

## 審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヴィキラックス配合錠  
[一 般 名] オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル  
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 12 日

### [審議結果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、製剤は劇薬に該当し、原体オムビタスビル水和物及びパリタプレビル水和物は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ヴィキラックス配合錠

[一 般 名] オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル

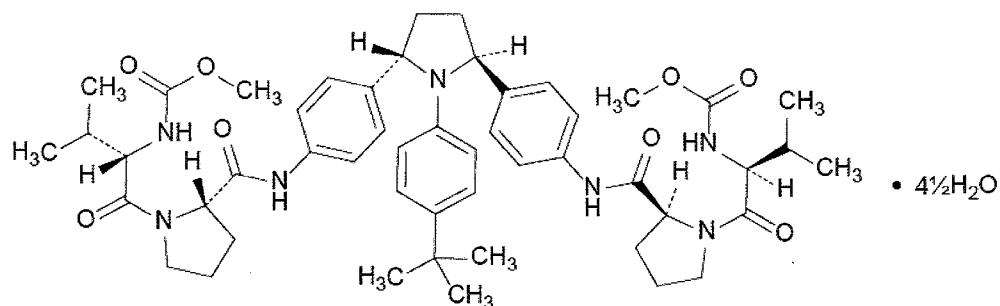
[申 請 者] アッヴィ合同会社

[申請年月日] 平成 27 年 2 月 12 日

[剤形・含量] 1錠中にオムビタスビル水和物 13.6mg（オムビタスビルとして 12.5mg）、パリタプレビル水和物 78.5mg（パリタプレビルとして 75mg）及びリトナビル 50mg 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及び (2) 新医療用配合剤

[化学構造] <オムビタスビル水和物>



分子式 : C<sub>50</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> • 4½H<sub>2</sub>O

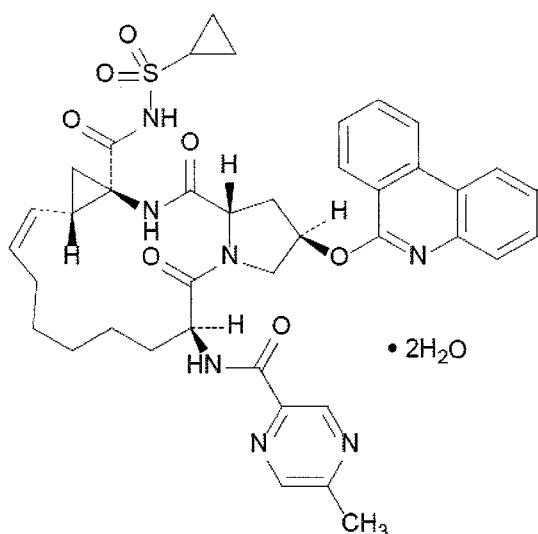
分子量 : 975.18

化学名 :

(日本名) N,N'-{(2S,5S)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{[(4,1-フェニレンアザンジイル)カルボニル][(2S)-ピロリジン-2,1-ジ

イル][(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカルバミン酸ジメチル ヘミノナ水和物  
 (英名) Dimethyl *N,N*-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl} bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

<パリタプレビル水和物>



分子式 : C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S • 2H<sub>2</sub>O

分子量 : 801.91

化学名 :

(日本名) (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-テトラデカヒドロシクロプロパ[*e*]ピロロ[1,2-*a*][1,4]ジアザシクロペントадесин-14*a*(5*H*)-カルボキサミド二水和物

(英名) (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide dehydrate

[特記事項] 優先審査(平成27年4月3日付け薬食審査発0403第6号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)  
 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 8 月 20 日

[販 売 名] ヴィキラックス配合錠

[一 般 名] オムビタスピル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル

[申 請 者] アッヴィ合同会社

[申請年月日] 平成 27 年 2 月 12 日

### [審査結果]

提出された資料から、ヴィキラックス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 型代償性肝硬変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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

[効能・効果] セログループ 1（ジェノタイプ 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・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスピルとして 25mg、パリタプレビルとして 150mg 及びリトナビルとして 100mg）を食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

平成 27 年 7 月 21 日

### I. 申請品目

[販売名]	ヴィキラックス配合錠
[一般名]	オムビタスピル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル
[申請者名]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 12 日
[剤形・含量]	1 錠中にオムビタスピル水和物 13.6mg（オムビタスピルとして 12.5mg）、パリタプレビル水和物 78.5mg（パリタプレビルとして 75mg）及びリトナビル 50mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の代償性肝硬変を含む HCV RNA が高値又は低値の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 1) インターフェロン療法が適格又は不適格な未治療患者 2) インターフェロンを含む前治療で不耐容、無効又は再燃の患者
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 日 1 回 2 錠（パリタプレビルとして 150mg、リトナビルとして 100mg、オムビタスピルとして 25mg）を食事中又は食直後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯等に関する資料

本剤は、オムビタスピル水和物（以下、「OBV」）、パリタプレビル水和物（以下、「PTV」）及びリトナビル（以下、「RTV」）を有効成分として含有する配合剤である。OBV、PTV 及び RTV は、米国 Abbott Laboratories（現 AbbVie Inc.）により見出された化合物であり、OBV 及び PTV は C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の複製に関わる HCV NS5A 及び NS3/4A プロテアーゼをそれぞれ阻害することにより HCV の増殖を抑制する。RTV は、ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）プロテアーゼの阻害剤であり、本邦では、RTV を有効成分として含有する単剤<sup>1)</sup> 及び配合剤<sup>2)</sup> が、HIV 感染症治療薬として承認されているが、RTV はヒトシトクロム P450（以下、「CYP」）アイソザイムである CYP3A 阻害作用を有することから、主に CYP3A で代謝される他の抗 HIV 薬の血中濃度の上昇を期待して使用されることもある。本剤においても、PTV の血中濃度の上昇を目的として、抗 HCV 活性が乏しい RTV が配合されている。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 7000 万人、本邦においては 150 万～200 万人（うち約 70% が genotype 1）と推定されている<sup>3)</sup>。現在、本邦における C 型慢性肝炎患者（genotype 1）に対する治療薬として、インターフェロン製剤、リバビリン、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル、シメプレビルナトリウム、アスナプレビル及びバニプレビル、NS5A 阻害剤であるダクラタスピル塩酸塩、NS5B ポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビルの各単剤、並びにソホスブビルと NS5A 阻害剤であるレジパスビル ア

<sup>1)</sup> 「ノービア錠 100mg」及び「同内用液 8%」が承認されている。

<sup>2)</sup> HIV プロテアーゼ阻害剤のロピナビルとの配合剤として、「カレトラ配合錠」及び「同配合内用液」が承認されている。

<sup>3)</sup> 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, C 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）, 2015

セトン付加物の配合剤が承認されている。

申請者は、C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者（genotype 1b）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、海外では米国 AbbVie Inc.により本剤の開発が進められ、本剤と NS5B 阻害剤である Dasabuvir 又はリバビリンとの併用レジメンが平成 27 年 6 月時点で米国及び欧州を含め 49 カ国で承認されており、本剤単独投与レジメンは 36 カ国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬（オムビタスビル水和物）

##### 1) 特性

原薬オムビタスビル水和物（以下、「OBV」）は、白色から淡黄白色又は淡赤色の粉末であり、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形及び光学活性について検討されている。原薬 OBV の製造過程において、4 種類の結晶形（結晶形■～■型）が認められているが、製造工程において、原薬 OBV の結晶形は結晶形■型（オムビタスビル 2 分子に水 9 分子が結合して結晶格子を形成している 4.5 水和物）に管理されている。

原薬 OBV の化学構造は、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR）及び X 線結晶構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

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

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、原薬の重要品質特性（以下、「CQA」）の特定、原薬の CQA が製剤の CQA に及ぼす影響の検討、管理戦略の策定等の検討がなされている<sup>4)</sup>。

重要工程として、[REDACTED] の [REDACTED]  
反応及び中間体 [REDACTED] と中間体 [REDACTED] の [REDACTED] 反応 – [REDACTED] 工程が設定され、重要工程パラメータが設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]  
が設定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬 OBV の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー：以下、「LC」）、[REDACTED] 及び [REDACTED] の総濃度（ガスクロマトグラフィー：以下、「GC」）、[REDACTED] (LC) 及び [REDACTED] (GC)〕、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法（LC）が設定されている。なお、審査の過程において、結晶形（粉末 X 線回折）が規格及び試験方法に追加設定された。

<sup>4)</sup> QbD 申請を意図したものではなく、最終的に工程パラメータ等は従来の方法で設定されている。

#### 4) 原薬の安定性

原薬 OBV の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬 OBV は光に安定であった。

表 1 OBV の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産スケールの約 █%、3 ロット	25°C	65%RH	24 カ月	二重ポリエチレン袋/ プラスチック製ドラム
加速試験	実生産スケールの約 █%、3 ロット	40°C	75%RH	6 カ月	

以上より、原薬 OBV 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：以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをプラスチック製ドラムに入れて 25°C 以下で保存するとき、█ カ月と設定された。なお、長期保存試験は █ カ月まで継続予定である。

#### (2) 原薬（パリタプレビル水和物）

##### 1) 特性

原薬パリタプレビル水和物（以下、「PTV」）は、白色から淡黄色の粉末であり、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形及び旋光性について検討されている。開発段階の原薬 PTV には、3 種類の結晶形（結晶形 █～█ 型）が認められているが、実生産の製造工程においては、結晶形 █ 型（二水和物）に管理されている（「<審査の概略> (1) 原薬 PTV の結晶形の管理について」の項参照）。

原薬 PTV の化学構造は、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、IR、核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬 PTV は、██████████、及び ██████████  
██████████、及び ██████████  
██████████ を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、原薬の CQA の特定、原薬の CQA が製剤の CQA に及ぼす影響の検討、管理戦略の策定等の検討がなされている<sup>4)</sup>。

重要中間体として、██████████、██████████ 及び ██████████ が設定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬 PTV の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 [類縁物質 (LC)、██████████ 及び ██████████] の総濃度、██████████  
██████████、██████████、██████████ 及び ██████████ (以上、いずれも GC) ]、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法 (LC) が設定されている。なお、審査の過程において、結晶形（粉末 X 線回折）が規格及び試験方法に設定された。

#### 4) 原薬の安定性

原薬 PTV の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬 PTV は光に不安定であった。

表 2 PTV の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	パイロット 2 ロット	25°C	65%RH	24 カ月	二重ポリエチレン袋/ プラスチック製ドラム
	実生産 2 ロット				
加速試験	パイロット 2 ロット	40°C	75%RH	6 カ月	二重ポリエチレン袋/ プラスチック製ドラム
	実生産 2 ロット				

以上より、原薬 PTV のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをプラスチック製ドラムで遮光して 25°C 以下で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

#### (3) 原薬（リトナビル）

原薬リトナビル（以下、「RTV」）は、既承認品目である「ノービア内用液 8%」及び「ノービア錠 100mg」に含まれる RTV と同一である。

#### (4) 製剤

##### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に OBV を 13.6mg、PTV を 78.5mg 及び RTV を 50.0mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、コポリビドン、軽質無水ケイ酸、コハク酸 d-α-トコフェロールポリエチレングリコール、モノラウリン酸ソルビタン、モノラウリン酸プロピレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム及び ■ が添加剤として含まれる。

##### 2) 製造方法

製剤は、各原薬の ■ ( ■ 及び ■ ) 、 ■ 、混合、打錠、フィルムコーティング、充てん、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。なお、 ■ 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、製剤の CQA の特定、製剤の CQA に対する製剤成分及び製造工程のリスクアセスメント、管理戦略の策定等の検討がなされている<sup>4)</sup>。

##### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（OBV、PTV 及び RTV）、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、純度試験〔分解生成物<sup>5)</sup>（LC）、■（LC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（LC）〕、溶出性及び定量法（LC）が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 3 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。

<sup>5)</sup> OBV の分解生成物、PTV の分解生成物、RTV の ■ 生成物、■ 生成物及び ■ 物が含まれる。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	パイロット3ロット	30°C	75%RH	24カ月	PTP 包装
加速試験	パイロット3ロット	40°C	75%RH	6カ月	

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル、ポリエチレン及びポリクロロトリフルオロエチレンの多層フィルム/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 ■ カ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

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

#### (1) 原薬 PTV の結晶形の管理について

申請者は、原薬 PTV における結晶形■型（二水和物）の生成とその管理について、以下のように説明している。

開発段階の原薬 PTV には、3 種類の結晶形（結晶形■～■型）が認められたが、実生産される原薬 PTV は、熱力学的に安定な結晶形■型（二水和物）である。

原薬 PTV の結晶化は、■、■及び■からなる ■で行われる。原薬 PTV の結晶形■型（■物）、結晶形■型（■物）及び結晶形■型<sup>6)</sup>（■物）の熱力学的安定性について、■状態図を用いて評価した。その結果、結晶形■型は溶媒組成の全域において準安定であり、結晶形■型（■物）及び結晶形■型（■物）は特異的な熱力学的安定領域が認められた。結晶形■型（■物）が結晶形■型（■物）よりも高い熱力学的安定性を示す領域から、さらに許容できる不純物除去及び粒子径分布が得られる領域を見出し、工程パラメータ及び工程管理を決定した。なお、結晶形■型（二水和物）が製造されていることを担保するために、出荷試験において粉末 X 線回折試験を行い、回折パターンを標準物質と比較することで結晶形■型（二水和物）であることを確認していることから、原薬 PTV の規格及び試験方法に結晶形を設定することとする。

機構は、原薬 PTV の結晶形の管理に特段の問題はないとの判断した。

#### (2) 製剤の溶出性の規格値について

製剤の溶出性の規格値は、いずれの原薬に対しても「■ 分における Q 値は ■%」と設定されていた。

機構は、溶出試験結果では、試験開始後 ■ 分時点での各原薬の溶出率の平均値は約 ■%、■ 分時点では約 ■% であり、■ 分から ■ 分の間でほぼプラトーに達していると考えられたことから、判定基準の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本薬局方の判定基準表 6.10-1<sup>7)</sup> を用いて ■ 分における Q 値を ■%とした場合、全ての試料<sup>8)</sup> は

<sup>6)</sup> 結晶形■型（■物）は、準安定である。

<sup>7)</sup> 即放性製剤の判定基準表。

<sup>8)</sup> 製剤の安定性試験で使用された 4 ロットのデータが用いられた。

S2 の試験を要し、S2 の判定基準を満たした。「■ 分における Q 値は ■%」の規格でモンテカルロミュレーションにより解析した結果、最大 72% の頻度で S2 の試験を要するが、S3 試験を必要とする試料はないことが予測されたことから、日本薬局方の判定基準表 6.10-2<sup>9)</sup> を用いて ■ 分後の溶出率を ■% として解析した。その結果、最大 21% の頻度で L2 試験を要し、L3 試験は最大 0.2% の頻度で必要となることが予測された。また、製剤は *in vitro* 溶出試験では各原薬の溶出率が ■% に達するのに ■ 分の時間を要するが、*in vivo* 試験では、*in vitro* での溶出速度が顕著に ■ 錠<sup>10)</sup> 及び ■ 錠それぞれの *in vivo* 挙動と類似の薬物動態を示したことから、即放性製剤<sup>11)</sup> と同様の挙動を示すと考えられる。

以上を踏まえ、溶出性の規格値を「■ 分間の溶出率は ■% 以上」に変更する。なお、各原薬は、製剤の ■ 中で ■ しており、錠剤の崩壊に伴い ■ にある原薬が同時に放出されることから、各原薬は基本的には同様の溶出プロファイルを示すため、各原薬に対して同じ規格を設定することは適切と考える。

機構は、変更後の溶出性の判定基準により、一定の品質を担保する上で許容できない溶出性を示す製剤を除外することは可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

■ の原薬が溶出する速度は ■ の原薬よりも ■ 、 ■ の残留は *in vitro* での溶出性が ■ する原因となることから、各原薬の ■ が薬物の放出に及ぼす影響を評価するため、1 つの原薬について ■% 又は ■% の ■ を添加した研究用錠剤<sup>12)</sup> を用いて溶出プロファイルを評価した。その結果、■% の ■ ■ を添加した錠剤及び ■% の ■ ■ を添加した錠剤では、■ 分以降の各原薬の溶出率は、■ の添加量と一致して約 ■% した。また、■% の ■ ■ を添加した研究用錠剤については、■ の試験液に対する溶解性が他の原薬よりも ■ ことから、■ の溶出プロファイルは ■ に達しなかったが、■ 分時点において少なくとも ■% は溶出率の ■ が認められた。

以上より、設定された溶出性の判定基準により、許容できない溶出性を示す製剤は識別可能であると考える。

機構は、以上の説明は受け入れ可能であり、溶出性の規格値を「■ 分間の溶出率は ■% 以上」と設定することについて、特段の問題ないと判断した。

### (3) 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるコポリビドンが含有されている。機構は、コポリビドンの使用について、以下の点から特段の問題ないと判断した。

#### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

コポリビドンは医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

<sup>9)</sup> 徐放性製剤の判定基準表。

<sup>10)</sup> 開発の過程で製剤化され、臨床試験で使用されている。

<sup>11)</sup> *in vitro* 溶出試験において ■ ~ ■ 分で ■% 以上の溶出性を示す製剤。

<sup>12)</sup> 各原薬の ■ (■ ~ ■%) 、 ■ (■ ~ ■%) 及び ■ (■ ~ ■%) を物理的に混合し、打錠して製された。

## 2) 安全性について

機構は、提出された資料から、コポリビドンに関して、本剤の臨床使用量において安全性上特段の問題がないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

パリタプレビル水和物（以下、「PTV」）及びオムビタビル水和物（以下、「OBV」）の効力を裏付ける試験として、C型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）に対する抗ウイルス作用等が検討された。また、副次的薬理及び安全性薬理に関する試験が実施された。

#### (1) 効力を裏付ける試験（PTV）

##### *in vitro* 試験

###### ① HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

HCV NS3/4A プロテアーゼ及びヒトプロテアーゼに対する PTV の阻害活性が測定された。各プロテアーゼに対する阻害活性 [50%阻害濃度（以下、「IC<sub>50</sub>」）] は、表 4 のとおりであった。

表 4 各種 HCV genotype 由来の NS3/4A プロテアーゼ及びヒトプロテアーゼに対する PTV の阻害活性

	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
HCV NS3/4A プロテアーゼ	
genotype 1a	0.18
genotype 1b	0.43
genotype 2a	2.4
genotype 2b	6.3
genotype 3a	14.5
genotype 4a	0.16
ヒトプロテアーゼ	
Chymase	> 200,000
Elastase	> 200,000
Cathepsin B	> 200,000
Chymotrypsin Type II	> 200,000
Chymotrypsin Type VII	> 200,000
Kallikrein	> 200,000
Urokinase	> 200,000
平均値	

###### ② HCV レプリコンアッセイでの抗ウイルス活性（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

HCV レプリコン細胞に対する PTV の抗ウイルス活性 [50%効果濃度（以下、「EC<sub>50</sub>」）] 及びこれに及ぼすヒト血漿添加の影響が、HCV レプリコンアッセイにより検討された。結果は、表 5 のとおりであった。

表5 HCV レプリコンアッセイでの PTV の抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (nmol/L)
genotype 1a (H77) <sup>a)</sup>	1.0
genotype 1a (H77) + 40%ヒト血漿 <sup>a)</sup>	23
genotype 1b (Con-1) <sup>a)</sup>	0.21
genotype 1b (Con-1) + 40%ヒト血漿 <sup>a)</sup>	8.7
genotype 2a (JFH-1) <sup>b)</sup>	5.3
genotype 3a <sup>a, c)</sup>	19
genotype 4a <sup>a, c)</sup>	0.09
genotype 6a <sup>a, c)</sup>	0.68

平均値

a) ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法により、HCV レプリコン複製量を指標に EC<sub>50</sub> を算出。b) RT-PCR 法により、HCV RNA 量を指標に EC<sub>50</sub> を算出。

c) 各 genotype 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b キメラレプリコン細胞が用いられた。

HCV genotype 1a 及び genotype 1b の未治療 HCV 感染患者由来の NS3 領域が組み込まれた HCV genotype 1a (H77) 及び genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞を用いて、PTV の抗ウイルス活性が検討され、EC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.86 及び 0.06nmol/L であった。また、レプリコン細胞に対する PTV の細胞毒性が、3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (以下、「MTT」) アッセイを用いて検討され、50%細胞毒性濃度 (TD<sub>50</sub>) は 37μmol/L であった。

### ③ HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性 (4.2.1.1.4)

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (以下、「HIV-1」) 及び B 型肝炎ウイルス (以下、「HBV」) に対する PTV の抗ウイルス活性が測定され、EC<sub>50</sub> はそれぞれ 21.6μmol/L 超及び 29.6μmol/L であった。

### ④ 耐性プロファイル (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

HCV レプリコン細胞を PTV 存在下で培養し、PTV に対する耐性プロファイルが検討された。EC<sub>50</sub> の 10~100 倍濃度において、HCV genotype 1a (H77) 及び genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞の NS3 領域で認められたアミノ酸変異<sup>13)</sup> は、それぞれ、Q41R、R155K、D168E/N 及び I170T/V<sup>14)</sup> 並びに R155Q、A156T/V 及び D168H/V であった。HCV genotype 1a 及び genotype 1b で認められた変異及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤で報告されている 54、55、155、156、168 又は 170 位の変異<sup>15, 16, 17, 18, 19)</sup> を導入した HCV genotype 1a (H77) 及び genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞に対する PTV の抗ウイルス活性が検討された。結果は、表 6 のとおりであった。

また、HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞を PTV 存在下で培養し、EC<sub>50</sub> の 10 倍濃度において NS3 領域で認められた主要な変異は D168A/V/Y であり、これらの変異を導入した HCV genotype 2a (JFH-1) レプリコン細胞に対する PTV の抗ウイルス活性も検討された。結果は、表 6 のとおりであった。

<sup>13)</sup> 各 genotype 及び濃度でそれぞれ 10~12 検体の配列が解析され、そのうち 2 検体以上で認められた変異。

<sup>14)</sup> Q41R 及び I170T/V は単独では認められず、いずれも D168E とともに検出された。

<sup>15)</sup> テラビック錠 250mg 添付文書 (第 12 版, 2014.9)

<sup>16)</sup> ソブリアードカプセル 100mg 添付文書 (第 4 版, 2014.10)

<sup>17)</sup> スンベプラカプセル 100mg 添付文書 (第 2 版, 2014.9)

<sup>18)</sup> バニヘップカプセル 150mg 添付文書 (第 1 版, 2014.9)

<sup>19)</sup> Jiang M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 6236-6245, 2013

表6 野生型及び変異型レプリコン細胞に対するPTVの抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>90</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>a)</sup>	複製量 (%)
genotype 1a (H77)	野生型	1.4	3.0	—	100
	T54S	0.54	1.2	0.4	6.2
	Y56H	4.1	11	3	3.5
	R155K	51	96	37	31
	A156T	24	43	17	5.2
	D168A	70	365	50	35
	D168E	20	25	14	34
	D168N	19	42	13	28
	D168V	135	274	96	1.5
	D168Y	307	658	219	3.5
	Y56H+D168V	785	1487	561	15
	平均値	—	—	—	—
genotype 1b (Con-1)	野生型	0.11	0.26	—	100
	T54A	0.09	0.41	0.8	59
	T54S	nd <sup>b)</sup>	nd <sup>b)</sup>	nd <sup>b)</sup>	<0.5
	V55A	0.07	0.31	0.6	14
	R155K	4.4	17	40	73
	R155Q	nd <sup>b)</sup>	nd <sup>b)</sup>	nd <sup>b)</sup>	<0.5
	A156S	0.06	0.30	0.5	61
	A156T	0.81	3.4	7	19
	D168A	3.0	11	27	69
	D168E	0.48	1.1	4	80
	D168H	8.3	16	76	108
	D168V	17	40	159	157
	D168Y	37	57	337	70
	V170A	0.09	0.29	1	64
	Y56H+D168V	272	519	2472	22
genotype 2a (JFH-1)	野生型	26	—	—	—
	D168A	522	—	20	—
	D168V	468	—	18	—
	D168Y	427	—	17	—

平均値

—：未検討

a) 変異型に対するEC<sub>50</sub>／野生型に対するEC<sub>50</sub>、b) 複製量が低いため未検討

## ⑤ リトナビルとの併用効果（4.2.1.1.7）

HCV genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞を用いて、リトナビル（以下、「RTV」）を併用したときのPTVの抗ウイルス活性が測定された。HCV genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞に対するRTV単独のEC<sub>50</sub>は15μmol/Lであった。RTV（濃度範囲：0.012～3μmol/L）を併用したとき、PTVのEC<sub>50</sub>に影響を及ぼさなかった。なお、PTVは主にヒトシトクロムP450（以下、「CYP」）アイソザイムのCYP3A4により代謝されることから、本剤にはヒトにおけるPTVの暴露量の上昇を目的としてCYP3A阻害作用を有するRTVが配合されているが、*in vitro*ではHCVレプリコン細胞において、RTVの併用により細胞内PTVの濃度が上昇するとは考えにくいことから、RTVはPTVのEC<sub>50</sub>に影響を及ぼさなかったと申請者は説明している。

## ⑥ OBVとの併用効果（4.2.1.1.8）

HCV genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞を用いて、PTV及びHCV NS5A阻害薬であるOBVを併用したときの抗ウイルス活性が測定された。PTV（濃度範囲：0.023～0.75nmol/L）とOBV（濃度範囲：0.0002～0.0063nmol/L）との併用において、検討したほとんどの濃度<sup>20)</sup>で相加的又は相乗的

<sup>20)</sup> 検討された36通りの濃度の組み合わせのうち、OBV(1.6及び3.2pmol/L)と抗ウイルス活性を示さない低用量のPTV(23及び47pmol/L)との4通りの組み合わせで拮抗作用が認められたが、機序は不明であると申請者は説明している。

な抗ウイルス活性の増強が認められた<sup>21)</sup>。

#### ⑦ 抗 HIV 薬との併用効果 (4.2.1.4.1)

PTV と HIV プロテアーゼ阻害薬〔ロピナビル(以下、「LPV」)及びダルナビル(以下、「DRV」)〕を併用したときの LPV 及び DRV の抗 HIV 活性に対する影響が、HIV-1 (NL4-3) を感染させた MT-4 細胞を用いて検討された。LPV 及び DRV 単独の EC<sub>50</sub> は、それぞれ 25 及び 11nmol/L であり、PTV (1.8nmol/L) 併用下における LPV 及び DRV の EC<sub>50</sub> は、それぞれ 26 及び 12nmol/L であった。

PTV と LPV 又は DRV と併用したときの PTV の抗 HCV 活性に対する影響が、HCV genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞を用いて検討された。PTV 単独の EC<sub>50</sub> は、0.14～0.15nmol/L であり、LPV (0.1μmol/L) 及び DRV (0.1μmol/L) 併用下における PTV の EC<sub>50</sub> は、それぞれ 0.14 及び 0.13nmol/L であった。

#### (2) 副次的薬理試験 (PTV)

##### 受容体及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.2.1)

*in vitro*において、75 種類の G タンパク質共役受容体及びイオンチャネルへのリガンド結合に対する PTV の阻害活性が測定された。その結果、PTV (10μmol/L) は、いずれのリガンド結合に対しても特段の阻害作用を示さなかった。

#### (3) 安全性薬理試験 (PTV) (参考 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、参考 4.2.1.3.3、参考 4.2.1.3.4、参考 4.2.1.3.5、4.2.1.3.6、4.2.1.3.7、参考 4.2.1.3.8)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系等に対する PTV の影響が検討された(表 7)。

表 7 PTV の安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	投与法	投与量又は濃度	性別及び 例数/群	特記所見
中枢神経系	Wistar ラット (Irwin 法)	経口	3、10、30、100、300mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雄 4	100mg/kg で軽度の興奮作用 (聴覚刺激に対する反応亢進) 300mg/kg で興奮微候 (頭部のひきつり、咀嚼行動の増加、軽度の散瞳等)
	Wistar ラット (ベンチレントラゾール誘発痙攣)	経口	10、30、100、300mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雄 20	なし
	Wistar ラット (自発運動量)	経口	10、30、100、300mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雄 10	なし
	Wistar ラット (エタノール誘発催眠)	経口	10、30、100、300mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雄 10	なし
	SD ラット (FOB 法)	経口	50、150、500mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雌 8	なし

<sup>21)</sup> Prichard 及び Shipman の方法 (Prichard MN and Shipman C, *Antiviral Res*, 14: 181-206, 1990) により、各併用濃度における阻害率の実測値及び理論値の差の平均値の 95%信頼区間が算出され、95%信頼区間の下限値が 0 超の場合に相乗作用あり、95%信頼区間の上限値が 0 未満の場合に拮抗作用あり、また、いずれにも該当しない場合に相加作用ありと判断された。なお、理論値は以下の式により算出された。 $Z = X + Y (1 - X)$

X : 薬剤 X 単独による阻害率 (%) 、Y : 薬剤 Y 単独による阻害率 (%)

評価器官	試験系	投与法	投与量又は濃度	性別及び例数/群	特記所見
心血管系	HEK-293 細胞 (hERG チャネル電流)	<i>in vitro</i>	6.86、19.15 $\mu$ g/mL	一	hERG 電流 : 6.86 $\mu$ g/mL で 7.5% 阻害、19.15 $\mu$ g/mL で 17.7% 阻害
			8.24 $\mu$ g/mL	一	hERG 電流 : 5.3% 阻害
	ビーグル犬 (麻酔下)	静脈内	7.2mg/kg <sup>a)</sup>	雄 6	血漿中濃度 1.53 $\mu$ g/mL 以上で用量に依存しない QTcV 延長 (4~7ms)
呼吸系	SD ラット (覚醒下)	経口	10、30、100mg/kg (RTV 15mg/kg 併用)	雄 8	100mg/kg (血漿中濃度 : 96.9 ± 22.5 $\mu$ g/mL) まで影響なし
消化器系	SD ラット (腸管輸送能)	経口	30、100、300mg/kg	雄 8	500mg/kg (血漿中濃度 : 0.7 ± 0.08 $\mu$ g/mL) まで影響なし
その他	フェレット (催吐作用)	経口	7.5、25、75mg/kg	雄 5~6	75mg/kg (血漿中濃度 : 8.15 ± 4.47 $\mu$ g/mL) で 1/6 例が嘔吐

a) 本検討のみ累積用量。投与開始 30 分間は 0.017mg/kg/分、投与開始 30~60 分間は 0.056mg/kg/分、投与開始 60~90 分間は 0.167mg/kg/分で投与された。

ラットにおいて軽度の興奮作用が認められた PTV 100mg/kg (RTV 15mg/kg 併用) 投与時の最高血漿中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」) 1.72 $\mu$ g/mL<sup>22)</sup> は、臨床暴露量 (PTV の C<sub>max</sub> : 3.84 $\mu$ g/mL)<sup>23)</sup> の約 0.45 倍であったが、陰性対照の溶媒投与群でも同様の所見が認められていること、並びにラットの FOB 法、一連の毒性試験及び臨床試験において興奮性の作用は認められていないことから、臨床上問題となる可能性は低いと申請者は説明している。hERG チャネル電流を 7.5 及び 17.7% 阻害した PTV 濃度 (6.86 及び 19.15 $\mu$ g/mL) は、それぞれ臨床暴露量<sup>23)</sup> の約 1.8 及び 5 倍であり、麻酔ビーグル犬において、QTcV 間隔のわずかな延長が認められた PTV 濃度 1.53~65.72 $\mu$ g/mL は、臨床暴露量<sup>23)</sup> の約 0.4~17.1 倍であったが、覚醒イヌでは最大投与量 96.9 $\mu$ g/mL (臨床暴露量<sup>23)</sup> の約 25.2 倍) まで心電図及び循環器系への影響は認められなかった。

#### (4) 効力を裏付ける試験 (OBV)

##### *in vitro* 試験

###### ① HCV レプリコンアッセイでの抗ウイルス活性 (4.2.1.1.9、4.2.1.1.10)

HCV NS5A に対する OBV の阻害作用は検討されていないが、OBV 存在下で HCV レプリコン細胞を培養した際に検出された耐性変異は、全ての HCV genotype において、NS5A 領域のアミノ酸 24、28、30、31、58 又は 93 位に認められ (「③ 耐性プロファイル」の項参照)、いずれも NS5A のドメイン 1 のみであったことから、OBV は、NS5A のドメイン 1 に結合することで、HCV NS5A の機能を阻害すると申請者は説明している。

HCV レプリコン細胞に対する OBV の抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub>) 及びこれに及ぼすヒト血漿添加の影響が、HCV レプリコンアッセイ (ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ法) により、HCV レプリコン複製量を指標として検討された。結果は、表 8 のとおりであった。

<sup>22)</sup> 中枢神経系に対する作用を検討した試験 (Irwin 法) では、トキシコキネティクスを検討する群が設定されていないため、中枢神経系に対する作用を検討した試験 (FOB 法) で得られた暴露量に基づき概算された。

<sup>23)</sup> 日本人健康成人を対象に PTV/RTV/OBV 1 日 1 回反復投与時の定常状態における PTV 又は OBV の薬物動態を検討すること目的とした第 I 相試験 (M■■-247 試験)。

表8 HCV レプリコンアッセイでの OBV の抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (pmol/L)
genotype 1a (H77)	14
genotype 1a (H77) + 40%ヒト血漿	186
genotype 1b (Con-1)	5.0
genotype 1b (Con-1) + 40%ヒト血漿	56
genotype 2a <sup>a)</sup>	0.8
genotype 2a <sup>a)</sup>	12
genotype 2b <sup>a)</sup>	4.3
genotype 3a <sup>a)</sup>	19
genotype 4a <sup>a)</sup>	1.7
genotype 5a <sup>a)</sup>	3.2
genotype 6a <sup>a)</sup>	366

平均値

a) 各 genotype 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b キメラレプリコン細胞が用いられた。

未治療 HCV 患者由来の HCV genotype 1a 及び genotype 1b から得られた NS5A 領域が組み込まれた HCV genotype 1a (H77) 及び genotype 1b (Con-1) レプリコン細胞を用いて、OBV の抗ウイルス活性が検討され、EC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.66 及び 1.0pmol/L であった。また、レプリコン細胞に対する OBV の細胞毒性が、MTT アッセイを用いて検討され、50%細胞毒性濃度 (TD<sub>50</sub>) は 32μmol/L 超であった。

## ② HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性 (4.2.1.1.4)

HIV-1 及び HBV に対する OBV の抗ウイルス活性が測定され、EC<sub>50</sub> はともに 31.6μmol/L 超であった。

## ③ 耐性プロファイル (4.2.1.1.5、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10)

HCV レプリコン細胞を、OBV 存在下で培養し、NS5A 領域に発現する耐性変異が検討され、結果は表 9 のとおりであった。また、各 genotype で認められたアミノ酸変異が組み込まれた各レプリコン細胞に対する OBV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 10 のとおりであった。

表9 OBV 耐性コロニー選択の要約

HCV genotype	OBV 濃度 (EC <sub>50</sub> との比)	アミノ酸変異 <sup>a)</sup> (コロニー数)
genotype 1a (H77)	10	M28V (10/23)、Q30R (4/23)、Y93C (4/23)、Y93H (4/23)
	100	M28T (4/21)、Q30R (4/21)、Y93C (5/21)、Y93H (5/21)
	1,000	M28T (4/24)、Q30R (8/24)、Y93C (3/24)、Y93H (9/24)
genotype 1b (Con-1)	10	L31F (4/23)、L31V (2/23)、Y93H (12/23)、L28M+Y93H (2/23)
	100	Y93H (9/23)、R30Q+Y93H (7/23)、P58A+Y93H (2/23)
	1,000	L28T (2/8)、Y93H (1/8)、L28M+L31F (1/8)、L28V+L31F (1/8)、L31F+Y93H (2/8)、L31V+Y93H (1/8)
genotype 2a <sup>b)</sup>	50	T24A (8/15)、F28S (4/15)
genotype 2b <sup>b)</sup>	50	L28F (1/24)、L31V (8/24)、Y93H (13/24)

a) HCV genotype 1a 及び 1b については、各 genotype 及び濃度でそれぞれ 20~25 検体の配列が解析され、2 検体以上で認められた変異を示す。ただし、HCV genotype 1b においては、EC<sub>50</sub> の 1,000 倍の濃度で得られた 8 検体については、認められた全ての変異を示している。また、HCV genotype 2a 及び 2b については、認められた全ての変異を示す。

b) HCV genotype 2a 又は 2b 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b キメラレプリコン細胞が用いられた。

