	6 (24.0)	6 (23.1)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 12 週投与群で 2 例〔虫垂炎、誤嚥性肺炎及びうつ病各 1 例（重複含む）〕、本剤 24 週投与群で 3 例〔びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、足関

¹²⁷⁾ 前治療 PR により SVR が得られなかった Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者に対し、テラプレビルと PR の 3 剤併用療法の有効性及び安全性を評価した無作為化二重盲検試験。同試験のコントロール群である PR48 週投与群の前治療再燃例における SVR24 率 19.5% (8/41 例) (McHutchison JG et al, *N Engl J Med*, 362: 1292-1303, 2010) に基づき設定された。

節部骨折、挫傷、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、胸骨骨折、背部痛、悪寒、蒼白及び嘔吐各 1 例（重複含む）に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった本剤 12 週投与群のうつ病、並びに本剤 24 週投与群の背部痛、悪寒、蒼白及び嘔吐のうち、本剤 12 週投与群のうつ病 1 例は中止¹²⁸⁾に至ったが、いずれの事象も転帰は軽快又は回復であった。

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 (5.3.5.2.2 : 045 試験<2011 年 10 月～2013 年 3 月>)

IFN 製剤¹²²⁾ 単独療法又は RBV との併用投与による前治療に無効¹²⁹⁾ であり、高ウイルス量の日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者 (目標例数 40 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg BID を PR と 24 週間併用投与することと設定された¹²⁶⁾。

治験薬が投与された 42 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。

主要評価項目である SVR24 率 [95%信頼区間] は、61.9 [45.6, 76.4] %であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) 及び副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、治験薬が投与された全例に認められた。10%以上の発現が認められた有害事象は、発熱 59.5% (25 例)、悪心、血小板数減少及びそう痒症各 33.3% (14 例)、好中球数減少及び脱毛症各 31.0% (13 例)、貧血、注射部位反応、倦怠感及び頭痛各 28.6% (12 例)、鼻咽頭炎、味覚障害及び発疹各 23.8% (10 例)、上腹部痛 21.4% (9 例)、便秘、下痢、嘔吐及び白血球数減少各 16.7% (7 例)、消化不良、口内炎及び疲労 14.3% (6 例) 並びにインフルエンザ様疾患、ヘモグロビン減少及び口腔咽頭痛各 11.9% (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、3 例 (頸椎骨折、細菌性肺炎及び意識消失各 1 例) に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定され、頸椎骨折以外の転帰は回復であった。

中止¹²⁸⁾ に至った有害事象は、1 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (重複)] に認められ、本剤との因果関係は否定されず、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、本剤及び PR 併用投与レジメン (以下、「本剤を含む 3 剤併用投与レジメン」) 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。

¹²⁸⁾ 有害事象が発現した場合は、治験責任 (分担) 医師の判断で本剤及び PR の投与を中止できることとされた。PR の減量、休薬又は中止基準は、好中球数、血小板数及び/又はヘモグロビン濃度に基づき規定されたが、これらの中止基準に該当し 2 週間以内に回復しない場合はすべての治験薬の投与を中止することと規定された。なお、PegIFNα-2b の減量時用量は、初回 1.5μg/kg から 1.0μg/kg に減量し、再度減量基準に該当する場合、0.5μg/kg に減量することとされた。本剤の減量は不可とし、PR を休薬又は中止する場合は、本剤も休薬又は中止することと規定された。その他の臨床検査値に基づく中止基準 (すべての治験薬の投与を中止) として以下が規定された。

・AST 又は ALT 値が Day1 の値の 2 倍以上かつ基準値上限の 10 倍を超える場合、・クレアチニン値が 2.0mg/mL を超える場合

¹²⁹⁾ 部分反応 (投与期 12 週までに 2 Log IU/mL 以上の減少を認めたが HCV RNA が一度も陰性化せず) 又は無反応 (投与期 12 週までに 2 Log IU/mL 未満の減少であり、HCV RNA が一度も陰性化せず)。

なお、国内第Ⅲ相試験においては、高ウイルス量の患者を対象に実施されており¹³⁰⁾、低ウイルス量(HCV RNA 量が 5.0 Log IU/mL 未満)の前治療再燃患者及び前治療無効患者に対する本剤の有効性及び安全性については、検討されておらず、製造販売後において情報収集を行う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) 試験デザイン及び有効性の評価結果について

機構は、前治療再燃患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(044 試験)及び前治療無効患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(045 試験)を非盲検非対照試験として実施したことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

044 試験及び 045 試験計画時、前治療再燃患者又は前治療無効患者に対する治療の選択肢として、IFN 単独療法や IFN 及び RBV 併用療法等が考えられたが、前治療再燃患者及び前治療無効患者のほとんどが、PegIFN 及び RBV 併用療法による再燃患者及び無効患者であり、これらの患者に対して、IFN 単独療法や PegIFN 及び RBV 併用療法を実施しても、有効性は期待できないと考えられ、前治療再燃患者及び前治療無効患者を対象とした臨床試験において、対照群を設定した比較試験を実施することは困難であり、非盲検非対照試験として実施したことは適切であったと考える。

機構は、試験デザイン及び本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性について、以下のように考える。

試験計画時において、前治療再燃患者に対する適切な治療方法は確立していなかったこと、前治療無効患者に対して推奨される有効な治療方法は存在しなかったことから、044 試験及び 045 試験を非対照試験として実施したことは受け入れ可能と考える。

本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性について、043 試験では、プラセボ及び PR 併用投与レジメンに対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの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国内第Ⅲ相試験」の項参照)、未治療の C 型慢性肝炎患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性は示されたと判断した。また、044 試験及び 045 試験は非盲検非対照試験として実施されており、前治療再燃患者及び前治療無効患者に対する SVR24 率は、それぞれ 92.0% (本剤 12 週投与群) 及び 61.9% であり、臨床的に意義があるものと考えられ、前治療再燃患者又は前治療無効患者に対して、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの一定の有効性は期待できると判断した。

