

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日
 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アビガン錠200mg
 [一 般 名] ファビピラビル
 [申 請 者] 富山化学工業株式会社
 [申請年月日] 平成23年 3 月30日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

また、承認条件を以下のように改めることとされた。

新	旧
<p>[承認条件]</p> <p>1 . 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに、<u>かつ、製造販売の承認を受けた日から 1 年を経過する日までに、試験成績及び解析結果を提出すること。</u></p> <p>2 . 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p><u>3 . 1 及び 2 の試験成績及び解析結果を提出し、それに応じた措置がなされるまでの期間は、厚生労働大臣の要請がない限りは、製造等を行わないこと。</u></p> <p>4 . 製造販売する際には、通常のインフル</p>	<p>[承認条件]</p> <p>1 . 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>2 . 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>3 . 通常のインフルエンザウイルス感染症</p>

<p>エンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。</p>	<p>に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。</p>
<p><u>5</u> .本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</p>	<p><u>4</u> .本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</p>

(下線部変更)

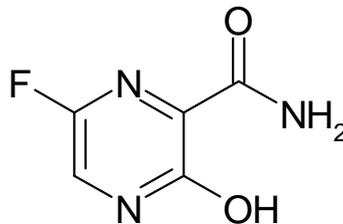
審査報告書

平成 26 年 1 月 23 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	アビガン錠 200mg
[一 般 名]	ファビピラビル
[申 請 者 名]	富山化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にファビピラビル 200mg を含有するフィルムコーティング錠
[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 : $C_5H_4FN_3O_2$

分子量 : 157.10

化学名 :

(日本名) 6-フルオロ-3-ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド

(英 名) 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

[特記事項] 優先審査（平成 23 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 1 月 23 日

[販 売 名] アビガン錠 200mg
[一 般 名] ファビピラビル
[申 請 者 名] 富山化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の季節性の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は未だ検証されたとは言えず、米国において臨床での有効性が示唆された段階に過ぎないと考える。一方、本剤は既承認の抗インフルエンザウイルス薬と異なる作用機序を有しており、非臨床での検討のみではあるものの、鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 及び A (H7N9) 等に対する抗ウイルス作用は期待できることから、最近のインフルエンザを取り巻く現状をふまえると、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して、他の抗インフルエンザ薬が無効又は効果不十分であり、本剤の有効性が期待できる可能性のある場合に、本剤を使用可能な状況にしておくことは意義があると考える。

したがって、本剤の承認を考慮する場合には、本剤の投与対象を限定し、患者又はその家族等に対し本剤の有効性及び危険性に関して文書をもって説明し、文書による同意を取得した上で投与されることとするとともに、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施することとし、通常のインフルエンザウイルス感染症に対しても有効性は検証されていないこと、本剤は催奇形性等のリスクを有すること、海外で実施された臨床試験成績を中心に国内では検討されていない用法・用量が設定されていることを踏まえ、承認後速やかに臨床試験を実施することを承認条件として付与した上で、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し、以上の危機管理を前提として承認する意義があるものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、現段階で本品目の承認を考慮する場合には、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認する意義があると判断した。

[効能・効果]

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）

[用法・用量]

通常、成人にはファビピラビルとして 1 日目は 1 回 1600mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。

[承認条件]

1. 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
2. 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
4. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アビガン錠 200mg
[一 般 名]	ファビピラビル
[申 請 者 名]	富山化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1錠中にファビピラビルとして 200mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはファビピラビルとして 1 日目初回は 1200mg、1 日目 2 回目は 400mg、2 日目から 5 日目は 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ファビピラビル（以下、本薬）は、富山化学工業株式会社が創製した新規の抗インフルエンザウイルス薬である。本薬は、細胞内酵素により代謝された本薬のリボシル三リン酸体（以下、本薬 RTP）が、インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）を選択的に阻害することで、インフルエンザウイルスの増殖を阻止する。

インフルエンザウイルスは A、B 及び C 型の 3 種類の型に分類され、このうち現在も流行的な広がりを見せるのは A 型の 2 種 [A (H1N1)、A (H3N2)] と B 型である。一方、動物、特に鳥や豚のインフルエンザウイルスが遺伝子変異や組み換えを起こし、ヒトへの感染性を獲得してヒトからヒトへと効率良く感染できるようになることがあり、このようなウイルスは新型インフルエンザウイルスと呼ばれる。

新型インフルエンザのパンデミックは十年から数十年周期で発生しており、2009 年にはアメリカ大陸において H1N1 型ウイルスによる新型インフルエンザの発生が確認され、また、高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) のヒトへの感染事例が 2003 年以降世界各国で報告されているなど、インフルエンザを取り巻く状況は刻々と変化し、パンデミック発生初期の唯一の対抗手段である抗インフルエンザウイルス薬の必要性は、医学的だけでなく社会的にも高まっており、新たな治療上の選択肢を増やすことは重要である。

現在、本邦で使用されている抗インフルエンザウイルス薬は、M2 タンパク阻害薬のアマンタジン塩酸塩とノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ペラミビル水和物及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物である。

アビガン錠 200mg（以下、本剤）は、既存の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる作用機序を

有する薬剤であり、*in vitro* でヒト由来の A、B 及び C 型の全ての型・亜型のインフルエンザウイルスに対して効果を示し、鳥及び豚由来を含めた各種の株に対して幅広い抗ウイルス活性を示している。また、*in vitro* でアマンタジン、オセルタミビル及びザナミビル耐性インフルエンザウイルスに対しても抗ウイルス活性を示している。

以上を踏まえて、申請者は、本剤は新たな抗インフルエンザウイルス薬になり得ると考え、毎年流行がみられる季節性インフルエンザを対象に、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的として開発を行ったと説明している。

なお、2011 年 9 月現在、本剤は海外において承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

① 一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状、粉末 X 線回折、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。

本薬は、白色～淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。また、pH2.0～5.5 で溶けにくく、pH5.5～6.1 でやや溶けにくい。

25°C/51～93%RH 条件下では吸湿性は認められなかった。融点は 187～193°C、解離定数 (pKa) は 5.1 であり、本薬の水酸基に由来するとされている。また、本薬の 25°C における水/オクタノールにおける分配比を調べた結果より、pH2～4 では 1-オクタノール相に、pH5～13 では水相に移行しやすいとされている。

② 構造決定

本薬の構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、単結晶構造解析により支持されている。

③ 結晶多形

本薬について、A 型 ()、B 型 () 及び C 型 () の結晶多形が存在する。本薬を した場合、 を用いた、 を用いた では A 型が、 の では B 型が、 に溶解後の では C 型が得られ、 を行った場合、A 型が得られるとされている。B 型は 及び示差熱・熱重量測定から と推定され、C 型は 及び示差熱・熱重量測定から と推定された。

本薬の現行の製造方法において は使用されないため、C 型は存在する可能性はない。また、A 型及び B 型の結晶型は赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折パターン

により識別可能であり、B型は[]において不安定であり、A型に変化する結晶と考えられている。なお、現行の製造方法で製造されたいずれのロットにおいてもA型であり、安定性試験においても経時変化は認められず、A型からB型に変化する可能性はないものとされている。

2) 製造方法

原薬である「ファビピラビル」は、物質A*¹を出発物質として以下2工程で製造される。

製造方法step[]については、反応試薬の一部が異なる[]法と[]法があり、[]法は、[]kg程度のスケールの製造には対応可能であるが、スケールアップにより試薬（[]）の添加時間が長くなる場合、本薬の不純物である物質B*²の前駆体である物質C*³が多く生成する傾向がある。一方、[]法は、予定の生産スケール（[]～[]kg）においても物質C*³生成量のコントロールが可能であるとされていることから、今後、[]法が採用される予定であるとされている。ただし、[]法を用いて製造された原薬を既に保有しており、今後製剤化され供給される予定であり、承認申請書には製造方法として両製造法が併記され、[]法により製造された原薬が消費された後は、製造方法欄から[]法を削除する変更が行われる予定であるとされている。

Step1：物質D*⁴の合成

物質A*と[]を混合し、[]を滴下し、[]℃で攪拌後、[]を添加し、[]、[]を仕込んだ別の反応容器に滴下し、[]する。[]し、[]、[]、[]の混合液を添加し、攪拌後、[]する。[]し、[]を添加し、攪拌後、加圧ろ過する。残渣を[]で洗浄した後、ろ液、洗液、[]を混合し、減圧留去し、物質E*⁵[]溶液を得る。

別の容器に、[]、[]を仕込み、減圧留去後、物質E*⁵[]溶液を添加し[]℃で攪拌後冷却し、物質F*⁶[]溶液を得る。

物質F*⁶[]溶液に、[]及び[]を添加し（[]法のみ。[]法では、[]及び[]が添加される）、[]℃で攪拌する。

[]、[]、[]を添加し、攪拌後加圧ろ過し、残渣を[]で洗浄した後、ろ液と洗浄液を[]、[]（[]法のみ）、[]の混合液に滴下し、[]する。[]、[]、[]を添加し[]℃で攪拌後、析出物を固液分離する。洗浄後、減圧乾燥し、物質D*⁴を得る。

1 物質A*：[]

2 物質B*：[]

3 物質C*：[]

4 物質D*：[]

5 物質E*：[]

6 物質F*：[]

Step2：本薬の合成

物質 D* と [] を混合し、別の反応容器に、 [] と [] を仕込み、溶解後、物質 D* [] 混合液に添加し [] °C で攪拌する。 [] し、 [] を添加して攪拌後、 [] する。別の反応容器に仕込んだ [] 水溶液を先の [] し、 [] 後、 [] を滴下し、 [] °C で攪拌する。反応後、 [] を滴下し、 [] し、 [] °C に加温後、 [] を添加し、攪拌、ろ過し、残渣を [] で洗浄する。ろ液、洗液の混合液を [] で [] 後、析出晶を固液分離する。洗浄後、乾燥し本薬を得る。

① 重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において、原薬の品質に重大な影響を与える工程は Step1 及び Step2、重要な中間体は物質 D* であるとされている。

② 製造工程の開発の経緯

開発段階における本薬の製造方法の step [] は、製造ルートの違いから、 [] 法、 [] 法の [] つに分類され、 [] 法はさらに反応試薬の一部が異なる [] 法と [] 法がある。

[] 法は物質 A* を物質 G* ⁷ とし、物質 H* (物質 D* の []) に誘導した後、本薬を製造する。 [] 法は、物質 G* を経由しないルートであり物質 A* を物質 D* に誘導し、本薬を製造するとされている。 [] 法から [] 法へと変更することにより、 [] 法を経て製造された際に原薬中に最も多く含まれる不純物である物質 I* ⁸ が原薬に含まれる可能性はなくなる一方で、物質 I* 以外の不純物プロファイルは同等であり、原薬の品質が向上するとされている。

[] 法と [] 法とでは、物質 F* から物質 H* へと反応させる際に、添加される原材料が、 [] 法では [] 及び [] とされており、 [] 法では [] 及び [] とされている。また、 [] 法では物質 H* 生成後の後処理時に [] が添加されるが、 [] 法では [] は添加されない。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号、以下、ICH Q6A ガイドライン)に基づいて試験項目が設定された。また、類縁物質の規格に関しては「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号、以下、ICH Q3A ガイドライン)に、残留溶媒の規格に関しては「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号)に基づき設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル)、融点、純度試験[重金属、類縁物質、残留溶媒([])]、水分、強熱残分、

⁷ 物質 G* : []

⁸ 物質 I* : []

定量法が設定されている。

① 標準品

標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、融点、純度試験（類縁物質）、水分、定量法が設定されている。

4) 容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系は、次のとおりとされた。本薬をポリエチレン袋に入れ、プラスチックタイで縛り、さらにもう一度ポリエチレン袋に入れ、プラスチックタイで縛る。これをファイバードラムに入れ密閉する。

5) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（熱、湿度及び光）は、実生産スケールで製造された各3ロットを用いて実施された。

長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	保存形態	測定時期
長期保存試験	30℃	65%RH	ポリエチレン袋 ^{a)} 二重/ ファイバードラム ^{b)}	0、3、6、9、12、18、24、 36（申請時）、48、60 カ月
加速試験	40℃	75%RH	ポリエチレン袋 ^{a)} 二重/ ファイバードラム ^{b)}	0、1、3、6 カ月

a) 試料を低密度ポリエチレン袋に入れ、プラスチックタイで縛った。この袋を更にもう一度低密度ポリエチレン袋に入れ、プラスチックタイで縛った。

b) 試料を入れた低密度ポリエチレン袋（二重）をファイバードラムに入れ密閉した。

苛酷試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	測定時期
熱	60℃	—	—	ガラス容器（密閉） ^{a)}	0、1、3 カ月
湿度	25℃	85%RH	—	ガラス製シャーレ（開放） ^{b)}	0、1、3 カ月
光	25℃	60%RH	D ₆₅ ランプ (2000lx)	無色ガラス製シャーレ ^{c)} (ポリ塩化ビニリデン フィルムでカバーする) [無色ガラス製シャーレ ^{c)} (ポリ塩化ビニリデン フィルムでカバーする)] をアルミ箔で覆う（対照）	0、120 万 (200W・h/m ² 以上)、 240 万 lx・hr

a) ガラス製サンプル瓶に検体を入れ、蓋を軽く閉めた。

b) 無色ガラス製シャーレに検体を入れ、ガーゼで覆った。

c) 無色ガラス製シャーレに検体を厚さが3mm以下となるように敷き詰めた。

① 長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、36カ月の保存期間中に含量は■■■■%から■■■■%に、類縁物質の総量は■■■■%から■■■■%に変化した。その他の試験項目については、いずれも36カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、いずれの試験項目についても6カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

② 苛酷試験

苛酷試験（熱、湿度）において、いずれの試験項目についても、規定された保存期間後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、120万 lx・hr では含量が■%減少し、類縁物質量が■%増大したが、規格の範囲内であった。本薬をアルミ箔で覆い、遮光したところ類縁物質量の増加は認められなかった。

本薬を加速試験条件で6カ月保存したとき、品質の経時的変動を認めなかったこと、さらに、長期保存試験で36カ月保存したとき、品質の経時的変動を認めなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、本薬の室温でのリテスト期間は4年と設定された。

なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、リテスト期間を延長する予定とされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1錠中に本薬を200mg含有する直径約8.7mmの円形のフィルムコーティング錠である。本剤の処方は以下のとおりである。

本剤の処方（1錠中）

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
有効成分		ファビピラビル	200
		軽質無水ケイ酸	■
		ポビドン ■	■
		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	■
		クロスポビドン	■
		フマル酸ステアリルナトリウム	■
小 計			■
		ヒプロメロース ■	■
		酸化チタン	■
		タルク	■
		黄色三二酸化鉄	■
小 計			■
合 計			■
容器及び施栓系			PTP/アルミ袋 ^{a)}

a) 一次包装として PTP ■、二次包装としてアルミ袋からなる。

① 製剤開発の経緯

国内の臨床試験では、T-705a カプセル [30]（1カプセル中に本薬を30mg含有するカプセル剤）、T-705a カプセル [100]（1カプセル中に本薬を100mg含有するカプセル剤）、T-705a 錠 [100]（1錠中に本薬を100mg含有する錠剤）及び本剤（1錠中に本薬を200mg含有する錠剤）の4種類の製剤、海外の臨床試験では、T-705a カプセル [30]、T-705a カプセル [100] 及び本剤（200mg錠）の3種類の製剤が用いられた。

臨床試験に用いた製剤の溶出試験を実施したところ、いずれの製剤についても [] の試験液において [] 分で [] %以上の速やかな溶出性が示された。したがって、臨床試験間で製剤を変更したことによるバイオアベイラビリティへの影響はないと考えられた。

また、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号 別紙 2）にしたがって T-705a 錠 [100] 2 錠と本剤（200mg 錠）1 錠の溶出試験が実施された。いずれの製剤も [] の試験液において [] 分以内に平均 [] %以上の溶出が認められた。したがって、T-705a 錠 [100] と本剤（200mg 錠）の溶出挙動は類似していると判定され、生物学的同等性試験を実施した結果、生物学的に同等であると判定された。

なお、本申請において申請された製剤は、本剤（200mg 錠）の 1 規格のみである。

2) 製造方法

本剤は、以下の 7 工程からなる製造方法により製造される。

第一工程： []、第二工程： []、第三工程： []、第四工程： []、第五工程： []、第六工程： []、第七工程：包装

① 重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第 [] 工程及び第 [] 工程とされ、重要中間体は []、 [] とされた。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（色及び形状）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、製剤均一性、溶出性、定量法が設定されている。

4) 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、一次包装として PTP、二次包装としてアルミ袋が採用されている。なお、市販包装形態は [] 及び [] であるが、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）については市販包装形態だけでなく、同一の包装材料を用いた 10 錠×10 シートにおける試験成績が提出されている。

5) 製剤の安定性

提出された本剤の主な安定性試験については、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された各 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30℃	65%RH	PTP/アルミ袋 (10錠×10シート)	0、3、6、9、12、18、24 (申請時)、36、 48、60、72、84、96、108、120 カ月
			PTP/アルミ袋 (XXXXXXXXXX)	0、3、6 (申請時)、9、12 ^{a)} 、18、24、36、 48、60、72、84、96、108、120 カ月
加速試験	40℃	75%RH	PTP/アルミ袋 (10錠×10シート、 XXXXXXXXXX)	0、1、3、6 カ月

a) 審査中に 12 カ月までの試験成績が追加で提出された。

苛酷試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
熱	60℃	—	—	ガラス製シャーレ開放	0、1、3 カ月
湿度	25℃	85%RH	—	PTP/アルミ袋、PTP、 ガラス製シャーレ開放	0、3、6 カ月
湿度	40℃	75%RH	—	PTP、ガラス製シャーレ開放	0、1、2、3、6 カ月
光	25℃	60%RH	D ₆₅ ランプ (2000lx)	PTP/アルミ袋 ^{b)} 、 無色ガラスシャーレ、 無色ガラスシャーレ+アルミ箔被膜	0、120 万 lx・hr (200W・h/m ² 以上)、 240 万 lx・hr

a) 試料が重ならないよう均一に敷き詰めた。

b) XXXXXXXXXX 及び 10 錠×10 シート

① 長期保存試験、加速試験

10 錠×10 シートでは、長期保存試験において、いずれの試験項目についても 24 カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、いずれの試験項目についても 6 カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

また、XXXXXXXXXX では、長期保存試験において、いずれの試験項目についても 12 カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、いずれの試験項目についても 6 カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

いずれの包装形態についても長期保存試験として 120 カ月まで実施予定とされている。

② 苛酷試験

苛酷試験（熱）において、いずれの試験項目についても試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）において、PTP/アルミ袋の保存形態では、全ての試験項目に変化は認められなかった。PTP のみの包装形態では、試験開始時と比較し、水分が約XXXX%増加し、硬度が約XXXXN 減少したものの、その他の試験項目について変化は認められなかった。シャーレ開放の保存形態では水分が約XXXX%増加し、硬度が約XXXXN 減少したものの、その他の試験項目について変化は認められなかった。これらの結果から湿度は品質に影響を及ぼさないと推察された。

苛酷試験（光）において、PTP/アルミ袋（10 錠×10 シート及びXXXXXXXXXX）の保存形態では、いずれの試験項目も変化が認められなかったことから、光に対して安定であると考えられ

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の承認申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 21 試験、副次的薬理試験 3 試験、安全性薬理試験 6 試験の成績が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 14 試験、副次的薬理試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗インフルエンザウイルス活性

① A、B 及び C 型インフルエンザウイルス実験室株に対する抗ウイルス活性 (4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2)

A、B 及び C 型インフルエンザウイルス実験室株に対する本薬の抗ウイルス活性が、Woods らのプラーク減少法⁹により測定された。イヌ腎由来 MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) 細胞にウイルス液を接種し、1 時間後に被験薬を含む各測定培地に置換し、数日培養した¹⁰。アミドブラック等にて染色後、形成されたプラーク数を指標とした各被験薬のプラーク形成阻害作用 (EC₅₀: 被験薬非存在下のプラーク数を 100%とした場合に、プラーク数を 50%に減少させるために必要な被験薬の濃度) が測定された。対照薬として、オセルタミビルカルボン酸¹¹及びアマンタジンが用いられた。結果は下表のとおりである。

A、B 及び C 型インフルエンザウイルス実験室株に対する抗ウイルス活性

型	株名	EC ₅₀ 値 (µg/mL)		
		本薬	オセルタミビル カルボン酸	アマンタジン
A (H1N1)	A/PR/8/34	0.11	0.0060	36
	A/FM/1/47	0.14	0.0032	0.34
	A/NWS/33	0.10	0.0013	48
	A/Yamagata/120/86	0.050	0.029	2.3
	A/Suita/1/89	0.022	0.0018	29
A (H2N2)	A/Kaizuka/2/65	0.014	2.0	0.25
	A/Okuda/57	0.016	0.00029	0.28
	A/Japan/305/57	0.24	0.00043	0.068
	A/Takatsuki/4/65	0.029	0.00014	0.16
A (H3N2)	A/Port Chalmers/1/73	0.55	0.00037	0.32
	A/Aichi/2/68	0.12	0.0065	0.20
	A/Ibaraki/1/90	0.34	0.00033	0.63
	A/Kitakyushu/159/93	0.35	0.00034	> 100
B	B/Nagasaki/1/87	0.042	0.0050	> 100
	B/Guandong/5/94	0.053	0.031	> 100
	B/Mie/1/93	0.039	0.015	35
C	C/Taylor/1233/47	0.13	> 100	19

② 各種インフルエンザウイルス臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (4.2.1.1.3、参考資料: 4.2.1.1.4)

⁹ Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 1473-1479.

¹⁰ 培養条件は、A 及び B 型インフルエンザウイルスで 5% CO₂、35℃にて 2 日又は 3 日間培養、C 型インフルエンザウイルスで 5% CO₂、34℃にて 6 日間培養とした。

¹¹ オセルタミビルリン酸塩の活性体

1992～2009年に臨床分離されたインフルエンザウイルスに対する本薬の抗ウイルス活性が、プラーク減少法により測定された。結果は下表のとおりである。なお、薬剤感受性に係わる遺伝子に変異が認められた場合を R（耐性）、変異が認められなかった場合を S（感受性）と分類されている¹²。

A型インフルエンザウイルス株に対する抗ウイルス活性

型	株名	EC ₅₀ 値 (μg/mL)		
		本薬	オセルタミビル カルボン酸	アマンタジン
A (H1N1)	A/Osaka/681/98	0.096	>100	>30
	A/Osaka/103/2000	0.078	0.014	>30
	A/Osaka/124/2000	0.080	0.0077	>30
	A/Osaka/12/92	0.067	0.0092	>30
A (H3N2)	A/Osaka/981/99	0.21	0.017	0.16
	A/Osaka/1480/96	0.27	0.0042	0.63
	A/Osaka/179/2000	0.31	1.8	0.22
	A/Osaka/169/2000	0.28	1.3	0.22

インフルエンザウイルス A (H1N1)、A (H3N2) 及び B 株に対する本薬の抗ウイルス活性

型	株名	感受性			M2 変異	NA 変異 ^{a)}	EC ₅₀ 値 (μg/mL)
		アマンタジン 及び リマンタジン	オセルタ ミビル	ザナミ ビル			
A (H1N1)	A/Georgia/17/2006	S	S	S	— ^{b)}	—	0.23
	A/Georgia/20/2006	S	R	S	—	H274Y	0.40
	A/California/27/2007	S	S	S	—	—	0.57
	A/New Jersey/15/2007	S	R	S	—	H274Y	0.77
	A/Ecuador/5179/2008	S	S	S	—	—	0.39
	A/Santiago/5248/2008	S	R	R	—	D198E	0.74
	A/Brazil/1067/2008	S	S	S	—	—	0.29
	A/Brazil/1633/2008	S	R	R	—	Q136K	0.13
	A/Luhansk/18/2008	R	R	S	G34E	H274Y	0.46
	A/New York/34/2008	S	S	S	L26I	—	0.03
	A/Washington/10/2008	R	S	S	S31N	—	0.51
	A/Florida/21/2008	S	R	S	—	H274Y	0.25
	A/Wisconsin/16/2008	S	R	S	—	H274Y	0.45
	A/North Carolina/02/2009	R	S	S	S31N	—	0.79
A/Idaho/01/2009	S	R	S	—	H274Y	0.46	
A (H3N2)	A/Wuhan/395/1995-like	S	S	S	—	—	0.94
	A/Wuhan/395/1995-like	S	R	S	—	E119V	0.85
	A/Bethesda/956/2006	R	R	R	S31N	R292K	0.19
	A/Washington/01/2007	R	S	S	S31N	—	0.70
	A/Texas/12/2007 (clone)	R	R	S	S31N	E119I	0.62
	A/Texas/12/2007 (clone)	R	R	S	S31N	E119V	0.82
	A/Florida/01/2009	R	S	S	S31N	—	0.07
	A/New Hampshire/01/2009	R	S	S	S31N	—	0.64
A/Massachusetts/03/2009	R	S	S	S31N	—	0.66	

¹² J infect Dis. 2003;188:57-61、Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3284-3292

型	株名	感受性			M2 変異	NA 変異 ^{a)}	EC ₅₀ 値 ($\mu\text{g/mL}$)
		アマンタジン 及び リマンタジン	オセルタ ミビル	ザナミ ビル			
B	B/Memphis/20/1996	R	S	S	N/A ^{c)}	—	0.19
	B/Memphis/20/1996	R	R	R	N/A	R152K	0.09
	B/Rochester/01/2001	R	S	S	N/A	—	0.22
	B/Rochester/01/2001	R	R	S	N/A	D198N	0.27
	B/New York/22/2008	R	S	S	N/A	—	0.83
	B/Illinois/03/2008	R	R	R	N/A	E119A	0.47
	B/Illinois/47/2005	R	S	S	N/A	—	0.63
	B/Michigan/20/2005	R	R	S	N/A	H274Y	0.79

a) ノイラミニダーゼ変異 b) —: 非検出 c) N/A: 非適用

また、2009年4月にアメリカ大陸において発生が確認された新型インフルエンザウイルス A (H1N1) [以下、新型インフルエンザウイルス A (H1N1)、表中は A (H1N1) 2009]、ヒトから臨床分離された豚由来及び鳥由来インフルエンザウイルス株 (トリ分離株を含む) に対する本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は下表のとおりである。

新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 及び A (H5N1) を含む A 型株に対する本薬の抗ウイルス活性

型	株名	感受性			M2 変異	NA 変異 ^{a)}	EC ₅₀ 値 ($\mu\text{g/mL}$)
		アマンタジン 及び リマンタジン	オセルタ ミビル	ザナミ ビル			
A (H1N1) (2009)	A/Mexico/4604/2009	R	S	S	V28I, S31N	— ^{b)}	0.19
	A/California/04/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.31
	A/California/05/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.13
	A/California/07/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.22
	A/New York/18/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.14
	A/Illinois/10/2009	R	R	S	V28I, S31N	H274Y	3.53
	A/Washington/29/2009	R	R	S	V28I, S31N	H274Y	1.04
A (H2N2)	A/Ann Arbor/6/1960	S	S	S	—	—	0.06
A (H1N1)	A/South Dakota/03/2008 ^{c)}	S	S	S	—	—	0.13
	A/Texas/14/2008 ^{c)}	S	S	S	V27T, V28D	—	0.71
A (H1N2)	A/Michigan/09/2007 ^{c)}	S	S	S	V27I, V28D	—	0.35
A (H4N2)	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	S	—	—	0.15
	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	R	—	E119G	0.14

型	株名	感受性			M2 変異	NA 変異 ^{a)}	EC ₅₀ 値 (µg/mL)
		アマンタ ジン 及び リマンタ ジン	オセルタ ミビル	ザナミ ビル			
A (H5N1)	A/duck/Vietnam/NCVD93/ 2007 (clade 2.3.4)	S	S	S	—	—	0.25
	A/duck/Vietnam/NCVD94/ 2007 (clade 2.3.4)	S	R	R	—	I117V	0.53
	A/chicken/Vietnam/NCVD103/2007 (clade 2.3.4)	S	S	S	—	I222T	0.20
	A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) ^{d)}	R	S	S	L26I, S31N	—	0.82
	A/Vietnam/HN30408/2005 H274Y (clade 1) ^{d)}	R	R	S	L26I, S31N	H274Y	0.65
	A/Vietnam/HN30408/2005 N294S (clade 1) ^{d)}	R	R	R	L26I, S31N	N294S	0.21
A (H7N2)	A/turkey/VA/4529/2002	S	S	S	—	—	0.24
	A/New York/107/2003 ^{d)}	R	S	S	V28A, S31N	—	1.60

a) ノイラミニダーゼ変異 b) —: 非検出 c) ヒトから臨床分離された豚由来インフルエンザウイルス株
d) ヒトから臨床分離された鳥由来インフルエンザウイルス株

さらに、既存の抗インフルエンザウイルス薬 [アダマンタン (アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル] 耐性株に対する本薬の感受性は、下表のとおりである。

**アダマンタン (アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル、
ザナミビル耐性株に対する本薬の抗ウイルス活性**

耐性型			株数	EC ₅₀ 値 (µg/mL)
アマンタジン 及びリマンタジン	オセルタミビル	ザナミビル		
S	S	S	14	0.03 – 0.94
R	S	S	17	0.07 – 1.60
S	R	S	6	0.25 – 0.85
S	S	R	1	0.14
R	R	S	8	0.27 – 3.53
S	R	R	3	0.13 – 0.74
R	R	R	4	0.09 – 0.47

③ 第Ⅲ相試験 (312 及び JP313 試験) の臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (4.2.1.1.35)

第Ⅲ相試験の臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性が、Sleeman らのプラーク減少法¹³により測定された。MDCK 細胞にウイルス液を接種し、1 時間後に被験薬を含む各測定培地に置換し、数日培養した¹⁴。アミドブラックにて染色後、形成されたプラーク数を指標とした各被験薬のプラーク形成阻害作用が測定された。結果は下表のとおりである。

¹³ Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 2517-2524

¹⁴ 培養条件は、5% CO₂、35℃にて力価測定時と同日間の培養とした。

本薬投与前の患者から分離された株に対する抗ウイルス活性

型	株数	EC ₅₀ 値 (μg/mL)	
		範囲	平均値
A (H1N1) ^{a)}	254	0.045~3.8	0.98
A (H3N2)	40	0.058~0.86	0.23
B	38	0.086~2.3	0.77

a) A (H1N1) は、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であった。

本薬投与前及び投与後の分離 552 株中、EC₅₀ 値が 3μg/mL 以上であった株は 2 株 [いずれも A (H1N1) 型] であった。EC₅₀ 値が 3.8μg/mL であった投与前分離株は、投与 2 日目以降にはウイルスが検出されず、EC₅₀ 値が 4.0μg/mL であった投与後 2 日目の分離株 (投与前の EC₅₀ 値: 2.2μg/mL) は、投与 3 又は 4 日目以降にはウイルスが検出されなかった。

また、同一患者から分離されたインフルエンザウイルス株に対する本薬の EC₅₀ 比が算出された。結果は下表のとおりである。

同一患者から本薬投与前後に分離された株に対する抗ウイルス活性の比

最終ウイルス検出日	株数	EC ₅₀ 比 ^{a)} 範囲
		範囲
投与 2 日目	84	0.25~4.5
投与 3 又は 4 日目	121	0.16~4.7
投与中止時	3	0.30~0.61

a) EC₅₀ 比: 投与後分離株に対する EC₅₀/投与前分離株に対する EC₅₀

投与後分離株の EC₅₀ の上昇が 4 倍以上であった株は 3 株であった。これらの EC₅₀ 値の変動 (EC₅₀ 比) は各々 0.097→0.43μg/mL (4.5)、0.20→0.94μg/mL (4.7)、0.12→0.50μg/mL (4.0) であった。

2) *in vivo* 抗インフルエンザウイルス作用

① マウス感染モデルにおける治療効果

i) インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び A (H5N1) によるマウス感染モデルにおける治療効果 (4.2.1.1.6、参考資料: 4.2.1.1.5、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8)

マウス感染モデル¹⁵⁾に、本薬 1~300mg/kg/日、0.4%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液又は 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液が感染 1 時間後より 1 日 2 回 (BID) 又は 4 回、5 日間経口投与され、感染 21 日後までの生存例数が観察された。対照薬としてオセルタミビルリン酸塩が 10 又は 20mg/kg/日を感染 1 時間後より、BID 5 日間経口投与された。結果は下表のとおりである。

¹⁵⁾ マウスに対して致死性を示すインフルエンザウイルス A/Victoria/3/75 (H3N2)、A/Osaka/5/70 (H3N2) 及び A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) のウイルス液 50μL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢又は体重 18~21g、n=10 又は 20) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。A/Osaka/5/70 (H3N2) 株の接種量は 3×10³PFU/マウス、他の 2 株の場合では 100%致死感染量とした。

マウス感染モデルにおける本薬及びオセルタミビルリン酸塩の治療効果

株名 [感染価]	被験薬及び対照薬	用量 (mg/kg/日)	生存例数
A/Victoria/3/75 (H3N2) [LD ₁₀₀] ^{a)}	0.4% CMC 溶液	—	0/20
	本薬	1	0/10
		3	0/10
		10	1/10
		30	7/10 ^{**}
		100	10/10 ^{**}
	オセルタミビルリン酸塩	10 ^{b)}	5/10 [*]
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3×10 ³ PFU/マウス]	0.5% MC 溶液	—	0/10
	本薬	10	1/10
		30	9/10 [§]
		100	9/10 [§]
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{a)}	0.4% CMC 溶液	—	0/20
	本薬	3	0/10
		10	2/10
		30	8/10 ^{**}
		100	10/10 ^{**}
		300	10/10 ^{**}
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{a)}	0.4% CMC 溶液	—	0/20
	本薬	33	10/10 ^{**}
		100	10/10 ^{**}
		300	10/10 ^{**}
		オセルタミビルリン酸塩	20 ^{b)}

* ; p < 0.01, ** ; p < 0.001 vs. 対照群 (Chi-square test with Yates' correction)

§ ; p < 0.001 vs. 対照群 (Kaplan-Meier 法、log-rank 検定)

a) LD₁₀₀ : 100%致死感染量 b) オセルタミビル換算

ii) マウス感染モデルにおける肺内ウイルスの増殖抑制 (4.2.1.1.9)

マウス感染モデル¹⁶⁾に、感染 1 時間後より、本薬 (用量 5、10、15 及び 30mg/kg/日) 又は 0.5% MC 溶液が BID 5 日間経口投与された。最終投与 6 時間後の肺内ウイルス量が測定され、肺内ウイルス量を 90%抑制する用量が算出された。結果は下表のとおりである。

マウス感染モデルにおける本薬の肺内ウイルス増殖抑制効果

株名 [感染価]	被験薬	用量 (mg/kg/日)	肺内 ウイルス量 (Log PFU/肺)	90%増殖抑制用量 ^{a)} [95%信頼区間] (mg/kg/日)
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3×10 ³ PFU/マウス]	0.5% MC 溶液	—	7.0 ± 0.11	—
	本薬	5	6.7 ± 0.21 [*]	16 [13~28]
		10	6.4 ± 0.14 [*]	
		15	6.1 ± 0.12 [*]	
		30	5.5 ± 0.12 [*]	

* ; p < 0.001 vs. 対照群 (Dunnett 検定)

a) 計算には SAS release 8.2 (SAS インスティテュートジャパン) の Dx 計算 (ロジスティック曲線のあてはめ) が用いられた。

¹⁶⁾ インフルエンザウイルス A/Osaka/5/70 (H3N2) のウイルス液 50µL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢、n=8) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。

iii) 高病原性鳥インフルエンザウイルスによるマウス感染モデルにおける治療効果 (4.2.1.1.10)

マウス感染モデル¹⁷に、感染 1 時間後より本薬 30、60 及び 100mg/kg/日、オセルタミビルリン酸塩 20mg/kg/日、又は 0.5% MC 溶液が BID 5 日間又は 7 日間経口投与され、感染 21 日後までのマウスの生存例数が観察された。結果は下表のとおりである。

高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) によるマウス感染モデルにおける治療効果

株名 [感染価]	被験薬及び対照薬	用量 (mg/kg/日)	生存例数	
			投与方法	
			BID 5 日間	BID 7 日間
A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) [約 18PFU/マウス] a)	0.5% MC 溶液	—	0/10	0/10
	本薬	30	2/10	4/10
		60	4/10 ^{***}	6/10 ^{**}
		100	2/10 ^{***}	10/10 ^{***}
	オセルタミビルリン酸塩	20 ^{b)}	2/10 [*]	2/10

^{*}、^{**}、^{***}; p < 0.05、p < 0.01、p < 0.001 vs. 対照群 (Kaplan-Meier 法、log-rank 検定)

a) 50%致死量の 10 倍相当 b) オセルタミビル換算

iv) マウス感染モデルの治療効果に及ぼす投与開始時期の影響 (参考資料: 4.2.1.1.8、4.2.1.1.11 ~4.2.1.1.14)

マウス感染モデル¹⁸を作成し、感染 21 日後までの生存例数が観察された。本薬の初回投与は、感染 1、24、36、48、60、72、84、96 又は 120 時間後に開始し、300mg/kg/日が 1 日 4 回 (QID)、5 日間経口投与された。対照群では、0.4% CMC 溶液が QID 5 日間経口投与された。本薬は、感染 60 時間又は 72 時間後からの初回投与においても、インフルエンザウイルス A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 感染マウス (感染後 60 時間からの初回投与における生存例数は本薬群 4/10 例、対照群 1/20 例: p < 0.05)、A/NWS/33 (H1N1) 感染マウス (感染後 72 時間からの初回投与における生存例数は本薬群 10/10 例、対照群 2/20 例: p < 0.001) 及び B/Sichuan/379/99 感染マウス (感染後 72 時間からの初回投与における生存例数は本薬群 9/10 例、対照群 0/20 例: p < 0.001) において、対照群に比べ有意な治療効果を示した¹⁹。また、A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) 感染マウスにおいて、感染 120 時間後における初回投与群は対照群に比べ有意な治療効果を示した (本薬群 3/10 例、対照群 0/20 例: p < 0.05)²⁰。

v) マウス感染モデルの治療効果に及ぼす分割投与の影響 (4.2.1.1.15 及び 4.2.1.1.16)

マウス感染モデル²¹に、感染 1 時間後より、本薬 10、30 及び 100mg/kg/日を 1 日 1 回～3 回又は 6 回に分割して 5 日間経口投与した後、感染 120 時間後の肺をホモジナイズし、肺内ウイルス量がプラーク形成法により測定された。また、同様の条件で感染を惹起したマウスに、感染 1 時間後より、本薬 10、20 及び 30mg/kg/日を 1 日 1 回～3 回又は 6 回に分割して 5 日間経

¹⁷ ヒトより分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) のウイルス液 50µL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢、n = 10) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。

¹⁸ マウスに致死量のインフルエンザウイルス A (H1N1)、A (H5N1) 及び B のウイルス液 50µL を雌性 BALB/c マウス (体重 18 ~ 21g、n = 10 又は 20) の鼻腔内に接種し、感染を惹起した。

¹⁹ Chi-square test with Yates' correction

²⁰ Chi-square test with Yates' correction

²¹ インフルエンザウイルス A/Osaka/5/70 (H3N2) のウイルス液 50µL を雌性 BALB/c マウス (6.5 週齢) の鼻腔内に接種し、感染を惹起した。

口投与し、感染 21 日後までの生存例数が観察された。対照群として、0.5% MC 溶液が 1 日 6 回 5 日間経口投与された。結果は下表のとおりであり、本薬 20mg/kg/日を 1 日 6 回に分割投与した場合、致死抑制効果が低下したものの、30mg/kg/日の用量では、本薬の致死抑制効果に分割回数の影響は認められなかった。一方、肺内ウイルス量を指標にした場合、30 又は 100mg/kg/日の用量を 1 日 3 回又は 6 回に分割投与することで、1 日 1 回投与と比べて高い治療効果が認められた。

生存例数及び肺内ウイルス量に及ぼす分割投与の影響

株名 [感染価]	被験薬	用量 (mg/kg/日)	1 日投与 回数	生存例数	肺内ウイルス量 (Log PFU/肺) (n = 5)
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3×10 ³ PFU/マウス]	0.5% MC 溶液	—	6	0/10	7.1 ± 0.2
	本薬	10	1	1/10	6.4 ± 0.2 [#]
			2	0/10	6.1 ± 0.2 [#]
			3	1/10	6.1 ± 0.2 [#]
			6	1/10	6.0 ± 0.2 [#]
		20	1	8/10 ^{**}	/
			2	9/10 ^{**、§}	
			3	9/10 ^{**}	
			6	4/10 [*]	
		30	1	9/10 ^{**}	5.6 ± 0.2 [#]
			2	10/10 ^{**}	5.2 ± 0.3 [#]
			3	10/10 ^{**}	5.1 ± 0.3 ^{#、†}
			6	10/10 ^{**}	5.1 ± 0.2 ^{#、†}
		100	1		4.6 ± 0.1 [#]
			2		3.9 ± 0.1 ^{#、††}
			3		3.7 ± 0.3 ^{#、††}
			6		3.7 ± 0.1 ^{#、††}

*、** ; p < 0.01、p < 0.001 vs. 対照群 (Kaplan-Meier 法、log-rank 検定)

§ ; p < 0.05 vs. 1 日 6 回の各投与群 (Kaplan-Meier 法、log-rank 検定)

; p < 0.001 vs. 対照群 (Tukey 検定) †、†† ; p < 0.05、p < 0.001 vs. 1 日 1 回の各投与群 (Tukey 検定)

vi) インフルエンザウイルス A/Aichi/2/68 (H3N2) による免疫不全マウス感染モデルにおける治療効果 (4.2.1.1.17)

重症複合型免疫不全 (severe combined immunodeficient ; SCID) マウスを用いたマウス感染モデル²²に、感染 1 時間後より、本薬 10、30、60 及び 100mg/kg/日、BID 14 日間経口投与し、感染 21 日後までの生存例数が観察された。同様のスケジュールでオセルタミビルリン酸塩 10 及び 20mg/kg/日、対照群として 0.5% MC 溶液が経口投与された。

SCID マウス感染モデルにおける治療効果

株名 [感染価]	被験薬及び対照薬	用量 (mg/kg/日)	生存例数
A/Aichi/2/68 (H3N2) [7.8×10 ⁴ PFU/マウス]	0.5% MC 溶液	—	0/10
	本薬	10	0/10
		30	8/10 [*]
		60	9/10 [*]
		100	10/10 [*]
	オセルタミビル リン酸塩	10 ^{a)}	0/10
20 ^{a)}		0/10	

* ; p < 0.001 vs. 対照群 (Kaplan-Meier 法、log-rank 検定)

a) オセルタミビル換算

²² SCID マウス (雌性 C.B-17/Icr-scid/scidJcl マウス、7 週齢、n = 10) の鼻腔内にインフルエンザウイルス A/Aichi/2/68 (H3N2) のウイルス液を 50µL 接種し、感染を惹起した。

3) 併用効果

① *in vitro* 併用効果 (4.2.1.1.18)

MDCK 細胞にインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) を接種し、本薬及びオセルタミビルカルボン酸の各抗ウイルス活性を基にして、薬剤濃度比を 5 : 1 に設定して添加された。ウイルス増殖阻害率は、35°Cにて 2 日間培養後、ニュートラルレッドの取込み量による細胞変性効果 (CPE) 法で算出された²³。併用効果の解析は、Median effect 法を用いた Combination index (CI) の算出により行われ²⁴、> 1.2 の場合が拮抗、 ≤ 0.8 が相乗と判定された²⁵。その結果、本薬とオセルタミビルカルボン酸 (濃度比 5 : 1) を併用した場合、50% のウイルス増殖抑制を示す時の CI は 0.66 であり、相乗的な効果が認められた。

② マウス感染モデルにおける併用効果 (参考資料 : 4.2.1.1.19~4.2.1.1.21)

マウス感染モデル²⁶を作成し、感染 24 時間後又は感染 2 時間前より、本薬の 20mg/kg/日又は 25mg/kg/日、及びオセルタミビルリン酸塩の 0.03~100mg/kg/日が BID 5 日間又は 7 日間併用又は単独で経口投与され、感染 21 日後までの生存例数が観察された。対照群として、0.4% CMC 溶液及び滅菌水が経口投与された。インフルエンザウイルス A/NWS/33 (H1N1) 及び A/Victoria/3/75 (H3N2) 感染マウスにおいて、本薬単独投与 (各々 20mg/kg/日及び 25mg/kg/日) 及びオセルタミビルリン酸塩単独投与 (各々 0.1mg/kg/日及び 25mg/kg/日) はいずれも治療効果を示さなかった。一方で、両者を併用した場合、インフルエンザウイルス A/NWS/33 (H1N1) 感染マウス (用量 : 本薬 20mg/kg/日 + オセルタミビルリン酸塩 0.1mg/kg/日以上) 及びインフルエンザウイルス A/Victoria/3/75 (H3N2) 感染マウス (用量 : 本薬 25mg/kg/日 + オセルタミビルリン酸塩 25mg/kg/日以上) に対して、対照群と比較して有意な治療効果を示した²⁷。また、A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) 感染マウスにおいて、本薬単独投与 (20mg/kg/日) 及びオセルタミビルリン酸塩単独投与 (10~40mg/kg/日) はいずれも治療効果を示さなかったが、併用した場合 (用量 : 本薬 20mg/kg/日 + オセルタミビルリン酸塩 10mg/kg/日以上)、対照群に対して有意な治療効果を示した²⁸。

4) 耐性ウイルスの選択 (4.2.1.1.22、参考資料 : 4.2.1.1.23、4.2.1.1.24)

インフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) が本薬 (低濃度及び高濃度) 存在下、MDCK 細胞にて 30 回継代された。低濃度継代系列では、プラーク減少法による EC₅₀ 値 (0.1µg/mL) を初回継代濃度とし、6.4µg/mL まで濃度を上昇させた。高濃度継代系列では、10×EC₅₀ 値 (1µg/mL) を初回継代濃度とし、16µg/mL まで濃度を上昇させた。対照として、本薬非存在下で同じ回数継代したウイルスを用い、5 代毎にプラーク減少法を用いて EC₅₀ 値が測定された。その結果、低濃

²³ J Virol Methods. 2002; 106: 71-79.

²⁴ Adv Enzyme Regul. 1984; 22: 27-55.

²⁵ Acta Med Okayama. 2006; 60: 25-34.

²⁶ インフルエンザウイルス A/NWS/33 (H1N1)、A/Victoria/3/75 (H3N2) 及び A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) のウイルス液 50 又は 90µL を雌性 BALB/c マウス (体重 17~20g、n = 10~20) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。

²⁷ p < 0.001、Fisher's exact test

²⁸ p < 0.001、Fisher's exact test (本薬 20mg/kg/日 + オセルタミビルリン酸塩 10mg/kg/日又は 40mg/kg/日)

p < 0.05、Fisher's exact test (本薬 20mg/kg/日 + オセルタミビルリン酸塩 20mg/kg/日)

度継代系列、又は高濃度継代系列の本薬に対する5代毎のEC₅₀値は、それぞれ0.15~0.72µg/mL又は0.098~0.53µg/mLであり、対応する継代対照における感受性（低濃度継代系列：0.23~0.57µg/mL、又は高濃度継代系列：0.18~0.77µg/mL）の5倍以内であり、耐性化²⁹は認められなかった。

また、インフルエンザウイルス A/Yokohama/UT2017/2003 (H3N2)³⁰及びインフルエンザウイルス A/Duck/MN/1525/81 (H5N1)³¹を用いて耐性誘導が行われた（それぞれ30継代及び25継代）。その結果、インフルエンザウイルス A/Yokohama/UT2017/2003 (H3N2) は本薬に対する耐性化は認められなかった[30継代時における99%阻害濃度(IC₉₉)値(イールド減少法³²):対照0.19µg/mL、本薬の誘導ウイルス0.18µg/mL~0.20µg/mL]。インフルエンザウイルス A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) も本薬に対する耐性化は認められなかった[初回継代時→25継代時のIC₉₀値(イールド減少法):0.8µM→1.4µM]。

5) 作用機序

申請者は、本薬の作用機序について、プリン系核酸が本薬の抗ウイルス活性を減弱させたこと（後述の①抗ウイルス活性に及ぼす核酸の影響の項、参照）、対照薬（リバビリン）と比較してヒト由来のポリメラーゼに対する阻害活性（後述の④ヒト由来DNA及びRNAポリメラーゼに対する阻害作用並びにインフルエンザウイルスRNAポリメラーゼとの選択比の項、参照）及び細胞増殖抑制作用が低かった（後述の⑦培養細胞に対する増殖抑制作用の項、参照）ことなどから、細胞内酵素によって生成した本薬RTPがインフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害することで、抗ウイルス活性を示すと考察している。

① 抗ウイルス活性に及ぼす核酸の影響 (4.2.1.1.25)

本薬の抗インフルエンザウイルス活性に及ぼすプリン系及びピリミジン系核酸添加の影響が、Woodsらのプラーク減少法を用いて検討された。MDCK細胞に約60PFU/wellのA/PR/8/34 (H1N1)株を感染させ、本薬の濃度6.4µmol/L(1µg/mL)に対して、10倍モル濃度(64µmol/L)のプリン系及びピリミジン系核酸及びその代謝物を添加した培地中で2日間培養後、プラーク数が測定された。本薬及び核酸を含まない試験群のプラーク数を対照とし、その比率がT/C³³(%)値として算出された。本薬の単独作用時には、プラーク数が対照群の2%に低下し、抗ウイルス活性が認められたが、プリン系核酸及びその代謝物（アデニン、グアニン、アデノシン、グアノシン、イノシン、2'-デオキシアデノシン、2'-デオキシグアノシン及びヒポキサンチン）を添加した場合、抗ウイルス活性の低下が認められた（各々92%、87%、90%、98%、96%、117%、88%及び116%）。一方、キサンチン、尿酸及びピリミジン系核酸（シトシン、チミン及びウラシル）を添加した場合、抗ウイルス活性の低下は認められなかった（各々5%、3%、7%、2%及び3%）。

²⁹ 継代対照と比較し、5倍以上の差が認められた場合に耐性化したと設定された。

³⁰ T-705のIC₉₉値=0.21µg/mL(イールド減少法)

³¹ T-705のIC₅₀値=0.7µM(ニュートラルレッド取り込み法)

³² Antimicrob Agents Chemother.1998;42:3234-3241

³³ T:本薬及び核酸を含む試験群のプラーク数、C:本薬及び核酸を含まない試験群のプラーク数

② 細胞内代謝物の同定 (4.2.1.1.26)

本薬 10 μ g/mL を含む培養液で、5%CO₂、37°Cで 18 時間培養した MDCK 細胞中の本薬の代謝物が液体クロマトグラフィー質量分析システムを用いて、エレクトロスプレーイオン化法負イオンモードにより解析された。結果は下表のとおりである。

各保持時間成分の精密質量、推定組成式、質量精度及び推定化合物

保持時間 (分)	精密質量 (<i>m/z</i>)	推定組成式	質量精度 (ppm)	推定化合物
2.02	527.96252	C ₁₀ H ₁₄ FN ₃ O ₁₅ P ₃	-0.39	本薬 RTP
2.08	447.99503	C ₁₀ H ₁₃ FN ₃ O ₁₂ P ₂	-3.05	本薬 RDP
2.50	368.02954	C ₁₀ H ₁₂ FN ₃ O ₉ P	-1.43	本薬 RMP
3.26	156.02136	C ₅ H ₃ FN ₃ O ₂	-0.76	本薬

RTP: リボシル三リン酸体、RDP: リボシル二リン酸体、RMP: リボシル一リン酸体

また、本薬 RTP と考えられるピークをフラグメント解析したところ、フラグメントイオンは本薬 RTP の標品と同様の強度比で一致し、本薬 RTP の存在が証明された。

③ インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する作用 (4.2.1.1.27)

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性に対する本薬及びその細胞内代謝物であるリボシル体 (R)、本薬のリボシル一リン酸体 (RMP) 及び本薬 RTP の阻害作用が、Tomassini らの方法³⁴を参考に検討された³⁵。対照には、同方法でインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性を阻害することが報告されているリバビリン三リン酸体 (リバビリン TP) が用いられた。結果は下表のとおりである。なお、本薬、本薬 R 及び本薬 RMP は、200 μ mol/L の濃度においてもインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対して阻害作用を示さなかった。

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する阻害作用

基質	IC ₅₀ 値 (μ mol/L)	
	本薬 RTP	リバビリン TP
[³² P] UTP	12.6	> 200
[³² P] GTP	0.341	8.90

④ ヒト由来 DNA 及び RNA ポリメラーゼに対する阻害作用並びにインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼとの選択比 (4.2.1.1.28 及び 4.2.1.1.29)

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対する本薬 RTP の阻害作用について、基質に [8-³H] デオキシグアノシン-5'-三リン酸 ([³H] dGTP) 及び [methyl-³H] チミジン-5'-三リン酸 ([³H] dTTP) を用い、酵素反応生成物の放射線量を測定することにより検討された。結果は下表のとおりである。

³⁴ Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38: 2827-2837.

³⁵ インフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) のウイルス粒子から調製した RNA ポリメラーゼ酵素液を用い、基質として加えた [³²P] ウリジン-5'-三リン酸 ([³²P] UTP) 又は [α -³²P] グアノシン-5'-三リン酸 ([³²P] GTP) の RNA への取込みに対する阻害率 (n = 3、平均値 \pm 標準偏差) を算出した。

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対する阻害活性

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ	基質	阻害率 (%)			
		本薬 RTP ($\mu\text{mol/L}$)		リバビリン TP ($\mu\text{mol/L}$)	
		100	1000	100	1000
α	dGTP	1.61	-1.81	-1.47	63.0
	dTTP	-1.82	-9.12	8.78	65.0
β	dGTP	1.12	13.5	22.7	63.8
	dTTP	-2.36	9.08	23.1	50.8
γ	dGTP	-4.10	11.7	1.54	24.8
	dTTP	1.93	41.2	1.83	27.1

また、ヒト由来 RNA ポリメラーゼ II に対する本薬 RTP の阻害作用、及びヒト由来 RNA ポリメラーゼ II に対する選択比（インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する IC_{50} 値との比）が、基質として [^3H] GTP を用い、酵素反応生成物の放射線量を測定することにより検討された。結果は下表のとおりである。

ヒト由来 RNA ポリメラーゼ II に対する阻害活性及び選択比

被験薬	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)		選択比
	ヒト由来 RNA ポリメラーゼ II	インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ ^{a)}	
本薬 RTP	905	0.341	2650
リバビリン TP	849	8.90	95.4

a) インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼの IC_{50} 値は、[^{32}P] GTP を基質とした値が用いられた [(1) 5) ③インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する作用の項、参照]。

⑤ IMPDH に対する作用 (4.2.1.1.30)

本薬 RMP のイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) に対する阻害作用が、Hodges らの方法を参考に検討された³⁶。対照として、IMPDH 阻害作用が報告³⁷されているリバビリンーリン酸体 (リバビリン MP) が用いられた。本薬 RMP 及びリバビリン MP の IMPDH に対する IC_{50} 値は、それぞれ > 1000 及び $2.0\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間: $1.9\sim 2.1\mu\text{mol/L}$) であり、リバビリン MP は IMPDH を阻害したが、本薬 RMP は IMPDH に対して阻害作用を示さなかった。

⑥ 培養細胞に対する DNA 合成及び RNA 合成阻害作用 (4.2.1.1.31)

MDCK 細胞、ヒト肺上皮細胞由来 A549 細胞並びにヒト骨髄系細胞由来 K-562 細胞を用い、本薬の DNA 及び RNA 合成阻害作用がリバビリンを対照薬として比較検討された³⁸。結果は下表のとおりである。

³⁶ MDCK 細胞の抽出液を IMPDH の粗酵素液とし、基質に [^{14}C] イノシン-5'-リン酸 (IMP) を用いた。ラジオクロマトグラフィーを用い、酵素反応生成物中の [^{14}C] キサントシン-5'-リン酸 (XMP) の面積から生成率を求め、ロジスティック回帰法にて IC_{50} 値が算出された (J Biol Chem. 1989; 264: 18137-18141.)。

³⁷ Proc Natl Acad Sci U S A. 1973; 70: 1174-1178.

³⁸ 被験薬存在下又は非存在下で 1 日間培養した細胞に [$6\text{-}^3\text{H}$] チミジン又は [$5\text{-}^3\text{H}$] ウリジンを添加し、3 時間後の細胞内放射活性を測定した。被験薬非存在下での放射活性を対照として、DNA 合成及び RNA 合成阻害率が算出された。なお、本薬及びリバビリンの濃度は、培養液中での溶解性並びに細胞増殖抑制濃度を考慮して設定された。

培養細胞に対する DNA 及び RNA 合成阻害作用 (%)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MDCK 細胞		A549 細胞		K-562 細胞	
		DNA 合成 阻害率	RNA 合成 阻害率	DNA 合成 阻害率	RNA 合成 阻害率	DNA 合成 阻害率	RNA 合成 阻害率
本薬	200	NT	NT	NT	NT	<0	23.0
	500	33.5	12.8	10.6	<0	9.3	44.7
	1000	28.7	25.4	<0	<0	48.4	71.9
	2000	57.6	44.1	6.0	11.8	NT	NT
リバビリン	10	NT	NT	NT	NT	82.5	67.5
	20	NT	NT	NT	NT	86.7	75.8
	50	99.6	99.3	76.7	50.8	88.5	81.1
	100	99.6	98.0	74.4	59.1	NT	NT
	200	99.3	97.1	67.0	32.0	NT	NT

NT：試験未実施

⑦ 培養細胞に対する増殖抑制作用 (4.2.1.1.32)

MDCK 細胞、A549 細胞及び K-562 細胞に対する本薬の細胞増殖抑制作用が、オセルタミビルカルボン酸、アマンタジン及びリバビリンを対照として比較検討された³⁹。結果は下表のとおりである。

培養細胞に対する増殖抑制作用

培養細胞	CC ₅₀ 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	本薬	オセルタミビル カルボン酸	アマンタジン	リバビリン
MDCK 細胞	> 2000	> 2000	130	37
A549 細胞	> 2000	> 2000	93	150
K-562 細胞	910	> 2000	90	6.2

6) その他の薬理試験

① 本薬の水酸化体 (M1) の抗インフルエンザウイルス活性 (4.2.1.1.33)

本薬の主代謝物とされている M1 の抗インフルエンザウイルス活性が、MDCK 細胞を用いたプラーク減少法により測定された。その結果、A/PR/8/34 (H1N1) 株に対する M1 の EC₅₀ 値は、> 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、M1 は抗ウイルス活性を示さなかった。

② その他の RNA ウイルスに対する本薬の *in vitro* 活性及び *in vivo* 治療効果 (Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2378-2386.)

