

審議結果報告書

令和6年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] テポックスカプセル200mg
[一般名] テコビリマト水和物
[申請者名] 日本バイオテクノファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月10日

[審議結果]

令和6年12月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

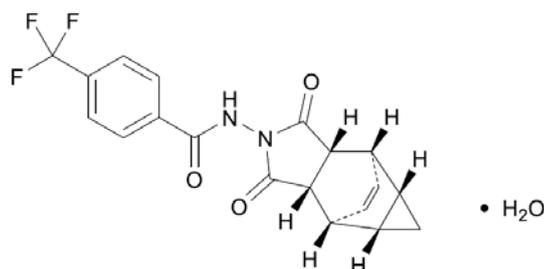
審査報告書

令和 6 年 11 月 26 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] テボックスカプセル 200 mg
[一 般 名] テコビリマト水和物
[申 請 者] 日本バイオテクノファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 10 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にテコビリマト水和物をテコビリマトとして 200 mg 含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{19}H_{15}F_3N_2O_3 \cdot H_2O$

分子量： 394.34

化学名：

(日 本 名) *N*-[(3a*R*,4*R*,4a*R*,5a*S*,6*S*,6a*S*)-1,3-ジオキソ-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-オクタヒドロ-4,6-エテノシクロプロパ[*f*]イソインドール-2(1*H*)-イル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 一水和物

(英 名) *N*-[(3a*R*,4*R*,4a*R*,5a*S*,6*S*,6a*S*)-1,3-Dioxo-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahydro-4,6-ethenocyclopropa[*f*]isoindol-2(1*H*)-yl]-4-(trifluoromethyl)benzamide monohydrate

- [特 記 事 項] 「テボックスカプセル 200 mg の医薬品製造販売承認申請の取扱いについて」(令和 6 年 4 月 16 日付け感感発 0416 第 3 号・医薬薬審発 0416 第 5 号、厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長・厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長連名通知)に基づく申請及び迅速審査

- [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、本品目は痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対してヒトでの有効性を評価する試験が行われておらず、有効性が検証されたとは言えないものの、非臨床試験において抗ウイルス作用が示されたこと等から有効性は期待され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。このため、主に公衆衛生上の危機に瀕した際又は危機に瀕する見込みがある際に使用される薬剤として本品目を承認する意義はあると考える。以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症

[用法及び用量]

通常、成人及び小児には、以下の用法及び用量で14日間、食後に経口投与する。

体重13 kg以上25 kg未満：

テコビリマトとして200 mgを1日2回12時間毎

体重25 kg以上40 kg未満：

テコビリマトとして400 mgを1日2回12時間毎

体重40 kg以上120 kg未満：

テコビリマトとして600 mgを1日2回12時間毎

体重120 kg以上：

テコビリマトとして600 mgを1日3回8時間毎

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告 (1)

令和6年10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] テボックスカプセル 200 mg
[一般名] テコビリマト水和物
[申請者] 日本バイオテクノファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月10日
[剤形・含量] 1カプセル中にテコビリマト水和物をテコビリマトとして 200 mg 含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

成人及び体重 13 kg 以上の小児患者における次のウイルス感染症：

天然痘、エムボックス、牛痘

また、天然痘ワクチン接種後のワクシニアウイルスの増殖による合併症の治療

[申請時の用法・用量]

13 kg 以上 25 kg 未満：

テコビリマトとして 200 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

25 kg 以上 40 kg 未満：

テコビリマトとして 400 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

体重 40 kg 以上 120 kg 未満：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

体重 120 kg 以上：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

[目次]

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	3
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	7
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	18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	27
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	46
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	52

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価52

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

痘そう、エムボックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症は、オルソポックスウイルス属に分類される DNA ウイルス [それぞれ、バリオラウイルス (VARV)、エムボックスウイルス (MPXV)、牛痘ウイルス (CPXV) 及びワクチニアウイルス (VACV)] の感染又は増殖による疾患である。

痘そう¹⁾ は、感染後 7～16 日の潜伏期間を経て、39℃前後の急激な発熱、頭痛、四肢痛、腰痛等が認められた後、顔面、頭部を中心に全身に発疹が発現する。臨床的に variola minor 及び variola major に分類され、致死率はそれぞれ 1%以下及び 20～50%である。WHO が 1980 年 5 月に世界根絶宣言を行って以降、発生はしていない。

エムボックス²⁾ は、1970 年にヒトでの感染が確認されて以降、主にアフリカ中央部から西部にかけて発生してきたが、2022 年 5 月からエムボックス常在国への渡航歴や患者との接触がない症例が欧米で急増し、2022 年 1 月 1 日から 2024 年 8 月 31 日までに 123 の国又は地域で 106,310 例 (うち、死亡 234 例) の感染例が報告されている。本邦では、2022 年 7 月に初めて感染例が報告されて以降、2024 年 9 月 22 日時点で 249 例 (うち、少なくとも死亡 1 例) が報告されている。MPXV はクレード I (I a 及び I b) 及びクレード II (II a 及び II b) に分類され、感染例の致死率はそれぞれ 10%程度及び 1%程度と報告されている。2022 年 5 月以降の世界的な流行では、クレード II b (B.1 系統とその亜系統) が多くを占めているが、最近ではアフリカを中心としたクレード I a の蔓延に加えて新たにクレード I b の流行も認められ、WHO は 2024 年 8 月 14 日に国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を宣言した³⁾。

古典的な感染例では、発熱、頭痛、リンパ節腫脹等の前駆症状が認められ、発熱した当日から 4 日以内に皮疹が発現する。皮疹は顔面に最も多く認められ、体幹、上肢、掌、下肢、足底及び口腔粘膜にも多く発現し、7～14 日程度で痂皮化する。2022 年 5 月以降の感染例は若年男性が多数を占め、1 割程度で前駆症状を伴わず、時相の異なる皮疹が同時に認められる場合がある点で特徴的である。

牛痘⁴⁾ は、主に感染したげっ歯類や猫との接触により感染し、手指又は顔に赤みの帯びた水疱が認められる。欧州においてヒトでの散発的な感染が報告されているが、本邦での感染状況は不明である。

生ワクチニアウイルスを含む痘そうワクチンの接種後に、ワクチニアウイルスの増殖による種々の合併症⁵⁾ を生じる場合がある。本邦で承認されている乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16 「KMB」に含まれる LC16m8 株は弱毒化されており、接種後の合併症の発現リスクは極めて低いとされているが、海外で承認されている第二世代以前の痘そうワクチンではウイルスの増殖が潜在的に問題となる。

本薬は、オルソポックスウイルス属に共通して高度に保存され、エンベロープの形成及び細胞外への放出に関与する VP37 タンパク質と宿主細胞の輸送タンパク質 (Rab9 GTPase 及び TIP47) との相互作用を阻害することで、感染細胞からのウイルス放出を阻害すると考えられている。本剤は、米国では 2018

¹⁾ 国立感染症研究所「天然痘 (痘そう) とは」 : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/445-smallpox-intro.html> (最終確認日 : 2024 年 10 月 4 日)

²⁾ エムボックス診療の手引き 第 2.0 版、WHO 「2022-23 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends」 : https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/、厚生労働省「エムボックスについて」 : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html (最終確認日 : 2024 年 10 月 4 日)

³⁾ 2022 年 7 月 23 日の宣言に続き、2 度目

⁴⁾ 米国 CDC 「Smallpox & Other Orthopoxvirus-Associated Infections」 : <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/smallpox-other-orthopoxvirus-associated-infections> (最終確認日 : 2024 年 10 月 4 日)

⁵⁾ 米国 CDC 「Smallpox, Vaccine Adverse Events」 : <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccine-adverse-events5.html> (最終確認日 : 2024 年 10 月 4 日)

年7月に、痘そうに対して Animal rule⁶⁾に基づき承認され、欧州では2022年1月に、痘そう、エムボックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症の治療に対する承認 (Exceptional Circumstances Authorization⁷⁾) が得られている。

本邦では、痘そう、エムボックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対する治療薬は承認されていない。そのため、本剤は、「公衆衛生危機管理における医薬品等の確保に関する重点感染症の考え方及び暫定リストについて」(令和4年3月31日 感染症危機対応医薬品等の利用可能性確保に関する検討会)において、重点感染症に位置づけられる天然痘(痘そう)等を対象疾患とするものであり、公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段としての重要性が高く、可及的速やかに国内導入し使用環境を整える必要があると考えられたことから、欧州等の承認申請において提出した資料に基づき、当該申請資料に係る説明内容を踏まえて審査及び調査を迅速に進めるよう厚生労働省より依頼があったものである⁸⁾。また、本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の支援を受け、開発されたものである。

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

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の固体であり、性状、溶解性、酸解離定数、融点、分配係数、異性体、結晶多形、吸湿性及び粒子径について検討されている。原薬には、3種類の結晶形(水和物Ⅰ、水和物Ⅲ及び半水和物Ⅴ)が認められているが、規格及び試験方法として粉末 X 線回折が設定され、水和物Ⅰのみが製剤の製造に用いられる。

原薬の化学構造は、粉末 X 線回折、元素分析、IR、NMR (¹H-NMR) 及び LC/MS により確認されている。

2.1.2 製造方法

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

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定
- DS の開発

⁶⁾ ヒトでの有効性を検討する臨床試験が現実的・倫理的に実施困難な場合に、動物における有効性の検討結果に基づき承認される制度。ただし、ヒトにおける安全性成績は必要とされる。

⁷⁾ 患者数が非常に限られる等で申請資料が充足できない場合の承認制度。ベネフィットリスクバランスが1年毎に見直される。

⁸⁾ 「テボックスカプセル 200 mg の医薬品製造販売承認申請の取扱いについて」(令和6年4月16日付け感感発 0416 第3号・医薬薬審発 0416 第5号、厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長・厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長連名通知)

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定
- DS の開発

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、溶出性、製剤均一性、水分、定量法（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕及び微生物限度試験が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

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	実生産 3ロット	25℃	60%RH	HDPE ボトル	60 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、HDPE ボトルに充てんし、遮光して 25℃以下で保存するとき 60 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 変異原性不純物の管理について

申請者は、本剤に含まれる可能性のある変異原性不純物について、以下のように説明している。

本剤に含まれる可能性のある不純物のうち、原薬中間体であり、本薬の分解生成物である SG2 は、変異原性を有し（5.6.3 参照）、現在設定している SG2 の規格値上限（0.05%）の製剤を申請用法・用量でヒトへ投与した場合、SG2 の最大摂取量は ICH M7 (R2) ガイドラインで示されている許容摂取量（120 µg/日）を超えるが、以下の点等から規格値は妥当と考える。

- 欧米における承認審査の結果では、現在設定している SG2 の規格値が認められていること

- 現時点で、SG2 の定量限界は 0.0066%¹²⁾ を上回っており、規格値を 0.0066%以下と設定することができないこと

機構は、以下のように考える。

現時点では、本邦において申請された効能・効果に対する有効な治療薬が存在しないこと、本剤の投与対象には重篤な病態を呈する患者も想定されること等を踏まえると、ICHM7 (R2) ガイドラインで示されている許容摂取量を超える量の変異原性不純物が製剤中に含まれる可能性がある旨を添付文書で注意喚起した上で、ベネフィットが当該リスクを上回ると判断された場合にのみ、本剤を投与することは許容可能と考える。ただし、製造販売後に SG2 の高感度な検出法の構築を含め、当該不純物を許容摂取量以下に管理するための方策を引き続き検討する必要がある。また、ICHM7 (R2) ガイドラインに基づく変異原性ハザード評価が十分に行われていない SG2 以外の不純物についても安全性を評価した上で、必要な管理戦略を構築する必要がある。

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

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本項で用いる値は平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序 (CTD 4.2.1.1.10 : 246-PC-011 試験、参考 CTD 4.3 : Virol J 2009; 6: 44)

MPXV 等のオルソポックスウイルス属は宿主細胞に感染後、細胞核ではなく細胞質内でウイルスゲノムの複製・転写が行われ、その後、放出されるまでに、エンベロープを持たない細胞内成熟ウイルス粒子である IMV (intracellular mature virus)、ゴルジ体の脂質二重膜由来のエンベロープを獲得した IEV (intracellular enveloped virus)、細胞膜と結合した CEV (cell-associated enveloped virus) 及び細胞外に放出された EEV (extracellular enveloped virus) の形態を経る。以下の検討から、本薬は、オルソポックスウイルス属に共通して高度に保存され、エンベロープの形成及び細胞外への放出に関与する VP37 タンパク質と宿主細胞の輸送タンパク質 (Rab9 GTPase 及び TIP47) との相互作用を阻害することで、IEV の産生を抑制し感染細胞からの放出を阻害することが示唆された。

- VACV (IHD-J 株) を感染させた RK-13 細胞に、チミジン³H 標識体を添加して本薬非存在下又は存在下 (10 µmol/L) で培養し、培養上清中及び細胞中の放射性同位体で標識したウイルス粒子を平衡密度勾配遠心法により分離した結果、本薬非存在下では、IMV、IEV、CEV 及び EEV のピークが認められた一方で、本薬存在下では IMV のピークのみが認められたことから、本薬はウイルスの複製過程のうち、エンベロープの形成を阻害することが示された。
- VACV (IHD-J 株) を感染させた BSC-40 細胞を、本薬非存在下又は存在下 (5 µmol/L) で培養し、培養上清中及び細胞中のウイルス力価をプラークアッセイにより測定した結果、細胞中のウイルス力価は本薬の有無で大きな差はなかったが、培養上清中のウイルス力価は本薬非存在下と比較して本薬存在下で約 1/10 に低下したことから、本薬は細胞外へのウイルスの放出を抑制することが示された。

¹²⁾ 1日当たりテコビリマト 1,800 mg を投与した場合の SG2 の 1日最大摂取量を、ICH M7 (R2) ガイドラインで示されている許容摂取量以下にするための製剤中の SG2 の含有割合。

- VP37-GFP を発現する VACV (IHD-J 株)¹³⁾ を感染させた BSC-40 細胞を、本薬非存在下又は存在下 (10 $\mu\text{mol/L}$) で培養し、IEV を構成する VP37 タンパク質と宿主細胞の輸送タンパク質¹⁴⁾ (Rab9 GTPase 及び TIP47) の相互作用を免疫沈降法により検討した結果、本薬非存在下と比較して本薬存在下では宿主細胞の輸送タンパク質 (Rab9 GTPase 及び TIP47) の共沈量が低下した。また、同条件下で本薬に対する耐性変異を有する VACV¹⁵⁾ を用いた結果、本薬の有無で VP37 タンパク質と Rab9 GTPase との共沈量に差はなかったことから、本薬はウイルスの VP37 タンパク質と宿主細胞の輸送タンパク質の相互作用を阻害することが示された。

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 オルソポックスウイルス属のウイルスに対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.7 : 246-PC-007 試験、CTD 4.2.1.1.35 : 246-PC-035 試験、CTD 4.2.1.1.45 : SIGA-246-MET-001 試験、CTD 4.2.1.1.70 : PRB-0027 試験、参考 CTD 4.3 : J Virol 2005; 79: 13139-49、Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1007-12、Antivir Ther 2007; 12: 1205-16、PLoS One 2013; 8: e55808)

オルソポックスウイルス属の VARV、MPXV、VACV、CPXV 又は RPXV の臨床分離株を感染させた Vero 細胞、BSC-40 細胞又は HEL299 細胞を用いて、本薬の抗ウイルス活性が細胞変性を指標に検討された。結果は表 5 のとおりであり、いずれのウイルス株に対しても本薬は抗ウイルス活性を有することが確認された。

また、Vero 細胞に対する本薬の細胞傷害活性がミトコンドリア脱水素酵素活性を指標として検討され、 CC_{50} は 40 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

¹³⁾ VP37 タンパク質をコードする F13L 遺伝子の C 末端に GFP レポーター遺伝子を挿入して作製された。

¹⁴⁾ Rab9 GTPase は主に後期エンドソームに位置し、Rab9 GTPase 特異的タンパク質である TIP47 と相互作用して輸送小胞生成等の細胞内輸送に関与する (Science 2001; 292: 1373-76)。

¹⁵⁾ VP37 タンパク質内で D→Y アミノ酸変異を有するウイルス。野生型 VACV と比較して、本薬の抗ウイルス活性 (EC_{50}) は 1,000 倍超低下した。

表5 オルソボックスウイルス属のウイルスに対する *in vitro* 抗ウイルス活性

ウイルス (クレード)	ウイルス株名	VP37 の保存度 (%) ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)
VARV (major)	Bangladesh74-sol	100	28 50
	Brazil66-39	100	67
	Sierra Leone68-258	100	37
	Sudan47-juba	99	19
	Nepal73-175	100	21
	Japan1951 (Harper)	100	26
	UnitedKingdom1946	99	34 16
	BeninDahomey1968	99	15
	Sumatra1970 - 228	99	19
	Sumatra1970 - 222	99	20
	VARV (minor)	Somalia77 - ali	99
Botswana1973 - 225		99	14
Botswana1972 - 143		99	11
MPXV (I a)	Zaire (V79-I-005)	98	39
	Zaire '79 (V79-I-079)	98	14
	Zaire (V77-I-823)	—	30
MPXV (II)	Benin (V78-I-3945)	—	23
	Ivory Coast (V81-I-179)	—	32
	2003-USA-039	98	36
VACV	Copenhagen	99	7
	New York City Board of Health (Wyeth)	—	10
	Western Reserve	98	10
	Cantagalo CM01	98	8.6
CPXV	Germany1980 EP4	99	30
	Germany1991_3	97	30
	Austria1999_867	98	20
	Finland2000_MAN	98	20
	Brighton Red	97	50 210 160
RPXV	Utrecht	—	14

— : 未検討

a) VARV (major クレード、Bangladesh 74-sol 株) の VP37 タンパク質のアミノ酸配列と比較した保存度

3.1.2.2 血清存在下における抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.5 : 246-PC-005 試験)

VACV (Western Reserve 株) を感染させた BSC-40 細胞を用いて、ヒト血清 (0~10%) 存在下における本薬の抗ウイルス活性が細胞変性を指標に検討された。本薬の EC₅₀ は 3~12 nmol/L であり、当該 EC₅₀ から線形回帰により推定したヒト血清 100%存在下での EC₅₀ は 28 nmol/L であった。ヒト血清濃度と EC₅₀ との間に有意な相関は認められなかった。

3.1.2.3 代謝物の RPXV に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.45 : SIGA-246-MET-001 試験)

RPXV (Utrecht 株) を感染させた Vero E6 細胞を用いて、本薬の主要代謝物である M4、M5 及び TFMBA の抗ウイルス活性が細胞変性を指標に検討され、いずれの代謝物も検討した最高濃度 (5 μmol/L) まで抗ウイルス活性を示さなかった。また、Vero E6 細胞に対するこれらの代謝物の細胞障害活性が細胞変性を指標として検討され、CC₅₀ は 5 μmol/L 超であった。

3.1.2.4 オルソボックスウイルス属 (ボックスウイルス科) 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.7 : 246-PC-007 試験)

単純ヘルペスウイルス 1 型 (ヘルペスウイルス科)、サイトメガロウイルス (ヘルペスウイルス科)、Respiratory Syncytial (RS) ウイルスのサブタイプ A (パラミクソウイルス科)、ロタウイルス (レオウ

イルス科)、リフトバレー熱ウイルス(ブニヤウイルス科¹⁶⁾)、タカリベウイルス(アレナウイルス科)及びリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(アレナウイルス科)に対する本薬の抗ウイルス活性が検討され、いずれのウイルスに対しても本薬は40 µmol/Lまで抗ウイルス活性を示さなかった。

3.1.3 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.3.1 MPXV 感染サルにおける抗ウイルス活性

3.1.3.1.1 MPXV 感染サルにおける治療効果に対する用量の検討 (CTD 4.2.1.1.39 : AP-09-026G 試験)

カニクイザル(雄27例、各群5~7例¹⁷⁾)にMPXV [Zaire株 (V79-I-005)、 5.0×10^7 PFU]を静脈内接種した4日後(全例で皮疹が認められた時点)から、本薬0.3、1、3若しくは10 mg/kg又はプラセボをQDで14日間経口投与し、本薬の最小有効用量が検討された。主要評価項目であるITT集団¹⁸⁾におけるMPXV接種後28日目までの生存率は、プラセボ並びに本薬0.3、1、3及び10 mg/kg投与群で、それぞれ0% (0/7例)、20% (1/5例)、0% (0/5例)、80% (4/5例)及び80% (4/5例)であり、プラセボ群と比較して本薬3 mg/kg以上の投与群において統計学的に有意な差が認められた¹⁹⁾。また、副次評価項目である血中ウイルスDNA量及び皮疹の数について、プラセボ群と比較して本薬3 mg/kg以上の投与群で減少傾向が確認された。以上より、本薬の14日間QD経口投与時の最小有効用量は3 mg/kgと判断された。

3.1.3.1.2 MPXV 感染サルにおける治療効果に対する投与開始時期の検討 (CTD 4.2.1.1.48~55 : SR10-037F 試験)

カニクイザル(雌雄21例、各群3~6例¹⁷⁾)にMPXV [Zaire株 (V79-I-005)、 5.0×10^7 PFU]を静脈内接種した4、5若しくは6日後から本薬10 mg/kgを、又は接種4日後からプラセボをQDで14日間経口投与し、本薬の治療効果に対する投与開始時期の影響が検討された。主要評価項目であるITT集団¹⁸⁾におけるMPXV接種後56日目までの生存率は、プラセボ並びに本薬のMPXV接種4、5及び6日後投与開始群で、それぞれ0% (0/3例)、83% (5/6例)、83% (5/6例)及び50% (3/6例)であり、プラセボ群と比較して本薬のMPXV接種4及び5日後投与開始群において統計学的に有意な差が認められた²⁰⁾。また、副次評価項目である血中ウイルスDNA量及び皮疹の数について、プラセボ群と比較して本薬のMPXV接種4及び5日後投与開始群で減少傾向が認められた。以上より、MPXV感染後早期に本薬の投与を開始することでより高い効果が得られる傾向が示された。

