

2014 年度 薬物治療塾 D コース 後期第 2・3 回勉強会要旨

開催日時:2015 年 6 月 28 日、7 月 26 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:ダクラタスビル(商品名:ダクルインザ錠)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム ダクルインザ錠 60mg 2015 年4月作成(第4版)ブリistol・マイヤーズ株式会社

審査報告書 ①ダクルインザ錠 60mg②スンベプラカプセル 100mg 平成 26 年6月6日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品パンフレット:「ダクルインザ・スンベプラ併用療法の有効性と安全性」

論文;Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection. Hepatology 2014;59:2083-91

PK 特徴づけシート

医薬品名:ダクラタスビル(ダクルインザ錠)

参照資料:①IF(2015 年 4 月作成, 第 4 版) ②審査報告書(平成 26 年 6 月 6 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.67	①P.37 2. 薬物速度論的パラメータ: (3)バイオアベイラビリティ(外国人データ:AI444044 試験) 外国人健康成人 8 例にダクラタスビル錠 60mg を単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 67.0%(90% 信頼区間:56.2 ~ 79.8)であった。
Ae(%)	不明	②P.57 ③ 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験(5.3.3.1.3: AI444006 試験) 外国人健康成人男性(薬物動態評価例数6 例)を対象に、DCV の ¹⁴ C 標識体溶液25mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態、代謝物、排泄経路及び排泄率について検討された。血漿中DCVのC _{max} 及びAUC _{inf} は、それぞれ 532ng/mL 及び4692ng・h/mL であり、それぞれ血漿中総放射能の93%及び95%であったことから血漿中放射能のほとんどがDCV 未変化体に由来することが示唆された。投与後240 時間での放射能回収率(平均値)は94.4%であり、尿中及び糞便中からはそれぞれ6.6 及び87.7%が回収された。⇒(参考値 Ae≒ 6.6/F)
CLtot(mL/min)	70.7	②P.53 2)経口投与時の絶対的 BA 試験 ~なお、DCV の ¹³ C 及び ¹⁵ N 標識体を100 μg 単回静脈内投与した際のV _{ss} (平均値)は47.1L、CL は4.24L/h であった。
Vss(L)	47.1	上記

fuB	0.02	②P.23 (2)分布 1)タンパク結合及び血球移行性 0.074、0.739 及び7.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のDCV 濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は、97.9、98.0 及び97.7%であった。
B/P	0.8	②P.23 (2)分布 1)タンパク結合及び血球移行性 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液中にDCV(7.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を添加したときの血液/血漿中濃度比は、動物で0.56~1.08、ヒトで0.77~0.82 であった。 $\Rightarrow (0.77+0.82)/2 \doteq 0.8$

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	不明(未変化体尿中排泄わずか)	$\leq 30\%$	肝消失型
Vss	$V_{ss}' = 47.1\text{L}/0.8 \doteq 59\text{L}$	$\geq 50\text{L}$	Large
EH	不明 ■仮に、 $CL_{tot} = CL_H$ とした場合 $EH = 70.7/0.8/1600 = 0.055 < 0.3$	< 0.3	Capacity-limited
ER	不明 (未変化体尿中排泄わずか)	< 0.3	Capacity-limited
fuB	0.02	< 0.2	Binding-sensitive

【各パラメータの決定因子】

総濃度		遊離形濃度	
パラメータ	決定因子	パラメータ	決定因子
Vd	$(fuB/fuT) \cdot VT$	Vdf	VT/fuT
CLtot	$fuB \cdot CL_{intH}$	CLtotf	CL_{intH}
# CLtot	$CL_H + CL_R = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$	# CLtotf	$CL_{Hf} + CL_{Rf} = CL_{intH} + CL_{intR}$
CLpo	$fuB \cdot CL_{intH}/Fa$	CLpof	CL_{intH}/Fa
#CLpo	$fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$	#CLpof	$(CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$
AUC	$D/(fuB \cdot CL_{intH})$	AUCf	D/CL_{intH}
#AUC	$D/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	#AUCf	$D/(CL_{intH} + CL_{intR})$
AUCpo	$Fa \cdot D/(fuB \cdot CL_{intH})$	AUCpof	$Fa \cdot D/CL_{intH}$
#AUCpo	$Fa \cdot D/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	#AUCpof	$Fa \cdot D/(CL_{intH} + CL_{intR})$
Cpssave(po)	$(Fa \cdot D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$	Cpssavef(po)	$(Fa \cdot D/\tau)/CL_{intH}$
# Cpssave(po)	$(Fa \cdot D/\tau)/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	# Cpssavef(po)	$(Fa \cdot D/\tau)/(CL_{intH} + CL_{intR})$
t1/2	$0.693 \cdot VT/(fuT \cdot CL_{intH})$		
#t1/2	$0.693 \cdot VT/\{fuT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$		

