

## 審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] マヴィレット配合錠  
[一般名] グレカブレビル水和物／ピブレンタスピル  
[申請者名] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 14 日

### [審議結果]

平成 29 年 9 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、用法及び用量は下記のとおり記載整備し、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。

### 記

部会前	部会後
<p>[用法及び用量]</p> <p>セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカブレビルとして 300 mg 及びピブレンタスピルとして 120 mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。 なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。</p> <p>セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型代償性肝硬変の場合 セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカブレビルとして 300 mg 及びピブレンタスピルとして 120 mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。</p>	<p>[用法及び用量]</p> <p>セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカブレビルとして 300 mg 及びピブレンタスピルとして 120 mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。 なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。</p> <p>セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型代償性肝硬変の場合 セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカブレビルとして 300 mg 及びピブレンタスピルとして 120 mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。</p>

(下線部記載整備)

以上

## 審査報告書

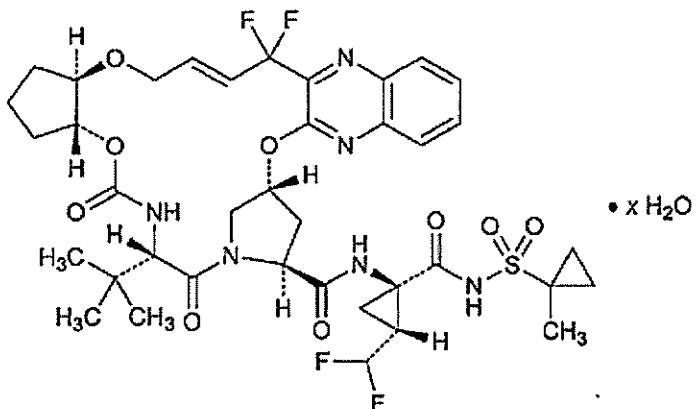
平成 29 年 8 月 21 日

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] マヴィレット配合錠  
[一般名] グレカプレビル水和物／ピブレンタスピル  
[申請者] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 14 日  
[剤形・含量] 1 錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして 100 mg 及びピブレンタスピル 40 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤  
[化学構造] <グレカプレビル水和物>



分子式: C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S · xH<sub>2</sub>O

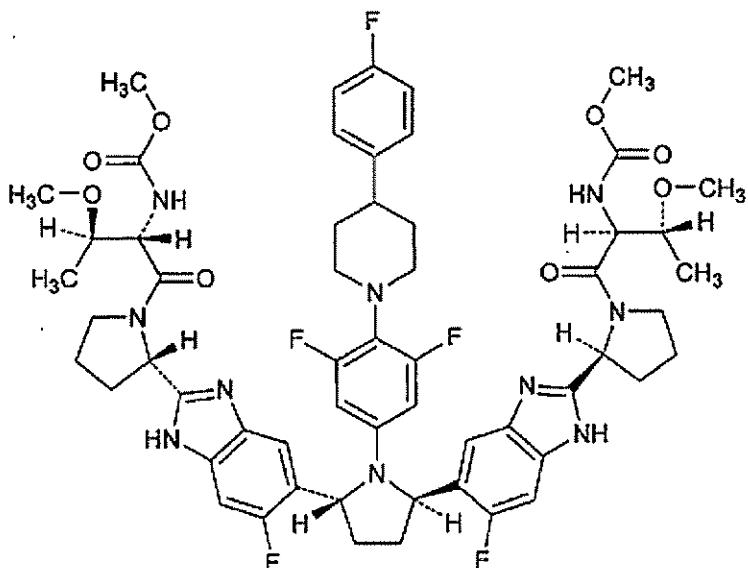
分子量: 838.87 (無水物として)

化学名:

(日本名) (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24*aR*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペニタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

(英名) (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

<ピブレンタスピル>



分子式: C<sub>57</sub>H<sub>65</sub>F<sub>5</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>

分子量: 1113.18

化学名:

(日本名) *N,N*-{[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル

(英名) Dimethyl *N,N*-{[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)}(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl])dicarbamate

[特記事項] 優先審査（平成29年3月2日付け薬生薬審発0302第7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、本品目の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]

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]

- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合  
通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができます。
- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合
- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合  
通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。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 29 年 7 月 4 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] マヴィレット配合錠  
[一般名] グレカプレビル水和物／ピブレンタスピル  
[申請者] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 14 日  
[剤形・含量] 1 錠中にグレカプレビル水和物をグレカプレビルとして 100 mg 及びピブレンタスピル 40 mg を含有する錠剤  
[申請時の効能又は効果] C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善  
[申請時の用法及び用量] 通常、成人には 1 日 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg、ピブレンタスピルとして 120 mg）を食後に経口投与し、投与期間は以下の通りとする。
  - ・ 直接作用型抗ウイルス薬未治療のセログループ 1 又は 2（ジェノタイプ 1 又は 2）の C 型慢性肝炎：8 週間
  - ・ 上記以外：12 週間

## [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 .....	21
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	32
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 .....	39
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 .....	49
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 .....	71
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	71

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ames 試験		細菌を用いた復帰突然変異試験
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 concentration-time curve	濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under plasma concentration-time curve up to t hours	投与開始時から投与後 t 時間後までの血漿中濃度一時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	みかけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C <sub>24</sub>	Plasma concentration at 24 hours postdose	投与 24 時間後の血漿中濃度
CV%	Coefficient of variation %	
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
EC <sub>50</sub>	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
GLE	Glecaprevir hydrate	グレカプレビル水和物
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1型
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
ICH M7 ガイドライン	—	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
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について(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ITT	Intention-to-Treat	
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排泄トランスポーター
Mdr1	Multidrug resistance 1	
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
OBV/PTV/r	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスピル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル配合剤
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PegIFN	Peginterferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PIB	Pibrentasvir	ピブレンタスピル

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
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
RBV	Ribavirin	リバビリン
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
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 reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	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
C型肝炎治療ガイドライン第5.4版		C型肝炎治療ガイドライン（第5.4版），日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編；2017
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		マヴィレット配合錠

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるグレカブレビル水和物と NS5A 阻害剤であるピブレンタスピルを有効成分として含有する配合剤であり、HCV 感染症に対する治療薬として、AbbVie Inc.により開発中である。

HCV 感染者数は、全世界で約 1 億 7,000 万人、本邦では HCV 感染者数は 150~200 万人と推定されている（C 型肝炎治療ガイドライン第 5.4 版）。HCV は genotype 1~6 に分類され、本邦における HCV 感染患者の約 70%が genotype 1、約 30%が genotype 2、約 2%が genotype 3, 4, 5 又は 6 に感染している（Epidemiol Infect 2014; 142: 2624-8、Hepatol Res 2003; 25: 409-14 等）。本邦では C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対するインターフェロン（IFN）を含まない直接作用型抗ウイルス薬（DAA）によるレジメンとして、表 1 に示すレジメンが承認されている。

表 1 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する IFN を含まない DAA によるレジメン

genotype	治療レジメン
genotype 1	<ul style="list-style-type: none"><li>● ダクラタスピル塩酸塩とアスナブレビルとの併用レジメン</li><li>● レジパスビル アセトン付加物／SOF 配合剤</li><li>● OBV/PTV/r</li><li>● エルバスビルとグラゾブレビルとの併用レジメン</li><li>● ダ克拉タスピル塩酸塩／アスナブレビル／ベクラブビル塩酸塩配合剤</li></ul>
genotype 2	<ul style="list-style-type: none"><li>● SOF と RBV との併用レジメン</li><li>● OBV/PTV/r と RBV との併用レジメン<sup>a)</sup></li></ul>
genotype 3, 4, 5, 6	<ul style="list-style-type: none"><li>● SOF と RBV との併用レジメン</li></ul>

a) C 型慢性肝炎に対する効能のみ

今般、申請者は、genotype 1~6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請を行った。

2017 年 6 月時点で、海外において、本剤が承認されている国はないが、欧州、米国等において審査中である。

なお、本報告書においては、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤を DAA と総称して記載する。

## 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（グレカブレビル水和物：GLE）

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、溶解性、膜透過性、融点（熱分解）、酸解離定数、分配係数、光学異性体、結晶多形及び吸湿性について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形が認められている。ただし、実生産における製造方法では不定比の多水和物である I 型結晶のみが生成され、当該結晶形は室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル）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]、[REDACTED]

及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

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、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法及び製造工程に対する体系的な理解に基づく重要工程パラメータ及び重要工程管理の特定

重要工程として、中間体 [REDACTED] 工程、中間体 [REDACTED] 工程、[REDACTED]  
[REDACTED] 工程、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

### 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（液体クロマトグラフィー及び赤外吸収スペクトル）、粒度、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）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 2 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 2 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	30°C	75%RH	ポリエチレン袋（二重）	18 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH	ポリエチレン袋（二重）	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、原薬を二重のポリエチレン袋に入れ、遮光性を有する高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、■ 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説明されている。

## 2.2 原薬（ピブレンタスピル：PIB）

### 2.2.1 特性

原薬は白色～淡黄色の結晶性粉末であり、溶解性、膜透過性、融点、酸解離定数、分配係数、光学異性体、結晶多形及び吸湿性について検討されている。原薬には、5 種類の結晶形が認められている。ただし、実生産における製造方法では無水脱溶媒和物であるⅢ型のみが生成され、当該結晶形は室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル）により確認されている。また、原薬は 8 つの不斉中心を有する。

## 2.2.2 製造方法

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

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■を特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法及び製造工程に対する体系的な理解に基づく重要工程パラメータの特定

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

## 2.2.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー及び赤外吸収スペクトル）、粒度、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）、元素不純物（誘導結合プラズマ発光分光分析法）残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

## 2.2.4 原薬の安定性

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

表3 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	30°C	75%RH	ポリエチレン袋（二重）	18カ月
加速試験	パイロット3ロット	40°C	75%RH	ポリエチレン袋（二重）	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、原薬を二重のポリエチレン袋に入れ、遮光性を有する高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、■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説明されている。

## 2.3 製剤

### 2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 GLE 100 mg（グレカプレビルとして）及び PIB 40 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、コポリビドン、コハク酸 d- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム及び■が添加剤として含まれる。

### 2.3.2 製造方法

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

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■を特定。
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法による重要工程パラメータの特定。

### 2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔分解生成物（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性（液体クロマトグラフィー）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 2.3.4 製剤の安定性

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

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	30°C	75%RH	PTP 包装	18カ月
加速試験	パイロット3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル／ポリエチレン／ポリクロロトリフルオロエチレン）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■カ月まで継続予定と説明されている。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、新添加剤に関する以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超えるコポリビドンが含有されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

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

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、コポリビドンの安全性について、提出された資料から、本剤の臨床使用量において特段の問題ないと判断した。

### 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

GLE 及び PIB 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。GLE については、薬力学的薬物相互作用試験も実施された。なお、非臨床薬理試験では、GLE は無水物が用いられ、濃度はグレカプレビルとして示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験 (GLE)

##### 3.1.1 NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

HCV の各 genotype 由来の NS3/4A プロテアーゼに対する GLE の阻害活性が検討され、結果は表 5 のとおりであった。なお、ヒトの各種プロテアーゼ（キマーゼ、エラスターーゼ、カテプシン B、キモトリプシン、カリクレイン及びウロキナーゼ）についても検討されたが、GLE の IC<sub>50</sub> はいずれも 200 μmol/L 超であった。

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

genotype	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
1a	4.6
1b	8.9
2a	3.5
2b	3.8
3a	7.9
4a	6.1
5a	8.1
6a	11.3

平均値

##### 3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-1～4.2.1.1-3)

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ）により、各 genotype の HCV レプリコン細胞に対する GLE の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 6 のとおりであった。なお、実験室株由来の HCV genotype 5 のアミノ酸配列を組み込んだレプリコン細胞は作製不能であったと申請者は説明している。

表 6 各 genotype に対する GLE の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (nmol/L)
1a (H77)	0.85
1a (H77) (40%ヒト血漿存在下)	5.3
1a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.05 – 0.12 <sup>b)</sup>
1b (Con1)	0.94
1b (Con1) (40%ヒト血漿存在下)	10
1b (臨床分離株) <sup>b)</sup>	0.20 – 0.68 <sup>b)</sup>
2a (JFH1)	2.2
2a (臨床分離株) <sup>c)</sup>	0.66 – 1.9 <sup>d)</sup>
2b <sup>d)</sup>	4.6
2b (臨床分離株) <sup>c)</sup>	1.4 – 3.2 <sup>d)</sup>
3a <sup>e)</sup>	1.9
3a (臨床分離株) <sup>b)</sup>	0.71, 3.8 <sup>b)</sup>
4a <sup>e)</sup>	2.8
4a (臨床分離株) <sup>b)</sup>	0.31 – 0.55 <sup>k)</sup>
4b (臨床分離株) <sup>b)</sup>	0.13 – 0.25 <sup>l)</sup>
5a (臨床分離株) <sup>b)</sup>	0.12 <sup>m)</sup>
6a <sup>e)</sup>	0.86

平均値

a) genotype 1a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1a (H77) レプリコン細胞、b) 各 genotype の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞、c) 各 genotype の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH1) レプリコン細胞、d) genotype 2b の実験室株由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH1) レプリコン細胞、e) 各 genotype の実験室株由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞、f) genotype 5a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 5a (SA13) レプリコン細胞、g) 11 株の範囲、h) 9 株の範囲、i) 4 株の範囲、j) 2 株の値、k) 6 株の範囲、l) 3 株の範囲、m) 1 株の値

また、各種細胞に対する GLE の細胞毒性が検討され、HepG2 細胞、MT4 細胞及び genotype 1a (H77) レブリコン含有 Huh-7 細胞に対する GLE の 50%細胞傷害濃度は、それぞれ 62、59 及び 72 μmol/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、4.2.1.1-3)

HCV レブリコン細胞を GLE 存在下で約 3 週間培養後に認められた NS3 領域のアミノ酸変異は表 7 のとおりであった。

表 7 HCV レブリコン細胞の NS3 領域で認められたアミノ酸変異

genotype (ウイルス株)	GLE 濃度 (EC <sub>50</sub> の倍数) <sup>c)</sup>	アミノ酸変異 (出現コロニー数 <sup>d)</sup>
1a (H77)	10	Q41R (13/28)、I170V (10/28)
	100	A156T (8/17)、A156V (3/17)、Q89R+A156T (4/17)
	500	— <sup>e)</sup>
1b (Con1)	10	A156T (3/25)、A156V (7/25)、P89L+A156V (6/25)
	100	A156V (5/25)、P89L+A156V (5/25)、A156V+D168V (5/25)
	500	A156V (5/24)、P89L+A156V (6/24)、A156V+D168V (8/24)
2a (JFH1)	10	A156T (13/24)、A156V (9/24)、G15D + A156T (2/24)
	100	A156T (5/23)、A156V (16/23)、G15D + A156V (2/23)
	500	—
2b <sup>a)</sup>	10	A156T (21/23)、A156V (2/23)
	100	A156T (16/20)、A156V (4/20)
	500	A156M (1/21)、A156V (20/21)
3a <sup>b)</sup>	10	P89L (2/10)、P89S (2/10)
	100	Y56H+Q168R (2/3)、A156G (1/3)
	500	— <sup>e)</sup>
4a <sup>b)</sup>	10	A156T (23/26)、A156V (9/36)
	100	A156T (6/9)、A156V (1/9)
	500	A156T (5/14)、A156V (4/14)
6a <sup>b)</sup>	10	D168H (13/25)、D168V (7/25)
	100	— <sup>e)</sup>
	500	— <sup>e)</sup>

— : 未検討又は検出されず

a) genotype 2b 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH1) レブリコン細胞、b) 各 genotype 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞、c) GLE の EC<sub>50</sub> は 3.1.2 参照、d) 当該変異が認められたコロニー数／生存コロニー数、e) 細胞増殖が確認されず、未検討

#### 3.1.3.2 変異株に対する GLE の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

*in vitro* 耐性選択試験 (3.1.3.1 参照) 及び本剤の臨床試験<sup>2)</sup> で検出された NS3 領域のアミノ酸変異、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤で報告されている NS3 領域のアミノ酸変異<sup>3)</sup> を導入した HCV レブリコン細胞に対する GLE の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 野生型及び変異型の HCV レブリコン細胞に対する GLE の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	NS3 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>90</sub> (nmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
1a (H77)	野生型	0.21	0.77	—
	V36A	0.18	1.1	0.8
	V36L	0.16	1.2	0.8
	V36M	0.28	1.1	1.4
	Q41R	0.33	1.7	1.6
	F43L	0.05	0.27	0.3
	T54S	0.20	0.79	1.0
	V55I	0.05	0.29	0.2
	Y56H	0.21	1.9	1.0
	Q80K	0.19	0.65	0.9

<sup>2)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験)、海外第Ⅱ相試験 (M14-868 試験及び M15-410 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (M13-590 試験、M13-594 試験及び M14-172 試験)

<sup>3)</sup> boceprevir、テラプレビル、パリタプレビル、グラゾプレビル、バニプレビル、faldaprevir、アスナプレビル及びシメプレビルについて、各薬剤の添付文書、文献等で報告されている NS3 領域の耐性変異が対象とされた。

genotype (ウイルス株)	NS3 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>90</sub> (nmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
	Q89R	0.34	1.5	1.6
	R155K	0.11	0.48	0.5
	R155M	0.18	0.86	0.9
	R155S	0.34	2.4	1.6
	R155T	0.39	2.0	1.9
	R155V	0.21	1.8	1.0
	A156G	0.13	1.1	0.6
	A156T	286	1,527	1,361
	A156V <sup>b)</sup>	—	—	—
	D168A	0.84	7.5	4.0
	D168E	0.27	1.7	1.3
	D168F	11.5	18.9	55
	D168H	0.91	7.0	4.3
	D168N	0.08	0.60	0.4
	D168V	0.93	8.8	4.4
	D168Y	8.6	24.8	41
	I170V	0.21	1.1	1.0
	V36M + R155K	0.14	0.60	0.7
	Y56H + D168A	8.2	33.3	39
	Y56H + D168V	8.9	46.8	42
	Y56H + D168Y	9.4	34.8	45
	Q89R + A156T	753	>10,000	3,585
	R155T + D168N	5.9	28.5	28
	V36M + Y56H + D168A	33.9	116	162
	V36M + Y56H + D168E	26.7	101	127
	Y56H + A156G + D168A <sup>b)</sup>	—	—	—
	R155K + A156V + D168A <sup>b)</sup>	—	—	—
1b (Cont)	野生型	0.47	1.9	—
	T54A	0.45	1.9	1.0
	T54S <sup>b)</sup>	—	—	—
	V55A	0.21	2.2	0.4
	Y56H <sup>b)</sup>	—	—	—
	P89L	1.1	3.7	2.4
	R155K	0.27	1.5	0.6
	R155Q <sup>b)</sup>	—	—	—
	A156S	0.20	2.0	0.4
	A156T	301	1,545	640
	A156V	839	3,440	1,786
	D168A	0.69	1.8	1.5
	D168E	0.40	1.8	0.9
	D168F	2.5	10.3	5.3
	D168H	0.68	3.1	1.4
	D168K	5.3	20.6	11
	D168V	1.5	5.9	3.2
	D168Y	0.99	4.5	2.1
	Y56H + D168A	8.0	32.0	17
	Y56H + D168E <sup>b)</sup>	—	—	—
	Y56H + D168V	7.2	32.9	15
	Y56H + D168Y	35.6	73.1	76
	P89L + A156V	1,994	5,894	4,243
	A156V + D168V	2,465	6,167	5,244
2a (JFH1)	野生型	2.5	6.2	—
	G15D	1.1	4.0	0.5
	V55A	2.3	5.6	0.9
	Y56H	1.4	3.8	0.6
	A156T	541	957	216
	A156V	2,857	4,203	1,143
	D168A	4.8	9.3	1.9
	D168E	8.1	16.1	3.3
	D168V	4.9	13.2	2.0
	D168Y	6.0	17.7	2.4
	G15D + A156T	871	1,647	348
	G15D + A156V	3,470	5,646	1,388
	Y56H + D168A	2.3	7.8	0.9
	Y56H + D168E	4.6	14.3	1.8
	Y56H + D168V	7.5	28.7	3.0

genotype (ウイルス株)	NS3 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>90</sub> (nmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
2b <sup>c)</sup>	野生型	3.1	8.9	—
	A156M	3,370	4,347	1,087
	A156T	460	788	148
	A156V	4,510	4,298	1,455
	D168A	3.9	10.9	1.3
	D168E	6.6	13.4	2.1
	D168V	9.1	23.6	2.9
	D168Y	6.6	16.7	2.1
3a <sup>d)</sup>	野生型	0.55	7.2	—
	Y56H <sup>b)</sup>	—	—	—
	Q80R	11.5	296	21
	R155K	0.28	2.7	0.5
	A156G	909	3,245	1,654
	S166A <sup>b)</sup>	—	—	—
	S166T	2.6	75.5	4.7
	Q168H	0.40	9.0	0.7
	Q168K <sup>b)</sup>	—	—	—
	Q168L	6.9	211	13
	Q168R	30.0	305	54
	Y56H + Q168R	763	4,259	1,387
	Q80R + S166T	29.8	904	54
4a <sup>d)</sup>	野生型	0.67	2.8	—
	R155C	1.7	9.2	2.6
	A156T	962	1,511	1,436
	A156V	2,081	6,561	3,106
	D168H	14.6	29.5	22
	D168V	6.5	24.5	9.7
4d <sup>d)</sup>	野生型	0.15	0.88	—
	Y56H	0.69	5.8	4.6
	D168V	0.28	1.6	1.9
	Y56H + D168V	8.7	26.3	58
6a <sup>d)</sup>	野生型	0.15	1.0	—
	D168A	12.2	32.0	81
	D168G	28.6	59.2	191
	D168H	22.0	77.7	146
	D168V	5.8	24.3	38
	D168Y	16.3	34.2	109

平均値

— : 未検討又は検出されず

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub>/野生型に対する EC<sub>50</sub>、b) 細胞増殖が確認されず、未検討、c) genotype 2b 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH1) レプリコン細胞、d) 各 genotype 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞

### 3.1.3.3 交差耐性

#### 3.1.3.3.1 NS5A 又は NS5B 領域の耐性変異に対する GLE の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

NS5A 又は NS5B 領域における主要な耐性変異<sup>4)</sup>を導入した HCV レプリコン細胞に対する GLE の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 NS5A 又は NS5B 領域における主要な耐性変異を導入した各レプリコン細胞に対する GLE の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス型)	領域	アミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
1a (H77)	NS5A	野生型	0.46	—
		M28T	0.44	1.0
		M28V	0.50	1.1
		Q30D	0.31	0.7
		Q30R	0.59	1.3
		Y93C	0.57	1.2
		Y93H	0.52	1.1
		Y93N	0.60	1.3
	NS5B	野生型	0.14	—
		C316Y	0.15	1.1
		M414T	0.35	2.5

<sup>4)</sup> ダクラタスピル、オムビタスピル、レジパスビル、エルバスビル、ソホスビル、ベクラブビル及びPIBについて、in vitro 耐性選択試験、臨床試験、文献等で報告されている NS5A 又は NS5B 領域の耐性変異が対象とされた。

genotype (ウイルス型)	領域	アミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
		Y448C	0.22	1.6
		Y448H	0.27	2.0
		S556G	0.20	1.4
		S559G	0.31	2.2
		S282T	0.05	0.2 <sup>b)</sup>
1b (Con1)	NS5A	野生型	0.33	—
		L28T	0.15	0.4
		Y93H	0.45	1.4
	NS5B	野生型	0.26	—
		C316Y	0.22	0.9
		Y448H	0.21	0.8
		S556G	0.30	1.2
		S282T	0.20	0.4 <sup>c)</sup>

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub>／野生型に対する EC<sub>50</sub>、b) 野生型の EC<sub>50</sub> 0.21 nmol/L に対する比、c) 野生型の EC<sub>50</sub> 0.47 nmol/L に対する比

### 3.1.3.3.2 NS3 領域の耐性変異に対する GLE 及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-4)

NS3 領域にアミノ酸変異<sup>2,3)</sup>を導入した HCV レプリコン細胞に対する GLE 及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 NS3 領域に耐性変異を導入した各レプリコン細胞に対する GLE 及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス型)	アミノ酸変異	感受性変化 <sup>a)</sup>		
		GLE	グラソブレビル	パリタブレビル
1a (H77)	V36L	0.8	1.6	2
	V36M	1.4	1.9	2
	F43L	0.3	1.4	20
	T54S	1.0	—	0.4
	V55I	0.2	0.7	1
	Y56H	1.0	16	3
	Q80K	0.9	1.8	3
	R155K	0.5	4.2	37
	R155M	0.9	5.1	1
	A156T	1,361	—	17
	D168A	4.0	154	50
	D168E	1.3	33	14
	D168V	4.4	211	96
	D168Y	41	379	219
	V36M + R155K	0.7	5.6	79
	F43L + R155K	0.8	8.1	99
	F43L + D168V	13	143	176
	Y56H + D168A	39	2,065	352
	Y56H + D168V	42	1,126	561
	Y56H + D168Y	45	1,232	451
1b (Con1)	T54A	1.0	—	0.8
	V55A	0.4	—	0.6
	R155K	0.6	—	40
	A156T	640	—	7
	D168A	1.5	—	27
	D168E	0.9	4.1	4
	D168V	3.2	—	159
	D168Y	2.1	—	337
	Y56H + D168A	17	—	700
	Y56H + D168V	15	—	2,472
2a (JFH1)	Y56H + D168Y	76	—	4,118
	Y56H	0.6	5.6	3.8
	D168A	1.9	13	18
	D168E	3.3	5.9	5.3
	D168V	2.0	—	13
2b <sup>b)</sup>	D168Y	2.4	—	13
	D168A	1.3	57	11
	D168E	2.1	5.7	2.2
	D168V	2.9	14	9.4
3a <sup>c)</sup>	D168Y	2.1	11	7.0
	Q80R	21	0.9	7
	R155K	0.5	0.1	5

genotype (ウイルス型)	アミノ酸変異	感受性変化 <sup>a)</sup>		
		GLE	グラソブレビル	パリタブレビル
4a <sup>c)</sup>	A156G	1,654	—	57
	Q168H	0.7	0.3	6
	Q168L	13	0.1	4
	Q168R	54	—	29
4a <sup>c)</sup>	R155C	2.6	—	59
	A156T	1,436	—	40
	A156V	3,106	—	155
	D168H	22	—	252
	D168V	9.7	—	323
4d <sup>c)</sup>	Y56H	4.6	—	8
	D168V	1.9	—	313
	Y56H + D168V	58	—	12,533

— : EC<sub>50</sub>が未検討のため算出不能

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub>／野生型に対する EC<sub>50</sub>, b) genotype2b 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 2a (JFH1) レブリコン細胞、c) 各 genotype 由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞

### 3.1.4 HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-2)

CEM-SS 細胞に感染させた HIV-1 (IIIB) 及び HepG2 2.2.15 細胞に感染させた HBV に対する GLE の抗ウイルス活性が検討され、GLE の EC<sub>50</sub> は、それぞれ 22,000 nmol/L 超及び 32,000 nmol/L 超であった。

### 3.2 副次的薬理試験 (GLE) (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

*in vitro* で、79 種類の G タンパク質共役受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへのリガンド結合に対する GLE の阻害活性が検討された。GLE (10 μmol/L) はクロライドチャネルへのリガンド結合を 55%阻害し、IC<sub>50</sub> は 11 μmol/L [ヒト臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) の 7.9 倍<sup>5)</sup>] であった。検討したその他のリガンド結合に対して、50%以上の阻害作用は示されなかった。

### 3.3 安全性薬理試験 (GLE) (CTD 4.2.1.3-2、4.2.1.3-4、4.2.1.3-6、4.2.1.3-7、4.2.3.2-GLE-5、4.2.3.2-GLE-8、参考 CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-3、4.2.1.3-5)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する GLE の影響が検討された（表 11）。

表 11 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4例) <sup>a)</sup>	Irwin 法	3、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	ラット (1群雄10例) <sup>a)</sup>	自発運動量	3、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	ラット (1群雄10例) <sup>a)</sup>	痙攣誘発性	3、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	ラット (1群雄20例) <sup>a)</sup>	エタノール誘発睡眠	3、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	ラット (1群雌8例)	FOB 法	5、20、60 mg/kg	経口	なし
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞 (4 標本) <sup>a)</sup>	hERG 電流	24.7 μg/mL	<i>in vitro</i>	テール電流を 28.8%阻害
	ヒト胎児由来腎臓細胞 (各濃度3標本)	hERG 電流	8.4、25、84 μg/mL	<i>in vitro</i>	8.4 μg/mL : 1.3%阻害 25 μg/mL : 17.4%阻害 84 μg/mL : 47.9%阻害 IC <sub>50</sub> : 85.6 μg/mL
	麻酔下ビーグル犬 (雄6例) <sup>a)</sup>	心電図パラメータ	1.7、5.5、16.6 mg/kg/30 min	漸増静脈内持続投与	なし
	覚醒下ビーグル犬 (1群雄6例)	心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔及び平均動脈圧	10、30、100 mg/kg	経口	なし
呼吸系	ラット (1群雄8例)	全身プレチスマグラフ	5、20、60 mg/kg	経口	60 mg/kg 投与群で呼吸数が増加し、1回換気量が減少したが、全換気量には影響なし。

a) 非 GLP 試験

<sup>5)</sup> PPK 解析より推定された、日本人 C 型慢性肝炎患者に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 投与時の GLE の C<sub>max</sub> 1,170 ng/mL (6.2.2.1 参照)。