表 10 野生型及び変異型レプリコン細胞に対する OBV の抗ウイルス活性

HCV genotype	変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>90</sub> (nmol/L)	耐性度 <sup>a)</sup>	複製量 (%)
genotype 1a (H77)	野生型	0.003	0.008	—	100
	M28T	24.4	71.7	8,965	100
	M28V	0.2	0.6	58	87
	Q30R	2.2	22.6	800	60
	Y93C	4.6	31.7	1,675	24
	Y93H	113	> 200	41,383	18
genotype 1b (Con-1)	野生型	0.0008	0.002	—	100
	L28T	0.5	34.2	661	17
	R30Q	0.0003	0.0009	0.4	nd <sup>b)</sup>
	L31F	0.008	0.02	10	127
	L31M	0.0007	0.001	0.9	119
	L31V	0.007	0.03	8	86
	P58S	0.66	1.5	0.8	80
	Y93H	0.06	0.3	77	73
	L28M + Y93H	0.3	1.2	415	104
	R30Q + Y93H	0.2	0.7	284	60
	L31F + Y93H	8.1	63.7	10,272	35
	L31M + Y93H	0.1	0.6	142	11
	L31V + Y93H	9.7	46.8	12,328	24
	P58A + Y93H	0.97	—	810	11
	P58S + Y93H	1.1	5.5	1,401	34
genotype 2a <sup>c, d)</sup>	野生型	0.001	—	—	—
	T24A	0.05	—	38	—
	T24A (L31) <sup>f)</sup>	0.02	—	15	—
	F28S	—	—	4,710 <sup>j)</sup>	—
genotype 2b <sup>c, e)</sup>	野生型	0.0007	—	—	—
	L28F	0.03	—	47	—
	L28F (M31) <sup>g)</sup>	0.2	—	247	—
	L31V	0.4	—	511	—
	Y93H	nd <sup>h)</sup>	—	—	—

平均値、—：検討されず

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub>／野生型に対する EC<sub>50</sub>

b) 臨床で得られた検体が使用されたことから、複製量は算出されず

c) HCV genotype 2a 又は 2b 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた HCV genotype 1b キメラ レプリコン細胞が用いられた。

d) 31 位が Met のレプリコン細胞

e) 31 位が Leu のレプリコン細胞

f) HCV genotype 2a NS5A 領域の 31 位に Met 及び Leu の多型が存在することが報告されていることから (Combet C et al, *Nucleic Acids Res*, 35: D363-D366, 2007) 、31 位が Leu のレプリコン細胞を用いて検討された。g) HCV genotype 2b NS5A 領域の 31 位に Met 及び Leu の多型が存在することが報告されていることから (Combet C et al, *Nucleic Acids Res*, 35: D363-D366, 2007) 、31 位が Met のレプリコン細胞を用いて検討された。

h) 複製量が低いため検討されず

i) 複製量が低いため、耐性度は安定発現するキメラレプリコン細胞を用いて検討された。

#### ④ OBV 代謝物の抗ウイルス活性 (4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

各 genotype レプリコン細胞に対する OBV 代謝物 (m23、m29、m36 及び m37) の抗ウイルス活性が測定され、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 HCV レプリコンアッセイでの OBV 代謝物の抗ウイルス活性

	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	
	genotype 1a (H77)	genotype 1b (Con-1)
OBV	0.0023	0.0015
m23 <sup>a)</sup>	201	119
m29 <sup>a)</sup>	23,630	13,590
m36 <sup>a)</sup>	22,790	12,720
m37 <sup>a)</sup>	54,160	47,920

平均値

a) 測定回数は 1 回

## (5) 副次的薬理試験 (OBV)

### 受容体及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.1.2.6、4.2.1.2.7)

*in vitro*において、80種類のGタンパク質共役受容体及びイオンチャネルのリガンド結合に対するOBVとその代謝物(m23、m29及びm36)の阻害活性が測定された。OBV、m23、m29及びm36(最高濃度10μmol/L)の添加により、m23がクロライドチャネルに対するリガンド結合を96%阻害( $IC_{50}$ :1.5μmol/L)した以外は、いずれのリガンド結合に対しても特段の阻害作用を示さなかった。

## (6) 安全性薬理試験 (OBV) (参考 4.2.1.3.9、4.2.1.3.10、参考 4.2.1.3.11、4.2.1.3.12、参考 4.2.1.3.13、4.2.1.3.14、4.2.1.3.15、参考 4.2.1.3.16)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系等に対するOBVの影響が検討された(表12)。

表12 OBVの安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	投与法	投与量又は濃度	性別及び 例数/群	特記所見
中枢神経系	Wistarラット(自発運動量)	経口	0.3、1、3、10、30mg/kg	雄10	なし
	ICRマウス(FOB法)	経口	10、40、120mg/kg	雌8	なし
心血管系	HEK-293細胞 (hERGチャネル電流)	<i>in vitro</i>	0.043μg/mL	—	なし
			4.56μg/mL	—	hERG電流: 14.3%阻害
	ビーグル犬 (麻酔下)	静脈内	0.25mg/kg <sup>a)</sup>	雄6	なし
	ビーグル犬 (テレメトリー法)	経口	2、10、60mg/kg	雄6	なし
呼吸系	ICRマウス(覚醒下)	経口	5、20、60mg/kg	雄8	なし
消化器系	SDラット(腸管輸送能)	経口	1.5、5、15mg/kg	雄6	なし
その他	フェレット(催吐作用)	経口	0.5、1.5、5、15mg/kg	雄6	なし

a) 本検討のみ累積用量。投与開始30分間は約0.001mg/kg/分、投与開始30~60分間は0.002mg/kg/分、投与開始60~90分間は約0.006mg/kg/分で投与された。

hERG電流を14.3%阻害したOBV濃度4.56μg/mLは、臨床暴露量[OBVのC<sub>max</sub>:0.15μg/mL]<sup>23)</sup>の約30.4倍であった。

## <審査の概略>

### (1) HCVに対するPTV及びOBVの抗ウイルス活性について

機構は、提出された資料から、HCVに対するPTV及びOBVの抗ウイルス活性は期待できるものと考える。また、PTV及びOBVを併用した際のHCVレプリコン細胞に対する抗ウイルス活性の検討結果より、PTV及びOBVの併用により、HCVに対する相加的又は相乗的な抗ウイルス活性の増強が期待できるものと考える。

### (2) PTV及びOBVに対する耐性について

申請者は、HCV genotype 1a及びgenotype 1bのPTV及びOBVに対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

*in vitro*試験において、HCV genotype 1a及びgenotype 1bで認められたPTVに対する耐性関連変異は、HCV NS3領域の155、156又は168位の変異であった。これらの変異は既承認のHCV NS3/4A阻害剤であるテラプレビル、シメプレビルナトリウム、アスナプレビル及びバニプレビルと同様であったが<sup>15, 16, 17, 18)</sup>、これらの薬剤に対する他の耐性関連変異である54、55及び170位の変異では、PTVの抗ウイ

ルス活性の低下は認められなかった（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 (PTV) 、④ 耐性プロファイル」の項参照）。

*in vitro* 試験において、HCV genotype 1a 及び genotype 1b で認められた OBV に対する耐性関連変異は、HCV NS5A 領域の 28、30、31 又は 93 位の変異であった。また、既承認の HCV NS5A 阻害剤であるダクラタスビル塩酸塩に対する耐性関連変異である Y93H、又は L31V 及び Y93H の変異により<sup>24)</sup>、OBV の抗ウイルス活性が低下することが確認された（「<提出された資料の概略> (4) 効力を裏付ける試験 (OBV) 、③耐性プロファイル」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

*in vitro* 試験の結果から（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 (PTV) 、④ 耐性プロファイル、及び (4) 効力を裏付ける試験 (OBV) 、③ 耐性プロファイル」の項参照）、類薬と同様に、PTV に対しては 155、156 又は 168 位の変異により活性低下を示すことを確認した。また、OBV については、28、30、31 又は 93 位の変異により活性低下を示すこと、及びこれらのうち Y93H、又は L31V 及び Y93H の変異は、類薬と交差耐性を示すことを確認した。さらに、PTV では 56 位と 168 位の二重変異により、OBV では 58 位と 93 位の二重変異により、それぞれの単独の変異に比べて高度耐性となることを確認した。臨床試験における耐性変異の発現状況と PTV/RTV/OBV 併用時の有効性との関連については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について」の項に記載するが、承認申請前の臨床試験の段階で得られる情報は限られること、耐性変異の有無は PTV/RTV/OBV の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があると考えることから、公表文献等を含めて PTV/RTV/OBV 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。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

マウス、ラット、サル及びイヌに PTV（放射性標識体・非標識体）及び OBV（放射性標識体・非標識体）を単独又は RTV と併用投与したときの薬物動態が検討された。生体試料中の PTV、RTV 及び OBV とその代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法<sup>25)</sup>、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には全身オートラジオグラフィー<sup>26)</sup>が用いられた。なお、PTV の経口投与では、脂質を基剤とした溶媒 [Cremophor EL / PEG-400 / オレイン酸（重量比 10:10:80）]、OBV の経口投与では、脂質及び界面活性剤を基剤とした溶媒 [PEG-400/Tween 80/Poloxamer 124/コハク酸 d-α-トコフェロールポリエチレングリコール溶液（重量比 50:20:10:20）又は PEG-400/Tween 20/Poloxamer 124 溶液（容積比 70:20:10）] が用いられた。

#### (1) 吸收 (PTV ; 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.6-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-14、4.2.3.5.2-5)

Caco-2 細胞膜を用いて、PTV の見かけの膜透過性（以下、「P<sub>app</sub>」）が測定された結果、0.1～10μmol/L

<sup>24)</sup> ダクルインザ錠 60mg 添付文書（第2版、2014.9）

<sup>25)</sup> 定量下限 PTV : マウス約 10 又は 20.1ng/mL、ラット約 10、19.3、19.5 又は 19.7ng/mL、イヌ約 10 又は 19.3ng/mL、ウサギ及びサル約 10ng/mL、RTV : マウス 2.04ng/mL、ラット 2.02、2.06 又は 2.12ng/mL、イヌ 2.04 又は 2.06ng/mL、OBV : マウス約 1 又は 4.49ng/mL、ラット及びウサギ約 1 又は 4.73ng/mL、イヌ約 1 又は 27.6ng/mL、m29 (OBV 代謝物；マウス) : 5.08ng/mL、m36 (OBV 代謝物；マウス) : 5.02ng/mL

<sup>26)</sup> 定量下限 PTV 由来 : 278 又は 311ng·eq/g、OBV 由来 : 49.2ng·eq/g

における  $P_{app}$  は  $6.7 \sim 9.8 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$  であった。

ラット、サル及びイヌに PTV を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、PTV を単独又は RTV 併用下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。血漿中 PTV 暴露量は、RTV との併用投与により上昇した。

表 13 PTV を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	$V_{ss}$ (L/kg)	$CL_p$ (L/h·kg)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
ラット	5	雄 3	0.4	0.98 ± 0.50	3.0 ± 1.1	1.88 ± 0.83
サル	2.5	雌 3	0.4	0.52 ± 0.25	1.93 ± 0.50	1.36 ± 0.40
イヌ	2.5	雌雄計 3	1.2	0.15 ± 0.02	0.11 ± 0.01	22.8 ± 1.71

平均値 ± 標準偏差

$t_{1/2}$  : 消失半減期、 $V_{ss}$  : 分布容積、 $CL_p$  : 血漿クリアランス、 $AUC_{0-\infty}$  : 投与開始から無限時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積

a) 調和平均

表 14 PTV を単独又は RTV 併用下で単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)		例数	測定対象	$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	F (%) <sup>b)</sup>
	PTV	RTV							
ラット	5	0	雄 3	PTV	—	0	—	0	0
	5	5	雄 3	PTV	—	0.03 ± 0.04	1.3 ± 2.3	0.14 ± 0.24	NA
				RTV	1.6	0.04 ± 0.01	7.3 ± 2.9	0.32 ± 0.06	NA
サル	10	0	雌 3	PTV	—	0	—	0	0
	10	10	雌 3	PTV	1.8	0.05 ± 0.05	3.0 ± 1.4	0.27 ± 0.23	NA
				RTV	1.8	0.02 ± 0.02	3.5 ± 0.7	0.11 ± 0.11	NA
イヌ	5	0	雌雄計 3	PTV	0.9	6.32 ± 1.81	3.3 ± 0.6	18.7 ± 1.6	40.9 ± 3.4
	5	5	雌雄計 3	PTV	1.8	22.7 ± 1.36	3.7 ± 0.6	84.8 ± 14.1	NA
				RTV	0.7	3.7 ± 0.6	3.7 ± 0.6	9.1 ± 2.6	NA

平均値 ± 標準偏差、— : 測定不能、 $C_{max}$  : 最高濃度、 $T_{max}$  : 最高濃度到達時間、F : バイオアベイラビリティ、NA : 算出されず  
a) 調和平均

b) 経口投与及び静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  (サル及びイヌの経口投与時の値は、2.5mg/kg 投与時の値に換算) の値を用いて算出。

反復投与毒性試験において、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに対し、PTV 及び RTV を 1 日 1 回反復経口投与したときの、PTV 及び RTV の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。マウス及びラットでは PTV 及び RTV の暴露量に明確な性差は認められず、イヌでは PTV の暴露量に性差が認められたものの、用量間で性差に一貫性は認められなかった。また、PTV 及び RTV を反復投与したとき、マウスでは投与 1 日目と比較して、反復投与後に暴露量が増加したのに対し、検討した他の動物種において PTV 及び RTV の蓄積性は認められず、反復投与により暴露量が低下する傾向が認められた。

表 15 PTV 及び RTV を反復経口投与した際の PTV 及び RTV の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/day)		例数	投与日	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	
	PTV	RTV			PTV	RTV	PTV	RTV
マウス	30	30	雌雄各 3	1 日目	3.74 ± 2.67	5.18 ± 2.39	14.6	20.5
				90 日目	6.36 ± 5.64	5.88 ± 4.89	21.8	24.4
	100	30	雌雄各 3	1 日目	27.5 ± 19.7	3.12 ± 1.82	173	21.7
				90 日目	36.2 ± 17.0	4.11 ± 1.41	231	23.4
ラット	300	30	雌雄各 3	1 日目	46.3 ± 17.0	1.86 ± 1.07	374	12.4
				90 日目	65.2 ± 36.4	3.49 ± 1.75	417	22.5
	100	15	雌雄各 10	1 日目	9.43 ± 5.37	0.573 ± 0.297	62.9 ± 36.8	5.82 ± 3.61
				87 日目	12.2 ± 8.11	1.83 ± 0.553	73.9 ± 53.0	15.0 ± 4.53
ウサギ	300	30	雌雄各 10	1 日目	11.8 ± 8.43	1.09 ± 0.35	93.0 ± 70.2	14.7 ± 6.20
				87 日目	17.9 ± 10.3	3.67 ± 0.862	104 ± 45.3	43.8 ± 10.2
	450	45	雌雄各 10	1 日目	12.3 ± 6.90	1.09 ± 0.413	91.5 ± 42.3	15.9 ± 6.15
				87 日目	17.8 ± 13.3	4.53 ± 0.827	91.1 ± 52.7	57.9 ± 12.9
	100	100	雌 4	7 日目	0.248 ± 0.116	0.288 ± 0.218	1.6 ± 0.53	1.85 ± 1.42
				19 日目	0.140 ± 0.0751	2.05 ± 2.52	0.56 ± 0.25	11.7 ± 14.3
	200	200	雌 4	7 日目	2.54 ± 3.84	2.00 ± 1.58	13.6 ± 19.7	24.9 ± 19.8
				19 日目	0.166 ± 0.128	2.57 ± 1.49	0.98 ± 0.24	25.3 ± 19.9
	400	400	雌 4	7 日目	3.73 ± 4.05	3.99 ± 2.15	39.1 ± 48.5	57.2 ± 37.2
				19 日目	0.333 ± 0.325	2.16 ± 1.05	2.39 ± 2.25	21.3 ± 7.76

動物種	用量 (mg/kg/day)		例数	投与日	C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	
	PTV	RTV			PTV	RTV	PTV	RTV
イヌ	5	5	雌雄各 3	1 日目	17.8 ± 10.8	2.64 ± 2.34	70.6 ± 38.6	7.69 ± 6.58
				91 日目	10.1 ± 6.14	2.23 ± 2.54	44.0 ± 25.9	6.81 ± 7.13
	10	5	雌雄各 3	1 日目	49.0 ± 16.0	3.51 ± 1.78	252 ± 92.4	10.3 ± 5.56
				91 日目	42.2 ± 22.3	3.96 ± 1.97	206 ± 114	12.7 ± 7.28
	20	10	雌雄各 3	1 日目	92.8 ± 16.6	9.66 ± 3.91	632 ± 186	34.6 ± 16.4
				91 日目	89.3 ± 24.1	10.9 ± 4.85	650 ± 314	43.3 ± 21.0
	40 <sup>a)</sup>	20 <sup>a)</sup>	雌雄各 3	1 日目	80.6 ± 10.9	7.44 ± 3.48	467 ± 93.1 <sup>b)</sup>	24.2 ± 10.2 <sup>b)</sup>
				91 日目	75.1 ± 40.9	5.51 ± 4.31	466 ± 292 <sup>b)</sup>	20.4 ± 16.8 <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差又は平均値

a) PTV 20mg/kg 及び RTV 10mg/kg を 12 時間間隔で 1 日 2 回投与。

b) AUC<sub>0-12h</sub>

## (2) 分布 (PTV)

### 1) 血漿タンパク結合及び赤血球への分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-4)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿における PTV (1μmol/L) の血漿タンパク非結合型分率は、それぞれ 0.54、0.75、0.097、1.0 及び 1.7% であり、いずれも 0.1~10μmol/L の範囲では濃度に依存した変化はなかった。

PTV (1μmol/L) における血液/血漿中濃度比は、イヌ、ヒト、サル及びラットにおいて、それぞれ 0.58、0.68、0.85 及び 1.0 であった。

### 2) 組織内分布 (4.2.2.3-5)

ラット（有色、雄 1 例/時点）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を RTV 15mg/kg 併用下で単回経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。ほとんどの組織において投与 4 時間後に C<sub>max</sub> を示した。肝臓では投与 0.5~48 時間後に他の組織と比べて最も高い放射能が認められた<sup>27)</sup>。また、盲腸、肝臓、小腸及び膀胱を除く全ての組織内放射能は投与 24 時間後までに定量下限 (278ng·eq./g) 未満となり、投与 96 時間後では盲腸、肝臓、小腸及び膀胱においても放射能は定量下限未満となった。なお、同一組織内ではメラニン含有部位と非含有部位への分布は同様であった。

### 3) 胎盤通過性 (4.2.2.3-6)

妊娠 18 日目のラット（1 例/時点）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を RTV 15mg/kg 併用下で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、肝臓において投与 8 及び 12 時間後に微量の放射能が検出されたが（それぞれ 626 及び 827ng·eq./g）、他の組織及び羊水から放射能は検出されなかつた。母動物における放射能は、投与 2 時間後に C<sub>max</sub> を示し、子宮及び乳腺では投与 8 時間後まで、羊膜囊及び胎盤では投与 24 時間後まで、放射能が認められた。いずれの組織においても投与 72 時間後までに定量下限 (311ng·eq./g) 未満となった。

## (3) 代謝 (PTV)<sup>28)</sup>

### 1) *in vivo* 代謝 (4.2.2.2-7、4.2.2.2-8、4.2.2.4-3~9)

マウス（雄 18 例）に PTV 300mg/kg を反復経口投与したとき、血漿中には未変化体、M1、M2、M3、

<sup>27)</sup> 投与 4 時間後において 154,000ng·eq/g

<sup>28)</sup> 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

M1、M2、M6 及び M8：モノ水酸化体、M3 及び M12：ジ水酸化体、M4：酸化体グルタチオン抱合体、M5、M9、M10 及び M17：ジ酸化体、M11：酸化体水和物、M13：メチルピラジン-2-カルボン酸体、M14：アシルシクロプロパン-スルホニアミド加水分解物 M29 のモノ酸化体、M22：未知代謝物、M29：アシルシクロプロパン-スルホニアミド加水分解物

M5 及び M6 が認められた。マウス（雄 42 例）に PTV 300mg/kg を RTV 30mg/kg 併用下で反復経口投与したときは、未変化体、M1、M2、M3、M8 及び M12 が認められた。

ラット（雄 3 例）に PTV の <sup>3</sup>H 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体及び M1 が認められた。また、胆管カニューレが挿入されたラット（雄 2 例）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を RTV 15mg/kg 併用下で単回経口投与したとき、胆汁中では未変化体、M1、M2、M3、M13 及び M29 が、尿中では M13 が、糞中では未変化体、M29 及び M13 がそれぞれ認められた。

イヌ（雄 3 例）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 1mg/kg を RTV 5mg/kg 併用下で単回経口投与したとき、血漿中からは未変化体及び M13 が、尿中からは M13 が、糞中からは未変化体、M1、M2、M13 及び M29 がそれぞれ認められた。

また、健康成人男性（4 例）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 200mg を RTV 100mg 併用下で単回経口投与したとき、血漿中では未変化体、M2、M3、M6、M13 及び M29 が認められた。尿中では未変化体、M2 及び M13 が、糞中では未変化体、M2、M3、M6、M13、M14、M17、M22、M24 及び M29 がそれぞれ認められた。

以上より、マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中で認められた代謝物から推定された PTV の代謝経路は図 1 のとおりである。

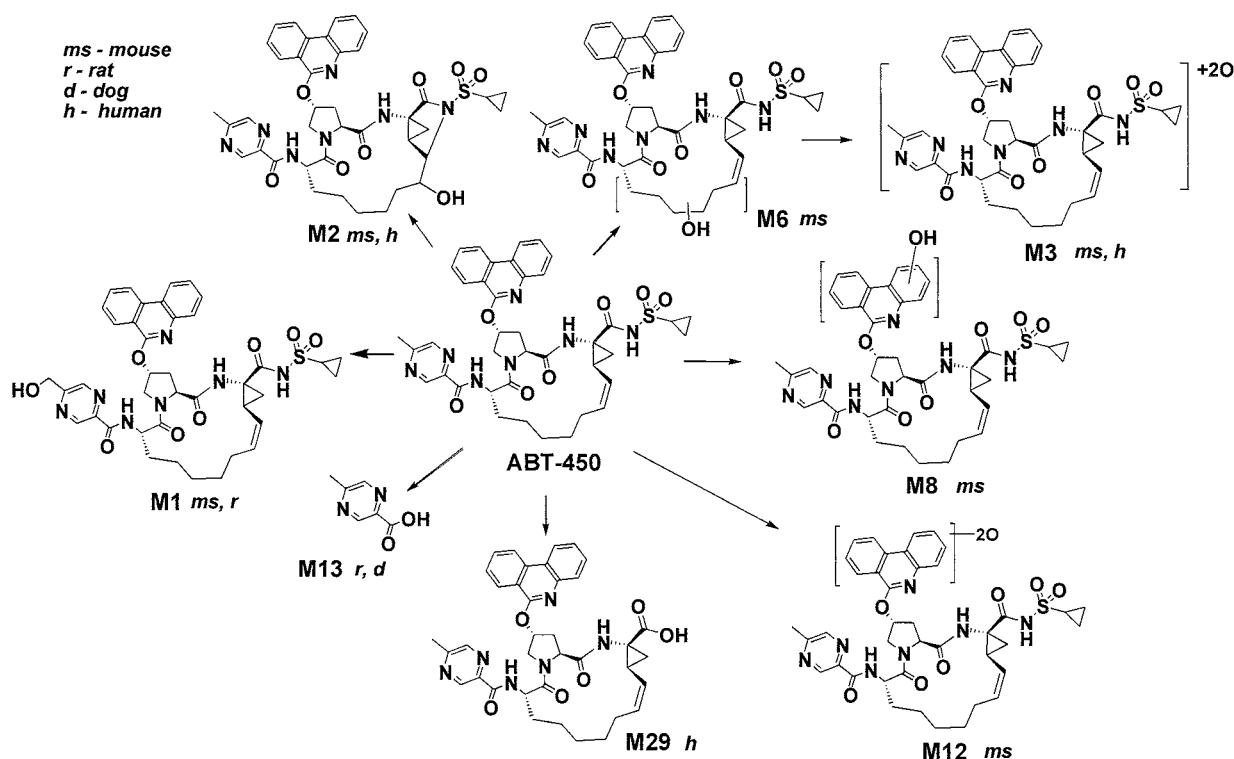


図 1 各種動物及びヒトの血漿中における PTV (ABT-450) の推定代謝経路

## 2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて PTV の固有クリアランスが測定された。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームにおける固有クリアランスは、それぞれ 50、31、94 及び  $88\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg tissue}$ 、また、肝細胞における固有クリアランスはそれぞれ 8.2、3.2、22.1 及び  $19.3 \times 10^{-6}\mu\text{L}/\text{min}/\text{cells}$  であり、いずれもラット及びイヌと比較して、サル及びヒトで高かった。ラット肝細胞では M1～M7 及び M10、イヌ肝細胞では M1～M4 及び M6、サル肝細胞では

M1～M7 及び M9～M11、ヒト肝細胞では M1～M4、M6 及び M9 が、それぞれ代謝物として認められた。

ヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 発現系<sup>29)</sup>での PTV の代謝が検討された結果、主に CYP3A4/5 が PTV の代謝に関与することが示唆された。また、ヒト CYP3A4 及び 3A5 発現系を用いて酵素反応速度が検討された結果、ミカエリス定数 (以下、「K<sub>m</sub>」) はそれぞれ 6.1 及び 23.3 μmol/L、最大反応速度 (以下、「V<sub>max</sub>」) は CYP 1mol 当たりそれぞれ 15.7 及び 13.2 mol/min であり、PTV の主要代謝酵素は CYP3A4 であることが示唆された。

#### (4) 排泄 (PTV)

##### 1) 胆汁中及び尿糞中排泄 (4.2.2.2-7、4.2.2.2-8、4.2.2.4-5)

胆管カニューレが挿入されたラット（雄 2 例）に PTV の <sup>3</sup>H 標識体 20mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 15.3、100 及び 0.1% であった。同様に、PTV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を RTV 15mg/kg 併用下で単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 50.6、39.9 及び 0.6% であった。

イヌ（雄 3 例）に対し、PTV の <sup>14</sup>C 標識体 1mg/kg を RTV 5mg/kg 併用下で単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 87.7 及び 5.7% であった。

##### 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-6、4.2.2.4-4)

分娩後 10～12 日のラット（3 例/時点）に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を RTV 15mg/kg 併用下で単回経口投与したとき、乳汁中には投与 24 時間後まで放射能が検出され、C<sub>max</sub> は 693ng·eq/g、AUC<sub>0-∞</sub> は 5,200ng·eq·h/g、t<sub>1/2</sub> は 11.9 時間であった。各個体の乳汁/血漿中放射能濃度比の平均値は 0.173（投与 0.5 時間後）～1.86（投与 24 時間後）であり、概ね経時的に上昇した。また、乳汁中に排泄された放射能は M13（乳汁中放射能の 84.1%）と未変化体（15.9%）であった。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (PTV)

##### 1) 酵素阻害及び誘導作用 (4.2.2.4-1、4.2.2.6-1～4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、PTV の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する阻害作用が検討された。その結果、CYP2C8、UGT1A1、UGT1A4 及び UGT1A6 に対する 50% 阻害濃度 (以下、「IC<sub>50</sub>」) は、それぞれ 13、3.6、6.81 及び 46.7 μmol/L であり、阻害作用が示された。CYP2C8 以外の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 30 μmol/L 超)。

ヒト肝細胞を用いて、PTV (0.5～10 μmol/L) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する誘導作用が検討された結果、PTV は CYP3A4 に対してわずかな誘導作用を有することが示唆された<sup>30)</sup>。

##### 2) 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (4.2.2.7.1、4.2.2.6-5～7、4.2.2.6-9～15)

有機アニオントランスポーターポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び OATP1B3 を発現するヒ

<sup>29)</sup> CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9\*1、2C18、2C19、2D6\*1、3A4 及び 3A5

<sup>30)</sup> PTV 10 μmol/L 存在下では CYP3A4 の mRNA 量を 15% 増加させ、陽性対照 (リファンビシン 10 μmol/L) の mRNA 誘導率に対する PTV 10 μmol/L の mRNA 誘導率の割合は 31% であった。

ト胎児由来腎細胞（HEK 細胞）を用いて、これらのトランスポーターを介した PTV の取り込みが検討された。その結果、PTV は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された ( $K_m$  はそれぞれ 0.18 及び  $0.089\mu\text{mol/L}$  )。

多剤耐性タンパク（以下、「MDR」）1 及び乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）を発現するイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞における PTV の  $^{14}\text{C}$  標識体の efflux 比<sup>31)</sup> は、それぞれ 13.1 及び 5.0 であった。また、Mdr1/Bcrp ノックアウトマウスに対し PTV 0.1mg/kg を静脈内投与したときの血漿中及び肝臓中 PTV の AUC<sup>32)</sup> は、野性型マウスと比較して、それぞれ 3 及び 2.1 倍上昇した。これらのことから、PTV は P-糖タンパク（以下、「P-gp」）（MDR1）及び BCRP の基質であることが示唆された<sup>33)</sup>。

OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3、有機カチオン/H<sup>+</sup>交換トランスポーター（以下、「MATE」）1、MATE2K、P-gp（MDR1）、BCRP、多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2、及び胆汁酸トランスポーター（以下、「BSEP」）発現細胞を用いて、ヒト薬物トランスポーターに対する PTV の阻害作用が検討された。各トランスポーターの IC<sub>50</sub> と臨床での血漿中 PTV 濃度（C<sub>max</sub>：3,840ng/mL<sup>34)</sup>）から、PTV は臨床使用時に OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、P-gp（MDR1）、BCRP、MRP2 及び BSEP に対する阻害作用を示す可能性があると考えられると申請者は説明している<sup>35, 36)</sup>。

#### （6）吸収（OBV；4.2.2.2-16、4.2.2.2-17、4.2.2.6-35）

MDCK 細胞膜を用いて、OBV の P<sub>app</sub> が測定された結果、OBV（1μmol/L）の P<sub>app</sub> は 0.9 及び  $3.3 \times 10^{-6}$  cm/sec<sup>37)</sup> であった。

マウス、ラット、サル及びイヌに対し、OBV を単回静脈内又は経口投与したときの薬物動態パラメータは、それぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 OBV を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	t <sub>1/2</sub> (h) a)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	Cl <sub>p</sub> (L/h·kg)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)
マウス	3	雄 6	11.1	1.7	0.11	26.4
ラット	3	雄 6	11.4	4.8 ± 1.6	0.46 ± 0.22	8.07 ± 3.90
サル	1	雌 3	4.4	1.5 ± 0.3	0.38 ± 0.07	2.72 ± 0.51
イヌ	1	雌雄計 3	7.9	1.8 ± 0.2	0.18 ± 0.01	5.58 ± 0.40

平均値 ± 標準偏差

a) 調和平均

<sup>31)</sup> 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

<sup>32)</sup> 血漿中：AUC<sub>0-∞</sub>、肝臓中：AUC<sub>0-24h</sub>

<sup>33)</sup> Mdr1 又は Bcrp をノックアウトしたマウスでの血漿中及び肝臓中 PTV の AUC は、いずれも野性型マウスと同様であったことから、P-gp 又は BCRP それぞれに対する代償性の輸送が介在すると申請者は説明している。

<sup>34)</sup> 日本人健康成人を対象に PTV/RTV/OBV 150/100/25mg 1 日 1 回反復投与時の定常状態における PTV 又は OBV の薬物動態を検討することを目的とした第 I 相試験（M-247 試験）における値

<sup>35)</sup> FDA Guidance For Industry: Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance, 2012 に基づき考察された。

<sup>36)</sup> OCT1、OCT2 及び MATE1 については、PTV 30μmol/L 添加時にそれぞれ 20%未満、10%未満及び 20%未満の阻害率であったことから、いずれも IC<sub>50</sub> は 30μmol/L 超として考察された。

<sup>37)</sup> 検討された 2 回の実測値。

表 17 OBV を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (μg/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	F (%) <sup>b)</sup>
マウス	3	雄 6	11.1	0.38 ± 0.15	6.0	7.65	29.0
ラット	3	雄 3	12.1	0.12 ± 0.06	6.0 ± 0.6	2.00 ± 0.39	24.8 ± 4.8
サル	2.5	雌 3	5.0	0.29 ± 0.10	3.3 ± 0.6	2.40 ± 1.13	35.3 ± 16.5
イヌ	2.5	雌雄計 3	7.3	0.64 ± 0.08	3.3 ± 1.2	8.00 ± 1.44	57.3 ± 10.3

平均値 ± 標準偏差

a) 調和平均

b) 経口投与及び静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  (サル及びイヌの経口投与時の値は、1mg/kg 投与時の値に換算) の値を用いて算出。

また、ラット、サル及びイヌに対し、OBV を単独又は RTV 併用下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、血漿中 OBV 暴露量は、単独投与と RTV 併用下とで同様であった。

表 18 OBV を RTV 併用下及び非併用下で単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)		例数	$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (μg/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC$ (μg·h/mL)
	OBV	RTV					
ラット	3	0	雄 3	9.3	0.12 ± 0.04	3.7 ± 0.6	1.56 ± 0.37
	3	10	雄 3	7.7	0.08 ± 0.03	5.7 ± 2.9	1.55 ± 0.58
サル	2.5	0	雌 3	2.7	0.14 ± 0.03	6.0 ± 0.0	0.88 ± 0.35
	2.5	10	雌 3	3.7	0.18 ± 0.09	6.0 ± 0.0	1.63 ± 0.95
イヌ	2.5	0	雌雄計 3	6.6	0.50 ± 0.37	4.3 ± 1.5	4.37 ± 2.24
	2.5	10	雌雄計 3	5.5	0.47 ± 0.27	3.7 ± 0.6	4.73 ± 2.79

平均値 ± 標準偏差

a) 調和平均

反復投与毒性試験において、マウスに OBV を 1 日 1 回反復経口投与したときの、OBV の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、ラット、ウサギ及びイヌに OBV を 1 日 1 回反復経口投与したときの、薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。ラット及びイヌにおいて性差は認められなかつた。また、ラット及びイヌでは投与 1 日目と比較して反復投与後に暴露量が増加したのに対して、マウス及びウサギでは蓄積性は認められなかつた。

表 19 マウスに OBV を反復経口投与した際の OBV の薬物動態パラメータ

性別	用量 (mg/kg)	例数	投与日	$C_{max}$ (μg/mL)	$AUC_{0-24h}$ (μg·h/mL)
雄	1	3	1 日目	0.075 ± 0.013	1.12 (0.05)
			25 日目	0.089 ± 0.049	1.15 (0.11)
	5	3	1 日目	0.349 ± 0.043	5.93 (0.24)
			25 日目	0.476 ± 0.097	7.64 (0.60)
	20	3	1 日目	1.64 ± 0.98	26.2 (1.94)
			25 日目	2.16 ± 0.23	33.8 (4.3)
雌	60	3	1 日目	5.48 ± 2.02	80.5 (5.42)
			25 日目	6.33 ± 1.61	103 (6.97)
	2	3	1 日目	0.149 ± 0.041	1.74 (0.12)
			25 日目	0.0896 ± 0.022	1.48 (0.14)
	10	3	1 日目	0.809 ± 0.18	9.77 (0.65)
			25 日目	0.551 ± 0.070	9.02 (0.77)
	40	3	1 日目	2.56 ± 0.41	40.1 (1.77)
			25 日目	2.43 ± 0.70	32.6 (2.53)
	120	3	1 日目	5.42 ± 1.04	80.3 (6.75)
			25 日目	4.51 ± 1.64	67.4 (5.12)

平均値 ± 標準偏差又は平均値 (標準誤差)

表 20 OBV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	投与日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)
ラット	2.5	雌雄各 6	1 日目	0.090 ± 0.024	0.829 (0.046)
			14 日目	0.15 ± 0.038	1.42 (0.13)
	5	雌雄各 6	1 日目	0.18 ± 0.034	1.65 (0.075)
			14 日目	0.25 ± 0.058	2.60 (0.20)
	15	雌雄各 6	1 日目	0.58 ± 0.074	5.62 (0.29)
			14 日目	0.79 ± 0.21	8.00 (0.74)
	30	雌雄各 6	1 日目	0.77 ± 0.16	9.94 (0.96)
			14 日目	1.11 ± 0.36	16.0 (0.64)
ウサギ	10	雌 2	7 日目	0.38 ± 0.053	3.42 ± 0.58
			19 日目	0.39 ± 0.074	3.29 ± 0.93
	60	雌 2	7 日目	0.67 ± 0.28	7.92 ± 5.00
			19 日目	0.81 ± 0.27	10.0 ± 8.20
	200	雌 2	7 日目	0.52 ± 0.15	5.41 ± 1.34
			19 日目	0.59 ± 0.21	5.15 ± 1.71
イヌ	4	雌雄各 4	1 日目	0.38 ± 0.12	4.24 ± 1.45
			189 日目	0.60 ± 0.12	7.23 ± 1.72
	20	雌雄各 4	1 日目	2.21 ± 0.44	27.3 ± 5.87
			189 日目	3.46 ± 0.59	46.8 ± 12.2
	100	雌雄各 4	1 日目	2.57 ± 1.01	39.5 ± 16.0
			189 日目	5.18 ± 1.47	83.3 ± 21.3

