

博士学位論文 2019年度

トランスレーショナルサイエンスに基づく新規帯状疱疹治療薬の臨床薬理試験法の最適化に関する研究

慶應義塾大学大学院薬学研究科  
草分 知弘

## 主論文に関する原著論文

- (1) Kusawake T, Keirns JJ, Kowalski D, den Adel M, Groenendaal-van de Meent D, Takada A, Ohtsu Y, Katashima M. Pharmacokinetics and Safety of Amenamevir in Healthy Subjects: Analysis of Four Randomized Phase 1 Studies. *Adv Ther* 2017;34(12):2625-37.
- (2) Kusawake T, den Adel M, Groenendaal-van de Meent D, Garcia-Hernandez A, Takada A, Kato K, Ohtsu Y, Katashima M. Pharmacokinetic Evaluation of the Interactions of Amenamevir (ASP2151) with Ketoconazole, Rifampicin, Midazolam, and Warfarin in Healthy Adults. *Adv Ther* 2017;34(11):2466-80.
- (3) Kusawake T, Kowalski D, Takada A, Kato K, Katashima M, Keirns JJ, Lewand M, Lasseter KC, Marbury TC, Preston RA. The Influence of Hepatic and Renal Impairment on the Pharmacokinetics of a Treatment for Herpes Zoster, Amenamevir (ASP2151): Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Studies. *Adv Ther* 2017;34(12):2612-24.

## 略号

略号	定義
ACV Acyclovir	アシクロビル
Ae <sub>24</sub> Cumulative amount of unchanged drug excreted in urine from time zero to 24h	投与後 24 時間までの尿中累積排泄量
Ae <sub>last</sub> Cumulative amount of unchanged drug excreted in urine from time zero to the time of the last measurable concentration	定量可能最終時点までの尿中排泄量
Ae% Cumulative percentage of unchanged drug excreted in urine	尿中排泄率
AUC <sub>24</sub> Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub> Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration	無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>PT;0-168hr</sub> Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 168h of the prothrombin time	投与後 168 時間までのプロトロンビン時間の血漿中濃度時間曲線下面積
BMI Body Mass Index	体格指数 = 体重 (kg) / 身長 (m) <sup>2</sup>
<sup>14</sup> C Carbon 14	質量数14の炭素放射性同位元素
C <sub>24</sub> Plasma concentration at 24 hours	投与 24 時間後の血漿中濃度

略号	定義
Ccr Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F Apparent total body clearance from plasma after oral administration	経口クリアランス
CL <sub>R</sub> Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub> Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP Cytochrome P450	チトクロム P450
EC50 50% Effective Concentration	50%効果濃度
FCV Famciclovir	ファムシクロビル
F <sub>u</sub> % Percentage of fraction of drug unbound	血漿中の非結合分画の割合
GCP Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR Geometric Mean Ratio	幾何平均比
HSV-1 Herpes simplex virus 1	単純疱疹ウイルス 1 型
HSV-2 Herpes simplex virus 2	単純疱疹ウイルス 2 型
ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IRB Institutional Review Board	治験審査委員会

略号	定義
LC-MS/MS Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
NIH National Institutes of Health	アメリカ国立衛生研究所
PD Pharmacodynamics	薬力学
PHN Postherpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PK Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PT <sub>max</sub> Maximal prothrombin time	プロトロンビン時間の最大値
t <sub>1/2</sub> Terminal elimination half-life	消失半減期
t <sub>200</sub> Time above 200 ng/mL	血漿中未変化体濃度が 200 ng/mL を超えている時間
t <sub>max</sub> Time to reach C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>PT;max</sub> Time to reach PT <sub>max</sub>	PT <sub>max</sub> に達する時間
VACV Valacyclovir	バラシクロビル
VZV Varicella-zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス

## 目次

緒言 .....	9
序章 帯状疱疹治療における Unmet Medical Needs の特定と新規治療薬のプロファイル作成 .....	12
第1章 新規帯状疱疹治療薬アメナメビルの臨床薬理試験最適化プロトコルの立案 .....	15
第1節 健康成人男性を対象とした単回経口投与試験 .....	17
1.1 目的 .....	17
1.2 試験方法 .....	17
1.2.1 試験デザイン .....	17
1.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定 .....	18
1.2.3 薬物動態パラメータ .....	18
1.2.4 安全性評価 .....	19
1.3 結果 .....	19
1.3.1 被験者背景 .....	19
1.3.2 薬物動態 .....	19
1.3.3 安全性 .....	21
第2節 健康成人男性を対象とした単回経口投与試験および食事の影響試験 .....	22
2.1 目的 .....	22
2.2 試験方法 .....	22
2.2.1 試験デザイン .....	22
2.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定 .....	23
2.2.3 薬物動態パラメータ .....	24
2.2.4 安全性評価 .....	24
2.3 結果 .....	24
2.3.1 被験者背景 .....	24
2.3.2 薬物動態 .....	25
2.3.3 安全性 .....	27
第3節 健康成人男性および女性を対象としたカプセル剤および錠剤の単回経口投与による相対的バイオアベイラビリティ試験および錠剤における食事の影響試験 .....	29
3.1 目的 .....	29
3.2 試験方法 .....	29
3.2.1 試験デザイン .....	29
3.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定 .....	30
3.2.3 薬物動態パラメータ .....	31
3.2.4 安全性評価 .....	31
3.3 結果 .....	31

3.3.1	被験者背景 .....	31
3.3.2	薬物動態 .....	31
3.3.3	安全性 .....	35
第4節	健康非高齢者および健康高齢者を対象とした反復経口投与試験 .....	36
4.1	目的 .....	36
4.2	試験方法 .....	36
4.2.1	試験デザイン .....	36
4.2.2	血漿中および尿中未変化体濃度測定 .....	37
4.2.3	薬物動態パラメータ .....	38
4.2.4	安全性評価 .....	38
4.3	結果 .....	39
4.3.1	被験者背景 .....	39
4.3.2	薬物動態 .....	39
4.3.3	安全性 .....	43
第5節	小括 .....	44
第2章	<b><i>in vitro</i> 代謝 kinetics に基づくアメナメビルの薬物相互作用試験の設定と解析</b> .....	46
第1節	健康成人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験 .....	48
1.1	目的 .....	48
1.2	試験方法 .....	48
1.2.1	試験デザイン .....	48
1.2.2	血漿中未変化体濃度測定 .....	49
1.2.3	薬物動態パラメータ .....	49
1.2.4	安全性評価 .....	50
1.3	結果 .....	50
1.3.1	被験者背景 .....	50
1.3.2	薬物動態 .....	50
1.3.3	安全性 .....	52
第2節	健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験 .....	53
2.1	目的 .....	53
2.2	試験方法 .....	53
2.2.1	試験デザイン .....	53
2.2.2	血漿中未変化体濃度測定 .....	54
2.2.3	薬物動態パラメータ .....	54
2.2.4	安全性評価 .....	55
2.3	結果 .....	55
2.3.1	被験者背景 .....	55
2.3.2	薬物動態 .....	55

2.3.3	安全性	57
第3節	健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験	58
3.1	目的	58
3.2	試験方法	58
3.2.1	試験デザイン	58
3.2.2	血漿中濃度測定	59
3.2.3	薬物動態パラメータ	59
3.2.4	安全性評価	60
3.3	結果	60
3.3.1	被験者背景	60
3.3.2	薬物動態	60
3.3.3	安全性	62
第4節	健康成人を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験	63
4.1	目的	63
4.2	試験方法	63
4.2.1	試験デザイン	63
4.2.2	血漿中濃度および薬力学測定	64
4.2.3	薬物動態および薬力学パラメータ	64
4.2.4	安全性評価	65
4.3	結果	65
4.3.1	被験者背景	65
4.3.2	薬物動態	66
4.3.3	薬力学	66
4.3.4	安全性	70
第5節	小括	71
第3章	アメナメビルの代謝・排泄に対する肝・腎機能変動の影響と臨床上的での使用制限	74
第1節	肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	76
1.1	目的	76
1.2	試験方法	76
1.2.1	試験デザイン	76
1.2.2	血漿中および尿中濃度測定	77
1.2.3	薬物動態パラメータ	77
1.2.4	安全性評価	78
1.3	結果	78
1.3.1	被験者背景	78
1.3.2	薬物動態	78
1.3.3	安全性	81

第2節	腎機能障害者を対象とした薬物動態試験	83
2.1	目的	83
2.2	試験方法	83
2.2.1	試験デザイン	83
2.2.2	血漿中および尿中濃度測定	84
2.2.3	薬物動態パラメータ	84
2.2.4	安全性評価	85
2.3	結果	85
2.3.1	被験者背景	85
2.3.2	薬物動態	85
2.3.3	安全性	90
第3節	小括	91
第4章	総括	95
引用文献		99
謝辞		104

## 緒言

新薬開発における最大の目標は“待ち望まれる薬を一日も早く患者さんのもとへ届ける”ということである。我が国において、2005年時点で治療の満足度および治療に対する薬剤の貢献度がいずれも50%以下の Unmet Medical Needs の高い疾患に対する新薬が、2006 - 2009年の4年間で計37品目承認され、全体の38.5%を占めたとの報告がある<sup>1)</sup>。一方で、開発薬剤の複雑化や、有効性および安全性基準の厳格化などにより、医薬品開発のコストおよび難易度は、ますます高くなっている。世界的に見ても、医薬品開発の効率は過去60年間で急激な低下の一途をたどっており、現在は1 billion US ドル（1,000 億円以上）の投資に対する新薬の承認数は1品目を下回っている<sup>2)</sup>。また、医薬品開発において、第I相試験から承認に至るまでの成功確率は10%を下回り、その中でも、通常初めて患者を対象に候補化合物の有効性および安全性を評価する第II相試験が最も難易度が高く、その成功確率は30%程度との報告もある<sup>3)</sup>。これは、その他の相の試験と比較して約半分もしくはそれ以下の成功確率であり、医薬品開発において第II相試験の成功確率を上げることが最大の課題である。第II相試験失敗の理由を分析したところ、有効性不十分が48%、安全性の問題が25%と、全体の約75%を占めたとの報告があった<sup>4)</sup>。これら失敗の主な原因の一つとして、薬剤の曝露が不十分であったため十分な薬効が確認できない、または、薬剤曝露が多すぎたため毒性につながった可能性が考えられ、不適切な用量設定が開発中止の大きな要因の一つとして挙げられる。また、臨床試験は実臨床に近い被験者、たとえば肝・腎機能等の生理機能が低下した高齢者なども対象とすることで、临床上必要な幅広い情報を上市前に創出することが望まれるが、従来の臨床試験計画では、第I相試験および第II相試験は65歳未満の非高齢成人で実施され、第III相試験において高齢者が組み入れられることが多かった<sup>5)</sup>。しかし、この方法では、幅広い患者層での十分な検討が行われず、有効性不十分あるいは予期せ

ぬ重篤な有害事象により開発が中止となる場合がある。また、これらの患者層についての情報量が不足し、実臨床における薬剤の適正使用において支障が生じることも問題となる。

トランスレーショナルサイエンスは、基礎研究で得られたエビデンスを臨床現場の実用化へ橋渡しするための研究として定義され、我が国においても、文部科学省が平成19年度の5か年計画において「橋渡し研究支援推進プログラム」を開始し、その強化・推進に取り組まれている<sup>6)</sup>。また、アメリカ国立衛生研究所(NIH)では、トランスレーショナルサイエンスの定義を“research findings are moved from the researcher’s bench to the patient’s bedside and community”と表現し<sup>7)</sup>、基礎研究で得られたエビデンスを臨床研究へ直接応用し、臨床試験で得られた結果を実臨床へ適応することにより、科学的な観点で医薬品の創成に貢献する手法であり、前述の課題を解決する手法として注目されている。つまり、トランスレーショナルサイエンスは、新薬開発の成功確率を高めるのみならず、実臨床で必要とされる情報を臨床試験段階で創出することを可能とする手法である。しかし、疾患特性および薬物の性質を基に個々に最適化した開発プログラムを構築する必要があるため、本手法に基づいた系統的な臨床試験計画の立案は難しく、その有用性に関する情報は限られている。

新規の帯状疱疹治療薬として開発されたアメナメビル(図-1)は、ウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害薬である(図-2)。

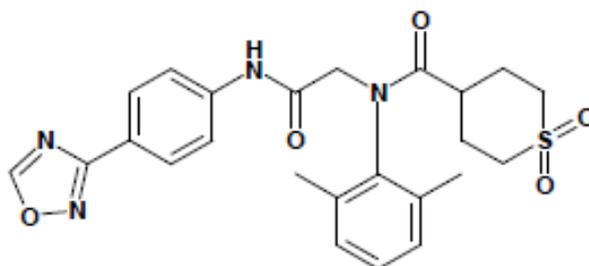


図-1 アメナメビルの構造式

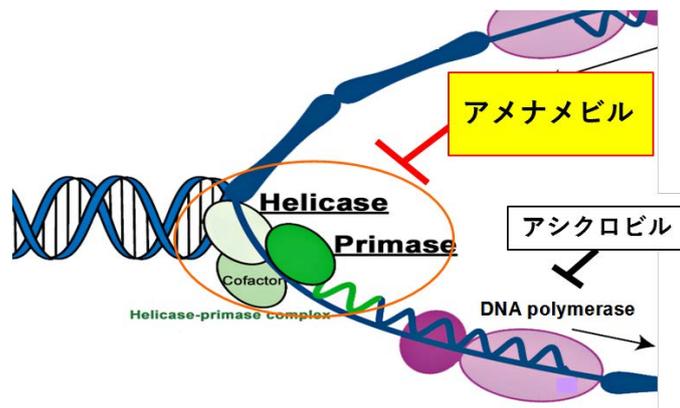


図-2 アメナメビルの作用機序

ヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼは、ウイルス DNA の複製の際に 2 本鎖 DNA を乖離させるとともに、DNA 複製のための RNA プライマーを合成する機能を有し、ウイルスの増殖に必須な酵素であることが知られている<sup>8,9,10,11,12)</sup>。これまでに見出されたヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬は、単純疱疹ウイルス 1 型 (Herpes simplex virus 1 : HSV-1) および 2 型 (Herpes simplex virus 2 : HSV-2) にのみ優れた抗ウイルス活性を示すが、本薬は、HSV-1 および HSV-2 のみならず、水痘・帯状疱疹ウイルス (Varicella-zoster virus : VZV) に対しても高い *in vitro* 抗ウイルス活性を示した<sup>13)</sup>。更に、既存の同効薬と異なり肝消失型の体内動態特性を示し、次世代の抗ヘルペスウイルス薬として期待されるため、帯状疱疹を適応として開発を行った。

本研究では、新規帯状疱疹治療薬アメナメビルの開発を対象に、トランスレーショナルサイエンスに基づいたアメナメビルに最適な臨床薬理試験計画を立案した。また、第 I 相試験段階から実臨床に近い被験者で臨床用量の予備的検討を行うとともに、非臨床で得られた知見を早期に臨床で確認し、以降の試験デザインに反映するための科学的エビデンスに基づいた臨床薬理試験について実例を示し、第 II 相試験の成功確率の向上および、実臨床での薬剤適正使用に必要な情報の継続的な創出に向けた臨床薬理試験の有用性について検討した。

## 序章 帯状疱疹治療における Unmet Medical Needs の特定と新規治療薬のプロファイル作成

アメナメビルの開発に際し、まず疾患特性、現行の診断および治療方法から Unmet Medical Needs を特定し、医療現場から求められるアメナメビルのプロファイルを作成した。

帯状疱疹とは、VZV が原因ウイルスであり、初感染時には水痘として発症し、知覚神経を伝って三叉神経節などに潜伏感染する。その後、過労、老化、免疫抑制薬の使用などで神経節に潜伏感染している VZV が再活性化し、帯状疱疹として発症する<sup>14, 15)</sup>。症状は帯状疱疹特有な一定の神経支配領域で限局性にみられる帯状の皮疹と、神経痛様の疼痛を伴うことが特徴である。帯状疱疹の発症割合は加齢に伴い増加し、50 歳以降の発症割合は高く、帯状疱疹を発症する生涯リスクは 85 歳以上では 50%になるとの報告もある<sup>16)</sup>。また、皮疹は 3 週間前後で自然治癒するが、高齢者では重症化し、治癒までの期間が遅延する傾向がある。また、皮疹が治癒しても、運動麻痺、瘢痕、帯状疱疹後神経痛（PHN）が後遺症として長期間残存する危険性が高い<sup>17, 18)</sup>。よって、帯状疱疹発現時の症状の改善ばかりでなく、これら後遺症の軽減のため、早期の診断と抗ウイルス薬による治療の開始が重要とされている。

帯状疱疹の診断および治療について、主に外来で診断され、抗ヘルペスウイルス薬の内服投与が中心である。現在、本邦で承認されている帯状疱疹治療薬は、核酸類似体であるアシクロビル（ACV）、バラシクロビル（VACV）およびファムシクロビル（FCV）がある<sup>19, 20, 21)</sup>。いずれも、ウイルス DNA ポリメラーゼを阻害すると共にウイルスの DNA に取り込まれてウイルスの DNA 鎖形成を阻害することにより抗ウイルス作用を発現する薬剤である。ACV、VACV および FCV の成人での用法・用量を表-1に示す。

表-1 既承認帯状疱疹治療薬の用法・用量

Ccr (mL/min)	アシクロビル	Ccr (mL/min)	バラシクロビル	Ccr (mL/min)	ファムシクロビル
> 25	800 mg, 1日5回	≥ 50	1000 mg, 1日3回	≥ 60	500 mg, 1日3回
10 - 25	800 mg, 1日3回	30 - 49	1000 mg, 1日2回	40 - 59	500 mg, 1日2回
< 10	800 mg, 1日2回	10 - 29	1000 mg, 1日1回	20 - 39	500 mg, 1日1回
—	—	< 10	500 mg, 1日1回	< 20	250 mg, 1日1回

Ccr: クレアチニンクリアランス

ACV、VACV および FCV はいずれも腎排泄型の体内動態特性を有し、腎機能低下患者では血中薬物濃度が上昇することから、投与量および投与間隔の調節が必要となる。一方、帯状疱疹は高齢者に多く、高齢者では一般的に腎機能の低下が予想される。また、帯状疱疹を発症した患者は主に外来受診により投薬を受けるが、現状では腎機能が必ずしも厳密に評価されない例も多く、過量投与による副作用発現が懸念される。実際、帯状疱疹治療薬として使用されている VACV であるバルトレックス®の添付文書「8. 過量投与」に、「徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。」と記載されている<sup>20)</sup>。

以上、帯状疱疹は免疫機能の低下した高齢者に多く発症するという特性から、高齢者に代表されるような腎機能が低下した患者において、用法・用量の調節なしに安全に使用できる帯状疱疹治療薬の開発が望まれている。

また、既存の帯状疱疹治療薬の用法は、通常 1 日 3 - 5 回であり、比較的煩雑な服用が必要となるが、高齢者は複数の薬剤を併用していることが多く、服薬コンプライアンスが低下

しやすい。服薬コンプライアンスの低下は、薬剤の十分な効果が得られないばかりか、有害事象の危険にもつながる。よって、医薬品の適正使用の観点からも、投与回数が少なく利便性の高い薬剤が望まれる。

その他、これまでに ACV に耐性を示す HSV が分離されており、チミジンキナーゼあるいは DNA ポリメラーゼの変異により耐性化が認められる<sup>22,23,24)</sup>。さらに、既存の核酸類似体の抗ヘルペスウイルス薬に耐性を示す VZV も報告されており、交叉耐性ウイルス株による重症化症例が問題となることが想定されるため<sup>25,26,27)</sup>、新規作用機序を有する抗ウイルス薬の有用性が期待されていた。