臓器機能障害時

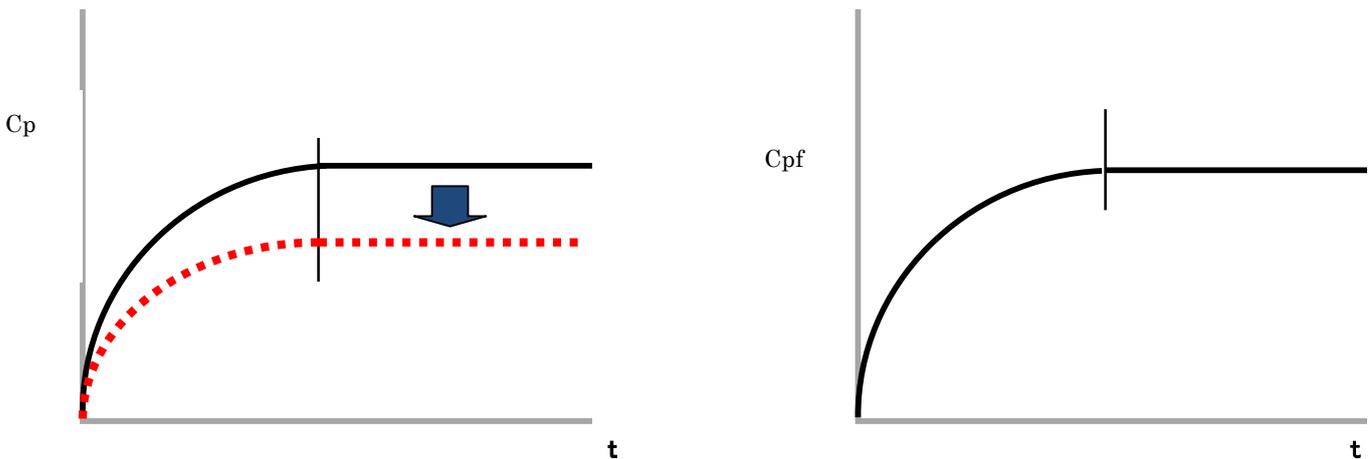
【各パラメータの変動因子による変化】

総濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
	Vd	↑	↔	↑	↑
	CLtot	↑	↓	↓	↑
	CLpo	↑	↓	↓	↑
	AUC	↓	↑	↑	↓
	AUCpo	↓	↑	↑	↓
	Cpssave	↓	↑	↑	↓
	T1/2	↔	↑	↑	↑
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
	Vdf	↔	↔	↔	↔
	CLtotf	↔	↓	↓	↓
	CLpof	↔	↓	↓	↓
	AUCf	↔	↑	↑	↑
	AUCpof	↔	↑	↑	↑
	Cpssavef	↔	↑	↑	↑
	T1/2	↔	↑	↑	↑

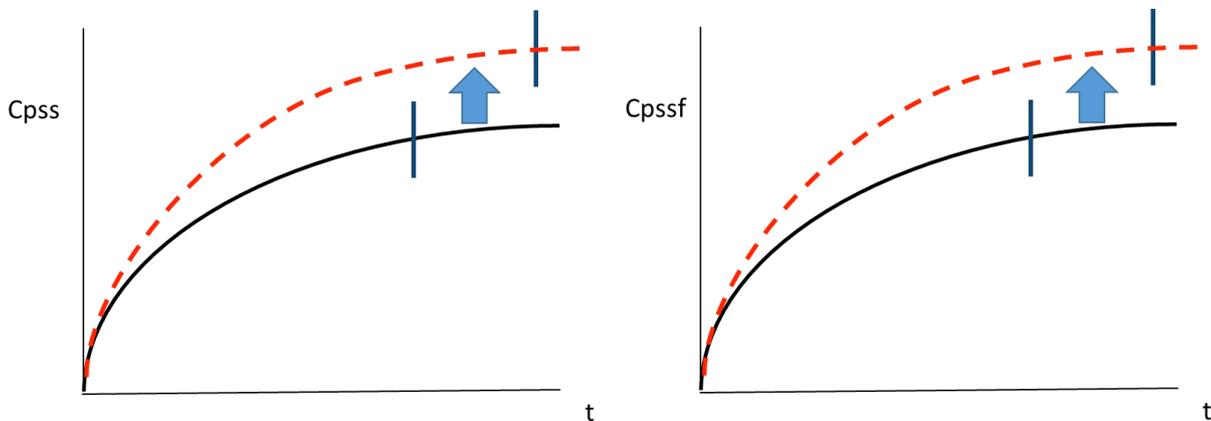
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②CLinHの低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{h}$ ① $T_{1/2} = 7.7\text{h}$ (PKパラメータから算出: 外国人)

$k_{el} = CL/V_d$ or $T_{1/2}$ の値を使用して算出

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より ① $n = 3.1$ ① 蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.13 \Rightarrow$ 単回繰り返し投与に近い

<比較・参照資料: ①>

1) 単回投与 (AI444007 試験)

日本人健康成人 30 例に、ダクラタスビル 1、10、50、100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与したとき、ダクラタスビルの T_{max} は投与後 1.00 ~ 2.00 時間(中央値)、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 8.76 ~ 10.19 時間(平均値)であった。

2) 反復投与 (AI444007 試験)

日本人健康成人 18 例に、ダクラタスビル 1、10 及び 100mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与後 5 日目までに定常状態に達し、14 日目におけるダクラタスビルの T_{max} は投与後 1.25 ~ 1.75 時間(中央値)、1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積 [AUC(TAU)] の累積係数は 1.36 ~ 1.55(幾何平均値)であった。

■結論

PKパラメータから導いた蓄積係数も、実測値から導いた蓄積係数も、どちらも実測値とほぼ一致する。

血中濃度は、わずかな蓄積性を示して推移する。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × T1/2= (4~5)*7.7=30.8~38.5h

<比較・参照資料:①>

2) 反復投与 (AI444007 試験) 既述

~投与後 5 日目までに定常状態に達し…

■結論

算出した定常状態到達時間と一致する。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(5.3.3.3.1:AI444013 試験 (②P63))