引用文献では、本薬はウイルス性出血熱を引き起こすブニヤウイルス科 (ラクロス脳炎ウイルス、プンタトロウイルス、リフトバレー出血熱ウイルス及びサシチョウバエ熱ウイルス) 及びアレナウイルス科 (フニンウイルス、ピチンデウイルス及びタカリベウイルス) に対して、リバビリンと同程度の抗ウイルス活性を示したとされている。

³⁹ 被験薬存在下又は非存在下で 3 日間培養した細胞に XTT 試薬を添加し、OD 450nm が測定された。被験薬非存在下での吸光度を 50% に低下させる薬物濃度が 50% 細胞毒性値 (CC₅₀ 値) として算出された。

③ 高病原性鳥インフルエンザウイルスによるカニクイザル感染モデルにおける有効性評価（参考資料：4.2.1.1.34）

ヒトより臨床分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A [redacted] (H5N1) を、雌性カニクイザルに接種することで感染を惹起⁴⁰し、本薬高用量（初回用量：300mg/kg/日、2回目以降：150mg/kg/日）、本薬低用量（初回用量：180mg/kg/日、2回目以降：90mg/kg/日）、オセルタミビルリン酸塩（100mg/kg/日）又は対照として 0.5% MC 溶液が 1 日 1 回 6 日間経口投与された⁴¹。本薬高用量群で感染 4 日後に 3 例中 1 例が、低用量群で感染 5 日後に 3 例中 1 例が死亡した。死亡例の病理組織学的検査の結果から、肺以外に重篤な変化は認められず、本薬群では生存例を含め、肺内ウイルス量は対照群と差は認められなかった。オセルタミビルリン酸塩群においては、対照群と比べて肺内ウイルス量が有意に低かった⁴²。また、感染後から経時的に血中のサイトカイン [インターフェロン (IFN) - γ 、単球走化活性化因子 (MCP) -1、インターロイキン (IL) -6、IL-8 及び腫瘍壊死因子 (TNF) - α] が測定されており、これらのサイトカイン量は本薬群、オセルタミビルリン酸塩群及び対照群との間で明確な差は認められなかった。なお、オセルタミビルリン酸塩群及び対照群では死亡例は認められなかった。

申請者は、本薬群の投与 24 時間後の血中濃度トラフ値は、シミュレーションからの予測では高用量群で約 10 μ g/mL、低用量群で約 1 μ g/mL であったのに対して、高用量群及び低用量群ともに初回投与後は全例で定量下限未満 (<0.1 μ g/mL) であり、その後も予測値より低く推移したこと、また、オセルタミビルリン酸塩群においては、有効性を示す十分な曝露量が得られた（血清中トラフ濃度：0.0311 μ g/mL 以上）ことを説明した。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.4、参考資料：4.2.1.2.3)

今回の申請に際し、副次的薬理試験として、4 試験が実施された。主な試験の概略及び結果は下表のとおりである。

⁴⁰ 雌性カニクイザル (2~3 歳齢、n=3) の気管 (4.5mL)、鼻腔 (1.0mL、鼻孔あたり 0.5mL)、口腔 (1.0mL) 及び結膜 (0.2mL、片眼あたり 0.1mL) に 1 匹あたりの感染価は 6.7×10^7 PFU としてウイルス接種することで感染を惹起した。ウイルス接種は初回投与直後に行われ、投与及びウイルス接種は麻酔下 (ケタミン 5mg/kg、キシラジン 1mg/kg) にて実施された。

⁴¹ BID 投与で実施したカニクイザル 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5 参照) の結果を参考に、カニクイザルの 1 日 1 回投与時の血中濃度推移のシミュレーション結果から、低用量にはマウス感染モデルで有効性が確認された用量の 60mg/kg/日に相当する血漿中濃度-曲線下面積 (AUC) が得られる用量が設定され、高用量にはカニクイザルで重篤な毒性が発現しなかった用量が設定された。

⁴² * ; p < 0.05 vs. 対照群 (Dunnett 検定)

副次的薬理試験の概略及び結果

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	添加濃度	結果			
ヒト骨髓造血前駆細胞の増殖に対する作用	骨髓CD34陽性細胞	0.0128～1000μg/mL (赤芽球系細胞分化培地で7日間、顆粒球・単球系細胞分化培地で10日間培養)	骨髓細胞増殖抑制作用 (IC ₅₀ 値、μg/mL)			
			細胞種	本薬	ジドブジン	リバビリン
			前期赤芽球前駆細胞 (BFU-E)	539	0.0814	0.599
		顆粒球単球コロニー形成細胞 (CFU-GM)	170	2.87	0.745	
ヒト肝癌由来HepG2細胞のミトコンドリアに対する作用	HepG2細胞	本薬 30～3000μmol/L (4.71～471μg/mL)	本薬 3日培養：3000μmol/Lまで細胞増殖、乳酸産生量及びミトコンドリアDNA量に影響なし。 9日培養：3000μmol/Lで細胞増殖抑制 (対照の64.8%)、乳酸産生量及びミトコンドリアDNA量に影響なし。			
		ジドブジン 0.3～300μmol/L (0.08～80.2μg/mL)	ジドブジン 3日培養：30及び300μmol/Lで細胞増殖抑制 (対照の66.5及び42.9%)、乳酸産生量増加 (対照の1.43及び2.12倍)、ミトコンドリアDNA量に影響なし。 9日培養：3、30及び300μmol/Lで細胞増殖抑制 (対照の66.8、24.8及び3.60%)、30及び300μmol/Lで乳酸産生量増加 (対照の3.20及び11.8倍)、ミトコンドリアDNA量に影響なし。			
		ザルシタピン 0.3～300μmol/L (0.06～63.4μg/mL) (3日間及び9日間培養)	ザルシタピン 3日培養：300μmol/Lで細胞増殖抑制 (対照の58.6%)、乳酸産生量増加 (対照の1.71倍)、3、30及び300μmol/LでミトコンドリアDNA量減少 (対照の42.8、35.0及び33.4%)。 9日培養：3、30及び300μmol/Lで細胞増殖抑制 (対照の60.8、27.6及び5.20%)、乳酸産生量増加 (対照の1.77、3.88及び8.95倍)、ミトコンドリアDNA量減少 (いずれの濃度でも対照の5%以下)。			
各種受容体結合に対する作用	動物又はヒト由来受容体、酵素	1000μmol/L (157μg/mL)	ヒト由来PR-Bを96%阻害。 ウシ由来PRに阻害なし。 ラット由来AR、ムスカリン受容体、5-HT ₁ 、5-HT ₂ 、オピオイド受容体、甲状腺ホルモン受容体及びステロイド5α還元酵素に阻害なし。 モルモット由来5-HT ₄ に阻害なし。 ヒト由来CCK ₁ 、CCK ₂ 、D ₁ 、D _{2L} 、D ₃ 、ERα、ERβ、H ₁ 、H ₂ 、NT ₁ 、5-HT ₃ 、5-HT _{5A} 、セロトニントランスポーター、VIP ₁ 、アロマトラーゼ (CYP19) に阻害なし。			
	ヒト由来受容体	31.25～1000μmol/L (4.91～157μg/mL)	ヒト由来のプロゲステロン受容体 (アイソフォームに共通のリガンド結合部位) に対する阻害なし。			

PR-B、PR；プロゲステロン受容体 AR；アンドロゲン受容体 5-HT_{1~5A}；セロトニン受容体 CCK₁、CCK₂；コレシストキニン受容体 D₁、D_{2L}、D₃；ドパミン受容体 ERα、ERβ；エストロゲン受容体 H₁、H₂；ヒスタミン受容体 NT₁；ニューロテンシン受容体 VIP₁；血管作動性腸管ペプチド受容体

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3.1～4.2.1.3.6)

今回の申請に際し、安全性薬理試験として、6試験が実施された。主な試験の概略及び結果は以下のとおりである。

被験物質：本薬

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	用量 ^{a)} 又は添加濃度(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	マウス/ICR	経口	30、125、500、2000	3M	30、125及び500mg/kgで一般状態及び行動に異常なし（Irwin変法）。2000mg/kgで自発運動の減少、異常歩行、体姿勢の弛緩、身繕い行動の減少、ジャンピング行動の出現、受動性の低下、位置確認の低下、触反応の過敏化、握力の低下、トラクションでの牽引力低下、とんぼ返り反射の低下及び体温下降。
心血管系	イヌ/ビーグル	経口	15、50、150 (投与間隔：6～8日間)	4M	投与後20時間まで血圧（収縮期、拡張期、平均）、心拍数及び心電図パラメータ（PR、QRS、QT、QTc）に影響なし（テレメトリー法）。
	HEK293細胞（hERG発現）	<i>in vitro</i>	40、200、1000 µmol/L (6.28～157 µg/mL)	5	40及び200µmol/LでhERG電流に影響なし（パッチクランプ法）。1000µmol/Lで軽度抑制（被験物質適用前に対する抑制率は、溶媒対照群2.7%に対し、1000µmol/Lで8.1%）。
呼吸系	ラット/SD	経口	200、600、2000	6M	投与後8時間まで呼吸数、1回換気量及び分時換気量に影響なし（Whole body plethysmograph法）。

a) 特に断りがない限り単回投与

被験物質：M1

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	用量 ^{a)} 又は添加濃度(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
心血管系	イヌ/ビーグル	静脈内	30	2M	投与後8時間まで血圧（収縮期、拡張期、平均）、心拍数及び心電図パラメータ（PR、QRS、QT、QTc）に影響なし（テレメトリー法）。投与終了時の血漿中M1濃度は、2例の平均値で68.2µg/mL（個体値：69.5及び66.9µg/mL）。
	HEK293細胞（hERG発現）	<i>in vitro</i>	20、100、500µmol/L (3.46～86.6µg/mL)	5	hERG電流に影響なし（パッチクランプ法）。

a) 特に断りがない限り単回投与

<審査の概略>

(1) 臨床分離株に対する抗ウイルス活性について

機構は、以下のように考える。

今回提出された資料のうち、*in vitro*における各種実験室株に対する感受性の検討では、抗ウイルス効果が確認できたこと、及び1992年～2009年までの臨床分離株に対する感受性の検討では、本薬の感受性に経年的な変化が認められていないことを踏まえると、本薬のA型及びB型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス効果は期待できるものと考えられる。

また、本薬は、既存の抗インフルエンザウイルス薬（アマンタジン、リマンタジン⁴³、オセルタミビル、ザナミビル）と異なる作用機序を有しており、既存の抗インフルエンザウイルス薬耐性株に対して交叉耐性が認められていないことから、非臨床の検討からは、これらの耐性株に対しても抗ウイルス効果は期待できるものと考えられる。

さらに、第Ⅲ相試験（312及びJP313試験）で分離されたウイルス株に対する本薬の感受性の検討より、本剤の投与期間中に感受性低下が3/208株において認められたものの、いずれも4倍～5

⁴³ 本邦では未承認

倍程度の耐性度 (EC₅₀ 値として 0.43~0.94µg/mL) であった。これらの感受性低下株が分離されたヒトにおける臨床症状において、感受性低下が起因となっていることが予想されるような特徴的な結果は認められていない。

以上より、現時点で得られている情報からは、ヒトに投与した際にも明らかな耐性ウイルスの選択は認められていないと考える。ただし、本剤に対する耐性ウイルス出現の可能性は完全には否定できないこと (詳細は、<審査の概略> (2) 本薬に対する耐性ウイルスの選択に関する検討についての項、参照) から、耐性ウイルスに関する情報は引き続き収集する必要があると考える。

(2) 本薬に対する耐性ウイルスの選択に関する検討について

機構は、本薬に対する耐性ウイルスの選択を検討した試験 [<提出された資料の概略> (1) 4) 耐性ウイルスの選択の項、参照] において、本薬存在下における 30 回の継代によっても耐性ウイルスが選択されなかったことから、継続して耐性ウイルスの選択に関する検討を実施する予定であるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

耐性ウイルスの選択を行った試験では、既存の抗インフルエンザウイルス薬の耐性誘導試験において耐性化が報告されている最大継代数 (15 継代) の 2 倍である 30 継代の検討まで実施した。その結果、本薬に対する耐性ウイルスは選択されなかったが、本薬が新規作用機序を有することを考慮して、追加で 30 継代以上についても検討する予定である。なお、継代開始時の濃度を EC₅₀ に設定し、継代毎に濃度を上昇させる試験方法で行い、オセルタミビルの活性体 (オセルタミビルカルボン酸) を対照薬とし、30 継代のウイルスで感受性低下が認められない場合、さらに継代を追加する予定である。また、既に実施した試験とは以下の点が異なる。

耐性ウイルスの選択に株の違いが影響する可能性があるため、今回の試験で耐性ウイルスを選択できなかった A/PR/8/34 (H1N1) とは異なる株の A/FM/1/47 (H1N1) を用いる。

継代株の感受性測定は、10、15、20、25 及び 30 継代のウイルスについて実施予定であるが、30 継代において、感受性が低下したウイルスを選択可能か否か検討するため、薬剤存在下でのプラーク純化を行なう。30 継代で感受性が低下しなかった場合、プラーク純化の方法を組み合わせるなど、耐性ウイルスが選択されやすくなるような条件を工夫して、検討を行う。

本薬は、新規な作用機序の抗インフルエンザウイルス薬であることから、耐性ウイルスの性質を明らかにしていくことは、重要であると考えている。今後、臨床分離株などの情報も参考として、上記以外にも早期に耐性ウイルスを選択できるよう各種の検討を行う予定である。

機構は、引き続き耐性ウイルスの選択に関する検討を実施するとして申請者の回答を了承した。なお、検討の結果得られた情報については、速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

(3) 高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) に対する本薬の有効性について

in vitro での検討では、高病原性株を含む鳥インフルエンザウイルスに対する本薬の抗ウイルス効果が認められており [＜提出された資料の概略＞ (1) 1) ②各種インフルエンザウイルス臨床分離株に対する抗ウイルス活性の項、参照]、またマウスを用いた *in vivo* の検討において、対照群と比べて有意な治療効果が認められている [＜提出された資料の概略＞ (1) 2) ①i) インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び A (H5N1) によるマウス感染モデルにおける治療効果の項、(1) 2) ①iii) 高病原性鳥インフルエンザウイルスによるマウス感染モデルにおける治療効果の項、参照]。その一方で、カニクイザルを用いた *in vivo* の検討 [＜提出された資料の概略＞ (1) 6) ③高病原性鳥インフルエンザウイルスによるカニクイザル感染モデルにおける有効性評価の項、参照] では、本薬の血清中薬物濃度が定量限界値未満であったことが説明されており、本薬群のみで死亡例が認められている。

機構は、カニクイザルを用いた検討では、本薬の血清中薬物濃度が定量限界値未満であったことを理由に有効性を評価できなかつたとされているため、現時点で得られている情報（現時点では H5N1 亜型ウイルスにおける臨床的な有効性については検討がなされていないことも含む）を適切に医療現場に情報提供し、*in vitro* での感受性結果及び *in vivo*（マウス感染実験）での治療効果の結果のみを以て、本剤が高病原性鳥インフルエンザウイルス感染に臨床的に有効であるとの過剰な期待を抱かせないよう配慮すべきであると考え。なお、現在、インフルエンザウイルス A ██████████ 感染症を対象とした試験 ██████████ の実施が計画されていることから、当該試験結果についても、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

なお、本試験で認められたカニクイザルの死亡例について、申請者は、本薬の血清中薬物濃度が定量限界値未満であったことから、カニクイザルにおける本薬群での死因はウイルス性肺炎であると考察していること及びカニクイザルの死因を解明すべく追加実施された非臨床毒性試験（4.2.3.7.2.1～2 及び 4.2.3.7.7.20～22 参照）の結果に対する機構の判断は、毒性の項にて議論したいと考える。[(iii) 毒性試験の概要＜審査の概略＞ (5) インフルエンザウイルス感染サルを用いた薬理試験における死亡例についての項、参照]

(4) 安全性薬理試験について

1) 中枢神経系作用について

機構は、以下のように考える。

マウスに本薬 2000mg/kg を投与した際に中枢抑制性の作用（自発運動の減少、体姿勢の弛緩、身繕い行動の減少）を示していること、またラット及びサルで本薬の脳内移行が認められていること（4.2.2.3.1 及び 4.2.2.3.2 参照）を踏まえると、本薬の中枢神経系への影響は否定できないと考える。一方、マウスでの本薬の無影響量（500mg/kg）における曝露量 [最高血漿中濃度 (C_{max}) (平均値) : 338 μ g/mL、4.2.3.7.7.4 参照] は、申請用法・用量での曝露量 [C_{max} (平均値) : 51.5 μ g/mL] の 6.6 倍であり、本剤の臨床使用に際して特段問題ないものとする。なお、中枢神経系への影響については、臨床の項にて議論したいと考える [4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (2) 5) 小児及び未成年への投与についての項、参照]。

2) 本薬の心電図 QT 間隔 (QT) 延長のリスクについて

機構は、以下のように考える。

心血管系に対して、hERG 電流に及ぼす影響の検討において、1000 μ mol/L (157 μ g/mL、ヒト C_{max} の 3.0 倍) の濃度で抑制作用が認められたが、適用前に対する抑制率は 8.1% の軽度な作用であったこと、及びテレメトリー試験 (イヌ) の結果において、150mg/kg の経口投与 (C_{max} (平均値) : 268 μ g/mL、ヒト C_{max} の 5.2 倍) でも投与後 20 時間まで血圧 (収縮期、拡張期、平均)、心拍数及び心電図パラメータ [心電図 PR 間隔 (PR)、心電図 QRS 波 (QRS)、QT、心電図 QT 間隔補正 (QTc)] に影響が認められなかったことから [<提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験の項、参照]、QT 間隔延長へのリスクは低いものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びサルに対し、 14 C 標識又は非標識の本薬を経口投与又は静脈内投与した際の薬物動態が検討された。本薬を投与した後の生体試料中の薬物濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) -UV 法、本薬の 14 C 標識体を投与した後の生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 及び放射能検出器を接続した HPLC (Radio-HPLC) が用いられた。また、放射能の組織分布の測定にはオートラジオグラフィが用いられた。

(1) 吸収⁴⁴

1) バイオアベイラビリティ (4.2.2.2.1)

雌性マウスに本薬 8mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与時の本薬及び本薬の水酸化体 (M1) の血漿中濃度は経口投与時と静脈内投与時で同様に推移し、本薬の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は経口及び静脈内投与で各々 37.3 及び 38.3 μ g \cdot hr/mL でありバイオアベイラビリティは 97.6% であった。

2) 用量相関 (4.2.2.2.2、4.2.3.2.1、4.2.3.2.3、4.2.3.2.5)

雌性マウスに本薬 3~30mg/kg 単回経口投与時及び雄性ラットにおける本薬 6.5~100mg/kg BID 28 日間反復経口投与試験の初回投与日の本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC は概ね投与量に比例して増加した。また、M1 と本薬の AUC 比 ($AUC_{M1}/AUC_{本薬}$) は雌性マウスで 0.06~0.09、雄性ラットで 0.01~0.02 と投与量間でほぼ一定の値を示し、これらの動物種における薬物動態の線形性が確認された。一方、雄性イヌにおける本薬 5~150mg/kg BID 28 日間反復経口投与試験及び雄性サルにおける本薬 50~150mg/kg BID 14 日間反復経口投与試験の初回投与日の本薬の消失半減期 ($t_{1/2}$) は投与量の増加とともに延長し、本薬の 2 回目投与の C_{max} 並びに投与後 24 時間までの AUC (AUC_{0-24}) は投与量比以上の比率で増加した。また、 $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は雄性イヌでは 50mg/kg BID 以上の用量で低下傾向、雄性サルでは投与量の増加 (50、100、150mg/kg BID) に伴い低下傾向を示し、イヌ及びサルにおいては薬物動態の非線形性が確認された。

⁴⁴ 本項では反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.3、4.2.3.2.5) 及びその他の毒性試験 (4.2.3.7.4) における薬物動態データの概要も記載した。

3) 性差 (4.2.3.7.4、4.2.3.2.1、4.2.3.2.3、4.2.3.2.5)

雌雄ラットにおける本薬 6.5~100mg/kg BID 28 日間及び雌雄イヌにおける本薬 5~50mg/kg BID 28 日間反復経口投与試験の初回投与日の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ に性差は認められなかった。一方、雌雄サルにおける本薬 50~150mg/kg BID 14 日間反復経口投与試験の初回投与日の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は、50mg/kg BID 及び 150mg/kg BID では雌性と雄性で同程度であったものの、100mg/kg BID では雌性における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雄性サルの各々 0.4~0.7 倍及び 0.3 倍であり、 $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は雌性サルで 2.09 と雄性サル (0.77) よりも高値であった⁴⁵。また、雌雄マウスに本薬 15~500mg/kg BID 1 日間反復経口投与時の雌性マウスにおける本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は各々雄性マウスの 1.2~1.9 倍及び 1.5~2.0 倍であった。雌性マウスにおける $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ (0.03~0.05) は雄性マウス (0.09~0.12) よりも低値であり、本薬の血漿中薬物動態に性差が認められた。

4) 反復投与 (4.2.2.2.1、4.2.3.2.1、4.2.3.2.3、4.2.3.2.5)

雌性マウスに本薬 8mg/kg QID 5 日間反復経口投与時の本薬の定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{τ}) は $36.3\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は 0.09 であり、いずれも単回経口投与時 (AUC : $37.3\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$: 0.06) と同程度であった。また、雄性ラットに本薬 6.5~100mg/kg BID 28 日間及び雄性イヌに本薬 5~50mg/kg BID 28 日間反復経口投与時 (最終投与日) の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雄性ラットで初回投与日の各々 0.9~1.6 倍及び 1.0~1.3 倍、雄性イヌで初回投与日の 1.2~1.5 倍及び 1.3~1.4 倍であった。最終投与日の $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は雄性ラットで 0.02、雄性イヌで 0.02~0.04 であり、初回投与日 (雄性ラット : 0.01~0.02、雄性イヌ : 0.03~0.05) と同程度であった。一方、雄性サルに本薬 50~150mg/kg BID 14 日間反復経口投与時の最終投与日の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は各々初回投与日の 2.4~7.8 倍及び 4.4~6.1 倍に上昇し、最終投与日の $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は 0.04~0.25 と、初回投与日 (0.45~1.91) に比べて低値を示し、血漿中薬物動態に対する反復投与の影響が認められた。

(2) 分布

1) ラット及びサルにおける組織移行性 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与した際の組織内放射能濃度は、小腸、盲腸及び被毛を除く組織において投与後 0.5~1 時間に最高濃度を示し⁴⁶、投与後 96 時間までに被毛⁴⁷を除く組織において最高濃度の 5.7% 以下に低下した。各組織の放射能の最高濃度 (平均値) は胃 ($74.2\mu\text{g eq.}/\text{g}$) を除いて血漿中放射能濃度の最高濃度 ($51.4\mu\text{g eq.}/\text{mL}$) より低値であった⁴⁸。

⁴⁵ 本薬 100mg/kg BID の CL/F (経口投与後の見かけの全身クリアランス) は雌性で比較的高い個体が多く、雄性で比較的低い個体が多かったのに対し、他の用量群 (50mg/kg 及び 150mg/kg BID) では CL/F に雌雄間で明らかな違いはみられなかったことから、100mg/kg BID の用量群で認められた血漿中薬物動態の雌雄差は、性別に起因するものではなく代謝クリアランスの個体差 (代謝能の個体差) によるものであると申請者は考察している。

⁴⁶ 最高濃度は、小腸では投与後 4 時間に $26.4\mu\text{g eq.}/\text{g}$ 、盲腸では投与後 8 時間に $20.8\mu\text{g eq.}/\text{g}$ 、被毛では投与後 24 時間に $0.359\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であった。

⁴⁷ 被毛における投与後 96 時間の放射能濃度は $0.193\mu\text{g eq.}/\text{g}$

⁴⁸ ラットの毒性試験において精巣への影響が認められたが精巣内の放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度 ($16.1\mu\text{g eq.}/\text{g}$) を示した。当該濃度は血漿中放射能濃度 (投与後 1 時間値: $43.2\mu\text{g eq.}/\text{mL}$) より低く、投与後 24 時間まで血漿と平行して消失した。

気管及び肺内の放射能濃度(平均値)は各々投与後 0.5 及び 1 時間に最高濃度(気管:20.5 $\mu\text{g eq./g}$ 、肺:21.7 $\mu\text{g eq./g}$)を示し、血漿中放射能濃度に対する比は各々0.40 及び 0.50 であった。また、雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与した際の放射能濃度は、投与後 0.5 時間に最高濃度を示し、投与後 24 時間までに骨⁴⁹を除く組織において最高濃度の 2.8%以下に低下した。各組織の放射能の最高濃度は腎臓 (105 $\mu\text{g eq./g}$) を除いて血漿中放射能濃度 (39.5 $\mu\text{g eq./mL}$) より低値であり、血漿中放射能濃度に対する比は 0.72 以下であった⁵⁰。肺内の放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度 (肺:20.3 $\mu\text{g eq./g}$) を示し、血漿中放射能濃度に対する比は 0.51 であった。

また、有色 (Long-Evans) ラットにおいても、本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与後の全身オートラジオグラフィによる組織分布は、白色ラットと同様であり、有色組織 (眼球、皮膚及び被毛) 特異的な本薬の移行性及び残留性は認められなかった。

2) マウスにおける本薬のリボシル三リン酸体 (RTP) の肺内濃度 (4.2.2.2)

雌性マウス (インフルエンザウイルス感染モデルと同系統のマウス) に本薬 20mg/kg 単回経口投与時の本薬 RTP (活性体) の肺内濃度 (平均値) は、投与後 4 時間に最高濃度 (0.683 $\mu\text{g/g lung}$) を示し、本薬の血漿中濃度 (9.11 $\mu\text{g/mL}$) とのモル濃度比は 0.02 であった。また、肺内の本薬 RTP の $t_{1/2}$ は 4.21 時間⁵¹であった。

3) 胎児への移行性 (4.2.2.3)

器官形成期 (妊娠 12 日目) 又は周産期 (妊娠 19 日目) のラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与時の母獣組織及び胎児 (全身) の放射能濃度は、器官形成期と周産期との間で明らかな違いは認められず、胎児を含むほとんどの組織で投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。各組織の放射能の最高濃度は母獣の胃 (器官形成期:87.4 $\mu\text{g eq./g}$ 、周産期:89.1 $\mu\text{g eq./g}$) を除いて母獣の血漿中放射能濃度 (器官形成期:47.4 $\mu\text{g eq./mL}$ 、周産期:42.6 $\mu\text{g eq./mL}$) よりも低値であり、胎児及び胎児組織の放射能濃度は母獣血漿中放射能濃度の 0.37~1.72 倍であり、胎盤の母獣血漿中放射能濃度比 (0.52~1.30) と同程度であった。

4) *in vitro* 血清蛋白結合率 (5.3.2.1.1、5.3.2.1.2) 及び血球移行率 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体の *in vitro* 血清蛋白結合率は、検討された濃度範囲 (0.3~30 $\mu\text{g/mL}$) でほぼ一定であり、マウスで 8.3~10.9%、ラットで 53.7~57.9%、ウサギで 56.4~59.8%、イヌで 23.9~31.5%及びヒトで 53.4~54.4%であった。ラット及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与時の投与後 8 時間までの血球移行率は 16.30~24.99%であり、投与後 24 時間以降は 36.30~73.26%と経時的な上昇傾向を示した。また、M1 の *in vitro* ヒト血清蛋白結合率は、検討された濃度範囲 (0.5~50 $\mu\text{g/mL}$) で 28.8~36.9%であった。なお、ヒト血清アルブミンに対する本薬の結合率は 65.0%、ヒト α_1 -酸性糖蛋白では 6.5%であり、本薬の主な結合蛋白種はアルブミンであった。

⁴⁹ 骨における投与後 24 時間の放射能濃度は 0.594 $\mu\text{g eq./g}$

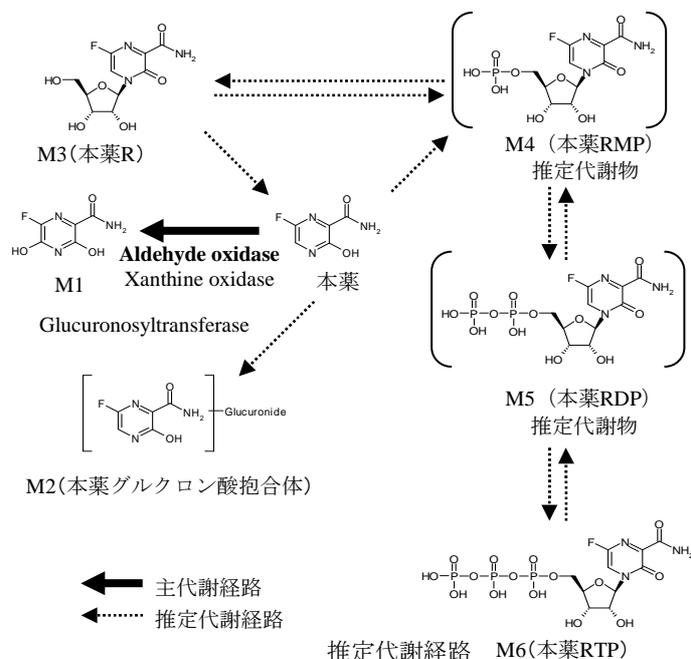
⁵⁰ サルにおける精巣内の放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度 (8.15 $\mu\text{g eq./g}$) を示し、血漿中放射能濃度 (投与後 0.5 時間値:39.5 $\mu\text{g eq./mL}$) より低値であった。

⁵¹ 血漿中の本薬の $t_{1/2}$ は 2.05 時間

(3) 代謝

1) *in vivo* 代謝 (4.2.2.2.2、4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.4.1～4.2.2.4.3)

ラット及びサルに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与時の血漿、尿、胆汁、糞及び組織、並びにマウスに本薬を単回経口投与時の肺内の代謝物について検討した結果から推定された、本薬の代謝経路は以下のとおりである。



R: リボシル体、RMP: リボシルーリン酸体、RDP: リボシルニリン酸体、RTP: リボシル三リン酸体

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与後 0.5、4 及び 8 時間の血漿、大脳及び骨格筋中には主に本薬 (代謝物組成比: 84.36～93.53%)、肺、肝臓、腎臓及び精巣中には主に本薬 (28.33～69.50%) 及び M1 (10.75～34.44%)、投与後 0～24 時間の尿、糞及び胆汁中には主に M1 [尿: 43.03%、糞: 42.81%、胆汁: 51.99% (0～6 時間) 及び 55.04% (6～24 時間)] が検出された。尿では M1 に次いで M2 (22.76%) 及び本薬 (15.62%)、胆汁中では M1 に次いで本薬 (0～6 時間: 26.40%、6～24 時間: 23.93%) も認められた。サルに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与後 0.5 及び 4 時間の血漿及び精巣中には主に本薬 (25.91～53.16%) 及び M1 (36.20～70.84%)、投与後 0～24 時間の尿中には主に M1 (0～8 時間: 95.35%、8～24 時間: 75.13%) が検出された。

2) *in vitro* 代謝

① ヒト肝ミクロソームを用いた検討 (5.3.2.2.2)

本薬の ^{14}C 標識体 (60 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝ミクロソーム (蛋白濃度: 1mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸 (還元型) (NADPH) 生成系存在下及び非存在下の本薬の組成比 (経時推移) は各々 98.5～98.8% 及び 96.9～98.8% であり、NADPH 及び時間依存的な本薬の代謝は認められなかった。

② ヒト肝サイトゾルを用いた検討 (5.3.2.2.2～5.3.2.2.3)

本薬の ^{14}C 標識体 (60 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝サイトゾル (蛋白濃度: 5mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、NADPH 生成系存在下及び非存在下のいずれにおいても M1 の生成が認められ、NADPH 生成系存在下で M1 の生成が増加したことから、本薬から M1 への代謝には主にヒト肝サイトゾル中の NADPH 非依存的な酵素が関与し、またその一部にヒト肝サイトゾル中の NADPH 依存的な酵素の関与が確認された。

本薬の ^{14}C 標識体 (60 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝サイトゾル (蛋白濃度: 5mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝阻害試験の結果、アルデヒドオキシダーゼ (AO) 阻害剤であるメナジオン及びイソバニリン、キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤であるアロプリノールは濃度依存的 (検討濃度: 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) に M1 の生成を阻害し、100 $\mu\text{mol/L}$ での阻害率は、メナジオン 73.6%、イソバニリン 52.6%、アロプリノール 27.3%であった。

本薬から M1 への代謝活性と AO 及び XO 活性との相関について、個体別ヒト肝サイトゾル (男性 8 例、女性 8 例) を用いた検討の結果、M1 生成活性は AO 活性と有意な相関 (相関係数: 0.675、p 値: 0.004) を示し、本薬から M1 への主代謝酵素は AO であることが確認された。一方、M1 生成活性と XO 活性との相関はみられなかった。

③ ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた検討 (5.3.2.3.2)

本薬 (300～1200 $\mu\text{mol/L}$) とヒト PBMC (健康成人男性 8 例のプール) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、本薬 RTP は PBMC 中で濃度及び時間依存的に生成することが確認された。また、本薬除去後の本薬 RTP の $t_{1/2}$ は 2.05 時間であった。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄 (4.2.2.3.2、4.2.2.5.1)

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を絶食下单回経口投与後 96 時間までの尿、糞及び呼吸中の累積放射能排泄率 (平均値) は、各々投与放射エネルギーの 83.06%、19.97%及び 0.04%であった。また、雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与後 24 時間までの尿及び糞中の累積放射能排泄率は、各々投与放射エネルギーの 91.14%及び 4.32%であった。

2) 胆汁中排泄 (4.2.2.5.2)

雄性ラット (胆管カニューレを施行) に本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を非絶食下单回経口投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中の累積放射能排泄率 (平均値) は、各々投与放射エネルギーの 16.17%、59.88%及び 3.83%であった。正常動物における本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg 単回経口投与後 48 時間までの放射能の糞中排泄率 (平均値) は 19.64%であったことから、糞中排泄のほとんどは胆汁排泄によるものと考察されている。

3) 乳汁中排泄 (4.2.2.3.3)

授乳中ラット (分娩後 13～14 日目) に本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与した際の乳

汁中放射能濃度は、投与後 4 時間に最高濃度を示した後、経時的に低下した。乳汁中放射能の C_{max} 、AUC、最高濃度到達時間 (t_{max}) 及び $t_{1/2}$ (平均値) は、各々 $69.9\mu\text{g eq. /mL}$ 、 $876\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ 、4.00 時間及び 3.92 時間であり、血漿中放射能 (各々 $45.8\mu\text{g eq. /mL}$ 、 $329\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ 、1.00 時間及び 3.60 時間) に比べて C_{max} 、AUC 及び t_{max} は高値を示した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) ヒト肝チトクローム P450 (CYP) に対する影響 (5.3.2.2.5~5.3.2.2.7)

ヒト肝ミクロソームを用いた主要なヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 活性に対する *in vitro* CYP 阻害試験 (本薬の検討濃度 8~800 $\mu\text{mol/L}$) の結果、本薬は CYP2C8 活性を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} は 477 $\mu\text{mol/L}$ (74.9 $\mu\text{g/mL}$) であった。本薬の最高濃度 [800 $\mu\text{mol/L}$ (126 $\mu\text{g/mL}$)]⁵²におけるその他の CYP 分子種の代謝活性は、いずれもコントロールの 60%以上であり、いずれの分子種においても $IC_{50}>800\mu\text{mol/L}$ (126 $\mu\text{g/mL}$) であった。また、本薬の主代謝物である M1 (検討濃度 0.123~270 $\mu\text{mol/L}$) は最高濃度 [270 $\mu\text{mol/L}$ (46.7 $\mu\text{g/mL}$)] で CYP2E1 活性をコントロールの 72.6%に低下させたが、その他の分子種に対する阻害作用はほとんど認められず、いずれの CYP 分子種においても $IC_{50}>270\mu\text{mol/L}$ (46.7 $\mu\text{g/mL}$) であった。

新鮮ヒト初代培養肝細胞を用いたヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4) 活性に対する *in vitro* CYP 誘導試験の結果、本薬の誘導倍率 (平均値) は、検討された濃度範囲 (8~800 $\mu\text{mol/L}$) において 1.7 倍以下であり、各 CYP 分子種に対する陽性対照 (オメプラゾール及びリファンピシン) の誘導倍率の 6.6%以下であった。

2) AO 活性に対する影響 (5.3.2.2.8)

ヒト肝サイトゾルを用いた本薬の AO 活性に対する *in vitro* 阻害試験の結果、AO の基質であるフタラジンの代謝残存活性 (フタラゾン生成活性) は、本薬の濃度 (20~6000 $\mu\text{mol/L}$) 及びプレインキュベーション時間 (0~60 分間) に依存して低下し、本薬の AO に対する不可逆的阻害 (Mechanism based inhibition) が確認された。

3) XO 活性に対する影響 (5.3.2.2.11)

ヒト肝サイトゾルを用いた本薬の XO 活性に対する *in vitro* 阻害試験の結果、XO の基質であるテオフィリン代謝物の 1-メチルキサンチンの代謝に対する本薬の濃度 (30~3000 $\mu\text{mol/L}$) 及びプレインキュベーション時間 (5 分間、60 分間) 依存的な阻害作用は認められなかった。

4) アセトアミノフェンとの相互作用 (5.3.2.2.9)

ヒト肝 S9 を用いた本薬及び M1 のアセトアミノフェン代謝に対する *in vitro* 阻害試験の結果、検討された濃度範囲 (30~3000 $\mu\text{mol/L}$) において、本薬のアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合代謝に対する阻害作用はみられなかったものの、硫酸抱合代謝に対する阻害作用が確認された [$IC_{50}=150\mu\text{mol/L}$ (23.6 $\mu\text{g/mL}$)]。M1 は検討された濃度範囲 (3~300 $\mu\text{mol/L}$) でアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合代謝及び硫酸抱合代謝のいずれに対しても阻害作用を示さなかった。

⁵² 申請用法・用量において予想される本薬の最高血漿中濃度 [78.9 $\mu\text{g/mL}$ (JP111 試験)] よりも高濃度

5) オセルタミビルとの相互作用 (5.3.2.2.10)

ヒト肝 S9 を用いた本薬及び M1 のオセルタミビル代謝に対する *in vitro* 阻害試験の結果、検討された濃度範囲 (30~3000 μ mol/L) において、本薬のオセルタミビルの脱エステル化に対する阻害作用 [3000 μ mol/L (471 μ g/mL) での残存活性 : 71.7%] が確認されたが、IC₅₀ は 3000 μ mol/L 以上であった。M1 は検討された濃度範囲 (3~300 μ mol/L) でオセルタミビルの脱エステル化に対する阻害作用を示さなかった。

(6) その他の薬物動態試験

1) P-糖タンパク (P-gp) に関する検討 (5.3.2.3.4、5.3.2.3.5)

ヒト MDR1 発現系細胞膜画分を用いた P-gp による基質認識性の検討の結果、本薬 (5~1000 μ mol/L) 及び M1 (1~500 μ mol/L) では濃度依存的なアデノシン三リン酸フォスファターゼ (ATPase) 活性の上昇は認められなかったことから、いずれも P-gp の基質とはならないものと考察されている。また、LLC-GA5-CoL300 細胞⁵³を用いた検討より、本薬 (5mmol/L) 及び M1 (1mmol/L) は P-gp による標準基質の輸送活性を各々コントロールの 81.9% 及び 85.2% (平均値) に低下させた⁵⁴。

2) その他 (P-gp 以外) のトランスポーターに関する検討 (5.3.2.3.6)

S2 細胞及び HEK293 細胞を用いた P-gp 以外のトランスポーター [ヒト有機アニオントランスポーター (hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4)、ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1、hOCT2、hOCT3)、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP2) 及びヒト尿酸トランスポーター (hURAT1)] による基質認識性の検討の結果、本薬は検討された 9 種類のトランスポーターの基質とはならなかった。また、本薬及び M1 は各種トランスポーターに対して阻害作用を示し、本薬は 800 μ mol/L (126 μ g/mL) で hOAT1、hOAT3 及び hURAT1 による標準基質の取込みを阻害し、取込み活性 (平均値) は各々コントロールの 30.9%、50.0% 及び 65.7% に低下、M1 は 300 μ mol/L (51.9 μ g/mL) で hOAT1、hOAT3 及び hURAT1 による標準基質の取込みを阻害し、取込み活性 (平均値) は各々コントロールの 45.4%、57.7% 及び 31.0% に低下した。さらに、hURAT1 細胞の尿酸取込みに対し、本薬は濃度依存的な阻害作用、M1 は濃度依存的な亢進作用を示した。

3) 組織着色に関する検討 (4.2.2.3.1、参考資料 : 4.2.2.7.1~4.2.2.7.3)

マウス、ラット及びイヌを用いた各種毒性試験 (4.2.3.1.1~4.2.3.1.3、4.2.3.2.1、4.2.3.2.3 参照) において、被毛、爪又は足掌に淡黄色ないし黄色の着色が認められたことから、被毛への着色に関する検討がなされた。その結果、剪毛した雄性ラットに本薬 300mg/kg を 7 回反復経口投与した際の被毛における着色は、投与期間中に伸長した被毛でのみ認められ、着色部位では UV 照射により蛍光の発光が確認された。また、剪毛した雄性ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 300mg/kg を 5 回反復経口投与後の被毛のオートラジオグラフィにより、着色部位は放射能の検出部位

⁵³ ブタ尿管由来細胞株である LLC-PK1 細胞にヒト P-gp を発現させた細胞

⁵⁴ 試験濃度は申請用法・用量において予想される血漿中濃度よりも高濃度であった。

と一致することが確認された。これを踏まえ、着色被毛中の成分について、水酸化ナトリウム (10mmol/L) による抽出、ラジオクロマトグラム分析及び精密質量分析がなされた結果、抽出された成分は複数成分の混合物であり、そのうち構造推定が可能であった成分⁵⁵は、本薬のフルオロ基がメルカプト基に置換した構造を有することが示唆された。なお、雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体 20mg/kg を単回経口投与 96 時間後の全身オートラジオグラフィにより、放射能は被毛を除く組織からはほとんど消失していたことが確認されている〔(2) 分布 1) ラット及びサルにおける組織移行性の項、参照〕。

<審査の概略>

(1) 性差について

機構は、マウスでは雌性の AUC_{0-24} は雄性の 1.5~2.0 倍であり性差が認められていることから、ヒトにおける試験成績も踏まえた上で、本薬の体内動態の性差について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国人健康成人男女 (29~58 歳 : US102 及び US103 試験) に本薬 600mg 経口投与した際の本薬の血漿中濃度推移は男女でほぼ同様の推移を示した。また、本薬の血漿中薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数 (%))] は、 C_{max} は男性及び女性で各々 20.4 (13.7) $\mu\text{g/mL}$ 及び 24.2 (25.0) $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC は各々 45.2 (25.0) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び 43.2 (27.2) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は各々 1.4 ± 0.2 時間及び 1.2 ± 0.1 時間であり、その他の薬物動態パラメータも男女間で明らかな差は認められなかった。また、日本人健康高齢男女 (65~77 歳 : JP104 及び JP107 試験) に本薬 400mg 経口投与した時の本薬の血漿中濃度は男女でほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメータ [C_{max} (男性 : 18.0 (25.8) $\mu\text{g/mL}$ 、女性 : 20.1 (24.2) $\mu\text{g/mL}$)、 AUC (男性 : 59.1 (23.0) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、女性 : 55.0 (23.6) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)、 $t_{1/2}$ (男性 : 2.0 ± 0.3 時間、女性 : 1.7 ± 0.3 時間) 等] も男女間で明らかな差は認められなかった。一方、マウスへの本薬 15~500mg/kg BID 経口投与においては、本薬の AUC_{0-24} は雌性で雄性の 1.5 倍~2.0 倍と高値を示し性差が認められた。本薬はヒト肝サイトゾル中の AO により M1 に代謝され、マウスでは雌性の AO 活性は雄性よりも低く、AO 活性に性差があることが報告されている^{56, 57}。また、 $AUC_{M1}/AUC_{本薬}$ は雌性マウスで雄性の 0.30~0.56 倍と低値を示し、M1 の生成が雄性よりも低いことから、性差の要因は本薬の主要な消失経路である M1 への代謝活性の性差であると考えられた。一方、ラット、イヌ及びサルに本薬を BID 反復経口投与した時、本薬の血漿中薬物動態に明らかな性差は認められておらず〔<提出された資料の概略> (1) 吸収 3) 性差の項、参照〕、またラット及びヒトでは AO 活性に明らかな性差はなく^{57, 58}、イヌでは AO 活性はほとんどないこと^{57, 59}が報告されている。

以上より、マウスで認められた本薬の血漿中薬物動態の性差は AO 活性差に起因するマウス特異的なものとする。

⁵⁵ 本成分の抗ウイルス活性の有無は検討されていない。なお、着色被毛中の成分は有機溶媒ではほとんど抽出されず、水酸化ナトリウムで抽出されたことから、構造推定された成分は抽出過程で分解して生成した成分である可能性も否定できないと申請者は説明している。

⁵⁶ Biochem.J. 1999; 341: 71-80

⁵⁷ Bioorg Med Chem. 2006; 14: 62-66

⁵⁸ IUBMB Life. 2001; 51: 249-253

⁵⁹ IUBMB Life. 1999; 48: 607-611

機構は、これまでに得られている非臨床試験成績（ラット、イヌ、サル）と同様、ヒトにおいても本薬の血漿中薬物動態に明らかな性差は認められていないことを確認し、以上の申請者の回答を了承した。

(2) 標的組織への移行性について

機構は、インフルエンザウイルス感染症の標的組織への本薬及び本薬 RTP の移行性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

雌性マウス [インフルエンザウイルス (A/Osaka/5/70(H3N2)) 感染モデルと同系統のマウス] に本薬 20mg/kg 単回経口投与時の本薬 RTP の肺内濃度は本薬の血漿中濃度よりも緩やかに上昇し、投与後 4 時間に最高濃度 0.683 μ g/g (1.29 μ mol/kg) に達した。この時点での本薬の血漿中濃度 [9.11 μ g/mL (58.0 μ mol/L)] とのモル濃度比は 0.02 であり、マウス肺内の本薬 RTP の $t_{1/2}$ は 4.21 時間と、血漿中の本薬 ($t_{1/2}$: 2.05 時間) よりも消失が緩やかであった。しかしながら、本薬 RTP の肺内濃度推移から、1-コンパートメントモデルを仮定し、消失速度定数 (k_e : 0.165) から投与間隔 (τ) を 12 時間とした時の蓄積率 $\{R: 1/[1-\exp(-k_e \cdot \tau)]\}$ を算出したところ、定常状態における蓄積率は 1.16 と見積もられ、反復投与後の本薬 RTP の肺内濃度が単回投与時よりも顕著に上昇することはないと考えられた。

上気道（鼻腔、咽頭、喉頭）及び下気道（気管、気管支）等の肺以外の呼吸器系組織における本薬 RTP の濃度推移については未検討であるが、ラットに本薬の 14 C 標識体 20mg/kg を経口投与後の気管中放射能濃度（投与後 0.5 時間値: 20.5 μ g eq./g）は肺内放射能濃度（投与後 1 時間値: 21.7 μ g eq./g）と同等であり、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。また、ラット及びサルに本薬の 14 C 標識体 20mg/kg を単回経口投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラフィにより、鼻腔周辺組織、咽頭、喉頭及び気管（サルのみ）に肺よりもやや低い又は肺と同程度の放射能の移行が認められた。したがって、肺以外の呼吸器系組織への本薬の移行性は肺と同程度であると考えられた。なお、ヒトの PBMC において *in vitro* で本薬 RTP の生成が確認されたことから、肺以外の呼吸器系組織においても細胞中で本薬 RTP が生成すると考えられた。

さらに、本薬の有効性と本薬 RTP の曝露量との関係を明らかにするため、本薬の治療効果及び肺内ウイルスの増殖抑制効果と本薬 RTP の肺内濃度との関係について検討した結果、インフルエンザウイルス [A/Osaka/5/70(H3N2)] 感染マウスにおける感染後 21 日間の治療効果 (4.2.1.1.16 参照) は、本薬 RTP の肺内濃度の維持時間⁶⁰に依存するものと考えられ、感染 48 時間後の肺内ウイルスの増殖抑制効果⁶¹は、本薬 RTP の肺内濃度の C_{min} ⁶²に依存し、これらの PK/PD パラメータは臨床的な有効性の有用な指標と考えられた。なお、本薬 RTP は化学的及び生物学的に不安定であること等を考慮すると、本薬 RTP のヒト肺内濃度を測定することは不可能であることから、本薬の血液中非結合型分率、肺への移行性及び本薬 RTP への代謝を考慮したシミュレーションモデルにより、本薬の血漿中濃度の実測値から、申請用法・用量でのヒトにおける本薬 RTP の肺内濃度を予測した。その結果、1 日目初回投与後 48 時間までの C_{min} は概ね 0.3 μ mol/kg 以上で推移し、ま

⁶⁰ $T > 0.4 \mu\text{mol/kg}$ が 50% 以上の場合、感染後 21 日間の生存率は 90% 以上 (相関係数 0.9958)

⁶¹ Int J Infect Dis. 2008; 12: E170-171

⁶² C_{min} が 0.3 μ mol/kg 以上: 感染 48 時間後の肺内ウイルスの増殖抑制率は 90% 以上 (相関係数 0.9376)

た $T > 0.4 \mu\text{mol/kg}$ も 50%以上を示すことが予想された。

以上より、ヒトにおける本薬 RTP の推定肺内濃度は本薬 RTP のマウス肺内濃度に基づく PK/PD パラメータの指標を満たし、申請用法・用量において本薬の有効性が期待できるものと考えられた。

機構は、気管及び肺以外の呼吸器系組織における ^{14}C 標識体投与後の放射能濃度推移は検討されていないものの、全身オートラジオグラムにおいてこれらの組織への放射能の分布が認められることを確認した。また、本薬の血液中非結合型分率、肺への移行性及び本薬 RTP への代謝を考慮したシミュレーションモデルによれば、申請用法・用量において本薬 RTP のヒト肺内濃度は薬効濃度に到達することが予想されており、また、気管及び肺への移行性は放射能濃度推移の結果により同程度であることが確認されていることから、これらの組織における薬効濃度は期待できるのではないかと考えられる。ただし、当該モデルは、仮説⁶³に大きく依存したモデルであり、得られた結果は推測に過ぎないことから、インフルエンザウイルス感染症における本薬の臨床的な有効性については、臨床試験成績を踏まえた上で判断する必要があると考える。

(3) 反復投与時の組織分布について

機構は、サルで認められた反復経口投与時の血漿中薬物動態への影響を踏まえ、反復経口投与時の組織分布が単回経口投与時と異なる可能性（特定の組織への蓄積性等）について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与後の組織内放射能濃度について、ハーダー氏腺、副腎、精巣上体及び被毛の放射能濃度は、血漿中放射能と平行した推移を示した肝臓及び腎臓よりも緩やかに消失 ($t_{1/2}$: 20.8~24.3 時間) した。被毛については投与後 24 時間に最高濃度を示したことから $t_{1/2}$ は求められなかったが、投与後 24 時間の被毛の放射能濃度は投与後 96 時間までに約 1/2 に低下した。したがって、ハーダー氏腺、副腎、精巣上体及び被毛において単回投与時の放射能濃度推移から推定される蓄積率は他の組織よりも高いものと考えられるが、最も長い $t_{1/2}$ を示したハーダー氏腺においても、 $t_{1/2}$ (24.3 時間) は反復投与毒性試験の投与間隔の 2 倍程度であり、反復投与時の組織内濃度は単回投与時からの推定値と著しく異なることはないものと考えられた。なお、ラットの 1 カ月反復投与毒性試験（投与量 13~200mg/kg/日）においてハーダー氏腺、副腎、精巣上体及び被毛に病理組織学的な変化は認められていない [3. (iii) 毒性試験の概要<提出された資料の概略> (2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照]。

サルに本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与後の組織内放射能濃度について、骨では投与後 24 時間の放射能濃度は最高濃度の 44.0%であり、血漿よりも消失が遅延する傾向が認められた。また、サルに本薬 50~150mg/kg BID 14 日間反復経口投与時の最終投与日の本薬の血漿中の曝露量 (AUC_{0-24}) は初回投与日の 4.4~6.1 倍に上昇し、反復投与による血漿中薬物動態の変

⁶³ 仮説 1: 本薬 RTP への変換及び分解に関わる酵素は肺と PBMC で同じである [酵素のミカエリス-メンテン定数 (K_m) は肺と PBMC で同じである]。仮説 2: 肺内酵素量の PBMC 中酵素量に対する割合はヒトとマウスで同じである [PBMC の酵素の最大反応速度 (V_{max}) に対する肺の酵素の V_{max} の割合はヒトとマウスで同じである]。

化が認められた。したがって、反復投与時の組織内濃度は単回投与時からの推定値よりも高くなると考えられるが、反復投与による血漿中薬物動態の変化は $AUC_{MI}/AUC_{本薬}$ の低下を伴っており、本薬の代謝クリアランスの低下に起因すると考えられることから、本薬の組織移行性は血漿中濃度の変化にのみ依存するものと考えられる。骨を除く組織では放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行して推移したことから、14 日間反復投与時の組織内濃度は血漿中薬物動態の変化に伴い上昇し、組織内濃度も血漿中濃度と同様に単回投与時の 6 倍程度まで上昇する可能性が考えられる。また、骨では他の組織よりも緩やかな放射能の消失を示したことから、組織内濃度の上昇が他の組織よりも大きい可能性が考えられるが、サル の 2 週間反復毒性試験（投与量 100~300mg/kg/日）において骨に病理組織学的な変化は認められていない（3. (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）3）サルにおける 2 週間経口投与試験の項、参照）。

機構は、反復経口投与時の血漿中薬物動態の変化により、組織内濃度が単回経口投与時に比べて上昇する可能性はあるものの、毒性試験の結果から、検討された用量範囲（50~150mg/kg BID 14 日間）においては、組織への蓄積により病理組織学的な変化を生じる可能性は小さいと考えられることから、以上の申請者の見解を受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、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（免疫毒性試験、光毒性試験、精巣毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、麻酔薬との併用毒性試験、代謝物及び不純物の毒性試験）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1~3、参考資料：4.2.3.2.4 及び 4.2.3.1.5）

単回投与毒性については、マウスにおける経口投与試験及び静脈内投与試験、並びにラット及びイヌにおける経口投与試験が実施された。サルにおける急性毒性は 2 週間反復経口投与毒性試験の用量設定試験（参考資料：4.2.3.2.4 参照）において評価されている。概略の致死量は、マウスにおける経口及び静脈内投与試験では 2000mg/kg を超える量、ラットにおける経口投与試験では 2000mg/kg を超える量、イヌ及びサルにおいては 1000mg/kg を超える量と判断されている。マウス及びラットにおける経口投与試験においては、500mg/kg 以上の投与量において、被毛又は爪の淡黄色着色、さらにラットでは体重増加抑制が認められ、2000mg/kg の投与量においては一過性の体重増加抑制、さらにラットでは腹部、肛門周囲被毛の汚れ及び一過性の体重減少が認められている。マウスにおける静脈内投与試験では 1000mg/kg 以上の投与量において、被毛の淡黄色着色、2000mg/kg の投与量において自発運動の低下及び一過性の体重減少が認められている。イヌにおける試験は参考資料として提出されており、1000mg/kg 単回経口投与した結果、自発運動低下、嘔吐及び体重減少が認められたが、投与後 6 又は 8 日に回復傾向が認められている。サルにおける急性毒性について、2 週間反復経口投与毒性試験の用量設定試験において、1000mg/kg/日の用量で BID 投与時の投与初日に毒性所見は観察されず、その翌日以降に自発運動低下及び嘔吐などが認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びイヌにおける経口投与試験（1 カ月）、並びにサルにおける経口投与試験（2 週間）が実施された。本薬投与による主な所見としては、造血組織への影響（骨髄造血低下に関連する赤血球関連パラメータの減少）、肝臓への影響 [アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビンの増加、肝重量増加及び肝細胞の空胞変性]、及び精巣毒性が認められている。また、造血組織への影響を検討するためにラットにおける反復経口投与毒性試験（3 日間、7 日間、2 週間、1 カ月及び 3 カ月間）が実施された。日本人健康成人男性⁶⁴に対する本薬の申請用法・用量（1 日目初回は 1200mg、1 日目 2 回目は 400mg、2 日目から 5 日目は 1 回 400mg を BID 経口投与）での AUC⁶⁵と経口投与試験の無毒性量（ラット：32mg/kg/日、イヌ：10mg/kg/日、サル：100mg/kg/日）の AUC_{0-t}⁶⁶の比較では、ラットで約 0.58～0.87 倍、イヌで約 0.23～0.27 倍、サルで約 0.9～1.3 倍、C_{max}⁶⁷の比較ではラットで約 0.75～0.87 倍、イヌで約 0.21～0.24 倍、サルで約 2.1～2.2 倍とされている。

1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験（4.2.3.2.1）

SD ラットに本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、13、32、80 及び 200mg/kg/日の用量で、BID 1 カ月間経口投与した。32mg/kg/日以上投与群でリン脂質（PL）及び総コレステロール（TC）の減少が認められたが、32mg/kg/日投与群でのこれらの変化は、関連する他の変化（摂餌量減少及び肝障害を示唆する所見など）が認められていないこと及び軽度の変化であることから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。一方、80mg/kg/日以上投与群で認められた PL 及び TC の変化は、関連する他の変化（摂餌量減少、体重増加抑制及び ALP 又は ALT の高値）を伴っていたことから毒性学的に意義のある変化と判断されている。80mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、被毛及び爪の淡黄色着色、血色素量（Hb）及びヘマトクリット（Ht）の減少、ALP の増加並びに肺重量の減少が認められた。なお、被毛及び爪の淡黄色着色は、被毛及び爪の脱落や伸長異常等の障害及び病理組織学的な異常が認められなかったことから、毒性学的な意義は小さいと判断されている。200mg/kg/日投与群では死亡例が 1/30 例認められ、死亡例の所見として、肺は暗赤色でうっ血及び浮腫が認められ、胸腺及び脾臓の萎縮、腹水及び腹部の皮下浮腫、膀胱の内腔拡張（褐色尿貯留）、さらに膀胱、精囊及び前立腺は暗赤色で、出血及び炎症性細胞浸潤が認められ、腎臓尿管拡張、前立腺に浮腫、腹部筋肉に炎症性細胞浸潤及び切歯に象牙質の変性などが認められた。本症例は、膀胱に尿の貯留が認められたことから、排尿障害が起きて浮腫が生じ、循環障害となり死亡したと考えられている。200mg/kg/日の生存例では、切歯の破折、摂餌量の減少、尿検査でナトリウム（Na）、カリウム（K）及び塩素（Cl）排泄量の減少、血液学的検査で赤血球数（RBC）及び網赤血球数の減少、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、骨髄検査で顆粒球系細胞比及び顆粒球

⁶⁴ 高用量反復投与試験（JP111 試験）

⁶⁵ 1 日あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積

⁶⁶ 最終回投与日の血漿中濃度－時間曲線下面積

⁶⁷ 最高血漿中濃度

系細胞/赤芽球系細胞 (M/E) 比の増加、血液生化学的検査で ALT、総ビリルビン、アルブミン、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、トリグリセリド (TG) 及び Na の増加、総蛋白 (TP) 及び K の減少、並びに蛋白分画の変動が認められた。また下垂体、唾液腺、胸腺、腎臓、副腎、精巣、精巣上体及び卵巣重量の減少並びに盲腸重量の増加が認められ、病理組織学的検査では骨髓の造血低下、切歯に歯髓/象牙芽細胞層の嚢胞形成、象牙質の変性、歯髓の炎症性細胞浸潤及び壊死組織が認められた。なお、切歯への影響は、イヌ及びサル (有根歯) では認められなかったことから、ラットの切歯が歯胚細胞の分裂増殖によって終生成長し続ける常生歯 (無根歯) であることに関連していると考えられ、ヒト (有根歯) でのリスクは低いと考えられている。これらの変化はいずれも 1 カ月間の休薬期間中に回復又は回復傾向が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は 32mg/kg/日と判断されている。

2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験 (4.2.3.2.3)

ビーグル犬に本薬を 0 (ゼラチンカプセル)、10、30 及び 100mg/kg/日の用量で、さらに高用量群 (100 [300] mg/kg/日) には投与 6 日まで 300mg/kg/日、投与 7 日以降は 100mg/kg/日の用量で、BID 1 カ月間経口投与した。30 mg/kg/日以上投与群で嘔吐、体重減少、摂餌量減少、網赤血球数の減少が投与 1 又は 2 週で最も強く認められたが、その後は回復する傾向を示した。また、血液生化学的検査でクレアチニンの増加が認められた。100 mg/kg/日以上投与群で軟便又は下痢、白色被毛及び足掌の淡黄色着色が認められ、血液学的検査では白血球数 (WBC)、好中球数及びフィブリノゲンの増加並びに APTT の延長、血液生化学的検査で AST、ALT、乳酸脱水素酵素 (LDH)、TG 及び血中尿素窒素 (BUN) の増加が認められた。また、一般状態の悪化 (体重減少及び摂餌量減少) に関連すると考えられる呼吸数の減少、QT 及び QTc の延長並びにカルシウム (Ca) 及び K の減少が認められた。なお、被毛及び足掌の淡黄色着色は、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害及び病理組織学的な異常が認められなかったことから、毒性学的な意義は小さいと判断されている。100 [300] mg/kg/日投与群では、1/5 例を投与 11 日に瀕死のため切迫屠殺し、1/5 例を投与 25 日に死後発見した。これらの症例では、摂餌量及び体重の減少が認められ、また病理組織学的検査で肺の出血性壊死及び炎症性細胞浸潤、胃又は腸の出血、精巣の両側性の精上皮変性及び精子低形成、前立腺及び精巣上体の萎縮、腎尿細管の上皮の変性及び拡張、並びに膀胱出血が認められた。また、一般状態の悪化に関連すると考えられる、細菌感染 (肺及び足掌)、胸腺及び膵臓の萎縮、胸骨骨髓の低形成、脾臓の白脾髄萎縮及び髓外造血低下、リンパ節のリンパ球低形成、胃の主細胞淡明化、並びに肝細胞のグリコーゲン減少などが認められた。100 [300] mg/kg/日投与群 (生存例を含む) では、その他の変化として、尿中ビリルビンの増加、血液学的検査で RBC、Hb、Ht、リンパ球及び好酸球の減少、並びに PT の延長、血液生化学的検査で蛋白分画の変動が認められた。さらに一般状態の悪化に関連すると考えられる呼吸数及び脈拍数の減少、心電図 PR 間隔 (PR) の延長、尿量の減少、尿比重の増加、ALP、クレアチンキナーゼ (CK)、TP、アルブミン、A/G 比、TG 及び電解質の減少並びに前立腺重量の減少が認められた。また投与期間終了時剖検例の 1/5 例に精巣での両側性の精上皮の変性及び高度の両側性の精子低形成並びに前立腺の萎縮が認められた。これらの変化は、いずれも投与期間中又は 1 カ月間の休薬期間中に回復又は回復傾向が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と

判断されている。

3) サルにおける 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2.5)

カニクイザルに本薬を 0 (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)、100、200 及び 300mg/kg/日の用量で、**BID** 2 週間経口投与した。200mg/kg/日以上 of 投与群で体重及び摂餌量の減少、血液学的検査でフィブリノゲンの増加及び血液生化学的検査で **TG** の増加が認められた。300mg/kg/日投与群で、流涎、尿検査で **Cl** の排泄量減少、尿 **pH** 低下、尿比重の増加及びケトン体の増加、血液学的検査で **PT** の延長、**RBC**、**Hb** 及び **Ht** の減少、血液生化学的検査で **AST** 及び **ALT** の増加並びに **TC**、血糖及びアルブミンの減少、肝重量の増加、肝細胞の空胞変性及び盲腸粘膜上皮の粘液減少が認められた。なお、血液学的検査及び血液生化学的検査値の変化は 4 週間、その他の変化は 8 週間の休薬期間中に回復が認められた。また、生殖器への影響 (血中テストステロン及びインヒビン **B** 濃度、並びに精巣、精巣上体、精囊、前立腺及び卵巣の重量及び生殖器の病理組織学的検査における異常) は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける経口投与試験 (参考資料：4.2.3.2.7~4.2.3.2.13)

造血組織への影響を検討するために **SD** ラットにおける 3 日間、7 日間及び 2 週間反復経口投与毒性試験が実施され、さらに網赤血球数及び血中エリスロポエチン (**EPO**) の経時変化を評価するために 1 カ月反復経口投与毒性試験、並びに 3 カ月反復経口投与毒性試験が実施された。

3 日間投与試験では、1000mg/kg/日投与群で網赤血球数及び骨髓赤芽球系細胞比の減少が認められたが、休薬 7 日に回復した。7 日間投与試験では 300mg/kg/日以上 of 投与群で網赤血球数の減少、1000mg/kg/日投与群で骨髓の低形成及び肝臓の変化などが認められた。2 週間投与試験では 300mg/kg/日投与群で網赤血球数及び骨髓赤芽球系細胞比の減少並びに脾臓での造血低下が認められたが、これらの所見は 2 週間の休薬で回復した。なお、本試験では 1 日投与回数を 1 回又は 2 回で実施したが毒性発現への影響は認められていない。さらに 1 カ月投与試験では、網赤血球数は 300mg/kg/日投与群では投与 1 週間時点で対照群の約半分に減少したが、投与 2 週以降はさらに減少することはなく、投与期間終了時には対照群 (成長に伴って網赤血球数が徐々に減少) と同程度となった。一方、血中 **EPO** 濃度には影響は認められなかった。3 カ月投与試験では 100mg/kg/日以上 of 投与群で **RBC** 及び **Hb** の減少、**ALT** の増加並びに精巣における精子細胞の停滞、300mg/kg/日で途中死亡が 1/5 例認められ、**Ht** 減少及び精巣への影響などが認められた。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1~4.2.3.3.2.3、参考資料：4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.1.5、4.2.3.3.2.4 及び 4.2.3.2.5)

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験及びラットを用いる経口投与による肝細胞不定期 **DNA** 合成試験 (最高用量 2000mg/kg/日) が実施され、いずれの試験においても陰性結果が示された。

また、ほ乳類培養細胞 [チャイニーズハムスター肺由来 (**CHL/IU**) 細胞] を用いる染色体異常試験において染色体異常誘発性が示され、さらにマウスリンフォーマ **TK** 試験において、代謝活性

化の有無にかかわらず突然変異誘発性が示されたことから、機序解明を目的とした検討試験（参考資料：4.2.3.3.1.4 及び 4.2.3.3.1.5 参照）が実施された。その結果、本薬処理時の細胞数を少なくした場合及び核酸前駆物質を添加した場合には、染色体構造異常の誘発は認められず、また、ほ乳類培養細胞を本薬で処理した場合に細胞内核酸〔デオキシアデノシン三リン酸（dATP）、デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）、デオキシチジン三リン酸（dCTP）及びデオキシチミジン三リン酸（dTTP）〕量の不均衡が認められたことから、類薬の核酸アナログ系抗ウイルス薬^{68, 69, 70}と同様に、本薬の染色体異常誘発は、細胞内核酸プールの不均衡に基づく間接作用によるものと考えられ、直接的な DNA 障害性を示すものではないと考えられた。

ラットを用いる経口投与による骨髄の小核試験では 1000mg/kg/日の 2 日間投与では陰性の結果が示されたが、死亡例（1/5 例）が認められた 2000mg/kg/日の 2 日間投与で小核を有する幼若赤血球の発現頻度の軽度増加が認められた。本薬投与によるラット体温に及ぼす影響を検討したところ 2000mg/kg/日の 2 日間投与で体温低下が認められた（参考資料：4.2.3.3.2.5 参照）ことに加え、低酸素状態を推定させる呼吸不整及び横臥位などの異常が認められており、体温低下及び低酸素状態による二次的な小核出現頻度の増加が報告されていること^{71, 72, 73}から、本薬の遺伝毒性のリスクは低いと判断されている。なお、マウス 2 週間反復経口投与毒性試験（参考資料：4.2.3.2.6 参照）において、1000mg/kg/日の投与で骨髄組織での小核を有する幼若赤血球の増加は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性については、本薬の臨床での使用期間が短期間であること、反復投与毒性試験において前がん病変が認められていないこと、並びに特定組織への蓄積性及び残留性が認められず（4.2.2.3.1 及び 4.2.2.3.2 参照）、さらに反復投与毒性試験において未変化体又は代謝物の長期停滞によると考えられる局所的な組織の反応も認められなかったことから、がん原性試験は実施されていない。なお、遺伝毒性試験〔(3) 遺伝毒性試験の項、参照〕において、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で陽性の結果が得られているが、機序解明のための試験（参考資料：4.2.3.3.1.4 及び 4.2.3.3.1.5 参照）結果より、細胞内核酸プールの不均衡に基づく間接的な作用であることが示唆されており、またラット小核試験で認められた陽性の結果は体温低下及び低酸素状態によるものと考えられている。これらの考察及び他の遺伝毒性試験成績を踏まえると、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられている。さらに本薬の構造類似薬ピラジナミドは核酸前駆体の合成阻害に基づくと推測される染色体異常誘発を示す^{74, 75}が、がん原性試験は陰性であった⁷⁶。以上のことから、本薬ががん原性を有する可能性は低いと判断されている。

⁶⁸ 「コペガ錠 200mg」製造承認申請資料概要（2.4 非臨床に関する概括評価、2005：1-42）

⁶⁹ 「ファムシクロビル及びファムビル錠 250mg」製造承認申請資料概要（ニ毒性、2008:1-103）

⁷⁰ *Mutat Res.*1994; 318: 1-64

⁷¹ *Mutat Res.*2000;471:81-86

⁷² *Mutat Res.*2007;627:78-91

⁷³ 慈恵医大誌.1993;108:71-78

⁷⁴ *Mutat Res.*1977;48:215-224

⁷⁵ *Mutat Res.*1994;321:1-5

⁷⁶ *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1978; 48: 1-107.

