

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] グラジナ錠50 mg
[一 般 名] グラゾプレビル水和物
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬、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

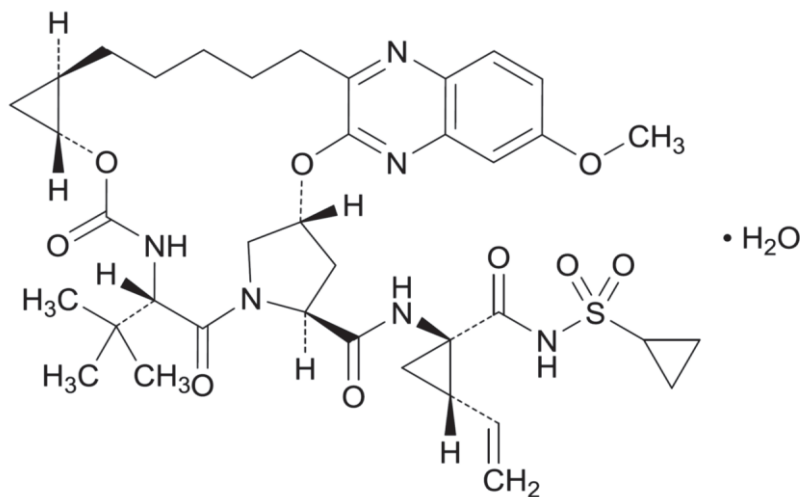
平成 28 年 8 月 29 日

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] ① グラジナ錠 50 mg
② エレルサ錠 50 mg
- [一 般 名] ① グラゾプレビル水和物
② エルバスビル
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 3 月 11 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にグラゾプレビル水和物 51.15 mg（グラゾプレビルとして 50 mg）を含有する錠剤
② 1 錠中にエルバスビル 50 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造] ① グラゾプレビル水和物



分子式：C₃₈H₅₀N₆O₉S · H₂O

分子量：784.92

化学名：

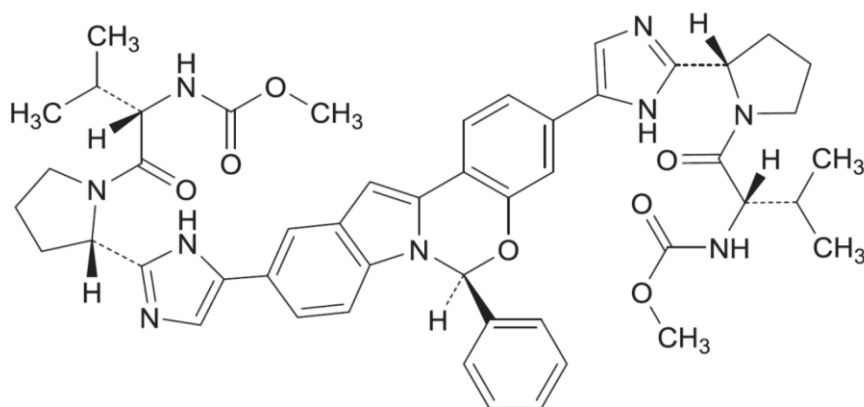
（日本名）

(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-*N*-{(1*R*,2*S*)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-エテ
ニルシクロプロピル}-5-(1,1-ジメチルエチル)-14-メトキシ-3,6-ジオキソ-
1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-テトラデカヒドロ-8*H*-7,10-メタノシクロプロパ
[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-8-カルボキサ
ミドー水和物

(英 名)

(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-*N*-{(1*R*,2*S*)-1-[(Cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-
2-ethenylcyclopropyl}-5-(1,1-dimethylethyl)-14-methoxy-3,6-dioxo-
1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tetradecahydro-8*H*-
7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-
8-carboxamide monohydrate

② エルバスビル



分子式：C₄₉H₅₅N₉O₇

分子量：882.02

化学名：

(日本名)

N,N'-([(6*S*)-6-フェニル-6*H*-インドロ[1,2-*c*][1,3]ベンゾキサジン-3,10-ジイル]ビス{1*H*-イ
ミダゾール-5,2-ジイル-(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル[(2*S*)-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

(英 名)

Dimethyl *N,N'*-([(6*S*)-6-phenyl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-
diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-
diyl]})biscarbamate

[特記事項] 優先審査（平成 28 年 4 月 1 日付け薬生審査発 0401 第 3 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、グラジナ錠 50 mg 及びエレルサ錠 50 mg 併用投与の、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判断する。

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

〔効能又は効果〕

- ① ②セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〔用法及び用量〕

- ① 通常、成人にはグラゾプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。
- ② 通常、成人にはエルバスビルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はグラゾプレビルと併用し、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 28 年 7 月 7 日

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

申請品目

- [販 売 名] ① グラジナ錠 50 mg
② エレルサ錠 50 mg
- [一 般 名] ① グラゾプレビル水和物
② エルバスビル
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 3 月 11 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にグラゾプレビル水和物 51.15 mg (グラゾプレビルとして 50 mg) を含有する錠剤
② 1 錠中にエルバスビル 50 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- [申請時の用法及び用量] ① 通常、成人にはグラゾプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。
本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。
② 通常、成人にはエルバスビルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はグラゾプレビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	31
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	42
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	60
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	80
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	80

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to t hours	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _t	Plasma concentration at t hours postdose	投与 t 時間後の血漿中濃度
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
EBR	Elbasvir	エルバスビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	
GZR	Grazoprevir	グラゾプレビル水和物
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	－	「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）
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
k _a	Primary absorption rate constant	一次吸収速度定数
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物動態
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PegIFN	Pegylated interferon	ペグ化インターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク

略語	英語	日本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
RBV	Ribavirine	リバビリン
SVR12	Sustained viral response 12	投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化
$t_{\max}$	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
$V_{d,ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

グラゾプレビル水和物及びエルバスビルは、HCV 感染症に対する治療薬として、米国 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.により開発され、HCV の複製に関わる HCV NS3/4A プロテアーゼ及び NS5A をそれぞれ阻害することにより HCV の増殖を抑制する。

HCV 感染者は、世界で約 1 億 7000 万人、本邦においては 150 万～200 万人と推定され、このうち約 70%が genotype 1 とされている（C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編、2016）。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 プロテアーゼ阻害薬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 阻害薬であるダクラタスビル塩酸塩、NS5B ポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビル各単剤、並びにソホスブビルと NS5A 阻害薬であるレジパスビルアセトン付加物の配合剤、及び NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるパリタプレビル水和物、NS5A 阻害薬であるオムビタスビル水和物と CYP3A 阻害作用を有するリトナビルの配合剤が承認されている。

申請者は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）を対象としたグラゾプレビル水和物/エルバスビル併用投与レジメンの国内臨床試験成績が得られたこと等から、今般、本併用投与レジメンの製造販売承認申請を行った。

なお、海外では米国 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.によりグラゾプレビル水和物 102.3 mg（グラゾプレビルとして 100 mg）及びエルバスビル 50 mg を含有する配合剤の開発が進められ、同配合剤単独及び同配合剤とリバビリンとの併用投与レジメンが平成 28 年 6 月時点で米国、カナダ等 4 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬（グラゾプレビル水和物：GZR）

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、熱分析、溶解性、旋光性、吸湿性、分配係数及び解離係数（キノキサリン基及びアシルスルホンアミド基）について検討されている。原薬には 6 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では、室温条件下で安定である Form III（一水和物）のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 7 つの不斉中心を有する。

2.1.2 製造方法

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

重要工程として、[REDACTED] を行う工程及び [REDACTED] を行う工程が設定され、いずれの重要工程も工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、中間体である [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] について、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル法）、旋光度、純度試験〔重金属、XXXXXXXXXX、類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60% RH	低密度ポリエチレン袋（二重） /	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75% RH	高密度ポリエチレン製ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、XXXX カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX カ月まで継続予定とされている。

2.2 製剤（GZR）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 51.15 mg（グラゾプレビルとして 50 mg）を含有する錠剤である。製剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、コポリビドン、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、滑沢混合、XXXXXXXXXX、最終滑沢混合、打錠、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX及びXXXXXX工程が重要工程とされ、いずれの重要工程も工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX
XXXXXX又はXXXXXX及びXXXXXXを特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60% RH	両面アルミニウム PTP シート	18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75% RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウム PTP シートに包装し、室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 カ月まで継続予定とされている。

2.3 原薬（エルバスビル：EBR）

2.3.1 特性

原薬は白色の粉末であり、熱分析、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、溶液 pH 及び解離定数（イミダゾリウム基）について検討されている。原薬は非晶質の遊離塩基である。開発段階では、メタノール、エタノール、1-プロパノール及び 2-プロパノールの各溶媒和物及び水和物が認められたが、実生産における製造方法では非晶質のみ生成することが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 5 つの不斉中心を有する。

2.3.2 製造方法

原薬は、[]、[] 及び [] を出発物質として合成される。

重要工程として、[] 及び [] が設定され、いずれの重要工程も工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、中間体である []、[]、[] 及び [] について、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

2.3.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル法）、旋光度、純度試験〔重金属、[]、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 3 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	—	低密度ポリエチレン袋（二重）/ヒートシールしたホイル袋（[]入り）/ファイバードラム	24 カ月
加速試験		25℃	60% RH		12 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、さらに [] とともにヒートシールしたホイル袋に入れ、これをファイバードラム（遮光下）、2～8℃で保存するとき、[] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定とされている。

2.4 製剤 (EBR)

2.4.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 50mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース、コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ピンク () が添加剤として含まれる。

2.4.2 製造方法

製剤は、滑沢混合、滑沢混合、打錠、コーティング、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、及びの各工程が重要工程とされ、いずれの重要工程も工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、
及び又は及びを特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

2.4.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.4.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット a)	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット (錠剤)	25℃	60% RH	両面アルミニウム PTP シート	24 カ月
	実生産 3 ロット (桃色錠剤)				12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット (錠剤)	40℃	75% RH		6 カ月
	実生産 3 ロット (桃色錠剤)				6 カ月

錠剤：国内臨床試験使用製剤、桃色錠剤：市販予定製剤

a) 錠剤と桃色錠剤については、製剤処方、ロット分析結果等により同等性が確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウム PTP シートに包装し、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 カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、GZR 及び EBR の各原薬及び各製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

GZR 及び EBR の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験において検討された。なお、GZR の濃度はグラゾプレビルとして示している。

3.1 効力を裏付ける試験（グラゾプレビル水和物：GZR）

3.1.1 NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性（CTD 4.2.1.1-6）

各 genotype の NS3/4A プロテアーゼに対する GZR の阻害活性が検討された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 各 genotype の NS3/4A プロテアーゼに対する GZR の阻害活性

genotype	IC ₅₀ (nmol/L)
1a	0.007
1b	0.004
2a	0.067
2b	0.135
3a	0.690
4a	0.062
5a	0.067
6a	0.034
キモトリプシン ^{a)}	1,495

平均値、a) ヒトプロテアーゼ

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-5）

HCV レプリコンアッセイ（Science 1999; 285: 110-3）（検出系：リアルタイム PCR）により、HCV RNA 量を指標として、各 genotype のレプリコンに対する GZR の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 各 genotype に対する GZR の抗ウイルス活性

genotype（ウイルス株）	EC ₅₀ (nmol/L)	EC ₉₀ (nmol/L)
1a (H77)	0.4	0.9
1b (Con1)	0.5	1.1
1b (Con1) (40%ヒト血清存在下)	1.1	3.1
2a (JFH1)	2.3	7.1
2b (NS3/4A AY232740 ^{a)}) ^{b)}	3.7	7.8
3a (NS3/4A GLA ^{c)}) ^{b)}	7.6	20.5
4a (NS3/4A GU814266 ^{a)}) ^{b)}	0.3	0.8
5a (NS3/4A AF064490 ^{a)}) ^{b)}	1.5	4.5
6a (NS3/4A JN180455.1 ^{a)}) ^{d)}	0.9	2.3

平均値

a) NS3/4A 領域の GenBank アクセッション番号。

b) genotype 2a レプリコン細胞（JFH1）に各 genotype 由来の NS3/4A 領域を組み込んだレプリコン細胞。

c) GenBank アクセッション番号は NS3 領域が GU045445.1、NS4A 領域が GU945457.1。

d) genotype 1b レプリコン細胞（Con1）に genotype 6a 由来の NS3/4A 領域を組み込んだレプリコン細胞。

HeLa 細胞及び genotype 1b (Con1) レプリコン含有 Huh-7 細胞に対する GZR の細胞毒性が検討され、50%細胞傷害濃度は、それぞれ 70.4 及び 68.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 耐性選択試験（CTD 4.2.1.1-2）

genotype 1b (Con1) レプリコン細胞を、GZR 6 及び 30 nmol/L 存在下で 15 日間培養したときに認められたアミノ酸変異は表 7 のとおりであった。

表 7 genotype 1b (Con1) レプリコン細胞における耐性コロニー選択の要約

濃度 (nmol/L)	アミノ酸変異 (コロニー数)
6	F43S (1)、A156T (1)、A156S (2)、D168A/G/V (3)、A156V+D168V (1)、A156S+D168A (1)
30	F43S (1)、F43F/S (2)、A156T (1)、A156T/S/A (1)、Q41H+A156V (1)

genotype 1a (H77) レプリコン細胞を、GZR 0~10 nmol/L 存在下で 10 回継代培養したときに認められたアミノ酸変異は表 8 のとおりであった。

表 8 genotype 1a (H77) レプリコン細胞における耐性コロニー選択の要約

濃度 (nmol/L)	アミノ酸変異 (出現割合 ^{a)})
0	Q41R (10)
2.5	Q41R (50)、D168E (35)
5	A39V (100)、Q41R (90)、D168V (90)
10	I48A (40)、D168A (30)、D168G (30)、D168V (40)

a) ポピュレーションシーケンスのエレクトロフェログラムにおける個々のヌクレオチドのピーク面積を基に算出 (%)

3.1.3.2 変異株に対する GZR の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-5)

in vitro 耐性選択試験、GZR 及び EBR の臨床試験、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬で報告された耐性変異 (ソブリアードカプセル 100 mg 添付文書 第 7 版、バニヘップカプセル 150 mg 添付文書 第 5 版等) を導入した genotype 1a (H77) 及び 1b (Con1) レプリコン細胞に対する GZR の抗ウイルス活性が、HCV レプリコンアッセイ (検出系: リアルタイム PCR) により、HCV RNA 量を指標として検討され、結果はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 genotype 1a の野生型及び変異型レプリコン細胞に対する GZR の抗ウイルス活性

NS3領域のアミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
野生株 (H77)	0.4	1.0	0.9	1.0
V36A	0.5	1.5	1.1	1.2
V36I	0.4	1.0	0.7	0.8
V36L	0.5	1.4	1.2	1.3
V36M	0.3	1.0	0.9	0.9
A39V	0.1	0.3	0.3	0.3
Q41R	0.8	2.2	1.9	2.1
F43L	0.7	1.9	2.9	3.1
T54A	0.3	0.7	0.5	0.6
T54S	0.3	0.9	1.0	1.1
V55A	0.5	1.4	0.9	0.9
V55I	0.2	0.6	0.6	0.6
Y56H	5.7	16.1	42.6	46.0
Q80K	0.3	0.9	1.0	1.1
Q80R	0.4	1.1	1.7	1.8
V107I	0.2	0.7	0.7	0.7
P146S	0.8	2.4	1.1	1.2
R155K	1.3	3.7	2.8	3.0
R155T	3.4	9.7	7.1	7.7
A156G	1.7	4.8	4.1	4.4
A156L	918 ^{b)}	2,295	1,820 ^{b)}	2,022
A156S	0.9	2.5	2.3	2.5
V158I	0.1 ^{b)}	0.3	0.4 ^{b)}	0.4
D168A	28.6	80.7	105.8	114.2
D168E	4.9	13.9	11.6	12.5
D168F	8.4	21.0	30	33.3
D168G	9.6	27.2	46.4	50.1
D168H	4.9	12.3	18	20.0
D168I	14.3	40.5	68.5	74.0
D168K	75.1	212.2	280.7	303.1
D168L	4.3	10.8	18	20.0
D168N	0.9	2.5	2.7	2.9
D168S	0.7	2.3	6.4	7.6
D168T	34.7	97.9	85.9	92.7
D168V	10.5	29.7	54.5	58.8
D168Y	6.9	21	24	27
I170T	0.7	2.0	1.8	2.0
I170V	0.1 ^{b)}	0.3	0.4 ^{b)}	0.4

NS3領域のアミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
V36L + Q80K	0.5	1.4	2.6	2.8
V36L + Q80K + R155S	14.2	40.1	62.2	67.1
V36M + R155K	3.5	9.9	10.1	10.9
V36M + A156T	151	481.0	480	573.0
T54S + R155K	2.0	5.7	5.4	5.8
Y56H + D168N	19.3	61.4	53.2	63.3
R155K + D168N	2.7	7.6	7.5	8.1
R155T + D168N	4.	11.7	10.6	11.4
V36M + V107I + R155K	3.8	10.6	8.0	8.6
WT (Huh 7.5)	0.14	1.0	0.4	1.0
Y56H + D168A	655	4,679	2,160 ^{b)}	5,400
Y56H + A156T + D168N	2,420 ^{b)}	17,000	> 5,000	> 12,500
A156T + D168N	1,250 ^{b)}	8,929	2,870 ^{b)}	7,175
NS3 Q41R + NS5A M28K ^{c)}	0.5	1.5	2.4	2.9
NS3 Q41R + NS5A M28T ^{c)}	0.5	1.6	1.3	1.6

平均値

a) 変異型に対する EC₅₀/野性型に対する EC₅₀、b) 1回の検討結果、c) NS3領域の41位及びNS5A 領域の28位のアミノ酸変異

表 10 genotype 1b の野生型及び変異型レプリコン細胞に対する GZR の抗ウイルス活性

NS3領域のアミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
野生型 (Con1)	0.5	1.0	1.0	1.0
V36A	1.0	2.0	2.2	2.4
V36I	0.2	0.4	0.6	0.6
V36L	0.5	0.9	1.6	1.7
V36M	0.9	1.7	1.8	2.0
Q41L	0.1	0.2	0.3	0.3
Q41R	1.1	2.2	2.2	2.3
F43S	1.3	2.6	4.7	5.0
T54A	0.6	1.2	1.6	1.7
T54C	0.8	1.6	1.6	1.7
T54G	0.8	1.7	2.1	2.2
T54S	0.6	1.2	2.0	2.1
V55A	0.7	1.4	1.4	1.5
V55I	0.7	1.5	1.8	2.0
Y56F	0.7	1.5	2.0	2.2
Y56H	6.3	12.6	18.0	19.4
Q80L	1.1	2.1	2.8	3.0
Q80R	0.9	1.9	2.3	2.5
Q86R	0.1	0.2	0.3	0.3
V107I	0.5	1.0	1.1	1.2
S122A	0.4	0.8	1.1	1.0
S122G	0.3	0.5	1.0	1.0
S122R	0.3	0.5	1.5	1.4
R155E	1.4	2.7	3.8	4.1
R155G	14.2	28.3	29.6	32.0
R155K	1.1	2.2	2.4	2.6
R155N	0.9	1.9	2.3	2.5
R155Q	1.2	2.4	2.9	3.2
R155S	1.7	3.4	5.6	6.0
R155T	6.7	13.3	24.7	26.6
R155W	13.4	26.7	36.1	38.9
A156G	0.7	1.4	1.4	1.5
A156S	1.1	2.1	3.4	3.7
A156T	140.1	279.5	365.3	394.5
A156V	187.7	374.6	578.4	624.6
D168A	6.8	13.6	21.1	22.8
D168E	1.6	3.2	6.1	6.6
D168F	38.0	75.9	102.6	110.8
D168G	5.7	11.3	18.8	20.2
D168H	25.6	51.0	78.2	84.4
D168I	6.6	13.2	37.2	40.1
D168K	60.6	120.9	247.0	266.7
D168L	7.6	15.1	36.3	39.2
D168N	0.4	0.7	1.6	1.8
D168S	2.0	4.1	7.2	6.9
D168T	13.0	26.0	31.2	33.7
D168V	7.2	14.4	25.8	27.8
D168Y	4.2	8.4	13.4	14.5

NS3領域のアミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
V170A	0.7	1.4	2.4	2.6
V170I	0.4	0.9	1.5	1.7
V170T	0.5	0.9	1.3	1.4
Y56H + D168A	303	758	847	941
Q80R + D168E	17.1	34.2	74.0	79.9
R155W + A156G	1,540 ^{b)}	3,080	> 2,000	> 2,000
R155W + A156G + D168N	278 ^{b)}	555.0	902 ^{b)}	974.0
T54S + Q80L + V170I	0.5	0.9	1.9	1.9
A156G + D168N	9.0	18.2	42.5	41.2

平均値、a) 変異型に対する EC₅₀/野性型に対する EC₅₀、b) 1回の検討結果

3.1.3.3 交差耐性 (CTD 4.2.1.1-5)

GZR 及び EBR の臨床試験、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬で報告された NS3 又は NS5A 領域の耐性変異 (ソブリアードカプセル 100 mg 添付文書 第 7 版、ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版等) を導入した genotype 1a (H77S) 又は 1b (Con1) レプリコン細胞の変異株に対する GZR 及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の抗ウイルス活性が、HCV レプリコンアッセイ (検出系: リアルタイム PCR) により、HCV RNA 量を指標として検討された。結果は表 11 のとおりであった。なお、NS5A 領域の耐性変異である L31/M/V 又は Y93H が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞に対する GZR、テラプレビル、シメプレビル及びパリタプレビルの感受性変化¹⁾ は、それぞれ 0.6~0.8、1.0~4.0、0.2~1.6 及び 1.1~2.0 であった。

表 11 NS3 領域の耐性変異に対する GZR 及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の抗ウイルス活性

genotype	アミノ酸変異	GZR		テラプレビル		シメプレビル		パリタプレビル	
		EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
1a	野生型 (H77S)	0.19	1.0	264	1.0	1.5	1.0	1.4	1.0
	V36A	0.3	1.5	373	1.7	2.7	1.9	3.5	2.4
	T54S	0.3	1.5	1,330	5.0	4.9	3.4	12.1	8.5
	V55I	0.1	0.7	235	0.9	2.2	1.5	2.9	2.0
	Y56H	3.3	17.7	219.5	0.8	25.1	17.2	16.8	11.8
	Q80K	0.43	2.3	154	0.6	14	9.7	8.7	6.1
	S122R	0.3	1.8	141	0.5	114	77.9	26.4	18.6
	R155K	0.5	2.6	92	0.3	19	13.0	20.0	14.1
	A156S	0.4	2.2	221	0.8	0.07	0.1	0.5	0.3
	D168A	26	138.8	15	0.1	82	56.4	25.8	18.1
	D168E	4.8	25.4	141	0.5	19	13.2	24.0	16.8
	D168N	1.5	8.0	102	0.4	4.5	3.1	8.2	5.7
	D168Y	19	103.8	79	0.3	1,658	1,134	128.9	90.6
1b	野生型 (Con1)	0.3	1.0	131	1.0	0.3	1.0	0.4	1.0
	V36A	0.7	2.2	70	0.5	0.3	1.0	0.8	2.2
	T54S	0.4	1.2	65	0.5	0.1	0.5	0.6	1.7
	V55A	0.5	1.6	153	1.2	0.2	0.9	0.5	1.3
	Y56H	15.3	48.1	86	0.7	16	60	2.8	7.9
	Q80R	0.2	0.6	60	0.5	2.5	9	0.7	2.1
	A156T	> 100	> 333	69	0.5	37	139	3.8	10.8
	D168A	37.9	119.3	26	0.2	2,033	7,646	87	243.5
	D168E	4.3	13.4	50	0.4	23	85	3.1	8.6
	D168N	0.4	1.4	44	0.3	3.2	12	2.0	5.5
	D168V	15	46.4	51	0.4	8,280	31,148	113	315.7
	V170A	0.4	1.3	68	0.5	0.06	0.2	0.7	1.8

平均値、a) 変異型に対する EC₅₀/野性型に対する EC₅₀

3.1.4 GZR 及び EBR の併用効果 (CTD 4.2.1.1-7)

genotype 1a レプリコン細胞を用いたレプリコンアッセイ (検出系: リアルタイム PCR) により、GZR (濃度範囲: 0~5 nmol/L) 及び EBR (濃度範囲: 0~6 pmol/L) の併用効果が検討された。結果は表 12

¹⁾ 変異型に対する EC₅₀/野性型に対する EC₅₀

のとおりであった。

表 12 GZR 及び EBR の併用効果

被験物質	Synergy volume ^{a)}	併用効果 ^{b)}
GZR + EBR	4.42	軽度な相乗作用
	0.5	相加作用
	0.66	相加作用

95%信頼区間の下限値

a) Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 540-5 に基づき MacSynergy II プログラムにより算出。3 回の検討結果をそれぞれ記載。

b) Synergy volume : 2 未満は相加作用、2 超 5 未満は軽度な相乗作用、5 超 9 未満は中等度の相乗作用、9 超は強い相乗作用、90 超は無効データと判断。

また、genotype 1a レプリコン細胞を用いて、GZR 及び EBR の併用効果が、生存コロニー数を指標として検討された。結果は表 13 のとおりであった。

表 13 GZR 及び EBR 併用時の genotype 1a レプリコン細胞の生存コロニー数

	EBR EC ₉₀ の倍数					
		0	1	3	10	30
GZR EC ₉₀ の倍数	0	(100 ^{a)})	— ^{b)}	293 (0.15)	181 (0.090)	144 (0.072)
	1	— ^{b)}	435 (0.22)	179 (0.090)	82 (0.040)	39 (0.020)
	3	約 1,000 (約 0.50)	255 (0.12)	83 (0.042)	9 (0.0045)	1 (0.0020)
	10	120 (0.060)	38 (0.019)	9 (0.0045)	1 (0.00050)	0

生存コロニー数 [生存コロニー数/播種細胞数 (%)]、GZR の EC₉₀ : 1.5 nmol/L、EBR の EC₉₀ : 6 pmol/L

a) 被験物質非適用時を 100%として算出。b) コロニー過多のため計測不可。

3.1.5 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.1-4)

genotype 1a (野生株又は R155K を含む変異株) 又は 1b 野生株を感染させたチンパンジーに、GZR 1 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間経口投与したときの血漿中 HCV RNA 量がリアルタイム PCR により測定された。genotype 1a 野生株、1a 変異株 (R155K) 及び 1b 野生株感染チンパンジーの GZR 投与前の血漿中 HCV RNA 量は、それぞれ約 6 log、4 log 及び 6 log IU/mL であり、GZR 投与終了時の血漿中 HCV RNA 量は、それぞれ約 2.5 log、3 log 及び 1.5 log IU/mL であった。

3.2 副次的薬理試験 (GZR)

3.2.1 各種酵素及び受容体に対する活性 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-4)

各種酵素及び受容体に対する GZR の阻害活性が検討され、IC₅₀ が 100 µmol/L 未満であった酵素及び受容体の結果は表 14 のとおりであった。

表 14 各種酵素及び受容体に対する GZR の活性

各種酵素及び受容体	IC ₅₀ (µmol/L)	選択性 ^{a)}
マトリックスメタロプロテアーゼ-1	1.47	367,500
マトリックスメタロプロテアーゼ-12	6.89	1,722,500
5-リボキシゲナーゼ	2.84	710,000
ホスホジエステラーゼ1	31	7,750,000
ホスホジエステラーゼ4	81.4	20,350,000
ホスホジエステラーゼ5	94.4	23,600,000
ホスホジエステラーゼ6	22	5,500,000
MAPK3 (ERK1)	45.7	11,425,000
プロテインキナーゼ A	55.6	13,900,000
hERG チャネル	3.33	682,500
プロスタノイド FP 受容体	6.49	1,622,500

平均値、a) 各種酵素及び受容体に対する GZR の IC₅₀/genotype 1b NS3/4A プロテアーゼに対する GZR の IC₅₀

3.2.2 HIV-1 及び HBV に対する活性 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.1.2-5)

MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 に対する GZR の抗ウイルス活性が検討された。GZR 及び陽性対照

(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬エファビレンツ) の EC_{50} の平均値は、それぞれ 8,400 以上及び 0.79 nmol/L であった。

また、HepG 細胞に感染させた HBV に対する GZR の抗ウイルス活性が、リアルタイム PCR により検討された。GZR 及び陽性対照 (ラミブジン) の IC_{50} の平均値は、それぞれ 10,000 超及び 36.9 nmol/L であった。

3.2.3 抗 HIV 薬と GZR の併用時の活性 (CTD 4.2.1.2-6)

MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 を用いて、GZR 0~500 nmol/L の濃度範囲で、抗 HIV 薬 (テノホビル、エムトリシタビン、エファビレンツ、リルピビリン、ダルナビル、アタザナビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル及びマラビロク) の抗ウイルス活性に及ぼす GZR の影響が検討された。検討された GZR の濃度範囲において、抗 HIV 薬の EC_{50} に対する影響は認められなかった。

また、genotype 1a レプリコン (H77) を用いたレプリコンアッセイ (検出系: リアルタイム PCR) により、GZR の抗ウイルス活性に及ぼす抗 HIV 薬 (テノホビル、リルピビリン、ラルテグラビル及びマラビロク各 0.3~3 μ mol/L、エムトリシタビン、エファビレンツ、ダルナビル及びドルテグラビル各 2.2~20 μ mol/L、アタザナビル 1~10 μ mol/L) の影響が検討された。いずれの抗 HIV 薬も GZR の EC_{50} に対する影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験 (GZR) (CTD 4.2.1.3-2~4.2.3.2-4、4.2.3.2-6、参考 CTD 4.2.1.3-4)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する GZR の影響が検討された (表 15)。

表 15 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
中枢神経系	ラット (1 群雄 6 例)	FOB 法	0、25、50、1,000 mg/kg	経口	なし
	ラット (1 群雄 6 例)	FOB 法	0、50、200、200×2 (6 時間間隔投与) mg/kg	経口	なし
心血管系	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (各濃度 3~4 標本)	hERG 電流	2.5、7.9、27、96 μ mol/L	<i>in vitro</i>	IC_{50} : 25 μ mol/L
	麻酔下雑種イヌ (雌 3 例)	心拍数、血圧、心電図	1、2、2 mg/kg の 3 回累積投与	静注	なし
	ビーグル犬 (1 群雌雄各 2 例)	テレメトリ法	0、5、20、600 mg/kg	経口	5 mg/kg: なし 20 mg/kg: 心拍数 42%上昇、QT 間隔 7%短縮 600 mg/kg: 心拍数 30%上昇、QT 間隔 9%短縮、PR 間隔 9%短縮
呼吸系	ビーグル犬 (1 群雌雄各 2 例)	テレメトリ法	0、5、20、600 mg/kg	経口	なし

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する GZR の影響について、以下のように説明している。

ラットの単回及び反復経口投与トキシコキネティクス試験において、GZR 50 mg/kg 単回経口投与後の C_{max} 27.8 μ mol/L (参考 CTD 4.2.3.2.5) は、国内試験 (MK-5172-058 試験) 成績から推定された、日本人 HCV 感染患者に GZR 100 mg 投与時の C_{max} (0.617 μ mol/L) (6.2.6.1 参照) の約 45 倍であり、ラット FOB 試験において、GZR 1,000 mg/kg まで中枢神経系に対する作用は認められなかった。心血管系及び呼吸系に対する影響について、hERG 電流に対する GZR の IC_{50} は 25 μ mol/L であり、GZR の血漿タンパク結合率が 98%以上であることを考慮すると、日本人 HCV 感染患者に GZR 100 mg 投与時のタンパク

非結合型 GZR の $C_{\max}$ (0.00617 $\mu\text{mol/L}$ 未満) の 3,000 倍超である。また、覚醒イヌでは、日本人 HCV 感染患者に GZR 100 mg 投与時の $C_{\max}$ の約 170 倍に相当する²⁾ GZR 600 mg/kg まで QT 間隔、呼吸機能等に影響は認められなかった。以上より、臨床使用においては、中枢神経系、心血管系及び呼吸系機能に対する GZR の影響はないと考える。

3.4 効力を裏付ける試験 (エルバスビル : EBR)

3.4.1 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-9)

放射能標識化合物を用いた競合結合試験において、EBR と NS5A タンパクが結合することが確認されており、EBR は NS5A の機能を阻害することで抗ウイルス活性を示すと申請者は説明している。

HCV レプリコンアッセイ (検出系 : リアルタイム PCR) により、HCV RNA 量を指標として、各 genotype のレプリコン細胞に対する EBR の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 16 のとおりであった。

表 16 各 genotype に対する EBR の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	EC ₅₀ (nmol/L)	EC ₉₀ (nmol/L)
1a (H77)	0.004	0.006
1a (H77) (40% ヒト血清存在下)	0.040	0.082
1b (Con1)	0.003	0.006
2a (JFH1)	0.003	0.019
2b (AB030907 ^{a)} ^{b)}	3.4	11
3a (NC009824 ^{a)} ^{c)}	0.030	0.12
4a (DQ418782 ^{a)} ^{c)}	0.003	0.016
5a (SA13 AF064490 ^{a)} ^{b)}	0.001	0.002
6 (DQ278892 ^{a)} ^{b)}	0.009	0.017

平均値

a) GenBank アクセッション番号。

b) genotype 2a レプリコン細胞 (JFH1) に各 genotype 由来の NS5A 領域を組み込んだレプリコン細胞。

c) genotype 1b レプリコン細胞 (Con1) に各 genotype 由来の NS5A 領域を組み込んだレプリコン細胞。

患者由来の genotype 1a 及び 1b 臨床分離株 (1a : 5 株、1b : 4 株) を組み込んだレプリコン細胞に対する EBR の抗ウイルス活性が検討され、EC₅₀ の平均値の範囲³⁾ は、それぞれ 0.003~0.009 及び 0.003~0.01 nmol/L であった。

3.4.2 耐性プロファイル

3.4.2.1 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1-9)

genotype 1a (H77) 及び 1b (Con1) レプリコン細胞を、EBR の EC₉₀ の 1~1,000 倍濃度存在下で培養したときに認められたアミノ酸変異は表 17 のとおりであった。

²⁾ イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.9) において、イヌに GZR 600 mg/kg 単回経口投与時の $C_{\max}$ は 105 $\mu\text{mol/L}$ であった。