3.1.3.1.3 MPXV 感染サルにおける治療効果に対する投与期間の検討 (CTD 4.2.1.1.58~61 : SR10-038F 試験)

カニクイザル(雌雄25例、各群4~6例¹⁷⁾)にMPXV [Zaire株 (V79-I-005)、 5.0×10^7 PFU]を静脈内接種した4日後から、本薬10 mg/kgを3、5、7若しくは10日間又はプラセボを10日間QDで経口投与し、本薬の治療効果に対する投与期間の影響が検討された。主要評価項目であるITT集団¹⁸⁾にお

¹⁶⁾ 国際ウイルス分類委員会による分類ではフェヌイウウイルス科 [International Committee on Taxonomy of Viruses 2023, ICTV : <https://ictv.global/taxonomy/> (最終確認日: 2024年10月4日)]

¹⁷⁾ 仮説検定の検証仮説(対立仮説)は設定されていないため、高い検出力を確保できるように算出した数ではない。

¹⁸⁾ 無作為化され、1回以上被験薬が投与されたサル

¹⁹⁾ 有意水準両側5%、Fisherの正確検定、各投与群とプラセボ群の比較について高用量の群からの閉検定手順により仮説検定の多重性が調整された。

²⁰⁾ 有意水準両側5%、Fisherの正確検定、各投与群とプラセボ群の比較について投与開始時期の短い日数の群からの閉検定手順により仮説検定の多重性が調整された。

ける MPXV 接種後 28 日目までの生存率は、プラセボ並びに本薬 3、5、7 及び 10 日間投与群で、それぞれ 25% (1/4 例)、50% (2/4 例)、100% (6/6 例)、100% (6/6 例) 及び 80% (4/5 例) であった²¹⁾。また、副次評価項目である血中ウイルス DNA 量及び皮疹の数について、プラセボ群と比較して本薬 5 日間以上の投与群で減少傾向が確認された。以上より、投与期間が長いほど、より高い治療効果が得られる可能性が示唆された。

3.1.3.1.4 MPXV 感染有無による本薬の PK への影響 (CTD 4.2.1.1.41 : FY10-087 試験)

カニクイザル (雌雄 24 例、各群 6 例) に MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)、 5.0×10^7 PFU] を接種する 10 日前に本薬 3、10 若しくは 20 mg/kg 又は溶媒²²⁾ を単回経口投与し、MPXV を静脈内接種した 4 日後から本薬 3、10 若しくは 20 mg/kg 又は溶媒を QD で 14 日間経口投与して、MPXV 感染有無による本薬の PK への影響及び MPXV 感染に対する治療効果が検討された。その結果、MPXV 接種前 10 日目 (非感染時) と MPXV 接種後 4 日目及び 17 日目 (感染時) とで本薬投与後の本薬曝露量に明らかな差異は認められなかった (4.1.3 参照)。また、MPXV 接種後 28 日目までに、溶媒投与群では全例が死亡又は安楽死に至り、本薬投与群では全例が生存した。

3.1.3.2 RPXV 感染ウサギにおける抗ウイルス活性

3.1.3.2.1 RPXV 感染ウサギにおける治療効果に対する用量の検討 (CTD 4.2.1.1.64 : SR14-008F 試験)

NZW ウサギ (雌雄 50 例、各群 10 例¹⁷⁾) に RPXV (Utrecht 株、1,000 PFU) を皮内接種した 4 日後 (全例で発熱とウイルス血症が認められた時点) から、本薬 20、40、80 若しくは 120 mg/kg 又はプラセボを QD で 14 日間経口投与し、本薬の最小有効用量が検討された。RPXV 接種後 30 日目までの生存率は、プラセボ並びに本薬 20、40、80 及び 120 mg/kg 投与群で、それぞれ 0%、90% (9/10 例)、90% (9/10 例)、80% (8/10 例) 及び 80% (8/10 例) であり、プラセボ群と比較してすべての本薬投与群で生存率が高い傾向が認められた。プラセボ群では皮疹が消失する前にすべての動物が死亡し、本薬群では 120 mg/kg 投与群の 1 例を除いて RPXV 接種後 18 日目までに皮疹が消失した。プラセボ群と比較してすべての本薬群で血中ウイルス DNA 量 (最高値) 並びに肺及び脾臓組織のウイルス DNA 量 (最終時点²³⁾) は減少した。以上より、本薬の 14 日間 QD 経口投与時の治療効果に用量反応性は認められず、最小有効用量は 20 mg/kg 以下と判断された。

3.1.3.2.2 RPXV 感染有無による本薬の PK への影響 (CTD 4.2.1.1.63 : SR13-025F 試験)

NZW ウサギ (雌雄 24 例、各群 8 例) に RPXV (Utrecht 株、1,000 PFU) を接種する 7 日前に本薬 40、80 又は 120 mg/kg を単回投与し、RPXV を皮内接種した 4 日後から本薬 40、80 又は 120 mg/kg を QD で 14 日間経口投与して、RPXV 感染有無による本薬の PK への影響及び RPXV 感染に対する治療効果が検討された。その結果、RPXV 接種前 7 日目 (非感染時) と RPXV 接種後 4 日目 (感染時) で本薬曝露量は同程度であった (4.1.3 参照)。また、RPXV 接種後 18 日目までの生存率は、本薬 40、80 及び 120 mg/kg 投与群において、それぞれ 87.5% (7/8 例)、87.5% (7/8 例) 及び 100% (8/8 例) であった。

²¹⁾ 有意水準両側 5%、Fisher の正確検定、各投与群とプラセボ群の比較について投与期間の長い群からの閉検定手順により仮説検定の多重性が調整された。結果として、本薬 10 日間投与群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められず、以降の仮説検定は実施されなかった。

²²⁾ 0.5% (w/v) ポリソルベート 80 添加 1% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

²³⁾ RPXV 感染による死亡若しくは安楽死に至った時点、又は生存された個体においては最終評価時点 (RPXV 接種後 30 日目)。

3.1.4 耐性プロファイル

3.1.4.1 VACVの本薬に対する耐性発現頻度の検討 (CTD 4.2.1.1.67 : 246-PC-034 試験)

本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、VACV (Western Reserve 株) を BSC-40 細胞に感染させて形成されたプラーク数を指標として算出した耐性変異ウイルスの発現頻度 (耐性プラーク数/全プラーク数) は 0.8×10^{-6} であった。一方で、本薬の非存在下で認められた耐性変異ウイルスの発現頻度は 1.2×10^{-6} であったことから、本薬存在下で認められた耐性変異ウイルスは本薬の曝露により生じたものではなく、自然界に既に存在していた可能性が高いことが示唆された。

3.1.4.2 VACVの本薬に対する耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1.31 : 246-PC-035 試験)

野生型 VACV (Western Reserve 株、 EC_{50} : 0.01 $\mu\text{mol/L}$) の VP37 タンパク質をコードする F13L 遺伝子にランダム点変異を導入し、本薬に対する感受性が低下したウイルス (EC_{50} : 1.5~>50 $\mu\text{mol/L}$) を選別した結果、VP37 タンパク質の 238~302 番目のアミノ酸残基の変異につながる 27 個の点変異等が同定された。

3.1.4.3 VACV 耐性変異株の複製能の検討 (CTD 4.2.1.1.31 : 246-PC-035 試験)

In vitro 耐性選択試験 (3.1.4.2 参照) で同定された点変異を野生型 VACV (Western Reserve 株) に導入し、VACV vv911 株 (N267D 変異) 及び VACV vv331 株 (L302P 変異) を作製した。これらの変異株を BSC-40 細胞に感染させたときのウイルス複製能をウイルス力価として検討した結果、ウイルス力価の経時推移は野生型と同様であった。

作製した VACV vv911 株 (N267D 変異) 又は VACV vv331 株 (L302P 変異) を野生型 VACV (Western Reserve 株) と混合し、BSC-40 細胞に感染させて継代し、総ウイルス数に対する各変異株ウイルス数の割合が検討された。VACV vv331 株 (L302P 変異) の割合は各継代数を通して同程度であった。一方で、VACV vv911 株 (N267D 変異) の割合は継代数を重ねるごとに減少する傾向が認められ、野生型 VACV と VACV vv911 株 (N267D 変異) の共感染下では、徐々に野生型の割合が優位になる可能性が示唆された。

3.1.4.4 VACV 耐性変異株の病原性及び VACV 耐性変異株感染マウスにおける治療効果の検討 (CTD 4.2.1.1.32 : 246-PC-036 試験)

BALB/c マウス (各群 5 例) に野生型 VACV (Western Reserve 株)、VACV vv911 株 (N267D 変異) 又は VACV vv331 株 (L302P 変異) を鼻腔内接種 ($1 \times 10^3 \sim 3 \times 10^6$ PFU) し、致死率 (LD_{50}) を指標として各ウイルスの病原性が検討された。その結果、各ウイルス接種時の致死率は同程度であり、本薬に耐性を示すアミノ酸変異 (N267D 及び L302P) は VACV の病原性に影響を及ぼさないことが示唆された。また、肝臓及び脾臓中のウイルス力価は、野生型 VACV (Western Reserve 株) 感染マウスと比較して、VACV vv911 株又は VACV vv331 株感染マウスにおいて高値を示したため、これらの変異株は宿主内での増殖能が高い可能性が示唆された。

BALB/c マウス (各群 5 例) に、野生型 VACV (Western Reserve 株)、VACV vv911 株又は VACV vv331 株をそれぞれ鼻腔内接種 (2.5×10^5 PFU) した 1 時間後から、溶媒²⁴⁾ 又は本薬 100 mg/kg を QD で 14 日間経口投与したときの生存率が検討された。その結果、溶媒投与群では全例が死亡した。本薬投与群に

²⁴⁾ 1%ポリソルベート 80 添加 0.75%メチルセルロース水溶液

においては、野生型 VACV を接種した群では全例が生存した一方、本薬に耐性を示す VACV 変異株 (vv911 株及び vv331 株) を接種した群では全例が死亡又は重度の臨床症状の発現による安楽死に至り、本薬の治療効果は認められなかった。

3.1.4.5 CPXV の本薬に対する耐性マッピング (CTD 4.2.1.1.13 : 246-PC-015 試験)

野生型 CPXV (EC_{50} : 0.01 $\mu\text{mol/L}$) を Vero 細胞に感染させ、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で培養後に、本薬に対する感受性が低下したウイルス (EC_{50} : >40 $\mu\text{mol/L}$) を選別した。選別されたウイルスにおける本薬に対する耐性関連遺伝子を Marker Rescue 法²⁵⁾ により同定した結果、CPXV の VP37 タンパク質をコードする V06 遺伝子の 277 番目のアミノ酸残基の変異が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 免疫抑制又は免疫不全状態のサルにおける痘そうワクチン接種の副反応及び免疫原性に与える本薬の影響 (CTD 4.2.1.2.3 : 1218-100004544 試験、CTD 4.2.1.2.5 : SR11-011F 試験)

免疫抑制状態のカニクイザルに痘そうワクチンを接種したときの、本薬によるワクチン副反応 (接種部位皮膚病変) の軽減効果及び本薬がワクチンの免疫原性に与える影響 (MPXV 感染後の生存率) が検討された。免疫抑制剤 (タクロリムス) を投与²⁶⁾ したカニクイザル及び投与していないカニクイザルに、痘そうワクチン (ACAM2000、生ワクチニアウイルス) 又はモックワクチンを二又針を用いた多刺法により皮膚に接種し、同日より、本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒²⁷⁾ を 1 日 2 回、14 日間経口投与した。その後、ワクチン接種の 30 日後に MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)、 2.1×10^7 PFU/個体] を静脈内接種した。

その結果、ワクチン接種後に認められた接種部位の皮膚病変は、免疫抑制剤投与の有無によらず、溶媒群より本薬群で病変面積が小さく、病変消失までの期間も短かった。一方で、MPXV 接種 32 日後の生存率 (表 6) は、免疫抑制剤投与の有無によらず、溶媒群より本薬群で低い傾向を示した。以上より、免疫抑制状態か否かによらず、本薬は痘そうワクチン接種による副反応を軽減するが、ワクチンの免疫原性を減弱させる可能性が示唆された。

表 6 痘そうワクチンを接種し本薬を投与した免疫抑制状態 (タクロリムス投与) のサルに MPXV を感染させたときの生存率

グループ	例数	タクロリムスの投与の有無	痘そうワクチン接種の有無	本薬の用量 (mg/kg)	生存率 ^{a)} [% (例数)]
1	4	あり	なし	0 (溶媒)	0 (0/4)
2	6		あり	0 (溶媒)	67 (4/6)
3	6			10	50 (3/6)
4	3	なし	あり	0 (溶媒)	100 (3/3)
5	3			10	67 (2/3)

a) MPXV 接種による重度の臨床症状の発現により MPXV 接種 32 日後までに安楽死された個体は非生存として扱われた。

免疫不全状態のアカゲザルに痘そうワクチンの接種に加えて本薬を投与したときの、本薬によるワクチンの副反応 (接種部位皮膚病変) の軽減効果及び本薬がワクチンの免疫原性に与える影響 (MPXV 感染後の生存率) が検討された。サル免疫不全ウイルス (SHIV-89.6P 株) を接種²⁸⁾ し免疫不全状態にしたアカゲザル及び接種していない免疫正常状態のアカゲザルに、痘そうワクチン (ACAM2000、生ワクチニアウイルス) 又はモックワクチンを二又針を用いた多刺法により皮膚に接種し、同日より、本薬

²⁵⁾ 遺伝子変異の位置を同定するために、野生型ウイルスに特定の変異を有する遺伝子を導入して表現型の回復を確認する手法

²⁶⁾ タクロリムス (0.05 mg/kg) を 1 日 2 回、痘そうワクチンの接種前 10 日間及び接種後 60 日間経口投与することとされた。

²⁷⁾ 0.5% (w/v) ポリソルベート 80 添加 1% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

²⁸⁾ 痘そうワクチン接種の 28 日前に接種

(10 mg/kg) 又は溶媒²⁹⁾を QD で 14 日間経口投与した。その後、ワクチン接種の 32 日後に MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)、 5×10^7 PFU/個体] を静脈内接種した。

その結果、ワクチン接種後に認められた接種部位の皮膚病変は、免疫不全状態か否かによらず、溶媒群より本薬群で病変面積が小さく、病変消失までの期間も短かった。MPXV 接種の 30 日後の生存率 (表 7) は、免疫正常状態では本薬投与の有無によらず 100% (3/3 例) であり、免疫不全状態では本薬投与の有無によらず生存率は 100%未満で、かつ本薬投与群で溶媒群より低い傾向を示した。以上より、本薬は免疫不全状態か否かによらず、痘そうワクチン接種による副反応を軽減するが、免疫不全状態では、ワクチンの免疫原性を減弱させる可能性が示唆された。

表 7 痘そうワクチンを接種し本薬を投与した免疫不全状態 (サル免疫不全ウイルス感染) のサルに MPXV を感染させたときの生存率

グループ	例数	サル免疫不全ウイルス接種の有無	痘そうワクチン接種の有無	本薬の用量 (mg/kg)	生存率 ^{a)} [% (例数)]
1	4	あり	なし	0 (溶媒)	0 (0/4)
2	5			0 (溶媒)	40 (2/5)
3	5			10	20 (1/5)
4	3	なし	あり	0 (溶媒)	100 (3/3)
5	3			10	100 (3/3)

a) MPXV 接種による重度の臨床症状の発現により MPXV 接種 30 日後までに安楽死された個体は非生存として扱われた。

3.2.2 免疫不全マウスにおける VACV 感染に対する本薬の効果 (CTD 4.2.1.2.1 : 246-PC-009 試験)

免疫不全状態である nu/nu マウス (各群雌 5 例) に VACV (Lister 株、 5×10^5 PFU/個体) を腰仙骨部位の皮膚に接種した 2 時間後から、本薬 50 mg/kg を 1 日 2 回 5、10 又は 15 日間経口投与したとき、溶媒³⁰⁾ 投与時と比較して、いずれの投与群でも皮疹の重症度スコア³¹⁾ が減少し、15 日間投与群では生存期間の延長も認められた。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.3 : 246-PH-003 試験)

BALB/c マウス (雌雄、各群 16 例) に本薬 500、1,000 及び 2,000 mg/kg を単回経口投与し、一般症状及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が機能観察総合評価 (FOB) 法により検討された。すべての本薬投与群において排便回数の減少及び体温低下が認められたものの、排便回数は個体間でばらつきが大きく、対照群の投与前及び投与 24 時間後の排便回数が 0 の個体が多数であること、並びに 1,000 mg 投与群での約 2°C の体温低下は、げっ歯類の安楽死のエンドポイントとされている約 4~6°C (正常体温の 10%) の低下 (LABIO21 No.30 日本実験動物学会; 2007: p27) には至らなかったため、毒性と判断しなかったと申請者は説明している。したがって、2,000 mg/kg 投与群の雌での一般的な覚醒度の減少 (オープンフィールドでの探索行動の減少) 及び体温低下 (約 4°C 低下) を毒性と判断し、中枢神経系への影響に関する無毒性量は 1,000 mg/kg (臨床曝露量³²⁾ との曝露量比 : 23 倍) と判断された。

²⁹⁾ 0.5% (w/v) ポリソルベート 80 添加 1% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

³⁰⁾ 1%ポリソルベート 80 添加 0.75%メチルセルロース水溶液を 1 日 2 回 15 日間投与

³¹⁾ 肉眼観察した皮疹の重症度を 1 (変化なし) ~5 (重度) の 5 段階で評価したスコア

³²⁾ 海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) において、健康成人に本薬 600 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 14 日目の血漿中濃度 (C_{max} : 2,209 ng/mL) (6.2.1.3 参照)

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *in vitro* 試験

3.3.2.1.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1 : 246-PH-001 試験)

hERG チャンネルを発現させた HEK-293 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により本薬の hERG カリウム電流に対する影響が検討され、本薬 0.03、0.1、1.0、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ における hERG カリウム電流抑制率はそれぞれ 1.30、1.19、0.02、2.01 及び 7.14% であり、 IC_{50} は 30 $\mu\text{mol/L}$ 超 (臨床曝露量との曝露量比 : 5.4 倍超) であった。

3.3.2.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.3.2.5 : 246-TX-007 試験)

無麻酔下のカニクイザル (雌雄、各群 8 例) に本薬 30、100 及び 300 mg/kg を反復経口投与したときの心拍数及び心電図 [RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び補正 QT 間隔] に対する影響が投与 1 日目及び 28 日目の投与前、投与後 8 時間及び回復評価の終了時に検討され、本薬投与時の心拍数及び心電図に異常は認められず、無影響量は 300 mg/kg (臨床曝露量との曝露量比 : 1.4 倍) と判断された。なお、本試験で評価されなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において血圧への影響が評価され、本薬 100 mg/kg 投与まで血圧に対する異常所見は認められていない。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.2 : 246-PH-002 試験)

BALB/c マウス (雌雄、各群 16 例) に本薬 500、1,000 及び 2,000 mg/kg を単回経口投与したときの呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討され、本薬投与の影響は認められず、無影響量は 2,000 mg/kg (臨床曝露量との曝露量比 : 29 倍) と判断された。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 MPXV 接種 3 日後のサルに痘そうワクチン接種と本薬投与を行ったときの生存率及び免疫応答への影響 (CTD 4.2.1.4.2 : SR12-005F 試験)

カニクイザル (雌雄、各群 7~8 例) に MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)、 5×10^7 PFU/個体] を静脈内接種した 3 日後に痘そうワクチン (ACAM2000、生ワクチニアウイルス) 又はモックワクチンを二又針を用いた多刺法により皮膚に接種し、同日より、本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒³³⁾ を QD で 14 日間経口投与した。さらに、MPXV の初回接種により死亡しなかったサルには、初回接種 63 日後に MPXV を再接種 (同ウイルスを同量接種) した。

その結果、ワクチン接種の有無によらず、溶媒投与群では MPXV の初回接種 12 日後までに全例が死亡又は重度の臨床症状の発現により安楽死に至ったのに対し、本薬投与群では MPXV の初回接種 91 日後 (再接種 28 日後) まで全例が生存した。また、本薬投与群ではワクチン接種の有無によらず、MPXV の初回接種時から初回接種 31 日後まで及び MPXV の再接種前から再接種 28 日後までにかけて、MPXV 特異的中和抗体価及び IFN- γ 産生 T 細胞数が増加した。以上より、ウイルス曝露後に痘そうワクチンを接種しても十分な防御効果は期待できないが、本薬を投与した場合は、痘そうワクチンとの併用の有無によらず効果が期待できること、また、初回感染後に本薬を投与した場合、痘そうワクチンとの併用の有無によらず免疫が獲得され、再感染に対しても防御効果が期待できることが示唆された。

³³⁾ 0.5% (w/v) ポリソルベート 80 添加 1% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

3.4.2 サルにおける痘そうワクチンによる免疫応答への本薬の影響 (CTD 4.2.1.4.3 : SR11051.12 Part 2 試験、CTD 4.2.1.4.4 : SR11051.12 Part 3 試験)