平均値 ± 標準偏差又は平均値 (標準誤差)

## (7) 分布 (OBV)

### 1) 血漿タンパク結合及び赤血球への分布 (4.2.2.3-7~9、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿における OBV (1μmol/L) の血漿タンパク非結合型分率は、それぞれ 0.018%、0.037%、0.014%未満、0.034%、0.036%及び 0.021%であり、いずれも 0.1～10μmol/L の範囲では濃度に依存した変化はなかった。ヒト特有の主代謝物である m29 及び m36 (「(8) 代謝 (OBV)」の項参照) のヒト血漿における血漿タンパク非結合型分率は、0.1～10μmol/L の範囲でそれぞれ 0.21～1.6%及び 0.40～2.3%であった。

OBV は 0.008～0.400μg/mL (0.008～0.41μmol/L) の範囲で、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける血液/血漿中濃度比は 0.44～0.79 の範囲であり、いずれの種においても濃度に依存した変化はなかった。

### 2) 組織内分布 (4.2.2.3-10)

ラット (有色、雄 1 例/時点) に OBV の <sup>14</sup>C 標識体 5mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。いずれの組織においても投与 4～8 時間後に C<sub>max</sub> を示した。高濃度の放射能が認められた組織は、副腎、肝臓、脾臓、腎皮質及び胃粘膜であった<sup>38)</sup>。全ての組織内の放射能濃度は、投与 168 時間後までに定量下限 (49.2ng·eq/g) 未満となった。なお、同一組織内ではメラニン含有部位と非含有部位への分布は同様であった。

### 3) 胎盤通過性 (4.2.2.3-11)

妊娠 18 日目ラット (1 例/時点) に OBV の <sup>14</sup>C 標識体 5mg/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。胎児において、投与 8 及び 12 時間後に微量の放射能が肝臓から検出されたが (それぞれ 52.5 及び 62.4ng·eq/g)、他の組織及び羊水から放射能は検出さ

<sup>38)</sup> 副腎 9,200ng·eq/g (投与 4 時間後)、肝臓 4,850ng·eq/g (投与 4 時間後)、脾臓 2,710ng·eq/g (投与 8 時間後)、腎皮質 2,530ng·eq/g (投与 4 時間後) 及び胃粘膜 2,390ng·eq/g (投与 4 時間後)

れなかった。母動物における放射能は、ほとんどの組織で投与 4、8 又は 12 時間後に  $C_{max}$  を示し、羊膜囊、胎盤及び子宮には投与 24 時間後まで、乳腺には投与 48 時間後まで放射能が認められた。いずれの組織においても投与 72 時間後までに定量下限 (49.2ng·eq./g) 未満となった。

#### (8) 代謝 (OBV)<sup>39)</sup>

##### 1) *in vivo* 代謝 (4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.2-3～5、4.2.2.2-20、4.2.2.3-8、4.2.2.4-14、4.2.2.4-15、4.2.2.4-17、4.2.2.4-18、4.2.2.4-20、4.2.2.4-21、4.2.2.4-23～26)

マウス (雄 10 例/時点) に OBV 200mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、m1、m2、m3、m6、m7、m23、m24、m26 及び m30 が認められた。

ラット (雌雄各 3 例) に OBV の  $^{14}C$  標識体 30mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、m19、m23 及び m24 が認められた。ラット (雌雄各 6 例) に OBV の  $^{14}C$  標識体 30mg/kg を反復経口投与したとき、血漿中には未変化体、m1、m2、m6、m7、m9、m15、m18/m19、m23、m24、m26 及び m30 が認められた。また、胆管カニューレが挿入されたラット (雄 3 例) に OBV の  $^3H$  標識体 3mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中からは未変化体、m3、m16、m18/m19、m21/m22<sup>40)</sup> 及び未知代謝物が認められ、尿中からは m7 が認められた。

ウサギ (雌 3 例) に OBV 60mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、m6、他に m7、m9、m23、m24、m26、m30、m32 及び m38 が認められた。

イヌ (雄 2 例) に OBV の  $^{14}C$  標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中からは未変化体、m23、m26 及び m30 が認められ、糞中からは未変化体、m9 及び未知代謝物が、尿中からは未知代謝物が、それぞれ認められた。また、イヌ (雌 3 例) に OBV の  $^{14}C$  標識体 100mg/kg を反復経口投与したとき、血漿中からは未変化体、m6、m7、m9、m23、m26 及び m30 が認められた。

健康成人男性 (4 例) に OBV の  $^{14}C$  標識体 25mg を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体、m23、m25、m26、m29、m36 及び m37 が認められた。糞中では未変化体、m2、m3、m5、m6 及び m9 が認められた。尿中では未変化体及び複数の未知代謝物が認められた。

以上より、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中で認められた代謝物から推定された OBV の代謝経路は図 2 のとおりである。

<sup>39)</sup> 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

m1～5：モノ酸化体、m6：モノアニリン体、m7：ピロリジンカルボン酸、m9：水和物、m10：脱水素及び酸化体、m11：脱水素化体、m13：m6 の脱水素体、m15：m23 のジアセタミド体、m16：t-ブチルヒドロキシ N-アセチルモノアニリン体、m18：t-ブチル酸ジアセタミド体、m19：t-ブチルヒドロキシアセタミド体、m21：m15 の t-ブチル-O-グルクロン酸抱合体、m22：m15 の t-ブチル酸グルクロン酸抱合体、m23：ジアニリン体、m24：m23 のモノアセタミド体、m26：t-ブチルヒドロキシジアニリン体、m29：アセトフェノンジアニリン体、m30：m23 の脱水素化体、m36：t-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン体、m37：t-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン体、m38：アニリン酸化体 (m23 のモノ酸化体)

<sup>40)</sup> m18 及び m19、並びに m21 及び m22 はそれぞれ共溶出された。

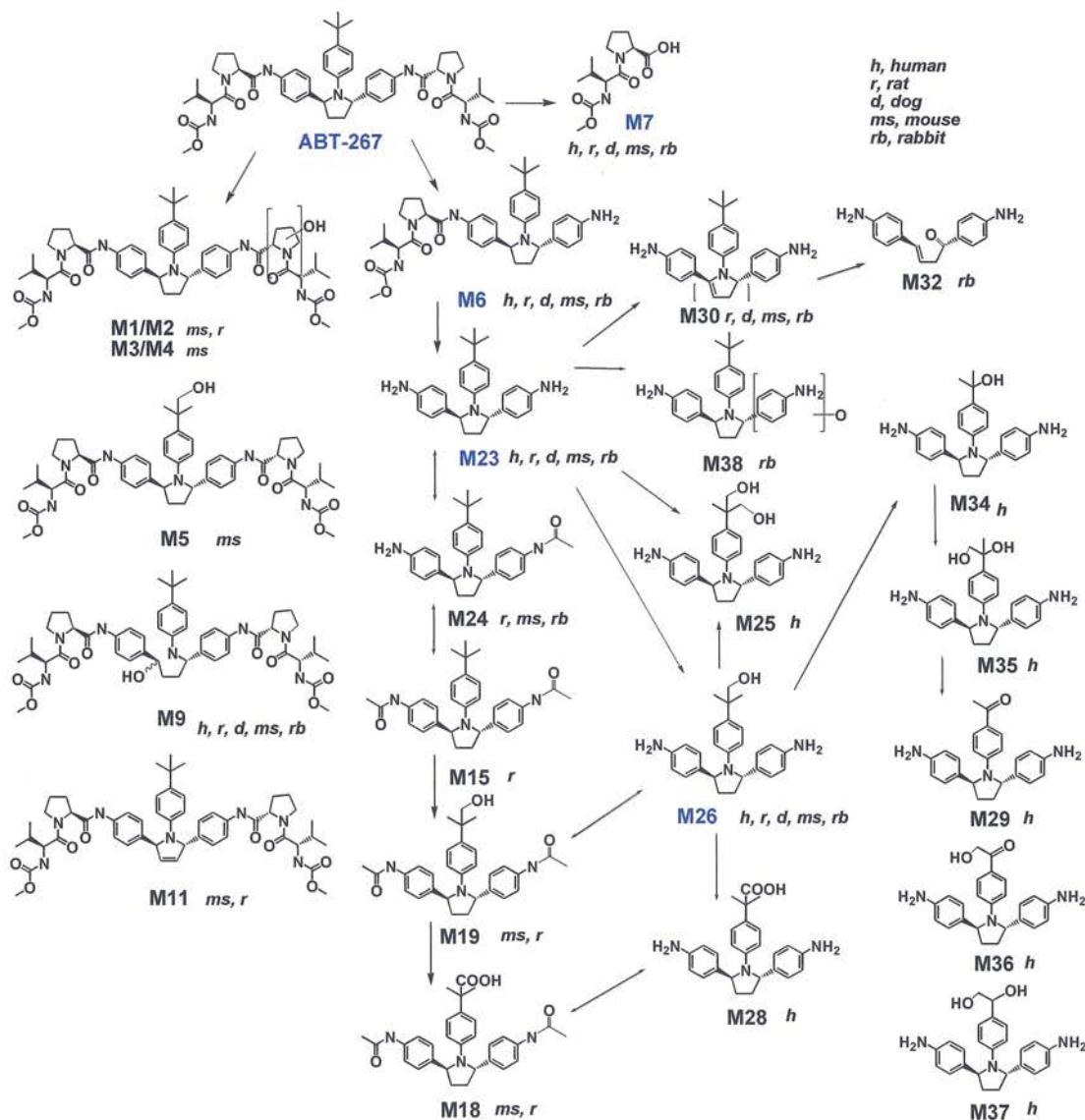


図2 各種動物及びヒトの血漿中におけるOBV (ABT-267) の推定代謝経路

## 2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.4-11、4.2.2.4-13)

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いてOBVの固有クリアランスが測定された。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームにおけるOBVの固有クリアランスは、それぞれ1.9、3.0、18.4及び $3.4\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg tissue}$ 、また肝細胞における固有クリアランスは、それぞれ0.11、0.83、1.16及び $0.47 \times 10^{-6}\mu\text{L}/\text{min}/\text{cells}$ であった。ラット肝細胞では、m1～m3、m4/m9、m6、m7、m10、m11及びm13、イヌ及びサル肝細胞ではm1～m3、m4/m9、m6、m7、m8、m10、m11及びm13、ヒト肝細胞ではm1～m3、m4/m9、m5、m6、m7、m10、m11及びm13が代謝物として認められた<sup>41)</sup>。

ヒトCYP<sup>42)</sup>及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ<sup>43)</sup>発現系でのOBVの代謝が検討された結果、OBVはわずかにCYP3A4/5及びCYP2C8により代謝されることが示唆された。CYP3A4の $K_{\text{m}1}$ は $7.1\mu\text{mol/L}$ 、 $K_{\text{m}2}$ は $71\mu\text{mol/L}$ 、CYP1mol当たりの $V_{\text{max}1}$ は $0.1\text{mol}/\text{min}$ 、 $V_{\text{max}2}$ は $4\text{mol}/\text{min}$ であり、CYP2C8

<sup>41)</sup> m4及びm9は共溶出された。

<sup>42)</sup> CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9\*1、2C18、2C19、2D6\*1、2E1、2J2、3A4及び3A5

<sup>43)</sup> フラビン含有モノオキシゲナーゼ1、3及び5

の  $K_m$  は 79.1  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP 1mol 当たりの  $V_{max}$  は 1 mol/min であった。

## (9) 排泄 (OBV)

### 1) 胆汁中及び尿糞中排泄 (4.2.2.4-14、4.2.2.7-2、4.2.2.2-20、4.2.2.4-18、4.2.2.4-20)

マウス（雄 9 例）に OBV の  $^{14}\text{C}$  標識体 30mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 98.1 及び 0.8% であった。

胆管カニューレが挿入されたラット（雄 2 例）に対し、OBV の  $^3\text{H}$  標識体 3mg/kg を単回経口投与したときの、投与 72 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能量の 9.0、98.2 及び 0.2% であった。また、ラット（雌雄各 3 例）に対し、OBV の  $^{14}\text{C}$  標識体 30mg/kg を単回経口投与したときには、放射能は主として糞中で認められ、投与 72 時間後までの糞中累積排泄率は雄でそれぞれ 93.3 及び 99.8% であった。

イヌ（雄 2 例）に対し、OBV の  $^{14}\text{C}$  標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの糞中及び尿中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 96.0 及び 0.8% であった。

### 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-11、4.2.2.4-17)

分娩後 8～12 日のラット（3 例/時点）に OBV の  $^{14}\text{C}$  標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中には投与 24 時間後まで放射能が検出され、 $C_{max}$  は 931ng·eq/g、 $AUC_{0-\infty}$  は 10,500ng·eq·h/g、 $t_{1/2}$  は 4.5 時間であった。各個体の乳汁/血漿中放射能濃度比の平均値は 0.267（投与 1 時間後）～5.17（投与 8 時間後）であった。乳汁中に排泄された放射能の大部分は未変化体（乳汁中放射能の 91.2%）として検出され、次いで m19（5.5%）及び未知代謝物（3.2%）が検出された。

## (10) 薬物動態学的薬物相互作用 (OBV)

### 1) 酵素阻害及び誘導作用 (4.2.2.6-29、4.2.2.6-32、4.2.2.6-33)

ヒト肝ミクロソームを用いて、OBV の CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）及び UGT1A1 に対する阻害作用が検討された。その結果、CYP2C8 及び UGT1A1 に対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 7.4 及び 2.12  $\mu\text{mol/L}$  であり、CYP2C8 及び UGT1A1 に対する阻害作用が示された。CYP2C8 以外の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった ( $IC_{50}$  30  $\mu\text{mol/L}$  超)。

培養ヒト肝細胞を用いて、OBV（0.03～3  $\mu\text{mol/L}$ ）の CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する誘導作用が検討された結果、OBV は 3  $\mu\text{mol/L}$  までの濃度でこれらの CYP 分子種に対する誘導作用を示さなかった。

### 2) 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (4.2.2.2-17、4.2.2.6-15、4.2.2.6-34～39、4.2.2.7-2)

OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK 細胞並びに P-gp (MDR1) 及び BCRP 発現 MDCK II 細胞を用いて、これらのトランスポーターに対する OBV の輸送について検討された結果、OBV は *in vitro* においては OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質とならないことが示唆された。一方、Mdr1/Bcrp ノックアウトマウスに OBV 3mg/kg を静脈内投与したときの血漿、肝臓及び脳における OBV の  $AUC_{0-t}$  は、野性型マウスと比較してそれぞれ 2.7、2.5 及び 17 倍であり、経口投与したときの OBV の  $AUC_{0-t}$  は、野性型マウスと比較してそれぞれ 9.5、8.8 及び 29 倍であった。このことから、OBV は生体内において P-gp 又は BCRP の基質であり、OBV の吸収、分布及び排泄に P-gp 又は BCRP が関与する可能

性が示唆された。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、P-gp (MDR1) 、BCRP、MRP2、及び BSEP 発現細胞を用いて、ヒト薬物トランスポーターに対する OBV の阻害作用が検討された<sup>44)</sup>。各トランスポーターの IC<sub>50</sub> と臨床での血漿中 OBV 濃度 (C<sub>max</sub> : 154ng/mL<sup>34)</sup> ) から、OBV は臨床使用時にトランスポーターに対する阻害作用は有さないと考えられると申請者は説明している<sup>35, 45)</sup>。

## (11) 薬物動態学的薬物相互作用 (RTV)

### 1) 酵素阻害及び誘導作用 (4.2.2.4-10、4.2.2.6-17)

ヒト肝ミクロソームを用いて、RTV 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。その結果、RTV の IC<sub>50</sub> は、CYP1A2 で 20μmol/L 超、CYP2B6 で 1.00μmol/L、CYP2C8 で 1.52μmol/L、CYP2C9 で 0.57μmol/L、CYP2C19 で 4.28μmol/L、CYP2D6 で 1.04μmol/L、CYP3A4 で 0.0055 及び 0.0246μmol/L<sup>46)</sup> であり、CYP1A2 以外の CYP 分子種に対する阻害作用が示唆された。

培養ヒト肝細胞を用いて、RTV (1~30μmol/L) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) に対する誘導作用が検討された結果、RTV は 1μmol/L で CYP2B6、2C8 及び 3A4 に対する誘導作用を示した<sup>47)</sup>。

### 2) 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (4.2.2.6-20、4.2.2.6-21、4.2.2.6-22、4.2.2.6-23、4.2.2.6-24、4.2.2.6-25~28)

OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK 細胞を用いて、これらのトランスポーターを介した RTV の取り込みについて検討された結果、RTV は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

P-gp (MDR1) 及び BCRP 発現 MDCK II 細胞における RTV の efflux 比<sup>31)</sup> は、それぞれ 26.1 及び 0.7 であり、RTV は BCRP に対する基質とならないが、P-gp の基質であることが示唆された。

OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、P-gp (MDR1) 、BCRP、MRP2 及び BSEP 発現細胞を用いて、ヒト薬物トランスポーターに対する RTV の阻害作用が検討された。各トランスポーターの IC<sub>50</sub> と臨床での血漿中 RTV 濃度 (C<sub>max</sub> : 1,748ng/mL<sup>34)</sup> ) から、RTV は臨床使用時に OATP2B1 (腸管のみ) 、P-gp (MDR1) 、BCRP 及び BSEP に対する阻害作用を示す可能性があると考えられると申請者は説明している<sup>35, 48)</sup>。

<sup>44)</sup> OBV は水溶性が低いことから、トランスポーターの阻害に対する *in vitro* 試験に必要な濃度は達成できていない。

<sup>45)</sup> OATP1B1、OATP1B3、P-gp (MDR1) 、BCRP 及び MRP2 については、OBV 100μmol/L 添加時に 50%未満の阻害率であり、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2K については、OBV 30μmol/L 添加時に 50%未満の阻害率であったことから、それぞれの IC<sub>50</sub> は 100μmol/L 超及び 30μmol/L 超として考察された。

<sup>46)</sup> CYP3A4の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

<sup>47)</sup> RTV 1μmol/L 存在下では CYP2B6、2C8 及び 3A4 の mRNA 量をそれぞれ 6.4、3.1 及び 23%増加させ、陽性対照 (CYP2B6 : フェニトイン 50μmol/L、CYP2C8 及び 3A4 : リファンビシン 10μmol/L) の mRNA 誘導率に対する RTV 1μmol/L における mRNA 誘導率の割合はそれぞれ 72、89 及び 73%であった。

<sup>48)</sup> OCT2 及び MRP2 については、それぞれ RTV 30 及び 100μmol/L 添加時に 50%未満の阻害率であったことから、それぞれの IC<sub>50</sub> は 30μmol/L 超及び 100μmol/L 超として考察された。

## <審査の概略>

### PTV 及び RTV の併用意義について

申請者は、PTV の肝/血漿中濃度比には動物種差が認められたことから（マウスでは 371:1 から 633:1、イヌでは 6:1 から 19:1、ラットでは 134:1）、*in vitro* 抗ウイルス活性のデータ<sup>49)</sup> を用いて、ヒトにおける RTV と併用時の PTV の血漿中薬物濃度又は投与量と有効性との関連について検討できなかったため、非臨床試験に基づいて PTV 及び RTV を併用投与することの意義について説明することは困難であると説明している。

機構は、非臨床試験からは、PTV 及び RTV を併用投与することの意義は不明であることから、PTV 及び RTV の併用意義については、「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>RTV の併用意義及び用量設定根拠について」の項にて検討することとした。

### （iii）毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

PTV 及び OBV について、それぞれ単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験<sup>50)</sup>（不純物に関する試験、併用投与毒性試験等）の成績が提出された。なお、PTV の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験は RTV 併用下で実施されている。また、特に記載のない限り、被験化合物の溶媒は、PTV に関する試験では Cremophor EL/PEG-400/オレイン酸混合液（重量比 1:1:8）、OBV に関する試験では PEG-400/Tween20/Poloxamer-124/コハク酸 d-α-トコフェロールポリエチレングリコール混合液（重量比 5:2:1:2）が使用された。

なお、PTV 及び OBV の濃度及び投与量は、遊離塩基としての値で示す。

#### （1）単回投与毒性試験

##### 1) PTV（4.2.3.1-450-1、4.2.3.1-450-2）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に PTV を 0（溶媒）、50、300 及び 600mg/kg 単回経口投与した試験、及びビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に PTV を 0（溶媒）、10、30 及び 100mg/kg 単回経口投与した試験が実施され、異常所見は認められなかった。以上より、PTV 単独投与における概略の致死量は、ラット及びイヌにおいて、それぞれ 600mg/kg 超及び 100mg/kg 超と判断された。

##### 2) OBV

OBV の単回投与毒性試験は実施されていない。マウスについては小核試験（4.2.3.2-267-1）、ラット及びイヌについては反復投与毒性試験（それぞれ 4.2.3.2-267-8 及び 4.2.3.2-267-12）における投与初日の成績から評価が行われ、概略の致死量はマウス、ラット及びイヌにおいて、それぞれ 2,000mg/kg 超、300mg/kg 超及び 100mg/kg 超と判断された。

#### （2）反復投与毒性試験

PTV/RTV 併用について、マウス（4 週間、3 カ月間及び 6 カ月間）、ラット（4 週間及び 3 カ月間）

<sup>49)</sup> *in vitro* レプリコン細胞培養アッセイにおける genotype 1a (H77) 及び 1b (Con1) に対する 40%ヒト血漿存在下での PTV の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 18ng/mL (23nmol/L) 及び 6.7ng/mL (8.7nmol/L) であった。

<sup>50)</sup> OBV については代謝物（m29 及び m36）の毒性試験及び光毒性試験の成績を含む。

及びイヌ（4週間、3カ月間及び9カ月間）の経口投与試験が実施された。マウス及びイヌでは胆嚢における影響（びらん/潰瘍、上皮壊死、炎症、肥大/過形成等）、イヌでは流涎、消化器症状（嘔吐及び異常便）及び小腸上皮等の空胞化が認められ、申請者は、PTV投与に起因する変化であると説明している。一方、マウス及びラットで認められた肝臓への影響（肝細胞肥大、肝臓重量の高値等）及び甲状腺への影響（甲状腺重量の高値及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大）については、CD-1マウスにおけるRTV単剤投与で用量依存的に認められていること（4.3.4-6）、及びPTV投与量との関連が明らかでないことから、RTV<sup>51)</sup>投与に起因する変化である可能性が高く、肝薬物代謝酵素誘導に起因する毒性学的意義の低い変化<sup>52)</sup>であると申請者は説明している。

OBVについて、マウス（4週間、3カ月間及び6カ月間）、ラット（3カ月間）及びイヌ（4週間、3カ月間及び6カ月間）による経口投与試験が実施された。各試験における最高用量は到達可能な最大暴露量が得られると判断された用量（血漿中濃度が飽和する用量）が設定されている。マウス及びラットで異常は認められず、イヌでは小腸（十二指腸及び/又は空腸）の絨毛における乳び腔の拡張及び上皮の空胞化が認められた。イヌにおける小腸への影響については傷害性変化ではなく、臨床検査値等への影響も認められないことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

PTV/RTV長期投与時のPTVとしての無毒性量（マウス：30mg/kg/日及びイヌ：80mg/kg/日）及びOBV長期投与時の無毒性量（マウス：200mg/kg/日及びイヌ：100mg/kg/日）における血漿中暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）はヒトの血漿中暴露量<sup>53)</sup>と比較してPTVについて1.7倍（マウス）及び76倍（イヌ）、OBVについて23倍（マウス）及び53倍（イヌ）であった。

## 1) PTV

### ① 野生型 TgHras マウス 4週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-450-3）

野生型 TgHras マウス（各群雌雄各15例）にPTV/RTVとして各々0/0（溶媒）、30/30、100/30、300/30及び450/30mg/kg/日を4週間経口投与する試験が実施された。PTV/RTV投与に起因する死亡は認められず、30/30mg/kg以上群で血清中コレステロールの増加及び肝臓重量の増加、100/30mg/kg以上群で軽度な血清中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の増加が認められた。30/30mg/kg以上群に認められた所見はPTV投与量の増加に伴う所見の増悪は認められることから、RTV投与による二次的影響と考えられ、各所見の程度は軽度であること、肝臓、骨及び小腸で病理組織学的所見は認められていないことから毒性学的意義が低い変化であると申請者は説明している。以上より、RTV併用投与時のPTVの無毒性量は450mg/kg/日と判断された。

### ② マウス 3カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-450-4）

CD-1マウス（各群雌雄各15例）にPTV/RTVとして各々0/0（溶媒）、30/30、100/30及び300/30mg/kg/日を3カ月間経口投与する試験が実施された。30/30mg/kg以上群では血清中コレステロール及びトリグリセリド（以下、「TG」）の増加、肝細胞肥大が認められた。30/30mg/kg以上群に認めら

<sup>51)</sup> 既承認薬であるRTVの臨床用量（600mg/日）における血漿中暴露量（AUC：145μg·h/mL）に対し、PTV/RTV/OBV配合錠のRTVの臨床用量（100mg/日）における血漿中暴露量（AUC：9.7μg·h/mL）は低いことからRTVに起因する毒性が懸念となる可能性はないと言申請者は説明している。

<sup>52)</sup> Capen CC et al, *Toxicol Pathol*, 29: 8-33, 2001、Klaassen CD et al, *Toxicol Pathol*, 29: 34-40, 2001、Lewandowski TA et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 29: 348-362, 2004

<sup>53)</sup> 日本人健康成人を対象にPTV/RTV/OBV 150/100/25mg 1日1回反復投与時の定常状態におけるPTV又はOBVの薬物動態を検討することを目的とした第I相試験（M-247試験）における血漿中暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>：PTVは19.6μg·h/mL、OBVは1.56μg·h/mL）との比較

れた所見は PTV 投与量の増加に伴う所見の増悪が認められないことから、RTV 投与による影響であると申請者は説明している。以上より、RTV 併用投与時の PTV の無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。

#### ③ マウス 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2-450-5）

CD-1 マウス（溶媒群及び 300/30mg/kg 群：各群雌雄各 50 例、30/30 及び 100/30mg/kg 群：各群雌雄各 40 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、30/30、100/30 及び 300/30mg/kg/日を 6 カ月間経口投与する試験（最終投与後 1 カ月間休薬による回復性評価を含む）が実施された。30/30mg/kg 以上の群で肝臓重量の増加、100/30mg/kg 以上の群では胆嚢において限局性的びらん/潰瘍（軽微から中等度）、急性/慢性炎症（軽微から軽度）及び上皮肥大/過形成（軽微から軽度）が認められた。休薬群では 300/30mg/kg 群で継続して胆嚢における急性炎症及び上皮肥大/過形成が認められたが、いずれも軽微で回復傾向が認められた。以上より、RTV 併用投与時の PTV の無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

#### ④ ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2-450-6、4.2.3.2-450-7）

SD ラット（各群雌雄各 15 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、100/15、300/15 及び 520/15mg/kg/日<sup>54)</sup>を 4 週間経口投与する試験が実施された（最終投与後 1 カ月間休薬による回復性評価を含む）。異常所見は認められず、RTV 15mg/kg/日併用投与時の PTV の無毒性量は 520mg/kg/日と判断された。また、SD ラット（各群雌雄各 15 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、0/45、100/15、300/30 及び 450/45mg/kg/日を 4 週間経口投与する試験が実施された（最終投与後 1 カ月間休薬による回復性評価を含む）。異常所見は認められず、無毒性量は 450/45mg/kg/日と判断された。なお、PTV/RTV として 300/15 及び 520/15mg/kg 投与時の PTV の血漿中暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 36.7 及び 31.0μg·h/mL であり、PTV の暴露量に飽和が認められたが、300/30 及び 450/45mg/kg 投与時には、PTV の血漿中暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 144 及び 187μg·h/mL であり、暴露量の増加が認められた。

#### ⑤ ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-450-9）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、0/15、0/45 及び 100/15、300/30 及び 450/45mg/kg/日を 3 カ月間経口投与する試験が実施された。RTV 単独投与群を含め、赤血球系パラメータの減少、血清中コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の増加、肝臓重量及び甲状腺重量の増加、並びに肝細胞及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められた。RTV 単独投与群と比較して PTV/RTV 投与群でこれらの所見に増悪は認められず、RTV 投与に起因する変化であると申請者は説明している。以上より、RTV 併用投与時の PTV の無毒性量は 450mg/kg/日と判断された。なお、PTV/RTV として 300/30 及び 450/45mg/kg を投与した場合、PTV の血漿中暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 104 及び 91.1μg·h/mL であり暴露量に飽和が認められている。

#### ⑥ ラット 4 週間及び 3 カ月間リバビリン併用反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-450-8、4.2.3.2-450-10）

SD ラット（各群雌雄各 10 例）に PTV/RTV/リバビリンとして各々 450/50/0、0/0/60、0/45/60、

<sup>54)</sup> 投与 1 日目及び 2 日目は 600/15mg/kg で投与されたが、投与液に析出物が認められたため、投与 3 日目以降は PTV の投与量は 520mg/kg に減量し、RTV と併用投与された。

100/15/60 及び 450/45/60mg/kg/日を 4 週間、又は PTV/RTV/リバビリンとして 450/45/0、100/15/60 及び 450/45/60mg/kg/日を 3 カ月間経口投与する試験が実施された。RTV を含む投与群では肝臓重量及び甲状腺重量の増加、並びに肝細胞及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、リバビリンを含む投与群では赤血球系パラメータの減少、胸腺重量の減少及び胸腺（皮質/髓質）におけるリンパ球数の減少が認められた。PTV の併用投与による上記所見の増悪や新たな毒性所見は認められなかった。

#### ⑦ イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2-450-13）

ビーグル犬（各群雌雄各 5 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、5/5、10/5 及び 20/10mg/kg/日を 4 週間経口投与する試験（最終投与後 1 カ月間休薬による回復性評価を含む）が実施された。20/10mg/kg 群では嘔吐及び異常便（軟便、下痢等）の発現頻度増加、並びに胆嚢における上皮の変性（軽微）及び粘膜固有層における浮腫（軽微）が認められた。休薬群でこれらの所見は認められなかった。胆嚢で認められた所見については、軽微かつ限局的で回復性も認められたこと、嘔吐及び異常便（軟便、下痢等）については、体重への影響及び消化管における病理組織学的所見が認められなかつたことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、RTV 併用投与時の PTV の無毒性量は 20mg/kg/日と判断された。

#### ⑧ イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-450-14）

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、5/5 及び 10/5mg/kg/日、並びに 20/10mg/kg 及び 40/20mg/kg/日（20/10mg/kg×2 回/日）を 3 カ月間経口投与する試験が実施された。10/5mg/kg 以上の群で流涎、20/10mg/kg 以上の群で嘔吐及び異常便（軟便、下痢等）の発現頻度増加、赤血球系パラメータの減少、40/20mg/kg 群で血清中 ALP の増加が認められた。嘔吐及び異常便（軟便、下痢等）と関連する体重への影響は認められず、赤血球系パラメータの減少は軽度であったこと、及び ALP の増加は関連する病理組織学的所見が認められなかつたことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。また、流涎については脳内移行性が低いことが予測され（4.2.2.2-7）、PTV は各種受容体に対する結合/阻害は認められないことから（4.2.1.2-1）、神経系への影響を介して発現した可能性は低く、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、RTV 併用投与時の PTV の無毒性量は 40mg/kg/日と判断された。

#### ⑨ イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2-450-15）

ビーグル犬（溶媒及び 80/20mg/kg 群：各群雌雄各 6 例、5/5 及び 20/10mg/kg 群：各群雌雄各 4 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）、5/5 及び 20/10mg/kg/日又は 80/20mg/kg/日（40/10mg/kg×2 回/日）を 9 カ月間経口投与する試験（最終投与後 1 カ月間休薬による回復性評価を含む）が実施された。20/10mg/kg 以上の群で流涎、嘔吐及び異常便（軟便、下痢等）の発現頻度増加、肝臓重量の増加、並びに十二指腸及び空腸における絨毛先端部の空胞化（軽微から中等度<sup>55)</sup>）、80/20mg/kg 群で摂餌量の減少、血小板数の増加、胆嚢における上皮細胞の壊死及び浮腫（軽微）、肝臓における類洞細胞の空胞化（軽度）、並びに腎臓における尿細管上皮の空胞化（軽微から軽度）が認められた。休薬群では肝臓における類洞細胞、腎尿細管、十二指腸及び空腸上皮における空胞化が継続して認められたが、腎尿細管、十二指腸及び空腸上皮における空胞化は軽微所見のみであったことから回

<sup>55)</sup> 中等度の空胞化は 80/20mg/kg 群のみで認められた。

復傾向が認められた。胆嚢で認められた所見は軽微所見のみで回復性が認められたこと、肝臓、腎臓及び小腸で認められた空胞化は傷害性変化ではなく、血液学的、血液生化学的検査値等への影響も認められなかつたことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。また、肝臓重量の増加はRTV単独投与でも認められている（4.3.4-13 及び 4.3.4-14）ことから、RTV投与に起因する変化であると申請者は説明している。以上より、RTV併用投与時のPTVの無毒性量は80mg/kg/日と判断された。

## 2) OBV

### ① マウス 4週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-3）

CD-1マウス（各群雌雄各13例）にOBVを雄には0（溶媒）、1、5、20及び60mg/kg/日、雌には0（溶媒）、2、10、40及び120mg/kg/日として4週間経口投与する試験が実施された。異常所見は認められず、無毒性量は雄で60mg/kg/日、雌で120mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量投与時における血漿中暴露量は雌雄で同様であった。

### ② 野生型 TgHras マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-4）

野生型 TgHras マウス（各群雌雄各12例）にOBVを雄には0（溶媒<sup>56)</sup>）、5、25及び150<sup>57)</sup> mg/kg/日、雌には0（溶媒<sup>56)</sup>）、10、50及び150<sup>57)</sup> mg/kg/日として4週間経口投与する試験が実施された。異常は認められず、無毒性量は150mg/kg/日と判断された。

### ③ マウス 3カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-5）

CD-1マウス（各群雌雄各16例）にOBVを雄には0（溶媒）、2.5、20及び400mg/kg/日、雌には0（溶媒）、5、40及び400mg/kg/日として3カ月間経口投与する試験が実施された。400mg/kg群の雌では膣上皮の粘液化の発現頻度増加が認められた。当該所見は同様の暴露量下におけるマウス6カ月間反復経口投与毒性試験<sup>58)</sup>（4.2.3.2-267-6）では認められず、他の雌性生殖器（子宮及び卵巣）への影響は認められないこと及び自然発生性の変化としても報告されていることから<sup>59)</sup>、OBVに起因する可能性は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は400mg/kg/日と判断された。

### ④ マウス 6カ月間反復経口投与毒性試験及び1カ月間回復性試験（4.2.3.2-267-6）

CD-1マウス（各群雌雄各20例）にOBVを雄には0（溶媒）、5、20及び200mg/kg/日、雌には0（溶媒）、10、40及び200mg/kg/日として6カ月間経口投与する試験（最終投与後1カ月間休薬による回復性評価を含む）が実施された。10mg/kg以上の雌及び200mg/kg群で体重増加抑制又は抑制傾向が認められたが、投与終了時における体重は対照群と比較して約4%程度の軽度な低値であり、一般状態等への影響も認められなかつたことから、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200mg/kg/日と判断された。

<sup>56)</sup> Phosal 53 MCT:PEG-400:Poloxamer 124:Cremophor RH40 混合液（重量比 4:2:2:2）

<sup>57)</sup> 野生型 TgHras マウス 5 日間経口投与試験（4.2.3.2-1）において 150、200、300mg/kg 投与時の血漿中暴露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ) は同様であり、飽和が認められている。

<sup>58)</sup> マウス 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（4.2.3.2-267-6）の 200mg/kg 群の雌における投与 84 日の血漿中暴露量 ( $AUC_{0-24h}$  : 47.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) はマウス 3 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-5）の 400mg/kg 群の雌における投与 91 日の血漿中暴露量 ( $AUC_{0-24h}$  : 37.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) と同様であった。

<sup>59)</sup> Westwood FR et al, *Toxicol Pathol*, 36: 375-384, 2008

##### ⑤ ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-8）

SD ラット（各群雌雄各 12 例）に OBV を 0（溶媒<sup>56)</sup>）、10、30 及び 300mg/kg/日として 3 カ月間経口投与する試験が実施された。10mg/kg 以上の群では血清中 TG の低値傾向が認められたが、関連する病理組織学的所見は認められず毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。

##### ⑥ イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-10）

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に OBV を 0（溶媒）、2、10 及び 60mg/kg/日として 4 週間経口投与する試験が実施された。異常所見は認められず、無毒性量は 60mg/kg/日と判断された。

##### ⑦ イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-11）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に OBV を 0（溶媒）、2、10 及び 100mg/kg/日として 3 カ月間経口投与する試験が実施された。100mg/kg 群では空腸絨毛における乳び腔の拡張（軽微から軽度）が認められた。この所見は限局性で傷害性変化は認められないこと、便性状や臨床検査値等への影響も認められないこと、及び 6 カ月間投与終了時に同様の所見は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