以上より、新たに開発される帯状疱疹治療薬のプロファイルとして、新規の作用機序を有し、投与回数が少なく、また腎機能などによる用法・用量の調節が不要な薬剤と設定した(表-2)。本研究で対象とするアメナメビルは、非臨床試験において前述の通り新規の作用機序を有すること、さらに、動物実験において肝消失型薬剤であることが確認されていることから、今回設定した新規治療薬候補になりうることが示唆される。

表-2 医療現場において期待されるアメナメビルのプロファイル

	ACV	VACV	FCV	アメナメビル	期待されるベネフィット
作用機序	DNA ポリメラーゼ阻害			ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害	既存薬に対する耐性菌への効果
用法	1日5回	1日3回	1日3回	1日1回	服薬コンプライアンスの向上
消失経路	尿中（腎機能低下による用法・用量の調節必要）			糞中	腎機能低下による用法・用量の調節不要

## 第1章 新規帯状疱疹治療薬アメナメビルの臨床薬理試験最適化プロトコルの立案

### 序論

従来の第I相臨床試験では非高齢成人のみを対象として、安全性、忍容性および薬物動態が検討されるが、第II相試験において明確なエビデンスに基づいた用量設定を可能にする情報が体系的に収集されている場合は少なく、それゆえ用量不足によって有効性が確認できない、または、過量投与による有害事象発現による試験失敗が新薬開発の課題となっている。

そこで、私は第II相試験を含む後期臨床試験の成功確率向上に貢献すべく、第I相臨床薬理試験を活用してアメナメビルの有効性が十分に確認でき、かつ、問題となる毒性を発現せず臨床試験を完遂できる用量を探索するための臨床試験を立案した。有効性を発揮するために必要となる曝露量の推定は、非臨床における薬物動態・薬力学（PK/PD）試験結果を基に検討した<sup>28)</sup>。非臨床PK/PD試験では、動物に感染しないVZVの代替として、帯状の皮膚病変を発症することが知られているマウスHSV-1皮膚感染モデルを用い、生体内においてHSV-1増殖を完全に抑制するためのPK/PDパラメータの条件を推定した。マウスに様々な用法・用量を用いてアメナメビルを経口投与したところ、アメナメビルの血漿中濃度が100 ng/mL以上となる時間（Time above 100 :  $t_{100}$ ）が21 - 24時間を与える用法・用量のときに皮内のHSV-1増殖は完全に抑制された（図1-1）。一方、帯状疱疹の起因ウイルスであるVZVに対するアメナメビルの抗ウイルス活性値（EC<sub>50</sub>）はHSV-1に比べて2倍の高値を示すことから、VZVに対する血漿中持続濃度はHSV-1の2倍である200 ng/mLが目標と考えた<sup>28)</sup>。以上より、治療的投与においてウイルスを早期に消失させるためには、治療開始時点で十分にアメナメビルを曝露し、早期に血漿中濃度200 ng/mL以上に到達し、血漿中濃度が200 ng/mL以上となる時間（Time above 200 :  $t_{200}$ ）が21 - 24時間維持する用法・用量を選択

することが重要であると考えられた。

また、通常の第 I 相試験においては、非高齢成人のみを対象とした試験が実施されるが、帯状疱疹治療において高齢者の使用頻度が高いことを想定し、通常の非高齢健康成人を対象とした単回・反復投与試験に加え、高齢者での安全性を確認するとともに、加齢の薬物動態に及ぼす影響について検討することで、高齢者における用量調節の要否など、以降の臨床試験において重要となる情報の創出を試みた。その他、健康成人を対象とした単回経口投与試験を実施し、食事の影響および剤型の影響（相対的バイオアベイラビリティ）についても検討した。

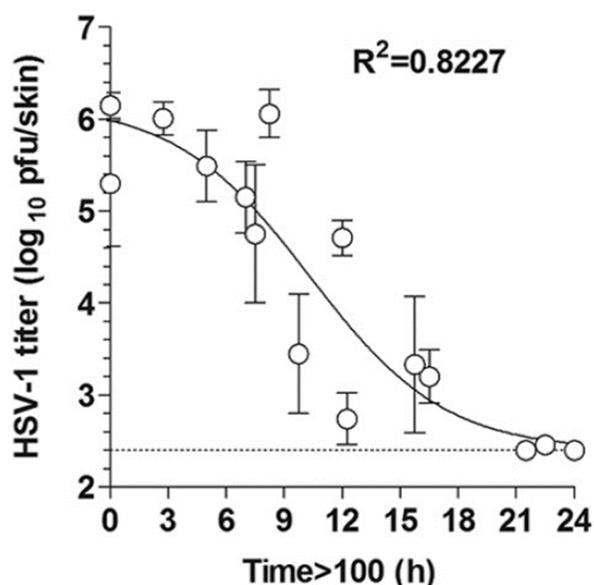


図 1-1 マウス HSV-1皮膚感染モデルの Time above 100値と HSV-1増殖抑制効果の相関

アメナメビル 1、3、10、30、100 (mg/kg/day) を HSV-1 感染マウスに5日間反復経口投与した際の Time above 100 ng/mL を推定し、皮内 HSV-1ウイルス価との相関解析を実施。○は皮内 HSV-1ウイルス価、データは平均値 ± 標準誤差、点線は検出限界値を示す。n=5、R<sup>2</sup> : 相関係数、Katsumata K et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1339-46より引用

## 第1節 健康成人男性を対象とした単回経口投与試験

### 1.1 目的

患者を対象とした臨床試験を実施するに先立って、健康成人男性を対象にアメナメビルを単回経口投与した時の安全性、忍容性および薬物動態を検討した。

### 1.2 試験方法

#### 1.2.1 試験デザイン

本試験は、日本において20歳以上45歳未満の健康成人男性を対象に、1ステップあたり8例（アメナメビル投与群6例、プラセボ投与群2例）、計40例を目標症例数として、ランダム化、二重盲検試験にて実施した。アメナメビルの投与は、治験薬投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、アメナメビル（5、25、100、300、600 mg）あるいはプラセボを水200 mLとともに単回経口投与した。本試験は低用量から開始し、安全性を確認しながら増量するデザインで実施した。治験薬投与48時間後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、治験薬投与後8日目に安全性に関する検査・観察（事後検査）を実施した（図1-2）。本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）および適用される規制要件を順守して実施された。また、治験審査委員会（IRB）が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。



#### 1.2.4 安全性評価

自覚症状、他覚所見、バイタルサイン（腋窩体温、臥位血圧、臥位脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 1.3 結果

#### 1.3.1 被験者背景

計40例がランダム化され、全例が治験を完了した。被験者の平均年齢は $23.3 \pm 2.2$ 歳で、体重および体格指数（BMI）の平均値はそれぞれ $62.6 \pm 8.0$  kg および $20.8 \pm 1.9$  kg/m<sup>2</sup>であった。

#### 1.3.2 薬物動態

アメナメビル（5 - 600 mg）を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度（平均値）の推移を図1-3、薬物動態パラメータを表1-1に示した。なお、本治験で得られた尿中未変化体濃度は、本剤の溶解度（5 µg/mL）を超えており、尿の保存中に結晶が析出し、均一な尿試料が採取されなかった可能性が高いと判断された。尿中濃度が正確に測定できていないと考えられることより、本治験では尿中未変化体濃度を用いた解析は行わなかった。

健康成人男性にアメナメビル5 - 600 mgを空腹時単回経口投与したときの、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は用量の増加に伴って増加し、300 mg 群、600 mg 群において、血漿中濃度 200 ng/mL 以上を約 21 - 24 時間維持される可能性が示唆された。 $t_{max}$  および  $t_{1/2}$  は用量に関わらずほぼ一定であり、 $t_{max}$  の中央値は 1.75 - 3.00 時間、 $t_{1/2}$  の平均値は 6.86 - 7.75 時間であった。 $CL/F$  は用量の増加に伴って増大が認められ、5 mg 群では 11.1 L/h であったが、600 mg

群では 32.7 L/h であった。また、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾きは、それぞれ 0.759 (0.720 - 0.799) および 0.766 (0.718 - 0.814) であった。以上の結果より、アメナメビルを 5 - 600 mg の用量範囲で投与したとき、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  はともに用量の増加に伴って増大したが、高用量での血中濃度の頭打ちがみられ、非線形性の体内動態が観察された。

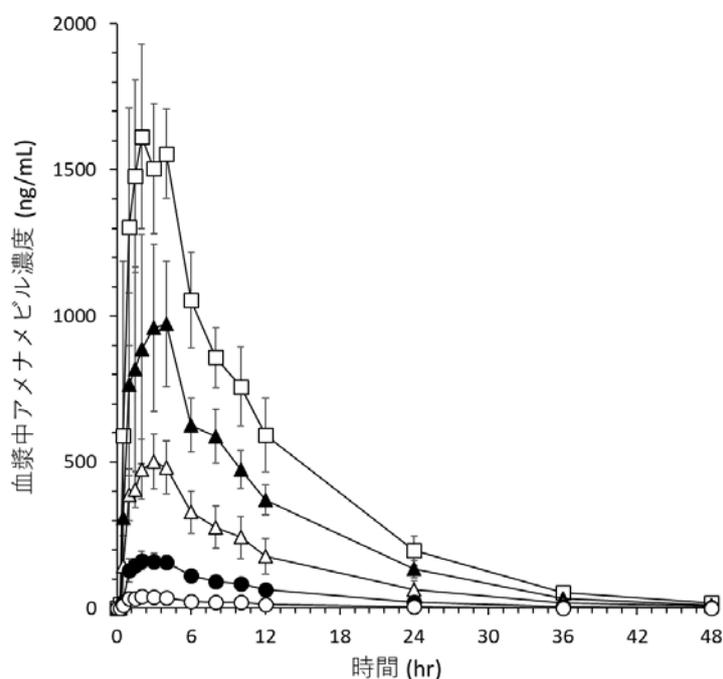


図 1-3 健康成人男性にアメナメビルを空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

各群は○ 5 mg、● 25 mg、△ 100 mg、▲ 300 mg、□ 600 mg、データは平均値±標準偏差、点線は 200 ng/mL を示す。n=6

表 1-1 健康成人男性にアメナメビルを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
5	6	474 ± 113	42.9 ± 3.99	1.75 (1.00 - 3.00)	7.75 ± 1.58	11.1 ± 2.88
25	6	1,980 ± 303	177 ± 21.9	2.50 (1.00 - 4.00)	7.42 ± 0.59	12.9 ± 2.04
100	6	5,870 ± 1670	526 ± 76.9	2.00 (1.00 - 3.00)	7.09 ± 1.40	18.4 ± 5.71
300	6	11,700 ± 1920	1,040 ± 264	3.00 (2.00 - 4.00)	6.88 ± 0.56	26.2 ± 4.49
600	6	18,700 ± 2960	1,680 ± 218	3.00 (2.00 - 4.00)	6.86 ± 0.62	32.7 ± 4.78
用量比例性 <sup>b</sup>	—	0.766 (0.718 - 0.814)	0.759 (0.720 - 0.799)	—	—	—

平均値±標準偏差

a 中央値（最小値－最大値）

b 回帰直線の傾き（95% CI）

### 1.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。確認された有害事象は、いずれも臨床検査値の異常であり、5 mg 群、100 mg 群、300 mg 群、600 mg 群の各 8 例中それぞれ 1 例に認められ、いずれも軽度で処置なく回復した。このうち治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められた症例は、300 mg 群の AST 増加であった。その他、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性に 5 - 600 mg の用量範囲でアメナメビルを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第2節 健康成人男性を対象とした単回経口投与試験および食事の影響試験

### 2.1 目的

患者を対象とした臨床試験を実施するに先立って、健康成人男性を対象にアメナメビルを単回投与した時の安全性、忍容性および薬物動態を検討した（パート1）。また、アメナメビルの投与方法は経口投与であることから、開発初期段階において、アメナメビルの適切な服用タイミングを検討することが重要と考え、アメナメビルの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した（パート2）。

### 2.2 試験方法

#### 2.2.1 試験デザイン

本試験は、フランスで18歳以上56歳未満の健康成人男性を対象に行った。

本試験のフローチャートを図1-4に示した。パート1では、1ステップあたり8例（アメナメビル投与群6例、プラセボ投与群2例）、計64例を目標症例数として、ランダム化、二重盲検試験にて実施した。アメナメビルの投与は、試験薬投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、アメナメビル（5、25、100、300、600、1200、1800、2400 mg）あるいはプラセボを水240 mLとともに単回経口投与した。試験は低用量から開始し、安全性を確認しながら増量するデザインとした。

パート2では、被験者8例を目標症例数として、非盲検、2期（空腹時および食後）、クロスオーバー試験にて実施した。被験者8例を4例ずつ2グループにランダム化し、一方には空腹時投与、食後投与の順、他方には食後投与、空腹時投与の順でアメナメビル300 mgを単回経口投与した。

試験薬投与48時間後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、試験

薬投与後 8 - 15 日目に安全性に関する検査・観察（事後検査）を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。

#### パート 1 (用量漸増)

-21 ~ -2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	8~15日目
スクリーニング検査	入院	治験薬投与 (絶食)		退院	事後検査
		← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>a</sup> →			
		← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>b</sup> →			

a: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48時間

b: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48時間

#### パート 2 (食事の影響)

第1期*					5日間以上 休薬期間	第2期*				
-21 ~ -2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目		-1日目	1日目	2日目	3日目	8~15日目
スクリーニング検査	入院	投与		退院		入院	投与		退院	事後検査
		← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>c</sup> →				← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>c</sup> →				
		← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>d</sup> →				← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>d</sup> →				

\*: クロスオーバー (グループ1: 空腹時→食後、グループ2: 食後→空腹時)

c: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48時間

d: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48時間

図 1-4 健康成人男性を対象とした単回経口投与試験および食事の影響試験の方法

#### 2.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定

個々の被験者の血漿中又は尿中の未変化体濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出し

た。血漿中未変化体濃度は、治験薬投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、24、36 および 48 時間に採血を行い測定した。尿中未変化体濃度は、治験薬投与前、投与後 0 - 4、4 - 8、8 - 12、12 - 24、24 - 36 および 36 - 48 時間に蓄尿し測定した。血漿中および尿中アメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 2.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中未変化体濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 、尿中未変化体濃度データより、 $Ae_{last}$ 、 $Ae\%$ 、 $CL_R$  をそれぞれ算出した。算出した薬物動態パラメータのうち、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要評価変数とし、薬物動態の用量比例性を検討するため、これらのパラメータの対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾きとその 95% CI を算出した。食事の影響の検討は、アメナメビルの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲外であった場合に、食事の影響があると判断することとした。

### 2.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 被験者背景

#### (1) パート 1（5 - 2400 mg 単回投与）

計 64 例がランダム化され、全例が治験を完了した。人種は白人種が 68.8%（44/64 例）と

最も多かった。被験者の平均年齢は  $33.1 \pm 9.2$  歳で、体重および BMI の平均値はそれぞれ  $74.9 \pm 8.1$  kg および  $24.0 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup> であった。

#### (2) パート2 (食事の影響)

計 8 例がランダム化され、全例が治験を完了した。人種は白人種が 87.5% (7/8 例) であった。被験者の平均年齢は  $33.9 \pm 9.5$  歳で、体重および BMI の平均値はそれぞれ  $76.0 \pm 12.7$  kg および  $23.9 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup> であった。

### 2.3.2 薬物動態

#### (1) パート1 (5 - 2400 mg 単回投与)

アメナメビル (5 - 2400 mg) を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (平均値) の推移を図 1-5、薬物動態パラメータを表 1-2 に示した。なお、本治験で得られた尿中未変化体濃度は、本剤の溶解度 (5 µg/mL) を超えており、尿の保存中に結晶が析出し、均一な尿試料が採取されなかった可能性が高いと判断された。尿中濃度が正確に測定できていないと考えられることより、本治験では尿中未変化体濃度を用いた解析は行わなかった。

血漿中濃度は経口投与後速やかに上昇し、 $C_{\max}$  および  $AUC_{\text{inf}}$  は用量の増加に伴って増加した。 $t_{\max}$  および  $t_{1/2}$  は用量に関わらずほぼ一定であり、 $t_{\max}$  の中央値は 1.33 - 2.50 時間、 $t_{1/2}$  の平均値は 7.81 - 8.38 時間であった。 $CL/F$  は用量の増加に伴って増加した。また、 $C_{\max}$  および  $AUC_{\text{inf}}$  の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾きは、それぞれ 0.773 (0.740 - 0.806) および 0.750 (0.714 - 0.785) であった。以上の結果より、アメナメビルを 5 - 2400 mg の用量範囲で投与したとき、 $C_{\max}$  および  $AUC_{\text{inf}}$  はともに用量の増加に伴って増大したが、高用量での血中濃度の頭打ちがみられ、非線形性の体内動態が観察された。

#### (2) パート2 (食事の影響)

アメナメビル (300 mg) を空腹時および食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 1-2 に示した。

食後投与におけるアメナメビルの  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  の平均値はいずれも空腹時投与に比べて高く、アメナメビルの空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比 (90% CI) はそれぞれ、1.82 (1.34 - 2.48) および 1.90 (1.55 - 2.32) であった。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  のいずれも、幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 を上回っており、アメナメビルの曝露は食事により有意に増加するものと考えられた。また、 $t_{max}$  の平均値は食事摂取により延長が認められたが、 $t_{1/2}$  は食事の影響を受けなかった。 $CL/F$  の平均値は、空腹時投与の方が約 1.9 倍大きかった。

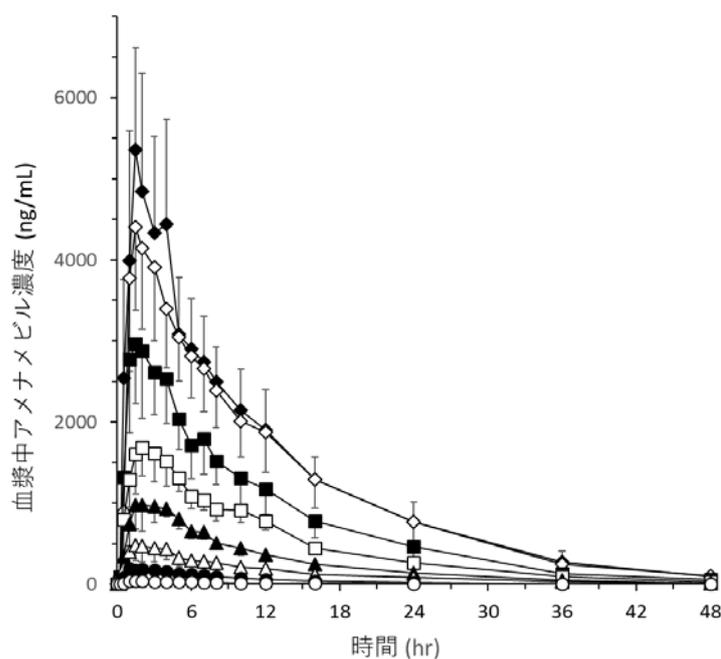


図 1-5 健康成人男性にアメナメビルを空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

各群は○ 5 mg、● 25 mg、△ 100 mg、▲ 300 mg、□ 600 mg、■ 1200 mg、◇ 1800 mg、◆ 2400 mg、データは平均値および標準偏差を示す。n=6