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

中枢神経系について、ラット FOB 試験で影響が認められなかつた 60 mg/kg 投与時の  $C_{max}$  (56.2 µg/mL) は、ヒト臨床曝露量 ( $C_{max}$ ) の 48 倍<sup>5)</sup> であった。心血管系について、*in vitro* で、GLE の濃度依存的な hERG 電流の阻害が認められたが、その  $IC_{50}$  (85.6 µg/mL) は、ヒト臨床曝露量 ( $C_{max}$ ) の 73.2 倍であった。また、イヌで影響が認められなかつた 100 mg/kg 投与時の  $C_{max}$  (85.8 µg/mL) はヒト臨床曝露量 ( $C_{max}$ ) の約 73.3 倍<sup>5)</sup> であった。

呼吸系について、ラットを用いた試験で検討した最高用量である 60 mg/kg [ $C_{max}$  56.7 µg/mL : ヒト臨床曝露量 ( $C_{max}$ ) の 48.5 倍<sup>5)</sup>] 投与時に、呼吸数及び 1 回換気量にわずかな変化が認められたが、全換気量（1 分間換気量）には変化が認められなかつた。

以上より、臨床使用時に、GLE が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (GLE) (CTD 4.2.1.4-1)

MT4 細胞に感染させた HIV-1pNL4-3 を用いて、HIV プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル及びダルナビル）の抗 HIV 活性に及ぼす GLE (9.6 nmol/L, EC<sub>50</sub> の 10 倍濃度) の影響が検討された。抗 HIV 薬の EC<sub>50</sub> に対する GLE の影響は、いずれも認められなかつた。

また、genotype 1b (Con1) のレプリコン細胞を用いて、GLE の抗 HCV 活性に及ぼす HIV プロテアーゼ阻害剤（ロビナビル及びダルナビル各 100 nmol/L、それぞれの EC<sub>50</sub> の約 5 及び 10 倍濃度）の影響が検討された（検出系：ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ）。いずれの抗 HIV 薬でも GLE の EC<sub>50</sub> に対する影響は認められなかつた。

### 3.5 効力を裏付ける試験 (PIB)

#### 3.5.1 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

HCV レプリコンアッセイ（検出系：ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ）により、各 genotype の HCV レプリコン細胞に対する PIB の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 各 genotype に対する PIB の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (pmol/L)
1a (H77)	1.8
1a (H77) (40%ヒト血漿存在下)	64
1a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.55 - 1.7 <sup>c)</sup>
1b (Con1)	4.3
1b (Con1) (40%ヒト血漿存在下)	200
1b (臨床分離株) <sup>a)</sup>	1.4 - 3.5 <sup>d)</sup>
2a (JFH1)	5.0
2a <sup>b)</sup>	2.3
2a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.52 - 1.9 <sup>e)</sup>
2b <sup>b)</sup>	1.9
2b (臨床分離株) <sup>a)</sup>	1.1 - 1.9 <sup>c)</sup>
3a <sup>b)</sup>	2.1
3a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.47 - 1.7 <sup>f)</sup>
4a <sup>b)</sup>	1.9
4a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.27 - 1.3 <sup>d)</sup>
4b (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.45 - 1.8 <sup>g)</sup>
4d (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.98 - 1.8 <sup>h)</sup>
5a <sup>b)</sup>	1.4
5a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	1.1 <sup>i)</sup>

genotype (ウイルス株)	EC <sub>50</sub> (pmol/L)
6a <sup>b)</sup>	2.8
6a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.63 - 1.0 <sup>b)</sup>
6e (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.83 <sup>b)</sup>
6p (臨床分離株) <sup>a)</sup>	0.50 <sup>b)</sup>
平均値	

a) 各 genotype の患者由来の NS5 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞、b) 各 genotype の実験室株由来の NS5 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞、c) 11 株の範囲、d) 8 株の範囲、e) 6 株の範囲、f) 14 株の範囲、g) 3 株の範囲、h) 7 株の範囲、i) 1 株の値

また、各種細胞に対する PIB の細胞毒性が検討され、HepG2 細胞、MT4 細胞及び genotype 1a (H77) レブリコン含有 Huh-7 細胞に対する PIB の 50% 細胞傷害濃度は、それぞれ、10 μmol/L 超、10 μmol/L 超及び 32 μmol/L 超であった。

### 3.5.2 耐性プロファイル

#### 3.5.2.1 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

HCV レブリコン細胞を PIB 存在下で約 3 週間培養後に認められた NS5A 領域のアミノ酸変異は表 13 のとおりであった。

表 13 HCV レブリコン細胞の NS5A 領域で認められたアミノ酸変異

genotype (ウイルス株)	PIB 濃度 (EC <sub>50</sub> の倍数) <sup>b)</sup>	アミノ酸変異 (出現コロニー数 <sup>c)</sup> )
1a (H77)	10	Y93H (18/20)、Y93N (1/20)、
	100	Q30D (1/4)、Y93D (1/4)、Q30 欠損 (1/4)、HS8D+Y93H (1/4)
	1,000	— <sup>d)</sup>
1b (Con1)	10	— <sup>d)</sup>
	100	—
	1,000	—
2a <sup>a)</sup>	10	F28S+M31I (2/3)、P29S+K30G (1/3)
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—
2b <sup>a)</sup>	10	— <sup>d)</sup>
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—
3a <sup>a)</sup>	10	Y93H (3/3)
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—
4a <sup>a)</sup>	10	— <sup>d)</sup>
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—
5a <sup>a)</sup>	10	— <sup>d)</sup>
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—
6a <sup>a)</sup>	10	— <sup>d)</sup>
	100	— <sup>d)</sup>
	1,000	—

— : 未検討又は検出されず

a) 各 genotype 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞、b) PIB の EC<sub>50</sub> は 3.5.1 参照、c) 当該変異が認められたコロニー数／生存コロニー数、d) 細胞増殖が確認されず、未検討

#### 3.5.2.2 変異株に対する PIB の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-7)

*in vitro* 耐性選択試験 (3.5.2.1 参照) 及び本剤の臨床試験<sup>2)</sup> で検出された NS5A 領域のアミノ酸変異並びに他の NS5A 阻害剤<sup>6)</sup> で報告されている NS5A 領域のアミノ酸変異を導入した HCV レブリコン細胞に対する PIB の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 14 のとおりであった。

<sup>6)</sup> オムビタスピル、レジパスビル、ダクラタスピル、velpatasvir、エルバスビルについて、各薬剤の添付文書や文献等で報告されている NS5A 領域のアミノ酸変異が対象とされた。

表 14 野生型及び変異型の HCV レプリコン細胞に対する PIB の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス株)	NS5A 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	EC <sub>90</sub> (pmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
1a (H77)	野生型	0.72	1.8	—
	K24R	0.25	0.72	0.3
	M28A	1.4	4.7	2.0
	M28G	176	704	244
	M28T	1.5	4.1	2.0
	M28V	1.3	3.7	1.8
	Q30D	67.7	244	94
	Q30E	1.7	5.1	2.4
	Q30G	0.93	3.5	1.3
	Q30H	0.74	2.4	1.0
	Q30K	0.69	2.9	1.0
	Q30L	0.21	0.67	0.3
	Q30R	1.2	3.9	1.7
	L31M	0.76	1.6	1.1
	L31V	0.96	2.4	1.3
	P32L	1.2	5.1	1.7
	H58C	0.68	2.5	0.9
	H58D	0.80	3.9	1.1
	H58P	0.46	1.5	0.6
	E62A	3.7	12.2	5.2
	A92T	0.28	1.6	0.4
	Y93C	1.2	3.5	1.7
	Y93H	4.8	22.9	6.7
	Y93N	5.1	19.6	7.0
	Y93S	1.2	8.6	1.6
	K24R + M28V	0.42	1.4	0.6
	K24R + M28T	0.41	1.5	0.6
	K24R + Q30R	0.29	1.3	0.4
	M28G + Q30R	15,713	113,030	21,824
	M28V + Q30H	0.33	1.2	0.5
	M28V + Q30R	0.82	5.9	1.1
	M28T + Q30R	1.2	5.2	1.6
	M28T + Y93C	2.2	9.0	3.1
	Q30H + Y93H	12.3	59.8	17
	Q30K + H58D	170	1,249	235
	Q30K + Y93H	1,286	7,584	1,786
	Q30L + Y93H	0.42	1.8	0.6
	Q30R + L31M	2.1	7.7	3.0
	Q30R + H58D	91.0	604	126
	Q30R + Y93C	2.8	11.1	3.8
	Q30R + Y93H	187	661	260
	Q30R + Y93N	94.6	647	131
	L31M + H58D	16.6	109	23
	L31M + Y93C	4.4	19.0	6.1
	L31M + Y93H	54.3	295	75
	L31M + Y93N	140	748	195
	L31V + Y93H	67.8	328	94
	P32L + Y93C	124	755	172
	H58D + Y93C	168	2,392	233
	H58D + Y93H	1,612	7,764	2,238
	H58D + Y93N	1,418	7,773	1,969
	H58D + Y93S	1,058	8,701	1,469
	M28G + Q30R + H58C	679	7,268	942
	M28T + Q30R + L31M	3.3	14.2	4.6
	Q30H + H58D + Y93H	6,737	30,913	9,357
	Q30K + H58D + E62A	99.5	543	138
	Q30R + L31M + H58D	1,227	7,298	1,704
	Q30R + L31M + Y93C	30.0	136	42
1b (Con1)	野生型	1.9	3.8	—
	L28M	1.8	3.5	1.0
	R30Q	0.88	2.2	0.5
	L31F	2.3	4.5	1.2
	L31M	2.9	5.8	1.5
	L31V	1.5	2.8	0.8
	P32 欠損	1,968	7,459	1,036
	Q54Y	2.3	7.1	1.2
	P58S	2.4	4.7	1.2
	A92E	0.92	2.7	0.5
	Y93H	1.1	3.9	0.6

genotype (ウイルス株)	NS5A 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	EC <sub>90</sub> (pmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
	Y93N	1.2	3.7	0.6
	Y93S	0.74	3.0	0.4
	R30Q + Y93H	2.3	4.8	1.2
	L31F + P32 欠損	38,877	83,827	20,461
	L31F + Y93H	2.8	8.4	1.5
	L31M + Y93H	1.3	4.3	0.7
	L31V + Y93H	1.7	4.5	0.9
	Q54Y + Y93H	2.0	7.0	1.0
	P58S + Y93H	1.5	5.7	0.8
	L28M + R30Q + Y93H	1.0	3.2	0.5
	L31F + Q54H + A92E	3.2	8.2	1.7
	Q54H + A92V + Y93H	1.8	5.2	1.0
2a <sup>b)</sup>	野生型	0.99	4.4	—
	T24A	1.3	4.5	1.3
	T24S	1.0	4.8	1.1
	F28C	1.3	4.5	1.3
	F28S	1.2	7.4	1.2
	K30M	1.2	4.6	1.2
	M31V <sup>c)</sup>	—	—	—
	M31I	1.2	5.6	1.2
	C92S	1.6	10	1.6
	Y93H <sup>c)</sup>	—	—	—
	T24A + M31L	0.80	5.8	0.8
	T24A + C92S	1.7	5.1	1.7
	T24S + F28C	1.4	6.0	1.4
	F28S + M31I	14,303	39,977	14,448
2b <sup>b)</sup>	野生型	1.2	4.8	—
	L28F	0.94	4.7	0.8
	L31I	1.8	4.9	1.5
	L31M	1.5	5.7	1.2
	L31V	0.64	2.8	0.5
	C92S	1.1	4.4	0.9
	C92Y	0.69	4.6	0.6
	Y93H <sup>c)</sup>	—	—	—
	L28F + L31I	1.3	6.1	1.1
	L28F + L31M	1.4	8.4	1.2
	L31M + C92Y	0.80	4.6	0.7
	L31V + C92S	0.59	2.9	0.5
	L28F + L31M + C92S	2.0	14.3	1.6
3a <sup>b)</sup>	野生型	0.65	1.7	—
	S24F <sup>c)</sup>	—	—	—
	M28G <sup>c)</sup>	—	—	—
	M28K <sup>c)</sup>	—	—	—
	M28T	1.1	2.1	1.7
	A30K	0.71	2.8	1.1
	L31F <sup>c)</sup>	—	—	—
	L31I <sup>c)</sup>	—	—	—
	Y93H	1.5	9.5	2.3
	S24F + M28K	173	865	267
	S24F + A30K	2.1	4.4	3.3
	A30K + L31I	2.4	11.6	3.6
	A30K + Y93H	45.1	180	69
4a <sup>b)</sup>	L31I + Y93H	9.6	58.3	15
	S24F + M28K + A30K	8,932	38,547	13,742
	A30K + L31I + Y93H	2,770	9,134	4,262
	野生型	0.78	2.0	—
	L28I	0.80	2.3	1.0
	L28M	0.63	1.8	0.8
	L28V	0.85	2.7	1.1
4d <sup>b)</sup>	L30H	1.1	2.6	1.3
	P58L	0.75	2.5	1.0
	Y93H <sup>c)</sup>	—	—	—
	L28I + P58L	1.3	3.5	1.7
	野生型	1.5	4.1	—
	L28S <sup>c)</sup>	—	—	—
	L28V	1.7	8.2	1.1
	M31I	2.1	4.3	1.4
	M31L	1.4	4.6	1.0

genotype (ウイルス株)	NS5A 領域のアミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	EC <sub>90</sub> (pmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
	T58A	1.8	6.3	1.2
	T58P	1.7	6.7	1.1
	T58S	1.5	4.1	1.0
	Y93H <sup>c)</sup>		—	—
	L28V + T58S	1.7	6.9	1.1
	K24Q + T58P + Y93H	1.5	6.3	1.0
5a <sup>b)</sup>	野生型	0.93	4.3	—
	L28I	0.98	6.2	1.1
	L31F	1.9	10.5	2.1
	L31V	0.75	3.3	0.8
6a <sup>b)</sup>	野生型	1.0	3.3	—
	L31V	1.0	3.1	1.0
	T58A	1.4	4.5	1.4
	T58N	1.8	9.6	1.8

平均値

— : 未検討又は検出されず

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub> / 野生型に対する EC<sub>50</sub>、b) 各 genotype 由来の NS5 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レプリコン細胞、c) 細胞増殖が確認されず、未検討

### 3.5.2.3 交差耐性

#### 3.5.2.3.1 NS3 又は NS5B 領域の耐性変異に対する PIB の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-6)

NS3 又は NS5B 領域における主要な耐性変異<sup>7)</sup> を導入した HCV レプリコン細胞に対する PIB の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 15 のとおりであった。

表 15 NS3 又は NS5B 領域における主要な耐性変異を導入した各レプリコン細胞に対する PIB の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス型)	領域	アミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (pmol/L)	感受性変化 <sup>a)</sup>
1a (H77)	NS3	野生型	0.94	—
		R155K	0.72	0.8
		D168A	0.77	0.8
		D168V	0.79	0.8
	NS5B	野生型	1.3	—
		C316Y	1.3	1.0
		M141T	1.6	1.2
		Y448C	1.0	0.8
		Y448H	1.0	0.8
		S556G	1.6	1.2
		S559G	0.60	0.46
		S282T	0.99	1.4 <sup>b)</sup>
		野生型	2.7	—
		R155K	1.4	0.5
		A156T	1.4	0.5
		D168V	2.5	0.9
1b (Con1)	NS3	野生型	1.8	—
		C316Y	1.8	1.0
		Y448H	1.9	1.1
		S556G	1.9	1.1
		S282T	2.0	1.1 <sup>c)</sup>
		野生型	—	—
		R155K	—	—

平均値

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub> / 野生型に対する EC<sub>50</sub>、b) 野生型の EC<sub>50</sub> 0.72 pmol/L に対する比、c) 野生型の EC<sub>50</sub> 1.9 pmol/L に対する比

#### 3.5.2.3.2 NS5A 領域の耐性変異に対する PIB 及び他の NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-4)

NS5A 領域に耐性変異<sup>2,6)</sup> を導入した HCV レプリコン細胞に対する PIB 及び他の NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 16 のとおりであった。

<sup>7)</sup> グラゾプレビル、パリタプレビル、ソホスブビル、ベクラブビル及び GLE について、*in vitro* 耐性検討試験、臨床試験、文献等で報告されている NS3 領域又は NS5B 領域のアミノ酸変異が対象とされた。

表 16 NS5A 領域に耐性変異を導入した各レブリコン細胞に対する PIB 及び他の NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性

genotype (ウイルス型)	アミノ酸変異	感受性変化 <sup>a)</sup>		
		PIB	ダクラタスビル	オムビタスビル
1a (H77)	M28T	2	437	8,965
	M28V	1.8	1.0	58
	Q30E	2.4	—	1,326
	Q30H	1.0	154	3
	Q30R	1.7	178	800
	L31M	1.1	140	2
	L31V	1.3	614	155
	H58D	1.1	124	243
	Y93C	1.7	383	1,675
	Y93H	6.7	2,324	41,383
	Y93N	7.0	8,641	66,740
	Q30R + L31M	3	16,785	504
	Q30R + H58D	126	64,004	320,751
	Q30R + Y93H	260	—	351,081
	L31M + Y93C	6.1	—	1,973
1b (Con1)	L28M	1.0	1.2	2.0
	L31F	1.2	1.4	10
	L31M	1.5	1.4	0.9
	L31V	0.8	2.5	8
	Y93H	0.6	7.3	77
	L31V + Y93H	0.9	1,225	12,328
2a <sup>b)</sup>	T24A	1.3	—	38
	T24S	1.1	—	67
	F28C	1.3	—	501
	F28S	1.2	—	11,618
2b <sup>b)</sup>	L28F	0.8	—	47
	L31I	1.5	—	28
	L31M	1.2	—	1.5
	L31V	0.5	—	511
3a <sup>b)</sup>	M28T	1.7	—	659
	A30K	1.1	44	—
	Y93H	2.3	2,154	6,728
4a <sup>b)</sup>	L28V	1.1	—	21
	L28I	1.1	—	79
5a <sup>b)</sup>	L31F	2.1	—	289
	L31V	0.8	—	243
6a <sup>b)</sup>	L31V	1.0	—	68
	T58A	1.4	—	18
	T58N	1.8	—	101

— : EC<sub>50</sub> が未検討のため算出不能a) 変異型に対する EC<sub>50</sub> / 野生型に対する EC<sub>50</sub>、b) 各 genotype 由来の NS5A 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 1b (Con1) レブリコン細胞

### 3.5.3 HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-6)

CEM-SS 細胞に感染させた HIV-1 (IIIB) 及び HepG2 2.2.15 細胞に感染させた HBV に対する PIB の抗ウイルス活性が検討され、PIB の EC<sub>50</sub> は、それぞれ 900 nmol/L 超及び 32,000 nmol/L 超であった。

### 3.6 副次的薬理試験 (PIB) (CTD 4.2.1.2-3)

*in vitro* で、79 種類の G タンパク質共役受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへのリガンド結合に対する PIB の阻害活性が検討された。PIB (10 μmol/L) [ヒト臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) の 67.5 倍] は、リガンド結合に対して 50% を超える阻害作用は示されなかった。

### 3.7 安全性薬理試験 (PIB) (CTD 4.2.1.3-9、4.2.1.3-11、4.2.1.3-13、4.2.1.3-14、4.2.3.2-PIB-4、4.2.3.4.2.3.2-PIB-9、参考 CTD 4.2.1.3-8、4.2.1.3-10、4.2.1.3-12)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する PIB の影響が検討された (表 17)。

表 17 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	マウス（1群雄10例） <sup>a)</sup>	自発運動量	0.6、2、6、20、60 mg/kg	経口	なし
	マウス（1群雌8例）	FOB法	3、10、100 mg/kg	経口	なし
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞（5標本） <sup>a)</sup>	hERG電流	0.51 μg/mL	in vitro	8.4%阻害 ヒト C <sub>max</sub> の 3.1 倍
	ヒト胎児由来腎臓細胞（3標本）	hERG電流	1.11 μg/mL	in vitro	なし
	麻酔下ビーグル犬（雄6例） <sup>a)</sup>	心電図パラメータ	56、187、562 mg/kg/30 min	漸増静脈内持続投与	なし
	覚醒下ビーグル犬（1群雄6例）	心拍数、PR間隔、QRS間隔、QTc間隔及び平均動脈圧	3、10、100 mg/kg	経口	なし
呼吸系	マウス（1群雄8例）	全身プレチスマグラフ	3、10、100 mg/kg	経口	なし

a) 非 GLP 試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する PIB の影響は認められず、臨床使用時に、PIB が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考えると申請者は説明している。

### 3.8 GLE と PIB との併用効果 (CTD 4.2.1.1-5)

genotype 1b (Con1) レブリコン細胞を用いて、GLE (濃度範囲：0.234～7.5 nmol/L のうち 6 用量) と PIB (濃度範囲：0.0008～0.025 nmol/L のうち 6 用量) の併用効果<sup>8)</sup> が検討された。低用量の組合せでは相加効果又は相乗効果を示し、高用量の組合せでは相加効果を示した。

また、genotype 1a (H77) 及び genotype 1b (Con1) レブリコン細胞を GLE 若しくは PIB 単独又は GLE/PIB 併用下で培養し、生存コロニー数を指標として併用効果が検討され、結果は表 18 のとおりであった。

表 18 GLE と PIB との併用時のレブリコン細胞の生存コロニー

	濃度 (EC <sub>50</sub> の倍数) <sup>a)</sup>	生存コロニーの割合 <sup>b)</sup> (%)	
		genotype 1a (H77)	genotype 1b (Con1)
GLE	10	0.0432	0.0467
	100	0.0029	0.0298
PIB	10	0.0065	0 <sup>c)</sup>
	100	0.0002	0 <sup>c)</sup>
GLE 及び PIB	10 及び 100	0 <sup>c)</sup>	0 <sup>c)</sup>

a) 各薬剤の EC<sub>50</sub> は 3.1.2 及び 3.5.1 参照、b) 生存コロニー数／播種細胞数 × 100、c) 生存コロニーは検出されず

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 GLE 及び PIB 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 genotype 1～4 及び 6 に対する GLE の抗ウイルス活性及び HCV genotype 1～6 に対する PIB の抗ウイルス活性は示されていると考える。HCV genotype 5 に対する GLE の in vitro 抗ウイルス活性は genotype 5a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 5a レブリコン細胞 1 株のみの検討であるが、当該検討における GLE の EC<sub>50</sub> は 0.12 nmol/L であり、HCV genotype 5 に対する GLE の抗ウイルス活性を否定する結果は得られていないことを確認した。また、GLE と PIB の併用時の genotype 1a 及び genotype 1b の HCV レブリコン細胞を用いた検討結果から、GLE と PIB の薬力学的併用効果は示されていると考える。なお、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における本剤の有効性については、7.R.3 項に記載する。

<sup>8)</sup> Prichard 及び Shipman の方法 (Antiviral Res 1990; 14: 181-206) により、各併用濃度における阻害率の実測値と理論値の差の平均値の 95% 信頼区間が算出され、95% 信頼区間の下限値が 0 超の場合に「相乗作用」、95% 信頼区間の上限値が 0 未満の場合に「拮抗作用」、また、いずれにも該当しない場合に「相加作用」と判断された。なお、理論値は以下の式により算出された。 $Z = X + Y(1 - X)$   
Z : 被験物質 X と Y の併用による阻害率 (%)、X : 被験物質 X 単独による阻害率 (%)、Y : 被験物質 Y 単独による阻害率 (%)

### 3.R.2 GLE 及び PIB に対する耐性について

申請者は、HCV genotype 1~6 の GLE 及び PIB に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

*in vitro* で GLE の抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸单変異は、genotype 1a、1b、2a、2b、3a 及び 4a における 156 位の変異、genotype 3a における 80 位の変異、並びに genotype 1a、1b、3a、4a 及び 6a における 168 位の変異であった（3.1.3.2 参照）。なお、genotype 5 における薬剤耐性については、レプリコン細胞が作製不能のため未検討である。

*in vitro* で PIB の抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸单変異は、genotype 1a における 28 位、30 位、62 位及び 93 位の変異、及び genotype 1b における 32 位の欠損であった（3.5.2.2 参照）。

国内外の臨床試験において本剤が投与された患者のうちウイルス学的治療不成功例で認められた変異のなかで、*in vitro* において活性が 1/5 以下となった変異は、NS3 領域については、genotype 1a の 156 位の单変異、36 位、56 位又は 168 位の変異を含む複数変異、genotype 1b の 156 位の单変異、並びに genotype 3a の 156 位又は 168 位の单変異、56 位と 168 位又は 80 位と 166 位の二重変異であった。NS5A 領域については、genotype 1a の 28 位又は 93 位の单変異、28 位、30 位、31 位、58 位、93 位の変異を含む複数変異、genotype 1b の 32 位の欠損変異、28 位と 32 位の欠損等を含む複数変異、並びに genotype 3a の 30 位と 93 位等を含む複数変異であった。

機構は、以下のように考える。

臨床使用においては、国内外の臨床試験のウイルス学的治療不成功例に認められ、かつ、*in vitro* で活性低下が認められている耐性変異（3.1.3 及び 3.5.2 参照）に留意する必要がある。GLE については、NS3 領域の 156 位、168 位等の変異、PIB については、NS5A 領域の 28 位、30 位、93 位等の変異及び 32 位の欠損が、ウイルス学的治療不成功例に認められ、かつ、*in vitro* での抗ウイルス活性が低下することを確認した。

また、*in vitro* において、GLE では NS3 領域の 156 位と 168 位の二重変異等により、PIB は NS5A 領域の 30 位と 93 位の二重変異、31 位の変異と 32 位の欠損等により、それぞれの単独の変異に比べて高度耐性となることを確認した（3.1.3.2 及び 3.5.2.2 参照）。臨床試験から得られる情報は限られていること、耐性変異の発現の有無は本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、GLE 及び PIB に対する耐性に関する情報は、公表文献等も含めて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。なお、臨床試験における耐性変異の発現状況と本剤の有効性との関連については、7.R.3.2 項に記載する。

## 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、イヌ、サル及びウサギに GLE (<sup>14</sup>C 標識体又は非標識体) 及び PIB (<sup>3</sup>H 若しくは <sup>14</sup>C 標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、GLE 又は PIB の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討が行われた。

生体試料中の GLE 又は PIB 濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法<sup>9)</sup>、生体試料中の GLE 又は PIB とその代謝物の放射能濃度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

<sup>9)</sup> 定量下限 GLE：マウス約 1 又は 39.2 ng/mL、ラット約 1 又は 65.1 ng/mL、イヌ約 1 又は 18.6 ng/mL、PIB：マウス約 10 又は 36.7 ng/mL、ラット約 10 又は 4.95 ng/mL、イヌ約 10 又は 36.6 ng/mL、ウサギ約 10 又は 36.1 ng/mL

定量的全身オートラジオグラフィー<sup>10)</sup>により測定された。なお、非臨床薬物動態試験では GLE の無水物が用いられ、投与量及び濃度はグレカプレビルとして示す。また、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

#### 4.1 吸収 (GLE)

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-12、4.2.2.2-14、4.2.2.2-15)

マウス（雄各 3 例/時点）、ラット（雄各 3～5 例）、イヌ（雌雄各 3 例）及びサル（雌各 3 例）に GLE を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中の PK パラメータは、表 19 のとおりであった。

マウス又はイヌに GLE 5 又は 3 mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中 AUC 対する肝臓中 AUC の比は、マウスで 168、イヌで 13.9 であり、ラットに GLE 1 mg/kg を単回静脈内投与 24 時間後の血漿中濃度に対する肝臓中濃度の比は 288 であった。

イヌにおいて、血漿中 GLE 濃度は、絶食下投与時と比較して非絶食下投与時で低値を示した。この理由について、摂餌による消化管内 pH の変化に伴い GLE の溶解度が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

