

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジメンシー配合錠
[一 般 名] ダクラタスビル塩酸塩／アスナプレビル／ベクラブビル塩酸塩
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 12 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、ベクラブビル塩酸塩の原体は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

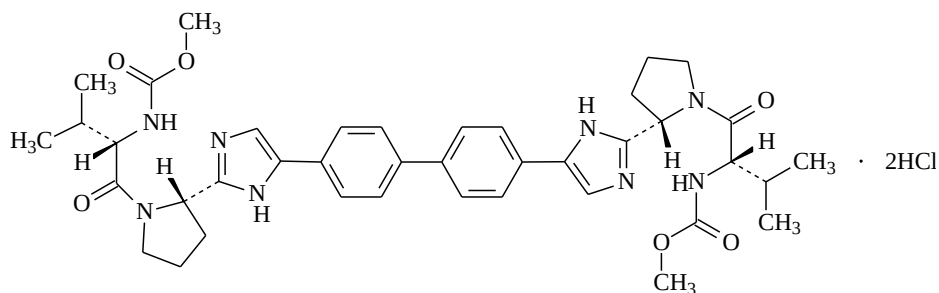
平成 28 年 10 月 11 日

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議結果は、以下の通りである。

記

- [販 売 名] ジメンシー配合錠
- [一 般 名] ダクラタスビル塩酸塩／アスナプレビル／ベクラブビル塩酸塩
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（ブリストル・マイヤーズ株式会社から承認申請され、承認申請後に社名変更された。）
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 21 日
- [剤形・含量] 1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 16.5 mg（ダクラタスビルとして 15 mg）、アスナプレビル 100 mg 及びベクラブビル塩酸塩 39.6 mg（ベクラブビルとして 37.5 mg）を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
- [化 学 構 造] <ダクラタスビル塩酸塩>



分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆・2HCl

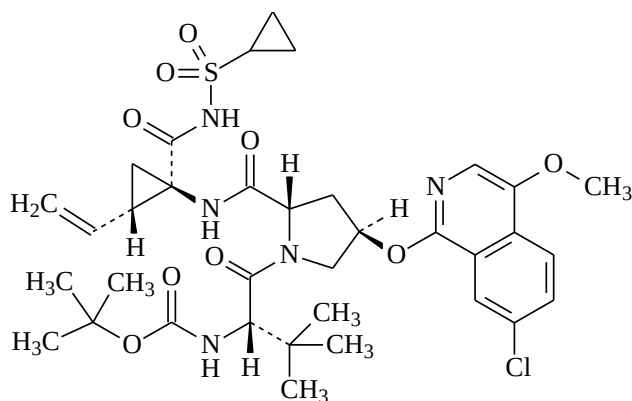
分子量：811.80

化学名：

（日本名）*N,N'*-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1*H*-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩

（英 名）Dimethyl *N,N'*-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(1*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate dihydrochloride

<アスナプレビル>



分子式：C₃₅H₄₆ClN₅O₉S

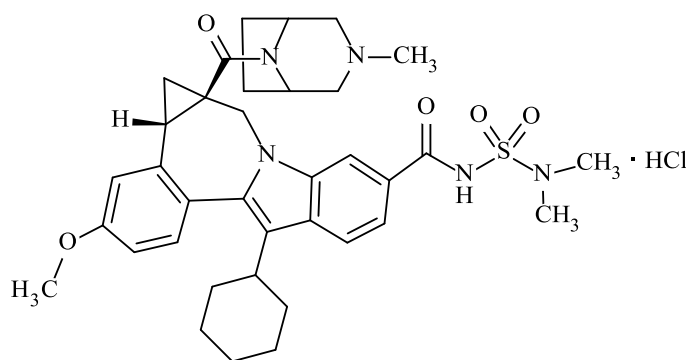
分子量：748.29

化学名：

(日本名) {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

(英名) 1,1-Dimethylethyl{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl}carbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

<ベクラブビル塩酸塩>



分子式：C₃₆H₄₅N₅O₅S・HCl

分子量：696.30

化学名：

(日本名) (4bS,5aR)-12-シクロヘキシル-*N*-(ジメチルスファモイル)-3-メトキシ-5a-[(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-4b,5,5a,6-テトラヒドロシクロプロパ[d]インドロ[2,1-*a*][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド 一塩酸塩

(英 名) (4bS,5aR)-12-Cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4b,5,5a,6-tetrahydrocyclopropa[d]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、ジメンシー配合錠の、セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、ジメンシー配合錠の投与によりビリルビン上昇関連事象、ALT 増加及び AST 増加の肝機能障害が認められていることから、製造販売後においては十分な注意喚起及び慎重な安全管理の対策を行った上で、引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

[用法及び用量]

通常、成人には 1 回 2 錠を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

平成 28 年 8 月 25 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ジメンシー配合錠
- [一 般 名] ダクラタスビル塩酸塩／アスナプレビル／ベクラブビル塩酸塩
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（ブリストル・マイヤーズ株式会社から承認申請され、承認申請後に社名変更された。）
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 21 日
- [剤形・含量] 1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 16.5 mg（ダクラタスビルとして 15 mg）、アスナプレビル 100 mg 及びベクラブビル塩酸塩 39.6 mg（ベクラブビルとして 37.5 mg）を含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果]
セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- [申請時の用法及び用量]
通常、成人には 1 回 2 錠を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

[目 次]

申請品目	4
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	23
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略... ..	32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	43
8. 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	68
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	68

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASV	Asunaprevir	アスナプレビル
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCV	Beclabuvir hydrochloride	ベクラブビル塩酸塩
BID	Bis in die	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞毒性濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DCV	Daclatasvir hydrochloride	ダクラタスビル塩酸塩
EC ₅₀ 、EC ₇₅ 、EC ₉₀	50%, 75% or 90% effective concentration	50%有効濃度、75%有効濃度、90%有効濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International normalized ratio	国際標準比
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディン・ダービーイヌ腎臓
pDILI	Potential drug-induced liver injury	薬物性肝障害の可能性
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Quaque die	1 日 1 回
RBV	Ribavirin	リバビリン
SVR※	Sustained virologic response of week ※	投与終了後※週におけるウイルス陰性化が確認された被験者の割合
T _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版		C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2016 年 5 月
本剤		ジメンシー配合錠

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ジメンシー配合錠（本剤）は、C 型肝炎ウイルス（HCV）の増殖に重要な役割を果たすウイルス性タンパク質 NS5B ポリメラーゼを阻害するベクラブビル塩酸塩（BCV）と、既承認の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル（販売名：スンベプラカプセル 100mg）及び HCV NS5A 阻害薬であるダクラタスビル塩酸塩（販売名：ダクルインザ錠 60mg）とを有効成分とする配合剤として、Bristol-Myers Squibb 社により開発された。

HCV の感染者は、本邦においては 150 万～200 万人と推定され、このうち約 70% が genotype 1 とされている（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版）。現在、本邦において、C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対する治療薬として、以下の成分が使用可能である。

表 1 本邦における C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対する治療薬

成分名	略語	経路	主な特徴	備考
インターフェロン製剤（ペグ修飾化を含む）	IFN	注射	—	—
リバビリン	RBV	経口	プリンスクレオシド誘導体	IFN 製剤との併用レジメン
テラプレビル	—	経口	NS3/4A プロテアーゼ阻害	IFN/RBV との併用レジメン
シメプレビルナトリウム	—	経口	同上	IFN/RBV との併用レジメン
パニプレビル	—	経口	同上	IFN/RBV との併用レジメン
アスナプレビル	ASV	経口	NS3/4A プロテアーゼ阻害	DCV との併用レジメン（IFN 製剤非併用）
ダクラタスビル塩酸塩	DCV	経口	NS5A 阻害	ASV との併用レジメン
ソホスブビル	—	経口	NS5B ポリメラーゼ阻害	レジパスビル アセトン付加物との配合剤（IFN 製剤非併用）
レジパスビル アセトン付加物	—	経口	NS5A 阻害	ソホスブビルとの配合剤
パリタプレビル水和物	—	経口	NS3/4A プロテアーゼ阻害	オムビタスビル水和物／低用量リトナビルとの配合剤（IFN 製剤非併用）
オムビタスビル水和物	—	経口	NS5A 阻害	パリタプレビル水和物／低用量リトナビルとの配合剤

DCV/ASV 併用レジメンは、IFN 製剤を含む治療で高頻度に認められる発熱、抑うつ等の様々な IFN 関連事象の軽減等により、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の治療成績を改善した。しかしながら、DCV/ASV 併用レジメンは、投与開始前に認められた NS5A 又は NS3 耐性関連遺伝子変異のうち、NS5A 領域の Y93H 及び L31I/M/V が検出された被験者では、投与終了後 24 週における HCV 持続陰性化（SVR24）率¹⁾ はそれぞれ 35.4%（17/48 例）及び 42.9%（6/14 例）であった。また、genotype 1a の患者における SVR24 率は、海外第Ⅱ相試験において 22.2%（2/9 例）であった（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版）。治療開始前の耐性関連遺伝子変異の発現状況や HCV genotype に関わらず、より高い有効性を示す治療法として期待される、DCV 及び ASV に BCV を加えた配合剤が Bristol-Myers Squibb 社により開発された。

申請者は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）を対象とした本剤の国内臨床試験成績が得られたこと等から、今般、本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、平成 28 年 8 月時点で、海外において本剤が承認されている国・地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

原薬として、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、ベクラブビル塩酸塩が使用されている。このうち、ダクラタスビル塩酸塩は、申請者が製造販売承認を取得しているダクルインザ錠 60 mg と同一の原薬である。

¹⁾ 投与終了 24 週後に HCV RNA 量が検出下限未満であった被験者の割合。

- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

重要工程として、XXXXXXXXXX工程におけるXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX工程におけるXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程並びにXXXXXXXXXX工程におけるXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が設定されている。また、重要中間体としてXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

2.2.3 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（赤外吸収スペクトル及び HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX〕、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 3 原薬の安定性試験

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	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）/高密度ポリエチレン製ドラム（乾燥剤入り）	18 カ月
	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）/高密度ポリエチレン製ドラム（乾燥剤入り）	30 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重）/高密度ポリエチレン製ドラム（乾燥剤なし）	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、安定性データの評価に関するガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重のポリエチレン袋（乾燥剤入り）に入れ、高密度ポリエチレン製ドラムにて遮光下で室温保存するとき、XXXXカ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定とされている。

2.3 製剤

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 DCV 16.48 mg（ダクラタスビルとして 15 mg）、アスナプレビル 100 mg 及びベクラブビル塩酸塩 39.57 mg（ベクラブビルとして 37.5 mg）を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びXXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、コーティング懸濁液の調製、コーティング、試験及び保管、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、これらのうち、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性としてXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを特定

- 品質リスクアセスメント及び実験計画法等による評価に基づく製剤処方決定及び工程パラメータの範囲の設定

2.3.3 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、XXXXXXXXXX）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 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	PTP 包装	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 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 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン二重フィルム/アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新有効成分である BCV の薬理作用は、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験において検討された。なお、BCV の投与量及び濃度は遊離塩として示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-4）

共結晶構造解析により、BCV は HCV NS5B ポリメラーゼの thumb site 1 に結合することが確認されている。ポリメラーゼアッセイにより、ヒト及びウイルス由来のポリメラーゼ等に対する BCV の阻害活性が検討され、結果は表 5 のとおりであった。また、核酸結合プローブを用いた結合阻害試験では、DNA 及び RNA 結合に対する BCV の IC₅₀ は、それぞれ 60 及び 20 µmol/L 超であった。

表 5 ヒト及び各種ウイルスのポリメラーゼ等に対する BCV の阻害活性

酵素	IC ₅₀ (µmol/L) ^{a)}
HCV genotype 1b (Con1) NS5B ポリメラーゼ	0.011
ウシポリメラーゼ α	> 80
ヒトポリメラーゼ β	> 100
ヒトポリメラーゼ γ	> 100
BVDV ポリメラーゼ	> 93
HIV 逆転写酵素	> 100
Klenow ポリメラーゼ	> 11, 99
HIV インテグラーゼ	> 40

平均値

a) 2 回以上の測定結果

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 HCV レプリコン細胞に対する BCV の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼアッセイ）により、HCV レプリコン複製量を指標として、各 genotype のレプリコン細胞に対する BCV の抗ウイルス活性が検討された。また、ポリメラーゼアッセイにより、各 genotype のポリメラーゼに対する BCV の阻害活性が検討された。結果は表 6 のとおりであった。なお、40%ヒト血清存在下では、genotype 1b レプリコン細胞に対する BCV の抗ウイルス活性は 0.23 倍に低下した。

表 6 各 genotype に対する BCV の抗ウイルス活性及びポリメラーゼに対する阻害活性

HCV genotype (ウイルス株)	レプリコンに対する EC ₅₀ (nmol/L)	ポリメラーゼに対する IC ₅₀ (nmol/L)
1a (H77c)	3.2	3.3
1a (臨床分離株)	1.6 - 5.3 ^{a)}	—
1b (Con1)	6	4.2
1b (臨床分離株)	3.5 - 9.5 ^{b)}	—
2a (JFH-1)	87	165
2a (HC-J6)	498	228
2b (Patient consensus) ^{e)}	—	164
2b (臨床分離株) ^{f)}	480 - > 1,000 ^{b)}	—
3a (Patient consensus) ^{g)}	—	1.8
3a (臨床分離株) ^{f)}	3.5 - 9.5 ^{c)}	—
4a (Database consensus) ^{h)}	—	19.9
4a (臨床分離株) ^{f)}	3 - 18 ^{d)}	7.6 - 27.1 ^{b)}
5a (Database consensus) ⁱ⁾	—	4.8
5a (臨床分離株) ^{f)}	0.8 - 4.3 ^{a)}	—
6a (Patient consensus)	—	61.6
6a (臨床分離株) ^{j)}	8.6 - 79.5 ^{d)}	—

平均値、—：未検討

a) 4 株の EC₅₀ の範囲、b) 2 株の EC₅₀ の範囲、c) 5 株の EC₅₀ の範囲、d) 3 株の EC₅₀ の範囲、

e) HCV genotype 2b (HC-J8) を感染させたチンパンジーから得られた HCV の共通配列 (European Hepatitis C Virus Database の genotype 2b 配列と 97.4%一致)

f) HCV genotype 1a (H77c) 又は genotype 1b (Con1) レプリコンに、genotype 2b、3a、4a 又は 5a の C 型慢性肝炎患者由来の NS5B 領域が組み込まれたハイブリッドレプリコンとして検討された。

g) HCV genotype 3a (S52 株) を感染させたチンパンジーから得られた HCV の共通配列 (European Hepatitis C Virus Database の genotype 3a 配列と 97.8%一致)

h) GenBank [米国 National Center for Biotechnology Information による塩基配列データベース] の 11 種の塩基配列を基に合成された塩基配列 (European Hepatitis C Virus Database の genotype 4a 配列と 99.8%一致)

i) Genbank の 5 種の塩基配列を基に合成した塩基配列 (European Hepatitis C Virus Database の genotype 5a 配列と 98.3%一致)

j) 臨床分離株から得られた共通配列 (European Hepatitis C Virus Database の genotype 6a 配列と 97.2%一致)

3.1.2.2 代謝物の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-3)

HCV 及びウシウイルス性下痢ウイルスレプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼアッセイ）により、各ウイルスレプリコン複製量を指標として、BCV の代謝物の抗ウイルス活性 (EC₅₀) が検討された。また、ポリメラーゼアッセイにより、BCV の代謝物のウイルスポリメラーゼに対する阻害活性 (IC₅₀) が検討された。さらに、HCV 及びウシウイルス性下痢ウイルスレプリコン細胞に対する BCV の代謝物の細胞傷害性が、CC₅₀ を算出することにより検討され、結果は表 7 のとおりであった。

表7 BCV 代謝物の抗ウイルス活性、ポリメラーゼ阻害活性及び細胞障害活性

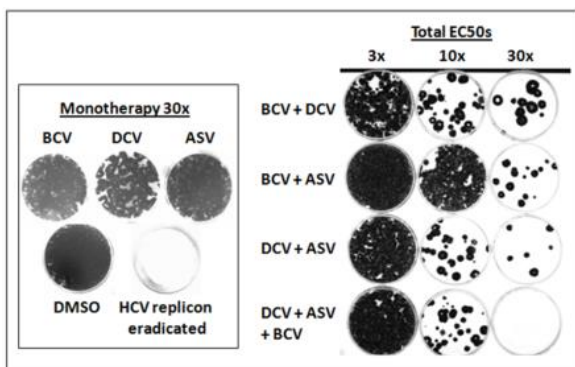
	IC ₅₀ 、EC ₅₀ 又は CC ₅₀ (μmol/L)				
	BMS-794712 (M1)	BMT-171207 (M6)	BMT-110547 (M3)	BMT-142478 (M7)	BMS-948158 (M17)
genotype 1b NS5B ポリメラーゼ ウシウイルス性下痢ウ イルスポリメラーゼ	0.001 > 10	0.0015 —	0.001 —	0.001 —	0.066 > 10
genotype 1a レプリコン (H77c)	0.002	0.004	0.013	0.031	8.1
genotype 1b レプリコン (Con1)	0.004	0.010	0.021	0.050	14.1
ウシウイルス性下痢 ウイルスレプリコン	17	20	15	12	—
CC ₅₀	14	36	> 100	47	> 100 ^{a)}

平均値、—：未検討

a) 1 回の算出結果

3.1.2.3 DCV、ASV 及び BCV の併用効果 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-7)

HCV genotype 1a レプリコン (H77c) 細胞を用いて、DCV、ASV 及び BCV の併用効果が検討された。結果は図 1 のとおりであった。DCV、ASV 及び BCV のいずれか 2 成分を、EC₅₀ の 15 倍の濃度（それぞれ 0.3、60 及び 48 nmol/L）で併用したときには HCV の生存コロニーが認められたが、DCV、ASV 及び BCV を、それぞれ genotype 1a レプリコン細胞に対する EC₅₀ の 10 倍の濃度（それぞれ 0.2、40 及び 32 nmol/L）で併用したとき、HCV の生存コロニーが消失した。



	適用濃度 (nmol/L)		
	3× ^{a)}	10× ^{a)}	30× ^{a)}
BCV	/	/	96
DCV			0.6
ASV			120
BCV/DCV	4.8/0.03	16/0.1	48/0.3
BCV/ASV	4.8/6	16/20	48/60
DCV/ASV	0.03/6	0.1/20	0.3/60
DCV/ASV/BCV	0.02/4.0/3.2	0.067/13.3/10.7	0.2/40/32

a) total EC₅₀として示されており、例として total EC₅₀が 30×の場合、2 剤併用時の各単剤の適用濃度はそれぞれ EC₅₀ の 15 倍濃度、3 剤併用時の各単剤の適用濃度はそれぞれ EC₅₀ の 10 倍濃度とされた。

図 1 genotype 1a レプリコン細胞に対する DCV、ASV 及び BCV の併用効果

HCV genotype 1b レプリコン (Con1) 細胞、並びに NS3 領域の主な耐性変異である D168V 並びに NS5A 領域の主な耐性変異である L31M 及び Y93H を導入した変異株を用いて、DCV、ASV 及び BCV 併用時の抗ウイルス活性が検討され、結果は図 2 のとおりであった。変異株に対して、DCV 及び ASV をそれぞれ EC₅₀ の 5 倍及び 0.1 倍²⁾ の濃度（それぞれ 250 及び 40 nmol/L）で併用したとき、7 日目まではコロニーの明らかな減少は認められなかった。一方、DCV、ASV 及び BCV をそれぞれ EC₅₀ の 5 倍、0.1 倍及び 125 倍²⁾ の濃度（それぞれ 250、40 及び 500 nmol/L）で併用したとき、RBV 併用の有無に関わらず、7 日目までにコロニーの減少が認められた。

²⁾ それぞれ変異株に対する EC₅₀に基づき算出された。

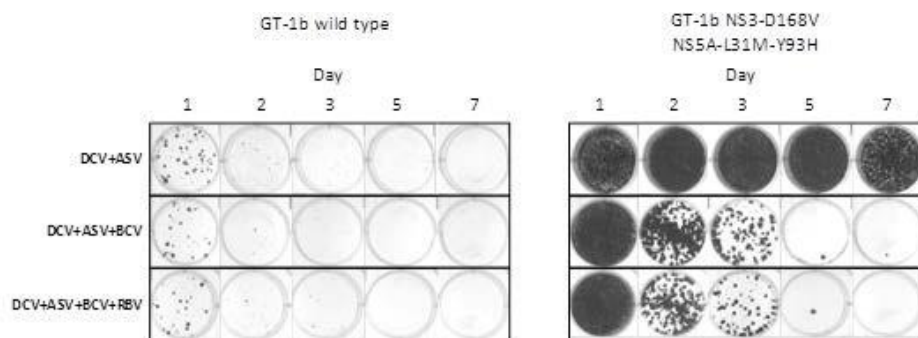


図2 野生株及び変異株に対する DCV、ASV 及び BCV の抗ウイルス活性

また、HCV レプリコン細胞を用いて、BCV と DCV、ASV、BMS-790453（核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬）又は BMS-762407（非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬）との併用、並びに、DCV、ASV 及び BCV の 3 剤併用による併用効果が検討された³⁾。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 HCV レプリコン細胞における BCV との併用試験

	DCV	ASV	DCV + ASV	BMS-790453	BMS-762407
併用係数（最小値） [95%信頼区間]	0.65 [0.59, 0.72]	0.86 [0.71, 1.01]	0.93 [0.79, 1.07]	0.43 [0.37, 0.49]	0.61 [0.49, 0.72]
併用係数（最大値） [95%信頼区間]	1.02 [0.88, 1.16]	1.07 [1.00, 1.14]	1.11 [0.91, 1.30]	0.95 [0.85, 1.05]	0.90 [0.82, 0.97]
判定	相加又は 相乗効果	相加効果	相加効果	相加又は 相乗効果	相乗効果

3.1.2.4 HCV 以外のウイルスに対する BCV の抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1-1）

HCV 以外のウイルス（ウシウイルス性下痢ウイルス、HIV、単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型、インフルエンザウイルス、イヌパラインフルエンザウイルス、ヒトライノウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス並びにヒトコロナウイルス）に対する BCV の抗ウイルス活性が検討され、EC₅₀ はいずれも 4 µmol/L 超であった。

3.1.3 各種細胞に対する細胞毒性（CTD 4.2.1.1-1）

各種細胞を BCV 存在下で 3～5 日間培養したときの細胞傷害性（CC₅₀）が検討された。肝臓由来 Huh-7 細胞、腎臓由来 Vero 細胞、腎臓由来 MDBK 細胞、MRC5 細胞（ヒト胎児肺線維芽細胞）及び MT2 細胞（ヒト T リンパ球白血病細胞）に対する BCV の CC₅₀⁴⁾ は、それぞれ 20、29、30、16 及び 14 µmol/L であった。

3.1.4 耐性プロファイル

3.1.4.1 耐性選択試験及び変異株に対する BCV の抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5）

各 genotype の HCV レプリコン細胞を、BCV 300 nmol/L 存在下で 5～10 日間培養したときに複数のアミノ酸変異が認められた。HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼアッセイ）により、HCV レプリコン複製量を指標として、これらのアミノ酸変異を導入した HCV レプリコン細胞に対する BCV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 9 のとおりであった。

³⁾ 単独及び併用時の EC₅₀、EC₇₅ 及び EC₉₀ が算出された。イソボログラム法にて併用係数（Combination index）及び各併用係数の 95% 信頼区間が算出され、信頼区間の下限が 1 を超えた場合に阻害効果、上限が 1 以下の場合に相乗効果、信頼区間に 1 を含む場合に相加効果と判定された（Pharmacological Reviews 2006; 58: 621-81）。

⁴⁾ 2 回の算出結果のうち低濃度側の数値。

表 9 変異株（NS5B 領域）に対する BCV の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	変異	EC ₅₀ (nmol/L)	耐性度 ^{b)}	変異株の複製効率/野生 株の複製効率 ^{c)}
1a (H77c)	野生型	4	1	1
	P495A	58	15	0.6 - 0.8
	P495S	253	64	0.16 - 0.18
	P495L	133	32	0.25 - 0.3
	P495T	142	36	0.07 - 0.14
1b (Con1)	野生型	7	1	1
	P495A	144	20	0.38 - 0.45
	P495S	378	54	0.06 - 0.07
	P495L	368	53	0.08 - 0.14
	V499A	11.5	1.6	0.42 - 0.55
3a (H77c) ^{a)}	野生型	5	1	1
	C494S	170	34	— ^{d)}
	P495S	—	—	複製せず
4a (Con1) ^{a)}	野生型	4.5	1	1
	V494A	15.5	3.4	0.33 - 0.46
	P495A	111	25	0.3 - 0.34
	P495L	—	—	複製せず
5a (Con1) ^{a)}	野生型	4	1	1
	V494A	—	—	複製せず
	P495H	670	167	— ^{d)}
	P495L	—	—	複製せず
	P495S	—	—	複製せず
6a (Con1) ^{a)}	野生型	10.6	1	1
	V494A	179	17	— ^{d)}

EC₅₀ は平均値、—：未検討

a) HCV genotype 1a (H77c) 又は genotype 1b (Con1) レプリコンに、genotype 3a、4a、5a 又は 6a の C 型慢性肝炎患者由来の NS5B 領域が組み込まれたハイブリッドレプリコンとして検討された。

b) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

c) 一過性複製試験における成績

d) 安定細胞株を用いた成績のため該当せず

また、DCV、ASV 及び BCV 併用下の *in vitro* 耐性選択試験 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012; 56: 5230-9)、C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした BCV 単回投与試験 (CTD 4.2.1.1-5)、及び thumb site 1 を標的とする他の HCV NS5B 阻害薬で報告されている (Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4727-35) genotype 1 のアミノ酸変異について、HCV レプリコンアッセイ (検出系：ルシフェラーゼアッセイ) により、HCV レプリコン複製量を指標として、BCV の耐性度⁵⁾ が検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 変異株（NS5B 領域）の BCV に対する耐性度

genotype (ウイルス株)	アミノ酸変異	耐性度 ^{a)}	変異株の複製効率/ 野生株の複製効率
1a (H77c)	T389I	1	1.1 - 2.6
	L392I	5 - 7	0.1 - 0.4
	L392F	1	1.2
	A421V	1 - 3	0.3 - 0.9
	V494A	2	0.1
	L497M	1	0.1
	A499V	1	0.5
1b (Con1)	T389I + A421V	3 - 5	0.5 - 1.2
	L392I	7	0.2
	V499A	2	0.5

a) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

⁵⁾ 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

3.1.4.2 交差耐性

3.1.4.2.1 各耐性変異株に対する BCV の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-4)

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼアッセイ）により、HCV レプリコン複製量を指標として、genotype 1b レプリコン (Con1) の変異株に対する、BCV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 各耐性変異株に対する BCV の抗ウイルス活性

	アミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	耐性度 ^{a)}
	野生型	5.0	1
NS5B thumb site 1 領域関連耐性変異	P495S	192	38
	P495L	316	63
NS5B catalytic site 領域関連耐性変異	S282T	4	0.8
NS5B thumb site 2 領域関連耐性変異	M423T	5.0	1
NS5B palm site 1 領域関連耐性変異	M414T	7.0	1.4
NS5B palm site 2 領域関連耐性変異	C316Y	2.0	0.4
NS3 領域関連耐性変異	R155Q	5.3	1
	A156V	2.4	0.5
	D168V	3.0	0.6
NS5A 領域関連耐性変異	Y93H	3.8	0.8
	L31V + Y93H	2.9	0.6

EC₅₀ は平均値、a) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

3.1.4.2.2 BCV 耐性変異株に対する DCV 及び ASV の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-6)

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼアッセイ）により、HCV レプリコン複製量を指標として、BCV 耐性変異株に対する DCV 及び ASV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 BCV 耐性変異株に対する DCV 及び ASV の抗ウイルス活性

genotype	アミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)			
		BCV	DCV	ASV	BMS-929075 (NS5B palm site 2 阻害薬)
1a (H77c)	野生型	4	0.008	1	10
	P495A	57	0.009	1	6
	P495S	186	0.009	1	4
	P495L	130	0.008	2	6
1b (Con1)	野生型	6	0.002	2	2
	P495A	82	0.002	1	1
	P495S	195	0.002	2	1
	P495L	316	0.002	2	1

平均値

3.2 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、参考 CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3、4.2.1.3-4、4.2.1.3-5、4.2.1.3-6、4.2.1.3-7)

各種受容体、チャネル等に対する作用、並びに中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する BCV の影響が検討された (表 13)。