カニクイザル (雌雄、各群 3~7 例) に痘そうワクチン (ACAM2000) 又はモックワクチンを二又針を用いて接種し、同日より、本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒³³⁾ を QD で 14 日間経口投与し、ワクチン接種 45 日後に MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)、 5×10^7 PFU/個体] を静脈内接種した。その結果、本薬投与の有無によらず、MPXV 接種 28 日目までに、ワクチン非接種群では全例が死亡又は重度の臨床症状の発現により安楽死に至ったのに対し、ワクチン接種群では全例が生存した。ワクチン接種後 45 日目での中和抗体価の中央値は本薬投与群で 55 (範囲 : <10, 1,280)、溶媒投与群で 208 (範囲 : 21, 571) と、本薬投与群でわずかに低かった。

別の痘そうワクチン (Imvamune、弱毒性ワクチニアウイルス) を用いて、同様の方法で本薬の影響を検討した結果、ワクチン接種群における MPXV 接種後の生存率は、本薬投与の有無によらず、いずれも 71% (5/7 例) であった。また、ワクチン接種群における中和抗体価の上昇について、異常値を示した 1 例³⁴⁾ を除き、本薬投与の有無によらず、差は認められなかった。

以上の 2 試験での検討においては、本薬は痘そうワクチンによる免疫反応のうち、中和抗体価の上昇に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、MPXV 接種後の生存率には影響を及ぼさないことが示唆された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 非臨床薬理試験における本薬の有効性について

機構は、非臨床薬理試験における本薬の有効性について、以下のように考える。

VARV の実験的使用が制限されていることに加え、オルソポックスウイルス属は動物種により感染時の病態が異なり、ヒト痘そう患者 (VARV 感染) における病態を完全に模倣する動物モデルは知られていないため、欧米における本剤の承認審査では、MPXV 感染サル及び RPXV 感染ウサギの 2 種の代替動物モデル³⁵⁾ を用いた *in vivo* 試験で得られた成績に基づき、ヒト痘そう患者における治療効果が検討された。両動物種の感染モデルにおいて、本薬投与により生存率は上昇し、血中ウイルス DNA 量や皮疹の数の減少等も確認されたことから (3.1.3.1 及び 3.1.3.2 参照)、本薬はヒト痘そう患者に対しても有効性が期待される。

また、VARV、MPXV、CPXV 及び VACV の各種オルソポックスウイルス属に対し、本薬は同程度の抗ウイルス活性 (EC₅₀) を示したことを踏まえると (3.1.2.1 参照)、同ウイルスがヒトに感染又は増殖した場合の疾患である、痘そう、エムポックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対しても本薬が有効性を示す可能性はある。なお、MPXV については、2022 年以降に従来と異なる系統 (クレード II b、B.1 系統³⁶⁾) が流行しているが、当該ウイルスに対する抗ウイルス活性 (EC₅₀) は表 8 のとおりであり、従来 MPXV に対する抗ウイルス活性 (3.1.2.1 参照) と同程度であった。さらに、2023 年以降に出現したクレード I b 株に対する本薬の抗ウイルス活性については検討されていないものの、VP37 タンパク質のアミノ酸配列はクレード I b 株 (Kamituga 株) とクレード I a 株

³⁴⁾ 本薬投与群の 1 例 (番号 : 4609) は、原因は明らかでないもののワクチン接種前から中和抗体価が高かったため、異常値と判断し、中和抗体価の解析から除外された (ワクチン接種 2 日前 : 915、ワクチン接種直前 : 1,192)。当該個体 (番号 : 4609) は、MPXV 接種後の臨床症状や皮膚病変が最も少なく、ウイルス量は検出されず、試験終了まで生存した。

³⁵⁾ MPXV 感染サル及び RPXV 感染ウサギではウイルス接種後 4 日目に、それぞれ皮膚病変及び発熱が認められることから、それぞれ皮膚病変発現時及び発熱時に治療を開始した場合の薬剤の効果が検討できるとされた。

³⁶⁾ VP37 タンパク質に E353K 変異を有する (Nat Microbiol 2022; 7: 1951-5)。

(Zaire 79-005 株) の間で同一であり³⁷⁾、両クレード間で高度に保存されていると推測された。したがって、本薬がクレード II b 株 (B.1 系統) やクレード I b 株に対しても従来株と同様に有効性を示す可能性はある。

表 8 MPXV (クレード II b、B.1 系統) の臨床分離株に対する *in vitro* 抗ウイルス活性

分離地域 (分離時期)	株数	使用細胞及び評価指標	EC ₅₀ (nmol/L)	出典
ブラジル (2022 年 6~8 月)	18	BSC40 細胞の細胞変性	5.6~7.2	Mem Inst Oswaldo Cruz 2023; 118: e230056
フランス (2022 年 5 月)	1	Vero 細胞の細胞変性	12.7	Nat Microbiol 2022; 7: 1951-55
カナダ (2022 年)	1	VeroE6 細胞の細胞変性	6	Sci Transl Med 2022; 14: eade7646
中国 (2022 年 9 月)	1	VeroE6 細胞の細胞変性	0.01137	Emerg Microbes Infect 2023; 12: 2208682

3.R.2 オルソポックスウイルス属のウイルスの本薬に対する耐性について

機構は、オルソポックスウイルス属のウイルスの本薬に対する耐性について、以下のように考える。

米国 FDA の Review Report³⁸⁾ の解析結果より、文献報告を含むオルソポックスウイルス属のウイルス (VACV、CPXV 又は CMLV) を用いた *in vitro* 耐性選択試験において、認められた VP37 タンパク質の単一又は複数のアミノ酸変異のうち、本薬の抗ウイルス活性が野生型ウイルスと比較して 1/10 以下となったアミノ酸変異及び抗ウイルス活性の変化は、表 9 のとおりであった。

表 9 *In vitro* 耐性誘導試験^{a)} で認められたアミノ酸変異を有するウイルスに対する抗ウイルス活性の変化

種類	アミノ酸変異 (感受性変化 ^{b)})
単一変異	H238Q (600, >5,000)、N267D (>5,000)、N267S (500)、G277C (97, 459, >800)、D283G (>5,000)、D283Y (44)、A290V (31, 220)、D294V (>5,000)、A295E (1,600)、L302P (>5,000)、L302Q (>5,000)
複数変異	F25V+H372N (>5,714)、L178S+Y258C (>5,000)、N179H+D283G (>5,000)、H194N+303 挿入 SVK (>333)、N267D+I309T (>5,000)、N267S+I317V (3,200)、G277C+I372N (>10,600)、D280G+D294G (2,200)、A290V+L315M (>625)、K68N+Y258C+T308S (>5,000)、W2C+D225A+Y258C+D280G (500)

a) VACV を用いた *in vitro* 耐性変異選択試験 (3.1.4.2 参照) 及び公表文献における VACV、CPXV 又は CMLV を用いた *in vitro* 耐性変異誘導試験 (J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 1367-80, International Poxvirus, Asfarvirus and Iridovirus Conference 2012)

b) 野生型の VACV (Western Reserve 株、Copenhagen 株又は ACM2000 ワクチン株)、CPXV (Brighton Red 株) 又は CMLV (Iran 株又は Dubai 株) に対する EC₅₀ を 1 としたときの変異株に対する EC₅₀ の比

また、当該 Review Report の解析結果より、MPXV 感染サルを用いた試験 (SR10-037F 試験、SR10-038F 試験) 及び RPXV 感染ウサギを用いた試験 (SR13-025F 試験、SR13-008F 試験、SR13-007F 試験³⁹⁾) の本薬投与群のうち、治療失敗例又はウイルスの消失が認められなかった例でウイルスの塩基配列解析が可能であったサンプル⁴⁰⁾ において、表 10 に示す VP37 タンパク質のアミノ酸変異が認められた。当該変異のうち、H238Q、N267D、N267S、A290V、A295E 及び I372N は本薬に対する耐性と関連するアミノ酸変異として特定されている (表 9 参照)。

³⁷⁾ 参照配列: GenBank Accession number AAY97243.1 (Zaire 79-005 株、クレード I a) 及び GenBank Accession number WZB49151.1 (Kamituga 株、クレード I b)

³⁸⁾ TPOXX (tecovirimat) Drug Approval Package, CLINICAL MICROBIOLOGY/VIROLOGY REVIEW(S):

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208627Orig1s000MicroR.pdf (最終確認日: 2024 年 10 月 4 日)

³⁹⁾ RPXV (Utrecht 株、300 PFU) を NZW ウサギ (各群 6~12 例) に皮内接種した 2~6 日後から本薬 80 mg/kg を、又は 2 日後からプラセボを QD で 14 日間経口投与した試験

⁴⁰⁾ ウイルス感染による死亡又は重度の臨床症状の発現による安楽死時に採取された計 129 の血液・組織サンプルのうち、次世代シーケンサにより塩基配列解析が可能であったサンプルは、MPXV 感染サルを用いた試験 (SR10-037F 及び SR10-038F 試験) の 6 例からの 7 サンプル及び RPXV 感染ウサギを用いた試験 (SR13-007F 試験) の 4 例からの 4 サンプルであった。

表 10 MPXV 又は RPXV の感染試験において本薬投与後に新たに認められた VP37 タンパク質のアミノ酸変異^{a)}

ウイルス	アミノ酸変異 (例数)
MPXV [Zaire 株 (V79-I-005)]	H238Q (1)、N267 欠失/K/S/I (2)、N267D (1)、R268G (1)、D280Y (1)、A290V (1)、A295E (2)、L297 挿入 (1)、I372N (2)、I372 ILKIKNRK ^{b)} (1)
RPXV (Utrecht 株)	N179T (1)

a) 参照配列：GenBank Accession number DQ011155 (MPXV) 及び AY484669 (RPXV)

b) 停止コドンの変異による open reading frame の延長

さらに、本薬投与経験があり、かつ臨床成績よりテコビリマト耐性の可能性がある又は疑われた患者から分離した MPXV (68 例、124 検体) において塩基配列解析及び表現型解析を実施した結果、クレード IIb に属する株の VP37 タンパク質にアミノ酸変異が認められ、それらの株の感受性変化⁴¹⁾ は -2.9 ~ >29,000 であったと米国 CDC から報告されている (Emerg Infect Dis 2023; 29: 2426-32)。

以上より、*in vitro* 耐性選択試験及び *in vivo* 動物感染モデルの本薬投与群において本薬に対する感受性が低下した変異を有するウイルスが認められていること、並びに臨床使用時の本薬に対する耐性変異に関する情報は限られているものの、本薬投与経験のある患者からも同様に感受性が低下した株が認められていることを踏まえると、本薬を臨床で使用した場合に、耐性変異株が認められ、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、耐性変異ウイルスの発現については公表文献等も含めて引き続き注視し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

3.R.3 本薬の痘そうワクチンの免疫原性への影響について

機構は、本薬の痘そうワクチンの免疫原性への影響を評価した試験の結果 (3.2.1 参照) を踏まえると、本薬が痘そうワクチン中のワクチニアウイルスに抗ウイルス作用を示すことで、免疫原性を減弱させる可能性があり、本剤と痘そうワクチンとの併用について、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ウサギ、イヌ及びサルを用いた経口投与時の試験成績、マウスを用いた静脈内投与時の試験成績等が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する試験成績が提出された。

血漿中の本薬 (未変化体) 及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の濃度の測定には LC-MS/MS⁴²⁾、試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。なお、特に記載のない限り、本項で用いる PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

⁴¹⁾ MPXV クレード IIa 株 (U.S., 2003) に対する EC₅₀ 値 (0.0175 µmol/L) を 1 としたときの変異株に対する EC₅₀ の比

⁴²⁾ 定量下限は以下のとおり。

マウス 本薬：2.0 又は 5.0 ng/mL、M4：5.0 ng/mL、M5：10.0 ng/mL、TFMBA：5.0 ng/mL

ウサギ 本薬：2.0 又は 5.0 ng/mL

イヌ 未検討

サル 本薬：5.0 ng/mL、M4：5.0 ng/mL、M5：10.0 ng/mL、TFMBA：5.0 ng/mL

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (参考 CTD 4.2.2.2.2、4.2.3.1.2)

マウス及びサルに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の PK パラメータは表 11 のとおりであり、血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) の増加比は、用量比を下回った。

表 11 本薬単回投与時の血漿中未変化体の PK パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
マウス	静脈内 (非絶食)	1	雄 3 / 1 時点	4.01	0.50	18.2	2.96	—
			雌 3 / 1 時点	4.90	0.25	24.6	2.87	—
	強制経口 (非絶食)	30	雄 3 / 1~2 時点	30.4	2.00	243	2.83	44.5
			雌 3 / 1~2 時点	37.5	2.00	293	2.36	39.7
		100	雄 3 / 1~2 時点	38.4	2.00	343	2.02	18.9
			雌 3 / 1~2 時点	43.8	2.00	457	2.24	18.6
		300	雄 3 / 1~2 時点	48.5	2.00	497	2.91	9.1
			雌 3 / 1~2 時点	64.0	2.00	685	4.08	9.1
		1,000	雄 3 / 1~2 時点	61.1	3.00	974	11.89	4.0
			雌 3 / 1~2 時点	66.3	2.00	882	4.49	3.5
サル	強制経口 (非絶食)	100	雄 2	4.88, 5.32	1, 2	117, 185	28.0, 45.3	—
			雌 2	7.57, 9.50	1, 4	136, 178	8.29, 36.5	—
		300	雄 2	7.47, 7.48	3, 4	121, 281	9.26, 25.4	—
			雌 2	9.82, 14.6	2, 3	172, 222	7.99, 11.0	—
		600	雄 2	8.05, 8.78	2, 4	306, 330	26.75, 47.6	—
			雌 2	13.9, 14.6	2, 4	225, 420	12.7, 26.9	—

個別値 (2 例の場合) 又は平均値、—: 未算出

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、参考 CTD 4.2.3.2.4)

マウス、ウサギ、イヌ及びサルに本薬を反復経口投与したときの未変化体及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の PK パラメータは表 12 のとおりであり、雄マウス及び雌雄サルの M5 を除き、反復投与による血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC) の明確な増加は認められなかった。

表 12 本薬反復経口投与時の未変化体、M4、M5 及び TFMB A の PK パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg/日)	測定対象	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC ^{a)} (µg•h/mL)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
						マウス	強制経口 (非絶食)	1,000	本薬	雌雄各 3/時点	1日目
					14日目	48.7	45.5	12.0	8.00	845	809
			M4	雌雄各 3/時点	1日目	2.24	4.19	12.0	4.00	40.8	67.5
					14日目	2.74	2.58	2.00	4.00	44.5	37.3
			M5	雌雄各 3/時点	1日目	0.927	1.93	12.0	12.0	17.9	35.7
					14日目	1.85	2.50	12.0	8.00	30.9	32.0
			TFMB A	雌雄各 3/時点	1日目	0.424	1.43	2.00	1.00	6.64	23.4
					14日目	0.466	2.09	4.00	1.00	7.40	22.0
ウサギ	強制経口 (食後)	10	本薬	雌雄各 3	1日目	0.740	0.265	3.33	2	3.15±0.745	1.69±1.41
					14日目	0.462	0.289	3.7	1.3	3.51±0.658	1.67±1.07
		40		雌雄各 3	1日目	0.524	0.601	3.67	3	4.76±3.23	4.87±1.88
					14日目	0.492	0.741	4.7	2.3	3.91±2.81	4.04±1.17
		100		雌雄各 3	1日目	1.17	1.39	4.67	4	13.8±8.26	18.0±10.6
					14日目	0.792	0.868	5	1.3	8.62±6.44	10.9±6.41
イヌ	強制経口 (非絶食)	30	本薬	雌雄各 3	7日目	2.05	2.24	0.83	0.83	10.7	8.13
		100		雌雄各 1	1日目	5.58	3.83	0.50	0.50	25.2	14.1
					5日目	1.88	2.14	0.50	2.00	8.54	13.1
		300		雌雄各 1	1日目	16.5	4.88	0.50	1.00	67.5	25.8
サル	強制経口 (食後)	300	本薬	雌雄各 3	1日目	1.83±0.645	1.90±0.255	2.67±1.15	2.00±0.00	20.0±2.46	21.9±4.26
					14日目	2.21±0.570	2.48±0.480	1.67±0.577	2.00±0.00	23.1±4.36	27.6±4.79
			M4	雌雄各 3	1日目	0.310±0.039	0.343±0.118	3.33±1.15	8.00±0.00	4.81±0.617	4.68±0.752
					14日目	0.483±0.119	0.345±0.057	2.67±1.15	3.33±1.15	5.59±1.30	5.05±0.196
			M5	雌雄各 3	1日目	0.439±0.041	0.302±0.014	24.0±0.00	24.0±0.00	6.48±0.307	4.67±0.560
					14日目	1.30±0.287	1.00±0.274	5.67±5.69	13.3±9.24	28.4±5.46	22.1±5.40
			TFMB A	雌雄各 3	1日目	1.78±0.629	1.50±0.382	6.00±3.46	5.00±6.08	27.4±7.35	21.4±2.47
					14日目	2.36±0.756	1.85±0.193	2.00±0.00	1.67±0.577	31.6±7.98	27.0±6.13

個別値 (1例の場合)、平均値又は平均値±標準偏差

a) AUC_{0-24h} (ウサギの14日目は AUC_{0-48h})

4.1.3 RPXV 又は MPXV 感染有無等による本薬の PK への影響 (CTD 4.2.1.1.41、4.2.1.1.63)

ウサギに RPXV を接種する 7 日前 (非感染時) に本薬 40、80 又は 120 mg/kg を単回経口投与、並びに RPXV を接種した 4 日後 (感染時) から本薬 40、80 又は 120 mg/kg を QD で 14 日間経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

サルに MPXV を接種する 10 日前 (非感染時) に本薬 3、10 又は 20 mg/kg を単回経口投与、並びに MPXV を接種した 4 日後 (感染時) から本薬 3、10 又は 20 mg/kg を QD で 14 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

ウサギ及びサルともに感染の有無により、本薬投与後 (非感染時: 単回投与、感染時: 反復投与 1 日目) の本薬曝露量 (AUC 及び C_{max}) に明らかな差異は認められなかった。また、ウサギの RPXV 感染時では反復経口投与により、本薬曝露量 (AUC 及び C_{max}) は減少する傾向が示された。

また、RPXV 感染ウサギに本薬 40 mg/kg/日及び MPXV 感染サルに本薬 10 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{min} は、それぞれ 0.031 µg/mL 及び 0.169 µg/mL であった⁴³⁾。

⁴³⁾ RPXV 感染ウサギ及び MPXV 感染サルを用いた *in vivo* 試験 (3.1.3.1.1 及び 3.1.3.2.1 参照) において、本薬の有効性が確認された最低用量 (それぞれ 20 mg/kg/日及び 3 mg/kg/日) よりも 1 段階高い投与量 (それぞれ 40 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日)。

表 13 ウサギ及びサルにおける RPXV 又は MPXV 感染有無別の血漿中未変化体の PK パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	例数	感染有無	用法 (測定日)	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC ^{a)} (µg·h/mL)		
					雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ウサギ	40	雌雄各4	非感染	単回 (1日目)	0.734±0.372	0.663±0.390	8.86±2.03	6.95±2.05	9.54±4.58	7.56±4.92	
			感染	反復 (1日目)	0.640±0.369	0.566±0.367	8.90±2.11	6.89±1.99	8.98±4.09	6.83±4.60	
				反復 (14日目)	0.378±0.192	0.496±0.280 ^{b)}	4.79±2.13	4.17±0.092 ^{b)}	3.27±2.41	4.95±2.85 ^{b)}	
		80	雌雄各4	非感染	単回 (1日目)	1.25±0.256	0.867±0.570	7.85±0.021	5.91±2.32	15.0±3.37	10.5±7.61
				感染	反復 (1日目)	1.20±0.302	0.595±0.273	8.85±2.02	6.85±3.86	17.8±3.16	9.03±5.63
					反復 (14日目)	0.762±0.178 ^{b)}	0.423±0.291	4.11±0.142 ^{b)}	4.14±0.092	7.78±1.74 ^{b)}	3.82±2.43
	120	雌雄各4	非感染	単回 (1日目)	1.24±0.234	1.19±0.508	7.83±0.017	7.94±0.029	17.4±5.16	16.5±8.06	
			感染	反復 (1日目)	1.43±0.312	0.966±0.487	9.85±2.41	4.89±2.01	22.7±4.06	13.8±7.54	
				反復 (14日目)	0.873±0.201	0.743±0.369	5.74±4.06	3.93±0.545	12.6±6.39	7.83±3.71	
	サル	3	雌雄各3	非感染	単回 (1日目)	0.406±0.248	0.332±0.034	1.67±1.15	5.33±5.86	3.05±1.31	3.09±1.10
				感染	反復 (1日目)	0.365±0.113	0.562±0.349	2.33±1.15	1.67±1.15	3.56±0.804	3.42±1.57
					反復 (14日目)	0.335±0.099	0.563±0.193	1.67±1.15	2.33±1.15	2.32±0.641	4.12±1.98
10			雌雄各3	非感染	単回 (1日目)	1.25±0.352	0.924±0.526	2.33±2.08	4.67±2.89	13.7±2.38	9.02±7.53
				感染	反復 (1日目)	1.05±0.284	0.570±0.179	3.00±0.00	3.00±0.00	10.3±3.15	6.21±1.75
					反復 (14日目)	1.44±0.242	1.45±0.539	3.00±0.00	2.33±1.15	16.1±2.88	12.6±5.64
20		雌雄各3	非感染	単回 (1日目)	2.42±1.50	1.63±0.684	3.67±0.58	3.00±0.00	33.5±17.7	18.4±7.18	
			感染	反復 (1日目)	1.41±0.707	1.10±0.397	3.33±0.58	4.00±0.00	19.6±11.1	14.9±5.81	
				反復 (14日目)	2.74±1.10	2.16±1.03	3.00±0.00	3.00±0.00	33.0±14.0	20.4±8.98	

a) ウサギでは AUC_{last}、サルでは AUC_{0-24h}、b) 3 例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.4、4.2.2.3.5、4.2.3.2.6、参考 CTD 4.2.3.2.4)