³⁾ 各臨床分離株において、2~3 回の検討結果に基づき平均値が算出された。

表 17 genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞における耐性コロニー選択の要約

genotype (ウイルス株)	EBR ^{a)}	生存コロ ニー数 ^{b)}	EC ₅₀ ^{b)} (nmol/L)	EC ₉₀ ^{b)} (nmol/L)	EC ₉₀ 感受性変化 ^{c)}	アミノ酸変異
1a (H77)	1,000	4	135	526	90,000	Q30D、Q30D + Y93N
	100	56	5	15	3,000	Y93N
	10	204	2	11	2,000	未検出
	1	— ^{d)}	< 2	< 2	< 300	未検出
	0	—	0.008	0.015	< 3	—
1b (Con1)	1,000	3	27	120	20,000	Y93H、L31F + Y93H + V121I
	100	5	— ^{e)}	— ^{e)}	— ^{e)}	— ^{e)}
	10	38	0.6	12	2,000	Y93H、V121I、Y93H + V121I
	1	122	0.2	1	200	Y93H
	0	—	0.008	0.011	< 3	—

—：未測定又は測定不可

a) genotype 1a (H77) 又は 1b (Con1) レプリコン細胞に対する EBR の EC₉₀ の倍数。

b) 1 回の検討結果。

c) 選択されたレプリコン細胞に対する EBR の EC₉₀ / genotype 1a (H77) 又は 1b (Con1) レプリコン細胞に対する EBR の EC₉₀

d) コロニー過多のため計測不可。

e) 細胞が増殖しなかったため測定不可。

3.4.2.2 変異株に対する EBR の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-9)

in vitro 耐性選択試験、GZR 及び EBR の臨床試験、並びに他の NS5A 阻害薬で報告された NS5A 領域の耐性変異（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版等）を導入した genotype 1a (H77) 及び 1b (Con1) レプリコン細胞に対する EBR の抗ウイルス活性が、HCV レプリコンアッセイ（検出系：リアルタイム PCR）により、HCV RNA 量を指標として検討された。結果は表 18 のとおりであった。

また、genotype 1a (H77) レプリコン細胞を用いて、一過性導入ウイルスアッセイ（検出系：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、NS5A 領域の 31 及び 93 位の二重変異について、EBR の抗ウイルス活性に対する影響が検討された。野生型、並びに L31V 及び Y93H の二重変異が組み込まれた変異型に対する EC₅₀ は、それぞれ 0.007 及び 272 nmol/L であり、活性は 1/38,857 に低下した。

表 18 genotype 1a 及び 1b の野生型並びに変異型レプリコン細胞に対する EBR の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	アミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₉₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
1a (H77)	野生株 (H77)	0.004	1	0.006	1
	M28V	0.008	2	0.013	2.2
	Q30D	3.7	925	8	1,333
	Q30E	0.1	25	0.15	25
	Q30H	0.03	7.5	0.2	33.3
	Q30K	0.006	1.5	0.059	9.8
	Q30R	0.5	125	2.5	417
	L31F	0.08	20	0.6	100
	L31M	0.002	0.5	0.009	1.5
	L31V	0.5	125	1.0	167
	Y93C	0.2	50	1.1	183
	Y93H	2.4	600	28	4,667
	Y93N	8	2,000	18	3,000
1b (Con1)	Q30D + Y93N	180	45,000	371	61,833
	野生株 (Con1)	0.003	1	0.006	1
	L28M	0.006	2	0.02	3.3
	L28V	0.004	1.3	0.01	1.7
	R30Q	0.009	3	0.02	3.3
	L31F	0.05	16.7	0.2	33.3
	L31V	0.01	3.3	0.07	11.7
	Q62E	0.007	2.3	0.012	2
	L31V + Q62E	0.01	3.3	0.03	5
	Y93C	0.005	1.7	0.01	1.7
	Y93H	0.05	16.7	0.4	66.7
	Q62E + Y93H	0.04	13.3	0.2	33.3

平均値、a) 変異型に対する EC₅₀ / 野生型に対する EC₅₀

3.4.2.3 交差耐性

3.4.2.3.1 NS3 又は NS5B 領域の耐性変異に対する EBR の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-10)

GZR 及び EBR の臨床試験、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5B ポリメラーゼ阻害薬で報告された NS3 又は NS5B 領域の耐性変異（ソブリアードカプセル 100 mg 添付文書 第 7 版、ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版等）を導入した genotype 1a (H77) 又は 1b (Con1) レプリコン細胞の変異株に対する EBR の抗ウイルス活性が、HCV レプリコンアッセイ（検出系：リアルタイム PCR）により、HCV RNA 量を指標として検討された。結果は表 19 のとおりであった。

表 19 NS3 又は NS5B 領域の耐性変異に対する EBR の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	阻害薬の種類	アミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)
1a (H77)	NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	野生型	0.001
		T54S	0.0005
		Q80K	0.0007
		R155K	0.0004
		V36M + R155K	0.0009
	非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬	D168V	0.0011
		C316Y	0.0009
		M414I	0.001
1b (Con1)	NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	M423T	0.0006
		野生型	0.0007
		A156T	0.0015
		A156V	0.0015
	核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬	D168Y	0.0009
		S282T	0.0003
	非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害薬	P495L	0.0022

平均値

3.4.2.3.2 NS3 又は NS5A 領域の耐性変異に対する EBR 及び他の NS5A 阻害薬の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

GZR 及び EBR の臨床試験、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬で報告された NS3 又は NS5A 領域の耐性変異（ソブリアードカプセル 100 mg 添付文書 第 7 版、ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版等）を導入した genotype 1a (H77) 及び 1b (Con1) 変異株に対する EBR の抗ウイルス活性が HCV レプリコンアッセイ（検出系：リアルタイム PCR）により、HCV RNA 量を指標として検討された。結果は表 20 のとおりであった。なお、NS3 領域の 56、156、168 位等の耐性変異が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞に対する EBR、レジパスビル及びオムビタスビルの感受性変化¹⁾は、それぞれ 0.3～1.0、0.8～2.5 及び 1.0～2.0 であった。

表 20 NS5A 領域の耐性変異に対する EBR 及び他の NS5A 阻害薬の抗ウイルス活性

genotype	アミノ酸変異	EBR		レジバスビル		オムビタスビル	
		EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
1a ^{b)}	野生型 (H77)	0.013	1.0	0.068	1.0	0.12	1.0
	M28A	0.49	38.7	17.4	257.1	40.3	330.3
	M28T	0.21	16.9	2.0	30.2	210.5	1,723.8
	M28V	0.019	1.5	0.04	0.6	6.7	55.0
	Q30E	0.52	41.1	65.0	962.2	41.0	335.8
	Q30H	0.05	3.6	6.9	101.9	1.0	7.9
	Q30K	0.47	37.3	32.3	478.1	21.3	178
	Q30L	0.006	0.5	0.7	10.3	0.1 ^{c)}	0.8 ^{c)}
	Q30R	0.23	18.2	9.5	140.6	80.5	659.2
	L31M	0.12	9.4	10.1	149.5	0.3	2.1
	L31V	0.82	65.4	18.7	276.3	5.9	48.0
	H58D	0.07	5.8	25.7	379.9	15.1	123.7
	H58P	0.012	1.0	0.1	1.4	0.12	1.0
	Y93C	0.19	14.9	18.0	266.4	76.0	622.4
1b	野生型 (Con1)	0.001	1.0	0.0004	1.0	0.001	1.0
	L31I	0.0011	1.1	0.052	130	0.003	3
	L31M	0.007	7.0	0.03	75	0.006	6
	L31V	0.013	13	0.95	2,375	0.71	710

平均値

a) 変異型に対する EC₅₀/野生型に対する EC₅₀、b) 一過性導入ウイルスアッセイによる検討結果、c) 1回の検討結果

3.5 副次的薬理試験 (EBR)

3.5.1 各種酵素及び受容体に対する活性 (CTD 4.2.1.2-2~4.2.1.2-4)

各種酵素及び受容体に対する EBR の阻害活性が検討され、IC₅₀ が 10 µmol/L 未満であった酵素及び受容体の結果は表 21 のとおりであった。

表 21 各種酵素及び受容体に対する EBR の阻害活性

各種酵素及び受容体	IC ₅₀ (µmol/L)
セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT _{2A}	3.91
アデノシン輸送体	4.17
エンドセリン ET _A	7.8
プロテインキナーゼ A	1.65
プロテインキナーゼ C	0.877
MAPK3 (ERK1)	2.02

平均値

また、各種細胞株 (Huh7、HepG2、HEK293T、Hep3B 及び MT4) に対する EBR の細胞毒性が検討され、50%細胞障害濃度は、いずれも 25 µmol/L 超であった。

3.5.2 HIV-1 及び HBV に対する活性 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.1.2-5)

MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 に対する EBR の抗ウイルス活性が検討された。EBR 及び陽性対照 (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬エファビレンツ) の EC₅₀ の平均値は、それぞれ 8,400 以上及び 0.79 nmol/L であった。

HepG2 細胞に感染させた HBV に対する EBR の抗ウイルス活性が、リアルタイム PCR により検討された。EBR 及び陽性対照 (ラミブジン) の IC₅₀ の平均値は、それぞれ 10,000 以上及び 36.9 nmol/L であった。

3.5.3 抗 HIV 薬と EBR の併用時の活性 (CTD 4.2.1.2-6)

MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 を用いて、EBR 0~500 nmol/L の濃度範囲で、抗 HIV 薬 (テノホビル、エムトリシタビン、エファビレンツ、リルピビル、ダルナビル、アタザナビル、ラルテグラビル、

ドルテグラビル及びマラビロク)の抗ウイルス活性に及ぼす EBR の影響が検討された。検討された EBR の濃度範囲において、抗 HIV 薬の EC₅₀ に対する影響は認められなかった。

また、genotype 1a レプリコン (H77) を用いたレプリコンアッセイ (検出系:リアルタイム PCR)により、EBR の抗ウイルス活性に及ぼす抗 HIV 薬 (テノホビル、リルピビル、ラルテグラビル及びマラビロク各 0.3~3 µmol/L、エムトリシタビン、エファビレンツ、ダルナビル及びドルテグラビル各 2.2~20 µmol/L、アタザナビル 1~10 µmol/L) の影響が検討された。いずれの抗 HIV 薬も EBR の EC₅₀ に対する影響は認められなかった。

3.6 安全性薬理試験 (EBR) (CTD 4.2.1.3-10~4.2.1.3-13、4.2.3.2-13)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する EBR の影響が検討された (表 22)。

表 22 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
中枢神経系	Wistar ラット (1 群雄 6 例)	FOB 法	0、100、300、1,000 mg/kg を 1 日 2 回	経口	なし
心血管系	チャイニーズハム スター卵巣細胞 (各濃度 4 標本)	hERG 電流	0、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L : 5.2%阻害
	SD ラット (雌 5 例)	テレメトリー 法	0、10、40 mg/kg の 3 回 累積投与	経口	なし
	ビーグル犬 (1 群雄 4 例)	テレメトリー 法	0、0.5、2、50 mg/kg	経口	なし
呼吸系	ビーグル犬 (1 群雌雄各 2 例)	テレメトリー 法	0、2、25、50 mg/kg	経口	なし

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する EBR の影響について、以下のように説明している。

ラット 7 日間忍容性試験において、EBR 750 mg/kg、7 日間反復投与後の C_{max} 1.14 µmol/L (参考 CTD 4.2.3.2-12) は、国内試験 (MK-5172-058 試験) 成績から推定された、日本人 HCV 感染患者に EBR 50 mg 投与時の C_{max} (0.177 µmol/L) (6.2.6.2 参照) の 6.4 倍であり、ラット FOB 試験において、さらに高用量の EBR 1,000 mg/kg まで中枢神経系に対する作用は認められなかった。

心血管系に対する影響について、hERG 電流に対して EBR 10 µmol/L によりわずかな減少が認められたが、EBR の血漿タンパク結合率が 99%以上であることを考慮すると、日本人 HCV 感染患者に EBR 50 mg 投与時のタンパク非結合型 EBR の C_{max} (0.00177 µmol/L 未満) の 5,500 倍超である。また、呼吸系に対する影響について、イヌ 14 日間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-17) において EBR 25 mg/kg 投与時の C_{max} である 0.59 µmol/L は、日本人 HCV 感染患者に EBR 50 mg 投与時の C_{max} の 3.3 倍であり、テレメトリー試験において、さらに高用量の EBR 50 mg/kg まで呼吸機能に明らかな影響は認められなかった。以上より、臨床使用においては、中枢神経系、心血管系及び呼吸系機能に対する EBR の影響はないと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 GZR 及び EBR 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 GZR 及び EBR の抗ウイルス活性は示されていると考える。また、GZR/EBR 併用適用時の HCV レプリコン細胞に対する抗ウイルス活性の検討結果から、薬力

学的併用効果は示されていると考える。なお、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における GZR/EBR 併用投与時の有効性については、臨床の項に記載する。

3.R.2 GZR 及び EBR に対する耐性について

申請者は、HCV genotype 1a 及び 1b の GZR 及び EBR 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。

GZR に対する NS3 領域の耐性変異のうち重要な変異は、海外試験⁴⁾において GZR/EBR 併用投与レジメンの治療不成功例で認められ、かつ GZR の活性が 1/5 以下となった変異であり、genotype 1a では 56、156 及び 168 位、genotype 1b では 56 及び 156 位の変異であった。genotype 1b の 156 位の変異については、GZR と同様の環状構造を有する既承認の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（シメプレビル、パニプレビル及びパリタプレビル）の治療不成功例では認められていないが、これ以外の genotype 1a 及び 1b の耐性変異は、いずれかの既承認の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（テラプレビル、シメプレビル、パニプレビル及びパリタプレビル）の治療不成功例で認められている耐性変異であった（パニヘップカプセル 150 mg 添付文書 第 5 版、ヴィキラックス配合錠 添付文書 第 4 版等）。他方、既承認の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬で認められている耐性変異のうち、genotype 1b のシメプレビルの治療不成功例で認められた Q80R、S122A/G/R 及び R155Q 変異に対して GZR の活性低下は認められなかった（3.1.3.3 参照）。

EBR に対する NS5A 領域の耐性変異のうち重要な変異は、海外試験⁵⁾において GZR/EBR 併用投与レジメンの治療不成功例で認められ、かつ EBR の活性が 1/5 以下となった変異であり、genotype 1a では 28、30、31 及び 93 位、genotype 1b では 31 及び 93 位の変異であった。EBR で認められたこれらの耐性変異は、既承認の NS5A 阻害薬（ダクラタスビル、レジパスビル及びオムビタスビル）の治療不成功例で認められている変異であった（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、ヴィキラックス配合錠 添付文書 第 4 版等）。しかしながら、*in vitro* 試験において、レジパスビル及びオムビタスビルと比べて、EBR では活性低下の小さい変異が認められており、また、レジパスビルで活性低下が認められた L31I の変異では、EBR の活性低下は認められなかった（3.4.2.3 参照）。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において GZR/EBR 併用投与レジメンの治療不成功例で認められ、かつ、*in vitro* 試験（3.1.3 及び 3.4.2 参照）において活性低下が認められている耐性変異には留意する必要がある、類薬と同様に、GZR については NS3 領域の 56、156 及び 168 位の変異、EBR については NS5A 領域の 30、31 及び 93 位の変異が治療不成功時に認められ、かつ *in vitro* 試験において活性低下を示すことを確認した。他方、種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬における耐性プロファイルは必ずしも同一ではなく、*in vitro* 試験において、他剤が耐性となる NS3 領域及び NS5A 領域の変異のうち、GZR 及び EBR が抗 HCV 活性を示す変異が認められていることを確認した（3.1.3.3 及び 3.4.2.3 参照）。臨床試験における耐性変異の発現状況と GZR/EBR 併用投与時の有効性との関連については、臨床の項に記載するが、*in vitro* 試験において、GZR では 56 位と 168 位等の二重変異により、EBR では 30 位と 93 位、31 位と 93 位等の二重変異により、それぞれの単独の変異に比べて高度耐性となること、臨床試験の段階で得られる情報は限られていること、耐性変異の有無は GZR/EBR の有効性に関する重要な情報となり得る可能

⁴⁾ 海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035、MK-5172-047 及び MK-5172-048 試験）、及び海外第Ⅲ相試験（MK-5172-052、MK-5172-060、MK-5172-061 及び MK-5172-068 試験）

⁵⁾ 海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035、MK-5172-047 及び MK-5172-048 試験）、及び海外第Ⅲ相試験（MK-5172-052、MK-5172-060、MK-5172-061 及び MK-5172-068 試験）

性があることから、公表文献等を含めて GZR/EBR に対する耐性に関する情報は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提供することが重要である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに GZR（放射性標識体・非標識体）及び EBR（放射性標識体・非標識体）を投与したときの PK が検討された。生体試料中の GZR 又は EBR 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 [定量下限 GZR：血漿 1～12.7 nmol/L（胎児血漿 12.7 nmol/L）、乳汁 12.7 nmol/L、肝ホモジネート 6.5～102 nmol/L、EBR：血漿 1～22.7 nmol/L（胎児血漿 2.27 nmol/L）、乳汁 22.7 nmol/L、肝ホモジネート 5～227 nmol/L]、生体試料中の GZR 又は EBR とその代謝物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定量的全身オートラジオグラフィー（定量下限 GZR：453 ng eq./g、EBR：99 ng eq./g）が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、GZR の投与量及び濃度はグラブプレビルとして示している。

4.1 吸収（グラブプレビル水和物：GZR）

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1）

ラット及びイヌ（それぞれ雄 3 例）に GZR を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中の PK パラメータは、表 23 のとおりであった。経口投与時の GZR の C_{max} 及び AUC_{inf} について、ラットにおいては 5 mg/kg と比較して 25 mg/kg で用量比を上回る増加を示し、25 mg/kg と比較して 100 mg/kg で概ね用量比例性を示した。イヌにおいては 1 mg/kg と比較して 5 mg/kg で用量比を上回る増加を示し、5～30 mg/kg の用量範囲で概ね用量比例性を示した。血漿中 AUC に対する肝臓中 AUC は、ラットにおいて 5、25 及び 100 mg/kg でそれぞれ約 242、13 及び 9 倍、イヌにおいて 1 及び 5 mg/kg でそれぞれ約 36 及び 8 倍であり、血漿中濃度が増加すると肝取込みが飽和することが示唆された、と申請者は説明している。

表 23 GZR 単回経口及び静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	CL (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	経口 ^{a)}	5	3	0.3 ± 0.1	4.0 ± 0.0	0.7 ± 0.3	—	—	—
		25	3	12.3 ± 6.1	4.0 ± 2.0	61.0 ± 44.8	—	—	—
		100	3	40.2 ± 9.4	8.0 ± 0.0	258 ± 78.5	—	—	—
	静脈内 ^{b)}	2	3	—	—	2.3 ± 1.6	27.8 ± 21.9	3.1 ± 2.6	1.4 ± 0.6
イヌ	経口 ^{a)}	1	3	0.1 ± 0.1	4.7 ± 1.2	$0.4 \pm 0.3^c)$	—	—	—
		5	3	7.1 ± 4.1	2.0 ± 0.0	41.3 ± 31.8	—	—	—
		10	3	10.3 ± 11.6	2.3 ± 1.5	66.9 ± 82.7	—	—	—
		20	3	25.6 ± 15.2	2.7 ± 1.2	237 ± 139	—	—	—
		30	3	42.5 ± 33.4	2.7 ± 1.2	486 ± 420	—	—	—
	静脈内 ^{b)}	0.5	3	—	—	2.2 ± 0.9	5.2 ± 1.7	0.7 ± 0.1	3.0 ± 0.8

平均値 ± 標準偏差、—：未検討、a) 溶媒：PEG400、b) 溶媒：PEG200、c) AUC_{0-4}

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-10、参考 CTD 4.2.3.2-5、4.2.3.5.2-6、4.2.3.7.7-3）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに GZR を反復経口投与したときの PK パラメータは、表 24 のとおりであった。

マウスの血漿中濃度は、全投与量を通じて個体間の変動が大きく、 C_{max} 及び AUC_{0-24} について、顕著な性差は認められず、20 mg/kg/日と比較して、100 mg/kg/日では用量比を上回る増加が認められ、100～500 mg/kg/日の用量範囲では概ね用量比例性が認められた。

雌ラットの C_{max} 及び AUC_{0-24} について、投与 1 日目では 50 mg/kg/日と比較して 1,000 mg/kg/日で低値を示し、投与 14 日目では投与量により顕著な差異は認められなかった。また、50 mg/kg/日では反復投与

による影響は認められなかった。

雌ウサギの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、反復投与による影響は認められなかった。

イヌの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、顕著な性差及び反復投与による影響は認められず、投与 12 週目まで 5 mg/kg/日と比較して 15 mg/kg/日で用量比を上回る増加が認められ、15 mg/kg/日と比較して 300 mg/kg/日で用量比を下回る増加が認められた。

表 24 GZR 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス ^{a)}	20	雌雄各 2~3/時点	13 週目	1.47	1.56	0.50	0.50	6.91	9.02
	100	雌雄各 3/時点	13 週目	38.5	51.6	1.0	0.50	455	448
	200	雌雄各 2~3/時点	13 週目	50.9	67.4	1.0	8.0	683	957
	500	雌雄各 2~3/時点	13 週目	108	150	2.0	2.0	1,390	1,550
ラット ^{b)}	50	雌 6	1 日目	—	13.8 ± 1.60	—	3.0 ± 0.45	—	101 ± 11.1
		雌 3	14 日目	—	11.4 ± 5.37	—	3.3 ± 0.67	—	70.0 ± 32.8
	1,000/300 ^{c)}	雌 6	1 日目	—	7.08 ± 1.88	—	1.7 ± 0.49	—	36.5 ± 9.05
		雌 3	14 日目	—	24.4 ± 6.24	—	1.0 ± 0.0	—	140 ± 56.6
ウサギ ^{d)}	200 (BID ^{e)})	雌各 3	1 日目	—	88 ± 38	—	9 ± 1	—	902 ± 601
			8 日目	—	92 ± 19	—	7 ± 1	—	902 ± 672
イヌ ^{f)}	5	雌雄各 7	1 日目	11.1 ± 1.12 ^{g)}	10.9 ± 1.13	1.3 ± 0.21 ^{g)}	2.1 ± 0.34	78.3 ± 16.8 ^{g)}	83.7 ± 10.7
			12 週目	10.6 ± 0.917	11.2 ± 1.36	1.7 ± 0.18	1.6 ± 0.20	68.9 ± 8.17	69.8 ± 9.45
	15	雌雄各 4	1 日目	35.0 ± 2.90	44.6 ± 2.63	2.5 ± 0.50	1.8 ± 0.25	352 ± 19.7	472 ± 14.3
			12 週目	26.7 ± 9.34	42.1 ± 6.81	2.6 ± 0.85	2.5 ± 0.50	303 ± 103	431 ± 80.0
	300/100 ^{h)}	雌雄各 4	1 日目	142 ± 58.0	138 ± 15.1	6.0 ± 1.2	7.0 ± 1.0	2,470 ± 1,170	2,550 ± 376
			12 週目	126 ± 6.11	200 ± 92.8	5.3 ± 1.3	5.3 ± 1.3	1,900 ± 142	3,340 ± 1,610
		雌雄各 3	26 週目	133 ± 42.8	150 ± 38.9	4.0 ± 0.0	5.3 ± 1.3	2,170 ± 893	2,420 ± 771
サル ⁱ⁾	10	雌雄各 1	7 日目	0.23	0.15	2.0	2.0	0.70	0.61

平均値 ± 標準誤差、—：未検討、a) 50% (w/w) GZR (遊離酸) 及び 50% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含むスプレードライ製剤を 0.5% (w/v) メチルセルロース/0.02% (w/v) ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 (5 mM 塩酸含有) に懸濁して投与、b) PEG400 に遮光下で溶解して投与、c) 投与 10 日目までは 1,000 mg/kg/日、投与 11 日目以降は 300 mg/kg/日を投与、d) PEG400 に懸濁して投与、e) 4 時間間隔、f) カプセル剤として投与、g) 6 例、h) 投与 78 日目までは 300 mg/kg/日、投与 79 日目以降は 100 mg/kg/日を投与、i) PEG400 に溶解して投与

4.1.3 反復投与試験 (GZR 及び EBR の併用投与) (CTD 4.2.3.7.7-2)

イヌ (雌雄各 1~3 例) に GZR 5 mg/kg/日及び EBR 25 mg/kg/日を単剤又は併用で反復経口投与したときの PK パラメータは、表 25 のとおりであった。GZR 及び EBR のいずれの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} も顕著な性差及び反復投与の影響は認められず、単剤投与と比較して併用投与による薬物動態学的相互作用は認められなかった。

表 25 GZR 及び EBR を単剤又は併用で反復経口投与時の各成分の PK パラメータ

投与方法	例数	試料採取 時期	$C_{\max}$ (μmol/L)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{0-24} (μmol・h/L)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
GZR								
単独	雌 3 雄 1	1 日目	6.79	6.14 ± 1.10	2.0	2.7 ± 0.67	34.4	40.4 ± 9.21
	雌雄各 3	5 週目	4.80 ± 0.287	7.54 ± 3.18	2.0 ± 0.0	2.3 ± 0.88	25.2 ± 2.43	35.4 ± 12.2
EBR 併用	雌雄各 3	1 日目	5.42 ± 2.02	5.82 ± 3.66	5.3 ± 1.3	5.3 ± 1.3	53.3 ± 16.4	63.4 ± 36.8
		5 週目	6.10 ± 2.07	7.14 ± 3.43	4.7 ± 1.8	2.7 ± 0.67	49.3 ± 2.24	71.1 ± 32.7
EBR								
単独	雌雄各 3	1 日目	0.563 ± 0.0556	0.886 ± 0.356	3.3 ± 0.67	5.3 ± 1.3	7.19 ± 2.76	13.9 ± 4.61
		5 週目	0.522 ± 0.0553	1.36 ± 0.133	2.7 ± 0.67	3.3 ± 0.67	4.48 ± 1.15	14.7 ± 3.67
GZR 併用	雌雄各 3	1 日目	0.606 ± 0.0659	0.742 ± 0.205	3.3 ± 0.67	5.3 ± 1.3	8.65 ± 0.407	10.7 ± 3.40
		5 週目	0.471 ± 0.0349	0.890 ± 0.289	3.0 ± 1.0	3.3 ± 0.67	5.66 ± 0.566	9.87 ± 3.27

平均値 ± 標準誤差、GZR：PEG400 に溶解しカプセル剤として投与、EBR：10% (w/w) ポリソルベート 80 溶液に溶解して投与

4.2 分布 (GZR)

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-2)

アルビノラット及び有色ラット（雄各 1 例/時点）に GZR の ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布が全身オートラジオグラフィにより検討された。アルビノラットの組織内放射能は、大部分の組織において投与 8 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後までに定量下限未満となった⁶⁾。アルビノラットにおける組織内放射能は肝臓 (207 $\mu\text{g eq./g}$) で高く、投与 8 時間後において投与量の約 18% が肝臓に分布すると推定された。有色ラットの放射能の組織内分布はアルビノラットと概ね同様であった。

4.2.2. 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.3-6、4.2.2.6-1)

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける GZR (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパクに対する非結合型分率は、それぞれ 1.6、1.4、0.9 及び 1.2% であり、薬物濃度に非依存的であった。また、GZR (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) のヒト血清アルブミン (40 mg/mL) に対する非結合型分率は、それぞれ 2.7 及び 2.5%、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (1 mg/mL) に対する非結合型分率は、それぞれ約 11 及び約 17% であった。

ラット、イヌ及びヒトの全血における GZR (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の血球移行性について、GZR の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.60~0.62、0.46~0.49 及び 0.63~0.69 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)

妊娠 6 日目のラット⁷⁾ 及び妊娠 7 日目のウサギ⁸⁾（それぞれ 4 例/時点）に GZR をそれぞれ 15 日間及び 14 日間反復投与したとき、母動物に対する胎児の血漿中濃度比は、それぞれ 0.0138~0.894、及び 0.0128~0.0706 であった。

4.3 代謝 (GZR)

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、GZR の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

⁶⁾ 投与 168 時間後まで、肝臓でわずかに放射能（定量下限未満）が検出された。

⁷⁾ 妊娠 6~20 日目に GZR 200 mg/kg を BID（1 日の投与間隔は約 6 時間とされた）反復経口投与し、妊娠 20 日目の 1 回目投与 2、8 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血漿中濃度が測定された。

⁸⁾ 妊娠 7~20 日目に GZR 100 mg/kg を QD 反復静脈内投与し、妊娠 20 日目の投与 0.5、2 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血漿中濃度が測定された。

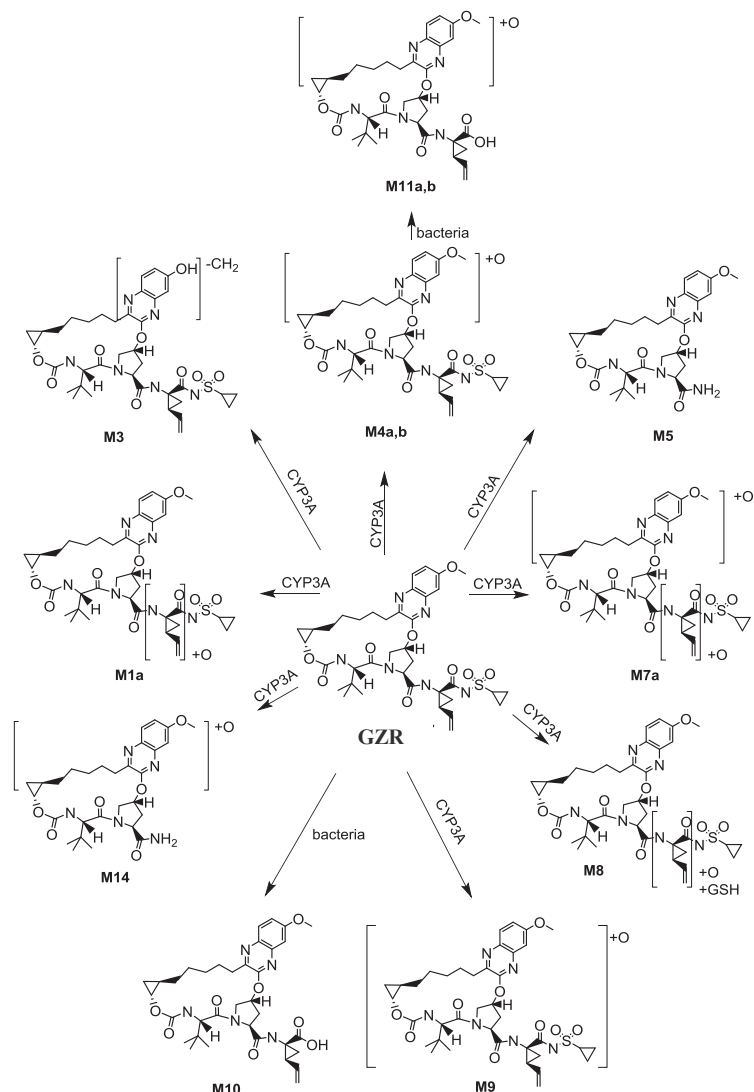


図1 GZRの推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-5、4.2.2.6-1、4.2.2.6-6)⁹⁾

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞、並びにマウスの肝ミクロソームを用いて、GZRの代謝物が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞のインキュベーション溶液中には、M1a、M3、M4a、M4b、M5、M7a、M8及びM9が認められ、マウスの肝ミクロソームのインキュベーション溶液中には、M3、M4a、M4b及びM10が認められた。また、ヒト肝ミクロソームとのインキュベーション溶液から肝ミクロソームを遠心分離した後、上清をヒト糞ホモジネートとインキュベーションしたところM10及びM11a/bが認められ、M10及びM11a/bは腸内細菌により生成されることが示唆された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4) を用いて、GZRの代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームではM1a、M3、M4a、M4b及びM7が認められた。抗CYP2D6抗体及び抗CYP2C抗体を加えることにより代謝物の生成は阻害されず、抗CYP3A4抗体を加えるとM4a及びM4bのみが認められた。また、CYP2D6発現系ではM3、CYP3A4発現系ではM1a、M3、M4a、M4b及びM7が認められ、その他のCYP発現系では代謝物は認められなかった。CYP3A4発現系における

⁹⁾ 本項に記載した代謝物は、次のとおりである。M1a、M3、M4a/b、M5、M7a、M9、M14：酸化体、M8：酸化体のグルタチオン抱合体、M10：水酸化体、M11a/b：酸化体 (M4a/b) の水酸化体

M4a 及び M4b の生成は Michaelis-Menten 式で表され、 K_m 値はそれぞれ 3.23 及び 3.50 $\mu\text{mol/L}$ 、 $V_{\max}$ 値はそれぞれ 0.21 及び 0.18 $\text{pmol/min/pmol P450}$ であった。

以上及びヒトにおける糞中代謝物プロファイル (6.2.1.1.2.2 参照) より、GZR は主に CYP3A により代謝され、GZR 及びその代謝物はさらに腸内細菌により加水分解されることが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-4) ⁹⁾

胆管カニューレ処置したラット (雄 3 例) に GZR の ^3H 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中からは代謝物は認められず、糞中からは未変化体、M3、M4a、M4b 及び M5 が認められ (排泄率は、それぞれ 59.3、6.2、1.7、2.7 及び 2.9%)、胆汁中からは未変化体、M1a、M3、M4a、M4b、M5、M7a、M8 及び M9 が認められた (排泄率は、それぞれ 11.6、2.2、5.1、1.3、2.4、2.7、0.8、1.0 及び 0.5%未満)。また、ラット (雄 3 例) に GZR の ^3H 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体のみが認められ、代謝物は認められなかった。

ウサギ (雌 3 例) に GZR の ^3H 標識体 200 mg/kg を単回経口投与したとき、糞中からは未変化体、M1a、M3、M4a/b、M5、M7a 及び M9 が認められ (排泄率は、それぞれ 60.2、2.0、2.6、8.2、2.6、2.0 及び 1.4%)、血漿中からは主に未変化体が認められ、その他に M3、M4a/b 及び M7a がわずかに認められた。

胆管カニューレ処置したイヌ (雄各 3 例) に GZR の ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの GZR の代謝が検討された。静脈内投与後、尿中及び糞中の放射能濃度は非常に低く、胆汁中からは未変化体、M3、M4a/b 及び M7a が認められ (排泄率は、それぞれ 37.1、6.3、29.1 及び 10.4%)、血漿中からは未変化体のみが認められた。経口投与後、糞中からは未変化体及び M10 が認められ (排泄率は、それぞれ 17.9 及び 7.4%)、胆汁中からは未変化体、M3、M4a/b 及び M7a が認められた (排泄率は、それぞれ 9.4、1.5、7.1 及び 1.9%)。

また、GZR の ^{14}C 標識体 200 mg を単回経口投与した海外試験 (MK-5172-007 試験) では、尿中の放射能濃度は非常に低く、糞中からは未変化体、M4a/b、M7a、M10、M11a/b 及び M14 が認められ、血漿からは未変化体のみが認められた (6.2.1.1.2.2 参照)。