表 1-2 健康成人男性にアメナメビルを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Part	投与量 (mg)	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
Part 1	5	6	479 ± 100	47.2 ± 10.1	1.33 (1.0 - 2.0)	7.81 ± 1.06	10.9 ± 2.6
	25	6	2,076 ± 288	203 ± 36	1.67 (1.0 - 3.0)	7.91 ± 0.94	12.3 ± 1.9
	100	6	6,077 ± 1,865	528 ± 206	1.92 (1.0 - 4.0)	8.01 ± 1.50	17.7 ± 5.0
	300	6	12,077 ± 2,718	1,093 ± 201	2.50 (1.5 - 4.0)	7.85 ± 1.62	25.9 ± 5.6
	600	6	21,773 ± 2,723	1,803 ± 407	2.33 (1.5 - 4.0)	8.13 ± 1.20	27.9 ± 3.7
	1200	6	35,874 ± 8,603	3,056 ± 777	1.83 (1.0 - 3.0)	8.04 ± 0.78	35.4 ± 9.9
	1800	6	55,770 ± 10,974	4,534 ± 926	1.50 (1.0 - 2.0)	8.38 ± 1.45	33.5 ± 7.8
	2400	6	60,053 ± 14,925	5,402 ± 1,336	1.58 (1.5 - 2.0)	8.34 ± 1.50	41.9 ± 9.7
	用量比	—	0.750	0.773	—	—	—
例性 <sup>b</sup>		(0.714 - 0.785)	(0.740 - 0.806)				
Part 2	300 空腹	8	11,200 ± 3,420	937 ± 389	2.00 (1.5 - 5.0)	8.20 ± 1.79	29.2 ± 9.8
	300 食後	8	20,700 ± 4,130	1,580 ± 257	5.00 (3.0 - 5.0)	8.45 ± 1.25	15.0 ± 2.8
	GMR <sup>c</sup>	—	1.90 (1.55 - 2.32)	1.82 (1.34 - 2.48)	—	—	—

平均値±標準偏差

a 中央値（最小値-最大値）

b 回帰直線の傾き（95% CI）

c 幾何平均比 食後/空腹時（90% CI）

### 2.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。パート 1 における有害事象は、100 mg 群、300 mg 群で各 1 例、600 mg 群で 2 例に認められ、いずれも軽度で回復した。このうち治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められた症例は、300 mg 群の肩部痛および 600 mg 群の 2 例で発生した頭痛であった。1200 mg 以上の高用量投与後に有害事象が発現しなかったことから、アメナメビルの用量の増加に伴って有害事象が増

加する傾向は見られなかった。また、パート2では有害事象は発現しなかった。その他、バイタルサインおよび標準12誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性に5 - 2400 mgの用量範囲でアメナメビルを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

### 第3節 健康成人男性および女性を対象としたカプセル剤および錠剤の単回経口投与による相対的バイオアベイラビリティ試験および錠剤における食事の影響試験

#### 3.1 目的

アメナメビルは、カプセルを用いて第I相試験を開始したが、第II相試験から錠剤での開発に切り替えることを予定していた。よって、本試験は、アメナメビルを単回経口投与した際のアメナメビルカプセルに対するアメナメビル錠の薬物動態を比較し、相対的バイオアベイラビリティを検討した。また、アメナメビル錠の薬物動態に及ぼす食事の影響についても検討した。

#### 3.2 試験方法

##### 3.2.1 試験デザイン

本試験は、米国にて18歳以上56歳未満の健康成人男女を対象に行った。

本試験のフローチャートを図1-6に示した。第1期 - 第3期から構成され、健康な男女を同数ずつ組み入れた後、第1期前日に6つのグループにランダム化し、3期クロスオーバーにて、空腹時カプセル剤投与（投与A）、空腹時錠剤投与（投与B）および食後錠剤投与（投与C）により実施した。

各グループあたり4例（男女各2例）、計24例を目標症例数として、ランダム化、非盲検試験にて実施した。アメナメビルの用量は800 mgとし、アメナメビルカプセルあるいはアメナメビル錠を、投与Aおよび投与Bは絶食下で、投与Cは朝食後に水240 mLとともに単回経口投与した。治験薬投与48時間後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、第3期治験薬投与後8日目に安全性に関する検査・観察（事後検査）を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。

	第1期*				休業期間 (4~7日目)	第2期*				休業期間 (4~7日目)	第3期*				
	-21~-2 日目	-1 日目	1 日目	2 日目		3 日目	-1 日目	1 日目	2 日目		3 日目	-1 日目	1 日目	2 日目	3 日目
スクリーニング検査	入院	投与		退院	入院	投与		退院	入院	投与		退院	事後検査		
	← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>a</sup> →				← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>a</sup> →				← 血漿中未変化体濃度測定用採血 <sup>a</sup> →						
	← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>b</sup> →				← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>b</sup> →				← 尿中未変化体濃度測定用蓄尿 <sup>b</sup> →						

\*: クロスオーバー（投与A: 空腹時カプセル剤、投与B: 空腹時錠剤、投与C: 食後錠剤）

投与順序（6グループ）：ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、CBA

a: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48時間

b: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48時間

図 1-6 健康成人男性および女性を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験および食事の影響試験の方法

### 3.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定

個々の被験者の血漿中又は尿中の未変化体濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体濃度は、治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36 および 48 時間に採血を行い測定した。尿中未変化体濃度は、治験薬投与前、投与後 0 - 4、4 - 8、8 - 12、12 - 24、24 - 36 および 36 - 48 時間に蓄尿し測定した。血漿中および尿中アメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 3.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中未変化体濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 、尿中未変化体濃度データより、 $Ae_{last}$ 、 $Ae\%$ 、 $CL_R$ をそれぞれ算出した。カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティおよび錠剤での食事の影響の検討は、 $C_{max}$ および $AUC_{inf}$ を主要な評価パラメータとした。食事の影響の検討は、アメナメビルの $C_{max}$ および $AUC_{inf}$ の幾何平均比の90% CIがいずれも0.80 - 1.25の範囲外であった場合に、食事の影響があると判断することとした。

### 3.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

## 3.3 結果

### 3.3.1 被験者背景

計24例がランダム化され、22例が治験を完了した。中止した2例はいずれも投与順序ABCの被験者であった。中止理由はいずれも有害事象で、第3期1日目に中止した。被験者背景は各グループ間で同様で、人種は白人種が87.5%（21/24例）と最も多かった。被験者の平均年齢は $40.0 \pm 10.7$ 歳で、体重およびBMIの平均値はそれぞれ $71.1 \pm 11.6$  kg および $25.6 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>であった。

### 3.3.2 薬物動態

空腹時カプセル剤投与、空腹時錠剤投与および食後錠剤投与での血漿中未変化体濃度（平

均値)の推移を図 1-7、血漿中薬物動態パラメータを表 1-3、尿中薬物動態パラメータを表 1-4に示した。

空腹時投与後の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の平均値は、カプセル剤よりも錠剤の方がやや低く、アメナメビルカプセルに対するアメナメビル錠の相対的バイオアベイラビリティは、 $C_{max}$  が約 88%、 $AUC_{inf}$  が約 86%であった。食事の影響について、アメナメビル錠の空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比 (90% CI) はそれぞれ、1.55 (1.34 - 1.81) および 1.92 (1.67 - 2.22) であった。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  のいずれも、幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 を上回っており、アメナメビルの曝露は食事により増加することが明らかとなった。 $Ae\%$  の平均値は、カプセル剤および錠剤 (いずれも空腹時投与) で同程度であり、錠剤の食後投与は錠剤の空腹時投与よりも約 77%高く、アメナメビルの曝露量が食事により増加したことと一致した。

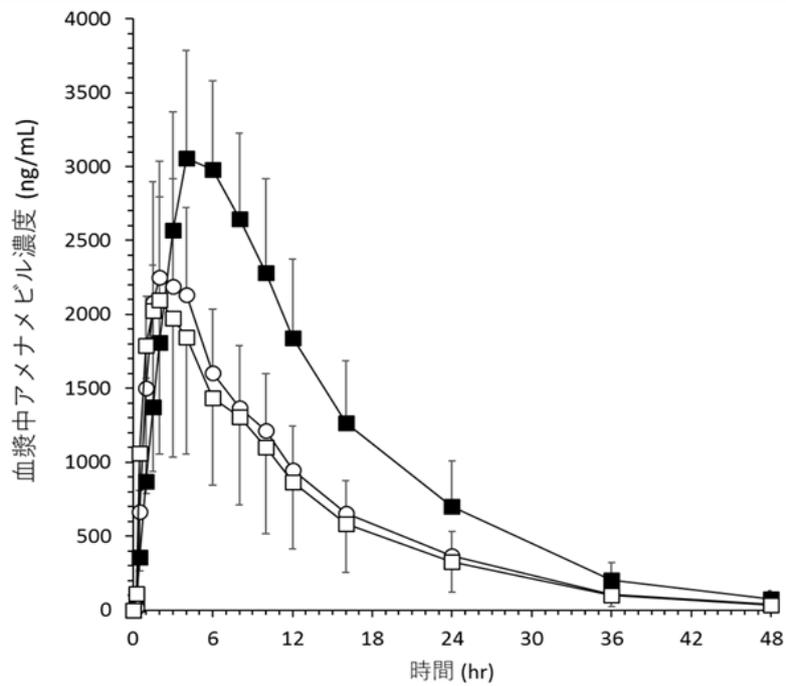


図 1-7 空腹時カプセル剤、空腹時錠剤および食後錠剤投与でのアメナメビルの血漿中濃度推移

各群は○ 空腹時カプセル剤、□ 空腹時錠剤、■ 食後錠剤、データは平均値および標準偏差を示す。n=24（空腹時カプセル剤、空腹時錠剤）、n=22（食後錠剤）

表 1-3 空腹時カプセル剤、空腹時錠剤および食後錠剤投与での血漿中薬物動態パラメータ

剤型・ 投与	性別	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
カプセル	男性	12	26,900 ± 8,800	2,050 ± 713	2.0 (2.0 - 4.0)	7.8 ± 1.1	32.2 ± 8.5
空腹時	女性	12	31,800 ± 9,340	2,720 ± 721	2.0 (1.5 - 4.0)	7.2 ± 1.1	27.2 ± 7.8
	合計	24	29,300 ± 9,220	2,390 ± 779	2.0 (1.5 - 4.0)	7.5 ± 1.2	29.7 ± 8.4
錠剤	男性	12	23,700 ± 10,400	1,900 ± 851	2.0 (1.0 - 6.0)	7.9 ± 1.0	40.7 ± 19.9
空腹時	女性	12	30,200 ± 15,600	2,570 ± 1,060	2.0 (1.5 - 8.0)	7.1 ± 0.8	34.1 ± 18.8
	合計	24	27,000 ± 13,400	2,230 ± 998	2.0 (1.0 - 8.0)	7.5 ± 1.0	37.4 ± 19.2
錠剤	男性	10	45,760 ± 11,914	3,000 ± 501	4.0 (4.0 - 8.0)	7.9 ± 1.2	18.7 ± 5.6
食後	女性	12	50,573 ± 15,170	3,420 ± 662	4.0 (3.0 - 8.0)	7.0 ± 1.1	17.0 ± 4.7
	合計	22	48,400 ± 13,700	3,230 ± 619	4.0 (3.0 - 8.0)	7.4 ± 1.2	17.8 ± 5.1
GMR		—	0.86	0.88	—	—	—
錠剤/カプセル <sup>b</sup>			(0.77 - 0.95)	(0.78 - 1.00)			
GMR		—	1.92	1.55	—	—	—
食後/空腹時 <sup>b</sup>			(1.67 - 2.22)	(1.34 - 1.81)			

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

表1-4 空腹時カプセル剤、空腹時錠剤および食後錠剤投与での尿中薬物動態パラメータ

剤型	投与	N	Ae <sub>last</sub> (mg)	Ae%	CL <sub>R</sub> (L/h)
カプセル	空腹時	24	54.89 ± 14.05	6.86 ± 1.76	2.00 ± 0.56
錠剤	空腹時	24	49.08 ± 20.57	6.13 ± 2.57	1.94 ± 0.49
錠剤	食後	22	86.64 ± 20.04	10.83 ± 2.51	1.93 ± 0.60

平均値±標準偏差

### 3.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、被験者の 54.2% (13/24 例) に 25 件発現し、空腹時カプセル剤投与で 25.0% (6/24 例)、空腹時錠剤投与で 33.3% (8/24 例)、食後錠剤投与で 18.2% (4/22 例) に認められた。3 つの投与期全体で 2 例以上に認められた有害事象は、脱毛症 (5 例)、便秘 (3 例)、嘔吐 (2 例) および上気道感染 (2 例) であった。脱毛症の 5 例はいずれも女性であった。重症度はいずれも軽度であり、斑状脱毛又は頭皮の変化はなかった。2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。中止に至った有害事象 (咽頭炎 1 例および上気道感染 1 例) はそれぞれ第 2 期 1 日目投与直前および第 2 期 4 日目に発現し、第 3 期 1 日目も持続していた。このため、この 2 例では第 3 期の投与を中止した。これらの有害事象はいずれも中等度で、治験薬との因果関係は否定された。その他、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男女に 800 mg のアメナメビルを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第4節 健康非高齢者および健康高齢者を対象とした反復経口投与試験

### 4.1 目的

本試験では、アメナメビルを反復経口投与した時の安全性、忍容性および薬物動態を検討した。帯状疱疹が高齢者に多い疾患であるという特性から、非高齢者に加えて高齢者での安全性を確認することが重要と考えた。また、加齢の薬物動態に及ぼす影響について検討することで、高齢者における用量調節の要否など、以降の臨床試験に重要となる情報を収集することとした。

さらに、前述の健康成人男性を対象とした単回経口投与試験から得られた血中濃度推移および非臨床試験結果（time above 200）をもとに有効な用法・用量を、「アメナメビル300 mgまたは600 mgを1日1回7日間経口投与」と推定し、この用法・用量に基づき、反復投与試験における薬物動態を用いて、ターゲットとなる曝露量を担保するための投与量を検討することで、アメナメビルの帯状疱疹に対する臨床用量の予備的検討を行った。

### 4.2 試験方法

#### 4.2.1 試験デザイン

本試験は、日本で20歳以上45歳未満（非高齢者）と60歳以上80歳未満（高齢者）の健康成人男性を対象に行った。

本試験のフローチャートを図1-8に示した。ステップ1からステップ4に分け、1ステップあたり9例（アメナメビル投与群6例、プラセボ投与群3例）、計36例を目標症例数として、ランダム化、二重盲検試験にて実施した。試験は各ステップでの安全性を確認したうえで次のステップに移行した。また、高齢者への安全性に配慮し、ステップ1（非高齢者300 mg）での安全性を確認した後に、ステップ2（非高齢者600 mg）およびステップ3（高齢者

300 mg) に移行し、ステップ 2 での安全性を確認した後にステップ 4 (高齢者 600 mg) へ移行した。アメナメビルの投与は、治験薬投与日の朝食後 30 分以内に 1 日 1 回アメナメビル (300、600 mg) あるいはプラセボを水 200 mL とともに 7 日間反復経口投与した。第 7 日目の治験薬投与終了後 48 時間後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、第 14 日 (治験薬投与終了後 7 日目) に安全性に関する検査・観察 (事後検査) を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。

-30 ~ -2 日目	-1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	14 日目
スクリーニング検査	入院	← 投与 →								退院	事後検査
		採血 <sup>a</sup>	← 採血 (投与前) →					← 採血 <sup>b</sup> →			
		採尿 <sup>c</sup>						← 採尿 <sup>d</sup> →			

a: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間

b: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 時間

c: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間

d: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48 時間

図 1-8 健康非高齢者および健康高齢者を対象とした反復経口投与試験の方法

#### 4.2.2 血漿中および尿中未変化体濃度測定

個々の被験者の血漿中又は尿中の未変化体濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体濃度は、治験薬投与 1 日目は、治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、

1.5、2、3、4、6、8、10 および 12 時間、治験薬投与 2 日目から 6 日目は、治験薬投与前、治験薬投与 7 日目は、治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36 および 48 時間に採血を行い測定した。尿中未変化体濃度は、治験薬投与 1 日目は、治験薬投与前、投与後 0 - 4、4 - 8、8 - 12 および 12 - 24 時間、治験薬投与 7 日目は、治験薬投与前、投与後 0 - 4、4 - 8、8 - 12、12 - 24、24 - 36 および 36 - 48 時間に蓄尿し測定した。血漿中および尿中アメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

#### 4.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中未変化体濃度データより、 $C_{max}$ 、投与 24 時間後の血漿中濃度 ( $C_{24}$ ) 投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{24}$ )、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 、尿中未変化体濃度データより、投与後 24 時間までの尿中累積排泄量 ( $Ae_{24}$ )、 $Ae\%$ 、 $CL_R$  をそれぞれ算出した。

薬物動態パラメータは、投与群ごとに要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{24}$  は幾何平均も算出した。加齢の検討として、 $C_{max}$ 、 $AUC_{24}$  について、非高齢者に対する高齢者の幾何平均比およびその 90% CI を用量別に算出した。アメナメビルの帯状疱疹に対する臨床用量の予備的な検討として、血漿中未変化体濃度が 200 ng/mL を超えている時間 ( $t_{200}$ ) を算出した。

#### 4.2.4 安全性評価

安全性の指標は、身体所見、眼科検査（眼瞼、結膜、角膜、水晶体混濁、瞳孔反射、眼底）、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

## 4.3 結果

### 4.3.1 被験者背景

計 36 例がランダム化され、全例が治験を完了した。被験者の平均年齢は、非高齢者、高齢者でそれぞれ  $23.3 \pm 4.8$  歳および  $69.8 \pm 3.5$  歳で、体重および BMI の平均値は非高齢者でそれぞれ  $61.1 \pm 6.7$  kg および  $20.2 \pm 1.9$  kg/m<sup>2</sup>、高齢者でそれぞれ  $63.3 \pm 7.7$  kg および  $23.2 \pm 1.9$  kg/m<sup>2</sup> あった。

### 4.3.2 薬物動態

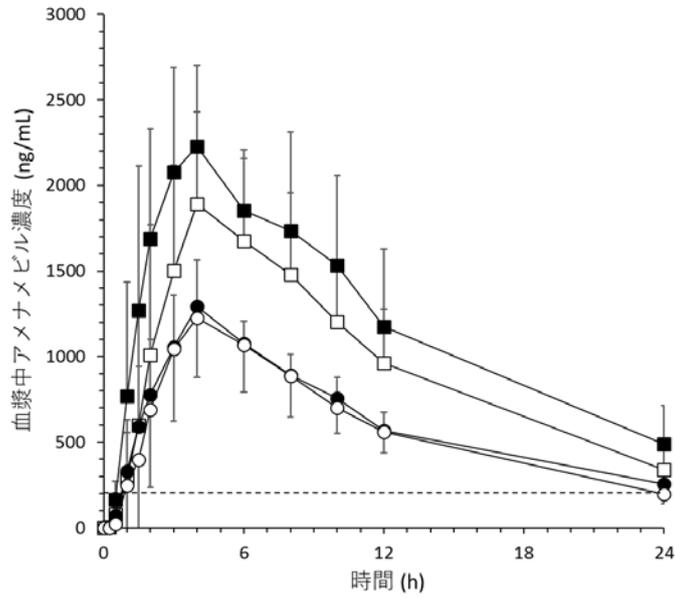
非高齢者および高齢者にアメナメビル 300 mg または 600 mg を反復経口投与したときの、治験薬投与第 1 日目および第 7 日目の投与群ごとの血漿中未変化体濃度（平均値）の推移を図 1-9、血漿中薬物動態パラメータを表 1-5、尿中薬物動態パラメータを表 1-6 に示した。

非高齢者、高齢者ともに、C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> は用量の増加に伴って増加したが、その増加は用量増加の割合に対して低く、薬物動態には頭打ちの傾向がみられた。蓄積性の検討について、各投与群の第 1 日目と第 7 日目の C<sub>max</sub>、AUC<sub>24</sub> および C<sub>24</sub> を比較したところ、第 7 日目のパラメータは、非高齢者 300 mg 群の C<sub>max</sub>、AUC<sub>24</sub> を除き第 1 日目より低値であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。加齢の影響について、300 mg 投与時の C<sub>max</sub> および AUC<sub>24</sub> の幾何平均比に一貫した傾向はみられず、第 1 日目は高齢者においてわずかに増加したが、第 7 日目は高齢者においてわずかに減少した。一方、600 mg 投与時には、第 1 日目、第 7 日目共に、C<sub>max</sub> および AUC<sub>24</sub> のいずれも高齢者においてわずかに増加し、非高齢者よりも高齢者で血漿中濃度が高い傾向がみられた。