表 13 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
受容体、チャネル等に対する作用	結合及び酵素アッセイ（各2標本） ^{a)}	結合阻害率、酵素阻害活性	BCV：6.6 µg/mL BMS-794712：6.5 µg/mL	<i>in vitro</i>	BCV：ホスホジエステラーゼを57%阻害 BMS-794712：ホスホジエステラーゼ4を71%阻害
	U937細胞（各2標本） ^{a)}	ホスホジエステラーゼ4阻害活性	BCV：4.2×10 ⁻⁴ ～6.6 µg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ：1.3 µg/mL
中枢神経系	CD1マウス（1群雌雄各5例）	単回経口投与毒性試験	BCV：0、125、375、1,250 mg/kg	経口	125 mg/kg：なし > 375 mg/kg：振戦、間代性痙攣等（死亡例あり）
	SDラット（1群雌雄各20例）	反復経口投与毒性試験（6カ月）	BCV：0、5、20、80 mg/kg	経口	なし
	ビーグル犬（1群雌雄各6例）	反復経口投与毒性試験（9カ月）	BCV：0、1、5、25 mg/kg	経口	なし
心血管系	HEK-293細胞（各濃度2～3標本） ^{a)}	hERG電流	BCV：1.98、6.6、19.8 µg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ：8.2 µg/mL
		Na電流	BCV：6.6 µg/mL		6.6 µg/mL：66.3%阻害
	摘出ウサギプルキンエ繊維（各濃度3標本） ^{a)}	プルキンエ繊維活動電位	BCV：1.98、6.6、19.8 µg/mL	<i>in vitro</i>	1.98 µg/mL：なし 6.6 µg/mL：50%再分極までの時間（APD ₅₀ ）10.1%増加 19.8 µg/mL：APD ₅₀ 14.4%増加
	摘出ウサギ心臓（各濃度3～4標本） ^{a)}	心房電位図、心電図、冠灌流量	BCV：0.7、1.98、6.6、19.8 µg/mL	<i>in vitro</i>	≥ 0.7 µg/mL：心拍数4～18%減少、洞結節回復時間7～22%延長
	麻酔下ウサギ（1群雄3例） ^{a)}	血圧、心拍数、心電図	BCV：0、1、3、10、15 mg/kg	静注（累積投与）	≤ 1 mg/kg：なし ≥ 3 mg/kg：一過性に動脈血圧9～19%上昇、心拍数7～20%減少
	ビーグル犬（1群雌雄3例） ^{a)}	テレメトリ法	0、53 mg/kg	経口	53 mg/kg：嘔吐あり 血圧、心拍数、心電図パラメータに影響なし
	ビーグル犬（1群雌雄各5例）	反復経口投与毒性試験（1カ月）	BCV：0、1、5、25 mg/kg	経口	なし
呼吸系	CD1マウス（1群雌雄各5例）	単回経口投与毒性試験	BCV：0、125、375、1,250 mg/kg	経口	125 mg/kg：なし > 375 mg/kg：努力性呼吸等（死亡例あり）
	SDラット（1群雌雄各25例）	反復経口投与毒性試験（6カ月）	BCV：0、5、20、80 mg/kg	経口	なし
	ビーグル犬（1群雌雄各5例）	反復経口投与毒性試験（1カ月）	BCV：0、1、5、25 mg/kg	経口	なし

a) 非 GLP 下で実施された。

申請者は、安全性薬理試験の概要について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系について、ラットで影響が認められなかった 80 mg/kg 投与時の C_{max} はヒト曝露量 (C_{max})⁶⁾ の約 47 倍であった。また、心血管系について、*in vitro* 試験において軽度の心拍数減少等が認められた 0.7 µg/mL はヒト曝露量 (C_{max}) の約 39 倍であり、イヌで影響が認められなかった 25 mg/kg 投与時の C_{max} はヒト曝露量 (C_{max}) の約 43 倍⁷⁾ であった。なお、BCV の主要代謝物である BMS-794712 については、イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験において、ヒト AUC の約 63 倍の曝露下での影響が評価されている。以上より、BCV の臨床使用時において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

⁶⁾ *in vivo* 試験での曝露量比は、海外第Ⅱ相試験 (AI443014 試験) において、BCV の臨床推奨用量 (1 回 75 mg 1 日 2 回) 反復投与時の定常状態での BCV のヒト曝露量である C_{max} 1.49 µg/mL 又は AUC 17.4 µg・h/mL を用いて算出され (6.2.3.2 参照)、*in vitro* 試験における曝露量比は、BCV の血漿タンパク結合率が 98.8%であることを考慮し、ヒトでの非結合形の BCV の C_{max} (0.018 µg/mL) を用いて算出された。なお、ラット 6 カ月反復経口投与毒性試験において雄ラットに 80 mg/kg 投与時の C_{max} の平均値は 69.3 µg/mL であった (4.1.3 参照)。

⁷⁾ イヌ 9 カ月反復経口投与毒性試験の 25 mg/kg 群における雌雄の C_{max} の平均値 63.7 µg/mL を用いて算出された (CTD 4.2.3.2-5)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 BCV の抗ウイルス活性について

機構は、主要代謝物である BMS-794712 について、本剤の有効性に対する寄与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BCV の主要代謝物である BMS-794712 は、genotype 1a 及び 1b の HCV レプリコンアッセイにおいて、BCV (EC_{50} : 約 3~6 nmol/L) と同程度の抗ウイルス活性 (EC_{50} : 約 2~4 nmol/L) を示した (3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照)。C 型慢性肝炎患者に BCV 75 mg、DCV 30 mg 及び ASV 200 mg を 1 日 2 回併用投与したときの投与 14 日目の BMS-794712 の曝露量は、BCV に対して、 C_{min} で約 23%、AUC で約 27%を占めたことから (6.2.3.2 参照)、BMS-794712 の抗ウイルス活性も本剤の有効性に寄与していると考ええる。

機構は、申請者の説明を受け入れることは可能と考える。また、提出された資料から、HCV に対する BCV 及び BMS-794712 の抗ウイルス活性は期待でき、DCV 及び ASV の抗ウイルス活性については、ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg の初回承認承認時に評価されており [ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書 (平成 26 年 6 月 6 日)]、DCV/ASV/BCV 併用時の HCV レプリコン細胞に対する抗ウイルス活性の検討結果から、薬力学的併用効果は示されていると考える。なお、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 併用時の有効性については、7.R.1 の項に記載する。

3.R.2 BCV に対する耐性について

申請者は、BCV の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 耐性選択試験において、genotype 1a 及び 1b で認められた BCV に対する耐性変異は NS5B 領域の 495 位の変異であり、BCV の EC_{50} は野生型に比べて 15~64 倍高濃度であった (3.1.4.1 参照)。BCV 耐性変異株において DCV 及び ASV の活性低下は認められず、DCV 及び ASV の耐性変異株において、BCV の活性低下は認められなかった (3.1.4.2 参照)。なお、既承認の NS5B ポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルで認められている 282 位の変異に対しては、BCV の活性低下は認められなかった (3.1.4.2 参照)。

機構は、以下のように考える。

in vitro 試験の結果から (3.1.4 参照)、NS5B 領域の 495 位の変異により、BCV の活性が低下すること、DCV、ASV 及びソホスブビルと BCV との間で交差耐性は認められていないことを確認した。臨床試験における耐性変異の発現状況と DCV/ASV/BCV 併用時の有効性との関連については、7.R.1.2 項に記載するが、臨床試験の段階で得られる情報は限られていること、耐性変異の有無は DCV/ASV/BCV 併用レジメンの有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、公表文献等を含めて DCV/ASV/BCV に対する耐性に関する情報を製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

BCV 及びその主代謝物である BMS-794712 の PK に関して、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対し、BCV (放射性標識体・非標識体) 投与したときの PK が検討された。血漿中及び生体試料中の

BCV 及び BMS-794712 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 (BCV 定量下限 : 0.1~0.5 ng/mL、BMS-794712 定量下限 : 0.1~1.0 ng/mL) が用いられた。また、BCV の ^{14}C 標識体を投与した組織内放射能分布には定量的全身オートラジオグラフィー法、胆汁、尿及び糞便等の試料の総放射能測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。

なお、BCV の投与量及び濃度は遊離塩として示している。また、DCV 及び ASV の PK 試験については、ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、本項での記載は省略する。

4.1 吸収

4.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)

Caco-2 細胞単層膜における BCV 3 $\mu\text{mol/L}$ の efflux 比は、pH5.5、6.5 及び 7.4 で、それぞれ 2.2、1.3 及び 8.3 であった。

4.1.2 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

マウス、ラット、イヌ及びサルに対して、BCV を単回投与したときの、未変化体及び代謝物 BMS-794712 の PK パラメータは表 14 のとおりであった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおける経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ、100%超、42~47%、86%及び 15%であった。

表 14 BCV を単回投与時の BCV 及び BMS-79412 の PK パラメータ

BCV									
動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}^{\text{a)}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
マウス	静脈内	2 ^{b)}	雄 3/時点	2.16	10.4	0.05	3.4	3.2	1.1
		5 ^{c)}	雄 3/時点	3.92	17.7	0.5	3.2	4.7	1.3
	経口	5 ^{b)}	雄 3/時点	3.99	46.5	8.0	3.6	—	—
		20 ^{c)}	雄 3/時点	12.8	96.9	1.0	3.3	—	—
P-gp ノックアウトマウス	静脈内	2	雄 3/時点	3.04	12.6	0.05	4.2	2.6	0.9
	経口	5	雄 3/時点	4.54	45.5	8.0	4.2	—	—
ラット	静脈内	5	雄 3	10.2 $\pm$ 2.22	36.1 $\pm$ 6.74	0.17 [0.17, 0.17]	8.1 [7.4, 9.8]	2.4 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.4
	経口	10	雄 3	2.19 $\pm$ 0.34	31.1 $\pm$ 15.97	6 [6, 8]	6.4 [5.0, 11.1]	—	—
イヌ	静脈内	1	雄 3	10.4 $\pm$ 4.62	48.5 $\pm$ 25.9	0.08 [0.08, 0.08]	15.1 [9.3, 17.0]	0.34 $\pm$ 0.23	0.4 $\pm$ 0.1
	経口	3	雄 3	5.98 $\pm$ 2.28	123 $\pm$ 72.3	6 [4, 6]	12.2 [7.7, 13.9]	—	—
サル	静脈内	1	雄 3	23.8 $\pm$ 1.92	2.40 $\pm$ 0.45	0.08 [0.08, 0.08]	1.4 [1.3, 1.4]	4.7 $\pm$ 1.0	0.1 $\pm$ 0.0
		2	雄 3	6.10 $\pm$ 2.22	2.92 $\pm$ 1.19	0.25 [0.25, 0.25]	1.5 [1.4, 3.5]	8.5 $\pm$ 3.7	0.6 $\pm$ 0.2
	経口	3	雄 3	0.34 $\pm$ 0.25	1.14 $\pm$ 0.67	1 [1, 2]	3.3 [3.0, 3.8]	—	—
BMS-794712									
動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}^{\text{a)}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
マウス	静脈内	2 ^{b)}	雄 3/時点	0.028	0.14	3.0	—	—	—
		5 ^{c)}	雄 3/時点	0.16	0.88	1.0	4.0	—	—
	経口	5 ^{b)}	雄 3/時点	0.15	1.53	3.0	—	—	—
		20 ^{c)}	雄 3/時点	0.73	4.99	3.0	3.7	—	—
P-gp ノックアウトマウス	静脈内	2	雄 3/時点	0.069	0.84	3.0	—	—	—
	経口	5	雄 3/時点	0.22	3.18	6.0	—	—	—
ラット	静脈内	5	雄 3	0.014 $\pm$ 0.003	0.287 $\pm$ 0.24	2 [2, 4]	4.0, 6.6 ^{d)}	—	—
	経口	10	雄 3	0.023 $\pm$ 0.003	0.23 $\pm$ 0.18	6 [6, 8]	13.4 ^{e)}	—	—
イヌ	静脈内	1	雄 3	0.048 $\pm$ 0.034	1.86 $\pm$ 1.79	6 [0.5, 24]	8.9 ^{f)}	—	—
	経口	3	雄 3	0.366 $\pm$ 0.13	6.17 $\pm$ 4.81	4 [4, 6]	12.6 [7.2, 14.8]	—	—
サル	静脈内	1	雄 3	0.034 $\pm$ 0.007	0.088 $\pm$ 0.034	0.5 [0.5, 0.75]	1.7 [1.7, 2.0]	—	—
		2	雄 3	0.099 $\pm$ 0.061	0.259 $\pm$ 0.138	0.75 [0.5, 0.75]	1.8 [1.7, 1.9]	—	—
	経口	3	雄 3	0.107 $\pm$ 0.057	0.450 $\pm$ 0.271	2 [2, 2]	2.7 [1.7, 4.5]	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差、— : 未検討又は算出不能、a) 中央値 [範囲]、b) FV-BETA マウス、c) Balb/c マウス、d) 2 例の結果、e) 1 例の結果、f) 1 例の結果

4.1.3 反復投与（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5）

ラット及びイヌに BCV を反復経口投与したときの、未変化体及び BMS-794712 の PK パラメータは表 15 のとおりであった。ラット及びイヌにおいて、未変化体及び BMS-794712 のいずれの C_{max} 及び AUC_{0-24} も顕著な性差は認められず、反復投与による蓄積が認められた。また、ラットにおいて、BCV の血漿中濃度が用量比を上回って増加した。

表 15 BCV を反復投与時の BCV 及び BMS-79412 の PK パラメータ

BCV									
動物種 (投与期間)	1 日用量 (mg/kg)	例数	試料採取 時期	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)		T _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット (2 週間)	30	雌雄各 6/ 時点	1 日目	11.4	12.5	133	128	—	—
			8 日目	13.7	19.1	193	170	—	—
	100	雌雄各 6/ 時点	1 日目	43.0	33.4	673	531	—	—
			8 日目	52.3	84.5	930	1419	—	—
	300	雌雄各 6/ 時点	1 日目	95.0	89.7	1947	1584	—	—
			8 日目	84.5	112	1735	2283	—	—
ラット (6 カ月)	5	雌雄各 3/ 時点	1 日目	1.12	1.14	10.1	6.91	4.0	2.0
			176 日目	1.75	1.30	19.6	22.4	4.0	6.0
	20	雌雄各 3/ 時点	1 日目	5.48	6.67	75.5	70.9	4.0	2.0
			176 日目	15.2	14.6	187	162	6.0	6.0
	80	雌雄各 3/ 時点	1 日目	37.5	27.6	551	302	6.0	6.0
			176 日目	69.3	70.1	1500	1260	8.0	4.0
イヌ (9 カ月)	1	雌雄各 6	1 日目	1.86 ± 0.27	1.85 ± 0.20	23.9 ± 3.79	23.2 ± 4.5	2.7 ± 1.0	2.7 ± 1.0
			39 週目	2.70 ± 0.47	3.18 ± 0.75	38.0 ± 7.0	44.8 ± 16.2	2.0 ± 1.1	2.0 ± 0.0
	5	雌雄各 6	1 日目	7.54 ± 0.99	7.48 ± 1.55	98.0 ± 13.7	113 ± 27.9	2.7 ± 1.0	3.3 ± 1.0
			39 週目	12.9 ± 2.19	16.2 ± 5.35	182 ± 39.9	254 ± 99.4	3.0 ± 1.1	2.2 ± 0.98
	25	雌雄各 6	1 日目	33.1 ± 7.58	31.9 ± 10.5	596 ± 159	501 ± 150	4.0 ± 1.3	3.7 ± 0.82
			39 週目	63.4 ± 12.2	64.0 ± 14.5	1170 ± 316	1100 ± 281	3.3 ± 2.1	2.7 ± 1.0
BMS-794712									
動物種 (投与期間)	1 日用量 (mg/kg)	例数	試料採取 時期	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)		T _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット (2 週間)	30	雌雄各 6/ 時点	1 日目	0.12	0.11	0.62	0.55	—	—
			8 日目	0.14	0.16	0.92	0.76	—	—
	100	雌雄各 6/ 時点	1 日目	1.03	0.29	13.8	5.41	—	—
			8 日目	2.25	2.36	32.0	38.5	—	—
	300	雌雄各 6/ 時点	1 日目	5.30	3.06	73.0	34.9	—	—
			8 日目	4.59	10.2	90.4	181	—	—
ラット (6 カ月)	5	雌雄各 3/ 時点	1 日目	0.008	0.006	0.041	0.028	4.0	2.0
			176 日目	0.018	0.029 ^{a)}	0.194	0.309	4.0	24
	20	雌雄各 3/ 時点	1 日目	0.058	0.045	0.669	0.245	4.0	2.0
			176 日目	0.177	0.115	2.38	1.14	6.0	4.0
	80	雌雄各 3/ 時点	1 日目	0.907	0.346	10.5	2.72	6.0	6.0
			176 日目	5.30	1.54	98.2	32.7	8.0	6.0
イヌ (9 カ月)	1	雌雄各 6	1 日目	0.132 ± 0.025	0.123 ± 0.035	1.31 ± 0.44	1.28 ± 0.18	2.3 ± 0.82	2.7 ± 1.0
			39 週目	0.191 ± 0.049	0.237 ± 0.072	2.15 ± 0.59	2.92 ± 1.11	2.5 ± 1.2	3.7 ± 0.82
	5	雌雄各 6	1 日目	0.748 ± 0.273	0.607 ± 0.186	7.30 ± 2.54	8.28 ± 3.47	2.7 ± 1.0	3.0 ± 1.1
			39 週目	1.35 ± 0.28	1.70 ± 0.70	16.0 ± 5.05	24.4 ± 11.2	3.7 ± 0.82	3.3 ± 1.0
	25	雌雄各 6	1 日目	3.13 ± 1.15	2.45 ± 1.23	64.0 ± 25.8	45.6 ± 23.7	12 ± 9.7	4.7 ± 1.0
			39 週目	15.4 ± 4.01	11.7 ± 2.58	302 ± 90.2	225 ± 48.9	4.7 ± 2.4	4.7 ± 1.0

—：未検討、a) 2 例は定量下限未満であったため、1 例のみの結果

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.2.3-3）

in vitro において、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血清における BCV 10 µmol/L の血清タンパク結合形分率は、それぞれ 98.8、98.7、97.8、97.9 及び 98.8%、ラット、イヌ、サル及びヒト血清における BMS-794712 (10 µmol/L) の血清タンパク結合形分率は、それぞれ 98.7、98.9、97.2 及び 98.8%であった。

また、ヒト血漿における BCV 及び BMS-794712 の血漿タンパク結合形分率は、0.1～10 µmol/L の範囲では濃度に依存した変化は認められなかった。

in vitro において、BCV 1 µmol/L における血液/血漿中濃度比は、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 0.61～0.78、1.48～1.70、0.99～1.25 及び 0.67～0.73 であった。

4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)

アルビノラット及び有色ラット（いずれも雄 1 例/時点）に ¹⁴C 標識 BCV 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。有色ラットの組織中放射能は、大部分の組織において投与 4 時間後に最高濃度を示し、組織中放射能濃度は、副腎、肝臓、胃、小腸及び盲腸（それぞれ 11.5、39.1、14.8、297 及び 33.6 µg eq./g）で高値を示した。アルビノラットの組織中の放射能は投与 1 時間後に最高濃度を示したが、組織中放射能の分布は有色ラットと類似していた。有色ラット及びアルビノラットの眼ブドウ膜並びに皮膚の放射能はいずれも低濃度又は定量下限未満であったため、BCV がメラニン含有組織に特異的に結合する可能性は低いことが示唆された。

アルビノラット（単回：雌雄各 1 例、反復：雄 1 例）に ¹⁴C 標識 BCV 20 mg/kg を単回又は反復経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。

単回投与時において、雌雄ともに組織内分布は類似しており、副腎、横隔膜、眼窩外涙腺、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、大腸、肺、心筋、脾臓、脳下垂体、唾液腺、小腸、胃粘膜及び甲状腺において放射能の組織中濃度/血漿中濃度比が 1 を上回り、肝臓及び包皮腺で特に高かった。投与 48 時間後までに雌雄ラットの包皮腺を除く組織で放射能は消失した。胆汁中、眼レンズ及び脳室周囲以外の中樞神経系組織では、放射能はいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

反復投与時では、副腎、尿道球腺、横隔膜、精巣上体、眼窩外涙腺、褐色脂肪、眼窩内涙腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、大腸、肺、心筋、脾臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺、小腸、胃、胃粘膜、胸腺及び甲状腺において放射能の組織中濃度/血漿中濃度比が 1 を上回り、ハーダー腺、肝臓、包皮腺及び盲腸で特に高く、単回投与時の結果と概ね一致した。包皮腺を除く全ての組織内放射能は最終投与後 72 時間までに定量下限未満となり、投与 168 時間後では包皮腺においても放射能は定量下限未満となった。

4.2.3 肝臓への移行 (CTD 4.2.2.2-1)

マウス、ラット、イヌ及びサルに BCV を経口又は静脈内投与⁸⁾ したときの血清中又は血漿中 BCV に対する肝臓中 BCV の曝露量比⁹⁾ は、マウス 5.7～10.7（静脈内投与）及び 3.1～5.1（経口投与）、ラット 11.2（静脈内投与）及び 15.0（経口投与）、イヌ 2.0（経口投与）及びサル 24.0（経口投与）であった。また、血清中又は血漿中 BMS-794712 に対する肝臓中 BMS-794712 の曝露量比⁹⁾ は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいてそれぞれ 8.4～12.6、26.1、3.9 及び 114 であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C 標識 BCV 20 mg/kg を単回経口投与したときの母動物及び胎児における組織内放射能濃度が測定された。胎児では、投与 2～8 時間後に検討された全ての組織¹⁰⁾ において放射能が検出され、投与 4 時間後に最高濃度を示した。投与 0.5～24 時間後の羊膜嚢中放射能濃度は、投与 12

⁸⁾ マウスには 20 mg/kg 経口投与又は 5 mg/kg 静脈内投与、ラットには 10 mg/kg 経口投与又は 5 mg/kg 静脈内投与、イヌには 3 mg/kg 経口投与、サルには 3 mg/kg 経口投与。

⁹⁾ マウスでは濃度比、ラット、イヌ及びサルでは AUC 比

¹⁰⁾ 副腎、血液、脳、褐色脂肪、眼、消化管、腎臓、肝臓、肺、筋肉、心筋及び脊髄

又は 24 時間後の母動物血液中放射能濃度よりも高値であったが、投与 48 及び 72 時間後には、羊膜囊中に放射能は検出されなかった。なお、羊水中放射能濃度は、投与 4 時間後を除き、いずれの測定時点でも定量下限未満であった。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、BCV の代謝経路は図 3 のとおりと推定された。代謝物は主に N-脱メチル化、O-脱メチル化又は水酸化により生成され、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

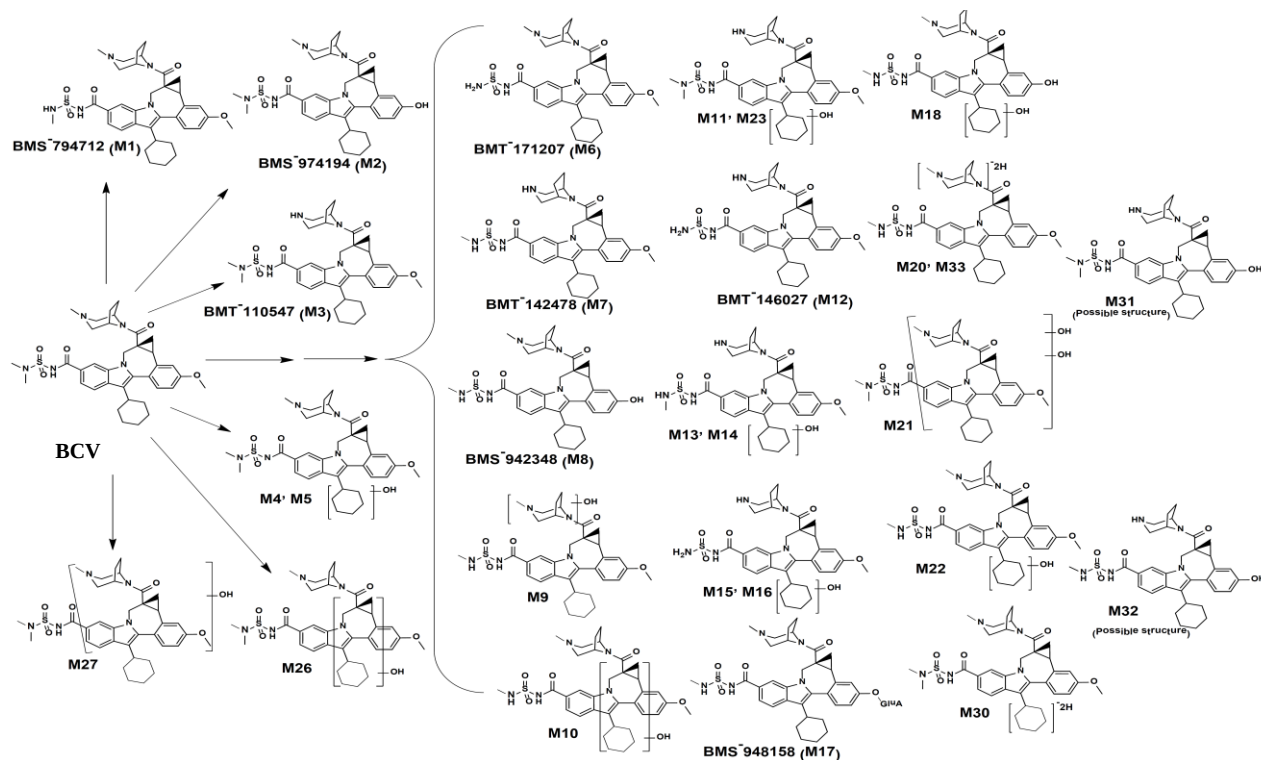


図 3 BCV の推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.4-1、4.2.2.4-8)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム (NADPH 及びグルタチオン存在下)、マウス、ラット¹¹⁾、イヌ、サル及びヒトの肝 S9 画分 (NADPH 存在下) 並びにマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞に ¹⁴C 標識 BCV 10 µmol/L を添加したとき、28 種類の代謝物¹²⁾ が検出され、主な代謝物は、BMS-794712、BMT-110547 及び M4 であり、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソーム (CYP 特異的阻害剤存在下・非存在下)、又は遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いて BCV の代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームによる BCV の代謝は、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 1 µmol/L 存在下で約 57%阻害され、CYP3A4 の阻害作用を有するトロレアンドマイシン 50 µmol/L 存在下で約 72%阻害された。また、BCV 1 µmol/L の代謝が遺伝子組換えヒト CYP 酵素

¹¹⁾ Aroclor 1254 で前処置

¹²⁾ 脱メチル化体：BMS-794712、BMS-974194、BMT-171207、BMT-110547、BMT-142478、BMS-942348、BMT-146027、酸化体：M4、M5、M9、M10、M11、M13、M14、M15、M16、M18、M20、M21、M22、M23、M26、M27、M30、M31、M32 及び M33、グルクロン酸抱合体：BMS-948158

(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9*1、2C19、2D6 又は 3A4) を用いて検討され、BCV は主に CYP3A4 により代謝されることが示唆された。また、BCV 2 $\mu\text{mol/L}$ の代謝が遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4 又は 3A5) を用いて検討され、BCV の代謝は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝された。また、BMS-794712 3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の代謝が遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4 又は 3A5) を用いて検討され、BMS-794712 の代謝は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝され、CYP2E1、2C8、2C9 と比較して、代謝されることが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD4.2.2.4-2、4.2.2.4-4) ¹³⁾

マウス (5 例/時点) に ^{14}C 標識 BCV 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における総放射能の 93.4～96.1%が未変化体であり、代謝物として BMS-794712 及び BMT-110547 が認められた。また、マウス (9 例) に BCV の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、糞中では未変化体、BMS-794712 及び BMT-110547 (それぞれ投与量の 30.3%、20.5%及び 16.4%) が認められ、BMS-974194、M4 及び BMT-142478 が認められた。

胆管カニューレ挿入及び未処置ラット (雄各 3 例) に ^{14}C 標識 BCV 20 mg/kg を単回経口投与したとき、未処置ラットにおいて、血漿中における総放射能の 96.2～97.8%が未変化体であり、BMS-794712、BMS-974194 及び BMT-110547 が認められた。糞中では未変化体、BMS-794712、BMS-974194、BMT-110547 及び M4 (それぞれ投与量の 52.5、17.9、8.8、11.2 及び 12.9%) が認められた。また、胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中及び糞中の未変化体はそれぞれ投与量の 35.3 及び 10.7%であった。胆汁中からは BMS-794712、BMS-974194、BMT-110547 及び M4 がそれぞれ投与量の 9.2、4.3、9.6 及び 2.4%認められた。

ウサギ (3 例) に ^{14}C 標識 BCV 60 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における総放射能の 73.3%～89.0%が未変化体であり、BMT-110547、BMS-794712、BMT-142478 及び M21 が認められた。

イヌ (雄 3 例) に ^{14}C 標識 BCV 5 mg/kg を単回投与したとき、血漿中における総放射能の 87.1～91.0%が未変化体であり、その他 BMS-794712 及び BMT-110547 が認められた。糞中からは未変化体、BMS-794712、BMT-110547、M4 及び BMT-142478 (それぞれ投与量の 35.0、9.9、4.8 及び 2.3%) が認められた。

胆管カニューレ挿入サル (雄 3 例) に ^{14}C 標識 BCV 125 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における総放射能の 66.4～80.3%が未変化体であり、19.7～31.8%が BMS-794712 であった。胆汁中では、未変化体、BMS-794712、BMT-110547、BMT-142478、M9、M13 及び M14 (それぞれ投与量の 0.7、3.1、3.2、7.6、3.8、3.4 及び 4.3%) が認められ、M4、BMT-171207、BMS-942348、M10、M11、BMT-146027 及び M15 が認められた。