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。またサルにおける胚・胎児発生に関する試験も参考資料として提出されている。ラットにおける受胎能に関する試験では、高用量投与時に雄で精巣及び精子への影響並びに授胎能の低下及び雌で発情休止期像を示す個体が認められた。胚・胎児発生に関する試験において、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて催奇形性が認められ、また生存胎児体重の減少及び生存胎児数の減少などが認められた。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において、生存出生児数の減少、死亡出生児数の増加、生後4日生存率の減少及び出生児の体重増加抑制が認められたが、その他のF₁出生児の成長発育及びF₂胎児に対して本薬投与による影響は認められなかった。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性及び乳汁への移行性 [3. (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概要> (2) 3) 胎児への移行性及び (4) 3) 乳汁中排泄の項、参照] が認められている。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.1.1~4.2.3.5.1.2)

SD ラットに本薬を雄には0 (溶媒: 0.5%メチルセルロース水溶液)、30、60、100及び200[300]mg/kg/日 (200[300]mg/kg/日投与群は、300mg/kg/日で投与を開始したが、投与35日以降は200mg/kg/日に減量) の用量で、雌には0 (溶媒: 0.5%メチルセルロース水溶液)、30、60、100及び200mg/kg/日の用量で、**BID** 経口投与した。雄の投与期間は交配前63日から交配期間中及び剖検前日までの98~100日間とし、雌は交配前14日から交配期間中及び妊娠7日までとし、投与期間中に同用量の雌雄で交配を行い、妊娠20日に帝王切開した。親動物に対する一般毒性学的影響として、30mg/kg/日以上投与群で被毛、爪又は尾の淡黄色から黄色の着色及び体重増加抑制が認められ、雄では精巣及び精巣上体重量の減少並びに前立腺炎が認められた。なお、被毛、爪又は尾の淡黄色から黄色の着色は着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験 [(2) 1) ラットにおける1カ月経口投与試験、及び2) イヌにおける1カ月経口投与試験の項、参照] では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。60mg/kg/日以上投与群で切歯の破折及び妊娠期間中の雌で摂餌量の減少が認められ、100mg/kg/日以上投与群で精細管のステージ解析による定量的検査において、セルトリ細胞当たりの精祖タイプA細胞数の減少、200[300]mg/kg/日投与群で切迫屠殺が1/24例、死亡動物が10/24例認められ、またプレレプトテン期精母細胞、パキテン期精母細胞及び精子細胞の数の減少傾向が認められた。親動物の生殖機能に及ぼす影響については、30mg/kg/日以上投与群で雄に精子活力及び運動精子率の減少、雌に着床前死亡率の増加、60mg/kg/日以上投与群で雄に精子形態異常発現率の増加が認められた。100mg/kg/日以上投与群で授胎動物数及び妊娠動物数の減少が認められ、100mg/kg/日及び200mg/kg/日投与群における妊娠動物数はそれぞれ2/24例及び0/24例であった。さらに200mg/kg/日投与群では雌の性周期観察において、連

続した発情休止期像を示す動物が認められた。交尾能に対しては、影響が認められなかった。次世代に及ぼす影響については、30mg/kg/日以上 of 投与群で早期死亡・胚吸収数の増加に伴う着床後死亡率の増加が認められた。30mg/kg/日以上 of 投与群では生存胎児数及び生存胎児体重の減少並びに性比の高値（雄胎児割合の増加）が認められたが生存胎児の外表に異常は認められなかった。さらに 100mg/kg/日以上 of 投与群では生存胎児が得られなかった。以上の結果より、親動物に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量、生殖機能に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日未満と判断されている。

② ラットにおける試験（追加試験）（4.2.3.5.1.3）

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験〔(5) 1) ①ラットにおける試験の項、参照〕では、最低用量の 30mg/kg/日で親動物の受（授）胎能及び次世代の発生への影響が認められたことから、これらの影響が雌雄いずれの親動物によるものかを調べる目的で、追加試験が実施された。雌雄 SD ラットに本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で BID 経口投与し、それぞれ無処置動物と交配させた。雄の投与期間は交配前 63 日から交配期間中及び剖検前日までの 78 から 80 日間とし、雌の投与期間は交配前 14 日から交配期間中及び妊娠 7 日までとし、妊娠 20 日に帝王切開した。雄投与試験では、30mg/kg/日投与群で精巣上体重量の減少が認められたが、精子検査、生殖器の病理組織学的検査、交尾率及び授胎率に影響は認められず、また交配した無処置雌の帝王切開において胚・胎児発生への影響は認められなかった。雌投与試験では親動物への影響として、30mg/kg/日投与群で妊娠 7 日以降に体重増加抑制が認められたが、交尾率及び妊娠率に影響は認められなかった。また次世代に及ぼす影響として、10mg/kg/日投与群で雌の生存胎児体重の減少、30mg/kg/日投与群で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、性比の高値、雌雄の生存胎児体重の減少及び雄胎盤重量の増加が認められた。また、雌雄投与試験ともに、30mg/kg/日の投与群で本薬を投与した親動物に被毛又は爪の淡黄色着色が認められたが、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。以上の結果より、親動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は雄で 30mg/kg/日及び雌で 10mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は雌雄ともに 30mg/kg/日、並びに次世代の発生に関する無毒性量は、雄投与試験で 30mg/kg/日及び雌投与試験では 3mg/kg/日と判断されている。

③ ラットにおける試験（妊娠前後の投与時期による比較）（参考資料：4.2.3.5.1.4）

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の追加試験〔(5) 1) ②ラットにおける試験（追加試験）の項、参照〕では、雌投与試験において 30mg/kg/日投与群で着床後死亡率の増加及び生存胎児体重の減少が認められたことから、胚・胎児発生に対する毒性と投与時期との関連を検討するために、本試験が実施された。妊娠 SD ラットに本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）及び 30mg/kg/日の用量で BID 経口投与した。投与期間は、i)

交配前 14 日から交配期間中、ii) 妊娠 0 日から妊娠 7 日、iii) 妊娠 0 日から妊娠 3 日、iv) 妊娠 4 日から妊娠 7 日とし、妊娠 20 日に帝王切開した。その結果、i) 交配前 14 日から交配期間中の投与及び iv) 妊娠 4 日から妊娠 7 日の投与では異常は認められなかった。ii) 妊娠 0 日から妊娠 7 日の投与では、生存胎児数の減少、着床後死亡率の増加、生存胎児体重の減少及び性比の高値傾向が認められ、iii) 妊娠 0 日から妊娠 3 日の投与では生存胎児体重の減少が認められた。以上の結果より、胚・胎児の異常は、交配前の投与の影響ではなく、妊娠期間中（妊娠初期）の投与による影響であると考えられた。

④ ラットにおける試験（抗ウイルス薬との比較）（参考資料：4.2.3.5.1.5）

非臨床試験で初期胚発生への影響が報告されている、既存の核酸アナログ系抗ウイルス薬であるリバビリン（RBV）（30 及び 100mg/kg/日）及びバラシクロビル（VACV）（100、200 及び 400mg/kg/日）並びに本薬（10 及び 30mg/kg/日）を妊娠 SD ラットに妊娠 0 日から妊娠 7 日までの間、BID 経口投与して妊娠 20 日に帝王切開し、初期胚発生への影響を比較した。母動物については、本薬投与による影響は認められず、RBV 100mg/kg/日投与群では体重増加抑制及び全胚吸収母体数の増加が、VACV 400mg/kg/日投与群では体重増加抑制が認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響として、本薬 30mg/kg/日投与群で着床後死亡率及び早期死亡胎児数の増加、性比の高値及び生存胎児体重の減少が認められた。一方、RBV では 30mg/kg/日以上以上の投与群で着床後死亡率、早期死亡胎児数の増加、生存胎児体重の減少及び胎児の外表異常発現率の増加が認められ、VACV では 400mg/kg/日投与群で着床後死亡率、早期死亡胎児数の増加及び生存胎児体重の減少が認められたが、外表異常発現率に影響は認められなかった。なお、本薬 30mg/kg/日、RBV 30mg/kg/日及び VACV 400mg/kg/日投与時のラットにおける曝露量（AUC）はヒトでの曝露量（AUC の平均値、本薬では申請用法・用量における値⁷⁷）比で、各々本薬 0.79 倍、RBV 0.085 倍及び VACV 4.9 倍とされている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠 ICR マウスに本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、30、100、300 及び 1000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで、BID 経口投与し、妊娠 18 日に帝王切開した。母動物の一般毒性学的影響として、300mg/kg/日以上以上の投与群で摂餌量の減少並びに被毛及び爪の黄色着色、1000mg/kg/日投与群で体重増加抑制、流産（7/21 例）又は全胚吸収母体（5/21 例）が認められ、これらの母動物において泌尿・生殖器出血、自発運動低下及び体温低下が認められた。また妊娠 17 日に死亡例が 1 例認められている。なお、被毛及び爪の黄色着色は、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。胚・胎児発生への影響として、300mg/kg/日以上以上の投与群で生存胎児体重の減少、胎盤重量の減少、外表異常発生率の増加（頭部及び尾部）及び

⁷⁷ 633µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験（JP111 試験）]

骨化数の減少が認められ、1000mg/kg/日投与群では着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、内臓異常発現率の増加（脳及び心血管系）、骨格異常発現率の増加（胸骨分節癒合、胸骨分節形態異常及び頸椎弓癒合）及び骨格変異発現率の増加（完全過剰肋骨及び腰椎過剰）が認められた。以上の結果より、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は100mg/kg/日、並びに母動物の生殖機能に関する無毒性量は300mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける試験（4.2.3.5.2.3）

妊娠SDラットに本薬を0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、6、20、60及び200mg/kg/日の用量で、妊娠7日から17日まで、**BID**経口投与し、妊娠20日に帝王切開した。母動物の一般毒性学的影響として、60mg/kg/日以上投与群で被毛又は爪の淡黄色着色及び体重増加抑制が認められ、200mg/kg/日投与群で摂餌量減少、排便少量又は無便、軟便、及び4/19例で全胎児死亡が認められた。なお、被毛及び爪の淡黄色着色は、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2)1)ラットにおける1カ月経口投与試験、及び2)イヌにおける1カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg/日以上投与群で生存胎児体重の減少傾向又は減少、胎盤重量の減少及び骨格変異発現率の増加（腰椎過剰）が認められ、200mg/kg/日投与群では着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、内臓異常発現率の増加（心血管系及び胸腺）、骨格変異発現率の増加（完全過剰肋骨及び短小過剰肋骨）及び骨化数の減少が認められた。以上の結果より、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は20mg/kg/日、並びに母動物の生殖機能に関する無毒性量は60mg/kg/日と判断されている。

③ ラットにおける雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験（4.2.3.5.2.4）

交配前の雄に対する本薬の投与が胎児の異常発現率に及ぼす影響を検討するために、雄性SDラットに本薬を0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、20、60及び200mg/kg/日の用量で、交配前30日から交配期間中及び剖検前日までの43～45日間、**BID**経口投与し、雌性ラットと交配させた。さらに妊娠ラットについても本薬を雄親動物と同じ用量で、胎児の器官形成期である妊娠7日から妊娠17日まで**BID**経口投与し、妊娠20日に帝王切開した。雌雄親動物への一般毒性学的影響として、60mg/kg/日以上投与群で被毛、爪又は尾の黄色着色が投与期間中及び休薬期間中に認められたが、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2)1)ラットにおける1カ月経口投与試験、及び2)イヌにおける1カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。また、その他の雄親動物への一般毒性学的影響として、60mg/kg/日以上投与群で精巣上体重量の減少並びに精細管の拡張及び精子細胞の停滞、200mg/kg/日投与群で精巣重量の減少並びに精細管の萎縮及び精母細胞の変性が認められた。13週間の休薬期間終了時には、20mg/kg/日投与群で軽度精細管の萎縮が認められたが、背景データの範囲内の変化であること及び投与期間終了時には

病理組織学的変化及び精子検査で異常が認められていないことから本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。60mg/kg/日投与群では精母細胞の変性、60mg/kg/日以上投与群で精細管の萎縮及び空胞化、200mg/kg/日投与群では精巣及び精巣上体重量の減少が認められたことから、投与終了時と比較して回復性は認められなかった。母動物では、200mg/kg/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。雄親動物の生殖機能に及ぼす影響として、交尾率及び授胎率には影響が認められなかったが、60mg/kg/日以上投与群において精子検査で運動精子率の減少、精子活力の減少傾向又は減少、並びに精子形態異常発現率の増加が認められ、13週間の休薬期間終了時には60mg/kg/日以上投与群において精子検査で精子活力の減少傾向又は減少及び精子形態異常発現率の増加又は増加傾向、200mg/kg/日投与群で運動精子率の減少が認められたが、投与終了時と比較して回復傾向が認められた。母動物では200mg/kg/日投与群において流産が3/17例及び全胚吸収が5/17例に認められた。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg/日以上で生存胎児体重及び胎盤重量の減少並びに骨格変異発現率の増加（腰椎過剰）、200mg/kg/日投与群で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、内臓異常発現率の増加（心血管系）及び骨化数の減少が認められた。以上の結果より、雄親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に関する無毒性量並びに胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも20mg/kg/日、母動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に関する無毒性量は60mg/kg/日と判断されている。

④ ラットにおける試験（抗ウイルス薬との比較）（参考資料：4.2.3.5.2.6）

非臨床試験で胚・胎児への影響が報告されている、既存の核酸アナログ系抗ウイルス薬であるRBV（3及び10mg/kg/日）及びVACV（200及び400mg/kg/日）並びに本薬（30及び100mg/kg/日）を妊娠SDラットに妊娠7日から妊娠17日までの間、BID経口投与し、妊娠20日目に帝王切開して胚・胎児への影響を比較した。胚・胎児への影響として、本薬30mg/kg/日投与群では異常は認められなかったが、本薬100mg/kg/日投与群、RBV 3mg/kg/日以上投与群及びVACV 200mg/kg/日以上投与群で生存胎児体重の減少並びに内臓異常及び骨格変異発現率の増加が認められた。さらにRBV 10mg/kg/日投与群及びVACV 400mg/kg/日投与群で着床後死亡率の増加、生存胎児数及び生存胎児体重の減少並びに骨化遅延が認められた。また、RBV 10mg/kg/日投与群で骨格異常発現率の増加が認められたが、本薬及びVACVでは生存胎児数又は生存胎児体重の減少が認められる用量においても骨格異常発現率に影響は認められなかった。なお、本薬30及び100mg/kg/日、RBV 3mg/kg/日及びVACV 200mg/kg/日投与時のラットにおける曝露量（AUC）はヒトの曝露量（AUCの平均値、本薬では申請用法・用量における値⁷⁸）比で、各々本薬0.79倍及び3.4倍、RBV 0.014倍並びにVACV 2.3倍とされている。

⑤ ウサギにおける試験（4.2.3.5.2.8）

妊娠NZWウサギに本薬を0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、30、100、300、600及び1000mg/kg/日の用量で、妊娠6日から妊娠18日までの間、BID経口投与し、妊娠29日に帝王切開した。なお、1000mg/kg/日投与群では妊娠12～15日に死亡及び瀕死状態となった個

⁷⁸ 633µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験（JP111試験）]

体が 5/11 例、認められたことから、残りの生存例については投与が中止され、新たに 600mg/kg/日 が設定されている。母動物の一般毒性学的影響として、300mg/kg/日以上 の投与群で被毛の淡黄色着色が認められたが、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。600mg/kg/日では妊娠 15 から 24 日に死亡例 (3/11 例) 及び流産 (1/11 例) が認められ、また摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。なお、30 及び 300mg/kg/日投与群の各 1 例 (各々 1/22 例及び 1/21 例) で早産又は流産が認められたが、偶発的な摂餌量減少による栄養不良に起因するものと考えられ、本薬投与の影響とは判断されていない。胚・胎児発生への影響として、600mg/kg/日投与群で生存胎児体重の減少傾向、骨格異常発現率の増加 (頸椎体半椎体) 及び骨格変異発現率の増加 (腰椎過剰、胸骨分節余剰骨化片及び完全過剰肋骨) が認められた。以上の結果より、母動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に関する無毒性量並びに胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 300mg/kg/日と判断されている。

⑥サルにおける試験 (参考資料 : 4.2.3.5.2.9)

妊娠カニクイザルに本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液)、50、100 及び 200mg/kg/日の用量で、妊娠 20 日から妊娠 50 日まで、BID 経口投与し、妊娠 100 日に帝王切開したところ、母動物では本薬投与による影響は認められなかった。胎児については、200mg/kg/日投与群の 1/5 例で羊水過多、口蓋裂、局所性浮腫及び腹部膨満の外表異常並びに腹水貯留、肺水腫、肝臓の腫脹及び変色巣の合併が認められ、さらに他の個体において、1/5 例で局所性浮腫及び 1/5 例で口蓋裂が認められた。これらの異常は試験実施施設の背景データでは認められないことから、自然発生所見ではなく、本薬投与の影響であると判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液)、10、30 及び 100mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から分娩後 20 日まで BID 経口投与したところ、F₀母動物では 30mg/kg/日以上 の投与群で被毛、爪又は尾の黄色着色が認められたが、着色した組織の脱落や伸長異常等の障害が認められないこと及びラット及びイヌにおける反復投与毒性試験〔(2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照〕では着色組織に病理組織学的変化が認められていないことなどから毒性学的意義は小さいと判断されている。また、100mg/kg/日投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少及び平均妊娠期間の軽度延長が認められた。ただし、妊娠期間の軽度延長については、100mg/kg/日投与群の妊娠期間は対照群と同様に 21 日又は 22 日であり、妊娠期間が 22 日であった母動物数の割合が対照群に比べて多かったことに起因して平均値が延長したことから、本薬投与の影響ではなかったものと判断されている。F₁ 出生児への影響として、100mg/kg/日投与群で生存出生児数の減少、死亡出生児数の増加、生後 4 日生存率の減少、被毛の黄色着色 (生後 53 日まで) 及び体重増加抑制が認められた。F₁ 母動物及び F₂ 胎児への影響は認められなかった。以上の結果より、F₀ 母動物の一般毒性学的影響に関す

る無毒性量は 30mg/kg/日及び生殖機能に関する無毒性量は 100mg/kg/日、並びに F₁ 出生児に関する無毒性量は 30mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

本薬の免疫への影響を検討するために、ラットにおける T 細胞依存性抗体産生試験及びヒト末梢血単核球を用いたサイトカイン産生能への影響を検討する試験が実施された。

① T 細胞依存性抗体産生試験 (4.2.3.7.2.1)

SD ラットに本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 、13、32 及び 80mg/kg/日の用量で、BID 1 カ月間反復経口投与し、剖検 6 日前にヒツジ赤血球 (SRBC) の尾静脈内投与による免疫を行い、剖検日に採取した血清中の抗 SRBC 特異抗体価を測定した。80mg/kg/日投与群では体重増加抑制が認められたものの、胸腺及び脾臓重量並びに抗 SRBC 特異抗体価に変化は認められなかったことから、免疫への影響は認められなかったと判断されている。

② *In vitro* でのサイトカイン産生への影響 (参考資料 : 4.2.3.7.2.2)

ヒト末梢血単核球を用い、*in vitro* での LPS 刺激によるサイトカイン (IL-1 β 、IL-6、IL-8 及び TNF- α) の産生能への影響を調べた結果、本薬は 30、100 及び 300 μ g/mL、本薬の水酸化体 (M1) は 10、30 及び 100 μ g/mL でサイトカインの産生に対して影響を及ぼさなかった。

2) 代謝物の毒性試験

M1 の毒性試験として、遺伝毒性試験、ウサギにおける 2 週間反復経口投与毒性試験及びラットにおける生殖発生毒性試験が実施された。

① 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.5.1~4.2.3.7.5.2、参考資料 : 4.2.3.7.5.4~4.2.3.7.5.5)

M1 の細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験が実施され、また、予備的検討として細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた *in vitro* 小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が示されている。

② ウサギにおける 2 週間反復経口投与試験 (参考資料 : 4.2.3.7.5.3)

ウサギにおいてはイヌ及びラットに比べて本薬投与時に M1 の生成量が多いことから、日本白色種雄性ウサギに本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 、100、200 及び 600mg/kg/日の用量で、BID 2 週間反復経口投与したところ、600mg/kg/日投与群 1/3 例で途中死亡例が認められ、死亡例では体重及び摂餌量減少、腎臓の腫大、退色及び剖面上微細な黄白色点、並びに腎臓において尿細管及び腎盂での結晶析出、炎症性細胞浸潤、出血及び鉍質沈着が認められた。生存例では被毛の淡黄色着色、TG 増加、肝臓の胆管増生及び門脈域における炎症性細胞浸潤が認められた。なお、腎臓における結晶析出は、ラット及びイヌにおける試験 [(2) 1) ラットにおける 1 カ月经口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月经口投与試験の項、参照]

及びウサギと同程度の M1 の生成が認められるサルにおける試験〔(2) 3〕サルにおける 2 週間経口投与試験の項、参照〕では認められていないことから、ウサギの尿の性状が他の動物と異なり、尿中に炭酸カルシウム、リン酸アンモニウム及びマグネシウムが大量に含まれることに起因すると考えられている。

③ M1 のラットにおける着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.7.5.6)

妊娠 SD ラットに M1 を 0 (水酸化ナトリウムを加えて pH 約 9 に調整した生理食塩液⁷⁹⁾、25、50 及び 100mg/kg/日の用量で、妊娠 0 日から 7 日まで、1 日 1 回反復静脈内投与した。母動物及び胚・胎児発生には、M1 投与による影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日と判断されている。

④ M1 のラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.7.5.7)

妊娠 SD ラットに M1 を 0 (水酸化ナトリウムを加えて pH 約 9 に調整した生理食塩液⁷⁹⁾、25、50 及び 100mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 17 日まで、1 日 1 回反復静脈内投与した。母動物及び胚・胎児発生には、M1 投与による影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日と判断されている。

3) 不純物の毒性試験 (参考資料 : 4.2.3.7.6.1~4.2.3.7.6.3)

臨床第 I 相試験 (JP101 試験) 用の原薬ロット (ロット JI103S) に含まれていた不純物物質 I* (含量 \blacksquare %) 及び物質 K* (含量 \blacksquare %) は、当該試験開始までに実施した毒性試験で使用された原薬ロットでは検出限界未満又は \blacksquare %未満であった。そこで、両不純物の安全性を確認するために同ロットの原薬を用い、ラット単回経口投与毒性試験 (参考資料 : 4.2.3.7.6.1 参照)、細菌を用いる復帰突然変異試験 (参考資料 : 4.2.3.7.6.2 参照) 及びラット小核試験 (参考資料 : 4.2.3.7.6.3 参照) を実施した結果、ロット JI103S とロット EA102Q (物質 I* が検出限界未満及び物質 K* が \blacksquare %未満) のラット急性毒性に大きな差異は認められず、また、ロット JI103S は遺伝毒性試験で陰性であった。

なお、本ロット以外の原薬中に物質 I* は検出限界未満で、物質 K* も \blacksquare %以下であり、また、申請規格 (個々の類縁物質量は \blacksquare %以下及び類縁物質総量は \blacksquare %以下) を満たす原薬には安全性確認の必要な閾値を越える不純物は認められないことから、上記試験以外に不純物の毒性試験は実施されていない。

4) 光毒性試験

本薬の光毒性試験として、マウスにおける光毒性試験及びモルモットにおける光毒性試験が実施され、本薬の光毒性が認められたことから、臨床使用する際には注意が必要であると判断されている。

⁷⁹⁾ M1 投与液の pH が約 9.8 であったことから、媒体対照群には水酸化ナトリウムを加えて pH を調整した生理食塩液を投与した。

① マウスにおける光毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

雌性 BALB/c マウスに本薬を 30、100 及び 300mg/kg の用量で、単回経口投与後、UVA を 4 時間照射し、照射終了後 30 分、24 時間、48 時間及び 72 時間に耳介皮膚の肉眼観察を実施し、肉眼的変化について 5 段階の評価を行った。100mg/kg 投与群では照射終了後 30 分及び 24 時間に評点 1 (ごく軽い紅斑) 又は評点 2 (明らかな紅斑) の変化が 5/5 例に認められたが、照射終了後 72 時間では評点 1 の変化が 1/5 例に認められたことから、回復傾向が認められたと判断されている。300mg/kg では、いずれの観察時点においても評点 2 の変化が 5/5 例に認められ、時間の経過に伴う評点の変化は認められなかった。

② モルモットにおける光毒性試験 (キノロン系薬との比較) (参考資料 : 4.2.3.7.7.2)

モルモットにおける光毒性試験を実施し、キノロン系薬のスパルフロキサシン (SPFX)、シプロフロキサシン (CPFX) 及びレボフロキサシン (LVFX) と光毒性を比較した結果、本薬 100mg/kg の単回静脈内投与で光毒性が認められたものの、本薬の光毒性は同用量の SPFX 及び CPFX よりも弱く、LVFX と同程度であった。

5) 精巣毒性試験

本薬の精巣毒性について、動物種による感受性の違いを調べる目的でマウス、ラット及びウサギを用いて 2 週間経口投与試験が実施された。また、投与期間と精巣毒性発現の閾値との関連を調べる目的で、ラットを用いた単回及び 1 週間経口投与試験を実施し、2 週間経口投与試験と試験成績を比較した。さらに精巣毒性の回復性の評価を目的として、ラット 2 週間経口投与試験及びサル 6 週間経口投与試験を実施した。なお、サルにおける試験の投与期間 (6 週間) は、カニクイザルの精子形成期間が 42 日間⁸⁰であることを踏まえて設定されている。また、非臨床試験で精巣毒性が報告されている、既存の核酸アナログ系抗ウイルス薬との精巣毒性比較を行う目的で、マウス及びラットを用いた 2 週間経口投与試験が実施されている。なお、精巣毒性試験には、精巣毒性の評価に適しているとされる性成熟動物⁸¹を使用した。その結果、ウサギ及びサルに比べてげっ歯類 (特にラット) では本薬の精巣毒性に対する感受性が高く、一方でサルでは 150mg/kg/日を精子形成相当期間 (6 週間) 投与しても精巣への影響は認められなかった。またラットにおける試験結果より、本薬の精巣毒性が認められた用量は、2 週間投与では 100mg/kg/日以上、6 週間投与では 60mg/kg/日以上であり、精巣毒性の程度と共に、投与期間に依存していた。なお、ラットにおける試験において精巣毒性の回復性が確認されている。

① マウスにおける 2 週間経口投与試験 (4.2.3.7.7.3~4.2.3.7.7.5)

雄性 ICR マウス (11 週齢) に本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 、30、100、300 及び 1000mg/kg/日の用量で、BID 2 週間経口投与し、投与 1 及び 2 週並びに回復 4 及び 8 週に剖検し、精巣毒性の評価を実施した。1000mg/kg/日投与群では回復 1 日までに死亡例 (17/30

⁸⁰ Toxicol Pathol.2007;35:395-404

⁸¹ Toxicol Pathol. 2002;30 :507-520

例) が認められ、体重及び摂餌量の減少(休薬により回復)が認められたが、剖検、生殖器の重量及び生殖器の病理組織学的検査では異常は認められなかった。1000mg/kg/日投与群では、精子検査で形態異常発現率の増加が投与1週及び2週で認められ、また精細管のステージ解析による定量的検査において、セルトリ細胞当たりの精祖細胞、プレプトテン期精母細胞、パキテン期精母細胞及び円形精子細胞数の減少が投与2週に認められたが、これらの生殖細胞の減少が本薬の直接作用であるのか、又は動物の体重及び摂餌量減少に起因する非特異的な変化であるのかは明らかではないと判断されている。なお、回復期間中の検査では異常は認められなかった。以上の結果より、本試験における精巣毒性に関する無毒性量は300mg/kg/日と判断されている。

② マウスにおける2週間経口投与試験(抗ウイルス薬との比較) (参考資料: 4.2.3.7.7.6)

雄性ICRマウス(11週齢)に本薬(100及び300mg/kg/日)並びに非臨床で精巣毒性が報告されているRBV(150及び500mg/kg/日)、VACV(100及び300mg/kg/日)及びバルガンシクロビル(VGCV)(30、100及び300mg/kg/日)をBID2週間経口投与し、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。本薬では最高用量の300mg/kg/日及びRBVでは最高用量の500mg/kg/日においても精巣への影響は認められなかった。一方、VACVでは300mg/kg/日及びVGCVでは30mg/kg/日以上投与群で精巣への影響が認められた。なお、本薬300mg/kg/日及びRBV500mg/kg/日投与時のマウスにおける曝露量(AUC)は、ヒトでの曝露量(AUCの平均値、本薬では申請用法・用量での値⁸²)を上回る(各々1.8倍及び3.1倍)が、VACV300mg/kg/日及びVGCV30mg/kg/日のマウスにおける曝露量(AUC)はヒトでの曝露量と同程度又は下回るとされている。

③ ラットにおける単回及び1週間経口投与試験(4.2.3.7.7.8~4.2.3.7.7.9、参考資料: 4.2.3.7.7.7)

雄性SDラット(12週齢)に本薬を0(溶媒:0.5%メチルセルロース水溶液)及び1000mg/kgの用量で単回投与し、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量測定並びに精巣の病理組織学的検査を行ったところ、投与5日後に体重減少に関連した変化と考えられる左精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量減少が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。

雄性SDラット(12又は13週齢)に本薬を0(溶媒:0.5%メチルセルロース水溶液)、30、60及び100mg/kg/日の用量で、先行試験では100mg/kg/日の用量のみで、BID1週間経口投与し、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量測定並びに病理組織学的検査を行ったところ、先行試験の100mg/kg/日投与群1/5例に精巣重量の減少傾向及び精細管内の多核巨細胞形成及び精細管の萎縮が認められたが、追加試験で異常が認められなかったこと及び他のラットにおける試験で同様の所見が認められていないことなどから、本薬投与に関連した変化ではないと考えられ、本試験における精巣毒性に関する無毒性量は100mg/kg/日と判断されている。

⁸² 633µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験(JP111試験)]

④ ラットにおける 2 週間経口投与試験 (4.2.3.7.7.10~4.2.3.7.7.11)

雄性 SD ラット (13 週齢) に本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 、30、100 及び 300mg/kg/日の用量で、BID 2 週間経口投与し、精子検査、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の重量測定及び病理組織学的検査並びに精細管のステージ解析による定量的検査を行い、また投与 14 日及び回復 28 日に血中のホルモン (テストステロン、FSH、LH 及びプロゲステロン) 濃度を測定した。100mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制又は減少並びに摂餌量の減少が認められたが 28 日間の休薬期間中に回復又は回復傾向が認められた。さらに 300mg/kg/日投与群では自発運動の低下及び回復 2 日までに死亡例 [8/40 例 (投与過誤 1 例を含む)] が認められた。精巣への影響として、100mg/kg/日投与群では投与期間中には異常は認められなかったが、回復 28 日に精子数、運動精子率及び精子活力の減少傾向、精子形態異常発現率の増加傾向並びに精巣の病理組織学的検査において精子細胞の停滞が認められた。300mg/kg/日投与群では、投与 5 日から精巣、精巣上体、精嚢又は前立腺の重量の減少及び精細管の拡張が、投与 7 日以降に精上皮の変性/壊死が、投与 10 日以降にセルトリ細胞の空胞化、間質の出血及び好中球浸潤が、投与 14 日ではさらに間細胞及びセルトリ細胞の壊死が認められ、精子検査では投与 10 日以降に精子数減少、投与 14 日に運動精子率及び精子活力の減少が認められた。回復 28 日の変化としては、精子検査で投与 14 日での変化に加えて精子形態異常発現率の増加及び病理組織学的検査で精子細胞の停滞、精細管の萎縮及び鉍質沈着が認められた。また血中ホルモン濃度については、300mg/kg/日投与群で投与 14 日にテストステロン及び FSH 濃度の減少並びにプロゲステロン濃度の増加が認められた。なお、精細管のステージ解析による定量的検査では異常は認められなかった。追加試験では雄性 SD ラット (12 週齢) に 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 及び 60mg/kg/日の用量で、BID 2 週間経口投与し、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の重量測定及び病理組織学的検査が実施されたが、精巣への影響は認められなかった。以上の 2 試験の結果より、本薬の 2 週間投与による精巣毒性に関する無毒性量は 60mg/kg/日と判断されている。

⑤ ラットにおける 2 週間経口投与試験 (回復性の検討) (4.2.3.7.7.12)

雄性 SD ラット (12 週齢) に本薬を 0 (溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液) 、30、100 及び 200mg/kg/日の用量で、BID 2 週間経口投与し、投与 2 週並びに回復 4、13 及び 26 週に剖検し、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の重量測定及び病理組織学的検査を行い、また回復 31 週に精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の重量測定を行った。投与期間中に 100mg/kg/日以上投与群において体重の増加抑制又は減少が認められたが、いずれも休薬期間中に回復性が認められている。精巣への影響として、投与期間中には 200mg/kg/日投与群で投与 2 週に精巣上体重量、精嚢及び前立腺重量の減少並びに精上皮の変性及び精細管の拡張が認められた。また、回復期間中には、100mg/kg/日投与群で回復 4 週に精子細胞の停滞、200mg/kg/日投与群で回復 4 週に精巣上体重量の減少並びに精子細胞の停滞、精上皮の減少及び精細管の拡張が認められた。これらの変化は回復 13 及び 26 週で認められなかった。以上の結果より、100mg/kg/日以上の投与群において認められた精巣への影響は 13 週間の休薬により回復したと判断されている。

⑥ ラットにおける 2 週間経口投与試験（抗ウイルス薬との比較）（参考資料：4.2.3.7.7.13～4.2.3.7.7.14）

雄性 SD ラット（12 週齢）に本薬（100 及び 200mg/kg/日）並びに非臨床で精巣毒性が報告されている RBV（80、160、250 及び 500mg/kg/日）、VACV（150、300、450 及び 900mg/kg/日）、VGCV（50、100、200、300 及び 600mg/kg/日）及びファムシクロビル（FCV）（200、400 及び 1000mg/kg/日）を BID 2 週間経口投与し、投与 2 週及び回復 4 週に剖検し、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。本薬では投与期間中に 100mg/kg/日以上 の投与群で体重の増加抑制又は減少、投与 2 週に 200mg/kg/日投与群で精巣上体、精囊及び前立腺重量の減少並びに精巣における精母細胞の変性及び精細管の拡張が認められ、さらに回復 4 週に 200mg/kg/日投与群で精子細胞の停滞及び精巣上体に細胞残渣が認められた。本薬では 200mg/kg/日、RBV では 250mg/kg/日以上、VACV では 300mg/kg/日以上、VGCV では 50mg/kg/日以上、FCV では 400mg/kg/日以上 の投与群で、それぞれ精巣への影響が認められた。なお、精巣毒性が認められた本薬 200mg/kg/日、VACV 300mg/kg/日及び FCV 400mg/kg/日投与時のラットにおける曝露量（AUC）は、ヒトでの曝露量（AUC の平均値、本薬では申請用法・用量での値⁸³）を上回る（各々 5.4 倍、3.7 倍及び 2.2 倍）が、RBV 250mg/kg/日及び VGCV 50mg/kg/日のラットにおける曝露量（AUC）はヒトでの曝露量と同程度又は下回るとされている。

⑦ ウサギにおける 2 週間経口投与試験（4.2.3.7.7.15）

雄性 NZW ウサギ（21 週齢）に本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、200 及び 600mg/kg/日の用量で、BID 2 週間経口投与し、投与 7 及び 14 日並びに回復 28 及び 56 日に精液を採取して精子検査を実施し、また投与 14 日並びに回復 56 日に剖検し、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の病理組織学的検査を行った。600mg/kg/日投与群では投与 10 日までに死亡例が 2/7 例認められ、生存例では体重及び摂餌量の減少が認められたが休薬により回復が認められた。精巣への影響として 600mg/kg/日で投与 7 及び 14 日に精液量の減少、投与 14 日に精囊及び前立腺の重量減少並びに萎縮が認められたが、いずれも摂餌量減少に伴う栄養不良に起因する非特異的な変化であると判断されている。なお、回復期間中には異常は認められなかった。以上の結果より、本薬の精巣への影響に関する無毒性量は 600mg/kg/日と判断されている。

⑧ サルにおける 6 週間経口投与試験（4.2.3.7.7.16）

雄性カニクイザル（5～6 歳）に本薬を 0（溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）、70、100 及び 150mg/kg/日の用量で、BID 6 週間経口投与し、投与 6 週並びに回復 4 及び 12 週に血中ホルモン（テストステロン及びインヒビン B）濃度測定を実施し、また同時期に剖検して、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量測定並びに病理組織学的検査を行った。その他に血液学的検査及び血液生化学的検査も実施した。いずれの用量でも精巣への影響は認められず、また血液生化学的検査で 150mg/kg/日投与群において投与 6 週に TG の増加が認められたが、4 週間の休

⁸³ 633µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験（JP111 試験）]

薬によって回復が認められている。以上の結果より、本薬の精巣への影響に関する無毒性量は150mg/kg/日と判断されている。

6) 幼若動物における毒性試験

本薬の小児への投与を考慮して、幼若イヌ及び幼若ラットを用いた1カ月反復経口投与試験が実施された。1カ月反復投与試験では、死亡例が認められた用量が幼若イヌでは成熟イヌに比べて低く、また肝細胞の変性及び壊死、心乳頭筋の変性及び壊死、骨格筋線維の萎縮及び変性又は歩行異常などの幼若動物に特有の毒性所見が認められたことから、本薬の小児適応に関しては慎重に検討すべきと判断されている。

① 幼若イヌにおける1カ月经口投与試験 (4.2.3.7.7.17)

幼若ビーグル犬(8週齢)に本薬を0(ゼラチンカプセル)、15、30、60及び100mg/kg/日の用量で、BID 1カ月間経口投与したところ、60mg/kg/日投与群では投与20日以降に死亡例が9/12例認められ、投与10日以降に食欲低下、投与18日以降に自発運動低下、体位異常、呼吸異常、便の異常、対光反射異常、口腔粘膜、耳介又は結膜の蒼白化、嘔吐又は低体温が認められた。100mg/kg/日投与群では投与15日までに5/12例が死亡したため、投与16日で投与を中止し、生存例を休薬させたが、休薬期間中に6/7例が死亡した。60及び100mg/kg/日投与群における死亡例では、肝細胞の出血性壊死、肺の梗塞、肺又は肝臓における血栓、全身性の浮腫又は血管拡張、限局性の線維素出血性肺炎、心乳頭筋の変性/壊死又は鉍質沈着、骨格筋線維の変性又はリンパ組織の萎縮若しくは退縮が認められ、さらに100mg/kg/日の休薬期間中の死亡例のうち2例については、骨髓有核細胞数の減少が認められ、60mg/kg/日投与群の1/12例で全身性の細菌塞栓が認められた。死亡例で認められた肺の炎症性変化及び細菌感染を示唆する所見は、一般状態の悪化に伴う二次的な変化と判断されている。生存例については、投与期間終了時に60mg/kg/日投与群で被毛の黄色着色、血液学的検査でRBC、Hb、Ht、リンパ球、好酸球、血小板及びフィブリノゲンの減少、WBC、好中球及び単球の増加並びにPT及びAPTTの延長、血液生化学的検査でAST、ALT、LDH、BUN、総ビリルビン、血糖の増加並びにTP、アルブミン、電解質の減少及び病理組織学的検査で骨格筋線維の変性が認められた。100mg/kg/日投与群の生存例1/12例については、投与期間中及び休薬期間中に被毛の黄色着色、休薬期間終了時に肝臓及び胆嚢におけるごく軽度の血管拡張並びに胆嚢における軽度の浮腫が認められた。以上の結果より、本試験における無毒性量は30mg/kg/日と判断されている。

② 幼若ラットにおける1カ月经口投与試験 (参考資料: 4.2.3.7.7.18)

幼若ラット(6日齢)に本薬を0(溶媒:0.5%メチルセルロース水溶液)、50、100及び300mg/kg/日の用量で、BID 1カ月間経口投与したところ、50mg/kg/日以上投与群で被毛及び爪の淡黄色着色並びに体重増加抑制、Ht及びMCV減少、100mg/kg/日投与群で異常歩行、Hb減少、クレアチニン減少、CK増加、骨格筋線維の萎縮並びに精巣における多核巨細胞形成及びセルトリ細胞の空胞化が認められた。300mg/kg/日投与群では投与6日までに死亡例が17/32例認められたため、投与6日目に投与を中止し、生存例を全て切迫屠殺した。300mg/kg/日投与群の主

な所見としては、網赤血球数の減少、AST、ALT 及び ALP の増加、胸水、骨格筋線維の萎縮及び空胞化並びに肝細胞の変性及び凝固壊死が認められた。なお、100mg/kg/日投与群で認められた異常歩行及び骨格筋線維の萎縮は休薬により回復又は回復傾向が認められている。以上の結果より、本試験の無毒性量は、50mg/kg/日未満と判断されている。

7) 麻酔薬との併用毒性試験 (4.2.3.7.7.20~4.2.3.7.7.22)

サルを用いたインフルエンザウイルス感染試験 (4.2.1.1.34 参照) において、本薬投与群に死亡例が認められ、本感染試験では本薬投与時にケタミン及びキシラジンをを用いた麻酔が実施されていたことから、これらの麻酔薬と本薬との毒性学的な相互作用を検討するために、ラット及びカンクイザルにおける 6 日間反復併用投与毒性試験が実施された。なお、本薬は経口投与及び麻酔薬は筋肉内投与での投与が実施された。その結果、本薬と麻酔薬 (ケタミン及びキシラジン) 併用投与による明らかな毒性の増強は認められず、麻酔薬との併用によって本薬の t_{max} の延長傾向又は $t_{1/2}$ の延長が認められたが、軽度の影響であったことから、麻酔薬の併用によって重篤な有害事象が発現する可能性は低いと判断されている。

<審査の概略>

(1) 胚・胎児への影響について

機構は、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児への影響について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラットにおける初期胚発生への影響を検討した試験 [<提出された資料の概略> (5) 1) ①ラットにおける試験、及び②ラットにおける試験 (追加試験) の項、参照] において、着床前死亡率の増加、早期死亡及び胚吸収数の増加に伴う着床後死亡率の増加及び生存胎児体重の減少などが認められ、さらにラットにおける初期胚発生への影響 (妊娠前後の投与期間による比較) を検討した試験 [<提出された資料の概略> (5) 1) ③ラットにおける試験 (妊娠前後の投与時期による比較) の項、参照] より、ヒトで妊娠検査が陰性を示す妊娠初期の投薬により受精卵の発育遅延又は致死が引き起こされる可能性が示唆された。また、ラット、マウス、ウサギ及びサルの胚・胎児発生に関する試験 [<提出された資料の概略> (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験の項、参照] において、いずれの動物種においても催奇形性が認められた。胚・胎児発生に関する試験では、いずれの動物種においても無毒性量での曝露量はヒトでの曝露量 (AUC の平均値)⁸⁴ とほぼ同等かそれ以下であり、催奇形量での曝露量はその 1.9~19 倍であるが、申請用法・用量でのヒトでの最大曝露量 (AUC の最大値)⁸⁵ はマウス、ラット及びサルの催奇形量での曝露量とほぼ同等か上回っていた。したがって、申請用法・用量において、ヒトで胎児異常を発現する可能性は否定できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は原則として投与禁忌であると考ええる。また、妊娠する可能性がある女性の服薬終了後の避妊期間は、薬物動態の個人差を考慮した場合でも血漿中本薬及び M1 濃度が確実に定量下限未満となると考えられる 7 日間を設定するこ

⁸⁴ 633 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

⁸⁵ 1593 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

とが適切であると考え。なお、代謝物 M1 については、本薬の申請用法・用量でのヒトでの M1 の最大曝露量⁸⁶は、M1 のラット生殖発生毒性試験 [<提出された資料の概略> (6) 2) ③及び④ M1 のラットにおける着床までの初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験の項、参照]における無毒性量での M1 の曝露量⁸⁷よりも小さい(ラット/ヒト比 C_{max} 12.9 倍及び AUC 1.3 倍) こと及び避妊期間 (7 日間) 後に、ヒト血漿中 M1 濃度が定量下限 (0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満まで低下し、M1 の生殖発生毒性試験における胚・胎児に対する無毒性量での M1 の C_{5min} ⁸⁸と比べて 1/9800 未満となることから、ヒトでの M1 による胚・胎児へのリスクはないと考える。男性患者の避妊に関しては、本薬のラットの精液中への移行に関しては確認できていないことから、慎重な対応が必要であると考えている。すなわち、男性患者のパートナーが妊娠する可能性のある場合には、避妊の必要があり、また、男性患者のパートナーが妊婦又は妊娠している可能性がある場合には、本薬が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用する旨の注意喚起が必要と考える。本薬を服用した男性のコンドームを用いた避妊期間は、米国健康成人男性を対象とした精液移行試験 (US107 試験)⁸⁹の結果をもとに全ての被験者で本薬の精液中濃度が定量下限未満となった服用終了後 7 日間が適切であると考えている。

また、本薬を投与した雄動物由来の精子が、初期胚及び胎児に対する影響を及ぼす可能性については、雄ラットのみにも本薬を投与し、雌動物と交配させる試験 [<提出された資料の概略> (5) 1) ②ラットにおける試験 (追加試験) の項、参照] では胚・胎児への影響は認められず、本薬を投与した雄ラットを交配に用いた胚・胎児試験 [<提出された資料の概略> (5) 2) ③ラットにおける雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験の項、参照] においては雄ラットの精巣及び精子検査で異常が認められた 200mg/kg/日投与群においても平均着床数及び平均着床前死亡率への影響は認められていないこと、生体内において本薬の遺伝毒性が発現する可能性は低いと考えられること [<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験の項、参照] 及びラットにおける胚・胎児試験 [<提出された資料の概略> (5) 2) ②ラットにおける試験、及び③ラットにおける雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験の項、参照] より、交配相手の雄動物への本薬投与は妊娠雌動物の本薬投与による胎児毒性を増悪させないことが示唆されていることから、ヒトにおいても本薬を投与した男性の精子に由来する初期胚及び胎児に対する毒性が発現する可能性は低いと考えている。

機構は、以下のように考える。

生殖発生毒性試験の結果より、ヒトで妊娠検査が陰性を示す妊娠初期における本薬の投与により受精卵の発育遅延又は致死が引き起こされる可能性が示唆されていること、また、胚・胎児試験を実施した全ての動物種 (4 種) で本薬の催奇形性が認められており、さらに動物で催奇形性が認められた曝露量と申請用法・用量でのヒトでの曝露量が同程度であることを踏まえると、ヒトにおいても催奇形性作用が強く懸念されると考える。

⁸⁶ 1 日目初回 1200mg 投与時の M1 の C_{max} (最大値) 15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び推定 1 日 AUC (最大値) 89.55 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

⁸⁷ M1 の C_{5min} 196 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び AUC_{0-4} 113 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ [M1 のラットにおけるトキシコキネティクス試験 (CTD4.2.3.7.5.8)]

⁸⁸ M1 の C_{5min} 196 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [M1 のラットにおけるトキシコキネティクス試験 (CTD4.2.3.7.5.8)]

⁸⁹ 年 月に総括報告書完成を予定

本邦においては、一般に抗インフルエンザウイルス薬は、インフルエンザウイルス感染症患者に対して幅広く処方されており、類薬と本薬における生殖発生毒性の顕著な相違を踏まえると、臨床現場において本剤を選択して投与することは類薬に比べて、より高い催奇形性のリスクを有するものと考えられる。そのため、本薬の臨床での使用については本剤を投与することによるリスク・ベネフィットを踏まえて、より慎重に検討する必要がある、その旨を臨床現場に十分に注意喚起すべきと考える。

その上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与禁忌とすべきであり、また妊娠する可能性がある女性及び男性の避妊についても注意喚起すべきと考える。併せて、臨床現場には、本薬の初期胚への影響及び催奇形性作用について、添付文書の警告欄等で十分に注意喚起する必要があると考える。さらに妊娠検査が陰性を示す妊娠初期の妊婦への投与を避けるための十分な対応が必要であると考え。なお、避妊期間について、薬物動態の個人差も考慮した上で、女性は血中、男性は精液中の本薬濃度が確実に定量下限未満となるまでの期間とすることが適切であると考えことから、申請者の避妊期間の設定を了承した。本薬投与の対象患者並びに臨床的な位置付けについては、胚・胎児への影響のリスク及び本薬の臨床試験成績を踏まえて、臨床の項にて議論したい [(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 1) 催奇形性のリスクについての項、参照]

(2) 造血組織への影響について

機構は、反復投与毒性試験において認められた造血組織への影響について、発現機序及びヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬のラット及びイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験 [<提出された資料の概略> (2) 1) ラットにおける 1 カ月経口投与試験、及び 2) イヌにおける 1 カ月経口投与試験の項、参照] 並びにサル 2 週間反復経口投与毒性試験 [<提出された資料の概略> (2) 3) サルにおける 2 週間経口投与試験の項、参照] において、各々 80mg/kg/日以上、30mg/kg/日以上及び 300mg/kg/日の投与で RBC、Ht、Hb 又は網赤血球数の減少あるいは骨髓造血の低下 (ラットのみ) が認められた。

しかし、反復投与毒性試験で上記所見がみられた用量では体重増加抑制 (ラット) 又は体重及び摂餌量減少 (イヌ及びサル) がみられ、赤血球系の検査値の変動も小さいこと、また、摂餌効率や摂餌量の変動は赤血球系の検査値に影響を及ぼすことが知られていること⁹⁰を考えると、反復投与毒性試験でみられた RBC、Ht、Hb 又は網赤血球数の減少あるいは骨髓造血の低下は本薬の造血組織への直接作用を反映したのではなく、一般状態の悪化に伴う二次的変化の可能性が考えられた。

一方で副次的薬理試験において、ヒト骨髓造血前駆細胞 (骨髓 CD34 陽性細胞) の前期赤芽球前駆細胞 (BFU-E) 及び顆粒球単球コロニー形成細胞 (CFU-GM) への分化・増殖に対する作用を検討したところ、本薬に抑制作用 (IC₅₀ 値 : BFU-E ; 539µg/mL、CFU-GM ; 170µg/mL) が認められていることから (4.2.1.2.1 参照)、造血組織に対する本薬の直接作用も一部関与している可能性は否定できない。

⁹⁰ Histopathology of preclinical toxicity studies (3rd edition). London: Academic Press. 2007: 99-159.

反復投与毒性試験において、ラット、イヌ及びサル造血組織に対する無毒性量（各々32、10及び200 mg/kg/日）でのAUCを、申請用法・用量におけるヒトでの曝露量（AUCの平均値）⁹¹と比較すると、ラット及びイヌではヒトより小さいものの、サルでは4.6～4.7倍であり、更にヒトでの最大曝露量（AUCの最大値）⁹²と比較しても1.8～1.9倍と、乖離がみられた。また、ラット及びイヌ造血組織に対する最小毒性量（各々80及び30mg/kg/日）での血液学的検査値の変化は病理組織学的な変化を伴わない程度であり、その際のAUCは、イヌではヒト平均AUCと同等、ラットではヒト最大AUCと同等であった。更に先述のようにヒト骨髓造血前駆細胞を用いた *in vitro* 試験での本薬のIC₅₀値は申請用法・用量でのヒトでのC_{max}（平均値）⁹³より大きかった。

これらの結果及びこれまでの臨床試験成績を考慮すると、申請用法・用量の本薬を患者に投与することで造血組織への重大な影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承した上で、現時点では、臨床試験において本薬の造血組織へのリスクは示唆されていないこと〔(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2)安全性についての項、参照〕も考慮すると、現時点では造血組織への影響について特段の懸念はないと考えるものの、臨床での情報は限られていることから、今後も造血組織への影響について情報収集すべきであると考ええる。

(3) 肝毒性について

機構は、反復投与毒性試験において認められた肝臓への影響について、発現機序及びヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験〔<提出された資料の概略> (2) 1) ラットにおける1カ月経口投与試験の項、参照〕では、80mg/kg/日以上で血中ALPの増加、200mg/kg/日で血中のALT及び総ビリルビンの増加がみられたが、200mg/kg/日の途中死亡例を含め、肝臓に投薬による病理組織学的変化は認められなかった。イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験〔<提出された資料の概略> (2) 2) イヌにおける1カ月経口投与試験の項、参照〕では、100mg/kg/日以上で血中AST及びALTの増加がみられ、100[300]mg/kg/日の途中死亡例には栄養状態の悪化に起因すると考えられる肝細胞の糖原減少がみられたが、100[300]mg/kg/日も含め、生存例の肝臓に病理組織学的な変化はなかった。サル 2 週間反復経口投与毒性試験〔<提出された資料の概略> (2) 3) サルにおける2週間経口投与試験の項、参照〕では、300mg/kg/日で血中のAST及びALTの増加、肝重量の増加並びに病理組織学的に肝細胞の空胞変性が認められた。サル試験で認められた肝細胞の空胞変性は、一般に細胞膜障害に起因する細胞内液の蓄積過剰、肝類洞中血圧の上昇による細胞膜の嵌入や細胞内水分・蛋白質代謝障害によって生じた小胞体の拡張などによって発現するとされており⁹⁴、本薬の肝臓への影響の発現機序として肝細胞の細胞膜への作用が考えられた。なお、ウサギ 2 週間反復経口投与毒性試験〔<提出された資料の概略> (6) 2) ②ウサギにおける2週間

⁹¹ 633µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

⁹² 1593µg·hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

⁹³ 51.5µg/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

⁹⁴ 毒性病理組織学. 東京. 日本毒性病理学会. 2000:179-213.

反復経口投与試験の項、参照]において、600mg/kg/日で肝臓に M1 に関連すると考えられる胆管増生及び門脈域の炎症性細胞浸潤がみられたが、軽度の変化であり、肝機能低下を示唆する検査値異常もなかったことから、肝臓への影響は弱いものと考えられた。

また、反復投与毒性試験における曝露量と、申請用法・用量における曝露量の比較では、ラット及びイヌにおける試験での肝臓に対する無毒性量（各々32mg/kg/日及び 30mg/kg/日）で安全域は認められなかったものの、サル試験での肝臓に対する無毒性量（200mg/kg/日）では申請用法・用量でのヒトでの最大曝露量（AUC の最大値）⁹⁵を考慮した場合でも約 2 倍の安全域が認められた。また、ラット及びイヌ試験では、ヒトでの最大曝露量⁹⁵とほぼ同等又は約 2 倍の曝露量を示す最小毒性量でも病理組織学的変化を伴わない肝酵素の軽度増加がみられるのみであり、曝露量が増大しても肝酵素が大きく増加することもなかった。更にヒトでの最大曝露量⁹⁵を上回る曝露量を示す用量をサルに 6 週間投与 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ⑧サルにおける 6 週間経口投与試験の項、参照]しても肝臓への影響はみられなかった。以上の結果及びこれまでの臨床試験成績を考慮すると、申請用法・用量の本薬を患者に投与することで重篤な肝臓への影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承した上で、現時点では、臨床試験において本薬の重篤な肝臓への影響は示唆されていないこと [(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (2) 安全性についての項、参照] も考慮すると、現時点では肝臓への影響について特段の懸念はないと考えるものの、臨床での情報は限られていることから、今後も肝臓への影響について情報収集すべきであるとする。

(4) 精巣毒性について

機構は、反復投与毒性試験において認められた精巣毒性について、発現機序及びヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の精巣毒性の発現機序に関し、経日的に病理組織学的検査を行ったラット 2 週間投与精巣毒性試験 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ④ラットにおける 2 週間経口投与試験の項、参照] では、300mg/kg/日で投与 5 日以降に精細管の拡張、投与 7 日以降に精上皮の変性/壊死が認められ、精上皮の変化が軽微であった個体の観察では影響を受けている精上皮は精母細胞と判断している。別のラット 2 週間投与精巣毒性試験 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ⑤ラットにおける 2 週間経口投与試験（回復性の検討）の項、参照] でも 200mg/kg/日で精上皮の変性が認められ、この場合も影響を受けている精上皮は精母細胞と判断している。さらにラット雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験 [＜提出された資料の概略＞ (5) 2) ③ラットにおける雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験の項、参照] では、60mg/kg/日以上で精母細胞の変性が認められている。したがって、精巣における本薬の標的細胞のひとつとして精母細胞が考えられる。また、ラット 2 週間投与精巣毒性試験の 200mg/kg/日以上及びラット雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験の 60mg/kg/日以上で精細管の拡張が認められたが、ラット 2 週間投与精巣毒性

⁹⁵ 1593µg・hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験 (JP111 試験)]

試験で実施した精細管のステージ解析による定量的検査ではセルトリ細胞当たりの精上皮数に異常は認められなかったことから [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ④ラットにおける 2 週間経口投与試験の項、参照]、精細管の拡張は精上皮の脱落によるものではないと判断している。精細管の拡張の原因のひとつにセルトリ細胞の機能の変化（精細管液の産生増加）が知られており⁹⁶、また、ラット 2 週間投与精巣毒性試験及びラット雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験でみられた精子細胞の停滞もセルトリ細胞の機能障害を反映する所見である⁹⁶。さらに、ラット 2 週間投与精巣毒性試験 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ④ラットにおける 2 週間経口投与試験の項、参照] の 300mg/kg/日ではセルトリ細胞の空胞化が認められた。したがって、セルトリ細胞も本薬の標的細胞と考えられる。また、一般に精祖細胞が一次標的細胞である場合、2 週間投与試験の投与期間終了時にはステージ IX～XIV 期精細管のプレプトテン期及びレプトテン期の精母細胞が減少するとされている⁹⁷。しかし、精巣毒性が認められたラット 2 週間投与精巣毒性試験 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ④ラットにおける 2 週間経口投与試験及び⑤ラットにおける 2 週間経口投与試験（回復性の検討）の項、参照] においてこのような精上皮の減少、さらには精祖細胞の変性/壊死や消失といった精祖細胞障害を示唆する所見は病理組織学的検査で認められなかった。以上のことから、本薬の標的細胞は精祖細胞ではなく、精母細胞及びセルトリ細胞と考えられた。

ヒトへのリスクに関しては、以下のように考えている。ラット精巣毒性の無毒性量が投与期間の延長に伴って小さくなることから [＜提出された資料の概略＞ (5) 2) ③ラットにおける雄授胎能及び胚・胎児発生毒性の組み合わせ試験、及び (6) 5) ③ラットにおける単回及び 1 週間経口投与試験～⑤ラットにおける 2 週間経口投与試験（回復性の検討）の項、参照]、ラット精巣毒性は投与期間に依存すると考えられる。本薬の精巣毒性に対して最も感受性が高いと判断しているラットを用いた精巣毒性試験のうち、臨床使用期間（5 日間）に最も近い 1 週間投与試験 [＜提出された資料の概略＞ (6) 5) ③ラットにおける単回及び 1 週間経口投与試験の項、参照] では 100mg/kg/日で精巣毒性は認められず、その際のラットにおける曝露量（AUC）は申請用法・用量でのヒトでの曝露量（AUC の平均値）⁹⁸の 2.5 倍であり、さらにヒトでの最大曝露量（AUC の最大値）⁹⁹と同等であった。また、サルではヒトでの最大曝露量⁹⁹の 6.3 倍の曝露量を与える 300mg/kg/日の 2 週間投与及び 1.2 倍の曝露量を与える 150 mg/kg/日の 6 週間投与でも精巣毒性は認められなかった [(2) 3) サルにおける 2 週間経口投与試験、及び (6) 5) ⑧サルにおける 6 週間経口投与試験の項、参照]。さらには 2 週間投与での本薬のラット精巣への影響は休薬によって回復する変化であることが認められていること [(6) 5) ⑤ラットにおける 2 週間経口投与試験（回復性の検討）の項、参照] から、本薬の精巣毒性が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承した上で、サルにおいて精子形成期間（6 週間）と同等の期間、本薬を投与しても精巣への影響が認められなかったのに対し、本薬の投与期間は 5 日間であり、本薬の精巣毒性は投与期間に依存することがラットにおける試験から示唆されていること及び本薬の

⁹⁶ Toxicol Pathol.2002;30:507-520

⁹⁷ Toxicol Pathol. 1997; 25: 119-131

⁹⁸ 633µg・hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験（JP111 試験）]

⁹⁹ 1593µg・hr/mL [日本人健康成人男性を対象とした高用量反復投与試験（JP111 試験）]

標的細胞は精祖細胞ではないことが示唆されており、ラットにおける精巣毒性は回復性が認められていること、さらに海外臨床試験〔精巣安全性試験（US105 試験）〕において本剤投与による精巣毒性は示唆されなかったこと〔(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）17）米国人健康成人を対象とした精巣安全性試験の項、参照〕を踏まえると、ヒトにおいて精巣への影響について特段の懸念はないと考える。

(5) インフルエンザウイルス感染サルを用いた薬理試験における死亡例について

高病原性鳥インフルエンザウイルス A/██████████ (H5N1) 感染カニクイザルを用いた薬理試験（4.2.1.1.34 参照）において、対照群では死亡例は認められなかったのに対し、本薬投与群の高用量群（初回投与量：300mg/kg/日、2回目以降：150mg/kg/日）及び低用量群（初回投与量：180mg/kg/日、2回目以降：90mg/kg/日）で各々1/3 例の死亡例が認められた。機構は、本薬投与と死亡との関連性について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬投与群のみで死亡例が認められたことについて、死亡例の病理組織学的検査では肺以外に重篤な変化が認められなかったことから、死因はウイルス性肺炎であると判断しており、本試験と同様の感染方法で実施されたカニクイザルを用いた高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1）感染試験においてもウイルス感染による死亡例が報告されている¹⁰⁰。また、本試験では本薬投与時にケタミン及びキシラジンを併用した麻酔が実施されていたことから、これらの麻酔薬と本薬との毒性学的な相互作用を検討する併用投与毒性試験〔＜提出された資料の概略＞（6）7）麻酔薬との併用毒性試験の項、参照〕を実施したが、本薬と麻酔薬併用投与による明らかな毒性の増強及び明らかな薬物動態への影響は認められなかった。さらに、本薬の免疫への影響を検討した試験〔＜提出された資料の概略＞（6）1）免疫毒性試験の項、参照〕では抗体産生及びサイトカイン産生に影響は認められず、本試験においても本薬群と対照群の血中のサイトカイン（IFN- γ 、MCP-1、IL-6、IL-8 及び TNF- α ）に明確な差は認められなかった。以上の試験成績及び本試験では本薬投与群のサルにおいて本薬の血中濃度が初回投与後は定量下限未満（ $<0.1\mu\text{g/mL}$ ）であり、2回目投与以降も予測値より低く推移したことを踏まえると、本薬投与と死亡との関連性はないと考えられた。なお、本薬投与群では他群に比較して追加麻酔が頻回実施されており、ケタミンによる麻酔は動物の免疫状態に影響を及ぼすことが報告されている¹⁰¹ことも踏まえると、追加麻酔がインフルエンザウイルス感染による病態進行に影響し、死亡の要因になった可能性も考えられた。

なお、本試験におけるサルの死亡原因を明確にすることは重要であると考えており、また、本薬は既存の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる作用機序を有し、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染患者での使用も期待されていることから、マウス感染モデルだけでなくカニクイザル感染モデルで高病原性鳥インフルエンザウイルス A（H5N1）に対する有効性を明確にするために、現在、再試験の計画を立案中である。再試験においては、試験の信頼性を確保すること、本試験では本薬の曝露が十分でなかったことを踏まえ、適切な本薬の曝露を与えるために BID 投与

¹⁰⁰ Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 3455-3460.

¹⁰¹ Clin Exp Immunol 1982; 47: 457-466.