白色マウス (雌雄各 2 例/時点) に本薬 ¹⁴C 標識体 (100 mg/kg) を単回経口投与し、投与 96 時間後までの放射能の組織分布⁴⁴⁾ が検討された。放射能濃度が高値 (1.0 µg eq/g 以上) を示したのは、胆嚢、肝臓、鼻甲骨、消化管内容物及び尿であった。検討したいずれの組織にも放射能の分布が認められたものの、各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与 96 時間後では、検討した組織の約半数で定量下限未満となった。

有色マウス (雄 3 例/時点) に本薬 ¹⁴C 標識体 (100 mg/kg) を単回経口投与し、投与 168 時間後までの放射能の組織分布⁴⁵⁾ が検討された。骨髄での放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示し、その他のすべての組織では投与 4 時間後に最高濃度を示した。各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与 168 時間後には骨髄及び肝臓を除くすべての組織で定量下限未満に低下した。また、メラニンを含む眼及び有色皮膚における放射能濃度の推移は、他の組織と明らかな違いは認められず、それぞれ投与 24 時間後及び 72 時間後までに定量下限未満に低下した。

イヌに本薬を 30 mg/kg/日 (雌雄各 3 例) を 8 日間又は 100 mg/kg/日 (雌雄各 1 例) を 7 日間反復経口投与したとき、最終投与から約 2 時間後の脳及び脳脊髄液中の本薬濃度は、30 mg/kg/日群の雄で 0.350 ~ 0.532 及び 0.053 ~ 0.064 µg/g、雌で 0.371 ~ 0.600 及び 0.023 ~ 0.076 µg/g、100 mg/kg/日群の雄で 0.663 及び 0.168 µg/g、雌で 0.616 及び 0.145 µg/g であり、本薬は血液脳関門を通過することが示された。

サル (雌雄各 6 例) に本薬 300 mg/kg/日を 12 日間反復経口投与したとき、最終投与 8 時間後における血漿中本薬濃度に対する脳及び脳脊髄液中の本薬濃度比は、雄でそれぞれ 0.59 及び 0.10、雌でそれぞれ 0.60 及び 0.09 であり、本薬は血液脳関門を通過することが示された。

⁴⁴⁾ 検討された生体内組織は以下のとおり。

血液、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆嚢、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱、尿、小脳、大脳、脳髄質、脊髄、副腎、脳下垂体、甲状腺、ハーダー腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、非有色皮膚、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、卵巣、子宮、膣、骨、心臓、骨格筋、肺、鼻甲骨、盲腸、盲腸内容物、大腸、大腸内容物、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、ぶどう膜、水晶体

⁴⁵⁾ 検討された生体内組織は以下のとおり。

骨、骨髄、脳、眼、腎臓、肝臓、肺、有色皮膚、精巣、甲状腺

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1~3)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿に本薬 ^{14}C 標識体 (0.03~50 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、それぞれ 87.1~88.3%、95.1~96.3%、88.9~92.2%、87.1~87.9% 及び 77.3~82.2% であった。

ウサギの血漿に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、88.7% であった。

マウス、サル及びヒトの血漿に M4、M5 又は TFMBA を各 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、M4 はそれぞれ 4.6%、15.8% 及び 20.7%、M5 はそれぞれ 16.6%、17.6% 及び 33.0%、TFMBA はそれぞれ 50.0%、97.1% 及び 98.6% であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.6)

妊娠 15 日目のマウス (各群 12 例、3 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 (100、300 又は 1,000 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 1、4、8、24 時間後時点における母動物への投与放射能に対する胎児中で検出された放射能の割合は 100 mg/kg 群で 0.07~0.90%、300 mg/kg 群で 0.06~0.34%、1000 mg/kg 群で 0.08~0.47% であり、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 6.2.1.3 等での検討結果より、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

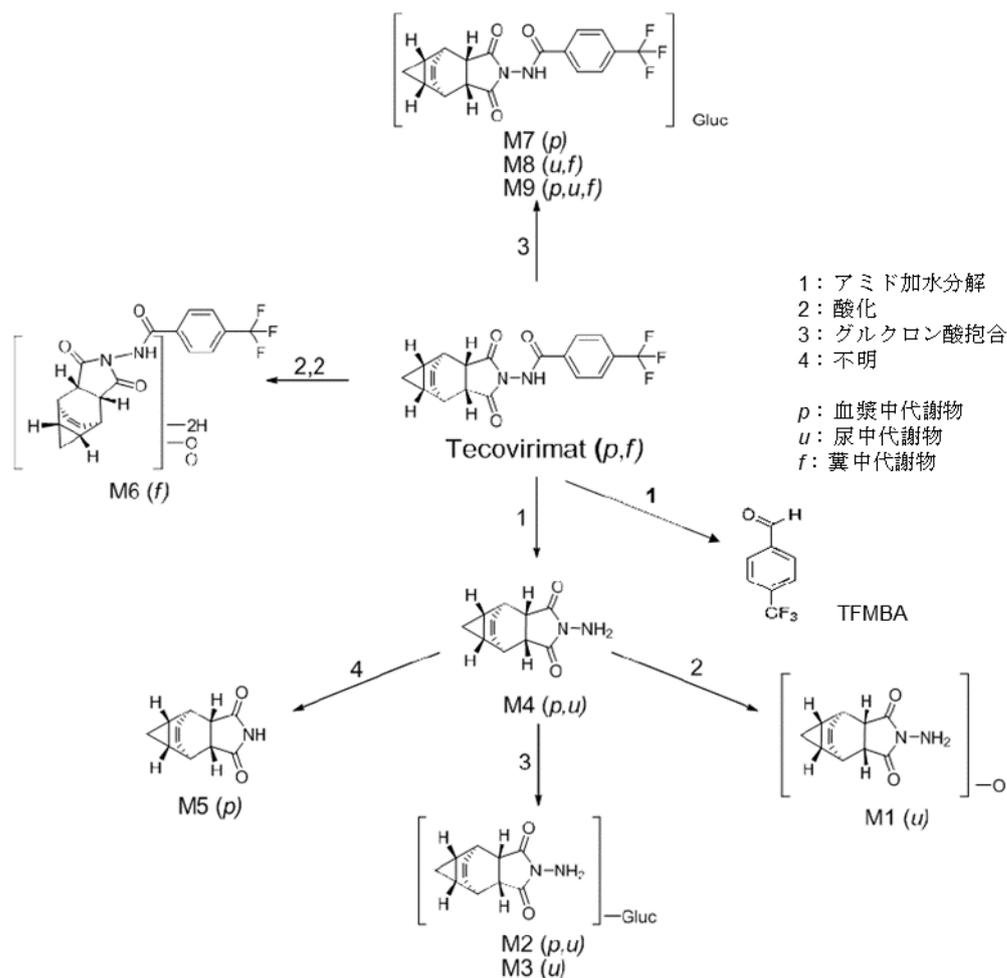


図1 本薬のヒトにおける推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.4、5.3.2.2.2、5.3.2.2.11、5.3.2.3.4)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (1 及び $10\ \mu\text{mol/L}$) の代謝安定性を評価した。サル及びヒトの肝ミクロソームでは、本薬は代謝されなかったが、マウス、ラット及びイヌの肝ミクロソームでは本薬は代謝され、それぞれ最大 6%、19% 及び 4% の代謝物が認められた。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) の発現系を用いた検討の結果、いずれの CYP 分子種でも本薬は代謝されなかった。

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 又は 2B15) の発現系を用いた検討の結果、UGT1A1、1A3 及び 1A4 により本薬は代謝され、インキュベート 120 分後の本薬の残存率はそれぞれ 65%、79 及び 59% であった。

ヒトマスバランス試験 (6.2.1.4 参照) 及び海外第Ⅲ相試験 (6.2.1.3 参照) の結果、ヒトの血漿中には代謝物として主に本薬の加水分解体 (M4、TFMBA) が認められた。本剤の加水分解に関与する酵素を特定するため、塩化カルシウムの存在又は非存在下におけるヒト血漿を用いた検討の結果、本薬はパラオキシナーゼによるアミド加水分解を受けなかった。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (BW284c51) の存在又は非存在下におけるヒト血液を用いた検討の結果、本薬はアセチルコリンエステラーゼによる加水分解を受けなかったことから、本剤の加水分解に関与する具体的な酵素は特定されて

いない。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.3.4)

マウス (雌雄各 4 例) に本薬 ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回経口投与したときの投与放射能に対する投与 96 時間後までの放射標識体の尿及び糞中排泄率は、尿は雄で 24.2%、雌で 18.2%、糞中は雄で 71.6%、雌で 75.1%であった。なお、投与 96 時間後時点における組織中の放射標識体の残存率は雌雄ともに 0.2% 未満であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.6)

授乳 10 又は 11 日目のマウス (各群 5 例) に本薬 ^{14}C 標識体 (100、300 又は 1,000 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 6 及び 24 時間後における放射標識体の乳汁／血漿比は 100 mg/kg 群で 0.43 及び 0.67、300 mg/kg 群で 0.40 及び 0.83、1,000 mg/kg 群で 0.83 及び 0.72 であり、本薬は乳汁を介して出生児へ移行することが示された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2.3~7)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質⁴⁶⁾の代謝活性に対する本薬⁴⁷⁾の直接的及び時間依存的阻害作用が検討され、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を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質⁴⁸⁾の代謝活性に対する本薬の主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA)⁴⁹⁾の直接的及び時間依存的阻害作用が検討された結果、いずれの代謝物も各 CYP 分子種の基質に対して明確な直接的阻害作用を示さなかった。一方で、M4 は CYP2C19 及び 3A、M5 及び TFMBA は CYP3A の基質の代謝に対して、時間依存的阻害作用を示し、NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションしたときの M4 の CYP2C19 及び 3A の基質の代謝に対する IC_{50} はそれぞれ 71.5 及び 77 $\mu\text{mol/L}$ であり、M5 及び TFMBA では検討された最高濃度 (100 $\mu\text{mol/L}$) で CYP3A の基質の代謝をそれぞれ 33.3%及び 31.7%阻害した。

⁴⁶⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。CYP2A6 に対する直接的阻害作用は検討されなかった。

・直接的阻害作用：

CYP1A2：フェナセチン (50 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6：ブプロピオン (80 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8：パクリタキセル (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9：ジクロフェナク (6 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19：S-Mephenytoin (50 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6：Bufuralol (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2E1：p-Nitrophenol (100 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A：ミダゾラム (3 $\mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン (120 $\mu\text{mol/L}$)

・時間依存的阻害作用：

CYP1A2：フェナセチン (63 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2A6：Coumarin (1 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6：ブプロピオン (75 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8：Amodiaquine (2 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9：ジクロフェナク (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19：S-Mephenytoin (40 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6：Bufuralol (7 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2E1：Chlorzoxazone (27 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A：ミダゾラム (2.5 $\mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン (55 $\mu\text{mol/L}$)

⁴⁷⁾ 検討に用いられた濃度は、直接的阻害作用の検討で 0~300 $\mu\text{mol/L}$ 、時間依存的阻害作用の検討で 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 。

⁴⁸⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2：フェナセチン (63 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6：ブプロピオン (75 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8：Amodiaquine (2 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9：ジクロフェナク (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19：S-Mephenytoin (40 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6：Bufuralol (7 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A：ミダゾラム (2.5 $\mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン (55 $\mu\text{mol/L}$)

⁴⁹⁾ 検討に用いられた濃度は、いずれの主要代謝物でも、直接的阻害作用の検討で 10 $\mu\text{mol/L}$ 、時間依存的阻害作用の検討で 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 。

ヒト UGT (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 又は 2B15) の発現系を用いて、各 UGT 分子種の基質⁵⁰⁾ の代謝活性に対する本薬の主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA : 各 50 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、いずれの代謝物も各 UGT 分子種の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2.1、5.3.2.2.8、5.3.2.2.9)

ヒト肝細胞 (3 株⁵¹⁾) を用いて、本薬 (0.1~100 µmol/L) による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A) の誘導作用が、各 CYP 分子種の基質⁵²⁾ の代謝に対する酵素活性を指標として検討され、本薬は検討された最高濃度 (100 µmol/L) で CYP2B6、2C9、2C19 及び 3A の酵素活性を誘導し、溶媒対照と比較してそれぞれ 1.8~5.1 倍、3.9~9.5 倍、2.7~4.9 倍⁵³⁾ 及び 2.6~12 倍であった。

ヒト肝細胞 (3 株) を用いて、本薬 (0.4~100 µmol/L) による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) の誘導作用が、各 CYP 分子種の mRNA 発現量を指標として検討され、本薬は 4、10 及び 40 µmol/L⁵⁴⁾ の検討濃度で CYP3A4 の mRNA を誘導し、本薬 40 µmol/L では、溶媒対照と比較して 1.50~9.89 倍であった。

ヒト肝細胞 (3 株) を用いて、M4 (10.4~412 µmol/L)、M5 (7.93~266 µmol/L) 及び TFMBA (0.92~131.5 µmol/L) による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) の誘導作用が、各 CYP 分子種の mRNA 発現量を指標として検討され、M4 はすべての検討濃度で CYP2B6 及び 3A4 の mRNA を誘導し、検討された最高濃度 (412 µmol/L) では、溶媒対照と比較してそれぞれ 46~128 倍及び 4.8~15 倍であった。また、M5 はすべての検討濃度で CYP2B6、79.3 µmol/L 以上の検討濃度で CYP3A4 の mRNA を誘導し、検討された最高濃度 (266 µmol/L) では、溶媒対照と比較してそれぞれ 33~102 倍及び 1.9~3.3 倍であった。

以上の *in vitro* 試験の検討の結果、本薬の CYP2B6、2C9、2C19 及び 3A4、並びに M4 及び M5 の CYP2B6 及び 3A4 に対する誘導作用が示された。

4.5.3 トランスポーター (CTD 5.3.2.3.1~3、5.3.2.3.5、5.3.2.3.7、5.3.2.3.8)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (0.477~19.1 µmol/L) の頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数の比 (efflux 比) が検討された結果、efflux 比は 1.09~1.22 であり、2 未満であったことから、本薬は P-gp の基質ではないことが示された。

Caco-2 細胞及び BCRP をノックダウンした CPT-B1 細胞を用いて、本薬存在下 (0.5~19.1 µmol/L) における CPT-B1 細胞を用いたときの efflux 比に対する Caco-2 細胞を用いたときの efflux 比の比が検討された結果、0.84~0.92 であり 2 未満であったことから、本薬は BCRP の基質ではないことが示された。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 の発現系を用いて、本薬 (0.5~19.1 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 の発現系と非発現系で本薬の取込み速度に明確な差異は認められなかったことから、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

⁵⁰⁾ 検討に用いられた各 UGT 分子種の基質 (濃度) は以下のとおり。

UGT1A1、1A3、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 : 7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin (50 µmol/L)、UGT1A4 : Trifluoperazine (50 µmol/L)

⁵¹⁾ CYP2C19 の誘導作用の検討のみ、ヒト肝細胞 4 株を用いて検討された。

⁵²⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン (100 µmol/L)、CYP2B6 : S-Mephenytoin (100 µmol/L)、CYP2C9 : ジクロロフェナク (100 µmol/L)、CYP2C19 : S-Mephenytoin (100 µmol/L)、CYP3A : テストステロン (200 µmol/L)

⁵³⁾ CYP2C19 の誘導作用の検討に用いられたヒト肝細胞 4 株のうち、陽性対照であるリファンピシン (20 µmol/L) 添加時に CYP2C19 の誘導作用が認められなかった 2 株の結果は除外した。

⁵⁴⁾ 本薬 100 µmol/L では化合物の沈殿が認められ、mRNA を定量することができなかった。

In vitro における本薬⁵⁵⁾ 及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMB) ⁵⁶⁾ による各薬物トランスポーター (P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2) の基質⁵⁷⁾ の輸送に対する阻害作用が検討され、検討された濃度で本薬は BCRP を阻害することが示された (IC₅₀ : 6.03 µmol/L)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 薬物相互作用について

申請者は、薬物相互作用について、以下のように説明している。

In vitro 代謝試験及び薬物動態学的相互作用試験 (4.3.2 及び 4.5 参照) の結果、並びに本薬及び主要代謝物の臨床曝露量⁵⁸⁾ を踏まえると、本剤の臨床使用時に CYP2B6 及び 3A4 の誘導作用、BCRP に対する阻害作用等を介した薬物相互作用が生じる可能性がある。

CYP2B6 及び 3A4 の誘導作用を介した薬物相互作用については、bupropion (CYP2B6 基質) 又はミダゾラム (CYP3A 基質) を用いた臨床薬物相互作用試験成績を踏まえ、注意喚起の可否を検討する (6.2.4.1 参照)。

本薬の BCRP 阻害を介した薬物相互作用を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、本剤の海外市販後の安全性情報等において、本薬と BCRP 基質薬との併用時における臨床上的問題となるような薬物相互作用は報告されていないことから、本剤と BCRP 基質薬との併用に関する注意喚起は設定しない。ただし、本剤の添付文書において、本薬は BCRP 阻害作用を有する旨を記載し、医療現場に情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。

本薬の BCRP 阻害を介した薬物相互作用について、本来であれば臨床薬物相互作用試験を実施し、本薬と BCRP 基質薬との併用に係る注意喚起の可否について検討すべきであったと考える。しかしながら、これまでに本薬と BCRP 基質薬との併用に係る注意喚起が必要となる明確な情報は得られていないことを踏まえ、欧米と同様に本剤と BCRP 基質薬との併用に関する注意喚起は設定せず、本薬は BCRP 阻害作用を有する旨を添付文書で注意喚起することは理解できる。ただし、本剤の薬物相互作用に関する情報について、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

⁵⁵⁾ 各トランスポーターの阻害作用の検討に用いられた本薬の検討濃度は以下のとおり。なお、本薬の検討濃度は各試験系での最大溶解度 (19.1~20.0 µmol/L) を踏まえ設定された。

P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 : 19.0 µmol/L、BCRP : 0.0786~19.1 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 20 µmol/L

⁵⁶⁾ 各トランスポーターの阻害作用の検討に用いられた主要代謝物 (M4、M5 及び TFMB) の検討濃度は以下のとおり。

・ [M4] P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 : 104 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 82.4 µmol/L

・ [M5] P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 : 79.3 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 53.1 µmol/L

・ [TFMB] P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 : 131 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 1.84~11.5 µmol/L

⁵⁷⁾ 検討に用いられた各トランスポーターの基質 (濃度) は以下のとおり。

P-gp : ジゴキシシン (10 µmol/L)、BCRP : Cladribine (10 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 : アトルバスタチン (0.15 µmol/L)、OAT1 :

パラアミノ馬尿酸 (10 µmol/L)、OAT3 : フロセミド (5 µmol/L)、OCT2 : 1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide (5 µmol/L)

⁵⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験 (SIGA-246-008 試験) において、本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与したときの定常状態 (14 日目) における本薬、M4、M5 及び TFMB の C_{max} (非結合型 C_{max}) はそれぞれ、5.88 (1.33)、6.32 (5.01)、3.52 (2.36) 及び 41.9 (0.587) µmol/L である。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験及び不純物に関する試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒は0.5% Tween 80 添加1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても死亡例は認められず、概略の致死量はマウスで2,000 mg/kg 超、カニクイザルで2,000 mg/kg 超と判断された（表14）。イヌでは、反復投与毒性試験において致死性／急性症状が評価され、いずれの試験においても初回投与時に死亡例は認められず概略の致死量は100 mg/kg 超と判断された（5.2 参照）。主な急性症状として、カニクイザルで運動失調、活動性低下及び嘔吐、イヌで痙攣、運動失調、嘔吐、常同行動、不随意頭部運動及び喘ぎ呼吸が認められた。

表 14 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD (試験番号)
雌雄 マウス (BALB/c)	強制 経口	0, 2,000	2,000 : 体重・摂餌量低値 (雌)	>2,000	4.2.3.1.1 (264-TX-002)
雌雄 カニクイザル	強制 経口	0, 1,000, 2,000	≥1,000 : 運動失調 (雌雄)、活動性低下 (雄) 2,000 : 嘔吐 (雌) 1,000 : 嘔吐、水様便 (雄) 1,000 : 活動性低下、薄毛 (雌)	>2,000	4.2.3.1.3 (246-TX-005)