2) genotype 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験(043 試験、044 試験及び 045 試験)に組み入れられた genotype 1 の C 型慢性肝炎患者のうち、ほとんどが genotype 1b の HCV 感染患者であったことから¹³¹⁾、genotype 1a の

¹³⁰⁾ 前治療再燃患者及び前治療無効患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(044 及び 045 試験)において、低ウイルス量の患者は、045 試験に組み入れられた 1 例のみであった。当該患者は、ベースライン時に HCV RNA 量が 4.9 Log IU/mL であり、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンが実施された。有害事象として、発熱、倦怠感、貧血、悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛、口内炎、そう痒症、味覚異常、注射部位反応及び鼻咽頭炎が発現したが、投与は完遂し、SVR24 を達成した。

¹³¹⁾ 国内第Ⅲ相試験(043 試験、044 試験及び 045 試験)において本剤を含む 3 剤併用投与レジメンが行われた genotype 1a 患者は、043 試験における 5 例のみであった。

HCV 感染患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性について、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（043 試験）に組み入れられた genotype 1a の HCV 感染患者 6 例のうち、5 例で本剤を含む 3 剤併用投与レジメンが行われ、SVR24 達成は 2 例で認められた。前治療再燃患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（016 試験）に組み入れられた genotype 1a の HCV 感染患者 3 例のうち、2 例で本剤を含む 3 剤併用投与レジメンが行われ、いずれの被験者も SVR24 を達成した。

既治療の C 型慢性肝炎患者¹³²⁾を対象とした海外第Ⅱ相試験（009 試験）において、国内第Ⅲ相試験のレジメンとは異なるが、genotype 1a の HCV 感染患者に対する本剤投与群の SVR24 率は、56.3～83.3%であり¹³³⁾、プラセボ群¹³⁴⁾の SVR24 率 20.0%（3/15 例）と比較して高値であった。009 試験における genotype 1b の HCV 感染患者に対する本剤投与群の SVR24 率は 68.2～85.0%¹³⁵⁾であり、プラセボ群の SVR24 率は 18.5%（5/27 例）であった。また、非臨床試験（「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」の項参照）においても、genotype 1a 株に対する本薬の抗ウイルス活性が確認されている。

以上より、genotype 1a の日本人 C 型慢性肝炎患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性データは限られるものの、非臨床試験及び海外臨床試験成績を踏まえると、本剤の genotype 1a に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では genotype 1a の HCV 感染患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性データは限られているものの、海外臨床試験において、genotype 1a に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの SVR24 率はプラセボ群より高値であり、genotype 1a の HCV 感染患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの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、「（3）効能・効果について」の項で議論することとしたい。

3) *IL28B* 遺伝子多型が本剤の有効性に及ぼす影響について

IL28B 遺伝子多型（一塩基多型：SNP）は、PegIFNα 及び RBV 併用投与レジメンの治療効果に影響する重要な因子であり、SVR24 率がメジャーアレル（SNP rs12979860 における CC）を有する患者の集団では高い一方、マイナーアレル（SNP rs12979860 における CT 及び TT）を有する患者の集団では低いことが知られている¹³⁶⁾ことから、本剤の有効性に及ぼす *IL28B* 遺伝子多型の影響について、申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（043 試験、044 試験及び 045 試験）における *IL28B* 遺伝子多型別の SVR24 率は表 28 のとおりであった。

¹³²⁾ 前治療に非奏効（無反応、部分反応、ブレイクスルー又は再燃）であった C 型慢性肝炎患者。

¹³³⁾ 本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 24 週間投与で 56.3%（9/16 例）、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV を 24 週間投与し、その後プラセボ BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 24 週間投与で 83.3%（10/12 例）、本剤 300mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与で 64.7%（11/17 例）、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与で 71.4%（15/21 例）であった。

¹³⁴⁾ プラセボ BID を 48 週間、PegIFNα-2a 及び RBV と併用投与することと設定された。

¹³⁵⁾ 本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 24 週間投与で 81.8%（18/22 例）、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV を 24 週間投与し、その後プラセボ BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 24 週間投与で 83.3%（20/24 例）、本剤 300mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与で 68.2%（15/22 例）、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与で 85.0%（17/20 例）であった。

¹³⁶⁾ Tanaka Y et al, *Nat Genet*, 41(10): 1105-1109, 2009

表 28 IL28B 遺伝子多型別の SVR24 率

SNP rs12979860	043 試験			044 試験		045 試験
	未治療患者			前治療再燃患者		前治療無効患者
	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	本剤 24 週投与群
	98 例	97 例	98 例	25 例	26 例	42 例
メジャーアレル	92.2 (59/64)	95.5 (63/66)	68.7 (46/67)	94.4 (17/18)	95.0 (19/20)	100 (5/5)
マイナーアレル	67.6 (23/34)	61.3 (19/31)	25.8 (8/31)	85.7 (6/7)	100 (6/6)	56.8 (21/37)

% (例数)

未治療患者において、メジャーアレルを有する被験者の集団と比較してマイナーアレルを有する被験者の集団では SVR24 率は低値を示したものの、マイナーアレルを有する被験者におけるプラセボ群と本剤投与群との SVR24 率の群間差は、本剤 12 週投与群及び本剤 24 週投与群でそれぞれ 41.8%及び 35.5%であり、メジャーアレルを有する被験者の集団におけるプラセボ群と本剤投与群の SVR24 率の差（それぞれ 23.5%及び 26.8%）と比較して大きい傾向が認められた。なお、前治療再燃患者では、メジャーアレルを有する被験者の集団とマイナーアレルを有する被験者の集団の SVR24 率はほぼ同様であり、前治療無効患者では、メジャーアレルを有する被験者の集団と比較してマイナーアレルを有する被験者の集団の SVR24 率は低い傾向があるものの、メジャーアレルを有する被験者が少数であったことから、結果の解釈は困難であった。

以上より、PegIFN α 及び RBV 併用投与レジメンの治療効果が低いと報告されているマイナーアレルを有する患者において、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンを行うことで、IL28B 遺伝子多型が SVR24 率に及ぼす影響が小さくなる可能性が示唆された。