とすること、及び試験操作においてサルに過重な負荷を与えないために無麻酔下での本剤投与を行うことなどに留意して、試験を実施する予定¹⁰²である。また、H5N1 感染カニクイザルにおける薬理試験成績については、インタビューフォームの薬効薬理に関する項目において記載し、情報提供する予定である。

機構は、本薬投与と死亡との関連性は低いと考えるものの、肺ウイルス量が同程度であった対照群においては死亡例が認められなかったこと、及び各群少数例（3例）での検討で実施されたことを踏まえると、本薬群においてのみ死亡例が認められた原因に関して、ウイルス性肺炎と断定し、本薬投与と死亡との関連を完全に否定することは現時点では困難であると考え。したがって、本件については、再試験の成績を踏まえて、再度、本薬投与とサルの死亡との関連性を評価した上で、臨床現場へのさらなる情報提供の必要性について検討すべきであると考え。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験として、溶出試験、食事の影響試験及び生物学的同等性試験が実施された。本薬及び本薬の水酸化体（M1）の血漿及び尿中濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による定量法が用いられ、薬物相互作用試験で使用された併用薬の血漿及び尿中濃度の測定（測定対象：テオフィリン、オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸）には、高速液体クロマトグラム/タンデム質量分析（LC/MS/MS）による定量法が用いられた。

(1) 溶出試験（2.7.1.2.1）

臨床試験に使用されたカプセル剤¹⁰³（30mg カプセル、100mg カプセル）及び錠剤（100mg 錠¹⁰⁴、200mg 錠¹⁰⁵）の溶出性について、国内外のガイドライン¹⁰⁶を参考に検討がなされた。その結果、いずれの製剤も[]の試験液で[]分以内に[]%以上が溶出し、製剤間の溶出挙動は類似していることが確認された。

(2) 食事の影響

1) 日本人健康成人を対象とした予備的食事の影響試験（5.3.1.1.1：JP102 試験<[]年[]月～[]

¹⁰²再試験の最終報告書は、[]年[]月に完成する見込みであったが、その後の検討により、当該試験は実施困難となったため、実施されなかった。

¹⁰³ []臨床薬理試験〔単回投与試験（JP101 試験）、予備的食事の影響試験（JP102 試験）、反復投与試験（JP103 試験）、高齢者単回投与試験（JP104 試験）、単回低用量試験（US101 試験）、単回高用量試験（US102 試験）及び反復投与試験（US103 試験）〕で使用（30mg カプセルはJP101 試験及びUS101 試験のみ）。

¹⁰⁴ 用量反応性第Ⅱ相試験（JP205 試験）、追加反復投与試験（JP106 試験）、高齢者反復投与試験（JP107 試験）、薬物相互作用試験（JP108 及びJP109 試験）、生物学的同等性試験（JP110 試験）で使用。

¹⁰⁵ 最終製剤（市販予定製剤）：生物学的同等性試験（JP110 試験）、高用量反復投与試験（JP111 試験）、比較試験（312 試験）、患者薬物動態試験（JP313 試験）、食事の影響試験（JP114 試験）、QT 評価試験（JP115 試験）、高用量反復試験（US103b 試験）及び精巢安全性試験（US105 試験）で使用。

¹⁰⁶ 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（一部改正：平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（一部改正：平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」及び「Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA/CDER（2002）」

年■月>)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 400mg (100mg カプセル×4) を空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始 30 分後) に単回経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響について、2 群 2 期のクロスオーバー法による予備的検討がなされた。空腹時投与及び食後投与での本薬の C_{max} の幾何平均値 (変動係数) は各々 15.58 (26.5%) 及び 7.18 (21.1%) $\mu\text{g/mL}$ 、本薬投与時から無限大時間までの AUC の幾何平均値 (変動係数) は各々 42.11 (36.7%) 及び 36.64 (31.3%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 t_{max} の中央値 (最小値、最大値) は各々 0.5 (0.5、1) 及び 2.0 (1.5、4) 時間であった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC の幾何平均比 (90%信頼区間) は、各々 0.460 (0.397~0.534) 及び 0.870 (0.808~0.937) であり、 C_{max} の比の 90%信頼区間は規定された範囲 (0.80~1.25)¹⁰⁷ に収まらなかった。

2) 日本人健康成人を対象とした食事の影響試験 (5.3.1.1.2 : JP114 試験<■年■月~■年■月>)

日本人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 1200mg (200mg 錠×6) を空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始 30 分後) に単回経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響について、2 群 2 期のクロスオーバー法による検討がなされた。空腹時投与及び食後投与での本薬の C_{max} の幾何平均値 (変動係数) は各々 44.24 (23.7%) 及び 40.29 (17.1%) $\mu\text{g/mL}$ 、AUC の幾何平均値 (変動係数) は各々 280.95 (59.3%) 及び 271.58 (53.3%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 t_{max} の中央値 (最小値、最大値) は各々 1.0 (0.5、3) 及び 2.0 (1、3) 時間であった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、各々 0.908 (0.826~0.998) 及び 0.963 (0.888~1.044) であり、いずれのパラメータも幾何平均比の 90%信頼区間は規定された範囲 (0.80~1.25)¹⁰⁷ 内であった。

(3) 日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1 : JP110 試験<■年■月~■年■月>)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、本薬 400mg (100mg 錠×4 及び 200mg 錠×2) を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態について、2 群 2 期のクロスオーバー法による比較検討がなされた。100mg 錠×4 及び 200mg 錠×2 を単回経口投与した際の C_{max} の幾何平均値 (変動係数) は、各々 15.98 (14.3%) 及び 16.22 (19.5%) $\mu\text{g/mL}$ 、AUC の幾何平均値 (変動係数) は各々 46.67 (26.4%) 及び 46.39 (24.7%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。100mg 錠×4 に対する 200mg 錠×2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比 (90%信頼区間)¹⁰⁸ は、各々 1.017 (0.933~1.108) 及び 0.996 (0.942~1.053) であり、いずれのパラメータも幾何平均比の 90%信頼区間は規定された範囲 (0.80~1.25) 内であったことから、100mg 錠と最終製剤である 200mg 錠は生物学的に同等であると判定された。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

食事の影響を検討した 2 試験 [食事の影響試験 (JP114 試験) と予備的食事の影響試験 (JP102

¹⁰⁷ 「Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. FDA/CDER (2002)」

¹⁰⁸ 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (一部改正 : 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」

試験)] を比較すると、本薬の C_{max} は、400mg 投与時には空腹時投与に比べて食後投与で約 50% 低下するが、1200mg 投与時には約 10% の低下であった。

申請者は、両試験の結果の違いについて、本薬 400mg (100mg カプセル×4) を投与した予備的食事の影響試験では、代謝クリアランスは低下しないことから食後投与で C_{max} が低下したが、本薬 1200mg (200mg 錠×6) の単回投与 (JP114 試験) においては、代謝クリアランスの低下により本薬の血漿中濃度が上昇するため¹⁰⁹、結果的に食事の影響が打ち消され、見かけ上 C_{max} は食事の影響を受けなくなると説明している。また、申請用法・用量では反復投与による AO の不可逆的阻害 (Mechanism based inhibition、以下 MBI) により本薬の血漿中濃度が上昇するため [4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 4) ③AO に対する阻害作用、及び (2) 4) 日本人健康成人を対象とした高用量反復投与試験の項、参照]、 C_{max} に対する食事の影響は小さくなり薬効発現に及ぼす食事の影響はないと説明している。

機構は、申請用法・用量での食後投与時の血漿中濃度及び有効性に関するデータが得られていれば結果を示すとともに、申請用法・用量での空腹時及び食後投与時の血漿中濃度のシミュレーション結果を提示し、食後投与による血漿中濃度の低下が薬効発現に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした用量反応性試験 (以下、JP205 試験)、患者薬物動態試験 (JP313 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (312 試験) では、本薬の投与のタイミングを「食後に服用する場合は、食後 30 分以上の間隔をあけること」としているため、有効性に対する食事の影響について、空腹時投与と食後投与 (食直後投与) で比較可能なデータは得られていない。また、食後投与 (食直後投与) での血漿中濃度データも得られていない。

JP102 試験においては、食事の摂取により本薬の血漿中動態は、 t_{max} が 1.5 時間遅延し、 C_{max} は約 50% 低下、AUC は約 13% 低下したことから、この時の本薬の血漿中濃度に濃度及び時間依存的な MBI-PK モデルを当てはめ、吸収速度定数 (k_a) を求めた結果、食事の摂取により k_a が小さくなった。したがって、食事の摂取により本薬の吸収速度が遅くなり、 t_{max} は遅延、 C_{max} は低下したものと考えられた。空腹時投与に対する食後投与の k_a の比 (平均値) は 0.247 であり、最も k_a の比が小さい被験者では 0.043 であった。当該被験者の AUC は空腹時投与で $71.38\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、食後投与で $45.83\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、食事の摂取により約 36% 低下した。また、本薬 400mg BID 5 日間反復経口投与した場合のシミュレーションの結果でも、反復投与時の食事の摂取による AUC の低下は約 30%~35% と推定され、食事の影響は小さくなることが予想された。

さらに、JP102 試験から算出した空腹時投与に対する食後投与時の k_a の比の平均値 (0.247) を用いて、申請用法・用量と 5 日目まで同じ投与方法である高用量反復投与試験 (JP111 試験) のグループ 1 の各被験者の食後投与時の k_a を算出した結果、 $k_a=0.330$ [k_a 比 (0.247) × 空腹時投与の k_a (1.337)] であった。空腹時投与と比べて k_a が約 20% まで低下した場合、本薬の AUC は 1 日目から 5 日目にかけて最大で 15% 程度低下することが予想されたが、本薬 RTP のヒト肺内濃度は、

¹⁰⁹ 本剤 800mg 以上の高用量を単回経口投与した場合、代謝クリアランスの低下により血漿中濃度の上昇が確認されている [4. [ii] 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験の項、参照]。

有効性の指標として、①感染初期の本薬 RTP の推定肺内濃度の C_{min} が $0.3\mu\text{mol/kg}$ 以上（インフルエンザウイルス [A/Osaka/5/70(H3N2)] 感染マウスにおける感染 48 時間後の肺内ウイルスの増殖抑制率は 90%以上）、②本薬 RTP の推定肺内濃度が $0.4\mu\text{mol/kg}$ を維持する時間の投与期間に対する割合（Time above $0.4\mu\text{mol/kg}$ ）が 50%以上（インフルエンザウイルス [A/Osaka/5/70(H3N2)] 感染マウスにおける感染後 21 日間の生存率は 90%以上）を満たした。したがって、本薬の血漿中濃度は食事の影響を受け、 t_{max} が遅延、 C_{max} が低下、AUC もやや低下するが、本薬 RTP の推定肺内濃度は有効性に必要と考えられる濃度を維持することから、食後に投与しても薬効に与える影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

予備的食事の影響試験（JP102 試験）と食事の影響試験（JP114 試験）では用いられた製剤及び投与量に違いがあるが、100mg カプセルと 200mg 錠の溶出性及び薬物動態プロファイルを踏まえると [4. (i) <提出された資料の概略> (1) 溶出試験、及び (3) 日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験、並びに 4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験の項、参照]、製剤の違いというより、投与量の違いによる代謝クリアランスへの影響の違いが試験結果に影響した可能性があるものと理解した。インフルエンザウイルス感染症患者への投与期間は 5 日間の反復投与であり、上記のシミュレーション結果によれば、本薬 400mg 反復投与時の薬物動態に対する食事の影響は単回投与時に比べて小さいことが推測されるが、本薬の有効性及び安全性は、検証試験において「食後に服用する場合は、食後 30 分以上の間隔をあけること」との規定の下で評価されていること、これまでに食後 30 分以内の投与による臨床試験成績は得られていないことから、本薬の服薬時期については、得られている情報を整理した上で、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人を対象とした単回投与試験 1 試験、反復投与試験 3 試験、薬物相互作用試験 2 試験及び QT/QTc 評価試験 1 試験、日本人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした薬物動態試験 1 試験、日本人健康高齢者を対象とした薬物動態試験 2 試験及び米国人健康成人を対象とした精巢安全性試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、米国人健康成人を対象とした単回投与試験 2 試験、反復投与試験 2 試験が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1.1~5.3.2.1.2、5.3.2.2.1~5.3.2.2.13、5.3.2.3.1~5.3.2.3.6)

1) *in vitro* 血清蛋白結合

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体の *in vitro* 血清蛋白結合率は、検討された濃度範囲 ($0.3\sim 30\mu\text{g/mL}$) でほぼ一定 ($53.4\sim 54.4\%$) であった。また、M1 の *in vitro* ヒト血清蛋白結合率は、検討された濃度範囲 ($0.5\sim 50\mu\text{g/mL}$) で $28.8\sim 36.9\%$ であった。

2) *in vitro* 代謝

① 本薬の代謝酵素に関する検討

本薬の ^{14}C 標識体 ($60\mu\text{mol/L}$) とヒト肝ミクロソーム (蛋白濃度: 1mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸 (還元型) (NADPH) 生成系存在下及び非存在下の本薬の組成比 (経時推移) は各々 $98.5\sim 98.8\%$ 及び $96.9\sim 98.8\%$ であり、NADPH 及び時間依存的な本薬の代謝は認められなかった。一方、本薬の ^{14}C 標識体 ($60\mu\text{mol/L}$) とヒト肝サイトゾル (蛋白濃度: 5mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、NADPH 生成系存在下及び非存在下のいずれにおいても M1 の生成が認められ、NADPH 生成系存在下で M1 の生成が増加したことから、本薬から M1 への代謝には主にヒト肝サイトゾル中の NADPH 非依存的な酵素が関与し、またその一部にヒト肝サイトゾル中の NADPH 依存的な酵素の関与が確認された。

本薬の ^{14}C 標識体 ($60\mu\text{mol/L}$) とヒト肝サイトゾル (蛋白濃度: 5mg/mL) を用いた *in vitro* 代謝阻害試験の結果、AO 阻害剤であるメナジオン及びイソバニリン、XO 阻害剤であるアロプリノールは濃度依存的 (検討濃度: $1, 10, 100\mu\text{mol/L}$) に M1 の生成を阻害し $100\mu\text{mol/L}$ での阻害率は、メナジオン 73.6% 、イソバニリン 52.6% 、アロプリノール 27.3% であった。

本薬から M1 への代謝活性と AO 及び XO 活性との相関について、個体別ヒト肝サイトゾル (男性 8 例、女性 8 例) を用いた検討の結果、M1 生成活性は AO 活性と有意な相関 (相関係数: 0.675 、 p 値: 0.004) を示し、本薬から M1 への主代謝酵素は AO であることが確認された。一方、M1 生成活性と XO 活性との相関はみられなかった。

② 肝細胞における本薬の代謝物プロファイル

本薬の ^{14}C 標識体 ($30, 300\mu\text{mol/L}$) を用いたヒト凍結肝細胞 ($1\times 10^6\text{cells/mL}$) における *in vitro* での代謝物プロファイルの検討の結果、培養液中には本薬 (未変化体) が最も多く認められ、次いで本薬の水酸化体 (M1) が検出された。その他微量の代謝物として、2 種類の極性代謝物 [本薬のグルクロン酸抱合体 (M2) 及び UM3: 構造未知] が検出された。当該代謝物は、マウス、ラット及びイヌの肝細胞中には検出されなかったが、雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回経口投与した際の血漿、組織 (肺、肝臓、腎臓及び精巣)、尿及び胆汁中に検出された代謝物と一致していたことから、ヒト特異的な代謝物ではないと考察されている。

③ ヒト末梢血単核球 (PBMC) での本薬 RTP への代謝

本薬 ($300\sim 1200\mu\text{mol/L}$) とヒト PBMC (健康成人男性 8 例のプール) を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、本薬 RTP は PBMC 中で濃度及び時間依存的に生成することが確認された。また、本薬除去後の本薬 RTP の $t_{1/2}$ は 2.05 時間であった。

3) *in vivo* 代謝

健康成人を対象に、本薬 1600mg 単回 (JP101 試験)、 400mg 単回 (US101 試験) 及び 400mg 1 日 3 回 (TID) 反復 (JP103 試験) 経口投与した際の血漿及び尿中の代謝物プロファイルの検討がなされた。本薬単回投与時のヒト血漿及び尿中には、本薬、M1 及び本薬のグルクロン酸抱合体 (M2) が認められ、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。また、反復経口投与時と単回

経口投与時で血漿及び尿中の代謝物の種類に差異は認められなかった。

4) *in vitro* 薬物相互作用

① ヒトチトクローム P-450 (CYP) に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いた主要なヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 活性に対する *in vitro* CYP 阻害試験 (本薬の検討濃度 8~800 $\mu\text{mol/L}$) の結果、本薬は CYP2C8 活性を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度 (IC_{50}) は 477 $\mu\text{mol/L}$ (74.9 $\mu\text{g/mL}$) であった。本薬の最高濃度 [800 $\mu\text{mol/L}$ (126 $\mu\text{g/mL}$)]¹¹⁰におけるその他の CYP 分子種の代謝活性は、いずれもコントロールの 60%以上であり、いずれの分子種においても $\text{IC}_{50}>800\mu\text{mol/L}$ (126 $\mu\text{g/mL}$) であった。また、本薬の主代謝物である M1 (検討濃度 0.123~270 $\mu\text{mol/L}$) は最高濃度 [270 $\mu\text{mol/L}$ (46.7 $\mu\text{g/mL}$)] で CYP2E1 活性をコントロールの 72.6%に低下させたが、その他の分子種に対する阻害作用はほとんど認められず、いずれの CYP 分子種においても $\text{IC}_{50}>270\mu\text{mol/L}$ (46.7 $\mu\text{g/mL}$) であった。

② CYP に対する誘導作用

新鮮ヒト初代培養肝細胞を用いたヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4) に対する *in vitro* CYP 誘導試験の結果、本薬の誘導倍率 (平均値) は、検討された濃度範囲 (8~800 $\mu\text{mol/L}$) において 1.7 倍以下であり、各 CYP 分子種に対する陽性対照 (オメプラゾール及びリファンピシン) の誘導倍率の 6.6%以下であった。

③ AO に対する阻害作用

ヒト肝サイトゾルを用いた本薬の AO 活性に対する *in vitro* 阻害試験の結果、AO の基質であるフタラジンの代謝残存活性 (フタラジン生成活性) は、本薬の濃度 (20~6000 $\mu\text{mol/L}$) 及びプレインキュベーション時間 (0~60 分間) に依存して低下し、本薬の AO に対する MBI が確認された。

④ XO に対する阻害作用

ヒト肝サイトゾルを用いた本薬の XO 活性に対する *in vitro* 阻害試験の結果、XO の基質であるテオフィリン代謝物の 1-メチルキサンチンの代謝に対する本薬の濃度 (30~3000 $\mu\text{mol/L}$) 及びプレインキュベーション時間 (5 分間、60 分間) 依存的な阻害作用は認められなかった。

⑤ アセトアミノフェンとの相互作用

ヒト肝 S9 を用いた本薬及び M1 のアセトアミノフェン代謝に対する *in vitro* 阻害試験の結果、検討された濃度範囲 (30~3000 $\mu\text{mol/L}$) において、本薬のアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合代謝に対する阻害作用はみられなかったものの、硫酸抱合代謝に対する阻害作用が確認された [$\text{IC}_{50}=150\mu\text{mol/L}$ (23.6 $\mu\text{g/mL}$)]。M1 は検討された濃度範囲 (3~300 $\mu\text{mol/L}$) でアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合代謝及び硫酸抱合代謝のいずれに対しても阻害作用を示さ

¹¹⁰ 申請用法・用量において予想される本薬の最高血漿中濃度の最大値 [78.9 $\mu\text{g/mL}$ (JP111 試験)] よりも高濃度

なかった。

⑥ オセルタミビルとの相互作用

ヒト肝 S9 を用いた本薬及び M1 のオセルタミビル代謝に対する *in vitro* 阻害試験の結果、検討された濃度範囲 (30~3000 $\mu\text{mol/L}$) において、本薬のオセルタミビルの脱エステル化に対する阻害作用 [3000 $\mu\text{mol/L}$ (471 $\mu\text{g/mL}$) での残存活性: 71.7%] が確認されたが、 IC_{50} は 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。M1 は検討された濃度範囲 (3~300 $\mu\text{mol/L}$) でオセルタミビルの脱エステル化に対する阻害作用を示さなかった。

⑦ P-gp 輸送に関する検討

ヒト MDR1 発現系細胞膜画分を用いた P-gp による基質認識性の検討の結果、本薬 (5~1000 $\mu\text{mol/L}$) 及び M1 (1~500 $\mu\text{mol/L}$) では濃度依存的なアデノシン三リン酸フォスファターゼ (ATPase) 活性の上昇は認められなかったことから、いずれも P-gp の基質とはならないものと考察されている。また、LLC-GA5-CoL300 細胞¹¹¹を用いた検討より、本薬 (5 mmol/L) 及び M1 (1 mmol/L) は P-gp による標準基質の輸送活性を各々コントロールの 81.9% 及び 85.2% (平均値) に低下させた¹¹²。

5) その他

① ヒトトランスポーターに関する検討

S2 細胞及び HEK293 細胞を用いた P-gp 以外のトランスポーター [ヒト有機アニオントランスポーター (hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4)、ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1、hOCT2、hOCT3)、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP2) 及びヒト尿酸トランスポーター (hURAT1)] による基質認識性の検討の結果、本薬は検討された 9 種類のトランスポーターの基質とはならなかった。また、本薬及び M1 は各種トランスポーターに対して阻害作用を示し、本薬は 800 $\mu\text{mol/L}$ (126 $\mu\text{g/mL}$) で hOAT1、hOAT3 及び hURAT1 による標準基質の取込みを阻害し、取込み活性 (平均値) は各々コントロールの 30.9%、50.0% 及び 65.7% に低下、M1 は 300 $\mu\text{mol/L}$ (51.9 $\mu\text{g/mL}$) で hOAT1、hOAT3 及び hURAT1 による標準基質の取込みを阻害し、取込み活性 (平均値) は各々コントロールの 45.4%、57.7% 及び 31.0% に低下した。さらに、本薬又は M1 と前培養した後、本薬又は M1 を除去した hURAT1 発現系細胞の尿酸取込みに対し、本薬は濃度依存的な阻害作用、M1 は濃度依存的な亢進作用を示した。

② ヒト尿中排泄率

日本人健康成人 6 例に本薬 400mg を単回経口投与 (JP101 試験) した際の尿サンプルを用いて M2 の尿中排泄率に関する検討がなされた。その結果、投与後 48 時間までの M2 の尿中排泄率は 2.3~4.2% であった。なお、JP101 試験において検討された本薬及び M1 の尿中排泄率は、各々 0.1~0.4% 及び 82.0~92.4% であり、検討された用量での平均尿中総回収率は 90.5% であっ

¹¹¹ ブタ尿管由来細胞株である LLC-PK1 細胞にヒト P-gp を発現させた細胞

¹¹² 試験濃度は申請用法・用量において予想される血漿中濃度よりも高濃度であった。

た。

③ AO 活性評価

テオフィリン併用試験 (JP108 試験) 及び高用量反復投与試験 (JP111 試験) において、本薬の血漿中濃度が他の被験者に比べて高値であったのに対し、M1 の血漿中濃度が低値であった被験者が各 1 例認められた。JP108 試験及び JP111 試験 (グループ 1) に組み入れられた被験者 (各々 10 例及びプラセボ投与を除く 6 例) の尿を採取し、血漿中薬物濃度と AO 活性との関係について検討がなされた。なお、AO 活性は RP 値を指標とした間接的な評価方法が採用された¹¹³。その結果、JP108 試験で本薬の血漿中濃度が高値 (M1 の血漿中濃度は低値) であった被験者の RP 値は 0.470 であり、他の被験者 (0.665~0.881) と比較して低値であった。RP 値が 0.470 であった被験者の本薬に対する M1 の C_{max} 比、AUC 比及び C_{12} (投与 12 時間後の血漿中濃度) 比は各々 0.013、0.102 及び 0.020 であり、被験者 10 例の中で最も低値であった。一方、JP111 試験で本薬の血漿中濃度が高値 (M1 の血漿中濃度は低値) であった被験者の RP 値は 0.493 であり、他の被験者 1 例¹¹⁴を除いた 6 例 (0.645~0.870) と比較して低値であった。RP 値が 0.493 であった被験者の本薬に対する M1 の C_{max} 比、AUC 比及び C_{12} 比は各々 0.013、0.025 及び 0.017 であり、被験者 6 例 (本剤投与症例) の中で最も低値であった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1.1 : JP101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 36 例 (薬物動態解析対象症例、20~39 歳) を対象に、本剤 30~1600mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

本剤 30~1600mg 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	30mg	90mg	200mg	400mg	800mg	1600mg
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	1.39 (17.9)	4.06 (17.4)	8.39 (11.1)	16.59 (6.0)	33.35 (22.6)	78.61 (26.5)
t_{max}^c (hr)	0.5 (0.25, 0.5)	0.5 (0.25, 0.75)	0.5 (0.5, 0.5)	0.5 (0.25, 0.75)	0.9 (0.5, 1)	0.6 (0.5, 0.75)
AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	2.58 (20.2)	9.23 (12.6)	19.67 (18.2)	39.41 (16.0)	113.15 (26.6)	538.42 (9.7)
$t_{1/2}^b$ (hr)	1.3 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2	2.2 \pm 0.3	3.9 \pm 0.3
CL/F ^{b)} (L/hr)	11.80 \pm 1.92	9.81 \pm 1.28	10.35 \pm 2.24	10.26 \pm 1.63	7.31 \pm 2.17	2.98 \pm 0.30
Vd/F ^{b)} (L)	21.54 \pm 1.93	21.44 \pm 2.86	22.61 \pm 3.04	23.80 \pm 3.15	22.45 \pm 3.00	16.73 \pm 1.55
MRT ^{b)} (hr)	2.0 \pm 0.3	2.3 \pm 0.2	2.4 \pm 0.3	2.5 \pm 0.3	3.5 \pm 0.7	7.0 \pm 0.7
UR ^{b)d)} (%)	0.0 \pm 0.0	0.2 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.3 \pm 0.0	0.5 \pm 0.1

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値 \pm 標準偏差、c) 中央値 (最小値、最大値)

d) 0~48 時間の尿中排泄率 (90mg 群は尿を廃棄した 1 例を除いた 5 例で算出) 症例数各 6 例

¹¹³ AO 活性は、ニコチンアミドの代謝物である N^1 -methylnicotinamide(NMN) が肝臓の AO によって酸化された後、 N^1 -methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2-pyridone 体) と N^1 -methyl-4-pyridone-3-carboxamide (4-pyridone 体) に分解されて尿中へと排泄されることを利用した RP 値 [(2-pyridone 体+4-pyridone 体)/(2-pyridone 体+4-pyridone 体+NMN)] の算出により評価された。

¹¹⁴ 当該被験者では NMN 濃度のみ他の被験者に比べて高かったことから、NMN 濃度が高値であったことが RP 値の算出に影響した可能性があるとして示されている。なお、NMN 濃度は食事や喫煙によるニコチン摂取により影響を受けることが経験的に分かっており、当該被験者のように RP 値のみでは本薬の代謝を説明できない場合もあることから、RP 値に影響を及ぼす背景情報を含めて今後更なる検討が必要と申請者は考察している。

本剤 30～1600mg 単回経口投与時の M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	30mg	90mg	200mg	400mg	800mg	1600mg
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	0.52 (13.8)	1.33 (10.1)	2.77 (7.6)	5.68 (24.2)	10.12 (16.8)	15.28 (22.9)
t_{max}^c (hr)	0.8 (0.5, 1)	0.8 (0.5, 1.5)	0.8 (0.75, 1)	0.9 (0.5, 1)	1.1 (0.5, 1.5)	1.0 (0.75, 1.5)
AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	1.66 (10.4)	4.89 (10.1)	10.31 (18.6)	20.42 (23.4)	44.34 (6.7)	93.70 (7.0)
$t_{1/2}^b$ (hr)	1.8 \pm 0.1	2.1 \pm 0.1	2.0 \pm 0.3	2.4 \pm 0.8	3.0 \pm 0.5	5.1 \pm 0.4
$CL_r^{b)e)}$ (L/hr)	16.41 \pm 2.16	19.65 \pm 5.50	17.73 \pm 3.88	19.04 \pm 4.03	16.20 \pm 1.68	14.57 \pm 1.20
MRT ^{b)} (hr)	3.1 \pm 0.3	3.4 \pm 0.2	3.4 \pm 0.4	3.4 \pm 0.2	4.3 \pm 0.8	7.3 \pm 0.7
UR ^{b)d)} (%)	81.9 \pm 4.2	94.8 \pm 16.1	81.4 \pm 6.8	86.7 \pm 4.3	81.2 \pm 4.2	77.3 \pm 4.3

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値 \pm 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)

d) 0～48 時間の尿中排泄率 (90mg 群は尿を廃棄した 1 例を除いた 5 例で算出)

e) 90mg 群は尿を廃棄した 1 例を除いた 5 例で算出

症例数各 6 例

本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴い増大し、本薬の C_{max} は 30～1600mg の用量範囲で線形性を示したものの、AUC は 800mg 以上の用量で用量比例性から予想されるよりも高値を示した。また、本薬及び M1 の t_{max} には投与量間で大きな違いは認められなかったが、 $t_{1/2}$ 及び MRT は 800mg 以上の高用量で延長した。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、本薬ではいずれの投与量でも 0.5% 以下であったのに対し、M1 では 30～800mg で 81.2～94.8%、1600mg で 77.3% であった。

2) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1.4 : JP103 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性 18 例 (薬物動態解析対象症例、20～34 歳) を対象に、以下の用法・用量で本剤を空腹時¹¹⁵⁾反復経口投与した際の薬物動態が検討された。

グループ 1 : 本剤 400mg 1 日 3 回 (TID) (1 日目は BID、2 日目以降 8 日目朝まで TID)

グループ 2 : 本剤 400mg TID (1 日目から 2 日目) 及び 400mg 1 日 1 回 (QD) (3 日目から 7 日目)

グループ 3 : 本剤 600mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 600mg QD (3 日目から 7 日目)

グループ 1 の 400mg TID 7 日間 (延べ 8 日間) 投与では、1 日目の最小血漿中濃度 (C_{min}) に対する反復投与後の C_{min} の比 (C_{min} 比) は 8 日目に約 130 であったのに対し、3 日目から QD 投与に変更したグループ 2 及び 3 においては、いずれも 2 日目に C_{min} 比の増加がみられたものの、グループ 2 では 3 日目以降、グループ 3 では 6 日目以降に C_{min} 比は 1 を下回った。また、本薬及び M1 の薬物動態パラメータは、下表のとおりである。

¹¹⁵⁾ 食事摂取 1 時間前

グループ1 (400 mg TID 7日間) の本薬及びM1の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬			M1		
	1日目	4日目	8日目	1日目	4日目	8日目
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	17.24 (10.3)	36.15 (28.8)	43.83 (35.5)	4.87 (14.4)	2.40 (15.0)	2.61 (14.2)
t_{max}^c (hr)	0.5 (0.5, 0.75)	0.6 (0.25, 1)	0.6 (0.5, 0.75)	1.0 (0.75, 1)	0.9 (0.75, 1.5)	1.1 (0.75, 2)
AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	50.02 (31.9)	381.57 (96.1)	460.49 (74.3)	22.93 (8.6)	41.12 (32.6)	46.08 (32.6)
$t_{1/2}^b$ (hr)	2.1 \pm 0.5	8.7 \pm 5.1	5.2 \pm 1.8	2.5 \pm 0.4	12.6 \pm 3.8	10.5 \pm 5.4
UR ^{b) d)} (%)	0.2 \pm 0.1	0.7 \pm 0.3	1.1 \pm 0.6	75.1 \pm 8.5	49.8 \pm 8.7	107.6 \pm 18.6
CL/F ^{b)} (L/hr)	8.39 \pm 2.95	1.23 \pm 0.63	0.95 \pm 0.34	–	–	–
Vd/F ^{b)} (L)	23.84 \pm 3.89	12.21 \pm 3.80	6.38 \pm 1.33	–	–	–

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値 \pm 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)

d) 1日目は0から12時間までの累積尿中排泄率を、4日目及び8日目は該当日の0から24時間までの尿中排泄率を記載。症例数6例

グループ2 [400mg TID (1日目から2日目) 及び400mg QD (3日目から7日目)] の本薬及びM1の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1日目	7日目	1日目	7日目
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	18.52 (9.5)	21.88 (12.2)	5.96 (18.1)	4.23 (14.5)
t_{max}^c (hr)	0.5 (0.5, 0.5)	0.5 (0.5, 0.75)	0.8 (0.5, 1)	0.9 (0.75, 1)
AUC ^{a)}	43.66 (17.4)	81.87 (11.1)	22.57 (9.6)	23.53 (10.2)
$t_{1/2}^b$ (hr)	1.8 \pm 0.3	2.7 \pm 0.2	2.2 \pm 0.2	3.5 \pm 0.3
UR ^{b) d)} (%)	0.2 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	66.7 \pm 6.2	81.3 \pm 6.2
CL/F ^{b)} (L/hr)	9.29 \pm 1.70	4.91 \pm 0.54	–	–
Vd/F ^{b)} (L)	23.91 \pm 1.89	18.82 \pm 1.44	–	–

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値 \pm 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)

d) 1日目は0から6時間までの累積尿中排泄率を、7日目は該当日の0から24時間までの尿中排泄率を記載。症例数6例

グループ3 [600mg BID (1日目から2日目) 及び600mg QD (3日目から7日目)] の本薬及びM1の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1日目	7日目	1日目	7日目
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	36.24 (14.6)	36.23 (19.1)	8.08 (19.0)	4.46 (12.5)
t_{max}^c (hr)	0.5 (0.25, 0.5)	0.5 (0.5, 1)	0.8 (0.75, 0.75)	0.8 (0.5, 1)
AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	91.40 (22.0)	215.05 (26.0)	34.08 (8.2)	34.49 (12.3)
$t_{1/2}^b$ (hr)	2.2 \pm 0.4	3.7 \pm 0.5	2.6 \pm 0.4	5.0 \pm 0.9
UR ^{b) d)} (%)	0.2 \pm 0.1	0.6 \pm 0.3	82.3 \pm 2.7	77.5 \pm 10.9
CL/F ^{b)} (L/hr)	6.72 \pm 1.68	2.89 \pm 0.91	–	–
Vd/F ^{b)} (L)	20.36 \pm 1.81	15.00 \pm 2.52	–	–

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値 \pm 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)

d) 1日目は0から12時間までの累積尿中排泄率を、7日目は該当日の0から24時間までの尿中排泄率を記載。症例数6例 (投与7日目は5例)

本薬の C_{max} 及びAUCは反復投与により経目的に増加したが、3日目からQD投与としたグループ2及び3においては、グループ1に比べて反復投与による変化は小さかった。グループ1では反復投与によりM1の C_{max} は低下傾向を示し、AUCは4日目と8日目で変化はみられず、グループ2及び3ではAUCは反復投与による変化はみられないものの C_{max} は低下傾向を示した。最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は、いずれの用法・用量においても、本薬では0.4~0.6%であったのに対し、M1ではグループ1の400mg TID 7日間投与では60.1%、3日目からQD投与としたグループ2では73.6%、グループ3では76.0%であった。

3) 日本人健康成人を対象とした追加反復投与試験 (5.3.3.1.6 : JP106 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 12 例 (薬物動態解析対象症例、45~57 歳) を対象に、グループ 1 は本剤 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目から 5 日目)、グループ 2 は本剤 400mg BID (1 日目から 4 日目) 及び 400mg QD (5 日目) で、食間¹¹⁶に 5 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

グループ 1 [600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目から 5 日目)] の
本薬及び M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	23.00 (28.1)	31.88 (15.5)	8.74 (27.1)	5.91 (32.6)
t _{max} ^{c)} (hr)	0.8 (0.5, 2)	0.5 (0.5, 0.5)	0.9 (0.75, 2)	0.8 (0.75, 1)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	74.57 (26.7)	153.07 (40.4)	39.31 (11.7)	38.89 (13.0)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	2.1±0.4	3.1±0.8	2.5±0.3	4.4±1.1
UR ^{b)} (%)	0.2±0.1	0.4±0.2	66.1±13.0	70.8±6.9
CL/F ^{b)} (L/hr)	8.29±2.20	4.21±1.70	—	—
Vd/F ^{b)} (L)	23.66±2.92	17.30±3.32	—	—

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)
症例数 6 例

グループ 2 [400mg BID (1 日目~4 日目) 及び 400mg QD (5 日目)] の
本薬及び M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	16.97 (18.7)	25.56 (22.0)	6.63 (16.3)	3.43 (28.9)
t _{max} ^{c)} (hr)	0.5 (0.5, 0.75)	0.5 (0.5, 1)	1.0 (0.75, 1.5)	0.8 (0.75, 1.5)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	45.55 (19.7)	151.46 (46.1)	26.94 (13.0)	31.05 (20.7)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	1.8±0.2	3.3±0.7	2.3±0.2	5.0±1.5
UR ^{b)} (%)	0.2±0.1	0.4±0.2	65.4±12.7	78.4±16.1
CL/F ^{b)} (L/hr)	8.96±2.10	2.96±1.67	—	—
Vd/F ^{b)} (L)	22.58±3.82	13.05±4.75	—	—

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)
症例数 6 例

2 日目から 600mg QD 投与としたグループ 1 では、2 から 5 日目の C_{min} 比は反復投与期間を通して 1 を下回ったのに対し、5 日目に 400mg QD 投与としたグループ 2 では、C_{min} は反復投与により経日的に増加し、4 日目には約 21 倍であった。また、いずれのグループにおいても、本薬の C_{max} は 1 日目に比べて 5 日目に約 1.5 倍であり、AUC はグループ 1 では約 2 倍、グループ 2 では約 3 倍であった。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、いずれのグループにおいても、本薬では 0.4% 以下であったのに対し、M1 では 71.7% であった。

4) 日本人健康成人を対象とした高用量反復投与試験 (5.3.3.1.8 : JP111 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 12 例 (薬物動態解析対象症例、20~33 歳) を対象に、グループ 1 は本剤

¹¹⁶ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

1200mg 単回（初回）、400mg 単回（1日目2回目）、400mg BID（2日目から6日目）及び400mg 単回（7日目）、グループ2は本剤1200mg 単回（初回）、600mg 単回（1日目2回目）、600mg BID（2日目から6日目）及び600mg 単回（7日目）で、食間¹¹⁷に7日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された¹¹⁸。結果は下表のとおりである。

グループ1 [1200mg 単回（初回）、400mg 単回（1日目2日目）、400mg BID（2日目～6日目）及び400mg 単回（7日目）] の本薬及びM1の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本薬		M1	
	1日目	7日目	1日目	7日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	51.46 (22.1)	40.55 (44.4)	7.68 (50.1)	1.86 (31.0)
t _{max} ^{c)} (hr)	1.5 (1, 2)	1.5 (0.75, 2)	1.5 (1.5, 2)	1.5 (1.5, 2)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	475.22 (86.6)	504.87 (97.4)	50.49 (36.8)	38.81 (19.4)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	7.0±4.0	6.7±4.9	4.3±1.3	12.2±11.0
UR ^{b)} (%)	0.4±0.1	1.4±0.6	47.3±19.9	78.8±24.1
CL/F ^{b)} (L/hr)	3.01±1.71	1.01±0.71	–	–
Vd/F ^{b)} (L)	22.78±4.17	7.02±2.64	–	–

a) 幾何平均値（変動係数%）、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値（最小値、最大値）
症例数6例

グループ2 [1200mg 単回（初回）、600mg 単回（1日目2日目）、600mg BID（2日目～6日目）及び600mg 単回（7日目）] の本薬及びM1の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本薬		M1	
	1日目	7日目	1日目	7日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	43.04 (21.4)	61.49 (14.0)	13.01 (14.1)	2.97 (13.3)
t _{max} ^{c)} (hr)	1.0 (1, 2)	1.0 (0.75, 1.5)	1.5 (1, 2)	1.5 (0.75, 2)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	203.87 (20.5)	805.28 (24.0)	66.58 (11.2)	63.64 (8.9)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	3.0±0.7	4.8±0.8	2.9±0.3	9.0±1.2
UR ^{b)} (%)	0.2±0.1	1.4±0.5	63.8±16.9	86.5±17.5
CL/F ^{b)} (L/hr)	6.02±1.50	0.77±0.23	–	–
Vd/F ^{b)} (L)	25.16±1.05	5.18±0.96	–	–

a) 幾何平均値（変動係数%）、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値（最小値、最大値）
症例数6例（投与7日目は5例）

2日目から400mg BID投与としたグループ1では、1日目に対する2から6日目のC_{min}比は反復投与期間を通して1.0～1.2であったのに対し、2日目から600mg BID投与としたグループ2では、C_{min}は反復投与により経日的に増加し、2日目には約3倍、6日目には約10倍であった¹¹⁹。また、グループ1では本薬のC_{max}及びAUCは反復投与による変化はみられなかったが、グループ2ではいずれのパラメータも1日目に比べて7日目に増加した。最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は、いずれのグループにおいても、本薬では0.8%であったのに対し、M1ではグループ1では53.1%、グループ2では60.3%であった。

本薬の活性代謝物である本薬RTPの肺内濃度シミュレーションの結果から、グループ1では6例中5例が、グループ2では6例中4例がマウス感染致死モデルで100%の生存が期待できる本

¹¹⁷ 食事は投与前2時間までに終了、又は投与後1時間以上の間隔を空ける。

¹¹⁸ 各群2例のプラセボ投与例を設定。

¹¹⁹ 本試験ではグループ1に組み入れられた6例中1例で本薬の血漿中濃度が著しく高く、M1の血漿中濃度が低値だったが、当被験者データの除外前後で2～6日目のC_{min}（除外前：約1.0～1.2、除外後：約0.9～1.2）及び1～6日目の1日AUC（除外前：545.57～636.80µg·hr/mL、除外後：443.87～529.78µg·hr/mL）に大きな違いは認められなかったとされている。

薬 RTP の肺内濃度の指標を満たしていた¹²⁰。

5) 米国人健康成人を対象とした単回低用量試験 (5.3.3.1.2 (参考資料) : US101 試験<■■年■■月~■■年■■月>) 及び単回高用量試験 (5.3.3.1.3 (参考資料) : US102 試験<■■年■■月~■■年■■月>)

米国人健康成人男女 36 例 (薬物動態解析対象症例、19~58 歳) を対象に、本剤 30、90、200、400mg (以上、US101 試験) 及び 600mg、1200mg (以上、US102 試験) を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴い増大し、本薬の C_{max} は 30~1200mg の用量範囲、AUC は 30~400mg の用量範囲で線形性を示したものの、AUC は 600mg 以上の用量で用量比例性から予想されるよりも高値を示した。また、 t_{max} には投与量間で大きな違いは認められなかったものの、消失速度定数 (ke) 及び CL/F は 1200mg 投与で低下し、 $t_{1/2}$ 及び MRT は同用量で延長した。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、本薬ではいずれの投与量でも 0.27% 以下であったのに対し、M1 では 75.10~98.26% であった。

6) 米国人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1.5 (参考資料) : US103 試験<■■年■■月~■■年■■月>)

米国人健康成人男女 12 例 (薬物動態解析対象症例、40~59 歳) を対象に、グループ 1 では本剤 600mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 600mg QD (3 日目から 5 日目)、グループ 2 では本剤 800mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 800mg QD (3 日目から 5 日目) で、食事摂取 1 時間前に 5 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、3 日目から 600mg QD 投与としたグループ 1 では本薬の C_{max} に反復投与による変化はみられなかったが、AUC (幾何平均値 (変動係数)) は 1 日目 (44.11 (28.63%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) に比べて 5 日目 (73.18 (37.28%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) に約 1.7 倍に増大し、3 日目から 800mg QD 投与としたグループ 2 では 1 日目に比べて 5 日目の C_{max} は約 1.2 倍 (1 日目 : 28.4 (33.7%) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、5 日目 : 34.5 (33.7%) $\mu\text{g}/\text{mL}$)、AUC (1 日目 : 61.19 (29.62%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、5 日目 : 140.37 (43.04%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は約 2.3 倍に増加した¹²¹。また、いずれのグループにおいても、本薬及び M1 の t_{max} は反復投与による変化はみられなかったが、 $t_{1/2}$ は 1 日目に比べて 5 日目に延長し、CL/F (本薬のみ算出) は低下した。1 日目に対する C_{min} 比は、いずれのグループも 2 日目に増加したが、グループ 1 では 3 日目に、グループ 2 では 4 日目に 1 以下となった。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、グループ 1 及びグループ 2 のいずれも、本薬では 0.2% であったのに対し、M1 では 75% 以上であった。

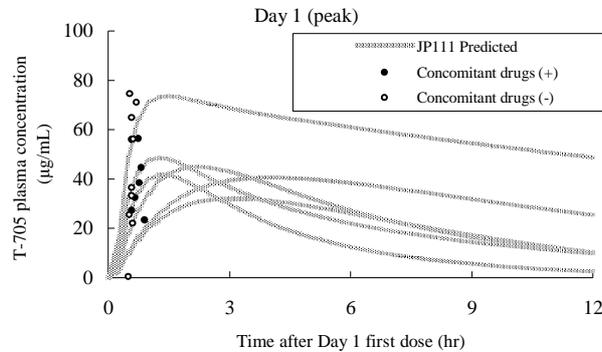
(3) 患者における検討

1) 日本人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.4.2.1 : JP313 試験<■■年■■月~■■年■■月>)

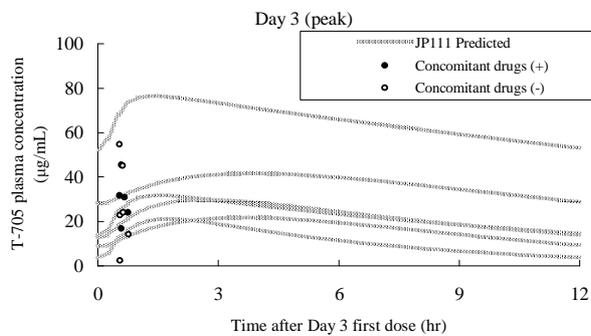
¹²⁰ 「本薬 RTP の肺内濃度が $0.3\mu\text{mol}/\text{kg lung}$ 以上、かつ本薬 RTP の肺内濃度が $0.4\mu\text{mol}/\text{kg lung}$ 以上を維持している時間の投与期間に対する割合 (Time above $0.4\mu\text{mol}/\text{kg lung}$) が 50% 以上」を満たさなかった 3 例の被験者はいずれも本薬 RTP の肺内濃度が $0.3\mu\text{mol}/\text{kg lung}$ を下回った時点があったものの、Time above $0.4\mu\text{mol}/\text{kg lung}$ はいずれも目標を満たしていたとされている。

¹²¹ いずれの用法・用量においても M1 の C_{max} は反復投与により低下傾向を示したものの、AUC には明らかな変化は認められなかった。

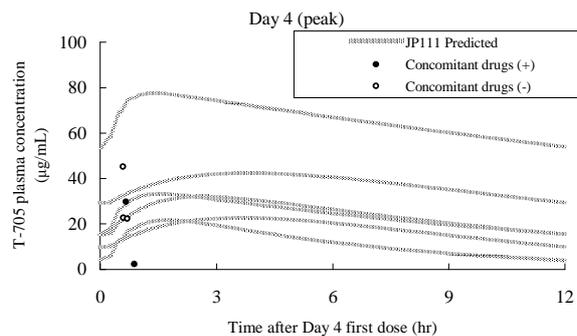
日本人インフルエンザウイルス感染症患者 16 例（薬物動態解析対象症例、20～74 歳）を対象に、本剤 1200mg 単回（初回）、400mg 単回（1 日目 2 回目）及び 400mg BID（2 日目から 5 日目）で、5 日間反復経口投与¹²²した際の薬物動態が検討された。結果は下図のとおりである。



本薬の血漿中濃度推移（1 日目ピーク付近）



本薬の血漿中濃度推移（3 日目ピーク付近）



本薬の血漿中濃度推移（4 日目ピーク付近）

インフルエンザウイルス感染症患者における本薬及び M1 の血漿中濃度（1 日目、3 日目及び 4 日目のピーク値）は、ほぼ健康成人（JP111 試験）の血漿中濃度の範囲内であり、15 日目の本薬及び M1 の血漿中濃度は全ての患者で定量限界未満であった。トラフ値についても患者と健康成

¹²² 食後服薬の場合は、食後 30 分以上の間隔を空ける。

人で明らかな違いは認められず、また併用薬剤¹²³の有無別で、本薬及び M1 の血漿中濃度が変動する傾向は認められなかった。

AO 活性の間接的な指標である RP 値¹¹³ (投与前値 : 0.482~0.905) と血漿中濃度との関係について、RP 値と 1 日目の血漿中濃度ピーク値の比 (M1/本薬) との間に関連性があることが確認された (寄与率=0.6159)。また、3 日目又は 4 日目の本薬の血漿中濃度トラフ値と年齢、体重、BMI 及びクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) との間にはいずれも明らかな相関は認められなかったものの、M1 の血漿中濃度トラフ値と年齢、体重、BMI 及び CL_{cr} との寄与率は各々 0.2848、0.6849、0.4303 及び 0.6923 であり、体重、BMI 及び CL_{cr} が小さいほど、3 日目又は 4 日目の M1 の血漿中濃度トラフ値が大きくなる傾向が認められた¹²⁴。

(4) 内因性要因の検討

1) 日本人健康高齢者を対象とした高齢者単回投与試験 (5.3.3.3.1 : JP104 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康高齢者 12 例 (薬物動態解析対象症例、65~77 歳) を対象に、本剤 400mg 又は 800mg を 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

本剤 400mg 又は 800mg 単回投与時の本薬及び M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	400mg	800mg	400mg	800mg
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	22.14 (20.9)	47.29 (12.4)	6.57 (13.3)	13.43 (19.7)
t_{max}^c (hr)	0.5 (0.5, 1)	0.5 (0.5, 0.5)	0.8 (0.5, 1.5)	0.8 (0.75, 1)
AUC ^a ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	58.63 (25.5)	149.93 (23.4)	30.28 (7.7)	64.83 (12.3)
$t_{1/2}^b$ (hr)	1.9±0.4	2.4±0.5	2.5±0.5	3.1±0.6
CL/F ^b (L/hr)	7.01±1.75	5.50±1.56	—	—
Vd/F ^b (L)	18.95±2.62	18.32±2.93	—	—
MRT ^b (hr)	2.9±0.5	3.6±0.7	4.1±0.4	4.6±0.7

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)
症例数 6 例

本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴い増大し、 t_{max} には投与量間で違いは認められなかったものの、CL/F は 800mg でやや低下し、 $t_{1/2}$ 及び MRT は延長した¹²⁵。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、本薬ではいずれの投与量でも 0.3% 以下であったのに対し、M1 では 400mg 投与で 81.7%、800mg 投与で 74.1%であった。

¹²³ アセトアミノフェン、グルコース、レバミピド、ラクトミン製剤、インドメタシン、フロセミド、乳酸カルシウム、ジクロフェナクナトリウム、アルファカルシドール、カルベジロール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、テルミサルタン
治験開始時に併用薬剤 (解熱鎮痛薬及び有害事象に対する治療薬は除く) を使用したのは、16 例中 2 例であった。

¹²⁴ 体重及び BMI が最小値を示した患者 (体重 : 41.5kg、BMI : 17.3kg/m²) における本薬及び M1 の血漿中濃度は、他の患者の血漿中濃度の範囲内であった。また、 CL_{cr} が最小値を示した患者 (CL_{cr} : 42.4mL/min) は高齢者であり、本薬の血漿中濃度は他の患者の血漿中濃度の範囲内であったが、M1 の血漿中濃度は 3 日目検査 (4 日目) トラフ値付近で 2.23 $\mu\text{g/mL}$ 及び 8 日目検査 (6 日目) で 2.16 $\mu\text{g/mL}$ であり、他の患者に比べて各々 0.40~2.119 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.68~2.16 $\mu\text{g/mL}$ 高かったが、いずれもわずかな違いであり、問題となるような濃度レベルではなかったと申請者は考察している。

¹²⁵ 日本人健康成人男性 (JP101 試験) に対する本剤 400mg 及び 800mg 投与と比較し、本試験における本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC は高値を示す傾向が認められているが、これらのパラメータと体重との間に明確な相関関係は認められなかったとされている。

2) 日本人健康高齢者を対象とした反復投与試験 (5.3.3.3.2 : JP107 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康高齢者 12 例 (薬物動態解析対象症例、65~72 歳) を対象に、グループ 1 では本剤 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目から 5 日目)、グループ 2 では本剤 400mg BID (1 日目から 4 日目) 及び 400mg 単回 (5 日目) で、食間¹²⁶に 5 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

グループ 1 [600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目~5 日目)] の本薬及び M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	21.92 (28.2)	28.76 (20.0)	9.95 (13.8)	4.86 (21.3)
t _{max} ^{c)} (hr)	1.1 (0.5, 2)	1.5 (1, 4)	1.5 (0.75, 2)	2.0 (2, 4)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	79.80 (22.4)	218.26 (34.8)	50.06 (10.9)	47.46 (12.0)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	2.0±0.3	3.6±0.6	2.4±0.3	5.3±1.0
UR ^{b)} (%)	0.2±0.1	0.5±0.4	79.9±2.8	71.8±3.5
CL/F ^{b)} (L/hr)	7.66±1.58	2.89±0.99	-	-
Vd/F ^{b)} (L)	21.18±2.69	14.44±2.51	-	-

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)
症例数 6 例

グループ 2 [400mg BID (1 日目~4 日目) 及び 400mg 単回 (5 日目)] の本薬及び M1 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本薬		M1	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	16.05 (9.4)	33.84 (22.5)	7.13 (13.1)	3.47 (21.6)
t _{max} ^{c)} (hr)	1.5 (1, 2)	1.5 (0.75, 1.5)	1.8 (1, 2)	2.0 (1.5, 2)
AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	56.12 (20.8)	277.36 (42.5)	35.33 (16.1)	46.56 (15.0)
t _{1/2} ^{b)} (hr)	1.9±0.3	4.1±0.8	2.3±0.4	6.5±1.4
UR ^{b)} (%)	0.2±0.1	0.8±0.5	76.5±9.7	91.4±6.8
CL/F ^{b)} (L/hr)	7.28±1.72	1.59±0.82	-	-
Vd/F ^{b)} (L)	19.23±1.48	8.66±2.32	-	-

a) 幾何平均値 (変動係数%)、b) 平均値±標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)
症例数 6 例

2 日目から 600mg QD 投与としたグループ 1 では、本薬の C_{max} 及び AUC は 1 日目に比べて 5 日目に各々約 1.3 倍及び約 2.2 倍に増加し、5 日目から 400mg QD 投与としたグループ 2 では 1 日目に比べて 5 日目の C_{max} は約 2.1 倍、AUC は約 3.8 倍に増加した¹²⁷。また、いずれのグループにおいても、本薬及び M1 の t_{max} は反復投与による変化はみられなかったが、t_{1/2} は 1 日目に比べて 5 日目に延長し、CL/F (本薬のみ算出) は低下した。1 日目に対する C_{min} 比は、グループ 1 では QD 投与への切り替え翌日の 3 日目以降減少したが、グループ 2 では 4 日目 (QD 投与への切り替え前日) に約 35 となった。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、グループ 1 及びグループ 2 のいずれも本薬では 0.4% 以下であったのに対し、M1 では約 74% であった。

¹²⁶ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

¹²⁷ いずれの用法・用量においても M1 の C_{max} 及び AUC は反復投与により低下した。

3) 米国人健康成人を対象とした高用量反復投与試験 (5.3.3.1.7 (参考資料) : US103b 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

米国人健康成人男女 12 例 (薬物動態解析対象症例、以下同様、34~58 歳) 及び健康高齢男女 12 例 (66~80 歳) を対象に、グループ 1 (非高齢者) 及び 2 (高齢者) では本剤 1200mg BID (1 日目) 及び 600mg BID (2 日目から 5 日目)、グループ 3 (非高齢者) 及び 4 (高齢者) では本剤 1200mg BID (1 日目) 及び 800mg BID (2 日目から 5 日目) で、食事 1 時間前に 5 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の薬物動態パラメータは、2 日目から 600mg BID 投与としたグループ 1 及び 2 では、非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、1 日目に比べて 5 日目の C_{max} は約 0.7~0.8 倍に低下したが、AUC は約 1.2 倍に増大した。また、2 日目から 800mg BID 投与としたグループ 3 及び 4 では、非高齢者では 1 日目に比べて 5 日目の C_{max} は約 1.3 倍、AUC は約 3.1 倍に増大し、高齢者では C_{max} は反復投与による変化はみられなかったものの、AUC は約 2.5 倍に増大した¹²⁸。また、いずれのグループにおいても、非高齢者及び高齢者における本薬及び M1 の $t_{1/2}$ は 1 日目に比べて 5 日目に延長し、CL/F (本薬のみ算出) は低下した。

なお、本試験に組み入れられた被験者の RP 値にグループ間での違いは認められず、個人間のばらつきも小さかった (最小値~最大値 : 0.755~0.891)。また、各用法・用量での AUC 比 (本薬の AUC に対する M1 の AUC の比) と RP 値の間には正の相関関係が認められたが、AO の遺伝子多型 (aldehyde oxidase 1 (AOX1) 変異体)¹²⁹ と 5 日目の AUC 比、 C_{max} 比 (本薬の C_{max} に対する M1 の C_{max} の比) 及び RP 値との間に明確な相関は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) 日本人健康成人を対象としたテオフィリン併用試験 (5.3.3.4.1 : JP108 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 10 例 (薬物動態解析対象症例、46~61 歳) を対象に、テオフィリン併用時には本剤 600mg BID (6 日目) 及び 600mg QD (7 日目から 10 日目)、テオフィリン 200mg BID (1 日目から 9 日目) 及び 200mg QD (10 日目) とし、本剤単独投与時には 600mg BID (24 日目) 及び 600mg QD (25 日目) にて、本剤とテオフィリン¹³⁰を 5 日間併用投与した際の薬物動態が上乘せ法により検討された。なお、本剤及びテオフィリンのいずれの薬剤も食間¹³¹投与とされた。結果は下表のとおりである。

¹²⁸ いずれの用法・用量においても M1 の C_{max} 及び AUC は反復投与により低下した。

¹²⁹ 解析された 4 種類の AOX1 変異体のうち 3 種類の変異体がヘテロ接合体として、少数の被験者に認められたとされている。

¹³⁰ テオフィリンは主に CYP1A2 により代謝され、その代謝産物である 1-メチルキサンチンは XO (本薬から M1 への代謝の一部に関与) により代謝される。本試験では本薬とテオフィリンの XO を介した相互作用の可能性について検討された。

¹³¹ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

本薬、M1及びテオフィリンのC_{max}並びにAUCの比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間

	薬物動態パラメータ	投与時期	幾何平均値	幾何平均値の比 ^{a)} 90%信頼区間
本薬	C _{max} (µg/mL)	テオフィリン+本剤（併用1日目）	28.70	1.327
		本剤（単独1日目）	21.63	1.192, 1.477
		テオフィリン+本剤（併用2日目）	34.72	1.029
		本剤（単独2日目）	33.74	0.918, 1.153
	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	テオフィリン+本剤（併用1日目）	100.30	1.270
		本剤（単独1日目）	78.98	1.151, 1.401
テオフィリン+本剤（併用2日目）		214.99	1.167	
本剤（単独2日目）		184.18	1.039, 1.311	
M1	C _{max} (µg/mL)	テオフィリン+本剤（併用1日目）	6.49	1.107
		本剤（単独1日目）	5.86	0.948, 1.293
		テオフィリン+本剤（併用2日目）	3.77	1.001
		本剤（単独2日目）	3.77	0.886, 1.130
	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	テオフィリン+本剤（併用1日目）	33.76	1.163
		本剤（単独1日目）	29.02	1.056, 1.281
テオフィリン+本剤（併用2日目）		28.46	1.065	
本剤（単独2日目）		26.72	0.959, 1.184	
テオフィリン	C _{max} (µg/mL)	テオフィリン+本剤（併用2日目）	7.94	0.925
		テオフィリン（単独5日目）	8.59	0.850, 1.007
		テオフィリン+本剤（併用5日目）	8.46	0.985
		テオフィリン（単独5日目）	8.59	0.937, 1.035
	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	テオフィリン+本剤（併用2日目）	83.90	0.915
		テオフィリン（単独5日目）	91.66	0.865, 0.969
テオフィリン+本剤（併用5日目）		88.56	0.966	
テオフィリン（単独5日目）		91.66	0.908, 1.028	

a) 本薬及びM1：テオフィリン+本剤/本剤、テオフィリン：テオフィリン+本剤/テオフィリン

本薬及びM1のC_{max}及びAUC₀₋₁₂の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）の90%信頼区間は、本薬の2日目のC_{max}比並びにM1の2日目のC_{max}比及びAUC₀₋₁₂比を除いて0.80~1.25の基準の範囲外であり、テオフィリン併用による薬物動態への影響が認められた。一方、テオフィリンはいずれのパラメータの比も上記の基準の範囲内であった。

2) 日本人健康成人を対象としたオセルタミビル併用試験（5.3.3.4.2：JP109試験<■■■年■■月～■■■年■■月>）

日本人健康成人男性10例（薬物動態解析対象症例、46~62歳）を対象に、本剤単独投与時には600mg BID（1日目）及び600mg QD（2日目）とし、オセルタミビルリン酸塩併用時には本剤600mg BID（16日目）及び600mg QD（17日目）、オセルタミビルリン酸塩75mg BID（12日目から16日目）及び75mg QD（17日目）にて、本剤とオセルタミビルリン酸塩¹³²を2日間併用投与した際の薬物動態が上乘せ法により検討された。なお、本剤及びオセルタミビルリン酸塩のいずれの薬剤も食間投与とされた。結果は下表のとおりである。

¹³² 本薬及びオセルタミビルリン酸塩は各々M1及びオセルタミビルカルボン酸に代謝され尿中排泄される。オセルタミビルカルボン酸はOAT1により尿細管分泌されるが、非臨床試験の結果から、本薬及びM1はOAT1に対して阻害作用を示すことが明らかとなっている。本試験では本薬（及びM1）とオセルタミビルカルボン酸の排泄過程での相互作用の可能性について検討された。

本薬及びオセルタミビルカルボン酸の C_{max} 並びに AUC の比（併用時/単独投与時）とその 90%信頼区間

	薬物動態 パラメータ	投与時期	幾何平均値	幾何平均値の比 ^{a)} 90%信頼区間
本薬	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	オセルタミビルリン酸塩+本剤（併用 2 日目）	35.43	0.977
		本剤（単独 2 日目）	36.28	0.866, 1.101
	AUC_{0-t} ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	オセルタミビルリン酸塩+本剤（併用 2 日目）	185.49	1.005
		本剤（単独 2 日目）	184.56	0.908, 1.113
オセルタミビル カルボン酸	C_{max} (ng/mL)	オセルタミビルリン酸塩+本剤（併用 2 日目）	502.11	1.104
		オセルタミビルリン酸塩（単独 4 日目）	454.82	1.064, 1.146
	AUC_{0-12} ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)	オセルタミビルリン酸塩+本剤（併用 2 日目）	4359.00	1.138
		オセルタミビルリン酸塩（単独 4 日目）	3830.69	1.102, 1.175

a) 本薬：オセルタミビルリン酸塩+本剤/本剤、

オセルタミビルカルボン酸：オセルタミビルリン酸塩+本剤/オセルタミビルリン酸塩

b) t：血漿中濃度測定可能最終時点

本薬及びオセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）の 90%信頼区間は、0.80~1.25 の基準の範囲内であった。また、M1 及びオセルタミビルカルボン酸の投与後 12 時間までの累積尿中排泄率及び CL_r は、単独投与時と併用時で大きな違いは認められなかった。

(6) 薬力学試験

1) 日本人健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.1：JP115 試験< 年 月~ 年 月 >）

日本人健康成人男女 56 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤 1200mg 又は 2400mg¹³³、プラセボ、陽性対照としてモキシフロキサシン（MFLX）400mg を空腹時に単回経口投与した際の QT 間隔又は補正された QT（QTc）間隔に及ぼす影響及び薬物動態について 4 群 4 期クロスオーバー法による検討がなされた。なお、本試験では、4 群 4 期クロスオーバー法による QT/QTc 間隔評価に先立ち、2000mg 及び 2400mg 単回経口投与時の薬物動態及び忍容性の評価がなされている。

薬物動態について、本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値（変動係数）は、本剤 2000mg で各々 83.62（19.3%） $\mu\text{g/mL}$ 及び 1093.62（40.9%） $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、本剤 2400mg で各々 92.17（12.6%） $\mu\text{g/mL}$ 及び 1297.56（31.4%） $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。M1 の C_{max} 及び AUC の幾何平均値（変動係数）は、本剤 2000mg で各々 16.21（14.1%） $\mu\text{g/mL}$ 及び 127.25（12.0%） $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、本剤 2400mg で各々 16.15（19.2%） $\mu\text{g/mL}$ 及び 139.01（11.3%） $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。本薬及び M1 の CL_r 及び $t_{1/2}$ には投与量間で大きな違いはみられなかった。

QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、本剤 1200mg 及び 2400mg 投与後の QTcF [QTc (Fridericia 補正)] のベースラインからの変化量 ($\Delta QTcF$) は、プラセボと同様に推移したのに対し、MFLX ではプラセボに比べて約 5~15msec 高く推移した。また、各薬剤投与後の $\Delta QTcF$ のプラセボとの差 ($\Delta \Delta QTcF$) の推定値は、本剤 1200mg では投与 3 時間後 [0.83 (-1.33, 3.00) msec] に、本剤 2400mg では投与 6 時間後 [0.50 (-1.88, 2.88) msec] に最大値（片側 95%信頼区間）を示し、片側 95%信頼区間の上限は、全ての測定時点で 4msec 未満であった。一方、MFLX では、 $\Delta \Delta$

¹³³ MBI-PK モデルによるシミュレーションにより、AO 活性が平均的なレベルの被験者に対する本剤 2000mg 投与時の C_{max} は AO 低活性者に対する 1200mg 投与時の C_{max} 付近（約 75 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、2400mg 投与時の C_{max} は AO 低活性者が XO による代謝の代替経路を阻害された時に予想される血漿中濃度レベル（約 100 $\mu\text{g/mL}$ ）に達するものと推定された。

QTcF の片側 95%信頼区間の下限は 0msec より大きく、 $\Delta \Delta$ QTcF の最大値の片側 95%信頼区間の下限は 5msec より大きかったことから、MFLX の陽性対照としての分析感度は保証されるものと考察されている。

血漿中薬物濃度と Δ QTcF 及び $\Delta \Delta$ QTcF との関係について、本薬の血漿中濃度と Δ QTcF 及び $\Delta \Delta$ QTcF の寄与率は各々0.0012 及び 0.0019、M1 については各々0.0011 及び 0.0030 であったのに対し、MFLX では各々0.2280 及び 0.1326 であり、MFLX では血漿中濃度の上昇に伴い Δ QTcF 及び $\Delta \Delta$ QTcF が増加する傾向が認められた。

2) 米国人健康成人男性を対象とした精巣安全性試験 (5.3.4.1.2 : US105 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

米国人健康成人男性 116 例¹³⁴ (精液検査解析対象、19~45 歳) を対象に、本剤 1200mg BID (1 日目) 及び 800mg BID (2 日目から 5 日目) を空腹時反復経口投与した際の精巣への安全性及び薬物動態について検討がなされた。

薬物動態について、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値 (変動係数) は、投与 1 日目は各々 35.9 (15.4%) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 346 (44%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、投与 5 日目は各々 57.6 (30.9%) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 957 (41%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、いずれのパラメータも反復投与によりやや増加した。 t_{max} に変化はみられなかった。投与終了後 29 日目の本薬の精液中濃度は全ての被験者で定量下限 (0.0200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であり、M1 は投与終了後 29 日目に 31 例¹³⁵で、投与終了後 60 日後に 6 例で精液中に検出されたが、投与終了後 90 日目には定量下限 (0.0500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であった。

精液検査について、本剤投与終了後 60 日及び 90 日目の精液パラメータ (精液量、精子濃度、精子運動率、精子生存率、直進運動率、精子数、精子正常形態率及び総運動精子数) の平均値は基準範囲内であり、本剤投与後に異常値へ変化する傾向はみられなかった。また、これらのパラメータのベースラインからの変化量及び変化率は本剤とプラセボでほぼ同様であった。

(7) その他

1) 日本人と米国人の薬物動態比較

線形性を示した用量範囲における薬物動態について、日本人及び米国人の健康成人に対する本剤 400mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは、日本人は米国人に比べて本薬の C_{max} 及び AUC は高値、 CL/F 及び Vd/F は低値を示したが、投与量を体重 60kg で補正すると、いずれのパラメータも日本人と米国人でほぼ同様であった。

¹³⁴ 薬物動態解析対象は 58 例

¹³⁵ 2 例の被験者で 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、当該被験者の M1 の血漿中濃度推移は他の被験者と同様であったとされている。

本剤 400 mg 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ（体重を 60kg に標準化前後）

薬物動態パラメータ	体重を 60kg に標準化する前			体重を 60kg に標準化した後		
	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人
$C_{max}^{c),e)}$ (μg/mL)	16.59 (6.0)	12.17 (20.4)	0.733	17.95 (11.8)	17.69 (14.4)	0.985
$t_{max}^{f)}$ (hr)	0.5	0.6	1.250	—	—	—
$AUC^{c),e)}$ (μg·hr/mL)	39.41 (16.0)	26.74 (18.2)	0.679	42.64 (13.4)	38.86 (13.9)	0.911
$t_{1/2}^{g)}$ (hr)	1.6±0.2	1.4±0.1	0.835	—	—	—
$CL/F^{d),g)}$ (L/hr)	10.26±1.63	15.19±3.05	1.481	9.45±1.25	10.38±1.50	1.099
$Vd/F^{d),g)}$ (L)	23.80±3.15	29.55±5.55	1.242	22.01±3.16	20.16±2.35	0.916
$MRT^{g)}$ (hr)	2.5±0.3	2.2±0.2	0.887	—	—	—

a) 単回投与試験 (JP101 試験) : 症例数 6 例、b) 単回低用量試験 (US101 試験) : 症例数 6 例

c) 体重を 60kg に標準化した後は、 C_{max} 又は $AUC \times \text{体重 (kg)} / 60$

d) 体重を 60kg に標準化した後は、 CL/F 又は $Vd/F \times 60 / \text{体重 (kg)}$

e) 幾何平均値 (変動係数%)、f) 中央値

g) 平均値±標準偏差

線形性を示さない用量範囲における薬物動態について、日本人健康成人に本剤 600mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 600mg QD (3 日目から 7 日目)、米国人健康成人に本剤 600mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 600mg QD (3 日目から 5 日目) で反復経口投与した際の薬物動態を比較検討した結果、投与 1 日目に日本人は米国人に比べて C_{max} 及び AUC は高値、 CL/F は低値を示したが、体重を 60kg に標準化することにより、その程度は減少した。また、最終投与である 7 日目又は 5 日目も 1 日目と同様、日本人は米国人に比べて C_{max} 及び AUC は高値、 CL/F 及び Vd/F は低値を示し、体重を 60kg に標準化することにより、その程度は減少したが、日本人のほうが AUC は高値、 CL/F は低値、 Vd/F はやや低値であった。一方、投与 1 日目の本薬に対する M1 の AUC 比は、日本人は米国人に比べて低く、最終回投与後の AUC 比の低下の程度も大きかった。

日本人健康成人及び米国人健康成人における反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	初回投与			最終投与		
	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人
	1 日目	1 日目	—	7 日目	5 日目	—
$C_{max}^{d)}$ (μg/mL)	36.24 (14.6)	22.01 (19.0)	0.607	36.23 (19.1)	23.94 (22.9)	0.661
$t_{max}^{e)}$ (hr)	0.5	0.5	1.003	0.5	0.6	1.250
$AUC^{d)}$ (μg·hr/mL)	91.40 (22.0)	44.11 (28.6)	0.483	215.05 (26.0)	73.27 (37.3)	0.341
AUC 比 ^{c),f)}	0.381±0.091	0.820±0.206	—	0.162±0.030	0.508±0.192	—
$t_{1/2}^{f)}$ (hr)	2.2±0.4	1.4±0.2	0.638	3.7±0.5	1.9±0.5	0.519
$CL/F^{f)}$ (L/hr)	6.72±1.68	14.16±4.49	2.106	2.89±0.91	8.73±3.41	3.022
$Vd/F^{f)}$ (L)	20.36±1.81	27.25±5.39	1.338	15.00±2.52	22.55±4.72	1.504
$MRT^{f)}$ (hr)	3.1±0.5	2.1±0.5	0.680	5.7±0.7	3.0±0.7	0.523

a) 反復投与試験 (JP103 試験) : 症例数 6 例、b) 反復試験 (US103 試験) : 症例数 6 例、c) M1/本薬

d) 幾何平均値 (変動係数%)、e) 中央値、f) 平均値±標準偏差

日本人健康成人及び米国人健康成人における反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ(体重を60kgに標準化後)