5.2 反復投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた28日間及び3カ月間の反復投与毒性試験、並びにイヌを用いた7日間の反復投与毒性試験が実施された（表15）。主な毒性所見として、イヌで、嘔吐、流涎、振戦及び痙攣等の中枢神経系への影響が認められた。マウスで、本薬に関連する異常値／所見として網状赤血球数の増加、MCV・MCH・血中コレステロール・クレアチニン、脾臓・肝臓重量高値、髄外造血亢進が認められたが、関連する変化が認められないこと及び変動の程度から、毒性と判断されなかった。また、本薬投与群において肺腺腫及びリンパ球肉腫が認められたが、発生時期等含め当該系統における自然発生の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断された。カニクイザルの本薬投与群で、舌・食道・胃・膀胱・気管に炎症性変化、盲腸・結腸内腔にアメーバが認められたが、所見の程度及び背景病変として認められることから、本薬投与との関連性は低いと判断された。マウス、イヌ及びカニクイザルで、溶媒群と比較して有意な変動が認められたその他の臨床検査値の異常は、関連する病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。マウス及びカニクイザルを用いた3カ月間の反復投与毒性試験における無毒性量はマウスで1,000 mg/kg/日、サルで300 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}、マウス：700,618 ng・h/mL、サル：77,689 ng・h/mL）は、臨床曝露量⁵⁹⁾と比較して、マウスで約22.9倍、カニクイザルで約2.5倍であった。

⁵⁹⁾ 海外第Ⅲ相試験（SIGA-246-008 試験）において、健康成人に本薬 600 mg を1日2回反復経口投与したときの投与14日目の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}：30,632 ng・h/mL）（6.2.1.3 参照）

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD (試験番号)
雌雄 マウス (BALB/c)	強制経口	28日間 (1回/日) +回復14日間	0、500、 1,000、 2,000	≥500：肝重量高値(雌) ≥1,000：血中アルブミン低値、肝臓重量高値(雄) 2,000：脾臓重量高値(雌雄)、網状赤血球数・比率高値、慢性腎症(雌) 回復期間 なし	2,000	4.2.3.2.2 (246-TX-006)
雌雄 マウス (BALB/c)	強制経口	3カ月間 (1回/日) +回復28日間	0、 300、 600、 1,000	≥300：MCH高値、血中ALT・BUN/クレアチニン比低値、血中クレアチニン高値(雄)、網状赤血球数高値、血中A/G比低値(雌) ≥600：血中コレステロール高値、血中ALP低値、MCV高値、肝臓・脾臓重量高値(雌) 1,000：肺腺腫(雌雄) 1,000：肝臓相対重量高値、前立腺慢性炎症(雄)、網状赤血球比率高値、脾臓髓外造血発生頻度上昇、慢性腎症(雌) 回復期間 1,000：リンパ球肉腫(雄)	1,000	4.2.3.2.8 (IITRI 2083-003-001 SN3)
雌雄 カニクイザル	強制経口	28日間 (1回/日) +回復14日間	0、 30、 100、 300	300：血中クロール高値、腎臓尿細管鈣物沈着(雄)、好酸球数低値、末梢血単球/マクロファージ細胞数低値、脾臓相対重量低値、肺色素沈着(雌) 回復期間 なし	300	4.2.3.2.5 (246-TX-007)
雌雄 カニクイザル	強制経口	3カ月間 (1回/日) +回復28 (雌)又は 29(雄)日間	0、 30、 100、 300	≥30：血中クレアチニンキナーゼ低値(雌雄)、胃慢性炎症、盲腸内腔アメーバ(雄)、膀胱慢性炎症、結腸内腔アメーバ(雌) ≥100：食道炎症(雄) 300：気管急性・慢性炎症(雄)、末梢血単球/マクロファージ細胞数低値、舌慢性炎症(雌) 回復期間 なし	300	4.2.3.2.9 (IITRI 2083-003-001 SN6)
雄 イヌ (ビーグル)	強制経口	7日間 (1回/日)	30、 100	【死亡例】 100：3/3例 嘔吐、流涎、活動性低下、歯肉淡色化、速・喘ぎ呼吸、赤色鼻汁、震戦、痙攣 【生存例】 30：流涎、嘔吐	—	4.2.3.2.3 (246-TX-014)
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 ^{a)}	単回又は7 若しくは8 日間(1回/ 日)	30(8 日間)、 100(7 日間)、 300(単 回)	【単回投与】 死亡例 300：1/1例(雄) 不随意頭部運動、嘔吐、自発運動亢進、運動失調、過剰瞬目、過剰舐行動、流涎、震戦、筋攣縮、異常発声、浅速呼吸、常同行動、皮膚変色、間代性・強直性痙攣、QTc延長 生存例 300：不随意頭部運動、嘔吐、流涎、震戦、筋攣縮(雌) 【反復投与】 100：流涎、過剰舐行動(雌雄)、筋攣縮(雄)、過剰舐行動、自発運動亢進、震戦、異常発声(雌)	—	4.2.3.2.4 (246-TX-015)

—：算出できず

a) 溶媒：1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、マウスリンフォーマL5178Y/TK[±]細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施された(表16)。いずれの試験においても結果が陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

表 16 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	本薬の濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD (試験番号)
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、50、150、500、1,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1 (246-TX- 008)
	遺伝子 突然変異 試験	マウスリンフォーマ L5178Y/TK ^{+/-} 細胞	S9- (4時間)	0 ^{a)} 、10、15、25、50、75 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2 (246-TX- 009)
			S9+ (4時間)	0 ^{a)} 、5、15、25、50、75 µg/mL		
S9- (24時間)			0 ^{a)} 、5、10、25、50、100 µg/mL			
in vivo	マウス 小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄細胞	/	0、500、1,000、2,000 mg/kg (強制経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1 (246-TX- 010)

a) 溶媒：ジメチルスルホキシド

5.4 がん原性試験

本剤の投与期間は通常 14 日間であること及び本薬は遺伝毒性を有しないこと (5.3 参照) から、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

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 (FEED 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 (EFD 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 (PPND 試験) が実施された (表 17)。

主な毒性所見として、ウサギを用いた EFD 試験で、臨床曝露量未満で一般状態悪化に伴う母動物の死亡、早産、着床後胚損失数及び早期胚吸収数増加、並びに生存胎児数減少が認められた。マウスを用いた FEED 試験において、雄の精巣上体の精子運動能率低下及び異常形態率上昇が認められたが、受胎能に影響しなかったことから毒性と判断されなかった。雌で生存胎児を有する親動物数の低値が認められたが、不妊動物が認められたことによる偶発的な変化と考えられ、毒性学的意義は低いと判断された。マウス及びウサギを用いた EFD 試験で、骨格・内臓奇形、骨格奇形・変異が認められたが、発生頻度に用量関係性がないこと、背景値でも同程度に認められることから、本薬投与の関連性は低いと判断された。マウスを用いた PPND 試験の F₁ 出生児において、被毛粗造、脱水及び痩せが認められたが、用量関連性及び発生頻度から本薬投与の関連性は低いと判断された。

マウスの初期胚発生に対する無毒性量は 300 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の推定血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}、526,551 ng・h/mL⁶⁰⁾) は、臨床曝露量⁵⁹⁾と比較して約 17 倍であった。胚・胎児に対する無毒性量は、マウスで 1,000 mg/kg/日、ウサギで 30 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の血中曝露量 (AUC_{0-24h}、マウス：661,256 ng・h/mL、ウサギ：5,757 ng・h/mL) は、臨床曝露量と比較して、マウスで約 22 倍、ウサギで約 0.19 倍であった。マウスの F₁ 出生児発育に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の推定血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}、661,256 ng・h/mL⁶¹⁾) は、臨床曝露量と比較して約 22 倍であった。

⁶⁰⁾ マウス 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (IITRI 2083-003-001 SN3 試験) の雌動物の投与 13 週目のトキシコキネティクスから推定

⁶¹⁾ マウスを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (ITRI 2083-003-001 SN4) のトキシコキネティクスから推定

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/ 日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/ 日)	添付資料 CTD (試験番号)
受胎能及び着床までの初期胚発生試験 ^{a)}	雌雄マウス (CD-1)	強制経口	雄：交配 4 週前～剖検前日 雌：交配 2 週前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、100、300、1,000	親動物 1,000：精子運動能率低下、異常形態率上昇 (雄) 受胎能 なし 初期胚発生 1,000：生存胎児有親動物数低値	親動物 (一般毒性・生殖能)：1,000 初期胚発生：1,000	4.2.3.5.1.1 (IITRI 2083-003-001 SN7)
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	強制経口	妊娠 6～15 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 18 日目	0、100、300、1,000	母動物 なし 胚・胎児発生 ≥100：25 仙骨前椎骨 ^{c)} 、 ≥300：奇形有胎児数及び外表・内臓奇形有胎児数高値、眼瞼開裂 ^{b)} 、外脳 ^{b)} 、口蓋裂 ^{b)} 、腎臓 (形態) 変異 ^{c)} 、第 7 胸骨 ^{c)} 、内臓変異有胎児数高値 1,000：骨格奇形有胎児数高値、鉤型尻尾 ^{b)} 、胸骨癒合 ^{b)} 、骨格変異有胎児数高値、変位眼炎 ^{c)} 、舌骨体/弓未骨化、過剰胸骨 ^{c)} 、13 肋骨痕 ^{c)} 100 及び 1,000：頸部肋骨 ^{c)}	母動物 (一般毒性)：1,000 母動物 (生殖能)：1,000 胚・胎児発生：1,000	4.2.3.5.2.3 (IITRI 2083-003-001 SN4)
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6～19 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日目	0、10、30、100	母動物 ≥30：臆赤変色、削瘦、糞便量減少発生頻度上昇、無便、早産、膿瘍形成 100：死亡例、流涙、口腔周囲退色、赤色鼻汁、鼻腔周囲被毛赤色化、早呼吸、体重・体重増加量・摂餌量低値、胚損失有母動物数高値、生存胎児有母動物数低値、MCV 高値、白血球・リンパ球・単球・好塩基球数高値、子宮重量低値 胚・胎児発生 ≥10：鎖骨湾曲 ^{c)} 、下大静脈後尿管 ^{c)} 100：着床後胚損失数・率高値、早期胚吸収率高値、総胚吸収数・率高値、生存胎児数低値、腎臓・尿管欠損 ^{b)} 、脊椎配列不整列 ^{b)} 、肋骨分岐 ^{b)} 、仙骨前脊椎 ^{c)} 、13 肋骨痕跡有胎児数減少 ^{c)} 、完全 14 肋骨 ^{c)} 10 及び 100：臍帯ヘルニア ^{b)} 、過剰胸骨 ^{c)} 30：下骨体弓未骨化	母動物 一般毒性：10 生殖能：10 胚発生：30 胎児発生：100	4.2.3.5.2.4 (IITRI 2083-003-001 SN5)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	強制経口	妊娠 6 日～哺育 20 日目 (1 回/日)	0、100、300、1,000	母動物 なし F ₁ 出生児 ≥100：被毛粗造 (離乳後) ≥300：痩せ、脱水 (離乳前)	母動物 (一般毒性・生殖能)：1,000 F ₁ 出生児発生：1,000	4.2.3.5.3.1 (IITRI 2083-003-001 SN8)

a) 本薬投与に関連しない妊娠率の低下が認められ、同一試験の中で再試験を実施、b) 奇形所見、c) 変異所見

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は波長 290～700 nm の範囲において光吸収を示したことから、ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施され (表 18)、光毒性は認められなかった。

表 18 光毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD (試験番号)
雌ヘアレスマウス (SKH1- <i>hr</i>)	本薬 0、500、1,000、2,000 mg/kg を強制単回経口投与し、投与 1 時間後に、紫外線を約 30 分間照射	なし	4.2.3.6.1 (246-TX-017)

5.6.2 代謝物の毒性評価

ヒトに本薬を反復投与したとき、投与薬物に関連するすべての物質の曝露量の10%を超える代謝物としてM4、M5及びTFMBAが同定された(6.2.1.3及び6.2.1.4参照)。

M4及びM5について、マウスに本薬1,000 mg/kgを反復経口投与したときの当該代謝物の血漿中曝露量(AUC、4.1.2参照)は、臨床曝露量⁶²⁾の50%を超えることから、マウスに本薬1,000 mg/kgを投与した反復投与毒性試験(5.2参照)、*in vivo*小核試験(5.3参照)及び胚・胎児発生試験(5.5参照)の成績から、ICH M3 (R2)ガイドラインに基づく当該代謝物の毒性の特徴づけが行われた。TFMBAについて、ICH M3 (R2)ガイドラインに示されている毒性の特徴づけは行われていない。

5.6.3 不純物の安全性評価(参考CTD 4.2.3.7.6.2~6)

原薬又は製剤中に存在する、又はその製造工程中や保管中に発生する可能性がある不純物である不純物1(9603768試験)、SG2(9603766試験)、不純物2(9603769試験)、不純物3(9603767試験)及び不純物4(9603770試験)についてAmes試験が実施され、SG2は変異原性を有すると判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経系への影響について

機構は、本薬をイヌに単回又は反復投与したとき、臨床曝露量の0.36倍以上で痙攣、振戦、嘔吐等の中枢神経系への影響を示唆する所見が認められたことから(5.2項、246-TX-014及び-015試験)、本薬は潜在的な中枢神経毒性を有する可能性があるが、以下の理由から申請用法・用量でヒトに投与した場合の安全性上の懸念は低いと考える。

- 臨床曝露量を超える本薬の曝露が認められたマウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験(5.2参照)で当該所見は認められていないことから、当該所見はイヌにおいて感受性が高い可能性があること。
- 臨床試験において、非臨床試験で認められた中枢神経系への影響を示唆するような、本薬投与に関連した強い痙攣、振戦、嘔吐等の有害事象は認められないこと(7.R.2参照)。

なお、現時点では、中枢神経系に対する毒性所見のヒトへの外挿性に関する情報が乏しいことから、当該所見について、添付文書において情報提供する必要があると考える。

5.R.2 胚・胎児発育への影響について

機構は、以下のように考える。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量未満で胚発育・生存低下に関する毒性所見が認められており、本薬は着床後の胚発生に対して毒性を有することから、当該リスクについて添付文書にて情報提供を行う必要がある。ウサギを用いたEFD試験において、臨床曝露量未満で母動物に死亡例が認められたが、妊娠マウス及びカニクイザルへの反復投与ではウサギの全身毒性が認められた血中曝露量を超える曝露量で、死亡等の重篤な全身毒性は認められていないことから、本薬の全身毒性は妊娠ウサギに対して感受性が高い可能性が考えられる。また、本薬を投与したマウス及びウサギの

⁶²⁾ 海外第Ⅲ相試験(SIGA-246-008試験)において、健康成人に本薬600 mgを1日2回反復経口投与したときの投与14日目の血漿中曝露量(AUC_{0-24h})は、M4: 23.5±7.61 µg·h/mL、M5: 13.1±4.20 µg·h/mL(6.2.1.3参照)。

胎児発育に対して重篤な毒性は認められておらず、本薬は催奇形性を含め胎児発育に悪影響を及ぼす可能性は低い。以上を踏まえ、妊婦を対象とした臨床試験等は実施されていないものの、本剤の投与対象には重篤な病態を呈する患者も想定されることを踏まえると、妊娠している可能性のある女性又は妊婦へ投与について、本剤を使用する有益性が当該リスクを上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与することが適切と考える。

5.R.3 代謝物の特徴づけについて

申請者は、本薬の代謝物 TFMBA について、ICH M3 (R2) ガイドラインに示されている毒性の特徴づけが行われていないことについて、以下のように説明している。

代謝物 TFMBA の毒性の特徴づけに十分な曝露量より低い曝露量での試験ではあるものの、カニクイザルを用いた3カ月間反復投与毒性試験で全身毒性は認められていない(5.2参照)。また、細菌を用いる変異原性試験の結果を予測することに使用される *in silico* (Q) SAR モデルを用いた遺伝毒性評価を米国 FDA が実施し、その結果は陰性であったこと、臨床試験において本薬投与時の忍容性は良好であったことから、代謝物 TFMBA によりヒトで安全性上の懸念が生じることはない。

機構は、以下のように考える。

代謝物 TFMBA について、ICH M3 (R2) ガイドラインで示されている毒性の特徴づけに必要な試験成績が不足している。代謝物の潜在的な毒性による影響は不明であるが、現時点までに実施された臨床試験において、忍容困難な有害事象は認められていないことから、安全性上の懸念は低いと推定することは可能と考えるが、代謝物 TFMBA の毒性の特徴づけについて、引き続き検討が必要と考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発において、経口剤は主に製剤 1~3⁶³⁾ が用いられ、製剤 3 が市販用製剤とされた。

- 製剤 1：テコビリマトとして 25 mg を含有するカプセル剤（原薬：テコビリマト半水和物 V）
- 製剤 2：テコビリマトとして 200 mg を含有するカプセル剤（原薬：テコビリマト半水和物 V）
- 製剤 3：テコビリマトとして 200 mg を含有するカプセル剤（原薬：テコビリマト水和物 I）

ヒト血漿中の本薬及び主要代謝物（M4、M5 及び TFMBA）濃度の測定には LC-MS/MS 法⁶⁴⁾ が用いられた。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度はテコビリマト遊離体換算として記載する。

⁶³⁾ 各製剤が使用された主な臨床試験は以下のとおり。

製剤 1：海外第 I 相試験（SIGA-246-001 試験、SIGA-246-002 試験）、製剤 2：海外第 I 相試験（SIGA-246-001 試験、SIGA-246-002 試験、SIGA-246-PO-005 試験）、製剤 3：国内第 I 相試験（JBP-TPOXX-001 試験）、海外第 I 相試験（SIGA-246-004 試験、SIGA-246-006 試験、SIGA-246-009 試験、SIGA-246-010 試験、SIGA-246-012 試験、SIGA-246-013 試験、SIGA-246-015 試験、SIGA-246-018 試験）及び海外第 III 相試験（SIGA-246-008 試験）

⁶⁴⁾ 定量下限は以下のとおり。

本薬：0.50、5.00 又は 50.0 ng/mL、M4：5.0 ng/mL、M5：10.0 ng/mL、TFMBA：5.00 ng/mL

6.1.1 食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.5.1.1~33 : SIGA-246-008 試験<2015年6月~2016年8月> 導入コホート)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 32 例) を対象に、空腹時又は中脂肪食 (約 600 kcal、脂肪 25 g) の摂取後に本薬 600 mg (市販用製剤) を BID で 14 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬 PK パラメータは表 19 のとおりであり、空腹時投与時と比較して食後投与時に血漿中本薬曝露量は上昇した。

表 19 外国人健康成人に空腹時又は中脂肪食摂取後に本薬 600 mg を BID で 14 日間反復経口投与時の血漿中本薬の PK パラメータ

評価時点	食事条件	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)
1 日目	空腹時	15	1.26±0.475	20.0 [14.0, 23.9]	17.2±6.75	0.205±0.147
	中脂肪食摂取後	16	1.56±0.624	6.04 [4.00, 20.0]	23.6±9.14	0.393±0.195
14 日目	空腹時	15	1.71±0.768	14.0 [1.00, 18.0]	23.5±11.3	0.414±0.267
	中脂肪食摂取後	16	2.47±0.958	3.92 [0.00, 18.0]	32.5±14.2	0.678±0.305

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.1.2 本剤の内容物を食品又は液体と混合して投与したときの影響に関する試験 (CTD 5.3.3.1.42 : SIGA-246-018 試験<2016年9月~2016年11月>コホート 3 及び 4)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 各コホート 12 例) を対象として、以下のコホートを含む試験が実施された。

- 本剤又は本剤内容物の 2% ミルクとの混合物 (いずれも本薬として 600 mg) を中脂肪食 (約 600 kcal、脂肪 25 g) 摂取後に単回経口投与
- 本剤又は本剤内容物のアップルソースとの混合物 (いずれも本薬として 600 mg) を中脂肪食 (約 600 kcal、脂肪 25 g) 摂取後に単回経口投与

本剤投与時に対する本剤内容物の 2% ミルク又はアップルソースとの混合物投与時における本薬の血漿中 C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比 [90% 信頼区間] は、C_{max} がそれぞれ 1.16 [1.06, 1.27] 又は 1.02 [0.93, 1.12]、AUC_{last} がそれぞれ 1.14 [0.99, 1.31] 又は 1.13 [1.02, 1.24] であり、明確な差異は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、主な試験成績として、健康被験者を対象とした試験成績 (PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験、マスバランス試験)、腎又は肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、PPK 解析結果が提出された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度はテコピリマト遊離体換算として記載し、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1~10 : JBP-TPOXX-001 試験<2023年7月~2023年8月>)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 20 例) を対象に、本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の PK パラメータが検討され、結果は表 20 のとおりであった。

表 20 日本人健康成人に本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与時の PK パラメータ

測定対象	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
本薬	1 日目	20	1.73±0.330	4.00 [4.00, 16.0]	9.70±1.92	—
	14 日目	20	1.94±0.515	4.00 [0.00, 8.00]	12.6±3.26	23.7±6.07
M4	1 日目	20	0.929±0.190	23.8 [23.8, 23.8]	4.04±1.04	—
	14 日目	20	1.18±0.294	4.00 [0.00, 24.0]	11.7±3.67	21.8±6.44
M5	1 日目	20	0.120±0.043	23.8 [23.8, 23.8]	0.223±0.110	—
	14 日目	20	0.735±0.382	8.91 [0.00, 48.0]	7.70±4.54	15.7±8.84
TFMBA	1 日目	20	5.05±1.18	23.8 [6.00, 23.8]	24.3±5.38	—
	14 日目	20	6.50±1.69	4.00 [0.00, 24.0]	63.9±21.1	122±41.1

平均値±標準偏差、—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.11 : SIGA-246-001 試験<2006 年 4 月~2006 年 7 月>、CTD 5.3.3.1.2 : SIGA-246-002 試験<2007 年 2 月~2008 年 1 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 各 8 例) を対象に、本薬 500、1,000 又は 2,000 mg を空腹時、若しくは本薬 1,000 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータが検討され、結果は表 21 のとおりであった。