アメナメビルの帯状疱疹に対する臨床用量の予備的な検討について、第 7 日目の t<sub>200</sub> は、300 mg 投与時には非高齢者および高齢者で、それぞれ 21.5 時間および 23.8 時間であった。600 mg 投与では第 7 日目の平均値はいずれも 24 時間以上であった。

尿中未変化体の薬物動態パラメータについて、非高齢者および高齢者共に、 $Ae_{24}$  は投与量の増大に伴って増加したが、 $Ae\%$  は 600mg 投与の方がやや低かった。また、 $CL_R$  の平均値は高齢者の方がやや低値であった。

a) 1日目



b) 7日目

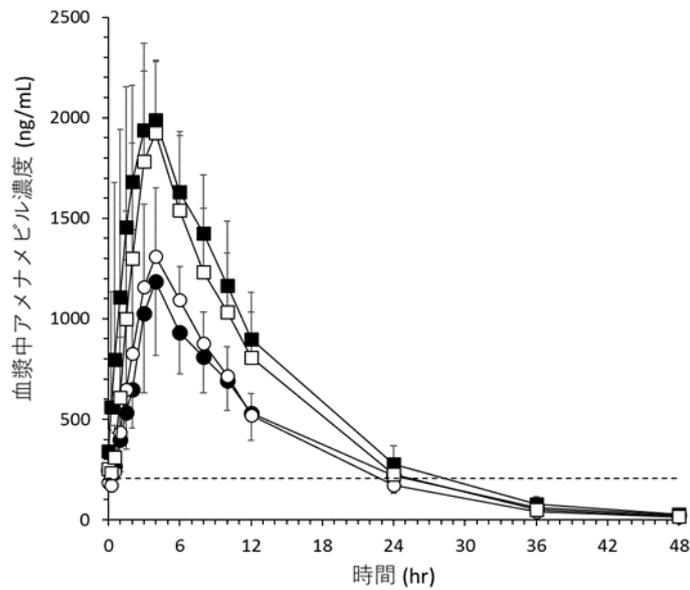


図 1-9 非高齢者および高齢者にアメナメビルを反復経口投与したときの1日目および7日目の血漿中アメナメビル濃度推移

各群は○ 非高齢者 300 mg、● 高齢者 300 mg、□ 非高齢者 600 mg、■ 高齢者 600mg、データは平均値および標準偏差、点線は200 ng/mLを示す。n=6

表 1-5 非高齢者および高齢者にアメナメビルを反復経口投与したときの第 1 日目および第 7 日目の薬物動態パラメータ

投与群 (mg)	投与日	AUC <sub>24</sub> (ng·h/mL)	C <sub>24</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>200</sub> (h)	CL/F (L/h)
非高齢者 300 mg	1	13,726 ± 3,646	197.4 ± 56.9	1,261 ± 360	3.9 (1.5 - 6.0)	7.7 ± 0.7	21.1 ± 2.0	20.0 ± 5.0
	7	14,053 ± 3,736	171.0 ± 49.0	1,324 ± 376	3.7 (2.0 - 4.0)	6.6 ± 0.6	21.5 ± 2.9	22.4 ± 4.7
非高齢者 600 mg	1	22,321 ± 7,082	337.4 ± 123.8	1,981 ± 457	4.7 (4.0 - 6.0)	7.6 ± 0.7	22.8 ± 0.5	25.0 ± 7.3
	7	20,505 ± 5,478	225.9 ± 61.2	1,928 ± 366	3.8 (3.0 - 4.0)	6.4 ± 0.3	24.4 ± 2.7	31.0 ± 7.8
高齢者 300 mg	1	14,721 ± 2,547	225.1 ± 81.6	1,301 ± 251	4.3 (4.0 - 6.0)	9.3 ± 1.7	22.2 ± 1.8	17.3 ± 5.0
	7	13,529 ± 3,230	218.4 ± 84.9	1,193 ± 366	4.3 (4.0 - 6.0)	7.7 ± 1.3	23.8 ± 4.8	23.4 ± 6.1
高齢者 600 mg	1	28,491 ± 7,860	489.9 ± 221.8	2,339 ± 532	4.5 (3.0 - 8.0)	8.7 ± 2.0	22.9 ± 1.1	19.3 ± 8.4
	7	23,566 ± 4,548	277.4 ± 92.1	2,130 ± 422	3.2 (1.0 - 4.0)	6.9 ± 1.0	26.7 ± 3.8	26.5 ± 6.3
300 mg GMR <sup>b</sup>	1	1.09 (0.85 - 1.38)		1.05 (0.81 - 1.35)				
	7	0.96 (0.75 - 1.24)		0.89 (0.67 - 1.19)				
600 mg GMR <sup>b</sup>	1	1.28 (0.92 - 1.77)		1.18 (0.93 - 1.50)				
	7	1.16 (0.90 - 1.49)		1.10 (0.90 - 1.36)				

N=6, 平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 高齢者/非高齢者 (90% CI)

表 1-6 非高齢者および高齢者にアメナメビルを反復経口投与したときの第 1 日目および第

7 日目の尿中薬物動態パラメータ

投与群 (mg)	投与日	N	Ae <sub>24</sub> (mg)	Ae%	CL <sub>R</sub> (L/h)
非高齢者 300 mg	1	6	33.22 ± 9.50	11.07 ± 3.17	2.45 ± 0.53
	7	6	30.80 ± 10.40	10.27 ± 3.47	2.22 ± 0.61
非高齢者 600 mg	1	6	49.56 ± 10.82	8.26 ± 1.80	2.30 ± 0.43
	7	6	42.13 ± 12.84	7.02 ± 2.14	2.15 ± 0.64
高齢者 300 mg	1	6	30.06 ± 3.77	10.02 ± 1.26	2.11 ± 0.53
	7	6	28.79 ± 7.82	9.60 ± 2.61	2.17 ± 0.58
高齢者 600 mg	1	6	50.78 ± 13.66	8.46 ± 2.28	1.80 ± 0.25
	7	6	39.30 ± 13.72	6.55 ± 2.29	1.67 ± 0.43

平均値 ± 標準偏差

#### 4.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、非高齢者 600 mg 群で 6 例中 4 例、高齢者のプラセボ群で 6 例中 3 例および高齢者 600 mg 群で 6 例中 1 例みられた。確認された有害事象は、臨床検査値の異常または頭痛であり、いずれも軽度で処置なく回復した。その他、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康非高齢者および健康高齢者に 300 mg または 600 mg のアメナメビルを 7 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第5節 小括

健康成人を対象としたアメナメビルの薬物動態試験4試験により、単回投与または反復投与時の安全性、忍容性および薬物動態を検討した。その際、Time above 200 値を用いて臨床用量の予備的な検討を行い、また、高齢者集団でのアメナメビルの薬物動態を確認することで、年齢の影響について評価した。加えて、食事の影響および、アメナメビルカプセルに対するアメナメビル錠の相対的バイオアベイラビリティについても検討した。

アメナメビルを単回または反復経口投与した際の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の増加の割合は用量増加の割合に対して低く、薬物動態に比例性はみられなかった。単回、反復投与試験共に  $CL/F$  が用量の増加に伴って増加していることから、本剤の吸収過程における非線形性が示唆された。アメナメビルは水への溶解度が低い特徴を有しており、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP などの吸収型トランスポーターの基質ではないことが示されていることから、アメナメビルの溶解性が用量増加による吸収率低下の主な原因の一つと考えられた。

臨床推奨用量の予備的な検討について、アメナメビル (300 mg、600 mg) を7日間食後経口投与した際の time above 200 値は、いずれの用量においても、非高齢者、高齢者共に約24時間を維持していた。なお、アメナメビルの反復投与において、特に600 mg 群において第1日目と比較して、第7日目の  $C_{max}$ 、 $AUC_{24}$  および  $C_{24}$  が低下しており、アメナメビルの血漿中濃度の低下の原因のひとつとして本剤の代謝酵素が誘導された可能性が考えられた。しかし、600 mg においても、血漿中濃度 200 ng/mL 以上を約24時間維持していた。また、300 mg および 600 mg のいずれも忍容性は良好であり、これらの用量において、毒性を発現せず帯状疱疹に対する有効性を示す可能性が示唆された。

加齢の影響について、反復経口投与試験において、高齢者ではアメナメビル 600 mg を食後反復投与時に、非高齢者と比較して  $C_{max}$  および  $AUC_{24}$  の増加が認められた。しかし、投与 7 日目における  $C_{max}$  および  $AUC_{24}$  の増加は 10% - 15% 程度であり、加齢による影響は大きくないと考えられた。よって、アメナメビルは高齢者においても非高齢者と同様に安全に使用できる可能性が示唆された。

アメナメビルの曝露量は食事により増加し、 $AUC_{inf}$  は約 2 倍、 $C_{max}$  は 1.5 - 1.8 倍増加した。食事は一般的に経口製剤のバイオアベイラビリティに及ぼす要因の一つとして知られており、胃内容排泄速度、胆汁分泌、消化管の pH および血流速度などの生体内要因への影響や、薬物の腸管代謝への影響または薬物への物理的、化学的作用など、さまざまな作用により影響される<sup>29)</sup>。アメナメビルの曝露量が食後投与により増大した原因としては、アメナメビルは水への溶解性が低い特徴を有するが、食事の摂取によって胆汁分泌が促進され、アメナメビルの消化管内での溶解性が上昇することが要因の一つとして考えられた。

アメナメビルカプセルに対するアメナメビル錠の相対的バイオアベイラビリティについて、アメナメビル 800 mg を空腹時投与した際の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の平均値は、カプセル剤よりも錠剤の方がやや低く、アメナメビルカプセルに対するアメナメビル錠の相対的バイオアベイラビリティは約 86% であった。

## 第2章 *in vitro* 代謝 kinetics に基づくアメナメビルの薬物相互作用試験の設定と解析

### 序論

アメナメビルのヒト生体試料を用いた非臨床試験において、ヒト肝ミクロソームを用いてアメナメビルの代謝に寄与するチトクロム P450 (CYP) 分子種を検討したところ、CYP2B6、CYP2C19、CYP3A 活性と有意な相関を示した。なかでも CYP3A 活性との相関が最も強く、アメナメビルの代謝において CYP3A が主代謝酵素である可能性が示唆された<sup>30)</sup>。また、ヒト CYP 酵素に対する酵素誘導能をヒト肝細胞を用いて評価した結果、アメナメビルは CYP2C9 および CYP3A を誘導する能力があることが示唆され、CYP2C19 に対しては、上記2 酵素に比べると弱い誘導活性が観察された<sup>30)</sup>。アメナメビルは高齢者に多く使用されることが想定されるが、高齢者に対する薬物治療の問題点として、高齢者は非高齢者と比較して薬物治療による有害事象の発生率が高いことが知られている<sup>31, 32, 33)</sup>。加齢による薬物有害事象増加の主な要因として、合併症の増加に伴う併用薬剤数の増加（薬物相互作用のリスク）が考えられる。厚生労働省の統計によると、調剤薬局1件あたりの薬剤種類数が7種類以上の割合が75歳以上において24.8%に達しており、75歳以上の患者の約4人に1人が7種類以上の薬剤を併用していることになる<sup>34)</sup>。また、併用薬剤数が6剤以上に増加すると、有害事象発現率が大きく増加するとの報告があり、適切な注意が必要と考えられる<sup>31, 35)</sup>。CYP3A、CYP2C9 および CYP2C19 は臨床上、非常に多くの薬剤の代謝を担っており、これらの薬物相互作用リスクに関する情報を適切に収集し、臨床現場に提供することで、医薬品の適正使用への貢献が期待される。

以上より、CYP3A 阻害剤・誘導剤を併用した際のアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、ケトコナゾールおよびリファンピシンの薬物相互作用試験を実施した。

また、アメナメビルを CYP3A、CYP2C9 の基質と併用した際の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、ミダゾラムおよびワルファリンとの薬物相互作用試験を設定した。

通常、臨床薬物相互作用試験は第 III 相試験開始前に実施することが望ましいとされている<sup>36)</sup>。しかし、実際に非臨床で得られた知見が臨床でも同様にみられるかは、その程度も含めて不明であり、当該試験結果が得られるまでの間、アメナメビルの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある薬剤、および、アメナメビルが影響を及ぼす可能性のある薬剤は幅広く併用を禁止する必要がある。すなわち、実臨床を想定したリスク評価が困難であり、上市時に臨床現場に提供する情報量が少なくなることが懸念される。そこで、私は、第 1 章で述べた第 I 相試験に続き、第 II 相試験の開始前に本剤の実臨床での使用状況を想定した各種薬物相互作用試験を設定した。

## 第1節 健康成人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験

### 1.1 目的

本試験では、健康成人男性を対象にケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）を反復投与した際のアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、アメナメビルの単回投与またはケトコナゾールと併用した時の安全性および忍容性を確認した。

### 1.2 試験方法

#### 1.2.1 試験デザイン

本試験のフローチャートを図 2-1 に示した。本試験は、18 歳以上 56 歳未満の健康成人男性を対象に、計 22 例を目標症例数として、オープン試験にて実施した。試験薬の投与は、第 1 日目にアメナメビル 400 mg を単回経口投与し、その後、第 3 日目から 13 日目の 11 日間、ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。また、第 10 日目（ケトコナゾール投与 8 日目）にアメナメビル 400 mg を単回経口投与した。アメナメビルおよびケトコナゾールの投与は、朝食後水 240 mL とともに投与した。第 13 日目の試験薬投与後 24 時間まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、試験薬最終投与後 7 - 14 日の間に安全性に関する検査・観察（事後検査）を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、試験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で試験を開始した。

-21~-2 日目	-1日目	1日目	2日目	3~9 日目	10日目	11日目	12~13 日目	14日目	20~27 日目
スクリー ング検査	入院			←ケトコナゾール投与→				退院	事後 検査
		アメナ メビル 投与			アメナ メビル 投与				
		←採血 <sup>a</sup> →		採血 <sup>b</sup>	←採血 <sup>c</sup> →				

アメナメビル血漿中未変化体濃度測定用採血

a: 投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 時間

b: 3 日目投与前

c: 投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 時間

図 2-1 健康成人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験の方法

### 1.2.2 血漿中未変化体濃度測定

個々の被験者の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。アメナメビルの血漿中未変化体濃度は、第 1 日目（アメナメビル 1 回目投与）は、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24 および 36 時間、第 3 日のケトコナゾール投与前、第 10 日目（アメナメビル 2 回目投与）は、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、60、72、84 および 96 時間に採血を行い測定した。血漿中アメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 1.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$  を算出した。薬物動態パラメータは、要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は幾何平均も算出した。

ケトコナゾールの反復投与がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響の検討は、アメナメビルの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用は

ないこととした。

#### 1.2.4 安全性評価

安全性の指標は、身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 1.3 結果

#### 1.3.1 被験者背景

計 22 例がランダム化され、全例が治験を完了した。人種は白人種が 59.1%（13/22 例）と最も多かった。被験者の平均年齢は  $30.0 \pm 8.4$  歳で、体重および BMI の平均値はそれぞれ  $78.2 \pm 10.6$  kg および  $25.0 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup> であった。

#### 1.3.2 薬物動態

アメナメビル 400 mg を単独投与およびケトコナゾールと併用したときのアメナメビルの血漿中未変化体濃度（平均値）の推移を図 2-2、薬物動態パラメータを表 2-1に示した。

ケトコナゾールと併用した際のアメナメビルの C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> はアメナメビル単独投与と比較して高く、アメナメビル単独投与に対するケトコナゾール併用投与の C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ、1.30（1.17 - 1.45）および 2.58（2.32 - 2.87）であり、ケトコナゾール併用によりアメナメビルの血漿中濃度が上昇することが明らかとなった。

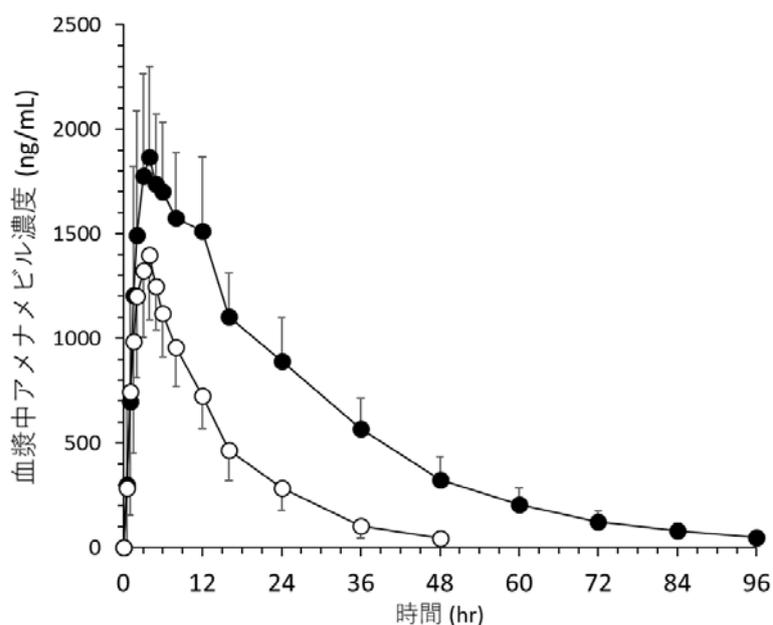


図 2-2 アメナメビル 400 mg をケトコナゾール 400 mg と併用したときのアメナメビルの血漿中濃度推移

各群は○ アメナメビル単独投与、● アメナメビル+ケトコナゾール併用投与、データは平均値および標準偏差を示す。n=22

表 2-1 アメナメビル 400 mg をケトコナゾール 400 mg と併用したときのアメナメビルの薬物動態パラメータ

投与	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
アメナメビル単独	22	19,917 ± 5,561	1,448 ± 329	4.0 (1.0 - 5.0)	8.1 ± 1.9	20.8 ± 5.9
アメナメビル+ ケトコナゾール併用	22	51,438 ± 12,048	1,886 ± 448	4.0 (3.0 - 6.0)	17.5 ± 2.9	8.0 ± 2.1
GMR	—	2.58	1.30	—	—	—
併用/単独 <sup>b</sup>		(2.32 - 2.87)	(1.17 - 1.45)			

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

### 1.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、被験者の 36.4% (8/22 例) に発現し、そのうち 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (5/22 例、22.7%) のみであった。頭痛を発現した 5 例のうち、4 例はケトコナゾール単独投与期に発現した。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性にアメナメビル 400 mg を単回経口投与およびケトコナゾールと併用した際の忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第2節 健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験

### 2.1 目的

本試験では、健康成人男性を対象にリファンピシン（CYP3A 誘導剤）を反復投与した際のアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、アメナメビルの単回投与またはリファンピシンと併用した時の安全性および忍容性を確認した。

### 2.2 試験方法

#### 2.2.1 試験デザイン

本試験のフローチャートを図 2-3 に示した。本試験は、18 歳以上 56 歳未満の健康成人男性を対象に、計 22 例を目標症例数として、オープン試験にて実施した。試験薬の投与は、第 1 日目にアメナメビル 400 mg を単回経口投与し、その後、第 3 日目から 11 日目の 9 日間、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。また、第 10 日目（リファンピシン投与 8 日目）にアメナメビル 400 mg を単回経口投与した。リファンピシンは朝食 60 分前、アメナメビルは朝食後に、それぞれ水 120 mL とともに投与した。第 11 日目の試験薬投与後 24 時間まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、試験薬最終投与後 7 - 14 日の間に安全性に関する検査・観察（事後検査）を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、試験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で試験を開始した。