表 39 健康成人又は肝機能障害者に DCV 錠を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	調整幾何平均比 [90%信頼区間] ^{b)}	
						C _{max}	AUC _{inf}
健康成人	12	698 (30)	7286 (25)	69 (29)	12.4 ± 2.2	-	-
軽度肝機能障害者	6	380 (44)	4174 (43)	120 (85)	12.3 ± 2.5	0.545 [0.380, 0.781]	0.573 [0.400, 0.820]
中等度肝機能障害者	6	382 (23)	4550 (39)	110 (47)	15.0 ± 4.6	0.548 [0.430, 0.698]	0.624 [0.470, 0.830]
重度肝機能障害者	6	317 (65)	4649 (78)	108 (78)	17.2 ± 10.6	0.454 [0.301, 0.685]	0.638 [0.397, 1.025]

幾何平均 (CV%)

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 健康成人に対する比

肝機能障害者(①P31)

表 肝機能障害被験者及び肝機能が正常な被験者の薬物動態パラメータの比較

集団	AUC(INF)	AUC(INF) _u	C _{max}	C _{maxu}
	幾何平均値 (ng·h/mL)	幾何平均値 (ng·h/mL)	幾何平均値 (ng/mL)	幾何平均値 (ng/mL)
Child-Pugh 分類 A	4,174	25.6	380	2.33
Child-Pugh 分類 B	4,550	41.6	382	3.49
Child-Pugh 分類 C	4,649	40.1	317	2.73
Child-Pugh 分類 A+B+C	4,453	34.9	358	2.81
肝機能が正常な被験者	7,286	42.4	698	4.06

①P38:ダクラタスビルの血漿蛋白結合率は、健康成人で 99.4%、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者で 98.9~99.3%、Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害患者ではそれぞれ 99.4%、99.1% 及び 99.0% であった。

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	(fuB/fuT)・VT				
CL _{tot} /F	fuB・CL _{intH} /Fa	1.74	1.59	1.56	↑
CLH or CLH/F					
AUC _{po}	Fa・D/(fuB・CL _{intH})	0.57	0.62	0.64	↓

T1/2	$0.693 \cdot VT / (fuT \cdot CLintH)$	0.99	1.21	1.39	↑
fuB		1	1.5	1.67	↑

②P63 及び①P31 の表に示されるように DSV 総濃度では、肝機能障害者の AUC_{po} は肝機能正常者と比較しての軽度 0.573、中等度 0.624、重度 0.638 と減少が認められた。一方、DSV 遊離形濃度では軽度肝障害患者において AUC_{po} は約 0.6 倍まで低下が認められるものの、中等度、重度では AUC_{po} の変動は認められていない。

軽度肝機能障害時の AUC_{po} 低下の要因として考えられる因子に Fa の低下も考えられるが、これ以上のことはわからなかった。

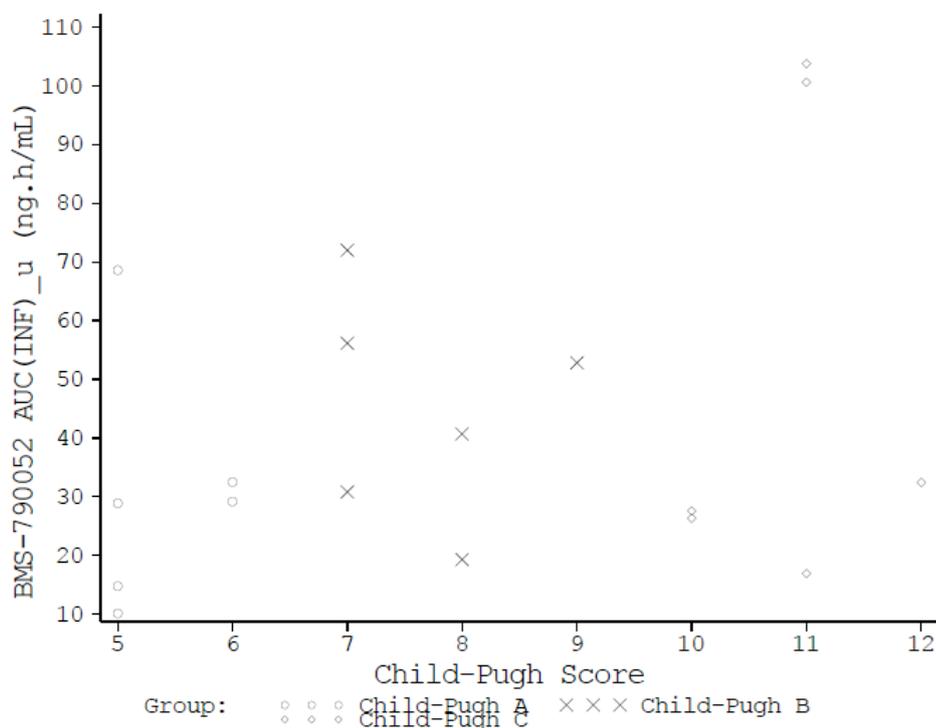
また、③P168 の図 2.7.6.14-2 の個々の患者における非結合形 DSV の AUC 値からもわかるように Child-Pugh スコアの程度に関わらず、個体間変動が大きいことが推測され、DSV の遊離形濃度は概ね変動していないと考えられる。

よって、肝機能障害時の DSV 総濃度の AUC の低下は fuB 上昇によるものであり、CLintH はほとんど変動していないと考えられる。

③P170 の下記グラフからも示されているように DSV 非結合形分率の平均値は血清 Alb 濃度の増加に伴い減少傾向が認められている。この結果から、DSV のタンパク結合率は Alb の変化に依存していることが推測される。