臨床試験 (AI443005 試験) では、被験者の血漿中における総放射能の 67.9～86.1%が未変化体であり、10.3～24.6%が BMS-794712 であった。胆汁未採取の健康被験者 (6 例) において、糞中の未変化体及び BMS-794712 は投与量のそれぞれ 6.9 及び 11.7%、胆汁が採取された健康被験者 (3 例) において、胆汁中の未変化体及び BMS-794712 は投与量のそれぞれ 6.8 及び 1.3%であり、糞中の未変化体及び BCV 代謝物はそれぞれ投与量の 5.4 及び 46.4%であった (6.2.1.1.3 参照)。

¹³⁾ 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

脱メチル化体: BMS-794712、BMS-974194、BMT-110547、BMT-171207、BMT-142478、BMS-942348、BMT-146027 酸化体: M4、M9、M10、M11、M13、M14、M15、M16、グルクロン酸抱合体: BMS-948158

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.5-1～5)

マウス (雄 9 例)、ラット (雄 3 例) 及びイヌ (雄 3 例) に ^{14}C 標識 BCV (マウス : 30 mg/kg、ラット : 20 mg/kg、イヌ : 5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率が検討された。尿中及び糞中への放射能排泄率 (平均値) は、マウスでは 0.20 及び 94.6%、ラットでは 0.05 及び 92.1%、イヌでは 0.20 及び 91.9%であった。

胆管カニューレ挿入ラット (雄 3 例) 及びサル (雄 3 例) に ^{14}C 標識 BCV (ラット : 20 mg/kg、サル : 125 mg/kg) を経口投与したときの尿中、胆汁中及び糞中への放射能排泄率 (平均値) が検討された。尿中、胆汁中及び糞中排泄率は、ラットではそれぞれ 0.56、67.2 及び 23.2%、サルではそれぞれ 10.2、41.9 及び 21.7%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-5)

分娩後 9～11 日のラット (雌 3 例/時点) に ^{14}C 標識 BCV 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能に対する乳汁中放射能の $C_{\max}$ 及び AUC の比は、それぞれ 0.277 及び 0.258 であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.4-3、4.2.2.4-5、4.2.2.6-8)

ヒト肝ミクロソームを用いて BCV 又は BMS-794712 の、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する阻害作用が検討された。BCV について、ミダゾラム及びテストステロンを基質としたときの CYP3A4 に対する IC_{50} はそれぞれ 24.3 及び 37.1 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C8 に対する IC_{50} は 23.7 $\mu\text{mol/L}$ 、その他の CYP 分子種に対しては、阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 40 $\mu\text{mol/L}$ 超)。BMS-794712 について、ミダゾラムを基質としたときの CYP3A4 に対する IC_{50} は 33.4 $\mu\text{mol/L}$ 、その他の CYP 分子種に対しては、阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 40 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、BCV 及び BMS-794712 の阻害作用について時間依存性が検討された。ミダゾラム及びテストステロンを基質としたときの CYP3A4 に対する IC_{50} は、BCV でそれぞれ 9.6 及び 8.3 $\mu\text{mol/L}$ 、BMS-794712 でそれぞれ 12.1 及び 7.0 $\mu\text{mol/L}$ であり、BCV 及び BMS-794712 は CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を示すと説明されている。

ヒト肝ミクロソームを用いて BCV の UGT1A1 に対する阻害作用が検討され、その結果、BCV の IC_{50} は 12.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する BCV 及び BMS-794712 の誘導作用が検討され、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用は示さず、CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が増加した。

ヒトプレグナン X 発現細胞を用いて BCV 0.0025～50 $\mu\text{mol/L}$ のヒトプレグナン X 受容体活性化による CYP3A4 遺伝子転写促進作用について検討された。BCV の EC_{50} は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、BCV はヒトプレグナン X 受容体に対する活性化作用を示されなかった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.3-6、4.2.2.3-7、4.2.2.4-8、4.2.2.6-1～7)

Caco-2 細胞単層膜において、BCV 3 $\mu\text{mol/L}$ の efflux 比は 8.3 であり、P-gp 阻害作用を有するケトコナゾール及びシクロスポリン A 存在下でそれぞれ 1.1 及び 0.9 に低下したことから、BCV は P-gp の基質であることが示唆された。野生型 MDCK 細胞及びヒト BCRP 発現 MDCK 細胞において、 ^3H 標識 BCV

1 $\mu\text{mol/L}$ の efflux 比はそれぞれ 1.8 及び 3.8 であり、BCV は BCRP の基質であることが示唆された。また、野生型 HEK293 細胞の BCV 取込み率に対する OATP1B1 又は 1B3 発現 HEK293 細胞の BCV 取込み率の比はそれぞれ 0.94~0.96 又は 0.79~0.83 であり、OATP1B1 及び 1B3 の基質であるリファンピシンにより BCV の取込みが阻害されなかったことから、BCV は OATP1B1 及び 1B3 の基質でないことが示唆された。

Caco-2 細胞単層膜、BCRP を発現させた MDCK 細胞、OATP1B1、1B3、NTCP、OAT1、OAT3、又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに MRP2 及び BSEP を発現させた膜小胞を用いて、P-gp、BCRP、OATP1B1、1B3、NTCP、OAT1、OAT3、OCT2、MRP2 及び BSEP に対する BCV 及び BMS-794712 の阻害作用が検討された。BCV の P-gp、BCRP、OATP1B1、1B3、NTCP、BSEP 及び OAT1 に対する IC_{50} はそれぞれ 10.3、2.3、3.8、1.6、5.0、3.8 及び 42.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、MRP2 に対する IC_{50} は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超並びに OAT3 及び OCT2 に対する IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、BMS-794712 の BCRP、OATP1B1、1B3、NTCP、BSEP 及び OAT1 に対する IC_{50} はそれぞれ、6.5、1.4、1.9、11.0、4.1 及び 79.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、P-gp 及び MRP2 に対する IC_{50} はともに 50 $\mu\text{mol/L}$ 超、OAT3 及び OCT2 に対する IC_{50} はともに 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。OATP1B1、OATP1B3 又は NTCP を発現させた HEK293 細胞、並びに MRP2 及び BSEP を発現させた膜小胞を用いて、BCRP、OATP1B1、1B3、NTCP、MRP2、及び BSEP に対する BMS-948158 の阻害作用が検討され、BMS-948158 の MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} はそれぞれ 17.1、10.2 及び 30.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、BSEP に対する IC_{50} は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。BCV の P-gp 及び BCRP に対する K_i 値¹⁴⁾ はそれぞれ 3.75 及び 1.15 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、BCV の臨床用量 (75 mg) における腸管内 BCV 濃度¹⁵⁾ は 456 $\mu\text{mol/L}$ と推定されたことから、臨床用量において、BCV は P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。また、OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP に対する K_i 値はそれぞれ 1.9、0.8 及び 2.5 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、BCV の非結合形分率 (1%) (4.2.1 参照) 及び C_{max} (2.25 $\mu\text{mol/L}$) (6.2.3.2 参照) から、BCV の臨床用量 (75 mg) における門脈血液中の非結合形の薬物濃度¹⁶⁾ (最大値) は 0.0985 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、臨床用量において、BCV は OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP を阻害する可能性が示唆された。また、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC_{50} 値は BCV でそれぞれ 42.9 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超、BMS-794712 でそれぞれ 79.6 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超と推定され、非結合形の BCV 及び BMS-794712 の C_{max} は 2.25 及び 0.95 $\mu\text{mol/L}$ (6.2.3.2 参照) であったことから、臨床用量において BCV は、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害しないことが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された BCV の非臨床 PK 試験成績について、特段の懸念はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

BCV の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験及びその他の毒性試験 (毒性の発現機序に関する試験) が実施された。なお、BCV の投与量及び濃度は遊離塩として示している。また、特に記載のない限り、*in vivo* 試験の溶媒として 0.1 mol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 8.5) が用いられた。

¹⁴⁾ K_i 値 = $\text{IC}_{50}/2$

¹⁵⁾ 腸管内濃度 ($\mu\text{mol/L}$) = 投与量 (mg) $\times$ 1,000/分子量 (g/mol) / 0.25 (L)

¹⁶⁾ 門脈血液中の非結合形の薬物濃度 (最大値) = $\text{C}_{\text{max}} + (\text{吸収速度定数 (min}^{-1}) \times \text{用量 (}\mu\text{mol)}) \times \text{消化管におけるバイオアベイラビリティ/肝血流速度 (L/min)}$

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウスにおける単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1)

CD1 マウス (各群雌雄各 5 例) に BCV 0 (溶媒)、125、375 及び 1,250 mg/kg が単回経口投与された。375 及び 1,250 mg/kg 群でそれぞれ 10 例中 4 例及び 10 例全例の死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺動物では、振戦、間代性痙攣、努力性呼吸、円背位、横臥位、活動低下等が認められた。生存動物では、125 mg/kg 以上の群で不定形便、375 mg/kg 以上の群で活動性低下、生殖器周囲の汚れ及び液状又は粘液便が認められた。

以上より、概略の致死量は 125～375 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット (2 週間、1 カ月間及び 6 カ月間) 及びイヌ (1 カ月間及び 9 カ月間) における経口投与試験が実施された。ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 20 及び 25 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (175 及び 1,135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に BCV 75 mg を投与したときの AUC_{0-24} ¹⁷⁾ (17.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較し、それぞれ 10.2 及び 65.2 倍であった。

BCV の主な毒性変化として、ラットにおいて胃粘膜基底部の混合性炎症細胞浸潤及び変性、小腸絨毛上皮の短小化、癒着及び粘膜固有層のリンパ形質細胞浸潤、消化管全域の上皮の再生性変化を主体とする腸症が認められた。また、ラット反復投与毒性試験において、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められたが、これらの変化は肝臓での CYP の誘導に関連した適応性変化であり毒性学的意義は低い (Food Chem Toxicol 1998; 36; 831-9) と申請者は説明している。

5.2.1 ラット 2 週間経口投与毒性試験 (参考: CTD 4.2.3.2-1)

SD ラット (各群雌雄各 6 例) に BCV 0 (溶媒¹⁸⁾)、30、100 及び 300 mg/kg が 2 週間経口投与された。

300 mg/kg 群では 12 例全例で死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺動物では、体重減少、胃及び小腸の膨満、前胃の多巣性白色斑、小腸のゼラチン状肥厚、胃粘膜基底部の混合性炎症細胞浸潤及び変性、小腸絨毛上皮の短小化、癒着及び粘膜固有層のリンパ形質細胞浸潤、消化管全域の上皮の再生性変化、精巣の精細管上皮の変性、骨髓巨核球の細胞質変性並びに胸腺及び脾臓のリンパ球の単細胞壊死が認められた。死因は BCV の消化管毒性によるものと申請者は説明している。

30 mg/kg 以上の群で体重減少、赤血球数の減少、大腸の杯細胞の減少及び上皮の再生性変化、腸パイエル板の帽状域のリンパ球単細胞壊死、100 mg/kg 以上の群で摂餌量減少、好中球数の増加及び再生性の反応を示唆する網状赤血球数の増加、血小板数、赤血球分布幅及び MCV の増加、赤血球の代謝亢進を示唆するヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH 及び MCHC の減少、末梢血塗抹標本検査における赤血球の大小不同及び小型化、血清中 ALT、ALP 及び総ビリルビンの増加、血清中総蛋白及びアルブミンの減少並びに腸間膜リンパ節のリンパ球単細胞壊死が認められた。

以上より、無毒性量は算出できないと判断された。

¹⁷⁾ 未治療の外国人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1 又は 4) を対象とした第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : AI443014 試験) における DCV/ASV/BCV 併用投与時の BCV の AUC_{0-12} (8.72 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から算出された

¹⁸⁾ 0.1 mol/L リン酸ナトリウム緩衝液、ヒドロキシプロピルセルロース-SL 及び D- α -トコフェロールポリエチレングリコールコハク酸エステル混合液

5.2.2 ラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

SD ラット（各群雌雄各 15 例）に BCV 0（溶媒）、5、15 及び 50 mg/kg が 1 カ月間経口投与された（2 週間の休薬による回復性評価を含む）。本試験においては神経学的検査等が実施された。

BCV 投与と関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。50 mg/kg 群では肝臓重量の増加が認められた。2 週間の休薬期間後に、肝臓重量の増加に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラット 6 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

SD ラット（各群雌雄各 25 例）に BCV 0（溶媒）、5、20 及び 80 mg/kg が 6 カ月間経口投与された（1 カ月間の休薬による回復性評価を含む）。

80 mg/kg 群の 50 例中 5 例で BCV 投与と関連している可能性のある死亡が認められた。5 例中 3 例の死亡動物では、消化管の拡張、液体貯留、胃及び小腸の腺窩上皮のアポトーシス、胃粘膜基底部の混合性炎症細胞浸潤、消化管の腺窩上皮の過形成、壊死及び粘膜固有層のリンパ形質細胞浸潤を伴う絨毛上皮の変性が認められ、死因は消化管毒性と判断された。5 例中 2 例の死因は不明であった。5 mg/kg 以上の群で肝臓重量の増加及び肝細胞肥大、80 mg/kg 群で血小板数の増加、リンパ球数、白血球数、網状赤血球数、MCV 及び MCH の減少、血清中総ビリルビン及び ALP の増加、血清中総コレステロール及びトリグリセリドの減少、小腸腺窩上皮のアポトーシス及び過形成並びに胃粘膜基底部の腺窩上皮のアポトーシスが認められた。1 カ月間の休薬期間後に、80 mg/kg 群でリンパ球数及び白血球数の減少の回復性は認められなかったが、20 mg/kg 以下の群では回復性が認められた。その他の所見は回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 20 mg/kg と判断された。

5.2.4 イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

ビーグル犬（各群雌雄各 5 例）に BCV 0（溶媒）、1、5 又は 25 mg/kg が 1 カ月間経口投与された（2 週間の休薬による回復性評価を含む）。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で陰茎包皮及び陰囊のびらん、25 mg/kg 群で頸部、腹部、鼻口部又は耳介部に BCV の T_{max} と発現時期が一致する皮膚の一過性の紅潮が認められた。陰茎包皮及び陰囊のびらは経時的に痂皮、発赤へと変化が認められた。皮膚の所見は一般状態の変化が認められなかったこと、イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験では認められなかったこと（5.2.5 参照）等から毒性学的意義は低いと申請者は説明している。投与期間中及び 2 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 25 mg/kg と判断された。

5.2.5 イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

ビーグル犬（各群雌雄各 6 例）に BCV 0（溶媒）、1、5 及び 25 mg/kg が 9 カ月間経口投与された（2 カ月間の休薬による回復性評価を含む）。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。25 mg/kg 群で耳介の冷感、軟便、粘液便及び嘔吐が認められた。軟便、粘液便及び嘔吐は一般状態への影響が認められなかったこと等から毒性学的意義は低いと申請者は説明している。2 カ月間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 25 mg/kg と判断された。

5.2.6 ラット 1 週間併用経口投与毒性試験（参考：CTD 4.2.3.2-7）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に BCV/DCV/ASV として、それぞれ 0/0/0（溶媒¹⁹⁾）、1/10/15、11/30/60 及び 0/30/60 mg/kg が 1 週間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。11/30/60 及び 0/30/60 mg/kg 群で副腎皮質の過形成及び多巢性の細胞質空胞化が認められた。いずれの所見も軽度であり、DCV 単剤の毒性試験で認められた変化であった。

以上より、BCV、DCV 及び ASV の併用投与においては、単独投与時の毒性所見の増悪及び新たな毒性の発現は認められなかった。

5.2.7 ラット 1 カ月間併用経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に BCV/ASV として、それぞれ 0/0（溶媒¹⁹⁾）、15/30 及び 30/60 mg/kg が 1 カ月間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。対照群を除く投与群で血清中総蛋白及びグロブリンの増加、血清中 AST の減少、肝重量の増加、30/60 mg/kg 群で血清中 ALP、総コレステロール及び総ビリルビンの増加が認められた。血清中 ALP 及び総ビリルビンの増加は BCV（5.2.3 参照）及び ASV 単独投与の毒性試験で認められた変化であった。血清中総蛋白、グロブリン及び総コレステロールの増加並びに AST の減少はいずれも軽度であったことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、BCV 及び ASV の併用投与においては、単独投与時の毒性所見の増悪及び新たな毒性の発現は認められなかった。

5.2.8 イヌ 1 カ月間併用経口投与用量設定試験（CTD 4.2.3.2-9）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に BCV/DCV として、それぞれ 0/0（溶媒²⁰⁾）、1.5/3 及び 3/15 mg/kg が 1 カ月間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺、一般状態の変化等は認められなかった。

以上より、BCV 及び DCV の併用投与による毒性の発現は認められなかった。

5.2.9 イヌ 1 カ月間併用経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-10）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に BCV/DCV/ASV として、それぞれ 0/0/0（溶媒¹⁹⁾）、1.5/3/7.5 及び 3/15/15 mg/kg が 1 カ月間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。対照群を除く投与群で肝臓のクッパー細胞の肥大及び過形成、3/15/15 mg/kg 群で肝臓の亜急性炎症が認められた。肝臓の所見は DCV 単独投与の毒性試験で認められた所見であり、本試験では DCV 単独反復投与時の肝臓中濃度及び無毒性量（15 mg/kg）より低い曝露量で発現したことから、BCV、DCV 及び ASV の併用投与により、低用量から発現した可能性があるとして申請者は説明している。

なお、BCV/DCV/ASV、BCV/ASV 及び BCV/DCV 併用投与時の BCV の曝露量は、BCV 単独投

¹⁹⁾ 50% 0.1 mol/L リン酸緩衝液（pH 3）、30%ポリエチレングリコール 400、20%ビタミン E d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル

²⁰⁾ 75% 0.1 mol/L リン酸緩衝液（pH 3）、15%ポリエチレングリコール 400、5%ポリビニルピロリドン、25%ビタミン E d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル

与時の曝露量と同様であった。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2 及び 4.2.3.3.2-1)

BCV の細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD4.2.3.3.1-1)、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 (CTD4.2.3.3.1-2) 及びラットを用いた骨髓小核試験 (4.2.3.3.2-1) が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた経口投与によるがん原性試験が実施された。マウス及びラットを用いたがん原性試験では無発がん量はともに 25 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (125 及び 236 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に BCV 75 mg を投与したときの $AUC_{0-24}^{17)}$ (17.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の 7.2 及び 13.5 倍であった。

5.4.1 マウス 5 日間用量設定試験及び 28 日間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.4.2-1)

Tg rasH2 マウス 26 週間がん原性試験の用量設定のため、5 日間及び 28 日間の用量設定試験が実施された。CByB6F1/non-Tg rasH2 マウス (各群雌雄各 5 例) に BCV 0 (溶媒)、50、100、150、200 及び 300 mg/kg が 5 日間経口投与された。200 及び 300 mg/kg 投与群でそれぞれ 10 例中 1 例及び 10 例中 3 例の死亡が認められた。200 mg/kg 以上の投与群で活動性低下、円背位、努力性呼吸及び浅速呼吸が認められた。200 mg/kg 以上の群で死亡が認められたことを踏まえ、28 日間経口投与試験における最大耐用量は 150 mg と設定された。

CByB6F1/non-Tg rasH2 マウス (各群雌雄各 10 例) に BCV 0 (溶媒)、25、50、100 及び 150 mg/kg が 28 日間経口投与された。死亡又は切迫屠殺は認められなかった。50 mg/kg 以上の投与群で努力性又は浅速呼吸、活動性低下及び鼻腔の炎症、100 mg/kg 以上の投与群で円背位、体重減少、摂餌量低下、MCH、白血球数及びリンパ球数の減少、肝臓のグリコーゲン減少並びに気管の炎症及び壊死が認められた。50 mg/kg 以上の群で認められた鼻腔の炎症は BCV 投与に起因するものであるが、長期投与試験において同様の病変が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。50 mg/kg 投与群で認められた努力性又は浅速呼吸は低頻度であったこと、活動性低下は一過性であったことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.4.2 Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.2-2)

Tg rasH2 マウス (各群雌雄各 25 例) に BCV 0 (水)、0 (溶媒)、1、5 及び 25 mg/kg が 26 週間経口投与された。BCV 投与に関連した体重増加抑制、非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は認められなかった。

5.4.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

SD ラット (各群雌雄各 65 例) の雄に BCV 0 (水)、0 (溶媒)、5、10 及び 25 mg/kg が、雌に BCV 0 (水)、0 (溶媒)、10、25 及び 80/50 mg/kg が 2 年間経口投与された。雌の 80/50 mg/kg 群は試験開始後 1~365 日は 80 mg/kg が投与されたが、体重増加抑制、摂餌量減少及び BCV による消化管毒性が認められたため試験開始後 366 日から 50 mg/kg に減量された。非腫瘍性変化として 25 mg/kg 以上の群で肝細胞のリポフスチンの色素沈着、80/50 mg/kg 群で肝臓の暗色化並びに肝細胞の限局性好塩基性化の発現頻

度増加及び変化の程度増悪が認められた。腫瘍性変化として 80/50 mg/kg 群で良性肝細胞腺腫の発生率増加が認められた。

5.5 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。胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラット及びウサギにおいてそれぞれ 30 及び 60 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (223 及び 203 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} (15.4 及び 18.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に BCV 75 mg を投与したときの AUC_{0-t} ¹⁷⁾ (17.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} (1.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較しそれぞれ 13.0 及び 10.3 倍並びに 12.0 及び 12.6 倍であった。なお、ラットにおいて、BCV の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている。(4.2.4 及び 4.4.2 参照)

5.5.1 雄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経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雄性 SD ラット (各群 25 例) に BCV 0 (溶媒)、20、60、100 及び 150/100 mg/kg が交配前 28 日間から交配期間終了後 1 週間まで経口投与され、無処置雌性ラットと同一ケージ内で飼育された。

100 mg/kg 群で 25 例中 1 例の切迫屠殺が認められた。150 mg/kg 群で投与 4 日目に活動性低下、円背位、努力性呼吸、呼吸音等が認められたため、試験開始後 5~7 日に 100 mg/kg に減量された。試験開始後 8~14 日は投与が中止されたが回復性は認められなかったため、15 日目に 25 例中全例が切迫屠殺された。切迫屠殺動物では胃腺窩上皮の壊死等が認められた。雄親動物では 60 mg/kg 以上の群では体重減少及び暗色便、100 mg/kg 以上の群では摂餌量減少等が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 20 mg/kg、受胎能及び初期胚発生に対して 100 mg/kg と判断された。

5.5.2 雌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経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1-2)

雌性 SD ラット (各群 25 例) に BCV 0 (溶媒)、15、40 及び 100 mg/kg が交配前 2 週間から妊娠 7 日まで経口投与され、無処置雄性ラットと同一ケージ内で飼育された。

BCV 投与と関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。雌親動物では 100 mg/kg 群で体重減少及び摂餌量減少が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は雌親動物の一般毒性に対して 40 mg/kg、受胎能及び初期胚発生に対して 100 mg/kg と判断された。

5.5.3 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-3)

妊娠 SD ラット (各群 22 例) に BCV 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg が妊娠 6~15 日に経口投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。母動物では 100 mg/kg 群で摂餌量減少、体重減少、妊娠子宮重量の低値等が認められた。胚・胎児では 100 mg/kg 群で母動物 22 例中 2 例において生存胎児が認められず、着床後胚損失率の増加、胎児体重減少、奇形 (無顎症、口蓋裂、無舌症等) 及び変異 (上顎骨、鱗状骨及び上後頭骨の形成不全等) が認められた。着床後胚損失率の増加及び胎児体重減少は母動物の一般状態悪化による影響であると申請者は説明している。また、胎児の奇形及び変異の発現率は試験実

施設背景値²¹⁾の範囲内であったことから、BCV 投与に起因する変化ではないと申請者は説明している。

以上より、本試験の母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 30 mg/kg と判断された。

5.5.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠 New Zealand White ウサギ (各群 22 例) に BCV 0 (溶媒)、30、60 及び 100 mg/kg が妊娠 7～19 日に経口投与された。

BCV 投与と関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。母動物では 100 mg/kg 群で流産、摂餌量減少、体重増加抑制等が認められた。胚・胎児では、100 mg/kg 群で胎児体重減少並びに舌骨及び中手骨の骨化遅延が認められた。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

5.5.5 ラット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 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット (各群 25 例) に BCV 0 (溶媒)、10、30 及び 75 mg/kg が妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与された。F₁ 出生児では水迷路課題による学習・記憶等が評価された。

母動物では、毒性所見は認められなかった。F₁ 出生児では、75 mg/kg 群で出生から離乳時まで体重低値が認められた。

以上より、本試験の母動物の一般毒性に対する無毒性量は 75 mg/kg、F₁ 出生児の発達に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断された。

なお、申請者は、本剤に含まれる有効成分の一つである DCV では、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用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は本剤を禁忌とし、妊娠可能な婦人における避妊の必要性について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定であると説明している。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2)

BCV は太陽光の波長内 (290～700 nm) の ■■■ 及び ■■■ nm に光の吸収帯が存在し、当該吸収帯におけるモル吸光係数はそれぞれ ■■■■ 及び ■■■■ L mol⁻¹cm⁻¹ であることから、光毒性試験 (Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験及び Long Evans 有色ラットの光毒性試験) が実施された。

マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において光毒性が検討され、BCV は光毒性を有する可能性がある判断された。Long Evans ラットに BCV 0 (媒体)、50、100 及び 200 mg/kg が単回経口投与され、投与 4 時間後に UVA 照射 (6.5kw、30 分間) する試験において、光毒性が検討され、光毒性は認められなかった。

なお、上記の試験成績及び臨床試験において BCV に関連した光毒性は報告されていないことを踏まえ、BCV の臨床使用時に、光毒性がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

²¹⁾ 試験実施施設において 20■■■～20■■■年に実施された 21～27 試験から収集された施設背景値

5.7.2 サルの胆嚢への影響に関する3カ月間経口投与試験（参考：CTD 4.2.3.7.3-1）

カニクイザルにBCVが1週間経口投与された探索的な毒性試験（CTD 4.2.3.2-6）において、最高用量の125 mg/kg 群で認められた胆嚢上皮の有糸分裂像の増加の発生機序、並びに当該所見の経時的変化及び回復性が検討された。カニクイザル（各群雄16例）にBCV 0（溶媒）及び125 mg/kg が3カ月間経口投与された（4週間の休薬による回復性評価を含む）。本試験では、胆汁検査、胆嚢及び肝臓重量の測定、胆嚢、肝臓、十二指腸の肉眼的及び病理組織学的検査、胆嚢のKi67（核増殖マーカー）による免疫組織化学的検査等が実施され、経時的変化が評価された。

125 mg/kg 群では摂餌行動の低下及び総胆汁酸の増加が認められた。肝臓及び胆嚢の重量、肉眼的及び病理学的検査所見は認められなかった。総胆汁酸の増加は変動が少なかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。4週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。サル1週間投与探索的な毒性試験において認められた胆嚢上皮の有糸分裂像の所見は再現性が認められなかったことから、BCV投与との関連のない変化であると申請者は説明している。

5.7.3 代謝物の毒性試験

ヒトにBCVを投与した際の主要代謝物としてBMS-794712が確認されている（4.3.3 参照）。以下の検討により代謝物の評価がなされ、安全性は確認されていると申請者は説明している。

5.7.3.1 代謝物の一般毒性について

イヌ9カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）の無毒性量におけるBMS-794712の AUC_{0-24} （263.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、ヒトにおけるBMS-794712の曝露量²²⁾の約63倍であった。

5.7.3.2 代謝物の遺伝毒性について

ラット小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）の最高用量でのBMS-794712の AUC_{0-24} （45.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、ヒトにおけるBMS-794712の曝露量²²⁾と比較し11倍、 C_{max} （3.53 $\mu\text{g/mL}$ ）はヒトにおける C_{max} （0.314 $\mu\text{g/mL}$ ）の約11倍であった。

5.7.3.3 代謝物の生殖発生毒性について

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-4）の無毒性量におけるBMS-794712の AUC_{0-24} （6.67 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）はヒト $AUC^{22)}$ の1.6倍、 C_{max} （0.499 $\mu\text{g/mL}$ ）はヒトにおける C_{max} （0.314 $\mu\text{g/mL}$ ）の1.6倍であった。

5.7.3.4 代謝物の発がん性について

ラット2年間経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1）ではヒトAUCと同等以上のBMS-794712の曝露が得られており、無発がん量におけるBMS-794712の AUC_{0-24} （1.78 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）はヒト $AUC^{22)}$ の0.43倍であった。

²²⁾ AI443014試験において、未治療又はIFN既治療の外国人C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（genotype 1又は4）に対して、DCV 60 mgをQD、ASV 200 mg及びBCV 75 mgをBID 14日間反復経口投与したときのBMS-794712の1日当たりの曝露量（ AUC_{0-24} ）は4.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（6.2.3.2 参照）。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 ラットで認められた肝細胞腺腫のヒトへの外挿性について

機構は、ラットがん原性試験において認められた肝細胞腺腫の発生率の増加を踏まえ、肝細胞腺腫の発現及びヒトへの外挿性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の理由から、BCV の臨床使用時に肝細胞腺腫がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと説明している。