機構は、以下のように考える。

未治療患者ではメジャーアレルを有する被験者の集団と比較してマイナーアレルを有する被験者の集団では本剤投与群の SVR24 率が低い傾向が認められたが、いずれの遺伝子多型においても、プラセボ群と比較して本剤投与群の SVR24 率が高く、マイナーアレルを有する患者においても、本剤投与により一定の有効性が示されることを確認した。一方、前治療再燃患者及び前治療無効患者では、IL28B 遺伝子多型が PegIFN/RBV 併用投与レジメンの治療効果に与える影響は不明とされており¹⁾、IL28B 遺伝子多型が本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性に及ぼす影響については引き続き検討し、新たな知見が得られた際には、適宜、医療現場に情報提供する必要があると考える。

4) ウイルス耐性変異について

申請者は、本薬に対する耐性変異の発現と有効性との関連について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、組み入れられた全被験者におけるベースラインの HCV NS3/4A 領域のアミノ酸配列をポピュレーションシークエンスによって解析し¹³⁷⁾、非奏効基準¹³⁸⁾に合致した被験者では、非奏効時の HCV NS3/4A 領域のアミノ酸配列も同様に解析した。ベースライン時に認められた耐性変異別の SVR24 率は表 29、非奏効時に検出された耐性変異は表 30 のとおりであった。

¹³⁷⁾ NS3 プロテアーゼ領域の 36、41、43、54、55、56、80、155、156、168 及び 170 位の 11 カ所のアミノ酸変異を評価した。

¹³⁸⁾ 基準は以下のとおり。

- ・無効：投与開始 36 週時の HCV RNA が陽性の場合（043 試験のプラセボ群のみに適応）
- ・ブレイクスルー：投与期間中に HCV RNA の陰性化が得られた後に、1000IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合
- ・リバウンド：投与期間中の HCV RNA 最低値と比較して、1 Log IU/mL を超える増加が認められ、1000IU/mL を超える HCV RNA 量が認められた場合
- ・再燃：投与期間中に HCV RNA が検出限界以下になり、投与終了後に 2 回連続して陽性化がみられた場合

表 29 ベースライン時に認められた耐性変異別の SVR24 率（国内第Ⅲ相試験併合）

	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	123 例	165 例	98 例
ベースラインでの耐性変異	81 例	102 例	61 例
D168E、D168D/E ^{a)}	100 (2/2)	100 (4/4)	0
Q41	0	100 (1/1)	100 (1/1)
Q80	100 (14/14)	85.0 (17/20)	66.7 (8/12)
T54	100 (2/2)	85.7 (6/7)	100 (1/1)
V36	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)
V170	86.8 (46/53)	80.0 (56/70)	54.1 (20/37)
Y56	85.7 (36/42)	87.8 (43/49)	67.7 (21/31)

% (例数)

- a) *in vitro* 試験において、本薬の抗ウイルス活性を顕著に減弱させることのない変異であることが確認されている（「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、1) *in vitro* 試験、③ 耐性プロファイル」の項参照）。

表 30 非奏効時点に検出された耐性変異（国内第Ⅲ相試験併合）

	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
全体	123 例	165 例	98 例
非奏効患者	11 例	27 例	38 例
非奏効時点で耐性変異が検出された被験者	9 (81.8)	24 (88.9)	14 (36.8)
D168 ^{a)}	7 (63.6)	21 (77.8)	0
R155 ^{b)}	3 (27.3)	0	0

例数 (%)

a) D168D/V、D168H、D168V、D168T、D168A/I/T/V、D168N/S/T/Y 及び D168Y

b) R155Q 及び R155K

ベースライン時に認められた Y56 位 (Y56F 及び Y56F/Y)、Q80 位 (Q80L、Q80K 及び Q80L/Q) 並びに V170 位 (V170I、V170T、V170I/V 及び V170I/M/V) 等の耐性変異は本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性に影響を及ぼさないと考えられた。一方、非奏効時に高頻度に検出された D168 位の変異 (D168D/V、D168H、D168V、D168T、D168A/I/T/V、D168N/S/T/Y 及び D168Y) 並びに R155 位の変異 (R155Q 及び R155K) は、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの非奏効に関連すると考えられるものの、非奏効に関連すると考えられる D168 位 (D168E 及び D168D/E を除く) 及び R155 位変異はベースライン時には検出されなかったことから、投与開始後に新たに出現すると考えられた。

機構は、以下のように考える。

本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの非奏効時には D168 位及び R155 位の変異が新たに検出されていることを確認した。なお、臨床試験で得られた情報は限られたものであることから、製造販売後も本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの非奏効患者における耐性変異に対して投与終了後の経過も含め情報収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

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。

(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 (043 試験、044 試験及び 045 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 剤併用投与レジメンは、胃腸障害の発現について情報提供を行った上で、製造販売後も引き続き日本人 C 型慢性肝炎患者における発現状況について、情報収集を行う必要があると考える。また、高齢者における投与経験は限られていることから、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。なお、PR 併用投与レジメンにおいて特徴的に認められることが知られている発熱、倦怠感、頭痛、脱毛症、不眠症及び血球減

少症等の発現についても PR 併用投与レジメンと同様に注意する必要があると考える。

ただし、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、本剤の安全性プロファイルについて十分理解された上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、C 型慢性肝炎患者に対して特段の安全性上の懸念はなく本剤は忍容可能であると判断した。

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。

1) 本剤を含む 3 剤併用投与レジメンと PR 併用投与レジメンとの安全性の比較について

申請者は、既存の PR 併用投与レジメンと比較した本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（043 試験、044 試験及び 045 試験）の併合解析における本剤投与群及びプラセボ群の安全性の概要は、表 31 のとおりであった。