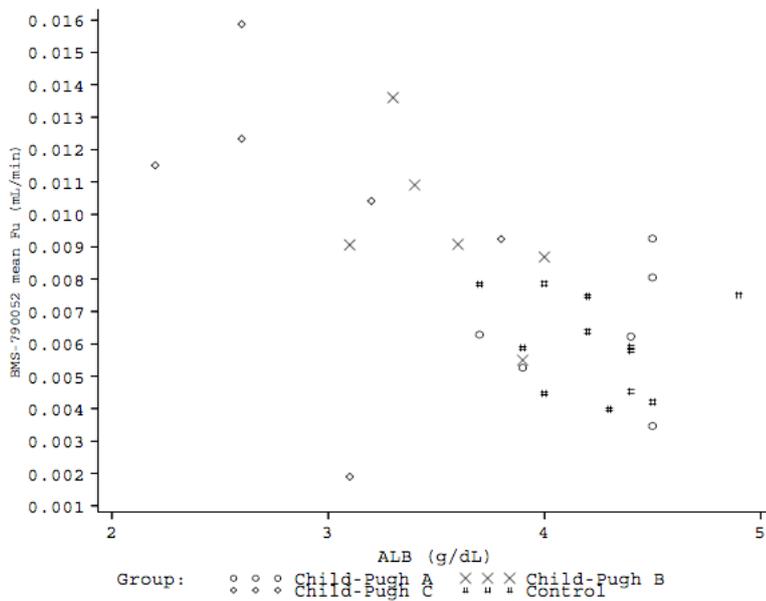
③2.7.6 個々の試験のまとめ P168

図 2.7.6.14-2 肝機能障害被験者における個々の非結合形ダクラタスビルの AUC(INF) と Child-Pugh スコアの図



③2.7.6 個々の試験のまとめ P170

図 2.7.6.14-4 血清アルブミン濃度とダクラタスビル非結合形分率の平均値



ダクラタスビル非結合形分率の平均値は血清アルブミン濃度の増加に伴い減少する傾向が認められた。

<腎機能低下患者における薬物動態>

①P32 腎機能障害者(外国人データ:AI444063 試験)

表 腎機能障害被験者及び腎機能が正常な被験者の薬物動態パラメータの比較

比較	幾何平均値比の推定値(90% 信頼区間)	
	AUC(INF) (ng · h/mL)	AUC(INF) _u (ng · h/mL)
CLcr が [≧] 60mL/min の腎機能障害被験者 vs. 腎機能が正常な被験者	1.26(1.14, 1.40)	1.18(1.07, 1.30)
CLcr が [≧] 30mL/min の腎機能障害被験者 vs. 腎機能が正常な被験者	1.60(1.30, 1.96)	1.39(1.14, 1.70)
CLcr が [≧] 15mL/min の腎機能障害被験者 vs. 腎機能が正常な被験者	1.80(1.39, 2.32)	1.51(1.18, 1.94)

AUC(INF) : 総ダクラタスビル投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC(INF)_u : 蛋白非結合形ダクラタスビルの投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

CLcr : Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス

末期: CLcr<15ml/min 重度: CLcr15~29ml/min 中等度: CLcr30~59ml/min

③2.7.6 個々の試験のまとめ P180:

ダクラタスビルの蛋白結合率は、末期腎疾患を有する被験者において健康被験者との差が認められなかった。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における蛋白結合率はそれぞれ 99.5%及び 99.4%であり、健康被験者における 99.3%と比較してわずかに高かった。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもの で検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化
		CLcr(ml/min) 60/90	CLcr(ml/min) 30/90	CLcr(ml/min) 15/90	(↓、↑、⇔)
AUC _{po}	Fa・D/{fuB・ (CL _{intH} + CL _{intR})}	1.26	1.60	1.80	↑

<腎機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

CL_{intR} は Ae・F が 5%前後であることから、腎機能低下による影響はほとんどないと考えられる。

しかし、実際には総濃度の AUC_{po} が CL_{cr}30ml/min で正常時の 1.6 倍、CL_{cr}15ml/min で正常時の 1.8 倍まで上昇していることから、fuB 上昇と CL_{intH} 低下が推測される。また、遊離形 DSV の AUC_{po} の実測値が測定されており、腎機能低下に伴い、1.2, 1.4, 1.5 倍上昇していることから CL_{intH} は最大 1.5 倍の低下が認められる。

審査報告書では腎機能障害時に関しては特に注意喚起の記載がないが DSV の遊離形濃度の上昇が想定されることから副作用等に注意する必要があると考える。

PK 特徴づけシート

医薬品名：アスナプレビル(スンベプラカプセル)

参照資料：①IF2015 年 4 月作成(第 4 版) ②審査報告書(平成 26 年 6 月 6 日)

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.093	①P39 外国人健康成人 10 例にアスナプレビルの軟カプセル 100mg を単回投与試験したときの絶対バイオアベイラビリティは 9.3%(90% 信頼区間:7.0, 12.5)であった。
Ae(%)	不明	①P43 6. 排泄 (1)排泄部位及び経路(外国人データ) ヒトにアスナプレビルを経口投与したときの主たる消失経路は糞便排泄であり、尿中にはほとんど排出されなかった。また、糞便中のほとんどが代謝物であり、アスナプレビルの主要な消失経路は代謝を介した糞便中排泄であることが示された。 (2)排泄率(外国人データ:AI447010 試験) 外国人健康成人 9 例(3 例は投与後 3 ~ 8 時間に胆汁採取)を対象に[14C] 標識アスナプレビル 200mg を単回経口投与したとき、胆汁を採取しなかった 6 例の総放射能は、投与後 240 時間で投与量の 84% が糞便中から(代謝物: 76.4%、未変化体:7.5%)、0.24% が尿中から回収された。また、胆汁を採取した 3 例は投与量の 81% が 240 時間以内に回収され、糞便中から 73%、尿中から 0.19%、胆汁中から 8.14% が回収された。参考値 Ae≒0.19/F