表 19 GLE 単回静脈内又は経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg)	例数	食餌	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}^{\text{a)}$ (h)	$V_{ss}$ (L/kg)	CL (L/h/kg)	F (%)
マウス	静脈内	5	雄 3/時点	非絶食	—	—	3.09	2.7	3.3	1.6	—
	経口	5	雄 3/時点	非絶食	0.92	1.0	3.81	4.3	—	—	123
ラット	静脈内	5	雄 5	絶食	—	—	$24.1 \pm 3.36$	3.1	$0.40 \pm 0.12$	$0.21 \pm 0.03$	—
	経口	5	雄 3	絶食	$6.25 \pm 1.24$	0.5 <sup>b)</sup>	$22.4 \pm 2.0$	2.0	—	—	$92.9 \pm 8.4$
イヌ	静脈内	1	雌雄計 3	絶食	—	—	$0.52 \pm 0.15$	0.58	$1.5 \pm 1.4$	$2.0 \pm 0.61$	—
		3	雌雄計 3	絶食	—	—	$3.4 \pm 1.5$	3.7	$0.64 \pm 0.31$	$0.99 \pm 0.37$	—
	経口	3	雌雄計 3	絶食	$0.79 \pm 0.19$	$0.8 \pm 0.3$	$1.49 \pm 0.47$	1.7	—	—	$43.9 \pm 13.9$
		10	雌雄計 3	絶食	$12.9 \pm 7.5$	$1.3 \pm 0.3$	$26.9 \pm 19.4$	0.9	—	—	—
		10	雌雄計 3	摂餌後	$6.5 \pm 7.3$	$1.3 \pm 0.8$	$12.4 \pm 13.0$	1.3	—	—	—
サル	静脈内	5	雌 3	絶食	—	—	$3.18 \pm 0.91$	1.7	$1.2 \pm 0.7$	$1.7 \pm 0.5$	—
	経口	5	雌 3	絶食	$0.26 \pm 0.13$	$2.8 \pm 1.3$	$0.83 \pm 0.35$	2.0	—	—	$26.0 \pm 11.0$

平均値±標準偏差

—：未検討又は該当せず、 $V_{ss}$ ：定常状態の分布容積、F：バイオアベイラビリティ

a) 調和平均、b) 全て同じ値

##### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-GLE-3、4.2.3.2-GLE-6、4.2.3.2-GLE-9)

マウス、ラット及びイヌに GLE を QD 又は BID 反復経口投与したときの GLE の PK パラメータは表 20 のとおりであった。いずれの動物種でも、GLE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  に一貫した性差は認められなかった。検討された用量の範囲で、マウス及びイヌでは、GLE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は概ね用量に比例して増加し、ラットでは、GLE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量比を上回って増加した。また、ラット及びイヌにおいて、反復投与により GLE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は増加する傾向が認められた。

<sup>10)</sup> 定量下限 GLE 由来：56.6 ng eq./g、PIB 由来：48.5 ng eq./g

表 20 GLE 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	例数	$C_{max}^a$ (μg/mL)		$t_{max}^a$ (h)		$AUC_{0-24}$ (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	40 QD	28	雌雄各 3/時点	8.79	18.8	1.0	1.0	41.6	36.9
	125 QD	28	雌雄各 3/時点	80.8	119	1.0	1.0	376	422
	300 QD	28	雌雄各 3/時点	164	205	3.0	1.0	706	767
ラット	5 BID	1	雌雄各 5/時点	1.32	3.77	0.5	0.5	25.3	29.4
		181	雌雄各 5/時点	4.40	5.07	0.5	0.5	33.5	42.3
	20 BID	1	雌雄各 5/時点	11.3	17.4	0.5	0.5	190	250
		181	雌雄各 5/時点	21.7	31.5	1.5	0.5	241	308
	60 BID	1	雌雄各 5/時点	88.5	71.8	1.5	6	1,030	934
		181	雌雄各 5/時点	98.5	101	1.5	1.5	626	843
イヌ	10 BID	1	雌雄各 4	5.95 ± 2.63	5.62 ± 3.90	1.5 <sup>b)</sup>	1.5 <sup>b)</sup>	23.2 ± 9.89	18.5 ± 11.7
		273	雌雄各 4	15.5 ± 9.35	9.92 ± 6.52	1.5 <sup>b)</sup>	1.5 <sup>b)</sup>	60.2 ± 34.1	40.8 ± 29.0
	25 BID	1	雌雄各 4	16.1 ± 10.9	19.8 ± 14.6	1.5 <sup>b)</sup>	2.1 ± 1.3	112 ± 52.8	114 ± 89.7
		273	雌雄各 4	54.7 ± 12.1	60.7 ± 20.3	1.5 <sup>b)</sup>	2.1 ± 1.3	252 ± 71.4	221 ± 12.9
	100 BID	1	雌雄各 6	68.1 ± 61.2	30.1 ± 35.5	2.6 ± 1.6	2.3 ± 1.3	1,750 ± 1,160	873 ± 596
		273	雌雄各 6	110 ± 45.4	124 ± 35.0	2.8 ± 1.4	2.8 ± 1.4	1,500 ± 839	1,380 ± 761

平均値±標準偏差

a) ラット及びイヌは各測定日における投与 1 回目の  $C_{max}$  又は  $t_{max}$ 、b) 全て同じ値

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-1)

P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞を用いて GLE の膜透過性が検討された。P-gp 阻害作用を有するシクロスボリン存在下における頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 ( $P_{app A-B}$ ) は、GLE 1 μmol/L で  $1.4 \times 10^{-6}$  cm/秒であり、陽性対照のキニジン 1 μmol/L で  $24.4 \times 10^{-6}$  cm/秒であった。

## 4.2 分布 (GLE)

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-4)

有色ラット（雄各 1 例/時点）に GLE の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布並びに胆汁及び尿中濃度が全身オートラジオグラフィーにより検討された。放射能は、大部分の組織において投与 2 時間後までに最高濃度を示し、投与 0.5~96 時間後に肝臓で最も高値を示した。大部分の組織において投与 24 時間後までに定量下限未満となり、投与 168 時間後にはいずれの組織でも放射能は検出されなかった。投与 0.5~8 時間後に皮膚の有色部位と非有色部位での放射能濃度に明確な差異は認められず、また、ぶどう膜で放射能の蓄積は認められなかったことから、GLE はメラニン含有組織への親和性は低いことが示唆された。

### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿における GLE (0.1~30 μmol/L) の血漿タンパク結合率は、動物種、GLE 濃度によらず概ね一定であり、GLE 1 μmol/L でのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける血漿タンパク結合率は、97.4、99.7、98.2、95.1 及び 97.5% であった。

また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける GLE (1 μmol/L) の血球移行性が検討され、血液/血漿中 GLE 濃度比は、それぞれ 0.64、0.60、0.55、0.75 及び 0.57 であった。

### 4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠 18 日のラット（1 例/時点）に GLE の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、GLE の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。放射能は胎児組織に分布し、胎児における組織内放射能濃度は、肝臓及び血液では他の組織と比較して高値を示した。母動物では、投与 72 時間後に胎盤、子宮及び羊水で放射能が認められた。

以上より、GLE は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.3 代謝 (GLE)<sup>11)</sup>

#### 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、GLE の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

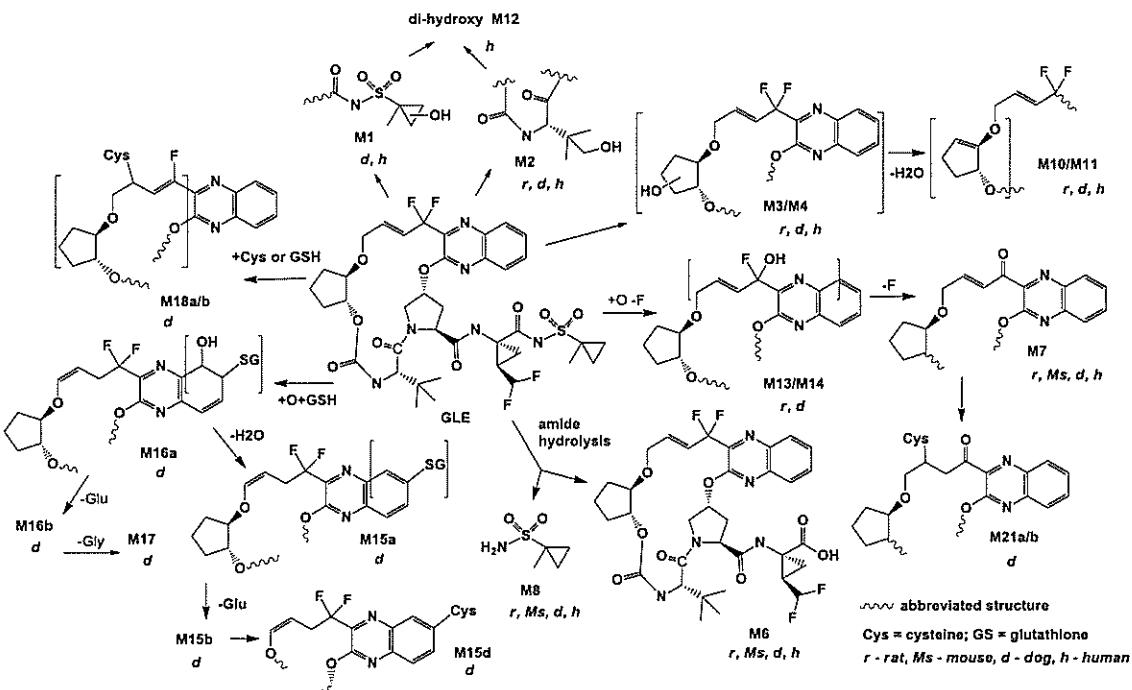


図 1 GLE の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4-6 引用)

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

GLE の <sup>14</sup>C 標識体 (1 又は 10 μmol/L) とマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞をインキュベートし、GLE の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及び検体でも主に未変化体が検出された [イヌ肝ミクロソームは 70.2~75.7%、それ以外は 90%以上 (ヒトはいずれも 99% 以上)]。代謝物として、ヒト肝ミクロソームでは M4 及び M5、ヒト肝細胞では M7 が認められた。

また、ヒトにおける GLE の代謝に関与する酵素の検討を目的として、遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) 発現系及び遺伝子組換えヒト FMO 分子種 (FMO1 及び 3) 発現系と GLE の <sup>14</sup>C 標識体をインキュベートした結果、GLE は CYP2D6、2C9、2C8、3A4 及び 3A5 発現系で代謝され、固有 CL から算出された CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A の GLE の代謝における寄与率は、それぞれ 0.7、3.7、3.8 及び 91.9% であった。

以上の結果から、ヒトにおける GLE の代謝は主に CYP3A が関与することが示唆されたが、GLE の消失における肝代謝の寄与は小さいと考えることから (6.2.1.3 参照)、GLE の臨床使用時に、CYP3A の阻害作用を有する薬剤又は誘導作用を有する薬剤との薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

<sup>11)</sup> 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

M1、M2、M4 及び M5：水酸化体、M6：アシルスルホニアミド加水分解体、M7、M13 及び M14：脱フッ素化/酸化体、M8：1-メチルシクロプロパン-1-スルホニアミド、M15a：グルタチオン抱合体、M15b 及び M15c：M15a の分解物、M15d：システイン抱合体、M16a：酸化体/グルタチオン抱合体、M16b 及び M19：M16a の分解物、M17：酸化体/システイン抱合体、M18：脱フッ素化/システイン抱合体、M20 (a/b)：M15d の酸化体、M21 (a/b)：M7 のシステイン抱合体、M22：M4/M5 の分解物、M24：M2 の分解物

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8)

マウス（雌雄各 5 例）に GLE 75 mg/kg BID 7 日間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ（99.5%）、代謝物として M6 及び M7 が認められた（それぞれ 0.1 及び 0.3%）。

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のラット（雄各 3 例）に、GLE の <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内、又は 5 若しくは 60 mg/kg を単回経口投与し、GLE の血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された結果は以下のとおりであった。

- 胆管カニューレ挿入施行ラットで、静脈内投与 48 時間後までの血漿中には未変化体（血漿中放射能の 92.0%）及び M8（8.0%）が認められ、静脈内投与 72 時間後までの胆汁中には未変化体のみが認められた（投与放射能の 99.7%）。
- 胆管カニューレ挿入施行ラットで、経口投与 48 時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中放射能の 45.8%）及び M8（54.2%）が認められ、その他、M6 及び M7 が検出された。また、経口投与 72 時間後までの胆汁中には、主に未変化体（投与放射能の 60.3%）、代謝物として M2、M3、M4、M5 及び M8（いずれも 1%未満）が認められ、尿中では、未変化体及び M8 がわずかに認められた（それぞれ投与放射能の 0.1 及び 1.1%）。
- 胆管カニューレ未施行ラットで、投与 48 時間後までの尿中に放射能はほとんど検出されず（投与放射能の 0.1%、以下、同様）、糞中には、主に未変化体（78.0%）、代謝物として M2、M4、M5、M6 及び M24（それぞれ 4.4、1.9、1.8、11.1 及び 1.5%）が認められ、その他、M7 が検出された。

イヌ（雄 3 例及び雌雄各 6 例）に GLE の <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回又は非標識体 100 mg/kg を BID 39 週間反復経口投与し、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された結果は以下のとおりであった。

- GLE の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能の 78%）、その他に M1、M2、M4/M5、M6、M7、M10、M11、M13、M14、M15a/b/c/d、M16a/b、M17、M18、M19、M20a/b 及び M21（a/b）が認められた。また、投与 72 時間後までの尿中には未変化体（投与放射能の 1.4%、以下、同様）及び代謝物として M5（1.1%）等が認められた。糞中には主に未変化体（33.7%）、代謝物として M4、M5、M6、M7、M15d 及び M22（それぞれ 5.1、22.6、5.5、1.2、2.4 及び 6.6%）が認められた。
- GLE を反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ（93.0%）、主な代謝物として M10 及び M11（それぞれ 1.9 及び 1.6%）が認められた。

## 4.4 排泄（GLE）

### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.4-4、4.2.2.3-5）

以下の結果から、GLE は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット（雄 3 例）に GLE の <sup>14</sup>C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 0.1 及び 98.6% であった。
- 胆管カニューレ挿入施行ラット（雄各 3 例）に、GLE の <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 99.7、0.3 及び 1%、経口投与でそれぞれ 62.5、1.9 及び 23.3% であった。
- イヌ（雄 3 例）に GLE の <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射

能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 5.3 及び 76.4% であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.4-16)

分娩 8~12 日後の授乳中のラット（3 例/時点）に GLE の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能は投与 1 時間後に最高値（24.3 ng eq./g）を示し、 $t_{1/2}$  は 7.6 時間であった。乳汁中の放射能は投与 4 時間後まで検出され、放射能の乳汁中濃度/血漿中濃度の比は 0.08 であった。なお、乳汁中に排泄された放射能は主に未変化体として検出された（乳汁中放射能の 96.5%）。

### 4.5 薬物動態学的相互作用 (GLE)

#### 4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>12)</sup> の代謝に対する GLE (200 μmol/L) の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。その結果、GLE は CYP2C8 及び 2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値 : 31.7 及び 175 μmol/L)。一方、CYP1A2、2B6、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して明確な阻害作用は示されなかった。なお、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用は示されなかった。

また、遺伝子組換えヒト CYP3A4 を用いて GLE (500 μmol/L) の阻害作用を検討した結果、GLE は CYP3A4 の基質（ミダゾラム）の代謝を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値は 28.3 μmol/L であった。

以上の結果に加え、GLE の臨床曝露量 [C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者での  $\text{C}_{\max}$  (推定値) : 1,170 及び 2,810 ng/mL (6.2.2.1 参照)] 等を考慮すると、GLE の臨床使用時に、CYP2C8 及び 2C9 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質<sup>13)</sup> の代謝に対する GLE (50 μmol/L) の阻害作用を検討した結果、GLE は UGT1A1 及び 1A4 の基質の代謝に対して阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値 : 17.2 及び 14.6 μmol/L)。一方、UGT1A6、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用は示されなかった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する GLE (0.1~50 μmol/L) の誘導作用が、ヒト肝細胞を用いて mRNA を指標として検討された結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は示されなかった。

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

以下の検討結果を基に、GLE は OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

- OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した GLE (OATP1B : 0.03~1 μmol/L、OCT1 : 1~10 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、GLE の細胞内への取り込み活性は、OATP1B1 及び 1B3 発現株では、野生株と比較して高かった一方、OCT1 発現株では、野生株と比較して明確な差異は認められなかった。

<sup>12)</sup> CYP1A2 : フェナセチン、2B6 : ブプロピオン、2C8 : パクリタキセル、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイイン、2D6 : デキストロメトルファン、3A : ミダゾラム及びテストステロン

<sup>13)</sup> UGT1A1 : β-エストラジオール、1A4 : トリフルペラジン、1A6 : 5-Hydroxytryptophol、1A9 : プロボフォール、及び 2B7 : ジドブジン

- P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した GLE (1 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、P-gp 又は BCRP の発現株における GLE の efflux 比は 7.8 及び 9.3 であり、P-gp 及び BCRP 阻害作用を有する化合物<sup>14)</sup> 存在下では、それぞれ 3.8～4.7 及び 2.7～6.2 に低下した。

#### 4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-5)

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>15)</sup> の輸送に対する GLE<sup>16)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、GLE は OATP1B1 及び 1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示した ( $IC_{50}$  値 : 0.017 及び 0.064 μmol/L)。一方、検討された GLE の濃度範囲では、その他のトランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用は示されなかった。

P-gp、BCRP 又は BSEP を発現させた細胞<sup>17)</sup> の膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>18)</sup> の輸送に対する GLE<sup>19)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、GLE は P-gp、BCRP 及び BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示した ( $IC_{50}$  値 : 0.33、2.3 及び 0.95 μmol/L)。

### 4.6 吸収 (PIB)

#### 4.6.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-10、4.2.2.2-16、4.2.2.2-17、4.2.2.2-18、4.2.2.2-19、4.2.2.2-20)

マウス（雄各 3 例/時点）、ラット（雄各 3 例）、イヌ（雌雄各 3 例）、ウサギ（雌各 2 例）及びサル（雌各 3 例）に PIB を単回静脈内又は経口投与したときの PIB の PK パラメータは、表 21 のとおりであった。イヌにおいて、絶食下投与と非絶食下投与で PIB の血漿中濃度は同程度であった。

表 21 PIB 単回静脈内又は経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg)	例数	食餌	$C_{max}$ (μg/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}^{a)}$ (h)	$V_{ss}$ (L/kg)	CL (L/h/kg)	F (%)
マウス	静脈内	3	雄 3/時点	非絶食	—	—	468.8	24	0.22	0.0064	—
	経口	3	雄 3/時点	非絶食	1.59	9.0	41.2	12.9	—	—	8.8
ラット	静脈内	3	雄 3	絶食	—	—	41.0 ± 7.26	6.2	0.49 ± 0.08	0.075 ± 0.012	—
	経口	3	雄 3	絶食	0.28 ± 0.045	5.3 ± 1.2	4.07 ± 0.59	7.0	—	—	9.9 ± 1.4
ウサギ	静脈内	1	雌 2	絶食	—	—	2.05 ± 0.21	8.4	3.7 ± 1.4	0.49 ± 0.05	—
イヌ	静脈内	1	雌雄計 3	絶食	—	—	10.6 ± 2.0	7.1	0.85 ± 0.34	0.097 ± 0.021	—
	経口	2.5	雌雄計 3	絶食	0.63 ± 0.155	3.7 ± 0.6	7.86 ± 2.11	8.3	—	—	29.8 ± 8.0
		10	雌雄計 3	絶食	1.32 ± 0.12	1.8 ± 0.3	11.1 ± 0.96 <sup>b)</sup>	—	—	—	—
		10	雌雄計 3	摂餌後	1.10 ± 0.69	2.5 ± 1.3	10.7 ± 7.64 <sup>b)</sup>	—	—	—	—
サル	静脈内	1	雌 3	絶食	—	—	6.85 ± 1.45	8.3	0.79 ± 0.23	0.15 ± 0.03	—
	経口	2.5	雌 3	絶食	0.291 ± 0.091	4.0 <sup>c)</sup>	2.42 ± 0.70	5.7	—	—	14.1 ± 4.1

平均値±標準偏差

—：未検討又は該当せず、 $V_{ss}$ ：定常状態の分布容積、F：バイオアベイラビリティ

a) 調和平均、b)  $AUC_{0-24}$ 、c) 全て同じ値

#### 4.6.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-PIB-5、4.2.3.2-PIB-7、4.2.3.2-PIB-10)

マウス、ラット及びイヌに PIB を QD 反復経口投与したときの PIB の PK パラメータは表 22 のとおり

<sup>14)</sup> P-gp : LY335979 及びシクロスボリン A、BCRP : シクロスボリン A 及び Ko143

<sup>15)</sup> OATP1B1 及び 1B3 : エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K : 1-メチル-4-フェニルピリジニウム（いずれも <sup>3</sup>H 標識体）

<sup>16)</sup> OATP1B1 及び OATP1B3 : 0.001～1 μmol/L、OCT1、MATE1 及び MATE2K : 3 及び 30 μmol/L、OCT2、OAT1 及び OAT3 : 10 及び 100 μmol/L

<sup>17)</sup> P-gp : ヒト慢性骨髄性白血病由来 K562 細胞株、BCRP : ヒト乳癌由来 MCF-7 細胞株、BSEP : 昆虫卵巣由来 Sf-9 細胞株

<sup>18)</sup> P-gp : <sup>3</sup>H 標識 N-メチルキニジン、BCRP : Lucifer Yellow、BSEP : <sup>3</sup>H 標識タウロコール酸

<sup>19)</sup> P-gp : 0.0012～20 μmol/L、BCRP : 0.012～200 μmol/L、BSEP : 0.0085～1,000 μmol/L

であった。マウス及びイヌで PIB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  に一貫した性差は認められなかつたが、ラットでは、雌と比較して雄で PIB の  $AUC_{0-24}$  は高値を示した。検討された用量の範囲で、いずれの動物種においても、PIB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量比を下回つて増加した。また、マウス及びラットでは、反復投与による PIB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の明確な変化は認められなかつたが、イヌでは、反復投与により PIB の  $AUC_{0-24}$  は増加する傾向が認められた。

表 22 PIB 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	例数	$C_{max}$ (μg/mL)		$t_{max}$ (h)		$AUC_{0-24}$ (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	3	1	雌雄各 3/時点	0.581	0.543	6.0	3.0	10.8	10.7
		182	雌雄各 3/時点	0.908	0.642	12.0	3.0	18.4	13.6
	10	1	雌雄各 3/時点	2.22	1.84	6.0	6.0	32.9	32.0
		182	雌雄各 3/時点	2.39	2.82	9.0	9.0	44.1	53.9
	100	1	雌雄各 3/時点	5.58	6.50	9.0	6.0	91.8	96.3
		182	雌雄各 3/時点	5.72	6.87	3.0	9.0	104	141
ラット	3	1	雌雄各 3~4/時点	0.132	0.0845	3.0	3.0	1.26	0.790
		85	雌雄各 2~4/時点	0.149	0.131	3.0	3.0	2.12	1.23
	10	1	雌雄各 3~4/時点	0.296	0.285	3.0	3.0	3.07	2.24
		85	雌雄各 3~4/時点	0.613	0.298	6.0	3.0	7.89	2.85
	30	1	雌雄各 3~4/時点	0.988	0.725	3.0	1.0	7.70	6.13
		85	雌雄各 3~4/時点	0.832	0.601	3.0	1.0	10.2	5.61
イヌ	3	1	雌雄各 4	0.265 ± 0.114	0.224 ± 0.125	3.0 <sup>a)</sup>	4.5 ± 1.7	1.64 ± 0.671	1.45 ± 0.775
		98	雌雄各 4	0.292 ± 0.150	0.461 ± 0.0952	3.0 <sup>a)</sup>	3.0 <sup>a)</sup>	2.74 ± 1.56	4.58 ± 1.27
		280	雌雄各 4	0.349 ± 0.0740	0.529 ± 0.206	5.3 ± 2.9	3.8 ± 1.5	4.26 ± 0.800	5.14 ± 2.27
	10	1	雌雄各 4	0.466 ± 0.341	1.34 ± 0.785	3.8 ± 1.5	4.5 ± 1.7	2.80 ± 2.15	9.11 ± 6.02
		98	雌雄各 4	0.850 ± 0.448	1.42 ± 0.600	3.8 ± 1.5	5.3 ± 1.5	10.0 ± 5.96	16.9 ± 7.61
		280	雌雄各 4	0.702 ± 0.370	1.49 ± 0.550	5.3 ± 4.5	5.3 ± 1.5	8.35 ± 3.46	19.1 ± 8.48
	100	1	雌雄各 6	1.08 ± 0.476	1.76 ± 0.345	3.5 ± 1.2	3.0 <sup>a)</sup>	7.56 ± 3.70	11.9 ± 2.12
		98	雌雄各 6	2.14 ± 0.289	2.27 ± 0.297	3.5 ± 1.2	4.0 ± 1.5	27.5 ± 6.21	27.5 ± 5.08
		280	雌雄各 6	1.83 ± 0.331	2.01 ± 0.584	4.0 ± 1.5	4.0 ± 1.5	25.5 ± 9.46	24.9 ± 7.13

平均値±標準偏差

a) 全て同じ値

#### 4.6.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-7)

P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞を用いて、PIB の膜透過性が検討された。P-gp 阻害作用を有するシクロスボリン存在下における頂側膜側から側底膜側へのみかけの透過係数 ( $P_{app A \rightarrow B}$ ) は、PIB 1 μmol/L で  $1 \times 10^{-6}$  cm/秒未満であり、陽性対照のキニジン 1 μmol/L で  $20.7 \times 10^{-6}$  cm/秒であった。

### 4.7 分布 (PIB)

#### 4.7.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-8)

有色ラット（雄各 1 例/時点）に PIB の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布並びに胆汁及び尿中濃度が全身オートラジオグラフィーにより検討された。放射能は、大部分の組織で投与 4 時間後までに最高濃度を示し、投与 1~8 時間後に胆汁で最も高値を示した。大腸を除く全ての組織で投与 48 時間後までに定量下限 (48.5 ng.eq./g) 未満となり、大腸では投与 96 時間後までに定量下限未満となった。また、ぶどう膜及び皮膚で、放射能はそれぞれ投与 2 及び 8 時間後にのみ検出され、皮膚の有色部位と非有色部位との間で放射能濃度に明確な差異は認められなかつたことから、PIB はメラニン含有組織への親和性は低いことが示唆された。

#### 4.7.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-7)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿における PIB (1~30 μmol/L) の血漿タンパク結合率は、動物種、PIB 濃度によらず概ね一定であり、全検討濃度での平均値は 99.9%以上であった。

また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける PIB (1 μmol/L) の血球移行性が検討され、血液/血漿中 PIB 濃度比は、それぞれ 0.59、0.57、0.66、0.60 及び 0.62 であった。

#### 4.7.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠 18 日のラット（1 例/時点）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、PIB の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。胎児では、投与 2 時間後に血液で (19.8 ng eq./g) 、投与 4~12 時間後に肝臓で放射能 (5.46~6.96 ng eq./g) が検出された。他の組織では放射能は検出されなかった。

母動物では、投与 72 時間後に胎盤、子宮及び羊水で放射能が認められた。

以上より、PIB は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.8 代謝 (PIB)<sup>20)</sup>

#### 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、PIB の代謝経路は図 2 のとおりと推定された。

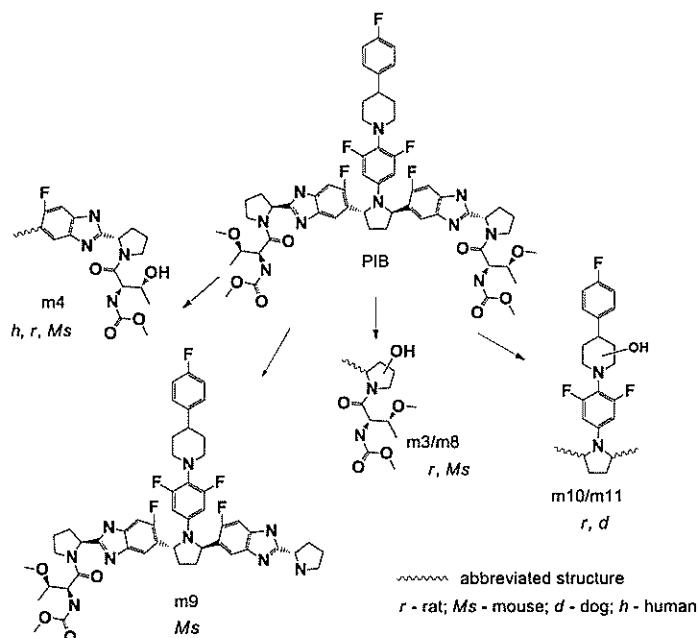


図 2 PIB の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4-8 引用)

#### 4.8.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-10、4.2.2.4-11)

PIB の <sup>14</sup>C 標識体 (2 μmol/L) とマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームをインキュベートし、PIB の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種でも主に未変化体（投与放射能の 94% 以上）が検出された。ヒト肝ミクロソームを用いた検討では、PIB の代謝物として、m1~m4 が認められた。

また、ヒトにおける PIB の代謝に関する酵素の検討を目的として、遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) 発現系及び FMO 分子種 (FMO1 及び 3) 発現系と PIB の <sup>14</sup>C 標識体をインキュベートした結果、PIB は CYP3A4 発現系でわずかに代謝

<sup>20)</sup> 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

m1 及び m3 : 水酸化体、m2 : 一酸化体、m4 : O-脱メチル化体、m8 : 一酸化体、m9 : アミド加水分解体、m10 : 一酸化体、m11 : 一酸化体