表 21 外国人健康成人に本薬を食後に単回経口投与時の血漿中本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与条件	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
500	空腹時	8	0.934±0.361	2.0 [1.5, 3.5]	9.88±2.10	25.9±15.5
1,000	空腹時	8	1.81±0.907	2.8 [1.0, 6.0]	21.1±11.8	40.4±45.4
2,000	空腹時	7	2.55±0.589	2.5 [1.1, 4.0]	24.5±5.72	21.6±8.5
1,000	食後	8	2.94±0.876	5.0 [3.0, 8.0]	34.1±11.0	17.2±6.1

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 各 8 例) を対象に、本薬 250、400 又は 800 mg を QD で食後に 21 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータが検討され、結果は表 21 のとおりであった。

表 22 外国人健康成人に本薬を QD で食後に反復経口投与時の血漿中本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)
250	1 日目	8	0.985±0.346	3.0 [2.0, 4.0]	9.10±3.49	—
	21 日目	7	1.10±0.378	2.0 [2.0, 4.0]	10.1±2.84	0.102±0.087
400	1 日目	8	1.39±0.411	4.0 [2.0, 4.0]	13.1±3.63	—
	21 日目	7	1.46±0.451	2.0 [2.0, 4.0]	16.2±5.53	0.238±0.101
800	1 日目	8	2.28±0.395	3.0 [1.0, 4.0]	21.0±6.09	—
	21 日目	7	2.44±0.496	4.0 [1.0, 4.0]	22.7±4.58	0.240±0.067

平均値±標準偏差、—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1~33 : SIGA-246-008 試験<2015 年 6 月~2016 年 8 月>導入コホート及び拡大コホート)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 63 例) を対象に、本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の PK パラメータが検討され、結果は表 23 のとおりであった。

表 23 外国人健康成人に本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与時の PK パラメータ

測定対象	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)
本薬	1 日目	48	1.59±0.516	6.06 [2.00, 23.8]	25.9±7.48	0.560±0.364
	14 日目	48	2.21±0.726	3.92 [0, 18.0]	30.6±10.7	0.690±0.259
M4	1 日目	48	0.907±0.316	23.8 [15.8, 24.1]	13.6±2.31	—
	14 日目	48	1.29±0.433	6.00 [0, 24.0]	23.5±7.61	—
M5	1 日目	48	0.109±0.046	23.8 [14.0, 24.1]	0.929±0.351	—
	14 日目	48	0.665±0.403	15.8 [0, 24.0]	13.1±4.20	—
TFMBA	1 日目	48	5.14±2.19	23.8 [15.8, 24.1]	67.6±18.8	—
	14 日目	48	7.96±3.12	6.00 [0, 24.0]	160±68.1	—

平均値±標準偏差、—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.4 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1.40 : SIGA-246-009 試験<2014 年 6 月~2014 年 7 月>)

外国人健康被験者 (6 例) を対象に、本薬 ¹⁴C 標識体 600 mg (100 µCi) を食後に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 192 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 72.5%及び 22.7%であった。投与 72 時間後までの血漿中には主に未変化体、M4 及び M5 (血漿中総放射能のそれぞれ 20.5%、43.8%及び 18.9%) が検出された。投与 120 時間後⁶⁵⁾ までに尿中には主に M2、M9 及び M8 (投与放射能のそれぞれ 30.3%、24.4%及び 5.66%) が検出され、投与 168 時間後⁶⁶⁾ までの糞中には主に未変化体 (投与放射能の 15.9%) が検出された。また、血漿中に対する血液中の放射能濃度の AUC_{inf} の比は 0.435~0.814 であり、定量可能であったすべての測定時点で血漿中と比較して血液中の放射能濃度は低値を示した。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.26~49 : SIGA-246-012 試験<2016 年 6 月~2017 年 2 月>)

外国人成人被験者を対象に、腎機能の程度別 [正常 : CL_{cr} (mL/分) 90 以上、軽度 : eGFR (mL/分/1.73 m²) 60 以上 90 未満、中等度 : eGFR (mL/分/1.73 m²) 30 以上 60 未満、重度 : eGFR (mL/分/1.73 m²) 30 未満、血液透析を必要とする末期腎不全] に、本薬 600 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータは表 24 のとおりであり、腎機能障害被験者では腎機能正常被験者と比較して本薬の曝露量は低下し、主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の曝露量は増加する傾向が認められた。また、本薬、M5 及び TFMBA は血液透析によりほとんど除去されなかったが、M4 は血液透析により約 30%程度の除去が認められた。

⁶⁵⁾ 測定に用いられた尿検体の採取時間は、投与後 0~72 時間 (2 例)、投与後 0~96 時間 (3 例)、投与後 0~120 時間 (1 例) であった。

⁶⁶⁾ 測定に用いられた糞検体の採取時間は、投与後 0~24 時間、投与後 0~24 時間及び投与後 72~120 時間、投与後 24~72 時間、投与後 48~96 時間、投与後 48~72 時間及び投与後 120~168 時間、投与後 72~96 時間及び投与後 120~144 時間 (各 1 例) であった。

表 24 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

測定対象	腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	幾何平均比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
					C _{max}	AUC _{last}
本薬	正常	7	1.22 (41.4)	17.8 (40.2)	—	—
	軽度	8	1.44 (45.6)	20.9 (30.0)	1.17 [0.87, 1.56] ^{a)}	1.17 [0.85, 1.60] ^{a)}
	中等度	8	1.44 (30.5)	25.3 (45.5)	1.16 [0.87, 1.55] ^{a)}	1.41 [1.02, 1.93] ^{a)}
	重度	7	0.76 (30.6)	18.4 (33.9)	0.66 [0.49, 0.89] ^{a)}	1.07 [0.77, 1.48] ^{a)}
	末期腎不全 (血液透析後投与)	8	0.66 (46.6)	8.59 (44.0)	0.66 [0.48, 0.89] ^{a)}	0.55 [0.39, 0.77] ^{a)}
	末期腎不全 (血液透析前投与)	8	0.74 (77.2)	8.77 (55.8)	—	—
M4	正常	7	0.421 (46.1)	12.2 (42.9)	—	—
	軽度	8	0.471 (16.8)	15.4 (24.3)	1.11 [0.83, 1.49] ^{a)}	1.26 [0.89, 1.77] ^{b)}
	中等度	8	0.615 (32.9)	21.1 (44.5)	1.44 [1.08, 1.94] ^{a)}	1.73 [1.23, 2.44] ^{b)}
	重度	7	0.414 (57.4)	19.9 (48.6)	1.02 [0.75, 1.39] ^{a)}	1.63 [1.14, 2.33] ^{b)}
	末期腎不全 (血液透析後投与)	8	0.460 (28.2)	28.0 (41.8)	1.27 [0.93, 1.73] ^{a)}	2.30 [1.63, 3.24] ^{b)}
	末期腎不全 (血液透析前投与)	8	0.347 (19.0)	23.1 (37.3)	—	—
M5	正常	7	0.062 (72.9)	4.08 (71.7)	—	—
	軽度	8	0.072 (40.6)	5.79 (35.1)	1.15 [0.85, 1.56] ^{a)}	1.37 [0.97, 1.93] ^{c)}
	中等度	8	0.107 (44.1)	8.52 (37.7)	1.67 [1.23, 2.27] ^{a)}	1.79 [1.23, 2.62] ^{c)}
	重度	7	0.056 (41.9)	5.20 (41.2)	0.98 [0.71, 1.34] ^{a)}	1.35 [0.94, 1.92] ^{c)}
	末期腎不全 (血液透析後投与)	8	0.054 (46.2)	4.60 (37.9)	1.21 [0.87, 1.67] ^{a)}	1.45 [1.00, 2.10] ^{c)}
	末期腎不全 (血液透析前投与)	8	0.047 (50.8)	4.27 (40.9)	—	—
TFMBA	正常	7	2.41 (58.1)	73.1 (64.1)	—	—
	軽度	8	2.81 (14.4)	98.2 (29.3)	1.16 [0.87, 1.54] ^{a)}	1.33 [0.92, 1.93] ^{a)}
	中等度	8	3.17 (30.5)	110 (49.4)	1.30 [0.98, 1.72] ^{a)}	1.49 [1.03, 2.15] ^{a)}
	重度	7	2.09 (42.3)	109 (52.7)	0.90 [0.67, 1.21] ^{a)}	1.56 [1.06, 2.28] ^{a)}
	末期腎不全 (血液透析後投与)	8	2.34 (30.2)	161 (37.2)	1.13 [0.84, 1.53] ^{a)}	2.60 [1.76, 3.85] ^{a)}
	末期腎不全 (血液透析前投与)	8	2.95 (22.5)	184 (36.6)	—	—

幾何平均値 (CV%)、—：該当せず

a) 腎機能障害の程度を層別因子として、BMI を共変量として含んだ ANCOVA モデルによる推定値

b) 腎機能障害の程度を層別因子として含んだ ANCOVA モデルによる推定値

c) 腎機能障害の程度を層別因子として、BMI 及び年齢を共変量として含んだ ANCOVA モデルによる推定値

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1~25 : SIGA-246-013 試験<2016 年 6 月~2017 年 1 月>)

外国人の軽度、中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A、B 又は C) を有する被験者及び肝機能正常被験者 (PK 評価例数：各 8 例) を対象に、本薬 600 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータは表 25 のとおりであり、肝機能障害の有無や程度により本薬の曝露量に一貫した変化の傾向は認められなかった一方で、肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の曝露量が増加する傾向が認められた。

表 25 肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	幾何平均比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
					C _{max}	AUC _{last}
本薬	正常	8	1.07 (20.5)	16.2 (22.1)	—	—
	軽度	8	0.86 (50.7)	10.9 (63.2)	0.81 [0.63, 1.04]	0.59 [0.42, 0.84] ^{a)}
	中等度	8	1.22 (23.6)	17.7 (46.4)	1.14 [0.89, 1.47]	1.09 [0.78, 1.52] ^{a)}
	重度	8	1.15 (17.7)	18.3 (39.9)	1.08 [0.84, 1.39]	0.93 [0.65, 1.34] ^{a)}
M4	正常	8	0.382 (19.6)	11.7 (17.4)	—	—
	軽度	8	0.419 (47.1)	11.1 (66.4)	1.02 [0.78, 1.34]	0.80 [0.57, 1.13] ^{a)}
	中等度	8	0.549 (31.9)	16.5 (43.0)	1.49 [1.14, 1.94]	1.41 [1.02, 1.96] ^{a)}
	重度	8	0.662 (34.6)	29.7 (48.9)	1.94 [1.46, 2.56]	1.99 [1.39, 2.83] ^{a)}
M5	正常	8	0.051 (21.5)	4.58 (19.1)	—	—
	軽度	8	0.055 (44.4)	4.49 (58.9)	1.02 [0.78, 1.34] ^{b)}	0.98 [0.72, 1.33]
	中等度	8	0.068 (34.5)	5.90 (27.9)	1.38 [1.06, 1.81] ^{b)}	1.29 [0.95, 1.75]
	重度	8	0.083 (33.9)	7.47 (33.2)	1.84 [1.39, 2.43] ^{b)}	1.63 [1.20, 2.21]
TFMBA	正常	8	2.23 (18.6)	64.6 (17.3)	—	—
	軽度	8	2.59 (42.8)	71.0 (64.0)	1.16 [0.88, 1.52]	1.10 [0.77, 1.56]
	中等度	8	3.07 (31.6)	90.2 (35.3)	1.38 [1.05, 1.81]	1.40 [0.98, 1.99]
	重度	8	3.23 (34.4)	96.4 (47.3)	1.45 [1.10, 1.90]	1.49 [1.05, 2.12]

幾何平均値 (CV%)、—：該当せず

a) 肝機能障害の程度を層別因子として、性別を共変量として含んだ ANCOVA モデルによる推定値

b) 肝機能障害の程度を層別因子として、BMI を共変量として含んだ ANCOVA モデルによる推定値

6.2.3.3 体重 120 kg 超の被験者を対象とした海外第IV相試験 (CTD 5.3.3.3.50~75 : SIGA-246-022 試験 <2019 年 7 月~2019 年 12 月>)

体重 120 kg 超の外国人成人 (PK 評価例数 : 34 例、体重の中央値 [範囲] : 131.2 [120.3, 220.4] kg) を対象に、本薬 600 mg を BID で食後に 7 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであり、外国人健康成人 (体重の中央値 [範囲] : 85.3 [54.3, 145.4] kg) における血漿中本薬の PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}、6.2.1.3 参照) と比較して低値を示した。

表 26 体重 120 kg 超の外国人成人被験者に本薬 600 mg を BID で食後に 7 日間反復経口投与時の血漿中本薬の PK パラメータ

測定時点	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1 日目	34	0.847±0.211	4.0 [2.0, 8.0]	11.9±2.82	0.517±0.206 ^{b)}
7 日目	34	1.35±0.393	4.0 [2.0, 12.0]	20.0±4.59	0.617±0.219 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 2 日目の 1 回目投与前の測定値、c) 7 日目の 2 回目投与前の測定値

6.2.4 外因性要因の検討

6.2.4.1 フルルビプロフェン、オメプラゾール、ミダゾラム、レパグリニド及び bupropion との薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4.1~25 : SIGA-246-015 試験 <2016 年 10 月~2016 年 12 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 78 例) を対象に、本薬が各 CYP 分子種基質 (CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : レパグリニド、CYP2C9 : フルルビプロフェン、CYP2C19 : オメプラゾール、CYP3A : ミダゾラム) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施され、各 CYP 分子種基質の PK パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時) は表 27 のとおりであった。

得られた結果より、本剤を臨床推奨用法・用量 (食後に 600 mg を BID) で反復経口投与したとき、CYP2C8 及び CYP2C19 に対する阻害作用、並びに CYP2B6 及び CYP3A に対する誘導作用により、CYP2C8 若しくは CYP2C19 基質薬の曝露量を上昇、又は CYP2B6 若しくは CYP3A 基質薬の曝露量を低

下させる可能性があることから、添付文書においてこれらの基質薬との併用について注意喚起を行うと申請者は説明している。

表 27 本薬が各 CYP 分子種の基質薬の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本薬の用法・用量	例数 (併用時/非併用時)	測定対象	幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{last}
カクテル基質 (フルビプロフェン・オメプラゾール・ミダゾラム)	50・20・2 mg 単回 (食後)	600 mg BID	24/24	フルビプロフェン	1.07 [0.98, 1.17]	1.04 [1.00, 1.09]
			24/24	オメプラゾール	1.87 [1.51, 2.31]	1.90 [1.59, 2.28]
			24/24	5-ヒドロキシオメプラゾール	1.34 [1.15, 1.56]	1.50 [1.36, 1.66]
			24/24	ミダゾラム	0.61 [0.54, 0.68]	0.68 [0.64, 0.73]
			24/24	1-ヒドロキシミダゾラム	2.28 [2.01, 2.58]	3.57 [3.29, 3.87]
レバグリニド	2 mg 単回 (食後)	600 mg BID	30/30	レバグリニド	1.27 [1.12, 1.44]	1.23 [1.14, 1.32]
bupropion	150 mg 単回 (食後)	600 mg BID	24/24	bupropion	0.86 [0.79, 0.93]	0.83 [0.78, 0.89]

6.2.4.2 リン酸吸着剤との薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.3.76 : SIGA-246-023 試験<2022年6月~2022年11月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 44 例) を対象に、リン酸吸着剤 (sevelamer carbonate、スクロオキシ水酸化鉄、calcium acetate 又は炭酸ランタン) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施され、本薬の PK パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時) は表 28 のとおりであった。

表 28 リン酸吸着剤が本薬の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本薬の用法・用量	例数 (併用時/非併用時)	測定対象	幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{last}
sevelamer carbonate	1,600 mg 単回	600 mg 単回 (食後)	39/44	本薬	1.16 [1.08, 1.26]	1.26 [1.17, 1.36]
スクロオキシ水酸化鉄	500 mg 単回	600 mg 単回 (食後)	37/44	本薬	1.15 [1.06, 1.24]	1.21 [1.12, 1.31]
calcium acetate	1,334 mg 単回	600 mg 単回 (食後)	37/44	本薬	1.09 [1.01, 1.18]	1.16 [1.07, 1.25]
炭酸ランタン	500 mg 単回	600 mg 単回 (食後)	38/44	本薬	1.21 [1.12, 1.30]	1.21 [1.12, 1.31]

6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.3.1.41 : SIGA-246-010 試験<2016年6月~2016年9月>)

外国人健康成人 (48 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ又は本薬 1,000 mg を食後に単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された⁶⁷⁾。陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与時の QTcF 間隔のプラセボ調整済みのベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) は投与 4 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は 11.2 [8.1, 14.3] ms であった。

本薬 1,000 mg 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は 4 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は 5.1 [2.9, 7.3] ms であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回ったことから、本薬 1,000 mg 単

⁶⁷⁾ 各投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

回投与時までの本薬及び主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の曝露範囲 (C_{max} : それぞれ 2.50、0.710、0.121、4.25 $\mu\text{g/mL}$) で QT/QTc 間隔の延長作用は認められなかった。

なお、本試験における主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の C_{max} は臨床曝露量⁵⁸⁾ 未満であることから、本試験での主要代謝物による QT/QTc 間隔延長の評価には限界があるものの、本薬が申請用法・用量で投与された海外第 I 相試験 (SIGA-246-015 試験) 及び海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) において、QTcF の絶対値が 500 ms を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められておらず、また当該試験において、心血管系に関連した臨床的に重要な所見は認められていない。

6.2.6 PPK 解析

6.2.6.1 体重 40 kg 未満の患者における用法・用量の設定根拠に用いた PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.4.9)

臨床試験 3 試験⁶⁸⁾ から得られた外国人健康成人に本薬を経口投与したときの PK データ (202 例、3,403 測定点) を用いて、PPK 解析 (Phoenix NLME version 8.1) が実施された。最終モデルは、経口投与による一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、共変量として、 K_a に対して食事規定 (空腹時又は食後)、 CL/F 、 V_c/F 、 Q/F 及び V_p/F に対して体重、相対的バイオアベイラビリティ (F) に対して食事規定 (空腹時又は食後) 及び臨床試験がそれぞれ選択された⁶⁹⁾。

6.2.6.2 体重 40 kg 以上の患者における用法・用量の設定根拠に用いた PPK 解析 (CTD 5.3.5.3.13)

臨床試験 4 試験⁷⁰⁾ から得られた外国人健康成人又は体重 120 kg 超の被験者に本薬を経口投与したときの PK データ (217 例、4,322 測定点) を用いて、PPK 解析 (Phoenix NLME version 8.3) が実施された。最終モデルは、経口投与による一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、共変量として、 CL/F 、 V_c/F 、 Q/F 及び V_p/F に対して体重、相対的バイオアベイラビリティ (F) に対して臨床試験がそれぞれ選択された⁷¹⁾。

6.R 機構における評価の概略

6.R.1 用法・用量の設定根拠について

6.R.1.1 体重 40 kg 以上の患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、体重 40 kg 以上の患者における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

ヒトにおける本薬の有効性に係る目標曝露量について、以下の点を踏まえ、MPXV 感染サルにおける本薬 10 mg/kg/日反復投与時の C_{min} (0.169 $\mu\text{g/mL}$) と設定した。

- MPXV 感染サル及び RPXV 感染ウサギで、本薬の有効性が確認された最低用量はそれぞれ 3 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日であったが、より高用量 (それぞれ 10 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日) を投与したとき、さらに高い有効性が認められたこと (3.1.3.1.1 及び 3.1.3.2.1 参照)

⁶⁸⁾ 第 I 相試験 (SIGA-246-018 試験)、第 II 相試験 [SIGA-246-004 試験: 外国人健康成人 (PK 評価例数: 各 87 例) を対象に、本薬 400 又は 600 mg が QD で食後に 14 日間反復経口投与された。]、第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験)

⁶⁹⁾ 検討された共変量は、年齢、体重、性別、食事規定 (空腹時又は食後) 及び臨床試験であった。なお、検討された年齢及び体重の中央値 [範囲] は、それぞれ 36 [18, 73] 歳及び 78.8 [42.3, 145.4] kg であった。

⁷⁰⁾ 第 I 相試験 (SIGA-246-018 試験)、第 II 相試験 (SIGA-246-004 試験)、第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) 及び第 IV 相試験 (SIGA-246-022 試験)

⁷¹⁾ 検討された共変量は、年齢、体重、性別、投与量及び臨床試験であった。なお、検討された年齢及び体重の中央値 [範囲] は、それぞれ 36 [18, 73] 歳及び 82.1 [42.3, 220.4] kg であった。

- RPXV 感染ウサギに 40 mg/kg/日投与時と比較して、MPXV 感染サルに 10 mg/kg/日投与時の方が投与 14 日目の血漿中本薬の曝露量 (C_{max} 、 AUC_{last} 及び C_{min}) は高値であったこと (4.1.3 参照)
- 本薬の抗ウイルス作用を維持するためには、有効濃度を上回る濃度を維持することが重要であり、PK パラメータのうち C_{min} が本薬の有効性と最も相関すると考えたこと