CLtot(mL/min)	825ml/min	①P39 (5)クリアランス(外国人データ:AI447027 試験) 外国人健康成人 10 例に[14C]標識アスナプレビル 100 μ g を静脈内投与したときの定常状態におけるクリアランスは 49.5L/h と推定され、アスナプレビルは肝抽出比が中程度から高い薬物であることが示唆された。
Vd(L)	194	①P39 (6)分布容積(外国人データ:AI447027 試験) 外国人健康成人 10 例に[14C]標識アスナプレビル 100 μ g を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は約 194L と推定された。これは全身水分量の約 5 倍に相当し、広範な組織内分布と一致した。
fuB	2*10 ⁻³	②P28 (7)分布 (ASV) 1)タンパク結合及び血球移行性(4.2.2.2.1、4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、5.3.3.2.2) マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血清に ASV(7.48 μ g/mL)を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 99.2、98.8、98.5、97.2 及び 98.8%であった。 0.075、0.75 及び 7.48 μ g/mL の ASV 濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は 99.8、99.7 及び 99.8%であった。
B/P	0.55	②P29 ラット、イヌ、サル及びヒトの血液中にASV (0.75 μ g/mL) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、動物で0.34~0.82、ヒトで0.55であった。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(尿への排泄はほとんどない)	< 30%	肝排泄型
Vd	194/0.55=352.7 > 50	> 50L	Large
EH	825/0.55/1600=0.9375 > 0.7	> 0.7	Flow-limited
ER			
fuB	2*10 ⁻³	<0.2	Binding-sensitive

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「r」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	(fuB/fuT)*VT		Vdf	VT/fuT
	CLtot	Q _H		CLtotf	Q _H /fuB
	CLpo	fuB*CLintH/Fa		CLpof	CLintH/Fa
	AUC	D/Q _H		AUCf	D*fuB/Q _H
	AUCpo	Fa*D/fuB*CLintH		AUCpof	Fa*D/CLintH
	Cpssave(po)	Fa*D/τ /fuB*CLintH		Cpssavef(po)	Fa*D/τ /CLintH
	t1/2	0.693*(fuB/fuT)*VT/Q _H		t1/2	0.693*(fuB/fuT)*VT/Q _H

* 腎寄与率が低いため臓器障害時も同様の決定因子となる

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	$(fuB/fuT)*VT$		Vdf	VT/fuT
	CLtot	Q_H		CLtotf	Q_H/fuB
	CLpo	$fuB*CLintH/Fa$		CLpof	$CLintH/Fa$
	AUC	D/Q_H		AUCf	$D*fuB/Q_H$
	AUCpo	$Fa*D/fuB*CLintH$		AUCpof	$Fa*D/CLintH$
	Cpssave(po)	$Fa*D/\tau /fuB*CLintH$		Cpssavf(po)	$Fa*D/\tau /CLintH$
	t1/2	$0.693*(fuB/fuT)*VT/Q_H$		t1/2	$0.693*(fuB/fuT)*VT/QH$

【各パラメータの変動因子による変化】

総濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < Clint ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
	Vd	↑	↔	↑	↑
	CLtot	↔	↔	↔	↔
	CLpo	↑	↓	↓	↑
	AUC	↔	↔	↔	↔
	AUCpo	↓	↑	↑	↓
	Cpssave(po)	↓	↑	↑	↓
T1/2	↑	↔	↑	↑	

遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < Clint ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
	Vdf	↔	↔	↔	↔
	CLtotf	↓	↔	↓	↓
	CLpof	↔	↓	↓	↓
	AUCf	↑	↔	↑	↑
	AUCpof	↔	↑	↑	↑
	Cpssavf(po)	↔	↑	↑	↑
T1/2	↑	↔	↑	↑	

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

文献評価シート

論文名 : Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection. Hepatology
2014;59:2083-91

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2084 イントロダクション最後 We evaluated the safety …のところ。
Introduction の限界点 PⅢ臨床試験であることを考慮すると、比較対象を設定しなかった理由や背景について記述があってもいいのではないか。		

Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2084 Study Design.
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2084 Patients. 組み入れ基準 1段落目 除外基準 : 2段落目 除外基準は適切
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法 : (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集 : (例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2084 Study Design 食事の設定、コンプライアンスの設定、併用薬などの情報について記述が見られない。血中濃度や効果に影響を与える因子として報告されているため、記述がほしい。
4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2085 Endpoints.
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	組み入れ基準、有効性は HCV RNA レベルで判定
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	該当しない
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis.に記載なし
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	P2084 Study Design 最後に中止基準あるが、効果不十分による中止基準 (中間解析の中止基準ではない) である

9. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	オープンラベル試験のため該当しない
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2085 Statistical Analysis.
11. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2085 Role of the Funding Source.