-21 ~ -2 日目	-1日目	1日目	2日目	3 ~ 9 日目	10日目	11日目	12日目	18 ~ 25 日目
スクリー ング検査	入院			← リファンピシン投与 →			退院	事後 検査
		アメナ メビル 投与			アメナ メビル 投与			
		← 採血 <sup>a</sup> →		採血 <sup>b</sup>	← 採血 <sup>c</sup> →			

アメナメビル血漿中未変化体濃度測定用採血

a: 投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 時間

b: 3 日目投与前

c: 投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 時間

図 2-3 健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験の方法

### 2.2.2 血漿中未変化体濃度測定

個々の被験者の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。アメナメビルの血漿中未変化体濃度は、第 1 日目（アメナメビル 1 回目投与）は、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24 および 36 時間、第 3 日のリファンピシン投与前、第 10 日目（アメナメビル 2 回目投与）は、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36 および 48 時間に採血を行い測定した。血漿中および尿中アメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 2.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$  を算出した。薬物動態パラメータは、要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は幾何平均も算出した。

リファンピシンの反復投与がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響の検討は、アメナメビルの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用は

ないこととした。

#### 2.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 2.3 結果

#### 2.3.1 被験者背景

計 22 例がランダム化され、全例が治験を完了した。人種は白人種が 72.7%（16/22 例）と最も多かった。被験者の平均年齢は  $31.9 \pm 7.9$  歳で、体重および BMI の平均値はそれぞれ  $77.6 \pm 8.9$  kg および  $25.1 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup> であった。

#### 2.3.2 薬物動態

アメナメビル 400 mg を単独投与およびリファンピシンと併用したときのアメナメビルの血漿中未変化体濃度（平均値）の推移を図 2-4、薬物動態パラメータを表 2-2 に示した。

リファンピシンと併用した際のアメナメビルの C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> はアメナメビル単独投与と比較して低く、アメナメビル単独投与に対するリファンピシン併用投与の C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ、0.42（0.37 - 0.49）および 0.17（0.15 - 0.19）であり、リファンピシンの併用によりアメナメビルの血漿中濃度が低下することが明らかとなった。

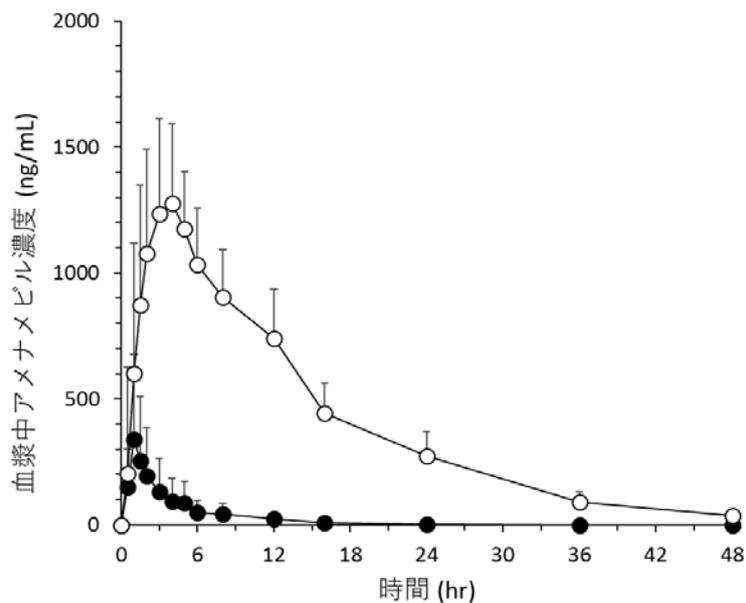


図 2-4 アメナメビル 400 mg をリファンピシン 600 mg と併用したときのアメナメビルの血漿中濃度推移

各群は○ アメナメビル単独、● アメナメビル+リファンピシン併用、データは平均値および標準偏差を示す。n=22

表 2-2 アメナメビル 400 mg をリファンピシン 600 mg と併用したときのアメナメビルの薬物動態パラメータ

投与	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
アメナメビル単独	22	18,658 ± 4,935	1,325 ± 282	3.0 (0.5 - 5.0)	8.0 ± 1.2	22.1 ± 5.9
アメナメビル+ リファンピシン併用	22	3,115 ± 930	563 ± 218	1.75 (1.0 - 5.0)	2.9 ± 0.6	133.5 ± 40.0
GMR	—	0.17	0.42	—	—	—
併用/単独 <sup>b</sup>		(0.15 - 0.19)	(0.37 - 0.49)			

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

### 2.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、被験者の 18.2% (4/22 例) に発現し、いずれもリファンピシン単独投与期に発現した。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準12誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性にアメナメビル 400 mg を単回経口投与およびリファンピシンと併用した際の忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第3節 健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験

### 3.1 目的

本試験では、健康成人男性を対象にアメナメビルを反復投与した際のミダゾラム (CYP3A 基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、アメナメビルの反復投与またはミダゾラムと併用した時の安全性および忍容性を確認した。

### 3.2 試験方法

#### 3.2.1 試験デザイン

本試験のフローチャートを図 2-5 に示した。本試験は、18 歳以上 56 歳未満の健康成人男性を対象に、1 群あたり 22 例 (アメナメビル 200 mg 群 22 例、アメナメビル 400 mg 群 22 例)、計 44 例を目標症例数として、ランダム化、二重盲検試験にて実施した。試験薬の投与は、第 1 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した後、第 2 日目は休薬し、第 3 日目から第 12 日目の 10 日間、アメナメビル 200 mg または 400 mg を反復経口投与した。また、第 12 日目 (アメナメビル投与 10 日目) にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。アメナメビルおよびミダゾラムの投与は、朝食後水 240 mL とともに投与した。第 12 日目のアメナメビル投与後 48 時間まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、試験薬最終投与後 7 - 14 日の間に安全性に関する検査・観察 (事後検査) を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、試験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で試験を開始した。

-21 ~ -2 日目	-1日目	1日目	2日目	3 ~ 11 日目	12日目	13日目	14日目	19 ~ 26 日目
スクリーニング 検査	入院			← アメナメビル投与 →			退院	事後 検査
		ミダゾラ ム投与			ミダゾラ ム投与			
		← 採血 <sup>a</sup> →				← 採血 <sup>a</sup> →		

ミダゾラム血漿中濃度測定用採血

a: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 時間

図 2-5 健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験の方法

### 3.2.2 血漿中濃度測定

個々の被験者の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。ミダゾラムの血漿中濃度は、第1日目（ミダゾラム1回目投与）、第12日目（ミダゾラム2回目投与）ともに、治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24 および 36 時間に採血を行い測定した。血漿中ミダゾラム濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 3.2.3 薬物動態パラメータ

血漿中濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$  を算出した。薬物動態パラメータは、要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は幾何平均も算出した。

アメナメビルの反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討は、ミダゾラムの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

### 3.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

## 3.3 結果

### 3.3.1 被験者背景

計 44 例がランダム化され、全例が治験を完了した。人種はアメナメビル 200 mg 群、400 mg 群ともに白人種が最も多く、それぞれ 72.7%（16/22 例）および 81.8%（18/22 例）であった。被験者の平均年齢はアメナメビル 200 mg 群、400 mg 群でそれぞれ、 $36.3 \pm 9.5$  歳および  $34.1 \pm 10.9$  歳で、体重の平均値はそれぞれ、 $74.2 \pm 11.1$  kg および  $74.6 \pm 9.1$  kg、BMI の平均値はそれぞれ、 $24.1 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup> および  $24.3 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> であった。

### 3.3.2 薬物動態

ミダゾラムを単独投与およびアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときのミダゾラムの血漿中濃度（平均値）の推移を図 2-6、薬物動態パラメータを表 2-3 に示した。

アメナメビルの反復投与は、200 mg および 400 mg のいずれも、ミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼし、400 mg の方が顕著であった。アメナメビル 200 mg 投与群では、ミダゾラムの C<sub>max</sub> の平均値はミダゾラム単独投与とアメナメビルとの併用投与で同程度であった。

AUC<sub>inf</sub> の平均値は併用投与の方が低かった。単独投与に対する併用投与の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均比（90% CI）は 0.72（0.65 - 0.79）であり、90% CI の上限値が 0.80 を下回った。400 mg では、C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> の平均値はいずれも併用投与の方が低く、単独投与に対する併用投与の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.63（0.50 - 0.80）および 0.53（0.47 - 0.61）であり、アメナメビルの併用によりリファンピシンの血漿中濃度が低下することが示唆された。

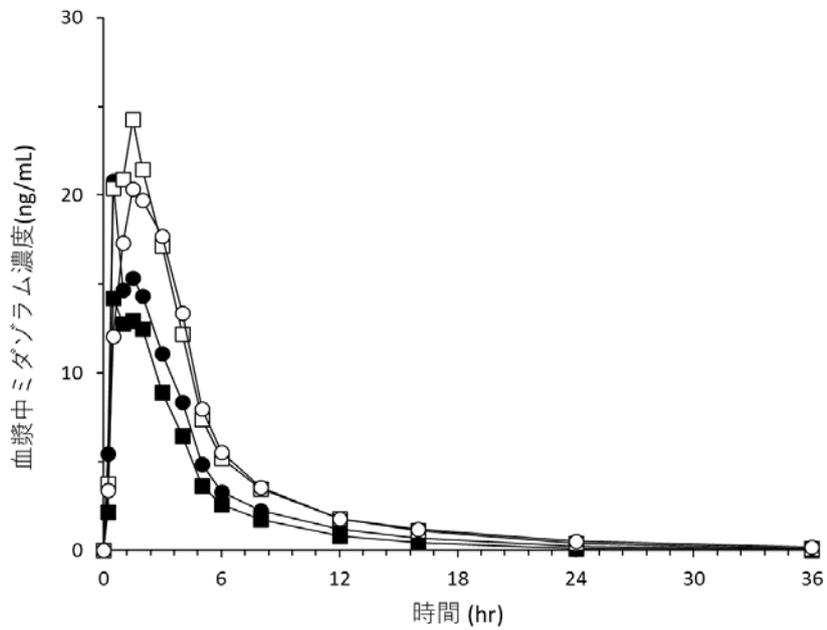


図 2-6 ミダゾラム 7.5 mg をアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときのミダゾラ

ムの血漿中濃度推移

各群は○ ミダゾラム単独、● ミダゾラム+アメナメビル 200 mg 併用、□ ミダゾラム単独、

■ ミダゾラム+アメナメビル 400 mg 併用、データは平均値を示す。n=22

表 2-3 ミダゾラム 7.5 mg をアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ

投与	N	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
アメナメビル 200 mg						
ミダゾラム単独	22	104.5 ± 64.7	26.3 ± 13.7	1.5 (0.5 - 3.0)	5.7 ± 2.5	80.1 ± 37.0
ミダゾラム+ アメナメビル併用	22	74.8 ± 37.5	25.9 ± 19.1	1.0 (0.3 - 4.0)	4.8 ± 1.9	109.0 ± 43.4
GMR		0.72	0.98	—	—	—
併用/単独 <sup>b</sup>		(0.65, 0.79)	(0.82, 1.18)			
アメナメビル 400 mg						
ミダゾラム単独	22	107.5 ± 55.8	30.2 ± 22.7	1.5 (0.3 - 3.0)	5.3 ± 1.8	78.2 ± 39.2
ミダゾラム+ アメナメビル併用	22	57.3 ± 25.7	19.0 ± 12.9	1.0 (0.5 - 4.0)	4.3 ± 1.4	143.8 ± 68.0
GMR		0.53	0.63	—	—	—
併用/単独 <sup>b</sup>		(0.47 - 0.61)	(0.50 - 0.80)			

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

### 3.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、アメナメビル 200 mg 群では被験者の 9.1% (2/22 例)、400 mg 群では 9.1% (2/22 例) に発現し、2 例以上に発現した有害事象はみられなかった。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性にアメナメビル 200 mg または 400 mg を反復経口投与およびミダゾラムと併用した際の忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第4節 健康成人を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験

### 4.1 目的

本試験では、健康成人男性を対象にアメナメビルを反復投与した際のワルファリン (CYP2C9 基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、アメナメビルの反復投与またはワルファリンと併用した時の安全性および忍容性を確認した。

### 4.2 試験方法

#### 4.2.1 試験デザイン

本試験のフローチャートを図 2-7 に示した。本試験は 18 歳以上 56 歳未満の健康成人男性を対象に、1 群あたり 18 例 (アメナメビル 200 mg 群 18 例、アメナメビル 400 mg 群 18 例)、計 36 例を目標症例数として、ランダム化、二重盲検試験にて実施した。治験薬の投与は、第 1 期の 1 日目にワルファリン (ラセミ体) 25 mg を単回経口投与した。また、第 2 期の 1 日目から 17 日目の 17 日間、アメナメビル 200 mg または 400 mg を反復経口投与した。さらに、第 2 期の 10 日目 (アメナメビル投与 10 日目) にワルファリン (ラセミ体) 25 mg を単回経口投与した。第 1 期と第 2 期の投与間隔 (第 1 期のワルファリン投与から第 2 期のアメナメビル投与開始まで) は 2 週間とした。アメナメビルおよびワルファリンの投与は、朝食後水 240 mL とともに投与した。第 1 期の 8 日目 (ワルファリン投与 7 日後) および第 2 期の 19 日目 (アメナメビル最終投与 2 日後) まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行い、治験薬最終投与後 7 - 14 日の間に安全性に関する検査・観察 (事後検査) を実施した。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加

前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。

	第1期			休業期間 (7日間)	第2期					
	-21~-2 日目	-1日目	1日目		2~8 日目	-1日目	1~9 日目	10日目	11~17 日目	18~19 日目
スクリーニング検査		入院		退院 (8日目)	入院	← アメナメビル投与 →			退院 (19日目)	事後 検査
			ワル ファリ ン投与				ワル ファリ ン投与			
		← PK採血 <sup>a</sup> →				← PK採血 <sup>a</sup> →				
		← PD採血 <sup>b</sup> →				← PD採血 <sup>b</sup> →				

ワルファリン血漿中濃度測定用採血

a: 投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168 時間

ワルファリン薬力学パラメータ測定用採血

b: 投与前、投与後 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 時間

図 2-7 健康成人を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験の方法

#### 4.2.2 血漿中濃度および薬力学測定

個々の被験者の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中 S-ワルファリン濃度、R-ワルファリン濃度は、第 1 期、第 2 期ともに、治験薬投与前、投与後 1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、60、72、96、120、144 および 168 時間に採血を行い測定した。血漿中ワルファリン濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

個々の被験者のプロトロンビン時間を測定し、薬力学パラメータを算出した。プロトロンビン時間は、第 1 期、第 2 期ともに、治験薬投与前、投与後 1、4、8、12、24、48、72、120 および 168 時間に採血を行い測定した。

#### 4.2.3 薬物動態および薬力学パラメータ

薬物動態パラメータは、血漿中濃度データより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$  を算出した。薬物動態パラメータは、要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は幾何平均も算出した。アメナメビルの反復投与がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響の検討は、S-ワルファリンの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

薬力学パラメータは、プロトロンビン時間の測定値より、投与後 168 時間までのプロトロンビン時間の血中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{PT;0-168h}$ )、プロトロンビン時間の最大値 ( $PT_{max}$ )、 $PT_{max}$  に達する時間 ( $tp_{T,max}$ ) を算出した。薬力学パラメータは、要約統計量を集計し、 $AUC_{PT;0-168h}$  は幾何平均も算出した。アメナメビルの反復投与がワルファリンの薬力学に及ぼす影響の検討は、ワルファリンの  $PT_{max}$  および  $AUC_{PT;0-168h}$  を主要な評価パラメータとした。 $PT_{max}$  および  $AUC_{PT;0-168h}$  の幾何平均比の 90% CI がいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

#### 4.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 4.3 結果

#### 4.3.1 被験者背景

計 37 例（アメナメビル 200 mg 群 18 例、400 mg 群 19 例）がランダム化され、アメナメビル 200 mg 群では 18 例全例が治験を完了した。アメナメビル 400 mg 群では 19 例中 2 例が中止し、中止理由はいずれも同意撤回であった。人種はアメナメビル 200 mg 群、400 mg 群

ともに白人種が最も多く、それぞれ 72.2% (13/18 例) および 63.2% (12/19 例) であった。被験者の平均年齢はアメナメビル 200 mg 群、400 mg 群でそれぞれ、 $30.3 \pm 9.4$  歳および  $29.5 \pm 8.5$  歳で、体重の平均値はそれぞれ、 $74.0 \pm 8.8$  kg および  $77.7 \pm 9.3$  kg、BMI の平均値はそれぞれ、 $23.6 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> および  $24.3 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> であった。

#### 4.3.2 薬物動態

ワルファリンを単独投与およびアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときの S-ワルファリンの血漿中濃度 (平均値) の推移を図 2-8、S および R-ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2-4 に示した。

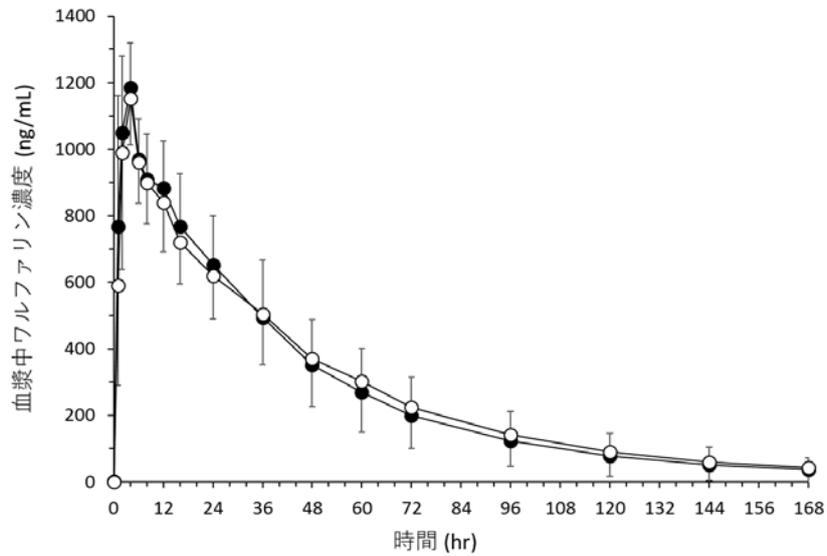
アメナメビル併用投与時の S-ワルファリンおよび R-ワルファリンの  $C_{max}$  は、アメナメビルの用量にかかわらず、ワルファリン単独投与時と比較してわずかに上昇した。また、併用投与時の S-ワルファリンおよび R-ワルファリンの  $AUC_{inf}$  は単独投与時と比較してわずかに減少した。しかし、ワルファリン単独投与時に対するアメナメビル併用投与時の幾何平均比 (90% CI) は、S-ワルファリンは、アメナメビル 200 mg 群で  $C_{max}$  が 1.02 (0.98 - 1.06) 、 $AUC_{inf}$  が 0.97 (0.94 - 1.01) 、アメナメビル 400 mg 群で  $C_{max}$  が 1.08 (1.02 - 1.15) 、 $AUC_{inf}$  が 0.92 (0.89 - 0.96) であり、R-ワルファリンでは、アメナメビル 200 mg 群で  $C_{max}$  が 1.04 (1.01 - 1.07) 、 $AUC_{inf}$  が 0.96 (0.94 - 0.99) 、アメナメビル 400 mg 群で  $C_{max}$  が 1.07 (1.01 - 1.13) 、 $AUC_{inf}$  が 0.91 (0.88 - 0.95) で 90% CI はいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内であった。したがって、アメナメビル 200 mg または 400 mg の反復投与は、ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### 4.3.3 薬力学