4.4 排泄 (GZR)

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-4)

ウサギ (雌 3 例) に GZR の ^3H 標識体 200 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 1.4 及び 77.3% であった。胆管カニューレ処置したラット (雄 3 例) に GZR の ^3H 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、及びイヌ (雄 3 例) に GZR の ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 1.0 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、ラットでそれぞれ 0.4、72.8 及び 28.1%、イヌの静脈内投与時でそれぞれ 0.5、22.0 及び 74.3%、イヌの経口投与時でそれぞれ 3.4、26.3 及び 27.8% であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠 6 日目から授乳開始 14 日目のラット (雌 3~5 例/時点) に GZR 25 mg/kg QD、100 mg/kg QD 又は 200 mg/kg BID で反復経口投与したとき、授乳開始 14 日目における投与 2 及び 8 時間後の乳汁中濃度は、100 mg/kg QD 投与時でそれぞれ 31.7 及び 4.66 $\mu\text{mol/L}$ 、200 mg/kg BID 投与時で 17.8 及び 40.0 $\mu\text{mol/L}$ であり、25 mg/kg QD 投与時の投与 2 時間後の乳汁中濃度は 1.70 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、授乳開始 14 日目の投与 2 及び 8 時間後の乳汁中濃度/母動物の血漿中放射能濃度比は、100 mg/kg QD 投与時でそれぞ

れ 0.84 及び 0.55、200 mg/kg BID 投与時でそれぞれ 0.87 及び 0.68、25 mg/kg QD 投与時の投与 2 時間後の乳汁中濃度/母動物の血漿中放射能濃度比は 0.54 であった。

4.5 薬物動態学的相互作用 (GZR)

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-4、4.2.2.6-7、4.2.2.6-8、4.2.2.6-14)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)、UGT1A1、カルボキシエステラーゼ 1 及び 2、並びにカテプシン A 活性に対する GZR の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP2B6、2C8 及び 3A 並びに UGT1A1 に対する IC₅₀ は、CYP2B6 で 66 µmol/L、CYP2C8 で 6.1 µmol/L、CYP3A で 100 µmol/L 超及び 73 µmol/L¹⁰⁾、UGT1A1 で 54 µmol/L であった。その他の CYP 分子種、カルボキシエステラーゼ 1 及び 2、並びにカテプシン A 活性に対しては、阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 100 µmol/L 超)。CYP2C8 及び 3A に対する阻害作用は時間依存的ではなかった。国内試験 (MK-5172-058 試験) 成績を用いて推定された GZR の C_{max} (0.617 µmol/L) (6.2.6.1 参照) 及び非結合型分率 (1.2%) (4.2.2 参照) から、CYP3A を除く代謝酵素に対する阻害作用を示す可能性は低いと考えられる。一方、HCV 患者の腸管内最高濃度¹¹⁾ は、溶解度を考慮しない場合は 522 µmol/L であり、GZR は腸管の CYP3A を阻害する可能性が考えられると、申請者は説明している。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A) に対する GZR の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、CYP 分子種に対する誘導作用は、各陽性対照 (オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシン) と比較して、いずれもその 20%未満であった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-15)

LLC-PK1 細胞並びにヒト及びラットの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、GZR の ³H 標識体 1 µmol/L の膜透過性を検討したところ、LLC-PK1 細胞における受動的膜透過速度は 18.9×10^{-6} cm/s であり、LLC-PK1 細胞並びにヒト及びラットの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞における efflux 比は、それぞれ 1.1、101.8 及び 29.9 であった。また、ヒト OATP1B1、1B3 及びラット oatp1b2 を発現させた MDCK II 細胞における GZR の ³H 標識体の細胞内取込みは、野生型 MDCK II 細胞と比較して増加した。ヒト OATP1B1 及び 1B3 を一過性に発現させた HEK293 細胞を用いて、GZR の取込みを検討したところ、非線形回帰分析モデルを用いて推定された K_m 値は、それぞれ 0.43 及び 0.18 µmol/L、V_{max} はそれぞれ 14.3 及び 11.5 pmol/min/10⁶ cells であった。なお、ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討では、BCRP 阻害剤の適用下において GZR の輸送が完全に阻害されず、野生型 MDCK II 細胞に内因性輸送が認められたため、BCRP の基質性は判断できなかった。以上より、GZR はヒト及びラットの P-gp、ヒト OATP1B1 及び 1B3、並びにラット oatp1b2 の基質であることが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-3、4.2.2.6-5、4.2.2.6-9、4.2.2.6-29)

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、MRP3、MRP4、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する GZR の阻害作用が検討された。BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、MRP3、MRP4 及び OAT1 に対する IC₅₀ は、それぞれ 12.5、0.7、1.1、0.15、2.5、3.8、1.0 及び 15 µmol/L であり、P-gp、OAT3 及び OCT2 に対する IC₅₀ はいずれも 50 µmol/L 超であった。国内試験 (MK-5172-058 試験) の成績を用い

¹⁰⁾ CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹¹⁾ 腸管内最高濃度 (µmol/L) = 投与量 (mg) × 1,000 / 分子量 (g/mol) / 0.25 (L)

て推定された GZR の $C_{\max}$ ($0.617 \mu\text{mol/L}$) (6.2.6.1 参照) 及び非結合型分率 (1.2%) (4.2.2 参照) から算出された、臨床用量 (100 mg) における非結合型薬物の $C_{\max}$ ($0.006 \mu\text{mol/L}$) 及び門脈血液中の最高非結合型薬物濃度 (約 $0.1 \mu\text{mol/L}$)¹²⁾ から、臨床用量において GZR は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、MRP2、MRP3、MRP4、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害せず、BSEP に対して阻害作用を示す可能性が示唆された。BCRP に対する阻害作用については、臨床用量 (100 mg) における非結合型薬物の $C_{\max}$ ($0.006 \mu\text{mol/L}$) 及び門脈血液中の最高非結合型薬物濃度 (約 $0.1 \mu\text{mol/L}$) から、全身性の阻害作用は示さないものの、腸管内薬物濃度 ($522 \mu\text{mol/L}$) (4.5.1 参照) を踏まえると、腸管の BCRP を阻害する可能性が示された。

4.6 吸収 (エルバスビル : EBR)

4.6.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに EBR 又はその ^{14}C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中の PK パラメータは、表 26 のとおりであった。ラットに EBR 30 mg/kg を経口投与したときの血漿中 AUC に対する肝臓中及び脳中 AUC は、それぞれ約 193 及び 0.26 倍であり、肝臓内に高濃度に分布することが示唆された。

表 26 EBR 単回経口及び静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	CL (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	経口 ^{a)}	30	雄 3	0.4 ± 0.3	3.3 ± 1.2	2.3 ± 1.0	—	—	—
		300	雄 2	0.4, 0.8	4.0, 6.0	5.9, 9.6	—	—	—
	静脈内 ^{b)}	5	雄 3	—	—	4.3 ± 1.6	24 ± 8	5.0 ± 1.1	4.2 ± 1.5
ウサギ	経口 ^{c)}	100	雌 3	0.3 ± 0.1	1.3 ± 0.6	1.7 ± 0.5	—	—	—
イヌ	経口 ^{d)}	2	雄 3	0.29 ± 0.02	3.3 ± 1.2	1.7 ± 0.3	—	—	—
	静脈内 ^{e)}	1	雄 3	—	—	2.4 ± 0.8	8.4 ± 2.3	3.0 ± 0.8	7.7 ± 2.3
サル	静脈内 ^{e)}	1	雄 3	—	—	3.6 ± 0.2	5.2 ± 0.3	2.7 ± 0.4	16 ± 4

平均値 $\pm$ 標準偏差、— : 未検討、a) 30% EBR スプレードライ製剤を 0.4% ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むクエン酸緩衝液 (pH4) に溶解又は懸濁して投与、b) 3% ジメチルアセトアミド/97% ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (40%) 溶液に溶解して投与、c) EBR の ^{14}C 標識体を 10% ポリソルベート 80 溶液に懸濁して投与、d) 10% ポリソルベート 80/90% PEG400 溶液に溶解して投与、e) 20% ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン溶液に溶解して投与

4.6.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-11、4.2.3.2-15、4.2.3.2-19、4.2.3.5.2-17)

マウス、ラット、妊娠ウサギ及びイヌに EBR を反復経口投与したときの PK パラメータは、表 27 のとおりであった。

マウスの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、顕著な性差は認められず、10 mg/kg/日と比較して、50 mg/kg/日では用量比例性が認められ、50~1,000 mg/kg/日の用量範囲では用量比を下回る増加が認められた。50 mg/kg/日以上用量において、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が用量比を下回る増加を示した機序について、主な吸収部位である小腸において EBR の溶解度が低いことが関連している、と申請者は説明している。

ラットの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、50 mg/kg/日で雌と比較して雄の AUC_{0-24} が高値を示し、それ以外の用量では顕著な性差は認められず、50~1,000 mg/kg/日の用量範囲では用量比を下回る増加が認められた。また、ラットに EBR 300 mg/kg/日を反復投与したときの AUC_{0-24} は、単回投与したとき (4.6.1 参照) と比較して高い傾向が認められた。

妊娠ウサギの $C_{\max}$ は 30~1,000 mg/kg/日の用量範囲で用量比を下回る増加が認められ、 AUC_{0-24} は 30~1,000 mg/kg/日の用量範囲で用量比例性が認められた。

イヌの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、顕著な性差は認められず、各測定時点において 5 mg/kg/日と比較

¹²⁾ 門脈血液中の最高非結合型濃度 = $C_{\max} + (\text{吸収速度定数} (\text{min}^{-1}) \times \text{用量} (\mu\text{mol}) \times \text{消化管における BA/肝血流速度} (\text{L/min}))$ 非結合型分率は 0.01、肝血流速度は 1.62 L/min と仮定して算出された。

して 25 mg/kg/日で用量比例性が認められ、25 mg/kg/日と比較して 1,000 mg/kg/日で用量比を下回る増加が認められた。また、1,000 mg/kg/日の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は反復投与により、投与 1 日目と比べてわずかに低い傾向が認められ、その他の用量での $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について反復投与による影響は認められなかった。

表 27 EBR 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	10	雌雄各 3/時点	4 週目	0.59	0.44	1.0	1.0	3.47	2.33
	50	雌雄各 3/時点	4 週目	3.59	3.23	2.0	1.0	21.1	13.6
	300	雌雄各 3/時点	4 週目	7.36	6.76	4.0	2.0	76.0	68.3
	1,000	雌雄各 3/時点	4 週目	11.0	9.62	4.0	2.0	182	120
ラット	50	雌雄各 3～4/時点	13 週目	0.58	0.42	2.0	2.0	5.96	2.75
	300	雌雄各 2～4/時点	13 週目	0.92	0.97	4.0	4.0	11.5	8.64
	1,000	雌雄各 3～4/時点	13 週目	1.37	1.10	8.0	4.0	19.5	15.1
ウサギ a)	30	雌 4	9 日目	—	0.33 ± 0.084	—	1.8 ± 0.75	—	1.27 ± 0.0649
	100	雌 4	9 日目	—	0.52 ± 0.14	—	1.5 ± 0.29	—	4.16 ± 1.57
	1,000	雌 4	9 日目	—	1.93 ± 0.50	—	8.8 ± 5.3	—	39.4 ± 9.20
イヌ	5	雌雄各 4	1 日目	0.10 ± 0.0099	0.14 ± 0.044	2.5 ± 0.50	2.5 ± 0.50	0.89 ± 0.092	0.97 ± 0.41
			26 週目	0.084 ± 0.022	0.080 ± 0.0076	2.1 ± 0.72	1.0 ± 0.0	0.91 ± 0.30	0.88 ± 0.11
	25	雌雄各 4	1 日目	0.33 ± 0.040	0.74 ± 0.17	3.0 ± 0.58	2.8 ± 0.75	3.91 ± 0.50	5.78 ± 0.69
			26 週目	0.31 ± 0.048	0.64 ± 0.11	2.0 ± 0.0	1.5 ± 0.29	3.78 ± 0.50	4.45 ± 0.81
	1,000	雌雄各 4	1 日目	1.41 ± 0.32	2.08 ± 0.52	15 ± 5.3	20 ± 4.0	23.6 ± 3.45	31.6 ± 4.88
			26 週目	1.11 ± 0.25	1.50 ± 0.28	7.8 ± 5.5	8.5 ± 5.2	15.6 ± 6.24	17.6 ± 2.04

平均値 $\pm$ 標準誤差、—：未検討、10% (w/w) ポリソルベート 80 水溶液に遮光下で懸濁して投与、a) 妊娠 7 日目から妊娠 15 日目まで連日投与

4.7 分布 (EBR)

4.7.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-7)

アルビノラット及び有色ラット（雄各 1 例/時点）に EBR の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布が全身オートラジオグラフィにより検討された。アルビノラットの組織内放射能は、多くの組織において投与 2 時間後に最高濃度を示し、全ての組織で投与 168 時間後までに定量下限未満となった¹³⁾。アルビノラットにおける組織内放射能は広範な臓器に分布し、副腎、肝臓及び腎皮質で高かった（それぞれ 10.0、9.74 及び 6.45 $\mu\text{g eq./g}$ ）。ブドウ膜における放射能について、投与 6 時間後まではアルビノラットと有色ラットで差異は認められなかったが、アルビノラットでは投与 10 時間後に放射能が定量下限未満まで低下した一方、有色ラットでは投与 28 日後においても定量可能（1.20 $\mu\text{g eq./g}$ ）であったことから、EBR のメラニン結合性が示唆された。有色ラットの光毒性試験成績より（5.12.2 参照）、EBR のメラニンへの結合による安全性上の懸念はない、と申請者は説明している。

4.7.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.3-8、4.2.2.6-17)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける EBR（1又は10 $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿タンパクに対する非結合型分率は、ウサギで1.2%、その他の動物種でいずれも0.1%未満であった。また、EBR（1及び10 $\mu\text{mol/L}$ ）のヒト血清アルブミン（40 mg/mL）に対する非結合型分率はいずれも0.5%未満であった¹⁴⁾。

ラット、イヌ、サル及びヒトの全血における EBR（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の血球移行性について、EBR の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.61～0.62、0.91～0.95、0.55～0.58、及び 0.61～0.64 であった。

¹³⁾ 投与 168 時間後において、ハーダー腺、脾臓、腎皮質及び肝臓でわずかに放射能が検出された。

¹⁴⁾ $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（1 mg/mL）に対する非結合型分率は、使用したアッセイプレートへの EBR の非特異的結合のため、算出されず。

4.7.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-10、4.2.2.3-11)

妊娠 6 日目のラット¹⁵⁾ 及び妊娠 7 日目のウサギ¹⁶⁾ (それぞれ 4 例/時点) に EBR を反復投与したとき、最終投与 2 及び 24 時間後の母動物に対する胎児の血漿中濃度比は、ラットにおいてそれぞれ 0.00608 及び 0.0220、ウサギにおいてそれぞれ 0.00564 及び 0.00751 であった。

4.8 代謝 (EBR)

4.8.1 推定代謝経路

4.8.2 及び 4.8.3 項での検討結果より、EBR の代謝経路は、図 2 のとおりと推定された。

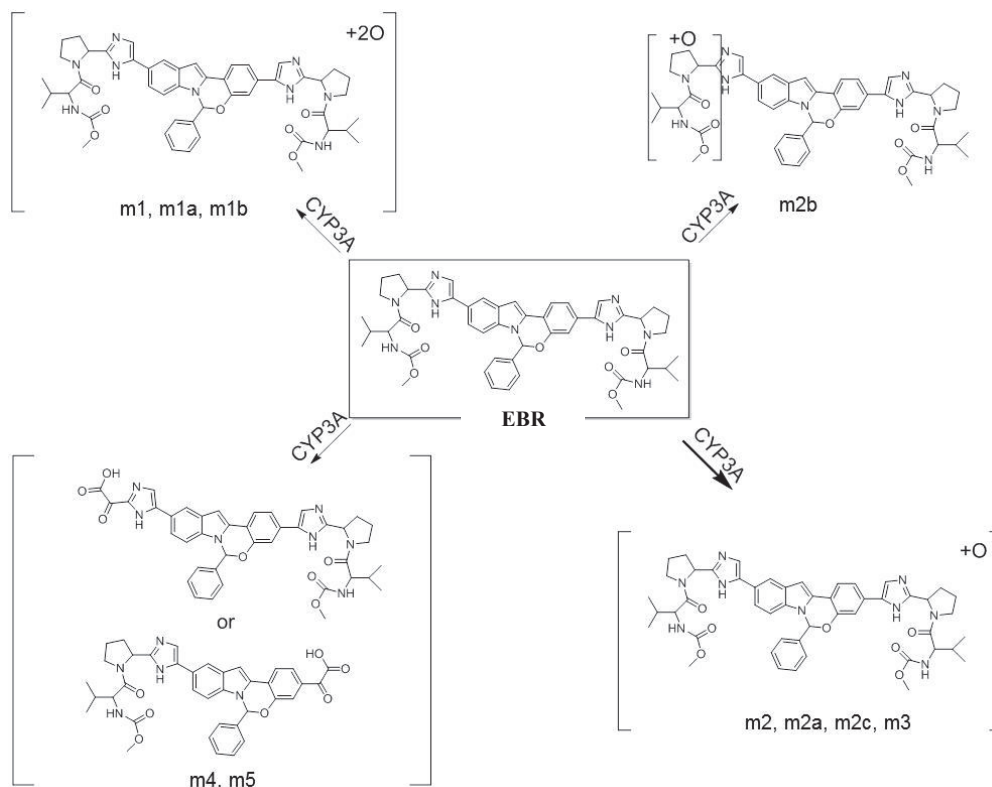


図 2 EBR の推定代謝経路

4.8.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.6-17) ¹⁷⁾

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム、並びにマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて、EBR の代謝物が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞のインキュベーション溶液中には、m2/m3 が認められ、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞のインキュベーション溶液中には、これに加えて m1 が認められ、ウサギの肝ミクロソームのインキュベーション溶液中には m1a 及び m1b が認められた。マウスの肝細胞では m2 のみが認められた。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を用いて、EBR の代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームでは m2/m3 が認められ、各種 CYP (CYP1A2、2B6、

¹⁵⁾ 妊娠 6～20 日目に EBR 1,000 mg/kg QD を反復経口投与し、妊娠 20 日目の投与 2 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血漿中濃度が測定された。

¹⁶⁾ 妊娠 6～20 日目に EBR 1,000 mg/kg QD を反復静脈内投与し、妊娠 20 日目の投与 2 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血漿中濃度が測定された。

¹⁷⁾ 本項に記載した代謝物は次のとおりである。m1 (m1a 及び m1b)、m2/m3、m4、m5：いずれも酸化体

2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤¹⁸⁾ を添加しとき、CYP3A 阻害剤により EBR の代謝は約 64%阻害され、他の阻害剤による影響は軽度であった。また、抗 CYP3A 抗体の添加により m2/m3 への代謝は約 91%阻害された。CYP3A4 発現系では m1 及び m2/m3 が認められ、他の CYP 発現系では代謝物は認められなかった。CYP3A4 発現系における m2 及び m3 の生成速度は二相性を示し、Eadie-Hofstee 変換した際の K_{m1} 値はそれぞれ 0.7 及び 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 、 K_{m2} 値はそれぞれ 3.7 及び 4.6 $\mu\text{mol/L}$ 、 $V_{\max1}$ 値はそれぞれ 0.4 及び 0.6 pmol/min/pmol P450、 $V_{\max2}$ 値はそれぞれ 0.6 及び 1.2 pmol/min/pmol P450 であった。

以上より、EBR は主に CYP3A により代謝されることが示唆された。

4.8.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.4-6～4.2.2.4-9、4.2.2.5-2～4.2.2.5-4) ¹⁹⁾

胆管カニューレ処置したラット (雄 3 又は 4 例) に EBR の ^3H 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中では代謝物は認められず、胆汁中では未変化体、m2/m3、m4 及び m5 が認められ、血漿中には未変化体のみが認められた。また、ラット (雄 4 例) に EBR の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び胆汁中では未変化体及び m2/m3 が認められ (尿中排泄率は、それぞれ 16.2 及び 0.1% 未満、胆汁中排泄率は、それぞれ 20.1 及び 15.4%)、糞中では未変化体のみが認められた。

ウサギ (雌 3 例) に EBR の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、糞中及び血漿中では未変化体が認められ、その他に糞中では m1、m2/m3 及び m4 がわずかに認められ、血漿中では m2/m3 及び m4 がわずかに認められた。

胆管カニューレ処置したイヌ (雄 2 又は 3 例) に EBR の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与し、EBR の代謝が検討された。静脈内投与後、尿中の放射能濃度は低く、糞中及び胆汁中からは未変化体及び m2/m3 が認められた (糞中排泄率は、それぞれ 31.4 及び 2.1%、胆汁中排泄率は、それぞれ 25.7 及び 2.2%)。経口投与後、糞中及び胆汁中からは主に未変化体が認められ、その他に m2/m3 がわずかに認められ、血漿中からは未変化体のみが認められた。

また、EBR の ^{14}C 標識体 50 mg を単回経口投与した海外第 I 相試験 (MK-8742-014 試験) では、尿中の放射能濃度は低く、糞中からは未変化体及び m2/m3 が認められ、血漿からは未変化体のみが認められた (6.2.1.2.2.2 参照)。

4.9 排泄 (EBR)

4.9.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.4-6、4.2.2.4-8、4.2.2.4-9、4.2.2.5-3、4.2.2.5-4)

ウサギ (雌 3 例) に EBR の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 1.2 及び 69.8%であった。胆管カニューレ処置したラット (雄各 4 例) に EBR の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^3H 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、及びイヌ (雄 2 又は 3 例) に ^{14}C 標識体 1.0 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 2.0 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、ラットの静脈内投与時でそれぞれ 16.9、30.0 及び 41.0%、ラットの経口投与時でそれぞれ 0.8、61.0 及び 7.8%、イヌの静脈内投与時でそれぞれ 3.3、27.9 及び 37.8%、イヌの経口投与時でそれぞれ 0.5、60.8 及び 8.7%であった。

¹⁸⁾ 各種 CYP に対する阻害剤として使用された化合物は以下のとおりである。

CYP1A2: α -ナフトフラボン、CYP2B6/2C19: チクロピジン、CYP2C8: モンテルカスト、CYP2C9: スルファフェナゾール、CYP2C19: (S)-(+)-N-3-ベンジルニルパノール、CYP2D6: キニジン、CYP3A: ケトコナゾール

¹⁹⁾ 本項に記載した代謝物は次のとおりである。m1、m2/m3、m4、m5: いずれも酸化体

4.9.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-10)

妊娠 6 日目から授乳開始 14 日目のラット（雌 4 例/時点）に EBR 1,000 mg/kg QD で反復経口投与したとき、授乳開始 14 日目の投与 2 時間後の乳汁中濃度は 5.75 $\mu\text{mol/L}$ であり、乳汁中濃度/母動物の血漿中放射能濃度比は 4.15 であった。

4.10 薬物動態学的相互作用 (EBR)

4.10.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-17、4.2.2.6-21、4.2.2.6-24、4.2.2.6-25)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)、UGT1A1、カルボキシエステラーゼ 1 及び 2、並びにカテプシン A 活性に対する EBR の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。上記の代謝酵素に対する EBR の阻害作用は弱い又は認められず（各 CYP 分子種： IC_{50} 100 $\mu\text{mol/L}$ 超、UGT1A1： IC_{50} 71 $\mu\text{mol/L}$ 、カルボキシエステラーゼ 1 及び 2 並びにカテプシン A： IC_{50} 50 $\mu\text{mol/L}$ 超）、CYP3A に対する時間依存的阻害作用も認められなかった。国内第 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) における EBR の C_{max} (0.177 $\mu\text{mol/L}$) (6.2.6.2 参照) を踏まえると、EBR は上記の代謝酵素を阻害する可能性は低いと考えられると申請者は説明している。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A) に対する EBR の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、CYP 分子種に対する誘導作用は、各陽性対照 (オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシン) と比較して、いずれもその 20%未満であった。

4.10.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-17、4.2.2.6-18)

ヒト肝細胞を用いて、EBR の肝取込みを検討したところ、わずかな温度依存的な取込みが認められ、その取込みは OATP1B 及び OCT1 阻害作用を有するリファマイシン SV、リファンピシン及びキニジンによって阻害されなかったが、シクロスポリン A で阻害されたことから、シクロスポリン A に感受性のあるトランスポーターが EBR の取込みに関与している可能性が示された。

MDCK II 細胞及びヒトの P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて、EBR の ^3H 標識体 0.5 又は 1.0 $\mu\text{mol/L}$ の膜透過性を検討したところ、MDCK II 細胞における受動的膜透過速度は $0.8 \sim 1.2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、MDCK II 細胞、並びに P-gp (EBR : 0.5 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$) 及び BCRP を発現させた MDCK II 細胞における efflux 比は、それぞれ 4.7~5.1、19.4 (EBR : 0.5 $\mu\text{mol/L}$) 及び 21.0 (EBR : 1.0 $\mu\text{mol/L}$)、並びに 12.6 であったが、BCRP については非特異的結合又は内因性輸送が認められたことから、基質性は判断できなかった。また、MDCK II 細胞及びヒトの OATP1B1 又は 1B3 を発現させた MDCK II 細胞を用いて、EBR の ^{14}C 標識体 0.5 $\mu\text{mol/L}$ の膜透過性を検討したところ、MDCK II 細胞における受動的膜透過速度は $4.7 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、MDCK II 細胞、並びに OATP1B1 及び 1B3 を発現させた MDCK II 細胞における EBR の取込みに顕著な差異は認められなかった。

以上より、EBR は P-gp の基質であるが、OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.10.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-17、4.2.2.6-18、4.2.2.6-20、4.2.2.6-26～4.2.2.6-28、4.2.2.6-30)

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、MRP3、MRP4、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する EBR の阻害作用が検討された²⁰⁾。P-gp に対する IC₅₀ は、それぞれ 0.32 µmol/L²¹⁾ 又は 0.5 µmol/L 超²²⁾ であった。BCRP 及び OATP1B3 に対する IC₅₀ は、それぞれ 0.15 及び 0.10 µmol/L であり、OATP1B1、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC₅₀ は、いずれも 0.5 µmol/L 超、BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 に対する IC₅₀ は、いずれも 0.3 µmol/L 超であった。P-gp、BCRP、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用について、国内試験 (MK-5172-058 試験) 成績を用いて推定された EBR の臨床用量 (50 mg) における C_{max} (0.177 µmol/L) (6.2.6.2 参照) 及び血漿タンパクに対する非結合型分率 (0.1%未満) (4.7.2 参照) から、全身性の阻害作用は示さないことが示唆された。一方、腸管内の理論上の最高濃度は溶解度を考慮しない場合には 227 µmol/L であり¹⁵⁾、EBR は腸管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が考えられる。また、門脈血液中の最高非結合型薬物濃度 (約 0.04 µmol/L)¹⁷⁾ から、EBR は OATP1B を阻害する可能性があるが、OATP1B の基質である GZR と併用投与した際、GZR の PK に影響はなかったことから (6.2.4.1 参照)、EBR は臨床用量 (50 mg) で OATP1B に対して臨床的意義のある阻害作用は示さないと申請者は説明している。BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 に対する阻害作用については、OATP1B3 に対する IC₅₀ 値との相対比較並びに上記の OATP1B に対する阻害作用に関する考察から、EBR は臨床用量 (50 mg) で BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 についても臨床的意義のある阻害作用を示さないと申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された GZR 及び EBR に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

GZR の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (毒性発現の機序に関する試験、光毒性試験及びイヌの 1 カ月間 GZR/EBR 併用経口投与毒性試験) の成績が提出された。なお、GZR は遊離体又はカリウム塩として投与されているが、GZR の投与量はグラゾプレビルとして示している。また、特に記載のない限り、溶媒として、100%ポリエチレングリコール 400 溶液が用いられた。

EBR の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験及びイヌの 1 カ月間経口投与 3 カ月間回復性試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒として、10% (w/w) ポリソルベート 80 水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験 (グラゾプレビル水和物 : GZR)

単回投与毒性試験は実施されていない。

rasH2 野生型マウスを用いた 1 カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-1) 及び CD1 マウスを用いた 3 カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-2) で GZR 500 mg/kg まで投与され、初回投与後に死亡

²⁰⁾ 緩衝液における EBR の溶解度は低いことから、トランスポーター阻害試験において検討可能な最高濃度は 0.3～0.5 µmol/L であった。

²¹⁾ ヒト P-gp を発現させた S9 細胞から調整した膜ベシクルにおける N-メチルキニジンの輸送に対する IC₅₀ 値

²²⁾ ヒト P-gp を発現させた LLC-PK 細胞におけるジゴキシンの ³H 標識体の輸送に対する IC₅₀ 値

及び急性毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、概略の致死量は 500 mg/kg 超と判断された。

ラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-6) で GZR 1,000 mg/kg まで投与され、初回投与後に死亡及び急性毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

イヌ 9 日間漸増経口投与忍容性試験 (参考 CTD 4.2.3.2-8) 及びイヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9) で GZR 600 mg/kg まで投与された。300 mg/kg 以上の群で嘔吐が認められたが、GZR の初回投与後に死亡は認められなかった。以上より、概略の致死量は 600 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験 (GZR)

反復投与毒性試験として、マウス (1 カ月及び 3 カ月間)、ラット (1 カ月及び 6 カ月間) 及びイヌ (1 カ月及び 9 カ月間) 経口投与毒性試験が実施された。GZR の主な毒性変化として、肝酵素及び総ビリルビンの増加、胆嚢における炎症、小腸における絨毛の萎縮、精細管の変性等が認められた。

ラット 6 カ月及びイヌ 9 カ月間経口投与毒性試験の無毒性量は、それぞれ 400 及び 15 mg/kg とされ、このときの AUC_{0-24} (それぞれ 445 及び 367 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) は、臨床用量投与時のヒトにおける血漿中曝露量 (AUC_{0-24} : 3.28 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)²³⁾ と比較し、それぞれ約 136 及び約 112 倍であった。

5.2.1 マウスの 1 カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄 CB6F1/nonTg rasH2 マウス (雌雄各 10 例/群) に GZR 0 (溶媒²⁴⁾ に 50% (w/w) のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む噴霧乾燥調製物を懸濁させた液体)、20、100、200 及び 500 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。100 mg/kg 以上の群で総白血球数及びリンパ球数の減少、血清中コレステロール及び総ビリルビンの増加並びに肝重量の増加、200 mg/kg 以上の群で血小板数の増加、血清中 ALT、ALP、グルコース及びリンの増加、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少並びに肝細胞サイズの増大、500 mg/kg 群で体重増加量の減少、赤血球数、総白血球数、好中球数、リンパ球数及び好酸球数の増加、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及びヘモグロビン濃度の減少、血清中 AST 及び血液尿素窒素の増加、肝臓サイズの増大、腎尿管上皮の変性、門脈周囲部における肝細胞細胞質の淡明化、肝小葉構造の明瞭化、小腸における絨毛の萎縮等が認められた。また、肝臓の電子顕微鏡学的検索により、門脈周囲及び小葉中心部の肝細胞細胞質にグリコーゲンの蓄積が認められた。100 mg/kg で認められた変化は、軽度な変化であり、いずれも動物の一般状態に影響を与えず、関連する病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

5.2.2 マウスの 3 カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄 CD1 マウス (雌雄各 10 例/群) に GZR 0 (溶媒²⁴⁾ に 50% (w/w) のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む噴霧乾燥調製物を懸濁させた液体)、20、100、200 及び 500 mg/kg が QD 3 カ月間経口投与された。500 mg/kg 群の 20 例中 1 例に GZR 投与に関連した死亡が認められた。死亡動物では、腹部膨満が認められたが死因は不明であった。100 mg/kg 群で血清中総ビリルビンの増加、

²³⁾ C 型慢性肝炎患者に GZR 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 12 週間反復経口投与した国内第 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) における、投与 4 週時の GZR の血漿中曝露量 (6.2.2.3 参照)

²⁴⁾ 0.5% (w/v) メチルセルロース/0.02% (w/v) ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 (5 mmol/L 塩酸含有)

200 mg/kg 以上の群で血清中 ALP、ALT 及びグルコースの増加、肝臓サイズの増大、肝重量の増加、肝小葉構造の明瞭化並びに門脈周囲部における肝細胞細胞質の淡明化を伴う肝細胞サイズの増大、500 mg/kg 群で体重増加量の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球容積の減少、好中球数及びリンパ球数の増加による白血球数の増加、血清中コレステロールの増加、胆嚢における限局性の炎症、腎尿細管上皮の変性等が認められた。また、肝臓の電子顕微鏡学的検索により、門脈周囲及び小葉中心部の肝細胞細胞質にグリコーゲンの蓄積が認められた。200 mg/kg 以下の群で認められた血液生化学的所見及び病理組織所見は、軽度で発現頻度が低く、肝臓に壊死又は炎症が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。以上より、無毒性量は 200 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラットの 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に GZR 0（溶媒）、25、50 又は 1,000 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与された。GZR 投与に関連する死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。25 mg/kg 以上の群で流涎が認められたが、軽度な一過性の所見であることから、中枢を介した影響ではなく、嗜好上の理由によるものであり、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 1,000 mg/kg と判断された。

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 10 又は 20 例/群）に GZR 50 又は 200 mg/kg が QD、0（溶媒）又は 200 mg/kg が BID、1 カ月間経口投与された。対照群、50 mg/kg QD 群及び 200 mg/kg BID 群の一部の動物は、投与開始から 2 週間後に中間剖検された。GZR 投与に関連する死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。全ての GZR 投与群で流涎が認められた。以上より、無毒性量は 200 mg/kg BID と判断された。なお、投与可能な最大用量である 200 mg/kg を BID 投与することで到達可能な最大曝露量を得ることができると判断された。

5.2.4 ラットの 6 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 15 例/群）に GZR 50 又は 200 mg/kg が QD、0（溶媒）又は 200 mg/kg が BID、6 カ月間経口投与された。GZR 投与に関連する死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。全ての GZR 投与群で流涎、200 mg/kg QD 群及び 200 mg/kg BID 群で血清中総ビリルビンの増加、200 mg/kg BID 群で血清中ナトリウム、クロライド及びカリウムの減少、200 mg/kg BID 群の雄で腺胃粘膜における限局性出血が認められた。血清生化学検査における変化（ナトリウム、クロライド及びカリウムの減少）及び腺胃粘膜の限局性出血の毒性学的意義及びヒトへの外挿性について、申請者は以下のように説明している。