##### ⑧ イヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-267-12）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に OBV を 0（溶媒）、4、20 及び 100mg/kg/日として 6 カ月間経口投与する試験が実施された。20mg/kg 以上の群では十二指腸/又は空腸絨毛における空胞化（軽微から軽度）が認められた。この所見に伴う傷害性変化や、用量の増加に伴う所見の発現頻度増加又は程度の増大は認められず、便性状や臨床検査値等への影響も認められなかったことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

#### (3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-450-1、4.2.3.3.1-450-2、4.2.3.3.2-450-1、4.2.3.3.2-450-2（参考）、4.2.3.3.1-267-1、4.2.3.3.1-267-2、4.2.3.3.2-267-1）

PTV 及び OBV について、細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、「Ames 試験」）、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（以下、「染色体異常試験」）及びラット小核試験が実施され、PTV について、ラットコメットアッセイ試験が実施された。PTV の染色体異常試験では、代謝活性化系存在下/非存在下の短時間処理時に構造異常細胞の増加が認められた。一方、PTV のラット小核試験及びラットコメットアッセイ試験は陰性であり、PTV が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。<sup>60)</sup> OBV はいずれの試験も陰性であった。以上より、本剤が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

#### (4) がん原性試験

PTV について、ヘミ接合体 TgHras マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験及びラット 2 年間経口投与がん原性試験が実施され、腫瘍性病変は認められなかった。また、OBV について、ヘミ接合

<sup>56)</sup> RTV の各遺伝毒性試験はいずれも陰性であった（4.3.2-1、4.3.4-2、4.3.4-3 及び 4.3.4-4）。

体 TgHras マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験及びラット 2 年間経口投与がん原性試験が実施され腫瘍性病変は認められなかった。PTV/RTV の無発がん量 (TgHras マウス : 300/30mg/kg/日、ラット 300/30mg/kg/日) 及び OBV の無発がん量 (TgHras マウス : 150mg/kg/日、ラット : 30mg/kg/日) における血漿中暴露量 ( $AUC_{0-24hr}$ ) は臨床推奨用量 (PTV/RTV/OBV として各々 150/100/25mg/日) における血漿中暴露量<sup>53)</sup> と比較して、PTV について 14 倍 (マウス) 及び 2.7 倍 (ラット) 、OBV について 24 倍 (マウス) 及び 15 倍 (ラット) であった。

## 1) PTV

### ① ヘミ接合体 TgHras マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2-450-1)

ヘミ接合体 TgHras マウス (対照群及び PTV/RTV 群 : 各群雌雄各 35 例、陽性対照群<sup>61)</sup> : 雌雄各 15 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒単独又は水単独) 、 6/30、 60/30 及び 300/30mg/kg/日を 6 カ月間経口投与する試験が実施された。生存率、体重、摂餌量及び一般状態への影響並びに腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、60/30mg/kg 以上の群で胆嚢における上皮の肥大/過形成 (軽微から中等度) 及び亜急性/慢性炎症 (軽微から軽度) 、 300/30mg/kg 群では胆嚢におけるびらん/潰瘍 (軽度) が認められた。

### ② ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-450-1)

SD ラット (各群雌雄各 80 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒単独又は水単独) 、 6/30、 60/30 及び 300/30mg/kg/日を 2 年間経口投与する試験<sup>62)</sup> が実施された。生存率、摂餌量及び一般状態への影響は認められず、6/30mg/kg 以上の雄及び 60/30mg/kg 以上の雌で体重増加抑制傾向が認められた。腫瘍性病変は認められず、非腫瘍性病変として 6/30mg/kg 以上の群で、多核肝細胞及び慢性進行性腎症の発現頻度增加と程度の重症化傾向が認められた。多核肝細胞及び慢性進行性腎症の発現頻度增加は RTV 単独投与時にも認められ<sup>63)</sup> 、発現頻度と PTV 投与量との関連は認められないことから、RTV 投与に起因する所見であると申請者は説明している。

## 2) OBV

### ① ヘミ接合体 TgHras マウスを用いた 6 カ月間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2-267-1)

ヘミ接合体 TgHras マウス (対照群及び OBV 投与群 : 各群雌雄各 25 例、陽性対照群<sup>61)</sup> : 雌雄各 15 例) に OBV を雄には 0 (溶媒単独<sup>56)</sup> 又は水単独) 、 2.5、 10 及び 150mg/kg/日、 雌には 0 (溶媒単独<sup>56)</sup> 又は水単独) 、 5、 20 及び 150mg/kg/日として 6 カ月間経口投与する試験が実施された。生存率、体重、摂餌量及び一般状態への影響並びに腫瘍性病変は認められなかった。

### ② ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-267-1)

SD ラット (各群雌雄各 65 例) に OBV として各々 0 (溶媒単独又は水単独) 、 3、 10 及び 30mg/kg/

<sup>61)</sup> 陽性対照群には N-ニトロゾ-N-メチルウレアが投与初日に単回腹腔内投与された。

<sup>62)</sup> 溶媒対照群は 2 群設定された。雌では投与 693 日における飲水投与群が 20 例となつたため、全群で投与を終了された。

<sup>63)</sup> TWO-YEAR DIETARY CARCINOGENICITY STUDY OF ABBOTT-84538 IN RATS / R&D1981136 - Study No. TA95-297

日を 2 年間経口投与する試験<sup>64)</sup> が実施された。体重、摂餌量及び一般状態への影響は認められず、雌では 3mg/kg/日以上の群で生存率の低下が認められた。主な死因は下垂体腫瘍であり、OBV 群では死因となる下垂体腫瘍の発生率に増加傾向 [水単独群 : 25/65 例 (38%)、溶媒単独群 : 49/130 例 (38%)、3 mg/kg/日群 : 33/65 例 (51%)、10mg/kg/日群 : 32/65 例 (49%) 及び 30mg/kg/日群 : 37/65 例 (57%) ] が認められた。30mg/kg/日群の雌の死因となる下垂体腫瘍の発生率は、試験実施施設における死因となる下垂体腫瘍発生率の背景データ<sup>65)</sup> (18~50%) を上回るもの、下垂体腫瘍は同系統の雌性ラットで一般的に認められ<sup>66)</sup>、死因となる下垂体腫瘍の発生率が 60%程度とする報告もあり<sup>67)</sup>、対照群と OBV 群では下垂体腫瘍の大きさ、形態、死亡時期等に差は認められないことから、偶発的な変化であると申請者は説明している。その他の腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかった。

## (5) 生殖発生毒性試験

PTV 及び OBV について、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (PTV : ラット、OBV : マウス)、胚・胎児発生に関する試験 (PTV : ラット及びマウス<sup>68)</sup>、OBV : マウス及びウサギ)、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 (PTV : ラット、OBV : マウス) が実施された。いずれの試験においても生殖能、初期胚発生、胚・胎児発生、出生後の発達等に影響は認められなかつた。なお、PTV をラットに投与した試験で雌雄親動物及び母動物で流涎が認められたが、反復投与毒性試験で同一の所見は認められないこと、PTV の脳内移行性は低いこと (4.2.2.2-7) 及び各種受容体の結合阻害活性は認められていないこと (4.2.1.3-1) を踏まえると神経系への影響を介して発現した可能性は低く、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。RTV 併用投与時の胚・胎児発生に対する PTV としての無毒性量 (マウス : 300mg/kg/日、ラット : 450mg/kg/日) 及び OBV としての無毒性量 (マウス : 150mg/kg/日、ウサギ : 60mg/kg/日) における血漿中暴露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は、臨床推奨用量 (PTV/RTV/OBV として 150/100/25mg/日) における血漿中暴露量<sup>53)</sup> と比較して PTV について 35 倍 (マウス) 及び 3.0 倍 (ラット)、OBV について 26 倍 (マウス) 及び 3.8 倍 (ウサギ) であった。

### 1) PTV

#### ① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-450-1)

SD ラット (各群雌雄各 25 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒)、6/30、60/30 及び 300/30mg/kg/日を雄には交配前 28 日から交配期間中及び剖検日の前日まで (59 日間)、雌には交配前 15 日から交配期間中及び妊娠 7 日まで (23 から 37 日間) 経口投与する試験が実施された。雌親動物では 60/30mg/kg 以上、雄親動物では 300/30mg/kg 群で流涎の発現頻度増加が認められた。生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかつた。以上より、RTV 併用投与時の PTV としての無毒性量は

<sup>64)</sup> 溶媒対照群は 2 群設定された。雄では 30mg/kg/日群で投与 644 日に生存例数が 15 例となつたため同群の投与が中止された。また、溶媒単独群、3mg/kg/日群及び 10mg/kg/日群で投与 681 日～693 日の生存例数が 15 例以下となつたため投与 693 日に全群で投与を終了された。雌では 3mg/kg/日群及び 30mg/kg/日群で投与 626 日及び 603 日の生存例数が 15 例となつたため同群の投与が中止された。また、10mg/kg/日群について投与 644 日の生存例数が 15 例以下となつたため全群で投与を終了された。そのため、投与期間は雄で 92～99 週間、雌で 87～92 週間であった。

<sup>65)</sup> 試験実施施設で 2009 年から 2014 年に SD ラットを用いて実施されたがん原性試験 (20 試験、26 群) のデータ

<sup>66)</sup> Giknis MLA et al, Compilation of spontaneous neoplastic lesions and survival in CrI:CD®(SD) rats from control groups. Charles River Laboratories, 2004

<sup>67)</sup> Molon-Noblot S et al, *Toxicol Pathol*, 31: 310-320, 2003

<sup>68)</sup> PTV について、ウサギで十分な暴露量が得られないこと及び溶媒に対する感受性が高いと考えられたことから、非げっ歯類を用いる胚・胎児発生試験は実施されなかつた。

雌雄親動物の一般状態及び生殖機能並びに初期胚発生に対して 300mg/kg/日と判断された。

## ② 胚・胎児発生に関する試験

### i) マウス胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-450-2)

妊娠 CD-1 マウス (各群 25 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒)、30/30、100/30 及び 300/30mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、RTV 併用投与時の PTV としての無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 300mg/kg/日と判断された。

### ii) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-450-4)

妊娠 SD ラット (各群 25 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒)、30/15、100/15 及び 450/45mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与する試験が実施された。母動物では 100/15mg/kg 以上の群で口及び鼻周囲の赤色汚れが認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。口及び鼻周囲の赤色汚れは一過性であり、ラットでストレス負荷時に認められるハーダー腺からの分泌物である可能性が高く<sup>69)</sup>、病理組織学検査において出血を示唆する所見も認められなかつたことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。以上より、RTV 併用投与時の PTV としての無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 450mg/kg/日と判断された。

## ③ 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 (4.2.3.5.3-450-1)

妊娠 SD ラット (各群 25 例) に PTV/RTV として各々 0/0 (溶媒)、6/30、30/30 及び 300/30mg/kg/日を妊娠 7 日から分娩後 20 日目まで経口投与する試験が実施された。母動物では 30/30mg/kg 群で流涎、300/30mg/kg 群では腹部被毛の汚れが認められた。出生児 (F<sub>1</sub>) 及び胎児 (F<sub>2</sub>) への影響は認められなかつた。以上より、RTV 併用投与時の PTV としての無毒性量は、母動物及び雌雄出生児 (F<sub>1</sub>) に対して 300mg/kg/日と判断された。

## 2) OBV

### ① マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-267-1)

CD-1 マウス (各群雌雄各 30 例) に OBV を雄には 0 (溶媒)、5、20 及び 200mg/kg/日として交配前 14 日から交配期間中及び剖検日の前日まで (43 日間)、雌には 0 (溶媒)、10、40 及び 200mg/kg/日として交配前 14 日から交配期間中及び妊娠 6 日まで (21 から 34 日間) 経口投与する試験が実施された。雄親動物では 20mg/kg 以上の群で前立腺重量の増加、200mg/kg 群で精嚢重量の増加が認められた。雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかつた。前立腺及び精嚢重量の増加について、生殖機能への影響は認められず、試験実施施設における背景値の範囲内であることから、OBV 投与に起因する可能性は低く、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は雌雄親動物及び初期胚発生に対して 200mg/kg/日と判断された。

<sup>69)</sup> Taradach C et al, *Crit Rev Toxicol*, 12: 121-147, 1984; Harkness JE et al, *Lab Anim Sci*, 30: 841-848, 1984

## ② 胚・胎児発生に関する試験

### i) マウス胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-267-1、4.2.3.5.2-267-2）

妊娠 CD-1 マウス（各群 10 例）に OBV を 0（溶媒）、15、50、150 及び 500mg/kg/日として妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与する予備試験において、母動物における最大血漿中暴露量（C<sub>max</sub> 及び AUC）は 150mg/kg 群で得られたことから、本試験として、妊娠 CD-1 マウス（各群 25 例）に OBV を 0（溶媒）、15、50 及び 150mg/kg/日として妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 150mg/kg/日と判断された。

### ii) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-267-3、4.2.3.5.2-267-4）

妊娠 NZW ウサギ（各群 7 例）に OBV を 0（溶媒<sup>56)</sup>）、10、60 及び 150mg/kg/日として妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与する予備試験において、母動物における最大血漿中暴露量（C<sub>max</sub> 及び AUC）は 60mg/kg 群で得られたことから、本試験として、妊娠 NZW ウサギ（各群 23 例）に OBV を 0（溶媒<sup>56)</sup>）、10 及び 60mg/kg/日として妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 60mg/kg/日と判断された。

## ③ マウス出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-267-1）

妊娠 CD-1 マウス（各群 25 例）に OBV を 0（溶媒）、10、40 及び 200mg/kg/日として妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び出生児（F<sub>1</sub>）への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び出生児（F<sub>1</sub>）に対して 200mg/kg/日と判断された。

## (6) その他の毒性試験

### 1) PTV

#### 不純物の毒性試験

##### i) ラット 4 週間経口投与毒性試験（4.2.3.7.6-450-1）

SD ラット（各群雌雄各 15 例）に PTV/RTV として各々 0/0（溶媒）及び 300/30mg/kg/日（不純物添加<sup>70)</sup> 又は未添加）を 4 週間経口投与する試験が実施された。300/30mg/kg 群の毒性プロファイル<sup>71)</sup>に不純物添加による影響は認められなかった。添加された不純物含量及び実生産における各不純物の規格値を踏まえると、本剤の臨床推奨用量投与時に含まれる可能性のある不純物について、安全性上の懸念はないと判断された。

##### ii) 遺伝毒性試験（4.2.3.7.6-450-2～4）

PTV の不純物のうち、構造活性関連に警告構造が認められた不純物（A\*、B\* 及び C\*）について Ames 試験が実施され、陰性と判断された。「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001

<sup>70)</sup> 製造工程で合成される可能性のある不純物（D\*、E\*、F\*、G\*、H\*、I\*、J\*、K\*、L\*、M\* 及び N\*）が各々 ■～■% 添加された。

<sup>71)</sup> 不純物添加群、未添加群ともに小腸における空胞化が認められたものの、軽微から軽度であり、不純物の添加によって増悪は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。

号、以下、「ICH Q3A ガイドライン」) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号、以下、「ICH Q3B ガイドライン」) で定められる安全性確認の閾値を超える規格値が設定されている不純物については、想定される摂取量が 1mg/日未満であること、及び「Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk」<sup>72)</sup> (以下、「ICH M7 ガイドライン (Step4)」) で推奨されている構造活性相関の検討により、警告構造が認められなかつたことを踏まえて遺伝毒性の懸念はないと判断された。

## 2) OBV

### ① 代謝物の毒性試験

ヒトで主要な代謝物である m29 (アセトフェノンジアニリン体) 及び m36 (*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン体) について反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験が実施された。反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験で異常所見は認められず、遺伝毒性は陰性であった。m29 の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量 (一般毒性 : 3.5 又は 3mg/kg/日 (雄又は雌)、胚・胎児発生 : 4.5mg/kg/日) 並びに m36 の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量 (6mg/kg/日) の血漿中暴露量 (AUC<sub>0-24hr</sub>) は、臨床推奨用量 (PTV/RTV/OBV として 150/100/25mg/日) における血漿中暴露量<sup>73)</sup> と比較して、一般毒性に対して 25 倍 (m29) 及び 38 倍 (m36) 並びに胚・胎児発生に対して 25 倍 (m29) 及び 27 倍 (m36) であった。

#### i ) m29 に関するマウス 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.7.5-267-1)

CD-1 マウス (対照及び高用量群 : 各群雌雄各 16 例、低用量及び中用量群 : 各群雌雄各 11 例) に m29 を雄には 0 (溶媒<sup>74)</sup> ) 、1、2 及び 3.5mg/kg/日、雌には 0 (溶媒<sup>74)</sup> ) 、1、2 及び 3mg/kg/日として 4 週間経口投与する試験が実施された (小核誘発性評価及び 4 週間休薬による回復性評価を含む<sup>75)</sup> )。異常及び小核誘発性は認められなかった。以上より、無毒性量は雄で 3.5mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日と判断された。

#### ii ) m36 に関するマウス 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.7.5-267-2)

CD-1 マウス (対照及び高用量群 : 各群雌雄各 15 例、低用量及び中用量群 : 各群雌雄各 10 例) に m36 を 0 (溶媒<sup>74)</sup> ) 、1.5、3 及び 6mg/kg/日として 4 週間経口投与する試験が実施された (小核誘発性評価及び 4 週間休薬による回復性評価を含む<sup>75)</sup> )。異常所見及び小核誘発性は認められなかった。以上より、無毒性量は 6mg/kg/日と判断された。

#### iii) 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.5-267-3、4.2.3.7.5-267-4)

m27 及び m36 について、Ames 試験及び染色体異常試験が実施された。m36 の染色体異常試験では、代謝活性化系存在下 3 時間処理時に 400μg/mL で構造異常細胞の軽度な増加 (3.5%) が認められたが、試験実施施設における背景値の上限 (2.5%) をわずかに上回る程度であり、再現性も認め

<sup>72)</sup> [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf) <2015 年 1 月>

<sup>73)</sup> M■-394 試験における血漿中暴露量 (AUC<sub>0-24hr</sub> : m29 について 0.669μg·hr/mL、m36 について 0.442μg·hr/mL) との比較。

<sup>74)</sup> HPMC-AS:Copovidone (質量比として 29.4 : 70.6) リン酸ナトリウム緩衝混合液

<sup>75)</sup> 投与期間終了時に投与による影響が認められなかつたことから、回復群の病理組織学的検査は実施されなかつた。

られなかつたことから、生物学的意義は低く、陰性と判断された。その他の試験についても陰性であり、m27 及び m36 は遺伝毒性を有さないと判断された。

#### iv) m29 に関するマウス胚・胎児発生毒性試験 (4.2.3.7.5-267-6)

妊娠 CD-1 マウス（対照群：50 例、m27 投与群：各群 30 例）に m29 を 0（溶媒）1、2.5 及び 4.5mg/kg/日として妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められず、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 4.5mg/kg/日と判断された。

#### v) m36 に関するマウス胚・胎児発生毒性試験 (4.2.3.7.5-267-7)

妊娠 CD-1 マウス（対照群：55 例、m36 投与群：各群 30 例<sup>76)</sup>）に m36 を 0（溶媒）1.5、3 及び 6mg/kg/日として妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められず、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 6mg/kg/日と判断された。

### ② 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-267-1)

ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインで定められる安全性確認の閾値を超えて規格が設定されている不純物について、SD ラット（各群雌雄各 10 例）に OBV を 0 及び 200mg/kg/日（不純物添加<sup>77)</sup> 又は未添加）として 4 週間経口投与する試験が実施された。200mg/kg 群の毒性プロファイルに不純物添加による影響は認められなかつた。添加された不純物含量及び実生産における各不純物の規格値を踏まえると、臨床用量投与時に含まれる可能性のある不純物について、一般毒性に関する安全性上の懸念はないと判断された。なお、これらの不純物は想定される摂取量が 1mg/日未満であること、及び ICH M7 ガイドライン（Step4）<sup>72)</sup> で推奨されている構造活性相関の検討により、警告構造が認められなかつたことを踏まえて、遺伝毒性の懸念はないと申請者は説明している。

### ③ 光毒性試験 (4.2.3.7.7-267-2)

雌性 SKH1 ヘアレスマウス（各群 6 例）に OBV を 0（溶媒）及び 200mg/kg/日として 3 日間経口投与又は陽性対照物質である 8-メトキシソラレン 50mg/kg を単回経口投与し、紫外線を照射<sup>78)</sup>し、照射後の皮膚反応を確認する試験が実施された。OBV 投与群において一般状態、体重及び皮膚への影響は認められず、OBV は光毒性を有さないと判断された。

### 3) 併用投与毒性試験 (4.2.3.7.7-267-1)

CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）に PTV/RTV/OBV として各々 0/0/0（溶媒<sup>79)</sup>）及び 30/20/2mg/kg/日を 4 週間経口投与する試験が実施された。併用投与による毒性は認められず、otoxicological懸念は低いと判断された。

<sup>76)</sup> 低用量群では妊娠率が低かつたため、追加で 6 例（計 36 例）に被験物質を投与することとされた。

<sup>77)</sup> 不純物添加群では約 ■% の不純物 O\* を含む群並びに約 ■% の不純物 P\*、不純物 Q\* 及び 不純物 R\* を含む群が設定された。

<sup>78)</sup> 溶媒対照群及び 200mg/kg 群では投与 3 日目における投与約 6 時間後に、陽性対照群では投与約 1 時間後に 0.5MED（最小紅斑発現量）の UVR が約 30 分間照射された。

<sup>79)</sup> 本剤に含有される添加剤（copovidone:コハク酸 d-α-トコフェロールポリエチレングリコール:sorbitan monolaurate:lauroglycol FCC:colloidal silicon dioxide を質量比として 89.8:4.5:3.5:1.1:1.1 で含有）を 0.1% Medical Antiform C で調整した溶液

## <審査の概略>

### (1) 胆囊への影響について

機構は、PTV/RTV 投与時に認められた胆囊への影響（びらん/潰瘍、炎症、上皮肥大/過形成等）について、ヒトにおける安全性上の懸念の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

胆囊への影響については、マウスでは 6 カ月間反復投与時にびらん/潰瘍、炎症及び上皮肥大/過形成が認められ、イヌでは 4 週間及び 9 カ月間反復投与時に上皮の変性/壊死及び粘膜固有層の浮腫が認められた。これらの所見の発現機序は不明であるが、PTV 及びその代謝物は胆汁中に排泄されることから、これらの局所的な影響に起因する可能性はあると考える。胆囊への影響に関する安全域はマウスで約 1.7 倍、イヌでは約 14 倍以上であり、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められている。マウスで認められた上皮肥大/過形成病変は TgHras マウスのがん原性試験で腫瘍性病変への進展は認められず、可逆的な変化であると考えられた。また、イヌで認められた上皮変性/壊死及び粘膜固有層の浮腫は限局的かつ軽微であり、イヌでは層構造への影響が認められなかつたことから、毒性学的意義の低い所見であると判断した。これらの所見は臨床で直接的にモニターすることはできないが、症状、臨床検査（血清中  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、ALP、ビリルビン等）等から、胆道系に関する異常発現は総合的に判断可能と考える。なお、PTV/RTV 及び OBV を併用投与した臨床試験〔日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験（M■-536 試験）及び第Ⅲ相試験（M13-004 試験）〕において、一過性のビリルビン値上昇が認められたものの、血清中 ALP 等の上昇は認められなかつた。以上より、マウス及びイヌで認められた胆囊への影響が、ヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

マウス及びイヌで認められた胆囊への影響について、発現機序は検討されておらず、マウスで認められた胆囊の所見については十分な安全域があるとは判断できないことから、特にマウスで認められた所見（びらん/潰瘍、炎症、上皮肥大/過形成等）がヒトで発現する可能性は否定できない。一方、現時点で想定されている臨床投与期間が 12 週間であること、マウスで認められた所見は 3 カ月間投与試験では認められず、6 カ月間投与試験のみで認められた所見であること及び休薬による回復性が認められることを踏まえると、毒性学的観点からは、これらの所見がヒトで重大な安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。なお、臨床試験で認められたビリルビン値の上昇についての審査内容は、「4. 臨床に関する資料、（並）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (3) 安全性について、3) 肝機能障害について」の項に記載する。

### (2) 消化管への影響について

機構は、イヌでは PTV 及び OBV 投与時に小腸上皮における空胞化（4.2.3.2-450-15 及び 4.2.3.2-267-15）が認められていることから、所見の発現機序、回復性及び臨床試験での関連する有害事象の発現の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PTV 投与時にイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験では、小腸上皮において軽微から中等度の空胞化が認められ、OBV 投与時にイヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験では、小腸上皮における軽微から軽度の空胞化が認められた。PTV 投与時に小腸で認められた空胞については、特殊染色の結果から空胞の

本態は脂質であることが確認されたが、OBV 投与時に認められた空胞の本態は検討されていない。各被験物質投与時に認められた空胞の発現機序については不明であるが、消化管上皮における傷害性変化や臨床検査値の異常等は認められなかった。PTV 投与時には、異常便（軟便、下痢等）の発現頻度増加が認められたが、各個体の軟便頻度と空胞化の病理所見との関連は認められず、異常便（軟便、下痢等）に伴う体重增加抑制も認められなかった。回復性について、PTV 投与時に認められた空胞化については、1 カ月休薬後に回復傾向が認められている。OBV 投与時には休薬期間を設けた回復性の検討を行っていないが、所見の程度は軽度であり、組織構造が維持されていること及び炎症等は認められていないことから、回復性の予測される変化であると考える。以上より、小腸上皮における空胞化の毒性的意義は低いと考える。なお、空胞化の所見に関する安全域は、PTV では 4.2 倍、OBV では 4.9 倍であった。また、臨床試験において、消化管に関連した重篤な有害事象は認められず有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して同程度であった。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

パリタプレビル水和物（以下、「PTV」）及びオムビタスピル水和物（以下、「OBV」）の投与量及び血漿中濃度は全てパリタプレビル（無水物）及びオムビタスピル（無水物）としての量で示している。

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

PTV の臨床開発においては 2 種類の製剤（製剤 1 及び 2）<sup>80)</sup> が使用され、その後、PTV とリトナビル（以下、「RTV」）との配合剤（製剤 3）が開発された。OBV の臨床開発においては 4 種類の製剤（製剤 4～7）<sup>81)</sup> が使用された。PTV/RTV/OBV 配合錠は [REDACTED] 錠（製剤 8）の開発後に、[REDACTED] 錠（製剤 9。以下、「本剤」）が開発された<sup>82)</sup>。本項においては、製造販売用製剤とされた本剤に関する生物薬剤学試験〔相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）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。ヒト血漿中及び尿中の PTV、RTV 及び OBV の濃度測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法〔定量下限（以下、「LLOQ」）PTV : 0.5～10.2ng/mL、RTV : 4.73

<sup>80)</sup> 製剤 1 : PTV [REDACTED] カプセル、製剤 2 : PTV [REDACTED] 錠。RTV 併用時の RTV 製剤としては、RTV [REDACTED] カプセルが使用された。

<sup>81)</sup> 製剤 4 : OBV [REDACTED] 錠、製剤 5 : OBV [REDACTED] 錠、製剤 6 : OBV [REDACTED] 錠、製剤 7 : OBV [REDACTED] 製剤

<sup>82)</sup> 相対的 BA 試験（M[REDACTED]-797、M[REDACTED]-115、M[REDACTED]-647、M[REDACTED]-683 及び M[REDACTED]-505 試験）の結果から、①臨床薬理試験で使用された 4 種類の PTV 含有製剤（製剤 1～3 及び 9）における PTV の BA について、製剤 1、3 及び 9 は概ね同程度であり、製剤 2 は他の 3 製剤と比較して低値を示すこと、②RTV [REDACTED] カプセル、製剤 3 及び 9 における RTV の BA について、3 製剤で概ね同程度であったこと、③臨床薬理試験で使用された 4 種類の OBV 含有製剤（製剤 4～6 及び 9）における OBV の BA について、製剤 5、6 及び 9 は概ね同程度であり、製剤 4 は他の 3 製剤と比較して低値を示したことを、申請者は説明している。  
なお、各製剤が用いられた主な臨床試験は、以下のとおりである。

製剤 1 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-749、M[REDACTED]-384 及び M[REDACTED]-603 試験）。製剤 2 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-196、M[REDACTED]-198、M[REDACTED]-200、M[REDACTED]-201、M[REDACTED]-215、M[REDACTED]-221、M[REDACTED]-680、M[REDACTED]-688、M[REDACTED]-997、M[REDACTED]-100、M[REDACTED]-103、M[REDACTED]-104、M[REDACTED]-392、M[REDACTED]-491、M[REDACTED]-492、M[REDACTED]-505、M[REDACTED]-506 及び M[REDACTED]-783 試験）、第 II 相試験（M[REDACTED]-536 試験）。製剤 3 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-193、M[REDACTED]-394、M[REDACTED]-782 及び M[REDACTED]-013 試験）。製剤 4 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-116 試験）。製剤 5 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-116、M[REDACTED]-181、M[REDACTED]-215 及び M[REDACTED]-221 試験）。製剤 6 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-193、M[REDACTED]-198、M[REDACTED]-200、M[REDACTED]-201、M[REDACTED]-680、M[REDACTED]-997、M[REDACTED]-100、M[REDACTED]-103、M[REDACTED]-392、M[REDACTED]-394、M[REDACTED]-491、M[REDACTED]-492、M[REDACTED]-505、M[REDACTED]-506、M[REDACTED]-782、M[REDACTED]-783 及び M[REDACTED]-013 試験）、第 II 相試験（M[REDACTED]-536 試験）。製剤 9 : 第 I 相試験（M[REDACTED]-189、M[REDACTED]-199、M[REDACTED]-202、M[REDACTED]-204、M[REDACTED]-205、M[REDACTED]-997、M[REDACTED]-100、M[REDACTED]-505、M[REDACTED]-771、M[REDACTED]-027、M[REDACTED]-229、M[REDACTED]-247、M[REDACTED]-324 及び M[REDACTED]-325 試験）及び第 III 相試験（M13-004 試験）。

～10.2ng/mL、及びOBV：0.1～1.72ng/mL] が用いられた。

### (1) 相対的 BA 試験 (5.3.3.3-4 : M■-505 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康被験者〔薬物動態（以下、「PK」）評価例数：24例〕を対象に、製剤2（PTV 50mg錠2錠又は3錠）、既承認RTV製剤及び製剤6（OBV 12.5mg錠）の単回併用投与（以下、「3剤併用投与」）時に対する本剤（PTV/RTV/OBV：50/50/12.5mg錠2錠又は75/50/12.5mg錠2錠）の単回経口投与時の相対的BAが検討された<sup>83)</sup>。結果は表21のとおりであり、本剤投与時の最高血漿中濃度（以下、「C<sub>max</sub>」）及び投与開始から無限時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積（以下、「AUC<sub>inf</sub>」）は、3剤併用投与時と比較して、PTVでは同程度又は高値傾向を示し、RTV及びOBVでは3剤併用投与時と概ね同程度であった。

表21 3剤併用投与時に対する本剤投与時の各有効成分のPKパラメータの最小二乗平均の比

PTV/RTV/OBV 投与量 (mg)	例数		最小二乗平均の比 [90%信頼区間]	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
100/100/25	22	PTV	1.30 [1.01, 1.69]	1.08 [0.89, 1.30]
		RTV	1.16 [0.99, 1.37]	0.99 [0.90, 1.10]
		OBV	0.79 [0.75, 0.84]	0.79 [0.76, 0.83]
150/100/25	24	PTV	1.70 [1.32, 2.19]	1.53 [1.27, 1.84]
		RTV	1.23 [1.05, 1.44]	1.08 [0.98, 1.19]
		OBV	0.94 [0.89, 0.99]	0.93 [0.88, 0.97]

### (2) 食事の影響に関する試験 (5.3.1.1-1 : M■-771 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康被験者（PK評価例数：20例）を対象に、本剤（PTV/RTV/OBV：75/50/12.5mg錠2錠）を空腹時又は非空腹時〔高脂肪食（約900kcal、脂肪35%以上）摂取開始30分後〕に単回経口投与したときの食事の影響が検討された<sup>84)</sup>。結果は表22のとおりであった。空腹時投与に対する非空腹時投与のC<sub>max</sub>及びAUCの最小二乗平均比[90%信頼区間]は、PTVでそれぞれ4.98[3.25, 7.63]及び3.28[2.36, 4.56]、RTVでそれぞれ1.37[1.03, 1.81]及び1.34[1.10, 1.65]、並びにOBVでそれぞれ1.95[1.68, 2.27]及び1.73[1.52, 1.96]であり、各有効成分のC<sub>max</sub>及びAUCは空腹時と比較して非空腹時に高値を示した。また、最高血漿中濃度到達時間（以下、「t<sub>max</sub>」）は延長した。

表22 空腹時又は非空腹時における本剤投与時の各有効成分のPKパラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
<b>空腹時</b>							
PTV	20	542 ± 669	4.0 [2.0 - 6.0]	3,360 ± 3,920	5.7 [3.5 - 11.1]	80.6 ± 55.5	674 ± 406
RTV		1,090 ± 675	4.0 [2.0 - 5.0]	6,450 ± 3,370	4.3 [3.3 - 5.5]	21.7 ± 16.0	144 ± 114
OBV		61.2 ± 16.7	4.0 [3.0 - 6.0]	876 ± 224	24.2 [18.6 - 41.6]	30.6 ± 9.13	1,090 ± 305
<b>非空腹時</b>							
PTV	20	2,040 ± 1,390	5.0 [4.0 - 8.0]	9,860 ± 6,750	5.4 [4.0 - 8.9]	24.4 ± 17.5	210 ± 185
RTV		1,290 ± 475	5.0 [4.0 - 6.0]	8,020 ± 3,040	3.9 [3.1 - 6.3]	14.4 ± 5.86	83.1 ± 37.9
OBV		119 ± 31.0	5.0 [4.0 - 6.0]	1,490 ± 304	23.5 [18.5 - 36.1]	17.4 ± 3.33	602 ± 136

平均値 ± 標準偏差、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけの経口クリアランス、Vd/F：見かけの分布容積

a) 中央値[範囲]、b) 調和平均[範囲]

### <審査の概略>

#### 食事の影響について

機構は、本剤の非空腹時投与での各有効成分のC<sub>max</sub>及びAUCが空腹時と比較して高値を示した機序、並びに国内第III相試験（M13-004試験）は食後投与と規定されていたが、申請用法・用量の食事の

<sup>83)</sup> 4処置4期クロスオーバー試験として実施された。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。

<sup>84)</sup> 2処置2期クロスオーバー試験として実施された。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。

規定を「食事中又は食直後」と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の非空腹時投与で各有効成分の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  が空腹時と比較して高値を示した機序については、①食事摂取により胃内容物の滞留時間が延長し、各有効成分の吸収時間が延長すること、並びに②食事中の脂質や食事摂取により分泌される胆汁中の胆汁酸塩が脂溶性化合物である PTV、RTV 及び OBV を可溶化することにより、BA が増加したことが考えられる。食事の影響に関する試験（「<提出された資料の概略> (2) 食事の影響に関する試験」の項参照）を含む国内外の第Ⅰ相試験において、食事摂取開始 30 分後に PTV、RTV 及び OBV が投与されたこと、並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては、食事とともに PTV、RTV 及び OBV が投与されたことから、国内外の臨床データに基づき、申請用法・用量において「食事中又は食直後」と設定した。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）においては食後投与と規定し、本剤の有効性及び安全性の検討を行ったことから、申請用法・用量の食事規定を食後投与に変更することとする。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と考える。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、海外第Ⅰ相試験（健康被験者の PK 試験、肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験等）並びに国内第Ⅲ相試験成績を用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）の解析結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布 (PTV)、(3) 代謝 (PTV)、(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (PTV)、(7) 分布 (OBV)、(8) 代謝 (OBV)、(10) 薬物動態学的薬物相互作用 (OBV) 及び (11) 薬物動態学的薬物相互作用 (RTV)」の項に記載した。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

### (1) 健康被験者における検討

#### 1) 日本人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.3-2 : M■-384 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康被験者 (PK 評価例数 : 40 例) を対象に、PTV 50～200mg 及び RTV 100mg を単回又は 1 日 1 回 (以下、「QD」) 14 日間反復経口投与したときの各有効成分の PK が検討された。結果は表 23 のとおりであり、単回及び反復投与時において、PTV の  $C_{max}$  及び  $AUC$  については 50～200mg の範囲内で、用量比を上回る増加が認められた。また、PTV 及び RTV を単回又は反復併用投与時に、RTV の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は PTV の用量に伴い増加した。申請者は、PTV により RTV の  $C_{max}$  及び  $AUC$  が増加した要因として、PTV の P-糖タンパク阻害作用が考えられると説明している。