- ・ げっ歯類においては CYP の誘導により肝細胞腺腫が誘発されることが知られており、BCV のラットの反復投与毒性試験で BCV 投与による CYP の誘導を示唆する所見が認められていることから（5.2 参照）、ラットがん原性試験で認められた肝細胞腺腫は BCV 投与の影響によるものと考察されている。しかしながら、ヒトでは、この機序による肝細胞腫瘍の発生の報告はないことからヒトへの外挿性はないと考えられている（Toxicol Pathol. 2010; 38: 487-501、Toxicol Sci. 2006; 89: 51-6）。
- ・ 肝細胞腺腫が発現しなかった用量におけるラットの BCV の血漿中曝露量はヒトの臨床用量における BCV の血漿中曝露量と比較して 13.5 倍の曝露量である（5.4 参照）。
- ・ BCV の臨床投与期間を超える 6 カ月のラット反復投与試験では前癌病変及び腫瘍性変化は認められなかった（5.2.3 参照）。

機構は申請者の回答を了承した。

5.R.2 Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験における用量設定の適切性について

機構は、Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験において体重増加抑制、標的臓器毒性等の BCV 投与の影響が認められなかった（5.4.2 参照）ことから、Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験における用量設定の根拠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ている。

CByB6F1/non -Tg rasH2 マウス 28 日間経口投与毒性試験の 50 mg/kg 群において努力性又は浅速呼吸、活動性低下及び鼻腔の組織学的変化が認められた（5.4.1 参照）ことを踏まえ、26 週間投与では 50 mg/kg の投与量は高すぎると判断し、Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験の最高用量を 25 mg/kg と設定することが適切と判断した。また、Tg rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験の 25 mg/kg 群における BCV の曝露量はヒトの臨床用量における BCV の血漿中曝露量と比較して 7.2 倍である（5.4 参照）ことから、当該試験成績に基づき BCV のがん原性を評価することは可能と考える。

機構は申請者の回答を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

BCV の製剤として、3 種類の経口製剤（製剤 1～3）²³⁾ と注射剤（製剤 4）²⁴⁾ が用いられた。また、DCV/ASV/BCV 配合錠を用いた臨床試験実施時、3 種類の経口配合錠（製剤 5～7）²⁵⁾ が用いられ、製剤 7 に含まれる 1 錠当たりの各原薬の半量（BCV 37.5 mg、DCV 15 mg 及び ASV 100 mg）を含有する小型化した DCV/ASV/BCV 配合錠（製剤 8）が市販予定製剤とされている。製剤 7 の ■ 錠と製剤 8 の ■ 錠について生物学的同等性が検討され、両製剤の生物学的同等性が示されている。本項では、主要な生物薬剤学試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響に関する試験）の成績について記載する。ヒト血漿中及びヒト尿中 BCV 及び BMS-794712 の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 BCV 及び BMS-794712 : 0.1～2.0 ng/mL 及び尿中 BCV 及び BMS-794712 : 1.0～5.0 ng/mL）が用いられた。

なお、DCV 及び ASV の生物薬剤学試験の成績については、ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（BCV）（参考 CTD 5.3.1.1-2 : AI443109 試験<2014 年 4 月～2014 年 5 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：8 例）を対象とし、BCV 150 mg（製剤 2：2 錠）を空腹時に単回経口投与し、投与 1.75 時間後に ¹³C 標識 BCV 100 µg を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均 [90%信頼区間] は、66.1 [63.0, 69.3] %であった。

6.1.2 食事の影響試験（DCV/ASV/BCV 配合錠）（参考 CTD 5.3.1.1-3 : AI443111 試験<2014 年 4 月～2014 年 5 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：24 例）を対象として、DCV/ASV/BCV 配合錠（製剤 7）単回経口投与時の食事の影響が検討され、各成分の PK パラメータは表 16 のとおりであった。DCV、BCV 及び BMS-794712 の C_{max} 及び AUC_{inf} は食事の有無及び内容にかかわらず同程度であった。ASV の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較して高脂肪食後投与及び低脂肪食後投与で高値を示した。

表 16 空腹時、高脂肪食摂取時又は低脂肪食摂取時の DCV、ASV 又は BCV の PK パラメータ

	空腹時 (23 例)	高脂肪食 (24 例)	低脂肪食 (23 例)
DCV			
C _{max} (ng/mL)	839 (30)	702 (45)	834 (27)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	8,666 (36)	7,309 (38)	8,970 (35)
ASV			
C _{max} (ng/mL)	102 (108)	445 (97)	272 (66)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	559 (67)	1,703 (57)	1,075 (42)
BCV			
C _{max} (ng/mL)	1,383 (28)	1,750 (36)	1,579 (24)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	9,914 (42)	11,071 (37)	10,464 (38)
BMS-794712			
C _{max} (ng/mL)	249 (39)	245 (33)	267 (29)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2,228 (34)	2,227 (34)	2,301 (31)

幾何平均 (CV%)

²³⁾ 製剤 1：開発初期に使用された即放性カプセル剤、製剤 2：第 I 相試験及び第 II 相試験で使用された、含量が BCV の非結合形として 75 mg の BCV 単味錠、製剤 3：第 I 相試験で使用された、含量が BCV の非結合形として 400 mg の BCV 単味錠

²⁴⁾ 製剤 4：BCV の ¹³C 標識体の静脈内注射剤

²⁵⁾ 製剤 5：第 I 相試験で使用されたフィルムコーティングを施していない DCV 30 mg、ASV の *B 原薬 200 mg 及び BCV 75 mg を含有する配合錠、製剤 6：第 I 相試験で使用されたフィルムコーティングを施していない DCV 30 mg、ASV の *A 原薬 200 mg 及び BCV 75 mg を含有する配合錠、製剤 7：第 III 相試験（AI443102、AI443113 及び AI443117 試験）で使用され、製剤 5 と同処方のフィルムコーティング錠

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、DCV 投与時の薬物相互作用を評価した試験として、新たに 2 試験の成績が提出され、ASV 投与時の薬物相互作用を評価した試験として、新たに 1 試験の成績が提出された。また、BCV 単独投与時の PK を評価した試験として、海外第 I 相試験 6 試験（薬物相互作用試験 2 試験を含む）の成績が提出された。DCV、ASV 及び BCV 併用又は配合錠投与時の PK を評価した試験として、海外第 I 相試験 8 試験（薬物相互作用試験 5 試験を含む）、海外第 II 相試験 1 試験の成績の他、国内第 III 相試験、海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験の PPK 解析及び曝露－応答解析の結果が提出された。なお、DCV 及び ASV の PK 試験については、ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 BCV 単独投与

6.2.1.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-4 : AI443006 試験＜2013 年 5 月～2013 年 9 月＞）

日本人及び外国人健康被験者（PK 評価例数：16 例）を対象として、BCV 75 mg を BID 15 日間反復経口投与したときの PK が検討された。投与 15 日後における日本人及び外国人の BCV の C_{max} [幾何平均 (CV%)] はそれぞれ 1,073 ng/mL (26) 及び 796 ng/mL (33)、AUC [幾何平均 (CV%)] はそれぞれ 5753 ng·h/mL (20) 及び 4458 ng·h/mL (26) であった。また、BMS-794712 の C_{max} [幾何平均 (CV%)] はそれぞれ 248 ng/mL (24) 及び 184 ng/mL (24)、AUC [幾何平均 (CV%)] はそれぞれ 1,609 ng·h/mL (19) 及び 1,225 ng·h/mL (24) であった。

6.2.1.1.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-1 : AI443001 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：36 例）を対象として、BCV 10～900 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK が検討された。PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 BCV 単回投与時における BCV 及び BMS-794712 の PK パラメータ

	投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
BCV	10 mg	6	86.8 (22)	904 (29)	3.68 (34)	5.94 (18)
	30 mg	6	278 (14)	2,600 (26)	3.33 (20)	5.64 (17)
	100 mg	6	994 (25)	8,172 (22)	2.09 (28)	6.22 (10)
	300 mg	6	3,917 (33)	34,447 (42)	2.98 (50)	5.47 (19)
	600 mg	6	6,891 (38)	58,475 (46)	3.41 (22)	4.46 (7)
	900 mg	6	8,749 (30)	103,591 (17)	4.22 (31)	4.58 (14)
BMS-794712	10 mg	6	14.0 (28)	208 (33)	5.26 (43)	7.04 (29)
	30 mg	6	47.4 (23)	597 (31)	4.56 (23)	6.85 (17)
	100 mg	6	187 (36)	1,979 (41)	3.77 (31)	6.81 (7)
	300 mg	6	751 (29)	8,533 (37)	4.10 (40)	6.46 (17)
	600 mg	6	1,386 (39)	14,490 (46)	3.94 (28)	5.22 (4)
	900 mg	6	2,142 (42)	27,949 (28)	4.97 (45)	4.97 (15)

幾何平均 (CV%)

6.2.1.1.3 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2 : AI443003 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

外国人健康成人（PK 評価例数：30 例）を対象として、BCV 10～300 mg を BID 及び 900 mg を QD 反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 18 のとおりであり、BCV の AUC の累積係数は 10 mg BID では 1.5 であり、300 mg BID では 0.8 であった。

表 18 BCV 単回投与時における BCV 及び BMS-794712 の PK パラメータ

	投与量	測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BCV	10 mg BID	1	6	0.09 (28)	0.71 (22)	3.46 (56)	—
		14	6	0.14 (43)	1.07 (45)	3.85 (41)	9.47 (34)
	30 mg BID	1	6	0.23 (25)	1.71 (16)	4.70 (63)	—
		14	4	0.29 (32)	1.97 (30)	2.63 (35)	7.47 (30)
	100 mg BID	1	6	1.27 (22)	7.59 (18)	2.75 (52)	—
		14	6	0.95 (40)	5.90 (22)	3.09 (65)	10.11 (36)
	300 mg BID	1	6	3.75 (44)	25.15 (33)	3.20 (31)	—
		14	6	3.38 (15)	18.89 (23)	2.57 (31)	10.70 (21)
	900 mg QD	1	—	—	—	—	—
		14	5	5.58 (44)	38.29 (45)	3.07 (35)	11.01 (68)
BMS-794712	10 mg BID	1	6	0.01 (25)	0.11 (25)	6.40 (42)	—
		14	6	0.03 (42)	0.23 (52)	5.43 (15)	10.29 (25)
	30 mg BID	1	6	0.03 (25)	0.25 (23)	6.51 (42)	—
		14	4	0.05 (42)	0.41 (37)	3.66 (26)	7.79 (17)
	100 mg BID	1	6	0.20 (24)	1.41 (23)	4.44 (19)	—
		14	6	0.20 (41)	1.54 (28)	2.49 (53)	10.38 (23)
	300 mg BID	1	6	0.68 (38)	5.05 (32)	4.16 (77)	—
		14	6	0.87 (20)	5.51 (26)	3.27 (24)	10.33 (20)
	900 mg QD	1	—	—	—	—	—
		14	5	1.21 (49)	9.48 (46)	3.91 (25)	9.26 (68)

幾何平均 (CV%)、—：未検討

6.2.1.1.4 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-3 : AI443005 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 9 例) を対象として、¹⁴C 標識 BCV 800 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。胆汁未採取の 6 例では、投与 168 時間後での放射能回収率 (平均値) は 89.4% であり、尿中及び糞中からそれぞれ 0.25 及び 89.2% が回収された。また、糞中総放射能の 7.8% が未変化体、84.1% が代謝物として認められた。胆汁採取 3 例では、投与 168 時間後での放射能回収率 (平均値) は 89.2% であり、尿中、胆汁中及び糞中からはそれぞれ 0.24、18.5 及び 70.5% が回収された。糞中総放射能の 7.6% が未変化体、65.7% が代謝物として認められた。また、胆汁中総放射能の 36.7% が未変化体、52.5% が代謝物として認められた。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 BCV 単独投与

6.2.2.1.1 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2-1 : AI443002 試験<2008 年 5 月~2009 年 6 月>)

外国人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) (PK 評価例数 : 24 例) を対象として、BCV 100~900 mg を単回経口投与したときの PK が検討された。結果は表 19 のとおりであった。また、HCV RNA 量の投与開始前からの最大減少量の平均値は 100、300、600 及び 900 mg でそれぞれ、1.3、2.5、2.8 及び 2.6 log₁₀ IU/mL であった。

表 19 BCV 単回投与時における BCV 及び BMS-794712 の PK パラメータ

	投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BCV	100 mg	5	1.43 (23)	17.17 (42)	2.61 (60)	8.36 (26)
	300 mg	5	4.78 (22)	69.36 (23)	3.03 (34)	9.19 (21)
	600 mg	5	10.20 (20)	112.03 (27)	2.99 (36)	6.76 (13)
	900 mg	3	16.55 (31)	290.25 (27)	3.30 (17)	7.78 (4)
BMS-794712	100 mg	5	0.24 (17)	3.65 (40)	5.03 (55)	9.93 (27)
	300 mg	5	0.69 (47)	13.20 (38)	5.28 (39)	10.04 (21)
	600 mg	5	1.83 (40)	25.55 (45)	3.31 (24)	7.21 (14)
	900 mg	3	2.55 (41)	65.64 (31)	7.83 (25)	8.95 (3)

幾何平均 (CV%)

6.2.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2、5.3.3.5-3、5.3.3.5-4、5.3.3.5-5)

海外第 II 相試験 (AI443014 試験)、海外第 III 相試験 (AI443102 試験及び AI443113 試験) 及び国内第 III

相試験（AI443117 試験）から得られた C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者の血漿中濃度データ（1,228 例、DCV 11,382 測定点、ASV 11,300 測定点及び BCV 10,728 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM ver.7.2）が実施された。最終の構造モデルは、DCV では、薬剤の 0 次放出、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1 コンパートメントモデルで記述され、ASV では、薬剤の 0 次放出、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、BCV では、1 次吸収、1 次消失及び吸収ラグタイムを伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。

DCV の見かけの経口クリアランスに対しては、性別、人種及び ALT 変化比²⁶⁾ が、V/F に対しては、性別、人種、投与開始前体重及び ALT 変化比がそれぞれ共変量として選択された²⁷⁾。また、ASV の見かけの経口クリアランスに対しては、性別、年齢、肝硬変の有無、人種、投与開始前 ALT 値及び ALT 変化比が、中央コンパートメントの見かけの分布容積に対しては、年齢、性別、人種及び ALT 変化比が、ka 及び F に対しては、投与製剤がそれぞれ共変量として選択された²⁸⁾。また、BCV の見かけの経口クリアランスに対しては、年齢、投与開始前体重、人種、投与開始前 ALT 値、ALT 変化比及びプロトンポンプ阻害薬の併用の有無が、V/F に対しては、性別、投与開始前体重、肝硬変の有無及び ALT 変化比が共変量として選択された²⁹⁾。DCV、ASV 及び BCV の定常状態における推定 PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された定常状態における DCV、ASV 及び BCV の PK パラメータ

	投与量	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	1 日あたりの AUC (µg·h/mL)
DCV	30 mg BID	0.73 [0.48, 1.36]	0.37 [0.22, 0.84]	13.04 [8.49, 25.97]
ASV	200 mg BID	0.28 [0.13, 1.02]	0.05 [0.02, 0.33]	3.54 [1.83, 14.69]
BCV	75 mg BID	1.14 [0.72, 2.35]	0.40 [0.17, 1.08]	18.10 [10.84, 40.75]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

6.2.2.3 曝露－応答解析（CTD 5.3.3.5-6、5.3.3.5-7）

海外第Ⅱ相試験（AI443014 試験）、海外第Ⅲ相試験（AI443102 試験及び AI443113 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、DCV、ASV 及び BCV が投与された C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者のデータ（有効性解析対象：1,150 例、安全性解析対象：1,153 例）を用いて、DCV、ASV 及び BCV の定常状態における平均血漿中濃度と有効性（SVR12）との関係、並びに安全性については DCV、ASV 及び BCV 併用投与時における有害事象（グレード 3/4 の ALT、AST 及び総ビリルビン検査値異常、発熱並びに好酸球増加症）との関係が検討された。

DCV、ASV 及び BCV の定常状態における血漿中濃度と有効性との関係並びに共変量の影響は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析され、共変量として、HCV genotype 1a、HCV genotype 1a の患者における NS5A 領域の Q30 耐性変異の有無、投与開始前 HCV RNA 量、有害事象に起因しない IFN 治療無

²⁶⁾ 投与期間中における ALT 値を投与開始前の ALT 値で除した値

²⁷⁾ 年齢、体重、性別、人種、投与開始前時の CL_{cr}、投与開始前時の ALT、投与開始前時の AST、投与開始前ウイルス量、治療の有無、ウイルス genotype、宿主 genotype、肝硬変の有無、RBV 治療の有無、DCV 投与量、ASV 投与量、BCV 投与量、プロトンポンプ阻害薬の併用の有無、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の併用の有無、CYP3A4 誘導薬の併用の有無、CYP3A4 阻害薬併用の有無、P-gp 阻害薬の併用の有無、Ca チャネル阻害薬の併用の有無、β 遮断薬の併用の有無、投与製剤、ALT 変化比及び AST 変化比が共変量として検討された。

²⁸⁾ 年齢、体重、性別、人種、投与開始前時の CrCL、投与開始前時の ALT、投与開始前時の AST、投与開始前ウイルス量、治療の有無、ウイルス genotype、宿主 genotype、肝硬変の有無、RBV 治療の有無、DCV 投与量、ASV 投与量、BCV 投与量、PPI の併用の有無、H2 受容体拮抗薬の併用の有無、CYP3A4 誘導薬の併用の有無、CYP3A4 阻害薬併用の有無、P-gp 阻害薬の併用の有無、Ca チャネル阻害薬の併用の有無、β 遮断薬の併用の有無、投与製剤、ALT 変化比及び AST 変化比が共変量として検討された。

²⁹⁾ 年齢、体重、性別、人種、投与開始前時の CL_{cr}、投与開始前時の ALT、投与開始前時の AST、投与開始前ウイルス量、治療の有無、ウイルス genotype、宿主 genotype、肝硬変の有無、RBV 治療の有無、DCV 投与量、ASV 投与量、BCV 投与量、プロトンポンプ阻害薬の併用の有無、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の併用の有無、CYP3A4 誘導薬の併用の有無、CYP3A4 阻害薬の併用の有無、P-gp 阻害薬の併用の有無、Ca チャネル阻害薬の併用の有無、β 遮断薬の併用の有無、投与製剤、ALT 変化比及び AST 変化比が共変量として検討された。

効歴の有無と BCV との交互作用が選択された。

また、安全性について、DCV 曝露量とグレード 3/4 の ALT、AST 及び総ビリルビン検査値異常の臨床検査値異常との関連性は低いと考えられたことから [ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書 (平成 26 年 6 月 6 日)]、本曝露一応答解析では、ASV 及び BCV の定常状態における血漿中濃度とグレード 3/4 の ALT、AST 及び総ビリルビン検査値異常との関係並びに共変量の影響について、ロジスティック回帰モデルを用いて解析された。グレード 3/4 の ALT 検査値異常についての曝露一応答解析モデルには ASV 濃度、人種及び非アジア人における体重が、グレード 3/4 の AST 検査値異常についての曝露一応答解析モデルには人種が、グレード 3/4 の総ビリルビン検査値異常についての曝露一応答解析モデルには ASV 濃度、人種及び線維化スコア F4 が共変量として選択された。また、グレード 3/4 の ALT 及び総ビリルビン検査値異常の発現割合は、ASV の血漿中濃度の上昇に伴い増加することが示唆された。

さらに、発熱及び好酸球増加症の発現の有無別の DCV、ASV 及び BCV の定常状態における血漿中濃度が検討され、発熱及び好酸球増加症が認められた被験者の DCV、ASV 及び BCV の定常状態における血漿中濃度は、発熱及び好酸球増加症が認められなかった被験者の DCV、ASV 及び BCV の定常状態における血漿中濃度と同程度であった。

6.2.3 内因性の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1 : AI443110 試験<2014 年 4 月～2014 年 6 月>)

外国人腎機能正常被験者³⁰⁾ (8 例) 及び外国人腎機能障害被験者 (軽度腎機能障害被験者³¹⁾ : 8 例、中等度腎機能障害被験者³²⁾ : 7 例、重度腎機能障害被験者³³⁾ : 8 例及び透析を要する腎不全の被験者 : 8 例) を対象として、DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 150 mg [DCV/ASV/BCV (30/200/75 mg) 配合錠 及び BCV 75 mg] BID を反復経口投与したときの各成分の PK が検討され、結果は表 21 のとおりであった。

³⁰⁾ CL_{cr} が 90 mL/min 以上の被験者

³¹⁾ CL_{cr} が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者

³²⁾ CL_{cr} が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者

³³⁾ CL_{cr} が 30 mL/min 未満の透析を行っていない被験者

表 21 DCV/ASV/BCV 反復投与時における各成分の PK パラメータ

	例数	最小二乗幾何平均の比 ^{a)} [90%信頼区間]			
		C _{max}	AUC _{tau}	C _{max} (非結合形)	AUC _{tau} (非結合形)
DCV					
軽度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.16 [1.03, 1.31]	1.22 [1.09, 1.37]	1.13 [0.97, 1.33]	1.20 [1.02, 1.40]
中等度腎機能障害被験者 ^{b)}	6	1.35 [1.19, 1.52]	1.50 [1.33, 1.68]	1.29 [1.10, 1.51]	1.44 [1.23, 1.68]
重度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.45 [1.29, 1.63]	1.65 [1.47, 1.86]	1.37 [1.17, 1.61]	1.57 [1.34, 1.84]
腎不全・透析直後 ^{c)}	8	0.95 [0.72, 1.25]	1.00 [0.76, 1.33]	0.55 [0.40, 0.75]	0.58 [0.41, 0.80]
腎不全・透析 2 日後 ^{c)}	8	0.90 [0.69, 1.19]	1.00 [0.76, 1.32]	0.55 [0.40, 0.75]	0.61 [0.44, 0.85]
ASV					
軽度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.29 [0.98, 1.69]	1.33 [1.11, 1.59]	1.37 [1.05, 1.79]	1.41 [1.18, 1.69]
中等度腎機能障害被験者 ^{b)}	7	1.65 [1.26, 2.17]	1.76 [1.47, 2.11]	1.87 [1.43, 2.45]	1.99 [1.66, 2.39]
重度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.88 [1.43, 2.47]	2.03 [1.69, 2.43]	2.19 [1.67, 2.87]	2.37 [1.97, 2.85]
腎不全・透析直後 ^{c)}	8	0.89 [0.45, 1.73]	0.84 [0.52, 1.35]	0.98 [0.51, 1.90]	0.94 [0.58, 1.50]
腎不全・透析 2 日後 ^{c)}	8	0.50 [0.26, 0.98]	0.67 [0.42, 1.08]	0.69 [0.36, 1.33]	0.92 [0.57, 1.48]
BCV					
軽度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.15 [1.02, 1.29]	1.28 [1.14, 1.45]	1.19 [1.04, 1.35]	1.32 [1.15, 1.52]
中等度腎機能障害被験者 ^{b)}	7	1.32 [1.17, 1.49]	1.65 [1.45, 1.86]	1.41 [1.24, 1.61]	1.75 [1.53, 2.01]
重度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.42 [1.26, 1.60]	1.86 [1.65, 2.11]	1.54 [1.35, 1.75]	2.02 [1.76, 2.32]
腎不全・透析直後 ^{c)}	8	0.93 [0.70, 1.23]	1.03 [0.75, 1.40]	1.01 [0.75, 1.37]	1.12 [0.81, 1.56]
腎不全・透析 2 日後 ^{c)}	8	0.75 [0.57, 1.00]	1.01 [0.75, 1.38]	0.92 [0.68, 1.24]	1.23 [0.89, 1.72]
BMS-794712					
軽度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.20 [1.06, 1.36]	1.33 [1.18, 1.51]	1.23 [1.08, 1.40]	1.36 [1.19, 1.55]
中等度腎機能障害被験者 ^{b)}	7	1.45 [1.28, 1.64]	1.77 [1.57, 2.01]	1.51 [1.32, 1.72]	1.85 [1.62, 2.11]
重度腎機能障害被験者 ^{b)}	8	1.59 [1.40, 1.80]	2.05 [1.81, 2.32]	1.67 [1.46, 1.91]	2.15 [1.89, 2.46]
腎不全・透析直後 ^{c)}	8	0.87 [0.63, 1.19]	0.92 [0.66, 1.27]	0.97 [0.70, 1.34]	1.02 [0.73, 1.43]
腎不全・透析 2 日後 ^{c)}	8	0.78 [0.57, 1.08]	1.00 [0.72, 1.39]	0.97 [0.70, 1.34]	1.24 [0.89, 1.73]

a) 腎機能正常被験者に対する比、b) 腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者より得られた結果を用いて回帰分析より推定、c) 腎機能正常被験者に対する透析を要する腎不全被験者の PK パラメータの最小二乗幾何平均の比

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした試験 (5.3.5.1-2 : AI443014 試験<2011 年 11 月～2015 年 7 月>)

外国人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変 (Child-Pugh A) の患者 (未治療又は IFN 既治療の genotype 1 の患者、未治療の genotype 4 の患者) (PK 評価例数 : 26 例) を対象として、DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg を BID 14 日間反復経口投与したときの各成分の PK が検討され、結果は表 22 のとおりであった。DCV、BCV 及び BMS-794712 の PK について、C 型代償性肝硬変患者と C 型慢性肝炎患者で同程度であった。一方、ASV の曝露量は C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者よりも高値であった。また、外国人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変 (Child-Pugh A) 患者 (未治療又は IFN 既治療の genotype 1 の患者、未治療の genotype 4 の患者) (PK 評価例数 : 17 例) を対象として、DCV 60 mg QD 並びに ASV 200 mg 及び BCV 75 mg BID を 14 日間反復投与したときの各成分の PK が検討され、DCV、ASV、BCV 及び BMS-794712 の C_{max} はそれぞれ 1.37、0.25、1.49 及び 0.31 µg/mL、AUC_{tau} はそれぞれ 14.37、1.15、8.72 及び 2.08 µg・h/mL であった。

表 22 DCV、ASV 及び BCV 併用反復投与時における DCV、ASV、BCV 及び BMS-794712 の PK パラメータ

	C 型代償性肝硬変 (8 例)	C 型慢性肝炎 (18 例)	合計 (26 例)	C 型代償性肝硬変 (8 例)	C 型慢性肝炎 (18 例)	合計 (26 例)
	C _{max} (µg/mL)			AUC _{tau} (µg・h/mL)		
DCV	0.66 (41)	0.87 (33)	0.80 (36)	5.16 (54)	6.76 (34)	6.22 (40)
ASV	0.66 (107)	0.28 (92)	0.36 (121)	2.90 (110)	1.17 (69)	1.55 (130)
BCV	1.38 (25)	1.38 (35)	1.38 (32)	9.71 (44)	8.30 (38)	8.71 (40)
BMS-794712	0.33 (37)	0.32 (42)	0.32 (40)	2.78 (50)	2.15 (42)	2.32 (46)

幾何平均 (CV%)

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討

6.2.4.1 DCV と併用薬の薬物相互作用 (参考 CTD 5.3.3.4-1 : AI444064 試験<20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-2 : AI444273 試験<2014 年 3 月～2014 年 5 月>)

本申請において、DCV との薬物相互作用を検討することを目的とした 2 試験の成績が提出された。併用薬の $C_{\max}$ 、 AUC_{tau} 及び C_{24} の非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 23 のとおりであった。また、DCV の PK パラメータの DCV 単独投与時に対するドルテグラビル併用投与時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は $C_{\max}$ で 1.03 [0.84, 1.25]、 AUC_{tau} で 0.98 [0.83, 1.15]、 C_{24} で 1.06 [0.88, 1.29] であった。

表 23 併用薬の PK パラメータに及ぼす DCV の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	DCV		$C_{\max}$	AUC_{tau}	C_{24}
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ ナロキソン 8~24 mg QD/2~ 6 mg QD ^{a)}	60 mg QD	11/9 ^{a)}	1.40 [1.03,1.64]	1.37 [1.24,1.52]	1.17 [1.03, 1.32]
ノルブプレノルフィン			11/9 ^{a)}	1.65 [1.38,1.99]	1.62 [1.30,2.02]	1.46 [1.12, 1.89]
ドルテグラビル	50 mg QD	60 mg QD	12	1.29 [1.07,1.57]	1.33 [1.11,1.59]	1.45 [1.25, 1.68]

a) $C_{\max}$ は 11 例、 C_{24} 及び AUC_{tau} は 9 例の結果

6.2.4.2 ASV と併用薬の薬物相互作用（参考 CTD 5.3.3.4-3 : AI447038 試験<20 年 月~20 年 月>）

本申請において、ASV との薬物相互作用を検討することを目的とした試験の成績が提出された。本試験に組み入れられた被験者のうち、ブプレノルフィン/ナロキソン単独投与時に対する ASV 併用時における $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 及び C_{24} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] はブプレノルフィンでそれぞれ 0.85 [0.71, 1.01]、0.97 [0.73, 1.30] 及び 1.01 [0.71, 1.43]、ノルブプレノルフィンでそれぞれ 1.17 [0.96, 1.42]、1.10 [0.72, 1.68] 及び 1.13 [0.75, 1.71] であった。

