

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 7 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アメナリーフ錠200mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正前			訂正後		
別紙 28 頁、 表 19	薬剤	用法・用量		薬剤	用法・用量	
		併用薬	本薬		併用薬	本薬
	シクロスポリン	100 mg BID	400 mg 単回	シクロスポリン	100 mg BID	400 <u>又は</u> 1,200 mg 単回
別紙 40 頁、 10 行	1日1回経口投与する			1日1回 <u>食後に</u> 経口投与する		

(下線部変更)

以上

審査報告書

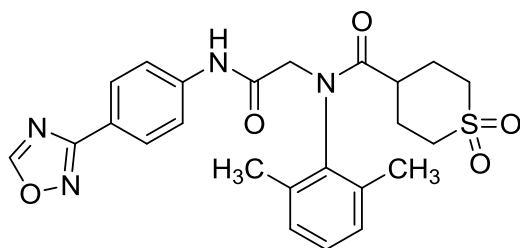
平成 29 年 5 月 8 日

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] アメナリーフ錠 200 mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にアメナメビル 200 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]



分子式：C₂₄H₂₆N₄O₅S

分子量：482.55

化学名：

（日本名）

N-(2,6-ジメチルフェニル)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-1,1-ジオキソチアン-4-カルボキサミド

（英 名）

N-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、アメナリーフ錠 200 mg の帯状疱疹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〕

帯状疱疹

〔用法及び用量〕

通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

〔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 29 年 3 月 1 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〕 アメナリーフ錠 200 mg
〔一 般 名〕 アメナメビル
〔申 請 者〕 マルホ株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 4 月 27 日
〔剤形・含量〕 1 錠中にアメナメビル 200 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能又は効果〕 帯状疱疹
〔申請時の用法及び用量〕 通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

〔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	6
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	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
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 ..	24
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	29
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	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACV	Aciclovir	アシクロビル
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
α 1-MG	α 1-Microglobulin	α 1-ミクログロブリン
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 AUC
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
E ₂ 17 β G	Estradiol 17- β -D-glucuronide	エストラジオール-17- β -D-グルクロニド
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FCV	Famciclovir	ファムシクロビル
HCMV	Human cytomegalo virus	ヒトサイトメガロウイルス
HEF	Human embryonic fibroblast	ヒト胎児線維芽細胞
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓細胞
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HSV-1	Herpes simplex virus type 1	単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2	単純ヘルペスウイルス 2 型
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディン・ダービーイヌ腎臓細胞
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NAG	N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ
net flux 比		コントロール細胞における透過係数に対するトランスポーター発現細胞における透過係数の比
NTCP	Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウムタウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PHN	Post herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回投与
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回投与
Time above 50/100/200/400		本薬の血漿中濃度が 50、100、200 又は 400 ng/mL 以上を維持する 1 日内の時間
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
URAT	Urate transporter	尿酸トランスポーター
VACV	Valaciclovir	バラシクロビル
Vero		アフリカミドリザル腎臓細胞
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		アメナメビル
本剤		アメナリーフ錠 200 mg

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

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）が気道粘膜又は眼粘膜を介して感染すると、リンパ節、肝臓、脾臓等でウイルスが増殖し、感染から約 2 週間後に水痘病変が発現する。水痘は数週間で自然治癒するが、VZV は神経節に潜伏感染する。潜伏感染した VZV は、過労、加齢、悪性腫瘍、自己免疫疾患、免疫抑制剤の投与等、免疫機能の低下によって再活性化され、皮膚症状や疼痛を主な症状とする帯状疱疹を発症する。皮膚症状は発症から 2～3 週間で治癒するが、その後も帯状疱疹後神経痛（PHN）として疼痛が持続することがある。PHN は、ウイルス感染による神経変性を原因とする末梢神経障害性疼痛であり、難治性となることがある（最新皮膚科学大系 15, 第 1 版 2003; 33-41、ウイルス性皮膚疾患ハンドブック 2011; 67-76）。

アメナメビル（本薬）は、アステラス製薬株式会社により創製された抗ウイルス薬であり、ヘルペスウイルスの DNA 複製に関与するヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の活性を阻害することで、抗ウイルス作用を示すと考えられている。

海外において、本薬の開発は Astellas Pharma Global Development, Inc. 及び Astellas Pharma Europe B.V. によって進められていた。しかしながら、米国で実施された第 I 相試験（15L-CL-019 試験）において本薬との因果関係が否定されない重篤な血小板減少症等が認められたことから、
年 月 日に、2011 年 2 月に開発が中断された。

その後、申請者であるマルホ株式会社が国内外の開発権を取得し、アステラス製薬株式会社が実施した非臨床試験及び国内臨床試験での安全性データ等を踏まえ、帯状疱疹患者を対象とした第 III 相試験（M522101-J01 試験）等を実施し、帯状疱疹に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請が行われた。

なお、2011 年 2 月の海外での開発中断以降、欧州で健康成人を対象とした臨床薬理試験が実施されたが、現時点で海外において開発は再開されていない。

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

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶であり、溶解性、吸湿性、融点（分解点）、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、により 2 つ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、熱力学的に安定な 1 種類の結晶形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、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（ ^1H -及び ^{13}C -NMR）により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、
を出発物質として合成される。

重要工程として、
工程が設定されている。また、重要中間体として
が設定され、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（紫外可視吸光度測定法及び赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、[REDACTED]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	パイロット3ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋（二重）＋アルミラミネート袋＋ファイバードラム	36ヵ月
	実生産3ロット				12ヵ月
加速試験	パイロット3ロット	40±2℃	75±5%RH		6ヵ月
	実生産3ロット				6ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート袋、さらにファイバードラムに入れ、遮光下で室温保存するとき、[REDACTED]カ月と設定された。なお、長期保存試験は[REDACTED]カ月まで継続予定とされている。

2.2 製剤

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200mgを含有する錠剤である。製剤には、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、[REDACTED]ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール[REDACTED]、酸化チタン及び[REDACTED]三산화鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、コーティング剤調製、[REDACTED]、打錠、フィルムコーティング、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[REDACTED]工程が重要工程とされ、また、[REDACTED]工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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（[REDACTED]）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、[REDACTED]、溶出性（[REDACTED]）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表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	パイロット3ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミニウム) 包装	36 カ月
加速試験	パイロット3ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミニウム) 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 36 カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験において検討された。なお、副次的薬理試験は実施されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.1.1 VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-1~4.2.1.1-6)

VZV、HSV-1 及び HSV-2 の実験室株又は国内外の臨床分離株を感染させた HEF 細胞又は Vero 細胞を用いて、本薬及び ACV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表3のとおりであった。

表3 VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する本薬及び ACV の *in vitro* 抗ウイルス活性

ウイルス株			宿主細胞	EC ₅₀ (μmol/L)	
				本薬	ACV
VZV	実験室株	CaQu 株	HEF 細胞	0.10	4.1
	国内 臨床分離株	Saitou 株	HEF 細胞	0.065	4.4
		Takahashi 株		0.078	5.9
		Housen 株		0.10	5.2
		Tokumaru 株		0.055	3.0
		Hunter 株		0.042	1.3
	米国 臨床分離株	Klein 株	HEF 細胞	0.050	1.6
		Mazzola 株		0.038	1.8
		Negg 株		0.043	1.7
HSV-1	実験室株	KOS 株	HEF 細胞	0.037	0.16
		KOS 株	Vero 細胞	0.027	2.1
		Miyama 株	Vero 細胞	0.022	1.7
	国内 臨床分離株	WT-51 株	Vero 細胞	0.042	0.15
		WT-51 株		0.030	0.73
		H-5 株		0.028	1.4
		Miyoshi 株		0.036	1.5
		Fujito 株		0.029	1.0
		Endo 株		0.023	1.2
	米国 臨床分離株	CI-25 株	HEF 細胞	0.030	0.17
		CI-114 株		0.018	0.092
		CI-116 株		0.016	0.080
HSV-2	実験室株	G 株	HEF 細胞	0.056	0.41
		Lyon 株		0.12	0.35
		G 株	Vero 細胞	0.025	1.6
	国内 臨床分離株	Lyon 株	Vero 細胞	0.034	2.6
		Kondo 株		0.064	0.20
		Kondo 株		0.023	1.4
	米国 臨床分離株	CI-27 株	HEF 細胞	0.036	0.42
		CI-5243 株		0.032	0.20

3.1.1.2 ACV 低感受性 VZV 及び HSV-1 に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

VZV 及び HSV-1 の ACV 低感受性¹⁾の実験室株 (Kanno-Br 株、A4-3 株) を感染させた HEF 細胞又は Vero 細胞を用いて、ACV 低感受性株に対する本薬及び ACV の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 ACV 低感受性 VZV 及び HSV-1 に対する本薬及び ACV の *in vitro* 抗ウイルス活性

ウイルス株		宿主細胞	EC ₅₀ (μmol/L)	
			本薬	ACV
VZV	Kanno-Br 株	HEF 細胞	0.082	27
HSV-1	A4-3 株	HEF 細胞	0.068	120
HSV-1	A4-3 株	Vero 細胞	0.026	49

3.1.1.3 VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する本薬代謝物 (R5) の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

VZV、HSV-1 又は HSV-2 の実験室株 (Webster 株、F 株又は MS 株) を感染させたヒト胎児肺由来正常線維芽細胞 (MRC-5 細胞) を用いて、各種ウイルスに対する本薬及び本薬代謝物 (R5) の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する本薬及び主要代謝物 (R5) の *in vitro* 抗ウイルス活性

対象株		宿主細胞	EC ₅₀ (μmol/L)	
			本薬	代謝物 (R5)
VZV	Webster 株	MRC-5 細胞	0.175	0.762
HSV-1	F 株		0.021	0.258
HSV-2	MS 株		0.040	0.300

3.1.1.4 その他のウイルスに対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-7～4.2.1.1-9、参考 CTD 4.2.1.1-10)

RS ウイルス、インフルエンザウイルス及び HCMV に対する本薬の抗ウイルス活性が検討され、EC₅₀ はいずれも 25 μmol/L 超であった。また、本薬は HIV-1 に感染したヒト T 細胞の死亡率及び培養上清中の HIV-1 p24 抗原量に対して 25 μmol/L まで影響しなかった。

3.1.2 宿主細胞に対する細胞毒性 (CTD 4.2.1.1-11)

HEF 細胞及び Vero 細胞を本薬存在下で 3 日間培養後にニュートラルレッド法により生細胞数が測定された。生細胞数を 50%減少させる本薬濃度は、いずれの細胞に対しても 200 μmol/L 超であった。

3.1.3 作用機序

3.1.3.1 HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性阻害作用 (CTD 4.2.1.1-15)

野生型 HSV-1 KOS 株のリコンビナント HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性に対する本薬の阻害作用について、一本鎖 DNA 生成量を指標に電気泳動法により検討された。本薬は 0.1 μmol/L 以上の濃度において、HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性を阻害した。

3.1.3.2 HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性阻害作用 (CTD 4.2.1.1-16)

野生型 HSV-1 KOS 株のリコンビナント HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性に対する本薬の阻害作用について、DNA オリゴヌクレオチドを鋳型とする RNA プライマーの生成を指

¹⁾ Saint-Le'ger E らの文献 (Clin Infect Dis 2001; 33: 2061-7) に基づき、実験室株 (CaQu 株) 及び国内臨床分離株 (Saitou 株、Takahashi 株、Housen 株、Tokumaru 株) に対する ACV の EC₅₀ (3.0～5.9 μmol/L) の 4 倍以上の EC₅₀を示す株が、VZV の ACV 低感受性株と定義された。

標に電気泳動法により検討された。本薬は 0.03 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度において、HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のプライマーゼ活性を阻害した。

3.1.3.3 HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の DNA 依存的 ATPase 活性阻害作用 (参考 CTD 4.2.1.1-14)

野生型 HSV-1 KOS 株のリコンビナント HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の DNA 依存的 ATPase 活性に対する本薬の阻害作用について、ATP の加水分解による無機リン酸の産生量を指標に検討された。本薬は、0.0001～3 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で濃度依存的に HSV-1 ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の DNA 依存的 ATPase 活性を阻害し、 IC_{50} は 0.078 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.3.4 DNA 複製阻害作用 (CTD 4.2.1.1-17、参考 CTD 4.2.1.1-14)

VZV の DNA 複製に対する本薬及び ACV の阻害作用について、VZV の実験室株 (CaQu 株) を感染させた HEF 細胞に本薬 (0.01～1 $\mu\text{mol/L}$) 又は ACV (0.1～10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、感染 3 日後の細胞内の VZV DNA 量を指標として検討された。本薬及び ACV は細胞内の VZV DNA 量を濃度依存的に減少させ、その IC_{50} はそれぞれ 0.057 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.44 $\mu\text{mol/L}$ であった。

VZV、HSV-1、HSV-2 及び HCMV の DNA 複製に対する本薬の阻害作用について、各ウイルスを感染させた HEF 細胞に本薬 (0.003～1 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、細胞内のウイルス特異的 DNA フラグメント量を指標として検討された。本薬は 0.03 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で VZV、HSV-1 及び HSV-2 の DNA 複製を阻害したが、検討された最高濃度でも HCMV の DNA 複製を阻害しなかった。

3.1.4 低感受性ウイルスの出現に関する検討 (CTD 4.2.1.1-18～4.2.1.1-21)

本薬又は ACV 低感受性²⁾ ウイルス出現頻度について、HSV-1 の実験室株 (KOS 株) 又は HSV-2 の実験室株 (G 株又は Lyon 株) 若しくは国内臨床分離株 (Kondo 株) を感染させた Vero 細胞を、各ウイルス株に対する EC_{50} (3.1.1.1 参照) の 20 倍の濃度の本薬又は ACV 存在下で培養し、形成されたプラーク数を指標として検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬又は ACV 低感受性 HSV-1 及び HSV-2 の出現頻度

ウイルス株		本薬		ACV	
		添加濃度 ($\mu\text{mol/L}$) ^{a)}	低感受性ウイルス 出現頻度 ^{b)}	添加濃度 ($\mu\text{mol/L}$) ^{a)}	低感受性ウイルス 出現頻度 ^{b)}
HSV-1	KOS 株	0.52	1.30×10^{-6}	42	0.86×10^{-3}
HSV-2	G 株	0.50	4.17×10^{-6}	32	8.43×10^{-2}
	Lyon 株	0.68	6.67×10^{-6}	52	6.22×10^{-3}
	Kondo 株	0.46	3.51×10^{-6}	28	1.04×10^{-3}

a) 各ウイルス株に対する EC_{50} の 20 倍の濃度

b) 被験薬存在下におけるプラーク数の合計/被験薬非存在下におけるプラーク数の合計

HSV-1 の実験室株 (KOS 株) 若しくは国内外の臨床分離株 (WT-51 株、CI-25 株又は CI-116 株)、又は HSV-2 の実験室株 (G 株又は Lyon 株) 若しくは国内外の臨床分離株 (Kondo 株又は CI-5243 株) を感染させた Vero 細胞を、各ウイルス株に対する EC_{50} (3.1.1.1 参照) の 20 倍の高濃度の本薬又は ACV 存在下で培養し、プラーク法により感染から 168 時間後までのウイルス力価が検討された。本薬を接種した HSV-1 の臨床分離株 (CI-25 株) では感染から 120 時間後にウイルス力価の増加が認められたが、本薬を接種した他のウイルス株では感染から 168 時間後まで、ウイルス力価は検出下限以下であった。

²⁾ 各ウイルス株に対する本薬又は ACV の EC_{50} (3.1.1.1 参照) の 20 倍の高濃度下で生存したプラークが、各薬物の低感受性株と定義された。

一方、ACV を接種した HSV-1 及び HSV-2 では、すべてのウイルス株で感染から 168 時間後までにウイルス力価は増加した。

3.1.5 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.5.1 マウス HSV-1 皮膚感染モデルにおける皮膚病変に対する発症抑制効果 (CTD 4.2.1.1-22)