表 23 PTV 及び RTV を単回又は反復経口投与した際の各有効成分の PK パラメータ

投与法	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>c)</sup> (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	累積 係数 <sup>d)</sup>	
単回	PTV	50	8	41.3 ± 22.9	5.0 [3.0 - 6.0]	349 ± 129	6.4 [4.4 - 9.5]	169 ± 81.4	1,560 ± 554	—
	RTV	100		706 ± 223	4.5 [2.0 - 10.0]	4,660 ± 1,420	4.9 [4.1 - 5.9]	23.8 ± 9.31	169 ± 71.7	—
	PTV	100	8	287 ± 183	5.0 [4.0 - 6.0]	1,760 ± 962	6.4 [5.1 - 9.3]	69.5 ± 29.9	671 ± 366	—
	RTV	100		1,090 ± 533	4.5 [4.0 - 5.0]	6,860 ± 3,920	4.7 [4.0 - 6.9]	18.3 ± 7.85	122 ± 49.0	—
	PTV	200	8	4,870 ± 2,600	4.0 [4.0 - 6.0]	24,600 ± 13,400	4.3 [3.5 - 5.5]	12.7 ± 10.4	81.4 ± 64.5	—
	RTV	100		1,500 ± 422	4.5 [2.0 - 5.0]	8,180 ± 2,920	3.5 [2.8 - 4.9]	13.9 ± 5.61	76.8 ± 47.6	—
反復 (14 日 目)	PTV	50	8	48.6 ± 17.4	5.0 [2.0 - 8.0]	380 ± 167	7.0 [5.7 - 11.1]	156 ± 72.1	1,628 ± 850	1.13 ± 0.48
	RTV	100		1,210 ± 267	4.0 [1.0 - 8.0]	7,260 ± 1,030	5.3 [4.7 - 6.9]	14.1 ± 2.48	109 ± 20.5	1.52 ± 0.50
	PTV	200	8	6,770 ± 2,330	4.0 [3.0 - 6.0]	32,500 ± 15,100	4.2 [2.8 - 7.1]	8.03 ± 5.64	50.3 ± 34.2	1.40 ± 0.56
	RTV	100		1,710 ± 470	4.0 [2.0 - 5.0]	10,000 ± 2,830	3.8 [2.9 - 4.9]	10.9 ± 3.8	59.8 ± 20.4	1.00 ± 0.18

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与 : AUC<sub>inf</sub>、反復投与 : 投与開始から投与 24 時間後までの AUC (AUC<sub>0-24</sub>)、c) 調和平均 [範囲]、d) 投与 1 日目の AUC<sub>0-24</sub> に対する投与 14 日目の AUC<sub>0-24</sub> の比

## 2) 日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験

## ① 第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : M■■-688 試験&lt;20■年■月～20■年■月&gt;)

海外在住の日本人、漢民族中国人及び白人の健康被験者 (PK 評価例数 : 各 10 例) を対象に、PTV 250mg 及び RTV 100mg を単回経口投与したときの各成分の PK が検討された。結果は表 24 のとおりであり、日本人における PTV 並びに RTV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、白人よりも高値を示した。

表 24 PTV 及び RTV を単回経口投与した際の各有効成分の PK パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)
<b>PTV</b>					
日本人	10	5,530 ± 5,190	3.5 [2.0 - 5.0]	25,100 ± 24,000	4.5 [3.0 - 8.4]
中国人	10	3,450 ± 4,030	2.5 [2.0 - 5.0]	15,900 ± 21,200	5.8 [3.8 - 9.8]
白人	10	2,920 ± 2,040	4.0 [2.0 - 5.0]	12,900 ± 10,300	5.9 [4.4 - 9.2]
<b>RTV</b>					
日本人	10	1,060 ± 499	6.5 [4.0 - 12.0]	6,990 ± 2,760	3.8 [3.0 - 4.8]
中国人	10	1,040 ± 497	5.0 [3.0 - 10.0]	6,120 ± 2,670	4.1 [2.8 - 5.5]
白人	10	788 ± 322	6.0 [4.0 - 24.0]	6,080 ± 2,780	4.5 [3.6 - 5.9]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 [範囲]

## ② 第 I 相試験 (5.3.3.3-3 : M■■-181 試験&lt;20■年■月～20■年■月&gt;)

海外在住の日本人、漢民族中国人及び白人の健康被験者 (PK 評価例数 : 各 12 例) を対象に、OBV 25 及び 200mg を QD 7 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 25 のとおりであり、日本人における OBV の C<sub>max</sub> 及び投与開始から投与 24 時間後までの AUC (以下、「AUC<sub>0-24</sub>」) は、白人よりも高値を示した。

表 25 OBV を反復経口投与した際の PK パラメータ

投与量 (mg)	人種	例数	測定日	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{\text{b)}$ (h)	累積係数 <sup>c)</sup>
25	日本人	6	1 日目	60.0 ± 26.0	5.0 [4.0 - 5.0]	503 ± 182	—	—
			7 日目	72.0 ± 33.0	5.0 [4.0 - 5.0]	704 ± 351	25.1 [19.4 - 37.7]	1.38 ± 0.37
	中国人	6	1 日目	58.5 ± 23.7	4.5 [3.0 - 5.0]	486 ± 156	—	—
			7 日目	76.4 ± 20.1	4.5 [3.0 - 5.0]	646 ± 166	26.7 [21.2 - 33.9]	1.37 ± 0.25
	白人	6	1 日目	40.1 ± 3.48	5.0 [3.0 - 6.0]	363 ± 50.2	—	—
			7 日目	44.8 ± 12.9	5.0 [3.0 - 5.0]	463 ± 137	25.3 [14.6 - 37.3]	1.29 ± 0.42
200	日本人	6	1 日目	688 ± 244	5.0 [4.0 - 5.0]	6,310 ± 2,810	—	—
			7 日目	797 ± 312	5.0 [5.0 - 5.0]	8,570 ± 4,320	26.7 [19.5 - 34.3]	1.34 ± 0.11
	中国人	6	1 日目	637 ± 130	5.0 [4.0 - 5.0]	5,260 ± 921	—	—
			7 日目	683 ± 167	5.0 [4.0 - 5.0]	6,640 ± 1,480	31.4 [21.3 - 57.4]	1.27 ± 0.23
	白人	6	1 日目	451 ± 94.8	5.0 [4.0 - 5.0]	4,070 ± 839	—	—
			7 日目	475 ± 114	4.5 [3.0 - 5.0]	5,110 ± 1,220	23.1 [17.6 - 34.8]	1.26 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 [範囲]、c) 投与 1 日目の  $AUC_{0-24}$  に対する投与 7 日目の  $AUC_{0-24}$  の比

### ③ 第 I 相試験 (5.3.3.3-5 : M-221 試験<20■年■月～20■年■月>)

海外在住の日本人、漢民族中国人及び白人の健康被験者 (PK 評価例数: 各 24 例<sup>85)</sup>) を対象に、PTV 及び RTV 併用投与が OBV の PK に及ぼす影響 (コホート 1)、並びに OBV 併用投与が PTV 及び RTV の PK に及ぼす影響 (コホート 2) が検討された<sup>86)</sup>。結果は表 26 及び表 27 のとおりであり、PTV 及び RTV 併用投与時における OBV の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、非併用投与時よりも増加した。OBV 併用投与時における PTV の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  について、PTV 250mg 投与時では OBV 非併用時と比較して、いずれの民族においても影響は認められなかった。一方、PTV 200mg 投与時では OBV 非併用時と比較して、OBV 併用投与時における PTV の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は日本人で低下した。RTV の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  には、OBV 併用投与による影響は認められなかった。

表 26 PTV 及び RTV 併用投与が OBV の PK に及ぼす影響 (コホート 1)

	人種	例数	最小二乗平均の比 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>	
			$C_{\max}$	$AUC_{0-24}$
OBV	日本人	12	1.46 [1.29, 1.64]	1.63 [1.48, 1.80]
	中国人	12	1.46 [1.29, 1.64]	1.63 [1.48, 1.80]
	白人	12	1.27 [1.13, 1.43]	1.45 [1.31, 1.60]

a) 併用投与時 (投与 21 日目) 及び非併用投与時 (投与 7 日目) のデータが用いられ、非併用投与時に対する併用投与時の比が算出された。

<sup>85)</sup> 本試験では、本剤に含有されていない成分である dasabuvir\* 併用下における影響も検討されているが記載しなかった。

<sup>86)</sup> コホート 1: OBV 25mg を QD 7 日間反復経口投与、その後 PTV 250 又は 200mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg を QD 14 日間反復経口投与。

コホート 2: PTV 250 又は 200mg 及び RTV 100mg を QD 14 日間反復経口投与、その後 PTV 250 又は 200mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg を QD 7 日間反復経口投与。

表 27 OBV が PTV 及び RTV の PK に及ぼす影響 (コホート 2)

PTV/RTV の 投与量 (mg)		人種	例数	最小二乗平均の比 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-24</sub>
200/100	PTV	日本人	6	0.43 [0.25, 0.74]	0.50 [0.29, 0.84]
		中国人	6	0.88 [0.51, 1.53]	0.77 [0.46, 1.31]
		白人	6	0.73 [0.42, 1.27]	0.88 [0.52, 1.49]
	RTV	日本人	6	0.79 [0.61, 1.02]	0.79 [0.66, 0.95]
		中国人	6	1.05 [0.81, 1.36]	1.02 [0.84, 1.23]
		白人	6	0.78 [0.60, 1.01]	0.88 [0.73, 1.07]
250/100	PTV	日本人	6	0.98 [0.57, 1.71]	0.98 [0.58, 1.66]
		中国人	6	0.92 [0.53, 1.60]	0.84 [0.50, 1.42]
		白人	6	0.95 [0.54, 1.65]	0.93 [0.55, 1.58]
	RTV	日本人	6	1.12 [0.86, 1.46]	1.11 [0.92, 1.34]
		中国人	6	1.09 [0.84, 1.41]	0.99 [0.82, 1.19]
		白人	6	1.29 [0.99, 1.68]	1.20 [0.99, 1.44]

a) 併用投与時（投与 21 日目）及び非併用投与時（投与 14 日目）のデータが用いられ、非併用投与時に対する併用投与時の比が算出された。

### 3) 外国人を対象とした第 I 相試験

#### ① 第 I 相試験（参考 5.3.3.1-1 : M-749 試験<20 年■月～20 年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：65 例）を対象に、PTV 300～900mg 単独投与又は PTV 25～400mg 及び RTV 50～200mg を単回併用経口投与したときの各有効成分の PK が検討された。結果は表 28 のとおりであった。PTV 300mg と RTV 100mg 併用投与時の PTV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、PTV 300mg 単独投与時に比べて、それぞれ約 28 及び 48 倍に増加した。PTV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は RTV の用量に伴い増加した。PTV 100mg と RTV 併用投与時に、RTV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は RTV 50～200mg の範囲で用量比を上回り増加した。PTV 300mg 単独投与時及び PTV 300mg と RTV 100mg 併用投与時の PTV の投与 24 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 0.126ng/mL 及び 42.5ng/mL であった。

表 28 PTV 単独又は PTV 及び RTV を単回併用経口投与した際の各有効成分の PK パラメータ

投与法	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
単独	PTV 300	6	121 ± 68.2	2.0 [2.0 - 3.0]	391 ± 189	2.7 [2.1 - 4.2]	948 ± 502	3,775 ± 2,096
	PTV 600	6	780 ± 599	2.0 [1.0 - 2.0]	1,651 ± 729	2.7 [1.7 - 4.2]	434 ± 205	1,745 ± 644
	PTV 900	6	5,120 ± 3,581	2.0 [2.0 - 3.0]	8,758 ± 7,401	3.1 [1.8 - 9.7]	234 ± 242	945 ± 612
併用	PTV 100	6	48.2 ± 28.7	2.5 [0.5 - 5.0]	322 ± 85.0	6.4 [3.7 - 8.0]	329 ± 85.2	3,172 ± 773
	RTV 50		90.3 ± 70.3	5.0 [0.5 - 12.0]	779 ± 407	6.5 [3.9 - 18.6]	96.2 ± 82.1	1,574 ± 2,556
	PTV 100	6	115 ± 78.4	4.5 [3.0 - 5.0]	970 ± 542	5.7 [4.8 - 8.0]	150 ± 121	1,307 ± 1,148
	RTV 100		586 ± 305	5.0 [2.0 - 5.0]	3,589 ± 1,414	5.0 [4.5 - 5.8]	31.7 ± 11.8	230 ± 94.1
	PTV 100	6	223 ± 170	5.0 [2.0 - 8.0]	1,622 ± 1,240	5.5 [4.8 - 6.8]	96.3 ± 67.0	835 ± 694
	RTV 200		2,925 ± 1,452	5.0 [3.0 - 10.0]	23,301 ± 12,270	5.4 [4.5 - 7.1]	11.8 ± 8.50	86.9 ± 50.8
	PTV 300	6	3,397 ± 3,297	5.0 [2.0 - 8.0]	18,543 ± 17,672	4.6 [3.4 - 6.5]	67.3 ± 108	478 ± 790
	RTV 100		675 ± 331	6.5 [3.0 - 12.0]	6,994 ± 5,816	4.0 [3.3 - 6.0]	22.5 ± 14.5	131 ± 92.0

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 [範囲]

#### ② 第 I 相試験（参考 5.3.3.1-5 : M-116 試験<20 年■月～20 年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：32 例）を対象に、OBV 5～200mg を QD 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。OBV 5mg 投与群においては、OBV 反復投与終了翌日に OBV 5mg 及び RTV 100mg を単回経口投与し、OBV の PK が検討された。結果は表 29 のとおりであり、OBV 反復投与時における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は OBV 5～100mg の範囲内で概ね用量比例性を示した。また、OBV 5mg と RTV 100mg 併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、OBV 5mg 単独投与時に比べて、それぞれ約 70 及び 59% 増加した。

表 29 OBV を反復経口投与した際の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
5	8	1 日目	5.10 ± 2.00	5.0 [2.0 - 6.0]	45.3 ± 18.1	—	—	—
		10 日目	7.09 ± 2.42	5.0 [3.0 - 5.0]	64.3 ± 23.6	—	85.8 ± 26.0	1,420 ± 459
		11 日目 <sup>c)</sup>	11.9 ± 3.41	5.0 [5.0 - 5.0]	99.9 ± 23.8	22.5 [14.4 - 31.2]	—	—
25	8	1 日目	37.6 ± 13.0	5.0 [2.0 - 5.0]	326 ± 111	—	—	—
		10 日目	56.2 ± 21.2	5.0 [3.0 - 5.0]	529 ± 192	28.1 [21.8 - 45.9]	51.9 ± 15.3	2,140 ± 601
100	8	1 日目	122 ± 35.2	5.0 [3.0 - 5.0]	1,070 ± 245	—	—	—
		10 日目	156 ± 51.3	5.0 [3.0 - 5.0]	1,670 ± 448	24.7 [16.9 - 42.2]	65.5 ± 24.9	2,450 ± 792
200 <sup>d)</sup>	8	1 日目	388 ± 64.4	5.0 [3.0 - 6.0]	3,510 ± 718	—	—	—
		10 日目	581 ± 181	5.0 [5.0 - 5.0]	5,470 ± 1,700	33.8 [24.3 - 49.6]	39.9 ± 12.9	1,970 ± 463

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 [範囲]、c) RTV 100mg 併用投与、d) 200mg 投与群のみ製剤 5 が用いられた（他の用量群は製剤 4 が用いられた）

### ③ 第 I 相試験（参考 5.3.3.1-8 : M■■-603 試験<20■年■月～20■年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：26 例）を対象に、PTV、RTV 及び dasabuvir\* (NS5B ポリメラーゼ阻害化合物) を併用経口投与したときの各有効成分の PK が検討された<sup>87)</sup>。結果は表 30 のとおりであり、dasabuvir\* 併用時（投与 17 日目）では、dasabuvir\* 非併用時（投与 20 日目）と比較して、PTV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は高値であり、RTV は影響を受けなかった。

表 30 PTV、RTV 及び dasabuvir\* を反復併用経口投与した際の各有効成分の PK パラメータ

測定日	dasabuvir* ■■mg 併用				dasabuvir* ■■mg 併用				
	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	
PTV	17 日目	14	3,140 ± 1,840	4.0 [2.0 - 6.0]	14,400 ± 9,790	12	3,170 ± 2,320	4.0 [3.0 - 6.0]	13,000 ± 9,270
	20 日目		2,520 ± 1,800	4.0 [2.0 - 4.0]	9,890 ± 6,970		2,150 ± 1,690	4.0 [2.0 - 4.0]	8,080 ± 6,320
RTV	17 日目	14	1,360 ± 330	4.0 [2.0 - 6.0]	8,160 ± 1,550	12	1,410 ± 444	4.0 [2.0 - 8.0]	9,080 ± 2,380
	20 日目		1,280 ± 508	4.0 [4.0 - 6.0]	7,140 ± 1,520		1,340 ± 539	4.0 [4.0 - 6.0]	7,700 ± 2,200

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]

### ④ 絶対的 BA 試験（5.3.1.1-2 : M■■-229 試験<20■年■月～20■年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：16 例）を対象に、本剤（PTV/RTV/OBV : 150/100/25mg）を単回経口投与し、4.75 時間後に PTV (100μg) 又は OBV (25μg) の <sup>14</sup>C 標識体を 15 分かけて単回点滴静脈内投与して、PTV 及び OBV の絶対的 BA が検討された。PTV 及びその <sup>14</sup>C 標識体の AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 3,040ng·h/mL 及び 3,890pg·h/mL であり、OBV 及びその <sup>14</sup>C 標識体の AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 1,600ng·h/mL 及び 3,330pg·h/mL であった。以上より、PTV、RTV 及び OBV を経口投与したときの PTV 及び OBV の絶対的 BA はそれぞれ 52.6 及び 48.1% であった。

### ⑤ PTV のマスバランス試験（参考 5.3.3.1-4 : M■■-798 試験<20■年■月～20■年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：4 例）を対象に PTV の <sup>14</sup>C 標識体 200mg 及び RTV 100mg を単回併用経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 192 時間後までに投与放射能の 96.5% が回収された（尿中 8.76% 及び糞中 87.8%）。血漿中総放射能の投与開始から濃度測定可能最終時点まで

<sup>87)</sup> dasabuvir\* を投与 1 日目に単回経口投与した後、2 日間ウォッシュアウトし、投与 4 日目から PTV 200mg 及び RTV 100mg を QD 並びに dasabuvir\* ■■ 又は ■■mg を BID で 14 日間反復併用経口投与し、投与 18 日目から 3 日間 PTV 200mg 及び RTV 100mg を QD 3 日間反復併用経口投与された。

の AUC (以下、「AUC<sub>t</sub>」) のうち、PTV 未変化体が 88.9%を占め、その他 5 種類の代謝物<sup>88)</sup> が検出された。糞中では、PTV 未変化体（投与放射能の 1.10%）及び 11 種類の代謝物<sup>89)</sup>（主な代謝物は M29、M2 及び M3/18）が検出され、尿中では PTV 未変化体（投与放射能の 0.05%）及び 3 種類の代謝物<sup>90)</sup>（主な代謝物は M13）が検出された。

## ⑥ OBV のマスバランス試験（参考 5.3.3.1-6：M■-186 試験<20■年■月～20■年■月>）

健康被験者（PK 評価例数：4 例）を対象に OBV の <sup>14</sup>C 標識体 25mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 192 時間後までに投与放射能の 92.2%が回収された（尿中 1.91% 及び糞中 90.2%）。血漿中総放射能の投与開始から 192 時間後までの AUC (以下、「AUC<sub>0-192</sub>」) のうち、OBV 未変化体 (8.85%) 及び 13 種類の代謝物<sup>91)</sup>（主な代謝物は m23、m29、m36 及び m37）が検出された。糞中では、OBV 未変化体（投与放射能の 87.8%）及び 5 種類の代謝物<sup>92)</sup>が検出され、尿中では OBV 未変化体（投与放射能の 0.03%）及び 5 種類の未知代謝物<sup>93)</sup>が検出された。

### (2) 患者における検討

#### 1) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2：M■-536 試験<20■年■月～20■年■月>）

本試験に組み入れられた C 型慢性肝炎患者のうち、genotype 1b の患者 73 例を対象に、PTV 100 又は 150mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg を QD 反復併用経口投与したときの投与 1 日目の各有効成分の PK が検討された。C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) の PTV 150mg 投与群における各有効成分の C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均は PTV でそれぞれ 1,920ng/mL、3.9 時間、16,000ng·h/mL、RTV でそれぞれ 821ng/mL、6.6 時間、8,850ng·h/mL、OBV でそれぞれ 125ng/mL、4.3 時間、1,430ng·h/mL であった。

#### 2) PPK 解析（5.3.3.5-1）

国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）から得られた C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）の PK データ（257 例、PTV 1,755 測定点、RTV 1,754 測定点、OBV 1,762 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.3）が実施された。最終モデルは、PTV、RTV 及び OBV のいずれにおいても 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た。PTV 及び RTV の CL/F に対しては肝硬変の有無、OBV の CL/F に対しては性別、肝硬変の有無及びクレアチニンクリアランス（以下、「CL<sub>cr</sub>」）が、それぞれ共変量として選択された<sup>94)</sup>。C 型慢性肝炎又は C 型代償性

<sup>88)</sup> M2 (モノ水酸化体) 及び M29 (アシルシクロプロパン-スルホンアミド加水分解物) : 血漿中放射能の AUC<sub>t</sub> のそれぞれ 7.8 及び 3.2%。  
M3 (ジ水酸化体)、M6 (モノ水酸化体) 及び M13 (5-メチルピラジン-2-カルボン酸体) : いずれも微量。

<sup>89)</sup> M2、M3/18 (M18 : アシルシクロプロパン-スルホンアミド加水分解物 M29 のモノ酸化体) 及び M29 : 投与放射能のそれぞれ 8.55、7.47 及び 59.9%。M6、M13、M14 (アシルシクロプロパン-スルホンアミド加水分解物 M29 のモノ酸化体)、M17 (ジ酸化体)、M22/23 (未知代謝物/アシルシクロプロパン-スルホンアミド加水分解物 M29 のジ酸化体) 及び M24 (酸化体システイン抱合体) : いずれも投与放射能の 3.3%以下。

<sup>90)</sup> M13 : 投与放射能の 8.57%。M2 及び M29 : いずれも投与放射能の 3%未満。

<sup>91)</sup> m23 (ジアニリン体)、m29 (アセトフェノンジアニリン体)、m36 (t-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン体) 及び m37 (t-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン体) : 血漿中放射能のそれぞれ 15.0、31.2、21.4 及び 13.9%。m5 (モノ酸化体)、m6 (モノアニリン体)、m7 (ピロリジンカルボン酸)、m9 (水和物)、m25 (ジアニリン体 m23 の t-ブチルジヒドロキシ体)、m26 (t-ブチルヒドロキシジアニリン体)、m28 (ジアニリン体 m23 の t-ブチル酸)、m34 (t-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン) 及び m35 (t-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン) : いずれも血漿中放射能の 5%未満。

<sup>92)</sup> m2、m3、m5、m6 及び m9 : いずれも投与放射能の 1%未満。

<sup>93)</sup> mu1～5 (未知代謝物) : いずれも投与放射能の 1%未満。

<sup>94)</sup> CL/F に関して、年齢、性別、体重、BMI、体表面積、CL<sub>cr</sub>、推算糸球体濾過量（eGFR）、肝硬変の有無が共変量として検討され、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）に関して、年齢、性別、体重、BMI、体表面積が共変量として検討された。

肝硬変患者に本剤（PTV/RTV/OBV：150/100/25mg）を QD 経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された、定常状態における PK パラメータは、表 31 のとおりであった。

表 31 最終モデルを用いて推定された定常状態における各有効成分の PK パラメータ

投与量 (mg)		$C_{max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)		$C_{trough}$ (ng/mL)	
		代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎	代償性肝硬変	慢性肝炎
PTV	150	489 (141)	200 (179)	7,004 (155)	3,015 (156)	71.6 (186)	36.9 (173)
RTV	100	258 (109)	154 (140)	4,169 (103)	2,521 (118)	63.1 (96.2)	40.0 (86.9)
OBV	25	48.5 (56.3)	58.6 (59.6)	979 (47.5)	1,213 (50.6)	29.1 (39.6)	37.7 (39.7)

幾何平均 (CV%) 、  $C_{trough}$  : 血漿中トラフ濃度

また、女性は男性と比較して、OBV の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び血漿中トラフ濃度（以下、「 $C_{trough}$ 」）が 58～81%高いと推定されたが、暴露一応答解析において、OBV の AUC は、有害事象の発現割合と関連は認められず、国内外の臨床試験において、本剤投与時の安全性プロファイルに性差はなかったと申請者は説明している。

### 3) 暴露一応答解析

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）を対象とした国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）から得られたデータを用いて、PTV 及び OBV の定常状態の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{trough}$  とウイルス学的治療効果との関連が検討された。その結果、ウイルス学的治療不成功<sup>95)</sup> であった患者における  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{trough}$  の幾何平均は、PTV でそれぞれ 140ng/mL、2,123ng·h/mL 及び 25ng/mL であり、OBV で 48ng/mL、992ng·h/mL 及び 30ng/mL であった。一方、その他の患者〔投与終了後 12 週におけるウイルス陰性化（以下、「SVR12」）を達成した患者及びウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった患者〕における  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{trough}$  は、PTV でそれぞれ 235ng/mL、3,522ng·h/mL 及び 42ng/mL であり、OBV で 57ng/mL、1,179ng·h/mL 及び 36ng/mL であった。以上の結果から、ウイルス学的治療不成功であった患者は、その他の患者〔SVR12 を達成した患者及びウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった患者〕と比較して、PTV の暴露量が低値傾向であり、OBV の暴露量は同程度であった。

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1b）を対象とした国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）から得られたデータを用いて、PTV、RTV 及び OBV の AUC と安全性との関連について検討された。その結果、PTV の AUC の増加はグレード 2 以上の薬剤誘発性発疹<sup>96)</sup> 及び総ビリルビン上昇の発現割合の上昇と関連が認められた。

国内第Ⅱ相試験の用量は以下の検討結果を踏まえ、PTV 100 又は 150mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg と設定された。

- 海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の計 5 試験<sup>97)</sup> の成績に基づきモデリング及びシミュレーションを行い<sup>98)</sup>、PTV の血漿中濃度と HCV RNA 量との関連についてシグモイド最大効果 ( $E_{max}$ ) モデルにより検討した結果、日本人患者に対して RTV 100mg 及び OBV 25mg の併用時に PTV 100mg 以上の用量で QD 投与したとき、約 80% の SVR12 率の達成が可能と推察されたこと

<sup>95)</sup> 以下の項目のうち 1つ以上に該当した場合と定義された。

①HCV RNA が LLOQ 未満に低下した後、治療中の任意の時点で、2 回連続で LLOQ 以上の HCV RNA が確認された場合、②治療中の任意の時点で、2 回連続で HCV RNA の最低値から  $1 \log_{10}$  IU/mL 超の HCV RNA 量の増加が確認された場合、③36 日間以上投与されたが、HCV RNA が一度も LLOQ 未満に低下しなかった場合。

<sup>96)</sup> 皮疹、皮膚炎等の MedDRA 基本語に基づき治験依頼者が定義した事象

<sup>97)</sup> M■-351、M■-380、M■-602、M■-116 及び M■-267 試験

<sup>98)</sup> PTV は、用量に依存した BA を伴う 1-コンパートメントモデル、OBV は一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

- 海外第I相試験（M■-116 試験）及び第II相試験（M■-386 試験）の成績に基づき、OBV の AUC 及び  $C_{trough}$  と HCV RNA 量のベースラインからの変化量との関連を検討した結果、OBV 25mg の用量で HCV RNA 量の十分な減少が期待できると推察されたこと

### (3) 内因性要因の検討

#### 1) 肝機能障害被験者を対象とした海外 PK 試験（参考 5.3.3.3-6：M■-215 試験<20■年■月～20■年■月>）

肝機能障害被験者<sup>99)</sup>（軽度 6 例、中等度 6 例及び重度 5 例）及び肝機能正常被験者 7 例を対象に、PTV 200mg、RTV 100mg、OBV 25mg 及び dasabuvir\* ■mg を単回併用経口投与したときの各有効成分の PK が検討された。結果は表 32 のとおりであった。

申請者は、肝機能障害による各有効成分の PK への影響について、以下のように説明している。

- 軽度及び中等度の肝機能障害被験者においては、肝機能正常被験者と比較して、PTV 及び OBV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  について、顕著な増加は認められなかったことから、本剤の用量調整の必要はない。
- 重度肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して、PTV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  がそれぞれ 4.25 及び 10.5 倍に増加したため、本剤投与は推奨されない。

なお、PTV、RTV 及び OBV のタンパク結合率については、重度肝機能障害被験者の非結合型分率（以下、「 $f_u$ 」）が正常肝機能被験者と比較して 2.24 倍に増加した。

表 32 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に PTV/RTV、OBV 及び dasabuvir\* を単回併用経口投与した際の PTV、RTV、OBV の PK パラメータ

肝機能障害 の程度	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a)$ (h)	$f_u$ (%)	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]	
						$C_{max}$	$AUC_{inf}$
<b>PTV</b>							
肝機能正常	7	2,530 ± 2,810	13,900 ± 17,100	5.8 [4.4 - 10.6]	1.13 ± 0.273	—	—
軽度肝機能 障害	6	1,650 ± 2,140	11,000 ± 15,600	5.9 [4.1 - 9.9]	0.779 ± 0.134	0.52 [0.21, 1.27]	0.71 [0.27, 1.84]
中等度肝機能 障害	6	2,970 ± 2,230	23,300 ± 24,700	6.4 [5.4 - 7.4]	0.754 ± 0.141	1.26 [0.51, 3.11]	1.62 [0.62, 4.24]
重度肝機能 障害	5	5,580 ± 1,970	73,000 ± 29,300	7.9 [6.3 - 9.4]	1.19 ± 0.163	4.25 [1.66, 10.9]	10.5 [3.83, 28.6]
<b>RTV</b>							
肝機能正常	7	2,100 ± 1,400	12,700 ± 8,050	5.2 [3.9 - 10.4]	0.634 ± 0.163	—	—
軽度肝機能 障害	6	1,100 ± 604	7,190 ± 3,150	5.4 [3.9 - 8.9]	0.524 ± 0.228	0.60 [0.33, 1.08]	0.66 [0.36, 1.22]
中等度肝機能 障害	6	1,250 ± 380	7,340 ± 2,830	6.7 [5.1 - 9.2]	0.599 ± 0.250	0.67 [0.37, 1.23]	0.70 [0.38, 1.29]
重度肝機能 障害	5	1,090 ± 590	12,200 ± 6,850	18.3 [8.4 - 32.9]	0.687 ± 0.183	0.65 [0.35, 1.21]	1.13 [0.59, 2.16]
<b>OBV</b>							
肝機能正常	7	108 ± 45.0	1,720 ± 877	55.1 [37.3 - 75.4]	0.021 ± 0.005	—	—
軽度肝機能 障害	6	104 ± 24.8	1,500 ± 550	46.9 [35.3 - 63.1]	0.023 ± 0.008	1.00 [0.77, 1.31]	0.92 [0.67, 1.27]
中等度肝機能 障害	6	83.1 ± 30.8	1,290 ± 538	42.8 [25.7 - 61.2]	0.020 ± 0.007	0.71 [0.54, 0.93]	0.70 [0.51, 0.97]
重度肝機能 障害	5	32.9 ± 11.4	737 ± 303	45.4 [40.0 - 57.5]	0.047 ± 0.011	0.32 [0.24, 0.42]	0.46 [0.33, 0.64]

平均値 ± 標準偏差、a) 調和平均 [範囲]

<sup>99)</sup> Child-Pugh 分類法により分類（クラス A：軽度、クラス B：中等度、クラス C：重度）。

2) 腎機能障害被験者を対象とした海外 PK 試験 (参考 5.3.3.3-7 : M■-193 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>)

腎機能障害被験者<sup>100)</sup> (軽度、中等度及び重度：各 6 例) 及び腎機能正常被験者 6 例を対象に、PTV 150mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg を単回併用経口投与したときの各有効成分の PK が検討された。結果は表 33 のとおりである。PTV、RTV 及び OBV の  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $f_u$  は、腎機能障害の重症度によらず腎機能正常被験者と比較して顕著な差異は認められず、PTV、RTV 及び OBV の未変化体尿中排泄率は低いことを踏まえ、腎機能障害患者において本剤の用量調整の必要はないと申請者は説明している。

表 33 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に PTV/RTV 及び OBV を単回併用経口投与した際の各有効成分の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a)$ (h)	$f_u$ (%)	最小二乗平均の比 [90%信頼区間] b)	
						$C_{max}$	$AUC_{inf}$
<b>PTV</b>							
腎機能正常	6	401 ± 473	1,890 ± 1,610	6.0 [4.3 - 11.2]	0.78 ± 0.19	—	—
軽度腎機能障害	6	1,800 ± 1,180	8,590 ± 4,520	6.6 [4.9 - 10.0]	0.78 ± 0.24	0.89 [0.56, 1.43]	1.11 [0.77, 1.60]
中等度腎機能障害	6	787 ± 909	4,850 ± 4,400	6.6 [3.8 - 14.7]	0.89 ± 0.22	0.83 [0.38, 1.82]	1.19 [0.64, 2.19]
重度腎機能障害	6	470 ± 348	4,250 ± 2,770	7.9 [5.2 - 12.6]	0.86 ± 0.19	0.78 [0.28, 2.18]	1.25 [0.56, 2.78]
<b>RTV</b>							
腎機能正常	6	709 ± 429	3,710 ± 2,160	5.1 [4.4 - 6.1]	0.54 ± 0.19	—	—
軽度腎機能障害	6	2,190 ± 1,050	14,000 ± 8,020	4.9 [4.1 - 6.5]	0.50 ± 0.18	1.28 [1.03, 1.60]	1.40 [1.13, 1.75]
中等度腎機能障害	6	1,540 ± 652	10,700 ± 4,320	4.4 [2.6 - 7.8]	0.56 ± 0.20	1.51 [1.05, 2.18]	1.76 [1.22, 2.54]
重度腎機能障害	6	918 ± 315	6,460 ± 2,380	5.3 [3.7 - 9.1]	0.53 ± 0.10	1.71 [1.07, 2.76]	2.08 [1.30, 3.35]
<b>OBV</b>							
腎機能正常	6	121 ± 33	1,590 ± 304	40.7 [29.3 - 55.1]	0.014 ± 0.007	—	—
軽度腎機能障害	6	138 ± 25	2,240 ± 451	45.6 [30.8 - 66.1]	0.016 ± 0.007	0.91 [0.82, 1.02]	1.01 [0.89, 1.15]
中等度腎機能障害	6	121 ± 29	2,020 ± 549	47.0 [35.2 - 66.6]	0.019 ± 0.007	0.86 [0.72, 1.03]	1.02 [0.83, 1.25]
重度腎機能障害	6	125 ± 44	2,110 ± 835	46.1 [38.9 - 51.7]	0.014 ± 0.005	0.82 [0.65, 1.04]	1.02 [0.78, 1.34]

平均値 ± 標準偏差、a) 調和平均 [範囲] 、b) PTV 及び OBV については  $CL_{cr}$  及び体重、RTV については  $CL_{cr}$  及び性別を共変量とした共分散分析モデルによる推定

(4) 薬物動態学的相互作用の検討<sup>101)</sup>

PTV、RTV 及び OBV と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、25 試験が実施され

<sup>100)</sup> Cockcroft-Gault 式による  $CL_{cr}$  により腎機能障害の程度が分類された (腎機能正常 :  $CL_{cr} \geq 90mL/min$ 、軽度 :  $CL_{cr} 89\sim60mL/min$ 、中等度 :  $CL_{cr} 59\sim30mL/min$ 、重度 :  $CL_{cr} 29\sim15mL/min$ )。

<sup>101)</sup> 5.3.3.4-1 : M■-247 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 5.3.3.4-2 : M■-196 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 5.3.3.4-3 : M■-198 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-4 : M■-199 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-5 : M■-189 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-6 : M■-027 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-7 : M■-201 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-8 : M■-200 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-9 : M■-492 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-10 : M■-013 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-11 : M■-506 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-12 : M■-202 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-13 : M■-394 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-14 : M■-783 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-15 : M■-104 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-16 : M■-782 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-17 : M■-392 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-18 : M■-103 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-19 : M■-491 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-20 : M■-997 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-21 : M■-100 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-22 : M■-205 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-23 : M■-204 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-24 : M■-324 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>、参考 : 5.3.3.4-25 : M■-325 試験<20■年 ■月～20■年 ■月>