6.2.4.3 BCV と併用薬の薬物相互作用（参考 CTD 5.3.3.1-1 : AI443001 試験<20 年 月~20 年 月>、CTD 5.3.3.4-4 : AI443006 試験<2013 年 5 月~2013 年 9 月>）

BCV との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施され、BCV 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 BCV の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	測定対象	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	BCV			$C_{\max}$	AUC_{inf}	C_{24}
ファモチジン	40 mg 単回	100 mg 単回	6	BCV	1.13 [0.93,1.36]	1.16 [1.01,1.33]	1.16 [0.92, 1.48]
				BMS-794712	1.00 [0.80,1.26]	1.04 [0.89,1.20]	1.03 [0.86, 1.23]
リトナビル	200 mg BID	30 mg 単回	6	BCV	2.03 [1.68,2.46]	12.07 [9.03, 16.13]	21.86 [13.92, 34.35]
				BMS-794712	0.06 [0.04,0.09]	NA	0.14 [0.10, 0.21]

表 25 併用薬の PK パラメータに及ぼす BCV の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	BCV		$C_{\max}$	AUC_{inf}
ミダゾラム	ミダゾラム 5 mg	150 mg BID	8	0.66 [0.57,0.76]	0.50 [0.45,0.57]
1'-ヒドロキシミダゾラム				1.16 [0.96,1.40]	1.10 [0.97,1.25]

6.2.4.4 DCV、ASV 及び BCV と併用薬の薬物相互作用³⁴⁾

DCV、ASV 及び BCV と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。DCV、ASV、BCV 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%

³⁴⁾ 参考 CTD 5.3.5.4-1 : AI443012 試験<2010 年 10 月~2012 年 11 月>、CTD 5.3.5.1-2 : AI443014 試験<2011 年 11 月~2015 年 7 月>、参考 CTD 5.3.3.4-9 : AI443116 試験<2014 年 6 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-8 : AI443016 試験<2014 年 4 月~2014 年 7 月>、参考 CTD 5.3.3.4-5 : AI443021 試験<2014 年 2 月~2014 年 4 月>、参考 CTD 5.3.3.4-6 : AI443108 試験<2014 年 2 月~2014 年 4 月>、参考 CTD 5.3.3.4-7 : AI443115 試験<2014 年 4 月~2014 年 5 月>

信頼区間] は、表 26 及び表 27 のとおりであった。DCV 及び ASV 併用による BCV の薬物動態への影響については、AI443012 試験及び AI443014 試験における BCV の PK データを用いた評価した（参考 CTD 5.3.5.4-1 及び CTD 5.3.5.1-2）。

表 26 BCV の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	測定対象	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	DCV/ASV/BCV			C _{max}	AUC _{tau}	C ₁₂
エシタロプラム	10 mg QD	DCV/ASV/BCV 30/200/150 mg BID	18	DCV	1.08 [0.99, 1.17]	1.00 [0.93, 1.09]	0.98 [0.89, 1.07]
				ASV	0.96 [0.79, 1.17]	0.92 [0.85, 1.00]	0.84 [0.76, 0.94]
				BCV	1.02 [0.94, 1.11]	0.96 [0.91, 1.02]	0.85 [0.76, 0.94]
				BMS-794712	0.97 [0.90, 1.03]	0.93 [0.89, 0.98]	0.87 [0.80, 0.95]
セルトラリン	50 mg QD	DCV/ASV/BCV 30/200/150 mg BID	23	DCV	1.06 [1.02, 1.11]	0.96 [0.93, 0.98]	0.93 [0.89, 0.98]
				ASV	1.11 [0.92, 1.34]	1.02 [0.92, 1.13]	0.86 [0.79, 0.93]
				BCV	1.08 [1.01, 1.16]	0.94 [0.92, 0.97]	0.82 [0.76, 0.87]
				BMS-794712	1.00 [0.94, 1.07]	0.92 [0.89, 0.95]	0.85 [0.80, 0.90]
DCV、ASV	DCV 30 mg ASV 200 mg	BCV 75 mg BID ^{a)}	11/17 ^{b)}	BCV	1.00 [0.79, 1.25]	0.96 [0.73, 1.27]	1.02 [0.63, 1.67]
				BMS-794712	1.16 [0.91, 1.48]	0.98 [0.74, 1.29]	1.01 [0.67, 1.52]

a) pegIFNα-2a/RBV 併用、b) (BCV/pegIFNα/RBV 投与群例数) / (DCV/ASV/BCV 投与群例数)

表 27 併用薬の PK パラメータに及ぼす DCV、ASV 及び BCV の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	DCV/ASV/BCV		C _{max}	AUC
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン：1 mg QD/20 µg QD	30/200/150 mg BID	22	1.09 [1.01, 1.18]	0.85 [0.79, 0.90]
ノルエチステロン			22	0.79 [0.71, 0.88]	0.94 [0.83, 1.05]
カフェイン	200 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	0.97 [0.93, 1.02]	0.96 [0.90, 1.01]
メトプロロール	メトプロロール 50 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	1.40 [1.20, 1.64]	1.71 [1.49, 1.97]
α-ヒドロキシメトプロロール			20	0.74 [0.68, 0.81]	0.88 [0.83, 0.94]
モンテルカスト	モンテルカスト 10 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	1.01 [0.95, 1.08]	0.92 [0.88, 0.97]
36-ヒドロキシモンテルカスト			20	1.29 [1.15, 1.44]	1.01 [0.90, 1.12]
フルルビプロフェン	50 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	0.94 [0.88, 0.99]	0.90 [0.87, 0.93]
オメプラゾール	オメプラゾール 40 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	18 ^{e)}	0.57 [0.42, 0.78]	0.51 [0.35, 0.73]
5-ヒドロキシオメプラゾール			18 ^{f)}	0.92 [0.75, 1.12]	0.83 [0.75, 0.92]
ミダゾラム	ミダゾラム 5 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	0.57 [0.50, 0.65]	0.53 [0.47, 0.60]
1'-ヒドロキシミダゾラム			20	0.89 [0.78, 1.02]	0.87 [0.80, 0.95]
ジゴキシシン	0.25 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20 ^{g)}	1.23 [1.12, 1.35]	1.23 [1.17, 1.29]
プラバスタチン	プラバスタチン 40 mg 単回 ^{a)}	30/200/75 mg BID	20	2.01 [1.63, 2.47]	1.68 [1.43, 1.97]
プラバスタチンラクトン			20 ^{h)}	0.99 [0.78, 1.26]	0.84 [0.69, 1.02]
メサドン ^{b)}	40~120 mg QD	30/200/150 mg BID	16	0.66 [0.53, 0.81]	0.75 [0.64, 0.87]
ブプレノルフィン ^{c)}	ブプレノルフィン/ナロキソン：8~24 mg QD/2~6 mg QD	30/200/150 mg BID	16	0.76 [0.65, 0.90]	0.92 [0.81, 1.05]
ノルブプレノルフィン ^{c)}			16	0.98 [0.81, 1.18]	0.98 [0.83, 1.17]
ナロキソン ^{d)}			16	0.77 [0.43, 1.35]	1.38 [0.82, 2.32]
ロスバスタチン	10 mg 単回	30/200/150 mg BID	18	9.13 [7.60, 10.98]	3.24 [2.78, 3.77]
エシタロプラム	10 mg QD	30/200/150 mg BID	18	0.68 [0.64, 0.73]	0.65 [0.61, 0.69]
セルトラリン	50 mg QD	30/200/150 mg BID	23	0.68 [0.65, 0.71]	0.62 [0.60, 0.65]

a) カフェイン、メトプロロール、モンテルカスト、フルルビプロフェン、オメプラゾール、ミダゾラム、ジゴキシシン及びプラバスタチンのカクテル剤として投与。b) 40 mg の投与量で補正。c) 8 mg の投与量で補正。d) 2 mg の投与量で補正。e) AUC の評価例数は 14 例。f) AUC の評価例数は 17 例、g) AUC の評価例数は 18 例、h) AUC の評価例数は 19 例、

6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1 : AI443112 試験<2014 年 4 月~2014 年 5 月>)

外国人健康被験者 (58 例) を対象として、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ又は BCV (600 mg を QD 2 日間投与後、900 mg を 1 回) を反復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て3処置3期クロスオーバー試験が実施された³⁵⁾。BCV投与後におけるFridericia法により心拍数で補正したQTc間隔の治験薬初回投与前からの変化量について、プラセボ群との群間差は3日目の投与の8時間後に最大値を示し、その群間差[90%信頼区間]は4.47 [2.38,6.57] msecであり、90%信頼区間の上限値が10 msec未満であったことから、BCVはQT/QTc間隔に影響しないと申請者は説明している³⁶⁾。なお、BCVのC_{max}及びAUC_{tau}はそれぞれ13.87 µg/mL及び120.28 µg·h/mLであった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害を伴う日本人患者におけるPKについて

中等度及び重度腎機能障害被験者では腎機能正常被験者よりもBCV及びBMS-794712の曝露量が高値であったが、透析後の腎不全の被験者では腎機能正常被験者と同程度であった(6.2.3.1参照)。

機構は、上記成績の要因及び腎機能障害による本剤に含まれる各有効成分の曝露量への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

健康被験者に¹⁴C標識BCVを投与したとき、尿中から回収された放射能は投与量の1%未満であり、BCV及びその代謝物の腎排泄の寄与は小さいことが示唆された(6.2.1.1.4参照)。透析を要する腎不全の被験者から透析前に採取した尿毒症因子を含む血清存在下でラット肝細胞を培養したところ、CYP3A4を含む全ての主要なCYPの発現量及び活性の低下が認められたが、血液透析後に採取した血清では主要なCYPの発現量及び活性の低下は認められなかったと報告されている(Br J Pharmacol 2005; 144: 1067-77, J Pharmacol Sci 2008; 108: 157-63)。中等度及び重度腎機能障害被験者においてBCV及びBMS-794712の曝露量が増加した機序は不明であるが、BCV及びBMS-794712は主にCYP3A4及び3A5により代謝されることが示唆されていることから(4.3参照)、中等度及び重度腎機能障害被験者で蓄積する尿毒症因子がBCV及びBMS-794712のクリアランスを阻害し、その結果BCV及びBMS-794712の曝露量が増加した可能性が考えられ、透析後の腎不全被験者ではBCV及びBMS-794712の曝露量の増加が認められなかったと考えられる。

また、腎機能障害による本剤に含まれる各有効成分の曝露量への影響については、腎機能正常被験者(CL_{Cr} 90 mL/min以上)に対する、軽度の腎機能障害被験者(CL_{Cr} 60 mL/min以上90 mL/min未満)におけるDCV、ASV及びBCVのAUC_{tau}の最小二乗幾何平均の比は、それぞれ1.22、1.33及び1.28、中等度の腎機能障害被験者(CL_{Cr} 30 mL/min以上60 mL/min未満)では、それぞれ1.5、1.76及び1.65、重度の腎機能障害被験者(CL_{Cr} 15 mL/min未満)では、それぞれ1.65、2.03及び1.86であり、各成分のAUC_{tau}が増加することが示された(6.2.3.1参照)。

機構は、腎機能障害によりDCV、ASV及びBCVの曝露量の増加が認められていることから、腎機能障害を伴う日本人C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者における安全性については、7.R.2.5項で議論する。

6.R.2 C型代償性肝硬変患者におけるPKについて

³⁵⁾ 各投与期の間には少なくとも7日間のウォッシュアウト期間が設定された。

³⁶⁾ モキシフロキサシンの投与群におけるFridericia法により心拍数で補正したQT間隔の治験薬初回投与前からの変化量について、プラセボ群との群間差は、投与4時間後に最大値を示し、その群間差[90%信頼区間]は12.4 [10.31, 14.49] msecであった。

申請者は、C 型代償性肝硬変患者において DCV、ASV 及び BCV 併用投与時の PK について、以下のよう説明している。

PPK 解析 (6.2.2.2 参照) のモデルを用いて推定した、日本人の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者の定常状態における ASV の 1 日当たりの AUC (中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]) は、それぞれ 5.76 [3.31, 15.6] 及び 12.4 [6.60, 28.9] $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者より ASV の曝露量が高値であった。曝露一応答解析 (6.2.2.3 参照) において検討した有害事象 (グレード 3/4 の ALT、AST 及び総ビリルビン検査値異常、発熱並びに好酸球増加症) のうち、ASV の曝露量はグレード 3/4 の ALT 及び総ビリルビン値異常に対して有意な共変量であった。しかしながら、ASV の曝露量はグレード 3/4 の ALT 値異常への影響は小さく、グレード 3/4 の総ビリルビン検査値異常に対しては ASV の曝露量よりも肝線維化の程度の影響が大きかった。

機構は、C 型代償性肝硬変による ASV の曝露量増加により肝機能障害のリスクが増大する可能性があることから、C 型代償性肝硬変患者に対する注意喚起の必要性について、7.R.4.1 項で検討する。

6.R.3 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、DCV、ASV 及び BCV の国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) における用法・用量の設定根拠について、以下のよう説明している。

【DCV】

国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) における DCV の用法・用量は、以下の点から 30 mg BID と設定した。

- DCV 60 mg QD 及び ASV 軟カプセル 100 mg BID 併用投与時の DCV の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.12 $\mu\text{g/mL}$ 及び 11.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書 (平成 26 年 6 月 6 日)]、DCV 60 mg QD、ASV 200 mg BID 及び BCV 75 mg BID 併用投与時の DCV の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.37 $\mu\text{g/mL}$ 及び 14.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (6.2.3.2 参照)、DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg BID 併用投与時の DCV の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 0.80 $\mu\text{g/mL}$ 及び 6.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (6.2.3.2 参照) であった。以上より、DCV 60 mg QD 及び ASV 軟カプセル 100 mg BID 併用投与時の $C_{\max}$ 及び 1 日当たりの AUC_{τ} は DCV 60 mg QD、ASV 200 mg BID 及び BCV 75 mg BID 併用投与時の $C_{\max}$ 及び 1 日当たりの AUC_{τ} と大きな差はなく、また、DCV 60 mg QD 投与時の DCV の 1 日当たりの AUC_{τ} は、DCV 30 mg BID 投与時の DCV の 1 日当たりの AUC_{τ} と大きな差はなかった。
- C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験 (AI444004 試験) において、DCV 30 mg BID 又は 60 mg QD 反復投与時の投与 7 日目までの HCV RNA の変化量は、3.86 及び 3.14 $\log_{10}$ IU/mL (ダクルインザ錠 60 mg 初回申請資料 CTD 5.3.3.2.2) であり、同程度であった。

なお、DCV 30 mg BID 投与における $C_{\max}$ は DCV 60 mg QD 投与における $C_{\max}$ の約 50% であったが、海外第Ⅱ相試験 (AI443014 試験) において、DCV 30 mg BID 投与時の有効性及び安全性は、DCV 60 mg QD 投与時と同様であったことから (7.1 参照)、DCV の $C_{\max}$ 低下の有効性及び安全性への影響は認められなかったと考えている。

【ASV】

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における ASV の用法・用量は、以下の点から 200 mg BID と設定した。

- ASV の国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、DCV 60 mg QD 及び ASV 200 mg BID 併用投与における ASV の C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ $0.71 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.95 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、DCV 60 mg QD 及び ASV 軟カプセル 100 mg BID 併用投与における ASV の C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ $0.65 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.16 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった〔ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書（平成 26 年 6 月 6 日）〕。
- BCV の DCV 及び ASV の薬物動態パラメータに対する影響を検討した結果、BCV 併用投与により ASV の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ、0.79 [0.45, 1.40] 及び 0.62 [0.39, 1.00] であり、BCV と併用したときの ASV の曝露量について、減少することが認められているが、ASV の曝露量について、被験者間変動が大きく、海外第Ⅱ相試験（AI443014 試験）において有効性が示されたことから、BCV 併用の有無による ASV の曝露量の差に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

なお、PPK モデル（6.2.2.2 参照）により推定された、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における DCV／ASV／BCV 配合錠（製剤 7）投与時の ASV の C_{max} 及び AUC_{tau} （中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]）は、それぞれ $0.55 [0.30, 1.45] \mu\text{g/mL}$ 及び $3.51 [1.72, 10.76] \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、PPK モデルにより推定された DCV 60 mg QD 及び ASV 軟カプセル 100 mg BID 併用投与時の ASV の C_{max} 及び AUC_{tau} （中央値 [5%パーセンタイル, 95%パーセンタイル]）は、それぞれ $0.35 [0.20, 0.82] \mu\text{g/mL}$ 及び $1.95 [1.10, 5.48] \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、製剤 7 投与時の ASV の C_{max} 及び AUC_{tau} は軟カプセル投与時と比較して高値を示したものの、ほぼ同様の分布であったことから、製剤 7 投与時の C_{max} 及び AUC_{tau} に大きな違いはないと考えた。

【BCV】

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における BCV の用法・用量は、以下の点から 75 mg BID と設定した。

- 第Ⅰ相試験（AI443002 試験）において、BCV の 100、300、600 及び 900 mg の単回投与時の HCV RNA 量の投与開始前からの最大減少量（平均値）はそれぞれ、1.3、2.5、2.8 及び $2.6 \log_{10} \text{IU/mL}$ であった（6.2.2.1.1 参照）。
- 第Ⅰ相反復投与試験（AI443003 試験）成績より（6.2.1.1.3 参照）、100 mg 単回投与時と同程度の抗ウイルス活性を得るために最小限必要な 1 日の総用量は 150 mg と考えた。
- AI443003 試験における 900 mg QD 投与群で認められた重篤な肝内胆汁うっ滞 1 症例が認められたため、 C_{max} は低下するものの AUC とトラフ濃度が維持される BID 投与と設定した。
- 海外第Ⅱ相試験（AI443012 試験）において、BCV 75 mg 又は 150 mg BID、pegIFN-2a 及び RBV 併用療法の SVR12 率は、BCV 75 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 69.2% (9/13 例) 及び 46.2% (6/13 例) であり、BCV 75 mg 群と 150 mg 群の用量間の安全性プロファイルについて、差異は認められなかった。

- 海外第Ⅱ相試験（AI443014 試験）において、DCV、ASV 及び BCV 併用投与における BCV の用量が検討され、有効性及び安全性に関して、BCV 75 mg 及び 150 mg BID の用量間で大きな差はないことが示された（7.1 参照）。
- 日本人健康成人を含む第Ⅰ相試験（AI443006 試験）において、日本人被験者の定常状態における BCV 及び BMS-794712 の AUC_{0-24} は白人被験者と比較して約 30% 高値を示したものの、臨床的に意味のある差ではないと考えられたため、日本人患者において BCV の用量を変更する必要はないと考えられた。

なお、DCV、ASV 及び BCV の投与期間について、海外第Ⅱ相試験（AI443014 試験）において、DCV、ASV 及び BCV を 12 週間又は 24 週間併用投与した結果、有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかったことから、12 週間と設定した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の用法・用量設定に関する申請者の説明は、受入れ可能と考える。

6.R.4 食事の影響について

機構は、DCV 及び ASV の既承認用法では食事の規定がない一方、本剤の用法において食後投与と設定されていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を食後投与と設定した根拠について、以下のように説明した。

海外第Ⅰ相試験（AI444039 試験）において、DCV 60 mg の食事の影響が検討され、空腹時投与時に対する高脂肪食摂取後投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ、0.72 [0.66, 0.79] 及び 0.77 [0.73, 0.80] であったが、低脂肪食摂取後投与での曝露量は空腹時投与と同程度であった。また、海外第Ⅰ相試験（AI447024 試験）において ASV 軟カプセル 200 mg の食事の影響が検討され、空腹時投与時に対する標準食摂取後投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ、1.31 [0.95, 1.82] 及び 1.17 [0.95, 1.44] であり、高脂肪食による影響は標準食と同程度であった〔ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書（平成 26 年 6 月 6 日）〕。以上より、既承認の DCV 製剤及び ASV 製剤の用法では、食事の規定を設定していない。

海外第Ⅰ相試験（AI443111 試験）において、DCV/ASV/BCV 配合錠投与時の食事の影響が検討され、DCV、BCV 及び BMS-794712 の C_{max} 及び AUC_{inf} は食事の有無及び食事内容に関わらず同程度であった。一方、ASV の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較して高脂肪食後投与及び低脂肪食後投与で高値を示した（6.1.2 参照）。以上より、ASV のバイオアベイラビリティを高めるために、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における本剤の用法は食後投与と設定した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、用法・用量については 7.R.5 項で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ試験各 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。提出された臨床試験の概要は、表 28 のとおりである。

表 28 本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

	相	試験番号	対象	例数	用法・用量	
海外	Ⅱ	AI443014 (評価)	genotype 1 又は 4 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者	パート 1 : 未治療 genotype 1a/1b	66	DCV 60 mg QD、ASV 200 mg BID 及び BCV 75 mg 又は 150 mg BID 併用
			パート 2 : 未治療 genotype 1a/1b、4 IFN 既治療 genotype 1a/1b	233	DCV 30 mg BID、ASV 200 mg BID 及び BCV 75 mg 又は 150 mg BID 併用	
			パート 3 : 未治療 genotype 1a/1b	21	DCV 30 mg BID、ASV 200 mg BID、BCV 75mg BID 及び RBV 併用	
国内	Ⅲ	AI443117 (評価)	genotype 1 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者	未治療 genotype 1b	224	DCV/ASV/BCV 配合錠 ^{a)} BID を 12 週間又は DCV 60 mg QD、ASV 100 mg BID 24 週間投 与
			未治療 genotype 1a	3	DCV/ASV/BCV 配合錠 ^{a)} BID を 12 週間投与	
			IFN 既治療 genotype 1a/1b	65	DCV/ASV/BCV 配合錠 ^{a)} BID を 12 週間投与	
海外	Ⅲ	AI443102 (参考)	genotype 1 C 型慢性肝炎患者	未治療	312	DCV/ASV/BCV 配合錠 ^{a)} BID を 12 週間投与
			IFN 既治療	103		
海外	Ⅲ	AI443113 (参考)	genotype 1 C 型代償性肝硬変患者	未治療	112	DCV/ASV/BCV 配合錠 ^{a)} BID 及び RBV 又は プラセボを 12 週間投与
			IFN 既治療	90		

a) DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg を含有するフィルムコーティング錠

7.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : AI443014 試験<2011 年 11 月～2015 年 7 月>)

未治療³⁷⁾ 又は IFN 既治療³⁸⁾ (いずれも genotype 1) 及び、未治療 (genotype 4) の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 [目標例数 : 316 例] を対象に、DCV、ASV 及び BCV の併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が海外 31 施設 (米国 26 施設、フランス 5 施設) で実施された。

用法・用量及び目標例数は、以下の表 29 のとおり設定された。なお、治験中にウイルス学的ブレイクスルー³⁹⁾ が認められた被験者には、pegIFN/RBV (グループ 1～12) 又は pegIFN (グループ 13) を追加投与し、追加で 48 週間投与可能と設定された。

表 29 海外第Ⅱ相試験 (AI443014 試験) の各グループにおける用法・用量及び例数

グループ	DCV ^{a)}	ASV ^{a)}	BCV ^{a)}	RBV	IFN 治療歴	genotype	投与期間 (週)	例数 ^{b)}
1	60 mg QD	200 mg BID	75 mg BID	なし	未治療	1a/1b	24	16
2	60 mg QD	200 mg BID	75 mg BID	なし	未治療	1a/1b	12	16
3	60 mg QD	200 mg BID	150 mg BID	なし	未治療	1a/1b	24	16
4	60 mg QD	200 mg BID	150 mg BID	なし	未治療	1a/1b	12	18
5	30 mg BID	200 mg BID	75 mg BID	なし	未治療	1a/1b	12	80
6	30 mg BID	200 mg BID	150 mg BID	なし	未治療	1a/1b	12	86
7	30 mg BID	200 mg BID	75 mg BID	なし	未治療	4	12	11
8	30 mg BID	200 mg BID	150 mg BID	なし	未治療	4	12	10
9	30 mg BID	200 mg BID	75 mg BID	なし	既治療	1a/1b	12	11
10	30 mg BID	200 mg BID	150 mg BID	なし	既治療	1a/1b	12	11
11	30 mg BID	200 mg BID	75 mg BID	なし	既治療	1a/1b	24	12
12	30 mg BID	200 mg BID	150 mg BID	なし	既治療	1a/1b	24	12
13	30 mg BID	200 mg BID	75 mg BID	あり ^{c)}	未治療	1a/1b	12	21

a) DCV、ASV 及び BCV は食後投与と設定された。

b) 目標例数及び治験薬が投与された例数

c) RBV は体重に基づき 1000～1200 mg BID が投与された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 320 例が有効性及び安全性解析対象集団であった。

³⁷⁾ IFN 製剤を含む治療又は直接作用型抗ウイルス薬による治療を施行されたことのない患者。

³⁸⁾ pegIFN/RBV による前治療で null responder であった (pegIFN/RBV による 12 週間以上の治療後に HCV RNA 量の $2 \log_{10}$ IU/mL 以上の減少が得られなかった) 患者。

³⁹⁾ 投与中に、2 回連続して最低値から $1 \log_{10}$ IU/mL 以上の HCV RNA 量の増加が認められた、又は 2 回連続して HCV RNA が定量下限未満 (検出又は検出せず) に達した後、2 回連続して HCV RNA 量が定量下限以上となった場合。

有効性について、グループ 1～13 の SVR12 率⁴⁰⁾ は、それぞれ 93.8% (15/16 例)、93.8% (15/16 例)、93.8% (15/16 例)、88.9% (16/18 例)、88.8% (71/80 例)、89.5% (77/86 例)、90.9% (10/11 例)、90.0% (9/10 例)、81.8% (9/11 例)、100% (11/11 例)、83.3% (10/12 例)、100% (12/12 例) 及び 85.7% (18/21 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、DCV、ASV 及びその併用下において、BCV 75 mg BID 12 週投与例（グループ 2、5、7、9）で 78.0% (92/118 例)、BCV 150 mg BID 12 週投与例（グループ 4、6、8、10）で 80.8% (101/125 例)、BCV 75 mg BID 24 週投与例（グループ 1、11）で 92.9% (26/28 例)、BCV 150 mg BID 24 週投与例（グループ 3、12）で 89.3% (25/28 例)、BCV 75 mg BID RBV 併用 12 週投与例（グループ 13）で 66.7% (14/21 例) に認められた。このうち副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁴¹⁾ は、BCV 75 mg BID 12 週投与例で 50.0% (59/118 例)、BCV 150 mg BID 12 週投与例で 55.2% (69/125 例)、BCV 75 mg BID 24 週投与例で 64.3% (18/28 例)、BCV 150 mg BID 24 週投与例では 60.7% (17/28 例)、BCV 75 mg BID 12 週投与例（RBV 併用、グループ 13）で 52.4% (11/21 例) に認められた。いずれかの併合グループで発現割合が 5%以上に認められた有害事象は、表 30 のとおりであり、これらの有害事象のうち副作用の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 30 12 週又は 24 週投与レジメンのうち、いずれかの併合グループで発現割合が 5%以上であった有害事象

	genotype 1, 4				genotype 1
	未治療及び既治療				未治療
	12 週		24 週		12 週
BCV の用法・用量	75 mg BID	150 mg BID	75 mg BID	150 mg BID	75 mg BID/RBV
併合グループ	2, 5, 7, 9	4, 6, 8, 10	1, 11	3, 12	13
例数	118	125	28	28	21
全体	92 (78.0)	101 (80.8)	26 (92.9)	25 (89.3)	14 (66.7)
下痢	20 (16.9)	15 (12.0)	4 (14.3)	3 (10.7)	3 (14.3)
悪心	14 (11.9)	14 (11.2)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (9.5)
腹部膨満	4 (3.4)	1 (0.8)	0	2 (7.1)	0
腹痛	4 (3.4)	5 (4.0)	0	4 (14.3)	0
歯痛	4 (3.4)	2 (1.6)	0	3 (10.7)	0
上腹部痛	3 (2.5)	7 (5.6)	2 (7.1)	3 (10.7)	0
放屁	2 (1.7)	7 (5.6)	1 (3.6)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.8)	2 (7.1)	0	0
疲労	15 (12.7)	11 (8.8)	6 (21.4)	4 (14.3)	4 (19.0)
疼痛	6 (5.1)	5 (4.0)	0	0	0
無力症	5 (4.2)	6 (4.8)	3 (10.7)	3 (10.7)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (7.1)	0	1 (4.8)
頭痛	28 (23.7)	35 (28.0)	10 (35.7)	7 (25.0)	3 (14.3)
浮動性めまい	3 (2.5)	5 (4.0)	0	2 (7.1)	2 (9.5)
注意力障害	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (4.8)
上気道感染	11 (9.3)	4 (3.2)	3 (10.7)	2 (7.1)	1 (4.8)
鼻咽頭炎	9 (7.6)	7 (5.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	0
歯膿瘍	2 (1.7)	0	2 (7.1)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	5 (4.0)	1 (3.6)	0	2 (9.5)
関節痛	7 (5.9)	6 (4.8)	3 (10.7)	2 (7.1)	0
筋肉痛	4 (3.4)	6 (4.8)	1 (3.6)	2 (7.1)	0
背部痛	2 (1.7)	4 (3.2)	3 (10.7)	3 (10.7)	0
四肢痛	2 (1.7)	6 (4.8)	0	3 (10.7)	0
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (7.1)	1 (3.6)	0
筋骨格痛	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0
不眠症	9 (7.6)	9 (7.2)	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (9.5)
不安	3 (2.5)	3 (2.4)	1 (3.6)	2 (7.1)	0
うつ病	1 (0.8)	4 (3.2)	3 (10.7)	1 (3.6)	1 (4.8)
そう痒症	4 (3.4)	12 (9.6)	3 (10.7)	3 (10.7)	0

