

審査報告書 (2)

令和4年7月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販売名] ゴコーバ錠 125 mg
[一般名] エンシトレルビル フマル酸
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年2月25日

[審査結果]

審査報告書確定後に、申請者より、本薬の申請用法・用量におけるミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験成績が新たに提出された。

1. 臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

1.1 薬物相互作用の検討 (CTD 5.3.3.1-01 : T1211 試験<2021年7月~2022年6月>コホート T)

日本人健康成人 14 例に、本薬を申請用法・用量で投与 [1 日目は本薬 375 mg を、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与 (以下、「375/125 mg」)] し、CYP3A の典型基質であるミダゾラム 2 mg を本薬の投与開始 2 日前及び投与開始 5 日後に単回経口投与したときのミダゾラムの PK パラメータが検討された。その結果、本薬非併用時に対する本薬併用時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 (併用時/非併用時) [90%信頼区間] は、それぞれ 2.80 [2.38, 3.30] 及び 6.77 [6.16, 7.44] であった。

1.R 本薬と CYP3A の基質薬との併用について

申請者は、以下のように説明している。

本薬の申請用法・用量 (375/125 mg) におけるミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験の結果、本薬併用時にミダゾラムの AUC_{inf} が非併用時の 6.77 倍に上昇し、本薬は強い CYP3A 阻害作用を示した (1.1 参照)。強い CYP3A 阻害薬の 1 つであるクラリスロマイシンとの併用によりミダゾラムの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 6.42 倍及び 2.76 倍¹⁾ 程度上昇するとの報告等を踏まえ、クラリスロマイシンの添付文書を参考に本薬の併用禁忌及び併用注意を設定する。

機構は、以下のように考える。

クラリスロマイシンの併用禁忌及び併用注意の設定状況に加え、薬物相互作用のリスクが本薬と他の強い CYP3A 阻害薬で明らかに異なるとは判断できないことから、他の強い CYP3A 阻害薬における併用禁忌及び併用注意の設定状況も参考に、本薬の併用禁忌及び併用注意を設定することが適切と考える。なお、本薬は CYP3A に対する時間依存的阻害作用を有することから (審査報告 (1) 4.5.1 及び 6.2.2 参照)、本薬投与終了後に CYP3A の基質薬を投与する場合には、本薬による CYP3A 阻害作用が残存する

¹⁾ 文献報告 (Clin Pharmacol Ther 2017; 101: 519-30、Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 61-9、Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 98-109、Drug Metab Pharmacokinet 2021; 36: 100374、Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 133-43 及び J Clin Pharmacol 2006; 46: 201-13) されているクラリスロマイシンとミダゾラム併用投与時におけるミダゾラムの AUC 上昇比 (4.85 倍、5.48 倍、6.32 倍、6.50 倍、7.00 倍及び 8.39 倍) 及び C_{max} 上昇比 (2.17 倍、2.39 倍、2.69 倍、2.75 倍、2.77 倍及び 3.80 倍) の平均値。

可能性に留意する必要がある。

以上の検討及び審査報告(1) 6.R.6.2を踏まえ、本薬は他の薬剤との薬物相互作用が生じる可能性があることから、適切に注意喚起を行うと共に、CYP3Aに対する時間依存的阻害作用を有することを含め、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

2. 審査報告書の訂正事項

令和4年6月17日付けの審査報告書に関して、申請者より数値の誤りがあったとの申し出等があり、以下のとおり訂正するが、本訂正による審査結果の変更はない。

頁 ^{a)}	行	訂正前	訂正後
45	脚注 47	クラリスロマイシン 2 例	クラリスロマイシン 2 例
46	脚注 48	腸細胞中の遊離型薬分率 ($f_{u, gut}$) は <u>0.000001</u> (SimCYP による予測値) と設定された。	腸細胞中の遊離型薬分率 ($f_{u, gut}$) は <u>0.013</u> (SimCYP による予測値) と設定された。
47	表 28	本薬の $f_{u, gut}$ は <u>0.000001</u> と設定されたが、当該パラメータの適切性については十分に説明されておらず、	本薬の $f_{u, gut}$ は <u>0.013</u> と設定されたが、当該パラメータの適切性については十分に説明されておらず、

a) 審査報告 (1)

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-01) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

以上