マウスの背皮部に HSV-1 の国内臨床分離株 (WT-51 株) を感染させた皮膚感染モデルに、感染 3 時間後から本薬 (0.3、1、3、10 又は 30 mg/kg)、VACV (3、10、30 又は 100 mg/kg) 又はプラセボ (0.5% メチルセルロース水溶液) を BID で 5 日間反復経口投与し、感染 17 日後までの皮膚病変スコア (Antiviral Res 1992;17:133-43) を指標に、皮膚病変に対する発症抑制効果が検討された。本薬及び VACV は皮膚病変スコアの上昇を用量依存的に抑制し、50%効果用量 (ED₅₀) はそれぞれ 1.9 mg/kg 及び 27 mg/kg であった。

3.1.5.2 マウス HSV-1 皮膚感染モデルにおける皮膚病変に対する治療効果 (CTD 4.2.1.1-23)

マウスの背皮部に HSV-1 の米国臨床分離株 (CI-116 株) を感染させた皮膚感染モデルに、感染 3、4 又は 5 日後から本薬 (50 mg/kg)、VACV (100 mg/kg) 又はプラセボ [本薬プラセボ: 25% (w/v) Cremophor EL 及び 25% (w/v) ポリエチレングリコール 400 を含む水、VACV プラセボ: 0.5% メチルセルロース水溶液] を BID で 5 日間反復経口投与し、感染 21 日後までの皮膚病変スコア (Antiviral Res 1992;17:133-43) を指標に、皮膚病変に対する治療効果が検討された。感染 3 日後又は 4 日後からの本薬投与により、プラセボと比較して皮膚病変スコアは低かったが、感染 5 日後からの投与では、プラセボと同様であった。VACV は、感染 3 日後からの投与により、プラセボと比較して皮膚病変スコアは低かったが、感染 4 日後又は 5 日後からの投与ではプラセボと同様であった。

3.1.5.3 モルモット HSV-2 膣感染モデルにおける膣病変に対する発症抑制効果 (CTD 4.2.1.1-24)

モルモットの膣に HSV-2 の実験室株 (G 株) を感染させた膣感染モデルに、感染 3 時間後から本薬 (0.3、1、3、10 又は 30 mg/kg)、VACV (30、100 又は 300 mg/kg) 又はプラセボ (0.5% メチルセルロース水溶液) を BID で 5 日間反復経口投与し、感染 21 日後までの膣病変スコア (Nat Med 2002;8:392-8) を指標に、膣病変に対する発症抑制効果が検討された。本薬及び VACV はいずれも膣病変スコアの上昇を用量依存的に抑制し、50%効果用量 (ED₅₀) はそれぞれ 0.37 mg/kg 及び 68 mg/kg であった。

3.1.5.4 モルモット HSV-2 膣感染モデルにおける膣病変に対する治療効果 (CTD 4.2.1.1-25)

モルモットの膣に HSV-2 の実験室株 (G 株) を感染させた膣感染モデルに、感染 4 日後から本薬 (1、3、10 又は 30 mg/kg)、VACV (30、100 又は 300 mg/kg) 又はプラセボ (0.5% メチルセルロース水溶液) を BID で 5 日間反復経口投与し、感染 9 日後までの膣病変スコア (Nat Med 2002;8:392-8) を指標に、膣病変に対する治療効果が検討された。本薬群では用量依存的に膣病変スコアの上昇を抑制し、3、10、30 mg/kg 投与でプラセボと比較して、膣病変スコアは小さかった。VACV では 300 mg/kg 投与のみ膣病変スコアの増加の抑制が認められた。

3.1.5.5 モルモット HSV-2 膣感染モデルにおける膣内 HSV-2 ウイルス力価減少効果 (CTD 4.2.1.1-26)

モルモットの膣に HSV-2 の実験室株 (G 株) を感染させた膣感染モデルに、感染 4 日後から本薬 (10 又は 30 mg/kg)、VACV (300 mg/kg) 又はプラセボ (0.5% メチルセルロース水溶液) を BID で 1 日間経

口投与し、被験薬投与翌日の膺内 HSV-2 ウイルス力価がプラーク法により検討された。本薬（10 及び 30 mg/kg）投与では、プラセボと比較してウイルス力価は低かったが、VACV（300 mg/kg）投与では、プラセボと同様であった。

3.1.6 マウス HSV-1 皮膚感染モデルにおける本薬の PK/PD 解析（CTD 4.2.1.1-27、4.2.1.1-28）

マウスの背皮部に HSV-1 の国内臨床分離株（WT51 株）を感染させた皮膚感染モデルに、感染 2～3 時間後から本薬 1～100 mg/kg/日を 1 日 1 回、又は 2 回若しくは 3 回に分割して、5 日間反復投与し、感染 5 日後に皮内 HSV-1 ウイルス力価がプラーク法により検討された。また、本薬の血漿中濃度推移から皮内ウイルス力価と相関する PK/PD パラメータが推定された。その結果、本薬の 1 日投与量に応じてウイルス力価の低下が認められ、本薬 30 mg/kg/日を 3 回に分割又は 100 mg/kg/日を 2 回に分割して投与した場合に、ウイルス力価がほぼ検出下限値（ $2.4 \log_{10}$ pfu/skin）となった。また、本薬の抗ウイルス効果について、HSV-1 ウイルス力価と AUC_{24h} 及び血漿中濃度が 100 ng/mL を超える 1 日内の時間（Time above 100）との間に一定の相関が認められた（ R^2 ：0.9005 及び 0.8227）。

3.2 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3-1～4.2.1.3-4）

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された（表 7）。

表 7 安全性薬理試験概要

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	ICR マウス (1 群雄 6 例)	Irwin 法	0、10、50、250 mg/kg	経口	なし
心血管系	HEK-293 細胞 (各濃度 5 標本)	hERG 電流	0、0.3、3、30 μ mol/L	<i>in vitro</i>	30 μ mol/L：18.6%阻害
	Hartley モルモット摘出乳頭筋 (各濃度雌 5 標本)	心筋活動電位	0、0.3、3、30 μ mol/L	<i>in vitro</i>	30 μ mol/L：30%、60%及び 90%再分極時活動電位持続時間をそれぞれ 6.2%、4.7%及び 3.9%延長。
	ビーグル犬 (1 群雄 4 例)	テレメトリー法	0、10、50、250 mg/kg	経口	なし
呼吸系	ビーグル犬 (1 群雄 4 例)	テレメトリー法	0、10、50、250 mg/kg	経口	なし

申請者は心伝導系に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

hERG 電流に対して、本薬は 30 μ mol/L（14.5 μ g/mL）で hERG 電流を阻害した。また、モルモット摘出乳頭筋を用いた検討において、本薬 30 μ mol/L（14.5 μ g/mL）で再分極時活動電位持続時間は 3.9～6.2% 延長したものの、30%再分極時活動電位持続時間と 90%再分極時活動電位持続時間との差は－0.4%であり、ほとんど差が認められなかったことから、遅延整流性カリウムチャネル電流への影響はないものと考えた。また、イヌのテレメトリー試験において、本薬は 50 mg/kg 以上で投与 3 時間後に血中カリウムの一過性の減少が認められたものの、250 mg/kg まで QT 間隔の延長は認められなかった。なお、イヌに 250 mg/kg 投与した時の C_{max} は 24.2 μ g/mL であり、本薬を 400 mg 投与時のヒト曝露量 [C_{max} 1.94 μ g/mL（6.2.2.1 参照）] の約 10 倍であった。

以上より、本薬の臨床使用時において、心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 VZV に対する本薬の作用機序及び抗ウイルス活性について

申請者は、近年の VZV 臨床分離株における本薬及び ACV の抗ウイルス活性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）に組み入れられた帯状疱疹患者より分離同定された VZV 臨床分離株（46 株）を感染させた HEF 細胞を用いて、本薬及び ACV の抗ウイルス活性について検討した結果、各 VZV 臨床分離株に対する本薬及び ACV の IC₅₀ はそれぞれ 0.08～0.49 μmol/L 及び 0.78～2.8 μmol/L であり、本薬は ACV と比較して、高い抗ウイルス活性を示した。

機構は、本薬の作用機序及び *in vivo* 抗ウイルス活性は HSV-1 を用いて検討されていることから、これらの試験成績に基づき、VZV に対する本薬の作用機序及び *in vivo* 抗ウイルス活性に関する説明が可能と考えた根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

作用機序に関する検討から、本薬は HSV-1 の DNA 複製に必須であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のヘリカーゼ活性、プライマーゼ活性及び DNA 依存性 ATPase 活性を阻害することが示唆された（3.1.3 参照）。HSV-1 のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体は UL5、UL52 及び UL8 の 3 つのサブユニットから構成され、UL5 はヘリカーゼ活性及び DNA 依存性 ATPase 活性、UL52 はプライマーゼ活性を示す（Annu Rev Biochem 1997; 66: 347-84、Nat Med 2002; 8: 327-8、Nucleic Acids Res 1990; 18: 3573-8）。また、HSV-1 を本薬存在下で継代培養して得られた低感受性株では、UL5 及び UL52 にアミノ酸置換が認められたことから、HSV-1 に対する本薬の作用標的はヘリカーゼ・プライマーゼ複合体であることが示唆された（Biochem Pharmacol 2012; 84: 459-67）。

α ヘルペスウイルス亜科の各ウイルス（HSV-1、VZV を含む）において、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の遺伝子群は相同性が高く、VZV のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体は ORF55、ORF6 及び ORF52 から構成され、これらはそれぞれ HSV-1 の UL5、UL52 及び UL8 のオルソログである（J Virol 2013; 87: 6943-54）。また、VZV を本薬存在下で継代培養して得られた低感受性株では、ORF55 及び ORF6 にアミノ酸置換が認められた（J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1733-41）。以上の点から、本薬の VZV に対する作用標的は、HSV-1 と同様にヘリカーゼ・プライマーゼ複合体であると考えた。

また、VZV に対する本薬の *in vivo* 抗ウイルス活性について、VZV は、種特異性が高く、帯状疱疹を発症する動物モデルは確立されていないことから、VZV と同じ α ヘルペスウイルス亜科に属する HSV-1 の皮膚感染モデルマウスを用いて、本薬の *in vivo* 抗ウイルス活性を検討した。HSV-1 の皮膚感染モデルマウスでは、HSV-1 初感染後、神経節に沿って疱疹を生じ、ヒトの帯状疱疹に類似した皮膚病変を示す。本モデルを用いた検討において、本薬の皮膚病変に対する効果が示唆された（3.1.5 参照）。また、前述のとおり、本薬は HSV-1 と VZV に対して同様の作用機序により抗ウイルス活性を示すと考えられることから、本モデルを用いた試験成績に基づき、本薬の VZV に対する *in vivo* 抗ウイルス活性は説明可能と考える。

機構は、以下のように考える。

VZV に対する本薬の作用機序については、申請効能・効果である帯状疱疹の原因ウイルスである VZV を用いて検討を行うことが適切であった。しかしながら、HSV 及び VZV を含む α ヘルペスウイルス亜科では、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の遺伝子群の相同性が高いこと、*in vitro* において本薬の VZV に対する抗ウイルス活性が認められていること等を踏まえると、提出された試験成績から、VZV に対する本薬の作用標的はヘリカーゼ・プライマーゼ複合体に対する活性阻害と推察することは可能である。以上より、本薬の VZV に対する抗ウイルス活性は期待できると判断した。

3.R.2 本薬に対する VZV の低感受性化について

機構は、VZV の本薬に対する低感受性化の懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬に対する感受性について、HSV-1 及び HSV-2 を用いた *in vitro* 試験の結果、本薬に対する低感受性ウイルスの出現頻度は ACV と比較して低かった (3.1.4 参照)。また、本薬の作用標的であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体は、 α ヘルペスウイルス亜科に共通して、DNA 複製に必須であり、HSV を本薬存在下で継代培養して得られた低感受性株では、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体にアミノ酸置換が認められ、これらの変異株は野生株に比較して、増殖速度が低下していた (Biochem Pharmacol 2012; 84: 459-67)。同様に、VZV を本薬存在下で継代培養して得られた低感受性株でも、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体にアミノ酸置換が認められ、これらの変異株は野生株に比較して増殖速度が低下していた (J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1733-41)。また、VZV の増殖速度は HSV よりも遅いこと (化学療法の領域 2015; 31: 46-54) から、ヘリカーゼ及びプライマーゼをコードする遺伝子群の DNA 点変異の出現頻度も低いことが推察される。

以上より、本薬に対する VZV の低感受性化の懸念は ACV よりも低いと考える。

機構は、本薬に対する VZV の低感受性化について、以下のように考える。

本薬は、HSV 及び VZV に対して ACV よりも高い抗ウイルス活性を示したこと (3.1.1.1 参照)、HSV における検討で本薬に対する低感受性ウイルスの出現頻度が ACV よりも低いこと (3.1.4 参照)、また HSV 及び VZV における本薬の作用標的はともにヘリカーゼ・プライマーゼ複合体であること等を踏まえると、提示された情報からは現時点で本薬に対する VZV の低感受性化の懸念は ACV よりも低いとする申請者の説明は受入れ可能である。しかしながら、VZV を本薬存在下で継代培養することにより、本薬に対する低感受性株が認められており、本薬に対する低感受性化に関する情報について、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に情報提供する必要がある。

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、ラット及びイヌに対し、本薬 (^{14}C 標識体又は非標識体) を絶食又は非絶食下に静脈内又は経口投与したときの PK が検討された。血漿中又は生体試料中の本薬又は代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 [本薬定量下限: 5 ng/mL (血漿中) 及び 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (尿中)、代謝物 (R5) 定量下限: 6 ng/mL (血漿中)]、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7)

マウス及びイヌに対して、本薬を単回経口又は静脈内投与したときの、本薬の血漿中 PK パラメータは表 8 のとおりであった。マウスでは 1~10 mg/kg、イヌでは 0.3~3 mg/kg の用量範囲で、曝露量は概ね用量比例性を示した。

表 8 本薬の単回経口又は静脈内投与時の本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
マウス	経口	1	雄 3 例/時点	0.07	1.0	0.35	—	—	—	40.5
		3	雄 3 例/時点	0.26	1.0	1.05	—	—	—	40.5
		10	雄 3 例/時点	0.89	1.0	3.97	—	—	—	46.1
	静脈内	3	雄 3 例/時点	—	—	2.59	1.16	3.14	2.3	—
イヌ	経口	0.3	4	0.03 ± 0.01	2.5 ± 1.0	0.51 ± 0.16	—	—	8.8 ± 1.4	21.9 ± 7.32
		1	4	0.10 ± 0.01	3.5 ± 1.0	1.76 ± 0.29	—	—	9.2 ± 1.0	23.1 ± 6.73
		3	4	0.45 ± 0.18	3.5 ± 1.0	7.87 ± 3.28	—	—	8.6 ± 1.1	33.1 ± 11.0
	静脈内	1	4	—	—	7.87 ± 1.35	0.13 ± 0.02	1.74 ± 0.05	9.7 ± 1.5	—

平均値 ± 標準偏差

—：未検討

マウス、ラット及びイヌに対して、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの、血漿中又は血液中放射能の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 本薬の ¹⁴C 標識体の単回経口又は静脈内投与時の放射能の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	測定試料	例数	C _{max} (µg eq./L)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg eq.·h/L)	t _{1/2} (h)	F (%)
マウス	経口	3	血液	雄 3 例/時点	0.36	1.0	1.61	5.2	38.8
			血漿	雄 3 例/時点	0.43	1.0	1.82	2.5	40.1
	静脈内	3	血液	雄 3 例/時点	1.89	—	4.14	6.7	—
			血漿	雄 3 例/時点	2.39	—	4.55	3.2	—
ラット	経口	3	血漿	雄 3 例/時点	0.12	1.0	0.52	1.5	—
イヌ	経口	1	血液	雄 3	0.21 ± 0.06	2.7 ± 1.2	5.14 ± 1.82	87 ± 48	—
			血漿	雄 3	0.21 ± 0.08	3.3 ± 1.2	4.18 ± 2.19	16 ± 2	—

平均値 ± 標準偏差

—：未検討

消化管ループ処置マウス（各群雄 3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 0.03 mg/loop をループ内に注入したときの、注入後 1 時間における胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部及び大腸における吸収率はそれぞれ 4.36、32.1、21.3、16.5 及び -0.17% であった。