表 31 有害事象の概要（国内第Ⅲ相試験併合）

	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	123 例	165 例	98 例
全有害事象	122 (99.2)	165 (100)	98 (100)
重度の有害事象	4 (3.3)	6 (3.6)	6 (6.1)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	7 (5.7)	12 (7.3)	9 (9.2)
中止に至った有害事象	8 (6.5)	4 (2.4)	11 (11.2)
減量に至った有害事象 ^{a)}	66 (53.7)	78 (47.3)	63 (64.3)
休薬に至った有害事象	17 (13.8)	22 (13.3)	15 (15.3)

例数 (%)

a) PegIFN α -2b 又は RBV の減量に至った有害事象（本剤の減量は不可と規定）。

また、本剤 12 週投与群又は本剤 24 週投与群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの本剤投与群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象（国内第Ⅲ相試験併合）

事象名	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	123 例	165 例	98 例
腹部不快感	21 (17.1)	28 (17.0)	10 (10.2)
下痢	40 (32.5)	35 (21.2)	22 (22.4)
消化不良	15 (12.2)	16 (9.7)	6 (6.1)
悪心	45 (36.6)	56 (33.9)	27 (27.6)
嘔吐	32 (26.0)	42 (25.5)	9 (9.2)
悪寒	2 (1.6)	10 (6.1)	1 (1.0)
ヘマトクリット減少	11 (8.9)	4 (2.4)	3 (3.1)
体重減少	19 (15.4)	14 (8.5)	9 (9.2)

例数 (%)

本剤 12 週投与群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、腹部不快感、下痢、消化不良、悪心、嘔吐、ヘマトクリット減少及び体重減少であり、本剤 24 週投与群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、腹部不快感、悪心、嘔吐及び悪寒であった。このうち、ヘマトクリット減少、体重減少及び悪寒以外の事象はいずれも胃腸障害（器官別大分類）に分類される有害事象であった。なお、本剤 24 週投与群において認められた有害事象及びその発現頻度は、本剤 12 週投与群と比較して特段の差異は認められていない。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較して発現率が高い有害事象が複数認められるものの、重篤な有害事象、すべての

治験薬の休薬又は中止に至った有害事象の発現率は同程度であり、本剤の併用に大きな懸念はないと判断するが、プラセボ群と比較して本剤投与群で発現率が高い胃腸障害等の有害事象については、以下の項で詳細に検討した。

2) 胃腸障害について

機構は、プラセボ群と比較して本剤投与群で胃腸障害の発現率が高いことから、胃腸障害が認められた際の注意喚起の必要性を含め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（043 試験、044 試験及び 045 試験）の併合解析における主な胃腸障害の概要は表 33 のとおりであった。これらの中で重篤な有害事象は、本剤投与群で嘔吐 2 例に認められ、プラセボ群では認められなかった。また、これらの中でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で嘔吐 2 例及び下痢 1 例、プラセボ群で悪心 1 例に認められた。本剤投与群の胃腸障害の発現時期はいずれの事象も投与開始早期に多い傾向が認められた。

表 33 主な胃腸障害の概要（国内第Ⅲ相試験併合）

事象名	本剤投与群 (288 例)					プラセボ群 (98 例)				
	重症度			発現時期 ^{a)}	転帰 未回復	重症度			発現時期 ^{a)}	転帰 未回復
	軽度	中等度	重度			軽度	中等度	重度		
腹部不快感	45 (15.6)	4 (1.4)	0 (0)	9.5 [1, 176]	2 (0.7)	8 (8.2)	2 (2.0)	0 (0)	29 [1, 435]	0 (0)
上腹部痛	29 (10.1)	6 (2.1)	0 (0)	44.5 [1, 252]	0 (0)	7 (7.1)	1 (1.0)	0 (0)	46.5 [5, 533]	1 (1.0)
便秘	28 (9.7)	5 (1.7)	0 (0)	51 [1, 312]	1 (0.3)	11 (11.2)	0 (0)	0 (0)	53 [1, 255]	3 (3.1)
下痢	60 (20.8)	14 (4.9)	1 (0.3)	19 [1, 326]	0 (0)	19 (19.4)	3 (3.1)	0 (0)	30 [1, 448]	1 (1.0)
消化不良	26 (9.0)	5 (1.7)	0 (0)	14.5 [1, 203]	0 (0)	4 (4.1)	2 (2.0)	0 (0)	9.5 [2, 105]	1 (1.0)
悪心	91 (31.6)	9 (3.1)	1 (0.3)	10 [1, 207]	1 (0.3)	25 (25.5)	2 (2.0)	0 (0)	10 [2, 422]	0 (0)
口内炎	50 (17.4)	8 (2.8)	0 (0)	45 [1, 230]	2 (0.7)	21 (21.4)	1 (1.0)	0 (0)	51 [3, 249]	0 (0)
嘔吐	62 (21.5)	11 (3.8)	1 (0.3)	34 [1, 168]	0 (0)	9 (9.2)	0 (0)	0 (0)	101.5 [9, 289]	0 (0)

例数 (%)

a) 中央値 [範囲] (単位: 日)

本剤を含む 3 剤併用投与レジメンによる胃腸障害について、胃腸障害の発現状況を患者背景(性別、年齢)別に検討したところ、本剤投与群で男性と比較して女性で胃腸障害の発現率が高かった(男性 71.2%及び女性 89.9%)ものの、プラセボ群も同様の傾向であった(それぞれ 67.4%及び 82.7%)。本剤投与群で 65 歳未満と比較して 65 歳以上で胃腸障害の発現率が高い傾向が認められたが(65 歳未満 78.1%及び 65 歳以上 92.7%)、プラセボ群も同様の傾向であった(それぞれ 74.4%及び 81.3%)。