された（未変化体の残存率 95.5%）。

#### 4.8.3 *in vivo* 代謝（CTD 4.2.2.2-9、4.2.2.4-12、4.2.2.4-14、4.2.2.4-17、4.2.2.4-18）

マウス（雌雄各 5 例）に PIB 100 mg/kg QD 8 日間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ（96.5%）、代謝物として、m4、m8 及び m9 が認められた（それぞれ 0.7、0.5 及び 0.4%）。

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のラット（雄各 3 例）に、PIB の <sup>3</sup>H 標識体 1 若しくは 10 mg/kg 又は <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、PIB の血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。結果は以下のとおりであった。

- 胆管カニューレ挿入施行ラットで、静脈内又は経口投与 72 時間後までの血漿中及び胆汁中には、いずれも主に未変化体（血漿中：それぞれ血漿中放射能の 95.3 及び 92.4%、胆汁中：それぞれ投与放射能の 84.0 及び 2.1%）が認められ、胆汁中では代謝物として、m3 及び m4 が検出された。
- 胆管カニューレ挿入未施行ラットで、経口投与 72 時間後までの尿中に放射能は検出されず、糞中には、未変化体（投与放射能の 97.4%）が認められた。

イヌ（雄 3 例及び雌雄各 3 例）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回又は非標識体 100 mg/kg QD 280 日間反復経口投与し、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。結果は以下のとおりであった。

- PIB の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの血漿中には主に未変化体のみが認められた。また、投与 72 時間後までの尿及び糞中には未変化体（それぞれ投与放射能の 0.08 及び 85%）が認められ、代謝物は検出されなかった。
- PIB を反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ（91.5%）、代謝物として m10 及び m11（それぞれ 7.7 及び 0.8%）が認められた。

### 4.9 排泄（PIB）

#### 4.9.1 胆汁、尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-9、4.2.2.4-12、4.2.2.4-14、4.2.2.4-17）

以下の結果から、PIB は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

- マウス（雄 9 例）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 48 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 0 及び 95.2% であった。
- ラット（雄 3 例）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 5 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及び糞中排泄率はそれぞれ 0 及び 107% であった。
- 胆管カニューレ挿入施行ラット（雄各 3 例）に PIB の <sup>3</sup>H 標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 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胆汁、尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、静脈内投与ではそれぞれ 84.1、0.9 及び 2.6%、経口投与ではそれぞれ 2.8、0.4 及び 91.5% であった。
- イヌ（雄 3 例）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 10 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及び糞中排泄率はそれぞれ 0.1 及び 85.0% であった。

#### 4.9.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-5）

分娩 8～12 日後の授乳中のラット（3 例/時点）に PIB の <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、

乳汁中の放射能は投与 4 時間後に最高値 (72.2 ng eq./g) を示し、 $t_{1/2}$  は 7.3 時間であった。乳汁中の放射能は投与 12 時間後まで検出され、放射能の乳汁中濃度/血漿中濃度の比は 1.5 であった。なお、乳汁中に排泄された放射能は全て未変化体として検出された。

#### 4.10 薬物動態学的相互作用 (PIB)

##### 4.10.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-6、4.2.2.6-7、4.2.2.6-8)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>21)</sup> の代謝に対する PIB (30 μmol/L) の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。その結果、PIB は、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用は示さなかった。

UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質<sup>22)</sup> の代謝に対する PIB (50 μmol/L) の阻害作用を検討した結果、PIB は UGT1A1 及び 1A4 の基質の代謝に対して阻害作用を示したが (IC<sub>50</sub> 値 : 2.54 及び 0.027 μmol/L) 、UGT1A6、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用は示されなかった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する PIB (0.1~3 μmol/L) の誘導作用が、ヒト肝細胞を用いて mRNA を指標として検討された結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は示さなかった。

##### 4.10.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-8、4.2.2.6-9)

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した PIB (OATP1B : 0.012~0.092 μmol/L、OCT1 : 0.02~0.114 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現株でも、PIB の細胞内への取込み活性は、野生株と比較して明確な差異は認められなかった。

- P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した PIB (100 nmol/L) の輸送が検討された。その結果、P-gp 発現株における PIB の細胞内蓄積は、P-gp 阻害作用を有する LY335979 又はシクロスボリン A 存在下で増加した。一方、BCRP 発現株においては、BCRP 阻害作用を有する Ko143 の有無で PIB の細胞内蓄積に変化は認められなかった。

##### 4.10.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-9)

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>23)</sup> の輸送に対する PIB<sup>24)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、PIB は OATP1B1 の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 1.3 μmol/L)。一方、その他のトランスポーターの基質の輸送に対して、検討された PIB の濃度範囲で、明確な阻害作用は示さなかった。

P-gp、BCRP 又は BSEP を発現させた細胞<sup>25)</sup> の膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>26)</sup> の輸送に対する PIB<sup>27)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、PIB は P-gp、BCRP 及び BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 0.036、14 及び 39 μmol/L)。

<sup>21)</sup> CYP1A2 : フェナセチン、2B6 : プロビオション、2C8 : パクリタキセル、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイイン、2D6 : デキストロメトルファン、3A : ミダゾラム及びテストステロン

<sup>22)</sup> UGT1A1 : β-エストラジオール、1A4 : トリフルペラジン、1A6 : 5-Hydroxytryptophol、1A9 : プロポフォール、2B7 : ジドブジン

<sup>23)</sup> OATP1B1 及び 1B3 : ピタバスタチン、OAT1 及び 3 : メトトレキサート、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K : メトホルミン (いずれも <sup>3</sup>H 標識体)

<sup>24)</sup> OATP1B1 : 0.03~300 μmol/L、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2K : 3 及び 30 μmol/L

<sup>25)</sup> P-gp : ヒト慢性骨髓性白血病由来 K562 細胞株、BCRP : ヒト乳癌由来 MCF-7 細胞株、BSEP : 昆虫卵巣由来 Sf-9 細胞株

<sup>26)</sup> P-gp : <sup>3</sup>H 標識 N-メチルキニジン、BCRP : Lucifer Yellow、BSEP : <sup>3</sup>H 標識タウロコール酸

<sup>27)</sup> P-gp : 0.0018~1,500 μmol/L、BCRP : 0.0054~1,500 μmol/L、BSEP : 0.019~5,000 μmol/L

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された GLE 及び PIB 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

GLE 及び PIB 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、不純物に関する試験及び併用投与毒性試験）の成績が提出された。なお、毒性試験では GLE は無水物が用いられ、投与量及び濃度はグレカプレビルとして示す。また、特に記載のない限り、溶媒には、GLE の毒性試験では PEG-400/Teen20/Poloxamer124（質量比 7:2:1）、PIB の毒性試験では Phosal 53 MCT/PEG-400/Poloxamer124/CremophorRH40（質量比 2:1:1:1）が用いられた。

#### 5.1 単回投与毒性試験（GLE）

単回投与毒性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-3 及び CTD 4.2.3.2-GLE-8）及びラットを用いる小核試験（CTD 4.2.3.3.2-GLE-1）の投与初日に、ラット及びイヌで異常便等が認められたものの、いずれの動物種でも死亡は認められなかったことから、GLE の単回経口投与時の概略の致死量はマウスで 300 mg/kg、ラットで 2,000 mg/kg、イヌで 200 mg/kg 超と判断された。なお、ラットでは 120 mg/kg/日以上の投与量で GLE の血漿中濃度の更なる上昇は認められなかった。

#### 5.2 反復投与毒性試験（GLE）

マウス（4 週間）、ラット（13 及び 26 週間）、イヌ（13 及び 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。各試験の最高用量は投与可能な最大曝露量が得られる用量として設定された。マウス及びラットでは毒性学的標的器官は認められなかった。イヌでは胆嚢における粘膜浮腫、血清中 ALP の増加、血清中 ALT の増加等が認められたものの、程度は軽微であること、肝臓における病理組織学変化を伴わず回復性が認められていること等から毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験の無毒性量（それぞれ 120 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日）における GLE の血漿中曝露量 ( $AUC_{0-24}$ ) はそれぞれ 735 及び 1,440  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、臨床用量投与時のヒトの血漿中曝露量 ( $AUC : 30.4 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )<sup>4)</sup> と比較してそれぞれ 24 倍及び 47 倍であった。

##### 5.2.1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-3）

マウス（各群雌雄各 10 例）に GLE 0（溶媒）、40、125 及び 300 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。40 mg/kg/日以上の群で血清中総ビリルビンの増加、125 mg/kg/日以上の群で血清中コレステロール及び血清中 ALP の増加、300 mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。いずれも増加の程度は軽微であり、病理組織学的所見を伴っていないこと等から毒性学的意義は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断された。

##### 5.2.2 ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-5）

ラット（各群雌雄各 15 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 60 mg/kg が BID 13 週間経口投与された。各検査項目に異常は認められず、無毒性量は 120 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.3 ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-6）

ラット（各群雌雄各 20 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 60 mg/kg が BID 26 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）。40 mg/kg/日以上の群では血清中カリウム及びリンの減少が認められ、同様の所見は休薬期間終了後でも認められた。減少の程度は軽微であること等から、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 120 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.4 イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-8）

イヌ（各群雌雄各 4 例）に GLE 0（溶媒）、10、30 及び 100 mg/kg が BID 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）。20 mg/kg/日以上の群では胆嚢における粘膜浮腫、60 mg/kg/日以上の群では異常便（粘液便、水様便、緑色便）、200 mg/kg/日群では血清中 ALP の増加が認められた。異常便については発現頻度が散発的であり体重等への影響は認められていないこと、血清中 ALP の増加については軽微で、かつ胆嚢に粘膜浮腫を有する個体に限定して認められていない等、病理組織学的所見との明らかな相関は認められなかったこと、胆嚢の粘膜浮腫については、程度が軽微で炎症反応は認められていないこと等から毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。なお、異常便及び胆嚢における粘膜浮腫については回復性が認められた。以上より、無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.5 イヌを用いた 39 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-GLE-9）

イヌ（各群雌雄各 4 例）に GLE 0（溶媒）、10、25 及び 100 mg/kg が BID 39 週間経口投与された（8 週間休薬による回復性評価を含む）。50 mg/kg/日以上の群では血清中 ALT の増加、200 mg/kg 群では血清中  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼの増加が認められた。当該所見の変化の程度は小さく、関連する病理組織学的所見が認められなかったこと及び回復性が認められたことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

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

GLE の *in vitro* 遺伝毒性試験として Ames 試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットの骨髄細胞を用いる小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり、GLE は遺伝毒性を示さないと判断された。

## 5.4 がん原性試験（GLE）

GLE の予定される臨床投与期間が 6 カ月未満であること、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験で発がん性を示唆する所見は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（GLE）

GLE の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、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行われた。ラットで異常は認められず、ウサギでは全胚吸収、着床後胚損失の増加等が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：120 mg/kg/日、ウサギ：60 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub>）はラットで 559  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 66.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ウサギで 0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 0.0986  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、臨床用量投与時のヒトの血漿中曝露量（AUC：30.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 2.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）<sup>5)</sup> と比較してラットで 18 倍及び 24 倍、ウサギで等倍未満であった。

なお、ウサギで認められた胚・胎児発生への影響（全胚吸収等）は母動物に対する毒性（体重及び摂餌量の減少）に伴う二次的変化と考えられること（Fundam Appl Toxicol 1993; 21: 517-22、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 424-30 等）、ラットでは臨床用量における血漿中曝露量を十分に上回る条件で胚・胎児発生への影響は認められていないこと、PIB の胚・胎児発生に関する試験で、胚・胎児毒性を示唆する所見は認められていないこと（5.11 参照）等を踏まえると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に、GLE を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与することは許容可能であると申請者は説明している。

#### 5.5.1 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（CTD 4.2.3.5.1-GLE-1）

ラット（各群雌雄各 25 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 60 mg/kg が BID、雄は交配開始 14 日前から交配期間を含め剖検日まで、雌は交配開始 14 日前から交配期間を含め妊娠 7 日目まで経口投与された。雌雄共に一般状態、生殖機能及び、初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄親動物の一般状態、生殖機能及び初期胚発生に対して 120 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-GLE-2）

妊娠ラット（各群 25 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 60 mg/kg が BID、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与された。母動物及び胚・胎児に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 120 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（予備試験）（4.2.3.5.2-GLE-3）

妊娠ウサギ（各群 10 例）に GLE 0（溶媒）、50 及び 300 mg/kg が QD、妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物で、300 mg/kg/日群では死亡又は瀕死例が認められ、体重減少及び摂餌量の著しい減少等の重篤な母体毒性が認められたことから、妊娠 17 日目に全例が屠殺された。溶媒群及び 50mg/kg/日群でも体重減少及び摂餌量の減少が認められ、溶媒の影響を受けた可能性があると申請者は説明している。なお、50 mg/kg/日群の 5 例の母動物から得られた胚・胎児に異常は認められなかった<sup>28)</sup>。

#### 5.5.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（予備試験 2）（4.2.3.5.2-GLE-4）

妊娠ウサギ（各群 10 例）に GLE 0（溶媒<sup>29)</sup>）、30、100 及び 300 mg/kg が QD、妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物で、100 mg/kg/日以上の群では早産、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、異常便（粘液便、水様便、緑色便等）、尿量減少、尿の色調変化（赤色尿、橙黄色尿）、肛門及び生殖器周囲の被毛の汚れ並びに削瘦が認められた。胚・胎児において、100 mg/kg/日以上の群で胎児体重の減少、300 mg/kg/日群では全胚吸収、胚吸収数の増加、着床後胚損失の増加が認められた。胎児の外形検査及び内臓検査において異常は認められなかった。胚・胎児に認められた影響は母動物の毒性に起因する変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 30 mg/kg/日と判断された。

<sup>28)</sup> 50 mg/kg/日群の胚・胎児に対する評価例数は十分でないと判断されている。また、300 mg/kg/日群では妊娠 17 日目までに母動物が死亡又は屠殺されたため、胎児に対する影響の評価は行われなかった。

<sup>29)</sup> エタノール/PEG-400/Phosal 53 MCT（質量比 1:3:6）が用いられた。

### 5.5.5 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-GLE-5）

妊娠ウサギ（各群 20 例）に GLE 0（溶媒<sup>29)</sup>）、20 及び 60 mg/kg/日が QD、妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物及び胚・胎児発生に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 60 mg/kg/日と判断された。

### 5.5.6 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（CTD 4.2.3.5.3-GLE-1）

妊娠ラット（各群 22 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 60 mg/kg が BID、妊娠 6 日から分娩後 20 日（未分娩の場合は妊娠 24 日）まで経口投与された。母動物及び出生児に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び出生児に対して 120 mg/kg/日と判断された。

## 5.6 その他の毒性試験（GLE）

### 5.6.1 光毒性試験（CTD 4.2.3.7.7-GLE-1 及び 4.2.3.7.7-GLE-2）

#### 5.6.1.1 *in vitro* 光毒性試験

3T3 線維芽細胞（Balb/c 3T3）に GLE 及び陽性対照（プロメタジン）を 100 mg/L まで添加したときの光毒性が検討された。その結果、GLE 及びプロメタジン共に光毒性を有すると判断された。

#### 5.6.1.2 *in vivo* 光毒性試験

ラット（各群雌 5 例）に GLE 0（溶媒）、5、20 及び 300 mg/kg が BID、3 日間経口投与又は陽性対照（8-メトキシソラレン）50 mg/kg が単回経口投与された。被験薬投与 1 時間後に UVA 及び UVB を照射し、照射 1 時間後の光毒性が検討された。GLE 投与群において光毒性を示唆する皮膚反応及び眼の変化は認められなかった。当該試験成績及び GLE の皮膚及び眼への分布に関する情報（4.2.1 参照）を踏まえると、GLE が生体内において光毒性を発現する可能性は低いと申請者は説明している。

### 5.6.2 不純物に関する試験（CTD 4.2.3.7.6-GLE-1～17）

GLE に含まれる不純物について、ICH M7 ガイドラインを踏まえて *in silico* 構造活性相関予測モデル等<sup>30)</sup> による変異原性の評価が行われた。警告構造を有した不純物について Ames 試験（標準法<sup>31)</sup> 又は 6-well plate 法<sup>32)</sup> ）が実施され、A\*、B\*、C\*、D\* 及び E\* については陽性と判断された。陽性結果を示した不純物は、製造工程管理によって許容可能なレベルで管理すると申請者は説明している。

## 5.7 単回投与毒性試験（PIB）

PIB の経口投与による単回投与毒性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-7 及び CTD 4.2.3.2-PIB-8）及びマウスを用いる小核試験（CTD 4.2.3.3.2-PIB-1）の投与初日において、いずれの動物種においても一般状態の異常及び死亡は認められなかったことから、PIB の経口投与時の概略の致死量はマウスで 2,000 mg/kg、ラットで 30 mg/kg、イヌで 100 mg/kg 超と判断された。なお、マウスで 100 mg/kg 以上の投与量で PIB の血漿中濃度の更なる上昇は認められなかった。

<sup>30)</sup> F\* の不純物については文献情報（Environ Mutagen 1986; 8: 1-199）から変異原性は陰性と判断された。

<sup>31)</sup> 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイドラインについて（平成 24 年 9 月 20 日付け薬食審査発 0920 第 2 号）に示される試験法。

<sup>32)</sup> Environ Mol Mutagen 2000; 35: 72-7、Environ Mol Mutagen 2016; 57: 483-96 等

### 5.7.1 ウサギを用いた単回静脈内投与試験（参考：CTD 4.2.3.1-PIB-1）

ウサギ（各群雌2例）にPIB 5及び50 mg/kgが単回静脈内投与<sup>33)</sup>された。50 mg/kg群では投与6分後に死亡が認められた。5 mg/kg群における忍容性は良好であった。以上より、静脈内投与時の概略の致死量はウサギで50 mg/kgと判断された。なお、ウサギ（雌2例）にPIB 10 mg/kgを15分間かけて静脈内投与する試験（4.6.1 参照）において忍容性は良好であり、その際の推定C<sub>max</sub>は38 μg/mLで、PIBの溶解度とほぼ同様の濃度であった。そのため、50 mg/kgでは溶解度の40 μg/mLを上回り、被験物質の析出に伴って死亡した可能性があると申請者は説明している。

## 5.8 反復投与毒性試験（PIB）

マウス（4、13及び26週間）、ラット（13週間）、イヌ（13及び39週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。各試験の最高用量は投与可能な最大曝露量が得られる用量として設定された。いずれの動物種においても毒性学的標的器官は認められなかった。マウス26週間及びイヌ39週間経口投与毒性試験の無毒性量（いずれも100 mg/kg/日）におけるPIBの血漿中曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）はそれぞれ123及び25 μg·h/mLであり、臨床用量投与時のヒトの血漿中曝露量（AUC：3.10 μg·h/mL）<sup>5)</sup>と比較してそれぞれ40倍及び8倍であった。

### 5.8.1 マウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-3）

野生型 CByB6F1 Tg (HRAS) 2Jic マウス（各群雌雄各10例）にPIB 0（溶媒）、3、10及び100 mg/kgがQD、4週間経口投与された。各検査項目に異常は認められず無毒性量は100 mg/kg/日と判断された。

### 5.8.2 マウスを用いた13週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-4）

CD-1マウス（各群雌雄各10例）にPIB 0（溶媒）、3、10及び100 mg/kgがQD、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）。3 mg/kg/日以上の群では脾臓重量の減少が認められたが、減少量に用量相関はなく病理組織学的所見は認められなかつたことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は100 mg/kg/日と判断された。

### 5.8.3 マウスを用いた26週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-5）

CD-1マウス（各群雌雄各20例）にPIB 0（溶媒）、3、10及び100 mg/kgがQD、26週間経口投与された（8週間休薬による回復性評価を含む）。各検査項目に異常は認められず、無毒性量は100 mg/kg/日と判断された。

### 5.8.4 ラットを用いた13週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-7）

ラット（各群雌雄各10例）にPIB 0（溶媒）、3、10及び30 mg/kgがQD、13週間経口投与された。10 mg/kg/日以上の群では甲状腺重量の増加が認められたが、関連する病理組織学的変化等が認められなかつたことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は30 mg/kg/日と判断された。

<sup>33)</sup> 溶媒にはPEG-300/D5W/Tween80（質量比89.5:10:0.5）が用いられた。

### 5.8.5 イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-9）

イヌ（各群雌雄各 4 例）に PIB 0（溶媒）、3、10 及び 100 mg/kg が QD、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）。各検査項目において異常は認められず、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.8.6 イヌを用いた 39 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-PIB-10）

イヌ（各群雌雄各 4 例）に PIB 0（溶媒）、3、10 及び 100 mg/kg が QD、39 週間経口投与された（8 週間休薬による回復性評価を含む）。100 mg/kg/日群では投与 92 日以降に網状赤血球数の減少が認められた。当該所見の変化の程度は小さく、他の赤血球系パラメータの変化を伴っていないことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。なお、8 週間休薬後には回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

## 5.9 遺伝毒性試験（PIB）（CTD 4.2.3.1-PIB-1、4.2.3.1-PIB-2、4.2.3.2-PIB-1）

PIB の *in vitro* 遺伝毒性試験として Ames 試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスの骨髄細胞を用いる小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり、PIB は遺伝毒性を示さないと判断された。

## 5.10 がん原性試験（PIB）

PIB の予定される臨床投与期間が 6 カ月未満であること、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験で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（PIB）

PIB のマウス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、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が行われた。マウスで異常は認められなかった。ウサギでは溶媒群を含む全ての投与群で死亡及び流産が認められ、溶媒に起因する毒性であると申請者は説明している。マウス及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量（いずれも 100 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub>）はマウスで 73.1 μg·h/mL 及び 3.48 μg/mL、ウサギで 2.11 μg·h/mL 及び 0.259 μg/mL であり、臨床用量投与時の血漿中曝露量（2.83 μg·h/mL 及び 0.193 μg/mL）<sup>5)</sup> と比較して、マウスで 26 倍及び 18 倍、ウサギで等倍程度であった。

### 5.11.1 マウス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（CTD 4.2.3.5.1-PIB-1）

マウス（各群雌雄各 25 例）に PIB 0（溶媒）、3、10 及び 100 mg/kg が QD、雄には交配開始 14 日前から交配期間を含め剖検日まで、雌には交配開始 14 日前から交配期間を含め妊娠 6 日目まで経口投与された。雌雄共に一般状態、生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄親動物の一般状態、生殖機能及び初期胚発生に対して 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.11.2 マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-PIB-2）

妊娠マウス（各群 25 例）に PIB 0（溶媒）、3、10 及び 100 mg/kg が QD、妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与された。母動物及び胚・胎児に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.11.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-PIB-4）

妊娠ウサギ（各群 25 例）に PIB 0（溶媒）、10 及び 100 mg/kg が QD、妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物において、溶媒群を含む全ての投与群で死亡又は切迫屠殺（対照群：3 例、10 mg/kg 群：3 例、100 mg/kg 群：1 例）及び流産が認められた（対照群：2 例、10 mg/kg 群：1 例、100 mg/kg 群：2 例）。これらの動物では体重増加抑制又は体重減少、摂餌量減少、削瘦及び脱水症状が認められた。生存例においても対照群を含め、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、水様便、被毛状態の悪化等が認められた。胚・胎児に、異常は認められなかった。死亡、流産を含め、母動物で認められた毒性所見は溶媒投与に起因し、PIB 投与に伴う異常は認められないと申請者は説明している。以上より、PIB の無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.11.4 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-PIB-1）

妊娠マウス（各群 25 例）に PIB 0（溶媒）、3、10 及び 100 mg/kg が QD、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。母動物及び出生児に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び出生児に対して 100 mg/kg/日と判断された。

## 5.12 その他の毒性試験（PIB）

### 5.12.1 光毒性試験（CTD 4.2.3.7.7-PIB-1）

3T3 線維芽細胞（Balb/c 3T3）に PIB を 3 mg/L 及び陽性対照（プロメタジン）を 100 mg/L まで添加したときの光毒性が検討された。その結果、光照射に関わらず PIB 添加群で細胞傷害性は認められず、光毒性を有さないと判断された。

### 5.12.2 不純物に関する試験（CTD 4.2.3.7.6-PIB-2～13、4.2.3.7.6-PIB-15～17）

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）で定められる安全性確認が必要とされる閾値を上回る 7 つの不純物<sup>34)</sup>について、一般毒性は PIB の反復投与毒性試験に使用された被験薬に含まれる不純物の投与量と臨床用量投与時に想定される不純物の最大摂取量との比較から、懸念はないと判断された。遺伝毒性については、各不純物の最大摂取量が 1 mg/日未満であるため *in silico* 構造活性相関予測モデルを用いた評価が行われ、懸念はないと判断された。また、PIB に含まれる不純物について、ICH M7 ガイドラインを踏まえて *in silico* 構造活性相関予測モデルによる変異原性の評価が行われた。警告構造を示した不純物については Ames 試験（標準法<sup>31)</sup> 又は 6-well plate 法<sup>32)</sup>）が実施され、G\*、H\*、I\*、J\* については陽性と判断された。陽性結果を示した不純物は製造工程管理によって許容可能なレベルで管理すると申請者は説明している。

### 5.12.3 マウスを用いた 4 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-PIB-1）

マウス（各群雌雄各 10 例）に PIB 0（溶媒）及び 100 mg/kg（不純物添加有<sup>35)</sup> 又は不純物添加無）が 4 週間経口投与された。いずれの投与群でも、各検査項目に異常は認められなかった。

<sup>34)</sup> K\*、L\*、M\*、N\*、O\*、P\* 及び Q\*

<sup>35)</sup> R\* を 0.17% になるように添加

### 5.13 GLE 及び PIB の併用投与毒性試験（参考：CTD 4.2.3.7.7-GLE-4）

ラット（各群雌雄各 10 例）に GLE/PIB 0/0（溶媒<sup>36)</sup>）、12.5/20 mg/kg が QD、4 週間経口投与された。各検査項目に異常は認められず、併用投与における安全性上の懸念は示唆されなかった。

## 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、GLE 及び PIB 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判断した。

### 不純物評価の充足性について

機構は、*in silico* 構造活性相關予測モデルによって警告構造を示し、製造工程に含まれる不純物について、6-well plate 法を用いて変異原性を評価することの適切性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

製造工程に含まれる不純物は標準的 Ames 試験の実施に必要な量が得られないこともあり、評価対象不純物の必要量を削減するため 6-well plate 法を用いた復帰突然変異試験を選択している。6-well plate 法ではプレート表面積が小さく被験物質等の量が標準法の約 20%に削減されるが、使用する菌株、代謝活性化の存在下及び非存在下での検討を実施する点等は従来の標準法と同様である。6-well plate 法は 2000 年の報告以降、これまでに改良されている (Environ Mol Mutagen 2000; 35: 72-7、Environ Mol Mutagen 2016; 57: 483-96 等)。また、当該試験法の信頼性を検証するため、標準法と 6-well plate 法との比較について、申請者が実施した検討及び文献データの精査の結果、222 化合物のうち 221 化合物で結果が一致(99.5%)していた (AbbVie.R&D/15/0441)。結果が一致しなかった 1 化合物は、6-well plate 法では陽性、標準法では陰性を示したが、試験実施施設が異なっていたこと<sup>37)</sup> 又はロット間の不純物プロファイルの違いが結果に影響した可能性があると考える。ICH M7 ガイドラインでは「ICH に準拠した試験との一致性が高いことが証明されている小規模の試験系」による変異原性評価の実施は許容されており、製造工程に関連する不純物の変異原性の評価に 6-well plate 法を用いたことは適切であると考える。

機構は、申請者の説明は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

GLE 及び PIB の臨床開発においては、GLE を 2.5～200 mg 含む錠剤と PIB を 1.5～100 mg 含む錠剤が、主な国内外の第 I 相試験及び第 II 相試験に使用された。GLE/PIB 配合剤の臨床開発においては主に GLE 100 mg 及び PIB 40 mg を含むフィルムコーティング錠が使用され、国内第 III 相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) において使用されたフィルムコーティング錠が市販用製剤 (本剤) とされた。

ヒト血漿中及び尿中の GLE 及び PIB の定量は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (いずれも定量下限 1.0 ng/mL) により実施された。

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、GLE の投与量及び濃度はグレカペリルとして示す。

<sup>36)</sup> 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

<sup>37)</sup> Ames 試験の標準法における異なる施設での再現性は約 85%との報告がある (J Med Chem 2005; 48: 312-20)。

### 6.1.1 食事の影響に関する検討（参考 CTD 5.3.1.1-5 : M■-714 試験<20■年■月～20■年■月>）

本剤（市販用製剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響は、外国人健康被験者（PK 評価例数 23 例）を対象に、本剤（市販用製剤）3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を空腹時、中脂肪食（約 500～750 kcal、脂肪約 30%）又は高脂肪食（約 750～1,000 kcal、脂肪約 50%）摂取後に単回経口投与する 4 処置 4 期クロスオーバー試験<sup>38)</sup>において検討され、結果は表 23 のとおりであった。空腹時と比較して、中脂肪又は高脂肪食後投与で、GLE 及び PIB の曝露量が増加することが示された。当該結果が得られた理由について、食事摂取により胆汁酸等の消化液の分泌が促進されたことにより、溶解性が上昇し、消化管での吸収量が増加した可能性があると考える、と申請者は説明している。