ワルファリンを単独投与およびアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときのワル

ファリンの薬力学パラメータを表 2-5 に示した。アメナメビル併用投与時の  $AUC_{PT;0-168h}$  および  $PT_{max}$  の平均値は、アメナメビル 200 mg 併用時にはワルファリン単独投与時と同程度であった。アメナメビル 400 mg 併用投与時には、ワルファリン単独投与時と比較して  $AUC_{PT;0-168h}$  および  $PT_{max}$  の平均値がわずかに低値を示した。しかし、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比 (90% CI) は、アメナメビル 200 mg 群で  $AUC_{PT;0-168h}$  が 0.97 (0.94 - 1.00)、 $PT_{max}$  が 1.00 (0.96 - 1.04)、アメナメビル 400 mg 群で  $AUC_{PT;0-168h}$  が 0.96 (0.95 - 0.98)、 $PT_{max}$  が 0.95 (0.93 - 0.97) であり、90% CI はいずれも 0.80 - 1.25 の範囲内であった。したがって、アメナメビル 200 mg または 400 mg の反復投与は、ワルファリンの薬力学に影響を及ぼさなかった。

a) アメナメビル 200 mg



b) アメナメビル 400 mg

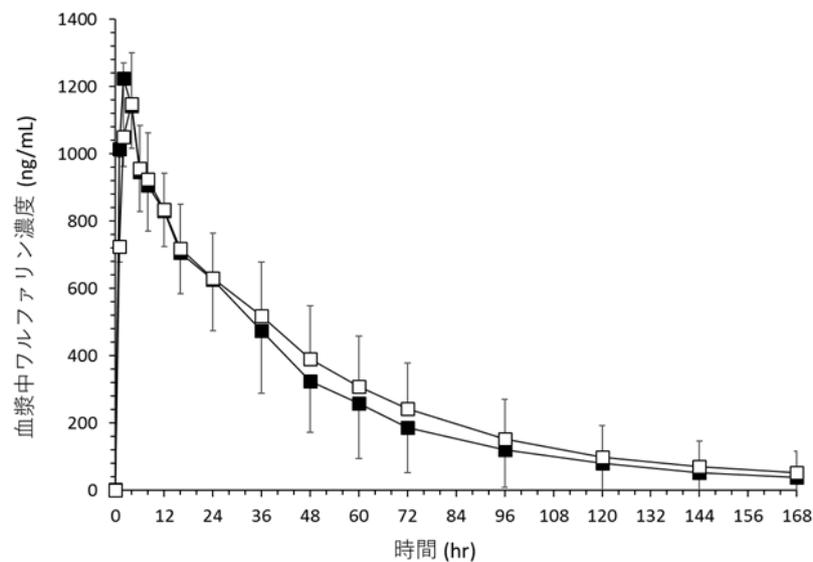


図 2-8 ワルファリン 25 mg をアメナメビル 200 mg または 400 mg と併用したときの S ワルファリンの血漿中濃度推移

各群は○ ワルファリン単独、● ワルファリン+アメナメビル 200 mg 併用、□ ワルファリン単独、■ ワルファリン+アメナメビル 400 mg 併用、データは平均値および標準偏差を示す。n=18 (ワルファリン単独 a、アメナメビル 200 mg 併用) n=17 (ワルファリン単独 b)、n=15 (アメナメビル 400 mg 併用)

表2-4 ワルファリン 25 mg をアメナメビル 200 mg と併用したときのワルファリンの薬物動態パラメータ

パラメータ	S-ワルファリン				R-ワルファリン			
	ワルファリン 単独	ワルファリン +アメナメビ ル200 mg	ワルファリン 単独	ワルファリン +アメナメビ ル400 mg	ワルファリン 単独	ワルファリン +アメナメビ ル200 mg	ワルファリン 単独	ワルファリン +アメナメビ ル400 mg
N	18	18	17	15	18	18	17	15
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	48,072 ± 19,712	46,725 ± 18,437	50,329 ± 24,609	45,032 ± 23,503	69,581 ± 18,385	67,092 ± 18,315	75,652 ± 18,160	68,723 ± 12,736
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,194 ± 132	1,217 ± 134	1,168 ± 162	1,251 ± 237	1,197 ± 133	1,240 ± 134	1,187 ± 149	1,262 ± 232
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (1.0-4.0)	4.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 4.0)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (1.0 - 12.0)	4.0 (2.0 - 12.0)	4.0 (2.0 - 12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	34.6 ± 8.6	35.0 ± 7.1	36.4 ± 12.2	36.4 ± 9.7	42.0 ± 7.0	39.7 ± 6.3	45.7 ± 8.5	40.8 ± 6.0
CL/F (L/h)	0.25 ± 0.07	0.26 ± 0.07	0.25 ± 0.08	0.27 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.03
GMR <sup>b</sup>	200 mg 併用/単独		400 mg 併用/単独		200 mg 併用/単独		400 mg 併用/単独	
AUC <sub>inf</sub>	0.97 (0.94 - 1.01)		0.92 (0.89 - 0.96)		0.96 (0.94 - 0.99)		0.91 (0.88 - 0.95)	
C <sub>max</sub>	1.02 (0.98 - 1.06)		1.08 (1.02 - 1.15)		1.04 (1.01 - 1.07)		1.07 (1.01 - 1.13)	

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

表2-5 ワルファリン 25 mg をアメナメビル 200 mg と併用したときのワルファリンの薬力学

パラメータ				
パラメータ	ワルファリン単独	ワルファリン+ アメナメビル 200 mg	ワルファリン単独	ワルファリン+ アメナメビル 400 mg
N	18	18	17	15
AUC <sub>PT;0-168h</sub> (s h)	2,480 ± 246	2,411 ± 199	2,556 ± 254	2,425 ± 163
PT <sub>max</sub> (s)	17.2 ± 2.3	17.3 ± 2.5	17.9 ± 2.4	16.7 ± 1.9
tPT <sub>max</sub> (h)	36.0 ± 12.4	35.9 ± 12.3	39.5 ± 14.6	36.0 ± 13.6
GMR <sup>a</sup>	200 mg 併用／単独		400 mg 併用／単独	
AUC <sub>PT;0-168h</sub>	0.97 (0.94 - 1.00)		0.96 (0.95 - 0.98)	
PT <sub>max</sub>	1.00 (0.96 - 1.04)		0.95 (0.93 - 0.97)	

平均値±標準偏差

a 幾何平均比 (90% CI)

#### 4.3.4 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、アメナメビル 200 mg 群では被験者の 27.8% (5/18 例)、400 mg 群では 15.8% (3/19 例) に発現し、2 例以上に発現した有害事象はみられなかった。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

健康成人男性にアメナメビル 200 mg または 400 mg を反復経口投与およびワルファリンと併用した際の忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第5節 小括

アメナメビルの非臨床試験において、アメナメビルは主に CYP3A で代謝され、また、アメナメビルは CYP3A および CYP2C9 を誘導する能力があることが示唆された。アメナメビルは高齢者に多く使用されることが想定されることから、多剤併用による薬物相互作用のリスクについて十分に考慮する必要がある、これら薬物相互作用の情報を提供することは重要であると考えられる。以上より、CYP3A 阻害剤・誘導剤を併用した際のアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、ケトコナゾールおよびリファンピシンの薬物相互作用試験を実施した。また、アメナメビルを CYP3A、CYP2C9 の基質と併用した際の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、ミダゾラムおよびワルファリンとの薬物相互作用試験を実施した。今回実施した試験から得られた薬物相互作用の結果を図 2-9 に示す。

ケトコナゾール反復投与後にアメナメビルを投与した結果、アメナメビルの  $AUC_{inf}$  は単独投与時と比べ約 2.6 倍に有意に増加した。このことから、ヒトにおいてアメナメビルは主に CYP3A を介した代謝により消失し、全身クリアランスに占める CYP3A の寄与はおおよそ 60% と考えられた。また、リファンピシン反復投与後にアメナメビルを併用した際に、アメナメビルの  $AUC_{inf}$  が単独投与時の 0.17 倍まで低下したことからも、CYP3A の寄与が大きいことが確認された。

アメナメビル反復投与後にミダゾラムを投与した結果、ミダゾラムの  $AUC_{inf}$  が低下したことから、ミダゾラムの代謝酵素である CYP3A がアメナメビルにより誘導されたと考えられる。また、この影響はアメナメビル 200 mg よりも 400 mg の方が顕著であり、代謝酵素誘導作用はアメナメビルの投与量依存的であった。一方、アメナメビル反復投与後にワルファリンを投与した結果、アメナメビルの投与量にかかわらず、ワルファリンの曝露に明らかな変化はみられなかった。また、ワルファリンの薬力学にも影響を及ぼさなかったことから、ア

メナメビルは CYP2C9 に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

以上、アメナメビルの CYP3A に対する基質性および阻害作用から、強力な CYP3A 誘導剤は、アメナメビルの薬効を減弱させるため併用を避ける必要があり、CYP3A 阻害剤を併用する時には、アメナメビルによる有害事象の発生に十分に留意する必要がある。また、アメナメビルは、CYP3A 基質薬剤と併用すると、その有効性を減弱させる可能性に留意する必要があるが、CYP2C9 基質薬剤との併用に関しては临床上、通常用量での併用が可能であることが明らかとなった。

市販されている多くの薬剤は CYP3A で代謝され、さらに多くの高齢者へ処方されることが予想されるため、その使用にあたっては適切な情報の提供が有用となる。アメナメビルの帯状疱疹に対する臨床推奨用法は 1 日 1 回、7 日間の服用が想定され、その服用期間が比較的短期間であることから、アメナメビルの薬物相互作用は適切な情報を提供することで十分に回避可能であると考えられた。

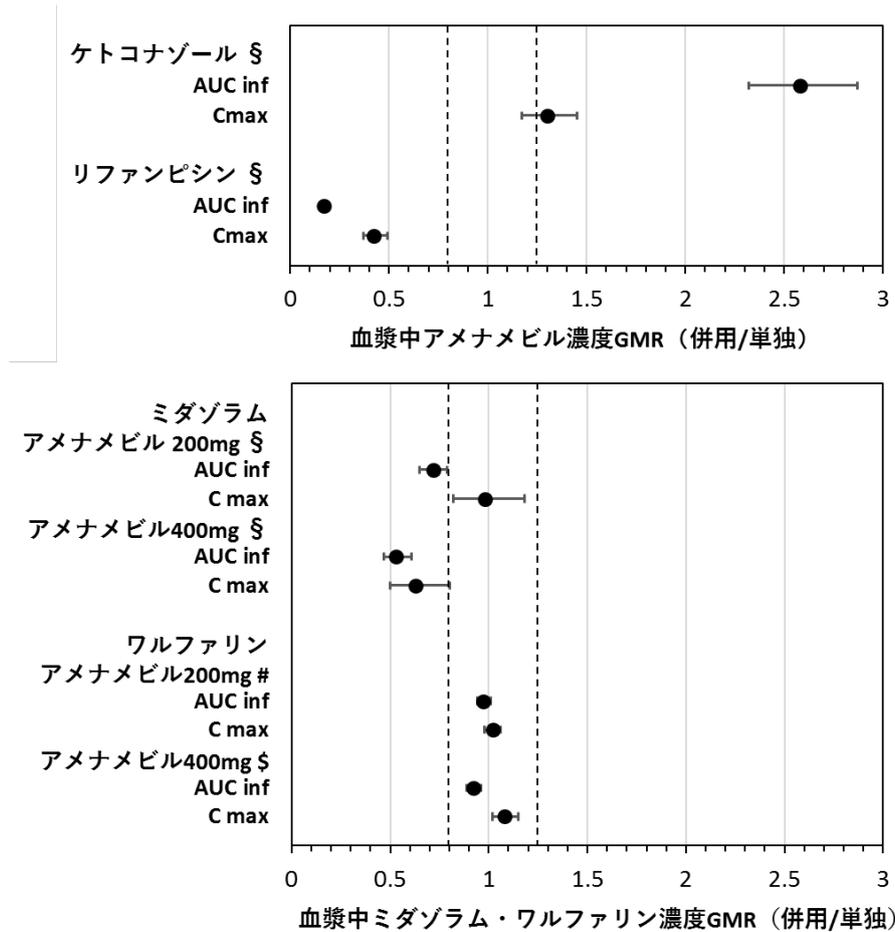


図 2-9 アメナメビルを CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤、CYP3A 基質および CYP2C9 基質と併用したときの薬物相互作用の影響

GMR : 幾何平均比、データは GMR および 90% CI を示す。GMR の 90% CI がいずれも点線 (0.80-1.25) の範囲内に含まれた場合に有意な薬物相互作用はないと判断した。§ : n 併用 / 単独 = 22 / 22、# : n 併用 / 単独 = 18 / 18、\$ : n 併用 / 単独 = 15 / 17

### 第3章 アメナメビルの代謝・排泄に対する肝・腎機能変動の影響と临床上での使用制限

#### 序論

アメナメビルの排泄について、マウスに<sup>14</sup>Cで標識したアメナメビルを単回経口投与したとき、尿および糞中にはそれぞれ投与量の10.1%および90.5%の放射能が排泄され、腎排泄の寄与が小さいことが示唆されている<sup>37)</sup>。また、健康成人男性に<sup>14</sup>C標識アメナメビルを空腹時単回経口投与した結果、投与168時間後までに投与した<sup>14</sup>C放射能の74.6%が糞中に排泄され、うち未変化体として回収された割合は0.1%未満であった。また、投与168時間後までに投与した<sup>14</sup>C放射能の20.6%が尿中に排泄され、アメナメビルの尿中未変化体排泄率の平均値は10.5%であった<sup>38)</sup>。以上より、ヒトにおいてもマウスと同様に、アメナメビルは腎排泄の寄与が小さいことが確認された。

加えて、第2章で明らかとなった通り、ヒトにおける主な消失臓器は肝臓である。そのため、肝機能の変動は直接アメナメビルの体内動態変動要因となり、临床上での使用に制限が必要となる可能性がある。

加齢による薬物有害事象増加の主な要因として、前述した合併症の増加に伴う併用薬剤数の増加（薬物相互作用のリスク）に加え、臓器予備能の低下に伴う薬剤感受性の増大（曝露量増加のリスク）が考えられる。加齢に伴う肝重量の低下、肝血流量の低下、薬物代謝酵素活性の低下による肝クリアランスの低下が報告されており<sup>39, 40, 41)</sup>、肝機能の低下による薬物代謝能の低下も薬剤感受性増大の要因と考えられた。

また、腎臓は特に加齢による変化を受けやすい臓器であり、40歳以降は加齢と共に、ほぼ直線的に低下が認められる<sup>42)</sup>。加齢に伴う生理学的変化として、腎血流量低下、糸球体ろ過量低下、尿細管分泌の低下が起こり、腎クリアランスが低下する<sup>43)</sup>。

しかし、実際に肝・腎機能の低下によってどの程度アメナメビルの曝露量が変動するかは不明であり、被験者背景に応じた用量調節の要否についても不明である。加えて、帯状疱疹治療薬の Unmet Medical Needs すなわち、腎機能に応じた用法・用量の調節が不要な薬剤として、アメナメビルが有用であるかを早期に確認することは、大規模投資が必要となる後期臨床試験も含めた開発戦略についての意思決定をする上で極めて重要である。そこで、私は、第 II 相試験と並行して肝・腎機能障害者を対象とした薬物動態試験を設定した。

## 第 1 節 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験

### 1.1 目的

本試験では、中等度肝機能障害を有する男女にアメナメビルを投与したときの薬物動態、安全性および忍容性について比較し、肝機能低下によるアメナメビルの曝露量増加のリスクおよびアメナメビルの用量調節の要否について検討した。

### 1.2 試験方法

#### 1.2.1 試験デザイン

本治験のフローチャートを図 3-1 に示した。本試験は、18 歳以上 76 歳未満の男女を対象に、肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害者 8 例の計 16 例を目標症例数として、オープン試験にて実施した。中等度肝機能障害者は、Child-Pugh 分類 B（スコア 7-9 点）に該当する者を対象とした。アメナメビルの投与は、8 時間以上絶食下の被験者に、アメナメビル 400 mg を水 240 mL とともに単回経口投与した。治験薬投与 4 日後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行った。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。

-21 ~ -2日 目	-2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
スクリーニング 検査	入院		投与				退院
			←————— 血漿中アメナメビル、R5 濃度測定用採血 <sup>a</sup> —————→				
			←————— 尿中アメナメビル、R5 濃度測定用蓄尿 <sup>b</sup> —————→				

a: 投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96時間

b: 投与前、投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48, 48~72, 72~96 時間

図 3-1 肝機能障害者を対象としたアメナメビルの薬物動態試験の方法

### 1.2.2 血漿中および尿中濃度測定

薬物動態の評価として、個々の被験者の血漿中未変化体濃度および主代謝物である R5 濃度、尿中の未変化体濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中濃度（未変化体、R5）は、治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72 および 96 時間に採血を行い測定した。また、蛋白結合検討用に治験薬投与後 2 および 8 時間に採血を行った。尿中未変化体濃度は、治験薬投与前、投与後 0 - 4、4 - 8、8 - 12、12 - 24、24 - 36、36 - 48、48 - 72 および 72 - 96 時間に蓄尿し測定した。血漿中アメナメビル未変化体濃度、代謝物 R5 濃度および尿中のアメナメビル未変化体濃度測定は、LC-MS/MS により測定し、測定は外部測定施設に依頼した。

### 1.2.3 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータは、血漿中濃度データ（未変化体、R5）より、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 、血漿中の非結合分画の割合（ $F_u\%$ ）、尿中未変化体濃度データより、 $Ae_{last}$ 、 $Ae\%$ 、 $CL_R$ をそれぞれ算出した。薬物動態パラメータは、要約統計量を集計し、 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は幾何平均も算出した。肝機能障害がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響の検討

は、アメナメビルの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  を主要な評価パラメータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比の 90% CI が 100% を含まない場合に、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の薬物動態パラメータの差は統計学的に有意であると判断することとした。

#### 1.2.4 安全性評価

安全性の指標は、身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 1.3 結果

#### 1.3.1 被験者背景

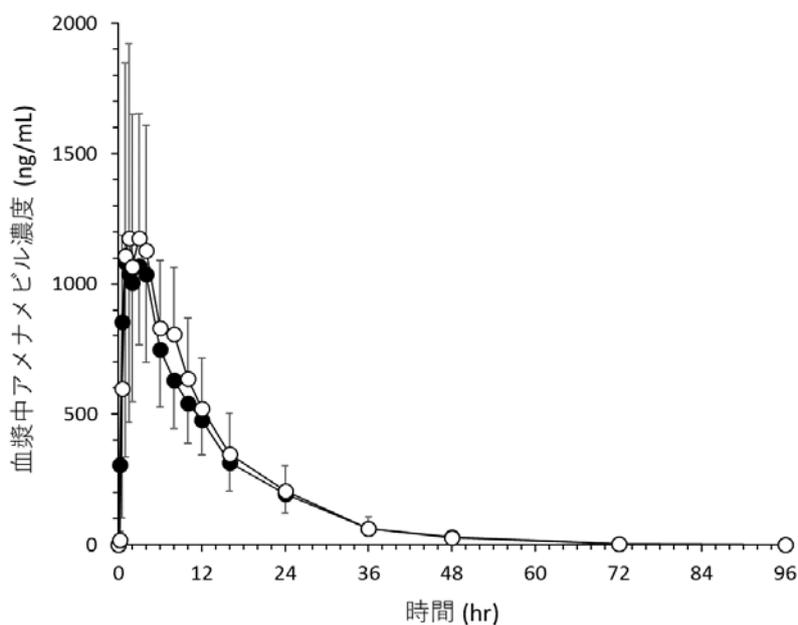
計 16 例（肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害者 8 例）がランダム化され、全例が治験を完了した。中等度肝機能障害者と性別、年齢および BMI がおおむね一致するように、肝機能正常者を選択して組み入れたため、両者の被験者背景は類似しており、被験者の平均年齢は肝機能正常者、中等度肝機能障害者でそれぞれ  $52.3 \pm 7.8$  歳および  $53.3 \pm 5.4$  歳であった。また、体重の平均値は肝機能正常者、中等度肝機能障害者でそれぞれ、 $76.6 \pm 15.4$  kg および  $81.9 \pm 17.4$  kg、BMI の平均値はそれぞれ  $25.1 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup> および  $26.8 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> であった。