以上より、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンによる胃腸障害の発現率は高かったものの、その多くは軽度又は中等度であり、可逆的で、対症療法等の適切な対応により投与の継続は可能であった。ただし、本剤投与による胃腸障害、特に悪心、嘔吐及び下痢の発現には注意が必要であると考え、嘔吐や下痢により脱水症状等を伴う重篤な事象に至る可能性も否定できないことから、添付文書の使用上の注意のその他の副作用の項に記載するとともに、患者及び医療従事者向けの資材等で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において認められた胃腸障害について、ほとんどの事象は軽度であり、定期的な経過観察及び対症療法等の適切な対応により、大多数の被験者では、本剤を含む3剤併用投与レジメンを継続することが可能であったことから、本剤投与中は胃腸障害の発現に注意しながら、本剤を含む3剤併用投与レジメンを行うことは可能であると判断した。しかしながら、下痢及び嘔吐については、投与中止に至った被験者も存在することから、臨床試験における胃腸障害の発現状況については、適切に医療現場に情報提供及び注意喚起を行い、製造販売後において情報収集を行う必要があると考える。

3) その他の有害事象について

機構は、ヘマトクリット減少が本剤12週投与群でプラセボ群と比較して発現率が高かったことから、貧血を含む血球減少関連事象の発現状況について確認した。また、本剤と同様の作用機序を有する類薬で皮膚障害及び腎機能障害が認められていることから、本剤投与による皮膚障害及び腎機能障害の発現状況について、以下の検討を行った。

① 血球減少関連事象について

国内第Ⅲ相試験（043試験、044試験及び045試験）の併合解析における本剤を含む3剤併用投与レジメンによる血球減少関連事象¹³⁹⁾の発現率は、表34のとおりであった。

表34 血球減少症の発現率（国内第Ⅲ相試験併合）

事象名	本剤12週投与群	本剤24週投与群	プラセボ群
例数	123例	165例	98例
貧血	73 (59.3)	84 (50.9)	65 (66.3)
好中球減少症	68 (55.3)	78 (47.3)	50 (51.0)
血小板減少症	36 (29.3)	56 (33.9)	37 (37.8)

例数 (%)

重篤な血球減少症は認められず、すべての治験薬の投与中止に至った血球減少症は、本剤12週投与群で1例（ヘモグロビン減少）、プラセボ群で2例（いずれも貧血）に認められた。ヘモグロビン値、好中球数及び血小板数は、いずれもベースラインと比較して投与期では減少したが、経過観察期にはベースライン値に回復した。

② 皮膚障害関連事象について

国内第Ⅲ相試験（043試験、044試験及び045試験）の併合解析における本剤を含む3剤併用投与レジメンによる主な皮膚障害の発現率は、表35のとおりであった。重篤な皮膚障害及びすべての治験薬の投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

¹³⁹⁾ 貧血（基本語で貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少又は赤血球減少症とされた事象）、好中球減少症（基本語で好中球減少症又は好中球数減少とされた事象）及び血小板減少症（基本語で血小板減少症又は血小板数減少とされた事象）を集計。

表 35 皮膚障害の発現率（国内第Ⅲ相試験併合）

事象名	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	123 例	165 例	98 例
全体	99 (80.5)	127 (77.0)	86 (87.8)
脱毛症	38 (30.9)	53 (32.1)	33 (33.7)
発疹	48 (39.0)	49 (29.7)	45 (45.9)
そう痒症	35 (28.5)	59 (35.8)	35 (35.7)

例数 (%)

③ 腎機能障害関連事象について

国内第Ⅲ相試験（043 試験、044 試験及び 045 試験）の併合解析において、腎機能障害関連事象¹⁴⁰⁾の発現率は、本剤 12 週投与群 15.4%（19/123 例）、本剤 24 週投与群 10.9%（18/165 例）及びプラセボ群 12.2%（12/98 例）であった。重篤な腎機能障害及びすべての治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった。

機構は、以下のよう考える。

血球減少関連事象は、PR 併用投与レジメンにおいても発現が認められる有害事象であり、国内臨床試験における発現状況を踏まえると、プラセボ群と比較して本剤投与群で発現率が増加する傾向は認められないことから、PegIFNα-2b 又は RBV の用量を適切に調節することによって、対応可能であると判断した（本剤の用法・用量における PegIFNα-2b の規定については、「＜審査の概略＞（4）用法・用量について、2）併用する PegIFNα-2b の減量時用量について」の項で議論することとしたい）。

皮膚障害関連事象及び腎機能障害関連事象についても、PR 併用投与レジメンで発現が認められる有害事象であり、国内臨床試験における発現状況を踏まえると、本剤を含む 3 剤併用投与レジメン実施時におけるこれらの事象の発現について本剤併用による大きな懸念はないと判断した。

4) 高齢者について

国内第Ⅲ相試験（043、044 及び 045 試験）は、20 歳以上 70 歳以下の被験者を対象とされており、国内第Ⅲ相試験の併合解析における高齢者（65 歳以上）の安全性の概要は、表 36 のとおりであった。

表 36 高齢者（65 歳以上）の安全性の概要（国内第Ⅲ相試験併合）

	本剤 12 週投与群		本剤 24 週投与群		プラセボ群	
	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満
例数	21 例	102 例	34 例	131 例	16 例	82 例
全有害事象	21 (100)	101 (99.0)	34 (100)	131 (100)	16 (100)	82 (100)
重度の有害事象	1 (4.8)	3 (2.9)	2 (5.9)	4 (3.1)	1 (6.3)	5 (6.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.8)	6 (5.9)	4 (11.8)	8 (6.1)	1 (6.3)	8 (9.8)
中止に至った有害事象	3 (14.3)	5 (4.9)	1 (2.9)	3 (2.3)	1 (6.3)	10 (12.2)

例数 (%)

本剤投与群のうち、65 歳以上の集団で 65 歳未満の集団と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかったものの、胃腸障害（器官別大分類）は 65 歳以上の集団で 65 歳未満の集団と比較して発現率が高い傾向が認められた（「2）胃腸障害について」の項参照）。一方、65 歳未満の集団で 65 歳以上の集団と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、関節痛（65 歳未満：28.8% 及び 65 歳以上：10.9%、以下同順）、鼻咽頭炎（27.5%及び 16.4%）並びに注射部位反応（27.0%及び 16.4%）であった。