- 血清生化学検査における変化は、軽度に関連する病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと考える。
- 腺胃粘膜の限局性出血は、BID 投与により GZR が胃粘膜に直接接触する時間が長期化したことが要因であり、雌と比べて体重が重く個体当たりの投与量が多い雄のみで発現したものと考えられる。当該所見が認められない用量（200 mg/kg/日）は GZR の臨床投与量（ヒト体重を 60 kg としたとき 1.67 mg/kg/日）と比較し約 120 倍であったことから、ヒトへの外挿性はないと考える。以上より、無毒性量は 200 mg/kg BID（400 mg/kg/日）と判断された。

5.2.5 イヌの1カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-9）

雌雄ビーグル犬（雌雄各3例/群）にGZR 0（溶媒）、5、20又は600 mg/kgがQD 1カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。20 mg/kg以上の群で血清中総ビリルビンの増加、600 mg/kg群で、嘔吐、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少並びに精細管変性が認められた。精細管変性は軽度であり、精原細胞より成熟した精母細胞、精子細胞及び精子の軽度の減少を特徴とし、セルトリ細胞及びライディッヒ細胞に顕著な変化が認められなかったことから、回復性がある（Toxicol Pathol 2001; 29: 64-76、Toxicol Pathol 2002; 30: 507-20等）と考察されている。20 mg/kg群で血清中総ビリルビンの増加が1例に認められたものの、その程度は軽度であり、肝毒性を示唆する血清中AST、ALT、ALPの変化及び病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は20 mg/kgと判断された。

5.2.6 イヌの9カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-10）

雌雄ビーグル犬（雌雄各4又は7例/群）にGZR 0（溶媒）、5、15又は300 mg/kgがQD 38週間経口投与された。300 mg/kg群では一般状態の悪化により8例中2例で切迫屠殺動物が認められたため、投与12週時から100 mg/kgに減量された（以下、「300/100 mg/kg群」）。15 mg/kg以上の群で血清中総ビリルビンの増加、精巣重量の減少、精細管変性並びに胆嚢及び大型胆管内腔における微石症、300/100 mg/kg群で、無形便、液状便、褪色又は黄色の糞便、嘔吐、体重増加量及び摂餌量の減少、皮膚の黄色化、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球容積の減少、網状赤血球数、フィブリノーゲン及び血小板数の増加、有核赤血球の出現、血清中ALPの増加、血清中コレステロールの減少、尿中ビリルビン、肝臓重量の増加、歯肉粘膜、脂肪組織及び大動脈の黄色化、胆汁の増加を伴う胆嚢の拡張、肝臓の類洞細胞及び脾臓におけるヘモジデリン沈着、脾臓における髄外造血の増加、骨髓における赤血球系細胞の過形成並びに精巣上体管の精子数の減少が認められた。15 mg/kg群で認められた血清中総ビリルビンの増加、胆嚢及び大型胆管内腔における微石症並びに精巣の所見（精巣重量の減少及び精細管変性）について、申請者は以下の理由から毒性学的意義は低いと説明している。

- 血清中総ビリルビンの増加は軽度であり、投与期間中に悪化せず、肝胆道系毒性を示唆する血清中AST、ALT、ALPの増加及び病理組織学的変化を伴わなかったため。
- 胆嚢及び大型胆管内腔でみられた微石症は軽度であり、胆嚢及び肝臓に病理組織学的な変化が認められていないため。
- 精細管変性は4例中1例のみに認められ、その程度は軽微であり回復性があると考察可能であるため（5.2.5 参照）。

以上より、無毒性量は15 mg/kgと判断された。

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

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びラット1カ月経口投与毒性試験において、骨髓における小核誘発能が評価され、GZRは遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.4 がん原性試験（GZR）

GZRの予定される臨床投与期間が6カ月未満であること、反復投与毒性試験において増殖性病変等の発がん性を示唆する所見が認められなかったこと等より、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験 (GZR)

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラット及びウサギにおいてそれぞれ 400 及び 100 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (それぞれ 217 及び $76.1 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) 及び C_{max} (それぞれ 48.1 及び $67.2 \mu\text{mol/L}$) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24} : $3.28 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、 C_{max} : $0.62 \mu\text{mol/L}$)²³⁾ と比較し、 AUC_{0-24} ではそれぞれ約 66 及び約 23 倍、 C_{max} ではそれぞれ約 78 及び約 108 倍であった。なお、ラットにおいて、GZR の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている (4.2.3 及び 4.4.2 参照)。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雌雄 Wistar ラット (雌雄各 20 例/群) に GZR 50 又は 200 mg/kg が QD、0 (溶媒) 又は 200 mg/kg が BID、雄には交配前 15 日から剖検前日までの計約 6 週間、雌には交配前 15 日から妊娠 7 日又は雄との同居終了日まで経口投与された。対照群、50 及び 200 mg/kg QD 群の雄は、それぞれ同用量群の雌と、200 mg/kg BID 群の雄は無処置群の雌と、200 mg/kg BID 群の雌は無処置群の雄と、それぞれ同一ケージ内で飼育された。一般状態に対する影響並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められなかったことから、一般毒性並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 200 mg/kg BID と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットの胚・胎児発生に関する経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠 Wistar ラット (24 又は 28 例/群) に GZR 0 (溶媒)、50 又は 200 mg/kg が QD、0 (溶媒) 又は 200 mg/kg が BID²⁵⁾、妊娠 6 日から 20 日まで経口投与された。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 200 mg/kg BID と判断された。

5.5.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与予備試験 (CTD 4.2.3.5.2-10)

妊娠 Dutch ウサギ (26 例/群) に GZR 50 又は 200 mg/kg が QD、0 (溶媒) 又は 200 mg/kg が BID、妊娠 7 日から 20 日まで経口投与された。母動物では、対照群及び 200 mg/kg BID 群で、媒体の投与に関連した毒性として、それぞれ 26 例中 9 例及び 26 例中 7 例の死亡、切迫屠殺又は流産、無形便、摂餌量及び体重の減少が認められた。胚・胎児では、対照群及び 200 mg/kg BID 群で媒体投与に関連した平均着床後死亡率の増加及び母動物当たりの生存胎児数の減少が認められた。

5.5.2.3 ウサギの胚・胎児発生に関する静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.5.2-13)

妊娠 Dutch ウサギ (23 例/群) に GZR 0 (溶媒²⁶⁾)、25、50 又は 100 mg/kg が QD、妊娠 7 日から 20 日まで静脈内投与された。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg と判断された。

²⁵⁾ 200 mg/kg BID 投与により、到達可能な最大曝露量を得ることができると判断されている (5.2.3 参照)。

²⁶⁾ 0.15%ポリビニルピロリドン、0.036%デオキシコール酸ナトリウム、5%マンニトール水溶液

5.5.3 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 Wistar ラット (24 又は 28 例/群) に GZR 25 又は 100 mg/kg が QD、0 (溶媒) 又は 200 mg/kg が BID、妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与された。母動物の一般毒性並びに出生児の着床後死亡率、外表観察、一般状態、体重、性成熟、行動検査、生殖成績及び受胎能に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び出生児の発生に対する無毒性量はいずれも 200 mg/kg BID と判断された。

5.6 その他の毒性試験 (GZR)

5.6.1 不純物に関する安全性評価

安全性確認が必要とされる閾値を超えて原薬に含有される不純物として、不純物A* 及び GZR の不純物B* が存在し、以下の検討により安全性上の懸念はないと判断された。

5.6.1.1 不純物の一般毒性について (CTD 4.2.3.2-6)

不純物A* 及び GZR の 不純物B* をそれぞれ 0.1% 及び 0.01% 含有する原薬を用いて、ラットの 1 カ月間経口投与毒性試験が実施された (5.2.3 参照)。当該試験の無毒性量に含有される不純物A* 及び GZR の不純物B* のヒト等価用量²⁷⁾ と GZR の臨床用量 (100 mg) に含有される不純物A* 及び GZR の不純物B* の用量 (いずれも 0.1 mg/m²) を比較したとき、安全域はそれぞれ約 39 倍及び約 15 倍であった。

5.6.1.2 不純物の遺伝毒性について (CTD 4.2.3.3.2-1)

DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge) 及び Multi CASE 又は Leadscope Personal を用いた *in silico* 解析の結果、不純物A* 及び GZR の 不純物B* が遺伝毒性を有する可能性は示されなかったと申請者は説明している。不純物A* 及び GZR の 不純物B* をそれぞれ 0.1% 及び 0.01% 含有する原薬を用いたラット 1 カ月間経口投与毒性試験において骨髓における小核誘発能が評価され (CTD 4.2.3.3.2.1)、当該試験の無毒性量に含有される不純物A* 及び GZR の 不純物B* のヒト等価用量²⁷⁾ と GZR の臨床用量 (100 mg) に含有される不純物A* 及び GZR の 不純物B* の用量 (いずれも 0.1 mg/m²) を比較したとき、安全域はそれぞれ約 97 倍及び約 38 倍であった。

5.6.2 有色ラットの 3 日間経口投与光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1)

GZR の光吸収スペクトルにおいて波長 341 nm に吸収極大を持ち、モル吸光係数が 1,000 L mol⁻¹cm⁻¹ を超えることから、GZR の光毒性試験が実施された。雄 Long-Evans ラット (5 例/群) に GZR 50 mg/kg が QD 3 日間、又は 200 mg/kg が投与 1 及び 2 日目に BID、投与 3 日目に単回経口投与された。最終投与から約 2 時間後に、ラットの眼及び剃毛された皮膚に最小紅斑量の 0.5 倍に相当する量の紫外線が 30 分間照射された結果、光毒性を示唆する皮膚反応及び眼の病理組織学的変化は認められなかった。以上より、GZR が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

²⁷⁾ Guidance for Industry Estimating the maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2005

5.6.3 イヌの1カ月間 GZR/EBR 併用経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-2)

雌雄ビーグル犬（雌雄各3例/群）に GZR/EBR 0/0（溶媒²⁸⁾）、0/25、5/0 又は 5/25 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与²⁹⁾された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。0/25 及び 5/25 mg/kg 群で EBR 投与に関連したリン脂質症（小腸及び大腸の消化管関連リンパ系組織並びにリンパ節におけるマクロファージの空胞化）が認められたものの、毒性学的意義は低いと判断されている（5.8.6 及び 5.8.7 参照）。GZR/EBR 併用投与時に、GZR 単独投与と比べて毒性学的に意義のある差異は認められなかった。以上より、GZR/EBR 併用投与時の無毒性量は 5/25 mg/kg と判断された。

5.7 単回投与毒性試験（エルバスビル：EBR）

単回投与毒性試験は実施されていない。

rasH2 野生型マウスを用いた 1 カ月間経口投与用量設定試験（CTD 4.2.3.2-11）で EBR が 1,000 mg/kg まで投与され、初回投与後に死亡及び急性毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

ラット 14 日間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-13）で EBR が 1,000 mg/kg BID まで経口投与され、初回投与後に死亡及び急性毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1,000 mg/kg BID 超と判断された。

イヌ 3 カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-18）及びイヌ 9 カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-19）で EBR が 1,000 mg/kg まで投与された。1,000 mg/kg 群で嘔吐並びに吸収されずに排泄された EBR によると考えられる糞便の白色及び薄茶色化が認められたが初回投与後に死亡は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

5.8 反復投与毒性試験（EBR）

反復投与毒性試験として、マウス（1 カ月間）、ラット（14 日間、15 日間、3 カ月間及び 6 カ月間）及びイヌ（14 日間、3 カ月間及び 9 カ月間）経口投与毒性試験が実施された。EBR の主な毒性変化として、イヌにおいてリン脂質症を示唆する小腸及び大腸の腸管関連リンパ系組織並びにリンパ節、胆嚢の孤立リンパ小節及び脾臓における空胞化マクロファージが認められた。

ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間経口投与毒性試験の無毒性量はともに 1,000 mg/kg と判断されており、このときの AUC₀₋₂₄（それぞれ 21.9 及び 16.6 µmol・h/L）は、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄ : 2.48 µmol・h/L）³⁰⁾と比較し、それぞれ 8.8 及び 6.7 倍であった。

5.8.1 マウスの1カ月間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-11)

雌雄 CB6F1/nonTg rasH2 マウス（雌雄各 10 例/群）に EBR 0（溶媒）、10、50、300 又は 1,000 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物を含め、EBR 投与に関連する所見は認められなかったことから、無毒性量は 1,000 mg/kg と判断された。

²⁸⁾ EBR の溶媒として 10%ポリソルベート 80 水溶液が投与された。

²⁹⁾ 全ての投与群において、GZR 又は溶媒の投与後に EBR 又は溶媒（ポリソルベート 80 水溶液）が投与された。

³⁰⁾ C 型慢性肝炎患者に GZR 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 12 週間反復経口投与した国内試験（MK-5172-058 試験）における、投与 4 週時の EBR の曝露量（6.2.2.3 項参照）

5.8.2 ラット 14 日間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-13)

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に EBR 0（溶媒³¹⁾）、100、300 mg/kg が QD、又は 1,000 mg/kg が BID 14 日間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。300 mg/kg 群で体重増加量の減少、好中球数の増加、1,000 mg/kg BID 群で吸収されずに排泄された EBR によると考えられる糞便の白色化、摂餌量の減少、血清中コレステロールの増加が認められた。認められた所見の程度は軽度であり、病理組織学的検査で関連する所見は認められなかったことから、いずれの所見も毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は 1,000 mg/kg BID と判断された。

5.8.3 ラットの 3 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-15)

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に EBR 0（溶媒）、50、300 又は 1,000 mg/kg が QD 3 カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。50 mg/kg 以上の群で流涎が認められたが、軽度な一過性の所見であることから、EBR が中枢を介して及ぼした影響ではなく、嗜好上の理由によるものと考えられ、毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は 1,000 mg/kg と判断された。

なお、ラット 14 日間経口投与毒性試験の 1,000 mg/kg BID 群と本試験の 1,000 mg/kg 群の AUC 及び C_{max} は同程度であった。

5.8.4 ラットの 6 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-16)

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 15 例/群）に EBR 0（溶媒）、30、300 又は 1,000 mg/kg が QD 6 カ月間経口投与された。EBR 投与と関連のある死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。30 mg/kg 以上の群で流涎、尿量の増加及び尿比重の減少、300 mg/kg 以上の群では、摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。認められた所見の程度は軽度であり、一般状態に変化が認められなかったこと等から、いずれの所見も毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は 1,000 mg/kg と判断された。

5.8.5 イヌの 14 日間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-17)

雌雄ビーグル犬（雌雄各 2 例/群）に EBR 25 mg/kg が QD 14 日間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物を含め EBR 投与に関連する所見は認められなかったことから、無毒性量は 25 mg/kg と判断された。

5.8.6 イヌの 3 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-18)

雌雄ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に EBR 0（溶媒）、2、25 又は 1,000 mg/kg が QD 3 カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。25 mg/kg 以上の群で小腸及び大腸の腸管関連リンパ系組織並びにリンパ節における大型空胞化マクロファージ数の増加、1,000 mg/kg 群で吸収されずに排泄された EBR によると考えられる糞便の白色及び薄茶色化、並びに脾臓における大型空胞化マクロファージの増加が認められた。電子顕微鏡学的検索により、マクロファージの空胞化はライソソームにおけるリン脂質蓄積（リン脂質症）によるものと判断された。リン脂質症の重症度は軽度であったこと、リンパ系組織にリン脂質症と関連するリンパ様細胞の減少、炎症及び壊死は認められなかったこと、並びに血液学的検査においても白血球数及びリンパ球数の減少並びに循環血球の異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は 1,000 mg/kg と判断された。

³¹⁾ EBR 0（溶媒）及び 1,000 mg/kg BID 群の溶媒は 5%（w/w）ポリソルベート 80 水溶液、それ以外の群の溶媒は 10%（w/w）ポリソルベート 80 水溶液が用いられた。

5.8.7 イヌの9カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-19)

雌雄ビーグル犬（雌雄各4例/群）にEBR 0（溶媒）、5、25又は1,000 mg/kgがQD 9カ月間経口投与された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。25 mg/kg以上の群でリンパ系組織の濾胞領域、小腸の消化管関連リンパ系組織におけるマクロファージの空胞化、1,000 mg/kg群で散発性の嘔吐、吸収されずに排泄されたEBRによると考えられる糞便の白色及び薄茶色変色、体重及び摂餌量の減少、胃及び大腸の消化管関連リンパ系組織並びに胆嚢の孤立リンパ小節におけるマクロファージの空胞化が認められた。リン脂質症を示唆するマクロファージの空胞化はイヌ3カ月間経口投与毒性試験で認められた所見（5.8.6 参照）と同質であり、軽度であったことから、より長期間の投与によりリン脂質症が増悪しないことが示唆された。また、マクロファージの空胞化は、リンパ系組織において空胞変化に関連するリンパ様細胞の減少、炎症又は壊死は認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。一般状態の変化は、動物の健康状態に大きく影響するものではなく、関連する病理組織所見を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は1,000 mg/kgと判断された。

5.9 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.2-13)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びラット14日間経口投与毒性試験において、骨髄における小核誘発能の評価が実施され、EBRは遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.10 がん原性試験 (EBR)

EBRの予定される臨床投与期間が6カ月未満であること、反復投与毒性試験において増殖性病変等の発がん性を示唆する所見が認められなかったこと等より、がん原性試験は実施されていない。

5.11 生殖発生毒性試験 (EBR)

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量はラット及びウサギにおいて、いずれも1,000 mg/kgと判断されており、このときのAUC₀₋₂₄（それぞれ21.8及び39.4 µmol・h/L）及びC_{max}（1.45及び1.93 µmol/L）は、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄：2.48 µmol・h/L、C_{max}：0.20 µmol/L）³⁰と比較し、AUC₀₋₂₄ではそれぞれ8.8及び15.9倍、C_{max}ではそれぞれ7.3及び9.7倍であった。なお、ラットにおいて、EBRの胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている（4.7.3及び4.9.2 参照）。

5.11.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-2)

雌雄Wistarラット（雌雄各20例/群）にEBR 0（溶媒）、50、300又は1,000 mg/kgがQD、雄には交配前15日から剖検前日までの計約6週間、雌には交配前15日から妊娠7日まで経口投与された。対照群、50及び300 mg/kg群の雄は、それぞれ同用量群の雌と、1,000 mg/kg群の雄は無処置群の雌と、1,000 mg/kg群の雌は無処置群の雄と、それぞれ同一ケージ内で飼育された。一般状態に対する影響として、300 mg/kg以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、これらの変化は軽度で一過性であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響として、1,000 mg/kgの雄では、精巣上体尾部1g当たりの精子数の減少が認められたが、生殖能力、受胎

能、胚・胎児生存率、精巣重量及び精子の運動性により評価した生殖能において影響は認められず、ラットの6カ月間経口投与毒性試験及びイヌの9カ月間経口投与毒性試験において、精巣に病理組織学的変化は認められなかったことから（5.8.4 及び 5.8.7 参照）、毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は一般毒性並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に対していずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.11.2 胚・胎児発生に関する試験

5.11.2.1 ラットの胚・胎児発生に関する経口投与試験（CTD 4.2.3.5.2-15）

妊娠 Wistar ラット（24 又は 28 例/群）に EBR 0（溶媒）、50、300 又は 1,000 mg/kg が QD、妊娠 6 日から 20 日まで経口投与された。母動物の一般状態に対する影響として、1000 mg/kg 群では体重増加量の減少が認められたが、軽度であったことから毒性学的意義は低いと判断された。胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.11.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与試験（CTD 4.2.3.5.2-17）

妊娠 Dutch ウサギ（23 例/群）に EBR 0（溶媒）、30、100 又は 1,000 mg/kg が QD、妊娠 7 日から 20 日まで経口投与された。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.11.3 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-2）

妊娠 Wistar ラット（20 例/群）に EBR 0（溶媒）、50、300 又は 1,000 mg/kg が QD、妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与された。母動物の一般状態に対する影響として、1,000 mg/kg で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、一過性であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。出生児の着床後死亡率、外表観察、一般状態、体重、性成熟、行動検査及び受胎能に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び出生児の発生に対する無毒性量はいずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.12 その他の毒性試験（EBR）

5.12.1 不純物に関する安全性評価

安全性評価が必要とされる閾値を超えて原薬に含有される不純物として、不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* が存在し、以下の検討により安全性上の懸念はないと判断された。

5.12.1.1 不純物の一般毒性について（CTD 4.2.3.2-16）

不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* をそれぞれ ■■■、■■■ 及び ■■■%、又は ■■■、■■■ 及び ■■■%を含有する原薬を用いて、ラットの6カ月間経口投与毒性試験が実施された（5.8.4 参照）。当該試験の無毒性量に含有される 不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* のヒト等価用量²⁷⁾と EBR の臨床用量（50 mg）に含有される 不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* の用量（それぞれ ■■■、■■■ 及び ■■■ mg/m²）を比較したとき、安全域はそれぞれ 70、22 及び 186 倍以上であった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

5.12.1.2 不純物の遺伝毒性について (CTD 4.2.3.2-13)

DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge 及び Multi CASE 又は Leadscope Personal を用いた *in silico* 解析の結果、不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* が遺伝毒性を有する可能性は示されなかったと申請者は説明している。

ラット 14 日間経口投与毒性試験において、骨髄における小核誘発能が評価され、当該試験の無毒性量に含有される不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* のヒト等価用量²⁷⁾と EBR の臨床用量 (50 mg) に含有される不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* の用量 (それぞれそれぞれ ■■■、■■■ 及び ■■■ mg/m²) を比較したとき、安全域はいずれも 100 倍超であった。

5.12.2 有色ラットの 3 日間経口投与光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-5)

EBR の光吸収スペクトルにおいて波長 349.7 及び 368.0 nm に吸収極大を持ち、モル吸光係数が 1,000 L mol⁻¹cm⁻¹ を超えることから、光毒性試験が実施された。雄 Long-Evans ラット (5 例/群) に EBR 100 又は 1,000 mg/kg が QD 3 日間経口投与された。100 mg/kg 群では最終投与から約 4 時間後に、1,000 mg/kg 群では最終投与から約 6 時間後にラットの眼及び剃毛された皮膚に最小紅斑量の 0.5 倍に相当する量の紫外線が 30 分間照射された結果、光毒性を示唆する皮膚反応及び眼の病理組織学的変化は認められなかった。以上より、EBR が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

5.12.3 イヌの 1 カ月間経口投与 3 カ月間回復性試験 (CTD 4.2.3.7.7-6)

イヌの 3 カ月間及び 9 カ月間経口投与毒性試験で認められたリン脂質症 (5.8.6 及び 5.8.7 参照) の回復性を検討する試験が実施された。雌ビーグル犬 (6 又は 18 例/群) に EBR 0 (溶媒) 又は 1,000 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与され、一部の動物では、投与終了後約 3 カ月間の休薬期間が設けられた。本試験では、投与終了後及び 3 カ月の休薬期間後に腸管膜リンパ節の電子顕微鏡学的検索も実施された。死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。1,000 mg/kg 群で糞便の白色化、嘔吐、体重減少、皮膚緊張の低下、消瘦、リン脂質症を示唆する小腸及び大腸の腸管関連リンパ系組織、並びに脾臓及びリンパ節における空胞化マクロファージが認められた。3 カ月の休薬期間の終了後に、リン脂質症を示唆する所見は認められず、回復が認められた。

5.R 機構における審査の概略

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

EBR 投与によるリン脂質症について

機構は、EBR のイヌ反復投与毒性試験において、脾臓、消化管関連リンパ節等のマクロファージにおいて、リン脂質症を示唆する所見が認められていること (5.8.6、5.8.7 及び 5.12.3 参照) から、リン脂質症の毒性学的意義及び EBR の臨床使用時におけるリン脂質症の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

薬物誘発性リン脂質症は、EBR のような陽イオン性かつ両親媒性の性質を持つ薬物の曝露により認められる所見であり、リソソームへの薬物の捕捉により、他の細胞内構造に対する毒性を軽減する適応反

応として知られている（Biochem Pharmacol 1978; 27: 1103-8）。EBR のイヌ反復投与毒性試験で認められたリン脂質症についても、関係する臓器又は器官における組織損傷や機能障害等を伴わないこと等から、毒性学的意義は低いと判断した（5.8.6 及び 5.8.7 参照）。また、EBR の臨床試験において、リン脂質症と関連する有害事象は認められていないこと、ヒトにおけるリン脂質症の発現とヒトにおける毒性発現の明確な関連は示されていないこと（Exp Opin Drug Saf 2006; 5: 567-83）も考慮すると、イヌ反復投与毒性試験で認められたリン脂質症は、EBR の臨床使用における安全性上の懸念とならないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は一部理解できる点があるものの、リン脂質症の発現のヒトへの外挿性は否定できず、EBR 投与によるリン脂質症の発現リスクについては、イヌ反復投与毒性試験において潜在的に示唆されていることから、イヌ反復投与毒性試験でリン脂質症が認められたことについて添付文書等で情報提供する必要がある。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

GZR 及び EBR の臨床開発においては、主にそれぞれ 2 種類の製剤〔製剤 1（GZR の³²⁾を用いた³²⁾を含む錠剤）及び製剤 2（GZR の³²⁾を用いた³²⁾を含まない錠剤）、並びに製剤 3（EBR の³²⁾カプセル剤）及び製剤 4（EBR の³²⁾を用いた錠剤）〕が使用された³²⁾。相対的 BA 試験（MK-5172-045 試験）の結果から、EBR の BA は、製剤 3 及び製剤 4 で概ね同程度であった。また、EBR の BA に対する胃内 pH の影響を検討した結果、³²⁾を用いた製剤 3 は胃内 pH の影響を受けるが、³²⁾を用いた製剤 4 は胃内 pH の影響を受けにくい、と申請者は説明している。本邦の製造販売用製剤は、GZR は刻印を除いて製剤 2 と同一、EBR は刻印及びフィルムコーティング剤の³²⁾を除いて製剤 4 と同一である。EBR の製造販売用製剤と製剤 4 は溶出試験³³⁾により同等性が示されている。

本項においては、製剤 1～4 に関する主要な生物薬剤学試験〔絶対的 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。ヒト血漿中及び透析液中の GZR 及び EBR の濃度測定には HPLC/タンデム質量分析法〔定量下限 GZR：0.1～1 ng/mL 及び EBR：0.20～0.25 ng/mL〕が用いられた。

なお、GZR の投与量及び血漿中濃度は全てグラゾプレビルとして示している。

6.1.1 絶対的 BA 試験

6.1.1.1 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.1.1-2：MK-5172-040 試験＜2013 年 1 月～2013 年 3 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、GZR 200 mg を単回及び反復経口投与又は 25 mg を単回経口投与し、投与 3.25 時間後に GZR の ¹⁴C 標識体 100 µg を単回静脈内投与することにより、GZR

³²⁾ 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。

製剤 1：第 I 相試験（MK-5172-001、MK-5172-004、MK-5172-009、MK-5172-013、MK-5172-014、MK-5172-040、MK-5172-049 及び MK-5172-050 試験）。製剤 2：第 I 相試験（MK-5172-078 試験）及び第 II/III 相試験（MK-5172-058 試験）。製剤 3：第 I 相試験（MK-7009-050、MK-8742-001、MK-8742-002、MK-8742-004、MK-8742-005 及び MK-8742-009 試験）。製剤 4：第 I 相試験（MK-5172-050、MK-5172-078、MK-8742-015 及び MK-8742-020 試験）及び第 II/III 相試験（MK-5172-058 試験）。

³³⁾ 37℃の試験液（pH 1.2、³²⁾、6.8 及び水）を用いたパドル法（試験液 pH ³²⁾ は 50 及び 100 回転/分、それ以外の試験液は 50 回転/分）で溶出性が検討された。

単回及び反復経口投与時の絶対的 BA が 2 つの解析により検討され³⁴⁾、結果は表 28 のとおりであった。

表 28 GZR を単回又は反復経口投与したときの絶対的 BA (%)

投与方法	投与量 (mg)	例数	解析 1 ^{a)}	解析 2 ^{b)}
単回	25	6	17.0 [13.5, 21.4]	9.58 [7.37, 12.5]
	200		27.3 [21.7, 34.4]	14.9 [11.7, 18.9]
反復	200		38.3 [25.6, 57.3]	21.4 [13.4, 34.1]

幾何平均 [90%信頼区間]

a) 経口投与 3.25 時間後に静脈内投与した直後 (経口投与 3.5 時間及び 3.75 時間後) の血漿中の GZR の ¹⁴C 標識体濃度から逆外挿法により静脈内投与時の C₀ が算出された。

b) 経口投与 3.25 時間後の静脈内投与時における血漿中の GZR の ¹⁴C 標識体濃度 (C₀) は 0.0435 µmol Eq (用量/ヒト血漿量 3 L) として解析された。

6.1.1.2 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.1.1-8 : MK-8742-020 試験<2015 年 2 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 6 例) を対象に、EBR 50 mg を単回投与し、投与 3.5 時間後に EBR の ¹³C 及び ¹⁵N 標識体 100 µg を単回静脈内投与することにより、EBR 50 mg 単回経口投与時の絶対的 BA が検討された。絶対的 BA (幾何平均 [90%信頼区間]) は 32.4 [27.0, 38.8] % であった。なお、EBR の ¹³C 及び ¹⁵N 標識体の V_{d,ss} 及び CL の幾何平均は、それぞれ 121 L 及び 5.78 L/h であった。

6.1.2 食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1-5 : MK-5172-078 試験<2015 年 5 月~2015 年 6 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 30 例) を対象に、GZR (製剤 2) 100 mg 及び EBR (製剤 4) 50 mg を空腹時又は食後 [標準食 (約 500 kcal、脂肪約 10 g) 摂取後 10 分以内] に単回経口投与したときの食事の影響が検討された³⁵⁾。結果は表 29 のとおりであった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、GZR でそれぞれ 1.80 [1.45, 2.24] 及び 1.48 [1.33, 1.64]、EBR でそれぞれ 0.99 [0.87, 1.13] 及び 1.02 [0.91, 1.14] であり、GZR では食後投与時に高い傾向を示した。また、食事摂取により、GZR の t_{max} は延長する傾向が示された。

表 29 空腹時又は食後における GZR 及び EBR の PK パラメータ

	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
GZR							
空腹時	30	53.2 (88.1)	2.5 [1.0 - 6.0]	776 (41.2)	27.0 (43.5)	168 (41.2)	6,551 (66.6)
食後		95.7 (68.3)	4.0 [1.0 - 6.0]	1,153 (30.1) ^{b)}	30.6 (28.8) ^{b)}	113 (30.1) ^{b)}	4,993 (43.8) ^{b)}
EBR							
空腹時	30	121 (50.6)	4.0 [2.5 - 4.0]	2,288 (45.5)	18.3 (10.2)	24.8 (45.5)	655 (44.7)
食後		120 (30.7)	4.0 [2.0 - 6.0]	2,332 (29.7)	18.2 (9.8)	24.3 (29.7)	637 (28.0)

幾何平均 (CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 29 例

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、海外第 I 相試験 (健康被験者を対象とした PK 試験、HCV 患者を対象とした 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)、PBPK モデル解析の結果及び PPK 解析の結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2.2、4.3.2、4.5、4.7.2、4.8.2、4.10 参照)。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均で示している。

³⁴⁾ 静脈内投与直後にあたる経口投与 3.25 時間後における GZR の ¹⁴C 標識体の血漿中濃度に大きな個体間変動 (0.01 未満~36 nmol/L) が認められたため、経口投与 3.25 時間後における血漿中濃度について、実測値ではなく、2 つの解析により推定した代替値が用いられた。

³⁵⁾ 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 14 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 GZR 単回投与試験

6.2.1.1.1 日本人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 : MK-5172-009 試験<2011 年 8 月～2012 年 2 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 12 例) を対象に、GZR を単回又は 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 30 のとおりであり、GZR の $C_{\max}$ 及び AUC は、単回投与時には 100～1,200 mg の範囲内で用量比を上回る増加が認められた。また、10 日間反復投与における累積係数 (投与 1 日目の AUC_{0-24} に対する 10 日目の AUC_{0-24} の比) は、400 mg 投与時で 1.91、800 mg 投与時で 2.76 であった。

表 30 日本人に GZR を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

投与法	投与量 (mg)	例数	測定日	$C_{\max}$ (nmol/L)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	AUC ^{b)} (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
単回	100	6	—	34.3 (44)	3.0 [2.0 - 6.0]	883 (27)	36.5 (30)
	400	6		1,830 (78)	5.0 [4.0 - 6.0]	9,370 (55)	37.6 (29)
	800	6		10,500 (34)	3.0 [1.0 - 4.0]	45,400 (51)	31.9 (40)
	1,200	5		10,900 (39)	4.0 [2.0 - 6.0]	56,700 (63)	20.0 (21)
反復	400 QD	6	1 日目	2,180 (90)	3.5 [2.0 - 6.0]	9,950 (88)	—
			10 日目	4,300 (58)	3.0 [2.0 - 6.0]	19,000 (68)	26.4 (15)
	800 QD	6	1 日目	6,300 (43)	3.5 [3.0 - 4.0]	28,900 (72)	—
			10 日目	12,600 (22)	4.0 [1.0 - 4.0]	79,600 (27)	20.7 (18)

幾何平均 (CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : AUC_{0-24}

6.2.1.1.2 外国人を対象とした第 I 相試験

6.2.1.1.2.1 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1 : MK-5172-001 試験<2009 年 6 月～2010 年 4 月>)

本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 48 例) を対象に、GZR を単回又は 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 31 のとおりであり、単回及び反復投与時において、GZR の $C_{\max}$ 及び AUC については検討した用量の範囲内で、用量比を上回る増加が認められた。反復投与における累積係数 (投与 1 日目の AUC_{0-24} に対する投与 10 日目の AUC_{0-24} の比) は、100 mg 投与時で 3.00、400 mg 投与時で 3.49、1,000 mg 投与時で 1.71 であった。また、GZR 100～1,000 mg 投与時の定常状態到達時間は、2～8 日間と推定された。