#### 1.3.2 薬物動態

肝機能正常者および中等度肝機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの血漿中アメナメビル未変化体および代謝物 R5 濃度の平均値の推移を図 3-2、薬物動態パラメータを表 3-1 に示した。

血漿中アメナメビル未変化体濃度および代謝物 R5 濃度の推移は、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似していた。血漿中アメナメビル未変化体の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は中等度肝機能障害者において、肝機能正常者と比較してわずかに減少し、肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比 (90% CI) はそれぞれ、91.0% (60.8% - 136.1%) および 95.7% (70.5% - 129.8%) であった。幾何平均比の 90% CI は 80% - 125% の範囲外であったものの、幾何平均比に大きな差はなく、アメナメビルの血漿中濃度に及ぼす肝機能障害の影響は小さいと考えられた。また、代謝物 R5 の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は中等度肝機能障害者において、肝機能正常者と比較して減少し、血漿中未変化体濃度よりも減少の程度は大きかった。肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比 (90% CI) は、 $C_{max}$  が 67.5% (39.6% - 114.9%)、 $AUC_{inf}$  が 74.8% (49.5% - 113.0%) であり、代謝物 R5 の血漿中濃度の減少は、20% - 30% 程度であった。血漿中アメナメビル未変化体の  $t_{1/2}$  の平均値は肝機能正常者で 7.7 時間、中等度肝機能障害者で 8.9 時間であった。CL/F の平均値は肝機能正常者で 28.6 L/h、中等度肝機能障害者で 28.4 L/h であり、肝機能障害の有無による違いは認められなかった。アメナメビル未変化体の  $F_U$  の平均値は、肝機能正常者で 22.1%、中等度肝機能障害者で 23.0% であり、肝機能障害の有無による違いは認められなかった。アメナメビル未変化体の  $Ae\%$  の平均値は、肝機能正常者で 9.6%、中等度肝機能障害者で 9.8% であり、両者の間に差はなかった。

a) アメナメビル



b) 代謝物 R5

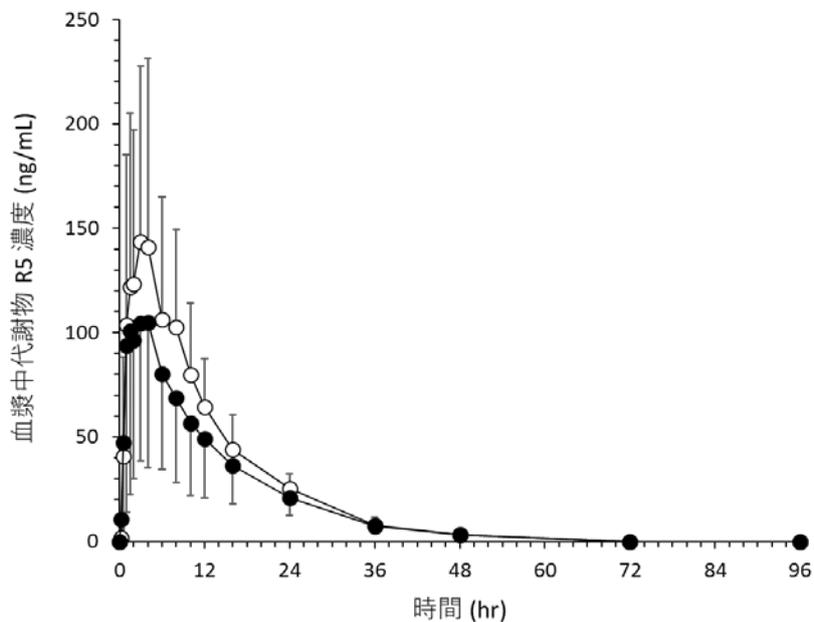


図 3-2 肝機能正常者および中等度肝機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときのアメナメビルおよび代謝物 R5 の血漿中濃度推移

各群は○ 肝機能正常者、● 中等度肝機能障害者、データは平均値および標準偏差を示す。

n=8

表 3-1 肝機能正常者および中等度肝機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与した

ときの薬物動態パラメータ

パラメータ	アメナメビル		代謝物R5	
	肝機能正常者	中等度肝機能障害者	肝機能正常者	中等度肝機能障害者
N	8	8	8	8
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	16,213 ± 5,889	14,967 ± 3,992	1,986 ± 772	1,564 ± 792
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,445 ± 610	1,318 ± 590	161 ± 86	117 ± 76
t <sub>1/2</sub> (h)	7.7 ± 1.9	8.9 ± 2.6	8.6 ± 2.4	9.9 ± 2.9
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2.3 (1.0 - 8.0)	3.0 (1.0 - 4.0)	2.8 (1.0 - 8.0)	3.0 (1.0 - 4.0)
CL/F (L/h)	28.6 ± 13.5	28.4 ± 7.4	—	—
F <sub>U</sub> (%)	22.1 ± 1.07	23.0 ± 1.74	—	—
CL <sub>R</sub> (L/h)	2.4 ± 0.4	2.7 ± 1.1	14.7 ± 3.0	14.9 ± 6.8
Ae <sub>last</sub> (mg)	38.4 ± 14.6	39.0 ± 18.4	27.5 ± 7.1	20.5 ± 10.3
Ae%	9.6 ± 3.7	9.8 ± 4.6	6.7 <sup>c</sup>	5.0 <sup>c</sup>
GMR <sup>b</sup>	中等度／正常		中等度／正常	
AUC <sub>inf</sub>	95.7 (70.5 - 129.8)		74.8 (49.5 - 113.0)	
C <sub>max</sub>	91.0 (60.8 - 136.1)		67.5 (39.6 - 114.9)	

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

c [Ae<sub>last</sub> (mg)/dose] x [アメナメビル分子量 (482.55)/代謝物 R 分子量 (498.55)] x100

### 1.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、肝機能正常者 8 例中 1 例 (12.5%) で、軽度の悪心が発現した。中等度肝機能障害者に有害事象の発現はみられなかった。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準 12 誘導心電

図では、臨床上問題となる異常はなかった。

肝機能正常者および中等度肝機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

## 第2節 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験

### 2.1 目的

本試験では、軽度、中等度および高度の腎機能障害を有する男女にアメナメビルを投与したときの薬物動態、安全性および忍容性について比較し、腎機能低下によるアメナメビルの曝露量増加のリスクおよび、アメナメビルの用量調節の要否について検討した。

### 2.2 試験方法

#### 2.2.1 試験デザイン

本試験のフローチャートを図 3-3 に示した。本試験は、18 歳以上 80 歳未満の男女を対象に、腎機能正常群、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群および高度腎機能障害群で各 8 例、計 32 例を目標症例数として、オープン試験にて実施した。被験者は、Cockcroft-Gault 式により推算したクレアチニンクリアランス値に基づき、80 mL/min 超を腎機能正常、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下を軽度腎機能障害、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満を中等度腎機能障害、30 mL/min 未満を高度腎機能障害として分類した。アメナメビルの投与は、8 時間以上絶食下の被験者に、アメナメビル 400 mg を水 240 mL とともに単回経口投与した。治験薬投与 4 日後まで入院下で継続的に薬物動態評価および安全性評価を行った。

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適用される規制要件を順守して実施された。また、IRB が事前に承認した試験実施計画書を順守して実施し、治験参加前にすべての被験者から自由意思によるインフォームド・コンセントを得た上で治験を開始した。



ータとした。 $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の腎機能正常群に対する各腎機能障害群の幾何平均比の 90% CI が 100% を含まない場合に、腎機能正常者と各腎機能障害者の薬物動態パラメータの差は統計学的に有意であると判断することとした。

#### 2.2.4 安全性評価

身体所見、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象により評価した。

### 2.3 結果

#### 2.3.1 被験者背景

計 33 例（腎機能正常群 9 例、軽度腎機能障害群 8 例、中等度腎機能障害群 8 例、高度腎機能障害群 8 例）がランダム化され、全例が治験を完了した。腎機能正常者は、性別、年齢および BMI が腎機能障害者全体とおおむね一致するように選択して組み入れたため、両者の被験者背景は類似しており、被験者の平均年齢は 55.2 - 68.4 歳、体重および BMI の平均値は 73.7 - 80.4 kg および 26.3 - 29.7 kg/m<sup>2</sup> であった。

#### 2.3.2 薬物動態

腎機能正常者ならびに軽度、中等度および高度腎機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの血漿中アメナメビルおよび代謝物 R5 濃度の平均値の推移を図 3-4、薬物動態パラメータを表 3-2 に示した。

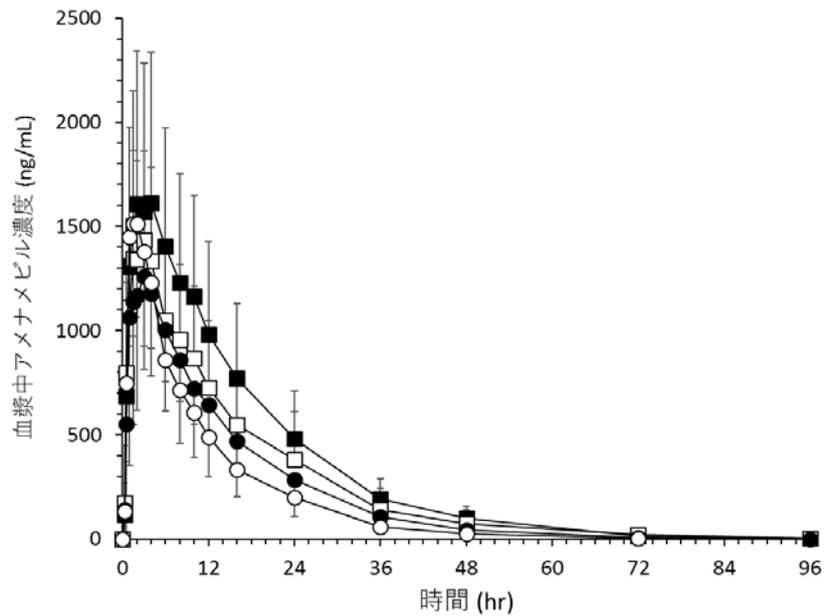
血漿中アメナメビル未変化体の  $AUC_{inf}$  は腎機能正常群と比較して、軽度、中等度および高度腎機能障害群でそれぞれ 19.8%、34.7% および 78.1% 上昇した。腎機能障害が  $C_{max}$  に及ぼす影響にはばらつきがあり、腎機能正常群と比較して軽度および中等度の腎機能障害群で

はそれぞれ約 8%および約 2%低下し、高度腎機能障害群では 17.3%上昇した。高度腎機能障害群で  $AUC_{inf}$  の幾何平均比の 90% CI が 100%を含まなかったことから、高度腎機能障害はアメナメビルの  $AUC_{inf}$  に統計学的に有意な影響を及ぼした。 $t_{1/2}$  の平均値は、腎機能正常群（8.1 時間）と比較して、軽度腎機能障害群、中等度および高度腎機能障害群（それぞれ 8.4、9.5 および 9.8 時間）でやや長かった。CL/F の平均値は腎機能障害の重症度が高いほど低く、腎機能正常群（26.1 L/h）と比較して、軽度、中等度および高度腎機能障害群でそれぞれ、21.3 L/h、21.1 L/h、14.9 L/h であった。アメナメビル未変化体の  $F_U$  の平均値は、腎機能正常者と各腎機能障害者で 21.7% - 23.0%であり、腎機能障害の有無による違いは認められなかった。

代謝物 R5 の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は腎機能障害者において、腎機能正常者と比較して増加し、血漿中未変化体濃度よりも増加の程度は大きかった。 $AUC_{inf}$  は腎機能正常群と比較して、軽度、中等度および高度腎機能障害群でそれぞれ 47.2%、86.7%、155.5%上昇した。 $C_{max}$  は腎機能正常群と比較して、軽度、中等度および高度腎機能障害群でそれぞれ 8.5%、22.2%、37.9%上昇した。

アメナメビル未変化体の  $Ae\%$  の平均値は、腎機能正常者（11.9%）と比較して、軽度腎機能障害群、中等度および高度腎機能障害者でそれぞれ 8.5%、6.4%および 6.1%に低下し、代謝物 R5 においても同様の傾向がみられた。

a) アメナメビル



b) 代謝物 R5

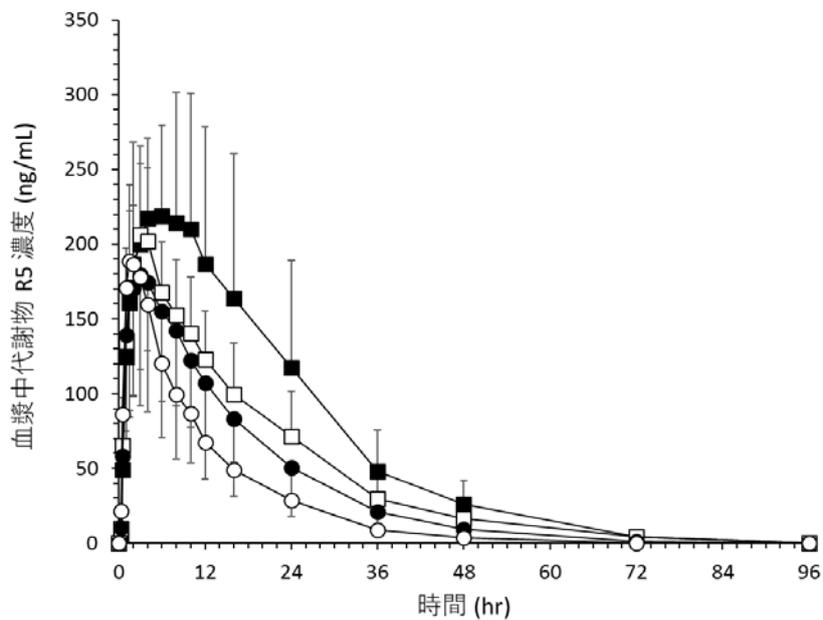


図 3-4 腎機能正常者および腎機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの  
アメナメビルおよび代謝物 R5 の血漿中濃度推移

各群は○ 腎機能正常者、● 軽度腎機能障害者、□ 中等度腎機能障害者、■ 高度腎機能障害者、データは平均値および標準偏差を示す。n=9（腎機能正常者）、n=8（軽度、中等度、高度腎機能障害者）

表 3-2 腎機能正常者および腎機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	アメナメビル				代謝物R5			
	腎機能正常	軽度障害	中等度障害	高度障害	腎機能正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
N	9	8	8	8	9	8	8	8
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	16,866 ± 5,584	19,770 ± 4,874	2,4041 ± 10,652	30,621 ± 12,500	2,307 ± 832	3,293 ± 920	4,105 ± 949	5,833 ± 2,429
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,612 ± 537	1,460 ± 456	1,550 ± 428	1,890 ± 684	197 ± 98	198 ± 61	218 ± 50	252 ± 92
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	1.5 (1.0 - 3.0)	3.0 (1.0 - 6.0)	2.5 (1.0 - 8.0)	1.8 (1.5 - 8.0)	2.0 (1.5 - 3.0)	2.5 (1.5 - 6.0)	3.0 (1.5 - 8.0)	4.0 (2.0 - 10.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	8.1 ± 1.6	8.4 ± 2.1	9.5 ± 2.8	9.8 ± 1.4	8.6 ± 1.9	9.3 ± 2.5	10.7 ± 3.3	10.5 ± 1.3
CL/F (L/h)	26.1 ± 8.3	21.3 ± 5.2	21.1 ± 13.4	14.9 ± 5.5	—	—	—	—
F <sub>U</sub> (%)	21.7 ± 1.7	21.7 ± 3.1	22.4 ± 3.1	23.0 ± 3.5	—	—	—	—
CL <sub>R</sub> (L/h)	2.8 ± 0.4	1.8 ± 0.7	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	13.9 ± 2.2	8.7 ± 3.0	3.8 ± 1.2	2.3 ± 0.9
Ae <sub>last</sub> (mg)	47.6 ± 18.8	34.0 ± 13.3	25.7 ± 10.7	24.3 ± 11.8	32.5 ± 12.6	28.0 ± 11.6	16.2 ± 4.7	12.5 ± 4.9
Ae%	11.9 ± 4.7	8.5 ± 3.3	6.4 ± 2.7	6.1 ± 2.9	7.9 <sup>c</sup>	6.8 <sup>c</sup>	3.9 <sup>c</sup>	3.0 <sup>c</sup>

表 3-2 腎機能正常者および腎機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (続き)

パラメータ	アメナメビル				代謝物R5			
	腎機能正常	軽度障害	中等度障害	高度障害	腎機能正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
GMR <sup>b</sup>		軽度／正常	中等度／正常	高度／正常		軽度／正常	中等度／正常	高度／正常
AUC <sub>inf</sub>		119.8 (87.3 - 164.2)	134.7 (98.2 - 184.7)	178.1 (129.9 - 244.2)		147.2 (110.7 - 195.7)	186.7 (140.4 - 248.2)	255.5 (192.2 - 339.6)
C <sub>max</sub>		91.9 (69.2 - 122.0)	98.3 (74.1 - 130.6)	117.3 (88.4 - 155.8)		108.5 (77.4 - 152.1)	122.2 (87.2 - 171.3)	137.9 (98.4 - 193.3)

平均値±標準偏差

a 中央値 (最小値-最大値)

b 幾何平均比 (90% CI)

c  $[Ae_{last} \text{ (mg)/dose}] \times [\text{アメナメビル分子量 (482.55)}/\text{代謝物R分子量 (498.55)}] \times 100$

### 2.3.3 安全性

本治験中に死亡例あるいは重篤な有害事象を認めた被験者はいなかった。有害事象は、全体で5例に認められ、腎機能正常群では発現せず、軽度腎機能障害群で8例中1例、中等度腎機能障害群で8例中2例、高度腎機能障害群で8例中2例に発現した。高度腎機能障害群に発現した下痢のみが中等度であり、その他の有害事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度腎機能障害群でみられた便秘のみであった。その他、臨床検査値、バイタルサインおよび標準12誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

腎機能正常者および各腎機能障害者にアメナメビル400 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

### 第3節 小括

帯状疱疹は高齢者に多く、高齢者は臓器予備能の低下による曝露量増加のリスクが考えられることから、肝機能障害者および腎機能障害者を対象とした薬物動態試験を実施した。今回実施した試験から得られた肝および腎機能障害がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響について、その結果を図 3-5 に示す。

肝機能障害者を対象とした試験において、アメナメビルの薬物動態プロファイルは肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似していた。アメナメビルの一部は尿中にも排泄されるが、肝機能正常者と中等度肝機能障害者のアメナメビル未変化体の  $Ae_{last}$  および  $CL_R$  に違いはみられなかった。また、アメナメビルの代謝について、CYP3A の他に、CYP2C19 や CYP2B6 の関与が示唆されており<sup>30)</sup>、いくつかの CYP 分子種がアメナメビルの代謝に寄与していると考えられる。以上のことから、肝機能障害により代謝酵素活性が低下している可能性があるが、中等度肝機能障害がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響は大きくないものと考えられた。