¹⁴⁰⁾ 腎及び尿路障害（器官別大分類）、血中クレアチニン増加（基本語）及び血中尿酸増加（基本語）が腎機能障害関連事象として集計された。

また、高齢者（65 歳以上）に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの SVR24 率は、表 37 のとおりであった。

表 37 年齢別の SVR24 率（043 試験、044 試験及び 045 試験）

	対象患者	投与群	例数	65 歳以上	65 歳未満
043 試験	未治療患者	本剤 12 週投与群	98	73.3 (11/15)	85.5 (71/83)
		本剤 24 週投与群	97	82.4 (14/17)	85.0 (68/80)
		プラセボ群	98	43.8 (7/16)	57.3 (47/82)
044 試験	前治療再燃患者	本剤 12 週投与群	25	83.3 (5/6)	94.7 (18/19)
		本剤 24 週投与群	26	100 (7/7)	94.7 (18/19)
045 試験	前治療無効患者	本剤 24 週投与群	42	40.0 (4/10)	68.8 (22/32)

%（例数）

機構は、以下のように考える。

高齢者に対する本剤の安全性について、現時点で特段の懸念はなく、有効性についても、65 歳以上の高齢者における SVR 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。ただし、高齢者における投与経験は限られており、一般的に高齢者は生理機能の低下等により、有害事象の発現頻度が高く、重症化しやすい可能性があることから、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。

(3) 効能・効果について

機構は、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」における検討、並びに以下の項における検討を踏まえ、効能・効果を下記のとおり（申請のとおり）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）インターフェロンを含む治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 1a 感染患者に対して本剤を含む 3 剤併用投与レジメンを行った成績は極めて限られるものの、genotype 1a 感染患者に対する有効性の議論（「（1）有効性について、2) genotype 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性について」の項参照）を踏まえ、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの投与対象を、「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) 前治療がテラプレビル又はシメプレビルナトリウムを含む 3 剤併用療法であった患者への投与について

機構は、前治療がテラプレビル又はシメプレビルナトリウム（以下、「シメプレビル」）を含む 3 剤併用療法で SVR が得られなかった患者に対し、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンを実施することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

テラプレビルでは、V36 位、T54 位、R155 位及び A156 位のアミノ酸変異により¹⁴¹⁾、シメプレビルでは、Q80 位、R155 位、A156 位及び D168 位のアミノ酸変異により¹⁴²⁾、それぞれの薬剤に対する感受性が低下することが報告されており、テラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法で SVR が得られなかった患者では、テラプレビル又はシメ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と考えられる。本剤の国内第Ⅲ相試験及び非臨床試験成績を踏まえると、テラプレビル又はシメプレビルで報告されている耐性変異のうち、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの非奏効に関連する耐性変異は、D168 位及び R155 位の変異であると考え（「(1) 有効性について、4) ウイルス変異について」及び「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、1) *in vitro* 試験、③ 耐性プロファイル」の項参照）。

国内外の臨床試験において、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む前治療で効果のなかった被験者は組み入れ対象としていないことから、当該患者に対して本剤を含む 3 剤併用投与レジメンを積極的に推奨できる臨床的なデータは現時点では得られていない。一方で、テラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法の前治療に非奏効であり、R155 位及び D168 位にアミノ酸変異が検出されていない患者であれば、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンにより SVR を達成する可能性はあると考える。したがって、前治療がテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法で SVR が得られず、現時点で他に治療法のない患者に対して、C 型慢性肝炎治療に十分な知識と経験を持つ医師が、耐性変異の有無を考慮した上で、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンによる再治療を検討することは可能であると考え。また、前治療の種類、前治療に対する反応及び患者の忍容性等も考慮することが必要と考える。

機構は、以下のように考える。

前治療としてテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法を行った患者に対して、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンを実施したときの SVR のデータは得られておらず、当該レジメンの有効性は不明であると考え。しかしながら、テラプレビル又はシメプレビルを含む 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おり、有効性が期待できる可能性があると考え。また、テラプレビル又はシメプレビルの有害事象を理由に治療を中止した患者では、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンにより有効性が期待できる可能性があると考え。

以上より、既治療患者への投与における前治療の内容を「インターフェロンを含む治療法」とすることで、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、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、他のプロテアーゼ阻害薬による既治療患者に対する投与経験はないこと等を注意喚起した上で、ウイルス性肝疾患の治療及び HCV の薬剤耐性プロファイルに関して適切な知識を持つ医師が、プロテアーゼ阻害薬を前治療に含む既治療患者に対して、本剤を含む 3 剤併用投与レジメン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。また、現在までに得られている本剤、テラプレビル及びシメプレビルとの交差耐性に関する情報については医療現場に周知し、製造販売後調査において、前治療がプロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法であった患者に投与され

¹⁴¹⁾ Kieffer TL et al, *PLoS ONE*, 7(4): e34372, 2012、De Meyer S et al, *Hepatology*, 56: 2106-2115, 2012、Sarrazin C et al, *Gastroenterology*, 132: 1767-1777, 2007

¹⁴²⁾ Tanwar S et al, *Expert Opin Investig Drugs*, 21(8): 1193-1209, 2012、Lenz O et al, 64th Annual Meeting of AASLD, 2013、Lenz O et al, 47th International Liver Congress EASL, 2012

た際には、患者背景因子、有効性及び安全性の情報を可能な限り収集するとともに、公表論文等の最新の情報も収集した上で、得られた結果を医療現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 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・用量を、下記のとおり（申請のとおり）設定することは可能であると判断した。

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

- 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：

通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。

- 2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：

通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。

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) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量及び投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

前治療再燃患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（016 試験）における RVR 率は、100mg 群、300mg 群及び 600mg 群で同程度であり、いずれの群の RVR 率もプラセボ群と比較して高かったこと、600mg 群では 100mg 群及び 300mg 群と比較して胃腸障害の発現率が高かったこと（「＜提出された資料の概略＞（1）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第Ⅱ相試験」の項参照）から、国内第Ⅲ相試験の用量として本剤 300mg BID を選択した。なお、外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（007 及び 009 試験¹⁴³⁾）において、低用量で SVR 率の低下及び耐性ウイルス発現率の増加が認められたことから、SVR 達成及び耐性変異ウイルスの発現抑制は用量及び暴露量に依存していることが示唆されており、国内外臨床試験成績を用いたモデル解析¹⁰⁶⁾によって、未治療の日本人 C 型慢性肝炎患者における SVR の用量反応関係を検討したところ、100mg BID よりも 300mg BID の方が高い SVR 率が得られると予測された。