表 23 本剤投与時の食事の影響

測定対象	食事条件	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)	空腹時投与に対する相対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間]	
							$C_{max}$	$AUC_{inf}$
GLE	空腹時	23	294 (78)	3.0 [1.5, 5.0]	1,150 (69)	6.0 (23.7)	—	—
	中脂肪食後	23	937 (84)	4.0 [3.0, 5.0]	3,040 (60)	6.0 (16.1)	3.16 [2.58, 3.87]	2.63 [2.18, 3.17]
	高脂肪食後	23	633 (54)	5.0 [4.0, 6.0]	2,110 (54)	6.3 (17.9)	2.14 [1.75, 2.62]	1.83 [1.52, 2.21]
PIB	空腹時	23	116 (60)	4.0 [2.0, 5.0]	960 (64)	13.3 (8.9)	—	—
	中脂肪食後	23	221 (44)	5.0 [3.0, 5.0]	1,346 (49)	13.0 (9.6)	1.90 [1.49, 2.41]	1.40 [1.11, 1.78]
	高脂肪食後	23	237 (45)	5.0 [4.0, 6.0]	1,460 (50)	13.5 (8.8)	2.05 [1.60, 2.62]	1.53 [1.20, 1.95]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [最小値、最大値]、b) 調和平均 (見かけの CV%)

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした第 I 相試験、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 III 相試験のデータを用いた PPK 解析結果等が提出された。なお、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)。

#### 6.2.1 健康被験者における検討

##### 6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : M■-432 試験<20■年■月～20■年■月>)

米国に在住している日本人、白人及び中国人の健康被験者（PK 評価例数：日本人、白人、中国人各 45 例）を対象に、1～7 日目は GLE (100、200 又は 300 mg) 又は PIB (80 又は 120 mg) を QD、食後に単独経口投与、8～14 日目は、GLE 及び PIB (GLE/PIB 100/120 mg、200/80 mg、200/120 mg 及び 300/120 mg) を QD、食後に併用経口投与したときの、GLE 及び PIB の PK が検討された。投与 7 日目 (GLE 又は PIB 単独投与後) 及び投与 14 日目 (GLE 及び PIB 併用投与後) における GLE 及び PIB の PK パラメータは表 24 のとおりであった。検討された用量の範囲において、GLE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、用量比を上回って増加した。また、PIB との併用は GLE の曝露量に影響を及ぼさなかった一方、GLE との併用により、PIB の曝露量は増加することが示された。

表 24 健康被験者に GLE 及び PIB を反復経口投与した際の PK パラメータ (投与 7 又は 14 日目)

測定対象	投与量 (mg)		人種	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)
	GLE	PIB						
GLE	100	0	日本人	9	63.4 (33)	2.0 [1.0, 4.0]	218 (34)	—
			白人	9	61.1 (38)	3.0 [1.0, 4.0]	203 (32)	—
			中国人	9	52.6 (34)	3.0 [2.0, 4.0]	176 (38)	—
	200	0	日本人	9	318 (51)	3.0 [2.0, 3.0]	993 (37)	—
			白人	9	292 (114)	2.0 [2.0, 4.0]	1,143 (105)	—
			中国人	9	369 (70)	3.0 [2.0, 4.0]	1,217 (68)	—

<sup>38)</sup> 本剤 (GLE 100 mg 及び PIB 40 mg を含むフィルムコーティング錠) 3 錠と、GLE 100 mg 錠剤及び PIB 40 mg 錠剤各 3 錠の相対的バイオアベイラビリティについても検討された。

測定対象	投与量 (mg)		人種	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^b)$ (h)
	GLE	PIB						
300	0	日本人	9	1,160 (91)	3.0 [2.0, 4.0]	3,229 (81)	—	—
		白人	9	583 (78)	3.0 [2.0, 4.0]	2,191 (61)	—	—
		中国人	9	1,193 (51)	4.0 [3.0, 5.0]	3,767 (47)	—	—
100	120	日本人	9	84.9 (60)	3.0 [1.0, 5.0]	350 (42)	7.3 (14)	—
		白人	9	71.2 (41)	2.0 [1.0, 3.0]	297 (39)	6.8 (30)	—
		中国人	9	63.2 (41)	3.0 [1.0, 5.0]	288 (35)	6.8 (18)	—
200	80	日本人	9	297 (67)	4.0 [2.0, 5.0]	1,039 (45)	7.0 (22)	—
		白人	9	311 (60)	3.0 [2.0, 5.0]	1,220 (65)	9.7 (36)	—
		中国人	8	267 (72)	4.0 [2.0, 4.0]	1,021 (56)	6.5 (17)	—
200	120	日本人	8	346 (55)	3.5 [2.0, 5.0]	1,173 (57)	5.9 (35)	—
		白人	9	393 (227)	3.0 [2.0, 5.0]	1,499 (213)	8.6 (35)	—
		中国人	9	374 (81)	4.0 [3.0, 5.0]	1,292 (75)	6.4 (11)	—
300	120	日本人	18	1,390 (81)	4.0 [2.0, 5.0]	3,932 (63)	6.5 (18)	—
		白人	18	1,271 (190)	3.0 [2.0, 5.0]	4,500 (270)	8.7 (37)	—
		中国人	18	1,154 (58)	4.0 [3.0, 5.0]	3,635 (60)	5.9 (26)	—
PIB	0	80	日本人	9	37.2 (57)	5.0 [3.0, 5.0]	241 (42)	—
			白人	9	43.9 (34)	4.0 [2.0, 5.0]	316 (35)	—
			中国人	8	46.2 (58)	4.5 [2.0, 5.0]	303 (48)	—
	0	120	日本人	9	84.1 (38)	4.0 [2.0, 5.0]	539 (50)	—
			白人	9	109 (55)	4.0 [2.0, 5.0]	803 (62)	—
			中国人	9	84.4 (47)	5.0 [3.0, 5.0]	463 (44)	—
	200	80	日本人	9	128 (32)	5.0 [3.0, 6.0]	740 (37)	27.0 (23)
			白人	9	110 (34)	4.0 [3.0, 6.0]	825 (34)	27.3 (18)
			中国人	8	150 (30)	5.0 [4.0, 5.0]	940 (26)	25.4 (7)
	100	120	日本人	9	187 (56)	5.0 [3.0, 5.0]	1,308 (59)	23.8 (24)
			白人	9	123 (44)	4.0 [2.0, 5.0]	865 (45)	28.6 (23)
			中国人	9	115 (27)	5.0 [3.0, 6.0]	755 (30)	26.2 (11)
	200	120	日本人	8	201 (39)	5.0 [3.0, 5.0]	1,238 (35)	19.3 (101)
			白人	9	209 (41)	5.0 [3.0, 5.0]	1,534 (69)	26.2 (26)
			中国人	9	187 (48)	5.0 [3.0, 5.0]	1,236 (59)	24.9 (14)
	300	120	日本人	18	281 (30)	5.0 [3.0, 6.0]	1,872 (37)	24.6 (22)
			白人	18	244 (52)	5.0 [3.0, 5.0]	1,896 (80)	28.1 (27)
			中国人	18	230 (34)	5.0 [5.0, 5.0]	1,445 (40)	24.4 (30)

幾何平均 (CV%)

— : 未検討

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 調和平均 (見かけの CV%)

#### 6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : M-066 試験<20 年 ■ 月～20 年 ■ 月>)

米国に在住している日本人、白人及び中国人の健康被験者 (PK 評価例数: 日本人 12 例、白人 12 例、中国人 11 例) を対象に、1~7 日目は GLE 700 mg 又は PIB 160 mg を QD、食後に単独経口投与、8~14 日目は GLE 700 mg 及び PIB 160 mg を QD、食後に併用経口投与したときの、反復投与後の GLE 及び PIB の PK が検討された。結果は表 25 のとおりであった。

表 25 健康被験者に GLE 及び PIB を反復経口投与した際の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)		人種	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^b)$ (h)
	GLE	PIB						
GLE	700	0	日本人	6	13,700 (64)	4.5 [3.0, 5.0]	46,500 (80)	3.8 (5)
			白人	6	10,600 (70)	3.0 [2.0, 4.0]	43,900 (96)	3.5 (4)
			中国人	6	10,400 (53)	4.0 [4.0, 5.0]	36,900 (61)	3.6 (4)
PIB	700	160	日本人	12	16,700 (48)	4.0 [3.0, 6.0]	67,500 (68)	7.3 (10)
			白人	12	15,300 (59)	4.0 [2.0, 4.0]	66,000 (85)	8.9 (14)
			中国人	11	13,900 (51)	4.0 [3.0, 5.0]	49,400 (63)	8.6 (13)
GLE	0	160	日本人	6	63.5 (51)	5.0 [3.0, 5.0]	382 (62)	12.5 (17)
			白人	6	61.1 (69)	4.5 [2.0, 5.0]	424 (65)	12.6 (16)
			中国人	5	96.6 (32)	5.0 [3.0, 5.0]	587 (39)	12.7 (16)
PIB	700	160	日本人	12	326 (34)	5.0 [4.0, 8.0]	3,070 (50)	20.2 (30)
			白人	12	289 (37)	5.0 [4.0, 6.0]	2,910 (47)	21.9 (33)
			中国人	11	288 (29)	5.0 [5.0, 5.0]	2,570 (42)	25.4 (15)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 調和平均 (見かけの CV%)

### 6.2.1.3 マスバランス [参考 CTD 5.3.3.1-1 : M■■-890 試験 サブ試験 2<20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>]

外国人健康被験者（PK 評価例数各 6 例）を対象に、GLE の  $^{14}\text{C}$  標識体 400 mg 及び PIB の  $^{14}\text{C}$  標識体 120 mg を食後に経口投与したときのマスバランスが検討された。GLE では投与 168 時間後までに投与放射能の 92.8%（糞中 92.1% 及び尿中 0.67%）が回収された。糞中からは GLE の未変化体（投与放射能の 22.6%）及び 7 種類の代謝物（M6、M23、M22、M24、M5、M2 及び M4）が検出された（投与放射能の 41.7、12.3、8.3、2.0、1.8、1.5 及び 0.3%）。血漿中からは GLE の未変化体のみが検出された。PIB では投与 144 時間後までに投与放射能の 96.6% が糞中から回収され、尿中からは放射能は検出されなかつた。血漿中及び糞中からは PIB の未変化体のみが検出された。

### 6.2.2 患者における検討

#### 6.2.2.1 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-6）

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした 2 つの国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）から得られた PK データ（332 例、GLE : 1,840 測定点、PIB : 1,850 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、GLE は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1 コンパートメントモデル、PIB は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。GLE の CL/F に対して年齢、バイオアベイラビリティに対して肝硬変の有無、PIB の CL/F に対して体重及び年齢がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された<sup>39)</sup>。なお、上記 PPK モデルを用いて推定した結果、75 歳超の患者では 75 歳以下の患者と比較して GLE 及び PIB の AUC<sub>0-24</sub> は約 54 及び約 28% 上昇、85 kg 以上の患者では 55 kg 以下の患者と比較して PIB の AUC<sub>0-24</sub> は約 34% 低下することが推定されたが、当該変動には臨床的に重要な意義はないと申請者は説明している。

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）QD、食後経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された定常状態における PK パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 定常状態における GLE 及び PIB 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）

測定 対象	$C_{\max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)		$C_{\text{trough}}$ (ng/mL)	
	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	C 型代償性肝硬変
GLE	1,170 (124)	2,810 (60)	11,600 (154)	30,400 (73)	33.7 (361)	118 (173)
PIB	165 (40)	193 (34)	2,560 (48)	3,100 (40)	41.3 (75)	55.0 (62)
幾何平均 (CV%)						

### 6.2.3 内因性要因の検討

#### 6.2.3.1 肝機能障害者を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.3.3-3 : M■■-604 試験 <20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）

肝機能障害を有する被験者 [軽度（Child-Pugh 分類クラス A）7 例、中等度（同クラス B）6 例、重度（同クラス C）7 例] 及び肝機能正常者 7 例を対象に、GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を単回併用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。

この結果から、申請者は、重度の肝機能障害を有する被験者における GLE の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\text{inf}}$  がそれぞれ肝機能正常者の 4.78 及び 11.1 倍高値を示したことから、重度の肝機能障害患者は禁忌とする必要があると説明している。

<sup>39)</sup> CL/F に関して、体重、BMI、体表面積、年齢、性別、genotype、肝硬変の有無、腎機能、透析の有無、前治療歴の有無及び併用薬、V<sub>d/F</sub> に関して、体重、BMI、体表面積、年齢及び性別、バイオアベイラビリティに関して、肝硬変の有無及び併用薬が共変量として検討された。

表 27 肝機能別の GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 単回併用投与後における PK パラメータ

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	最小二乗幾何平均 <sup>c)</sup> の比 [90%信頼区間]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
GLE	正常	6	1,050 (118)	3.0 [1.0, 4.0]	3,900 (116)	7.1 (27)	—	—
	軽度	6	923 (70)	3.5 [2.0, 6.0]	4,470 (104)	6.7 (49)	1.01 [0.38, 2.70]	1.33 [0.49, 3.58]
	中等度	6	1,390 (94)	4.0 [2.0, 4.0]	7,380 (110)	7.3 (40)	1.38 [0.53, 3.59]	2.00 [0.76, 5.25]
	重度	6	7,540 (12)	3.0 [2.0, 9.0]	61,600 (42)	8.6 (39)	4.78 [1.75, 13.1]	11.1 [4.0, 30.8]
PIB	正常	6	205 (41)	4.0 [3.0, 6.0]	1,740 (44)	35.0 (33)	—	—
	軽度	6	163 (49)	5.0 [3.0, 6.0]	1,320 (53)	37.2 (18)	0.84 [0.58, 1.21]	0.80 [0.48, 1.34]
	中等度	6	193 (51)	5.0 [3.0, 6.0]	1,630 (64)	48.3 (33)	1.26 [0.85, 1.86]	1.26 [0.73, 2.16]
	重度	6	131 (40)	6.0 [3.0, 9.0]	4,050 (79)	84.8 (45)	0.59 [0.41, 0.85]	2.14 [1.28, 3.58]

幾何平均 (CV%)

— : 該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値] , b) 調和平均 (見かけの CV%) , c) 肝機能障害／肝機能正常

### 6.2.3.2 腎機能障害者を対象とした海外試験 (参考 CTD 5.3.3.3-4 : M■■-600 試験<20■ 年 ■月～20■ 年 ■月)

腎機能障害を有する被験者 [軽度 (eGFR 60～89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8 例、中等度 (eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8 例、重度 (eGFR 15～29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8 例] 、 eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満で腎疾患を有する血液透析未施行被験者 (6 例) 及び eGFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の腎機能正常者 (8 例) を対象に、 GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を単回併用経口投与したときの PK パラメータは表 28 のとおりであった。

また、血液透析を 1 カ月以上施行されている eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害者 (8 例) を対象に、 GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を単回経口投与後に、透析を実施した場合と未実施の場合との PK が検討された<sup>40)</sup>。透析実施した場合と未実施の場合では、 GLE の C<sub>max</sub> はそれぞれ 671 ng/mL 及び 723 ng/mL 、 AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 3,010 ng·h/mL 及び 2,840 ng·h/mL であった。PIB の C<sub>max</sub> はそれぞれ 128 ng/mL 及び 156 ng/mL 、 AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 1,020 ng·h/mL 及び 1,120 ng·h/mL であった。

GLE 及び PIB の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、腎機能正常者と比較して、腎機能障害の程度によらず、顕著な差異は認められず、透析による影響も認められなかったと申請者は説明している。

表 28 腎機能別の GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 単回併用投与後における PK パラメータ

測定対象	腎機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	最小二乗幾何平均の比 <sup>c)</sup> [90%信頼区間]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
GLE	正常	8	652 (54)	3.5 [2.0, 4.0]	2,650 (42)	6.8 (10)	—	—
	軽度	8	683 (73)	4.0 [2.0, 9.0]	2,950 (48)	7.3 (46)	1.02 [0.89, 1.17]	1.13 [1.01, 1.26]
	中等度	8	1,150 (63)	4.0 [3.0, 6.0]	5,340 (41)	6.5 (28)	1.05 [0.77, 1.42]	1.30 [1.02, 1.66]
	重度	8	542 (56)	5.0 [3.0, 9.0]	3,400 (48)	8.4 (37)	1.07 [0.70, 1.64]	1.45 [1.03, 2.04]
	透析未施行の腎疾患	6	488 (94)	5.0 [2.0, 6.0]	3,140 (101)	8.2 (25)	1.08 [0.65, 1.80]	1.56 [1.03, 2.35]
PIB	正常	8	181 (46)	6.0 [3.0, 6.0]	1,490 (50)	36.8 (30)	—	—
	軽度	8	216 (37)	6.0 [3.0, 6.0]	1,750 (33)	34.0 (59)	1.06 [0.98, 1.15]	1.11 [1.02, 1.20]
	中等度	8	279 (31)	6.0 [3.0, 6.0]	2,300 (31)	45.7 (24)	1.14 [0.95, 1.37]	1.25 [1.05, 1.50]
	重度	8	236 (52)	6.0 [4.0, 6.0]	2,230 (42)	41.4 (27)	1.20 [0.93, 1.55]	1.37 [1.07, 1.77]
	透析未施行の腎疾患	6	170 (42)	5.0 [4.0, 6.0]	1,730 (52)	42.6 (44)	1.25 [0.92, 1.70]	1.46 [1.08, 1.97]

幾何平均 (CV%)

— : 該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値] , b) 調和平均 (見かけの CV%) , c) 腎機能障害被験者の腎機能正常被験者に対する、回帰モデルにより推定された GLE 及び PIB の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>inf</sub> の比

<sup>40)</sup> 血液透析を受けている腎機能障害被験者に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を単回投与され、投与 3 時間後に血液透析が開始され、血液試料が採取された (透析実施した場合)。最低 7 日間の休薬期間後、再び GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を単回投与後、血液試料が採取された (透析実施しなかった場合)。

## 6.2.4 薬物相互作用の検討<sup>41)</sup>

GLE 及び PIB 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。GLE、PIB 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 29 及び表 30 のとおりであった。これらの結果から、P-gp の誘導作用及び阻害作用、OATP1B の阻害作用、OATP1B、P-gp 及び BCRP の基質となる薬剤との併用について、注意喚起が必要であると申請者は説明している。

表 29 GLE 及び PIB 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	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	測定対象		$C_{max}$	AUC <sup>a)</sup>	$C_{trough}$ 又は $C_{24}$
シクロスボリン	100 mg 単回	GLE 300 mg QD	12	1.30 [0.95, 1.78]	1.37 [1.13, 1.66]	1.34 [1.12, 1.60]
		PIB 120 mg QD	12	1.11 [0.92, 1.33]	1.22 [1.10, 1.36]	1.26 [1.15, 1.37]
	400 mg 単回	GLE 300 mg 単回	11	4.51 [3.36, 6.05]	5.08 [4.11, 6.29]	—
		PIB 120 mg 単回	11	1.22 [1.08, 1.38]	1.93 [1.78, 2.09]	—
ジゴキシン	0.5 mg 単回	GLE 400 mg QD	12	1.10 [0.80, 1.50]	1.05 [0.83, 1.31]	0.94 [0.88, 1.01]
		PIB 120 mg QD	12	1.16 [1.07, 1.27]	1.08 [1.02, 1.14]	1.01 [0.96, 1.06]
ダビガトランエテキ シラート	150 mg 単回	GLE 300 mg QD	11	0.82 [0.69, 0.97]	0.80 [0.69, 0.93]	1.04 [0.88, 1.23]
		PIB 120 mg QD	11	0.86 [0.78, 0.96]	0.91 [0.83, 0.99]	0.95 [0.85, 1.06]
ラモトリギン	50 mg 単回	GLE 300 mg QD	12	0.75 [0.61, 0.94]	0.80 [0.69, 0.92]	0.78 [0.70, 0.87]
		PIB 120 mg QD	12	0.91 [0.83, 0.99]	0.98 [0.92, 1.03]	0.93 [0.89, 0.96]
カルバマゼピン	200 mg BID	GLE 300 mg 単回	10	0.33 [0.27, 0.41]	0.34 [0.28, 0.40]	—
		PIB 120 mg 単回	10	0.50 [0.42, 0.59]	0.49 [0.43, 0.55]	—
リファンビシン	600 mg 単回	GLE 300 mg 単回	12	6.52 [5.06, 8.41]	8.55 [7.01, 10.4]	—
		PIB 120 mg 単回	12	0.91 [0.76, 1.10]	1.04 [0.89, 1.22]	—
	600 mg QD <sup>b)</sup>	GLE 300 mg 単回	12	1.40 [0.95, 2.06]	1.05 [0.75, 1.46]	—
		PIB 120 mg 単回	12	0.21 [0.16, 0.27]	0.17 [0.14, 0.21]	—
	600 mg QD <sup>b)</sup>	GLE 300 mg 単回	12	0.14 [0.11, 0.19]	0.12 [0.09, 0.15]	—
		PIB 120 mg 単回	12	0.17 [0.14, 0.20]	0.13 [0.11, 0.15]	—
フェロジピン	2.5 mg 単回	GLE 300 mg QD	11	0.86 [0.72, 1.03]	0.90 [0.81, 1.01]	1.19 [1.05, 1.35]
		PIB 120 mg QD	11	0.97 [0.86, 1.10]	1.02 [0.94, 1.11]	1.13 [1.05, 1.21]
アムロジピン	5 mg 単回	GLE 300 mg QD	12	0.75 [0.65, 0.87]	0.82 [0.75, 0.89]	1.13 [1.02, 1.24]
		PIB 120 mg QD	12	0.99 [0.93, 1.05]	1.02 [0.97, 1.08]	1.04 [1.00, 1.08]
ロサルタン	50 mg 単回	GLE 300 mg QD	12	0.93 [0.78, 1.11]	1.00 [0.90, 1.11]	0.83 [0.69, 1.02]
		PIB 120 mg QD	12	1.15 [1.03, 1.29]	1.02 [0.95, 1.10]	0.99 [0.93, 1.05]
バルサルタン	80 mg 単回	GLE 300 mg QD	12	0.85 [0.78, 0.94]	0.86 [0.79, 0.93]	0.77 [0.69, 0.87]
		PIB 120 mg QD	12	0.97 [0.87, 1.08]	0.92 [0.85, 1.00]	0.88 [0.80, 0.96]
エチニルエストラジ オール/norgestimate	35/250 µg QD	GLE 300 mg QD	9	1.00 [0.85, 1.19]	0.95 [0.78, 1.15]	0.81 [0.59, 1.13]
		PIB 120 mg QD	9	1.00 [0.92, 1.10]	0.92 [0.82, 1.02]	0.82 [0.67, 1.01]
ノルエチステロン	0.35 mg QD	GLE 300 mg QD	12	1.31 [1.09, 1.57]	1.20 [1.06, 1.35]	0.83 [0.63, 1.10]
		PIB 120 mg QD	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.95 [0.88, 1.02]	0.84 [0.76, 0.94]
エチニルエストラジ オール/レボノルゲス トレル	20/100 µg QD	GLE 300 mg QD	12	0.87 [0.77, 0.98]	0.84 [0.77, 0.92]	0.88 [0.74, 1.04]
		PIB 120 mg QD	12	0.85 [0.78, 0.93]	0.83 [0.77, 0.90]	0.80 [0.73, 0.88]
プラバスタチン	10 mg QD	GLE 400 mg QD	12	1.59 [1.25, 2.03]	1.44 [1.25, 1.67]	—
		PIB 120 mg QD	12	1.24 [1.13, 1.37]	1.23 [1.13, 1.35]	—
ロスバスタチン	5 mg QD	GLE 400 mg QD	11	1.25 [0.93, 1.67]	1.21 [0.98, 1.49]	—
		PIB 120 mg QD	11	1.23 [1.11, 1.37]	1.20 [1.12, 1.29]	—
アトルバスタチン	10 mg QD	GLE 400 mg QD	11	0.90 [0.70, 1.15]	0.97 [0.83, 1.14]	—
		PIB 120 mg QD	11	1.05 [0.91, 1.21]	1.09 [0.96, 1.23]	—
シンバスタチン	5 mg	GLE 300 mg QD	12	0.80 [0.65, 0.99]	0.91 [0.78, 1.06]	—

<sup>41)</sup> 参考 5.3.3.4-2 : M-605 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-4 : M-582 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-5 : M-585 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-6 : M-724 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-7 : M-723 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-8 : M-578 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-9 : M-599 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-10 : M-598 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-11 : M-579 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-12 : M-721 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-13 : M-715 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-14 : M-602 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-15 : M-584 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-16 : M-592 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-17 : M-593 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-18 : M-577 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-19 : M-587 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-20 : M-603 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-21 : M-597 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-22 : M-584 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>、参考 5.3.3.4-23 : M-532 試験 <20 年 1 月～20 年 1 月>

併用薬	用法・用量			例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
	併用薬	測定対象			$C_{max}$	AUC <sup>a)</sup>	$C_{trough}$ 又は $C_{24}$	
		QD	PIB		120 mg QD			
lovastatin	10 mg QD	GLE	300 mg QD	12	1.34 [0.97, 1.85]	1.09 [0.91, 1.31]	—	
		PIB	120 mg QD	12	0.99 [0.87, 1.13]	0.98 [0.91, 1.05]	—	
	20 mg QD	GLE	300 mg 単回	12	0.78 [0.60, 1.00]	0.71 [0.58, 0.86]	—	
オメプラゾール	40 mg QD	PIB	120 mg 単回	12	1.00 [0.83, 1.22]	0.97 [0.80, 1.18]	—	
		GLE	300 mg 単回	12	0.36 [0.21, 0.59]	0.49 [0.35, 0.68]	—	
	PIB	120 mg 単回	12	0.85 [0.70, 1.03]	1.15 [0.94, 1.40]	—		
タクロリムス	1 mg 単回	GLE	300 mg QD	10	1.07 [0.94, 1.21]	1.01 [0.94, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	
	PIB	120 mg QD	10	0.98 [0.87, 1.11]	1.01 [0.93, 1.10]	1.00 [0.92, 1.09]		
ラルテグラビル	400 mg BID	GLE	300 mg QD	12	0.94 [0.78, 1.12]	0.93 [0.84, 1.03]	1.02 [0.88, 1.18]	
		PIB	120 mg QD	12	1.01 [0.94, 1.07]	0.99 [0.92, 1.07]	0.97 [0.90, 1.04]	
リルビビリン	25 mg QD	GLE	300 mg QD	11	0.87 [0.74, 1.03]	0.90 [0.79, 1.02]	—	
		PIB	120 mg QD	11	0.97 [0.89, 1.05]	0.96 [0.89, 1.05]	—	
ダルナビル/リトナビル	800/100 mg QD	GLE	300 mg QD	8	3.09 [2.26, 4.20]	4.97 [3.62, 6.84]	—	
		PIB	120 mg QD	8	0.85 [0.75, 0.96]	1.16 [0.98, 1.36]	—	
ロビナビル/リトナビル	400/100 mg BID	GLE	300 mg QD	9	2.55 [1.84, 3.52]	4.38 [3.02, 6.36]	—	
		PIB	120 mg QD	9	1.40 [1.17, 1.67]	2.46 [2.07, 2.92]	—	
アタザナビル/リトナビル	300/100 mg 単回	GLE	300 mg QD	12	4.06 [3.15, 5.23]	6.53 [5.24, 8.14]	—	
		PIB	120 mg QD	12	1.29 [1.15, 1.45]	1.64 [1.48, 1.82]	—	
エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド	150/150/200/ 10 mg QD	GLE	300 mg QD	11	2.50 [2.08, 3.00]	3.05 [2.55, 3.64]	4.58 [3.15, 6.65]	
		PIB	120 mg QD	11	1.24 [1.11, 1.39]	1.57 [1.39, 1.76]	1.89 [1.63, 2.19]	
アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン	600/50/300 mg QD	GLE	300 mg QD	12	0.74 [0.64, 0.86]	0.75 [0.69, 0.83]	0.82 [0.72, 0.94]	
		PIB	120 mg QD	12	0.74 [0.66, 0.83]	0.72 [0.65, 0.79]	0.73 [0.65, 0.82]	
ゾホスブビル	400 mg QD	GLE	400 mg QD	8	0.98 [0.75, 1.29]	0.99 [0.80, 1.24]	1.11 [0.83, 1.49]	
		PIB	120 mg QD	8	0.99 [0.82, 1.20]	1.04 [0.89, 1.22]	1.16 [1.00, 1.35]	

— : 未検討

a) 単回投与は AUC<sub>inf</sub>、反復投与は AUC<sub>0-24</sub>、b) リファンピシン最終投与 24 時間後に GLE 及び PIB を単回投与