薬物動態 パラメータ	初回投与			最終投与		
	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人	日本人 ^{a)}	米国人 ^{b)}	米国人/日本人
	1日目	1日目	—	7日目	5日目	—
$C_{max}^{c),e)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	38.11 (14.6)	29.47 (8.4)	0.773	38.32 (15.6)	32.06 (9.3)	0.837
$AUC^{c),e)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	96.12 (21.4)	59.07 (27.9)	0.615	227.47 (20.6)	98.11 (36.4)	0.431
$CL/F^{d),f)}$ (L/hr)	6.40 ± 1.67	10.49 ± 2.86	1.639	2.69 ± 0.59	6.42 ± 2.03	2.388
$Vd/F^{d),f)}$ (L)	19.33 ± 1.30	20.31 ± 3.60	1.050	14.07 ± 1.17	16.62 ± 1.80	1.181

a) 反復投与試験 (JP103 試験) : 症例数 6 例、b) 反復試験 (US103 試験) : 症例数 6 例

c) 体重を 60kg に標準化した後は、 C_{max} 又は $AUC\times$ 体重 (kg) / 60

d) 体重を 60kg に標準化した後は、 CL/F 又は $Vd/F\times 60$ / 体重 (kg)、e) 幾何平均値 (変動係数%)、f) 平均値 \pm 標準偏差

また、体重 1kg あたりの投与量が同程度 (日本人 9.53mg/kg、米国人 10.14mg/kg) となる、日本人健康成人に対する本剤 600mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 600mg QD (3 日目から 7 日目) と米国人健康成人に対する本剤 800mg BID (1 日目から 2 日目) 及び 800mg QD (3 日目から 5 日目) での本薬の最低血漿中濃度 (C_{min}) を比較検討した結果、日本人の C_{min} は 2 日目 2 回目に最も高く ($11.83\mu\text{g/mL}$)、その後低下し 5 日目に $1\mu\text{g/mL}$ 以下 ($0.66\mu\text{g/mL}$) となった。一方、米国人の C_{min} は 2 日目 2 回目に最も高値 ($3.18\mu\text{g/mL}$) を示したが、3 日目には $1\mu\text{g/mL}$ 以下 ($0.24\mu\text{g/mL}$) となり、本薬の血漿中からの速やかな消失が確認された。線形性を示さない用量範囲では、体重 1kg あたりの投与量が同程度でも C_{min} の低下は、米国人は日本人より速いことから、AO 活性の回復性が日本人と米国人で異なることが予想され、本剤を反復経口投与する場合には、人種により薬物動態が異なる可能性があるとして申請者は考察している¹³⁶。

<審査の概略>

(1) 申請用法・用量での血漿中濃度レベルについて

機構は、本薬が濃度及び時間依存的に自身の代謝酵素である AO を不可逆的に阻害する [<提出された資料の概略> (1) 4) ③AO に対する阻害作用の項、参照] こと、また AO 活性¹³⁷については個体間差があること [<提出された資料の概略> (1) 5) ③AO 活性評価の項、参照] を踏まえ、申請用法・用量において予想される血漿中濃度レベル及び安全性上のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

臨床試験において、AO 活性がほとんどないと考えられる被験者 (AO 活性の間接的な指標である RP 値が他の被験者に比べて低値であった被験者) は 2 例存在した [<提出された資料の概略> (1) 5) ③AO 活性評価の項、参照] 。1 例は、テオフィリン併用試験 (以下、JP108 試験) において、本剤単独投与時の初回投与後の AUC ($555.23\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) が他の被験者 9 例の AUC の幾何平均値 ($73.91\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比べて約 7.5 倍高かった。もう 1 例は、高用量反復投与試験 (以下、JP111 試験) のグループ 1 において、本剤初回投与後の AUC ($1623.54\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) が他の被験者 11 例の AUC の幾何平均値 ($267.86\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比べて約 6.0 倍高かった。いずれの被験者においても反復投与による血漿中濃度の変化は認められなかった。これらの被験者 2 例の申請用法・用量での血

¹³⁶ 2011 年 7 月 5 日現在、AO 活性の人種差について記載された公表論文は得られていない。

¹³⁷ 2011 年 7 月 5 日現在、AO 活性の低活性者の発現頻度に関する公表論文は得られていない。

漿中濃度、1日 AUC 及び C_{max} をシミュレーションすると、JP108 試験の被験者の C_{max} は 52.58～59.71 $\mu\text{g/mL}$ 、1日 AUC は 1077.84～1222.25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、JP111 試験の被験者 (C_{max} は 73.47～77.72 $\mu\text{g/mL}$ 、1日 AUC は 1452.73～1592.52 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の範囲内であった。したがって、申請用法・用量での血漿中濃度の上昇の程度は最大で JP111 試験で AO 活性がほとんどないと考えられた被験者の濃度レベル程度であると考えられる。

安全性について、JP111 試験で AO 活性がほとんどないと考えられた被験者に認められた有害事象は、他の被験者でも認められている血中尿酸増加のみであり、本剤投与終了後 7 日目には投与前値に回復している。また、JP111 試験以外の臨床試験で血中尿酸増加が認められた被験者の血中尿酸値はいずれも投与終了 1 週間後までに施設基準値の上限以下に回復しており、本剤投与後に認められる血中尿酸増加は一過性のものであると考えられる。したがって、本剤投与後の血中尿酸増加により痛風発作の症状が発現する可能性は低いと考えるが、AO 活性が低下している患者で本薬の血漿中濃度が高くなることは、薬物動態に関する重要な情報であると考えため、本薬の代謝酵素が AO であること、代謝酵素である AO は個人差があること及び JP111 試験で得られた AO 活性がほとんどないと考えられる被験者の薬物動態パラメータ (AUC 等) をもとに、AO 活性が低下している患者は低下していない患者と比べて本薬の血漿中濃度が上昇することを添付文書等で情報提供したいと考えている。

機構は、申請用法・用量における本薬の血漿中薬物動態は、被験者固有の AO 活性により異なることが予想され、AO 活性がほとんどないと考えられる被験者では血漿中濃度の上昇が懸念されるが、これまでに得られている臨床試験成績から、現時点では血漿中濃度の上昇に伴う有害事象は血中尿酸増加以外に見出されていないとの申請者の見解を確認した。ただし、本邦において AO 低活性者がどのくらいの割合で存在するのかわかり不明であり、臨床試験において他の被験者よりも AO 活性が低いため血漿中濃度が上昇したと考えられる被験者が数例いたことから、これらの被験者を含めた本剤の投与対象における申請用法・用量での安全性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」の項で十分に議論した上で、医療現場への必要な注意喚起の方策について検討する必要があると考える。

(2) 本薬及び M1 の薬物動態に対する肝機能障害の影響について

機構は、本薬及び M1 の薬物動態が肝機能障害により変動する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬は主に M1 に代謝されて尿中に排泄される、代謝クリアランス依存的な薬剤である。したがって、肝機能障害により代謝クリアランスが低下した場合、本薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。国内で実施した臨床試験で、基礎疾患に肝胆道系障害を有する被験者に本剤を投与した場合の血漿中濃度に関する情報は患者薬物動態試験 (JP313 試験) の 1 例のみであり、有害事象は認められなかったことから、血漿中濃度と肝機能障害との関係を考察するには不十分であり、AO 活性の間接的な指標である RP 値について、肝機能障害との関係を検討することとした。

JP313 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (312 試験) での Child-Pugh 分類スコア¹³⁸と RP 値の関係に

¹³⁸ 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 文光堂; 2007: 62-69

について検討した。その結果、安全性解析対象集団である JP313 試験の 16 例、312 試験の 758 例の計 774 例のうち、Class B に分類された患者は 5 例（いずれも Child-Pugh スコアは 7 点）であり、それ以外の患者は全て Class A に分類された。これらの患者で Class の違いによる RP 値の変化は認められないため、肝機能障害があった場合でも AO 活性には影響がなく、本薬の薬物動態が変動する可能性は低いと考える。また、基礎疾患に肝胆道系障害を有する患者が JP313 試験で 1 例、312 試験で 18 例認められたが、いずれも Class A に分類された。Class B に分類された患者の有害事象は、本剤投与群で 1 例に白血球数減少及び好中球数減少の有害事象が認められたものの、Class A の患者への本剤投与でも認められている有害事象であり、Class B の患者への本剤投与による特徴的な有害事象は認めなかった。以上の結果から、Class A 及び Class B に分類された患者で Child-Pugh スコアと RP 値に関連性は認められず、肝機能障害により本薬の代謝クリアランスが低下し、本薬及び M1 の血漿中濃度が変動する可能性は低いと、用量調節を行う必要性はないと考える。

なお、米国においては、肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類に基づく軽度～重度の肝機能障害患者) を対象とした薬物動態試験を今後実施する予定である。本試験は 年 月より軽度及び中等度の肝機能障害患者における安全性及び薬物動態を確認した後、 年 月より重度の肝機能障害患者における検討を行う計画である。

機構は、以下のように考える。

現時点で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されておらず、肝機能障害の程度により本薬の血漿中濃度がどの程度変動するかの情報は得られていない。本薬の薬物動態プロファイルを踏まえると、肝機能障害により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから、添付文書においては、肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある旨、及び肝機能障害の程度と血漿中濃度の関係は検討されていない旨を注意喚起する必要があると考える。なお、肝機能障害患者における薬物動態及び安全性等の情報を収集することは重要であることから、肝機能障害患者における薬物動態データを速やかに入手できるよう、米国で実施を予定している肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験を速やかに実施し、新たな知見が得られた場合には、用量調節の可否を含めて検討を行い、医療現場へ適切に情報提供を行う必要があると考える。

(3) M1 の薬物動態に対する腎機能障害の影響について

機構は、本剤は経口投与後、主に M1 として腎排泄されることから、M1 の薬物動態が腎機能障害により変動する可能性及び安全性上のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国際共同第Ⅲ相試験 (312 試験) 及び患者薬物動態試験 (JP313 試験) において、重度腎機能障害 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) に該当する患者は存在せず、中等度腎機能障害 ($30 \leq CL_{cr} < 50 \text{ mL/min}$) に該当する患者は JP313 試験の 1 例 (女性、7 歳、 kg、 CL_{cr} : mL/min)、軽度腎機能障害 ($50 \leq CL_{cr} < 80 \text{ mL/min}$) に該当する患者は 30 例であった。中等度腎機能障害患者における投与 3 日目の血漿中濃度のトラフ値は、本薬及び M1 のいずれも JP313 試験の他の 15 例の平均値よりも各々 1.46

倍及び 2.55 倍高く、M1 のトラフ値と CL_{cr} との間の寄与率は 0.6923 と、 CL_{cr} の低下に伴い M1 のトラフ値は上昇したが、本薬のトラフ値と CL_{cr} との間に相関関係は認められなかった。

JP313 試験と 5 日目まで同じ用法・用量である高用量反復投与試験 (JP111 試験) のグループ 1 で M1 の血漿中濃度のピーク値が被験者間で最も高値を示した被験者の腎機能が低下した場合¹³⁹ の投与 1 日目から 5 日目までの M1 の AUC 及び C_{max} を推定した結果、いずれのパラメータも投与 1 日目が最大となり、投与 1 日目の 1 日 AUC 及び C_{max} は、腎機能が正常な患者で各々 $80.07\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $14.50\mu\text{g/mL}$ 、中等度及び重度腎機能障害患者では、1 日 AUC は各々 159.34 及び $237.45\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 C_{max} は各々 23.6 及び $30.0\mu\text{g/mL}$ であった。このように、腎機能障害患者においては、M1 の CL_r の低下により、血漿中の M1 の 1 日 AUC は約 3 倍、 C_{max} は約 2 倍上昇するものと推定されたが、JP313 試験の中等度腎機能障害患者で認められた有害事象は血漿中尿酸の増加のみであり、程度も軽度であった。

さらに、腎機能障害により M1 の曝露量が上昇した時の安全性のリスクを非臨床試験から考察した結果、ウサギ及びカニクイザルにおける本薬の 2 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は各々 200 及び 100mg/kg/日 であり、無毒性量での M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ウサギで各々 $81.3\sim 101\mu\text{g/mL}$ 及び $163\sim 260\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、カニクイザルで各々 $29.6\sim 67.8\mu\text{g/mL}$ 及び $173\sim 273\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。重度腎機能障害患者における C_{max} ($30.0\mu\text{g/mL}$) 及び 1 日 AUC ($237.45\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の推定値はウサギ及びカニクイザルにおける M1 の無毒性量での曝露量と同程度以下であり、M1 に起因する重篤な有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

以上より、重度腎機能障害患者における臨床データは得られていないが、得られている試験成績より、中等度までの腎機能障害患者に申請用法・用量を投与した場合においては、M1 に起因する重篤な有害事象が発現する可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

非臨床毒性試験の結果から、中等度までの腎機能障害患者では M1 の血漿中濃度が上昇した場合においても重篤な有害事象が発現する可能性は低いとする申請者の見解は理解するものの、現時点で腎機能障害患者での薬物動態及び有害事象の発現状況に関して得られている情報は 1 例のみと限られている。したがって、添付文書においては、腎機能障害患者における安全性について十分な情報は得られていない旨を注意喚起するとともに、腎機能障害患者における薬物動態 (米国で実施検討中の薬物動態試験の結果を含む) に関して、今後新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起を行う必要があると考える。

(4) 薬物相互作用について

1) 尿細管分泌を介した他剤との相互作用の可能性について

機構は、本薬は主に M1 として尿中に排泄され、M1 の腎排泄には尿細管分泌の関与が示唆されていることから、他剤との併用において尿細管分泌を介した相互作用を生じる可能性について説明するよう求めた。

¹³⁹ 腎機能が正常な場合の消失速度定数を $ke\times 1$ とし、M1 はほとんど腎排泄されることから、腎機能が低下した場合に ke も低下するものと想定し、腎機能が低下した場合の消失速度定数を $ke\times 0.5$ (中等度腎機能障害) 及び $ke\times 0.33$ (重度腎機能障害) とした。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の開発段階で M1 が P-gp の基質にならないことは確認しているが [4. (ii) (1) 4) ⑦P-gp 輸送に関する検討の項、参照]、P-gp 以外のトランスポーターの基質認識性の検討は実施していない。M1 の尿細管分泌への寄与率は不明であるが、尿細管分泌される薬剤との薬物動態学的薬物相互作用のリスク評価として、hOAT1 及び hOAT3 に対する M1 の阻害作用を検討した。その結果、M1 は 300 μ mol/L (51.9 μ g/mL) で hOAT1 及び hOAT3 の標準基質の取り込みを各々 54.6% 及び 42.3% 阻害した [<提出された資料の概略> (1) 5) ①ヒトトランスポーターに関する検討の項、参照]。ヒトにおける M1 の血漿中濃度レベル (JP111 試験における M1 の 1 日目の C_{max} (幾何平均値) は 7.68 μ g/mL、非結合型の C_{max} の算出値は 5.14 μ g/mL) を踏まえると、臨床的に hOAT1 及び hOAT3 の基質となる薬剤との相互作用の発現のリスクは低いと考える。実際に、活性体が hOAT1 及び hOAT3 の基質であるオセルタミビルリン酸塩と本剤を併用した場合、本剤は活性体 (オセルタミビルカルボン酸) の血漿中濃度及び CL_r に影響を及ぼさなかった [<提出された資料の概略> (5) 2) 日本人健康成人を対象としたオセルタミビル併用試験の項、参照]。一方、併用時の M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は各々 6.66 μ g/mL 及び 46.81 μ g \cdot hr/mL であり、単独投与時 (各々 5.86 μ g/mL 及び 42.91 μ g \cdot hr/mL) よりもわずかに上昇した。併用時の CL_r (11.01L/hr) は単独投与時 (11.71L/hr) とほぼ同様であったが、併用によりわずかに低下傾向を示したことから、オセルタミビルカルボン酸の hOAT1 及び hOAT3 に対する競合阻害により、M1 の尿細管分泌が阻害され M1 の血漿中濃度が上昇した可能性が考えられる。

用量反応性第 II 相試験 (JP205 試験)、国際共同第 III 相試験 (312 試験) 及び患者薬物動態試験 (JP313 試験) において hOAT1、hOAT3 又はその両方の基質となる薬剤と併用した患者での有害事象発現状況を確認した結果、当該患者に認められた有害事象はいずれも本剤を単独投与した場合にも認められる事象であった。hOAT1 又は hOAT3 の基質となる薬剤を併用した患者 8 例のうち 3 例に血中尿酸増加の有害事象を認めたが、併用していない患者においても有害事象として血中尿酸増加又は高尿酸血症が認められており、hOAT1 又は hOAT3 の基質となる薬剤を併用した患者の血中尿酸値の推移は、併用していない患者と比較して大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

得られている非臨床試験成績より、M1 は hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を有することが示されているものの、ヒトにおける血漿中濃度レベルを踏まえると、臨床的に問題となる薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられること、hOAT1 及び hOAT3 の基質であるオセルタミビルリン酸塩との併用試験でオセルタミビルカルボン酸の血漿中濃度への影響は認められていないこと、当該試験で M1 の血漿中濃度は単独投与時に比べて併用時にわずかに上昇したものの、これまでに実施された臨床試験においては hOAT1 及び hOAT3 の基質となる薬剤との併用で安全性上特段の懸念は見出されていないことから、現時点では、尿細管分泌 (hOAT1 及び hOAT3) を介した他剤との併用に際して特別な注意喚起を行う必要性は高くないものとする。ただし、本剤の製造販売後に何らかの新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2) AO を介した他剤との相互作用の可能性について

機構は、本薬の主たる代謝酵素である AO を介した他剤との相互作用の可能性及び注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

① AO 阻害薬との併用について

AO 阻害薬と併用した場合、本薬の代謝クリアランスが低下し、本薬の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。また、本薬の血漿中濃度の上昇に伴い、AO に対する不可逆的阻害の程度も強くなり、AO 阻害薬と併用しない場合よりも速やかに本薬の血漿中濃度が上昇すると予想される。しかしながら、本薬の代謝には AO 以外の代謝酵素 (XO、アルデヒドデヒドロゲナーゼなど) による代謝経路も存在すること [< 提出された資料の概略 > (1) 2) ①本薬の代謝酵素に関する検討の項、参照]、AO 活性がほとんどない被験者では AO 阻害薬の影響をほとんど受けないと考えられることから、AO 阻害薬との併用における本薬の血漿中濃度の上昇の程度は、臨床試験で確認された AO 活性がほとんどないと考えられる被験者での最大曝露量 (AUC : 1623.54 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) を大きく超えることはないものと考えている。また、現時点で AO 阻害薬が不可逆的阻害を起こすとの報告はないことから、AO 阻害薬の血中濃度低下に伴い、AO に対する阻害作用は減弱するものと考えている。また、JP111 試験で本薬の血漿中濃度が著しく高かった被験者では血中尿酸増加以外に臨床的に懸念される所見及び精巣に関連した内分泌系検査値を含む臨床検査値の変化は認められていないことから、AO 阻害薬との併用において本薬の血漿中濃度が上昇した場合でも安全性上のリスクが著しく増大することはないと考えている。なお、米国においては、AO 阻害薬 (ラロキシフェン塩酸塩) との相互作用試験を今後実施する予定である。

② AO 基質薬との併用について

本剤と AO 基質薬を併用した場合、本薬及び AO 基質薬の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるが、本薬の代謝には AO 以外の代謝酵素による代謝経路も存在するため、併用時の本薬の血漿中濃度の上昇の程度は、臨床試験で確認された AO 活性がほとんどないと考えられる被験者での最大曝露量 (AUC : 1623.54 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) を大きく超えることはないものと考えている。一方、AO 基質薬の血漿中濃度への影響については、AO で代謝されることが報告されている国内市販製剤について、添付文書等の情報から、①基質薬の顕著な血中濃度上昇が否定できない薬剤、②基質薬の血中濃度が上昇する可能性はあるが変動は軽微であると考えられる薬剤、③基質薬の活性体への代謝が阻害されて効果が減弱する可能性が否定できない薬剤の3種類に分類し本剤と併用した際の影響のリスク評価を行った。①～③のうち、①に該当するヒドララジン (ヒドララジン塩酸塩) は、血圧降下作用を有していることから、本剤との薬物相互作用試験を実施した際に過度に血圧が低下する可能性も否定できず、被験者のリスクを考慮し、薬物相互作用試験を実施することは不適切であると考えている。③に該当する薬剤は、本剤との併用により効果が減弱する可能性があるが、基質薬の活性体の血漿中濃度低下の程度と有効性減弱効果の相関性が明確ではないこと、患者を対象として有効性の減弱の有無を確認する臨床試験を実施することは困難と考え、薬物相互作用試験は実施していない。なお、①と③に該当する薬剤については、本剤と併用した際に安全性又は有効性上のリスクが発生する可能性を否定できないため、添付文書上で併用注意

とすることを考えている。

なお、国際第Ⅲ相試験（312 試験）及び患者薬物動態試験（JP313 試験）では、AO 阻害薬（クロプロマジン、ヒドララジン、塩酸ラロキシフェン、エストラジオール、シメチジンなど）及び AO 基質薬（メトトレキサート、ピラジナミド、アロプリノールなど）を併用注意としていたため、本剤との併用例は少ないが、併用例と非併用例の安全性の違いについて検討した。その結果、AO 基質薬との併用例は認められなかったが、AO 阻害薬との併用例が 13 例に認められ、そのうち有害事象が 5 例 7 件（鼻炎、味覚異常、十二指腸潰瘍、感染性腸炎、蕁麻疹、血中尿酸増加、血中カリウム減少各 1 件）に認められた。AO 阻害薬の併用有無別有害事象の発現リスク比（95%信頼区間）は 1.263（0.625, 2.554）であり、併用によるリスク比の大きな変化は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の申請用法・用量は、本薬による AO の不可逆的阻害を考慮した上で、AO 活性の阻害と回復のバランスを保つことにより、本薬の血漿中濃度の著しい上昇を抑えることが可能とされており〔＜提出された資料の概略＞（2）4）日本人健康成人を対象とした高用量反復投与試験の項、参照〕、このバランスを維持することが、目的とする本薬の血漿中濃度を一定の濃度レベルに維持する上でも重要である。しかしながら、本剤と AO 阻害薬又は基質薬との相互作用試験は実施されておらず、併用した際の薬物動態への影響は不明である。したがって、現時点では、AO 阻害薬又は基質薬との併用時の血漿中濃度への影響に関する情報は得られていない旨を注意喚起するとともに、本剤とこれらの薬剤を併用した際の相互作用のデータは、臨床使用にあたって重要な情報となり得ることから、相互作用試験を速やかに実施し、得られた結果をもとに用量調節の可否を含めて今後検討を行い、医療現場へ適切な情報提供を行う必要があると考える。

3) その他の薬物相互作用について

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験の結果から、臨床的な薬物相互作用への影響として、前述した 1) 及び 2) の他に、本剤と CYP2C8 の基質薬剤、アセトアミノフェンとの併用時の影響〔＜提出された資料の概略＞（1）4）①ヒトチトクローム P-450（CYP）に対する阻害作用、及び⑤アセトアミノフェンとの相互作用の項、参照〕が懸念される。

申請者は、CYP2C8 の基質薬剤及びアセトアミノフェンとの併用における臨床的な薬物相互作用の影響について、以下のように説明した。

CYP2C8 に対する本薬の IC₅₀ 値は 477µmol/L（74.9µg/mL）であり、申請用法・用量において予想される最高血漿中濃度の最大値（78.9µg/mL¹⁴⁰）とほぼ同等の濃度であったことから、薬物動態学的相互作用が発現する可能性が考えられる。国内で市販されている CYP2C8 の基質薬剤として安全域が狭いパクリタキセルが挙げられるが、CYP2C8 基質薬剤との薬物相互作用試験は米国において今後実施する予定であること、本剤を併用した場合の安全性は確立されていないことか

¹⁴⁰ AO 活性の間接的な指標である RP 値が他の被験者に比べて低値であった被験者における最高血漿中濃度（JP111 試験）。これまでに得られている試験成績より、申請用法・用量での血漿中濃度の上昇の程度は最大で JP111 試験の当該被験者の濃度レベル程度であると申請者は説明している〔＜審査の概略＞（1）申請用法・用量での血漿中濃度レベルの項、参照〕。

ら、現時点では添付文書上で併用注意とする予定である。また、アセトアミノフェンの硫酸抱合代謝に対する本薬の IC_{50} 値は $150\mu\text{mol/L}$ ($23.6\mu\text{g/mL}$) であり、申請用法・用量において予想される本薬の最高血漿中濃度の最大値 ($78.9\mu\text{g/mL}$: JP111 試験) の 0.30 倍であった。本剤との併用によりアセトアミノフェンの血漿中濃度が上昇する可能性は考えられるが、アセトアミノフェン 400mg をヒトに経口投与した時の最高血漿中濃度は $9.1\mu\text{g/mL}$ であり、中毒症状 (肝障害) を発現する血漿中濃度は投与後 4 時間で $300\mu\text{g/mL}$ 以上とされ、 $120\mu\text{g/mL}$ 以下では中毒症状の発現リスクは低いとされていること¹⁴¹から、本剤併用時に予想されるアセトアミノフェンの AUC の上昇の程度 (単独投与時の 1.79 倍)¹⁴²では肝障害の発現のリスクは極めて低いと考える。なお、米国で実施したアセトアミノフェンとの薬物相互作用試験が 〇〇年〇〇月から〇〇月まで実施されており、現時点までに得られているドラフトデータは以下のとおりである。

米国人健康成人男女 28 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 [1200mg BID (2 日目)、800mg BID (3 日目から 5 日目) 及び 800mg QD (6 日目)¹⁴³] とアセトアミノフェン [650mg QD (1 日目、2 日目及び 6 日目)¹⁴⁴] を併用投与 (いずれも空腹時¹⁴⁵投与) した際の薬物動態が検討され、結果は下表のとおりである。

アセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC の比 (併用時/単独投与時) とのその 90%信頼区間 (ドラフトデータ)

	C_{max} 比		AUC 比	
	2 日目/1 日目	6 日目/1 日目	2 日目/1 日目	6 日目/1 日目
幾何平均値	1.03	1.08	1.17	1.14
90%信頼区間	0.93, 1.14	0.96, 1.22	1.09, 1.26	1.04, 1.26

症例数 28 例

その他、本剤との相互作用が懸念される薬剤として、抗結核薬のピラジナミドは本剤と同じ尿酸トランスポーター (hURAT1) を介して血中尿酸値を上昇させることが報告されていること¹⁴⁶、頻度は不明であるが、副作用として痛風が挙げられていること¹⁴⁷などを踏まえると、本剤との併用経験はないが、同じ URAT1 を介して相乗的に血中尿酸値を上昇させる可能性を否定できないため、添付文書において併用注意とし、国内において、〇〇年〇〇月末から〇〇月初旬に薬物相互作用試験を実施することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の開発に際して承認申請時までに実施された薬物相互作用試験は、テオフィリン併用試験 (JP108 試験) 及びオセルタミビル併用試験 (JP109 試験) のみであり、臨床的な薬物相互作用について得られている情報は限られている。上記の申請者の説明より、CYP2C8 の基質薬剤との併用においては、臨床的にもこれらの薬剤の血漿中濃度への影響が予想されることから、本剤の臨床使用にあたっては、併用時に予想される相互作用の可能性について十分に注意喚起する必要

¹⁴¹ コロナール錠 200・コロナール錠 300 医薬品インタビューフォーム、昭和薬品化工株式会社；2008：第 5 版

¹⁴² 「薬物相互作用の検討方法について」 (平成 13 年 6 月 4 日 医薬審発第 813 号) の註 4 に基づく解析結果

¹⁴³ 米国人において、日本人 (国内申請用法・用量) と同程度の曝露量が期待できる用法・用量

¹⁴⁴ 米国での通常用量の範囲内 (日本で通常使用される用量 500 mg の 1.3 倍) とされている。

¹⁴⁵ 朝投与は食後 10 時間以上空けて投与、夜投与は食後 4~5 時間空けて投与

¹⁴⁶ 痛風と代謝. 2004; 28: 1-5

¹⁴⁷ ピラマイド原末 添付文書 (2009 年 6 月改訂 (第 8 版))

があると考え。また、インフルエンザ感染症の治療においては本剤とアセトアミノフェンを併用する機会が少なくないと予想され、本試験で得られた結果は本剤の臨床使用あたって重要な情報になり得るものと考えことから、当該試験の結果については、添付文書において情報提供するとともに、国内外で実施中又は今後実施される予定のその他の相互作用試験についても、得られた結果を踏まえて医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 日本人と米国人の薬物動態の違いについて

本剤を反復経口投与した際の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、日本人は米国人に比べて高値であった。日本人と米国人の薬物動態の違いについて、申請者は、体重以外の要因として AO 活性の回復性が日本人と米国人で異なることが影響したものと考察している [〈提出された資料の概略〉 (7) 1) 日本人と米国人の薬物動態比較の項、参照]。

機構は、AO 活性の回復性に関する時間推移等の情報を示すとともに、米国人と日本人の薬物動態の違いについて、当該活性の回復性及び体重の違い以外の背景要因についても考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

1) AO 回復性

正常な生体内では酵素の分解と生合成が平衡状態にあり、酵素の分解速度定数 (k_{deg}) は生合成速度定数と同等と考えられる¹⁴⁸。AO の k_{deg} は公表論文等から確認することはできなかつたため、Venkatakrisnan 等の方法¹⁴⁹を参考に各被験者における AO の k_{deg} を算出した。その結果、日本人及び米国人の AO の k_{deg} はいずれも個体間差が大きいものの、米国人の k_{deg} (0.001720min^{-1}) は日本人 (0.000517min^{-1}) より約 3.3 倍大きく、米国人では AO の生合成が速いと考えられた。また、日本人及び米国人で曝露量が同程度の場合 (JP111 試験のグループ 1 の最終投与後の AUC_{0-12} の幾何平均値 : $315.82\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、US103b 試験のグループ 3 の最終投与後の AUC_{0-12} の幾何平均値 : $362.19\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) の k_{deg} を比較すると、米国人の k_{deg} (0.002059min^{-1}) は日本人 (0.000629min^{-1}) に比べて高かった。したがって、 k_{deg} は曝露量に依存しないと考えられ、日本人と米国人における AO の回復性の違いが、薬物動態の違いに影響を及ぼした可能性がある。なお、本剤の最終投与後の AO 活性が 98% 以上まで回復するまでの期間 (推定値) は日本人で約 13 日間であった。

2) RP 値の分布

日本人 582 例 (健康被験者及びインフルエンザウイルス感染症患者) 及び米国人 32 例 (健康被験者) の RP 値の分布について検討した結果、日本人の多くは RP 値 0.65 以上を示し、頻度は 0.85 ~ 0.90 で最も高かった。また、米国人では RP 値の頻度は 0.80 ~ 0.85 で最も高く、日本人及び米国人で頻度が高い RP 値に大きな違いはなかった。

3) 比較に用いた薬物動態データ

国内外の薬物動態の比較 [〈提出された資料の概略〉 (7) 1) 日本人と米国人の薬物動態比較

¹⁴⁸ Drug Metab Dispos. 2003; 31: 945-954

¹⁴⁹ Drug Metab Dispos. 2005; 33: 845-852

の項、参照] では、JP103 試験の 7 日目及び US103 試験の 5 日目の薬物動態パラメータを比較した点で違いがみられたが、JP103 試験の 5 日目の 1 日 AUC (幾何平均値 240.18 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は 7 日目 (幾何平均値 220.58 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と同様であった。また、JP103 試験では、US103 試験に比べて採血時期が多かったが、 C_{max} 、AUC、CL/F、及び Vd/F は、投与 1 日目及び 7 日目ともに、1.5 時間及び 3 時間を除外前後で違いはなかった。

4) 内因性要因

JP103 試験では全て男性であったのに対し、US103 試験の 1 例は女性であったが、男性と女性で本薬の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同様であったため、性別の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼした可能性は低いと考える。また、US103 試験の被験者の方が高年齢であったが、JP103 試験及び JP106 試験の結果から、若年者 (20~39 歳) と非高齢者 (45~64 歳) で本薬の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは大きな違いは認められなかったことから、年齢の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼした可能性は低いと考える。一方、身長は JP103 試験と US103 試験で同様であったが、体重及び BMI は US103 試験の被験者の方が大きかった。JP101 試験及び US101 試験の結果から、体重と本薬の C_{max} 及び AUC は関連性が確認されていることから、体重の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼしたものと考える。

5) 外因性要因

JP103 試験及び US103 試験の外因性要因を比較した結果、併用薬、喫煙及び飲酒はいずれも同様の条件であり、いずれも空腹時に本剤を投与していたことから、試験間で違いはないと考えた。

以上より、日本人及び米国人で薬物動態が異なる理由は AO の回復性及び体重の違いによる可能性が高く、それ以外の要因である可能性は低いと考える。なお、AO の回復性の指標となる k_{deg} と体重の間に関連性があるか検討したが、 k_{deg} 及び体重の間に関連性はみられず、 k_{deg} 及び体重は各々独立の因子として薬物動態に影響を与えているものと考えられた。

機構は、臨床試験においては、米国人と日本人の間に体重の違いだけでは説明できない薬物動態の違いが認められていることから、体重以外の要因として、申請者の説明にあるように AO 活性の回復性の人種差が影響した可能性も否定はできないと考える。ただし、現時点で AO 活性の人種差について公表論文等での報告は得られておらず、臨床試験の結果から算出された AO の合成速度定数の違い (AO 活性の回復性の違い) が人種差によるものなのか、他の要因による二次的なものであるのか不明であり、日本人と米国人の間に認められた薬物動態の違いの要因が体重及び AO 活性の回復性の人種差であると断定するには根拠が脆弱と考える。したがって、今後、本剤の薬物動態の国内外の違いに関して新たな知見が得られた際は、これまでに得られている結果との比較考察及び結果に与える影響等について、引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際して、評価資料として、日本人健康成人又は高齢者を対象とした国内第Ⅰ相試験 12 試験、インフルエンザ感染症患者を対象とした国内薬物動態試験 1 試験、外国人健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相試験 1 試験、並びにインフルエンザ感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験が各 1 試験の計 16 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 4 試験が提出された。臨床試験一覧は下表のとおりである。

臨床試験一覧

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量	主な評価項目
評価資料					
日本	JP101	健康成人男性	48	本薬 30、90 (30mg カプセル)、200、400、800 及び 1600mg (100mg カプセル) 又はプラセボ 空腹時単回経口投与	薬物動態、安全性
日本	JP102	健康成人男性	12	本薬 400mg (100mg カプセル) 空腹時又は高脂肪食 (蛋白質 150kcal、炭水化物 250kcal、脂質 500～600kcal) 摂取開始 30 分後単回経口投与 (2 群 2 期クロスオーバー)	薬物動態、安全性
日本	JP103	健康成人男性	24	グループ 1 : 本薬 400mg TID (1 日目は BID、2 日目以降 8 日目朝まで TID) 又はプラセボ グループ 2 : 本薬 400mg TID (1 日目～2 日目) 及び 400mg QD (3 日目～7 日目) 又はプラセボ グループ 3 : 本薬 600mg BID (1 日目～2 日目) 及び 600mg QD (3 日目～7 日目) 又はプラセボ 食事摂取 1 時間前投与 投与期間 : 7 日間 (グループ 1 は、延べ 8 日間) ※本薬は 100mg カプセルを使用	薬物動態、安全性
日本	JP104	健康高齢者男女	16	本薬 100mg カプセル 400mg、800mg (100mg カプセル) 又はプラセボ 空腹時単回経口投与	薬物動態、安全性
日本	JP106	健康成人男性	16	グループ 1 : 本薬 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目～5 日目) 又はプラセボ グループ 2 : 本薬 400mg BID (1 日目～4 日目) 及び 400mg QD (5 日目) 又はプラセボ 食間 (食事は投与前 2 時間までに終了、投与後 1 時間以上の間隔を空ける) 投与 投与期間 : 5 日間 ※本薬は 100mg 錠を使用	薬物動態、安全性
日本	JP107	健康高齢者男女	16	グループ 1 : 本薬 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目～5 日目) 又はプラセボ グループ 2 : 本薬 400mg BID (1 日目～4 日目) 及び 400mg QD (5 日目) 又はプラセボ 食間 (食事は投与前 2 時間までに終了、投与後 1 時間以上の間隔を空ける) 投与 投与期間 : 5 日間 ※本薬は 100mg 錠を使用	薬物動態、安全性
日本	JP108	健康成人男性	10	本薬 600mg BID (6 日目、24 日目) 及び 600mg QD (7 日目～10 日目、25 日目) テオフィリン 200mg BID (1 日目～9 日目) 及び 200mg QD (10 日目) 食間 (食事は投与前 2 時間までに終了、投与後 1 時間以上の間隔を空ける) 投与 投与期間 : 本薬 7 日間、テオフィリン 10 日間 ※本薬は 100mg 錠を使用	薬物動態、安全性

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量	主な評価項目
日本	JP109	健康成人男性	10	本薬 600mg BID (1日目、16日目) 及び 600mg QD (2日目、17日目) オセルタミビルリン酸塩 75mg BID (12日目～16日目) 及び 75mg QD (17日目) 食間 (食事は投与前 2時間までに終了、投与後 1時間以上の間隔を空ける) 投与 投与期間: 本薬 4日間、オセルタミビルリン酸塩 6日間 ※本薬は 100mg 錠を使用	薬物動態、安全性
日本	JP110	健康成人男性	24	本薬 400mg [100mg 錠及び本剤 (200mg 錠)] 空腹時単回経口投与 (2群 2期クロスオーバー)	薬物動態、安全性
日本	JP111	健康成人男性	16	グループ 1: 本剤 1200mg 単回 (初回)、400mg 単回 (1日目 2回目)、400mg BID (2日目～6日目) 及び 400mg 単回 (7日目) 又はプラセボ グループ 2: 本剤 1200mg 単回 (初回)、600mg 単回 (1日目 2回目)、600mg BID (2日目～6日目) 及び 600mg 単回 (7日目) 又はプラセボ 食間 (食事は投与前 2時間までに終了、投与後 1時間以上の間隔を空ける) 投与 投与期間: 7日間	薬物動態、安全性
日本	JP114	健康成人男性	16	本剤 1200mg 空腹時又は高脂肪食 (蛋白質 150kcal、炭水化物 250kcal、脂質 500kcal) 摂取開始 30分後単回経口投与 (2群 2期クロスオーバー)	薬物動態、安全性
日本	JP115	健康成人男女	68	パート A: 本剤 2000mg 及び 2400mg 空腹時単回経口投与 パート B: 本剤 1200mg、2400mg、MFLX 400mg 又はプラセボ空腹時単回経口投与 (4群 4期クロスオーバー)	薬物動態、安全性、QT/QTc
日本	JP313	インフルエンザ感染症患者	16	本剤 1200mg 単回 (初回)、400mg 単回 (1日目 2回目)、400mg BID (2日目～5日目) 食後服薬の場合は、食後 30分以上の間隔をあけて投与する。 投与期間: 5日間	薬物動態、安全性、有効性
米国	US105	健康成人男性	116	本剤 1200mg BID (1日目) 及び 800mg BID (2日目～5日目) 又はプラセボ 食事摂取 1時間前投与 投与期間: 5日間	精巢への安全性、その他の安全性、薬物動態
日本	JP205	インフルエンザ感染症患者	160	本薬高用量群: 本薬 600mg BID (1日目) 及び 600mg QD (2日目～5日目) 本薬低用量群: 本薬 400mg BID (1日目～2日目) 及び 400mg QD (3日目～5日目) オセルタミビルリン酸塩 75mg BID (1日目～5日目) 食事摂取直前及び直後を避け、目安として食後 30分以上間隔をあけて投与する。 投与期間: 5日間 ※本薬は 100mg 錠を使用	有効性、安全性
日本、韓国及び台湾	312	インフルエンザ感染症患者	762	本剤 1200mg 単回 (初回)、400mg 単回 (1日目 2回目) 及び 400mg BID (2日目～5日目) オセルタミビルリン酸塩 75mg BID (1日目～5日目) 食後服薬の場合は、食後 30分以上の間隔をあけて投与する。 投与期間: 5日間	有効性、安全性

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量	主な評価項目
参考資料					
米国	US101	健康成人男女	32	本薬 30mg 及び 90mg (30mg カプセル)、200mg 及び 400mg (100mg カプセル) 又はプラセボ空腹時単回経口投与	薬物動態、安全性
米国	US102	健康成人男女	16	本薬 600mg 及び 1200mg (100mg カプセル) 又はプラセボ空腹時単回経口投与	薬物動態、安全性
米国	US103	健康成人男女	16	グループ 1: 本薬 600mg BID (1 日目～2 日目) 及び 600mg QD (3 日目～5 日目) 又はプラセボ グループ 2: 本薬 800mg BID (1 日目～2 日目) 及び 800mg QD (3 日目～5 日目) 又はプラセボ 食事摂取 1 時間前投与 投与期間: 5 日間 ※本薬は 100mg カプセルを使用	薬物動態、安全性
米国	US103b	健康成人男女 健康高齢男女	32	グループ 1(非高齢者)及び2(高齢者):本剤 1200mg BID (1 日目) 及び 600mg BID (2 日目～5 日目) 又はプラセボ グループ 3(非高齢者)及び4(高齢者):本剤 1200mg BID (1 日目) 及び 800mg BID (2 日目～5 日目) 又はプラセボ 食事摂取 1 時間前投与 投与期間: 5 日間	薬物動態、安全性

QD: 1 日 1 回 BID: 1 日 2 回、TID: 1 日 3 回

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人を対象とした予備的食事の影響試験 (5.3.1.1.1: JP102 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 12 例 (各群 6 例)] を対象に、本薬の薬物動態に対する食事の影響検討することを目的とした 2 群 2 期無作為化クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg (100mg カプセル×4) を空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始 30 分後) に単回経口投与とされ、第 1 期投与と第 2 期投与の間のウォッシュアウト期間は 7 日間とされた。

本試験に組み入れられた 12 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、空腹時投与で 1 例 1 件に血中ビリルビン増加が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。食後投与では有害事象の発現は認められなかった。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値は第 1 期投与 2 日目及び第 2 期投与 2 日目にリンパ球、総ビリルビン及びトリグリセリドの上昇傾向がみられたが、バイタルサイン¹⁵⁰及び 12 誘導心電図 (ECG) に臨床的問題となる所見は認められなかった。

2) 日本人健康成人を対象とした食事の影響試験 (5.3.1.1.2: JP114 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 16 例 (各 8 群)] を対象に、本薬の薬物動態に対する食事

¹⁵⁰ 1 例に 80mmHg 台を示す収縮期血圧が認められたが、本事象に伴う自覚症状の訴えはなかったことから、治験責任医師により有害事象とは判定されなかった。

の影響を検討することを目的とした2群2期無作為化クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1200mg (200mg 錠×6) を空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始 30 分後) に単回経口投与とされ、第1期投与と第2期投与の間のウォッシュアウト期間は14日間とされた。

本試験に組み入れられた16例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、空腹時投与で1例6件 (ノロウイルス性胃腸炎、リンパ球数減少、好中球数増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加及び尿中蛋白陽性各1件)、食後投与で1例2件 (そう痒症及び発疹各1件) に認められ、食後投与で認められたそう痒症及び発疹 (いずれも軽度) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は食後投与で1例2件 (そう痒症及び発疹各1件) に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値は第1期投与3日目及び第2期投与3日目にクレアチンホスホキナーゼ (CPK) の低下傾向がみられたが、バイタルサイン¹⁵¹及びECG¹⁵²に特記すべき所見は認められなかった。

3) 日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1: JP110 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 24 例 (各群 12 例)] を対象に、本薬 400mg (100mg 錠×4 及び 200mg 錠×2) の生物学的同等性を検討することを目的とした2群2期無作為化クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg (100mg 錠×4 及び 200mg 錠×2) を空腹時に単回経口投与とされた。

本試験に組み入れられた24例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、100mg 錠投与で6例9件 (血中ビリルビン増加4件、不快気分、悪心、発熱、血圧低下、活性化部分トロンボプラスチン時間延長各1件)、200mg 錠投与で3例4件 (血中ビリルビン増加2件、そう痒症、関節捻挫各1件) に認められた。100mg 錠投与で認められた血中ビリルビン増加 (4例4件)、不快気分、血圧低下及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (各1例1件)、ならびに200mg 錠投与で認められた血中ビリルビン増加 (2例2件) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は100mg 錠投与で発熱が1例に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値は総ビリルビン増加が第1期投与終了時に9例、第2期投与終了時に7例に認められたが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (血中ビリルビン増加) と判定された被験者を除いて、治験責任医師により临床上問題となる変動ではないと判断されている。その他、活性化部分トロンボプラスチン時間延長を認めた被験者1例以外に特記すべき所見は認められず、

¹⁵¹ ノロウイルス性胃腸炎による発熱のため、第1期投与2日目 (空腹時投与) に体温が38.4°Cとなった被験者を除く。

¹⁵² QTc (Fridericia) のベースラインからの変化 [Δ QTc (Fridericia)] が30msecを超える被験者はいなかった。QTc (Bazett) のベースラインからの変化 [Δ QTc (Bazett)] が33msecとなった被験者が第2期投与1日目投与前に1例認められたが、医学専門家により临床上問題ないと判断されている。

バイタルサイン¹⁵³及び ECG¹⁵⁴においても臨床上問題となる所見は認められなかった。

4) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1.1 : JP101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 48 例 (各群 8 例 : 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)] を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 30mg、90mg、200mg、400mg、800mg、1600mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与とされた。

本試験に組み入れられた 48 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤 30mg 群で 1 例 2 件 (ALT 増加及び AST 増加各 1 件)、本剤 200mg 群で 1 例 2 件 [血中 CPK 増加及び AST 増加各 1 件]、本剤 800mg 群で 2 例 3 件 [咽喉頭疼痛、C-反応性蛋白 (CRP) 増加及び血中トリグリセリド増加が各 1 件] 及び本剤 1600mg 群で 1 例 4 件 (咳嗽、発熱、単球数増加及び CRP 増加各 1 件) に認められ、プラセボ群では 2 例 2 件 (悪心及び血中カリウム増加各 1 件) に認められた。また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (以下、副作用) は、本剤 30mg 群で 1 例 2 件 (ALT 増加及び AST 増加各 1 件)、プラセボ群で 2 例 2 件 (悪心及び血中カリウム増加各 1 件) に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値はトリグリセリドの上昇傾向及びクレアチンキナーゼ (CK) の低下傾向を示したが、いずれも投与 6 日目に回復傾向が認められ、バイタルサイン¹⁵⁵及び ECG において臨床上問題となる所見は認められなかった。

5) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1.4 : JP103 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 24 例 (各群 8 例 : 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)] を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、食事摂取 1 時間前に 7 日間 (グループ 1 では延べ 8 日間) 反復経口投与とされた¹⁵⁶。

グループ 1 : 本剤 400mg TID (1 日目は BID、2 日目以降 8 日目朝まで TID)

グループ 2 : 本剤 400mg TID (1 日目~2 日目) 及び 400mg QD (3 日目~7 日目)

グループ 3 : 本剤 600mg BID (1 日目~2 日目) 及び 600mg QD (3 日目~7 日目)

本試験に組み入れられた 24 例全例が安全性解析対象集団とされた。

¹⁵³ 血圧低下を認めた被験者 1 例を除く。

¹⁵⁴ ΔQTc (Fridericia) が 30msec を超える被験者が 2 例認められたが、臨床上問題はなかったとされている。

¹⁵⁵ 観察期間に異常値を示した被験者はいなかった。3 日目の退院後に本剤 1600mg 投与の 1 例に発熱が発現したが、当該事象は偶発した急性上気道炎に基づく変動であるとして、治験薬との因果関係は否定されている。

¹⁵⁶ 各群 2 例のプラセボ投与例を設定。

安全性について、有害事象は、グループ1で2例2件（血中尿酸増加2件）及びグループ3で1例2件（頭痛及び咽喉頭疼痛各1件）に認められ、プラセボ群では1例1件（ALT増加1件）に認められた¹⁵⁷。グループ2では有害事象は認められなかった。また、副作用は、グループ1で2例2件（血中尿酸増加2件）、プラセボ群では1例1件（ALT増加1件）に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の増加傾向（本剤群のみ）、トリグリセリドの上昇傾向及びCKの低下傾向がみられたが、バイタルサイン及びECGに影響を及ぼす所見は認められなかった。

6) 日本人健康成人を対象とした追加反復投与試験（5.3.3.1.6：JP106試験< 年 月～ 年 月 >）

日本人健康成人男性〔目標症例数16例（各群8例：本剤群6例、プラセボ群2例）〕を対象に、本剤の薬物動態及び精巣に及ぼす影響を含む安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量¹⁵⁸は、グループ1は本剤600mg BID（1日目）及び600mg QD（2日目～5日目）、グループ2は本剤400mg BID（1日目～4日目）及び400mg QD（5日目）とされ、食間¹⁵⁹に5日間反復経口投与とされた¹⁶⁰。

本試験に組み入れられた16例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、グループ1で6例8件（β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加6件、下痢2件）及びグループ2で6例16件（β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加6件、熱感4件、頭痛3件、湿疹、血中尿酸増加及び尿中血陽性各1件）に認められた。プラセボ群では有害事象は認められなかった。また、副作用は、グループ1で1例1件（下痢）、グループ2で1例7件（頭痛3件、熱感3件、血中尿酸増加1件）に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の増加傾向（本剤群のみ）がみられたが、バイタルサイン及びECGに影響を及ぼす所見は認められなかった。また、いずれのグループにおいても、インヒビンB、卵胞刺激ホルモン（FSH）、遊離テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）等の経時的推移に精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかった。

7) 日本人健康成人を対象とした高用量反復投与試験（5.3.3.1.8：JP111試験< 年 月～ 年 月 >）

日本人健康成人男性〔目標症例数16例（各群8例：本剤群6例、プラセボ群2例）〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重

¹⁵⁷ グレード4に該当した血中尿酸増加1件（投与7日目に10mg/dLを超えたが、被験者の自覚症状がなかったことから重症度は軽度）を除いて、発現した有害事象はいずれも軽度かつグレード1であった。

¹⁵⁸ 本試験は用量反応性第II相試験（JP205試験）での用法・用量で得られる薬物動態を検討することを目的のひとつとして、グループ1は用量反応性試験（JP205試験）の高用量群と同一の用法・用量、グループ2は3日目朝までJP205試験の低用量群と同一の用法・用量とされた。

¹⁵⁹ 食事は投与前2時間までに終了、又は投与後1時間以上の間隔を空ける。

¹⁶⁰ 各群2例のプラセボ投与例を設定。

盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、グループ 1 は本剤 1200mg 単回（初回）、400mg 単回（1 日目 2 回目）、400mg BID（2 日目～6 日目）及び 400mg 単回（7 日目）、グループ 2 は本剤 1200mg 単回（初回）、600mg 単回（1 日目 2 回目）、600mg BID（2 日目～6 日目）及び 600mg 単回（7 日目）とされ、食間¹⁶¹に 7 日間反復経口投与とされた¹⁶²。

本試験に組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、グループ 1 で 4 例 4 件（血中尿酸増加 3 件、下痢 1 件）、グループ 2 で 5 例 7 件（血中尿酸増加 5 件、発疹及び筋骨格硬直各 1 件）に認められ、プラセボ群で 3 例 3 件（失神、下痢及び血中ビリルビン増加各 1 件）に認められた。中等度の有害事象はグループ 2 で発現した発疹及びプラセボ群で発現した失神の各 1 例 1 件であり、その他の事象はいずれも軽度であった。また、プラセボ群で発現した失神以外の有害事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象はグループ 2 で 1 例 1 件に発疹が認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の増加傾向（本剤群のみ）及び総蛋白の減少傾向がみられたが、バイタルサイン¹⁶³に特記すべき所見は認められなかった。また、いずれのグループにおいても、インヒビン B、総テストステロン、FSH、LH に精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかった。ECG について、 Δ QTc (Fridericia) が 30msec 以上を示した被験者はなかったが、 Δ QTc (Bazett) が 30msec 以上を示した被験者がグループ 1 で 1 例認められた¹⁶⁴。

8) 日本人健康高齢者を対象とした単回投与試験 (5.3.3.3.1 : JP104 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康高齢者 [目標症例数 16 例 (各群 8 例 : 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)] を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、グループ 1 は本剤 400mg 又はプラセボ、グループ 2 は本剤 800mg 又はプラセボを 10 時間以上の絶食下で単回経口投与とされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はグループ 1 で 1 例 1 件（尿中 β_2 ミクログロブリン増加）及びグループ 2 で 1 例 1 件（ β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では有害事象の発現は認められなかった。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値はトリグリセリドの上昇傾向及び CK の低下傾向がみられたが、バイタルサイン及び ECG に影響を及ぼす所見は認められなかった。

¹⁶¹ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

¹⁶² 各群 2 例のプラセボ投与例を設定。

¹⁶³ プラセボ投与の 1 例を含め 5 例に 80mmHg 台を示す収縮期血圧が認められたが、いずれも投与前値と比較し有意な変動ではないことから、治験責任医師及び医学専門家により臨床上問題となる異常ではないと判定されている。

¹⁶⁴ 当該被験者は 3 日目朝投与前に Δ QTc (Bazett) が 41msec であったが、QTc は試験期間を通して正常値であり、治験責任医師及び医学専門家により臨床上問題となる異常ではないと判定されている。

9) 日本人健康高齢者を対象とした反復投与試験 (5.3.3.3.2 : JP107 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

日本人健康高齢者〔目標症例数 16 例〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、グループ 1 では本剤 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目～5 日目)、グループ 2 では本剤 400mg BID (1 日目～4 日目) 及び 400mg 単回 (5 日目) とされ、食間¹⁶⁵に 5 日間反復経口投与とされた¹⁶⁶。

本試験に組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、グループ 2 で 2 例 3 件 (創傷、血中フィブリノゲン増加及び CRP 増加各 1 件) 及びプラセボ群で 1 例 1 件 (CRP 増加) に認められた。グループ 1 では有害事象は認められなかった。また、グループ 2 で発現した創傷以外の有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血清アルブミン値の低下傾向がみられたが、バイタルサインに影響を及ぼす所見は認められなかった。インヒビン B、遊離テストステロン、FSH 及び LH 等に精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかった。また、ECG について、QTc (Fridericia) が 450msec 以上であった被験者がグループ 2 で 1 例、 Δ QTc (Fridericia) が 30msec 以上であった被験者がプラセボ群で 1 例認められた¹⁶⁷。

10) 日本人健康成人を対象としたテオフィリン併用試験 (5.3.3.4.1 : JP108 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

日本人健康成人男性〔目標症例数 10 例〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検上乘せ試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、テオフィリン併用時には本剤 600mg BID (6 日目) 及び 600mg QD (7 日目～10 日目)、テオフィリン 200mg BID (1 日目～9 日目) 及び 200mg QD (10 日目) とし、本剤単独投与時には 600mg BID (24 日目) 及び 600mg QD (25 日目) にて、本剤とテオフィリン¹⁶⁸を 5 日間併用投与とされた。なお、本剤及びテオフィリンのいずれの薬剤も食間¹⁶⁹投与とされ、ウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、8 例 21 件〔血中尿酸増加 8 件 (テオフィリン併用時 4 件、テオフィリン単独投与時 2 件、本剤単独投与時 2 件)、尿中尿酸減少 4 件 (テオフィリン併用時)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 (ウォッシュアウト時、事後検査時) 及び血中フィブリノゲン増加 (ウォッシュアウト時、事後検査時) 各 2 件、鼻咽頭炎 (事後検査前)、下痢 (本剤

¹⁶⁵ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

¹⁶⁶ 各群 2 例のプラセボ投与例を設定。

¹⁶⁷ 各症例の QTc は 2 日目朝投与 30 分後に 460msec 及び Δ QTc は 5 日目朝投与 1 時間後に 39msec であり、数値的に大きな問題ではないため、治験責任医師及び医学専門家により、臨床上問題となる異常ではないと判断されている。

¹⁶⁸ テオフィリンは主に CYP1A2 により代謝され、その代謝産物である 1-メチルキサンチンは XO (本薬から M1 への代謝の一部に関与) により代謝される。本試験では本薬とテオフィリンの XO を介した相互作用の可能性について検討された。

¹⁶⁹ 食事は投与前 2 時間までに終了、又は投与後 1 時間以上の間隔を空ける。

単独投与時)、白血球数増加(テオフィリン併用時)、血中トリグリセリド増加(事後検査時)及びCRP増加(ウォッシュアウト時)各1件]に認められた。副作用は、血中尿酸増加が6例8件、尿中尿酸減少が4例¹⁷⁰4件に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の上昇及び尿中尿酸値の低下がみられた。バイタルサインは1例¹⁷¹でテオフィリン単独投与3日目に体温が34.7°Cを示し、一時的に低体温を認めたことを含め臨床問題となる変動は認められなかった。ECGについては、ΔQTc (Fridericia)が60msecを超える被験者はいなかったものの、1例でΔQTc (Bazett)が459msec¹⁷²を示した以外に特記すべき所見は認められなかった。

11) 日本人健康成人を対象としたオセルタミビル併用試験 (5.3.3.4.2 : JP109 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 10 例] を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検上乗せ試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤単独投与時には 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目) とし、オセルタミビルリン酸塩併用時には本剤 600mg BID (16 日目) 及び 600mg QD (17 日目)、オセルタミビルリン酸塩 75mg BID (12 日目~16 日目) 及び 75mg QD (17 日目) にて、本剤とオセルタミビルリン酸塩¹⁷³を 2 日間併用投与とされた。なお、本剤及びオセルタミビルリン酸塩のいずれの薬剤も食間投与とされ、ウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、1 例 1 件 [血中フィブリノゲン増加 (本剤単独投与終了 9 日後)] に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中フィブリノゲン増加を除き、特記すべき変動は認められなかった。バイタルサインは 2 例で収縮期血圧の低下 (80mmHg 台)、1 例で体温の上昇 (37.2°C) がみられたが¹⁷⁴、それ以外に特記すべき変動は認められなかった。また、ECG について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

12) 日本人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.1 : JP115 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 68 例 (パート A 12 例、パート B 56 例)] を対象に、本剤の QT/QTc 間隔に対する影響を検討することを目的とした単回盲検試験 (パート A) 及び盲検化及びランダム化 4 群 4 期クロスオーバー試験 (パート B) が国内 1 施設で実施された。

¹⁷⁰ 当該被験者はいずれも血中尿酸増加も認められている。

¹⁷¹ 当該被験者は試験期間を通して体温が低く、治験責任医師により問題となる変動ではないものと判定されている。

¹⁷² 事後検査時の数値であり、治験責任医師により治験薬によるものではないと判定されている。

¹⁷³ 本薬及びオセルタミビルリン酸塩は各々 M1 及びオセルタミビルカルボン酸に代謝され尿中排泄される。オセルタミビルカルボン酸は OAT1 により尿細管分泌されるが、非臨床試験の結果から、本薬及び M1 は OAT1 に対して阻害作用を示すことが明らかとなっている。本試験では本薬 (及び M1) とオセルタミビルカルボン酸の排泄過程での相互作用の可能性について検討された。

¹⁷⁴ いずれの事象も自覚症状の訴えはなく、治験責任医師により臨床的には問題ないと判断されている。

用法・用量は、パート A では本剤 2000 及び 2400mg を空腹時単回経口投与することとされた。パート B では 4 グループに割り付けられ、各グループの第 1 期～第 4 期に本剤 1200、2400mg、MFLX 400mg 及びプラセボを、割り付け責任者が決定した順序で空腹時に単回経口投与とされ、ウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 68 例（パート A 12 例、パート B 56 例）全例が安全性解析対象集団とされ、パート B のうち発疹のため治験中止となった 1 例を除く 55 例が、QT/QTc 解析対象集団とされた¹⁷⁵。

安全性について、有害事象は、パート A では本剤 2000mg 群で 1 例 1 件（硬便）、2400mg 群で 2 例 3 件（下痢、硬便、血中尿酸増加各 1 件）に認められ、パート B では、本剤 1200mg 群で 15 例 24 件（頭痛 4 件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び硬便各 3 件、鼻咽頭炎 2 件、胃腸炎、扁桃炎、血管穿刺部位疼痛、視力障害、下腹部痛、上腹部痛、下痢、悪心、関節痛、背部痛、熱感及び ALT 増加各 1 件）、2400mg 群で 18 例 30 件（血中尿酸増加 6 件、下痢 4 件、硬便、紅斑、発疹、ALT 増加及び AST 増加各 2 件、胃腸炎、鼻咽頭炎、頭痛、下腹部痛、湿疹、月経困難症、血中 CK 増加、血中トリグリセリド増加、尿中血陽性及び体温上昇各 1 件）、MFLX 群で 18 例 35 件（下痢 5 件、鼻咽頭炎 4 件、頭痛、悪心、嘔吐及び心電図 QT 延長各 3 件、腹部不快感及び硬便各 2 件、浮動性めまい、失神寸前の状態、そう痒症、発疹、頸部痛、熱感、倦怠感、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 件）、プラセボ群で 18 例 22 件（鼻咽頭炎 4 件、下痢 2 件、頭痛、傾眠、口腔咽頭痛、腸炎、硬便、悪心、紅斑、そう痒症、頸部痛、月経困難症、リンパ球数減少、好中球数増加、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加及び尿中血陽性各 1 件）認められた。副作用は、パート A では本剤 2000mg 群で 1 例 1 件（硬便）、2400mg 群で 2 例 3 件（下痢、硬便及び血中尿酸増加各 1 件）に認められ、パート B では、本剤 1200mg 群で 13 例 17 件（頭痛 4 件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 3 件、硬便 2 件、視力障害、下腹部痛、上腹部痛、下痢、悪心、関節痛、背部痛及び熱感各 1 件）、2400mg 群で 13 例 17 件（血中尿酸増加 6 件、下痢 4 件、硬便 2 件、頭痛、下腹部痛、湿疹、血中トリグリセリド増加及び体温上昇各 1 件）、MFLX 群で 18 例 26 件（下痢 5 例、頭痛、悪心及び心電図 QT 延長各 3 件、腹部不快感、硬便及び嘔吐各 2 件、浮動性めまい、失神寸前の状態、発疹、熱感、倦怠感及び血中ビリルビン増加各 1 件）、プラセボ群で 6 例 7 件（下痢、頭痛、傾眠、硬便、悪心、血中ビリルビン増加及び血中尿酸増加各 1 件）認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、発疹 1 例で、モキシフロキサシン投与後に発現し、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復した。

13) 米国人健康成人を対象とした単回低用量試験 (5.3.3.1.2 (参考資料) : US101 試験< 年 月～ 年 月 >) 及び単回高用量試験 (5.3.3.1.3 (参考資料) : US102 試験< 年 月～ 年 月 >)

¹⁷⁵ QT/QTc 間隔への影響については「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<試験成績の概略> (6) 1) 日本人健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験」の項、参照。

米国人健康成人男女〔目標症例数 48 例¹⁷⁶（各群 8 例：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 30mg、90 mg、200 mg、400mg（以上、US101 試験）及び 600mg、1200mg（以上、US102 試験）を空腹時単回経口投与とされた¹⁷⁷。

本試験に組み入れられた 48 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤 30mg 群で 4 例 21 件（下痢、頭痛各 3 件、咽喉頭疼痛、熱感各 2 件、上腹部痛、悪心、疲労、食欲不振、筋骨格痛、頸部痛、錯感覚、鼻漏、副鼻腔うっ血、擦過傷、痂皮各 1 件）、本剤 90mg 群で 2 例 8 件（頭痛、咽喉頭疼痛、爪変色各 2 件、黄色皮膚、副鼻腔うっ血各 1 件）、本剤 200mg 群で 5 例 15 件（悪心、嘔吐、頭痛各 2 件、無力症、疲労、熱感、疼痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、鼻漏各 1 件）、本剤 400mg 群で 5 例 11 件（筋痛 2 件、リンパ節痛、口内乾燥、悪寒、筋骨格硬直、頭痛、咽喉頭疼痛、冷汗、皮膚乾燥、浮動性めまい各 1 件）、本剤 600mg 群で 4 例 17 件（そう痒症、紅斑性皮疹各 4 件、発熱 2 件、頭痛、咳嗽、鼻閉、気道うっ血、鼻漏、副鼻腔うっ血、全身性そう痒症各 1 件）、本剤 1200mg 群で 1 例 5 件（下痢 3 件、悪心、不快感各 1 件）に認められ、プラセボ群では 5 例 10 件〔US101 試験：4 例 9 件（接触性皮膚炎 4 件、疲労 2 件、耳痛、頭痛、咽喉頭疼痛各 1 件）、US102 試験：1 例 1 件（頭痛）〕に認められた。また、副作用は、本剤 30mg 群で 2 例 6 件（頭痛 2 件、上腹部痛、悪心、熱感、食欲不振各 1 件）、本剤 90mg 群で 2 例 4 件（爪変色 2 件、黄色皮膚、頭痛各 1 件）、本剤 200mg 群で 2 例 6 件（頭痛 2 件、疲労、背部痛、筋骨格痛、四肢痛各 1 件）、本剤 400mg 群で 3 例 6 件（筋痛 2 件、口内乾燥、頭痛、冷汗、浮動性めまい各 1 件）、本剤 600mg 群で 2 例 9 件（そう痒症、紅斑性皮疹各 4 件、全身性そう痒症各 1 件）、本剤 1200mg 群で 1 例 5 件（下痢 3 件、悪心、不快感各 1 件）、プラセボ群では 2 例 2 件〔US101 試験：1 例 1 件（疲労）、US102 試験：1 例 1 件（頭痛）〕に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は CK の高値（30mg 群 1 例）、AST の高値（いずれも 30mg 群 1 例）及び網状赤血球数の高値（600mg 群 1 例、1200mg 群 4 例）が認められたが、バイタルサイン、ECG に影響を及ぼす所見は認められなかった。また、皮膚及び爪への着色検査ならびに精液検査の結果において臨床的に問題となる所見は認められなかった。なお、臨床所見として、本剤 600mg 群の 1 例で本剤投与 4 時間後に紅斑性皮疹及びそう痒症が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

14) 米国人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1.5 (参考資料) : US103 試験<■年■月~■年■月>)

米国人健康成人男女〔目標症例数 16 例（各群 8 例：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国 1 施設で実施された。

¹⁷⁶ US101 試験 32 例と US102 試験 16 例の合計

¹⁷⁷ 各群 2 例のプラセボ投与例を設定。

用法・用量は、グループ1では本剤600mg BID（1日目～2日目）及び600mg QD（3日目～5日目）、グループ2では本剤800mg BID（1日目～2日目）及び800mg QD（3日目～5日目）で、食事摂取1時間前に5日間反復経口投与とされた¹⁷⁸。