Method の限界点

- 食事の内容、併用薬についての情報が無いが血中濃度に影響を与える因子として重要だが情報が不足している
- コンプライアンスについて効果予測因子として記載があるが、Method において調査の方法について記載がない
- 試験デザインとして単アームのため、比較対象がない試験であることが限界点
- 治療対象は INF 治療不適格未治療/不耐用患者及び Non-responder の genotype I b に限られていること
- INF 不適格な患者の選択基準が明確でなく、主治医の裁量に任されているところがあること

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2085 Patients. Fig.1
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig.1
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2084 Materials and Methods of the Patients.に組み入れ年月日の記載あり
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	同上、治療期間が決まっているので試験終了日もわかる？
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig.1 Statistical Analysis での最初の部分から FAS 解析であると推測されるが、はっきりした記載はない
18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 2 各群の 95%CI の記載あり 結果の部分で、副次評価としていろいろな解析をしているが、method の部分では記述がない。 fig2 の信頼区間について説明がない。
19. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	比較試験ではないため該当しない
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2087 Safety. 10%以上発生した副作用についての報告となっている。そして Grade3.4 のみの抽出となっている

Result の限界点

- 単アームの試験であることから、現在の標準治療との比較ができない。副次評価項目で調査されている内容が method の部分で記載されていないものが結果にて報告されている。事前に設定してあった評価項目ではなく、その後の追加解析なのか？
 - 結果の記述方法が主要評価項目も副次評価項目も区別なく記述されていることは不適切ではないか
 - 副作用報告が 10%以上起こったものだけに限られており、規模として決して大きい試験ではないことを考慮すると 10%以下のものでも無視できない副作用がある可能性はないか。
- ⇒ウルソなどの併用を使用している場合は AST/ALT に影響あり。継続して内服している場合には継続させているため、値があがっていない可能性高い。
- 遺伝子変異に関する情報が不足している（投与結果と変異の関係が不明）。

Discussion

<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的に有意差あり（なし）が、実臨床的な差としても有用（無用）であるか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>信頼区間の下限を含めた議論も必要と思われる。</p>
<p>22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>この論文で対象にした患者に使用できるかどうかについては議論していないが、他の試験を引用して評価している</p>
<p>23. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2089 This study was limited to・・・ 「本試験は日本人に限られている」が海外試験と比較して考察している</p>
<p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	

Discussion の限界点

- 単アームの試験であることから、現在の標準治療との比較ができない。このように比較対象がない試験を他の試験の結果と比較する場合には結果の信頼区間の下限値も含めて評価をするべきと思うが、そのことについては特に触れられていない。
- INF 不適である患者の規準には曖昧さが残っていることが問題点と考えられるが、その部分についてどのように評価をしているのか議論があってもよかったと思われる。
- 遺伝子変異がある場合は使用しないことが推奨されているが、その根拠が述べられていない。
- プロテアーゼ阻害剤治療歴を有する患者は含まれない。
- 患者の肝機能、腎機能が不明。
- サブグループ解析の結果を議論すべきだが、症例数が少ないため議論できなかつたと思われる。
- メーカーが資金を出しデータを集め解析している。試験がメーカー主導。
- ASV の投与量が試験により異なることが臨床的効果にどこまで影響があるのか不明である。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審議結果報告書評価シート

医薬品名：ダクラタスビル(ダクルインザ錠)

①審査報告書：平成26年6月26日②審査報告書：平成27年2月4日

<承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を却下している点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「文献評価した臨床試験の追加情報から気になる点」、「申請者の見解に対して機構も強く言及していない点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

Non-responder 及びIFN治療不適格未治療/不耐容のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者に対して

申請者 ①-P93に記載

高いSVR24率を示し、経口剤のみの治療方法であることから服薬が簡便であり、忍容性も良好である。

これらの患者に対する第一選択治療となると考えられる。

IFN治療適格の未治療又は前治療再燃のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して

申請者 ②-P18に記載

IFN治療適格の未治療のC型慢性肝炎患者に対して、高い有効性を示し、新たな治療の選択肢となると考える。

IFN治療適格の未治療のC型代償性肝硬変患者に対して第一選択薬になりうると考えられる。

Non-responder 及びIFN治療不適格未治療/不耐容のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者に対して

機構 ①-P93に記載

安全性プロファイルについて十分理解した上で、適切な対応がなされるのであれば、DCV 及びASV 併用投与は有用であると考ええる。

IFN治療適格の未治療又は前治療再燃のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して

機構 ②-P18に記載

治療選択肢の一つと考える。

意見(審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目)

Non-responder 及びIFN治療不適格未治療/不耐容のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者に対して

有用というのは理解できるが、耐性変異に対する考慮や3剤併用療法を行ったあとの患者に対しての有効性・安全性の検討がされていないなど、まだ多くの患者での使用経験が少ないことから有効性・安全性の情報は十分ではなく、第一選択治療とまでは言いがたい。

一方で、日本のガイドラインには本薬が第一選択薬として既に記載されており、最新のガイドラインの記載内容を把握しておく必要がある。

IFN治療適格の未治療又は前治療再燃のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して

非盲検での試験ではあるが、3剤併用療法群での有害事象発現を考慮するとDCV/ASV併用レジメンは選択肢の一つと考えられる。ただ、一方で肝機能障害の副作用発現は多く、耐性変異に対する問題などを考慮すると率先して使用ところまでには至らない。