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.3.7.7-6）

マウス、ラット及びイヌに対して本薬を反復経口投与したときの、本薬及び本薬の主要代謝物（R5）の血漿中 PK パラメータは表 10 のとおりであった。反復投与により血漿中本薬濃度の低下が認められた。また、本薬及び R5 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 60 又は 125 mg/kg までの用量範囲において概ね用量比例性を示した。反復投与により本薬濃度が低下した要因について、肝薬物代謝酵素の自己誘導が考えられると申請者は説明している。

表 10 本薬反復経口投与時の本薬及び本薬代謝物 (R5) の PK パラメータ

本薬									
動物種	1 日投与量 (mg/kg)	例数	測定日	C _{max} (μg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	60	雌雄各 3 /時点	1	18.4	13.5	1.0	0.5	57.9	36.4
			28	18.3	17.8	0.5	0.5	53.2	43.0
	125	雌雄各 3 /時点	1	34.6	31.0	0.5	0.5	132	91.9
			28	35.3	32.9	0.5	0.5	104	94.1
	250	雌雄各 3 /時点	1	48.7	45.3	2.0	1.0	230	187
			28	45.9	45.4	0.5	0.5	144	144
ラット	60	雌雄各 3 /時点	1	7.77	15.0	0.5	2.0	20.5	99.9
			28	8.38	12.2	0.5	0.5	31.3	80.3
	125	雌雄各 3 /時点	1	13.4	24.9	0.5	2.0	48.6	188
			28	15.8	22.0	1.0	1.0	64.8	124
	250	雌雄各 3 /時点	1	17.0	29.3	1.0	2.0	83.1	262
			28	16.9	23.8	2.0	1.0	80.9	169
イヌ	3	雌雄各 3	1	1.35 ± 0.10	1.21 ± 0.05	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	18.1 ± 0.69	16.1 ± 0.76
			28	1.49 ± 0.04	1.28 ± 0.14	1.0 [1.0, 1.0]	2.0 [0.5, 2.0]	19.5 ± 1.14	17.5 ± 0.83
	10	雌雄各 3	1	4.43 ± 0.36	4.37 ± 0.25	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	60.5 ± 3.80	60.8 ± 2.85
			28	4.22 ± 0.46	4.07 ± 0.41	1.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	55.8 ± 8.32	56.5 ± 6.57
	60	雌雄各 3	1	22.6 ± 1.97	17.9 ± 4.29	4.0 [2.0, 4.0]	4.0 [2.0, 4.0]	370 ± 40.0	282 ± 71.6
			28	20.2 ± 2.75	17.8 ± 0.63	1.0 [1.0, 1.0]	2.0 [1.0, 2.0]	273 ± 25.6	245 ± 16.0
	250	雌雄各 5	1	27.4 ± 5.76	30.4 ± 10.0	4.0 [2.0, 4.0]	4.0 [4.0, 4.0]	425 ± 96.9	495 ± 150
			28	23.3 ± 6.53	23.8 ± 5.71	2.0 [1.0, 4.0]	2.0 [1.0, 4.0]	329 ± 84.6	343 ± 105
R5									
動物種	1 日投与量 (mg/kg)	例数	測定日	C _{max} (μg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	60	雌雄各 3 /時点	1	1.99	2.15	1.0	2.0	7.34	7.06
			28	2.45	3.06	1.0	1.0	9.11	8.60
	125	雌雄各 3 /時点	1	4.44	5.52	2.0	2.0	19.3	18.2
			28	6.61	7.63	1.0	1.0	24.0	22.6
	250	雌雄各 3 /時点	1	6.46	7.34	2.0	2.0	34.7	34.9
			28	11.9	10.7	2.0	2.0	44.3	40.8
ラット	60	雌雄各 3 /時点	1	1.77	0.30	0.5	1.0	6.00	1.71
			28	1.23	0.30	0.5	0.5	5.20	1.33
	125	雌雄各 3 /時点	1	2.94	0.58	2.0	2.0	12.7	3.94
			28	2.55	0.79	1.0	1.0	10.4	3.40
	250	雌雄各 3 /時点	1	4.34	0.84	2.0	4.0	20.2	7.01
			28	3.02	1.00	1.0	1.0	13.8	5.71
イヌ	3	雌雄各 3	1	0.005 ± 0.005	0.005 ± 0.009	1.0, 1.0 ^{b)}	4.0 ^{c)}	0.017 ± 0.026	0.026 ± 0.044
			28	0.006 ± 0.006	0.009 ± 0.003	1.0, 1.0 ^{b)}	4.0 [0.5, 4.0]	0.033 ± 0.030	0.029 ± 0.031
	10	雌雄各 3	1	0.035 ± 0.016	0.039 ± 0.009	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	0.31 ± 0.19	0.45 ± 0.10
			28	0.039 ± 0.020	0.052 ± 0.009	2.0 [0.5, 2.0]	4.0 [2.0, 4.0]	0.32 ± 0.18	0.58 ± 0.09
	60	雌雄各 3	1	0.41 ± 0.23	0.27 ± 0.10	8.0 [4.0, 8.0]	4.0 [4.0, 4.0]	6.99 ± 4.53	3.40 ± 1.43
			28	0.74 ± 0.46	0.41 ± 0.09	2.0 [1.0, 4.0]	4.0 [1.0, 4.0]	7.82 ± 4.68	4.04 ± 0.48
	250	雌雄各 5	1	0.38 ± 0.13	0.46 ± 0.20	4.0 [4.0, 4.0]	4.0 [4.0, 8.0]	4.82 ± 1.77	7.00 ± 3.79
			28	0.56 ± 0.18	0.67 ± 0.36	4.0 [4.0, 4.0]	4.0 [4.0, 4.0]	5.22 ± 1.53	8.42 ± 4.90

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 2 例の個別値、c) 1 例の値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.3-1~4.2.2.3-3)

アルビノマウス (雄 3 例/時点) 及び有色マウス (雄 3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。アルビノマウスの多くの組織において放射能濃度は投与 1 時間後に最高値に達し、肝臓、小腸、ハーダー腺、腎臓、大腸の順で高値を示し、投与 24 時間後までに肝臓、ハーダー腺、血液、胃、腎臓、心臓及び肺を除く組織で定量下限未満となった。メラニン含有組織における分布について、有色マウスにおいて、眼球中放射能濃度の消失は他の組織に比べ緩徐であったが、投与 672 時間後においては定量下限未満となった。この結果から、本薬のメラニン含有組織との結合は可逆的であると考えられると申請者は説明している。

アルビノマウス（雄 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。各組織中放射能は投与 7 日後に定常状態に達し、投与終了後 24 又は 168 時間までに消失した。

イヌ（雄 1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。検討された全ての組織³⁾において放射能濃度は投与 4 時間後に最高値に達し、大腸、小腸、肝臓、腎臓、脾臓の順で高値を示し、組織中放射能濃度は経時的に減少したが、投与 72 時間後においても大脳、小脳及び涙液を除く組織で放射能が検出された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び赤血球への分布（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-7、4.2.2.3-4～4.2.2.3-6）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に本薬（50～5,000 ng/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率はそれぞれ、75.3～77.3、70.4～71.7、64.1～68.3、82.9～83.9、72.6～73.7 及び 75.0～75.3%であり、濃度によらず同程度であった。

ヒト血清タンパクに本薬の ^{14}C 標識体（50～5,000 ng/mL）を添加したときのヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク、 γ -グロブリン、高比重リポタンパク質（HDL）及び低比重リポタンパク質（LDL）に対するタンパク結合率はそれぞれ 42.9～44.0、6.6～7.5、4.2～5.8、22.1～24.1 及び 15.7～18.6%であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液に本薬の ^{14}C 標識体（50～5,000 ng/mL）を添加したときの血球移行率はそれぞれ、46.9～48.9%、43.3～51.9%、39.3～40.9%、52.2～55.1%及び 46.7～49.5%であった。

マウス（雄 3 例/時点）又はイヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体（マウス 3 mg/kg、イヌ 1 mg/kg）を単回投与（マウスは経口及び静脈内投与、イヌは経口投与）したときの血球移行率は、マウスで 30.2～87.1（静脈内）及び 20.9～54.3%（経口）、並びにイヌで 41.0～72.9%であった。

4.2.3 胎盤・胎児移行性（CTD 4.2.2.3-7）

妊娠 12 日目のマウス（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討され、投与 0.5～4 時間後における母動物の血漿中濃度に対する胎盤及び胎児における放射能濃度の比はそれぞれ 1.64～6.80 及び 0.56～1.40 であった。

妊娠 16 日目のマウス（1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィを用いて放射能の組織分布が検討された。放射能は母動物の多くの組織並びに胎児及び胎児肝臓に分布し、胎盤、胎児及び胎児肝臓では投与 1 時間後に最高濃度に達し、その後経時的に減少した。

以上より、本薬は胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.3 項での検討結果より、本薬の主な代謝経路は図 1 のとおりと推定された。代謝物⁴⁾は主に水酸化、アミノ化、ホルミル化及びグルクロン酸抱合により生成され、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

³⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、後根神経節、下垂体、涙液、眼球、三叉神経節、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、小腸、大腸、皮膚、坐骨神経、骨髄

⁴⁾ 主な代謝物は以下のとおりである。

水酸化体：R1、R4、R5、R6、ホルミル化体：R2、R7、R8、グルクロン酸抱合体：R3、カルボン酸置換体：R9、アミノ化体：R10

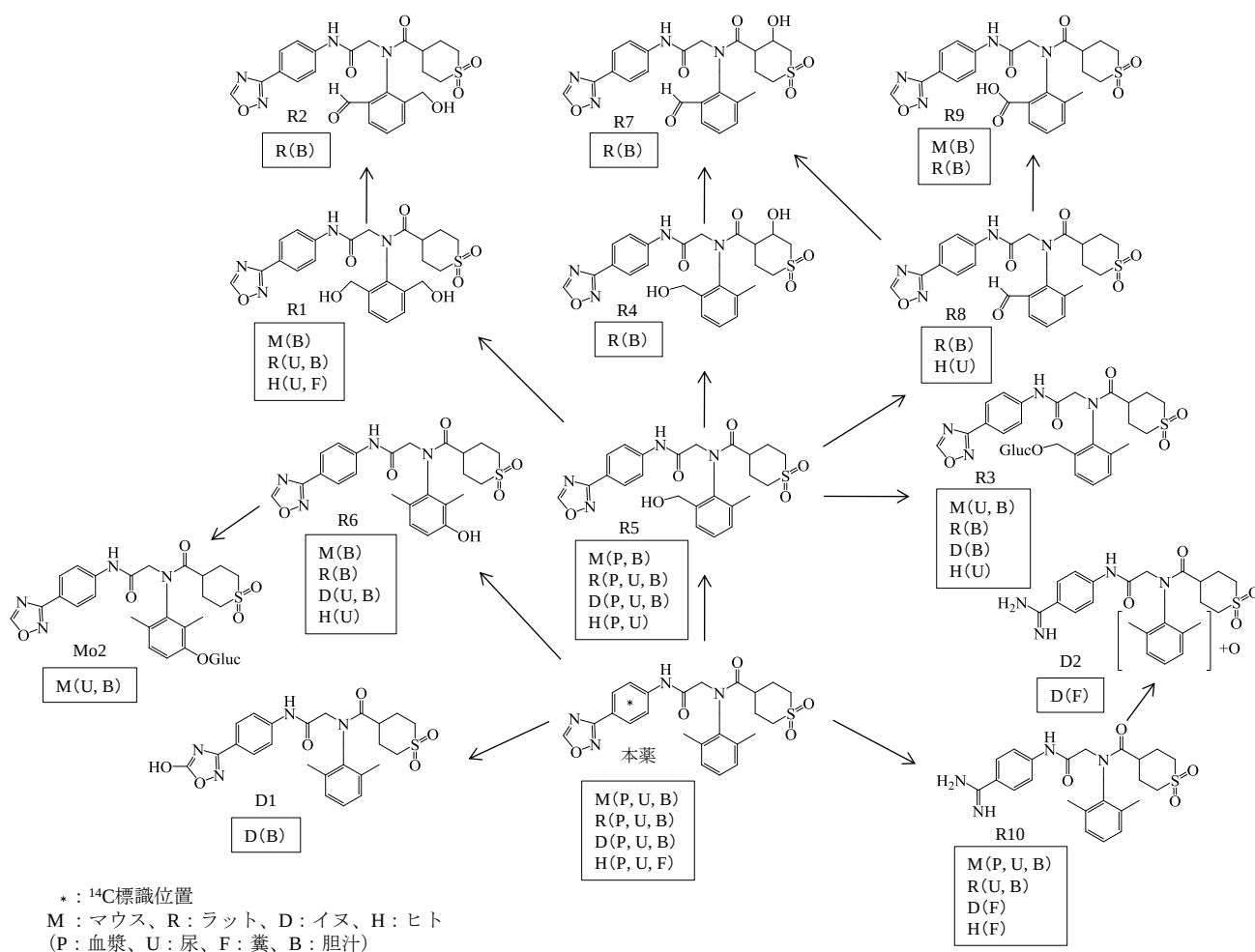


図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4.5.2.1 図 2.6.4-17 引用)

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1~4.2.2.4-4)

マウス、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に本薬の ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、いずれの動物及び試料においても主な代謝物は R5 であり、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (20 ng/mL) を添加したときの本薬の代謝活性及び CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5、4A11) の特異的活性との相関が検討された結果、本薬は主に CYP3A4/5 により代謝され、CYP2B6 及び 2C19 も代謝に関与することが示唆された。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、R5 の生成に関与する CYP 分子種 (CYP2B6、2C8、3A4/5) が検討され、CYP3A4/5 が R5 の生成に関与することが示唆された。さらに、ヒト CYP 発現系ミクロソームに本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、CYP3A4 発現系のみで R5 の生成が認められ、他の CYP 発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1) では認められなかった。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-5~4.2.2.4-9)

マウス及びラット (血漿採取 : いずれも雄 3 例/時点、尿及び胆汁採取 : いずれも雄 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、尿及び胆汁中の代謝物が検討された。マウスでは血漿中には主に未変化体の他、R5 及び R10 が認められ、尿中には未変化体、R3、Mo2 及び R10 が認められ、胆汁中には未変化体、R1、R3、Mo2、R5、R6、R9 及び R10 が認められた。ラットでは、血漿中には主

に未変化体及び R5 が認められ、尿中には未変化体、R1、R5 及び R10 が認められ、胆汁中には未変化体、R1～R10 が認められた。

イヌ（雄 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、尿、胆汁及び糞中の代謝物が検討された。血漿中には主に未変化体の他、わずかに R5 及び未知代謝物が認められ、尿中には未変化体、R5、R6 及び未知代謝物が認められ、胆汁中には未変化体、R3 及び本薬の一酸化体が認められ、糞中には R10 及び R10 の一酸化体が認められた。投与後 72 時間までに投与放射能の 7.0% が尿中に、19.1% が胆汁中に、84.8% が糞中に排泄された。糞中の代謝物構成は胆汁中とは異なり、また、本薬をイヌに経口投与したときに未吸収の本薬が存在するにもかかわらず糞中には未変化体が存在しなかったことから、本薬は腸内細菌によって分解されることが示唆されたと申請者は説明している。

臨床試験（15L-CL-007 試験、6.2.1.5 参照）で得られた健康被験者（6 例）の血漿、尿及び糞中の代謝物が検討され、血漿中には未変化体及び R5 が認められ、尿中には、未変化体、R1、R5、R6 及び未知代謝物が認められ、糞中には、未変化体、R1、R5 及び未知代謝物が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7）

マウス（雄 4 例）及びイヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体（マウス：3 mg/kg、イヌ：1 mg/kg）を単回経口投与したときの尿中及び糞中への放射能排泄率（マウス：投与 96 時間後まで、イヌ：投与 168 時間後まで）は、マウスではそれぞれ 10.1 及び 90.5%、イヌではそれぞれ 7.7 及び 87.6% であった。

胆管カニューレ処置したマウス（雄 4 例）、ラット（雄 4 例）及びイヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体（マウス及びラット：3 mg/kg、イヌ：1 mg/kg）を単回経口投与したときの尿中及び胆汁中（イヌのみ尿中、胆汁中及び糞中）への放射能排泄率（マウス：投与 48 時間後まで、ラット及びイヌ：投与 72 時間後まで）は、マウスではそれぞれ 11.79 及び 32.04%、ラットではそれぞれ 2.77 及び 26.3%、イヌではそれぞれ 13.8、19.1 及び 55.6% であった。