併用薬	併用薬の用法・用量	例数	用法・用量	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC <sup>b)</sup>	C <sub>trough</sub>
RPV <sup>d)</sup>	25mg QPM <sup>e)</sup>	10	PTV 150mg QD	1.22 [0.96, 1.55]	1.19 [0.92, 1.53]	1.24 [0.90, 1.71]
			RTV 100mg QD	0.95 [0.82, 1.09]	0.96 [0.84, 1.10]	0.99 [0.85, 1.16]
			OBV 25mg QD	1.06 [1.00, 1.13]	1.05 [0.99, 1.12]	1.06 [1.00, 1.13]
シクロスボリン	10mg 単回	12	PTV 150mg QD	1.39 [1.10, 1.75]	1.46 [1.29, 1.64]	1.18 [1.08, 1.30]
			RTV 100mg QD	1.13 [0.94, 1.35]	1.20 [1.10, 1.30]	1.11 [0.89, 1.37]
			OBV 25mg QD	1.06 [1.02, 1.11]	1.10 [1.07, 1.12]	1.10 [1.06, 1.14]
タクロリムス	0.5mg 単回	11	PTV 150mg QD	0.71 [0.55, 0.91]	0.79 [0.69, 0.92]	0.84 [0.74, 0.97]
			RTV 100mg QD	0.84 [0.76, 0.93]	0.89 [0.85, 0.93]	1.04 [0.96, 1.13]
			OBV 25mg QD	0.94 [0.89, 1.00]	0.95 [0.91, 1.00]	0.95 [0.92, 0.99]
エチニルエストラジオール/norgestimate <sup>d)</sup>	35/250μg QD	7	PTV 150mg QD	0.70 [0.40, 1.21]	0.66 [0.42, 1.04]	0.87 [0.67, 1.14]
			RTV 100mg QD	0.80 [0.53, 1.21]	0.71 [0.54, 0.94]	0.79 [0.68, 0.93]
			OBV 25mg QD	1.05 [0.81, 1.35]	0.97 [0.81, 1.15]	1.00 [0.88, 1.12]
norethindrone <sup>d)</sup>	0.35mg QD	12	PTV 150mg QD	1.24 [0.95, 1.62]	1.23 [0.96, 1.57]	1.43 [1.13, 1.80]
			RTV 100mg QD	1.01 [0.89, 1.13]	1.08 [0.95, 1.23]	1.27 [1.06, 1.51]
			OBV 25mg QD	1.00 [0.93, 1.08]	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.90, 1.03]
エスシタロプラム	10mg 単回	11	PTV 150mg QD	1.19 [0.84, 1.68]	1.02 [0.82, 1.27]	0.80 [0.71, 0.89]
			RTV 100mg QD	1.38 [1.15, 1.66]	1.25 [1.07, 1.46]	0.94 [0.83, 1.06]
			OBV 25mg QD	1.16 [1.09, 1.23]	1.03 [1.00, 1.06]	1.00 [0.97, 1.03]
デュロキセチン	60mg 単回	12	PTV 150mg QD	1.07 [0.63, 1.81]	0.96 [0.70, 1.32]	0.93 [0.76, 1.14]
			RTV 100mg QD	1.05 [0.78, 1.42]	1.10 [0.93, 1.31]	0.88 [0.76, 1.02]
			OBV 25mg QD	1.04 [0.92, 1.16]	1.04 [1.00, 1.09]	1.00 [0.97, 1.03]
アルブラゾラム <sup>d)</sup>	0.5mg 単回	12	PTV 150mg QD	0.91 [0.64, 1.31]	0.96 [0.73, 1.27]	1.12 [1.02, 1.23]
			RTV 100mg QD	0.92 [0.84, 1.02]	0.96 [0.89, 1.03]	1.01 [0.94, 1.09]
			OBV 25mg QD	0.98 [0.93, 1.04]	1.00 [0.96, 1.04]	0.98 [0.93, 1.04]
ゾルビデム酒石酸塩 <sup>d)</sup>	5mg 単回	12	PTV 150mg QD	0.63 [0.46, 0.86]	0.68 [0.55, 0.85]	1.23 [1.10, 1.38]
			RTV 100mg QD	0.98 [0.88, 1.09]	0.97 [0.88, 1.06]	1.03 [0.97, 1.10]
			OBV 25mg QD	1.07 [1.00, 1.15]	1.03 [1.00, 1.07]	1.04 [1.00, 1.08]
フロセミド <sup>d)</sup>	20mg 単回	12	PTV 150mg QD	0.93 [0.63, 1.36]	0.92 [0.70, 1.21]	1.26 [1.16, 1.38]
			RTV 100mg QD	1.10 [0.96, 1.27]	1.04 [0.92, 1.18]	1.07 [0.99, 1.17]
			OBV 25mg QD	1.14 [1.03, 1.26]	1.07 [1.01, 1.12]	1.12 [1.08, 1.16]
アムロジピンベシル酸塩 <sup>d)</sup>	5mg 単回	14	PTV 150mg QD	0.77 [0.64, 0.94]	0.78 [0.68, 0.88]	0.88 [0.80, 0.95]
			RTV 100mg QD	0.96 [0.87, 1.06]	0.93 [0.89, 0.98]	0.95 [0.89, 1.01]
			OBV 25mg QD	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.97, 1.04]	1.00 [0.97, 1.04]

TID : 1日3回投与、QD : 1日1回(朝)投与、BID : 1日2回投与、QPM : 1日1回(夜)投与、- : 未検討

LPV : ロピナビル、DRV : ダルナビル、ATV : アタザナビル、FTC : エムトリシタビン、TDF : テノホビル ジンプロキシルスマル酸塩、RPV : リルピビリン

a) 測定日を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合モデルを用いて推定、b) 単回投与 : AUC<sub>inf</sub>、反復投与 : AUC<sub>tau</sub>、c) dasabuvir\*を単回併用投与、d) dasabuvir\*をBID併用投与、e) 夕食中投与、f) 3/7例において、dasabuvir\*をBID併用投与

表35 併用薬のPKパラメータに及ぼすPTV、RTV及びOBVの影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
	併用薬	PTV/RTV/OBV		C <sub>max</sub>	AUC <sup>b)</sup>	C <sub>trough</sub>
ウルソデオキシコレ酸	50mg TID	150/100/25mg QD	12	0.90 [0.72, 1.14]	0.81 [0.69, 0.95]	0.57 [0.41, 0.80]
グリチルリチン酸	グリチルリチン酸一アンモニウム : グリチルリチン酸として80mg QD	150/100/25mg QD	12	1.01 [0.99, 1.03]	1.49 [1.38, 1.61]	1.34 [1.17, 1.54]
			12	0.88 [0.75, 1.04]	1.04 [0.89, 1.21]	0.73 [0.63, 0.83]
R-ワルファリン	ワルファリンナトリウム : 5mg 単回	150/100/25mg QD	11	0.96 [0.88, 1.05]	0.87 [0.82, 0.91]	0.87 [0.84, 0.91]
S-ワルファリン			11	0.90 [0.82, 0.99]	0.85 [0.76, 0.95]	0.89 [0.84, 0.93]
オメプラゾール	40mg 単回	150/100/25mg QD	12	0.48 [0.29, 0.78]	0.93 <sup>c)</sup> [0.53, 1.64]	-
ケトコナゾール	400mg QD	150/100/25mg 単回	12	1.10 [1.05, 1.16]	2.05 [1.93, 2.18]	-
カルバマゼピン	カルバマゼピン : 200mg BID	150/100/25mg 単回 <sup>d)</sup>	12	1.10 [1.07, 1.14]	1.17 [1.13, 1.22]	1.35 [1.27, 1.45]
カルバマゼピン-10, 11-エポキシド			12	0.84 [0.82, 0.87]	0.75 [0.73, 0.77]	0.57 [0.54, 0.61]
ジゴキシン	0.5mg 単回	150/100/25mg QD	11	1.58 [1.43, 1.73]	1.36 [1.21, 1.54]	1.24 [1.07, 1.43]

\*新薬承認情報提供時に置き換え

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
	併用薬	PTV/RTV/OBV		C <sub>max</sub>	AUC <sup>b)</sup>	C <sub>trough</sub>
プラバスタチン	10mg QD	150/100/25mg QD	10	1.43 [1.09, 1.88]	1.76 [1.46, 2.13]	—
ロスバスタチン	5mg QD	150/100/25mg QD	12	2.61 [2.01, 3.39]	1.33 [1.14, 1.56]	0.65 [0.57, 0.74]
LPV	LPV/RTV : 400/100mg BID	150/100/25mg QD	18	1.06 [0.99, 1.14]	1.13 [1.09, 1.17]	1.34 [1.26, 1.42]
RTV			18	2.26 [1.95, 2.61]	2.01 [1.88, 2.16]	1.40 [1.23, 1.59]
LPV	LPV/RTV : 800/200mg QPM	150mg 150/100/25mg QD	11	1.05 [0.95, 1.17]	1.17 [1.09, 1.26]	3.50 [2.69, 4.56]
RTV			12	1.32 [1.16, 1.50]	1.61 [1.48, 1.76]	7.13 [5.70, 8.92]
DRV	DRV/RTV : 800/100mg QD <sup>d)</sup>	150/100/25mg QD	7	0.99 [0.92, 1.08]	0.92 [0.84, 1.00]	0.74 [0.63, 0.88]
RTV			7	1.86 [1.43, 2.41]	1.44 [1.30, 1.59]	0.58 [0.49, 0.69]
DRV	DRV/RTV <sup>e)</sup> : 600mg BID/100mg QPM	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	7	0.87 [0.79, 0.96]	0.80 [0.74, 0.86]	0.57 [0.48, 0.67]
RTV			7	1.61 [1.30, 2.00]	1.28 [1.12, 1.45]	0.88 [0.79, 0.99]
DRV	DRV/RTV : 800/100mg QPM	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	10	0.79 [0.70, 0.90]	1.34 [1.25, 1.43]	0.54 [0.48, 0.62]
RTV			10	2.54 [2.19, 2.94]	2.77 [2.41, 3.17]	8.81 [7.33, 10.6]
ATV	ATV/RTV : 300/100mg QD <sup>b)</sup>	150/100/25mg QD	11	0.90 [0.83, 0.97]	0.93 [0.85, 1.02]	0.81 [0.72, 0.91]
RTV			11	0.81 [0.70, 0.95]	0.93 [0.85, 1.03]	0.96 [0.80, 1.14]
FTC	FTC/TDF : 200/300mg QD	150/100/25mg QD	9	0.94 [0.84, 1.06]	1.07 [1.00, 1.15]	1.25 [1.13, 1.38]
TDF			9	0.80 [0.71, 0.90]	1.01 [0.96, 1.07]	1.13 [1.06, 1.21]
RPV	25mg QD	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	8	2.55 [2.08, 3.12]	3.25 [2.80, 3.77]	3.62 [3.12, 4.21]
RPV	25mg QPM <sup>i)</sup>	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	10	3.00 [2.50, 3.59]	3.43 [3.03, 3.89]	3.73 [3.16, 4.40]
RPV	25mg QPM <sup>i)</sup>	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	9	2.16 [1.79, 2.61]	2.50 [2.05, 3.06]	2.87 [2.28, 3.62]
RAL	400mg BID	150/100/25mg QD	11	1.22 [0.78, 1.89]	1.20 [0.74, 1.95]	1.13 [0.51, 2.51]
シクロスボリン	10mg 単回	150/100/25mg 単回	12	0.67 [0.59, 0.76]	2.83 [2.42, 3.31]	6.72 [5.55, 8.13]
シクロスボリン	10mg 単回	150/100/25mg QD	12	0.83 [0.72, 0.94]	4.28 [3.66, 5.01]	12.8 [10.6, 15.6]
タクロリムス	0.5mg 単回	150/100/25mg QD	11	4.27 [3.49, 5.22]	85.8 [67.9, 108]	24.6 [19.7, 30.8]
R-メサドン	メサドン : 20~120mg QD	150/100/25mg QD	12	0.94 <sup>j)</sup> [0.90, 0.98]	0.97 <sup>j)</sup> [0.91, 1.03]	0.99 <sup>m)</sup> [0.90, 1.08]
S-メサドン			12	0.94 <sup>j)</sup> [0.90, 0.99]	0.96 <sup>j)</sup> [0.89, 1.03]	0.93 <sup>m)</sup> [0.84, 1.02]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ ナロキソン : 4~24/1~6mg QD	150/100/25mg QD	11	1.19 <sup>j)</sup> [1.01, 1.40]	1.51 <sup>j)</sup> [1.27, 1.78]	1.65 <sup>m)</sup> [1.30, 2.08]
ノルブプレノルフィン			11	1.82 <sup>j)</sup> [1.41, 2.36]	2.11 <sup>j)</sup> [1.65, 2.70]	1.87 <sup>m)</sup> [1.48, 2.36]
ナロキソン			11	0.99 <sup>j)</sup> [0.84, 1.16]	1.11 <sup>j)</sup> [0.91, 1.37]	—
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/norgestimate : 35/250μg QD	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	8	1.16 [0.90, 1.50]	1.06 [0.96, 1.17]	1.12 [0.94, 1.33]
ノルエルゲストロミン			9	2.01 [1.77, 2.29]	2.60 [2.30, 2.95]	3.11 [2.51, 3.85]
ノルゲストレル			9	2.26 [1.91, 2.67]	2.54 [2.09, 3.09]	2.93 [2.39, 3.57]
norethindrone	0.35mg QD	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	12	0.83 [0.69, 1.01]	0.91 [0.76, 1.09]	0.85 [0.64, 1.13]

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		
	併用薬	PTV/RTV/OBV		C <sub>max</sub>	AUC <sup>b)</sup>	C <sub>trough</sub>
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/norethindrone : 35/400μg QD	150/100/25mg 単回 <sup>c)</sup>	12	1.17 [1.09, 1.25]	1.22 [1.18, 1.26]	1.36 [1.26, 1.47]
norethindrone			12	1.12 [0.97, 1.28]	1.29 [1.24, 1.35]	1.62 [1.52, 1.73]
エスシタロプラム	エスシタロプラム : 10mg 単回	150/100/25mg QD	11	0.92 [0.85, 0.99]	0.75 [0.67, 0.84]	—
S-デスマチルシタロプラム			11	1.17 [1.08, 1.26]	1.07 [1.01, 1.13]	—
デュロキセチン	60mg 単回	150/100/25mg QD	12	0.83 [0.72, 0.96]	0.80 [0.71, 0.90]	—
アルブラゾラム	0.5mg 単回	150/100/25mg QD <sup>d)</sup>	12	1.09 [1.03, 1.15]	1.34 [1.15, 1.55]	—
ゾルピデム	ゾルピデム酒石酸塩 : 5mg 単回	150/100/25mg QD <sup>e)</sup>	12	0.94 [0.76, 1.16]	0.95 [0.74, 1.23]	—
フロセミド	20mg 単回	150/100/25mg QD <sup>f)</sup>	12	1.42 [1.17, 1.72]	1.08 [1.00, 1.17]	—
アムロジピン	アムロジピンベシル酸塩 : 5mg 単回	150/100/25mg QD <sup>g)</sup>	14	1.26 [1.11, 1.44]	2.57 [2.31, 2.86]	—

TID : 1日3回投与、QD : 1日1回(朝)投与、BID : 1日2回投与、QPM : 1日1回(夜)投与、— : 未検討

LPV : ロピナビル、DRV : ダルナビル、ATV : アタザナビル、FTC : エムトリシタビン、TDF : テノホビルジソプロキシリマル酸塩、RPV : リルペビリン、RAL : ラルテグラビル

a) 測定日を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合モデルを用いて推定、b) 単回投与 : AUC<sub>inf</sub>、反復投与 : AUC<sub>tau</sub>、

c) 5例、d) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、dasabuvir\* を単回併用投与投与、e) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、dasabuvir\*

を BID 併用投与、f) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、DRV のみを投与し、RTV は追加で投与されなかった、g) PTV、

RTV 及び OBV 併用時には、DRV を BID 投与、RTV を追加で QPM 投与された、h) PTV、RTV 及び OBV 併用時には、

ATV のみを投与し、RTV は追加で投与されなかった、i) PTV、RTV 及び OBV 非併用時には、RPV を食後約 30 分後に投

与、PTV、RTV 及び OBV 併用時には、RPV を夕食の約 4 時間後に投与、j) 夕食と共に投与、k) C<sub>max</sub>/投与量、l) AUC<sub>0-24</sub>/

投与量、m) 投与 24 時間後の血漿中濃度/投与量、n) AUC/投与量、o) 3/7 例において、PTV、RTV 及び OBV 併用時には、

dasabuvir\* ■mg を BID 併用投与

本剤 (PTV/RTV/OBV : 150/100/25mg) QD 及び dasabuvir\* ■mg BID と他剤との併用投与試験が実施されており<sup>102)</sup>、ジアゼパム 2mg 単回併用投与の影響を検討することを目的としたパート 1 の中間結果が得られた。定常状態の PTV、RTV 及び OBV の PK パラメータに及ぼすジアゼパム単回投与の影響は表 36 のとおりであった。

表 36 PTV、RTV 及び OBV の PK パラメータに及ぼすジアゼパムの影響

ジアゼパムの用法・用量	例数	用法・用量	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>tau</sub>	C <sub>trough</sub>
2mg 単回	15	PTV 150mg QD	0.95 [0.77, 1.18]	0.91 [0.78, 1.07]	0.92 [0.82, 1.03]
		RTV 100mg QD	1.10 [0.98, 1.14]	1.06 [0.98, 1.14]	0.98 [0.92, 1.03]
		OBV 25mg QD	1.00 [0.93, 1.08]	0.98 [0.93, 1.03]	0.93 [0.88, 0.98]

### (5) QT/QTc 試験 (5.3.4.1.1 : M■-680 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康被験者 (60 例<sup>103)</sup>) を対象に、モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ又は PTV、RTV、OBV 及び dasabuvir\* (それぞれ 350、150、50 及び ■mg) を単回併用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 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された<sup>104)</sup>。PTV、RTV、OBV 及び dasabuvir\* 併用投与後における 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、投与 5 時間後に最大値を示し、プラセボ群

<sup>102)</sup> 20■年■月時点での薬物相互作用試験 (M■-197 試験)。パート 1 ではジアゼパム、パート 2 ではヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェンとの薬物動態学的相互作用が検討されている。パート 1 では、ジアゼパムを投与 1 日目に単回経口投与した後、20 日間のウォッシュアウト後、投与 22 日目から PTV 200mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg を QD 並びに dasabuvir\* ■mg を BID で 24 日間反復経口投与し、投与 36 日目にジアゼパムが単回併用経口投与された。

<sup>103)</sup> PTV、RTV、OBV 及び dasabuvir\* は 59/60 例、モキシフロキサシンは 59/60 例、プラセボは 59/60 例に投与された。

<sup>104)</sup> PTV、RTV、OBV 及び dasabuvir\* について治療用量 (それぞれ 200、150、25 及び ■mg) における QT/QTc 間隔への影響も検討されたが、その結果の記載は省略する。各投与期の間に少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

との群間差 [90%信頼区間] は 5.9 [4.1, 7.7] ms であり、90%信頼区間の上限値が 10ms を下回ったことから、PTV 350mg、RTV 150mg 及び OBV 50mgまでの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はないと言申請者は説明している<sup>105)</sup>。なお、PTV、RTV 及び OBV の C<sub>max</sub> はそれぞれ 10,100、2,330 及び 239ng/mL、AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 80,600、21,000 及び 2,900ng·h/mL であった。

## <審査の概略>

### RTV の併用意義及び用量設定根拠について

機構は、薬物動態学的観点から、抗 HCV 薬に RTV を併用する意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第 I 相試験 (M■-749 試験)において、PTV 300mg 及び RTV 100mg 併用投与時の C<sub>max</sub>、AUC 及び C<sub>trough</sub> は、PTV 単独投与時と比較して、それぞれ約 28、48 倍及び 300 倍に増加し、t<sub>1/2</sub> の延長が認められた（「<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、3) 外国人を対象とした第 I 相試験、①第 I 相試験」の項参照）。

暴露一応答解析の結果、ウイルス学的治療不成功であった被験者における PTV の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>trough</sub> が、その他の被験者と比較して低値であったことから（「<提出された資料の概略> (2) 患者における検討、3) 暴露一応答解析」の項参照）、これらの PK パラメータがウイルス学的治療効果と関連すると考えた。一方、安全性については、PTV の AUC は有害事象の発現割合との関連が認められており（「<提出された資料の概略> (2) C 型慢性肝炎患者における検討、3) 暴露一応答解析」の項参照）、RTV との併用により、一定範囲の AUC を維持しつつ、有効性にとって最適な C<sub>trough</sub> を維持することが重要と考えた。

国内第 III 相試験 (M13-004 試験) で有効性が確認された PTV の用法・用量 (150mg QD) と同じ用法・用量が投与された第 I 相試験 6 試験において、RTV 100mg QD 及び PTV 150mg QD 併用投与時の PTV の C<sub>trough</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ 12.15ng/mL 及び 2,720ng·h/mL であり<sup>106)</sup>、得られた PTV の C<sub>trough</sub> (12.15ng/mL) を有効性が期待できる暴露量として、PPK によるモデリング及びシミュレーションを実施し、有効性が期待できる PTV の用量を推定した。C<sub>trough</sub> (12.15ng/mL) に到達するために必要な PTV 単独投与の用量は、QD 投与で 1,629mg、1 日 2 回（以下、「BID」）投与で 769mg と推定され、その場合の AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ 66,996 及び 11,266ng·h/mL と予測された<sup>107)</sup>。以上より、RTV の併用投与により、PTV 単独投与時よりも低い PTV の用量で有効性が期待できる暴露量に到達させることが可能となり、服薬する錠剤数を減らすことが可能となるとともに、同程度の C<sub>trough</sub> を得る場合の AUC を低下させることから、有害事象の発現抑制が期待できると考えた。また、RTV との併用投与により C<sub>trough</sub> の増加及び t<sub>1/2</sub> の延長が認められていることから、BID から QD に投与間隔を延長させることができある。

なお、RTV は、主に CYP3A で代謝される抗 HIV 薬（アタザナビル、ダルナビル等）との薬物相互作用により、抗 HIV 薬の血中濃度を上昇させ、使用経験が豊富にあることから、CYP3A で代謝される PTV の暴露量の増大を目的として選択することに特段の問題はないとの判断した。

<sup>105)</sup> モキシプロキサシン投与群における 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 3 時間後に最大値を示し、その群間差 [90%信頼区間] は 10.8 [9.0, 12.6] ms であった。

<sup>106)</sup> 第 I 相試験 6 試験 (M■-392、M■-492、M■-783、M■-506、M■-103 及び M■-491 試験) の PK データを併合して算出。

<sup>107)</sup> C 型慢性肝炎患者に対して PTV を単独投与した臨床試験はないことから、健康被験者に PTV を単独投与した第 I 相試験 (M■-749 試験) の PK データを用いて、PPK によるモデリング及びシミュレーションを実施し、有効性が期待できる PTV の用量を推定。

機構は、RTV 併用の意義について申請者の説明は一定の合理性があると判断し、次に RTV の用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第 I 相試験 (M■-749 試験)において、PTV 300mg と RTV 50～200mg との併用投与時の PTV の AUC<sub>inf</sub> は、RTV 50mg 併用投与時と比較して、RTV 100mg 併用投与時、約 3 倍に増加した。一方、RTV 100mg 併用投与時と比較して、RTV 200mg 併用投与時、PTV の AUC<sub>inf</sub> は、1.7 倍の増加に留まった（なお、PTV の C<sub>trough</sub> については、RTV 50mg 併用投与時と比較して、RTV 100mg 併用投与時、1.9 倍に増加し、RTV 100mg 併用投与時と比較して、RTV 200mg 併用投与時、1.8 倍に増加した）（「<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、3) 外国人を対象とした第 I 相試験、①第 I 相試験」の項参照）。また、第 I 相試験 4 試験における PTV 50～200mg と RTV 100mg との併用投与時の PTV の AUC<sub>inf</sub> は、PTV 50mg 併用投与時と比較して、PTV 100mg 併用投与時には、4～5 倍に増加し、PTV 100mg 併用投与時と比較して、PTV 200mg 併用投与時には、5～9 倍に増加した（なお、PTV の C<sub>trough</sub> については、PTV 50mg 併用投与時と比較して、PTV 100mg 併用投与時には、2～3 倍に増加し、PTV 100mg 併用投与時と比較して、PTV 200mg 併用投与時には、3～5 倍に増加した）。以上より、100mg 以上の RTV を併用することを想定した場合、RTV の用量を増加させるよりも、PTV の用量を増加させる方が PTV の暴露量をより増加させることができると期待できると考えたため、RTV の用量を 100mg と設定した。なお、アタザナビル、ダルナビル等の抗 HIV 治療薬の暴露量を増加させるために用いられている RTV の用量も 100mg である。

機構は、以下のように考える。

RTV の用量設定根拠について、申請者は PTV の AUC<sub>inf</sub> に基づき説明しているが、申請者が RTV の併用意義の考察に用いている PTV のパラメータは C<sub>trough</sub> であることを踏まえると、RTV の至適用量が 100mg と判断することは困難である。しかしながら、国内第 III 相試験 (M13-004 試験)において、RTV 100mg 併用時の PTV 150mg 及び OBV 25mg 投与の有効性が示され、安全性も許容可能であったことより、RTV の用量を 100mg と設定することは可能である。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、計 10 試験（国内試験 5 試験及び海外試験 5 試験）の成績が提出された。評価資料として提出された臨床試験の概要是、表 37 のとおりである。

表 37 臨床試験の概要（評価資料）

相	試験番号	対象	主な目的	例数	用法・用量
国内 I	M■-384	健康成人男性	薬物動態 安全性 忍容性	54	PTV/RTV 50/100mg、100/100mg、200/100mg 又はプラセボを単回投与 PTV/RTV 50/100mg、200/100mg 又はプラセボ QD を 14 日間投与
	M■-771	健康成人	食事の影響	20	本剤を空腹時又は食後に単回投与
	M■-247	健康成人	薬物相互作用	24	ウルソデオキシコール酸 50mg TID 又はグリチルリチン 80mg QD を本剤と併用投与

	相	試験番号	対象	主な目的	例数	用法・用量
海外	I	M■-181	健康成人 (日本人を含む)	薬物動態 安全性 忍容性	48	OBV 25mg、200mg 又はプラセボ QD を 7 日間投与
		M■-221	健康成人 (日本人を含む)	薬物動態 安全性	90	OBV 及び PTV/RTV QD 又は OBV QD、PTV/RTV QD 及び dasabuvir* BID を併用投与
		M■-688	健康成人 (日本人を含む)	薬物動態 安全性	30	PTV/RTV 250/100mg を単回投与
		M■-505	健康成人 (日本人を含む)	薬物動態 安全性 忍容性	48	本剤又は PTV ■錠 (製剤 2) 、 RTV 及び OBV を単回投与
		M■-680	健康成人	QT/QTc	57	PTV 350mg、RTV 150mg、OBV 50mg 及び dasabuvir* ■mg 併用、プラセボ又はモキシ フロキサシン 400mg を単回投与
国内	II	M■-536	HCV genotype 1b、又は 2 C型慢性肝炎患者 (既治療)	薬物動態 有効性 安全性	110	PTV/RTV 100/100mg 又は 150/100mg 及び OBV 25mg QD を 12 又は 24 週間投与
国内	III	M13-004	HCV genotype 1b C型慢性肝炎又は C型代償性肝硬変患者 (未治療又は既治療)	薬物動態 有効性 安全性	363	本剤又はプラセボ QD を 12 週間投与

TID : 1 日 3 回

### (1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2 : M■-536 試験<20■年■月～20■年■月>)

既治療<sup>108)</sup> の C 型慢性肝炎<sup>109)</sup> 患者 (genotype 1b 及び genotype 2 : それぞれ 73 及び 37 例) を対象に、 PTV 100 又は 150mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg 併用投与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て、無作為化非盲検並行群間比較試験<sup>110)</sup> が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、PTV 100 又は 150mg QD と、RTV 100mg QD 及び OBV 25mg QD を併用し、genotype 1b 患者に対しては 12 又は 24 週間経口投与、genotype 2 患者に対しては 12 週間経口投与することと設定された。

無作為化され治験薬が投与された 110 例 [genotype 1b : 73 例 (PTV 100mg 12 週群 18 例、PTV 150mg 12 週群 18 例、PTV 100mg 24 週群 19 例、PTV 150mg 24 週群 18 例) 、genotype 2 : 37 例 (PTV 100mg 12 週群 19 例、PTV 150mg 12 週群 18 例) ] 全例が安全性解析対象集団及び ITT (Intention-To-Treat) 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である SVR24 率<sup>111)</sup> は表 38 のとおりであった。

<sup>108)</sup> ペグインターフェロン (PegIFN) /リバビリン (RBV) の治療歴があり、以下のいずれかに該当する患者。

・無反応：PegIFN/RBV を 10 週間以上投与し、投与 12 週時点で HCV RNA 量の減少が  $2 \log_{10}$  IU/mL 未満であった患者。

・部分反応：PegIFN/RBV を 20 週間以上投与し、投与 12 週時点で HCV RNA 量が  $2 \log_{10}$  IU/mL 以上減少し、投与終了時に HCV RNA が検出された患者。

・再燃：PegIFN/RBV を 1 治療単位以上投与し、投与終了時に HCV RNA を検出しなかつたが、後観察期の 24 週間以内に HCV RNA が検出された患者。

<sup>109)</sup> 肝硬変がないことの条件については、スクリーニング前 24 カ月以内又はスクリーニング期間の肝生検の記録があるときは、METAVIR スコア又は新犬山分類の線維化スコアが 3 以下、又は Ishak スコアが 4 以下の患者とされた。肝生検の記録がないときは以下のいずれかに該当する患者。

・フィプロテストスコア 0.72 以下かつ APRI (アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ値と血小板数の比率) 2 以下

・フィプロスキャンにおける肝硬度 9.6kPa 未満

・以下の慢性肝炎と肝硬変の判別式のスコアが 0 未満。

$0.124 \times (\gamma\text{-グロブリン} [\%]) + 0.001 \times (\text{ヒアルロン酸} [\mu\text{g/L}]) - 0.075 \times (\text{血小板数} [\times 10^4 \text{個/mm}^3]) - 0.413 \times \text{性別} (\text{男性 : 1, 女性 : 2}) - 2.005)$

<sup>110)</sup> genotype 1b 患者を対象としたコホートにおいて、前治療の反応性（無反応・部分反応）を層別因子として無作為化された。genotype 2 患者を対象としたコホートにおいて、前治療の反応性（無反応・部分反応・再燃）を層別因子として無作為化された。

<sup>111)</sup> 治験薬の最終投与 24 週時点での、血中 HCV RNA 量が定量下限 (25 IU/mL) 未満であった被験者の割合。

表38 SVR24率(ITT集団)

	genotype 1b				genotype 2	
	100mg 12週群	150mg 12週群	100mg 24週群	150mg 24週群	100mg 12週群	150mg 12週群
SVR24率	100 (18/18)	88.9 (16/18)	100 (19/19)	100 (18/18)	57.9 (11/19)	72.2 (13/18)
[95%信頼区間]	[81.5, 100.0]	[65.3, 98.6]	[82.4, 100.0]	[81.5, 100.0]	[33.5, 79.8]	[46.5, 90.3]

% (例数)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、genotype 1b 患者において、PTV 100mg 12 週群 77.8% (14/18 例)、PTV 150mg 12 週群 83.3% (15/18 例)、PTV 100mg 24 週群 84.2% (16/19 例)、PTV 150mg 24 週群 83.3% (15/18 例) に認められ、genotype 2 患者では、PTV 100mg 12 週群 73.7% (14/19 例)、PTV 150mg 12 週群 88.9% (16/18 例) に認められた。また、副作用（臨床検査値異常変動を含む）<sup>112)</sup>は、genotype 1b 患者において、PTV 100mg 12 週群 33.3% (6/18 例)、PTV 150mg 12 週群 33.3% (6/18 例)、PTV 100mg 24 週群 36.8% (7/19 例)、PTV 150mg 24 週群 44.4% (8/18 例) に認められ、genotype 2 患者では、PTV 100mg 12 週群 42.1% (8/19 例)、PTV 150mg 12 週群 50.0% (9/18 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、表 39 のとおりであった。

表39 いずれかの群で2例以上認められた有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	genotype 1b			genotype 2		
	100mg 12週群	150mg 12週群	100mg 24週群	150mg 24週群	100mg 12週群	150mg 12週群
例数	18	18	19	18	19	18
全体	14 (77.8)	15 (83.3)	16 (84.2)	15 (83.3)	14 (73.7)	16 (88.9)
結膜炎	0	0	2 (10.5)	0	0	0
下痢	3 (16.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	0
消化不良	2 (11.1)	0	1 (5.3)	0	0	2 (11.1)
悪心	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	2 (10.5)	0
嘔吐	3 (16.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (11.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.3)	0
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)
発熱	1 (5.6)	0	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
気管支炎	2 (11.1)	0	0	0	0	1 (5.6)
胃腸炎	0	0	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (10.5)	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.6)
動物咬傷	0	0	0	0	0	2 (11.1)
鼻咽頭炎	1 (5.6)	6 (33.3)	4 (21.1)	9 (50.0)	5 (26.3)	7 (38.9)
筋痙攣	0	0	0	0	2 (10.5)	0
背部痛	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (10.5)	2 (11.1)	0	0
筋肉痛	2 (11.1)	0	0	0	0	0
頭痛	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (15.8)	1 (5.6)	3 (15.8)	5 (27.8)
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.5)	0
湿疹	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)
発疹	0	0	2 (10.5)	3 (16.7)	0	1 (5.6)
高血圧	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、genotype 1b の PTV 150mg 12 週群 2 例（体液貯留及び頸骨骨折各 1 例）、PTV 100mg 24 週群 2 例（大腿骨骨折及び自己免疫性肝炎各 1 例）及び genotype 2 の PTV 100mg 12 週群 1 例（虚血性大腸炎）に認められ、体液貯留及び自己免疫性肝炎以外は治験薬との因果関係なしと判断された。これらの重篤な有害事象の転帰は、頸骨骨折<sup>113)</sup>を除いて回復であった。中止に至った有害事象は、genotype 1b の PTV 150mg 12 週群 1 例（体液貯留）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

<sup>112)</sup> 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。<sup>113)</sup> 転倒し頸骨骨折をきたした。入院の上、観血的整復固定術が施行され、骨折は安定したが外来治療が継続された。

## (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : M13-004 試験<2013年12月～2014年10月>)

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変<sup>114)</sup>患者 (genotype 1b) (目標例数: 312例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (サブ試験1:C型慢性肝炎患者)<sup>115)</sup> 及び非盲検非対照試験 (サブ試験2:C型代償性肝硬変患者) が国内54施設で実施された。

用法・用量は、サブ試験1では本剤2錠 (PTV/RTV/OBVとして150/100/25mg) 又はプラセボQDを12週間経口投与することと設定され、プラセボ群の患者はプラセボの投与終了後に非盲検下で本剤2錠 (PTV/RTV/OBVとして150/100/25mg) QDを12週間経口投与することと設定された。サブ試験2では本剤2錠 (PTV/RTV/OBVとして150/100/25mg) QDを12週間経口投与することと設定された (図3)。

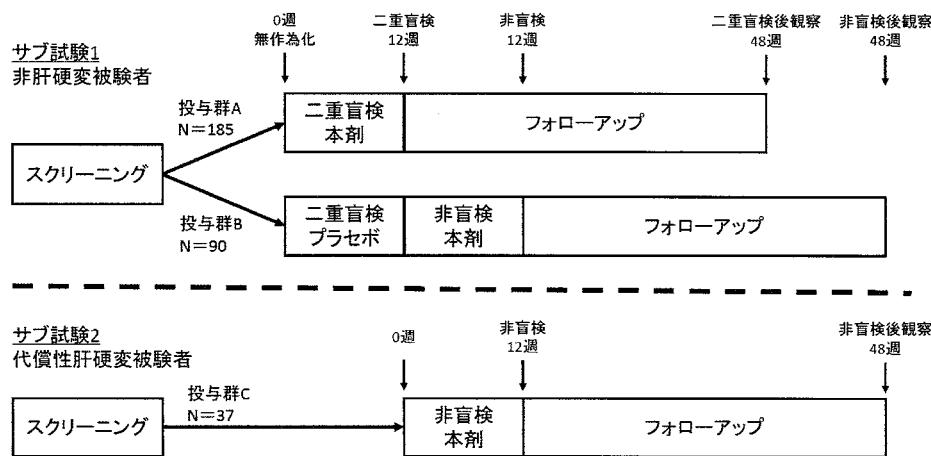


図3 試験デザイン

サブ試験1において、無作為化され治験薬が投与されたC型慢性肝炎患者321例 [未治療<sup>116)</sup> 207例 (本剤群139例、プラセボ群68例) 、既治療<sup>117)</sup> 114例 (本剤群76例、プラセボ群38例) ] 全例がITT集団であり、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。また、サブ試験2において、治験薬が投与されたC型代償性肝硬変患者42例 (未治療9例、既治療33例) 全例が安全性解析対象集団及びITTであり、ITT集団が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である、インターフェロン (以下、「IFN」) 治療適格の未治療C型慢性肝炎患者 (高