以上より、本剤の用量を 300mg BID と設定することは適切と考える。

投与期間について、未治療患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（043 試験）及び前治療再燃患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（044 試験）において、本剤 12 週投与群及び本剤 24 週投与群の SVR24 率及び有害事象の発現率は同程度であったことから（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験」の項参照）、本剤の内服期間が短縮することによる患者の負担軽減等を考慮し、未治療患者及び前治療再燃患者における本剤の投与期間を 12 週間と設定した。前治療無効患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（045 試験）において、当該患者は本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性が得られにくいと考えられたことから、本剤を 24 週間投与することと設定した。その結果、臨床的意義のある有効性が得ら

¹⁴³⁾ 007 試験：未治療の外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象に、PegIFNα-2a 及び RBV 併用下で、本剤 300 及び 600mg BID 並びに 600 及び 800mg QD を 28 日間反復経口投与した後、継続して PegIFNα-2a 及び RBV を 48 週間投与。

009 試験：前治療非奏効（無反応、部分反応、ブレイクスルー又は再燃）の外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）を対象に、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 24 週間投与、本剤 600mg BID の 24 週間、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与、本剤 300mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与、本剤 600mg BID、PegIFNα-2a 及び RBV の 48 週間投与。

れ、忍容性も良好であったこと（「＜提出された資料の概略＞（2）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）から、前治療無効患者における本剤の投与期間を 24 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量について、国内第Ⅱ相試験（016 試験）の結果を踏まえて用法・用量が設定された国内第Ⅲ相試験において、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの有効性が示され、安全性も許容可能であることから、本剤の用法・用量を未治療及び前治療再燃患者に対しては 300mg BID を 12 週間投与並びに前治療無効患者に対しては 300mg BID を 24 週間投与と設定することは可能であると判断した。

2) 併用する PegIFNα-2b の減量時用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（043 試験、044 試験及び 045 試験）における PegIFNα-2b の用量調節として、好中球数及び血小板数の変動に基づく減量基準が規定されていたが、減量時用量が現行の添付文書の規定と異なっていたことから¹⁴⁴⁾、国内第Ⅲ相試験の減量時用量の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PegIFNα-2b の現行の添付文書では、減量時用量は半量（0.75μg/kg）とすることと規定されている。しかしながら、過去の PegIFN 及び RBV の臨床試験成績を解析した結果、PegIFNα-2b の Dose intensity をできるだけ維持することによって有効性が高くなることが報告されており¹⁴⁵⁾、PegIFNα-2b の減量を 2 段階とし、再増量を可能にすることによって有効性が高くなることが期待されたこと等から、海外の添付文書では減量方法を 2 段階に改訂している。また、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書作成当時、本邦の実診療下においても当該方法は広く受け入れられていたことから、国内第Ⅲ相試験の減量用量を第 1 段階 1.0μg/kg 及び第 2 段階 0.5μg/kg とし、有害事象の回復後は再増量することを可能な設定とした。なお、国内第Ⅲ相試験（043、044 及び 045 試験）における PegIFNα-2b の用量調節状況は表 38 のとおりであった。

表 38 PegIFNα-2b の用量調節状況（国内第Ⅲ相試験併合）

	本剤 12 週投与群	本剤 24 週投与群	プラセボ群
例数	123 例	165 例	98 例
第 1 段階減量に至った被験者	38/123 (30.9)	52/165 (31.5)	35/98 (35.7)
うち初回投与量へ増量した被験者	32/38 (84.2)	36/52 (69.2)	26/35 (74.3)
第 2 段階減量に至った被験者	7/123 (5.7)	10/165 (6.1)	9/98 (9.2)
うち第 1 段階減量用量へ増量した被験者	6/7 (85.7)	5/10 (50.0)	5/9 (55.6)

例数 (%)

以上より、血液検査結果から、患者の状態に応じて細かく投与量を変更して PegIFNα-2b の Dose intensity を高く保つことによって有効性及び安全性が示されたことから、国内第Ⅲ相試験の減量時用量は適切であったと考える。なお、国内第Ⅲ相試験で用いた規定は本剤の添付文書に記載して情報提供する予定である。

¹⁴⁴⁾ 添付文書と同様の好中球数及び血小板数の基準値に従うこととされたが、PegIFNα-2b の減量方法は、初回 1.5μg/kg から 1.0μg/kg に減量し、さらに好中球数又は血小板数の減少が認められる場合、0.5μg/kg に減量することと規定された。

¹⁴⁵⁾ McHutchison JG et al, *Gastroenterology*, 123: 1061-1069, 2002

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において設定された減量時用量以外の設定で本剤を含む3剤併用投与レジメンの有効性及び安全性が検討されていないことから、国内第Ⅲ相試験の減量時用量の適切性は明らかになっていないものの、当該規定に準じて PegIFN α -2b の用量を調節することにより、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する本剤を含む3剤併用投与レジメンの有効性及び安全性が示されたこと（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）から、国内第Ⅲ相試験において設定された PegIFN α -2b の減量・中止基準及び減量時用量について、添付文書及び資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 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 IFN 製剤、PegIFN 製剤、RBV 製剤及び直接作用型抗ウイルス剤が承認されている。本邦のガイドラインでは、genotype 1 型で高ウイルス量の患者に対して、シメプレビルを含む3剤併用療法が第一選択とされている¹⁾。

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シメプレビルを含む3剤併用療法を行ったときの SVR24 率は、それぞれ 88.6～91.7%、89.8～96.6%及び 35.8～50.9%と報告されており¹⁴⁶⁾、安全性については、PegIFN 及び RBV 併用投与レジメンと同程度であり、治療の継続が困難となる特段の問題は認められていないものと考ええる。