また、本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した胆管カニューレ処置マウスから採取した胆汁を、別の胆管カニューレ処置マウスに十二指腸内投与したときの投与 48 時間後の尿中及び胆汁中への放射能排泄率は、それぞれ 4.22 及び 17.9% であったことから、投与された本薬の一部は腸肝循環により再吸収されることが示唆されたと申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-7）

分娩後 10 日目のマウス（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値（573 ng eq./g）を示し、その後経時的に低下した。投与 0.5～24 時間後の血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は、0.712～1.18 の範囲であった。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 酵素誘導及び阻害（CTD 4.2.2.6-1～4.2.2.6-4）

ヒト肝細胞を用いて本薬（CYP2B6 誘導作用の検討では 2～200 $\mu\text{mol/L}$ 、それ以外の CYP 分子種誘導作用の検討では 1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4）に対する誘導作用が検討され、CYP2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 量と酵素活性が増加し、本薬による誘導作用が示唆された一方、CYP1A2 に対しては誘導作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する阻害作用が検討された。本薬は CYP2C8 の基質 (アモジアキン) の代謝を阻害した (IC_{50} 値 69 $\mu\text{mol/L}$) が、時間依存的な阻害作用は認められなかった。検討された他の CYP 分子種に対しては明確な阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP2C8 の基質であるアモジアキンの代謝に対する本薬の阻害様式及び K_i 値を検討したところ、本薬は CYP2C8 に対して混合型阻害を示し、その K_i 値は 32 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-5、4.2.2.6-7、4.2.2.6-8、4.2.2.6-10)

ヒト P-gp を発現させたブタ腎上皮 LLC-PK1 細胞を用いて本薬の経細胞輸送が検討され、本薬 2.5 $\mu\text{mol/L}$ の net flux 比は 10.8 であり、P-gp 阻害作用を有するベラパミル又はケトコナゾールの添加により net flux 比はそれぞれ 1.3 及び 1.2 に低下したことから、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。

ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させたマウス近位尿細管由来 S2 細胞及びヒト MATE1 及び MATE2-K を発現した HEK293 細胞を用いて、それぞれのトランスポーター発現細胞における本薬の輸送又は取込みが検討された結果、本薬は検討されたいずれのトランスポーターの基質でもないことが示唆された。

ヒト MRP2 を発現させた昆虫 Sf9 細胞由来ベシクルを用いて本薬の取込みが検討され、本薬は ATP 依存的取込みと AMP 依存的取込みに差が認められなかったことから、本薬は MRP2 の基質ではないことが示唆された。

ヒト BSEP を発現させたベシクルを用いて本薬の取込みが検討され、BSEP を介した本薬の取込みは認められなかったことから、本薬は BSEP の基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-6、4.2.2.6-7、4.2.2.6-9、4.2.2.6-11)

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞を用いて P-gp に対する本薬 (16 及び 200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討され、本薬は P-gp の基質であるビンブラスチンの輸送を阻害せず、本薬の P-gp に対する阻害作用は示されなかった。

ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて BCRP に対する本薬 (1~200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討され、本薬は BCRP の基質であるプラゾシンの輸送を阻害し、本薬の BCRP に対する阻害作用が示唆された (IC_{50} 値 94.6 $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト MRP2 を発現させた昆虫 Sf9 細胞由来ベシクルを用いて MRP2 に対する本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討され、本薬は MRP2 の基質である E₂17 β G の輸送を阻害せず、本薬の MRP2 に対する阻害作用は示されなかった。

本薬存在下又は非存在下でヒト BSEP を発現させたベシクルを用いてタウロコール酸の輸送活性に対する本薬の阻害作用が検討され、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) は BSEP の基質であるタウロコール酸の輸送を阻害せず、本薬の BSEP に対する阻害作用は示されなかった。

ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて MATE1 及び MATE2-K に対する本薬 (1~200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討され、本薬は MATE1 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの細胞内取込みを阻害し、本薬の MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が示唆された (IC_{50} 値 39.1 及び 47.0 $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト PEPT1 又は PEPT2 を発現させた CHO 細胞及び URAT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて各トランスポーターの基質に対する本薬（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。本薬は検討された最高濃度（100 $\mu\text{mol/L}$ ）において、URAT1 の基質である尿酸の細胞内取込みを 38%阻害した。一方、本薬は検討濃度範囲において、PEPT1 及び PEPT2 の基質であるグリシルサルコシンの細胞内取込みを阻害しなかった。以上より、本薬の URAT1 に対する阻害作用が示唆され、PEPT1 及び PEPT2 に対する阻害作用は示されなかった。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、不純物の毒性試験等）が実施された。

なお、特に記載のない限り、溶媒には 5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

マウス（各群雌雄各 6 例）に本薬 0（溶媒）及び 500 mg/kg 並びにイヌ（各群雌雄各 1 例）に本薬 0（溶媒）、375 及び 750 mg/kg が単回経口投与され、死亡は認められなかった。以上より、概略の致死量はマウスで 500 mg/kg 超、イヌで 750 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

本薬のマウス（4 週間、13 週間、26 週間）及びイヌ（4 週間、13 週間、52 週間）を用いた反復経口投与試験が実施され、マウス及びイヌ共に肝臓への影響（重量増加、肝臓細胞肥大、肝細胞壊死等）が認められた。肝臓重量の増加、肝細胞肥大及び血清中 ALP の増加は肝薬物代謝酵素の誘導に起因する変化（J Toxicol Pathol 2002; 15: 49-59）であると申請者は説明している。

4 週間投与時の無毒性量（マウス：500 mg/kg/日、イヌ：10 mg/kg/日）を投与した場合の血漿中曝露量（ AUC_{0-24} ）はマウスでは 111,321 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌでは 58,923 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり臨床用量（400 mg/日）を投与した場合の血漿中曝露量⁵⁾（ AUC_{tau} ：22,943 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）の 4.9 倍及び 2.6 倍であった。

5.2.1 マウス 4 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）

マウス（各群雌雄各 12 又は 18 例）に本薬 0（溶媒）、15、60、250 及び 500 mg/kg/日が 4 週間経口投与⁶⁾された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。250 mg/kg/日以上群では肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見に異常は認められず、休薬後には回復性が認められたため、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された。

⁵⁾ 帯状疱疹患者に反復投与した際の定常状態における血漿中曝露量の推定値（6.2.2.1 参照）との比較。

⁶⁾ 最高用量は調製可能な最大濃度等、実施可能性を踏まえて設定された。

5.2.2 マウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

マウス（各群雌雄各 12 又は 18 例）に本薬 0（溶媒）、15、60 及び 250 mg/kg/日が 13 週間経口投与⁶⁾された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。異常は認められず、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 マウス 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

マウス（各群雌雄各 17 又は 28 例）に本薬 0（溶媒）、15、60 及び 250 mg/kg/日が 26 週間経口投与された（13 週間休薬による回復性評価を含む）。60 mg/kg/日以上群では血清中アルブミン比及びアルブミン/グロブリン比の減少、並びに、肝臓重量の増加、250 mg/kg/日群では血清中尿素窒素の増加、血清中 β -グロブリン比の増加が認められた。本薬群で認められた所見はいずれも軽微で病理組織学的所見に異常は認められず、休薬後には回復性が認められたため、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

イヌ（各群雌雄各 3 又は 5 例）に本薬 0（溶媒）、3、10、30 及び 250 mg/kg/日が 4 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。30 mg/kg/日以上群では軟便、血清中 ALP の増加及び肝臓重量の増加、250 mg/kg/日群では白色物を含む便、血清中 ALT の増加、血清中 AST の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞の単細胞壊死が認められた。なお、休薬後にはいずれの所見も回復性が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7、4.2.3.2-8)

イヌ（各群雌雄各 3 又は 6 例）に本薬 0（溶媒）、3、10、30 及び 250 mg/kg/日が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。250 mg/kg/日群では死亡又は瀕死例（雄 1/6 例、雌 1/6 例）及び状態悪化に伴う投与中止例（雌 1/6 例）が認められた。死亡又は瀕死例では自発運動の低下、結膜/口腔粘膜の黄色化、体重減少、血液生化学的検査値の異常（血清中 AST、血清中 ALP、血清中ビリルビンの増加等）、皮下組織及び諸臓器の黄色化、肝臓への影響（肝臓重量の増加、肝細胞の変性、単細胞壊死、毛細胆管における胆汁栓等）、腎臓への影響（腎臓重量の増加、近位尿細管上皮細胞の空胞化、限局性出血等）、脾臓における髄外造血、諸臓器の出血性変化等が認められた。投与中止例では、自発運動の低下、結膜/口腔粘膜の黄色化、体重減少、血清中 AST、血清中 ALP 及び血清中総ビリルビンの増加等が認められたが、休薬による回復性が認められた。生存例では、250 mg/kg/日群で被験物質様の異物を含む白色便、血清中 ALP の増加、肝臓重量及び副腎重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。なお、これらの所見には休薬による回復性が認められた。雌では 30 mg/kg/日の 1 例にも小葉中心性の肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

イヌ（各群雌雄各 4 例）に本薬 0（溶媒）、3、10、30 及び 60 mg/kg/日が 52 週間経口投与された。10 mg/kg/日以上群では血小板数の増加、血清中 ALP の増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎における色素含有泡沫状マクロファージ、30 mg/kg/日以上群では肝臓重量及び脾臓重量の増加、肝臓の大型化並びに甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、60 mg/kg/日群では血清中 ALT の増加が認められた。以上より、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。

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

本薬の遺伝毒性試験として、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された。いずれの試験も結果は陰性であり本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた経口投与によるがん原性試験が実施された。マウス及びラットのいずれも腫瘍発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を有しないと判断された。なお、マウス及びラットのいずれも最高用量は調製可能な最大濃度等、実施可能性を踏まえて設定された。

無発がん量 (マウス 250 mg/kg/日、ラット 250 mg/kg/日) における血漿中曝露量 (AUC_{0-24}) はマウスでは 116,707 ng·h/mL (雌雄平均)、ラットでは 71,321 ng·h/mL (雄) 及び 210,111 ng·h/mL (雌) であり、臨床用量 (400 mg/日) 投与時の血漿中曝露量⁵⁾ (AUC_{tau} : 22,943 ng·h/mL) の 5.1 倍 (マウス) 及び 3.1~9.2 倍 (ラット) であった。

5.4.1 マウス 104 週間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

マウス (各群雌雄各 60 例) に本薬 0 (溶媒)、60、125 及び 250 mg/kg/日が 93 週間経口投与された。なお、試験計画時は 104 週間経口投与する計画であったが、投与 93 週における生存率が溶媒群を含む全ての群で 35~45%となったことから、投与が中止された。本薬投与による生存率、体重増加量等への影響はなく、非腫瘍性病変及び腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

5.4.2 ラット 13 週間経口投与がん原性試験予備試験 (CTD 4.2.3.4.1-3)

ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (溶媒)、60、125 及び 250 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。60 mg/kg/日以上群で肝臓重量及び腎臓重量の増加、125 mg/kg/日以上群で尿中に結晶が認められた。60 mg/kg/日以上群で認められた所見については、血液生化学的検査値、病理組織学的所見等に異常は認められず、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断された。

5.4.3 ラット 104 週間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-4)

ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (溶媒又は注射用水)、60、125 及び 250 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。本薬投与による生存率、体重増加量等への影響はなく、非腫瘍性病変及び腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、マウス及びウサギを用いた胚胎児発生毒性試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験が実施された。マウスでは母動物に早産及び全出生児死亡、出生児に出生 4 日後生存率の低下、ウサギでは母動物に死亡、流産、早産、体重増加抑制等が認められた。胚・胎児への影響はマウス、ウサギ共に認められなかった。胚胎児発生に対する無毒性量 (マウス: 500 mg/kg/日、ウサギ: 250 mg/kg/日) を投与した場合の母動物における血漿中曝露量 (AUC_{0-24} 及び C_{max}) はマウスでは 121,620 ng·h/mL 及び 17,771 ng/mL、ウサギでは 213,758

ng・h/mL 及び 25,379 ng/mL であり、臨床用量 (400 mg/日) 投与時の血漿中曝露量⁵⁾ (AUC_{tau}: 22,943 ng・h/mL、C_{max}: 1,943 ng/mL) の 5.3 倍及び 9.1 倍 (マウス) 又は 9.3 倍及び 13.1 倍 (ウサギ) であった。

5.5.1 マウスを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1~4.2.3.5.1-3)

マウス (各群雌雄各 20 例) に本薬 0 (溶媒)、15、60、250 及び 500 mg/kg/日を雄には交配前 2 週間から交配期間を通じて剖検前日まで、雌には交配前 2 週間から交配期間を通じて妊娠 5 日まで経口投与された。雌雄親動物の一般状態、生殖機能及び初期胚発生に異常は認められなかった。以上より一般状態、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 マウスを用いた胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠マウス (各群 20 又は 21 例) に本薬 0 (溶媒)、15、60、250 及び 500 mg/kg/日が妊娠 5 日から妊娠 17 日まで経口投与された。母動物の一般状態及び胎児発生に異常は認められなかった。以上より、母動物及び胎児発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ウサギを用いた胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-5)

妊娠ウサギ (各群 15~19 例) に本薬 0 (溶媒)、30、100 及び 250 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 18 日に経口投与された。250 mg/kg/日群の母動物で死亡、流産及び早産例が認められた。死亡例について、一般状態、体重及び摂餌量に変化はなく剖検において本薬投与との関連を示唆する所見が認められなかったことから、本薬投与に起因する死亡ではないと申請者は説明している。母動物では 250 mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量の減少、胎児では 250 mg/kg/日群で仙椎及び尾側椎骨における骨化進行度の高値が認められた。骨化進行度の高値について、当該試験実施施設における背景値の範囲内であったことから、偶発的な変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物に対して 100 mg/kg/日、胎児に対して 250 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠マウス (各群 15~20 例) に本薬 0 (溶媒)、60、250 及び 500 mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 20 日又は哺育 22 日まで経口投与された。母動物では 500 mg/kg/日群で早産 (1/16 例) 及び全出生児死亡例⁷⁾ (2/16 例) が認められた。出生児では 500 mg/kg/日群に出生 4 日後生存率の低下が認められた。母動物で認められた早産及び全出生児死亡は当該試験実施施設の背景データにおいても認められること等から偶発的な変化であると申請者は説明している。また、出生 4 日後生存率の低下については全出生児死亡に伴う変化であり、本薬投与に起因する変化ではないと申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物及び出生児に対して 500 mg/kg/日と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 不純物の毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1~4.2.3.7.6-3)

「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号) の安全性確認が必要な閾値を超える分解生成物 (物質 A*) について、Ames 試験⁸⁾、変異原性に関する *in Silico* QSAR 解析⁹⁾、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験⁸⁾、

⁷⁾ 早産例の出生児は授乳 2 日までに、別の母動物 1 例では出生児の喰殺が認められ授乳 5 日までに全出生児の死亡が認められた。

⁸⁾ 物質 A* を 1.23% 含有する本薬が使用された。

⁹⁾ Derek Nexus 5.0.2 を用いた解析が行われた。

及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された。Ames 試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は陰性であること、並びに *in Silico* QSAR 解析結果より物質A* は遺伝毒性を有しないと判断された。また、イヌ（各群雌雄各 3 例）に物質A* を 2.51%含有する本薬 0（溶媒）、5 及び 10 mg/kg/日を 4 週間経口投与する試験において異常は認められず、物質A* を 2.51%含有する本薬の無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。物質A* の規格値（■%）及び本薬の臨床用量（400 mg/日）から想定されるヒトにおける最大不純物摂取量は ■µg/kg/日であることから、当該試験の分解生成物に関する無毒性量（251 µg/kg/日）に対するヒト等価用量を踏まえると安全域は約 ■倍程度確保されていると申請者は説明している。

5.6.2 光毒性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

BALB/3T3 細胞に本薬 0（ジメチルスルホキシド）、7.8~1000 µg/mL 又は陽性対照物質（クロルプロマジン 0.016~40 µg/mL）を添加し、光照射又は非照射の条件により光毒性の有無が検討された。本薬では光照射の有無にかかわらず、析出の認められない用量¹⁰⁾である 130 µg/mL まで細胞毒性が認められなかった¹¹⁾。以上より、本薬は光毒性を有しないと判断された。