⁴⁰⁾ 投与終了 12 週後に HCV RNA 量が検出下限未満であった被験者の割合。SVR12 率と投与終了 24 週後での SVR 率（SVR24 率）の一致性が報告されており（Hepatology 2010; 51: 1122-6）、SVR12 率が主要評価項目として設定された。

⁴¹⁾ 治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あり」とされた事象。

	genotype 1, 4				genotype 1
	未治療及び既治療				未治療
	12 週		24 週		12 週
脱毛症	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (3.6)	3 (10.7)	3 (14.3)
発疹	2 (1.7)	4 (3.2)	2 (7.1)	2 (7.1)	0
皮膚乾燥	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (7.1)	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	2 (7.1)	1 (4.8)
咳嗽	7 (5.9)	11 (8.8)	1 (3.6)	0	1 (4.8)
呼吸困難	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	3 (14.3)
食欲減退	3 (2.5)	4 (3.2)	0	1 (3.6)	3 (14.3)
ほてり	0	1 (0.8)	2 (7.1)	1 (3.6)	0
高血圧	0	3 (2.4)	1 (3.6)	2 (7.1)	0
動悸	0	0	0	2 (7.1)	0

例数 (%)

表 31 12 週又は 24 週投与レジメンのうち、いずれかの併合グループで発現割合が 5%以上であった有害事象のうち副作用の発現状況

	genotype 1, 4				genotype 1
	未治療及び既治療				未治療
	12 週		24 週		12 週
BCV の用法・用量	75 mg BID	150 mg BID	75 mg BID	150 mg BID	75 mg BID/RBV
併合グループ	2,5,7,9	4,6,8,10	1,11	3,12	13
例数	118	125	28	28	21
全体	59 (50.0)	69 (55.2)	18 (64.3)	17 (60.7)	11 (52.4)
下痢	14 (11.9)	11 (8.8)	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (14.3)
悪心	12 (10.2)	11 (8.8)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (9.5)
腹部膨満	2 (1.7)	1 (0.8)	0	2 (7.1)	0
腹痛	2 (1.7)	0	0	3 (10.7)	0
歯痛	0	1 (0.8)	0	1 (3.6)	0
上腹部痛	3 (2.5)	3 (2.4)	0	2 (7.1)	0
放屁	2 (1.7)	5 (4.0)	1 (3.6)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.8)	1 (3.6)	0	0
疲労	11 (9.3)	7 (5.6)	5 (17.9)	2 (7.1)	4 (19.0)
疼痛	5 (4.2)	4 (3.2)	0	0	0
無力症	4 (3.4)	6 (4.8)	2 (7.1)	3 (10.7)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8)	0	0	0
頭痛	18 (15.3)	27 (21.6)	5 (17.9)	5 (17.9)	3 (14.3)
浮動性めまい	2 (1.7)	2 (1.6)	0	0	2 (9.5)
注意力障害	0	2 (1.6)	0	0	1 (4.8)
上気道感染	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
関節痛	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (7.1)	0	0
筋肉痛	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (3.6)	1 (3.6)	0
背部痛	1 (0.8)	0	0	1 (3.6)	0
四肢痛	1 (0.8)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (3.6)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0
不眠症	7 (5.9)	5 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (9.5)
不安	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (3.6)	0
うつ病	0	2 (1.6)	1 (3.6)	0	1 (4.8)
そう痒症	4 (3.4)	7 (5.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	0
脱毛症	2 (1.7)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (4.8)
発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	0
皮膚乾燥	0	2 (1.6)	2 (7.1)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0
咳嗽	4 (3.4)	3 (2.4)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0	3 (14.3)
食欲減退	2 (1.7)	3 (2.4)	0	1 (3.6)	3 (14.3)
ほてり	0	1 (0.8)	0	1 (3.6)	0
高血圧	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	1 (3.6)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、BCV 75 mg BID 12 週投与グループで 2 例（尿管結石及び食道腺癌各 1 例）、BCV 150 mg BID 12 週投与グループで 2 例（胸膜炎/胸痛及び腹壁膿瘍各 1 例）、BCV 75 mg BID 24 週投与グループで 1 例（頸髄神経根障害 1 例）、BCV 150 mg BID 24 週投与グループで 2 例（精神病性障害及び失神各 1 例）に認められた。これらの重篤事象のうち治験薬と関連ありと判定された事象は認められず、転帰はすべて回復であった。

中止に至った有害事象は、BCV 75 mg BID 12 週投与グループで 1 例（食道腺癌 1 例）、BCV 150 mg BID 12 週投与グループで 2 例（腹壁膿瘍及び咽喉絞扼感各 1 例）に認められ、咽喉絞扼感の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。転帰はすべて回復であった。

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：AI443117 試験＜2014 年 5 月～2015 年 8 月＞）

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者⁴²⁾（いずれも genotype 1）（目標例数：276 例）⁴³⁾を対象に、DCV、ASV 及び BCV 併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、DCV 及び ASV の併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（未治療³⁷⁾の genotype 1b の患者）及び非盲検非対照試験（未治療の genotype 1a の患者及び IFN 既治療⁴⁴⁾患者）が、国内 35 施設で実施された。

用法・用量は、genotype 1b の未治療患者には、DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg 配合錠（DCV/ASV/BCV 配合錠）BID を 12 週間食後経口投与⁴⁵⁾（DCV/ASV/BCV 群）、又は DCV 60 mg QD 及び ASV 100 mg BID を 24 週間併用経口投与（DCV/ASV 群）することと設定された。また、未治療の genotype 1a の患者及び IFN 既治療患者には、DCV/ASV/BCV 配合錠 BID を 12 週間食後経口投与することと設定された（図 4）。

⁴²⁾ 以下のいずれかに該当する C 型肝硬変患者が組入れられた。

①治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で Metavir スコア又は新犬山分類で F4。

②治験薬投与開始前 12 カ月以内に実施されたファイブロスキャンの結果が 14.6kPa 超。

③スクリーニング検査において、以下の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果が 0 超。

判別式： γ -グロブリン (%) $\times 0.124$ + ヒアルロン酸 (ng/mL) $\times 0.001$ + 性別 (男性：1、女性：2) $\times (-0.413)$ + 血小板 (10,000/mm³) $\times (-0.075)$ - 2.005

⁴³⁾ 試験対象の約 20%の C 型代償性肝硬変患者を組み入れることと設定された。

⁴⁴⁾ IFN を含む治療に対する null responder、partial responder、前治療再燃例又は IFN 不耐容例については、それぞれ以下のように設定された。なお、テラプレビル又はシメプレビルナトリウムを含む直接作用型抗ウイルス薬と IFN の併用レジメンの治療歴を有する被験者は除外することと設定された。

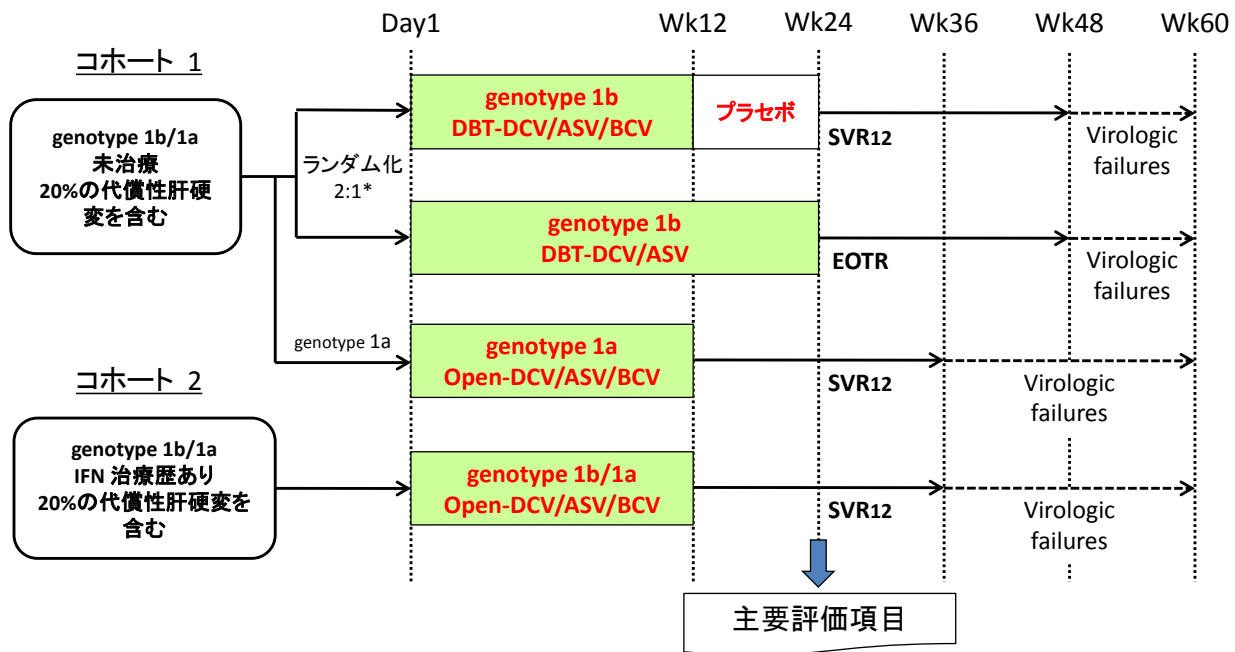
①null responder：PegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV の 12 週間以上の投与でベースラインからの HCV RNA 減少量が 2log₁₀ IU/mL 未満の患者。

②partial responder：PegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV の 12 週間以上の投与後に HCV RNA 量がベースラインから 2 log₁₀ IU/mL 以上減少したが、HCV RNA が定量下限未満とならなかった患者。

③前治療再燃例：前治療の投与終了時に HCV RNA が定量下限未満と判定された後、追跡期間中に定量下限以上の HCV RNA が認められた患者

④IFN 不耐容例：12 週間未満の IFN 治療を受け、IFN 及び/又は RBV に関連する毒性により治療を中止した患者。

⁴⁵⁾ 未治療患者（genotype 1b）の DCV/ASV/BCV 群では、DCV/ASV/BCV 配合錠 12 週間投与に引き続き、プラセボが 12 週間経口投与された。



*: genotype 1aの被験者はランダム化されず、オープンラベルのDCV/ASV/BCV群に割り当てられる。
genotype 1bの被験者は、代償性肝硬変の有無により層別化される。

DBT: 二重盲検下
Open: 非盲検下

図4 国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) の試験デザイン

無作為化され、治験薬が1回以上投与された、未治療の genotype 1b の患者 224 例 [DCV/ASV/BCV 群 149 例 (C 型慢性肝炎患者 123 例、C 型代償性肝硬変患者 26 例) 及び DCV/ASV 群 75 例 (C 型慢性肝炎患者 61 例、C 型代償性肝硬変患者 14 例)] 並びに非盲検下で治験薬が1回以上投与された、未治療の genotype 1a の患者 3 例 (C 型慢性肝炎患者 3 例)、並びに IFN 既治療の genotype 1b の患者 64 例 (C 型慢性肝炎患者 44 例、C 型代償性肝硬変患者 20 例) 及び genotype 1a の患者 1 例 (C 型慢性肝炎患者 1 例) が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) における DCV/ASV/BCV 群の SVR12 率⁴⁶⁾ [95%信頼区間] は、95.9 [90.8, 98.7] % (118/123 例) であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された SVR12 率の閾値 (79%⁴⁷⁾) を上回った。また、未治療の C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1b)、既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1a 又は 1b) における DCV/ASV/BCV 群の SVR12 率 [95%信頼区間] は、それぞれ 96.2 [80.4, 99.9] % (25/26 例)、95.6 [84.9, 99.5] % (43/45 例) 及び 95.0 [75.1, 99.9] % (19/20 例) であり、未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1a) における SVR12 率は 100% (3/3 例)、IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1a) 1 例は SVR を達成しなかった。なお、未治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1b) における DCV/ASV 群の SVR12 率 [95%信頼区間] は、85.2 [76.3, 94.1] % (52/61 例) 及び 92.9 [66.1, 99.8] % (13/14 例) であった。

⁴⁶⁾ 投与終了 12 週後に HCV RNA 量が検出下限未満であった被験者の割合。なお、投与終了後 12 週のデータが欠測の被験者については、Next Value Carried Backwards 法に基づき、投与終了後 12 週の来院期間後最初に得られた HCV RNA 量を用いて SVR12 の達成状況が補完された。

⁴⁷⁾ シメプレビルナトリウムの国内第Ⅲ相試験における未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率 89.1%の 95%信頼区間上限 94.2% から IFN 及びリバビリンを使用しないことを考慮し 15%を差し引いて、79%と設定された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、未治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）において、DCV/ASV/BCV 群 73.2% (109/149 例)、DCV/ASV 群 84.0% (63/75 例) に認められ、IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）において、DCV/ASV/BCV 群で 84.4% (54/64 例) に認められた。このうち副作用は、未治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）において、DCV/ASV/BCV 群 56.4% (84/149 例) 及び DCV/ASV 群 52.0% (39/75 例) に認められ、IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）において、DCV/ASV/BCV 群 57.8% (37/64 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上に認められた有害事象及び副作用は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群において発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）

事象名	有害事象				副作用			
	genotype 1b		genotype 1a/1b		genotype 1b		genotype 1a/1b	
	未治療		既治療		未治療		既治療	
	DCV/ASV/BCV 群	DCV/ASV 群	DCV/ASV/BCV 群	DCV/ASV/BCV 群	DCV/ASV/BCV 群	DCV/ASV 群	DCV/ASV/BCV 群	DCV/ASV/BCV 群
例数	149	75	64	217	149	75	64	217
全体	109 (73.2)	63 (84.0)	54 (84.4)	166 (76.5)	84 (56.4)	39 (52.0)	37 (57.8)	123 (56.7)
ALT 増加	40 (26.8)	20 (26.7)	8 (12.5)	50 (23.0)	40 (26.8)	19 (25.3)	8 (12.5)	50 (23.0)
AST 増加	33 (22.1)	18 (24.0)	8 (12.5)	42 (19.4)	33 (22.1)	18 (24.0)	8 (12.5)	42 (19.4)
リパーゼ増加	1 (0.7)	4 (5.3)	3 (4.7)	4 (1.8)	1 (0.7)	4 (5.3)	2 (3.1)	3 (1.4)
下痢	12 (8.1)	10 (13.3)	7 (10.9)	19 (8.8)	8 (5.4)	8 (10.7)	3 (4.7)	11 (5.1)
上腹部痛	7 (4.7)	1 (1.3)	4 (6.3)	11 (5.1)	3 (2.0)	1 (1.3)	4 (6.3)	7 (3.2)
悪心	7 (4.7)	6 (8.0)	4 (6.3)	11 (5.1)	4 (2.7)	2 (2.7)	2 (3.1)	6 (2.8)
口内炎	3 (2.0)	6 (8.0)	1 (1.6)	5 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (1.6)	2 (0.9)
発熱	29 (19.5)	10 (13.3)	14 (21.9)	44 (20.3)	24 (16.1)	6 (8.0)	11 (17.2)	36 (16.6)
倦怠感	10 (6.7)	3 (4.0)	4 (6.3)	14 (6.5)	10 (6.7)	2 (2.7)	3 (4.7)	13 (6.0)
好酸球増加症	28 (18.8)	8 (10.7)	8 (12.5)	37 (17.1)	28 (18.8)	8 (10.7)	8 (12.5)	37 (17.1)
リンパ球減少症	9 (6.0)	3 (4.0)	4 (6.3)	14 (6.5)	8 (5.4)	1 (1.3)	4 (6.3)	13 (6.0)
そう痒症	7 (4.7)	2 (2.7)	7 (10.9)	14 (6.5)	6 (4.0)	2 (2.7)	5 (7.8)	11 (5.1)
発疹	7 (4.7)	6 (8.0)	4 (6.3)	11 (5.1)	6 (4.0)	3 (4.0)	4 (6.3)	10 (4.6)
鼻咽頭炎	11 (7.4)	15 (20.0)	10 (15.6)	21 (9.7)	0	1 (1.3)	0	0
高ビリルビン血症	22 (14.8)	5 (6.7)	9 (14.1)	32 (14.7)	22 (14.8)	5 (6.7)	9 (14.1)	32 (14.7)
頭痛	13 (8.7)	7 (9.3)	10 (15.6)	24 (11.1)	9 (6.0)	5 (6.7)	7 (10.9)	17 (7.8)
背部痛	3 (2.0)	4 (5.3)	1 (1.6)	4 (1.8)	0	0	0	0
食欲減退	9 (6.0)	2 (2.7)	5 (7.8)	14 (6.5)	8 (5.4)	2 (2.7)	4 (6.3)	12 (5.5)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、未治療及び IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対して DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された 217 例のうち 13 例 [胆嚢障害 4 例、高ビリルビン血症、発熱及び腎盂腎炎各 2 例、肝腫大、ALT 増加、AST 増加、C 反応性蛋白増加、INR 増加、胃静脈瘤出血、イレウス、敗血症、播種性血管内凝固、頭位性回転性めまい及び多形紅斑各 1 例（重複含む）]、DCV/ASV 群 75 例のうち 8 例 [胆管結石、穿孔性十二指腸潰瘍、痔核、胃腸炎、難聴、結節性紅斑、洞不全症候群、過量投与及び前立腺癌各 1 例（重複含む）] に認められた。このうち、DCV/ASV/BCV 群の 8 例 [胆嚢障害 4 例、高ビリルビン血症及び発熱各 2 例、肝腫大、ALT 増加、AST 増加、C 反応性蛋白増加、INR 増加及び多形紅斑各 1 例（重複含む）]、DCV/ASV 群の 2 例（難聴及び穿孔性十二指腸潰瘍各 1 例）は、治験薬と因果関係ありと判定された。転帰は DCV/ASV 群における前立腺癌が未回復であり、その他の事象はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、DCV/ASV/BCV 群 21 例 [ALT 増加 11 例、高ビリルビン血症 10 例、AST 増加 5 例、胆嚢障害 2 例、INR 増加、プロトロンビン量減少、発熱、イレウス及び多形紅斑各 1 例（重

複含む)」、DCV/ASV 群 7 例 [ALT 増加 3 例、AST 増加及び高ビリルビン血症各 2 例、胆管結石、発熱、倦怠感及び洞不全症候群各 1 例 (重複含む)] に認められた。このうち、DCV/ASV/BCV 群のイレウス 1 例、DCV/ASV 群の胆管結石、洞不全症候群各 1 例を除き、いずれも治験薬との関連ありと判定された。中止に至った有害事象の転帰はいずれも回復であった。

<審査の概略>

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性・試験実施計画について

機構は、以下の検討より、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変 (いずれも genotype 1) に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験における耐性変異の有無と DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性との関連の検討について、情報は限定的であることから、製造販売後も投与開始前における耐性変異の有無と本剤の有効性との関連、及び本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異の状況について、公表論文等を含めて情報収集を行い、得られた知見は速やかに医療現場へ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、専門協議で議論したい。

7.R.1.1 有効性・試験実施計画について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) 開始時、DCV 及び ASV は未承認であったが、DCV/ASV 併用レジメンの国内治験における genotype 1b の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は 90.1%⁴⁸⁾ (ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版) であるという情報を得ていた。一方、DCV/ASV 併用レジメンの海外臨床試験成績における genotype 1a の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は 22.2%⁴⁹⁾ であり (ダクルインザ錠 60 mg 初回申請資料 CTD 5.3.5.2.3)、genotype 1a の C 型慢性肝炎患者における有効性の向上が必要であった。DCV/ASV/BCV 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験 (AI443014 試験) において、genotype 1b 及び genotype 1a の未治療の C 型慢性肝炎患者における DCV/ASV/BCV 併用レジメン (グループ 1~6、7.1 参照) の SVR12 率は、それぞれ 95.7%及び 90.3%であり、いずれの genotype でも十分な有効性が期待できる成績が得られていた。これらの背景より、DCV/ASV 併用レジメンに対する DCV/ASV/BCV 併用レジメンの国内における臨床的位置付けを明らかにする必要があると考え、国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) においては、DCV/ASV 併用レジメンを対照として設定した。しかしながら、当該試験の計画時点では、DCV/ASV 併用レジメンが未承認であり国内における臨床的位置付けが明確でなかったことから、DCV/ASV 併用レジメンに対する DCV/ASV/BCV 併用レジメンの優越性又は非劣性を検証することを試験の目的として計画せず、genotype 1b の未治療の C 型慢性肝炎患者におけるシメプレビルナトリウムの国内試験成績を参考に、臨床的に意義のある SVR12 率の閾値として、79%と設定し、SVR12 率の 95%信頼区間の下限値が閾値を上回る場合、DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性が示されると判断することと事前に計画した。

主要評価項目である未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) における DCV/ASV/BCV 群の SVR12 率 [95%信頼区間] は 95.9 [90.8, 98.7] % (118/123 例) であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定

⁴⁸⁾ IFN を含む治療に適格の未治療の C 型慢性肝炎患者及び前治療再燃の C 型慢性肝炎患者における成績。

⁴⁹⁾ PegIFNα/RBV の 12 週間以上の投与で投与開始前からの HCV RNA 減少量が 2log₁₀ IU/mL 未満の C 型慢性肝炎患者における成績。

した SVR12 率の閾値（79%）を上回ったことから、有効性は示されたと考える（7.2 参照）。また、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1b）における部分集団解析結果は表 33 のとおりであり、DCV／ASV／BCV 配合錠の有効性は部分集団に関わらず、ほぼ同様であった。なお、未治療及び IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）における DCV／ASV／BCV 群の SVR24 率は、それぞれ 95.1%（117/123 例）及び 97.7%（43/44 例）であり、SVR12 率とほぼ同様であり、未治療及び IFN 既治療の C 型代償性肝硬変患者に対する DCV／ASV／BCV 群の SVR24 率は、それぞれ 96.2%（25/26 例）及び 95.0%（19/20 例）であった。

表 33 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における部分集団別の SVR12 率

		未治療 (genotype 1b)		IFN 既治療 (genotype 1b)
		DCV/ASV/ BCV 群	DCV/ASV 群	DCV/ASV/ BCV 群
例数		149	75	64
全体		143/149 (96.0)	65/75 (86.7)	62/64 (96.9)
肝繊維化	C 型慢性肝炎	118/123 (95.9)	52/61 (85.2)	43/44 (97.7)
	C 型代償性肝硬変	25/26 (96.2)	13/14 (92.9)	19/20 (95.0)
年齢	65 歳未満	74/78 (94.9)	43/46 (93.5)	34/35 (97.1)
	65 歳以上	69/71 (97.2)	22/29 (75.9)	28/29 (96.6)
前治療に対する反応性	Null responder	—	—	5/5 (100)
	Partial responder	—	—	16/17 (94.1)
	再燃	—	—	21/21 (100.0)
	IFN 不耐容	—	—	20/21 (95.2)
HCV RNA 量	1,000 万 IU/ml 未満	104/106 (98.1)	40/46 (87.0)	50/51 (98.0)
	1,000 万 IU/ml 以上	39/43 (90.7)	25/29 (86.2)	12/13 (92.3)
IL28B 遺伝子多型 (RS12979860)	CC	91/96 (94.8)	44/51 (86.3)	31/32 (96.9)
	非 CC	51/51 (100.0)	21/24 (87.5)	31/32 (96.9)
IL28B 遺伝子多型 (RS8099917)	TT	92/97 (94.8)	44/51 (86.3)	31/32 (96.9)
	非 TT	50/50 (100.0)	21/24 (87.5)	31/32 (96.9)

例数 (%)

未治療又は IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1a）における DCV／ASV／BCV 配合錠投与時の SVR12 率は、75.0%（3/4 例）であり、genotype 1a の患者のデータは限定的であるものの、DCV／ASV／BCV 配合錠の海外第Ⅲ相試験（AI443102 試験、AI443113 試験）において、genotype 1a の C 型慢性肝炎患者の未治療及び既治療患者での SVR12 率は、それぞれ 90.4%（207/229 例）及び 85.3%（64/75 例）、genotype 1a の C 型代償性肝硬変患者の未治療及び既治療患者で、それぞれ 90.0%（36/40 例）及び 85.7%（30/35 例）であった。同海外試験において、genotype 1b の C 型慢性肝炎患者の未治療及び既治療患者の SVR12 率は、それぞれ 97.6%（81/83 例）及び 100%（28/28 例）、genotype 1b の C 型代償性肝硬変患者の未治療及び既治療患者で、それぞれ 100%（17/17 例）、90.0%（9/10 例）であり、genotype 1a 及び 1b における成績はほぼ同様であったことから、genotype 1a の日本人未治療又は IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における有効性は期待できると考える。

以上より、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する本剤の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。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）開始時の承認状況、既に得られている試験成績等を踏まえると、国内の治験実施施設において、DCV／ASV 群や他の治療法を対照とした優越性又は非劣性を検証することを計画しなかった申請者の判断はやむを得ないものであった。国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）における DCV／ASV／BCV 群の SVR12 率の 95%信頼区

間の下限值が、事前に設定した SVR12 率の閾値（79%）を上回り、IFN 既治療の C 型慢性肝炎患者、並びに未治療及び IFN 既治療の C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）における DCV/ASV/BCV 群の SVR12 率は、それぞれ 97.7%（43/44 例）、並びに 96.2%（25/26 例）及び 95.0%（19/20 例）であり、C 型慢性肝炎患者（genotype 1a）における国内外試験成績を踏まえると、未治療及び IFN 既治療の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変（いずれも genotype 1）に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、genotype 1a の患者において、投与開始前の NS5A 領域の耐性変異により DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性が低下する可能性が示唆されている（7.R.1.2 参照）ことについては、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.1.2 ウイルス耐性変異について

申請者は、DCV/ASV/BCV 配合錠に対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の耐性解析対象集団⁵⁰⁾において、投与前の NS5A 領域の各耐性変異の有無別の genotype 1b の患者における SVR12 率は表 34 のとおりであった。なお、SVR4 達成後に追跡不能のため SVR12 を達成しなかった 1 例は本解析から除外されている。

表 34 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の genotype 1b における投与開始前の耐性変異別の SVR12 率

		DCV/ASV/BCV 群				DCV/ASV 群	
		未治療		既治療		未治療	
領域	耐性変異	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
NS5A	L28, R30, L31, P58, Q62, A92 又は Y93	93.8 (60/64)	98.8 (83/84)	96.8 (30/31)	97.0 (32/33)	73.7 (28/38)	100 (37/37)
	L28M, R30Q, L31 又は Y93H	90.5 (38/42)	99.1 (105/106)	92.9 (13/14)	98.0 (49/50)	59.1 (13/22)	98.1 (52/53)
	L31 又は Y93	88.9 (24/27)	98.3 (119/121)	100 (12/12)	96.2 (50/52)	43.8 (7/16)	98.3 (58/59)
	L31 又は Y93H	88.9 (24/27)	98.3 (119/121)	100 (11/11)	96.2 (51/53)	43.8 (7/16)	98.3 (58/59)
	L28	90.0 (9/10)	97.1 (134/138)	75.0 (3/4)	98.3 (59/60)	100 (3/3)	86.1 (62/72)
	R30	93.8 (15/16)	97.0 (128/132)	75.0 (3/4)	98.3 (59/60)	83.3 (5/6)	87.0 (60/69)
	L31	100 (3/3)	96.6 (140/145)	100 (1/1)	96.8 (61/63)	—	86.7 (65/75)
	Y93	87.5 (21/24)	98.4 (122/124)	100 (11/11)	96.2 (51/53)	43.8 (7/16)	98.3 (58/59)
	Y93H	87.5 (21/24)	98.4 (122/124)	100 (10/10)	96.3 (52/54)	43.8 (7/16)	98.3 (58/59)

%（例数）、—：該当なし

投与開始前の NS5A 領域における L31 又は Y93H の耐性変異は、DCV/ASV 併用レジメンの有効性に影響を与えることが報告されており（Adv Ther 2015; 32: 637-49）、AI443117 試験においても L31 又は Y93H の変異陽性例で DCV/ASV 群の有効性の低下が認められた。一方、DCV/ASV/BCV 配合錠の SVR12 率には、未治療例及び IFN 既治療例のいずれにおいても明らかな影響は認められなかった。なお、投与開始前の NS3 及び NS5B 領域の耐性変異の有無について、それぞれ 11 例及び 9 例で検討され

⁵⁰⁾ NS5A 領域については全被験者が解析対象集団とされ、NS3 及び NS5B 領域については、ウイルス学的無効となった全ての被験者と無作為に選択した SVR 達成例の割合が概ね 1:2 となるように耐性変異検査が実施された。耐性変異検査は、ポピュレーションシーケンス法（ダイレクトシーケンス法、検出感度 20～25%）により実施され、対象領域における全てのアミノ酸置換の有無が検討されているが、NS3 領域では 36、54、55、77、80、122、155、156、168、169、170 位、NS5A 領域では 24、28、29、30、31、32、58、62、92、93 位（genotype 1a）、28、30、31、93 位（genotype 1b）、NS5B 領域では 389、392、421、494、495、496、499 位の変異が主な解析対象とされた。