表 30 併用薬の PK パラメータに及ぼす GLE 及び PIB の影響

薬剤又は測定対象	用法・用量			例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GLE	PIB		$C_{max}$	AUC <sup>a)</sup>	$C_{trough}$ 又は $C_{24}$
シクロスボリン	400 mg 単回	300 mg 単回	120 mg 単回	11	0.94 [0.82, 1.08]	1.01 [0.95, 1.09]	—
カフェイン	パラキサンチン トルブタミド オメプラゾール 5-ヒドロキシオメプラゾール ミダゾラム 1-ヒドロキシミダゾラム デキストロメトルファン ジゴキシン ダビガトラン ラモトリギン カルバマゼピン カルバマゼピン-10, 11-エポキシド リファンピシン フェロジビン アムロジビン ロサルタン ロサルタンカルボン酸 バルサルタン エチニルエストラジオール	カフェイン/ トルブタミド/ オメプラゾール/ ミダゾラム/ デキス トロメトルファン 奥化水素 酸塩： 100/500/20/1/ 30 mg 単回	300 mg 単回	120 mg 単回	1.02 [0.97, 1.70]	1.35 [1.23, 1.48]	—
					0.93 [0.88, 0.98]	1.10 [1.03, 1.18]	—
					0.92 [0.87, 0.97]	1.03 [0.99, 1.07]	—
					0.57 [0.43, 0.75]	0.79 [0.70, 0.90] <sup>b)</sup>	—
					0.61 [0.46, 0.81]	0.84 [0.75, 0.94] <sup>b)</sup>	—
					1.03 [0.91, 1.17]	1.27 [1.11, 1.45]	—
					1.11 [0.92, 1.32]	1.34 [1.21, 1.48]	—
					0.70 [0.61, 0.81]	0.75 [0.66, 0.85]	—
					1.10 [0.96, 1.25]	1.32 [1.21, 1.44]	—
グリセリン	0.5 mg 単回	400 mg QD	120 mg QD		1.72 [1.45, 2.04]	1.48 [1.40, 1.57]	—
ダビガトラン	150 mg <sup>c)</sup> 単回	300 mg QD	120 mg QD	11	2.05 [1.72, 2.44]	2.38 [2.11, 2.70]	—
ラモトリギン	50 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	12	0.98 [0.94, 1.02]	0.96 [0.88, 1.04]	—
カルバマゼピン	カルバマゼピン カルバマゼピン-10, 11-エポキシド	300 mg 单回	120 mg 单回	10	0.98 [0.95, 1.02]	1.02 [0.99, 1.05]	1.03 [1.00, 1.07]
					1.04 [0.98, 1.10]	1.05 [1.03, 1.07]	1.07 [1.04, 1.10]
リファンピシン	600 mg QD	300 mg 単回	120 mg 単回	12	1.18 [1.05, 1.32]	1.13 [1.05, 1.21]	—
フェロジビン	2.5 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	11	1.31 [1.05, 1.62]	1.31 [1.08, 1.58]	—
アムロジビン	5 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	12	1.22 [1.07, 1.39]	1.21 [1.09, 1.34]	—
ロサルタン	ロサルタ ン : 50 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	12	2.51 [2.00, 3.15]	1.56 [1.28, 1.89]	—
					2.18 [1.88, 2.53]	1.14 [1.04, 1.25]	—
バルサルタン	80 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	12	1.36 [1.17, 1.58]	1.31 [1.16, 1.49]	—
エチニルエストラジオール	エチニルエ ストラジオ ール	300 mg QD	120 mg QD	11	1.31 [1.24, 1.38]	1.28 [1.23, 1.32]	1.38 [1.25, 1.52]

薬剤又は測定対象	用法・用量			例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GLE	PIB		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a)</sup>	C <sub>trough</sub> 又は C <sub>24</sub>
ノルゲストレル	ノルゲストレル /norgestimate : 35/250 µg QD			11	1.54 [1.34, 1.76]	1.63 [1.50, 1.76]	1.75 [1.62, 1.89]
ノルエルゲストロミン				11	1.24 [1.08, 1.41]	1.44 [1.34, 1.54]	1.45 [1.33, 1.58]
ノルエチステロン	0.35 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	0.83 [0.74, 0.95]	0.94 [0.84, 1.04]	0.91 [0.80, 1.04]
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 : 20/100 µg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.30 [1.18, 1.44]	1.40 [1.33, 1.48]	1.56 [1.41, 1.72]
ノルゲストレル				12	1.37 [1.23, 1.52]	1.68 [1.57, 1.80]	1.77 [1.58, 1.98]
プラバスタチン	10 mg QD	400 mg QD	120 mg QD	12	2.23 [1.87, 2.65]	2.30 [1.91, 2.76]	—
ロスバスタチン	5 mg QD	400 mg QD	120 mg QD	11	5.62 [4.80, 6.59]	2.15 [1.88, 2.46]	—
アトルバスタチン	10 mg QD	400 mg QD	120 mg QD	11	22.0 [16.4, 29.6]	8.28 [6.06, 11.3]	—
シンバスタチン	シンバスタチン : 5 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.99 [1.60, 2.48]	2.32 [1.93, 2.79]	—
シンバスタチンヒドロキシ酸				12	10.7 [7.88, 14.6]	4.48 [3.11, 6.46]	—
lovastatin	lovastatin : 10 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.17 [0.97, 1.42]	1.70 [1.40, 2.06]	—
lovastatin acid				12	5.73 [4.65, 7.07]	4.10 [3.45, 4.87]	—
(R)-メサドン	(R)-メサドン : 20~120 mg QD <sup>d)</sup>	300 mg QD	120 mg QD	11	0.96 [0.91, 1.02]	1.02 [0.98, 1.06]	0.98 [0.93, 1.04]
(S)-メサドン				11	0.98 [0.93, 1.03]	1.05 [1.01, 1.09]	1.02 [0.96, 1.08]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ナロキソン : 最大 6/24 mg QD <sup>d)</sup>	300 mg QD	120 mg QD	12	1.08 [0.97, 1.19]	1.17 [1.08, 1.27]	1.24 [1.09, 1.40]
ナロキソン				12	0.88 [0.74, 1.06]	1.07 [0.90, 1.28]	—
ノルブプレノルフィン				12	1.25 [1.17, 1.34]	1.30 [1.19, 1.42]	1.21 [1.06, 1.39]
タクロリムス	1 mg 単回	300 mg QD	120 mg QD	12 <sup>e)</sup>	1.50 [1.25, 1.82]	1.45 [1.24, 1.70]	—
ラルテグラビル	400 mg BID	300 mg QD	120 mg QD	12	1.34 [0.89, 1.98]	1.47 [1.15, 1.87]	2.64 [1.42, 4.91]
リルビビリン	25 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	2.05 [1.73, 2.43]	1.84 [1.72, 1.98]	1.77 [1.59, 1.96]
ダルナビル	ダルナビル / リトナビル : 800/100 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.30 [1.21, 1.40]	1.29 [1.18, 1.42]	0.92 [0.81, 1.04]
リトナビル				12	2.03 [1.78, 2.32]	1.87 [1.74, 2.02]	0.82 [0.64, 1.05]
ロピナビル	ロピナビル / リトナビル : 400/100 mg BID	300 mg QD	120 mg QD	9	1.11 [1.01, 1.23]	1.24 [1.14, 1.34]	1.47 [1.37, 1.58]
リトナビル				9	1.17 [0.95, 1.45]	1.23 [1.10, 1.38]	1.38 [1.21, 1.59]
アタザナビル	アタザナビル / リトナビル : 300/100 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	11	1.00 [0.90, 1.10]	1.11 [1.03, 1.19]	1.16 [1.07, 1.25]
リトナビル				11	1.21 [1.05, 1.38]	1.30 [1.21, 1.40]	1.26 [1.12, 1.42]
エファビレンツ	エファビレンツ / 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 : 600/200/300 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.06 [0.97, 1.14]	1.03 [0.99, 1.06]	1.01 [0.96, 1.06]
エムトリシタピン				12	1.04 [0.95, 1.14]	1.07 [1.02, 1.12]	1.13 [1.05, 1.21]
テノホビル				12	1.22 [1.08, 1.38]	1.29 [1.23, 1.35]	1.38 [1.31, 1.46]
エルビテグラビル	エルビテグラビル / コビシスタット / エムトリシタピン / テノホビルアラフェナミド : 150/150/200/10 mg QD	300 mg QD	120 mg QD	12	1.36 [1.24, 1.49]	1.47 [1.37, 1.57]	1.71 [1.50, 1.95]
コビシスタット				12	1.29 [1.22, 1.38]	1.42 [1.32, 1.52]	1.72 [1.32, 2.25]
エムトリシタピン				12	1.07 [1.00, 1.14]	1.12 [1.09, 1.16]	1.18 [1.10, 1.27]
テノホビル				12	1.04 [0.99, 1.09]	1.06 [0.99, 1.13]	1.25 [1.16, 1.36]
アバカビル	アバカビル /	300 mg QD	120 mg QD	12	0.96 [0.89, 1.05]	1.05 [0.99, 1.10]	1.31 [1.05, 1.63]

薬剤又は測定対象	用法・用量			例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	GLE	PIB		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a)</sup>	C <sub>trough</sub> 又は C <sub>24</sub>
ドルテグラビル	ドルテグラ ビル/ラミブ ジン： 600/50/300 mg QD			12	1.10 [1.01, 1.19]	1.13 [1.05, 1.21]	1.22 [1.11, 1.35]
ラミブジン				12	0.99 [0.90, 1.10]	1.03 [0.97, 1.09]	0.95 [0.90, 1.01]
ゾホスブビル	ゾホスブビ ル：400 mg QD	400 mg QD	120 mg QD	8	1.66 [1.23, 2.22]	2.25 [1.86, 2.72]	—
GS-331007				8	0.85 [0.76, 0.96]	1.21 [1.13, 1.29]	1.85 [1.67, 2.04]

—：未検討

a) 単回投与は AUC<sub>inf</sub>、反復投与は AUC<sub>0-24</sub>、b) AUC<sub>0-t</sub>、c) ダビガトランエテキシラートとして、d) 維持療法施行中の患者に対して、医師から処方された維持用量、e) 併用は 10 例

### 6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1 : M15-543 試験<2016年5月～2016年8月>)

外国人健康被験者 48 例（各群 12 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として、プラセボ又は GLE 及び PIB (GLE/PIB 400/120 mg 又は 600/240 mg) を食後に単回併用経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された<sup>42)</sup>。 GLE/PIB 600/240 mg 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 5 時間後に最大値を示し、プラセボ群との群間差は 3.1 ms であり、95%信頼区間の上限は 5.1 ms であった。95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ったことから、GLE/PIB 600/240 mg までの用量範囲で、QTc 間隔の延長作用はないと申請者は説明している。なお、GLE/PIB 600/240 mg 投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、GLE はそれぞれ 4,430 ng/mL 及び 13,600 ng·h/mL、PIB はそれぞれ 323 ng/mL 及び 2,390 ng·h/mL であった。

### 6.2.6 曝露一応答解析 (CTD 5.3.3.5-4、5.3.3.5-6、5.3.3.5-7)

国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) から得られたデータを用いて、GLE 及び PIB の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> とウイルス学的治療効果との関連が検討された。その結果、ウイルス学的治療不成功であった患者における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は GLE でそれぞれ 1,700 ng/mL 及び 16,600 ng·h/mL、PIB でそれぞれ 181 ng/mL 及び 2,740 ng·h/mL であった。一方、SVR が得られた患者における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は GLE でそれぞれ 1,400 ng/mL 及び 14,100 ng·h/mL、PIB でそれぞれ 171 及び 2,670 であった。また、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験<sup>43)</sup> から得られたデータを用いて、GLE 及び PIB の AUC<sub>0-24</sub> と SVR12 率との関連が検討された結果、GLE の AUC<sub>0-24</sub> と SVR12 との明確な関連は認められなかつたが、PIB の AUC<sub>0-24</sub> が 50% 低下することに伴い SVR12 率は、genotype 1、2、4、5 又は 6 の患者において 0.83% 減少、genotype 3 の患者において 3.3% 減少することが示唆された。

国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) から得られたデータを用いて、GLE 及び PIB の AUC<sub>0-24</sub> と安全性 (類薬で認められる有害事象)<sup>44)</sup> との関連が検討された。その結果、GLE の AUC<sub>0-24</sub> と Grade 2 以上の総ビリルビン上昇の発現率との間に関連が認められた。

<sup>42)</sup> 各投与期の間は少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

<sup>43)</sup> M14-867、M14-868、M15-410、M13-590、M15-464、M13-594、M13-583、M14-172 及び M15-462 試験

<sup>44)</sup> Grade 2 以上の ALT 上昇及び総ビリルビン上昇の発現、並びに Grade 2 以上の本薬との因果関係が否定できない発疹、そう痒症、ヘモグロビン減少及びクレアチニクリアランス低下の発現

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 GLE 及び PIB の PK の国内外差について

申請者は、GLE 及び PIB の PK の民族的要因について、以下のように説明している。

健康被験者を対象とした第 I 相試験 (M13-432 試験)において、GLE 及び PIB (GLE/PIB 300/120 mg) を QD、食後に併用経口投与したときの GLE 及び PIB の PK データ (6.2.1.1 参照)に基づき、GLE 及び PIB の PK の民族的要因の影響について検討した。その結果、GLE 及び PIB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  について、各民族間で明確な差異は認められなかった。

一方、患者を対象とした国内第 III 相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験)に基づく PPK モデル、及び海外臨床試験<sup>45)</sup>に基づく PPK モデルを用いたシミュレーションにより推定した GLE/PIB 300/120 mg を QD、食後に経口投与時の PK パラメータを比較した結果は表 31 のとおりであり、外国人と比較して日本人における GLE 及び PIB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は高値を示した。

表 31 日本人及び外国人患者における GLE 及び PIB の PK パラメータ

測定 対象	民族	$C_{max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)		$C_{trough}$ (ng/mL)	
		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	C 型代償性肝硬変
GLE	日本人	1,170 (124)	2,810 (60)	11,600 (154)	30,400 (73)	33.7 (361)	118 (173)
	外国人	597 (150)	1,110 (78)	4,800 (198)	10,500 (93)	13.0 (475)	45.1 (188)
PIB	日本人	165 (40)	193 (34)	2,560 (48)	3,100 (40)	41.3 (75)	55.0 (62)
	外国人	110 (49)	111 (44)	1,430 (63)	1,530 (54)	18.9 (110)	22.7 (83)

幾何平均 (CV%)

日本人患者で高値を示した理由について、PPK 解析において、GLE 及び PIB の PK には体重及び年齢が影響を及ぼすことが示唆されていること (6.2.2.1 参照) を踏まえると、国内第 III 相試験と海外臨床試験との間で被験者の体重及び年齢の分布<sup>46)</sup>に差異があったことが影響した可能性が考えられる。しかしながら、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における本剤投与時の安全性は国内試験において確認されていることを踏まえると、GLE 及び PIB の曝露量の民族差は臨床的に重要ではないと考える。

機構は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における GLE 及び PIB の曝露量は、外国人と比較して日本人で高値を示すことを確認した。なお、日本人における本剤の安全性については 7.R.4 で議論する。

<sup>45)</sup> M13-583 試験、M13-590 試験、M13-594 試験、M14-172 試験、M15-462 試験、M15-464 試験、M14-868 試験及び M15-410 試験

<sup>46)</sup> 年齢 (中央値 [範囲]) : 国内第 III 相試験 C 型慢性肝炎患者 62 [21 - 86] 歳、C 型代償性肝硬変患者 72 [44 - 85] 歳

海外臨床試験 C 型慢性肝炎患者 53 [19 - 84] 歳、C 型代償性肝硬変患者 59 [26 - 88] 歳

体重 (中央値 [範囲]) : 国内第 III 相試験 C 型慢性肝炎患者 58 [31 - 97] kg、C 型代償性肝硬変患者 58 [31 - 97] kg

海外臨床試験 C 型慢性肝炎患者 74 [40 - 179] kg、C 型代償性肝硬変患者 84 [49 - 170] kg

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として3試験及び参考試験として8試験の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表32のとおりである。なお、安全性については、治験薬投与4週間までに認められた有害事象について評価している。

表32 本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

試験番号(相)	対象患者	用法・用量	例数
評価試験			
M15-594 (国内第Ⅲ相)	試験1部分： DAA未治療、かつ重度の腎機能障害 <sup>a)</sup> を伴わない C型慢性肝炎患者 (genotype 1) <sup>b)</sup>  試験2部分： 本剤8週間投与： 重度の腎機能障害 <sup>a)</sup> を伴う C型慢性肝炎患者 (genotype 1又は2) 本剤12週間投与： ・ DAA既治療の C型慢性肝炎患者 (genotype 1又 は2) ・ C型代償性肝硬変患者 (genotype 1又は2) ・ C型慢性肝炎又は C型代償性肝硬変患者 (genotype 3, 4, 5又は6)	本剤群：GLE/PIB 300/120 mg QD (8週間) 対照群：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD (12週間)  GLE/PIB 300/120 mg QD (8週間又は12週間)	本剤群：106例 c) 対照群：52例  8週間投与： 10例 12週間投与： 103例
M15-828 (国内第Ⅲ相)	DAA未治療、かつ重度の腎機能障害 <sup>a)</sup> を伴わない C型慢性肝炎患者 (genotype 2)	本剤群：GLE/PIB 300/120 mg QD (8週間) 対照群：SOF 400 mg QD 及び RBV併用 (12週間)	本剤群：90例 対照群：46例
M13-583 (海外第Ⅲ相)	未治療又は IFN 製剤又は SOF/RBV による前治療歴がある C型慢性肝炎患者 (genotype 4, 5又は6)	GLE/PIB 300/120 mg QD (12週間)	121例

a) 重度の腎機能障害：eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満。透析実施中の被験者を含む。b) スクリーニング時に、NS5A領域のY93H変異の有無が確認され、Y93H変異が検出された患者には全て本剤が投与され、Y93H変異が検出されなかつた患者が無作為化された（本剤群と対照群の割付比は2:1）。c) NS5A領域のY93H変異無の患者。NS5A領域のY93H変異有の患者は23例。

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国内試験 (CTD 5.3.5.1-1 : M15-594 試験<2016年2月～2017年4月>)

M15-594試験は、2つのパート（試験1及び試験2）により構成され、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、国内62施設で実施された。

#### <試験1部分>

試験1部分は、重度の腎機能障害<sup>47)</sup>を伴わないDAA未治療<sup>48)</sup>のC型慢性肝炎患者 (genotype 1) [目標例数170例（本剤群120例、対照群50例）]を対象に、OBV/PTV/r配合剤（販売名：ヴィキラックス配合錠）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として実施された。スクリーニング時にNS5A領域のY93H変異の有無が確認され、Y93H変異が検出された患者には全て本剤が投与され、Y93H変異が検出されていない患者が無作為化された<sup>49)</sup>（本剤群と対照群の割付比は2:1）。

用法・用量は、本剤投与例は本剤3錠(GLE/PIB 300/120 mg)をQD、食後に8週間経口投与、OBV/PTV/r群は国内承認用法・用量に従いOBV/PTV/r QD製剤2錠(25/150/100 mg)をQD、食後に12週間経口投与することと設定された（7.R.7.1参照）。

主要評価項目は、治験薬投与終了後からその12週後までに血中HCVの陰性化（HCV RNA量が定量下限未満）が持続している患者の割合（SVR12率）と設定された。

治験薬が1回以上投与された181例[本剤投与例129例（無作為化された本剤群106例を含む）及びOBV/PTV/r群52例]がITT集団及び安全性解析対象集団であり、ITT集団における本剤投与例のうち、

<sup>47)</sup> eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満

<sup>48)</sup> DAAを含むレジメンによる前治療歴なし（IFN前治療歴の有無は問わない）

<sup>49)</sup> IFN前治療（未治療・既治療）、及びスクリーニング時のHCV RNA量（6,000,000 IU/mL未満・6,000,000 IU/mL以上）が層別因子とされた。

スクリーニング時に Y93H 変異が検出されていないことが確認され、無作為化された 158 例（本剤群 106 例及び OBV/PTV/r 群 52 例）が主要な有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要な有効性解析対象集団における SVR12 率は、本剤群 99.1%（105/106 例）、OBV/PTV/r 群 100%（52/52 例）であり、群間差 [95%信頼区間] は -0.9 [-2.8, 0.9] % であり、95%信頼区間の下限値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、OBV/PTV/r に対する本剤の非劣性が検証された。また、スクリーニング時に Y93H 変異が検出されたため、無作為化されなかった本剤投与例 23 例における SVR12 率は 100% であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤投与例 57.4%（74/129 例）、OBV/PTV/r 投与群 67.3%（35/52 例）に認められ、副作用<sup>50)</sup>は本剤投与例 23.3%（30/129 例）、OBV/PTV/r 投与群 26.9%（14/52 例）に認められた。いずれかの集団で発現割合が 5% 以上であった有害事象及び副作用は表 33 のとおりであった。

表 33 いづれかの集団で発現割合が 5% 以上であった有害事象及び副作用（試験 1 部分、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤投与例 (129 例)	OBV/PTV/r 群 (52 例)	本剤投与例 (129 例)	OBV/PTV/r 群 (52 例)
全体	74 (57.4)	35 (67.3)	30 (23.3)	14 (26.9)
発熱	0	3 (5.8)	0	2 (3.8)
膀胱炎	1 (0.8)	3 (5.8)	0	0
鼻咽頭炎	20 (15.5)	7 (13.5)	3 (2.3)	0
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (5.8)	3 (2.3)	3 (5.8)
頭痛	6 (4.7)	5 (9.6)	3 (2.3)	1 (1.9)
そう痒症	8 (6.2)	5 (9.6)	6 (4.7)	1 (1.9)
発疹	3 (2.3)	3 (5.8)	2 (1.6)	1 (1.9)
高血圧	4 (3.1)	4 (7.7)	1 (0.8)	2 (3.8)
例数 (%)				

死亡は認められなかった。

本剤投与例において、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。OBV/PTV/r 投与群では、重篤な有害事象は 3 例 [勒帶捻挫、胸骨骨折、血管浮腫、食欲減退、便秘及び急性胆管炎各 1 例（重複含む）]、中止に至った有害事象は 1 例 [食欲減退、便秘及び急性胆管炎各 1 例（重複含む）] に認められた。

## <試験 2 部分>

試験 2 部分は、以下の患者を対象（目標例数 75 例）に、非盲検非対照試験として実施された。

- ・ DAA 未治療<sup>48)</sup> の C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）（50 例）
- ・ DAA 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）（10 例）
- ・ 重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）（DAA 前治療歴の有無は問わない）（10 例）
- ・ DAA 未治療<sup>48)</sup> の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）（5 例）

用法・用量は、本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を QD、食後経口投与することと設定され、投与期間は重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）は 8 週間、それ以外の患者は 12 週間と設定された。

主要評価項目は、試験 1 部分と同様、SVR12 率と設定された。

<sup>50)</sup> 治験薬との関連ありとされた有害事象（治験薬との因果関係は「関連あり」及び「関連なし」で判定）。

治験薬が1回以上投与された113例全例がITT集団及び安全性解析対象集団であり、ITT集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、各部分集団におけるSVR12率は表34のとおりであった。genotype4、5又は6の患者は登録されなかった。

表34 各部分集団におけるSVR12率(試験2部分、ITT集団)

		全体	C型慢性肝炎		C型代償性肝硬変	
			DAA未治療	DAA既治療	DAA未治療	DAA既治療
本剤12週間投与	genotype 1	97.1 (68/70)	80.0 (8/10)	96.4 (27/28)	100 (38/38)	75.0 (3/4)
	genotype 2	100 (21/21)		100 (1/1)	100 (20/20) <sup>a)</sup>	—
	genotype 3	83.3 (10/12)		—	100 (2/2)	—
本剤8週間投与 (重度の腎機能障害を伴う)	genotype 1	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (7/7)		
	genotype 2	100 (7/7)	100 (7/7)			

% (例数)

—：該当被験者は組み入れられなかった

a) 重度の腎機能障害を伴う被験者2例を含む。

安全性について、本剤12週間投与例において、有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、66.0% (68/103例)に認められ、副作用<sup>50)</sup>は29.1% (30/103例)に認められた。発現割合が5%以上であった有害事象[副作用]は、そう痒症12.6% (13/103例) [7.8% (8例)]、鼻咽頭炎8.7% (9/103例) [1.0% (1例)]、頭痛6.8% (7/103例) [5.8% (6例)]、倦怠感5.8% (6/103例) [2.9% (3例)]、発疹5.8% (6/103例) [1.9% (2例)]であった。

本剤8週投与例である重度の腎機能障害を伴うC型慢性肝炎患者において、有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は80.0% (8/10例)に認められ、副作用<sup>50)</sup>は40.0% (4/10例)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、血中クレアチニン増加及び関節痛(いずれも2例)であり、いずれも本剤との関連は否定されている。

死亡は、いずれの集団でも認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤8週間投与例(重度の腎機能障害を伴うC型慢性肝炎患者)1例(水分過負荷)に認められたが、本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤12週間投与例(C型代償性肝硬変患者)2例(いずれも薬疹)に認められ、2例とも本剤との関連ありとされたが、いずれもGrade 2<sup>51)</sup>の事象であり、転帰は消失であった。

### 7.1.2 国内試験(CTD 5.3.5.1-2 : M15-828 試験<2016年4月～継続中>) (データカットオフ月: 2017年1月)

DAA未治療<sup>48)</sup>のC型慢性肝炎患者(genotype2) [目標例数120例(本剤群80例、対照群40例)]を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、SOF製剤(販売名:ソバルディ錠400mg)及びRBV製剤(販売名:レベトールカプセル200mg)併用レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内56施設で実施された。なお、対照薬であるSOF製剤は「重度の腎機能障害(eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)又は透析を必要とする腎不全の患者」が禁忌、またRBV製剤は「慢性腎不全又はクレアチニクリアランスが50mL/min以下の腎機能障害のある患者」が禁忌とされていることから、本試験ではクレアチニクリアランス50mL/min以下の患者は対象から除外された。

用法・用量は、本剤群は、本剤3錠(GLE/PIB300/120mg)をQD、食後に8週間経口投与、SOF/RBV群は、国内承認用法・用量に従いSOF400mg QD及びRBV[体重別に規定された1日用量(600～1,000mg/日)を2回に分割]を12週間経口投与することと設定された。

<sup>51)</sup> NCI CTCAE ver.4.0

主要評価項目は、M15-594 試験と同様、SVR12 率と設定された。

無作為化され治験薬が 1 回以上投与された 136 例（本剤群 90 例、SOF/RBV 群 46 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率は、本剤群 97.8%（88/90 例）、SOF/RBV 群 93.5%（43/46 例）であり、群間差 [95%信頼区間] は 4.3 [-3.5, 12.1] % であり、95%信頼区間の下限値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、SOF/RBV に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 47.8%（43/90 例）、SOF/RBV 群 76.1%（35/46 例）に認められ、副作用<sup>50)</sup>は本剤群 17.8%（16/90 例）、SOF/RBV 群 50.0%（23/46 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 35 のとおりであった。

表 35 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（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (90 例)	SOF/RBV 群 (46 例)	本剤群 (90 例)	SOF/RBV 群 (46 例)
全体	43 (47.8)	35 (76.1)	16 (17.8)	23 (50.0)
貧血	0	16 (34.8)	0	16 (34.8)
悪心	3 (3.3)	3 (6.5)	2 (2.2)	1 (2.2)
口内炎	1 (1.1)	3 (6.5)	1 (1.1)	1 (2.2)
倦怠感	5 (5.6)	4 (8.7)	4 (4.4)	2 (4.3)
鼻咽頭炎	9 (10.0)	4 (8.7)	2 (2.2)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	7 (15.2)	1 (1.1)	7 (15.2)
高尿酸血症	0	3 (6.5)	0	2 (4.3)
頭痛	6 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)	0
例数 (%)				

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 1 例（自然気胸）、SOF/RBV 群 1 例（肺炎）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は本剤群 1 例（悪心及び嘔吐）、SOF/RBV 群 1 例（倦怠感）に認められ、いずれも治験薬との関連ありとされたが、いずれも Grade 2<sup>51)</sup> 以下の事象であった。転帰は SOF/RBV 群の倦怠感は未回復であったが、本剤群の悪心及び嘔吐は回復であった。

### 7.1.3 海外試験（CTD 5.3.5.2-2 : M13-583 試験<2015 年 11 月～2016 年 11 月>）

未治療<sup>52)</sup> 又は既治療<sup>53)</sup> の C 型慢性肝炎患者（genotype 4、5 又は 6）〔目標例数 130 例（genotype 4 : 70 例、genotype 5 : 30 例、genotype 6 : 30 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、ベルギー、カナダ、フランス等海外 8 カ国 31 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を QD、食事と共に 12 週間経口投与することと設定された。

主要評価項目は、M15-594 試験と同様、SVR12 率と設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 121 例（genotype 4 : 76 例、genotype 5 : 26 例、genotype 6 : 19 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

<sup>52)</sup> HCV に対する治療の経験がない

<sup>53)</sup> IFN 製剤（RBV 製剤併用の有無を問わない）による前治療、又は SOF/RBV 併用レジメン（IFN 製剤併用の有無を問わない）による前治療で不成功であった患者。