5.6.3 肝毒性に関する検討（CTD 4.2.3.7.7-6）

イヌに本薬 0（溶媒）、3、10、60 及び 250 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。3 mg/kg/日以上で肝 CYP 活性（肝臓中タンパク質含量、CYP 含量及びテストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ活性の高値）、60 mg/kg/日以上で肝臓の大型化、肝臓重量の増加、血清中 ALP の増加、250 mg/kg/日群で血清中 ALT 及び血清中グルタミン酸脱水素酵素の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、電子顕微鏡検査では肝細胞における滑面小胞体の増生が認められた。

5.R 機構における審査の概略

代謝物の毒性評価について

機構は、代謝物に関する毒性評価の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

健康被験者に本薬の ¹⁴C 標識体 200 mg を単回経口投与した際に、血漿中には未変化体及び代謝物 R5 が認められた（6.2.1.5 参照）。また、本薬 400 mg 投与時の代謝物 R5 の血漿中 PK が検討された試験において、総曝露量¹²⁾に対する代謝物 R5 の割合は 10%を超えていた（6.2.1.2 及び 6.2.3.1 参照）。「『医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス』に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 24 年 8 月 16 日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）では、動物での曝露量がヒトで認められた曝露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると記載されている。そこで、イヌの 4 週間反復経口投与による肝毒性に関する検討（5.6.3 参照）において肝毒性の認められなかった 60 mg/kg/日群における R5 の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）と、代謝物 R5 の血漿中曝露量が最も高かった重度の腎機能障害被験者における血漿

¹⁰⁾ 本薬 1,000 µg/mL では析出が認められた。

¹¹⁾ 陽性対照物質では光照射時の IC₅₀/光非照射時の IC₅₀ は 42.2 であった。

¹²⁾ 本薬及び代謝物 R5 の血漿中曝露量（AUC）の和を総曝露量として算出。

中曝露量¹³⁾ (AUC_{inf}) (6.2.3.1 参照) を比較したところ、イヌでは 5,197 ng・h/mL、ヒトでは 5,490 ng・h/mL であった。また、マウス 104 週間経口投与がん原性試験及びマウスを用いた胎児発生毒性試験において R5 の血漿中曝露量は未測定であるが、これらの試験の無発がん量 (250 mg/kg/日) 又は無毒性量 (500 mg/kg/日) (5.4.1 及び 5.5.2 参照) における R5 の推定血漿中曝露量¹⁴⁾ (AUC₀₋₂₄ : 40,797 ng・h/mL、C_{max} : 10,655 ng/mL) は重度の腎機能障害被験者における R5 の血漿中曝露量 (AUC_{inf} : 5,490 ng・h/mL、C_{max} : 240 ng/mL) (6.2.3.1 参照) を上回っていると考えられた。以上より、R5 の毒性評価は充足していると判断した。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床開発においては、本薬を含有する製剤として 5、25、50 及び 200 mg カプセル剤¹⁵⁾ 並びに 100 及び 200 mg 錠剤¹⁶⁾ が用いられ、200 mg 錠剤が市販用製剤 (本剤) とされた。

本項においては、200 mg カプセル剤及び 200 mg 錠剤を用いた生物薬剤試験 (相対的 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。ヒト血漿中及びヒト尿中の本薬及び主要代謝物である R5 の濃度の測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限は、血漿中本薬 : 1 又は 5 ng/mL、血漿中 R5 : 2 ng/mL、尿中本薬 : 1 又は 50 ng/mL、尿中 R5 : 20 ng/mL) が用いられた。

なお、以降の記載における投与量及び濃度は、本薬としての量を示す。また、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

6.1.1 相対的 BA 及び食事の影響の検討 (CTD 5.3.1.2-1 : 15L-CL-006 試験< 年 月～ 年 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、本薬カプセル剤 800 mg を空腹時に又は本薬錠剤 (本剤) 800 mg を空腹時若しくは食後 [高脂肪食 (約 800～1,000kcal、脂肪 50%以上)] に、単回経口投与したときの PK が 3 処置 3 期クロスオーバー試験¹⁷⁾ にて検討された。結果は表 11 のとおりであった。

表 11 空腹時又は食後における本薬カプセル剤又は本剤投与時の本薬の PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
カプセル剤 (空腹時)	24	2.27 (32.6)	28.1 (31.4)	2.0 [1.5, 4.0]	7.2 [5.7, 10.3]
錠剤 (空腹時)	24	2.01 (44.7)	24.1 (49.6)	2.0 [1.0, 8.0]	7.5 [5.9, 9.4]
錠剤 (食後)	22	3.18 (19.2)	46.6 (28.3)	4.0 [3.0, 8.0]	7.1 [5.6, 9.5]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

¹³⁾ 本薬の反復投与時の定常状態における R5 の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) 単回投与時の血漿中曝露量 (AUC_{inf}) 同程度であると申請者は説明している。

¹⁴⁾ マウス 4 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.2.2-3) の 250 mg/kg/日群における投与 28 日目の雌動物における R5 の血漿中曝露量。

¹⁵⁾ 第 I 相試験 (15L-CL-001、15L-CL-002、15L-CL-003、15L-CL-004 及び 15L-CL-006 試験) で使用された。

¹⁶⁾ 第 I 相試験 (15L-CL-006、15L-CL-008、15L-CL-009、15L-CL-010、15L-CL-013、15L-CL-014、15L-CL-018、15L-CL-019、M522101-EU21、M522101-EU22、M522101-EU23、M522101-EU24、M522101-EU25、M522101-J21 及び M522101-J22 試験)、第 II 相試験 (15L-CL-221 及び 15L-CL-101) 及び第 III 相試験 (M522101-J01、M522101-J11 及び M522101-J12 試験) で使用された。

¹⁷⁾ 各投与期の間には少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、臨床薬理試験として、健康被験者を対象とした試験、腎機能障害被験者を対象とした試験、肝機能障害被験者を対象とした試験及び薬物相互作用試験の成績、PPK 解析結果等が提出された。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（4.2～4.5 参照）。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1 : 15L-CL-001 試験< 年 月～ 年 月 >）

日本人健康被験者（PK 評価例数：30 例）を対象に、本薬カプセル剤 5、25、100、300 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK が検討され、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 本薬カプセル剤単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	CL/F ^{b)} (L/h)
5	6	0.04 (9.31)	0.46 (23.9)	1.8 [1.0, 3.0]	7.1 [6.5, 10.8]	11.1 ± 2.88
25	6	0.18 (12.40)	1.96 (15.3)	2.5 [1.0, 4.0]	7.5 [6.6, 8.1]	12.9 ± 2.04
100	6	0.52 (14.63)	5.66 (28.4)	2.0 [1.0, 3.0]	6.8 [5.2, 8.8]	18.4 ± 5.71
300	6	1.01 (25.36)	11.6 (16.4)	3.0 [2.0, 4.0]	6.9 [6.2, 7.6]	26.2 ± 4.49
600	6	1.66 (12.97)	18.5 (15.8)	3.0 [2.0, 4.0]	6.8 [6.2, 8.0]	32.7 ± 4.78

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値 ± 標準偏差

6.2.1.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2 : M522101-J21 試験< 年 月～ 年 月 >）

日本人健康被験者（PK 評価例数：12 例）を対象に、本剤 1,200 mg 又は 2,400 mg を単回経口投与したときの本薬及び R5 の PK が検討され、結果は表 13 のとおりであった。

表 13 本剤単回投与時における本薬及び R5 の PK パラメータ

	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	累積尿中排泄率 (%) ^{b)}
本薬	1,200	6	3.44 (28.1)	46.7 (30.4)	4.0 [3.0, 4.0]	7.1 [6.6, 7.4]	4.6
	2,400	6	5.13 (26.4)	61.8 (20.5)	4.0 [1.0, 4.0]	6.6 [5.7, 7.2]	5.8
R5	1,200	6	0.53 (24.5)	8.63 (26.8)	3.5 [3.0, 4.0]	8.0 [6.3, 8.3]	4.8
	2,400	6	0.73 (51.3)	11.4 (42.5)	4.0 [3.0, 4.0]	7.1 [6.3, 8.2]	6.5

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値

6.2.1.3 第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1 : 15L-CL-003 試験<2006 年 7 月～2006 年 10 月>）

日本人健康被験者 [PK 評価例数：非高齢被験者（25 歳以上 45 歳未満）及び高齢被験者（65 歳以上 80 歳未満）各 12 例] を対象に、本薬カプセル剤 300 又は 600 mg QD を食後に 7 日間経口投与したときの PK が検討された。投与初日及び 7 日目の PK パラメータは表 14 のとおりであった。投与初日の C_{max} 及び AUC_{inf} は、非高齢被験者及び高齢被験者ともに用量比を下回って上昇した。また、投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{inf} は、投与初日と比較して同程度又は低値であった。

表 14 本薬カプセル剤反復投与時における本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)
非高齢者	300	6	1	1.22 (28.5)	15.5 (27.8)	4.0 [1.5, 6.0]	7.6 [6.7, 8.7]
			7	1.29 (28.4)	15.2 (27.6)	4.0 [2.0, 4.0]	6.8 [5.8, 7.4]
	600	6	1	1.94 (23.1)	25.0 (32.9)	4.0 [4.0, 6.0]	7.8 [6.6, 8.4]
			7	1.90 (19.0)	21.8 (26.9)	4.0 [3.0, 4.0]	6.5 [5.9, 6.7]
高齢者	300	6	1	1.28 (19.3)	17.8 (21.7)	4.0 [4.0, 6.0]	9.3 [7.3, 11.3]
			7	1.15 (30.6)	15.3 (25.7)	4.0 [4.0, 6.0]	7.4 [6.3, 9.5]
	600	6	1	2.29 (22.8)	33.2 (31.4)	4.0 [3.0, 8.0]	8.5 [5.9, 12.1]
			7	2.09 (19.8)	25.7 (21.4)	3.5 [1.0, 4.0]	6.9 [5.5, 8.5]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.4 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3-2 : 15L-CL-004 試験< 年 月～ 年 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：32 例）を対象に、本薬カプセル剤 200、400、800 又は 1,200 mg QD を食後に投与初日及び 3～16 日目に経口投与したときの PK が検討され、結果は表 15 のとおりであった。

表 15 本薬カプセル剤反復投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)
200	8	1	0.93 ± 0.27	12.6 ± 2.75	4.0 [2.0, 6.0]	7.4 [6.6, 9.5]
		16	1.00 ± 0.18	11.1 ± 1.96	4.0 [1.5, 6.0]	7.5 [6.1, 9.2]
400	8	1	2.06 ± 0.57 ^{b)}	25.9 ± 7.95	3.0 [1.5, 4.0] ^{c)}	7.9 [5.8, 10.4]
		16	1.88 ± 0.57	19.1 ± 6.02	3.5 [1.0, 4.0]	7.0 [5.9, 8.3]
800	8	1	2.82 ± 0.56	38.4 ± 7.58	3.5 [1.5, 4.0]	6.7 [5.8, 9.9]
		16	2.50 ± 0.77	25.8 ± 7.51	3.0 [1.0, 4.0]	6.2 [5.6, 8.5]
1,200	8	1	4.45 ± 1.08	50.1 ± 14.2	2.0 [1.0, 4.0]	6.4 [4.8, 6.9]
		16	3.14 ± 0.99	28.3 ± 7.61	2.5 [0.5, 4.0]	6.1 [4.7, 7.4]

平均値 ± 標準偏差

a) 投与初日は AUC_{inf}、投与 16 日目は AUC_{tau}、b) 中央値 [範囲]、c) 7 例

6.2.1.5 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-3 : 15L-CL-007 試験< 年 月～ 年 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体 200 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与後 168 時間までの尿中及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ 20.6%及び 74.6%であった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 PPK 解析（参考 CTD 5.3.5.1-1 : 15L-CL-221 試験<2007 年 11 月～2008 年 9 月>）

第 II 相試験（15L-CL-221 試験、7.1 参照）から得られた帯状疱疹患者（223 例）における血漿中本薬濃度データ（223 例、621 測定点）を用いて、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM ver.6）が実施された。最終モデルは、1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルで、用量増加に伴い BA が低下するモデルで記述された。クリアランスに対して年齢が共変量として選択された¹⁸⁾。最終モデルを用いて推定された本剤投与時の定常状態における本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

また、PPK 解析により得られた PK パラメータ（C_{max}、AUC_{tau}、Time above 50、Time above 100、Time above 200 及び Time above 400）と PD パラメータ（新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒及びウイルス排出期間）との関連について検討された結果、いずれの PK パラメータも PD パラメータとの間に関連は認められなかった。

表 16 最終モデルを用いて推定された定常状態における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
100	0.76 ± 0.17	8.74 ± 1.94
200	1.26 ± 0.25	14.6 ± 3.25
400	1.94 ± 0.43	22.9 ± 4.92

平均値 ± 標準偏差

¹⁸⁾ 年齢、性別、身長、体重、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、クレアチニン値、血中尿素窒素値、アルブミン値、ビリルビン値、AST 値、ALT 値、ALP 値、総タンパク及びコレステロール値が共変量として検討された。

6.2.3 内因性の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.3.3-4 : 15L-CL-014 試験< 年 月～ 年 月 >）

外国人腎機能障害被験者¹⁹⁾（軽度、中等度及び重度：各 8 例）及び外国人腎機能正常被験者（9 例）を対象に、本剤 400 mg を単回経口投与したときの本薬及び R5 の PK が検討され、結果は表 17 のとおりであり、腎機能障害の程度に応じて AUC_{inf} の増加傾向が認められた（腎機能障害を有する患者における安全性は 7.R.2.2 に記載した）。

表 17 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者での本薬及び R5 の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	C _{max} (非結合形) (µg/mL)	AUC _{inf} (非結合形) (µg·h/mL)
本薬					
正常	9	1.52 (33.3)	16.1 (33.1)	0.33 (35.8)	3.49 (33.4)
軽度	8	1.40 (31.2)	19.3 (24.7)	0.30 (31.5)	4.15 (23.0)
中等度	8	1.50 (27.6)	21.7 (44.3)	0.33 (24.4)	4.80 (39.9)
重度	8	1.78 (36.2)	28.6 (40.8)	0.41 (33.2)	6.52 (35.5)
R5					
正常	9	0.17 (49.8)	2.15 (36.0)	—	—
軽度	8	0.19 (30.7)	3.16 (27.9)	—	—
中等度	8	0.21 (23.1)	4.01 (23.1)	—	—
重度	8	0.24 (36.3)	5.49 (41.6)	—	—

幾何平均 (CV%)

—：未測定

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした試験（参考 CTD5.3.3.3-3 : 15L-CL-013 試験< 年 月～ 年 月 >）

外国人中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）被験者（8 例）及び外国人肝機能正常被験者（8 例）を対象に、本剤 400 mg を単回経口投与したときの PK が検討され、結果は表 18 のとおりであった。

表 18 肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者での本薬及び R5 の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	C _{max} (非結合形) (µg/mL)	AUC _{inf} (非結合形) (µg·h/mL)
本薬					
正常	8	1.33 (42.3)	15.2 (36.3)	0.29 (39.5)	3.35 (35.3)
中等度	8	1.21 (44.8)	14.5 (26.7)	0.28 (47.3)	3.32 (27.2)
R5					
正常	8	0.14 (53.3)	1.86 (38.9)	—	—
中等度	8	0.10 (64.6)	1.39 (50.7)	—	—

幾何平均 (CV%)

—：未測定

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討²⁰⁾

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。本薬又は併用薬の PK パラメータの、非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 19 及び表 20 のとおりであった。これらの結果から、CYP3A の誘導剤及び阻害剤、CYP3A 及び CYP2B6 の基質並びにシクロスポリンとの併用について注意喚起が必要であると申請者は説明している。

¹⁹⁾ Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{cr} により、腎機能障害の程度が分類された（腎機能正常：CL_{cr} 80 mL/min 超、軽度：CL_{cr} 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下、中等度：CL_{cr} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満、重度：CL_{cr} 30 mL/min 未満）。