PPK モデル (6.2.6.2 参照) を用いて、体重 40 kg 以上の集団に本薬 600 mg を BID で食後に反復経口投与したときの定常状態における C_{min} を予測⁷²⁾した結果は、図 2 左のとおりであり、有効性に係る目標曝露量 (C_{min} : 0.169 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を概ね上回るものの、体重の増加に伴い C_{min} は低下し、特に体重 120 kg 以上の集団では、目標曝露量を下回る者が一定程度存在することが示唆された。そこで、体重 120 kg 以上の集団に本薬 600 mg を食後に TID で反復経口投与したときの定常状態における C_{min} を予測⁷²⁾したところ、図 2 右のとおり目標曝露量を十分に上回る C_{min} が得られることが示唆された。なお、本剤は食後投与よりも空腹時投与で本薬曝露量 (C_{min} 等) が低下するため (6.1.1 参照)、食後投与が推奨される。

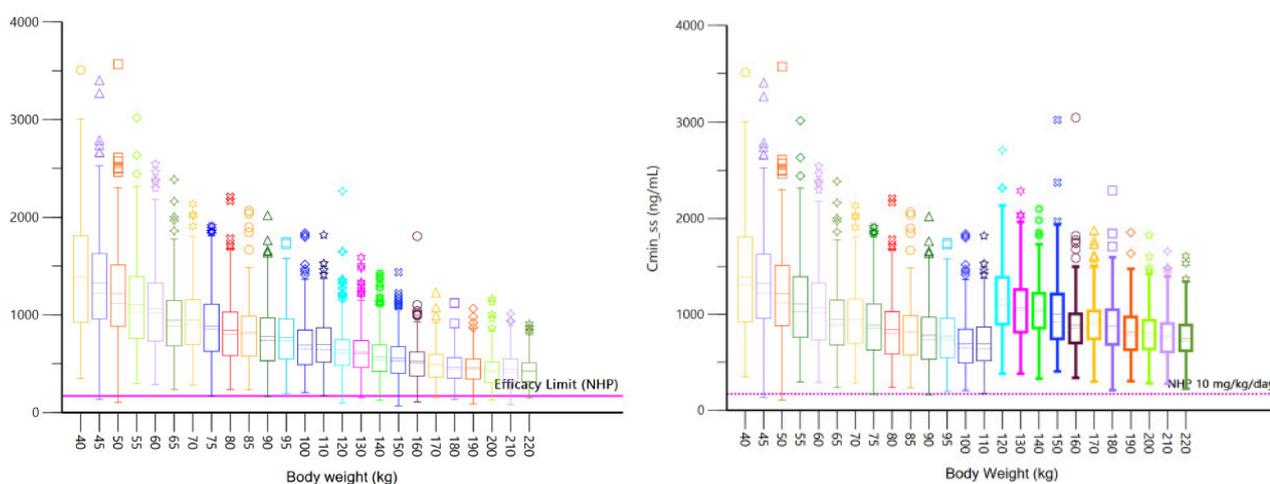


図 2 体重 40 kg 以上の集団に対して本薬 600 mg を BID で食後に反復経口投与 (左図)、体重 40 kg 以上 120 kg 未満の集団に対して本薬 600 mg を BID、体重 120 kg 以上の集団に対して本薬 600 mg を TID で食後に反復経口投与 (右図) したときの定常状態における血漿中本薬の C_{min} の予測値

箱：25～75 パーセント値、箱内の実線：中央値、箱内の点線：平均値、ひげ線部：本薬濃度の実測値についての条件付き重み付き残差プロット (X 軸は時間又は本薬濃度の予測値) において、 $y = \pm 2$ の範囲内における最小値又は最大値、桃色の実線及び点線：有効性に係る目標曝露量 (169 ng/mL)

また、PPK モデル (6.2.6.2 参照) を用いて、体重 40 kg 以上 120 kg 未満の集団に本薬 600 mg を食後に BID で反復経口投与、又は体重 120 kg 以上の集団に本薬 600 mg を食後に TID で反復経口投与したときの定常状態における C_{max} を予測⁷²⁾した結果は図 3 のとおりであり、イヌで認められた痙攣等の中枢神経系の事象の無毒性量における C_{max} (5.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を概ね下回ることが確認された。

⁷²⁾ 体重 40 kg 以上の成人被験者における PK データに基づき構築された PPK モデル (6.2.6.2 参照) を用いて、体重 40 kg 以上 100 kg 以下の範囲では 5 kg 毎、100 kg 以上 220 kg 以下の範囲では 10 kg 毎の各体重でそれぞれ 250 例の仮想集団を発生させ、当該集団における本薬の PK が予測された。

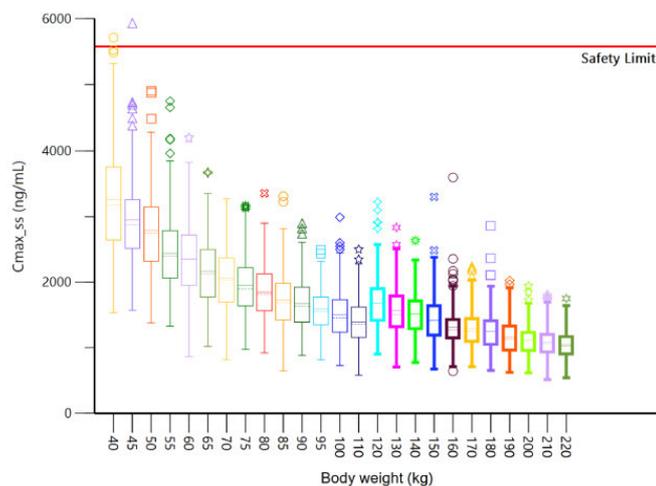


図3 体重 40 kg 以上 120 kg 未満の集団に対して本薬 600 mg を BID、体重 120 kg 以上の集団に対して本薬 600 mg を TID で食後に反復経口投与したときの定常状態における血漿中本薬の C_{max} の予測値

箱：25～75 パーセンタイル値、箱内の実線：中央値、箱内の点線：平均値、ひげ線部：本薬濃度の実測値についての条件付き重み付き残差プロット（X 軸は時間又は本薬濃度の予測値）において、 $y = \pm 2$ の範囲内における最小値又は最大値、赤色の実線：安全性に係る目標曝露量（5,580 ng/mL）

なお、以上の血漿中本薬曝露量（ C_{max} 及び C_{min} ）は、健康被験者（非感染者）における血漿中本薬濃度により構築された PPK モデル（6.2.6.2 参照）に基づく推定であるが、非臨床薬物動態試験において、サル及びウサギともに非感染時と感染時で、本薬投与後の AUC 及び C_{max} に明らかな差異は認められなかったこと（4.1.3 参照）を踏まえると、ヒトにおいても非感染時と感染時で本薬の PK に明確な差異は認められないと予想される。

また、MPXV 感染サルに本薬 10 mg/kg/日投与時、5 日間以上の投与で有効性が確認されたが（3.1.3.1.2 参照）、より低用量（本薬 3 mg/kg/日）での有効性の確認は 14 日間投与で行われており（3.1.3.1.1 参照）、本薬の作用機序から期待される効果は、ウイルスに対する免疫が獲得できるまでの間、ウイルスの細胞外拡散を抑制するものであることも踏まえ、本薬の投与期間は保守的に 14 日間と設定した。

以上より、本剤の用法・用量について、体重 40 kg 以上 120 kg 未満の患者には本薬 600 mg を BID で、体重 120 kg 以上の患者には本薬 600 mg を TID で食後に 14 日間経口投与すると設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量について、非臨床試験成績に基づき、 C_{min} 0.169 $\mu\text{g/mL}$ を超え、 C_{max} 5.58 $\mu\text{g/mL}$ を下回ることを目標に、体重 40 kg 以上 120 kg 未満の患者には本薬 600 mg を BID で、体重 120 kg 以上の患者には本薬 600 mg を TID で食後に 14 日間経口投与と設定することは理解可能である。当該用法・用量で痘そう患者等に本剤を投与したときの有効性を評価する臨床試験は実施されていないものの、健康成人に本剤を投与したときの安全性成績も踏まえ、本剤の申請用法・用量については 7.R.5 で議論する。

6.R.1.2 体重 13 kg 以上 40 kg 未満の患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、体重 13 kg 以上 40 kg 未満の患者における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

体重 40 kg 未満の集団について、健康成人に本薬を申請用法・用量で反復経口投与したときの PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び C_{min} ）の実測値の範囲を参考としつつ、非臨床試験成績に基づく目標曝露

範囲 (C_{\min} 0.169 $\mu\text{g/mL}$ を上回り、 C_{\max} 5.58 $\mu\text{g/mL}$ を下回る。6.R.1.1 参照) に収まるように、本薬の用法・用量を検討した。

体重 40 kg 以上の健康成人における PK データに基づき構築した PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、体重 3 kg 以上 6 kg 未満、6 kg 以上 13 kg 未満、13 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上 45 kg 未満の集団に対して、それぞれ本薬 50、100、200、400 又は 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び定常状態における本薬の血漿中 PK パラメータ (C_{\max} 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 及び C_{\min}) を予測⁷³⁾ したところ、図 4 のとおりであり、各体重区分の集団における C_{\min} は 0.169 $\mu\text{g/mL}$ を上回り、 C_{\max} は 5.58 $\mu\text{g/mL}$ を概ね下回ることが示唆された。

⁷³⁾ 体重 40 kg 以上の成人被験者における PK データに基づき構築された PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、体重 3 kg 以上 45 kg 以下の範囲内の各体重でそれぞれ 250 例の仮想集団を発生させ、当該集団に対して体重区分毎に設定された本薬の用法・用量を投与したときの本薬の PK が予測された。

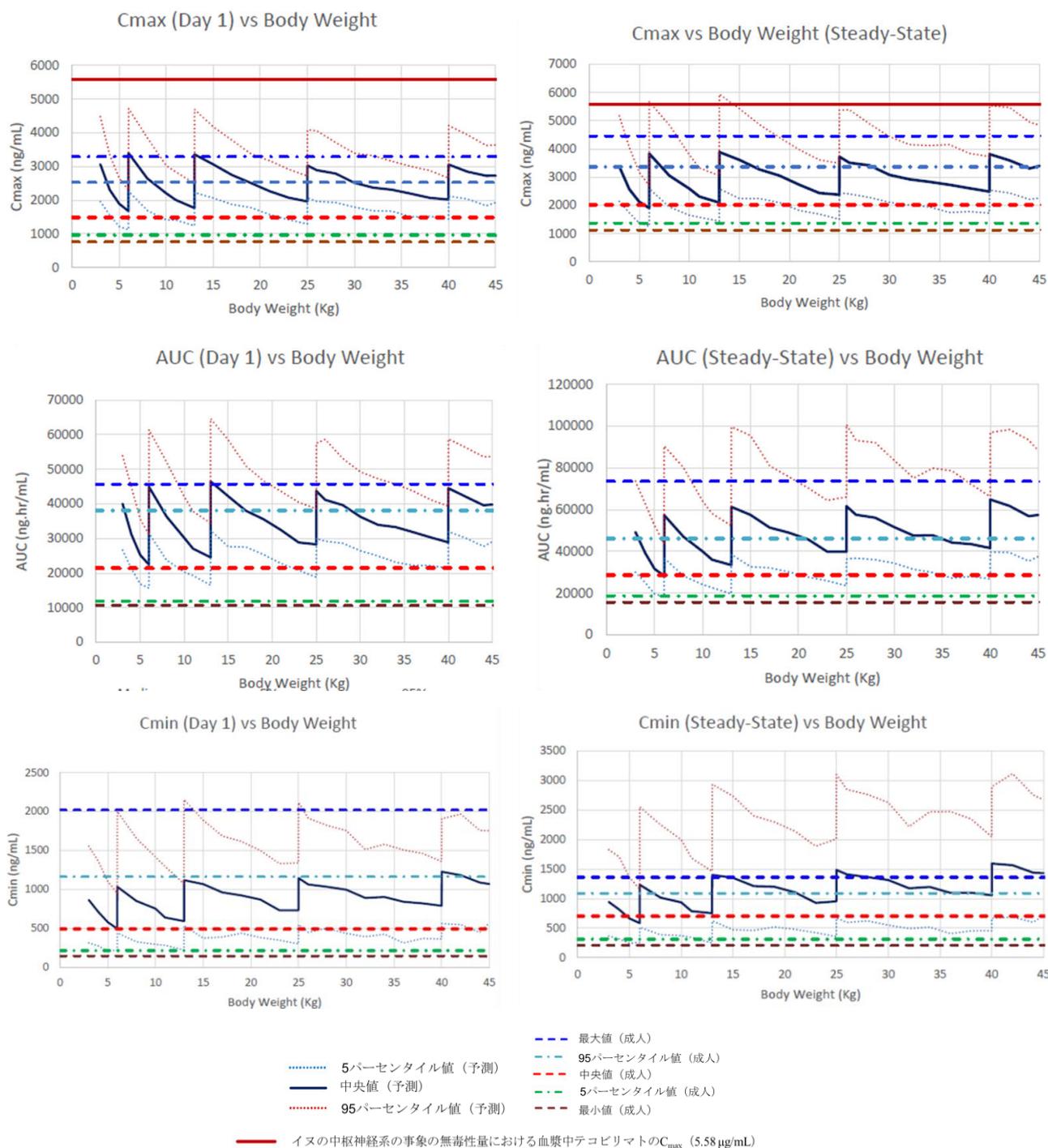


図4 体重40 kg未満の患者に対して、体重区分毎に本薬50、100、200、400又は600 mgをBIDで反復経口投与したときの投与1日目(左列)及び定常状態(右列)における本薬の血漿中PKパラメータ(C_{max}:上段、AUC:中段、C_{min}:下段)の予測値

なお、上記の本薬血漿中PKパラメータ(C_{max}、AUC_{0-24h}及びC_{min})の予測値を踏まえると、体重13 kg未満の患者に対する推奨用量は、本剤1カプセルあたりの本薬の用量(200 mg)を下回り、新たな製剤を開発する必要があると考えたことから、体重13 kg未満の患者に対する用法・用量は申請用法・用量に含めなかった。本薬200 mg未満の用量を経口投与可能な製剤については現在開発中である。

以上より、体重 13 kg 以上 25 kg 未満の患者に対しては、本剤 200 mg を BID で、体重 25 kg 以上 40 kg 未満の患者に対しては、本剤 400 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与と設定した。

機構は、以下のように考える。

体重 40 kg 未満の被験者における PK データは得られておらず、体重 40 kg 以上の健康成人における PK データに基づき構築された PPK モデル (6.2.6.1 参照) では、成人と小児における薬物代謝酵素の発現量、器官系の成熟、消化管吸収の差異等が考慮されていないことを踏まえると、当該 PPK モデルに基づく体重 40 kg 未満の小児を含む患者における PK の予測結果に基づく用法・用量の設定には不確実性がある。

本来であれば、体重 40 kg 未満の主な投与対象と想定される小児の PK データも取得しておくべきであったが、小児患者や健康小児を対象に本薬の PK を検討する臨床試験を速やかに実施することは、患者数や同意取得の観点から困難であることは理解できる。また、申請用法・用量の範囲である体重 13 kg 以上の小児の大部分は 2 歳以上に相当し⁷⁴⁾、一般に消化管吸収及び薬物クリアランスのほとんどの経路 (肝臓及び腎臓) は既に成熟している年齢層と考えられる⁷⁵⁾。以上の検討の結果、本剤が公衆衛生危機管理の観点から速やかに国内導入して使用環境を整える必要がある薬剤であることも鑑み、製造販売後に小児における本剤投与時の安全性及び有効性について情報収集を行うことを前提に、添付文書において小児等を対象とした臨床試験は実施していない旨を情報提供した上で、欧米と同様に体重 13 kg 以上 40 kg 未満の患者に対する本剤の用量を設定することは許容可能と考える。

6.R.2 本剤の PK の民族差について

申請者は、日本人における本剤投与時の PK について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (JBP-TPOXX-001 試験) 及び海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) において、本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ (表 29) は、日本人と外国人で類似していた。また、投与 14 日目における主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の PK パラメータも両試験間で類似していた (6.2.1.1 及び 6.2.1.3 参照)。

表 29 日本人又は外国人健康成人に本薬 600 mg を BID で食後に 14 日間反復経口投与時の PK パラメータ

	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人 JBP-TPOXX-001 試験	1 日目	20	1.73±0.330	4.00 [4.00, 16.0]	21.4±4.63	—
	14 日目	20	1.94±0.515	4.00 [0.00, 8.00]	23.7±6.07	16.4±5.98
外国人 SIGA-246-008 試験	1 日目	48	1.59±0.516	6.06 [2.00, 23.8]	22.0±7.62	—
	14 日目	48	2.21±0.726	3.92 [0.00, 18.0]	30.6±10.7	19.3±5.60

平均値±標準偏差、—：算出できず

a) 中央値 [範囲]、b) 1 日目は AUC_{last}、14 日目は AUC_{0-24h}

機構は、以下のように考える。

本薬は主に加水分解により代謝されることから (4.3.1 及び 6.2.1.4 参照)、本薬の PK に民族差が生じる可能性は低いと考えられるものの、平均体重は、海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験、外国人：88.2 ± 27.6 kg) よりも国内第 I 相試験 (JBP-TPOXX-001 試験、日本人：61.9 ± 7.22 kg) で低値であったこと、

⁷⁴⁾ 厚生労働省「平成 22 年 乳幼児身体発育調査」：<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html> (最終確認日：2024 年 10 月 4 日)

⁷⁵⁾ J Clin Pharmacol 2018; 58: s10-25

及び PPK モデルにおいて体重が分布容積やクリアランスの共変量として選択されたこと⁷⁶⁾を踏まえると、同じ体重では日本人は外国人よりも本薬曝露量が低値となる可能性がある。一方、有効性の目標曝露量の下限值 (C_{\min} : 0.169 $\mu\text{g/mL}$) は、MPXV 感染サル及び RPXV 感染ウサギで、本薬の有効性が確認された最低用量 (それぞれ 20 mg/kg/日及び 3 mg/kg/日) よりも 1 段階高い用量 (それぞれ 40 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日) の投与時に得られた曝露量に基づいており、日本人で曝露量が低くなった場合でも有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、本剤の申請用法・用量を欧米と同一とすることは可能と考える。

6.R.3 腎又は肝機能障害患者における本剤の PK について

申請者は、腎又は肝機能障害患者における本剤の PK について、以下のように説明している。

腎又は肝機能障害被験者に対して、本薬 600 mg を単回経口投与したとき、腎又は肝機能正常被験者と比較して主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の曝露量は増加する傾向が認められたものの (6.2.3.1 及び 6.2.3.2 参照)、以下の点を踏まえると、腎又は肝機能障害患者に対して、用量を調節することなく本剤を投与することは可能と考える。

- 腎又は肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (SIGA-246-012 試験及び SIGA-246-013 試験) において、腎又は肝機能障害の程度と有害事象の種類及び発現割合に一貫した傾向は認められなかったこと。
- SIGA-246-013 試験の中等度の肝機能障害被験者 1 例において、死亡に至った有害事象 (胆嚢炎、敗血症、急性心筋梗塞及び急性心イベント) が認められたものの、これらの有害事象は本薬投与の 18～20 日後に発現しており、治験薬との因果関係は否定されたこと。また、当該 1 例を除き、SIGA-246-012 試験及び SIGA-246-013 試験の腎又は肝機能障害被験者において重篤な有害事象の発現は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

腎又は肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (SIGA-246-012 試験及び SIGA-246-013 試験) はいずれも単回投与試験として実施されているが、腎又は肝機能障害患者に対して本薬を反復投与したときの定常状態における主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の曝露量は単回投与時と比較して増加すると考えられる。本薬反復投与時の安全性について、海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) では CL_{cr} 30 mL/分/1.73m² 以上の者が組入れ対象とされており⁷⁷⁾、軽度及び中等度腎機能障害被験者を含む集団での安全性が確認されているが、その他の腎又は肝機能障害被験者における本薬反復投与時の安全性は評価されていない。また、末期腎不全患者又は重度の肝機能障害患者では、海外第 III 相試験 (SIGA-246-008 試験) で本薬反復投与時の安全性が確認された軽度及び中等度腎機能障害被験者よりも、主要代謝物 (M4、M5 及び TFMBA) の一部の曝露量が高くなるおそれがある (6.2.3.1 及び 6.2.3.2 参照)。

以上を踏まえると、末期腎不全患者又は重度の肝機能障害患者に本剤を投与する場合、代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあること、及びこれらの患者を対象として本剤を反復投与したときの安全性を評価する臨床試験は実施されていないことを添付文書で情報提供することが適切と考える。また、当

⁷⁶⁾ 体重増加に伴い、分布容積及びクリアランスは高値を示す傾向が認められた。

⁷⁷⁾ 実際に本薬が投与された被験者のベースライン時の CL_{cr} は最小で 48 mL/分/1.73 m² であった。

該患者に対して本剤を申請用法・用量で反復投与したときの安全性について、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床の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、本剤が申請用法・用量で投与されたときの安全性に関する主な資料として、表 30 に示す臨床試験成績が提出された。

表 30 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JBP-TPOXX-001	I	健康成人	20 例	本薬 600 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与	安全性 PK
	海外	SIGA-246-015	I	健康成人	78 例	第 2 期：本薬 600 mg を 1 日 2 回 15 日間、食後に経口投与 (第 1 期及び第 3 期の用法・用量は 7.2 項参照)	安全性 PK
		SIGA-246-008	III	健康成人	①338 例 ②84 例	①本薬 600 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与 ②プラセボを 1 日 2 回 14 日間経口投与	安全性 PK

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1～10 : JBP-TPOXX-001 試験<2023 年 7 月～2023 年 8 月>)