<sup>114)</sup> 肝硬変は以下のように定義され、Child-Pughスコア6以下の場合、代償性肝硬変と定義された。

肝生検を実施したとき: METAVIRスコア又は新犬山分類の線維化スコアが3超若しくはIshakスコアが4超。

肝生検を実施しないとき: ①フィプロテストスコア0.73以上かつAPRI2超、②弾性画像化検査(フィプロスキャン等)で肝硬度14.6kPa以上、又は③慢性肝炎と肝硬変の判別式(脚注109参照)が0超。

<sup>115)</sup> 前治療の有無(IFN未治療・IFN既治療)を層別因子として本剤群又はプラセボ群に2:1の比率で無作為化された。また、既治療例に対しては、IFNによる前治療の治療効果(無効・再燃・IFN治療不耐容)が層別因子とされ、未治療例に対しては、ウイルス量(低ウイルス量、高ウイルス量)を層別因子とされた。高ウイルス量の被験者に対しては、IFN治療の適格性(適格・不適格)が層別因子とされた。なお、HCV RNA 100,000 IU/mL未満が低ウイルス量、HCV RNA 100,000 IU/mL以上が高ウイルス量とされた。IFN治療への適格性は、治験責任(分担)医師により、現病歴又は既往歴に基づき判断された。

<sup>116)</sup> IFN治療の適格、不適格を問わず、IFN製剤を含む(RBV併用の有無にかかわらず)治療を一度も受けたことのない患者。

<sup>117)</sup> 過去にIFN製剤による治療を受け、以下のいずれかに該当する患者。

・無効例: IFN製剤による治療を12週間以上受け、投与終了時に血中HCV RNAが検出感度以下とならなかつた患者。

・再燃例: IFN製剤による治療を受け、血中HCV RNAが検出感度以下となつたが、投与終了後52週間以内にHCV RNAが検出可能となつた患者。

・IFN治療不耐容例: IFN製剤による治療中にIFN製剤の不耐容が認められ投与が中止された患者。

ウイルス量)におけるSVR12率<sup>118)</sup> [95%信頼区間]は、94.6 [90.5, 98.8] % (106/112例)であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値SVR12率(63%<sup>119)</sup>)を上回り、本剤の有効性が示された。未治療のC型慢性肝炎患者及び既治療のC型慢性肝炎患者におけるSVR12率[95%信頼区間]は、それぞれ94.2 [89.1, 97.1] % (131/139例)及び96.1 [89.0, 98.6] % (73/76例)であった。また、未治療のC型代償性肝硬変患者及び既治療のC型代償性肝硬変患者におけるSVR12率[95%信頼区間]は、それぞれ100 [70.1, 100] % (9/9例)及び87.9 [72.7, 95.2] % (29/33例)であった。なお、サブ試験1においてプラセボ投与終了後に非盲検下で本剤が投与された未治療及び既治療のC型慢性肝炎患者におけるSVR12率は、それぞれ98.5% (67/68例)及び97.4% (37/38例)であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、C型慢性肝炎患者を対象としたサブ試験1(盲検期)の本剤群68.8% (148/215例)及びプラセボ群56.6% (60/106例)並びにC型代償性肝硬変患者を対象としたサブ試験2では73.8% (31/42例)に認められ、このうち副作用(臨床検査値異常変動を含む)<sup>112)</sup>は、C型慢性肝炎患者の本剤群30.7% (66/215例)及びプラセボ群14.2% (15/106例)並びにC型代償性肝硬変患者40.5% (17/42例)に認められた。サブ試験1(盲検期)のいずれかの群で発現割合が2%以上又はサブ試験2で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、表40のとおりであった。

表40 いずれかの群で発現割合が2%以上又は2例以上に認められた  
有害事象及び副作用(サブ試験1及び2、安全性解析対象集団、治験薬投与後12週間)

事象名	有害事象			副作用		
	慢性肝炎		代償性肝硬変	慢性肝炎		代償性肝硬変
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤群	プラセボ群	本剤投与例
例数	215	106	42	215	106	42
全体	148 (68.8)	60 (56.6)	31 (73.8)	66 (30.7)	15 (14.2)	17 (40.5)
上腹部痛	3 (1.4)	0	2 (4.8)	0	0	0
便秘	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)	2 (0.9)	0	0
下痢	8 (3.7)	3 (2.8)	1 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (2.4)
恶心	9 (4.2)	4 (3.8)	3 (7.1)	7 (3.3)	1 (0.9)	2 (4.8)
口内炎	5 (2.3)	3 (2.8)	0	2 (0.9)	0	0
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)	1 (0.5)	1 (0.9)	0
疲労	6 (2.8)	1 (0.9)	1 (2.4)	2 (0.9)	1 (0.9)	0
倦怠感	9 (4.2)	3 (2.8)	2 (4.8)	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (4.8)
末梢性浮腫	11 (5.1)	0	3 (7.1)	10 (4.7)	0	2 (4.8)
発熱	4 (1.9)	1 (0.9)	4 (9.5)	1 (0.5)	0	1 (2.4)
膀胱炎	2 (0.9)	4 (3.8)	1 (2.4)	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	36 (16.7)	14 (13.2)	6 (14.3)	2 (0.9)	0	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (4.8)	0	0	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	2 (4.8)	1 (0.5)	0	2 (4.8)
血小板数減少	0	0	3 (7.1)	0	0	2 (4.8)
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.8)	1 (0.5)	0	1 (2.4)
関節痛	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (4.8)	1 (0.5)	0	0
背部痛	7 (3.3)	2 (1.9)	0	0	0	0
筋骨格硬直	6 (2.8)	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0
浮動性めまい	6 (2.8)	2 (1.9)	2 (4.8)	0	0	0
頭痛	19 (8.8)	10 (9.4)	3 (7.1)	9 (4.2)	3 (2.8)	1 (2.4)
不眠症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)	1 (0.5)	0	0
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)	1 (0.5)	0	0
湿疹	3 (1.4)	0	2 (4.8)	0	0	0

<sup>118)</sup> 投与終了12週後にHCV RNA量が定量下限未満であった被験者の割合。SVR12率とSVR24率は高い一致性が報告されていること(Chen J et al, *Gastroenterology*, 144: 1450-1455, 2013)から、SVR12率が主要評価項目と設定された。なお、試験開始時に公表された米国食品医薬品局のガイドライン(案)で、SVR12率を主要評価項目とすることが推奨されている(FDA Guidance for industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance, 2013)。

<sup>119)</sup> 未治療の日本人C型慢性肝炎患者(genotype 1)に対するテラブレビル及びPegIFN/RBVの3剤併用レジメンによる臨床試験成績[Kumada H et al, *J Hepatol*, 56: 78-84, 2012]に基づき、外部対照のSVR率は73%と算出され、安全性プロファイルの改善と治療期間の短縮を考慮し、63%と設定された。

事象名	有害事象			副作用		
	慢性肝炎		代償性肝硬変	慢性肝炎		代償性肝硬変
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤群	プラセボ群	本剤投与例
例数	215	106	42	215	106	42
全体	148 (68.8)	60 (56.6)	31 (73.8)	66 (30.7)	15 (14.2)	17 (40.5)
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	0	4 (1.9)	2 (1.9)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (4.8)	0	0	0
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)	3 (1.4)	0	2 (4.8)
低血圧	2 (0.9)	0	2 (4.8)	2 (0.9)	0	2 (4.8)
例数 (%)						

死亡は、有害事象の評価期間（投与終了後 30 日間）では認められず、評価期間以降に C 型代償性肝硬変患者 2 例（癌性リンパ管症/骨転移及び肝細胞癌各 1 例）に認められた<sup>120)</sup>。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

重篤な有害事象は、C 型慢性肝炎患者の本剤群 7 例（低血圧、無尿、肝細胞癌、肛門膿瘍、脊髄炎、胃癌及び腱断裂各 1 例）、プラセボ群 2 例（大腸腺腫及び直腸 S 状結腸癌各 1 例）及び C 型代償性肝硬変患者 2 例（肺水腫及び癌性リンパ管症/骨転移各 1 例）に認められた。このうち、低血圧、無尿及び肺水腫は治験薬との因果関係がありと判断され、C 型慢性肝炎患者の本剤群の肝細胞癌、脊髄炎、胃癌及び腱断裂、C 型慢性肝炎患者のプラセボ群の直腸 S 状結腸癌、並びに C 型代償性肝硬変患者の癌性リンパ管症/骨転移は継続し、これ以外の事象は回復が認められた。中止に至った有害事象は、C 型慢性肝炎患者の本剤群 2 例（低血圧及び無尿各 1 例）、C 型代償性肝硬変患者 1 例（肺水腫 1 例）に認められ、いずれも治験薬と因果関係がありと判断され、転帰は回復であった。

なお、サブ試験 1 において非盲検下で本剤が投与された被験者で認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 64.2% (68/106 例)、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 20.8% (22/106 例) に認められた。発現割合が 2%以上であった有害事象及び副作用は表 41 のとおりであった。

表 41 非盲検下で本剤が投与された被験者において発現割合が 2%以上であった有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	106	106
全体	68 (64.2)	22 (20.8)
腹部不快感	3 (2.8)	1 (0.9)
下痢	5 (4.7)	2 (1.9)
口内炎	3 (2.8)	3 (2.8)
末梢性浮腫	4 (3.8)	3 (2.8)
尿路感染	3 (2.8)	0
鼻咽頭炎	8 (7.5)	0
咽頭炎	3 (2.8)	1 (0.9)
挫傷	3 (2.8)	0
頭痛	7 (6.6)	2 (1.9)
湿疹	3 (2.8)	2 (1.9)
そう痒症	4 (3.8)	2 (1.9)
発疹	4 (3.8)	2 (1.9)
例数 (%)		

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（乳癌、壊死性網膜炎、大腸ポリープ各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断され、大腸ポリープは回復が認められ、乳癌及び壊死性網膜炎は未回復であった。

<sup>120)</sup> 癌性リンパ管症/骨転移（71 歳女性）：12 週間の投与を完了し、投与終了後 76 日目に癌性リンパ管症により死亡した。この癌性リンパ管症は、投与終了後 65 日目に発現し、有害事象の骨転移（原発不明がんからの転移）によるものと考えられた。スクリーニング時及び投与終了後 1 日目に実施した超音波検査では、肝細胞癌は認められていない。

肝細胞癌（65 歳女性）：12 週間の投与を完了し、投与終了後 253 日目に肝細胞癌により死亡した。スクリーニング時及び投与終了後 1 日目に超音波検査を実施したが、肝細胞癌は認められなかった。投与終了後 85 日目に実施した超音波検査及びコンピューター断層撮影（CT スキャン）で肝細胞癌が報告された。

## <審査の概略>

### (1) 配合意義について

申請者は、抗 HCV 活性を有する OBV 及び PTV の配合意義について、以下のように説明している。OBV を単独投与した海外 M■-116 試験及び M■-386 試験において、耐性解析用の検体が採取された被験者のうち、それぞれ 8/8 例及び 7/8 例に耐性関連変異が認められた<sup>121)</sup>。抗 HCV 活性の乏しい RTV を PTV の血中濃度の上昇を期待して PTV と 3 日間併用投与した海外 M■-602 試験において、検体が採取された 13 例のうち、PTV/RTV 200/100mg が投与された 1/5 例に耐性関連変異が認められ、PTV/RTV 50/100 又は 100/100mg が投与された被験者では様々な耐性関連変異が認められた。このように OBV 又は PTV を単独投与した場合には、投与開始早期に耐性関連変異が認められたが、OBV 及び PTV は、HCV に対して異なる作用機序を有する有効成分であり、耐性プロファイルが異なることから（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験（PTV）、④ 耐性プロファイル」及び「（4）効力を裏付ける試験（OBV）、③ 耐性プロファイル」の項参照）、OBV 及び PTV を併用投与した場合、耐性関連変異の発現を抑制することが期待されるため、併用意義がある。なお、国内第Ⅲ相試験において、一部の患者からは本剤投与開始前に OBV 又は PTV に対する耐性関連変異が認められたが、これらの患者に対しても、本剤投与により SVR12 達成が認められた（詳細は、「（2）有効性について、2）ウイルス耐性変異について」の項参照）。

また、HCV 感染に対する治療において、配合剤とすることによる服薬アドヒアランスの改善と有効性との関連は明らかになっておらず、OBV 又は PTV に対する耐性関連変異の出現と暴露量の関連は検討していないが、OBV 及び PTV を含有する配合剤とすることにより、服薬不遵守による暴露量の減少によって引き起こされるウイルス耐性変異の出現リスクを抑制することを期待している。

なお、降圧薬、血糖降下薬等の種々の治療分野における検討から、固定用量配合剤として投与した場合には、服薬アドヒアランスや治療効果が改善することが示唆されている<sup>122)</sup>。また、服薬アドヒアランスの向上は服薬する薬剤数に関係していることから<sup>123), 124), 125)</sup>、配合剤とすることによる服薬アドヒアランスの向上が期待される。

以上より、OBV 及び PTV を配合することについて、臨床的に意義があると考える。

機構は、以下のように考える。

OBV 及び PTV 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る服薬遵守率と有効性との関連は明らかになっていないこと、及び服薬アドヒアランスの向上が有効性と関連するとの報告は、投与期間等が異なる他の疾患領域の治療薬における情報に基づいていることを踏まえると、配合剤とする臨床的な意義が HCV 感染に対する治療においても同様であるとの申請者の説明は受け入れ難い。しかしながら、HCV 感染に対する治療において、OBV 及び PTV と同様の作用機序を有する薬剤であるダクラタスビル塩酸塩

<sup>121)</sup> OBV を 5、50 及び 200mg で 3 日間単独投与（M■-116 試験）又は 1.5 又は 25mg で 2 日間単独投与（M■-386 試験）することとされた。

<sup>122)</sup> Connor J et al, *Bull World Health Organ*, 82: 935-939, 2004

<sup>123)</sup> Cohen CJ et al, *BMJ Open*, 3: e003028. doi:10.1136/bmjopen-2013-003028; 2013

<sup>124)</sup> Airolodi M et al, *Patient Prefer Adherence*, 4: 115-125, 2010

<sup>125)</sup> Nachega JB et al, *HIV/AIDS*, 58: 1297-1307, 2014

(以下、「DCV」) 及びアスナプレビル(以下、「ASV」)の併用レジメンが既に承認され、国内診療ガイドライン等で推奨されている<sup>126)</sup>ことから、OBV 及び PTV を配合する一定の臨床的意義はあると考えられること、並びに RTV を併用することに関しても意義があると考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>RTV の併用意義及び用量設定根拠について」の項参照）より、OBV、PTV 及び RTV を含有する配合剤として開発したとの申請者の説明に一定の合理性があると判断することは可能である。

## (2) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の項での検討より、本剤単独投与の HCV 感染症に対する有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験で得られた耐性関連変異と有効性との関連の情報は限られていることから、製造販売後も投与開始前における耐性関連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 が得られなかつた患者での耐性関連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。

## 1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）について、既存治療レジメンを対照と設定しなかつたことの経緯・理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の開始時点（20■年■月）において、国内では C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対する治療選択肢として、テラプレビル（以下、「TVR」）及びペグインターフェロン（以下、「PegIFN」）/リバビリン（以下、「RBV」）の 3 剤併用投与、PegIFN/RBV 併用投与等の IFN を含む治療法が国内では推奨されていた<sup>127)</sup>。しかしながら、以下の理由から、これらのレジメンを対照として設定することは適切でないと判断した。

- 未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1b）を対象とした国内第Ⅱ相試験（M■-536 試験）の中間集計結果では、PTV/RTV 150/100mg 群及び PTV/RTV 100/100mg 群の 12 週間投与時の SVR24 率は、それぞれ 88.9%（16/18 例）及び 100%（18/18 例）であった。主な有害事象は鼻咽頭炎（29.1%）、頭痛（13.6%）、背部痛（7.3%）、高血圧（7.3%）、胃腸炎（5.5%）、そう痒症（5.5%）及び発疹（5.5%）であった。また、中止に至った有害事象は 1 例であり、グレード 3 以上の有害事象の発現は 1 例のみであったことから、本剤投与時の安全性は許容可能であった。
- 国内の TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメンの SVR24 率<sup>128), 129)</sup>は、前治療再燃例で 88.1%（96/109 例）、既治療無効例では 34.4%（11/32 例）であり、TVR は重度の皮膚障害及び貧血の有害事象が認められた。また、PegIFN/RBV 併用投与では、インフルエンザ様症状、貧血、ヘモ

<sup>126)</sup> 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, C 型肝炎治療ガイドライン（第3.3 版）, 2015

<sup>127)</sup> 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, C 型肝炎治療ガイドライン（第1 版）, 2012

<sup>128)</sup> Hayashi N et al, J Viral Hepatitis, 19: e134-e142, 2012

<sup>129)</sup> テラビック錠 250mg 添付文書 2015 年 4 月改訂（第 14 版）

グロビン減少、好中球減少症、血小板減少症等の有害事象及び臨床検査値異常が認められている。

- 本試験開始時に確認されている本剤の有効性データ及び安全性プロファイルを踏まえると、PegIFN/RBV を含むレジメンを対照とした治験実施計画は、患者及び治験担当医師に受け入れられないことが少なからず発生し、国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）において IFN を含むレジメンを対照と設定した試験を実施することは不可能と考えたこと

なお、海外で既に実施されていた臨床試験と同様に、国内第Ⅲ相試験の C 型慢性肝炎患者を対象としたサブ試験 1 では、プラセボを対照として設定し、二重盲検下で本剤又はプラセボを 12 週間投与することとして計画した。これにより、C 型慢性肝炎の自然経過で生じる有害事象と本剤投与による有害事象との比較が可能となる。また、プラセボ群に組み入れられた被験者は、プラセボ投与終了後に本剤投与による治療を可能とすることで、治療を 12 週間待機するのみとなり、少なくとも 24 週間投与が必要な PegIFN/RBV を含むレジメンを対照とした臨床試験を行うよりも実施可能性は高いと考えた。国内第Ⅲ相試験においてプラセボ投与終了後に非盲検下で本剤が投与された未治療及び既治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は、それぞれ 98.5% (67/68 例) 及び 97.4% (37/38 例) と有効性が示されたことから、被験者に特段の不利益は生じず、本剤の安全性を検討する上で適切な試験計画であったと考える。

また、申請者は、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 1b）に対する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相試験において、主要評価項目である IFN 治療適格の未治療 C 型慢性肝炎患者（高ウイルス量）における本剤群の SVR12 率の 95% 信頼区間の下限値が、事前に設定された閾値を上回った（「<提出された資料の概略> (2) 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。また、本試験における本剤群の部分集団解析結果は、表 42 のとおりであり、本剤の有効性が示された。また、IFN 治療適格の未治療 C 型慢性肝炎患者（高ウイルス量）、未治療の C 型慢性肝炎患者及び既治療の C 型慢性肝炎患者における SVR24 率は、それぞれ 93.8% (105/112 例)、93.5% (130/139 例) 及び 96.1% (73/76 例) であり、C 型代償性肝硬変患者で SVR12 を達成した被験者は、いずれも SVR24 を達成した。

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 1b）に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 42 国内第Ⅲ相試験の部分集団解析における SVR12 率 (ITT 集団)

背景因子	本剤投与例	
	未治療 (148 例)	既治療 (109 例)
全体	140/148 (94.6)	102/109 (93.6)
肝線維化の程度	慢性肝炎	131/139 (94.2)
	代償性肝硬変	9/9 (100)
年齢	65 歳未満	91/95 (95.8)
	65 歳以上	49/53 (92.5)
IFN 適格性	適格	112/118 (94.9)
	不適格	28/30 (93.3)
前治療に対する反応性	無効	—
	再燃	—
	IFN 不耐容	—
	不明	1/1 (100)
HCV RNA 量	100,000 IU/mL 未満	5/5 (100)
	100,000 IU/mL 以上	135/143 (94.4)
IL28B 遺伝子多型 rs12979860	CC	84/92 (91.3)
	Non CC	56/56 (100)
例数 (%)、—：該当なし		

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験の開始時に、C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用投与レジメンの国内臨床試験成績、及び C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b 及び 2) を対象とした本剤の国内第Ⅱ相試験 (M■-536 試験) の中間集計結果が得られており、TVR/PegIFN/RBV の 3 剤併用投与レジメンと比較して、本剤の SVR24 率が高く、忍容可能であることが示唆されており、治験の実施可能性の観点から、TVR/PegIFN/RBV 等の IFN を含むレジメンを対照と設定した比較試験を計画しなかったという申請者の説明には理解できる部分もある。

また、国内第Ⅲ相試験において、高ウイルス量かつ IFN 治療適格の未治療 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) における本剤群の SVR12 率の 95% 信頼区間の下限値が、事前に規定した閾値を上回ったことに加えて、既治療の C 型慢性肝炎患者、未治療の C 型代償性肝硬変患者及び既治療の C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は、それぞれ 96.1% (73/76 例)、100% (9/9 例) 及び 87.9% (29/33 例) であったことから、未治療及び既治療の日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1b) に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

## 2) ウイルス耐性変異について

申請者は、本剤に対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが本剤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Ⅱ相試験 (M■-536 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) で PTV/RTV/OBV 併用レジメン又は本剤が投与された C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1b) において、ウイルス学的治療不成功<sup>130)</sup> であった 13 例及び SVR24 又は SVR12 を達成した 416 例を対象として、PTV 及び OBV に対する耐性ウイルスの解析を行った。

<sup>130)</sup> 本剤を投与され SVR24 又は SVR12 未達成の被験者のうち、以下のいずれかの基準を満たす患者。

・投与中にリバウンド [HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後、治療中に LLOQ 以上となったことが確認された患者又は治療中の任意の時点で、HCV RNA の最低値からの増加 (最低値から  $1 \log_{10}$  IU/mL 超の増加) が確認された場合] が認められた患者。

・投与終了後に再燃した被験者で、12 週間投与群に組み入れられ、77 日間以上の投薬を受けていた患者、又は 24 週間投与群に組み入れられ 154 日以上の投薬を受けていた患者。

・6 週間以上投与したが、HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下しなかった患者 (投与中の全ての HCV RNA 量が LLOQ 以上)

国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）において、本剤が投与された被験者における投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異<sup>131)</sup>（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 (PTV)、④耐性プロファイル」及び「(4) 効力を裏付ける試験 (OBV)、③耐性プロファイル」の項参照）の有無別の SVR12 率は表 43 のとおりであった。NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異が検出された被験者の SVR12 率は、各アミノ酸部位が変異陰性であった被験者の SVR12 率とほぼ同程度であった。NS5A 領域の Y93H/S 変異を有する被験者の SVR12 率は、Y93H/S 変異が認められなかった被験者の SVR12 率と比較して低かった [変異を有する被験者 83.0% (39/47 例) 及び変異のない被験者 99.0% (301/304 例)]。一方、国内第Ⅱ相試験（M■-536 試験）においても、治験薬投与開始前に NS3 及び NS5A 領域に耐性関連変異が認められていたが、投与開始前に Y93H 変異が陽性であった被験者、及び陰性であった被験者の SVR24 率は、それぞれ 100% (4/4 例) 及び 97.1% (68/70 例) であった。その他の変異に関しては、変異の有無にかかわらず SVR12 率又は SVR24 率に大きな差異は認められなかった。

表 43 投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異の有無別の SVR12 率（M13-004 試験）

	C 型慢性肝炎患者		C 型代償性肝硬変患者			
	盲検期に本剤が投与された患者	非盲検期に本剤が投与された患者	変異陽性	変異陰性	変異陽性	
	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
<b>NS3 領域</b>						
T54S	100 (12/12)	96.9 (188/194)	100 (1/1)	98.0 (100/102)	100 (1/1)	91.7 (33/36)
V55I	100 (1/1)	97.1 (199/205)	—	—	—	—
Y56F	97.4 (76/78)	96.9 (124/128)	97.4 (37/38)	98.5 (64/65)	90.9 (10/11)	92.3 (24/26)
Q80H/K/L/R	96.3 (26/27)	97.2 (174/179)	91.7 (11/12)	98.9 (90/91)	100 (4/4)	90.9 (30/33)
S122X/A/C/G/I/N/T /V/Y <sup>a)</sup>	96.2 (76/79)	97.6 (124/127)	97.3 (36/37)	98.5 (65/66)	83.3 (15/18)	100 (19/19)
D168E	100 (3/3)	97.0 (197/203)	—	—	100 (1/1)	91.7 (33/36)
<b>NS5A 領域</b>						
L28I/M/V	100 (18/18)	96.8 (183/189)	92.3 (12/13)	98.9 (90/91)	100 (4/4)	91.7 (33/36)
R30G/L/Q	100 (25/25)	96.7 (176/182)	94.7 (18/19)	98.8 (84/85)	100 (4/4)	91.7 (33/36)
L31F/I/M	100 (5/5)	97.0 (196/202)	100 (2/2)	98.0 (100/102)	50.0 (1/2)	94.7 (36/38)
Q54*/A/C/D/E/H/K /L/N/P/R/S/V/Y <sup>b)</sup>	98.8 (81/82)	96.0 (120/125)	97.8 (45/46)	98.3 (57/58)	95.2 (20/21)	89.5 (17/19)
P58A/L/Q/R/S/T	100 (14/14)	96.9 (187/193)	100 (9/9)	97.9 (93/95)	100 (2/2)	92.1 (35/38)
Q62A/C/D/E/H/L/ M/N/P/R/S/Y	96.3 (26/27)	97.2 (175/180)	100 (6/6)	98.0 (96/98)	100 (2/2)	92.1 (35/38)
A92E/M/S/T/V	100 (14/14)	96.9 (187/193)	100 (7/7)	97.9 (95/97)	80.0 (4/5)	94.3 (33/35)
Y93H/S	86.7 (26/30)	98.9 (175/177)	80.0 (8/10)	100 (94/94)	71.4 (5/7)	97.0 (32/33)

% (例数)、—：該当なし

a) X : アミノ酸配列が未同定、b) \* : 終止コドン

また、国内第Ⅱ相試験（M■-536 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）でウイルス学的治療不成功であった 13 例において、投与開始前及びウイルス学的治療不成功時に検出された NS3 及び

<sup>131)</sup> 低濃度 PTV 存在下での genotype 1b レプリコン細胞で検出された NS3 領域における変異、及び既に報告されている NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に対する NS3 領域における耐性変異のうち、*in vitro* で確認されたものが PTV に対する耐性関連変異とされた。また、低濃度 OBV 存在下での genotype 1b レプリコン細胞で検出された NS5A 領域における変異のうち、*in vitro* で確認されたものが OBV に対する耐性関連変異とされた。

NS5A 領域の耐性関連変異は表 44 のとおりであった。NS3 領域について、13 例とも投与開始前には PTV に対する耐性関連変異は認められなかつたが、ウイルス学的治療不成功が確認された時点で、12 例で D168 位の変異、5 例で Y56 位の変異が認められた。NS5A 領域について、10 例で投与開始前に OBV に対する耐性関連変異が認められており、ウイルス学的治療不成功が確認された時点で全例に変異が認められ、12 例で Y93 位の変異、3 例で L31 位の変異が認められた。また、ウイルス学的治療不成功であった被験者 13 例のうち 12 例に、ウイルス学的治療不成功が確認された時点で NS3 及び NS5A 領域の両方に耐性関連変異が検出された。

表 44 ウィルス学的治療不成功であった被験者における NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異

試験	対象患者	NS3 領域		NS5A 領域	
		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 <sup>a)</sup>		耐性変異 <sup>a)</sup>
M■-536	慢性肝炎	なし	D168V	159	L28M + R30Q + Y93H
M13-004	慢性肝炎	なし	Y56H+D168V	2,472	Y93H
		なし	Y56H+D168V	2,472	Y93H/Y
		なし	D168V	159	Y93H
		なし	D168D/V	159	Y93H
		なし	D168V	159	Y93H/Y
		なし	NA, 159	1	P58S+Y93H
		なし	NA, 159	159	R30Q+Y93H
		なし	Y56H, D168V	NA, Y93H	284
		なし	Y56H, D168A	NA, 27	Y93H
	代償性肝硬変	なし	D168D/V	159	L28M, R30Q, Y93H/Y
		なし	Y56H/Y, D168A	NA, 27	L31M+Y93H
		なし	D168V	159	142
		なし	Y93H	Y93H	12,328
		なし	NA,	Y93H	2, 0.4, 77

NA : EC<sub>50</sub>未算出（レプリコン細胞が十分な複製能を有さず）、ND : 未検討

a) “+”は同一のウイルスに認められた変異。“,”は同一の検体に認められた変異。

b) genotype 1b レプリコン細胞を用いて測定された抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub>) の野生型に対する各変異型での変化。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験 (M■-536 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) の結果、ウイルス学的治療不成功であった被験者では、ウイルス学的治療不成功時に、NS3 領域では、D168 及び Y56 位の変異、NS5A 領域では、Y93 及び L31 位の変異が認められ、12/13 例で両領域ともに耐性関連変異が検出されたことを確認した（表 44）。また、国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) の結果、投与開始前において、NS5A 領域の Y93 位に変異を有する被験者では、変異のない被験者と比較して SVR12 率が低かった [変異を有する被験者 83.0% (39/47 例) 及び変異のない被験者 99.0% (301/304 例)]。しかしながら、投与開始前において NS3 領域の耐性関連変異は検出されておらず、NS5A 領域に Y93 位の変異が検出された場合でも、SVR12 率は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変で 83.0% (39/47 例) であったことから、投与開始前においてこれらの変異を有していることが必ずしもウイルス学的不成功に至ることにはならない。

なお、臨床試験成績で耐性関連変異と本剤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 が得られなかつた患者での耐性関連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ことが重要である。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の 1) ~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 1b）に対する本剤の安全性は、許容可能であると判断した。

ただし、高齢患者に対する本剤の国内投与経験例は限られていることから、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。また、カルシウム拮抗薬（以下、「Ca 拮抗薬」）との併用例で浮腫関連事象の発現割合が高いこと、及び肝機能障害が認められていることから、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収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 1) 安全性プロファイルについて

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 1b）に対す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（M13-004 試験）における安全性の概要は、表 45 のとおりであった。

表 45 国内第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

事象名	慢性肝炎		代償性肝硬変	慢性肝炎
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	非盲検期の本剤投与例
例数	215	106	42	106
全有害事象	148 (68.8)	60 (56.6)	31 (73.8)	68 (64.2)
グレード <sup>132)</sup> 3 の有害事象 <sup>a)</sup>	12 (5.6)	2 (1.9)	2 (4.8)	2 (1.9)
重篤な有害事象	7 (3.3)	2 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.8)
死亡 <sup>b)</sup>	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (0.9)	0	1 (2.4)	0

例数 (%)

a) グレード 4 以上の有害事象は認められていない。

b) 有害事象の評価期間以降に死亡が 2 例（いずれも代償性肝硬変患者）認められている（「<提出された資料の概略> (2) 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

重篤な有害事象について、C 型慢性肝炎患者の本剤群 2 例（低血圧及び無尿各 1 例）、及び C 型代償性肝硬変患者 1 例（肺水腫）は治験薬との因果関係がありと判断され、投与が中止されたが、回復が認められた。重篤な有害事象以外のグレード 3 の有害事象（恶心/嘔吐/頭痛、高血圧、尿道炎、腎機能障害及び失神寸前の状態各 1 例）については、高血圧の 1 例を除き回復が認められた。C 型慢性肝炎患者でプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫〔本剤群 5.1% (11/215 例) 及びプラセボ群 0% (0/106 例)〕であった。

機構は、以下のように考える。

国内の臨床試験における本剤群のグレード 3 の有害事象及び重篤な有害事象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による使用を前提として、本剤は忍容可能で

<sup>132)</sup> 有害事象の重症度は、国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）では National Cancer Institute (NCI) の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード（[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) <2015 年 6 月>）で評価され、国内第Ⅱ相試験（M■-536 試験）では以下の定義に基づき軽度、中等度又は高度で評価された。

軽度：一時的で忍容可能であるもの

中等度：被験者に不安や苦痛を与え、日常生活に支障を来すもの

高度：日常生活に重大な支障を来たし、機能障害、あるいは生命を脅かす可能性のあるもの

ある。ただし、浮腫関連事象、肝機能障害及び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。

## 2) 浮腫関連事象について

申請者は、浮腫関連事象に関して、以下のように説明している。

### ① 国内外の臨床試験における浮腫関連有害事象の発現状況について

国内臨床試験〔第Ⅱ相試験（M■-536 試験）及び第Ⅲ相試験（M13-004 試験）併合解析〕及び海外臨床試験<sup>133)</sup>で、PTV/RTV/OBV 併用レジメン、本剤、又は PTV/RTV/OBV/dasabuvir\*併用レジメンを投与された患者における浮腫関連事象<sup>134)</sup>の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46 浮腫関連事象の発現状況

基本語	国内臨床試験		海外臨床試験
	DAA 2 剤	DAA 2 剤	DAA 3 剤
例数	473 例	256 例	588 例
全ての浮腫関連事象	30 (6.3)	9 (3.5)	12 (2.0)
末梢性浮腫	22 (4.7)	7 (2.7)	9 (1.5)
浮腫	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面浮腫	3 (0.6)	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.4)	2 (0.3)
体液貯留	1 (0.2)	0	0
肺水腫	1 (0.2)	0	0

例数 (%)

DAA 2 剤群：PTV/RTV/OBV 併用レジメン又は本剤を投与された患者。

DAA 3 剤群：PTV/RTV/OBV/ dasabuvir\*併用レジメンを投与された患者。

これら国内外臨床試験における浮腫関連事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、国内臨床試験における 2 例（肺水腫 1 例<sup>135)</sup>、及び体液貯留 1 例<sup>136)</sup>）でグレード 3 であり、いずれも重篤であった。この 2 例はいずれも、治験薬との因果関係はありとされたが、転帰は回復であった。海外臨床試験と比較して国内臨床試験で浮腫関連事象全体の発現割合が高い傾向が認められた。

### ② 浮腫関連事象発現のリスクについて

国内臨床試験〔第Ⅱ相試験（M■-536 試験）及び第Ⅲ相試験（M13-004 試験）の併合解析〕における浮腫関連事象の有無別の被験者背景は表 47 のとおりであった。

<sup>133)</sup> M■-998（コホートIV、V、VI）で PTV/RTV/OBV 併用レジメン（PTV/RTV 200/100mg、OBV 25mg QD を 12 週間）及び M■-393 試験（1 群、2 群、3 群、7 群及び 8 群）で PTV/RTV/OBV 併用レジメン（PTV/RTV 150/100mg、OBV 25mg QD を 12 又は 24 週間）が投与された被験者及び M■-652、M■-389、M■-961 及び M■-002 試験で PTV/RTV/OBV/dasabuvir\*併用レジメン（PTV/RTV 100/100 又は 150/100mg、OBV 25mg QD 及び dasabuvir\* ■mg BID を 8~24 週間）が投与された被験者。

<sup>134)</sup> MedDRA ver. 17 の基本語で「顔面浮腫」、「体液貯留」、「限局性浮腫」、「浮腫」、「末梢性浮腫」及び「肺水腫」に該当する事象。

<sup>135)</sup> 67 歳男性の C 型代償性肝硬変患者に本剤が投与された（M13-004 試験）。投与 25 日目に肺水腫が発現し、投与 29 日目に末梢性浮腫を呈し、体重増加（3kg）がみられた。投与 28 日目に本剤の投与は中止されたが、投与 30 日目には急性呼吸窮迫症候群に至った。治験責任医師は、肺水腫は本剤と因果関係ありとした。投与 111 日目には回復が認められた。なお、本剤投与前及び投与時にグリチルリチン酸及び Ca 抗拮抗薬が投与されていた。

<sup>136)</sup> 72 歳男性の C 型慢性肝炎患者に PTV/RTV/OBV（150/100/25mg）が投与された（M■-536 試験）。投与 5 日目に呼吸困難が出現し、投与 9 日目に本剤の投与は中止された。投与 10 日目に、体液貯留（5.2kg の体重増加、胸水、うっ血性心不全）を來した。治験責任医師は、体液貯留は本剤と因果関係ありとしたものの、腎機能不全（HCV に起因する 2 次的のネフローゼ症候群）によるものと判断した。投与 36 日目には回復が認められた。なお、本剤投与前及び投与時にグリチルリチン酸及び Ca 抗拮抗薬が投与されていた。

表 47 浮腫関連事象の有無別にみた被験者背景の比較（国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験併合解析）