²⁰⁾ 参考 CTD 5.3.3.4-1 : 15L-CL-008 試験< 年 月～ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4-2 : 15L-CL-009 試験< 年 月～ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4-3 : 15L-CL-010 試験< 年 月～ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4-4 : 15L-CL-018 試験< 年 月～ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4-5 : M522101-EU21 試験<2014 年 10 月～2015 年 2 月>、参考 CTD 5.3.3.4-6 : M522101-EU22 試験<2014 年 9 月～2014 年 12 月>、参考 CTD 5.3.3.4-7 : M522101-EU23 試験<2014 年 12 月～2015 年 4 月>、参考 CTD 5.3.3.4-8 : M522101-EU24 試験<2015 年 3 月～2015 年 5 月>、参考 CTD 5.3.3.4-9 : M522101-EU25 試験<2015 年 2 月～2015 年 4 月>

表 19 本薬の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC _{inf}
ケトコナゾール	400 mg QD	400 mg 単回	22	1.30 [1.17, 1.45]	2.58 [2.32, 2.87]
リファンピシン	600 mg QD	400 mg 単回	22	0.42 [0.37, 0.49]	0.17 [0.15, 0.19]
シクロスポリン	100 mg BID	400 mg 単回	24	0.67 [0.63, 0.72]	0.80 [0.75, 0.86]
リトナビル	600 mg 単回	400 mg 単回	24	1.36 [1.24, 1.51]	2.60 [2.34, 2.89]

表 20 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC _{inf}
モンテルカスト	10 mg 単回	400 mg 単回	24	1.22 [1.15, 1.29]	1.22 [1.16, 1.28]
ミダゾラム	7.5 mg 単回	400 mg QD	18	0.68 [0.59, 0.78]	0.51 [0.47, 0.56]
ブプロピオン	150 mg 単回	400 mg QD	24	0.84 [0.78, 0.91]	0.84 [0.79, 0.90]
ワルファリン	25 mg 単回	400 mg QD	15 ^{a)}	1.08 [1.02, 1.15]	0.92 [0.89, 0.96]

a) 非併用例：17 例

6.2.5 QT/QTc 試験（参考 CTD 5.3.4.1-1：M522101-J22 試験＜ 年 月～ 年 月＞）²¹⁾

日本人健康被験者（46 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、又は本剤 400、1,200、若しくは 2,400 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、5 処置 5 期クロスオーバー試験が実施された。本薬群におけるベースラインからの QTcF 間隔の変化量の推定値について、プラセボ群との差は、-2.63 msec～2.12 msec であった。また、95%信頼区間の上限値は、全ての測定時点で 10 msec を下回ったことから、本剤は 400～2,400 mg までの用量範囲内で QTcF に対して影響しないと、申請者は説明している。なお、本薬投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ、400 mg 群で 1.48 µg/mL 及び 19.9 µg・h/mL、1,200 mg 群で 3.09 µg/mL 及び 43.3 µg・h/mL、2,400 mg 群で 4.63 µg/mL 及び 63.0 µg・h/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の PK に対する食事の影響について

申請者は、申請用法における食事の規定について、以下のように説明している。

本剤の PK に及ぼす食事の影響が検討された結果、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、食後（高脂肪食）投与において空腹時投与と比較してそれぞれ 1.55 及び 1.92 倍高値であり（6.1.1 参照）、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤の用法としては食後投与と設定し、本剤の有効性及び安全性を評価した（7.1 及び 7.2 参照）。第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の申請用法を食後投与と設定した。

機構は、本剤の PK に及ぼす高脂肪食以外の食事による影響については検討されていないことから、高脂肪食以外の摂取後に本剤を投与した場合の PK への影響は不明であるものの、食後投与と設定して実施された第Ⅲ相試験における有効性及び安全性成績を踏まえ、本剤の用法を食後投与に限定することは受入れ可能と考える。なお、本剤の有効性及び安全性については、7.R 項で検討する。

²¹⁾ 本試験の治験実施施設において 〔 〕 が判明したことから、〔 〕 相談（平成 〔 〕 年 〔 〕 月 〔 〕 日付け、薬機審長発第 〔 〕 号）にて 〔 〕 について相談され、〔 〕 本申請においては本試験を参考資料として取扱うこととされた。

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、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験各 1 試験（15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験）の試験成績等が提出された。主な臨床試験の概要は、表 21 のとおりである。

表 21 主な臨床試験の概要

相	試験番号	対象	主な目的	用法・用量	例数
Ⅱ	15L-CL-221 試験 (参考資料)	帯状疱疹患者	有効性 安全性	①本薬 100 mg 群：本薬 100 mg QD 7 日間 ②本薬 200 mg 群：本薬 200 mg QD 7 日間 ③本薬 400 mg 群：本薬 400 mg QD 7 日間 ④ VACV 群：VACV 1,000 mg TID 7 日間	①75 例 ②80 例 ③68 例 ④73 例
Ⅲ	M522101-J01 試験 (評価資料)	帯状疱疹患者	有効性 安全性	①本薬 200 mg 群：本薬 200 mg QD 7 日間 ②本薬 400 mg 群：本薬 400 mg QD 7 日間 ③VACV 群：VACV 1,000 mg TID 7 日間	①252 例 ②249 例 ③249 例

7.1 第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-1：15L-CL-221 試験＜2007 年 11 月～2008 年 9 月＞）

帯状疱疹による皮疹出現後 72 時間以内の患者〔目標例数 400 例（各群 100 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、VACV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 53 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 100、200 又は 400 mg QD、VACV 群では VACV 1,000 mg TID を、それぞれ食後に 7 日間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 403 例（本剤 100 mg 群 102 例、本剤 200 mg 群 102 例、本剤 400 mg 群 97 例、VACV 群 102 例）のうち、原資料が保存されていなかった 107 例（8 参照）を除く 296 例（本剤 100 mg 群 75 例、本剤 200 mg 群 80 例、本剤 400 mg 群 68 例、VACV 群 73 例）が安全性解析対象集団であった。このうち治験薬投与開始後にウイルス学的検査により帯状疱疹患者ではないと判断された 10 例を除外した 286 例（本剤 100 mg 群 73 例、本剤 200 mg 群 76 例、本剤 400 mg 群 66 例、VACV 群 71 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬投与開始 4 日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合（新皮疹形成停止率）は、本剤 100 mg 群 87.7%（64/73 例）、本剤 200 mg 群 85.5%（65/76 例）、本剤 400 mg 群 90.9%（60/66 例）、VACV 群 87.3%（62/71 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤 100 mg 群 60.0%（45/75 例）、本剤 200 mg 群 55.0%（44/80 例）、本剤 400 mg 群 57.4%（39/68 例）及び VACV 群 58.9%（43/73 例）であり、副作用²²⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤 100 mg 群 29.3%（22/75 例）、本剤 200 mg 群 25.0%（20/80 例）、本剤 400 mg 群 30.9%（21/68 例）、及び VACV 群 21.9%（16/73 例）であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象及び副作用は表 22 のとおりであった。

²²⁾ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

表 22 いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	本剤 100 mg 群 (75 例)	本剤 200 mg 群 (80 例)	本剤 400 mg 群 (68 例)	VACV 群 (73 例)	本剤 100 mg 群 (75 例)	本剤 200 mg 群 (80 例)	本剤 400 mg 群 (68 例)	VACV 群 (73 例)
全体	45 (60.0)	44 (55.0)	39 (57.4)	43 (58.9)	22 (29.3)	20 (25.0)	21 (30.9)	16 (21.9)
NAG 増加	2 (2.7)	7 (8.8)	8 (11.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (8.8)	2 (2.7)
尿中 α 1-MG 増加	3 (4.0)	5 (6.3)	6 (8.8)	5 (6.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)
接触皮膚炎	0	2 (2.5)	5 (7.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
血中 ALP 増加	4 (5.3)	0	4 (5.9)	0	4 (5.3)	0	3 (4.4)	0
血中尿酸増加	3 (4.0)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.9)	0
背部痛	1 (1.3)	0	3 (4.4)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	6 (8.0)	6 (7.5)	2 (2.9)	5 (6.8)	0	1 (1.3)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.7)
皮脂欠乏性湿疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
下痢	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)	1 (1.3)	0	0	0
血中カリウム増加	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0
ALT 増加	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	4 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)
便秘	3 (4.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	0	0	1 (1.4)
季節性アレルギー	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 100 mg 群 3 例（子宮癌、胃癌及び好中球減少各 1 例）、本剤 200 mg 群 1 例（変形性脊椎炎）、本剤 400 mg 群 1 例（虫垂炎）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は好中球減少及び虫垂炎が回復であったが、他の事象は不明であった。

中止に至った有害事象は、本剤 100 mg 群 1 例（好中球減少）、本剤 400 mg 群 1 例（接触性皮膚炎）に認められ、いずれも因果関係は否定され、転帰は好中球減少は軽快、接触性皮膚炎は未回復であった。

7.2 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : M522101-J01 試験<2013 年 9 月～2015 年 7 月>）

帯状疱疹による皮疹出現後 72 時間以内の患者〔目標例数 750 例（各群 250 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、VACV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 106 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 又は 400 mg 群では本剤 200 又は 400 mg QD、VACV 群では VACV 1,000 mg TID を、それぞれ食後に 7 日間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 750 例（本剤 200 mg 群 252 例、本剤 400 mg 群 249 例、VACV 群 249 例）全例が安全性解析対象集団であり、このうち治験薬投与開始後にウイルス学的検査により帯状疱疹患者ではないと判断された 14 例及び有効性データ不明な 1 例を除外した 735 例（本剤 200 mg 群 247 例、本剤 400 mg 群 243 例、VACV 群 245 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率は表 23 のとおりであり、本剤 400 mg 群において VACV 群との群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージン（－10%）を上回ったことから、VACV に対する本剤 400 mg の非劣性が検証された。また、本剤 200 mg 群においては、VACV 群との群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージン（－10%）を上回らなかったことから、VACV に対する本剤 200 mg の非劣性は検証されなかった。

表 23 治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率 (FAS)

	本剤 200 mg 群 (247 例)	本剤 400 mg 群 (243 例)	VACV 群 (245 例)
新皮疹形成停止率 (%)	69.6 (172/247 例)	81.1 (197/243 例)	75.1 (184/245 例)
VACV 群との群間差 [95% 信頼区間] ^{a)} (%)	-4.3 [-12.0, 3.4]	7.1 [-0.2, 14.4]	

a) 皮疹発現から治験薬投与開始までの時間 (24 時間以下・24 時間超 48 時間以下・48 時間超 72 時間以下)、年齢 (65 歳未満・65 歳以上) を層とした Mantel-Haenszel 法により調整。

b) step 1 として、VACV に対する本剤 400 mg の非劣性を検証し、step 1 で非劣性が検証された場合、step 2 として、VACV に対する本剤 200 mg の非劣性を検証することと計画され、検定の多重性を調整。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤 200 mg 群 45.6% (115/252 例)、本剤 400 mg 群 46.6% (116/249 例)、VACV 群 45.4% (113/249 例) であり、副作用 ²²⁾ (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤 200 mg 群 10.7% (27/252 例)、本剤 400 mg 群 10.0% (25/249 例)、VACV 群 12.0% (30/249 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副作用		
	本剤 200 mg 群 (252 例)	本剤 400 mg 群 (249 例)	VACV 群 (249 例)	本剤 200 mg 群 (252 例)	本剤 400 mg 群 (249 例)	VACV 群 (249 例)
全体	115 (45.6)	116 (46.6)	113 (45.4)	27 (10.7)	25 (10.0)	30 (12.0)
鼻咽頭炎	19 (7.5)	22 (8.8)	17 (6.8)	0	0	0
NAG 増加	7 (2.8)	11 (4.4)	8 (3.2)	4 (1.6)	3 (1.2)	2 (0.8)
尿中 α1-MG 増加	11 (4.4)	9 (3.6)	10 (4.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	4 (1.6)
フィブリン分解産物増加	7 (2.8)	9 (3.6)	10 (4.0)	4 (1.6)	5 (2.0)	6 (2.4)
口内炎	1 (0.4)	7 (2.8)	0	0	0	0
接触皮膚炎	4 (1.6)	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (0.8)	5 (2.0)	5 (2.0)	1 (0.4)	0	3 (1.2)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
湿疹	7 (2.8)	3 (1.2)	6 (2.4)	0	0	0
頭痛	9 (3.6)	2 (0.8)	7 (2.8)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
下痢	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2.0)	0	1 (0.4)	3 (1.2)
毛包炎	5 (2.0)	0	5 (2.0)	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 200 mg 群 1 例 (狭心症)、本剤 400 mg 群 1 例 (伝染性単核球症)、VACV 群 3 例 [意識消失、塞栓性脳梗塞、肺の悪性新生物及び腱断裂各 1 例 (重複含む)] に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰は塞栓性脳梗塞が後遺症を残して回復、肺の悪性新生物が未回復、その他の事象は軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤 200 mg 群 1 例 (頭痛及び悪心)、VACV 群 2 例 [腹痛、肝機能異常、脳症各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与中止後に回復した。

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、以下の検討を行った結果、带状疱疹患者に対する本剤 400 mg 投与時の有効性は期待できると判断した。

ただし、ACV、VACV 又は FCV の投与歴のある带状疱疹患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、これらの患者に対して本剤を投与した際の有効性は不明であることから、製造販売後に、ACV、VACV 又は FCV の投与歴のある带状疱疹患者に対する本剤の有効性 (前治療の反応性の情報を含む) について情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。また、高齢

者における本剤の投与経験は限られていることから、高齢者における本剤の有効性について製造販売後に情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、本剤の带状疱疹患者に対する有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）における有効性に関わる主要評価項目及び副次評価項目の成績は、表 25 のとおりであり、主要評価項目である治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率において、VACV に対する本剤 400 mg の非劣性が検証された。一方、本剤 200 mg では VACV に対する非劣性は検証されなかった（7.2 参照）。また、副次評価項目である新皮疹形成停止までの日数、完全痂皮化までの日数及び治癒までの日数は、本剤 400 mg 群と VACV 群とで同様であった。

年齢別、投与開始時の皮疹の数別、又は皮疹発現から投与開始までの時間別の、本剤 400 mg 群及び VACV 群の治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率は表 26 のとおりであり、本剤の有効性について、投与開始時の皮疹の数、皮疹発現から投与開始までの時間によらず概ね同様であった。年齢別で 65 歳以上の高齢者では、本剤 400 mg 群で治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率は、65 歳未満よりも低値であった。一般的に抗ウイルス薬で治療しない場合の带状疱疹の治癒までの期間は、高齢者で長くなる傾向があり（日小皮会誌, 1993; 12: 13-6）、M522101-J01 試験においても副次評価項目である完全痂皮化及び治癒までの日数が本剤 400 mg 群及び VACV 群ともに高齢者で長い傾向が認められた。高齢者では治癒までの期間が長いことが、非高齢者よりも治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率が低値であった一因となった可能性が考えられる。ただし、65 歳以上の高齢者における完全痂皮化及び治癒までの日数（中央値）は、本剤 400 mg 群でそれぞれ 9 日及び 13 日、VACV 群でそれぞれ 10 日及び 15 日であり、その分布は、本剤 400 mg 群と VACV 群で類似していたことから、本剤 400 mg 投与は、VACV と同様、高齢者に対しても一定の有効性が期待できると考える。

以上より、带状疱疹患者に対する本剤 400 mg の有効性は期待できると考える。

表 25 第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）における有効性（FAS）

	本剤 400 mg 群 (243 例)	本剤 200 mg 群 (247 例)	VACV 群 (245 例)
投与開始 4 日目までの新皮疹形成 停止率 (%)	81.1	69.6	75.1
VACV 群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)} (%)	7.1 [-0.2, 14.4]	-4.3 [-12.0, 3.4]	
新皮疹形成停止までの日数 (日) ^{b)}	4	4	4
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.06 [0.88, 1.28]	0.92 [0.76, 1.11]	
完全痂皮化までの日数 (日) ^{b)}	9	8	8
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.99 [0.82, 1.20]	1.08 [0.89, 1.30]	
治癒までの日数 (日) ^{b)}	11	11	11
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.02 [0.84, 1.23]	0.99 [0.82, 1.20]	

a) 皮疹発現から治験薬投与開始までの時間（24 時間以下・24 時間超 48 時間以下・48 時間超 72 時間以下）及び年齢（65 歳未満・65 歳以上）を層とした Mantel-Haenszel 法により調整。

b) 中央値

c) 皮疹発現から治験薬投与開始までの時間（24 時間以下・24 時間超 48 時間以下・48 時間超 72 時間以下）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 26 部分集団別の治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率