表 31 外国人に GZR を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

投与法	投与量 (mg)	例数	測定日	$C_{\max}$ (nmol/L)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	AUC ^{b)} (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)
単回	25	6	—	3.09 (41.5)	2.5 [2.0 - 6.0]	—	—	—	—
	50	6		10.9 (58.4)	2.0 [1.0 - 4.0]	275 (37.0)	36.4 (21.6)	237 (37.0)	12,500 (52.2)
	100	6		22.7 (43.8)	3.5 [2.0 - 6.0]	523 (31.9)	28.1 (26.8)	250 (31.9)	10,100 (57.1)
	400	6		432 (103)	4.0 [2.0 - 6.0]	2,710 (80.3)	20.8 (19.1)	193 (80.3)	5,790 (93.3)
	800	6		3,450 (79.4)	4.0 [2.0 - 6.0]	13,600 (53.7)	19.5 (26.7)	76.8 (53.7)	2,160 (83.7)
	1,200	12		5,230 (128)	4.0 [2.0 - 6.0]	27,600 (120)	17.0 (16.4)	56.8 (120)	1,390 (130)
	1,600	6		12,200 (127)	4.0 [2.0 - 6.0]	68,900 (160)	16.6 (31.9)	30.3 (160)	725 (240)
反復	100 QD	6	1 日目	24.4 (38.0)	3.0 [2.0 - 4.0]	238 (42.8)	—	—	—
			10 日目	73.9 (86.4)	4.0 [3.0 - 6.0]	713 (52.1)	—	—	—
	400 QD	6	1 日目	410 (150)	3.5 [3.0 - 6.0]	1,860 (68.7)	—	—	—
			10 日目	1,830 (41.6)	3.0 [2.0 - 4.0]	6,490 (39.1)	—	—	—
	1,000 QD	6	1 日目	5,790 (73.4)	4.0 [2.0 - 6.0]	19,700 (81.7)	—	—	—
			10 日目	8,140 (63.8)	3.0 [2.0 - 4.0]	33,600 (76.5)	—	—	—

幾何平均 (CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : AUC_{0-24}

6.2.1.1.2.2 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-2 : MK-5172-007 試験<2011 年 11 月～2011 年 12 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 6 例) を対象に、GZR の ^{14}C 標識体 200 mg を単回経口投与したときのマスバランス並びに血漿中及び糞中における代謝物が検討された。投与 576 時間後までの放射能の

尿中及び糞中排泄率（投与量に対する割合）は、それぞれ 0.29 及び 109.8%であった。投与 3 及び 8 時間後の血漿中には代謝物は検出されず、未変化体のみが検出された。投与 168 時間後までに糞中に排泄された放射能（投与量に対する排泄率：約 102%）のうち、未変化体は 44.8%、還元代謝物（M10）は 33.9%、酸化代謝物（M4a、M4b、M7a、M11a、M11b 及び M14）は約 21%であった。

6.2.1.2 EBR 単独投与試験

6.2.1.2.1 日本人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-4：MK-7009-050 試験＜2013 年 4 月～2013 年 9 月＞）

日本人健康被験者（PK 評価例数：12 例）を対象に、EBR を単回又は 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 32 のとおりであり、EBR の C_{max} 及び AUC は、単回投与時には 10～100 mg の範囲内で概ね用量比例性が認められ、反復投与における累積係数（投与 1 日目の C_{24} に対する投与 10 日目の C_{24} の比）は、2.56 であった。

表 32 日本人に EBR を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

投与方法	投与量 (mg)	例数	測定日	C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC ^{b)} (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
単回	10	6	—	35.9 (31.5)	2.5 [2.0 - 4.0]	595 (26.5)	17.0 (4.7)
	50	5		184 (33.7)	4.0 [2.0 - 4.0]	3,092 (40.8)	18.1 (7.9)
	100	5		289 (22.1)	4.0 [4.0 - 4.0]	4,996 (33.8)	18.3 (9.8)
反復	50 QD	6	10 日目	180 (37.9)	3.5 [2.0 - 4.0]	2,166 (35.1)	18.5 (7.0)

幾何平均（CV%）、a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC₀₋₂₄

6.2.1.2.2 外国人を対象とした第 I 相試験

6.2.1.2.2.1 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-5：MK-8742-001 試験＜2011 年 9 月～2012 年 2 月＞）

本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者（PK 評価例数：36 例）を対象に、EBR を単回又は 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。EBR 5～100 mg を単回又は EBR 10～200 mg QD 10 日間反復経口投与したときの結果は表 33 のとおりであり、単回及び反復投与時において、EBR の C_{max} 及び AUC については、5～100 mg の範囲内で、概ね用量比例性が認められた。また、反復投与における累積係数（投与 1 日目の AUC₀₋₂₄ に対する投与 10 日目の AUC₀₋₂₄ の比）は 10 mg 投与時で 2.05、50 mg 投与時で 1.24、200 mg 投与時で 1.09 であった。また、EBR 10～200 mg 投与時の定常状態到達時間は、1～2 日間と推定された。

表 33 外国人に EBR を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

投与方法	投与量 (mg)	例数	測定日	C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC ^{b)} (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)
単回	5	6	—	6.34 (57.0)	3.5 [2.0 - 4.0]	123 (50.0)	14.5 (20.4)	46.2 (50.0)	968 (46.5)
	10	6		23.9 (22.3)	4.0 [2.0 - 4.0]	383 (26.5)	15.1 (10.8)	29.6 (26.5)	645 (26.7)
	50	6		104 (42.8)	4.0 [3.0 - 6.0]	1,750 (37.0)	15.3 (10.5)	32.4 (37.0)	714 (27.6)
	100	6		175 (69.3)	4.0 [3.0 - 4.0]	3,160 (70.0)	18.9 (20.8)	35.9 (70.0)	978 (71.8)
反復	10 QD	6	1 日目	14.2 (90.9)	3.0 [2.0 - 8.0]	180 (83.0)	—	—	—
			10 日目	32.4 (47.4)	2.5 [2.0 - 4.0]	369 (47.9)	18.8 (19.7)	—	—
	50 QD	6	1 日目	96.5 (54.1)	3.5 [3.0 - 6.0]	1,210 (49.8)	—	—	—
			10 日目	108 (54.6)	4.0 [3.0 - 4.0]	1,510 (44.6)	20.7 (17.7)	—	—
	200 QD ^{c)}	6	1 日目	297 (44.6)	4.0 [3.0 - 4.0]	3,240 (51.6)	—	—	—
			10 日目	281 (71.5)	4.0 [2.0 - 4.0]	3,540 (73.3)	20.1 (6.7)	—	—

幾何平均（CV%）、a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC₀₋₂₄、c) 他の用量と比較して低い曝露量が得られる 100 mg 製剤が使用された。

6.2.1.2.2.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-7 : MK-8742-014 試験<2013 年 9 月～2013 年 10 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、EBR の ^{14}C 標識体 50 mg を単回経口投与したときのマスバランス並びに血漿中及び糞中における代謝物が検討された。投与 240 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する割合）は、それぞれ 0.175 及び 94.1%であった。投与 3 及び 8 時間後の血漿中には代謝物は検出されず、未変化体のみが検出された。投与 168 時間後までに糞中に排泄された放射能（投与量に対する排泄率：約 94%）のうち、未変化体は約 75%、酸化代謝物（m2 及び m3）は計約 19%であった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 GZR 単独投与試験（参考 CTD 5.3.3.2-1 : MK-5172-004 試験<2010 年 2 月～2012 年 11 月>）

外国人 HCV 感染患者（genotype 1 及び 3）（PK 評価例数：73 例）を対象に、GZR 10～800 mg 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 34 のとおりであった。

表 34 HCV 感染患者に GZR を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	$C_{\max}$ (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol·h/L)	C_{24} (nmol/L)	累積係数 ^{a)}		
						$C_{\max}$	AUC_{0-24}	C_{24}
10 ^{b)}	5	1 日目	1.36 (129)	15.9 (101)	0.490 (106)	—	—	—
		7 日目	3.77 (196)	62.8 (152)	2.41 (181)	2.77 (40.3)	3.96 (34.3)	4.92 (58.7)
50 ^{b)}	5	1 日目	13.4 (55.0)	92.3 (121)	4.14 (27.5)	—	—	—
		7 日目	46.9 (50.7)	419 (28.8)	12.7 (24.6)	2.98 (54.1)	3.12 (8.6)	3.06 (23.8)
100	10	1 日目	84.2 (39.5)	492 (41.1)	11.3 (55.1)	—	—	—
		7 日目	141 (42.0)	1,160 (37.2)	20.1 (54.6)	1.68 (56.2)	2.36 (35.0)	1.78 (29.6)
400	10	1 日目	1,680 (80.1)	8,040 (63.6)	43.8 (98.4)	—	—	—
		7 日目	3,380 (159)	18,200 (126)	70.2 (96.3)	2.02 (168)	2.26 (122)	1.60 (51.3)
800	18	1 日目	5,850 (109)	31,700 (114)	96.9 (130)	—	—	—
		7 日目	11,500 (45.5)	74,800 (57.5)	183 (108)	1.88 (76.2)	2.25 (68.5)	1.78 (62.1)

幾何平均（CV%）、a) 投与 1 日目の各 PK パラメータに対する投与 7 日目の各 PK パラメータの比、b) genotype 1 の患者のみ

6.2.2.2 EBR 単独投与試験（参考 CTD 5.3.3.2-2 : MK-8742-002 試験<2012 年 2 月～2013 年 5 月>）

外国人 HCV 感染患者（genotype 1 及び 3）（PK 評価例数：40 例）を対象に、EBR 5～100 mg QD 5 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 35 のとおりであった。

表 35 HCV 感染患者に EBR を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	$C_{\max}$ (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol·h/L)	C_{24} (nmol/L)	累積係数 ^{a)}		
						$C_{\max}$	AUC_{0-24}	C_{24}
5	5	1 日目	9.62 (70.6)	101 (54.2)	2.37 (52.8)	—	—	—
		5 日目	12.6 (37.7)	155 (41.6)	3.89 (47.3)	1.31 (37.6)	1.53 (26.0)	1.64 (19.5)
10	15	1 日目	6.08 (112)	77.0 (103)	2.21 (91.0)	—	—	—
		5 日目	10.9 (49.1)	149 (48.3)	4.08 (52.0)	1.79 (71.8)	1.94 (61.8)	1.84 (52.3)
50	15	1 日目	63.5 (85.5)	719 (81.3)	18.1 (74.5)	—	—	—
		5 日目	106 (61.4)	1,360 (47.9)	34.3 (38.2)	1.66 (123)	1.89 (98.1)	1.90 (84.3)
100	5	1 日目	133 (26.5)	1,410 (20.7)	36.9 (25.0)	—	—	—
		5 日目	170 (43.6)	2,080 (39.5)	56.2 (33.5)	1.28 (41.3)	1.47 (35.5)	1.52 (26.4)

幾何平均（CV%）、a) 投与 1 日目の各 PK パラメータに対する投与 5 日目の各 PK パラメータの比

6.2.2.3 GZR/EBR 併用投与試験（CTD 5.3.5.1-1 : MK-5172-058 試験<2014 年 8 月～継続中>）

国内第 II/III 相試験（MK-5172-058 試験）における HCV 感染患者のうち、C 型慢性肝炎患者（29 例）及び C 型代償性肝硬変（組入れ基準は 7.1 参照）患者（7 例）を対象に、GZR 50 mg 又は 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 反復併用経口投与したときの定常状態における GZR 及び EBR の PK が検討された。GZR 100 mg 及び EBR 50 mg 併用投与時における各有効成分の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、C 型慢性肝炎患者において、GZR でそれぞれ 620 nmol/mL、2.0 時間及び 3,280 nmol·h/mL、EBR でそれぞれ 200 nmol/mL、

4.0 時間及び 2,480 nmol・h/mL であり、C 型代償性肝硬変患者において、GZR でそれぞれ 1,180 nmol/mL、2.0 時間及び 7,110 nmol・h/mL、EBR でそれぞれ 170 nmol/mL、2.0 時間及び 2,360 nmol・h/mL であった。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 GZR の PK に関する内因性要因の検討

6.2.3.1.1 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1: MK-5172-013 試験<2011 年 7 月~2014 年 9 月>、CTD 4.2.2.3-3)

肝機能障害被験者 [軽度 (Child-Pugh 分類: クラス A)、中等度 (同: クラス B) 及び重度 (同: クラス C): 各 8 例] 及び肝機能正常被験者 24 例を対象に、GZR 50、100 及び 200 mg QD 10 日間反復経口投与したときの PK が検討された。結果は表 36 のとおりであった。GZR の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} について、軽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顕著な増加は認められなかった。中等度及び重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 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が 5 倍以上に増加した。この結果並びに中等度及び重度肝機能障害を伴う HCV 感染患者では臨床用量 (100 mg) での有効性及び安全性に関するデータが得られていないこと等を踏まえ、中等度及び重度の肝機能障害を伴う HCV 感染患者への GZR の投与は禁忌に設定すると申請者は説明している。

表 36 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に GZR を反復経口投与後 10 日目における PK パラメータ

投与量 (mg)	肝機能障害 の程度	例数	$C_{\max}$ (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	累積係数 ^{a)}	非結合型 分率 ^{b)} (%)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
								$C_{\max}$	AUC_{0-24}
200	軽度	8	1,400 (62.4)	6,160 (63.0)	54.2 (22.3)	3.65 (32.8)	1.7 ± 0.3	1.37 [0.83, 2.27]	1.66 [1.05, 2.61]
	正常	8	1,020 (51.1)	3,770 (39.0)	35.9 (47.2)	2.62 (40.5)	1.2 ± 0.2	—	—
100	中等度	8	625 (65.7)	4,260 (84.2)	39.6 (23.8)	2.62 (36.7)	2.1 ± 1.0	5.98 [2.84, 12.6]	4.82 [2.60, 8.93]
	正常	8	107 (115)	862 (58.8)	39.8 (17.3)	2.71 (58.7)	1.7 ± 0.2	—	—
50	重度	8	396 (115)	3,000 (98.7)	42.0 (26.6)	2.55 (35.8)	1.9 ± 0.3	13.0 [6.00, 28.2]	11.7 [6.10, 22.4]
	正常	8	30.4 (64.6)	257 (49.1)	31.0 (42.0)	4.33 (72.3)	1.7 ± 0.3	—	—

幾何平均 (CV%)、a) 投与 1 日目の AUC_{0-24} に対する投与後 10 日目の AUC_{0-24} の比、b) 平均値 ± 標準偏差

6.2.3.1.2 高齢者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3-2: MK-5172-014 試験<2011 年 10 月>)

健康高齢 (65 歳~79 歳) 被験者 (男女: 各 6 例) を対象に、GZR 400 mg QD 7 日間反復経口投与したときの PK が検討された。投与 7 日後の男性及び女性における GZR の $C_{\max}$ はそれぞれ 3,090 及び 5,880 nmol/L、 AUC_{0-24} はそれぞれ 14,100 及び 24,900 nmol・h/L であった。また、健康若齢 (19~45 歳) 被験者を対象とした海外第 I 相試験 (MK-5172-001 試験、6.2.1.1.2.1 参照) の 400 mg 投与群を用いて、定常状態における若齢男性被験者に対する高齢者男性被験者の PK パラメータの幾何平均比を検討したところ、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} でそれぞれ 1.68 及び 2.18 であった。

6.2.3.2 EBR の PK に関する内因性要因の検討

6.2.3.2.1 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3-6: MK-8742-009 試験<2013 年 3 月~2014 年 8 月>、CTD 4.2.2.3.9)

肝機能障害被験者〔軽度 (Child-Pugh 分類: クラス A) 及び中等度 (同: クラス B): 各 8 例、重度 (同: クラス C): 7 例〕及び肝機能正常被験者 8 例を対象に、EBR 50 mg を単回経口投与したときの PK が検討された。結果は表 37 のとおりであった。EBR の非結合型分率の平均値は肝機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者において、いずれも 0.3%未満であった。

表 37 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に EBR を単回経口投与したときの PK パラメータ

肝機能障害 の程度	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{inf} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
					C _{max}	AUC _{inf}
正常	8	121 (52.4)	2,580 (53.4)	20.7 (12.6)	—	—
軽度	8	70.1 (140)	1,560 (90.9)	24.8 (21.7)	0.58 [0.32, 1.05]	0.61 [0.34, 1.08]
中等度	8	83.0 (44.3)	1,860 (60.2) ^{a)}	25.4 (34.2) ^{a)}	0.69 [0.38, 1.24]	0.72 [0.40, 1.31]
重度	7	70.7 (72.1)	2,280 (101)	33.7 (20.8)	0.58 [0.32, 1.08]	0.88 [0.48, 1.61]

幾何平均 (CV%)、a) 7 例

6.2.3.2.2 健康高齢被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3-5: MK-8742-004 試験<2012 年 6 月~2012 年 8 月>)

健康高齢 (65 歳~80 歳) 被験者 (男女: 各 12 例) 及び健康若齢 (22~45 歳) 被験者 (男性: 6 例) を対象に、EBR 100 mg を単回経口投与したときの PK が検討された。高齢男性、高齢女性及び若齢男性における GZR の C_{max} はそれぞれ 180、316 及び 226 nmol/L、AUC_{inf} はそれぞれ 3,600、6,000 及び 3,910 nmol・h/L であった。

6.2.3.3 腎機能障害被験者に GZR 及び EBR を併用投与した海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3-4: MK-5172-050 試験<2013 年 9 月~2013 年 12 月>、CTD 4.2.2.3-6、4.2.2.3-8)

血液透析未施行で eGFR 30 mL/min 未満の重度腎機能障害被験者、血液透析を受けている腎疾患患者及び eGFR 80 mL/min 以上の腎機能正常被験者 (各 8 例) を対象に、GZR 100 mg 及び EBR 50 mg QD を 10 日間反復併用経口投与したときの各有効成分の PK が検討された³⁶⁾。結果は表 38 のとおりであった。GZR 及び EBR の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害患者では高い傾向を示し、血液透析を受けている腎疾患患者では顕著な差異は認められず、透析の影響も認められなかった。なお、GZR 及び EBR の非結合型分率の平均値は肝機能正常被験者、重度腎機能障害被験者及び血液透析を受けている腎疾患患者の間で顕著な差異は認められず、GZR で 1.6~2.2%、EBR で 0.5%未満であった。

表 38 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に GZR 及び EBR を反復併用経口投与したときの PK パラメータ

腎機能障害 の程度	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
					C _{max}	AUC ₀₋₂₄
GZR						
正常	8	156 (63.5)	1,140 (42.5)	35.2 (19.6)	—	—
重度	8	329 (83.9)	2,120 (32.0)	36.3 (30.5)	1.66 [0.99, 2.77]	1.65 [1.09, 2.49]
血液透析前	8	112 (57.0)	878 (54.0)	—	0.92 [0.57, 1.48]	0.85 [0.58, 1.25]
血液透析後	8	108 (74.1)	855 (56.2)	28.4 (20.9)	0.88 [0.54, 1.42]	0.83 [0.56, 1.22]

³⁶⁾ 血液透析を受けている腎疾患患者においては、投与 1~9 日後は透析を実施せず、投与 10 日後に透析が実施された。重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者では、投与 10 日後の PK パラメータが算出され、血液透析を受けている腎疾患患者では、血液透析実施前後における PK パラメータとして投与 9 及び 10 日後における PK パラメータが算出された。

腎機能障害 の程度	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
					C _{max}	AUC ₀₋₂₄
EBR						
正常	8	164 (40.1)	2,210 (38.2)	25.0 (19.1)	—	—
重度	8	303 (25.4)	4,560 (21.7)	29.0 (18.3)	1.66 [1.21, 2.28]	1.86 [1.38, 2.51]
血液透析前	8	127 (23.3)	1,740 (29.0)	—	0.84 [0.62, 1.13]	0.86 [0.65, 1.14]
血液透析後	8	143 (31.9)	1,990 (30.1)	23.0 (6.3)	0.94 [0.70, 1.27]	0.99 [0.75, 1.30]

幾何平均 (CV%)

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討

6.2.4.1 GZR 及び EBR の薬物相互作用試験 (参考 CTD 5.3.3.4-18 : MK-8742-008 試験<2012 年 9 月～2012 年 11 月>)

外国人健康被験者 (10 例) を対象に、GZR 200 mg 及び EBR 20 mg QD 反復併用経口投与時の各成分の PK が検討された。GZR 単独投与時に対する EBR 併用時における GZR の C_{max}、AUC₀₋₂₄ 及び C_{trough} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.87 [0.50, 1.52]、0.90 [0.63, 1.28] 及び 0.94 [0.77, 1.15] であった。EBR 単独投与時に対する GZR 併用時における EBR の C_{max}、AUC₀₋₂₄ 及び C_{trough} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.93 [0.76, 1.13]、1.01 [0.83, 1.24] 及び 1.02 [0.83, 1.24] であった。

6.2.4.2 GZR と併用薬との薬物相互作用試験³⁷⁾

GZR 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、10 試験が実施された。GZR 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39 GZR の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GZR		C _{max}	AUC ^{a)}	C ₂₄
ケトコナゾール	400 mg QD	100 mg 単回	8	1.13 [0.77, 1.67]	3.02 [2.42, 3.76]	—
リトナビル	100 mg BID	200 mg 単回	10	1.15 [0.60, 2.18]	2.03 [1.60, 2.56]	1.88 [1.65, 2.14]
テノホビル ジソプロキシ シルフマル酸塩	300 mg QD	200 mg QD	12	0.78 [0.51, 1.18]	0.86 [0.65, 1.12]	0.89 [0.78, 1.01]
ラルテグラビル	400 mg BID	200 mg QD	11	0.85 [0.62, 1.16]	0.89 [0.72, 1.09]	0.90 [0.82, 0.99]
アタザナビル/リトナビル	300/100 mg QD	200 mg QD	12 _{b)}	6.24 [4.42, 8.81]	10.6 [7.78, 14.4]	11.6 [7.96, 17.0]
ロビナビル/リトナビル	400/100 mg BID	200 mg QD	13	7.31 [5.65, 9.45]	12.9 [10.3, 16.1]	21.7 [13.0, 36.3]
ダルナビル/リトナビル	600/100 mg BID	200 mg QD	13 ^{c)}	5.27 [4.04, 6.86]	7.50 [5.92, 9.51]	8.05 [6.33, 10.2]
メサドン	20～150 mg QD	200 mg QD	12 ^{c)}	0.88 [0.36, 2.14]	1.03 [0.53, 1.97]	0.77 [0.56, 1.04]
ブプレノルフィン /ナロキソン	8～24/2～6 mg QD	200 mg QD	12 ^{c)}	0.76 [0.40, 1.44]	0.80 [0.53, 1.22]	0.69 [0.54, 0.88]
リファンピシン	600 mg 単回 (静脈内)	200 mg 単回	12	10.9 [8.92, 13.4]	10.2 [8.68, 12.0]	1.77 [1.40, 2.24]
	600 mg 単回 (経口)	200 mg QD	12	6.52 [5.16, 8.24]	8.35 [7.38, 9.45]	1.62 [1.32, 1.98]
	600 mg QD (経口)	200 mg QD	12	1.16 [0.82, 1.65]	0.93 [0.75, 1.17]	0.10 [0.07, 0.13]
エファビレンツ	600 mg QD	200 mg QD	12 _{b)}	0.13 [0.09, 0.19]	0.17 [0.13, 0.24]	0.31 [0.25, 0.38]
アトルバスタチン	20 mg 単回	200 mg QD	9	1.26 [0.83, 1.90]	1.26 [0.97, 1.64]	1.11 [1.00, 1.23]
ピタバスタチン	1 mg 単回	200 mg QD	9	0.72 [0.57, 0.92]	0.81 [0.70, 0.95]	0.91 [0.82, 1.01]

— : 未検討、a) 単回投与 : AUC_{inf}、反復投与 : AUC₀₋₂₄、b) 併用投与 : 11 例、c) 非併用投与 : 6 例

³⁷⁾ 参考 5.3.3.1-1 : MK-5172-001 試験<2009 年 6 月～2010 年 4 月>、参考 5.3.3.4-1 : MK-5172-006 試験<2011 年 5 月～2011 年 8 月>、参考 5.3.3.4-2 : MK-5172-026 試験<2012 年 11 月～2012 年 12 月>、参考 5.3.3.4-3 : MK-5172-029 試験<2012 年 12 月～2013 年 2 月>、参考 5.3.3.4-4 : MK-5172-030 試験<2012 年 10 月～2012 年 12 月>、参考 5.3.3.4-5 : MK-5172-031 試験<2013 年 1 月～2013 年 4 月>、参考 5.3.3.4-6 : MK-5172-032 試験<2012 年 10 月～2012 年 12 月>、参考 5.3.3.4-7 : MK-5172-046 試験<2013 年 3 月～2013 年 5 月>、参考 5.3.3.4-9 : MK-5172-054 試験<2013 年 12 月～2014 年 2 月>、参考 5.3.3.4-13 : MK-5172-070 試験<2014 年 6 月～2014 年 7 月>

表 40 併用薬の PK パラメータに及ぼす GZR の影響

薬剤	用法・用量		例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GZR		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{trough}
テノホビル	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：300 mg QD	200 mg QD	12	1.14 [1.04, 1.25]	1.18 [1.09, 1.28]	1.24 [1.10, 1.39]
ラルテグラビル	400 mg BID	200 mg QD	11	1.46 [0.78, 2.73]	1.43 [0.89, 2.30]	1.47 [1.09, 2.00]
アタザナビル	アタザナビル/リトナビル：300/100 mg QD	200 mg QD	11	1.12 [1.01, 1.24]	1.43 [1.30, 1.57]	1.23 [1.13, 1.34]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビル：400/100 mg BID	200 mg QD	13	0.97 [0.88, 1.08]	1.03 [0.92, 1.16]	0.97 [0.81, 1.15]
ダルナビル	ダルナビル/リトナビル：600/100 mg BID	200 mg QD	12 ^{b)}	1.10 [0.96, 1.25]	1.11 [0.99, 1.24]	1.00 [0.85, 1.18]
R-メサドン	メサドン：20～150mg QD	200 mg QD	12	1.03 [0.96, 1.11]	1.09 [1.02, 1.17]	—
S-メサドン				1.15 [1.07, 1.25]	1.23 [1.12, 1.35]	—
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ナロキソン：8～24/2～6 mg QD	200 mg QD	12	0.90 [0.76, 1.07] ^{c)}	0.98 [0.81, 1.19] ^{d)}	—
ノルブプレノルフィン				1.10 [0.97, 1.25] ^{c)}	1.13 [0.97, 1.32] ^{d)}	—
ナロキソン				1.00 [0.80, 1.27] ^{c)}	1.10 [0.82, 1.47] ^{d)}	—
エファビレンツ	600 mg QD	200 mg QD	11	1.03 [0.99, 1.08]	1.00 [0.96, 1.05]	0.93 [0.88, 0.98]
ミダゾラム	2 mg 単回	200 mg QD	11 ^{e)}	1.15 [1.01, 1.31]	1.34 [1.29, 1.39]	—
アトルバスタチン	20 mg 単回	200 mg QD	9	5.66 [3.39, 9.45]	3.00 [2.42, 3.72]	—
ピタバスタチン	1 mg 単回	200 mg QD	9	1.27 [1.07, 1.52]	1.11 [0.91, 1.34]	—
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル：0.03/0.15 mg 単回	200 mg QD	20	1.05 [0.98, 1.12]	1.10 [1.05, 1.14]	—
レボノルゲストレル				0.93 [0.84, 1.03]	1.23 [1.15, 1.32]	—
モンテルカスト	10 mg 単回	200 mg QD	23 ^{f)}	0.92 [0.81, 1.06]	1.11 [1.02, 1.20]	1.39 [1.25, 1.56] ^{g)}
ロスバスタチン	10 mg 単回	200 mg QD	12 ^{h)}	4.25 [3.25, 5.56]	1.59 [1.33, 1.89] ⁱ⁾	0.80 [0.70, 0.91]

—：未検討、a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与（QD）：AUC₀₋₂₄、反復投与（BID）：AUC₀₋₁₂、b) 併用投与：11 例、c) C_{max}/投与量、d) AUC₀₋₂₄/投与量、e) 併用投与：10 例、f) 併用投与：22 例、g) C₂₄、h) 併用投与 11 例、i) 8 例

6.2.4.3 EBR と併用薬との薬物相互作用試験³⁸⁾

EBR 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、9 試験が実施された。EBR 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 41 及び表 42 のとおりであった。

³⁸⁾ 5.3.3.1-4：MK-7009-050 試験<2013 年 4 月～2013 年 9 月>、参考 5.3.3.4-17：MK-8742-003 試験<2012 年 10 月～2012 年 11 月>、参考 5.3.3.4-19：MK-8742-010 試験<2013 年 3 月～2013 年 4 月>、参考 5.3.3.4-20：MK-8742-011 試験<2014 年 5 月～2014 年 8 月>、参考 5.3.3.4-21：MK-8742-013 試験<2013 年 3 月～2013 年 5 月>、参考 5.3.3.4-22：MK-8742-016 試験<2013 年 3 月～2013 年 5 月>、参考 5.3.3.4-23：MK-8742-017 試験<2013 年 3 月～2013 年 5 月>、参考 5.3.3.4-24：MK-8742-021 試験<2014 年 7 月～2014 年 9 月>、参考 5.3.3.4-25：MK-8742-023 試験<2014 年 10 月～2014 年 12 月>

表 41 EBR の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	EBR		C _{max}	AUC ^{a)}	C ₂₄
ケトコナゾール	400 mg QD	50 mg 単回	7 ^{b)}	1.29 [1.00, 1.66]	1.80 [1.41, 2.29]	1.89 [1.37, 2.60]
メサドン	メサドン： 20～120 mg QD	50 mg QD	10 ^{c)}	1.93 [1.30, 2.86]	1.71 [1.16, 2.51]	1.86 [1.22, 2.83]
リファンピシン	600 mg 単回 (静脈内)	50 mg 単回	14 ^{d)}	1.41 [1.18, 1.68]	1.22 [1.06, 1.40]	1.31 [1.12, 1.53]
	600 mg 単回 (経口)	50 mg 単回	14 ^{d)}	1.29 [1.06, 1.58]	1.17 [0.98, 1.39]	1.21 [1.03, 1.43]
テノホビル ジソプロキシ シルフマル酸塩	300 mg QD	50 mg QD	10	0.88 [0.77, 1.00]	0.93 [0.82, 1.05]	0.92 [0.81, 1.05]
エファビレンツ	600 mg QD	50 mg QD	10 ^{e)}	0.55 [0.41, 0.73]	0.46 [0.36, 0.59]	0.41 [0.28, 0.59]
ラルテグラビル	400 mg 単回	50 mg 単回	10	0.89 [0.61, 1.29]	0.81 [0.57, 1.17]	0.80 [0.55, 1.16]
アタザナビル/リトナビル	300/100 mg QD	50 mg QD	10 ^{f)}	4.15 [3.46, 4.97]	4.76 [4.07, 5.56]	6.45 [5.51, 7.54]
ロピナビル/リトナビル	400/100 mg BID	50 mg QD	10 ^{g)}	2.87 [2.29, 3.58]	3.71 [3.05, 4.53]	4.58 [3.72, 5.64]
ダルナビル/リトナビル	600/100 mg BID	50 mg QD	10 ^{f)}	1.67 [1.36, 2.05]	1.66 [1.35, 2.05]	1.82 [1.39, 2.39]
ブプレノルフィン /ナロキソン	8/2 mg 単回	50 mg 単回	15 ^{d)}	1.13 [0.87, 1.46]	1.22 [0.98, 1.52]	1.22 [0.99, 1.51]
バニブレビル	750 mg BID	50 mg QD	6	1.81 [1.38, 2.37]	1.97 [1.57, 2.46]	2.45 [1.87, 3.20]

－：未検討、a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC₀₋₂₄、b) 併用投与：6 例、c) 非併用投与：6 例、d) 併用投与：13 例、e) 併用投与：7 例、f) 併用投与：8 例、g) 併用投与：9 例

表 42 併用薬の PK パラメータに及ぼす EBR の影響

薬剤	用法・用量		例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	EBR		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{trough}
R-メサドン	メサドン： 20～120 mg QD	50 mg QD	10	1.07 [0.95, 1.20]	1.03 [0.92, 1.15]	1.10 [0.96, 1.26]
S-メサドン				1.09 [0.95, 1.25]	1.09 [0.94, 1.26]	1.20 [0.98, 1.47]
エチニルエストラジオ ール	エチニルエストラジ オール/レボノルゲス トレル：0.03/0.15 mg 単回	50 mg QD	20	1.10 [1.05, 1.16]	1.01 [0.97, 1.05]	—
レボノルゲストレル				1.02 [0.95, 1.08]	1.14 [1.04, 1.24]	—
テノホビル	テノホビル ジソプロ キシシルフマル酸塩： 300 mg QD	50 mg QD	10	1.47 [1.32, 1.63]	1.34 [1.23, 1.47]	1.29 [1.18, 1.41]
ラルテグラビル	400 mg 単回	50 mg 単回	10	1.09 [0.83, 1.44]	1.02 [0.81, 1.27]	0.99 [0.80, 1.22] ^{b)}
エファビレンツ	600 mg QD	50 mg QD	7	0.74 [0.67, 0.82]	0.82 [0.78, 0.86]	0.91 [0.87, 0.96]
アタザナビル	アタザナビル/リトナ ビル：300/100 mg QD	50 mg QD	8	1.02 [0.96, 1.08]	1.07 [0.98, 1.17]	1.15 [1.02, 1.29]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビ ル：400/100 mg BID	50 mg QD	9	1.02 [0.92, 1.13]	1.02 [0.93, 1.13]	1.07 [0.97, 1.18]
ダルナビル	ダルナビル/リトナビ ル：600/100 mg BID	50 mg QD	8	0.95 [0.85, 1.05]	0.95 [0.86, 1.06]	0.94 [0.85, 1.05]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ナ ロキソン：8/2 mg 単 回	50 mg 単回	15 ^{c)}	0.94 [0.82, 1.08]	0.98 [0.89, 1.08] ^{d)}	0.98 [0.88, 1.09] ^{e)}
ノルブプレノルフィン				1.10 [0.98, 1.23]	0.97 [0.86, 1.09]	0.97 [0.87, 1.09] ^{e)}
ナロキソン				0.85 [0.66, 1.09]	0.88 [0.78, 1.00]	—
ジゴキシシン				1.47 [1.25, 1.73]	1.11 [1.02, 1.22]	—
バニブレビル	750 mg BID	50 mg QD	6	0.84 [0.55, 1.27]	0.74 [0.50, 1.08]	0.63 [0.48, 0.83]

－：未検討、a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与 (QD)：AUC₀₋₂₄、反復投与 (BID)：AUC₀₋₁₂、b) C₁₂、c) 併用投与：13 例、d) 非併用投与：14 例、併用投与：13 例、e) C₂₄

6.2.4.4 GZR 及び EBR と併用薬との薬物相互作用試験³⁹⁾

GZR 製剤及び EBR 製剤又は GZR/EBR 配合製剤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、9 試験が実施された。GZR、EBR 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 43 及び表 44 のとおりであった。