本試験に組み入れられた16例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、グループ1で4例6件（疼痛2件、下痢、下肢腫瘍、浮動性めまい、そう痒症各1件）、グループ2で4例6件（頭痛2件、異常便、粘液便、パニック発作、尿臭異常各1件）に認められ、プラセボ群では3例6件（疲労、頭痛、睡眠の質低下、異常な夢、そう痒症、紅斑性皮疹各1件）に認められた。また、副作用は、グループ1で3例4件（下痢、そう痒症、疼痛）、グループ2で3例5件（頭痛、異常便、粘液便、尿臭異常）、プラセボ群で3例6件（異常な夢、頭痛、睡眠の質低下、そう痒症、紅斑性皮疹及び疲労が各1件）に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は網状赤血球数の増加（グループ1で1例、グループ2で5例、プラセボ群で1例）が認められたが、最も高値を示した被験者で3.2%であり、その上昇の程度は小さかった（基準範囲：0.4～2.2%）。また、バイタルサイン、ECG、皮膚及び爪への着色ならびに臨床所見に臨床的に問題となる所見は認められなかった。なお、いずれのグループにおいても、インヒビンB、FSH、LHに精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかったが、総テストステロンの減少がグループ2の投与13日目以降及びプラセボ群の投与6日目以降に認められた。

15) 米国人健康成人を対象とした高用量反復投与試験（5.3.3.1.7（参考資料）：US103b試験<年■月～■年■月>）

米国人健康成人男女〔目標症例数32例（各群8例：本剤群6例、プラセボ群2例）〕を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国2施設で実施された。

用法・用量は、グループ1（非高齢者）及び2（高齢者）では本剤1200mg BID（1日目）及び600mg BID（2日目～5日目）、グループ3（非高齢者）及び4（高齢者）では本剤1200mg BID（1日目）及び800mg BID（2日目～5日目）で、食事1時間前に5日間反復経口投与とされた¹⁷⁹。

本試験に組み入れられた32例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、グループ1及び2では非高齢者で4例5件（副鼻腔炎、頭痛、味覚障害、鼻閉、背部痛各1件）、高齢者で1例1件（血圧上昇）、グループ3及び4では非高齢者で3例4件（頭痛4件）、高齢者で2例3件（眼充血、便秘、関節痛各1件）に認められ、プラセボ群では非高齢者で3例6件（頭痛4件、鼻閉2件）、高齢者で3例8件（便秘3件、上気道感染、不眠症、腹痛、消化不良、背部痛各1件）に認められた。また、副作用は、グループ1及び2では非高齢者で3例4件（頭痛、味覚障害、鼻閉、背部痛各1件）、高齢者で1例1件（血圧上昇）、グループ3及び4では非高齢者で3例4件（頭痛4件）、高齢者で2例3件（眼

¹⁷⁸ 各群2例のプラセボ投与例を設定。

¹⁷⁹ 各群2例のプラセボ投与例を設定。

充血、便秘、関節痛各 1 件) に認められ、プラセボ群では非高齢者で 3 例 6 件 (頭痛 4 件、鼻閉 2 件)、高齢者で 3 例 7 件 (便秘 3 件、不眠症、腹痛、消化不良、背部痛各 1 件) に認められた。

投与中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の上昇及び尿中尿酸値の低下が認められたが、バイタルサイン、ECG、皮膚及び爪への着色ならびに臨床所見に臨床的に問題となる所見は認められなかった。また、いずれのグループにおいても、インヒビン B、総テストステロン、FSH、LH に臨床的に問題となるような精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかった。

16) インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.4.2.1 : JP313 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人のインフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数 12 例 (組入れ症例数 16 例) : 20～74 歳] を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験多施設共同試験が国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1200mg 単回 (初回)、400mg 単回 (1 日目 2 回目) 及び 400mg BID (2 日目～5 日目) で、5 日間反復経口投与とされた¹⁸⁰。

本試験に組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、4 例 5 件 (高尿酸血症、下痢、血中尿酸増加、ALT 増加及び AST 増加各 1 件) に認められ、重症度はいずれも軽度であり消失又は軽快した。下痢以外の有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

試験期間を通して、臨床検査値は血中尿酸値の増加傾向がみられたが、バイタルサインに影響を及ぼす所見は認められなかった。総テストステロン、FSH 及び LH に精子形成障害に伴う一定の変化は認められなかった。また、ECG について、 ΔQTc (Fridericia) が 30 超 60msec 以下であった患者は 3 例認められた¹⁸¹。

17) 米国人健康成人男性を対象とした精巣安全性試験 (5.3.4.1.2 : US105 試験< 年 月～ 年 月 >)

米国人健康成人男性 [目標症例数 116 例 (各群 58 例)] を対象に、本剤の精巣に対する影響を検討することを目的としたプラセボ対象無作為化二重盲検試験が米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ 1200mg BID (1 日目) 及び 800mg BID (2 日目～5 日目) を食事 1 時間前に 5 日間反復経口投与とされた。

本試験に組み入れられた 116 例 (各群 58 例) 全例が精液検査解析対象及び安全性解析対象集団とされた。

精液検査について、投与終了後 90 日目の精子濃度がベースライン (投与前値 : スクリーニング時 1 回及び入院時 2 回の計 3 回の平均) から 50% 以上減少した被験者の割合 (反応率) に対する本剤とプラセボの差の 95% 信頼区間は、下表のとおりである。

¹⁸⁰ 食後服薬の場合は、食後 30 分以上の間隔を空ける。

¹⁸¹ 当該患者 3 例及び心電図の自動解析で「異常の疑い」と判定された患者 2 例について、心電図検討者による心電図の再検討が行われた結果、いずれも臨床問題となる変動ではないと判断されている。

投与終了後 90 日目の反応率

精液検査項目	本剤 57 例 ^{a)}	プラセボ 54 例 ^{b)}	合計	差 ^{c)}	差の 95%信頼区間
精子濃度	1 例 (1.75)	1 例 (1.85)	2 例 (1.80)	-0.10%	-6.86, 6.66

レスポonder例数 (%)

- a) 検査未完了 1 例 (来院せず) を除く
 b) 検査未完了 4 例 (来院せず、治験継続不可各 2 例) を除く
 c) 本剤群とプラセボ群の反応率の差 (本剤群-プラセボ群)

95%信頼区間の上限値が 20%を下回る場合に、本剤のプラセボに対する非劣性が成立するとされていたことから、本剤のプラセボに対する非劣性が認められた。

また、本剤群及びプラセボ群の投与終了後 60 日及び 90 日目の精液パラメータ (精液量、精子濃度、精子運動率、精子生存率、直進運動率、精子数、精子正常形態率、総運動精子数) の平均値 (各検査日の 3 回の検査の平均値) は下表のとおりであった。

共分散分析による精液パラメータのベースラインからの変化量の比較

精液検査項目	検査日	最小二乗平均値		差 ^{a)}	差の 95%信頼区間
		本剤群	プラセボ群		
精子濃度 (106/mL)	60	10.26 (57)	17.91 (55)	-7.65	-41.83, 26.53
	90	47.38 (57)	28.03 (54)	19.35	-14.93, 53.63
精子運動率 (%)	60	-1.72 (57)	-1.13 (55)	-0.59	-4.02, 2.84
	90	-2.65 (57)	-3.12 (54)	0.48	-2.97, 3.92
精子正常形態率 (%)	60	-0.44 (57)	-0.26 (55)	-0.17	-1.17, 0.83
	90	-1.86 (57)	-1.89 (54)	0.02	-0.98, 1.03
総精子数 (106/mL)	60	-14.83 (57)	-46.96 (55)	32.13	-73.19, 137.44
	90	44.61 (57)	36.76 (54)	7.85	-97.75, 113.44
総運動精子数 (106/mL)	60	-18.18 (57)	-49.32 (55)	31.15	-55.55, 117.84
	90	35.67 (57)	7.07 (54)	28.60	-58.31, 115.52

総精子数 = 精液検体中の精子数 + 射精後の尿検体中の精子数

() 内は対象被験者数を示す

検査日は投与終了後の日数

a) 本剤群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 (本剤群-プラセボ群)

安全性について、有害事象は、本剤群で 27 例 73 件、プラセボ群で 28 例 79 件に認められ、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた事象は、頭痛 (本剤群 7 例、プラセボ群 18 例、以下同順)、動悸 (3 例、0 例)、鼻閉 (3 例、0 例)、下腹部痛 (3 例、1 例)、背部痛 (0 例、3 例)、不眠症 (2 例、1 例)、悪心 (2 例、1 例)、全身性そう痒症 (2 例、2 例)、精子数減少 (2 例、0 例)、精子運動性低下 (2 例、1 例)、傾眠 (1 例、2 例)、眼そう痒症 (1 例、2 例)、斑状皮疹 (1 例、2 例)、浮動性めまい (2 例、1 例)、下痢 (1 例、2 例) であった。副作用は、本剤群で 21 例 54 件、プラセボ群で 21 例 52 件に認められ、いずれかの群で 2 例以上発現の認められた事象は、頭痛 (5 例、15 例)、動悸 (3 例、0 例)、下腹部痛 (3 例、0 例)、背部痛 (0 例、2 例)、不眠症 (2 例、0 例)、悪心 (2 例、1 例)、全身性そう痒症 (2 例、2 例)、精子数減少 (2 例、0 例)、精子運動性低下 (2 例、1 例)、傾眠 (1 例、2 例)、斑状皮疹 (1 例、2 例)、浮動性めまい (1 例、2 例)、下痢 (1 例、2 例) であった。

死亡例、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。

(2) 第Ⅱ相試験

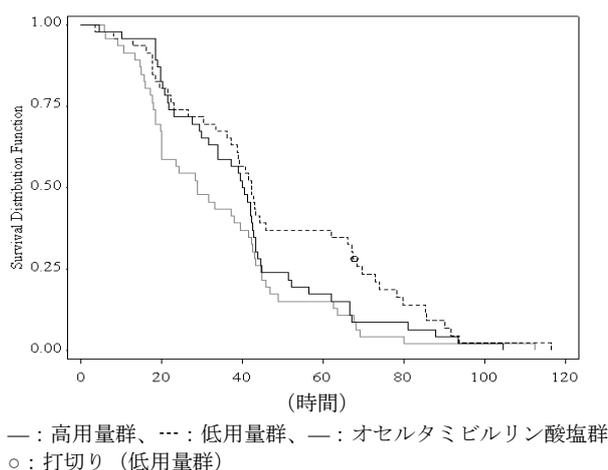
1) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : JP205 試験<■■年■■月~■■年■■月>)

日本人の季節性インフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数 144 例 (各群 40 例) : 45~64 歳] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照二重盲検並行群間試験が国内 75 施設で実施された。

用法・用量は、高用量群では本剤 600mg BID (1 日目) 及び 600mg QD (2 日目~5 日目)、低用量群では本剤 400mg BID (1 日目及び 2 日目) 及び 400mg QD (3 日目~5 日目) で、5 日間反復経口投与とされた¹⁸²。また、オセルタミビルリン酸塩群においては、オセルタミビル 75mg BID を 5 日間反復経口投与とされた。

本試験に組み入れられた 160 例 (高用量群 55 例、低用量群 52 例、オセルタミビルリン酸塩群 53 例) の全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、対象外疾患 5 例を除く 155 例 (高用量群 54 例、低用量群 50 例、オセルタミビルリン酸塩群 51 例) が FAS (Full Analysis Set) とされ、そのうち 17 例 (用法・用量違反 13 例、主要評価判定不能 1 例、併用薬禁止薬違反 1 例、有効性評価不適 2 例) を除いた 138 例 (高用量群 46 例、低用量群 46 例、オセルタミビルリン酸塩群 46 例) が PPS (Per Protocol Set) とされ有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である発熱持続時間の中央値 (95%信頼区間) は、高用量群で 40.2 時間 (31.5, 42.8)、低用量群で 42.2 時間 (37.3, 62.1)、オセルタミビルリン酸塩群で 28.8 時間 (19.8, 41.5) であった。また、各投与群の発熱持続時間は下図のとおりであった。オセルタミビルリン酸塩群との平均値の差 (95%信頼区間) は、高用量群で -6.6 時間 (-15.7, 2.5)、低用量群で -13.2 時間 (-23.5, -2.9) であり、高用量群及び低用量群いずれもオセルタミビルリン酸塩群との平均値の差の 95%信頼区間の下限値が、あらかじめ設定された閾値である -28.9 時間を下回らなかった。



発熱持続時間 (PPS)

安全性について、有害事象は、高用量群で 40.0% (22/55 例)、低用量群で 38.5% (20/52 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 43.4% (23/53 例) に認められ、副作用は、高用量群で 25.5% (14/55

¹⁸² 食事摂取直前及び直後を避け、目安として食後 30 分以上間隔をあけて投与する。

例)、低用量群で15.4% (8/52例)、オセルタミビルリン酸塩群で24.5% (13/53例)に認められた。いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		高用量群 (55例)	低用量群 (52例)	オセルタミビル リン酸塩群 (53例)	高用量群 (55例)	低用量群 (52例)	オセルタミビル リン酸塩群 (53例)
胃腸障害	下痢	8 (14.5)	4 (7.7)	6 (11.3)	5 (9.1)	3 (5.8)	4 (7.5)
	上腹部痛	2 (3.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
	嘔吐	1 (1.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)
	悪心	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	胃不快感	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)
感染症及び 寄生虫症	気管支炎	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査値	好中球数 減少	3 (5.5)	4 (7.7)	2 (3.8)	3 (5.5)	1 (1.9)	0 (0.0)
	AST 増加	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、高用量群で2例2件(血便排泄、回転性めまい)、低用量群で1例1件(肺炎)、オセルタミビルリン酸塩群で2例2件(胃腸炎、蕁麻疹)に認められ、肺炎以外は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は、いずれも軽快又は回復した。

死亡例は認められなかった。また、入院を伴うことから重篤な有害事象に分類された有害事象が2例に2件(高用量で血便排泄による入院が1例に1件、低用量で肺炎による入院が1例に1件)発現した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : 312 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

インフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数 : 750 例 (評価可能症例数として 660 例 (各群 330 例)) : 20~74 歳] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内外 153 施設(日本 132 施設、台湾 10 施設及び韓国 11 施設)で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 1200mg 単回(初回)、400mg 単回(1日目2回目)及び 400mg BID(2日目~5日目)で、5日間反復経口投与¹⁸³とされた。また、オセルタミビルリン酸塩群では、オセルタミビル 75mg BID で5日間反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 762 例(日本人 540 例、台湾人 140 例及び韓国人 82 例)のうち、治験薬未服薬 4 例を除いた 758 例が安全性解析対象集団(本剤群 378 例、オセルタミビルリン酸塩群 380 例)とされた。安全性解析対象集団のうち、75 例(対象外疾患 74 例、選択基準違反 1 例)を除いた 683 例(本剤群 330 例、オセルタミビルリン酸塩群 353 例)が FAS とされ、43 例(併用薬禁止違反 29 例、用法・用量違反 7 例、除外基準違反 7 例)を除外した 640 例(本剤群 306

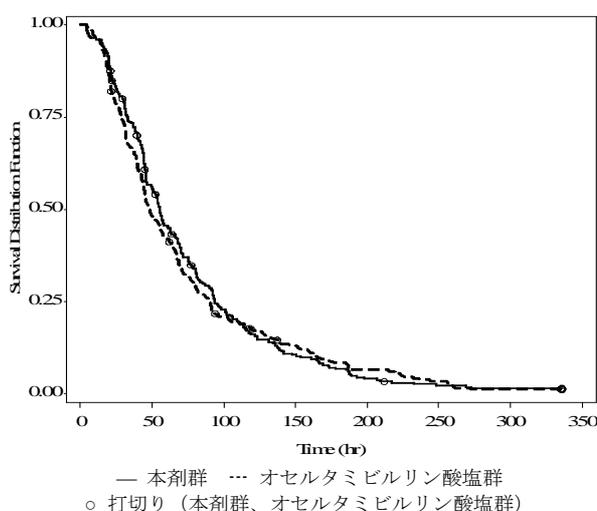
¹⁸³ 食後服薬の場合は、食後 30 分以上の間隔を空ける。

例、オセルタミビルリン酸塩群 334 例) が PPS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間¹⁸⁴の中央値 (95%信頼区間) は、本剤群で 55.4 (50.4, 62.5) 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 47.8 (44.4, 55.8) 時間であった。各群のインフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。本剤群とオセルタミビルリン酸塩群における中央値の差 (95%信頼区間) は、7.7 (-2.2, 15.3) 時間であった。薬剤効果のみの Cox 比例ハザードモデルによるオセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のインフルエンザ主要症状罹病期間のハザード比 (95%信頼区間) は 0.955 (0.815, 1.118) であり、ハザード比の 95%信頼区間の下限値はあらかじめ設定された非劣性マージンを上回った。

非劣性マージンは、オセルタミビルリン酸塩開発時のプラセボを対照とした試験、及び JP205 試験の結果を踏まえて、オセルタミビルリン酸塩投与群の罹病時間中央値 (70 時間) に許容差 (19 時間) を加えた罹病時間分布のハザード比 0.784 を非劣性マージンとして設定した。なお、許容差については、以下の理由から設定している。

- ・ 複数の試験を併合した結果から得られたプラセボとの差 (34.3 時間) の 95%信頼区間下限値 (19.5 時間) 以内であること
- ・ 全ての試験の中で最も小さかったプラセボとの差 (23.3 時間) よりも小さいこと
- ・ 全ての試験の中で最も大きかったプラセボとの差 (42.5 時間) の半分以下の値であること



インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (PPS)

安全性について、有害事象は、本剤群で 31.7% (120/378 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 25.3% (96/380 例) に認められた。また、副作用は、本剤群で 19.8% (75/378 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 15.0% (57/380 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上の発現が認められ

¹⁸⁴ 治験薬投与開始後から7つのインフルエンザ主要症状 [咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感] がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に達した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから 21.5 時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義する。ただし、解熱鎮痛薬使用 4 時間以内に評価した症状スコアは「改善」の評価には含めないものとする。症状スコア [0: なし、1: 軽度 (症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度、2: 中等度 (症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度)、3: 重度 (症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度)]

た有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象		副作用	
		本剤群 (378例)	オセルタミビルリン酸塩群 (380例)	本剤群 (378例)	オセルタミビルリン酸塩群 (380例)
胃腸障害	下痢	24 (6.3)	23 (6.1)	16 (4.2)	20 (5.3)
	嘔吐	2 (0.5)	10 (2.6)	1 (0.3)	7 (1.8)
	悪心	3 (0.8)	9 (2.4)	3 (0.8)	8 (2.1)
臨床検査値	血中トリグリセリド増加	7 (1.9)	8 (2.1)	7 (1.9)	7 (1.8)
	血中尿酸増加	21 (5.6)	1 (0.3)	21 (5.6)	1 (0.3)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤群で2例2件（湿疹、感染性腸炎）、オセルタミビルリン酸塩群で4例6件（湿疹、胃腸炎、嘔吐、そう痒症、発疹及び単純ヘルペス）に認められ、感染性腸炎と単純ヘルペス以外は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽快又は回復した。

重篤な有害事象は、本剤群で1例1件（蜂巣炎）、オセルタミビルリン酸塩群で1例1件（自然流産）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復又は消失が確認された。

死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の有効性評価については、国内第Ⅱ相用量反応性試験（以下、JP205試験）、第Ⅲ相国際共同試験（以下、312試験）を中心に評価を行った。

1) 有効性の評価方法について

1) -① 非劣性マージンの妥当性について

機構は、312試験の非劣性マージンの妥当性について、以下のように考える。

312試験のオセルタミビルリン酸塩投与群の罹病時間中央値は、47.8時間であり、非劣性マージンの設定根拠〔<提出された資料の概略> (3) 1) インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の項、参照〕において想定していた70時間及びオセルタミビルリン酸塩開発時のプラセボを対照とした試験の結果¹⁸⁵ (70~90時間)と比較すると短く、計画された非劣性マージンを適用し、結果を解釈することに問題が生じないか検討する必要があると考える。一方、312試験の大半を占めた新型インフルエンザにおけるオセルタミビルリン酸塩とプラセボとの罹病時間中央値の差は不明であることから、オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性を示すことにより、仮に本剤とプラセボとを比較していたとして、プラセボに対する本剤の優越性を示すことが十分可能であったと考えられるかという観点から、非劣性マージンの妥当性を直接議論することは困難である。そこで、計画時と同様に非劣性マージンの大きさ

¹⁸⁵ オセルタミビルリン酸塩の初回申請資料概要（「タミフルカプセル75」申請資料概要）

を検討するため、ハザード比で示された非劣性マージンを罹病時間中央値の差に変換したところ、13.2 時間の中央値の差に相当し、臨床的意義の観点から許容できないほど大きな非劣性マージンではないと考えられたこと、ならびにオセルタミビルリン酸塩投与群の罹病時間中央値の長短に依らず、許容ハザード比が一定との考え方は許容できると考え、計画された非劣性マージンに基づき有効性を評価することに特段の問題はないものとする。

1) -② 主要評価項目について

312 試験では、主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間を統一的に評価するために、インフルエンザ症状の評価指標として **Influenza intensity and impact Questionnaire (Flu-iiQ)** が用いられている。

機構は、インフルエンザ症状の評価指標について、既承認の抗インフルエンザウイルス薬の臨床試験で用いられてきた **ISS (Influenza Symptom Severity)** とは異なる **Flu-iiQ** を使用した理由、及びその妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

312 試験は、日本、韓国及び台湾の3カ国で実施するため、主観的要素のある主要評価項目（インフルエンザ主要症状罹病期間）については実施国間でのばらつきを抑えるために統一した評価指標が必要であると考えた。既承認の抗インフルエンザウイルス薬であるオセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物では国際共同試験の際に世界標準のインフルエンザ測定スケールの **ISS** が使用されていた。312 試験でも **ISS** を使用することを計画したが、312 試験開始時に、インフルエンザ症状により特化した **Flu-iiQ** へと改訂され、その妥当性が確認¹⁸⁶されていたため、312 試験では **Flu-iiQ** を使用した。なお、主要評価項目のインフルエンザ主要症状罹病期間の7症状に関しては4段階評価スケールの判断基準を含め **ISS** と **Flu-iiQ** で変更箇所はなく、**ISS** で評価されたインフルエンザ主要症状罹病期間と **Flu-iiQ** で評価されたインフルエンザ主要症状罹病期間の結果を比較することは可能と考えた。

また、英語と日本語及び韓国語との言語の互換性は、翻訳者による翻訳のみではなく、医療関係者（医学専門家及び治験調整医師）や治験依頼者等による確認や協議を経て完成しており、十分な互換性が確保されていると考え、本臨床試験で使用した。

312 試験における主要評価項目の定義では、患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がインフルエンザ症状スコアを見直しできるような規定とされており、一方で類薬の臨床試験では、患者日誌に患者が直接記載したスコアに基づき症状の改善を判断していた。

機構は、312 試験では、患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化することとした理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

312 試験に先立って実施した **JP205** 試験では、患者自身が自らのインフルエンザ症状を患者日誌上でスコア化したものを評価に用いた。しかし、症状に対する感受性は個人によって異なるために、同程度の症状であったとしてもスコアにばらつきが生じる可能性を否定できなかった。

¹⁸⁶ Development and Validation of the Influenza intensity and Impact Questionnaire (Flu-iiQ). VALUE IN HEALTH. In press. 2011.

た。このようなばらつきについて、主観的評価によるブレを最小化する抗インフルエンザウイルス薬の評価であるため純粋なインフルエンザ症状で評価すべきであることが、患者自身はインフルエンザ症状とそれ以外の要因によって感じた症状（例えば二次的に発現した合併症等）との鑑別は難しいと考えたことから、312 試験では、患者が記載した患者日誌のスコアを当該医療機関の責任医師が確認することとした。すなわち、医師の医学的判断を取り入れることで評価に客観性を持たせることとした。そのため、プロトコールに「治験責任医師又は治験分担医師は患者が記載した患者日誌をもとにインフルエンザ症状をスコア化する」と記載し、患者記載の患者日誌をもとに、診察を行った治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断が伴うようにインフルエンザ症状をスコア化した。なお、試験終了後、第三者（症例検討会等）の問合せによるスコアの変更はない。

患者日誌に基づくスコアを見直した症例は 6.0% (46/762 例) であり、その理由としては、「担当医師が診察、問診した結果変更」が 29 例、「有害事象による症状と判断したため」10 例、「インフルエンザによる症状ではないと判断したため」が 2 例などであった。

機構は以下のとおり考える。

主要評価項目に Flu-iiQ を用いることについては、Flu-iiQ が従来より使用されている ISS の改訂版であること、及びインフルエンザウイルス感染症における臨床試験の主要評価項目として利用可能な Patient Reported Outcomes (PRO) 指標として開発され、調査票の妥当性が確認されていることを踏まえれば、特段の問題はないと考える。

医師による症状スコアの見直しについて、患者日誌に記載される症状スコアは、患者本人が自由に記載できるため、インフルエンザウイルス感染症とは関係のない要因によって感じる症状により評価が影響を受ける可能性が否定できないとの申請者の説明は、理解できる。

しかしながら、Flu-iiQ 自体は、患者の反応に対する医師等の解釈無しに、患者から直接得られる患者の状態を評価するための PRO として開発されたものであり、患者が直接記入したスコアに対し治験責任医師又は治験担当医師による見直しを行うことは、調査票が本来測定しようとしているアウトカム概念とは異なったものを評価することになるため、不適切であると考えられる。また、Flu-iiQ は、臨床試験の主要評価項目への利用に耐えられるように、バリデーションスタディ等を経て、PRO としての妥当性が確認された調査票であるため、医師評価によるスコア評価を前提として開発された一部の PRO とはその用途が異なり、治験責任医師又は治験担当医師による見直しを経た場合の妥当性は担保されないと考える。

また、一般に各症状に対してインフルエンザ症状とそれ以外の原因による症状とを明確に区別することは困難であると考えられ、仮に区別できた場合であっても、同じ症状のスコアのうち、インフルエンザがその症状にどれくらい寄与しているのかを判断した上で、適切にスコアを修正することは困難であると考えられる。さらに、修正によって結果的に群間差の評価にバイアスを生じさせた可能性も否定できないと考える。

以上より、機構は、インフルエンザ症状の評価は、医師による見直しを行う前の患者記載の Flu-iiQ スコアに基づく評価を行うべきであり、312 試験については、主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間を患者記載の Flu-iiQ スコアに基づき再定義した上で再解析を実

施することが適切であると判断した。なお、再解析の結果については「2) 第Ⅲ相国際共同試験の有効性について」の項で検討する。

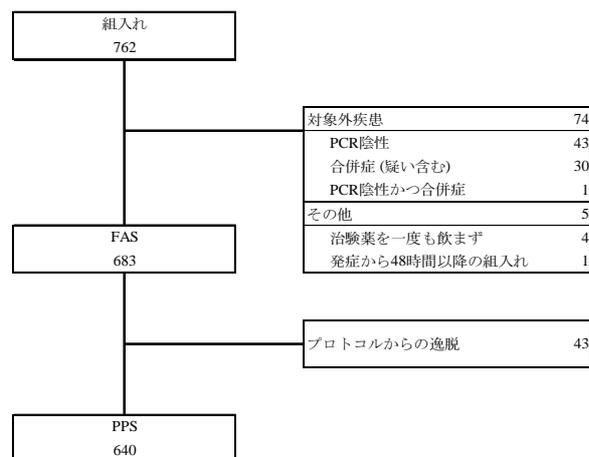
以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) -③ 有効性解析対象集団について

第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）における有効性解析対象集団の定義は、以下のとおりとされており、申請者の提案する FAS、PPS は下図のとおりであった。なお、312 試験では、「治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）」が、本治験での主たる解析対象集団とされていた〔＜提出された資料の概略＞（3）1）インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の項、参照〕。

解析対象集団の定義（解析計画書・治験実施計画書最終版）

5.1 解析対象集団	
以下に解析対象集団を定義する。なお、GCP 不遵守患者はすべての解析から除外する。	
5.1.1 有効性解析対象集団	
(1) 有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）	本治験に組み入れられた患者のうち、以下の条件に合致する患者を除いた集団。
1) 主要な登録基準を満たしていない患者（インフルエンザと確定診断できない場合、他のウイルスあるいは細菌性の呼吸器系感染症の合併が疑われる場合など）	
2) 治験薬を一回も服用していない患者	
3) 組み入れ後のインフルエンザ症状のデータがない患者	
(2) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	(1) で定義した FAS のうち、以下のような薬効評価に影響を及ぼすと診断される要因のある患者を除いた集団であり、本治験での主たる解析対象集団。
1) FAS で規定した以外の、選択・除外基準違反に該当する患者	
2) 併用禁止薬違反に該当する患者（ただし、主要評価項目の評価が可能な患者を除く）	
3) 中止基準に該当するにも関わらず中止しなかった患者	
4) 用法・用量・投与期間の設定に違反した患者	
5) 主要評価項目の評価が困難な患者	



申請者の提案する FAS、PPS

既承認の抗インフルエンザウイルス薬に関する臨床試験のうち、対照薬（オセルタミビルリン酸塩）との非劣性を検証した比較試験における主たる解析対象集団は、ITT の原則に基づき

FAS とされていた。しかし、本剤の 312 試験では、治験に組み入れられた 762 例のうち 122 例を除いた PPS 集団を主たる解析対象集団と設定しており、その元となる FAS 集団については、組み入れ被験者の 1 割近く（74 例）が別途開催された症例検討会¹⁸⁷において「対象外疾患」と判断され解析対象集団から除外されている。

機構は、ITT の原則に基づき、312 試験における主たる解析対象集団は FAS 集団と設定することがより適切であったと考える。また、主たる解析対象集団として設定されたものが、FAS 集団又は PPS 集団であったかに依らず、症例検討会による解析対象集団からの「対象外疾患」の除外により、比較試験による薬効評価の前提であるランダム化による群間の均衡が偏っている可能性があると考え、「臨床試験のための統計的原則」（平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号、以下、ICH E9 ガイドライン）で示されている臨床試験のための統計的原則に従い、症例検討会における「対象外疾患」の取り扱いについて、さらに検討を行うこととした。なお、以降では特に断りのない限り、主たる解析対象集団は FAS 集団を、副次的な解析対象集団は PPS 集団をさすものとする。

機構は、有効性解析対象集団から除外された「対象外疾患」について、症例検討会においてどのような考えに基づいて検討を行ったのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

「対象外疾患」のうち RT-PCR 陰性例については、本試験開始前の平成 21 年 5 月 13 日発出の厚生労働省健康局結核感染症課長通知「新型インフルエンザに係る症例定義及び届出様式の再改定について¹⁸⁸」（健感発第 0513001 号）では、インフルエンザキット陽性者は疑似症状患者と分類されており、本試験でも新型インフルエンザウイルス A（H1N1）2009 患者の登録が多いと想定されたため、キット陽性のみの被験者については疑似症状患者とし、亜型の分離感度が最も良いと思われる RT-PCR を用いて、インフルエンザウイルスが検出された被験者を確定例とした。そのため、RT-PCR 陰性被験者については対象外とした。

「対象外疾患」のうち合併症（疑いを含む）については、インフルエンザ症状の評価は、インフルエンザウイルスによって惹起された炎症反応を、被験者自身の感覚判断によって評価することを基本としている。したがって、患者背景を極力揃えた類似集団で比較することが重要と考えた。しかし、インフルエンザウイルス感染症は多種多様の被験者が感染する疾患であるため、インフルエンザウイルス以外の患者素因によって炎症反応が遷延化することもある。そのような患者背景に基づく炎症反応に対して抗インフルエンザウイルス薬は奏効しないため、特に本試験のように類薬と作用機序が異なる抗インフルエンザウイルス薬の比較評価に際して有効性評価のバラツキが大きくなると考えて、試験対象集団を「他に疾患を有さない健康な被験者によるインフルエンザ」とすること、すなわち、Uncomplicated influenza に対する有効性を評価することを、医学専門家及び治験調整医師と症例を検討する前に取り決めた。急性感染症の場合、早期に治療を要することから、合併症などを把握できないまま、感染見込み症例としてエントリーされることが多く、エントリー後に適格基準に抵触するような症状、所見を

¹⁸⁷ 症例検討会は、開鍵前に実施された

¹⁸⁸ <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/090514-03.html>

有する被験者が見出されることも多々見受けられ、慢性疾患のようにスクリーニング期間中に適格基準を判断し、薬効評価に適した被験者だけをランダム化することは困難である。そのため、抗菌剤領域の開発においてしばしば実施されている医学的判断に基づいた症例の評価・検討方法である症例検討会方式によって、盲検下で **Uncomplicated influenza** とみなされる被験者を症例ごとに検討分類し、それ以外の被験者については、本試験の目的とした集団とは別の集団と考えて、312 試験では対象外とした。なお、症例検討会での本試験の症例の取り扱い（対象外疾患も含む）については、感染症分野及びインフルエンザウイルス感染症に精通している複数の医学専門家に検討を依頼した。症例固定までの本試験における基本的な症例検討の手順は、以下のとおりである。本試験では、■回症例検討会（■年■月■日に■例を検討、■年■月■日に■例を検討、■年■月■日に■例）を開催した。第■回目の症例検討会では、評価の一貫性を確認する目的で、全登録症例数 762 例について再度医学専門家が検討し、その結果について治験調整医師が確認した。

- ・ 医学専門家が、全症例について、選択基準の適合性の有無、除外基準への抵触の有無について確認した。また、医学専門家が、医学的判断が必要と判断した症例、更に、患者背景、臨床経過、胸部 X 線を含む検査所見について精査し、患者の既往歴、合併症及び臨床経過から、インフルエンザの評価に影響を及ぼす可能性があるかと判断した症例、その他、精神疾患などがある患者の登録の正当性などについて要検討症例を抽出した。これらの検討を基に、医学専門家が症例の取扱い基準（案）を作成した。
- ・ 症例検討会では、医学専門家及び上記治験調整医師が協議し、症例取扱い基準を決定した。インフルエンザ自体の確定診断については、RT-PCR 陽性例とすることが確認された。また、医学専門家及び治験調整医師によって全症例を再度見直すとともに、予め医学専門家が抽出した要検討症例について議論した。また、これ以後の症例については、治験調整医師の意見を伺いながら、症例取扱い基準に従って医学専門家が検討し、要検討症例についてのみ、持ち回りで各調整医師に内容を確認することとした。各調整医師から疑義が出た場合は、医学専門家が再度検討する手順とした。

以上、本試験は既に市販されている他の抗インフルエンザウイルス薬の開発経験を参考に、より客観的・科学的評価を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

インフルエンザウイルス感染以外の要因によって薬効評価のバラツキが大きくなることから、試験対象集団を「他に疾患を有さない健康な被験者によるインフルエンザ」とする考え自体は理解出来る。しかし、以下のア)～ウ)に挙げた理由により、ランダム化以後に目的とする試験対象集団をより薬効評価に適した集団へと変更するため、ランダム化以後の臨床症状・所見に基づきインフルエンザウイルス感染以外の要因に影響を受けている症例を「対象外疾患」として抽出し、解析対象集団から除外することで評価のバラツキを抑えようとするのは、不適切な試験計画であると考える。

ア) 抗インフルエンザ剤の検証的比較試験における対象は、ITT の原則に基づき、実践的な比較を重視した、一般の臨床現場でインフルエンザウイルス感染症であると診断される

症例を可能な限り多く含む集団を対象とすることが望ましいと考えること

- イ) 試験対象を「他に疾患を有さない健康な被験者によるインフルエンザ」へ変更することは試験の主目的の変更あるいは主たる試験デザインの変更を意味し、バラツキを抑えるために試験（被験者の組み入れ）開始後に対象を変更することは、一般に適切な試験方法とは認められないこと
- ウ) 検証的比較試験の薬効評価においては、バラツキを抑えることよりも偏りを防ぐことが優先されること

なお、組み入れ後に適格基準に抵触するような症状、所見を有する被験者が見出された場合でも、以下の ICH E9 ガイドラインの記述内容に示されているように、ランダム化が行われた被験者を主たる解析対象集団から、有効性評価に偏りを生じさせる危険性をもたらすことなく、除外できる状況は限られていると考えられることから、「対象外疾患」の除外について、以降で慎重に検討を行うこととする。なお、対象外疾患 74 例（そのうち 1 例は RT-PCR 陰性かつ合併症により対象外疾患とされた症例）のうち、RT-PCR 陰性例とそれ以外の症例に分けて、詳細を検討する。

<ICH E9 ガイドライン：5.2.1 最大の解析対象集団より抜粋>

ランダム化が行われた被験者を最大の解析対象集団から除外することになる状況は限られている。それらには、主要な登録基準を満たしていない場合（適格基準違反）、試験治療を一回も受けていない場合、ランダム化後のデータがない場合などがある。そのような除外については常に理由を示すべきである。登録基準を満たしていない被験者は、以下の条件下でのみ偏りを導入する可能性なく除外できるであろう。

- ・ 登録基準はランダム化以前に評価されている
- ・ 除外の対象となる適格基準違反の発見は完全に客観的になされる
- ・ すべての被験者が適格基準違反について同様の綿密さで調べられている（非盲検試験においてはこの保証は困難であり、二重盲検試験であっても割付を明らかにした後では難しい。このことは盲検下レビューの重要性を強調している。）
- ・ 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関するすべての違反が除外される

i) RT-PCR 陰性による「対象外疾患」について

申請者は、312 試験における組み入れ被験者は、全例でインフルエンザキット陽性であったにも関わらず、ランダム化以後に RT-PCR 陰性例を有効性評価対象から除外することとした理由について、前述の通り、当該試験では新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 2009 感染症の患者の登録が多いとの想定に基づき、通知を参考にインフルエンザキット陽性者を疑似症状患者とし、亜型の分離感度が最も良いと思われる RT-PCR を用いて、インフルエンザウイルスが検出された被験者を確定例、RT-PCR 陰性例については対象外としたと説明している。

機構は、RT-PCR 陰性例の取り扱いについて、症例検討会の議事録より、RT-PCR 陰性患者

について対象外とする取り決めがなされたのは、ランダム化以後であることを確認した。また、RT-PCR 陰性による「対象外疾患」には 44 例が該当し、そのうち 4 例では本試験で併せて行われたウイルス培養検査において、登録時ウイルス分離が認められたにも係わらず、RT-PCR 陰性でウイルス型同定がされないことから除外されていることも確認した。

さらに、機構は、以下に示す治験実施計画書¹⁸⁹の記載内容を踏まえると、症例検討会で決定された RT-PCR 陰性例を「対象外疾患」として試験対象から除外するという判断は、以下の点から、治験実施計画書で規定された試験対象の考え方とは異なっているものとする。

- ・「1.4 本治験を正当と判断する理由」には、「季節性インフルエンザ（A 型）と新型インフルエンザを正確に判別するためには、RT-PCR などの検査により確定診断する必要があるが、時間を要するためインフルエンザ治療の実態にあわない。そのため、本治験では迅速診断キットで陽性となった患者全てを対象として本治験に組み入れる予定である。」との記載があること
- ・「5.1.1 有効性解析対象集団（1）有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）」では、本治験に組み入れられた患者のうち、主要な登録基準を満たしていない患者（インフルエンザと確定診断できない場合、他のウイルスあるいは細菌性の呼吸器系感染症の合併が疑われる場合など）を除外する旨が定義されているものの、主要な登録基準には RT-PCR 検査は含まれていないことから、計画書上は RT-PCR 陰性例を FAS 集団から除外することが、明確に規定されていなかったと解釈されること

機構は、以下のように考える。

治験実施計画書に記載があるように、季節性インフルエンザ（A 型）と新型インフルエンザ、及びインフルエンザウイルスの亜型を正確に判別するためには、RT-PCR などの検査による確定診断を行う必要がある。しかし、急性感染症であるインフルエンザウイルス感染症の治療の実態としては、流行期に臨床症状を示した症例に対して、RT-PCR などの時間を要する検査に基づきそれらを正確に診断する前に迅速診断キットの結果に基づき治療が行われること、類薬の検証試験における有効性評価対象集団においても、そのような患者が対象として選択されていることから、抗インフルエンザウイルス薬の検証的比較試験における対象は、ITT の原則に基づき、実践的な比較を重視した、一般の臨床現場でインフルエンザウイルス感染症であると診断される症例を可能な限り多く含む集団を対象とすることが望ましいと考える。

なお、申請者は RT-PCR を用いてインフルエンザウイルスが検出された被験者を確定例と見なした理由として「新型インフルエンザに係る症例定義及び届出様式の再改訂について」（平成 21 年 5 月 13 日 健感発第 0513001 号）を引用しているが、当該通知においてインフルエンザキット陽性者を疑似症状患者と分類していたのは、あくまで新型インフルエンザウイルス A（H1N1）2009 の届け出基準としての分類であり、季節性インフルエンザも含めたインフルエンザウイルス感染症における診断の観点とは異なるため、治験の対象集団を設定する際の根拠としては適切ではないと考える。

¹⁸⁹ 治験実施計画書 ■■■■（最終版、■■■年■■月■■日作成）P. 29

さらに、統計学的な観点からは、機構は以下のとおり考える。

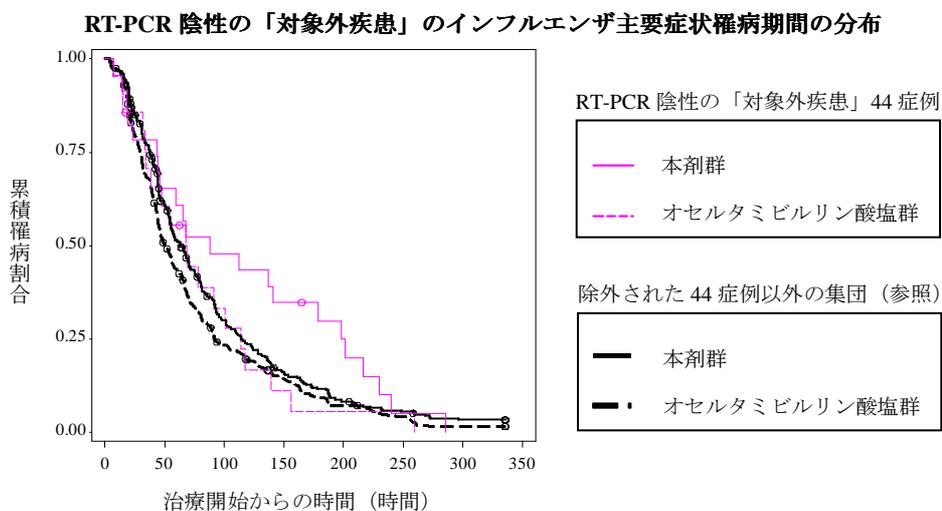
新型インフルエンザの診断において、インフルエンザキットの診断特性として問題視されるのは感度が低いこと（偽陰性率が高いこと）であり、特異度は一般に高い（偽陽性率は低い）と考えられていること¹⁹⁰を踏まえると、選択除外基準に適合すると治験責任医師又は治験担当医師が判断して試験に組み入れられた、キット陽性で且つ発熱及びインフルエンザ症状ありの被験者においては、キット陽性の陽性適中度（検査陽性のうち、真に陽性である事後確率）は、試験結果の解釈を困難にするほど低くなかった可能性は十分に考えられること、実際には RT-PCR の感度は必ずしも 100% である保証はないことから、ランダム化以後に取って RT-PCR 陰性例を「対象外疾患」として除外する必要性は明確ではないと考える。

以上より、日常診療と同様にインフルエンザキットにより陽性と診断されてランダム化されている以上、「対象外疾患」として除外された 44 例の RT-PCR 陰性例を試験の対象及び主たる解析対象集団からは除外すべきではなく、これらを含めて再解析を実施することが適切であると判断した。また、これら 44 症例のうち、40 症例については、RT-PCR 陰性に加え登録時にウイルスの分離が確認できなかったことを考慮し、副次的な解析対象集団と設定することが適切と考える PPS 集団からは除外可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

なお、機構は、RT-PCR 陰性を理由に「対象外疾患」とされた 44 例について、インフルエンザ主要症状罹病期間の群間の分布の違いを確認するため、申請者に以下の図表の提出を求めた。

機構は、除外された 44 例のインフルエンザ主要症状罹病期間を確認した結果、罹病期間中央値として約 20 時間の違いが認められ、Kaplan-Meier 曲線の違いも大きい傾向が認められることを確認した。除外された集団のデータの特徴も踏まえると、再解析結果を確認し、結果の安定性を議論することが重要であると考え。なお、再解析の結果については「2) 第Ⅲ相国際共同試験の有効性について」の項で検討する。



¹⁹⁰ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - Connecticut, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(37):1029-1032.

	除外された 44 症例以外の集団（参照）		RT-PCR 陰性の「対象外疾患」 44 症例	
	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群
症例数	354	359	23	21
中央値	62.7	50.4	87.8	67.5
[95%信頼区間]	[55.4, 70.0]	[44.8, 57.2]	[45.8, 178.5]	[38.2, 100.3]
Log-rank 検定	p=0.016		p=0.174	
ハザード比	0.830		0.644	
[95%信頼区間]	[0.712, 0.966]		[0.339, 1.221]	

ii) RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」について

症例検討会においては、申請者により事前に作成された問題症例一覧表をもとに除外症例の検討を行っており、その「問題症例」には、大きく分けて 2 種類の症例が含まれていた。

- ・ GCP 違反症例や実施計画書から逸脱していたと考えられる症例
- ・ 見かけ上逸脱となっていないが、登録後の臨床症状・所見から実施計画書に則して除外すべきかについて医学的な検討が必要と考えられる症例

これら症例は、事前に医学専門家又は治験調整医師の意見を基に条件設定して抽出された症例、個別に医学専門家により抽出された症例、あるいは治験実施計画書を基に申請者により抽出された症例からなる。

申請者は、症例検討会で検討対象となった問題症例一覧から抽出された「対象外疾患」のうち、PCR 陰性例以外の「対象外疾患」に該当した 31 症例について、以下のように説明している。

症例検討会で「対象外疾患」と判断された例数、及びその理由を下表に示す。除外基準「d）インフルエンザウイルス以外のウイルスあるいは細菌性の呼吸器系感染症（肺炎、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎等）の合併が疑われる患者（膿性痰または膿粘性痰の喀出あるいは胸部 X 線像での肺浸潤影）」、「e）慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核、慢性閉塞性肺疾患）を有する患者」及び「i）HIV 陽性等免疫不全患者の合併が疑われる患者」は実施計画書に除外基準として規定された合併症であり、登録時にこれらの合併症に罹患していた症例、あるいは罹患していたと判断された症例はすべて「対象外疾患」とされている。一方、「薬効評価困難例」に含まれる合併症例では、合併症が薬効評価に及ぼす影響を医学専門家や治験調整医師が医学的に判断して、個別に採否が決定されている。

合併症（疑い含む）のため「対象外疾患」と判断された症例数と主たる理由

対象外疾患とした理由	症例数
除外基準 d) 違反	18 例
除外基準 e) 違反	2 例
除外基準 i) 違反	1 例
薬効評価困難例	9 例
総計	30 例*

*ここでは、RT-PCR 陰性の 1 例は集計対象外とされている。

機構は、申請者が除外基準 d)、e) 及び i) に違反するとした 21 症例については、以下のよう考える。

除外基準に関連した登録時合併症を理由に除外された症例、すなわち治験責任医師又は治験担当医師により合併症ありと判断されて EDC データに合併症名の記載のあった症例は、3 例（細菌性気管支炎、結核、HIV、各 1 例）のみである。一方、それ以外の 18 症例のうち 16 例は、登録時に確認されていない何らかの感染症等の合併が有効性評価に影響を及ぼした可能性を理由に除外された症例、あるいは登録時の喀痰性状のみで除外基準違反と判断され、細菌性感染の合併の可能性を理由に除外された症例に分類されている。

つまり、申請者が除外理由として挙げた合併症が「その他呼吸器感染症」となっている症例は、具体的な合併症名が不明であるにも係わらず、ランダム化後の臨床症状・所見に基づき登録時点で除外基準 d) に違反していたと判断し分類しているに過ぎず、必ずしも除外基準に抵触していたかどうかは不明確であると考え。

症例検討会で「対象外疾患」と取り扱われた症例の除外理由別一覧

除外理由	合併症名	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	症例の分類*
		症例数	症例数	
除外基準 d) 違反例 18 例	細菌性気管支炎	1 例	0 例	②
	結核感染症	0 例	1 例	②
	マイコプラズマ感染症	1 例	0 例	④
	その他呼吸器感染症	5 例	3 例	①
		2 例	0 例	③*
	5 例	0 例	④	
除外基準 e) 違反 2 例	陳旧性肺結核	1 例	0 例	④
	慢性閉塞性肺疾患	1 例	0 例	④
除外基準 i) 違反 1 例	HIV	1 例	0 例	②
薬効評価困難例 9 例	逆流性食道炎	1 例	1 例	③
	うつ病	1 例	0 例	③
	片頭痛	1 例	0 例	③
	不安障害	1 例	0 例	③
	甲状腺機能亢進症	1 例	0 例	③
	うつ病、全般性不安障害	1 例	0 例	③
	乳房切除	1 例	0 例	④
	その他	0 例	1 例	⑤
	24 例	6 例		
①登録時の喀痰性状のみで除外基準違反と判断され、細菌性感染の合併の可能性を理由に除外された症例				
②除外基準に関連した登録時合併症を理由に除外された症例				
③何らかの登録時合併症が有効性評価へ影響を与えていた可能性を理由に除外された症例				
④登録時に確認されていない何らかの感染症等の合併が有効性評価に影響を及ぼした可能性を理由に除外された症例				
⑤その他の除外症例（症状改善を確認できる前に患者都合で中止）				

*: その他呼吸器感染症以外の合併症も除外理由に挙げられており、機構の分類上は除外基準に関連しない別の登録時合併症としてカウントしたため、③と分類。なお、その他呼吸器感染症の存在は、登録時に確認されていない。

さらに、除外基準に抵触していたかどうかは明確か否かに係わらず、ランダム化以後の症例の除外について、機構は以下のように考える。

申請者は、除外理由の多くが登録基準違反に該当するとの説明を行っているが、登録基準違反を理由とする解析対象集団からの除外が偏りを生じさせるかどうかは、個々の対象者の除外判断と有効性アウトカム及び割付け群との間の（統計学的な）独立性が担保されるような除外、

あるいはランダム化以前に評価された客観的な登録基準違反を理由とした除外であるかどうかには依存する。より明確には、ICH E9 ガイドラインの記述 [1] -③ 有効性解析対象集団についての項、参照] に示されている観点を踏まえて検討する必要がある。

そこで、機構は、RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」31 症例は、偏りを生じさせること無くランダム化以後に解析対象集団から除外可能な症例であったかどうかについて、以下のような観点から詳細な確認と検討を行った。

- ・ 見かけ上計画書からの逸脱となっていないが結果的に逸脱（登録基準違反）に該当すると申請者が判断した症例については、解析対象集団から除外すべきと判断した根拠として説明している合併症又は合併症疑いの有無の判断が、ランダム化以前に評価されたものであったかどうか
- ・ 合併症の確認がランダム化以前に評価されていた症例については、解析対象集団から除外すべきとの判断がランダム化以後となっていなかったかどうか
- ・ 「対象外疾患」31 症例のいずれについても、除外対象者の抽出と除外判断（違反の発見）が客観的であったかどうか

その結果、以下のような除外判断がなされていることを確認した。

- ・ 除外理由となった一部の合併症は、登録時に治験責任医師又は治験担当医師によって確認されたものではなく、症状の遷延や経過の不自然さ等より、除外基準に関連する何らかの合併症を登録時点に有していた可能性があると考え、除外判断がなされており、ランダム化以前に評価がなされていなかったこと
- ・ 計画時点では、インフルエンザ症状の評価に影響を及ぼす合併症として想定されていなかったにも係わらず、特定の症状の遷延を理由に、結果的に登録時に確認されていた何らかの合併症が影響していた可能性があると考え、ランダム化以後に除外判断がなされていたこと
- ・ 除外候補の抽出や結果的な除外判断が、症状の推移を視覚的に確認する等の主観的な判断に強く依存しており、同じ合併症を登録時に有していても除外されなかった症例も認められ、主観的な判断に基づいて除外されていること

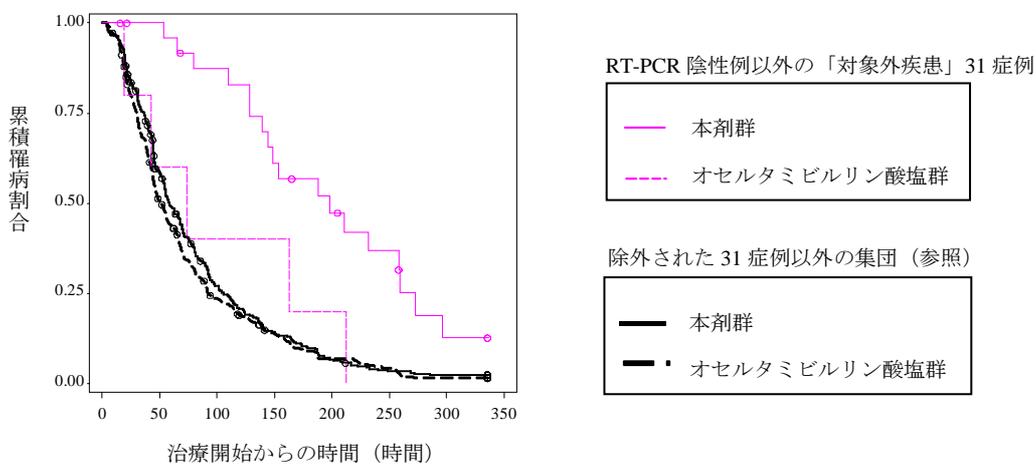
機構は、以上の確認により、治療の結果に依存するようなランダム化以後の主観的な判断に基づき除外の採否が決定されており、有効性評価に偏りを生じさせる危険性があるものと考えられたことから、RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」として除外された 31 症例は、ITT の原則に従い、主たる解析対象集団からは除外すべきではなく、これらを含めて再解析を実施することが適切であると考えた。また、副次的な解析対象集団についても、除外による偏りの危険性は可能な限り排除すべきと考えることから、これら 31 症例のうち、除外基準に関連した合併症が登録時に治験責任医師又は治験担当医師によって確認されていた 4 症例（細菌性気管支炎 2 例、HIV 感染症 1 例、結核 1 例）を除く 27 症例については、PPS 集団へ含めるべきであると考えた。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

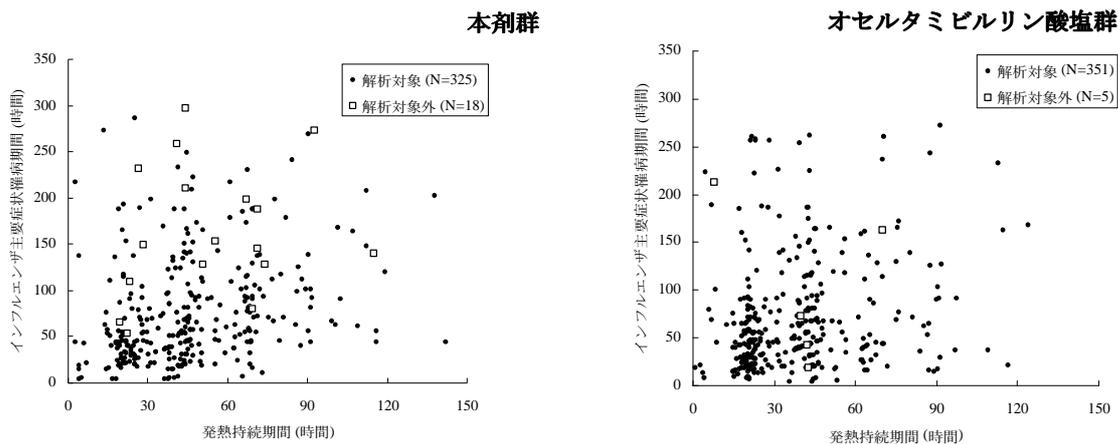
なお、機構は、RT-PCR 陰性例以外の対象外疾患 31 症例について、インフルエンザ主要症状罹病期間の群間の分布を確認するため、また、RT-PCR 陰性例以外の対象外疾患 31 症例のインフルエンザ主要症状罹病期間分布と全集団の罹病時間分布を比較するため、申請者に以下の図表の提出を求めた。

機構は、RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」として除外された 31 症例について、主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間を確認した結果、投与群間で除外された症例数に大きな偏りがある上、本剤群で除外された集団は対照群で除外された集団に対して統計学的に有意に罹病時間が長い集団であり、また、罹病時間中央値として約 125 時間の違いが認められ、Kaplan-Meier 曲線の違いも大きい集団であることを確認した。したがって、この 31 例の除外により、本剤の有効性評価に重大な影響を及ぼす可能性が懸念されることを確認した。また、特に本剤群において除外された「対象外疾患」の罹病時間の分布は、群全体の罹病時間の分布に対し比較的罹病時間が長い対象者に偏っていること、一方で明らかに群全体の罹病時間分布とは乖離した分布を示す等、インフルエンザウイルス感染以外の要因の影響により有効性評価が困難であると考えられる程の目立った傾向は認められなかったことを確認した。機構は、除外された集団のデータの特徴も踏まえると、再解析結果を確認し、結果の安定性を議論することが重要であるとする。なお、再解析の結果については「2) 第Ⅲ相国際共同試験の有効性について」の項で検討する。

RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布



	除外された 31 症例以外の集団 (参照)		RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」31 症例	
	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群
症例数	352	374	25	6
中央値	58.2	51.0	198.0	73.3
[95%信頼区間]	[54.0, 67.5]	[45.6, 57.6]	[144.7, 259.5]	[18.7, 212.6]
Log-rank 検定	p=0.168		p=0.023	
ハザード比	0.899		0.322	
[95%信頼区間]	[0.774, 1.046]		[0.114, 0.907]	



散布図に入らない症例番号（発熱持続期間，インフルエンザ主要症状罹病期間）
 本剤群 解析対象：312111803 (236.1, 44.4)，解析対象外：312405402 (228.0, 259.5)
 オセルタミビルリン酸塩群 解析対象：312142002 (185.7, 219.2)，312405504 (318.5, 188.0)

**除外された 31 症例（解析対象外）と 31 症例以外（解析対象外）の分布の比較
 （インフルエンザ主要症状罹病期間と発熱持続期間の散布図）**

1) -④ 有害事象発現日で有効性評価を打ち切った症例について

第 3 回症例検討会議事録において、「症状改善前に有害事象が発現した以下の症例については、有害事象発現日で有効性評価を打ち切ることとする」との取り決めがなされていた。

機構は、このような有効性評価の打ち切りを行った理由及び検討症例の絞り込み方法や選択基準等について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

有効性評価の打ち切りを行った理由について、本治験では、以下のインフルエンザ症状 10 症状（咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛、全身倦怠感、頸部痛、中途覚醒、食欲不振）について、スコア化し評価することとされていたが、これらの 10 症状については必ずしもインフルエンザ特有の症状ではなく、他の疾患でも類似の症状を示すことがあり、仮に合併症状が遷延化した患者がそのまま評価された場合は、本来の薬剤と比較して過度に弱めて評価してしまう可能性があると考えた¹⁹¹。そこで、薬剤の効果を適切に評価するために、インフルエンザ症状の評価項目に影響があると判断された有害事象を発現した患者では、有害事象発現時点までのデータで評価することが症例検討会で決定された。

検討された有害事象のうち、頭痛 (Headache)、背部痛 (low back pain)、筋肉痛 (Pain muscle)、不眠 (Insomnia) の各 1 例及び外耳炎 (Otitis externa) の 2 例は本有害事象発現に伴うインフルエンザ症状評価への影響はないと判断され、打ち切りとはしなかった。なお、打ち切り対象となった 22 例のうち、19 例は Censor (脱落) として解析した。残り 3 症例については、治験登

¹⁹¹ 申請者はその例として以下のような症例を挙げている。先行するウイルス性上気道炎に続発して発症することが多いとされる急性副鼻腔炎について、一般的な症状として鼻汁、鼻閉、顔面の疼痛ないし圧迫感、頭痛、咳、くしゃみ、発熱が挙げられており（ハリソン）、インフルエンザ症状の改善前に急性副鼻腔炎を発症した患者では、発現している症状が、原疾患であるインフルエンザに伴う症状か、その後発症した副鼻腔炎に伴う症状かを判別することは極めて困難となる。特に抗インフルエンザウイルス薬の薬効評価では、抗インフルエンザウイルス薬自体に副鼻腔炎に対する治療効果がないため、仮に副鼻腔炎を合併したために鼻閉症状が遷延化した患者がそのまま評価された場合は、本来の薬剤の効果と比較して過度に弱めて評価してしまう危険性があると考えた。

録前に既に合併症を発現しており、インフルエンザ症状を適切に評価できないと症例検討会で判断され、「対象外疾患」として解析対象（申請時 FAS 及び申請時 PPS）から除外した。

機構は、以下のとおり考える。

一般に各症状に対してインフルエンザ症状とそれ以外の原因による症状とを明確に区別することは困難であり、「1) -2 主要評価項目について」及び「1) -3 有効性解析対象集団について」の項における検討内容と同様に、症例検討会においてなされたランダム化以後の患者アウトカムデータに基づく主観的な判断により、特定の有害事象発現日で有効性評価を打ち切り扱いとし、観測されたインフルエンザ主要症状罹病期間を解析に使用しないことにより、本剤の有効性評価に偏りを生じさせる危険性があると考え。したがって、有害事象発現日で有効性評価を打ち切った症例については、Censor（脱落）として解析するのではなく、有害事象発現日以降に観測されたインフルエンザ主要症状罹病期間（イベントあり）として再解析を実施することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2) 第Ⅲ相国際共同試験の有効性について

機構は、「1) 有効性の評価方法について」の項での議論において、第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）における有効性の主たる解析対象集団を FAS 集団とし、申請時に FAS 集団から除外された「対象外疾患」74 症例については、すべて FAS 集団に含めるべきと判断した。また、副次的な解析対象集団である PPS 集団に対しては、組み入れ時点において除外基準に規定されていた HIV、細菌性気管支炎、結核に罹患していた 4 症例及び RT-PCR 陰性かつウイルス分離無しの 40 症例を除外することは許容可能であるものの、それ以外の「対象外疾患」については FAS 集団と同様に除外すべきではないと判断した。また、有効性主要評価項目のインフルエンザ主要症状罹病期間については患者が Flu-iiQ に直接記入したスコアを用いること、合併症による有害事象発現日で打ち切りの症例についてのインフルエンザ罹病時間については、Censor（脱落）として解析するのではなく、有害事象発現日以降に観測されたインフルエンザ主要症状罹病期間（イベントあり）として解析することが適切であると判断した。

これらの点を申請者に伝達し、申請時 PPS に加えて上記の FAS（以下、機構 FAS）及び PPS（以下、機構 PPS）に基づく再解析を求め、312 試験の有効性の結果について、下記①～⑤のとおり検討した。その結果、申請時 PPS においては、本剤群のオセルタミビルリン酸塩群との非劣性が示されているものの、以下の点より、本剤の季節性インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は頑健性のある結果として示されていないと判断した。

- ・機構 FAS（申請時 PPS＋対象外疾患）における主要評価項目の解析では、本剤群のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が示されておらず、本剤群ではオセルタミビルリン酸塩群に対して統計学的に有意に罹病時間が延長していること（ハザード比 0.818、95%信頼区間：0.707-0.948、罹病時間中央値で 11.9 時間）。また、機構 PPS においても同様の結果が得られていること

また、補足的に、以下の結果からも、本剤の有効性は頑健性のある結果として示されていないと考える。

- ・客観的な指標である副次評価項目の発熱持続時間については、申請時 FAS、PPS でも、統計学的に有意にオセルタミビルリン酸塩群に劣っていること
- ・本剤については、プラセボ対照比較試験が一度も実施されておらず、これまでに本剤の臨床的效果を示す明確なエビデンスは得られていないこと。

① Ⅲ相国際共同試験（外国人データ）の利用について

機構は、312 試験の有効性の結果について、民族間での差異が生じていないかについて考察をするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

312 試験の実施国別の主要症状罹病期間の解析結果（PPS 集団）を下表に示す。国別の主要症状罹病期間を解析した結果、日本、韓国、台湾のいずれの国においても、オセルタミビルリン酸塩と本剤で、ハザード比に大きな差は認められなかった。しかしながら、各国での主要症状罹病期間は、本剤に関しては、日本で 50.8 時間、韓国で 128.3 時間、台湾で 82.7 時間であり、オセルタミビルリン酸塩では、それぞれ、44.5 時間、107.3 時間、67.1 時間と国ごとで異なっていた。この要因としては、日本での症例が、本剤群で 233 例、オセルタミビルリン酸塩群で 249 例と両群とも約 200 例以上であるのに対し、韓国の症例は、本剤群で 33 例、オセルタミビルリン酸塩群で 30 例と日本と比較し少ないため、例数の違いによる影響が考えられた。また、各国でのインフルエンザウイルス型・亜型の割合を、下表に示す。新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 2009 はその 96.5% (465/488 例) が日本で分布され、A (H3N2) はその 85.5% (106/116 例) が台湾で分布され、B 型はその 74.6% (47/61 例) が韓国で分布されており、各国間でインフルエンザウイルス型・亜型の分離状況が大きく異なっていた。

以上から、各国間の症例数の違い、インフルエンザウイルス型・亜型の分離状況の違いが各国での主要症状罹病期間の違いに影響している可能性を否定できなかった。

また、各国での主要症状罹病期間の違いが及ぼす影響を検討するため、実施国と薬剤効果の交互作用を加えた Cox 比例ハザードモデルを用いて、交互作用を検討したところ、実施国と薬剤効果の交互作用に対する p 値は 0.701 (韓国) 及び 0.937 (台湾) であり、交互作用は有意とはならなかった。更に、実施国を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いたオセルタミビルリン酸塩に対する本剤のハザード比 (95%信頼区間) は 0.848 (0.726,0.990) であり、投与群の効果のみを含めたハザード比 0.839 と類似していた。そのため、主要症状罹病期間の群間比較結果 (薬剤効果のハザード比) に及ぼす実施国の影響は大きくないと考えた (下表)。

実施国ごとのインフルエンザ主要症状罹病期間 (PPS 集団)