たが、いずれも NS3 及び NS5B 領域の耐性変異は検出されなかった。

また、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の DCV/ASV/BCV 配合錠投与例において、ウイルス学的治療不成功であった 8 例⁵¹⁾ における NS3、NS5A 及び NS5B 領域の耐性変異の発現状況は表 35 のとおりであった。genotype 1b の 7 例では、投与開始前及びウイルス学的治療不成功時において、NS3 領域及び NS5B 領域の耐性変異はいずれの被験者においても認められなかったが、NS5A 領域の耐性変異は投与終了後に 7 例 5 例で検出された。投与終了後に新たな耐性変異が検出された患者は 7 例中 2 例であった。genotype 1a の 1 例では投与開始前における NS3 領域、NS5A 領域及び NS5B 領域の耐性変異は認められなかったが、ウイルス学的治療不成功時においては、NS3 領域の R155K、NS5A 領域の Y93N 及び NS5B 領域の P495S の耐性変異が認められた。

表 35 ウイルス学的治療不成功であった被験者における NS3、NS5A 及び NS5B 領域の耐性変異

対象患者	genotype	NS3 領域 ^{a)}			NS5A 領域 ^{a)}			NS5B 領域 ^{a)}		
		投与開始前の耐性変異	ウイルス学的不成功時		投与開始前の耐性変異	ウイルス学的不成功時		投与開始前の耐性変異	ウイルス学的不成功時	
			耐性変異	感受性変化 ^{b)}		耐性変異	感受性変化 ^{b)}		耐性変異	感受性変化 ^{b)}
未治療	1b	—	—	—	Y93H	Q54, Y93H	6.7 ^{c)}	—	—	—
	1b	—	—	—	—	L31V	33.3	—	—	—
	1b	—	—	—	Y93Y/H	Y93H	30	—	—	—
	1b	—	—	—	Y93/H	Y93H	30	—	—	—
	1b	—	—	—	— ^{d)}	— ^{d)}	—	—	—	—
既治療	1b	—	—	—	—	L31V	33.3	—	—	—
	1b	—	—	—	— ^{e)}	— ^{e)}	—	—	—	—
	1a	—	R155K	18.9	—	Y93N	34833.3	—	P495S	98.4

—：耐性変異なし

a) genotype 1b：NS3 領域では R155、D168、NS5A 領域では L31、Y93、NS5B 領域では P495 に該当する耐性変異、genotype 1a：NS3 領域では R155、D168、NS5A 領域では M28、Q30、L31、Y93、NS5B 領域では P495 に該当する耐性変異

b) 変異型に対する EC₅₀/野生型に対する EC₅₀

c) 耐性変異に加えて NS5A 領域の Q54 変異が感受性変化に影響

d) 投与前に L28M、R30Q、A92T（感受性変化：1.7）、ウイルス学的不成功時に L28M、R30H、A92T（感受性変化：266.7）の変異が認められているが、DCV 耐性への関与は不明であると申請者は説明している。

e) 投与前に L28M、R30Q、Q62N（感受性変化：1.3）、ウイルス学的不成功時に L28M、R30H、Q62N（感受性変化：900）の変異が認められているが、DCV 耐性への関与は不明であると申請者は説明している。

また、genotype 1a の患者における有効性について、国内外で実施された DCV/ASV/BCV 配合錠の第Ⅲ相試験（AI443117 試験、AI443102 試験及び AI443113 試験）の耐性解析対象集団^{50, 52)} において、投与開始前の NS5A 領域の各耐性変異の有無別の SVR12 率は表 36 のとおりであった。

表 36 genotype 1a の患者における投与開始前の耐性変異別の SVR12 率
(AI443117 試験、AI443102 試験及び AI443113 試験の併合解析)

		C 型慢性肝炎		C 型代償性肝硬変	
領域	耐性変異	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
NS5A	M28, Q30, L31, H58, E62, A92 又は Y93	85.5 (53/62)	90.2 (220/244)	77.8 (14/18)	92.9 (52/56)
	M28, Q30, L31 又は Y93	77.1 (27/35)	90.8 (246/271)	77.8 (7/9)	90.8 (59/65)
	M28	81.5 (22/27)	90.0 (251/279)	80.0 (4/5)	89.9 (62/69)
	Q30	0 (0/5)	90.7 (273/301)	66.7 (2/3)	90.1 (64/71)
	L31	100 (4/4)	89.1 (269/302)	100 (2/2)	88.9 (64/72)
	Y93	50.0 (1/2)	89.5 (272/304)	0 (0/1)	90.4 (66/73)

%（例数）、—：該当なし

⁵¹⁾ DCV/ASV/BCV 群のウイルス学的治療不成功例 9 例のうち、SVR4 率を達成後に追跡不能となった 1 例は除外された。

⁵²⁾ 投与開始前の耐性変異検査が困難であった 2 例と投与終了後に死亡した 1 例の合計 3 例は本解析より除外。

投与開始前に NS5A 領域の Q30 変異を有する C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は 25.0% (2/8 例) であり、Q30 の耐性変異が DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性に影響を与える可能性が示唆された。また、ウイルス学的治療不成功であった 42 例⁵³⁾ 中 30 例でウイルス学的治療不成功時に Q30 変異が検出された。しかしながら、投与前に Q30 変異を有する被験者の割合は少なく、全体の SVR12 率に対する影響はほとんど認められなかった。また、投与開始前の NS3 及び NS5B 領域の耐性変異について、*in vitro* 試験において ASV の活性低下が認められている 155 及び 168 位の変異は、耐性変異検査が実施された 148 例中それぞれ 1 例に認められたが、BCV の活性低下が認められている 495 位の耐性変異は認められなかった。投与開始前に NS3 領域及び NS5B 領域に耐性変異を有する患者はほとんど認められなかったものの、耐性変異検査が実施された被験者数が限られており、投与開始前の NS3 及び NS5B 領域の耐性変異が DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性に及ぼす影響について結論を得ることは困難であった。なお、ウイルス学的治療不成功であった 42 例のうち、NS3 領域の R155 及び D168 変異、並びに NS5B 領域の P495 が検出された被験者はそれぞれ 35 例及び 6 例（重複含む）並びに 12 例であったことから、これらの耐性変異とウイルス学的不成功の関連は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

DCV/ASV 併用レジメンの有効性に影響を及ぼすことが報告されている、投与開始前の NS5A 領域の耐性変異 (L31、Y93 等) について、genotype 1b の患者においては DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性に明らかな影響は認められず、有効性が期待できることを確認した。一方、genotype 1a の患者では、海外臨床試験において、投与前の NS5A 領域の耐性変異により DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性が低下する可能性が示唆されていることは、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、海外臨床試験において、genotype 1a の患者のウイルス学的治療不成功例において、NS3 及び NS5B 領域の耐性変異が認められたこと、臨床試験において耐性変異と DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性との関連について得られている情報は限られていることから、製造販売後も本剤投与開始前における耐性変異、本剤投与により SVR が得られなかった患者での耐性変異等について公表文献等を含めて情報収集し、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。

7.R.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の項での検討を行った結果、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

ただし、DCV/ASV/BCV 配合錠投与によりビリルビン上昇関連事象⁵⁴⁾、ALT 増加及び AST 増加の肝機能障害が認められていることから、投与中の肝機能障害の発現状況を早期に把握するための定期的な肝機能検査の実施、及び患者の状態を踏まえた本剤の中止等の適切な処置に関して注意喚起するとともに、製造販売後にも引き続きこれらの発現状況に関する情報を迅速に収集し、必要に応じて新たな対策を講じていく必要があると考える。また、高齢患者に対する DCV/ASV/BCV 配合錠の投与経験は限定的であることから、製造販売後にも引き続きこれらの患者に関する情報を収集すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

⁵³⁾ 投与開始前の耐性関連変異検査が困難であり、かつ SVR12 を達成しなかった 1 例を含む。

⁵⁴⁾ MedDRA v17.1 の基本語が、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、胆嚢障害、胆嚢炎又は肝腫大と判断された有害事象。

7.R.2.1 DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルの異同について

申請者は、DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV/ASV 併用レジメンの安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における DCV/ASV/BCV 配合錠投与例及び DCV/ASV 投与例における安全性の概要は表 37 のとおりであった。DCV/ASV/BCV 配合錠投与例において死亡は認められず、未治療の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1b）において、DCV/ASV/BCV 群及び DCV/ASV 群では、全有害事象、グレード 3/4 の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合について、明らかな差異は認められなかった。

表 37 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	未治療		既治療	未治療・既治療
	genotype 1b		genotype 1b	genotype 1a/1b
	DCV/ASV/ BCV 群	DCV/ASV 群	DCV/ASV/ BCV 群	DCV/ASV/ BCV 群
例数	149	75	64	217
全有害事象	109 (73.2)	63 (84.0)	54 (84.4)	166 (76.5)
グレード 3/4 の有害事象	44 (29.5)	17 (22.7)	16 (25.0)	62 (28.6)
重篤な有害事象	10 (6.7)	8 (10.7)	2 (3.1)	13 (6.0)
中止に至った有害事象	17 (11.4)	7 (9.3)	4 (6.3)	21 (9.7)
死亡	0	0	0	0

例数 (%)

個々の有害事象については、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）の DCV/ASV/BCV 群で DCV/ASV 群よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は、好酸球増加症、発熱及び高ビリルビン血症であり、DCV/ASV/BCV 群でそれぞれ 18.8% (28/149 例)、19.5% (29/149 例) 及び 14.8% (22/149 例)、DCV/ASV 群でそれぞれ 10.7% (8/75 例)、13.3% (10/75 例) 及び 6.7% (5/75 例) であった（7.2 参照）。また、グレード 3/4 の有害事象について、未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）の DCV/ASV/BCV 群で DCV/ASV 群よりも発現割合が 3%以上高かった有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び高ビリルビン血症であり、DCV/ASV/BCV 群でそれぞれ 16.1% (24/149 例)、10.7% (16/149 例)、5.4% (8/149 例)、DCV/ASV 群でそれぞれ 12.0% (9/75 例)、6.7% (5/75 例)、1.3% (1/75 例) であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における DCV/ASV/BCV 群のグレード 3/4 の有害事象、重篤な有害事象等の発現状況を踏まえると、ウイルス性肝疾患に対する知識と経験を有する医師の管理下での使用においては、本剤の安全性は許容可能である。ただし、DCV/ASV/BCV 群で DCV/ASV 群よりも発現割合が高かった高ビリルビン血症、ALT 増加及び AST 増加を含む肝機能障害、発熱及び好酸球数増加、並びに高齢患者における安全性については、以下の項で詳細を記載する。また、C 型代償性肝硬変患者における安全性については、7.R.4.2 項に記載する。

7.R.2.2 肝機能障害について

申請者は、DCV/ASV/BCV 配合錠投与時の肝機能関連の有害事象の発現状況について、以下のよう

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）におけるビリルビン上昇関連事象⁵⁴⁾、ALT 増加及び AST 増加の概要は表 38 のとおりであり、DCV/ASV/BCV 群におけるグレード 3/4 の肝機能関連の有害事象の発現時期は表 39 のとおりであった。

表 38 肝機能関連の有害事象の概要（AI443117 試験）

	ビリルビン上昇関連事象		ALT 増加		AST 増加	
	DCV/ASV/BCV ^{a)}	DCV/ASV	DCV/ASV/BCV ^{a)}	DCV/ASV	DCV/ASV/BCV ^{a)}	DCV/ASV
例数	217	75	217	75	217	75
全有害事象	34 (15.7)	6 (8.0)	50 (23.0)	20 (26.7)	42 (19.4)	18 (24.0)
グレード 3/4 の有害事象	13 (6.0)	1 (1.3)	30 (13.8)	9 (12.0)	20 (9.2)	5 (6.7)
重篤な有害事象	5 (2.3)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
中止に至った有害事象	10 (4.6)	2 (2.7)	11 (5.1)	3 (4.0)	5 (2.3)	2 (2.7)

例数 (%)

a) 未治療・IFN 既治療及び genotype 1a・1b を含め、DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された全被験者

表 39 グレード 3 又は 4 の肝機能関連の有害事象が DCV/ASV/BCV 配合錠投与後最初に発現した時期^{a)}（AI443117 試験）

例数	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週
ALT 増加													
30	0	1	1	2	0	9	2	1	1	4	2	7	0
AST 増加													
20	0	0	1	1	0	8	1	1	2	2	1	3	0
血中ビリルビン増加													
12	0	8	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎及び胆嚢障害に関連する有害事象													
3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管炎、急性胆管炎、胆管狭窄、胆管閉塞、胆管拡張又は肝腫大													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 1 週：1～11 日、2 週：12～18 日、3 週：19～25 日、4 週：26～32 日、5 週：33～39 日、6 週：40～46 日、7 週：47～53 日、8 週：54～60 日、9 週：61～67 日、10 週：68～74 日、11 週：75～81 日、12 週：82～88 日、13 週：89 日以降

ビリルビン上昇関連事象については、DCV/ASV 投与例と比較し、DCV/ASV/BCV 配合錠投与例で全有害事象、グレード 3/4 の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合が高く、ALT 増加及び AST 増加については、DCV/ASV/BCV 配合錠投与例でグレード 3/4 の有害事象の発現割合は DCV/ASV 投与例と比較して高かった。発現時期については、DCV/ASV/BCV 配合錠投与例において、グレード 3/4 の ALT 増加及び AST 増加の発現は投与 6 週時に最も高かったものの、一定の傾向は認められなかった。一方、グレード 3/4 の血中ビリルビン増加、胆嚢炎及び胆嚢障害に関する有害事象を含め、グレード 3/4 のビリルビン上昇関連事象の発現時期（中央値 [範囲]）は 16.0 [11, 43] 日であり、投与 6 週時までには全例発現していたことから、ビリルビン上昇関連事象発現に対しては、投与開始早期の注意が必要と考えられた。

DCV/ASV/BCV 配合錠投与例（13 例）におけるグレード 3/4 のビリルビン上昇関連事象については、中止に至った 9 例を含め 13 例全例に回復が認められ、DCV/ASV/BCV 配合錠投与を継続した 1 例及び中止後に投与を再開した 3 例において、DCV/ASV/BCV 配合錠投与によるビリルビン上昇関連事象の悪化や新たな発現は認められなかった。さらに国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、肝機能検査値異常の有害事象により投与中止に至った 19 例の被験者の背景、中止時期、中止時の肝機能検査値、処置等の一覧は表 40 のとおりであり、全例、投与中止後に肝機能検査値の回復が認められた。

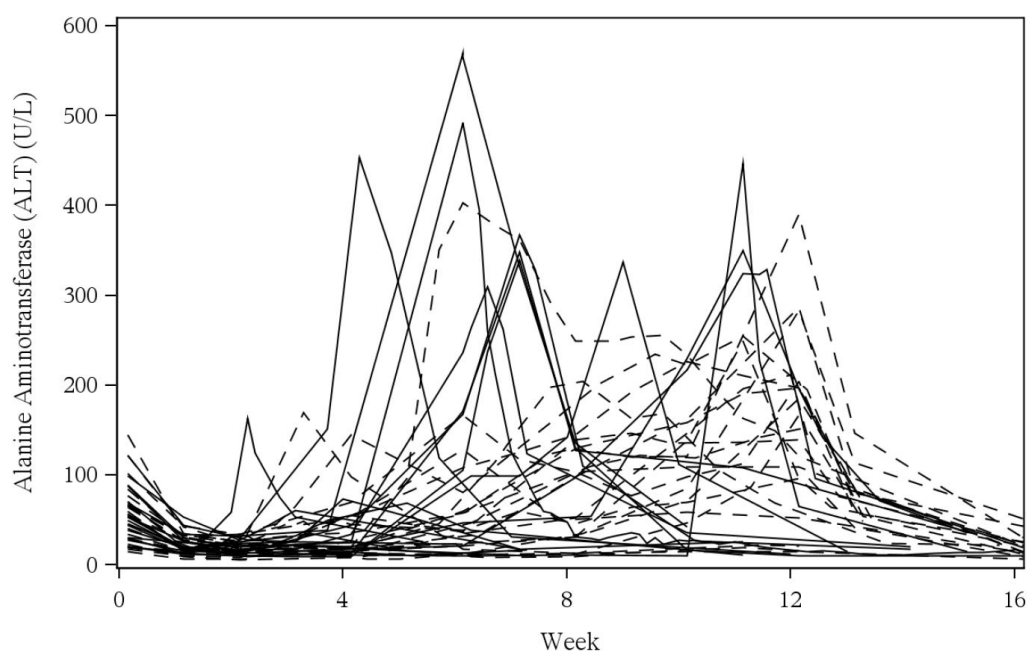
表 40 肝機能検査値異常により DCV/ASV/BCV 配合錠投与中止に至った被験者の概要

年齢	性別	有害事象名	発現日 ^{a)}	中止日 ^{a)}	持続期間 (日)	中止時肝機能検査値			回復時肝機能検査値			処置 ^{b)}
						ALT (U/L)	AST (U/L)	総ビリル ビン (μ mol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	総ビリル ビン (μ mol/L)	
69	女性	ALT 増加	46	46	54	310	174	15.4	20	22	8.6	なし
60	女性	ALT 増加	63	63	29	337	182	10.3	15	18	5.1	なし
53	女性	ALT 増加	78	78	57	350	132	17.8	20	22	13	なし
57	男性	高ビリルビン血症	22	22	15	32	26	136.8	69	54	20.2	なし
71	女性	高ビリルビン血症	14	15	9	18	35	63.3	22	31	22.2	なし
77	男性	高ビリルビン血症、ALT 増加、AST 増加、PT 減少	43	43	176	492	508	203.5	13	24	22.2	あり
64	女性	高ビリルビン血症	16	22	7	53	28	17.1	53	28	17.1	なし
67	女性	ALT 増加、AST 増加	50	50	23	367	403	37.6	27	33	17.1	なし
50	男性	ALT 増加	78	78	8	447	200	17.4	65	27	16.1	なし
74	女性	高ビリルビン血症	22	22	29	26	25	131.7	18	31	18.8	なし
57	女性	ALT 増加、AST 増加/ 高ビリルビン血症	71/78	81	43/36	329	289	32.5	19	24	13.7	なし
66	女性	高ビリルビン血症	18	20	20	19	17	141.6	10	19	16.1	なし
63	女性	ALT 増加、AST 増加	30	30	20	453	432	13.7	31	29	13.7	なし
65	女性	ALT 増加	50	50	85	348	205	17.1	15	38	18.8	なし
78	男性	ALT 増加	50	50	22	339	220	12	17	25	13.7	なし
64	男性	高ビリルビン血症/INR 増加	13	16	24/8	32	20	66.7	16	18	13.7	なし
72	女性	ALT 増加、AST 増加	43	43	29	565	399	10.3	42	43	6.8	なし
63	男性	高ビリルビン血症	17	17	6	36	20	68.4	61	48	22.2	なし
52	女性	高ビリルビン血症	15	15	8	30	38	58.1	26	33	25.7	なし

a) 投与開始後の日数

b) 有害事象に対する治療

一方、グレード 3/4 の肝機能検査値異常の有害事象が認められ、その後も DCV/ASV/BCV 配合錠の投与を中止することなく休薬又は継続した被験者は、21 例（休薬 3 例、継続 18 例）であった。肝機能検査値異常の有害事象のために DCV/ASV/BCV 配合錠の投与中止に至った被験者及びグレード 3/4 の肝機能検査値異常の有害事象が認められたものの、DCV/ASV/BCV 配合錠投与を中止することなく休薬又は継続した被験者の ALT 値、AST 値及び総ビリルビン値の推移は図 5 のとおりであった。



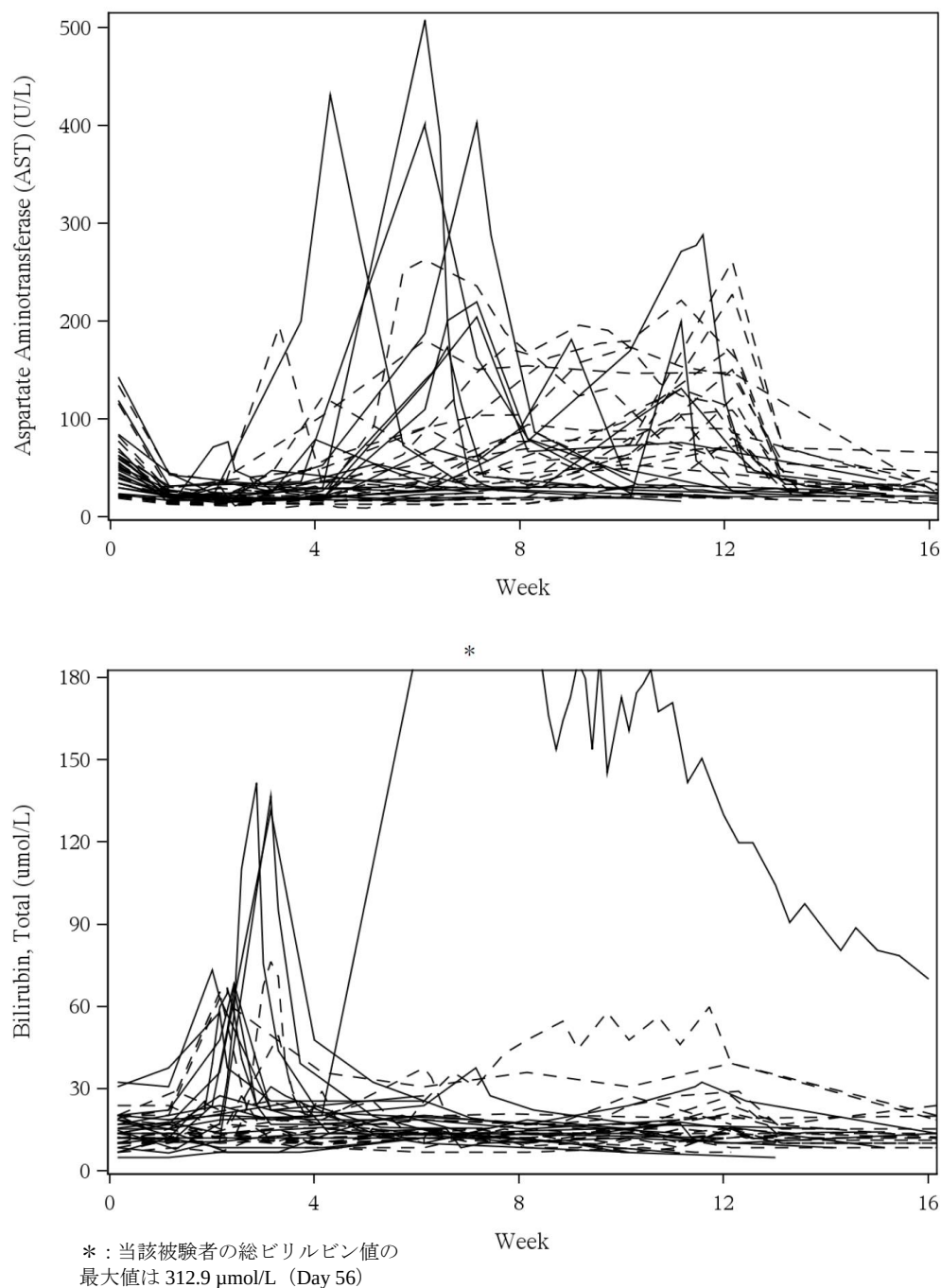


図5 ALT、AST 及び総ビリルビン値の推移（縦軸：U/L 又は μmol/L、横軸：投与後の週）
実線：投与中止例、破線：休薬又は継続例

DCV/ASV/BCV 配合錠投与例でグレード 3/4 のビリルビン上昇関連事象が認められた 13 例のうち 12 例でアルブミン減少及び INR 増加を伴ったことから、肝予備能に対する影響の可能性が考えられた。また、3 例において、グレード 3/4 の ALT 増加及びビリルビン上昇関連事象が、いずれか一方の検査値異常発現後 30 日以内に認められ、このうち C 型代償性肝硬変患者の 1 例は薬剤性肝障害の疑いの基準

⁵⁵⁾ に該当し、重度の肝機能障害⁵⁶⁾に至った。ビリルビン値と ALT 値の高度上昇が同時に発現する割合は高くないものの、このような重度の肝機能障害に至る可能性があるため、血中ビリルビン上昇関連事象が認められる投与開始早期は週 1 回の肝機能検査の実施が必要と考える。一方、グレード 3/4 の ALT 増加は投与 2 週から 12 週までの広い範囲の時期に発現したものの、アルブミンの減少や INR の変動は認められず肝予備能に対する影響は少ないと考えられた。このため、ALT、AST を含めた肝機能検査は、DCV/ASV 併用レジメンと同様、投与中は 2 週間間隔での実施により管理可能と考える。なお、上述のように C 型代償性肝硬変患者では重度の肝障害に至るリスクが考えられることから、投与中は毎週肝機能検査を実施することが必要と考える。

以上、少なくとも投与開始 6 週目までは高ビリルビン血症を考慮して毎週、投与開始 6 週目以降は ALT 増加を考慮して 2 週間間隔での肝機能検査は必要と考える。また、C 型代償性肝硬変患者では投与中は少なくとも週 1 回の肝機能検査が必要と考えるものの、日常診療では C 型慢性肝炎と C 型代償性肝硬変とを必ずしも明確に区別できない症例が存在する可能性も考慮し、肝機能検査の頻度は C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変にかかわらず投与中は毎週実施することとし、肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与中止等の適切な処置を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）におけるグレード 3/4 のビリルビン上昇関連事象の発現割合は DCV/ASV/BCV 配合錠投与例で高かったものの、これらは投与中止等により全例で回復が認められていることを確認した。しかしながら、肝硬変の有無に関わらず、DCV/ASV/BCV 群でグレード 3/4 のビリルビン上昇関連事象に加え ALT 増加及び AST 増加も認められており（7.R.4.2 参照）、アルブミンの減少及び INR の変動を伴っていたことから肝予備能にも影響している可能性がある。さらに、C 型代償性肝硬変の 1 例で高ビリルビン血症と ALT 増加が同時に発現し、重度の肝機能障害が認められている。したがって、肝硬変の有無に関わらず、本剤の投与期間中は肝機能検査を少なくとも毎週実施し、肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与中止等の適切な処置を行う必要がある旨を注意喚起することが必要である。また、製造販売後もビリルビン上昇関連事象、ALT 増加及び AST 増加を含めた肝機能障害の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3 発熱及び好酸球数増加について

申請者は、DCV/ASV/BCV 配合錠投与による発熱及び好酸球数増加の発現状況について、以下のよう

に説明している。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における発熱及び好酸球増加症の発現状況に関する概要は表 41 のとおりであった。

⁵⁵⁾ 薬剤性肝障害の疑い（pDILI）は以下の全てを満たすものとされた。

①ALT が投与開始前または最低値のいずれか低い方の値の 5 倍以上、かつ ULN（基準値上限）の 10 倍以上

②総ビリルビンが ULN の 2 倍以上

③ALT 上昇及び高ビリルビン血症について、その他の直接的かつ明白な原因がない（例：急性ウイルス性肝炎、胆汁うっ滞、C 型肝炎以外の肝疾患の合併症、肝毒性のある薬剤投与歴等があれば除外される）

⁵⁶⁾ 77 歳男性、C 型代償性肝硬変患者。DCV/ASV/BCV 配合錠投与 43 日目に、ALP 694 U/L（グレード 1）、ALT 492 U/L（グレード 4）、AST 508 U/L（グレード 4）、総ビリルビン 203.5 µmol/L（グレード 4）、直接ビリルビン 145.4 µmol/L、INR 1.29（グレード 1）、アルブミン 34 g/L（グレード 1）、PT 58.1%（グレード 3）、胆嚢結石及び胆嚢腫大も認められ、「薬剤性肝障害の疑い（pDILI）」に該当すると判断された。これらの事象について、治験薬との因果関係は関連ありとされた。治験薬投与は中止され、プレドニゾロン、ビリルビン吸着療法、血漿交換療法等により回復が認められた。

表 41 発熱及び好酸球数増加の概要 (AI443117 試験)

	発熱		好酸球増加症	
	DCV/ASV/BCV ^{a)}	DCV/ASV	DCV/ASV/BCV ^{a)}	DCV/ASV
例数	217	75	217	75
全有害事象	44 (20.3)	10 (13.3)	37 (17.1)	8 (10.7)
グレード 3/4 の有害事象	10 (4.6)	0	3 (1.4)	0
重篤な有害事象	2 (0.9)	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.3)	0	0

例数 (%)

a) 未治療・IFN 既治療及び genotype 1a・1b を含め、DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された全被験者