有効性について、主要評価項目である SVR12 率は、99.2%（120/121 例）〔genotype 4：98.7%（75/76 例）、genotype 5：100%（26/26 例）、genotype 6：100%（19/19 例）〕であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、68.6%（83/121 例）に認められ、副作用<sup>50)</sup>は 50.4%（61/121 例）に認められた。発現割合が 5%以上であった有害事象〔副作用の発現割合〕は、頭痛 20.7%（25/121 例）〔12.4%（15 例）〕、疲労 17.4%（21/121 例）〔14.0%（17 例）〕、悪心 9.9%（12/121 例）〔8.3%（10 例）〕、無力症 9.1%（11/121 例）〔9.1%（11 例）〕、そう痒症 8.3%（10/121 例）〔6.6%（8 例）〕、下痢 6.6%（8/121 例）〔3.3%（4 例）〕であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 1 例（一過性脳虚血発作）に認められ、治験薬との関連ありとされたが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は 3 例（一過性脳虚血発作、消化不良及び不安各 1 例）認められ、不安以外は治験薬との関連ありとされたが、いずれも Grade 2<sup>51)</sup> の事象であり、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、本承認申請における審査方針について以下のように考える。

本承認申請では、「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」を効能・効果として、全ての HCV genotype の患者を投与対象とする申請がなされた。国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験の試験 2 部分）は genotype 3、4、5 又は 6 の患者も対象に含めて実施されたが、本邦では genotype 3、4、5 又は 6 の患者は極めてまれであり（Hepatology 2015; 61: 77-87）、収集された被験者は、genotype 3 の 12 例のみであり、genotype 4、5 又は 6 の患者は登録されなかつた。しかし、以下の理由等から、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の有効性及び安全性については、海外試験成績も含めて評価することは可能と考える。

- 本剤の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないこと（6.R.1 参照）。
- 国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験の試験 1 部分及び M15-828 試験）で、genotype 1 又は 2 については、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者において、それぞれの既存の治療薬に対する本剤の非劣性が検証されたこと（7.1.1 及び 7.1.2 参照）。また、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験の試験 2 部分）から得られた genotype 3 の患者の情報は限定的であるが、これらの被験者における SVR12 率は 83.3%（10/12 例）であり、一定の有効性は得られたこと（7.1.1 参照）。
- 非臨床薬理試験の結果から、genotype 1～4 及び 6 に対する GLE の抗ウイルス活性及び genotype 1～6 に対する PIB の抗ウイルス活性は示され、genotype 5 に対する GLE の抗ウイルス活性は genotype 5a の患者由来の NS3 領域のアミノ酸配列が組み込まれた genotype 5a レプリコン細胞 1 株のみの検討であるが、当該検討において GLE の抗ウイルス活性を否定する結果は得られていないこと（3.R.1 参照）。
- 海外試験（M13-583 試験）で、genotype 4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者における SVR12 率は、それぞれ 98.7%（75/76 例）、100%（26/26 例）、100%（19/19 例）であり、いずれの genotype に対しても一定の有効性は得られたこと（7.1.3 参照）。
- genotype 3、4、5 又は 6 の患者に対する申請用法・用量〔本剤 3 錠（GLE/PIB 300/120 mg）を QD、食後に 12 週間経口投与〕について、日本人 HCV 患者における 12 週間投与までの安全性は、国内試験（M15-594 試験の試験 2 部分）で検討されたこと（7.1.1 参照）。

なお、本剤は、2017年6月時点で欧州及び米国において審査中であり、海外において承認申請されている本剤の推奨投与期間は、一部の患者<sup>54)</sup>に対して16週間とされている。しかしながら、日本人に対する本剤16週間投与の使用経験はなく、日本人HCV患者における本剤16週間投与時の安全性は不明である。したがって、本審査では、申請用法・用量どおり、本剤(GLE 300 mg及びPIB 120 mg)をQD、8週間又は12週経口投与時の有効性及び安全性について評価することとした。

## 7.R.2 配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について以下のように説明している。

GLE及びPIBはそれぞれNS3/4Aプロテアーゼ阻害作用及びNS5A阻害作用を有し、異なる作用機序及び耐性プロファイルを有するため、仮に一方の薬剤に対する耐性変異がHCVに出現した場合であっても、もう一方の薬剤による抗ウイルス活性により治療不成功を回避することが期待される。*in vitro*においてGLEとPIBの併用効果が確認され(3.8参照)、また、それぞれNS5A領域及びNS3領域における薬剤耐性に対する補完効果が示されている(3.1.3.3.1及び3.5.2.3.1参照)。また臨床試験において、GLE及びPIBの配合剤である本剤の有効性及び安全性が確認された。

HIV感染患者等では複数の薬剤を配合剤として服薬アドヒアラランスが向上することが知られていることから、HCV感染患者においても、同様に配合剤として服薬アドヒアラランスの向上が期待できると考える。また、抗HCV治療においては、服薬アドヒアラランスの向上はSVRの達成に繋がることが報告されていること(Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 16-27)から、GLE及びPIBを配合剤することは臨床的意義があると考える。

機構は、以下のように考える。

HCV感染に対する薬物治療において、複数の有効成分を配合剤として服薬アドヒアラランスが向上するか否かは国内の日常診療では明らかになっていないと考える。しかしながら、GLE及びPIBを併用することについて薬理学的観点から意義があるとする申請者の説明や、HCV感染に対する治療において、機序の異なる複数の有効成分を組み合わせた配合剤によるレジメンが既に承認されていること等を踏まえると、GLE及びPIBを配合剤とすることに一定の合理性があると判断することは可能である。

## 7.R.3 有効性について

### 7.R.3.1 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、DAA未治療のC型慢性肝炎患者(genotype 1又は2)に対する本剤8週間投与時の有効性、並びにDAA既治療のC型慢性肝炎患者(genotype 1又は2)、C型代償性肝硬変患者(genotype 1又は2)及び、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(genotype 3、4、5又は6)に対する本剤12週間投与時の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者、特にgenotype 3、4、5又は6のHCV感染患者、及びNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

<sup>54)</sup> genotype 3の既治療患者又はgenotype 1、2及び4～6のNS5A阻害剤による既治療患者

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.3.1.1 genotype 1 又は 2 の患者に対する有効性

申請者は、genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

#### ① DAA 未治療患者

DAA 未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における SVR12 率は表 36 のとおりであった。

表 36 DAA 未治療例における SVR12 率 (M15-594 試験及び M15-828 試験)

			C 型慢性肝炎			C 型代償性肝硬変
			本剤 8 週間投与	対照薬群	群間差 [95%信頼区間]	本剤 12 週間投与
genotype 1 <sup>a)</sup>	重度の腎機能障害なし	Y93H 変異なし	99.1 (105/106)	OBV/PTV/r 100 (52/52)	-0.9 [-2.8, 0.9] %	100 (38/38)
		Y93H 変異あり	100 (23/23)			
		重度の腎機能障害あり	100 (3/3)			
genotype 2 <sup>b)</sup>	重度の腎機能障害なし		97.8 (88/90)	SOF/RBV 93.5 (43/46)	4.3 [-3.5, 12.1] %	100 (20/20)
	重度の腎機能障害あり		100 (7/7)			

% (例数)

a) M15-594 試験、b) 重度の腎機能障害なし : M15-828 試験、重度の腎機能障害あり : M15-594 試験

重度の腎機能障害を伴わない DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者について、genotype 1 (Y93H 変異が検出されていない患者) (M15-594 試験の試験 1 部分) 及び genotype 2 (M15-828 試験) のいずれにおいても本剤群と対照薬群の群間差の 95% 信頼区間の下限値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、それぞれの対照薬に対する本剤の非劣性が検証された。また、重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎患者、無作為化前に Y93H 変異が確認された genotype 1 の C 型慢性肝炎患者に対して本剤 8 週間投与、及び C 型代償性肝硬変患者に対して本剤 12 週間投与により全ての被験者で SVR12 を達成した。SVR12 を達成した被験者のうち、5 例 [重度の腎機能障害を伴わない DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者 (genotype 2) 3 例、重度の腎機能障害を伴わない DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者 (Y93H 変異が検出されていない genotype 1) 及び C 型代償性肝硬変患者 (genotype 2) 各 1 例] は SVR24 のデータが欠測であり、SVR24 達成が確認されなかつたが、その他の被験者では SVR24 を達成した。

以上より、DAA 未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1 又は 2) に対する本剤の有効性は示されたと考える。

#### ② DAA 既治療患者

本邦において、HCV 治療に用いられる DAA として、genotype 1 及び 2 のいずれに対しても、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤が承認されている (2017 年 6 月時点)。

M15-594 試験の試験 2 部分に組み入れられた、DAA 既治療例における SVR12 率は表 37 のとおりであり、SVR24 率についても、同様の結果であった。また、海外臨床試験での DAA 既治療例に対する本剤 (又は GLE 製剤と PIB 製剤の併用) 12 週間投与における前治療薬の作用機序別の SVR12 率は表 38 のとおりであった。これらの結果から、genotype 1 又は 2 の DAA 既治療患者において、前治療薬の種類にかかわらず、本剤 12 週間投与の有効性は期待できると考えた。

表37 DAA 既治療例における SVR12 率 (M15-594 試験の試験 2 部分)

		本剤 12 週間投与	
		genotype 1	genotype 2
DAA 既治療全体		93.8 (30/32) <sup>a)</sup>	100 (1/1)
前治療薬の作用機序	NS3/4A プロテアーゼ阻害剤	93.8 (30/32) <sup>b)</sup>	—
	NS5A 阻害剤	93.3 (28/30)	—
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤	—	100 (1/1)

% (例数)

a) C 型慢性肝炎 96.4% (27/28 例)、C 型代償性肝硬変 75.0% (3/4 例)。b) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と PegIFN 及び RBV 併用レジメンの既治療例 2 例含む。

表38 genotype1 又は 2 の DAA 既治療例における SVR12 率 (海外臨床試験)

	前治療薬の作用機序	試験 (相)	SVR12 率		
			C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変	
genotype 1	NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤	M15-410 (II) <sup>a)</sup>	75.0 (9/12)	100 (1/1)	
			85.7 (6/7)	—	
			100 (7/7)	100 (7/7)	
			81.8 (9/11)	—	
	NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 (NS5A 阻害剤投与歴無)		88.9 (8/9)	85.7 (6/7)	
			100 (4/4)	—	
	M13-590 (III) <sup>b)</sup>	100 (2/2)	—		
	M14-172 (III) <sup>c)</sup>	—	100 (4/4)		
genotype 2	NS5B ポリメラーゼ阻害剤	M15-462 (III) <sup>d)</sup>	100 (1/1)	100 (1/1)	
		M15-464 (III) <sup>e)</sup>	100 (1/1)	—	
		M14-172 (III) <sup>c)</sup>	—	100 (6/6)	
		M15-464 (III) <sup>e)</sup>	100 (5/5)	—	

% (例数)

— : 該当被験者なし

a) 参考 CTD 5.3.5.2-6、b) 参考 CTD 5.3.5.2-3、c) 参考 CTD 5.3.5.2-4、d) 参考 CTD 5.3.5.2-5、e) 参考 CTD 5.3.5.1-3

以上の①及び②より、DAA 未治療又は既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1 又は 2) に対する本剤 8 週間投与 (DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者) 又は 12 週間投与 (DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者、及び C 型代償性肝硬変患者) の有効性は示されたと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) の結果から、DAA 未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 8 週間又は 12 週間投与の有効性は期待できると判断した。

一方、DAA 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者については、海外試験成績を含めても、前治療薬の作用機序別の有効性に関する情報は限られており、特に、genotype 2 では、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の有効性の情報は得られていない。

ただし、以下の点から、耐性変異の発現状況に関して精査した上で、他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対して、本剤 12 週間投与を治療選択肢とすることは可能と判断した。

- 種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤における耐性プロファイルは必ずしも同一ではなく、非臨床薬理試験では、他剤が耐性となる NS3 領域及び NS5A 領域の変異のうち、GLE 及び PIB が抗 HCV 活性を示す変異が認められていること。また、NS5B 領域の主要な耐性変異についても GLE 及び PIB の抗 HCV 活性が確認されたこと (3.1.3.3 及び 3.5.2.3 参照)。
- 国内外の臨床試験の結果、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する genotype 1 の患者において、多くの患者で SVR12 を達成していること。
- 国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) で、投与開始前に NS3 又は NS5A 領域に耐性変異を有する患者に対して、投与開始前に P32 欠損変異を有する患者を除き、本剤の有効性が確認されたこと (7.R.3.2 参照)。

ただし、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と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、本剤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。現在までに得られている GLE 又は PIB 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 プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者における、耐性変異、本剤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.3.1.2 genotype 3、4、5 又は 6 に対する有効性

申請者は、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 12 週間投与の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 の試験 2 部分）において、genotype 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者<sup>55)</sup>における SVR12 率はそれぞれ 80.0% (8/10 例) 及び 100% (2/2 例) であり、SVR24 率も同様の結果であった。genotype 4、5、6 の患者は組み入れられなかった。

海外臨床試験での genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤（又は GLE 製剤と PIB 製剤の併用）12 週間投与における SVR12 率は表 39 のとおりであり、いずれの genotype に対しても本剤 12 週間投与の有効性が確認された。なお、DAA の前治療歴を有する genotype 5 及び 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者は組み入れられなかった。

表 39 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 3、4、5 又は 6）における SVR12 率（海外臨床試験）

genotype	試験（相）	DAA 前治療歴	SVR12 率	
			C 型慢性肝炎	C 型代償性肝硬変
3	M13-594 (III) <sup>a)</sup>	未治療	95.3 (222/233)	—
		未治療	93.3 (28/30)	—
		未治療	91.7 (22/24)	—
	M14-868 (II) <sup>b)</sup>	未治療	—	100 (24/24)
		未治療	85.7 (12/14)	97.5 (39/40)
		既治療 <sup>h)</sup>	100 (8/8)	—
4	M15-462 (III) <sup>c)</sup>	未治療	100 (10/10)	100 (1/1)
	M13-583 (III) <sup>d)</sup>	未治療	98.7 (75/76)	—
		未治療	—	100 (15/15)
	M14-172 (III) <sup>e)</sup>	既治療 <sup>h)</sup>	—	100 (1/1)
		未治療	100 (20/20)	—
	M14-867 (II) <sup>f)</sup>	既治療 <sup>h)</sup>	100 (1/1)	—
		未治療	100 (16/16)	100 (4/4)
5	M13-583 (III) <sup>g)</sup>	未治療	100 (26/26)	—
	M14-172 (III) <sup>e)</sup>	未治療	—	100 (2/2)
	M14-867 (II) <sup>f)</sup>	未治療	100 (1/1)	—
	M15-462 (III) <sup>c)</sup>	未治療	100 (1/1)	—
6	M13-583 (III) <sup>d)</sup>	未治療	100 (19/19)	—
	M14-172 (III) <sup>e)</sup>	未治療	—	100 (7/7)
	M14-867 (II) <sup>f)</sup>	未治療	100 (11/11)	—
	M15-462 (III) <sup>c)</sup>	未治療	100 (1/1)	—

% (例数)

—：該当被験者なし、a) 参考 CTD 5.3.5.1-4、b) 参考 CTD 5.3.5.2-1、c) 参考 CTD 5.3.5.2-5、d) 7.1.3 項、e) 参考 CTD 5.3.5.2-4、f) 参考 CTD 5.3.5.2-7、g) 参考 CTD 5.3.5.2-6、h) 前治療は NS5B ポリメラーゼ阻害剤、i) 前治療は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤

<sup>55)</sup> M15-594 試験実施時、本邦で genotype 3 に対して使用可能な DAA は承認されていなかったため、いずれも DAA 未治療患者。

機構は、以下のように考える。

genotype 3、4、5 又は 6 の患者における有効性について、国内外の臨床試験において、特に genotype 5 及び 6 の患者における情報は限られているが、得られたデータではいずれの genotype に対しても一定の SVR12 率が確認されたこと、非臨床薬理試験における GLE 及び PIB の抗ウイルス活性等も踏まえると、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 12 週間投与により、一定の有効性が期待できる。

なお、本邦で genotype 3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者に使用可能な DAA は NS5B ポリメラーゼ阻害剤である SOF を含む RBV 併用レジメンのみである。臨床試験における DAA 既治療例に対する本剤 12 週間投与の実績は genotype 3 及び 4 の数例のみである。ただし、海外臨床試験では本剤が 12 週間投与された genotype 3 及び 4 の DAA 既治療例の全てで SVR12 を達成したこと、genotype 3、4、5 又は 6 の未治療例では一定の有効性が期待できること、genotype 3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者に対する治療選択肢は限定的であること等も勘案すると、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされることを前提に、本剤を NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に使用可能とすることは一定の合理性があると判断した。

genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後においてこれらの患者に対する有効性に関する情報を収集し、得られた情報は適切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 ウィルス耐性変異について

申請者は、本剤に対する耐性ウイルスの発現状況及び耐性ウイルスが本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の本剤投与例<sup>56)</sup>における、投与開始前の NS3 及び NS5A 領域の耐性変異<sup>3,4)</sup>の有無別の SVR12 率は表 40 のとおりであった。本剤投与開始前に NS5A 領域の P32 の欠損が確認された genotype 1b の C 型慢性肝炎患者 2 例は、いずれもダクラタスピル塩酸塩及びアスナプレビル併用レジメンによる前治療歴を有する患者であり、いずれも本剤投与によりウイルス学的治療不成功であった。P32 の欠損変異を有さない被験者における SVR12 率は 100% (30/30 例) であり、当該変異が本剤の有効性に影響を与える可能性が示唆された。その他の変異については、genotype 1 又は 2 の患者において、変異の有無による SVR12 率への影響は認められなかった。genotype 3 の患者については、本剤投与開始前に NS5A 領域の V31M が検出された genotype 3b の C 型慢性肝炎患者 1/3 例及び NS5A 領域の G92E が検出された genotype 3k の C 型慢性肝炎患者 1/1 例はウイルス学的治療不成功であったが、その他は投与開始前のアミノ酸変異の有無によらず SVR12 を達成した。

<sup>56)</sup> ウィルス学的治療不成功以外の理由で SVR12 を達成しなかった被験者を除く集団 [mITT (modified Intention-to-Treat) 集団] のうち、アミノ酸配列が得られた被験者が本解析の対象とされた。

表 40 本剤投与開始前の NS3 及び NS5A 領域のアミノ酸変異の有無別の SVR12 率

geno type	領域	治験薬投与開始前の変異	C型慢性肝炎				C型代償性肝硬変	
			本剤 8 週間投与		本剤 12 週間投与 <sup>a)</sup>		本剤 12 週間投与	
			変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性	変異陽性	変異陰性
1a	NS3	Q80K/L	100 (2/2)	100 (2/2)	—	—	—	—
		S122G	100 (1/1)	100 (3/3)	—	—	—	—
		any	100 (2/2)	100 (2/2)	—	—	—	—
	NS5A	M28V	100 (1/1)	100 (3/3)	—	—	—	—
		Q30H	100 (1/1)	100 (3/3)	—	—	—	—
		Y93F	100 (1/1)	100 (3/3)	—	—	—	—
1b	NS3	any	100 (2/2)	100 (2/2)	—	—	—	—
		V36L	—	—	—	—	100 (1/1)	100 (37/37)
		T54S	100 (4/4)	100 (119/119)	—	—	100 (1/1)	100 (37/37)
		V55I	100 (1/1)	100 (122/122)	—	—	100 (2/2)	100 (36/36)
		Y56F	100 (50/50)	100 (73/73)	83.3 (5/6)	96.0 (24/25)	100 (13/13)	100 (25/25)
		Q80K/L/R	100 (23/23)	100 (100/100)	90.9 (10/11)	95.0 (19/20)	100 (7/7)	100 (31/31)
		V107I	100 (1/1)	100 (122/122)	100 (1/1)	93.3 (28/30)	—	—
		S122C/G/N/T	100 (45/45)	100 (78/78)	100 (13/13)	88.9 (16/18)	100 (13/13)	100 (25/25)
		D168E/T/V	100 (1/1)	100 (122/122)	93.3 (14/15)	93.8 (15/16)	100 (1/1)	100 (37/37)
		V170I	100 (61/61)	100 (62/62)	93.3 (14/15)	93.8 (15/16)	100 (24/24)	100 (14/14)
	NS5A	any	100 (98/98)	100 (25/25)	92.6 (25/27)	100 (4/4)	100 (33/33)	100 (5/5)
		Q24K/R	100 (8/8)	100 (114/114)	100 (8/8)	91.7 (22/24)	100 (5/5)	100 (33/33)
		L28M/I/T/V	100 (8/8)	100 (114/114)	100 (8/8)	91.7 (22/24)	100 (5/5)	100 (33/33)
		R30H/Q/L/M	100 (14/14)	100 (108/108)	100 (11/11)	90.5 (19/21)	100 (5/5)	100 (33/33)
		L31M/F/I/V	100 (4/4)	100 (118/118)	96.2 (25/26)	83.3 (5/6)	100 (2/2)	100 (36/36)
		P32 欠損	—	—	0 (0/2)	100 (30/30)	—	—
		Q54C/E/G/H/L/Y	100 (43/43)	100 (79/79)	100 (9/9)	91.3 (21/23)	100 (17/17)	100 (21/21)
		P58Q/R/S/T/L	100 (11/11)	100 (111/111)	100 (2/2)	93.3 (28/30)	100 (1/1)	100 (37/37)
2a	NS3	Q62E/G/H/K/L/N/P/R/S	100 (16/16)	100 (106/106)	100 (3/3)	93.1 (27/29)	100 (6/6)	100 (32/32)
		A92E/P/T/K	100 (9/9)	100 (113/113)	100 (5/5)	92.6 (25/27)	100 (4/4)	100 (34/34)
		Y93H/F/S	100 (23/23)	100 (99/99)	100 (21/21)	81.8 (9/11)	100 (6/6)	100 (32/32)
		any	100 (76/76)	100 (46/46)	93.5 (29/31)	100 (1/1)	100 (29/29)	100 (9/9)
	NS5A	L36I/M	100 (2/2)	100 (61/61)	—	—	—	—
		Y56F	100 (2/2)	100 (61/61)	—	—	100 (1/1)	100 (6/6)
		D168E	100 (1/1)	100 (62/62)	—	—	—	—
		any	100 (5/5)	100 (58/58)	—	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (6/6)
		T24A/S	100 (3/3)	100 (63/63)	—	—	100 (2/2)	100 (8/8)
		T24A	—	—	100 (1/1)	—	—	—
2b	NS5A	F28C/L	100 (2/2)	100 (64/64)	—	—	—	—
		L31M	100 (63/63)	100 (3/3)	100 (1/1)	—	100 (8/8)	100 (2/2)
		P58S	100 (4/4)	100 (62/62)	—	—	100 (2/2)	100 (8/8)
		C92N/S	100 (3/3)	100 (63/63)	—	—	—	—
	NS3	any	100 (65/65)	100 (1/1)	100 (1/1)	—	100 (8/8)	100 (2/2)
		Y56F	100 (1/1)	100 (25/25)	—	—	100 (1/1)	100 (9/9)
		any	100 (1/1)	100 (25/25)	—	—	100 (1/1)	100 (9/9)
		L28F	100 (3/3)	100 (24/24)	—	—	100 (3/3)	100 (7/7)
3a	NS3	M31L/L/V	100 (6/6)	100 (21/21)	—	—	—	—
		P58S	100 (1/1)	100 (26/26)	—	—	100 (1/1)	100 (9/9)
	NS5A	any	100 (9/9)	100 (18/18)	—	—	100 (4/4)	100 (6/6)
		A166S/T	—	—	100 (2/2)	100 (4/4)	—	100 (1/1)
3b	NS3	any	—	—	100 (2/2)	100 (4/4)	—	100 (1/1)
		V31M	—	—	66.7 (2/3)	—	100 (1/1)	—
	NS5A	any	—	—	66.7 (2/3)	—	100 (1/1)	—
		A30K	—	—	100 (1/1)	100 (5/5)	—	100 (1/1)
3k	NS3	Y93H	—	—	100 (1/1)	100 (5/5)	—	100 (1/1)
		any	—	—	100 (2/2)	100 (4/4)	—	100 (1/1)
	NS5A	any	—	—	—	—	—	—
		G92E	—	—	0 (0/1)	—	—	—
3l	NS3	any	—	—	—	—	—	—
		any	—	—	0 (0/1)	—	—	—

% (例数)

— : 該当なし

a) genotype 1 又は 2 の患者は DAA 既治療

海外臨床試験データを用いた耐性解析<sup>57)</sup>において、genotype 3 の患者では、本剤投与開始前の NS5A 領域の A30K 変異と SVR12 率低下に関連が認められ<sup>58)</sup>、genotype 1、2、4、5 又は 6 の患者では、本剤の有効性に影響を及ぼす投与開始前の耐性変異は確認されなかった。

また、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）においてウイルス学的治療不成功であった 4 例の被験者で投与開始前及びウイルス学的治療不成功時に検出された NS3 及び NS5A 領域の耐性変異は表 41 のとおりであった。

表 41 ウィルス学的治療不成功であった被験者における NS3 及び NS5A 領域の耐性変異

被験者	subtype	慢性肝炎／肝硬変	前治療	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 <sup>a)</sup>		耐性変異	感受性変化 <sup>a)</sup>
A	1b	肝硬変	PegIFN/RBV DCV/ASV	Y56F	D168V	3.2	P32L P32 欠損	P32 欠損	1,036
				S122G	A156V	1,786			
				D168V	A156D	—			
B	1b	慢性肝炎	PegIFN/RBV DCV/ASV	Y56F	Y56F	—	P32 欠損 L31F	P32 欠損	1,036
				Q80L	Q80L	0.6		L31F	
				V170I	V170I	—			
C	3b	慢性肝炎	PegIFN/RBV	なし	なし	—	V31M	V31M	—
								Y93H	
D	3k	慢性肝炎	なし	なし	なし	なし	G92E	L28F	—
								G92E	
								Y93H	

—：未算出又は非該当、DCV：ダクラタスピル塩酸塩、ASV：アスナプレビル、

a) 変異型に対する EC<sub>50</sub>／野生型に対する EC<sub>50</sub> (3.1.3.2 及び 3.5.2.2 参照)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験の結果、本剤投与開始前に NS5A 領域の P32 欠損が認められた genotype 1b の被験者 2 例は、いずれもウイルス学的治療不成功であり、ウイルス学的治療不成功時にも同変異が認められたことから、genotype 1 の HCV 感染患者において P32 欠損が本剤の有効性に影響する可能性があることを確認した。海外臨床試験データを用いた解析の結果から、genotype 3 の HCV 感染患者において本剤投与開始前の NS5A 領域の A30K 変異が本剤の有効性に影響する可能性があることを確認した。その他の投与開始前又はウイルス学的治療不成功時に検出された NS3 又は NS5A 領域の耐性変異についても確認したが、臨床試験において耐性変異と本剤の有効性との関連について得られている情報は限られていることから、製造販売後も本剤投与開始前の耐性変異の発現状況、本剤投与により SVR が得られなかつた患者で認められた耐性変異等について、公表論文を含めて情報収集し、得られた知見は医療現場へ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。

<sup>57)</sup> M14-867 試験、M14-868 試験、M13-594 試験、M13-583 試験、M14-172 試験及び M15-462 の併合解析

<sup>58)</sup> 未治療患者への本剤 8 週間投与 [A30K 変異有：77.8% (14/18 例)、変異無：98.8% (161/163 例) ] 及び既治療患者への本剤 12 週間投与 [A30K 変異有：25.0% (1/4 例)、変異無：95.6% (43/45 例) ] で、A30K 変異の有無により SVR12 率に差異が認められた。

また、in vitro の HCV genotype 3a レブリコン細胞を用いた検討 (3.5.2.2 参照) で、NS5A 領域の A30K 及び Y93H 変異はいずれも単変異では PIB の抗ウイルス活性に影響しなかつたが、A30K 及び Y93H の二重変異により PIB の抗ウイルス活性は約 69 倍低下した。

## 7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤 8 週間又は 12 週間投与の安全性は許容可能であると判断した。

ただし、高齢患者に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に引き続きこれらの患者に関する情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。また、発疹等の皮膚関連事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

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.4.1 安全性プロファイルについて

申請者は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験併合）における安全性の概要は表 42 のとおりであった。また、本剤投与例のいずれかの集団で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は、表 43 のとおりであった。

表 42 国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験併合）における安全性の概要

	C 型慢性肝炎				C 型代償性肝硬変
	本剤 8 週間投与 (229 例)	本剤 12 週間投与 (39 例)	OBV/PTV/r (52 例)	SOF/RBV (46 例)	本剤 12 週間投与 (64 例)
有害事象	125 (54.6)	28 (71.8)	35 (67.3)	35 (76.1)	40 (62.5)
副作用 <sup>a)</sup>	50 (21.8)	14 (35.9)	14 (26.9)	23 (50.0)	16 (25.0)
Grade 3 以上 <sup>b)</sup> の有害事象	7 (3.1)	0	4 (7.7)	2 (4.3)	1 (1.6)
重篤な有害事象	3 (1.3) <sup>c)</sup>	0	3 (5.8)	2 (4.3) <sup>d)</sup>	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	0	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 治験薬との関連ありとされた有害事象、b) NCI CTCAE ver.4.0、c) 1 例（不安定狭心症）は治験薬投与終了後に発現、d) 1 例（キャッスルマン病）は治験薬投与終了後に発現。