		浮腫関連事象	
		発現あり	発現なし
患者総数 <sup>a)</sup>		30	443
臨床プロファイル	年齢（中央値）	67.5	62.0
	男女比（男:女）	7:23	191:252
	代償性肝硬変患者数（%）	4 (13.3)	38 (8.6)
	高血圧を有する患者数（%）	26 (86.7)	146 (33.0)
	心不全を有する患者数（%）	0	0
	腎機能障害を有する患者数（%）	0	6 (1.4)
臨床検査値	血小板数（×10 <sup>9</sup> /L）	185.0	191.0
	血清クレアチニン値（μmol/L）	66.1	68.0
	血清尿素窒素値（mmol/L）	5.07	5.18
	血清アルブミン値（g/L）	41.8	41.5
	血清ナトリウム値（mmol/L）	140.5	140.1
	血清カリウム値（mmol/L）	3.89	3.99
併用薬	eGFR（mL/min/BSA）	66.50	70.02
	Ca 拮抗薬併用例（%）	27 (90.0)	73 (16.5)

a) PTV/RTV/OBV 併用レジメン又は本剤が投与された被験者数

浮腫関連事象が認められた患者では、発現が認められなかった患者と比較して高血圧を有する患者及び Ca 拮抗薬を併用していた割合が高かった。Ca 拮抗薬により浮腫を来す機序として、Ca 拮抗薬が動脈を拡張させ、毛細血管内圧を上昇させるとともに、毛細血管が拡張して透過性が亢進するために、浮腫が発現すると考えられている<sup>137)</sup>。また、CYP3A 阻害作用を有する RTV は、CYP3A で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させることで、Ca 拮抗薬等の薬剤の作用を増強することが知られている<sup>138)</sup>。

なお、Ca 拮抗薬の用量別の浮腫関連事象の発現について、低用量投与時で 14.3% (5/35 例)、中～高用量投与時では 33.8% (22/65 例) であり、浮腫関連事象は Ca 拮抗薬の中～高用量投与時で発現割合が高かった。

以上より、高血圧症により Ca 拮抗薬が併用されることが本剤による浮腫関連事象の発現に関連する因子と考えられた。医療現場に対しては本剤投与時の末梢性浮腫の発現状況を情報提供とともに、本剤と Ca 拮抗薬との併用については注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と考え、本剤投与時には Ca 拮抗薬との併用の有無にかかわらず末梢性浮腫の発現に注意する必要があると考える。

### 3) 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害に関して、以下のように説明している。

PTV/RTV/OBV 併用レジメン又は本剤が投与された患者におけるビリルビン上昇の発現状況を検討するため、国内臨床試験 [第Ⅱ相試験 (M■-536 試験) 及び第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) 併合解析] におけるビリルビン値について、CTCAE ver.4 のグレード分類に基づき解析を行った。結果は、表 48 のとおりであった。

<sup>137)</sup> Aellig WH et al, *Cardiovasc Drugs Ther*, 12: 189-196, 1998、Makani H et al, *J Hypertension*, 29: 1270-1280, 2011

<sup>138)</sup> ノービア錠 100mg 添付文書（第 6 版, 2014.10）

表 48 国内臨床試験におけるビリルビン上昇の発現割合

	慢性肝炎 DAA 2 剤 (431 例)	代償性肝硬変 DAA 2 剤 (42 例)	慢性肝炎 プラセボ (106 例)
発現総数	55 (12.8)	14 (33.3)	4 (3.8)
グレード 1	40 (9.3)	10 (23.8)	4 (3.8)
グレード 2	15 (3.5)	3 (7.1)	0
グレード 3	0	1 (2.4)	0
グレード 4	0	0	0

例数 (%)

DAA 2 剤群 : PTV/RTV/OBV 併用レジメン又は本剤を投与された患者。

グレード 1 : &gt;ULN~1.5×ULN、グレード 2 : &gt;1.5~3×ULN、グレード 3 : &gt;3~10×ULN、グレード 4 : &gt;10×ULN

慢性肝炎患者と比較して、代償性肝硬変患者で発現割合が高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の 1 例<sup>139)</sup> を除き、転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）の C 型慢性肝炎患者におけるビリルビンのベースラインからの平均変化量は図 4 のとおりである。本剤投与例において、総ビリルビンのベースラインからの平均変化量が一過性に上昇し、投与開始後 1 週にピーク (+2.4 μmol/L) となり、投与開始後 2 週 (+0.4 μmol/L) で低下し、投与開始後 4 週以降はベースライン値を下回った。C 型代償性肝硬変患者においても同様に、総ビリルビンのベースラインからの平均変化量は、投与開始後 1 週にピーク (+2.4 μmol/L) となり、投与開始後 2 週 (+0.2 μmol/L) で減少し、投与開始後 4 週以降はベースライン値を下回った。直接及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量は図 5 のとおりであり、本剤投与群におけるビリルビン上昇の主体は間接ビリルビンであった。

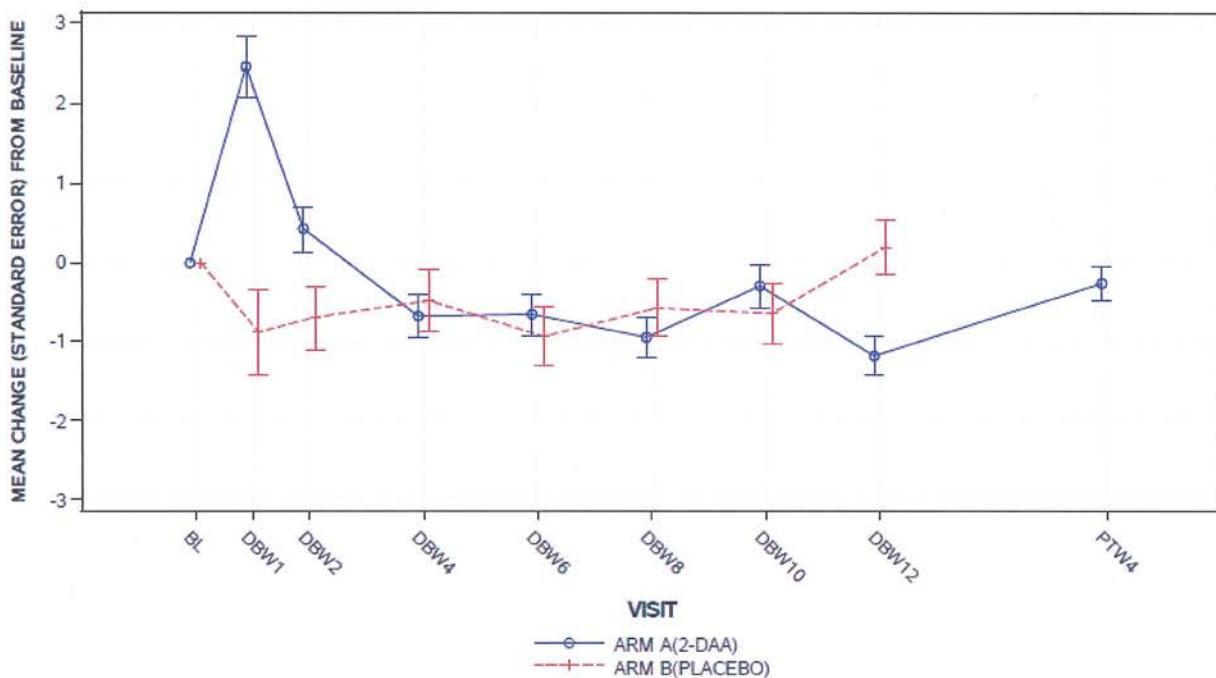


図 4 総ビリルビンの投与前からの変化量（平均値 ± 標準誤差）  
C 型慢性肝炎患者（M13-004 試験：安全性解析対象集団）、単位：μmol/L

<sup>139)</sup> M13-004 試験における C 型代償性肝硬変の被験者。治療期の最終来院時までにグレード 2 以下となった。

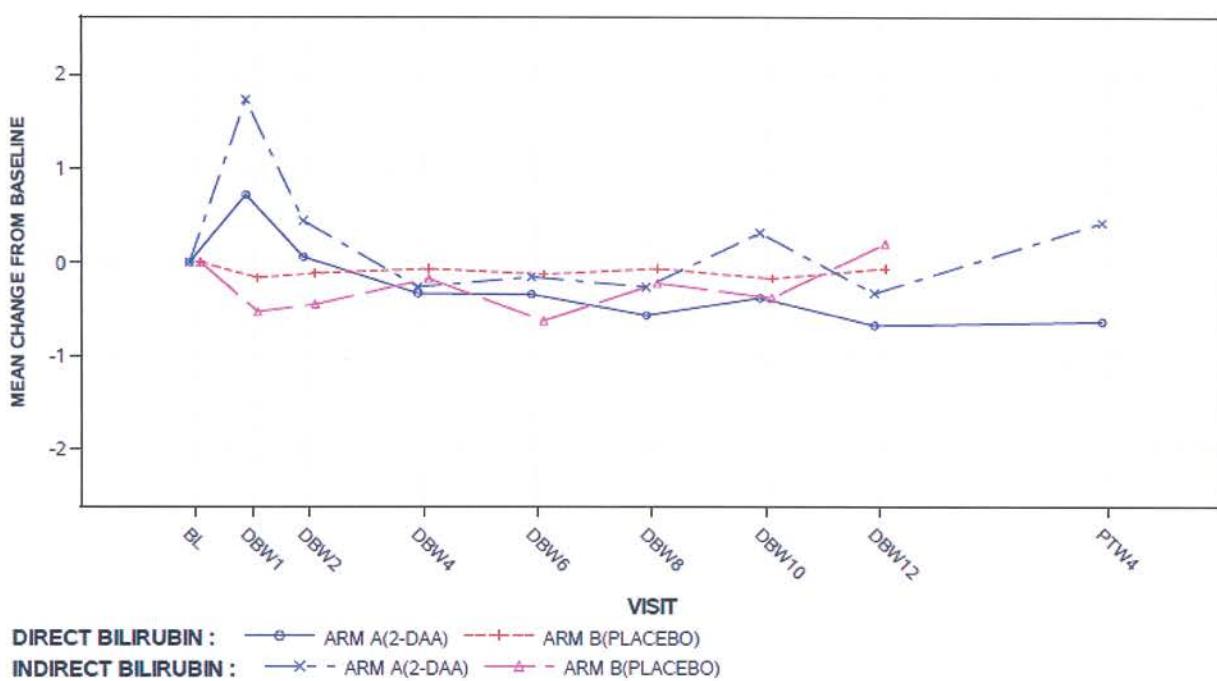


図 5 直接及び間接ビリルビンの投与前からの変化量（平均値）  
C 型慢性肝炎患者（M13-004 試験：安全性解析対象集団）、単位：μmol/L

PTV は、OATP1B1 を阻害すること（「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (PTV)、2) 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用」の項参照）、また OATP1B1 阻害作用を有していることが知られている類薬である faldaprevir（本邦未承認：NS3/4A プロテアーゼ阻害剤）においても、一過性かつ早期のビリルビン上昇が発現することが報告されている<sup>140)</sup> こと、及び国内第Ⅲ相試験において、本剤投与後早期に認められたビリルビン上昇は一過性であり、ビリルビン上昇が認められた被験者のうち代償性肝硬変患者 1 例（グレード 3）を除き回復が認められたことから、ビリルビンの排泄に関与するトランスポーターである OATP1B1 が阻害されることでビリルビン上昇が認められたものと考える。

なお、ビリルビン上昇に伴い、ALT 増加又は AST 増加は認められておらず、概ね無症状であったことから、本剤投与時に認められたビリルビン上昇に関して安全性上の大きな懸念はないと考える。

ALT 増加又は AST 増加について、国内臨床試験 [第Ⅱ相試験 (M■-536 試験) 及び第Ⅲ相試験 (M13-004 試験)] において、グレード 3 の ALT 增加（基準値上限の 5 倍超、20 倍以下）は 0.4% (2/471 例)、グレード 3 の AST 増加（基準値上限の 5 倍超、20 倍以下）は 0.2% (1/471 例) に認められ、グレード 4 の ALT 増加又は AST 増加は認められなかった。これらは全て C 型慢性肝炎患者であり、いずれの患者も本剤投与継続中に回復した<sup>141)</sup>。薬剤性肝障害においては、AST 増加よりも ALT 増加がより関連していることが公表文献及びガイドラインで示されていること<sup>142)</sup> 等から、海外と同様に、ALT 増加の発現及び肝機能検査の実施に関して注意喚起を行う予定である。

<sup>140)</sup> Kiser JJ et al, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10: 596-606, 2013

<sup>141)</sup> 1 例は治験薬投与前よりグレード 2 の ALT 増加 (120U/L) があり、投与終了 44 日目にグレード 3 の ALT 増加 (174U/L) となり、投与 311 日目（投与終了後 143 日目）に肝生検のため入院となった。肝生検で自己免疫性肝炎と診断され、最終来院時には ALT 58U/L と回復した。

<sup>142)</sup> Ozer JF et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 56: 237-246, 2010. *Guidance for industry Drug-induced liver injury Premarketing Clinical Evaluation*, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, July 2009

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、ビリルビン上昇の発現が認められたものの、一過性であり、回復又は回復傾向が認められたこと、肝逸脱酵素上昇もなく、概ね無症状であったことから、本剤投与によるビリルビン上昇は忍容可能と考える。ただし、グレード3のビリルビン上昇、ALT増加及びAST増加が認められていること、C型慢性肝炎患者と比較して、C型代償性肝硬変患者において発現割合が高かったことから、肝機能障害の発現と定期的な肝機能検査の実施に関しては適切に注意喚起を行い、製造販売後もこれらの発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4) 高齢患者の安全性について

申請者は、高齢患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。

国内臨床試験〔第Ⅱ相試験（M■-536試験）及び第Ⅲ相試験（M13-004試験）併合解析〕における非高齢患者（65歳未満）及び高齢患者（65歳以上）別の安全性の概要は表49のとおりであった。

表49 非高齢患者（65歳未満）及び高齢患者（65歳以上）別の安全性の概要

	DAA2剤群		プラセボ群	
	65歳未満 (272例)	65歳以上 (201例)	65歳未満 (59例)	65歳以上 (47例)
全有害事象	180 (66.2)	158 (78.6)	34 (57.6)	26 (55.3)
グレード3の有害事象 <sup>a)</sup>	6 (2.2)	11 (5.5)	1 (1.7)	1 (2.1)
重篤な有害事象	7 (2.6)	10 (5.0)	1 (1.7)	1 (2.1)
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	4 (2.0)	0	0

例数 (%)

DAA2剤群：PTV/RTV/OBV併用レジメン又は本剤を投与された患者。

a) グレード4以上の有害事象は認められていない。

非高齢患者（65歳未満）と高齢患者（65歳以上）の安全性プロファイルを比較すると、全有害事象、グレード3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かった。ただし、発現割合に5%以上の差が認められた有害事象は認められなかったことから、65歳以上の患者で特に注意すべき安全性の懸念はないと考える。

機構は、国内臨床試験において、非高齢患者と比較して高齢患者において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、及び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、有害事象が増強する可能性は否定できないことから、製造販売後にも引き続き高齢者での安全性に関する情報を収集すべきと考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、「(2)有効性について」及び「(3)安全性について」における検討、類薬における効能・効果、並びに以下の1)～4)の項での検討を踏まえ、本剤の効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。

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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 1) genotypeについて

機構は、本剤の投与対象を genotype 1 感染患者とすることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）では、genotype 1b の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対して、本剤の有効性が示された。日本人の genotype 1 感染患者のうち genotype 1b が約 99%と最も多く、genotype 1a の比率は非常に低いことから<sup>143)</sup>、日本人の genotype 1a の C 型慢性肝炎に対して本剤の有効性は検討していない。しかしながら、海外第Ⅱ相試験（M■-998 試験）では、genotype 1a の C 型慢性肝炎患者に対して PTV/RTV/OBV (200/100/25mg) QD が 12 週間投与され、SVR12 率は 62.5% (5/8 例) であった。また、*in vitro* の検討では、PTV 及び OBV は genotype 1a 及び 1b に対して抗ウイルス活性を有することが示されている（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、*in vitro* 試験」の項参照）。以上の成績から、本剤の投与対象を genotype 1 感染患者とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

genotype 1 の HCV 感染患者に対して本剤の投与を行うことは可能であるが、genotype 1a の HCV 感染患者に対する本剤投与時の有効性は明らかになっていないことから、海外試験における genotype 1a に関する臨床成績、及び日本人 genotype 1a HCV 感染患者に対する有効性が検討されていないことについて医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、製造販売後調査において genotype 1a の HCV 感染患者に対する本剤投与時の有効性及び安全性の情報を可能な限り収集する必要がある。

## 2) 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。

国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）における未治療及び既治療の代償性肝硬変患者の SVR12 率は、それぞれ 100% (9/9 例) 及び 87.9% (29/33 例) であった。SVR12 を達成しなかった C 型代償性肝硬変患者 4 例は、1 例が投与中のウイルス学的治療不成功、2 例が再燃、1 例が投与終了後 12 週のデータ欠測であった<sup>144)</sup>。

また、国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）の本剤群における代償性肝硬変及び慢性肝炎患者の安全性の概要は、表 50 のとおりであった。

<sup>143)</sup> Takada A et al, *J Gastroenterol and Hepatol*, 11: 201-207, 1996

<sup>144)</sup> 本試験のサブ試験 1 における有効性解析対象集団の定義と同様に、ウイルス学的治療不成功以外の理由で SVR12 を達成しなかった患者を除いたときの既治療の C 型代償性肝硬変患者の SVR12 率は 90.6% (29/32 例) であった。

表 50 代償性肝硬変及び慢性肝炎患者の本剤群の安全性の概要（国内第Ⅲ相試験）

	代償性肝硬変患者 (42 例)	慢性肝炎患者 (215 例)
全有害事象	31 (73.8)	148 (68.8)
グレード 3 の有害事象 <sup>a)</sup>	2 (4.8)	12 (5.6)
重篤な有害事象	2 (4.8)	7 (3.3)
死亡	0	0
中止に至った有害事象	1 (2.4)	2 (0.9)
休薬に至った有害事象	0	1 (0.5)
例数 (%)		

a) グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

慢性肝炎患者と比較して代償性肝硬変患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、発熱 [9.5% (4/42 例)] 及び血小板数減少 [7.1% (3/42 例)] であった。これらの有害事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は慢性肝炎患者と代償性肝硬変患者で異ならなかつたことから、代償性肝硬変患者における本剤の容忍性は良好であると考える。

以上より、本剤は、代償性肝硬変患者においても慢性肝炎患者と同程度の有効性が期待でき、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 (M13-004 試験) の結果、代償性肝硬変患者（未治療例・既治療例）における本剤投与時の SVR12 率を踏まえると、有効性は示されており、安全性について、慢性肝炎患者と比較して代償性肝硬変患者で有害事象の発現割合が高かつたが、認められた事象及び重症度を踏まえると、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であれば、容忍可能である。

ただし、日本人の代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査において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、迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要がある。

### 3) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤既治療患者への投与について

申請者は、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤による前治療でウイルス学的不成功であった患者に対して、本剤の有効性を検討した臨床試験は実施していないが、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤既治療患者への投与、及び NS5A 阻害剤既治療患者への投与について、以下のように説明している。

#### ① NS3/4A プロテアーゼ阻害剤既治療患者への投与について

シメプレビルナトリウム、バニプレビル又は TVR と PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメンの非奏効例では NS3 領域の D168 変異が高頻度に出現することが報告されており<sup>145)</sup>、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による前治療で SVR を達成しなかつた患者に対する治療選択肢として、異なった作用機序の抗 HCV 薬による再治療が考えられる。国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) では、本剤投与開始前に NS3 領域の D168E 変異が認められた被験者における SVR12 率は 100% (4/4 例) であったこと、及び種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤における耐性プロファイルは必ずしも同一ではなく<sup>145)</sup>、非臨

<sup>145)</sup> テラビック錠 250mg 添付文書 2014 年 9 月改訂 (第 12 版)、ソブリアードカプセル 100mg 添付文書 2014 年 10 月改訂 (第 4 版)、バニヘップカプセル 150mg 添付文書 2014 年 9 月改訂 (第 1 版)

床試験では他剤に耐性を示す NS3 領域に変異を有する耐性ウイルスのうち、PTV が抗 HCV 活性を示す耐性ウイルスもあることから（「3. 非臨床に関する資料、( i ) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 (PTV)、*in vitro* 試験、④耐性プロファイル」の項参照）、既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性ウイルスに対して本剤による抗 HCV 活性が期待できる場合もあると考える。

## ② NS5A 阻害剤既治療患者への投与について

NS5A 阻害剤による前治療で SVR を達成しなかった患者に対する治療法としては、異なった作用機序を有する抗 HCV 薬による治療が考えられる。ただし、国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) では、投与開始前に NS5A 領域の Y93H/S 又は L31F/I/M 変異が認められた被験者において、本剤はそれぞれ 83.0% (39/47 例) 及び 88.9% (8/9 例) の SVR12 率を示したことから（表 43）、NS5A 阻害剤による前治療で SVR を達成しなかった患者に対して本剤投与による有効性が期待できる場合もあると考える。

機構は、以下のように考える。

PTV と既存の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は OBV と既存の NS5A 阻害剤との間で交差耐性が認められており（「3. 非臨床に関する資料、( i ) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) PTV 及び OBV に対する耐性について」の項参照）、国内臨床試験において NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の治療歴のある患者に対する本剤の投与経験はないことから、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤を含むレジメンが無効であった患者に対する本剤投与を推奨できる情報は乏しい。

ただし、以下の点から、耐性関連変異に関して十分に検討した上で、他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の治療歴のある患者に対して本剤投与を考慮する場合もある。

- 種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤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、他剤が耐性となる NS3 変異のうち、PTV が抗 HCV 活性を示す変異が認められていること。
- 本剤には NS5A 阻害作用を有する OBV が配合されており、前治療として NS3/4A プロテアーゼ阻害剤が投与された場合は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に対して耐性であっても OBV による抗 HCV 活性が期待できること。
- 国内第Ⅲ相試験 (M13-004 試験) においては、投与開始前に NS3 領域又は NS5A 領域に耐性関連変異を有する患者に対する本剤の有効性が示されたこと（表 43）。

以上より、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の前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、耐性関連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関連変異に関する情報は医療現場に情報提供した上で、製造販売後調査において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤の前治療歴を有する患者に対して本剤が投与された際には、耐性関連変異、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。

## (5) 用法・用量について

機構は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、<審査の概略>食事の影響について」の項における検討及び以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を下記のとおり設定することが適切と判断した。

通常、成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25mg、パリタプレビルとして150mg、リトナビルとして100mg）を食後に経口投与し、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。

### PTV 及び OBV の用量並びに投与期間について

申請者は、PTV 及び OBV の用量並びに投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験の用量は、海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験における臨床薬理の検討から、PTV 100 又は 150mg、RTV 100mg 及び OBV 25mg と設定した（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 患者における検討」及び「<審査の概略> RTV の併用意義及び用量設定根拠について」の項参照）。

投与期間については、未治療の genotype 1 感染患者を対象として、RBV 併用下で PTV/RTV 150/100 又は 250/100mg QD と dasabuvir\* [REDACTED] mg BID を 12 週間併用投与した海外試験（M■-746 試験）において、SVR24 率は、PTV/RTV 150/100mg と dasabuvir\* で 85.7% (12/14 例)、PTV/RTV 250/100mg と dasabuvir\* で 94.7% (18/19 例) であり、PTV/RTV 及び dasabuvir\* の 12 週間投与で抗ウイルス作用が示された。未治療の genotype 1 感染患者を対象として、RBV 併用下で PTV/RTV 150/100mg QD と化合物A\* (NS5B ポリメラーゼ阻害化合物) [REDACTED] mg QD を 12 週間併用投与した海外試験（M■-267 試験）において、SVR24 率は 90.9% (10/11 例) であった。dasabuvir\* 及び化合物A\* の抗ウイルス活性は OBV に比べて低いことから<sup>146)</sup>、PTV/RTV と OBV の併用により高い SVR 率を示すことが期待された。PTV/RTV、OBV、dasabuvir\*、又は化合物A\* の 2~3 日間単剤投与試験における薬物動態及びウイルス量のデータ並びに RBV 併用下での PTV/RTV と化合物A\* 又は dasabuvir\* の併用投与試験の評価可能なデータに基づいて暴露量-反応モデルを作成し、最適な投与期間及び直接作用型抗ウイルス薬の用量が SVR に及ぼす影響を検討するため、シミュレーションを行った。その結果、PTV (100、150 又は 200mg)、RTV 100mg 及び OBV 25mg を genotype 1b 感染患者に QD 併用投与した場合、12 週間以上の投与期間で 80%を上回る SVR24 率が得られ、12 週間超の投与でさらなる SVR24 率の改善は期待できなかったことから最適な投与期間を 12 週間と考えた。これらの結果より、日本人の未治療 genotype 1b 感染患者における PTV/RTV 及び OBV の投与期間は 12 週間が適切と考えたが、国内第Ⅱ相試験では既治療患者を対象とすることから、genotype 1b 感染患者においては 24 週間の投与期間での評価も行うこととした。国内第Ⅱ相試験（M■-536 試験）において、genotype 1b の被験者における SVR24 率は、24 週間投与で 100% (PTV100mg 群で 19/19 例、PTV150mg 群で 18/18 例)、PTV 150mg 12 週間投与群では 88.9% (16/18 例)、及び PTV 100mg 12 週間投与群では 100% (18/18 例) であり、PTV 150mg 12 週間投与群で SVR を達成しなかった 2 例のうち 1 例は有害事象による中止例であったことから、24 週

<sup>146)</sup> HCV genotype1 感染患者に OBV 25mgQD、dasabuvir\* [REDACTED] mgBID 又は 化合物A\* [REDACTED] mgQD の単剤を 3 日間投与したときのウイルス量の減少は、それぞれ  $3.33 \log_{10} \text{IU/mL}$ 、 $1.08 \log_{10} \text{IU/mL}$  及び  $1.57 \log_{10} \text{IU/mL}$  であった。

間投与とすることによる臨床的に意義のあるベネフィットは得られないと考え、投与期間は 12 週間が適切であると考えた。

以上の成績より、第Ⅲ相試験（M13-004 試験）において、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV 150/100/25mg）QD を 12 週間投与した結果、有効性が示されたことから、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）の治療における本剤の申請用法・用量として、PTV 150mg、RTV 100 mg、及び OBV 25mg QD を 12 週間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（genotype 1）に対する本剤の用法・用量について、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV 150/100/25mg）QD を 12 週間投与と設定することは、可能と考える。なお、国内においては本剤と他の抗 HCV 剤との併用投与は検討されておらず、現時点では本剤は HCV に対して単独投与で使用する薬剤であることを適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

## （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（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。

国内診療ガイドライン<sup>126)</sup>では、C 型慢性肝炎のうち、高ウイルス量の IFN 適格患者に対しては、シメプレビルナトリウム又はバニプレビルと PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメン、若しくは DCV/ASV 併用レジメンが、高ウイルス量の IFN 不適格患者に対しては、DCV/ASV 併用レジメンが推奨されている。シメプレビルナトリウム及び PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメン、並びにバニプレビル及び PegIFN/RBV の 3 剤併用レジメンによる高ウイルス量の未治療患者に対する SVR12 率は、それぞれ 88.6 ~91.7 及び 83.7% であり<sup>147), 148), 149)</sup>、DCV/ASV 併用レジメンによる高ウイルス量の IFN 適格未治療患者及び IFN 不適格患者に対する SVR12 率は、それぞれ 89.1% 及び 88.1% であった<sup>150), 151)</sup>。国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）において、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV 150/100/25mg）QD の 12 週間投与による高ウイルス量の IFN 適格未治療患者及び IFN 不適格患者に対する SVR12 率は、それぞれ 94.6 及び 91.3% であった。

また、C 型慢性肝炎のうち、低ウイルス量患者に対しては、PegIFN 若しくは IFN 単独療法、又は DCV/ASV 併用レジメンが推奨されている。低ウイルス量患者に対して、DCV/ASV 併用レジメンの SVR 率は報告されていないが、PegIFN による SVR24 率は 57.1% であると報告されている<sup>152)</sup>。国内第Ⅲ相試験（M13-004 試験）において、本剤 2 錠（PTV/RTV/OBV 150/100/25mg）QD の 12 週間投与による低ウイルス量の未治療患者に対する SVR12 率は 100% であり、前治療再燃患者及び前治療無効患者における SVR 率はそれぞれ 95.5% 及び 100% であった。

C 型代償性肝硬変について、高ウイルス量、低ウイルス量にかかわらず、IFN 適格患者に対しては、DCV/ASV 併用レジメン、又は PegIFN/RBV 併用レジメンが、IFN 不適格患者に対しては、DCV/ASV 併用レジメンが推奨されている。C 型代償性肝硬変患者において、DCV/ASV 併用レジメンは 90.9% の SVR24 率であり<sup>150)</sup>、PegIFN/RBV 併用レジメンの SVR24 率は 21.7% であった<sup>153)</sup>。国内第Ⅲ相試験

<sup>147)</sup> Hayashi N et al, *J Hepatol*, 61: 219-227, 2014

<sup>148)</sup> Kumada H et al, *Hepatol Res*, 2014, doi: 10.1111/hepr.12375.

<sup>149)</sup> バニヘップカプセル 150mg 添付文書 2015 年 1 月改訂（第 3 版）

<sup>150)</sup> ダクルインザ錠 60mg 添付文書 2015 年 3 月改訂（第 3 版）

<sup>151)</sup> Kumada H et al, *Hepatology*, 59: 2083-2091, 2014

<sup>152)</sup> 堀高弘 他, *医薬と薬学*, 50: 655-672, 2003

<sup>153)</sup> レベトールカプセル 200mg 添付文書 2014 年 7 月改訂（第 18 版）

(M13-004 試験) では、代償性肝硬変患者に対して本剤 2錠 (PTV/RTV/OBV 150/100/25mg) QD の 12 週間投与による SVR12 率は 90.5% (38/42 例) であった。

以上より、本剤は、投与開始前の患者因子及びウイルス因子を問わず、QD の 12 週間投与で C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対する有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対する第一選択薬となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では、既存治療レジメンを対照とした比較試験は実施されていないことから、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対する第一選択薬となり得るという申請者の説明は根拠に乏しい。ただし、得られた試験成績より、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1) に対する本剤の一定の有効性は期待でき（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性については浮腫関連事象等について注意する必要があると考えるもの、忍容性に特段の問題はないと考えることから、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、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対して本剤は新たな選択肢の一つとなり得る。

## (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。

### <使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
- 調査例数：3,000 例

【設定根拠】0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の検出力で評価できる症例数として、3,000 例を設定した。また、本使用成績調査に登録される患者全体のうち、1,000 例を目標に C 型代償性肝硬変患者の登録を行う。

- 観察期間：36 週間（本剤投与期間 12 週間及び後観察期間 24 週間）
- 実施期間：販売開始日より 27 カ月間（登録期間は 18 カ月）

### <特定使用成績調査（追跡調査）>

国内臨床試験に登録された被験者を対象とした追跡調査を実施し、本剤投与終了後の PTV 及び OBV に対する耐性関連変異の獲得について情報を収集する。併せて、本剤による投与終了後 5 年間における肝硬変や肝細胞癌の発現状況の情報を収集する。

機構は、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。

- genotype 1a の HCV 感染患者における安全性及び有効性
- 高齢患者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 浮腫関連事象及び肝機能障害の発現状況について

- NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤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関連変異、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。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 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。

## 審査報告（2）

平成 27 年 8 月 20 日

### I. 申請品目

[販売名] ヴィキラックス配合錠  
[一般名] オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル  
[申請者] アップル合同会社  
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 12 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。有効性及び用法・用量について、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

#### （1）安全性について

安全性に関する機構の判断（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）安全性について」の項参照）は、専門委員より支持された。また、浮腫関連事象及び肝機能障害に関する注意喚起の内容について、以下の意見が出された。

- ヴィキラックス配合錠（以下、「本剤」）投与時にはカルシウム拮抗薬（以下、「Ca 拮抗薬」）との併用の有無にかかわらず、浮腫関連事象が発現する可能性があるため、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。
- 本剤投与によるビリルビン上昇について、投与開始後 4 週以内の発現がほとんどであるものの、投与開始後 4 週以降も肝機能検査が実施されるよう、適切に注意喚起する必要があると考える。
- グレード 3 のビリルビン上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加が認められていることから、肝機能障害の発現及び定期的な肝機能検査の実施に関して、適切に注意喚起する必要があると考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、30 例に浮腫関連事象が認められ、このうち 90.0%（27/30 例）が Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬の併用が本剤による浮腫関連事象の発現に関連する因子の一つと考えられるが、Ca 拮抗薬の非併用時にも浮腫関連事象の発現が認められていることから、本剤投与時には Ca 拮抗薬の併用の有無にかかわらず浮腫関連事象の発現に注意し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う必要があると考える。

また、ビリルビン上昇の多くは本剤投与開始後 4 週以内に発現するとの成績が得られているが、本

剤の投与対象は慢性肝炎又は代償性肝硬変患者であることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うことが適切であること、並びにグレード3のビリルビン上昇、ALT増加及びAST増加が認められたことを踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項に「肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので、投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと。」を記載して注意喚起することが適切と判断した。

以上について、本剤の添付文書において適切に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

## (2) 効能・効果について

効能・効果に関する機構の判断（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）効能・効果について」の項参照）は、専門委員より支持され、追加で以下の意見が出された。

- 本剤はHIVプロテアーゼ阻害薬であるリトナビルを含有するため、HIV/HCV重複感染患者に本剤を投与したときにHIV感染症治療に及ぼす影響について検討すべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

抗HIV療法によりHIVのウイルス学的抑制が得られているHIV/HCV重複感染患者を対象に、本剤を投与した海外臨床試験<sup>154)</sup>において、HIV感染症治療に対する本剤の影響は認められないことを確認した。しかしながら、抗HIV療法未施行のHIV/HCV重複感染患者に対して、リトナビル100mgを含有する本剤を1日1回投与した場合のHIVプロテアーゼ遺伝子型への影響と、それに伴うHIV感染症治療に及ぼす影響は不明である。

以上より、本剤の添付文書の効能・効果に関する使用上の注意の項に「本剤をHIV/HCV重複感染患者に使用する場合、抗HIV療法によってHIVのウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること。（本剤に含まれるリトナビルにより、プロテアーゼ阻害薬に対する耐性を生じるおそれがある）」を記載して注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

なお、欧米における添付文書では、本剤に含有されるリトナビルは、抗HIV療法を行っていないHIV/HCV重複感染患者において、HIVプロテアーゼ阻害薬に対する耐性関連変異を誘導する可能性があること、及びHIVのウイルス学的抑制が得られている患者に本剤を投与すべきである旨が注意喚起されている。

## (3) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）は、専門委員から支持された。

機構は、「（2）効能・効果について」の項における専門委員からの意見も踏まえ、製造販売後調査

<sup>154)</sup> C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変（genotype 1）であるHIV/HCV重複感染患者63例を対象に、本剤、dasabuvir\*及びRBVを12週又は24週間併用投与した海外臨床試験が実施された。アタザナビル又はラルテグラビルを含めた2種の核酸系逆転写酵素阻害剤を含む抗HIV療法によって、HIVのウイルス学的抑制が得られているHIV/HCV重複感染患者が対象とされた。12週間の投与を受けた被験者のSVR12率は、93.5%（29/31例）であった。また、HIV RNA量が200copies/mLを超える被験者は認められず、HIVのウイルス学的治療失敗により、抗HIV薬の変更が必要となった被験者は認められなかった。

において、HIV/HCV 重複感染患者に対する安全性及び有効性を含め、以下の点について情報収集することが適切であり、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

- genotype 1a の HCV 感染患者における安全性及び有効性
- 高齢患者及び代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 浮腫関連事象及び肝機能障害の発現状況について
- NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤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関連変異、有効性等について
- HIV/HCV 重複感染患者に対する安全性及び有効性について

また、上記の点について、日本人患者のみでの情報収集には限界があることから、海外における情報も含め新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供することとし、本剤の投与により HCV RNA 持続陰性化が得られなかった患者については、可能な限り、投与終了後の経過も含め、耐性変異について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

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

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 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、並びに表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査及び特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 53 のとおり提出された。

表 51 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
・体液貯留 ・肝機能障害	該当なし	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		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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

表 53 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者
調査期間（観察期間）	2 年 3 カ月間〔36 週間（投与終了後 24 週）〕
予定症例数	3,000 例（C 型代償性肝硬変患者 1,000 例を含む）
主な調査項目	体液貯留、肝機能障害、genotype 1a の HCV 感染患者、高齢者及び代償性肝硬変患者における安全性及び有効性、耐性関連変異の発現状況、HIV/HCV 重複感染患者に対する安全性及び有効性等
特定使用成績調査（追跡調査）	
目的	本剤投与終了後の PTV 及び OBV に対する耐性関連変異の獲得に関する情報収集、本剤投与終了後 5 年間における肝硬変、肝細胞癌の発現状況の情報収集
調査期間	国内臨床試験（M13-004 試験）最終症例の治験薬投与終了 5 年後まで
対象患者	国内臨床試験（M■-536、M13-004 試験）に登録された被験者
主な調査項目	耐性関連変異の発現状況、肝硬変、肝細胞癌の発現状況等

PTV：パリタブレビル水和物、OBV：オムビタスビル水和物

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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. 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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対してGCP 実地調査を実施した。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。

### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤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、製剤は劇薬に該当し、原体オムビタスビル水和物及びパリタップレビル水和物は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 セログループ1（ジェノタイプ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・用量〕 通常、成人には1日1回2錠（オムビタスビルとして25mg、パリタップレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg）を食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。

〔承認条件〕 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。