発現時期について、グレード 3/4 の発熱及び好酸球増加症の発現時期 (中央値 [範囲]) は 12.0 [9, 19] 日及び 22.0 [18, 26] 日であり、グレード 3/4 の発熱及び好酸球増加症について、全例で投与開始 4 週目までに発現したことから、本剤投与時において、発熱及び好酸球数増加に対して特に投与開始早期に注意が必要と考えられた。グレード 3/4 の発熱及び好酸球増加症は、DCV/ASV/BCV 配合錠投与を中止した 1 例を含めて全例で回復が認められた。4 例が発熱により中断し、このうち 1 例は被験者の申し出により中断後再開せず投与が中止されているが、他の 3 例は投与再開後も悪化は認められず、このうち 1 例に新たな有害事象 (高ビリルビン血症) が認められたが、発熱により中断した被験者 4 例全例が回復した。また、発熱と同時に (14 日以内)、好酸球数増加及び肝機能検査値異常 (グレード 3/4 の高ビリルビン血症、及びグレード 3/4 の ALT 増加) が発現した割合は 3.2% (7/217 例) であったが、発現時期は投与初期に限定されいづれも回復が認められた。そのうち 1 例は過敏症反応が疑われたが⁵⁷⁾、皮膚症状は認められておらず、肝機能異常に関連した発熱、好酸球数増加と考えられた。したがって、発熱、好酸球数増加及び肝機能検査異常の発現については添付文書において注意喚起することを予定しており、過敏症反応としての注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) における発熱及び好酸球増加症の発現割合は、DCV/ASV/BCV 群において、DCV/ASV 群と比較して高く、発熱及び好酸球増加症に加え肝機能障害が同時に発現した割合は 3.2% (7/217 例) であった。DCV/ASV/BCV 配合錠投与により発熱及び好酸球増加症を認めた症例は、全例 4 週目までに発現していることから、投与開始早期に注意深く観察することが必要であり、これらの症状が同時に認められた場合には、早期に投与中止又は休薬等の適切な処置が必要である。また、その発現状況については製造販売後も情報収集するとともに、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.4 高齢者の安全性について

申請者は、高齢者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (AI443117 試験) における非高齢者 (65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の安全性の概要は表 42 のとおりであった。

⁵⁷⁾ DCV/ASV 併用レジメンの国内第Ⅲ相試験における過敏症反応の定義 (①38.7 度以上に相当するグレード 2 以上の発熱、② 1.5×10^9 cells/L 以上の好酸球数増加、③施設基準値上限の 5 倍以上の ALT/AST 増加の 3 項目を満たした場合) [ダクルインザ錠 60 mg 及びスンベプラカプセル 100 mg 審査報告書 (平成 26 年 6 月 6 日)] に該当した被験者。

表 42 非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）別の安全性の概要（AI443117 試験）

	DCV/ASV/BCV ^{a)}		DCV/ASV	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
例数	117	100	46	29
全有害事象	91 (77.8)	75 (75.5)	38 (82.6)	25 (86.2)
グレード 3/4 の有害事象	31 (26.5)	31 (31.0)	7 (15.2)	10 (34.5)
重篤な有害事象	7 (6.0)	6 (6.0)	3 (6.5)	5 (17.2)
中止に至った有害事象	12 (10.3)	9 (9.0)	1 (2.2)	6 (20.7)

例数 (%)

a) 未治療・IFN 既治療及び genotype 1a・1b を含め、DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された全被験者

DCV/ASV/BCV 配合錠投与例において、グレード 3/4 の有害事象、重篤な有害事象の発現割合は非高齢者と高齢者で明らかな差異は認められなかった。しかしながら、高齢者において 10%以上の発現が認められ、かつ、非高齢者と比較して 5%以上多く認められた有害事象（非高齢者、高齢者）は、ALT 増加 [20.5% (24/117 例)、26.0% (26/100 例)]、AST 増加 [16.2% (19/117 例)、23.0% (23/100 例)] 及び高ビリルビン血症 [12.0% (14/117 例)、18.0% (18/100 例)] であり、非高齢者に比べて高齢者において肝機能関連の有害事象が多い傾向が認められた。

機構は、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、非高齢者と比較して高齢者において、肝機能関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、一般的に高齢患者においては生理機能の低下等の理由により有害事象が発現する可能性は否定できないことから、製造販売後も引き続き高齢者の安全性に関する情報を収集すべきと考える。

7.R.2.5 腎機能障害を伴う患者における安全性について

腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

腎機能正常被験者（CL_{Cr} 90 mL/min 以上）に対する、軽度の腎機能障害被験者（CL_{Cr} 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）の DCV、ASV 及び BCV の AUC_{tau} の最小二乗幾何平均の比は、それぞれ 1.22、1.33 及び 1.28、中等度の腎機能障害被験者（CL_{Cr} 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）では、それぞれ 1.5、1.76 及び 1.65、血液透析を行っていない重度の腎機能障害被験者（CL_{Cr} 30 mL/min 未満）では、それぞれ 1.65、2.03 及び 1.86 であり、本剤に含まれる各有効成分の AUC_{tau} が増加することが示されている（6.2.3.1 参照）。安全性に関する曝露－応答解析において、グレード 3/4 の ALT 及び総ビリルビン検査値異常について、DCV 及び BCV の曝露との関連は示されなかったが、ASV の曝露との関連が示唆され（6.2.2.3 参照）、ASV の血漿中濃度が 2 倍に上昇したときのグレード 3/4 の ALT 及び総ビリルビン検査値異常の発現割合のオッズ比はそれぞれ約 1.5 及び 2.1 と推定された。さらに、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）では CL_{Cr} 50 mL/min 未満の患者は対象から除外しており、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 配合錠投与時の安全性に係る成績は得られていない。このため、血液透析を行っていない重度の腎機能障害を有する患者においては、肝機能障害の発現に特に留意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤に含まれる各有効成分の曝露量について、腎機能障害による AUC の上昇が認められ、安全性に関する曝露－応答解析において、グレード 3/4 の ALT 及び総ビリルビン検査値異常について、ASV の曝露との関連が示唆されており、腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者では、本剤投

与後におけるグレード 3/4 の総ビリルビン値異常の予測発現割合が上昇することが懸念される。したがって、腎機能障害を有する日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に本剤を投与する際には、肝機能検査値異常の発現リスクがさらに増加する可能性も踏まえた上で、頻回な肝機能検査の実施を考慮し、肝機能の悪化が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行う必要がある。

7.R.3 配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明している。

DCV、ASV 及び BCV はそれぞれ異なる作用機序及び耐性プロファイルを有しており、DCV、ASV 及び BCV の併用は、非臨床薬理試験において、単独添加時よりも高い抗 HCV 活性を示し、また、DCV/ASV 併用時に認められた生存コロニーは、DCV/ASV/BCV 併用により消失したことから（3.1.2.3 参照）、DCV/ASV 併用レジメンでは抑制することが困難な耐性ウイルスの発現を、DCV/ASV/BCV 併用投与により抑制することが期待される。

DCV/ASV 併用レジメンでは、投与開始前の NS5A 及び NS3 領域の耐性変異のうち、Y93H 及び L31I/M/V が検出された被験者における SVR24 率はそれぞれ 35.4%及び 42.9%であり（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版）、C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版ではこれらの耐性変異を有する患者に対して DCV/ASV 併用レジメンは推奨されていない。一方、DCV/ASV/BCV 配合錠では、Y93 及び L31 に耐性変異が検出された被験者における SVR12 率は、それぞれ 91.4%（32/35 例）及び 100%（4/4 例）であった。さらに、genotype 1a の被験者における SVR12 率は、DCV/ASV 併用レジメンのこれまでの報告では 9 例中 2 例（22%）にとどまっていたが（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版）、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の DCV/ASV/BCV 群では 4 例中 3 例で SVR12 を達成し、海外第Ⅲ相試験での genotype 1a の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率はそれぞれ 89.1%及び 88.0%であった。したがって、本剤では、DCV/ASV 併用レジメンの抗ウイルス効果に影響を及ぼすと考えられる Y93、L31 の耐性変異を有する患者や genotype 1a の患者においても、一貫して高い治療効果が期待できると考える。

DCV/ASV 併用レジメンでは、DCV は QD、ASV は BID 投与であり、DCV と ASV で投与回数異なる。本剤では、DCV、ASV 及び BCV の 3 成分を 1 製剤とした固定用量配合剤による、BID 投与とした。固定用量配合剤により用法が簡便化され、患者の利便性が向上することに加えて、複数の薬剤を別々に服薬する際に生じる誤投与や飲み忘れの防止に役立つと期待される。さらに、国内では C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の患者は高齢化が進んでおり（肝胆膵 2014; 69: 603-8）、高齢者では一般的に服薬遵守不良が臨床上の懸念となり得ることから、服薬の簡便性はこれらの患者にとって特に有益であると考えられる。また、投与期間について、DCV/ASV 併用レジメンは 24 週間であるが本剤は 12 週間に短縮される。投与期間が半減することで、患者の服薬の負担が軽減されることが期待できると考える。

一方、本剤の安全性は概ね忍容可能であり、主要な安全性シグナルとして ALT 上昇、AST 上昇及びビリルビン上昇が考えられ、重度の肝障害に至るリスクに対する注意が必要であるものの、これらの事象については、毎週の肝機能検査の実施により管理可能と考える（7.R.2.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

薬理的観点から、DCV、ASV 及び BCV を併用することに意義があるとの申請者の説明については理解できる。一方、HCV 感染に対する治療において、配合剤とすることにより服薬遵守率や有効性が向上するか否かは明らかになっていないと考える。しかしながら、HCV 感染に対する治療において、機序

の異なる有効成分を組み合わせた配合剤による併用レジメンが既に承認されていること等も踏まえると、DCV、ASV 及び BCV を配合剤とすることに一定の合理性があると判断することは可能である。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、以下の検討及び国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の結果より、本剤の genotype 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する有効性は期待でき、安全性についても、ウイルス性肝疾患の治療の知識と経験を有する医師の管理下において、頻回の肝機能検査の実施等がなされる前提であれば許容可能と考えること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえ、本剤の効能・効果を申請どおり「セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.1 代償性肝硬変患者への投与について

申請者は、代償性肝硬変患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

有効性に関しては、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における genotype 1 の未治療例又は IFN 既治療の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 配合錠の SVR12 率は、それぞれ 95.9%（164/171 例）及び 95.7%（44/46 例）であり同程度であった。

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 配合錠の安全性の概要は、表 43 のとおりであった。

表 43 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	C 型慢性肝炎		C 型代償性肝硬変	
	DCV/ASV/BCV ^{b)}	DCV/ASV	DCV/ASV/BCV ^{b)}	DCV/ASV
例数	171	61	46	14
全有害事象	130 (76.0)	50 (82.0)	36 (78.3)	13 (92.9)
グレード 3 又は 4 の有害事象	45 (26.3)	13 (21.3)	17 (37.0)	4 (28.6)
重篤な有害事象	9 (5.3)	4 (6.6)	4 (8.7)	4 (28.6)
中止に至った有害事象	17 (9.9)	5 (8.8)	4 (8.7)	2 (14.3)
死亡	0	0	0	0
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象				
ALT 増加	43 (25.1)	19 (31.1)	7 (15.2)	1 (7.1)
AST 増加	36 (21.1)	18 (29.5)	6 (13.0)	0
発熱	35 (20.5)	8 (13.1)	9 (19.6)	2 (18.7)
好酸球増加症	29 (17.0)	7 (11.5)	8 (17.4)	1 (7.1)
高ビリルビン血症	19 (11.1)	5 (8.2)	13 (28.3)	0
頭痛	20 (11.7)	6 (9.8)	4 (8.7)	1 (7.1)
グレード 3 又は 4 の肝機能関連の有害事象				
ALT 増加	26 (15.2)	9 (14.8)	4 (8.7)	0
AST 増加	16 (9.4)	5 (8.2)	4 (8.7)	0
高ビリルビン血症	6 (3.5)	1 (1.6)	6 (13.0)	1 (7.1)
ビリルビン上昇関連事象 ^{a)}	7 (4.1)	1 (1.6)	6 (13.0)	1 (7.1)

例数 (%)

a) MedDRA v17.1 の基本語が、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、胆嚢障害、胆嚢炎又は肝腫大と判断された有害事象

b) 未治療・IFN 既治療及び genotype 1a・1b を含め、DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された全被験者

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者において、DCV/ASV/BCV 配合錠投与例において、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかったが、グレード 3/4 の有害事象の発現割合はそれぞれ 26.3%及び 37.0%と C 型代償性肝硬変患者で高かった。個々の有害事象

について、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 群の高ビリルビン血症の発現割合は、それぞれ 11.1%及び 28.3%であり C 型代償性肝硬変患者で高く、ALT 増加はそれぞれ 25.1%及び 15.2%、AST 増加はそれぞれ 21.1%及び 13.0%であり C 型慢性肝炎患者で高かった。

肝硬変の有無により、肝機能関連の有害事象の発現割合に差異が認められているものの、これらの事象は肝機能検査等によりモニタリング可能であることから、頻回に肝機能検査等を実施し、肝機能の悪化が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うことにより、本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）の成績より、C 型代償性肝硬変患者における本剤の有効性は期待できる。安全性について、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者で肝機能関連の有害事象の発現割合に差異が認められており、本剤の投与に際しては、C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変ともに定期的な肝機能検査等で有害事象の早期発見と対応が必要であり、特に C 型代償性肝硬変については、C 型慢性肝炎に比べてビリルビン上昇関連事象の発現割合が高いことから、投与中及び投与後の観察をより慎重に行う必要がある。

したがって、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した上で、有害事象の観察、管理、休薬、投与中止等の適切な対応がなされるのことを前提として、C 型代償性肝硬変患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、日本人の C 型代償性肝硬変患者における DCV/ASV/BCV 配合錠の投与経験は限られていることから、製造販売後に C 型代償性肝硬変患者における安全性及び有効性に関する情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.4.2 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬の既治療患者への投与について

申請者は、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬による前治療で SVR を達成しなかった C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する DCV/ASV/BCV 配合錠の投与経験はないものの、これらの患者に対する本剤の有効性について、以下のよう

7.R.4.2.1 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬既治療患者への投与について

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の国内臨床試験における SVR 非達成例では、NS3 領域の V36、T54、Y56、Q80、R155、A156 又は D168 変異が耐性変異として高頻度に認められることが報告されている（バンヘップカプセル 150 mg 添付文書 第 5 版、ヴィキラックス配合錠添付文書 第 4 版等）。これらの耐性変異のうち、D168 変異のみが genotype 1b の患者における ASV の耐性変異として知られている（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版）。しかし、国内外で実施された第Ⅲ相試験（AI443102 試験、AI443113 試験、AI443117 試験）で DCV/ASV/BCV 配合錠が投与された genotype 1b の患者において、SVR12 が得られなかった 8 例の投与開始前及びウイルス学的無効時に実施された耐性変異検査では、D168 変異はいずれの被験者からも検出されなかった。このため、SVR 非達成例と D168 変異の明らかな関連は確認できなかった。

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬既治療例に対する DCV/ASV/BCV 配合錠の投与経験

はないが、*in vitro* の結果より、本剤に含まれる NS3/4A プロテアーゼ阻害薬である ASV、NS5A 阻害薬である DCV 及び NS5B ポリメラーゼ阻害薬である BCV は各成分間で交差耐性を示さないことが確認されている（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、3.1.4.2 参照）。

以上、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（NS5A 阻害薬との併用を含む）既治療患者に対して、ウイルス性肝疾患治療の知識・経験が豊富な医師により患者の状態を十分に観察した上で使用する場合には、本剤の有効性が期待できる可能性もあると考える。

7.R.4.2.2 NS5A 阻害薬既治療患者への投与について

NS5A 阻害薬の国内臨床試験における SVR 非達成例では、NS5A 領域の 30、31、58、93 位のアミノ酸変異が耐性変異として高頻度に認められることが報告されている（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版等）。これらの耐性変異のうち、L31、Y93 変異のみが genotype 1b の患者における DCV の耐性変異として知られている（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版）。

国内外で実施された DCV/ASV/BCV 配合錠の第Ⅲ相試験（AI443102 試験、AI443113 試験、AI443117 試験）における genotype 1b の患者⁵⁸⁾において、投与開始前における L31 又は Y93 変異有無別の DCV/ASV/BCV 群の SVR12 率は、変異陽性及び陰性例でそれぞれ 100% (54/54 例) 及び 99.7% (285/286 例) であり、投与開始前の L31 又は Y93 変異の有無は DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性に影響を及ぼさないことが確認された。

さらに、*in vitro* では、本剤に含まれる NS3/4A プロテアーゼ阻害薬 ASV 及び NS5B ポリメラーゼ阻害薬である BCV は、NS5A 阻害薬に対する種々の耐性変異に対して交差耐性を示さないことが確認されている（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、3.1.4.2 参照）。

以上、NS5A 阻害薬既治療患者に対して、ウイルス性肝疾患治療の知識・経験が豊富な医師により患者の状態を十分に観察した上で使用する場合には、本剤の有効性が期待できる可能性もあると考える。

7.R.4.2.3 NS5B 阻害薬既治療患者への投与について

NS5B ポリメラーゼ阻害薬ソホスブビル *in vitro* における検討では、NS5B 領域の 282 位のアミノ酸変異が耐性変異として認められることが報告されている（ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版）。一方、BCV の *in vitro* の検討において確認された BCV の耐性変異は NS5B 領域の 495 位の変異のみであり、ソホスブビルとの交差耐性は認められていない（3.1.4 参照）。なお、genotype 1b において SVR12 が得られなかった 7 例の投与開始前及びウイルス学的無効時に 495 位の変異は認められなかった。

以上、NS5B 阻害薬既治療患者に対して、ウイルス性肝疾患治療の知識・経験が豊富な医師により患者の状態を十分に観察した上で使用する場合には、本剤の有効性が期待できる可能性もあると考える。

機構は、以下のように考える。

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬に無効であった C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対しては、国内外臨床試験において DCV/ASV/BCV 配合錠の投

⁵⁸⁾ 投与開始前の耐性変異検査が困難であったが SVR12 を達成した 1 例、genotype 1b/2 の重複感染被験者で再燃後に genotype 2 の HCV が検出された 1 例、genotype 1g 感染被験者の 1 例、SVR4 を達成後に追跡不能となった 1 例、投与期間が 28 日以下でかつ有害事象又は被験者の申し出により本剤の投与を中止し、SVR12 を達成しなかった 7 例の合計 11 例は本解析から除外されている。

与経験がなく、本剤の使用を推奨できる情報は乏しい。

ただし、以下の点から、ウイルス性肝疾患治療の知識及び経験を持つ医師により、個々の患者の耐性変異等に関して十分に検討がなされた場合には、他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴のある患者に対する治療として、本剤が選択されることは許容できる。

- 種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬及び NS5B ポリメラーゼ阻害薬における耐性プロファイルは必ずしも同一ではなく、非臨床試験では、他成分に耐性となる NS3 領域及び NS5B 領域の変異のうち、ASV 及び BCV が抗 HCV 活性を示す変異が認められたこと（スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、及び 3.1.4 参照）
- 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、投与開始前の NS3 及び NS5B 領域の耐性変異の有無と DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性との関連に関する情報は得られていないものの、投与開始前に NS5A 領域に耐性変異を有する患者でも、DCV/ASV/BCV 配合錠投与により SVR12 が得られた被験者が認められたこと
- NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴を有する患者に対する治療選択肢は極めて限られていること

以上より、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又 NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴のある患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に知識及び経験を持つ医師により、耐性変異の有無や患者の状態を踏まえて、本剤投与の適否について慎重に判断がなされることが重要である。また、現在までに得られている耐性変異に関する情報を医療現場に情報提供するとともに、製造販売後において、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又 NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴を有する患者に対して本剤が投与された際には、耐性変異、本剤の有効性等に関する情報を収集し、得られた結果を医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5 用法及び用量について

機構は、以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量として、下記のように設定することは可能と判断した。

通常、成人には 1 回 2 錠（DCV として 30 mg、ASV として 200 mg、BCV として 75 mg）を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

本剤の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

DCV、ASV 及び BCV はそれぞれ異なる作用機序及び耐性プロファイルを有しており、DCV、ASV 及び BCV の併用は、*in vitro* では各成分の単独添加時よりも高い抗 HCV 活性を示し、また、DCV/ASV 併用時に認められた生存コロニーは、DCV/ASV/BCV 併用により消失したことから（3.1.2.3 参照）、DCV/ASV では抑制することが困難な耐性ウイルスの発現を、DCV/ASV/BCV 併用投与により抑制することが期待される。海外第Ⅱ相試験（AI443014 試験）では、DCV/ASV/BCV 併用投与により、有効性及び安全性が確認されたことから、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に

対して、DCV/ASV/BCV を併用投与することの意義はあると考え、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）を実施した。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における用法・用量は、国内外の臨床試験成績に基づき、DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg を BID 投与することと設定し（6.R.3 参照）、DCV、ASV 及び BCV の配合意義の検討を踏まえ（7.R.3 参照）、本剤 1 回 2 錠（DCV/ASV/BCV 30/200/75 mg）BID 投与と設定した。また、本剤投与時の ASV のバイオアベイラビリティを高めるために食後投与と設定した（6.R.4 参照）。

国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する DCV/ASV/BCV 配合錠の有効性が示され、忍容可能であったことから、本剤の申請用法・用量は、1 回 2 錠（DCV/ASV/BCV 30/200/75 mg）を BID 12 週間、食後投与することと設定した。

機構は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する本剤の用法・用量は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討より、承認申請どおりとすることは可能と判断した。

7.R.6 臨床的位置付けについて

申請者は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する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、本邦における C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対する治療薬として、複数の経口製剤が承認されている（1 参照）。これらのうち、IFN 製剤を併用しないレジメンであるソホスブビル/レジパスビル配合剤は、重度腎障害（eGFR：30 mL/min/1.73m² 未満）及び透析を必要とする腎不全患者は禁忌とされている（ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版）。また、オムビタスビル/パリタプラレビル/リトナビル配合錠は原則としてカルシウム拮抗剤の併用は推奨しないとされ、他にも多くの薬剤が禁忌又は併用注意とされている（ヴィキラックス配合錠 添付文書 第 4 版）。また、透析患者に対しては DCV/ASV 併用レジメンが推奨されているが（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版）、NS5A 領域の L31 又は Y93 位に変異を有する患者では SVR12 率が低下することが報告されている（スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版）。

DCV/ASV/BCV 配合錠は未治療又は IFN 既治療の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対して 95.9%（208/217 例）の SVR12 率を示し、投与開始前に genotype 1a の Q30 の耐性変異が確認された患者では、有効性が低下する可能性はあるものの、投与開始前に他の耐性変異を有する患者では有効性への影響もみられなかった（7.R.1.2 参照）。

本剤の主要な安全性シグナルとして、グレード 3/4 の ALT 増加、AST 増加及び高ビリルビン血症の肝機能障害のリスクが認められているものの忍容性に大きな問題はなく、頻回な肝機能検査の実施により管理可能と考える。また、カルシウム拮抗薬との併用による明らかな影響も認められず、重度腎障害患者や透析を必要とする腎不全患者に対しても、肝機能障害の発現増加の可能性について十分留意した上で、慎重に投与することは可能と考える。

以上より、本剤は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師により、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で患者選択がなされ、有害事象の観察や管理が慎重に行われ、必要に応じて休薬・投与中止等の適切な対応がなされることを前提とすると、本剤は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する新たな選択肢の一つとなり得る。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。なお、国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）における DCV/ASV/BCV 投与例の肝機能障害の発現状況及び予定している肝機能検査に関する注意喚起の内容を踏まえ、製造販売後において、本剤の安全性及び適正使用の遵守状況に関する情報を早期に収集し、新たに必要となる安全対策を迅速に検討することを目的として、使用全例を対象とした使用成績調査が計画されている。

< 特定使用成績調査（全例調査） >

- 調査目的：副作用として発現する肝機能障害の発現状況を把握し、影響を与える背景因子を検討する。
- 調査予定例数：1,000 例
副作用について、一定の精度で評価することが可能な目標例数として、1,000 例と設定する。
- 観察期間：本剤投与開始時から最終投与 24 週後まで
- 実施期間：販売開始より 33 カ月（症例登録期間は発売開始より 24 カ月）

機構は、本剤の安全性プロファイル及び予定される注意喚起の内容を踏まえると、本剤の安全性及び適正使用の遵守状況に関する情報を早期かつ網羅的に収集する必要があると考えることから、申請者の説明するように、使用全例を対象とした使用成績調査を実施することは適切であると考えている。また、製造販売後において、以下の点について、情報収集する必要があると考える。

- 高齢患者、代償性肝硬変患者及び腎機能障害を伴う患者に対する安全性及び有効性について
- 肝機能障害の発現状況について
- 治療開始前及び治療無効時の耐性変異と有効性との関連について
- NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴のある患者に対して、本剤が投与された際の耐性変異、有効性等について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）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。

機構は、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ジメンシー配合錠
[一 般 名] ダクラタスビル塩酸塩／アスナプレビル／ベクラブビル塩酸塩
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（ブリストル・マイヤーズ株式会社から承認申請され、承認申請後に社名変更された。）
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 21 日

1. 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 日付け 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) に記載した論点（「7.R.1 有効性・試験実施計画について」、「7.R.3 配合意義について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 ジメンシー配合錠の使用が想定される患者について

専門協議では、ジメンシー配合錠（以下、「本剤」）の有効性、安全性、臨床的位置付け等を踏まえ、本剤の使用が想定される患者について、専門委員から以下の意見が出された。

- 本剤投与時には、日常診療においても毎週の肝機能検査の実施が必要とされているため、患者の利便性の観点から、本剤が使用される患者は限られると考える。
- 他の直接作用型抗ウイルス剤（以下、「DAA」）での治療不成功例、HCV NS3/4A 領域、NS5A 領域又は NS5B 領域の耐性変異を有する患者等に対し、本剤の使用が想定される。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

国内外の臨床試験では、既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬を含む併用レジメン無効であった C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対して本剤の投与経験はなく、これらの患者に対する本剤の使用の可否は慎重に判断する必要があると考える。しかしながら、現時点ではこれらの患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、*in vitro* での検討において、NS3 領域又は NS5A 領域の耐性変異株に対する DCV/ASV/BCV 併用時の抗ウイルス活性が確認されていることを考慮すると（審査報告 (1)、3.1.2.3 参照）、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り患者の状態に応じて本剤が選択される可能性も想定されることから、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する製造販売後調査等から得られる情報は、治療選択において、有用な情報となると考える。

以上の検討を踏まえ、製造販売後において、既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬を含む併用レジメン無効であった C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性、安全性及び耐性変異の発現状況を検討することを目的とした調査等を実施し、得られた情報は迅速かつ適切に医療現場に提供する必要があると考え、申請者に指示した。

申請者は、以下のように説明した。

特定使用成績調査において、調査項目として前治療歴（NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、NS5B ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン併用療法等の治療歴）を設定し、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬による治療歴のある患者における本剤の有効性、安全性及び耐性変異の発現状況について評価する。

1.2 安全性について

安全性に関する機構の判断（審査報告（1）、7.R.2 参照）は、専門委員から概ね支持されたが、専門協議では、腎機能障害を伴う患者における安全性について、以下の意見が出された。

- 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）ではクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の腎機能障害患者は対象から除外されていることから、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の腎機能障害患者の安全性は確立されていないことを適切に医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のような検討の結果、中等度の腎機能障害を伴う患者においても、肝機能障害の発現リスクが増加する可能性は否定できないと判断した。

- 国内第Ⅲ相試験（AI443117 試験）において、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の腎機能障害を伴う患者は対象から除外されており、腎機能障害を伴う患者における本剤の安全性に関する情報は限定的であること。
- 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（AI443110 試験）において、重度の腎機能障害被験者だけでなく、中等度の腎機能障害被験者でも ASV の曝露量の増加が認められたこと（審査報告（1）、6.2.3.1 参照）。
- 安全性に関する曝露－応答解析において、グレード 3/4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン検査値異常について、ASV の曝露量との関連が示唆されたこと（審査報告（1）、6.2.2.3 参照）。

以上の検討より、重度の腎機能障害を伴う患者に加え、中等度の腎機能障害を伴う患者に対しても本剤を慎重に投与することについて、添付文書において注意喚起するよう申請者に指示し、クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の腎機能障害を伴う患者に対して注意喚起することで申請者は了解した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 高齢患者、代償性肝硬変患者及び腎機能障害を伴う患者に対する安全性及び有効性について
- 肝機能障害の発現状況について
- 治療開始前及び治療無効時の耐性変異と有効性との関連について

- NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬の治療歴のある患者に対して、本剤が投与された際の耐性変異、有効性等について

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 44 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 45 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、表 46 に示す特定使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 44 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
- 肝機能障害、肝予備能低下 - 多形紅斑 - 血小板減少 - 間質性肺炎 - B 型肝炎ウイルス再活性化	- 血液毒性 - 重度の腎機能障害患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 使用実態下における有効性 - 薬剤耐性の発現		

表 45 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 - 特定使用成績調査（使用全例を対象とした調査）	- 市販直後調査 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

表 46 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における使用実態下での安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	登録期間中に本剤が投与された全ての患者
調査期間（観察期間）	販売開始から 33 カ月（本剤投与開始から最終投与 24 週後まで）
予定症例数	1,000 例（うち C 型代償性肝硬変患者 300 例）
主な調査項目	肝機能障害、肝予備能低下、血小板減少、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、高齢患者における安全性及び有効性、腎機能障害を伴う患者における安全性及び有効性、耐性変異の発現状況、DAA による前治療で治療不成功であった患者における有効性、安全性及び耐性変異の発現状況

2. 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及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。ジメンシー配合錠は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、また、原体ベクラブビル塩酸塩は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能又は効果〕

セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〔用法及び用量〕

通常、成人には 1 回 2 錠を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

〔承認条件〕

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

以上