³⁹⁾ 参考 5.3.1.1-4：MK-5172-072 試験<2014 年 6 月～2014 年 9 月>、参考 5.3.3.4-8：MK-5172-053 試験<2014 年 1 月～2014 年 3 月>、参考 5.3.3.4-9：MK-5172-054 試験<2013 年 12 月～2014 年 2 月>、参考 5.3.3.4-10：MK-5172-056 試験<2013 年 12 月～2014 年 2 月>、参考 5.3.3.4-11：MK-5172-057 試験<2014 年 1 月～2014 年 3 月>、参考 5.3.3.4-12：MK-5172-063 試験<2014 年 5 月～2014 年 7 月>、参考 5.3.3.4-14：MK-5172-073 試験<2014 年 7 月～2014 年 9 月>、参考 5.3.3.4-15：MK-5172-076 試験<2014 年 8 月～2014 年 9 月>、参考 5.3.3.4-16：MK-5172-081 試験<2015 年 9 月～2015 年 11 月>

表 43 GZR 及び EBR の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量			例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	測定対象			C _{max}	AUC ^{a)}	C ₂₄
リルピピリン	25 mg QD	GZR	200 mg QD	19	0.97 [0.83, 1.14]	0.98 [0.89, 1.07]	1.00 [0.93, 1.07]
		EBR	50 mg QD	19	1.07 [0.99, 1.16]	1.07 [1.00, 1.15]	1.04 [0.98, 1.11]
ロスバスタチン	10 mg 単回	GZR	200 mg QD	11	0.97 [0.63, 1.50]	1.01 [0.79, 1.28]	0.95 [0.87, 1.04]
		EBR	50 mg QD	11	1.11 [0.99, 1.26]	1.09 [0.98, 1.21]	0.96 [0.86, 1.08]
プラバスタチン	40 mg 単回	GZR	200 mg QD	12	1.42 [1.00, 2.03]	1.24 [1.00, 1.53]	1.07 [0.99, 1.16]
		EBR	50 mg QD	12	0.97 [0.89, 1.05]	0.98 [0.93, 1.02]	0.97 [0.92, 1.02]
酢酸カルシウム	2,668 mg 単回	GZR	100 mg 単回	12 ^{b)}	0.57 [0.40, 0.83]	0.79 [0.68, 0.91]	0.77 [0.61, 0.99]
		EBR	50 mg 単回	12 ^{b)}	0.86 [0.71, 1.04]	0.92 [0.75, 1.14]	0.87 [0.70, 1.09]
セベラマー塩酸塩	2,400 mg 単回	GZR	100 mg 単回	12	0.53 [0.37, 0.76]	0.82 [0.68, 0.99] ^{c)}	0.84 [0.71, 0.99]
		EBR	50 mg 単回	12	1.07 [0.88, 1.29]	1.13 [0.94, 1.37] ^{b)}	1.22 [1.02, 1.45]
ドルテグラビル	50 mg 単回	GZR	200 mg QD	12	0.64 [0.44, 0.93]	0.81 [0.67, 0.97]	0.86 [0.79, 0.93]
		EBR	50 mg QD	12	0.97 [0.89, 1.05]	0.98 [0.93, 1.04]	0.98 [0.93, 1.03]
シクロスポリン	400 mg 単回	GZR	200 mg QD	14 ^{d)}	17.0 [12.9, 22.3]	15.2 [12.8, 18.0]	3.39 [2.82, 4.09]
		EBR	50 mg QD	14 ^{d)}	1.95 [1.84, 2.07]	1.98 [1.84, 2.13]	2.21 [1.98, 2.47]
タクロリムス	2 mg 単回	GZR	200 mg QD	16	1.07 [0.83, 1.37]	1.12 [0.97, 1.30]	0.94 [0.87, 1.02]
		EBR	50 mg QD	16	0.99 [0.88, 1.10]	0.97 [0.90, 1.06]	0.92 [0.83, 1.02]
ミコフェノール酸モフェチル	1,000 mg 単回	GZR	200 mg QD	14	0.58 [0.42, 0.82]	0.74 [0.60, 0.92]	0.97 [0.89, 1.06]
		EBR	50 mg QD	14	1.07 [0.98, 1.16]	1.07 [1.00, 1.14]	1.05 [0.97, 1.14]
プレドニゾン	40 mg 単回	GZR	200 mg QD	14	1.34 [1.10, 1.62]	1.09 [0.95, 1.25]	0.93 [0.87, 1.00]
		EBR	50 mg QD	14	1.25 [1.16, 1.35]	1.17 [1.11, 1.24]	1.04 [0.97, 1.12]
エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	150/150/200/ 300 mg QD	GZR	100 mg QD	21	4.59 [3.70, 5.69]	5.36 [4.48, 6.43] ^{e)}	2.78 [2.48, 3.11]
		EBR	50 mg QD	21	1.91 [1.77, 2.05]	2.18 [2.02, 2.35] ^{e)}	2.38 [2.19, 2.60]
ファモチジン	20 mg 単回	GZR	100 mg 単回	16 ^{f)}	0.89 [0.71, 1.11]	1.10 [0.95, 1.28]	1.12 [0.97, 1.30]
		EBR	50 mg 単回	16 ^{f)}	1.11 [0.98, 1.26]	1.05 [0.92, 1.18]	1.03 [0.91, 1.17]
パントプラゾール	40 mg QD	GZR	100 mg 単回	16 ^{g)}	1.10 [0.89, 1.37]	1.12 [0.96, 1.30]	1.17 [1.02, 1.34]
		EBR	50 mg 単回	16 ^{g)}	1.02 [0.92, 1.14]	1.05 [0.93, 1.18]	1.03 [0.92, 1.17]

a) 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC₀₋₂₄、b) 併用投与：11 例、c) 併用投与：10 例、d) 併用投与：13 例、e) 併用投与：20 例、f) 併用投与 14 例、g) 併用投与：12 例

表 44 併用薬の PK パラメータに及ぼす GZR 及び EBR の影響

薬剤	用法・用量			例数	幾何平均比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GZR	EBR		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{trough}
リルピピリン	25 mg QD	200 mg QD	50 mg QD	19	1.07 [0.97, 1.17]	1.13 [1.07, 1.20]	1.16 [1.09, 1.23]
ロスバスタチン	10 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	12 ^{b)}	5.49 [4.29, 7.04]	2.26 [1.89, 2.69] ^{c)}	0.98 [0.84, 1.13]
プラバスタチン	40 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	12	1.28 [1.05, 1.55]	1.33 [1.09, 1.64] ^{d)}	—
ドルテグラビル	50 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	12	1.22 [1.05, 1.40]	1.16 [1.00, 1.34]	1.14 [0.95, 1.36]
ソホスブビル	ソホスブビル：400 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	16	2.43 [2.12, 2.79] ^{e)}	2.27 [1.72, 2.99]	—
GS-331007		200 mg QD	50 mg QD	16	0.87 [0.78, 0.96]	1.13 [1.05, 1.21]	1.53 [1.43, 1.63]
シクロスポリリン	400 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	14 ^{f)}	0.90 [0.85, 0.97]	0.96 [0.90, 1.02]	1.00 [0.92, 1.08] ^{g)}
タクロリムス	2 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	16	0.60 [0.52, 0.69]	1.43 [1.24, 1.64]	1.70 [1.49, 1.94] ^{g)}
ミコフェノール酸モフェチル	1,000 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	14	0.85 [0.67, 1.07]	0.95 [0.87, 1.03]	—
プレドニゾン	プレドニゾン：40 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	14	1.05 [1.00, 1.10]	1.08 [1.00, 1.17]	—
プレドニゾロン		200 mg QD	50 mg QD	14	1.04 [0.99, 1.09]	1.08 [1.01, 1.16]	—
アトルバスタチン	10 mg 単回	200 mg QD	50 mg QD	16	4.34 [3.10, 6.07]	1.94 [1.63, 2.33] ^{h)}	0.21 [0.17, 0.26]
テノホビル	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：300 mg QD	100 mg QD	50 mg QD	13	1.14 [0.95, 1.36]	1.27 [1.20, 1.35] ⁱ⁾	1.23 [1.09, 1.40]
エルビテグラビル	エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：150/150/200/300 mg QD	100 mg QD	50 mg QD	22 ^{j)}	1.02 [0.93, 1.11]	1.10 [1.00, 1.21]	1.31 [1.11, 1.55]
コピシスタット				22 ^{j)}	1.39 [1.29, 1.50]	1.49 [1.42, 1.57]	—
エムトリシタピン				22 ^{j)}	0.96 [0.90, 1.02]	1.07 [1.03, 1.10]	1.19 [1.13, 1.25]
テノホビル				22 ^{j)}	1.25 [1.14, 1.37]	1.18 [1.13, 1.24]	1.20 [1.15, 1.26]

a) 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC₀₋₂₄、b) 併用投与：11 例、c) 8 例、d) 非併用投与：10 例、e) 非併用投与：12 例、併用投与：14 例、f) 併用投与：13 例、g) C₁₂、h) 併用投与：15 例、i) 併用投与：12 例、j) 併用投与：21 例

6.2.5 QT/QTc 試験

6.2.5.1 GZR の QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1 : MK-5172-049 試験<2013 年 12 月～2014 年 2 月>)

外国人健康被験者 (GZR 群 41 例、プラセボ群及びモキシフロキサシン群各 40 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は GZR 1,600 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、3 処置 3 期クロスオーバー試験が実施された⁴⁰⁾。モキシフ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 14.5 [12.5, 16.6] ms であった。GZR 投与後における Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔の治験薬投与前からの変化量は、投与 8 時間後に最大値を示し、プラセボ群との群間差 [90% 信頼区間] は -0.48 [-2.54, 1.58] ms であり、90% 信頼区間の上限値が 10 ms を下回ったことから、GZR 1,600 mg までの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はないと申請者は説明している。なお、GZR 1600 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 14,100 nmol/L 及び 77,000 nmol·h/L であった。

6.2.5.2 EBR の QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-2 : MK-8742-015 試験<2013 年 10 月～2014 年 2 月>)

本試験に組み入れられた被験者のうち、外国人健康被験者 (EBR 群 39 例、モキシフロキサシン群 38 例及びプラセボ群 39 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は EBR 700 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、3 処置 3 期クロスオーバー試験が実施された⁴¹⁾。モキシフ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 8.60 [6.67, 10.5] ms であった。EBR 投与後における Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔の治験薬投与前からの変化量は、投与 1.5 時間後に最大値を示し、プラセボ群との群間差 [90% 信頼区間] は 0.86 [-1.06, 2.78] ms であり、90% 信頼区間の上限値が 10 ms を下回ったことから、EBR 700 mg までの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はないと申請者は説明している。なお、EBR 700 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 567 nmol/L 及び 6,200 nmol·h/L であった。

6.2.6 PPK 解析及び曝露一応答解析

6.2.6.1 GZR に関する PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1)

国内臨床試験 2 試験 (MK-5172-009 及び MK-5172-058 試験) 及び海外臨床試験 19 試験⁴²⁾ から得られた健康被験者又は HCV 感染患者の GZR の PK データ (2,848 例、25,075 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、並行する 2 つの一次吸収経路⁴³⁾ を有し、1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対しては年齢、性別、人種 (黒人、非日本アジア人、日本人及びその他)、体重、HCV genotype (genotype 1b、3、4 及び 6)、代償性肝硬変の有無が、中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_2/F) に対しては性別、人種 (黒人、アジア人及びその他)、

⁴⁰⁾ 各投与期の間には少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

⁴¹⁾ 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。

⁴²⁾ 第 I 相試験 (MK-5172-001、MK-5172-004、MK-8742-008、MK-5172-014、MK-5172-040、MK-5172-042 及び MK-5172-069 試験) 並びに第 II 相及び第 III 相試験 (MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068 及び MK-5172-074 試験)

⁴³⁾ 第 1 経路は吸収の大部分 (約 64%) に寄与する主要経路で吸収速度が食事に依存し、HCV 感染患者では第 2 経路より吸収速度が速い。第 2 経路は、特に低用量 (100 mg 以下) で吸収に寄与する経路であり、第 1 経路より吸収速度が遅い。

体重、HCV genotype (genotype 6)、DAA 前治療歴の有無、代償性肝硬変の有無、HIV 共感染の有無及び食事の有無が、中央から末梢コンパートメントへの速度定数 (k_{23}) に対しては HCV 感染の有無、年齢、人種 (アジア人)、民族 (ヒスパニック)、体重、DAA 前治療の有無、EBR 併用の有無及び透析の有無が、一次吸収速度定数 (k_a) に対しては食事の有無、第 2 経路における一次吸収速度定数 (k_{a2}) に対しては用量 (100 mg 以下又は 100 mg 超) がそれぞれ共変量として選択された⁴⁴⁾。CL/F 及び V_2/F に対する共変量として日本人及び日本人以外のアジア人を区別して検討したところ、CL/F に対する共変量として日本人が選択されたが、日本人と他のアジア人における推定 CL の差異は約 11% であり、日本人が CL/F に及ぼす影響は他のアジア人と類似していたことから、日本人を含むアジア人が CL/F の共変量としてモデルに組み込まれた。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に GZR 100 mg を QD 経口投与したときの、最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された定常状態における PK パラメータは、表 45 のとおりであった。また、PPK モデルによる HCV 感染患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) における各被験者の C_{max} 及び AUC 推定値の幾何平均は、それぞれ 617 nmol/L 及び 4,438 nmol·h/L であった。

表 45 定常状態における GZR の PK パラメータ (最終モデルを用いたシミュレーションによる推定値)

	C_{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)		C_{trough} (nmol/L)	
	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎
日本人	939 [860, 1,053]	632 [590, 705]	7,004 [6,342, 7,721]	4,537 [4,192, 4,919]	66.6 [59.3, 74.3]	40.3 [36.3, 44.3]
非日本人	359 [342, 398]	222 [212, 241]	3,113 [2,914, 3,353]	1,927 [1,804, 2,059]	40.5 [36.9, 43.4]	24.6 [22.3, 26.1]

幾何平均 [90%信頼区間]

6.2.6.2 EBR に関する PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-2)

国内臨床試験 2 試験 (MK-5172-058 及び MK-7009-050 試験) 及び海外臨床試験 14 試験⁴⁵⁾ から得られた健康被験者又は HCV 感染患者の EBR の PK データ (2,429 例、19,164 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2.0) が実施された。最終モデルは、吸収にラグタイムのある一次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対しては年齢、eGFR、性別、人種 (黒人及びアジア人)、RBV の併用の有無、中程度の CYP3A 阻害薬の併用の有無及びメサドンの併用の有無が、 V_2/F に対しては体重、性別及び HCV 感染の有無が、 k_a に対しては年齢が、経口 BA (F1) に対しては剤形 (100 mg カプセル) がそれぞれ共変量として選択された⁴⁶⁾。CL/F 及び V_2/F に対する共変量として日本人及び非日

⁴⁴⁾ 臨床試験 21 試験 [第 I 相試験 (MK-5172-001、MK-5172-004、MK-5172-009、MK-5172-014、MK-5172-040、MK-5172-042、MK-5172-069 及び MK-8742-008 試験)、第 II 相試験 (MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-058、MK-5172-059 及び MK-5172-074 試験) 及び第 III 相試験 (MK-5172-052、MK-5172-060、MK-5172-061 及び MK-5172-068 試験)] から得られた健康被験者又は HCV 感染患者の GZR の PK データ (2,602 例、23,271 測定点) を用いて先行して実施された PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.3) において、共変量として選択されている以下の因子が本解析における共変量として検討された (人種については、日本人及び非日本アジア人が追加で検討された)。CL/F: 用量、年齢、性別、人種 (黒人、アジア人及びその他)、民族 (ヒスパニック)、体重、HCV genotype (genotype 6)、肝硬変 (非代償性肝硬変及び代償性肝硬変) の有無及び PegIFN の併用の有無、 V_2/F : 食事の有無、用量、年齢、性別、人種 (黒人、アジア人及びその他)、体重、HCV genotype (genotype 6)、DAA 前治療の有無、肝硬変 (非代償性肝硬変及び代償性肝硬変) の有無、HIV 共感染の有無及び PegIFN の併用の有無、 k_{23} : HCV 感染の有無、用量、年齢、人種 (アジア人)、民族 (ヒスパニック)、体重、DAA 前治療の有無、EBR の併用の有無、RBV の併用の有無及び PegIFN の併用の有無、末梢から中央コンパートメントへの速度定数 (k_{32}): 用量、 k_a : HCV 感染の有無並びに健康被験者及び HCV 感染被験者における食事の影響の有無、 k_{a2} : 用量

⁴⁵⁾ 第 I 相試験 (MK-8742-001、MK-8742-002、MK-8742-003、MK-8742-004 及び MK-8742-008 試験) 並びに第 II 相及び第 III 相試験 (MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-058、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068 及び MK-5172-074 試験)

⁴⁶⁾ 臨床試験 16 試験 [第 I 相試験 (MK-7009-050 試験、MK-8742-001、MK-8742-002、MK-8742-003、MK-8742-004 及び MK-8742-008)、第 II 相及び第 III 相試験 (MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-058、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068 及び MK-5172-074 試験)] から得られた健康被験者又は HCV 感染患者の EBR の PK データ (2,167 例、17,042 測定点) を用いて先行して実施された PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.4) において、共変量として選択されている以下の因子が本解析における共変量として検討された (人種については、日本人及び非日本アジア人が追加で検討された)。CL/F: 年齢、eGFR、性別、人種 (黒人

本アジア人を区別して検討したところ、CL/F に対する共変量として日本人が選択されたが、アジア人を共変量とした場合並びに日本人及び他のアジア人を共変量とした場合において、影響に大きな差異は認められなかったこと⁴⁷⁾ から、日本人を含むアジア人が CL/F の共変量としてモデルに組み込まれた。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に EBR 50 mg を QD 経口投与したときの、最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された定常状態における PK パラメータは、表 46 のとおりであった。また、PPK モデルによる HCV 感染患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）における各被験者の C_{max} 及び AUC 推定値の幾何平均は、それぞれ 177 nmol/L 及び 2,775 nmol・h/L であった。

表 46 定常状態における EBR の PK パラメータ（最終モデルを用いたシミュレーションによる推定値）

	C_{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (nmol・h/L)		C_{trough} (nmol/L)	
	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変	C 型慢性肝炎
日本人	164 [160, 174]	168 [165, 179]	2,619 [2,565, 2,793]	2,687 [2,630, 2,850]	68.5 [66.0, 73.0]	70.0 [67.6, 74.3]
非日本人	139 [136, 145]	138 [135, 143]	2,244 [2,169, 2,315]	2,206 [2,141, 2,275]	57.5 [54.8, 59.0]	55.9 [53.3, 57.3]

幾何平均 [90%信頼区間]

6.2.6.3 曝露－応答解析（参考 CTD 5.3.5.3-1～5.3.5.3-4）

国内臨床推奨用量（GZR 100 mg 及び EBR 50 mg QD 12 週間投与）投与時における日本人 HCV 感染患者の GZR 及び EBR の AUC₀₋₂₄ と SVR12 率の関係を四分位分析により検討したところ、GZR 及び EBR の AUC₀₋₂₄⁴⁸⁾ と SVR12 率の間に明らかな関連は認められなかった。

GZR 100～800 mg と PegIFN 及び RBV を併用投与した海外第Ⅱ相試験（MK-5172-003 試験）において、遅発性 ALT/AST 増加⁴⁹⁾ が認められたことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁵⁰⁾ から得られた HCV 感染患者のデータを用いたロジスティック回帰分析モデルを用いて、GZR の C_{max} 、AUC₀₋₂₄ 及び C_2 と遅発性 ALT/AST 増加との関連について検討された。その結果、GZR の C_{max} 、AUC₀₋₂₄ 及び C_2 について、遅発性 ALT/AST 増加の発現割合の上昇との関連が認められた。

また、GZR 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 併用投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、GZR 及び EBR の AUC₀₋₂₄ の四分位点に基づく 4 つの部分集団を構成し、GZR 及び EBR の AUC₀₋₂₄ と安全性との関連について検討された。その結果、各部分集団において、有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。

6.2.7 PBPK モデル解析（参考 CTD 5.3.3.3-7、参考 CTD 5.3.3.3-8）

GZR の PK に対する内因性要因の影響、及び様々な被験者集団間において PK に差異が生じる要因を検討するため、GZR の PBPK 解析（使用ソフトウェア：SimCYP version 14）が実施された。海外第Ⅰ相

及びアジア人）、民族（ヒスパニック）、PegIFN及びRBVの前治療歴の有無、RBVの併用の有無、中程度のCYP3A阻害薬の併用の有無及びメサドンの併用の有無、 V_d/F ：体重、性別及びHCV感染の有無、 k_a ：年齢、経口BA（F1）：剤形（100 mgカプセル）

⁴⁷⁾ アジア人、並びに日本人及び非日本アジア人を共変量として算出された目的関数（objective function value）の値は、それぞれ-14172.5及び-14174.1であった。

⁴⁸⁾ PPK 解析（6.2.6.1 及び 6.2.6.2 項参照）で推定した AUC₀₋₂₄

⁴⁹⁾ ALT 又は AST が盲検期 2 週から 4 週に基準範囲内となった患者で、盲検期 4 週以降に発現した基準値上限の 5 倍を超える ALT 又は AST 増加。

⁵⁰⁾ MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047（パートA及びB）、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059（パートA）、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068及びMK-5172-074試験

試験（MK-5172-001 及び MK-5172-040 試験。6.2.1.1.2.1 及び 6.1.1.1 参照）、非臨床試験（4.2.2、4.3.2、4.5 参照）等から得られたデータに基づき、GZR のモデルが構築された⁵¹⁾。

また、EBR の PK に対する内因性要因の影響、及び様々な被験者集団間において PK に差異が生じる要因を検討するため、EBR の PBPK モデル解析（使用ソフトウェア：SimCYP version 13）が実施された。海外第 I 相試験（MK-8742-001 試験。6.2.1.2.2.1 参照）、非臨床試験（4.7.2、4.8.2、4.10 参照）等から得られたデータに基づき、EBR のモデルが構築された⁵²⁾。

被験者集団間（人種、年齢及び性別⁵³⁾ 並びに HCV 感染の有無⁵⁴⁾）における GZR の PK の差異、及び被験者集団間（人種、年齢及び性別⁵³⁾）における EBR の PK の差異について、本モデルを用いて GZR 及び EBR の PK をシミュレーションにより検討された。内因性要因による PK への影響について、申請者は以下のように考察している。

（GZR 及び EBR）

- 白人と比較して、日本人で GZR 及び EBR の曝露量は高値を示すことが示唆され、その要因として、肝重量が小さいこと（Compilation of Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics for a Reference Asian Man. IAEA, 1998）、CYP 発現量が低いこと（Xenobiotica 2006; 36: 499-513）、トランスポートの活性及び発現量が低いこと（Clin Pharmacol Ther 2013; 94: 37-51）等が考えられた。男性と比較して、女性で GZR 及び EBR の曝露量は高値を示すことが示唆され、その要因として、肝血流量が少ないこと（J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 401-31）、肝重量が小さいこと（Ann ICRP 2002; 32: 5-265）等が考えられた。

（GZR）

- 若齢者と比較して、高齢者で GZR の曝露量は高値を示すことが示唆され、その要因として、肝血流量が少なく肝臓の大きさが小さいこと（Pharmacol Rev 2004 ;56: 163-84）、CYP3A の発現量が低いこと（J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 874-9）等が考えられた。
- 健康被験者と比較して、HCV 感染患者で GZR の曝露量は高値を示すことが示唆され、その要因として、肝血流量の減少（Clin Pharmacokinet 2010; 49: 189-206）、正常に機能する肝臓重量の減少（Nucl Med Commun 1991; 12: 507-17）、CYP3A 及び OATP1B の発現量の減少（Drug Metab Dispos 2008; 36: 1786-93）等が考えられた。

（EBR）

- 臨床試験（MK-8742-004 試験。6.2.3.2.2 参照）の結果とは異なり、若齢者と比較して高齢者で EBR の曝露量は高値を示すことが示唆された。

⁵¹⁾ 吸収には 1 次吸収モデルを、分布には OATP1B を介した肝取込みの飽和を組み込んだ Full PBPK モデルを選択し、胆汁排泄及び CYP3A を介した代謝を主要排泄経路としたモデルが構築され、ケトコナゾール、リファンピシン及びエファビレンツとの臨床相互作用試験（MK-5172-001 及び MK-5172-031 試験。6.2.4.2 参照）における GZR の C_{max} 及び AUC に関する実測値と、当該モデルにより得られた推定値との比較により、モデルの妥当性が評価された。

⁵²⁾ 吸収には 1 次吸収モデルを、分布には single adjusting compartment (SAC) を伴う Minimal PBPK モデルを選択し、胆汁排泄及び CYP3A を介した代謝を主要排泄経路としたモデルが構築され、ケトコナゾール及びエファビレンツとの臨床相互作用試験（MK-8742-003 及び MK-8742-016 試験。6.2.4.3 参照）における EBR の C_{max} 及び AUC に関する実測値と、当該モデルにより得られた推定値との比較により、モデルの妥当性が評価された。

⁵³⁾ SimCYP データベース内の既定値が使用された。

⁵⁴⁾ HCV 感染により、正常に機能している肝重量が 19% 減少（Nucl Med Commun 1991; 12: 507-17）、並びに CYP3A 及び OATP1B 発現量がそれぞれ約 20% 及び 17% 減少した（Drug Metab Dispos 2008; 36: 1786-93）と仮定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外における GZR 及び EBR の PK の異同について

申請者は、国内外における GZR 及び EBR の PK の異同について、以下のように説明している。

GZR の PK について、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（MK-5172-009 試験。6.2.1.1.1 参照）及び海外第 I 相試験（MK-5172-001 試験。6.2.1.1.2.1 参照）成績を用いて、GZR 400 mg QD 反復投与時の定常状態の PK を比較したところ、日本人健康成人の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は外国人健康成人と比較して、それぞれ 2.3 及び 2.9 倍であった。GZR の PPK 解析（6.2.6.1 参照）においては、 CL/F 、 V_2/F 及び中央から末梢コンパートメントへの速度定数 (k_{23}) に対する共変量として人種が選択されており、日本人 HCV 感染患者における AUC は、白人 HCV 感染患者と比較して、1.9 倍と推定された。また、人種以外の共変量について、国内第 II/III 相試験（MK-5172-058 試験）で得られた分布を PPK モデルに組み込み、日本人及び非日本人の非肝硬変 HCV 感染患者における AUC をシミュレーションした結果、日本人の非肝硬変 HCV 感染患者の AUC は、非日本人の非肝硬変 HCV 感染患者と比較して約 2 倍と推定された。

EBR の PK について、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（MK-7009-050 試験。6.2.1.2.1 参照）及び海外第 I 相試験（MK-8742-001 試験。6.2.1.2.2.1 参照）の成績を用いて、EBR 50 mg QD 反復投与時の定常状態の PK を比較したところ、日本人健康成人の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は外国人健康成人と比較して、それぞれ 1.7 及び 1.4 倍であった。EBR の PPK 解析（6.2.6.2 参照）においては、 CL/F に対する共変量として人種が選択されており、日本人 HCV 感染患者における AUC は、白人 HCV 感染患者と比較して、1.1 倍と推定された。また、人種以外の共変量について、国内第 II/III 相試験（MK-5172-058 試験）で得られた分布を PPK モデルに組み込み、非日本人の非肝硬変 HCV 感染患者における AUC をシミュレーションした結果、日本人の非肝硬変 HCV 感染患者の AUC は非日本人の非肝硬変 HCV 感染患者と比較して 1.1 倍と推定された。

なお、GZR 及び EBR の PK に関する国内外差の要因については、PBPK モデル解析において考察している（6.2.7 参照）。

機構は、GZR の曝露量は日本人で高く、EBR の曝露量は国内外で大きな差異はないことを確認した。

6.R.2 腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における PK について

申請者は、腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における GZR 及び EBR の PK について、以下のよう

に説明している。

外国人腎機能障害被験者を対象とした臨床試験（MK-5172-050 試験）において、GZR 及び EBR の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害被験者で高かった。一方、血液透析を受けている腎疾患被験者において差異は認められず、透析の影響も認められなかった（6.2.3.3 参照）。

腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における GZR の PK について、GZR の PPK 解析（6.2.6.1 参照）では、いずれの PK パラメータに対しても、 $eGFR$ 及び透析の有無は共変量として選択されなかった。重度腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における GZR の $C_{\max}$ 及び AUC の推定値は、それぞれ 630 nmol/L 及び 4,540 nmol·h/mL であり、重度腎機能障害を伴わない日本人 HCV 感染患者と同程度と推測された。

腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における EBR の PK について、EBR の PPK 解析（6.2.6.2 参照）では、いずれの PK パラメータに対しても透析の有無は共変量として選択されず、 CL/F に対する共変量として $eGFR$ が選択された。重度腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における定常状態の EBR

の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の推定値は、それぞれ 230 nmol/L 及び 3,580 nmol·h/mL であり、重度腎機能障害を伴わない日本人 HCV 感染患者における EBR の $C_{\max}$ 及び AUC (170 nmol/L 及び 2,690 nmol·h/mL) と比較して 1.33 倍と推測されるが、臨床的に問題となる変動ではないと考える。

重度腎機能障害を伴う日本人 HCV 感染患者における GZR 及び EBR の $C_{\max}$ 及び AUC の推定値は、クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以上の HCV 感染患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の定常状態における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の推定範囲 (GZR でそれぞれ 150～3,630 nmol/L 及び 1,030～31,600 nmol·h/L、EBR でそれぞれ 58～420 nmol/L 及び 770～6,970 nmol·h/L) の範囲内であること、並びに上記の説明を踏まえ、腎機能障害患者における GZR 及び EBR の曝露量の変動は、日本人においても臨床的に問題とならず、日本人腎機能障害患者における用量調節は不要と考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、腎機能障害を有する HCV 感染患者に GZR 及び EBR を投与したときの有効性及び安全性については、7.R.3 項で検討する。

6.R.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) における用法・用量の設定について

申請者は、GZR 及び EBR の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) のパート 1 における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) のパート 1 における GZR の用量については、以下の点から 50 及び 100 mg QD と設定した。

- HCV 感染患者を対象に、GZR を PegIFN 及び RBV と併用投与した海外第Ⅱ相試験 2 試験において、GZR 25～100 mg QD 投与 (MK-5172-038 試験)⁵⁵⁾ の範囲内の SVR12 率について、用量反応関係が認められ、GZR 100～800 mg QD 投与 (MK-5172-003 試験) の範囲内の SVR12 率について、用量反応関係が認められなかったことから、GZR 50 mg 又は 100 mg QD 投与において有効性が期待できると考えた。
- 上記の海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-003 試験) において、GZR 200 mg 以上の用量で遅発性の ALT/AST 増加⁴⁹⁾ が認められたことから、GZR 100 mg QD を検討用法・用量の一つとして設定した。
- 国内第Ⅰ相試験 (MK-5172-009 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (MK-5172-001 試験) における PK の比較から、日本人健康成人の GZR の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、外国人健康成人と比較して、それぞれ 2.3 及び 2.9 倍と推定されており (6.R.1 参照)、外国人に GZR 100 mg QD を投与した場合と同程度の血漿中曝露量を得るための用量として、50 mg QD を検討用量の一つとして設定した。

パート 1 において、全ての患者が治験薬最終投与 4 週後に至った時点で盲検を解除し、安全性、忍容性及び有効性を評価した結果、安全性及び忍容性は、GZR 50 mg 及び GZR 100 mg 群のいずれの群においても特段の懸念は認められず、両群間に大きな差は認められなかった。また、SVR4 率は 50 及び 100 mg 投与群において差異は認められず、投与後 2 週間で HCV RNA が定量下限未満になった被験者の割合は、100 mg 投与群で約 70%、50 mg 投与群で約 60%であったこと、また、一般的に抗ウイルス剤による治療

⁵⁵⁾ 海外第Ⅰ相試験 (MK-5172-004 試験) において、GZR 30 mg で HCV RNA 量の減少が認められたため、海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-038 試験) の最低用量として 25 mg が設定され、PegIFN 及び RBV と併用投与した海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-003 試験) において、GZR 400 及び 800 mg で ALT 上昇が認められたため、安全性マージンを考慮し、海外第Ⅱ相試験 (MK-5172-038 試験) の最高用量として 100 mg が設定された。なお、海外第Ⅰ相試験 (MK-5172-004 試験) の用量 (10～800 mg) について、GZR の曝露量と HCV RNA 減少量の予備的解析結果から、HCV RNA 量を $3 \log_{10}$ IU/mL 減少させるのに必要な AUC_{0-24} 及び C_{trough} は、それぞれ 3.2 nmol·h/mL 及び 28 nmol/L であり、GZR 400 mg 投与時にこれらの目標値が達成すると推定されたことから、400～800 mg が設定された。その後、400 mg 投与時の曝露量が目標値を大きく超えることが判明し、より低い用量として 10～200 mg が追加された。

では薬剤耐性ウイルスの発現抑制の観点から最大耐量を設定することから、パート 2 においては GZR 100 mg QD を選択した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 1 における EBR の用量については、以下の点から 50 mg QD と設定し、パート 1 の結果、GZR と EBR 50 mg QD 併用投与時の有効性が確認されたことから、パート 2 における EBR の用法・用量として、50 mg QD を設定した。

- HCV 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035 試験）のパート 1⁵⁶⁾において、EBR 20 及び 50 mg QD 投与ともに SVR12 率が 95%超であった一方、*in vitro* 抗ウイルス活性の検討（3.4.2.3.2 参照）及び 10 mg に相当する C_{trough} （4.08 nmol/L）を踏まえ、EBR 20 mg と比較して、EBR 50 mg 投与に相当する C_{trough} （34.3 nmol/L）では、多くの耐性ウイルスに対して活性を示すことで新たな変異の発現を抑制可能と考えた。
- 国内第Ⅰ相試験（MK-7009-050 試験）及び海外第Ⅰ相試験（MK-8742-001 試験）における PK の比較から、日本人健康成人の EBR の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人健康成人と比較して、それぞれ約 1.7 及び 1.4 倍と推定されたが（6.R.1 参照）、以下の 2 点から、日本人 HCV 感染患者への EBR 50 mg QD 投与時の安全性に特段の懸念はないことが示唆された。
 - ・ 国内第Ⅰ相試験（MK-7009-050 試験）において、日本人健康被験者に対して EBR 50 mg QD を反復投与したときの定常状態における AUC_{0-24} （2,166 nmol・h/L）と比較して、海外第Ⅰ相試験（MK-8742-001 試験の 200 mg 投与群及び MK-8742-017 試験のアタザナビル/リトナビル併用投与群）では、それぞれ 1.6 及び 3.1 倍の曝露量が示されたものの、安全性への影響は認められなかったこと
 - ・ 海外第Ⅰ相試験の比較（MK-8742-001 試験及び MK-8742-002 試験）において、HCV 感染患者は健康被験者と比較して PK が大きく異ならないことが示唆されたこと