表 43 本剤投与例で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用

事象名 (PT)	C 型慢性肝炎				C 型代償性肝硬変	
	本剤 8 週間投与 (229 例)		本剤 12 週間投与 (39 例)		本剤 12 週間投与 (64 例)	
	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>
鼻咽頭炎	30 (13.1)	5 (2.2)	3 (7.7)	0	6 (9.4)	1 (1.6)
そう痒症	11 (4.8)	8 (3.5)	5 (12.8)	4 (10.3)	8 (12.5)	4 (6.3)
頭痛	13 (5.7)	8 (3.5)	6 (15.4)	6 (15.4)	1 (1.6)	0
倦怠感	8 (3.5)	7 (3.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	5 (7.8)	2 (3.1)
発疹	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (4.7)	1 (1.6)
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (1.6)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
食欲減退	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	0	0

例数 (%)

a) 治験薬との関連ありと判断された有害事象。

本剤投与例において、Grade 3 以上の有害事象は本剤 8 週間投与 (C 型慢性肝炎患者) 7 例 (高血圧 3 例、うつ病、血中クレアチニン増加、水分過負荷及び尿中蛋白陽性各 1 例) 及び本剤 12 週間投与 (C 型代償性肝硬変患者) 1 例 (高血圧) に認められ、尿中蛋白陽性 1 例は本剤との関連ありとされた。当該被験者は腎機能障害を有しており、投与開始前にも尿中蛋白陽性であった。

重篤な有害事象は本剤 8 週間投与 (C 型慢性肝炎患者) 3 例 (水分過負荷、自然気胸及び不安定狭心症各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との関連なしとされた。

中止に至った有害事象は、本剤 8 週間投与（C 型慢性肝炎患者）1 例（恶心及び嘔吐）及び本剤 12 週間投与（C 型代償性肝硬変患者）2 例（薬疹 2 例）に認められ、2 例とも本剤との関連ありとされたが、いずれも Grade 2 の事象であった。

C 型慢性肝炎患者に対する本剤 8 週間又は 12 週間投与の安全性の概要について、対照薬と比較しても特段の問題は認められなかった。また、C 型慢性肝炎患者に対する本剤 8 週間投与時と、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤 12 週間投与時の安全性プロファイルに顕著な差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における本剤 8 週間又は 12 週間投与時の有害事象の発現状況等を踏まえると、ウイルス性肝疾患に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下で使用されるのであれば、本剤 8 週間投与又は 12 週間投与の安全性は許容可能である。ただし、類薬で報告されている貧血関連事象、皮膚関連事象（発疹等）、血中ビリルビン増加を含む肝機能障害、及び肝細胞癌の発現状況、並びに腎機能障害を伴う患者及び高齢患者に対す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.6.2 項に記載する。

#### 7.R.4.2 貧血関連事象について

申請者は、本剤による貧血関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の本剤投与例において、貧血関連事象である貧血及びヘモグロビン減少はそれぞれ 0.6%（2/332 例）及び 0.9%（3/332 例）に認められたが、Grade 3 以上のヘモグロビン値異常（8 g/dL 未満）は認められず、中止例は認められなかった。なお、国内第Ⅲ相試験（M15-828 試験）の SOF/RBV 群において貧血は 34.8%（16/46 例）に認められた。また、海外臨床試験においても重篤な貧血等の事象は認められていない。

以上より、本剤において貧血関連事象が臨床上懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における貧血関連事象の発現状況等を確認し、本剤においてこれらの事象が臨床上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と考える。

#### 7.R.4.3 皮膚関連事象（発疹等）について

申請者は、本剤による発疹等の皮膚関連事象について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の本剤投与例のうち 2 例以上に認められた皮膚関連事象<sup>59)</sup> は、そう痒症 7.2%（24/332 例）、発疹 3.3%（11/332 例）、薬疹及び湿疹各 0.9%（各 3/332 例）、全身性そう痒症、皮膚乾燥、汗疹及び皮膚囊腫各 0.6%（各 2/332 例）であった。本剤との関連ありとされた事象は、そう痒症 16 例、発疹 4 例、薬疹 3 例、全身性そう痒症、紅斑及び脱毛症各 1 例であり、薬疹 2 例は中止に至ったが、2 例とも Grade 2 であり、転帰は消失であった。その他も重篤例や Grade 3 以上の事象は認められなかった。海外臨床試験においては、Grade 3 のそう痒症 2 例が認められたが、これらの被験者はいずれも重度の腎機能障害を伴う被験者であり、そう痒症は腎機能障害で一般的に認めら

<sup>59)</sup> ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類において「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

れる事象である（Semin Nephrol 2015; 35: 383-91）。また、重篤な発疹等は認められていない。

以上より、本剤において発疹等の皮膚関連事象が臨床上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。

国内外の臨床試験において、現時点で重篤な発疹等の事象は認められていないが、国内第Ⅲ相試験において薬疹により中止に至った事象が認められていること、薬疹は重篤な転帰に至る場合もあること等から、臨床試験で認められた発疹、薬疹等については、添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後に引き続き、発疹等の皮膚関連事象の発現状況について情報収集する必要がある。

#### 7.R.4.4 肝機能への影響について

申請者は、本剤による肝機能への影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の本剤投与例（332 例）において、血中ビリルビン増加が 8 例（C 型慢性肝炎患者 5 例、C 型代償性肝硬変患者 3 例）、ALT 増加が 2 例（C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者各 1 例）に認められ、いずれも本剤との関連ありとされたが、いずれも非重篤かつ Grade 2 以下の事象であり、中止例は認められなかった。

臨床検査値（平均値）の推移について、総ビリルビン値は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者のいずれでも、本剤投与後に上昇が認められたが、投与終了後 4 週までに回復した。ALT 値は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者のいずれでも、本剤投与後にベースライン時よりも低下しており、本剤の HCV 感染症に対する治療効果が影響していると考えられた。

以上より、本剤による肝機能への影響が臨床上重大な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。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）で認められた血中ビリルビン増加及び ALT 増加はいずれも非重篤かつ Grade 2 以下の事象であったこと、本剤投与中に認められた総ビリルビン値の増加は一過性であり、ALT 値の推移についても特段の懸念は認められていないことから、現時点で、本剤による肝機能への影響が臨床上重大な懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は受け入れ可能である。

#### 7.R.4.5 肝細胞癌について

申請者は、本剤投与後の肝細胞癌の発現状況について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験、本剤投与例 332 例）又は海外臨床試験（本剤投与例 2,369 例）のうち、本剤投与後に認められた肝細胞癌の症例の概略は表 44 のとおりである。いずれも本剤との関連なしとされ、原疾患である HCV 感染症等が肝細胞癌の発現に関連していると考えられた。なお、肝細胞癌の既往がある患者は臨床試験から除外されたため、いずれの症例も新たな肝細胞癌の発症であった。

表 44 本剤投与後に肝細胞癌が認められた症例

試験	年齢性別	投与期間	患者背景	genotype	前治療	有害事象	発現日(投与終了後)	本剤との関連	転帰
国内	7■歳女性 <sup>a)</sup>	12 週間	肝硬変	1b	未治療	肝細胞癌	169 日 (85 日)	なし	回復 <sup>c)</sup>
海外	6■歳女性	16 週間	肝硬変、肝結節	3b	PegIFN、RBV	肝新生物	85 日 (1 日)	なし	回復 <sup>c)</sup>
	5■歳男性	12 週間	肝硬変	1b	未治療	肝細胞癌	92 日 (8 日)	なし	回復 <sup>c)</sup>
	5■歳女性	12 週間 <sup>b)</sup>	肝硬変	1b	未治療	肝細胞癌	40 日	なし	継続
	6■歳女性	12 週間	非肝硬変	1a	PegIFN、RBV、TVR	遠隔転移を伴う肝癌	156 日 (71 日)	なし	死亡
	5■歳男性	12 週間	肝硬変、良性肝結節	1a	RBV、DCV、SMV、SOF	肝細胞癌	122 日 (37 日)	なし	継続
	5■歳女性	12 週間	肝硬変	1b	LDV、SOF、RBV	肝癌	189 日 (105 日)	なし	継続

TVR：テラブレビル、DCV：ダクラタスビル塩酸塩、SMV：シメブレビル、LDV：レジパスビル、a) M15-594 試験のデータベースロック後に報告、b) 他の理由により 50 日目に本剤中止、c) 肝切除例

DAA が投与された HCV 感染患者において、肝細胞癌の新規発現又は再発の増加が報告されている (J Hepatol 2016; 65: 719-26)。しかしながら、DAA 投与の肝細胞癌発現リスクに関する情報は限られており、その関連は明らかとなっておらず、現時点で DAA 投与と肝細胞癌発現との関連を結論付けることは困難と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では、DAA が投与された HCV 感染患者の長期予後に関する情報は限定的であることから、DAA 投与と肝細胞癌発現との関連を結論付けることは困難であるとの申請者の説明は受け入れ可能である。引き続き、DAA 投与と肝細胞癌発現との関連について、国内外の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.4.6 重度の腎機能障害を伴う患者への投与について

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

国内第Ⅲ相試験 (M15-594 試験) において組み入れられた血液透析施行中の患者を含む重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者において、有害事象の発現割合はそれぞれ 80.0% (8/10 例) 及び 100% (2/2 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 40.0% (4/10 例) 及び 50.0% (1/2 例) であった。本剤との関連ありとされた重篤な有害事象は認められず、本剤との関連ありとされた Grade 3 以上の有害事象は 1 例 (尿中蛋白陽性) に認められた。死亡又は中止に至った有害事象は認められなかった。また、臨床検査値において、Grade 3 以上のクレアチニクリアランスの低下は、血液透析施行中の被験者 1 例に認められたが、投与開始前との差は認められなかった。Grade 3 以上の血中クレアチニン値の増加は認められなかった。

血液透析施行中の患者を含む重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (M15-462 試験) において、有害事象の発現割合はそれぞれ 64.3% (54/84 例)

及び 100% (20/20 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 46.4% (39/84 例) 及び 60.0% (12/20 例) であった。10%以上に認められた有害事象は、そう痒症、疲労、恶心であった。本剤との関連ありとされた死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤との関連ありとされた Grade 3 以上の有害事象及び中止に至った有害事象はそれぞれ 5 例（そう痒症 2 例、貧血、無力症及び下痢各 1 例）及び 2 例（下痢及びそう痒症各 1 例）に認められた。また、臨床検査値において、Grade 3 以上の血中クレアチニン値の増加又はクレアチニクリアランスの低下が認められた被験者はそれぞれ 22 例及び 15 例であったが、これらの検査値は血液透析患者で大きく変動する可能性があり、これらの変動が認められた症例の多くは血液透析施行中の被験者であった（それぞれ 18/22 例及び 10/15 例）。また、血液透析を未施行の被験者で認められた Grade 3 以上の血中クレアチニン値の増加（4 例）又はクレアチニクリアランスの低下（5 例）についても、基礎疾患である腎機能障害の変動又は進行によるものと考えられた。

以上より、重度の腎機能障害を伴う患者に対する本剤投与時の安全性について、特有の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において重度の腎機能障害を伴う患者に対する本剤投与時の安全性について特有の懸念は認められていないこと、及び腎機能障害被験者に対する本剤投与時の PK データ（6.2.3.2 参照）を踏まえ、重度の腎機能障害を伴う C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤投与の安全性は許容可能と判断した。

#### 7.R.4.7 高齢患者への投与について

申請者は、高齢者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）における重度の腎機能障害を伴わない被験者の年齢層別の安全性の概要は表 45 のとおりである。

表 45 年齢層別（重度の腎機能障害を伴わない被験者）の安全性の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験の併合）

	本剤 8 週間投与			本剤 12 週間投与		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
例数	127	56	36	33	41	27
有害事象	71 (55.9)	29 (51.8)	17 (47.2)	20 (60.6)	28 (68.3)	18 (66.7)
副作用 <sup>a)</sup>	28 (22.0)	12 (21.4)	6 (16.7)	9 (27.3)	13 (31.7)	7 (25.9)
Grade 3 以上の有害事象 <sup>b)</sup>	2 (1.6)	2 (3.6)	0	0	1 (2.4)	0
重篤な有害事象	0	2 (3.6)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
例数 (%)						

a) 治験薬との関連ありとされた有害事象、b) NCI CTCAE ver.4.0

65 歳以上 75 歳未満又は 75 歳以上の集団で発現割合が 65 歳未満の集団より 5%以上高かった有害事象は、本剤 8 週投与では血中ビリルビン増加 [65 歳未満 0/127 例、65 歳以上 75 歳未満 5.4% (3/56 例)、75 歳以上 2.8% (1/36 例) ] であり、本剤 12 週投与ではそう痒症 [65 歳未満 3.0% (1/33 例)、65 歳以上 75 歳未満 14.6% (6/41 例)、75 歳以上 14.8% (4/27 例) ] 及び倦怠感 [65 歳未満 0/33 例、65 歳以上 75 歳未満 12.2% (5/41 例)、75 歳以上 3.7% (1/27 例) ] であった。これらの事象はいずれも非重篤であり、Grade 3 以上の事象や中止に至った事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）において、65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現割合が高い有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、Grade 3 以上の事象や中止に至った事象は認められていないことを確認したことから、現時点では 65 歳以上の患者に特有の臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。ただし、高齢患者に対する本剤の投与経験は限られており、一般的に高齢者においては生理機能の低下等により、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、引き続き高齢患者における本剤の安全性に関する情報を収集する必要がある。

#### 7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦において C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する治療として、IFN を含まない DAA によるレジメンが第一選択として推奨されている（表 46、C 型肝炎治療ガイドライン第 5.4 版）。

表 46 本邦で C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して推奨されている DAA レジメン

genotype	治療レジメン
genotype 1	<ul style="list-style-type: none"><li>● ダクラタスピル塩酸塩とアスナブレビルとの併用レジメン</li><li>● レジパスビル アセトン付加物／SOF 配合剤</li><li>● OBV/PTV/r</li><li>● エルバスビルとグラゾブレビルとの併用レジメン</li><li>● ダクラタスピル塩酸塩／アスナブレビル／ベクラブビル塩酸塩配合剤</li></ul>
genotype 2	<ul style="list-style-type: none"><li>● SOF と RBV の併用レジメン</li><li>● OBV/PTV/r と RBV の併用レジメン<sup>a)</sup></li></ul>
genotype 3, 4, 5, 6	<ul style="list-style-type: none"><li>● SOF と RBV の併用レジメン</li></ul>

a) C 型慢性肝炎に対する効能のみ

これらの DAA レジメンを施行されても HCV が排除できなかった患者に対する標準的治療法は確立していない。また、genotype 2 や genotype 3、4、5 又は 6 の HCV 感染患者に対して承認されている DAA レジメンは、RBV 製剤の併用が必要なため、腎機能障害を伴う患者等の RBV 製剤の禁忌に該当する患者や、貧血等の副作用により RBV 製剤に不耐容患者に対して使用可能なレジメンはない。

本剤は、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）において、genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して、DAA による前治療歴、重度の腎機能障害の有無等にかかわらず、一定の SVR12 率が示され、genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対しても、海外臨床試験等で有効性が確認されたこと（7.R.3 参照）、重度の腎機能障害の有無にかかわらず C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する良好な安全性が確認されたことから（7.R.4 参照）、本剤は DAA 前治療歴にかかわらず C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1、2、3、4、5 又は 6）に対する新たな治療選択肢となり得ると考えられる。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.4 における検討より、DAA 既治療例に対する本剤の有効性に関する情報は限定的であるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、耐性変異の有無を含む患者の状態を踏まえて、本剤の使用の適否について慎重に判断がなされ、有害事象に対して適切な対応がなされるのであれば、本剤は DAA 前治療歴にかかわらず C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1、2、3、4、5 又は 6）に対する治療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.6 効能又は効果について

機構は、7.R.3 及び 7.R.4 における検討並びに以下の検討より、本剤の効能・効果を申請のとおり「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.6.1 genotypeについて

申請者は、subtype 別の本剤の有効性について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）において、DAA 未治療の genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者に対する本剤 8 週間投与の SVR12 率は、genotype 1a で 100%（4/4 例）、genotype 1b で 99.2%（127/128 例）、genotype 2a で 97.1%（66/68 例）、genotype 2b で 100%（27/27 例）であった。また、genotype 3 の C 型慢性肝炎患者に対する本剤 12 週間投与の SVR12 率は、genotype 3a で 100%（6/6 例）、genotype 3b で 66.7%（2/3 例）、genotype 3k で 0/1 例であった。

国内第Ⅲ相試験で得られた subtype 別のデータは限定的であるが、海外臨床試験の併合解析において、genotype 1 については、1a、1b 又は 1g、genotype 2 については 2a、2a/2c、2b、2c 又は 2q の患者のデータが得られており、いずれの subtype でも本剤 8 週間投与により高い SVR12 率が示された（93.1～100%）。また、genotype 3 については、3a、3b 又は 3i、genotype 4 については、4a、4a/4c/4d、4c、4d、4f、4g、4g/4k、4h、4k、4m、4n、4o、4q、4r 又は 4t、genotype 5 については、5a、genotype 6 については 6a、6c、6e、6h、6p、6q、6r 及び 6t のデータが得られ、genotype 3b の C 型慢性肝炎患者の SVR12 率が 50.0%（1/2 例）であった以外は本剤 12 週間投与により一定の SVR12 率が示されている（94.8～100%）。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、genotype 1a 若しくは 1b 又は genotype 2a 若しくは 2b において、一定の SVR12 率が得られていること、海外臨床試験で得られた genotype 1 又は 2 の subtype 別の有効性についても、特段の問題は認められていないことを確認した。また、genotype 3、4、5 又は 6 の subtype 別の有効性について、評価例数が少ないものの、得られているデータからは、一定の有効性が得られていることを確認した。

### 7.R.6.2 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対する本剤投与の有効性と安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）で、DAA 未治療の C 型代償性肝硬変患者における本剤 12 週間投与の SVR12 率は、genotype 1 で 100%（38/38 例）、genotype 2 で 100%（20/20 例）、genotype 3 で 100%（2/2 例）であった（7.R.3.1.1 及び 7.R.3.1.2 参照）。海外臨床試験で、C 型代償性肝硬変患者における本剤 12 週間投与の SVR12 率は、genotype 3、4、5 又は 6 のいずれでも 97.5% 以上であった（7.R.3.1.2 参照）。

DAA 既治療の C 型代償性肝硬変患者における本剤 12 週間投与の SVR12 率は、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）において genotype 1 で 75%（3/4 例）であり、海外臨床試験においても、genotype 1、2 又は 4 でいずれも一定の SVR12 率が得られている（7.R.3.1.1 及び 7.R.3.1.2 参照）。

また、C 型慢性肝炎患者と C 型代償性肝硬変患者における本剤の安全性の概要は表 47 のとおりであり、両者に特段の差異は認められなかった。

以上より、C型代償性肝硬変患者において、本剤12週間投与の有効性は示され、安全性についても特段の懸念は認められていないと考える。

表47 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者における安全性の概要（M15-594試験及びM15-828試験併合）

	C型慢性肝炎		C型代償性肝硬変
	本剤8週間投与 (229例)	本剤12週間投与 (39例)	本剤12週間投与 (64例)
有害事象	125 (54.6)	28 (71.8)	40 (62.5)
副作用 <sup>a)</sup>	50 (21.8)	14 (35.9)	16 (25.0)
Grade 3以上の有害事象 <sup>b)</sup>	7 (3.1)	0	1 (1.6)
重篤な有害事象	3 (1.3)	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	0	2 (3.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

a) 治験薬との関連ありとされた有害事象、b) NCI CTCAE ver.4.0

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績よりDAA未治療のC型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、DAA既治療のC型代償性肝硬変患者について、得られている情報は限定的であるが、DAA未治療患者ではC型代償性肝硬変患者とC型慢性肝炎患者で同程度のSVR12率が得られていることから、DAA既治療のC型代償性肝硬変患者でも、本剤12週間投与が治療選択肢となる可能性はある。

また、国内第Ⅲ相試験（M15-594試験及びM15-828試験）において、C型慢性肝炎患者とC型代償性肝硬変患者とで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り、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本剤12週間投与の安全性は許容可能である。

ただし、日本人のC型代償性肝硬変患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査において、C型代償性肝硬変患者に対する本剤の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.7 用法及び用量について

機構は、7.R.3及び7.R.4における検討、以下の検討、類薬での記載等を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、添付文書には、国内臨床試験においてNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有するC型慢性肝炎患者に対して、本剤が12週間投与された旨を記載し、情報提供する必要がある。

- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合  
通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることもできる。
- セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合、セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合  
通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。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。

### 7.R.7.1 用法・用量及び投与期間について

申請者は、用法・用量及び投与期間については、以下のように説明している。

国内外の第Ⅲ相試験における本剤の用量については、以下の点から GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を QD 投与と設定した。

- 海外第Ⅱ相試験（M13-595 試験）において、未治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）に GLE 100～700 mg QD、又は PIB 15～400 mg QD を 3 日間経口投与したところ、GLE は 100 mg QD、PIB は 40 mg QD 以上の用量で、HCV RNA 量の減少は同程度であった。
- 複数の海外第Ⅱ相試験において、GLE 及び PIB の用量並びに RBV 併用の必要性について検討した結果、GLE 及び PIB の用量はそれぞれ 300 mg 及び 120 mg の併用投与で良好な有効性を示し、RBV 併用は必要ないことが確認された（表 48）。また、忍容性も良好であった。

表 48 海外第Ⅱ相試験における SVR12 率

試験	対象患者			用法・用量				SVR12 率 % (例数)			
	前治療歴	genotype	慢性肝炎/ 代償性肝硬変	GLE	PIB	RBV 併用	投与 期間				
M14-867 <sup>a)</sup>	未治療又は PegIFN/RBV 既治療（無反応）	I	慢性肝炎	200 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	100 (40/40)			
				200 mg QD	40 mg QD	無	12 週間	97.4 (38/39)			
	未治療又は PegIFN/RBV 既治療 (投与中のウイルス学的治療 不成功又は再燃)	I	慢性肝炎	300 mg QD	120 mg QD	無	8 週間	97.1 (33/34)			
				200 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	96.3 (26/27)			
	未治療又は PegIFN/RBV 既治療	4, 5, 6	慢性肝炎	300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	100 (34/34)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	96.0 (24/25)			
M14-868 <sup>b)</sup>				200 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	100 (24/24)			
				200 mg QD	120 mg QD	有	12 週間	100 (25/25)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	93.3 (28/30)			
				200 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	93.3 (28/30)			
				200 mg QD	120 mg QD	有	12 週間	93.5 (29/31)			
				200 mg QD	40 mg QD	無	12 週間	83.3 (25/30)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	8 週間	98.1 (53/54)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	未治療： 8 週間 既治療： 12 週間	未治療： 96.6 (28/29) 既治療： 91.7 (22/24)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	未治療： 12 週間 既治療： 16 週間	未治療： 100 (24/24) 既治療： 75.0 (3/4)			
				300 mg QD	120 mg QD	有	12 週間	100 (27/27)			
未治療	3	代償性肝硬変	300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	97.5 (39/40)				
IFN 製剤又は SOF を含むレジ メンによる既治療		慢性肝炎	300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	90.9 (20/22)				
		代償性肝硬変	300 mg QD	120 mg QD	無	16 週間	95.5 (21/22)				
M15-410 <sup>c)</sup>	DAA 既治療 (投与中のウイルス学的治療 不成功又は再燃)	I	慢性肝炎	300 mg QD	120 mg QD	無	16 週間	95.7 (45/47)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	8 週間	97.9 (142/145)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	8 週間	93.5 (43/46)			
		1, 4, 5, 6	慢性肝炎又は 代償性肝硬変	300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	100 (2/2)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	12 週間	88.6 (39/44)			
				300 mg QD	120 mg QD	無	16 週間	91.5 (43/47)			

a) 参考 CTD 5.3.5.2-7、b) 参考 CTD 5.3.5.2-1、c) 参考 CTD 5.3.5.2-6

また、投与期間についても、海外第Ⅱ相試験成績を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）においては、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）に対して本剤 8 週間投与、DAA 既治療の C 型慢性肝炎患者（genotype 1 又は 2）、C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 又は 2）、及

び C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 3、4、5 又は 6) に対して本剤 12 週間投与することと設定した。

本剤の用量を GLE 300 mg 及び PIB 120 mg、投与期間を 8 週間又は 12 週間と設定した国内第Ⅲ相試験において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する良好な有効性と安全性が確認され (7.R.3、7.R.4 及び 7.R.6.2 参照)、また、国内臨床試験で十分なデータが収集できなかった DAA 既治療例や genotype 3、4、5 又は 6 の患者においては、海外臨床試験において本剤 (GLE 300 mg 及び PIB 120 mg) 12 週間投与により、一定の有効性が確認できた。

以上より、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して本剤 (GLE 300 mg 及び PIB 120 mg) を 8 週間又は 12 週間投与することの意義はあると考える。

機構は、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえ、国内外の臨床試験成績から、本剤の用量は、1 回 3 錠 (GLE 300 mg 及び PIB 120 mg) を 1 日 1 回食後に経口投与、投与期間は、genotype 1 又は 2 の C 型慢性肝炎患者に対して、前治療歴に応じて 8 週間又は 12 週間、genotype 1 又は 2 の C 型代償性肝硬変患者、及び genotype 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対して 12 週間と設定することは可能と判断した。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

##### <使用成績調査>

- 調査目的：ジェノタイプ 1 から 6 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査例数：1,000 例  
【設定根拠】安全性について、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。
- 観察期間：32 週間又は 36 週間（投与期間 8 週間又は 12 週間、及び経過観察期間 24 週間）
- 実施期間：販売開始日より 27 カ月（登録期間は 18 カ月）

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。

- genotype 3、4、5 又は 6 の安全性及び有効性について
- NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対して本剤が投与された際の耐性変異、有効性等について
- 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
- 高齢患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 皮膚関連事象（薬疹）について

また、以下の情報は、公表文献等からも収集し、新たな知見が得られた場合は、速やかに医療現場に提供する必要がある。

- 本剤投与開始前後の耐性変異に関する情報
- DAA 投与と肝細胞癌発現との関連について

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、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

**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、本品目のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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 8 月 10 日

### 申請品目

[販売名]	マヴィレット配合錠
[一般名]	グレカブレビル水和物／ピブレンタスビル
[申請者]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	平成 29 年 2 月 14 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.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」、「7.R.5 臨床的位置づけについて」、「7.R.6 効能・効果について」、「7.R.7 用法・用量について」及び「7.R.8 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 有効性及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、有効性に関する機構の判断（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.8 製造販売後の検討事項について」）は支持され、専門委員から以下の意見が出された。

- C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1～6）に対する有効性は期待できると考える。ただし、直接作用型抗ウイルス薬（以下、「DAA」）既治療例、genotype 3～6 の患者等における情報について、臨床試験で得られた情報は限定的であることから、製造販売後に引き続き収集する必要がある。
- 国内臨床試験において、NS5A 領域の P32 欠損変異を有する genotype 1b の C 型慢性肝炎患者 2 例が、いずれもウイルス学的不成功例であったことから、本剤の耐性変異に関する情報を、医療現場に提供するとともに、製造販売後にも引き続き収集する必要がある。

機構は、現時点で得られている耐性変異に関する情報は医療現場に提供するよう、申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。製造販売後の検討事項に関する対応は、「1.2 医薬品リスク管理計画（案）について」の項に記載する。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後の調査では、以下の点についても情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

- genotype 3、4、5 又は 6 の安全性及び有効性について
- NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対して本剤が投与された際の耐性変異、有効性等について
- 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
- 高齢患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する安全性及び有効性について
- 皮膚関連事象（薬疹）について

また、以下の情報については、公表文献も含めて収集し、新たな知見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と考える。

- 本剤投与開始前後の耐性変異に関する情報
- DAA 投与と肝細胞癌発現との関連について

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 49 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 50 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 51 に示す使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 49 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
・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		
・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性		

表 50 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	・市販直後調査による情報提供
・使用成績調査	

表 51 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の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	C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1 から 6）
観察期間	32 又は 36 週間（投与期間 8 又は 12 週間及び後観察期間 24 週間）
予定症例数	1,000 例 [genotype 1 : 680 例（うち、C 型代償性肝硬変 : 48 例）、genotype 2 : 290 例（うち、C 型代償性肝硬変 : 21 例）、genotype 3~6 : 30 例】
主な調査項目	患者背景、C 型慢性肝炎の治療歴（使用薬剤、治療効果等）、本剤投与状況、HCV-RNA 検査、薬剤耐性変異、臨床検査値、有害事象

## 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、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体グレカプレビル水和物及びピブレンタスビル並びに製剤は、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]

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] （申請時より下線部追記、取消線部削除）

##### ・セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎の場合

通常、成人には 1 日 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与し、投与期間は以下の通りとする。投与期間は 8 週間とする。なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。

##### ・セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型代償性肝硬変の場合

・セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合

通常、成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

##### ・直接作用型抗ウイルス薬未治療のセログループ 1 又は 2（ジェノタイプ 1 又は 2）の C 型慢性肝炎：8 週間

##### ・上記以外：12 週間

#### [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