		本剤 400 mg 群 (243 例)	VACV 群 (245 例)
年齢	65 歳未満	86.2% (150/174 例)	75.8% (135/178 例)
	65 歳以上	68.1% (47/69 例)	73.1% (49/67 例)
投与開始時の 皮疹の数	1 個以上 50 個未満	81.1% (99/122 例)	71.1% (86/121 例)
	50 個以上 100 個未満	83.9% (52/62 例)	78.3% (47/60 例)
	100 個以上	78.0% (46/59 例)	79.7% (51/64 例)
皮疹発現から 投与開始までの時間	24 時間以内	75.0% (42/56 例)	53.3% (24/45 例)
	24 時間以降 48 時間以内	82.7% (81/98 例)	75.8% (69/91 例)
	48 時間以降 72 時間以内	83.1% (74/89 例)	83.5% (91/109 例)

機構は、以下のように考える。

M522101-J01 試験において、治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率について、VACV に対する本剤 400 mg の非劣性が検証され、新皮疹形成停止までの日数、完全痂皮化までの日数及び治癒までの日数についても、本剤 400 mg と VACV の結果は同様であったことが確認されたことから、带状疱疹に対する本剤 400 mg 投与の有効性は期待できると判断した。ただし、評価例数は限られているものの、65 歳以上の患者において、65 歳未満の患者よりも治験薬投与開始 4 日目までの新皮疹形成停止率が低値であり、かつ带状疱疹患者は高齢者の割合が高いことが想定されることから、製造販売後において、高齢患者における有効性について情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.1.2 本剤投与後の PHN について

申請者は、本剤投与後の PHN について、以下のように説明している。

PHN は、ウイルス感染による神経変性を原因とする神経障害性疼痛であり、带状疱疹の皮膚症状消失後も数カ月持続することがある。带状疱疹の治療においては、PHN への移行を抑制することが重要であることから、国内臨床試験において、本剤の PHN への移行抑制効果を検討した。带状疱疹に関連する疼痛は、前駆痛、急性带状疱疹痛及び PHN に分類され、急性带状疱疹痛と PHN が混在する期間が認められ、これらを明確に区別することは困難であるが、公表文献（神経治療 2010; 27: 593-622、臨床医薬 2012; 28: 161-73、Int J Infect Dis 2015; 34: 126-31）において、3 カ月以上経過した疼痛が PHN とされていること²³⁾ から、本剤の臨床試験においては「治験薬投与開始 91 日目又は 92 日目に残存する疼痛」を PHN と定義した。第Ⅱ相試験（15L-CL-221 試験）において PHN を認めた被験者の割合は、本剤 400 mg 群 3.0% (2/66 例)、本剤 200 mg 群 0/96 例、本剤 100 mg 群 2.7% (2/73 例) 及び VACV 群 0/71 例、第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）では、本剤 400 mg 群 1.0% (2/193 例)、本剤 200 mg 群 1.9% (4/209 例) 及び VACV 群 1.0% (2/206 例) であった。带状疱疹に対して抗ウイルス剤無治療の場合の PHN の発症率は約 10%との報告（J Int Med Res, 2002; 30: 56-65、Clin Infect Dis, 1996; 22: 341-347）も踏まえると、本剤 400 mg 群は VACV 群と同程度の PHN 移行抑制効果が期待できると考えた。

機構は、国内臨床試験の結果より、本剤 400 mg 群と VACV 群の「治験薬投与開始 91 日目又は 92 日目に残存する疼痛」に対する効果は同様であることを確認し、本剤は VACV と同様の PHN 抑制効果が期待できると考える。

²³⁾ 日本神経治療学会による慢性疼痛の治療指針において、PHN は慢性疼痛に分類され、慢性疼痛は 3 カ月以上疼痛が持続するものとされている（神経治療 2010; 27: 593-622）。带状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサスでは、PHN に対する治療効果を論ずる際には、带状疱疹発症後、少なくとも 3 カ月以上経過した症例を対象とした治療成績を基にすることとされている（臨床医薬 2012; 28: 161-73）。最近の外国コホート研究では、疱疹発症後 90 日以降で Numerical Rating Scale が 3 以上のものが PHN と定義されている（Int J Infect Dis 2015; 34: 126-31）。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、带状疱疹患者における本剤 400 mg 投与時の安全性は許容可能と判断した。

ただし、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び高齢患者に対する本剤投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.1 本剤の安全性の概要について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

带状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験）、並びに単純疱疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験）²⁴⁾ における安全性の概要は表 27 のとおりであった。带状疱疹患者における本剤投与時の有害事象及び副作用の発現状況は、本剤の用量によらず同様に、VACV 投与時とも同様であった。また、認められた事象の内容はいずれの投与群でも特段の差異は認められなかった（7.1 及び 7.2 参照）。

表 27 带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	带状疱疹患者 (15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験)				単純疱疹患者 (M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験)	
	本剤 400 mg 群 (317 例)	本剤 200 mg 群 (332 例)	本剤 100 mg 群 (75 例)	VACV 群 (322 例)	本剤 200 mg 群 (580 例)	プラセボ群 (157 例)
有害事象	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	267 (46.0)	59 (37.6)
副作用	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)	73 (12.6)	12 (7.6)
死亡	0	0	0	0	0	0
グレード3以上の有害事象 ^{a)}	0	0	1 (1.3)	2 (0.6)	4 (0.7)	1 (0.6)
重篤な有害事象	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.7)	3 (0.9)	2 (0.3)	0
中止に至った有害事象	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.2)	0

例数 (%)

a) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号）に基づき、グレード 3 以上と判断された有害事象。

本剤群における重篤な有害事象は、带状疱疹患者において、400 mg 群 2 例（虫垂炎及び伝染性単核球症各 1 例）、200 mg 群 2 例（変形性脊椎炎及び狭心症各 1 例）、100 mg 群 3 例（子宮癌、胃癌及び好中球数減少各 1 例）、単純疱疹患者において 6 例（男性外性器蜂巣炎、進行性顔面片側萎縮、子宮頸部上皮異形成、乳癌、足骨折及び白内障各 1 例）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤群で中止に至った有害事象は、带状疱疹患者において、400 mg 群 1 例（接触性皮膚炎）、200 mg 群 1 例（頭痛及び悪心）、100 mg 群 1 例（好中球数減少）、単純疱疹患者において 200 mg 群 1 例（背部痛）認められ、頭痛及び悪心は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤であり、投与中止後に回復した。

機構は、以下のように考える。

²⁴⁾ M522101-J11 試験：単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス又は再発型性器ヘルペス）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（CTD 5.3.5.4-2）、M522101-J12 試験：単純疱疹（再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス又はカポジ水痘様発疹症）患者を対象とした非盲検非対照試験（CTD 5.3.5.4-3）。いずれの試験においても、本剤の用法・用量は 200 mg QD を朝食後に 5 日間投与と設定された。

国内臨床試験におけるグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象の発現状況及び以下の 7.R.2.1～5 項における検討を踏まえると、本剤投与時の安全性は許容可能である。ただし、臨床試験において、本剤投与時に肝機能に関連する重篤な有害事象等は認められておらず、現時点で肝臓に対する影響について特段の懸念は確認されていないものの、臨床薬理試験において重度の肝機能障害被験者における本剤投与時の PK は検討されていないこと（6.2.3.2 参照）、反復投与毒性試験において肝臓への影響が確認されていること（5.2 及び 5.6.3 参照）から、肝機能障害を有する患者に対する本剤の安全性については、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に情報提供する必要がある。

なお、本剤投与に伴う腎機能への影響、血小板数減少及び心血管系への影響、並びに高齢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。

7.R.2.2 腎機能への影響について

申請者は、本剤の腎機能に対する影響について以下のように説明している。

① 本剤投与に伴う尿細管障害

海外第 I 相試験において、被験者より採取した尿検体中に薬物と思われる結晶様物質が認められた²⁵⁾。そのため、帯状疱疹患者を対象とした第 III 相試験（M522101-J01 試験）及び単純疱疹患者を対象とした 2 試験（M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験）では、通常の腎機能関連パラメータ（血中尿素窒素及びクレアチニン）に加え、腎及び尿細管障害を反映する尿中マーカーとして、NAG 及び尿中 α 1-MG を測定した。

上記の国内 3 臨床試験における NAG 及び尿中 α 1-MG の異常増加²⁶⁾ が認められた被験者の割合は表 28 のとおりであり、VACV 群に比べて本剤投与群で高い傾向を認めた。しかしながら、NAG 又は尿中 α 1-MG の増加の多くが一過性であり、本剤 200 mg 群で認められた未回復例 3 例を除き、特段の処置なく回復した。また、多尿、頻尿等の近位尿細管の障害を示唆する有害事象は認められなかった。

以上より、本剤が尿細管に及ぼす影響は臨床問題となるものではないと考える。

表 28 M522101-J01 試験及び単純疱疹 2 試験併合において NAG 及び尿中 α 1-MG の増加が認められた被験者

	帯状疱疹患者 (M522101-J01 試験)						単純疱疹患者 (M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験)	
	未補正值			補正值 ^{a)}			未補正值	補正值 ^{a)}
	本剤 400 mg 群 (249 例)	本剤 200 mg 群 (252 例)	VACV 群 (249 例)	本剤 400 mg 群 (249 例)	本剤 200 mg 群 (252 例)	VACV 群 (249 例)	本剤 200 mg 群 (580 例)	本剤 200 mg 群 (580 例)
NAG 増加	31 (12.4)	24 (9.5)	23 (9.2)	7 (2.8)	8 (3.2)	7 (2.8)	62 (10.7)	21 (3.6)
尿中 α 1-MG 増加	48 (19.3)	50 (19.8)	47 (18.9)	23 (9.2)	32 (12.7)	14 (5.6)	122 (21.0)	64 (11.0)

例数 (%)、a) 尿中クレアチニン値で補正

② 腎機能障害を有する患者に対する安全性

腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（15L-CL-014 試験）において、本薬の $C_{\max}$ は被験者の腎機能によらず同程度であった。一方、 $AUC_{\inf}$ は腎機能障害の程度に応じて増加傾向が認めら

²⁵⁾ 15L-CL-002 試験（CTD 5.3.1.1-1）では本剤 1800 mg 投与群で 2/6 例、15L-CL-004 試験（CTD 5.3.3.3-2）では本剤 1200 mg 群 6/8 例、に尿中又は尿沈渣中に薬剤様の結晶が認められた。なお、この結晶は、冷蔵保存された検体にのみ認められ、新鮮尿では認められなかったと申請者は説明している。

²⁶⁾ 治験薬投与開始日の測定値（又は補正值）が基準値範囲内、その後の測定値（補正值）のいずれかが基準値を上回った場合、又は治験薬投与開始日に測定値（又は補正值）が基準値を上回り、その後の測定値（補正值）のいずれかが治療開始日より悪化した場合。

れた (6.2.3.1 参照)。しかしながら、重度の腎機能障害を有する被験者における AUC_{inf} ($28.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) は、海外第 I 相試験 (15L-CL-004 試験、6.2.1.4 参照) において、健康成人に対し本剤 1,200 mg を 14 日間反復投与した時の AUC_{tau} ($28.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) と同程度であった。15L-CL-004 試験の本剤 1,200 mg 群に認められた副作用はいずれも軽度であり²⁷⁾、安全性上の問題は認められなかったことから、重度の腎機能障害被験者における AUC_{inf} の増加は、臨床上大きな懸念はないと考える。

また、帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験 (15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験) の本剤 400 mg 群に組み入れられた被験者のうち、腎機能正常被験者 (CL_{cr} 80 mL/min 以上) で認められた有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 47.3% (113/239 例) 及び 13.0% (31/239 例)、軽度の腎機能障害を有する被験者 (CL_{cr} 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満) ではそれぞれ 53.5% (38/71 例) 及び 18.3% (13/71 例) であり、腎機能正常被験者及び軽度の腎機能障害を有する被験者における有害事象等の発現状況に大きな差異は認められなかった。

以上より、腎機能障害を有する患者に本剤を投与した際に、腎機能障害を有さない患者と比べて安全性上特段の問題が生じる可能性は低く、腎機能障害を有する患者に対する特別な注意喚起は不要と考える。ただし、本剤が投与された腎機能障害患者の CL_{cr} は 16.8 mL/min 以上であり、 CL_{cr} のより低い腎機能障害患者や透析が必要な腎不全患者に対する本剤の投与経験はないことから、添付文書においてその旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、本剤投与時に NAG 又は α 1-MG 増加が認められたものの、その多くが一過性であり特段の処置なく回復したこと、及び近位尿細管の障害を示唆する臨床所見は認められなかったことから、現時点で腎障害関連事象について特段の注意喚起は不要である。

また、腎機能障害を有する患者において腎機能障害の程度に応じ、本剤投与時の曝露量が高くなることが示唆されているが、以下の点等から、現時点で腎機能障害を有する患者に対する特別な注意喚起は不要とする申請者の説明は受入れ可能である。

- 重度の腎機能障害被験者における本薬の曝露量と同程度の曝露量が得られている海外第 I 相試験において、安全性に特段の懸念は認められなかったこと。
- 国内臨床試験において軽度の腎機能障害を有する患者において特有の有害事象の発現は認められなかったこと。

ただし、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後には、腎機能障害を有する患者に本剤を投与した時の安全性について情報収集し、得られた情報は必要に応じて医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.3 血小板数減少について

申請者は、本剤投与による、血小板数減少を含む血液学的検査に対する影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (15L-CL-019 試験、CTD 5.3.3.1-4) において重篤な血小板減少症 (1 例) が認められている。当該症例は、治験薬投与 21 日目に血小板数の減少 (測定値として $13 \times 10^3/\mu\text{L}$) が認められ、23

²⁷⁾ 15L-CL-004 試験において、有害事象は本剤 200 mg 群 37.5% (3/8 例)、本剤 400 mg 群 50.0% (4/8 例)、本剤 800 mg 群 25.0% (2/8 例)、本剤 1200 mg 群 50.0% (4/8 例)、プラセボ群 31.3% (5/16 例) に認められた。本剤 1200 mg 群で認められた有害事象は眼乾燥、腹痛、嘔吐、重感、不正子宮出血、骨盤痛各 1 例 (重複含む) であり、腹痛、重感及び骨盤痛は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度であった。重篤又は中止に至った有害事象は認められなかった。

日目に測定感度未満となったことから治験薬の投与が中止された。他の血液学的検査項目に異常は認められず、本事象は病態等から特発性血小板減少性紫斑病と診断されている。特発性血小板減少性紫斑病は自己免疫疾患であるが、稀にキニン、キニジン、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の薬剤により発現することも知られている（J Thromb Haemost 2009; 7: 911-8）。本事象は、血小板減少症発現前に服用されたイブプロフェンによる特発性血小板減少性紫斑病の可能性も否定できないこと、本事象について詳細な免疫学的検討の結果、本剤との因果関係を示す明確な結果は得られなかったことから、本事象が本剤投与に起因した可能性は低いと考えた。

带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験における血液学的検査に関連する有害事象²⁸⁾として、带状疱疹患者（15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験の併合解析）では本剤 400 mg 群 6.3%（20/317 例）、本剤 200 mg 群 6.3%（21/332 例）、本剤 100 mg 群 12.0%（9/75 例）、VACV 群 5.0%（16/322 例）、単純疱疹患者（M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験の併合解析）では本剤 200 mg 群 10.9%（63/580 例）、プラセボ群 3.8%（6/157 例）に認められた。有害事象の発現割合について投与群間で大きな差異は認められず、重篤又は血液学的検査に関連する有害事象により中止に至った事象は認められなかった。また、本剤群にて血小板数減少に関連する有害事象は認められなかった。