	日本		韓国		台湾	
	本剤 (N=233)	オセルタミビルリン酸塩 (N=249)	本剤 (N=33)	オセルタミビルリン酸塩 (N=30)	本剤 (N=63)	オセルタミビルリン酸塩 (N=61)
インフルエンザ主要症状罹病期間						
中央値 (時間)	50.8	44.5	128.3	107.3	82.7	67.1
95%信頼区間	45.3, 55.5	39.6, 47.3	80.0, 137.2	73.3, 149.5	67.8, 101.2	48.8, 90.5
中央値の差	6.3		21.0		15.6	
ハザード比 (95%信頼区間)	0.845 (0.705, 1.013)		0.897 (0.540, 1.492)		0.820 (0.565, 1.192)	
p 値 ^{a)}	0.069		0.676		0.298	
	日本以外		全体			
	本剤 (N=96)	オセルタミビルリン酸塩 (N=91)	本剤 (N=329)	オセルタミビルリン酸塩 (N=340)		
インフルエンザ主要症状罹病期間						
中央値 (時間)	89.5	79.8	58.2	48.4		
95%信頼区間	77.7, 111.5	64.5, 105.1	54.0, 69.3	44.6, 56.3		
中央値の差	9.7		9.8			
ハザード比 (95%信頼区間)	0.847 (0.627, 1.144)		0.839 (0.718, 0.980)			
p 値 ^{a)}	0.278		0.027			

a) Log-rank 検定

各国でのインフルエンザウイルス型・亜型の割合

	A (H1N1) 2009	A (H3N2)	B	不明
合計	488 (72.9%)	116 (17.3%)	61 (9.1%)	4 (0.6%)
日本	465 (96.5%)	10 (2.1%)	6 (1.2%)	1 (0.2%)
韓国	13 (20.6%)	0 (0%)	47 (74.6%)	3 (4.8%)
台湾	10 (8.1%)	106 (85.5%)	8 (6.5%)	0 (0%)

例数 (%)

機構は、以下のとおり考える。

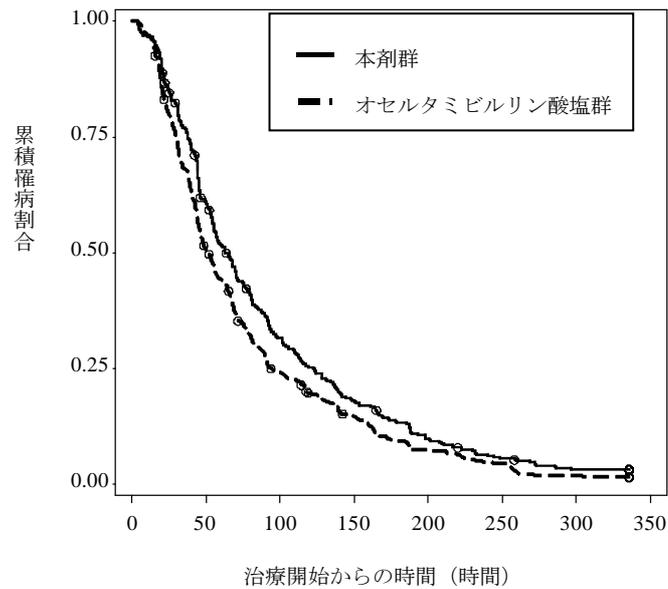
実施国間の有効性の結果の差異について、申請者の説明にあるように各国間の症例数の違い、インフルエンザウイルス型・亜型の分離状況の違いが各国での主要症状罹病期間の違いに影響している可能性は否定できないと考える。また、Cox 比例ハザードモデルによる解析結果において、実施国と投与群との間に統計的に有意な交互作用効果は認められなかったことから、オセルタミビルリン酸塩と本剤との有効性の差について、実施国による大きな違いはないと考えた。

以上から、申請者の説明を了承するとともに、外国人データを含んだ 312 試験の結果を基に本剤の有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。

② 有効性の主な結果について

機構は、有効性の主たる解析対象集団として適切と考えた機構 FAS 集団に基づく再解析結果について、以下のとおり確認した。なお、実際の ITT 集団とは、ランダム化された 762 例のうち、「対象外疾患」以外の理由で申請時の FAS 集団より除外された 5 例を除く、757 例をさすこととする。

機構 FAS（実際の ITT 集団）に基づく再解析結果



	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群
症例数	377	380
中央値	63.1	51.2
[95%信頼区間]	[55.5, 70.4]	[45.9, 57.6]
Log-rank 検定	p=0.007	
ハザード比	0.818	
[95%信頼区間]	[0.707, 0.948]	
調整ハザード比 ^{a)}	0.818	
[95%信頼区間]	0.706, 0.948	

a) 共変量; 開始時体温、発症から来院までの時間、実施国、組入れ時のウイルス力価、投与開始直前の解熱鎮痛薬の投与の有無

また、機構は、申請時に有効性の主要解析対象集団として設定された申請時 PPS 集団における解析結果及び機構が有効性の主要解析対象集団として適切と考えた機構 FAS 集団に基づく再解析結果を含み、感度解析として、申請者が除外した「対象外疾患」のうち一部のみを除外した場合の再解析結果、主要評価項目のインフルエンザ主要症状罹病期間を医師による見直しを行った場合と行わなかった場合、特定の有害事象による打ち切りを行った場合と行わなかった場合の複数の解析結果についても、下表のとおり確認した。

**申請時の解析結果、機構の再解析結果及び感度解析結果
(太字は、申請時又は再解析の主要な結果)**

mITT 又は ITT 集団 ^{b)}	解析の対象	投与群	症例数	解析対象外例数 (罹病時間)	インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)		
					医師が見直した Flu-iiQ スコア	患者が直接記入した Flu-iiQ スコア	患者直接記入+ 打ち切り扱い無し ^{a)}
申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74 例 すべてを除外	申請時 FAS	本剤群	330	47 (144.7)	7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)	8.0 時間 0.918 (0.785, 1.072)	6.9 時間 0.910 (0.780, 1.062)
		対照群	353	27 (68.3)			
	申請時 PPS	本剤群	306	71 (139.4)	7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)	7.2 時間 0.935 (0.797, 1.095)	7.1 時間 0.938 (0.800, 1.098)
		対照群	334	46 (68.3)			
実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の 「対象外疾患」44 例 のみ除外	FAS ^{c)}	本剤群	354	23 (87.8)	11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)	12.3 時間 0.830* (0.712, 0.966)	12.8 時間 0.824* (0.709, 0.959)
		対照群	359	21 (67.5)			
	PPS ^{c)}	本剤群	326	51 (123.8)	9.0 時間 0.855 * (0.732, 0.999)	9.3 時間 0.842* (0.720, 0.984)	9.2 時間 0.845* (0.723, 0.988)
		対照群	339	41 (68.3)			
実 ITT- (ウイルス陰性例) : RT-PCR 陰性かつウイ ルス分離なしの 40 例 のみ除外	FAS ^{c)}	本剤群	357	20 (66.3)	13.1 時間 0.839 * (0.720, 0.976)	12.7 時間 0.824* (0.708, 0.960)	12.3 時間 0.819 * (0.705, 0.952)
		対照群	360	20 (67.5)			
	PPS ^{c)}	本剤群	329	48 (112.3)	9.2 時間 0.850 * (0.728, 0.992)	11.7 時間 0.835* (0.715, 0.976)	9.8 時間 0.839* (0.718, 0.980)
		対照群	340	40 (68.3)			
実 ITT- (合併例) : RT-PCR 陰性例以外の 「対象外疾患」31 例 のみ除外	FAS ^{c)}	本剤群	352	25 (198.0)	6.4 時間 0.918 (0.790, 1.067)	7.2 時間 0.899 (0.774, 1.046)	6.6 時間 0.901 (0.776, 1.046)
		対照群	374	6 (73.3)			
	PPS ^{c)}	本剤群	309	68 (139.4)	7.1 時間 0.947 (0.809, 1.109)	7.2 時間 0.926 (0.790, 1.084)	7.2 時間 0.929 (0.793, 1.088)
		対照群	335	45 (68.3)			
機構案 実際の ITT 集団 : 除外無し	機構 FAS	本剤群	377	0	11.7 時間 0.828 * (0.714, 0.960)	13.9 時間 0.816* (0.704, 0.947)	11.9 時間 0.818* (0.707, 0.948)
		対照群	380	0			
	機構 PPS	本剤群	329	48 (112.3)	9.2 時間 0.850 * (0.728, 0.992)	11.7 時間 0.835* (0.715, 0.976)	9.8 時間 0.839* (0.718, 0.980)
		対照群	340	40 (68.3)			

対象群：オセルタミビルリン酸塩群

*オセルタミビルリン酸塩群に対し、非劣性が示されていない上、統計学的有意に劣る場合（太枠内）

a) 患者が直接記入した Flu-iiQ スコアに基づく解析に対し、さらに有害事象による有効性評価打ち切りを行わなかった場合の結果

b) mITT (modified ITT) 集団は、感度解析を目的に、一部症例を除外した集団を実際の ITT 集団と見なした集団

c) 感度解析用の FAS 及び PPS 集団。mITT 集団に対し、機構の FAS と PPS 採用基準を適用した解析対象集団

機構は、以下のとおり考える。

申請時に有効性の主要解析対象集団として設定された申請時 PPS 集団に基づく解析結果においては、インフルエンザ主要症状罹病期間の群間のハザード比の 95%信頼区間の下限は、0.815 と非劣性マージンの 0.784 を下回っていなかった。しかし、機構が有効性の主要解析対象集団として適切であると考えた機構 FAS 集団に基づく再解析結果においては、非劣性が示されていないこと、本剤群はオセルタミビルリン酸塩群に対し統計学的に有意にインフルエンザ主要症状罹病期間が延長していたこと、及び、以下に挙げた点を踏まえるとオセルタミビルリン酸塩との有効性の差が臨床的に許容できないこと、さらに機構 PPS 集団及び他の感度解析

結果において、実際の ITT 集団より RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」を除いた場合以外は、いずれの場合においても機構の主要な再解析結果と同様にオセルタミビルリン酸塩群に対し、非劣性が示されていない上、統計学的に有意に劣るという結果が、一貫して認められたことから、本剤の有効性は示されていないと判断した。

- ・ 本剤群とオセルタミビルリン酸塩群との罹病時間中央値の差 11.9 時間は、半日程度と大きかったこと
- ・ オセルタミビルリン酸塩を承認する際にピボタル試験として本邦で過去に実施されたプラセボ対照試験では、プラセボ群との罹病時間中央値の差は 23.3 時間であったこと等も踏まえると、仮想プラセボに対する優越性は担保し難く、最低限の有効性を期待することは困難であると考えられること
- ・ 本剤群とオセルタミビルリン酸塩群との間のハザード比の点推定値は、0.818（非劣性マージン 0.784 の近傍）であり、オセルタミビルリン酸塩と同程度の効果の大きさを有すると解釈されるハザード比 1.0 の近傍ではないこと
- ・ 95%信頼区間の下限は、0.707 と非劣性マージンを大きく下回っており、オセルタミビルリン酸塩に対し臨床的にも許容できない程度に有効性が劣る可能性が示されていること

③ 副次評価項目（発熱持続時間）について

機構は、312 試験における発熱持続期間について、申請時 PPS、機構 FAS、機構 PPS のいずれにおいても、本剤群は統計学的に有意にオセルタミビルリン酸塩群に劣っていることを確認した。

発熱持続時間（患者評価）

解析対象集団	投与群	症例数	発熱持続時間中央値 (95%信頼区間)	発熱持続時間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)
申請時 PPS	本剤群	304 例	43.0 (40.2, 44.8)	5.5 時間 0.802 (0.685, 0.939)
	オセルタミビルリン酸塩群	333 例	37.5 (29.7, 39.6)	
機構 FAS	本剤群	375 例	44.3 (42.6, 45.6)	6.2 時間 0.767 (0.664, 0.887)
	オセルタミビルリン酸塩群	379 例	38.1 (31.9, 39.7)	
機構 PPS	本剤群	327 例	43.9 (41.5, 45.0)	6.3 時間 0.774 (0.664, 0.903)
	オセルタミビルリン酸塩群	339 例	37.6 (31.1, 39.6)	

④ 発症時期別の有効性

申請者は、発症から来院までの時間ごとのインフルエンザ主要症状罹病期間について、以下のとおり説明している。

オセルタミビルリン酸塩では発症から来院までの時間が 12 時間未満では罹病期間の中央値は最も短く、45 時間を下回った。それに伴ってハザード比は発症から来院までの時間が 12 時間未満で大きく低下しており、12 時間未満で本剤の改善率が劣るといよりも、発症から 12 時間以内にオセルタミビルリン酸塩を使用すると、高い改善率が期待できることが示唆された。すなわち、12 時間未満のサブグループでは、オセルタミビルリン酸塩は発症後投与開始が早いほど効果を発現しやすいことを反映して、相対的に本剤群の改善率が劣るようにみえるもの

と考えられた。

発症から来院までの時間ごとのインフルエンザ主要症状罹病期間（患者評価、PPS）

発症から来院までの時間	投与群	被験者数	中央値	ハザード比 ^{a)} (95%CI)
12 時間未満	本剤群	32	60.8	0.667(0.411, 1.083)
	オセルタミビルリン酸塩群	45	44.6	
12 時間以上 24 時間未満	本剤群	117	52.3	0.900(0.689, 1.174)
	オセルタミビルリン酸塩群	110	51.0	
24 時間以上 36 時間未満	本剤群	109	67.5	0.877(0.670, 1.149)
	オセルタミビルリン酸塩群	113	57.6	
36 時間以上 48 時間未満	本剤群	71	57.5	0.830(0.593, 1.162)
	オセルタミビルリン酸塩群	72	48.9	

^{a)} 共変量なしのCox 回帰式による算出

機構は、以下のとおり考える。

発症から来院までの時間が 12 時間未満のサブグループでは、オセルタミビルリン酸塩群と比較し、本剤群の罹病時間が劣っており、その他の時間のサブグループにおいても本剤はオセミタミビル群に一貫して劣る傾向が認められることから、発症から来院日までの時間別有効性においてもオセルタミビルリン酸塩に比べ本剤の有効性を示唆するデータは得られていないと考える。

⑤ウイルス型・亜型別の有効性

申請者は、ウイルス型、亜型別の有効性について下表のとおり説明している。

患者評価に基づくインフルエンザ主要症状罹病期間

水準	統計量	申請時 PPS		機構 FAS		機構 PPS	
		本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群
A (H1N1) 2009	n ^{a)}	228	246	264	263	241	247
	中央値	50.2	44.8	54.5	45.9	52.6	44.8
	95%信頼区間	44.7, 55.4	40.7, 49.4	46.6, 62.4	42.5, 51.2	45.5, 56.7	40.6, 49.4
	中央値の差 ^{b)}	5.4		8.6		7.8	
	ハザード比 ^{c)}	0.916		0.793		0.827	
	95%信頼区間	0.763, 1.100		0.666, 0.945		0.691, 0.991	
	調整済みハザード比 ^{d)}	0.930		0.797		0.839	
	95%信頼区間	0.773, 1.118		0.668, 0.951		0.700, 1.007	
A (H3N2)	n ^{a)}	51	60	57	63	54	62
	中央値	70.0	64.4	81.3	64.5	81.0	64.3
	95%信頼区間	54.9, 89.5	43.0, 86.4	62.7, 97.8	43.0, 86.4	62.7, 91.5	43.0, 81.1
	中央値の差 ^{b)}	5.6		16.8		16.8	
	ハザード比 ^{c)}	0.868		0.776		0.771	
	95%信頼区間	0.587, 1.285		0.532, 1.133		0.524, 1.134	
	調整済みハザード比 ^{d)}	0.955		0.874		0.845	
	95%信頼区間	0.634, 1.437		0.588, 1.298		0.565, 1.262	
B	n ^{a)}	27	28	33	33	31	30
	中央値	80.7	114.8	104.3	118.5	90.8	114.8
	95%信頼区間	71.5, 135.9	77.9, 158.5	75.4, 135.9	77.9, 158.5	75.4, 135.9	73.3, 158.5
	中央値の差 ^{b)}	-34.1		-14.2		-23.9	
	ハザード比 ^{c)}	1.366		1.170		1.162	
	95%信頼区間	0.779, 2.394		0.703, 1.948		0.688, 1.960	
	調整済みハザード比 ^{d)}	1.278		1.182		1.218	
	95%信頼区間	0.699, 2.338		0.660, 2.117		0.675, 2.198	

水準	統計量	申請時 PPS		機構 FAS		機構 PPS	
		本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤群	オセルタミビルリン酸塩群
	n ^{a)}	0	0	23	21	3	1
	中央値	-	-	87.8	68.3	137.2	77.7
	95%信頼区間	-	-	45.8, 178.5	38.2, 114.4	-	-
Unknown	中央値の差 ^{b)}	-	-	19.4		-	-
	ハザード比 ^{c)}	-	-	0.716		-	-
	95%信頼区間	-	-	0.383, 1.338		-	-
	調整済みハザード比 ^{d)}	-	-	0.812		-	-
	95%信頼区間	-	-	0.393, 1.680		-	-

a) 投与開始前に解熱が確認されなかった例数

b) 本剤群 - オセルタミビルリン酸塩群

c) 共変量なし

d) 共変量; 開始時体温、発症から来院までの時間、実施国、組入れ時のウイルス力価、投与開始直前の解熱鎮痛薬の投与の有無

機構は、申請時 PPS、機構 FAS、PPS に基づくウイルス型、亜型別の有効性について、以下のように考える。

A (H1N1) 及び A (H3N2) 型については、一貫して本剤群が対照群に比べて罹病期間が延長する傾向にあったが、B 型については、本剤群が、対照群に比べて罹病期間が短縮する傾向が認められた。ただし、本試験で認められた B 型インフルエンザウイルス感染症の被験者数は各群 30 例程度と限定的であり、群間の違いを十分な精度で評価できる症例数ではないと考え、現時点では、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性について、不明であると考え。したがって、いずれのウイルス型、亜型においても本剤の有効性は示されていないと考える。

3) その他

①高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症について

機構は、高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 亜型感染症に対する本剤の臨床的有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

WHO の報告によると、高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) の感染症例は、2003 年以降 555 例が確定診断され、うち 324 例が死亡 (2011 年 6 月 3 日現在) した。2011 年だけでも 39 例中 18 例の死亡が報告されており、依然致死率の高い疾患である。その治療には、主としてノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビルリン酸塩等が用いられており、通常臨床用量及び投与期間より多い、150mg を BID 10 日間の投与がなされている事例も認められる¹⁹²。

de Jong 等は、高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) に感染した患者 8 例に対するノイラミニダーゼ阻害薬の治療効果について、患者 8 例中 4 例で効果が認められ生存したが、残り 4 例が死亡していると報告している¹⁹³。死亡した 4 例のうち 3 例ではウイルスの残存が確認されており、そのうち 2 例からオセルタミビル耐性のウイルスが検出されたと de Jong 等は述べている。

以上のように、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療効果が認められる症例もあるが、高病原性鳥イ

¹⁹² Committee of the second world health organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

¹⁹³ de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J MED 2005; 353 2667-2672.

その結果、本剤については、ヒトにおける催奇形性のリスクが強く懸念されており、日常よく見受けられる疾患であるインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の使用に際しては厳格な適正使用の方策が重要であると考え。ただし、仮に、催奇形性のリスクを回避するための適正使用の方策を実施した場合でも、インフルエンザ流行期における妊婦への投与や本剤投与後の妊娠を完全に防ぐことは不可能であり、本剤を投与後に妊娠に気づいてしまう又は妊娠する例が発現することも十分に想定される。このようなリスクについては、本剤の安全性上の極めて重大な懸念であると考え。

また、312 試験の結果から、本剤は、オセルタミビルリン酸塩と比較して血中尿酸増加について特に注意が必要であると判断した。なお、本剤との併用により薬物相互作用が生じる薬剤について十分な検討が行われておらず、併用時の安全性が不明である。さらに、高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性呼吸器障害、慢性心疾患）を有する患者あるいは免疫低下状態にある患者における投与経験も不足している。これらの点については、十分に注意喚起するとともに、速やかに追加の検討を行う必要があると考え、適正使用のためには一定の安全性を確認する必要があると考え。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 催奇形性のリスクについて

ヒトで妊娠検査が陰性を示す妊娠初期における本薬の投与により受精卵の発育遅延又は致死が引き起こされる可能性が示唆されており、また、胚・胎児試験を実施した全ての動物種（4 種）で本薬の催奇形性が認められていること、さらに動物で催奇形性が認められた曝露量と申請用法・用量でのヒトでの曝露量が同程度であることを踏まえると [3. (iii) 毒性試験成績の概要< 審査の概略> (1) 胚・胎児への影響についての項、参照]、ヒトにおいても催奇形性作用が強く懸念される。

機構は、国内臨床試験における、妊娠及び授乳時の投与、及びパートナーが妊婦又は妊娠している可能性がある男性への投与に関する、プロトコール上の規定等（同意説明文書、妊娠検査の実施、医師・患者への注意喚起など）、及び国内臨床試験において認められた妊産婦及び授乳婦への投与例について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

妊娠可能な女性を組み入れ可能とした国内臨床試験では、妊婦又は授乳婦は参加できないように、プロトコール上で除外基準を規定した。JP205 試験、312 試験、患者薬物動態試験（以下、JP313 試験）及び 312 試験と並行して実施した QT 評価試験（以下、JP115 試験）では、妊娠検査により妊娠していないことを治験実施医療機関で治験薬投与前に確認し、治験終了時にも妊娠検査で妊娠していないことを確認した。女性被験者が授乳婦かどうかについても同様に治験実施医療機関での医師等の問診で同意取得前に確認を実施した。

国内臨床試験では全ての男性被験者に対する対応として、治験参加前に各プロトコールで規定した避妊及び避妊期間について説明を実施し同意取得している。臨床第Ⅲ相試験以降に開始した試験 [312 試験、JP313 試験、食事の影響試験（以下、JP114 試験）、JP115 試験] では、除外基

準として「お薬の服用開始から服用終了後 90 日の間に、コンドームを使用することが困難な男性の方」と同意説明文書中に明記した。

その結果、国内臨床試験では、全ての女性被験者に対して治験参加前及び治験終了時に妊娠検査等で妊娠していないことを確認しており、妊産婦へ治験薬が投与された事例はなかった。

治験薬投与終了後の避妊期間についてはプロトコール上で 90 日間と設定し、その期間内の女性被験者又は男性被験者のパートナーの妊娠の有無を調査した。その結果、治験薬投与終了後 90 日以内に、被験者又は被験者のパートナーが妊娠した症例は 312 試験では 762 例中 6 例、JP115 試験では 68 例中 1 例であり、本剤を服薬した被験者は 3 例（男性 2 例、女性 1 例）、オセルタミビルリン酸塩を服薬した被験者が 4 例（男性 1 例、女性 3 例）であった。いずれの被験者にも、同意取得時には避妊及び生殖発生毒性等についての説明が医療機関で適切に実施されていたことを確認している。妊娠時期については、女性被験者は治験薬投与前に妊娠検査にて妊娠していないことを確認していることや、妊娠診断日または最終月経開始日から、いずれの被験者も投与終了後 10 日以降の妊娠と考えられる。本剤群 3 例のうち 2 例については新生児に異常は認められていない（1 例は未出産）。

授乳婦については、312 試験で 1 例への投与を確認したが、授乳についての問い合わせを受けた後、授乳しないよう伝達した上で、治験依頼者への緊急の報告を行い、治験中止と判断した。

機構は、以上の国内臨床試験における安全管理の方策や実際の投与状況なども参考にしながら、本剤の使用に際した妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔又は閉経前の女性（又は妊娠可能な女性）〕、並びに授乳婦、パートナーが妊婦又は妊娠している可能性がある男性への投与に対する適正使用の方策について、具体的にどのように行う予定であるのか、また、どのように医療現場に協力を依頼するのかなど、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内臨床試験においては、避妊期間及び生殖発生毒性等についての説明を行った上で登録し、避妊については十分認識されていたと推定されるが、投与終了から日が経つにつれて避妊に対する意識が薄れた可能性もあり、治験薬投与終了後 90 日以内に 7 例の妊娠を認めている。この事実を踏まえると製造販売後においては、医師、薬剤師へ適切に情報提供を行い、患者に対して簡潔で適切なリスクコミュニケーションを行うことが重要と考え、疾患が急性であること、あらゆる医師、薬剤師が使用する可能性や、流行期やパンデミック時等の特殊な医療体制で関与する可能性も考慮に入れ、以下の①～④に示した注意喚起を予定している。

① 添付文書での注意喚起

添付文書の警告や禁忌、使用上の注意において催奇形性のリスクや投与に際した同意取得の必要性、並びに避妊期間等について注意喚起する。

② 医師、薬剤師に向けた働きかけ

抗インフルエンザウイルス薬は、あらゆる医師、薬剤師が関与する可能性があるため、MR を介さずに情報提供する方法として、以下のような方策を考えた。

- ・医師、処方箋薬剤師へ 100%連絡することを目的として、本剤の承認時に医師会、薬剤師会より本剤の使用に関する注意の通知及び妊娠していないことを確認するためのチェック

シート活用のお願いの連絡を発信するとともに、ホームページへの掲載を依頼する。

- ・日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床内科医会等の学会員に対し、上記同様の通知を発信するとともに、ホームページへの掲載を依頼する。
- ・日本産婦人科学会がホームページへ掲載している「妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ (H1N1) 感染に対する対応 Q&A (医療関係者対象)」、「妊娠している婦人もしくは授乳中の婦人に対しての新型インフルエンザ (H1N1) 感染に対する対応 Q&A (一般の方対象)」において、本剤の注意喚起を記載するよう依頼する。また、万が一妊婦に使用された場合又は相談があった場合、上記を踏まえ適切な対応を依頼する。
- ・日本感染症学会が作成する「日本感染症学会提言 抗インフルエンザウイルス薬の使用適応について (改訂版)」、日本臨床内科医会が作成する「インフルエンザ診療マニュアル」へ本剤使用時の注意 (妊婦への使用禁忌、妊娠する可能性のある婦人へは投薬前に必ず妊娠していないことを確認、投薬中及び終了7日後の避妊の徹底) を記載するよう依頼する。
- ・上記の内容及び全ての資材を企業のホームページに掲載するほか、上記の関連学会等へリンクできるように、企業のホームページ上も同様の注意喚起を行う。

③ 資材

通常の資材に加えて、「患者向け指導箋」及び「医師・薬剤師向け説明文書」、「催奇形性の可能性に関する解説書」を作成する予定である。また、全ての医師、薬剤師が、妊娠する可能性のある婦人に本剤を投与する際、必要事項の説明がなされたか、妊娠していないことが確認されたかを適切に確認する補助資材として「チェックシート」を作成する。

チェックシートは薬剤のパッケージ内へ入れる予定であるため、薬剤納入時に 100% 提供できる。

④ その他

本剤の投薬に関しては、上記に示すとおり、妊娠に気づいていない妊婦に投薬されないように医師、薬剤師による複数回の説明や確認の体制を考えているが、妊娠と薬に関する専門医の意見を参考に、以下の体制も準備する。

- ・本剤服用後に患者が妊娠に気づいた又は妊娠した等の相談窓口として、XXXXXXXXXXを案内し、専門の医師、薬剤師による適切な対応ができる体制を整える予定である。
- ・本剤服用後に患者が妊娠に気づいた又は妊娠した等の情報は、積極的に収集し、出産までフォローを行う (方法は現在検討中)。
- ・XXXXXXXXXXとは常に最新情報を交換し、問題点について検討する。なお、万が一、問題傾向等が認められた場合は、総合機構へ報告するとともに、早急な対応策を検討する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

妊娠が可能な婦人に対する同意取得等を行っていた本剤の臨床試験においても、治験薬投与終了後ではあるものの、妊娠例が認められていたこと、インフルエンザウイルス感染症が急性期の疾患であり、且つ、インフルエンザウイルス感染症の流行期には、極めて多くの患者が罹患する

こと等を考慮すると、本剤が安易に投与される可能性が強く懸念されることから、催奇形性のリスクが懸念される薬剤に対する一般的な注意喚起や適正使用の方策では十分ではなく、これまで以上に厳格な適正使用の方策が求められ、その立案と実施可能性について慎重に検討する必要がある。

まず、適正使用の方策について、催奇形性のリスクを踏まえると、本剤の使用に際しては、i) 既承認の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を慎重に判断する必要があり、ii) 催奇形性のリスクについては、医療現場に対して十分な注意喚起及び情報提供が重要であり且つ必須であると考ええる。

なお、申請者は、更なる注意喚起を行う方策として、チェックシートの配布やホームページでの注意喚起及び情報提供を提案しているものの、以下の観点からも、いずれも補完的な位置づけに過ぎないと考ええる。

- ・妊娠していないことを確認するためのチェックシートは、活用するかどうかは医師や薬剤師に任されていること
- ・関連する学会や企業のホームページでの注意喚起については、すべての医師・患者がホームページを閲覧するわけではなく、注意喚起の徹底は困難であると考えること

したがって、禁忌となる妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与を回避するためには、妊娠検査の実施がより確実であり、必須とすべきであると考えること、更に男性に対しても7日間の避妊が必要とされることから [3. (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 胚・胎児への影響について] の項、参照]、その旨を十分に周知徹底し、男女とも文書で同意をとる必要があると考ええる。

ただし、上記のような避妊等に関する厳格な適正使用の方策を設定したとしてもインフルエンザウイルス感染症の疾患特性上、流行期にインフルエンザキット陽性を確認したのち妊娠の有無を確認することは、手技が煩雑となり、時間が大幅にかかり現実的ではないこと、夜間・休日の外来においてはさらに適切な確認が困難になってくると考えられること、インフルエンザウイルス感染時には全身の消耗が激しく、同意書などを的確に把握できる能力が落ちていること等も想定されることから、実際の運用は非常に困難であると考ええる。特に、臨床試験においても妊娠例が認められたことも合わせれば、本剤投与後に妊娠に気づいてしまう又は妊娠する可能性を完全に防ぐことは不可能であると考えられ、催奇形性のリスクは、現時点では本剤の安全性上の極めて重大な懸念であると判断した。

上記の機構判断、及び本剤の使用における適正使用の方策については、専門協議にて詳細を議論したいと考える。

2) 本剤の全般的な安全性について

申請者は、本剤の安全性について以下のとおり説明している。

成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施された臨床試験3試験（JP205試験、312試験及びJP313試験）における有害事象及び副作用の発現状況は、下表のとおりである。

インフルエンザウイルス感染症患者に発現した発現率2%以上の有害事象及び副作用

[成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JP205、312 及び JP313 試験) を併合解析]

総投与量 (mg)	有害事象				副作用			
	本剤			オセルタミ ビルリン酸 塩	本剤			オセルタミ ビルリン酸 塩
	低用量	高用量	申請用量		低用量	高用量	申請用量	
	2800	3600	4800		2800	3600	4800	
被験者数 (例)	52	55	394	433	52	55	394	433
有害事象	20 (38.5%)	22 (40.0)	124 (31.5)	119 (27.5)	20 (38.5)	22 (40.0)	124 (31.5)	119 (27.5)
因果関係を否定できない有害事象	8 (15.4%)	14 (25.5)	78 (19.8)	70 (16.2)	8 (15.4)	14 (25.5)	78 (19.8)	70 (16.2)
SOC、HLGT/PT								
胃腸障害								
下痢	4 (7.7)	8 (14.5)	25 (6.3)	29 (6.7)	3 (5.8)	5 (9.1)	16 (4.1)	24 (5.5)
悪心		1 (1.8)	3 (0.8)	13 (3.0)			3 (0.8)	11 (2.5)
嘔吐	2 (3.8)	1 (1.8)	2 (0.5)	10 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (0.3)	7 (1.6)
臨床検査								
代謝、栄養学および血液ガス検査								
血中尿酸増加		1 (1.8)	22 (5.6)	1 (0.2)		1 (1.8)	22 (5.6)	1 (0.2)

発現者数 (%)

オセルタミビルリン酸塩：1日75mgをBID5日間

空欄は有害事象の発現なし

申請用法・用量投与によって比較的良好にみられた有害事象は、下痢 6.3% (25/394 例)、血中尿酸増加 5.6% (22/394 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、申請用法・用量投与によって比較的良好にみられた有害事象は、血中尿酸増加 5.6% (22/394 例)、下痢 4.1% (16/394 例) であった。

因果関係の有無にかかわらず、申請用法・用量の血中尿酸増加の発現率は、低用量及び高用量 (JP205 試験) と比べて高く、本剤の増量に伴い高くなった。また、下痢の発現率は、オセルタミビルリン酸塩の発現率 6.7% (29/433 例) と同程度であった。

なお、オセルタミビルリン酸塩で比較的良好にみられた有害事象のうち、悪心の発現率は 3.0% (13/433 例)、嘔吐は 2.3% (10/433 例) であったが、本剤の申請用法・用量投与では 0.8% (3/394 例) 及び 0.5% (2/394 例) と低かった。

死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象は、本剤群で低用量に肺炎 1 例、高用量で血便排泄 1 例、申請用法・用量で蜂巣炎 1 例、対照群で自然流産 1 例認められ、血便排泄を除き治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は本剤高用量で回転性めまい 1 例、申請用法・用量で感染性腸炎、湿疹各 1 例、対照群で胃腸炎 2 例、単純ヘルペス、嘔吐、蕁麻疹、湿疹、そう痒症、発疹各 1 例 (重複あり)、このうち申請用法・用量の感染性腸炎、対照群の単純ヘルペス以外は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも回復した。

機構は、本剤の安全性について以下のとおり考える。

本剤投与群においては重篤な有害事象の発現は認められず、また最も多く観察された有害事象

は血中尿酸増加であり、対照薬群よりも多く発現し、用量に依存して増加する傾向が認められると判断し、詳細を「3) 血中尿酸増加について」の項で検討することとした。また、下痢について、本剤投与群において多く認められているものの、実薬対照であるオセルタミビルリン酸塩群と比べて発現頻度が同程度であったことから、現時点では特段の問題はないと考える。

3) 血中尿酸増加について

申請者は、本剤による血中尿酸増加及び関連する事象について以下のとおり説明している。本剤投与後の血中及び尿中尿酸値に関する有害事象一覧を下表に示した。

血中尿酸増加（高尿酸血症を含む）の有害事象は、日本の健康成人で9.9%（24/242例、26件）、インフルエンザウイルス感染症患者で4.8%（24/501例、24件）、このうち申請用法・用量で5.8%（23/394例、23件）発現した。米国の健康成人では血中尿酸増加の有害事象はみられなかった。また、尿中尿酸減少の有害事象は、日本の健康成人1.7%（4/242例、4件）で、すべての被験者に血中尿酸増加も発現した。これらの有害事象が発現した被験者を含むすべての被験者で、血中尿酸値の変化に伴う自覚症状や痛風発作の報告はなかった。

血中及び尿中尿酸値に関する程度別・因果関係別有害事象

日本の健康成人^{a)}

有害事象	被験者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC、HLGT		因果関係 ^{c)}		因果関係 ^{c)}		因果関係 ^{c)}	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
臨床検査							
代謝、栄養学および血液ガス検査							
血中尿酸増加	242	24(9.9%)	24(9.9%)				
腎尿路系検査および尿検査							
尿中尿酸減少	242	4(1.7%)	4(1.7%)				

インフルエンザウイルス感染症患者^{b)}

有害事象	被験者数	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC、HLGT		因果関係 ^{c)}		因果関係 ^{c)}		因果関係 ^{c)}	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
代謝および栄養障害							
高尿酸血症	501	1(0.2%)	1(0.2%)				
臨床検査							
代謝、栄養学および血液ガス検査							
血中尿酸増加	501	23(4.6%)	23(4.6%)				

発現者数 (%)

a) 単回投与試験、予備の食事の影響試験、反復投与試験、高齢者単回投与試験、追加反復投与試験、高齢者反復投与試験、テオフィリン併用試験、オセルタミビル併用試験、生物学的同等性試験、高用量反復投与試験、食事の影響試験、QT評価試験

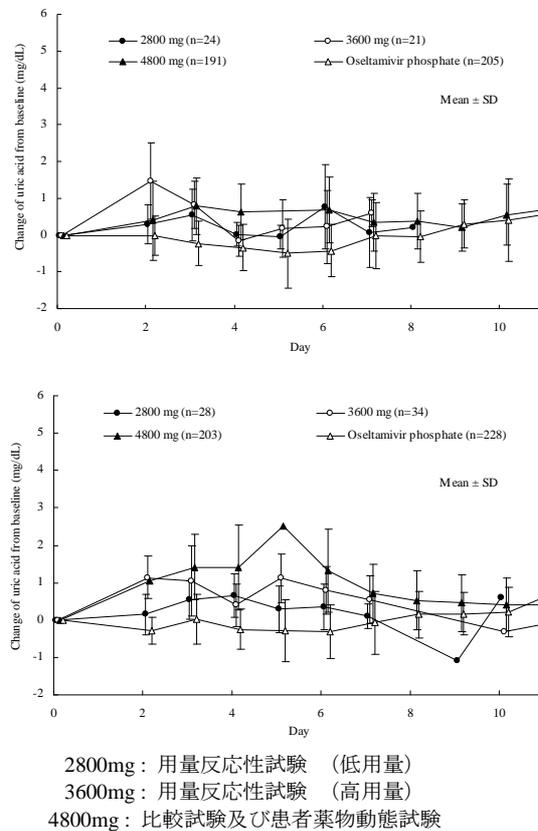
b) 用量反応性試験、比較試験、患者薬物動態試験

c) 1 明らかに関係あり、2 多分関係あり、3 関係あるかもしれない、4 関係ないらしい、5 関係なし

インフルエンザウイルス感染症患者の血中尿酸変化量の推移について、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした試験での投与前値からの血中尿酸変化量の推移を下図に示した。

本剤投与時の血中尿酸変化量は、男女ともにいずれの用法・用量でも投与3日目にわずかに増大する傾向がみられ、投与終了後1日目に回復傾向が認められた。また、血中尿酸変化量の大き

な被験者は、男性より女性の方が多く、男女ともに総投与量が多いほど血中尿酸変化量の大きな被験者が多くなった。なお、オセルタミビルリン酸塩を投与した被験者では男女ともに、血中尿酸値はほとんど変動しなかった。



インフルエンザウイルス感染症患者の血中尿酸変化量の推移
 (上図：男性、下図：女性)

機構は、高尿酸血症を引き起こす薬剤と本剤を併用した場合の、血中尿酸値に対する相互作用に対して説明を求め、注意喚起する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本剤による血中尿酸値の上昇は、本剤及び代謝物である M1 が OAT1 及び OAT3 を阻害することによる尿酸の尿細管分泌抑制、及び M1 の URAT1 を介しての尿酸再吸収亢進が起こり、尿酸排出能が低下することによるものと考えている [4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 5] ①ヒトトランスポーターに関する検討の項、参照]。なお、血中尿酸値を上昇させる薬剤は、その作用機序に関して、プリン体の生合成や分解を亢進させ尿酸を産生させる「尿酸産生過剰型」と、糸球体ろ過量の低下や尿細管での尿酸輸送への影響による「尿酸排出低下型」に大別される。

① 尿酸産生過剰型薬剤

尿酸産生過剰型薬剤のひとつにテオフィリンがあり、これまでに本剤との併用に関しては、テオフィリン併用試験 (JP108 試験) を実施している。血中尿酸値の最大上昇幅は、投与前

と比べて、テオフィリン単独投与時は 17%、本剤併用投与時は 28%であった。テオフィリンの投与により血中尿酸値は上昇し、本剤を併用することで血中尿酸値が更に上昇するが、その上昇の程度は約 10%であった。これは、本剤単独投与時の平均上昇幅である 16%を下回った。よって、尿酸産生過剰型薬剤との併用により血中尿酸値が上昇するが、血中尿酸値が相乗的に上昇する可能性は低いと考えた。

② 尿酸排出低下型薬剤

これまでに本剤を投与した被験者のうち、尿酸排出低下型薬剤を併用した被験者は、JP313 試験及び 312 試験での 3 例であった。これら患者での最大上昇幅は、投与前と比べて 2~35% であり、JP313 試験及び 312 試験で本剤を投与した患者での上昇幅である 13~36%と大きく異なることはなかった。したがって、尿酸排出低下型薬剤との併用によって血中尿酸値が相乗的に上昇する可能性は低いと考えた。

以上①及び②より、尿酸産生過剰型薬剤及び尿酸排出低下型薬剤との併用によって血中尿酸値が相乗的に上昇する可能性は低いと考える。また、本剤の対象となる疾患では本剤の長期投与は考えにくいこと、血中尿酸値は本剤の投与終了後速やかに復したことを考慮すると、併用によって一過性の血中尿酸値の上昇に伴う痛風発作等の自覚症状が発現する可能性は低いと考える。ただし、抗結核薬のピラジナミドに関しては、本剤と同じ尿酸トランスポーターの URAT1 を介して血中尿酸値を上昇させることが知られている¹⁹⁴。また、頻度は不明だが、副作用として痛風が挙げられている¹⁹⁵。これまでにピラジナミドとの併用実績がないが、同じ URAT1 を介して相乗的に血中尿酸値を上昇させる可能性を否定できないため、ピラジナミドを併用注意薬とすることとした。

機構は、本剤の血中尿酸値上昇の発現状況について、これまでに得られている情報から、臨床的に特段の問題となる事象は起こっていないことを確認した。しかしながら、本剤による血中尿酸値上昇が用量依存的に認められている傾向については情報提供を行い、今後も発現状況については情報収集すべきであると考え。また、臨床試験では、ベースラインでの尿酸値の高い症例、腎機能が低下している症例などにおける検討が限られており、これらの症例では、本剤投与によって血中尿酸値の上昇により臨床症状の発現も否定できないと考えることからその旨を注意喚起することが必要であると考え。さらに、既に血中尿酸値を上昇させることが明らかになっている薬剤を投与している患者に対しては、注意喚起を行い、本剤投与時の血中尿酸値の上昇については引き続き情報収集を行うべきであると考え。

4) 基礎疾患を有する患者・免疫低下状態にある患者における安全性について

申請者は、インフルエンザウイルス感染症における重症度や回復に影響を与える患者背景因子を有するハイリスク患者のうち、高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性呼吸器障害、慢性心疾患）を有する患者あるいは免疫低下状態にある患者における本

¹⁹⁴ 細山田 真. 尿酸トランスポーターの分子実態. 痛風と核酸代謝. 2004;28:1-5.

¹⁹⁵ 第一三共 (株). ピラマイド原末 (ピラジナミド) 添付文書. 2009 年 6 月改訂 (第 8 版).

剤の安全性について、以下のとおり説明している。

① 高齢者における安全性

312 試験及び JP313 試験で本剤を投与した患者 394 例のうち高齢者は 5 例であり、有害事象の発現率は 2/5、若年者では 29.6% (84/284 例)、非高齢者では 36.2% (38/105 例) であった。高齢者に発現した有害事象は気管支炎及び血中尿酸増加が各 1 件で、いずれも若年者及び非高齢者でも認められた事象であり、程度も軽度であった。気管支炎はインフルエンザウイルス感染に起因した二次感染で因果関係は否定されており、クラビットの投与により消失した。血中尿酸は投与 1 日目 6.5mg/dL、投与 4 日目、6 日目ともに 8.8mg/dL と上昇したため有害事象と判定された。血中尿酸増加を認めた患者の投与 15 日目の血中尿酸は 6.8mg/dL に回復しており、血中尿酸増加が発現した若年者及び非高齢者の推移と変わらなかった。

高齢者の患者数が少ないために単純な比較はできないが、本剤投与により、年代が高くなるに従って有害事象の発現率が高くなることはなかった。また、本剤に特異的な有害事象である血中尿酸増加は、本剤及び M1 が OAT1 及び OAT3 を阻害することによる尿酸の尿細管分泌抑制、及び M1 の URAT1 を介しての尿酸再吸収亢進が起これ、尿酸排出能が低下するために発現するものであり、年齢や基礎疾患等の状態により血中尿酸増加のリスクの増大はないと考えている。

ただし、高齢者では非高齢者に比べて体重が少ない可能性があるため、薬物動態の変動要因に体重が含まれることを考慮し、添付文書の高齢者への投与の項で「高齢者では非高齢者と比べて血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の一般状態に注意して投与すること」を記載し、注意喚起している。

② 慢性腎機能障害患者における安全性

慢性腎機能障害の指標として、患者の CL_{cr} を正常腎機能に該当する 80mL/min 以上、軽度腎機能障害に該当する 50~80mL/min、中等度腎機能障害に該当する 30~50mL/min 及び重度腎機能障害に該当する 30mL/min 未満に区分して比較した。

重度腎機能障害に該当する患者は存在せず、中等度腎機能障害に該当する患者は 1 例、軽度腎機能障害は 30 例であり、そのうち中等度腎機能障害患者は高齢者の 1 例 (CL_{cr} 42.4mL/min) であった。

有害事象の発現率は中等度腎機能障害患者で 1/1、軽度腎機能障害患者で 43.3% (13/30 例) であった。中等度腎機能障害患者に発現した有害事象は軽度の血中尿酸増加 1 件であり、正常腎機能患者に発現している有害事象と変わらなかった。軽度腎機能障害患者の有害事象の発現率は、正常腎機能患者 363 例の有害事象発現率 30.3% (110/363 例) と比べて若干高かったが、オセルタミビルリン酸塩でも正常腎機能患者の有害事象の発現率 24.8% (97/391 例) に比べて、軽度腎機能障害患者の方が高かった [52.4% (22/42 例)]。しかし、その上昇の程度はオセルタミビルリン酸塩と比べて小さく、軽度腎機能障害患者の有害事象の発現率は、本剤の方が低かった。

本剤は M1 への代謝とそれに続く M1 の腎排泄により体内から消失する。本剤の消失は M1 への代謝クリアランスに大きく依存し、更に M1 の腎排泄が消失に寄与する。そのため、腎機能が低下した場合、M1 の血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。上記中等度腎機能

障害患者 1 例は JP313 試験の患者であり、M1 の血漿中濃度トラフ値は 2.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同試験の他の患者の平均は 0.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。このことから、中等度腎機能障害患者でも M1 の血漿中濃度の上昇は約 2.5 倍程度と考えた。しかし、サル及びウサギの 2 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量投与時の M1 の AUC は、申請用法・用量投与時のヒトの M1 の AUC よりも 2~4 倍大きく、腎機能障害患者でも M1 に起因する有害事象が発現する可能性は低いと考えた。

③ 糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患を有する患者、及び免疫低下状態にある患者における安全性

本剤の臨床試験では、慢性呼吸器疾患を有する患者、免疫低下状態にある患者は認められず、糖尿病を含む慢性代謝性疾患を有する患者については、312 試験で糖尿病を有する患者が 1 例、耐糖能障害を有する患者が 1 例該当し、慢性心疾患については、312 試験で三尖弁狭窄を有する患者が 1 例該当したが、いずれの症例でも有害事象は発現しなかった。

申請者は、上記①~③を踏まえ、以下のとおり説明している。

高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態にある患者が少ないために明確なことは言えないが、上記の患者で有害事象のリスク（頻度及び程度）が増大する傾向を認めなかった。本剤に特異的な有害事象である血中尿酸増加は本剤の曝露量に依存して発現することが分っている。本剤の薬物動態は AO による影響が大きいため、血漿中濃度は基礎疾患や免疫低下などによる影響を受けず、基礎疾患や免疫低下は血中尿酸増加の発現要因ではないと考えている。また、血中尿酸増加以外に曝露量依存的な有害事象はなかった。

以上、体重によって薬物動態（曝露量）が上昇する可能性を否定できない高齢者に対しては、添付文書上で注意喚起が必要である。また、基礎疾患や免疫低下によって本剤の曝露量は変化しないと考えられるが、基礎疾患を有する患者や免疫低下状態にある患者での投与経験は限られていることから、情報が不足している点を添付文書上で注意喚起する必要があると考えた。

なお、ハイリスク因子を有する患者に対する有効性検討及び安全性情報の収集を目的に、臨床試験の実施を計画中である。

機構は、以下のとおり考える。

ハイリスク患者のうち、高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態にある患者に対する本剤の投与経験は極めて限られているか、なく、その安全性については明らかではない。そのため、ハイリスク患者を対象にした臨床試験などを実施し、当該患者における安全性について検討することが望ましいと考えることから、一定の安全性情報が得られるまでは、上記の点について注意喚起を行うことが必要であるとする。

5) 小児及び未成年への投与について

本剤の幼若動物を用いた毒性試験において、精巢の病理組織学的変化、骨格筋線維の萎縮や歩

行異常といった毒性所見が認められている [3. (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (6) 6) 幼若動物における毒性試験の項、参照]。

申請者は、本剤の小児に対する開発計画、及び小児に対する使用について以下のように説明している。

幼若ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与毒性試験でみられた精巣の病理組織学的変化、骨格筋線維の萎縮や歩行異常といった毒性所見は、臨床において検出が難しい。一方で、本薬が新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬であることを考慮すると、今後、小児に対するリスクを適切に評価した上で小児開発を検討する必要があると考えている。小児開発の検討に際しては、追加の毒性試験の実施が必要と考えており、毒性試験を実施する場合には本薬の臨床使用期間を考慮した投与期間の設定や小児の適用年齢を考慮した使用動物の選択など、小児に対するリスクを適切に評価できる試験計画により、無毒性量を確認するとともに、精巣毒性などの毒性発現と曝露の関係を確認する予定である。

以上を踏まえて、添付文書では「小児等には投与しないことが望ましい」と記載する。また、幼若動物の毒性試験成績を記載し、小児等に対する臨床試験は実施していない旨とともに、注意喚起する。

既承認の抗インフルエンザウイルス薬では、投薬後における異常行動等の精神神経症状の発現が報告されており、申請者は、本剤投与における精神・神経症状について以下のように説明している。

本剤のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験において、20歳未満の症例に対する検討は行われていなかった。

なお、本剤の申請用法・用量での投与により、精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、妄想、痙攣）の発現は認められなかった。臨床試験で発現した有害事象のうち精神障害では、申請用量群（計394例）について不安、不眠症が各1例、対照群（433例）において悪夢が1例認められた。また、神経系障害について、低用量群（計52例）で頭痛、緊張性頭痛、頸腕症候群各1例、申請用量群で頭痛、味覚異常、肋間神経痛が各1例、対照群で頭痛、浮動性めまいが各3例、頭部不快感、頸腕症候群が各1例認められた。そのうち、申請用量の味覚異常、対照群の頭痛、浮動性めまい各2例、悪夢1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、幼若動物を用いた毒性試験にて、毒性所見が認められたこと、現時点で特に長期的な予後の観点で、本剤による精巣の発達や、骨格筋の成長に対する影響があるかどうかの検討が十分になされていないこと、本剤を小児及び未成年に対して投与した経験はないことから本剤の小児及び未成年に対する安全性は不明であると考え、現在までの情報から本剤を小児及び未成年に投与することは推奨されないと考える。一方、本剤については精神・神経症状の発現は認められていないが、小児・未成年者におけるインフルエンザ異常行動の発現に関して検討を行っていないことから、本剤についても、類薬と同様、小児・未成年者における異常行動等の精神神経症状の発現に対して注意喚起を行うこと、及び今後も安全性情報の収集を行う必要があると考える。

6) 薬物相互作用について

機構は、本剤との併用により薬物相互作用が生じる可能性のある薬剤のうち、AO 阻害薬、アセトアミノフェン、経口避妊薬、CYP2C8 の基質薬、AO 基質薬について本剤との併用時のリスクを説明するとともに、添付文書における具体的な注意喚起の方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

① AO 阻害薬

現在までに得られた薬物動態の試験結果から [3. (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 代謝及び (5) 薬物動態学的相互作用、 「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた試験及び (2) 健康成人における検討の項、参照]、AO 阻害薬と本剤を併用した際のリスクは高くないと考えている。一方、現在、AO 阻害薬であるラロキシフェン塩酸塩と本剤の薬物相互作用試験を準備中であり、当該試験で、併用によるリスクが想定される結果を得た場合は、添付文書上で注意喚起を行う。

②AO の基質となる薬剤

これまでに得られた薬物動態のデータより、AO の基質となる薬剤のうち、AO の寄与率の高いヒドララジン塩酸塩及び効果が減弱する可能性を否定できないファミシクロビル及びスリンダクについては、特に注意が必要と考えている。ヒドララジン塩酸塩との薬物相互作用試験を準備中であり、当該試験で、併用によるリスクが想定される結果を得た場合は、添付文書上で注意喚起を行う。また、ファミシクロビル又はスリンダクとの薬物相互作用試験については、ヒドララジン塩酸塩との薬物相互作用試験結果を確認後、実施の是非を判断する。

③ アセトアミノフェン

米国の 19~50 歳の健康成人男女を対象としてアセトアミノフェン使用時の薬物相互作用試験を実施した [4. (ii) 臨床薬理試験成績の概略<審査の概略> (4) 3) その他の薬物相互作用についての項参照]。本試験で認められた有害事象は、顔面皮膚乾燥、頭痛、上気道感染症、左肘前痛が各 1 例であり、1 例（頭痛）を除き因果関係は否定され、転帰はいずれも消失した。したがって、本剤の併用によりアセトアミノフェンの血漿中濃度が増加してもアセトアミノフェンの中毒症状の発現のリスクはないと考えた。また、申請用法・用量を投与した JP313 試験及び 312 試験のインフルエンザウイルス感染症患者のうち、アセトアミノフェンを併用した患者の有害事象の発現率は 34.0% (83/244 例) であった。併用しなかった患者の有害事象の発現率 27.3% (41/150 例) と比べて、そのリスク比 (95%信頼区間) は 1.245 (0.909、1.704) で、アセトアミノフェンと併用時に有害事象の発現率が大きく異なることはなかった。併用時に発現した有害事象のうち、最も多かったのは下痢 7.4% (18/244 例) であった。

以上の結果から、アセトアミノフェンの添付文書上で制限や使用上の注意への記載は不要と考えた。

④ 経口避妊薬

本剤には実験動物で生殖毒性が認められており、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であるが、それ以外の成人女性への投与は可能と考える。そのため、FDA から経口避妊薬と本剤の併用により経口避妊薬の血漿中濃度が低下し、効果が減弱しないことを確認するための試験を提案された。

近年、経口避妊薬として低用量経口避妊薬が主流となっている。その成分のひとつであるエチニルエストラジオールは、AO 阻害作用を有するが、通常の用量を使用する限りは AO 阻害作用を示さないと考えていること、その総用量が 28 週で 0.68mg と低いことから、本剤の薬物学的動態に及ぼす影響は極めて低いと考えている。また、エチニルエストラジオールの代謝は主に CYP2C9 や CYP3A4 が関与するが¹⁹⁶、本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 に対する阻害作用が弱いことや CYP の誘導作用もないことから、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えた。

申請用法・用量を用いた JP313 試験及び 312 試験では、本剤と経口避妊薬の併用例は 1 例のみであり、報告された有害事象は、鼻炎及び味覚異常であり本剤やエチニルエストラジオール特有の事象ではないと考えた。

以上より、経口避妊薬との併用に関して添付文書上では特段の制限を設ける必要はないと考えている。一方、米国での試験結果を踏まえ記載が必要と判断される場合には、添付文書への記載を検討する予定である。

⑤ CYP2C8 の基質となる薬剤

FDA の薬物相互作用に関するガイダンス（ドラフト）¹⁹⁷では CYP2C8 の寄与率の高い薬剤として糖尿病治療薬の rosiglitazone 及びレパグリニド、抗悪性腫瘍剤のパクリタキセルが示されている。このうち、日本国内ではレパグリニド及びパクリタキセルが使用されている。JP313 試験及び 312 試験でレパグリニド又はパクリタキセルの併用例はなく、レパグリニド又はパクリタキセルと本剤を併用した場合の安全性は確認できなかった。

高用量反復投与試験（JP111 試験）で AO 活性がほとんどないと考えられる被験者から想定した申請用法・用量の C_{max} の最大値（78.9µg/mL）付近で、レパグリニド又はパクリタキセルの代謝クリアランスを約 50% 低下させ、レパグリニド又はパクリタキセルの血中濃度を上昇させる可能性がある。レパグリニドと本剤を併用した場合には、重大な副作用である低血糖¹⁹⁸のリスクが増大する可能性を否定できない。パクリタキセルと本剤を併用した場合には、重大な副作用である白血球減少及び末梢神経障害など¹⁹⁹の発現リスクが増大する可能性を否定できない。そのため、レパグリニドとの薬物相互作用試験を準備中であり、当該試験で、併用によるリスクが想定される結果を得た場合は、添付文書上で注意喚起を行う。

¹⁹⁶あすか製薬（株）. アンジェ 21 錠, アンジェ 28 錠（レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠）添付文書、2010 年 7 月（第 10 版）

¹⁹⁷Guidance for Industry. Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (DRAFT GUIDANCE). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). September 2006.

¹⁹⁸大日本住友製薬（株）. シュアポスト錠 0.25mg, シュアポスト錠 0.5mg（レパグリニド錠）添付文書、2011 年 1 月（第 1 版）

¹⁹⁹ブリistol・マイヤーズ（株）. タキソール注射液 30mg, タキソール注射液 100mg（パクリタキセル注射液）添付文書、2010 年 1 月（第 18 版）

機構は、以下のとおり考える。

本剤の開発に際して承認申請時までには実施された薬物相互作用試験は、テオフィリン併用試験 (JP108 試験) 及びオセルタミビル併用試験 (JP109 試験) のみであり [4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用の検討の項、参照]、薬物相互作用が懸念される薬剤の多くについては、臨床的な薬物相互作用の検討が行われておらず、また臨床試験での投与経験も少ないことから、その安全性については明確になっていない。したがって、本剤投与時には、併用薬に関する注意喚起を行う必要がある。また、申請者が検討している薬物相互作用試験については、速やかに試験を行い、その結果を踏まえて、注意喚起などの必要性について再検討を行うべきである。

7) QT/QTc 間隔の延長について

申請者は、本剤による QT/QTc 間隔の延長について以下のとおり説明している。

日本の健康成人を対象とした初回投与時の投与量別 (200 以下、400、600、800、1200、1600、2000 及び 2400mg) に t_{max} を含む治験薬投与後 4 時間までの QTcF 及び Δ QTcF (投与前値からの変化量) の推移を検討した。また、同様に、米国の健康成人を対象として投与量別 (200 以下、400、600、800 及び 1200mg) QTcF 及び Δ QTcF の推移を検討した。

その結果、QTcF 及び Δ QTcF ともに、用量依存性は認められず、米国の健康成人でも日本の健康成人と同様に、QTcF 及び Δ QTcF ともに用量依存性は認められなかった。本剤の血漿中濃度と Δ QTcF との寄与率は、日本の健康成人では 0.0032、米国の健康成人では 0.0095 で、いずれも相関を認めず、本剤の濃度依存的に Δ QTc が増大することはなかった。本剤の累積 AUC と最大 Δ QTcF との寄与率は、日本の健康成人では 0.0123、米国の健康成人では 0.0338 で、いずれも相関を認めず、本剤の AUC 増大に伴う Δ QTc の増大は認められなかった。

なお、インフルエンザウイルス感染症患者でも QT/QTc 間隔延長の傾向は認められず、 Δ QTc が 60msec を超えたインフルエンザウイルス感染症患者を 5 例認めたが、QTc の値は小さく、臨床的に問題となるものではなかった。心疾患系有害事象は 6 例 (動悸 3 例、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮各 1 例) に認められたが、程度はすべて軽度であり、転帰は消失し、QT/QTc 間隔延長に影響するものではなかった。

以上より、本剤に QT/QTc 間隔延長作用はないことが確認できた。

機構は申請者の説明を了承した。

8) 肝機能障害患者に対する安全性について

「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 本薬及び M1 の薬物動態に対する肝機能障害の影響について」の項で議論したように、機構は、以下のよう考える。

現時点で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されておらず、肝機能障害の程度により本薬の血漿中濃度がどの程度変動するかの情報は得られていないこと、本薬の薬物動態プロファイルを踏まえると、肝機能障害により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから、添付文書においては、肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある旨、

及び肝機能障害の程度と血漿中濃度の関係は検討されていない旨を注意喚起する必要があると考える。なお、肝機能障害患者における薬物動態及び安全性等の情報を収集することは重要であることから、当該患者を対象とした薬物動態試験を速やかに実施し、新たな知見が得られた場合には、用量調節の可否を含めて検討を行い、医療現場へ適切に情報提供を行う必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1、5.3.4.2.1、5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験中の安全性に係る文書が作成されていなかったこと及び被験者に対し当該文書が提供されていなかったこと）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱をモニタリングで把握していたにもかかわらず了承していた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤については、非臨床試験成績からヒトにおける催奇形性のリスクが強く懸念され、かつ有効性については頑健性の高い結果として示されていないと考えること、また、申請効能である季節性インフルエンザウイルス感染症においては既に他の治療薬があることも踏まえ、現時点ではリスクに対して得られるベネフィットが明確になっていないと考える。したがって、今般の申請における申請データパッケージでは、申請効能に対する本剤の承認は困難であると考えられる。

専門協議においては、以上の機構の判断について議論したい。

審査報告 (2)

平成 25 年 12 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アビガン錠 200mg
[一 般 名]	ファビピラビル
[申 請 者 名]	富山化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 30 日

II. 審査内容

審査報告 (1) に基づく専門協議 (以下、「専門協議 (第 1 回)」という。) 及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、専門協議 (第 1 回) の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性の評価方法について

1) 非劣性マージンの設定について

機構は、第Ⅲ相国際共同試験 (312 試験) の非劣性マージンについて、臨床的観点より非劣性マージンの大きさを検討するため、ハザード比で示された非劣性マージンを罹病期間中央値の差に変換したところ、13.2 時間の中央値の差に相当し、臨床的観点から許容できないほどの大きな非劣性マージンではないと考えられたことから、計画された非劣性マージンに基づき有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

2) 主要評価項目について

機構は、インフルエンザ症状の評価指標である Flu-iiQ は、患者から直接得られる患者の状態を評価するための PRO であることから、患者が直接記載したスコアを治験担当・責任医師により見直しを行うことは適切ではないと考えた。したがって、第Ⅲ相国際共同試験 (312 試験) の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間を患者が記載した Flu-iiQ スコアに基づき再解析を実施することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

3) 有効性解析対象集団について

機構は、第Ⅲ相国際共同試験 (312 試験) における有効性解析対象集団は PPS と規定されていたが、ITT の原則に基づき FAS と設定することがより適切であったと判断した。また、症例検討会において「対象外疾患」とみなされ、解析対象から除外された症例が組み入れ被験者の 9.7% (74/762 例)

であり、除外された症例の詳細を確認したところ、RT-PCR 陰性例が 43 例、合併症例（疑いを含む）が 30 例、RT-PCR 陰性かつ合併症例が 1 例であった。RT-PCR 陰性例（44 例）について、本試験では日常診療と同様にインフルエンザキットにより陽性と診断された症例がランダム化されており、RT-PCR 陰性例を有効性解析対象集団からは除外すべきではなく、当該症例を含めた解析対象における解析結果を基に、本剤の有効性を評価することが適切と判断した。また、合併症例（疑いを含む）については、個々の症例の採否により解析対象集団を構成することは不適切であり、RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」として除外された 31 症例は、治療の結果に依存するようなランダム化以後の主観的な判断に基づき除外の採否が決定されており、ITT の原則にしたがい、有効性解析対象集団からは除外すべきではないと考え、当該症例を含む解析対象における解析結果を基に、本剤の有効性を評価することが適切と判断した。

これに対し、専門委員から以下のような意見が述べられた。

PPS を構成する上で、意図的・非意図的なバイアスの混入を防止することは困難であり、開鍵前における症例採否においても、偏りが生じる可能性がある。第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）の有効性解析対象集団は、PPS と規定されていたが、その採否は症例検討会における協議により決定されたが、当該規定はバイアスが生じるものであり、ランダム化後・治験薬投与開始後の情報を用いて症例採否を決めることは、試験結果の解析の妥当性を損ねる危険が大きく、慎重であるべきである。

抗インフルエンザ薬の評価においてはプラセボと被験薬との群間差は小さく、症例検討会に基づく解析対象からの除外に基づく PPS を対象とした解析結果に対するバイアスについては、今回の場合、評価へ与える影響が著しいものと判断され、また、第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）は、非劣性試験として実施されており、被験薬による効果が十分ではない対象者が選択的に除外された症例検討会によりもたらされたバイアスにより、非劣性と結論づける方向へ結果を偏らせた傾向が認められる。さらに、主要評価項目を構成するインフルエンザ症状のデータに基づき判断されていたため、そのバイアスは直接的なものであり、インフルエンザ罹病時間の長い患者が本剤群でより多く除外されており、申請者の主張する PPS の解析結果を基に、本剤の有効性を評価するべきではなく、ITT の原則に基づく FAS の解析結果を基に、本剤の有効性を評価することが妥当と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえると、症例検討会において「対象外疾患」とみなされ解析対象から除外された 74 症例について、ITT の原則にしたがい、有効性解析対象集団からは除外すべきではないとの機構の判断は、専門委員により支持されたものとする。

(2) 有効性について

機構は、「1) 有効性の評価方法について」の項における検討を踏まえて、第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）における有効性の主たる解析対象集団については FAS（機構 FAS）とし、本剤の有効性を評価した。その結果、機構 FAS における主要評価項目の解析では、本剤群のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が示されておらず、本剤群ではオセルタミビルリン酸塩群に対して、統計学的に有意な罹病期間の延長が認められること（ハザード比 [95%信頼区間] 0.818 [0.707-0.948]）から、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性については頑健な結果として示されていないと判断した。また、副次評価項目の発熱持続時間については、申請時 FAS、PPS において、オセルタミビルリン酸塩群と比較して、統計学的に有意に劣っており、提出された資料からは本剤の臨床的効果を示す明確なエビデンスは得られていないため、専門協議開催時までには得られた試験成績に基づく、

本剤申請効能・効果である「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」に対する本剤の有効性は示されていないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 安全性について

1) 催奇形性のリスクについて

機構は、以下の点からヒトにおける催奇形性のリスクが強く懸念されたこと、申請効能・効果である「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」が急性期の疾患であり、その季節性の流行期には、極めて多くの患者が罹患すること等を考慮すると、催奇形性のリスクが懸念される薬剤に対する一般的な注意喚起や適正使用の方策では十分ではなく、これまで以上に厳格な適正使用の方策が必要であると考えた。

- ・ 生殖発生毒性試験の結果より、ヒトで妊娠検査が陰性を示す妊娠初期に本薬を投与することにより受精卵の発育遅延又は致死が引き起こされる可能性が示唆されていること
- ・ 胚・胎児試験を実施したすべての動物種（4 種類）で本薬の催奇形性が認められていること
- ・ 動物で催奇形性が認められた曝露量と申請用法・用量でのヒトでの曝露量が同程度であること

したがって、本剤の使用に際しては、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とすることが必須であり、また、妊娠可能な婦人においては、投与前に妊娠検査を行うこと、処方時に今後の避妊期間については必ず説明を行い、さらに、男性に対しても 7 日間の避妊が必要とされることから、その旨を十分に説明し、文書にて同意を得る必要があると考えた。