また、C型代償性肝硬変患者については、症例数が少ないことや、肝機能障害によるリスクも高いことから慎重に対応すべきと考える。

2. 有効性

Non-responder 及びIFN治療不適格未治療/不耐容のC 型慢性肝炎及びC 型代償性肝硬変患者に対して

1. 有効性の評価結果について
申請者 ①-P77 国内第Ⅲ相試験(AI447026 試験)において、事前に設定された各々の閾値SVR24 率よりも高かったことから、当該患者に対してDCV 及びASV 併用投与の有効性は示されたと考える。
機構 P77 国内第Ⅲ相試験(AI447026 試験)において、仮説検証は実施されなかったものの、当該患者に対して有効な治療法が存在せず、得られたSVR24 率は80.5[72.1, 88.8]%及び87.4[81.8, 93.0]%であり、臨床的に意義のあるものと考えられる。
意見 Non-responder 及びIFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対するDCV 及びASV 併用投与の一定の有効性は期待できると判断しても良いかなと思う。 有効性は期待できるが20%弱は効果が得られていないことを考慮し、市販後の有効性の何らかの検証は重要であると考ええる。
2. genotype 1a のC型慢性肝炎患者に対する有効性について(genotype について)
申請者 ①-P79 及び①-P87参照 日本人の HCV genotype 1 感染患者のほとんどがgenotype 1b(98~99%)であることを踏まえ、効能・効果を「セログループ 1(ジェノタイプ 1)」の HCV 感染患者とすることは適切と考える。
機構 ①-P88 genotype 1a HCV 感染患者における有効性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。
意見 genotype 1a HCV 感染患者における市販後の有効性及び安全性の情報を収集する必要がある。
3. ウイルス変異の有効性への影響について
申請者 ①-P80参照 ベースラインで変異を有する被験者の割合は高くはなく、当該患者でも一定のSVR24 率を示したことから、DCV 及びASV 併用投与を推奨できる。また、投与開始前に耐性変異の有無を確認することは必須ではないと考える。
機構 ①-P81参照 当該集団における有効性について情報提供するとともに、医療現場において耐性変異を測定することが望ましい旨を注意喚起する必要がある。
審査報告(2) 専門委員 ①-P96 耐性変異の有無は重要な情報であるが、当該検査は保険適応されておらず、実際には研究費や患者の負担下で実施されることが予想される。NS5A 領域の変異陽性患者でも DCV 及び ASV 併用 投与によって 30~40%程度の有効性が示されることを踏まえると、既承認の薬剤が投与できない場合又は投与しても期待される有効性が低い場合には本治療がなされ得ると考える。
機構 ①-P97 変異陽性であった患者に対する投与を不可とする判断には至らず、・・・(省略)
意見 ベースライン時に薬剤耐性変異を有している場合では治療効果が期待できない可能性があることへの患者への情報提供が必要である。 耐性変異の検査については各医療機関の対応、企業の対応(製造販売後調査では企業負担?)等の事前の確認が必要。
4. 肝硬変患者への投与について
申請者 ①-P88参照 代償性肝硬変患者においても良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、慢性肝炎患者と同様の高い有効性が期待できると考える。中等度及び重度の肝障害(Child-Pugh B 及びC)を有する患者に対しては、DCV 及びASV 併用投与が行われないよう注意喚起することとした。
機構 ①-P89参照 ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師が適応患者の選択を慎重に行い、当該患者に対してはより

頻回の血液検査や画像検査による嚴重な経過観察を行うよう資材等を用いて適切に注意喚起する必要がある。
意見 代償性肝硬変患者に対するDCV 及びASV 併用投与の適応の判断は十分に慎重になる必要があり、本薬の臨床試験等を十分熟知した医師に限定する必要があるが、その具体的な規定がなく、現実的に難しいのではないか？
5. HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬を含むインターフェロン療法による前治療で無効であった患者への投与について
申請者 ①-P89参照 HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬を含むインターフェロン療法で無効となった患者に対して、患者の状態に応じて、DCV 及びASV 併用投与による再治療の可能性を検討することは可能と考える。
機構 ①-P90参照 「ASV に類薬との交差耐性が一部認められることを周知し、プロテアーゼ阻害薬を前治療に含む既治療患者における有効性及び安全性は検討されていないこと等を注意喚起・・・(省略)」
意見 添付文書の記載がわかりづらく、注意が必要。

IFN治療適格の未治療又は前治療再燃のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者(genotype 1)に対して

代償性肝硬変患者への投与について 申請者 ②-P17参照 高い有効性が期待でき、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示すと考える。
INF治療不適格又は不耐容の判断基準について P90参照 実際の医療現場においてIFN 治療不適格又は不耐容と判断される患者集団と大きく異ならないと考える。特別な注意喚起を行う必要はないと考える。
機構 ②-P17 参照 国内第Ⅲ相試験(AI447031 試験)の対象は C 型慢性肝炎患者であったものの、C 型代償性肝硬変を効能・効果に含めることは可能と判断した。 ただし、添付文書において、国内第Ⅲ相試験(AI447031 試験)は C 型慢性肝炎患者のみを対象としていた旨を情報提供し・・・(省略) P91 IFN 治療の適格性を判断する明確な基準は存在しておらず、国内臨床試験成績がどのような患者を対象に実施されて得られたデータであるのかを医療現場に情報提供することが適切であると考え。
意見 ・代償性肝硬変患者の有効性に関しては評価しておらず、当該適応に関しては慎重になるべきと考える。 ・添付文書上からだけではINF治療不適格又は不耐容の判断基準についての内容についてなかなか読み取りにくいと考える。

3. 安全性

肝機能検査値異常について 申請者 ①-P84 少なくとも4週間に1回肝機能検査を行うこと及び肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと等を設定し、適切に管理する。
--

<p>機構 ①-P86 投与継続可否の判断は必ずしも容易ではないこと、特定の患者又は時期に発現する傾向が認められなかったこと、投与中止後も回復までに 長期間を要すること等から、患者背景にかかわらず肝機能検査値異常の発現に注意が必要であり、臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると考える。</p> <p>製造販売後においても、国内臨床試験で実施された規定(治療開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を含む臨床検査を行い、肝機能検査異常が認められた場合、2週間以内に再検査を行って経過を観察する)と同様に、肝機能検査値を嚴重に経過観察した上で、肝機能検査値異常により肝予備能の低下が認められていないか等、治療継続の可否を総合的に判断する必要があると考える。</p>
<p>意見 肝機能検査は非常に重要である。モニタリングを必ず施行。</p>
<p>発熱及び好酸球増加症について</p>
<p>申請者</p> <p>②-P15,16 発熱及び好酸球増加症の発現について、新たな注意喚起は必要ないものの、引き続き注意が必要であると考える。</p>
<p>機構 ②-P16 臨床試験における発熱及び好酸球増加症の発現状況について、リスク因子に関する検討の結果、抽出された因子(好酸球増加症:ベースラインにおける好酸球の割合及び人種)を含めて医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。</p>
<p>意見 過敏症反応も含め市販後のモニタリングが必要と考える。</p> <p>過敏症に対してPMDAより情報提供の必要性について指摘されているが、RMP、添付文書において注意喚起が十分にされていないのではないか？</p>