带状疱疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）において、いずれかの測定日で血小板数が基準値（ $14.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）未満に減少した被験者は、本剤 400 mg 群 5.3%（13/247 例）、本剤 200 mg 群 4.1%（10/246 例）及び VACV 群 5.4%（13/240 例）であり、いずれも軽度（グレード 1 又は 2）又は軽微（グレード 1 にも該当しない）であった。

その他の国内外臨床試験において、重篤な血液学的検査に関連する有害事象は認められず、国内臨床試験データを踏まえると、本剤投与が血小板数減少を含む血液学的検査に関連する安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅰ相試験（15L-CL-019 試験）で本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少症（1 例）が認められたものの、当該症例の経過等から併用薬による影響も考えられること、その他の国内外臨床試験で血小板数減少や血液学的検査に関連する有害事象に特段の懸念は認められていないこと等から、現時点で本剤が血小板数減少を含む血液学的検査に関連する安全性上の特段の懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能である。ただし、製造販売後に本剤投与時の血小板数減少等の血液学的検査関連の事象について、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.4 心血管系への影響について

申請者は、本剤投与による心血管系に対する影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（15L-CL-019 試験、CTD 5.3.3.1-4）において重篤な心膜炎（1 例）が認められている。当該症例は、治験薬投与終了翌日に胸部絞扼感により受診し、心電図所見より心膜炎と診断された。本剤との関連は否定されなかったが、転帰は回復であった。

带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験において、心血管系関連事象²⁹⁾として、带状疱疹患者（15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験の併合解析）では本剤 400 mg 群 6.3%（20/317 例）、

²⁸⁾ MedDRA/J の器官別大分類が「血液およびリンパ系障害」に該当する有害事象、又は MedDRA/J の器官別大分類が「臨床検査」に該当する有害事象のうち、血液学的検査に関連する有害事象。

²⁹⁾ MedDRA/J の器官別大分類が「心臓障害」若しくは「血管障害」に該当する有害事象、MedDRA/J の器官別大分類が「臨床検査」に該当する有害事象のうち、心血管系検査に関連する有害事象、又はその他心血管系に関連する可能性がある有害事象

本剤 200 mg 群 3.0% (10/332 例)、本剤 100 mg 群 6.7% (5/75 例)、VACV 群 2.8% (9/322 例)、単純疱疹患者 (M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験の併合解析) では本剤 200 mg 群 3.4% (20/580 例)、プラセボ群 3.8% (6/157 例) に認められたが、ほとんどが軽度であった。重篤な有害事象として狭心症 1 例 (M522101-J01 試験の本剤 200 mg 群) が認められたが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

また、心電図異常関連事象は、带状疱疹患者で心電図 QT 延長が本剤 400 mg 群 4 例、本剤 200 mg 群 3 例及び VACV 群 1 例、心電図 ST 部分上昇が本剤 400 mg 群 1 例、単純疱疹患者で心電図 QT 延長が本剤 200 mg 群 6 例及びプラセボ群で 4 例、心電図異常 QRS 群が本剤 200 mg 群 1 例、心電図 QRS 群延長が本剤 200 mg 群 1 例に認められたが、これらの被験者において不整脈等の症状は認められなかった。不整脈関連事象は、带状疱疹患者の本剤 200 mg 群に第一度房室ブロック 2 例及び心室性期外収縮 1 例が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかったが、軽度であった。その他の国内外臨床試験において、重篤な心血管系の有害事象は認められなかった。

以上より、臨床試験において心血管系の有害事象は認められているものの、ほとんどが軽度であること、QT/QTc 試験 (M522101-J22 試験) において、本剤は QT/QTc 間隔の延長作用を有さないことが示されたこと (6.2.5 参照) から、本剤投与により心血管系に関連する安全性上の懸念が生じる可能性は低く、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

海外第 I 相試験 (15L-CL-019 試験) で本剤との因果関係を否定できない重篤な心膜炎 (1 例) が認められたものの、以下の点を踏まえると、本剤投与により心血管系に関連する安全性上の懸念が生じる可能性は低いとするとする申請者の説明は受入れ可能である。

- QT/QTc 試験において、本剤は QT/QTc 間隔の延長作用を有さないことが示されたこと。
- 国内臨床試験において認められた心血管系の有害事象は軽度又は中等度であったこと。

ただし、本剤投与時の心血管系関連事象について、製造販売後に新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.5 高齢者について

申請者は、带状疱疹の発現は加齢に伴い増加するため (J Int Med Res 2002; 30: 56-65、Arch Intern Med 1995; 155: 1605-9、BMC Infect Dis 2013; 13: 170)、高齢者における本剤の安全性について、以下のよう

に説明している。

带状疱疹患者を対象とした国内臨床試験 (15L-CL-221 試験及び M522101-J01 試験の併合解析) 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 29 のとおりであった。本剤群では有害事象の発現割合が高齢者で非高齢者よりも高い傾向が認められたが、その重症度や重篤性については、同程度であった。

表 29 帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験における高齢者及び非高齢者の安全性の概要

	65 歳未満				65 歳以上			
	本剤 400 mg 群 (221 例)	本剤 200 mg 群 (238 例)	本剤 100 mg 群 (51 例)	VACV 群 (234 例)	本剤 400 mg 群 (96 例)	本剤 200 mg 群 (94 例)	本剤 100 mg 群 (24 例)	VACV 群 (88 例)
有害事象	102 (46.2)	109 (45.8)	27 (52.9)	115 (49.1)	53 (55.2)	50 (53.2)	18 (75.0)	41 (46.6)
副作用	29 (13.1)	26 (10.9)	14 (27.5)	31 (13.2)	17 (17.7)	21 (22.3)	8 (33.3)	15 (17.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード3以上の有害事象 ^{a)}	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)
重篤な有害事象	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0	1 (4.2)	1 (1.1)
中止に至った有害事象	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (1.1)

例数 (%)

a) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日付け薬安第80号)に基づき、グレード3以上と判断された有害事象。

また、非高齢者よりも高齢者で5%以上発現割合が高かった本剤群の有害事象は便秘[本剤100mg群：非高齢2.0%(1/51例)、高齢8.3%(2/24例)]、鼻咽頭炎[本剤100mg群：非高齢5.9%(3/51例)、高齢12.5%(3/24例)]、NAG増加[本剤100mg群：非高齢2.0%(1/51例)、高齢8.3%(2/24例)]、 α 1-MG増加[本剤100mg群：非高齢2.0%(1/51例)、高齢8.3%(2/24例)]、アレルギー性鼻炎[本剤100mg群：非高齢0/51例、高齢8.3%(2/24例)]であったが、いずれも非重篤であり、中止に至った事象も認められなかった。

一般的に、加齢に伴い腎機能が低下することが知られているが、腎機能が低下している患者において安全性上特段の問題が生じる可能性は低いと考えること(7.R.2.2参照)から、本剤投与時の安全性について、高齢者に特有の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、非高齢者と比較し、高齢者で有害事象の発現割合が高い傾向であったが、認められた有害事象は両者で明らかな差異は認められていないことを確認した。

ただし、帯状疱疹は高齢者の割合が高く、現時点で、高齢者に対する本剤投与経験は限られていることから、高齢者における本剤の安全性について製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は第Ⅲ相試験においてVACVと同程度の有効性が示されたこと(7.R.1参照)、安全性についても特段の懸念は認められていないこと(7.R.2参照)が確認された。

現在、本邦では帯状疱疹に対する治療には、ACV、VACV又はFCVの経口製剤が主に使用されている。本剤の作用機序はこれらの既存薬とは異なるため、ウイルスの低感受性化の機序も異なると考えられること等から、既存薬で十分な効果が得られなかった帯状疱疹患者に対しても、本剤は一定の有効性が期待できる可能性があると考ええる。

また、帯状疱疹の発症は高齢者の割合が高く(J Int Med Res 2002; 30: 56-65、Arch Intern Med 1995; 155: 1605-9、BMC Infect Dis 2013; 13: 170)、一般的にCL_{cr}は加齢に伴い低下傾向が認められる。ACV、VACV又はFCVはいずれも腎排泄型の薬剤であり、CL_{cr}に基づく腎機能障害の程度に応じた減量投与が推奨されている。一方、本剤はCL_{cr}に基づく用量調節は不要であり(7.R.2.2参照)、腎機能による影響を考慮することなく使用可能である。

以上より、本剤は带状疱疹に対する新たな治療選択肢になると共に、既存薬で十分な効果が得られなかった患者や腎機能障害を有する患者に対しても使用可能な薬剤となると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、本剤は带状疱疹に対する新たな治療選択肢となり得る。

7.R.4 効能又は効果、用法及び用量について

機構は、7.R.1 項、7.R.2 項及び以下の検討から、申請のとおり、効能又は効果を「带状疱疹」、用法及び用量を「通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定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 投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明している。

带状疱疹の臨床経過は、皮疹、特に水疱の新生が認められる期間（一般的に 3～7 日間）は VZV が増殖していることから（最新皮膚科学大系 15, 第 1 版 2003; 33-41、J Am Acad Dermatol 2007; 57: S130-5）、皮疹が新生される期間は本剤投与を継続する必要があると考えた。このことから、第Ⅲ相試験における本剤の投与期間を 7 日間と設定し、本剤 400 mg の带状疱疹患者における有効性及び安全性が確認された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。免疫機能が低下した患者や重症患者では、7 日間の治療薬投与後も臨床症状が残存する場合があるが（臨床医薬 2012; 28: 161-73）、带状疱疹患者に対して本剤を 8 日間以上投与した際の実効性及び安全性は検討していないことから、本剤の投与期間は 7 日間と設定し、改善が認められない場合又は悪化する場合は他の治療法に切り替えるよう注意喚起を行うこととした。なお、既承認の類薬（ACV、VACV 及び FCV）においても、带状疱疹に対する投与期間は 7 日間と設定されている〔ゾビラックス錠 200 他 添付文書（第 14 版, 2015.2）、バルトレックス錠 500 他 添付文書（第 13 版, 2014.11）、ファムビル錠 250 mg 添付文書（第 9 版, 2016.11）〕。

機構は、国内臨床試験成績や類薬の状況を踏まえ、本剤の投与期間を 7 日間とし、有効性が認められない場合には他の治療法に切り替えるよう注意喚起を行うことは受入れ可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

<带状疱疹に関する特定使用成績調査>

- 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、並びに带状疱疹関連痛に関する追跡調査
- 調査例数：1,000 例
- 観察期間：本剤投与開始から 12 カ月間。ただし、皮膚症状、疼痛がともに消失した場合は観察終了とする。

- 実施期間：3年間（予定登録期間は販売開始後から1.5年間）

また、本薬に対する感受性に関する情報は、製造販売後も引き続き自発報告、文献・学会報告等から情報収集を行う予定である。

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

- ACV、VACV 又は FCV の投与歴のある帯状疱疹患者における本剤の有効性について
- 肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について
- 腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について
- 高齢患者における本剤の安全性及び有効性について

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

8.1 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、第Ⅱ相試験（15L-CL-221 試験、CTD 5.3.5.1-1）において、承認申請後に実施された申請者による自主点検の過程で、半数近くの実施医療機関において、保存すべき記録の一部の紛失が申請後に確認された。

このため、機構は、申請者に対し、当該試験データの信頼性に関する見解及び対応について説明を求めた。申請者は、当該試験で取得された治験データについて信頼性が保証できないと判断したと説明した。したがって、機構は、提出された承認申請資料から該当する治験データを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると判断した。

なお、当該試験において、1 実施医療機関より申請者に対し、保存すべき記録の一部を紛失した旨が承認申請前に報告されたにもかかわらず、取得された治験データを除外する等の措置を講じずに承認申請していたことが認められたことから、申請者に改善すべき事項として通知した。

8.2 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、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適当であると機構は判断した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

実施医療機関

- 原資料の一部（診療録等）の保存不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の帯状疱疹に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は帯状疱疹患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 29 年 5 月 8 日

申請品目

[販 売 名] アメナリーフ錠 200 mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 27 日

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.4 効能又は効果、用法及び用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性」に関する機構の判断のうち、血小板数減少、心血管系への影響等については専門委員から支持された。また、腎機能への影響に関する機構の判断について、支持する旨の意見の他、以下のような意見が出された。

- 第Ⅲ相試験（M522101-J01 試験）において、本剤投与時の N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）及び尿中 α1-ミクログロブリン（以下、「α1-MG」）の異常増加が認められた被験者の割合は、バラシクロビル（以下、「VACV」）投与時に比べて高かったことから（審査報告 (1)、7.R.2.2 参照）、本剤は VACV 等の既存薬と同様に腎機能に影響を及ぼす可能性があると考ええる。したがって、製造販売後には、本剤投与に伴う腎機能障害の発現状況について情報収集を行う必要があると考える。
- 現時点で得られているデータから腎障害関連事象について特段の注意喚起は不要とする機構の判断を支持するものの、既存薬であるアシクロビル（以下、「ACV」）、VACV 及びファムシクロビル（以下、「FCV」）と同様に腎機能に応じて用量調節を行う必要性について、引き続き検討する必要がある。
- 審査報告 (1) の「7.R.2.2 腎機能への影響について」に記載されているとおり、腎機能障害を有する患者に対して、現時点で安全性上の懸念は認められていない。しかしながら、海外第Ⅰ相試験（15L-CL-014 試験）において、重度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから、これらの患者に対する本剤投与には注意が必要と考える。したがって、本剤投与開始前に患者の腎機能が不明である場合は、腎機能検査を実施・確認する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

本剤投与による腎機能への影響について、第Ⅲ相試験 (M522101-J01 試験) における本剤投与時の NAG 及び尿中 α 1-MG の増加は、ほとんどが一過性の変化であったものの、VACV 投与群と比べて発現割合が高いことから、本剤が腎臓に影響を及ぼす可能性はあると考える。したがって、添付文書において、NAG 及び尿中 α 1-MG の増加について注意喚起を行うとともに、製造販売後に本剤投与による腎機能への影響について情報収集を行い、必要に応じて医療現場への情報提供等、適切な対応を行う必要があると考える。

また、腎機能障害患者における安全性について、これまでに得られている国内外臨床試験成績を踏まえると、現時点で患者の腎機能に応じて用量を調節する必要性は低いと考えるものの、製造販売後調査では腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について情報収集を行い、必要に応じて医療機関への情報提供等、適切な対応を行う必要があると考える。

以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、審査報告（2）「1.1 安全性について」に記載した意見の他、追加で以下のような意見が出された。

- ・ 製造販売後調査においては、高齢患者、腎機能障害を有する患者等における安全性データを十分に収集する必要があると考える。
- ・ 本剤との併用が想定される解熱鎮痛消炎剤には、腎機能への影響が認められる薬剤があることから、本剤とこれらの薬剤を併用した際の安全性データについても収集する必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見及び審査報告（2）「1.1 安全性について」の項における検討を踏まえ、製造販売後調査では、以下の点についても情報収集すべきと考える。

- ・ ACV、VACV 又は FCV の投与歴のある帯状疱疹患者における本剤の有効性について
- ・ 肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について
- ・ 腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について
- ・ 本剤投与による腎機能への影響について
- ・ 高齢患者における本剤の安全性及び有効性について

また、他の薬剤併用時の本剤の安全性については、製造販売後調査において、併用薬の情報と使用実態下における本剤の安全性情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

その他、アメナメビルに対する感受性に関する情報は、製造販売後に引き続き文献報告等から収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了承し、製造販売後調査において以上の点について十分に検討を行うために、特定使用成績調査の目標例数を 3,000 例と設定することを説明した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 31 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であると判断し、表 32 に示す特定使用成績調査計画の骨子（案）を了承した。

表 30 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
該当なし	・腎障害 ・心血管系事象 ・血小板減少	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・带状疱疹患者における特定使用成績調査	・市販直後調査

表 32 特定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、並びに带状疱疹後神経痛に関する追跡調査
調査方法	中央登録方式
対象患者	带状疱疹に対して本剤を使用された患者
調査期間（観察期間）	4 年間（1 カ月間、ただし、1 カ月後に疼痛が消失していない場合は、带状疱疹後神経痛について最長 6 カ月間）
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の使用状況、併用薬・併用療法、本剤投与開始時の皮膚病変及び疼痛状況、臨床経過、皮膚症状の全般改善度、有害事象、臨床検査値の異常変動

2. 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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能又は効果〕

带状疱疹

〔用法及び用量〕

通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

〔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。

以上