しかしながら、このような催奇形性のリスクを回避するための適正使用の方策を実施した場合でも、季節性のインフルエンザ流行期における妊婦への投与や本剤投与後の妊娠を完全に防ぐことは不可能であり、臨床試験においても妊娠例が認められたことを考慮すると、本剤投与後に妊娠に気づく又は妊娠する例が発現することが十分に想定されることから、催奇形性のリスクは、本剤の安全性上極めて重大な懸念であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- ・ 現在流行しているインフルエンザウイルスに対する治療薬に乏しい現状にはないため、催奇形性のリスクが高い点は許容できない。
- ・ 臨床現場で注意喚起を十分に行うことは相当に困難である。また、処方された患者が家族や知人に薬剤を分け与える危険性があることから、本剤の催奇形性のリスクを回避することは極めて困難である。
- ・ 添付文書での注意喚起は可能であっても、一般の診療で妊娠可能な女性や生殖能力の高い男性を厳密に区別することは現実的に困難である。

また、催奇形性のリスクを考慮した本剤の投与対象について、専門委員から以下の意見が述べられた。

- ・ 催奇形性のリスク回避の観点から投与対象については、① 閉経後（又は 50 歳以上等、具体的な年齢を提示）の女性に限定する、② 生殖能力の高い男性（例えば 15～65 歳）への投与に制限を設定する等の措置が必要かもしれない。ただし、このように制限を行った場合でも、処方された患者が家族や知人に薬剤を分け与える危険性があることから、本剤の催奇形性のリスク

を回避することは困難であり、対策が必要である。

- ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人には禁忌とされているが、① 臨床現場において、催奇形性に係る注意喚起の説明等を行うのは困難であること、② 臨床現場で妊娠検査を実施することは困難であること、③ 妊娠検査は自己負担なので、混合診療となってしまうこと、④ 実際に妊娠している場合でも、「妊娠していない」と主張される可能性があると考えられることから、実際の運用は困難である。
- ・ 本剤は催奇形性のリスクがあるため、開発自体を止めるものではないが、臨床現場では女性には使用しないと考える。
- ・ 病院内では十分な管理ができると考えるため、重症の入院患者を本剤の投与対象とする、又はハイリスク、高齢者等とすることも一案と考える。ただし、現時点では、対象となる患者集団での安全性のデータが得られていないため、検討が必要である。
- ・ サリドマイドの TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System) のような徹底した管理が必要と考えられるが、その運用の実際としては、病院の負担がかなり大きいという現状に留意すべきあり、現実的ではない。

機構は、以下のとおり考える。

本剤の季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）において、避妊規定があっても関わらず、妊娠例が認められたこと、日常診療下、特にインフルエンザ流行期において、催奇形性のリスク回避のための方策を徹底することは現実的に困難であることから、本剤の投与対象については、明確な制限が必要と考える。また、投与対象を制限した場合においても、服用せずに残った薬剤を患者が他の人へ譲渡するリスクがあることから、本剤の有するリスクが患者に十分に認識され、かつ適切に使用されるために、確実な管理体制を詳細に検討する必要があると考える。

2) 催奇形性リスク以外の安全性について

機構は、以下の点については、速やかに検討を行うとともに、一定の安全性情報が得られるまでは、十分に注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 第Ⅲ相国際共同試験（312 試験）の結果から、本剤は、オセルタミビルリン酸塩と比較して血中尿酸増加の発現頻度が比較的高かったことから、注意が必要であること
- ・ 本剤との併用により薬物相互作用が生じる多くの薬剤（AO 阻害薬、AO 基質薬、CYP2C8 基質薬など）について十分な検討が行われておらず、併用時の安全性が明確になっていないこと
- ・ 肝機能障害により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないものの、現時点で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されておらず、肝機能障害の程度により本薬の血漿中濃度がどの程度変動するか不明であること
- ・ 幼若動物を用いた毒性試験の結果から、現時点で本剤は小児への投与は推奨すべきではないこと
- ・ ハイリスク患者における投与経験が極めて乏しいこと

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 季節性インフルエンザウイルス感染症に対する本剤のリスク・ベネフィットのバランスについて

機構は、現時点では本剤の季節性インフルエンザウイルス感染症に対するベネフィットは示されておらず、その一方で、催奇形性のリスクは本剤の使用における重大な懸念事項であり、通常のインフルエンザ診療下ではそのリスクを回避することは困難であると考えた。

したがって、機構は、現時点では申請効能・効果である「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症」の治療薬として本剤の承認は不可能であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

Ⅲ. 専門協議（第1回）を踏まえた機構の評価

専門協議（第1回）前の時点で提出された資料からは、本剤の季節性インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は示されていないことから、申請効能・効果「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症」においては、本剤を承認することは不可能と判断した。

しかしながら、本剤は、新たな作用機序を有する等の理由から臨床現場に早期に提供することが危機管理の観点から意義があるとして優先審査品目に指定されており、引き続き、申請者には、以下の点について早急に検討し対応することを求めた。

- ・ 季節性インフルエンザウイルス感染症を対象として開発を継続する場合には、追加臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認する必要があるため、米国で実施中のプラセボ対照第Ⅱ相試験（US204試験）成績を踏まえ、本剤の用法・用量を再検討し、追加臨床試験のデザイン及び投与対象を十分に検討した上で試験を実施すること

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

申請者より、専門協議終了後に提出済みの照会事項回答の記載内容に誤り及び補足すべき箇所が多く認められたことから、審査報告（1）について訂正が必要であること、また訂正に伴う結果の解釈に影響はない旨が報告された。

機構は、申請者より提示された訂正内容がこれまでの審査内容に影響を及ぼさないか、確認を行った。その結果、提示された訂正内容は、解析データセットの作成ミスに起因する誤り及び補足すべき箇所であり、本剤のこれまでの評価に影響しないと判断し、以上の訂正を了承するとともに、審査報告（1）を以下のとおり訂正する（訂正箇所が多岐にわたるため、審査報告（1）に訂正内容を反映させている）。

また、機構は、今後、承認申請資料及び追加資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者に指導し、申請者は了解した。

頁	行	修正前（誤）	修正後（正）
67	脚注 102	再試験の最終報告書は、 ■■■ 年 ■ 月に完成する見込み	再試験の最終報告書は、 ■■■ 年 ■ 月に完成する見込みであったが、その後の検討により、当該試験は実施困難となったため、実施されなかった。

頁	行	修正前 (誤)	修正後 (正)
123	RT-PCR 陰性の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布の図	<p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」44 症例</p> <p>除外された 44 症例以外の集団 (参照)</p>	<p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」44 症例</p> <p>除外された 44 症例以外の集団 (参照)</p>
124	RT-PCR 陰性の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布の表中	<p>除外された 44 症例以外の集団 (参照) :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.017$ ハザード比 : 0.831 [95%信頼区間] : [0.713, 0.968]</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」44 症例 :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.122$ ハザード比 : 0.602 [95%信頼区間] : [0.315, 1.151]</p>	<p>除外された 44 症例以外の集団 (参照) :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.016$ ハザード比 : 0.830 [95%信頼区間] : [0.712, 0.966]</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」44 症例 :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.174$ ハザード比 : 0.644 [95%信頼区間] : [0.339, 1.221]</p>
127	RT-PCR 陰性以外の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布の図	<p>RT-PCR 陰性以外の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」31 症例</p> <p>除外された 31 症例以外の集団 (参照)</p>	<p>RT-PCR 陰性以外の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布</p> <p>RT-PCR 陰性の「対象外疾患」31 症例</p> <p>除外された 31 症例以外の集団 (参照)</p>
127	RT-PCR 陰性以外の「対象外疾患」のインフルエンザ主要症状罹病期間の分布の表中	<p>除外された 31 症例以外の集団 (参照) :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.164$ ハザード比 [95%信頼区間] : [0.773, 1.045]</p>	<p>除外された 31 症例以外の集団 (参照) :</p> <p>Log-rank 検定 : $p=0.168$ ハザード比 [95%信頼区間] : [0.774, 1.046]</p>
128	解析対象 (31 症例) と解析対象外 (31 症例以外) の分布の比較の図	<p>本剤群</p> <p>● 解析対象 (N=325) □ 解析対象外 (N=19)</p>	<p>本剤群</p> <p>● 解析対象 (N=325) □ 解析対象外 (N=18)</p>

頁	行	修正前 (誤)	修正後 (正)																																																								
		<p>オセルタミビルリン酸塩群 ● 解析対象 (N=351) □ 解析対象外 (N=5)</p>	<p>オセルタミビルリン酸塩群 ● 解析対象 (N=351) □ 解析対象外 (N=5)</p>																																																								
129	35~36	(ハザード比 <u>0.819</u> 、95%信頼区間： <u>0.708-0.949</u> 、罹病期間中央値で11.9時間)	(ハザード比 <u>0.818</u> 、95%信頼区間： <u>0.707-0.948</u> 、罹病期間中央値で11.9時間)																																																								
130	28	P値は <u>0.605</u> (韓国) 及び <u>0.942</u> (台湾)	P値は <u>0.701</u> (韓国) 及び <u>0.937</u> (台湾)																																																								
130	30~31	ハザード比 (95%信頼区間) は <u>0.849</u> (<u>0.724, 0.992</u>) であり、投与群の効果のみを含めたハザード比 <u>0.841</u> と類似していた。	ハザード比 (95%信頼区間) は <u>0.848</u> (<u>0.726, 0.990</u>) であり、投与群の効果のみを含めたハザード比 <u>0.839</u> と類似していた。																																																								
131	実施国ごとのインフルエンザ主要症状罹病期間 (PPS 集団) の表中	日本： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.844</u> (<u>0.704, 1.012</u>) p 値： <u>0.067</u> 韓国： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.929</u> (<u>0.561, 1.539</u>) p 値： <u>0.775</u> 日本以外： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.856</u> (<u>0.635, 1.155</u>) p 値： <u>0.310</u> 全体： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.841</u> (<u>0.720, 0.982</u>) p 値： <u>0.029</u>	日本： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.845</u> (<u>0.705, 1.013</u>) p 値： <u>0.069</u> 韓国： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.897</u> (<u>0.540, 1.492</u>) p 値： <u>0.676</u> 日本以外： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.847</u> (<u>0.627, 1.144</u>) p 値： <u>0.278</u> 全体： ハザード比 (95%信頼区間)： <u>0.839</u> (<u>0.718, 0.980</u>) p 値： <u>0.027</u>																																																								
132	機構 FAS (実際のITT集団) に基づく再解析結果の図	<p>機構 FAS (実際のITT集団) に基づく再解析結果</p>	<p>機構 FAS (実際のITT集団) に基づく再解析結果</p>																																																								
132	機構 FAS (実際のITT集団) に基づく再解析結果の表中	本剤群： 中央値 [95%信頼区間]： <u>[55.6, 70.4]</u> オセルタミビルリン酸塩群 中央値 [95%信頼区間]： <u>[45.6, 57.6]</u> Log-rank 検定：p=0.008 ハザード比： <u>0.819</u> 、[95%信頼区間]： <u>[0.708, 0.949]</u>	本剤群： 中央値 [95%信頼区間]： <u>[55.5, 70.4]</u> オセルタミビルリン酸塩群 中央値 [95%信頼区間]： <u>[45.9, 57.6]</u> Log-rank 検定：p=0.007 ハザード比： <u>0.818</u> 、[95%信頼区間]： <u>[0.707, 0.948]</u>																																																								
133	申請時の解析結果、機構の再解析結果及び感度解析結果の表中	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">mITT 又は ITT 集団</th> <th rowspan="2">解析の対象</th> <th colspan="3">インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>医師が見直した Flu-iiQ スコア</th> <th>患者が直接記入した Flu-iQ スコア</th> <th>患者直接記入+打切り扱い無し</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外</td> <td>申請時 FAS</td> <td>7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)</td> <td>8.0 時間 0.917 (0.785, 1.072)</td> <td>6.9 時間 0.910 (0.780, 1.061)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>申請時 PPS</td> <td>7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)</td> <td>7.2 時間 0.934 (0.797, 1.095)</td> <td>7.1 時間 0.937 (0.800, 1.098)</td> </tr> <tr> <td>実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外</td> <td>FAS</td> <td>11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)</td> <td>12.3 時間 0.831* (0.713, 0.968)</td> <td>12.8 時間 0.826* (0.710, 0.961)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PPS</td> <td>9.0 時間 0.855 *</td> <td>9.3 時間 0.843*</td> <td>9.2 時間 0.847*</td> </tr> </tbody> </table>	mITT 又は ITT 集団	解析の対象	インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)			医師が見直した Flu-iiQ スコア	患者が直接記入した Flu-iQ スコア	患者直接記入+打切り扱い無し	申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外	申請時 FAS	7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)	8.0 時間 0.917 (0.785, 1.072)	6.9 時間 0.910 (0.780, 1.061)		申請時 PPS	7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)	7.2 時間 0.934 (0.797, 1.095)	7.1 時間 0.937 (0.800, 1.098)	実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外	FAS	11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)	12.3 時間 0.831* (0.713, 0.968)	12.8 時間 0.826* (0.710, 0.961)		PPS	9.0 時間 0.855 *	9.3 時間 0.843*	9.2 時間 0.847*	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">mITT 又は ITT 集団</th> <th rowspan="2">解析の対象</th> <th colspan="3">インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>医師が見直した Flu-iiQ スコア</th> <th>患者が直接記入した Flu-iQ スコア</th> <th>患者直接記入+打切り扱い無し</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外</td> <td>申請時 FAS</td> <td>7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)</td> <td>8.0 時間 0.918 (0.785, 1.072)</td> <td>6.9 時間 0.910 (0.780, 1.062)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>申請時 PPS</td> <td>7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)</td> <td>7.2 時間 0.935 (0.797, 1.095)</td> <td>7.1 時間 0.938 (0.800, 1.098)</td> </tr> <tr> <td>実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外</td> <td>FAS</td> <td>11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)</td> <td>12.3 時間 0.830* (0.712, 0.966)</td> <td>12.8 時間 0.824* (0.709, 0.959)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PPS</td> <td>9.0 時間 0.855 *</td> <td>9.3 時間 0.842*</td> <td>9.2 時間 0.845*</td> </tr> </tbody> </table>	mITT 又は ITT 集団	解析の対象	インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)			医師が見直した Flu-iiQ スコア	患者が直接記入した Flu-iQ スコア	患者直接記入+打切り扱い無し	申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外	申請時 FAS	7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)	8.0 時間 0.918 (0.785, 1.072)	6.9 時間 0.910 (0.780, 1.062)		申請時 PPS	7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)	7.2 時間 0.935 (0.797, 1.095)	7.1 時間 0.938 (0.800, 1.098)	実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外	FAS	11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)	12.3 時間 0.830* (0.712, 0.966)	12.8 時間 0.824* (0.709, 0.959)		PPS	9.0 時間 0.855 *	9.3 時間 0.842*	9.2 時間 0.845*
mITT 又は ITT 集団	解析の対象	インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)																																																									
		医師が見直した Flu-iiQ スコア	患者が直接記入した Flu-iQ スコア	患者直接記入+打切り扱い無し																																																							
申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外	申請時 FAS	7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)	8.0 時間 0.917 (0.785, 1.072)	6.9 時間 0.910 (0.780, 1.061)																																																							
	申請時 PPS	7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)	7.2 時間 0.934 (0.797, 1.095)	7.1 時間 0.937 (0.800, 1.098)																																																							
実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外	FAS	11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)	12.3 時間 0.831* (0.713, 0.968)	12.8 時間 0.826* (0.710, 0.961)																																																							
	PPS	9.0 時間 0.855 *	9.3 時間 0.843*	9.2 時間 0.847*																																																							
mITT 又は ITT 集団	解析の対象	インフルエンザ主要症状罹病期間中央値の差 ハザード比 (95%信頼区間)																																																									
		医師が見直した Flu-iiQ スコア	患者が直接記入した Flu-iQ スコア	患者直接記入+打切り扱い無し																																																							
申請者案 実 ITT- (PCR 陰性例+合併例) : 「対象外疾患」74例すべてを除外	申請時 FAS	7.1 時間 0.938 (0.803, 1.096)	8.0 時間 0.918 (0.785, 1.072)	6.9 時間 0.910 (0.780, 1.062)																																																							
	申請時 PPS	7.7 時間 0.955 (0.815, 1.118)	7.2 時間 0.935 (0.797, 1.095)	7.1 時間 0.938 (0.800, 1.098)																																																							
実 ITT- (PCR 陰性例) : RT-PCR 陰性例の「対象外疾患」44例のみ除外	FAS	11.4 時間 0.843 * (0.724, 0.982)	12.3 時間 0.830* (0.712, 0.966)	12.8 時間 0.824* (0.709, 0.959)																																																							
	PPS	9.0 時間 0.855 *	9.3 時間 0.842*	9.2 時間 0.845*																																																							

頁	行	修正前 (誤)					修正後 (正)				
				(0.732, 0.999)	(0.721, 0.986)	(0.725, 0.990)			(0.732, 0.999)	(0.720, 0.984)	(0.723, 0.988)
		実ITT-(ウイルス陰性例) : RT-PCR 陰性かつウイルス分離なしの40例のみ除外	FAS	13.1時間 0.839*	12.7時間 0.826*	12.3時間 0.821*	実ITT-(ウイルス陰性例) : RT-PCR 陰性かつウイルス分離なしの40例のみ除外	FAS	13.1時間 0.839*	12.7時間 0.824*	12.3時間 0.819*
			PPS	9.2時間 0.850*	11.7時間 0.837*	9.8時間 0.841*		PPS	9.2時間 0.850*	11.7時間 0.835*	9.8時間 0.839*
		実ITT-(合併例) : RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」31例のみ除外	FAS	6.4時間 0.918	7.2時間 0.899	6.6時間 0.900	実ITT-(合併例) : RT-PCR 陰性例以外の「対象外疾患」31例のみ除外	FAS	6.4時間 0.918	7.2時間 0.899	6.6時間 0.901
			PPS	7.1時間 0.947	7.2時間 0.925	7.2時間 0.928		PPS	7.1時間 0.947	7.2時間 0.926	7.2時間 0.929
		機構案 実際のITT集団 : 除外無し	機構 FAS	11.7時間 0.828*	13.9時間 0.817*	11.9時間 0.819*	機構案 実際のITT集団 : 除外無し	機構 FAS	11.7時間 0.828*	13.9時間 0.816*	11.9時間 0.818*
			機構 PPS	9.2時間 0.850*	11.7時間 0.837*	9.8時間 0.841*		機構 PPS	9.2時間 0.850*	11.7時間 0.835*	9.8時間 0.839*
134	11	ハザード比の点推定値は、 <u>0.819</u> (非劣性マージン0.784の近傍) であり、					ハザード比の点推定値は、 <u>0.818</u> (非劣性マージン0.784の近傍) であり、				
134	14	95%信頼区間の下限は、 <u>0.708</u> と非劣性マージンを大きく下回っており、					95%信頼区間の下限は、 <u>0.707</u> と非劣性マージンを大きく下回っており、				
135	発症から来院までの時間ごとのインフルエンザ主要症状罹病期間(患者評価、PPS)表	発症から来院までの時間が12時間未満 : ハザード比 (95%信頼区間) : <u>0.662</u> (<u>0.408, 1.075</u>) 発症から来院までの時間が36時間以上48時間未満 : ハザード比 (95%信頼区間) : <u>0.836</u> (<u>0.598, 1.169</u>)					発症から来院までの時間が12時間未満 : ハザード比 (95%信頼区間) : <u>0.667</u> (<u>0.411, 1.083</u>) 発症から来院までの時間が36時間以上48時間未満 : ハザード比 (95%信頼区間) : <u>0.830</u> (<u>0.593, 1.162</u>)				
135-136	患者評価に基づくインフルエンザ主要症状罹病期間の表中	A (H1N1) 2009 のインフルエンザ主要症状罹病期間 : 申請者 PPS : ハザード比 : <u>0.915</u> 、95%信頼区間 : <u>0.762, 1.099</u> 調整済みハザード比 : <u>0.928</u> 、95%信頼区間 : <u>0.772, 1.116</u> 機構 FAS : ハザード比 95%信頼区間 : <u>0.666, 0.944</u> 調整済みハザード比 : <u>0.796</u> 、95%信頼区間 : <u>0.667, 0.949</u> 機構 PPS : ハザード比 95%信頼区間 : <u>0.690, 0.990</u> 調整済みハザード比 : <u>0.838</u> 、95%信頼区間 : <u>0.699, 1.005</u> B のインフルエンザ主要症状罹病期間 : 機構 FAS : ハザード比 : <u>1.207</u> 、95%信頼区間 ; <u>0.728, 2.001</u> 調整済みハザード比 : <u>1.192</u> 、95%信頼区間 : <u>0.667, 2.131</u> 機構 PPS : ハザード比 : <u>1.200</u> 、95%信頼区間 : <u>0.714, 2.016</u> 調整済みハザード比 : <u>1.229</u> 、95%信頼区間 : <u>0.682, 2.216</u> Unknown のインフルエンザ主要症状罹病期間 ハザード比 : <u>0.674</u> 、95%信頼区間 ; <u>0.358, 1.269</u> 調整済みハザード比 : <u>0.781</u> 、95%信頼区間 : <u>0.374, 1.630</u>					A (H1N1) 2009 のインフルエンザ主要症状罹病期間 : 申請者 PPS : ハザード比 : <u>0.916</u> 、95%信頼区間 : <u>0.763, 1.100</u> 調整済みハザード比 : <u>0.930</u> 、95%信頼区間 : <u>0.773, 1.118</u> 機構 FAS : ハザード比 95%信頼区間 : <u>0.666, 0.945</u> 調整済みハザード比 : <u>0.797</u> 、95%信頼区間 : <u>0.668, 0.951</u> 機構 PPS : ハザード比 95%信頼区間 : <u>0.691, 0.991</u> 調整済みハザード比 : <u>0.839</u> 、95%信頼区間 : <u>0.700, 1.007</u> B のインフルエンザ主要症状罹病期間 : 機構 FAS : ハザード比 : <u>1.170</u> 、95%信頼区間 ; <u>0.703, 1.948</u> 調整済みハザード比 : <u>1.182</u> 、95%信頼区間 : <u>0.660, 2.117</u> 機構 PPS : ハザード比 : <u>1.162</u> 、95%信頼区間 : <u>0.688, 1.960</u> 調整済みハザード比 : <u>1.218</u> 、95%信頼区間 : <u>0.675, 2.198</u> Unknown のインフルエンザ主要症状罹病期間 ハザード比 : <u>0.716</u> 、95%信頼区間 ; <u>0.383, 1.338</u> 調整済みハザード比 : <u>0.812</u> 、95%信頼区間 : <u>0.393, 1.680</u>				

V. 専門協議 (第1回) 後の経緯とその後の検討の概略

専門協議 (第1回) 後、米国で季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施されたプラセボを対照とした米国第II相試験 (US204 試験) の成績が得られた。当該試験では、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間で、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差は認められなかったが、US204 試験の追加解析が行われ、本剤高用量群の投与2日目の C_{min} が20µg/mL以上の集団では、有効性が示唆されたことから、米国 MediVector 社により本剤の用法・用量を検討するため、追加第I/II相試験 (US213 試験) が実施された。US213 試験において、プラセボ群に対して本剤群の有効性が示唆される結果が得られたとの情報が得られた。新型インフルエンザを取り

巻く最近の動向として、2013年3月に鳥インフルエンザウイルスA (H7N9) のヒト感染例が初めて報告され、同ウイルスは既存のノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いとの報告もある等、パンデミックに対する危機管理は喫緊の対応を要する状況にあることから、機構は厚生労働省と協議の上、申請者に対して本剤の危機管理対応の可能性及び本剤の有効性に関する照会を行い、追加の検討を行った。

申請者は、米国における本剤の最近の開発状況とともに、国内において本剤高用量での開発を検討するために追加実施された国内第I相試験 (JP118 試験) の成績を含む国内外3試験の成績を追加提出した。提出された資料の概略は以下のとおりであった。

<追加提出された資料の概略>

(1) 米国第II相試験 (US204 試験) <実施期間: ■■■年■■月~■■■年■■月>

インフルエンザウイルス感染患者 [登録症例数: 本剤低用量群 134 例、本剤高用量群 195 例、プラセボ群 201 例] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした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、本剤低用量群では、1日目は1回 1000mg を2回、2日目~5日目は1回 400mg を1日2回とされ、本剤高用量群²⁰⁰では、1日目は1回 1200mg を2回、2日目~5日目は1回 800mg を1日2回、プラセボ群では、プラセボを1日2回5日間経口投与することと設定された。

無作為化された530例のうち、治験薬が投与された518例が安全性解析対象集団とされ、PCR法又はDay1の培養試験でA又はB型インフルエンザウイルス陰性であった症例を除く333例 (本剤低用量群 88 例、本剤高用量群 121 例、プラセボ群 124 例) が ITTI とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間²⁰¹の中央値 (95%信頼区間) は、本剤低用量群で 100.4 (82.4, 119.8) 時間、本剤高用量群で 86.5 (79.2, 102.1) 時間、及びプラセボ群で 91.9 (70.3, 105.4) 時間であり、本剤低用量群及び本剤高用量群のいずれにおいても、プラセボ群との対比較において統計的に有意な差は認められなかった (p>0.05、Gehan-Wilcoxon test、step-down法で検定の多重性を調整)。

安全性について、有害事象は、本剤低用量群 35.6% (47/132 例)、本剤高用量群 34.4% (65/189 例)、プラセボ群 40.1% (79/197 例) に認められ、副作用は、本剤低用量群 18.9% (25/132 例)、本剤高用量群 19.6% (37/189 例)、プラセボ群 20.8% (41/197 例) に認められた。

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象は、下痢 [本剤低用量群 2.3% (3/132 例)、本剤高用量群 4.8% (9/189 例)、プラセボ群 5.1% (10/197 例)] であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は3例 [本剤低用量群 2 例 (外陰部膿瘍、肝性脳症)、プラセボ群 1 例 (気管支閉塞)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は8例 18件 [本剤低用量群 3 例 4 件 (咳嗽、蕁麻疹、そう痒症、発疹)、本剤高用量群 3 例 9 件 (副鼻腔炎、食欲減退、頭痛、気管支反応性亢進、咳嗽、下痢、悪心、嘔吐、タンパク尿) 及びプラセボ群 2 例 5 件 (インフルエンザ、頭痛、回転性めまい、動悸、血中尿酸増加)] に認められ、6例 7 件 [本剤低用量群 3 例 4 件 (咳嗽、蕁麻疹、そう痒症、発疹)、本剤高用量群 1 例 1 件 (タンパク尿) 及びプラセボ群 2 例 2 件 (インフルエンザ、血中尿酸増加)] を除き、治験薬との因果関係は否定された。

²⁰⁰ 国内申請用法・用量とほぼ同様の血漿中濃度推移を米国人で示す用法・用量。

²⁰¹ 治験薬投与開始から、インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に低下した時点) 及び発熱が20歳以上65歳未満の患者では38℃以下、65歳以上の患者では37.8℃以下を21.5時間以上維持した状態。

(2) 米国第 I / II 相試験 (US213 試験)^{202,203}

健康成人及びインフルエンザウイルス感染患者を対象に本剤の安全性及び薬物動態の検討を目的とした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。本試験は、健康成人を対象に新用法・用量²⁰⁴の安全性及び薬物動態の検討を目的とした Part A²⁰⁵と、インフルエンザウイルス感染患者を対象に Part A での検討結果を踏まえた新用法・用量²⁰⁶の安全性及び薬物動態の検討を目的とした Part B [本剤 BID 群 184 例、本剤 TID 群 182 例、プラセボ群 184 例 (プラセボ BID 群 92 例、プラセボ TID 群 92 例)] の 2 つの Part で構成され、臨床試験が実施された。

Part B の用法・用量は、以下のとおりであった。

BID 群：本剤又はプラセボを 1 日目は 1 回 1800mg を 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800mg を 1 日 2 回 [以下、1800mg/800mg BID]

TID 群：本剤又はプラセボを 1 日目初回は 2400mg、2 回目及び 3 回目は 1 回 600mg、2 日目から 5 日目は 1 回 600mg を 1 日 3 回 [以下、2400mg/600mg TID]

Part B に組み入れられた症例のうち、271 例 (本剤 BID 群 101 例、本剤 TID 群 82 例、プラセボ群 88 例) が ITTI とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間²⁰⁷ (中央値) については、本剤 BID 群 82.3 時間、プラセボ群 97.3 時間であり、対比較において、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.010$ 、Gehan-Wilcoxon test)。本剤 TID 群とプラセボ群との対比較においては、有意な差は認められなかった ($p=0.414$ 、Gehan-Wilcoxon test)。各群のインフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。

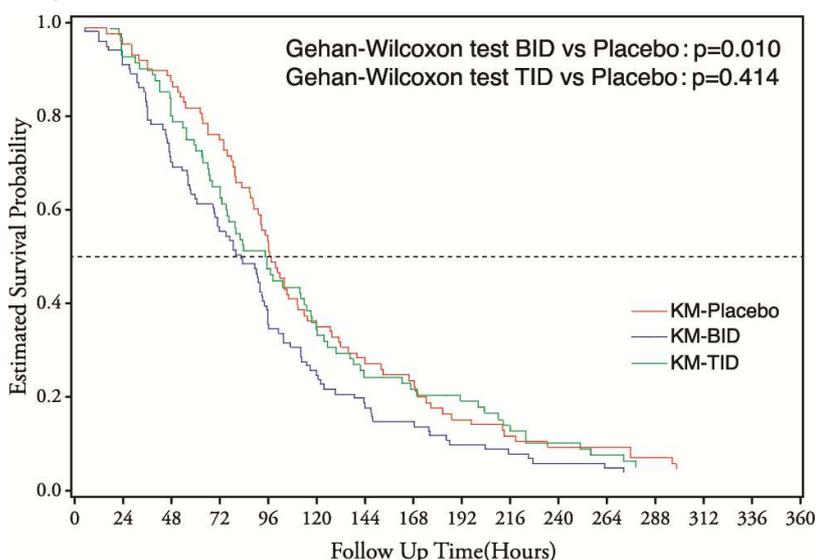


図 インフルエンザ主要 6 症状及び発熱の持続期間 (時間)

²⁰² ISIRV (International Society for Influenza and Other Respiratory Virus Diseases) 主催インフルエンザ国際学会 (ISIRV Options for the Control of Influenza VIII, 2013 年 9 月 5 日～10 日、ケープタウン、南アフリカ) における発表アブストラクト及び発表スライド

²⁰³ 第 53 回 ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013 年 9 月 10 日～13 日、デンバー、米国) における発表アブストラクト及び発表スライド

²⁰⁴ 投与 2 日目の C_{min} が $20\mu\text{g/mL}$ を超える用法・用量を検討する計画とされていた。

²⁰⁵ 用法・用量：〈Regimen 1〉本剤又はプラセボを 1 日目は 1 回 1200mg を 3 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600mg を 1 日 3 回経口投与、〈Regimen 2〉本剤又はプラセボを 1 日目初回は 2400mg、2 回目及び 3 回目は 1 回 600mg、2 日目から 5 日目は 1 回 600mg を 1 日 3 回経口投与。

²⁰⁶ Part A の結果より投与 2 日目の C_{min} が $20\mu\text{g/mL}$ を超えると推定できる TID の用法・用量、米国高用量第 I 相試験 (US103c 試験) のデータに基づくシミュレーション結果により投与 2 日目の C_{min} が $20\mu\text{g/mL}$ を超えると推定できる BID の用法・用量が設定された。

²⁰⁷ 定義は明確に記載されていないが、インフルエンザ主要 6 症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間とされている。

また、投与 2 日目の C_{min} (中央値) は本剤 BID 群では 20 μ g/mL を超えたものの、本剤 TID 群では 20 μ g/mL を超えなかった。

安全性について、Part B の投与例 (550 例) のうち 67 例で有害事象が認められた。すべての有害事象が軽度～中等度であり、治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は認められなかった。5 例以上の発現が認められた事象は、下痢 (10 例)、頭痛 (7 例)、副鼻腔炎 (6 例) 及び鼻出血 (5 例) であった。また、血中尿酸値の増加が認められたが、投与終了後速やかに前値に復しており、痛風症状は認められていない。

(3) 国内第 I 相試験 (JP118 試験) <■■■■年■■月～■■■■年■■月>

健康成人男性を対象に、本剤高用量投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的とした国内第 I 相試験が実施された。

用法・用量は、以下のとおりであった。

- ①グループ 1 : BID 群*
- コホート 1
1 日目は、本剤 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 6 日目は、本剤 1 回 400 mg を 1 日 2 回 [以下、1600/400 mg BID]
- コホート 2
1 日目は、本剤 1 回 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 6 日目は、本剤 1 回 600 mg を 1 日 2 回 [以下、1200/600 mg BID]
- ②グループ 2 : TID 群*
- コホート 3
1 日目は、初回本剤 1600mg、2 及び 3 回目は、本剤 1 回 400mg、2 日目から 6 日目は、本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回 [以下、1600/400mg TID]
- コホート 4
1 日目は、初回本剤 2000mg、2 及び 3 回目は、本剤 1 回 400mg、2 日目から 6 日目は本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回 [以下、2000/400mg TID]

*いずれの投与群でも 6 日目は 1 回投与分のみ

BID 群 (1600/400mg BID 群及び 1200/600mg BID 群) 及び TID 群 (1600/400mg TID 群及び 2000/400mg TID 群) の薬物動態パラメータは下表のとおりである。 C_{max} 及び AUC は、1600/400mg BID 群、1600/400mg TID 群及び 2000/400mg TID 群では、1 日目 (初回投与時) と比較して反復投与により低下したが、1200/600mg BID 群では、反復投与により増加した。CL/F はいずれの投与群でも反復投与により低下した。

表 BID 投与時の薬物動態パラメータ

	1600/400 mg BID				1200/600 mg BID			
	本薬		M1		本薬		M1	
	Day 1 (1600 mg)	Day 6 (400 mg)	Day 1 (1600 mg)	Day 6 (400 mg)	Day 1 (1200 mg)	Day 6 (600 mg)	Day 1 (1200 mg)	Day 6 (600 mg)
評価例数	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	59.43 (15.1)	30.56 (13.4)	15.34 (28.4)	2.37 (22.3)	47.86 (28.9)	61.50 (41.4)	14.40 (16.4)	2.73 (20.3)
t _{max} ^{b)} (hr)	1.0(0.5, 1.5)	1.0(0.5, 2)	1.3(0.75, 1.5)	1.3(0.75, 4)	0.9 (0.5, 1.5)	0.8 (0.5, 1.5)	1.0 (0.75, 1.5)	1.0 (1, 1.5)
AUC ^{a), d)} (µg·hr/mL)	397.79 (30.3)	193.69 (27.1)	86.08 (11.1)	19.24 (14.6)	229.65 (50.1)	470.53 (54.8)	71.64 (10.3)	26.39 (9.9)
t _{1/2} ^{c)} (hr)	4.6 (1.2)	4.5 (0.2)	4.1 (0.8)	6.1 (0.5)	3.4 (1.5)	5.8 (2.0)	3.0 (0.6)	11.3 (6.9)
CL/F ^{c)} (L/hr)	4.16 (1.12)	1.69 (0.53)	–	–	5.88 (3.03)	1.04 (0.80)	–	–
Vd/F ^{c)} (L)	25.91 (2.69)	10.98 (3.34)	–	–	23.18 (2.27)	7.33 (4.38)	–	–

τ = 12 時間

a) 幾何平均 (CV%) b) 中央値 (最小値, 最大値) c) 平均値 (標準偏差) d) Day1 は AUC_{0-∞}、Day6 は AUC_τ である。

表 TID 投与時の薬物動態パラメータ

	1600/400mg TID				2000/400 mg TID			
	本薬		M1		本薬		M1	
	Day 1 (1600 mg)	Day 6 (400 mg)	Day 1 (1600 mg)	Day 6 (400 mg)	Day 1 (2000 mg)	Day 6 (400 mg)	Day 1 (2000 mg)	Day 6 (400 mg)
評価例数	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
C _{max} ^{a)} (µg/mL)	63.00 (16.4)	52.89 (34.3)	16.92 (15.5)	2.44 (17.2)	84.80 (21.0)	52.13 (39.5)	18.20 (16.7)	2.53 (14.9)
t _{max} ^{b)} (hr)	0.8 (0.5, 1.5)	0.9 (0.5, 1)	1.0 (0.75, 2)	0.9 (0.5, 1)	1.0 (0.75, 2)	0.9 (0.5, 1.5)	1.3 (1, 1.5)	0.9 (0.75, 2)
AUC ^{a), d)} (µg·hr/mL)	344.85 (42.5)	238.27 (41.5)	80.05 (15.9)	12.70 (16.4)	628.05 (20.5)	248.27 (45.5)	81.29 (9.9)	13.55 (15.7)
t _{1/2} ^{c)} (hr)	3.9 (1.4)	5.4 (1.7)	2.8 (0.3)	9.4 (4.8)	5.4 (1.1)	5.7 (3.4)	2.7 (0.4)	12.5 (14.4)
CL/F ^{c)} (L/hr)	4.89 (1.55)	0.79 (0.44)	–	–	3.25 (0.74)	0.80 (0.52)	–	–
Vd/F ^{c)} (L)	25.02 (1.83)	5.27 (1.72)	–	–	24.36 (1.63)	5.15 (2.36)	–	–

τ = 6 時間

a) 幾何平均 (CV%) b) 中央値 (最小値, 最大値) c) 平均値 (標準偏差) d) Day1 は AUC_{0-∞}、Day6 は AUC_τ である。

安全性について、有害事象は、1600/400mg BID 群で 66.7% (4/6 例、5 件)、1200/600mg BID 群で 100% (6/6 例、9 件)、1600/400mg TID 群で 100% (6/6 例、8 件)、2000/400mg TID 群で 66.7% (4/6 例、5 件) 及びプラセボ群で 12.5% (1/8 例、1 件) であった。副作用は、1600/400mg BID 群で 66.7% (4/6 例、5 件)、1200/600mg BID 群で 100% (6/6 例、9 件)、1600/400mg TID 群で 100% (6/6 例、7 件)、2000/400mg TID 群で 66.7% (4/6 例、4 件) 及びプラセボ群で 12.5% (1/8 例、1 件) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

<追加検討の概略>

機構は、申請者に対して、追加提出した臨床試験成績に加え、専門協議 (第 1 回) 以降の本剤の開発状況及びインフルエンザ感染症の状況等を踏まえて、本剤の開発方針について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- US204 試験において、本剤群 (低用量群及び高用量群) とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。
- 実施された米国第 I / II 相試験 (US213 試験) において、インフルエンザ主要症状罹病期間に関して、本剤 1800/800mg BID 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められたとの学会発表^{202,203} がなされ、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が示唆された。
- WHO より 2013 年 3 月に鳥インフルエンザウイルス A (H7N9) のヒト感染例が初めて報告され²⁰⁸、その後も散発的に感染例が報告されている²⁰⁹。また、鳥インフルエンザウイルス A (H7N9)

²⁰⁸ WHO Global Alert and Response (GAR), H7N9 avian influenza human infections in China, (April 1, 2013) (http://www.who.int/csr/don/2013_04_01/en/index.html)

感染では、生存例についても重症例が多く、ICU 管理が必要な患者や急性呼吸窮迫症候群の合併症を伴うことが多いとされている²¹⁰。さらに、基礎研究において、ヒトは A (H7N9) ウイルスに対する免疫を持たないこと、動物実験において A (H7N9) ウイルスが既存のノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことが報告されている²¹¹。加えて、致死率が季節性インフルエンザウイルス感染症より高い傾向にあり、ヒトからヒトへの直接感染と考えられる症例も報告されている²¹²。

- 本剤は既存の抗インフルエンザウイルス薬と異なる作用機序を有し、非臨床試験において、ヒト由来オセルタミビル耐性 A (H5N1) ウイルス感染マウスに対して本薬投与時に対照薬と比較して、投与 21 日後の生存割合について、統計学的に有意な差が認められたとの文献報告²¹³、及び鳥インフルエンザウイルス A (H7N9) に対して本薬投与時に対照薬と比較して有意な肺内ウイルス量の低下を示したとの文献報告がなされた²¹¹。

以上から、本剤はオセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物など既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有するインフルエンザウイルスによる感染症に対する新規作用機序による有効性が期待されるため、危機管理の観点からいえば、「オセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物など既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有し、かつ高病原性のインフルエンザ感染症の蔓延に備える医薬品」として位置づけることも可能ではないかと考える。その場合には、本剤の催奇形性等副作用に鑑み、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用させない厳格な流通管理と十分な安全対策が求められるものと理解している。

機構は、米国第 I/II 相試験 (US213 試験) において有効性が認められた用法・用量に相当する日本人での用法・用量について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

US213 試験の Part B において、有効性が認められた本剤の用法・用量は、1800mg/800mg BID であった。JP118 試験の BID 群の 2 つの用法・用量 [1600mg/400mg BID、1200mg/600mg BID] における血漿中濃度推移は下図のとおりであり、投与 2 日目以降に 1 回 400mg を 1 日 2 回投与することにより C_{min} の低下が認められたが、1 回 600mg を 1 日 2 回投与することで C_{min} は低下せず血漿中濃度は維持できると考えられた。また、米国人での 1800mg/800mg BID での血漿中濃度推移の推定結果²¹⁴と JP118 試験の BID 群の 2 つの用法・用量での血漿中濃度推移の推定結果を比較したところ、日本人での投与 1 日目の用量として、1 回 1600mg を 1 日 2 回投与することにより、米国人の投与 1 日目 (1 回 1800mg を 1 日 2 回) と同様の血漿中濃度推移を示すと考えられた。

²⁰⁹ WHO Global Alert and Response (GAR). Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – update.(November 6, 2013) (http://www.who.int/csr/don/2013_11_06/en/)

²¹⁰ 一般社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会、日本感染症学会提言「鳥インフルエンザ A (H7N9) への対応【暫定】」2013 年 5 月 17 日

²¹¹ Watanabe T et al, Nature. 2013;501:551-555.

²¹² Shi J, Xie J et al, Virus Infection in Shanghai. PLoS One. 2013;8:e77651.

²¹³ Kiso M et al, Proc Natl Acad Sci USA.2010 107(2):882-887.

²¹⁴ 米国人での 1800mg/800mg BID 投与時の薬物動態データは得られていないため、米国高用量第 I 相試験 (US103c 試験) における米国人 (12 例) での 1600mg/800mg BID 及び 1800mg/600mg BID のデータに基づき血漿中濃度推移を推定した。

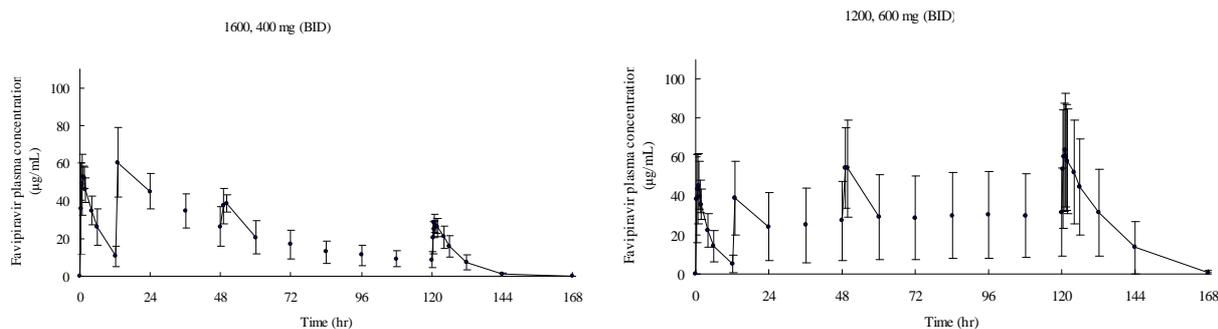


図 本薬の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

以上の検討を踏まえ、日本人における 1600mg/600mg BID での臨床薬理試験は実施されていないが、JP118 試験における BID 群のデータに基づき、日本人の血漿中濃度推移を推定²¹⁵し、US213 試験で臨床的有効性を示した米国人の 1800mg/800mg BID の結果²¹⁴と比較したところ、日本人における 1600mg/600mg BID と米国人における 1800mg/800mg BID の血漿中濃度推移は全投与期間で同様であると考えられた。

以上より、本邦における本剤の用法・用量として、初日は 1 回 1600mg を 1 日 2 回、2～5 日目は 1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与とすることは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

米国第 I / II 相試験 (US213 試験) において有効性が示唆された用法・用量である 1800mg/800mg BID における薬物動態は示されていないものの、米国健康成人の血漿中薬物濃度から推定された米国人での血漿中本薬濃度と、日本人健康成人 (JP118 試験) を対象とした国内第 I 相試験成績より、本剤 1600/600mg BID における日本人での血漿中濃度は、米国人とほぼ同様の推移を示すことは期待できると考えられ、また米国人での安全性に特段の問題はなかったことも踏まえて、日本人における本剤の用法・用量として 1600/600mg BID を設定することは受け入れ可能と考える。

また、本剤は既存の抗インフルエンザウイルス薬と異なる作用機序を有し、オセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物など既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有するインフルエンザウイルスによる感染症に対して有効性が期待できる可能性があることから、本剤を「オセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物等の既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有し、かつ高病原性のインフルエンザ感染症の蔓延に備える医薬品」として位置づけ、効能・効果を「高病原性インフルエンザウイルス感染症 (ただし、既存の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」とし、かつ、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用させない厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施することを承認条件として付与することで高病原性インフルエンザに対する危機管理を前提とした承認は許容しうると判断した。

さらに、今回推察された日本人の用法・用量 (1600mg/600mg BID) は、申請用法・用量より高暴露になることから、審査報告 (1) の「3. 非臨床に関する資料」 「 (i) 薬理試験成績の概要、< 審査の概略 > (4) 安全性薬理試験について」の項及び「 (iii) 毒性試験成績の概要、< 提出された資料の概略 > 及び< 審査の概略 >」の項で記載した申請用法・用量における臨床暴露量と非臨床試験における暴露量

²¹⁵ JP103 試験及び JP106 試験で得られた血漿中濃度 (17 例) を用いて、一次吸収過程を持つ 1-コンパートメントモデルに不可逆的酵素阻害の理論を組み込むため、酵素コンパートメントを追加して、MBI-PK Model が構築された (WinNonlin Ver.5.0.1)。

比と比較して、臨床暴露量と非臨床試験における暴露量比がより小さくなることから非臨床試験で示唆された催奇形性及びその他の安全性に関するリスクがより増大する可能性があることに留意する必要があると考える。

加えて、機構は、本剤を新たな用法・用量で日本人に投与した際に、日本人のインフルエンザウイルス感染症患者で有効性を示すことを検証した臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、現在進行中の季節性インフルエンザを対象とした開発は続行し、本剤を新たな用法・用量で日本人のインフルエンザウイルス感染症患者において投与した際の有効性・安全性を検証する必要があると考える。

以上の検討内容について、特に留意すべき点等について、専門協議（第2回）で議論したいと考える。

審査報告 (3)

平成 26 年 1 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アビガン錠 200mg
[一 般 名]	ファビピラビル
[申 請 者 名]	富山化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 30 日

II. 審査内容

審査報告 (2) に基づく専門協議 (以下、「専門協議 (第 2 回)」という。) 及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、専門協議 (第 2 回) の専門委員は、専門協議 (第 1 回) で選定した専門委員と同一であり、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

審査報告 (2) V. 専門協議 (第 1 回) 後の経緯とその後の検討の概略について、専門委員から以下の意見が述べられた。

(1) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を「高病原性インフルエンザウイルス感染症 (ただし、既存の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」とすることが適切であると判断した。

上記の機構の判断について、専門委員から以下の意見が述べられた。

- 米国第 II 相試験 (US204 試験) では、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間において、本剤群 (1000mg/400mg BID、1200mg/800mg BID) とプラセボ群の対比較において、統計学的な有意差は認められなかったこと、米国第 I/II 相試験 (US213 試験) では、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ主要症状罹病期間において、1800mg/800mg BID 群とプラセボ群の対比較では、統計学的な有意差が認められたものの、2400mg/600mg TID 群とプラセボ群の対比較では、統計学的な有意差は認められず、その要因は明らかになっていないことを踏まえると、臨床試験において本剤の有効性が確認されたと判断することは困難であると考え。したがって、パンデミック発生時の生命危機に直面した患者に有効性が示されていない薬剤を使用する根拠は乏しいと考える。
- 季節性の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対し、本剤の有効性の根拠は十分ではないことについては、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意等で明記すべきであり、米国第 I/II 相試験 (US213 試験) では、2400mg/600mg TID 群とプラセボ群の対比較で統計学的な有意差が認められなかったこと等について、添付文書に明記すべきと考える。
- 高病原性インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性については、非臨床における鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 及び A (H7N9) 株を用いた検討が根拠となっており、ヒ

トにおける有効性の検討がなされていないことに留意すべきである。

- 「高病原性」という表現は、一般的に鳥インフルエンザで用いられ、鳥に対する病原性が高いことを意味するものであることから、現在の記載では誤解を招く可能性があるため、効能・効果等でヒトに対して高病原性であることを説明する必要があると考える。
- 機構の提示した効能・効果では、鳥インフルエンザウイルス A(H5N1) 及び A (H7N9) に対象を限定した薬剤であると誤解を生じる恐れがあり、本剤は、新しい作用機序に基づいた既承認の抗インフルエンザウイルス薬との併用効果や、強力なウイルス増殖抑制作用が期待されていることから、これまでに救命が困難であった重症例の予後改善の役割を担うべきものと思われるため、本剤の効能・効果を「重症インフルエンザウイルス感染症及び重症化が懸念されるハイリスク群のインフルエンザウイルス感染症」とすることが適切と考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて、以下のように考える。

現時点までに提出された資料において、鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 及び A (H7N9) に対する本剤の有効性については非臨床での検討のみであり、また、季節性の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内外臨床試験において、本剤の有効性は十分に示されているとはいえないと考える。しかしながら、最近のインフルエンザを取り巻く状況を鑑みると、高病原性のインフルエンザウイルス感染症が蔓延し、既承認の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なウイルスも認められていることから、本剤の有効性が期待できる可能性のある場合に、本剤を使用可能な状態にしておくことは意義があると考えます。

なお、通常のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は十分に示されていないこと、本剤は催奇形性等のリスクを有すること、海外で実施された臨床試験成績を中心に国内では検討されていない用法・用量が設定されていることを踏まえると、現段階で承認する場合には、以下の承認条件を付与する必要があると考える。

- 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
- 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

また、効能・効果の「高病原性」の記載については、鳥インフルエンザに用いられることが一般的であり、誤解を招く可能性があるとの意見を踏まえて、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）第 6 条第 7 項における「新型インフルエンザ」及び「再興型

インフルエンザ」の定義¹²⁶を元に、本剤の効能・効果を「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）」とすることが適切であると考えます。

機構は、以上の点を申請者に指示したところ、申請者は適切に対応した。

(2) その他

申請者より、原薬及び製剤の長期保存試験、毒性試験（幼若イヌ 1 及び 2 週間反復経口投与毒性試験及び原薬中に含有される不純物の遺伝毒性試験）、臨床薬理試験〔外国人健康成人男性を対象にした精液移行性試験（US107 試験）、外国人健康成人を対象にした第 I 相反復投与試験（US103c 試験）、薬物相互作用試験（6 試験）〕の成績が追加提出された。追加提出された試験の概略及び機構における審査の概略は、以下のとおりである。

1) 原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間について

原薬について 60 カ月の長期保存試験成績が提出され、試験成績に基づきリテスト期間は 5 年と設定された。また、製剤について、48 カ月の長期保存試験成績が提出され、試験成績及び「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、有効期間は 5 年間と設定された。

機構は、提出された試験成績を確認し、以上を了承した。

2) 毒性試験

① 不純物物質 J* の遺伝毒性評価（参考資料：CTD4.2.3.7.6.4～6）

申請製造方法で製造した原薬に最大 ■■■■ ppm 含有されていた不純物物質 J* について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施されたところ陽性であったことから、生体内での物質 J* の遺伝毒性リスクを検討するために、物質 J* の MutaTMマウスを用いた遺伝子突然変異試験（評価対象とされた最大投与量は 50mg/kg/日）及び物質 J* のマウス 2 週間反復経口投与毒性試験での骨髄小核誘発性の検討（2 週間投与が可能であった最大投与量 100mg/kg/日）が実施され、これらの試験において遺伝毒性は示唆されなかった。

申請者は、臨床用法・用量における物質 J* の 1 日あたりの最大摂取量は ■■■■■■■■■■ mg/kg（初日 1600mg BID 投与時）であるのに対し、MutaTMマウスを用いた遺伝子突然変異試験において 50mg/kg/日まで遺伝毒性が認められなかったことも踏まえ、臨床使用における物質 J* の遺伝毒性発現のリスクは低いと判断している。

機構は、申請者の判断を了承した。

¹²⁶ 新型インフルエンザとは、新たに人から人に伝染する能力を有することとなったウイルスを病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるものをいう。また、再興型インフルエンザとは、かつて世界的規模で流行したインフルエンザであってその後流行することなく長期間が経過しているものとして厚生労働大臣が定めるものが再興したものであって、一般に現在の国民の大部分が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるものをいう。

② 幼若イヌ 1 及び 2 週間反復経口投与毒性試験（参考資料：CTD4.2.3.7.7.25）

申請時に提出された幼若イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.17）において、60mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群で投与 13 日以降に途中死亡例が多数認められたこと及び本剤の投与期間は 5 日間であることを踏まえ、幼若イヌにおけるより短期間の反復投与による毒性を評価するために本試験が実施された。

雄性幼若ビーグル犬（8 週齢）に本薬 0（ゼラチンカプセル）、60、100 及び 160mg/kg/日 BID にて 1 週間経口投与、並びに本薬 0（ゼラチンカプセル）、60 及び 100mg/kg/日 BID にて 2 週間経口投与された。100mg/kg/日を 2 週間投与した群については 2 週間休薬後の回復性を検討する群も設定された。

本試験において死亡例は認められなかった。

1 週間投与した試験では、60mg/kg/日以上以上の群で Na 及び Cl 高値、100mg/kg/日以上以上の群で摂餌量減少傾向及び BUN の高値、160mg/kg/日群で体重増加抑制傾向、ALP 高値、総蛋白低値及び骨髓有核細胞数の低値が認められた。

2 週間投与した試験では、60mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制傾向、白血球数、好中球数、BUN、Na 及び AST の高値並びに骨髓有核細胞数の低値が認められた。100mg/kg/日群では被毛及び足掌の黄色着色、摂餌量減少傾向、咳（1 例のみ）、ALT 及び Cl の高値並びにトリグリセリド及び総コレステロールの低値が認められた。投与終了時（3 例）において 1/3 例に肝細胞の限局性壊死、1/3 例に両肺の前葉及び後葉に赤～暗赤色点の散在及びこれらの異常部位と一致して軽度の気管支肺炎が認められた。回復群（3 例）では投与期間中に咳が認められた 1 例で回復期間 3 日目から喘鳴が認められたが、7 日目に消失し、回復期間終了後にごく軽度の気管支炎が認められた。骨髓有核細胞数の低値、気管支炎並びに被毛及び足掌の黄色着色を除き、投与終了時に認められた所見はいずれも回復性が確認された。

なお申請者は、本試験において認められた気管支炎及び気管支肺炎については、本試験の対照群（4 例）では認められていないものの、申請時に提出された幼若イヌ反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.19）の対照群では 3/7 例に気管支炎が認められていること及び幼若イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.17）の対照群では肺の限局性炎症性細胞浸潤が雄 4/6 例及び雌 3/6 例で認められたことから、本試験における発現頻度（2/6 例）とその程度（ごく軽度又は軽度）を考慮すると本薬投与に起因した所見ではないと判断している。

また、申請者は、本試験結果について、以下のように述べている。

申請時に提出した幼若イヌ反復投与毒性試験及び本試験成績に基づき、幼若イヌにおける毒性は投与期間依存的に増悪すること、申請時に提出した 1 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.17）では 60mg/kg/日以上以上の群で死亡例が認められたが、本試験の 2 週間投与群では 100mg/kg/日まで及び 1 週間投与群では 160mg/kg/日まで死亡例は認められていないこと、本試験の 2 週間投与群において認められた毒性所見は概ね回復性が認められていること及び本試験 100mg/kg/日投与群の幼若イヌにおける推定曝露量（最終投与日の推定 AUC : 2067-2217 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ¹²⁷）は、成人の推定臨床曝露量（最大 1 日 AUC : 1184 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ¹²⁸）を上回ると推察されることを踏まえると、成人の用法・用量と同程度の曝露で本剤を小児に 5 日間投与した時に重篤な有害事象が発現する可能性は低い

¹²⁷ SBL063-035 試験（4.2.3.7.7.19）の 60mg/kg/日投与群の AUC に基づき算出された。

¹²⁸ JP118 試験結果からの MBI-PK モデルによる推定 1 日 AUC の最大値である投与 2 日目の幾何平均。

と考える。しかしながら、小児への本剤の使用経験はなく、小児等に対する安全性は確立していないため、小児等には本剤を投与しないことが望ましいと考える。

機構は、本試験において認められた気管支炎及び気管支肺炎が本薬投与による影響である場合には、本薬の投与対象となるインフルエンザウイルス感染症患者の呼吸器症状を悪化させる懸念があることから、本試験の呼吸器標本について再度、病理組織学的検討を実施して気管支炎及び気管支肺炎と本薬投与との関連性を判断するための更なる根拠データを収集しておくことが望ましいと考える。

3) 臨床薬理試験

① 外国人健康成人男性を対象にした精液移行性試験（参考 CTD5.3.4.1.3 : US107 試験<■■年■■月～■■年■■月>）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 20 例）を対象に本剤を 1 日目 1200mg BID、2～5 日目 800mg BID 経口投与したときの精液移行性が検討された。本薬の精液中濃度及び血漿中濃度（幾何平均）は、投与 3 日目でそれぞれ 18.34 及び 35.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与終了後 2 日目でそれぞれ 0.05 及び 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ともに投与終了後 7 日目までに全ての被験者で定量下限（0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）未満となった。

申請者は、精液/血漿中濃度比（平均値）は、投与 3 日目及び投与終了後 2 日目においてそれぞれ 0.53 及び 0.45 であり、ほぼ同様であることから、本薬の精液中からの消失は概ね血漿中からの消失と同様であると考察しており、本薬を服用した男性の避妊期間を精液中濃度及び血漿中濃度ともに定量下限未満となると考えられる投与終了後 7 日間と設定することは適切であると説明した。

有害事象は 2/20 例（頭痛及び便秘が各 1 例）に認められたが、いずれも軽度であり、本剤との因果関係もなしと判断された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、男性の避妊期間を投与終了後 7 日間とすること、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること、また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後 7 日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底すること等の対応が必要であると判断した。

② 外国人健康成人を対象にした第 I 相反復投与試験（参考 CTD5.3.3.1.9 : US103c 試験<■■年■■月～■■年■■月>）

外国人健康成人 12 例（グループ 1 及び 2 : 各 6 例）を対象に本剤の忍容性、安全性及び薬物動態が検討された。

グループ 1 では、1 日目は、本剤 1 回 1600mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は、本剤 1 回 800mg を 1 日 2 回 [以下、1600/800mg BID]、グループ 2 では、1 日目は、本剤 1 回 1800mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は、本剤 1 回 600mg を 1 日 2 回 [以下、1800/600mg BID] がそれぞれ投与された。

薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} は、1600/800mg BID 群では、1 日目（初回投与

時)と比較して反復投与により低下しなかったが、1800/600mg BID 群では、反復投与により低下した。

表 血漿中本薬及び M1 濃度の薬物動態パラメータ

	1600/800 mg BID				1800/600 mg BID			
	本薬		M1		本薬		M1	
	Day 1 (1600 mg)	Day 5 (800 mg)	Day 1 (1600 mg)	Day 5 (800 mg)	Day 1 (1800 mg)	Day 5 (600 mg)	Day 1 (1800 mg)	Day 5 (600 mg)
評価例数	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
C _{max} (µg/mL)	52.62 ± 11.03	63.42 ± 12.93	18.02 ± 1.13	3.71 ± 0.40	53.52 ± 12.44	32.32 ± 8.06	20.02 ± 4.44	3.50 ± 0.49
t _{max} ^{a)} (hr)	0.75(0.5, 2.0)	1.0(1.0, 2.0)	0.88(0.75, 2.0)	1.50(0.75, 2.0)	1.0(0.75, 2.0)	1.0(0.5, 2.0)	1.0(0.75, 2.0)	1.0(0.75, 2.0)
AUC ^{b)} (µg·hr/mL)	296.33 ± 96.58	570.14 ± 119.41	100.26 ± 11.85	37.89 ± 4.91	309.79 ± 112.14	231.89 ± 85.31	106.18 ± 22.62	31.34 ± 6.11
t _{1/2} (hr)	3.66 ± 0.95	5.02 ± 0.81	3.73 ± 0.57	8.48 ± 2.32	3.58 ± 1.07	4.31 ± 0.74	3.76 ± 0.79	6.27 ± 0.58
CL/F (L/hr)	5.78 ± 1.45	1.46 ± 0.30	—	—	6.79 ± 3.49	3.02 ± 1.53	—	—
Vd/F (L)	28.93 ± 3.25	10.26 ± 0.84	—	—	31.15 ± 4.86	17.66 ± 5.19	—	—

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値, 最大値) b) Day1 は AUC_{0-∞}、Day5 は AUC_τである。
τ=12 時間

有害事象は 1600/800mg BID 群で 1/6 例 (消化不良 1 例)、1800/600mg BID 群で 3/6 例 (処置によるめまい 1 例 2 件、体位性めまい、末梢冷感、頻尿、血管穿刺部位血腫が 1 例) が認められたが、すべて軽度な有害事象であった。またこのうち、消化不良及び頻尿は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、本剤 1600/800mg BID 及び 1800/600mg BID 投与の忍容性及び安全性を確認した。

③相互作用試験 (参考 CTD5.3.3.4.3 : US106 試験<■■年■■月~■■年■■月>、5.3.3.4.4 : US108 試験<■■年■■月~■■年■■月>、5.3.3.4.5 : US110 試験<■■年■■月~■■年■■月>、5.3.3.4.6 : US111 試験<■■年■■月~■■年■■月>、5.3.3.4.7 : JP116 試験<■■年■■月~■■年■■月>、5.3.3.4.8 : JP117 試験<■■年■■月~■■年■■月>)

本剤との薬物相互作用の検討を目的とした 6 試験が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均) の比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与) は下表のとおりであった。

表 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

試験番号	併用薬	用法・用量		例数	投与時期	本薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
		併用薬	本剤			C _{max}	AUC
US108	ラロキシフェン	1~3 日目に 60mg QD	1 日目に 1200mg BID、 2 日目に 800mg BID、 3 日目に 800mg QD	17	1 日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
					3 日目	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
JP116	ヒドララジン	1.5 日目に 5mg QD	1 日目に初回 1200mg、2 回目 400mg、 2~4 日目に 400mg BID、 5 日目に 400mg QD	14	1 日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
					5 日目	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

幾何平均の比 [90%信頼区間]、QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響

試験番号	併用薬	用法・用量		例数	投与時期	併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
		併用薬	本剤			C _{max}	AUC
US106	アセトアミノフェン	1、5日目に650mg QD	1日目に1200mg BID、 2～4日目に800mg BID、 5日目に800mg QD	28	1日目 ^{a)}	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
					5日目 ^{a)}	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
					1日目 ^{b)}	1.18 [1.12, 1.24]	1.21 [1.16, 1.27]
					5日目 ^{b)}	1.22 [1.13, 1.32]	1.31 [1.22, 1.41]
					1日目 ^{c)}	0.51 [0.48, 0.56]	0.70 [0.66, 0.75]
					5日目 ^{c)}	0.47 [0.42, 0.54]	0.60 [0.52, 0.68]
US110	ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤	1～5日目に1mg/0.035mg QD	1日目に1200mg BID、 2～4日目に800mg BID、 5日目に800mg QD	25	12日目 ^{d)}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
					12日目 ^{e)}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
US111	レパグリニド	13日目に0.5mg QD	1日目に1200mg BID、 2～4日目に800mg BID、 5日目に800mg QD	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
JP116	ヒドアラジン	1、5日目に5mg QD	1日目に初回1200mg、2回目400mg、 2～4日目に400mg BID、 5日目に400mg QD	14	1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
					5日目	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

幾何平均の比 [90%信頼区間]、QD：1日1回、BID：1日2回

a) アセトアミノフェン、b) アセトアミノフェン代謝物（グルクロン酸抱合体）、c) アセトアミノフェン代謝物（硫酸抱合体）
d) ノルエチンドロン、e) エチニルエストラジオール

日本人健康成人（薬物動態評価例数14例）を対象として、ピラジナミドと本剤を併用したとき¹²⁹の薬物相互作用について検討がなされた。ピラジナミドの薬物動態パラメータは、ピラジナミド単独投与時と本剤併用時で同程度であった。血中尿酸値（平均値）は、両薬剤投与前、ピラジナミド単独投与5日目、本剤併用3日目（13日目）、事後検査（22～24日目）でそれぞれ6.2、11.6、13.9、6.1mg/dLであり、本剤併用により上昇した後、投与終了により回復した。有害事象は全例14/14例（血中尿酸増加14例、肝機能異常9例、嘔吐2例、食欲減退、頭痛、鼻漏、悪心、関節痛、四肢痛、残尿、異常感各1例）に認められ、頭痛及び鼻漏を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、1例（肝機能異常）であり、追跡検査により、肝機能異常は回復したことが確認されている。死亡例は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

併用薬剤、相互作用の機序及び血中濃度への影響に関する注意喚起及びその根拠となる試験成績の情報提供について、実施した非臨床及び臨床相互作用試験に基づき適切に対応されたと考える。なお、ピラジナミドとの併用では薬物血中濃度への影響は大きくないものの全例で血中尿酸増加が認められ、また重篤な有害事象として肝機能異常も認められていることから、製造販売後にお

¹²⁹ピラジナミドは1～15日目に1.5g QD、本剤は、11日目に1200mg 1回、400mg 1回、その後12～15日目に400mg BID（15日目は1回のみ）が投与された。

いて、ピラジナミドと併用投与された場合の情報収集は必要と考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、現時点までの限られた情報に基づき、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分であり、本剤の有効性が期待できる可能性のある場合に本剤を使用可能な状態にしておくために、現段階で本剤の承認を考慮する場合には、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備すれば、承認する意義があるものと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）
- [用法・用量] 通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。
- [承認条件]
1. 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
 2. 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
 3. 通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
 4. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。