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）の用法・用量について、以下のように考える。

GZR の用法・用量について、25～100 mg QD 投与で SVR12 率に用量反応関係が認められ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 1 において GZR 100 mg QD 投与時の有効性及び安全性が示されたことを踏まえ（7.1 参照）、パート 2 の用法・用量として GZR 100 mg QD を設定したことは受入れ可能である。

EBR の用法・用量について、*in vitro* 抗ウイルス活性の検討等から EBR 50 mg QD で NS5A 領域の新たな耐性変異の発現を抑制可能とする明確なデータは得られていないものの、EBR 20 mg QD 投与と比較して、EBR 50 mg QD 投与では、より多くの耐性ウイルスに対して活性を示すことは理解できること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 1 において EBR 50 mg QD 投与時の有効性及び安全性が示されたことを踏まえ（7.1 参照）、パート 2 の用法・用量として EBR 50 mg QD を設定したことは受入れ可能である。

⁵⁶⁾ 海外第Ⅰ相試験（MK-8742-002 試験）において、EBR 10 及び 50 mg でともに短期間投与で HCV RNA 量の減少が認められたものの、10 mg と比較して 50 mg でより持続的に HCV RNA 量を抑制できることが示唆されたため、MK-5172-035 試験の用量として EBR 20 及び 50 mg が設定された。なお、海外第Ⅰ相試験（MK-8742-002 試験）の用量（5～100 mg）について、非臨床試験での EBR の抗 HCV 活性に関する検討等から、十分な活性が維持される C_{trough} は 3 nmol/L であり、EBR 6 mg が必要と推定されたが、EBR の非臨床試験における BA が低値を示したこと、変異ウイルスに対してはより高用量が必要と考えたことから 10 mg が設定され、用量反応関係を検討する目的でその他の用量が設定された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として2試験及び参考資料として11試験、計13試験（国内試験1試験及び海外試験12試験）の成績が提出された。主な臨床試験の概要は、表47のとおりである。

表47 主な臨床試験の概要

	相	試験番号	対象	主な目的	例数	用法・用量
評価資料						
国内	Ⅱ/Ⅲ	MK-5172-058	HCV genotype 1 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	399	パート1: GZR/EBR 50/50 mg 又は 100/50 mg QD を12週間投与 パート2: GZR/EBR 100/50 mg 又はプラセボ QD を12週間投与
海外	Ⅱ/Ⅲ	MK-5172-052	重度腎機能障害を伴う HCV genotype 1 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	237	盲検パート: GZR/EBR 100/50 mg 又はプラセボ QD を12週間投与 非盲検 (インテンシブ PK) パート: GZR/EBR 100/50 mg QD を12週間投与
参考資料						
海外	Ⅲ	MK-5172-060	HCV genotype 1、4、6 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (未治療)	薬物動態 有効性 安全性	421	GZR/EBR 配合錠 (100/50 mg) 又はプラセボ QD を12週間投与
	Ⅲ	MK-5172-068	HCV genotype 1、4、6 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (既治療)	薬物動態 有効性 安全性	420	GZR/EBR 配合錠 (100/50 mg) を単独又は RBV 併用 QD を12週間又は16週間投与

7.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: MK-5172-058 試験<2014年8月～継続中>) (データカットオフ: 2015年12月)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) は、GZR 50 mg 又は 100 mg と EBR 50 mg を12週間併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的としたパート1と、パート1で選択された用量のGZR と EBR 50 mg を12週間併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的としたパート2で構成された。

(パート1)

C型慢性肝炎患者 (genotype 1) (目標例数: 60例) を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内19施設で実施された。

用法・用量は、GZR/EBR 50/50 mg 又は 100/50 mg QD を12週間経口投与することと設定された (図3)。

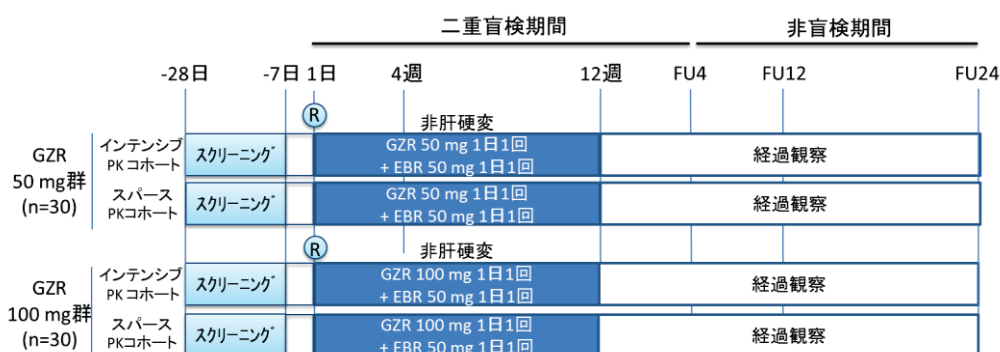


図3 試験デザイン (パート1)

無作為化された63例のうち、治験薬が少なくとも1回投与された62例 (GZR/EBR 50/50 mg 群31例、GZR/EBR 100/50 mg 群31例) がFASであり、安全性及び有効性解析対象集団であった。

GZR/EBR 50/50 mg 群及び 100/50 mg 群の SVR12 率⁵⁷⁾ [95%信頼区間] は、それぞれ 100 [88.8, 100] % (31/31 例) 及び 96.8 [83.3, 99.9] % (30/31 例) であった。

安全性について、投与期間及び投与後 4 週までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、GZR/EBR 50/50 mg 群 67.7% (21/31 例)、GZR/EBR 100/50 mg 群 74.2% (23/31 例) に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁵⁸⁾ は、GZR/EBR 50/50 mg 群 32.3% (10/31 例)、GZR/EBR 100/50 mg 群 29.0% (9/31 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は、表 48 のとおりであった。

表 48 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（パート 1、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	GZR/EBR 50/50 mg 群	GZR/EBR 100/50 mg 群	GZR/EBR 50/50 mg 群	GZR/EBR 100/50 mg 群
例数	31	31	31	31
全体	21 (67.7)	23 (74.2)	10 (32.3)	9 (29.0)
鼻咽頭炎	7 (22.6)	10 (32.3)	0	1 (3.2)
頭痛	4 (12.9)	3 (9.7)	4 (12.9)	3 (9.7)
発熱	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (3.2)	0
眼乾燥	2 (6.5)	0	0	0
上腹部痛	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0
下痢	2 (6.5)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
偶発的過量投与	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0

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、GZR/EBR 50/50 mg 群 1 例（急性冠動脈症候群 1 例）、GZR/EBR 100/50 mg 群 1 例 [血便排泄及び大腸ポリープ各 1 例（重複含む）] に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

（パート 2）

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁵⁹⁾ 患者（いずれも genotype 1）⁶⁰⁾（目標例数 270 例）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（C 型慢性肝炎患者のみ）及び非盲検非対照試験（C 型代償性肝硬変患者のみ）⁶¹⁾ が、国内 50 施設で実施された。

用法・用量は、C 型慢性肝炎に対しては、GZR/EBR 100/50 mg⁶²⁾ 又はプラセボ QD を、C 型代償性肝硬変に対しては GZR/EBR 100/50 mg 併用 QD を 12 週間経口投与することと設定された（図 4）。なお、プラセボの 12 週間経口投与が終了した被験者に対しては、4 週間の経過観察後に GZR/EBR 100/50 mg 併用 QD を 12 週間経口投与することと設定された。

⁵⁷⁾ 投与終了 12 週後に HCV RNA 量が検出下限未満であった被験者の割合。SVR12 率と投与終了 24 週後での SVR 率（SVR24 率）の一致性が報告されていること（Hepatology 2010; 51: 1122-6）から、SVR12 率が主要評価項目と設定された。

⁵⁸⁾ 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。

⁵⁹⁾ 以下のいずれかに該当する肝硬変患者が組入れられた（①と②の結果は③の結果よりも優先される）。ただし、腹水、胃食道静脈瘤出血、肝性脳症等、非代償性肝障害の徴候・症状の合併又は既往歴を有する患者は除外。また、肝硬変の場合、Child-Pugh B 又は C、若しくは Child-Pugh-Turcotte スコア 6 超の患者は除外。

① 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。

② スクリーニング検査において、以下の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果が 0 超。

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

③ 治験薬投与開始前 12 カ月以内に実施されたフィブロスキャンの結果が 12.5 kPa 超。

⁶⁰⁾ クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の被験者は除外。

⁶¹⁾ 非肝硬変患者では年齢と前治療反応性で層化された。

⁶²⁾ パート 1 で全ての患者が治験薬最終投与 4 週後に至った時点で盲検が解除され、安全性、忍容性及び有効性が評価され、パート 2 における GZR の用量として 100 mg が選択された。

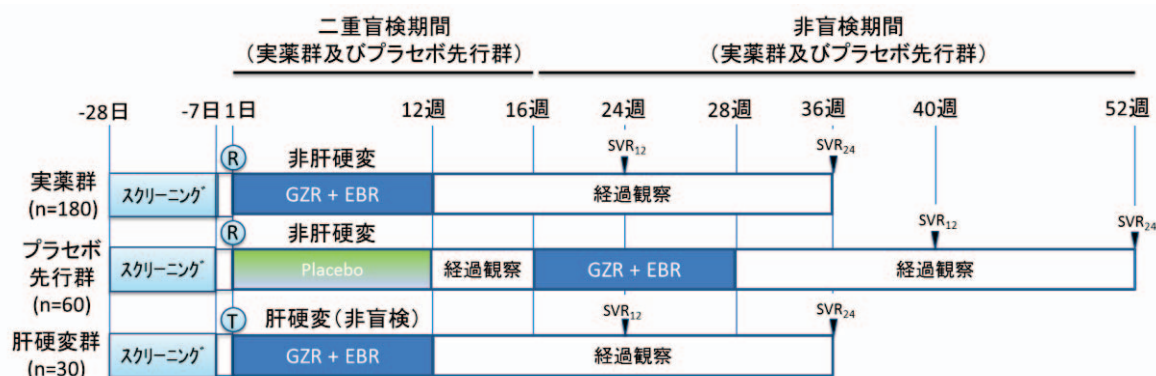


図 4 試験デザイン (パート 2)

無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回投与された C 型慢性肝炎患者 301 例〔未治療⁶³⁾ 198 例 (GZR/EBR 100/50 mg 群 149 例、プラセボ群 49 例)、IFN 製剤既治療⁶⁴⁾ 103 例 (GZR/EBR 100/50 mg 群 78 例、プラセボ群 25 例)〕が FAS であり、安全性及び有効性解析対象集団であった。なお、非盲検下で治験薬が投与された C 型代償性肝硬変患者 35 例 (未治療 20 例、IFN 製剤既治療 15 例) が FAS であり、安全性及び有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である、未治療の C 型慢性肝炎患者に対する GZR/EBR 100/50 mg 群の SVR12 率 [95% 信頼区間] は、96.6 [92.3, 98.9] % (144/149 例) であり、95% 信頼区間の下限値は事前に閾値として設定された SVR12 率 (75%⁶⁵⁾) を上回り、GZR/EBR 100/50 mg の有効性が示された。また、IFN 製剤既治療の C 型慢性肝炎患者に対する GZR/EBR 100/50 mg 群の SVR12 率 [95% 信頼区間] は、96.2 [89.2, 99.2] % (75/78 例) であり、未治療及び IFN 製剤既治療の C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 100/50 mg 群の SVR12 率 [95% 信頼区間] は、それぞれ 100 [83.2, 100] % (20/20 例) 及び 93.3 [68.1, 99.8] % (14/15 例) であった。なお、プラセボ投与終了後に非盲検下で GZR/EBR 100/50 mg が投与された未治療及び IFN 製剤既治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は、それぞれ 93.9% (46/49 例)、100% (24/24 例) であった。

安全性について、C 型慢性肝炎患者において、投与期間及び投与後 4 週までに有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、GZR/EBR 100/50 mg 群 64.8% (147/227 例)、プラセボ群 67.6% (50/74 例) に認められ、C 型代償性肝硬変患者 80.0% (28/35 例) に認められた。このうち副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、C 型慢性肝炎患者において GZR/EBR 100/50 mg 群 25.6% (58/227 例)、プラセボ群 18.9% (14/74 例) に認められ、C 型代償性肝硬変患者 37.1% (13/35 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5% 以上の有害事象及び副作用は、表 49 のとおりであった。

⁶³⁾ IFN 治療の適格、不適格を問わず、IFN 製剤を含む治療又は DAA による治療を一度も受けたことのない患者。

⁶⁴⁾ 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。

- ・不耐容例：IFN 製剤による治療中に IFN 製剤に対する不耐容が認められ投与が中止された患者。
- ・再燃例：IFN 製剤による治療において、投与終了時の HCV RNA 量が検出下限未満であったが、経過観察期に検出された患者 (再燃)。又は、投与中に HCV RNA 量が一旦検出下限未満となった後、投与中に検出された患者 (ブレイクスルー)。
- ・無効例：IFN 製剤による治療により、一度も HCV RNA 量が検出下限未満とならなかった患者。盲検期 12 週目までに HCV RNA が 2 log₁₀ IU/mL 以上の減少が認められた患者 (部分反応例) 及び盲検期 12 週目までに HCV RNA 量が 2 log₁₀ IU/mL 未満の減少が認められた患者 (無反応例) を含む。

⁶⁵⁾ 本試験計画時の標準治療である PegIFN/RBV 及び NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の 3 剤併用レジメンによる国内臨床試験成績の SVR24 率 73% (J Hepatol 2012; 56: 78-84) に基づき設定された。

表 49 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（パート 2、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	慢性肝炎		肝硬変	慢性肝炎		肝硬変
	GZR/EBR 100/50 mg 群	プラセボ群	GZR/EBR 100/50 mg 投与	GZR/EBR 100/50 mg 群	プラセボ群	GZR/EBR 100/50 mg 投与
例数	227	74	35	227	74	35
全体	147 (64.8)	50 (67.6)	28 (80.0)	58 (25.6)	14 (18.9)	13 (37.1)
鼻咽頭炎	34 (15.0)	12 (16.2)	5 (14.3)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
ALT 増加	13 (5.7)	1 (1.4)	5 (14.3)	12 (5.3)	1 (1.4)	5 (14.3)
AST 増加	11 (4.8)	2 (2.7)	5 (14.3)	9 (4.0)	2 (2.7)	5 (14.3)
下痢	11 (4.8)	2 (2.7)	3 (8.6)	2 (0.9)	1 (1.4)	3 (8.6)
頭痛	10 (4.4)	1 (1.4)	2 (5.7)	3 (1.3)	0	1 (2.9)
発疹	9 (4.0)	1 (1.4)	3 (8.6)	5 (2.2)	0	0
便秘	8 (3.5)	3 (4.1)	3 (8.6)	2 (0.9)	1 (1.4)	2 (5.7)
倦怠感	7 (3.1)	3 (4.1)	2 (5.7)	4 (1.8)	3 (4.1)	2 (5.7)
血中クレアチンホス ホスホキナーゼ増加	6 (2.6)	4 (5.4)	1 (2.9)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
貧血	1 (0.4)	0	2 (5.7)	1 (0.4)	0	1 (2.9)

例数 (%)

死亡は C 型慢性肝炎患者の GZR/EBR 100/50 mg 群の経過観察期に 1 例⁶⁶⁾認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、C 型慢性肝炎患者の GZR/EBR 100/50 mg 群 11 例〔白内障 2 例、心サルコイドーシス、出血性びらん性胃炎、鼠径ヘルニア、大腸ポリープ、ALT 増加、AST 増加、関節炎、肛門直腸の良性新生物、腎細胞癌、脳梗塞及び坐骨神経痛各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 1 例（肝細胞癌 1 例）に認められた。このうち、C 型慢性肝炎患者の GZR/EBR 100/50 mg 群の 2 例〔脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複含む）〕は治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は坐骨神経痛、脳梗塞が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、C 型慢性肝炎患者の GZR/EBR 100/50 mg 投与群 3 例〔心サルコイドーシス、脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複含む）〕及びプラセボ群 1 例（肝細胞癌）に認められ、C 型慢性肝炎患者の GZR/EBR 100/50 mg 群の 2 例〔脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複含む）〕は治験薬と因果関係ありと判断された。転帰は脳梗塞が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

なお、非盲検下で GZR/EBR 100/50 mg が投与された被験者のうち、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 65.8%（48/73 例）、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 26.0%（19/73 例）に認められた。発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は表 50 のとおりであった。

表 50 非盲検下で GZR/EBR 併用投与レジメンが投与された被験者において発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	73	73
全体	48 (65.8)	19 (26.0)
鼻咽頭炎	13 (17.8)	0
便秘	4 (5.5)	0
下痢	4 (5.5)	3 (4.1)
倦怠感	4 (5.5)	4 (5.5)

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 1 例（虚血性大腸炎 1 例）に認められたが治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は回復であった。

⁶⁶⁾ 77 歳女性。経過観察期 12 週の来院日に受診せず、投与終了後 77 日目に死亡していたことが判明した。死因は不明であったが、投与開始から経過観察期 4 週まで有害事象、臨床検査値異常及び心電図検査異常は認められなかった。

7.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：MK-5172-052 試験＜2014 年 3 月～継続中＞）（データカットオフ：2015 年 3 月）

重度腎機能障害⁶⁷⁾を伴う外国人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変⁶⁸⁾患者（いずれも genotype 1）（目標例数 220 例）を対象に、GZR/EBR 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、非盲検非対照試験（インテンシブ PK コホート）及びプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、カナダ、イスラエル等の海外 79 施設で実施された。

用法・用量は、インテンシブ PK コホートと GZR/EBR 100/50 mg 群では、GZR/EBR 100/50 mg QD を 12 週間経口投与することと設定され、プラセボ群ではプラセボ QD を 12 週間経口投与することと設定された（図 5）。なお、プラセボ群でプラセボの 12 週間経口投与が終了した被験者は、4 週間の経過観察後に GZR/EBR 100/50 mg QD を 12 週間経口投与することと設定された。

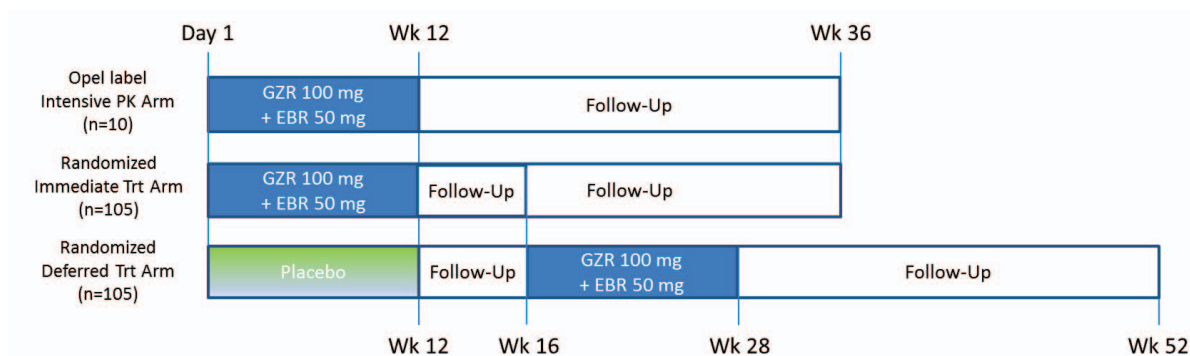


図 5 試験デザイン

インテンシブ PK コホートにおいて治験薬が投与された 11 例（未治療 10 例、IFN 製剤既治療 1 例）、GZR/EBR 100/50 mg 群及びプラセボ群において無作為化された 226 例のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 224 例〔未治療⁶³⁾ 179 例（GZR/EBR 100/50 mg 91 例、プラセボ群 88 例）、IFN 製剤既治療⁶⁹⁾ 45 例（GZR/EBR 100/50 mg 20 例、プラセボ群 25 例）〕が FAS であり、安全性解析対象集団であった。また、プラセボ群の患者及び HCV RNA 量が欠測であった患者⁷⁰⁾ 6 例を除外した 116 例が Modified full analysis set (mFAS) であり、有効性解析対象集団であった。

⁶⁷⁾ CKD ステージ 4（eGFR：15 mL/min/1.73 m²以上 30 mL/min/1.73 m²未満）又はステージ 5（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害を伴う、透析を受けていない患者又は少なくとも 3 カ月間透析を受けている患者（腎移植待機中及び腎移植不成功例で免疫抑制剤治療を受けていない患者を含む）。

⁶⁸⁾ 以下のいずれかに該当する肝硬変患者が組入れられた。ただし、腹水、胃食道静脈瘤出血、肝性脳症等、非代償性肝障害の徴候・症状の合併又は既往歴を有する患者は除外。

① 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。

② 治験薬投与開始前 12 カ月以内に実施されたフィブロスキャンの結果が 12.5 kPa 超。

③ スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.75 を超え、AST と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が 2 超。

⁶⁹⁾ 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。

・不耐容例：IFN 製剤による治療中に IFN 製剤に対する不耐容が認められ、投与が中止された患者。

・再燃例：IFN 製剤による治療において、投与終了時の HCV RNA 量が検出下限未満であったが、経過観察期に定量下限以上となった患者。

・部分反応例：IFN 製剤による治療により、投与開始後 12 週時点で 2 log₁₀ IU/mL 超の HCV RNA 量の減少が認められたが、投与終了時に定量下限未満とならなかった患者。

・無反応例：IFN 製剤による治療により、投与開始後 12 週時点で 2 log₁₀ IU/mL 未満、又は投与開始後 4 週時点で <1 log₁₀ IU/mL 未満の HCV RNA 量の減少しか認められなかった患者。

⁷⁰⁾ 以下の理由で HCV RNA 量が欠測値がある患者が除外された。

・治験薬との因果関係がない理由、又は肝疾患以外の理由で死亡した場合。

・治療への反応、肝疾患の進行、又は治験薬とは関連のない理由で試験を中止した場合。

主要評価項目である未治療又は IFN 製剤既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（インテンシブ PK コホート 11 例及び GZR/EBR 100/50 mg 群 105 例の合計）における、GZR/EBR 100/50 mg の SVR12 率⁷¹⁾ [95%信頼区間] は、99.1 [95.3, 100] % (115/116 例) であった。

投与期間及び投与後 14 日までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、インテンシブ PK コホート 81.8% (9/11 例)、GZR/EBR 100/50 mg 群 75.7% (84/111 例)、プラセボ群 84.1% (95/113 例) に認められた。このうち副作用は、インテンシブ PK コホート 36.4% (4/11 例)、GZR/EBR 100/50 mg 群 34.2% (38/111 例)、プラセボ群 34.5% (39/113 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用は、表 51 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	インテンシブ PK	GZR/EBR 100/50 mg 群	プラセボ群	インテンシブ PK	GZR/EBR 100/50 mg 群	プラセボ群
例数	11	111	113	11	111	113
全体	9 (81.8)	84 (75.7)	95 (84.1)	4 (36.4)	38 (34.2)	39 (34.5)
頭痛	4 (36.4)	19 (17.1)	19 (16.8)	1 (9.1)	13 (11.7)	6 (5.3)
不眠症	3 (27.3)	7 (6.3)	12 (10.6)	1 (9.1)	4 (3.6)	6 (5.3)
疲労	2 (18.2)	11 (9.9)	17 (15.0)	0	6 (5.4)	9 (8.0)
浮動性めまい	2 (18.2)	6 (5.4)	18 (15.9)	1 (9.1)	3 (2.7)	4 (3.5)
下痢	1 (9.1)	6 (5.4)	15 (13.3)	0	2 (1.8)	6 (5.3)
悪心	1 (9.1)	17 (15.3)	18 (15.9)	0	14 (12.6)	9 (8.0)

例数 (%)

死亡は GZR/EBR 100/50 mg 群 1 例（心停止）、プラセボ群で 4 例（死亡、出血性ショック、大動脈瘤及び肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与期間及び投与後 14 日までに重篤な有害事象は、GZR/EBR 100/50 mg 群 16 例 [肺炎及び高血圧各 2 例、心停止、心筋梗塞、下痢、膵炎、四肢膿瘍、虫垂炎、シトロバクター性敗血症、エンテロバクター性敗血症、骨髄炎、透析関連合併症、処置による疼痛、脱水、水分過負荷、椎間板突出、前立腺癌、失神寸前の状態、急性呼吸不全、胸水、四肢壊死及び高血圧クリーゼ各 1 例（重複含む）]、プラセボ群 19 例 [上部消化管出血及び大動脈瘤各 2 例、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、心筋症、心筋梗塞、胃炎、限局性腹腔内液貯留、死亡、血腫感染、感染性瘻孔、肺炎、動静脈瘻瘤、術後発熱、血中 ALP 増加、リパーゼ増加、水分過負荷、高血糖、高カリウム血症、筋炎、意識レベルの低下、浮動性めまい、頭痛、慢性心不全、胸水、高血圧、起立性低血圧及び末梢静脈疾患各 1 例（重複含む）] に認められた。このうち、プラセボ群 1 例（リパーゼ増加）が治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は、GZR/EBR 100/50 mg 群の死亡 1 例（心停止 1 例）及び四肢腫瘍 1 例、プラセボ群の死亡 4 例（死亡、出血性ショック、大動脈瘤及び肺炎各 1 例）、血中 ALP 増加及び頭痛各 1 例を除き、その他の事象は全て回復又は回復中であった⁷²⁾。

中止に至った有害事象は、プラセボ群の 5 例 [ALT 増加、AST 増加、急性心筋梗塞、腹痛、心房細動、心筋梗塞及びリパーゼ増加各 1 例（重複含む）] に認められ、急性心筋梗塞、心房細動及び心筋梗塞を除き、治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は、全て回復又は回復中であった。

⁷¹⁾ 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。

⁷²⁾ GZR/EBR 100/50 mg 群で観察期間 14 日以降にうつ血性心不全（重篤な副作用）が認められたが発現から約 4.5 カ月後に回復が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討より、GZR/EBR 併用投与レジメンの日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変（いずれも genotype 1）に対する有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験における耐性変異の有無と GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性との関連の検討について、情報は限定的であることから、製造販売後も投与開始前における耐性変異の有無と GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性との関連、GZR/EBR 併用投与レジメンにより SVR が得られなかった患者での耐性変異の発現状況等について、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提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.1.1 有効性について

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 1）に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 2 において、主要評価項目である未治療の C 型慢性肝炎患者における GZR/EBR 併用投与レジメン群の SVR12 率 [95%信頼区間] は、96.6 [92.3, 98.9] %（144/149 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に閾値として設定された SVR12 率（75%）を上回った（7.1 参照）。GZR/EBR 併用投与レジメン群の部分集団解析結果は表 52 のとおりであり、GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性が示された。また、パート 2 の未治療及び IFN 製剤既治療の C 型慢性肝炎患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR24 率は、それぞれ 96.6%（144/149 例）及び 96.2%（75/78 例）であり、SVR12 率と同様の結果であり、未治療及び IFN 製剤既治療の C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR24 率は、それぞれ 100%（20/20 例）及び 86.7%（13/15 例）であり、SVR12 率と同様であった。

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 1）に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性は期待できると考える。

表 52 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 2 における SVR12 率（FAS、部分集団解析）

背景因子		GZR/EBR 併用投与レジメン投与例	
		未治療（169 例）	既治療（93 例）
全体		164/169（97.0）	89/93（95.7）
genotype	1a	2/2（100）	3/3（100）
	1b	162/167（97.0）	86/90（95.6）
肝線維化の程度	C 型慢性肝炎	144/149（96.6）	75/78（96.2）
	C 型代償性肝硬変	20/20（100）	14/15（93.3）
年齢	65 歳未満	97/98（99.0）	41/41（100）
	65 歳以上	67/71（94.4）	48/52（92.3）
IFN 適格性	適格	141/145（97.2）	—
	不適格	23/24（95.8）	—
前治療に対する反応性	無効	—	31/33（93.9）
	再燃	—	46/46（100）
	IFN 不耐容	—	12/14（85.7）
HCV RNA 量	100,000 IU/mL 未満	4/4（100）	—
	100,000 IU/mL 以上	160/165（97.0）	89/93（95.7）
IL28B 遺伝子多型 rs12979860	CC	110/114（96.5）	38/39（97.4）
	Non CC	54/55（98.2）	51/54（94.4）

例数（%）、—：該当なし

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 2 において、未治療の C 型慢性肝炎患者における GZR/EBR 併用投与レジメン群の 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。これに加えて、IFN 製剤既治療の C 型慢性肝炎患者、並びに未治療及び IFN 製剤既治療の C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は、それぞれ 96.2%（75/78 例）、並びに 100%（20/20 例）及び 93.3%（14/15 例）であった。以上より、未治療及び IFN 製剤既治療の日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 ウイルス耐性変異について

申請者は、GZR/EBR 併用投与レジメンに対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが GZR/EBR 併用投与レジメン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/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）の耐性解析対象集団⁷³⁾において、確認された投与開始前の NS3 領域⁷⁴⁾ 及び NS5A 領域⁷⁵⁾ の各耐性変異の有無別の SVR12 率は表 53 のとおりであった。NS3 領域及び NS5A 領域の耐性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。

⁷³⁾ パート 1 の両群、並びにパート 2 の GZR/EBR 併用投与レジメン投与例及び代償性肝硬変患者のうち、SVR12 を達成した患者及び非奏効基準に合致した患者が耐性解析対象集団とされた。耐性解析対象集団には治療非奏効以外の理由で薬剤の投与を中止した患者は含まれない。なお、ウイルス遺伝子解析はポピュレーションシーケンス法で実施され、ウイルス全体の 25%以上を占める耐性ウイルスについて変異が同定された。

⁷⁴⁾ GZR の *in vitro* 試験（3.1.3 参照）及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（ソブリアードカプセル 100 mg 添付文書 第 7 版、バニヘップカプセル 150 mg 添付文書 第 5 版等）で感受性低下が認められた耐性変異である V36A/G/L/M/I、T54A/C/G/S、V55A/I、Y56H、Q80K/R、V107I、I22A/G/R、I132V、R155X、A156S/T/V/F/G、V158I、D168X、I/V170A/F/T/V、M175L の変異が解析対象とされた（X は該当するアミノ酸部位で検出されたすべての変異が評価対象とされたことを示す）。

⁷⁵⁾ EBR の *in vitro* 試験（3.4.2 参照）及び他の NS5A 阻害薬（ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版、ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版等）で感受性低下が認められた耐性変異である M28T/V/A/G、Q30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D 及び Y93C/H/N/S（genotype 1a 患者）、L28T/V/A、R30E/H/G/K/L/D、L31M/V/F、P58D 及び Y93C/H/N/S（genotype 1b 患者）の変異が解析対象とされた。

表 53 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）の投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異の有無別の SVR12 率

	変異	C 型慢性肝炎						C 型代償性肝硬変	
		パート 1				パート 2		パート 2	
		GZR/EBR 50/50 mg 群		GZR/EBR 100/50 mg 群		GZR/EBR 100/50 mg 群		GZR/EBR 100/50 mg 群	
		変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
NS3 領域									
genotype 1a	Q80K	—	—	—	—	100 (2/2)	100 (2/2)	—	100 (1/1)
genotype 1b	V36L	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (1/1)	97.7 (214/219)	—	97.1 (33/34)
	T54S	100 (2/2)	100 (29/29)	100 (2/2)	96.6 (28/29)	100 (8/8)	97.6 (207/212)	100 (1/1)	97.0 (32/33)
	V55A	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (1/1)	97.7 (214/219)	—	97.1 (33/34)
	Q80K	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (2/2)	97.7 (213/218)	—	97.1 (33/34)
	V107I	100 (1/1)	100 (30/30)	100 (1/1)	96.7 (29/30)	—	97.7 (215/220)	—	97.1 (33/34)
	S122A/G/T	100 (7/7)	100 (24/24)	100 (7/7)	95.8 (23/24)	100 (49/49)	97.1 (166/171)	100 (9/9)	96.0 (24/25)
	V158I	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (1/1)	97.7 (214/219)	—	97.1 (33/34)
	D168E	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (5/5)	97.7 (210/215)	—	97.1 (33/34)
	V170I/M/T	100 (1/1)	100 (30/30)	—	96.8 (30/31)	100 (8/8)	97.6 (207/212)	100 (2/2)	96.9 (31/32)
M175L	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (3/3)	97.7 (212/217)	—	97.1 (33/34)	
NS5A 領域									
genotype 1a	M28V	—	—	—	—	100 (1/1)	100 (3/3)	—	100 (1/1)
	Y93C	—	—	—	—	100 (1/1)	100 (3/3)	—	100 (1/1)
genotype 1b	R30H/Q	—	100 (31/31)	—	96.8 (30/31)	100 (2/2)	97.7 (213/218)	—	97.1 (33/34)
	L31I/M/V	100 (2/2)	100 (29/29)	100 (1/1)	96.7 (29/30)	85.7 (6/7)	98.1 (209/213)	100 (3/3)	96.8 (30/31)
	Y93H/C	100 (2/2)	100 (29/29)	80.0 (4/5)	100 (26/26)	93.1 (27/29)	98.4 (188/191)	100 (7/7)	96.3 (26/27)

% (例数) — : 該当なし

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、ウイルス学的治療不成功であった 7 例（全例再燃）において、NS3 領域の耐性変異が投与終了後に検出された患者は認められなかったが、NS5A 領域の耐性変異は投与終了後に 7 例全例で検出された（表 54）。特に、NS5A 領域の Y93H は 7 例全例で検出され、そのうち 4 例で L31M の変異も同時に検出された。投与終了後に新たな耐性変異が検出された患者は 7 例中 6 例であり、6 例全例で Y93H が検出された。投与開始前に Y93H が認められた患者 3 例と L31M が認められた患者 1 例は、投与終了後も同変異が検出された。したがって、これらの変異が GZR/EBR 併用投与レジメンのウイルス学的治療不成功に関与している可能性が示された。