アメナメビルの主代謝物である R5 の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は中等度肝機能障害者において、肝機能正常者と比較して減少し、血漿中未変化体濃度よりも減少の程度は大きかった。バラツキが大きく、明確に結論づけることは出来ないものの、アメナメビルが R5 に代謝される際の主代謝酵素は CYP3A であり、肝機能障害による CYP3A 活性の低下が代謝物 R5 の産生低下に寄与している可能性が考えられた。なお、代謝物 R5 は非活性代謝物であるため、肝機能障害者での R5 の曝露量の減少は、臨床的意義は小さいと考える。

腎機能障害者を対象とした試験において、アメナメビルのクレアチニンクリアランスと  $CL/F$  および  $CL_R$  には相関が示され、腎機能障害の程度が高いほど、 $CL/F$  および  $CL_R$  は低下し、アメナメビルの曝露量が増加した。代謝物 R5 の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響

は、アメナメビルの薬物動態への影響よりも大きく、 $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ は腎機能障害の程度に応じて上昇した。この結果から、代謝物 R5 の主な排泄経路は腎臓であることが示唆された。なお、前述のとおり、R5 は非活性代謝物であるため、腎機能障害者での R5 の曝露量の増加は、アメナメビルの場合と比較して臨床的意義は小さいと考えられる。

今回、高度腎機能障害者では、血漿中アメナメビル未変化体の  $AUC_{inf}$  は腎機能正常群と比較して 1.78 倍有意に上昇したが、安全性および忍容性に大きな問題はみられなかった。なお、腎機能障害に応じて用法・用量を調節することを推奨しているファムシクロビルは、 $AUC_{inf}$  が腎機能正常者と比較して中等度腎機能障害者で 3.18 倍、高度腎機能障害者では 8.66 倍増加し、アメナメビルの  $AUC_{inf}$  の増加はファムシクロビルに比べて小さかった（図 3-6）<sup>44)</sup>。また、第 1 章で記載した健康成人を対象とした薬物動態試験において、高度腎機能障害者におけるアメナメビルと同様の曝露量について評価しており、いずれの試験も安全性および忍容性は良好であった。以上より、高度腎機能障害者に、アメナメビルの帯状疱疹に対する臨床推奨用法・用量である 1 回 400 mg を 1 日 1 回、7 日間の服用した際の安全性に大きな問題はみられないものと推察され、アメナメビルは腎機能障害に応じた用法・用量の調節が不要な薬剤と考えられた。

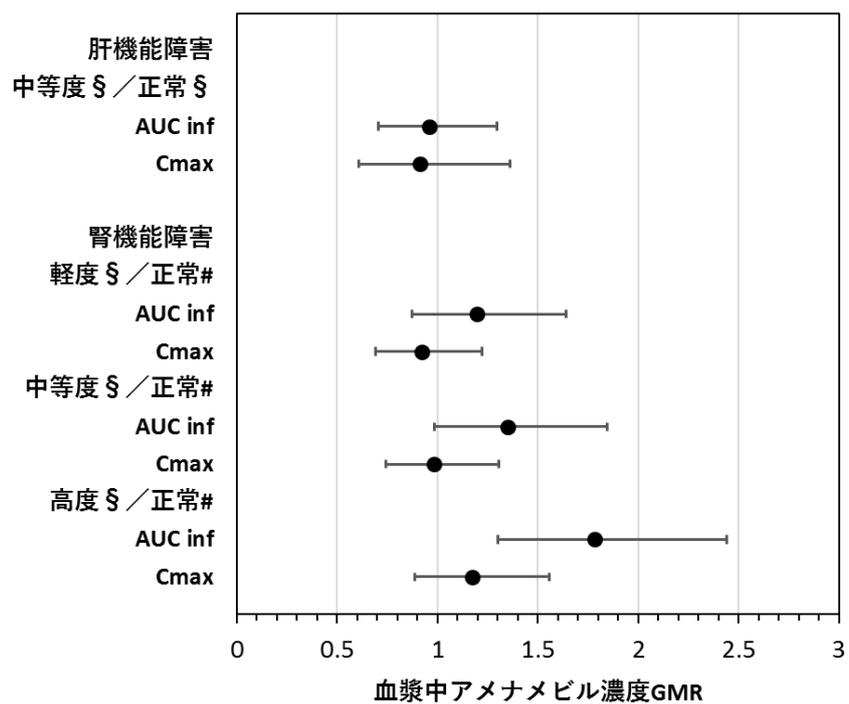


図 3-5 肝機能障害者および腎機能障害者にアメナメビル 400 mg を単回経口投与したときの  
アメナメビルの薬物動態に及ぼす影響

GMR : 幾何平均比、データは GMR および 90% CI を示す。 § : n=8、# : n=9

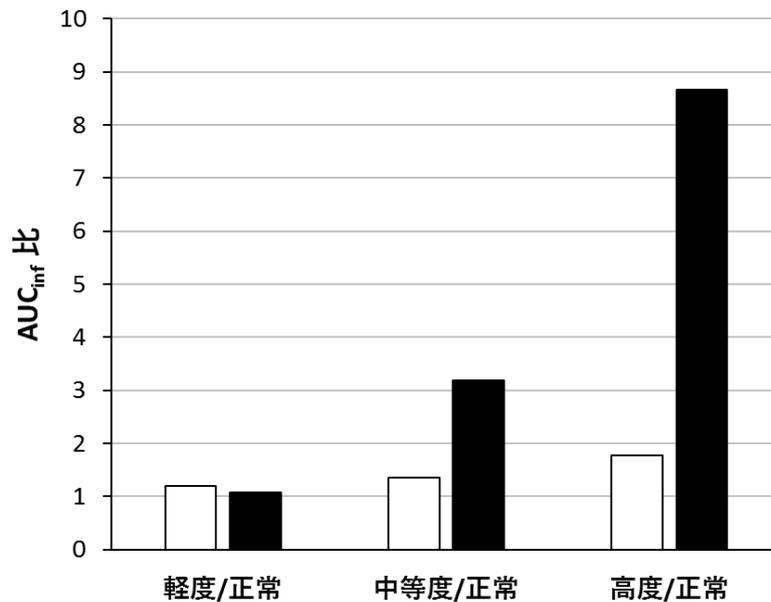


図 3-6 腎機能障害者にアメナメビル 400 mg およびファミシクロビル 500mg を単回経口投与したときの  $AUC_{inf}$  に及ぼす影響

腎機能障害の程度は、アメナメビル試験では、腎機能正常（クレアチンクリアランスが80 mL/min 超）、軽度腎機能障害（50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）、中等度腎機能障害（30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）及び高度腎機能障害（30 mL/min 未満）、ファミシクロビル試験では、腎機能正常（クレアチンクリアランスが 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 超）、軽度腎機能障害（60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下）、中等度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）及び高度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）として分類した。各群は□ アメナメビル（幾何平均比）、■ ファミシクロビル（算術平均比）を示す。

ファミシクロビル試験の結果は、Boike SC et al. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(4):418-26. より引用・改変

## 第4章 総括

本研究では、トランスレーショナルサイエンスの手法に基づいて、非臨床試験において得られた知見と、帯状疱疹の疾患特性から、第II相試験の成功確率向上への貢献および、臨床現場から必要とされる薬剤を適切な情報と共に提供するための、アメナメビルに最適な臨床薬理試験の構築を行い、その有用性を評価した。本研究により得られた知見と成果を図4-1に示し、以下に総括としてまとめる。

従来の臨床試験計画では、第I相試験および第II相試験は65歳未満の非高齢成人で実施され、第III相試験において高齢者が組み入れられることが多かった<sup>5)</sup>。しかし、この方法では高齢者と非高齢者との薬物動態学的差異を含め、用法・用量の検討が十分に行われず、第III相試験失敗のリスクが高くなる可能性がある。また、幅広い患者層についての情報量が少なくなるため、実臨床における薬剤の適正使用への貢献が難しくなるという課題があった。これらの課題に対して、本研究では、第I相試験で高齢者も含めて検討することで、早期に高齢者集団での薬物動態および安全性に関する情報を創出することが出来た。なお、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（ICHE7）では、高齢者を対象とした臨床試験の実施は、原則として後期第II相試験以降に実施する旨が記載されている<sup>45)</sup>。また、高齢者を第I相試験から組み入れる場合には、特に安全面での配慮が必要となることから、今回の研究で行ったアプローチは、対象となる患者が高齢者に多い疾患において有用な手法と考える。

用量設定について、本研究では第II相試験に先立ち、非臨床におけるPK/PD試験結果を基に、第I相臨床薬理試験を活用したアメナメビルの臨床用量の予備的検討を行った。通常、第I相試験では、安全性、忍容性および薬物動態の検討を目的として実施され、第II相試験において用量設定試験が行われる。しかし、第II相試験で適切な用量を用いた試験が行われ

なければ、試験のやり直し、または第Ⅱ相試験失敗による開発中止に繋がり、医薬品開発の効率および生産性にあたえるインパクトは大きい。一方、今回の研究で行った第Ⅰ相試験での明確なエビデンスに基づく臨床用量の探索により、非臨床研究で得られた成果を臨床における適切な用量設定に結び付けることで、第Ⅱ相試験を含む後期臨床試験の効率化および成功確率の向上に貢献することができた。

また、薬物相互作用試験について、特に候補化合物に CYP の阻害または誘導作用が疑われる場合には、候補化合物の臨床用量での検討が重要となるため、第Ⅱ相試験において臨床用量の確認を行った後に実施することが多い。しかし、本研究においては、前述のおとり第Ⅰ相試験において臨床用量の予測を行うことで、第Ⅱ相試験開始前に適切な用量で薬物相互作用試験を実施することができた。薬物相互作用試験の結果、アメナメビルは CYP3A の基質であると共に、CYP3A 誘導作用を有する一方で、CYP2C9 に影響を及ぼさないことが確認された。これらの結果を基に、第Ⅱ相試験では、CYP3A 誘導剤、CYP3A 阻害剤はアメナメビル投与期間中、CYP3A 基質は、薬効の減弱により問題が発生する懸念のある薬物のみ、アメナメビル投与開始から投与終了1週間後まで併用禁止とした。また、CYP2C9 の基質については制限しなかった。以上のように、早期の薬物相互作用試験実施により、その後の臨床試験での不必要な併用制限を避けることで、実臨床に準じたベネフィット・リスクの評価が可能となり、上市時に医療現場において薬剤を適切に選択・使用するために重要な情報をより多く収集・提供することが出来た。

さらに、本研究では、第Ⅱ相試験と並行して、肝機能障害および腎機能障害者を対象とした薬物動態試験を実施した。結果、アメナメビルの薬物動態プロファイルは中等度肝機能障害による影響は受けず、また、高度の腎機能障害者においても2倍以下の曝露量の上昇程度で、用量を変更する必要がないことが明らかとなった。既に有効な治療薬が上市されている疾患領域では、新たに開発する薬剤は、単に薬剤の有効性および安全性を検証するだけでは

なく、現行治療法の Unmet Medical Needs を満たす薬剤である必要がある。仮に、臨床試験の結果から、アメナメビルが腎機能に応じた用量調節が必要な薬剤であると判断された場合、アメナメビルの既存薬に対する治療上の位置づけが不明瞭となり医療ニーズが少なくなるため、後期臨床試験を含めた開発戦略を慎重に判断しなければならない。今回、第 III 相試験の開始前に、科学的かつ臨床的な観点で、帯状疱疹治療薬における主な Unmet Medical Needs に対するアメナメビルの有用性が確認できたことで、大規模投資前に開発継続の可否を適切に判断するために必要な情報を効率よく入手することができた。

以上のとおり、今回の研究において、トランスレーショナルサイエンスに基づく、疾患および薬剤の特性を踏まえた最適な臨床試験計画の立案により、より臨床現場に近い条件かつ、科学的なエビデンスに基づいた臨床試験プロトコルの確立が可能となり、成功確率の向上に大きく寄与することが示された。また、その際、比較的小規模で実施可能な臨床薬理試験を開発初期から活用することで、全体の開発コストに大きな影響を及ぼすことなく、候補化合物のベネフィット・リスクおよび治療上の位置づけを早期に見極めることが可能となり、大規模臨床試験前の効率的な開発継続可否の意思決定に有用であることが示唆された。さらに、これらの臨床薬理試験から得られた結果を以降の試験デザインに適切に反映し、開発の早期段階から継続して幅広い患者層での情報をより多く収集・提供することで、医療現場における患者さんの状況に応じた適切な治療方法の選択および、適正使用の促進にも貢献可能であることが示された。

近年、製薬業界全体が、医薬品の研究開発費の上昇と成功確率の低下による生産性の低下という課題に直面しており、開発効率およびスピードを重視した、最少・最短での医薬品開発戦略を考慮する必要がある。一方で、医療技術の進歩および薬剤治療の高度化により、医療現場における適切な治療の選択および薬剤の適正使用の重要性が増しており、開発段階で実臨床から求められる有用な情報を創出することも、忘れてはならない重要な使命である。



## 引用文献

1. アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状. JPMA News Letter No.140 (2010/11)
2. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H et al. Diagnosing the Decline in Pharmaceutical R&D Efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11:191-200.
3. Clinical development success rates 2006-2015. *BIO Industry Analysis.*
4. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nature Reviews - Drug Discovery.* 2016;15:817-818.
5. Grimsrud KN, Sherwin CMT, Constance JE et al. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff.* 2015;32(2):47-56.
6. 橋渡し研究の強化に関する報告書（最終とりまとめ）、橋渡し研究戦略作業部会、平成 28 年 7 月  
[http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739\\_08.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739_08.pdf)
7. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS et al. Defining Translational Research: Implications for Training. *Acad Med.* 2010;85(3):470-475.
8. Crute JJ, Grygon CA, Hargrave KD, et al. Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease. *Nat Med.* 2002;8(4):386-91.
9. Kleymann G, Fischer R, Betz UA, et al. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med.* 2002;8(4):392-8.
10. Crute JJ, Mocarski ES, Lehman IR. A DNA helicase induced by herpes simplex virus type 1. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(14A):6585-96.
11. Crute JJ, Tsurumi T, Zhu LA, et al. Herpes simplex virus 1 helicase-primase: a complex of three herpes-encoded gene products. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(7):2186-9.

12. Dodson MS, Crute JJ, Bruckner RC, Lehman IR. Overexpression and assembly of the herpes simplex virus type 1 helicase-primase in insect cells. *J Biol Chem.* 1989;264(35):20835-8.
13. Chono K, Katsumata K, Kontani T, et al. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1733-41.
14. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):361-81.
15. Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1766-7.
16. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1481-6.
17. Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. *Clinical Journal of Pain.* 2000;16(suppl):S90-S100.
18. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia - pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335(1):32-42.
19. グラクソ・スミスクライン株式会社 アシクロビル錠（ゾビラックス®錠200、ゾビラックス®錠400）添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278\\_6250002F1025\\_W\\_16.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_6250002F1025_W_16.pdf)
20. グラクソ・スミスクライン株式会社 バラシクロビル塩酸塩錠（バルトレックス®錠500）添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278\\_6250019F1020\\_1\\_18.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_6250019F1020_1_18.pdf)
21. マルホ株式会社 ファムシクロビル錠（ファムビル®錠250mg）添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/100898\\_6250031F1021\\_1\\_18.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/100898_6250031F1021_1_18.pdf)
22. Bestman-Smith J, Schmit I, Papadopoulou B et al. Highly reliable heterologous system for evaluating resistance of clinical herpes simplex virus isolates to nucleoside analogues. *J Virol.* 2001;75(7):3105-10.

23. Morfin F, Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J Clin Virol*. 2003;26(1):29-37.
24. Larder BA, Darby G. Selection and characterisation of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 mutants inducing altered DNA polymerase activities. *Virology*. 1985;146(2):262-71.
25. 金井 亨輔、山田 壮一、井上 直樹 他. 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) . *ウイルス* 2010;60(2):197-208.
26. van der Beek MT, Vermont CL, Bredius, RGM et al. Persistence and antiviral resistance of Varicella zoster virus in hematological patients. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):335-343.
27. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella zoster virus infections. *Adv Exp Med Biol*. 1996;394:59-66.
28. Katsumata K, Chono K, Kato K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ASP2151, a Helicase-primase inhibitor, in a murine model of herpes simplex virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1339-46.
29. US Department of Health and Human Services. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. 2002.  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf>
30. Adeloje T, Sahgal O, Warrington S et al. Amenamevir: Studies of potential CYP3A-mediated pharmacokinetic interactions with Midazolam, Cyclosporine, and Ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(8):844-859.
31. 鳥羽 研二、秋下 雅弘、水野 有三 他. 薬剤起因性疾患. *日老医誌* 1999;36:181-185.

32. Rothschild J, Bates DV, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. Arch Intern Med. 2000 160(18):2717-28.
33. 秋下 雅弘、寺本 信嗣、荒井 秀典 他. 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. 日老医誌 2004;41:303-306.
34. 厚生労働省平成28年（2016）社会医療診療行為別統計の概況  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa16/dl/gaikyo2016.pdf>
35. Kojima T, Akishita M, Nakamura T et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. Geriatr Gerontol Int. 2011;11(4):438-444.
36. 平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 4 号、厚生労働省医薬生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインについて」.  
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T180724I0150.pdf>
37. Ohtsu Y, Susaki Y, Noguchi K. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of the Novel Helicase-Primase Inhibitor, Amenamevir (ASP2151), in Rodents. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018;43(6):693-706.
38. Kato K, den Adel M, Groenendaal-Van de Meent D et al. An Open-Label, Single-Dose, Human Mass Balance Study of Amenamevir in Healthy Male Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;00(0):1-8.
39. 谷川 久一、神代 龍吉. 加齢と肝疾患. 日老医誌. 1993;30:1026-1031.
40. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31(3):184-191.
41. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. Clin Pharmacokinet. 1998;34(5):359-73.

42. 成清 卓二. 高齢者の腎機能とその評価（閉塞性腎障害も含めて）. 日内会誌. 1993;82:1776-1779.
43. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(4):302-307.
44. Boike SC, Pue MA, Freed MI et al. Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(4):418-26.
45. 平成5年12月2日 薬新薬第104号、厚生省薬務局新医薬品課長通知「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインについて」.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156302.pdf>

## 謝辞

本学位論文の作成にあたり、主査としてご懇意なご指導、ご鞭撻を賜りました慶應義塾大学薬学部臨床薬物動態学講座 大谷 壽一 教授に謹んで感謝申し上げます。

本学位論文の作成にあたり、副査として有益なご指導、ご助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座 松元 一明 教授、並びに医療薬学・社会連携センター社会薬学部門 山浦 克典 教授に謹んで感謝申し上げます。

本学位論文の作成にあたり、終始懇意なるご指導とご支援を賜りました、慶應義塾大学薬学部臨床薬物動態学講座 秋好 健志 専任講師に心より感謝申し上げます。

本研究の機会を与えて下さったアステラス製薬株式会社開発本部 田中茂樹 本部長、プロジェクト推進部 北川 峰丈 部長、研究プログラム推進部 澤本泰治 部長、本研究の機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました臨床薬理部 片島 正貴 博士に心より感謝申し上げます。

本研究の実施にあたり、直接懇意なるご指導とご支援を頂きましたアステラス製薬株式会社臨床薬理部 高田 祥世 博士、薬物動態研究所 大津 善明 博士、加藤 弘太 博士、Astellas Pharma Global Development Inc. Donna Kowalski 氏、Astellas Pharma Europe B.V. Dorien Groenendaal-van de Meent 氏、元 Astellas Pharma Europe B.V. Martin den Adel 氏、Alberto Garcia-Hernandez 氏、元 Astellas Pharma Global Development Inc. James J. Keirns 氏、Michaelene Lewand 氏、Clinical Pharmacology of Miami LLC. Kenneth C. Lasseter 先生、Orlando Clinical Research Center Thomas C. Marbury 先生、University of Miami Richard A. Preston 先生に厚く御礼申し上げます。

最後に、臨床試験遂行に際しご尽力頂きましたアメナメビルプロジェクトの皆さまに厚く御礼申し上げます。