C 型慢性肝炎患者を対象とした本剤を含む3剤併用投与レジメンの国内臨床試験の結果、シメプレビルを含む3剤併用療法と同程度の有効性を示し、安全性について、胃腸障害の頻度は高いものの、ほとんどが軽度又は中等度であったことから、シメプレビルを含む3剤併用療法と同程度の安全性プロファイルを有していると考ええる。

以上より、genotype 1 型で高ウイルス量の患者に対して、本剤を含む3剤併用投与レジメンは現時点で治療選択肢のひとつとなる可能性があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本剤を含む3剤併用投与レジメンとテラプレビル又はシメプレビルを含む3剤併用療法との比較試験は実施されていないため、厳密な評価は困難と考えるものの、臨床試験では PR 併用投与レジメンと比較して、高い SVR 率が示されており、本剤を含む3剤併用投与レジメンは C 型慢性肝炎患者に対する有効性は期待できると考える。また、安全性については、PR 併用投与レジメンと比較して胃腸障害の発現率が高く、PR 併用投与レジメン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、血球減少症等の有害事象についても、PR 併用投与レジメンと同様に注意する必要があると考えるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、本剤の安全性プロファイルについて十分理解された上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、C 型慢性肝炎患者に対して本剤を投与することは忍容可能であると考ええる。

以上を踏まえると、本剤を含む3剤併用投与レジメンは、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判断した。

¹⁴⁶⁾ ソプリアードカプセル 100mg 添付文書（第1版, 2013.12）

(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調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 調査目的：日常診療下における安全性及び有効性に関する情報収集、検討
- 調査例数：1500 例
【設定根拠】国内第Ⅲ相試験で認められた最も低い副作用の発現割合は 0.35% (1/288 例) であり、本調査において発現割合 0.20%の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として、調査例数を 1500 例と設定した。
- 観察期間：本剤を含む 3 剤併用療法が開始された時点から、全ての薬剤が中止又は終了となった時点までの期間を投与期間、本剤を含む 3 剤併用療法終了後 24 週間を経過観察期間とし、投与期間及び経過観察期間を観察期間とする。
- 調査期間：3 年 6 カ月間（予定）

また、本薬に対する耐性変異に関する情報は、文献・学会報告から情報収集を行う予定である。

機構は、製造販売後調査において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 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
- 胃腸障害の発現について
- 高齢者に対する有効性及び安全性について
- 前治療がテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に対する有効性及び安全性について
- CYP 誘導薬併用時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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤と PegIFN α -2b 及び RBV の 3 剤併用投与の 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。ただし、製造販売後調査において以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 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
- 胃腸障害の発現について
- 高齢者に対する有効性及び安全性について
- 前治療がテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に対する有効性及び安全性について

- CYP 誘導薬併用時の有効性及び安全性について

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 26 年 8 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] バニヘップカプセル 150mg
[一 般 名] バニプレビル
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 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）用法・用量について

用法・用量に対する機構の判断について（「審査報告（1）」、II. 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）用法・用量について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 前治療無効例に対して本剤を 24 週間投与した場合、本薬に対する耐性変異が出現し、ブレイクスルーとなる可能性がある。投与開始 12 週目以降に HCV RNA が陰性化しない場合や、ブレイクスルーとなった場合には、既に本薬に対する耐性変異が出現していることを考慮して、本剤の投与を中止すべきと考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

前治療無効例に対する投与期間について、国内第Ⅲ相試験（045 試験）において、投与開始 12 週目以降に HCV RNA が陰性化しなかった被験者及びブレイクスルーとなった被験者は、各 1 例であり、いずれの被験者でも本薬に対する耐性変異が認められた。したがって、投与開始 12 週目以降に HCV RNA が陰性化しない場合や、HCV RNA が再出現した場合には、耐性変異の出現を考慮する必要がある、添付文書において、治療期間中の抗ウイルス効果が不十分な場合は、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため治療中止を考慮する旨を注意喚起する必要があると判断した。また、製造販売後も引き続き治療非奏効例の耐性変異については情報収集すべきと考え、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

（2）医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）」、II. 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）については、専門委員から支持された。

機構は、以下の点について情報収集し、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 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
- 胃腸障害の発現について
- 高齢者に対する有効性及び安全性について
- 前治療がテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に対する有効性及び安全性について
- CYP 誘導薬併用時の有効性及び安全性について

なお、耐性変異に関する情報については、製造販売後も文献等により、情報収集すべきと考える。また、本剤を含む 3 剤併用投与レジメンの非奏効例については、可能な限り、投与終了後の経過も含め、耐性変異について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子（案）は表 41 のとおり提出された。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・胃腸障害（嘔吐、悪心、下痢等）	・肝機能障害患者への投与 ・血液障害（血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、ヘモグロビン減少） ・精神医学的事象（抑うつ、うつ病）	なし
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性 ・使用実態下における有効性		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表 41 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	C 型慢性肝炎患者
調査期間（観察期間）	3 年 6 カ月（本剤を含む 3 剤併用投与終了後 24 週間）
予定症例数	1500 例
主な調査項目	重点調査項目：胃腸障害、血液障害及びうつ病の発現状況、肝機能障害患者の安全性、高齢者における安全性及び有効性、並びに本剤投与中止の理由 その他の調査項目：前治療再燃又は前治療無効の低ウイルス患者に対する有効性及び安全性、genotype 1a 患者に対する有効性及び安全性、並びに前治療がテラプレビル又はシメプレビルを含む 3 剤併用療法であった患者に対する有効性及び安全性等

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（5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用薬の減量基準に係る規定の不遵守）
- ・ 治験責任医師が、治験の実施状況の概要を適切な頻度で実施医療機関の長に報告しておらず、実施医療機関の長は、治験継続の適否について 1 年に 1 回以上、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

Ⅳ. 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、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、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法で無効又は再燃となった患者

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

- 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。
- インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。