18 歳以上 50 歳以下の健康成人 (目標例数 20 例) を対象に、本薬投与時の安全性及び PK を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内で実施された。

用法・用量は、本薬 600 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与することとされた。

本試験に登録された 20 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

認められた有害事象及び副作用⁷⁸⁾ は表 31 のとおりであった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 31 認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、20 例)

事象名	有害事象	副作用
全体	9 (45.0)	7 (35.0)
頭痛	7 (35.0)	4 (20.0)
下痢	2 (10.0)	2 (10.0)
倦怠感	1 (5.0)	1 (5.0)

例数 (%)、MedDRA/J ver.26.0

7.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1～25 : SIGA-246-015 試験<2016 年 10 月～2016 年 12 月>)

18 歳以上 50 歳以下の健康成人 (目標例数約 78 例) を対象に、本薬と各 CYP 分子種基質を併用したときの PK 及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検試験が米国で実施された。

本試験は 3 群 (Arm) 3 期で構成され、各群各投与期の用法・用量は、表 32 のとおりであった。

⁷⁸⁾ 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 32 海外第 I 相試験 (SIGA-246-015 試験) の用法・用量

投与期	Arm 1	Arm 2	Arm 3
第 1 期 (1 日目)	各 CYP 分子種基質 (フルルビプロフェン 50 mg、オメプラゾール 20 mg 及びミダゾラム 2 mg の併用) を食後に単回経口投与	CYP 分子種基質 (レパグリニド 2 mg) を食後に単回経口投与	CYP 分子種基質 (bupropion 150 mg) を食後に単回経口投与
休薬期 ^{a)} (2~7 日目)	投与なし	投与なし	投与なし
第 2 期 (8~21 日目)	本薬 600 mg を 1 日 2 回 14 日間、食後に経口投与	同左	同左
第 3 期 (22 日目)	各 CYP 分子種基質 (フルルビプロフェン 50 mg、オメプラゾール 20 mg、ミダゾラム 2 mg) 及び本薬の併用を食後に単回経口投与	CYP 分子種基質 (レパグリニド 2 mg) 及び本薬の併用を食後に単回経口投与	CYP 分子種基質 (bupropion 150 mg) 及び本薬の併用を食後に単回経口投与

a) 各 CYP 分子種基質の半減期の少なくとも約 5 倍の期間として設定された。

本項では、本薬のみが投与された第 2 期の安全性の結果を記載する。

無作為化された 78 例 (Arm 1 : 24 例、Arm 2 : 30 例、Arm 3 : 24 例) の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

第 2 期 (Arm 1~3 併合) における有害事象及び副作用⁷⁹⁾ は、28.2% (22/78 例) 及び 17.9% (14/78 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 33 のとおりであった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 33 第 2 期 (Arm 1~3 併合) において 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、78 例)

事象名	有害事象	副作用
全体	22 (28.2)	14 (17.9)
悪心	5 (6.4)	3 (3.8)
頭痛	5 (6.4)	5 (6.4)
浮動性めまい	5 (6.4)	1 (1.3)
食欲減退	4 (5.1)	4 (5.1)
腹痛	4 (5.1)	4 (5.1)
排便回数減少	4 (5.1)	4 (5.1)
不眠症	3 (3.8)	2 (2.6)
嘔吐	2 (2.6)	2 (2.6)
ざ瘡	2 (2.6)	0
下痢	2 (2.6)	2 (2.6)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	0

例数 (%)、MedDRA ver.19.0

7.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1~33 : SIGA-246-008 試験<2015 年 6 月~2016 年 8 月>)

18 歳以上 80 歳以下の健康成人 [目標例数 422 例 (本薬群 338 例、プラセボ群 84 例)] を対象に、本薬投与時の安全性及び PK を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国で実施された。

用法・用量は、本薬 600 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 14 日間経口投与することとされた。なお、先行コホートでは各 20 例 (本薬群 16 例、プラセボ群 4 例) ずつ食後又は空腹時に投与し、拡大コホートでは全例 (本薬群 306 例、プラセボ群 76 例) で食後投与することとされた。

無作為化された 452 例 (本薬群 361 例、プラセボ群 91 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 449 例 (本薬群 359 例、プラセボ群 90 例) が安全性解析対象集団とされた。

⁷⁹⁾ 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象。なお、治験薬との因果関係は治験責任医師等により 5 段階 (Definitely related、Probably related、Possibly related、Unlikely related 及び Not related) で評価され、Definitely related、Probably related 及び Possibly related と評価された場合に因果関係ありとされた。

有害事象及び副作用⁷⁹⁾は、本薬群でそれぞれ 37.3% (134/359 例) 及び 19.8% (71/359 例)、プラセボ群でそれぞれ 33.3% (30/90 例) 及び 16.7% (15/90 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 2%以上に認められた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	
	本薬群 (359 例)	プラセボ群 (90 例)	本薬群 (359 例)	プラセボ群 (90 例)
全体	134 (37.3)	30 (33.3)	71 (19.8)	15 (16.7)
頭痛	61 (17.0)	13 (14.4)	44 (12.3)	7 (7.8)
悪心	20 (5.6)	5 (5.6)	16 (4.5)	4 (4.4)
下痢	11 (3.1)	3 (3.3)	7 (1.9)	2 (2.2)
浮動性めまい	9 (2.5)	3 (3.3)	4 (1.1)	1 (1.1)
嘔吐	9 (2.5)	0	7 (1.9)	0
疲労	5 (1.4)	4 (4.4)	3 (0.8)	3 (3.3)
便秘	5 (1.4)	2 (2.2)	2 (0.6)	2 (2.2)
傾眠	2 (0.6)	2 (2.2)	2 (0.6)	1 (1.1)
背部痛	1 (0.3)	2 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	2 (2.2)	1 (0.3)	0

例数 (%)、MedDRA ver.18.0

死亡に至った有害事象は、本薬群 1 例 (肺塞栓症) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬群 6 例 [悪心 3 例、発熱 2 例、脳波異常、疲労、腹部不快感、口内乾燥、不快気分、注意力障害、下痢、頭痛、触知可能紫斑病、悪寒、紅斑、そう痒症及び顔面腫脹各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 2 例 [疲労 2 例、悪心、悪夢及び浮動性めまい各 1 例 (重複あり)] に認められた。このうち、本薬群 5 例 [悪心 3 例、発熱 1 例、脳波異常、疲労、腹部不快感、口内乾燥、不快気分、注意力障害、下痢、頭痛及び触知可能紫斑病各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 2 例 [疲労 2 例、悪心及び悪夢各 1 例 (重複あり)] は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

米国では、MPXV 感染サル及び RPXV 感染ウサギの 2 種の代替動物モデルを用いた非臨床試験成績に基づき、痘そうに対して Animal rule を適用した承認が得られている。また、欧州では痘そうに加えて、非臨床試験で本薬の抗ウイルス活性が認められた MPXV、CPXV 及び VACV の感染又は増殖による疾患である、エムボックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対しても承認 (Exceptional Circumstances Authorization) が得られている。本邦での承認申請において、欧米と同様に痘そう、エムボックス、牛痘及び痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症の患者を対象とした臨床試験成績は提出されていないものの、提出された非臨床試験成績及び健康被験者における PK に基づく評価の結果 (3.R.1、6.R.1 及び 6.R.2 参照)、本剤がこれらの疾患に対して有効性を示す可能性はある。

ただし、当該患者における本剤の有効性については、製造販売後に可能な限り情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (SIGA-246-008 試験) における安全性の概要は表 35 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合は、本薬群とプラセボ群で概ね同様であった。また、プラセボ群と比較して、本薬群で多く認められた有害事象は、頭痛 (プラセボ群 14.4%、本薬群 17.0%) 及び嘔吐 (プラセボ群 0%、本薬群 2.5%) であった (表 34、7.3 参照)。

表 35 海外第Ⅲ相試験 (SIGA-246-008 試験) における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (359 例)	プラセボ群 (90 例)
有害事象	134 (37.3)	30 (33.3)
副作用	71 (19.8)	15 (16.7)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象	6 (1.7)	2 (2.2)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、海外第Ⅲ相試験 (SIGA-246-008 試験) の本薬群 1 例 (肺塞栓症) 及び肝機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (SIGA-246-013 試験、6.2.3.1 参照) の本薬群 1 例 (胆嚢炎、敗血症、急性心筋梗塞及び急性心イベント) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他、認められた大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、安全性に大きな問題は認められていない。

国内第Ⅰ相試験 (JBP-TPOXX-001 試験) において認められた有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 45.0%及び 35.0%であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、日本人における安全性についても特段の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本申請にあたって、申請効能・効果の患者を対象とした臨床試験成績は提出されていないものの、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、本剤の安全性に特段の懸念は認められておらず、本剤の安全性リスクは管理可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

現在、本邦において、痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対する治療薬は承認されていないことから、本剤はこれらの疾患に対する新たな治療薬になると考える。

なお、現時点では、患者を対象とした臨床試験成績が提出されていないことから、データに基づき本剤の臨床的位置付けを検討することは困難であるが、エムボックスについては、本邦の診療の手引き (エムボックス診療の手引き 第 2.0 版) において、米国 CDC での推奨等も参考に、重症例、免疫不全の患者や小児、妊婦等の重症化ハイリスク例では、重篤な状態となる可能性があるため、早期より本剤の投

与を検討する必要があるとされている。本剤は、主に公衆衛生上の危機に瀕した際又は危機に瀕する見込みがある際に使用される薬剤であり、投与が推奨される患者集団については、その際の周辺状況等を踏まえて検討されるものとする。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ、承認申請された効能・効果について、医学用語による疾患名や他品目で設定された効能・効果等を参照し、以下のように整備した上で設定することは可能と判断した。

[変更前]

成人及び体重 13 kg 以上の小児患者における次のウイルス感染症：

天然痘、エムボックス、牛痘

また、天然痘ワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症の治療

[変更後]

痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、設定根拠（6.R.1 参照）、PK の国内外差（6.R.2 参照）、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ、承認申請された用法・用量について、以下のように整備した上で設定することは可能と判断した。

[変更前]

13 kg 以上 25 kg 未満：

テコビリマトとして 200 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

25 kg 以上 40 kg 未満：

テコビリマトとして 400 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

体重 40 kg 以上 120 kg 未満：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 2 回、12 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

体重 120 kg 以上：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 14 日間、食後 30 分以内に経口投与する。

[変更後]

通常、成人及び小児には、以下の用法及び用量で 14 日間、食後に経口投与する。

体重 13 kg 以上 25 kg 未満：

テコビリマトとして 200 mg を 1 日 2 回 12 時間毎
体重 25 kg 以上 40 kg 未満：

テコビリマトとして 400 mg を 1 日 2 回 12 時間毎
体重 40 kg 以上 120 kg 未満：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 2 回 12 時間毎
体重 120 kg 以上：

テコビリマトとして 600 mg を 1 日 3 回 8 時間毎

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のよう考える。

欧州等と同様に提出された非臨床試験成績に基づく評価の結果 (3.R.1 参照)、本剤が申請効能・効果に対して有効性を示す可能性はあると考えるものの、当該患者を対象とした臨床試験成績は提出されていないことから、製造販売後調査等において患者における本剤の有効性に関する情報を可能な限り収集する必要がある。また、小児を対象とした臨床試験成績は提出されておらず、小児の用量設定には不確実性があることから (6.R.1.2 参照)、小児における安全性及び有効性に関する情報についてもあわせて製造販売後調査等で収集する必要がある。

申請効能・効果の患者数は極めて少ないことから、本剤の患者における有効性に関する情報を確実に速やかに収集するためには、本剤が投与された全症例を対象に調査する必要があると考える。ただし、公衆衛生上の危機に瀕している場合等では、全症例を対象とした調査の実施が困難な状況になることも想定されるため、調査の計画及び実施には、状況に応じて柔軟性を持たせることが適切と考える。

また、以下の点についても、製造販売後に可能な限り速やかに対応する必要がある。

- 不純物 SG2 について、ICH M7 (R2) ガイドラインで示されている許容摂取量で管理するための方策を、SG2 の高感度な検出法の構築も含めて検討すること (2.R.1 参照)
- ICH M7 (R2) ガイドラインに基づく変異原性ハザード評価が十分に行われていない不純物について、安全性を評価した上で、必要な管理戦略を構築すること (2.R.1 参照)
- 耐性変異ウイルスの発現について、公表文献等も含めて引き続き注視し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供すること (3.R.2 参照)
- 本剤の薬物相互作用に関する情報について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供すること (4.R.1 参照)
- 代謝物 TFMBA について、ICH M3 (R2) ガイドラインで示されている安全性の特徴づけに必要な非臨床毒性試験を計画・実施すること (5.R.3 参照)
- 末期腎不全患者又は重度の肝機能障害患者に本剤を申請用法・用量で反復投与したときの安全性について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供すること (6.R.3 参照)

- 申請効能・効果の患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する実施中又は計画中の臨床試験について、公表文献等を含めて申請者が試験成績にアクセスでき次第、結果を確認し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供すること

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目は痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症に対してヒトでの有効性を評価する試験が行われておらず、有効性が検証されたとは言えないものの、非臨床試験において抗ウイルス作用が示されたこと等から有効性は期待され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。このため、主に公衆衛生上の危機に瀕した際又は危機に瀕する見込みがある際に使用される薬剤として本品目を承認する意義はあるものと判断した。

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)

令和 6 年 11 月 26 日

申請品目

[販 売 名] テポックスカプセル 200 mg
[一 般 名] テコビリマト水和物
[申 請 者] 日本バイオテクノファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 10 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

また、本申請とは別に、米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) 等により、成人及び小児のエムボックス患者を対象として本薬の安全性及び有効性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (PALM007 試験、NCT05559099⁸⁰⁾) がコンゴ民主共和国で実施中であり、2024 年 8 月に以下の速報結果が公表された⁸¹⁾。

- 主要評価項目である皮膚病変の消失までの時間について、本薬はプラセボに対する統計学的な優越性を示さなかった。
- 早期に治療された患者集団及び重篤な疾患を有する患者集団において、本薬はプラセボと比較して臨床的なベネフィットをもたらすことが示唆された。
- 本試験の組入れ患者全体における致死率は 1.7% であり、コンゴ民主共和国で報告されたエムボックス患者の致死率 (3.6% 以上) よりも低かった。これは、エムボックス患者が入院下で質の高い支持療法を受けることで致死率が低下することを示唆している。
- プラセボ群での致死率が想定よりも低かったことで、本薬群で測定されたベネフィットが減少していた可能性がある。
- 本薬の安全性プロファイルは良好であった。

⁸⁰⁾ CriticalTrials.gov : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559099> (最終確認日 : 2024 年 11 月 26 日)

⁸¹⁾ SIGA Technologies Inc プレスリリース : <https://investor.siga.com/investors/news/news-details/2024/Topline-Results-from-PALM-007-Study-of-SIGAs-Tecovirimat-in-Treatment-of-Mpox-Released/default.aspx> (最終確認日 : 2024 年 11 月 26 日)

米国 NIH プレスリリース : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo> (最終確認日 : 2024 年 11 月 26 日)

専門協議において、機構は、PALM007 試験の速報結果を踏まえた本承認審査への影響について以下のよう考える旨を説明し、これらの機構の判断は専門委員から支持された。

- エムボックス患者を対象とした PALM007 試験の詳細は確認できていないものの、全体集団において、本薬の有効性が統計学的に示されなかったことについて、公表されているようにプラセボ群での致死率が想定よりも低かったことで、本薬の有効性が検出できなかった可能性はあると考える。
- エムボックスに対する本薬の有効性については、PALM007 試験成績の詳細や現在実施中又は計画中の他の臨床試験の成績等に基づいて引き続き検討されるべきである。
- 現時点で確認できた PALM007 試験の速報結果を踏まえても、公衆衛生上の危機管理を前提として本剤を承認する意義はあるとの判断に変更はない。
- PALM007 試験の速報結果によると、本薬は早期に治療された患者集団及び重篤な疾患を有する患者集団において臨床的なベネフィットをもたらすことが示唆されたと報告されているが、この点は以下の点から、本承認審査において適切に対応していると考えられる。
 - ▶ 非臨床試験においても、感染後早期に本薬の投与を開始することでより高い効果が得られる傾向が示されており（審査報告（1）3.1.3.1.2 参照）、本剤の添付文書において、症状の発現後速やかに投与を開始するよう注意喚起する予定であること
 - ▶ エムボックスに関する本邦の診療の手引き（エムボックス診療の手引き 第 2.0 版）において、重症例、免疫不全の患者や小児、妊婦等の重症化ハイリスク例において、早期より本薬の投与を検討する必要がある旨が記載されていること

機構は、以上を踏まえ、PALM007 試験成績の詳細や現在実施中又は計画中の他の臨床試験の成績等について、公表文献等を含めて申請者が試験成績にアクセスでき次第、結果を確認し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持され、追加で以下のような意見が出された。

- エムボックスについて、現在、致死率が高いクレード I も世界的に広がり始めている状況であり、重症化リスクの高い小児、妊婦、免疫不全の患者等を含めて今後感染が広がる可能性がある。エムボックスの重症化リスクが高い集団に対しては、積極的に治療薬の投与を行うことが必要であり、使用可能な治療薬の確保が急務と考える。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）を整備し、表 36 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し、表 37 に

示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。また、審査報告(1) 7.R.6に記載した、製造販売後に可能な限り速やかに対応する必要があるその他の事項についても申請者に指示した。

表 36 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
なし	なし	・小児における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性の情報収集		

表 37 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査(全例調査) 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(全例調査) ・承認効能・効果の患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する実施中又は計画中の臨床試験について、公表文献等を含めて試験成績にアクセスできた場合は、当該結果の確認。 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 38 に示す特定使用成績調査(全例調査)を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認すると説明した。また、審査報告(1) 7.R.6に記載したその他の事項についても、製造販売後に可能な限り速やかに対応する旨が回答された。

表 38 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	全例調査方式(ただし、公衆衛生上の危機に瀕している等、本調査の開始や全例調査の実施が困難な状況となった場合には機構に相談する。)
対象患者	本剤が投与されたすべての患者
観察期間	本剤の投与開始日から 28 日間
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・疾患名、本剤の投与状況 ・前治療薬、併用薬、併用療法 ・解熱までの時間、臨床症状軽快までの時間、転帰(入院・死亡) ・臨床検査値 ・有害事象

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切に情報提供が必要であると考えます。

2. 審査報告(1)の修正事項

審査報告(2)作成時に、審査報告(1)を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	28	製剤は造粒液の調製、乾燥混合、造粒液の添加、混合、 XXXXXXXXXX 、造粒物の乾燥、整粒、造粒物及び添加物の混合、カプセル充てん、バルクカプセルの包装・保管、ボトル充てん並びにボトル包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、 XXXXXXXXXX 工程、 XXXXXXXXXX 工程、 XXXX 工程、 XXXXXXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の重要工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。	製剤は XXXXXXXXXX 、造粒液の調製、乾燥混合、造粒液の添加、混合、 XXXXXXXXXX 、造粒物の乾燥、整粒、造粒物及び添加物の混合、カプセル充てん、バルクカプセルの包装・保管、ボトル充てん並びにボトル包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、 XXXXXXXXXX 工程、 XXXXXXXXXX 工程、 XXXX 工程、 XXXXXXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の重要工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

痘そう、エムボックス、牛痘、痘そうワクチン接種後のワクチニアウイルスの増殖による合併症

[用法・用量]

通常、成人及び小児には、以下の用法及び用量で14日間、食後に経口投与する。

体重13 kg以上25 kg未満：

テコビリマトとして200 mgを1日2回12時間毎

体重25 kg以上40 kg未満：

テコビリマトとして400 mgを1日2回12時間毎

体重40 kg以上120 kg未満：

テコビリマトとして600 mgを1日2回12時間毎

体重120 kg以上：

テコビリマトとして600 mgを1日3回8時間毎

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration	時間 0 から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CC ₅₀	50% cytotoxicity concentration	50%細胞傷害濃度
CEV	Cell-associated enveloped virus	—
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチンクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低濃度
CMLV	Camelpox virus	ラクダ痘ウイルス
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CPXV	Cowpox virus	牛痘ウイルス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DS	Design space	デザインスペース
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EEV	Extracellular enveloped virus	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
F	—	バイオアベイラビリティ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFP	Green Fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略語	英語	日本語
ICH M3 (R2) ガイドライン	—	『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について』（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）
ICH M7 (R2) 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」の一部改正について』（令和 6 年 2 月 14 日付け医薬薬審発 0214 第 1 号）
IEV	Intracellular enveloped virus	—
IFN- γ	Interferon- γ	インターフェロン- γ
IMV	Intracellular mature virus	—
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention-to-treat	—
Ka	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD ₅₀	Lethal dose	50%致死量
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPXV	Monkeypox virus	エムポックスウイルス
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
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
PFU	Plaque forming unit	プラーク形成単位
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
Q/F	—	コンパートメント間の見かけの移行クリアランス
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的) 構造活性相関
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
RPXV	Rabbitpox virus	ウサギ痘ウイルス
t _{1/2}	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回
TFMBA	Trifluoromethyl benzoic acid	トリフルオロメチル安息香酸

略語	英語	日本語
t_{\max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine glucuronosyl transferase	ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VACV	Vaccinia virus	ワクチニアウイルス
VARV	Variola virus	バリオラウイルス
Vc/F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
Vp/F	Apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
米国 CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
米国 FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
本剤	—	テボックスカプセル 200 mg
本薬	—	テコビリマト又はその水和物