表 54 ウイルス学的治療不成功であった被験者における NS3 及び NS5A 領域の耐性変異

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	感受性変化 ^{a)}		耐性変異	感受性変化 ^{a)}
C 型慢性肝炎	なし	なし	—	Y93Y/H	L31M, Y93H	7.0, 16.7
	なし	なし	—	なし	Y93H	16.7
	なし	なし	—	L31M	L31M, Y93H	7.0, 16.7
	なし	なし	—	Y93H	Y93H	16.7
	なし	なし	—	Y93H	L31M, Y93H	7.0, 16.7
	なし	なし	—	なし	L31M, Y93H	7.0, 16.7
C 型代償性肝硬変	なし	なし	—	なし	Y93H	16.7

a) 変異型に対する EC₅₀/野生型に対する EC₅₀

機構は、以下のように考える。

投与開始前において、NS3 領域及び NS5A 領域の耐性変異が検出された被験者と、検出されなかった被験者で GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率に明らかな差異は認められていない。また、GZR/EBR 併用投与レジメンのウイルス学的治療不成功例において、NS3 領域の耐性変異は認められず、NS5A 領域において、投与開始後に新たに L31 位及び Y93 位の変異が検出されており、これらの変異がウイルス学的治療不成功に関与することを確認した。なお、臨床試験成績では耐性変異と GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性との関連について得られている情報は限定的であることから、GZR/EBR 併用投与レジメン開始前における耐性変異、GZR/EBR 併用投与レジメン投与により SVR が得られなかった患者における耐性変異等については、製造販売後も公表論文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提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2 安全性について

機構は、GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性について、以下の検討を行った結果、日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性は、許容可能と判断した。

ただし、高齢患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの国内投与経験は限定的であることから、製造販売後にも引き続きこれらの患者に関する情報を収集すべきと考える。また、国内外臨床試験において、ALT/AST 増加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。

7.R.2.1 GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性の概要について

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 GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）における安全性の概要は、表 55 のとおりであった。

表 55 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 における安全性の概要（FAS、投与期間及び投与後 4 週まで）

	C 型慢性肝炎		C 型代償性肝硬変
	GZR/EBR 100/50 mg	プラセボ	GZR/EBR 100/50 mg
例数	227	74	35
全有害事象	147 (64.8)	50 (67.6)	28 (80.0)
重度の有害事象 ^{a)}	5 (2.2)	1 (1.4)	1 (2.9)
重篤な有害事象	11 (4.8)	1 (1.4)	0
死亡	0 ^{b)}	0	0
中止に至った有害事象	3 (1.3)	1 (1.4)	0

例数 (%)

a) 軽度：徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの、重度：仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたものの 3 段階で評価。

b) 経過観察期に 1 例死亡が認められた（詳細は 7.1 参照）。

重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係ありと判断された事象は、C 型慢性肝炎患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメン群の 2 例〔脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複含む）〕であり、

転帰は脳梗塞が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。重篤な有害事象以外で重度と判断された有害事象は回転性めまい 1 例であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象の発現割合は GZR/EBR 併用投与レジメン群とプラセボ群で同程度であり、このうち、GZR/EBR 併用投与レジメン群 2 例〔脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複含む）〕は治験薬と因果関係ありと判断され、転帰は脳梗塞が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。なお、C 型慢性肝炎患者でプラセボ群と比較して GZR/EBR 併用投与レジメン群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は ALT 増加〔本併用群 5.7%（13/227 例）及びプラセボ群 1.4%（1/74 例）〕であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）における GZR/EBR 併用投与レジメンの重篤な有害事象等の発現状況を踏まえると、ウイルス性肝疾患に対する知識と経験を有する医師の管理下での使用においては、GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性は許容可能である。ただし、ALT 増加及び AST 増加を含む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。また、C 型代償性肝硬変患者における安全性については、7.R.4.2 項にも記載する。

7.R.2.2 肝機能障害について

申請者は、GZR/EBR 併用投与レジメンによる肝機能関連の有害事象の発現状況及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2（C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者）及び海外併合解析⁷⁶⁾における、ALT/AST 増加の概要は表 56 のとおりであった。他の肝機能関連事象（血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加及びプロトロンビン時間延長）について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 の GZR/EBR 併用投与レジメン群では、血中乳酸脱水素酵素増加及びプロトロンビン時間延長各 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加各 1 例、プラセボ群では血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、海外併合解析の GZR/EBR 併用投与レジメン群では血中アルカリホスファターゼ増加及びプロトロンビン時間延長各 1 例に認められたが、重度の有害事象、重篤な有害事象、死亡又は中止に至った有害事象は認められなかった。

表 56 国内外臨床試験で認められた ALT/AST 増加の概要

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）				海外併合解析	
	GZR/EBR 100/50 mg		プラセボ		GZR/EBR 100/50 mg	
	ALT 増加	AST 増加	ALT 増加	AST 増加	ALT 増加	AST 増加
例数	262	262	74	74	1033	1033
全有害事象	18 (6.9)	16 (6.1)	1 (1.4)	2 (2.7)	15 (1.5)	9 (0.9)
重度の有害事象 ^{a)}	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	6 (0.6)	3 (0.3)
重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

例数 (%)

a) 軽度：徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの、重度：仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたものの、の 3 段階で評価。

開発当初、GZR（100 mg、200 mg、400 mg 又は 800 mg）と PegIFN 及び RBV を QD 12 週間投与した海外第Ⅱ相試験（MK-5172-003 試験）において、GZR 200 mg、400 mg 又は 800 mg を投与した患者で、

⁷⁶⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験パート 1）、海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048 及び MI-5172-059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MK-5172-060、MK-5172-061 及び MK-5172-068 試験）の併合データ。

ベースラインの ALT が基準範囲内であった又は投与開始前に ALT が増加したが、その後 HCV RNA 量の低下に伴い ALT が基準範囲内に戻った患者に、基準値上限を超える ALT/AST の増加が認められた。これらの増加は以下のような特徴を示した。

- ・ほとんどが投与 8 週時に発現し、投与を継続又は中止すると回復した。
- ・他の肝機能検査値（総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、INR 及びアルブミン）に異常変動はほとんど認められなかった。

同試験結果から、ALT/AST 増加は、GZR に関連する安全性シグナルの可能性が示され、その後の試験では、ALT/AST 増加の発現状況を詳細に検討した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）及び海外併合解析⁷⁶⁾の GZR/EBR 併用投与レジメン群（C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者）における ALT/AST 増加の発現時期別の発現割合は表 57 のとおりであった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、海外併合解析に比べて ALT/AST 増加の発現割合が高い傾向を示しており、GZR の曝露量が外国人より日本人で高いことが要因と考えられた。

表 57 肝機能関連の有害事象の概要
 [国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）（パート 2、盲検期＜経過観察期 4 週まで＞）、海外併合解析]

	発現時期							
	4 週時未満		4 週時以降 8 週時未満		8 週時以降 12 週時未満		12 週時以降	
	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)}	海外併合解析 ^{b)}	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)}	海外併合解析 ^{b)}	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)}	海外併合解析 ^{b)}	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)}	海外併合解析 ^{b)}
例数	262	1,033	262	1,030	260	1,027	259	990
ALT 増加	0	2 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.3)	7 (2.7)	7 (0.7)	9 (3.5)	3 (0.3)
AST 増加	0	0	3 (1.1)	3 (0.3)	6 (2.3)	5 (0.5)	7 (2.7)	1 (0.1)

例数 (%)

a) パート 2、盲検期及び経過観察期 4 週、b) 盲検期及び経過観察期 14 日

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 において、グレード 3（基準値上限の 5 倍超）以上の ALT/AST 増加は、GZR/EBR 併用投与レジメン群（C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者）のみで認められ、グレード 3 以上の ALT/AST 増加が最初に発現した時期について、投与開始後 7～8 週（投与開始 50 日目）に認められた 1 例を除き、すべて投与後 8 週以降 12 週未満に認められた。グレード 3 以上の ALT/AST 増加は、いずれも一過性かつ可逆的であり、関連する他の肝機能に関する臨床検査値（総ビリルビン、INR 値、好酸球数）の明らかな変動を伴うことはなく、6 例中 5 例は治験薬を中止することなく回復し、1 例は投与中止後に回復した。また、ALT/AST 増加について、重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は 1 例のみであり、投与後 7～8 週（投与後 50 日目）に確認された。

これまでの臨床開発において、ALT/AST 増加は、GZR に関連する安全性シグナルとして特定されているが（6.2.6.3 参照）、グレード 3 以上の ALT/AST 増加は投与後 8 週以降に発現する傾向であった。また、グレード 3 以上の ALT/AST 増加は、投与継続中又は投与中止後に回復し、可逆的であり、肝機能障害に関連する他の臨床検査値異常や臨床症状を併発することは稀と考える。そのため、頻回の肝機能検査は必要ではないが、投与後 8 週時に検査を実施することは、リスクを監視し、必要に応じ投与中止の判断を行う上で意義が大きいと考える。したがって、添付文書において、投与開始前、投与後 8 週時、その他必要に応じ肝機能検査を実施すること、及び必要に応じ GZR/EBR 併用投与レジメンの中止を考慮することにより、慎重に監視していくことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、ALT/AST 増加が GZR/EBR 併用投与レジメン投与中に発現しているものの、グレード 3 以上の有害事象はいずれの事象も一過性かつ可逆的であり、転帰

は回復であったこと、他の肝機能に関する臨床検査値（総ビリルビン、INR 値、好酸球数）の明らかな変動を伴わないことを確認した。しかしながら、グレード 3 以上の ALT/AST 増加は投与後 8 週以降に認められているものの、重症度にかかわらず ALT/AST 増加では、投与後 8 週以前にも認められている。したがって、投与 8 週時に限らず、肝機能障害の発現と定期的な肝機能検査の実施、及び患者の状態を踏まえた本併用投与レジメンの中止等の適切な処置に関して注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後も ALT/AST 増加を含めた肝機能障害の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3 高齢者の安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における、非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）の安全性の概要は表 58 のとおりであった。

表 58 65 歳未満及び 65 歳以上の患者における安全性の概要（パート 2）

	GZR/EBR 100/50 mg 投与例		プラセボ	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
例数	139	123	40	34
全有害事象	92 (66.2)	83 (67.5)	30 (75.0)	20 (58.8)
重度の有害事象 ^{a)}	3 (2.2)	3 (2.4)	0	1 (2.9)
重篤な有害事象	3 (2.2)	8 (6.5)	0	1 (2.9)
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (2.9)

例数 (%)

a) 軽度：徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの、重度：仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたものの、の 3 段階で評価。

GZR/EBR 併用投与レジメンの有害事象の発現割合は、65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。一方、プラセボ群の有害事象の発現割合は、65 歳以上と比較して、65 歳未満で高かった。また、GZR/EBR 併用投与レジメンによる重篤な有害事象の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上でわずかに高かったが、2 例以上に認められた重篤な有害事象は白内障のみであり、特定の傾向は認められなかった。以上より、GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性プロファイルについて、年齢による明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

高齢者における GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性プロファイルについて、非高齢者と明らかな差異は認められていないことを確認した。しかしながら、一般的に高齢患者においては生理機能の低下等の理由により、有害事象が発現する可能性は否定できないことから、製造販売後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である。

7.R.3 重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する使用について

7.R.3.1 有効性について

申請者は、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における有効性について、以下のように説明している。

重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052 試験）における、投与前 eGFR 別及び投与前の血液透析の有無別の有効性の概要は表 59 のとおりであった。投与前 eGFR 別及び投与前の血液透析の有無別で GZR/EBR 併用

投与レジメンの有効性に差異は認められず、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性が確認された。

表 59 各被験者集団における GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率 (mFAS、MK-5172-052 試験)

		例数	SVR12 率 [95%信頼区間]
全体		116	99.1 [95.3, 100] % (115/116 例)
投与前 eGFR	15~30 mL/min/1.73 m ²	22	100 [84.6, 100] % (22/22 例)
	< 15 mL/min/1.73 m ²	94	98.9 [94.2, 100.0] % (93/94 例)
投与前の血液透析	あり	87	98.9 [93.8, 100.0] % (86/87 例)
	なし	29	100 [88.1, 100] % (29/29 例)

機構は、以下のように考える。

海外第 II/III 相試験 (MK-5172-052 試験) 成績より、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1) に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性は期待できる。ただし、重度腎機能障害を伴う日本人 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対して、GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験はないことから、製造販売後において、同患者に対する有効性について情報を収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.2 安全性について

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

重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (MK-5172-052 試験) では、GZR/EBR 併用投与レジメン群とプラセボ群で、有害事象 [それぞれ 75.7% (84/111 例) 及び 84.1% (95/113 例)]、副作用 [それぞれ 34.2% (38/111 例) 及び 34.5% (39/113 例)]、重篤な有害事象 [それぞれ 14.4% (16/111 例) 及び 16.8% (19/113 例)] の発現割合は同程度であった。

死亡は、GZR/EBR 100/50 mg 群 1 例 (心停止)、プラセボ群で 4 例 (死亡、出血性ショック、大動脈瘤及び肺炎各 1 例) に認められたが、GZR/EBR 100/50 mg 群の 1 例は潜在的な心血管疾患によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。GZR/EBR 併用投与レジメン群では、治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

海外第 II/III 相試験 (MK-5172-052 試験) のインテンシブ PK コホート及び GZR/EBR 100/50 mg 群のうち、透析を受けていない被験者の eGFR の推移は表 60 のとおりであり、GZR/EBR 併用投与レジメン投与による腎機能への影響は認められなかった。

表 60 インテンシブ PK コホート及び GZR/EBR 100/50 mg 群のうち、透析を受けていない被験者の eGFR の推移
[海外第 II/III 相試験 (MK-5172-052 試験) (盲検期及び経過観察期 4 週目まで)]

	投与前	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 8 週時	投与 10 週時	投与 12 週時	投与終了 4 週後
例数	27	27	28	29	30	29	30	30	29
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	18.9 ± 7.9	18.9 ± 8.0	19.6 ± 7.9	18.3 ± 7.3	18.2 ± 8.0	19.1 ± 8.4	18.2 ± 7.9	18.2 ± 8.0	18.6 ± 7.4
ベースラインからの変化量 (mL/min/1.73 m ²)	—	0 ± 1.9	-0.0 ± 3.4	-0.9 ± 2.6	-0.9 ± 5.4	-0.0 ± 4.9	-0.9 ± 4.8	-1.0 ± 4.6	-0.9 ± 4.8

平均値 ± 標準偏差

また、海外第 II/III 相試験 (MK-5172-052 試験) のインテンシブ PK コホート及び GZR/EBR 100/50 mg 群において (透析実施の有無を問わず)、GZR/EBR 併用投与レジメン投与前後の血清クレアチニン上昇

のグレード分類は表 61 のとおりであり、GZR/EBR 併用投与レジメン投与によるグレード分類への明らかな影響は認められなかった。

表 61 インテンシブ PK コホート及び GZR/EBR 100/50 mg 群における、GZR/EBR 併用投与レジメン投与前後の血清クレアチニン上昇のグレード分類 [海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-052 試験) (盲検期及び経過観察期 14 日目まで)]

投与前のグレード分類 a)		血清クレアチニンが最高値を示したときのグレード分類 (盲検期 及び経過観察期 14 日目まで)				
		グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
グレード 0	1	1 (0.8)	0	0	0	0
グレード 1	1	0	0	1 (0.8)	0	0
グレード 2	4	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0
グレード 3	25	0	0	0	21 (17.2)	4 (3.3)
グレード 4	91	0	0	0	0	91 (74.6)
合計	122	1 (0.8)	0	3 (2.5)	23 (18.9)	95 (77.9)

例数 (%)

a) グレード 0 : 基準値上限の 1.1 倍未満、グレード 1 : 基準値上限の 1.1~1.3 倍、グレード 2 : 基準値上限の 1.4~1.8 倍、グレード 3 : 基準値上限の 1.9~3.4 倍、グレード 4 : 基準値上限の 3.5 倍以上

以上より、腎機能障害を伴う HCV 感染患者に GZR 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 12 週間投与した際の忍容性は良好であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における安全性は許容可能である。ただし、重度腎機能障害を伴う日本人の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対して、GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験はないことから、製造販売後において、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性について、情報を収集し、得られた知見は、速やかに医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、以下の検討及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) の結果より、GZR/EBR 併用投与レジメンの genotype 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する有効性は期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考えること (7.R.1 及び 7.R.2 参照) を踏まえ、GZR/EBR 併用投与レジメンの効能・効果を申請どおり「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.1 genotype について

申請者は、genotype 1 の subtype 別の GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) において、パート 2 の未治療又は既治療の C 型慢性肝炎患者における GZR/EBR 併用投与レジメン投与時の SVR12 率は、genotype 1a で 100% (4/4 例)、genotype 1b 患者で 96.4% (215/223 例) であった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) における genotype 1a 患者のデータは限定的であるものの、海外臨床試験の RBV 非併用時の併合解析において、GZR/EBR 投与

時の SVR12 率は、genotype 1a の C 型慢性肝炎患者で 92.9% (379/408 例)、genotype 1a の C 型代償性肝硬変患者で 93.7% (104/111 例) であった。以上より、genotype 1 の subtype 間で GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性に大きな差異ないと考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、genotype 1a 及び 1b の患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性は期待できると考える。

7.R.4.2 C 型代償性肝硬変患者への投与について

申請者は、C 型代償性肝硬変患者における GZR/EBR 併用投与レジメン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 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) における、未治療及び IFN 製剤既治療の C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率は、それぞれ 100% (20/20 例) 及び 93.3% (14/15 例) であった。また、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者における GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性の概要は表 62 のとおりであった。

表 62 国内第 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) パート 2 の安全性の概要 (安全性解析対象集団、盲検期及び投与終了後 4 週目まで)

	C 型慢性肝炎 GZR/EBR 100/50 mg	C 型代償性肝硬変 GZR/EBR 100/50 mg
例数	227	35
全有害事象	147 (64.8)	28 (80.0)
重度の有害事象	5 (2.2)	1 (2.9)
重篤な有害事象	11 (4.8)	0
死亡	0	0
中止に至った有害事象 例数 (%)	3 (1.3)	0

C 型代償性肝硬変患者において、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、肝硬変の有無による安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第 II/III 相試験 (MK-5172-058 試験) 成績より、未治療及び IFN 製剤既治療の C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性は期待できる。安全性について、C 型慢性肝炎と比べて安全性プロファイルの明らかな差異は認められていないことから、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って、肝機能障害等の有害事象の観察、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、C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性は許容可能である。また、中等度及び重度の肝機能障害を伴う C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者への GZR の投与を禁忌に設定するとの申請者の説明 (6.2.3.1.1 参照) については受入れ可能と考える。

ただし、日本人の C 型代償性肝硬変患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメン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、C 型代償性肝硬変患者における安全性及び有効性に関する情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.4.3 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬既治療患者への投与について

申請者は、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬による前治療で SVR を達成しなかった C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1) に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性について、以下のように説明している。

7.R.4.3.1 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬既治療患者への投与について

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬既治療例に対しては、PegIFN/RBV 及び NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の併用投与歴を有する患者を対象とした海外臨床試験成績が得られている。PegIFN/RBV 及び NS3/4A プロテアーゼ阻害薬併用投与歴を有する既治療患者を対象に、GZR/EBR 及び RBV を併用投与した海外第Ⅱ相試験（MK-5172-048 試験、CTD 5.3.5.2-6）では、投与開始前に NS3 領域の耐性変異⁷⁴⁾ が検出されなかった患者の SVR12 率は 100%（44/44 例）、検出された患者の SVR12 率は 91.1%（31/34 例）であり、非奏効となった 3 例中 2 例で投与開始前に NS5A 領域の耐性変異が検出された。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 1 及び 2 において、投与開始前に NS3 領域の耐性変異が検出された患者に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率は 100%（92/92 例）、NS3 領域の耐性変異が検出されなかった患者では 96.5%（191/198 例）であり、投与開始前の NS3 領域の耐性変異の有無は GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性に対する影響は認められなかった。

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬既治療例に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験がないため、有効性は不明であり、臨床効果に関して十分なエビデンスがないことから本剤の使用を推奨することは困難と考える。ただし、*in vitro* 抗ウイルス活性のデータに基づき、NS3/4A 阻害薬既治療患者の耐性変異の存在を考慮した上で、GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性や併用薬による使用制限が少ないといった観点から、治療選択肢として検討することは可能と考える。

7.R.4.3.2 NS5A 阻害薬既治療患者への投与について

NS5A 阻害薬既治療例に対して GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験がないため、有効性は不明であり、臨床効果に関して十分なエビデンスがないことから推奨することは困難と考える。ただし、*in vitro* 抗ウイルス活性のデータに基づき、NS5A 阻害薬既治療患者の耐性変異の存在を考慮した上で、GZR/EBR 併用投与レジメンの安全性や併用薬による使用制限が少ないといった観点から、治療選択肢として検討することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の併用療法が無効であった患者に対しては、国内外臨床試験において GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験がなく、GZR/EBR 併用投与レジメンの使用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 プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の治療歴がある患者に対して、GZR/EBR 併用投与レジメンの使用は許容可能と考える。

- 種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬における耐性プロファイルは必ずしも同一ではなく、非臨床試験では、他剤が耐性となる NS3 領域及び NS5A 領域の変異のうち、GZR 及び EBR が抗 HCV 活性を示す変異が認められたこと（3.1.3.3 及び 3.4.2.3 参照）。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）においては、投与開始前に NS3 領域又は NS5A 領域に耐性変異を有する患者に対して、GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性が認められたこと

以上より、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の治療歴のある患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に知識及び経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、GZR/EBR 併用投与レジメンの使用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 GZR/EBR 併用投与レジメンの耐性変異に関する情報を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 プロテアーゼ阻害薬及び NS5A 阻害薬の前治療歴を有する患者に対して GZR/EBR 併用投与レジメンが使用された際には、耐性変異、GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性及び安全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提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

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

<GZR の用法・用量>

通常、成人にはグラゾプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

<EBR の用法・用量>

通常、成人にはエルバスビルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はグラゾプレビルと併用し、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。

GZR 及び EBR の用法・用量並びに投与期間について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

NS3/4A プロテアーゼと NS5A の機能をそれぞれ阻害する GZR と EBR の併用は、非臨床薬理試験において、各成分の単独添加時よりも高い抗 HCV 活性を示し（3.1.4 参照）、それぞれの薬剤耐性に対する補完効果が示されている（3.1.3.3 及び 3.4.2.3 参照）。臨床試験では、GZR と EBR の併用により、有効性が確認され、良好な安全性が確認されたことから、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に対して、両剤を併用投与することの意義はあると考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 における GZR の用法・用量については、パート 1 における中間データに基づいて、設定することを事前に計画した。パート 1 における中間データについては、全ての患者が治験薬最終投与 4 週後に至った時点で盲検を解除し、安全性、忍容性及び有効性を評価した結果、安全性及び忍容性は、GZR 50 mg 及び GZR 100 mg 群のいずれの群においても特段の懸念は認められず、両群間に大きな差は認められなかった。また、SVR4 率は 50 及び 100 mg 投与群において差異は認められず、投与後 2 週間で HCV RNA 量が定量下限未満になった被験者の割合は、100 mg 投与群で約 70%、50 mg 投与群で約 60%であったこと、また、一般的に抗ウイルス剤による治療では薬剤耐性ウイルスの発現抑制の観点から最大耐量を設定することから、パート 2 においては GZR 100 mg QD を選択した。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）パート 2 における EBR の用法・用量については、海外臨床試験成績及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）のパート 1 の成績を踏まえ、EBR 50 mg の QD 併用投与と設定した（6.R.3 参照）。

投与期間について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）の計画当時に得られていた海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035 試験）パート B（GZR/EBR の 2 剤併用レジメン、又は GZR/EBR/RBV の 3 剤併用レジ

メンの 8、12 又は 18 週間投与) の速報データにおいて、GZR/EBR の 2 剤併用レジメンを QD 12 週間併用投与した際の genotype 1b の C 型慢性肝炎患者における SVR8 率は 100%であり、genotype 1a の C 型慢性肝炎患者では 90%超であった。一方、8 週間投与では genotype 1a の C 型慢性肝炎患者における SVR8 率が約 80%であったこと、12 週間投与レジメンと 18 週間投与レジメンとの SVR8 率は同様であったこと等から、投与期間を 12 週間と設定した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-5172-058 試験) パート 2 において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1) に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性と良好な忍容性が示されたことから、GZR 及び EBR の申請用法・用量を GZR 100 mg 及び EBR 50 mg を QD 12 週間併用投与することと設定した。

機構は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1) に対する GZR 及び EBR の用法・用量について、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.6 臨床的位置付けについて

申請者は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者 (いずれも genotype 1) に対する GZR/EBR 併用投与レジメンの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦における C 型慢性肝炎又は肝硬変患者 (genotype 1) に対する治療薬として、IFN 製剤、RBV、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬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 阻害薬であるダクラタスビル塩酸塩、NS5B ポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルの各単剤、並びにソホスブビルと NS5A 阻害薬であるレジパスビル アセトン付加物の配合剤、及び NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるパリタプレビル水和物、NS5A 阻害薬であるオムビタスビル水和物と CYP3A 阻害作用を有するリトナビルの配合剤が承認されている。これらのうち、GZR/EBR 併用投与レジメンと同様に、IFN 製剤と併用しない治療法では、薬剤耐性変異による非奏効や肝機能障害等の副作用 (スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版) 等の課題がある。また、日本では欧米と比較して C 型慢性肝炎又は肝硬変患者の高齢化が進行しており (日消誌 2008; 105: 191-8)、一般的に高齢者では生理機能の低下や合併症を伴うことが多いことも踏まえると、より有効性及び安全性の高い治療薬が必要である。特に、重度腎機能障害を伴う HCV 感染患者の治療について、国内診療ガイドライン (C 型肝炎治療ガイドライン 第 5 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編; 2016) で genotype 1 の患者に対して、第一選択として推奨されているソホスブビル/レジパスビル配合剤は重度腎機能障害者に対して禁忌である (ハーボニー配合錠添付文書 第 2 版)。ダクラタスビル/アスナプレビル併用投与レジメンについて、血液透析を実施している日本人患者を対象とした最近の 2 つの報告 (J Gastroenterol 2016; 51: 733-40、J Gastroenterol 2016; 51: 741-7) では、SVR12 率は、それぞれ 95.5% (20/21 例) 及び 100% (28/28 例) であり、安全性に問題は認められなかった。この結果から、血液透析を実施している genotype 1 の患者に対する第一選択薬としてダクラタスビル/アスナプレビル併用投与レジメンが推奨されている。しかしながら、同レジメンは NS5A 領域の Y93 位に変異を有する患者では SVR12 率が低下すること (スンベプラカプセル 100 mg 添付文書 第 10 版、ダクルインザ錠 60 mg 添付文書 第 10 版)、投与期間が 24 週間と比較的長期であること等が課題である。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠は、国内第Ⅲ相試験では中等度以上の腎機能障害を伴う

患者は除外されていたこと、及び透析患者で比較的良好に使用されているカルシウム拮抗剤等の薬剤が併用禁忌や併用注意とされていることから、使用に際して課題がある。

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、GZR/EBR 100/50 mg QD 12 週間投与は、投与開始前に NS3 領域及び NS5A 領域に耐性変異を持つ HCV の有無にかかわらず高い SVR12 率を示した（7.R.1 参照）。安全性について、有害事象による中止割合は低く、良好な安全性プロファイルを示した（7.R.2 参照）。また、海外臨床試験の成績では、重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎患者（7.R.3 参照）及び HIV/HCV 重複感染患者⁷⁷⁾ に対する高い有効性と良好な忍容性が認められた。なお、透析患者を含む重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝疾患患者に対する治療選択肢として、米国診療ガイドライン（HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C）⁷⁸⁾ において、GZR/EBR 投与が推奨されている。

以上より、GZR/EBR 併用投与レジメンは、腎機能障害の有無にかかわらず、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験では、実薬が対照として設定されていないことから、既存療法との厳密な比較は困難であるものの、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、肝機能障害等の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、重度腎機能障害の合併例も含め、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 GZR/EBR 併用投与レジメンは新たな選択肢の一つとなり得る。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、GZR 及び EBR 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
- 調査例数：1,000 例
未知の副作用について、一定の精度で評価することが可能な目標例数として、1,000 例と設定する。また、本使用成績調査に登録される患者全体のうち、約 200 例の C 型代償性肝硬変患者の収集が可能。
- 観察期間：36 週間（投与期間 12 週間及び経過観察期間 24 週間）
- 実施期間：3 年間（登録期間は 2 年間）

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。

- 高齢患者、C 型代償性肝硬変患者及び重度腎機能障害（透析を含む）を伴う患者に対する安全

⁷⁷⁾ HIV 重複感染している未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1、4 及び 6）を対象に、GZR/EBR 配合錠（100/50 mg）QD を 12 週間投与した海外第Ⅲ相試験（MK-5172-061 試験）。同試験の SVR12 率は 95.0%（207/218 例）であり、genotype 1a の患者で 94.4%（136/144 例）、genotype 1b の患者で 95.5%（42/44 例）であった。

⁷⁸⁾ <http://www.hevguidelines.org/printpdf/159> <2016 年 6 月>

性及び有効性について

- 肝機能障害の発現状況について
- 治療開始前及び治療無効時の耐性変異と有効性との関連について
- NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の治療歴のある患者に対して GZR/EBR 併用投与レジメン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。

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

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、GZR/EBR 併用投与レジメンの C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（いずれも genotype 1）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 26 日

申請品目

〔販 売 名〕	① グラジナ錠 50 mg ② エレルサ錠 50 mg
〔一 般 名〕	① グラゾプレビル水和物 ② エルバスビル
〔申 請 者〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 3 月 11 日

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断（「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 重度腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する使用について」、「7.R.5 用法及び用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門協議において、有効性に関する機構の判断（「7.R.1 有効性について」）は支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ダクラタスビル/アスナプレビル併用投与レジメンにおいて、投与開始前に NS5A の R30H/Q 変異は検出されていないものの、治療不成功例の一部で、投与後に R30H/Q とともに Y93H、L31M/V 又は Q54H の多重変異が確認され、ダクラタスビル/アスナプレビル併用投与レジメンに対して高度耐性を示すことが明らかにされている。投与開始前に多重変異が認められた患者におけるグラゾプレビル/エルバスビル（以下、「GZR/EBR」）併用投与レジメンの有効性の成績を確認する必要があると考える。
- 海外臨床試験の RBV 非併用時の併合解析において、投与開始前に NS5A 領域の 28、30、31 又は 93 位の耐性変異を有する genotype 1a の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率は 70.0% (39/56 例) であり、耐性変異が認められなかった genotype 1a の C 型慢性肝炎患者の SVR12 率 98.0% (441/450 例) と比較すると低値を示している。本邦における genotype 1a の C 型慢性肝炎患者は、genotype 1 の C 型慢性肝炎患者のうちの 1～3%と報告されており (J Med Virol 2012; 84: 438-44)、米国等と比較すると患者数は少数であり、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異を有する患者はさらに少数になると思われる。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における genotype 1a の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者の GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率は 100%であるものの、5 例と非常に限られたデータであり、海外試験の genotype

1a の C 型慢性肝炎患者における投与開始前の NS5A 領域耐性変異の有無別の試験成績について、医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、投与開始前に多重変異を有する患者における GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性について申請者に説明を求め、以下の試験成績を確認した。また、海外試験において、投与前に NS5A 領域の耐性変異が検出された genotype 1a の C 型慢性肝炎患者では、耐性変異が認められない患者と比較して、GZR/EBR 併用投与レジメンの SVR12 率の低下が認められていることについて、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）において、GZR/EBR 併用投与レジメンが投与されたパート 1 及びパート 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の患者 293 例のうち、投与前に多重変異を有する患者は 29 例（C 型代償性肝硬変の患者 5 例含む）であった。これらの 29 例はいずれも genotype 1b の患者であり、SVR12 率は 100%（29/29 例）であった。一方、耐性変異が認められなかった患者 164 例（C 型代償性肝硬変の患者 18 例含む）における SVR12 率は 98.2%（161/164 例）であった。
- 海外併合解析において、GZR/EBR 併用投与レジメンが投与された genotype 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の患者で、投与前に NS3/4A 領域及び NS5A 領域のシーケンス結果が両方得られている 797 例のうち、投与前に多重変異を有する患者は 83 例（C 型代償性肝硬変の患者 22 例含む）であった。これらの 83 例のうち、genotype 1a の患者 66 例及び genotype 1b の患者 17 例の SVR12 率はそれぞれ 84.8%（56/66 例）及び 88.2%（15/17 例）であった。一方、海外併合解析において耐性変異が認められなかった患者 428 例（C 型代償性肝硬変の患者 90 例含む）の SVR12 率は 98.1%（420/428 例）であった。

1.2 効能又は効果について

専門協議において、効能又は効果に関する機構の判断（「7.R.4 効能又は効果について」）は支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- GZR 及び EBR の耐性プロファイルを踏まえると、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬既治療患者では、GZR/EBR 併用投与レジメンの有効性が低下する可能性が考えられることから、GZR/EBR 併用投与レジメンの投与は推奨できないと考える。

機構は、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の併用療法が無効であった患者には、国内外臨床試験において GZR/EBR 併用投与レジメンの投与経験がないことから、これらの患者に対して、GZR/EBR 併用投与レジメンの使用は積極的に推奨できるものではないと考える。ただし、これらの患者に対する治療選択肢は限られており、医療現場の判断により投与されることも想定されるため、これらの患者に対して GZR/EBR 併用投与レジメンが投与された際には、耐性関連変異、有効性等について情報収集すべきと考える。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

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

- 高齢患者、C 型代償性肝硬変患者及び重度腎機能障害（透析を含む）を伴う患者における安全性及び有効性について
- 肝機能障害の発現状況について
- 投与開始前及び無効と判定時の耐性変異と有効性との関連について
- NS3/4A プロテアーゼ阻害薬又は NS5A 阻害薬の治療歴のある患者に対して GZR/EBR 併用投与レジメンが投与された際の耐性関連変異、有効性等について

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

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるグラジナ錠 50 mg 及びエレルサ錠 50 mg の医薬品リスク管理計画（案）について、表 63 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 64 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 65 に示す使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝機能障害 - B 型肝炎ウイルスの再活性化	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 薬剤耐性 - 使用実態下における有効性		

表 64 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
- 使用成績調査 - 市販直後調査	市販直後調査

表 65 使用成績調査計画の骨子（案）

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
調査方法	中央登録方式
対象患者	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の 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）	3 年間（投与終了後 24 週まで）
予定症例数	1,000 例（C 型代償性肝硬変患者 300 例を含む）
主な調査項目	肝機能障害、高齢患者、C 型代償性肝硬変患者及び重度腎機能障害（透析を含む）を伴う患者における安全性及び有効性、耐性変異の発現状況等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。グラジナ錠 50 mg 及びエレルサ錠 50 mg は新有効成分含有医薬品であることから、両剤ともに再審査期間は 8 年とし、いずれの原体及び製剤も、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。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

<グラジナ錠 50 mg>

通常、成人にはグラゾプレビルとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はエルバスビルと併用し、投与期間は 12 週間とする。

<エレルサ錠 50 mg>

通常、成人にはエルバスビルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はグラゾプレビルと併用し、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。