4. その他

<p>ASV の暴露量の人種差及び用量調節の必要性について</p> <p>申請者 ①-P68,69 ASV暴露量と発熱及び好酸球増加症の事象との関連性が示唆されたが、その要因は明確にはなっていない。</p> <p>ほとんどの有害事象はGrade 1 又はGrade 2 であり、これらの試験で安全性上の問題は認められていない。</p> <p>以上より用量調節の必要はないと考えた。</p>
<p>機構 ①-P70 ASV の血漿中暴露量と発熱及び好酸球増加症の有害事象発現との関連は否定できないが、Grade 3 又はGrade 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現率は高くないこと、600mg BID 投与時においても、安全性上の問題は特段認められていないことから、日本人において用量調節は必要ないとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。</p>
<p>意見 (①-P92-93参照)機構もこの固定用量で国内第Ⅲ相試験の有効性・安全性が示されたことから用量調節の必要性はないとしているとも考えられる。</p>
<p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への注意喚起について</p> <p>申請者 ①-P48 毒性発現量は 4.6 倍を超え 25 倍までの間と推定されることから、妊婦への投与を禁忌とするまでの危険性はないと考える。</p>
<p>機構 ①-P49 C型慢性肝炎及び型代償性肝硬変は、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対しては出産から授乳終了後まで治療を延期することは可能であり、催奇形性のリスクを有する DCV を投与する有益性が危険性を上回ると判断される状況は想定し難いこと、これらの患者へ投与した際の臨床上的安全性は推論し難いこと等を踏まえると、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対する DCV の投与は禁忌とすべきと考える。</p>

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

①-P 97 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、代償性肝硬変患者への投与に関連して、使用成績調査においてChild Pugh 分類の判定結果も収集することとし、以下の点について情報収集すべきと考える。

┆ ベースライン時における耐性変異と有効性の関連

┆ 肝機能検査値異常の発現状況

┆ 代償性肝硬変患者における有効性及び安全性

┆ genotype 1a のHCV 感染患者における有効性及び安全性

┆ 前治療が HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む3 剤併用療法であった患者へ投与されたときの有効性及び安全性

なお、「(1)有効性について」における検討のとおり、ベースライン時のNS5A 領域の耐性変異の情報は重要と考えることから、製造販売後調査においては、試験方法や試験条件等を揃える観点から中央測定により耐性変異の測定を実施することとし、各患者の検査結果が得られ次第、速やかに医療機関へ情報提供すべきであり、「ベースライン時における耐性変異と有効性の関連」について、結果が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

②-P22

表 13 DCV 及び ASV の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<DCV 及び ASV> ・肝機能障害	<DCV> ・血液毒性 <ASV> ・重度の腎機能障害患者への投与	<DCV 及び ASV> なし
有効性に関する検討事項		
<DCV 及び ASV> ・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性の発現		

ダクルインザ・スンペブラパンフレット評価

パンフレット：「ダクルインザ・スンペブラ併用療法の有効性と安全性」

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

ページ数	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P1	<ul style="list-style-type: none"> ・内服薬のみであることを強調しているともとれる
P2	<ul style="list-style-type: none"> ・「C型肝炎に待ち望まれた治療」というのは客観的な表現とは言えず、本薬剤の必要性について誇大表現を用いているとも考えられる。 ・「すべてのセログループ1」→臨床試験で組み入れられたのが主に1bであり1aに対する有効性は十分でないことの記載がない ・「C型慢性肝炎、代償性肝硬変に使用できる」→代償性肝硬変の患者として臨床試験に組み込まれているのは全体の1割程度であり、他の患者と同じように評価することに問題はないか？注意書きの記載があると丁寧なのではないか。
P3	<ul style="list-style-type: none"> ・1a に対しての記載と IFN 未治療の代償性肝硬変患者に対しては臨床試験は行われていないことの注意書きがあってもよいのではないか。 ・要約の部分なので耐性変異のことに対する記載とその参照ページを明記してもよいのでは？ ・「背景因子に関わらず、良好な有効性・・・」とあるが抜けている因子について述べていない。
P5	<ul style="list-style-type: none"> ・比較的、臨床試験の概要は詳しく記載されている。 ・対象患者や主要評価項目と副次評価項目についても記載あり。

P6～	<ul style="list-style-type: none"> ・結果の棒グラフについて 分母の数にかなり違いがあり、棒グラフで記載する必要性があるのか？数値の記載のみでよいと思われる。 ・棒グラフのSDバーの記載ない。 ・主要評価項目と副次評価項目の記載が区別なく、すべて同じ評価であるかのように記載されている。
P10安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症、好酸球数増加などのPMDAより注意喚起するよう指示されている内容が反映していない
P13, 14	<ul style="list-style-type: none"> ・文献ではtable2の内容（棒グラフで示す必要あるのか） ・達成割合が100%近いことを強調している
P17～	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性変異や肝機能障害の副作用の記載は比較的豊富
	<ul style="list-style-type: none"> ・肝硬変患者への記載があまりない。 ・代償性と非代償性の判断等の記載がない。